(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2006 年8 月31 日 (31.08.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/090699 A1

(51) 国際特許分類:
A61K 31/4188 (2006.01) *A61P 9/00* (2006.01)
C07D 491/107 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2006/303056

(22) 国際出願日: 2006 年2 月21 日 (21.02.2006)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2005-044889 2005 年2 月22 日 (22.02.2005) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社三和化学研究所 (SANWA KAGAKU KENKYUSHO CO.,LTD.) [JP/JP]; 〒4618631 愛知県名古屋市東区東外堀町３５番地 Aichi (JP).

(71) 出願人 および
(72) 発明者: 矢部 千尋 (YABE, Chihiro) [JP/JP]; 〒6060003 京都府京都市左京区岩倉南大鷺町７２－４ Kyoto (JP).

(72) 発明者; および
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 岩田 和実 (IWATA, Kazumi) [JP/JP]; 〒6060024 京都府京都市左京区岩倉花園町６４－１ パレス花園２０４号 Kyoto (JP).

(74) 代理人: 廣江 武典, 外(HIROE, Takenori et al.); 〒5008368 岐阜県岐阜市宇佐三丁目４－３ Gifu (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

２文字コード及び他の略語については、定期発行される各*PCT*ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR THERAPEUTIC AGENT FOR CARDIAC DYSFUNCTION OR MYOCARDIAL DAMAGE CAUSED BY ISCHEMIA OR ISCHEMIA-REPERFUSION

(54) 発明の名称: 虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤

(57) Abstract: [PROBLEMS] It is intended to provide a preventive or therapeutic agent for cardiac dysfunction or myocardial damage caused by ischemia or ischemia-reperfusion that exerts efficacy by a mechanism of action different from a conventional therapeutic agent and can be taken for a long period of time. [MEANS FOR SOLVING PROBLEMS] The invention is directed to a preventive or therapeutic agent for cardiac dysfunction or myocardial damage caused by ischemia or ischemia-reperfusion comprises 6-fluoro-2',5'-dioxospiro[chroman-4,4'- imidazolidine]-2-carboxamide, particularly, fidarestat, as an active ingredient. Examples of the cardiac dysfunction or myocardial damage caused by ischemia or ischemia-reperfusion include ischemia-reperfusion arrhythmia, cardiac event, cardiac death and the like.

(57) 要約: 【課題】 既存の治療薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な、虚血又は虚血再灌流によって起こる、心機能障害若しくは心筋傷害の予防又は治療剤を提供とすることを課題とする。【解決手段】 本発明は、6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ［クロマン-4,4'-イミダゾリジン］-2- カルボキサミド、中でもフィダレスタットを有効成分とする、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤である。虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害としては、再灌流性不整脈、心イベント若しくは心臓死等があげられる。

WO 2006/090699 A1

明 細 書

虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミドの新たな医薬用途に関するものである。

背景技術

[0002] 虚血又は虚血再灌流によって惹起される疾患としては、特に心筋梗塞や狭心症などの急性冠疾患によって引き起こされる心疾患イベントや心臓死が知られているが、その予後が不良な場合が少なくない。これらの疾患に対する薬物治療は、血圧コントロール、血栓溶解など血行動態のコントロールやその確保に限られ、心臓あるいは心筋を保護するための根本的な治療薬がないのが現状である。

[0003] 日本人の冠動脈疾患は年々増加し、虚血性心疾患に対するわが国の手術件数は、2000年度には2万例を超えた。虚血性心疾患に対する冠血行再建の方法には、内科的治療法である経皮的冠動脈形成術(PTCA)と外科手術による冠動脈バイパス術(CABG)がある。その目的は、心筋梗塞への進展および突然死の予防、生命予後の改善である。PTCAによる再灌流療法は有効とされているが、早期に再狭窄、再梗塞が発現することが多い。末期的虚血性心筋症に至れば心臓移植が適応になるが、わが国では移植の適応はきわめて困難で、世界的にも心移植でのドナー不足は深刻である。

[0004] 現状の薬物療法としては、虚血性心疾患の原因となる高血圧症、高脂血症又は動脈硬化症に対する治療薬である、カルシウム拮抗剤やアンジオテンシン受容体拮抗剤のような降圧剤、HMG-CoA還元酵素阻害剤のような高脂血症治療剤などを投与し、冠動脈の狭窄や閉塞を予防する試みがなされている。しかし、これらの薬物療法は、確実な有効性を見出せない現状にある。また、心不全に至った場合は、強心剤などが有効とされるが、心筋の仕事量を増加させ、効果は一時的とされている。従って、急性心筋梗塞や不整脈などで急性冠疾患に至った場合の有効な治療薬はなく

、早期再灌流の実行に加え、心筋を保護する薬剤による介入が必要とされている。しかし、早期再灌流の実行においては、虚血時間が長引き心筋細胞の障害が明らかになった時点で再灌流を行うと、心筋障害を修復するどころか、かえって増悪させることがある(再灌流心筋障害)。そのため、虚血又は虚血再灌流による障害をいかに予防するかという問題が多くの注目を浴びている。このような虚血や虚血再灌流による心臓における臓器障害の成因として、細胞内ATP欠乏説、Ca過負荷説やフリーラジカル説が従来から広く唱えられている。

[0005] さらに、心臓弁膜症に対する弁置換術又は弁形成術、先天性の心異常(心室性中隔欠損症, 心房中隔欠損症, 肺動脈狭窄症など)の治療には、人工心肺下体外循環を用いた開心術が行われる。この開心術中に心筋は酸欠状態に陥るため、心筋壊死を防止するために手術時間が制限される。さらに、開心術負荷あるいは開心術後の血液再開による障害(虚血再灌流障害)により、重症不整脈や心収縮力の低下(心不全状態)を来たすため、抗不整脈剤や強心剤などの投与が必要で、集中治療室での厳格な管理の必要性が開心術の大きな問題となっている。

