

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2001 年 12 月 20 日 (20.12.2001)

PCT

(10) 国際公開番号  
**WO 01/95938 A1**

- (51) 国際特許分類: **A61K 45/00**, 38/38, 39/395, 31/711, 31/795, 31/787, 31/721, A61P 15/00
- (74) 代理人: 石田 敬, 外(ISHIDA, Takashi et al.); 〒105-8423 東京都港区虎ノ門三丁目5番1号 虎ノ門37 森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP01/05082
- (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) 国際出願日: 2001 年 6 月 14 日 (14.06.2001)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願2000-185942 2000 年 6 月 16 日 (16.06.2000) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒115-8543 東京都北区浮間5丁目5番1号 Tokyo (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書  
— 請求の範囲の補正の期限前の公開であり、補正書受領の際には再公開される。
- (72) 発明者; および  
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 鈴木宏志 (SUZUKI, Hiroshi) [JP/JP]. 寺社下浩一 (JISHAGE, Kou-ichi) [JP/JP]; 〒412-8513 静岡県御殿場市駒門1丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka (JP).
- 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: PREVENTIVES/REMEDIES FOR GRANULOMA

(54) 発明の名称: 肉芽腫の予防・治療剤

(57) Abstract: Preventives or remedies for granuloma, in particular, granuloma occurring after vasoligation which contain as the active ingredient an antagonist against macrophage scavenger receptor such as an antibody.

(57) 要約:

マクロファージスキャベンジャーレセプターに対するアンタゴニスト、例えば抗体等等、を有効成分とする、肉芽腫、特に精管結紮後に発生する肉芽腫の予防又は治療剤。



WO 01/95938 A1

## 明 細 書

### 肉芽腫の予防・治療剤

#### 発明の分野

本発明は肉芽腫、特に精管結紮後に生ずる肉芽腫の予防・治療剤に関する。

#### 背景技術

不妊手術の1つである精管結紮の後、精子は精巣上体腔内における分解・溶解や、マクロファージのファゴサイトーシスにより処理されるものと考えられている。マクロファージのファゴサイトーシスは一般にマクロファージ細胞表面に発現されるスカベンジャーレセプター等を介して行われることが知られている。

他方、精管結紮後には、その副作用として、数%の患者に精子肉芽腫が発症し、しばしば痛みを伴うことが知られている。この治療のために抗炎症剤が用いられているが、発症の原因、メカニズムについては不明な点が多く、十分に効果的な予防又は治療剤も知られていない。

#### 発明の開示

従って本発明は、肉芽腫、特に精管結紮後に生ずる精子肉芽腫の新規な予防又は治療剤を提供しようとするものである。

本発明者は、上記の課題を解決すべく、特に、スカベンジャーレセプターの発現を遺伝子操作によりブロックしたスカベンジャーレセプターノックアウトマウスと正常マウスを用い、これらのマウスに精管結紮を施した後にノックアウトマウスには肉芽腫が発生

しないことを見出し、本発明を完成した。すなわち、スキャベンジャーレセプターノックアウトマウスに精管結紮した後に精子肉芽腫が発生しないことは、精管結紮後発生する精子肉芽腫が、スキャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストにより予防又は治療できることを合理的に推定させるものである。

従って、本発明は、マクロファージのスキャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストを活性成分とする肉芽腫予防・治療剤を提供し、特にマクロファージのスキャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストを活性成分とする、精管結紮後に発生する精子肉芽腫の予防・治療剤を提供するものである。

本発明において使用するスキャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストとしては、スキャベンジャーレセプターに対する抗体、例えばモノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト型化抗体及び一本鎖抗体、並びにスキャベンジャーレセプターに結合することができる上記抗体の断片が挙げられる。

