

(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



(10) 国際公開番号

WO 2010/044474 A1

(43) 国際公開日

2010年4月22日(22.04.2010)

PCT

- (51) 国際特許分類:  
A61K 31/17 (2006.01) A61P 31/14 (2006.01)  
A61K 38/21 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)  
A61P 1/16 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/067942
- (22) 国際出願日: 2009年10月16日(16.10.2009)
- (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 2008-268679 2008年10月17日(17.10.2008) JP
- (71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 公立大学法人横浜市立大学(PUBLIC UNIVERSITY CORPORATION YOKOHAMA CITY UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒2360027 神奈川県横浜市金沢区瀬戸2番2号 Kanagawa (JP). 国立大学法人岡山大学(NATIONAL UNIVERSITY CORPORATION OKAYAMA UNIVERSITY) [JP/JP]; 〒7008530 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 Okayama (JP).
- (72) 発明者: および
- (75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 野▲崎▼昭人(NOZAKI, Akito) [JP/JP]; 〒2320024 神奈川県横浜市南区浦舟町4丁目57番 公立大学法

人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 田中 克明 (TANAKA, Katsuaki) [JP/JP]; 〒2320024 神奈川県横浜市南区浦舟町4丁目57番 公立大学法人横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 池田 正徳 (IKEDA, Masanori) [JP/JP]; 〒7008558 岡山県岡山市北区鹿田町二丁目5番1号 国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP). 加藤 宣之 (KATO, Nobuyuki) [JP/JP]; 〒7008558 岡山県岡山市鹿田町二丁目5番1号 国立大学法人岡山大学大学院医歯薬学総合研究科内 Okayama (JP).

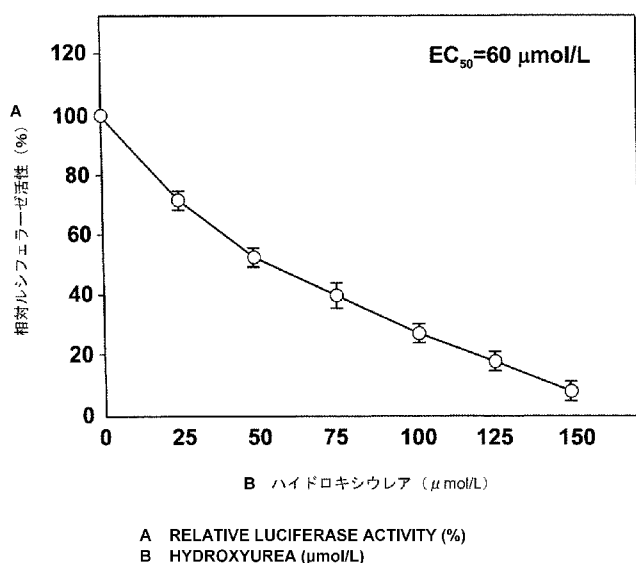
- (74) 代理人: 谷川 英次郎(TANIGAWA, Hidejiro); 〒1020072 東京都千代田区飯田橋4丁目5番12号 S K 飯田橋ビル6階 谷川国際特許事務所内 Tokyo (JP).
- (81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

[続葉有]

(54) Title: THERAPEUTIC AGENT FOR HEPATITIS C

(54) 発明の名称: C型肝炎治療剤

[図1B]



(57) Abstract: Disclosed is a novel therapeutic agent for hepatitis C, which has a high therapeutic effect on hepatitis C. The therapeutic agent for hepatitis C comprises hydroxyurea as an active ingredient. The therapeutic agent for hepatitis C may additionally comprise interferon- $\alpha$ . The novel therapeutic agent for hepatitis C has a high therapeutic effect on hepatitis C. The use of interferon- $\alpha$  in combination can achieve a synergistic effect for the treatment of hepatitis C. When a patient is infected by a hepatitis C virus having a genotype on which interferon- $\alpha$  therapy is effective, the therapeutic effect on the patient can be further increased by using interferon- $\alpha$  in combination.

