

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-530127

(P2017-530127A)

(43) 公表日 平成29年10月12日(2017.10.12)

(51) Int. Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	38/16	(2006.01)	A 6 1 K	38/16	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	9/06	(2006.01)	A 6 1 P	9/06	4 H 0 4 5	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00		
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 1 2 N	15/00	Z N A A	
C 0 7 K	14/475	(2006.01)	C 0 7 K	14/475		
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)						
(21) 出願番号 特願2017-516166 (P2017-516166)			(71) 出願人 504274712			
(86) (22) 出願日 平成27年9月6日 (2015.9.6)			ゼンサン (シャンハイ) サイエンス			
(85) 翻訳文提出日 平成29年5月18日 (2017.5.18)			アンド テクノロジー, シーオー., エル			
(86) 国際出願番号 PCT/CN2015/088972			ティーディー.			
(87) 国際公開番号 W02016/045493			中華人民共和国 201203 シャンハ			
(87) 国際公開日 平成28年3月31日 (2016.3.31)			イ プドン グザンジャン ハイ-テック			
(31) 優先権主張番号 201410529437.4			パーク ナンバー68 ジュ ルイ ロ			
(32) 優先日 平成26年9月24日 (2014.9.24)			ード			
(33) 優先権主張国 中国 (CN)			(74) 代理人 100097456			
			弁理士 石川 徹			
			(72) 発明者 ミングドン グズホウ			
			オーストラリア国 ニュー サウス ウェ			
			ールズ 2207 ベクスレイ ウエスト			
			ボルン グズホウ ミングドン			
最終頁に続く						

(54) 【発明の名称】 心室性不整脈の予防、治療、又は遅延におけるニューレグリンの使用、及びその組成物

(57) 【要約】

開示されるのはヒトの心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬の製造におけるニューレグリンの使用、及び該ニューレグリンを含み、心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるために使用される医薬調製物である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

哺乳動物において心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬の製造のためのNRGの使用。

【請求項 2】

前記NRGがNRG-1、NRG-2、NRG-3、又はNRG-4から選択される、請求項1記載の使用。

【請求項 3】

前記NRGがNRG-1である、請求項1記載の使用。

【請求項 4】

前記NRGが配列番号：2のアミノ酸配列を含む、請求項1記載の使用。

10

【請求項 5】

前記哺乳動物がヒトである、請求項1記載の使用。

【請求項 6】

心室性不整脈が心室性期外収縮（VPB）及び/又は心室性頻拍（VT）及び/又は心室細動（VF）を含む、請求項1記載の使用。

【請求項 7】

哺乳動物において心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬調製物であって、有効量のNRGを含む、前記医薬調製物。

【請求項 8】

前記NRGがNRG-1、NRG-2、NRG-3、又はNRG-4から選択される、請求項7記載の医薬調製物。

20

【請求項 9】

前記NRGがNRG-1である、請求項7記載の医薬調製物。

【請求項 10】

前記NRGが配列番号：1のアミノ酸配列を含む、請求項7記載の医薬調製物。

【請求項 11】

前記哺乳動物がヒトである、請求項7記載の医薬調製物。

【請求項 12】

心室性不整脈が、心室性期外収縮（VPB）及び/又は心室性頻拍（VT）及び/又は心室細動（VF）を含む、請求項7記載の医薬調製物。

30

【請求項 13】

哺乳動物において心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための組成物であって、請求項7記載の医薬調製物及び心室性不整脈を治療するための他の薬物（複数可）を含む、前記組成物。

【請求項 14】

心室性不整脈を治療するための他の薬物（複数可）がナトリウムチャネル遮断薬を含む、請求項13記載の組成物。

【請求項 15】

心室性不整脈を治療するための他の薬物（複数可）が アドレナリン受容体遮断薬を含む、請求項13記載の組成物。

40

【請求項 16】

心室性不整脈が、心室性期外収縮（VPB）及び/又は心室性頻拍（VT）及び/又は心室細動（VF）を含む、請求項13記載の組成物。

【請求項 17】

哺乳動物において心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるためのキットであって、請求項6記載の医薬調製物及び該医薬調製物の使用方法の説明書を含む、前記キット。

【請求項 18】

心室性不整脈が、心室性期外収縮（VPB）及び/又は心室性頻拍（VT）及び/又は心室細動（VF）を含む、請求項17記載のキット。

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、ヒトにおける心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬の製造におけるニューレグリンタンパク質の使用、及び前記医薬を使用した、ヒトにおける心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための方法に関する。詳細には、本発明は、心室性不整脈を予防し、治療し、又は遅延させるための方法であって、心室性不整脈を有しているか、又は心室性不整脈のリスクの高い患者に、ニューレグリンタンパク質を含む医薬を投与することを含む、前記方法を提供する。特に、本発明は心血管疾患の治療、すなわち、抗心室性不整脈におけるニューレグリンの新たな適応に関する。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

ニューレグリン (NRG; ヘレグリン、HRG) はグリア成長因子 (GGF) 及び新規分化因子 (NDF) としても知られる、分子量44 KDの糖タンパク質の一種である。チロシンキナーゼ受容体であるErbBファミリーのリガンドとして、ニューレグリンは細胞シグナル伝達に寄与する。NRGファミリーには4つのメンバー: NRG1、NRG2、NRG3、及びNRG4がある (Fallsらの文献、Exp Cell Res. 284:14-30, 2003)。NRG1は神経系、心臓及び胸部で重要な役割を果たす。また、NRG1シグナル伝達が他の器官系の発達及び機能、並びにヒト疾患 (統合失調症及び乳癌を含む) の病態形成において役割を担うことが証明されている。NRG1には多くのアイソマーがある。遺伝子変異マウス (遺伝子ノックアウトマウス) における研究から、異なるN末端領域又は異なるEGF様ドメインを有するアイソマーが、異なるインビボ機能を有することが示されている。本発明はNRG-1 に基づいている。

