

(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26日 (26.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2006/054757 A1

## (51) 国際特許分類:

A61K 31/409 (2006.01) A61P 25/28 (2006.01)  
 A61P 1/16 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)  
 A61P 3/10 (2006.01) A61P 31/18 (2006.01)  
 A61P 9/10 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)  
 A61P 11/00 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01)  
 A61P 17/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
 A61P 19/02 (2006.01) C07D 487/22 (2006.01)  
 A61P 25/00 (2006.01)

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (ASTELLAS PHARMA INC.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 中田 裕久 (NAKADA, Hirohisa) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 前本 琢也 (MAEMOTO, Takuya) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 村松 裕子 (MURAMATSU, Yuko) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目3番11号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2005/021396

(22) 国際出願日: 2005年11月16日 (16.11.2005)

(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 2004-331331

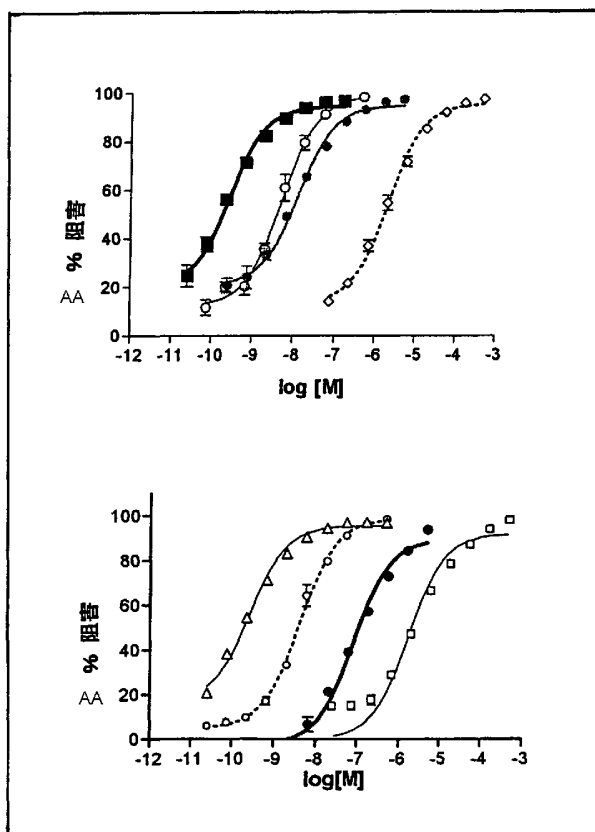
2004年11月16日 (16.11.2004) JP

(74) 代理人: 高島 一 (TAKASHIMA, Hajime); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目1番1号 明治安田生命大阪御堂筋ビル Osaka (JP).

[続葉有]

(54) Title: CASPASE INHIBITOR

(54) 発明の名称: カスパーゼ阻害剤



AA...INHIBITION RATE (%)

(57) Abstract: It is intended to provide a caspase inhibitor which contains, as the active ingredient, a cobalt porphyrin complex compound or a cobalt choline complex compound. By this caspase inhibitor, caspase activity can be strongly and specifically inhibited. Moreover, the caspase inhibitor and the cobalt porphyrin complex compound or the cobalt choline complex compound as described above are useful as drugs for preventing or treating various apoptosis-associated diseases.

(57) 要約: 本発明は、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を有効成分とする、カスパーゼ阻害剤を提供する。本発明のカスパーゼ阻害剤によって、カスパーゼ活性を強力かつ特異的に阻害することができる。また、本発明のカスパーゼ阻害剤/コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物は、アポトーシスに関連する種々の疾患を予防または処置するための薬剤として有用である。



- (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。

## 明細書

## カスパーゼ阻害剤

## 技術分野

本発明は、カスパーゼ活性を強力かつ特異的に阻害する化合物を有効成分とする  
5    るカスパーゼ阻害剤に関する。

## 背景技術

カスパーゼは、ICEファミリープロテアーゼともいい、アポトーシスの実行  
と、炎症反応に重要なサイトカイン（インターロイキン-1 $\beta$ （IL-1 $\beta$ ）、  
インターフェロン- $\gamma$ 誘導因子（IGIF）など）のプロセッシングに機能する、  
10    一群のシステインプロテアーゼである。現在まで、カスパーゼについて、哺乳類  
から多くの同族体が得られており、少なくとも12種が知られている。カスパー  
ゼは、その基質特異性から、I～IIIの3群に分類される。I群は、カスパー  
ゼ1に代表され、サイトカインのプロセッシングとアポトーシスに関与し、II群  
は、カスパーゼ3に代表され、アポトーシスの実行に関与し、III群は、カス  
15    パーゼ8に代表され、カスパーゼのタンパク質分解カスケードの上流に位置し、  
アポトーシスのシグナルを伝える働きに関与する。

カスパーゼ阻害剤は、脳虚血、アルツハイマー病をはじめとする神経障害、肝  
炎、糖尿病性臓器障害、遺伝病など、種々の病態において細胞障害を阻害し得る  
薬剤として、世界中で精力的にスクリーニングが実施されており、特に立体化学  
20    の発達に伴い、サブタイプ酵素の活性中心構造の違いに基づく酵素特異性の高い  
阻害剤の設計合成が積極的に行われてきた。しかしながら、現在までに、臨床試  
験に至るだけの成功を収めたカスパーゼ阻害剤は出現していない。

## 発明の開示

上記の状況を鑑みて、本発明者らは、カスパーゼ阻害剤についての広範なラン  
25    ダムスクリーニングを行った結果、カスパーゼ活性を強力かつ特異的に阻害する  
化合物群を見い出した。より詳細には、本発明者らは、コリン環構造またはポル  
フィリン環構造がコバルトに配位した種々の錯体化合物がカスパーゼ活性を強力  
かつ特異的に阻害することを見い出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

[1] コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を有効成分とする、カスパーゼ阻害剤。

[2] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリン酸誘導体である、上記[1]に記載のカスパーゼ阻害剤。

5 [3] 前記コビリン酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[2]に記載のカスパーゼ阻害剤。

[4] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[3]に記載のカスパーゼ阻害剤。

10 [5] 前記カスパーゼが、カスパーゼ3である、上記[1]に記載のカスパーゼ阻害剤。

[6] アポトーシス関連疾患を予防または処置するための薬学的組成物であって、治療有効量のコバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を含有する、薬学的組成物。

15 [7] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリン酸誘導体である、上記[6]に記載の薬学的組成物。