(57) 要約: 要約 高いC型肝炎治療効果を有する新規なC型肝炎治療剤が開示されている。C型肝炎治療剤ハイドロキシウレアを有効成分として含有する。C型肝炎治療剤は、インターフェロン $\alpha$ をさらに含んでもよい。本発明により、高いC型肝炎治療効果を有する新規なC型肝炎治療剤が提供された。また、インターフェロン $\alpha$ との併用により、C型肝炎治療について相乗効果が発揮される。このため、インターフェロン $\alpha$ 療法が有効な遺伝子型のC型肝炎

炎ウイルスに感染している場合には、インターフェロン $\alpha$ を併用することにより治療効果がさらに高くなる。

WO 2010/044474 A1



(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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, 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 (条約第 21 条(3))

## 明 細 書

**発明の名称** : C型肝炎治療剤

### 技術分野

[0001] 本発明は、新規なC型肝炎治療剤に関する。

### 背景技術

[0002] C型肝炎ウイルス（HCV）は慢性肝疾患の主要な原因であり、肝硬変や肝細胞癌へ進行する。HCV感染は世界的な健康問題であり、その感染者数は1億7000万人を超えると考えられている。HCV遺伝子型1は日本、米国を中心に他の国々でも主要な遺伝子型である。不幸なことにこの遺伝子型のHCVに感染した患者では、現在の標準的な最強治療であるペグインターフェロン・リバビリン併用療法でも50%未満しか治癒しない。これらC型肝炎患者に対するより有効な治療法を開発するため、本願発明者らはHCV全長遺伝子が複製するアッセイ系を開発した（特許文献1）。このアッセイ系により、C型肝炎に対する治療効果を有する物質をスクリーニングすることができる。このアッセイ系を用いて本願発明者らは高脂血症治療剤のスタチンがHCV遺伝子複製を抑制することを発見した（特許文献1）。さらにこの発見をもとにBaderらは臨床試験を実施し、フラバスタチンがC型肝炎患者で抗HCV活性を示すことを最近報告した（非特許文献1）。

### 先行技術文献

#### 特許文献

[0003] 特許文献1：特許第4009732号掲載公報

#### 非特許文献

[0004] 非特許文献1：T. Bader , J. Fazili , M. Madhoun , C . Aston , D. Hughes , S. Rizvi , K. Seres , M .Hasan, Fluvastatin inhibits hepatitis C replication in humans, Am. J. Gastroenterol. 103 (2008) 1383-1389.)

### 発明の開示

#### 発明が解決しようとする課題

[0005] 上記の通り、C型肝炎に対する治療効果を有する物質のスクリーニング系は特許文献1に記載されている通り公知であり、このスクリーニングにより、スタチン類がC型肝炎治療効果を有することが見出された。しかしながら、スタチン類のC型肝炎治療効果は必ずしも満足できるものではない。また、上記スクリーニング系を用いたとしても、この世に無数に存在する物質の中から高いC型肝炎治療効果を有する物質を見つけ出すことは容易ではない。

[0006] 本発明の目的は、高いC型肝炎治療効果を有する新規なC型肝炎治療剤を提供することである。

### 課題を解決するための手段

[0007] 本願発明者らは、特許文献1に記載された上記スクリーニング系を用いて鋭意研究した結果、慢性骨髄性白血病治療剤等として用いられているヒドロキシウレアが高いC型肝炎治療効果を有することを見出し本発明を完成した。さらに、ヒドロキシウレアが、C型肝炎治療効果に関しインターフェロン $\alpha$ と相乗効果を発揮することも見出した。

