



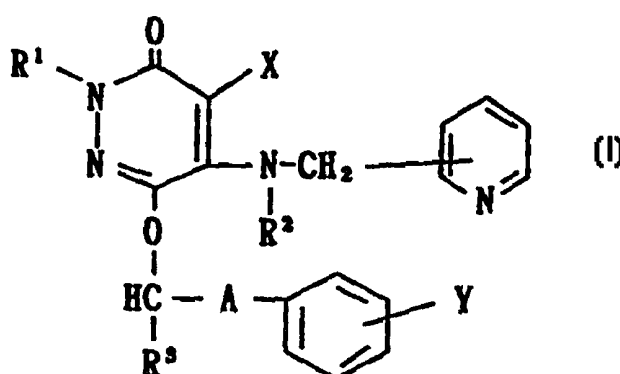
(51) 国際特許分類6 A61K 31/50 // C07D 401/12		A1	(11) 国際公開番号 WO99/11268
			(43) 国際公開日 1999年3月11日(11.03.99)
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/03820		(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 吉富製薬株式会社 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町二丁目6番9号 Osaka, (JP) 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.)[JP/JP] 〒101-0054 東京都千代田区神田錦町三丁目7番地1 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1998年8月26日(26.08.98)		(72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてののみ) 江木康陽(EGI, Yasuhiro)[JP/JP] 木戸秀明(KIDO, Hideaki)[JP/JP] 林 一孝(HAYASHI, Kazutaka)[JP/JP] 久保佳史(KUBO, Yoshiji)[JP/JP]	
(30) 優先権データ 特願平9/232644 1997年8月28日(28.08.97)		JP	(74) 代理人 弁理士 高島 一(TAKASHIMA, Hajime) 〒541-0046 大阪府大阪市中央区平野町三丁目3番9号 (湯木ビル) Osaka, (JP)
		(81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
		添付公開書類 国際調査報告書	

(54)Title: NEOVASCULARIZATION PROMOTERS AND NEOVASCULARIZATION POTENTIATORS

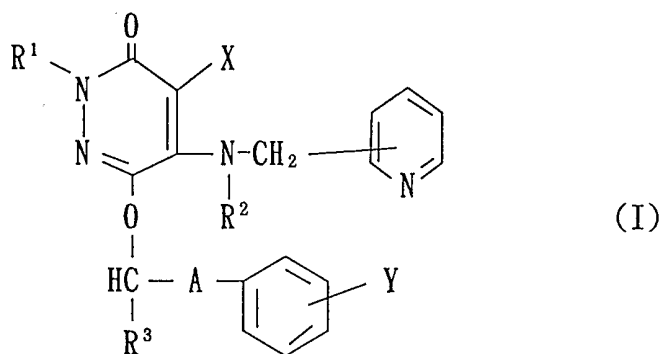
(54)発明の名称 血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤

(57) Abstract

Neovascularization promoters and neovascularization potentiators, containing as the active ingredient pyridazinone compounds represented by general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof wherein each symbol is as defined in the specification. The pyridazinone compounds of formula (I) and pharmacologically acceptable salts thereof have the effects of promoting neovascularization and potentiating the drugs having these effects, which makes them useful as neovascularization promoters and neovascularization potentiators.



一般式 (I)



〔式中、各記号は明細書に記載のとおりである。〕で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤。

本発明におけるピリダジノン化合物 (I) およびその薬理的に許容される塩は、血管の新生を促進する作用、及び血管新生作用を有する薬物の当該作用を増強する作用を有しており、血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AL アルバニア
AM アルメニア
AT オーストリア
AU オーストラリア
AZ アゼルバイジャン
BA ボスニア・ヘルツェゴビナ
BB バルバドス
BE ベルギー
BF ブルギナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
BY ベラルーシ
CA カナダ
CF 中央アフリカ
CG コンゴ
CH スイス
CI コートジボアール
CM カメルーン
CN 中国
CU キューバ
CY キプロス
CZ チェコ
DE ドイツ
DK デンマーク
EE エストニア
ES スペイン

FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GB 英国
GD グレナダ
GE グルジア
GH ガーナ
GM ガンビア
GN ギニア
GW ギニア・ビサウ
GR ギリシャ
HR クロアチア
HU ハンガリー
ID インドネシア
IE アイルランド
IL イスラエル
IN インド
IS アイスランド
IT イタリア
JP 日本
KE ケニア
KG キルギスタン
KP 北朝鮮
KR 韓国
KZ カザフスタン
LC セントルシア
LI リヒテンシュタイン

LK スリ・ランカ
LR リベリア
LS レソト
LT リトアニア
LU ルクセンブルグ
LV ラトヴィア
MC モナコ
MD モルドヴァ
MG マダガスカル
MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国
ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
MX メキシコ
NE ニジェール
NL オランダ
NO ノールウェー
NZ ニュー・ジーランド
PL ポーランド
PT ポルトガル
RO ルーマニア
RU ロシア
SD スーダン
SE スウェーデン
SG シンガポール

SI スロヴェニア
SK スロヴァキア
SL シェラ・レオネ
SN セネガル
SZ スワジランド
TD チャード
TG トーゴ
TJ タジキスタン
TM トルクメニスタン
TR トルコ
TT トリニダード・トバゴ
UA ウクライナ
UG ウガンダ
US 米国
UZ ウズベキスタン
VN ヴィエトナム
YU ユーゴスラヴィア
ZW ジンバブエ

明細書

血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤

技術分野

本発明は、特定のピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤に関する。

背景技術

本発明における特定の下記ピリダジノン化合物は、優れた血小板凝集阻害作用、強心作用、血管拡張作用、抗SRSA (Slow Reacting Substances of Anaphylaxis)作用、トロンボキサンA₂合成酵素阻害作用等を有することが知られており（特公平7-107055号公報、特開平7-285869号公報参照）、抗血小板剤等として期待される薬物である。

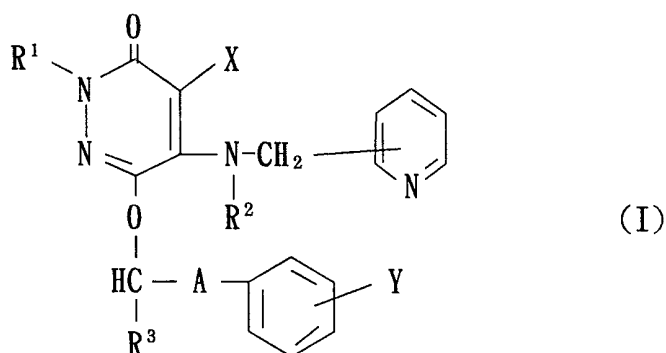
しかしながら、該ピリダジノン化合物が血管の新生に対してどのような作用を持つかについては報告がない。

発明の開示

本発明者らは、該ピリダジノン化合物が血管の新生に及ぼす影響について種々研究を重ねた結果、該ピリダジノン化合物が血管の新生を促進する作用を有すること、及び血管新生作用を有する薬物の当該作用を増強することを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は次のものに関する。

一般式（I）



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩（以下、ピリダジノン化合物類という）を有効成分として含有する血管新生促進剤。

