

(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
2019年5月16日(16.05.2019)



(10) 国際公開番号

WO 2019/093379 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/407 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/5415 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 3/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2018/041354

(22) 国際出願日: 2018年11月7日(07.11.2018)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

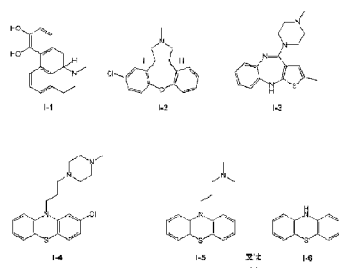
(30) 優先権データ:
特願 2017-214460 2017年11月7日(07.11.2017) JP

(71) 出願人: 学校法人自治医科大学 (JICHI MEDICAL UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒1020093 東京都千代田区平河町二丁目6番3号 Tokyo (JP). 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).

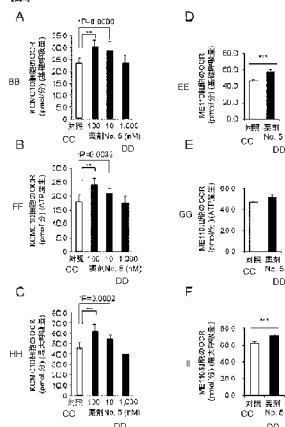
(72) 発明者: 小坂 仁 (OSAKA Hitoshi); 〒3290498 栃木県下野市薬師寺3311-1 学校法人自治医科大学内 Tochigi (JP). 山形 崇倫 (YAMAGATA Takanori); 〒3290498 栃木県下野市薬師寺3311-1 学校法人自治医科大学内 Tochigi (JP). 神保 恵理子 (JIMBO Eriko); 〒3290498 栃木県下野市薬師寺3311-1 学校法人自治医科大学内 Tochigi (JP). 宮内 彰彦 (MIYAUCHI Akihiko); 〒3290498 栃木県下野市薬師寺33

(54) Title: AGENT FOR IMPROVING MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, PREVENTATIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR DISEASES OR SYMPTOMS CAUSED BY MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION, AND APPLICATIONS THEREFOR

(54) 発明の名称: ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途



(例1)



(57) Abstract: The present invention addresses the issue of providing a means for substantially improving mitochondrial dysfunction. One embodiment of this invention pertains to an agent for improving mitochondrial dysfunction, that includes, as an effective component thereof, a compound indicated by a formula, a stereoisomerism thereof, a salt of same,

1 1 - 1 学校法人自治医科大学内 Tochigi (JP). 阿部 高明 (ABE Takaaki); 〒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).

(74) 代理人: 特許業務法人平木国際特許事務所 (HIRAKI & ASSOCIATES); 〒1056232 東京都港区愛宕二丁目 5 - 1 愛宕グリーンヒルズ MORI タワー 3 2 階 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, 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, 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:

一 国際調査報告 (条約第21条(3))

or a solvate of these. Another embodiment of this invention pertains to a pharmaceutical or a pharmaceutical composition for use in the prevention or treatment of diseases or symptoms caused by mitochondrial dysfunction, said pharmaceutical or a pharmaceutical composition including as an effective component thereof said compound, a stereoisomerism thereof, a pharmaceutically acceptable salt thereof, or a pharmaceutically acceptable solvate thereof.

(57) 要約: 本発明は、ミトコンドリアの機能障害を実質的に改善する手段を提供することを課題とする。本発明の一態様は、下記の式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害の改善剤に関する。本発明の別の一態様は、前記化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医薬又は医薬組成物にも関する。

明 細 書

発明の名称：

ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途

技術分野

[0001] 本発明は、ミトコンドリアの機能障害の改善剤、及びミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療薬、並びにそれらの用途に関する。

背景技術

[0002] ミトコンドリアは、真核生物の細胞における主要なエネルギー産生の器官である。ミトコンドリアが機能障害に陥ると、様々な疾患又は症状を引き起こすことになる。

[0003] ミトコンドリア病は、ミトコンドリアの機能障害に起因する代表的な疾患である。ミトコンドリア病は、500人に1人の頻度で発症する、比較的頻度の高い遺伝性代謝疾患である。ミトコンドリア病は、全臓器が罹患対象となり得るが、特にエネルギー需要の高い脳、中枢神経系及び筋肉において顕著な症状が発現し得る。例えば、中枢神経系における症状としては、不可逆性の知的退行、痙攣、脳卒中様発作及び小脳失調等を挙げることができる。

[0004] ミトコンドリア病の臨床病型は、通常は、10種類以上に分類される。その中でも、リー脳症、及びミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（以下、「MELAS」とも記載する）は、小児領域における二大病型とみなされている。リー脳症は、乳幼児期から、精神運動発達遅延及び退行等の症状を起こす。MELASは、ATP産生のようなミトコンドリアの機能に障害が生じることにより、反復する脳卒中様発作等の症状を起こす。

[0005] ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の治療に関して、例えば、特許文献1は、式（I）で表されるフェナジン-3-オン及びフェノチアジン-3-オン誘導体化合物、又はその立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物

、水和物、若しくは薬学的に許容される塩を記載する。当該文献は、前記化合物を、遺伝性ミトコンドリア病のようなミトコンドリア障害を処置するために使用し得ると記載する。

[0006] 特許文献2は、一般式 (I) で表されるフェノチアジンジアミニウム塩及び医薬として許容可能なその塩から選ばれる化合物を記載する。当該文献は、前記化合物及び該化合物を含む組成物を、ミトコンドリア病を処置するために使用することができると記載する。当該文献は、ミトコンドリア病の処置に対する前記化合物の薬理学的試験の結果を示していない。

[0007] 特許文献3は、一般式 (I) で表されるチアゾール誘導体、且つ、ラセミ混合物の形、鏡像体の形又はこれらの形の任意の組み合わせの形の化合物又は一般式 (I) の化合物の製剤学的に許容される塩の、リー症候群又はMELAS等の治療用の医薬を調製するための使用を記載する。

[0008] 非特許文献1は、欧州において、補酵素Q10の類縁体であるイデベノンが、ミトコンドリア病の臨床病型の1種であるレーバー遺伝性視神経炎に対する治療薬として認可されていることを記載する。

先行技術文献

特許文献

[0009] 特許文献1：特表2016-514697号公報

特許文献2：特表2014-505095号公報

特許文献3：特表2005-500337号公報

非特許文献

[0010] 非特許文献1：Gueven N., Idebenone for Leber's hereditary optic neuropathy., Drugs Today (Barc), 第52(3)巻, p. 173-181, 2016年3月

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0011] 前記のように、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状として、様々な疾患又は症状が知られている。しかしながら、これらのミトコンド

リアの機能障害に起因する疾患又は症状は、いずれも根本的な治療方法が確立されていない。ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の治療薬として承認されている薬剤の例としては、現在のところ、欧州において、補酵素Q10の類縁体であるイデベノンが、レーバー遺伝性視神経炎に対する治療薬として認可されている例があるのみである（非特許文献1）。特に、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の中でも、小児領域における二大病型であるリー脳症及びMELASに対しては、予防又は治療の有効性が実証された薬剤が存在しなかった。

[0012] ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療手段を開発するためには、ミトコンドリアの機能障害に対して改善効果を有する薬剤を発見することが必要となる。しかしながら、ミトコンドリアの機能障害に対して実質的な改善効果を有する薬剤は知られていなかった。

[0013] それ故、本発明は、ミトコンドリアの機能障害を実質的に改善する手段を提供することを目的とする。

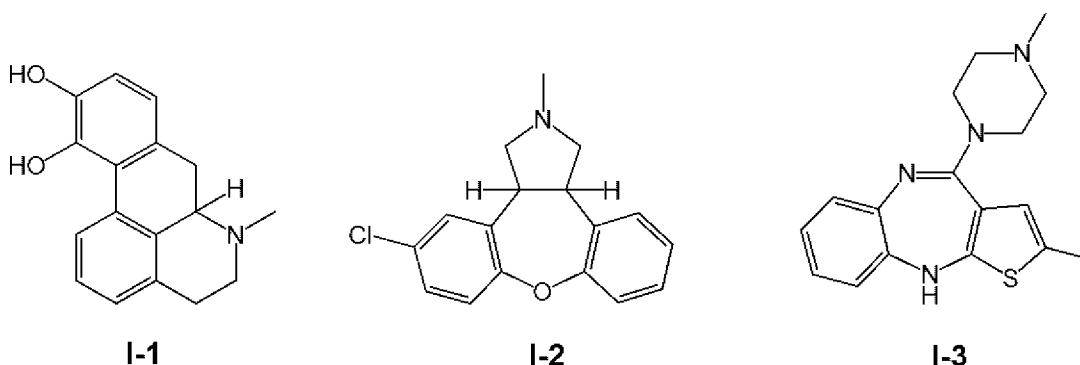
課題を解決するための手段

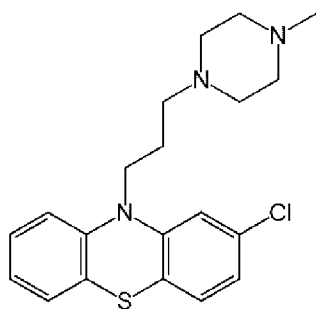
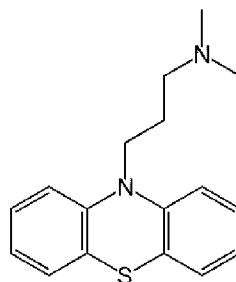
[0014] 本発明者らは、前記課題を解決するための手段を種々検討した。本発明者らは、公知の薬剤ライブラリーをスクリーニングすることにより、特定の化合物が、ミトコンドリアの機能障害を実質的に改善し得ることを見出した。本発明者らは、前記知見に基づき本発明を完成した。

[0015] すなわち、本発明の要旨は、以下の実施形態の通りである。

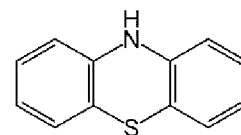
(1) 下記の式：

[化1]



**I-4****I-5**

又は

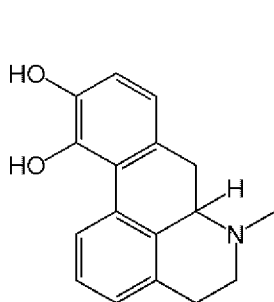
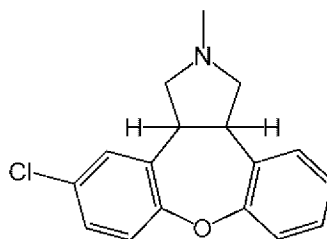
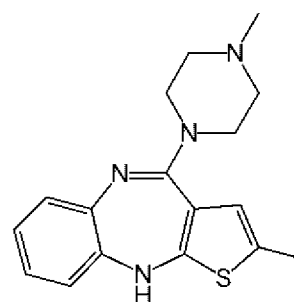
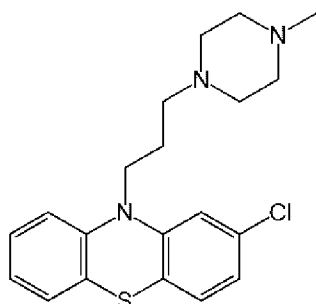
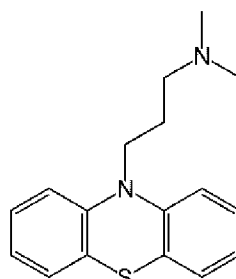
**I-6**

で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害の改善剤。

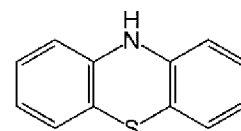
(2) 式(I-1)で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、前記実施形態(1)に記載のミトコンドリアの機能障害の改善剤。

(3) 下記の式：

[化2]

