

(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
2010 年 5 月 14 日(14.05.2010)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2010/053068 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 401/04 (2006.01) A61P 13/02 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01) A61P 13/08 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01) A61P 13/10 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2009/068763

(22) 国際出願日: 2009 年 11 月 2 日(02.11.2009)

(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 2008-286419 2008 年 11 月 7 日(07.11.2008) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 大
日本住友製薬株式会社(Dainippon Sumitomo Phar-
ma Co., Ltd.) [JP/JP]; 〒5418524 大阪府大阪市中央
区道修町 2 丁目 6 番 8 号 Osaka (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 後藤 奈津
子(GOTO, Natsuko) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪
市此花区春日日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本
住友製薬株式会社内 Osaka (JP). 山本 節子(YA-
MAMOTO, Setsuko) [JP/JP]; 〒5540022 大阪府大阪
市此花区春日日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 大日本
住友製薬株式会社内 Osaka (JP).

(74) 代理人: 五十部 穰, 外(ISOBE, Yutaka et al.); 〒
5640053 大阪府吹田市江の木町 3 3 番 9 4 号 大
日本住友製薬株式会社 知的財産部 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, 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, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, 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, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(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, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ,
CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: NOVEL USEFUL THERAPEUTIC AGENT FOR LOWER URINARY TRACT SYMPTOM

(54) 発明の名称: 新規で有用な下部尿路症状治療剤

(57) Abstract: Disclosed is a therapeutic agent for lower urinary tract symptom, which comprises a combination of (+)-3-[1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]piperidin-4-yl]-4- phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof or (+)-3-[1-[3-(trifluoromethoxy)benzyl]piperidin-4-yl]-4- phenyl-3,4-dihydro-2(1H)-quinazolinone or a pharmaceutically acceptable salt thereof and a compound selected from the group consisting of an α_1 -adrenergic receptor blocker, a 5- α reductase inhibitor, an anti-androgenic agent, an β_3 -adrenergic receptor agonist, a phosphodiesterase V inhibitor, a plant preparation, an amino acid preparation, a herbal medicine and the like. Also disclosed is a method of utilizing the therapeutic agent in combination with a surgical therapy method such as bladder hydrodistension or surgery.

(57) 要約: (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩、または、 (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩およびアドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼ V 阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬などからなる群より選ばれる化合物とを組み合わせる下部尿路症状治療剤を提供する。もしくは、上記治療剤と膀胱水圧拡張術あるいは手術など外科的治療法とを併用する方法を提供する。

WO 2010/053068 A1

明 細 書

発明の名称：新規で有用な下部尿路症状治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、新規で有用な下部尿路症状治療剤に関する。

背景技術

[0002] 下部尿路症状は、前立腺肥大症や間質性膀胱炎などの様々な疾患によって引き起こされる症状の総称であり、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合性尿失禁などの蓄尿症状、排尿遅延、尿勢低下、尿線途絶などの排尿症状、残尿感、排尿後尿滴下などの排尿後症状、膀胱痛、尿道痛などの下部尿路痛等を含む。また、尿意切迫感を必須とし、切迫性尿失禁の有無にかかわらず、通常、昼間頻尿と夜間頻尿を伴う過活動膀胱症候群も含まれる（非特許文献1参照）。下部尿路症状の有症者率は加齢に伴って増加し、60歳以上の男女では、約80%が何らかの下部尿路症状を有することが報告されている（非特許文献2参照）。

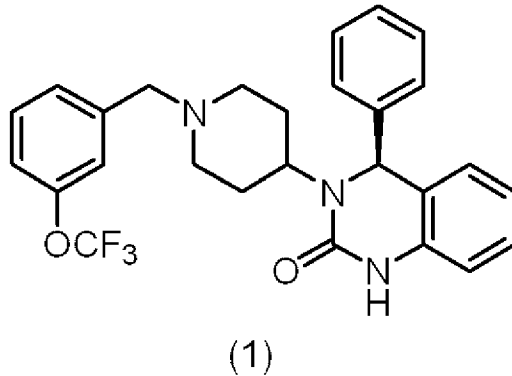
前立腺肥大症では、下部尿路症状として、尿道閉塞による排尿困難（排尿症状、排尿後症状）だけでなく、多くは昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感などの蓄尿症状を併発する。前立腺肥大症の治療薬として広く処方されるアドレナリン α_1 受容体遮断薬および5- α 還元酵素阻害薬は、尿道抵抗を低下させることで排尿症状ならびに排尿後症状を改善するが、尿意切迫感を愁訴とする過活動膀胱症状に対してはほとんど効果を示さない。したがって、これら過活動膀胱症状の治療には、アドレナリン α_1 受容体遮断薬に加えて抗ムスカリン薬の併用が行われている（非特許文献3参照）。