[0006] 最近、アルドース還元酵素阻害剤であるzopolrestat が、糖尿病性心筋症患者の心機能を改善したとの報告があった(Johnson BF: Diabetes Care 27,448,2004)。しかし、zopolrestatは、肝障害などの副作用発現のためにその後開発が中止されている。

[0007] 一方、本出願人会社において発見された(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミド (一般名:フィダレスタット, 開発コード:SNK-860) は、強力なアルドース還元酵素阻害作用を有し、長期間にわたる服用でも高い安全性を有する化合物として開発され、現在、糖尿病性神経障害治療薬として世界的に臨床試験が進められている。

[0008] フィダレスタットについては、特開昭61－200991に糖尿病性神経障害に対する用途が、特開平6－135968には老化に伴う諸疾患に対する用途が、特開平7－242547には糖尿病性単純網膜症に対する用途が、特開平8－231549には糖尿病性角膜症に対する用途が記載されている。また、類似構造のヒダントイン誘導体については、特開平4－173791に循環器系疾患に対する用途が記載されているが、公開技

法2006－500058に報告されているように、フィダレスタットには、このような薬理作用はない。

[0009] 特許文献1:特開昭61－200991

特許文献2:特開平6－135968

特許文献3:特開平7－242547

特許文献4:特開平8－231549

特許文献5:特開平4－173791

非特許文献1:Johnson BF: Diabetes Care 27,448,2004

非特許文献2:公開技法2006－500058

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 前述のように、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害については、医療現場から、有効性かつ安全性の高い治療法の確立が強く求められている。特に、内科療法及び外科手術療法の安全性の面から、長期間服用が可能となる安全性の高い薬物療法の登場が強く求められているのが現状である。本発明は、このような背景を考慮してなされたものであり、既存の治療薬とは異なる機序で有効性を示し、長期服用が可能な虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤を提供することを課題とする。

課題を解決するための手段

[0011] そこで、本発明者らは、汎用されている心臓の虚血・再灌流障害モデルを用いて、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミド(一般名フィダレスタット)を評価した。その結果、当該薬物が、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害に対して有効であることが判明した。即ち、本発明は、6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミド(ラセミ体も含む)を有効成分とする、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害、心筋障害の予防又は治療剤である。

[0012] 虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害とは、心臓における虚血又は虚血再灌流障害である。具体的には、再灌流性不整脈、心イベント若

しくは心臓死が挙げられる。これらは、不安定狭心症や心筋梗塞などの急性冠不全によって起こるもの、その治療に対する経皮的冠動脈形成術(PTCA)によって起こるもの、人工心肺下体外循環における心筋の虚血再灌流障害によって起こるもの、又は、人工心肺を用いない冠動脈バイパス手術などの開胸心臓手術によって起こるものに分けられる。

発明の効果

[0013] 本発明の虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤は、他のAR阻害剤と比べると、低用量で著しい効果を示すのが特徴であり、安全性の面からも、全く問題がない。即ち、本発明は、長期の投与が可能な、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤を提供するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0014] 以下に、本発明を更に詳細に説明する。

本発明化合物は、通常の製剤技術により、例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、液剤、又はシロップ剤として、経口的に、或いは注射剤若しくは坐剤等として非経口的に投与することができる。製剤化については、固形剤の場合には、製剤化に際して薬理学的に認容し得る賦形剤、例えば澱粉、乳糖、精製白糖、グルコース、結晶セルロース、カルボキシセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシエチルセルロース、燐酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、アラビアゴム等を用いることができ、必要であれば滑沢剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、着色剤等を配合することができる。また、液剤の場合には、安定剤、溶解助剤、懸濁化剤、乳化剤、緩衝剤、保存剤等を用いることができる。投与量は、症状、年齢、投与法、剤型等により異なるが、通常の場合には、成人に対し本発明化合物として1日当たり 1 - 200mg の範囲内、好ましくは 1-100mg を1日当たり1回又は数回に分けて連日投与するのが好ましい。

実施例

[0015] 本発明においては、このような治療薬の開発にとって重要なヒトでの有効性を予測するために、野生型マウスのみならず、ヒト型ARをマウスに遺伝的に高発現させたヒト

ARトランスジェニックマウス(hAR—TG)を作製し、検討した。尚、SNK-860の比較対照として、epalrestatとzopolrestatを使用した。

[0016] 1. 薬効薬理試験方法

実験には、7-9 週齢の野生型マウス(BDF-1)およびhAR-TGの心臓を用いた。これらのマウスから50 mg/kg i.p. ペントバルビタール麻酔下にて心臓を摘出し、生理食塩水にて氷冷した。摘出心をLangendorff 装置(Model IH-1 Type 844, HUGO SACHS ELEKTRONIK, Germany)により灌流圧 70 mmHg にて 20 分間灌流して安定化させた。その後、心機能測定下に30 分間灌流後、灌流液を30分間完全停止し、更に60分間再灌流することにより、虚血・再灌流負荷を行った。灌流液は5.55 mM glucose と 2 mM Na-pyruvate を含有するKrebs-Henseleit (KH) buffer を用いた。心機能評価は、左心室拡張末期圧 (LVEDP)および左心室収縮期圧最大上昇速度(dP/dt max) により行った。これらは、右心室上部に装着した電極より3 volt, 420 beats/min のペーシング下に、左心室内に挿入したバルーンに連結した圧トランスデューサーにより測定し、そのデータを4チャネル記録装置(OMUNIACE RT-3300, NEC, Japan)にて算出した。AR 阻害薬は、図1に示すように、全虚血開始 15 分前に10 分間灌流液に添加した。各阻害薬(1 μM SNK-860:SNK, 1-10 μM zopolrestat:ZOP, 10 μM epalrestat:EPA)はDMSOに溶解し、灌流液中のDMSO終濃度は 0.05% とした。対照実験の灌流液中にも同濃度のDMSOを添加した。心筋細胞の傷害は再灌流60分間の creatine kinase (CK) 総漏出量を指標とし、再灌流60分後の心筋 ATP含量はluciferaseを用いたbioluminescence法(Sigma-Aldrich, St. Louis, MO)により、それぞれ定量した。

