

(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2007-514732

(P2007-514732A)

(43) 公表日 平成19年6月7日(2007.6.7)

| | | |
|-------------------------|---------------|-------------|
| (51) Int.C1. | F 1 | テーマコード (参考) |
| A 61 K 31/095 (2006.01) | A 61 K 31/095 | 4 C 2 O 6 |
| A 61 P 25/00 (2006.01) | A 61 P 25/00 | |
| A 61 P 25/28 (2006.01) | A 61 P 25/28 | |
| A 61 P 25/16 (2006.01) | A 61 P 25/16 | |
| A 61 P 21/04 (2006.01) | A 61 P 21/04 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 23 頁)

| | | | |
|---------------|------------------------------|----------|--|
| (21) 出願番号 | 特願2006-544590 (P2006-544590) | (71) 出願人 | 506210015 バイオマス リミテッド |
| (86) (22) 出願日 | 平成16年12月15日 (2004.12.15) | | イスラエル, 69710 テル アヴィ |
| (85) 翻訳文提出日 | 平成18年8月17日 (2006.8.17) | | ヴ, ハバルゼル ストリート 27, |
| (86) 國際出願番号 | PCT/IB2004/004163 | | オル タワーズ エー, 11階 |
| (87) 國際公開番号 | W02005/060341 | (74) 代理人 | 100103816 弁理士 風早 信昭 |
| (87) 國際公開日 | 平成17年7月7日 (2005.7.7) | (74) 代理人 | 100120927 弁理士 浅野 典子 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/530,490 | (72) 発明者 | スレドニ, ベンジャミン イスラエル, 44380 クファーサバ |
| (32) 優先日 | 平成15年12月18日 (2003.12.18) | | , シャチャル 3 |
| (33) 優先権主張国 | 米国(US) | (72) 発明者 | アルベック,マイケル イスラエル, 52223 ラマト ガン , ハレル ストリート 8 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】神経変性過程の予防及び治療のためのテルル誘導体

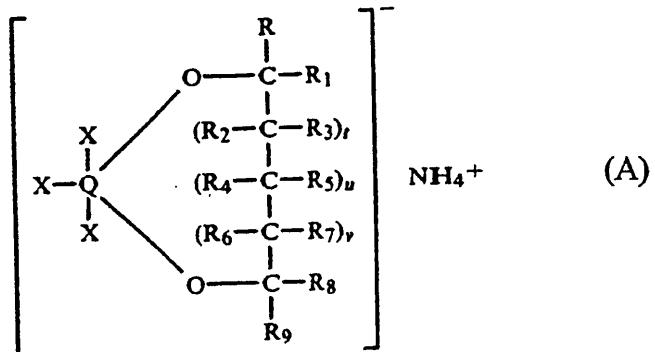
(57) 【要約】

神経変性疾患の治療及び予防のための新規の神経保護剤が開示される。これは、ニューロンの P C 1 2 細胞の分化を誘導しあつそのアポトーシス細胞死経路を妨害する特異的な能力を有するテルル化合物の効果的な量を投与することに基づいている。

【特許請求の範囲】

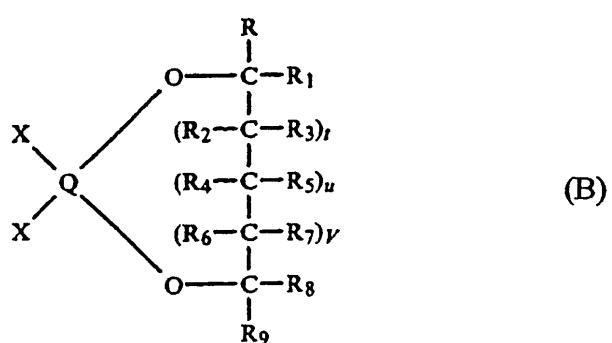
【請求項 1】

神経変性疾患を治療及び予防する方法であって、以下の式の化合物の有効な量を、罹患しているか又は感受性の高い患者に投与することを含む方法：



又は $\text{TeO}_2 \cdot \text{HOCH}_2\text{CH}_2 \cdot \text{NH}_4^+$ の錯体；

又は



又は TeO_2 もしくは TeO_2 の錯体 (C)

30

又は PhTeCl_3 (D)

又は $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{P} + (\text{TeCl}_3(\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_4)) - \text{TeX}_4$

40

式中、tは1又は0であり、uは1又は0であり、vは1又は0であり；R₁，R₂，R₃，R₄，R₅，R₆，R₇，R₈及びR₉は同一か又は異なり、水素、1～5個の炭素のヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、1～5個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1～5個の炭素原子のハロアルキル、カルボキシ、2～10個の炭素のアルキルカルボニルアルキル、1～5個の炭素原子のアルカノイルオキシ、1～5個の炭素原子のカルボキシアルキル、アシリル、アミド、シアノ、1～5個の炭素のアミドアルキル、2～10個の炭素のN-モノアルキルアミドアルキル、4～10個の炭素のN,N-ジアルキルアミドアルキル、1～5個の炭素のシアノアルキル、1～5個の炭素原子のアルコキシ、2～10個の炭素原子のアルコキシアルキル、及び-COR₁₀からなる群から独立して選択され、R₁₀は1～5個の炭素のアルキルであり；及びXはハロゲン及びその錯体である。

【請求項 2】

化合物が、アンモニウムトリクロロ(ジオキソエチレン-O,O-)テルレート又はTeO₂、エチレングリコール及び塩化アンモニウムの錯体であるテルル化合物である請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

化合物が、保護されるべきドパミン作用性ニューロンが位置する場所に非経口的に又は直接投与される請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

50

化合物が、神経向性の成長因子と組み合わされて投与される請求項3に記載の方法。

【請求項5】

化合物が、経口的に投与される請求項1に記載の方法。

【請求項6】

化合物が、抗痙攣剤又は抗炎症剤と組み合わされて投与される請求項5に記載の方法。

【請求項7】

医薬的に許容可能な担体又は希釈剤と混合された請求項1に規定される化合物の治療的に有効な量を含む医薬組成物。

【請求項8】

請求項1に規定される化合物の治療的に有効な量を前記患者に投与することを含む、神經変性疾患の予防又は治療方法。 10

【請求項9】

前記量が、約1mg/M²～約10mg/M²である請求項7に記載の神經変性疾患の予防又は治療方法。

【請求項10】

前記量が、3mg/M²である請求項7に記載の神經変性疾患の予防又は治療方法。

【請求項11】

前記神經変性疾患が、アルツハイマー病、パーキンソン病、多発性硬化症、脳卒中症候群、及び筋萎縮性側索硬化症からなる群から選択される請求項8に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

最近の証拠は、アポトーシスの過程が神經細胞の死（ヒト神經変性過程及び疾患の中心的な特徴）に主に寄与することを示している。本発明は、合成の非毒性テルル化合物を使用した新規な神經保護モダリティを提示する。これらの化合物は、アポトーシスを妨害することによって神經の死を予防する。

【背景技術】

【0002】

変性過程を遅らせるための、予防するための、又は逆転させるための神經保護治療が必要である。神經栄養因子を用いて変性疾患を治療する可能性は、ドバミン栄養因子についての研究を動機付けた。塩基性線維芽細胞成長因子（bFGF）、内皮成長因子（EGF）、インシュリン様成長因子（IGF）及び脳由来の神經栄養因子（BDNF）の如きいくつかの神經栄養因子が、インビトロでのドバミン作用性ニューロンを救助する見込みがあることが示されている。しかし、インビボでのそれらの有効性は大部分についていくらか見込みが劣るものであった。神經栄養因子はしばしばそれらの標的受容体に到達できない。なぜなら、それらは血流中で迅速に分解され、細胞膜又は血液脳関門を通過できないからである。代わりに、グリア由来の神經栄養因子（GDNF）がインビトロで中脳のドバミン作用性ニューロンの生存を特異的に高めること、及びインビボでドバミン作用性ニューロンの変性に対する保護的効果を発揮することが見出されている。同様に、インシュリン様成長因子1（IGF-1）は、仮死又は虚血脳傷害の後の死から脳細胞を保護することが見出されている。 40