ソリフェナシン、トルテロジン、オキシブチニン、プロピペリン、ダリフェナシン、イミダフェナシン、トロスピウム、フェソテロジンなどの抗ムスカリン薬は、排尿筋に発現するムスカリン受容体を遮断することで昼間頻尿、尿失禁などの下部尿路症状に対して一定の効果を示すものの、膀胱求心性神経（主にC-fiber）の活性化で生じると考えられる尿意切迫感に対しては十

分な改善効果を示さない。

[0003] 一方、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3,4-ジヒドロ-2(1H)-キナゾリノン、すなわち下記式(1)：

[0004] [化1]



[0005] で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、抗ムスカリン作用に加えてG-fiber抑制作用を併せ持つことから、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁、混合性尿失禁、膀胱痛、尿道痛などの下部尿路症状に対して単剤で奏効を示し、さらに、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン補充療法、手術療法、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドあるいは膀胱水圧拡張術との併用でより強い奏効を示すと考えられる（特許文献1参照）。

特許文献1：国際公開第03/016299号パンフレット

非特許文献1：Abrams P., Neurourology and Urodynamics, 21, 167, 2002

非特許文献2：本間 之夫，日排尿機能会誌，14，266，2003

非特許文献3：Chapple CR., European Urology, 49, 651, 2006

発明の概要

発明が解決しようとする課題

- [0006] 現在、昼間頻尿、夜間頻尿、尿意切迫感、切迫性尿失禁、腹圧性尿失禁、混合性尿失禁、膀胱痛、尿道痛などの下部尿路症状の治療法としては、抗ムスカリン薬、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、アドレナリン β_2 受容体作用薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン補充療法、手術療法、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドあるいは膀胱水圧拡張術などが考えられるが、単体の治療法では十分な治療効果が得られないことも少なくない（Chapple CR., European Urology, 49, 651, 2006参照）。

本発明の課題は、十分な治療効果が得られる下部尿路症状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

- [0007] 本発明者等は、新規で有用な下部尿路症状治療法を見出すべく鋭意検討を重ねた結果、過活動膀胱症候群治療薬である式（1）で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤が、C-fiber由来の小型DRGニューロンを用いた検討において、ニューロンの興奮の指標である膜電位上昇作用に対して抑制作用を有すること、すなわちC-fiber活性化の抑制作用を有すること、さらにアドレナリン α_1 受容体遮断薬との併用で単剤よりも強い抑制作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。
- [0008] すなわち、本発明は以下のものに関する。

[1]

(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キナゾリ

ノンもしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する下部尿路症状治療剤。

〔2〕

(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と、過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤および間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤からなる群より選ばれる薬剤とを組み合わせる下部尿路症状治療剤。

〔3〕

(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、アドレナリン β_2 受容体作用薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬およびステロイドからなる群より選ばれる薬剤とを組み合わせる下部尿路症状治療剤。

〔4〕

前立腺肥大症治療剤がアドレナリン α_1 受容体遮断薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔5〕

アドレナリン α_1 受容体遮断薬がナフトピジルおよびタムスロシンからなる群より選ばれる、〔4〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔6〕

前立腺肥大症治療剤が5- α 還元酵素阻害薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔7〕

前立腺肥大症治療剤が抗アンドロゲン薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔8〕

過活動膀胱症候群治療剤がアドレナリン β 受容体作用薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔9〕

アドレナリン β 受容体作用薬が、アドレナリン β_3 受容体選択的作用薬である、〔8〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔10〕

過活動膀胱症候群治療剤あるいは前立腺肥大症治療剤がホスホジエステラーゼV阻害薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔11〕

前立腺肥大症治療剤が植物製剤、アミノ酸製剤、または漢方薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔12〕

下部尿路症状を治療するための、(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩とレジニフェラトキシンまたはカプサイシンの膀胱内注入、ボツリヌストキシンの膀胱壁内注入との併用療法。

〔13〕

腹圧性尿失禁治療剤がアドレナリン β_2 受容体作用薬である、〔2〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔14〕

腹圧性尿失禁治療剤がセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、

選択的セロトニン再取り込み阻害薬、または選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である、〔２〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔１５〕

腹圧性尿失禁治療剤または頻尿・尿失禁治療剤が三環系抗うつ薬である、〔２〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔１６〕

腹圧性尿失禁治療剤がアドレナリン α 受容体作用薬である、〔２〕記載の下部尿路症状治療剤。

〔１７〕

下部尿路症状を治療するための、（＋）－３－〔１－〔３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕ピペリジン－４－イル〕－４－フェニル－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と前立腺肥大症治療のための手術との併用療法。

〔１８〕

下部尿路症状を治療するための、（＋）－３－〔１－〔３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕ピペリジン－４－イル〕－４－フェニル－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と女性ホルモン補充療法との併用療法。

〔１９〕

下部尿路症状を治療するための、（＋）－３－〔１－〔３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕ピペリジン－４－イル〕－４－フェニル－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と腹圧性尿失禁治療のための手術との併用療法。