ピリダジノン化合物類を投与することを含む血管新生を促進する方法。

血管新生促進剤の製造のためのピリダジノン化合物類の使用。

ピリダジノン化合物類、および医薬上許容される担体を含有する血管新生促進用医薬組成物。

上記医薬組成物、および該医薬組成物を血管新生促進の用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

ピリダジノン化合物類を有効成分として含有する血管新生作用を有する薬物の作用増強剤。

ピリダジノン化合物類を投与することを含む血管新生作用を有する薬物の作用増強方法。

血管新生作用を有する薬物の作用増強剤の製造のためのピリダジノン化合物類の使用。

ピリダジノン化合物類、および医薬上許容される担体を含有する血管新生作用を有する薬物の作用増強用医薬組成物。

上記医薬組成物、および該医薬組成物を血管新生作用を有する薬物の作用増強の用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

本発明におけるピリダジノン化合物としては、一般式（I）において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル、X はハロゲン原子、Y はハロゲン原子または水素原子、A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンであるピリダジノン化合物が好ましい。

一般式（I）で表されるピリダジノン化合物（以下、ピリダジノン化合物（I）という）の特に好ましい例は、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3-(2H)-ピリダジノンである。

血管新生とは既存の血管から内皮細胞が出芽して新しい血管が形成されることで、その形成過程は複雑であるが、生体では発生成長に伴う血管新生の他、腫瘍増殖や糖尿病性網膜症をはじめとする病的血管新生などさまざまな局面で認められる重要な現象である。

血管新生促進剤の投与は癌患者や糖尿病性網膜症患者には病的血管新生を助長するので禁忌である。

しかしながら、血管新生促進剤は責任動脈（病気を引き起こす主因となる動脈）にとらわれることなく、側副血行路を形成する作用を有するので、責任動脈に直接的に作用する薬剤の効力を補完、増強せしめる点で有用である。

本明細書中で用いられている各記号について以下に説明する。

R^1 、 R^2 、 R^3 における低級アルキルとは、炭素数 1～6 であって直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル等が挙げられる。

好ましい R^1 および R^2 としてそれぞれ、水素原子、好ましい R^3 として、水素原子および炭素数 1～4 のアルキル基が挙げられる。

R³ における炭素数 1～4 のアルキルとは、具体的にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル等が挙げられる。

X、Y におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

好ましい X としてハロゲン原子、好ましい Y としてハロゲン原子および水素原子が挙げられる。

A における水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキレンとは、直鎖状でも分枝鎖状でもよく、具体的にはメチレン、エチレン、プロピレン、ブチレン、ペンチレン、ヘキシレン、ヘプチレン、オクチレン、2, 2-ジメチルエチレン、2, 2-ジエチルエチレン、2, 2-ジ-n-プロピルエチレン、ヒドロキシメチレン、1-ヒドロキシエチレン、2-ヒドロキシエチレン、3-ヒドロキシプロピレン等が挙げられる。

好ましい A として、水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンが挙げられる。

一般式 (I) において、メチレン基とピリジン環の結合位置は特に限定されないが、好ましくはピリジン環の窒素原子に対して 3 位である。

また、Y はベンゼン環上のいずれの位置で置換されていてもよいが、好ましくは 4 位である。

特に一般式 (I) において、R¹ および R² が水素原子、R³ が水素原子または炭素数 1～4 のアルキル、X がハロゲン原子、Y がハロゲン原子または水素原子、A が水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンであるピリダジノン化合物が好ましい。

さらに、より好ましいピリダジノン化合物 (I) として、4-ブromo-6-(3-フェニルプロポキシ)-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-クロロ-6-(3-フェニルプロポキシ)-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノン、4-クロロ-6-[3-(4

ークロロフェニル)プロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ーブロモー6ー[3ー(4ークロロフェニル)プロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ーブロモー6ー(2,2ージメチルー3ーフェニルプロポキシ)ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ークロロー6ー(2,2ージメチルー3ーフェニルプロポキシ)ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ーブロモー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー2,2ージメチルプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ークロロー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー2,2ージメチルプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ーブロモー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー3ーヒドロキシプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ークロロー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー3ーヒドロキシプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノン、4ーブロモー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノンおよび4ークロロー6ー[3ー(4ークロロフェニル)ー2ーヒドロキシプロポキシ]ー5ー(3ーピリジルメチルアミノ)ー3(2H)ーピリダジノンが挙げられる。

本発明におけるピリダジノン化合物(I)には、立体および光学異性体も含まれる。

ピリダジノン化合物(I)は、例えば、特公平7ー107055号公報、米国特許5314883号公報、欧州特許482208号公開公報、特開平7ー252237号公報、米国特許5750523号公報、欧州特許742211号公開公報に開示の方法等により製造することができる。

ピリダジノン化合物(I)の薬理学的に許容される塩としては、例えば無機酸との塩(塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩等)、有機酸との塩(酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩等)等が挙

げられる。

また、ピリダジノン化合物（I）は、公知の手段により上記の塩とすることができる。

ピリダジノン化合物（I）およびその薬理的に許容される塩は、それ自体単独で血管新生促進剤として用いることもできるが、血管新生作用を有する薬物と併用することにより当該薬物の作用増強剤として用いることもできる。

血管新生作用を有する薬物としては、例えば、塩基性線維芽細胞増殖因子（basic fibroblast growth factor；b-FGF）、内皮細胞増殖因子（endothelial cell growth factor；ECGF）、表皮増殖因子（epidermal growth factor；EGF）、トランスフォーミング増殖因子（transforming growth factor- β ；TGF- β ）、血小板由来内皮細胞増殖因子（platelet-derived endothelial cell growth factor；PDGF）、血管内皮増殖因子（vascular endothelial growth factor；VEGF）、血管透過性因子（vascular permeability factor；VPF）等の成長因子やヘパリン、アデノシンなどが挙げられる。

ピリダジノン化合物（I）およびその薬理的に許容される塩は、成長因子、その中でもb-FGFの血管新生作用増強剤として優れている。

本発明に係る作用の確認方法については特に制限はなく、公知の方法によって行える。

本発明の有効成分であるピリダジノン化合物（I）およびその薬理的に許容される塩は、極めて低毒性であり、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ウサギ、マウス、ラット等の哺乳動物に対して、血管の新生を促進する作用及び血管新生作用を有する薬物の当該作用を増強する作用を有する。

ピリダジノン化合物（I）およびその薬理的に許容される塩の投与形態としては、注射剤（皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内注射）、軟膏剤、坐剤、エアゾール剤等による非経口投与、または錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤等による経口投与を挙げることができる。

ピリダジノン化合物（I）およびその塩は、製薬の慣用手段によって投与用に

製剤化される。

経口投与用の錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤は、賦形剤（例えば白糖、乳糖、ブドウ糖、澱粉、マンニット等）、結合剤（例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビット、トラガント、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（例えば澱粉、カルボキシメチルセルロースまたはそのカルシウム塩、微結晶セルロース、ポリエチレングリコール等）、滑沢剤（例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、シリカ等）、潤滑剤（例えばラウリル酸ナトリウム、グリセロール等）等を使用して調製される。

また、注射剤、エアゾール剤、シロップ剤、液剤、乳剤、懸濁液剤は、活性成分の溶剤（例えば水、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、プロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、ポリエチレングリコール等）、界面活性剤（例えばソルビタン脂肪酸エステル、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、水素添加ヒマシ油のポリオキシエチレンエーテル、レシチン等）、懸濁剤（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム塩、メチルセルロース等のセルロース誘導体、トラガント、アラビアゴム等の天然ゴム類等）、保存剤（例えばパラオキシ安息香酸のエステル、塩化ベンザルコニウム、ソルビン酸塩等）等を使用して調製される。坐剤は、例えばポリエチレングリコール、ラノリン、ココナッツ油等を使用して調製される。

