



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>(51) 国際特許分類6<br/><b>A61K 45/00, 31/40 // C07D 209/08</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p><b>A1</b></p> | <p>(11) 国際公開番号<br/><b>WO99/15202</b></p> <p>(43) 国際公開日<br/>1999年4月1日(01.04.99)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <p>(21) 国際出願番号<br/>PCT/JP98/04234</p> <p>(22) 国際出願日<br/>1998年9月21日(21.09.98)</p> <p>(30) 優先権データ<br/>特願平9/296135<br/>1997年9月22日(22.09.97)</p> <p>(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について)<br/>キッセイ薬品工業株式会社<br/>(KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.)(JP/JP)<br/>〒399-8710 長野県松本市芳野19番48号 Nagano, (JP)</p> <p>(72) 発明者 ; および</p> <p>(75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ)<br/>村松郁延(MURAMATSU, Ikunobu)(JP/JP)<br/>〒910-1134 福井県吉田郡松岡町芝原3丁目18番3号<br/>Fukui, (JP)</p> <p>村田 聡(MURATA, Satoshi)(JP/JP)<br/>〒399-8304 長野県南安曇郡穂高町大字柏原4509<br/>キッセイ第三青友寮 Nagano, (JP)</p> <p>秋山克良(AKIYAMA, Katsuyoshi)(JP/JP)<br/>〒399-8303 長野県南安曇郡穂高町大字穂高1090-2<br/>Nagano, (JP)</p>                                                                                                                                                                                                                         |                  | <p>小嶋正三(KOJIMA, Masami)(JP/JP)<br/>〒399-0021 長野県松本市寿豊丘1734-5 Nagano, (JP)</p> <p>(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), ユーロパ特許 (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).</p> <p>添付公開書類<br/>国際調査報告書</p> |
| <p>(54)Title: <b>REMEDIES FOR DYSURIA RESULTING FROM PROSTATIC HYPERTROPHY</b></p> <p>(54)発明の名称 前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤</p> <p>(57) Abstract<br/>Remedies for dysuria resulting from prostatic hypertrophy, which contain a highly selective <math>\alpha_{11}</math>-adrenergic receptor blocker as the active ingredient and do not affect blood pressure. The remedies are prepared in a conventional manner through the incorporation of an effective amount of (-)-(R)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl]amino]propyl]indoline-7-carboxamide, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a solvate of either; or alternatively, (-)-(R)-1-(3-hydroxypropyl)-5-[2-[[2-(2,2,2-trifluoroethoxy)phenoxy]ethyl]amino]propyl]indole-7-carboxamide, a pharmacologically acceptable salt thereof, or a solvate of either.</p> |                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

(57)要約

本発明は、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分として含有する、血圧に対し影響を与えない、前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤を提供する。 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤として、例えば、(－)－(R)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－〔2－〔〔2－〔2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン－7－カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物または(－)－(R)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－〔2－〔〔2－〔2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドール－7－カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として有効量含有させ、常法に従い前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤を製造する。

PCTに基づいて公開される国際出願のパン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)