〔２０〕

下部尿路症状を治療するための、（＋）－３－〔１－〔３－（トリフルオロメトキシ）ベンジル〕ピペリジン－４－イル〕－４－フェニル－３，４－ジヒドロ－２（１Ｈ）－キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療法との併用療法。

発明の効果

- [0009] 新規過活動膀胱治療薬である式（１）で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、抗ムスカリン作用にG-fiber抑制作用を併せ持ち、単剤だけでなく、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、アドレナリン β_2 受容体作用薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン補充療法、手術療法、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドあるいは膀胱水圧拡張術との併用により、新規で有用な下部尿路症状治療剤になりうる。

図面の簡単な説明

- [0010] [図1] 図１は、膜電位に対する化合物A単剤の効果を示す。
[図2] 図２は、膜電位に対するナフトピジル単剤の効果および化合物Aとの併用効果を示す。
[図3] 図３は、膜電位に対するタムスロシン単剤の効果および化合物Aとの併用効果を示す。

発明を実施するための形態

- [0011] 以下に、本発明をさらに詳細に説明する。
- [0012] 本発明における医薬品組成物の有効成分である式（１）で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、単剤だけでなく、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、アドレナリン β_2 受容体作用薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン補充療法、

手術療法、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、ステロイドあるいは膀胱水圧拡張術との併用により、下部尿路症状に対して優れた改善効果を示す。

[0013] α_1 受容体遮断薬としては、例えば、タムスロシン、ナフトピジル、プラゾシン、テラゾシン、ウラピジル、インドラミン、アルフゾシン、ドキサゾシン、またはシロドシン、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

5- α 還元酵素阻害薬としては、例えば、フィナステリド、またはデュタステリド、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

抗アンドロゲン薬としては、例えば、パモ酸セトロレリクス、ozarelix、t everelix、leuprorelin、酢酸クロルマジノン、カプロン酸ゲストノロン、またはアリルエストレノール、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

アドレナリン β_3 受容体選択的作用薬としては、例えば、mirabegron (YM-178)、solabegron (GW-427353)、KRP-204、fasobegron、TT-138 (MN-246)、または KUC-7483、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

ホスホジエステラーゼV阻害薬としては、例えば、タダラフィル、バルデナフィル、シルデナフィル、またはUK-369003、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

植物製剤としては、例えば、tadenan、permixon、cernilton、prostataplex、エビプロスタット、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

アミノ酸製剤としては、例えば、パラプロスト、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

漢方薬としては、例えば、八味地黄丸、または牛車腎気丸等が挙げられる。

アドレナリン β_2 受容体作用薬としては、例えば、クレンブテロール、またはその薬学上許容される塩等が挙げられる。

膀胱内注入療法としては、例えば、レジニフェラトキシン、またはカプサ

イシンの膀胱内注入が挙げられる。

膀胱壁内注入療法としては、例えば、ボツリヌストキシンの膀胱壁内注入が挙げられる。

セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬としては、例えば、デュロキセチン、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

選択的セロトニン再取り込み阻害薬としては、例えば、パロキセチン、セルトラリン、フルオキセチン、またはフルボキサミン、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬としては、例えば、ニソキセチン、reboxetineまたはその薬学上許容される塩等が挙げられる。

三環系抗うつ薬としては、例えば、イミプラミン、トリプタノール、またはアナフラニール、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

アドレナリン α 受容体作用薬としては、例えば、phenylpropanolamine、エフェドリン、メチルエフェドリン、またはミドドリン、またはそれらの薬学上許容される塩等が挙げられる。

[0014] 前立腺肥大症治療のための手術などの外科的治療法としては、例えば、経尿道的前立腺切除術 (transurethral resection of the prostate: TUR-P)、経尿道的前立腺電気蒸散術 (transurethral electrovaporization of the prostate: TUVF)、経尿道的前立腺切開術 (transurethral incision of the prostate: TUI-P)、恥骨上式前立腺摘出術、尿道バルーン拡張術、ステント留置術、レーザー療法 (VLAP、TULIP、Ho-LEP、ILCP)、高温療法 (transurethral microwave heat treatment (Prostatron, Targis, CoreTherm, TherMatrx), transurethral needle ablation: TUNA)、高密度焦点式超音波療法 (HIFU) 等が挙げられる。

女性ホルモンとしては、例えば、エストロゲン等が挙げられる。

外科的治療法としては、例えば、スリング手術 (tension-free vaginal tape: TVT、transobturator tape: TOT)、尿道周囲コラーゲン (シリコン、zuindex) 注入術、恥骨後式膀胱頸部挙上術、経膣的膀胱頸部挙上術、前膣壁形

成術、または人口尿道括約筋埋め込み術等が挙げられる。

間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療法としては、例えば、ヘパリン、ジメチルスルフォキシド、chondroitin sulfate sodium、pentosan polysulfate、sodium hyaluronate等膀胱内膜保護剤の経口服用あるいは膀胱内灌流療法、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬、三環系抗うつ薬あるいはステロイドの服用、レジニフェラトキシン、カプサイシン、BCG、オキシブチニン、リドカインの膀胱内注入療法または膀胱水圧拡張術の施行等が挙げられる。

