

(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6月13日(13.06.2019)



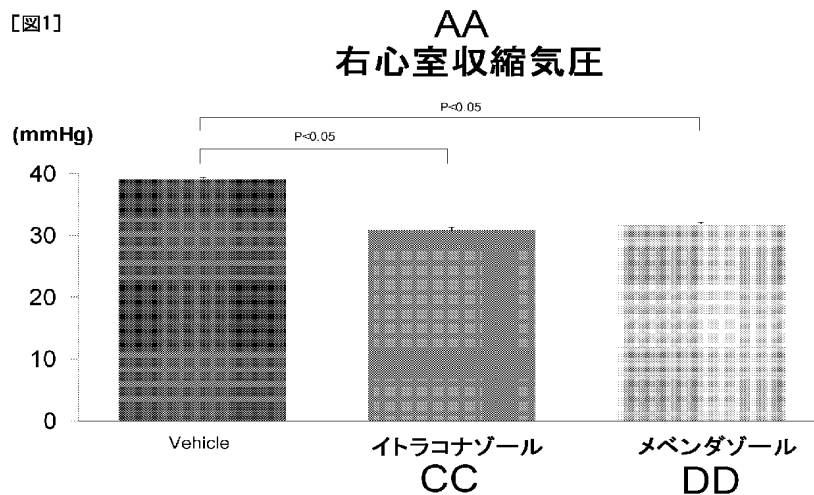
(10) 国際公開番号

WO 2019/111829 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2018/044306
- (22) 国際出願日: 2018年11月30日(30.11.2018)
- (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 2017-233034 2017年12月5日(05.12.2017) 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 (SATO, 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). 大村 淳一 (OMURA, Junichi); 〒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). 菊池 順裕 (KIKUCHI, Nobuhiro); 〒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). 黒澤 亮 (KUROSAWA, Ryo); 〒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).

(54) Title: PROPHYLACTIC OR THERAPEUTIC AGENT FOR PULMONARY HYPERTENSION COMPRISING MEBENDAZOLE AND/OR ITRACONAZOLE OR SALT THEREOF

(54) 発明の名称: メベンダゾール及び／もしくはイトラコナゾール又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤



AA Right ventricular systolic pressure
CC Itraconazole
DD Mebendazole

(57) Abstract: The problem to be solved by the present invention is to provide a novel prophylactic or therapeutic agent for pulmonary hypertension which comprises, as an active ingredient, a compound having a previously unknown therapeutic effect on pulmonary hypertension. Provided is a prophylactic or therapeutic agent for pulmonary hypertension which



(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T N K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:

- 一 国際調査報告 (条約第21条(3))

comprises at least one member selected from the group consisting of mebendazole and itraconazole or a salt thereof.

(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、メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩を含有する、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：

メベンダゾール及び／もしくはイトラコナゾール又はその塩を含有する、
肺高血圧症の予防又は治療剤

技術分野

[0001] [関連出願の相互参照]

本出願は、2017年12月05日に出願された、日本国特許出願第2017-233034号明細書（その開示全体が参照により本明細書中に援用される）に基づく優先権を主張する。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：Sato et al., Circ. Res. 2014, 115, 738-750.

非特許文献3：Sato et al., Cardiovasc. Res. 2009, 81, 226-234.

非特許文献4：Sato et al., Circulation, 2006, 113, 1442-1450.

非特許文献5：Shimizu et al., Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2013,

33, 2780-2791.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、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、メベンダゾール及び／又はイトラコナゾールが、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、及び肺高血圧症の予防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. メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0008] 項 2. メベンダゾール又はその塩を含有する、項 1 に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0009] 項 3. 経口投与剤である、項 1 又は 2 に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。

[0010] 項 4 - 1. 被験者にメベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩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。

[0011] 項 4 - 2. メベンダゾール又はその塩を含有する、項 4 - 1 に記載の方法。

[0012] 項 4 - 3. 経口投与剤である、項 4 - 1 又は 4 - 2 に記載の方法。

[0013] 項 5 - 1. 肺高血圧症の予防又は治療における使用のためのメベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩。

