

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2016 年 6 月 30 日(30.06.2016)



(10) 国際公開番号

WO 2016/104367 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 45/00 (2006.01) A61P 1/14 (2006.01)
A61K 31/4166 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 33/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2015/085506
- (22) 国際出願日: 2015 年 12 月 18 日(18.12.2015)
- (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 2014-259153 2014 年 12 月 22 日(22.12.2014) JP
- (71) 出願人: 株式会社 LTT バイオファーマ (LTT BIO-PHARMA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1050022 東京都港区海岸 1 丁目 2 番 20 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 水島 徹(MIZUSHIMA, Toru); 〒1050022 東京都港区海岸 1 丁目 2 番 20 号 株式会社 LTT バイオファーマ内 Tokyo (JP). 鈴木 秀和 (SUZUKI, Hidekazu); 〒1608582 東京都新宿区信濃町 3 5 番地 慶應義塾大学 医学部内 Tokyo (JP). 浅野 帝太(ASANO, Teita); 〒1058512 東京都港区芝公園 1 丁目 5 番 30 号 慶應義塾大学芝共立キャンパス内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 特許業務法人アルガ特許事務所 (THE PATENT CORPORATE BODY ARUGA PATENT

OFFICE); 〒1030013 東京都中央区日本橋人形町 1 丁目 3 番 8 号 沢の鶴人形町ビル Tokyo (JP).

- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: FUNCTIONAL DYSPEPSIA THERAPEUTIC DRUG

(54) 発明の名称: 機能性ディスぺプシア治療薬

(57) Abstract: The purpose of the present invention is to provide a novel functional dyspepsia therapeutic drug. The active component of this functional dyspepsia therapeutic drug is a compound which (i) has an $\alpha 2$ antagonist action and/or (ii) contains aluminum.

(57) 要約: 新規の機能性ディスぺシアの治療薬を提供することを課題とする。(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ/又は (ii) アルミニウムを含有する化合物を有効成分とする、機能性ディスぺプシアの治療薬。



WO 2016/104367 A1

明 細 書

発明の名称： 機能性ディスペプシア治療薬

技術分野

[0001] 本発明は、主に機能性ディスペプシアの治療薬に関する。

背景技術

[0002] 機能性ディスペプシア (Functional Dyspepsia:FD) は、器質的病変が見られないにも関わらず、早期膨満感や食後のもたれ感などの症状が慢性的に続く機能性胃腸障害である（非特許文献1）。これらの症状は、胃運動能低下による胃内容物の排出遅延が原因で起こると考えられているため、FDの治療には消化管運動を改善する薬剤が使用されている。現在、臨床では消化管運動賦活薬として、5-HT₄（セロトニン）受容体作動薬のモサプリドやシサプリド、ドパミン受容体拮抗薬のイトプリドなどの薬剤が用いられている。一方で、臨床で広く用いられている抗胃潰瘍薬は、器質的病変（潰瘍）が見られない病態であるFDにはあまり使用されていない。

[0003] 上述のように、現在のFD治療では胃排出遅延を改善することを目的に、5-HT₄受容体作動薬（モサプリド、シサプリド）、ドパミン受容体拮抗薬（イトプリドなど）が主に使用されている。しかし、これらの薬剤はFD患者において有効性が十分に確認できていない（非特許文献2、3）。さらに、5-HT₄受容体作動薬に関しては、心血管系の副作用を誘発することが懸念されている。実際、5-HT₄受容体作動薬のシサプリドはQT延長（心毒性）を誘発することが報告されたため、すでに市場から撤退している（非特許文献4）。これらのことから、従来の消化管運動改善薬は有効性が乏しく副作用を起こしうる点が問題となっている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Tack J, et al. (2006) Functional gastroduodenal disorders. Gastroenterology 130(5):1466-1479 .

非特許文献2 : Brun R & Kuo B (2010) Functional dyspepsia. Therap Adv Gastroenterol 3(3):145-164.

非特許文献3 : Tonini M, et al. (2004) Review article: clinical implications of enteric and central D2 receptor blockade by antidopaminergic gastrointestinal prokinetics. Aliment Pharmacol Ther 19(4):379-390.

非特許文献4 : Bran S, Murray WA, Hirsch IB, & Palmer JP (1995) Long QT syndrome during high-dose cisapride. Arch Intern Med 155(7):765-768.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明は、有効性と安全性が高い新規な機能性ディスペプシアの治療剤を提供することを主な目的とする。

課題を解決するための手段

[0006] 本発明者は、上記課題を解決すべく鋭意検討したところ、驚くべきことに、(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は(ii) アルミニウムを含有する化合物を有効成分とすることで、機能性ディスペプシアの治療薬が得られることを見出した。本発明は、かかる知見に基づいてさらに改良を重ねることによって完成したものである。

[0007] すなわち、本発明は下記態様の発明を包含する。

[0008] 〔1〕 (i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は
(ii) アルミニウムを含有する
化合物を有効成分とする、機能性ディスペプシアの治療薬。

[0009] 〔2〕 (i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ
(ii) アルミニウムを含有する
化合物を有効成分とする、〔1〕に記載の機能性ディスペプシアの治療薬。

[0010] 〔3〕 アルジオキサを有効成分とする、〔1〕又は〔2〕に記載の機能性ディスペプシアの治療薬。

〔4〕 機能性ディスペプシアの治療に用いるための医薬を製造するための、
(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

(ii) アルミニウムを含有する

化合物の使用。

〔5〕 前記化合物が、

(i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ

(ii) アルミニウムを含有する

化合物である〔4〕に記載の使用。

〔6〕 前記化合物が、アルジオキサである、〔4〕又は〔5〕に記載の使用。

〔7〕 機能性ディスペプシアの治療に使用するための、

(i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

(ii) アルミニウムを含有する

化合物。

〔8〕 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ

(ii) アルミニウムを含有する

化合物である〔7〕に記載の化合物。

〔9〕 アルジオキサである、〔7〕又は〔8〕に記載の化合物。

〔10〕 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

(ii) アルミニウムを含有する

化合物の有効量を投与することを特徴とする機能性ディスペプシアの治療方法。

〔11〕 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ

(ii) アルミニウムを含有する

化合物を投与するものである〔10〕に記載の治療方法。

〔12〕 アルジオキサを投与するものである〔10〕又は〔11〕に記載の治療方法。

発明の効果

[0011] 本発明により、効果的な機能性ディスペプシアの治療薬が提供される。機能性ディスペプシアの潜在的な患者は多く、QOL (Quality of Life) の向上

が期待できる。また、本発明の治療薬は、既存医薬品の新しい効能を探し出すドラッグ・リポジショニングにより提供される治療薬であるため、市場投入までの研究開発費の抑制と、高い開発成功確率が期待できる。

[0012] また、発明の治療薬は、機能性ディスぺプシアの発症メカニズムや治療方法の研究のためのツールとして用いることができ、さらなる医療技術の向上に貢献することも期待される。

図面の簡単な説明

[0013] [図1]クロニジン誘発の胃排出遅延に対するアルジオキサの効果を示す。

[図2]クロニジン誘発の胃排出遅延に対するその他の胃保護作用を有する化合物の効果を示す。

[図3]クロニジン誘発の胃排出遅延に対するアラントイン及び水酸化アルミニウムの効果を示す。

[図4]拘束ストレス誘発の胃排出遅延及び通常の胃排出に対するアルジオキサの効果を示す。

[図5]アルジオキサの胃排出に対する促進効果と、5-HT₄受容体及びドパミン受容体との独立性を示す。

[図6-1]アルジオキサの胃排出に対する促進効果への α 2アドレナリン受容体の関与を示す。

[図6-2]クロニジン誘発の胃排出遅延に対するヨヒンビンの効果を示す。

[図7]ラットにおける胃受容性に対するアルジオキサの効果を示す。

[0014] 図中、「*」は $P < 0.05$ の有意差ありを、「**」は $P < 0.01$ 有意差ありを、及び「n.s.」は有意差なし (not significant) をそれぞれ示す。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明の機能性ディスぺプシアの治療薬について、以下詳細に説明する。

[0016] (機能性ディスぺプシア)

本発明の治療薬が対象とする疾患である機能性ディスぺプシアとは、器質的病変が見られないにも関わらず、早期膨満感や食後のもたれ感などの症状が慢性的に続く機能性胃腸障害である。

- [0017] 機能性ディスぺプシアの診断基準は、公知である。例えば、Rome III診断基準に従った診断、日本消化器病学会による診断基準に従った診断などが例示される。
- [0018] Rome III診断基準（J Gastrointestin Liver Dis. September 2006 Vol.15 No.3, 237-241）によれば、機能性ディスぺプシアは胃腸障害のうち、(i)「つらいと感じる食後のもたれ感」、(ii)「早期飽満感」、(iii)「心窩部痛」及び(iv)「心窩部灼熱感」の症状のうち1つ以上を必須要件として有し、かつ、上部内視鏡検査等で器質的疾患が確認されない疾患を指す。さらに、「6ヵ月以上前から症状があり、最近3ヵ月間が前記基準を満たしていること」と病悩期間も明記されている。
- [0019] 機能性ディスぺプシアには、食後の症状を主体とする食後愁訴症候群（Postprandial Distress Syndrome : PDS）と心窩部痛などを主体とする心窩部痛症候群（Epigastric Pain Syndrome : EPS）との2つの下位分類があり、いずれも本発明の治療薬の対照である。
- [0020] 本発明の治療薬は、機能性ディスぺプシアの症状のうち、特に、「つらいと感じる食後のもたれ感」及び／または「早期飽満感」が改善される治療薬として提供される。
- [0021] （有効成分）
本発明の治療薬は、
(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は
(ii) アルミニウムを含有する
化合物を有効成分とする。
- [0022] $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有する化合物は、実施例で実証するように、食後のもたれ感の原因となる胃排出遅延を改善できるとの観点から、機能性ディスぺプシアの治療薬の有効成分として好ましい。
- [0023] 「 $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有する」とは、アドレナリン受容体の $\alpha 2$ サブタイプ（ $\alpha 2$ 受容体）に対して、その機能を遮断できる作用を有することを意味する。「 $\alpha 2$ アンタゴニスト」は、「 $\alpha 2$ 遮断薬」と換言することが

できる。

[0024] アドレナリン及び／又はノルアドレナリンを受容できるアドレナリン受容体のうち、イソプレテノールに対する感受性が低い一群が α 受容体と呼ばれる。 α 受容体は、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ のサブタイプにさらに分類される。 $\alpha 2$ サブタイプは、抑制性の三量体Gタンパク質 (G_i) と共役して作動すると考えられている。

[0025] $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有する化合物の具体例としては、アルジオキサ、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、イダゾキサン、エファロキサン、アチパメゾールなどが例示される。

[0026] アルミニウムを含有する化合物は、早期飽満感を改善できるとの観点から、機能性ディスペプシアの治療薬の有効成分として好ましい。本明細書において、「アルミニウムを含有する」とは、水酸化アルミニウム ($Al_2(OH)_3$) との縮合物若しくは水酸化アルミニウムの塩として表される化合物を指す。

[0027] アルミニウムを含有する化合物の具体例としては、アルジオキサ、スクラルファート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが例示される。

