

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 5 月 4 日 (04.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/046583 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 35/12 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/019653
- (22) 国際出願日: 2005 年 10 月 26 日 (26.10.2005)
- (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 2004-310442
2004 年 10 月 26 日 (26.10.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 参天製薬株式会社 (SANTEN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5338651 大阪府大阪市東淀川区下新庄 3 丁目 9 番 1 9 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 久納 紀之 (KUNO, Noriyuki) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
▲高▼松文彦 (TAKAMATSU, Fumihiko) [JP/JP]; 〒6300101 奈良県生駒市高山町 8 9 1 6 - 1 6 参天製薬株式会社内 Nara (JP).
- (74) 代理人: 日比 紀彦, 外 (HIBI, Norihiko et al.); 〒5420086 大阪府大阪市中央区西心斎橋 1 丁目 1 3 番 1 8 号 イナビル 3 階 キシモト特許事務所内 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, 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, 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), ユーロッパ (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: MATERIAL FOR REGENERATING VISUAL CELLS OR FUNCTIONS THEREOF

(54) 発明の名称: 視細胞またはその機能を再生させるための材料

(57) Abstract: It is intended to search for a remedy which is efficacious against intractable diseases causing visual cell injuries such as retinal pigment degeneration, cone dystrophy, age-related macular degeneration, age-related macula, macular edema, retinal detachment and so on and provide a material which is useful in regenerating visual cells or functions thereof. By injecting fat-derived interstitial cells into an injured part of visual cells or a tissue around it, the visual cells or the functions thereof can be regenerated and thus an excellent effect of suppressing retinal degeneration can be established. Thus, fat-derived interstitial cells are useful as a remedy for diseases causing visual cell injuries such as retinal pigment degeneration, cone dystrophy, age-related macular degeneration, age-related macula, macular edema, retinal detachment, cancer-associated retinopathy, retinal vein occlusion, retinal pigment epithelial detachment and so on and, moreover, can be used as an excellent material for regenerating visual cells or the functions thereof.

(57) 要約: 本発明は、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離などの視細胞障害を惹起する難治性疾患に対して有効な治療剤を探索すること、および視細胞若しくはその機能を再生させるために有用な材料を提供する。脂肪由来間質細胞を視細胞障害部位またはその周辺組織に注入すると、視細胞またはその機能が再生し、優れた網膜変性抑制効果を示す。したがって、脂肪由来間質細胞は、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜色素上皮剥離などの視細胞障害を惹起する疾患の治療剤として有用であり、また、視細胞またはその機能を再生させるための優れた材料となる。

WO 2006/046583 A1

明 細 書

視細胞またはその機能を再生させるための材料

技術分野

- [0001] 本発明は、脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞障害を惹起する疾患の治療剤である。また、本発明は、脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞またはその機能を再生させるための材料に関する。

背景技術

- [0002] 視細胞は、網膜への光刺激を電気信号に変換する細胞であり、光覚、視覚に関わる重要な機能を司るので、視細胞に障害が生ずれば、視力や視野などに対して深刻な影響を及ぼす。視細胞障害を惹起する疾患としては、例えば網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜色素上皮剥離などが挙げられる。これらの疾患は、難治性で既存の薬物を投与しても容易には治癒されず、一旦変性・脱落した視細胞の機能を取り戻すことはできないので、視細胞の変性を抑制・遅延させること、さらには視細胞の機能を再生させることが望まれている。新しい治療方法として、自家及び他家の細胞や組織を移植し、機能不全に陥った細胞、組織や臓器を置換、再生させる再生医療が試みられている。
- [0003] ところで、非特許文献1は、脂肪由来間質細胞の分化に関する論文であり、脂肪組織から付着細胞を分離して、その性質を検討している。そして、脂肪組織から脂肪由来間質細胞を得ることの利点として、例えば脂肪細胞の採取は容易であり、また患者の苦痛も比較的少ないことを指摘している。他方、特許文献1は、骨髓から単離した骨髓間質細胞が中枢神経系疾患の治療に有効であり、網膜色素変性症、黄斑変性症などの網膜血管の病変に由来する疾患の治療にも有効であることを示唆している。
- [0004] しかし、脂肪由来間質細胞に関して、視細胞障害に対する薬理作用を検討する報告はない。