【0003】

証拠は今や、いくつかの医薬が、ヒトの神經系の中権又は末梢ニューロン内の神經細管を安定化、強化又は再生さえすることができることを示す。ブリモニジン及び様々なベータ-アドレナリン作用遮断薬の如き特定の医薬は、ヒトにおける急性虚血及び挫傷損傷から中枢神經系を保護することができる神經保護薬として受け入れられてきた。神經変性を阻害、緩和又は調節するのに役立つ特定の方法及び化学組成物が開発されているが、かかる神經学的傷害を遅延又は停止させることができる新規の方法及び薬物療法剤が必要である。様々な神經学的状態を治療するのに有用な追加の化合物に対する大きな要求が存在する。

50

【0004】

神経変性の過程は、ニューロンの死の長く続く過程及び損傷に関与するニューロン集団又は脳構造の選択性によって一般的に特徴付けられる。かかる特異性の理由は、大部分が未知であり、疾患の一般的な作用機構である。しかし、これらの疾患の一つの共通の特徴は、ニューロンの死が少なくとも部分的にアポトーシスに関与すると考えられていることである。ニューロンのアポトーシスはプログラムされた細胞死の機構である。アポトーシスは神経系の正常な発達のためには必要であるが、病気の状態においても生ずる。広範囲の細胞死は脳卒中及び損傷を含む急性脳傷害の後に観察され、パーキンソン病及びアルツハイマー病の如き神経変性疾患に寄与すると考えられている。脳血栓症及び塞栓症の如き脳梗塞は、血管の狭窄、脳血栓又は脳塞栓による脳の虚血によって引き起こされる。治療は、虚血後の脳の水腫を改善するマンニトールの如き抗水腫剤、アルテプラーゼ又はウロキナーゼの如き血栓崩壊剤からなる。これらはニューロンの死に影響を与えず、ニューロン保護効果を奏しない。パーキンソン病では、黒質線状体経路においてドバミン作用性ニューロンの選択的な変性が起こる。L-DOPAを用いた治療は、ドバミン作用性ニューロンにおける疾患の進行を阻止しない。パーキンソン病ではドバミン作用性ニューロンの死又はアポトーシスを防止するための薬物療法剤が必要である。同様に、アルツハイマー病はアミロイド老人性斑の沈着、神経細繊維の交絡形成及び脳萎縮によって特徴付けられる神経変性疾患であるが、アルツハイマー病でもアポトーシスがこれらの患者における痴呆でのニューロンの死の作用機構に関与する。薬物療法剤はアルツハイマー性痴呆ではほとんど効果がないと一般に言われている。

10

20

30

40

50

【0005】

可溶性ペプチド因子のニューロトロフィンファミリーは、神経系の正確な発達及び分化のために必要である。ニューロトロフィンは、受容体チロシンキナーゼに結合し、ニューロンの生存及び分化のために必要な様々な細胞内情報伝達分子を活性化する (Ebadie M., Bashir R.M., Heidrick M.L. et al., 30 Neurochem Int. 347 [1997])。インビボで関与している特定分子の同定はかなりの注意を引き付けている。ニューロンにおける情報伝達を研究するのは比較的困難であるため、ニューロトロフィン情報伝達は褐色細胞腫PC12細胞をモデル系として用いて主に研究されている。この細胞系はニューロンの生存、分化及び細胞死の作用機構を研究するのに有用であることが証明されている。PC12細胞は、交感神経ニューロンに類似するように分化することによってNGF暴露に応答する。NGF暴露により、PC12細胞は分裂を停止し、神経突起を伸長し、電気的に興奮可能になり、そしてニューロンマーカーを発現する。増殖している神経芽細胞様PC12細胞の血清の欠乏による、又はニューロン的に分化した細胞からのNGF/血清の除去による栄養的支持の撤回は、それらのアポトーシスによる死に導く。NGFの撤回は同様にインビボ及びインビトロの両方での交感神経の死を引き起こす。ニューロトロフィンが結合すると、二つの情報伝達カスケードは、これらの細胞の分化及び活性化並びにras/erk経路の活性化に (Nakamura, T., Sanokawa, R., Sasaki, Y., et al., 13 Oncogene 1111 [1996]) 及びP13キナーゼ/Rac情報伝達に (Raffioni, S., Bradshaw, R.A., 89 Proc. Nat'l Acad. Sci. 9121 [1992]) 関係すると今までされてきた。ras/erk情報伝達経路はPC12細胞のNGFによって誘導される分化を媒介することにおいて極めて重要であるように見える。ras及びその情報伝達中間体raf、mek及びerkキナーゼの全てはこの活性のために重要である (Cowley, S., Patterson, H., Kemp, P. et al., 77 Cell 841 [1994])。これは、これらの中間体の構成的な活性型を発現するPC12細胞のNGF独立性分化又はそれらの優性な干渉型の発現によるNGFによって誘導される分化の阻害を示す研究によって証明されている。erk経路はNGFによって媒介されるPC12細胞の生存に關係しており (Xia, Z., Dickens, M., Raingeaud, J. et al., 270 Science 1326 [1995])、NGFに

よって媒介される細胞周期の拘束のために必要であるように見える。N-アセチルシスティンの如き薬剤による栄養的支持の撤回によって引き起こされる死からニューロン細胞を保護することは、ras/erk経路の活性化によって媒介されるものであり、それらの抗酸化特性によって媒介されるものではないことが示されている。栄養的支持の損失に対して、PC12及び他の細胞型は、増大されたJNKキナーゼ(JNK)活性を示す。この増大は死のために必要であるという証拠はPC12細胞を用いて与えられており、JNK活性の増大が抑制されかつ erk キナーゼ活性が刺激されたときに生存が生じるモデルが提案されている(1d.)。JNK/p38はICEプロテアーゼを活性化し、それによりアポトーシス細胞死を導く。以前の研究は、多数の分子が、特定の実験をうけたことがない、栄養的支持が欠乏しているニューロンPC12細胞の死を防止することを示している。Bc12は多種類の細胞型を様々な刺激によって引き起こされる死から保護することが示されている。特に、このタンパク質は、栄養的支持の撤回によって誘導されるPC12細胞及び交感神経ニューロンの死を抑制する。これはおそらく、JNKの阻害及びミトコンドリアからのシトクロムCの放出の抑制及び続いてのカスパーーゼの阻害によるものである。それ故、アポトーシス死に導く経路に関する一以上の情報伝達分子が栄養的支持又は他のストレス状態の欠失からの保護を与えるということになる。

10

【0006】

本発明者によって初めて開発された非毒性の免疫調節剤AS101は、様々な前臨床及び臨床研究において有益な効果を有することが示されている。その活性の大部分は、様々なサイトカインの内因性生産の刺激に部分的に寄与されている。AS101はマウス及びヒト細胞の両方でTh2サイトカインIL-10を減少させ、これに続いて特定のサイトカイン、特にIL-1a、IL-6、幹細胞因子(CSF)、IL-12、IL-6、IFN 及びIL-2の同時増大が生じた。これらの免疫調節特性は前臨床研究において重要な役割を果たし、この前臨床研究は、寄生虫及びウイルスに感染されたマウスのモデルにおける、自己免疫疾患(全身性エリテマトーデスの如き)における、及び様々な腫瘍モデル(そこではAS101が明らかな抗腫瘍効果を有していた)におけるAS101の保護効果を証明する。AS101はまた、造血損傷及び脱毛からの保護を含めて照射及び化学療法の致死及び致死下作用に対する保護的特性を有し、増大した生存を生じることが示されている。AS101の保護的効果は、IL-1 及びIL-6の内因性生産を増大させるその能力に寄与されている。癌患者に対するAS101を用いた第一及び第二臨床段階試験は、それが非毒性でありかつその有益な臨床効果と関連する免疫調節効果を奏することを示した。