[0028] 本発明の好ましい態様においては、本発明の治療薬は、

(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ

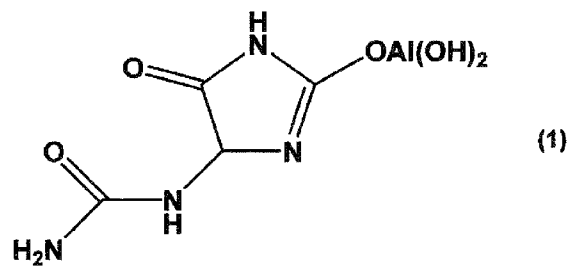
(ii) アルミニウムを含有する

化合物を有効成分とする。

[0029] このような化合物として、アルジオキサが例示される。アルジオキサは、下記式(1)で表される、アラントインと水酸化アルミニウムとが縮合した構造を有する化合物である。

[0030]

[化1]



[0031] アルジオキサは、胃粘膜において、アラントインと水酸化アルミニウムとに代謝されると考えられている。アルジオキサのアラントイン部分若しくはそのアラントイン代謝物は胃排出遅延の改善に寄与し、かつ、水酸化アルミニウム部分若しくはその水酸化アルミニウム代謝物は早期飽満感の改善に寄与するとの観点から、機能性ディスペプシアの治療薬の有効成分として特に好ましい。

[0032] (治療薬)

本発明の治療薬は、その形態（投与形態）は特に限定されるものではない。有効成分をそのまま用いてもよく、好適には医薬組成物として提供される。さらに本発明の治療薬は、公知の手法により製剤化することができる。上記製剤の具体例として、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、顆粒剤などの固形製剤、および液剤、懸濁剤、乳剤、注射剤などの液体製剤が挙げられるが、これらに限定されない。製剤の形態に応じて、適宜薬学的に許容される担体および添加剤を加えることができる。上記担体および添加剤の具体例として、賦形剤、充填剤、結合剤、付湿剤、香料、着色剤などが挙げられるが、これらに限定されない。製剤が液体製剤である場合は、公知の薬学的に許容される溶媒、例えば生理食塩水、緩衝作用を有する溶液などを用いることができる。本発明の治療薬が医薬組成物として提供される場合は、有効成分の含有量は特に限定されるものではないが、医薬組成物の重量全体に対して、1～90重量%とすることができる。

[0033] 本発明の治療薬の投与方法は、治療効果が得られることを限度として、当業者が適宜設定することができ、特に制限されるものではない。投与方法の

好ましい態様として、注射投与（静脈注射、皮下注射、筋肉注射、腹腔注射、患部への注射など）、経口投与、座薬投与、経皮投与（塗布など）などが例示される。投与の簡便さや投与対象への負担が少ないとの観点から、投与方法として経口投与が特に好ましいが、これに限定されるものではない。

[0034] 本発明の治療薬の投与対象は、機能性ディスペプシアの治療を必要とするヒト、非ヒト哺乳類（イヌ、ネコ、ネズミ、ラット、ハムスター、ウサギ、ウシ、類人猿など）、鳥類などとすることができる。投与対象がヒトである場合は、投与対象となるヒトは当業者が適宜選択することができる。好適なヒトとしては、機能性ディスペプシアの治療を必要としている患者が挙げられる。機能性ディスペプシアの治療を必要としている患者は、機能性ディスペプシアとして診断を受けた患者のみならず、潜在的な機能性ディスペプシアの患者をも包含する。

[0035] また、投与対象がヒトである場合、体重、年齢、性別等は特に限定されるものではない。

[0036] 本発明の治療薬の1日当りの投与量は、特に限定されるものではない。投与対象がヒトである場合、投与量は当該被投与対象（患者）の症状、体重、年齢、性別等に応じて適宜設定することができるが、通常成人1日当り有効成分を約0.001mg～10g程度、好ましくは約0.01mg～2g程度の範囲から選ぶことができる。当該治療薬は1日1回投与に限らず、数回に分けて投与することができる。

[0037] （治療方法など）

本発明はまた、機能性ディスペプシアの治療方法をも提供する。本発明の治療方法は、前述の

（i） $\alpha 2$ アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又は

（ii）アルミニウムを含有する

化合物である有効成分を、機能性ディスペプシアの治療を必要としている者へ投与する工程を含む。上記化合物を投与する工程の具体的な投与形態、投与方法、投与対象、投与量等は、好適に前述のものとすることができる。

[0038] 本発明はまた、機能性ディスペプシアの治療に使用するための、前述の有効成分である (i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

(ii) アルミニウムを含有する

化合物をも提供する。前述の機能性ディスペプシアが進行し得るヒトを含む哺乳類、鳥類などの投与対象へ、例えば、前述の投与形態、投与方法、投与対象、投与量等にて使用することで、機能性ディスペプシアを抑制または予防することができる。

[0039] 本発明はまた、機能性ディスペプシアの治療に用いるための医薬を製造するための、前述の有効成分である

(i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

(ii) アルミニウムを含有する

化合物の使用をも提供する。医薬は医薬組成物であってもよく、好適には前述の投与形態のものである。製造される医薬は、前述の機能性ディスペプシアの治療を必要としている者へ、例えば、前述の投与形態、投与方法、投与対象、投与量等にて使用することで、機能性ディスペプシアを治療することができる。

実施例

[0040] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明する。本発明は、これらの実施例に限定されるものではない。

[0041] 実施例及び図中、数値は平均値±標準偏差 (mean ± S.E.M.) により表す。3以上の群間の差異はテューキー (Tukey) 検定と二元配置分散分析 (two-way ANOVA) とを併用して、及び2つの群間の差異はスチューデントのt検定 (Student's t-test) により、それぞれ評価した。p<0.05の場合、有意差があると判定をした。

[0042] (実施例1：胃排出遅延を回復する化合物のスクリーニング)

臨床使用をされている209の医薬の中から、クロニジン (Clonidine) 誘発の胃排出遅延を回復できる化合物をスクリーニングした。

[0043] <方法>

(フェノールレッド・マーカ法)

18時間絶食(水分は自由に給与される。)させたICRマウス(8週齢、雄)に、各試験化合物を臨床で使用される用量の30倍の用量で含む、1%メチルセルロース溶液を10 ml/kgの用量で腹腔内に投与した。

[0044] 試験化合物の投与後1時間後、各マウスに、クロニジンを100 $\mu\text{g/kg}$ の用量で皮下投与して、胃排出遅延を誘発した。文献: Kawachi M et al. Eur J Pharmacol 666:218-225 (2011). の記載に準じて、胃排出をフェノールレッド法により評価した。具体的には、クロニジン投与の5分後に、0.05%フェノールレッドを含有する1.5%カルボキシメチルセルロース・ナトリウム塩溶液をマウス1匹に0.5 ml胃内投与した。20分後にマウスを殺処分した上で胃を採取し、胃内容物を回収した。胃内容物は、10 mlの0.1 M NaHCO_3 溶液で処理した後に、3,000 rpmで15分間遠心分離した。上清に含まれるフェノールレッドの量を、558 nmでの吸光度を測定することで定量した。吸光度の測定には、マイクロプレートリーダーMultiscan GO (Thermo Scientific社製)を使用した。

[0045] 胃内投与直後に回収した胃内容物の試料を、標準試料として用いた。

[0046] Gastric emptying (%) (胃排出) は、次の式に基づいて求めた。

[0047]
$$(1 - \text{試料中のフェノールレッドの量} / \text{標準試料中の試料中のフェノールレッドの量}) \times 100$$

<結果>

胃排出遅延の回復程度及び報告されている効能及び安全性についての臨床データに基づいて、アルジオキサを今後の試験対象化合物として選択した。

[0048] (実施例2: アルジオキサ投与による胃排出遅延の回復の評価(フェノールレッド・マーカ法))

アルジオキサ投与による、クロニジン誘発の胃排出遅延の回復を、フェノールレッド・マーカ法により評価した。

[0049] <方法>

(フェノールレッド・マーカ法)

アルジオキサを67 mg/kg及び200 mg/kgの用量で含む、1% メチルセルロース溶液（ビークル）を10 ml/kgの用量で経口投与したマウスについて、実施例1の方法に準じて、フェノールレッド法によりクロニジン誘発の胃排出遅延の回復を評価した。クロニジンを投与せず胃排出遅延を誘発しなかったマウス（Control）、ビークルのみを投与したマウス（Vehicle）及び5 mg/kgの用量でシサプリドを投与したマウス（Cisapride）をそれぞれ対照群とした。

[0050] <結果>

結果を、図1 Aに示す。クロニジン投与により胃排出の遅延が誘発され、アルジオキサの事前の投与がクロニジン誘発の胃排出遅延を、投与量に依存して回復することが明らかとなった。シサプリドを事前投与したマウスについても、同様の回復の効果が観察されたが、その効果はアルジオキサよりも弱かった。

[0051] （実施例3：アルジオキサ投与による胃排出遅延の回復の評価（ ^{13}C 酢酸呼吸試験法））

アルジオキサ投与による胃排出遅延の回復を、 ^{13}C 酢酸呼吸試験法により評価した。

[0052] ^{13}C 酢酸呼吸試験法は、経口投与された ^{13}C 標識酢酸は、胃ではなく十二指腸に急速に吸収され、 $^{13}\text{CO}_2$ に代謝されるため、呼吸中の $^{13}\text{CO}_2$ の量の経時プロファイルを観察することにより、胃排出能を推定することができることに基づく。

[0053] <方法>

（ ^{13}C 酢酸呼吸試験法）

18時間絶食（水分は自由に給与される。）させたICRマウス（8週齢、雄）に、アルジオキサを200 mg/kgの用量で含む、1% メチルセルロース溶液を10 ml/kgの用量で経口投与した。投与1時間後に、各マウスに、クロニジンを30 $\mu\text{g/kg}$ の用量で皮下投与して、胃排出遅延を誘発した。

[0054] 文献：Matsumoto K et al. Biol Pharm Bull 31:1917-1922 (2008).の記載に準じて、胃排出を ^{13}C 酢酸呼吸試験法により評価した。評価には、ボトルト

ップフィルターユニット（動物室）（Steritopフィルターユニット、ミリポア社製）、ペリスタポンプMasterflex（Cole-Palmer Instruments社製）及び呼気サンプリングバッグ（大塚製薬社製）から構成されている装置を用いた。動物室は、マウスが転回をするのに十分な幅があった。

[0055] クロニジン投与の15分後に、 $[^{13}\text{C}]$ 標識した酢酸を16 mg/kgの用量で含む、ラコールを5 ml/kgの用量で、マウスに胃内投与した。 $[^{13}\text{C}]$ 標識した酢酸を含むラコールを投与後5、10、15、20、25、30、40、50、60及び90分後に、 $^{13}\text{CO}_2$ を含む呼気を回収した。換気量は、50ml /分であった。

[0056] 集めた呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ の含有量は、POC Oneアナライザ（大塚電子社製）を用いて測定した。値は、 $^{13}\text{CO}_2/^{12}\text{CO}_2$ ($\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰)) の比について、各サンプルと標準大気（5% CO_2 及び95 % O_2 ）との間の差として示す。胃排出を評価するために、gastric half emptying time ($T_{1/2}$) ($\Delta^{13}\text{CO}_2$ (‰) について $\text{AUC}_{90\text{min}}$ の半分が得られた時間) をも求めた。

