

(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2020-510675**  
(P2020-510675A)

(43) 公表日 **令和2年4月9日(2020.4.9)**

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/385 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/385	4 C 0 2 3
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 6 5
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/20 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/20	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 5
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2019-548367 (P2019-548367)  
 (86) (22) 出願日 平成30年3月7日 (2018.3.7)  
 (85) 翻訳文提出日 令和1年10月24日 (2019.10.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2018/050521  
 (87) 国際公開番号 W02018/162845  
 (87) 国際公開日 平成30年9月13日 (2018.9.13)  
 (31) 優先権主張番号 17/51836  
 (32) 優先日 平成29年3月7日 (2017.3.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 フランス (FR)  
 (31) 優先権主張番号 17/51839  
 (32) 優先日 平成29年3月7日 (2017.3.7)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 フランス (FR)

(71) 出願人 519318889  
 チャイルズ, マーク  
 CHILDS, Marc  
 フランス, 75007 パリ, アベニ  
 ュードラブルドネ 63  
 (71) 出願人 519318890  
 ソージエール, ジャック  
 SAUZIERES, Jacques  
 フランス, 78720 ダンピエール  
 アンイブリーヌ, アモー ル ムシュ  
 ー 3

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ミトコンドリア起源のROSの産生の特異的阻害剤を使用した、薬物誘発QT間隔延長に関連するリスクの予防

(57) 【要約】

本発明は、ミトコンドリア由来の活性酸素種（またはROS）に関与する疾患の予防及び/又は治療に関する。本発明は、より詳細には、そのような二次的影響を誘発することが知られている薬物を服用する際の、QT延長に関連するリスクを予防するためのミトコンドリアROS産生の阻害剤、特にアネトールトリチオンの使用に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

QTスペースを延長することが知られている薬物の摂取に関連するQT延長のリスクを予防するのに使用するための、アネトールトリチオン（ATT）、4-OH-アネトールトリチオン（ATX）、ATXのエステル又はこれらの分子のうち少なくとも2つの組合せから選択される、ミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤。

## 【請求項 2】

前記阻害剤がATTである、請求項1に記載の使用のための、請求項1に記載のミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤。

## 【請求項 3】

QT延長をもたらし得る前記薬物が、以下のリスト：

アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルブリド、アミトリプチリン、アムホテリシンB、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサパン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラール、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブルフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメドトミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネペジル、ドキシセピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルバメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ、オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ラバチニブ、レンバチニブ、ロイプロリド、レボフロキサシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリプチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、オندانセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシトシン、バリペリドン、パロノセトロン、パノピノスタット、パントプラゾール、パパベリン、パロキセチン、パシレオチド、パゾパニブ、ペントミジン、ペルフェナジン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバクタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメタジン、プロポフォル、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボシクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン、ソリフェナシン、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、チピラシル、三酸化亜鉛、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド、トラゾドン、トリミプラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール

10

20

30

40

50

ル、ポリノスタット、ジブラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソールから選択される、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための、請求項 1 又は 2 に記載のミトコンドリア ROS 産生の特異的阻害剤。

【請求項 4】

QT スペースを延長することが知られている薬物の使用に関連する QT 延長のリスクを予防するのに使用するための、アネトールトリチオン (ATT)、4-OH-アネトールトリチオン (ATX)、ATX のエステル又はこれらの分子のうち少なくとも 2 つの組合せから選択される、ミトコンドリア ROS 産生に特異的な阻害剤、及び賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 5】

以下のリスト：

アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルブリド、アミトリプチリン、アムホテリシン B、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサパン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラール、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブラフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメドトミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネペジル、ドキシセピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルバメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グラニセトロン、グレパフロキサシン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ラバチニブ、レンバチニブ、ロイプロリド、レボフロキサシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリプチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、オndanセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシトシン、パリペリドン、パロノセトロン、パノピノスタット、パントプラゾール、パパベリン、パロキセチン、パシレオチド、パゾパニブ、ペントミジン、ペルフェナジン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバクタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメタジン、プロポフォル、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボシクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン、ソリフェナシン、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、チピラシル、三酸化亜鉛、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド、トラゾドン、トリミプラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール

10

20

30

40

50

ル、ポリノスタット、ジブラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソールから選択される、QTスペースを延長することが知られている薬物の使用に関連するQT延長のリスクの予防における、単剤療法としての使用のためのアネートルトリチオン（ATT）。

【請求項6】

40～400mgの1日用量で投与される、請求項5に記載の使用のためのアネートルトリチオン（ATT）。

【請求項7】

80～240mgの1日用量で投与される、請求項6に記載の使用のためのアネートルトリチオン（ATT）。

【請求項8】

用量あたり80mgの用量で投与される、請求項6又は7に記載の使用のためのアネートルトリチオン（ATT）。

【請求項9】

適切な賦形剤に加えて、

(i) ATT及び/又はATX及び/又はATX及び/又はATXのエステル、並びに

(ii) 以下のリスト：

アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルプリド、アミトリプチリン、アムホテリシンB、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサパン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラル、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブルフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメデトミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネペジル、ドキシピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルバメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グラニセトロン、グレバフロキサシン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ、オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ラパチニブ、レンパチニブ、ロイプロリド、レボフロキサシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリプチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、オンダンセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシトシン、パリペリドン、パロノセトロン、パノビノスタット、パントプラゾール、パバベリン、パロキセチン、パシレオチド、バゾパニブ、ペントミジン、ペルフェナジン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバクタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメタジン、プロボフォール、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボシクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン

10

20

30

40

50

、ソリフェナジン、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、チピラシル、三酸化亜鉛、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド、トラゾドン、トリミブラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール、ポリノスタット、ジブラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソールから選択される、QT延長を引き起こすことが知られている薬物の両方を含む医薬組成物。

【請求項10】

(i) A T T、及び(ii)請求項9で規定されるように選択される、QT延長を引き起こすことが知られている薬物の両方を含む、請求項9に記載の医薬組成物。

【請求項11】

前記薬物がモキシフロキサシンである、請求項10に記載の医薬組成物。

【請求項12】

(i) A T T、及び(ii)不利なリスク対効果比のために市場から撤退した、QT間隔を延長することが知られている薬物の両方、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項13】

前記薬物が、以下のリスト：

テルフェナジン、セルチンドール、アステミゾール、グレパフロキサシン、ドロペリドール、レバシテメタドール、シサプリド、チオリダジン

から選択される、請求項12に記載の使用のための請求項12に記載の医薬組成物。

【請求項14】

A T Xとフルオロキノロンのクラスに属する薬物との間で形成されたキメラ。

【請求項15】

フルオロキノロンのクラスに属する前記薬物が、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、シプロフロキサシン、又はグレパフロキサシンから選択される、請求項14に記載のキメラ。

【請求項16】

A T Xとフルオロキノロンのクラスに属する薬物との間に形成されたキメラ、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項17】

