

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2005 年1 月13 日 (13.01.2005)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2005/003111 A1

(51) 国際特許分類: C07D 311/24, A61K
31/352, A61P 31/12, 27/02

(MIYATAKE,Akihiko) [JP/JP]; 〒603-8123 京都府 京都市 北区小山下花ノ木町3 6 番地 Kyoto (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/009701

(74) 代理人: 田伏 英治 (TABUSHI,Eiji); 〒532-8514 大阪府 大阪市 淀川区加島2 丁目1 番6 号 藤沢薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).

(22) 国際出願日: 2004 年7 月1 日 (01.07.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(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, 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, LU, 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.

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-191575 2003 年7 月4 日 (04.07.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 藤沢薬品工業株式会社 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府 大阪市 中央区道修町3 丁目4 番7 号 Osaka (JP).

(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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 広井 純 (HIROI,Jun) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府 大阪市 中央区道修町3 丁目4 番7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 辻井 栄作 (TSUJII,Eisaku) [JP/JP]; 〒541-8514 大阪府 大阪市 中央区道修町3 丁目4 番7 号 藤沢薬品工業株式会社内 Osaka (JP). 錫谷 達夫 (SUZUTANI,Tatsuo) [JP/JP]; 〒960-1242 福島県 福島市 松川町美郷2 丁目1 6-1 4 Fukushima (JP). 金子 久俊 (KANEKO,Hisatoshi) [JP/JP]; 〒960-1101 福島県 福島市 大森字久保内7 6-1 Fukushima (JP). 宮武 明彦

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR REMEDY FOR VIRAL CONJUNCTIVITIS

(54) 発明の名称: ウィルス性結膜炎の予防または治療剤

(57) Abstract: It is intended to provide an antiviral agent against adenoviruses, in particular, adenovirus type 8, type 19 or type 37 and a preventive or a remedy for viral conjunctivitis induced by adenoviruses which are characterized by containing cromoglicic acid or its salt as the active ingredient; and a method of preventing or treating influenza which comprises administering the same into humans or animals.

(57) 要約: 本発明によれば、クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルス、特にアデノウィルス8型、19型または37型に対する抗ウィルス剤およびアデノウィルスによって引き起こされるウィルス性結膜炎の予防または治療剤、ならびに、これらをヒトまたは動物に投与することからなるインフルエンザの予防または治療方法が提供される。



WO 2005/003111 A1

明細書

ウィルス性結膜炎の予防または治療剤

5 技術分野

本発明は、アデノウィルスに対する抗ウィルス剤に関する。さらに詳しくは、本発明は、クロモグリク酸またはその非毒性塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の予防または治療剤、ならびに、これらをヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の予防または治療方法に関する

10。

背景技術

ウィルス性結膜炎の80から90%は、アデノウィルスが原因ウィルスとされており、日本においては年間100万人前後が罹患する疾患といわれている。ウィルス性結膜炎は伝染力が強い感染性疾患であるため、罹患すると日常生活が制限され、学校や職場を休業すること余儀なくされてしまう。さらには、最近、アデノウィルスにより引き起こされる院内感染が、公衆衛生における重要な社会問題となっており、病院における経済的および倫理的問題となっている。

しかし、様々な伝染病が克服される中、ウィルス性結膜炎に有効で安全性の高い確立された薬剤なく、ウィルス性結膜炎に対しては抗生物質の投与やステロイド剤の点眼のみで経過を観察する対処療法が主流である。従って、ウィルス性結膜炎を引き起こすアデノウィルスに対する抗ウィルス効果の確かな薬剤の開発が期待されている。

ヒトアデノウィルスはRoweやHillemanらによって発見された。アデノウィルス科 (Adenoviridae) の共通の特徴として、ウィルス粒子は正20面体 (直径70~90 nm) をなし、ゲノムは2本鎖DNA (分子量 $20\sim 25\times 10^6$) で、両末端に100~160塩基の逆向きの反復配列をもつ。現在、エイズ患者から分離された新しい型を加え、血清型は51型に及んでいる。ゲノムの相同性、群内の組換え能などの指標により6群 (亜属) に分けられる。アデノウィルスの分

類を表1に示す。

表1 アデノウィルスの分類

亜族	種
A	12, 18, 31
B	3, 7, 11, 14, 16, 21, 34, 35, 50
C	1, 2, 5, 6
D	8, 9, 10, 13, 15, 17, 19, 20, 22-30, 32, 33, 36, 37, 38, 39, 42-49, 51
E	4
F	40, 41

