

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成26年6月26日(2014.6.26)

【公表番号】特表2013-525495(P2013-525495A)

【公表日】平成25年6月20日(2013.6.20)

【年通号数】公開・登録公報2013-032

【出願番号】特願2013-509223(P2013-509223)

【国際特許分類】

C 07 D 231/06	(2006.01)
C 07 D 263/16	(2006.01)
A 61 K 31/421	(2006.01)
C 07 D 263/28	(2006.01)
A 61 K 31/415	(2006.01)
C 07 D 277/12	(2006.01)
A 61 K 31/426	(2006.01)
C 07 D 249/10	(2006.01)
A 61 K 31/5377	(2006.01)
A 61 K 31/496	(2006.01)
A 61 K 31/4196	(2006.01)
A 61 P 43/00	(2006.01)
A 61 P 7/00	(2006.01)
A 61 P 7/06	(2006.01)
A 61 P 35/02	(2006.01)
A 61 P 37/06	(2006.01)
A 61 P 3/10	(2006.01)
A 61 P 1/16	(2006.01)

【F I】

C 07 D 231/06	D
C 07 D 263/16	C S P
A 61 K 31/421	
C 07 D 263/28	
A 61 K 31/415	
C 07 D 277/12	
A 61 K 31/426	
C 07 D 249/10	
A 61 K 31/5377	
A 61 K 31/496	
A 61 K 31/4196	
A 61 P 43/00	1 0 5
A 61 P 7/00	
A 61 P 7/06	
A 61 P 35/02	
A 61 P 37/06	
A 61 P 3/10	
A 61 P 1/16	

【手続補正書】

【提出日】平成26年5月2日(2014.5.2)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

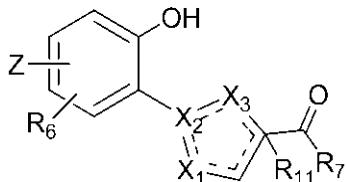
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式IIIの化合物

【化1】



III

またはその塩であって、式中、

各点線は、存在してもよく、またはしなくてもよい第2の結合を表し、

$X_1 \sim X_3$ はそれぞれ、 $CR_{1 \sim 2}$ 、 $NR_{1 \sim 3}$ 、 O 、および S から選択されるが、但し、 X_3 が N であり、 $R_{1 \sim 3}$ がヌルであり、かつ $R_{1 \sim 1}$ がメチルまたは水素であるとき、 X_1 は S ではないことを条件とし、

Z は、 OR_1 、 NR_2R_3 、モルホリン、および任意に置換されたピペラジンから選択され、

R_1 は、 $[(CH_2)_m - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - R_4$ 、 $[(CH_2)_m - NH]_x - [(CH_2)_n - NR_4]_y - R_5$ 、および $[(CH_2)_m - O]_x - [(CH_2)_n - NR_4]_y - R_5$ から選択され、

R_2 は、水素、アルキル、 $[(CH_2)_m - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - R_4$ 、 $[(CH_2)_m - NH]_x - [(CH_2)_n - NR_4]_y - R_5$ 、および $[(CH_2)_m - O]_x - [(CH_2)_n - NR_4]_y - R_5$ から選択され、

R_3 は、水素およびアルキルから選択され、

各 m および各 n は、独立して、1～8の整数であり、

x は0～8の整数であり、

y は1～8の整数であり、

R_4 および R_5 は、独立して、水素、アルキル、およびアシルから選択され、

R_6 は、水素、アルキル、およびアルコキシから選択され、

R_7 は、 OR_8 および $N(OH)R_9$ から選択され、

R_8 は、水素、アルキル、およびアラルキルから選択され、

R_9 は、アルキル基および $-(CH_2)_p - N(OH)C(O)R_{10}$ から選択され、

p は1～8の整数であり、

R_{10} はアルキル基であり、

R_{11} は、水素およびアルキルから選択され、

各 $R_{1 \sim 2}$ は、独立して、ヌル、水素、および低級アルキルから選択され、

各 $R_{1 \sim 3}$ は、独立して、ヌル、水素、および低級アルキルから選択される、

化合物またはその塩。

【請求項2】

Z は OR_1 である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

R_1 は $[(CH_2)_m - O]_x - [(CH_2)_n - O]_y - R_4$ である、請求項2に記載の化合物。

【請求項4】

各 m および各 n は、独立して、1～4の整数であり、

x は0～4の整数であり、

y は 1 ~ 4 の整数である、

請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R_4 はアルキルである、請求項 4 に記載の化合物。