フルオロキノロンのクラスに属する前記薬物が、モキシフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン及びグレパフロキサシンから選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、ミトコンドリア由来の活性酸素種(またはROS)に関与する疾患の予防及び/又は治療に関する。本発明は、特に、QT延長のような副作用を誘発することが知られている薬物を服用する際の、QT延長に関連するリスクを予防するためのミトコンドリアROS産生の阻害剤、特にアネトールトリチオンの使用に関する。

【0002】

[背景技術]

ミトコンドリアは、心血管疾患、神経変性疾患(パーキンソン病、アルツハイマー病など)、糖尿病、虚血性組織機能不全を含む、ほぼすべての老化関連疾患の病因に関与している。ミトコンドリアが、「老化のフリーラジカル理論」で中心的な役割を果たすことは広く受け入れられている。この理論は、(活性酸素種を表す)ROSによってもたらされる損傷の蓄積が、エネルギー供給及び細胞の好適な機能に不可欠な多くの細胞機能、特にミトコンドリア機能に影響を与えると述べている。最適な細胞機能は、細胞が自己修復す

10

20

30

40

50

るのに必要なエネルギーを供給するために非常に重要であるので、ミトコンドリアは、したがってROSの主要な標的であるように見える。

【0003】

ミトコンドリアはROSの主要源であるが、ROSによってもたらされる損傷にも特に感受性である。その結果、ミトコンドリア自体がROSを生成し、ROSがミトコンドリアに酸化損傷をもたらす、その後のミトコンドリア機能不全、及び細胞死の原因となる。

【0004】

ROSの影響に対抗する抗酸化剤の能力を評価するために、多くの研究が行われている。いくつかの抗酸化分子は、前臨床試験において問題がないか又は大きな問題がないことが示されているが、それらの有効性はほとんどの臨床試験では部分的にしか確認されていない(Orr et al., Free Radic Biol. Med, 2013, 65:1047-59)。

10

【0005】

さらに、最近の研究では、ROSの過剰な減少が細胞に有害な影響を与えることが示されており、ROSのバランスの取れた産生が良好な細胞機能に寄与することを示唆している(Goodman et al., J. Natl. Cancer Inst. 2004, 96:1743-50; Bjelakovic Get al., JAMA. 2007, 297:842-57)。

【0006】

[ 技術的問題及び本発明により提供される解決策 ]

多くの疾患における酸化ストレスの役割に関する研究は、ROSのミトコンドリア産生の選択的阻害剤を手にすることの重要性を強調している。現在入手可能な抗酸化剤にはそのような特異性がなく、その結果、特に長期治療の場合に、サイトゾルROSの産生が増加したときに副作用のリスクがあり、これらの副作用はよく報告されている。

20

【0007】

抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、抗生物質、抗マラリア薬、向精神薬を含む、複数の治療ファミリーがQT延長の原因であり得る。この心電図異常は心室性不整脈をもたらす、この不整脈は突然死をもたらす可能性がある。

【0008】

QT延長をもたらす可能性がある薬物の中で、フルオロキノロン(FQ)、多剤耐性結核の治療にカクテルで使用されるいくつかの抗結核薬、特にモキシフロキサシン、ベダキリン、及びクロファジミンの現在の古典的な組合せ、マクロライド、とりわけIV投与の場合はエリスロマイシン、ケトコナゾールなどのイミダゾール系抗真菌剤、並びに前骨髄球性白血病の治療に適応となるトリセノックス(Trisenox)(登録商標)、及びソタロール(Sotalol)(登録商標)又はコーダロン(Cordarone)(登録商標)などの抗不整脈薬を挙げることができる。このリストは網羅的なものではなく、アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルプリド、アミトリプチリン、アムホテリシンB、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサバン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラル、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブラフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメドミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネベジル、ドキシピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルパメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン

30

40

50

、グラニセトロン、グレパフロキサシン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロク  
 ロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン  
 、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ、  
 オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケト  
 コナゾール、ランソプラゾール、ラパチニブ、レンパチニブ、ロイプロリド、レボフロキ  
 サシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミ  
 ド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド  
 、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン  
 、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン  
 、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリブチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、  
 オランザピン、オメプラゾール、オンダンセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン  
 、オキシトシン、パリペリドン、パロノセトロン、パノビノスタット、パントプラゾール  
 、パパベリン、パロキセチン、パシレオチド、パゾパニブ、ペンタミジン、ペルフェナジ  
 ン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバ  
 クタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメ  
 タジン、プロポフォル、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボ  
 シクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビ  
 ル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン、ソリフェナシン、ソラフ  
 ェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス  
 、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、  
 テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、三酸化亜鉛  
 、チピラシル、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド  
 、トラゾドン、トリミプラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデ  
 ナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール、ポリノスタット、ジブ  
 ラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソール、などを特に含む。このリスクにより、一部  
 の治療を中止するか、治療投与量を減量する。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 9 】

したがって、

- モキシフロキサシン - ベダキリン - クロファジミンによる、多剤耐性結核の治療は、QT延長の発生により、非常に多くの場合、組合せ成分のうちの1つを除去することになり、その決定は、したがって治療対象にとって利益の損失を伴う；
- オフロキサシン及びレボフロキサシンの用量はこの同じリスクによって制限されるが、用量を単純に2倍又は3倍にすると、低レベル耐性肺炎球菌の株のほとんどを「再びカバーする」ことが可能になる；
- 同様に、シプロフロキサシン又はモキシフロキサシンなどの抗シュードモナスFQの投与を増やす可能性により、シュードモナス（Pseudomonas）菌種、又は例えば、アシネトバクター（Acinetobacter）菌種に対する活性を回復させる可能性がある。

## 【 0 0 1 0 】

しかし、2つの最近の刊行物で実証されているように、すべてが、少なくとも薬物誘発性のQT延長は、完全ではないにしても部分的にミトコンドリアROSの産生に関連していることを示している。（Salimi A, Eybagi S, Seydi E et al. Toxicity of macrolide antibioticson isolated heart mitochondria: a justification for their cardiac adverseeffect. Xenobiotica, 2016, 46:82-93; Won KJ, Lee KP, Yu S et al., Ketoconazoleinduces apoptosis in rat cardiomyocytes through reactive oxygenspecies-mediated parkin overexpression. Arch Toxicol, 2015, 89:1871-1880）。これらの2つの刊行物は、用量 - 反応関係の存在（マクロライドとケトコナゾールの両方の用量を使用すると、QTリスクが増加する）、及び、タイロンやテンポールなどのROSスカベンジャーの保護効果の両方を強調しており、ROSの産生に関連する毒性メカニズムの存在を確認している（Won, 2015）。

## 【 0 0 1 1 】

今日まで、トルサードポワント (torsades de pointe) の発生及び対象の死につながる可能性がある、多くの薬物に関連するこの深刻な副作用を予防するための治療法は、存在しない。

【0012】

本発明において、本発明者らは、非選択的抗酸化剤の有害な副作用を回避しながら、QT延長をもたらす可能性がある毒性のリスクを低減するために、ミトコンドリアレベルでROSの産生を低減することを提案する。したがって、本発明者らは、薬物誘発性QT延長のリスクを予防するために、ミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤、特にアネートルトリチオン (ATT) を投与するという目的を確立した。

