

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2002年10月31日 (31.10.2002)

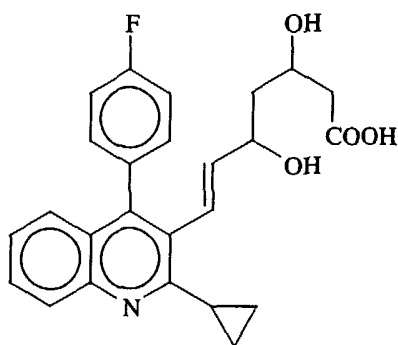
PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/085363 A1

- (51) 国際特許分類: A61K 31/47, (YAMAUCHI,Youichi) [JP/JP]; 〒201-0016 東京都 狛江市駒井町 3丁目 2番5号 Tokyo (JP).
A61P 13/12 // C07D 215/14
- (21) 国際出願番号: PCT/JP02/03870 (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); 〒103-0013 東京都 中央区日本橋人形町 1丁目3番6号共同ビル Tokyo (JP).
- (22) 国際出願日: 2002年4月18日 (18.04.2002)
- (25) 国際出願の言語: 日本語 (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2001-121058 2001年4月19日 (19.04.2001) JP
特願2001-361257 2001年11月27日 (27.11.2001) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA CO., LTD.) [JP/JP]; 〒460-0003 愛知県名古屋市中区錦 三丁目 6番 2 9号 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町 3丁目 7番地 1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中川 隆 (NAKAGAWA, Takashi) [JP/JP]; 〒359-1145 埼玉県所沢市山口 5019-1 32-3-109 Saitama (JP). 須田 誠 (SUDA, Makoto) [JP/JP]; 〒189-0022 東京都東村山田野口町 2丁目 1 7番地 4 3 Tokyo (JP). 山内 洋一
- 添付公開書類:
— 国際調査報告書
- 2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: REMEDIAL AGENT FOR GLOMERULAR DISEASE

(54) 発明の名称: 糸球体疾患治療剤



(1)

(57) Abstract: A preventive or remedy for glomerular diseases which contains as the active ingredient the compound represented by the following formula (1); or a salt of the compound. The preventive or remedy is useful as a preventive or remedy for various glomerular diseases including chronic glomerulonephritis.

[続葉有]

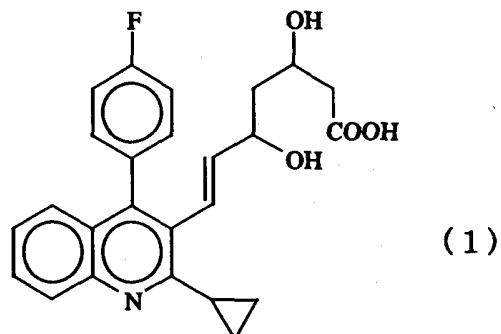


WO 02/085363 A1



(57) 要約:

本発明は、次式 (1)



で表される化合物又はその塩を有効成分とする糸球体疾患の予防又は治療剤に関する。この糸球体疾患の予防又は治療剤は、慢性糸球体腎炎を始めとする各種糸球体疾患の予防又は治療剤として有用である。

明 細 書

糸球体疾患治療剤

技術分野

本発明は糸球体疾患の予防及び治療に有用な薬剤に関する。

背景技術

腎臓の糸球体に病変を起こした糸球体疾患（原発性糸球体腎炎）は、臨床的に溶連菌感染後急性腎炎、半月体形成性腎炎（急速進行性腎炎）、IgA腎症、膜性腎症、膜性増殖性腎炎、巣状糸球体硬化症及び微小変化型ネフローゼの7つに分類される。これらのうち、溶連菌感染後急性腎炎、半月体形成性腎炎及び微小変化型ネフローゼを除く各疾患は一般的に慢性糸球体腎炎と呼ばれ、その発症の原因及び時期は比較的不明瞭な場合が多く、またその多くの障害過程は進行性で最終的には腎不全に至るものも多いとされている。