[0008] すなわち、本発明は、ヒドロキシウレアを有効成分として含有するC型肝炎治療剤を提供する。また、本発明は、該本発明のC型肝炎治療剤にインターフェロン $\alpha$ をさらに含むC型肝炎治療剤を提供する。さらに、本発明は、ヒドロキシウレアのC型肝炎治療剤製造のための使用を提供する。さらに、本発明は、治療に有効な量のヒドロキシウレアをC型肝炎患者に投与することを含む、C型肝炎の治療方法を提供する。

### 発明の効果

[0009] 本発明により、高いC型肝炎治療効果を有する新規なC型肝炎治療剤が提供された。

### 図面の簡単な説明

[0010] [図1A] 培養中のOR6細胞に各種濃度のヒドロキシウレアを添加した際の培養時間と相対ルシフェラーゼ活性の関係を示す図である。

[図1B] 培養中のOR6細胞に各種濃度のヒドロキシウレアを添加した際のハイ

ドロキシウレア濃度と相対ルシフェラーゼ活性の関係を示す図である。

[図2]脳心筋炎ウイルス（EMCV）由来内部リボソーム侵入部位（IRES）によりレニラ蛍光をコードするプラスミドをIFNにより治癒したOR6細胞であるOR6c細胞にFuGENE6試薬（商品名、Roche Diagnostics社製）を用いてトランスフェクションし、24時間後に種々の濃度のヒドロキシウレアを加え72時間培養した際のヒドロキシウレア濃度と相対ルシフェラーゼ活性を示す図である。

[図3]各種濃度のヒドロキシウレアを添加した培養液中でOR6細胞を培養した際の相対細胞数を示す図である。

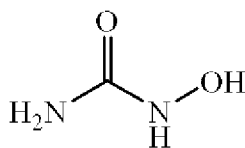
[図4A]培養中のOR6細胞に各種濃度のヒドロキシウレアとIFN $\alpha$ を添加した際の、これらの濃度と相対ルシフェラーゼ活性の関係を示す図である。

[図4B]図4Aに示される測定結果を、アイソログラム解析した図を示す。

### 発明を実施するための最良の形態

[0011] 上記の通り、本発明のC型肝炎治療剤は、ヒドロキシウレア（以下、「HU」と呼ぶことがある）を有効成分として含有する。HU自体は、下記の化学構造を有する周知の化合物であり、その製造方法も周知であり、慢性骨髄性白血病治療薬等として古くから市販されている。本発明においては、市販のHUを好都合に用いることができる。

[0012] [化1]



[0013] 本発明のC型肝炎治療剤は、HUに加え、さらに他の活性成分を含んでもよい。例えば、後述の実施例に具体的に記載されるように、HUは、従来からC型肝炎治療薬として用いられているインターフェロン $\alpha$ の治療効果を高める効果、すなわち、C型肝炎治療についてインターフェロン $\alpha$ との相乗効果を有することが明らかになった。従って、本発明のC型肝炎治療剤は、インターフェロン $\alpha$ をさらに含むことが好ましい。なお、医薬として用いられ

ているインターフェロン $\alpha$ としては、インターフェロン $\alpha$ にポリエチレングリコール鎖を付加して生体内での安定性を高めたペグインターフェロン $\alpha$ が多用されている。本明細書及び本願特許請求の範囲において、「インターフェロン $\alpha$ 」という語は、インターフェロン $\alpha$ の活性を有し、生体内での安定性を高めた、ペグインターフェロン $\alpha$ のようなインターフェロン $\alpha$ の安定化誘導体も包含する意味で用いている（ただし、実施例中を除く）。本発明のC型肝炎治療剤が含んでいてもよい他の活性成分は、インターフェロン $\alpha$ に限定されるものではなく、例えば、C型肝炎治療に用いられているリバビリンをさらに添加してもよく、インターフェロン $\alpha$ とリバビリンの両者をさらに含んでいてもよい。