尚、hAR-TGについては、littermate(LM:hAR非発現同産マウス)を、薬物無投与のコントロールマウスとして使用した。

[0017] 2. 結果

(1) 野生型マウスに対する効果

野生型マウスを用いた検討において、虚血・再灌流後に認められる顕著な左心室拡張末期圧(LVEDP) の上昇は、1 μM SNK-860又は1 μM zopolrestat 添加群の摘出心で有意に改善していた(図2)。

再灌流直後の左心室収縮期圧最大上昇速度(dP/dt max)の低下は、3種類のAR阻害薬のいずれの添加群でも有意に改善していたが、1μM SNK-860の添加群で最も顕著な効果を認めた(図3)。

心筋細胞からのCK漏出量については、10μM epalrestatおよび1μM SNK-860添加群に有意の低下を認めたが、1μM zopolrestat 添加群では効果を認めなかった(図4)。

[0018] (2) hAR-TGマウスに対する効果

図5～8に示すごとく、hAR-TG(TG)では、再灌流時に認められる心機能の低下(LVEDP の上昇, dP/dt maxの低下)、灌流液中へのCK漏出、及び心筋ATP含量の減少は、LMと比較してそれぞれ有意に憎悪していた。尚、hAR-TGの心臓における AR活性は、LMの約 1.7 倍の活性を示していた。

hAR-TG(TG)では、LVEDP の上昇、dP/dt maxの低下については、1μM SNK-860、10μM zopolrestat、または10μM epalrestatの添加群では有意な改善が見られた(図5, 6)。一方、灌流液中へのCK漏出、心筋ATP含量減少については、10μM zopolrestat 添加群においては、有意な改善は認められなかったが、1μM SNK-860の添加群では、10μM epalrestatの添加群と同等の改善効果を示した(図7, 8)。

[0019] 3. 考察

これらの結果は、SNK-860が非糖尿病状態においても、心臓における虚血再灌流障害による心機能の悪化および心筋の破壊を完全に阻止したことを示している。また、zopolrestatやepalrestatのような他のAR阻害薬は、高濃度において部分的な効果が見られたに過ぎず、SNK-860はより低濃度で完全な効果を示し、作用強度の点で極めて優れていた。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]実験プロトコールを示す図である。

[図2]野生型マウスにおける、LVEDP上昇に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図3]野生型マウスにおける、dP/dt maxの低下に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図4]野生型マウスにおける、心筋細胞からのCK漏出量に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図5]hAR-TGマウスにおける、LVEDP上昇に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図6]hAR-TGマウスにおける、dP/dt maxの低下に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図7]hAR-TGマウスにおける、心筋細胞からのCK漏出量に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

[図8]hAR-TGマウスにおける、心筋ATP含量に対するAR阻害剤の効果を示す図である。

請求の範囲

[1] 6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミドを有効成分とする、虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害の予防又は治療剤。

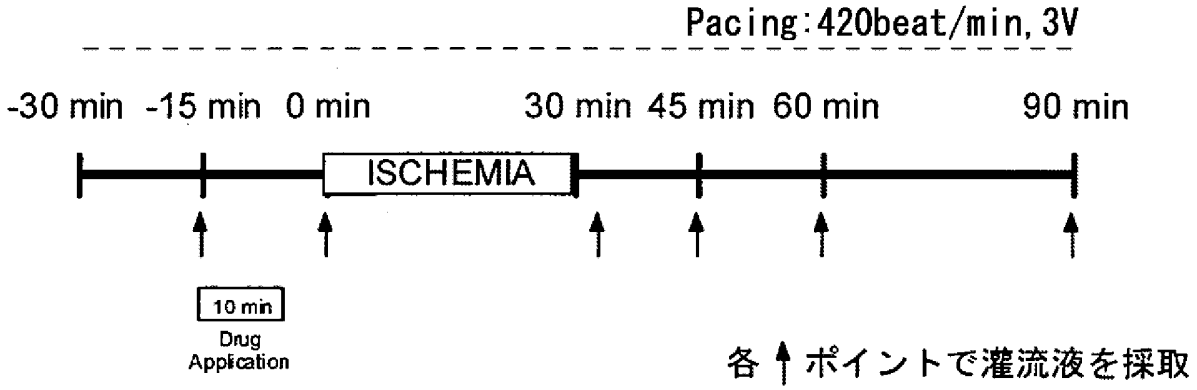
[2] 虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害が、再灌流性不整脈、心イベント若しくは心臓死である、請求項1に記載の予防又は治療剤

[3] 虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害が、不安定狭心症や心筋梗塞などの急性冠不全によって起こるもの、あるいはその治療に対する経皮的冠動脈形成術(PTCA)によって起こるものである、請求項1に記載の予防又は治療剤。