20

【0003】

NRG-1 は膜貫通タンパク質である (Holmesらの文献、Science 256, 1205-1210, 1992)。細胞外領域はN末端領域であり、免疫グロブリン様ドメイン (Ig様ドメイン) 及びEGF様ドメインを含んでいる。細胞内領域はC末端領域である。細胞外マトリックスメタロプロテイナーゼの作用下で、NRGの細胞外領域は酵素による切断後、遊離状態となり、そのために細胞表面上のErbB3受容体への結合及び関連する細胞シグナル伝達の活性化を促進する。

30

【0004】

EGF受容体ファミリーはErbB1、ErbB2、ErbB3、及びErbB4を含む4つのクラスに分類することができ、これらの全てが分子量約180~185 KDの膜貫通タンパク質である。これらはErbB2を除いて全て、N末端領域の細胞外リガンド結合ドメインを含む。これらはErbB3を除いて全て、細胞内C末端領域においてタンパク質チロシンキナーゼ活性を有する。ErbB1が上皮増殖因子受容体であるのに対し、ErbB3及びErbB4はニューレグリン受容体である。これらのニューレグリン受容体のうち、ErbB2及びErbB4のみが心臓で高発現する (Yardenらの文献、Nat Rev Mol Cell Biol, 2: 127-137, 2001)。

【0005】

NRGがErbB3又はErbB4の細胞外ドメインと結合すると、ErbB3、ErbB4と他のErbB受容体 (通常ErbB2を含む) とのヘテロ二量体、又はErbB4のホモ二量体の形成が誘導され、その結果これらの受容体の細胞内領域でリン酸化が起こる (Yardenらの文献、Nat Rev Mol Cell Biol, 2: 127-137, 2001)。リン酸化された細胞内ドメインは次に、細胞内のシグナル伝達タンパク質と結合し、それにより下流のAKT又はERKシグナル伝達経路を活性化させ、かつ一連の細胞応答、例えば細胞増殖、細胞アポトーシス、細胞遊走、細胞分化、又は細胞接着の刺激若しくは低下を誘導する。

40

NRGは心臓の発達において特に重要な役割を果たす (WO0037095、CN1276381、WO03099300、WO9426298、US6444642、WO9918976、WO0064400、Zhaoらの文献、J. Biol. Chem. 273, 10261-10269, 1998)。胚発生の初期段階では、NRGの発現は心内膜に限定されており、そ

50

の後NRGはパラクリンにより末梢心筋細胞へと放出され、細胞膜上のタンパク質チロシンキナーゼ受容体ErbB4の細胞外ドメインに結合する。ErbB4は続いて、ErbB2とのヘテロ二量体を形成する。ErbB4/ErbB2複合体の形成及び活性化は、早い時期のスポンジ様心臓の小柱の形成に必須である。NRGタンパク質、ErbB4、及びErbB2の3つのタンパク質の遺伝子のいずれかが存在しなくなると、小柱のない胚となり、発生初期に子宮内で死んでしまうであろう。WO0037095では、ある濃度のニューレグリンがERKシグナル伝達経路を持続可能に活性化させ、心筋細胞の分化及び成長を促進し、心筋細胞が細胞と接着する場でサルコメア及び細胞骨格の再構築を誘導し、心筋細胞の構造を改善し、心筋細胞の収縮を増強することができることが示されている。また、WO0037095及びWO003099300ではNRGが様々な心血管疾患の検出、診断、及び治療に使用できることが示されている。

10

【0006】

以下は、本発明に関連する一部の先行技術文献のリストである：1. 心筋の機能及び操作(Cardiac muscle function and manipulation)：WO0037095；2. ニューレグリン及びその類似体の新規応用(New application of neuregulin and its analogs)：CN1276381；3. 心血管疾患の治療のためのニューレグリンベースの方法及び組成物(Neuregulin based methods and composition for treating cardiovascular diseases)：WO03099300；4. Zhao YY, Sawyer DR, Baliga RR, Opel DJ, Han X, Marchionni MA、及びKelly RAの文献、「ニューレグリンは心筋細胞の生存及び成長を促進する(Neuregulins Promote Survival and Growth of Cardiac Myocytes)」J. Biol.Chem. 273, 10261-10269 (1998)；5. 「筋肉の疾患及び障害の治療方法(Methods for treating muscle diseases and disorder: WO9426298)；6. 「ニューレグリンを使用した筋管の形成若しくは生存、又は筋細胞の有糸分裂生起、分化、若しくは生存を増加させる方法(Methods of increasing myotube formation or survival or muscle cell mitogenesis, differentiation or survival using a neuregulin)」：US6444642. 7. 「ニューレグリンの使用を含む治療方法(Therapeutic methods comprising use of a neuregulin)」：WO9918976；8. 「鬱血性心不全の治療方法(Methods for treating congestive heart failure)」：WO0064400；9. Holmes WE, Sliwkowski MX, Akita RW, Henzel WJ, Lee J, Park JW, Yansura D, Abadi N, Raab H, Lewis GDらの文献、「ヘレグリンの同定、p185erbB2の特異的活性化因子(Identification of heregulin, a specific activator p185erbB2)」Science 256, 1205-1210 (1992)；10. Falls DLの文献、「ニューレグリン：機能、形態、及びシグナル伝達戦略(Neuregulins: functions, forms and signaling strategies)」Experimental Cell Research, 284, 14-30 (2003). 11. Yarden Y, Sliwkowski Xの文献、「ErbBのシグナル伝達ネットワークを解きほぐす(Untangling the ErbB signaling Network)」Nature Reviews: Molecular Cell Biology, 2127-137 (2001)。