斯かる慢性糸球体腎炎には、糸球体に病変が認められることが多く、当該糸球体病変には糸球体構成細胞の一つであるメサンギウム細胞の増殖やその細胞外基質（メサンギウム基質）の蓄積が大きく関与すると考えられている。また最近では、サイトカイン／増殖因子のPDGF-BBやTGF- β_1 等の因子が斯かるメサンギウム領域（メサンギウム細胞及びメサンギウム基質）の障害に関与することが示唆されている。例えばメサンギウム細胞から産生されるPDGF-BBがメサンギウム細胞の増殖を促進させることや（Yoshimura A., et al, *Kidney int.*, 40:470, 1991）、TGF- β_1 によりメサンギウム基質の合成・分泌が促進されることが報告されている（Border WA., et al, *Nature.*, 346:371, 1990）。

従って、PDGF-BBやTGF- β_1 に対するメサンギウム細胞の応答を抑制し、メサンギウム細胞の増殖やメサンギウム基質の増生を抑制することは、メサンギウム領域の障害進展を抑制しうると考えられ、ひいては糸球体疾患の進展を

抑制できるものと考えられ、今日までに、病態モデルを用いての種々薬剤（メサングウム細胞増殖抑制剤など）の検討が成されている（Fitner F, et al, Kidney int., 51 (1) 69, 1997）。

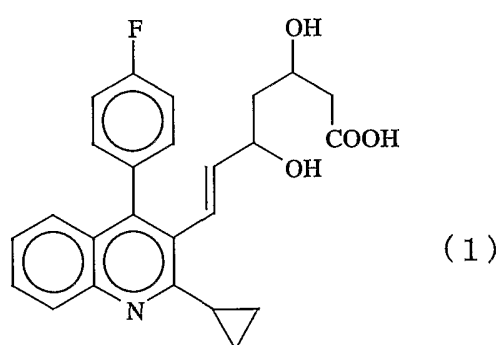
しかしながら、未だ治療剤の開発には至っていないのが現状であり、上記糸球体疾患に対して優れた効果を示す新規薬剤の開発が切望されている。

本発明は、糸球体病変、特にメサングウム領域の障害に基づく糸球体病変を起こした糸球体疾患の予防又は治療剤を提供することを目的とする。

発明の開示

本発明者らは、斯かる実情に鑑み鋭意研究した結果、下記式（１）で表される化合物（（+）－（３Ｒ，５Ｓ，６Ｅ）－７－〔２－シクロプロピル－４－（４－フルオロフェニル）－３－キノリル〕－３，５－ジヒドロキシ－６－ヘプテン酸）がメサングウム基質の産生を抑制することによってメサングウム領域の障害を抑制し、糸球体疾患の予防又は治療剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

すなわち本発明は、次式（１）



で表される化合物又はその塩を有効成分とする糸球体疾患の予防又は治療剤を提供するものである。

また本発明は、糸球体疾患の予防又は治療剤を製造するための上記化合物又はその塩の使用を提供するものである。

更にまた本発明は、上記化合物又はその塩を投与することを特徴とする糸球体疾患の処置方法を提供するものである。

図面の簡単な説明

図1は、進行性抗Thy-1腎炎ラットにおける尿中への蛋白排泄量（18時間蓄尿）を示す図である。

図2は、進行性抗Thy-1腎炎ラットにおける病理所見（尿細管間質障害）をスコア化した図である。

図3は、腎不全モデルラットにおける尿中総タンパク/クレアチニン比の経日推移を示す図である。

図4は、腎不全モデルラットにおける血中尿素窒素量の経日推移を示す図である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の化合物（1）又はその塩は、メサングウム基質産生抑制試験において、メサングウム基質の増生指標であるプロコラーゲンタイプI・Cペプチド（PIP）の産生を顕著に抑制し（実施例1）、進行性抗Thy-1腎炎ラットに対する薬理試験において、尿中への蛋白排泄量、尿細管及び間質領域における障害を顕著に抑制する（実施例2）と共に、更に腎不全モデルラットにおいて腎機能の悪化を抑制し（実施例3）、且つ優れた安全性を有する（実施例4）。このように、本発明化合物を投与すればメサングウム領域の障害を抑制でき、糸球体疾患の発症進展を抑制できると考えられることから、本発明の化合物（1）又はその塩は、IgA腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症及び膜性増殖性腎炎といった慢性糸球体腎炎を始めとする各種糸球体疾患、特にメサングウム領域の障害を伴う糸球体疾患の予防又は治療剤として有用である。