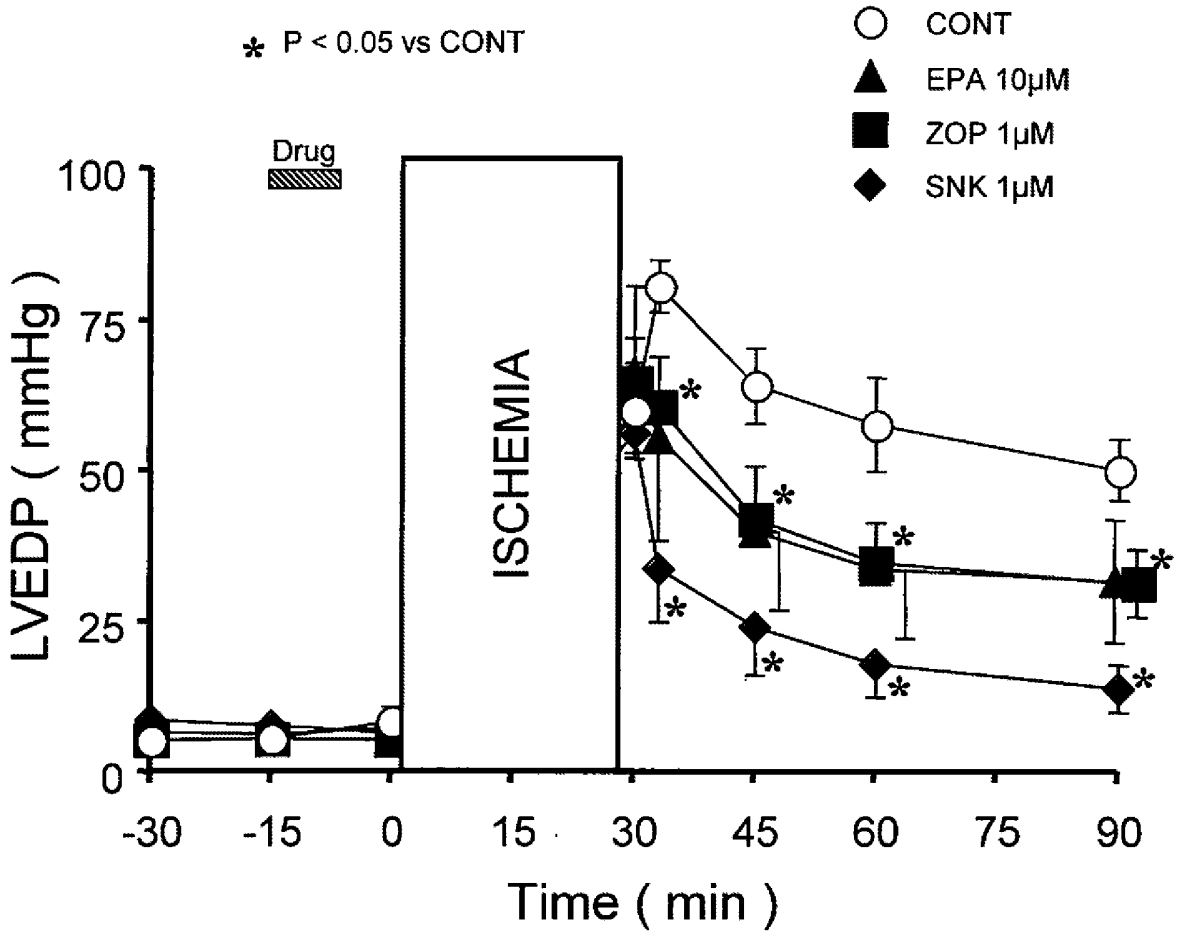
[4] 虚血又は虚血再灌流によって起こる心機能障害若しくは心筋障害が、人工心肺下体外循環における心筋の虚血再灌流障害によって起こるもの、あるいは人工心肺を用いない冠動脈バイパス手術などの開胸心臓手術によって起こるものである、請求項1に記載の予防又は治療剤。

[5] 化合物が、(2S,4S)-6-フルオロ-2',5'- ジオキソスピロ[クロマン-4,4'-イミダゾリジン]-2- カルボキサミド(一般名フィダレスタット)である、請求項1～4のいずれかに記載の予防又は治療剤。

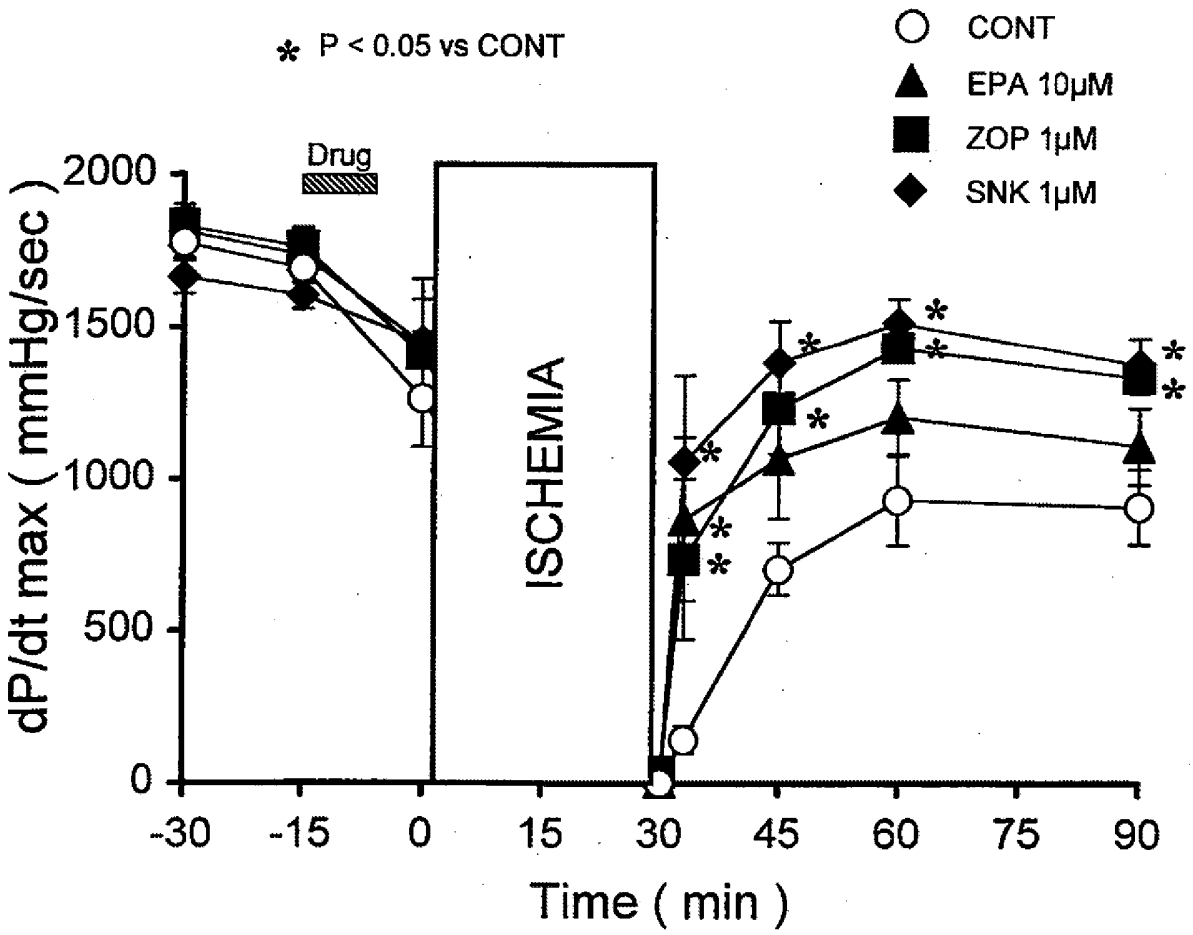
[図1]