【請求項 6】

各 n は、独立して 2 ~ 3 の整数であり、

x は 0 であり、

y は 1 ~ 4 の整数である、

請求項 5 に記載の化合物。

【請求項 7】

R_4 は低級アルキルである、請求項 6 に記載の化合物。

【請求項 8】

R_7 は OR_8 である、請求項 7 に記載の化合物。

【請求項 9】

各 n は 2 であり、

x は 0 であり、

y は 2 ~ 3 の整数であり、

R_4 はメチルである、

請求項 8 に記載の化合物。

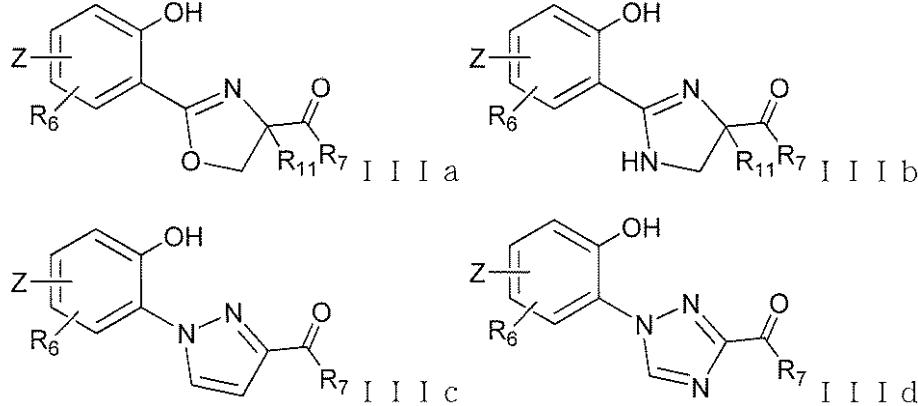
【請求項 10】

R_8 は水素である、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

I I I a、I I I b、I I I c、および I I I d

【化 2】

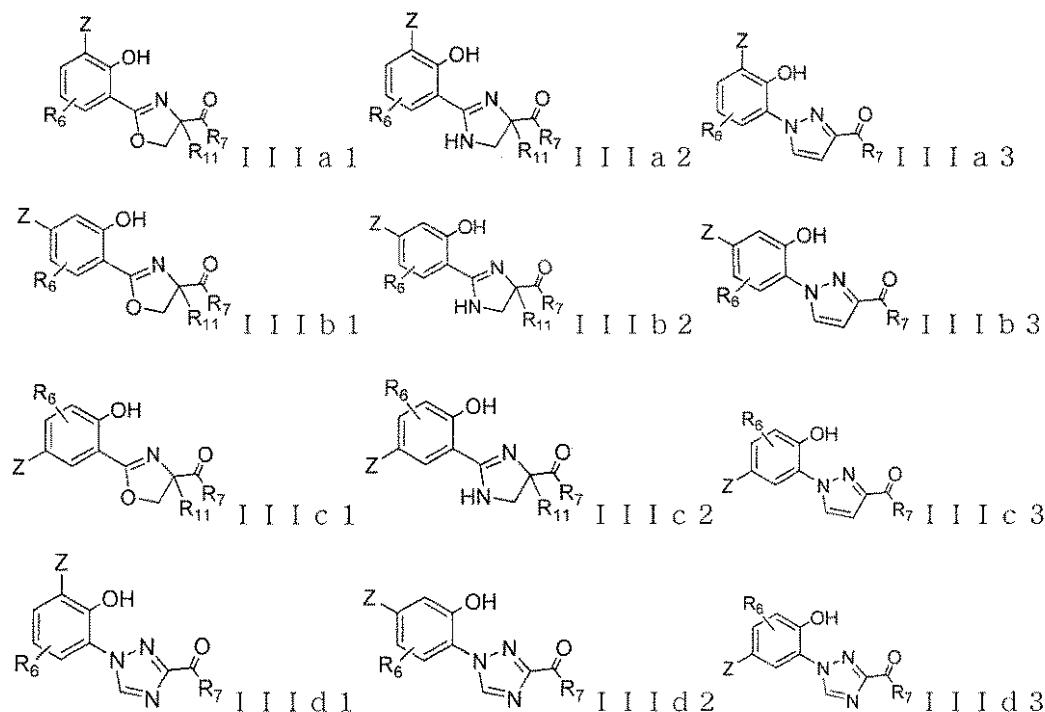


から選択される構造式を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 12】

I I I a 1、I I I a 2、I I I a 3、I I I b 1、I I I b 2、I I I b 3、I I I c 1、I I I c 2、I I I c 3、I I I d 1、I I I d 2、および I I I d 3