[8] 前記コビリン酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[7]に記載の薬学的組成物。

[9] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[8]に記載の薬学的組成物。

20 [10] 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、上記[6]に記載の薬学的組成物。

[11] コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を適用する、カスパーゼの阻害方法。

25 [12] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリン酸誘導体である、上記[11]に記載の方法。

[13] 前記コビリン酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[12]に記載の方法。

[14] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[13]に記載の方法。

[15] 前記カスパーゼが、カスパーゼ3である、上記[11]に記載の方法。

[16] コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、アポトーシス関連疾患を予防または処置するための方法。

5 [17] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリル酸誘導体である、上記[16]に記載の方法。

[18] 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[17]に記載の方法。

10 [19] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[18]に記載の方法。

[20] 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、上記[16]に記載の方法。

[21] カスパーゼ阻害剤の製造における、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の使用。

15 [22] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリル酸誘導体である、上記[21]に記載の使用。

[23] 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[22]に記載の使用。

20 [24] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[23]に記載の使用。

[25] 前記カスパーゼが、カスパーゼ3である、上記[21]に記載の使用。

[26] アポトーシス関連疾患を予防または処置するための医薬の製造における、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の使用。

25 [27] 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリル酸誘導体である、上記[26]に記載の使用。

[28] 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、上記[27]に記載の使用。

[29] 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、上記[28]に記載の使用。

〔３０〕前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、上記〔２６〕に記載の使用。

〔３１〕上記〔１〕に記載のカスパーゼ阻害剤、および該カスパーゼ阻害剤をアポトーシス関連疾患の予防または処置に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該カスパーゼ阻害剤に関する記載物を含む商業パッケージ。

〔３２〕前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、上記〔３１〕に記載の商業パッケージ。

# 10 図面の簡単な説明

図１は、ヒト組換えカスパーゼ３に対するコバルトポルフィリン錯体化合物およびコバルトコリン錯体化合物の活性阻害作用のデータを示す。

図１上（ヒト組換えカスパーゼ３に対する阻害活性、Recombinant Caspase 3 Assay）において、各記号は以下の意味を有する。

- 15      ■ ジシアノコビンアミド (Cobinamide)      : IC50 = 0.28 nM  
          ● コバルトプロトポルフィリン (CoPP)      : IC50 = 13.1 nM  
          ○ DEVD      : IC50 = 5.19 nM  
          ◇ シアノコバラミン (VB12)      : IC50 = 2.10 μM

20      図１下（ヒト組換えカスパーゼ３に対する阻害活性、Recombinant Caspase 3 Assay）において、各記号は以下の意味を有する。

- シアノコバラミン (VB12)      : IC50 = 1.76 μM  
          △ ジシアノコビンアミド (Cobinamide)      : IC50 = 0.142 nM  
          ○ DEVD      : IC50 = 3.54 nM  
          ● シアノイミダゾリルコバミド (ImdCobamd) : IC50 = 91.2 nM

25      なお、DEVDは、アセチル-L-アスパルチル-L-グルタミル-L-バリル-L-アスパルト-1-アルを意味する。

図２は、ヒト組換えカスパーゼ３に対するジシアノコビンアミドおよび比較実験としてのDEVDの阻害活性の特異性を示す。

詳細には、図２上は、各プロテアーゼに対するDEVDの阻害活性 (Enzyme

Specificity; DEVD-CHO) を示し、各記号は以下の意味を有する。

◆ カスパーゼ (Caspase) : IC<sub>50</sub> = 5.19 nM

▲ カテプシン L (Cathepsin L) : IC<sub>50</sub> = 17.4 μM

▼ カテプシン B (Cathepsin B) : IC<sub>50</sub> = 672 nM

5 ● トリプシン (Trypsin) : IC<sub>50</sub> > 100 μM

図 2 下は、各プロテアーゼに対するジシアノコビンアミドの阻害活性 (Enzyme Specificity; Cobinamide) を示し、各記号は以下の意味を有する。

■ カスパーゼ (Caspase) : IC<sub>50</sub> = 0.28 nM

▲ カテプシン L (Cathepsin L) : IC<sub>50</sub> = 6.12 nM

10 ▼ カテプシン B (Cathepsin B) : IC<sub>50</sub> = 102 nM

○ トリプシン (Trypsin) : IC<sub>50</sub> > 5 μM

図 3 は、ヒト組換えカスパーゼ 3 に対するジシアノコビンアミド (Cobinamide) の阻害様式 (Lineweaver-Burkプロット) を示す。

図 3 において、各記号は以下の意味を有する。

15 △ : 2 nM

◇ : 4 nM

◆ : 6 nM

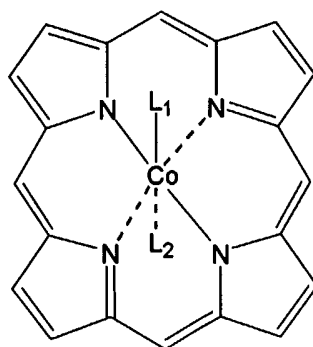
■ : 8 nM

## 20 発明の詳細な説明

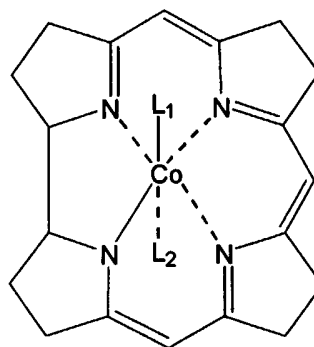
以下に、本発明について詳述する。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明のカスパーゼ阻害剤において使用される「コバルトポルフィリン錯体化合物」および「コバルトコリン錯体化合物」とは、それぞれ、以下の A および B  
25 に示されるような、ポルフィリン環構造またはコリン環構造がコバルト原子に配位した錯体の構造を有する化合物をいう：



