

(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
2015 年 4 月 9 日(09.04.2015)



(10) 国際公開番号

WO 2015/050249 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2014/076573
- (22) 国際出願日: 2014 年 10 月 3 日(03.10.2014)
- (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 2013-208153 2013 年 10 月 3 日(03.10.2013) JP
- (71) 出願人: 大塚製薬株式会社(OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1018535 東京都千代田区神田司町 2 丁目 9 番地 Tokyo (JP).
- (72) 発明者: 長本 尚(NAGAMOTO, Hisashi); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 木村 直児(KIMURA, Naoji); 〒5400021 大阪府大阪市中央区

大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 殊才 孝則(KOTOSAI, Kounori); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 烏谷 恵子(KARASUTANI, Keiko); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP). 神田 徳雄(KANDA, Norio); 〒5400021 大阪府大阪市中央区大手通 3-2-2 7 大塚製薬株式会社内 Osaka (JP).

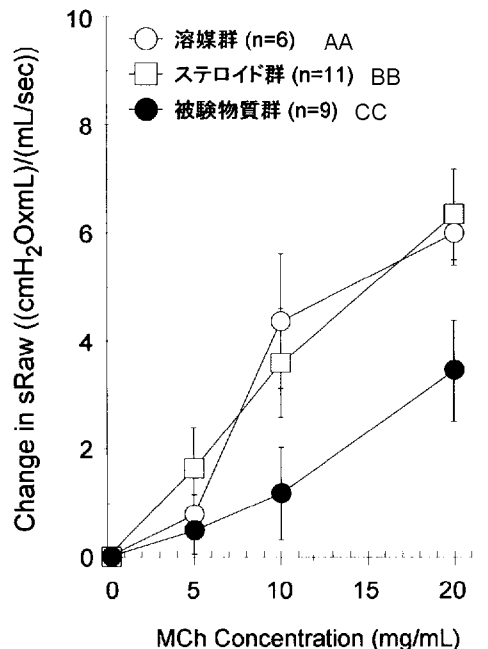
(74) 代理人: 特許業務法人三枝国際特許事務所(SAEGUSA & PARTNERS); 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町 1-7-1 北浜 T N K ビル Osaka (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, 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,

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR SEVERE ASTHMA

(54) 発明の名称: 重症喘息治療剤



AA Vehicle group (n=6)
BB Steroid group (n=11)
CC Test substance group (n=9)

(57) Abstract: Provided is a drug that is useful in treating severe asthma. A therapeutic agent for severe asthma, said agent comprising tetomilast or a pharmaceutically acceptable salt thereof, etc.

(57) 要約: 本発明は、重症喘息治療に有用な薬剤を提供する。本発明は、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する重症喘息治療剤等に関する。

WO 2015/050249 A1



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, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

ロシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユー

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

明 細 書

発明の名称：重症喘息治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、重症喘息治療剤に関する。

背景技術

[0002] 喘息は世界中で約3億人の患者が居てそのうち25万人が毎年死亡し、加えてその有病率は現在も増え続けていることから地球規模の健康問題と考えられる（非特許文献1）。

[0003] 喘息治療の目的は、病気に係る臨床症状をコントロールし、その状態を維持することであり、この考え方からGINAでは「薬剤で症状がコントロールできているか否か」に基づいて患者の病態を5つの治療ステップに分類している（非特許文献2）。この分類に従うと、喘息患者の殆どは β 作動薬と低用量の抗炎症剤で十分にコントロールできる一つの患者サブグループ（治療ステップ1 - 3）に分類されるが、その一方で、ごく僅か（喘息患者の約5%）（非特許文献3）であるが臨床症状をコントロールするために高用量の薬剤を必要とする、あるいは高用量の薬剤を用いても臨床症状のコントロールを維持できず、喘息症状・急性増悪や気道閉塞を頻発する治療ステップ4 - 5に分類される別の患者サブグループが存在する。このサブグループは、治療ステップ1 - 3の喘息サブグループとは区別されており、欧州呼吸器学会（European Respiratory Society;ERS）/米国胸部疾患学会（American Thoracic Society;ATS）ガイドラインにおいては、重症喘息と呼ばれ、重大なアンメットニーズの1つとして認識されつつある（非特許文献4）。

[0004] 今日まで重症喘息の治療法を開発するために病態モデルや患者の組織などを用いた検討が行われ、重症喘息の特性の1つであるステロイド抵抗性に関しては、IFN- γ 、IL-2/IL-4、IL-17、コラーゲン、あるいはIL-33が気道平滑筋や白血球に作用することでステロイドに対する反応性が低下した気道過敏性や肺の炎症が惹起されることが報告されている（非特許文献5 - 9）が、