【化3】



から選択される構造式を有する、請求項11に記載の化合物。

【請求項13】

ZはOR₁である、請求項12に記載の化合物。

【請求項14】

R₁は[(CH₂)_m-O]_x-(CH₂)_n-O]_y-R₄である、請求項13に記載の化合物。

【請求項15】

各mおよび各nは、独立して、1~4の整数であり、

xは0~4の整数であり、

yは1~4の整数である、

請求項14に記載の化合物。

【請求項16】

R₄はアルキルである、請求項15に記載の化合物。

【請求項17】

各nは、独立して、2~3の整数であり、

xは0であり、

yは1~4の整数である、

請求項16に記載の化合物。

【請求項18】

R₄は低級アルキルである、請求項17に記載の化合物。

【請求項19】

R₇はOR₈である、請求項18に記載の化合物。

【請求項20】

各nは2であり、

xは0であり、

yは2~3の整数であり、

R₄はメチルである、

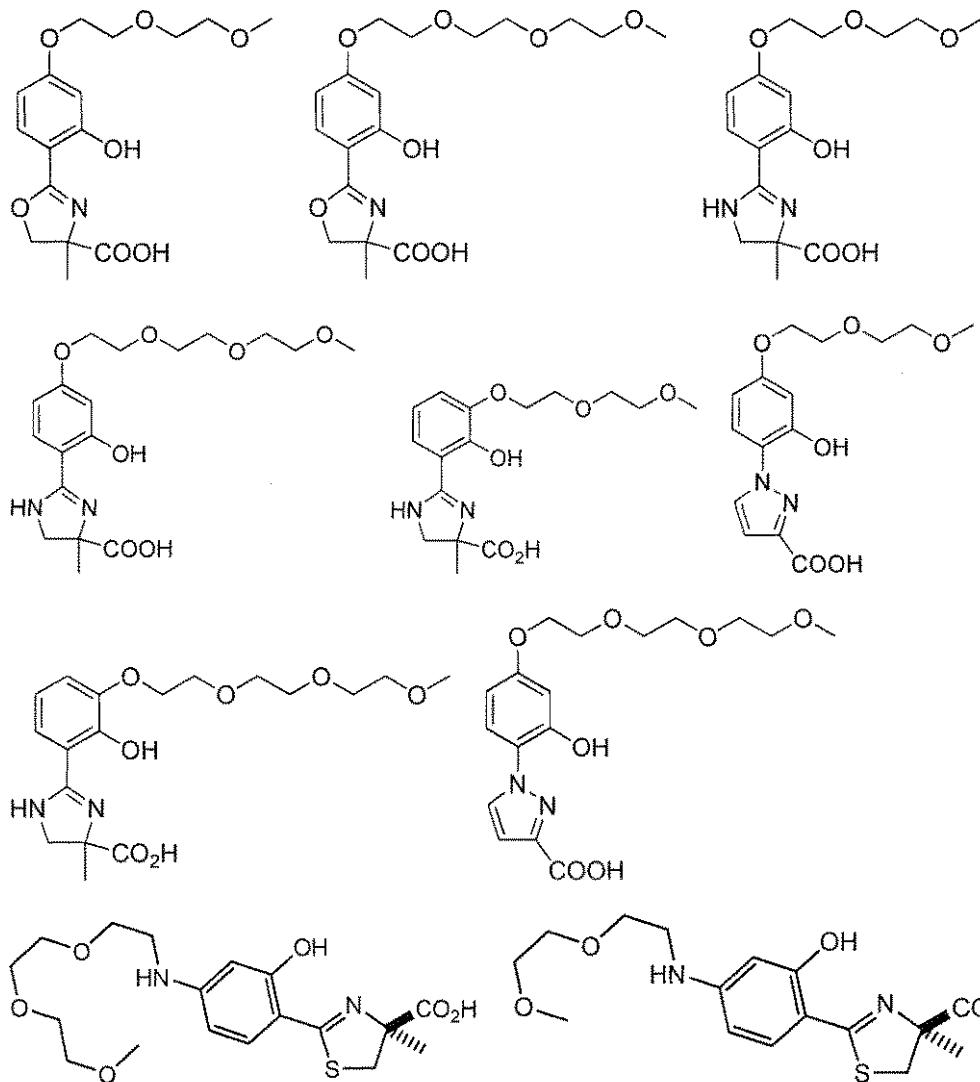
請求項 1 9 に記載の化合物。

【請求項 2 1】

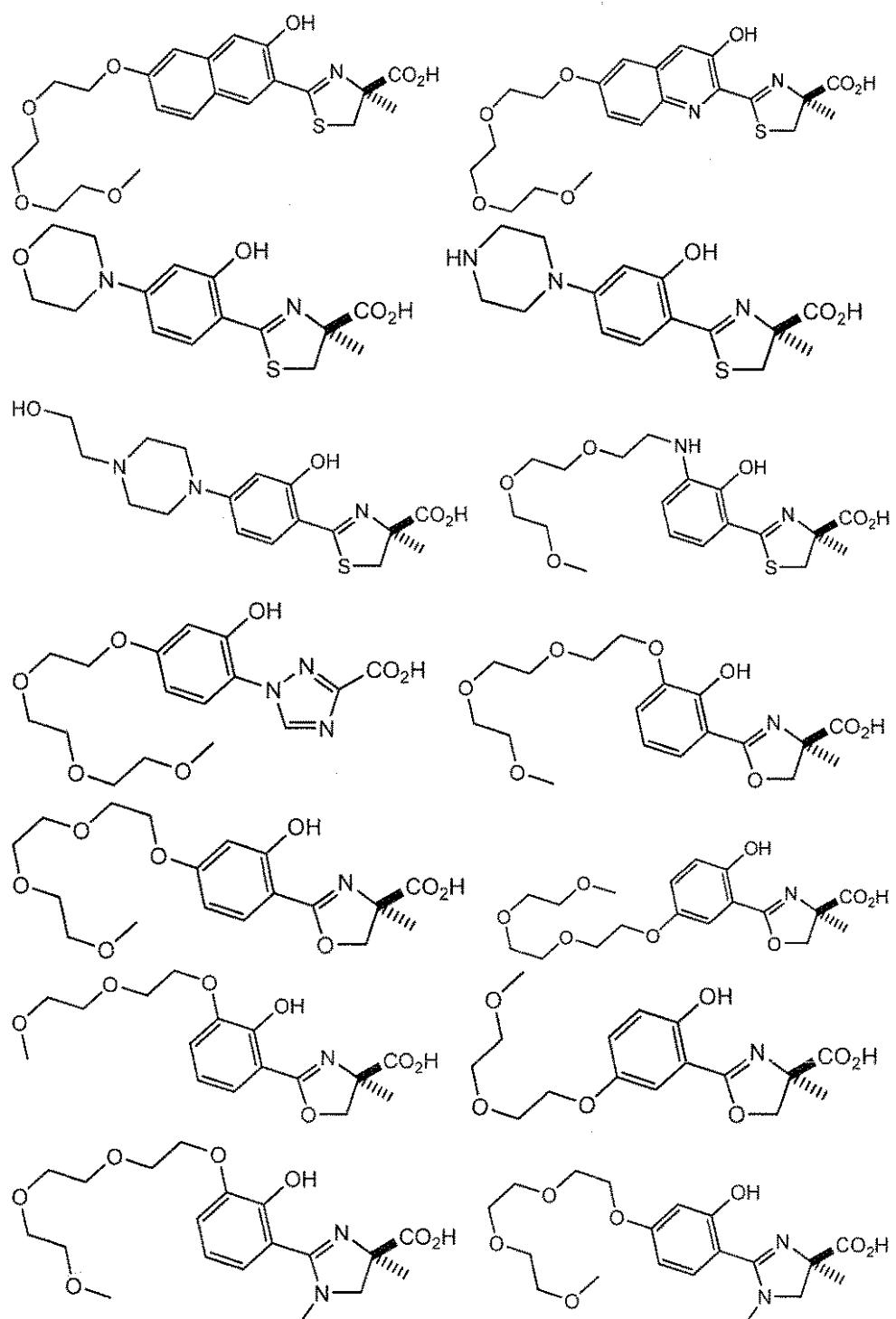
R₈ は水素である、請求項 2 0 に記載の化合物。

【請求項 2 2】

【化 4】



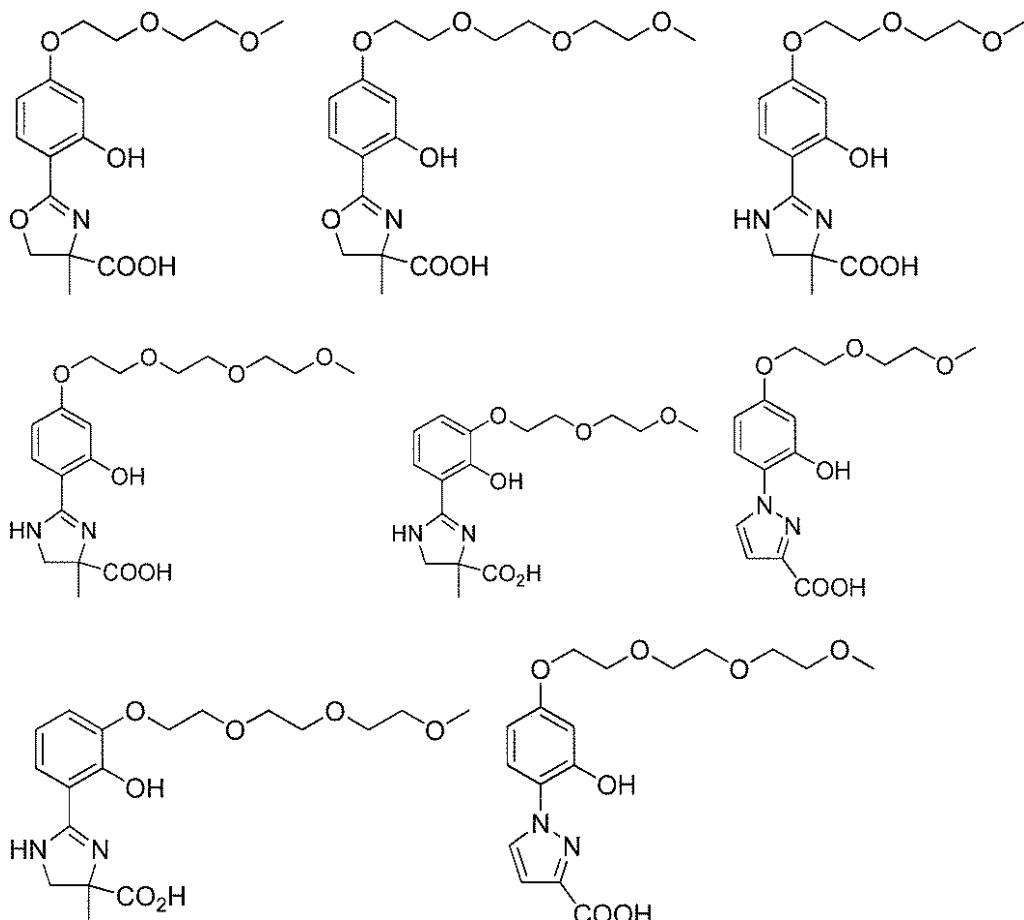
【化 5】



から選択される化合物。

【請求項 2 3】

【化6】



から選択される、請求項22に記載の化合物。