A

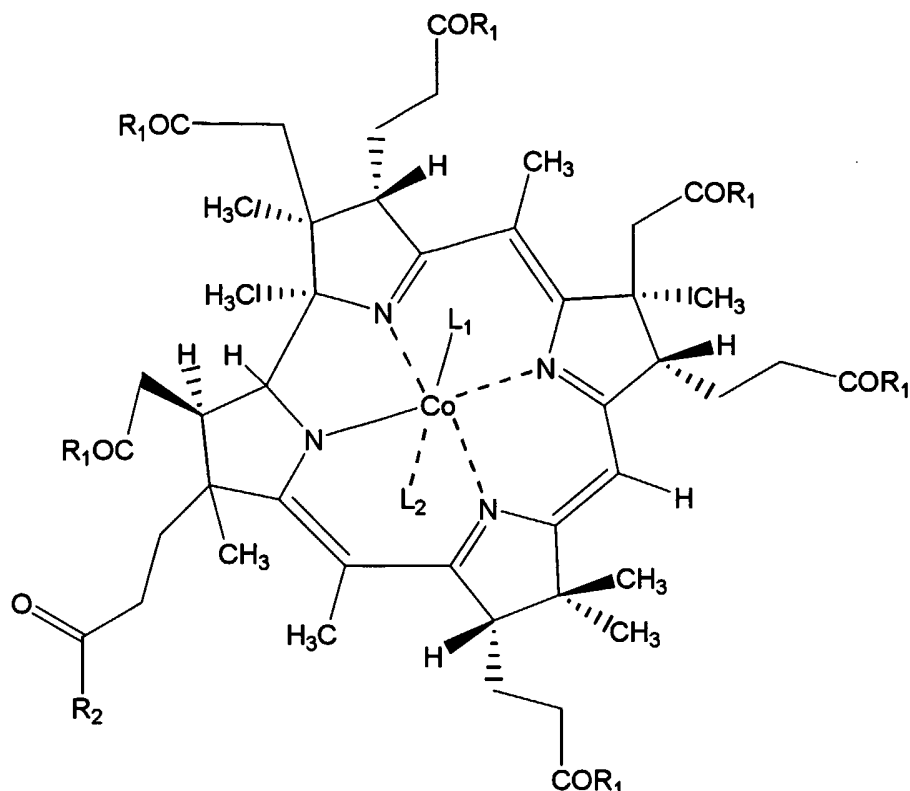


B

式中、 $L_1$ および $L_2$ は、それぞれ独立して、コバルトに対する任意の配位子  
 5 を示し、存在しても、存在しなくてもよく、存在する場合には、それぞれ独立して、例えば、 $H_2O$ 、シアノ基、ヒドロキシ基、メチル基、イミダゾリル基またはアデノシル基を示す。

本発明のカスパーゼ阻害剤において使用される、より好ましい「コバルトポル  
 フィリン錯体化合物」または「コバルトコリン錯体化合物」としては、「コビリ  
 10 ン酸誘導体」が挙げられ、本明細書において「コビリン酸誘導体」とは、以下の式：





で示される構造を有する化合物であり、ここで、 $R_1$ は、それぞれ独立して、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、または炭素数1～6の低級アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ等）であり、 $R_2$ は、例えば、ヒドロキシル基、アミノ基、置換されていてもよいアルキルアミノ基、または置換もしくはエステル化されていてもよいヒドロキシアルキルアミノ基であり、 $L_1$ および  
 5  $L_2$ は、それぞれ独立して、コバルトに対する任意の配位子を示し、存在しても、存在しなくてもよく、存在する場合には、それぞれ独立して、例えば、 $H_2O$ 、シアノ基、ヒドロキシル基、メチル基、イミダゾリル基またはアデノシル基を示す。

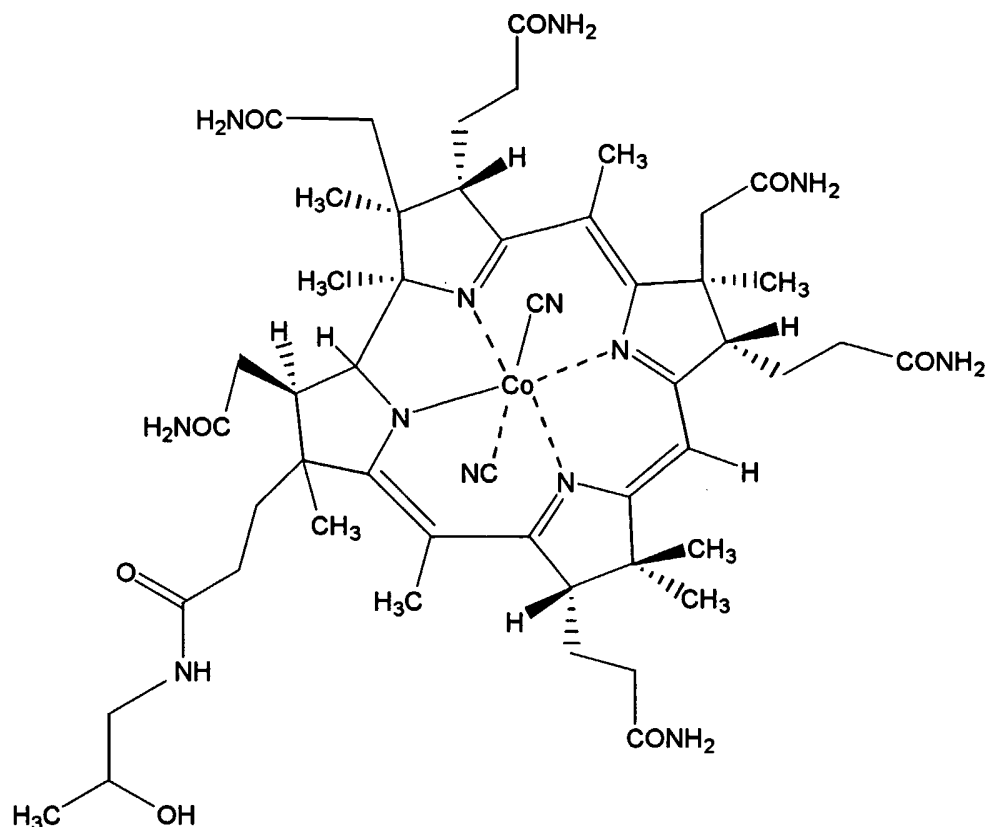
上記「置換されていてもよいアルキルアミノ基」の「アルキルアミノ基」とは、炭素数1～6の低級アルキル基（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど）を1または2個有するアミノ基を示し、  
 15 例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、

ブチルアミノ、イソブチルアミノ、sec-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、ネオペンチルアミノ、ヘキシルアミノ等が挙げられる。該アルキルアミノ基が有していてもよい置換基およびその数は、特に限定されない。

