

(43) 国際公開日
2009年3月5日 (05.03.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/028573 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/7056 (2006.01) A61P 7/04 (2006.01)
A61K 38/21 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/065338

(22) 国際出願日: 2008年8月27日 (27.08.2008)

(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2007-220449 2007年8月27日 (27.08.2007) JP
特願2007-220450 2007年8月27日 (27.08.2007) JP(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 国立大学
法人名古屋大学 (NATIONAL UNIVERSITY CORPO-
RATION NAGOYA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒4648601
愛知県名古屋市千種区不老町1番 Aichi (JP).

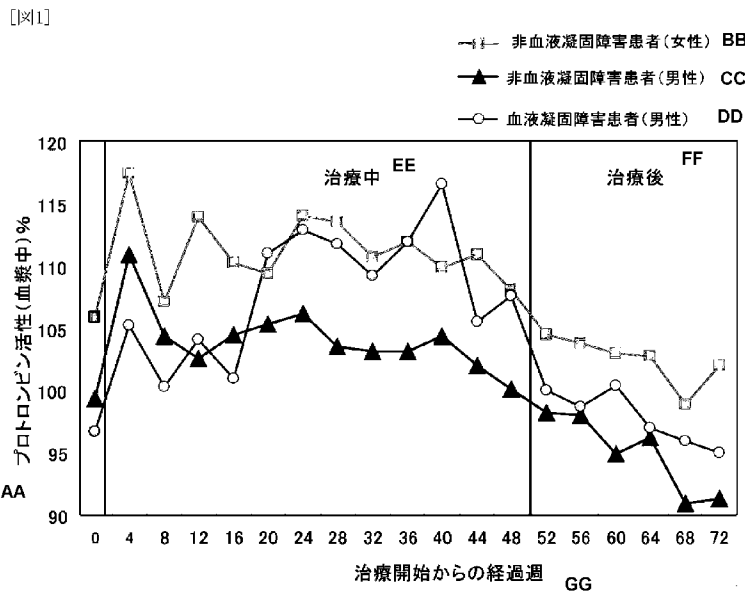
(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 本多 隆 (HONDA,
Takashi) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 高
松 純樹 (TAKAMATSU, Junki) [JP/JP]; 〒4648601 愛
知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋
大学内 Aichi (JP). 豊田 秀徳 (TOYODA, Hidenori)
[JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市千種区不老町1番
国立大学法人名古屋大学内 Aichi (JP). 山本 晃士 (YA-
MAMOTO, Koji) [JP/JP]; 〒4648601 愛知県名古屋市
千種区不老町1番 国立大学法人名古屋大学内 Aichi
(JP). 後藤 秀実 (GOTO, Hidemi) [JP/JP]; 〒4648601 愛
知県名古屋市千種区不老町1番 国立大学法人名古屋
大学内 Aichi (JP).(74) 代理人: 特許業務法人 快友国際特許事務所 (KAI-U
PATENT LAW FIRM); 〒4500002 愛知県名古屋市中
村区名駅二丁目4番14号 日石名駅ビル7階 Aichi
(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, CN, CO, CR, CU, CZ, DE,

[続葉有]

(54) Title: USE OF RIBAVIRIN IN BLOOD COAGULATION DISORDER

(54) 発明の名称: 血液凝固障害におけるリバビリンの利用



AA PROTHROMBIN ACTIVITY (IN PLASMA) %
BB PATIENT NOT HAVING BLOOD COAGULATION DISORDER
(FEMALE)
CC PATIENT NOT HAVING BLOOD COAGULATION DISORDER
(MALE)
DD PATIENT HAVING BLOOD COAGULATION DISORDER (MALE)
EE DURING TREATMENT
FF AFTER TREATMENT
GG WEEKS ELAPSED AFTER THE TREATMENT WAS STARTED

(57) Abstract: [PROBLEMS] To provide a pharmaceutical agent that is effective for the amelioration or the like of a condition where the prothrombin time is prolonged or a condition where the INR (international normalized ratio) is increased. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] Disclosed is a pharmaceutical agent comprising ribavirin or a derivative thereof as an active ingredient.

(57) 要約: 【課題】プロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善等するのに有効な医薬を提供する。【解決手段】リバビリン又はその誘導体を有効成分とする医薬とする。

WO 2009/028573 A1



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, 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, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

- 国際調査報告書
- 電子形式により別個に公開された明細書の配列表部分、請求に基づき国際事務局から入手可能

明 細 書

血液凝固障害におけるリバビリンの利用

技術分野

[0001] 本発明は、血液凝固障害におけるリバビリンの利用に関し、詳しくは、プロトロンビン時間の短縮化又はINRの上昇活性を有する医薬及びその利用に関する。

背景技術

[0002] 血液の凝固には、血小板のほか各種の血液凝固因子が関与している。血液凝固因子には、血液凝固第I因子～第XIII因子並びにフォン・ウィルブランド因子及びフィッツジェラルド因子などが知られている。このうち、凝固第I因子、同第II因子、同第V因子、同第VII因子第IX因子～第XIII因子等多くの凝固因子が、肝臓で産生されている。こうした血液凝固因子が先天的に欠損しているか何らかの後天的作用により血中における血液凝固因子量が少ない場合には、血液凝固障害を発症することとなる。血液凝固障害とは、止血系及び／又は凝固系に異常を来たし出血傾向を呈する血液疾患である。血液凝固障害の代表的なものとして、血液凝固第VIII因子が欠損した血友病A、血液凝固第IX因子が欠損した血友病Bなどが挙げられる。血液凝固障害の治療には、一般に、主として欠乏している凝固因子を補充する補充療法が行われている。

[0003] ヌクレオシド誘導体の抗ウイルス薬として知られているリバビリンとインターフェロンとを血友病患者に投与すると血中の凝固第VII因子量を増加することが報告されている（非特許文献1）。第VII因子は、血友病A及び血友病Bにおいて欠乏している凝固因子ではないが、第VII因子の投与により血液凝固カスケード中の第VIII因子及び第IX因子の活性化を経由しないでフィブリンを線維化することができる。このため第VII因子の投与は、バイパス療法と称される。また、リバビリンとインターフェロンとをC型肝炎ウイルスに罹患した血友病患者に投与すると、血中のフォン・ウィルブランド因子が増加することも知られている（非特許文献2）。

[0004] また、上記した補充療法に関しては、患者によっては、補充された凝固因子に対する抗体（インヒビター）を発現してしまう場合がある。このようなインヒビター保有者にお

いては、欠乏凝固因子を補充しても、インヒビターの発現により凝固因子の働きを妨害(中和)してしまうため、止血管理が困難になっていた。

[0005] そこで、インヒビター保有者に対する血液凝固障害の治療法としては、一般に、外因系血液凝固による止血効果を高めることを目的として活性化血液凝固第VII因子を投与することが行われている。また、血液凝固第X因子を主たる有効成分として投与することや、活性化血液凝固第VII因子と血液凝固第X因子とを組み合わせ投与することが開示されている(特許文献1及び2)。

[0006] 特許文献1:特開2007-55899号公報

特許文献2:特開2001-181204号公報

非特許文献1:Journal of Thrombosis and Haemostasis, 4:469-487

非特許文献2:Aliment pharmacol ther.2005 Jan 1;21(1):49-55

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0007] しかしながら、リバビリン単独又はリバビリンとインターフェロンとの併用によって凝固第VII因子及びフォン・ウィルブランド因子以外の他の凝固因子が増加することは知られてもいないし、当業者といえども予想できることではない。

[0008] 一方、凝固第VII因子やフォン・ウィルブランド因子以外の他の血液凝固因子の量を増大させることができれば、当該他の血液凝固因子の先天的又は後天的欠乏症等に対する補充療法を代替する新たな治療を提供することができる。また、プロトロンビン時間が延長する状態又はINR(International Normalized Ratio)が上昇する状態を改善等するのに有効な治療を提供できる。さらに、手術時等或いは、外傷、脳出血などの血液凝固障害以外の疾患による出血時における出血予防や止血のための新たな薬剤を提供できる。

[0009] また、凝固因子製剤へのウイルス混入の危険性は大きく低減されたものの、血液製剤を用いる場合、ウイルス感染の可能性は必ずしも否定できなかった。ウイルス感染のリスクは、遺伝子工学的に作られた(リコンビナント)製剤を用いることにより回避できる可能性は高いものの、そのような製剤は高価であり、患者の経済的負担が大きかった。

[0010] さらに、インヒビター保有者が補充された欠乏凝固因子に対してインヒビターを発現することを考慮すると、インヒビター保有者において、欠乏凝固因子とは異なる種類の凝固因子を投与した場合にも、凝固因子の働きを何らかの形で低減又は抑制する作用を呈する可能性は必ずしも否定できなかった。また、投与する血液凝固因子は自己産生したものではないことから、身体に何らかの悪影響を及ぼす可能性も捨てきれなかった。

[0011] 以上のように、血液凝固障害における出血傾向の改善及び出血予防には、デメリットの多い補充療法しかないのが現状であった。そして、補充療法はインヒビター保有者にとって更なる抗体の発現の可能性を含むため、最も回避すべき治療形態であった。しかしながら、現状において、凝固因子の補充に替わるインヒビター保有者に有効な新たな医薬は提供されていない。

[0012] そこで、本発明は、血液凝固因子を外部から補充するのに替わる血液凝固因子に関連する疾患又は症状に有効な医薬を提供することを一つの目的とする。また、本発明は、プロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善等するのに有効な医薬を提供することを他の一つの目的とする。さらに、本発明は、血液凝固第II因子、第V因子及び第VIII因子欠乏を改善又は補充に有効な非補充的医薬を提供することを他の一つの目的とする。

[0013] さらに、本発明は、血液凝固因子を外部から補充することなく、インヒビターを保有する血液凝固障害患者における出血傾向の改善及び出血予防が可能な医薬を提供することを他の一つの目的とする。

課題を解決するための手段

[0014] 本発明者らは、血友病患者にリバビリンを単独で投与したところ、投与期間中の患者の血漿のプロトロンビン時間が短縮 (PT%が上昇) するとともにINRが低下する傾向があることがわかった。また、血友病と慢性C型肝炎とに罹患している患者に対し、慢性C型肝炎の治療を目的としてリバビリン及びインターフェロンを投与したところ、投与期間中の患者の血漿のプロトロンビン時間が短縮されるとともにINRが低下する傾向があることがわかった。同時に、従来、知られていた血液凝固第VII因子及びフォン・ウィルブランド因子以外の複数の血液凝固因子量が増大しているという知見を

得た。さらに、本発明者らは、血友病患者にリバビリンを単独投与したところ、凝固製剤使用量が顕著に低下することを見出した。本発明者らは、この知見に基づき、本発明を完成した。すなわち、本発明によれば、以下の手段が提供される。