[0014] 投与経路は、経口投与でも非経口投与でもよく、非経口投与の場合には、静脈内投与、筋肉内投与、肝臓又はその周辺への局所投与、経皮投与等を例示することができるがこれらに限定されるものではない。これらのうち、経口投与が好ましい。剤形は、周知のいずれの剤形であってもよく、例えば、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、トローチ剤、ハードキャンディー剤、散剤、スプレー剤、クリーム剤、塗剤、坐剤、ゼリー剤、ゲル剤、ペースト剤、ローション剤、軟膏剤、水性懸濁液、注射溶液、エリキシル剤、シロップ剤等を挙げることができるがこれらに限定されるものではない。

[0015] 本発明のC型肝炎治療剤は、HU及び場合によっては上記した他の活性成分の他に、製剤のための賦形剤、担体、希釈剤等含んでいてもよく、通常、このような製剤のための成分を含む。これらの成分は製薬分野において周知であり、例えば、乳糖、デンプン、セルロース、炭酸カルシウム、アルギン酸ナトリウム、水等を例示することができるがこれらに限定されるものではない。さらに、製剤分野において常用されている他の添加剤、例えば、緩衝作用、浸透圧調整のための塩、溶解補助剤、分散剤、安定化剤、酸化防止剤、保存剤、崩壊剤、結合剤、矯味剤、滑沢剤、コーティング剤、着色剤等の成分を配合しても良い。

[0016] 投与量は、患者の状態や病歴、重症度、体重、併用する他の活性成分等に

応じて適宜設定されるが、通常、成人1日当たりHU量として1mg~10000mg程度、好ましくは、500mg~2000mg程度である。また、ペグインターフェロン $\alpha$ と併用する場合、ペグインターフェロン $\alpha$ の投与量も同様に適宜設定されるが、通常、成人1日当たりペグインターフェロン $\alpha$ 量として1 $\mu$ g~1000 $\mu$ g程度、好ましくは、10 $\mu$ g~200 $\mu$ g程度である。投与期間は、患者の状態を観察しながら適宜設定されるが、通常、1日間~1500日間程度、特に14日間~730日間程度である。

[0017] 本発明のC型肝炎治療剤は、C型急性肝炎、C型慢性肝炎のいずれに対しても有効である。下記実施例に具体的に記載されるように、本発明のC型肝炎治療剤は、C型慢性肝炎、とりわけ、難治性C型慢性肝炎の治療に有効であることが確認されたので、C型慢性肝炎、とりわけ、難治性C型慢性肝炎の治療に用いる場合に特に威力を発揮する。なお、「C型慢性肝炎」とは、C型肝炎ウイルスが原因で6か月以上持続している肝炎、「難治性C型肝炎」とは、genotype 1のC型肝炎ウイルスが感染しており、HCV RNA量が常法であるTaqMan（商品名）PCR法で5LogIU/ml以上の場合を意味する。

[0018] また、下記実施例において具体的に記載するように、特許文献1に記載された細胞を用いるスクリーニング系における、HUによるC型肝炎ウイルス(HCV)の50%複製抑制濃度は60 $\mu$ mol/Lであり、市販のC型肝炎治療薬であるリバビリンの同濃度(76-126 $\mu$ mol/L)よりも低く、従って、高いC型肝炎治療効果を有すると考えられる。さらにヒトのHU許容用量は4時間毎の800mg/mm<sup>2</sup>の経口投与とされ、その場合、HU血中濃度は2480 $\mu$ mol/Lにも達する。従って、HUは単独で臨床使用できうると考えられる。さらに、下記実施例において具体的に記載するように、インターフェロン $\alpha$ との併用により、C型肝炎治療について相乗効果が発揮される。このため、インターフェロン $\alpha$ 療法が有効な遺伝子型のC型肝炎ウイルスに感染している場合には、インターフェロン $\alpha$ を併用することにより治療効果がさらに高くなると考えられる。