- 5 上記「置換もしくはエステル化されていてもよいヒドロキシアルキルアミノ基」の「ヒドロキシアルキルアミノ基」とは、置換可能な位置にヒドロキシル基を有する上記「アルキルアミノ基」を意味し、例えば、ヒドロキシメチルアミノ、1-ヒドロキシエチルアミノ、2-ヒドロキシエチルアミノ、1-ヒドロキシプロピルアミノ、2-ヒドロキシプロピルアミノ、3-ヒドロキシプロピルアミノ  
10 等が挙げられる。該ヒドロキシアルキルアミノ基が有していてもよい置換基およびその数は特に限定されず、また、該ヒドロキシアルキルアミノ基は、そのヒドロキシ部分において、さらに、 $\alpha$ -D-リボフラノース3-リン酸、イミダゾリル- $\alpha$ -D-リボフラノース3-リン酸、5,6-ジメチルベンズイミダゾリル- $\alpha$ -D-リボフラノース3-リン酸等とエステルを形成してもよい。
- 15 これらのコビリル酸誘導体としては、例えば、コビンアミド、コバミド、コビリルアミド、コビリル酸、コビル酸、コビン酸、コバム酸およびコバラミン、ならびにこれらの化合物のコバルト原子に対して配位子を有する、ジシアノコビンアミド、アデノシルコビリルアミド、イミダゾリルコバラミン、コバルトプロトポルフィリン、シアノイミダゾリルコバミドおよびシアノコバラミンなどの、コ  
20 ビリル酸誘導体が挙げられるが、これらに限定されない。

- より好ましくは、本発明のカスパーゼ阻害剤として使用される「コビリル酸誘導体」は、「コビル酸誘導体」であり、ここで、上記式における全ての $R_1$ がアミノ基である。コビル酸誘導体としては、例えば、コビンアミド、コバミド、コビリルアミド、コビル酸およびコバラミンなどのコビル酸誘導体が挙げられるが、  
25 これらに限定されない。

さらにより好ましくは、本発明のカスパーゼ阻害剤として使用される「コビル酸誘導体」は、以下の式を有する、ジシアノコビンアミドである：



本発明のカスパーゼ阻害剤において使用される、コバルトポルフィリン錯体化合物およびコバルトコリン錯体化合物は、当該分野で公知の種々の供給源から入手されるか、または、当該分野で公知の種々の化学合成技術を使用して当業者に容易に作製され得る。当該分野で公知のコバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の合成方法は、例えば、Y. Murakami et al., Chem. Lett. 469 (1988)、Bull. Chem. Soc. Jpn. 60, 311 (1987)、B Gruening et al., Helv. Chim. Acta 68, 1771 (1985)、Y. Murakami et al., Chem. Lett. 477 (1985)、B. Teeiger et al., Chimia 45, 32 (1991)、Review: S. Fukui, S. Shimiz, 「Antibiotics, Vitamins and Hormones」 (F. Korte, M. Goto, eds.) 101 (1977) George Thieme Stuttgartなどに開示され、また、Fluka、Sigma-Aldrich、コスモバイオ等の供給源から入手され得る。

本発明のカスパーゼ阻害剤において使用される、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物には、これらの薬学的に受容可能な塩の形態も包含され、金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属

塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩等のアルカリ土類金属塩等)、  
無機塩基との塩（例えば、アンモニウム塩等）、有機塩基（例えば、トリメチルア  
ミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、2, 6-ピリジン、エタノール  
アミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、  
5 ジシクロヘキシルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン等）との塩、  
無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸等）の付加塩、有機酸  
（例えば、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル酸、シュウ酸、酒  
石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼ  
ンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸等）の付加塩、塩基性アミノ酸（例えば、  
10 アルギニン、リジン、オルニチン等）または酸性アミノ酸（例えば、アスパラギ  
ン酸、グルタミン酸等）との塩などが挙げられる。

本発明のカスパーゼ阻害剤／コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルト  
コリン錯体化合物により阻害され得るカスパーゼとしては、当該分野で公知の  
種々のカスパーゼが挙げられるが、好ましくは、カスパーゼ3が阻害され得る。

15 本発明のカスパーゼ阻害剤／コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルト  
コリン錯体化合物を使用して予防および／または処置され得るアポトーシス関連  
疾患としては、脳疾患（例えば、脳血管障害性痴呆、多発性微小脳梗塞、脳血栓  
症、脳梗塞、脳出血など）、神経変性疾患（アルツハイマー、パーキンソン病、  
筋萎縮性側索硬化症など）、心筋梗塞、心筋炎、ウイルス性肝炎、アルコール性  
20 肝炎、肝硬変、インスリン依存性糖尿病、虚血性腸炎、肺疾患、全身性または局  
所的な自己免疫疾患、全身性汎発性紅斑、皮膚筋炎、慢性関節リウマチ、ヒト免  
疫欠損ウイルス（HIV）免疫不全症候群、移植片拒絶、癌および他の増殖性疾  
患などが挙げられるが、これらに限定されない。

本発明のカスパーゼ阻害剤／コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルト  
25 コリン錯体化合物を治療剤（予防剤および／または処置剤を含む）として使用す  
る場合、これらを処方調剤の一部として利用することも望ましい。このような  
「アポトーシス関連疾患治療剤」は、少なくとも1つ、あるいはいくつかの適当  
な、有機または無機の担体または賦形剤、あるいは他の薬理学的な治療剤との混  
合物として含有され、例えば、固体、半固体または液体の形の医薬製剤の形態で

使用でき、有効成分は、例えば、製薬上通常は無毒性担体と混合され、顆粒剤、錠剤、ペレット剤、トローチ剤、カプセル剤、坐剤、クリーム剤、軟膏剤、エアゾール剤、吹入用粉剤、注射用液剤、乳剤、または懸濁剤等の液体形態；経口摂取剤；点眼剤；その他の使用に適した任意の形態とすることができる。そして、  
5 必要ならば、安定剤、増粘剤、湿潤剤、硬化剤、着色剤等の補助剤；香料または緩衝剤；その他任意の常用添加剤を上記製剤に添加できる。

本発明のカスパーゼ阻害剤／コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の投与対象は、特に限定されず、例えば、哺乳動物（例えば、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト  
10 等）などが挙げられる。

アポトーシス関連疾患を予防および／または処置するために投与される本発明のカスパーゼ阻害剤／コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の有効量は、その対象／患者の年齢および状態によって異なり、その治療剤が投与される処方のタイプおよびその投与形式、疾患の段階または投与間隔  
15 にも依存するが、例えば、活性成分が、通常、成人体重 1 k g あたり、1 日について、0. 0 0 0 0 1 m g ～ 1 0 0 0 m g の範囲で、好ましくは、0. 0 0 1 m g ～ 1 0 0 m g の範囲で投与される。しかし、投与量は、種々の条件を考慮し、必要に応じて、上記範囲よりもより少量またはより多量に変更され得る。

