(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1月25日(25.01.2018)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2018/016596 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01)　*A61K 31/505* (2006.01)
A61K 31/19 (2006.01)　*A61P 9/12* (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)

(21) 国際出願番号：　PCT/JP2017/026313

(22) 国際出願日：　2017年7月20日(20.07.2017)

(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 2016-141942　2016年7月20日(20.07.2016)　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(**SATOH, 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). 佐藤 大樹(**SATOH, Taijyu**); 〒9902292 山形県山形市大字青柳１８００番地 山形県立中央病院循環器内科 Yamagata (JP).

(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ＴＮＫ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.

(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)）

WO 2018/016596 A1

(54) **Title:** PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR PULMONARY HYPERTENSION WHICH COMPRISES PPARA AGONIST

(54) 発明の名称：　ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤

(57) **Abstract:** The problem to be solved by the present invention is to provide a novel prophylactic or therapeutic agent for pulmonary hypertension, which contains, as an active ingredient, a compound that is not previously known to have a therapeutic effect on pulmonary hypertension. The present invention provides a prophylactic or therapeutic agent for pulmonary hypertension, which comprises a PPARα agonist.

(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、ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。

明　細　書

発明の名称 ：

ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、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：Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2016 Apr;389(4):369-79

非特許文献3：PLoS One. 2015 Jul 24;10(7):e0133391

非特許文献4：日本内科学会雑誌 第103巻 第9号：2137-2143

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005]　本発明の目的は、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、ＰＰＡＲαアゴニスト活性を有する化合物が、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、そして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．ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0008] 項２．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸、ロイコトリエンＢ４、オレイルエタノールアミド、テトラデシルチオ酢酸、Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ）フェニル）プロピル）プロパンアミド、及び１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸からなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項１に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0009] 項３．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項２に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0010] 項４．経口投与剤である、項１～３のいずれか１項に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0011] 項５－１．ＰＰＡＲαアゴニスト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。

[0012] 項５－２．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸、ロイコトリエンＢ４、オレイルエタノールアミド、テトラデシルチオ酢酸、Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ）フェニル）プロピル）プロパンアミド、及び１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸からなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項５－１に記載の方法。

[0013] 項５－３．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項５－２に記載の方法。

[0014] 項５－４．ＰＰＡＲαアゴニストの投与が経口投与により行われる、項５－１～５－３のいずれか１項に記載の方法。

[0015] 項６－１．肺高血圧症の予防又は治療剤を製造するための、ＰＰＡＲαアゴニストの使用。

[0016] 項６－２．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸、ロイコトリエンＢ４、オレイルエタノールアミド、テトラデシルチオ酢酸、Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサ

ゾール－４－イル）エトキシ）フェニル）プロピル）プロパンアミド、及び１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸からなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項６－１に記載の使用。

[0017] 項６－３．ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項６－２に記載の使用。

[0018] 項６－４．肺高血圧症の予防又は治療剤が経口投与剤である、項６－１～６－３のいずれか１項に記載の使用。

[0019] 項７－１．肺高血圧症の予防又は治療に使用するためのＰＰＡＲαアゴニスト。

[0020] 項７－２．ピリニクス酸、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸、ロイコトリエンＢ４、オレイルエタノールアミド、テトラデシルチオ酢酸、Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ）フェニル）プロピル）プロパンアミド、及び１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸からなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項７－１に記載のＰＰＡＲαアゴニスト。

[0021] 項７－３．ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、項７－２に記載のＰＰＡＲαアゴニスト。

[0022] 項７－４．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７－１～７－３のいずれか１項に記載のＰＰＡＲαアゴニスト。

発明の効果

[0023] 本発明によれば、ＰＰＡＲαアゴニスト活性阻害作用を有する成分を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。

[0024] 従来、ピオグリタゾン（Pioglitazone）、又はロシグリタゾン（Rosiglitazone）という特定の化合物の投与により肺高血圧症を治療し得るとの報告がされている（非特許文献２、３）。ピオグリタゾン及びロシグリタゾンは、ＰＰＡＲγアゴニスト活性を有する化合物であり、ＰＰＡＲαアゴニストではない。ＰＰＡＲαとＰＰＡＲγとは生体中での機能が全く異なる。具体的には、ＰＰＡＲαの活性化は、血液の中性脂肪を低下させる等の機能が知られている。遊離脂肪酸、ロイコトリエンB4等を生理的なリガンドとして活性化され、ペルオキシゾームの増生を通じて血中トリグリセリド濃度の低下を導く。一方ＰＰＡＲγは、より糖代謝に関連する。心臓、結腸、腎臓、膵臓、脾臓等、多くの組織で発現し、各筋肉でのグルコースの取り込みに作用する。また、脂肪細胞においては、アディポネクチンを増加させてインスリン抵抗性を改善する等の機能が知られている。従って、ＰＰＡＲαアゴニストを用いることにより肺高血圧症を予防又は治療できるという本発明の効果は、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

[0025] [図1]実施例１における右心室収縮期圧及び右室／（左室＋心室中隔）重量比を示す。

[図2]実施例１における肺の組織スライド中の１００ｍｍ^{2}当たりの血栓を含む肺血管の本数（Pulmonary artery with Clots）及び血漿サンプル中のD-dimer及びTATの濃度比（D-dimer／TAT）を示す。

[図3]実施例１における肺の組織サンプルのＥｌａｓｔｉｃａ－Ｍａｓｓｏｎ染色の結果を示す。＊はＰ＜0.05を意味する。

[図4]実施例２における肺動脈平滑筋細胞の増殖割合を示す。＊はＰ＜0.05を意味する。

[図5]実施例３における右心室収縮期圧及び右室／（左室＋心室中隔）重量比を示す。＊はＰ＜0.05を意味する。

発明を実施するための形態

[0026] 肺高血圧症の予防又は治療剤

本発明は、ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。

[0027] ＰＰＡＲαアゴニストとしては、本発明の属する分野においてＰＰＡＲαアゴニスト活性を有することが知られている化合物を広く用いることができるが、例えば、