【請求項24】

少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と共に、請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項25】

金属媒介性疾患を治療するための、治療上有効な量の請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物を含む、薬学的組成物。

【請求項26】

前記金属は鉄である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項27】

前記疾患は鉄過剰症である、請求項26に記載の薬学的組成物。

【請求項28】

前記疾患は、体内における鉄の分布異常または再分布の結果である、請求項26に記載の薬学的組成物。

【請求項29】

前記疾患は、無トランスフェリン血症、無セルロプラスミン血症、およびフリードライヒ運動失調症から選択される、請求項28に記載の薬学的組成物。

【請求項30】

前記疾患は、食事性鉄の過剰吸収をもたらす遺伝性疾患である、請求項26に記載の薬学的組成物。

【請求項31】

前記疾患は、遺伝性ヘモクロマトーシスおよび晩発性皮膚ポルフィリン症から選択される

、請求項30に記載の薬学的組成物。

【請求項32】

前記疾病は糖尿病である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項33】

前記疾病は、過剰な食事性鉄の吸收をもたらす後天性疾患である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項34】

前記疾患は肝疾患である、請求項33に記載の薬学的組成物。

【請求項35】

前記疾患は肝炎である、請求項34に記載の薬学的組成物。

【請求項36】

前記疾患は、ランタニドまたはアクチニドの過剰症である、請求項25に記載の薬学的組成物。

【請求項37】

輸血鉄過剰症を治療するための、有効量の請求項1～23のいずれか一項に記載の化合物を含有する、薬学的組成物。

【請求項38】

前記輸血鉄過剰症は、重症型および中間型ペータサラセミア、鎌状赤血球貧血、ダイアモンド・ブラックファン貧血、鉄芽球性貧血、慢性溶血性貧血、治療不実施(o f f - t h e r a p y)白血病、骨髄移植、および骨髄異形成症候群から選択される、請求項37に記載の薬学的組成物。

【請求項39】

鉄または他の金属の体外排泄を誘発する、請求項1に記載の化合物の前記治療上有効な量は、前記被験者において0.2mg/kg/日を超える、請求項25～38のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項40】

請求項1に記載の化合物の前記治療上有効な量は、腎臓、骨髄、胸腺、肝臓、脾臓、心臓、または副腎に臨床的に明らかな毒性効果を伴うことなく、少なくとも10mg/kg/日の用量で与えることができる、請求項25～38のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