1 つの局面において、本発明は、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を有効成分とする、カスパーゼ阻害剤を提供する。  
20

1 つの実施形態において、前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物は、コビリン酸誘導体である。

好ましい実施形態において、前記コビリン酸誘導体は、コビル酸誘導体である。

より好ましい実施形態において、前記コビル酸誘導体は、ジシアノコビンアミ  
25 ドである。

1 つの実施形態において、前記カスパーゼは、カスパーゼ 3 である。

上記の本発明のカスパーゼ阻害剤は、アポトーシスに関連する種々の疾患を予防または処置するための薬剤として有用であると考えられる。

従って、別の局面において、本発明は、治療有効量の前記カスパーゼ阻害剤を含有する、アポトーシス関連疾患を予防または処置するための薬学的組成物を提供する。なお別の局面において、本発明は、前記カスパーゼ阻害剤の治療有効量を投与する工程を包含する、アポトーシス関連疾患を予防または処置するための方法を提供する。

なお別の局面において、本発明は、アポトーシス関連疾患を予防または処置するための医薬の製造における、前記カスパーゼ阻害剤の使用を提供する。

以下に、本発明をより詳細に説明するために実施例を記載するが、本発明はこれらの実施例によって限定されない。

## 実施例

(材料および方法)

(1. コバルトポルフィリン錯体化合物およびコバルトコリン錯体化合物)

以下の実験に用いたコバルトポルフィリン錯体化合物およびコバルトコリン錯体化合物は、以下の通りである：コバルトプロトポルフィリン（コスモバイオカタログ番号：430076M025）、ジシアノコビンアミド（Fluka カタログ番号：36612）、シアノコバラミン（Fluka カタログ番号：95190）およびシアノイミダゾリルコバミド（Dr. Erhard Stupperich (Abteilung Angewandte Mikrobiologie der Universitaet Ulm) より分与を受けた（醗酵法より入手可能））。

(2. ヒト組換えカスパーゼ3に対する阻害活性測定法)

25 mM HEPES (pH 7.5) 中に10% スクロース、0.1% CHAPS、2 mM ジチオトレイトールを含む、反应用緩衝液を作製する。遮光型96ウェルマイクロプレートに、1ウェルあたり、上記試験化合物をこの緩衝液に希釈した薬剤希釈液50  $\mu$ l、および基質Ac-Asp-Glu-Val-Asp-4-メチルルックマリル-7-アミド(PEPTIDE INSTITUTE, INC.)の4  $\mu$ M緩衝液溶液25  $\mu$ lを分注する。これにヒト組換えカスパーゼ3 (CALBIOCHEMカタログNo. 235417) 500 U/mlを、

25  $\mu$ l 添加することによって反応を開始する。室温で2時間インキュベーション後、反応停止緩衝液（0.1M モノクロロ酢酸、0.03M 酢酸ナトリウム、0.15M 酢酸（pH 4.3））を、1ウェルあたり100  $\mu$ l 添加する。酵素反応により遊離した7-アミノ-4-メチルクマリン（AMC）の蛍光を蛍光度測定装置（Ex. 355 nm、Em. 460 nm）により測定する。酵素活性はAMC（ペプチド研）の蛍光強度による検量線より算出する。

### （3. ヒト細胞内カスパーゼ様活性に対する阻害活性測定法）

ヒト組換えカスパーゼ3に代えて、ヒト培養細胞（JOSK-I細胞）の抽出物を酵素源として同様の反応を行い、ヒト細胞内カスパーゼ様活性に対する阻害活性を確認した。

JOSK-I細胞を、組織培養用フラスコ内でRPMI 1640培地中、37℃で培養し、細胞数が $3 \times 10^6$ 細胞/mlを超えてアポトーシスを起こし始めた段階で遠心分離し、氷冷リン酸緩衝液で洗った後、氷冷溶解緩衝液

（10mM Tris（pH 8.1）、5mM ジチオトレイトール、1mM フェニルメタンスルホニルフルオリド、10  $\mu$ g/ml ロイペプチンおよび10  $\mu$ g/ml ペプスタチン）中で懸濁する。これをドライアイス-アセトンおよび37℃湯浴中で氷結、融解を2、3回繰り返す。これを遠心（2000 rpm 15分、10000 rpm 10分）した上清を、さらにポアサイズ0.45  $\mu$ mのMilliporeフィルター（Millipore）でろ過し、-70℃で保存する。37℃湯浴中で融解した液を、上記反応液に25  $\mu$ l 添加することによって、上記と同様に反応及び測定を行う。

### （実施例1）

（ヒト組換えカスパーゼ3に対するコバルトポルフィリン錯体化合物およびコバルトコリン錯体化合物の活性阻害作用）

上記1.に記載の化合物について、ヒト組換えカスパーゼ3に対する活性阻害作用を試験した。本試験においては、アセチル-L-アスパルチル-L-グルタミル-L-バリル-L-アスパルト-1-アル（DEV D）（ペプチド研究所）を、カスパーゼ3阻害剤の標準品として使用した。

本実験結果（図1）から明らかなように、これらの種々のコバルトコリン錯体

化合物およびコバルトポルフィリン錯体化合物は、いずれもカスパーゼ 3 阻害活性を有することが見い出された。

特に、カスパーゼ 3 阻害剤の標準品である DEVD の阻害活性と比較して、ジシアノコビンアミドは、DEVD の阻害活性よりもはるかに強力なカスパーゼ 3

5 に対する阻害活性を有した。

(実施例 2)

(ヒト組換えカスパーゼ 3 に対する阻害活性の特異性)

阻害剤として、上記実施例 1 において強力なカスパーゼ 3 阻害活性を有することが見い出されたジシアノコビンアミドを選択し、本化合物について、酵素阻害  
10 活性の特異性について検証した。

カスパーゼ 3 以外の酵素として、カテプシン B、カテプシン L およびトリプシンを使用し、上記実施例 1 と同様の測定法で、緩衝液として、リン酸緩衝液 pH 5.5 (100 mM NaCl、5 mM DTT、4 mM EDTA) を使用し、カテプシン B に対しては基質として Z-Arg-Arg-MCA、カテプシン L に対しては基質として Z-Phe-Arg-MCA、トリプシンに対しては  
15 基質として Boc-Phe-Ser-Arg-MCA を使用し、上記化合物について阻害活性を測定した。