|                 |            |                      |               |
|-----------------|------------|----------------------|---------------|
| AE アラブ首長国連邦     | ES スペイン    | LI リヒテンシュタイン         | SG シンガポール     |
| AL アルバニア        | FI フィンランド  | LK スリ・ランカ            | SI スロヴェニア     |
| AM アルメニア        | FR フランス    | LR リベリア              | SK スロヴァキア     |
| AT オーストリア       | GA ガボン     | LS レソト               | SL シエラ・レオネ    |
| AU オーストラリア      | GB 英国      | LT リトアニア             | SN セネガル       |
| AZ アゼルバイジャン     | GD グレナダ    | LU ルクセンブルグ           | SZ スワジランド     |
| BA ボスニア・ヘルツェゴビナ | GE グルジア    | LV ラトヴィア             | TD チャード       |
| BB バルバドス        | GH ガーナ     | MC モナコ               | TG トーゴ        |
| BE ベルギー         | GM ガンビア    | MD モルドヴァ             | TJ タジキスタン     |
| BF ブルキナ・ファソ     | GN キニア     | MG マダガスカル            | TM トルクメニスタン   |
| BG ブルガリア        | GW キニア・ビサオ | MK マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国 | TR トルコ        |
| BJ ベナン          | GR ギリシャ    | ML マリ                | TT トリニダード・トバゴ |
| BR ブラジル         | HR クロアチア   | MN モンゴル              | UA ウクライナ      |
| BY ベラルーシ        | HU ハンガリー   | MR モーリタニア            | UG ウガンダ       |
| CA カナダ          | ID インドネシア  | MW マラウイ              | US 米国         |
| CF 中央アフリカ       | IE アイルランド  | MX メキシコ              | UZ ウズベキスタン    |
| CG コンゴ          | IL イスラエル   | NE ニジェール             | VN ヴェトナム      |
| CH スイス          | IN インド     | NL オランダ              | YU ユーゴスラビア    |
| CI コートジボアール     | IS アイスランド  | NO ノールウェー            | ZA 南アフリカ共和国   |
| CM カメルーン        | IT イタリア    | NZ ニュー・ジーランド         | ZW ジンバブエ      |
| CN 中国           | JP 日本      | PL ポーランド             |               |
| CU キューバ         | KE ケニア     | PT ポルトガル             |               |
| CY キプロス         | KG キルギスタン  | RO ルーマニア             |               |
| CZ チェコ          | KP 北朝鮮     | RU ロシア               |               |
| DE ドイツ          | KR 韓国      | SD スーダン              |               |
| DK デンマーク        | KZ カザフスタン  | SE スウェーデン            |               |
| EE エストニア        | LC セントルシア  |                      |               |

## 明細書

## 前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤

## 5 [技術分野]

本発明は  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1L}$ -AR という) 高選択的遮断剤を有効成分として含有する、血圧に対し影響を与えない、前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤に関するものである。

## 10 [背景技術]

$\alpha_1$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_1$ -AR という) については多くの研究がなされ、これまでに薬理学的および受容体遺伝子のクローニングにより  $\alpha_{1A}$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1A}$ -AR という)、 $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1B}$ -AR という) および  $\alpha_{1D}$  アドレ  
15 ナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1D}$ -AR という) の3種のアドレナリン受容体サブタイプの存在が確認されている。

これらの受容体サブタイプはいずれもプラゾシンに対する親和性が高く、 $\alpha_{1H}$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1H}$ -AR という) として分類されることもある。

20 一方、受容体遺伝子のクローニングはされてはいないものの、機能性の点からこれらの  $\alpha_{1H}$ -AR とは全く異なり、プラゾシンに対する親和性の低い受容体サブタイプの存在が推定されており、このサブタイプは  $\alpha_{1H}$ -AR と対比させて  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ (以下  $\alpha_{1L}$ -AR という) として分類されている。

25 種々の動物及びヒトの各種の臓器におけるこれらの  $\alpha_1$ -AR の局在及び機能について多くの研究がなされ、ヒトの末梢血管は  $\alpha_{1B}$ -AR を介して収縮することが確認されている (British Journal of Pharmacology 1994, 113, 723-728)。また、ヒト大網動

脈およびヒト腸間膜動脈も  $\alpha_{1B}$ -AR を介するとされている。

これまで、ヒト前立腺組織には  $\alpha_{1A}$ -AR が優位に存在することからヒト前立腺は  $\alpha_{1A}$ -AR を介して収縮すると考えられていた。しかしながら、トリチウムでラベルしたプラゾシンの結合性試験において  $\alpha_{1H}$ -AR および  $\alpha_{1L}$ -AR の両サブタイプの存在が確認されるものの、機能性の研究からヒト前立腺組織ではプラゾシンに対する親和性の低い  $\alpha_{1L}$ -AR を介して収縮するのではないかと考えられるようになった (British Journal of Urology 1994, 74, 572-578)。