ピリダジノン化合物（I）およびその塩の投与量は、患者の年齢、体重、症状の程度等によって適宜選択すればよく、通常、ヒト成人に対しては0.001mg～5g/日、好ましくは0.005～1000mg/日であり、これを1日1～数回に分けて投与する。

ピリダジノン化合物（I）またはその薬理学的に許容される塩を血管新生作用を有する薬物の作用増強剤として用いる場合、本発明におけるピリダジノン化合物と血管新生作用を有する薬物とが同時期に生体内に存在するように投与すればよい。血管新生作用を有する薬物の用法や用量は公知の範囲であれば特に制限されることはない。また、両者は一緒に製剤化してもよいし別に製剤化してもよい。

。別に製剤化する場合は、投与経路や用法は同じであっても異なってもよい。

図面の簡単な説明

図1は、ラットスポンジモデル溶媒投与群における、試験開始7日後の新生血管を示す写真である。

図2は、ラットスポンジモデル化合物A投与群における、試験開始7日後の新生血管を示す写真である。

図3は、ラットスポンジモデルにおけるスポンジ内ヘモグロビン量を示し、化合物Aの血管新生促進作用を示す。

図4は、ラットスポンジモデル第1群（BSA生理食塩液投与群）における、試験開始4日後の新生血管を示す写真である。

図5は、ラットスポンジモデル第2群（塩基性線維芽細胞増殖因子（b-FGF）単独投与群）における、試験開始4日後の新生血管を示す写真である。

図6は、ラットスポンジモデル第3群（b-FGFと化合物Aの併用投与群）における、試験開始4日後の新生血管を示す写真である。

図7は、ラットスポンジモデルにおけるスポンジ内ヘモグロビン量を示し、b-FGFの血管新生作用が化合物Aにより増強されることを示す。

図8は、ラットスポンジモデルにおける化合物Aの血管新生促進作用に関する用量相関性を示す。

実施例

以下、本発明を詳細に説明するため実施例および実験例を挙げるが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

実験例1 化合物Aの血管新生促進作用

方法：

ラットにペントバルビタール（50 mg/kg）を腹腔内投与して麻酔し、背部正中線部を約1 cm切開して尾部側約2.5 cmの皮下にコッヘルでエアポケットを作り、生理食塩液を吸収させた止血用ゼラチンスポンジ（スポンゼル、10 mm×10 mm×7 mm；山之内製薬製）を包埋した。続いて切開部を縫合、消毒し実験動物モデルを作製した。

試薬として、常法に従って製造された化合物A（4-ブロモ-6-〔3-（4-クロロフェニル）プロポキシ〕-5-（3-ピリジルメチルアミノ）-3-（2H）-ピリダジノン塩酸塩）100 mgを乳鉢内で0.5%メチルセルロース溶液100 mlに懸濁したものを使用した。

また、対照として溶媒である0.5%メチルセルロース溶液を使用した。溶媒は、メチルセルロース（キシダ化学製）5 gを蒸留水1000 mlに溶解して得た。

試薬（化合物A）および溶媒をスポンジ包埋当日から、10 ml/kgの容量で1日1回、4日間ないし7日間にわたり反復経口投与した。なお、包埋当日は動物を麻酔する30分前に投与し、スポンジの摘出は最終投与日の翌日に行った。

包埋4日及び7日後、動物に過量のペントバルビタールを静注して安楽死させた後に、背部を切開して埋め込んだスポンジから周囲組織を剝離し、スポンジ表面を写真撮影した。その後、摘出したスポンジを0.1 Mアンモニア水2 ml中に入れて、4時間放置してスポンジ内のヘモグロビンを抽出した。抽出液100 μ lをとり、アッセイキット（ヘモグロビンB-テストワコー；和光純薬製）を用いてヘモグロビンを定量し、血管新生の指標とした。なお、スポンジ内ヘモグロビン量は次に示す式にて算出した。

スポンジ内ヘモグロビン量（mg/スポンジ）

＝抽出液100 μ l中ヘモグロビン量（mg）×20（抽出液全量2 ml）

得られたデータは、平均±標準誤差で表した。血管新生作用の評価は、薬物を4日間および7日間投与した動物において、それぞれの溶媒群を対照とし、対応

のない t 検定を実施し、有意差を検討した。なお、危険率が 5 % 未満のものを有意差ありとした。

結果：

1. 写真所見

試薬（化合物 A）投与群、溶媒投与群のいずれにおいても、試験開始 4 日後および 7 日後において経過日数に伴ったスポンジ表面の新生血管の増加が見られたが、試験開始 7 日後では溶媒投与群（図 1）に比べ、試薬（化合物 A）投与群（図 2）に多くの新生血管が確認された。

2. スポンジ内ヘモグロビン量

結果を表 1 および図 3 に示す。スポンジ内ヘモグロビン量は、試薬（化合物 A）投与群、溶媒投与群、いずれにおいても試験開始 4 日後および 7 日後において経過日数に伴ったヘモグロビン量の増加が見られたが、試験開始 7 日後では、溶媒投与群に比べ、試薬（化合物 A）投与群に有意な増加がみられた。

表 1

薬物	スポンジ内ヘモグロビン量 (mg / スポンジ)	
	包埋 4 日後	包埋 7 日後
溶媒	6.216 ± 0.903 (9)	9.585 ± 0.774 (10)
試薬（化合物 A）	6.255 ± 0.807 (10)	16.351 ± 1.836 ** (9)

() : 例数, ** : $p < 0.01$ 対 溶媒投与群、対応のない t 検定

実験例 2 化合物 A の b - F G F の血管新生作用の増強作用

方法：

実験例 1 と同様に実験動物モデルを作製した。

試薬として、常法に従って製造された化合物 A（4 - ブロモ - 6 - [3 - (4

ークロロフェニル) プロポキシ] - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 3 - (2 H) - ピリダジノン塩酸塩) 50 mg を乳鉢内で 0.5 % メチルセルロース溶液 100 ml に懸濁したものを使用した。

溶媒の 0.5 % メチルセルロース溶液は、メチルセルロース (キシダ化学製) 5 g を蒸留水 1000 ml に溶解して得た。

0.1 % ウシ血清アルブミン (BSA) 生理食塩液は、BSA (シグマ製) 0.1 g を生理食塩液 100 ml に溶解したものを使用した。

b-FGF 溶液は、組換え b-FGF (BTI 製) 20 μ g を 0.1 % BSA 生理食塩液 2 ml に溶解したものを使用した。

止血用ゼラチンスポンジは、実験例 1 と同じものを使用した。

試験群を 3 群にわけ、第 1 群には、0.1 % BSA 生理食塩液 100 μ l を湿潤させたスポンジを包埋した。第 2 群、第 3 群には、b-FGF 溶液 100 μ l を湿潤させたスポンジ (1 μ g b-FGF / スポンジ) を包埋した。

第 1 群、第 2 群には溶媒を、第 3 群には試薬 (化合物 A) をスポンジ包埋当日から、10 ml / kg の容量で 1 日 2 回、4 日間にわたり反復経口投与した。

なお、いずれの試験群も、包埋当日は夕方の投与より開始した (1 回投与)。薬物の投与時間は 1 回目の投与を午前 9 時前後、2 回目の投与を午後 7 時前後とした。また、薬物の効果を考慮してスポンジ摘出の当日は薬物を投与しなかった (合計 7 回投与)。

