(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
2008 年9 月18 日 (18.09.2008)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2008/111295 A1

(51) 国際特許分類:
*A61K 31/573* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
*A61K 31/50* (2006.01) *C07D 237/06* (2006.01)
*A61P 37/02* (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2008/000478

(22) 国際出願日: 2008 年3 月7 日 (07.03.2008)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2007-060090 2007 年3 月9 日 (09.03.2007) 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]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目６番２９号 Aichi (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 天竺桂 裕一朗 (TABUNOKI, Yuichiro) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町２－１７－４３ 興和株式会社東京創薬研究所内 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６号共同ビル 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

WO 2008/111295 A1

(54) **Title:** AGENT FOR PREVENTION AND/OR TREATMENT OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

(54) 発明の名称: 全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤

(57) **Abstract:** Disclosed is an agent for prevention and/or treatment of systemic lupus erythematosus which is obtained by combining 2-benzyl-5-(4-chlorophenyl)-6-[4-(methylthio)phenyl]-2H- pyridazin-3-one or a solvate thereof with a adrenocortical steroid. This pharmaceutical agent is orally administrable and has few side effects. This pharmaceutical agent has an excellent effect of suppressing symptoms associated with SLE, and is thus useful for prevention and treatment of SLE.

(57) 要約: 本発明は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせてなる全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤に関する。本発明の医薬は、経口投与が可能で、副作用が少なくＳＬＥに伴う症状に対して優れた抑制作用を示し、ＳＬＥの予防及び治療に有用である。

# 明　細　書

## 全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤

## 技術分野

[0001] 本発明は、全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤に関する。

## 背景技術

[0002] 全身性エリテマトーデス（Ｓｙｓｔｅｍｉｃ　Ｌｕｐｕｓ　Ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ：ＳＬＥ）は、ＤＮＡ－抗ＤＮＡ抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と憎悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多いという特徴を持っている。一般集団におけるＳＬＥの発病率は１０万人あたり１０～１００人と推定されているが、一親等内にＳＬＥ患者がいる場合の発病率は２～４%に、一卵性双生児では２５%に上昇することから、遺伝的要因が大きい疾患と考えられている。また、発症率の男女比は１：９であるが、出産可能な年齢を除くと男女比はほぼ１：１になり、２０～４０歳代の若年女性に好発することが知られている（非特許文献１参照）。

[0003] 一方、環境的因子としては、紫外線、ウイルス感染、外傷、手術、妊娠、出産、薬剤処置等が挙げられている。その多くは組織傷害を起こすもので、細胞が破壊され、大量の核や細胞成分が血液中に遊離し、これが引き金となって自己抗原に対する免疫応答が惹起されると考えられている（非特許文献１参照）。

[0004] ＳＬＥの症状は、その疾患名が示すように全身に様々な病態を発症することが知られており、大別すると以下の１０種類に分類可能である（非特許文献２参照）。

（１）全身症状：全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

（２）皮膚・粘膜症状 ：蝶形紅斑とディスコイド疹が特徴的である。蝶形紅斑は頬のみならず鼻梁に掛かるのが特徴である。日光暴露で憎悪する。皮膚生検では、真皮表皮結合部ＩｇＧの沈着が認められる（ループスバンドテス

ト陽性）。ディスコイド疹は顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である。口腔、鼻咽腔に無痛性の潰瘍が出現することもある。

（３）筋・関節症状：筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴である。

（４）腎症状：糸球体腎炎（ループス腎炎）は約半数の症例で出現し、放置すると重篤となる。急性期では、蛋白尿がみられ、尿沈渣では赤血球、白血球、円柱などが多数出現する。

（５）神経症状：中枢神経症状を呈する場合は重症である（ＣＮＳループス）。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。髄膜炎、脳炎、脳神経障害も稀ではあるがみられることがある。

（６）心血管症状：心外膜炎はよくみられる。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。弁膜病変は一般に無症状であるが、軽度の大動脈弁不全や僧帽弁不全を起こすことがある。また、反復する血栓性静脈炎を起こす場合には、抗リン脂質抗体症候群の合併が疑われる。

（７）肺症状：胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、細胞出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

（８）消化器症状：腹痛を伴う腸間膜血管炎やループス腹膜炎を発症することがある。

（９）造血器症状：溶血性貧血はよくみられ、網状赤血球の増加とハプトグロビンの低下などの所見から診断される。白血球減少や血小板減少もよくみられ、抹梢での破壊によるものと考えられている。

（１０）その他： リンパ節腫脹が急性期によくみられる。

[0005] 上述した様に、ＳＬＥの症状は多岐にわたっていることから、その治療は、以下の要素の組み合わせにより成り立っている（非特許文献３参照）。

（１）ＳＬＥの自己免疫に対する強力な免疫抑制療法。

（２）ＳＬＥの全身性の多臓器病変に対する治療。

（３）慢性疾患であるＳＬＥに対する、生命予後や臓器予後を考慮した長期的な治療計画。

（４）若年女性に対する配慮（特に妊娠、骨粗鬆症）。

（５）Ｋｅｙ　Ｄｒｕｇである副腎皮質ステロイド剤の副作用に対する配慮。

（６）環境的因子に対する配慮（患者の教育・指導）。

[0006] ＳＬＥの治療剤の中心は、現在においてもプレドニゾロンをはじめとした副腎皮質ステロイド剤である。副腎皮質ステロイド剤は、抗炎症作用と免疫抑制作用を有し、臓器病変を生じている局所の炎症を鎮静化すると共に、自己抗体産生の抑制や自己反応性リンパ球の鎮静化を介して、疾患に対する治療効果を挙げていると考えられている。一方、副腎皮質ステロイド抵抗性の症例や、重篤な副作用が出現する症例においては、免疫抑制剤の投与が考慮される。免疫抑制剤としては、プリン代謝抑制剤であるアザチオプリンやＤＮＡアルキル化剤であるシクロホスファミドの経口投与がよく用いられる。また、プリン生合成経路の律速酵素であるイノシン１リン酸（ＩＭＰ）脱水素酵素の阻害剤であるミゾリビンの経口投与は、ループス腎炎に対して有効であることも報告されている（非特許文献３参照）。免疫抑制剤と副腎皮質ステロイド剤との併用効果については、その有用性が報告されている（非特許文献４参照）。