[0057] <結果>

結果を、図1 B 及びCに示す。図1 Cに示すように、クロニジンの投与は $T_{1/2}$ の値を延長し、これはアルジオキサの事前投与によって部分的に回復した。

[0058] （実施例4：アルジオキサの胃保護作用と胃排出促進効果との相関（1））

アルジオキサが胃保護作用を介して胃排出の促進の効果を発揮しているかを検証するために、胃保護作用を発揮するために必要なアルジオキサの用量を試験した。

[0059] <方法>

（胃損傷アッセイ）

文献：Takeuchi K et al. Dig Dis Sci 31:1114-1122 (1986). 及び文献：Tomisato W et al. Biochem Pharmacol 67:575-585 (2004). に記載の方法に準じて、胃潰瘍応答を評価した。18時間絶食（水分は自由に給与される。）させたICRマウス（8週齢、雄）に、アルジオキサを200, 400, 800及び1600 mg/kgの用量で含む、1% メチルセルロース溶液を10 ml/kgの用量で経口投与した

。投与1時間後に、各マウスに、インドメタシン（Indomethacin）を20 mg/kgの用量で経口投与して、胃潰瘍を誘発した。8時間後にマウスを殺処分した上で胃を採取し、動物が受けた処置を知らない観察者により、胃粘膜病変の面積を測定した。すべての病変の面積を平方ミリメートル単位で測定し、病変の面積の合計値を求めることで、病変スコア（Lesion index (mm²)）を計算した。

[0060] インドメタシンを投与せず胃潰瘍を誘発しなかったマウス（Control）、ピークルのみを投与したマウス（Vehicle）、50及び200 mg/kgの用量でGGA（ゲラニルゲラニルアセトン（テプレノン））を投与したマウス（GGA）並びに1, 10及び55.9 mg/kgの用量でスクラルファートを投与したマウス（Sucralfate）それ対照群とした。

[0061] <結果>

結果を図2 Aに示す。図1 Aに示すとおり、200 mg/kgの用量でのアルジオキサの投与により、クロニジン誘発の胃排出遅延が回復した。一方、図2 Aに示すとおり、インドメタシン誘発の胃潰瘍を抑制するためには、1600 mg/kgの用量でのアルジオキサの投与が必要であることが明らかとなった。

[0062] （実施例5：アルジオキサの胃保護作用と胃排出促進効果との相関（2））

アルジオキサが胃保護作用を介して胃排出の促進の効果を発揮しているかを検証するために、他の胃保護作用を有する化合物について、クロニジン誘発の胃排出遅延に対する効果を評価した。

[0063] <方法>

投与する化合物を50及び200 mg/kgの用量でのGGA、並びに、1, 及び10 mg/kgの用量でのスクラルファートとした以外は、実施例2に記載の方法に準じて、フェノールレッド・マーカー法により、化合物投与による胃排出遅延の回復を評価した。

[0064] <結果>

結果を図2 Bに示す。図2 Aに示す胃潰瘍を抑圧可能な用量でのGGA又はス

クラルフートの事前の投与では、クロニジン誘発の胃排出遅延を、投与量に依存して回復することができなかった。

[0065] (実施例 6 : 胃排出に対するアラントイン投与及び水酸化アルミニウム投与の効果)

アルジオキサは、ジヒドロキシアルミニウムアラントイナート (dihydroxy aluminum allantoinate) であり、胃粘膜においてアラントインと水酸化アルミニウムへと代謝されることが報告されている。そこで、アラントイン及び水酸化アルミニウムの、クロニジン誘発の胃排出遅延に対する効果を評価した。

[0066] <方法>

投与する化合物を145 mg/kgの用量でのアラントイン、又は、71.5 mg/kgの用量での水酸化アルミニウムとした以外は、実施例 2 に記載の方法に準じて、フェノールレッド・マーカー法により、化合物投与による胃排出遅延の回復を評価した。

[0067] 145 mg/kgのアラントイン、及び、71.5 mg/kgの水酸化アルミニウムは、モル数換算で200 mg/kgのアルジオキサに相当する。

[0068] <結果>

結果を図 3 に示す。アルジオキサ投与群及びアラントイン投与群は、ビークルのみを投与した対照群と比較して有意差ある胃排出遅延の回復が観察された ($P < 0.05$)。一方、水酸化アルミニウム投与群においては、有意差は観察されなかった (n.s.)。

[0069] <考察>

図 2 及び図 3 の結果は、アルジオキサはその胃保護効果とは独立に、アルジオキサのアラントイン代謝物若しくはアラントイン部分を介して、胃排出の促進を発揮することを示唆している。即ち、胃粘膜保護薬の内、胃排出を促進するのはアルジオキサに特徴的であることが分かった。

[0070] (実施例 7 : 拘束ストレス誘発の胃排出遅延に対するアルジオキサ投与の効果)

拘束ストレス誘発の胃排出遅延 (restraint stress-induced delayed gastric emptying) に対するアルジオキサの効果を評価した。

[0071] <方法>

(拘束ストレス誘発の胃排出遅延)

18時間絶食（水分は自由に給与される。）させたICRマウス（8週齢、雄）に、200 mg/kgの用量のアレジオキサを含む、1% メチルセルロース溶液を10 ml/kgの用量で経口投与した。ピークルのみを投与したマウス (Vehicle)、7.7 mg/kgの用量のモサプリドを投与したマウス (Mosapride) 及び5 mg/kgの用量のシサプリドを投与したマウス (Cisapride) をそれぞれ対照群とした。

[0072] 試験化合物の投与後1時間後、各マウスを個別に50mlのファルコンチューブ (Becton Dickinson社製) 中に1時間入れ、拘束ストレス (RS (Restraint Stress)) を与えた。チューブは、マウスを呼吸は可能とするものの自由に移動はできない程度に拘束する程度に小さかった。対照マウス (Control) は、ケージ内を自由に移動させた。

[0073] その後、実施例2に記載の方法に準じてフェノールレッドを、又は、実施例4に記載の方法に準じて¹³C酢酸を投与した。実施例2に記載の方法、又は、実施例4に記載の方法に準じて、胃排出を評価した。

[0074] <結果>

結果を図4 A、B 及びCに示す。拘束ストレス誘発の胃排出遅延においても、アレジオキサの投与によって部分的な回復が、フェノールレッド・マーカ法による評価 (図4 A) 及び¹³C酢酸呼気試験法による評価 (図4 B、C) のいずれにおいても観察された。

[0075] (実施例8：胃排出遅延のないマウスに対するアレジオキサ投与の効果)
胃排出遅延を誘発していないマウスに対するアレジオキサの効果を評価した。

[0076] <方法>

18時間絶食（水分は自由に給与される。）させたICRマウスに、200 mg/kgの用量のアレジオキサを含む、1% メチルセルロース溶液を10 ml/kgの用量で

経口投与した。ビークルのみを投与したマウス (Vehicle)、7.7 mg/kgの用量のモサプリドを投与したマウス (Mosapride) 及び5 mg/kgの用量のシサプリドを投与したマウス (Cisapride) をそれぞれ対照群とした。

[0077] 実施例2に記載の方法に準じて、フェノールレッド・マーカ法により胃排出を評価した。

[0078] <結果>

結果を図4Dに示す。シサプリド投与群及びモサプリド投与群は、ビークルのみを投与した対照群と比較して、有意差のある胃排出の促進が観察された ($P < 0.05$)。一方、アルジオキサ投与群においては、有意差は観察されなかった (n.s.)。

[0079] (実施例9：胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序(1))

胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序を検証するために、5-HT₄受容体アンタゴニストの投与条件下で、アルジオキサ投与による、クロニジン誘発の胃排出遅延の回復を評価した。

[0080] <方法>

5-HT₄受容体の選択的アンタゴニストであるGR113808を10 mg/kgの用量で、アルジオキサ投与の5分前に投与する以外は、実施例2に記載の方法に準じて試験を行った。ビークルのみを投与したマウス (Vehicle) 及び5 mg/kgの用量のシサプリドを投与したマウス (Cisapride) をそれぞれ対照群とした。GR113808を投与しないマウスについても、同様に試験をした。

[0081] <結果>

結果を図5Aに示す。GR113808投与群においても、アルジオキサの事前投与によりクロニジン誘発の胃排出遅延が回復した。一方、シサプリドの投与によっては、クロニジン誘発の胃排出遅延の回復は観察されなかった。

[0082] (実施例10：胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序(2))

胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序を検証するために、アルジオキサ投与による、ドパミン受容体アンタゴニスト誘発の胃排出に対す

る効果を評価した。

の投与条件下で試験を行った。

[0083] <方法>

クロニジンに替えてドパミン受容体のアゴニストであるアポモルヒネ (Apo morphine) を10 mg/kgの用量で、実施例2に記載のに方法に準じて試験を行った。ビークルのみを投与したマウス (Vehicle) 及び200 mg/kgの用量のイトプリドを投与したマウス (Itopride) をそれぞれ対照群とした。

[0084] <結果>

結果を図5Bに示す。アルジオキサの事前投与によっては、アポモルヒネ誘発の胃排出遅延は回復しなかった。一方、ドパミン受容体阻害薬であるアポモルヒネの事前投与は、アポモルヒネ誘発の胃排出遅延を回復した。

[0085] <考察>

図4の結果は、アルジオキサは拘束ストレスによる胃排出遅延を改善することを示しており、FD治療薬としてのアルジオキサの有効性を示す結果である。一方、図4で明らかになった、アルジオキサが通常の胃排出には影響を与えないことは、FD治療薬としてのアルジオキサの安全性を示している。図5の結果は、アルジオキサによる胃排出の促進は、5-HT₄受容体やドパミン受容体とは独立した作用機序によるものであることを示唆している。

[0086] (実施例11：胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序(3))

胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序を検証するために、アルジオキサ投与による細胞内のcAMP濃度 (Intracellular cAMP levels) の変化を評価し、アドレナリン受容体の $\alpha 2$ サブタイプの関与を検証した。

[0087] アドレナリン受容体の $\alpha 2$ サブタイプの活性化は、細胞内のcAMP濃度の低下と関連していることが知られている。

[0088] <方法>

ヒト神経芽細胞腫SH-SY5Y細胞を、10%FBS、100 U/ mlのペニシリン及び100 μ g/ mlのストレプトマイシンを添加したDulbecco's modified Eagle's me

dium/Ham's F-12 medium中で、95%空気および5%CO₂の加湿雰囲気中、温度37℃の条件下で培養した。

[0089] 2×10⁵ cells/wellの細胞密度で24ウェルプレートに播種し、まずは48時間インキュベートし、その後試験化合物、並びに、10 μMクロニジン、5 μMフォルスコリン及び1 mMのIBMXの存在下で、37℃で15分間インキュベートした。インキュベーションは、培地を250 μlを氷冷0.1N HClと交換することによって停止させた。室温で振盪しながら20分間インキュベートした後、溶液の一部を各ウェルから回収し、遠心分離した。上清中のcAMPの量を、製造者の指示書に従い、cAMP用ELISAキット（ENZO Life Sciences社製）を用いて測定した(n=3)。