本発明の化合物（1）は、常法によりその薬理学的に許容される塩とすること

ができるが、このような塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属との塩、カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩、又はアンモニウム塩を挙げることができ、好ましくはナトリウム塩及びカルシウム塩である。

また、本発明化合物（１）又はその塩には、水和物や医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

また、本発明の化合物（１）には、不飽和結合及び不斉炭素原子に関して立体異性体が存在するが、本発明においてはそれら全ての異性体を包含するものである。

本発明の化合物（１）又はその塩は、極めて優れたHMG-C o A還元酵素阻害活性を有する公知化合物であり、公知の方法又はこれに準じた方法により製造することができる（特許第2569746号公報、米国特許第5856336号明細書、欧州特許第0304063号明細書）。

本発明の化合物（１）又はその塩は、用法に応じ種々の剤形の医薬品製剤とすることができる。斯かる剤形としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤等を挙げることができる。

これらの製剤は、その剤形に応じて製剤学上使用される賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等の医薬品添加物と適宜混合、希釈又は溶解し、常法に従い製造することができる。

例えば、散剤は、化合物（１）又はその塩に必要なに応じて適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和して調製すればよく、錠剤は、必要なに応じて適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を加え、常法に従い打錠して調製すればよい。また錠剤は必要なに応じてコーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠等に行うことができる。

また注射剤は、液剤（無菌水又は非水溶液）、乳剤及び懸濁剤の形態とすることができ、これらに用いられる非水担体、希釈剤、溶媒又はビヒクルとしては、

例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油等の植物油、オレイン酸エチル等の注射可能な有機酸エステルが挙げられる。また、該組成物には防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤等の補助剤を適宜配合することができる。

本発明の糸球体疾患の予防又は治療剤の投与量は、患者の体重、年齢、性別、疾患の程度等により適宜決定されるが、化合物(1)又はその塩として、経口投与の場合、成人1日当たり0.01~100mgを一回又は数回に分けて投与することができる。

実施例

以下、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

製造例

(+) -ビス [(3R, 5S, 6E) -7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3,5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸] -カルシウム (化合物A) の製造

2-アミノ-4'-フルオロベンゾフェノンを用い、J. Org. Chem., 2899 (1966) に記載の方法に準じて、メチル [2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル] カルボキシレートを合成し、このものを用いて特許第2569746号公報、米国特許第5856336号明細書又は欧州特許第0304063号明細書に記載の実施例1~3に準じて標記化合物Aを合成した。

実施例1 メサングウム基質産生抑制作用

(1) ヒトメサングウム細胞の培養と保存

ヒトメサングウム細胞は、正常ヒト糸球体間質細胞CryoNHMC (三光純薬(株)製) を使用し、75cm²フラスコ(430720 CORNING) 2本(MsGM培地15mL/フラスコ)で培養を開始し、2~3日毎に培地交換を行なった。培養スケールを225cm²フラスコ(3000 COSTER)に上げ、5×10⁶個/セルバンカー1mL/Vial(430659, CORNING)でpassage 5を3本、passage 6を27本作製し、液体室