その後、選択性の高い  $\alpha_{1A}$ -AR 遮断作用を有する化合物の N-[2-(2-シクロプロピルメトキシフェノキシ)エチル]-5-クロロ- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジメチル-1H-インドール-3-エタンアミン・塩酸塩 (RS-17053) が  
10 見出され、この化合物およびその他の  $\alpha_1$ -AR 遮断剤のヒト前立腺における  $\alpha_1$ -AR の機能性および親和性の研究においても、ヒト前立腺組織ではプラゾシンに対する親和性の低い  $\alpha_{1L}$ -AR を介して収縮するとの上記考えが支  
15 持されている (MOLECULAR PHARMACOLOGY, 49:209-215, 1996)。

その後更にヒトおよび種々の動物の各種臓器に対する多種多様の  $\alpha_1$ -AR 遮断剤についての研究が進められていくに従い、ヒトの前立腺の収縮は  $\alpha_{1A}$ -AR 阻害作用とは必ずしも相関せず、むしろ  $\alpha_{1L}$ -AR 阻害作用とよく相関  
20 することが更に確認され、現在ではヒトの前立腺の収縮は  $\alpha_{1A}$ -AR を介してではなく、 $\alpha_{1L}$ -AR を介すると考えられるようになった (THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS 281:1272-1283, 1997)。

以上のような事から、最近ではヒトの前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤として  $\alpha_{1L}$ -AR 遮断剤が好適であるとして、 $\alpha_{1L}$ -AR 遮断剤に関する研究が進められている。

一方、ヒトの血管は主に  $\alpha_{1B}$ -AR を介して収縮することが既に確認されているので、血圧に対し影響を与えずに、すなわち血管の収縮に対し影響を与え

ずに前立腺の収縮を抑制するには  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性が出来るだけ弱く、 $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が出来るだけ高い方が好ましい。

一般的に受容体選択的作用と言えるには、受容体への親和性において少なくとも 10 倍程度の差は必要と考えられるが、実際の医薬品としての使用において他方の受容体を介する副作用を発現する事なく、主目的の受容体を介する作用効果を発揮させるには約 50 倍以上の選択性を示すものが望まれる。

以上の事から、ヒトの前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤としては、 $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性が弱く  $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が高い  $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤、具体的には  $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性の少なくとも約 50 倍以上高い、 $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤が最も推奨される。

しかしながら、これまで  $\alpha_{1L}$ -AR 選択的遮断剤についての報告は少なく、いくつかの化合物について  $\alpha_{1L}$ -AR 遮断作用を示すとの報告がなされているものの、未だ実用に供されうる程選択的な、すなわち  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性に比較して 50 倍以上も高い、 $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的な遮断作用を示す化合物は見出されていない。

#### [発明の開示]

本発明者らは、 $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性の少なくとも約 50 倍以上の  $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤を見いだすべく研究を重ねた結果、先に選択的な尿道筋収縮抑制作用を有し、血圧に対し影響の少ない排尿困難治療剤として開発したインドリン誘導体（特開平 6-220015）およびインドール誘導体（特開平 7-330726）の中のいくつかの化合物、とりわけ、 $(-)-(R)-1-(3\text{-ヒドロキシプロピル})-5-[2-[2-(2,2,2\text{-トリフルオロエトキシ})フェノキシ]エチル]アミノ]プロピル]$  インドリン-7-カルボキサミド（以下 KMD-3213 という）及び  $(-)-(R)-1-(3\text{-ヒドロキシプロピル})-5-[2-[2-[2-(2,2,2\text{-トリフルオロエトキシ})フェノキシ]エチル]$

アミノ] プロピル] インドール-7-カルボキサミド (以下KMD-3241  
という) が極めて高い  $\alpha_{1L}$ -AR 選択的遮断作用を示すことを見だし、本発  
明を成すに至った。

すなわち、本発明は  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を  
5 有効成分として含有する、血圧に対し影響を与えない、前立腺肥大に伴う排尿  
困難症治療剤に関するものである。

本発明は、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を投与する  
ことによる血圧に対し影響を与えない前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療方法  
に関するものである。

10 本発明は、前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の製剤の製造のための  $\alpha_{1L}$   
アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の使用に関するものである。