ピリニクス酸（ＷＹ－１４６４３、ＣａｓＮｏ．５０８９２－２３－４、［［４－クロロ－６－［（２，３－ジメチルフェニル）アミノ］ピリミジン－２－イル］チオ］酢酸（［［４－Ｃｈｌｏｒｏ－６－［（２，３－ｄｉｍｅｔｈｙｌｐｈｅｎｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｐｙｒｉｍｉｄｉｎ－２－ｙｌ］ｔｈｉｏ］ａｃｅｔｉｃ ａｃｉｄ））；

ベザフィブラート（Ｂｅｚａｆｉｂｒａｔｅ、ベザトール、ベザリップ、ＣａｓＮｏ．４１８５９－６７－０、２－［４－［２－（４－クロロベンゾイルアミノ）エチル］フェノキシ］－２－メチルプロピオン酸（２－［４－［２－［（４－Ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚｏｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｏｘｙ］－２－ｍｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎｉｃ ａｃｉｄ））；

クリノフィブラート（リポクリン、ＣａｓＮｏ．３０２９９－０８－２、２，２’－（４，４’－シクロヘキシリデンジフェノキシ）－２，２’－ジメチルジブタン酸（２，２’－（４，４’－Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌｉｄｅｎｅｄｉｐｈｅｎｏｘｙ）－２，２’－ｄｉｍｅｔｈｙｌｄｉｂｕｔａｎｏｉｃ Ａｃｉｄ））；

クロフィブラート（ビノグラック、ＣａｓＮｏ．６３７－０７－０、２－（４－クロロフェノキシ）イソ酪酸エチル（Ｅｔｈｙｌ ２－（４－Ｃｈｌｏ

ｒｏｐｈｅｎｏｘｙ）ｉｓｏｂｕｔｙｒａｔｅ））；
フェノフィブラート（リピディル、トライコア、ＣａｓＮＯ．４９５６２－２８－９、２－［４－（４－クロロベンゾイル）フェノキシ］－２－メチルプロピオン酸イソプロピル（Ｉｓｏｐｒｏｐｙｌ　２－［４－（４－Ｃｈｌｏｒｏｂｅｎｚｏｙｌ）ｐｈｅｎｏｘｙ］－２－ｍｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ））；
シプロフィブラート（ＣａｓＮｏ．５２２１４－８４－３、２－［４－（２，２－ジクロロシクロプロピル）フェノキシ］－２－メチルプロピオン酸（２－［４－（２，２－Ｄｉｃｈｌｏｒｏｃｙｃｌｏｐｒｏｐｙｌ）ｐｈｅｎｏｘｙ］－２－ｍｅｔｈｙｌｐｒｏｐｉｏｎｉｃ　Ａｃｉｄ））；
ＧＷ７６４７（ＣａｓＮｏ．２６５１２９－７１－３、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸（２－［［４－［２－［［（Ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌａｍｉｎｏ）ｃａｒｂｏｎｙｌ］（４－ｃｙｃｌｏｈｅｘｙｌｂｕｔｙｌ）ａｍｉｎｏ］ｅｔｈｙｌ］ｐｈｅｎｙｌ］ｔｈｉｏ］－２－ｍｅｔｈｙｌｐｒｏｐａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ））；
ロイコトリエンＢ４（ＣａｓＮｏ．７１１６０－２４－２、５Ｓ，１２Ｒ－ジヒドロキシ－６Ｚ，８Ｅ，１０Ｅ，１４Ｚ－エイコサテトラエン酸（５Ｓ，１２Ｒ－ｄｉｈｙｄｒｏｘｙ－６Ｚ，８Ｅ，１０Ｅ，１４Ｚ－ｅｉｃｏｓａｔｅｔｒａｅｎｏｉｃ　ａｃｉｄ））；
オレイルエタノールアミド（ＣａｓＮｏ．１１１－５８－０、Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）オレイン酸アミド）；
テトラデシルチオ酢酸（ＣａｓＮｏ．２９２１－２０－２、Ｔｅｔｒａｄｅｃｙｌｔｈｉｏａｃｅｔｉｃ　ａｃｉｄ）；
ＧＷ６４７１（（ＣａｓＮｏ．８８０６３５－０３－０、（Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ）フ

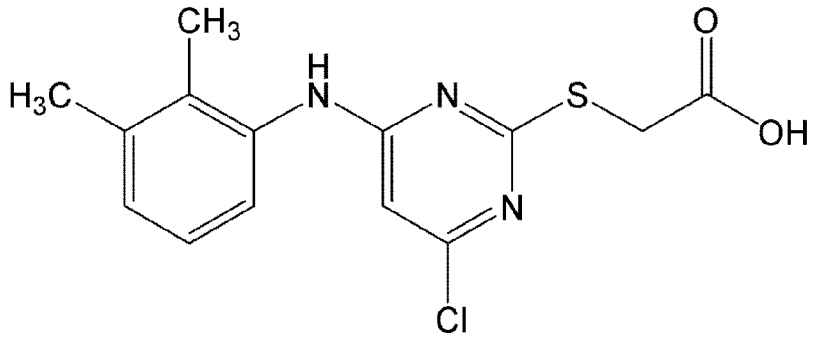
ェニル）プロピル）プロパンアミド）（（Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－Ｍｅｔｈｙｌ－３－ｏｘｏ－３－（４－（ｔｒｉｆｌｕｏｒｏｍｅｔｈｙｌ）ｐｈｅｎｙｌ）ｐｒｏｐ－１－ｅｎｙｌ）ａｍｉｎｏ）－３－（４－（２－（５－ｍｅｔｈｙｌ－２－ｐｈｅｎｙｌ－１，３－ｏｘａｚｏｌ－４－ｙｌ）ｅｔｈｏｘｙ）ｐｈｅｎｙｌ）ｐｒｏｐｙｌ）ｐｒｏｐａｎａｍｉｄｅ））））；