[0090] <結果>

結果を図6Aに示す。クロニジンの添加により、細胞内のcAMP濃度は低下するところ、アルジオキサの添加により、アルジオキサの濃度に依存して、cAMP濃度の低下は抑制される（左パネル）。α₂アンタゴニストであるヨヒンビンの添加によっても、同様の効果が確認できた。このような効果には、アルジオキサのアラントイン部分が寄与することも明らかとなった（右パネル）。

[0091] （実施例12：胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序（4））

胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序を検証するために、ヒトアドレナリン受容体α₂サブタイプとアルジオキサとの結合親和性を評価した。

[0092] <方法>

（フィルタ結合アッセイ）

フィルタ結合アッセイは、文献：Gavalda A et al. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics 331:740-751.に記載の方法に準じて行った。ヒトα₂アドレナリン受容体を発現するCHO-K1細胞から膜画分を調製した。200 μl中のPBS緩衝液中で、1ウェルあたりのタンパク質濃度を10 μgと

した前記膜画分、2 nMの $[^3\text{H}]$ 標識クロニジン (85.5 Ci/mmol) 及び試験化合物を室温で2時間インキュベートした。各試験化合物について、 10^{-10} から 3×10^{-5} Mの濃度の範囲で、3連で試験を行い、競合曲線を生成した。

[0093] 非特異的な結合は、2.5 μM アトロピン (atropin) の存在下で測定した。

[0094] 予めGF/CフィルタFiltermat A (PerkinElmer Life and Analytical Sciences社製) を、1.0% polyethylenimineを添加した洗浄バッファー (50mMTris/HCl (pH7.4) , 100mM NaCl) 中で1時間プレインキュベートした、プレインキュベートしたフィルタに各試料を通過させ、氷冷洗浄バッファーで4回洗浄した。フィルタを30分間乾燥させた後に、MeltiLex A (melt-on scintillation sheet) (PerkinElmer Life and Analytical Sciences社製) に装着した。フィルタ上に残存する放射能は、マイクロプレートシンチレーションカウンターMicroBeta Trilux (PerkinElmer Life and Analytical Sciences社製) を用いてモニタした。

[0095] 平衡状態での親和度は、文献 : Cheng Y and Prusoff WH, Biochem Pharmacol 22:3099-3108 (1973). に記載の方法に準じて、実験的に求められた IC_{50} 値を実験的に求められたNMSのヒト $\alpha 2$ アドレナリン受容体の K_d 値とNMSの濃度とで補正をすることで、平衡アンタゴニスト解離定数 (K_i) として求めた。 K_i 値は、3つの独立した曲線から求めた。すべての調整は、Prism (GraphPad Software社製) を用いて行った。

[0096] <結果>

結果を図6Bに示す。アルジオキサは、ヒトアドレナリン受容体 $\alpha 2$ サブタイプとクロニジンとの結合を、量依存的に阻害することが明らかとなった。

[0097] (実施例13 : 胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序 (5))

胃排出に対するアルジオキサの促進効果の作用機序を検証するために、ヨヒンビン投与による、クロニジン誘発の胃排出遅延の回復を評価した。

[0098] <方法>

アルジオキサに替えて、1 mg/kg及び10 mg/kgの用量でヨヒンビン (Yohimbine) を投与する以外は、実施例2及び実施例7の記載に準じて試験をした。

[0099] <結果>

結果を図6C及びDに示す。ヨヒンビンの事前の投与が、拘束ストレス誘発の胃排出遅延（図6C）及びクロニジン誘発の胃排出遅延（図6D）を、投与量に依存して回復することが明らかとなった。

[0100] <考察>

図6A～Dの結果は、アルジオキサは、アドレナリン受容体の $\alpha 2$ サブタイプに対するアンタゴニスト活性を介して、胃排出の促進の効果を発揮していることを示唆している。

[0101] （実施例14：胃受容性に対するアルジオキサ投与の効果の評価）

胃受容性に対するアルジオキサ投与の効果を検証するために、ストレス条件下のラットの胃受容性に対するアルジオキサ投与の効果を評価した。

[0102] ここで、胃受容性 (gastric accommodation) (適応性弛緩 (adaptive relaxation)) は、膨満感の指標となる。

[0103] <方法>

文献：Uchida M and Shimizu K. J Smooth Muscle Res 48:97-104 (2012). に記載の方法に準じて、胃受容性 (gastric accommodation) を評価した。18時間絶食させたSprague-Dawleyラット（12週齢、雄）に、試験化合物を2.5 ml/kgの用量で予め経口投与した。1時間後、1.5 g/kgの用量のウレタン（カルバミン酸エチル）で麻酔を施し、ポリエチレン袋（最大容量 5 ml, 最大直径 3 cm）を、口を経由して胃に導入した。ポリエチレン袋は、ポリビニル製の管を備えていた。最大量の空気をバルーンに送り込み、バルーンを胃の中に配置させ、直後に管の一方を大気に向けて開放した。10分間の回復期間を経た後、バルーンの管を圧調節器Barostat Distender IIR (Starmedical社製) に接続した。バルーン内の圧力 (Balloon Pressure) を1分間隔で段階的に上昇させると、バルーンの体積は圧力変化に伴い徐々に増加し、やがてプラトーに達した。この段階で、増加した容積を、適応性弛緩 (adaptive relaxati

on) (受容性 (accomodation)) と定義した。

[0104] ラップ拘束ストレス (wrap restraint stress (WRS)) は、文献 : Ait-Bel gnaoui A et al. Gut 55:1090-1094 (2006). の記載に準じて、ラットに与えた。

[0105] <結果>

結果を図 7 に示す。

[0106] 図 7 A に示すとおり、ラップ拘束ストレスを与えない条件下では、アルジオキサ投与群において、胃受容性について対照と比べて有意差は観察されなかった。これに対して、アコチアミド (Acotiamide) 投与群では、ラップ拘束ストレスを与えない条件下において、胃受容性の増大が観察された。

[0107] 図 7 B に示すとおり、ラップ拘束ストレス (WRS) を与えると、対照と比べて胃受容性が低減する。

[0108] 図 7 C に示すとおり、アルジオキサ又はアコチアミドを事前に投与した群は、ラップ拘束ストレスを与えた条件下において、胃受容性の回復が観察される。

[0109] 図 7 D に示すとおり、胃受容性に対する効果は、アルジオキサ投与群及び水酸化アルミニウム投与群において観察されたが、アラントイン投与群では観察されなかった。

[0110] <考察>

図 7 の結果は、アルジオキサはストレス条件下において胃受容性を回復させ、その効果は、胃排出を促進する効果とは独立して、水酸化アルミニウム部分又は水酸化アルミニウム代謝物を介して発揮されていることを示唆している。

請求の範囲

- [請求項1] (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物を有効成分とする、機能性ディスペプシアの治療薬。
- [請求項2] (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物を有効成分とする、請求項1に記載の機能性ディスペプシアの
治療薬。
- [請求項3] アルジオキサを有効成分とする、請求項1又は2に記載の機能性デ
ィスペプシアの治療薬。
- [請求項4] 機能性ディスペプシアの治療に用いるための医薬を製造するための
、
 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物の使用。
- [請求項5] 前記化合物が、
 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物である請求項4に記載の使用。
- [請求項6] 前記化合物が、アルジオキサである、請求項4又は5に記載の使用
。
- [請求項7] 機能性ディスペプシアの治療に使用するための、
 (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物。
- [請求項8] (i) α 2 アンタゴニスト作用を有し、かつ
 (ii) アルミニウムを含有する
化合物である請求項7に記載の化合物。