本発明は、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の前立腺肥  
大に伴う排尿困難症治療剤としての使用に関するものである。

本発明は、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分  
15 として使用することを特徴とする前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の薬剤  
の製造方法に関するものである。

本発明の治療剤の活性成分の  $\alpha_{1L}$ -AR 選択的遮断作用は以下のような実  
験により確認される。

ウサギ胸部大動脈には  $\alpha_{1B}$ -AR および  $\alpha_{1L}$ -AR が存在し、ノルアドレ  
20 ナリン (以下NAという) による収縮は主に  $\alpha_{1B}$ -AR を介し、クロロエチル  
クロニジン (以下CECという) 処置により  $\alpha_{1B}$ -AR は不活性化され、 $\alpha_{1L}$ -AR のみを介して収縮する事が確認されている (Br. J. Pharma  
col., 108, 1071-1076, 1993)。

また、 $\alpha_1$ -AR 刺激剤の PNO-49B (NS-49) による収縮は  $\alpha_{1L}$   
25 -AR のみを介して起こることが確認されている。

以上の事から、摘出ウサギ胸部大動脈ラセン標本を用い、刺激剤のNAまたは  
PNO-49Bを濃度累積的に添加した時の張力変化を被検薬物の処置前後  
と比較し、シルド解析 (Schild analysis) により遮断剤の親

和性の指標である  $pA_2$  値を求めた。その結果、KMD-3213 の  $pA_2$  値は通常の NA 収縮においては 8.11、CEC 処置後の NA 収縮では 10.0 であり、 $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性の約 80 倍も高い親和性を示した。

- 5      なお、PNO-49B 収縮により求めた  $pA_2$  値は、CEC 処置の有無に拘らず高い親和性を示した。

以上のように、KMD-3213 は  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性の約 80 倍も高い  $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性を有する、 $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤であり、ヒトに対する、血圧に対し影響を与えない、前立腺肥大に伴う排尿困難症治療

- 10    剤として期待される。

事実、上記  $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤の KMD-3213 のヒトの前立腺およびヒトの動脈の NA 収縮に対する抑制作用をヒト摘出前立腺、大網動脈および腸間膜動脈標本を用いて確認したところ、下記のように、ヒト動脈の NA 収縮に対してはあまり抑制作用を示さず、ヒト前立腺の NA 収縮に対しては極めて

- 15    強い抑制作用を示した。

ヒト摘出前立腺、大網動脈および腸間膜動脈標本を用いた NA 収縮に対する拮抗作用確認試験において、KMD-3213 の遮断剤の受容体に対する親和性の指標である  $pK_B$  値（解離定数）は、ヒト前立腺に対して 9.76 と高親和性を示したが、大網動脈および腸間膜動脈に対しては 7.53 及び 7.89

20    と低い親和性を示した。この事は、KMD-3213 のヒト前立腺への親和性がヒト大網動脈および腸間膜動脈に対する親和性より約 170 倍および約 75 倍も高い事を示しており、KMD-3213 が大網動脈および腸間膜動脈の収縮を抑制する量のわずか 170 分の 1 乃至 75 分の 1 の量で前立腺の収縮を抑制できる事を示している。

- 25    また、上記ヒト摘出前立腺、大網動脈および腸間膜動脈標本を用いた NA 収縮に対する拮抗作用確認試験において、KMD-3213 と同時に  $\alpha_{1L}$ -AR 遮断作用を有すると報告されている JTH-601 についても実施した。その

結果、JTH-601のヒト前立腺に対する $pK_B$ 値は8.59、腸間膜動脈に対する $pK_B$ 値は7.39であり、JTH-601のヒト前立腺への親和性はヒト腸間膜動脈に対する親和性の約16倍程度にすぎない。

5 以上のように、本発明のKMD-3213は $\alpha_{1L}$ -ARに対する親和性が $\alpha_{1B}$ -ARに対する親和性に比べ少なくとも約70倍以上高い親和性を有するものであり、ヒト大網動脈またはヒト腸間膜動脈の収縮を抑制することなくヒト前立腺の収縮を抑制できる。