[0007] 一方、近年になって、ＣＤ２０やＢＡＦＦ等のＢ細胞をターゲットにした生物製剤が開発されており（非特許文献５参照）、ＳＬＥの新たな治療剤として期待されている。さらに、インターフェロン誘導性遺伝子とＳＬＥの活動性との間に相関があることが報告され（非特許文献６参照）、新たな治療ターゲットとして注目されている。

[0008] 炎症性サイトカインであるインターロイキン－１β（ＩＬ－１β）は、多くの疾患、例えば関節リウマチ、変形性関節症、骨粗鬆症、炎症性大腸炎、免疫不全症候群、敗血症、肝炎、腎炎、虚血性疾患、インスリン依存性糖尿病、動脈硬化、パーキンソン病、アルツハイマー病、白血病等において、そ

の産生亢進が認められる。特に、動物において関節内注射をするとリウマチ様関節炎に非常に似た関節破壊をもたらすことが知られていることから、炎症性疾患の治療剤としてＩＬ－１β阻害剤が研究・開発されており、ＩＬ－１レセプターアンタゴニスト（非特許文献７参照）等の生体成分由来物質や、Ｔ－６１４（非特許文献８参照）、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（特許文献１参照）等の低分子化合物が知られている。

[0009] ＳＬＥの病態は、自己免疫によって誘導される炎症性疾患の側面も有している。特に代表的な症状であるループス腎炎の発症には、マクロファージが中心的な役割を果たしており、その活性化に関与するサイトカインや、活性化によって産生されるサイトカインが注目されている（非特許文献９参照）。その中でもＩＦＮ－γ（非特許文献１０参照）やＴＮＦ－α（非特許文献１１参照）の阻害、或いはＩＬ－１レセプターアンタゴニストであるアナキンラの投与（非特許文献１２参照）が、ＳＬＥの病態改善に繋がることが示唆されている。

しかしながら、ＳＬＥに対する副腎皮質ステロイド剤とＩＬ－１β阻害剤との併用効果については、いまだ知られていない。

特許文献1：国際公開第９９／２５６９７パンフレット

非特許文献1：Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ ６３，Ｓｕｐｐｌ５，ｐｐ２４７－２５２，２００５

非特許文献2：“難病情報センター”、［online］、厚生労働省、［平成１９年２月２８日検索］、インターネット＜URL:http://www.nanbyou.or.jp/sikkan/063_i.htm＞

非特許文献3：Ｎｉｐｐｏｎ Ｒｉｎｓｈｏ ６３，Ｓｕｐｐｌ５，ｐｐ２５３－２５９，２００５

非特許文献4：Ｐｅｄｉａｔｒ．Ｉｎｔ．４４，ｐｐ１９９－２０４，２００２

非特許文献5：Ｅｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎ．Ｔｈｅｒ．Ｔａｒｇｅｔｓ １０，

ｐｐ８０３－８１５，２００６

非特許文献6：Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ＆Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ５０，ｐｐ３９５８－３９６７，２００４

非特許文献7：Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ． ５９（ｓｕｐｐｌ Ｉ）ｐｐ１０３－１０８，２０００

非特許文献8：Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｏｂｉｏ－Ｄｙｎ．１５，ｐｐ６４９－６５５，１９９２

非特許文献9：Ｌｕｐｕｓ １３，ｐｐ３４４－３４７，２００４

非特許文献10：Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６６，ｐｐ７９８－８０３，１９８７

非特許文献11：Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ＆Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ ５０，ｐｐ３１６１－３１６９，２００４

非特許文献12：Ａｎｎ．Ｒｈｅｕｍ．Ｄｉｓ．６４，ｐｐ６３０－６３３，２００５

## 発明の開示

## 発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明の目的は、全身性エリテマトーデス（Ｓｙｓｔｅｍｉｃ Ｌｕｐｕｓ Ｅｒｙｔｈｅｍａｔｏｓｕｓ：ＳＬＥ）の予防及び治療効果に優れた薬剤を提供することにある。

## 課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意研究した結果、ＩＬ－１β阻害剤である２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オンと副腎皮質ステロイド剤を併用投与することにより、相乗的に優れたＳＬＥの症状、特に腎臓におけるＳＬＥ関連遺伝子発現の抑制効果が得られ、その効果はそれぞれを単独投与した場合の効果からは予想できない程度に強力であることを見出し、本発明を完成した。

[0012] すなわち、本発明は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－

［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせてなる全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤を提供するものである。

また、本発明は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物及び副腎皮質ステロイド剤の、全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤製造のための使用を提供するものである。

また、本発明は、全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療のための、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤の組み合わせを提供するものである。

さらにまた、本発明は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせて投与することを特徴とする全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療方法を提供するものである。

## 発明の効果

[0013] 本発明のＳＬＥの予防及び／又は治療剤は、経口投与が可能で、副作用が少なくＳＬＥに伴う症状に対して優れた抑制作用を示し、ＳＬＥの予防及び治療に有用である。

## 図面の簡単な説明

[0014] [図1]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＩＦＮ－γのｍＲＮＡ発現量に及ぼす薬剤の効果を示す図である。

[図2]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＴＮＦ－αのｍＲＮＡ発現量に及ぼす薬剤の効果を示す図である。

[図3]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＩＬ－１βのｍＲＮＡ発現量に及ぼす薬剤の効果を示す図である。

[図4]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＢＡＦＦのｍＲＮＡ発現量に及ぼす

薬剤の効果を示す図である。

[図5]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＩＦＩＴ１のｍＲＮＡ発現量に及ぼす薬剤の効果を示す図である。

[図6]ＳＬＥモデルマウスの腎臓におけるＩＰ－１０のｍＲＮＡ発現量に及ぼす薬剤の効果を示す図である。

## 発明を実施するための最良の形態

[0015] 本発明のＳＬＥの予防及び／又は治療剤で用いる２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オンは、例えば国際公開番号第ＷＯ９９／２５６９７に記載の方法又は類似の方法で製造することができる。