さらには、上記アンタゴニストとしては、スキャベンジャーレセプターをコードする核酸に対するアンチセンス核酸、低分子化合物等が挙げられる。

#### 図面の簡単な説明

図1は精管結紮後の、野性型マウス及びスキャベンジャーレセプターノックアウトマウスにおける精子数の経時変化を示すグラフである。

図2は、精管結紮後の、野性型マウス及びスキャベンジャーレセプターノックアウトマウスにおける睾丸重量の経時変化を示すグラフである。

## 発明の実施の形態

実施例において後記するごとく、本発明者らは、スキヤベンジャーレセプターA (SR-A) の発現を遺伝子操作により欠失させたスキヤベンジャーレセプターマウス及び正常マウスに精管結紮を行った後に肉芽腫の発生状況を観察したところ、両マウス間に、精子の生成速度や睾丸重量に実質的な差がないにも拘らず、正常マウスには肉芽腫が発生し、スキヤベンジャーレセプターノックアウトマウスには肉芽腫が発生しないことを見出し、スキヤベンジャーレセプターをブロックすることにより、精管結紮後の精子肉芽腫の発生を防止できることを見出した。

スキヤベンジャーレセプターのアンタゴニストとしては、スキヤベンジャーレセプターに対する抗体を挙げることができる。マクロファージスキヤベンジャーレセプター (MSR-A) は分子量約 220 kD の三量体膜型糖蛋白質であり、細胞外にある C 端側特異的ドメイン、コラーゲン様ドメイン、 $\alpha$ -ヘリカルコイルドコイルドメイン及びスパーサードメイン；膜貫通ドメイン；並びに細胞質ドメインから成り (Kodama T. ら、Nature Vol 343, p.531-535 (1990)；Matsumoto A. ら、Proc.Natl.Acad.Sci. USA 87: 9133-9137 (1990))、マクロファージ系細胞の細胞表面に発現される。

従って、抗体の調製に当っては、細胞表面にスキヤベンジャーレセプターを発現しているマクロファージやその細胞膜画分、単離されたスキヤベンジャーレセプター、特にその細胞外ドメイン、遺伝子組換えにより製造された組換えスキヤベンジャーレセプター蛋白質、特にその細胞外ドメイン、例えば C-末端側特異的ドメイン等を免疫原として使用することができる。

スキヤベンジャーレセプターに対するポリクローナル抗体は、ウサギ、ヤギ等のヒト以外の動物を上記免疫原により免疫感作し、該

動物の血清から得ることができる。モノクローナル抗体も、当業界においてよく知られている方法により製造することができる。例えば、マウスなどの実験動物を上記の免疫原により免疫し、抗体産生細胞、例えば脾細胞を採取し、これをミエローマ細胞系、例えば S P 2 / 0 等と融合させて、目的とするモノクローナル抗体を産生するハイブリドーマを得ることができる。

ヒト型化抗体は、ヒト抗体の重鎖（H鎖）及び軽鎖（L鎖）の可変領域（V領域）中の相補性決定領域（CDR）を、マウスなどヒト以外の動物モノクローナル抗体の対応するCDRにより置換したものであり、定常領域（C領域）及びV領域中のフレームワーク領域（FR）がヒト抗体に由来し、CDRのみがヒト以外のモノクローナル抗体に由来するため、ヒトに対する免疫原性が非常に低いという利点を有する。

ヒト型化抗体の作製方法は周知であり、例えば、スクャベンジャーレセプターに対するマウスモノクローナル抗体のH鎖及びL鎖のV領域をコードするcDNAをクローニングすることによりアミノ酸配列を決定し、CDRとFRを区別し、マウスのFR領域のアミノ酸配列と相同性の高いヒトモノクローナル抗体のV領域を選択し、そのV領域をコードするcDNAのCDRコード領域を、マウスモノクローナル抗体のCDRコード領域と、周知の遺伝子組換え法により置換し、このようにして作製したH鎖コード配列を含有するベクター、及びL鎖コード配列を含有するベクターを、宿主動物細胞内で発現せしめ、生成したH鎖蛋白質とL鎖蛋白質をアセンブリーさせればよい。

キメラ抗体は、ヒトのモノクローナル抗体のC領域と、ヒト以外の動物のモノクローナル抗体のV領域とを、それぞれH鎖及びL鎖について連結したものであり、本発明においては、例えばスクャベ