特許文献1:特表2002-504503号公報

非特許文献1: Mol Biol Cell 13;4279-4295,2002

発明の開示

発明が解決しようとする課題

- [0005] 網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離などの視細胞障害を惹起する難治性疾患に関して、視細胞またはその機能を再生させるために有用な材料を提供できれば、視細胞障害を惹起する難治性網膜疾患の根本的な治療に貢献できる。

課題を解決するための手段

- [0006] 本発明者等は、視細胞またはその機能を再生させるための材料について鋭意研究を行ったところ、自然発症網膜変性モデルラット(RCSラット)を用いた薬理試験において、ラット脂肪由来間質細胞を網膜下に注入すると、視細胞またはその機能が再生し、ラット骨髄間質細胞を注入した場合よりも視細胞変性抑制効果が顕著に優れていることを見出し、本発明に至った。

- [0007] すなわち、本発明は、

(1)脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞障害を惹起する疾患の治療剤、

(2)視細胞障害を惹起する疾患が網膜変性疾患である前(1)記載の治療剤、

(3)網膜変性疾患が、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症または網膜色素上皮剥離である前(2)記載の治療剤、および

(4)脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞またはその機能を再生させるための材料、
に関する。

- [0008] 本発明において、「視細胞障害」とは、種々の要因により視細胞が損傷を受けた状態にあるものをいい、「視細胞障害を惹起する疾患」としては、例えば網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜色素上皮剥離などの網膜変性疾患が挙げられる。

- [0009] 本発明で使用される脂肪由来間質細胞は、特に限定されず、視細胞に障害をもつ

患者自身の組織から採取してもよく、また、患者以外の組織から採取したものを用いてもよい。例えば、以下の方法によって脂肪由来間質細胞を培養・増殖することができる。

- [0010] まず、ヒトの皮下脂肪から採取した脂肪組織塊をハサミで細かくし、得られた細片をコラゲナーゼ溶液で振とう処理した後、フィルターで濾別し、遠心分離で細胞群を回収する。つぎに、回収した細胞群から付着性細胞だけを回収し、インキュベーターで培養して増殖させることにより、脂肪由来間質細胞が得られる。
- [0011] 本発明において、脂肪由来間質細胞には、視細胞特異的ホメオボックス遺伝子や神経保護作用あるいは変性抑制作用を示す因子をコードする遺伝子を導入したものも含まれる。
- [0012] 視細胞特異的ホメオボックス遺伝子としては、視細胞の発生過程において、視細胞の領域特異的な発現様式を有し、かつ領域特異的な形態形成を制御する遺伝子や分化形質の発現に関与する遺伝子などがあり、具体的には、Crx、Otx2、Nrl、Chx10等が挙げられる。
- [0013] また、神経保護作用あるいは変性抑制効果を示す因子をコードする遺伝子としては、具体的には、脳由来神経栄養因子(BDNF)、網膜色素上皮由来の神経栄養因子(PEDF)、肝実質細胞増殖因子(HGF)等の因子をコードする遺伝子が挙げられる。
- [0014] 脂肪由来間質細胞への視細胞特異的ホメオボックス遺伝子や神経保護作用あるいは変性抑制作用を示す因子をコードする遺伝子の導入方法は、特に制限されず、例えば、リポフェクション法、エレクトロポレーション法、リン酸カルシウム法、遺伝子銃を用いる方法などの物理化学的な導入法をはじめ、アデノウイルスベクター、アデノ随伴ウイルスベクター、レトロウイルスベクター、センダイウイルスベクター、センダイウイルスエンベロープベクターなどを用いる方法が挙げられる。
- [0015] 本発明の視細胞障害を惹起する疾患の治療剤、または視細胞若しくはその機能を再生させるための材料は、これに例えば脳由来神経栄養因子(BDNF)、網膜色素上皮由来の神経栄養因子(PEDF)、肝実質細胞増殖因子(HGF)などの因子を併用して投与(移植・埋植)すると、治療効果が増強する。さらに、これらの因子と架橋

