

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2008-538583

(P2008-538583A)

(43) 公表日 平成20年10月30日(2008.10.30)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4015 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4015	4 C 0 6 3
<b>A 6 1 K 31/454 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/454	4 C 0 6 9
<b>A 6 1 P 25/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 25/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/08	
<b>A 6 1 P 25/28 (2006.01)</b>	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-507988 (P2008-507988)	(71) 出願人	507346557
(86) (22) 出願日	平成18年4月19日 (2006.4.19)		ハミルトン ファーマシューティカルズ
(85) 翻訳文提出日	平成19年12月12日 (2007.12.12)		インコーポレイティド
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/015513		アメリカ合衆国, ワシントン ディストリ
(87) 国際公開番号	W02006/113937		クト オブ コロンビア 20006, ケ
(87) 国際公開日	平成18年10月26日 (2006.10.26)		ー ストリート ノースウエスト 182
(31) 優先権主張番号	60/673, 555		5, スイート 520
(32) 優先日	平成17年4月20日 (2005.4.20)	(74) 代理人	100099759
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	11/406, 158	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成18年4月17日 (2006.4.17)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アパシー症候群を治療するための方法

## (57) 【要約】

本発明はヒト対象におけるアパシー症候群を治療する方法を提供する。まず、ヒト対象を評価し、1又は2以上のアパシーの行動特性を示しているか否かを決定する。こうした特性が観察されたら、2 - オキシピロリジン化合物、例えばネフィラセタム、ピラセタム、アニラセタム、プラミラセタム、ネブラセタム、ファソラセタム、レベチラセタム、又はオキシラセタムを、こうしたアパシー特性に改善を生じさせるのに有効な量、対象に投与する。本発明は、前頭皮質下機能不全に関連する病気、又は前頭皮質下機能不全を特徴とする病気を患う対象におけるアパシーの治療に有用である。また、本発明は、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳損傷、鬱病、統合失調症、慢性C型肝炎感染、又はHIV感染を患う対象におけるアパシーの治療に有用である。

## 【特許請求の範囲】

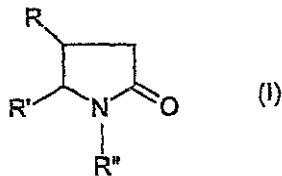
## 【請求項 1】

ヒト対象におけるアパシー症候群を治療する方法であって：

(a) 対象が 1 又は 2 以上のアパシーの行動特性を示しているか否か決定するべく、対象を評価する工程；並びに

(b) 前記対象が 1 又は 2 以上の前記特性を示している場合、前記対象に対して、一般式 (I) の 2 - オキソピロリジン化合物、又は医薬的に許容し得るその塩を、前記特性に改善を生じさせるのに有効な量、投与する工程

## 【化 1】



(式中、

R は水素、ヒドロキシ又はアミノメチルであり；

R' は水素又はピペリジノカルボニル基であり；

R'' は水素；ジ (C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub>) アルキルアミノ - (C<sub>2</sub> - C<sub>4</sub>) アルキル基で N 置換されていてもよいアミノカルボニルアルキル；ベンゼン環をメチル、メトキシ若しくはハロゲンで一若しくは二置換されていてもよいアニリノカルボニルアルキル；又はベンゼン環をメチル、メトキシ若しくはハロゲンで一若しくは二置換されていてもよいベンジルであり；

ここで、R、R'、及び R'' のうち 1 又は 2 つが水素であり；

但し、R' が水素以外の場合には、R 及び R'' が何れも水素であり、R が水素以外の場合には、R' が水素である）

を含んでなる方法。

## 【請求項 2】

前記ヒト対象が、前頭皮質下 (frontal-subcortical) 機能不全に関連する病気、又は前頭皮質下機能不全を特徴とする病気の患者である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 3】

前記ヒト対象が、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳損傷、鬱病、統合失調症、慢性 C 型肝炎感染、又は HIV 感染の患者である、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 4】

前記ヒト対象が鬱病の患者である、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 5】

前記ヒト対象が発作の患者である、請求項 3 記載の方法。

## 【請求項 6】

前記 2 - オキソピロリジン化合物が、ネフィラセタム、ピラセタム、アニラセタム、プラミラセタム、ネブラセタム、ファソラセタム、レベチラセタム、又はオキシラセタムである、請求項 1 記載の方法。

## 【請求項 7】

前記 2 - オキソピロリジン化合物がネフィラセタムである、請求項 4 記載の方法。

## 【請求項 8】

ネフィラセタムの有効量が、成人対象一人当たり約 300 から約 1800 mg / 日の範囲である、請求項 7 記載の方法。

## 【請求項 9】

ネフィラセタムの有効量が、成人対象一人当たり約 600 mg から約 1200 mg / 日の範囲である、請求項 8 記載の方法。

10

20

30

40

50

**【請求項 1 0】**

前記投与が最低でも数週間の長期に亘って行なわれる、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 1 1】**

前記投与が経口投与である、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 1 2】**

前記対象の評価が、アパシー尺度 (Apathy Scale) 又はアパシー評価尺度 (Apathy Evaluation Scale) に基づいて前記対象のスコアを決定することにより行なわれる、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 1 3】**

前記対象を定期的に試験し、アパシー尺度又はアパシー評価尺度工程に基づく前記対象のスコアを決定する工程、並びに、  
前記スコアに改善が見られるまで、必要に応じて、前記化合物の用量を調節する工程を含んでなる、請求項 1 2 記載の方法。

10

**【請求項 1 4】**

前記対象の認知機能の改善に有効である、請求項 1 記載の方法。

**【請求項 1 5】**

記号数字様相試験 (symbol digit modality test) に基づく前記対象のスコアが改善される、請求項 1 4 記載の方法。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】**