- [0015] 本発明によれば、リバビリン又はその誘導体を含有し、プロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療するための医薬が提供される。この医薬は、リバビリン又はその誘導体にインターフェロンを組み合わせる形態を採ることもできる。特に、肝疾患に付随してプロトロンビン時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療するのに用いることができる。さらに、血液凝固第II因子、第V因子及び第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上の補充が有効な疾患又は症状を改善、予防又は治療するものであってもよいし、血液凝固第II因子及び第V因子のいずれか又は双方の補充が有効である状態を改善、予防又は治療するのに用いることができる。この医薬は、止血用、特に外科手術時及び外傷並びに脳出血を含む血液凝固障害以外の疾患に起因する出血時の出血防止用又は止血用として用いることができる。
- [0016] 本発明によれば、薬剤投与時におけるプロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療する医薬であって、リバビリン又はその誘導体を含有する、医薬を提供することができる。前記薬剤は、インターフェロンを含むことができる。また、前記薬剤は選択的セロトニン再取り込み阻害薬及び選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬から選択されるいずれかを含むこともできる。
- [0017] 本発明によれば、リバビリン又はその誘導体を含有し、血友病患者等定期的に血液凝固凝固製剤を使用する患者用の出血傾向改善用医薬組成物が提供される。
- [0018] 本発明によれば、血液凝固因子に関連する疾患又は症状を改善、予防又は治療する医用化合物のスクリーニング方法であって、哺乳類の肝細胞を被験化合物の存在下培養する培養工程と、前記培養工程において培養した肝細胞による血液凝固第II因子、血液凝固第V因子及び血液凝固第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上の産生量を検出する工程と、前記検出工程において取得した前記血液凝固因子の産生量と被験化合物の非存在下におけるこれらの血液凝固因子の産

生量と比較して高い産生量を呈する前記被験化合物を選抜する工程と、を備える、方法が提供される。この方法においては、これらの血液凝固因子に加えて、さらに血液凝固第VII因子の産生量を検出して、血液凝固第VII因子の産生量を考慮して被験化合物を選抜することとしてもよい。前記培養工程は、前記被験化合物とインターフェロンとの存在下で前記肝細胞を培養する工程とすることができる。また、前記培養工程は、前記被験化合物はヌクレオシド誘導体とすることができ、リバビリン誘導体とすることもできる。

[0019] また、本発明者らは、血友病と慢性C型肝炎とに罹患し且つ欠乏凝固因子の投与に対してインヒビターを発現する患者に対し、慢性C型肝炎の治療を目的としてリバビリン及びインターフェロンを投与したところ、驚くべきことに、その投与期間中においてインヒビター保有者の出血傾向を改善できる効果があることを見出した。リバビリン及びインターフェロンの投与によりインヒビター保有者における血液凝固障害の出血傾向を改善できたことは全く予想外であった。また、血液凝固障害の改善効果は、インヒビター非保有者よりもインヒビター保有者においてより一層明確に現れた。さらに、リバビリンは単独で血液凝固第VII因子のプロモーターを活性化し第VII因子の産生を増強することがわかった。以上の知見に基づき、本発明によれば、以下の手段も提供される。

[0020] 本発明によれば、血液凝固因子に対する抗体を保有する血液凝固障害患者における出血傾向の改善及び出血予防に用いる医薬であって、リバビリン又はその誘導体を有効成分とする、医薬が提供される。また、さらにインターフェロンを有効成分として組み合わせてなる、医薬も提供される。この組み合わせ医薬は、前記リバビリン又はその誘導体を含有する薬剤と、前記インターフェロンを含有する薬剤とからなるキットとしてもよく、また、前記リバビリン又はその誘導体は、経口による投与経路により投与され、前記インターフェロンは、静脈、皮下及び筋肉からなる群より選ばれる1又は2以上の投与経路により投与されるものであってもよい。

[0021] 本発明の医薬によれば、前記リバビリン又はその誘導体及び前記インターフェロンが投与された前記患者から採取される血液中の凝固第VII因子活性が75%以上140%以下である前記医薬が提供される。

[0022] 本発明の医薬は、血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対する抗体保有者用であってもよい。

図面の簡単な説明

[0023] [図1]リバビリンとインターフェロンによるC型肝炎の治療前、治療中及び治療後のPT %の推移を示す図である。

[図2]リバビリンとインターフェロンによるC型肝炎の治療前、治療中及び治療後のINRの推移を示す図である。

[図3]実施例1の投与期間及びその前後における凝固因子製剤の月平均使用量の推移を示すグラフである。

[図4]実施例2の投与開始直前(治療前)と投与開始4週間後(治療中)のインヒビター保有者の血漿中の第VII因子の凝集活性を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

[0024] 本発明は、血液凝固因子に関連する疾患又は症状を改善、予防又は治療するための医薬及びそのスクリーニング方法に関する。本発明のプロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療するための医薬によれば、リバビリン又はその誘導体を含有し、あるいはリバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを組み合わせたり、プロトロンビン (PT) 時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療することができる。換言すれば、本発明の医薬は、プロトロンビン時間の短縮化を促進又はINRの低下を促進する医薬である。

[0025] PT時間が延長する状態又はINRが上昇する状態は、外因系及び共通系の血液凝固系の障害を意味している。本発明の医薬によれば、意外にも、共通系の血液凝固因子である第II因子及び第V因子の量を増加させることができる。このためこれらの血液凝固因子の先天的又は後天的な欠損や欠乏等により生じるようなこれらの血液凝固因子の補充が有効な上記状態を改善等するのに有効である。さらに、本発明の医薬は、血液凝固第VII因子量を増加させることもできるため、一層効果的に上記状態を改善等することができる。

[0026] また、本発明の医薬は、リバビリン又はその誘導体を含有し、薬剤投与時に併用す

ることで、当該薬剤投与時におけるPT時間の延長又はINRが上昇する状態を改善等することができる。例えば、インターフェロン等の投与により血小板値が低下して出血傾向が増大するという副作用があるが、本発明の医薬を併用することで、こうした出血傾向を改善等できる。

[0027] 本発明は、また、血液凝固因子に対する抗体を保有する血液凝固障害患者において出血傾向を改善又は出血を予防する医薬に関する。本発明の血液凝固因子に対する抗体を保有する血液凝固障害患者における出血傾向の改善及び出血予防に用いる医薬によれば、リバビリン若しくはその誘導体又はこの薬剤とインターフェロンとを組み合わせ投与することにより、インヒビター保有者における血液凝固障害の出血傾向を改善し、又は出血を予防することができる。

[0028] また、インヒビター保有者における凝固因子製剤の使用を減少させる又は使用を行わないようにすることができる。この結果、患者における経済的あるいは肉体的負担を軽減できるだけでなく、凝固因子製剤の投与に起因するウイルス感染などの危険性も回避又は抑制でき、安全性も高い。

[0029] 以下、本発明の各種の実施形態につき詳細に説明する。

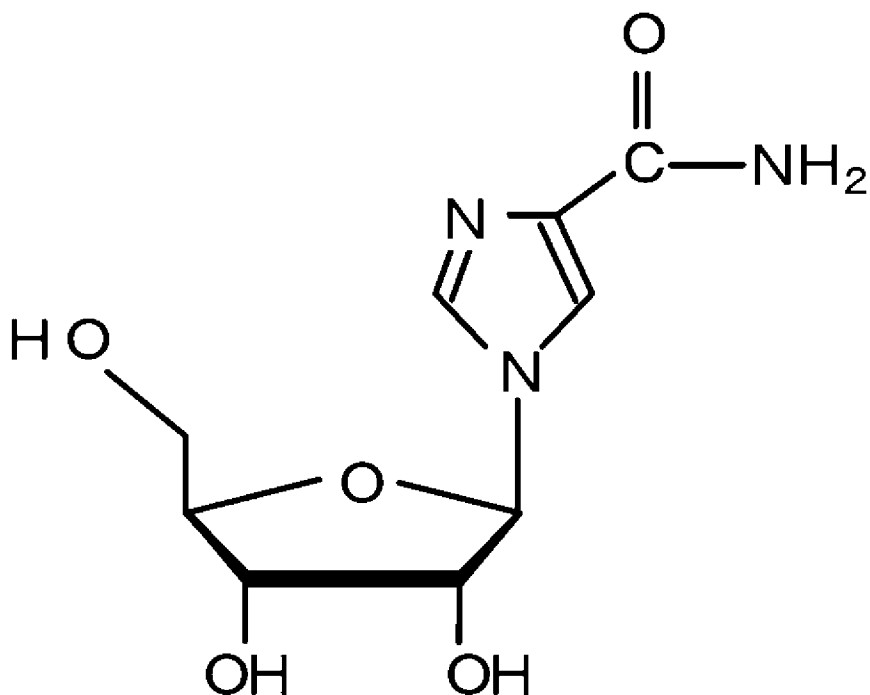
[0030] (PT時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療するための医薬)

本発明の医薬は、リバビリン又はその誘導体を有効成分とするほか、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを有効成分とする。

[0031] (リバビリン又はその誘導体)

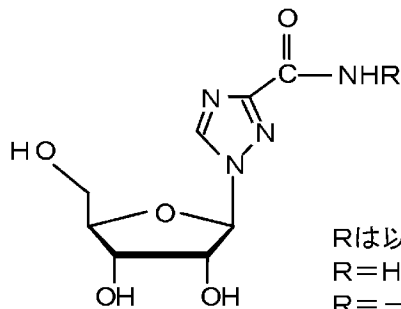
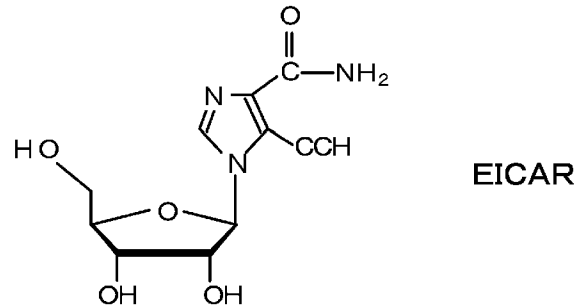
本発明の医薬は、リバビリン又はその誘導体を含む。リバビリン(1-β-D-リボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシアミド)は、以下の式(1)で表される。本発明においては、リバビリンを好ましく用いることができる。

[0032] [化1]



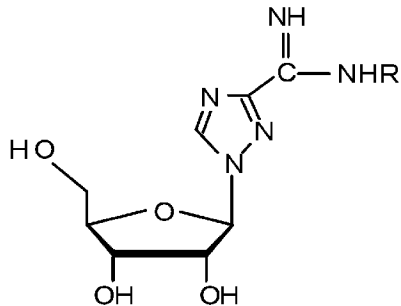
- [0033] リバビリン誘導体としては、式(1)のリバビリンにおけるリボースの2位、3位及び5位の水酸基のHが置換されたものや、1, 2, 4-トリアゾール基における水素が置換されたものが挙げられる。
- [0034] 他のリバビリン誘導体としては、特開昭50-154253号公報中に開示された1-(β -D-リボフラノシル)-1, 2, 4-トリアゾール、特開昭50-29720号公報中に開示される1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシアミドのヌクレオシド誘導体、特開昭53-124271号公報中に開示される1, 2, 4-トリアゾールヌクレオシドが挙げられる。さらに、特表2002-527522号公報中に開示される各種のリバビリン誘導体が挙げられる。
- [0035] また、他のリバビリン誘導体としては、ヴィラミジン(Viramidine) (Antimicrobial Agents and Chemotherapy, May 2004, 1872-1875) や、リバビリンの関連化合物であるAICAR(5-アミノ-1- β -D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキシアミド(Virus Research 107(2005) 165-171)、5-エチニル-1- β -D-リボフラノシルイミダゾール-4-カルボキシアミド(EICAR)などが挙げられる。さらに他のリバビリン誘導体として以下のものが挙げられる(J. Med. Chem. 1992, 35, 3231-3238)。