**I-1****I-2****I-3****I-4****I-5**

又は

**I-6**

で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医

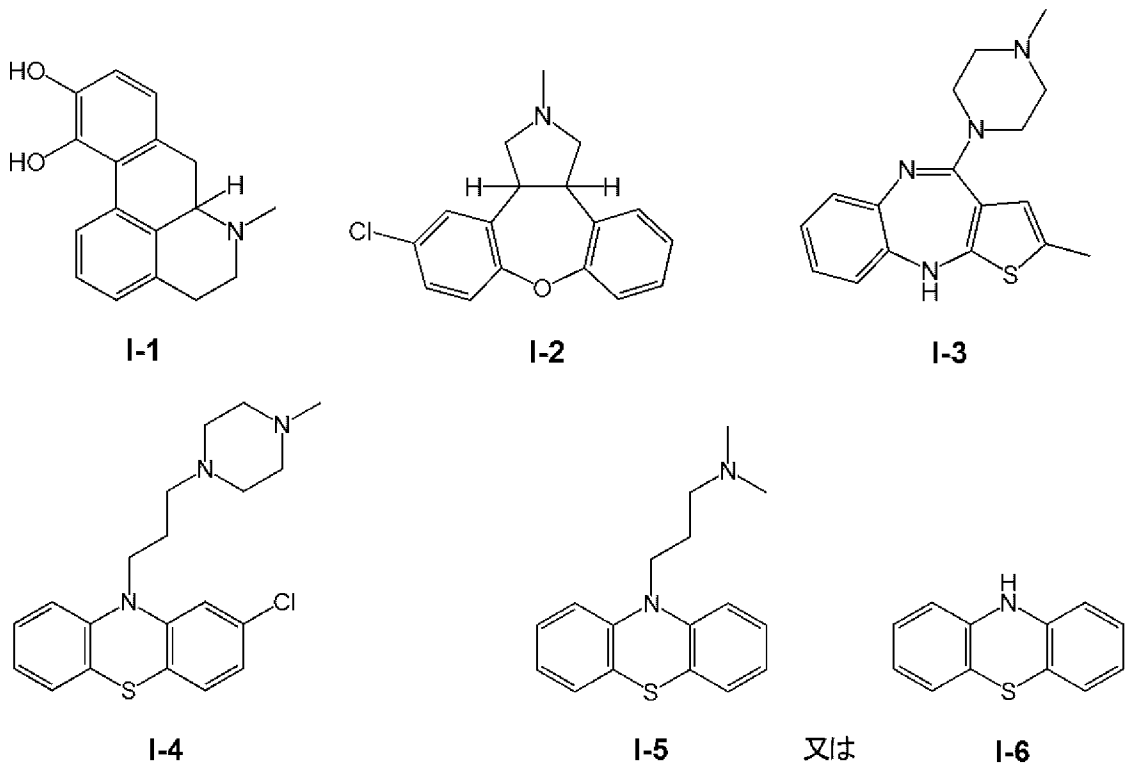
薬。

(4) 式(I-1)で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、前記実施形態(3)に記載の医薬。

(5) ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状が、リー脳症、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群(MELAS)、又はレーベル病であるミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状である、前記実施形態(3)又は(4)に記載の医薬。

(6) 下記の式：

[化3]



で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の製薬上許容される担体とを含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医薬組成物。

(7) 式(I-1)で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬

上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、前記実施形態（6）に記載の医薬組成物。

（8） ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状が、リー脳症、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、又はレーベル病であるミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状である、前記実施形態（6）又は（7）に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0016] 本発明により、ミトコンドリアの機能障害を実質的に改善する手段を提供することが可能となる。

[0017] 前記以外の、課題、構成及び効果は、以下の実施形態の説明により明らかにされる。

[0018] 本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願第2017-214460号の明細書及び／又は図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

[0019] [図1]図1は、L-ブチオニン-(S,R)-スルホキシミン（BS0）の添加濃度と試験した細胞の生細胞率との関係を示すグラフである。A：リー脳症患者由来のME54細胞の結果、B：正常細胞であるPromo1細胞の結果。

[図2]図2は、リー脳症患者由来のKCMC10細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を示すグラフである。

[図3]図3は、リー脳症患者由来のME54細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を示すグラフである。

[図4]図4は、MELAS患者由来のME110細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を示すグラフである。

[図5]図5は、薬剤No. 5（式（I-1-1）の化合物）添加24時間後のKCMC10又はME110細胞における基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量を評価した結果を示すグラフである。A：KCMC10細胞における基礎呼吸量、B：KCMC10細胞におけるATP産生能、C：KCMC10細胞における最大呼吸量、D：ME110細胞における基

礎呼吸量、E : ME110細胞におけるATP産生能、F : ME110細胞における最大呼吸量。

[図6]図6は、表3に示す遺伝子が関与するシグナル経路の模式図である。

[図7]図7は、表5に示す遺伝子が関与するシグナル経路の模式図である。

発明を実施するための形態

[0020] 以下、本発明の好ましい実施形態について詳細に説明する。

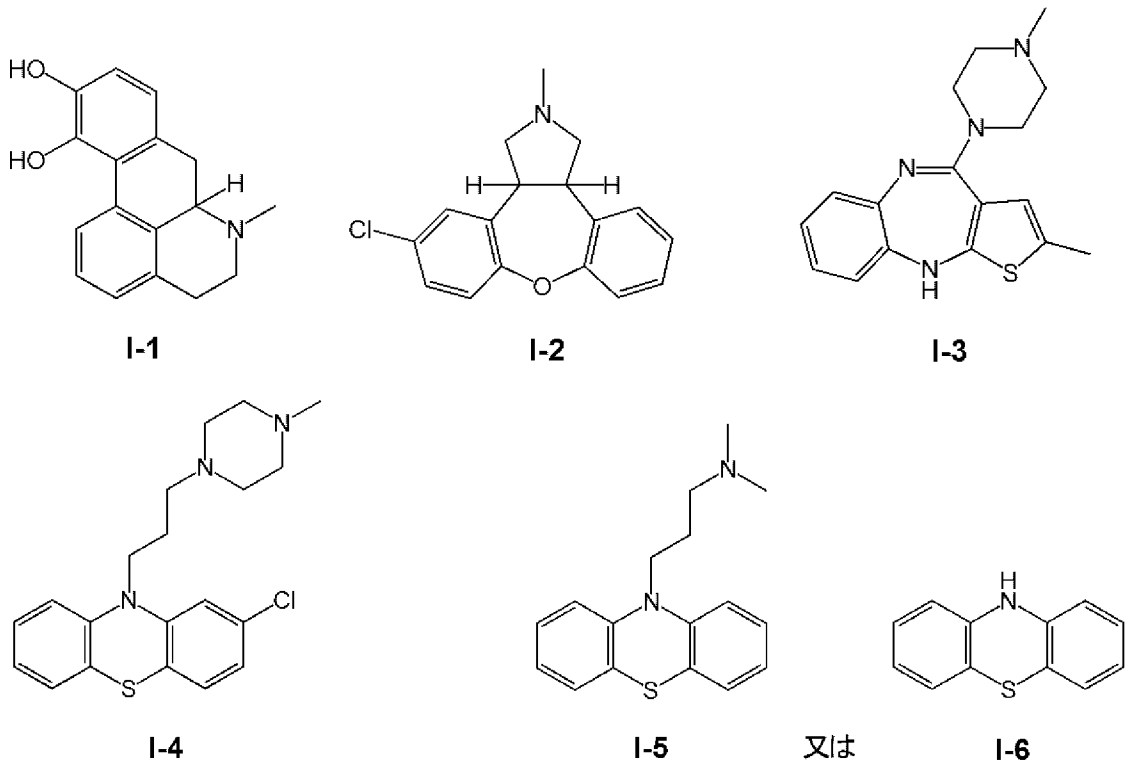
[0021] <1. ミトコンドリアの機能障害の改善剤>

本明細書において、「ミトコンドリア」は、真核生物の細胞において、エネルギー産生を担う小器官を意味する。ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状として、様々な疾患又は症状が知られている。しかしながら、これらのミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状は、いずれも根本的な治療方法が確立されていない。特に、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の中でも、小児領域における二大病型であるリー脳症及びMELASに対しては、予防又は治療の有効性が実証された薬剤が存在しなかった。

[0022] ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療手段を開発するためには、ミトコンドリアの機能障害に対して改善効果を有する薬剤を発見することが必要となる。特に、リー脳症及びMELASのような脳又は中枢神経系に主な症状が発現する疾患又は症状に所望の予防又は治療効果を発揮する薬剤は、血液脳関門を通過して脳又は中枢神経系に送達し得る薬物動態学的特性を有することが好ましいと考えられる。しかしながら、そのような効果及び特性を有する薬剤は知られていなかった。

[0023] 本発明者らは、公知の薬剤ライブラリーをスクリーニングすることにより、脳又は中枢神経系への送達が期待される特定の化合物が、ミトコンドリアの機能障害を実質的に改善し得ることを見出した。それ故、本発明の一態様は、下記の式：

[化4]



で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害の改善剤に関する。前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物は、血液脳関門を通過し得ることが知られている。それ故、これらの化合物は、脳又は中枢神経系に送達され、ミトコンドリアの機能障害を改善することにより、ミトコンドリアの機能障害に起因する種々の疾患又は症状を予防又は治療することができる。

[0024] 本発明の各態様において、ミトコンドリアは、通常は、真核生物、例えば、ヒト又は非ヒト哺乳動物（例えば、ブタ、イヌ、ウシ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ヒツジ、ネコ、サル、マントヒヒ若しくはチンパンジー等の温血動物）の細胞又はその構造体に存在するミトコンドリアであり、特に、ヒトの細胞又はその構造体に存在するミトコンドリアである。前記生物の細胞又はその構造体に対して、前記式で表される化合物、又は該化合物を有効成分として含む医薬等を投与することにより、該細胞又はその構造体に存在するミトコンドリアの機能を実質的に改善することができる。

る。

[0025] 本発明の各態様において、ミトコンドリアの機能障害は、通常は、酸素呼吸、ATP産生、及び脂肪、糖、アミノ酸又は尿酸等の代謝からなる群より選択される1種以上のミトコンドリアの機能が、正常な状態と比較して実質的に低下した状態を意味する。

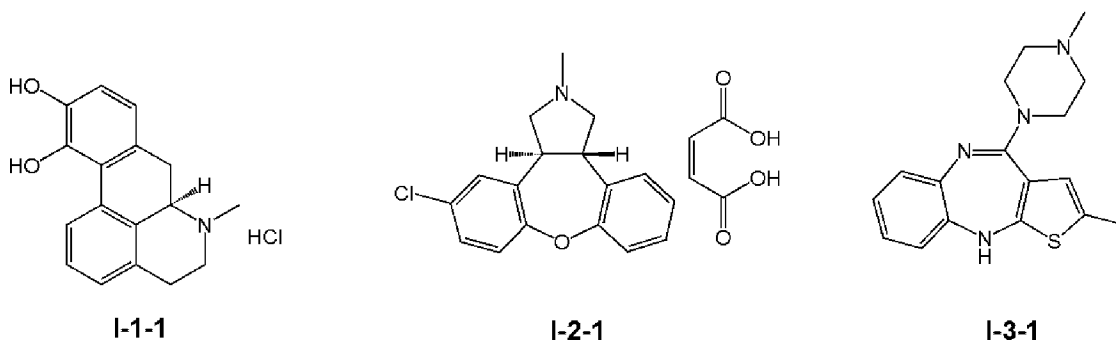
[0026] 本発明の各態様において、有効成分として使用される化合物によるミトコンドリアの機能障害の改善効果は、限定するものではないが、例えば、以下の手段により、決定することができる。ミトコンドリアの機能障害では、例えば、ATP産生の障害及び／又は酸化ストレスの増加が起こり、これにより、細胞のアポトーシスが引き起こされる。このため、ミトコンドリアの機能障害を有する個体では、正常な個体と比較して、酸化ストレスに対して脆弱であることが報告されている（Shrader WDら, Bioorg Med Chem Lett., 2011年6月15日, 第21(12)巻, p. 3693-8, doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.085, 電子出版 2011年4月24日, PubMed PMID: 21600768）。そこで、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状を有する被験体の細胞（例えば、皮膚線維芽細胞）に酸化ストレス（例えば、L-ブチオニン-(S,R)-スルホキシミン（以下、「BS0」とも記載する）の添加）を付与してアポトーシスを誘導した条件下で、該細胞に対象化合物を添加する。所定期間培養後、対象化合物を添加した細胞の生細胞率と対照の細胞の生細胞率とを比較して、生細胞率の向上を確認することにより、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を評価することができる。或いは、細胞外フラックスアナライザーを使用して、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状を有する被験体の細胞（例えば、皮膚線維芽細胞）に対象化合物を添加した後、該細胞におけるATP合成時にミトコンドリアで使用される酸素消費速度（以下、「OCR」とも記載する）を、ATP合成酵素阻害剤（例えば、オリゴマイシン及びロテノン）、及び脱共役剤（例えば、カルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン（FCCP））を添加しながら継続的に測定することで、ミトコンドリア機能の評価をすることができる。評価項目は、例えば、ミトコンドリア機能評価に

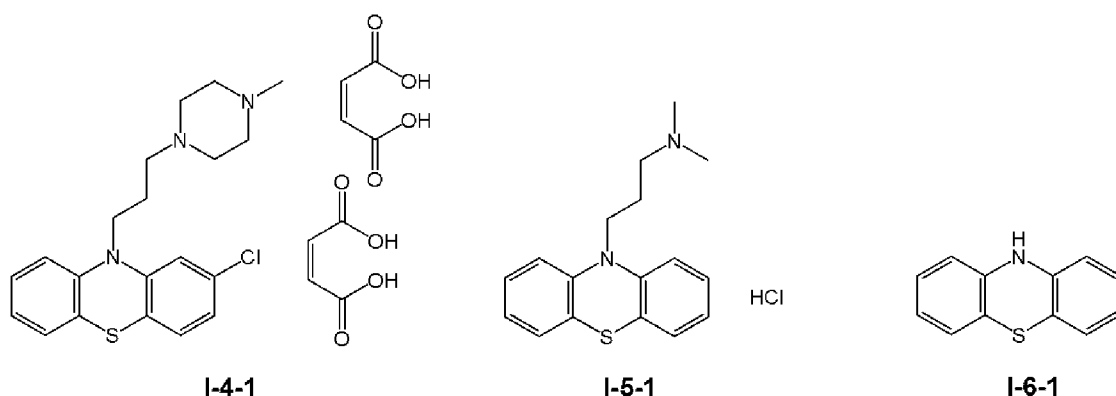
おける主要な指標とされる、基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量について解析する。これにより、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を評価することができる。