また、本発明のKMD-3213はSD系ラットでの単回経口投与毒性試験において、50%致死量(LD<sub>50</sub>)は雌雄とも878mg/kgであり、特に  
10 重篤な副作用もなく、安全な化合物である。

従って、本発明の化合物、例えばKMD-3213、KMD-3241またはそれらの薬理的に許容される塩を活性成分として含有させることにより、血圧に対し影響を与えない、極めて好適な前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤を得る事が出来る。

15 本発明の治療剤の活性成分であるKMD-3213およびKMD-3241は公知化合物であり、文献記載の方法により製造することができる(特開平6-220015及び特開平7-330726)。

本発明の治療剤において活性成分として含有される化合物は遊離体のままで使用してもよく、薬理的に許容される塩として使用してもよい。例えばKM  
20 D-3213あるいはKMD-3214の薬理的に許容される塩としては例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、酢酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、2,4-ジメチルベンゼンスルホン酸、2,5-ジメチルベンゼンスルホン酸、2,4,6-トリメチルベンゼンスルホン酸、(+)-カンファースルホン酸、(-)-カン  
25 ファースルホン酸、4-クロロベンゼンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、1-ブタンスルホン酸、フマル酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等とのモノまたはジ酸付加塩等を挙げることが出来る。

また、本発明の治療剤において活性成分として含有される化合物には、上記

の塩の他、水和物やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、  
5   ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤などの経口投与剤、注射剤、貼付剤あるいは坐剤などの非経口投与剤を挙げることができる。

これらの医薬品組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、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、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混  
10   合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。

例えば、散剤は活性成分、例えばKMD-3 2 1 3、KMD-3 2 4 1またはそれらの薬理的に許容される塩に、必要に応じ、適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和して散剤とする。

錠剤は、活性成分、例えばKMD-3 2 1 3、KMD-3 2 4 1またはそれ  
15   らの薬理的に許容される塩に、必要に応じ、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錠剤とする。錠剤はまた必要に応じ、コーティングを施し、フィルムコート錠、糖衣錠、腸溶性皮錠等にすることができる。

カプセル剤は、活性成分、例えばKMD-3 2 1 3、KMD-3 2 4 1または  
20   それらの薬理的に許容される塩に、必要に応じ、適当な賦形剤、滑沢剤等を加えよく混和した後、適当なカプセルに充填してカプセル剤とする。また、常法により顆粒あるいは細粒とした後あるいは分散剤、乳化剤、安定化剤、溶解補助剤などを加え液状とした後充填してもよい。

また、本製剤は徐放性製剤として投与してもよい。通常の徐放性製剤として  
25   錠剤もしくは顆粒中に徐放性基剤を配合したマトリックス型徐放性製剤、あるいは常法により得た錠剤または顆粒またはマトリックス型徐放性製剤を徐放性基剤によりコーティングした皮膜制御型徐放性製剤として経口投与することができる。徐放性基剤としては、硬化油、ステアリルアルコール、セチルアルコ

ール、パラフィン、脂肪酸モノグリセリン等のワックス、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、酢酸ビニル樹脂、アクリル酸エチルメタクリル酸メチルコポリマー、アミノアルキルメタアクリレートコポリマー、メタアクリル酸コポリマーなどを挙げることが出来る。

本発明の医薬品組成物を実際の治療に用いる場合、その活性成分である  $\alpha_{1L}$ -AR 高選択的遮断剤の投与量は対象となる患者の性別、年齢、体重、症状の度合などによって適宜決定されるが、例えば活性成分として KMD-3213、KMD-3241 またはそれらの薬理学的に許容される塩を用いる場合、経口的に、概ね成人1日当たり 0.1 ~ 100 mg、非経口的に、概ね成人1日当たり 0.01 ~ 100 mg の範囲内で投与される。

#### [産業上の利用可能性]

本発明において用いられる  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤は、血圧に対し影響を与えないため、前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療に非常に好適である。