ゼラチンヒドロゲル(ゼラチンを架橋化して得られるヒドロゲル)を組み合わせると、因子が徐放化される結果、長期に渡って治療効果が持続する。

- [0016] 本発明の視細胞障害を惹起する疾患の治療剤、または視細胞若しくはその機能を再生させるための材料は、必要に応じて製剤上許容される安定化剤、保存剤、可溶化剤、pH調整剤、増粘剤、懸濁化剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、無痛化剤、抗酸化剤などの添加剤を含有してもよく、これらの添加剤は公知のものを使用できる。
- [0017] 本発明は、また、脂肪由来間質細胞の有効量を患者に投与することからなる視細胞障害を惹起する疾患の治療方法、および、脂肪由来間質細胞の有効量を患者に投与することからなる視細胞またはその機能を再生させる方法にも関する。
- [0018] 本発明の視細胞障害を惹起する疾患の治療剤の投与量(注入量)は、疾患部位や疾患の程度、患者の年齢や体重などを考慮して適宜調整でき、脂肪由来間質細胞数 $1 \times 10^3 \sim 1 \times 10^{12}$ 個の範囲(1回当たり)が好ましい。投与形態は、特に制限されないが、例えば注射剤として視細胞障害部位またはその周辺組織(網膜下、網膜内、硝子体内など)に注入することができる。
- [0019] また、本発明の視細胞またはその機能を再生させるための材料としては、例えば脂肪由来間質細胞をシート状足場に播種したものが挙げられ、これらの材料は視細胞障害部位またはその周辺組織(網膜下、網膜内、硝子体内など)に移植・埋植してもよく、また、注射などにより注入することもできる。

発明の効果

- [0020] 後述するラットの脂肪由来間質細胞および骨髄間質細胞を用いた網膜変性抑制試験の結果から明らかなように、骨髄間質細胞を注入しても視細胞機能はほとんど改善されないのに対し、脂肪由来間質細胞を注入すると、視細胞またはその機能が再生し、優れた網膜変性抑制効果を発揮する。
- [0021] したがって、本発明の脂肪由来間質細胞は、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症、網膜色素上皮剥離などの視細胞障害を惹起する疾患の治療剤として有用であり、また、視細胞またはその機能を再生させるための優れた材料となる。

発明を実施するための最良の形態

[0022] 以下に、薬理試験の結果および製剤例を示すが、これらの例は本発明をよりよく理解するためのものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

[0023] 1. 薬理試験

(1) ラット脂肪由来間質細胞の単離・培養

緑色蛍光タンパクトランスジェニックラット(3週齢)をジエチルエーテルの過麻酔により安楽死させ、皮下脂肪を採取した。採取した皮下脂肪をリン酸緩衝生理食塩水(5ml)中でハサミを用いて細断し、5mlのコラゲナーゼ溶液(2mg/ml)を加え、37℃で15～20分間振とうした。振とう後、10mlの10%ウシ胎仔血清含有Medium199(10ml、Invitrogen社製)を加え、懸濁液とした。この懸濁液を滅菌した200 μ mフィルターでろ過して細胞塊を除去した。ろ液を遠心分離(2000rpm、5分間)し、上清を除去した後、残渣を10%ウシ胎仔血清含有Medium199(10ml)に懸濁させ、この懸濁液を再度遠心分離(1000rpm、10分間)した。上清を除去した後、残渣を5mlの10%ウシ胎仔血清含有Medium199に懸濁させ、培養用フラスコに播種し、37℃、5%CO₂条件下で培養した。播種後、12～24時間で、非付着性細胞を除去するために培地交換(ウシ胎仔血清(10%)および塩基性線維芽細胞増殖因子(100ng/ml)含有Medium199)をし、付着性細胞を37℃、5%CO₂条件下でコンフルエントになるまで培養して、実験用脂肪由来間質細胞を得た。

[0024] (2) ラット骨髓間質細胞の単離・培養

緑色蛍光タンパクトランスジェニックラット(3週齢)をジエチルエーテルの過麻酔により安楽死させ、大腿骨および脛骨を採取した。1mlのシリンジおよび24Gの注射針を用いてリン酸緩衝生理食塩水(1ml)で大腿骨および脛骨の骨髓中から細胞を押出した。押出された細胞を15%ウシ胎仔血清含有 α -MEM(4ml、Invitrogen社製)に懸濁させ、培養用フラスコに播種し、37℃、5%CO₂条件下で培養した。播種後、4日目に非付着性細胞を除去するために培地交換(15%ウシ胎仔血清および塩基性線維芽細胞増殖因子(100 ng/ml)含有 α -MEM)をし、37℃、5%CO₂条件下でコンフルエントになるまで培養して、実験用骨髓間質細胞を得た。