[化2]



Rは以下のいずれかである。

R=H、

R=−CH₂CONH₂、R=−CH(CONH₂)−CH₂−CONH₂、R=−CH(CONH₂)−(CH₂)₂−CONH₂、R=CH(CONH₂)−CH₂−Phe、R=CH₃

Rは以下のいずれかである。

R=H(HCl)、

R=−CN、

R=−CH₃(HCl)R=−(CH₂)₃−CH₃、R=−CH₂−COOH、R=−CH(COOH)−CH₂−CONH₂、R=−CH(COOH)−(CH₂)₂−CONH₂R=−CH(CONH₂)−(CH₂)₂−CONH₂、

[0036] さらに、式(1)におけるリボースの3位の水酸基が−NH₂で置換された化合物を用いることもできる。この化合物においても、上記したような各種置換基を備えることができる。こうした化合物としては、例えば、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシアミド、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキシヒドラジド、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カ

ルボヒドロキサミン酸、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-5-カルボキサミド、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドラゾン、1-β-D-3'-アミノ-3'-デオキシリボフラノシル-1, 2, 4-トリアゾール-3-カルボキサミドキシシが挙げられる(J.Med.Chem. 1977, 20, 1684-1687)。

[0037] 上記のほか本明細書中に記載した特許文献、及び特許公開公報の内容、特にそこに記載された一般式及び例示化合物を、全体として本明細書中に援用する。

[0038] こうした個々の化合物の本医薬としての適合性は、本明細書ならびに各種文献記載の方法を用いてその効能を評価し、さらに、当業者の知識に従って、その毒性、吸収、代謝、薬物動態等を評価することにより容易に決定することができる。

[0039] リバビリן誘導体は、種々のウイルスに対して抗ウイルス性を有していることが好ましい。より好ましくは、インフルエンザなどの呼吸器感染症、腎症候性出血熱、ヘルペス感染症、ラッサ熱、麻疹、AIDS (HIV感染症)、C型肝炎、B型肝炎等のウイルスに対する抗ウイルス活性を有する。ウイルスに対する抗ウイルス活性は、対象とするウイルスにおいて知られる適切な方法で測定することができる。

[0040] (リバビリן又はその誘導体の製剤形態)

リバビリן又はその誘導体における固体形態の調製物は、粉末、錠剤、分散顆粒、カプセル、カシェ剤及び坐剤を包含する。粉末及び錠剤は約5～約95%の有効成分を含んでもよい。適切な固体担体は当該分野において公知であり、例えば、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、糖または乳糖である。錠剤、粉末、カシェ剤及びカプセルは、経口投与に適切な固体投与形態として使用できる。医薬上許容される担体および種々の組成物の製造方法の例は、A.Gennaro(ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, (1990), Mack Publishing Co., Eaton, Pennsylvaniaに記載されている。

[0041] また、液体形態の調製物は、溶液、懸濁液及び乳濁液を包含する。例として、非経口注射用の水もしくは水-ポリエチレングリコール溶液に言及し得る。固体形態の調製物は経口投与のために使用直前に液体調製物に変換され得る。静脈内、筋肉内又は皮下注射すべき非経口形態は通常滅菌溶液の形態であり、張性剤(塩またはグ

ルコース)及び緩衝液を含有してもよい。経口溶液、懸濁液及び乳濁液に混濁剤を含めてもよい。液体形態の調製物は鼻腔内投与用溶液も包含し得る。本医薬の製剤形態は、吸入に適切なエアロゾル調製物は溶液及び粉末形態の固体を包含することができ、当該製剤形態は、不活性圧縮気体(例えば、窒素)のような医薬上許容される担体との組合せであつてもよい。リバビリン又はその誘導体には、固体形態の調製物も包含され、これは使用直前に、経口又は非経口投与のために液体形態の調製物に変換されることが意図される。そのような液体形態は溶液、懸濁液及び乳濁液を包含する。リバビリン又はその誘導体は、経皮送達可能である。経皮組成物は、クリーム、ローション、エアロゾル及び／又は乳濁液の形態を取つてもよく、この目的のために当該分野において従来から用いられているようなマトリックス又はレザバertypeの経皮パッチ中に含めることができる。

[0042] リバビリン又はその誘導体は、好ましくは単回投与形態である。そのような形態で、調製物を、適切な量(例えば、所望の目的を達成するために有効な量)の有効成分を含有する適切なサイズの単位用量に細分化することができる。

[0043] (リバビリンの有効量)

リバビリン又はその誘導体の有効量は、対象とする疾患の種類、使用する化合物の種類、患者の年齢、体重、症状及びその剤型、更には、インターフェロンの種類や投与量によつても異なるが、例えば、経口投与の場合、成人患者に対しては、リバビリンの場合1日1回～数回、1日量として、好ましくは約1mg/kg～約200mg/kg、より好ましくは約1mg/kg～約100mg/kg、さらに好ましくは約2mg/kg～約40mg/kg、の範囲で投与することができる。なお、必要に応じ、また、特定の状況のために適正な用法用量の決定は当業者の範囲で行うことができる。

[0044] (インターフェロン)

インターフェロンとしては、インターフェロン- α を用いることができる。インターフェロン- α は、ウイルス複製及び細胞増殖を阻害して免疫応答を調節する、非常に均質な種特異的タンパク質のファミリーを意味している。インターフェロン- α としては、特に限定しないが、Schering Corporation, Kenilworth, N.J.から入手可能なIntron-Aインターフェロンのような組換えインターフェロン- α -2b、Hoffmann-L

a Roche, Nutley, N.J.から入手可能なRoferonインターフェロンのような組換えインターフェロンの $\alpha-2a$ 、Boehringer Ingelheim Pharmaceutical, Inc., Ridgefield, CT. から入手可能なBeroferon $\alpha-2$ インターフェロンのような組換えインターフェロンの $\alpha-2c$ 、Sumitomo, Japanから入手可能なSumiferonのような天然 α インターフェロンの精製混合物であるインターフェロンの $\alpha-n1$ 、またはGlaxo-Wellcome Ltd., London, Great Britainから入手可能なWellferonインターフェロンの $\alpha-n1$ (INS)、あるいは米国特許第4, 897, 471号および同第4, 695, 623号(特にその実施例7、8又は9)に記載されるようなコンセンサス α インターフェロン、およびAmgen, Inc., Newbury Park, CAから入手可能な特定の製品、またはInterferon Sciencesにより製造されPurdue Frederick Co., Norwalk, CTから商品名Alferonのもとに入手可能な天然 α インターフェロン混合物であるインターフェロンの $\alpha-n3$ 、インターフェロンの $\alpha-2a$ 又は $\alpha-2b$ の使用が好ましい。全てのインターフェロンの中で、インターフェロンの $\alpha-2b$ が慢性C型肝炎感染の処置に関して世界中で最も広く承認されているので、インターフェロンの $\alpha-2b$ が最も好ましい。インターフェロンの $\alpha-2b$ の製造は米国特許第4, 530, 901号に記載されている。

[0045] インターフェロンは、適切な修飾が施されていることが好ましい。修飾の形態は限定しないが、インターフェロンの α のポリエチレングリコール修飾コンジュゲートであることが好ましい。より好ましくは、インターフェロンの $\alpha-2b$ のポリエチレングリコール修飾コンジュゲートであり、さらに好ましくは、PEG₁₂₀₀₀-インターフェロンの $\alpha-2b$ である。この化合物は、例えば、国際出願公開WO95/13090の方法に従って製造されるようなコンジュゲートであって、インターフェロンの $\alpha-2a$ または $\alpha-2b$ のアミノ基と、12000の平均分子量を有するポリエチレングリコールとの間にウレタン結合を含むコンジュゲートを用いることができる。

[0046] なお、インターフェロンの製剤形態にあつては、上記したリバビリン又はその誘導体における製剤形態と同様に、各種の固体形態及び液体形態の調製物を用いることができる。

[0047] (インターフェロンの有効量)

インターフェロンの有効量は、対象とする疾患の種類、使用するインターフェロンの種類、患者の年齢、体重、症状及びその剤型や組み合わせるリバビリン又はその誘導体の種類、投与量などによって適宜設定することができる。例えば、PEG化インターフェロン- α -2bを用いる場合、1週間に1～数回の投与で1週間あたり、 $0.1 \mu\text{g/kg}$ ～約 $100 \mu\text{g/kg}$ 、好ましくは1日あたり約 $0.1 \mu\text{g/kg}$ ～約 $10 \mu\text{g/kg}$ 、より好ましくは約 $0.1 \mu\text{g/kg}$ ～約 $3.0 \mu\text{g/kg}$ の範囲で投与することができる。なお、必要に応じ、また、特定の状況のために適正な用法用量の決定は当業者の範囲で行うことができる。

[0048] (投与形態)

リバビリン又はその誘導体及びインターフェロンを組み合わせる投与する場合の投与形態は特に限定しない。例えば、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを混合した配合剤の状態では本医薬を構成し両者が同時に投与される形態であってもよいが、好ましくは、配合剤以外の投与形態である。すなわち、本医薬は、リバビリン又はその誘導体を含有する薬剤と、インターフェロンを含有する薬剤とからなるキットとして構成されることが好ましい。

[0049] 本医薬がキットとして構成される場合、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとは、同時に又は併用して投与されてもよいし、一定の間隔をおいて投与されてもよい。好ましくは、両者を同時に又は併用して投与する態様であり、より好ましくは、両者を併用する態様である。

[0050] インターフェロン- α 、特にPEG化インターフェロン- α 製剤にあつては、経口で投与すると有効でないことから非経口による投与が好ましい。したがって、インターフェロンは、非経口投与の形態でリバビリン又はその誘導体と組み合わせることが好ましく、静脈、皮下又は筋肉注射による形態でリバビリン又はその誘導体と組み合わせることがより好ましい。このときのリバビリン又はその誘導体の投与形態は、例えば、カプセル、錠剤又は液剤などとして経口で投与されてもよいし、エアロゾルとして鼻腔内から非経口投与されてもよい。好ましくは、経口投与である。

[0051] なお、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを併用する場合、リバビリン又はその誘導体の単独投与期間、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとの併

用期間、インターフェロンの単独投与期間といった投与期間又はその組み合わせについては、治療従事者が適宜設定することができる。

[0052] (プロトロンビン時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療用の医薬用途)