[0016] また、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オンは水和物に代表される溶媒和物の形態で存在し得るが、それらの当該溶媒和物も本発明に包含される。

[0017] 本発明のＳＬＥの予防及び／又は治療剤で用いる副腎皮質ステロイド剤は、その作用強度がプレドニゾロン換算される全ての副腎皮質ステロイド剤を包含するものである。ここで、副腎皮質ステロイド剤としては、ステロイド骨格を有し、糖質コルチコイド作用及び／又は鉱質コルチコイド作用を有する化合物が挙げられる。また、これらの化合物及びその塩の水和物やエステル、医薬品として許容される溶媒との溶媒和物、更にこれらの化合物に不斉炭素原子が存在する場合及び不飽和結合を有しその立体異性体が存在する場合には、それら全ての異性体を包含するものである。

[0018] 本発明における好適な副腎皮質ステロイド剤としては、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン・パルチミン酸エステルが挙げられ、特にプレドニゾロンが好ましい。これらの副腎皮質ステロイド剤は、試薬あるいは医薬品等の市販品として入手することができる。例えば、プレドニゾロンは、ＳＩＧＭＡ社より入手可能である。

[0019] 後記実施例に示すように、全身性エリトマトーデスの動物モデルとして広く知られるＮＺＢ／ＷＦ１マウスを用いた評価系において、２－ベンジル－

５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物を単独で使用した場合は、腎臓におけるＳＬＥ関連遺伝子の有意な発現抑制作用は認められなかったのに対し、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを併用投与することにより、腎臓におけるＳＬＥ関連遺伝子の発現を強力に低下させた。従って、本発明によれば、全身性エリトマトーデスを予防及び／又は治療することができる。

[0020] 本発明のＳＬＥの予防及び／又は治療剤で用いる薬剤の投与形態は、特に限定されず治療目的に応じて適宜選択でき、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、フィルムコーティング剤、散剤、シロップ剤等による経口投与又は注射剤、坐剤、吸入剤、経皮吸収剤、点眼剤、点鼻剤等による非経口投与が挙げられるが、特に経口投与するのが好ましい。

[0021] これらの投与形態に適した医薬製剤は、薬学的に許容される担体、例えば、デンプン類、ラクトース、ショ糖、マンニトール、珪酸等の賦形剤や増量剤；寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合珪酸塩等の崩壊剤；ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ショ糖、アラビアゴム等の結合剤；タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固形ポリエチレングリコール類、ラウリル硫酸ナトリウム、又はその混合物等の滑沢剤；乳糖、トウモロコシデンプン等の希釈剤；クエン酸、酒石酸、乳酸等の有機酸、リン酸、塩酸等の無機酸、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の水酸化アルカリ、トリエタノールアミン、ジエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン等のアミン類等の緩衝剤；パラオキシ安息香酸エステル類、塩化ベンザルコニウム等の防腐剤；ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム等の陰イオン性界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、塩化セチルピリジニウム等の陽イオン性界面活性剤、モノステアリン酸グリセリル、ショ糖脂肪酸エ

ステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル等の非イオン性界面活性剤等の乳化剤；亜硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、エデト酸等の安定化剤の他、必要に応じてさらに矯臭剤、分散剤、保存剤、香料等を適宜組み合わせて用いることができる。

[0022] 本発明の薬剤の使用形態は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせて用い、両薬剤の投与による相乗的なＳＬＥ症状の抑制効果が得られる形態であれば特に限定されない。２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤は、同時に投与しても良いし、間隔を置いて別々に投与しても良い。すなわち、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物及び副腎皮質ステロイド剤は、両薬剤を単一製剤化するか又は両薬剤を別々に製剤化してセット（キット）として使用してもよい。

[0023] 本発明において、両薬剤を単一製剤として投与する場合、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤の配合比は、質量比で１００：１～１：１００、さらに１０：１～１：１０の範囲であることが、特に優れた相乗効果が得られる点から好ましい。

[0024] また、本発明において、両薬剤を別々に製剤化する場合、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物を含有する製剤は、副腎皮質ステロイド剤と併用投与される全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤として提供され、一方、副腎皮質ステロイド剤を含有する製剤は、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］

－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と併用投与される全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤として提供される。両薬剤の剤型は同一でもよく、異なっていてもよい。また、各成分の投与回数は異なっても良い。

[0025] 本発明において、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物の投与量は、患者の体重、年齢、性別、症状等によって適宜選択されるが、通常成人の場合、１日当たり２～３２０ｍｇ、好ましくは４～１６０ｍｇ投与するのがよい。また、副腎皮質ステロイド剤の投与量は、症状によって増減するが、成人の場合、プレドニゾロン換算で１日当たり１０～２００ｍｇ投与するのがよい。さらに、投与は、１日１回、あるいは２回以上に分けて投与してもよい。

## 実施例

[0026] 以下に実施例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0027] 実施例１

２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン（以下薬剤Ａと表す）とプレドニゾロン（以下薬剤Ｂと表す）の併用投与及びそれぞれの単独投与による、腎臓における疾患関連遺伝子の発現抑制作用を、ＳＬＥの自然発症モデルとしてよく知られているＮＺＢ×ＮＺＷ（ＮＺＢ／Ｗ）Ｆ１マウスを用いて評価した。

[0028] 試験動物には、雌性ＮＺＢ／ＷＦ１マウス（日本エスエルシー株式会社）を使用した。

[0029] ２０週齢ＮＺＢ／ＷＦ１マウスの体重を測定し、これを指標として、一変数によるブロック化割付を行なうことにより、各群が均質になるように群分けを行なった。

[0030] 薬物投与は、群分け翌日から１０週間後まで行なった。薬剤Ａ単独投与群

へは、朝（９：００－１１：００）及び夕（１５：３０－１７：３０）２回、３０ｍｇ／ｋｇを経口投与した。また、薬剤Ｂ単独投与群には、昼（１１：３０－１３：３０）に１回、３ｍｇ／ｋｇを経口投与した。一方、薬剤Ａと薬剤Ｂの併用投与群には、朝（９：００－１１：００）及び夕（１５：３０－１７：３０）に薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇを、昼（１１：３０－１３：３０）に薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇをそれぞれ経口投与した。