20

**【0 0 0 1】**

本発明はアパシー症候群の治療における 2 - オキシピロリジン化合物の使用に関する。本発明の例としてはネフィラセタム化合物が挙げられる。

**【背景技術】****【0 0 0 2】**

アパシー症候群は主に中枢神経系障害に起因する意欲喪失であり、多くの場合は前頭皮質下系の機能不全を伴う (Van Reekum, et al., J. Neuropsychi. Clin Neurosci., 17 (1): 7-19, 2005)。本明細書において使用する「アパシー (apathy)」及び「アパシー症候群 (apathy syndrome)」という語を、症状としてのアパシー (意欲の欠如) と混同すべきではない。後者は、精神的苦痛や意識レベルの減衰に起因する意欲喪失として定義されるものである。上記症候群の特徴としては、まず、顕在的な目標指向行動の減少が挙げられる。アパシー症候群 (以下「アパシー」という) の鑑別診断では、無動症及び無動性無言症、鬱病、認知症、譫妄、落胆状態並びに士気喪失を、除外しなければならない。また、アパシーは加齢や認知障害とも密接に関連している。主な鬱病は、アパシーの頻度の上昇を伴うが、鬱病とアパシーとは互いに独立の存在である (Marin, et al. J. Nerv. Ment. Dis. 1994 182(4):235-9 (1994))。アパシーは特定の認知障害と密接に関連しており、鬱病とは異なる機序を有している (Starkstein, et al., J. Neuropsychiatry Clin. Neurosciences, 4: 134-139 (1992))。

30

**【0 0 0 3】**

アパシーは様々な有害事象と結びついている。例えばアパシーは、患者の機能上の障害を招き、介護者のストレスを増大させる。結果として、入院が長引き、治療反応が減少し、施設依存 (institutionalization) が早期化してしまう。アパシーは、実行認知機能不全 (executive cognitive dysfunction) の形態の 1 つであると言える。この 10 年の間に、アパシーの有効な判定基準や評価尺度が発表されてきた。以下に説明するのはそのうちの 2 つ、アパシー評価尺度 (Apathy Evaluation Scale: AES) と、より包括性の低い (less comprehensive) アパシー尺度 (Apathy Scale) である。

40

**【0 0 0 4】**

前述の通り、アパシーは数々の中枢神経系障害に共通している。それらの障害は、前頭皮質下系 (frontal-subcortical system) の機能不全に関連し、又は前頭皮質下系の機能不全を特徴とするものが多い。例としては、これらに制限されるものではないが、発作、

50

アルツハイマー病 (Landes)、ピック病、ピンスワンガー脳症、パーキンソン病、ハンチントン病、外傷性脳損傷、ウェルニッケ・コルサコフ症候群、クリューバー・ビューシー症候群、水頭症、下垂体腺腫及び他の脳腫瘍、大鬱病性障害、統合失調症、多発性硬化症、一酸化炭素中毒、並びに慢性脳 (ライム病、C 型肝炎、H I V) 感染 (Duffy) が挙げられる。加えて、種々の内科的疾患 (甲状腺機能低下、偽副甲状腺機能低下、及びテストステロン欠損症) 及び薬物使用 (神経遮断剤、選択的セロトニン取り込み阻害薬、マリファナ) に付随してアパシーが生じることも報告されてきた。合計すると、アパシーに苦しむ米国人は、1 千万人を超えるものと推定される。

#### 【0005】

発作患者にはしばしばアパシー症候群が発生し、それに伴って認知障害、鬱病状態、又は他の前頭葉機能不全の徴候が見られる場合がある。前頭葉及び前側頭部の活動性低下が、発作後のアパシーの臨床的外観の原因となっている可能性がある。また、アパシーはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: A D) 患者の 70 % が発症しており、A D 患者において最も一般的に報告されている神経精神症状であるが、その認識は不十分である。

#### 【0006】

パーキンソン病におけるアパシーは、この疾病に関連する他の精神症状や性格上の特徴とは区別することができ、認知障害と関連している場合が多い。アパシーは、長期的障害の世界上位 10 の原因の 1 つである、統合失調症の主な消極的症状の 1 つである。統合失調症の症状としては、精神病、アパシー、及び引きこもり (withdrawal)、及び認知障害が挙げられ、これらはセルフケアに関する問題に加え、社会機能や職業機能に関する問題も生じる。アパシーを発症している統合失調症患者は、最大 90 パーセントにも上ると推測される。また、アパシーはしばしば、大鬱病エピソードにも関連している。並存する病気の種類や重症度にもよるが、鬱病を有する患者のうち 86 % もの多数が、アパシーを発症している可能性がある。

#### 【0007】

アパシーは、前頭系機能不全の主要な神経精神発現の 1 つであり、前頭脳領域における神経病理学的変化と関連付けられてきた。実際、前頭皮質下系の機能不全は、アパシーの原因と結び付けられてきた。よって、種々の前頭皮質下ループに基づくアパシーのサブタイプが存在している。上述したように、局所性病変 (例えば発作や外傷性障害) 及び瀰漫性神経変性過程 (例えば、アルツハイマー及びパーキンソン病) の何れも、前頭皮質下回路を含んでなる前頭前皮質又は皮質下構造の内部又は相互間の投射を妨害することにより、アパシーや他の人格変化を生じる場合がある。また、特定の神経伝達物質の特性変化との関連で前頭皮質神経回路に係わる機能障害 (例えば統合失調症等) も、アパシーを引き起こす可能性がある。

#### 【0008】

前頭皮質下系機能不全の関与が知られていない障害に伴ってアパシーが生じる場合もあるが、前頭皮質下回路は、アパシーや他の一部の人間行動の解剖学、生化学、及び薬理学を理解するための包括的枠組みを与える。行動に関する 3 つの主要な回路は、それぞれ背側前頭前皮質、眼窩前頭皮質、及び前帯状皮質から生じるものである。各回路に関連する系特異的マーカーとなる行動としては、実行機能不全 (背側前頭前皮質下回路)、脱抑制及び O C D (眼窩前頭皮質下回路)、並びにアパシー (内側前頭皮質下回路) が挙げられる。P C P、L S D、セロトニン作動性抗鬱剤、抗不安剤、催眠鎮静剤、抗精神病剤、及びエタノールの作用は何れも、前頭皮質下回路を介して発現される情報伝達物質系 (transmitter systems) 及び受容体効果 (receptor effects) によって、部分的又は主導的に媒介されている可能性がある。