Pacing:420beat/min,3V
-30 min -15 min 0 min
30 min 45 min 60 min
90 min
ISCHEMIA
10 min
Drug
Application
各↑ポイントで灌流液を採取

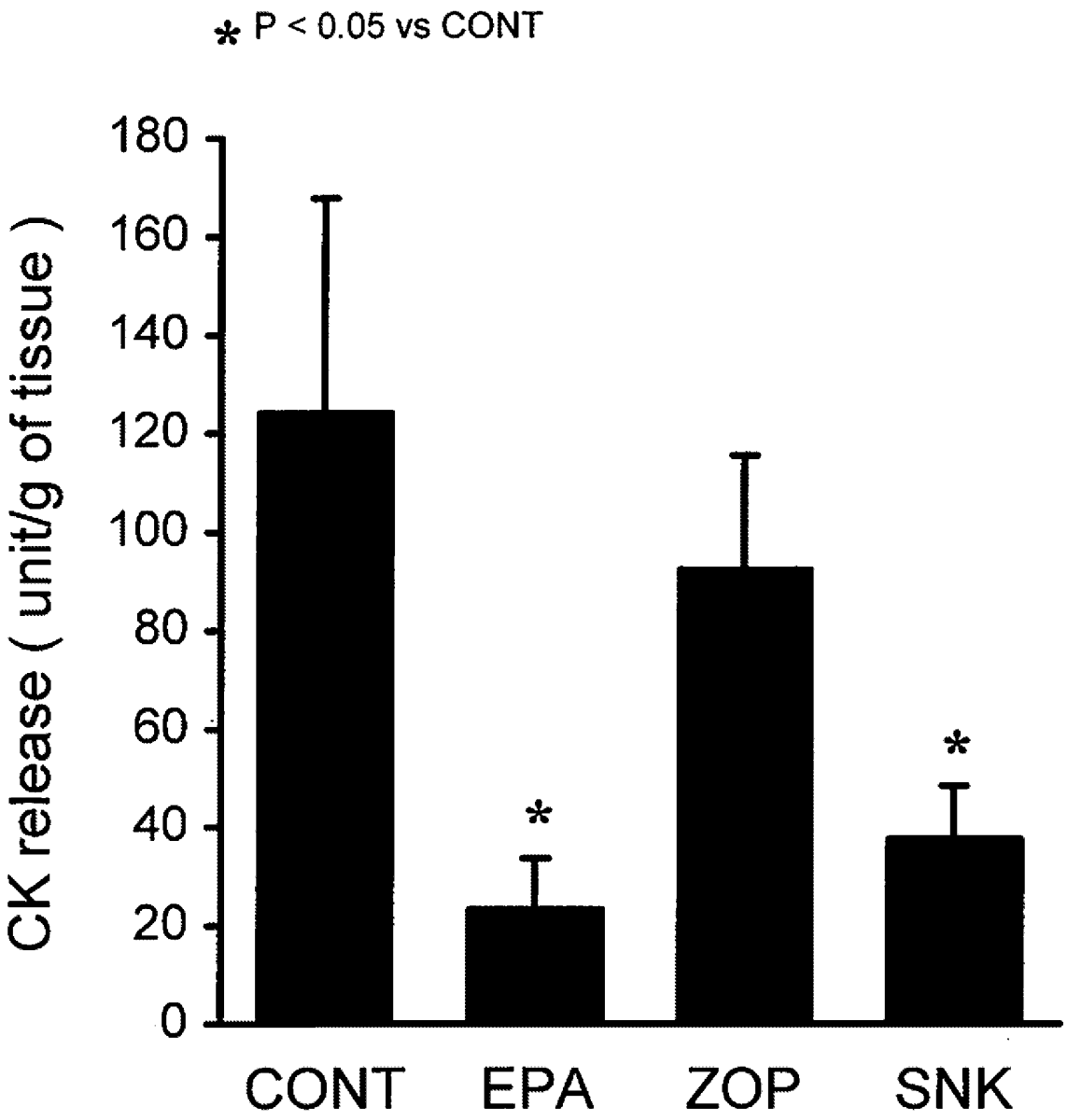
[図2]


* P < 0.05 vs CONT
CONT
EPA 10μM
ZOP 1μM
SNK 1μM
Drug
ISCHEMIA
LVEDP (mmHg)
100
75
50
25
0
-30
-15
0
15
30
45
60
75
90
Time (min)