[0027] 本発明の各態様において、有効成分として使用される前記式で表される化合物は、通常は10 nM以上、例えば10 nM～10 μ Mの範囲、好ましくは10 nM～1 μ Mの範囲、特に10～100 nMの範囲で、前記手順で決定されるミトコンドリアの機能障害の改善効果を発現することができる。

[0028] 前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物は、医薬品の有効成分として公知の薬剤を包含する。例えば、式 (I-1) で表される化合物は、パーキンソン病治療薬として知られるR(-)-アポモルフィン塩酸塩半水和物（薬剤No. 5、式 (I-1-1)）を包含する。式 (I-2) で表される化合物は、統合失調症の治療薬として知られるアセナピンマレイン酸塩（薬剤No. 105、式 (I-2-1)）を包含する。式 (I-3) で表される化合物は、非定型抗精神病薬として知られるオランザピン（薬剤No. 118、式 (I-3-1)）を包含する。式 (I-4) で表される化合物は、統合失調症の治療薬として知られるプロクラルペラジンジマレイン酸塩（薬剤No. 35、式 (I-4-1)）を包含する。式 (I-5) で表される化合物は、精神安定剤として知られるプロマジン塩酸塩（薬剤No. 56、式 (I-5-1)）を包含する。式 (I-6) で表される化合物は、精神安定剤として知られるフェノチアジン（薬剤No. 129、式 (I-6-1)）を包含する。当業者であれば、前記慣用名及び下記化学構造に基づき、これらの化合物を購入等するか、或いは自ら調製することにより、準備することができる。

[化5]





[0029] 本発明の各態様において、有効成分として使用される化合物は、式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物であることが好ましい。前記特徴を有するこれらの化合物を有効成分として使用することにより、ミトコンドリアの機能障害を強く改善することができる。

[0030] 本発明の各態様において、有効成分として使用される化合物は、式 (I-1) で表される化合物であることが好ましく、式 (I-1-1) で表される化合物であることが特に好ましい。前記式で表される化合物を有効成分として使用することにより、ミトコンドリアの機能障害を、特に強く改善することができる。

[0031] 本発明の各態様において、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 及び (I-6-1) で表される化合物は、該化合物自体だけでなく、その塩も包含する。前記式で表される化合物の塩としては、限定するものではないが、例えば、ナトリウムイオン、カリウムイオン、カルシウムイオン、マグネシウムイオン、若しくは置換若しくは非置換のアモニウムイオンのようなカチオンとの塩、又は塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸若しくはリン酸のような無機酸、又はギ酸、酢酸、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、乳酸、コハク酸、ビスメチレンサリチル酸、メタンサルホン酸、エタンジスルホン酸、プロピオン酸、酒石酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、イタコン酸、グリコール酸、p-アミノ安息香酸、グルタミン

酸、ベンゼンスルホン酸、シクロヘキシルスルファミン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、イセチオン酸、p-トルエンスルホン酸若しくはナフタレンスルホン酸のような有機酸アニオンとの塩が好ましい。前記式で表される化合物が前記の塩の形態である場合、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を実質的に低下させることなく、該化合物を使用することができる。

[0032] 本発明の各態様において、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 及び (I-6-1) で表される化合物は、前記化合物自体だけでなく、該化合物又はその塩の溶媒和物も包含する。前記式で表される化合物、又はそれらの塩と溶媒和物を形成し得る溶媒としては、限定するものではないが、例えば、水、又は低級アルコール（例えば、メタノール、エタノール若しくは2-プロパノール（イソプロピルアルコール）のような1~6の炭素原子数を有するアルコール）、高級アルコール（例えば、1-ヘプタノール若しくは1-オクタノールのような7以上の炭素原子数を有するアルコール）、ジメチルスルホキシド（DMSO）、酢酸、エタノールアミン若しくは酢酸エチルのような有機溶媒が好ましい。前記式で表される化合物又はその塩が前記の溶媒との溶媒和物の形態である場合、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を実質的に低下させることなく、該化合物を使用することができる。

[0033] 本発明の各態様において、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 及び (I-6-1) で表される化合物は、前記化合物自体だけでなく、その保護形態も包含する。本明細書において、「保護形態」は、1個又は複数個の官能基（例えばヒドロキシル基又はアミノ基）に保護基が導入された形態を意味する。本明細書において、前記化合物の保護形態を、前記化合物の保護誘導体と記載する場合がある。また、本明細書において、「保護基」は、望ましくない反応の進行を防止するために、特定の官能基に導入される基であって、特定の反応条件において定量的に除去され、且つそれ以外の反応条件においては実質的に安定、即ち反応不活性である基を意味

する。前記化合物の保護形態を形成し得る保護基としては、限定するものではないが、例えば、ヒドロキシル基の保護基の場合、シリル（例えば、*t*-ブチルジメチルシリル（TBS）、トリイソプロピルシリル（TIPS）若しくは*tert*-ブチルジフェニルシリル（TBDPS））、又はアルコキシ（例えば、メトキシメトキシ（MOM）若しくはメトキシ（Me））が、アミノ基の保護基の場合、*t*-ブトキシカルボニル（Boc）、2-ブロモベンジルオキシカルボニル（BrZ）、又は9-フルオレニルメトキシカルボニル（Fmoc）が、それぞれ好ましい。前記保護基による保護化及び脱保護化は、公知の反応条件に基づき、当業者が適宜実施することができる。前記式で表される化合物が前記の保護基による保護形態である場合であっても、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を実質的に低下させることなく、該化合物を使用することができる場合がある。

[0034] 本発明の各態様において、式（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）及び（I-6）で表される化合物、特に式（I-1-1）、（I-2-1）、（I-3-1）、（I-4-1）、（I-5-1）及び（I-6-1）で表される化合物が1個又は複数個の互変異性体を有する場合、前記化合物は、該化合物の個々の互変異性体の形態も包含する。

[0035] また、本発明の各態様において、式（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）及び（I-6）で表される化合物、特に式（I-1-1）、（I-2-1）、（I-3-1）、（I-4-1）、（I-5-1）及び（I-6-1）で表される化合物が1個又は複数個の立体中心（キラル中心）を有する場合、前記化合物は、該化合物の個々のエナンチオマー及びジアステレオマー、並びにラセミ体のようなそれらの混合物を含む、該化合物の立体異性体も包含する。

[0036] 前記特徴を有することにより、式（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）及び（I-6）で表される化合物、特に式（I-1-1）、（I-2-1）、（I-3-1）、（I-4-1）、（I-5-1）及び（I-6-1）で表される化合物は、ミトコンドリアの機能障害に対して高い改善効果を発現することができる。

[0037] <2. 医薬用途>

すでに説明したように、式（I-1）、（I-2）、（I-3）、（I-4）、（I-5）

又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物を前記で例示した真核生物の細胞又はその構造体に対して投与することにより、該細胞又はその構造体におけるミトコンドリアの機能障害を実質的に改善することができる。それ故、本発明の別の一態様は、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害の改善に使用するための医薬に関する。

[0038] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 及び (I-6-1) で表される化合物は、いずれも医薬品の有効成分として公知の薬剤であるか、又はそのような公知の薬剤を包含する。医薬品の有効成分として公知のこれらの薬剤は、安全性が十分に確認されている。それ故、前記式で表される化合物は、安全性が確認された有効成分として、本発明の各態様の医薬用途に適用することができる。

[0039] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 及び (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 及び (I-6-1) で表される化合物は、血液脳関門を通過し得ることが知られている。それ故、前記式で表される化合物は、脳又は中枢神経系に送達され、ミトコンドリアの機能障害を改善することにより、ミトコンドリアの機能障害に起因する種々の疾患又は症状を予防又は治療することができる。

[0040] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物を医薬用途に適用する場合、これらの化合物は、該化合物自体だけでなく、該化合物の立体異性体、それらの製薬上許容される塩、及びそれらの製薬上許容される溶媒和物も包含する。前記式で表さ

れる化合物、及びその立体異性体の製薬上許容される塩、並びにそれらの製薬上許容される溶媒和物としては、限定するものではないが、例えば、前記で例示したそれらの塩又は溶媒和物が好ましい。前記式で表される化合物又はその立体異性体が前記の塩又は溶媒和物の形態である場合、ミトコンドリアの機能障害の改善効果を実質的に低下させることなく、該化合物を所望の医薬用途に適用することができる。

[0041] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物を医薬用途に適用する場合、これらの化合物は、該化合物自体だけでなく、該化合物のプロドラッグ形態も包含する。本明細書において、「プロドラッグ」は、生体内で親薬物に変換される化合物を意味する。前記化合物のプロドラッグ形態としては、限定するものではないが、例えば、ヒドロキシル基が存在する場合、該ヒドロキシル基と任意のカルボン酸とのエステル、及び該ヒドロキシル基と任意のアミンとのアミド等を挙げることができる。例えば、アミノ基が存在する場合、該アミノ基と任意のカルボン酸とのアミド等を挙げることができる。前記式で表される化合物が前記のプロドラッグ形態である場合、親薬物である前記式で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を実質的に低下させることなく、対象へのプロドラッグ形態の投与時の薬物動態を向上させることができる。

[0042] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物を医薬用途に適用する場合、該化合物を単独で使用してもよく、1種以上の製薬上許容される成分と組み合わせて使用してもよい。本態様の医薬は、所望の投与方法に応じて、当該技術分野で通常使用される様々な剤形に製剤されることができる。それ故、本態様の医薬はまた、前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物と、1種以上の製薬上許容される担体とを含む医薬組成物の形態

で提供されることもできる。本態様の医薬組成物は、前記成分に加えて、製薬上許容される1種以上の媒体（例えば、滅菌水のような溶媒又は生理食塩水のような溶液）、賦形剤、結合剤、ビヒクル、溶解補助剤、防腐剤、安定剤、膨化剤、潤滑剤、界面活性剤、乳化剤、油性液（例えば、植物油）、懸濁剤、緩衝剤、無痛化剤、酸化防止剤、甘味剤及び香味剤等を含んでもよい。

[0043] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む本態様の医薬の剤形は、特に限定されず、非経口投与に使用するための製剤であってもよく、経口投与に使用するための製剤であってもよい。また、本態様の医薬の剤形は、単位用量形態の製剤であってもよく、複数投与形態の製剤であってもよい。非経口投与に使用するための製剤としては、例えば、水若しくはそれ以外の製薬上許容される媒体との無菌性溶液又は懸濁液等の注射剤、ローション剤、軟膏剤、点眼剤及び座剤を挙げることができる。注射剤に混和することができる成分としては、限定するものではないが、例えば、生理食塩水、ブドウ糖若しくはその他の補助薬（例えば、D-ソルビトール、D-マンニトール、D-マンノース若しくは塩化ナトリウム）を含む等張液のようなビヒクル、アルコール（例えばエタノール若しくはベンジルアルコール）、ポリアルコール（例えばプロピレングリコール若しくはポリエチレングリコール）若しくはエステル（例えば安息香酸ベンジル）のような溶解補助剤、ポリソルベート80（商標）又はポリオキシエチレン硬化ヒマシ油のような非イオン性界面活性剤、ゴマ油又は大豆油のような油性液、リン酸塩緩衝液又は酢酸ナトリウム緩衝液のような緩衝剤、塩化ベンザルコニウム又は塩酸プロカインのような無痛化剤、ヒト血清アルブミン又はポリエチレングリコールのような安定剤、保存剤、並びに酸化防止剤等を挙げることができる。調製された注射剤は、通常、適当なバイアル（例えばアンプル）に充填され、使用時まで適切な環境下で保存される。

[0044] 経口投与に使用するための製剤としては、例えば、錠剤、丸薬、散剤、顆粒剤、粉末剤、カプセル剤、マイクロカプセル剤、エリキシル剤、液剤、シロップ剤、スラリー剤及び懸濁液等を挙げることができる。錠剤は、所望により、糖衣又は溶解性被膜を施した糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠又はフィルムコーティング錠の剤形として製剤してもよく、或いは二重錠又は多層錠の剤形として製剤してもよい。