- [0014] 項5-2. メベンダゾール又はその塩である、項5-1に記載の化合物又はその塩。
- [0015] 項5-3. 肺高血圧症の予防又は治療がメベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩の経口投与により行われる、項5-1又は5-2に記載の化合物又はその塩。
- [0016] 項6-1. 肺高血圧症の予防又は治療剤を製造するための、メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩の使用。
- [0017] 項6-2. メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩が、メベンダゾール又はその塩である、項6-1に記載の使用。
- [0018] 項6-3. 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又は6-2に記載の使用。

発明の効果

- [0019] 本発明によれば、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であるメベンダゾール若しくはその塩及び／又はイトラコナゾール若しくはその塩を有効成分として用いることによって、新規の肺高血圧症の予防又は治療剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

- [0020] [図1]実施例1における右心室収縮期圧の測定結果を示す。
[図2]実施例2における右心室収縮期圧（RVSP）、右心室肥大（RVH）の測定結果を示す。

発明を実施するための形態

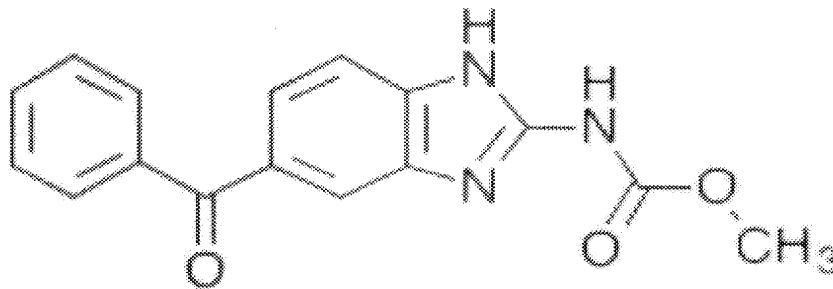
- [0021] 肺高血圧症の予防又は治療剤

本発明は、メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。本明細書においては、メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種の化合物を総称して単に化合物Aと略す

ることもある。従って、本発明は、化合物A又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤を提供する。

[0022] 本発明の有効成分であるメベンダゾール [CAS No. 31431-39-7、メチル (5-ベンゾイル-1H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-イル) カルバメート (methyl (5-benzoyl-1H-benzodiazol-2-yl) carbamate)] は、下記構造を有する公知の物質である：

[0023] [化1]

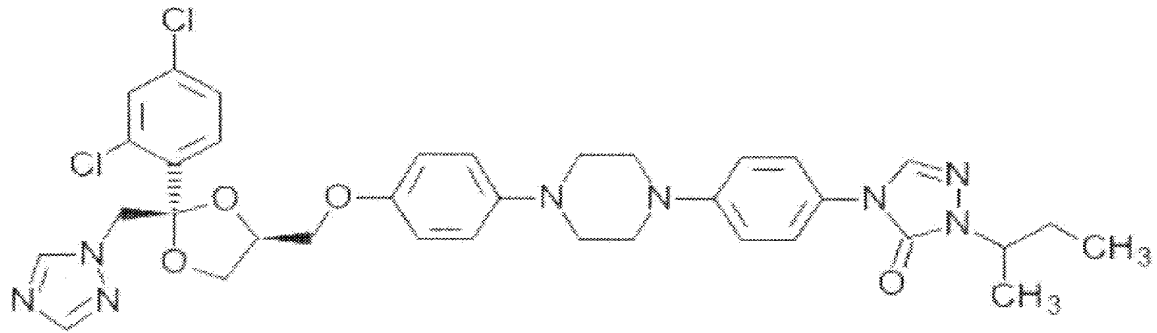


[0024] 本発明の有効成分であるメベンダゾールの塩は、酸付加塩と塩基との塩を包含する。酸付加塩の具体例として、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、安息香酸塩、トリフルオロ酢酸塩、酢酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩等の有機酸塩、及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等の酸性アミノ酸塩が挙げられる。塩基との塩の具体例としては、ナトリウム塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、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。

[0025] 本発明の有効成分であるイトラコナゾール [CAS No. 84625-61-6、4-(4-(4-(4-((2R, 4S)-2-((1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)メチル)-2-(2, 4-ジクロロフ