20

【0007】

本発明のテルル医薬化合物は、ニューロンの死の抑制に直接作用する。これまで用いられてきた医薬療法剤とは異なり、この化合物はニューロンの機能不全、変性又はネクローシスを直接予防又は調節する。

30

【発明の開示】

【0008】

本発明は、神経変性疾患及び過程の予防又は治療のためのテルル化合物の有効な量の投与に関する。特に、本発明は、新規のテルル化合物、これらの化合物を含む医薬組成物及びその使用に関する。

40

【0009】

本発明の化合物は様々な非治療及び治療目的のために有用である。ここで用いられる用語「神経変性疾患」は、ニューロンの完全性がおびやかされている哺乳類における異常に言及する。ニューロンの完全性は、ニューロン細胞が減少した生存を示す場合、又はニューロンがもはや情報を伝達できない場合におびやかされていることがあり得る。神経変性過程の例は、脳卒中症候群、クモ膜下出血、脳手術後の脳の機能不全、低酸素症、低血糖症、脳又は脊髄の損傷による神経系の障害、薬物又はガス、化学療法の投与、アルコールなどによる中毒化を含み、神経変性疾患の例は、アルツハイマー症、筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン症、重症性筋無力症、HIV関連の脳炎、頸椎症、多発性硬化症、ダウン

50

症候群、及びハンチントン舞蹈病を含む。これらの疾患を治療する手掛かりは、アポトーシスを含むニューロンの死の制御である。本発明のテルル化合物は、神経変性疾患に罹患している人又はかかる疾患に対する感受性が高い(susceptible)と信じられる人に全身的に投与されることができる。

【0010】

従って、本発明の主な目的は、テルルベースの化合物を用いる神経変性疾患の予防又は治療方法を提供することである。

【0011】

神経栄養成長因子の如き神経保護剤とテルル化合物の新規な組成物を提供することも本発明の目的である。

【0012】

本発明のこれらの及び他の目的は、明細書を読めば明らかになるであろう。

【0013】

図面の簡単な記述

図1は、GDP/GTP変換によるp21rasの活性化を示す。AS101(アンモニウムトリクロロ(ジオキソエチレン-O,-O-)テルレート)は組み換えp21rasと10分間インキュベートされた。

図2は、ミエリン塩基性タンパク質を基質として用いるAS101によるERK1/ERK2の活性化を示す。NIH3T3細胞は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤あり又はなしでAS101と10分間インキュベートされた。

図3は、AS101でのPC12細胞の処理は用量依存的な様式でニューロンの分化を誘導したことを示す。

図3aは、AS101がPC12細胞においてニューロンの分化を誘導したことを示す。

図3bは、rasの優性陰性形(N17)を発現するPC12細胞のAS101での処理はニューロンの分化を誘導しなかったことを示す。

図3cは、P21rasのCSY118における点突然変異を発現するPC12細胞のAS101での処理はニューロンの分化を生じなかったことを示す。

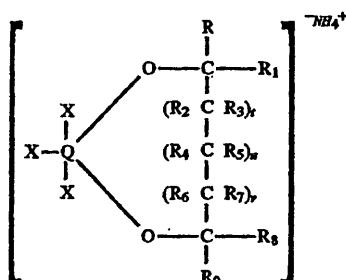
図4は、AS101で15分間インキュベートされた細胞ではAS101はp21ras下流エフェクター分子c-rarf-1を活性化できることを示す。

図5は、AS101で24時間インキュベートされた細胞ではAS101は用量依存的な様式でp21wafタンパク質発現における著しい増大を生じることを示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

本発明で用いるためのテルル化合物は以下の式のものを含む：



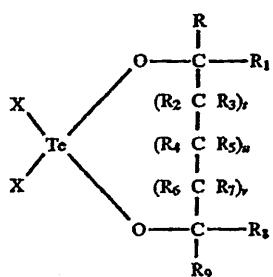
又は

10

20

30

40



又は TeO_2 もしくは TeO_2 の錯体 (C)

10

又は PhTeCl_3 (D)

又は TeX_4 (式中、XはCl、Br又はFである)

又は次の錯体： $\text{TeO}_2 \cdot \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH} \cdot \text{NH}_4\text{Cl}$ ；

又は $(\text{C}_6\text{H}_5)_4\text{P} + (\text{TeCl}_3(\text{O}_2\text{C}_2\text{H}_4))^-$ (E)

式中、tは1又は0であり、uは1又は0であり、vは1又は0であり；R, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈及びR₉は同一か又は異なり、水素、1~5個の炭素のヒドロキシアルキル、ヒドロキシ、1~5個の炭素原子のアルキル、ハロゲン、1~5個の炭素原子のハロアルキル、カルボキシ、2~10個の炭素のアルキルカルボニルアルキル、1~5個の炭素原子のアルカノイルオキシ、1~5個の炭素原子のカルボキシアルキル、アシル、アミド、シアノ、1~5個の炭素のアミドアルキル、2~10個の炭素のN-モノアルキルアミドアルキル、4~10個の炭素のN,N-ジアルキルアミドアルキル、1~5個の炭素のシアノアルキル、1~5個の炭素原子のアルコキシ、2~10個の炭素原子のアルコキシアルキル、及び-COR₁₀からなる群から独立して選択され、R₁₀は1~5個の炭素のアルキルであり；及びXはハロゲンであり；アンモニウム塩が例示されているが、K⁺の如き他の医薬的に許容可能な塩も本発明の範囲内であることが理解される。五員環を有する化合物が好ましい。

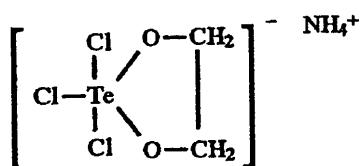
20

30

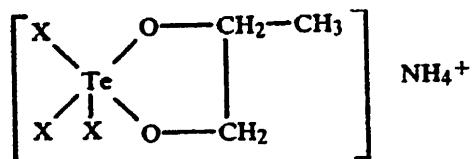
40

【0015】

明細書及び特許請求の範囲で用いられる通り、用語「1~5個の炭素原子のアルキル」はメチル；エチル；n-プロピル；n-ブチルなどの如き直鎖及び分枝鎖アルキル基を含む。用語「1~5個の炭素原子のヒドロキシアルキル」はヒドロキシメチル；ヒドロキシエチル；ヒドロキシ-n-ブチルを含む。用語「1~5個の炭素原子のハロアルキル」はクロロメチル；2-ヨードエチル；4-プロモ-n-ブチル；ヨードエチル；4-プロモ-n-ペンチルなどを含む。用語「1~5個の炭素原子のアルカノイルオキシ」はアセチル、プロピオニル、ブタノイルなどを含む。用語「カルボキシアルキル」はカルボキシメチル、カルボキシエチル、エチレンカルボキシなどを含む。用語「アルキルカルボニルアルキル」はメタノイルメチル、エタノイルエチルなどを含む。用語「アミドアルキル」は-CH₂CONH₂；-CH₂CH₂CONH₂；-CH₂CH₂CH₂CONH₂などを含む。用語「シアノアルキル」は-CH₂CN；-CH₂CH₂CN；-CH₂CH₂CNなどを含む。用語「1~5個の炭素原子のアルコキシ」はメトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、n-ペントキシなどを含む。用語「ハロ」及び「ハロゲン」はクロロ、プロモ、ヨード及びフルオロを表すために用いられる。用語「アシル」はR₁₆COを含み、式中R₁₆はH又はメタノイル、エタノイルなどの1~5個の炭素のアルキルである。用語「アリール」はフェニル、アルキルフェニル、及びナフチルを含む。用語「N-モノアルキルアミドアルキル」は-CH₂CH₂CONHC₃、-CH₂CONHCH₂CH₃を含む。用語「N,N-ジアルキルアミドアルキル」は-CH₂CON(C₃H₇)₂；CH₂CH₂CON(CH₂-CH₃)₂を含む。好ましいテルルベースの化合物は以下の式のものを含む：