ンジャーレセプターに対するマウスモノクローナル抗体V領域と、任意のヒト抗体のC領域とを連結すればよい。キメラ抗体の作製方法も当業界において周知であり、例えば、スキベンジャーレセプターに対するマウスモノクローナル抗体をコードするDNAから、V領域をコードするDNA断片をクローニングし、それをヒト抗体のC領域をコードするDNA断片と連結して、H鎖及びL鎖のそれぞれについて発現ベクターを作製し、これらを宿主細胞中で発現せしめ、生成したキメラH鎖蛋白質とキメラL鎖蛋白質とをアセンブリーさせればよい。

一本鎖抗体は、例えば上記のごとき、スキベンジャーレセプターに対する、マウス等のモノクローナル抗体、ヒト型化モノクローナル抗体、又はキメラ抗体の、H鎖V領域と、L鎖V領域とを適当なスペーサーを介して連結したものである。一本鎖抗体の作製方法も周知であり、例えば、上記のモノクローナル抗体、キメラ抗体又はヒト型化抗体のH鎖及びL鎖のV領域をコードするDNAを得、これらをリンカーをコードするDNAを介して連結し、これを含む発現ベクターを動物宿主細胞に導入して発現させればよい。

マクロファージスキベンジャーレセプターに対するアンタゴニストの別の態様としては、このスキベンジャーレセプターをコードする核酸に対するアンチセンス核酸であってもよい。ヒトマクロファージスキベンジャーレセプターをコードする遺伝子はクローニングされており (Matsumoto. A らProc.Natl.Aced Sci.USA 87:9133-9137 (1990))、この遺伝子配列の一部に対して相補的な核酸をアンチセンス核酸として用いることができる。

本発明のアンタゴニストはさらに、低分子化合物であってもよい。

スカベンジャーレセプターアンタゴニストの例としては、たとえ

ばポリビニルサルフェート(polyvinyl sulfate)、ポリイノシン酸(polyinosinic acid)、ポリキサンチニル酸(polyxanthinylic acid)、ポリグアニル酸(polyguanylic acid)、ポリG, I(1:1)(poly G, I(1:1))、硫酸デキストラン(dextran sulfate)、フコイジン(fucoidin)、カラギーナン(carragheenan)、ウシフルファチド(bovine sulfatides)、マレイル化LDL(maleylated LDL)、マレイル化アルブミン(maleylated albumin)などが知られている。

本発明において使用し得るマクロファージスカベンジャーレセプターに対するアンタゴニストは、例えばPCT 公開W02000006147、W02000003704、W09907382、特開平11-246512、特開平11-246511、J.Pharmacol.Exp.Ther. (1999), 289(3), 1277-1285、M.S.Brown, S.K.Basu, J.R.Falck, Y.K.Ho、及びJ.L.Goldstein The Scavenger Cell Pathway for Lipoprotein Degradation: Specificity of the Binding Site That Mediates the Uptake of Negatively-Charged LDL by Macrophages, Journal of Supramolecular Structure, Vol.13, 67-81(1980)などに記載されている。

本発明の予防・治療剤は経口的に又は非経腸的に投与することができ、抗体は注射、例えば静脈内注射により投与するのが好ましい。

スカベンジャーレセプターのアンタゴニストとしての抗体の投与量は、体重、症状などにより適宜選択し得るが、例えば1人当たり、1日、体重kg当たり、0.1～1000mg、好ましくは1～300mgである。

## 実施例

次に、本発明を実施例によりさらに具体的に説明する。

### 実施例

## 方法

雄のスキヤベンジャーレセプターA (SR-A) ノックアウトマウス (Suzuki H. ら、Nature, Vol.386, p.292-296 (1997))及び野性型マウスをペントバルビタールナトリウム (Nembutal, Abbot Laboratories, 米国) の注射により麻酔して手術した。小さな垂直中線腹部切開を行った。各輸精管を5-ゼロ絹糸 (Matsuda Sutures, 東京) により2回結紮した。

精管結紮から1～4週間後、動物をと殺し、そして辜丸及び輸精管を伴う精巢上体を摘出した。辜丸の重量を測定し、そして一日あたりの精子生産数をJoyce ら、J.Androl. Vol.14, p.448-455 (1993)の方法により測定した。輸精管を伴う精巢上体を、それぞれヘマトキシーン-エオジン染色又は免疫組織化学法のために中性緩衝化20%ホルマリリン溶液又は2%過ヨウ素酸-リジーン-パラホルムアルデヒドにより固定した。