[0045] 錠剤又はカプセル剤等に混和することができる成分としては、限定するものではないが、例えば、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、グルコース液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム又はアラビアゴムのような結合剤；結晶性セルロース、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、グルコース、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン又はケイ酸のような賦形剤；乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉又は乳糖のような崩壊剤；白糖、ステアリンカカオバター又は水素添加油のような崩壊抑制剤；第四級アンモニウム塩又はラウリル硫酸ナトリウムのような吸収促進剤；グリセリン又はデンプンのような保湿剤；澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト又はコロイド状ケイ酸のような吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩（例えばステアリン酸マグネシウム）、ホウ酸末又はポリエチレングリコールのような潤滑剤；ショ糖、乳糖又はサッカリンのような甘味剤；及びペパーミント、アカモノ油又はチェリーのような香味剤等を挙げることができる。製剤がカプセル剤の場合、さらに油脂のような液状担体を含有してもよい。

[0046] 本態様の医薬は、デポ製剤として製剤化することもできる。この場合、デポ製剤の剤形の本態様の医薬を、例えば皮下若しくは筋肉に埋め込み、又は筋肉注射により投与することができる。本態様の医薬をデポ製剤に適用することにより、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (

I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を、長期間に亘って持続的に発現することができる。

[0047] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む本態様の医薬は、医薬として有用な1種以上の他の薬剤と併用することもできる。本態様の医薬において、前記式で表される化合物と併用される他の薬剤としては、限定するものではないが、例えば、該化合物を除く前記式で表される1種以上の他の化合物、イデベノン、タウリン、5-アミノレブリン酸 (5-aminolevulinic acid、5-ALA) 及びバチキノン (EPI-743) 等を挙げることができる。この場合、本態様の医薬は、前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の前記他の薬剤とを含む併用医薬の形態となる。前記併用医薬は、前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の前記他の薬剤とを組み合わせる医薬組成物の形態であってもよく、前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を含む、1種以上の前記他の薬剤と併用される医薬組成物の形態であってもよい。本態様の医薬が前記のような併用医薬の形態である場合、前記式で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の他の薬剤とを含む、単一製剤の形態で提供されてもよく、1種以上の他の薬剤とが別々に製剤化された複数の製剤を含む医薬組合せ又はキットの形態で提供されてもよい。医薬組合せ又はキットの形態の場合、それぞれの製剤を同時又は別々に（例えば連続的に）投与することができる。

[0048] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される

化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む本態様の医薬は、ミトコンドリアの機能障害に起因する種々の疾患、症状及び／又は障害を、同様に予防又は治療することができる。前記疾患、症状及び／又は障害としては、限定するものではないが、例えば、リー脳症、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群 (MELAS)、又はレーベル病等のミトコンドリア病、糖尿病、及び癌を挙げることができる。前記疾患、症状若しくは障害の予防又は治療を必要とする対象に本態様の医薬を投与することにより、ミトコンドリアの機能障害に起因する前記疾患、症状若しくは障害、例えば、リー脳症、MELAS又はレーベル病等のミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状を予防又は治療することができる。

[0049] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む本態様の医薬は、ミトコンドリアの機能障害に起因する前記症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療を必要とする様々な対象に適用することができる。前記対象は、通常は、真核生物、例えば、ヒト又は非ヒト哺乳動物（例えば、ブタ、イヌ、ウシ、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ニワトリ、ヒツジ、ネコ、サル、マントヒヒ若しくはチンパンジー等の温血動物）の被験体又は患者であることが好ましい。前記対象に本態様の医薬を投与することにより、該対象が有するミトコンドリアの機能障害に起因する前記疾患、症状及び／又は障害を予防又は治療することができる。

[0050] 本明細書において、「予防」は、症状、疾患及び／又は障害の発生（発症又は発現）を実質的に防止することを意味する。また、本明細書において、「治療」は、発生（発症又は発現）した症状、疾患及び／又は障害を抑制（

例えば進行の抑制)、軽快、修復及び／又は治癒することを意味する。

[0051] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害 (例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌) を有する対象において、該症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療に使用することができる。それ故、本態様の医薬は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害 (例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌) の予防又は治療に使用するための医薬であることが好ましく、リー脳症、MELAS又はレーベル病等のミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医薬であることがより好ましい。本態様の医薬をミトコンドリアの機能障害に起因する前記症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療に使用することにより、前記式で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を介して、該症状、疾患及び／又は障害を予防又は治療することができる。

[0052] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害 (例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌) を有する対象において、該症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療に使用することができる。それ故、本発明の別の一態様は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害 (例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌) の予防又は治療を必要とする対象に、有効量の式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を投与することを含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する前記疾患若しくは症状の予防又は治療方法である。前記症状、疾患及び／又は障害は、リー脳症、MELAS又は

レーベル病等のミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状であることが好ましい。ミトコンドリアの機能障害に起因する前記症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療を必要とする対象に、前記式で表される化合物を投与することにより、前記式で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を介して、該症状、疾患及び／又は障害を予防又は治療することができる。

[0053] 本発明の別の一態様は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害（例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌）の予防又は治療に使用するための、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物である。本発明の別の一態様は、前記で説明した症状、疾患及び／又は障害（例えば、ミトコンドリア病、糖尿病又は癌）の予防又は治療に用いるための医薬の製造のための、式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物の使用である。前記症状、疾患及び／又は障害は、リー脳症、MELAS又はレーベル病等のミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状であることが好ましい。前記式で表される化合物又は本態様の医薬を、ミトコンドリアの機能障害に起因する前記症状、疾患及び／又は障害の予防又は治療に使用することにより、前記式で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を介して、該症状、疾患及び／又は障害を予防又は治療することができる。

[0054] 式 (I-1)、(I-2)、(I-3)、(I-4)、(I-5) 又は (I-6) で表される化合物、特に式 (I-1-1)、(I-2-1)、(I-3-1)、(I-4-1)、(I-5-1) 又は (I-6-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容

される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む医薬を、対象、特にヒト患者に投与する場合、正確な用量及び用法（例えば、投与量、投与回数及び／又は投与経路）は、対象の年齢、性別、予防又は治療されるべき症状、疾患及び／又は障害の正確な状態（例えば重症度）、並びに投与経路等の多くの要因を鑑みて、担当医が治療上有効な投与量、投与回数及び投与経路等を考慮して、最終的に決定すべきである。それ故、本態様の医薬において、有効成分である前記式で表される化合物は、治療上有効な量及び回数で、対象に投与される。例えば、本態様の医薬をヒト患者に投与する場合、有効成分である前記式で表される化合物の投与量は、通常は、1回投与あたり、0.001～100 mg/kg体重の範囲であり、典型的には、1回投与あたり、0.01～10 mg/kg体重の範囲であり、特に、1回投与あたり、0.1～10 mg/kg体重の範囲である。また、本態様の医薬の投与回数は、例えば、1日に1回又は複数回（例えば2若しくは3回）、或いは数日に1回とすることができる。また、本態様の医薬の投与経路は、特に限定されず、経口的に投与されてもよく、非経口的（例えば、直腸内、経粘膜、腸内、筋肉内、皮下、骨髄内、鞘内、直接心室内、静脈内、硝子体内、腹腔内、鼻腔内又は眼内）に単回若しくは複数回投与されてもよい。本態様の医薬を、前記の用量及び用法で使用するにより、前記式で表される化合物のミトコンドリアの機能障害の改善効果を介して、ミトコンドリアの機能障害に起因する前記症状、疾患及び／又は障害を予防又は治療することができる。

実施例

[0055] 以下、実施例を用いて本発明をさらに具体的に説明する。但し、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

[0056] <I. 材料>

[I-1. 化合物]

ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状のうち、リー脳症又はMELAS等は、中枢神経系において主要な症状が発現する。そこで、血液脳関門を通過し得ることが知られている市販の薬剤ライブラリー（プレストウィッ

ク・ザ・ケミカルライブラリーVer.16; 中枢神経作動薬、プレストウィック社)を使用した。この薬剤ライブラリーは、137個の公知の薬剤を含む。

[0057] [I-2. 細胞]

以下に示す実験では、核遺伝子変異によるリー脳症、ミトコンドリア遺伝子変異によるリー脳症、又はMELASを有する患者からそれぞれ樹立した皮膚線維芽細胞を使用した。リー脳症を有する患者における遺伝子変異は、いずれも呼吸鎖複合体Iの活性低下を引き起こす変異である。正常細胞の対照としては、Promo Cell社から購入した正常皮膚線維芽細胞を使用した。サンプルに関しては、自治医科大学附属病院の倫理委員会により承認されており、全ての患者家族からインフォームドコンセントを得た。

[0058] [表1]

細胞ID	疾患	年齢	遺伝子変異	タンパク質	変異率 (%)
KCMC10	リー脳症	0	m.10158T>C	ND3	90
ME54	リー脳症	5	c.55C>T, p(P19S)	NDUFA1	
ME110	MELAS	14	m.3242A>G	(tRNA-Leu)	21
Promo1	正常 (対照)	-	-	-	-

[0059] <II. 方法>

[II-1. 概要]

ミトコンドリアの機能障害では、例えば、ATP産生の障害及び／又は酸化ストレスの増加が起こり、これにより、細胞のアポトーシスが引き起こされる。このため、ミトコンドリアの機能障害を有する個体では、正常な個体と比較して、酸化ストレスに対して脆弱であることが報告されている (Shrader W Dら, Bioorg Med Chem Lett., 2011年6月15日, 第21(12)巻, p. 3693-8., doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.085. 電子出版 2011年4月24日, PubMed PMID: 21600768)。そこで、前記で説明した各患者の皮膚線維芽細胞に酸化ストレスを付与してアポトーシスを誘導した条件下で、該細胞に薬剤ライブラリーの各化合物を投与する一次スクリーニングを実施した。次いで、一次スクリーニングで選抜された候補薬剤を用いて、ミトコンドリア機能の評価試験及び

マイクロアレイ発現解析等の *in vitro* 評価試験による二次スクリーニングを実施した。

[0060] [II-2. 酸化ストレス付与試験]

酸化ストレス付与試験は、L-ブチオニン-(S,R)-スルホキシミン (BSO) の添加によって細胞死を誘導した条件下で行う、公知の薬剤スクリーニング法である (Arce PMら, ACS Med Chem Lett., 2011年5月31日, 第2(8)巻, p. 608-13, doi: 10.1021/ml200095w, eCollection 2011年8月11日, PubMed PMID: 24900356; PubMed Central PMCID: PMC4018135)。BSOは、細胞内において、抗酸化物質であるグルタチオンの合成を阻害し、グルタチオンを枯渇させることにより、細胞内における活性酸素の過剰を引き起こす。試験の手順は、下記の通りである。試験に用いる細胞を、細胞培養用96ウェルプレートに、5,000細胞 / ウェル及び80 μ L培地 / ウェルの濃度になるよう播種し、炭酸ガスインキュベーター内 (37°C、5% CO₂) で24時間培養した。培養24時間後に、BSO及び薬剤ライブラリーの各薬剤 (最終濃度1 μ M) をウェル中の細胞に共添加し、添加48時間後に、生細胞率を測定した。生細胞率の測定は、生細胞数測定試薬SF (ナカライテスク社) を使用して、生成したホルマザンの吸光度を測定することにより行った。正の対照化合物として、レーバー遺伝性視神経炎に対する治療薬として欧州で認可されているイデベノン (非特許文献1) を同一濃度で使用した。

[0061] [II-3. ミトコンドリア機能の評価試験]

ATP 産生能を含むミトコンドリア機能の評価試験は、細胞外フラックスアナライザー (XFe96、プライムテック社) を使用して実施した。細胞外フラックスアナライザーを使用して、ATP合成時にミトコンドリアで使用する酸素消費速度 (OCR) を、ATP合成酵素阻害剤 (オリゴマイシン、ロテノン及びアンチマイシンA)、及び脱共役剤 (カルボニルシアニド-p-トリフルオロメトキシフェニルヒドラゾン (FCCP)) を添加しながら継続的に測定することで、ミトコンドリア機能の評価をすることができる。評価項目は、ミトコンドリア機能評価における主要な指標とされる、基礎呼吸量、ATP産生能及び最大

呼吸量について解析した。試験の手順は、下記の通りである。試験に用いる細胞を、細胞培養用96ウェルプレートに、20,000細胞/ウェル及び80 μ L培地 / ウェルの濃度になるよう播種し、炭酸ガスインキュベーター内（37℃、5% CO₂）で24時間培養した。培養24時間後に、薬剤ライブラリーの各薬剤（最終濃度1,000、100又は10 nM）又は対照として同量のジメチルスルホキシド（DMSO）をウェル中の細胞に添加し、次いで薬剤添加20分後にオリゴマイシン（最終濃度2 μ M）を、薬剤添加50分後にFCCP（最終濃度2 μ M）を、薬剤添加80分後にロテノン及びアンチマイシンA（最終濃度0.5 μ M）を、順次添加して、酸素消費速度（OCR）を経時的に測定した。薬剤ライブラリーの薬剤添加24時間後における測定結果に基づき、基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量を評価した。

[0062] [II-4. マイクロアレイ発現解析]