[0015] 薬学上許容される塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩もしくは硝酸塩などの無機酸との塩、または例えば酢酸塩、シュウ酸塩、くえん酸塩、りんご酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩もしくはベンゼンスルホン酸塩などの有機酸との塩等が挙げられ；

また、例えばジエタノールアミン塩、エチレンジアミン塩もしくはN-メチルグルカミン塩等の有機塩基との塩、カルシウム塩もしくはマグネシウム塩等のアルカリ土類金属との塩、またはリチウム塩、カリウム塩もしくはナトリウム塩等のアルカリ金属との塩等も挙げられる。

[0016] 上記の化合物は、それらの無水物、または水和物等の溶媒和物であってもよい。

[0017] 式(1)で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩としては、好ましくは、 $(+)-3-\{1-[3-(\text{トリフルオロメトキシ})\text{ベンジル}]\text{ピペリジン}-4\text{-イル}\}-4\text{-フェニル}-3,4\text{-ジヒドロ}-2(1\text{H})\text{-キナゾリノン } 3/2\text{フマル酸塩}$ （以下化合物Aと略称する）等が挙げられる。

[0018] 本発明の下部尿路症状治療剤は、(A) 過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および(B) 化合物A等を組み合わせてなるものであり、投与時に(A) 過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および(B) 化合物A等とを組み合わせることができるものであればよ

い。従って、本発明の医薬組成物は、投与時に（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および（B）化合物A等とを組み合わせることができるものであれば、（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および（B）化合物A等とを同時に配合して得られる単一の製剤であっても、（A）化合物A等、および（B）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等とを別々に製剤化して得られる少なくとも二種の製剤を組み合わせたものであってもよい。

投与形態は、特に限定されず、例えば、（a）（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および（B）化合物A等とを含有する組成物、即ち、単一の製剤としての投与、（b）（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、と（B）化合物A等とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、（c）（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、と（B）化合物A等とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与（例えば（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、（B）化合物A等の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）、（d）

（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等と（B）化合物A等とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、（e）（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤

等と（B）化合物A等とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、（B）化合物A等の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）等が挙げられる。

なお、時間差をおいての投与の場合、（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および（B）化合物A等が、下部尿路症状を改善するに足る時間、両者が体内で共存していることが必要である。

[0019] 本発明には、（A）過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等、および（B）化合物A等とを組み合わせる併用剤、および当該併用剤を下部尿路症状治療の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該併用剤に関する記載物を含む、商業パッケージ；過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤等を含有する医薬組成物、および当該医薬組成物を式（1）で表される化合物等の下部尿路症状治療の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージ；および、（A）化合物A等を含有する医薬組成物、および（B）当該医薬組成物を下部尿路症状治療の用途に使用することができるまたは使用すべきであることを記載した当該医薬組成物に関する記載物を含む、商業パッケージが含まれる。

[0020] 本発明の下部尿路症状治療剤は、過活動膀胱症候群、前立腺肥大症、混合性尿失禁あるいは間質性膀胱炎/膀胱痛症候群等が示す下部尿路症状の治療に有用である。

[0021] 本発明の下部尿路症状治療剤は、治療に使用する場合に、医薬組成物として、経口的または非経口的（例えば、静脈内、皮下、もしくは筋肉内注射、局所的、経直腸的、経皮的、または経鼻的）に投与することができる。経口

投与のための組成物としては、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、顆粒剤、散剤、液剤、懸濁剤などが挙げられ、非経口投与のための組成物としては、例えば、注射用水性剤、もしくは油性剤、軟膏剤、クリーム剤、ローション剤、エアロゾル剤、坐剤、貼付剤などが挙げられる。これらの製剤は、従来公知の技術を用いて調製され、医薬分野において通常使用される無毒性かつ不活性な担体もしくは添加剤を含有することができる。

[0022] 本発明の下部尿路症状治療剤の用量は、個々の化合物により、また患者の疾患、年齢、体重、性別、症状、投与経路等により変化するが、通常は成人（体重50 kg）に対して、過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤または間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤、および化合物Aのそれぞれを、0.01～3000 mg/日、好ましくは0.1～2550 mg/日を1日1回または2ないし3回に分けて投与する。また、数日～数週に1回投与することもできる。

[0023] 実施例

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。なお、記載の簡略化のために略号を使用することもあるが、これらの略号は前記記載と同義である。

実施例

[0024] 試験例1 C-fiber活性化に対する化合物Aの作用

本試験は、生後6～7週齢のSD系雄性ラットを使用した。動物は金属ケージで飼育し、飼料（CE-2；日本クレア）および水を自由摂取させた。

ハロセン麻酔下にて、ラットの脊髄を摘出した。実体顕微鏡下で脊髄よりDRG組織を摘出し、氷冷却されたDMEM入り培養皿に回収した。0.25%トリプシンおよび0.38%コラゲナーゼを用いてDRG組織をほぐし、DRGニューロンを単離した。Poly-L-LysineおよびlamininコーティングしたカバーガラスにDRGニューロンを播種し、培養した。