#### [発明を実施するための最良の形態]

本発明の内容を以下の試験例および処方例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

#### 試験例 1

ウサギ胸部大動脈の  $\alpha_1$ -AR 遮断作用

##### (1) 目的

ウサギ胸部大動脈には  $\alpha_{1B}$ -AR および  $\alpha_{1L}$ -AR が存在し、NA による収縮は主に  $\alpha_{1B}$ -AR を介して収縮するが、CEC 処置により  $\alpha_{1B}$ -AR を不活性化した時は  $\alpha_{1L}$ -AR のみを介して収縮する (Br. J. Pharmacol., 108, 1071-1076, 1993)。

また、 $\alpha_{1L}$ -AR 刺激剤の PNO-49B (NS-49) は  $\alpha_{1L}$ -AR のみを介して収縮する。

以上から、ウサギ胸部大動脈を用い、NA 収縮に対する CEC 処置による変化の有無により、 $\alpha_{1B}$ -AR および  $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性を確認した。

## 5 (2) 方法

摘出ウサギ胸部大動脈ラセン標本を 37℃ のクレブス (Krebs) 液を満たしたオーガンバス (organ bath) に懸垂し、刺激剤の NA または PNO-49B を濃度累積的に添加し、その張力変化を被検薬の処置前後と比較し、シルド解析 (Schild analysis) により、機能試験 (Functional Study) より求められる遮断剤の親和性の指標である  $pA_2$  値を求めた。

1. NA 収縮に対する作用 ( $\alpha_{1B}$ -AR 親和性)
2. PNO-49B 収縮に対する作用 ( $\alpha_{1L}$ -AR 親和性)
3. CEC 処置後の NA または PNO-49B 収縮に対する作用 ( $\alpha_{1L}$ -AR 親和性)

## (3) 結果

KMD-3213 の NA 収縮における  $pA_2$  値は、CEC 未処置で 8.11、CEC 処置後で 10.0 であった。この事は、KMD-3213 の  $\alpha_{1L}$ -AR に対する親和性が  $\alpha_{1B}$ -AR に対する親和性の約 80 倍も高い親和性であることを示している。なお、PNO-49B の収縮に対しては CEC 処置の有無に拘らず高い親和性を示した。表 1 に各  $pA_2$  値を示す。

[表 1]

| 遮断剤      | 刺激剤     | p A <sub>2</sub> 値 |           |
|----------|---------|--------------------|-----------|
|          |         | C E C 未処置          | C E C 処置後 |
| KMD-3213 | NA      | 8.114              | 10.028    |
|          | PNO-49B | 9.774              | 9.878     |
| Prazosin | NA      | 10.134             | 8.084     |
|          | PNO-49B | 8.222              | 8.07      |

## 試験例 2

## 5 ヒト摘出前立腺と血管系の NA 収縮に対する拮抗作用

## (1) 目的

ヒト前立腺は  $\alpha_{1A}$ -AR が主に存在するが、収縮は  $\alpha_{1L}$ -AR を介するとされており (British Journal of Urology 1994, 74, 572-578)、大網動脈および腸間膜動脈は  $\alpha_{1B}$ -AR を介するとされていることから、ヒト摘出前立腺、ヒト大網動脈およびヒト腸間膜動脈標本を用い、組織選択性およびサブタイプ選択性を確認した。

## (2) 方法

ヒト摘出前立腺、ヒト大網動脈およびヒト腸間膜動脈標本を用いて、遮断剤の受容体に対する親和性の指標である pK<sub>B</sub> 値 (解離定数) により、NA 収縮に対する拮抗作用を確認した。

## (3) 結果

KMD-3213 の遮断剤の受容体に対する親和性の指標である pK<sub>B</sub> 値 (解離定数) は、ヒト前立腺に対して 9.76 と高親和性を示したが、ヒト大網動脈およびヒト腸間膜動脈に対しては 7.53 および 7.89 と低い親和性を示した。この事は、KMD-3213 のヒト前立腺への親和性がヒト大網動脈およびヒト腸間膜動脈に対する親和性より約 170 倍および約 75 倍も高い事を