免疫組織化学法のため、次の抗体を使用した。2F8: マウスSR-Aに対するモノクローナル抗体 (Fraserら、Nature Vol.364, p.343-346 (1993))、F4/80: マウスマクロファージに対するモノクローナル抗体 (Leener PJ. ら、J.Immunol.Methods, Vol.175, p.5-19 (1992))、及びFA/11: ネズミマクロシアリンに対するモノクローナル抗体 (CD68) (Holness C.D. ら、J.Biol.Chem., Vol.30, p.9661-9666 (1993))。

すべての動物は光制御され (0500～1900hの光点灯) 及び空気調節された室に保持した。動物室の温度は $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$ にセットし、湿度を $55 \pm 10\%$ にコントロールした。この実験に使用した動物は、Guiding Principles for the Care and Use of Research Animals (中外製薬) に従って取扱った。

## 結果

図 1 及び図 2 に示す通り、観察期間中、睾丸重量及び 1 日あたりの精子生産数は、ノックアウトマウスと野性型マウスの間で実質的に異らなかった。ノックアウトマウスでは、手術から 2 週間後に 1 日精子生産数が有意に低下したが、手術から 4 週間後には、手術しなかった対照マウスの値に復した。尚、ノックアウトマウスにおける手術から 2 週後の 1 日あたりの精子生産数の値は野性型マウスの術後 2 週目の 1 日あたりの精子生産数と有意差のない値であった。

野性型マウスにおいては、観察期間中、手術を受けたマウスの約半数が肉芽腫にかかった。肉芽腫は主として野性型マウスの精巣上体体部 (corpus epididymis) 及び精巣上体尾部 (cauda epididymis) に位置した。しかしながら、手術を受けた S R - A ノックアウトマウス 17 匹の内、精子肉芽腫を生成したものは存在しなかった (表 1)。もし、肉芽腫の原因の 1 つが、輸精管のブロックに続く精管圧の上昇の結果としての精巣上体管からの精子の溢出であれば、精管結紮された S R - A ノックアウトマウスは、精管結紮された野性型マウスにおいて観察されるのと同様に精子肉芽腫を生ずるはずである。

精管結紮後の S R - A ノックアウトマウスにおける 1 日あたりの精子生産数及び睾丸重量が野性型マウスのそれらと異なるのに対して (図 1 及び図 2)、精管結紮された S R - A ノックアウトマウスは観察期間中肉芽腫の形成を示さなかった。従って、輸精管内の圧力の上昇が精子の溢出をもたらし、精子肉芽腫の形成を導いたのではないであろう。

表 2 は、野性型マウスの精巣上体頭部、体部及び尾部における並びに精巣上体の肉芽腫におけるスキャベンジャーレセプター抗原の発現を示す。精巣上体頭部、体部及び尾部における基底細胞は F 4 / 8 0 について陽性であったが 2 F 8 については陰性であった。S

R-A抗原は、精巣上体のすべての部分における間質組織中のマクロファージ上で発現していた。

精巣上体頭部、体部及び尾部の基底細胞及び上皮細胞中にSR-A抗原の発現は観察されず、又は弱く観察された。精子の消失を司る有意な数の食細胞は副睾丸の間質組織及び管腔のいずれにも存在しなかったが、肉芽腫は2F8に対して強い陽性を示した。これらの観察は、上皮細胞の抗原性が肉芽腫の開始及び発達により変化することを示唆している（表2）。

上記の結果が明らかに示すところによれば、スキャベンジャーレセプターAは精管結紮後の肉芽腫発達に関連している。従って、スキャベンジャーレセプターA活性の阻害は肉芽腫の形成の予防及び治療のために有効である。

表 1

精管結紮後の野性型マウス及びスキャベンジャーレセプター  
ノックアウトマウスにおける精子肉芽腫の形成

肉芽腫形成マウス数／全ノックアウトマウス数（％）

| マウス       | 精管結紮後の日数 |         |         |         |
|-----------|----------|---------|---------|---------|
|           | 7日       | 10日     | 14日     | 1ヶ月     |
| ノックアウトマウス | 0/6(0)   | 0/2(0)  | 0/4(0)  | 0/5(0)  |
| 野性型マウス    | 2/5(40)  | 3/4(75) | 2/3(67) | 2/6(33) |