病態の本質は未だ不明のままで、未だ有効な治療法は確立されていない。加えて、最高用量のステロイドによってのみ症状をコントロールできる患者はステロイドによる重篤な副作用の危険性に晒されており、重症喘息は未解決の医療上の問題点として、有効な新規薬剤の開発が切望されている。

[0005] テトミラスト又はその塩は、活性酸素 (O_2^-) 産生抑制作用、サイトカイン産生抑制作用、接着抑制作用、慢性閉塞性肺疾患治療作用及びMMP-2及び/又はMMP-9阻害作用を有していることが知られている（例えば、特許文献1-4）。

[0006] しかしながら、テトミラスト又はその塩が、重症喘息の治療に有効であることについては全く知られていない。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：特開平5-51318号公報

特許文献2：特開平10-152437号公報

特許文献3：特開2003-104890号公報

特許文献4：国際公開公報第2009/113736号

非特許文献

[0008] 非特許文献1：J Allergy Clin Immunol 2010;126(5):926-38.

非特許文献2：Global Strategy for Asthma Management and Prevention 2014(revision)

非特許文献3：Am J Respir Crit Care Med 2000;162(6):2341-51.

非特許文献4：Eur Respir J. 2014;43(2):343-73

非特許文献5：J Immunol. 2009;182(8):5107-5115.

非特許文献6：J Immunol. 1993;151(7):3460-3466.

非特許文献7：Eur Respir J. 2012;39(2):439-445.

非特許文献8：Eur Respir J. 2011;37(1):173-182.

非特許文献9：Nat Commun. 2013;4:2675.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、重症喘息に対して有用な薬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

[0010] 上述の通り、喘息と重症喘息は定義により明確に区別されており、喘息治療に効果のある薬物が十分に効果を示さない患者が重症喘息の患者であるとされている。そのような中、本発明者らは、重症喘息の症状を示す動物モデルを作成し、当該動物モデルを用いて鋭意研究を重ねた結果、驚くべきことに、テトミラストが重症喘息に対しても極めて高い治療効果を示すことを見出した。本発明はこのような知見に基づいて完成されたものである。

[0011] 本発明は、下記項 1 ～ 17 に係る重症喘息治療剤（ステロイド依存性やステロイド抵抗性を伴う、既存治療薬では効果不十分な喘息患者を治療するための医薬等（以下、これらをまとめて「本発明の医薬」とすることもある））を提供する。

[0012] 項 1. テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する重症喘息治療剤。

[0013] 項 2. 重症喘息治療剤が、ステロイド依存性又は抵抗性を伴う気道過敏性抑制剤である、前記項 1 に記載の治療剤。

[0014] 項 3. 重症喘息が、ステロイド依存性又は抵抗性を伴う喘息である、前記項 1 に記載の治療剤。

[0015] 項 4. 既存治療薬では効果不十分な喘息患者を治療するための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。

[0016] 項 5. 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬である、前記項 4 に記載の医薬。

[0017] 項 6. 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、及びテオフィリン徐放製剤である、前記項 4 に記載の医薬。

[0018] 項 7. 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2 刺

激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、テオフィリン徐放製剤、及び経口ステロイド薬である、前記項 4 に記載の医薬。

[0019] 項 8. 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2 刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、テオフィリン徐放製剤、経口ステロイド薬、及び抗 IgE 抗体である、前記項 4 に記載の医薬。

[0020] 項 9. GINA 分類ステップ 4 の治療でも効果不十分な患者の治療のための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。

[0021] 項 10. GINA 分類ステップ 5 の治療でも効果不十分な患者の治療のための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。

[0022] 項 11. 重症喘息の治療を必要とする患者に、治療上の有効量のテトミラスト又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む重症喘息を治療する方法。

[0023] 項 12. テトミラスト又はその薬学的に許容される塩の重症喘息を治療するための医薬としての使用。

[0024] 項 13. 重症喘息の治療において使用するためのテトミラスト又はその薬学的に許容される塩。

[0025] 項 14. 重症喘息を治療するための医薬を製造するための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩の使用。

[0026] 項 15. 6- [2- (3, 4-ジエトキシフェニル) チアゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸及びその塩、並びにそれらの溶媒和物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有する重症喘息治療剤。

[0027] 項 16. 6- [2- (3, 4-ジエトキシフェニル) チアゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸無水物 A 形結晶、
6- [2- (3, 4-ジエトキシフェニル) チアゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸無水物 B 形結晶、
6- [2- (3, 4-ジエトキシフェニル) チアゾール-4-イル] ピリジン-2-カルボン酸無水物 C 形結晶、
6- [2- (3, 4-ジエトキシフェニル) チアゾール-4-イル] ピリジ