[請求項9] アルジオキサである、請求項7又は8に記載の化合物。

[請求項10] (i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ／又は

 (ii) アルミニウムを含有する

化合物の有効量を投与することを特徴とする機能性ディスペプシアの治療方法。

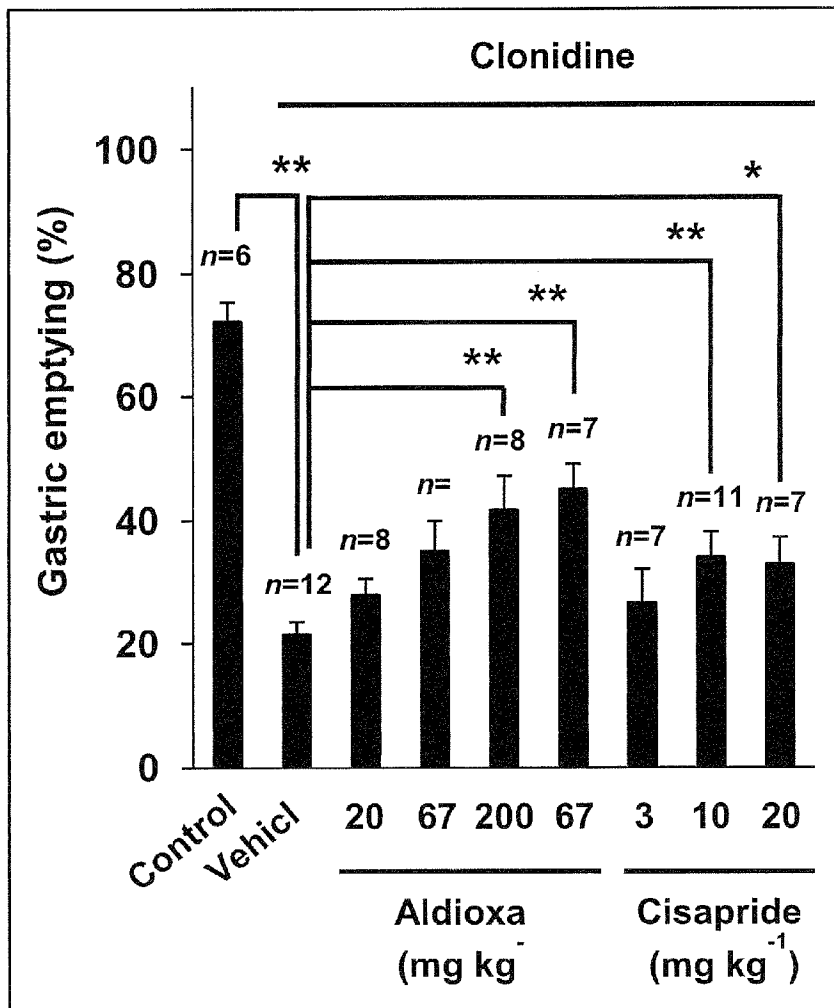
[請求項11] (i) $\alpha 2$ アンタゴニスト作用を有し、かつ

 (ii) アルミニウムを含有する

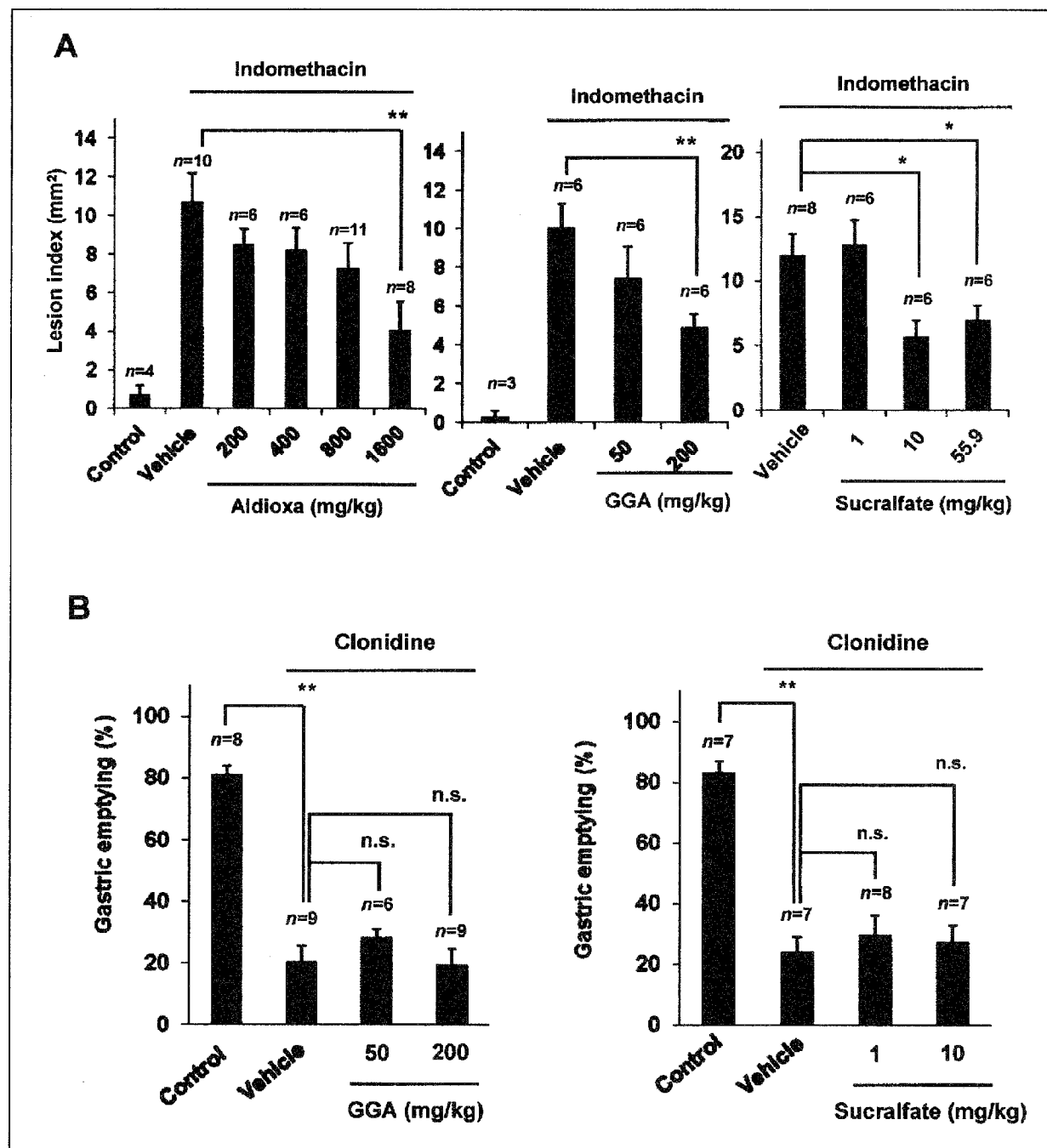
化合物を投与するものである請求項10に記載の治療方法。

[請求項12] アルジオキサを投与するものである請求項10又は11に記載の治療方法。

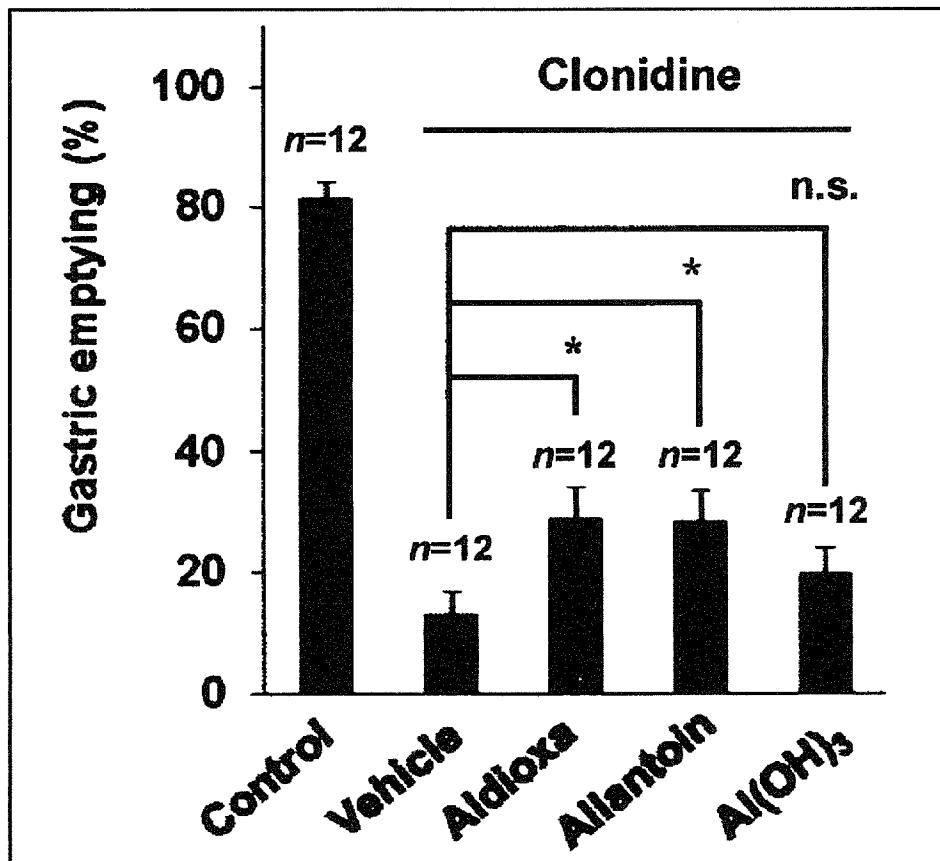
[図1]



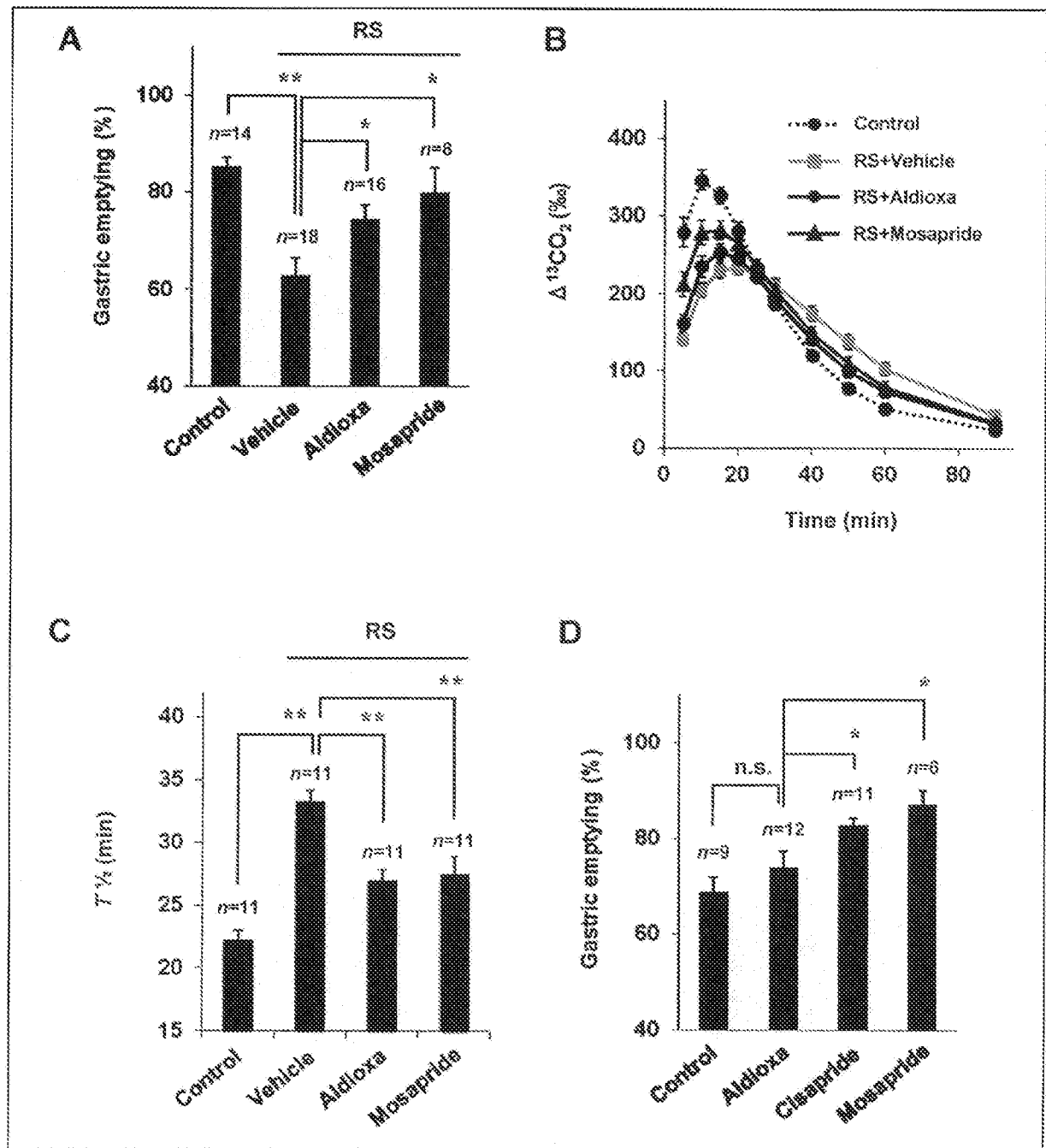
[図2]