[0025] (3) 網膜変性抑制試験

Jiang LQらの方法(Invest. Ophthalmol. Vis. Sci 35(13):4300-4309 (1994))に準じて

、網膜変性抑制試験を実施した。網膜変性抑制試験では、自然発症網膜変性モデルラットとして、RCSラット(Royal College of Surgeons Rat)を用い、網膜電図におけるb波振幅(注入前および注入4週間後)を測定して、網膜変性抑制作用を評価した。

[0026] i) 脂肪由来間質細胞の網膜下注入による網膜変性抑制試験
(実験方法)

脂肪由来間質細胞を 4×10^4 個/ μl になるようにリン酸緩衝生理食塩水に分散させた。つぎに、この脂肪由来間質細胞を分散させた懸濁液 $5 \mu\text{l}$ (脂肪由来間質細胞; 2×10^5 個)/眼)を3週齢のRCSラットの両眼の網膜下に注入した。コントロールとしてリン酸緩衝生理食塩水を用いた。

[0027] 網膜下注入後4週目に網膜電図をとり、b波の振幅を測定した。網膜下注入後4週目のb波の残存率を、注入前におけるb波振幅を基準(100%)にして算出した。試験結果を図1に示す(網膜変性抑制効果は、b波振幅残存率が高いほど大きい。)。なお、例数は各8眼であり、残存率はその平均値である。

[0028] ii) 骨髄間質細胞の網膜下注入による網膜変性抑制試験
(実験方法)

骨髄間質細胞を 4×10^4 個/ μl になるようにリン酸緩衝生理食塩水に分散させた。つぎに、この骨髄間質細胞を分散させた懸濁液 $5 \mu\text{l}$ (骨髄間質細胞; 2×10^5 個)/眼)を3週齢のRCSラットの両眼の網膜下に注入した。コントロールとしてリン酸緩衝生理食塩水を用いた。

[0029] 網膜下注入後4週目に網膜電図をとり、b波の振幅を測定した。網膜下注入後4週目のb波の残存率を、注入前におけるb波振幅を基準(100%)にして算出した。試験結果を図1に示す。なお、例数は各8眼であり、残存率はその平均値である。

[0030] (結果)

図1から明らかなように、脂肪由来間質細胞を網膜下に注入すると、視細胞またはその機能が再生し、優れた網膜変性抑制効果を発揮した。これに対し、骨髄間質細胞を網膜下に注入しても、ほとんど網膜変性抑制効果を示さなかった。

[0031] 2. 製剤例

本発明の代表的な製剤例を以下に示す。

[0032] 注射剤1 (1ml)

脂肪由来間質細胞	4×10^7 個
----------	-------------------

濃グリセリン	26mg
--------	------

滅菌精製水	適量
-------	----

図面の簡単な説明

[0033] [図1]図1は、脂肪由来間質細胞および骨髄間質細胞を網膜下に注入した後4週目のb波振幅残存率(平均値)を示すグラフである。

請求の範囲

- [1] 脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞障害を惹起する疾患の治療剤。
。
- [2] 視細胞障害を惹起する疾患が網膜変性疾患である請求項1記載の治療剤。
- [3] 網膜変性疾患が、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症または網膜色素上皮剥離である請求項2記載の治療剤。
- [4] 脂肪由来間質細胞を有効成分として含有する視細胞またはその機能を再生させるための材料。
- [5] 脂肪由来間質細胞の有効量を患者に投与することからなる視細胞障害を惹起する疾患の治療方法。
- [6] 視細胞障害を惹起する疾患が網膜変性疾患である請求項5記載の治療方法。
- [7] 網膜変性疾患が、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症または網膜色素上皮剥離である請求項6記載の治療方法。
- [8] 脂肪由来間質細胞の有効量を患者に投与することからなる視細胞またはその機能を再生させる方法。
- [9] 視細胞障害を惹起する疾患の治療剤を製造するための、脂肪由来間質細胞の使用。
。
- [10] 視細胞障害を惹起する疾患が網膜変性疾患である請求項9記載の使用。
- [11] 網膜変性疾患が、網膜色素変性、錐体ジストロフィー、加齢黄斑変性、加齢黄斑症、黄斑浮腫、網膜剥離、癌関連網膜症、網膜静脈閉塞症または網膜色素上皮剥離である請求項10記載の使用。
- [12] 視細胞またはその機能を再生させるための材料を製造するための、脂肪由来間質細胞の使用。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019653

