

(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  
2016年9月22日(22.09.2016)



(10) 国際公開番号  
**WO 2016/148261 A1**

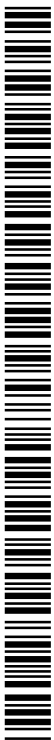
- (51) 国際特許分類:  
*A61K 31/522* (2006.01) *A61P 25/28* (2006.01)  
*A61P 25/16* (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2016/058592
- (22) 国際出願日: 2016年3月17日(17.03.2016)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2015-055533 2015年3月19日(19.03.2015) JP
- (71) 出願人: 協和発酵キリン株式会社 (KYOWA HAKKO KIRIN CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 神田 知之(KANDA, Tomoyuki); 〒1008185 東京都千代田区大手町一丁目6番1号 協和発酵キリン株式会社 本社内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,

CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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:

- 国際調査報告 (条約第 21 条(3))



WO 2016/148261 A1

(54) Title: THERAPEUTIC AND/OR PROPHYLACTIC AGENT FOR LEWY BODY DISEASES

(54) 発明の名称: レビー小体病の治療および/または予防剤

(57) Abstract: Provided is a therapeutic and/or prophylactic agent or the like for Lewy body diseases (such as Parkinson's disease dementia, diffuse Lewy body disease, Lewy body dementia, and Lewy body disease movement disorder) which includes istradefylline as an active ingredient.

(57) 要約: イストラデフィリンを有効成分として含有する、レビー小体病 (例えば、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など) の治療および/または予防剤などを提供する。

## 明 細 書

発明の名称： レビー小体病の治療および／または予防剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、レビー小体病（例えば、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など）の治療および／または予防剤に関する。

### 背景技術

[0002]  $\alpha$ -シヌクレイン ( $\alpha$ -synuclein) は脳内のシナプス前終末に多く存在し、シナプス可塑性や神経伝達物に関与する蛋白である (Journal of Chemical Neuroanatomy, 42, p. 242 (2011) )。  $\alpha$ -シヌクレイノパチー ( $\alpha$ -synucleinopathy) は  $\alpha$ -シヌクレインの集積・凝集形成を特徴とする神経変性疾患の総称であり、例えば、レビー小体病 (lewy body disease) (例えばパーキンソン病における認知症 (Parkinson's disease dementia)、びまん性レビー小体病 (diffuse lewy body disease)、レビー小体型認知症 (lewy body dementia)、レビー小体病における運動障害など)、多系統萎縮症 (multiple system atrophy) (例えばオリブ橋小脳萎縮症 (olivopontocerebellar atrophy)、線条体黒質変性症 (striatonigral degeneration)、シャイ・ドレーガー症候群 (Shy-Drager syndrome) など) などが含まれる。

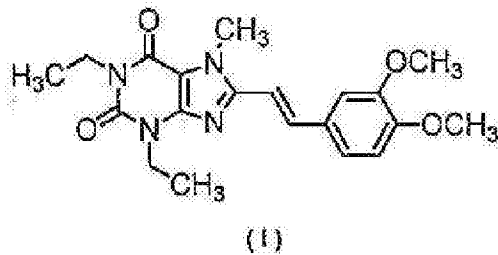
レビー小体病では神経細胞内に  $\alpha$ -シヌクレイン凝集体を主成分とするレビー小体がみられ、多系統萎縮症ではグリア細胞内に  $\alpha$ -シヌクレイン陽性となる封入体が認められる。これら病変分布の度合いにより、パーキンソニズム、認知障害、自律神経症状、小脳性運動失調など、種々の症状を呈する (Parkinsonism and related disorders, 20S1, p. S62 (2014) )。

レビー小体病の認知障害には、前頭葉でのドパミンおよびコリン作動性神経の機能低下が関与すると考えられている (Brain, 137, p. 2493 (2014) ; Neurology, 74, p. 885 (2010) )。脳の前頭葉の前頭前皮質は認知機能（例えば理解力、判断力、計算力、見当識、実行機能）などを司る部位である。前

