

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-520854

(P2014-520854A)

(43) 公表日 平成26年8月25日(2014.8.25)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 61 K 31/341 (2006.01)	A 61 K 31/341	4 C 084
A 61 P 11/00 (2006.01)	A 61 P 11/00	4 C 086
A 61 P 9/00 (2006.01)	A 61 P 9/00	
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00	1 2 1
A 61 K 45/00 (2006.01)	A 61 K 45/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2014-520312 (P2014-520312)	(71) 出願人	514011310 アスレックス、エルエルシー A e s R x, L L C アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2 4 6 6、ニュートン、スイート 2-4 O O S u i t e 2-4 O O, N e w t o n, M a s s a c h u s e t t s 0 2 4 6 6 U. S. A.
(86) (22) 出願日	平成24年7月12日 (2012.7.12)	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(85) 翻訳文提出日	平成26年3月14日 (2014.3.14)	(72) 発明者	スター, ウォーレン アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 O 2 4 6 6、プリマス、センター ヒル ロ ード 322アール
(86) 國際出願番号	PCT/US2012/046427		
(87) 國際公開番号	W02013/012670		
(87) 國際公開日	平成25年1月24日 (2013.1.24)		
(31) 優先権主張番号	61/508, 260		
(32) 優先日	平成23年7月15日 (2011.7.15)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】低酸素症のための処置

## (57) 【要約】

本発明は、正常対象における低酸素症を処置するための方法であって、5 - HMFを対象に投与することを含む、前記方法を提供する。

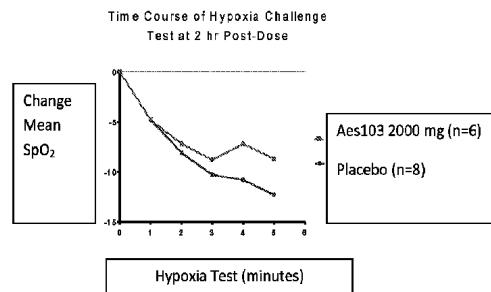


FIGURE 1

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

正常対象における低酸素症の治療方法であって、有効量の 5 - ヒドロキシメチル - 2 - フルフラール ( 5 - HMF ) を対象に投与することを含み、低酸素症は高地低酸素症ではない、前記方法。

**【請求項 2】**

約 300 mg ~ 約 10,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

約 500 mg ~ 約 4,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。 10

**【請求項 4】**

約 500 mg ~ 約 3,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 5】**

約 500 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。 20

**【請求項 6】**

約 3,000 mg ~ 約 10,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 7】**

約 1,000 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 8】**

正常対象における根底にある疾患または状態によって生じる低酸素症を処置するための方法であって、有効量の 5 - ヒドロキシメチル - 2 - フルフラール ( 5 - HMF ) を、根底にある疾患または状態を処置するための薬剤と組み合わせて対象に投与する、前記方法。

**【請求項 9】**

約 300 mg ~ 約 10,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。 30

**【請求項 10】**

約 500 mg ~ 約 4,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 11】**

約 500 mg ~ 約 3,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 12】**

約 500 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。 40

**【請求項 13】**

約 500 mg ~ 約 1,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 14】**

約 1,000 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 15】**

低酸素症が、呼吸器疾患、肺感染症、喘息、肺炎、間質性肺疾患、心臓発作、脳卒中、うっ血性心不全、不安定狭心症、溺水、多臓器不全、再灌流傷害、肺高血圧症、肺塞栓症、脳塞栓症、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症、外傷、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸、 50

薬剤または薬剤の過剰摂取に起因する呼吸障害、機械的窒息、慢性の息切れ、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、心臓弁膜症、左および／または右心室不全、運動ニューロン疾患、肥満症、不安症、末期癌、他の末期疾患、肺癌からなる群から選択される疾患または状態による引き起こされる、請求項1に記載の方法。