#### 【0009】

最近の研究によれば、前頭皮質下経路におけるシナプス伝達を媒介する神経伝達物質が同定されている。このような情報伝達物質としては、アセチルコリン及びモノアミン、特にセロトニン、ドーパミン、及びノルエピネフリンが挙げられる。従って、これらの情報伝達物質系の 1 又は 2 以上に影響を与える薬物は、アパシーの臨床的外観に関連を有する

10

20

30

40

50

可能性がある。反対に、アパシーに有効な医薬は、これらの系に影響を与えるものであると予想される。

【 0 0 1 0 】

現在のところ、F D Aによって認可されたアパシー用の薬物療法は存在しない。また、現在（オフラベルで）使用されている薬物の中で、その効力が証明されているものもない。予備段階の結果（preliminary results）の中には、ドーパミン作動薬やアンフェタミンの一部が治療効力を有することを示すものもある（Czernecki, et al., Neuropsychologic 40:2257-67, 2002; Guttman, et al, Parkinsonism Relat Disord. 7:231-234, 2001）。また、アルツハイマー病に伴うアパシーに対して、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤が治療効力を有することを示す予備段階の結果もある（Cummings, et al., Am J Geriatr Pharmacother., 3: 137-48, 2005; Wynn, et al. Dement Geriatr Cogn Disord. 17:100-8, 2004; Boyle, et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 17:91-9, 2004）。他に、統合失調症におけるアパシーに対して、非定型抗精神病剤（atypical antipsychotics）が治療効力を有することを示す予備段階の結果もある（Sumiyoshi T, et al., Int J Neuropsychopharmacol. 8:451-5, 2005; Goldstein, Drugs Today (Bare), 35:193-210 (1999); Tollefson, et al., Am J Psychiatry. 54: 466-74, 1997）。

10

【 発明の開示 】

【 発明が解決しようとする課題 】

【 0 0 1 1 】

従って、ヒト対象におけるアパシー症候群に有効な治療が求められていた。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 1 2 】

本発明は、ヒト対象におけるアパシー症候群を治療する方法を提供する。一実施形態によれば、その対象は、前頭皮質下（frontal-subcortical）機能不全に関連する病気、又は前頭皮質下機能不全を特徴とする病気の患者である。別の実施形態によれば、その対象は、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳損傷、鬱病、統合失調症、又は慢性C型肝炎ウイルス感染の患者である。まず、対象を評価して、1又は2以上のアパシーの行動特性を示しているか否かを決定する。こうした特性が観察されたら、一般式（I）の2 - オキシピロリジン化合物（例えばネフィラセタム、ピラセタム、アニラセタム、プラミラセタム、ネブラセタム、ファソラセタム、レベチラセタム、又はオキシラセタム等）を含んでなる医薬組成物を、こうした特性に改善を生じさせるのに有効な量、対象に投与する。

30

【 0 0 1 3 】

好ましい化合物はネフィラセタムである。ネフィラセタムの有効量は、成人対象一人当たり、約300から約1800mg/日の範囲、好ましくは約600mgから約1200mg/日の範囲である。投与は経口投与により行なうことができ、また、少なくとも数日から数週間又は数ヶ月の長期に亘って行なうこともできる。

【 0 0 1 4 】

ヒト対象がアパシーに関連する1又は2以上の行動特性を示すか否かの評価は、アパシー用の診断判定基準を利用し、アパシー尺度又はアパシー評価尺度に基づく対象のスコアを決定することにより、行なうことができる。更に、本方法は、アパシー尺度又はアパシー評価尺度に基づく対象のスコアを決定するべく定期的に対象の試験を行なう工程と、必要であれば、こうしたスコアに所望の程度の改善が見られるまで、用量を調整する工程とを含んでいてもよい。

40

【 0 0 1 5 】

また、本方法は、対象における前頭又は実行認知機能の改善に有効である。これは、例えば、記号数字様相試験（symbol digit modality test: S D M T）に基づく対象のスコアの改善からも明らかである。

【 0 0 1 6 】

本発明の上述及びその他の目的及び特徴は、以下の本発明の詳細な説明によって、より

50

具体的に明らかになるであろう。

【発明を実施するための最良の形態】

【0017】

定義

別途指定がない限り、アルキル基が存在する場合には、1から12の炭素原子を有する、直鎖又は分岐の基である。中でも1から8の炭素原子を有するものが好ましく、1から6の炭素原子を有するものがより好ましい。

【0018】

アパシー症候群は、特にその患者の過去の機能レベルや、その年齢や文化に応じた基準と比べ、意欲の欠如を主な特徴とする臨床的症候群である。加えて、アパシー症候群は、目標指向行動の減少（例えば、活動を組織化しようとする努力の低減や他者への依存の高まり）や目標指向認知の減少（例えば、新たな物事を学ぼうとする興味の減退や個人的な問題に関する関心の欠如）、並びに、目標指向行動の随伴特性の減少（例えば、良い事項や悪い事項に対する感情的な反応の欠如）を更なる特徴とする。この臨床状態は苦痛の原因となり、社会、職業、又は他の重要な機能領域における機能障害を引き起こす。アパシー症候群の原因を、精神的苦痛、知能障害、意識レベルの低下、又は薬物による直接の効果（例えば、薬物療法や薬物乱用）に帰することはできない。アパシーに関連する用語、或いはアパシーと同義とも言える用語として、無為（*abulia*：重篤なアパシーを反映している場合もある）及び無動機状態（*amotivational states*）が挙げられる。本明細書で使用するアパシー症候群とは、必ずではないが、多くの場合、前頭皮質下系機能不全を伴うものである（*van Reekum, et al., J Neuropsychiatry ClinNeurosci. 17:7-19, 2005; Marin., J Neuropsychiatry CHn Neurosci. 3:243-54, 1991*）。