素保存容器にて保存した。

(2) メサンギウム基質産生抑制活性の測定

凍結保存したpassage 6のヒトメサンギウム細胞を起こし、75cm²フラスコに蒔き、翌日培地交換を行い、更に3日間培養し、0.25%トリプシン-0.02%EDTAにて処理した。96穴プレートを用い、本ヒトメサンギウム細胞(5760個/0.1mL/well)に化合物A(1, 3, 10, 30μmol/L)を添加後、直ちにTGF-β₁(10ng/mL)を添加し、72時間培養した。化合物Aの各濃度に4wellを用いた。培養終了後、ELISA法(PIP測定キット: TAKARA社製)を用いて培養液中のPIP濃度を測定した。抑制率(%)を下記の式で算出し、それを基にPIP産生抑制活性(IC₅₀値)を導き出した。結果を表1に示す。

$$\text{抑制率 (\%)} = \left\{ \frac{(\text{TGF-}\beta_1\text{刺激時のPIP量}) - (\text{化合物A添加後TGF-}\beta_1\text{刺激時のPIP量})}{(\text{TGF-}\beta_1\text{刺激時のPIP量}) - (\text{TGF-}\beta_1\text{未刺激時のPIP量})} \right\} \times 100$$

表1

	PIP産生抑制活性 (IC ₅₀ : μM)
化合物A	22.4

化合物Aは、TGF-β₁刺激によるPIPの産生を低濃度で抑制した。

実施例2 進行性抗Thy-1腎炎ラットに対する薬理試験

(1) Wistar雌性ラット(5週齢、日本エスエルシー社から購入)を4日間檢疫馴化させ実験に供した。はじめに、ラットをペントバルビタール麻酔下で右背側部より右腎を摘出した。2週間経過後に抗Thy-1抗体(抗メサンギウム細胞抗体/モノクローナル抗体1-22-3; (株)パナファームラボラトリーズより購入)を尾静脈内投与(500μg/匹)することにより進行性抗Thy-1腎炎を惹起させた。直ちに0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水

溶液に懸濁した化合物Aを経口ゾンデにて強制的に連続経口投与した（20 mg/kg体重、1日1回、10週間）。化合物Aを10週間投与後にメタボリックケージ（杉山元社製）で18時間採尿し、尿中総タンパク排泄量を測定した。

本発明化合物を処置することにより尿中への蛋白排泄量が有意に抑制された（図1）。

(2) 採尿処理後に腎を摘出し、ホルマリン固定後、パラフィン包埋した。薄切した切片についてヘマトキシリン・エオシン（HE）染色を施し、実体顕微鏡下で、Raijらの方法(Raij L, et al: Mesangial immune injury, hypertension, and progressive glomerular damage in Dahl rats. *Kidney int.* 26:137-143, 1984)に従い、病理組織学的検討を行った。具体的には、低倍（対物×10）で、腎冠状断面皮質領域全体を観察し、全体の面積に対するHE染色された障害領域の面積の割合を下記の基準に従ってスコア化した。

スコア0：正常からほぼ正常

スコア1：障害領域が10%以下

スコア2：障害領域が10%～30%

スコア3：障害領域が30%～50%

スコア4：障害領域が50%以上

結果を図2に示す。本発明化合物を処置することにより尿細管及び間質領域における障害（尿細管萎縮及び拡張、尿細管周囲の間質部位における線維化）が有意に抑制された。

実施例3 腎不全モデルラット（5/6腎摘ラット）に対する効果

雄性Wistarラット（10週齢、300-350g、日本エスエルシー社から購入）をペントバルビタール麻酔下に右腎を摘出した後に左腎を露出し、実体顕微鏡を用いて、左腎動脈分枝のうち中央の動脈を残して他の動脈を結紮した（5/6腎摘）（分枝は通常3本に分かれている。なお、分枝動脈を結紮することにより、その支配領域が虚血になるため、結紮した腎領域は肉眼的にわかる）。作

成した腎不全モデルの判定は術後1日目の血中尿素窒素量（BUN）の増加により確認し、術後1日目のBUN値として、約40～80mg/dlの範囲内に入った動物を選びモデルとして用いた。

術後1日目に各群でBUN値が均等になるように群分けし、化合物Aの投与を開始した。群構成は正常ラット群（N=5）、5/6腎摘且つ薬物未処置群（対照群：N=8）及び5/6腎摘且つ化合物A（15mg/kg）投与群（N=8）の計3群を設定した。化合物Aは1日1回、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁し、強制的に経口投与した。術後7日、14日、21日、28日及び35日に尿中総タンパク/クレアチニン比（UP/Ucr）並びにBUNを測定した。結果を図3及び図4に示す。