表 2

精管結紮後のマウスの精巣上部におけるスカベンジャーレセプターの発現の免疫組織化学的検出の結果

|        |       | 抗 体 |       |      |
|--------|-------|-----|-------|------|
|        |       | 2F8 | F4/80 | FA11 |
| 精巣上部頭部 | 管 腔 中 | —   | —     | —    |
|        | 基底細胞  | —   | +     | —    |
|        | 上皮細胞  | ±   | ±     | +    |
|        | 間質組織  | +   | +     | +    |
| 精巣上部体部 | 管 腔 中 | —   | —     | —    |
|        | 基底細胞  | —   | +     | —    |
|        | 上皮細胞  | —   | —     | —    |
|        | 間質組織  | +   | +     | +    |
| 精巣上部尾部 | 管 腔 中 | —   | —     | —    |
|        | 基底細胞  | —   | +     | —    |
|        | 上皮細胞  | —   | —     | —    |
|        | 間質組織  | +   | +     | +    |
|        | 肉 芽 腫 | +   | +     | +    |

## 請 求 の 範 囲

1. マクロファージのスカベンジャーレセプターに対するアンタゴニストを活性成分とする肉芽腫の予防・治療剤。

2. 前記肉芽腫が精管結紮後に発生する肉芽腫である、請求項1に記載の予防・治療剤。

3. 前記アンタゴニストが、マクロファージのスカベンジャーレセプターに対する抗体である請求項1又は2に記載の予防・治療剤。

4. 前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト型化抗体もしくは一本鎖抗体、又はマクロファージのスカベンジャーレセプターに結合することができる前記抗体の断片である、請求項3に記載の予防・治療剤。

5. 前記アンタゴニストが、前記スカベンジャーレセプターに対するアンチセンス核酸である、請求項1又は2に記載の予防・治療剤。

6. 前記アンタゴニストが低分子化合物である、請求項1又は2に記載の予防・治療剤。

7. 前記低分子化合物が、ポリビニルサルフェート(polyvinyl sulfate)、ポリイノシン酸(polyinosinic acid)、ポリキサンチニル酸(polyxanthinylic acid)、ポリグアニル酸(polyguanylic acid)、ポリG, I(1:1)(poly G, I(1:1))、硫酸デキストラン(dextran sulfate)、フコイジン(fucoidin)、カラギーナン(carragheenan)、ウシフルファチド(bovine sulfatides)、マレイル化LDL(maleylated LDL)、マレイル化アルブニン(maleylated albumin)から成る群から選択される、請求項6に記載の予防・治療剤。

8. 肉芽腫の予防・治療剤の製造のための、マクロファージのス

キャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストを活性成分の使用。

9. 前記肉芽腫が精管結紮後に発生する肉芽腫である、請求項8に記載の使用。

10. 前記アンタゴニストが、マクロファージのスクャベンジャーレセプターに対する抗体である請求項8又は9に記載の使用。

11. 前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト型化抗体もしくは一本鎖抗体、又はマクロファージのスクャベンジャーレセプターに結合することができる前記抗体の断片である、請求項10に記載の使用。

12. 前記アンタゴニストが、前記スクャベンジャーレセプターに対するアンチセンス核酸である、請求項8又は9に記載の使用。

13. 前記アンタゴニストが低分子化合物である、請求項8又は9に記載の使用。

14. 前記低分子化合物が、ポリビニルサルフェート(polyvinyl sulfate)、ポリイノシン酸(polyinosinic acid)、ポリキサントニル酸(polyxanthinylic acid)、ポリグアニル酸(polyguanylic acid)、ポリG, I(1:1)(poly G, I(1:1))、硫酸デキストラン(dextran sulfate)、フコイジン(fucoidin)、カラギーナン(carragheenan)、ウシフルファチド(bovine sulfatides)、マレイル化LDL(maleylated LDL)、マレイル化アルブニン(maleylated albumin)から成る群から選択される、請求項13に記載の使用。