## 実施例

[0019] 以下、本発明を実施例に基づきより具体的に説明する。もっとも、本発明

は下記実施例に限定されるものではない。

[0020] 製剤例 1

経口投与用のカプセルの組成の 1 例として次のものを例示することができる。

HU            500mg

ハイドレアカプセル（ブリストルマイヤーズ）            500mg

[0021] 実施例 1 HUの抗HCV活性

本願発明者らが開発した、特許文献 1 記載の細胞を用いたスクリーニング系により、C型肝炎治療効果を有する化合物をスクリーニングした。

[0022] スクリーニングに用いた特許文献 1 記載の細胞は、簡単に述べると次のようなものである。すなわち、ヒト肝癌細胞株HuH-7由来の0c細胞(FERM P-20517)に、HCVゲノム全長、レポーター遺伝子としてのルシフェラーゼ遺伝子、選択マーカー遺伝子としてのネオマイシン耐性遺伝子（ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子）を含むプラスミドを導入したものである。より具体的には、5'末端から、HCVの内部リボソーム侵入部位(IRES)配列、ルシフェラーゼ遺伝子、ネオマイシンホスホトランスフェラーゼ遺伝子、脳心筋炎ウイルス(encephalomyocarditis virus (EMCV))由来のIRES配列、HCVオープンリーディングフレーム配列、HCV3'非翻訳配列の順に連結されているRNAを含むプラスミドがヒト肝癌細胞株HuH-7由来の0c細胞(FERM P-20517)に導入された細胞(OR6細胞)である。HCVに対する抗ウイルス活性（すなわち、C型肝炎に対する治療効果）を調べようとする被検化合物を含む培養液中でこのOR6細胞を培養後、細胞のルシフェラーゼ活性を測定する。HCV遺伝子の複製が少ないほど、被検化合物の抗HCV活性が高く、ルシフェラーゼ活性は低くなる。従って、測定されるルシフェラーゼ活性が低いほど、抗HCV活性は高い。特許文献 1 では、測定されるルシフェラーゼ活性と、HCV RNA量との相関関係が極めて高いことが実験的に確認されており、このスクリーニング系が信頼性の高いものであることが確認されている。

[0023] 1. 材料と方法



(1) 細胞培養と抗ウイルスアッセイ

OR6細胞は、24ウェル中で培養した（培養液：5%牛胎児血清及びG418付加DMEM培地、温度37°C）。HUとインターフェロン $\alpha$ （以下、「IFN $\alpha$ 」）の抗ウイルス効果をモニターするため、まず24ウェルプレートを用いて1ウェルあたり15000細胞を24時間培養した。引き続き種々の濃度のHUやIFN $\alpha$ あるいは両剤を加えさらに72時間培養した。各ウェル中の細胞を回収し、ルシフェラーゼ活性を測定した。ルシフェラーゼ活性は、市販のルシフェラーゼ活性測定キット（Renilla Luciferase Assay System（Promega社））を用い、添付の実験説明書に従って細胞を回収し、ルシフェラーゼの定量を行うことにより測定した。蛍光活性の測定にはMonolight 3010（BD Biosciences社）を用いた。

[0024] (2) 被検化合物

純度98%以上のHU及びIFN $\alpha$ はシグマアルドリッチ社より購入した。

[0025] (3) 細胞生存能

OR6細胞に対するHUの細胞毒性を検証するため、95mm培養皿にOR6細胞を400000個まき、0、50、100、150  $\mu\text{mol/L}$ の濃度でHUを加え72時間培養した。トリパンブルー染色の後で生存している細胞数をヘマトサイトメーターにて測定した。

[0026] (4) トランスフェクション実験

特許文献1に従い脳心筋炎ウイルス（EMCV）由来内部リボソーム侵入部位（IRES）によりレニラ蛍光をコードするプラスミドをIFN $\alpha$ により治癒したOR6細胞であるOR6c細胞にFuGENE6試薬（Roche Diagnostics社製）を用いてトランスフェクションし、24時間後に種々の濃度のHUを加え72時間培養した。