アデノウィルスによる疾患は多岐にわたっているが、結膜炎を生じる血清型は3, 4, 7, 8, 11, 19および37型が報告されている。亜属ではB (3, 7, 11), E (4) およびD (8, 19, 37) 亜属がこれに該当する(内尾
5 英一、あたらしい眼科, 20(3), p289-295 (2003))。この中でも特に、アデノウィルス8型、19型および37型は、日本を含むアジア諸国、特に東アジアおよび東南アジアにおける結膜炎の大発生の原因となっている(K. Aoki他、Br. J. Ophthalmol., 66 p776-780 (1982))。さらには、アデノウィルス8型、19型
10 他、J. Infect. Dis., 167 p1307-1313 (1993))

一方、クロモグリク酸ナトリウムは、臨床では気管支喘息、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎に抗アレルギー薬として用いられており、副作用は粉末製剤を吸入するときに時々みられる咳など、ごくわずかに認められる程度であり、臨床的に非常に安全性の高い薬剤であると認められている。クロモグリク酸ナトリ
15 ウムは、臨床での投与が長年続けられているにもかかわらず、重篤な副作用の報告はなく、特筆すべきは小児に対する作用および安全性が確立している点である。

これまで、クロモグリク酸ナトリウムがウィルス性結膜炎に有効であるという知見はない。アデノウィルスに対する抗ウィルス作用については、Penttinenらの

クロモグリク酸ナトリウムの抗ウイルス活性についての報告であるが、この報告は、結膜炎を引き起こすアデノウィルスとは異なるウイルス (Adenovirus 5、Echovirus 7、Herpes simplexおよびSemliki Forest virus) を使用した実験であり、クロモグリク酸ナトリウムはウイルスの増殖には影響しないがウイルスによる細胞障害を阻害するという内容である (K. Penttinen他、Brit. Med. J., I, 6053, p82 (1977))。

本発明はこのような従来技術における現状に鑑みてなされたものであり、その目的は人体に対して安全性が高いアデノウィルスに対する抗ウイルス剤を提供することにあり、特に小児に対する安全性が確立している既存の薬剤をウィルス性結膜炎の予防または治療剤として提供することである。

発明の開示

本願発明者等は、クロモグリク酸ナトリウムの抗ウイルス作用を検討する過程で結膜炎の起因となるアデノウィルス、特にアデノウィルス8型、19型および37型にクロモグリク酸ナトリウムが有効であることを見出し本発明を完成した。

したがって本発明によれば、以下の〔1〕から〔8〕に示す、クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の予防または治療剤、ならびに、これらをヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の予防または治療方法が提供される。

〔1〕クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルスに対する抗ウイルス剤。

〔2〕クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルス8型、19型または37型に対する抗ウイルス剤。

〔3〕クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の予防または治療剤。

〔4〕クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルス8型、19型または37型の感染に起炎するウィルス性結膜炎の予防または治療剤。

[5] クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の臨床症状の発症予防または症状緩和剤。

[6] クロモグリク酸またはその塩の有効量をヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の予防または治療方法。

5 [7] クロモグリク酸またはその塩の有効量をヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の臨床症状の発症予防または症状緩和方法。

[8] クロモグリク酸またはその塩がクロモグリク酸ナトリウム塩である請求項1から7に記載の剤または方法。

10 発明を実施するための最良の形態

本発明の対象となるウィルス性結膜炎は、結膜の上皮細胞に存在するレセプターに、アデノウィルス、特に、アデノウィルス8型、19型または37型のファイバーが付着することにより感染が始まる疾患である。感染した後、細胞内にウィルスが移行し核内で増殖し、ウィルス粒子が核内に充満するとウィルス粒子を
15 放出し感染が拡大していく疾患である。

本発明で使用するクロモグリク酸は、公知化合物5, 5'-(2-ヒドロキシトリメチレンジオキシ)ビス(4-オキソ-4H-1-ベンゾピラン-2-カルボン酸)のことである。

クロモグリク酸の塩としては、例えばナトリウムまたはカリウムのようなアルカリ金属との塩、カルシウムまたはマグネシウムのようなアルカリ土類金属との塩、アンモニウム塩、第4級アンモニウム塩などの非毒性塩が挙げられるが、これらのうちでもクロモグリク酸ナトリウムが特に好ましい。
20

本発明のウィルス性結膜炎の予防または治療剤は、有効成分であるクロモグリク酸またはその非毒性塩を含有する局所投与製剤、例えば点眼剤として用いるのが好ましい。この発明の局所投与製剤中のクロモグリク酸ナトリウムの含量（濃度）は0.5から5%、好ましくは1から2%である。
25