20

30

【0007】

不整脈は洞房結節の異常な興奮若しくは洞房結節からの興奮、緩慢な伝導、伝導の遮断、又は異常なチャネルによる伝導に起因する。すなわち、心臓活動の開始及び(又は)伝導の障害は異常な心臓拍動頻度及び(又は)周期性不整脈をもたらす。起源の場により、不整脈は洞性不整脈、心房性不整脈、房室接合部を起源とする不整脈、及び心室性不整脈に分類することができる。それらの中でも、心室性不整脈は最も一般的な不整脈である。心室性不整脈は心室を起源とする心不整脈を指し、心室性期外収縮(VPB)、心室性頻拍(VT)及び心室細動(VF)などを含む。

40

【0008】

不整脈は様々な器質的心疾患、より一般には冠状動脈心疾患(CHD)、心筋症、心筋炎、及びリウマチ性心疾患(RHD)において、特に心不全又は急性心筋梗塞の発生において見出すことができる。概して健康な人々、又は自律神経機能不全を有する患者における不整脈は珍しくない。電解質又は内分泌の障害、麻酔、低体温、胸部又は心臓の手術、薬物作用、及び中枢神経系の疾患のような他の原因があり、一部は病因不明である。

【0009】

50ほどの抗不整脈薬が臨床使用に供されている。これまでのところ、統一された分類基

50

準は依然存在しない。異なる作用機序により、抗不整脈薬は以下の4つのカテゴリに分類されている。臨床における合理的な薬物の使用を導くため、クラスIの薬物はさらに亜型A、B、及びCに分類されている。

(1) クラスI薬物---ナトリウムチャネル遮断薬

1) クラスIA薬物 中程度のナトリウムチャネルの遮断、例えばキニンジウム (quinidine) など。

2) クラスIB薬物 穏やかなナトリウムチャネルの遮断、例えばリドカインなど。

3) クラスIC薬物 明白なナトリウムチャネルの遮断、例えばフレカイニドなど。

(2) クラスII薬物-- アドレナリン受容体遮断薬

その作用は 受容体の遮断に起因し、代表的な薬物はプロプラノロールである。

(3) クラスIII薬物--再分極の過程を延長させる薬物

このカテゴリの薬物には、アミオダロンが含まれる。

(4) クラスIV薬物--カルシウムアンタゴニスト

これらはカルシウムチャネルを遮断し、Caの内部フローを阻害する。代表的な薬物はベラパミルである。

【0010】

抗不整脈薬の長期使用は様々な程度の副作用を有し、その中でも深刻な副作用は心ブロックを引き起こすことにより致命的となる。心室性不整脈は高い発生率、重篤な予後、及び長期薬物療法の高いリスクを有し、中程度の心室性不整脈、重度の心室性不整脈、又は鬱血性心不全 (CHF) を伴う心室性不整脈の治療は非常に困難であり、多くの抗不整脈薬が使用できない。

【0011】

これまでのところ、ニューレグリンによる心室性不整脈の調節、又は心室性期外収縮 (VPB)、心室性頻拍 (VT)、及び心室細動 (VF) などへのニューレグリンの作用を開示した先行技術文献はない。

【0012】

本発明では、哺乳動物ニューレグリンタンパク質が、心不全を有する患者において心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮の発生を大きく低下させ、又は遅延させることができ、QTc間隔を有意に短縮することができることを見出した。

【発明の概要】

【0013】

(発明の内容)

(A. 発明の概要)

本発明は、NRGが心臓の発達並びに成熟心臓の機能の維持にきわめて重要であるという、科学的発見に基づく。また、本発明はNRGが心筋細胞のサルコメア及び細胞骨格、及び細胞間接合の形成を強化することができるという、科学的発見に基づく。本発明はさらに、NRGが動物モデルにおける動物、又は臨床試験における心不全を有する患者の心臓機能を改善することができるという、科学的発見に基づく。ニューレグリン、ニューレグリンポリペプチド、ニューレグリン誘導体、又はニューレグリンの活性を模倣する化合物は全て、本発明の範囲内にある。

【0014】

NRGタンパク質は心筋細胞の表面上でErbB受容体と結合し、細胞内でERKシグナル経路を継続的に活性化させて心筋細胞の構造を変化させることができ、それにより心筋の収縮性を増強するため、心不全の治療に利用される。心不全を有する患者におけるNRGの投与の後、その結果からNRGタンパク質がヒトの心臓の調律を変化させ、QTc間隔を短縮することができることが示された。詳細には、NRGは心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮の発生を大きく低下させることができる。

【0015】

本発明の第一の態様において、哺乳動物、特にヒトにおいて心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための方法であって、心室性不整脈及び

10

20

30

40

50

/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させることを必要とする、又は希望する哺乳動物、特にヒトに、有効量のNRG若しくはその機能性断片、又はNRG若しくはその機能性断片をコードする核酸、又はNRGの生産を向上させ、かつ/若しくは機能性である物質を投与し、その結果心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させる作用を達成することを含む、前記方法が提供される。

【0016】

第二の態様において、本発明は哺乳動物、特にヒトにおいて心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬調製物であって、有効量のNRG若しくはその機能性断片、又はNRG若しくはその機能性断片をコードする核酸、又はNRGの生産を向上させ、かつ/若しくは機能性である物質、及び医薬として許容し得る担体、賦形剤などを含む、前記医薬調製物を提供する。該医薬調製物は、心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための他の薬物（複数可）と組み合わせて使用することができる。

10

【0017】

別の態様において、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおいて心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための組成物であって、本発明により提供される、哺乳動物において心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための医薬調製物、並びに心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための他の薬物（複数可）を含む、前記組成物を提供する。

20

【0018】

さらなる態様において、本発明は哺乳動物、特にヒトにおいて心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるためのキットであって、1以上の用量の心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮を予防し、治療し、又は遅延させるための前記医薬調製物又は組成物、及び該医薬調製物又は組成物の使用方法の説明書を含む、前記キットを提供する。

【0019】

本発明によって提供される医薬調製物又は組成物は、心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮の発生の前、後、又はその発生時に投与することができる。