図3より、化合物A投与群において投与開始後比較的早い時期よりUP/Ucrの低下が認められ、投与後7及び8週時では薬物未処置群と比較して有意な低下が認められた。

また図4より、化合物A投与群で、投与開始3週よりBUNの低下傾向が認められ、以後4週以降は有意な低下が認められた。

本モデルでは4週以降に糸球体硬化性病変などの不可逆性病変が出現してくるが、化合物Aがその不可逆性病変のメディエーターである腎機能悪化（BUN上昇）を抑制したことで、化合物Aは腎疾患患者に有益な効果をもたらすと考えられる。従って、化合物Aは、糸球体疾患の進行を抑制する薬剤として有用である。

実施例4 急性毒性試験

S1c: Wistar系雌雄ラット（6週齢、日本エスエルシー社から購入）をそれぞれ5匹用い、一夜絶食後、0.5%カルボキシメチルセルロースナトリウム水溶液に懸濁した化合物Aを、雄性ラットには500mg/kg、雌性ラットには250mg/kg強制的経口投与した後、14日間観察したが、死亡例は認められなかった。

実施例5 製剤処方例

1錠当たり下記組成を有する錠剤を、以下の方法で製造した。

表 2

化合物A	1. 0 mg
乳糖	101. 4 mg
低置換度ヒドロキシプロピルセルロール	12. 0 mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース 2910	2. 0 mg
メタケイ酸アルミン酸マグネシウム	2. 4 mg
ステアリン酸マグネシウム	1. 2 mg
合 計	120. 0 mg

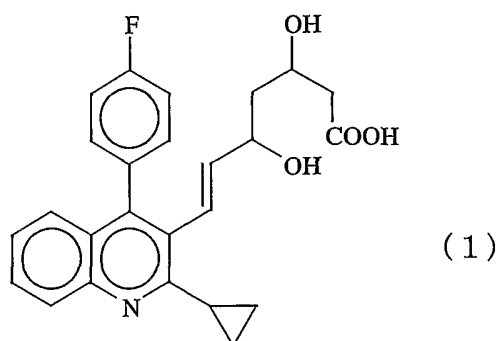
化合物Aからメタケイ酸アルミン酸マグネシウムまでを混合し、均質な粉末混合物を調製し、精製水を適量加え攪拌造粒法にて顆粒化して打錠顆粒とした。この打錠顆粒にステアリン酸マグネシウムを混合して打錠して、化合物Aを含有する錠剤を得た。

産業上の利用可能性

本発明の糸球体疾患の予防又は治療剤は、IgA腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症及び膜性増殖性腎炎などの慢性糸球体腎炎を始めとする各種糸球体疾患の予防又は治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 次式 (1)