次にこの発明の局所投与製剤の製造方法について説明する。例えば、点眼剤を調製するには、精製水または滅菌精製水にクロモグリク酸ナトリウムを攪拌して溶解する。これらの製剤には所望により、等張化剤（例えば塩化ナトリウムなど

）、緩衝剤（例えばホウ酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素ナトリウムなど）、保存剤（例えば塩化ベンザルコニウムなど）、増粘剤（例えばカルボキシビニルポリマーなど）、安定化剤（例えばエデト酸ナトリウムなど）、清涼化剤（例えば1-メントール、d1-カンフル、d-ボルネオール、ウイキョウ油、ハッカ油、ハッカ水）のような通常用いられる添加剤を加えてもよい。

このようにして得られるこの発明の局所投与製剤は患者の症状に応じて1日1回乃至数回投与される。

クロモグリク酸またはその塩は、他の薬剤、抗ヒスタミン剤（例えば、塩酸ジフェンヒドラミン、マレイン酸クロルフェニラミン、プロメタジン、塩酸ジフェニルピラリン、フマル酸クレマスチンなど）、血管収縮剤（例えば、塩酸ノルフェネフリン、塩酸フェニレフリン、塩酸ナファゾリン、ジャイロメタゾリン、塩酸ミトドリン、塩酸メトキサミン、硝酸テトラハイドロゾリンなど）、ステロイド性抗炎症剤、抗生物質などと組み合わせて使用することもできる。そのような組み合わせの個々の成分は、別々のまたは一緒にした医薬配合物の形で、順次または同時に投与しうる。

ウイルス性結膜炎の予防または治療のために有効なクロモグリク酸またはその塩を含有する点眼剤は、対象とするヒトまたは動物の種類、患者の症状に応じて1日1回ないし数回投与される。

本発明をウイルス性結膜炎の予防剤として投与する場合は、ウイルス性結膜炎の流行シーズンに開始し、必要に応じて増減しながら行うことができる。即ち、ウイルス性結膜炎の流行が身近に迫った場合や、感染の可能性のある行動（プールでの遊泳等）の前あるいは行動の後、ウイルス性結膜炎発症の前に投与する。

以下、実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

以下、この発明の局所投与製剤を実施例により説明する。尚、クロモグリク酸ナトリウムの2%点眼剤は、インタール(R)点眼液およびインタール(R)点眼液UDとして、クロモグリク酸ナトリウムの1%点眼剤は、エージーアイズとして市販されている（藤沢薬品工業株式会社製）。

実施例 1

クロモグリク酸ナトリウム、d l-マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸ナファゾリンおよびエデト酸ナトリウムを精製水に溶解し、そこへ塩化ベンザルコニウムを加えて攪拌し、析出物を濾過して、以下の処方の方の点鼻剤を得た。

	クロモグリク酸ナトリウム	1 g
5	d l-マレイン酸クロルフェニラミン	0. 2 5 g
	塩酸ナファゾリン	0. 0 2 5 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
	塩酸ベンザルコニウム	0. 0 1 g
	滅菌精製水	適量
10	全 量	1 0 0 m l

実施例 2

クロモグリク酸ナトリウム、d l-マレイン酸クロルフェニラミン、エデト酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ナトリウムを滅菌精製水に加え、攪拌溶解し無菌ろ過して、以下の処方の方の点眼剤を得た。

15	クロモグリク酸ナトリウム	2 g
	d l-マレイン酸クロルフェニラミン	0. 4 g
	エデト酸ナトリウム	0. 0 1 g
	塩酸ベンザルコニウム	0. 0 1 g
	塩化ナトリウム	0. 3 g
20	滅菌精製水	適量
	全 量	1 0 0 m l

実施例 3

クロモグリク酸ナトリウム、d l-マレイン酸クロルフェニラミン、1-メントール、塩化ベンザルコニウム、ホウ砂、ホウ酸を滅菌精製水に加え、攪拌溶解し無菌ろ過して、以下の処方の方の点眼剤を得た。

	クロモグリク酸ナトリウム	1 g
	d l-マレイン酸クロルフェニラミン	0. 0 1 5 g
	1-メントール	0. 0 0 6 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 2 g

ホウ砂	0. 0 1 g
ホウ酸	1. 8 g
滅菌精製水	適量
全 量	1 0 0 m l

5 実施例 4

クロモグリク酸ナトリウム、塩酸ジフェンヒドラミン、1-メントール、塩化ベンザルコニウム、ホウ砂、ホウ酸を滅菌精製水に加え、攪拌溶解し無菌ろ過して、以下の処方点眼剤を得た。