【0013】

ATTは、胆汁及び唾液の分泌を増加させるために、スルファルレム (Sulfarlem) (登録商標) という商標名で既に販売承認を取得している。これは、消化不良及びドライマウスを治療するために使用される。この製品がフランスで販売されてから70年間、この分子の長期使用に関する副作用はこれまで報告されていない。

【0014】

実際、ATTの作用メカニズムは、これまでに発表されていない別の実験の結果から推定することができる、つまり、発明者らは、有機塩素剤急性中毒にかかっている猫を治療するのに成功した。この結果は、ATTの標的がミトコンドリア複合体I (又はIII) 又はおそらくスーパー複合体I~IIIであり、これはTebourbiによって2012年に記載された結果に関連していることを実証する (Tebourbiet al., Molecular mechanism of pesticide toxicity. In: STOYCHEVA M., Pesticides in the modern world. Pest control and pesticide exposure and toxicity assessment, InTech publisher, 2012, chapter 15)。ROSがミトコンドリアによって過剰産生されると、サイトゾルROSの同時過剰産生を誘発し、サイトゾルROSの産生源はNADPHオキシダーゼ (すなわちNOX、通常はNOX4及びNOX2) であることがわかっているので、実際にはミトコンドリア産生がその張本人であるのに、NOXが第1の原因であると結論付けている著者もいる (Gosh R. et al., J. Clin. Diagn. Res., 2017, 11:BC09- BC12; Mangum L.C. et al., Chem. Res. Toxicol. 2015, 28:570-584)。

【0015】

したがって、本発明者らは、ATTが、従来の抗酸化剤とは異なり、主に、ROSの産生の主要部位であり、且つミトコンドリア機能不全の主要部位の両方であるミトコンドリア呼吸鎖の複合体I (又は複合体III) のレベルで、ミトコンドリアROS産生に直接且つ選択的に作用することを確立した (Tebourbi O., 2012, 上記参照)。

【0016】

したがって、ATTは、ミトコンドリアが呼吸鎖の複合体I又はIIIのレベルでROSを産生するのを妨げる、FDA及びEMAによって承認された最初のヒト用薬物である。

【0017】

したがって、本発明には以下の三重の利点がある：

1) そのような治療アプローチによって、薬物誘発性QT延長に関する患者の安全性が高まるので、今日の特定の治療に関連する心臓発作のリスクを低減、又は抑制させると考えることが可能になる。治療を受けた患者のQT延長のリスクが証明されているため、一部の薬物は現在、心臓の副作用を監視するために病院でのみ投与されているという点に留意すべきである。ミトコンドリアROS産生の阻害剤の投与によって、このような入院が不要になり、患者にとっての快適性の向上及び病院にとっての節約の両方を提供することができる。

2) そのようなアプローチによって、(用量漸増試験を実施することにより) 特定の薬物の上方投与量を再考することが可能になり、したがって、患者がQT延長のリスクを負うことなく、より確実に効果的な治療用量の処方承認することが可能になる。

3) そのようなアプローチによって、テルフェナジン、セルチンドール、アステミゾ

10

20

30

40

50



ール、グレパフロキサシン、ドロペリドール、レバセチルメタドール、シサプリド、チオリダジンなどの、QT間隔の延長により市場から撤退した特定の薬物のリスク対効果比を再検討することも可能になる。

【0018】

さらに、ATTは、いくつかの理由により、薬物誘発性QT延長のリスクを予防するという技術的な問題に対処するために必要な性質を有する。

【0019】

第1に、ATTは、ヒトT細胞モデル(ヒトJurkat T細胞)で示されるように、複数の作用メカニズムを備えた強力なフリーラジカルスカベンジャーであり且つ抗酸化剤である(Khanna et al., Biochem Pharmacol 1998, 56:61-69)。この特性により、臍細胞培養モデルにおけるFQ(シプロフロキサシン、オフロキサシン、及びペフロキサシン)によってもたらされる臍毒性(tenotoxicity)の保護が可能になる;濃度10 μMのATTを用いて3時間、テノサイトをプレインキュベートすると、ROSの細胞産生が大幅に減少し、FQによって誘発される酸化ストレスから保護される(Pouzaud et al., Path Biol 2004, 52:308-313);このことにより、ミトコンドリアROS産生がFQに対する毒性のメカニズムであり、外挿によって、このファミリーの抗生物質の異なるメンバーを用いて観察されたQT延長が、おそらく同じ性質のメカニズムであることが明らかに示唆される。

10

【0020】

一方、ATTは、他のほとんどの抗酸化剤とは異なり、優れた組織透過性及び細胞透過性を有する脂溶性分子であり(ADT Vdは、ラットでは約2 L/kg、細胞外液量のほぼ10倍である[Yu H-Z et al., J Pharm Sci, 2011, 100:5048-5058])、このことはATTのミトコンドリアへのアクセスを説明する。したがって、Pouzaudらの研究(2004年)では、ATTは、マイクロモル濃度、10 μM、で作用し、これは通常使用される用量で容易に達成される濃度であり、この分子には確かに数時間にわたって経時的に持続的な効果があるように見え、このことによってこの製品の投与が促進されるはずである。

20

【0021】

最後に、動物とヒトの両方に投与した後、ATTは急速に脱メチル化され、おそらくそれ自体活性な誘導体である、芳香族環上にアルコール官能基を有する4-OH-アネトールトリチオン(すなわちATX)を形成し、この官能基はエステル化可能であるため、ATT及びその代謝物ATXが水に不溶であっても、水溶性エステルを利用することができる。

30

【0022】

本発明は、非常に驚くべき革新的な方法で、この薬物を新しい治療指標において使用すること、すなわち薬物誘発性QT延長のリスクを予防することを提案する。

【0023】

[発明の詳細な説明]

本発明の第1の主題は、薬物誘発性QT間隔延長のリスクを予防するためのミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤の使用に関する。

40

【0024】

「ミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤」とは、サイトゾルにおける細胞ROS産生に影響を与えることなく、ミトコンドリア呼吸鎖におけるROS産生を特異的に阻害することができる任意の化合物を指し、この特異性は、これにより非選択的抗酸化剤によるROS産生の過剰な阻害の場合に観察される可能性がある、サイトゾルにおけるROS欠損に関連する副作用が予防されるので、不可欠である。好ましい実施形態では、この阻害剤は、ミトコンドリア呼吸鎖の複合体I(又はIII)のレベルでROS産生の特異的阻害を誘導することができる。

【0025】

そのような阻害剤は、例えば、ATT、ATX又はNC-POBSであるが、同じ阻害

50

特異性を有する他のいずれの化合物でも適切である。

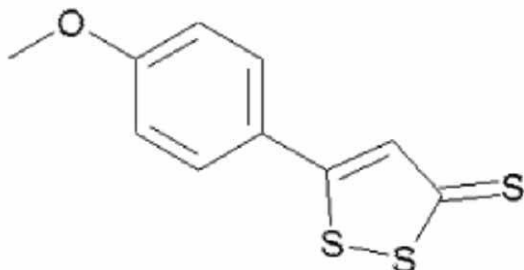
【0026】

本発明の意味において、「1つの阻害剤」の使用は、ミトコンドリアのROS産生に特異的な少なくとも1つの阻害剤の使用を指し、したがって、以下で説明する1つの阻害剤又は複数の阻害剤の組合せであり得る。