15. マクロファージのスクャベンジャーレセプターに対するアンタゴニストを対象に投与することを含んで成る肉芽腫の予防・治療方法。

16. 前記肉芽腫が精管結紮後に発生する肉芽腫である、請求項15に記載の予防・治療方法。

17. 前記アンタゴニストが、マクロファージのスカベンジャーレセプターに対する抗体である請求項15又は16に記載の予防・治療方法。

18. 前記抗体が、モノクローナル抗体、キメラ抗体、ヒト型化抗体もしくは一本鎖抗体、又はマクロファージのスカベンジャーレセプターに結合することができる前記抗体の断片である、請求項17に記載の予防・治療方法。

19. 前記アンタゴニストが、前記スカベンジャーレセプターに対するアンチセンス核酸である、請求項15又は16に記載の予防・治療方法。

20. 前記アンタゴニストが低分子化合物である、請求項15又は16に記載の予防・治療方法。

21. 前記低分子化合物が、ポリビニルサルフェート(polyvinyl sulfate)、ポリイノシン酸(polyinosinic acid)、ポリキサントニル酸(polyxanthinylic acid)、ポリグアニル酸(polyguanylic acid)、ポリG, I(1:1)(poly G, I(1:1))、硫酸デキストラン(dextran sulfate)、フコイジン(fucoidin)、カラギーナン(carragheenan)、ウシフルファチド(bovine sulfatides)、マレイル化LDL(maleylated LDL)、マレイル化アルブニン(maleylated albumin)から成る群から選択される、請求項20に記載の方法。

Fig.1

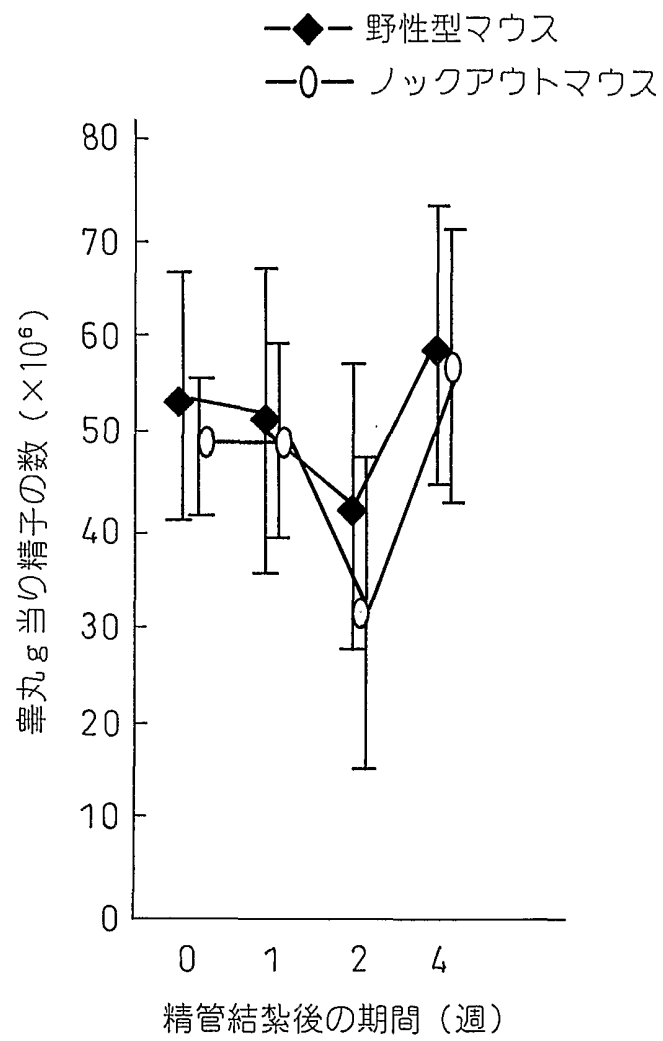
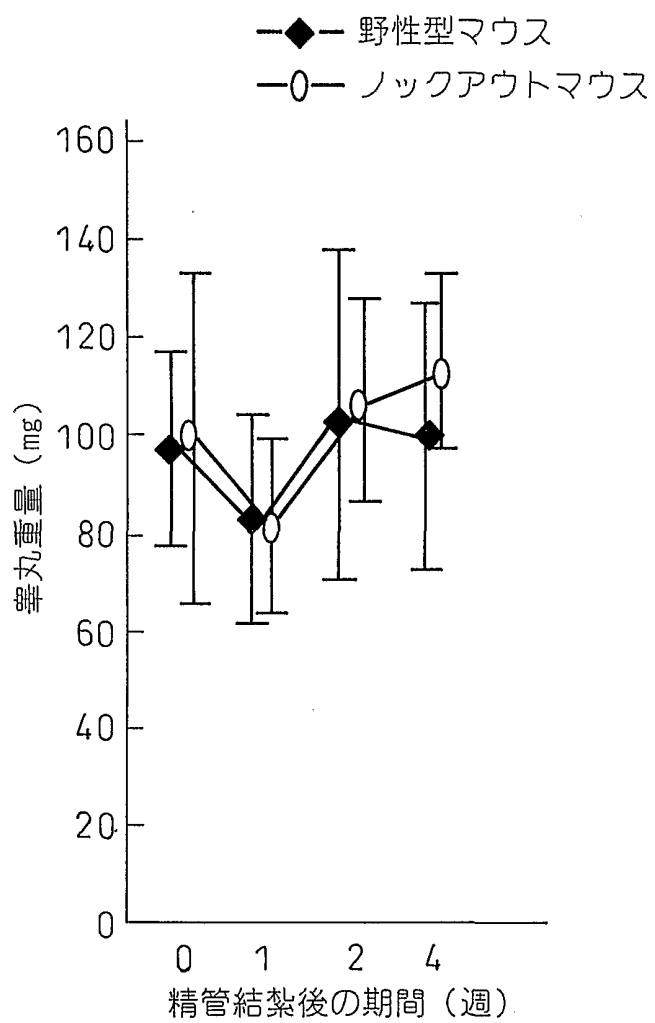