ン-2-カルボン酸水和物結晶、及び

6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジ

ン-2-カルボン酸アセトニトリル和物結晶

からなる群より選ばれる少なくとも一種を含有する、前記項15に記載の重症喘息治療剤。

[0028] 項17. テトミラスト又はその薬学的に許容される塩がテトミラスト無水物A型結晶である、前記項1~3、15又は16のいずれかに記載の重症喘息治療剤、前記項4~10のいずれかに記載の医薬、前記項11に記載の方法、前記項12又は14に記載の使用、前記項13に記載のテトミラスト又はその薬学的に許容される塩。

[0029] 本発明の医薬は、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する。テトミラストとは、6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸、又は2-(3,4-ジエトキシフェニル)-4-(2-カルボキシー-6-ピリジル)チアゾールの名称で表される化合物である。なお、以下において、「テトミラスト又はその薬学的に許容される塩」のことを、単に「テトミラスト等」ということもある。

[0030] テトミラストは公知の化合物であり、例えば、特開平5-51318号公報に記載されている方法等によって製造することができる。

[0031] テトミラストの薬学的に許容される塩は、テトミラストに医学的に許容される塩基性化合物を作用させることにより容易に得ることができる。斯かる塩基性化合物としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の炭酸塩；水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等のアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウム、水酸化マグネシウム等のアルカリ土類金属水酸化物等が挙げられる。また、テトミラストの薬学的に許容される塩は、テトミラストに医学的に許容される酸性化合物を作用させることにより容易に得ることができる。斯かる酸性化合物としては、例えば、硫酸、硝酸、塩酸、リン酸、臭化水素酸等の無機酸；酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸

、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸が挙げられる。

[0032] テトミラスト又はその薬学的に許容される塩は、テトミラスト又はその塩と溶媒分子とからなる溶媒和物であってもよい。斯かる溶媒和物としては、例えば、テトミラスト等の水和物、アルコール和物（メタノール和物、エタノール和物、イソプロピルアルコール和物等）、アセトニトリル和物が挙げられる。より好ましくは、テトミラスト等の溶媒和物はテトミラストの水和物、テトミラストのアセトニトリル和物である。

[0033] 本発明の医薬に含まれるテトミラスト等は、公知の形態であればよく、テトミラスト等が固体である場合、非晶質又は公知の結晶多形を含むものである。斯かる結晶多形としては、例えば特開2007-277235号公報に記載のテトミラスト無水物A形結晶、テトミラスト無水物B形結晶、テトミラスト無水物C形結晶、テトミラストー水和物結晶、テトミラストーアセトニトリル和物結晶等が挙げられる。

[0034] 本発明において、重症喘息とは、GINAおよびERS/ATSのそれぞれのガイドラインで定義されている，“コントロール不良”となることを防ぐために、高用量の吸入ステロイドに加えて長時間作動型 β 2刺激剤やロイコトリエン受容体拮抗剤やテオフィリン徐放製剤などの長期管理薬による治療を要する喘息，あるいはこれらの治療にも関わらず”コントロール不良”である喘息を云う。

[0035] 上記ガイドラインの「コントロール不良」および「高用量の吸入ステロイド」は、GINA（表1および2）およびERS/ATS（表3および4）で以下の定義が明記されている。

[0036]

[表1]

GINAにおける「コントロール不良」の定義:

A. 喘息症状の制御		喘息症状の制御のレベル		
過去4週間に、患者が		コントロール良好	コントロール不十分	コントロール不良
	週二回より多く、日中に喘息の症状が見られた	いずれの項目にも該当しない	これらの項目のうち、1～2個に該当する	これらの項目のうち、3～4個に該当する
	夜間症状が見られた			
	週二回より多く、発作治療薬を必要とした			
	喘息による活動制限が見られた			

[0037] [表2]

GINAにおける低、中、高用量吸入ステロイドの定義:

成人及び青年（12歳以上）			
薬剤	用量（ μ g/日）		
	低用量	中用量	高用量
ベクロメタゾン ジプロピオン酸エステル（CFC）	200-500	>500-1000	>1000
ベクロメタゾン ジプロピオン酸エステル（HFA）	100-200	>200-400	>400
ブデソニド（DPI）	200-400	>400-800	>800
シクレソニド（HFA）	80-160	>160-320	>320
フルチカゾン プロピオン酸エステル（DPI）	100-250	>250-500	>500
フルチカゾン プロピオン酸エステル（HFA）	100-250	>250-500	>500
モメタゾン フランカルボン酸エステル	110-220	>220-440	>440
トリアムシノロンアセトニド	400-1000	>1000-2000	>2000
小児（6～11歳）			
ベクロメタゾン ジプロピオン酸エステル（CFC）	100-200	>200-400	>400
ベクロメタゾン ジプロピオン酸エステル（HFA）	50-100	>100-200	>200
ブデソニド（DPI）	100-200	>200-400	>400
ブデソニド（吸入（nebules））	250-500	>500-1000	>1000
シクレソニド	80	>80-160	>160
フルチカゾン プロピオン酸エステル（DPI）	100-200	>200-400	>400
フルチカゾン プロピオン酸エステル（HFA）	100-200	>200-500	>500
モメタゾン フランカルボン酸エステル	110	$\geq 220 < 440$	≥ 440
トリアムシノロンアセトニド	400-800	>800-1200	>1200