【0027】

アネトールトリチオンを表すATTは、5-(4-メトキシフェニル)-3H-1,2-ジチオール-3-チオンである。これは、ADTとしても知られている。この式は以下の通りである：

【化1】



10

【0028】

ATXは、ヒト及び動物の両方において肝臓によって代謝されるATTのフェノール型である。この4-OH-アネトールトリチオン形態は上記に記載されている(Li et al., J Pharm Biomed Anal, 2008, 47:612-617)。ATTの構造はこの代謝中に保存されるため、特に、現在の市販形態である経口投与後、循環している生成物のほとんどがATXであると見出されるので、ATTの抗ROS活性はATXにおいて見出されると考えるべきあらゆる理由がある(Yu, 2011)。さらに、ATXは、エステルの形成を可能にするパラフェノール基を有する。特定の実施形態では、ATXはそのエステル化形態で、例えば、エステルとして、すなわち、リン酸エステル、エチリデンホスフェート、硫酸エステル、ヘミコハク酸エステル、酢酸エステル、プロピオン酸エステル、イソ酪酸エステル、ヘキサ酸エステル、ピバル酸エステル、エトキシ炭酸エステル、ニコチン酸エステル、又はグリシンエステル、ジエチルグリシンエステル又はパリンエステルなどのアミノ酸エステル、として使用され、このリストは網羅的ではない。

20

30

【0029】

NC-POBSはN-シクロヘキシル-4-(4-ニトロフェノキシ)ベンゼンスルホンアミドに相当し、呼吸鎖の1Q部位でのミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤としてこれまでに文献に記載されている唯一の分子である(Orr et al., Free Radic. Biol. Med., 2013, 65:1047-1059)。

【0030】

好ましい実施形態では、特異的阻害剤は、ATT、ATX及びATXエステルから選択される。特定の実現形態では、ATT、ATX、及びATXエステルのうち少なくとも2つの分子を組み合わせることにより、QT延長の予防が得られる。

40

【0031】

「薬物誘発性QT延長」とは、薬物の使用後にQT間隔が延長されるという事実を特徴とする病理学的状態を指す。

【0032】

QT間隔は、心電図の電気データの1つであり、心臓収縮(心収縮)の電氣的持続時間に対応し、この間隔の持続時間は、心拍数及び自律神経系の活動によって異なる。QT間隔の延長が不整脈に変性する可能性が高い閾値は、十分には確立されていない。現在、認められている上限は、年齢と性別に応じて、420~500ミリ秒の間である。

【0033】

50

長いQTの先在は、特定の薬を処方する場合、重篤な心調律障害の危険因子である。トルサードポワントは、生命を脅かす心室細動に進行する場合がある。

【0034】

本発明の意味における「予防」とは、ミトコンドリアROS産生がQT延長をもたらす前にミトコンドリアROS産生を阻害することを意味する。予防には、QT間隔を延長することが知られている一部の薬物の使用に関連するQT延長のリスクを低下させること、及びそのような薬物の使用に関連する心機能に対する損傷を低減させることも含まれる。治療を受ける対象は、好ましくはヒトである。

【0035】

したがって、本発明者らは、ミトコンドリアROS産生の阻害剤の投与を、QT延長を促進することが知られている薬物の使用と組み合わせることを提案する。ミトコンドリアROS産生阻害剤は、QT延長のリスクに関連する投薬の前又はその投薬と同時に投与することができる。

10

【0036】

QT延長を促進することが知られている薬物としては、抗不整脈薬、抗ヒスタミン薬、抗生物質、抗結核薬、抗マラリア薬、抗癌薬、及び向精神薬が挙げられる。

【0037】

好ましい実施形態では、ミトコンドリアROS産生阻害剤は、フルオロキノロン(FQ)抗生物質に付随している。特に、ATX又はその誘導体のうちの1つは、多剤耐性結核の治療時にQT延長を予防するために、モキシフロキサシン-ベダキリン-クロファジミンの組合せ又はこれらの抗生物質のうちの少なくとも1つと一緒に投与することができる。それは、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン又は任意の他の抗菌FQと組み合わせることもできるため、その投与量を増やし、低レベルで存在する耐性株を「回復」させることができる。

20

【0038】

別の好ましい実施形態では、ミトコンドリアROS産生阻害剤を、前骨髄球性白血病を治療する際のQT延長を予防するために、三酸化ヒ素(トリセノックス(登録商標))と組み合わせる。

【0039】

別の好ましい実施形態には、ミトコンドリアROS産生阻害剤は、ソタロール塩酸塩(ソタロール(登録商標))又はアミオダロン(コダロン(登録商標))などの抗不整脈薬と組み合わせて、いくらかの頻脈の再発予防においてQT延長を予防する。

30

【0040】

別の好ましい実施形態では、ミトコンドリアROS産生阻害剤は、以下のリスト：  
 アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルプリド、アミトリプチリン、アムホテリシンB、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサパン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラル、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブルフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメトミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネベジル、ドキシセピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルバメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グラニセトロン、グレバフロキサシン、ハロファントリン、

40

50

ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ、オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ラパチニブ、レンパチニブ、ロイプロリド、レボフロキサシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリプチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、オランザピン、オメブラゾール、オンダンセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシトシン、パリペリドン、パロノセトロン、パノピノスタット、パントプラゾール、パバベリン、パロキセチン、バシレオチド、バゾパニブ、ペントミジン、ペルフェナジン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバクタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメタジン、プロポフォル、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボシクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン、ソリフェナシン、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、三酸化亜鉛、チピラシル、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド、トラゾドン、トリミプラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール、ポリノスタット、ジブラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソールなどから選択されるQT間隔を延長することが知られている薬物に付随している。

【0041】

好ましい実施形態では、上記の出願に記載されているミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤は、単剤療法として使用されるアネトールトリチオン(ATT)である。

【0042】

別の好ましい実施形態では、QT間隔を延長することが知られている薬物の服用に関連するQT延長のリスクを低減するために使用される場合のアネトールトリチオンの1日用量は、40~400mgの間である。1日用量は80~240mgの間であることが好ましい。

【0043】

さらにより好ましい実施形態では、アネトールトリチオンの1日用量は、20~200mgの2回の用量にそれぞれ分割され、40~120mgの2回の用量にそれぞれ分割されるのがさらにより好ましい。

【0044】

1 Crediblemeds.orgからのQTを延長する薬物のリスト

【0045】

例えば、各用量は、40、50、60、70、80、90、100、110、120、150、又は200mgのATTを含んでもよい。

好ましい実施形態では、アネトールトリチオンの用量は、用量あたり80mg、又は1日あたり160mgである。

特定の実施形態では、アネトールトリチオンは、小児集団においてQT間隔を延長することが知られている薬物の使用に関連するQT延長のリスクを予防するための単剤療法として使用される。この特定の実施形態では、ATTの1日用量は40~120mgの間である。小児集団のトリチオンアネトールの1日用量を、子供又はティーンエイジャーの年齢と体重によりそれぞれ、20~60mgのATTの2つの用量に分割することが好ましい。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 6 】