及び

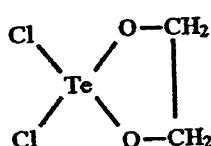


10

式中、Xはハロゲンである。好ましいハロゲン種はクロロである。

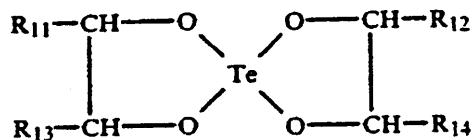
【0016】

テルルベースでありかつ本発明の実施で用いられることができる他の化合物はPhTeCl₃、TeO₂及びTeX₄(C₆H₅)₄P+(TeCl₃(O₂C₂H₄))⁻を含む(Z.Naturforsch., 36, 307-312(1981))。以下の構造の化合物も含まれる:



20

本発明の実施のために有用な他の化合物は以下のものを含む:



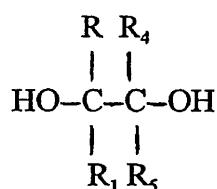
30

式中、R₁₁、R₁₂、R₁₃及びR₁₄は独立して水素、1~5個の炭素原子のヒドロキシアルキル、ヒドロキシ及び1~5個の炭素原子のアルキルからなる群から選択される。

【0017】

構造A又はBの化合物の調製において用いるための有用なジヒドロキシ化合物は式Iのものを含み、式中、R₁、R₂、R₃及びR₄は以下の表に示される通りである。

表



(I)

R

R₁R₄R₅

10

| | | | |
|---|----------------------|------------------------------------|---|
| H | H | H | H |
| H | Cl | H | H |
| H | OCH ₃ | H | H |
| H | COOCH ₃ | H | H |
| H | H | CN | H |
| H | CHO | H | H |
| H | H | COOH | H |
| H | CH ₂ COOH | H | H |
| H | H | CH ₂ COOCH ₃ | H |
| H | I | H | H |
| H | H | Br | H |
| H | H | CONH ₂ | H |
| H | H | CH ₂ OH | H |
| H | COOH | H | H |

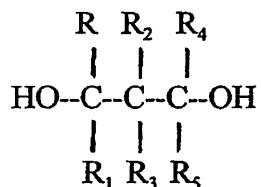
20

30

【 0 0 1 8 】

化合物 A 及び B の調製において用いられるための他のジヒドロキシ化合物は式 I I のものを含み、式中、R, R₁, R₂, R₃, R₄ 及び R₅ は以下の表に示される通りである。

(II)

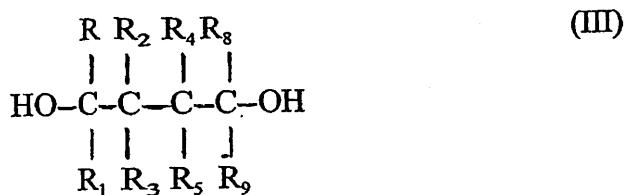


| R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | 10 |
|---|--------------------|-------------------|----------------------|-----------------------------------|---------------------|----|
| H | H | H | H | H | H | |
| H | H | Cl | H | H | H | |
| H | CH ₂ OH | H | H | H | H | |
| H | H | OH | H | H | H | |
| H | H | H | CH ₃ | H | H | |
| H | H | H | CH ₂ Cl | H | H | |
| H | H | H | CH ₂ COOH | H | H | |
| H | H | H | CHO | H | H | 20 |
| H | H | H | H | H | CH ₂ CHO | |
| H | H | CONH ₂ | H | H ₂ | CH ₃ | |
| H | H | H | CN | H | H | |
| H | H | H | H | CH ₂ COHN ₂ | H | |
| H | H | H | COOCH ₃ | H ₃ | H | |
| H | H ₃ | OCH ₃ | H | H | H | |

【 0 0 1 9 】

30

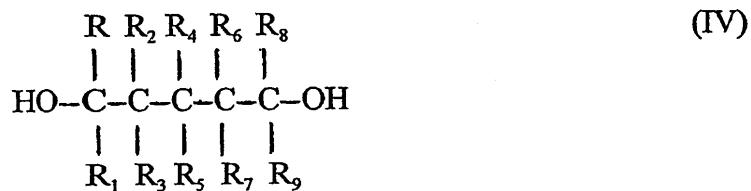
式A及びBの化合物の製造において用いられるための他のジヒドロキシ化合物は式IIのものを含み、式中、R, R₁, R₂, R₃, R₄及びR₅は以下の表に示される通りである。



| R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₈ | R ₉ | 10 |
|---|----------------------|-------------------|----------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|----|
| H | H | H | H | H | H | H | H | |
| H | H | Cl | H | H | H | H | H | |
| H | H | H | H | Br | H | H | H | |
| H | H | OCH ₃ | H | H | H | H | H | |
| H | H | CONH ₂ | H | H | H | H | H | |
| H | Br | H | H | H | H | H | H | |
| H | H | H | H | CH ₂ COOH | H | H | H | |
| H | H | Cl | Cl | H | H | H | H | |
| H | CH ₂ COOH | H | H | H | H | H | H | |
| H | H | CH ₃ | H | H | H | H | H | |
| H | CH ₃ | H | H | H | H | H | H | |
| H | CH ₂ Cl | H | H | H | H | H | H | |
| H | H | H | I | H | H | H | H | |
| H | CH ₂ CN | H | H | H | H | H | H | |
| H | H | H | H | CH ₂ CH ₂ OH | H | H | H | 20 |
| | | | | | | | | 30 |

【 0 0 2 0 】

追加のジヒドロキシ化合物は式IVのものを含み、式中、R, R₁, R₂, R₃, R₄及びR₅は以下の表に示される通りである。



10

| R | R ₁ | R ₂ | R ₃ | R ₄ | R ₅ | R ₆ | R ₇ | R ₈ | R ₉ |
|-----------------|--------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------|------------------------------------|----------------|----------------|----------------|
| H | H | H | H | H | H | H | H | H | H |
| H | H | Cl | H | H | H | Cl | H | H | H |
| H | H | Cl | Cl | H | H | H | H | H | H |
| H | H | CONCH ₃ | H | H | H | Br | H | H | H |
| H | H | Br | H | H | H | CON(CH ₃) ₂ | H | H | H |
| H | H | H | OCH ₃ | H | H | H | H | H | H |
| H | H | H | H | OCH ₃ | H | H | H | H | H |
| H | H | H | H | CH ₂ COOH | H | H | H | H | H |
| H | H | COOH | H | H | HH | H | H | H | H |
| H | CH ₃ | H | H | H | HH | H | H | H | H |
| CH ₃ | H | H | H | H | CH ₃ HH | H | H | H | H |
| H | CH ₂ CH ₃ | H | H | H | HH | Cl | H | H | |
| H | CH ₂ CN | H | H | CH ₂ OH | HH | H H H | | | |
| H | H | H | I | H | H | H | H | CN | H |
| H | CH ₂ CH ₂ COOH | H | H | H | HH | H | H | H | |
| H | H | CHO | H | H | HH | H | H | H | |
| H | H | H | F | H | HH | H | H | H | |

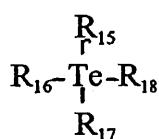
20

30

40

【0021】

以下の式の化合物も含まれる：



式中、R₁₅、R₁₆、R₁₇、及びR₁₈はハロゲン、1～5個の炭素のアルキル、アリール、1～5個の炭素のアシル、1～5個の炭素のヒドロキシアルキル、及び1～5個の炭素のアミノアルキルから独立して選択される。又は、かかる化合物は好適なジ、トリ又はテトラハロテルライドを、式HO-R₁₉のものであることができる好適なヒドロキシ化合物と反応させることによって生成されることができ、式中、R₁₉は1～5個の炭素のアルキル、1～5個の炭素のハロアルキル、アリール、アルキルアリール、1～5