マイクロアレイによる発現解析は、アジレント社のSurePrint G3 Human Gene Expression 8x60K v3を用いて実施した。リー脳症患者由来のKCMC10細胞に、BSOを添加して酸化ストレスを付与した群と、BSO及び薬剤ライブラリーから選抜された候補薬剤を共添加した群とを2サンプルずつ作成した。各サンプルよりRNAを抽出し、マイクロアレイによる発現解析を実施した。

[0063] <III. 結果>

[III-1. 酸化ストレス付与試験]

薬剤ライブラリーの薬剤を用いるスクリーニングの前に、前記I-2で準備したミトコンドリア病患者由来線維芽細胞の酸化ストレスに対する脆弱性を確認した。BSOの添加濃度と試験した細胞の生細胞率との関係を図1に示す。図中、Aは、リー脳症患者由来のME54細胞の結果を、Bは、正常細胞であるPromo1細胞の結果を、それぞれ示す。

[0064] 図1に示すように、リー脳症患者由来のME54細胞は、50 μ M以上のBSOの添加により、生細胞率が顕著に低下した（図1A）。これに対し、正常細胞であるPromo1細胞は、1～1000 μ Mの範囲のBSOを添加しても、生細胞率に有意な差は確認されなかった（図1B）。他のミトコンドリア病患者由来線維芽細胞

でも、同様の結果が確認された（結果は示していない）。前記結果より、ミトコンドリア病患者由来線維芽細胞は、対照の正常細胞と比較して、BS0の添加によって引き起こされる酸化ストレスに対して脆弱性を示すことが確認された。ミトコンドリア病患者由来線維芽細胞のこのような性質は、Shrader W Bらの文献から知られている（Shrader WDら, Bioorg Med Chem Lett., 2011年6月15日, 第21(12)巻, p. 3693-8, doi:10.1016/j.bmcl.2011.04.085, 電子出版 2011年4月24日, PubMed PMID: 21600768）。

[0065] 前記I-2で準備した3系統のミトコンドリア病患者由来線維芽細胞を用いて、酸化ストレス付与試験を実施した。正の対照化合物であるイデベノンと同等以上の生細胞率を示した薬剤を有効と判定した。KCMC10細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を図2に、ME54細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を図3に、ME110細胞に対する薬剤ライブラリーの各薬剤の酸化ストレス付与試験の結果を図4に、それぞれ示す。図中の各グラフにおいて、左から1番目の棒（白抜き）は、BS0非添加の対照を、2番目の棒（点パターン）は、SB0添加且つ薬剤ライブラリーの薬剤非添加の対照を、3番目の棒（斜線パターン）は、SB0添加且つイデベノン添加の正の対照を、それぞれ示す。また、横軸方向の点線は、有効と判定されるイデベノン添加の場合の生細胞率の値を示す。

[0066] 図2～4に示すように、KCMC10細胞に対しては、12種類の薬剤（薬剤No. 5、30、35、53、56、63、88、104、105、108、118及び129）が、ME54細胞に対しては、12種類の薬剤（薬剤No. 5、30、35、56、105、118、129、131、133、134、135及び136）が、ME110細胞に対しては、11種類の薬剤（薬剤No. 5、35、53、56、88、99、104、105、108、118及び129）が、有効と判定された。

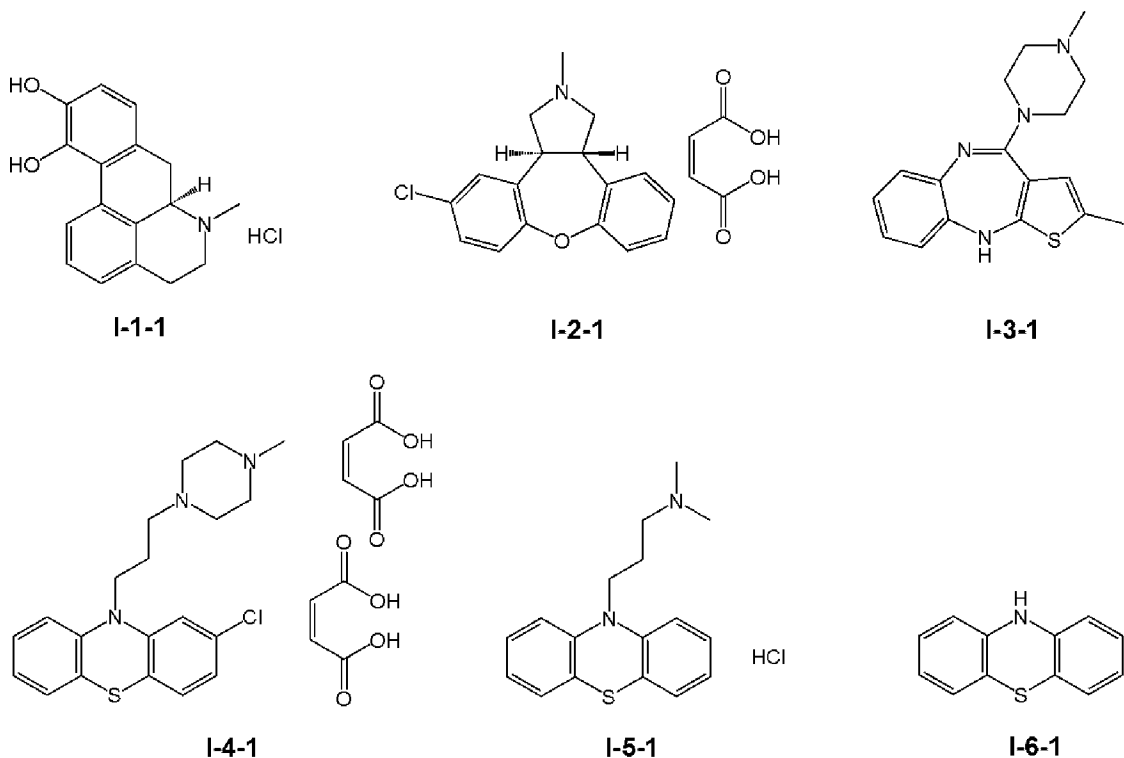
[0067] 前記結果から、3系統のミトコンドリア病患者由来線維芽細胞のいずれに対しても有効と判定された6種類の薬剤（薬剤No. 5、35、56、105、118及び129）を、二次スクリーニングに用いる候補薬剤として選抜した。6種類の候補薬剤の化合物名及び化学構造を以下に示す。

[0068]

[表2]

薬剤No.	化合物名	化学式
5	R(-)-アポモルフィン塩酸塩半水和物	(I-1-1)
35	プロクラルペラジンジマレイン酸塩	(I-4-1)
56	プロマジン塩酸塩	(I-5-1)
105	アセナピンマレイン酸塩	(I-2-1)
118	オランザピン	(I-3-1)
129	フェノチアジン	(I-6-1)

[化6]



[0069] [III-2. ミトコンドリア機能の評価試験]

薬剤No. 5 (式 (I-1-1) の化合物) 添加24時間後のKCMC10又はME110細胞における基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量を評価した結果を図5に示す。図中、Aは、KCMC10細胞に10、100又は1,000 nMの薬剤No. 5を添加した場合の基礎呼吸量を、Bは、KCMC10細胞に10、100又は1,000 nMの薬剤No. 5を添加した場合のATP産生能を、Cは、KCMC10細胞に10,100又は1,000 nMの薬剤No. 5を添加した場合の最大呼吸量を、Dは、ME110細胞に10 nMの薬剤No. 5を添加した場合の基礎呼吸量を、Eは、ME110細胞に10 nMの薬剤No. 5を添加した場合のATP産生能を、Fは、ME110細胞に10 nMの薬剤No. 5を添加した場合の最大呼

吸量を、それぞれ示す。図中、白抜きの棒は、対照の値を、黒塗りの棒は、薬剤No. 5を添加した場合の値を、それぞれ示す。また、**又は***は、スチューデントt-検定により算出した、対照（DMSO）に対するp値が、0.0001未満、又は0.05未満であることを、それぞれ示す。

[0070] 図5に示すように、薬剤No. 5の添加は、KCMC10及びME110細胞のいずれにおいても、対照の場合と比較して、基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量が有意に向上した。特に、KCMC10細胞においては、10～100 nMの範囲の薬剤No. 5の添加により、対照の場合と比較して、基礎呼吸量、ATP産生能及び最大呼吸量が有意に向上した。前記結果より、薬剤No. 5の添加は、ミトコンドリア病の一種であるリー脳症又はMELAS患者由来の皮膚線維芽細胞に対して、ミトコンドリア機能を改善し得ることが示された。

[0071] [III-3. マイクロアレイ発現解析]

BS0添加群とBS0及び薬剤No. 5（式（I-1-1）の化合物）添加群との間の発現比率データに基づき、二群間で2倍以上の発現比率の差が観察された遺伝子を、薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す遺伝子として抽出した。その結果、475種類の遺伝子が、有意な発現変化を示す遺伝子として確認された。薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す遺伝子の概要を表3～5に示す。表中、二群間のLog₂比が1の場合は2倍の、2の場合は4倍の、3の場合は8倍の発現比率の差を意味する。また、表3に示す遺伝子が関与するシグナル経路の模式図を図6に、表5に示す遺伝子が関与するシグナル経路の模式図を図7に、それぞれ示す。図中、点パターンの円で示す遺伝子は、発現が増加する遺伝子を、横線パターンの円で示す遺伝子は、発現が低下する遺伝子を、それぞれ示す。

[0072]

[表3]

二群間の Log 2比	発現変化 (増加／低下)	遺伝子名	KEGG経路
-1.23	低下	LEF1	WNTシグナル経路
-1.51	低下	FZD8	
1.66	増加	DKK4	
1.70	増加	SOST	
2.11	増加	GBP	
-1.61	低下	RNF152	mTORシグナル経路
-1.61	低下	FLCN	
-1.37	低下	CAB39L	
-1.22	低下	RPS6KA1	
-2.27	低下	RRAGD	
1.41	増加	SESN2	
2.11	増加	DEPTOR	
4.19	増加	PRR5	

[0073] 薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す遺伝子のうち、表3に示す遺伝子は、いずれもWNT-mTORシグナル経路に関与する遺伝子であった。これらの遺伝子は、全体としてWNT-mTORシグナル経路を抑制する方向に発現変化した。

[0074]

[表4]

二群間の Log 2比	発現変化 (増加／低下)	遺伝子名	KEGG経路
-5.58	低下	CSF3	自己免疫疾患 好中球動員 細胞外病理に対する 免疫
-4.34	低下	CXCL8	
-3.72	低下	CXCL3	
-2.68	低下	CXCL2	
-2.41	低下	CCL7	
-1.40	低下	MMP1	
-3.32	低下	LIF	炎症性サイトカイン
-2.98	低下	CCL3	
-1.77	低下	IL24	
-4.92	低下	CCL19	リンパ球組織ホーミング 受容体
-3.25	低下	DUSP6	MARKシグナル経路
-2.71	低下	IL12A	炎症誘発性効果

[0075] 薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す遺伝子のうち、表4に示す遺伝子は、いずれも炎症若しくは自然免疫に関わるサイトカイン又はケモカインに関与する遺伝子であった。これらの遺伝子は、全体として前記サイトカイン又はケモカインの発現を抑制する方向に発現変化した。

[0076] [表5]

二群間の Log 2比	発現変化 (増加／低下)	遺伝子名	KEGG経路
-1.21	低下	SOSC1	JAK-STAT シグナル経路
-1.63	低下	IL13RA2	
-3.90	低下	BCL2A1	
1.01	増加	FHL1	
1.30	増加	SOCS2	

[0077] 薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す遺伝子のうち、表5に示す遺伝子は、いずれもJAK-STATシグナル経路に関与する遺伝子であった。

[0078] 薬剤No. 5の添加によって有意な発現変化を示す、WNT-mTORシグナル経路、炎症若しくは自然免疫、及びJAK-STATシグナル経路に関与する遺伝子は、ミ

トコンドリア機能に関連する可能性がある。例えば、mTORシグナル経路の抑制により、リー脳症モデルマウスにおけるミトコンドリア機能が改善したことが報告されている（Johnson SCら，Science，2013年12月20日，第342(6165)巻，p. 1524-8）。それ故、薬剤No. 5の添加により、これらの遺伝子の発現変化を介して、ミトコンドリア機能が改善されると推測される。

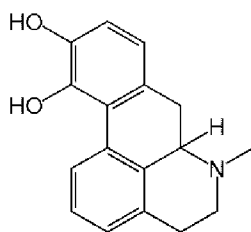
[0079] なお、本発明は、前記した実施例に限定されるものではなく、様々な変形例が含まれる。例えば、前記した実施例は、本発明を分かりやすく説明するために詳細に説明したものであり、必ずしも説明した全ての構成を備えるものに限定されるものではない。また、各実施例の構成の一部について、他の構成の追加、削除及び／又は置換をすることが可能である。