【0020】

(B. 定義)

30

別途定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語及び科学用語は、本発明の属する分野の当業者により一般に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許、出願、公開出願、及び他の刊行物は、その全体が参照により組み込まれている。本節に記載の定義が参照により本明細書に組み込まれた特許、出願、公開出願、及び他の刊行物に記載の定義と反対であったり、又はそうでなくとも矛盾する場合、本節に記載の定義が参照により本明細書に組み込まれた定義に優先する。

【0021】

本明細書で使用される単数形「1つの(a)」、「1つの(an)」、及び「該(the)」は、文脈により明らかにそうでないことが指示されない限り、「少なくとも1つの」又は「1以上の」を意味する。

40

【0022】

本明細書で使用される「ニューレグリン」又は「NRG」は、ErbB2、ErbB3、ErbB4、又はそれらのヘテロ二量体若しくはホモ二量体と結合し、活性化させることができるタンパク質又はペプチドを指し、ニューレグリンアイソフォーム、ニューレグリンEGF様ドメイン、ニューレグリンEGF様ドメインを含むポリペプチド、ニューレグリン変異体又は誘導体、及び上記受容体を活性化させることができるあらゆる種類のニューレグリン様遺伝子産物を含む。また、ニューレグリンはNRG-1、NRG-2、NRG-3、及びNRG-4タンパク質、ニューレグリンの機能を有するペプチド、断片、及び化合物を含む。好ましい実施態様において、ニューレグリンはErbB2/ErbB4又はErbB2/ErbB3ヘテロ二量体に結合し、これらを活性化させることができるタンパク質又はペプチドであり、例えば、限定することを目的とする

50

ものではないが、本発明のペプチドはNRG-1 2アイソフォームの断片、すなわち177-237のアミノ酸断片を含み、これは以下のアミノ酸配列を有するEGF様ドメインを含む：

【化1】

SHLVKCAEKEKTFVNGGECFMVKDLSNPSRYLCKCPNEFTGDRCQNYVMASFYKAEEL

YQ(配列番号:1)

。本発明のNRGタンパク質は上記の受容体を活性化させてそれらの生物学的機能を調節することができ、例えば、骨格筋細胞においてアセチルコリン受容体の合成を刺激し、心筋細胞の分化及び生存並びにDNA合成を促進する。また、NRGタンパク質は生物学的機能に実質的に影響を及ぼさない保存的変異を有するNRG変異体を含む。当業者には、一般に決定的でない領域での単一のアミノ酸の変異が、結果として生じるタンパク質又はポリペプチドの生物学的活性を変化させないであろうことは周知である（例えば、Watsonらの文献、「遺伝子の分子生物学（Molecular Biology of the Gene）」、第4版、1987、The Bejajm in/Cummings Pub.co.,p.224を参照されたい）。本発明のNRGタンパク質は、天然の源から単離することができ、又は組換え技術、人工合成若しくは他の手段を通じて得ることができる。

10

【0023】

本明細書で使用される「上皮増殖因子様ドメイン」又は「EGF様ドメイン」は、ErbB2、ErbB3、ErbB4、又はそれらのヘテロ二量体若しくはホモ二量体と結合し、これらを活性化させるニューレグリン遺伝子によってコードされ、その内容の全てが参照により本明細書に組み込まれているWO 00/64400、Holmesらの文献、Science, 256:1205-1210 (1992);米国特許第5,530,109号及び第5,716,930号;Hijaziらの文献、Int. J. Oncol., 13:1061-1067 (1998);Changらの文献、Nature, 387:509-512 (1997);Carrawayらの文献、Nature, 387:512-516 (1997);Higashiyamaらの文献、J. Biochem., 122:675-680 (1997);及びWO 97/09425に開示された、EGF受容体結合ドメインと構造的に類似したポリペプチド断片を指す。特定の実施態様において、EGF様ドメインはErbB2/ErbB4又はErbB2/ErbB3ヘテロ二量体に結合してこれらを活性化させる。特定の実施態様において、EGF様ドメインはNRG-1の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。いくつかの実施態様において、EGF様ドメインは、NRG-1の177~226、177~237、又は177~240のアミノ酸残基を指す。特定の実施態様において、EGF様ドメインはNRG-2の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。特定の実施態様において、EGF様ドメインはNRG-3の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。特定の実施態様において、EGF様ドメインはNRG-4の受容体結合ドメインのアミノ酸配列を含む。特定の実施態様において、EGF様ドメインは米国特許第5,834,229号に記載されているように、

20

30

【化2】

Ala Glu Lys Glu Lys Thr Phe Cys Val Asn Gly Gly Glu Cys Phe Met Val Lys Asp Leu Ser Asn Pro

のアミノ酸配列を含む。

【0024】

本明細書で使用される「不整脈」は、洞房結節の異常な興奮若しくは洞房結節からの興奮、緩慢な伝導、伝導の遮断、又は異常なチャネルによる伝導を指す。すなわち、心臓活動の開始及び（又は）伝導の障害は異常な心臓拍動頻度及び（又は）周期性不整脈をもたらす。不整脈は心血管疾患において重要な疾患である。不整脈は、心血管疾患とは別に、又はこれに伴って生じ得る。不整脈は突然生じて突然死をもたらし、又は心臓に継続的に影響を及ぼして心不全をもたらし得る。起源の場により、不整脈は洞性不整脈、心房性不整脈、房室接合部を起源とする不整脈、及び心室性不整脈に分類することができる。

40

【0025】

本明細書で使用される「心室性不整脈」は、心室を起源とする心室性不整脈を指し、詳細には心室性期外収縮（VPB）、心室性頻拍（VT）、心室細動（VF）などを指す。心室性