【0019】

アパシー評価尺度（*AES*）はアパシーの重症度を測る手段として使用される。*AES*の項目及び因子構造については、*Marin等（Psychiatry Res. 1991; 38(2):143-62）*に挙げられている。発作後の評価、機能障害、並びにアパシー及び認知機能の回復の必要性については、*Robert G. Robinson著「The Clinical Neuropsychiatry of Stroke」（1998年、Cambridge University Press発行）の143、222 - 225及び292 - 293ページに説明されている。*

【0020】

アパシー尺度（*AS*）は*AES*の簡略版である。アパシー尺度の項目及び採点法については、例えば、*Starkstein, et al., J. Neuropsychiatry Clin. Neurosciences, 4: 134-139 (1992)*に記載されている。

【0021】

前頭皮質下機能不全とは、脳前部領域における正常なニューロン活動の欠如又は機能障害に伴う徴候及び症状を、視床、基底核及び扁桃体を含む前頭皮質下構造との関連で意味する。

【0022】

前頭皮質下機能不全に関連する中枢神経系障害、又は前頭皮質下機能不全を特徴とする中枢神経系障害とは、前頭葉と（視床、基底核及び扁桃体を含む）前頭皮質下構造との間又はそれらの内部に大きく投射されているニューロン系の活動を損傷し、破壊し、又は損なう障害を意味する。

【0023】

認知機能の測定は、記号数字様相試験（*SDMT*）と呼ばれる手段を用いて行なうことができる。この試験では、各数字を特定の図形（文字ではない）記号と結びつける旨の説明を患者に与える。患者に予め特定の時間を指定し、その間に筆記により、できるだけ多くの数字を記号のリストと対応付けるよう伝える。記号に正しく対応付けられた数字の個数が、実行機能、注意、記憶、及び運動機能を含む、一連の認知機能の尺度となる（*Joy, et al. Arch Clin Neuropsychol. 19:759-67, 2004; Joy, et al. Clin Neuropsychol. 17:182-94; 2003*）。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 4 】

ネフィラセタムとは、( N - ( 2 , 6 - ジメチルフェニル ) - 2 - ( 2 - オキソ - 1 - ピロリジニル ) アセタミド ) という化学構造を有する化合物を指す。また、化合物の物理化学的性質や活性を大きく変更しないような軽微な化学基によって、例えばピロリジン又はフェニル環上を置換された、ネフィラセタムの誘導体も含まれるものとする。例えば、ピロリジン環の 3 位、4 位又は 5 位が、メチル又は他の小型のラジカル基 ( 例えばメチルや OH 基 ) で置換されていてもよく、フェニル環の 2 位及び / 又は 6 位のメチル基が、水素原子又は他の小型のラジカル基で置換されていてもよく、その 3、4、又は 5 位に、1 又は 2 以上の置換基を有していてもよい。

## 【 0 0 2 5 】

医薬的に許容し得る塩とは、親化合物の所望の生物活性を維持しつつ、望ましくない毒性効果を付与しないような塩である。

## 【 0 0 2 6 】

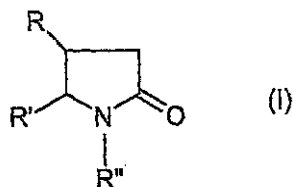
医薬的に許容し得る塩形には、酸又は塩基付加によって得られる様々な塩の、種々の多形及び非晶形が挙げられる。酸付加塩は、無機酸及び有機酸の何れで形成されるものでもよい。こうした酸の具体例としては、これらに制限されるものではないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、クエン酸、酢酸、プロピオン酸、安息香酸、ナフトエ酸、シュウ酸、コハク酸、マレイン酸、リンゴ酸、アジピン酸、乳酸、酒石酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、カンファースルホン酸、及びエタンスルホン酸が挙げられる。医薬的に許容し得る塩基付加塩は、金属又は有機の何れの対イオンで形成されてもよく、その例としては、これらに制限されるものではないが、ナトリウムやカリウム等のアルカリ金属塩；マグネシウムやカルシウム等のアルカリ土類金属塩；並びに、アンモニウム又はテトラアルキルアンモニウム塩、即ち  $NX_4^+$  ( ここで X は  $C_{1-4}$  ) が挙げられる。

## 【 0 0 2 7 】

出願人は、ヒト対象の任意の原因によるアパシー症候群を治療する方法を発見した。本方法は：( a ) 対象が 1 又は 2 以上のアパシーの行動特性を示しているか否かが決定するべく、対象を評価する工程；並びに、( b ) 前記対象が 1 又は 2 以上の前記特性を示している場合、前記対象に対して、一般式 ( I ) の 2 - オキソピロリジン化合物、又は医薬的に許容し得るその塩を、前記特性に改善を生じさせるのに有効な量、投与する工程を含んでなる。

## 【 0 0 2 8 】

## 【 化 1 】



## 【 0 0 2 9 】

式中、R は、水素、ヒドロキシ、又はアミノメチルであり；  
R' は、水素又はピペリジノカルボニル基であり；  
R'' は水素；ジ (  $C_1 - C_4$  ) アルキルアミノ - (  $C_2 - C_4$  ) アルキル基で N 置換されていてもよいアミノカルボニルアルキル；ベンゼン環をメチル、メトキシ若しくはハロゲンで一若しくは二置換されていてもよいアニリノカルボニルアルキル；又はベンゼン環をメチル、メトキシ若しくはハロゲンで一若しくは二置換されていてもよいベンジルであり；  
ここで、R、R'、及び R'' のうち 1 又は 2 つが水素であり；