包埋 4 日後、動物に過量のペントバルビタールを静注して安楽死させた後に、背部を切開して埋め込んだスポンジから周囲組織を剝離し、スポンジ表面を写真撮影した。その後、摘出したスポンジから、実施例 1 と同様の方法にてスポンジ内ヘモグロビン量を算出した。

得られたデータは平均 $\pm$ 標準誤差で表した。血管新生作用の評価は、Tukey 法による多重比較検定を行い、有意性を検討した。なお、危険率が 5 % 未満のものを有意差ありとした。

結果：

1. 写真所見

結果を図4、図5および図6に示す。試験開始4日後において、第1群（0.1%BSA生理食塩液群）に比して、第2群（b-FGF単独投与群）でより多くの新生血管が肉眼的に確認され、第3群（b-FGFと試薬（化合物A）5mg/kg併用投与群）では第2群よりも、さらに多くの新生血管がみられた。

2. スポンジ内ヘモグロビン量

結果を表2および図7に示す。スポンジ内ヘモグロビン量については、第1群（0.1%BSA生理食塩液群）および第2群（b-FGF単独投与群）に比べて、第3群（b-FGFと試薬（化合物A）5mg/kg併用投与群）では有意なヘモグロビン量の増加が見られた。

表2

試験群	薬物		包埋4日後スポンジ内 ヘモグロビン量 (mg/スポンジ)
	経口投与	スポンジ内投与	
第1群	溶媒	BSA生理食塩水	5.503±0.562 (10)
第2群	溶媒	b-FGF	7.285±0.715 (10)
第3群	試薬（化合物A）	b-FGF	14.995±2.307 ⁺⁺ ^{**} (10)

(): 例数,

⁺⁺: $p < 0.01$ 対 第1群, ^{**}: $p < 0.01$ 対 第2群 (Tukey法)

実験例3 化合物Aの血管新生促進作用に関する用量相関性の検討

方法:

実験例1と同様に実験動物モデルを作製した。

常法に従って製造された化合物A（4-ブロモ-6-〔3-（4-クロロフェ

ニル) プロポキシ] - 5 - (3 - ピリジルメチルアミノ) - 3 - (2 H) - ピリダジノン塩酸塩) 35 mg を乳鉢内で 0.5% メチルセルロース溶液 70 ml に懸濁したものを使用し、5 mg/kg 投与試薬とした。

また、この懸濁液を溶媒である 0.5% メチルセルロース溶液で 2 倍希釈、5 倍希釈したものを調製し、各々、投与用量を 10 ml/kg として 2.5 mg/kg 投与試薬、1 mg/kg 投与試薬とした。また、対照として溶媒である 0.5% メチルセルロース溶液を使用した。溶媒は、メチルセルロース (キシダ化学製) 5 g を蒸留水 1000 ml に溶解して得た。

各試薬 (化合物 A) および溶媒をスポンジ包埋当日から、10 ml/kg の容量で 1 日 2 回、4 日間にわたり計 7 回反復経口投与し、最終投与日の翌日にスポンジを摘出し、摘出したスポンジから実施例 1 と同様の方法にてスポンジ内ヘモグロビン量を算出した。

なお、各群とも例数は 8 ~ 9 であり、得られたデータは平均 ± 標準誤差で表した。血管新生作用の評価は溶媒投与群を対照とした Dunnett 検定を行い、有意差を検討した。危険率 5% 未満のものを有意差ありとした。

結果：

結果を図 8 に示す。溶媒投与群に比べて、2.5 mg/kg 投与群、5 mg/kg 投与群では、有意なヘモグロビン量の増加が見られた。

5 mg/kg 投与群では有意差はあるものの、やや作用が減弱する傾向を示した。これは、ラットにおける化合物 A の 5 mg/kg という用量は血管拡張作用に基づく降圧作用を示す用量であるので、降圧作用による血流量の減少に起因するものと考えられた。

このことから、化合物 A は、降圧作用を実質的に示さない用量において優れた血管新生促進作用を発揮することが明らかになった。

実験例 4 毒性

化合物 A の急性毒性 (LD_{50}) は、ラット、イヌへの経口投与において 2 g/kg

以上であり、極めて低毒性であることが判明した。

上記実験結果から、ピリダジノン化合物（I）およびその塩は、優れた血管新生促進作用及び血管新生作用を有する薬物の当該作用に対する増強作用を有し、かつ低毒性であることがわかる。

実施例 1（錠剤）

下記成分を常法により混合した後、1錠中に50mgの活性成分を含有する糖衣錠とした。

化合物 A	10 g
乳糖	20 g
澱粉	5 g
ステアリン酸マグネシウム	0.1 g
カルボキシメチルセルロースカルシウム	7 g
合計	42.1 g

実施例 2（カプセル剤）

下記成分を常法により混合した後、ゼラチンカプセルに充填し、1カプセル中に50mgの活性成分を含有するカプセル剤とした。

化合物 A	10 g
乳糖	20 g
微結晶セルロース	10 g
ステアリン酸マグネシウム	1 g
合計	41 g

実施例 3（軟膏）

下記成分を常法により混合し、1重量%軟膏とした。

化合物 A	1 g
オリーブ油	20 g
白色ワセリン	79 g
合計	100 g

実施例 4 (エアゾール懸濁液)

下記成分 (A) を混合し、得られた混合液をバルブを備えた容器に仕込み、噴射剤 (B) を 20℃ で約 2.46 ~ 2.81 mg/cm² ゲージ圧までバルブノズから圧入し、エアゾール懸濁液とした。

(A) 化合物 A	0.25 重量%
ミリスチン酸イソプロピル	0.10 重量%
エタノール	26.40 重量%
(B) 1,2-ジクロロテトラフルオロエタンと 1-クロロペンタフルオロエタンの 60 - 40 重量%	73.25 重量%

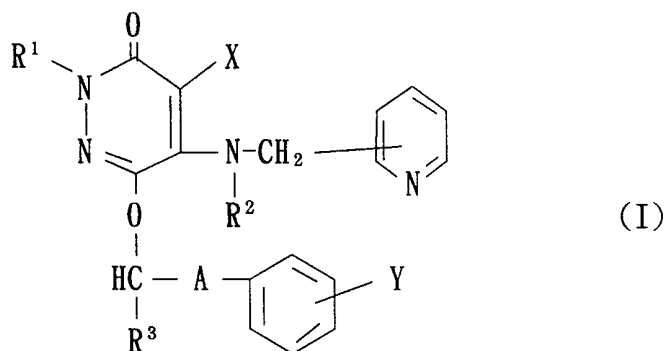
産業上の利用可能性

本発明におけるピリダジノン化合物 (I) およびその薬理学的に許容される塩は、血管新生促進作用及び血管新生作用を有する薬物の当該作用を増強する作用を有しており、血管新生促進剤及び血管新生作用増強剤として有用である。よって、創傷治癒の促進、皮膚移植後の着生促進、四肢切断の再縫合術後の治癒促進、発毛促進など血管新生過程が重要な役割を担う種々の疾患の治癒促進に効果を有する。

本出願は日本で出願された平成 9 年特許願第 232644 号を基礎としており、その内容は本明細書に全て包含されるものである。

請求の範囲

1. 一般式 (I)