ＭＫ－８８６（ＣａｓＮｏ．１１８４１４－８２－７、１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸（１－［（４－Ｃｈｌｏｒｏｐｈｅｎｙｌ）ｍｅｔｈｙｌ］－３－［（１，１－ｄｉｍｅｔｈｙｌｅｔｈｙｌ）ｔｈｉｏ］－α，α－ｄｉｍｅｔｈｙｌ－５－（１－ｍｅｔｈｙｌｅｔｈｙｌ）－１Ｈ－Ｉｎｄｏｌｅ－２－ｐｒｏｐａｎｏｉｃ　ａｃｉｄ））））

等が挙げられる。

[0028] これらのＰＰＡＲαアゴニストのうち、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、これらの塩等が好ましく、下記式で表されるピリニクス酸：

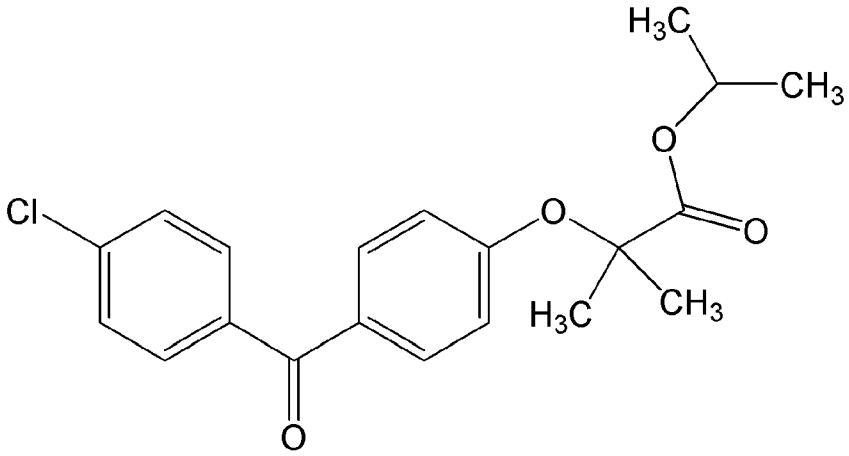
[0029] [化1]



[0030] 下記式で表されるフェノフィブラート：

[0031]

[化2]



[0032]、これらの塩がより好ましい。

これらのＰＰＡＲαアゴニストは一種単独で又は複数を組み合わせて用いることができる。これまで、ＰＰＡＲαアゴニストが肺高血圧症の予防又は治療効果を有することは一切報告されていない。従って、本発明の効果は、従来技術から予想し得ないものである。

[0033] 尚、本発明において、ＰＰＡＲαアゴニストとしては、前記に列挙した化合物等の低分子化合物（例えば、分子量５０００以下、好ましくは２０００以下、より好ましくは１０００以下、特に好ましくは５００以下の化合物等）であっても；高分子化合物（上記低分子化合物より分子量の大きい化合物。例えば、分子量が５００を超える化合物、分子量が１０００を超える化合物、分子量が２０００を超える化合物、分子量が５０００を超える化合物等）であってもよい。

[0034] また、本発明の有効成分であるＰＰＡＲαアゴニスト又はその塩が、光学異性体、立体異性体、位置異性体等の異性体を有する場合には、いずれの異性体であるか明記がない限り、いずれの異性体を用いた発明も、種々の異性体の混合物を用いた発明も本発明に包含され得る。

[0035] 本発明の有効成分であるＰＰＡＲαアゴニストの塩は、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。また、本発明の有効成分であるＰＰＡＲαアゴニストがカチオンである場合、ＰＰＡＲαアゴニストの塩には、ハロゲン化物（塩化物等）等も包含される。

[0036] 本発明の有効成分であるＰＰＡＲαアゴニストは、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。

[0037] 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、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）等が例示される。

[0038] 本発明においては、本発明の有効成分であるＰＰＡＲαアゴニスト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。

[0039] 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。

[0040] 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。

[0041] 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。

[0042] 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。

[0043] 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。

[0044] 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。

[0045] 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。

[0046] 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。

[0047] また、上記医薬組成物は、ＰＰＡＲαアゴニスト又はその塩以外に、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いてもよい。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、エポプロステノール、シルデナフィル、ボセンタン等が挙げられる。

[0048] 医薬組成物の実施形態において、組成物中のＰＰＡＲαアゴニスト又はその塩の含有量は特に限定されず、ＰＰＡＲαアゴニストの含有量換算で、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。

[0049] 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（軟膏、クリーム、貼付薬、吸入薬）等が挙げられる。

[0050] 本発明において、ＰＰＡＲαアゴニスト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、ＰＰＡＲαアゴニストの投与量として、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。ＰＰＡＲαアゴニスト又はその塩の投与量の下限も特に限定されず、例えば、ＰＰＡＲαアゴニストの投与量として、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。

[0051] 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。

[0052] 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や慢性血栓塞栓性肺高血圧症等を予防、治療する。従って、本発明は、ＰＰＡＲαアゴニスト又はその塩を含む肺動脈平滑筋細胞の異常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。

[0053] なお、肺動脈平滑筋細胞の異常増殖は、アポトーシス抵抗性の増大やミトコンドリア機能異常等が関与しているといわれている（非特許文献４）。このため、ある化合物が、肺高血圧症でない肺動脈平滑筋細胞の増殖を抑制可能であったとしても、当該化合物が、肺高血圧症の肺動脈平滑筋細胞の異常増殖までも抑制可能であるとは限らない。すなわち、本発明による上記効果は、後述する実施例等によってはじめて明らかになったということができる。

[0054] 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

[0055] 実施例１

肺高血圧症の動物実験で汎用されるモデルである低酸素誘発性肺高血圧マウスに対して、ＰＰＡＲαアゴニスト（ＷＹ－１４６４３，Ｓｉｇｍａ）を３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙで混餌投与した。具体的には、まず、８週齢の雄の野生型マウス（Ｂａｌｂ／ｃマウス、各群、ｎ＝１２）を、透明なアクリル板のボックスに入れた。低酸素発生装置（帝人、日本）を使用し、酸素濃度を１０％に管理し、１２時間ごとに暗転を入れ替える調整をした。低酸素刺激は３週間行っており、この間の食事にＷＹ－１４６４３（ＷＹ－１４６４３としては、１ｍｇのＷＹ－１４６４３を０．１ｍｌのＤＭＳＯに溶解し、当該ＷＹ－１４６４３のＤＭＳＯ溶液を超純水(mQ or ultrapure water)と混合して１００ｍｌとした溶液を用いた）を混餌した。混餌は既報に沿って行い