※表中、CFCはクロロフルオロカーボンプロペラント、HFAはハイドロフルオロアルカンプロペラント、DPIは吸入用散剤（ドライパウダーインヘラー）を示す。

[0038]

[表3]

ERS/ATSにおける「コントロール不良」の定義:

- ・症状コントロールの不良: 喘息コントロール質問票 (ACQ) スコアが一貫して1.5を超える、喘息コントロールテスト (ACT) のスコアが20未満、又は米国喘息教育予防プログラム (NAEPP)/GINAガイドラインによる"not well controlled"のいずれかに該当する
 - ・高頻度での重度増悪: 前年における全身性ステロイド薬の短期間使用が2回以上 (それぞれ3日超) である
 - ・重篤な増悪: 前年における入院、ICUへの入院、又は人工呼吸実施が1回以上である
 - ・気流制限: 気管支拡張薬の中止後の予測FEV₁が80%未満 (FEV₁/FVC正常下限未満) である
 - ・漸減に伴う喘息の悪化: 高用量の吸入ステロイド薬(ICS) 又は全身性ステロイド薬 (又は生物学的製剤の追加) で制御されているが、漸減に伴い喘息が悪化する
- のいずれかひとつに該当する状態をいう。

[0039] [表4]

ERS/ATSにおける高用量吸入ステロイドの定義:

吸入ステロイド薬	高用量とみなされる1日の用量 (単位: μ g)	
	6 ~ 12歳	> 12歳
ジプロピオン酸ベクロメタゾン	≥ 800 (DPI又はCFC MDI) ≥ 320 (HFA MDI)	≥ 2000 (DPI又はCFC MDI) ≥ 1000 (HFA MDI)
ブデソナイド	≥ 800 (MDI又はDPI)	≥ 1600 (MDI又はDPI)
シクレソニド	≥ 160 (HFA MDI)	≥ 320 (HFA MDI)
プロピオン酸フルチカゾン	≥ 500 (HFA MDI又はDPI)	≥ 1000 (HFA MDI又はDPI)
フランカルボン酸モメタゾン	≥ 500 (DPI)	≥ 800 (DPI)
トリアムシノロンアセトニド	≥ 1200	≥ 2000

[0040] 従って、具体的には、GINAにおいては表5に示す治療ステップ4～5を実施しないと症状をコントロールできない、あるいはこれらの治療によってもコントロール不良である場合に「重症喘息」と定義される。

[0041]

[表5]

GINAにおける” Stepwise approach to control symptoms and minimize future risk (症状をコントロールし、将来のリスクを最小にするための段階的手法”

	ステップ1	ステップ2	ステップ3	ステップ4	ステップ5
	要時発作治療薬 吸入	要時発作治療薬 吸入に加え、低用 量長期管理薬	要時発作治療薬 吸入に加え、1又 は2の長期管理 薬	要時発作治療薬 吸入に加え、2以 上の長期管理薬	より高度な管理 及び／又は追加 治療
長期管 理薬		低用量ICS	低用量ICS/ LABA	中用量又は高用 量ICS/LA BA	抗IgE等によ る追加治療
追加長 期管理 薬	極低用量ICS	LTRA 低用量テオフィ リン	中用量又は高用 量ICS 低用量ICS+ LTRA (又はテオフィ リン)	高用量ICS/ LTRA (又はテオフィ リン)	低用量OCS
発作治 療薬	SABA	SABA	SABA 低用量ICS/ フォルモテロー ル	SABA 低用量ICS/ フォルモテロー ル	SABA 低用量ICS/ フォルモテロー ル

※表中、ICSは吸入コルチコステロイド、SABAは短時間作用性 β_2 刺激薬、LTRAはロイコトリエン受容体拮抗剤、LABAは長時間作用性 β_2 刺激薬、抗IgEは抗免疫グロブリンE抗体治療、OCSは経口コルチコステロイドを示す。

[0042] 一方、ERS/ATSにおいては、表6のように重症喘息を定義している。

[0043] [表6]

重症喘息とは、以下の少なくともひとつに該当する喘息をいう。	
	コントロール不良となることを予防するため、
	GINAにおいてステップ4～5の喘息に対して提案されている治療（高用量ICS、およびLABAまたはロイコトリエン受容体拮抗薬/テオフィリン薬）を前年に要した喘息
	全身性ステロイド薬を要した日数が前年の50%以上に達した喘息
上記の治療を行ったにもかかわらず「コントロール不良」である喘息	