**【請求項16】**

対象に約500mg～約1000mg投与する、請求項1に記載の方法。

**【請求項17】**

対象に約1000mg～約2000mg投与する、請求項1に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【技術分野】**

10

**【0001】**

**発明の背景**

低酸素症は、組織における酸素の欠乏または不足である。低酸素症は、組織の罹患および死をも導く。ヒトは失血または貧血に起因する血液のO<sub>2</sub>輸送能力の低減に対する低酸素症適応反応を発達させてきた。これらの状況における低減された血液のO<sub>2</sub>輸送能力は、Hb-O<sub>2</sub>親和性における減少により部分的に補うことができ、これは肺におけるO<sub>2</sub>の取り込み量を低減させることなく酸素正常状態下で組織へのO<sub>2</sub>除荷作用を増加させる。減少したHb-O<sub>2</sub>親和性は、赤血球2,3-ジホスホグリセレート濃度(DPG)の増加、血液のpHの減少(Bohr効果)、およびCO<sub>2</sub>の増加(Haldane効果)によって調節される。この反応は、失血または貧血のために適切であるが、他の臨床状態によって引き起こされた低酸素症のためには不適切である。

20

**【背景技術】**

**【0002】**

臨床的に、低酸素状態は、無呼吸、睡眠時無呼吸、呼吸障害、高高度、ヘモグロビン変異、失血、貧血および治療的酸素供給デバイスによる不十分な酸素の送達に起因する。呼吸障害を引き起こす他の状態は、吸器疾患、肺感染症、喘息、肺炎、間質性肺疾患、心臓発作、脳卒中、うっ血性心不全、不安定狭心症、溺水、多臓器不全、再灌流傷害、肺高血圧症、肺塞栓症、脳塞栓症、末梢動脈疾患、肺内の血栓を引き起こす深部静脈血栓症、外傷、慢性閉塞性肺疾患、鎌状赤血球症、慢性の息切れ、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、心臓弁膜症、左および／または右心室不全、運動ニューロン疾患、肥満症、不安症、末期癌および肺癌を含む。低酸素症のための主な処置は、吸気に高レベルの酸素を送達するための治療的酸素供給デバイスの使用、または肺炎を処置するために抗生物質または喘息の処置のための気管支拡張剤などの呼吸障害の原因を直接反転させる薬物または医療デバイスの使用である。

30

**【0003】**

5-ヒドロキシメチル-2-フルフラール(5-HMF)は、鎌状赤血球症(SCD)のための治療的処置として開発してきた。米国特許No. 7,160,910は、SCDのマウスマodelにおいて、5-HMFの治療的效果を開示する。ヒト臨床試験は、国立衛生研究所の後援の下行われている。

40

**【0004】**

Abdulmalik et al., Br. J. Hematol. 128: 552-561 (2004)は、5-HMFが鎌状赤血球症マウスマodelにおける低酸素症の致死効果に対するin vivoでの保護を提供すること、およびこれはSCD Hbにおけるより低いP50(左遷移)の結果であり、これにより吸気からの不十分な酸素の送達の症状における鎌状赤血球細胞の形成を低減することを教示する。したがって、Abdumalikによれば、低酸素段階における生存の延長における5-HMFの有益な効果は、SCDに特異的であり、正常対象においては見られない現象である、RBC鎌状化の抑制が原因である。

**【0005】**

Li et al., Cell Stress and Chaperones (2011年4月15日オンラインで公開)は、9,500メートルの高度をシミュレートするために減圧室を用いた、高地低酸素症

50

(低気圧低酸素症)のマウスモデルシミュレーションを開示する。5-HMFがこれらの状況下のマウスの生存を増加させたと報告された。筆者は、これを血液脳関門の透過性における高度誘発増加の5-HMFによる部分的な遮断、それによる膨張および損傷からの脳の保護に起因すると考えた。この説明によれば、5-HMFは、高地低酸素症のみを処置するために効果的であるが、血液脳関門の透過性の活気(zing)の増加による以外の働きをする他の低酸素症に対してはそうではないことが予想される。