50

期外収縮は、二段脈、三段脈、心室性副収縮を含む。心室性頻拍は、発作性心室性頻拍、頻拍性心室調律、多形性心室頻拍型(TDP)の心室性頻拍を含む。心室性期外収縮の数は加齢とともに増加するが、併発性心室性期外収縮の数は増加しない。心室性期外収縮のより高いレベルを伴う高齢者の異常ECG検出率(ローン分類)は比較的高く、しばしば心筋肥大、心筋梗塞、及び他の異常動作を伴う。VPBは異なる状況下で異なる臨床上的重要性及び予後を有することがあり、器質的心疾患の有無、心疾患の型、及び心機能の状態と関連する。心室性頻拍は短くするとVTであり、AMI、心室瘤、心不全、電解質障害、及び薬物中毒などに好発する。TDPは複数の巡回路の再流入又は心室性再分極の増加した分散により引き起こされる不規則な再流入に起因する。TDPは、低カリウム症、キニジン、アミオダロン、三環系抗鬱薬による中毒に好発する。心室粗動及び心室細動は虚血性心疾患に好発する。さらに、抗不整脈薬、詳細にはQT間隔延長及び多形性心室頻拍を引き起こし得る薬物、重度の低酸素症、虚血、心房細動及び速い心室拍動を伴う早期興奮症候群、電撃傷も、これを引き起こし得る。

10

【0026】

本明細書で使用される「QTc間隔」は、心拍数によって調整したQT間隔を指し、心臓の脱分極及び再分極の指標となる。QTc延長は心臓の再分極の遅延を示し、異常なECGを反映し、通常増加した不整脈感受性と密接に関連する。正常範囲、すなわち男性で<430 ms、女性で<450 msでは、QTc延長の発生率は高くないが、潜在的な危険があり、主に重大な多形性心室頻拍を示し、心室性不整脈及び重度の症例では突然死さえ誘発し得る。

20

【0027】

本明細書で使用される「他の抗不整脈薬」は、不整脈の治療に使用されることが公知である薬物を指し、ナトリウムチャンネル遮断薬、例えば中程度ナトリウムチャンネル遮断薬キニジウム、穏やかなナトリウムチャンネル遮断薬リドカイン、顕著なナトリウムチャンネル遮断薬フレカイニド； アドレナリン受容体遮断薬、例えばプロプラノロール；再分極の過程を選択的に延長させる薬物、例えばアミオダロン、及びカルシウムアンタゴニストなどを含む。

【図面の簡単な説明】

【0028】

(図面の簡単な説明)

【図1】2群間のベースラインに対する投与前の心室性不整脈(VPB、VT、VF)の発生率の変化の比較($p < 0.001$)。

30

【0029】

【図2】2群間のベースラインに対する投与後の心室性不整脈(VPB、VT、VF)の発生率の変化の比較。

【0030】

【図3】2群間のベースラインに対する投与前後の心室性不整脈(VPB、VT、VF)の発生率の和の変化の比較。

【0031】

【図4】2群間のベースラインに対する投与前のVPB発生率の変化の比較。

40

【0032】

【図5】2群間のベースラインに対する投与後のVPB発生率の変化の比較。

【0033】

【図6】2群間のベースラインに対する投与前後のVPB発生率の和の変化の比較。

【0034】

【図7】対象へのベースラインに対する各投与後のQTc変化の度数分布。

【0035】

本発明は以下の実施例を参照することによりさらに説明されることとなる。この実施例が説明的なものであるが、限定するものではないことは理解されるべきである。

【実施例】

【0036】

50

(実施例)

(実施例1: 慢性心不全を有する患者の生存に対する組換えヒトニューレグリンの作用を評価するための無作為化、二重盲検、多施設、偽薬対照、標準治療ベースの試験)

【0037】

慢性心不全に対する注入用組換えヒトニューレグリン-1の有効性を評価するため、第II相、二重盲検、多施設、偽薬対照、標準治療ベースの試験を、中国の複数の臨床施設で実施した。NYHAクラスIII又はIVの安定慢性心不全を有する全部で351人の患者を登録し、2群: 偽薬、又は0.6 µg/kg rhNRG-1へと無作為に群別した。2群間には人口学又は背景療法の有意な差異はなかった。スケジュールに従い、患者に、始めの連続する10日間は病院で薬物を投与し、第11日に病院から退院することを許可した。続いて、第3週から第25週には、患者らを外来患者として週1回薬物を投与した。生存情報を試験の第53週の間に収集した。各投与の前後に12誘導ECGを検査した。

10

【0038】

治験薬:

【0039】

明細事項: ニューレグリン-1 2アイソフォームのEGF様ドメインであるNeucardin (商標) は、61アミノ酸から構成され、分子量は7054 Daである (1 µg = 0.14 nmol)。250 µg (5000 EU) /バイアル (1 µg = 20 EU)。

【0040】

偽薬

20

【0041】

明細事項: Neucardin (商標) の賦形剤 (250 µg /バイアル、活性成分である組換えヒトNRG-1タンパク質なし)。

【0042】

投薬形態: 粉末注入。

【0043】

保存: 遮光され、3~8 °Cの安全な場所。

【0044】

投与法: 静脈内点滴又は注入。

【0045】

投与レジメン:

30

【表1】

	1~10日	3~25週
投与量	0.6µg/kg/日 rhNRG-1 又は偽薬	0.8µg/kg/日 rhNRG-1 又は偽薬
投与経路	静脈内点滴	静脈内注入
レジメン	1日10時間、連続10日間	毎週10分間注入

40

。

【0046】

臨床参加基準: 18~65歳のNYHA分類III又はIVを有する慢性心不全患者が、左室駆出率 (LVEF) が 40%であり、安定した臨床症状 (臨床症状、徴候を含み、心不全の標準療法の1ヶ月超にわたり標的用量又は最大忍容用量に到達した) を有した場合、登録を検討した。