[0031] 群分けの１０週間後（３０週齢時）に、各個体より腎臓を摘出し、水平方向に２分割した後、ＲＮＡｌａｔｅｒ（ＱＩＡＧＥＮ社製）に４℃で２４時間浸漬して、ＲＮａｓｅ不活化処理を行なった。次いで２分割した腎臓を前端部、中央部、後端部に３分割し、腎門、髄質及び皮質を含む中央部より、ＲＮｅａｓｙ　ｋｉｔ（ＱＩＡＧＥＮ社製）及びＱｉａＳｈｒｅｄｄｅｒ（ＱＩＡＧＥＮ社製）を用いてＴｏｔａｌ　ＲＮＡを抽出した。ＡＢＩ　ＰＲＩＳＭ(R)７９００　Ｓｅｑｕｅｎｃｅ　Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ　Ｓｙｓｔｅｍ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社製）とＴａｑＭａｎ(R)　Ｇｅｎｅ　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ａｓｓａｙｓ（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ社製）を用いて、Ｒｅａｌ－Ｔｉｍｅ　ＲＴ－ＰＣＲ法によるＳＬＥ関連遺伝子（ＩＦＮ－γ（プローブ番号：Ｍｍ００８０１７７８＿ｍ１）、ＴＮＦ－α（プローブ番号：Ｍｍ００４４３２５８＿ｍ１）、ＩＬ－１β（プローブ番号：Ｍｍ００４３４２２８＿ｍ１）、ＢＡＦＦ（プローブ番号：Ｍｍ００４４６３４７＿ｍ１）、ＩＦＩＴ１（プローブ番号：Ｍｍ００５１５１５３＿ｍ１）及びＩＰ－１０（プローブ番号：Ｍｍ００４４５２３５＿ｍ１））のｍＲＮＡ発現量の定量を行なった。なお、ＩＦＮ－γはマクロファージ活性化因子として、ＴＮＦ－α及びＩＬ－１βは活性化マクロファージから産生される炎症性サイトカインとして、ＢＡＦＦはＢ細胞に関与する因子として、ＩＦＩＴ１及びＩＰ－１０はインターフェロン誘導性遺伝子群として、評価対象に選択した。

[0032] 表及び図に、コントロール群、薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群、薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群、及び両薬物併用投与群の腎臓中のＩＦＮ－γ

（表１、図１）、ＴＮＦ－α（表２、図２）、ＩＬ－１β（表３、図３）、ＢＡＦＦ（表４、図４）、ＩＦＩＴ１（表５、図５）、ＩＰ－１０（表６、図６）のｍＲＮＡの発現量を、コントロール群の平均値を１００％として換算した値でそれぞれ示す。ｍＲＮＡの発現量は、各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表す。また、Ｄｕｎｎｅｔｔ多重比較検定により統計解析を行い、評価した（＊＊：ｐ＜０．０１、＊：ｐ＜０．０５；いずれも対照群に対して）。

[0033] [表1]

| 被　験　薬　物 | ＩＦＮ－γ<br>ｍＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±３７．８ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ８５．７±２７．１ | ０．８５７ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ３６．０±１３．１ | ０．３６０ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | １８．２±４．７ | ０．１８２ |

注１）単独投与群の相対指数の積：０．８５７×０．３６０＝０．３０９

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0034] [表2]

| 被　験　薬　物 | ＴＮＦ－α<br>ｍＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±３７．４ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ６３．４±１３．５ | ０．６３４ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ５２．２±１３．２ | ０．５２２ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | １３．５±３．９ | ０．１３５ |

注１）単独投与群の相対指数の積：０．６３４×０．５２２＝０．３３１

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0035]

[表3]

| 被　験　薬　物 | ＩＬ－１β mＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±３８．６ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | １２６．６±５０．３ | １．２６６ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ６６．１±２１．９ | ０．６６１ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | ２０．３±５．８ | ０．２０３ |

注１）単独投与群の相対指数の積：１．２６６×０．６６１＝０．８３６

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0036] [表4]

| 被　験　薬　物 | ＢＡＦＦ mＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±１４．１ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | １１３．５±１３．７ | １．１３５ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ７２．２±１３．１ | ０．７２２ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | ４４．１±６．６ | ０．４４１ |

注１）単独投与群の相対指数の積：１．１３５×０．７２２＝０．８２０

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0037] [表5]

| 被　験　薬　物 | ＩＦＩＴ１ mＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±１２．７ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ７２．１±１５．６ | ０．７２１ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ７８．６±１５．０ | ０．７８６ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | ５１．７±１９．４ | ０．５１７ |

注１）単独投与群の相対指数の積：０．７２１×０．７８６＝０．５６６

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0038]

[表6]

| 被　験　薬　物 | ＩＰ－１０ mＲＮＡ発現量（％） | 相対指数 |
|---|---|---|
| コントロール群 | １００．０±１０．８ | １．０００ |
| 薬剤Ａ　３０ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ８８．３±１８．１ | ０．８８３ |
| 薬剤Ｂ　３ｍｇ／ｋｇ単独投与群 | ６３．５±　９．９ | ０．６３５ |
| 薬剤Ａ及び薬剤Ｂ　併用投与群 | ４４．７±１５．８ | ０．４４７ |

注１）単独投与群の相対指数の積：０．８８３×０．６３５＝０．５６６

注２）ｍＲＮＡ発現量は各群マウス１０～１１匹の平均値±標準誤差で表している。

[0039] 薬剤Ａは３０ｍｇ／ｋｇの投与量で本モデルの腎臓におけるＳＬＥ関連遺伝子の発現に対し作用を示さないか、或いは弱い発現抑制傾向しか認められなかった。一方、薬剤Ｂは３ｍｇ／ｋｇの投与量でいずれの遺伝子に対しても発現抑制傾向を示した。しかしながら、薬剤Ａ及び薬剤Ｂを併用投与することにより、腎臓におけるＳＬＥ関連遺伝子の発現を強力に低下させた。また、ＳＬＥ関連遺伝子発現量の相対指数は、各薬剤単独投与群の相対指数の積よりも小さく、併用による明確な相乗効果が認められた。このように、薬剤Ａと薬剤Ｂの併用によるＳＬＥ予防及び治療効果は、それぞれ単独の効果の予想をはるかに超えるものであった。