[0080] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

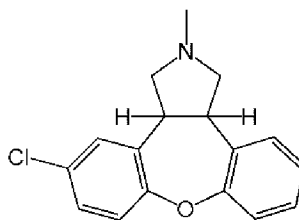
請求の範囲

[請求項1] 下記の式：

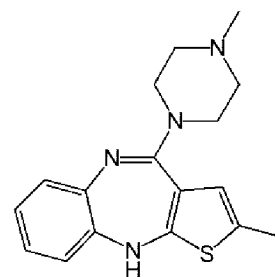
[化1]



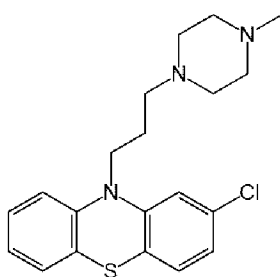
I-1



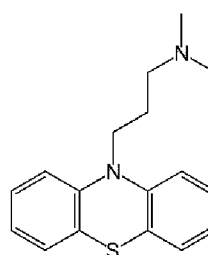
I-2



I-3

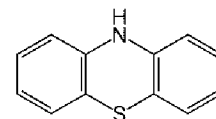


I-4



I-5

又は



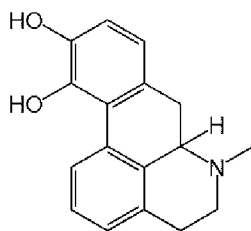
I-6

で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害の改善剤。

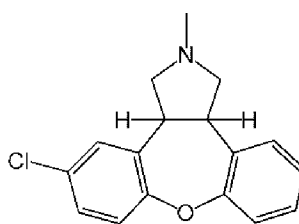
[請求項2] 式 (I-1) で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの塩、又はそれらの溶媒和物を有効成分として含む、請求項1に記載のミトコンドリアの機能障害の改善剤。

[請求項3] 下記の式：

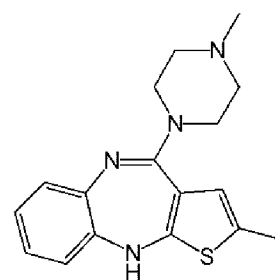
[化2]



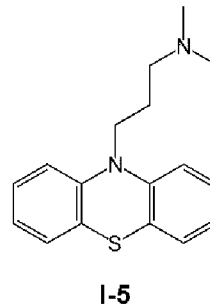
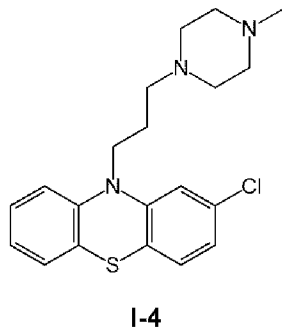
I-1



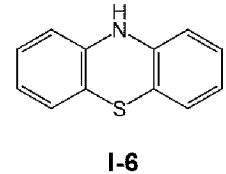
I-2



I-3



又は



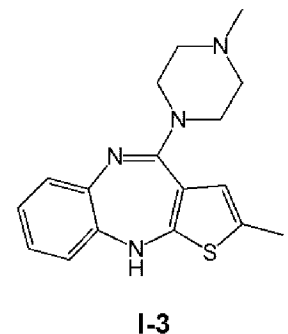
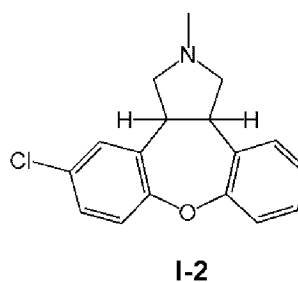
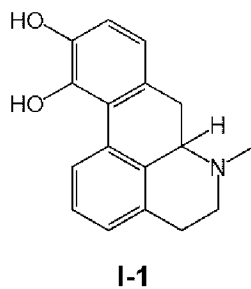
で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医薬。

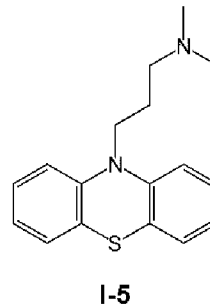
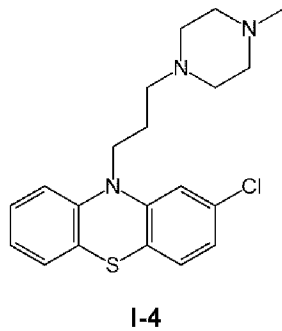
[請求項4] 式(I-1)で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、請求項3に記載の医薬。

[請求項5] ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状が、リー脳症、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、又はレーベル病であるミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状である、請求項3又は4に記載の医薬。

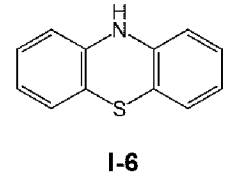
[請求項6] 下記の式：

[化3]





又は



で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物と、1種以上の製薬上許容される担体とを含む、ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状の予防又は治療に使用するための医薬組成物。

[請求項7]

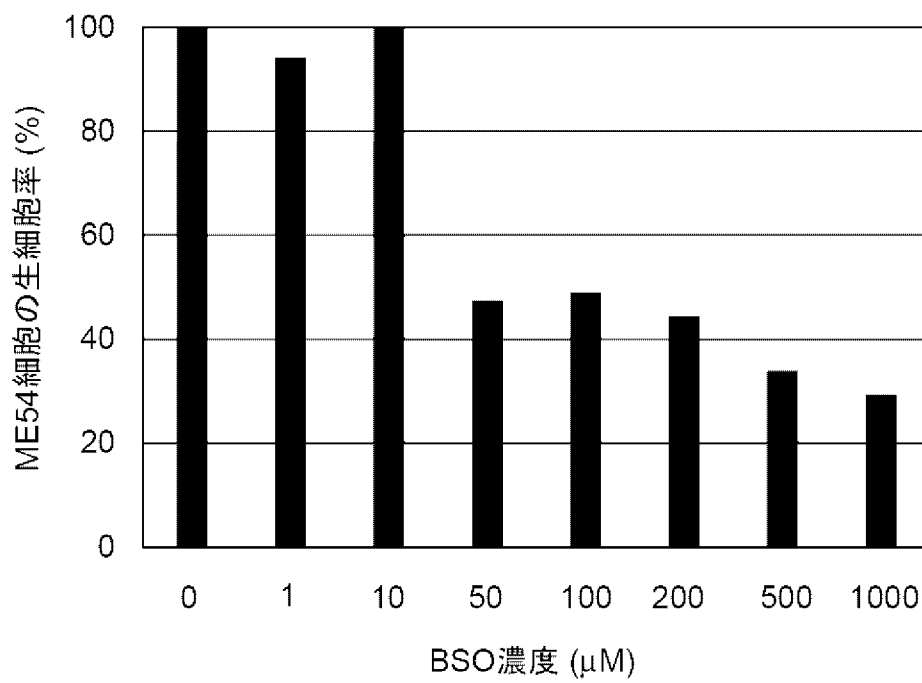
式(I-1)で表される化合物、その立体異性体若しくはそれらの製薬上許容される塩、又はそれらの製薬上許容される溶媒和物を有効成分として含む、請求項6に記載の医薬組成物。

[請求項8]

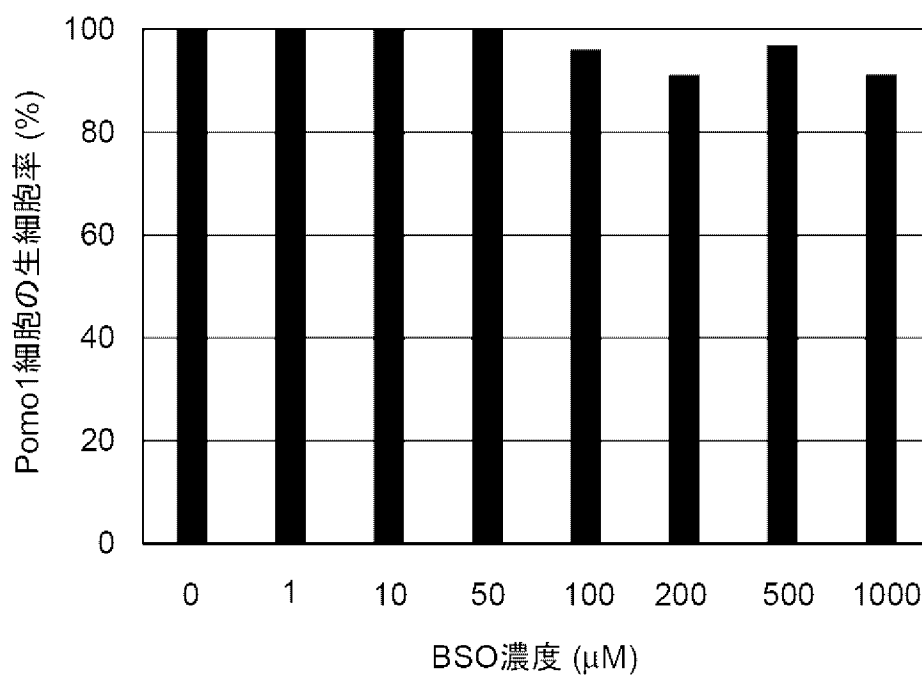
ミトコンドリアの機能障害に起因する疾患又は症状が、リー脳症、ミトコンドリア脳筋症・乳酸アシドーシス・脳卒中様発作症候群（MELAS）、又はレーベル病であるミトコンドリア病、糖尿病、及び癌からなる群より選択される1種以上の疾患又は症状である、請求項6又は7に記載の医薬組成物。

[図1]

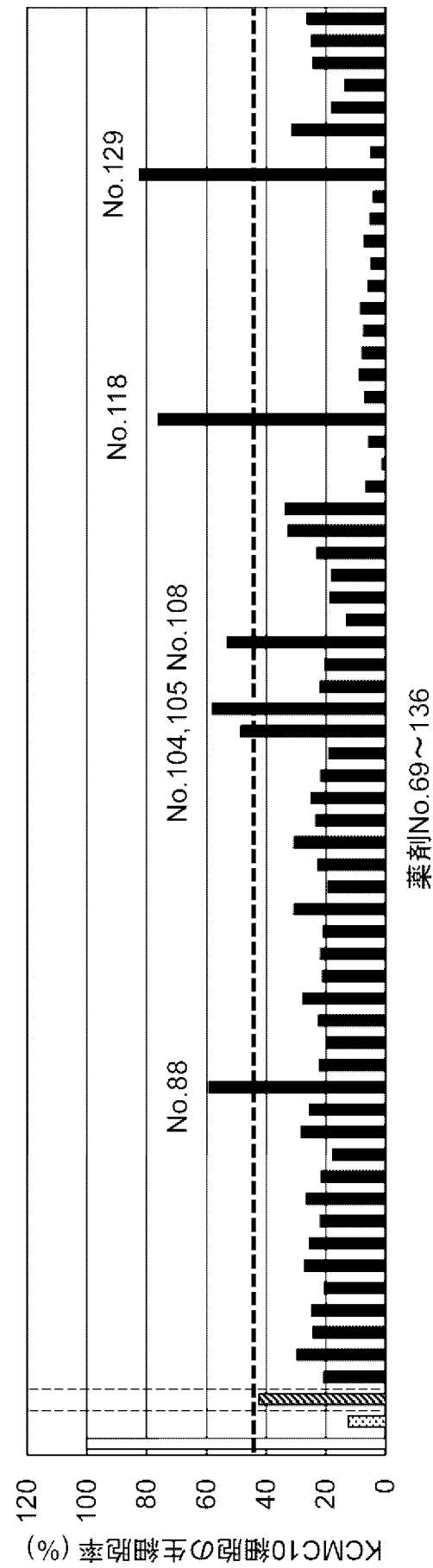
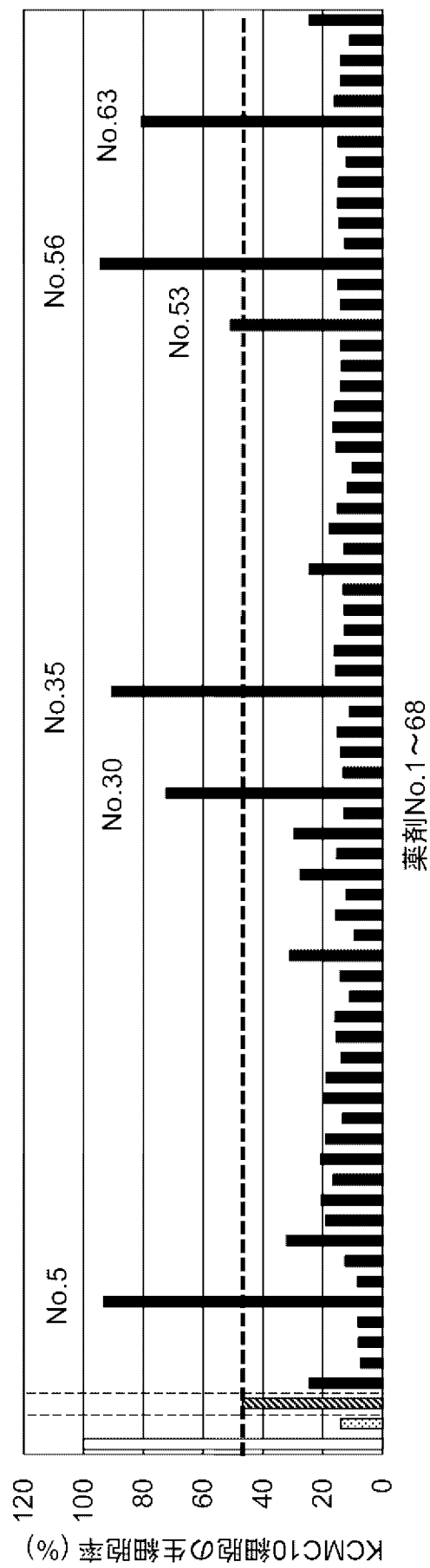
A