【請求項41】

輸血鉄過剰症を治療するための医薬の製造における、請求項1～23のいずれか一項記載の化合物、またはそのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、塩、水和物、もしくは溶媒和物の使用。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0002

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0002】

デスマザデスフェリチオシン(DADFT)およびデスマザデスフェリチオシンポリエーテル(DADFT-PE)類似体、ならびに疾患の治療のためのそれらを含む薬学的組成物および金属キレート化剤としてのそれらの応用が、本明細書に開示される。金属過剰および毒性の治療のために、ヒト被験者または動物被験体において鉄および他の金属をキレート化する方法も、提供される。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0004】

しかしながら、身体は金属を吸收および排泄する限られた能力しか有さず、過剰なものは毒性をもたらす可能性がある。一例として、過剰な鉄は、重症型 サラセミア等の疾病で必要とされる慢性的に輸血された赤血球細胞に由来するか、またはHFE等の遺伝子の突然変異によって引き起こされる遺伝性ヘモクロマトーシスといった食事性鉄の吸收増大に由来するかに関わらず、例えば、鉄によるH₂O₂といった反応性酸素種の生成を通じて毒性となることがある。Fe²⁺の存在下では、H₂O₂は、非常に反応性の高い種、ヒドロキシルラジカル(HO[·])に還元され、これはFenton反応として既知の過程である。ヒドロキシルラジカルは、種々の細胞構成要素と非常に迅速に反応し、またDNAや膜を損傷すると共に発癌物質を生成する、遊離ラジカルおよびラジカル媒介連鎖過程を開始することができる。臨床結果は、有効な治療を行わなければ、全身の鉄が、肝臓、心臓、脾臓、および他の場所への沈着に伴い徐々に増加するというものである。鉄の蓄積はまた、(i)肝硬変に進行する可能性がある肝疾患、(ii)鉄が誘発する脾臓の細胞分泌の低下と肝臓のインスリン耐性の増加とに関係する糖尿病、および(iii)輸血による鉄過剰症に関連する重症型 サラセミアおよび他の貧血における死の依然として主な原因である心疾患、を生じさせることもある。

【手続補正4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0008

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0008】

より最近では、金属過剰の治療における使用に対して経口活性剤が利用可能になっている。デフェリプロン(3-ヒドロキシ-1,2-ジメチルピリジン-4(1H)-オン)は、ベータサラセミアおよび他の障害の状況において輸血後鉄過剰症の治療用の経口剤として、ヨーロッパおよび他の国々で使用されているが、該薬剤は、米国およびカナダにおいては使用が認可されておらず、無顆粒球症を含む報告された副作用により、多くの場合は第二選択療法へと格下げされている。デフェラシロクス(Exjade、[4-[3Z,5E]-3,5-ビス(6-オキソ-1-シクロヘキサ-2,4-ジエニリデン)-1,2,4-トリアゾリジン-1-イル]安息香酸、Novartis)は、現在キレート療法に対して米国で認可されている唯一の経口剤である。しかし依然として、米国食品医薬品局(Food and Drug Administration)によって、腎不全につながる腎毒性および血球減少がデフェラシロクスの経口懸濁用錠に対する副作用として報告されている。さらに、これらの薬剤のいずれも、キレート剤としてDFOほど効果的ではない。明らかに、輸血または過剰な腸内吸収に続発する鉄過剰、および他の金属過剰障害を治療するための、低減された毒性を伴う長時間持続する経口活性金属キレート剤への必要性が、当技術分野に依然として存在する。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0013

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0013】

本明細書に開示される特定の化合物およびプロドラッグは、有用な金属キレート活性を有してもよく、金属過剰または毒性が積極的役割を果たす疾患または疾病的治療または予防に使用されてもよい。したがって、広範な態様において、特定の実施態様はまた、薬学的に許容される担体と共に本明細書で開示される1つ以上の化合物またはプロドラッグを含有する薬学的組成物、ならびに、その化合物、プロドラッグ、およびそれらの組成物を作製および使用する方法も提供する。特定の実施態様は、生物系において金属をキレートするための方法を提供する。他の実施態様は、本明細書に従う化合物もしくは組成物、ま

たはそれらのプロドラッグの治療上有効な量を患者に投与することを含む、かかる治療を必要とする該患者において、金属毒性に関連する障害および症状を治療するための方法を提供する。また、金属のキレートまたは排出によって改善される疾患または疾病的治療に対する薬物の製造における使用のための、本明細書に開示される特定の化合物およびプロドラッグの使用も提供する。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0102