[0040] 以上の結果から、２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤との併用投与は、全身性エリトマトーデスに対してそれぞれ単独で投与する場合には予測できないほどの優れた予防及び治療効果が発揮されるので、全身性エリトマトーデスの予防及び／又は治療剤として有用であることがわかる。

# 請求の範囲

[1] ２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせてなる全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤。

[2] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン及びデキサメタゾン・パルチミン酸エステル並びにそれらの溶媒和物から選ばれる、請求項１記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤。

[3] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン又はその溶媒和物である、請求項１記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤。

[4] 剤形が経口投与製剤である、請求項１～３のいずれか１項記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤。

[5] ２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物及び副腎皮質ステロイド剤の、全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療剤製造のための使用。

[6] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタメタゾン及びデキサメタゾン・パルチミン酸エステル並びにそれらの溶媒和物から選ばれる、請求項５記載の使用。

[7] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン又はその溶媒和物である、請求項５記載の使用。

[8] 剤形が経口投与製剤である請求項５～７のいずれか１項記載の使用。

[9] ２－ベンジル－５－（４－クロロフェニル）－６－［４－（メチルチオ）フェニル］－２Ｈ－ピリダジン－３－オン又はその溶媒和物と副腎皮質ステロイド剤とを組み合わせて投与することを特徴とする全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療方法。

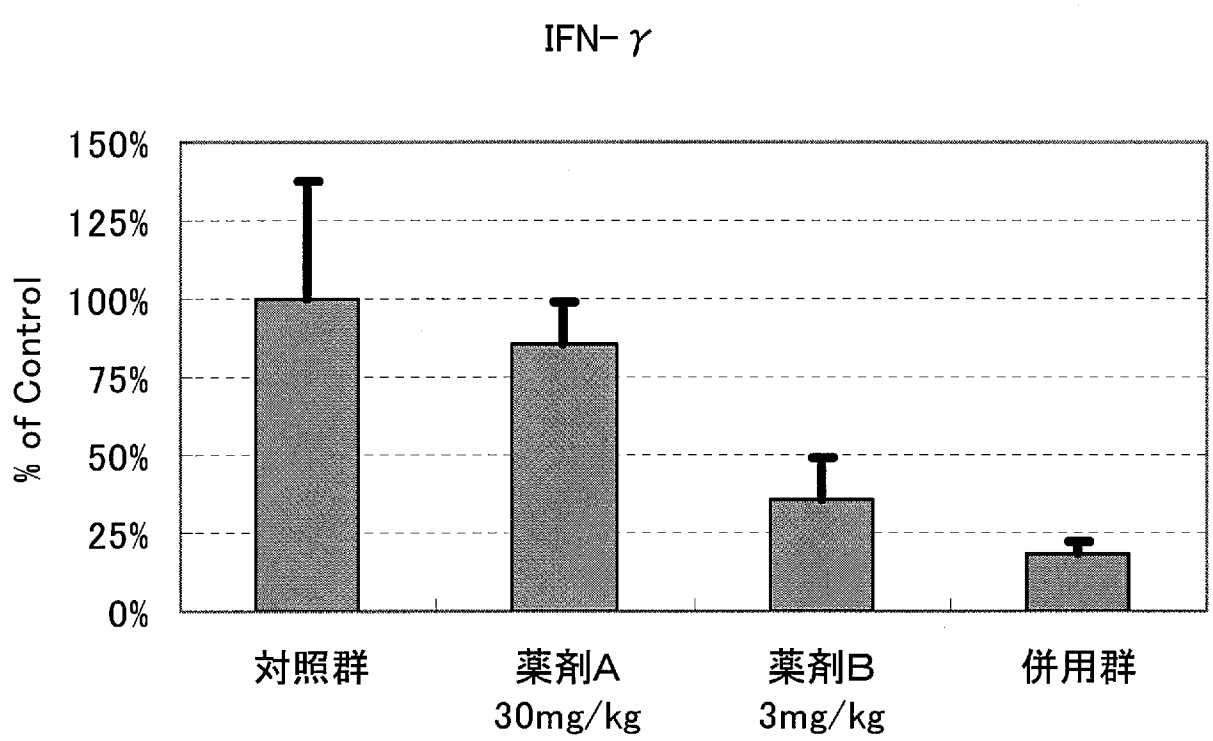
[10] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ベタ

メタゾン及びデキサメタゾン・パルチミン酸エステル並びにそれらの溶媒和物から選ばれる、請求項９記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療方法。

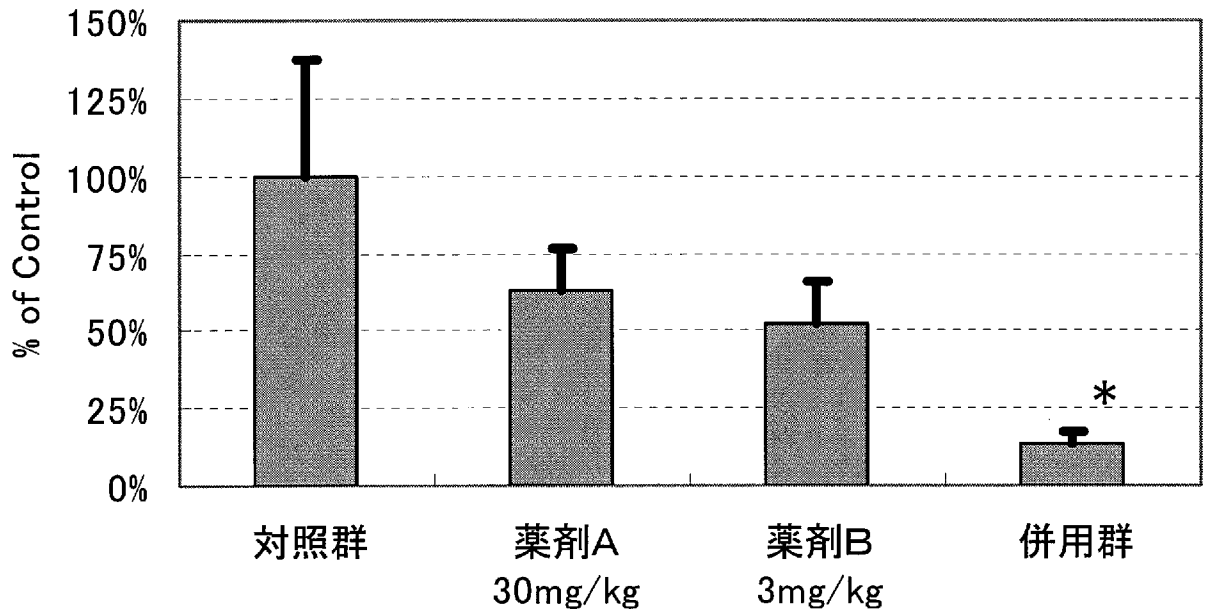
[11] 副腎皮質ステロイド剤が、プレドニゾロン又はその溶媒和物である、請求項９記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療方法。