、３ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙとした（Andrew D, et al. Hepatology. 2012; 56: 281-290）。食事量は低酸素刺激中に変化するため、食事量を一日ごとに測定し混餌濃度を調整した。対照として、食事としてＷＹ－１４６４３に代えてDMSOと超純水との１：１０００の（Ｖ／Ｖ）混合液を混餌投与する以外、上記と同様にして低酸素刺激を行う試験、及び食事としてＷＹ－１４６４３に代えて上記DMSOと超純水との混合液を混餌投与し、低酸素刺激も行わない試験も行った。

[0056] 評価方法： 肺高血圧症の評価

３週間の低酸素刺激後、イソフルランの麻酔下で、マウスの頸静脈から、１．２Ｆｒのカテーテル（ＳｃｉＳｅｎｓｅ Ｉｎｃ， Ｏｎｔａｒｉｏ，Ｃａｎａｄａ）を挿入し右心室に留置することで、右心室収縮期圧を測定した。また右心室収縮圧測定後、心臓及び肺を取り出した。心臓については右室と左室とを切り分け、その重量比を測定することにより右室肥大の評価を行った。結果を図１に示す。なお、上記試験前におけるControl群(PPARα agonist:－, Hypoxia[3wks]：－)、Vehicle群(PPARα agonist:－, Hypoxia[3wks]：＋)及びＷＹ－１４６４３投与群(PPARα agonist:＋, Hypoxia[3wks]：＋)の平均体重は、それぞれ29.2±1.2g、28.9±1.0g、29.6±1.4gであった。また、上記試験後におけるControl群、Vehicle群及びＷＹ－１４６４３投与群の平均体重は、それぞれ32.1±2.1g、23.5±1.8g、25.7±2.0gであった。

[0057] また、各群について、ホルマリン固定した肺の組織スライドにおいて約１００ｍｍ^{2}の範囲について血栓を含む肺血管の本数を数え、１００ｍｍ^{2}当たりの当該血栓を含む肺血管の本数を算出した。結果を図２の「Ｐｕｌｍｏｎａｒｙ ａｒｔｅｒｙ ｗｉｔｈ Ｃｌｏｔｓ」グラフに示す。また、各群のマウスの下大静脈から抗凝固薬として３．８％のクエン酸を使用し血液を採取した後に１０００Ｇ、１５分、４℃の遠心分離をすることにより血漿を得た。得られた血漿サンプルについて、ＥＬＩＳＡキット（Ｌｉｆｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｉｎｃ社製のＣＥＡ５０６Ｍｕ）を当該キットの説明書に従い

用いて血漿中のD-dimer濃度（単位ng/ml）を測定した。また、上記血漿サンプルについて、ＥＬＩＳＡキット（Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　Ｉｎｃ社製のＳＥＡ８３１Ｍｕ）を当該キットの説明書に従い用いて血漿中のTAT（トロンビン－抗トロンビン複合体）濃度（単位ｐｇ／ｍｌ）を測定した。得られた数値から算出したＤ－ｄｉｍｅｒ／ＴＡＴの濃度比を、図２の「Ｄ－ｄｉｍｅｒ／ＴＡＴ」に示す。

[0058] 肺については、取り出した後に１０％ホルマリンにより２４時間固定し、その後、同検体の３μｍの切片を用いてスライドを作成した。スライドは血管の壁肥厚（リモデリング）を評価するために弾性繊維を染色するＥｌａｓｔｉｃａ－Ｍａｓｓｏｎ染色を施行した。一匹のマウスから６０－８０本の２０－７０μｍの末梢肺動脈を観察し、その壁の肥厚を３段階に分けた。軽度は血管全周の５０％未満に２重弾性板を認める場合、中等度は全周の５０％以上、１００％未満に２重弾性板を認める場合、高度は全周に２重弾性板を認める場合と定義した。

[0059] 結果および考察

ＷＹ－１４６４３を混餌投与された群においては、有意な右心室収縮期圧及び右室肥大の改善がみられた（図１）。また、ＷＹ－１４６４３の混餌投与は、慢性低酸素刺激においてみられた血栓形成の増加を抑制した。また線溶能障害の指標であるＤ－ｄｉｍｅｒ／ＴＡＴ比は低酸素刺激により増加するが、ＷＹ－１４６４３を混餌投与された群においては改善がみられた（図２）。末梢肺血管のリモデリングにおいても有意な改善がみられた。つまりＷＹ－１４６４３の投与が肺高血圧を改善させる結果であった（図３）。

[0060] 実施例２

肺動脈平滑筋細胞の増殖に対するＰＰＡＲαアゴニストであるＷＹ－１４６４３及びフェノフィブラートの効果を評価した。具体的には、肺動脈平滑筋細胞をＬｏｎｚａより購入し、細胞を培養した。９６ｗｅｌｌ　ｐｌａｔｅの各ｗｅｌｌに３０００個の細胞が入るように播種し、その翌日にＭＴＴ試験法によりＤａｙ１として細胞数を評価した。Ｄａｙ１の時点で、培養液

に各種ＰＰＡＲαアゴニストを１０μＭで培養液に添加し、３日間培養した。Ｄａｙ４において、再度ＭＴＴ試験を行った。結果を図４に示す。図４に示すようにフェノフィブラートの群において有意に細胞増殖が抑制される結果であった。

[0061] 実施例３

ＷＹ－１４６４３に代えてフェノフィブラート（フェノフィブラートとしては、既報に沿って５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙの摂取量となるように、フェノフィブラートをＤＭＳＯに溶解し、当該フェノフィブラートのＤＭＳＯ溶液を超純水(mQ or ultrapure water)と混合して１００ｍｌとした溶液を用いた）を用いる以外、実施例１と同様にして、低酸素誘発性肺高血圧マウスの右心室収縮期圧（ＲＶＳＰ）及び右室／（左室＋心室中隔）比（ＲＶＨ）に対するフェノフィブラートの影響を測定した。なお、上記試験前におけるVehicle群及びフェノフィブラート投与群の平均体重は、それぞれ184.89±1.25g、185.83±5.96gであった。また、上記試験後におけるVehicle群及びフェノフィブラート投与群の平均体重は、それぞれ318.75±17.80g、334.30±20.67gであった。