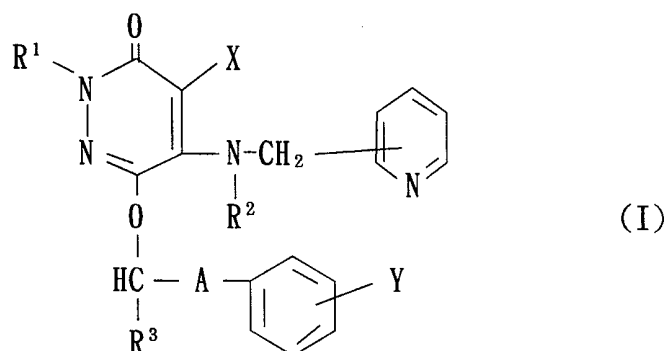
〔式中、R¹、R² および R³ はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生促進剤。

2. 一般式 (I) において、R¹ および R² はそれぞれ水素原子、R³ は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、X はハロゲン原子、Y はハロゲン原子または水素原子、A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する請求の範囲第 1 項記載の血管新生促進剤。

3. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3-(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 1 項または第 2 項記載の血管新生促進剤。

4. 一般式 (I)



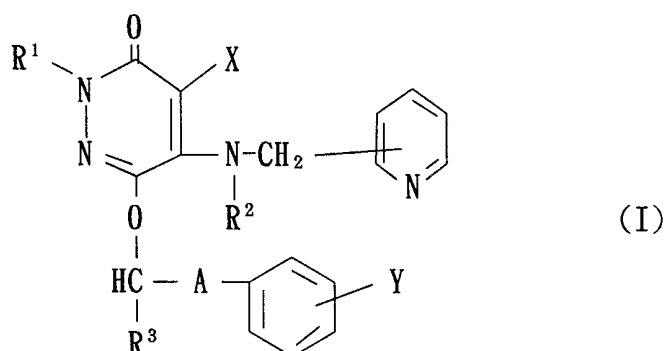
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を投与することを含む血管新生を促進する方法。

5. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩を投与することを含む請求の範囲第 4 項記載の血管新生を促進する方法。

6. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3-(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 4 項または第 5 項記載の血管新生を促進する方法。

7. 血管新生促進剤の製造のための一般式 (I)



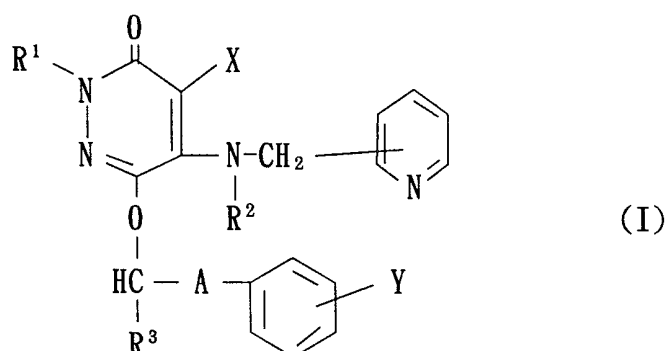
〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

8. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩の請求の範囲第 7 項記載の使用。

9. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 7 項または第 8 項記載の使用。

10. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

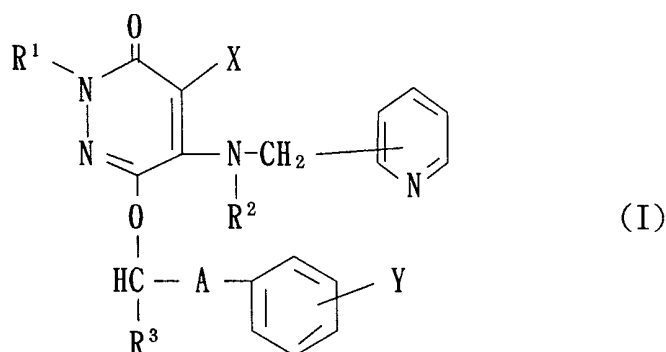
で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩、および医薬上許容される担体を含む血管新生促進用医薬組成物。

11. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩、および医薬上許容される担体を含む請求の範囲第 10 項記載の医薬組成物。

12. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 10 項または第 11 項記載の医薬組成物。

13. 請求の範囲第 10 項～第 12 項のいずれかに記載の医薬組成物、および該医薬組成物を血管新生促進の用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

1 4. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する血管新生作用を有する薬物の作用増強剤。

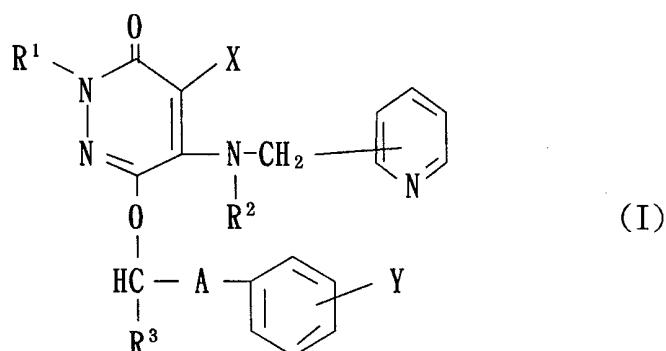
1 5. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有する請求の範囲第 1 4 項記載の作用増強剤。

1 6. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 1 4 項または第 1 5 項記載の作用増強剤。

1 7. 血管新生作用を有する薬物が成長因子である請求の範囲第 1 4 項～第 1 6 項のいずれかに記載の作用増強剤。

1 8. 成長因子が塩基性線維芽細胞増殖因子である請求の範囲第 1 7 項記載の作用増強剤。

19. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を投与することを含む血管新生作用を有する薬物の作用増強方法。

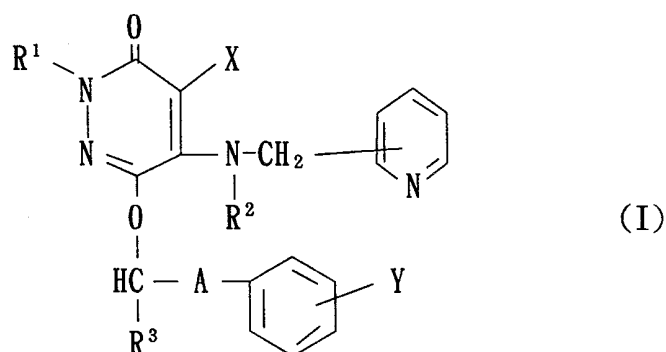
20. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1～4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1～5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩を投与することを含む請求の範囲第 19 項記載の作用増強方法。

21. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブロモ-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 19 項または第 20 項記載の作用増強方法。

22. 血管新生作用を有する薬物が成長因子である請求の範囲第 19 項～第 21 項のいずれかに記載の作用増強方法。

23. 成長因子が塩基性線維芽細胞増殖因子である請求の範囲第 22 項記載の作用増強方法。

2 4. 血管新生作用を有する薬物の作用増強剤の製造のための一般式 (I)



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩の使用。

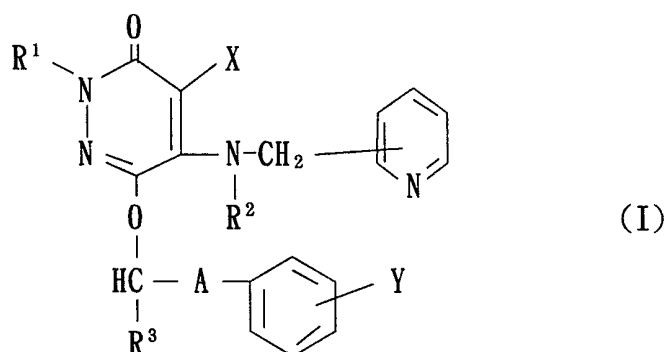
2 5. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理的に許容される塩の請求の範囲第 2 4 項記載の使用。