#### 【0006】

したがって、高地低酸素症以外の低酸素症を有する正常対象のための追加の処置への要求が存在する。

#### 【発明の概要】

#### 【0007】

#### 本発明の簡単な要約

本発明は低酸素症の処置に関する。発明者は驚くべきことに、5-ヒドロキシメチル-2-フルフラール(5-HMF)を、高地低酸素症以外の低酸素症を有する正常対象の処置のために用いることができるを見出した。

#### 【0008】

本発明は、正常対象における低酸素症を処置するための方法であって、有効量の5-HMFを対象に投与することを含み、低酸素症が高地低酸素症ではない、前記方法を提供する。本発明にしたがった方法において、5-HMFを単独で、または低酸素症の根底にある原因を処置する医薬品と組み合わせて投与してもよい。

10

20

30

40

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0009】

【図1】図1は、低酸素チャレンジの間の5-HMFの効果を解説する。

【図2】図2は、低酸素チャレンジの間の5-HMFの効果の投与量依存を示す。

#### 【0010】

#### 好みらしい態様の詳細な説明

本発明は、正常対象における低酸素症の治療的処置に関する。本発明は、正常対象における低酸素症を処置するための方法であって、有効量の5-HMFを対象に投与することを含み、低酸素症が高地低酸素症ではない、前記方法を提供する。5-HMFの治療的效果は、正常ヘモグロビンにおける酸素への親和性の増加の誘発に起因する。本発明にしたがった方法において、5-HMFを単独で、または低酸素症の根底にある原因を処置する医薬品と組み合わせて投与してもよい。

#### 【0011】

第1の側面において、本発明は、低酸素症を有する正常対象を処置するための方法であって、対象における低酸素症の兆候および症状を低減するに効果的な量の5-HMFを対象に投与することを含み、ここで、低酸素症が高地低酸素症ではない、前記方法を提供する。高地低酸素症の処置は、U.S特許公報No. 2012/0041060において開示されている。

#### 【0012】

ある態様において、低酸素症は、呼吸器疾患、肺感染症、喘息、肺炎、間質性肺疾患、心臓発作、脳卒中、うっ血性心不全、不安定狭心症、溺水、多臓器不全、再灌流傷害、肺高血圧症、肺塞栓症、脳塞栓症、末梢動脈疾患、深部静脈血栓症、外傷、慢性閉塞性肺疾患、睡眠時無呼吸、薬剤または薬剤の過剰摂取に起因する呼吸障害、機械的窒息、慢性の息切れ、慢性閉塞性肺疾患、気管支拡張症、心臓弁膜症、左および/または右心室不全、運動ニューロン疾患、肥満症、不安症、末期癌、他の末期疾患、肺癌、および他酸素を受け取るまたは吸収する肺の能力を低減するか、または

吸入/呼気を適切に調節する脳の能力を低減するかまたは臓器への血液流の制限が原因で身体の低酸素領域をもたらす他の要因からなる群から選択される疾患または状態によって引き起こされる。

#### 【0013】

低酸素症の兆候および症状の低減に効果のある量の5-HMFを対象に投与する。好み

50

しい態様において、本発明のこの側面にしたがった方法は、低酸素症の兆候および症状を低減するために十分な量であるが、望ましくない副作用を最小とするために十分に低い量の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 300 mg ~ 約 10,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 500 mg ~ 約 4,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 500 mg ~ 約 3,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 500 mg ~ 約 1,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 500 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 1,000 mg ~ 約 2,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。ある態様において、約 3,000 mg ~ 約 10,000 mg の 5 - HMF を対象に投与する。