[0062] 結果を図５に示す。図５に示すように、フェノフィブラートを混餌投与された群においては、有意な右心室収縮期圧及び右室肥大の改善がみられた。

請求の範囲

[請求項1] ＰＰＡＲαアゴニストを含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。

[請求項2] ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、フェノフィブラート、シプロフィブラート、２－［［４－［２－［［（シクロヘキシルアミノ）カルボニル］（４－シクロヘキシルブチル）アミノ］エチル］フェニル］チオ］－２－メチルプロパン酸、ロイコトリエンＢ４、オレイルエタノールアミド、テトラデシルチオ酢酸、Ｎ－（（２Ｓ）－２－（（（１Ｚ）－１－メチル－３－オキソ－３－（４－（トリフルオロメチル）フェニル）プロプ－１－エニル）アミノ）－３－（４－（２－（５－メチル－２－フェニル－１，３－オキサゾール－４－イル）エトキシ）フェニル）プロピル）プロパンアミド、及び１－［（４－クロロフェニル）メチル］－３－［（１，１－ジメチルエチル）チオ］－α，α－ジメチル－５－（１－メチルエチル）－１Ｈ－インドール－２－プロパン酸からなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、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] ＰＰＡＲαアゴニストが、ピリニクス酸、ベザフィブラート、クロフィブラート、及びフェノフィブラートからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩である、請求項２に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

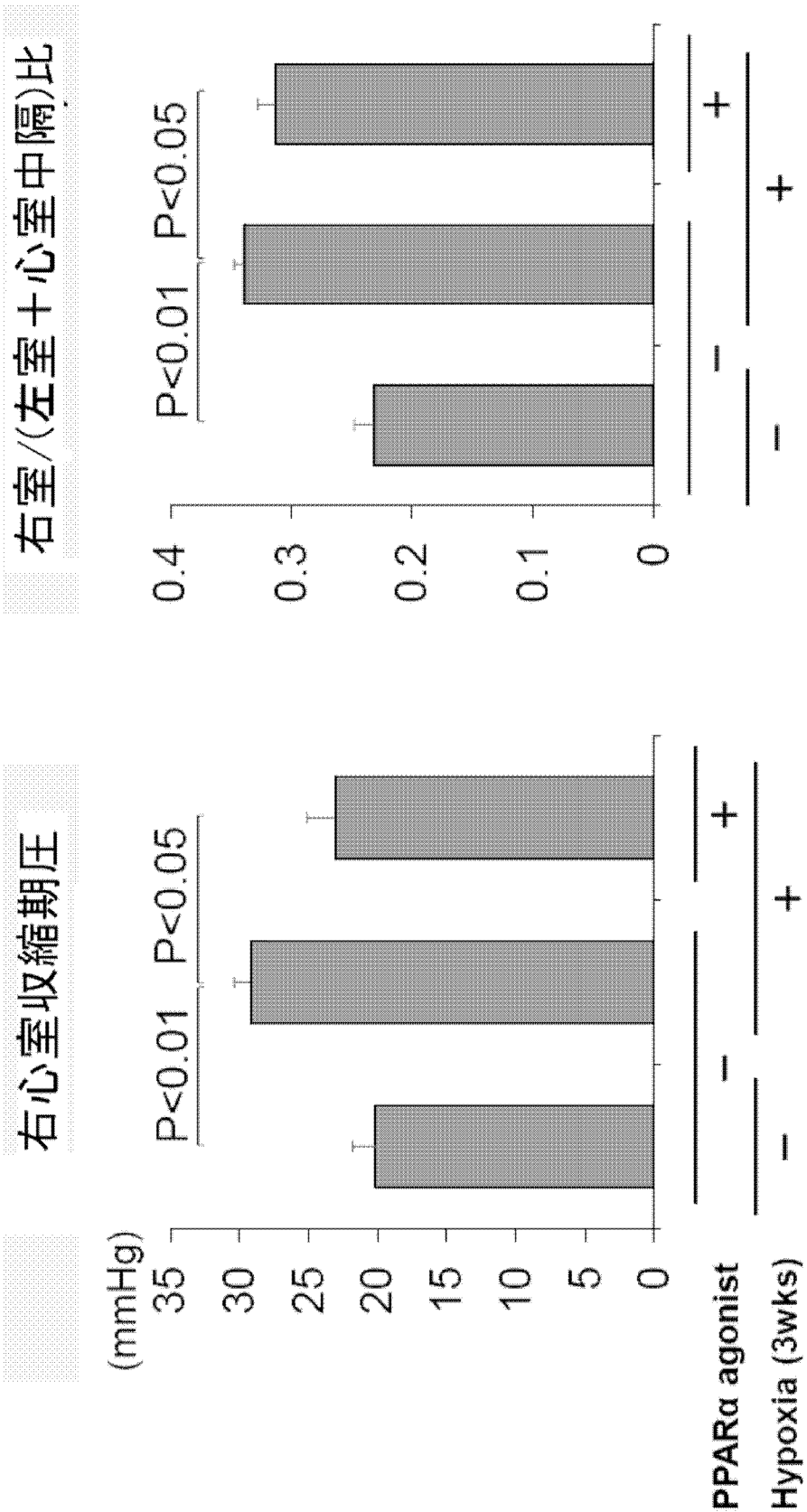
[請求項4] 経口投与剤である、請求項１～３のいずれか１項に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[請求項5] ＰＰＡＲαアゴニスト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。