2 6. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 2 4 項または第 2 5 項記載の使用。

2 7. 血管新生作用を有する薬物が成長因子である請求の範囲第 2 4 項～第 2 6 項のいずれかに記載の使用。

2 8. 成長因子が塩基性線維芽細胞増殖因子である請求の範囲第 2 7 項記載の使用。

29. 一般式 (I)



〔式中、 R^1 、 R^2 および R^3 はそれぞれ独立して、水素原子または低級アルキルを、 X はハロゲン原子、シアノまたは水素原子を、 Y はハロゲン原子、トリフルオロメチルまたは水素原子を、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 8 のアルキレンを示す。〕

で表されるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩、および医薬上許容される担体を含有する血管新生作用を有する薬物の作用増強用医薬組成物。

30. 一般式 (I) において、 R^1 および R^2 はそれぞれ水素原子、 R^3 は水素原子または炭素数 1 ～ 4 のアルキル、 X はハロゲン原子、 Y はハロゲン原子または水素原子、 A は水酸基で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 5 のアルキレンであるピリダジノン化合物またはその薬理学的に許容される塩、および医薬上許容される担体を含有する請求の範囲第 29 項記載の医薬組成物。

31. 一般式 (I) で表されるピリダジノン化合物が、4-ブromo-6-[3-(4-クロロフェニル)-プロポキシ]-5-(3-ピリジルメチルアミノ)-3(2H)-ピリダジノンである請求の範囲第 29 項または第 30 項記載の医薬組成物。

32. 血管新生作用を有する薬物が成長因子である請求の範囲第 29 項～第 31 項のいずれかに記載の医薬組成物。

33. 成長因子が塩基性線維芽細胞増殖因子である請求の範囲第 32 項記載の医薬組成物。

3 4. 請求の範囲第 2 9 項～第 3 3 項のいずれかに記載の医薬組成物、および該医薬組成物を血管新生作用を有する薬物の作用増強の用途に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該医薬組成物に関する記載物を含む商業用パッケージ。