このように構成される本発明の医薬は、第一に、プロトロンビン時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療するのに有用である。すなわち、外因系及び共通系の血液凝固系の障害状態を改善、予防又は治療できる。こうした障害状態としては、例えば、各種の止血及び／又は凝固系の異常を来す先天性又は後天性の血液疾患が挙げられる。典型的には、先天性又は後天性の血友病A若しくは血友病B、フォン・ウィルブランド症候群、播種性血管内凝固症候群(DIC)、VitK欠損症等の凝固系障害、Bernard－Soulier症候群、Glanzmann病(血小板無力症)、血小板減少症、血小板機能異常症、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)、溶血性尿毒症症候群(HUS)、特発性血小板減少性紫斑病(ITP)、Kasabach－Marriott症候群、Henoch－Schonlein紫斑病(HSP)等の血小板異常のほか、再生不良性貧血、白血病、悪性貧血、鉄芽球性貧血、Wiskott－Aldrich症候群、慢性骨髓増殖性疾患、無フィブリノゲン血症、アンチトロンビンIII欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症、抗リン脂質抗体症候群(APS)、フィブリノゲン異常症等が挙げられる。さらに、HIVウイルス感染に伴う血小板減少や凝固因子の低下並びに他のウイルス感染および様々な肝炎ウイルスや他の原因による肝障害、肝炎及び肝硬変などによる血小板減少や凝固因子の低下による出血性疾患が挙げられる。

[0053] 本発明の医薬は、ウイルス感染症や肝疾患に伴うPT時間延長状態又はINR上昇状態の改善等に有効である。例えば、本医薬がリバビリンとインターフェロンとの組み合わせの場合、リバビリンの抗ウイルス活性とインターフェロンのウイルス増殖阻止等の作用とにより、ウイルス感染疾患に対する治療効果を発現することができる。また、リバビリンとインターフェロンとの組み合わせは、C型肝炎ウイルスなどによる慢性肝炎に有効であることから、肝炎の治療効果を発現することもできる。

[0054] なお、ウイルス感染疾患としては、例えば、インフルエンザウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、RSウイルス(「RSV」)感染(例えば、RSV細気管支炎および

RSV肺炎、特に小児および幼児におけるRSV感染ならびに既存の心肺疾患を有する患者におけるRSV肺炎)、麻疹ウイルス感染、ラッサ熱ウイルス感染、朝鮮出血熱感染、B型肝炎ウイルス(HBV)感染、クリミアーコンゴ出血およびHCV感染およびHIV感染、ウエストナイルウイルスまたはクンジンウイルスによって引き起こされるような脳炎感染またはセントルイス脳炎ならびに免疫に障害のある患者において見られるウイルス感染などが挙げられる。

[0055] 本発明の医薬は、血液凝固第II因子、血液凝固第V因子及び血液凝固第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上の補充が有効である状態を改善、予防又は治療するのに用いることができる。本発明の医薬は、これらの凝固因子の全ての量を増大させることができる。したがって、これらの凝固因子を2種類又は3種類同時に補充することが有効な障害状態の改善等に有効である。

[0056] 本発明の医薬は、血液凝固第II因子量を増大させることから、血液凝固第II因子の補充が有効である障害状態を改善、予防又は治療するのに有用である。こうした障害状態としては、先天性の血液凝固第II因子欠損及び後天性の血液凝固第II因子欠損が挙げられる。なお、ここで血液凝固因子の欠損とは、特定の血液凝固因子の不足又は欠乏をいう。後天性の血液凝固第II因子欠損は、ビタミンK欠乏、肝疾患、抗凝血剤の使用によって生ずる。血液凝固第II因子の欠損も、PT時間の延長又はINRが上昇する症状を示す。

[0057] 本発明の医薬は、血液凝固第V因子量を増大させることから、血液凝固第V因子の補充が有効である障害状態を改善、予防又は治療するのに有用である。こうした障害状態としては、先天性の血液凝固第V因子欠損が挙げられる。血液凝固第V因子の欠損も、PT時間の延長又はINRが上昇する症状を示す。

[0058] 本発明の医薬は、血液凝固第II因子及び第V因子の双方の量を増大させることができるため、これらの因子の双方の補充が有効である障害状態を改善、予防又は治療するのに有用である。

[0059] 本発明の医薬は、血液凝固第VIII因子を増大させることから、先天的に当該因子を欠損する血友病Aにおける出血等の改善、予防又は治療に有効であるほか、血液凝固第II因子及び第V因子による血液凝固系の活性化を促進することができる。

- [0060] さらに、本発明の医薬は、外因系の凝固因子である血液凝固第VII因子の量を増大させることができることから、効果的にPT時間延長又はINR上昇状態を改善、予防又は治療できる。
- [0061] 本発明の医薬は、各種の止血用として用いることができる。特に、外科手術時等における止血の予防或いは外科手術時及び外傷並びに脳出血を含む血液凝固障害以外の疾患に起因する出血の予防用又は止血用として用いることができる。
- [0062] 本医薬の投与対象となる患者は、上記いずれかの障害状態を有する又は当該障害状態を生じる可能性のある患者である。こうした患者に投与することにより、上記いずれかの障害状態を改善、予防又は治療できる。
- [0063] 本医薬によれば、肝炎など出血傾向を呈する肝疾患等に罹患した患者においてPT時間の延長(PT%の低下)及びINRの上昇を抑制又は回避することができる。後述する実施例の投与例(リバビリンとインターフェロンの併用)によれば、血液凝固第II因子、第V因子、第VII因子及び第VIII因子の量が増大されていることから、これらの凝固因子の増加によって、PT時間の延長等を抑制又は回避して、PT時間を短縮化しているものと考えられる。しかも、複数の凝固因子を同時に増大させているため、強力なPT時間短縮効果を発揮しているものと考えられる。また、後述する実施例によれば、リバビリンの単独投与でPT%及びINRを改善していること及びリバビリンが肝細胞の血液凝固第VII因子のプロモーターを活性化し第VII因子の産生量を増大させることがわかっている。このことは、リバビリン又はその誘導体の単独投与が結果としてPT%及びINRの改善に直接寄与していることを支持している。なお、インターフェロンを組み合わせる投与した場合においても、PT%及びINRにつき出血傾向を改善できたことから、インターフェロンはリバビリン又はその誘導体の単独投与の作用(出血傾向改善作用)を阻害することがないこと及びリバビリン又はその誘導体がインターフェロンの作用を阻害することがないこともわかった。したがって、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを有効成分として組み合わせる医薬はそれぞれの作用(抗ウイルス活性の増強作用及び出血傾向改善作用並びに抗ウイルス作用)を発揮できる医薬として有用である。
- [0064] 本発明の医薬は、投与期間中における患者から採取した検体(血漿)のPT%が10

%以上200%以下となるように投与されることが好ましい。PT%が10%未満だとPT%等の改善等の効果を十分に得ることができず、より好ましくは、PT%が20%以上150%以下である。また、本発明の医薬は、投与期間中における患者から採取した検体(血漿)のINRが0.1以上5以下となるように投与されることが好ましい。5を超えるとINRの改善等の効果を十分に得ることができない。より好ましくは、INRが0.7以上3.0以下である。

[0065] (薬剤投与時におけるPT時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療するための医薬用途)

本発明は、インターフェロン等の薬剤投与時の副作用としてのPT時間延長等の出血傾向を改善、予防又は治療する医薬として、リバビリン又はその誘導体を含む、医薬を提供することができる。以上のとおり、リバビリン又はその誘導体とあるいはこれとインターフェロンと組み合わせた医薬によれば、PT時間延長等の出血傾向を改善等することができることから、インターフェロンを初めとする各種薬剤投与時の副作用としてPT時間延長等の出血傾向を改善等する医薬としてリバビリン又はその誘導体を利用できる。

[0066] 薬剤としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬(SSRI: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors)などの抗うつ薬を投与したときには、出血傾向が増大することが知られている。リバビリン又はその誘導体によれば、こうしたインターフェロンと他の薬剤との併用による出血傾向を改善等することができる。したがって、リバビリン又はその誘導体を含む医薬は、インターフェロンと他の薬剤との投与時における出血傾向増大という副作用に対する抗副作用薬として利用できる。また、リバビリン又はその誘導体を含む医薬は、SSRIのほか選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬(SNRI: Serotonin-Noradrenaline Reuptake Inhibitor)などの抗うつ薬の投与時における出血傾向増大という副作用に対する抗副作用薬として利用できる。特に、これらの抗うつ剤はインターフェロン(PEG化インターフェロン)との併用時等において出血傾向を増大させることが知られている。このため、インターフェロンとこれらの抗うつ剤との投与時における出血予防用としてリバビリン又はその誘導体を用いることができる。

[0067] SSRIとしては、例えば、フルボキサミン、パロキセチン、ブルオキセチン、セルトラリン

などが挙げられる。また、SNRIとしては、ミルナシプラン及びヴェンラファキシンなどが挙げられる。

[0068] なお、薬剤の投与量に対するリバビリン又はその誘導体の投与量は、特に限定されない。例えば、インターフェロン投与量に対するリバビリン又はその誘導体の投与量は、既に述べたリバビリン又はその誘導体とインターフェロンとの組み合わせ医薬におけるインターフェロンの投与量に対するリバビリン又はその誘導体の投与量を採用できるほか、適宜変更することができる。当業者であれば、患者の体重、年齢、性別、出血傾向程度並びに血漿のPT時間及びINR等に基づいて、リバビリン又はその誘導体の有効な投与量を設定することができる。

[0069] なお、インターフェロン投与時の抗副作用薬としてのリバビリンの投与も、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとの組み合わせ剤と同様、インターフェロン投与期間中における患者から採取した検体(血漿)のPT%が10%以上200%以下又はINRが0.1以上5.0以下となるように投与されることが好ましい。

[0070] (インヒビター保有者における血液凝固障害の出血傾向を改善し、又は出血を予防する医薬用途)

本発明の医薬は、血液凝固因子に対する抗体を保有する血液凝固障害患者において出血傾向を改善又は出血を予防することができる。なお、血液凝固障害については、すでに説明した各種疾患等が挙げられる。

[0071] (投与対象)

本医薬における投与対象となる患者は、血液凝固障害に罹患した患者であって、補充される血液凝固因子に対して抗体を発現するインヒビター保有者であることが好ましい。より好ましくは、血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対する抗体を発現するインヒビター保有者であり、さらに好ましくは、血液凝固第VIII因子に対する抗体を発現するインヒビター保有者である。インヒビター保有者にあつては、欠乏凝固因子の投与による治療(補充療法)では十分な改善効果が得られないところ、本医薬によれば、血液凝固製剤を外部から補充することなく出血傾向を減少できる。また、欠乏凝固因子だけでなく、欠乏凝固因子以外の凝固因子製剤の使用を減少させるか又は使用を行わないようにすることができる。したがって、凝固因子製剤の使用に起因し