例えば、各子供の摂取量は、20、30、40、50、60、70、80、90、100、110、又は120mgのATTを含んでもよい。

## 【 0 0 4 7 】

本発明はまた、ミトコンドリアROS産生の特異的阻害剤の治療有効量を、必要とする患者に投与することにより、薬物誘発性QT延長を予防する方法に関する。

## 【 0 0 4 8 】

本発明を実施する別の方法は、薬物誘発性QT延長を予防するために、ATT及び/又はATX及び/又はATXのエステル、並びに好適なビヒクルを含む医薬組成物に関する。

10

## 【 0 0 4 9 】

好ましい実施形態では、本発明は、(i)ATT及び/又はATX及び/又はATXのエステル、及び(ii)QT間隔を延長することが知られている薬物、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

## 【 0 0 5 0 】

さらにより好ましい実施形態では、本発明は、ATT及び/又はATX及び/又はATXのエステル、並びに(ii)以下のリスト：

アルフゾシン、アマンタジン、アミオダロン、アミスルプリド、アミトリプチリン、アムホテリシンB、アナグレリド、アポモルフィン、アリピプラゾール、アセナピン、アステミゾール、アタザナビル、アトモキセチン、アジスロマイシン、ベダキリン、ベンダムスチン、ベンドロフルメチアジド、ベンドロフルアジド、ベンペリドール、ベプリジル、ベトリキサパン、ボルテゾミブ、ボスチニブ、ブプレノルフィン、カボザンチニブ、カペシタピン、セリチニブ、抱水クロラル、クロロキン、クロルプロマジン、シロスタゾール、シプロフロキサシン、シサプリド、シタロプラム、クラリスロマイシン、クロファジミン、クロミプラミン、クロザピン、クリゾチニブ、シアメマジン、ダブラフェニブ、ダサチニブ、デガレリクス、デラマニド、デシプラミン、デューテトラベナジン、デクスメデトミジン、ジフェンヒドラミン、ジソピラミド、ドフェチリド、ドラセトロン、ドンペリドン、ドネペジル、ドキセピン、ドロネダロン、ドロペリドール、エファビレンツ、エリグルスタット、エピルピシン、エリスロマイシン、エシタロプラム、エソメプラゾール、エゾガビン、レチガビン、ファモチジン、フェルバメート、フィンゴリモド、フレカイニド、フルコナゾール、フルオロウラシル、フルオキセチン、フルペンチキソール、フルボキサミン、フロセミド、フルフェナジン、ガランタミン、ガレノキサシン、ガチフロキサシン、ゲミフロキサシン、グラニセトロン、グレバフロキサシン、ハロファントリン、ハロペリドール、ヒドロクロロチアジド、ヒドロコドン、ヒドロキニジン、ヒドロキシクロロキン、ヒドロキシジン、イボガイン、イブチリド、ロペリドン、イミプラミン、インダパミド、イノツズマブ、オゾガマイシン、イスラジピン、イトラコナゾール、イバブラジン、ケタンセリン、ケトコナゾール、ランソプラゾール、ラパチニブ、レンパチニブ、ロイプロリド、レボフロキサシン、レボメプロマジン、メトトリメブラジン、レボスルピリド、リチウム、ロペラミド、ロピナビル、リトナビル、メルペロン、メソリダジン、メタドン、メトクロプラミド、メトロニダゾール、ミドスタウリン、ミフェプリストン、ミラベグロン、ミルタザピン、モエキシプリル、モキシフロキサシン、ネシツムマブ、ネルフィナビル、ニカルジピン、ニロチニブ、ノルフロキサシン、ノルトリプチリン、ヌシネルセン、オフロキサシン、オランザピン、オメプラゾール、オンダンセトロン、オシメルチニブ、オキサリプラチン、オキシトシン、パリペリドン、パロノセトロン、パノピノスタット、パントプラゾール、パバベリン、パロキセチン、パシレオチド、バゾパニブ、ペントミジン、ペルフェナジン、ピルシカイニド、ピマバンセリン、ピモジド、ピバンペロン、ピペラシリン、タゾバクタム、ボサコナゾール、リン酸プリマキン、プロブコール、プロカインアミド、プロメタジン、プロポフォール、プロチペンジル、クエチアピン、キニジン、ラノラジン、リボシクリブ、リルピピリン、リスペリドン、ロミデプシン、ロキシスロマイシン、サキナビル、ソタロール、セルチンドール、セルタリン、セボフルラン

20

30

40

50

、ソリフェナシン、ソラフェニブ、スパルフロキサシン、スルピリド、スルトロプリド、スニチニブ、タクロリムス、タモキシフェン、テラプレビル、テラバンシン、テリスロマイシン、テルフェナジン、テルリプレシン、テロジリン、テトラベナジン、チオリダジン、チアプリド、チピラシル、三酸化亜鉛、トリフルリジン、チザニジン、トルテロジン、トレミフェン、トラセミド、トラゾドン、トリミブラミン、トロピセトロン、バルベナジン、バンデタニブ、バルデナフィル、ベムラフェニブ、ベンラファキシン、ポリコナゾール、ポリノスタット、ジブラシドン、ゾテピン、ズクロペンチキソールから選択される、QT間隔を延長することが知られている薬物、及び適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0051】

さらにより好ましい実施形態では、組成物は、(i)ATT及び(ii)QT間隔を延長することが知られている薬物、並びに適切な賦形剤を含む。

【0052】

さらにより好ましい実施形態では、本発明は、(i)ATT及び(ii)モキシフロキサシン、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0053】

別の実施形態では、本発明は、(i)ATT及び/又はATX及び/又はATXのエステル、並びに(ii)不利なリスク対効果の比のために市場から撤退した、QT間隔を延長することが知られている薬物、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0054】

この組成物は、経口投与に好適な剤形に製剤化することが好ましい。

【0055】

代替的实施形態では、本発明は、ATXと、カルボン酸官能基を有する(前のリストによる)QT延長をもたらす薬物との間に形成されるエステル様キメラに関する。

【0056】

キメラは、本発明の意味において、4-OH-アネトールトリチオンとQT延長を引き起こす薬物のカルボン酸官能基との間の共役を意味し、これにより、前記薬物を含むATXのエステルの形成が可能になる。このキメラの目的は、QT延長をもたらす薬物に、QT延長に対するATXの予防効果を与えるためにATXをグラフトすることである。

【0057】

特定の実施形態では、本発明は、ATXとフルオロキノロンのクラスに属する薬物との間で形成されたキメラに関する。

【0058】

好ましい実施形態では、本発明は、ATXと、モキシフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン又はグレパフロキサシンから選択されるフルオロキノロンとの間で形成されたキメラに関する。

【0059】

別の実施形態では、本発明は、ATXと、カルボン酸官能基を有する(前のリストによる)QT延長をもたらす薬物との間で形成されたキメラ、及び適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0060】

好ましい実施形態では、本発明は、ATXとフルオロキノロンとの間で形成されたキメラ、並びに適切な賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0061】