図 1



図 2

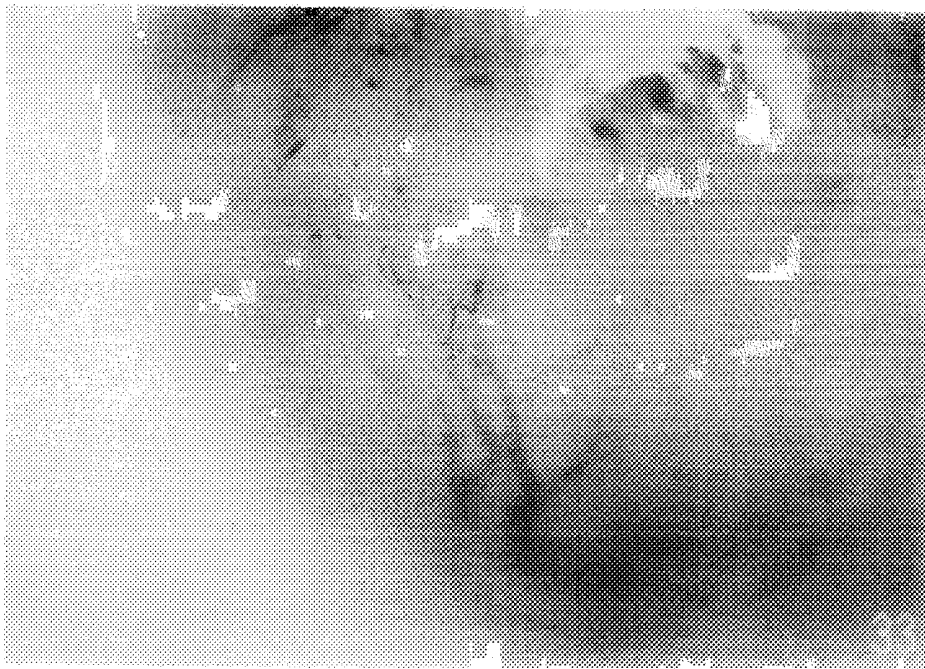


図 3

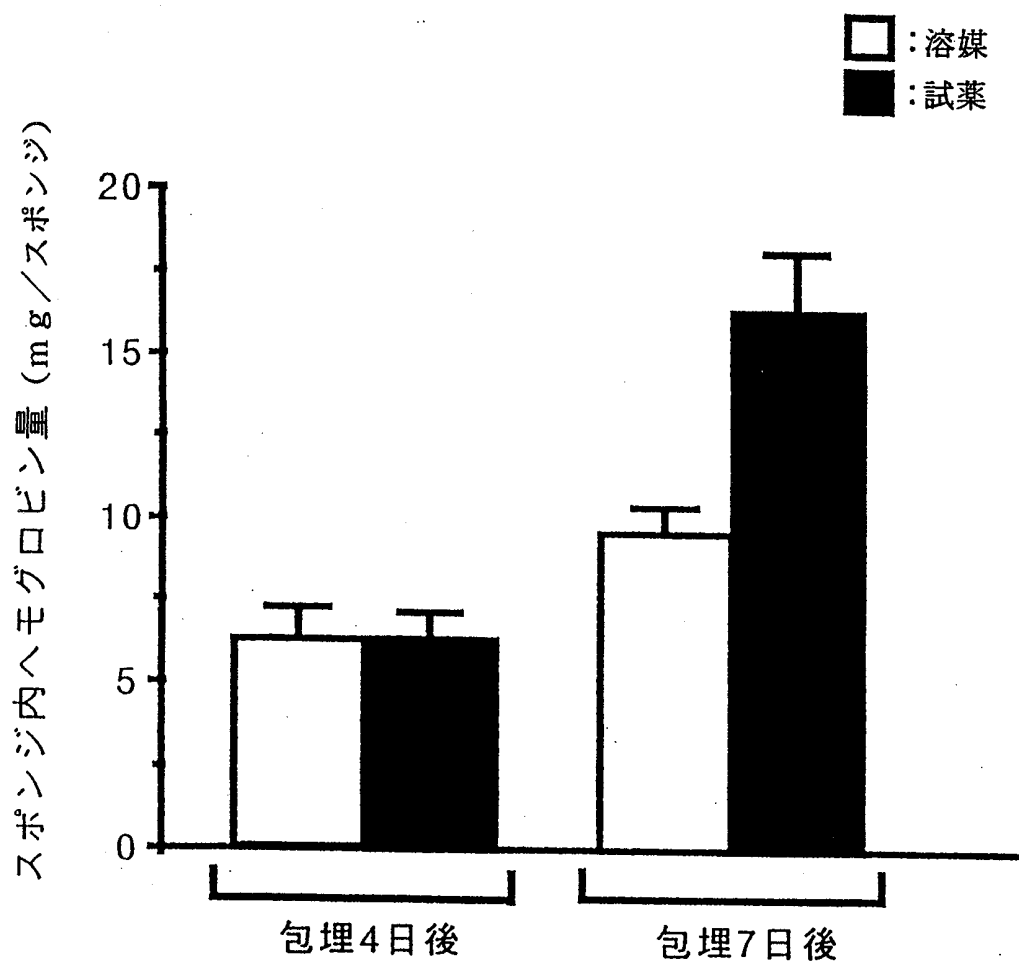


図 4

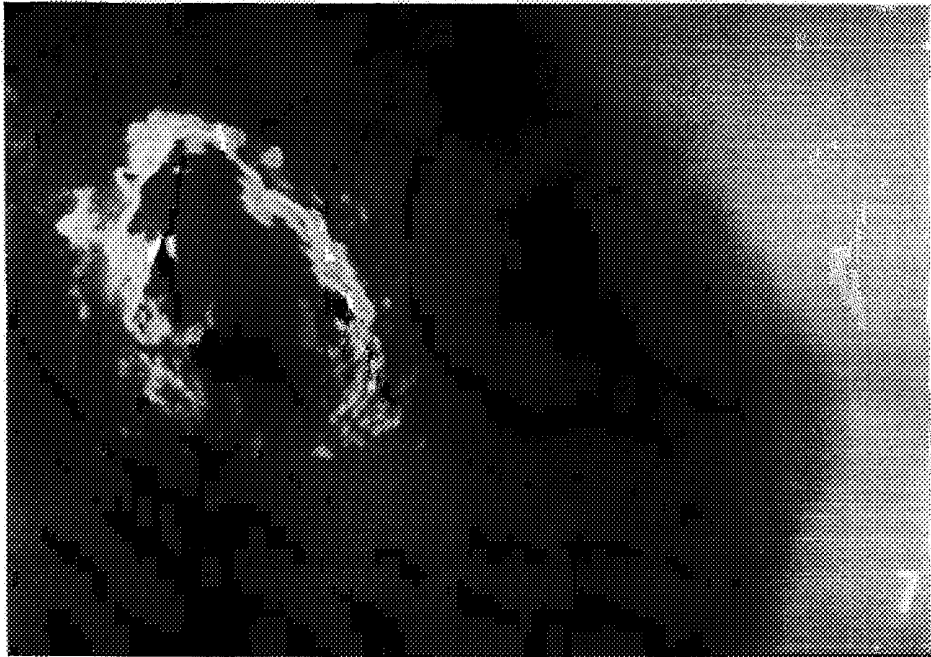


図 5

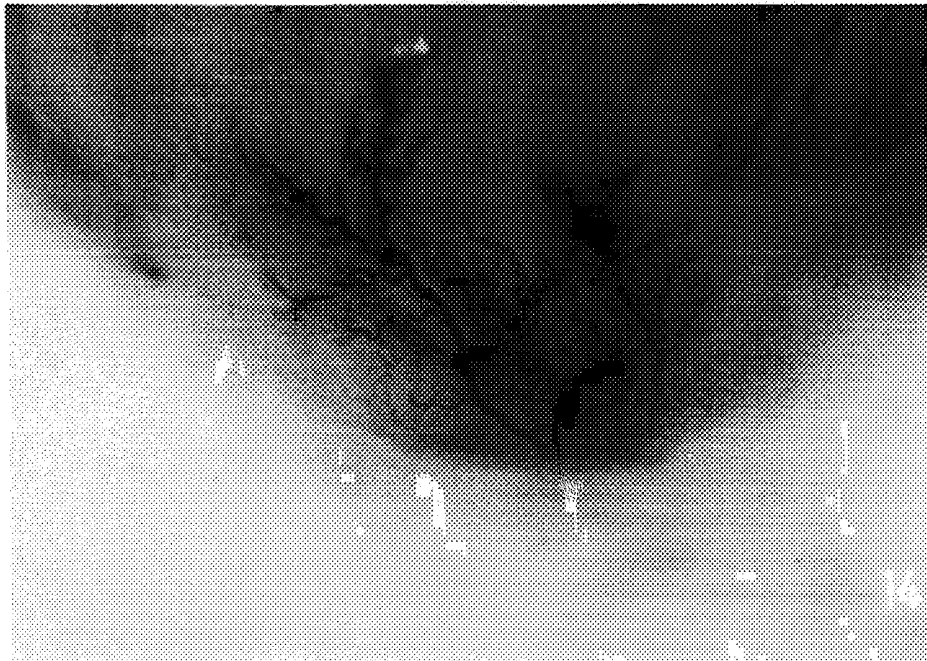


図 6

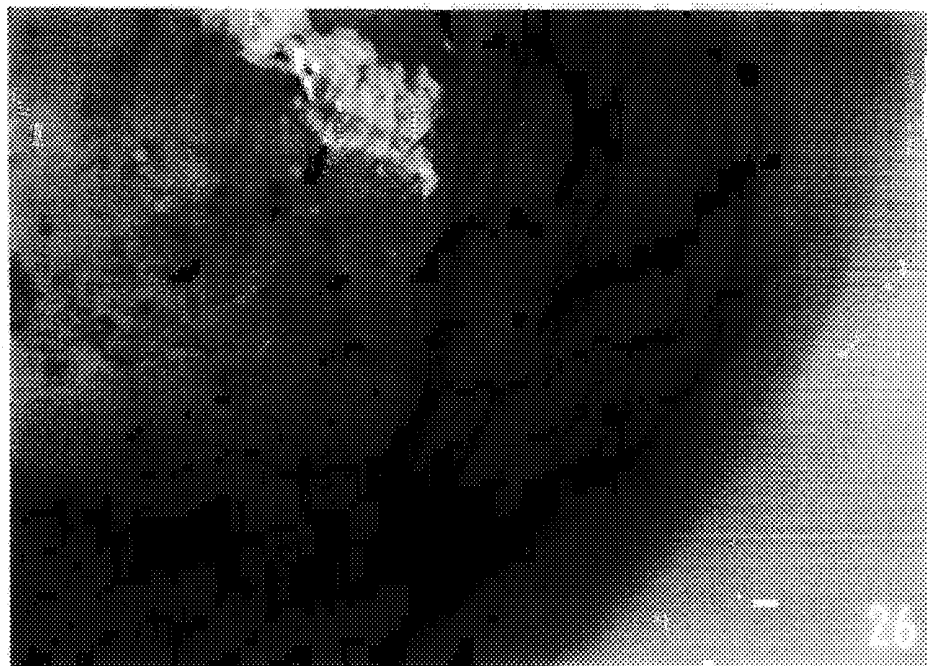


図 7

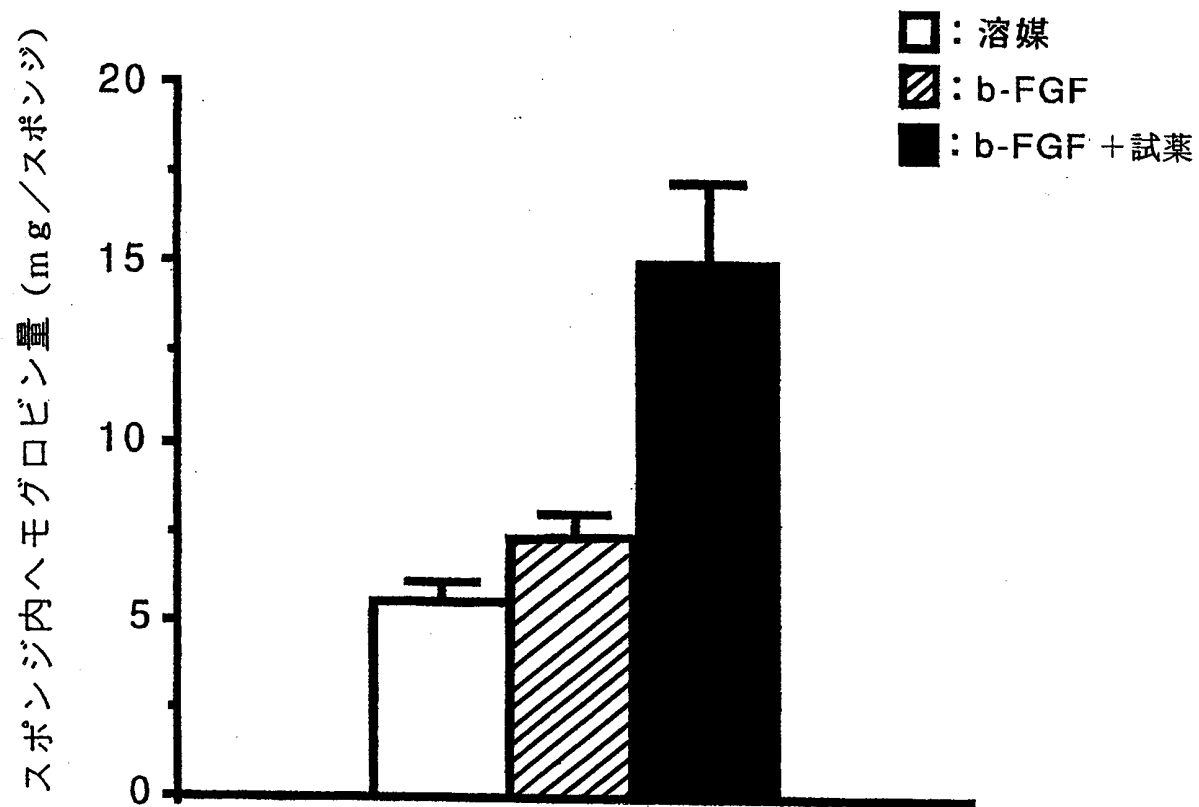
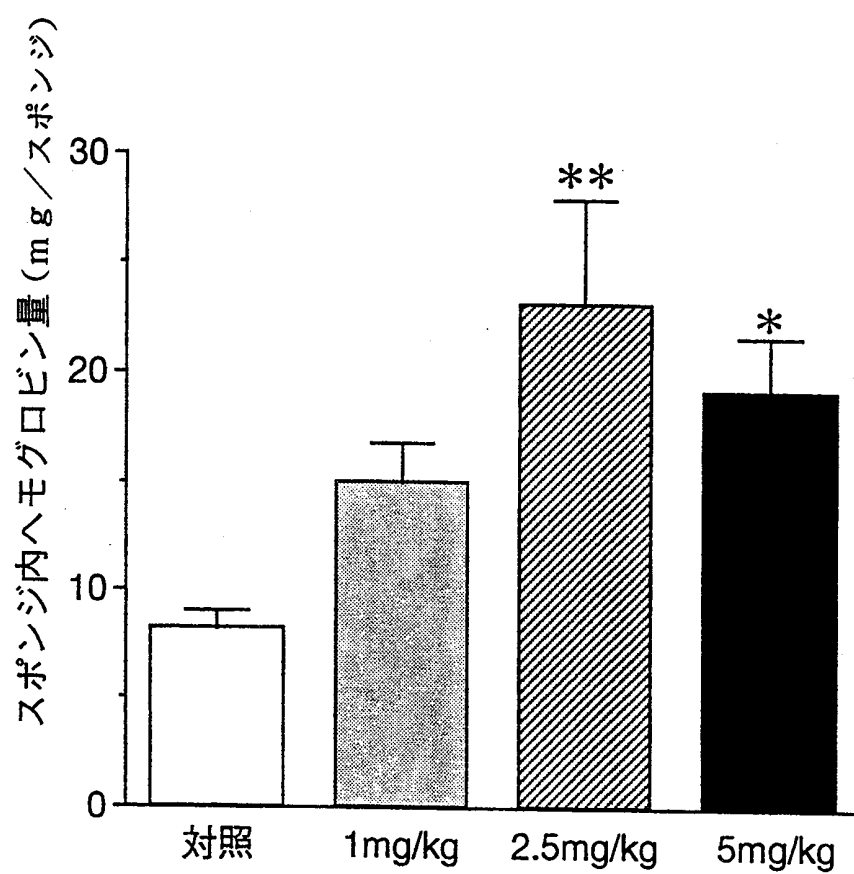


図 8



*:p<0.05, **:p<0.01 対 対照

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP98/03820

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁶ A61K31/50 // C07D401/12		
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.Cl ⁶ A61K31/50, C07D401/12		
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) CAS ONLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 7-252237, A (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 3 October, 1995 (03. 10. 95), Full text & WO, 95/19969, A1 & AU, 9514663, A & FI, 9602957, A & NO, 9603095, A & EP, 742211, A1 & CN, 1138852, A & KR, 97700658, A & US, 5750523, A	1-3, 7-18, 24-34
Y	JP, 7-285869, A (The Green Cross Corp.), 31 October, 1995 (31. 10. 95), Full text & WO, 95/22329, A1 & AU, 9517183, A & ZA, 9501470, A & NO, 9603463, A & FI, 9603264, A & EP, 744950, A1 & KR, 97701048, A & US, 5798357, A	1-3, 7-18, 24-34
Y	WO, 91/16314, A1 (Nissan Chemical Industries, Ltd.), 31 October, 1991 (31. 10. 91), Full text & AU, 9176511, A & EP, 482208, A & ZA, 9103134, A & US, 5202323, A & TW, 204348, A & US, 5314883, A & US, 5318968, A	1-3, 7-18, 24-34
☒ 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 document 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 4 November, 1998 (04. 11. 98)		Date of mailing of the international search report 17 November, 1998 (17. 11. 98)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03820

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	AHMED Asif et al., Lab. Invest., (1997), 76(6), p.779-791	1-3, 7-18, 24-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/03820

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.: 4-6, 19-23

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