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0102】

さらなる実施形態では、該疾患は鉄過剰症である。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0105

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0105】

さらなる実施形態では、該疾患は、輸血後鉄過剰症の結果である。

【手続補正8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0113

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0113】

さらなる実施形態では、該疾患は、ランタニドまたはアクチニドの過剰症である。

【手続補正9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0157

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0157】

本明細書に開示される方法によって治療される疾患には、金属媒介性疾病が含まれる。本明細書で使用されるとき、「金属媒介性疾病」とは、金属イオン（不均衡、相対的または絶対的過剰、分布異常等）が、疾患またはその症状の発症原因に関与している疾病である。金属媒介性疾病には、鉄過剰症、ランタニド過剰症、およびアクチニド過剰症等の、金属のキレート化、キレート化合物形成、または排出に応答する疾患が挙げられる。治療することができる金属に関わる他の疾患としては、その金属が、金属を必要とする有機体の生存に不可欠であるものが挙げられる。したがって、鉄のキレート化は、増殖し感染を引き起こすために鉄を必要とする細胞内寄生生物、マラリアの治療として使用することができる。

【手続補正10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0161

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0161】

本明細書で使用されるとき、用語「鉄除去効率（I.C.E.）」は、身体またはその器官の1つまたはその部分から鉄を除去することにおける、キレート剤の所与の濃度の有効性を指す。次いで、有効性は、標的系（身体全体、一器官、またはその他であってよい）から

除去される鉄の時間単位での量に関係する。キレート剤は、鉄の摂取または注入による鉄の急性毒性のため、輸血または過剰な鉄の吸収後の総体内鉄を低減するため、総体内鉄が満足に低減され、日常の食事性鉄の排泄のみが必要になった後で鉄のバランスを維持するためという、3つの臨床状況のために必要とされる。したがって、実践的な用語では、輸血に伴う慢性的な鉄過剰に対して、1日あたり患者の体重1kgあたり0.3~0.5mgの間のFeが排泄される必要があることが推奨である。維持治療については、0.25~1mg/kg/日が十分である。

【手続補正11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0199

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0199】

本明細書に開示される化合物、組成物、および方法によって治療される具体的な疾患には、無トランスフェリン血症、無セルロプラスミン血症、またはフリードライヒ運動失調症等の身体内の鉄の過剰または鉄の分布異常または再分布、重症型および中間型ベータサラセミア、鎌状赤血球貧血、ダイアモンド・ブラックファン貧血、鉄芽球性貧血、慢性溶血性貧血、治療不実施白血病、骨髄移植、または骨髄異形成症候群等の輸血後鉄過剰症、遺伝性ヘモクロマトーシスまたは晩発性皮膚ポルフィリン症等の、食事性鉄の過剰吸収をもたらす遺伝性疾病、肝炎等の食事性鉄の過剰吸収をもたらす後天性疾患、他の肝疾患、心筋症、冠動脈性心疾患、炎症性心疾患、虚血性心疾患、弁膜心疾患、高血圧性心疾患、およびアテローム性動脈硬化を含む心疾患、心循環系疾患、および関連疾病、鉄、ランタニドまたはアクチニドの急性中毒または慢性過剰症、鉄の欠如によって制御することができる感染因子が挙げられる。

【手続補正12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0268

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0268】

鉄除去効率およびキレート化研究

非鉄過剰ラットにおける胆管カニューレ挿入。カニューレ挿入は、これまでにBergeron, R J et al., Blood 1993, 81, 2166-2173およびBergeron, R J et al., Ann. N. Y. Acad. Sci. 1990, 612, 378-393において記載されている。胆管にカニューレを挿入し、単一用量の薬物を強制経口投与された雄のSDラット(400~450g)から少量の胆汁を24~48時間の間隔で採取する。尿は、同様の間隔で代謝ケージ内で採取する。これらの生体液を、鉄について原子吸収またはICPによって分析する。鉄除去の動態および排泄された鉄の総累積を、各化合物の比較のためにプロットする。試料採取および取り扱いは、これまでに記載されている。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0271

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0271】

非鉄過剰齧歯動物におけるキレート剤誘発性鉄除去および鉄除去効率：用量反応研究。始めに、鉄除去効率が非鉄過剰ラットモデルを使用して決定される。このモデルは、鉄動態、すなわち、投薬周期における鉄除去の経時変化と、効果持続時間、すなわち、鉄が背景的または基本的な鉄損失を上回って排除される間の時間量とを決定するのに好適である

。強制経口投与による内服で与える場合の薬物および各化合物の対応する鉄動態の用量反応特性は、胆管にカニューレ挿入された非鉄過剰の齧歯動物モデルにおいて決定する際の、化合物の直接比較を可能にする。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0272