そのような好ましい医薬組成物は、ATXと、モキシフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン又はグレパフロキサシンから選択されるフルオロキノロンとの間に形成されるキメラを含む。

【実施例】

【0062】

実施例1：イヌにおけるモキシフロキサシン誘発性QT延長に対するATTの影響。

10

20

30

40

50

原理 これは、参照物質（陽性対照）であると考えられるモキシフロキサシンの静脈内（IV）注射投薬によって誘発されるQT延長に対する、ATTの保護効果を調べるための、イヌにおける単回投与試験である。

【0063】

方法論 これは、グループに応じて以下の投与を受ける4匹の雄ビーグル犬の4つのグループで実施されたクロスオーバー且つ単回投与試験である：

グループ1 - コントロール群：ATTビヒクルの腹腔内注射 [ i . p . ] ；

グループ2 - ATT 5 mg / kg を、i . p . 投与した；

グループ3 - 0 . 5 % 乳酸中で、モキシフロキサシン 15 mg / kg を、0 . 5 mL / kg で低速IV注射として投与した；

グループ4 - 5 mg / kg 用量のATTをi . p . 注射した30分後に、15 mg / kg のモキシフロキサシンの低速IV投与（上記参照）。

【0064】

この試験では、各イヌは、PQスペース、QRSスペース、QTスペース、及びQTc（VandeWater式による補正）スペース、心拍数、並びに収縮期BP及び拡張期BP及び平均BPの測定を含む、10分間のシーケンスで24時間にわたる連続ECG記録が可能である、「DSI無線遠隔測定送信機」タイプの埋め込み型遠隔送信機を装着する。ノトコードシステムズ（Notocord Systems）（登録商標）ECG51aソフトウェアを使用してECG分析を実施し、またノトコードシステムズ（登録商標）のAPR30aソフトウェアを使用してBP分析を実施する。

【0065】

予想される結果 QT間隔及びQTc間隔は、ATTにより前処理すると、モキシフロキサシンにより有意に増加し、正常範囲に維持されると予想される。

【0066】

実施例2：ヒトにおけるモキシフロキサシンによって引き起こされるQT延長に対するATTの影響。

原則 2005 ICH E14（FDA、2005年）推奨に従って、400 mg モキシフロキサシンの単回経口投与によって誘発されるQT延長に対するATTの保護効果を評価するために、TQT試験（「綿密なQT試験」）を、健康なボランティアにおいて実施した。

【0067】

方法論 これは、健康なボランティアにおいて実施された単回投与のクロスオーバー試験であった。

ボランティアである、18～40歳の男性16人は、以下の基準：病歴、身体検査（18～26 kg / m<sup>2</sup>の間のBMIを含む）、バイタルサイン、臨床検査、生物学的検査、12誘導ECG、に基づいて選択された。

選択されたボランティアには、24時間の記録のためにホルター心電図を装着させた。

4つのシーケンスは、それぞれの間に7日間のウォッシュアウト期間を伴って試験した：

第1のシーケンス - 治療は行われなかった；

第2のシーケンス - 各ボランティアは、400 mg のモキシフロキサシンの経口投与を受けた；

第3のシーケンス - 各ボランティアは75 mg のATT（3錠のスルファルレム（登録商標）25）を経口服用した；

第4のシーケンス - 各ボランティアは、75 mg のATT（3錠のスルファルレム（登録商標）25）の経口投与の60分後に、400 mg のモキシフロキサシンの経口投与を受けた。

【0068】

主な評価基準 独立して考慮された連続する測定ポイント（「時点」）のそれぞれについて、信頼区間の上限は「ベースラインからの二重デルタQTcFの変化」の10ミリ秒

10

20

30

40

50

を除外しなければならず、QTcFは、Fridericiaの式に従って補正されたQT間隔であり、他の既存の補正式よりもヒトの臨床の場合により適切であると考えられている。

【0069】

予想される結果：ATTを使用すると、QTcF間隔に対するモキシフロキサシンの効果の信頼区間の上限が安全ゾーンに戻った、つまり、この上限は10ミリ秒未満であった。

。



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2018/050521
---

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61P9/00 A61K31/385 A61K31/4709 A61K45/06 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/80856 A2 (SOLVAY PHARMA [FR]; CHRISTEN MARIE ODILE [FR]; WARNET JEAN MICHEL [FR]) 1 November 2001 (2001-11-01) claims 1-2 page 1, line 26 - page 3, line 19 -----	1-17
X	F POUZAUD ET AL: "L'anethole dithiolethione : un agent cytoprotecteur contre la ténotoxicité induite par les fluoroquinolones", PATHOLOGIE ET BIOLOGIE, vol. 52, no. 6, 1 July 2004 (2004-07-01), pages 308-313, XP055430199, FR ISSN: 0369-8114, DOI: 10.1016/j.patbio.2003.11.001 the whole document ----- -/--	1-5,9-17
<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
7 June 2018		19/06/2018
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  Renard, Delphine

1

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/FR2018/050521
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1 732 926 A (YAO JUNHUA [CN]) 15 February 2006 (2006-02-15) the whole document	1-10,12
X	WO 2012/154774 A1 (THERAVIDA INC [US]; PABORJI MEHDI [US]; HERNANDEZ WENDY JADE LIMAYO [U]) 15 November 2012 (2012-11-15) paragraphs [0010], [0013], [0046]	1-10,12
X	US 2011/245294 A1 (PABORJI MEHDI [US] ET AL) 6 October 2011 (2011-10-06) paragraph [0118]; example 3 paragraph [0074] claims 14, 16, 17	1-10,12
X	WO 2009/109501 A2 (CTG PHARMA S R L [IT]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; SANTUS GIANCARLO [IT]) 11 September 2009 (2009-09-11) 3ieme structure; page 16, lines 5-7 page 19, lines 4-12	1,3,4,9, 14-17
X	EP 1 645 288 A1 (CTG PHARMA S R L [IT]) 12 April 2006 (2006-04-12) claims 1-11	1,3,4
X	WO 01/09118 A2 (PRENDERGAST PATRICK T [IE]) 8 February 2001 (2001-02-08)	1,2,4
Y	page 22, line 23 - page 23, last line claims 1, 2, 9, 10 example 9	1-13
Y	GERO DOMOKOS ET AL: "The novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide (H2S) donors AP123 and AP39 protect against hyperglycemic injury in microvascular endothelial cells in vitro", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, vol. 113, 23 August 2016 (2016-08-23), pages 186-198, XP029804501, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2016.08.019 abstract compound AP39 page 192	1,3,4,9
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/FR2018/050521