頭前皮質の機能にはドパミン、セロトニン、ノルエピネフリン、ガンマアミノ酪酸などの神経伝達物質が関与しており、これらの物質が欠乏すると認知障害が起こる。

[0003] 一方、イストラデフィリン（下記式(I)）は、抗パーキンソン病活性（非特許文献1、特許文献1、特許文献2）、神経変性に対する抑制活性（特許文献3）、パーキンソン病における認知障害の改善作用（非特許文献2）などを有することが知られている。また、レビー小体病型認知症に関する特許文献にイストラデフィリンが言及されている（特許文献4）。

[0004] [化1]



## 先行技術文献

### 特許文献

- [0005] 特許文献1：米国特許出願公開第5484920号明細書  
特許文献2：米国特許出願公開第5587378号明細書  
特許文献3：国際公開第99/12546号パンフレット  
特許文献4：国際公開第2010/009557号パンフレット

### 非特許文献

- [0006] 非特許文献1：「アナルズ・オブ・ニューロロジー（Annals of Neurology）」、1998年、第43巻、p. 507-513  
非特許文献2：「サイコファーマコロジー（Psychopharmacology）」、2013年、第230巻、p. 345-352

## 発明の概要

## 発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の目的は、例えばレビー小体病（例えば、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など）の治療および／または予防剤などを提供することにある。

## 課題を解決するための手段

[0008] 本発明は、以下の（１）～（８）に関する。

（１）イストラデフィリンを有効成分として含有するレビー小体病の治療および／または予防剤。

（２）レビー小体病が、パーキンソン病における認知症である（１）に記載の剤。

（３）レビー小体病が、びまん性レビー小体病である（１）に記載の剤。

（４）レビー小体病が、レビー小体病型認知症である（１）に記載の剤。

（５）レビー小体病が、レビー小体病における運動障害である（１）に記載の剤。

[0009] （６）イストラデフィリンの有効量を投与する工程を含む、レビー小体病の治療および／または予防方法。

（７）レビー小体病の治療および／または予防に使用するためのイストラデフィリン。

（８）レビー小体病の治療および／または予防剤の製造のための、イストラデフィリンの使用。

## 発明の効果

[0010] 本発明により、イストラデフィリンを有効成分として含有するレビー小体病（例えば、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体病型認知症、レビー小体病における運動障害など）などの治療および／または予防剤などが提供される。

## 発明を実施するための形態

[0011] 本発明におけるレビー小体病は、例えば、パーキンソン病における認知症

、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害などが含まれる。

本発明の有効成分であるイストラデフィリンは、塩として用いることもできる。該塩は、例えば薬学的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩などを包含する。薬学的に許容される酸付加塩としては、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩などの有機酸塩などがあげられ、薬学的に許容される金属塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩などがあげられ、薬学的に許容されるアンモニウム塩としては、例えばアンモニウム、テトラメチルアンモニウムなどの塩があげられ、薬学的に許容される有機アミン付加塩としては、例えばモルホリン、ピペリジンなどの付加塩があげられ、薬学的に許容されるアミノ酸付加塩としては、例えばリジン、グリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの付加塩があげられる。

[0012] イストラデフィリンは、市販品（例えばノウリアスト（登録商標））として、または、例えばUS5484920などに記載の方法により得ることができる。

次に、イストラデフィリンの薬理作用について試験例により具体的に説明する。

[試験例1]  $\alpha$ -シヌクレイノパチーモデルにおけるイストラデフィリンの効果

文献（Science, 338, p. 949 (2012) ; Behavioral Brain Research, 208, p. 274 (2010)）を参考に $\alpha$ -シヌクレイノパチー（例えば、レビー小体病（該レビー小体病は、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など）の治療および／または予防効果を確認できるモデル動物を作成する。