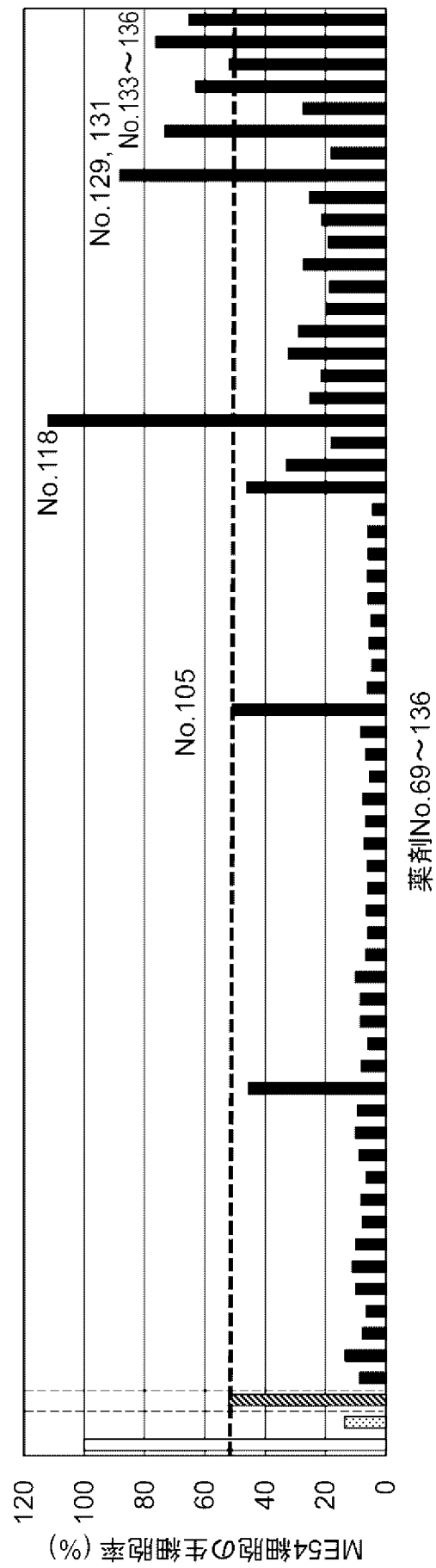
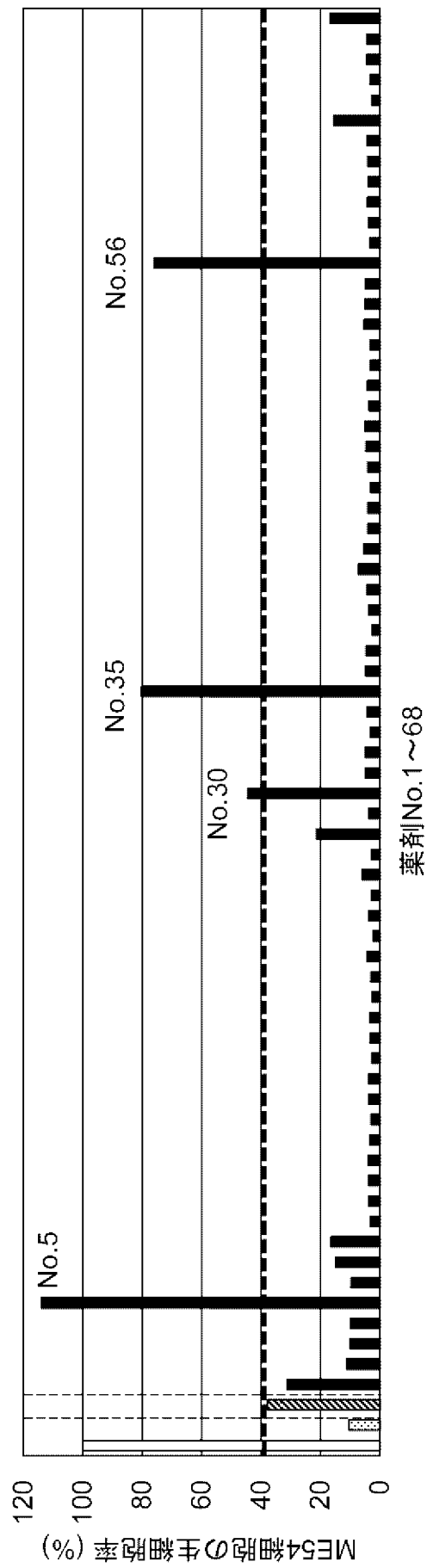
B



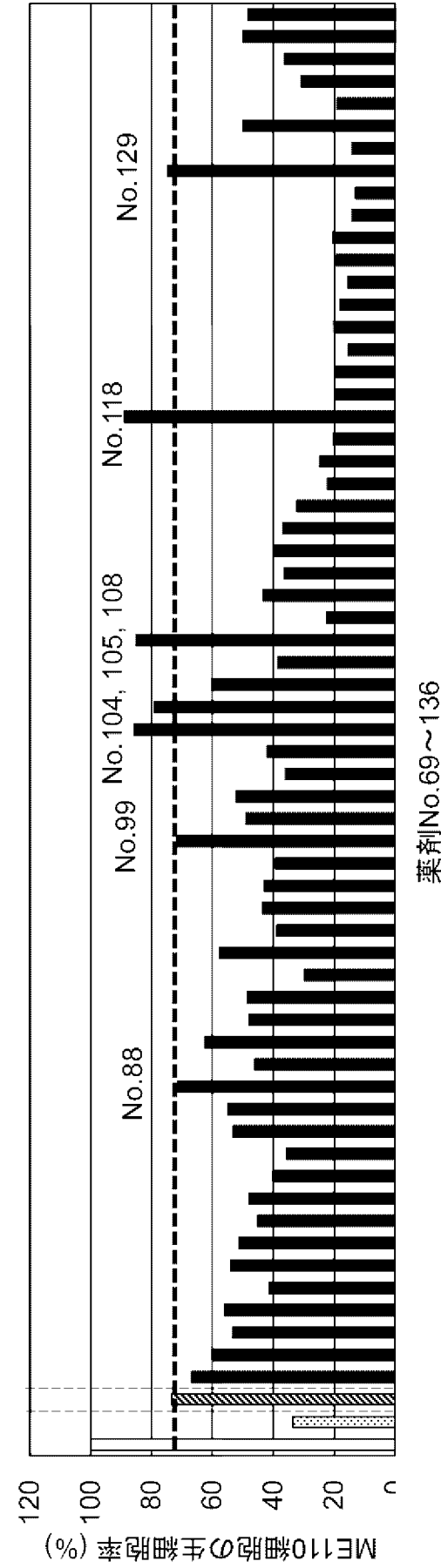
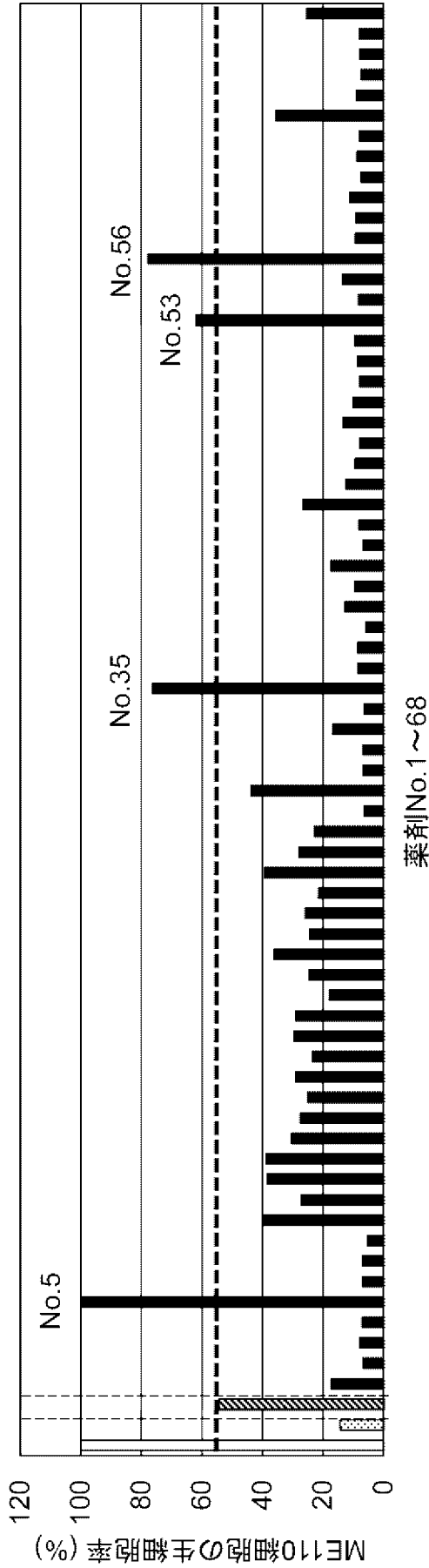
[図2]



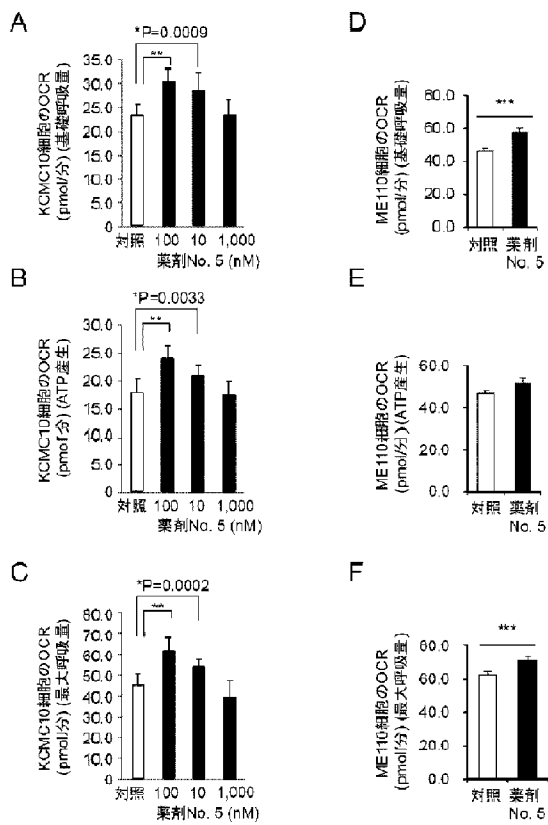
[図3]



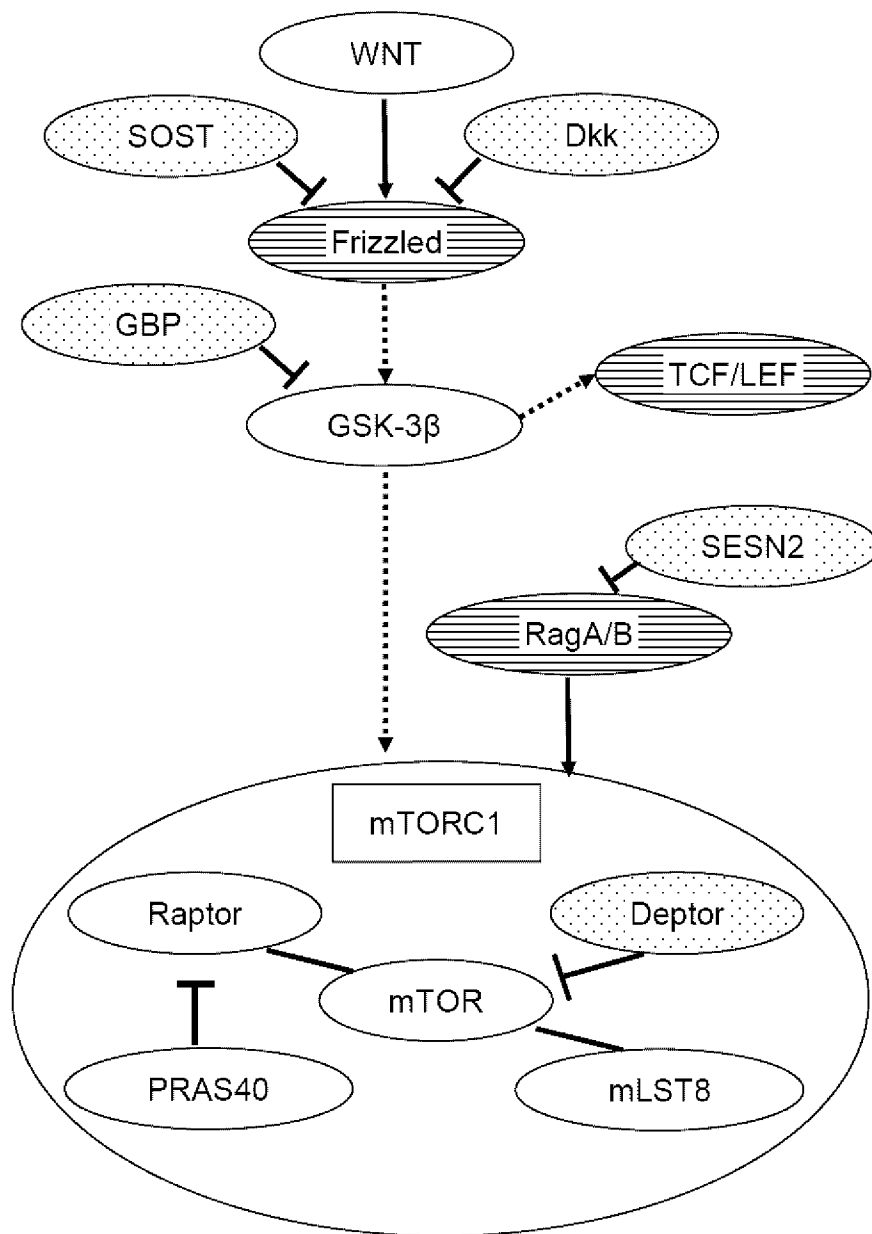
[図4]