示しており、ヒト大網動脈およびヒト腸間膜動脈の収縮を抑制する量の170分の1または75分の1の量でヒト前立腺の収縮を抑制する事を示している。また、KMD-3213と同時に実施したJTH-601のヒト前立腺に対する $pK_B$ 値は8.59であり、ヒト腸間膜動脈に対する $pK_B$ 値は7.39であった。この事はJTH-601のヒト前立腺への親和性はヒト腸間膜動脈に対する親和性の約16倍程度にすぎない事を示すものである。結果を表2に示す。

[表2]

10

| 遮断剤        | $pK_B$ 値 |       |       |
|------------|----------|-------|-------|
|            | 前立腺      | 大網動脈  | 腸間膜動脈 |
| KMD-3213   | 9.764    | 7.539 | 7.891 |
| Prazosin   | 8.358    | 9.052 | 8.821 |
| Tamsulosin | 9.784    | 8.950 | ----- |
| JTH-601    | 8.595    | ----- | 7.390 |
| Terazosin  | 7.753    | ----- | 7.415 |

## 試験例3

## 単回投与毒性試験

## (1) 方法

15 1群あたり5週齢のSD系ラット、雌雄各5匹を用い、それぞれに、kg体重当たり400mg、800mgおよび1600mgを単回経口投与した後、14日間観察した。

## (2) 結果

死亡率は、雌雄とも400mg/kg投与群で5例中0、800mg/kg投与群で5例中3例、1600mg/kg投与群で5例中4例であり、50%

20

致死量 ( $LD_{50}$ ) は雌雄とも  $878 \text{ mg/kg}$ 、最小致死量は雌雄とも  $800 \text{ mg/kg}$  であった。

#### 処方例

- 5 以下に処方例の1例として、活性成分としてKMD-3213を含有させたカプセル製剤の1処方例を示す。

KMD-3213 1.0 mg 含有カプセル製剤

#### 処方

- |    |              |         |
|----|--------------|---------|
| 10 | KMD-3213     | 1.0 g   |
|    | D-マンニトール     | 46.0 g  |
|    | コーンスターチ      | 2.5 g   |
|    | ステアリン酸マグネシウム | 0.5 g   |
|    | (合計          | 50.0 g) |
- 15 以上をよく混和し、1カプセル中KMD-3213を1.0 mg 含有するように充填し、KMD-3213の1.0 mg 含有カプセル製剤を製する。

## 請求の範囲

1.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分として含有する、血圧に対し影響を与えない、前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤。
- 5
2. 少なくとも  $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の50倍以上の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性を有する、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分として含有する、請求項1記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤。
- 10
3. 有効成分として含有する  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (－)－(R)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－〔2－〔〔2－〔2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドリン－7－カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項1または2記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤。
- 15
4. 有効成分として含有する  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (－)－(R)－1－(3－ヒドロキシプロピル)－5－〔2－〔〔2－〔2－(2, 2, 2－トリフルオロエトキシ)フェノキシ〕エチル〕アミノ〕プロピル〕インドール－7－カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項1または2記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤。
- 20
5.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を投与することによって、血圧に対して影響を与えない前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療方法。
- 25
6. 少なくとも  $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の50倍

以上の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性を有する、 $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を投与することによる請求項 5 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療方法。

- 5 7.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (–) – (R) – 1 – (3 – ヒドロキシプロピル) – 5 – [2 – [ [2 – [2 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドリン – 7 – カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 または 6 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療方法。

10

8.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (–) – (R) – 1 – (3 – ヒドロキシプロピル) – 5 – [2 – [ [2 – [2 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドール – 7 – カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項 5 または 6 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療方法。

15

9. 前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の製剤の製造のための  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の使用。

- 20 10.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が少なくとも  $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の 50 倍以上の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性を有する、請求項 7 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の製剤の製造のための  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の使用。

25

11.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (–) – (R) – 1 – (3 – ヒドロキシプロピル) – 5 – [2 – [ [2 – [2 – (2, 2, 2 – トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドリ

ン-7-カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項9または10記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の製剤の製造のための  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の使用。

5

12.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (一) - (R) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドール-7-カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項9または10記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の製剤の製造のための  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の使用。