エニル) - 1, 3-ジオキサラン-4-イル) メトキシ) フェニル) ピペラジン-1-イル) フェニル) - 2 - (sec-ブチル) - 2, 4-ジヒドロ-3H-1, 2, 4-トリアゾール-3-オン (4 - (4 - (4 - (4 - ((2R, 4S) - 2 - (1H-1, 2, 4-triazol-1-yl) methyl) - 2 - (2, 4-dichlorophenyl) - 1, 3-dioxolan-4-yl) methoxy) phenyl) piperazin-1-yl) phenyl) - 2 - (sec-butyl) - 2, 4-dihydro-3H-1, 2, 4-triazol-3-one)] は、下記構造を有する公知の物質である :

[0026] [化2]



[0027] 本発明の有効成分であるイトラコナゾールの塩は、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。

[0028] 本発明において、化合物A又はその塩のうち、メベンダゾール又はその塩

が好ましい。

[0029] 本発明の有効成分である化合物 A 及びその塩は、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。

[0030] 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、DMSO等が例示される。これらの溶媒は、1種単独で、又は2種以上を混合溶媒として用いることができる。

[0031] 本発明においては、本発明の有効成分である化合物 A 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。

[0032] 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。これらの等張化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0033] 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。これらのキレート剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせ用いることができる。

[0034] 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。

[0035] 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。これらのpH調節剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

[0036] 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ピグアニド、クロルヘキシジン等が挙げられる。これらの防腐剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

[0037] 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。これらの抗酸化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

[0038] 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。これらの溶解補助剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

[0039] 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、キサントガム、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。これらの粘稠化剤は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせて用いることができる。

- [0040] また、上記医薬組成物は、化合物A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、プロスタサイクリン製剤（エポプロステノール等）、PDE5阻害薬（タダラフィル等）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン等）が挙げられる。これらの化合物は、1種単独で、又は2種以上を組み合わせる用いることができる。
- [0041] 医薬組成物の実施形態において、組成物中の化合物A又はその塩の含有量は特に限定されず、化合物A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。
- [0042] 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（吸入薬、軟膏、クリーム、貼付薬等）等が挙げられる。
- [0043] 本発明において、化合物A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、化合物A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以下になる量とすればよい。また、本発明によれば、化合物Aは低用量でも効果を奏するため、化合物Aの投与量として、成人に対する1日投与量が、約100mg以下、約10mg以下、約8mg以下、約5mg以下等であってもよい。化合物A又はその塩の投与量の下限も特に限定されず、例えば、化合物Aの投与量として、成人に対する1日投与量が通常、0.1mg以上、好ましくは0.5mg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。

[0044] 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。

[0045] 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を予防、治療緩和する。従って、本発明は、化合物A又はその塩を含む肺動脈平滑筋細胞の増殖抑制剤も提供する。

尚、本発明の有効成分であるメベンダゾールは、抗寄生虫薬として日本を含め世界中で広く用いられているが、肺高血圧症に対する効果については全く知られていない。また、尚、本発明の有効成分であるイトラコナゾールは、抗真菌薬として用いられているが、肺高血圧症に対する効果については全く知られていない。従って、本発明における化合物A又はその塩による肺動脈平滑筋細胞の異常増殖抑制効果及び肺高血圧症の予防又は治療効果は従来技術から予想し得ないものである。尚、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。

[0046] 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

[0047] 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、イトラコナゾール又はメベンダゾールを静脈投与した。具体的には、まず、8週齢の雄の野生型マウス（C57/BL6マウス、各群、 $n = 10$ ）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、イトラコナゾール（イトラコナゾールとしては、100mgのイトラコナゾールを6、

7 ml のジメチルスルホキシドに溶解し、当該イトラコナゾールのジメチルスルホキシド溶液を超純水 (mQ or ultrapure water) と混合して 100 ml とした溶液を用いた) を、1 日 1 回、20 mg/kg/day の用量で静脈注射した。Vehicle 群として、食事としてイトラコナゾールに代えてジメチルスルホキシドと超純水との 1 : 15 の (V/V) 混合液を静脈注射する以外、上記と同様にして低酸素刺激を行う試験を行った。また、イトラコナゾールに代えて、メベンダゾール (メベンダゾールとしては、100 mg のメベンダゾールを 6.7 ml のジメチルスルホキシドに溶解し、当該メベンダゾールのジメチルスルホキシド溶液を超純水 (mQ or ultrapure water) と混合して 100 ml とした溶液を用いた) を 25 mg/kg/day の用量で静脈注射する以外、上記と同様にして、低酸素誘発性肺高血圧マウスに対するメベンダゾール投与試験を行った。