[0013] SLC:ICR雄性マウスの線条体または側脳室に、 $\alpha$ -シヌクレイン(rPeptide,

S-100)またはNAC61-95 (custom, Sigma)をリン酸緩衝生理食塩水 (phosphate buffered saline (PBS) ) に溶解した溶液をそれぞれ適用量注入し認知障害および／または運動障害を惹起する。病態が惹起されていることを確認後、該マウスにイストラデフィリンを適用量投与する。投与後数時間における該マウスの病態改善をY-maze、自発運動量、CATWALKなどの行動薬理的評価で確認する。

[0014] [試験例2]  $\alpha$ -シヌクレイノパチーモデルにおけるイストラデフィリンの効果

文献 (Science, 338, p. 949 (2012) ; Behavioral Brain Research, 208, p. 274 (2010) ) を参考に $\alpha$ -シヌクレイノパチー (例えば、レビー小体病 (該レビー小体病は、パーキンソン病における認知障害、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など) の治療および／または予防効果を確認できるモデル動物を以下の通り作成した。

認知機能は、自発交替課題を用いて評価した。自発交替課題は、動物が新しい環境を好んで探索する性質を利用した、認知機能の評価系として知られている (Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 28, p. 497 (2004)) 。すなわち、Y字型迷路装置内の探索において、動物が直前に進入したアームを覚えていた場合、自発的に異なるアームに入る行動を交替行動率で表すことにより、認知機能の指標とした。運動機能は、歩行機能・自動ゲイト解析システムを用い、自然歩行下での歩行機能を評価した。

[0015] <モデル作製>

NAC61-95 (custom, Sigma)をPBSに溶解し、4  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ のNAC61-95溶液を調製した。

ペントバルビタール (ソムノペンチル、共立製薬) (50 mg/kg、i.p.) 麻酔下で、Slc:ICRマウス (雄性、日本エスエルシー) の右側脳室に、2 段針 (27 G、針長3 mm) を装着したハミルトンシリンジ (10  $\mu\text{L}$ ) を用いて、5  $\mu\text{L}$ のNAC61-95溶液を約1分間かけて注入した後、1分間静置し、認知障害および／または運動障害を惹起した。

また、偽処置群は、ペントバルビタール麻酔下で、Slc:ICRマウスの右側脳室に、2 段針を装着したハミルトンシリンジを用いて、5  $\mu$ LのPBSを約1分間かけて注入した後、1分間静置することにより作製した。

<自発交替課題試験：認知機能評価>

黒色アクリル製の壁でできた3本のアーム（高さ20 cm、長さ25 cm、幅5 cm）が、それぞれ120度の角度で接続されたY字型迷路装置を使用した。

試験の前日からマウスを実験室へ搬入し、馴化させた。Y字型迷路装置のいずれかのアームの先端にマウスを入れ、迷路内を7分間自由に探索させた。このとき、マウスの四肢が全て1つのアーム内に入った状態をアームへの進入と定義し、マウスがアームに進入した順番を記録した。異なる3つのアームに連続して進入する行動を自発交替行動と定義し、次の計算式で交替行動率（spontaneous alternation）を算出した。

式 1

[0016]

$$\text{交替行動率 (\%)} = \frac{\text{自発交替行動数}}{\text{アームへの総進入回数} - 2} \times 100$$

[0017] なお、交替行動率の算出には、アームへの総進入回数が10回以上の個体のデータのみを採用した。

<歩行試験：運動機能評価>

歩行機能・自動ゲイト解析システム（キャットウォークXT、ver.9.1、ノルダス）を使用した。システムは、感圧発光ガラスのウォークウェイおよびライトソース、発光シーリング、高感度ハイスピードカメラ並びに解析ソフトで構成され、感圧発光ガラスが圧力に応じて発光する輝度をデジタル化することで歩行を解析した。歩行データは、解析ソフトにより、ウォークウェイ上の設定範囲内を途中で止まることなくまっすぐ進んだ場合にのみ自動的に記録および解析された。