10

## 【 0014 】

本発明にしたがった方法は、低酸素症の 1 または 2 以上の兆候または症状を低減することに効果的である。低減される低酸素症の 1 または 2 以上の臨床的兆候または症状は、組織損傷、精神錯乱、減損した運動反応、物理的な疲労感、意識消失、脳および / または肺水腫である。

## 【 0015 】

ある態様において、5 - HMF は医薬品処方物で投与される。かかる医薬品処方物は、さらに、医薬的に許容可能な希釈剤、担体または賦形剤をさらに含む。かかる処方物は、当該技術分野において良く知られており、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, ed. A. Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1990において記載されている。本明細書において、「医薬的に許容可能」の用語は、細胞、細胞培養、組織、または生物などの生体系と適合し、活性成分（単数または複数）の生物学的活性の有効性を妨げない、非毒性物質を意味する。したがって、本発明にしたがった組成物は、上述の化合物に加えて、希釈剤、充填剤、塩、緩衝剤、安定化剤、可溶化剤、および当該技術分野において良く知られた他の物質を含んでもよい。

20

## 【 0016 】

本明細書において、医薬的に許容可能な塩の用語は、上記化合物の所望の生物学的活性を維持し、望ましくない毒性効果を最小限で示すか、または示さない塩を示す。かかる塩の例は、これらに限定されないが、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸など）と形成した塩、および酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リンゴ酸、アスコルビン酸、安息香酸、タンニン酸、パルモイン酸（palmoic acid）、アルギン酸、ポリグルタミン酸、ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸、メタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸およびポリガラクトロン酸などの有機酸と形成した塩を含む。当該化合物は、当業者に既知の医薬的に許容可能な第 4 級塩として投与することも可能であり、これは、具体的には、式 - - N R + Z - -、式中 R は、水素、アルキルまたはベンジルであり、Z は、塩化物、臭化物、ヨウ化物、- O - アルキル、トルエンスルホン酸塩、メチルスルホン酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、またはカルボキシラート（例えば、ベンゾアート、スクシナート、アセタート、グリコラート、マレアート、マラート、シトラート、タルタラート、アスコルバート、ベンゾアート、シンナモアート（cinnamoate）、マンデロアート（mandeloate）、ベンジロアート（benzyloate）、およびジフェニルアセテートなど）を含む対イオンである、の第 4 級アンモニウム塩を含む。

30

## 【 0017 】

第 2 の側面において、本発明にしたがった方法は、低酸素症を引き起こす根底にある疾患または状態を処置するための薬剤と組み合わせて 5 - HMF を正常対象に投与することを含む。

## 【 0018 】

非限定例として、対象が、肺炎によって引き起こされた低酸素症を有している場合、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、または抗原虫薬と組み合わせて 5 - HMF を投与することができる。対象が癌を有している場合、抗癌化学療法薬または抗癌モノクローナル抗体と組み合わせて 5 - HMF を投与することができる。対象が脳卒中になっていた場合

40

50

、組織プラスミノーゲン活性化因子( t - P A )またはストレプトキナーゼなどの抗血栓剤と組み合わせて、アスピリンなどの抗血小板薬、チエノピリジン、クロピドグレル、または糖タンパク質 I I b / I I I a の抑制剤と組み合わせて、または例えはヘパリンまたはヒルログなどの抗凝血剤と組み合わせて、またはこれらの薬剤の任意の組合せと、 5 - H M F を投与することができる。対象が末梢動脈疾患を有している場合、スタチンなどのコレステロール低下薬と組み合わせて、抗血小板薬と組み合わせて、例えはシロスタゾールまたはペントキシフィリンなどの症状緩和薬と組み合わせて、またはこれらの薬剤の任意の組合せと、 5 - H M F を投与することができる。対象がうっ血性心不全を有している場合、カプトブリル、エナラブリル、リシノブリル、ベナゼブリルまたはラミブリルなどのアンジオテンシン変換酵素( A C E )阻害剤と組み合わせて、ロサルタン、カンデサルタン、テルミサルタン、バルサルタン、イルベサルタンまたはオルメサルタンなどのアンジオテンシン受容体遮断薬と組み合わせて、カルベジロールまたはメトプロリール( metoprolol )などのベータ遮断薬と組み合わせて、ジゴキシンまたは利尿剤と組み合わせて、またはこれらの薬剤の任意の組合せと、 5 - H M F を投与することができる。対象が再灌流傷害を有している場合、カルシウムチャネルアンタゴニスト、抗 C D 1 8 抗体、硫化水素と組み合わせて、またはこれらの薬剤の任意の組合せと、 5 - H M F を投与することができる。