たウイルス感染などのリスクも回避できるし、患者負担も軽減できる。

[0072] 本医薬による出血傾向の改善及び予防効果は、インヒビター非保有者よりもインヒビター保有者において明確に現れる。したがって、本医薬は、インヒビター非保有者に用いてもよいが、インヒビター保有者に好ましく適用することができる。

[0073] 本発明が適用されるインヒビター保有者は、血液凝固障害とは異なる疾患、例えば、ウイルス感染疾患などに罹患していてもよい。例えば、本医薬がリバビリンとインターフェロンとの組み合わせの場合、リバビリンの抗ウイルス活性とインターフェロンのウイルス増殖阻止等の作用とにより、ウイルス感染疾患に対する治療効果を発現することができる。したがって、インヒビター保有者がウイルス感染疾患に罹患している場合には、本医薬を用いることにより、血液凝固障害による出血傾向の改善及び予防と同時にウイルス感染疾患の治療を行うことができる。

[0074] なお、ウイルス感染疾患としては、例えば、インフルエンザウイルス感染、パラインフルエンザウイルス感染、RSウイルス(「RSV」)感染(例えば、RSV細気管支炎およびRSV肺炎、特に小児および幼児におけるRSV感染ならびに既存の心肺疾患を有する患者におけるRSV肺炎)、麻疹ウイルス感染、ラッサ熱ウイルス感染、朝鮮出血熱感染、B型肝炎ウイルス(HBV)感染、クリミアーコンゴ出血およびHCV感染およびHIV感染、ウエストナイルウイルスまたはクンジンウイルスによって引き起こされるような脳炎感染またはセントルイス脳炎ならびに免疫に障害のある患者において見られるウイルス感染などが挙げられる。

[0075] 本医薬によれば、インヒビターを保有する血液凝固障害患者における血液中の凝固第VII因子の生成を促進することができる。すなわち、後述する実施例から明らかに、インヒビター保有患者において、リバビリン又はその誘導体及びインターフェロンの投与時には、血液中における凝固第VII因子の増加と、インヒビター保有者における出血傾向の改善及び予防効果とが整合する。さらに、リバビリンは肝細胞の血液凝固第VII因子のプロモーターを活性化し第VII因子の産生量を増大することがわかった。このことは、本発明を拘束するものではないが、リバビリン又はその誘導体をインヒビター保有者に投与することにより、血液中の凝固第VII因子が増加し、増加した凝固第VII因子の作用によって患者の止血効果又は出血予防効果が高まるもの

と推察される。なお、インターフェロンを組み合わせる投与した場合においても、インヒビター保有患者において出血傾向を改善できたことから、インターフェロンはリバビリン又はその誘導体の単独投与の作用(出血傾向改善作用)を阻害することがないこと及びリバビリン又はその誘導体がインターフェロンの作用を阻害することがないこともわかった。したがって、リバビリン又はその誘導体とインターフェロンとを有効成分として組み合わせてなる医薬はそれぞれの作用(抗ウイルス活性の増強作用及び出血傾向改善作用並びに抗ウイルス作用)を発揮できる医薬として有用である。

[0076] 上記のとおり、本医薬は凝固第VII因子の生成を促進する。したがって、本医薬によれば、凝固第VII因子の補充が必要な血液凝固障害患者に対し、凝固因子製剤の補充を回避した新たな治療方法を提供できる。特に、インヒビター保有者にあつては、凝固因子を補充する治療形態は更なる抗体の発現のリスクを備え適切ではないことから、凝固因子製剤を用いた補充療法の代替として本医薬を好ましく用いることができる。

[0077] 出血傾向の改善又は予防効果を得るには、本医薬を投与した後の患者から採取される血液中の凝固第VII因子活性が40%以上160%以下であることが好ましい。凝固第VII因子活性が40%未満だと、インヒビター保有者において出血傾向の改善効果又は予防効果が十分に得ることができない。また、凝固第VII因子活性が160%を超えると、凝固活性が高いために血栓等が発生するおそれがある。より好ましくは、血液中の凝固第VII因子活性が75%以上140%以下である。

[0078] (血液凝固因子に関連する疾患又は症状を改善、予防又は治療する医用化合物のスクリーニング方法)

本発明のスクリーニング方法は、哺乳類の肝細胞を被験化合物の存在下培養する培養工程と、前記培養工程において培養した肝細胞によって生産される各種血液凝固因子から選択される1種又は2種以上の産生量を検出する工程と、前記検出工程において取得した前記血液凝固因子の産生量と被験化合物の非存在下におけるこれらの血液凝固因子の産生量と比較して高い産生量を呈する前記被験化合物を選抜する工程と、を備えることができる。本発明のスクリーニング方法によれば、PT時間の延長状態又はINRの上昇状態を改善、予防又は治療するためのシード化合物やリ

ード化合物を含む医用化合物を取得できる。

[0079] 培養工程において用いる被験化合物は、特に限定しないが、ヌクレオシド誘導体とすることができる。ヌクレオシド誘導体としては、リバビリンの誘導体を好ましく用いることができる。被験化合物は1種類のみであってもよいが、2種類以上であってもよい。2種類以上の被験化合物を利用するとき、例えば、ヌクレオシド誘導体と異種の化合物とを用いることが好ましい。例えば、他の被験化合物としては、インターフェロンを用いることができる。インターフェロンの存在下で培養することで、インターフェロン投与時においてPT時間延長状態等を改善等できる医用化合物を取得できる。

[0080] 血液凝固因子の産生量の検出工程における、血液凝固因子の定量方法等については特に限定しないで、公知の手法を採用することができる。検出対象とする血液凝固因子は、第II因子、第V因子及び第VII因子からなる群から選択される1種又は2種以上並びに第II因子、第V因子、第VII因子及び第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上とすることができるが、なかでも、外因系及び共通系の凝固因子である、第II因子、第V因子、第VII因子を検出対象とすることが好ましい。また、これらの凝固因子以外の凝固因子、すなわち、第I因子、第III因子、第IV因子、第IX因子、第X因子、第XI因子等の他の凝固因子を検出対象としてもよい。

[0081] さらに、選抜工程では、検出工程で検出対象とした凝固因子を指標として医用化合物としての可能性ある被検化合物を選抜することができる。

[0082] 以下、本発明につき具体例を挙げて説明するが、本発明は以下に例示する具体例に限定されるものではない。

実施例 1

[0083] (投与製剤)

本発明におけるヌクレオシド誘導体としてリバビリルン(シェリング・プラウ株式会社より商品名レベトールとして入手可能である。)を用いるとともに、インターフェロンとしてPEGインターフェロン $\alpha-2b$ (シェリング・プラウ株式会社から商品名ペグイントロンとして入手可能である。)を用いた。リバビリルンは経口投与製剤であり、PEGインターフェロン $\alpha-2b$ は皮下注射製剤であった。

[0084] これらの製剤を表1に示すHCV陽性患者に対して投与した。本実施例の投与にお

いては、全ての患者に対して、pegインターフェロンを $1.5 \mu\text{g/kg/週}$ を48週間投与した。リバビリンは、体重が60kg以下の患者については600mg～1000mg/日で48週間連日経口投与した。なお、患者の血中ヘモグロビン濃度が溶血性貧血によって 10g/dl 以下にまで低下したときには、リバビリンの投与量は200mg/日だけ減量された。

[表1]

	非血液凝固障害 患者(女性) (n=21)	非血液凝固障害 患者(男性) (n=22)	血液凝固障害 患者(男性) (n=14)	p値
平均年齢 $\pm$ SD	55.2 $\pm$ 15.5	54.6 $\pm$ 9.1	40.4 $\pm$ 9.8	*P<0.05
体重 (kg) $\pm$ SD	52.4 $\pm$ 8.1	67.4 $\pm$ 7.7	60.9 $\pm$ 9.9	*P<0.05
身体体積インデックス(kg/m ²)	22.2 $\pm$ 2.3	23.5 $\pm$ 2.6	21.8 $\pm$ 2.7	N.S.
治療前ALT	57.7 $\pm$ 39.6	66.6 $\pm$ 43.1	84.9 $\pm$ 78.8	N.S.
γ -GTP (IU/L) $\pm$ SD	36.7 $\pm$ 32.9	46.5 $\pm$ 32.2	88.6 $\pm$ 88.5	*P<0.05
ヘモグロビン(g/dl) $\pm$ SD	13.0 $\pm$ 0.8	14.5 $\pm$ 1.1	14.2 $\pm$ 1.2	N.S.
血小板 ($\times 10^4/\mu\text{l}$) $\pm$ SD	17.6 $\pm$ 4.8	16.6 $\pm$ 4.7	18.1 $\pm$ 5.4	N.S.
HCV RNA (KIU/mL)	2164.8 $\pm$ 1484.5	1933.9 $\pm$ 1387.3	1706.7 $\pm$ 1104.7	N.S.
Activity stage (A0/A1/A2/A3)	0/12/9/0	0/9/11/0	0/5/7/0	N.S.
Fibrosis stage (F0/F1/F2/F3/F4)	1/10/8/2/0	1/8/8/3/0	2/4/4/2/0	N.S.

[0085] (PT%及びINRの測定)

表1に示す患者について、リバビリンとインターフェロンによる治療前、治療中及び治療後についてPT%及びINRを測定した。結果を表2並びに図1及び図2に示す。PT%及びINRの測定は、それぞれ常法に従い行った。

[表2]

	患者群	治療前	治療中(平均値)	p 値
PT	非血液凝固障害患者(女性)	105.1 ± 12.3%	112.1 ± 16.1%	0.0042
	非血液凝固障害患者(男性)	98.8 ± 18.3%	106.3 ± 16.6%	0.0010
	血液凝固障害患者(男性)	96.8 ± 15.7%	105.7 ± 15.0%	0.0196
INR	非血液凝固障害患者(女性)	0.98 ± 0.05	0.96 ± 0.05	0.0040
	非血液凝固障害患者(男性)	1.02 ± 0.08	0.99 ± 0.07	0.0011
	血液凝固障害患者(男性)	1.03 ± 0.08	0.99 ± 0.07	0.0011

[0086] (血液凝固因子の測定)

表1に示す患者のうちの一部(非血液凝固障害患者女性7人、非血液凝固障害患者男性10人、血液凝固障害患者男性(血友病9人、フォン・ウィルブランド病2人)11人)について、治療前及び治療中の血漿中の血液凝固第II因子、第V因子、第VII因子、第VIII因子について測定した。測定方法は、PT法(第II因子活性、第V因子活性、第VII因子活性及び第X因子活性)及びAPTT法(第VIII因子活性)を用いた。結果を表3に示す。

[表3]

	治療前	治療中*
第2因子	82.61	87.32
第5因子	90.64	104.7
第7因子	91.36	100.2
第8因子	82.26	97.46
第10因子	95.07	92.93

*:治療開始後4週経過時

[0087] さらに、表3に示す患者群について、治療前、治療中及び治療後のPT%とINRの

測定結果を表4に示す。

[表4]