Fig.2



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05082

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> A61K45/00, 38/38, 39/395, 31/711, 795, 787, 721, A61P15/00

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>7</sup> A61K45/00, 38/38, 39/395, 31/711, 795, 787, 721, A61P15/00

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)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                       | Relevant to claim No. |
|-----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X<br>Y    | Katahisa KYOGOKU, "Nikugashu-Granuloma-", Men-eki, Immunology Frontier, August, 1995, Vol.5, No.4, pages 303 to 313                                                                      | 1-6,8-13<br>7,14      |
| X<br>Y    | Sho-Ichiro HAGIWARA et al., "Role of Macrophage Scavenger Receptors in Hepatic Granuloma Formation in Mice", American Journal of Pathology, March, 1999, Vol.154, No.3, pages 705 to 720 | 1-6,8-13<br>7,14      |
| X<br>Y    | Suzuki H. et al., "Establishment and Analysis of Scavenger Receptor Knockout Mice", Circulation, October, 1995, Vol.92, No.8, pages I to 428                                             | 1-6,8-13<br>7,14      |
| Y         | JP 11-246511 A (Kanebo, Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), especially, Claims (Family: none)                                                                                          | 6,7,13,14             |
| Y         | JP 11-246512 A (Kanebo, Ltd.), 14 September, 1999 (14.09.99), especially, Claims (Family: none)                                                                                          | 6,7,13,14             |



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 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

"&amp;"

document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
11 September, 2001 (11.09.01)Date of mailing of the international search report  
09 October, 2001 (09.10.01)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/05082