マウスを消灯した実験室へ搬入し、1時間以上馴化させた。マウスを装置に入れ、1個体あたり6つの走行データが取得されるまで自由に歩かせた。解析可

能な走行のみをデータ取得時点の早いものから3つ採用し、その平均値を算出した。パーキンソン病モデル動物の運動障害に関する文献 (Journal of Biomedical Science, 17, p. 9 (2010)) を参考に、最大輝度率 (総接地時間に対して、足跡が最大輝度を示した時間の割合)、足跡面積 (足跡全体の面積)、および歩行パターン (4つの肢が設置した順序) の変化を運動障害の指標とした。

[0018] <薬物処置>

試験の60分前に、イストラデフィリン (0.5 w/v% MC水溶液に懸濁し、投与日のマウスの体重100 gあたり0.5 mL投与となるように調製したもの) を1.0 mg/kgの用量で経口投与するか、または、試験化合物を含まない溶媒 (0.5 w/v% MC水溶液) を投与日のマウスの体重100 gあたり0.5 mL経口投与した。

<結果>

表1に、自発交替課題試験の交替行動率を平均値±標準誤差で示した。

[0019] [表1]

表1 イストラデフィリンの交替行動率に与える影響

群	処置/投与	交替行動率 (%)	動物数 (匹)
偽処置	溶媒/溶媒	66.9 ± 2.5	16
溶媒投与	NAC61-95/溶媒	58.9 ± 2.7	16
イストラデフィリン投与	NAC61-95/イストラデフィリン	66.4 ± 1.4	16

[0020] 溶媒投与群は偽処置群に比べて交替行動率が有意に低く ( $p < 0.05$ , Student's t-test)、NAC61-95処置により認知障害が惹起されていた。それに対し、イストラデフィリン投与群は溶媒投与群に比べて交替行動率が有意に高く ( $p < 0.05$ , Aspin-Welch test)、NAC61-95処置による認知障害の改善が認められた。

表2に、歩行試験の各歩行パラメーターを平均値±標準誤差で示した。

[0021]

[表2]

表2 イストラデフィリンの歩行パラメーターに与える影響

群		偽処置	溶媒投与	イストラデフィリン投与
処置/投与		溶媒/溶媒	NAC61-95/溶媒	NAC61-95/イストラデフィリン
動物数 (匹)		16	16	16
最大輝度率	右前肢	53.8 ± 2.2	54.0 ± 2.3	52.5 ± 2.4
	右後肢	62.2 ± 1.6	62.5 ± 1.7	61.9 ± 2.4
	左前肢	57.3 ± 1.3	53.3 ± 2.4	51.5 ± 1.8
	左後肢	64.7 ± 2.1	58.4 ± 2.1	65.3 ± 1.7
足跡面積	右前肢	0.33 ± 0.03	0.33 ± 0.02	0.33 ± 0.03
	右後肢	0.32 ± 0.03	0.31 ± 0.03	0.38 ± 0.04
	左前肢	0.34 ± 0.03	0.33 ± 0.03	0.35 ± 0.02
	左後肢	0.33 ± 0.03	0.28 ± 0.03	0.38 ± 0.04
歩行パターン (平均値)	AA	0.00 ± 0.00	4.2 ± 2.9	4.3 ± 2.8
	AB	91.7 ± 3.1	75.4 ± 7.7	76.7 ± 7.1
	CA	7.9 ± 3.0	7.2 ± 3.3	10.3 ± 3.6
	CB	0.4 ± 0.4	13.2 ± 4.8	3.7 ± 4.3
歩行パターン (中央値)	AA	0.0 (0.0-100.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.0 (0.0-0.0)
	AB	100.0 (81.0-100.0)	88.1 (60.2-100.0)	84.6 (65.2-100.0)
	CA	0.0 (0.0-17.8)	0.0 (0.0-7.9)	6.7 (0.0-14.2)
	CB	0.0 (0.0-0.0)	3.8 (0.0-17.8)	0.0 (0.0-8.0)