[0044] 本発明において、ステロイド薬としては、コルチコステロイドが好ましい。コルチコステロイドとしては、プレドニゾロン、プレドニゾン、プロピオン酸ブチキソコルト、RPR-106541、フルニソリド、ベクロメタゾン、トリアムシノロン、ブデソニド、フルチカゾン、モメタゾン、シクレソニド、ロフレポニド、ST-126、デキサメタゾン、 6α 、 9α -ジフル

オロ-17 α -[(2-フラニルカルボニル)オキシ]-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-アンドロスター-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-フルオロメチルエステル、6 α 、9 α -ジフルオロ-11 β -ヒドロキシ-16 α -メチル-3-オキソ-17 α -プロピオニルオキシ-アンドロスター-1,4-ジエン-17 β -カルボチオ酸(S)-(2-オキソ-テトラヒドロフラン-3S-イル)エステル、エチプレドノール-ジクロロアセテート(BNP-166)等を挙げることができ、これらはラセミ体、鏡像異性体、又はジアステレオ異性体であってよく、薬理的に許容できる塩、誘導体、及び／又は溶媒和物(水和物等)であってもよい。

[0045] 本発明において、長時間作用性 β 2刺激薬として、アルブテロール、バンブテロール、ピトルテロール、プロキサテロール、カルブテロール、クレンブテロール、フェノテロール、ホルモテロール、ヘキソプレナリン、イブテロール、イソエタリン、イソプレナリン、レボサルブタモール、マブテロール、メルアドリン、メタプロテレノール、オルシプレナリン、ピルブテロール、プロカテロール、レプロテロール、TD3327、リトドリン、サルメテロール、サルメファモール、ソテレノール、スルホンテロール、チアラミド、テルブタリン、トルブテロール、CHF-4226(=TA2005、又はカルモテロール)HOKU-81、KUL-1248、3-(4-{6-[2-ヒドロキシ-2-(4-ヒドロキシ-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-エチルアミノ]-ヘキシルオキシ}-ブチル)-ベンゼンスルホンアミド、5-[2-(5,6-ジエチル-インダン-2-イルアミノ)-1-ヒドロキシ-エチル]-8-ヒドロキシ-1H-キノリン-2-オン、4-ヒドロキシ-7-[2-{[2-{[3-(2-フェニルエトキシ)プロピル]スルホニル}エチル]-アミノ}エチル]-2(3H)-ベンゾチアゾロン、1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[3-(4-メトキシベンジル-アミノ)-4-ヒドロキシフェニル]-

2-[4-(1-ベンゾイミダゾリル)-2-メチル-2-ブチルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-メトキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-[3-(4-n-ブチルオキシフェニル)-2-メチル-2-プロピルアミノ]エタノール、1-[2H-5-ヒドロキシ-3-オキソ-4H-1,4-ベンゾキサジン-8-イル]-2-{4-[3-(4-メトキシフェニル)-1,2,4-トリアゾル-3-イル]-2-メチル-2-ブチルアミノ}エタノール、5-ヒドロキシ-8-(1-ヒドロキシ-2-イソプロピルアミノブチル)-2H-1,4-ベンゾキサジン-3-(4H)-オン、1-(4-アミノ-3-クロロ-5-トリフルオロメチルフェニル)-2-t-ブチルアミノ)エタノール、1-(4-エトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-5-フルオロフェニル)-2-(t-ブチルアミノ)エタノール、N-[2-ヒドロキシ-5-(1-ヒドロキシ-2-{2-[4-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチルアミノ)-フェニル]-エチルアミノ}-エチル)-フェニル]-ホルムアミド等を挙げることができ、これらはラセミ体、鏡像異性体、又はジアステレオ異性体であってよく、薬理的に許容できる塩及び／又は溶媒和物（水和物等）であってもよい。

[0046] 本発明において、短時間作用性 β 2刺激薬とは、サルブタモール、プロカテロール、フェノテロール等を挙げることができ、これらはラセミ体、鏡像異性体、又はジアステレオ異性体であってよく、薬理的に許容できる塩及び／又は溶媒和物（水和物等）であってもよい。

[0047] 本発明において、ロイコトリエン受容体拮抗剤とは、ブランルカスト水和物、モンテルカスト、ザフィルルカスト、セラトロダスト、MCC-847、KCA-757、CS-615、YM-158、L-740515、CP-195494、LM-1484、RS-635、A-93178、S-36496、B11L-284、ONO-4057等を挙げることができる。