培養翌日、DRGニューロンに5 μ M DiBAC₄(3)を5%炭酸ガス存在下、37°Cで1時間以上負荷した。その後、アッセイ用緩衝液 (pH7.3; 10 mM HEPES, 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM Glucose) へ移し、各DRGニューロンの蛍光強度を画像解析システムAQUACOSMOS (浜松ホトニクス) により測定した。

小型DRGニューロンを選択し、60 mM高濃度K溶液 (pH7.3; 10 mM HEPES, 90 mM NaCl, 60 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM Glucose) で刺激したところ、膜電位の上昇が確認された。60 mM高濃度K溶液をアッセイ用緩衝液に置換したところ、上昇した膜電位は速やかに低下した。再度60 mM 高濃度K溶液で刺激したところ、再現性よく膜電位の上昇が確認された。1回目の膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) を100%とした際に、2回目の膜電位の上昇率は72 $\pm$ 3%であった (コントロール)。1回目と2回目の刺激の間に化合物A (3 μ M) を前処置した。

膜電位の上昇に対する化合物A単剤の効果について図1に示す。化合物A (3 μ M) の前処置により、膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) は66 $\pm$ 6%まで抑制された。

化合物Aは、単剤でC-fiber活性化の抑制効果を有していることがわかる。

[0025] 試験例2 アドレナリン α_1 受容体遮断薬との併用効果

本試験は、生後6~7週齢のSD系雄性ラットを使用した。動物は金属ケージで飼育し、飼料 (CE-2; 日本クレア) および水を自由摂取させた。

ハロセン麻酔下にて、ラットの脊髄を摘出した。実体顕微鏡下で脊髄よりDRG組織を摘出し、氷冷却されたDMEM入り培養皿に回収した。0.25% トリプシンおよび0.38% コラゲナーゼを用いてDRG組織をほぐし、DRGニューロンを単離した。Poly-L-LysineおよびlamininコーティングしたカバーガラスにDRGニューロンを播種し、培養した。

培養翌日、DRGニューロンに5 μ M DiBAC₄(3)を5%炭酸ガス存在下、37°Cで1時間以上負荷した。その後、アッセイ用緩衝液 (pH7.3; 10 mM HEPES, 145 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl₂, 1 mM MgCl₂, 10 mM Glucose) へ移し、各DRGニューロンの蛍光強度を画像解析システムAQUACOSMOS (浜松ホトニクス) に

より測定した。

小型DRGニューロンを選択し、60 mM高濃度K溶液 (pH7.3; 10 mM HEPES, 90 mM NaCl, 60 mM KCl, 2 mM CaCl_2 , 1 mM MgCl_2 , 10 mM Glucose) で刺激したところ、膜電位の上昇が確認された。60 mM高濃度K溶液をアッセイ用緩衝液に置換したところ、上昇した膜電位は速やかに低下した。再度60 mM 高濃度K溶液で刺激したところ、再現性よく膜電位の上昇が確認された。1回目の膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) を100%とした際に、2回目の膜電位の上昇率は $72 \pm 3\%$ であった (コントロール)。1回目と2回目の刺激の間に薬物を前処置した。

膜電位の上昇に対するナフトピジル単剤の効果および化合物Aとの併用効果について図2に示す。ナフトピジル (30 μM) の前処置により、膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) は $40 \pm 5\%$ まで抑制された。化合物A (3 μM) およびナフトピジル (30 μM) の併用により、膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) は $27 \pm 5\%$ まで抑制された。

次に、タムスロシン単剤の効果および化合物Aとの併用効果について図3に示す。タムスロシン (0.1 μM) の前処置による膜電位の変化はコントロールとほぼ同程度であった。化合物A (3 μM) およびタムスロシン (0.1 μM) の併用により、膜電位の上昇 ($\Delta F/F$) は $55 \pm 11\%$ まで抑制された。

図2より、化合物Aおよびナフトピジルは高濃度K誘発膜電位上昇の抑制作用、即ちC-fiber活性化の抑制作用を有していることがわかる。さらに、図2、図3より、化合物Aはナフトピジルおよびタムスロシンに対して併用効果を有していることがわかる。