【0047】

主要な除外基準には、急性心筋梗塞、肥大性心筋症、収縮性心膜炎、重大な弁疾患、又は先天性心疾患、重度の肺高血圧症、収縮期血圧 < 90 mmHg又は > 160 mmHg、重度の心室

50

性不整脈、心臓手術、又は過去6ヶ月以内の脳血管イベント、閉所恐怖症、又は妊娠中の女性対象を含む。

【 0 0 4 8 】

全ての患者が書面の同意を提供した。

【 0 0 4 9 】

試験には3つの段階、すなわちスクリーニング期、投与期、及び投薬終了後の追跡検査期を含めた。全試験期間は12ヶ月（52週）とした。全部で35回の実地通院及び2回の電話面接を進行させ、いくつかの指標を試験過程の間に観察した（表1を参照されたい）。

【 0 0 5 0 】

表1 試験過程及び観察指標

【 0 0 5 1 】

[illegible]

結果及びデータ分析：

【 0 0 5 2 】

本試験では、全てのECGを分析し、各投与の前後のECGの異常な変化を記載し、各投与の前後に心拍数、QRS間隔、PR間隔、RR間隔、QT間隔、QTcを含むECGのパラメータの変化を分析した。中心傾向（平均、標準偏差、メディアン）及びQTcの分類分析を実施した。群比較において順位和検定を使用し、群間比較にウィルコクソンの順位和検定を使用した。表2は全ての選択された患者のベースラインのECG診断結果及びパラメータを示している。2群間のベースラインに対する各投与の前の心室性不整脈（VPB、VT、VF）の発生率の変化の比較を、表3及び図1に示した。2群間のベースラインに対する各投与後の心室性不整脈（VPB、VT、VF）の発生率の変化の比較を、表4及び図2に示した。2群間のベースラインに対する各投与の前後の心室性不整脈（VPB、VT、VF）の発生率の変化の比較を、表5及び図3に示した。加えて、VPBをさらに分析した。2群間のベースラインに対する各投与の前のVPBの発生率の変化の比較を、表6及び図4に示した。2群間のベースラインに対する各投与の後のVPBの発生率の変化の比較を、表7及び図5に示した。2群間のベースラインに対する各投与の前後のVPBの発生率の変化の比較を、表8及び図6に示した。さらに、各投与後の全ての患者のQTc変化の度数分布分析を、図7に示した。

10

【 0 0 5 3 】

表2 ベースラインでの2つの対象群間でのECG診断結果及びパラメータの比較

【表 3】

		Neucardin(商標)群	偽薬群	群間
ECG診断結果	正常ECG	5 (3.01%)	3 (1.80%)	0.340
	異常/NCS	16 (9.64%)	24 (14.37%)	
	異常/CS	145 (87.35%)	140 (83.83%)	
心臓調律	洞調律	128 (77.1)	129 (77.2)	0.976
	不整脈	38 (22.9)	38 (22.8)	
	VPB	19 (11.4%)	10 (6.0%)	0.077
	VT	1 (0.6)	0 (0%)	0.498
	VF	0 (0%)	0 (0%)	
心拍数		77.2±17.0 (n=166)	79.1±16.1 (n=167)	0.2909
RR 間隔 (ms)		829.16±182.21 (n=145)	782.60±168.90 (n=146)	0.0245
QT 間隔 (ms)		405.05±53.14 (n=166)	392.08±45.16 (n=167)	0.0169
QTc (ms)		445.68±45.45 (n=165)	433.61±39.95 (n=164)	0.011

20

30

注：NCSは、臨床上有意でないことを意味する；CSは臨床上有意であることを意味する。

【 0 0 5 4 】

表2に示すように、異常ECGの割合（87.35%対83.83%）及び不整脈の割合（22.9%対22.8%）は、Neucardin（商標）群及び偽薬群間でベースラインにおいて同等であった（ $p > 0.05$ ）が、RR間隔（ 829.2 ± 182.2 ms対 782.6 ± 168.9 ms）及びQTc間隔（ 445.7 ± 45.5 ms対 433.6 ± 39.9 ms）は、偽薬群と比較して、Neucardin（商標）群に対して有意に長かった（それぞれ $p = 0.0245$ 及び 0.011 ）。

40

【 0 0 5 5 】

表3 2つの対象群におけるベースラインに対する投与前の心室性不整脈（心室性期外収縮、心室性頻拍、及び心室細動）の発生率の変化の比較（ $p < 0.0001$ ）

【表 4】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	<.0001
平均 (SD)	-0.168 (3.301)	3.417 (3.450)	
メディアン	-0.333	3.175	
最小、最大	-7.16, 6.48	-2.42, 9.76	

【0056】

表3は投与前の心室性不整脈の発生率及びベースラインでの心室性不整脈の発生率の差の値を示す。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

10

【0057】

表4 2つの対象群におけるベースラインに対する投与後の心室性不整脈（心室性期外収縮、心室性頻拍、及び心室細動）の発生率の比較（ $p < 0.0001$ ）

【表 5】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	0.1570
平均 (SD)	1.414 (3.764)	2.700 (3.640)	
メディアン	1.863	2.377	
最小、最大	-5.79, 7.67	-4.56, 11.39	

20

【0058】

表4は投与後の心室性不整脈の発生率及びベースラインでの心室性不整脈の発生率の差の値を示している。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

【0059】

表5 2つの対象群のベースラインに対する投与前後の心室性不整脈（心室性期外収縮、心室性頻拍、及び心室細動）の発生率の和の比較（ $p < 0.0001$ ）

【表 6】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	0.0007
平均 (SD)	1.246 (5.656)	6.117 (5.614)	
メディアン	1.368	5.265	
最小、最大	-10.88, 13.14	-5.66, 20.27	

30

【0060】

表5は投与前後の2つの対象群における心室性不整脈（心室性期外収縮、心室性頻拍、及び心室細動）の発生率の和と、ベースラインの心室性不整脈の発生率の間の差の値を示す。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