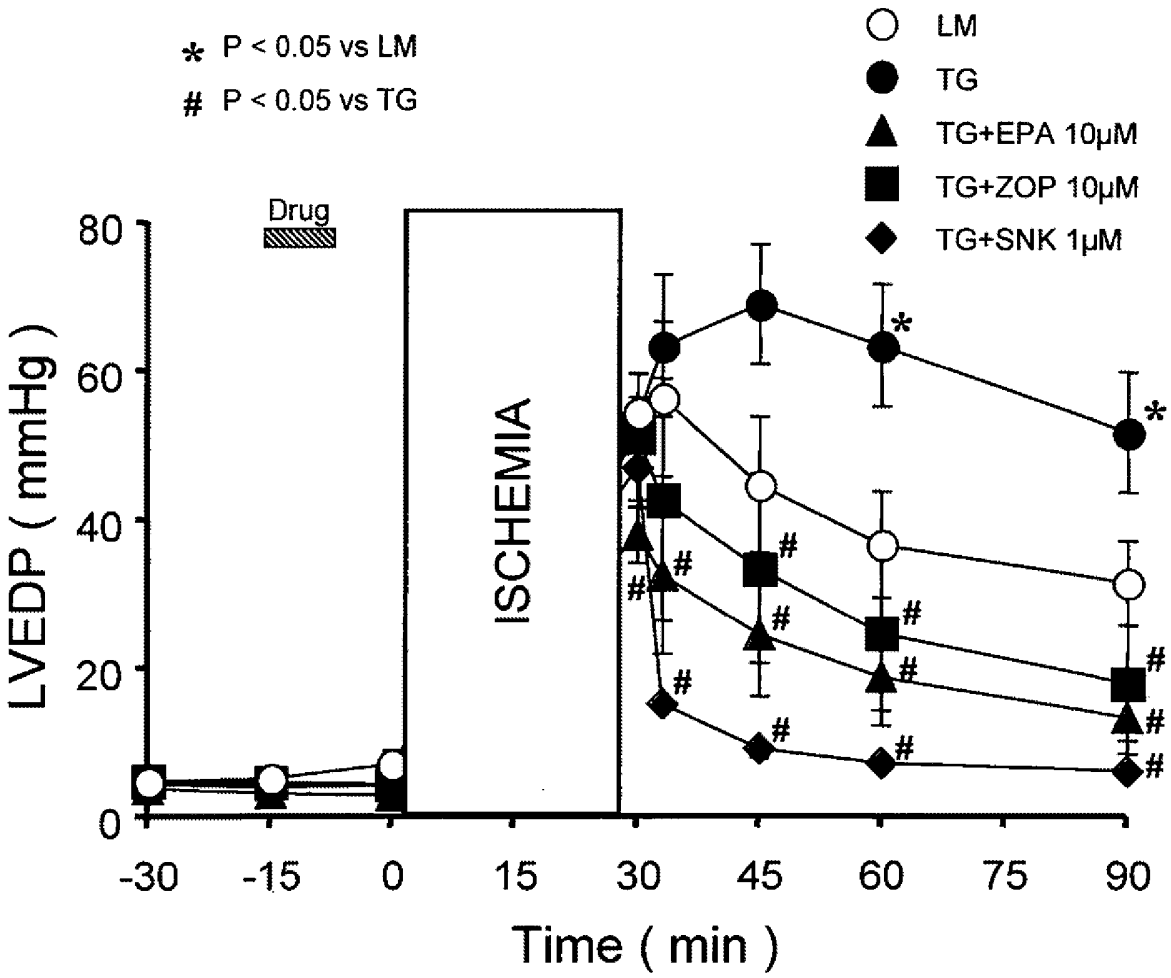
[図3]


* P < 0.05 vs CONT
CONT
EPA 10μM
ZOP 1μM
SNK 1μM
Drug
ISCHEMIA
dP/dt max (mmHg/sec)
2000
1500
1000
500
0
-30
-15
0
15
30
45
60
75
90
Time (min)

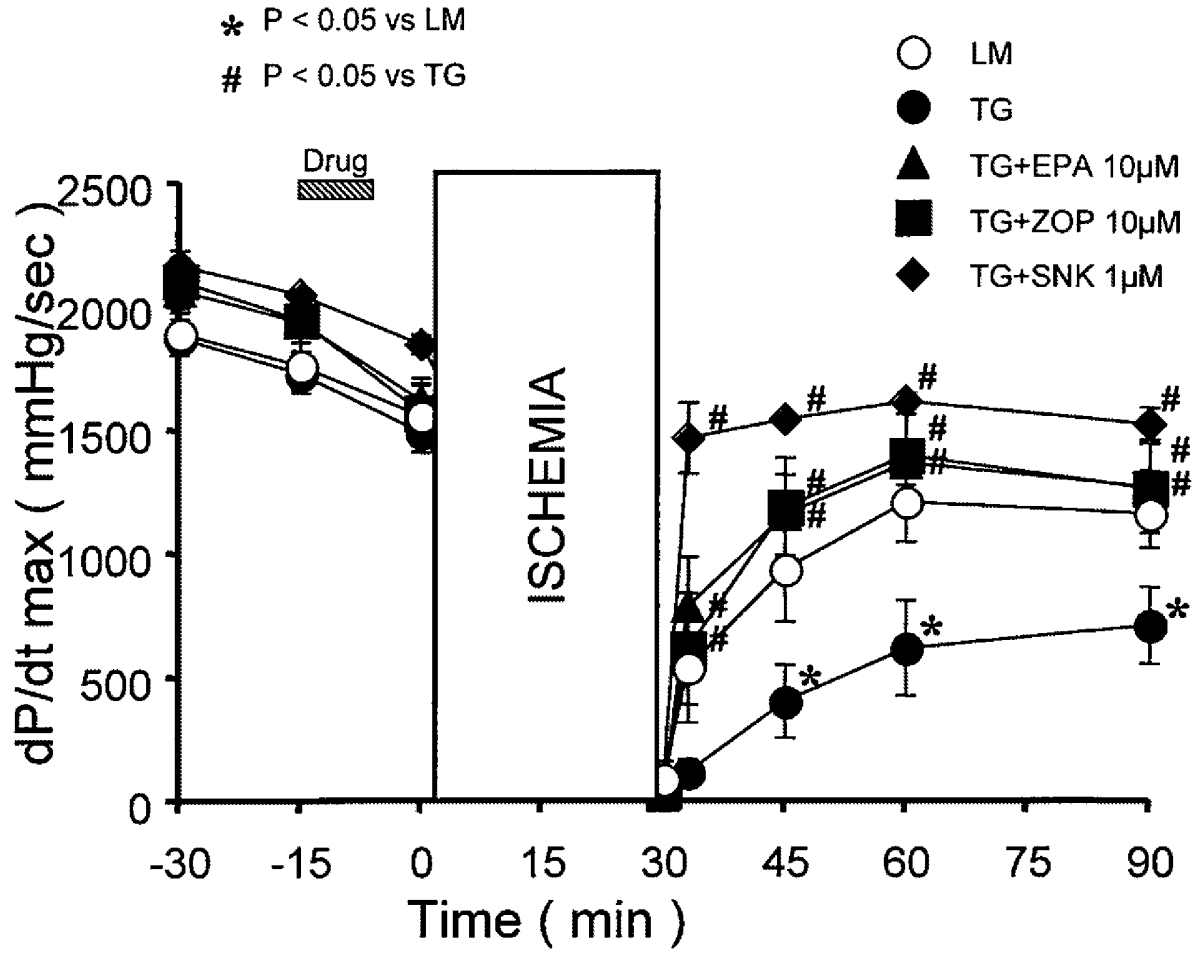
[図4]