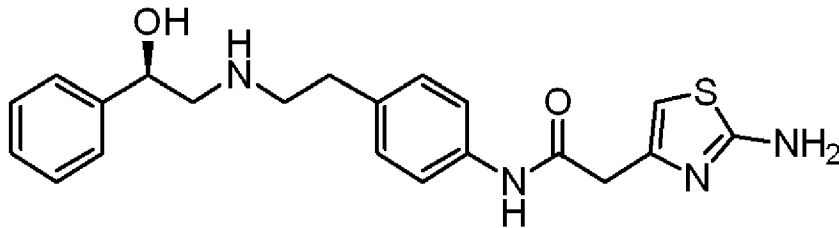
[0026] 試験例3 アドレナリン β_3 受容体作用薬との併用効果

本試験は、生後8~10週齢のSD系雄性ラットを使用する。動物は金属ケージで飼育し、飼料 (CE-2; 日本クレア) および水を自由摂取させる。

ハロセン麻酔下にて、ラットの膀胱へ内圧測定用カニューレを挿入する。カニューレ留置4日後、ハロセン麻酔下にて胃内へ薬物投与用カニューレを挿入する。翌日、覚醒下にて、膀胱カニューレを介して生理食塩水を膀胱内へ6 mL/hの速度で1時間以上灌流する。排尿間隔が安定したところで、生理食塩水を10 μM PGE_2 を含む生理食塩水に変えて1時間以上灌流する。排尿間隔が短

縮し、かつ安定したところで、膀胱容量を測定する。なお、膀胱容量は排尿量と残尿量の和として算出する。化合物A、YM-178：

[0027] [化2]



あるいはそれらの混合液を胃内カニューレを介して投与する。投与90分後まで膀胱容量を測定する。投与前後の膀胱容量を比較する。

化合物AおよびYM-178の膀胱容量増大作用は、単独投与の場合よりも、両薬剤を併用することにより高められる。

産業上の利用可能性

[0028] 本発明によって、新規で有用な下部尿路症状治療剤を提供することが可能となる。

請求の範囲

- [請求項1] (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する下部尿路症状治療剤。
- [請求項2] (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と、過活動膀胱症候群治療剤、頻尿・尿失禁治療剤、前立腺肥大症治療剤、腹圧性尿失禁治療剤および間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療剤からなる群より選ばれる薬剤とを組み合わせる下部尿路症状治療剤。
- [請求項3] (+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1 H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と、アドレナリン α_1 受容体遮断薬、5- α 還元酵素阻害薬、抗アンドロゲン薬、アドレナリン β_3 受容体作用薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬、植物製剤、アミノ酸製剤、漢方薬、膀胱内注入・膀胱壁内注入療法、アドレナリン β_2 受容体作用薬、セロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害剤、選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害剤、三環系抗うつ薬、アドレナリン α 受容体作用薬、女性ホルモン、膀胱内膜保護剤、抗アレルギー薬、抗ヒスタミン薬およびステロイドからなる群より選ばれる薬剤とを組み合わせる下部尿路症状治療剤。
- [請求項4] 前立腺肥大症治療剤がアドレナリン α_1 受容体遮断薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。
- [請求項5] アドレナリン α_1 受容体遮断薬がナフトピジルおよびタムスロシンからなる群より選ばれる、請求項4記載の下部尿路症状治療剤。
- [請求項6] 前立腺肥大症治療剤が5- α 還元酵素阻害薬である、請求項2記載の

下部尿路症状治療剤。

[請求項7] 前立腺肥大症治療剤が抗アンドロゲン薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項8] 過活動膀胱症候群治療剤がアドレナリン β 受容体作用薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項9] アドレナリン β 受容体作用薬が、アドレナリン β_3 受容体選択的作用薬である、請求項8記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項10] 過活動膀胱症候群治療剤あるいは前立腺肥大症治療剤がホスホジエステラーゼV阻害薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項11] 前立腺肥大症治療剤が植物製剤、アミノ酸製剤、または漢方薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項12] 下部尿路症状を治療するための、(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニル - 3, 4 - ジヒドロ - 2 (1H) - キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩とレジニフェラトキシンまたはカプサイシンの膀胱内注入、ボツリヌストキシンの膀胱壁内注入との併用療法。

[請求項13] 腹圧性尿失禁治療剤がアドレナリン β_2 受容体作用薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項14] 腹圧性尿失禁治療剤がセロトニン・ノルエピネフリン再取り込み阻害薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、または選択的ノルエピネフリン再取り込み阻害薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項15] 腹圧性尿失禁治療剤または頻尿・尿失禁治療剤が三環系抗うつ薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項16] 腹圧性尿失禁治療剤がアドレナリン α 受容体作用薬である、請求項2記載の下部尿路症状治療剤。

[請求項17] 下部尿路症状を治療するための、(+) - 3 - { 1 - [3 - (トリフルオロメトキシ) ベンジル] ピペリジン - 4 - イル } - 4 - フェニ