[12] 投与手段が経口投与である請求項９～１１のいずれか１項記載の全身性エリテマトーデスの予防及び／又は治療方法。

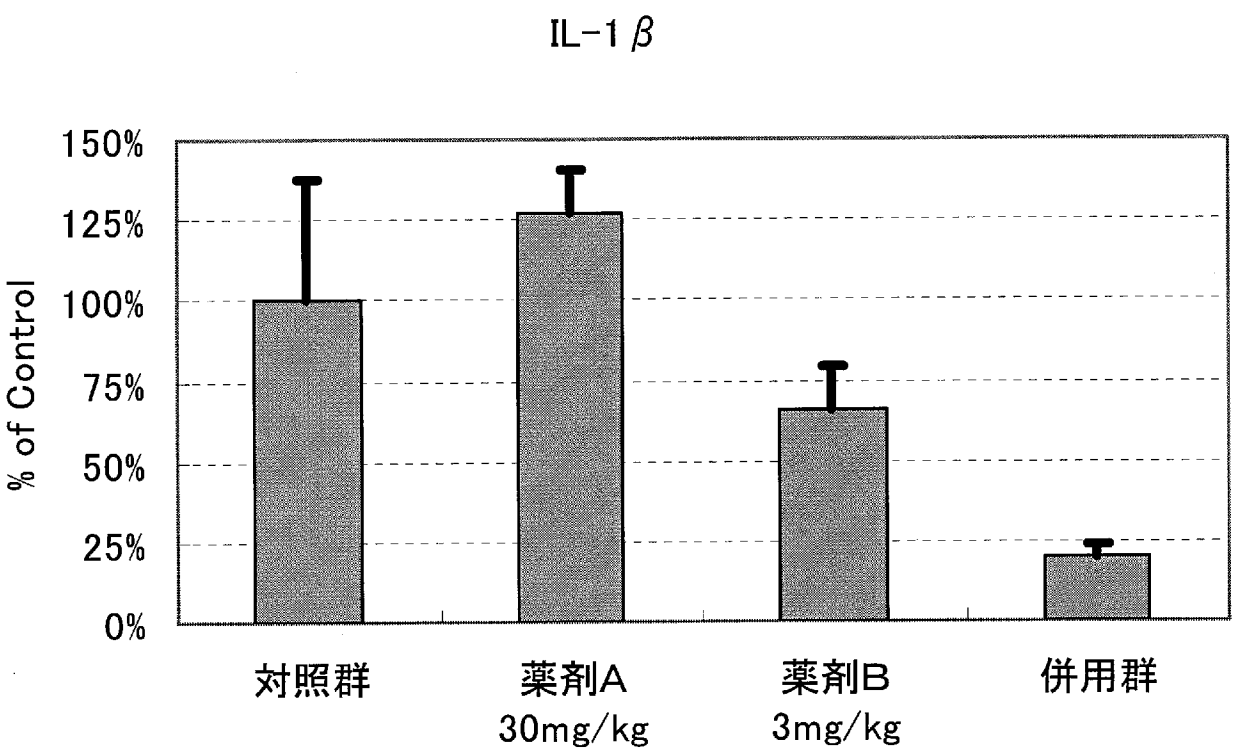
[図1]


IFN-γ
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

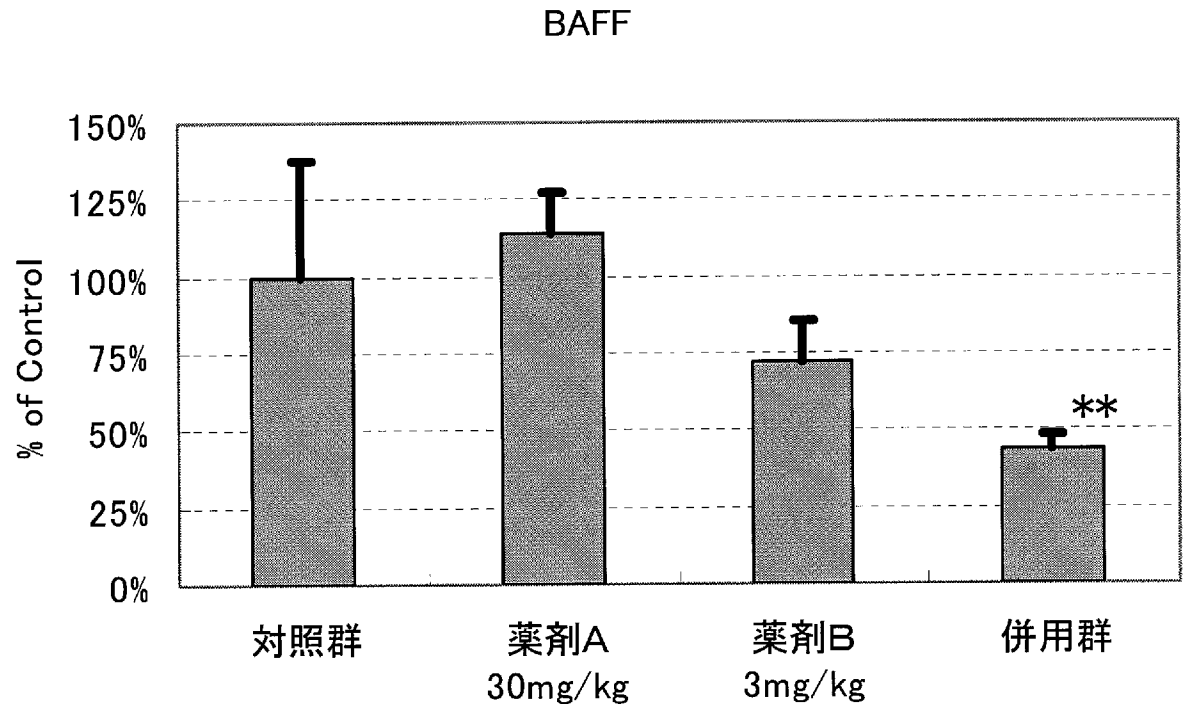
[図2]