項目	治療前	治療中*	治療後
PT%	100.6	108.1	99.351
INR	1.009	0.976	1.01

*:治療開始後4週経過時

[0088] 図1及び図2に示すように、治療前及び治療後に比較して治療中において、全ての患者群(非血液凝固障害患者女性、非血液凝固障害患者男性、血液凝固障害患者男性)についてPT%が上昇し、INRが低下した。通常、インターフェロン投与時には、血小板が減少し出血傾向が増大するが、リバビリンとの併用により、出血傾向とは逆の傾向が現れることがわかった。また、表2に示すように、治療中のPT%は、治療前に比べて有意に上昇し、治療中のINRは治療前に比べて有意に低下していた。

[0089] また、表3に示すように、治療中の凝固因子活性は、第X因子以外の凝固因子につき上昇していた。

[0090] さらに、表4に示すように表3の患者群について治療中はPT%が上昇しINRが低下し、治療後にはPT%が低下しINRが上昇する傾向が観察された。

[0091] 以上の結果から明らかなように、リバビリンとインターフェロンとの投与期間中において、PT%が上昇しINRが低下することがわかった。すなわち、リバビリン等の化合物とインターフェロンとを組み合わせることで投与することにより、血液凝固障害患者かつ肝疾患の患者のみならず血液凝固障害患者でない肝疾患患者についても、PT%を上昇等させて、この種の出血傾向を改善できることがわかった。

[0092] 一方、インターフェロンの投与によれば一般に血小板値が低下し出血傾向が生じることがわかっていることから、インターフェロンを投与するのに際してリバビリンに代表される化合物を併用することにより、出血傾向悪化という副作用を改善等できる、抗副作用薬として利用できることがわかった。

実施例 2

[0093] 本実施例は、血友病A患者にリバビリン単独で投与した症例である。患者A(29歳

、男性、HIV陽性、C型慢性肝炎(2b型、治療前5000KIU/ml)に罹患していたが、インターフェロン+リバビリン治療にてウイルス駆除済み(SVR)である。)に、SVRを確認し一定期間経過後、リバビリンを単独で600mg/日投与した。凝固製剤使用量に関し、治療前平均3167単位/月が、治療後平均2000単位/月にまで減少した。

実施例 3

- [0094] 本実施例は、血友病A患者にリバビリン単独で投与した症例において凝固剤使用量について評価した例である。患者B(36歳、男性、C型慢性肝炎(1a型、治療前280 KIU/ml)に罹患していたが、インターフェロン+リバビリン治療にてウイルス駆除済み(SVR)である。)に、SVRを確認し一定期間経過後、リバビリンを単独で600mg/日投与した。凝固製剤使用量に関し、単独投与前平均9333単位/月が、投与治療中平均3333単位/月にまで減少した。

実施例 4

- [0095] 本実施例は、インターフェロンとリバビリンとの併用投与時に抗うつ病薬としてSSRI(商品名パキシル) 2T(10mg)/日を投与した症例においてPT%及びINRについて評価した例である。患者(57歳、女性、C型慢性肝炎2a型、治療開始前188KIU/ml、うつ病、シェーグレン症候群)に対して、リバビリン400mg/日+ペグイントロン60 µg/週を24週間投与した。治療開始前のPT%及びINRは、それぞれ114. 7%及び0. 94であった。これに対し、投与開始4週経過時点におけるPT%及びINRはそれぞれ131. 1%及び0. 89であり、これらの値につき明らかに改善されていた。なお、投与期間中は発熱もなく、うつ病の悪化や出血症状もなかった。

実施例 5

- [0096] ヒト血液凝固第VII因子のプロモーター領域のDNA配列(アクセッション番号:AL137002)に基づいて健常人ゲノムDNAを鋳型にPCR法(センスプライマー:5'-ACTTGAACCCGGGAGGTG-3'、アンチセンスプライマー:5'-GGAaAgCtTGATGAAATCTCTGCAGT-3' / 小文字部に変異を加えHindIIIサイト[下線部]を導入)で増幅することにより、このプロモーター領域を含むDNA断片を取得した。このプロモーターDNA断片722bpをTAクローニング法にてpBluescript II KS(+)のEcoRVサイトに(+)方向にサブクローニングの後、そのHindIIIフラグメントをルシフェラーゼのcDNA配列保有プラスミ

ド(プロメガ社製pGL3-Basic由来のpGVB2U:国立循環器病センター・小亀先生より供与 [Kokame, et al. JBC 276,9199-9205,2001])を利用して、当該プロモーターの作動下にルシフェラーゼタンパクをコードするDNAを備えるプラスミドを構築した。このプラスミドおよび遺伝子導入効率を補正するために β -ガラクトシダーゼ発現ベクター・pSV- β -galactosidase プラスミド(プロメガ社製)を、培養ヒト肝細胞(HepG2細胞)にカルシウム沈澱法によりトランスフェクトして、一過性発現系での形質転換培養ヒト肝細胞を取得した。

- [0097] この形質転換培養ヒト肝細胞(70-80%コンプレント)に対して、リバビリンの存在下および非存在下の10%FCS+DMEMにて、5% CO₂、37°Cで40時間培養したのち細胞を回収し、ピッカジーン培養細胞溶解剤LC β ・PGC-51(東洋インキ社製)にて溶解した。各細胞溶解液中のルシフェラーゼ活性は発光基質ルシフェラーゼアッセイピッカジーン(東洋インキ社製)と反応させ、発光量をルミノメータMini Lumat LB9506((Berthold社製)にて測定した。同じく β -gal活性は、2×Assay Buffer(プロメガ社製)と反応させ、吸光度を測定した。 β -gal活性測定値で補正した相対的ルシフェラーゼ活性の上昇について解析したところ、リバビリン50 μ g/ml培地下では、リバビリン非存在下よりも1.6倍、同150 μ g/ml培地下で3.6倍のルシフェラーゼ活性の上昇を認めた。

- [0098] 以上の結果、リバビリンは単独で肝細胞の血液凝固第VII因子のプロモーターに作用してその産生量を増大させることがわかった。

実施例 6

- [0099] (投与製剤)

本発明におけるヌクレオシド誘導体としてリバビリン(シュERING・プラウ株式会社より商品名レベトールとして入手可能である。)を用いるとともに、インターフェロンとしてPEGインターフェロン α -2b(シュERING・プラウ株式会社から商品名ペグイントロンとして入手可能である。)を用いた。リバビリンは経口投与製剤であり、PEGインターフェロン α -2bは皮下注射製剤であった。

- [0100] これらの製剤を表1に示す血友病患者であってHCV陽性の患者に対して投与した。表4に示す患者のうち、番号6の患者は、本実施例における投与に先立ってインタ

ーフェロン α -2bを単独で投与したが、HCVは排除されなかった。本実施例の投与においては、全ての患者に対して48週に亘って、ペグイントロンを $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ を週1回投与すると同時に、リバビリンを、体重が60kg以下の患者については600mg/日、体重が60kgを越え80kg以下の患者には、800mg/日、体重が80kgを超える患者には1000mg/日で経口投与した。なお、患者の血中ヘモグロビン濃度が溶血性貧血によって $10\text{g}/\text{dl}$ 未満にまで低下したときには、リバビリンの投与量は200mg/日だけ減量され、ヘモグロビン濃度が $8.5\text{g}/\text{dl}$ 未満になった場合には中止された。

[表5]

患者番号	年齢	血友病型	重症度	HCV-RNA レベル [KIU/ml]	遺伝子型	リバビリン 投与量 [mg/d]	HCV 駆除	インビターの有無	HIV 感染状態
1	24	A	重症	3400	1	800	なし	あり	N
2	35	B	重症	1100	4a	800	あり	なし	P
3	43	A	重症	991	1b	800	あり	なし	N
4	41	A	重症	2860	1a	600	あり	なし	N
5	34	A	重症	15.4	1b	600	あり	なし	N
6	36	A	重症	941	1a	600	—	なし	N
7	22	A	重症	2360	1b	800	—	なし	N

[0101] 表6中、血友病の重症度は、凝固因子が5%超のときを軽症とし、同1～5%のときを中等症とし、1%未満のときを重症とした。HCV-RNAレベルは、投与開始時にAmplicor HCVアッセイヴァージョン2(ロシュ)により測定した。HCVウイルスの遺伝子型は、その5'-UTR領域の塩基配列から決定した。HCV駆除については、投与終了後24週間HCV-RNAウイルスが検出されなかったときを[あり]とした。HIV感染状態は、パーティクル凝集アッセイキット(富士レビオ製)によるHIV抗体によって決定された。

[0102] (凝固因子製剤の使用量及び使用回数)

凝固因子製剤の使用量及び使用回数を、患者自身の記録によって評価した。表1における重症の血友病患者7名の本投与期間前、本投与期間中及び本投与期間終了後における凝固因子製剤の使用量(平均値)を比較した。凝固因子製剤は、番号1の患者については凝固第VII因子製剤を使用し、番号2の患者については凝固第I

X因子製剤を使用し、番号3～7の患者については凝固第因子VIII製剤を使用した。
 $P < 0.05$ での有意差をT検定(対応あり)によって検定した。なお、日常生活についてはインタビューを行った。結果を表6及び図3に示す。

[表6]

患者 番号	年齢	血友病 の種類	インヒター の有無	凝固因子製剤使用量(U/月)		
				投与前	投与中	投与後
1	24	A	あり	4250.0	0.0	2000.0
2	35	B	なし	1666.7	909.1	1166.7
3	43	A	なし	2000.0	1182.0	666.7
4	41	A	なし	9666.7	9666.7	11166.7
5	34	A	なし	7166.7	4636.5	10833.3
6	36	A	なし	4333.3	4200.0	—
7	22	A	なし	4333.3	3000.0	—

[0103] なお、表5において、投与期間中における凝固因子製剤の使用量は、番号1～6の患者については、投与期間48週の平均値を示し、番号7の患者については、投与期間4か月の平均値を示す。また、投与期間後における凝固因子製剤の使用量(平均値)は、番号2～5の患者については、投与後6か月の平均値を示し、番号1の患者については、投与後5か月の平均値を示す。

[0104] 表6及び図3に示すように、凝固因子製剤を必要とする患者であってインヒターを保有しない6名(番号2～7)については、混合投与期間以前の6か月における月平均使用量は4861.1U(標準偏差3077.6)であり、投与期間中においては、3932.4U(同3194.5)であり、投与期間終了後の6か月においては、5958.4U(標準偏差5826.7)であった。投与期間中の月平均使用量は、投与期間前の使用量に比べて有意に低かった($P < 0.05$)。

[0105] 一方、凝固因子製剤を必要とする患者であってインヒターを保有する番号1の患者については、混合投与期間以前の6か月においては、月平均使用量は4250Uであり、投与期間中48週間においては、凝固因子製剤の使用は1度もなく、投与期間

終了後の5か月においては、2000Uであった。

[0106] 以上の結果から明らかなように、リバビリンとインターフェロンとの投与期間中において凝固因子製剤の使用量及び使用頻度が顕著に減少し、出血傾向が減少することが示された。特に、インヒビター保有者にあつては、インヒビター非保有者よりも本投与期間中における出血傾向がより一層顕著に減少し、凝固因子製剤の使用を行う必要がなかった。このことから、リバビリンとインターフェロンとを併用して投与することにより、インヒビター保有者における出血傾向の改善に特に有効であることが示唆された。