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	R.A OSSENI ET AL: "Tacrine-induced Reactive Oxygen Species in a Human Liver Cell Line: The Role of Anethole Dithiolethione as a Scavenger", TOXICOLOGY IN VITRO., vol. 13, no. 4-5, 1 August 1999 (1999-08-01), pages 683-688, XP055430375, GB ISSN: 0887-2333, DOI: 10.1016/S0887-2333(99)00050-8 the whole document -----	1-13
Y	WON KYUNG JONG ET AL: "Ketoconazole induces apoptosis in rat cardiomyocytes through reactive oxygen species-mediated parkin overexpression", ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER, DE, vol. 89, no. 10, 19 March 2015 (2015-03-19), pages 1871-1880, XP035547748, ISSN: 0340-5761, DOI: 10.1007/S00204-015-1502-0 [retrieved on 2015-03-19] the whole document -----	1-10,12
Y,P	WO 2017/042267 A1 (ORPHAN PARTNERS 2 [FR]; CENTRE HOSPITALIER UNIV DE BORDEAUX [FR]; INSE) 16 March 2017 (2017-03-16) claims 1-3 examples 1-9 page 14 - page 18 -----	1-13
A	CHARLOTTE VAN NOORD ET AL: "Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation : QT interval prolongation", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 70, no. 1, 1 March 2010 (2010-03-01), pages 16-23, XP055431178, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x the whole document -----	1-17

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2018/050521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0180856	A2	01-11-2001	AT 297727 T 15-07-2005
			AU 5640601 A 07-11-2001
			CA 2406998 A1 01-11-2001
			DE 60111571 D1 21-07-2005
			DE 60111571 T2 11-05-2006
			EP 1351680 A2 15-10-2003
			ES 2245361 T3 01-01-2006
			FR 2807944 A1 26-10-2001
			HU 0301810 A2 29-09-2003
			JP 2003531172 A 21-10-2003
			PT 1351680 E 31-10-2005
			US 2003187067 A1 02-10-2003
			WO 0180856 A2 01-11-2001
			-----
CN 1732926	A	15-02-2006	NONE
-----			
WO 2012154774	A1	15-11-2012	AU 2012253667 A1 21-11-2013
			BR 112013028755 A2 31-01-2017
			CA 2835277 A1 15-11-2012
			CN 103813792 A 21-05-2014
			EP 2706997 A1 19-03-2014
			EP 3167885 A1 17-05-2017
			JP 6068447 B2 25-01-2017
			JP 2014516952 A 17-07-2014
			JP 2017078089 A 27-04-2017
			KR 20140044816 A 15-04-2014
			MX 348723 B 27-06-2017
			NZ 617375 A 29-04-2016
			RU 2013149635 A 20-06-2015
			SG 194809 A1 30-12-2013
			US 2012289543 A1 15-11-2012
			US 2012289544 A1 15-11-2012
			US 2016213650 A1 28-07-2016
			WO 2012154774 A1 15-11-2012
			ZA 201309334 B 27-08-2014
			-----
US 2011245294	A1	06-10-2011	AU 2011235863 A1 01-11-2012
			BR 112012025017 A2 16-08-2016
			CA 2795253 A1 06-10-2011
			CN 102939008 A 20-02-2013
			EP 2552205 A1 06-02-2013
			JP 2013523775 A 17-06-2013
			KR 20130065650 A 19-06-2013
			RU 2012143704 A 10-05-2014
			SG 184387 A1 29-11-2012
			US 2011245294 A1 06-10-2011
			WO 2011123815 A1 06-10-2011
			ZA 201208151 B 26-06-2013
-----			
WO 2009109501	A2	11-09-2009	NONE
-----			
EP 1645288	A1	12-04-2006	EP 1645288 A1 12-04-2006
			EP 1886681 A2 13-02-2008
			US 2009275539 A1 05-11-2009
			WO 2006037623 A2 13-04-2006
-----			
WO 0109118	A2	08-02-2001	AU 6462500 A 19-02-2001
			US 2004053989 A1 18-03-2004

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/FR2018/050521

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
		WO 0109118 A2	08-02-2001
-----		-----	-----
WO 2017042267 A1	16-03-2017	AU 2016319184 A1	29-03-2018
		CA 2997855 A1	16-03-2017
		KR 20180049019 A	10-05-2018
		WO 2017042267 A1	16-03-2017
		-----	-----

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2018/050521

<b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b> INV. A61P9/00 A61K31/385 A61K31/4709 A61K45/06 ADD.		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
<b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b> Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 01/80856 A2 (SOLVAY PHARMA [FR]; CHRISTEN MARIE ODILE [FR]; WARNET JEAN MICHEL [FR]) 1 novembre 2001 (2001-11-01) revendications 1-2 page 1, ligne 26 - page 3, ligne 19 -----	1-17
X	F POUZAUD ET AL: "L'anethole dithiolethione : un agent cytoprotecteur contre la ténotoxicité induite par les fluoroquinolones", PATHOLOGIE ET BIOLOGIE, vol. 52, no. 6, 1 juillet 2004 (2004-07-01), pages 308-313, XP055430199, FR ISSN: 0369-8114, DOI: 10.1016/j.patbio.2003.11.001 le document en entier ----- -/-	1-5,9-17
<input checked="" type="checkbox"/>	Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents	<input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe
* Catégories spéciales de documents cités: "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier "Z" document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
7 juin 2018		19/06/2018
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé  Renard, Delphine

1

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2018/050521

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CN 1 732 926 A (YAO JUNHUA [CN]) 15 février 2006 (2006-02-15) le document en entier -----	1-10,12
X	WO 2012/154774 A1 (THERAVIDA INC [US]; PABORJI MEHDI [US]; HERNANDEZ WENDY JADE LIMAYO [U] 15 novembre 2012 (2012-11-15) alinéas [0010], [0013], [0046] -----	1-10,12
X	US 2011/245294 A1 (PABORJI MEHDI [US] ET AL) 6 octobre 2011 (2011-10-06) alinéa [0118]; exemple 3 alinéa [0074] revendications 14, 16, 17 -----	1-10,12
X	WO 2009/109501 A2 (CTG PHARMA S R L [IT]; DEL SOLDATO PIERO [IT]; SANTUS GIANCARLO [IT]) 11 septembre 2009 (2009-09-11) 3ième structure; page 16, lignes 5-7 page 19, lignes 4-12 -----	1,3,4,9, 14-17
X	EP 1 645 288 A1 (CTG PHARMA S R L [IT]) 12 avril 2006 (2006-04-12) revendications 1-11 -----	1,3,4
X	WO 01/09118 A2 (PRENDERGAST PATRICK T [IE]) 8 février 2001 (2001-02-08) page 22, ligne 23 - page 23, dernière ligne revendications 1, 2, 9, 10 exemple 9 -----	1,2,4 1-13
Y	GERO DOMOKOS ET AL: "The novel mitochondria-targeted hydrogen sulfide (H <sub>2</sub> S) donors AP123 and AP39 protect against hyperglycemic injury in microvascular endothelial cells in vitro", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, vol. 113, 23 août 2016 (2016-08-23), pages 186-198, XP029804501, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2016.08.019 abrégé composé AP39 page 192 -----	1,3,4,9
	----- -/--	