[0027] 2. 結果

(1) HUは単独でHCV遺伝子複製抑制効果を示した

OR6細胞はHCV遺伝子複製をモニターする信頼できる実験系と考えられているため、HUが単独でHCV全長遺伝子の複製を抑制できるか検討した（図1A）。150  $\mu\text{mol/L}$ までのHUを72時間投与して得られた用量依存曲線により、50%複製抑制濃度（無添加の場合の複製を50%抑制する濃度）は60  $\mu\text{mol/L}$ となった（

図1B)。インターフェロン $\alpha$ の50%抑制濃度は1.2 IU/mlとなった。コントロールプラスミドpEMCV-RLをトランスフェクションした治癒OR6c細胞を用いて、HUはレニラ蛍光自身を発光抑制しないことを確認した(図2)。これらの結果より、HUは独立してHCV遺伝子複製を抑制できることが明らかになった。

[0028] (2) HUの抗HCV活性は細胞毒性のせいではない

HCVレプリコンの複製は宿主細胞の増殖に依存するという報告があるため、HUのHCV遺伝子複製抑制効果が細胞毒性効果のため生じている可能性がある。この可能性を除外するため、OR6細胞に対するHUの細胞毒性効果を検証した。その結果、100  $\mu$ mol/LまでのHUで処理した細胞では未処理の細胞と比較して生存細胞数に明らかな差は認められなかった(図3)。

[0029] (3) HUとインターフェロン $\alpha$ の併用は効果的にHCV遺伝子複製を抑制した

続いてHCV全長遺伝子複製におけるインターフェロン $\alpha$ とHUの併用による抑制効果を検討した。HUを0、24、48マイクロモルに固定した時のインターフェロン $\alpha$ の用量依存曲線が得られた。曲線はHUを加えることにより左にシフトしており(図4A)、HU併用はインターフェロン単独より効果的であることが示された。アイソボログラム解析により両剤併用による相乗的な抗HCV効果が証明された(図4B。図4B中の破線が相乗効果がない場合(相加効果)のラインであり、実測値がそれよりも左下側にあることは、IFN $\alpha$ 単独投与よりもHUとの併用の方が抗HCV効果が高まること、すなわち、相乗効果があることを示す)。これらの結果よりHUはインターフェロン $\alpha$ と併用して使用できる抗HCV剤となり得ることが明らかになった。

[0030] 実施例2 臨床試験

インフォームドコンセントを施した12名の難治性C型肝炎患者(serogroup 1 高ウイルス量)に対して hidroksiuarea (商品名 hidroka kapsul) 1500mg/日の経口投与を4週間行った。投与開始前から治療終了時まで1週間毎に血清中HCV RNA量(log IU/ml)を常法である、TaqMan (商品名) プローブを用いたリアルタイム検出PCR法により測定した。