但し、 $R'$  が水素以外の場合には、 $R$  及び  $R''$  が何れも水素であり、 $R$  が水素以外の場合には、 $R'$  が水素である。

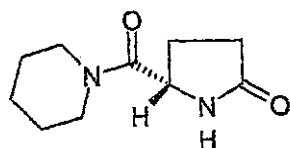
【0030】

本発明において有用な一般式 (I) の 2 - オキシピロリジン化合物の例を挙げる。  
 ピラセタム、式中  $R = R' = H$ 、 $R'' = CH_2CONH_2$  (アミノカルボニルメチル) ;  
 アニラセタム、式中  $R = R' = H$ 、 $R'' = CH_2C_6H_4 - pOCH_3$  (4 - メトキシベンジル) ;  
 オキシラセタム、式中  $R = OH$ 、 $R' = H$  ;  $R'' = CH_2CONH_2$  ;  
 プラミラセタム、式中  $R = R' = H$ 、 $R'' = CH_2CONHCH_2CH_2N[CH(CH_3)]_2$ 、(2 - ジイソプロピルアミノエチル) アミノカルボニルメチル ;  
 ネフィラセタム、式中  $R = R' = H$ 、 $R'' = CH_2CONH - (2, 6CH_3)C_6H_3$  (アニリノカルボニルメチル) ;  
 ネブラセタム、式中  $R = CH_2NH_2$  (アミノメチル)、 $R' = H$  ;  $R'' = CH_2C_6H_5$  (ベンジル) ;  
 ファソラセタム、式中  $R = R'' = H$ 、 $R' =$  ピペリジノカルボニル ;

10

【0031】

【化2】



ファソラセタム

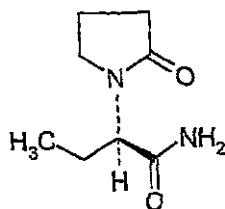
20

【0032】

レベチラセタム、式中  $R = R' = H$  ;  $R'' = 1 - \text{アミノカルボニルプロピル}$ 。

【0033】

【化3】



レベチラセタム

30

【0034】

好ましい化合物としては、ネフィラセタム、ピラセタム、アニラセタム、及びオキシラセタムが挙げられるが、中でもネフィラセタムが最も好ましい。

40

【0035】

一実施形態によれば、本方法は、前頭皮質下機能不全に関連する病気、又は前頭皮質下機能不全を特徴とする病気、例えば中枢神経系障害を患うヒト対象のアパシー症候群を治療するものである。一実施形態によれば、本方法は、発作、アルツハイマー病、パーキンソン病、外傷性脳損傷、鬱病、統合失調症、慢性C型肝炎感染、又はHIV感染を患うヒト対象のアパシー症候群を治療するものである。こうした患者は、これらの何れかの病気のための標準的な診断試験によって、同定することができる。本発明は特に、発作又は鬱病を患うヒト対象のアパシー症候群の治療に有効である。

50



## 【 0 0 3 6 】

本方法はまず、1又は2以上のアパシーの行動特性が存在するか否かを決定すべく、対処を評価する工程を有する。この評価は通常、標準的なアパシー評価尺度、又はより簡便なアパシー尺度を用い、1又は2以上のアパシー判定基準の下で得られた対象のスコアによってアパシー症候群を同定することにより行なう。1又は2以上のアパシー判定基準に基づくスコアが正常値を上回った対象を、治療の候補として特定する。

## 【 0 0 3 7 】

このヒト対象に対して、上記化合物を、アパシーに関連する特性（特に、初期評価により特定された対象の特性）に改善を生じさせるのに有効な量、投与する。そして、数日から数週間又は数ヶ月の治療期間の後、例えばA E Sやアパシー尺度を用いて対象を再評価し、初期のアパシー特性の1又は2以上が低減されたか否かを、アパシースコアの低下等から決定してもよい。改善度に応じて、アパシースコアに所望の改善が見られるまで、本化合物の用量に対して増量等の変更を加えてもよい。本発明の別の特徴によれば、治療対象において、例えば上述した記号数字様相試験（S D M T）で測定される認知機能に改善が見られてもよい。

10

## 【 0 0 3 8 】

本化合物は、錠剤、カプセル、座薬、シロップ、水性or 油性懸濁液、ゲル、可分散粉末、顆粒、又は乳濁液の形態で、ヒト対象に投与することができる。本化合物の経口組成物の調製は、それ自体が医薬分野で周知の手法により行なうことができる。こうした手法は通常、式（I）の化合物（例えばネフィラセタム）を活性成分として、医薬的に許容し得るその担体又は希釈剤と、混合又は他の手法で組み合わせる工程を含んでなる。これらの製剤を作製するには、上記活性成分を通常、担体と混合し、又は希釈剤で希釈し、又はカプセル、サシェ（sachet）、カシェ（cachet）、紙や他の適当な容器に封入又は被包すればよい。好適な担体及び希釈剤は、それ自体が公知である。

20

## 【 0 0 3 9 】

式（I）の化合物（ネフィラセタム等）を経口剤型で投与する場合、その量は様々であり、医師の処方に応じた有効量であれば任意である。経口投与される化合物の量は通常、患者や投与形態に応じて広範な範囲を取り得る。患者体重に対して、単位用量当たり約1 mg / kg から約25 mg / kg の範囲、通常は5 mg / kg から20 mg / kg の範囲とする。式（I）の化合物（ネフィラセタム等）を含む経口医薬組成物の単位用量は、例えば、成人対象一人当たり上記化合物を約50 mg から約1800 mg、通常は600 から1200 mg を含む量とすればよく、また、一日1回から4回、通常は一日2回投与すればよい。小柄な患者や子供については、これらの用量レベルを適宜調整する。本発明において有用な関連化合物である2 - オキシピロリジン化合物も、同様の用量で 사용할ことができる。治療は一般に、少なくとも数日から数週間又は数ヶ月の期間に亘って継続するが、存在する脳障害によっては、対象の一生に亘って継続してもよい。