50

個の炭素のアルキルアミド、1～5個の炭素のアルキルカルボニル、1～5個の炭素のシアノアルキル、及び2～10個の炭素のアルコキシアルキルから選択される。R₁₋₆の特別な例はメチル、エチル、n-プロピル、フェニル、トリル、アミドエチル、シアノメチル、メチルオキシメチル、及びCH₂CH₂COOHを含む。

【0022】

これらの化合物は米国特許第4761490号に記述されており、これは参考としてここに組み入れられる。加えて、TeCl₄; TeBr₄及び水溶液中でTeO₂を与える化合物、好ましくはクエン酸又はエチレングリコールとTeO₂の錯体の如き錯体の形態のものも挙げられる。

【0023】

好ましい化合物はアンモニウムトリクロロ(ジオキソエチレン-O,O-)テルレートである。

【実施例】

【0024】

方法：AS101の神経保護効果を評価するため、PC12細胞は、8%の熱不活性化ウマ血清、8%の熱不活性化ウシ胎児血清、グルタミン(5mM)及び50μg/mlのゲンタマイシンを補充されたDulbeccoの改良されたEagle培地で37℃で維持される。

【0025】

PC12細胞は血清非含有培地中で洗浄され、1～5×10⁶細胞/mlに再懸濁される。培地中で37℃での24時間のインキュベーション後、細胞は3mlの培地(10%のFCS、2%のグルタミン及び1mg/mlのG418を含む RPMI 1640(Life Technologies, Inc.))を補充される。さらに24時間後、細胞は再懸濁され、選択培地で維持される。選択培地で3～4週間の培養後、トランスフェクトされた細胞はウェスタンブロッティングにより分析される。結果は陰性(薬剤なし)のコントロールと比較したp21のパーセントとして表される。

【0026】

rass ASN-17遺伝子は次に哺乳動物の発現ベクター中にクローニングされる。プラスミドDNAでのPC12細胞のトランスフェクションは、以前に記述されているようにリン酸カルシウム沈殿技術を用いて行われる。

【0027】

還元条件下で煮沸されたPC12細胞抽出物(20μg/タンパク質のレーン)は、7.5及び12.5%のポリアクリルアミドゲル上の電気泳動に供され、ニトロセルロース膜に電気的に移行される。膜は、0.2%のTween 20、トリス緩衝化生理食塩水中の10%の粉末化ミルクで1時間ブロッキングされ、次に好適な特異的な検出抗体とインキュベートされる。免疫反応性のタンパク質はホースラディッシュペルオキシダーゼに結合された二次抗体(Amersham, Arlington Heights, IL)及び化学発光剤で検出される。免疫沈降研究のためには、免疫複合体はProtein A-Sepharose(Pharmacia)で沈降され、電気泳動後にそれらは抗ホスホセリン又は抗ホスホチロシン抗体でブロッティングされる。

【0028】

内因性JNK及びerkは特異的な抗体を用いて細胞溶解物から免疫沈降され、それらの活性はP³²ATP及びグルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)e-jun又はミエリン塩基性タンパク質(MPB)をそれぞれ基質として用いることによって測定される。サンプルはSDSポリアクリルアミドゲル電気泳動ゲル上で電気泳動され、PhosphorImager分析に供される。

【0029】

RasスーパーファミリーGTPaseの活性化

RasスーパーファミリーGTPaseによって制御される情報伝達経路に対するAS101の効果は、RasファミリーGTPase及びそれらのエフェクターの活性化の平

行分析によってスクリーニングされる。異なる Ras スーパーファミリー GTPase の活性化を研究する主な方法は、(a) 活性化された GTP 結合型への特異的な組み換え体の精製されたエフェクター GTPase 結合ドメインの結合によって細胞溶解物から活性化された Ras スーパーファミリー GTPase を区別化する (pull down) ことによる方法 (この場合、活性化された GTPase の区別化に続いて、タンパク質は検出され、ウェスタンブロッティングによって定量される) ; (b) Raf 又は RAC の如き GTPase エフェクターの活性化がレポーター遺伝子アッセイによって行われる方法 ; 及び (c) 免疫沈降キナーゼアッセイを用いた直接キナーゼアッセイによる方法である。

【0030】

10

アポトーシスの検出

アポトーシスを受けている細胞の割合は、アネキシン V に結合しヨウ化物を放出するそれらの能力に基づくアポトーシス検出キット、及び HT C 標識化及び TUNEL を組み入れるインシチュー細胞検出キットを用いて定量的に測定される。

【0031】

20

細胞周期の分布

細胞周期の分布の研究は、以前に記述されたようにして行われる。細胞はトリプシン処理され、1 mg / ml の RNase 、1 % の NP - 40 、10 µg / ml のヨウ化プロピジウム及び 0.1 % のクエン酸ナトリウムを含む緩衝液 1 ml 当たり 1×10^6 個の細胞で室温で 10 分間懸濁される。ヨウ化プロピジウムの蛍光は、488 nm で 15 mW の光を送出する空冷アルゴンレーザーを備えた FACSstar plus フローサイトメーターを用いて測定される。各サンプルからの 1×10^4 個の細胞からの赤色蛍光は、610 nm の帯域通過フィルターを通して集められる。

【0032】

30

AS101 と p21ras システインとの間の分子相互作用の部位の同定

p21ras はシアノゲンプロマイドによって開裂されるであろう。この過程は三つの断片を生じ、そのそれぞれが一つのシステイン残基を含む : Cys51 を含む断片 1 (Mr 7203) ; Cys60 を含む断片 2 (Mr 4540) ; 及び Cys118 を含む断片 3 (Mr 6223) 。Cys118 が AS101 の分子標的であるということを確認するために、Cys118 が Ser 残基によって置換されたことを除いては野生型酵素と同一の形態の p21ras (p21ras C118S と称される) が作成される。この改変は、Cys118 の硫黄原子を酸素に置換するだけである。GDP を予め添加された p21ras C118S に対するヌクレオチド置換の AS101 によるインビトロでの刺激が測定された。

40

【0033】

AS101 の効果の細胞レベルでの作用機構を解明する試みの中で、我々は AS101 の主要な細胞標的は小さな G タンパク質 p21ras であることを観察した。AS101 は組み換え p21ras に直接結合し、GDP / GTP 置換によりそれを活性化する (図 1) 。Jurkat T 細胞又は NIH3T3 細胞の細胞モデルでは、AS101 は ras 及びその下流のエフェクター Erk を活性化する。このことは、ミエリン塩基性タンパク質を基質として用いる免疫沈降された Erk のキナーゼアッセイによって示された (図 2) 。さらに、我々は最近、AS101 が B16 メラノーマ細胞において ras / raf / erk 経路を活性化する能力を有することを示した。この特性は、G0 / G1 細胞周期拘束を引き起こす AS101 の能力にとって必要であることが見出された。これらの情報伝達特性、及び PC12 細胞の生存及び分化における ras / erk の役割に基づき、この細胞系は AS101 の分化能力及び栄養的支持の欠失によって引き起こされるアポトーシス死を防止する AS101 の潜在的能力を研究するために利用された。PC12 細胞を AS101 で処理すると、ニューロンの分化を用量依存的な様式で誘導した (図 3) 。最適な用量は 0.5 ~ 1 µg / ml であることが見出された。形態学的な変化が AS101 で処理された細胞に見出され、これは膜の波打ち運動、細胞の平坦化、細胞体の拡大、及

50

び安定な神経突起の形成を含んでいた。AS101で処理された細胞の形態学的な外観はNGFで処理された細胞のそれと変わらなかった。rasの優性な陰性型(N17)を発現するPC12細胞のAS101での処理はそれらの分化を生じず、AS101の分化能力における重要な情報伝達分子としてのrasの役割を示した。さらに、P21rasのCys118の点突然変異を発現するPC12細胞のAS101での処理は細胞分化を生じなかつたが、それはNGFによるこの活性を防止せず、p21ras分子におけるAS101の標的としてのCys118の役割を示唆した(図3)。