	クロモグリク酸ナトリウム	1 g
10	塩酸ジフェンヒドラミン	0. 0 2 g
	1-メントール	0. 0 0 6 g
	塩化ベンザルコニウム	0. 0 0 2 g
	ホウ砂	0. 0 1 g
	ホウ酸	1. 8 g
15	滅菌精製水	適量
	全 量	1 0 0 m l

試験例

クロモグリク酸ナトリウムによるアデノウイルス感染への影響 (in vitro試験)

In vitroでのウイルス感染による細胞障害度の評価は、細胞内ミトコンドリア中の酵素によりMTT (3-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium・Br)から還元されて生じるMTTホルマザンの生成量を570 nmで測定することで、生存細胞数を定量的に測定する方法で行った。

I. 試験材料

アデノウイルスは、表2に示した3株を、ウイルス量がそれぞれ100 MTT ID₅₀ なるよう希釈して使用した。

表1

アデノウイルス 血清型	由来
8 型	臨床分離株
1 9 型	臨床分離株
3 7 型	臨床分離株

ウイルス感染量を示すID (Infectious dose)は宿主細胞への感染に必要なウイルスの量の単位で、以下のように測定し決定した。

保存ウイルス液を、MEM培地で 2^8 倍まで希釈後、マイクロプレート(96 平底プレート、コーニング社製)で培養しておいたHEL (Human embryo lung fibroblast, ヒト胎児肺細胞)にウイルス希釈溶液 $50\mu\text{l}$ を加え、6日間 CO_2 インキュベーター内で培養した後、MTT染色を行い、ウイルス感染後の生存細胞量が50%となるウイルス量(ID_{50})をそれぞれの株について決定した。この100倍量のウイルス濃度を以下の試験に使用した。

クロモグリク酸ナトリウム溶液は、 20mg/ml となるようMEM培地で溶解し、 $0.2\mu\text{m}$ フィルターで濾過滅菌した。この溶液を $200\mu\text{l}$ のMEMの培地を分注した96ウエルプレートで、 $50\mu\text{l}$ ずつトランスファーしてクロモグリク酸ナトリウムの5倍希釈の被験用希釈液を作製した。

II. 試験方法

96ウエル培養マイクロプレート(コーニング社製)を使用し、1ウエル当たり10%牛胎児血清含有MEM培地 $100\mu\text{l}$ 中にHEL細胞を 2×10^4 個となるよう調製した細胞懸濁液を播種した。 37°C 、5% CO_2 存在下で16~24時間培養した後、顕微鏡下でウエル一面に単層になっているのを確認した。

次に、培養上清を吸引しこれに予め別のプレートに最高濃度 20mg/ml から、5倍階段希釈したクロモグリク酸ナトリウム溶液を、各 $100\mu\text{l}$ ずつ加えた。さらに表1に示した各ウイルスの溶液を100MTT ID_{50} に希釈し、ウイルスを含む培地および非感染コントロールとしてウイルスを含まない培地 $100\mu\text{l}$ を別々の細胞に加えて 37°C 、5%濃度 CO_2 存在下で6日間培養した。

培養終了後、 5mg/ml MTT溶液 $10\mu\text{l}$ を加えて 37°C CO_2 インキュベーター内で4時間培養後上清を吸引し、 0.05N HClを含むイソプロピ

ールアルコール100 μ lを加えて混和してホルマゾンを完全に溶解してから、マイクロプレートリーダー（TECAN社製、測定波長570nm、対照波長660nm）で各ウェルの吸光度を測定することにより、感染で残った生細胞量の測定を行った。

5 I I I . 試験結果

非感染細胞のウェルの吸光度を100%生存とし、薬剤無添加のウェルの吸光度を0%の阻害として算出したクロモグリク酸ナトリウムの各血清型アデノウイルスの増殖による細胞死に対する抑制作用の EC_{50} と非感染細胞に対する細胞毒性の指標である CC_{50} を表2に示した。クロモグリク酸ナトリウムは、調べた結膜炎臨床分離株で血清型8、19、37型の各アデノウイルスの増殖による細胞障害を0.85～1.53mg/mlで抑制した。しかしながら、宿主細胞であるHEL細胞に対する CC_{50} は、10mg/mlでも観察されなかった。表2

アデノウイルス 血清型	感染細胞死抑制効果 EC_{50} (mg/ml)	細胞毒性 CC_{50} (mg/ml)
8型	1.53	>10
19型	0.89	>10
37型	0.85	>10

産業上の利用可能性

15 本発明によれば、人体に対して安全性が高い抗アデノウイルス剤、さらに詳しくは、クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の予防または治療剤、ならびに、これらをヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の予防または治療方法が提供される。