[0048] 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、1.2 Fr 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。結果を図 1 に示す。なお、上記試験前における Vehicle 群、イトラコナゾール投与群及びメベンダゾール投与群の平均体重は、それぞれ 16.3 ± 0.2 g、 16.8 ± 0.3 g、 16.8 ± 0.3 g であった。また、上記試験後における Vehicle 群、イトラコナゾール投与群及びメベンダゾール投与群の平均体重は、それぞれ $18. \pm 0.2$ g、 17.2 ± 0.2 g、 17.5 ± 0.2 g であった。

[0049] 結果および考察

イトラコナゾール又はメベンダゾールを静脈注射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心室肥大の改善がみられた (図 1)。

[0050] 実施例 2

メベンダゾールの肺動脈性肺高血圧 (PAH) に対する治療効果をさらに

評価するために、別の肺高血圧動物モデルを用いた。具体的には以下の通り
:

方法

動物試験

本試験においては、コントロールには、ビヒクル処理した群を用いた。Sugen/低酸素誘発高血圧モデルラットを肺高血圧(PH)の評価に用いた(非特許文献2)。肺高血圧の発症を評価するために、右心室収縮期圧(RVSP)、右心室肥大(RVH)を測定した(非特許文献2~4)。

右心カテーテルについては、1.4-F(ラット)圧測定用カテーテル(トランソニック・サイセンス社)を右内頸静脈より挿入し、右心室でRVSPを測定した(非特許文献5)。

Sugen/低酸素モデルにおいては、ラット(Sprague-Dawley, 雄, 6週齢)にVEGF受容体阻害剤SU5416(Sigma-Aldrich, St Louis, MO)を、イソフラン麻酔下で皮下注射し(20mg per kg body weight)、次いで、低酸素(10%O₂)に3週間曝露した。所定の期間、以下の処置をした後、ラットをイソフルラン(1.5%)で麻酔し、右心カテーテルを行った。全てのデータは、PowerLab data acquisition system (AD Instruments, Bella Vista, Australia)を用いて分析し、連続する50回拍分以上を平均した(非特許文献2~5)。

[0051] 右心室肥大の評価

心臓を摘出し、右心室自由壁(RV)、左心室(LV)及び心室中隔から切り離した。左心室と心室中隔(LV+Septum)の重量に対する右心室自由壁(RV)重量の比[RV/(LV+S)]を測定して、RVHの程度を評価した(非特許文献2)。

[0052] Sugen/低酸素誘発PHラットに対するメベンダゾール処置

ラット(Sprague-Dawley, 雄, 6週齢)に、VEGF受容

体阻害剤SU5416 (Sigma-Aldrich) を、イソフラン麻酔下で皮下注射し (20mg per kg body weight)、次いで、低酸素 (10%O₂) に3週間曝露した (hypoxia+SU5416)。day 21に、ラットにランダムに、通常酸素下 (21%O₂) で、2週間、メベンダゾール (25mg per kg body weight) 又はビヒクル (メベンダゾール溶液に代えて、ジメチルスルホキシド投与した) を1日1回静脈注射した。ビヒクルを投与した群をビヒクルコントロールと示す。メベンダゾール群とビヒクルコントロール群とで体重に有意な差はなかった。day 35に、ラットをイソフラン (1.0%) で麻酔し、RVSP及びRVHを測定することによりPHの発症を評価した。