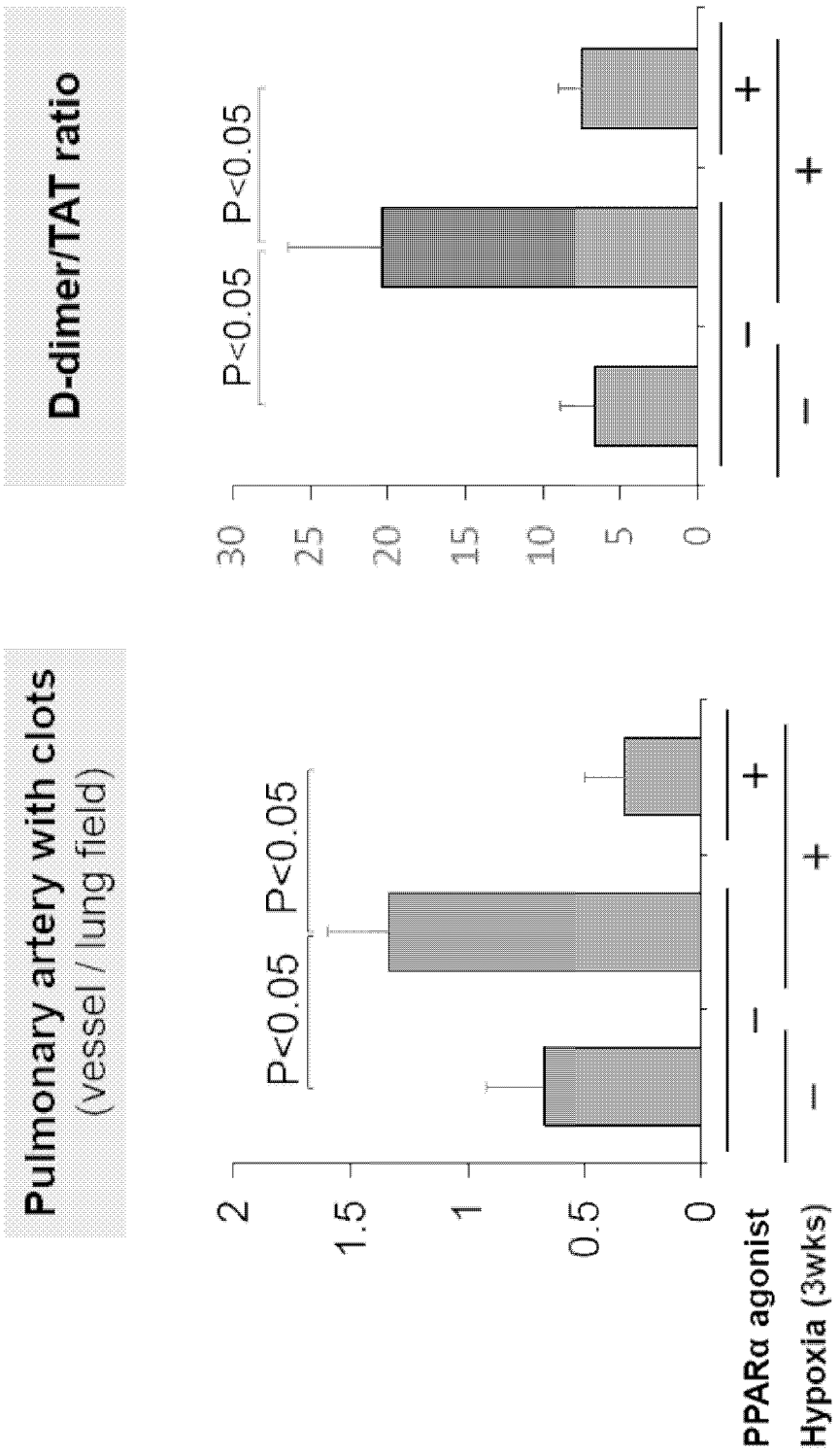
[請求項6] 肺高血圧症の予防又は治療剤を製造するための、ＰＰＡＲαアゴニストの使用。

[請求項7] 肺高血圧症の予防又は治療に使用するためのＰＰＡＲαアゴニスト。

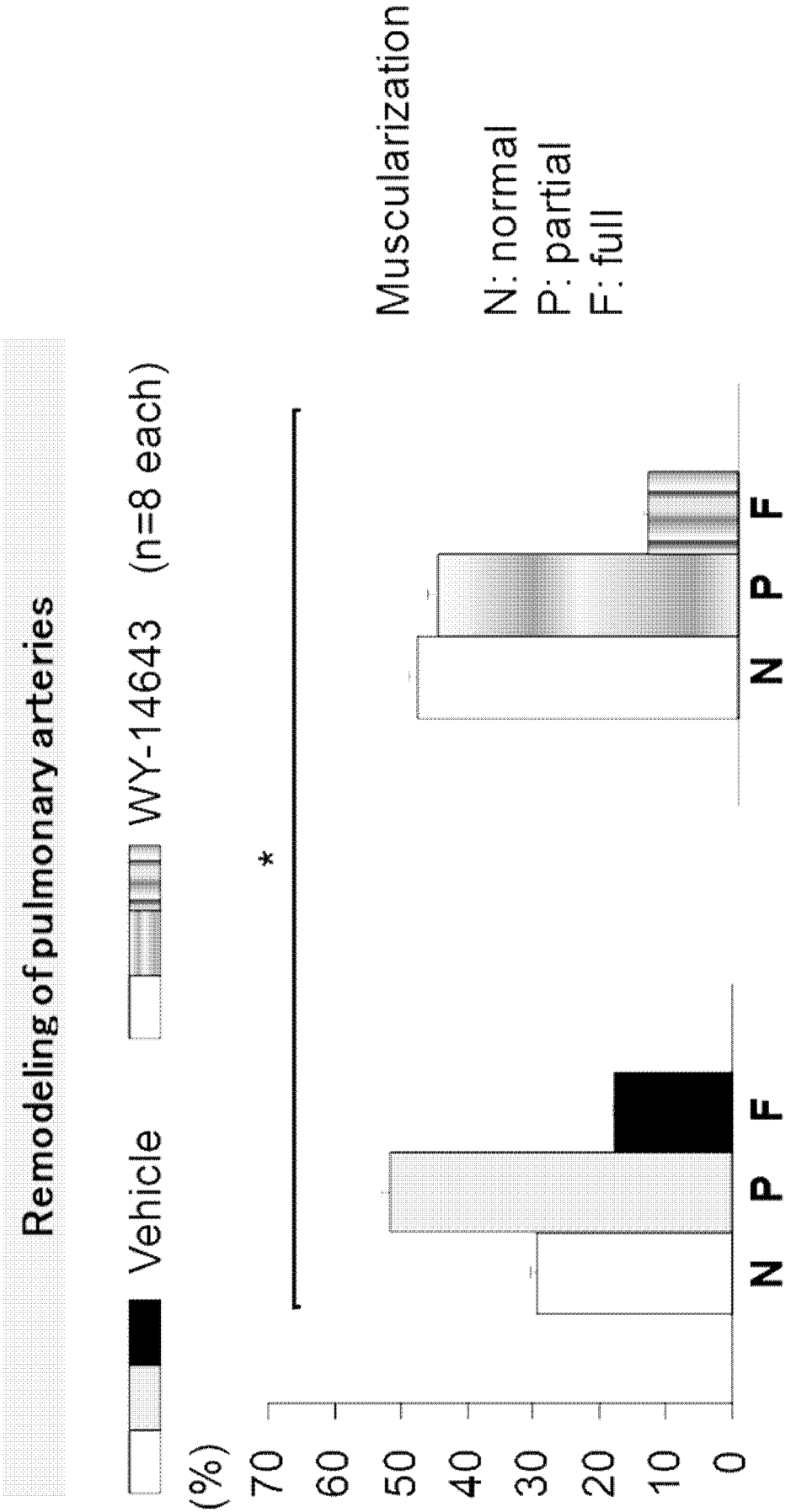
[図1]