[0031] その結果、投与中12名中9名(75%)でウイルス量(HCV RNA)の減少を認めた

。ウイルス減少は最大で0.37Log、平均で0.22Log認められた。

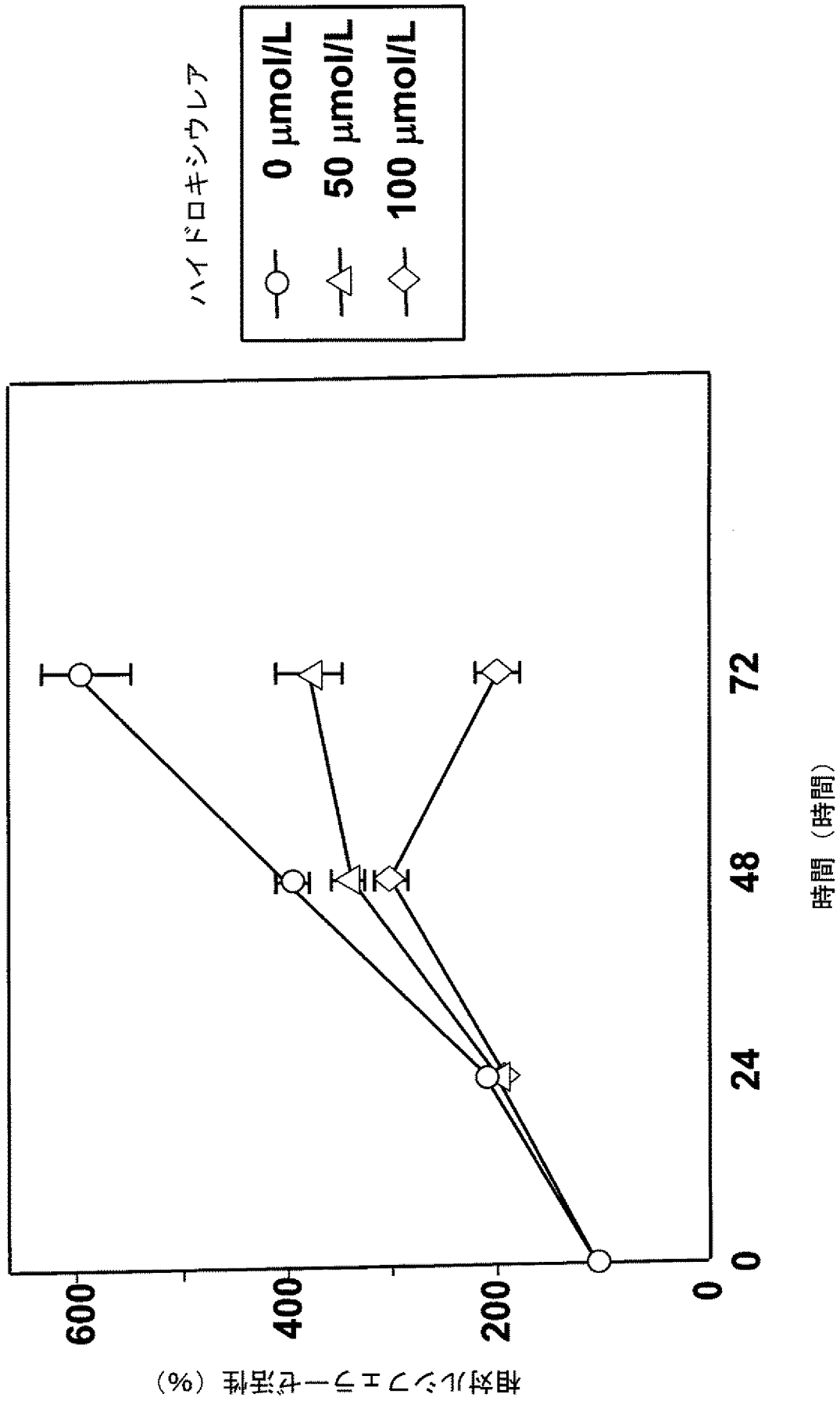
### **産業上の利用可能性**

[0032] 本発明により、C型肝炎の治療に有効な新規なC型肝炎治療剤が提供された。本発明の治療剤は、難治性慢性のC型肝炎の治療にも有用であり、C型肝炎の治療に貢献するものである。