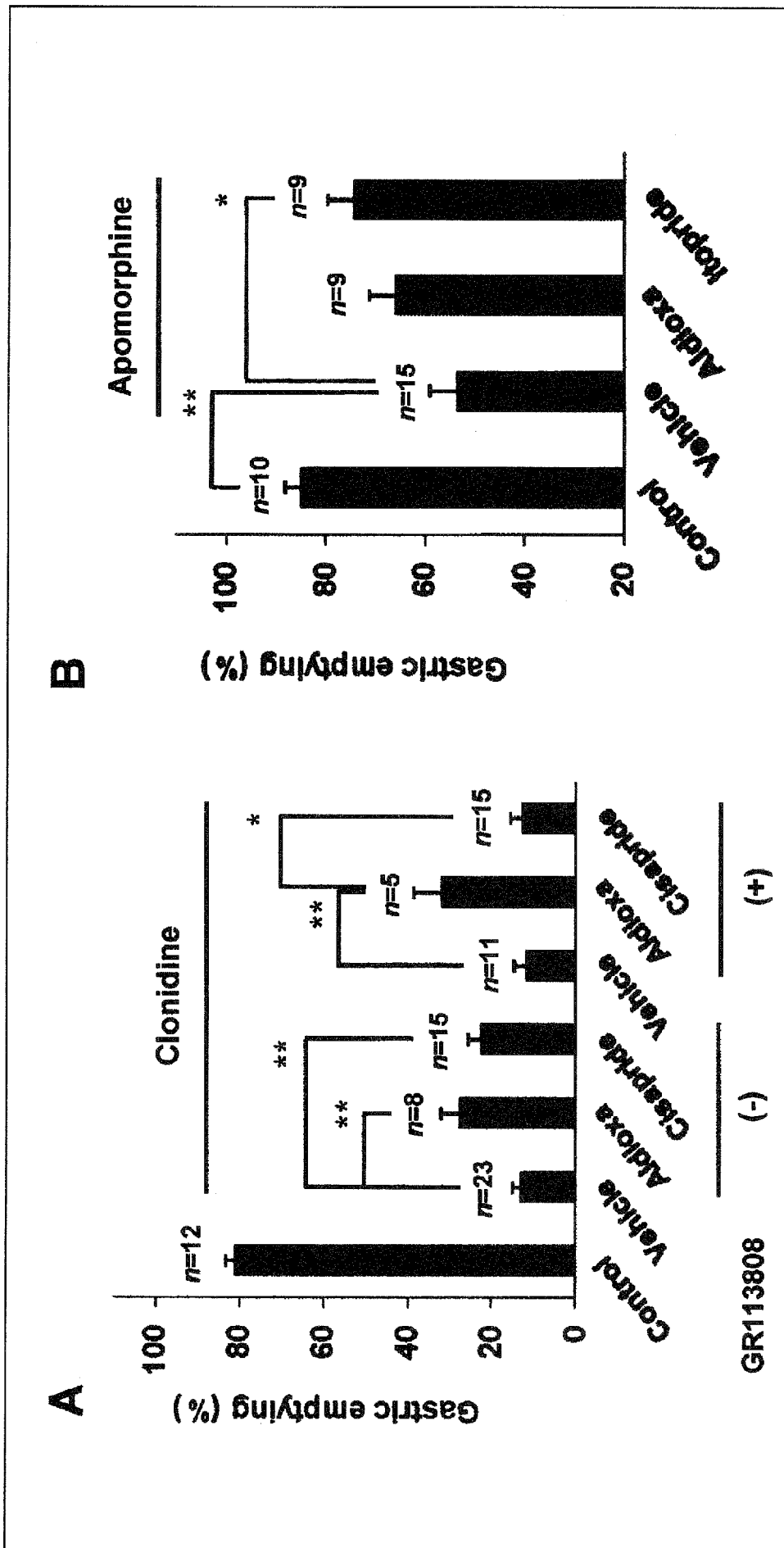
[図3]



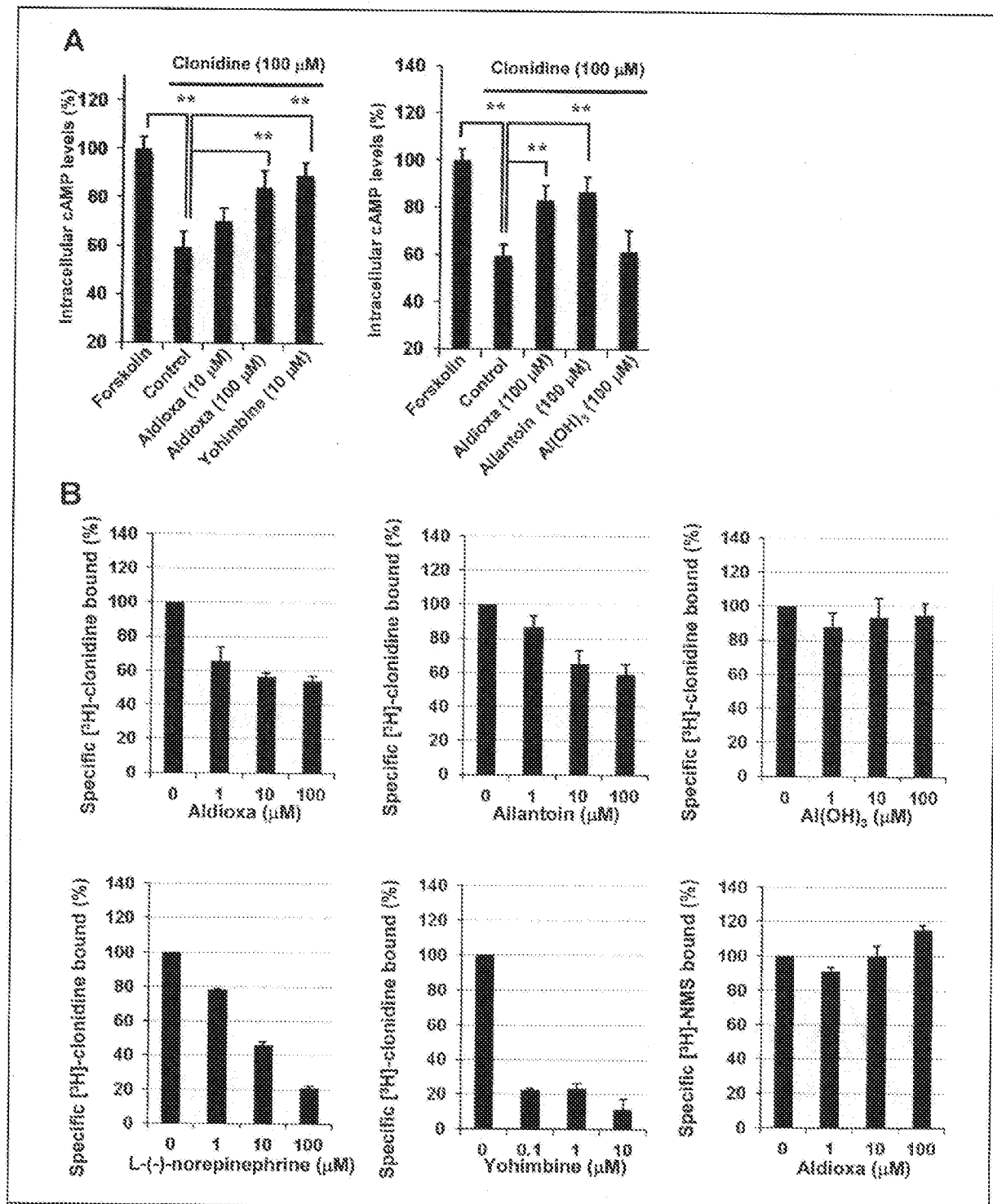
[図4]



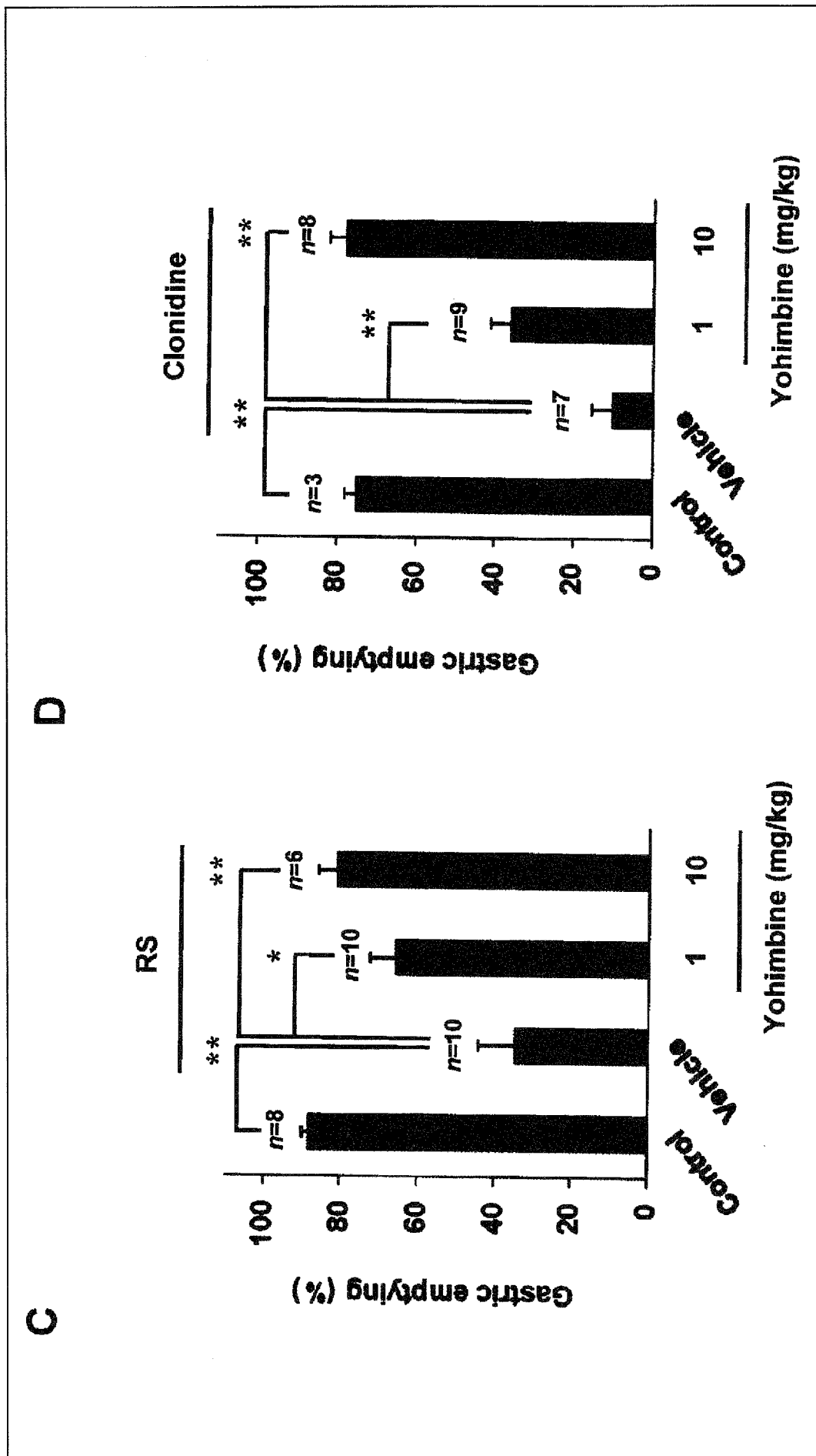
[図5]