右心室収縮期圧
(mmHg)
35
30
25
20
15
10
5
0
P<0.01
P<0.05
右室/(左室＋心室中隔)比
0.4
0.3
0.2
0.1
0
P<0.01
P<0.05
PPARα agonist
Hypoxia (3wks)
−
−
+
+
−
−
+
+

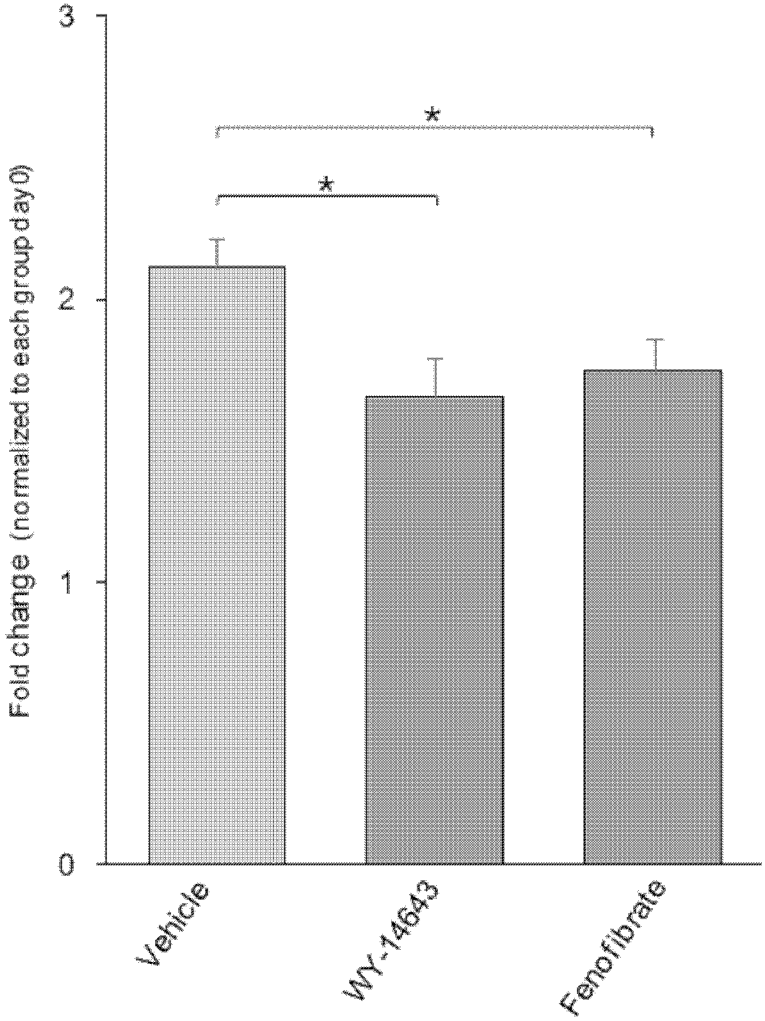
[図2]


D-dimer/TAT ratio
P<0.05
P<0.05
30
25
20
15
10
5
0
Pulmonary artery with clots
(vessel / lung field)
P<0.05
P<0.05
2
1.5
1
0.5
0
PPARα agonist
Hypoxia (3wks)
–
+
–
+
–
+
–
+