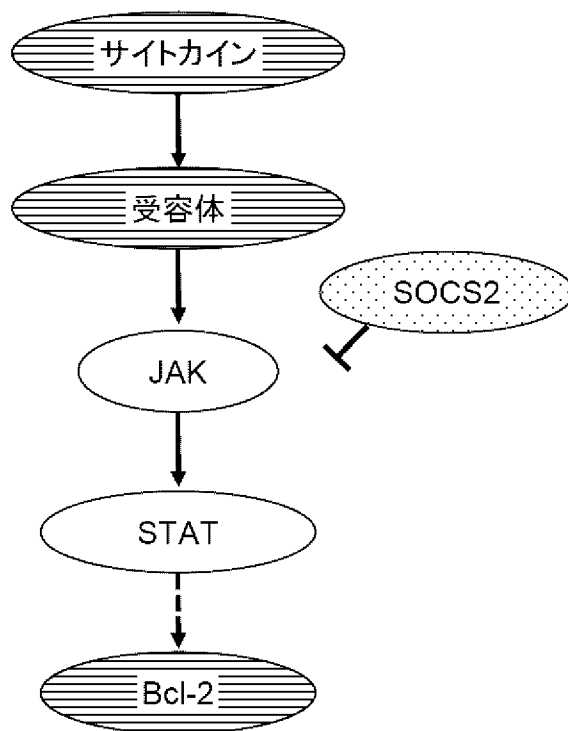
【図5】



[図6]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/041354

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/407(2006.01)i, A61K31/473(2006.01)i,
A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,
A61P3/12(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,
A61P27/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/407, A61K31/473, A61K31/5415, A61K31/5513, A61P3/10,
A61P3/12, A61P9/10, A61P25/00, A61P27/02, A61P35/00, A61P43/00

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	1971-2019
Registered utility model specifications of Japan	1996-2019
Published registered utility model applications of Japan	1994-2019

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	KHALIULIN, I. et al., "Apomorphine prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart", Free radical biology & medicine, 2004, vol. 37, no. 7, pp. 969-976, page 971, right column, line 3 from the bottom to page 972, right column, line 12	1-2 3-8
X Y	SHIMADA, S. et al., "Activation of dopamine D4 receptors is protective against hypoxia/reoxygenation-induced cell death in HT22 cells", Journal of Pharmacological Sciences, 2010, vol. 114, no. 2, pp. 217-224, page 221, right column, lines 1-15	1-2 3-8



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

"I" 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
25 January 2019 (25.01.2019)

Date of mailing of the international search report
05 February 2019 (05.02.2019)

Name and mailing address of the ISA/
Japan Patent Office
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku,
Tokyo 100-8915, Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/041354

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2003-506014 A (MITOKOR) 18 February 2003, paragraph [0097] & WO 2000/079274 A2 page 59, lines 15-29 & US 6323039 B1 & US 6280981 B1 & EP 1210596 A2 & CA 2375542 A1	3-8 1-2
X Y	GROSSINI, E. et al., "Asenapine increases nitric oxide release and protects porcine coronary artery endothelial cells against peroxidation", Vascular Pharmacology, 2014, vol. 60, no. 3, pp. 127-141, fig. 8	1 3, 5-6, 8
X Y	WANG, H. et al., "Olanzapine and quetiapine protect PC12 cells from β -amyloid peptide ₂₅₋₃₅ -induced oxidative stress and the ensuing apoptosis", Journal of Neuroscience Research, 2005, vol. 81, no. 4, pp. 572-580, page 575, right column, bottom paragraph	1 3, 5-6, 8
X Y	STAVROVSKAYA, I. G. et al., "Clinically approved heterocyclics act on a mitochondrial target and reduce stroke-induced pathology", Journal of Experimental Medicine, 2004, vol. 200, no. 2, pp. 211-222, page 215, left column, lines 17-25, table 1	1 3, 5-6, 8
X Y	BORGES, M. B. D. et al., "Characterization of hydrophobic interaction and antioxidant properties of the phenothiazine nucleus in mitochondrial and model membranes", Free Radical Research, 2010, vol. 44, no. 9, pp. 1054-1063, page 1060, right column, line 24 to page 1061, left column, line 8	1 3, 5-6, 8
A	JP 2006-516652 A (CORNELL RESEARCH FOUNDATION, INC.) 06 July 2006, paragraph [0002] & WO 2004/070054 A2 paragraph [0006] & US 2004/0248808 A1 & EP 1599216 A2 & CA 2515080 A & CN 1787831 A	1
X	JUNG, Y. S. et al., "Apomorphine suppresses TNF- α -induced MMP-9 expression and cell invasion through inhibition of ERK/AP-1 signaling pathway in MCF-7 cells", Biochemical and Biophysical Research Communications, 02 May 2017, vol. 487, no. 4, pp. 903-909, abstract	1-8
X	JP 2012-41314 A (NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION KANAZAWA UNIVERSITY) 01 March 2012, claims 1-25, examples 1-3 (Family: none)	1, 3, 5-6, 8

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/041354

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2014-521678 A (HELMHOLTZ ZENTRUM MUNCHEN, DEUTSCHES FORSCHUNGSZENTRUM FUR GESUNDHEIT AND UMWELT GMBH) 28 August 2014, claim 9, example 7 & WO 2013/017637 A1 claim 9, example 7 & US 2014/0288060 A1 & EP 2739285 A1 & CA 2843338 A1 & CN 103781481 A	1, 3, 5-6, 8
X	JP 56-166116 A (SHOWA DENKO KABUSHIKI KAISHA) 21 December 1981, claims, test examples (Family: none)	1, 3, 5-6, 8

特許協力条約

P C T

国際調査報告

(法 8 条、法施行規則第 40、41 条)
〔P C T 18 条、P C T 規則 43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 PH-7699-PCT	今後の手続については、様式 P C T / I S A / 2 2 0 及び下記 5 を参照すること。	
国際出願番号 P C T / J P 2 0 1 8 / 0 4 1 3 5 4	国際出願日 (日.月.年) 0 7 . 1 1 . 2 0 1 8	優先日 (日.月.年) 0 7 . 1 1 . 2 0 1 7
出願人 (氏名又は名称) 学校法人自治医科大学		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条 (P C T 18条) の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 4 ページである。

☒ この国際調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語に関し、この国際調査は以下のものに基づき行った。

☒ 出願時の言語による国際出願

☐ 出願時の言語から国際調査のための言語である _____ 語に翻訳された、
この国際出願の翻訳文 (P C T 規則12.3(a)及び23.1(b))

b. ☐ この国際調査報告は、P C T 規則91の規定により国際調査機関が許可した又は国際調査機関に通知された明らかな誤りの訂正を考慮して作成した (P C T 規則43.6の2(a))。

c. ☐ この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでいる (第 I 欄参照)。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない (第 II 欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している (第 III 欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第 IV 欄に示されているように、法施行規則第47条第 1 項 (P C T 規則38.2) の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から 1 月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 図面に関して

a. 要約とともに公表される図は、
第 5 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ 出願人は図を示さなかったため、国際調査機関が選択した。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表しているため、国際調査機関が選択した。

b. ☐ 要約とともに公表される図はない。

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/407(2006.01)i, A61K31/473(2006.01)i, A61K31/5415(2006.01)i, A61K31/5513(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P3/12(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/407, A61K31/473, A61K31/5415, A61K31/5513, A61P3/10, A61P3/12, A61P9/10, A61P25/00, A61P27/02, A61P35/00, A61P43/00

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 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 9 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), CAPplus/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 Y	KHALIULIN, I. et al., Apomorphine prevents myocardial ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in the rat heart, Free radical biology & medicine, 2004, Vol. 37, No. 7, pp. 969-976, 第 971 頁右欄下から 3 行目-第 972 頁右欄第 12 行	1-2 3-8
X Y	SHIMADA, S. et al., Activation of dopamine D ₄ receptors is protective against hypoxia/reoxygenation-induced cell death in HT22 cells, Journal of Pharmacological Sciences, 2010, Vol. 114, No. 2, pp. 217-224, 第 221 頁右欄第 1-15 行	1-2 3-8

☒ 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

2 5 . 0 1 . 2 0 1 9

国際調査報告の発送日

0 5 . 0 2 . 2 0 1 9

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)

鳥居 福代

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

4 U

3 4 3 6

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 A	JP 2003-506014 A (マイトコー) 2003.02.18, 段落 0097 & WO 2000/079274 A2 第 59 頁第 15-29 行 & US 6323039 B1 & US 6280981 B1 & EP 1210596 A2 & CA 2375542 A1	3-8 1-2
X Y	GROSSINI, E. et al., Asenapine increases nitric oxide release and protects porcine coronary artery endothelial cells against peroxidation, Vascular Pharmacology, 2014, Vol.60, No.3, pp.127-141, Fig.8	1 3, 5-6, 8
X Y	WANG, H. et al., Olanzapine and quetiapine protect PC12 cells from β -amyloid peptide ₂₅₋₃₅ -induced oxidative stress and the ensuing apoptosis, Journal of Neuroscience Research, 2005, Vol.81, No.4, pp.572-580, 第 575 頁右欄最終段落	1 3, 5-6, 8
X Y	STAVROVSKAYA, I.G. et al., Clinically approved heterocyclics act on a mitochondrial target and reduce stroke-induced pathology, Journal of Experimental Medicine, 2004, Vol.200, No.2, pp.211-222, 第 215 頁左欄第 17-25 行, Table 1	1 3, 5-6, 8
X Y	BORGES, M.B.D. et al., Characterization of hydrophobic interaction and antioxidant properties of the phenothiazine nucleus in mitochondrial and model membranes, Free Radical Research, 2010, Vol.44, No.9, pp.1054-1063, 第 1060 頁右欄第 24 行-第 1061 頁左欄第 8 行	1 3, 5-6, 8
A	JP 2006-516652 A (コーネル リサーチ ファウンデーション インコーポレイテッド) 2006.07.06, 段落 0002 & WO 2004/070054 A2 段落 0006 & US 2004/0248808 A1 & EP 1599216 A2 & CA 2515080 A & CN 1787831 A	1
X	JUNG, Y.S. et al., Apomorphine suppresses TNF- α -induced MMP-9 expression and cell invasion through inhibition of ERK/AP-1 signaling pathway in MCF-7 cells, Biochemical and Biophysical Research Communications, 2017.05.02, Vol.487, No.4, pp.903-909, Abstract	1-8
X	JP 2012-41314 A (国立大学法人金沢大学) 2012.03.01, 請求項 1-25, 実施例 1-3 (ファミリーなし)	1, 3, 5-6, 8

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
X	JP 2014-521678 A (ヘルムホルツ ツェントラム ミュンヘン ド イチェス フォーシュングスツェントラム フュール ゲズントハ イト ウント ウンヴェルト ゲーエムベーハー) 2014.08.28, 請求項 9, 実施例 7 & WO 2013/017637 A1 請求項 9, 実施例 7 & US 2014/0288060 A1 & EP 2739285 A1 & CA 2843338 A1 & CN 103781481 A	1, 3, 5-6, 8
X	JP 56-166116 A (昭和電工株式会社) 1981.12.21, 特許請求の範囲, 試験例 (ファミリーなし)	1, 3, 5-6, 8