【0034】

AS101はp21rasの下流エフェクター分子c-raf-1を活性化することができた(図4)。PC12細胞のニューロンの分化を誘導するAS101の能力は、NGFによる細胞の分化後に増大することが知られているp21wafの発現に対するその効果を我々に研究させた。PC12細胞をAS101で24時間処理すると、用量依存的な様式で発現するp21wafタンパク質の顕著な増大を生じた。AS101の効果的な濃度はPC12細胞の分化を誘導する効果的な濃度と同様であった(図5)。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤での、ゲルダナマイシン(c-raf-1を薬理学的に欠損させる)での、又はPD98059(MEK阻害剤)での細胞の予めの処理は、AS101によって誘導されるp21wafタンパク質の発現を完全に破壊した。これらの結果は、AS101によって誘導されるp21wafタンパク質発現はras、c-raf-1、及びMAPKの全てに依存性であるということを意味する。

【0035】

ras/erk経路を活性化するAS101の能力に基づいて、p21wafを上向き調節するために(その効果は全て、PC12細胞の生存を媒介することが示されている)、我々は、栄養的支持の撤回後の分化したPC12細胞のアポトーシス死を防止するその能力を分析した。表1に示されるように、AS101でのPC12細胞の処理はG1拘束を用量依存的な様式で誘導した。細胞をAS101と24時間インキュベートした後、未処理細胞の33%と比較して、0.5μg/mlのAS101で刺激された細胞の68.1%はG1に蓄積した。さらに重要なことに、細胞をNGFとインキュベートした5日後に抗NGF抗体でPC12細胞を処理すると、24時間後に50%のアポトーシスを生じた。0.5μg/mlのAS101と抗NGF抗体の添加は、1日後に起こるアポトーシスの割合を有意に減少させ、一方、それはAS101なしでインキュベートされたコントロールの細胞の値と有意には異ならず、34.9%であった。結果は表1に示される。

【0036】

10

20

30

表 1

AS101で処理されたPC12細胞の細胞周期分析、及びNGFの撤回によって誘導されたアポトーシスからのAS101による救済

| | アポトーシス | G0/G1 | S | G2/M | |
|-----------------------|--------|-------|------|------|----|
| コントロール | 6.3 | 33.9 | 44.9 | 21.2 | 10 |
| AS101 0.1 µg/ml | 8.8 | 39.7 | 43.9 | 16.4 | |
| AS101 0.5 µg/ml | 5.3 | 68.1 | 4.0 | 27.9 | |
| AS101 1µg/ml | 6.6 | 67.5 | 3.5 | 29 | |
| NGF | 5.9 | 65.2 | 7.3 | 27.5 | |
| NGF+ 抗 NGF Ab | 49.8 | 46.3 | 12.2 | 41.6 | |
| NGF+ 抗 NGF +Ab+ AS101 | 5.8 | 68 | 4.4 | 27.6 | |
| コントロール + 抗 NGF Ab | 5.3 | 34.9 | 42.3 | 22.7 | 20 |

【0037】

細胞死のシグナルにかかわらず、細胞死プログラムの操作によってニューロンの死が阻止されることができるという証明は、細胞死のシグナルが未知の起源のものであるか又は既に生じている神経変性疾患の治療に多大な希望を生じた。最近、死後の脳組織における明らかなDNA開裂を有するニューロン核の検出に基づいて、アポトーシスは様々なヒトの神経変性疾患において記述されている。アポトーシスを支持するかかる核限定的な証拠は、P D 脳の黒質緻密部 (SNC) における核クロマチンの凝縮の電子顕微鏡による発見である。

【0038】

重大な観察がTattton及びOlanoによってなされており、神経変性疾患では、変性している神経細胞は、クロマチンの凝縮及びDNAの開裂によって記録されるようアポトーシスの最終段階に入る前のいくらかの時間、前アポトーシス段階にあるかもしれないということが示唆されている。従って、神経変性疾患は、前アポトーシス性でありかつ後の時点でアポトーシスを受けるニューロンの死期の現象の結果としての加速されたアポトーシスを反映しているのかもしれない。この観察は、細胞死の過程を妨害する機会及び仮想的な神経保護剤を設定する機会を提供する。

【0039】

テルル化合物は様々な形態で投与ができる。これらは、経口、非経口、経直腸、経鼻、又は吸入を介した投与を含む。投与の非経口経路は、静脈内、皮下、筋肉内などであることができる。化合物は、保護されるべきドパミン作用性ニューロンが位置する場所に直接投与されることもできる。即ち、化合物は脳室注入によって、脳柔組織への注入によって、又は脳の側部脳室内へ外科手術により挿入されたシャントによって、脳又は脳脊髄液中に直接投与ができる。一般的に、本発明の組成物は、生物学的に活性なテルル化合物の効果的な量が、組成物の効果的な投与を容易とするための好適な賦形剤と組み合わされるように処方されるであろう。経口投与は、固体用量形態として、即ちラクトース、微小結晶質セルロースなどの慣用の賦形剤を含む錠剤として行われることができる。本発明の実施において有用なテルル化合物は、水の存在下で加水分解するもので

10

30

40

50

あることが見出されている。これらの加水分解された組成物は、最終的には分解されるが、インビボ及びインビトロにおいて活性である。この理由のため、組成物は調製したてのものであるか又は乾燥形態で経口投与されるべきである。好ましくは、化合物は使用直前まで無水条件下で保存されるべきである。

【0040】

医薬的に許容可能な担体又は希釈剤は、例えば結合剤（例えばシロップ、アラビアガム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガム、ポリビニルピロリドン）、賦形剤（例えばラクトース、スクロース、トウモロコシ澱粉、ソルビトール）、潤滑剤（例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ）、崩壊剤（例えば微小結晶質セルロース、ジャガイモ澱粉）、湿潤剤（例えばラウリル硫酸ナトリウム）などであることができる。経口投与される場合、これらの医薬製剤は、錠剤、カプセル、粉末などの固体製剤の形態、又は溶液、懸濁液、乳液などの如き液体製剤であることができる。非経口投与される場合、医薬製剤は、坐剤、注射又は静脈内点滴、生理的食塩水溶液などの形態であることができる。10

【0041】

A S 1 0 1 及び他のテルル化合物の治療的適用は、当業者に現在又は将来的に知られるいかなる好適な治療方法及び技術によって達成されると予期されることができる。加えて、テルル化合物は唯一の活性剤として単独で、又は一以上の本発明の化合物と、又は例えば当該技術分野で公知の神經保護化合物を含む第二の活性な成分との組合せで用いられることができる。いくつかの例は、インターフェロン、インスリン様成長因子 1 (I G F - 1)、又は G D N F を含む。20

【0042】

用量は、個々の患者に対して決定されることができる。アンモニウムトリクロロ（ジオキソエチレン - O , O ）テルレート又はその医薬的に許容可能な塩の用量は、投与経路、年齢、体重及び個々の患者の症状、又は疾患の重症度によって変化するが、ヒトではそれは 1 ~ 1 0 m g / M² 、好ましくは 2 ~ 4 m g / M² 、最も好ましくは 3 m g / M² であることができる。これらは一日おきに、又は一日のうちに一以上の分割された用量で投与されることができる。20

【0043】

以上の本発明の記述は例示及び記述の目的に提示されたものである。それは網羅的であることや開示された正確な形態に本発明を限定することを意図されない。自明な改変又は変形は、上述の技術に鑑みれば可能である。すべてのかかる自明な改変及び変形は、添付の特許請求の範囲の範囲内にあることが意図される。30

【図面の簡単な説明】

【0044】

【図 1】 G D P / G T P 変換による p 2 1 r a s の活性化を示す。

【図 2】 ミエリン塩基性タンパク質を基質として用いる A S 1 0 1 による E R K 1 / E R K 2 の活性化を示す。

【図 3 - 3 a】 図 3 は、A S 1 0 1 での P C 1 2 細胞の処理は用量依存的な様式でニューロンの分化を誘導したことを示す。図 3 a は、A S 1 0 1 が P C 1 2 細胞においてニューロンの分化を誘導したことを示す。40