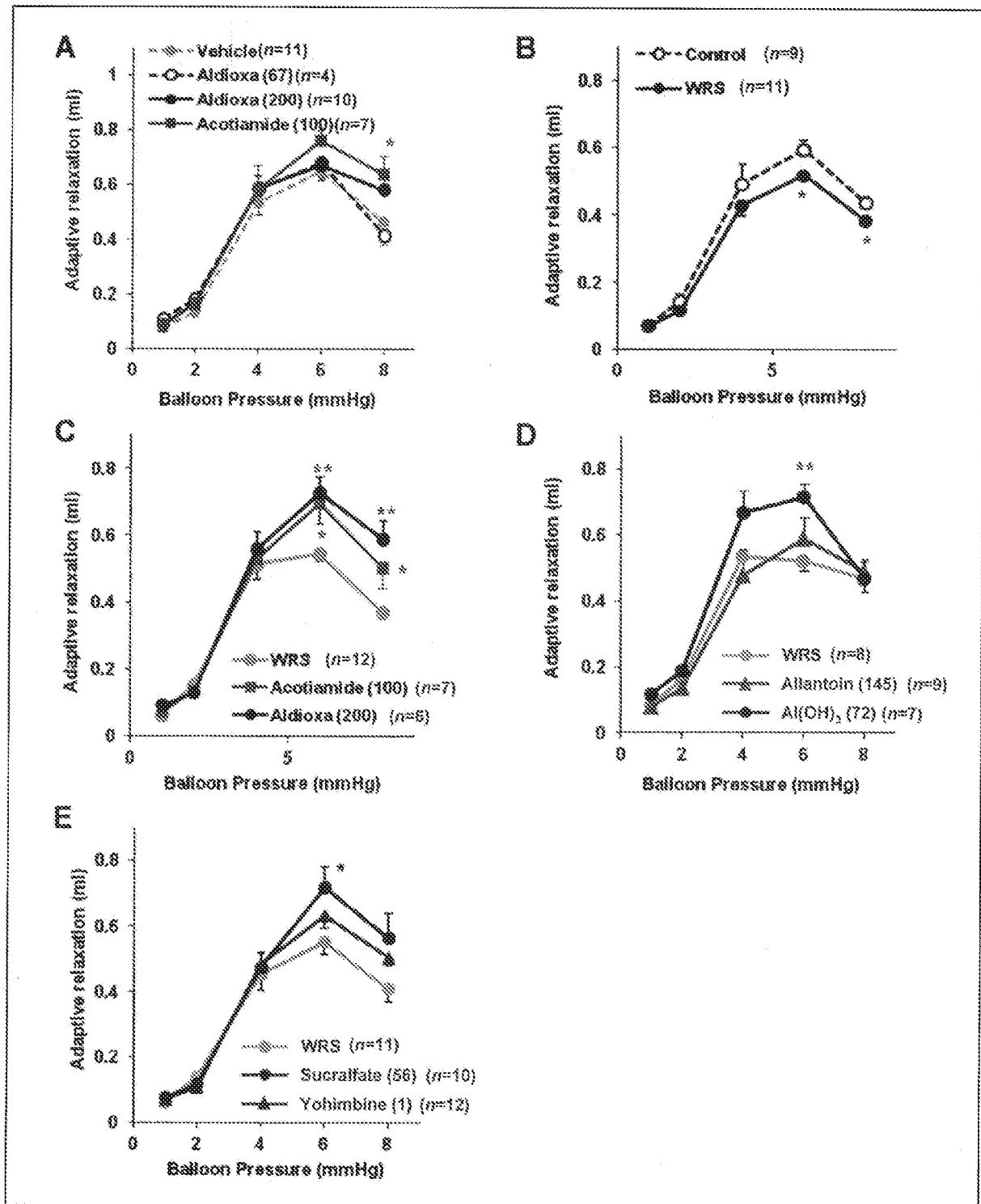
[図6-1]



[図6-2]



[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4166(2006.01)i, A61K33/06(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P43/00(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) A61K45/00, A61K31/4166, A61K33/06 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2016 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2016 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2016 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X Y	Shigeru KAMIYA et al., "Kiso·Shinryo no Kiso Effect of Aldioxa on Adhesion Activity, IL-8 Inducibility and Vacuolating Cytotoxin(VacA) Activity of Helicobacter pylori", Shin'yaku to Rinsho, 10 July 1998 (10.07.1998), vol.47, no.7, pages 1115 to 1122, ISSN 0559-8672, page 1116, right column to page 1119, left column, column of 'III Kekka', fig. 2, 4 to 5	7-9 1-6, 10-12
☒ 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 15 March 2016 (15.03.16)		Date of mailing of the international search report 22 March 2016 (22.03.16)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Hidekazu SUZUKI et al., "Kakuron Ibu Fukaikan (Kinosei Ichosho no Shinryo no Jissai) FD no Shindan to Chiryo no Jissai", Shindan to Chiryo, 10 September 2010 (10.09.2010), vol.98, no.9, pages 1431 to 1435, ISSN 0370-999X, page 1431, 3 of 'Headline', page 1432, right column to page 1433, left column, column of '2. FD ni Taisuru Genko no Chiryo (table 1) a) H. pylori Jokin Ryoho', page 1433, left column to right column, column of 'b) San Bunpitsu Yokuseiyaku', table 1	1-12
Y	SUZUKI, H et al., "Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy", J. Gastroenterol. Hepatol., 2005.11., Vol.20, No.11, p.1652-1660, ISSN 1440-1746, page 1652, 'Summary', column of 'Conclusions', table 1	1-12
Y	Hajime SAKAI et al., "Tokushu/ Dai 3 Kai Tokyo UGI Kenkyukai Shudai 2 NUD no Shindan to Chiryo Non-Ulcer Dyspepsia (NUD) Kanja no Quality of Life (QOL) ni Taisuru Helicobacter pylori Jokin Ryoho no Koka to Kento", Shin'yaku to Rinsho, 10 August 2003 (10.08.2003), vol.52, no.8, pages 1138 to 1140, ISSN 0559-8672, page 1139, left column to page 1140, left column, columns of 'III Kekka', 'IV Kosatsu', 'V Ketsuron'	1-12
X	KAWACHI, M et al., "Acotiamide hydrochloride (Z-338) enhances gastric motility and emptying by inhibiting acetylcholinesterase activity in rats", Eur. J. Pharmacol., 2011.09, Vol.666, No.1-3, p.218-225, ISSN 0014-2999 ABSTRACT	1,4,7,10
X	Yugo MATSUNAGA et al., "Shin'yaku Shokai Sosetsu Pharmacological and clinical profile of acotiamide hydrochloride hydrate (Acofide Tablets 100mg), a novel therapeutic agent for functional dyspepsia (FD)", Folia Pharmacol. Jpn., 2014.02, vol.143, no.2, pages 84 to 94, ISSN 1347-8397, abstract	1,4,7,10
X Y	JP 11-310524 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 November 1999 (09.11.1999), paragraph [0002] (Family: none)	7 1,4,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

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	JP 8-504442 A (Eastman Kodak Co.), 14 May 1996 (14.05.1996), page 6, lines 18 to 24 & WO 94/013304 A2 page 4, lines 18 to 27 & EP 673253 A1 & NO 199502261 A & AU 199463908 A & FI 199502859 A & CA 2150383 A1 & CZ 199501486 A3 & SK 199500765 A3	7 1,4,10
X Y	JP 5-238938 A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 17 September 1993 (17.09.1993), paragraph [0002] (Family: none)	7 1,4,10
X Y	JP 9-278657 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October 1997 (28.10.1997), claim 5; paragraph [0011] & EP 974361 A1 claim 5; paragraph [0013] & WO 97/028823 A1 & AU 199716195 A	7 1,4,10
X Y	JP 1-216936 A (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 August 1989 (30.08.1989), claim 2; page 2, upper right column, line 7 to lower left column, line 6 (Family: none)	7 1,4,10
X	JP 2006-522777 A (Orion Corp.), 05 October 2006 (05.10.2006), claims 2 to 4; paragraph [0006] & WO 2004/089349 A2 claims 2 to 4; page 2, lines 11 to 13 & US 2008/0207719 A1 & EP 1610771 A2 & DE 602004018121 D1 & CA 2521656 A1 & AT 415957 T & ES 2316977 T3	7
X	JP 2010-518023 A (GREEN, Alan I.), 27 May 2010 (27.05.2010), claim 9; paragraph [0007] & WO 2009/014770 A2 claim 9; page 2, lines 20 to 21 & US 2008/0188464 A1 & US 2015/0374712 A1 & EP 2114150 A2 & EP 2457571 A1 & CA 2677219 A1 & AU 2008279572 A1	7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

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 2004-513917 A (Orion Corp.), 13 May 2004 (13.05.2004), claims 3 to 5; paragraph [0008] & WO 2002/039991 A2 claims 3 to 5; page 4, lines 4 to 5 & US 2004/0039041 A1 & US 2002/0115703 A1 & EP 1333828 A2 & DE 60134659 D1 & CA 2428603 A1 & AU 200223703 A & AT 399548 T	7
P,X	ASANO, T et al., "Aldioxa improves delayed gastric emptying and impaired gastric compliance, pathophysiologic mechanisms of functional dyspepsia", Scientific Reports, 2015.12.01, Vol.5, Article No.17519, p.1-13, ISSN 2045-2322, [online], [retrieved on 2016. 02.24], Retrieved from the Internet: <URL: http://www.nature.com/articles/srep17519 > Abstract, Figure 1-7	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

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

Document 7: JP 11-310524 A (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd.), 09 November 1999 (09.11.1999), paragraph [0002] (Family: none)

Document 8: JP 8-504442 A (Eastman Kodak Co.), 14 May 1996 (14.05.1996), page 6, lines 18 to 24 & WO 94/013304 A2 page 4, lines 18 to 27 & EP 673253 A1 & NO 199502261 A & AU 199463908 A & FI 199502859 A & CA 2150383 A1 & CZ 199501486 A3 & SK 199500765 A3
(Continued to extra sheet)

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
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 and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2015/085506

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

Document 9: JP 5-238938 A (Teikoku Seiyaku Co., Ltd.), 17 September 1993 (17.09.1993), paragraph [0002] (Family: none)

Document 10: JP 9-278657 A (Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.), 28 October 1997 (28.10.1997), claim 5; paragraph [0011] & EP 974361 A1 claim 5; paragraph [0013] & WO 97/028823 A1 & AU 199716195 A

Document 11: JP 1-216936 A (Sato Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 August 1989 (30.08.1989), claim 2; page 2, upper right column, line 7 to lower left column, line 6 (Family: none)

Document 12: JP 2006-522777 A (Orion Corp.), 05 October 2006 (05.10.2006), claims 2 to 4; paragraph [0006] & WO 2004/089349 A2 claims 2 to 4; page 2, lines 11 to 13 & US 2008/0207719 A1 & EP 1610771 A2 & DE 602004018121 D1 & CA 2521656 A1 & AT 415957 T & ES 2316977 T3

Document 13: JP 2010-518023 A (GREEN, Alan I.), 27 May 2010 (27.05.2010), claim 9; paragraph [0007] & WO 2009/014770 A2 claim 9; page 2, lines 20 to 21 & US 2008/0188464 A1 & US 2015/0374712 A1 & EP 2114150 A2 & EP 2457571 A1 & CA 2677219 A1 & AU 2008279572 A1

Document 14: JP 2004-513917 A (Orion Corp.), 13 May 2004 (13.05.2004), claims 3 to 5; paragraph [0008] & WO 2002/039991 A2 claims 3 to 5; page 4, lines 4 to 5 & US 2004/0039041 A1 & US 2002/0115703 A1 & EP 1333828 A2 & DE 60134659 D1 & CA 2428603 A1 & AU 200223703 A & AT 399548 T

The inventions according to claims 1-6 and 10-12 relate to a therapeutic agent for functional dyspepsia that comprises, as an active ingredient, a compound having an $\alpha 2$ -antagonistic effect and/or containing aluminum, use of the aforesaid compound for producing the therapeutic agent, and a method for treating functional dyspepsia characterized by comprising administering the aforesaid compound (Invention 1).