本実験結果 (図 2) から明らかなように、ジシアノコビンアミド (図 2 下) についても、標準品 DEVD (図 2 上) と同様に、カスパーゼ 3 に対して最も強力  
20 な阻害活性を有することが確認された。

(実施例 3)

(ヒト組換えカスパーゼ 3 に対する阻害様式)

ジシアノコビンアミドをカスパーゼ 3 阻害剤として用いて、上記実施例 1 と同様の実験を、基質の濃度を変えて (2、4、6 および 8 nM) 行った。実験結果を Lineweaver-Burk プロットしたものを図 3 に示す。これによりジシアノコビンアミドが、カスパーゼ 3 の基質に対し、競合阻害することが示唆された。  
25

#### 産業上の利用可能性

本発明によって、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体



化合物を有効成分とする、カスパーゼ阻害剤が提供される。本発明のカスパーゼ阻害剤は、アポトーシスに関連する疾患の予防または処置において特に有用である。

- 5 本願は日本で出願された特願 2 0 0 4 - 3 3 1 3 3 1 を基礎としており、その内容は本明細書中に全て包含される。

## 請求の範囲

1. コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を有効成分とする、カスパーゼ阻害剤。

5

2. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリン酸誘導体である、請求項 1 に記載のカスパーゼ阻害剤。

3. 前記コビリン酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項 2 に記載のカスパーゼ阻害剤。

10

4. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項 3 に記載のカスパーゼ阻害剤。

5. 前記カスパーゼが、カスパーゼ 3 である、請求項 1 に記載のカスパーゼ阻害剤。

15

6. アポトーシス関連疾患を予防または処置するための薬学的組成物であって、治療有効量のコバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を含有する、薬学的組成物。

20

7. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリン酸誘導体である、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

8. 前記コビリン酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

25

9. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項 8 に記載の薬学的組成物。

10. 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、請求項6に記載の薬学的組成物。

5 11. コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物を適用する、カスパーゼの阻害方法。

12. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリル酸誘導体である、請求項11に記載の方法。

10

13. 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項12に記載の方法。

14. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項13に記載の方法。

15

15. 前記カスパーゼが、カスパーゼ3である、請求項11に記載の方法。

16. コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の治療有効量を投与する工程を包含する、アポトーシス関連疾患を予防または処置するための方法。

20

17. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、コビリル酸誘導体である、請求項16に記載の方法。

25

18. 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項17に記載の方法。

19. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項18に記載

の方法。

20. 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、請求項16に記載の方法。

5

21. カスパーゼ阻害剤の製造における、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の使用。

22. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、  
10 コビリル酸誘導体である、請求項21に記載の使用。

23. 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項22に記載の使用。

15 24. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項23に記載の使用。

25. 前記カスパーゼが、カスパーゼ3である、請求項21に記載の使用。

20 26. アポトーシス関連疾患を予防または処置するための医薬の製造における、コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物の使用。

27. 前記コバルトポルフィリン錯体化合物またはコバルトコリン錯体化合物が、  
コビリル酸誘導体である、請求項26に記載の使用。

25

28. 前記コビリル酸誘導体が、コビル酸誘導体である、請求項27に記載の使用。

29. 前記コビル酸誘導体が、ジシアノコビンアミドである、請求項28に記載

の使用。

30. 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、請求項26に記載の使用。

5

31. 請求項1に記載のカスパーゼ阻害剤、および該カスパーゼ阻害剤をアポトーシス関連疾患の予防または処置に使用することができる、または使用すべきであることを記載した、該カスパーゼ阻害剤に関する記載物を含む商業パッケージ。