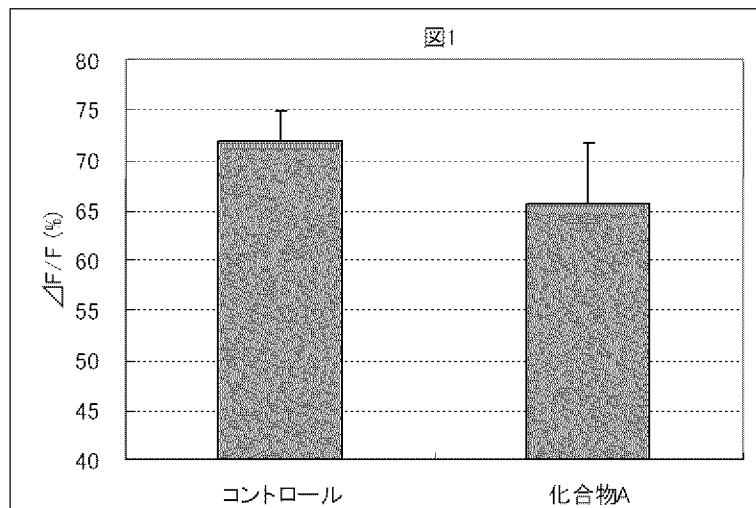
ル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と前立腺肥大症治療のための手術との併用療法。

[請求項18] 下部尿路症状を治療するための、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と女性ホルモン補充療法との併用療法。

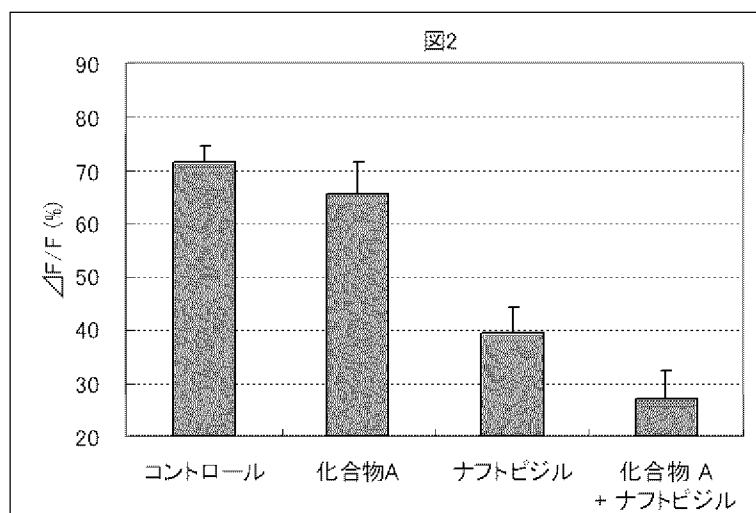
[請求項19] 下部尿路症状を治療するための、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と腹圧性尿失禁治療のための手術との併用療法。

[請求項20] 下部尿路症状を治療するための、(+)-3-{1-[3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル]ピペリジン-4-イル}-4-フェニル-3, 4-ジヒドロ-2 (1H) -キナゾリノンもしくはその薬学上許容される塩と間質性膀胱炎/膀胱痛症候群治療法との併用療法。

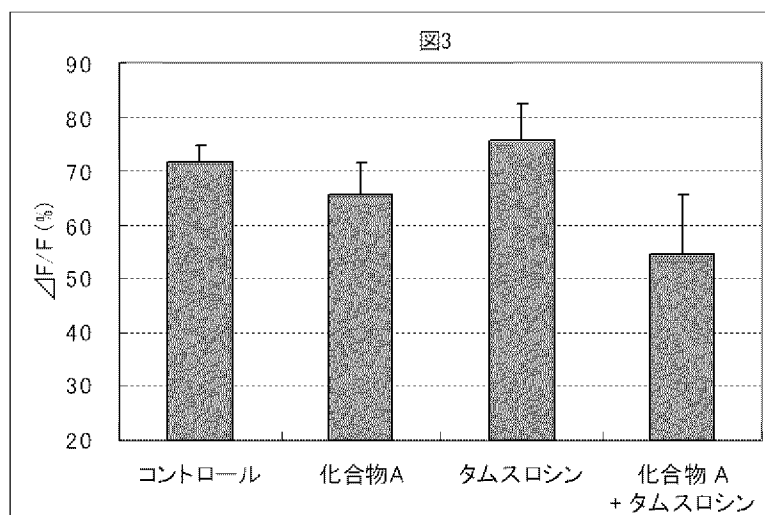
[図1]



[図2]



[図3]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068763

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D401/04(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i,
A61P13/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10
(2006.01)i, A61P43/00(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)

C07D401/04, A61K31/517, A61K45/00, A61P13/00, A61P13/02, A61P13/08,
A61P13/10, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAPLUS (STN), REGISTRY (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	JP 2006-188466 A (Dainippon Sumitomo Pharma Co., Ltd.), 20 July 2006 (20.07.2006), example 1, compounds; paragraphs [0031], [0032] (Family: none)	1 2-11, 13-16
X Y	WO 2003/016299 A1 (Sumitomo Pharmaceuticals Co., Ltd.), 27 February 2003 (27.02.2003), example 1, compounds; page 14, test examples & JP 4087337 B & US 2005/0032819 A1 & EP 1424334 A1 & DE 60223151 D & CA 2457351 A & CN 1538966 A & AT 376546 T & DK 1424334 T & ES 2295382 T & PT 1424334 E	1 2-11, 13-16