で表される化合物又はその塩を有効成分とする糸球体疾患の予防又は治療剤。

2. 糸球体疾患が、I g A腎症、巣状糸球体硬化症、膜性腎症、膜性増殖性腎炎及び慢性糸球体腎炎から選ばれるものである請求項1記載の予防又は治療剤。

3. 糸球体疾患の予防又は治療剤を製造するための請求項1記載の化合物又はその塩の使用。

4. 請求項1記載の化合物又はその塩を投与することを特徴とする糸球体疾患の処置方法。

図 1

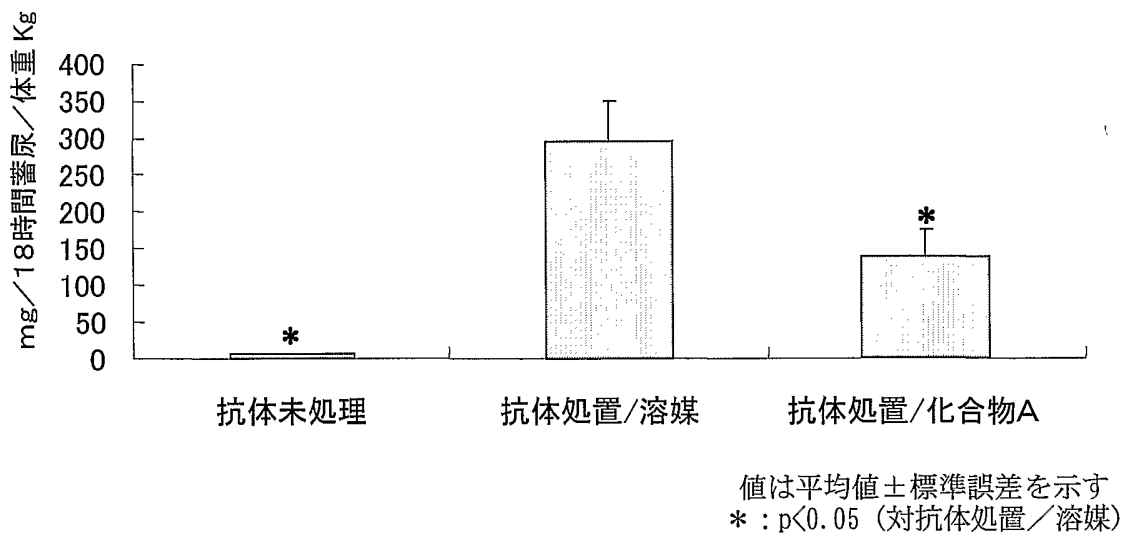


図 2

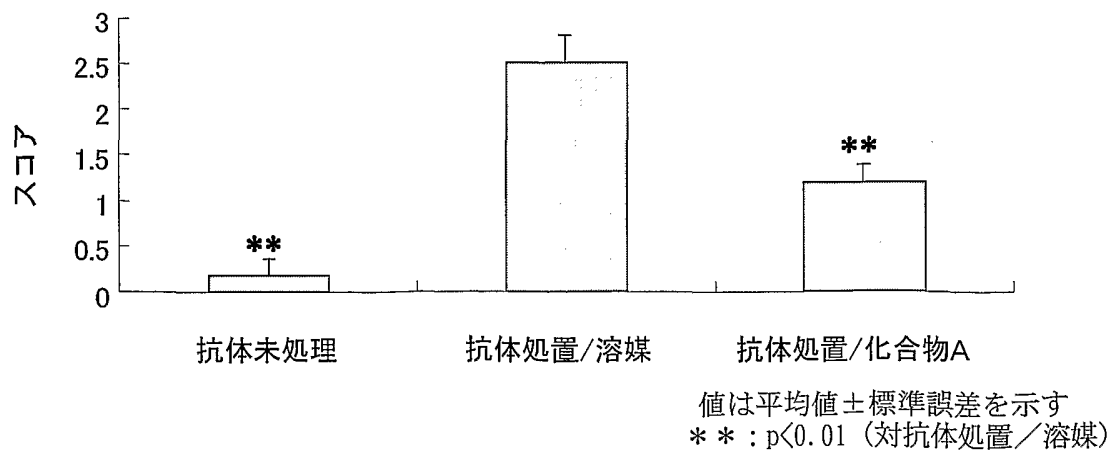


図 3

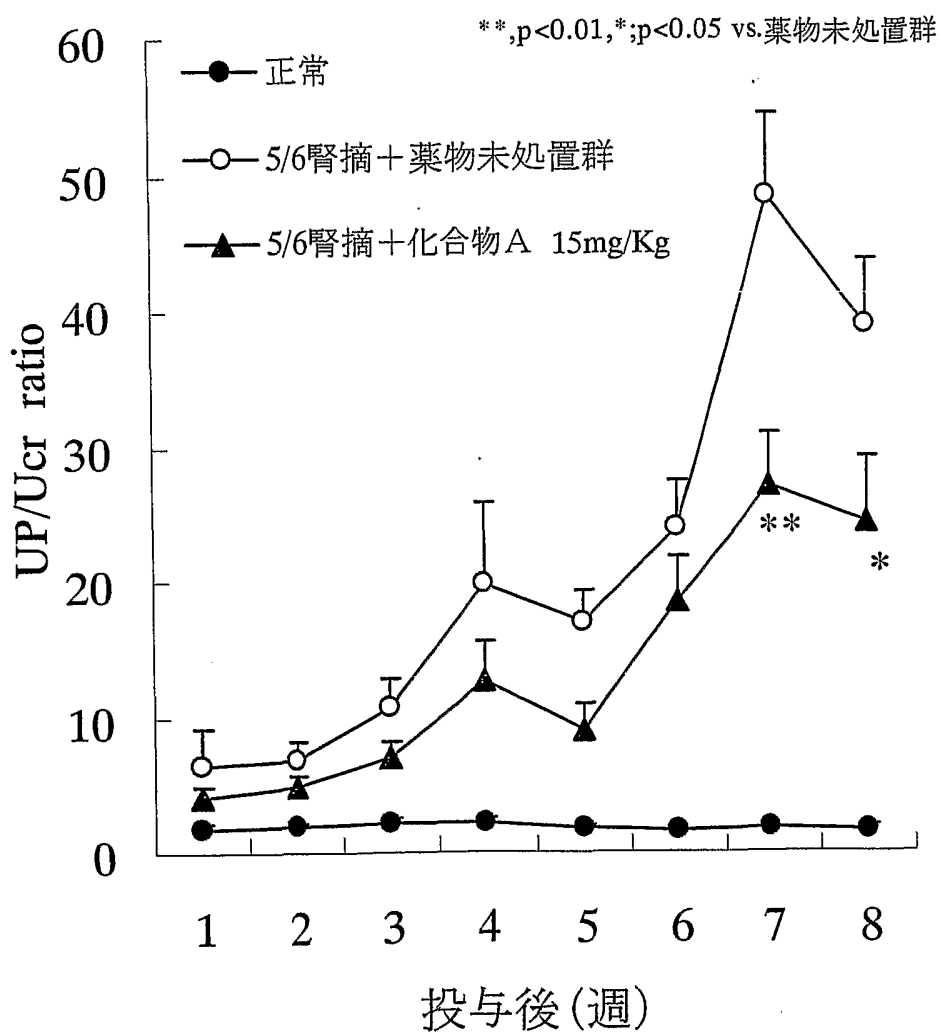
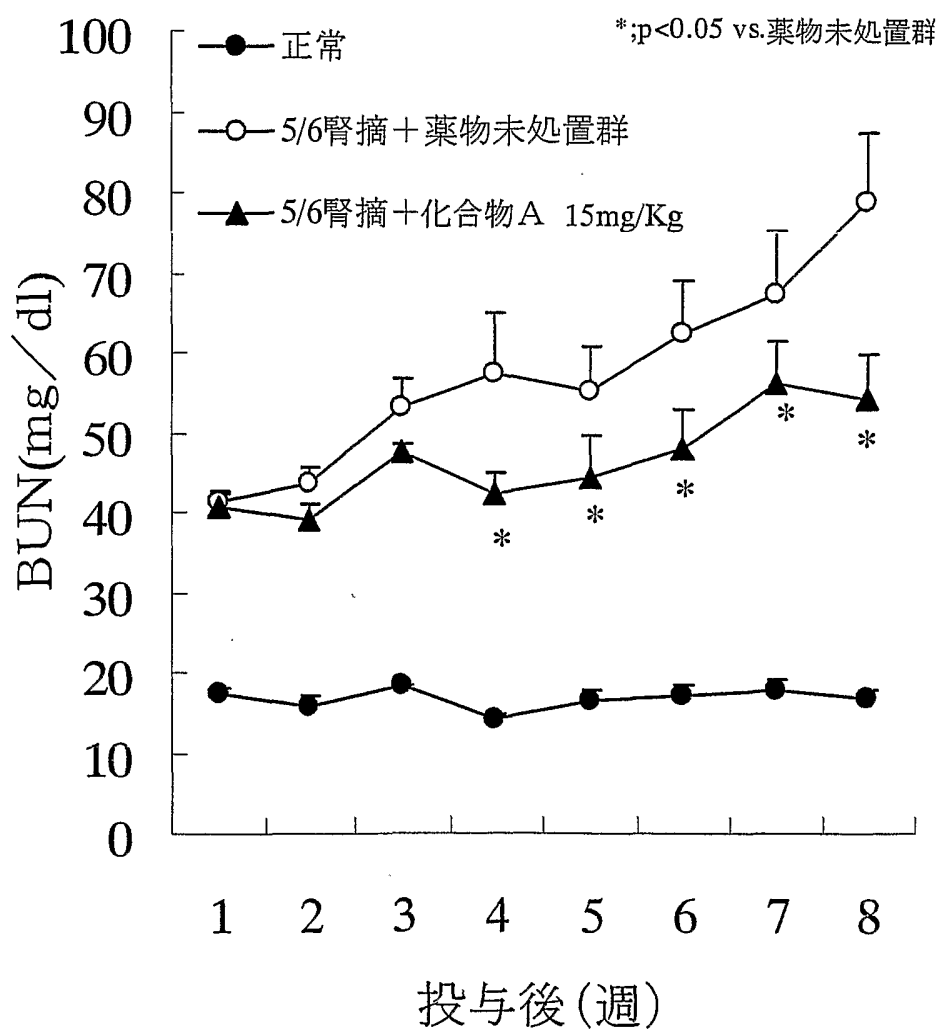