10

## 【 0 0 1 9 】

本発明の目的のために、「正常対象」の用語は、鎌状赤血球症を有していない対象を意味する。「低酸素症を有する」の用語は、対象が、1または2以上の組織に損傷を与えるかまたは機能を失うのに十分に低減した酸素を有する1または2以上の組織を有していることを意味する。「対象」の用語は、ヒト患者を示す。「組み合わせて」の用語は、同一の対象における同一の疾患の処置の間を意味し、5 - H M F および低酸素症の根底にある原因を処置する医薬( および任意で、対象の体内で5 - H M F の半減期を伸ばす剤 )を、同時投与、ならびに、任意の時間間隔を開けた順序、例えは、1つを他方に続けてすぐの順序～数時間開けた順序を含む、任意の順序で投与することを含む。5 - H M F および他の薬剤または剤の投与は、同一または異なる経路であり得る。好ましい経路は、非経口、経鼻、特に経口を含む。

20

## 【 0 0 2 0 】

## 例 1

30

5 - H M F の安全性

研究は、3 0 0 m g 、1 0 0 0 m g 、2 0 0 0 m g および4 0 0 0 m g の5 - H M F 投与( 1 投与ごとに n = 6 )を調べる二重盲検、プラセボ( n = 8 )コントロールされた単回漸増投与( S A D )検査であった。全体的に5 - H M F は安全であり、良好に許容されることが示された。さらに、I N D 認可( IND-enabling )の反復投与動物毒性および安全性データは、ヒトにおける広い安全性ウィンドウの可能性が高いこと示唆する。

## 【 0 0 2 1 】

## 例 2

40

低酸素チャレンジ下での血液酸素化における増加

低酸素チャレンジテストを行った：フェイスマスクおよび12%酸素( 海水面における通常の大気における21%酸素と比較 )を含有するエアタンクを用い、研究薬物( 5 - H M F またはプラセボ、二重盲検 )の投与を開始する直前の時間に5分間、そして再度、投与後の時間間隔0 . 7 5 、2、4および8時間のそれぞれで、対象は12%低酸素混合物を吸った。パルス酸素濃度計に結合された指先酸素検出プローブは、S p O 2 値( 少なくとも1つの酸素分子を含有するヘモグロビンのパーセンテージ )の連続測定を提供し、低酸素チャレンジの間および3分の回復期間( 通常の大気が吸われる )の間20秒ごとにS p O 2 値を記録した。低酸素チャレンジは、S p O 2 値が85%よりも低くなった場合に中止した。