10

13.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤としての使用。

15

14.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が少なくとも  $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の50倍以上の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性を有する、請求項9記載の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤としての使用。

20

15.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (一) - (R) - 1 - (3-ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - [ [2 - [2 - (2, 2, 2-トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドリン-7-カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項13または14記載の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤としての使用。

25

16.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (一) - (R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - {[2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドール - 7 - カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項 13 または 14 記載の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤の前立腺肥大に伴う排尿困難症治療剤としての使用。

17.  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分として使用することを特徴とする前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の薬剤の製造方法。

18. 少なくとも  $\alpha_{1B}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性の 50 倍以上の  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプに対する親和性を有する  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤を有効成分として使用することを特徴とする、請求項 11 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の薬剤の製造方法。

19. 有効成分として使用する  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (一) - (R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - {[2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ] プロピル] インドリン - 7 - カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項 17 または 18 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の薬剤の製造方法。

25

20. 有効成分として使用する  $\alpha_{1L}$  アドレナリン受容体サブタイプ高選択的遮断剤が (一) - (R) - 1 - (3 - ヒドロキシプロピル) - 5 - [2 - {[2 - [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) フェノキシ] エチル] アミノ]

プロピル] インドール-7-カルボキサミド、その薬理学的に許容される塩またはそれらの溶媒和物である、請求項 17 または 18 記載の前立腺肥大に伴う排尿困難症の治療用の薬剤の製造方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04234

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>6</sup> A61K45/00, 31/40 // C07D209/08

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<sup>6</sup> A61K45/00, 31/40 // C07D209/08

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)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | MORIYAMA, Nobuo et al., KMD-3213, a novel $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional $\alpha_1$ -adrenoceptor in human prostate, European Journal of Pharmacology, July 1997, Vol. 331, No. 1, pp.39-42 | 1-4, 9-12, 17-20      |
| Y         | JP, 6-220015, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 9 August, 1994 (09. 08. 94) & EP, 600675, A & US, 5387603, A                                                                                                                       | 1-4, 9-12, 17-20      |
| Y         | JP, 7-330726, A (Kissei Pharmaceutical Co., Ltd.), 19 December, 1995 (19. 12. 95) (Family: none)                                                                                                                                      | 1-4, 9-12, 17-20      |

☐ 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  
 8 December, 1998 (08. 12. 98)

 Date of mailing of the international search report  
 15 December, 1998 (15. 12. 98)

 Name and mailing address of the ISA/  
 Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04234

## 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.: 5-8, 13-16

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

Claims 5 to 8 and 13 to 16 pertain to methods for treatment of the human body by therapy, and thus relate to subject matters which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT,

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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04234

Continuation of Box No. I of continuation of first sheet (1)

to search.

## 国際調査報告

国際出願番号 PCT/J P 98/04234

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>8</sup> A61K45/00, 31/40//C07D209/08

## 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<sup>8</sup> A61K45/00, 31/40//C07D209/08

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)

CA (STN), REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

| 引用文献の<br>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<br>請求の範囲の番号         |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Y               | MORIYAMA, Nobuo et al, KMD-3213, a novel $\alpha_{1A}$ -adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional $\alpha_1$ -adrenoceptor in human prostate, European Journal of Pharmacology, July 1997, Vol. 331, No. 1, pp. 39-42 | 1-4, 9-<br>12, 17-<br>20 |
| Y               | J P, 6-220015, A (キッセイ薬品工業株式会社) 09. 8月. 1994 (09. 08. 94) & EP, 600675, A & US, 5387603, A                                                                                                                                            | 1-4, 9-<br>12, 17-<br>20 |
| Y               | J P, 7-330726, A (キッセイ薬品工業株式会社) 19. 12月. 1995 (19. 12. 95) ファミリーなし                                                                                                                                                                    | 1-4, 9-<br>12, 17-<br>20 |

☐ 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

08. 12. 98

国際調査報告の発送日

15.12.98

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)

瀬下 浩一 印

4C

9284

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

## 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 5-8, 13-16 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 5-8, 13-16 は治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査期間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。