【図 3 b】 r a s の優性陰性形 (N 1 7) を発現する P C 1 2 細胞の A S 1 0 1 での処理はニューロンの分化を誘導しなかったことを示す。

【図 3 c】 P 2 1 r a s の C S Y 1 1 8 における点突然変異を発現する P C 1 2 細胞の A S 1 0 1 での処理はニューロンの分化を生じなかったことを示す。

【図 4】 A S 1 0 1 で 1 5 分間インキュベートされた細胞では A S 1 0 1 は p 2 1 r a s 下流エフェクター分子 c - r a f - 1 を活性化できることを示す。

【図 5】 A S 1 0 1 で 2 4 時間インキュベートされた細胞では A S 1 0 1 は用量依存的な様式で p 2 1 w a f タンパク質発現における著しい増大を生じることを示す。

【図1】

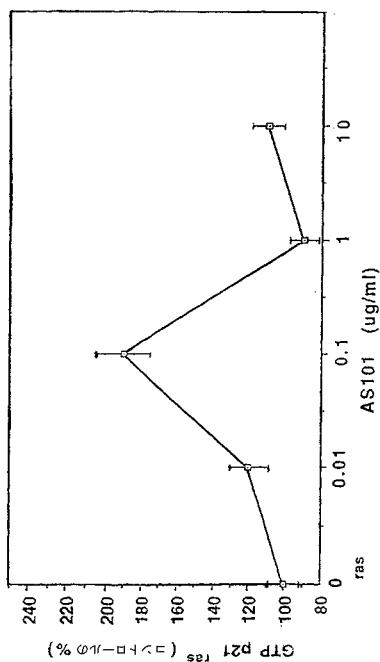


Fig. 1 GDP/GTP 変換による p21^{ras} の活性化。AS101 は組み換え p21^{ras} と 10 分間インキュベートされた。

【図2】

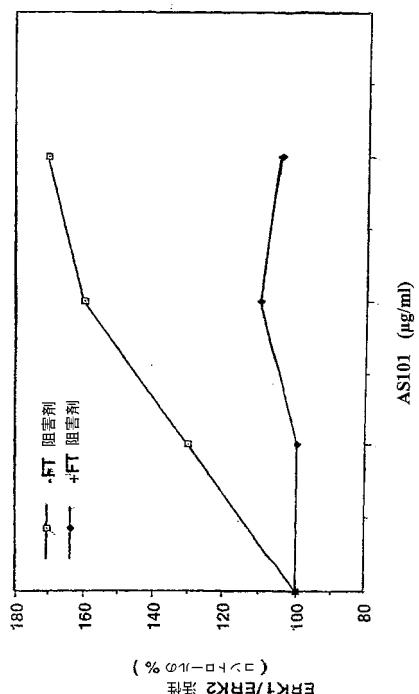


Fig. 2 ミエリン塩基性タンパク質を基質として用いる AS101 による ERK1/ERK2 の活性化。N1H3T3 細胞は、フルネシルランスクフェーラー阻害剤あり又はなしで AS101 と 10 分間インキュベートされた。

【図4】

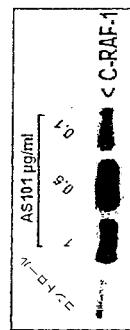


Fig. 4 AS101 で 15 分間インキュベートされた細胞

【図5】

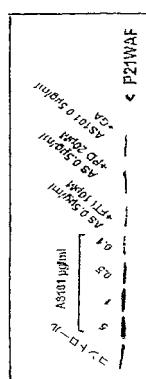


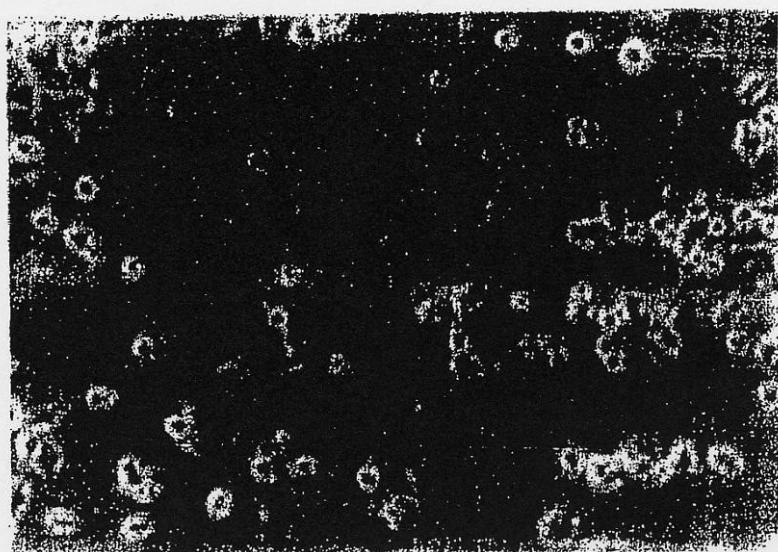
Fig. 5 AS101 で 24時間インキュベートされた細胞

【図3-3a】

Fig.3 PC12 細胞において AS101 が誘導した神経突起の生長

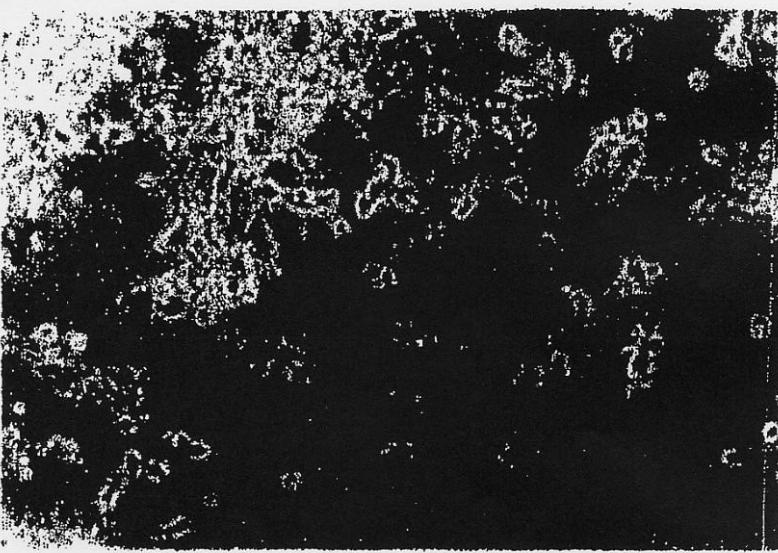
Fig. 3a PC12WT

コントロール



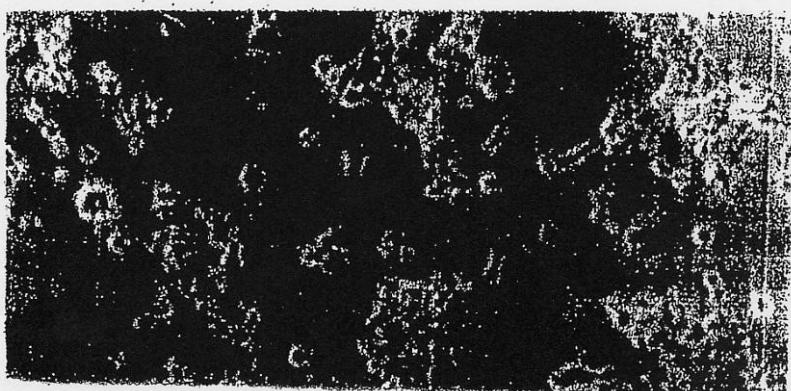
AS101

(0.5 µg/ml)