[0053] 結果

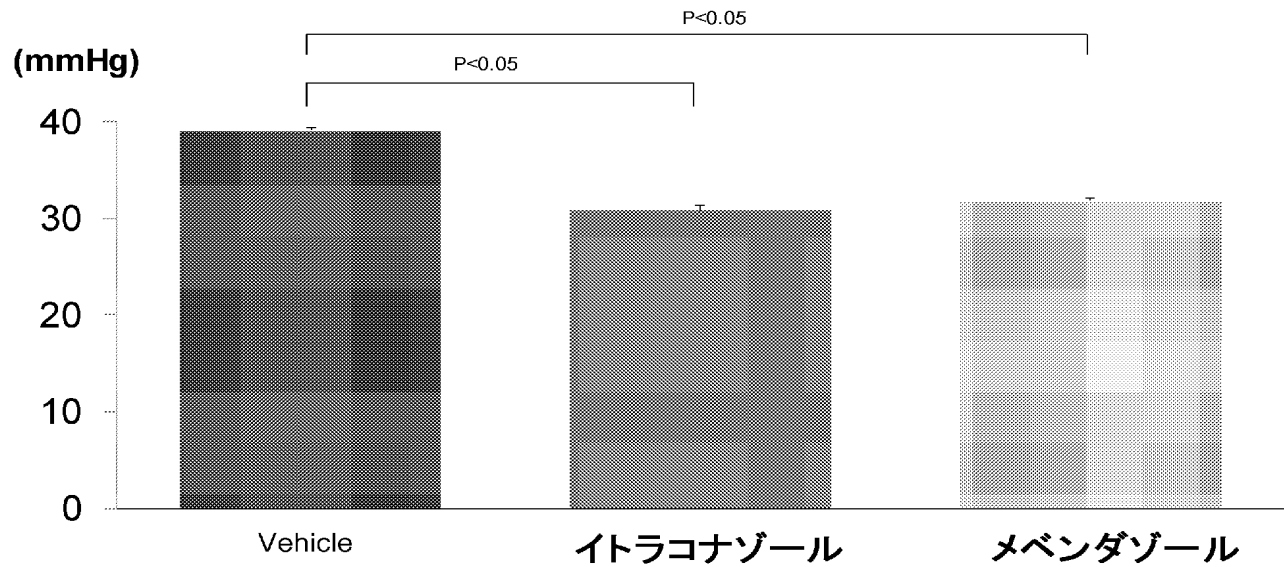
14日間のメベンダゾールの投与は、体重に影響しなかった。しかし、メベンダゾール処置により、ビヒクルコントロールと比較してRVSP及びRVHは低下した (図2)。上記のように、メベンダゾールは、動物モデルのPHをin vivoで緩和した。パラメータの比較は、one-way又はtwo-way ANOVA及び多重比較のためのTukey's HSD検定にて行った。

請求の範囲

- [請求項1] メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩を含有する、肺高血圧症の予防又は治療剤。
- [請求項2] メベンダゾール又はその塩を含有する、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] 経口投与剤である、請求項1又は2に記載の肺高血圧症の予防又は治療剤。
- [請求項4] 被験者にメベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩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5] 肺高血圧症の予防又は治療における使用のためのメベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩。
- [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、メベンダゾール及びイトラコナゾールからなる群より選択される少なくとも一種又はその塩の使用。

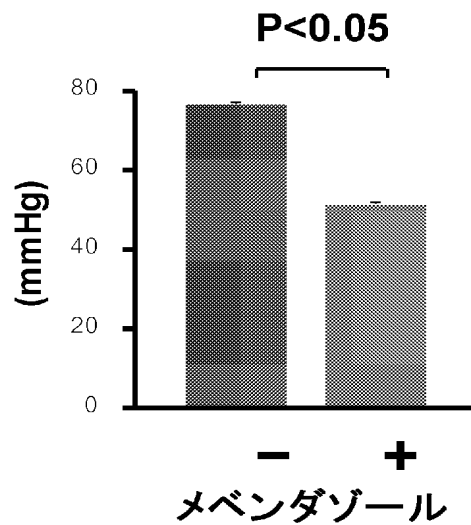
[図1]

右心室収縮気圧

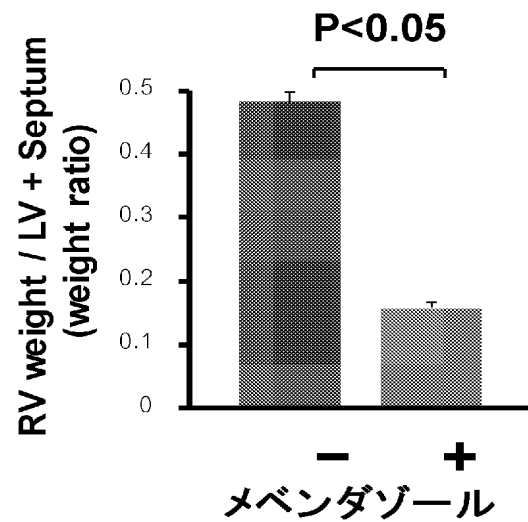


[図2]