40

【0061】

表6 2つの対象群におけるベースラインに対する投与前のVPBの発生率の変化の比較（ $p < 0.0001$ ）

【表 7】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	<0.0001
平均 (SD)	-1.158 (1.793)	2.303 (2.005)	
メディアン	-1.100	1.800	
最小、最大	-4.60, 2.60	-1.90, 6.80	

50

【 0 0 6 2 】

表6は投与前の2つの対象群におけるVPBの発生率及びベースラインでのVPBの発生率の間の差の値を示している。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

【 0 0 6 3 】

表7 2つの対象群のベースラインに対する投与後のVPB発生率の変化の比較 ($p < 0.0001$)

【 表 8 】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	<0.001
平均 (SD)	-0.145 (2.198)	1.952 (2.140)	
メディアン	-0.400	1.600	
最小、最大	-4.40, 4.50	-1.70, 8.10	

10

【 0 0 6 4 】

表7は投与後及びベースラインの2つの対象群におけるVPBの発生率の間の差の値を示している。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

【 0 0 6 5 】

表8 2つの対象群のベースラインに対する投与前後のVPB発生率の和の比較 ($p < 0.0001$)

【 表 9 】

	Neucardin (商標) 群 (N=175)	偽薬群 (N=176)	P 値
N	34	34	<0.0001
平均 (SD)	-1.303 (3.079)	4.255 (3.485)	
メディアン	-1.500	3.700	
最小、最大	-7.80, 5.30	-0.80, 14.90	

20

【 0 0 6 6 】

表8は投与前後の2つの対象群におけるVPBの発生率の和及びベースラインのVPBの発生率の間の差の値を示している。NはECG診断の回数である。平均は平均値である。メディアンは中央値である。最小及び最大は、それぞれこれらの差の値の最小値及び最大値である。

30

【 0 0 6 7 】

結論：

【 0 0 6 8 】

ベースラインでの不整脈の発生率はNeucardin (商標) 群及び偽薬群でそれぞれ22.9%及び22.8%であり、Neucardin (商標) 群及び偽薬群でそれぞれ11.4%及び6.0%のVPB発生率、0.6%及び0%のVT発生率、0%及び0%のVF発生率を含んでいた。2群間のVPB、VT、及びVFの発生率には有意差がなかった (表2を参照されたい)。

【 0 0 6 9 】

表3、4、及び5に示されたデータは、試験全体を通じたECG試験 (試験薬物投与の前後、全部で68回) の中で、投与前後で偽薬群と比較して、Neucardin (商標) 群における心室性不整脈の発生率の高度に有意な減少傾向があった ($p < 0.0001$) ことを示している。結果を図1、2、及び3に示した。

40

【 0 0 7 0 】

加えて、心室性期外収縮をさらに分析した。表6、7、及び8に示すように、ベースラインに対する投与前後の心室性期外収縮の発生率の変化は、偽薬群と比較して、Neucardin (商標) 群で心室性期外収縮の発生率の高度に有意な減少傾向がある ($p < 0.0001$) ことを示していた。結果を図4、5、及び6に示した。

【 0 0 7 1 】

ベースラインにおいて、Neucardin (商標) 群においては偽薬群におけるよりもRR間隔、QT間隔、及びQTc間隔は長かったが、QTc間隔はベースラインと比較してNeucardin (商

50

標)投与後に累積的に延長はせず、その代わりに大部分は有意な短縮傾向を示した。Neucardin(商標)投与後のQTc変化の度数分布の分析から、Neucardin(商標)群のQTc間隔が偽薬群と比較して、概して短縮傾向を示すことが示された(図7)。

【0072】

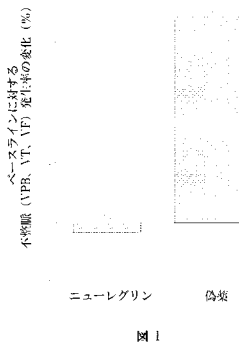
ECG診断及びパラメータの総合的な分析から、Neucardin(商標)群の87.35%の対象は、ベースラインにおいて心房細動(AF)、房室ブロック、心室性期外収縮、及びST-T変化を含むECG異常を有していたが、Neucardin(商標)投与後にはこれらのECG異常の累積的な増加も、悪化も見いだされなかったことが示される。この結果は、Neucardin(商標)群の対象のQTcが、偽薬群と比較して一般に短縮傾向を示し、心室性不整脈及び/又は心室性期外収縮の発生率の変化は偽薬群と比較して有意に低下したことを示している。

10

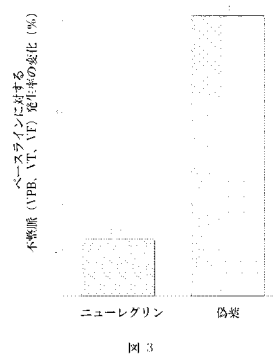
【0073】

上記実施例は本発明の保護範囲を限定するものではない。本発明の目的及び範囲から逸脱することなく、当業者は本発明を調整し、変化させることができる。従って、本発明の保護範囲は特定の実施例によるよりもむしろ、特許請求の範囲によって規定されるものとする。