- [0048] 本発明において、抗免疫グロブリンE抗体とは、オマリズマブ等を挙げることができる。
- [0049] 本発明において、ステロイド抵抗性とは、ステロイドに対する反応性が低下した状態を示し、遺伝的要因又は環境ストレス要因によるステロイド感受性の低下や、ステロイドレセプターの機能あるいは量が減弱していることなどによりステロイド薬による症状の改善が見られない場合も当然含まれる。
- [0050] また、本発明における重症喘息は、ステロイド薬による治療にもかかわらずコントロール不良が持続する上述のステロイド抵抗性の場合に加え、ステロイド薬の減量または中止により喘息コントロールが悪化するような、ステロイド依存性の場合も含まれる。
- [0051] ステロイド抵抗性であるか否かの判断は、例えば、本発明における実施例の方法によって評価することが可能である。
- [0052] 本発明の医薬は、重症喘息に有効である。特に、ステロイド抵抗性を示す気道過敏性や気道炎症の抑制に有効である。また、本発明の医薬は、既存治療薬では効果不十分な喘息患者の治療、GINA分類ステップ4の治療でも効果不十分な喘息患者の治療、又はGINA分類ステップ5の治療でも効果不十分な喘息患者の治療にも有効である。さらには、本発明の医薬は、気管支喘息（既存治療によっても喘息症状をコントロールできない難治の患者に限る）の治療にも有効である。
- [0053] また、本発明の医薬は、高容量の吸入ステロイド薬及び複数の喘息治療薬を併用しても症状が安定しない場合に、有効である。
- [0054] 本発明の医薬は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤或いは賦形剤を用いて調製される。
- [0055] この医薬製剤としては、各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとしては、錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）等が挙げられる。
- [0056] 錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知

られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤；乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤；白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤；第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤；グリセリン、デンプン等の保湿剤；デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイダルシリカ等の吸着剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。さらに錠剤は必要に応じ通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠或いは二重錠、多層錠とすることができる。

[0057] 丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。

[0058] 坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。

[0059] カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質カプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。

[0060] 注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、且つ血

液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものを全て使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに十分な量の食塩、ブドウ糖或いはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。

[0061] 更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。

[0062] 本発明の有効成分化合物を液状化するに当たっては、例えば該化合物を液状担体に溶解すればよい。液状担体としては、例えば水、塩水、有機溶剤等が挙げられ、これらの中でも水が好ましい。また、溶解に当たり、分子量200～5000のポリエチレングリコール、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート等の界面活性剤、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール等を適宜添加することができる。

[0063] 本発明の有効成分化合物を粉末化する場合は、常法に従って粉末化するのがよく、例えば乳糖、澱粉等と共に微粉末にし、均一な混合物になるように攪拌して粉末剤を調製するのがよい。

[0064] 本発明の治療剤中に含有されるべき有効成分(テトミラスト等)の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1～70重量%とするのがよい。

[0065] 本発明の医薬の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また、注射剤の場合には単独で又はブドウ糖アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下も

しくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。

[0066] 本発明の治療剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、1日当たり体重1kg当たり、約0.2～200mg程度とするのがよい。

発明の効果

[0067] 本発明によれば、重症喘息の治療に有効な薬剤が提供される。特に、ステロイド抵抗性を伴う気道過敏性の抑制、及びステロイド抵抗性を伴う喘息の治療にも極めて有効な薬剤が提供される。

[0068] 更に本発明は、低用量から効果があるため、副作用が殆どなく、忍容性及び安全性の点においても優れている、

図面の簡単な説明

[0069] [図1]試験例1の気道過敏性(AHR)の測定結果を示した図である。

発明を実施するための形態

[0070] 以下に製造例及び試験例を掲げる。但し、本発明は以下に例示したものに限定されない。

[0071] 製造例1

特開2007-277235号公報に記載された方法により、6-[2-(3,4-ジエトキシフェニル)チアゾール-4-イル]ピリジン-2-カルボン酸無水物A型結晶（以下、「化合物A」とする）を製造した。粉末X線回折スペクトルにより、化合物Aがテトミラストの無水物A型結晶であることを確認した。

[0072] 試験例1

<病態モデルの作製>

抗原としてオバルブミン(Ovalbumin)をマウス(日本チャールスリバー、Balb/c、雌性、8週齢)に感作し、以下の手順に添ってステロイド抵抗性の気道過敏性を有するマウス喘息モデルを作製した。なお、試薬は次のものを使用した。

[0073] OVA: シグマ社製および/またはHyglos GmbH社製オバルブミン

A l u m : LSL社製水酸化アルミニウムゲル

I F N - γ : PeproTech社製インターフェロン γ

L P S : シグマ社製リポ多糖

デキサメタゾン : シグマ社製

トラガント : 鈴粉末薬品株式会社製

基準日（第0日目）及び第7日目に全てのマウスの腹腔内にO V A / A l u m（O V A : 0.5 m g / m L ; A l u m : 8 m g / m L）溶液を200 μ L投与し、抗原感作を行った。これらのマウスに超音波ネブライザー（オムロン社製）で霧化した10 m g / m L O V A溶液を第21日目、第28日目、第35日目、第42日目及び第49日目からそれぞれ連続3日間（但し第35日目のみ連続2日間）、30分間／日で吸入させて抗原曝露を行った。第37日目に麻酔下で全ての動物の気道内に50 μ LのI F N - γ / L P S溶液（I F N - γ : 30 μ g / m L ; L P S : 1 μ g / m L）を投与した。第38日目に測定した気道過敏性（A H R）と体重を指標として、層別無作為化法によりマウスを（1）溶媒群（n=6）、（2）ステロイド群（n=11）、（3）被験物質群（n=11）の3群に割り付けた。