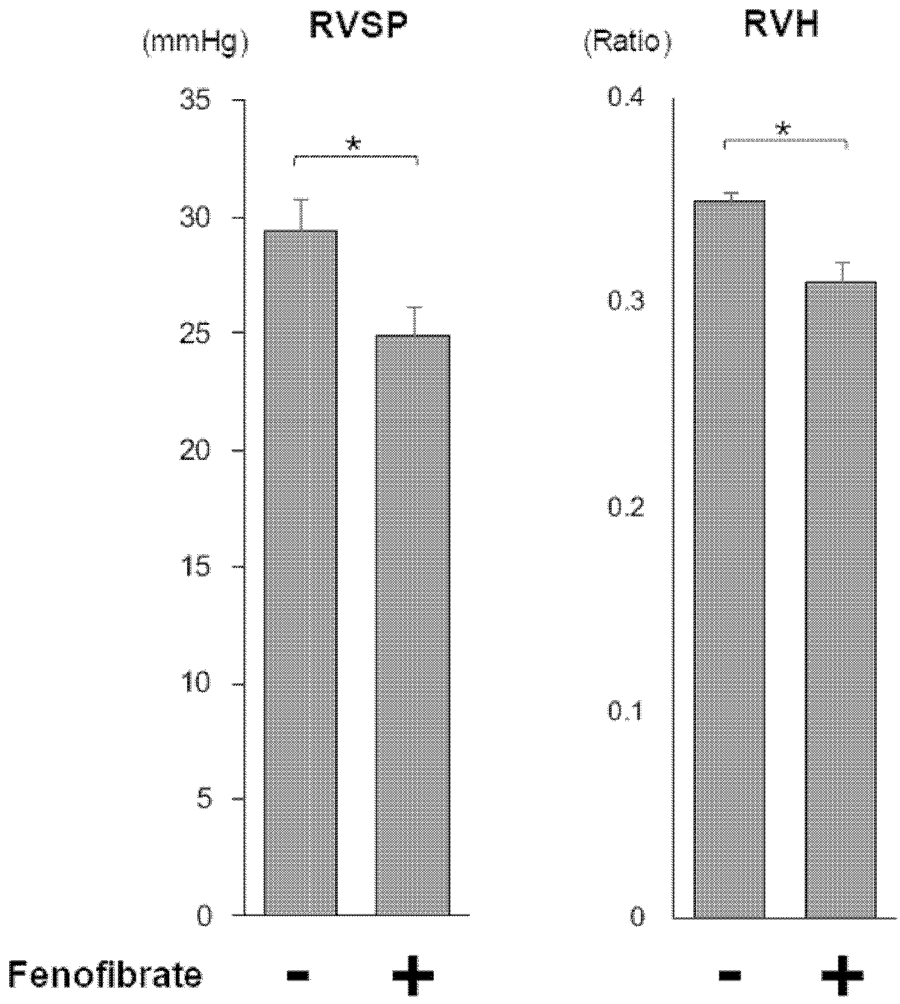
[図3]


Remodeling of pulmonary arteries
Vehicle
WY-14643 (n=8 each)
(%)
70
60
50
40
30
20
10
0
*
N P F
N P F
Muscularization
N: normal
P: partial
F: full

[図4]


3
2
1
0
Fold change (normalized to each group day 0)
*
*
Vehicle
WY-14643
Fenofibrate

[図5]


RVSP
(mmHg)
35
30
25
20
15
10
5
0
*
RVH
(Ratio)
0.4
0.3
0.2
0.1
0
*
Fenofibrate
-
+
-
+

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/026313

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K45/00(2006.01)i, *A61K31/19*(2006.01)i, *A61K31/216*(2006.01)i, *A61K31/505*(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)
A61K45/00, A61K31/19, A61K31/216, A61K31/505, 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.
X Y	US 2006/0052457 A1 (ZAHRADKA, Peter), 09 March 2006 (09.03.2006), claims; paragraphs [0026], [0033], [0035], [0037], [0059], [0063] & WO 2003/075911 A1 & CA 2481371 A1 & AU 2003208238 A	7 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
"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
28 August 2017 (28.08.17)	12 September 2017 (12.09.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3,Kasumigaseki,Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915,Japan	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2017/026313

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 2007-326873 A (Mondobiotech Licensing Out AG), 20 December 2007 (20.12.2007), claims; paragraph [0002] & JP 2004-514697 A & US 2004/0063631 A1 claims; paragraph [0003] & US 2008/0221041 A1 & US 8153599 B1 & WO 2002/043746 A2 & EP 1337557 A2 & EP 1792915 A2 & AU 2072002 A & CA 2428552 A1 & CN 1487952 A & CN 101229363 A & AU 2006203749 A & AU 2002220720 B & AU 2008207513 A	1-6
A	JP 2008-528603 A (Eli Lilly and Co.), 31 July 2008 (31.07.2008), & US 2008/0207716 A1 & WO 2006/083645 A2 & EP 1850845 A2 & CA 2595770 A1 & CN 101106988 A	1-7
A	JP 2007-519604 A (Merck Patent GmbH), 19 July 2007 (19.07.2007), & US 2004/0265238 A1 & WO 2005/000270 A2 & EP 1638525 A2 & CA 2530632 A1 & KR 10-2006-0026070 A & CN 1822817 A	1-7

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２０１７／０２６３１３

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K45/00(2006.01)i, A61K31/19(2006.01)i, A61K31/216(2006.01)i, A61K31/505(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.　A61K45/00, A61K31/19, A61K31/216, A61K31/505, 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
X	US 2006/0052457 A1 (ZAHRADKA, Peter) 2006.03.09, Claims, [0026], [0033], [0035], [0037] , [0059] ,	7
Y	[0063] & WO 2003/075911 A1 & CA 2481371 A1 & AU 2003208238 A	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	国際調査報告の発送日
２８．０８．２０１７	１２．０９．２０１７

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）
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）　４Ｃ　９８４１
岩下　直人
電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２

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 2007-326873 A (モンドバイオテック・ライセンシング・アウト・アクチエンゲゼルシャフト) 2007.12.20, 特許請求の範囲, [0002] & JP 2004-514697 A & US 2004/0063631 A1, CLAIMS, [0003] & US 2008/0221041 A1 & US 8153599 B1 & WO 2002/043746 A2 & EP 1337557 A2 & EP 1792915 A2 & AU 2072002 A & CA 2428552 A1 & CN 1487952 A & CN 101229363 A & AU 2006203749 A & AU 2002220720 B & AU 2008207513 A	1-6
A	JP 2008-528603 A (イーライ　リリー　アンド　カンパニー) 2008.07.31, & US 2008/0207716 A1 & WO 2006/083645 A2 & EP 1850845 A2 & CA 2595770 A1 & CN 101106988 A	1-7
A	JP 2007-519604 A (メルク　パテント　ゲゼルシャフト　ミット　ベシュレンクテル　ハフトング) 2007.07.19, & US 2004/0265238 A1 & WO 2005/000270 A2 & EP 1638525 A2 & CA 2530632 A1 & KR 10-2006-0026070 A & CN 1822817 A	1-7