TNF-α
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
*
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

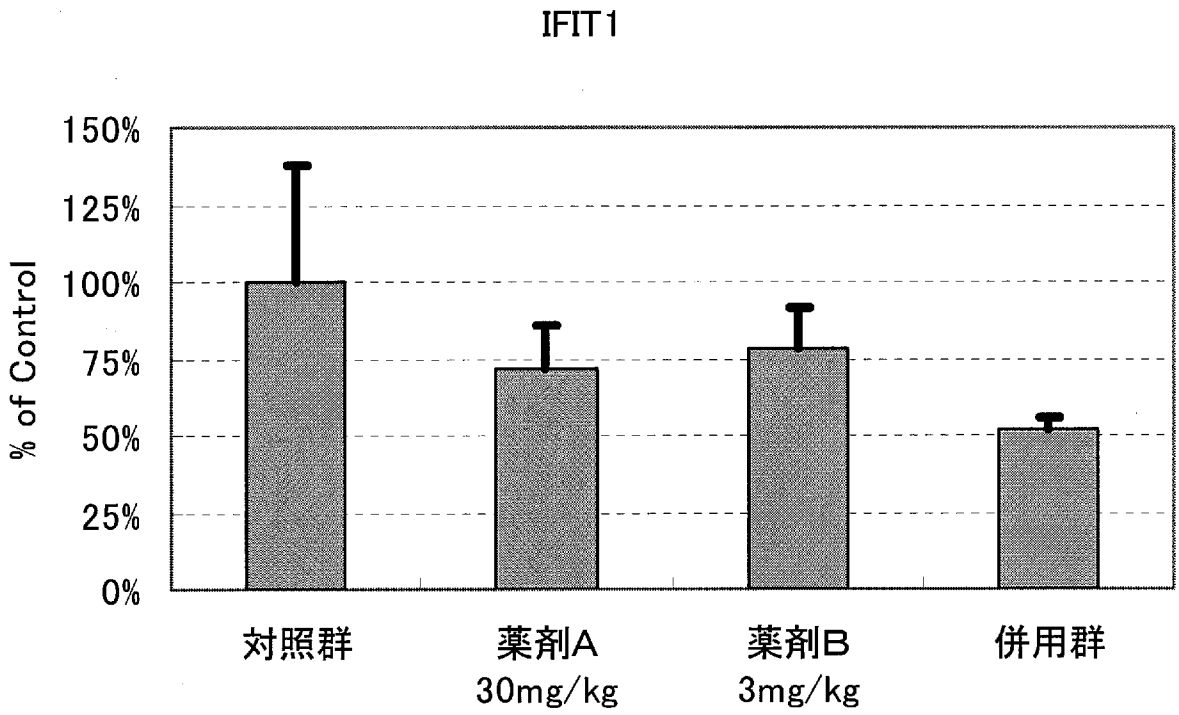
[図3]


IL-1β
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

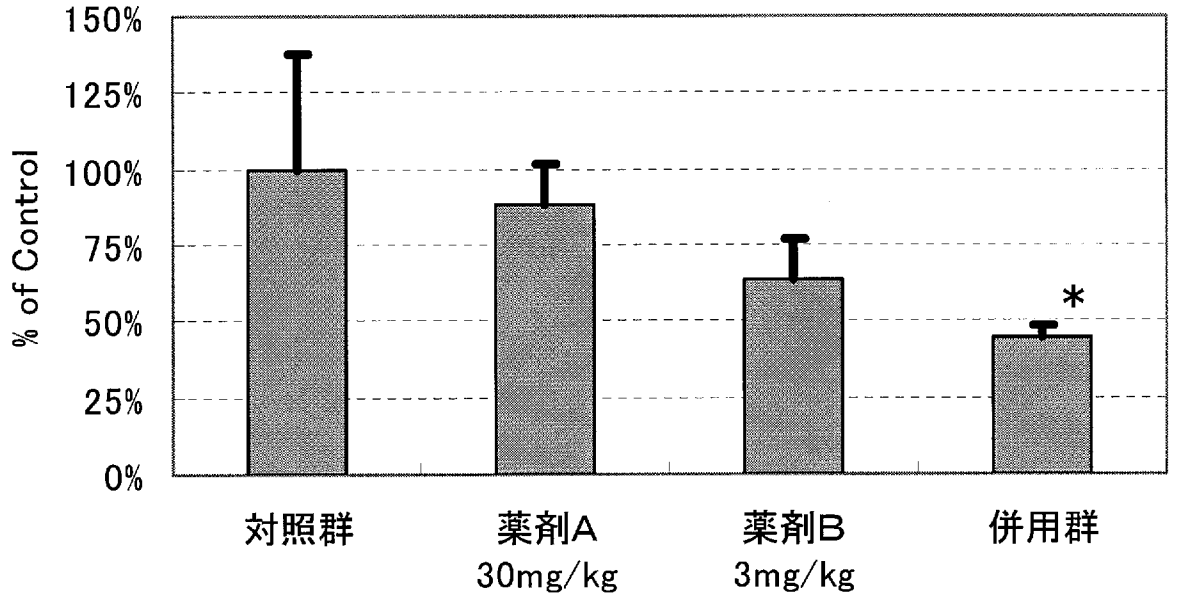
[図4]