* P < 0.05 vs CONT
CK release (unit/g of tissue)
180
160
140
120
100
80
60
40
20
0
*
*
CONT
EPA
ZOP
SNK

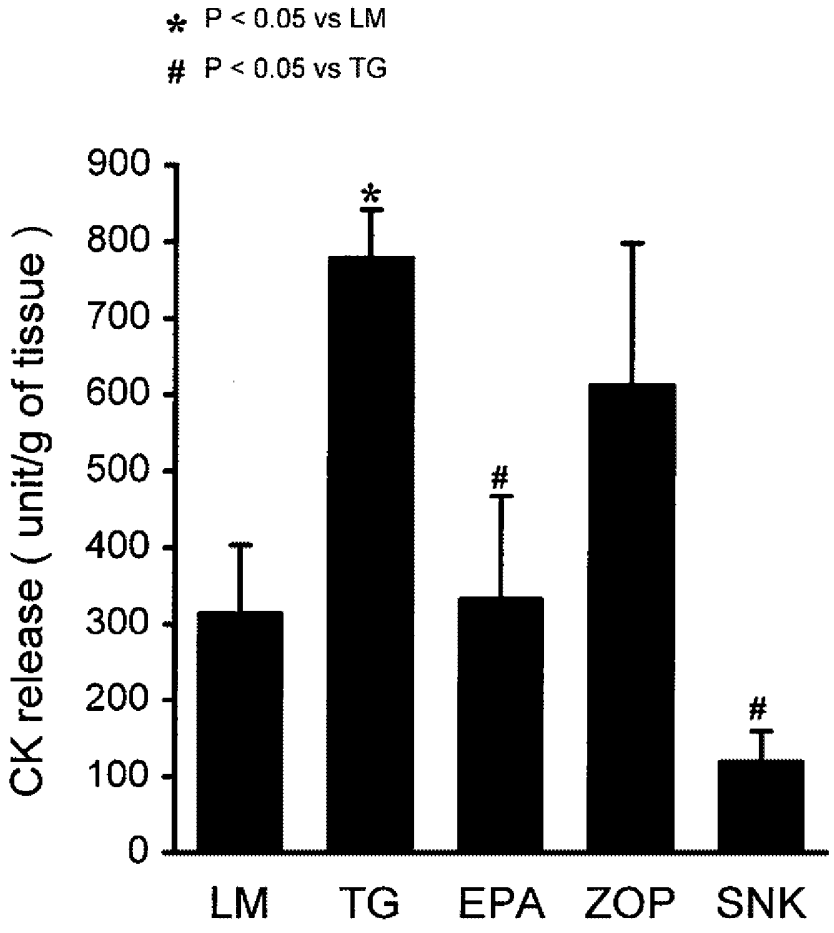
[図5]


* P < 0.05 vs LM
# P < 0.05 vs TG
LM
TG
TG+EPA 10μM
TG+ZOP 10μM
TG+SNK 1μM
Drug
ISCHEMIA
LVEDP (mmHg)
Time (min)
0
20
40
60
80
-30
-15
0
15
30
45
60
75
90