10 32. 前記アポトーシス関連疾患が、アルツハイマー、パーキンソン病または筋萎縮性側索硬化症である、請求項31に記載の商業パッケージ。

図 1

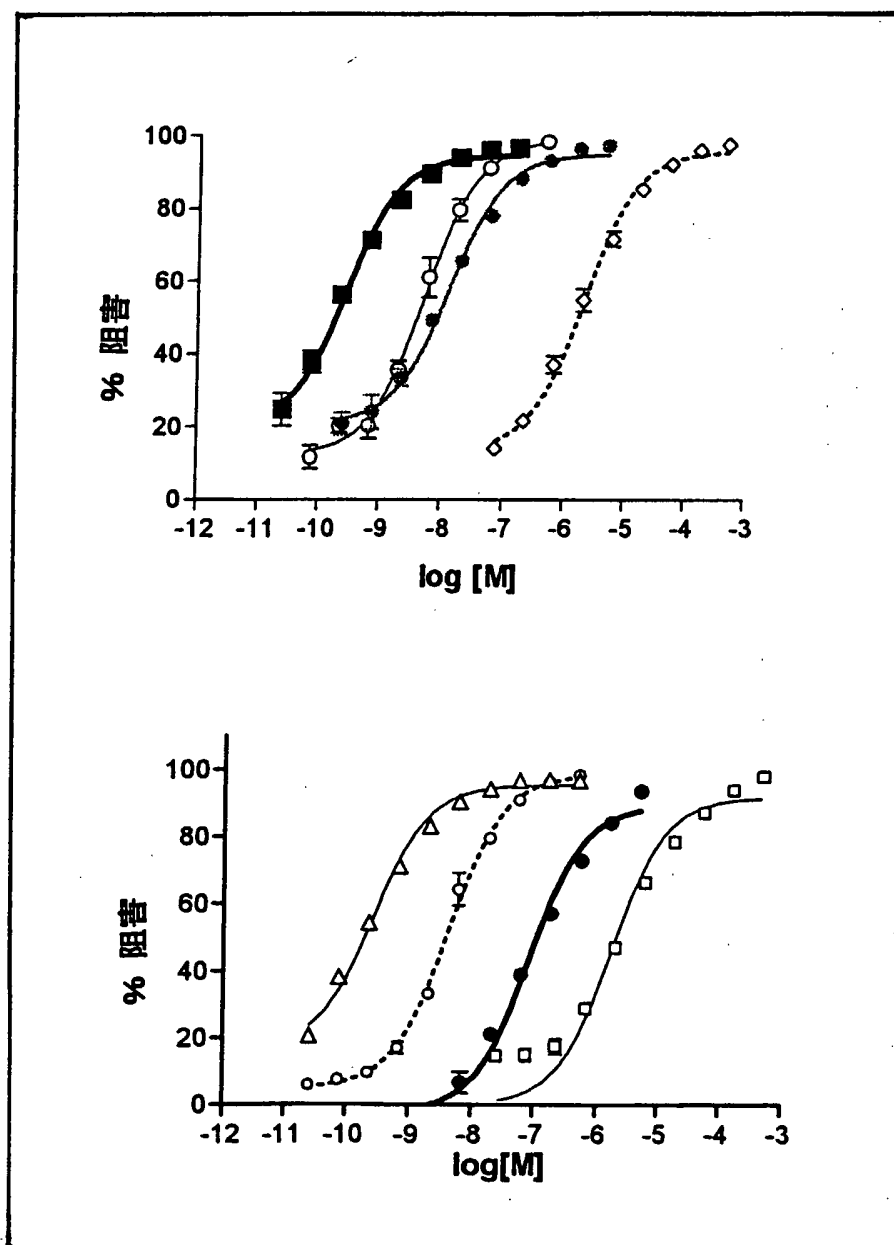


図 2

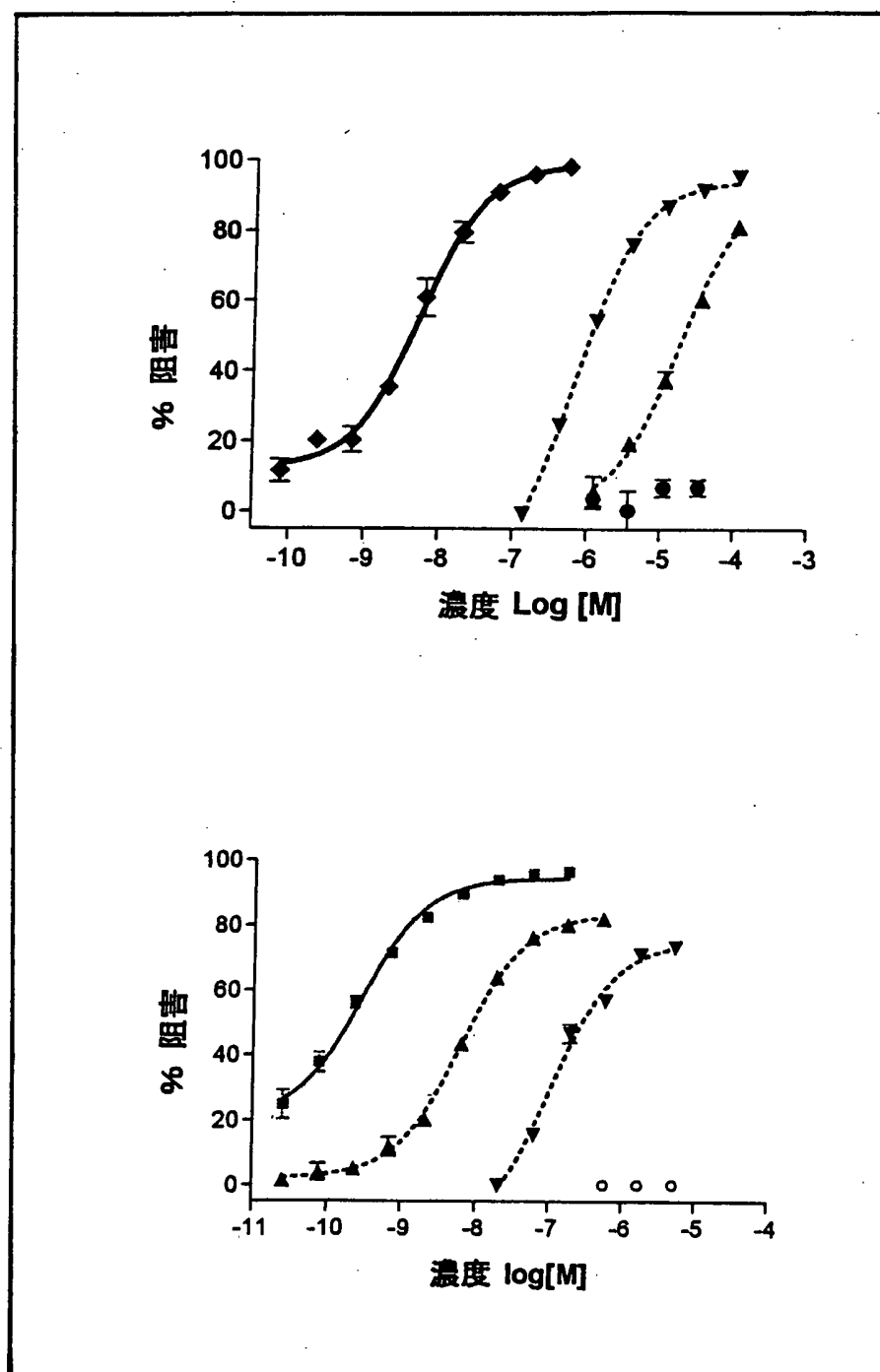
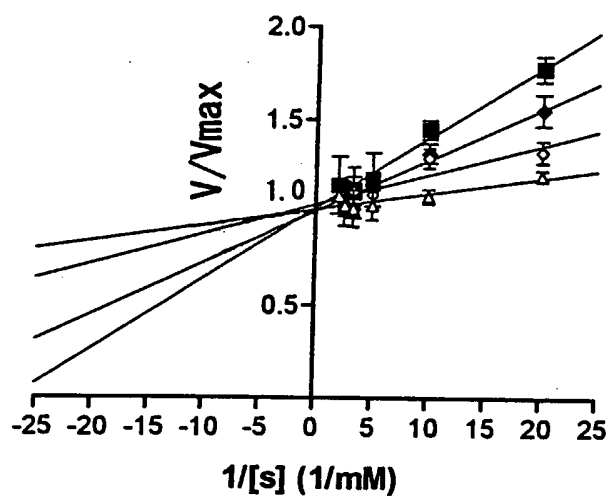


図 3





## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021396

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

**A61K31/409** (2006.01), **A61P1/16** (2006.01), **A61P3/10** (2006.01), **A61P9/10** (2006.01), **A61P11/00** (2006.01), **A61P17/02** (2006.01), **A61P19/02** (2006.01), **A61P25/00** (2006.01), **A61P25/28** (2006.01), **A61P29/00** (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)