請求の範囲

1. クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルスに対する抗ウイルス剤。
- 5 2. クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするアデノウィルス 8 型、19 型または 37 型に対する抗ウイルス剤。
3. クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の予防または治療剤。
4. クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするア
- 10 デノウィルス 8 型、19 型または 37 型の感染に起炎するウィルス性結膜炎の予防または治療剤。
5. クロモグリク酸またはその塩を有効成分として含有することを特徴とするウィルス性結膜炎の臨床症状の発症予防または症状緩和剤。
6. クロモグリク酸またはその塩の有効量をヒトまたは動物に投与することから
- 15 なるウィルス性結膜炎の予防または治療方法。
7. クロモグリク酸またはその塩の有効量をヒトまたは動物に投与することからなるウィルス性結膜炎の臨床症状の発症予防または症状緩和方法。
8. クロモグリク酸またはその塩がクロモグリク酸ナトリウム塩である 1 から 7 に記載の剤または方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009701

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D311/24, A61K31/352, A61P31/12, A61P27/02

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D311/24, A61K31/352, A61P31/12, A61P27/02

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)
 CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN),
 EMBASE (STN), JICST (JOIS)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 61-143318 A (Fisons plc.), 01 July, 1986 (01.07.86), Full text & EP 183457 A2 & GB 2167300 A & FR 2573652 A & LU 86172 A & BE 903701 A & AU 8549997 A & AU 8944311 A & DK 8505412 A & ES 8703741 A & ZA 8508914 A & PT 81792 A & CH 666816 A & CA 1267848 A	1-5

☒ 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
 23 August, 2004 (23.08.04)

Date of mailing of the international search report
 28 September, 2004 (28.09.04)

Name and mailing address of the ISA/
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009701

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 59-27814 A (Fisons plc.), 14 February, 1984 (14.02.84), Full text & EP 100592 A & US 4526899 A & BE 897199 A & GB 2122894 A & FR 2529457 A & AU 8316377 A & ZA 8304770 A & CH 657776 A & CA 1212322 A & IL 69094 A	1-5
X	JP 50-40720 A (Fisons plc.), 14 April, 1975 (14.04.75), Full text & DE 2425281 A & FR 2230358 A & US 3975536 A & GB 1473318 A & US 4053628 A	1-5
A	WEBER C.M. et al., Acute red eye: Differentiating viral conjunctivitis from other, less common causes., Postgraduate Medicine, 1997, Vol.101, No.5, pages 185, 186, 189 to 192, 195, 196	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/009701

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.: 6-8

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 6 to 8 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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.
- ☐ 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 (IPC))
Int. Cl⁷ C07D311/24, A61K31/352, A61P31/12, A61P27/02

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. Cl⁷ C07D311/24, A61K31/352, A61P31/12, A61P27/02

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

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JICST (JOIS)

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 請求の範囲の番号
X	JP 61-143318 A (ファイソonz・ピーエルシー) 1986.07.01, 全文 & EP 183457 A2 & GB 2167300 A & FR 2573652 A & LU 86172 A & BE 903701 A & AU 8549997 A & AU 8944311 A & DK 8505412 A & ES 8703741 A & ZA 8508914 A & PT 81792 A & CH 666816 A & CA 1267848 A	1-5
X	JP 59-27814 A (ファイソonz・ピーエルシー) 1984.02.14, 全文 & EP 100592 A & US 4526899 A & BE 897199 A & GB 2122894 A & FR 2529457 A & AU 8316377 A & ZA8304770 A & CH 657776 A & CA 1212322 A & IL 69094 A	1-5

☒ 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
23.08.2004

国際調査報告の発送日
28.9.2004

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)
新 留 素 子

4 P 2939

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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 請求の範囲の番号
X	JP 50-40720 A (ファイゾンス・リミテッド) 1975.04.14, 全文 & DE 2425281 A & FR 2230358 A & US 3975536 A & GB 1473318 A & US 4053628 A	1 - 5
A	WEBER C.M. et al., Acute red eye: Differentiating viral conjunctivitis from other, less common causes., Postgraduate Medicine, 1997, Vol.101, No.5 p.185,186,189-192,195,196	1 - 5

法第8条第3項（PCT 17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. ☒ 請求の範囲 6-8 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、請求の範囲 6-8 は、治療による人体の処置方法に関するものであって、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。
2. ☐ 請求の範囲 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. ☐ 請求の範囲 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。

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の範囲について作成した。
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の範囲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の範囲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の範囲について作成した。

☐ 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。

☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。