30

## 【 0 0 4 0 】

本発明の化合物の投与態様は、一般に認められている何れの全身投与態様であってもよい。例としては、経口、非経口、静脈内、筋肉内、皮下、経皮、経粘膜、及び直腸投与が挙げられる。中でも経口投与が好ましい。

40

## 【 0 0 4 1 】

医薬的に許容し得る任意の投与態様を使用することができる。例としては、固体、半固体、又は液体の投薬形態、例えば錠剤、座薬、丸薬、カプセル、粉剤、顆粒、液体、懸濁液、注射剤等が挙げられる。中でも、正確な投薬量で単回投与を行なうのに適した単位投薬形態や、所定の速度で化合物を長期投与すべく、持続又は制御放出形態とすることが好ましい。本組成物は通常、従来の医薬担体や賦形剤と、上記の活性化合物とを含有する。更に、他の薬剤、医薬、担体等を含有していてもよい。このような医薬的に許容し得るビヒクルについては、Remington's Pharmaceutical Sciences (17<sup>th</sup> edition (1985)) や他の標準的な教科書に、多数の例が掲載されている。これらの調製物は、任意の従来法で調製することができる。

50

## 【 0 0 4 2 】

これらの調製物に有用な担体としては、医薬調製物に一般的に使用され、上記の活性成分に対して不活性の、あらゆる有機又は無機の担体材料を挙げることができる。錠剤、カプセル、顆粒、及び微顆粒の調製に適した担体の例としては、希釈剤、例えばラクトース、デンプン、ショ糖、D - マンニトール、硫酸カルシウム、又は微結晶セルロース；崩壊剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、加工デンプン、又はカルボキシメチルセルロースカルシウム；結着剤、例えばメチルセルロース、ゼラチン、アカシア、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、又はポリビニルピロリドン；滑剤、例えば軽質無水ケイ酸、ステアリン酸マグネシウム、タルク、又は硬化油；等が挙げられる。錠剤に成形する場合には、従来の被覆剤を用い、従来法で被覆してもよい。被覆剤の例としては、リン酸カルシウム、カルナバ・ワックス、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、マクロゴール、フタル酸ヒドロキシプロピルメチル、酢酸フタル酸セルロース、二酸化チタン、ソルビタン脂肪酸エステル等が挙げられる。

10

## 【 0 0 4 3 】

シロップの調製に適した担体の例としては、甘味料、例えばショ糖、ブドウ糖、果糖、又はD - ソルビトール；懸濁剤、例えばアカシア、トラガカント、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、微結晶セルロース、又はビーガム (veegum)；分散剤、例えばソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、又はポリソルベート 80 (polysorbate 80)；等が挙げられる。シロップにする場合は、任意により、従来の香味料、芳香剤、保存料等を加えてもよい。シロップをドライシロップの形態とし、使用前に溶解又は懸濁させるようにしてもよい。

20

## 【 0 0 4 4 】

座薬の調製に使用される担体の例としては、ココアバター、グリセリン飽和脂肪酸エステル、グリセロゼラチン (glycerogelatin)、マクロゴール等が挙げられる。座薬とする場合には、任意により従来の界面活性剤、保存料等を混合してもよい。

## 【 0 0 4 5 】

注射剤とする場合には、本化合物を注射に適した溶媒に溶解させる。更に、任意により従来の可溶化剤、緩衝剤、pH調整剤、等張剤、保存料、及び他の好適な成分を加えてもよい。注射剤を固体の乾燥調製物とし、使用前に溶解させるようにしてもよい。

## 【 0 0 4 6 】

固体組成物の場合、従来の無毒担体としては、例えば、マンニトール、乳糖、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリン・ナトリウム、滑石粉、セルロース、ブドウ糖、ショ糖、炭酸マグネシウム等を使用することができる。上述した活性化化合物を、例えばプロピレングリコール等のポリアルキレングリコールを担体として用いて、座薬に製剤してもよい。液体医薬組成物は、例えば、上述したような活性化化合物を、任意により医薬アジュバントとともに、担体に溶解、分散等させて、溶液又は懸濁液とすることにより調製できる。また、本医薬組成物は所望により、微量の無毒の補助pH緩衝剤等、例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン等を含有していてもよい。こうした投薬形態を実際に調製するための方法は、当業者には公知又は自明であろう。例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 15th Edition, 1975 を参照のこと。何れにせよ、投与される組成物又は製剤は、(1種又は2種以上の)上記活性化化合物を、治療対象の症状を軽減するのに有効な量、含有していればよい。

30

40

## 【 0 0 4 7 】

投薬形態又は組成物としては、活性成分である式(I)の化合物を0.25から95%の範囲で含有し、残りは無毒担体からなるものを調製することができる。経口投与には、医薬的に許容し得る無毒組成物は、通常用いられるレシピエントの何れかを混合することにより調製でき、(1種又は2種以上の)活性化化合物を1%~95%、好ましくは5%~50%含有していればよい。

## 【 0 0 4 8 】

50

非経口投与は通常、注射によって行なうことを特徴とするが、皮下注射か、筋肉内注射か、神経周囲注射（perineurally）かは問わない。注射用剤（Injectables）は従来の形態で、液体の溶液、懸濁液、又は乳濁液の何れかとして調製することができる。加えて、医薬組成物は微量の無毒成分を含有していてもよい。例としては、湿潤剤、乳化剤、補助pH緩衝剤等、例えば例えば酢酸ナトリウム、ソルビタンモノラウレート、オレイン酸トリエタノールアミン等が挙げられる。

#### 【0049】

こうした非経口組成物における活性化合物の割合は、その具体的な性状に加え、化合物の活性や対象の要請によっても異なる。

#### 【0050】

遅延放出の場合、上記化合物を本技術分野に周知の手法により、例えば生体適合性ポリマーからなるマイクロカプセル、ナノ粉碎（nanomilled）活性化合物、又はリポソーム担体系等の医薬組成物に製剤すればよい。