[0107] 以上のことから、リバビリンなどに代表される化合物とインターフェロンとを組み合わせ投与することで、インヒビターを保有する血友病患者において、凝固因子製剤を外部から補充することなく出血傾向を低下させることができることがわかった。その結果、インヒビター保有者における補充療法に起因した更なる抗体発現のリスクを回避できるとともに、患者における各種負担を軽減できるほか、補充療法に起因するウイルス感染の危険性を回避又は抑制することができることがわかった。

[0108] (第VII因子の測定)

患者血漿中の第VII因子活性(検体:クエン酸血漿、検査方法PT法)を測定した。測定は、リバビリン及びインターフェロンの投与開始前1週以内に採取した血漿と、投与開始4週間後に採取した血漿とを用いて行った。結果を表6及び図4に示す。

[表7]

患者番号	第VII因子(治療前)	第VII因子(治療中)
1	91	95
2	77	78
3	—	—
4	85	93
5	—	—
6	115	112
7	73	96

単位: %

[0109] 表7及び図4に示すように、第VII因子を測定した患者(患者番号1, 2, 4, 6及び7)中、一名の患者を除き第VII因子量が増大していた。インヒビター保有者である患者番号1については約4%の増加であった。第VII因子の増加は多すぎると心血管系のリスクが高まることが指摘されていることから、数%程度の増加であっても出血傾向の改善に大きく寄与することが推察された。なお、一名の患者(患者番号6)を除き、第VII因子は増量傾向にあったが、インヒビター保有者においてその出血傾向改善効果(凝固製剤使用量の低減)が顕著であった。

[0110] 以上のことから、投与開始前後における第VII因子の上昇は、実施例1のリバビリン投与時の出血傾向の低下(ワルファリン抵抗性)に整合しており、インヒビター保有者にあつては、第VII因子の増加により出血傾向が低下したものと考えられた。

配列表フリーテキスト

[0111] 配列番号1, 2:プライマー

請求の範囲

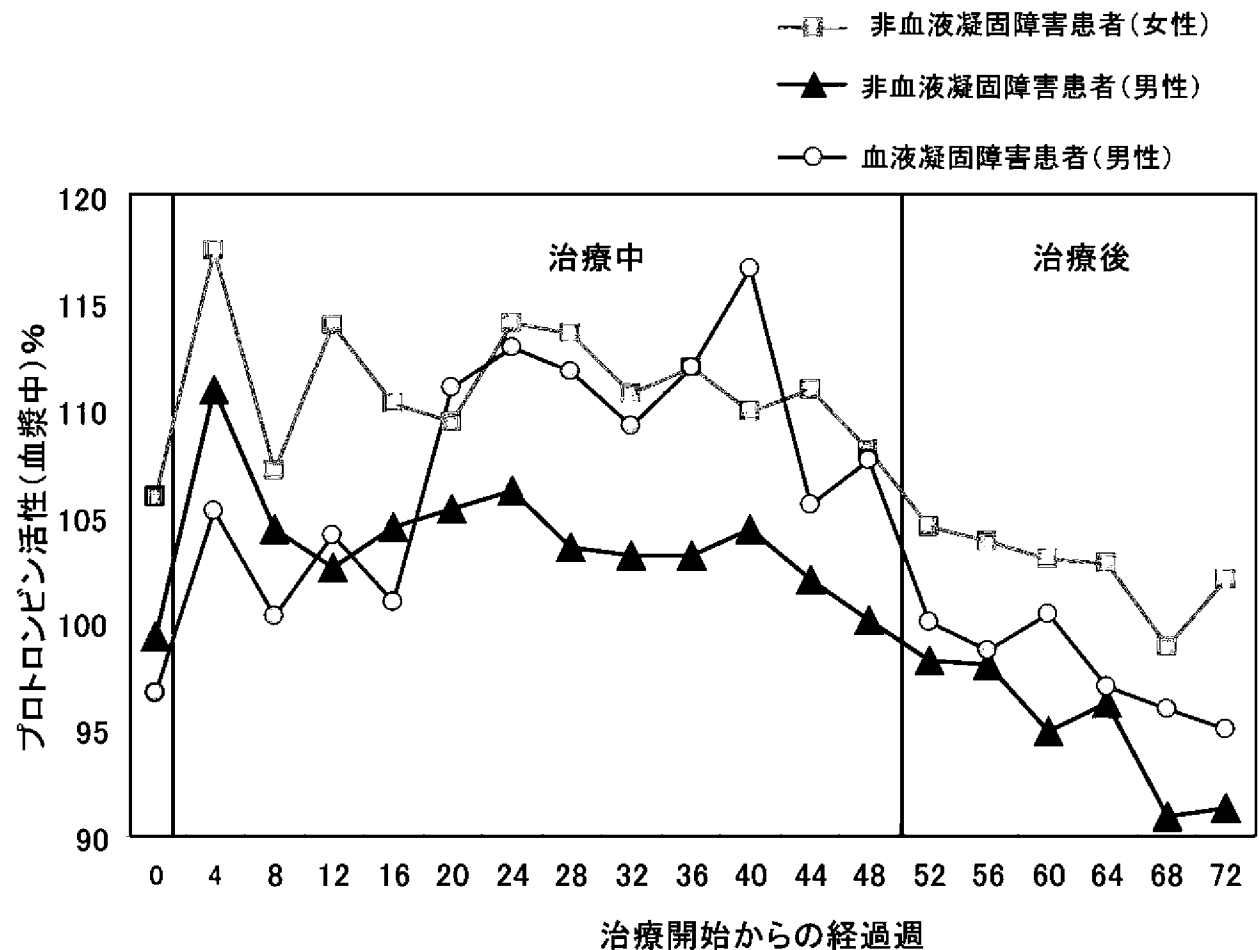
- [1] リバビリン又はその誘導体を有効成分とし、
 プロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療するための医薬。
- [2] さらに、インターフェロンを有効成分として組み合わせてなる、請求項1に記載の医薬。
- [3] 肝疾患に付随してプロトロンビン時間が延長する状態又はINRが上昇する状態を改善、予防又は治療する、請求項1又は2記載の医薬。
- [4] 血液凝固第II因子、血液凝固第V因子及び血液凝固第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上の補充が有効である状態を改善、予防又は治療する、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。
- [5] 血液凝固第II因子及び血液凝固第V因子からなる群から選択される1種又は2種の補充が有効である状態を改善、予防又は治療する、請求項4に記載の医薬。
- [6] 止血用である、請求項1～5のいずれかに記載の医薬。
- [7] 外科手術時及び外傷並びに脳出血を含む血液凝固障害以外の疾患に起因する出血時の出血予防用又は止血用である、請求項6に記載の医薬。
- [8] 薬剤投与時におけるプロトロンビン時間が延長する状態又はINR (International Normalized Ratio) が上昇する状態を改善、予防又は治療する医薬であって、
 リバビリン又はその誘導体を含有する、医薬。
- [9] 前記薬剤はインターフェロンを含む、請求項8に記載の医薬。
- [10] 前記薬剤は選択的セロトニン再取り込み阻害薬及び選択的セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬から選択されるいずれかを含む、請求項8又は9に記載の医薬。
- [11] 血液凝固因子に関連する疾患又は症状を改善、予防又は治療する医用化合物のスクリーニング方法であって、
 哺乳類の肝細胞を被験化合物の存在下培養する培養工程と、
 前記培養工程において培養した肝細胞による血液凝固第II因子、血液凝固第V因子及び血液凝固第VIII因子からなる群から選択される1種又は2種以上の産生量を

検出する工程と、

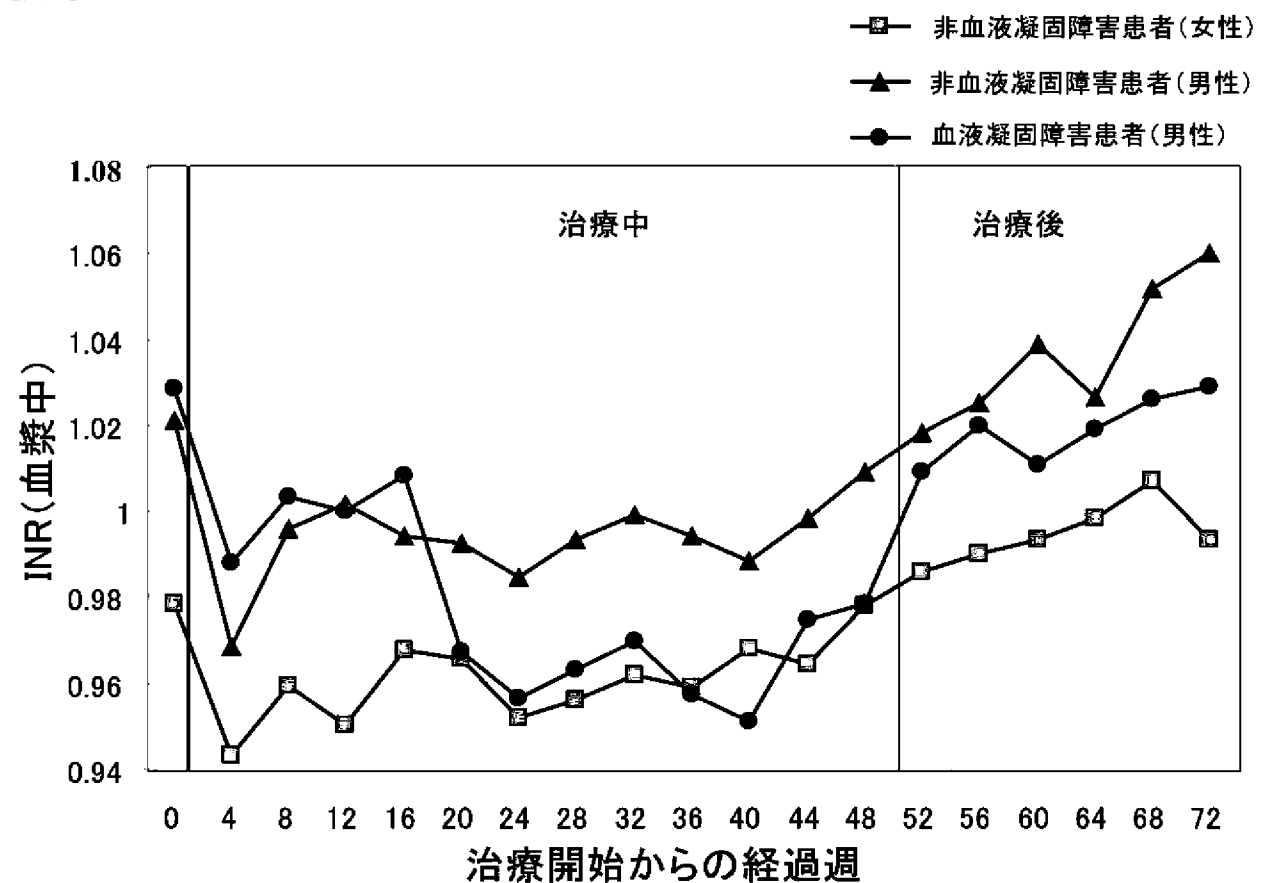
前記検出工程において取得した前記血液凝固因子の産生量と被験化合物の非存在下におけるこれらの血液凝固因子の産生量と比較して高い産生量を呈する前記被験化合物を選抜する工程と、
を備える、方法。