BAFF
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
**
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

[図5]


IFIT1
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

[図6]


IP-10
150%
125%
100%
75%
50%
25%
0%
% of Control
*
対照群
薬剤A
30mg/kg
薬剤B
3mg/kg
併用群

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2008/000478

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
*A61K31/573*(2006.01)i, *A61K31/50*(2006.01)i, *A61P37/02*(2006.01)i, *A61P43/00*(2006.01)i, *C07D237/06*(2006.01)n

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/573, A61K31/50, A61P37/02, A61P43/00, C07D237/06

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 1996-2008
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2008 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2008

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | JP 2000-198776 A (Kowa Co., Ltd.),<br>18 July, 2000 (18.07.00),<br>Full text; particularly, Claims; example 51<br>& US 6348468 B1 & EP 1043317 A1<br>& WO 1999/025697 A1 & NO 20002169 A<br>& BR 9813998 A & AU 738595 B<br>& CA 2307111 A & NZ 504045 A<br>& HU 100059 A & TW 502025 B<br>& ID 24166 A & HK 1032969 A<br>& CN 1279672 A | 1-8 |
| A | WO 2006/080312 A1 (Kowa Co., Ltd.),<br>03 August, 2006 (03.08.06),<br>Full text; particularly, Par. No. [0002];<br>Claims<br>(Family: none) | 1-8 |

☒ 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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 25 March, 2008 (25.03.08) | 01 April, 2008 (01.04.08) |
| Name and mailing address of the ISA/<br>Japanese Patent Office<br><br>Facsimile No. | Authorized officer<br><br>Telephone No. |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2008/000478

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| A | WO 2004/096280 A1 (Kowa Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text; particularly, Background Art; Claims & US 2007/128273 A1 & EP 1618895 A1 | 1-8 |
| A | WO 2004/096281 A1 (Kowa Co., Ltd.), 11 November, 2004 (11.11.04), Full text; particularly, Background Art; Claims & US 2006/293327 A1 | 1-8 |
| A | JP 2004-131393 A (Kowa Co., Ltd.), 30 April, 2004 (30.04.04), Full text; particularly, Claims; Par. No. [0002] (Family: none) | 1-8 |
| A | MOOSIG, F. et al., IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus, Lupus, 2004, Vol.13/No.8, p.605-606 | 1-8 |
| A | Hiroshi HASHIMOTO, "SLE no Byogata Bunrui to Soreni Taio suru Chiryoho", Igaku no Arumi, 06 July, 1991 (06.07.91), Vol.158, No.1, pages 69 to 73 | 1-8 |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/JP2008/000478

**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. [X] Claims Nos.: 9-12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 9 to 12 involve embodiments concerning methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT (continued to extra sheet)

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:

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

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

Continuation of Box No.II-1 of continuation of first sheet(2)

and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０００４７８

Ａ．　発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl.　A61K31/573(2006.01)i, A61K31/50(2006.01)i, A61P37/02(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D237/06(2006.01)n

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.　A61K31/573, A61K31/50, A61P37/02, A61P43/00, C07D237/06

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 | １９７１－２００８年 |
| 日本国実用新案登録公報 | １９９６－２００８年 |
| 日本国登録実用新案公報 | １９９４－２００８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(STN), CAOLD(STN), REGISTRY(STN), MEDLINE(STN), BIOSIS(STN), EMBASE(STN), WPIDS(STN), JSTPlus(JDreamII), JMEDPlus(JDreamII), JST7580(JDreamII)

Ｃ．　関連すると認められる文献

| 引用文献のカテゴリー＊ | 引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示 | 関連する請求の範囲の番号 |
|---|---|---|
| A | JP 2000-198776 A (興和株式会社) 2000.07.18, 全文、特に、【特許請求の範囲】、実施例 51 & US 6348468 B1 & EP 1043317 A1 & WO 1999/025697 A1 & NO 20002169 A & BR 9813998 A & AU 738595 B & CA 2307111 A & NZ 504045 A & HU 100059 A & TW 502025 B & ID 24166 A & HK 1032969 A & CN 1279672 A | 1-8 |
| A | WO 2006/080312 A1 (興和株式会社) 2006.08.03, 全文、特に、[0002]、請求の範囲（ファミリーなし） | 1-8 |

☑　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<br>２５．０３．２００８ | 国際調査報告の発送日<br>０１．０４．２００８ |
| 国際調査機関の名称及びあて先<br>日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ）<br>郵便番号１００－８９１５<br>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）　４Ｃ　３５４３<br>當麻　博文<br>電話番号　０３－３５８１－１１０１　内線　３４５２ |

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 |
|---|---|---|
| A | WO 2004/096280 A1 (興和株式会社) 2004.11.11, 全文、特に、背景技術、請求の範囲 & US 2007/128273 A1 & EP 1618895 A1 | 1-8 |
| A | WO 2004/096281 A1 (興和株式会社) 2004.11.11, 全文、特に、背景技術、請求の範囲 & US 2006/293327 A1 | 1-8 |
| A | JP 2004-131393 A (興和株式会社) 2004.04.30, 全文、特に、【特許請求の範囲】、【0002】（ファミリーなし） | 1-8 |
| A | MOOSIG, F. et al., IL-1RA in refractory systemic lupus erythematosus, Lupus, 2004, Vol.13/No.8, p.605-606 | 1-8 |
| A | 橋本博史, SLEの病型分類とそれに対応する治療法, 医学のあゆみ, 1991.07.06, Vol.158/No.1, p.69-73 | 1-8 |

国際調査報告

国際出願番号　ＰＣＴ／ＪＰ２００８／０００４７８

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．☑ 請求の範囲 9-12 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9-12は、治療による人体の処置方法に係る態様を含むものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、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。