#### 【0051】

活性成分の持続放出の場合、米国特許第5,320,840号に記載のように、本化合物を共有結合により、ポリラクチド等の水溶性ポリマーや、両親媒性ブロックコポリマー由来の生分解性ヒドロゲルに複合させればよい。米国特許第5,024,841号に記載のようなコラーゲン系マトリックスインプラントも、治療剤の持続送達には有用である。

#### 【0052】

以下、実施例により本発明を更に詳しく説明する。これらの実施例は、単に本発明の説明に供することを意図したものであり、限定的なものと解釈してはならない。

#### 【実施例】

#### 【0053】

実施例1．発作後の患者におけるアパシーの治療

発作後の患者におけるアパシー及び／又は認知機能を改善するネフィラセタムの活性を、プラシーボに対する対照臨床試験で実証した。この試験では、何れもある程度の鬱病を有する103人の発作後患者に、その血管イベントから最大12週間後、ネフィラセタムを経口投与した。同時に、56人の患者にプラシーボを投与した（プラシーボ群）。ネフィラセタムで処置した103人の発作後患者のうち、55人には1日600mgを投与し（600mg群）、48人には毎日900mgを投与した（900mg群）。これら3つの群の患者を最大12週間追跡し、第4週の終わり、第8週の終わり、及び第12週の終わりに、アパシー評価尺度（アパシーを測定するための症状の尺度）及びSDMT（認知機能を測定するため）を測定して評価した。

#### 【0054】

ネフィラセタム処置患者のアパシー症候群には、プラシーボ群と比較して、用量依存的及び時間依存的な変化があった。なお、数値の変化が大きいほど、アパシーがより改善されたことを表わす。最終往診（第12週）の時点で、900mg群には平均3.4ポイントの改善が見られ、600mg群には平均2.1ポイントの改善が見られ、プラシーボ群には平均1.4ポイントの改善が見られた。それに比較して、第4週では、900mg群でのアパシーの改善は1.9ポイントに過ぎず、600mg群でのアパシーの改善も僅か1.9ポイントであったのに対して、プラシーボは平均1.4ポイントの改善を示した。

#### 【0055】

また、発作後28日以内に処置を受けた患者では、アパシーにより顕著な変化が見られた。900mg群は平均6.1ポイントの改善を示し、600mg群は平均1.3ポイントの改善を示し、プラシーボ群は平均0.6ポイントの改善を示した。ネフィラセタムは特に、皮質系の発作（cortical stroke）を患った患者のアパシーの改善に有効に働いた。最終往診繰越（last visit carried forward）の時点で、皮質系発作患者の900mg群が平均5.2ポイントの改善を示したのに対し、600mg群では3.4ポイント、プラシーボ群では1.0であった。最終往診繰越はデータ分析の標準的な方法であり、患者の欠落（patient dropouts）を処理するために、その患者が前回実際に往診した際に得ら

10

20

30

40

50

れた値を、その後の往診の予定が果たされなかったために収集できなかった全てのデータの代わりとして用いるものである。

【 0 0 5 6 】

皮質系発作を患い、有意なベースラインを示すアパシー患者（ 1 8 人超 ）を対象に試験を行なったところ、最終往診に 9 0 0 m g 群では 1 1 . 7 ポイントのアパシーの改善が見られたのに対し、 6 0 0 m g 群では 9 . 4 ポイント、プラシーボ群では 5 . 4 ポイントであった。

【 0 0 5 7 】

また、ネフィラセタムによれば、 S D M T により測定された認知機能にも、用量依存的及び時間依存的な改善が見られた。最終往診の時点で、 9 0 0 m g 群は平均 6 . 6 ポイントの改善を示し、 6 0 0 m g 群は平均 5 . 7 ポイントの改善を示し、プラシーボ群は平均 4 . 2 ポイントの改善を示した。それに比較して、第 4 週では、 9 0 0 m g 群での変化は 4 . 4 ポイントに過ぎず、 6 0 0 m g 群での変化は僅か 4 . 1 ポイント、プラシーボ群での変化は 3 . 2 ポイントに過ぎなかった。皮質系発作患者では、認知機能により顕著な改善が見られた。 9 0 0 m g 群の皮質系発作患者において S D M T 尺度に表われた改善は、第 1 2 週で 1 4 . 2 ポイントだったのに対し、 6 0 0 m g 群では第 1 2 週で 7 ポイント、プラシーボ群では第 1 2 週で 2 . 7 ポイントであった。

10

【 0 0 5 8 】

このように、臨床所見が示すところによれば、発作後患者の治療においては、なるべく早い時期に、特に最初の 2、3 ヶ月以内に治療を開始すべきである。中でも、できるだけ早い時期に、例えば発作事象後最初の 1 ヶ月以内に治療を開始することが好ましい。

20

【 0 0 5 9 】

実施例 2 . 鬱病患者におけるアパシーの治療

中度から重度の鬱病を有する 1 5 1 人の発作後患者において、アパシーの妥当な指標としてアパシー尺度（ A S ）の無介入データを、また、鬱病の妥当な指標としてハミルトン鬱病評価尺度（ Hamilton rating scale for depression : H A M - D ）及びベック鬱評価尺度（ Beck depression inventory : B D I ）を収集し、確証的因子分析法を用いて分析した。 H A M - D 及び B D I は、鬱病の重症度を測る上で十分に有効であり、且つ広く用いられている手法である。 H A M - D （ Hamilton, J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 23:56-62, 1960 ）は専門家が評点する。 B D I （ Arch Gen Psychiatry. 4:561-571, 1961 ）は患者が評点する。

30

【 0 0 6 0 】

治療後に少なくとも一回の評価を受けた患者 1 5 1 人を対象とした。うち 1 0 3 人は実施例 1 の対象でもある。これらの患者 1 5 1 人を 3 つの群に分け、それぞれ経口で、プラシーボ（患者 5 1 人）、 6 0 0 m g / 日のネフィラセタム（患者 5 4 人）、又は 9 0 0 m g / 日のネフィラセタム（患者 4 6 人）を投与した。