NGF

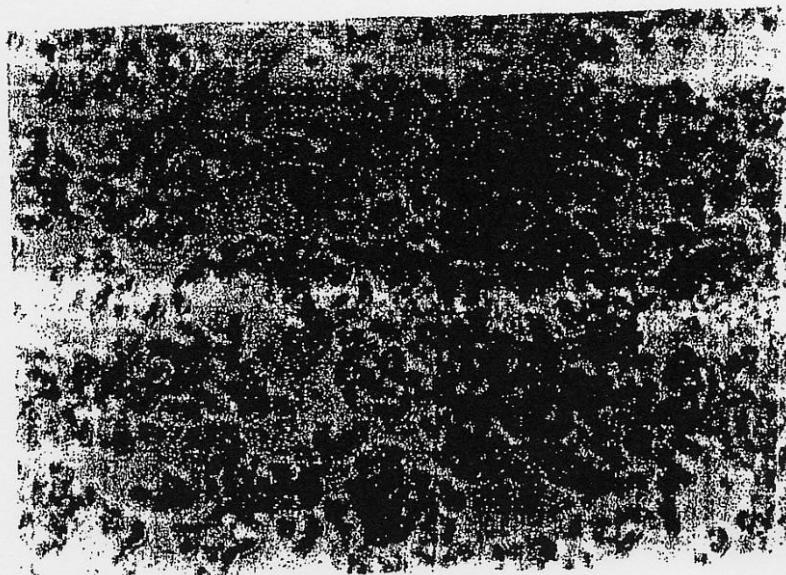
(100ng/ml)



【図3b】

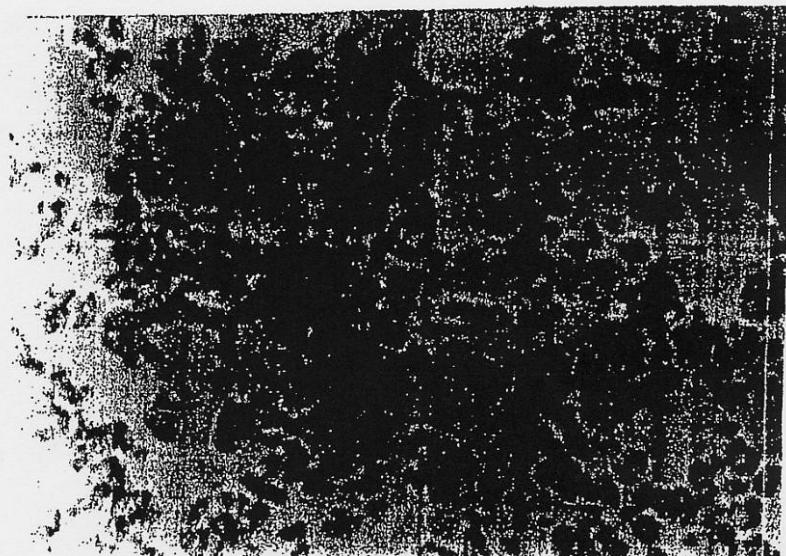
Fig. 3b N17ras

コントロール



AS101

(0.5 µg/ml)



NGF

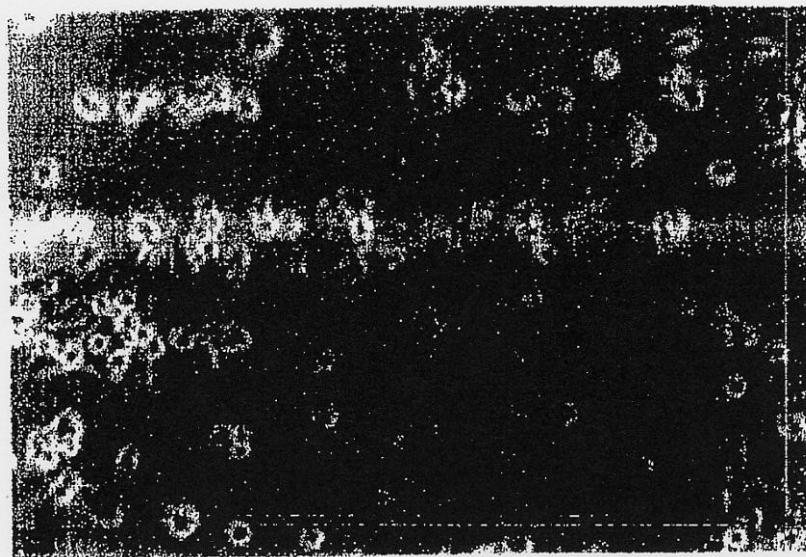
(100ng/ml)



【図3c】

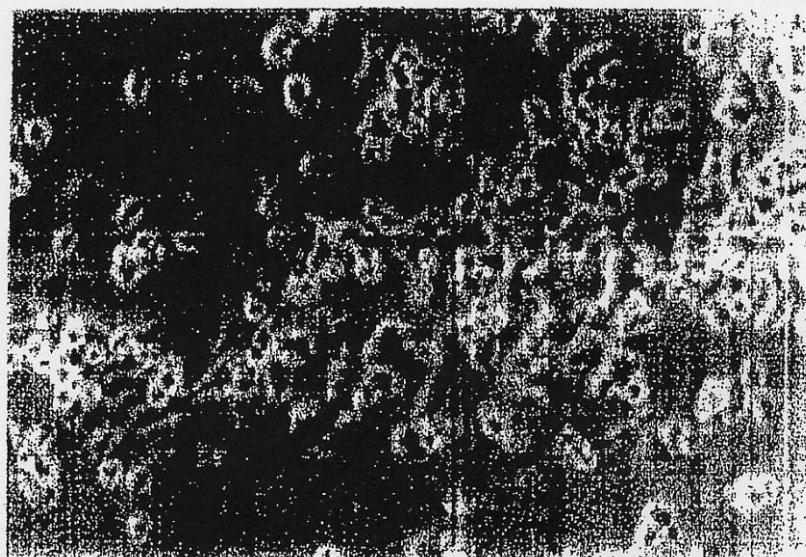
Fig. 3c CYSL18

コントロール



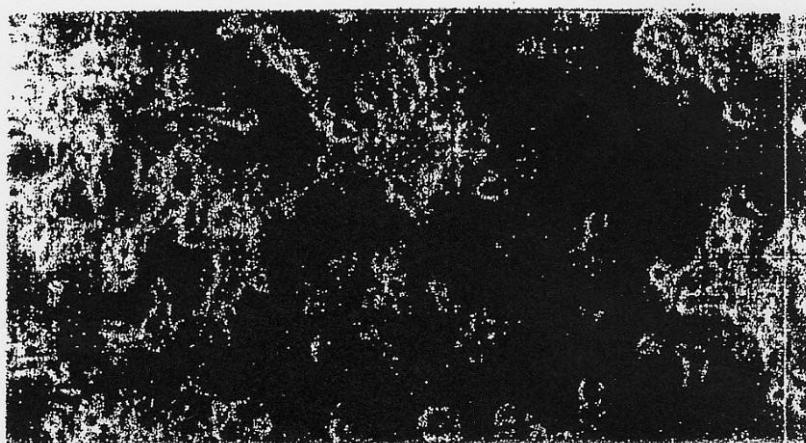
AS101

(0.5 µg/ml)



NGF

(100ng/ml)



【国際調査報告】

60601440023



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB04/04163

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A01K 31/335

USPC: 514/450.000

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)

U.S. : 514/450.000

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)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| A | US 5,654,328 A (SREDNI et al) 05 August 1997 (05.08.1997), entire document. | 1-11 |

 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 |
| "B" | earlier application or patent published on or after the international filing date |
| "L" | document which may throw doubt 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
11 July 2006 (11.07.2006)Date of mailing of the international search report
07 AUG 2006Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (571) 273-3201

Authorized officer

Nabila G. Ebrahim

Telephone No. 571-272-4600-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

11.12.2006

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,L,U,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

F ターム(参考) 4C206 AA01 AA02 JA80 MA01 MA03 NA14 ZA01 ZA16 ZA18 ZA94