**A61K31/409** (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), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 10-218775 A (Ryuji KAJI), 18 August, 1998 (18.08.98), Full text & US 5964224 A	1-10, 21-32
X	JP 2003-504333 A (LAXDALE LTD.), 04 February, 2003 (04.02.03), Full text & WO 2001/003696 A1 & US 2005/0147665 A1 & EP 1200085 A & AU 6167800 A & CN 1361690 A & CA 2377502 A	1-10, 21-32
X	WO 2003/041701 A2 (N.V.NUTRICIA), 22 May, 2003 (22.05.03), Full text & JP 2005-513010 A & EP 1443920 A & CA 2467065 A	1-10, 21-32

☒ 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 January, 2006 (25.01.06)

Date of mailing of the international search report  
31 January, 2006 (31.01.06)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021396

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2000/012102 A1 (PROTEOTECH, INC.), 09 March, 2000 (09.03.00), Claims & AU 6384099 A	1-10, 21-32
X	WO 2002/004454 A1 (EUKARION, INC.), 17 January, 2002 (17.01.02), Full text & US 6403788 B1 & EP 1301515 A & AU 7198701 A	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 2002/100428 A1 (TRANSITION THERAPEUTICS INC.), 19 December, 2002 (19.12.02), Full text & JP 2004-536819 A & US 2003/0086901 A1 & EP 1401483 A & CA 2487038 A	1-9, 21-29, 31
X	WO 2003/002104 A2 (REGENERATIO PHARMA AG.), 09 January, 2003 (09.01.03), Claims & JP 2004-535440 A & US 2004/0171578 A1 & EP 1401454 A & CA 2451579 A	1-9, 21-29, 31
X	JP 2-289597 A (Teijin Ltd.), 29 November, 1990 (29.11.90), Claims; page 7, lower right column, lines 5 to 14 & US 5405839 A & EP 425680 A1 & WO 1990/010014 A1	1-9, 21-29, 31
X	JP 2004-2404 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 08 January, 2004 (08.01.04), Full text & WO 2003/090782 A1 & EP 1500402 A1	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 2004/019936 A1 (SCHERING AG.), 11 March, 2004 (11.03.04), Full text & JP 2006-500383 A & DE 10240343 A1 & EP 1531808 A1 & US 2004/0127479 A1 & CA 2493199 A1	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 1989/011277 A2 (GEORGIA STATE UNIVERSITY FOUNDATION, INC.), 30 November, 1989 (30.11.89), & US 5192788 A & US 5109016 A & US 5281616 A	1, 5, 6, 21, 25, 26, 31

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021396

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/088748 A1 (BETHISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER), 30 October, 2003 (30.10.03), Full text & JP 2005-522521 A & EP 1499186 A & CA 2482260 A	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021396

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
(International Patent Classification (IPC))

**A61P31/18**(2006.01), **A61P35/00**(2006.01), **A61P37/00**(2006.01), **A61P43/00**  
(2006.01), **C07D487/22**(2006.01)

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

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2005/021396

**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 - 20  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
It pertains to methods for treatment of the human body by therapy.
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.
- ☐ 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. <b>A61K31/409</b> (2006.01), <b>A61P1/16</b> (2006.01), <b>A61P3/10</b> (2006.01), <b>A61P9/10</b> (2006.01), <b>A61P11/00</b> (2006.01), <b>A61P17/02</b> (2006.01), <b>A61P19/02</b> (2006.01), <b>A61P25/00</b> (2006.01), <b>A61P25/28</b> (2006.01), <b>A61P29/00</b> (2006.01), <b>A61P31/18</b> (2006.01), (続きあり)			
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. <b>A61K31/409</b> (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			
国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)			
CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (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	
X	JP 10-218775 A (梶 龍児) 1998.08.18, 全文 & US 5964224 A	1-10, 21-32	
X	JP 2003-504333 A (ラクスティール リミテッド) 2003.02.04, 全文 & WO 2001/003696 A1 & US 2005/0147665 A1 & EP 1200085 A & AU 6167800 A & CN 1361690 A & CA 2377502 A	1-10, 21-32	
X	WO 2003/041701 A2 (N. V. NUTRICIA) 2003.05.22, 全文 & JP 2005-513010 A & EP 1443920 A & CA 2467065 A	1-10, 21-32	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 25.01.2006		国際調査報告の発送日 31.01.2006	
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) 關 政立	4 C 8619
		電話番号 03-3581-1101 内線	3452

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
X	WO 2000/012102 A1 (PROTEOTECH, INC.) 2000. 03. 09, 特許請求の範囲 & AU 6384099 A	1-10, 21-32
X	WO 2002/004454 A1 (EUKARION, INC.) 2002. 01. 17, 全文 & US 6403788 B1 & EP 1301515 A & AU 7198701 A	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 2002/100428 A1 (TRANSITION THERAPEUTICS INC.) 2002. 12. 19, 全文 & JP 2004-536819 A & US 2003/0086901 A1 & EP 1401483 A & CA 2487038 A	1-9, 21-29, 31
X	WO 2003/002104 A2 (REGENERATIO PHARMA AG) 2003. 01. 09, 特許請求の範囲 & JP 2004-535440 A & US 2004/0171578 A1 & EP 1401454 A & CA 2451579 A	1-9, 21-29, 31
X	JP 2-289597 A (帝人株式会社) 1990. 11. 29, 特許請求の範囲, 第 7 頁 右下欄第 5-14 行 & US 5405839 A & EP 425680 A1 & WO 1990/010014 A1	1-9, 21-29, 31
X	JP 2004-2404 A (武田薬品工業株式会社) 2004. 01. 08, 全文 & WO 2003/090782 A1 & EP 1500402 A1	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 2004/019936 A1 (SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT) 2004. 03. 11, 全文 & JP 2006-500383 A & DE 10240343 A1 & EP 1531808 A1 & US 2004/0127479 A1 & CA 2493199 A1	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32
X	WO 1989/011277 A2 (GEORGIA STATE UNIVERSITY FOUNDATION, INC.) 1989. 11. 30 & US 5192788 A & US 5109016 A & US 5281616 A	1, 5, 6, 21, 25, 26, 31
X	WO 2003/088748 A1 (BETHISRAEL DEACONESS MEDICAL CENTER) 2003. 10. 30, 全文 & JP 2005-522521 A & EP 1499186 A & CA 2482260 A	1, 5, 6, 10, 21, 25, 26, 30-32

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

Int.Cl. **A61P35/00** (2006.01), **A61P37/00** (2006.01), **A61P43/00** (2006.01), **C07D487/22** (2006.01)



## 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（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 11-20 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、  
治療による人体の処置方法に関するものである。
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。