- [12] 前記培養工程は、前記被験化合物とインターフェロンとの存在下で前記肝細胞を培養する工程である、請求項11に記載の方法。
- [13] 前記被験化合物はヌクレオシド誘導体である、請求項11又は12に記載の方法。
- [14] 前記ヌクレオシド誘導体は、リバビリן誘導体である、請求項13に記載の方法。
- [15] 血液凝固因子に対する抗体を保有する血液凝固障害患者における出血傾向の改善及び出血予防に用いる医薬であって、
リバビリן又はその誘導体を有効成分とする、医薬。
- [16] さらにインターフェロンを有効成分として組み合わせてなる、請求項15に記載の医薬。
- [17] 前記医薬は、前記リバビリן又はその誘導体を含有する薬剤と、前記インターフェロンを含有する薬剤とからなるキットである、請求項16に記載の医薬。
- [18] 前記医薬の投与中の患者から採取される血液中の凝固第VII因子活性が75%以上140%以下である、請求項15～17のいずれかに記載の医薬。
- [19] 血液凝固第VIII因子又は第IX因子に対する抗体保有者用である、請求項15～18のいずれかに記載の医薬。

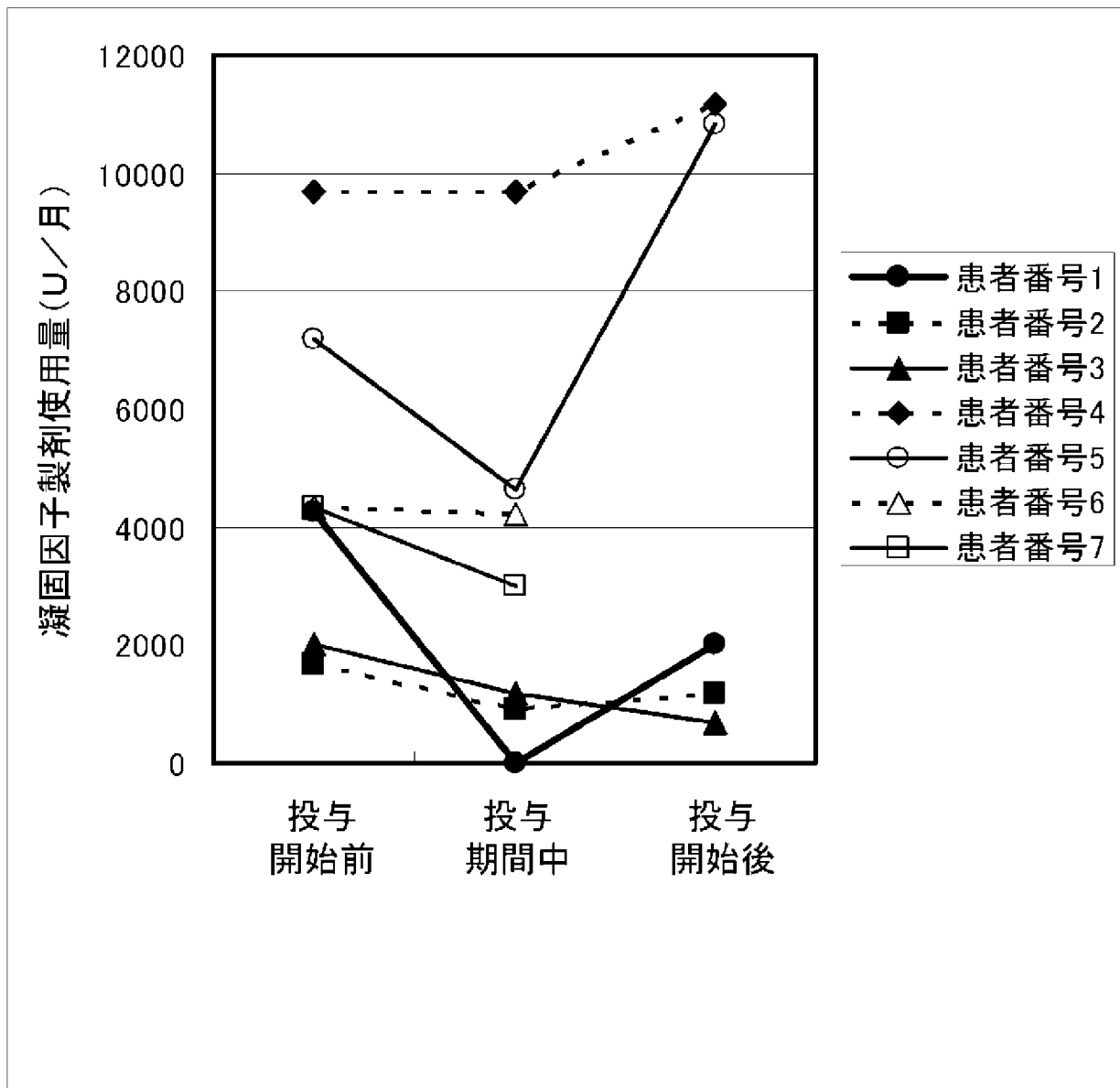
[図1]



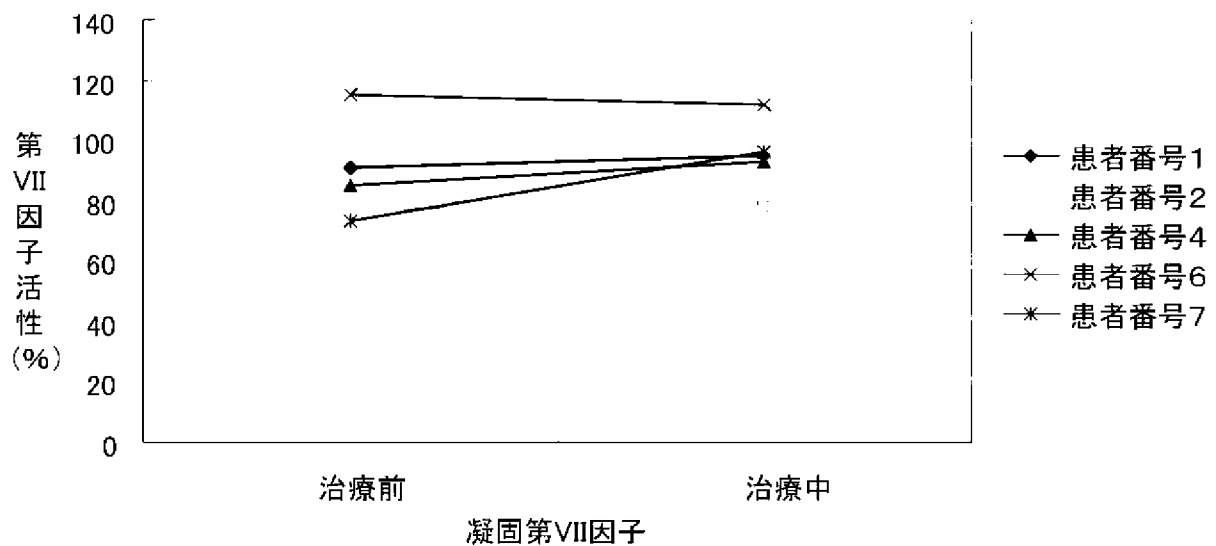
[図2]



[図3]



[図4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/065338

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7056(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61P7/04(2006.01)i, A61P31/12(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)

A61K31/7056, A61K38/21, A61P7/04, A61P31/12

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 1996-2008

Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

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

BIOSIS (STN), CA (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), JSTPlus (JDreamII), JMEDPlus (JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2007/099652 A1 (Nagoya University), 07 September, 2007 (07.09.07), Claims; Par. Nos. [0007] to [0019], [0027] to [0046], [0052] to [0088] & AU 2006339220 A1	1-10, 15-19
X Y	K.YAMAMOTO et al., Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factorVII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006.02, Vol.4, No.2, p.469-470	1-10, 15-19 11-14

☒ 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
11 November, 2008 (11.11.08)Date of mailing of the international search report
25 November, 2008 (25.11.08)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2008/065338

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Koji YAMAMOTO et al., "Ketsuyubyo Kanja ni Okeru C-gata Kan'en Chiryoyaku Ribavirin no Shukketsu Yobo Koka to sono Mechanism", Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis, 01 October, 2005 (01.10.05), Vol.16, No.5, page 519	1-10, 15-19 11-14
Y	JP 2005-118005 A (Shinshu University, National University Corp.), 12 May, 2005 (12.05.05), Claims; Par. Nos. [0023] to [0024] (Family: none)	11-14
Y	JP 2002-303624 A (Toyama Chemical Co., Ltd.), 18 October, 2002 (18.10.02), Claims; Par. Nos. [0003], [0009] to [0049] & JP 4035562 B2	11-14

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (I P C))

Int.Cl. A61K31/7056(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61P7/04(2006.01)i, A61P31/12(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. A61K31/7056, A61K38/21, A61P7/04, A61P31/12

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 8 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 0 8 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 0 8 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)

BIOSIS(STN), CA(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII)

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
P, X	WO 2007/099652 A1 (国立大学法人名古屋大学)2007.09.07, 特許請求の範囲, 段落[0007] - [0019], [0027] - [0046], [0052] - [0088] & AU 2006339220 A1	1-10, 15-19
X Y	K.YAMAMOTO et al., Anti-HCV agent, ribavirin, elevates the activity of clotting factor VII in patients with hemophilia: a possible mechanism of decreased events of bleeding in patients with hemophilia by ribavirin, Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006.02, Vol.4, No.2, p.469-470	1-10, 15-19 11-14

☒ 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 1 . 1 1 . 2 0 0 8

国際調査報告の発送日

2 5 . 1 1 . 2 0 0 8

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)

佐々木 秀次

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

4 C

8 9 3 0

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 Y	山本晃士 他3名, 血友病患者におけるC型肝炎治療薬リバビリンの 出血予防効果とそのメカニズム, 日本血栓止血学会 誌, 2005. 10. 01, Vol. 16, No. 5, p. 519	1-10, 15-19 11-14
Y	JP 2005-118005 A (国立大学法人信州大学) 2005. 05. 12, 特許請求の 範囲, 段落[0023] - [0024] (ファミリーなし)	11-14
Y	JP 2002-303624 A (富山化学工業株式会社) 2002. 10. 18, 特許請求の 範囲, 段落[0003], [0009] - [0049] & JP 4035562 B2	11-14