## 【 0 0 2 2 】

図1は、低酸素チャレンジの間の5 - H M F の効果を解説する。データは、投与2時間

50

後の時点と与えられる低酸素チャレンジの前の、プラセボおよび5-HMFの2000mg投与の平均SpO<sub>2</sub>値における下降を比較する。開始からのSpO<sub>2</sub>レベルにおける平均変化は、5分の低酸素チャレンジの1分毎に示される。5-HMFからの血液酸素化における増加（低酸素チャレンジの間のSpO<sub>2</sub>における比較的軽度な減少によって示される）は、プラセボおよび薬物対象の両方のSpO<sub>2</sub>レベルが5単位落ちた時である、低酸素空気の吸入の1分後から明確となり、SpO<sub>2</sub>における5-HMFが誘導する、プラセボと比較した改善は、その後チャレンジ期間の残りの間存在する。プラセボ対象における低酸素症のレベルが増加するにつれて、プラセボと薬物との違いが大きくなることは注目に値する。動物モデルにおけるin vivo研究は、低酸素症のレベルが増加した場合に、5-HMFの影響がより大きいことも示唆する。この最初のヒト研究における低酸素チャレンジのレベルは穏やかであった（低酸素症の臨床症状は何も存在しなかった）ので、低酸素チャレンジがより極端である場合には、5-HMFの影響はさらに大きいはずである。

10

## 【0023】

## 例3

血液酸素化における5-HMFの投与量依存性

低酸素チャレンジの間の血液酸素化に影響する5-HMFの投与量依存能力の解説図が図2に示されている。低酸素チャレンジに応答したSpO<sub>2</sub>の低下の程度においてかなりの個人差が存在するので、各対象（プラセボおよび5-HMFの両方）を、（i）プラセボまたは5-HMFの投与の前に与えられたチャレンジおよび（ii）プラセボまたは5-HMFの投与の2時間後に与えられたチャレンジの両方の時点において、5分でのSpO<sub>2</sub>の低下についてテストした。図2における点線は、プラセボまたは5-HMFの投与の前のチャレンジの間に生じた低下の「ベースライン」量を表す。各対象に関する投与2時間後に与えられたチャレンジの終了時点での低下の結果を、当該対象のベースライン量と比較した。したがって、各対象は、彼／彼女自身のコントロールとして役割を果たした。青色の点は、個別の対象のスコアを表し、水平の黒色の線は、投与前の低酸素チャレンジに対する平均SpO<sub>2</sub>変化である。したがって、5-HMFの1000mg投与に関し、投与の前に調査した場合の同一の対象における低下と比較して、この投与はおよそ2.5単位の増加をもたらした。対照的に、プラセボを受けた対象は、プラセボを受ける前の低酸素症へ応答した彼らのベースラインと比較して、約-0.75ユニットのさらなる低下を有した。図2において示されるように、低酸素症チャレンジの間に5-HMFが全ての投与レベルにおいてプラセボと比較して調査対象の血液酸素飽和を増加させたが、300mgでの効果は小さく、1000~4000mgがおそらく最適投与であることを結果は示す。最も有効な投与レベル（上位3つの投与量）のプラセボからの差異は統計的に有意（p=0.0498）であった。

20

## 【0024】

## 例4

穏やかなおよび重度の低酸素症の処置

500、1000、2000、4000mgの5-HMFおよびプラセボの認識機能および運動能力効果への効果を、穏やかな（SpO<sub>2</sub> 75~85%）および重度（SpO<sub>2</sub> 60~70%）の低酸素症両方に關して、低酸素症レベルあたり15人の正常志願者において測定する。これは二重盲検クロスオーバー研究であり、ここで有効性エンドポイントを、低酸素症の発症前、研究薬物の投与後である低酸素症の発症から1~2時間後に測定し、投与後1.5~2時間および3.5~4時間に測定を行う。これからの最適な投与レベルを用い、研究の一環で、その後の3日間の穏やかなおよび3日間の重度の低酸素暴露期間を、5-HMFまたはプラセボの複数の一日投与を受けた対象の同様なセットにおいて評価する。認識および運動能力試験は、低酸素症発症の前、1日目および2日目（安定した状態は2日までに達成される）および3日目における研究薬物の3回目の投与の1~2時間後および3~4時間後に実施した。薬物関連の改良のオフセットの率を判断するために、3日目では、全ての対象は、朝の投与で研究薬物を受け、後続の投与ではプラセボを受ける。第2の目的は、有害事象、生命兆候（心拍、血圧、呼吸速度）、臨床化学