[0074] 気道過敏性の測定

第31日目、第38日目、及び第52日目に、無麻酔下で0～20 m g / m Lのメタコリン（M C h）を吸入させ、呼吸機能解析システム／P U L M O S - 1を用いて特異的気道抵抗（s R a w）を測定しA H Rを調べた。それぞれの個体ごとに、5、10、及び20 m g / m L M C hを吸入させた際のs R a wを0 m g / m L M C hにおけるs R a w値からの変化量（ Δ s R a w値）として計算し、 Δ s R a wのM C h濃度依存性でA H Rを表現した。

[0075] 化合物の投与

第21日目、第28日目、第35日目、第42日目及び第49日目からそれぞれ連続3日間（即ち、連続3日間／週で5週）、上記O V A吸入曝露の約1時間前に投与化合物を経口投与した（ただし、O V A吸入曝露を行わな

い第37日目のみIFN- γ /LPS溶液の気道内投与の約1時間前に経口投与した)。第21日目、第28日目、及び第35日目からの3週(即ち、第21、22、23、28、29、30、35、36、及び37日目)は全ての動物に投与化合物としてステロイドであるデキサメタゾン 1 mg/kgを投与した。マウス群分け後の第42日目からの2週は投与化合物として、それぞれ(1)溶媒群には溶媒であるトラガントを、(2)ステロイド群にはデキサメタゾン 1 mg/kgを、(3)被験物質群には化合物A 1 mg/kgを投与した。

[0076] <試験結果>

本試験結果は、再現性を検討するために実施した2つの独立した試験結果からなる。被験物質群では2つの試験それぞれで1例ずつ、計2例の動物が死亡したため、第52日目における例数は $n=9$ になった。

[0077] 第52日目における各群のAHRを図1に示す。なお、図1の結果は平均±標準誤差(mean±SE)で示し、各AHRの比較はRepeated measures ANOVA (Tukey-Kramer検定)を用いて行った。有意確率は5%未満の場合に、統計学的に有意とした。

[0078] (1)溶媒群と(2)ステロイド群の間でAHRを比較した結果、 $p=0.9832$ であったことから両群間に違いは観察されず、従って本モデルがステロイド抵抗性の気道過敏性を有するマウス喘息モデルであることが示された。一方、(3)被験物質群のAHRを(1)溶媒群或いは(2)ステロイド群と比較した結果、 p 値はそれぞれ $p=0.0043$ (溶媒群対被験物質群)、 $p=0.0033$ (ステロイド群対被験物質群)であり、どちらの群と比較しても有意に低値を示していた。

[0079] 以上の試験結果から、ステロイドが抑制できない気道過敏性を示すマウス喘息モデルにおいて化合物Aは有意に気道過敏性を抑制することが示された。

比較例1

上記試験例1と同様の方法で、代表的なPDE4阻害剤であるロフルミラス

トの効果を検討したが、有意な気道過敏性の抑制作用は観察されなかった。

請求の範囲

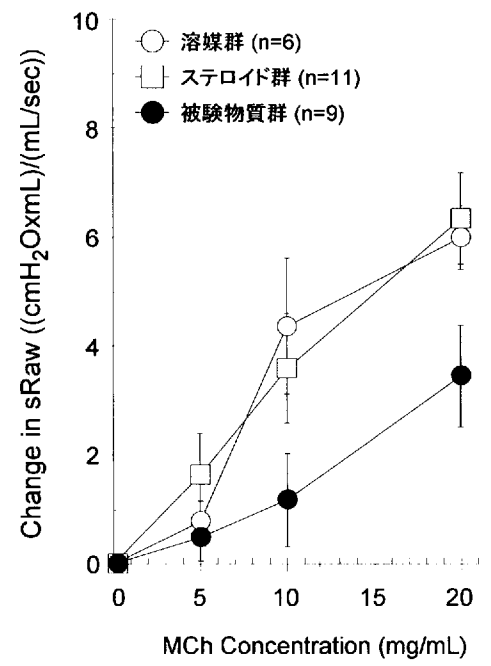
- [請求項1] テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する重症喘息治療剤。
- [請求項2] 重症喘息治療剤が、ステロイド依存性又は抵抗性を伴う気道過敏性抑制剤である、請求項1に記載の治療剤。
- [請求項3] 重症喘息が、ステロイド依存性又は抵抗性を伴う喘息である、請求項1に記載の治療剤。
- [請求項4] 既存治療薬では効果不十分な喘息患者を治療するための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。
- [請求項5] 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬である、請求項4に記載の医薬。
- [請求項6] 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、及びテオフィリン徐放製剤である、請求項4に記載の医薬。
- [請求項7] 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、テオフィリン徐放製剤、及び経口ステロイド薬である、請求項4に記載の医薬。
- [請求項8] 既存治療薬が、高用量の吸入ステロイド薬、長時間作用性 β 2刺激薬、ロイコトリエン受容体拮抗剤、テオフィリン徐放製剤、経口ステロイド薬、及び抗IgE抗体である、請求項4に記載の医薬。
- [請求項9] GINA分類ステップ4の治療でも効果不十分な患者の治療のための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。
- [請求項10] GINA分類ステップ5の治療でも効果不十分な患者の治療のための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩を含有する医薬。
- [請求項11] 重症喘息の治療を必要とする患者に、治療上の有効量のテトミラスト又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む重症喘息を治療する方法。
- [請求項12] テトミラスト又はその薬学的に許容される塩の重症喘息を治療する