The group of the inventions as set forth in claims 4-6 and 19-23 pertains to methods for treatment of the human body by therapy.

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.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/03820

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl⁶ A 61 K 31/50//C 07 D 401/12

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.Cl⁶ A 61 K 31/50, C 07 D 401/12

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)

CAS ONLINE

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	J P, 7-252237, A (日産化学工業株式会社), 3. 10 月. 1995 (03. 10. 95), 全文& WO, 95/19969, A1&AU, 9514663, A& FI, 9602957, A&NO, 9603095, A& EP, 742211, A1&CN, 1138852, A& KR, 97700658, A&US, 5750523, A	1-3, 7-18, 24-34

☒ 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」先行文献ではあるが、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

04. 11. 98

国際調査報告の発送日

17.11.98

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

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)

富永 保

4 C

9159

電話番号 03-3581-1101 内線 3454

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, 7-285869, A (株式会社ミドリ十字), 31. 10 月. 1995 (31. 10. 95), 全文& WO, 95/22329, A1&AU, 9517183, A& ZA, 9501470, A&NO, 9603463, A& FI, 9603264, A&EP, 744950, A1& KR, 97701048, A&US, 5798357, A	1-3, 7-18, 24-34
Y	WO, 91/16314, A1 (日産化学工業株式会社), 31. 10月. 1991 (31. 10. 91), 全文& AU, 9176511, A&EP, 482208, A& ZA, 9103134, A&US, 5202323, A& TW, 204348, A&US, 5314883, A& US, 5318968, A	1-3, 7-18, 24-34
Y	AHMED Asif et al., Lab. Invest., (1997), 76(6), p. 779-791	1-3, 7-18, 24-34

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 1 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 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 4-6, 19-23 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 4-6, 19-23 に記載された発明は人体の治療による処置方法に該当する。
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 2 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。

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。