30

40

50

および血液学的機能によって反映される、非低酸素および低酸素状態における S - H M F の安全性の測定を含む。薬力学的測定は、S p O 2 値における変化および p 5 0 値を含む。

【 0 0 2 5 】

本明細書において引用した全ての文献は、当該技術分野の知識のレベルを反映し、本明細書に参考としてその全体が組み込まれる。引用文献の教示と本明細書との間のいかなる矛盾は、後者を支持して解決される。

当業者は、本発明が本明細書に記載の処方物および方法の均等物を含むことを認識するであろう。

【図 1】

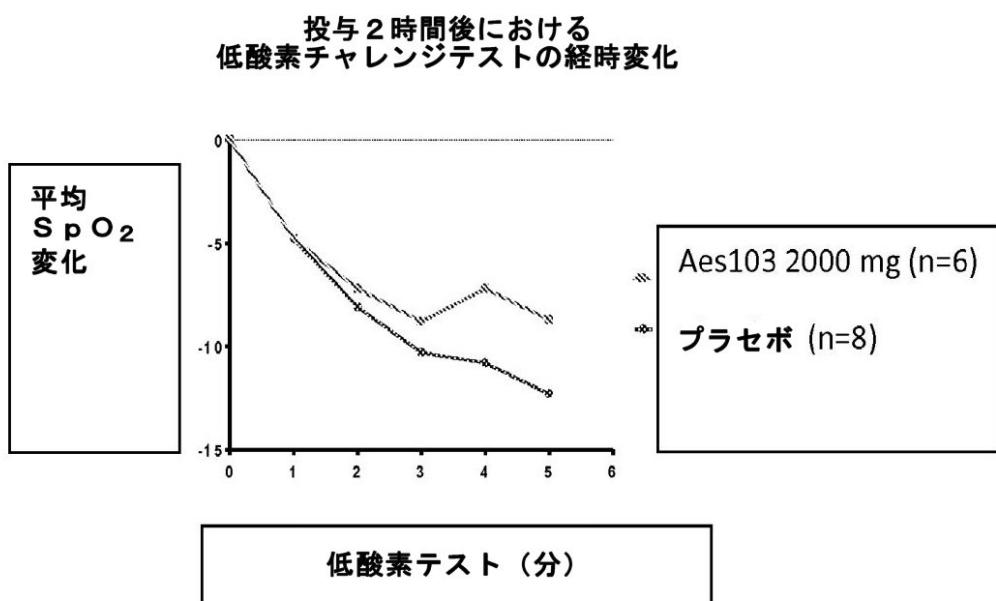
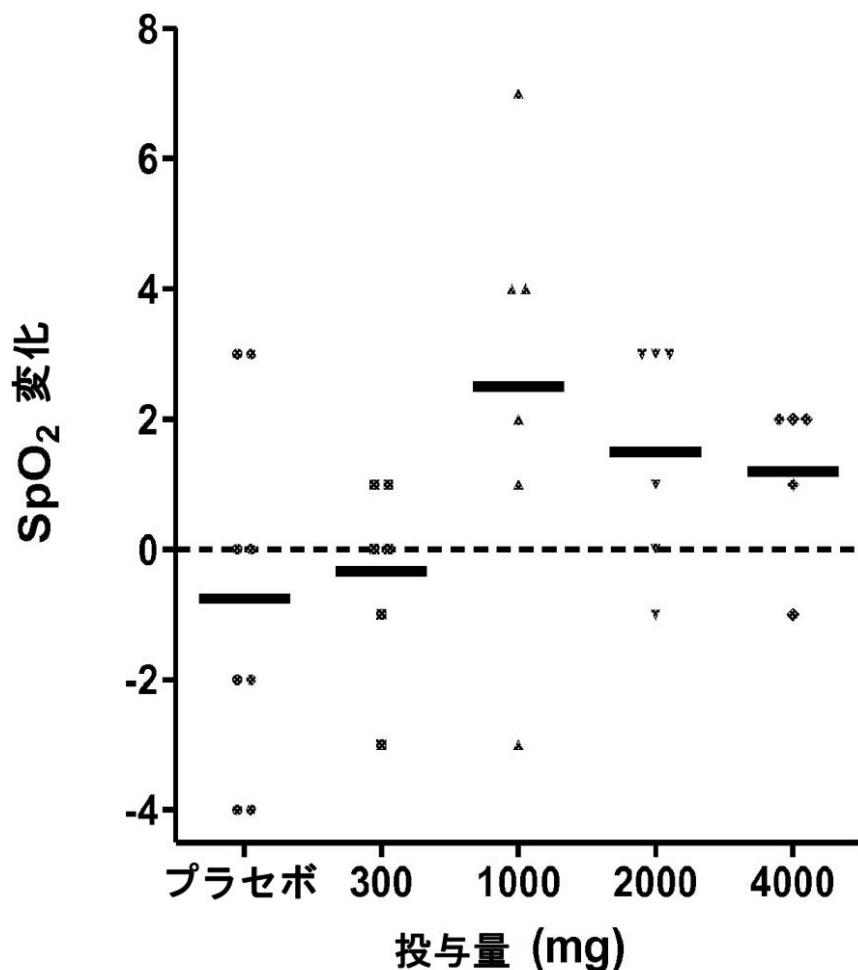