AA: 右前肢→右後肢→左前肢→左後肢

AB: 右前肢→左後肢→左前肢→右後肢

CA: 右前肢→左前肢→右後肢→左後肢

CB: 右前肢→左後肢→右後肢→左前肢

[0022] 溶媒投与群は偽処置群に比べて左後肢の最大輝度率が有意に低下し ( $p < 0.05$ , Student' s t-test)、歩行パターンCBが有意に増加 ( $p < 0.01$ , Wilcoxon rank sum test) しており、NAC61-95処置により運動障害が惹起されていた。それに対し、イストラデフィリン投与群は溶媒投与群に比べて、左後肢の最大輝度率が有意に増加し ( $p < 0.05$ , Student' s t-test)、改善率は111%であった。また歩行パターンCBが減少し、改善率は100%であった。以上より、イストラデフィリン投与群ではNAC61-95処置による運動障害の改善が認められた。

[0023] 上記試験により、イストラデフィリンが $\alpha$ -シヌクレイノパチー（例えば、レビー小体病（該レビー小体病は、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体型認知症、レビー小体病における運動障害など

)などがあげられる)の治療および/または予防効果を有することが確認できた。

イストラデフィリンは、そのまま単独で投与することも可能であるが、通常各種の医薬製剤として提供するのが望ましい。また、それら医薬製剤は、動物または人に使用されるものである。

[0024] 本発明に係わる医薬製剤は、活性成分としてイストラデフィリンまたはその薬学的に許容される塩を単独で、または任意の他の有効成分との混合物として含有することができる。また、それら医薬製剤は、活性成分を薬学的に許容される一種またはそれ以上の担体(例えば、希釈剤、溶剤、賦形剤など)と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。

[0025] 投与経路としては、治療に際し最も効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば静脈内、経皮などの非経口をあげることができる。

投与形態としては、例えば錠剤、注射剤、外用剤などがあげられる。

経口投与に適当な、例えば錠剤などは、乳糖などの賦形剤、澱粉などの崩壊剤、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤などを用いて製造できる。

[0026] 非経口投与に適当な、例えば注射剤などは、塩溶液、ブドウ糖溶液または塩水とブドウ糖溶液の混合液などの希釈剤または溶剤などを用いて製造できる。

外用剤に適当な剤型としては、特に限定されないが、例えば軟膏剤、クリーム剤、リニメント剤、ローション剤、パップ剤、プラスター剤、テープ剤などがあげられる。例えば、軟膏剤、クリーム剤などは、例えば白色ワセリンなどの基剤に活性成分を溶解または混合分散して製造できる。

[0027] イストラデフィリンまたはその薬学的に許容される塩の投与量および投与回数は、投与形態、患者の年齢、体重、治療すべき症状の性質もしくは重篤度などにより異なるが、通常経口の場合、成人一人あたり、0.01~1000 mg、好ましくは0.05~100 mgの範囲で、1日1回ないし数回投与する。静脈内投

与などの非経口投与の場合、通常成人一人あたり0.001~1000 mg、好ましくは0.01~100 mgを1日1回ないし数回投与する。経皮投与の場合、通常イストラデフィリンまたはその薬学的に許容される塩を0.001~10%含有する外用剤を1日1回ないし数回塗布投与する。しかしながら、これら投与量および投与回数に関しては、前述の種々の条件により変動する。

[0028] 以下、本発明を実施例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されることはない。

### 実施例 1

[0029] 常法により、次の組成からなる錠剤を調製する。イストラデフィリン(40 g)、乳糖(286.8 g)および馬鈴薯澱粉(60 g)を混合し、これにヒドロキシプロピルセルロースの10%水溶液(120 g)を加える。この混合物を常法により練合し、造粒して乾燥させた後、整粒し打錠用顆粒とする。これにステアリン酸マグネシウム(1.2 g)を加えて混合し、径8 mmの杵をもった打錠機(菊水社製RT-15型)で打錠を行って、錠剤(1錠あたり有効成分20 mgを含有する)を得る。

[0030] [表3]

表3

処方	イストラデフィリン	20	mg
	乳糖	143.4	mg
	馬鈴薯澱粉	30	mg
	ヒドロキシプロピルセルロース	6	mg
	ステアリン酸マグネシウム	0.6	mg
		200	mg