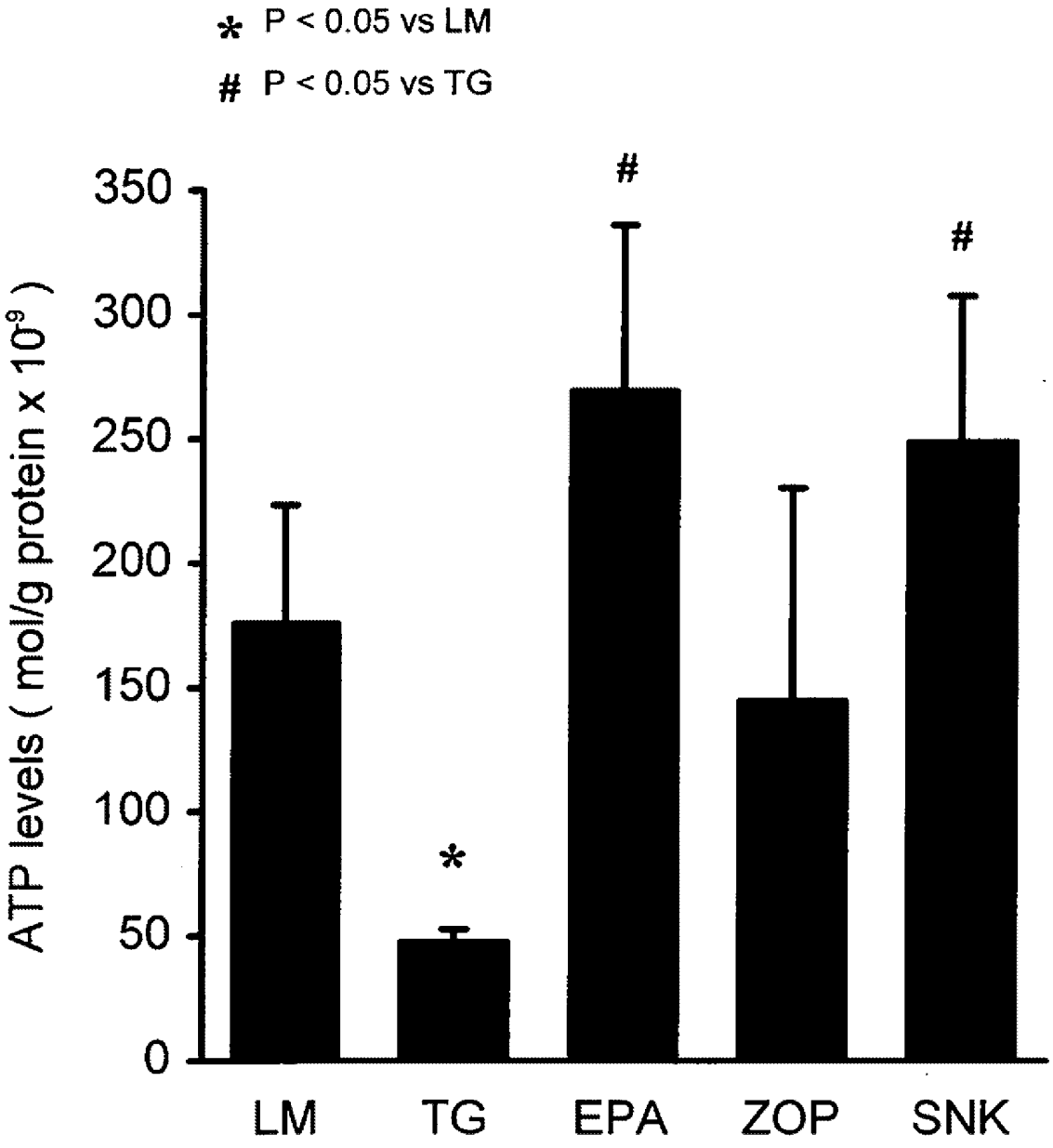
[図6]


* P < 0.05 vs LM
# P < 0.05 vs TG
LM
TG
TG+EPA 10μM
TG+ZOP 10μM
TG+SNK 1μM
Drug
ISCHEMIA
dP/dt max (mmHg/sec)
2500
2000
1500
1000
500
0
-30
-15
0
15
30
45
60
75
90
Time (min)

[図7]


* P < 0.05 vs LM
# P < 0.05 vs TG
CK release (unit/g of tissue)
900
800
700
600
500
400
300
200
100
0
*
#
#
LM
TG
EPA
ZOP
SNK

[図8]


* P < 0.05 vs LM
# P < 0.05 vs TG
ATP levels (mol/g protein x 10⁻⁹)
350
300
250
200
150
100
50
0
*
#
#
LM
TG
EPA
ZOP
SNK

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/303056

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/4188(2006.01), ***C07D491/107***(2006.01), ***A61P9/00***(2006.01)

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K31/4188(2006.01), ***C07D491/107***(2006.01), ***A61P9/00***(2006.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006
Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 63-057588 A (Sanwa Kagaku Kenkyusho Co., Ltd.), 12 March, 1988 (12.03.88), Claims; example & US 4861792 A & EP 0264586 A1	1-5
Y	HWANG, Yuying C. et al., Aldose reductase activation is a key component of myocardial response to ischemia, The FASEB Journal, 2002, Vol.16, pages 243 to 245	1-5

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
14 March, 2006 (14.03.06)	28 March, 2006 (28.03.06)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2006/303056

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2002-504884 A (The Regents of the University of California), 12 February, 2002 (12.02.02), Claims; page 23, line 8 to page 41, line 25; example & WO 1996/0199225 A1 & US 5834466 A & EP 0801569 A1	1-5

国際調査報告

国際出願番号 ＰＣＴ／ＪＰ２００６／３０３０５６

Ａ． 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. *A61K31/4188(2006.01), C07D491/107(2006.01), A61P9/00(2006.01)*

Ｂ． 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

Int.Cl. *A61K31/4188(2006.01), C07D491/107(2006.01), A61P9/00(2006.01)*

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２００６年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２００６年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２００６年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN)、REGISTRY(STN)、BIOSIS(STN)、MEDLINE(STN)、EMBASE(STN)

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	JP 63-057588 A (株式会社 三和化学研究所) 1988.03.12, 特許請求の範囲、実施例 & US 4861792 A & EP 0264586 A1	1-5
Y	HWANG, Yuying C. et al., Aldose reductase activation is a key component of myocardial response to ischemia, The FASEB Journal, 2002, Vol.16, p.243-245	1-5

☑ 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 １４．０３．２００６	国際調査報告の発送日 ２８．０３．２００６
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁（ＩＳＡ／ＪＰ） 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）　４Ｐ　３５４２ 瀬下 浩一 電話番号 ０３－３５８１－１１０１ 内線 ３４９０

様式ＰＣＴ／ＩＳＡ／２１０（第２ページ）（２００５年４月）

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 2002-504884 A（ザ　リージェンツ　オブ　ザ　ユニバーシティ　オブ　カリフォルニア）2002.02.12, 特許請求の範囲、第２３頁第８行－第４１頁第２５行、実施例 & WO 1996/019225 A1 & US 5834466 A & EP 0801569 A1	1-5