1

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale n°

PCT/FR2018/050521

C(suite). DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie*	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	R.A OSSENI ET AL: "Tacrine-induced Reactive Oxygen Species in a Human Liver Cell Line: The Role of Anethole Dithiolethione as a Scavenger", TOXICOLOGY IN VITRO., vol. 13, no. 4-5, 1 août 1999 (1999-08-01), pages 683-688, XP055430375, GB ISSN: 0887-2333, DOI: 10.1016/S0887-2333(99)00050-8 le document en entier -----	1-13
Y	WON KYUNG JONG ET AL: "Ketoconazole induces apoptosis in rat cardiomyocytes through reactive oxygen species-mediated parkin overexpression", ARCHIVES OF TOXICOLOGY, SPRINGER, DE, vol. 89, no. 10, 19 mars 2015 (2015-03-19), pages 1871-1880, XP035547748, ISSN: 0340-5761, DOI: 10.1007/S00204-015-1502-0 [extrait le 2015-03-19] le document en entier -----	1-10,12
Y,P	WO 2017/042267 A1 (ORPHAN PARTNERS 2 [FR]; CENTRE HOSPITALIER UNIV DE BORDEAUX [FR]; INSE) 16 mars 2017 (2017-03-16) revendications 1-3 exemples 1-9 page 14 - page 18 -----	1-13
A	CHARLOTTE VAN NOORD ET AL: "Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation : QT interval prolongation", BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY., vol. 70, no. 1, 1 mars 2010 (2010-03-01), pages 16-23, XP055431178, GB ISSN: 0306-5251, DOI: 10.1111/j.1365-2125.2010.03660.x le document en entier -----	1-17



**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2018/050521

Document brevet cité au rapport de recherche		Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0180856	A2	01-11-2001	AT 297727 T	15-07-2005
			AU 5640601 A	07-11-2001
			CA 2406998 A1	01-11-2001
			DE 60111571 D1	21-07-2005
			DE 60111571 T2	11-05-2006
			EP 1351680 A2	15-10-2003
			ES 2245361 T3	01-01-2006
			FR 2807944 A1	26-10-2001
			HU 0301810 A2	29-09-2003
			JP 2003531172 A	21-10-2003
			PT 1351680 E	31-10-2005
			US 2003187067 A1	02-10-2003
			WO 0180856 A2	01-11-2001
-----				
CN 1732926	A	15-02-2006	AUCUN	
-----				
WO 2012154774	A1	15-11-2012	AU 2012253667 A1	21-11-2013
			BR 112013028755 A2	31-01-2017
			CA 2835277 A1	15-11-2012
			CN 103813792 A	21-05-2014
			EP 2706997 A1	19-03-2014
			EP 3167885 A1	17-05-2017
			JP 6068447 B2	25-01-2017
			JP 2014516952 A	17-07-2014
			JP 2017078089 A	27-04-2017
			KR 20140044816 A	15-04-2014
			MX 348723 B	27-06-2017
			NZ 617375 A	29-04-2016
			RU 2013149635 A	20-06-2015
			SG 194809 A1	30-12-2013
			US 2012289543 A1	15-11-2012
			US 2012289544 A1	15-11-2012
			US 2016213650 A1	28-07-2016
WO 2012154774 A1	15-11-2012			
ZA 201309334 B	27-08-2014			
-----				
US 2011245294	A1	06-10-2011	AU 2011235863 A1	01-11-2012
			BR 112012025017 A2	16-08-2016
			CA 2795253 A1	06-10-2011
			CN 102939008 A	20-02-2013
			EP 2552205 A1	06-02-2013
			JP 2013523775 A	17-06-2013
			KR 20130065650 A	19-06-2013
			RU 2012143704 A	10-05-2014
			SG 184387 A1	29-11-2012
			US 2011245294 A1	06-10-2011
			WO 2011123815 A1	06-10-2011
ZA 201208151 B	26-06-2013			
-----				
WO 2009109501	A2	11-09-2009	AUCUN	
-----				
EP 1645288	A1	12-04-2006	EP 1645288 A1	12-04-2006
			EP 1886681 A2	13-02-2008
			US 2009275539 A1	05-11-2009
			WO 2006037623 A2	13-04-2006
-----				
WO 0109118	A2	08-02-2001	AU 6462500 A	19-02-2001
			US 2004053989 A1	18-03-2004

**RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE**

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande internationale n°

PCT/FR2018/050521

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
		WO 0109118 A2	08-02-2001
-----			-----
WO 2017042267 A1	16-03-2017	AU 2016319184 A1	29-03-2018
		CA 2997855 A1	16-03-2017
		KR 20180049019 A	10-05-2018
		WO 2017042267 A1	16-03-2017
			-----

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/445 (2006.01)	A 6 1 K 31/445	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/5415 (2006.01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 K 31/13 (2006.01)	A 6 1 K 31/13	
A 6 1 K 31/473 (2006.01)	A 6 1 K 31/473	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/335 (2006.01)	A 6 1 K 31/335	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/485 (2006.01)	A 6 1 K 31/485	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	N
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/5513 (2006.01)	A 6 1 K 31/5513	
A 6 1 K 31/138 (2006.01)	A 6 1 K 31/138	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
C 0 7 D 339/04 (2006.01)	C 0 7 D 339/04	
C 0 7 D 471/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H

(81) 指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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

(71) 出願人 519318904

プチジャン, オリビエ  
 PETITJEAN, Olivier  
 フランス, 60300 サンリス, ルー ド ヴィルヴェー 6

(71) 出願人 519318915

プチジャン, ギヨーム  
 PETITJEAN, Guillaume  
 フランス, 75017 パリ, ルー テオドール ド バンヴィル 3

(71) 出願人 519318926

プチジャン, エロディ  
 PETITJEAN, Elodie  
 フランス, 60300 サンリス, ルー ドゥ トンブレ 8

(71) 出願人 519318937

プチジャン, グレゴワール  
 PETITJEAN, Gregoire  
 フランス, 91370 ヴェリエール ル ビュイッソン, ルー ジャン ジョレス 28

(74) 代理人 100107456

弁理士 池田 成人

(74) 代理人 100162352

弁理士 酒巻 順一郎

(74) 代理人 100123995

弁理士 野田 雅一

- (72)発明者 プティジャン, オリピエ  
フランス, 60300 サンリス, ルー ド ヴィルヴェー 6
- (72)発明者 プティジャン, ギヨーム  
フランス, 75017 パリ, ルー テオドール ド バンヴィル 3
- (72)発明者 プティジャン, エロディ  
フランス, 60300 サンリス, ルー ドゥ トンブレ 8
- (72)発明者 プティジャン, グレゴワル  
フランス, 91370 ヴェリエール ル ビュイツソン, ルー ジャン ジョレス 2 8

F ターム(参考) 4C023 MA04

4C065 AA04 BB04 CC01 DD02 EE02 HH01 JJ01 KK01 KK09 LL01  
PP04 PP19

4C076 AA36 BB01 CC11 FF01 FF67

4C084 AA19 MA02 MA35 MA52 NA06 NA14 ZA36 ZC41

4C085 AA14 EE03

4C086 AA01 AA02 BA10 BB04 BC21 BC30 BC38 BC43 BC55 BC82  
CB05 CB23 CB30 DA26 DA27 DA28 EA17 GA07 GA10 GA12  
MA01 MA02 MA04 MA35 MA52 NA06 NA14 ZA36 ZC41

4C206 AA01 AA02 FA23 FA29 KA09 MA01 MA02 MA04 MA13 MA55  
MA72 NA06 NA14 ZA36 ZC41