### 実施例 2

[0031] 常法により、次の組成からなる注射剤を調製する。イストラデフィリン(1 g)を注射用蒸留水に添加して混合し、さらに塩酸および水酸化ナトリウム水溶液を添加してpHを7に調整した後、注射用蒸留水で全量を1000 mLとする。得られた混合液をガラスバイアルに2 mLずつ無菌的に充填して、注射剤(1

バイアルあたり活性成分2 mgを含有する)を得る。

[0032] [表4]

表4

処方	イストラデフィリン	2 mg
	塩酸	適量
	水酸化ナトリウム水溶液	適量
	注射用蒸留水	適量
		<hr/>
		2.00 mL

### 産業上の利用可能性

[0033] 本発明は、例えばレビー小体病（例えば、パーキンソン病における認知症、びまん性レビー小体病、レビー小体病型認知症、レビー小体病における運動障害など）の治療および／または予防に利用することができる。

### 請求の範囲

- [請求項1] イストラデフィリンを有効成分として含有するレビー小体病の治療および／または予防剤。
- [請求項2] レビー小体病が、パーキンソン病における認知症である請求項1に記載の剤。
- [請求項3] レビー小体病が、びまん性レビー小体病である請求項1に記載の剤。
- [請求項4] レビー小体病が、レビー小体病型認知症である請求項1に記載の剤。
- [請求項5] レビー小体病が、レビー小体病における運動障害である請求項1に記載の剤。

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2016/058592

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
A61K31/522(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(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)  
A61K31/522, A61P25/16, A61P25/28

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	1996-2016
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2016	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2016

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN),  
JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

**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 6-211856 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 02 August 1994 (02.08.1994), claims; paragraph [0002]; paragraph [0059], compound 2; test example 3 & EP 590919 A1 claims; page 3; page 11, compound 2; experimental example 3 & US 5484920 A & DE 69327438 D	1, 5 2-4
Y	Genta ITO et al., "Lewy Shotai to Shinkei Saibo Hensei Kijo", Japanese Journal of Clinical Psychiatry, 2004, vol.33, no.1, pages 13 to 19, ISSN 0300-032X, paragraphs of '1.Introduction', '2.Lewy Shotai', '3.α-synuclein to Shinkei Saibo Hensei'	2-4

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 06 April 2016 (06.04.16)	Date of mailing of the international search report 19 April 2016 (19.04.16)
---	--

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/JP2016/058592

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2010/009557 A1 (SANOMUNE INC.), 28 January 2010 (28.01.2010), claims; [00101]; examples & US 2011/0150781 A1 & EP 2320939 A1	1-5

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/522(2006.01)i, A61P25/16(2006.01)i, A61P25/28(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 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/522, A61P25/16, A61P25/28

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 1922-1996年  
 日本国公開実用新案公報 1971-2016年  
 日本国実用新案登録公報 1996-2016年  
 日本国登録実用新案公報 1994-2016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)  
 CAlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)  
 JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

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 6-211856 A (協和醸酵工業株式会社) 1994.08.02, 特許請求の範囲, [0002], [0059]の化合物 2, 試験例 3 & EP 590919 A1 Claims, p. 3, p. 11 の Compound 2, Experimental Example 3 & US 5484920 A & DE 69327438 D	1, 5 2-4

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	の日の後に公表された文献
「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	「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
「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	「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
「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)	「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
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日 06.04.2016	国際調査報告の発送日 19.04.2016
--------------------------	--------------------------

国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 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) 深谷 良範 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U	3852
--	--	----	------

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	伊藤弦太ら, レビー小体と神経細胞変性機序, 臨床精神医学, 2004, Vol.33, No.1, p.13-19, ISSN 0300-032X, 「1.はじめに」の項, 「2. レビー小体」の項, 「3. $\alpha$ -synucleinと神 経細胞変性」の項	2-4
A	WO 2010/009557 A1 (SANOMUNE INC.) 2010.01.28, Claims, [00101], Examples & US 2011/0150781 A1 & EP 2320939 A1	1-5