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                             | Relevant to claim No. |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | WO 00/03704 A1 (SmithKline Beecham Corporation),<br>27 January, 2000 (27.01.00),<br>especially, Claims<br>& EP 1100484 A1 & US 5987684 A<br>& US 5996275 A                                                                     | 6, 7, 13, 14          |
| Y         | WO 00/06147 A1 (SmithKline Beecham Corporation),<br>10 February, 2000 (10.02.00),<br>especially, Claims<br>& EP 1100486 A1 & US 6065937 A<br>& US 6154299 A                                                                    | 6, 7, 13, 14          |
| Y         | WO 99/07382 A (SmithKline Beecham Corporation),<br>18 February, 1999 (18.02.99),<br>especially, Claims<br>& EP 1005347 A1                                                                                                      | 6, 7, 13, 14          |
| Y         | Lysko Paul G. et al., "Identification of a Small-Molecule,<br>Nonpeptide Macrophage Scavenger Receptor Antagonist",<br>The Journal of Pharmacology and Experimental<br>Therapeutics, (1999), Vol.289, No.8, pages 1277 to 1285 | 6, 7, 13, 14          |
| A         | JP 2000-80030 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.),<br>21 March, 2000 (21.03.00),<br>especially, Claims<br>(Family: none)                                                                                                      | 1-14                  |
| A         | EP 670163 A1 (Dr. Rentschler Arzneimittel GmbH & Co.),<br>06 September, 1995 (06.09.95),<br>especially, Claims<br>& JP 7-247215 A                                                                                              | 1-14                  |

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP01/05082

**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.: 15-21  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  

Claims 15 to 21 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relate to a subject matter 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, to search.
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.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl.<sup>7</sup> A61K45/00, 38/38, 39/395, 31/711, 795, 787, 721, A61P15/00

## 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>7</sup> A61K45/00, 38/38, 39/395, 31/711, 795, 787, 721, A61P15/00

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)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (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   |
|-----------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| X<br>Y          | 京極方久, 肉芽腫—Granuloma—, 免疫・Immunology Frontier, 8<br>月. 1995, Vol.5, No.4, p.303-313                                                                                                   | 1-6, 8-13<br>7, 14 |
| X<br>Y          | Sho-Ichiro Hagiwara et.al., Role of Macrophage Scavenger<br>Receptors in Hepatic Granuloma Formation in Mice, American<br>Journal of Pathology, March 1999, Vol.154, No.3, p.705-720 | 1-6, 8-13<br>7, 14 |
| X<br>Y          | Suzuki H. et.al., Establishment and Analysis of Scavenger<br>Receptor Knockout Mice, Circulation, October 1995, Vol.92,<br>No.8, p. I-428                                            | 1-6, 8-13<br>7, 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

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11.09.01

国際調査報告の発送日

09.10.01

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)

上條 のぶよ



4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3451

| C (続き). 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                    | JP 11-246511 A (鐘紡株式会社), 14. 9月. 1999 (14. 09. 99), 特に特許請求の範囲<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                          | 6, 7, 13, 14     |
| Y                    | JP 11-246512 A (鐘紡株式会社), 14. 9月. 1999 (14. 09. 99), 特に特許請求の範囲<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                          | 6, 7, 13, 14     |
| Y                    | WO 00/03704 A1<br>(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 27. 1月. 2000<br>(27. 01. 00), 特に特許請求の範囲<br>& EP 1100484 A1 & US 5987684 A<br>& US 5996275 A                                                                     | 6, 7, 13, 14     |
| Y                    | WO 00/06147 A1<br>(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 10. 2月. 2000<br>(10. 02. 00), 特に特許請求の範囲<br>& EP 1100486 A1 & US 6065937 A<br>& US 6154299 A                                                                     | 6, 7, 13, 14     |
| Y                    | WO 99/07382 A<br>(SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION), 18. 2月. 1999<br>(18. 02. 99), 特に特許請求の範囲<br>& EP 1005347 A1                                                                                                       | 6, 7, 13, 14     |
| Y                    | Lysko Paul G. et.al., Identification of a Small-Molecule,<br>Nonpeptide Macrophage Scavenger Receptor Antagonist,<br>The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics,<br>1999, Vol.289, No.8, p.1277-1285 | 6, 7, 13, 14     |
| A                    | JP 2000-80030 A (武田薬品工業株式会社),<br>21. 3月. 2000 (21. 03. 00), 特に特許請求の範囲<br>(ファミリーなし)                                                                                                                                  | 1-14             |
| A                    | EP 670163 A1 (ドクトル レンチュレル アルツナイ<br>ミッテル ゲーエムベーハー ウント コー), 06. 9月. 1995<br>(06. 09. 95), 特に特許請求の範囲<br>& JP 7-247215 A                                                                                                | 1-14             |

## 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 15-21 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15-21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、この国際調査機関が国際調査を行う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ろの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、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。