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K35/12 (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P27/02** (2006.01), **A61P35/00** (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)

A61K35/12 (2006.01), **A61P9/00** (2006.01), **A61P27/02** (2006.01), **A61P35/00** (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	1996-2005
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2005	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2005

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/039481 A2 (Artecel Sciences, Inc.), 15 May, 2003 (15.05.03), Particularly, Claims; examples & JP 2005-508174 A & EP 1456354 A2 & US 2003/125293 A1	1-4, 9-12
A	JP 2003-523767 A (Artecel Science, Inc.), 12 August, 2003 (12.08.03), & WO 2001/062901 A2 & EP 1261694 A2 & US 2001/0033834 A1	1-4, 9-12
A	WO 2003/039489 A2 (Artecel Sciences, Inc.), 15 May, 2003 (15.05.03), & JP 2005-533480 A & EP 1453954 A2 & US 2003/124721 A1	1-4, 9-12

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

* Special categories of cited documents:	"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
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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
"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)	"&" document member of the same patent family
"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	

Date of the actual completion of the international search
16 January, 2006 (16.01.06)

Date of mailing of the international search report
24 January, 2006 (24.01.06)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019653

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2003/040346 A2 (Artecel Sciences, Inc.), 15 May, 2003 (15.05.03), & JP 2005-508393 A & EP 1451300 A2 & US 2003/152558 A1	1-4, 9-12
A	JP 2002-504503 A (MCP Hahnemann University), 12 February, 2002 (12.02.02), & WO 1999/43286 A2 & EP 871457 A1 & EP 1059959 A2 & EP 1304112 A1 & EP 1304114 A1 & JP 11-509171 A & US 5716616 A & WO 1996/30031 A1	1-4, 9-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/019653

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.: 5 – 8
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 5 to 8 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 the PCT Rule 39.1(iv), 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 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 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

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, 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.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int.Cl. A61K35/12(2006.01), A61P9/00(2006.01), A61P27/02(2006.01), A61P35/00(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. A61K35/12(2006.01), A61P9/00(2006.01), A61P27/02(2006.01), A61P35/00(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	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005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)

BIOSIS(STN), Cplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), JSTPlus(JOIS)

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
X	WO 2003/039481 A2 (アーテセル・サイエンシズ・インコーポレーテッド) 2003.05.15, 特に、特許請求の範囲及び実施例 & JP 2005-508174 A & EP 1456354 A2 & US 2003/125293 A1	1-4, 9-12
A	JP 2003-523767 A (アーテセル・サイエンシズ・インコーポレーテッド) 2003.08.12 & WO 2001/062901 A2 & EP 1261694 A2 & US 2001/0033834 A1	1-4, 9-12

☒ 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

16.01.2006

国際調査報告の発送日

24.01.2006

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

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
A	WO 2003/039489 A2 (アーテセル・サイエンシズ・ インコーポレーテッド) 2003.05.15 & JP 2005- 533480 A & EP 1453954 A2 & US 2003/124721 A1	1-4, 9-12
A	WO 2003/040346 A2 (アーテセル・サイエンシズ・ インコーポレーテッド) 2003.05.15 & JP 200 5-508393 A & EP 1451300 A2 & U S 2003/152558 A1	1-4, 9-12
A	JP 2002-504503 A (エムシービー・ハーネマン・ ユニバーシティ) 2002.02.12 & WO 1999/4 3286 A2 & EP 871457 A1 & EP 10 59959 A2 & EP 1304112 A1 & EP 1304114 A1 & JP 11-509171 A & US 5716616 A & WO 1996/30031 A 1	1-4, 9-12

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。

- 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ので、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ので、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を伴う異議申立てがなかった。