図 4



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03870

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
 Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P13/12//C07D215/14

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
 Int.Cl⁷ A61K31/47, A61P13/12, C07D215/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP 304063 A2 (Nissan Chemical Industries Ltd.), 22 February, 1989 (22.02.89), Full text & JP 1-279866 A & US 5856336 A & CA 1336714 A & DE 3852243 A	1-3
Y	EP 482498 A2 (E. R. Squibb & Sons, Inc.), 29 April, 1992 (29.04.92), Claims; page 2, lines 10 to 12 & JP 4-282324 A	1-3
Y	JP 8-198898 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 06 August, 1996 (06.08.96), Par. No. [0007] (Family: none)	1-3

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search 16 July, 2002 (16.07.02)	Date of mailing of the international search report 30 July, 2002 (30.07.02)
---------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
----------------------------------------------------------------	--------------------

Facsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03870

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/30425 A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 18 April, 2002 (18.04.02), Full text; particularly, example 1 (Family: none)	1-3
P, X	WO 01/76573 A2 (Novartis-Erfindungen), 18 October, 2001 (18.10.01), Full text; particularly, Claims 1, 4 (Family: none)	1-3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/03870

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.: 4

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

Claim 4 pertains to a method for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.


2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K31/47, A61P13/12 // C07D215/14		
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 ⁷ A61K31/47, A61P13/12, C07D215/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用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)		
REGISTRY (STN), CA (STN), CAPLUS (STN)		
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
Y	EP 304063 A2 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES LTD.) 1989.02.22 全文 &JP 1-279866 A &US 5856336 A &CA 1336714 A &DE 3852243 A	1-3
Y	EP 482498 A2 (E. R. SQUIBB & SONS, INC.) 1992.04.29 特許請求の範囲、第2頁第10~12行 &JP 4-282324 A	1-3
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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	16.07.02	国際調査報告の発送日
		30.07.02
国際調査機関の名称及びあて先	特許庁審査官 (権限のある職員)	4P 9638
日本国特許庁 (ISA/JP)	榎本 佳子	
郵便番号100-8915	東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	電話番号 03-3581-1101 内線 3492

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
Y	JP 8-198898 A (武田薬品工業株式会社) 1996. 08. 06 【0007】 (ファミリーなし)	1-3
PX	WO 02/30425 A1 (日産化学工業株式会社) 2002. 04. 18 全文、特に実施例1 (ファミリーなし)	1-3
PX	WO 01/76573 A2 (NOVARTIS-ERFINDUNGEN) 2001. 10. 18 全文、特に請求項1及び4 (ファミリーなし)	1-3

第I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. 請求の範囲 4 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲4は手術又は治療による人体の処置方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II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の国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。