The inventions according to claims 7-9 relate to a compound having an $\alpha 2$ -antagonistic effect and/or containing aluminum for treating functional dyspepsia (Invention 2).

It appears that the wording "for treating functional dyspepsia" in Invention 2 merely indicates the usefulness of "a compound having an $\alpha 2$ -antagonistic effect and/or containing aluminum" and, therefore Invention 2 relates to the compound per se.

That is, Inventions 1 and 2 have a common technical feature "a compound having an $\alpha 2$ -antagonistic effect and/or containing aluminum". As described in documents 7-14, however, such compounds having an $\alpha 2$ -antagonistic effect and/or containing aluminum (for example, aldioxa, yohimbine, phenoxybenzamine, idazoxan, efaroan, atipamezole and aluminum-containing compounds such as aluminum hydroxide or salts thereof, sucralfate, synthetic hydrotalcite and magnesium aluminometasilicate) have been publicly known per se. Thus, the above technical feature does not make a contribution over the prior art and, therefore, cannot be considered as a special technical feature.

Consequently, claims of the present application are classified into the above-said two inventions.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00(2006.01)i, A61K31/4166(2006.01)i, A61K33/06(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int.Cl. A61K45/00, A61K31/4166, A61K33/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2016年
日本国実用新案登録公報	1996-2016年
日本国登録実用新案公報	1994-2016年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JSTPLUS/JMEDPLUS/JST7580 (JDreamIII)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	神谷茂 外 3 名, "基礎・診療の基礎 Aldioxa の Helicobacter pylori の細胞付着性、IL-8 産生誘導能および空胞化毒素 (VacA) 活性に及ぼす効果", 新薬と臨床, 1998.07.10, Vol.47, No.7, p.1115-1122, ISSN 0559-8672 第 1116 頁右欄—第 1119 頁左欄『III 結果』欄、図 2, 4-5	7-9 1-6, 10-12

☒ 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

15.03.2016

国際調査報告の発送日

22.03.2016

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
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）

中尾 忍

電話番号 03-3581-1101 内線 3439

4U

3955

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	鈴木秀和 外 2 名, ” 各論 胃部不快感 (機能性胃腸症の診療の実際) FD の診断と治療の実際”, 診断と治療, 2010.09.10, Vol.98, No.9, p.1431-1435, ISSN 0370-999X 第 1431 頁『Headline』の 3、第 1432 頁右欄－第 1433 頁左欄『2. FD に対する現行の治療 (表 1) a) H. pylori 除菌療法』欄、第 1433 頁左欄－同頁右欄『b) 酸分泌抑制薬』欄、表 1	1-12
Y	SUZUKI, H et al., ” Improvement of gastrointestinal quality of life scores in cases of Helicobacter pylori-positive functional dyspepsia after successful eradication therapy”, J. Gastroenterol. Hepatol., 2005.11., Vol.20, No.11, p.1652-1660, ISSN 1440-1746 第 1652 頁『Summary』の「Conclusions」欄、Table 1	1-12
Y	酒井元 外 4 名, ” 特集／第 3 回 東京 UGI 研究会 主題 2 NUD の診断と治療 Non-Ulcer Dyspepsia (NUD) 患者の Quality of Life (QOL) に対する Helicobacter pylori 除菌療法の効果の検討”, 新薬と臨牀, 2003.08.10, Vol.52, No.8, p.1138-1140, ISSN 0559-8672 第 1139 頁左欄－第 1140 頁左欄『III 結果』欄、『IV 考察』欄、『V 結論』欄	1-12
X	KAWACHI, M et al., ” Acotiamide hydrochloride (Z-338) enhances gastric motility and emptying by inhibiting acetylcholinesterase activity in rats”, Eur. J. Pharmacol., 2011.09, Vol.666, No.1-3, p.218-225, ISSN 0014-2999 ABSTRACT	1, 4, 7, 10
X	松永勇吾 外 4 名, ” 新薬紹介総説 新規機能性ディスぺプシア (FD) 治療薬 アコチアミド塩酸塩水和物 (アコファイド錠 100mg) の薬理学的特性と臨床試験成績”, 日薬理誌, 2014.02, Vol.143, No.2, p.84-94, ISSN 1347-8397 要約	1, 4, 7, 10
X Y	JP 11-310524 A (大正製薬株式会社) 1999.11.09, 段落 [0002] (ファミリーなし)	7 1, 4, 10

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X Y	JP 8-504442 A (イーストマン コダック カンパニー) 1996. 05. 14, 第 6 頁第 18 行目—同頁第 24 行目 & WO 94/013304 A2, 第 4 頁第 18 行目—同頁第 27 行目 & EP 673253 A1 & NO 199502261 A & AU 199463908 A & FI 199502859 A & CA 2150383 A1 & CZ 199501486 A3 & SK 199500765 A3	7 1, 4, 10
X Y	JP 5-238938 A (帝國製菓株式会社) 1993. 09. 17, 段落 [0002] (ファミリーなし)	7 1, 4, 10
X Y	JP 9-278657 A (中外製菓株式会社) 1997. 10. 28, 請求項 5、段落 [0011] & EP 974361 A1, claim 5, paragraph [0013] & WO 97/028823 A1 & AU 199716195 A	7 1, 4, 10
X Y	JP 1-216936 A (佐藤製菓株式会社) 1989. 08. 30, 特許請求の範囲 2、第 2 頁右上欄第 7 行目—同頁左下欄第 6 行目 (ファミリーなし)	7 1, 4, 10
X	JP 2006-522777 A (オリオン コーポレーション) 2006. 10. 05, 請求項 2-4、段落 [0006] & WO 2004/089349 A2, claim 2-4、第 2 頁第 11 行目—同頁第 13 行 目 & US 2008/0207719 A1 & EP 1610771 A2 & DE 602004018121 D1 & CA 2521656 A1 & AT 415957 T & ES 2316977 T3	7
X	JP 2010-518023 A (グリーン アラン アイ.) 2010. 05. 27, 請求項 9、段落 [0007] & WO 2009/014770 A2, claim 9、第 2 頁第 20 行目—同頁第 21 行目 & US 2008/0188464 A1 & US 2015/0374712 A1 & EP 2114150 A2 & EP 2457571 A1 & CA 2677219 A1 & AU 2008279572 A1	7
X	JP 2004-513917 A (オリオン コーポレーション) 2004. 05. 13, 請求項 3-5、段落 [0008] & WO 2002/039991 A2, claim 3-5、第 4 頁第 4 行目—同頁第 5 行目 & US 2004/0039041 A1 & US 2002/0115703 A1 & EP 1333828 A2 & DE 60134659 D1 & CA 2428603 A1 & AU 200223703 A & AT 399548 T	7

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
P, X	ASANO, T et al., "Aldioxa improves delayed gastric emptying and impaired gastric compliance, pathophysiologic mechanisms of functional dyspepsia", Scientific Reports, 2015.12.01, Vol.5, Article No.17519, p.1-13, ISSN 2045-2322, [online], [retrieved on 2016.02.24], Retrieved from the Internet: <URL:http://www.nature.com/articles/srep17519> Abstract、Figure 1-7	1-12

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17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. ☐ 請求項 _____ 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、
2. ☐ 請求項 _____ 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. ☐ 請求項 _____ 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。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

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ころの国際調査機関は認めた。

文献7：JP 11-310524 A（大正製薬株式会社）1999.11.09,

段落 [0002]

（ファミリーなし）

文献8：JP 8-504442 A（イーストマン コダック カンパニー）1996.05.14,

第6頁第18行目—同頁第24行目

& WO 94/013304 A2, 第4頁第18行目—同頁第27行目

& EP 673253 A1 & NO 199502261 A & AU 199463908 A

& FI 199502859 A & CA 2150383 A1 & CZ 199501486 A3

& SK 199500765 A3

特別ページに続く

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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立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あったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

<第 I I I 欄の続き>

文献 9 : JP 5-238938 A (帝國製薬株式会社) 1993. 09. 17,

段落 [0 0 0 2]

(ファミリーなし)

文献 1 0 : JP 9-278657 A (中外製薬株式会社) 1997. 10. 28,

請求項 5、段落 [0 0 1 1]

& EP 974361 A1, claim 5, paragraph [0013]

& WO 97/028823 A1 & AU 199716195 A

文献 1 1 : JP 1-216936 A (佐藤製薬株式会社) 1989. 08. 30,

特許請求の範囲 2、第 2 頁右上欄第 7 行目一同頁左下欄第 6 行目

(ファミリーなし)

文献 1 2 : JP 2006-522777 A (オリオン コーポレーション) 2006. 10. 05,

請求項 2-4、段落 [0 0 0 6]

& WO 2004/089349 A2, claim 2-4、第 2 頁第 11 行目一同頁第 13 行目

& US 2008/0207719 A1 & EP 1610771 A2 & DE 602004018121 D1

& CA 2521656 A1 & AT 415957 T & ES 2316977 T3

文献 1 3 : JP 2010-518023 A (グリーン アラン アイ.) 2010. 05. 27,

請求項 9、段落 [0 0 0 7]

& WO 2009/014770 A2, claim 9、第 2 頁第 20 行目一同頁第 21 行目

& US 2008/0188464 A1 & US 2015/0374712 A1 & EP 2114150 A2

& EP 2457571 A1 & CA 2677219 A1 & AU 2008279572 A1

文献 1 4 : JP 2004-513917 A (オリオン コーポレーション) 2004. 05. 13,

請求項 3-5、段落 [0 0 0 8]

& WO 2002/039991 A2, claim 3-5、第 4 頁第 4 行目一同頁第 5 行目

& US 2004/0039041 A1 & US 2002/0115703 A1 & EP 1333828 A2

& DE 60134659 D1 & CA 2428603 A1 & AU 200223703 A

& AT 399548 T

請求項 1-6、1 0-1 2に係る発明は、 α 2 アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又はアルミニウムを含有する化合物を有効成分とする機能性ディスペプシア治療薬、当該治療薬を製造するための前記化合物の使用、及び、前記化合物を投与することを特徴とする機能性ディスペプシアの治療方法に関する発明である (発明 1)。

請求項 7-9に係る発明は、機能性ディスペプシアを治療するための、 α 2 アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又はアルミニウムを含有する化合物に関する発明である (発明 2)。

ここで、発明 2における、「機能性ディスペプシアを治療するための」なる記載は、「 α 2 アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又はアルミニウムを含有する化合物」の有用性を表現したものにすぎず、同発明 2は、化合物自体に関するものと認められる。

してみると、発明 1 と 2 は、「 α 2 アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又はアルミニウムを含有する化合物」を共通の技術的特徴として有するものの、これは、例えば、文献 7-1 4に記載されるように、アルジオキサ、ヨヒンビン、フェノキシベンザミン、イダゾキサン、エファロキサン、アチパメゾール、並びに、アルミニウム含有化合物である、水酸化アルミニウム又はその塩、スクラルファート、合成ヒドロタルサイト、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムのような、 α 2 アнтаゴニスト作用を有し、かつ／又はアルミニウムを含有する化合物自体が公知であって、上記技術的特徴は先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、特別な技術的特徴であるとはいえない。

したがって、本国際出願の請求の範囲は、上記 2 つの発明に区分される。