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
17 December, 2009 (17.12.09)

Date of mailing of the international search report
28 December, 2009 (28.12.09)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068763

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2005/089742 A1 (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 29 September 2005 (29.09.2005), examples 1, 2 & US 2008/0242674 A1 & EP 1728508 A1 & WO 2005/092321 A & CA 2559646 A	2-11,13-16
Y	JP 2003-201237 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 18 July 2003 (18.07.2003), paragraphs [0111], [0112]; each example & US 2002/0177593 A1 & EP 1118322 A1 & WO 2000/018391 A1 & AU 5999599 A & NO 20011602 A & BR 9914163 A & CA 2344894 A & HU 104493 A & AU 758802 B & NZ 510685 A & KR 10-2006-0026972 A & CN 1328451 A	2-11,13-16
Y	WO 2002/083142 A1 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.), 24 October 2002 (24.10.2002), page 5, lines 46 to 49; each example & US 2004/0138241 A1 & EP 1393731 A1 & CA 2443910 A & BR 208814 A & HU 303944 A & CN 1501802 A	2-11,13-16
Y	LEE, Kyu-Sung. et al, COMBINATION TREATMENT WITH PROPIVERINE HYDROCHLORIDE PLUS DOXAZOSIN CONTROLLED RELEASE GASTROINTESTINAL THERAPEUTIC SYSTEM FORMULATION FOR OVERACTIVE BLADDER AND COEXISTING BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED MULTICENTER STUDY, The Journal of Urology, 2005, Vol.174, p.1334-1338	2-11,13-16
Y	KAPLAN, Steven A. et al, Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder: A Randomized Controlled Trial, JAMA, 2006, Vol.296, No.19, p.2319-2328	2-11,13-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/068763

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 12, 17-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 12 and 17 to 20 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. C07D401/04(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K45/00(2006.01)i, A61P13/00(2006.01)i, A61P13/02(2006.01)i, A61P13/08(2006.01)i, A61P13/10(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. C07D401/04, A61K31/517, A61K45/00, A61P13/00, A61P13/02, A61P13/08, A61P13/10, 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 0 9 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 9 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 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)

CAplus (STN), REGISTRY (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	JP 2006-188466 A (大日本住友製薬株式会社) 2006.07.20, 実施例1の化合物、【0031】、【0032】 (ファミリーなし)	1 2-11, 13-16
X Y	WO 2003/016299 A1 (住友製薬株式会社) 2003.02.27, 実施例1の化合物、第14頁試験例 & JP 4087337 B & US 2005/0032819 A1 & EP 1424334 A1 & DE 60223151 D & CA 2457351 A & CN 1538966 A & AT 376546 T & DK 1424334 T & ES 2295382 T & PT 1424334 E	1 2-11, 13-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 1 2 . 2 0 0 9

国際調査報告の発送日

2 8 . 1 2 . 2 0 0 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)

福井 悟

4 P

4 4 9 9

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

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	WO 2005/089742 A1 (キッセイ薬品工業株式会社) 2005. 09. 29, 実施例 1, 2 & US 2008/0242674 A1 & EP 1728508 A1 & WO 2005/092321 A & CA 2559646 A	2-11, 13-16
Y	JP 2003-201237 A (武田薬品工業株式会社) 2003. 07. 18, 【0111】、【0112】、各実施例 & US 2002/0177593 A1 & EP 1118322 A1 & WO 2000/018391 A1 & AU 5999599 A & NO 20011602 A & BR 9914163 A & CA 2344894 A & HU 104493 A & AU 758802 B & NZ 510685 A & KR 10-2006-0026972 A & CN 1328451 A	2-11, 13-16
Y	WO 2002/083142 A1 (山之内製薬株式会社) 2002. 10. 24, 第5頁第46-49行目、各実施例 & US 2004/0138241 A1 & EP 1393731 A1 & CA 2443910 A & BR 208814 A & HU 303944 A & CN 1501802 A	2-11, 13-16
Y	LEE, Kyu-Sung. et al, COMBINATION TREATMENT WITH PROPIVERINE HYDROCHLORIDE PLUS DOXAZOSIN CONTROLLED RELEASE GASTROINTESTINAL THERAPEUTIC SYSTEM FORMULATION FOR OVERACTIVE BLADDER AND COEXISTING BENIGN PROSTATIC OBSTRUCTION: A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED MULTICENTER STUDY, The Journal of Urology, 2005, Vol.174, p.1334-1338	2-11, 13-16
Y	KAPLAN, Steven A. et al, Tolterodine and Tamsulosin for Treatment of Men With Lower Urinary Tract Symptoms and Overactive Bladder: A Randomized Controlled Trial, JAMA, 2006, Vol.296, No.19, p. 2319-2328	2-11, 13-16

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求項 1 2, 1 7 - 2 0 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項 1 2, 1 7 - 2 0 は、治療による人体の処置方法に関するものである。

2. ☐ 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、

3. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。