図 1

【図2】

**投与2時間後の血中酸素への  
低酸素効果の減少**



注. 低酸素テスト期間の最終点における投与前の  $\text{SpO}_2$  変化 : プラセボ  
 $-11.5\%$ 、 $300\text{mg} -10.8\%$ 、 $1000\text{mg} -11.7\%$ 、  
 $2000\text{mg} -9.8\%$ 、および $4000\text{mg} -10.2\%$

図 2

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2012/046427
---

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/34 A61P43/00 ADD.
---

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) 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)
--

EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data
--

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MING-MING LI ET AL: "The protective role of 5-hydroxymethyl-2-furfural (5-HMF) against acute hypobaric hypoxia", CELL STRESS AND CHAPERONES, ALLEN PRESS ONLINE PUBLISHING, EDINBURGH, GB, vol. 16, no. 3, 1 May 2011 (2011-05-01), pages 267-273, XP002661131, ISSN: 1355-8145, DOI: 10.1007/S12192-011-0264-8 abstract page 530, right-hand column, paragraph 2 figure 1 -----	1-26
Y	page 530, right-hand column, paragraph 2 figure 1 -----	1-26
X, P	WO 2011/146471 A1 (AESRX LLC [US]; SWIFT ROBERT ALAN [US]) 24 November 2011 (2011-11-24) claims 1,5-19 -----	1-7,24, 26
	-/-	

<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.
--

<input checked="" type="checkbox"/> 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
--

17 September 2012
-------------------

24/09/2012
------------

Name and mailing address of the ISA/
--------------------------------------

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016
--

Authorized officer
--------------------

Loher, Florian
----------------

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No PCT/US2012/046427
---

**C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 2 255 623 A1 (WAGNER-SOLBACH VOLKER [DE]; RASTHOFER LYDIA [DE]) 1 December 2010 (2010-12-01) paragraph [0069] -----	1-26

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No  
PCT/US2012/046427

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
WO 2011146471 A1	24-11-2011	US 2012041060 A1			16-02-2012
		WO 2011146471 A1			24-11-2011
EP 2255623 A1	01-12-2010	EP 2255623 A1			01-12-2010
		EP 2434887 A2			04-04-2012
		WO 2010136466 A2			02-12-2010

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RW,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA52 MA59 NA05 ZA361 ZA591 ZC751  
4C086 AA01 AA02 BA03 MA01 MA02 MA04 MA52 MA59 NA14 ZA36  
ZA59 ZC75