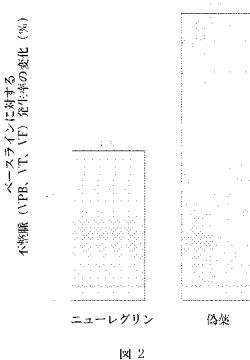
【図1】



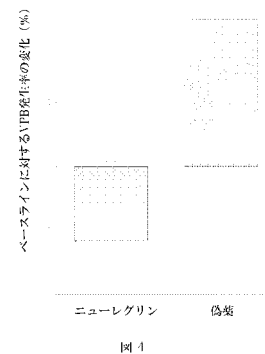
【図3】



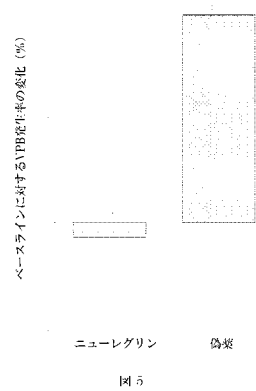
【図2】



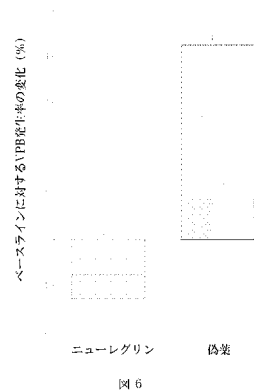
【図4】



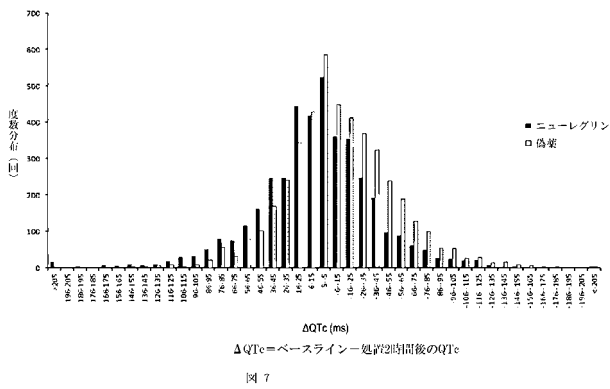
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



【 配 列 表 】

2017530127000001.app

【 国际调查报告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2015/088972
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 38/17 (2006.01) i; A61P 9/06 (2006.01) i 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) A61K, A61P		
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) CNKI, CNABS, VEN, NCBI, ISI-WEB OF KNOWLEDGE: neu differentiation factor, neuregulin, glial growth factor, new differentiation factor, NRG, GGF, NDF, HRG, arrhythmia, ventricular arrhythmia sequence search on SEQ ID NO: 1-2		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WANG, Xuehui et al., "Improvement of Cardiac Function and Reversal of Gap Junction Remodeling by Neuregulin-1 β in Volume-Overloaded Rats with Heart Failure", JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY, number 9, 28 June 2012 (28.06.2012), ISSN: 172-179, see the whole document, particularly abstract, page 173, left column and page 177, right column	1-3, 5-9, 11-18
Y	WANG, Xuehui et al., "Improvement of Cardiac Function and Reversal of Gap Junction Remodeling by Neuregulin-1 β in Volume-Overloaded Rats with Heart Failure", JOURNAL OF GERIATRIC CARDIOLOGY, number 9, 28 June 2012 (28.06.2012), ISSN: 172-179, see the whole document, particularly abstract, page 173, left column and page 177, right column	4
X	CN 101310766 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 26 November 2008 (26.11.2008), see the whole document, particularly claims 1-7, and description, pages 5-6	7-12
Y	CN 101310766 A (ZENSUN (SHANGHAI) SCI & TECH CO., LTD.), 26 November 2008 (26.11.2008), see the whole document, particularly claims 1-7, and description, pages 5-6	4
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 01 December 2015 (01.12.2015)		Date of mailing of the international search report 17 December 2015 (17.12.2015)
Name and mailing address of the ISA/CN: State Intellectual Property Office of the P. R. China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No.: (86-10) 62019451		Authorized officer TIAN, Yuan Telephone No.: (86-10) 62411047

International application No.
PCT/CN2015/088972

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
CN 101310766 A	26 November 2008	CN 101310766 B	16 April 2014

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2015/088972

A. 主题的分类 A61K 38/17(2006.01)i; A61P 9/06(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) A61K, A61P 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, VEN, NCBI, ISI-WEB OF KNOWLEDGE: 神经调节蛋白, 神经胶质生长因子, neu分化因子, 心律失常, 室性心律失常, neuregulin, glial growth factor, new differentiation factor, NRG, GGF, NDF, HRG, arrhythmia, ventricular arrhythmia, SEQ ID NO:1-2的序列检索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
X	WANG, Xuehui等. "Improvement of cardiac function and reversal of gap junction remodeling by Neuregulin-1 β in volume-overloaded rats with heart failure." Journal of Geriatric Cardiology., 第9期, 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28), ISSN: 172-179, 参见全文, 特别是摘要、第173页左栏, 177页右栏	1-3, 6-9, 11-18
Y	WANG, Xuehui等. "Improvement of cardiac function and reversal of gap junction remodeling by Neuregulin-1 β in volume-overloaded rats with heart failure." Journal of Geriatric Cardiology., 第9期, 2012年 6月 28日 (2012 - 06 - 28), ISSN: 172-179, 参见全文, 特别是摘要、第173页左栏, 177页右栏	4
X	CN 101310766 A (上海泽生科技开发有限公司) 2008年 11月 26日 (2008 - 11 - 26) 参见全文, 特别是权利要求1-7, 说明书第5-6页	7-12
Y	CN 101310766 A (上海泽生科技开发有限公司) 2008年 11月 26日 (2008 - 11 - 26) 参见全文, 特别是权利要求1-7, 说明书第5-6页	4
<input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: "A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 "E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 "L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) "O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 "P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 "T" 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 "X" 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 "Y" 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 "&" 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期 2015年 12月 1日		国际检索报告邮寄日期 2015年 12月 17日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中华人民共和国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451		受权官员 田园 电话号码 (86-10)62411047

表 PCT/ISA/210 (第2页) (2009年7月)

国际申请号

PCT/CN2015/088972

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
CN	101310766	A	2008年 11月 26日	CN	101310766	B	2014年 4月 16日

表 PCT/ISA/210 (同族专利附件) (2009年7月)

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

Fターム(参考) 4C084 AA01 AA02 AA19 BA01 BA20 MA02 NA14 ZA361
4H045 AA10 AA30 BA10 CA40 EA20 EA23 FA74