右心室収縮気圧



右心室肥大



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2018/044306

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl. A61K31/4184 (2006.01) i, A61K31/496 (2006.01) i, A61P9/12 (2006.01) i,
A61P11/00 (2006.01) i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl. A61K31/4184, A61K31/496, A61P9/12, A61P11/00

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	1971-2018
Registered utility model specifications of Japan	1996-2018
Published registered utility model applications of Japan	1994-2018

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

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), PubMed

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2006/004795 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 12 January 2006, claims 30-32, fig. 1-2 & US 2008/0193499 A1 & EP 1765336 A2 & CA 2572223 A	5 1-4, 6
X A	CHONG, C. R. et al., "Inhibition of Angiogenesis by the Antifungal Drug Itraconazole", ACS Chem. Biol., 2007, vol. 2, no. 4, pp. 270, abstract, page 263, left column, paragraph [0001], tables 1-2, fig. 2	5 1-4, 6

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 26 December 2018 (26.12.2018)	Date of mailing of the international search report 15 January 2019 (15.01.2019)
--	--

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/JP2018/044306

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	NACEV, B. A. et al., "The Antifungal Drug Itraconazole Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Glycosylation, Trafficking, and Signaling in Endothelial Cells", <i>J. Biol. Chem.</i> , 2011, vol. 286, no. 51, pp. 44045-44056, abstract	5 1-4, 6
X A	HEAD, S. A. et al., "Antifungal drug itraconazole targets VDAC1 to modulate the AMPK/mTOR signaling axis in endothelial cells", <i>Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.</i> , 2015, vol. 112, no. 52, pp. E7276-E7285, abstract, fig. 7	5 1-4, 6
X A	DAKSHANAMURTHY, S. et al., "Predicting New Indications for Approved Drugs Using a Proteochemometric Method", <i>J. Med. Chem.</i> , 2012, vol. 55, pp. 6832-6848, abstract, fig. 8	5 1-4, 6
X A	WANG, J. et al., "Mebendazole Reduces Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation Following Vascular Injury in Mice", <i>PLoS ONE</i> , 2014, vol. 9, no. 2, e90146, pp. 1-7, doi: 10.1371/journal.pone.0090146, abstract, fig. 1-4	5 1-4, 6
A	GONCHAROVA, E. A., "mTOR and vascular remodeling in lung diseases: current challenges and therapeutic prospects", <i>FASEB J.</i> , 2013, vol. 27, no. 5, pp. 1796-1807	1-6
A	YAMAJI-KEGAN, K. et al., "Hypoxia-induced mi togenic factor has proangiogenic and proinflammatory effects in the lung via VEGF and VEGF receptor-2", <i>Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.</i> , 2006, vol. 291, pp. L1159-L1168	1-6
A	PURCELL, I. F. et al., "Use of nebulised liposomal amphotericin B in the treatment of <i>Aspergillus fumigatus</i> empyema", <i>Thorax</i> , 1995, vol. 50, pp. 1321-1323	1-6
A	MEHTA, A. et al., "Reversible Pulmonary Hypertension Due to Fibrosing Mediastinitis", <i>Chest</i> , 2016, vol. 150, no. 4, supply, p. 181A	1-6