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0272】

非鉄過剰齧歯動物および鉄過剰靈長類における鉄除去効率：経口投与対皮下投与。種間の結果の一貫性を確かめるため、同様のプロトコルを靈長類またはサルにおいて実行する。1群あたり3~8の雄のSDラットが使用されるのに加えて、かかる研究に対する典型的な種は、フサオマキザルであろう。また同様に、鉄過剰ラットまたはサルが、鉄動態および用量反応を決定するために使用することができる。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0275

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0275】

実施例1~8から選択される化合物を含む、本明細書に開示される特定の化合物は、上述の分析において、鉄の除去に有効であろうことが予測される。ラットにおける約5%を超える、またはサル(フサオマキザル等)における約5%を超える鉄除去効率(ICE)は、鉄過剰症を患う患者における鉄キレート化の日常治療目標を達成するのに十分であると考えられる。かかる鉄除去は、治療の標準であるデフェロキサミン(ICE=3%)を上回る。この範囲のICEは、好適な治療効果までの投薬を可能にする許容可能な安全域を伴ってよい。化合物に対するより高いICE値は、有益となることができる。それぞれの場合においてICEの増大に伴い毒性が増大していないとすれば、ラットにおける約10%を超える、またはサルにおける約10%を超えるICEは、極めて良好であると考えられ、またラットにおける約20%を超える、またはサルにおける約20%を超えるICEは、極めて優れていると考えられる。適正なICEは、鉄過剰症の治療に対して臨床的有用性を有する可能性がある鉄キレート剤を特定するために使用される、初期の生体内検査である。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0276

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0276】

所与の化合物の複数の種間での比較ICEは、1種のみにおける適正ICEと比較して、ヒト鉄過剰症患者における臨床活性をさらに予測する。この関係は、ある種(例えば、サル)におけるICEの、別の種(例えば、ラット)におけるICEに対する比として表してもよい。いずれかの方向への1つの比からの偏差は、その化合物が、鉄除去における一般化可能な活性よりむしろ種特異的活性を有する可能性があることを示唆している。実施例1~8から選択される化合物を含む、本明細書に開示される特定の化合物は、種間での好ましいICE比を有するであろうことが予測される。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0283

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0283】

実施例1～8から選択される化合物を含む、本明細書に開示される特定の化合物は、上述の分析で試験される場合に毒性金属の除去に有効であり、またラントニドまたはアクチニド過剰症の治療に有効であろうことが予測される。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0293

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0293】

生体内薬物動態的安定性評価。試験物は、ヒト全血における代謝安定性について試験されてもよい。かかる試験は、通常、所望の薬物動態特性を有する化合物を特定するために、高次前臨床試験の前またはそれに沿って行われる。代表的なプロトコルでは、6つの遠心管のそれぞれに、2 μLの試験化合物と正常で健康な有志から採取した198 μLのヒト全血とが5 μMの最終濃度を獲得するように添加される。次に管は、軌道振盪器で、37℃、約100 rpmでインキュベートされる。0、0.5、1、4、6、および24時間を含む、指定された時点で、管のうちの1つを取り出す。4容積の低温メタノールの添加によって反応を停止させる。試料を20,000 rpmで20分間遠心分離し、タンパク質を沈殿させる。上澄みの200 μLアリコートが、LC/MS/MS分析のために、各時点で各化合物に対して使用される。実験は、信頼性を確実にするため、反復して実施されてもよい。LCシステムは、例えば、脱気剤D G U - 20 A 3、溶媒送達ユニットLC - 20 A D、システム制御装置C B M - 20 A、カラムオーブンC T O - 10 A S V P、およびC T C A n a l y t i c s H T C P A L S y s t e mを装備したS h i m a d z uの液体クロマトグラフ分離システムを備えてもよい。質量分光分析は、E S Iインターフェースと共にA B I n c . (C a n a d a) 製のA P I 4 0 0 0 機器を使用して実施してもよい。データ収集および制御システムは、A B I I n c . 製のA n a l y s t 1 . 5 ソフトウェアを使用して採用されてもよい。算出は、M i c r o s o f t E x c e l を使用して実行されてもよい。各時点でにおけるパーセント化合物残留は、抽出されるイオンクロマトグラムからピーク面積を決定することによって推定されてもよい。ヒト全血における化合物の半減期は、この方法で測定することができる。実施例1～8から選択される化合物を含む、本明細書に開示される特定の化合物は、金属過剰および関連障害を含む病気の治療として有用であるために十分に長い半減期を有するであろうことが予測される。