【 0 0 6 1 】

第 1 2 週の終わりのデータを分析した。その結果を以下に要約する。

【 0 0 6 2 】

（ a ）時間の経過に伴い、アパシー尺度により測定される患者のアパシーは、積極的な治療を受けた患者のみならず、プラシーボを受けた患者でも治療前より減少した。しかしながら、積極的治療を受けた患者、特に高用量薬物療法を受けた患者は、プラシーボを受けた患者よりも、アパシーの減少が大きかった。この知見は、中度から重度の鬱病の患者、重度の鬱病の患者を通じて一致しており、鬱病の重い患者ほど治療効果が早く現れるように見受けられた。

40

【 0 0 6 3 】

（ b ）時間の経過に伴い、アパシー尺度により測定される患者のアパシーは、積極的な治療を受けた患者のみならず、プラシーボを受けた患者でも治療前より減少した。しかしながら、積極的治療を受けた患者、特に高用量薬物療法を受けた患者は、プラシーボを受けた患者よりも、アパシーの減少が大きかった。この知見は、患者が示すベースラインのア

50

パシー重症度によらず一貫しており、より重症の患者ほど治療効果が大きいように見受けられた。

【 0 0 6 4 】

( c ) 時間の経過に伴い、HAM - D により測定される患者の鬱病は、積極的な治療を受けた患者のみならず、プラシーボを受けた患者でも治療前より減少した。しかしながら、患者のアパシーに見られた治療効果とは異なり、積極的治療を受けた患者よりも、プラシーボを受けた患者の方が、鬱病の減少が僅かながら大きかった。この知見は、患者が示すベースラインのアパシー重症度によらず一貫しており、治療効果、特に低用量の積極的投与を受けた患者よりも、プラシーボ効果の方が僅かながら大きいように見受けられた。この結果は、アパシーと鬱病とが区別し得る事象であることを示している。

10

【 0 0 6 5 】

本発明を特定の実施形態及び用途に即して説明したが、当然ながら、本発明を逸脱しない限りにおいて、種々の変更や修正を任意に加えることが可能である。

【 0 0 6 6 】

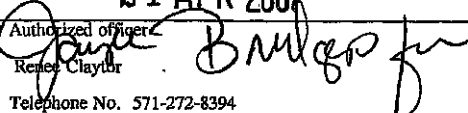
参考文献

- Joy S, Kaplan E, Fein D. Arch Clin Neuropsychol. 2004; 19(6):759-67. Speed and memory in the WAIS-III Digit Symbol-Coding subtest across the adult lifespan.
- Joy S, Kaplan E, Fein D. Clin Neuropsychol. 2003; 17(2):182-94. Digit Symbol- Incidental Learning in the WAIS-III: construct validity and clinical significance.
- Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1991; 3(3):243-54.
- Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. Psychiatry Res. 1991; 38(2):143-62.
- Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimer's disease. J Am Geriatr Soc. 2001; 49(12):1700-7.
- Starkstein SE, Fedoroff JP, Price TR, Leiguarda R, Robinson RG. Apathy following cerebrovascular lesions. Stroke. 1993; 24(11):1625-30.
- Van Reekum, R. et al., Apathy: why care? J. Neuropsychiatry. Clin Neurosci., 17 (1): 7-19, 2005.
- Andersson S, Krogstad JM, Finset A. Apathy and depressed mood in acquired brain damage: relationship to lesion localization and psychophysiological reactivity. Psychol Med. 1999;29(2):447-56.
- Marin RS, Firinciogullari S, Biedrzycki RC. Group differences in the relationship between apathy and depression. J Nerv Ment Dis. 1994;182(4):235-9.
- Duffy J. Apathy in neurologic disorders. Curr Psychiatry Rep. 2000; 2(5):434-9.

20

30

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US06/15513										
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC: <b>A61K 31/40(2006.01)</b>  USPC: 514/408 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/408  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched EAST  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubMed												
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>												
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
Y	ROBERT et al. The Apathy Inventory: assessment of apathy and awareness in Alzheimer's disease, Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Int. J. Geriatr. Psychiatry. 2002; Vol. 17, pages 1099-1105, entire document.	1-5, 12-13, 15										
Y	NARAHASHI et al. Unique mechanism of action of Alzheimer's drugs on brain nicotinic acetylcholine receptors and NMDA receptors. Life Sciences. 2003, Vol. 74, pages 281-291, entire document.	1-3, 6-11, 14										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"I" 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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" 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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"I" 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											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family											
"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 30 March 2007 (30.03.2007)		Date of mailing of the international search report 24 APR 2007										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201		Authorized officer:  Renee Clayton Telephone No. 571-272-8394										

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 25/16 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/16	
<b>A 6 1 P 25/24 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/24	
<b>A 6 1 P 25/18 (2006.01)</b>		A 6 1 P 25/18	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 31/14 (2006.01)</b>		A 6 1 P 31/14	
<b>A 6 1 P 31/18 (2006.01)</b>		A 6 1 P 31/18	
<b>C 0 7 D 207/27 (2006.01)</b>		C 0 7 D 207/27	Z
<b>C 0 7 D 401/06 (2006.01)</b>		C 0 7 D 401/06	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100141977

弁理士 中島 勝

(72)発明者 チャ , アルバート

アメリカ合衆国 , カリフォルニア 9 4 3 0 1 , パロ アルト , ハイ ストリート 5 7 5 , スイート 2 0 1

F ターム ( 参考 ) 4C063 AA01 BB04 CC10 DD03 EE01

4C069 AB12 BA08 BB02 BB22 BB33 BB34 BB51 BC04

4C086 AA01 AA02 BC08 BC21 GA07 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA06

ZA12 ZA15 ZA16 ZA18 ZA75 ZB33 ZC55