ための医薬としての使用。

[請求項13] 重症喘息の治療において使用するためのテトミラスト又はその薬学的に許容される塩。

[請求項14] 重症喘息を治療するための医薬を製造するための、テトミラスト又はその薬学的に許容される塩の使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/4439(2006.01)i, A61P11/06(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)

A61K31/4439, A61P11/06

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1922-1996	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2014
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2014	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2014

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN), JMEDPLUS (JDreamIII)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2009-541203 A (Otsuka Pharmaceutical Co., Ltd.), 26 November 2009 (26.11.2009), claims; paragraph [0018]; examples & JP 2013-47281 A & US 2012/0010179 A1 & EP 2522340 A1 & WO 2007/148806 A1 & KR 10-2009-0021176 A & CN 101472570 A & AU 2007261951 A & TW 200815054 A	1-10, 13-14
Y	JP 2007-520507 A (Meda Pharma GmbH & Co. KG), 26 July 2007 (26.07.2007), claims; paragraphs [0005], [0009], [0014]; examples & US 2005/0175547 A1 & EP 1713471 A & WO 2005/074982 A2 & CA 2550848 A & CN 1909899 A	1-10, 13-14



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

25 November, 2014 (25.11.14)

Date of mailing of the international search report

09 December, 2014 (09.12.14)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076573

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 2012-211183 A (Almirall S.A.), 01 November 2012 (01.11.2012), claims; paragraphs [0040], [0048] to [0058] & US 2005/0267078 A1 & GB 2419819 A & EP 1761279 A & WO 2005/115463 A1 & DE 602005011803 D & FR 2870744 A & CH 696962 A & ES 2257152 A & KR 10-2007-0024556 A & CN 1960759 A & CA 2568568 A	1-10, 13-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2014/076573

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 11, 12
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
The inventions of claims 11 and 12 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter on which this International Searching Authority is not required to carry out a search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））
Int.Cl. A61K31/4439(2006.01)i, A61P11/06(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/4439, A61P11/06

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 4 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 4 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 4 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/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), JMEDPlus(JDreamIII)

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 請求項の番号
X	JP 2009-541203 A（大塚製薬株式会社）2009.11.26, 特許請求の範囲, 段落【0018】, 実施例 & JP 2013-47281 A & US 2012/0010179 A1 & EP 2522340 A1 & WO 2007/148806 A1 & KR 10-2009-0021176 A & CN 101472570 A & AU 2007261951 A & TW 200815054 A	1-10, 13-14

☒ 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

2 5 . 1 1 . 2 0 1 4

国際調査報告の発送日

0 9 . 1 2 . 2 0 1 4

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

杉江 渉

4 C

9 4 4 1

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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 請求項の番号
Y	JP 2007-520507 A (メダ ファーマ ゲゼルシャフト ミット ベ シュレンクテル ウント コンパニー コマンディト ゲゼルシャ フト) 2007. 07. 26, 特許請求の範囲、段落【0005】、【0009】、【0014】、 実施例 & US 2005/0175547 A1 & EP 1713471 A & WO 2005/074982 A2 & CA 2550848 A & CN 1909899 A	1-10, 13-14
Y	JP 2012-211183 A (アルミラル・ソシエダッド・アノニマ) 2012. 11. 01, 特許請求の範囲、段落【0040】、【0048】～【0058】 & US 2005/0267078 A1 & GB 2419819 A & EP 1761279 A & WO 2005/115463 A1 & DE 602005011803 D & FR 2870744 A & CH 696962 A & ES 2257152 A & KR 10-2007-0024556 A & CN 1960759 A & CA 2568568 A	1-10, 13-14

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（P C T 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. ☒ 請求項 11, 12 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求項11, 12は、治療による人体の処置方法に関する発明であり、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ 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. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T 規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこ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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- ☐ 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。