<p>A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K31/4184(2006.01)i, A61K31/496(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i</p>												
<p>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. A61K31/4184, A61K31/496, A61P9/12, A61P11/00</p>												
<p>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</p> <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2018年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2018年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2018年	日本国実用新案登録公報	1996-2018年	日本国登録実用新案公報	1994-2018年	
日本国実用新案公報	1922-1996年											
日本国公開実用新案公報	1971-2018年											
日本国実用新案登録公報	1996-2018年											
日本国登録実用新案公報	1994-2018年											
<p>国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), PubMed</p>												
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>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</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X A</td> <td>WO 2006/004795 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2006.01.12, claims 30-32, Figures 1-2 & US 2008/0193499 A1 & EP 1765336 A2 & CA 2572223 A</td> <td>5 1-4, 6</td> </tr> <tr> <td>X A</td> <td>CHONG, C. R. et al., Inhibition of Angiogenesis by the Antifungal Drug Itraconazole, ACS Chem. Biol., 2007, Vol. 2, No. 4, pp. 263-270, ABSTRACT, p. 263 left-column paragraph 1, TABLES 1-2, Figures 2</td> <td>5 1-4, 6</td> </tr> </tbody> </table>				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 A	WO 2006/004795 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2006.01.12, claims 30-32, Figures 1-2 & US 2008/0193499 A1 & EP 1765336 A2 & CA 2572223 A	5 1-4, 6	X A	CHONG, C. R. et al., Inhibition of Angiogenesis by the Antifungal Drug Itraconazole, ACS Chem. Biol., 2007, Vol. 2, No. 4, pp. 263-270, ABSTRACT, p. 263 left-column paragraph 1, TABLES 1-2, Figures 2	5 1-4, 6
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 A	WO 2006/004795 A2 (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 2006.01.12, claims 30-32, Figures 1-2 & US 2008/0193499 A1 & EP 1765336 A2 & CA 2572223 A	5 1-4, 6										
X A	CHONG, C. R. et al., Inhibition of Angiogenesis by the Antifungal Drug Itraconazole, ACS Chem. Biol., 2007, Vol. 2, No. 4, pp. 263-270, ABSTRACT, p. 263 left-column paragraph 1, TABLES 1-2, Figures 2	5 1-4, 6										
<p><input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>												
<p>* 引用文献のカテゴリー</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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)</p> <p>「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</p>		<p>の日の後に公表された文献</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「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</p> <p>「&」 同一パテントファミリー文献</p>										
<p>国際調査を完了した日 26.12.2018</p>		<p>国際調査報告の発送日 15.01.2019</p>										
<p>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</p>		<p>特許庁審査官 (権限のある職員) 茅根 文子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452</p>										
		4C	6219									

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 A	NACEV, B. A. et al., The Antifungal Drug Itraconazole Inhibits Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2 (VEGFR2) Glycosylation, Trafficking, and Signaling in Endothelial Cells, J. Biol. Chem., 2011, Vol. 286, No. 51, pp. 44045-44056, Abstract	5 1-4, 6
X A	HEAD, S. A. et al., Antifungal drug itraconazole targets VDAC1 to modulate the AMPK/mTOR signaling axis in endothelial cells, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 2015, Vol. 112, No. 52, pp. E7276-E7285, Abstract, Fig. 7	5 1-4, 6
X A	DAKSHANAMURTHY, S. et al., Predicting New Indications for Approved Drugs Using a Proteochemometric Method, J. Med. Chem., 2012, Vol. 55, pp. 6832-6848, ABSTRACT, Figure 8	5 1-4, 6
X A	WANG, J. et al., Mebendazole Reduces Vascular Smooth Muscle Cell Proliferation and Neointimal Formation Following Vascular Injury in Mice, PLoS ONE, 2014, Vol. 9, No. 2, e90146, pp. 1-7, doi: 10.1371/journal.pone.0090146, Abstract, Figures 1-4	5 1-4, 6
A	GONCHAROVA, E. A., mTOR and vascular remodeling in lung diseases: current challenges and therapeutic prospects, FASEB J., 2013, Vol. 27, No. 5, pp. 1796-1807	1-6
A	YAMAJI-KEGAN, K. et al., Hypoxia-induced mitogenic factor has proangiogenic and proinflammatory effects in the lung via VEGF and VEGF receptor-2, Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol., 2006, Vol. 291, pp. L1159-L1168	1-6
A	PURCELL I. F. et al., Use of nebulised liposomal amphotericin B in the treatment of Aspergillus fumigatus empyema, Thorax, 1995, Vol. 50, pp. 1321-1323	1-6
A	MEHTA, A. et al., Reversible Pulmonary Hypertension Due to Fibrosing Mediastinitis, Chest, 2016, Vol. 150, No. 4, Suppl., p. 181A	1-6