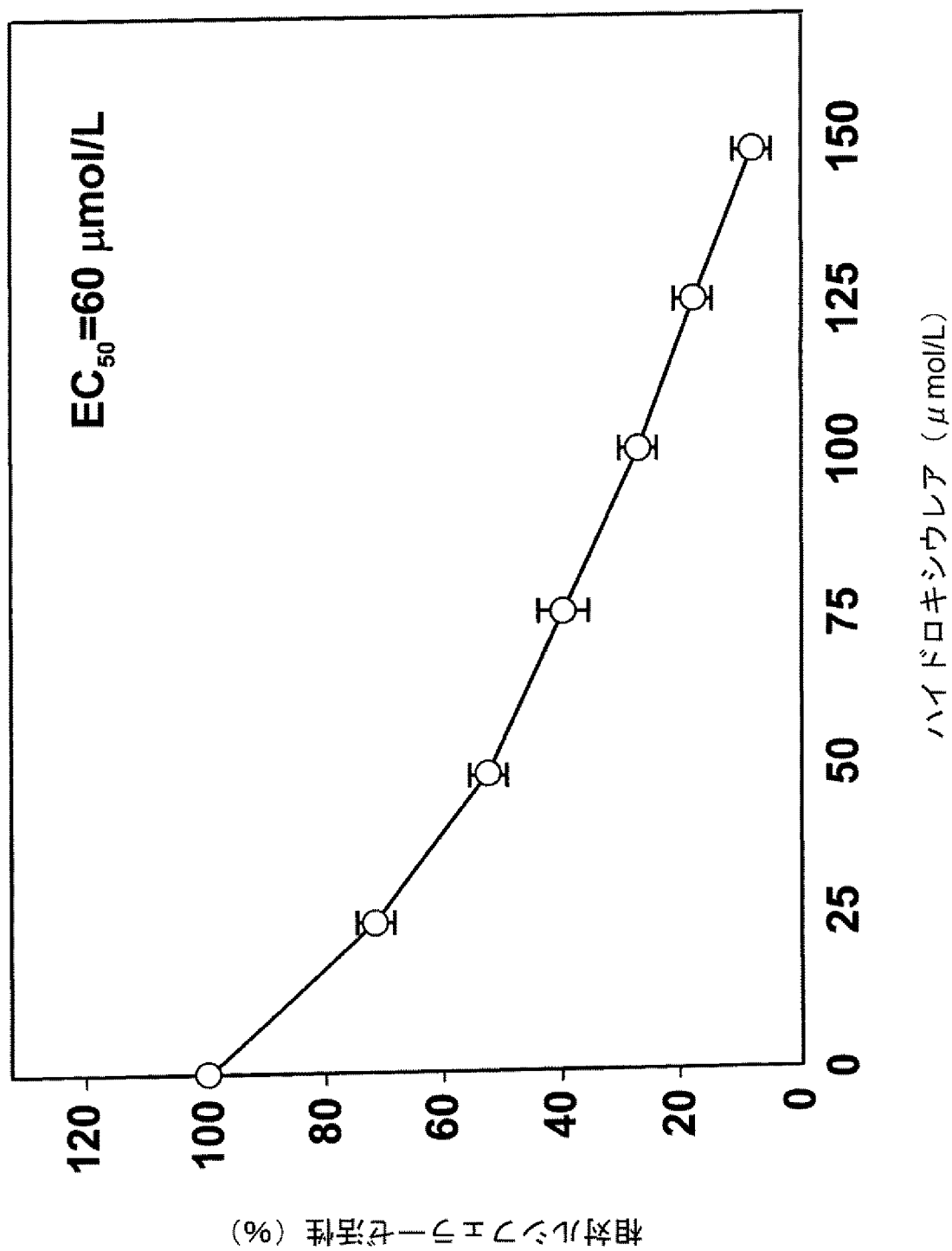
### 請求の範囲

- [請求項1]            ハイドロキシウレアを有効成分として含有するC型肝炎治療剤。
- [請求項2]            インターフェロン $\alpha$ をさらに含む請求項1記載の治療剤。
- [請求項3]            ハイドロキシウレアのC型肝炎治療剤製造のための使用。
- [請求項4]            治療に有効な量のハイドロキシウレアをC型肝炎患者に投与することを含む、C型肝炎の治療方法。
- [請求項5]            治療効果をさらに高める量のインターフェロン $\alpha$ を併用する請求項4記載の方法。

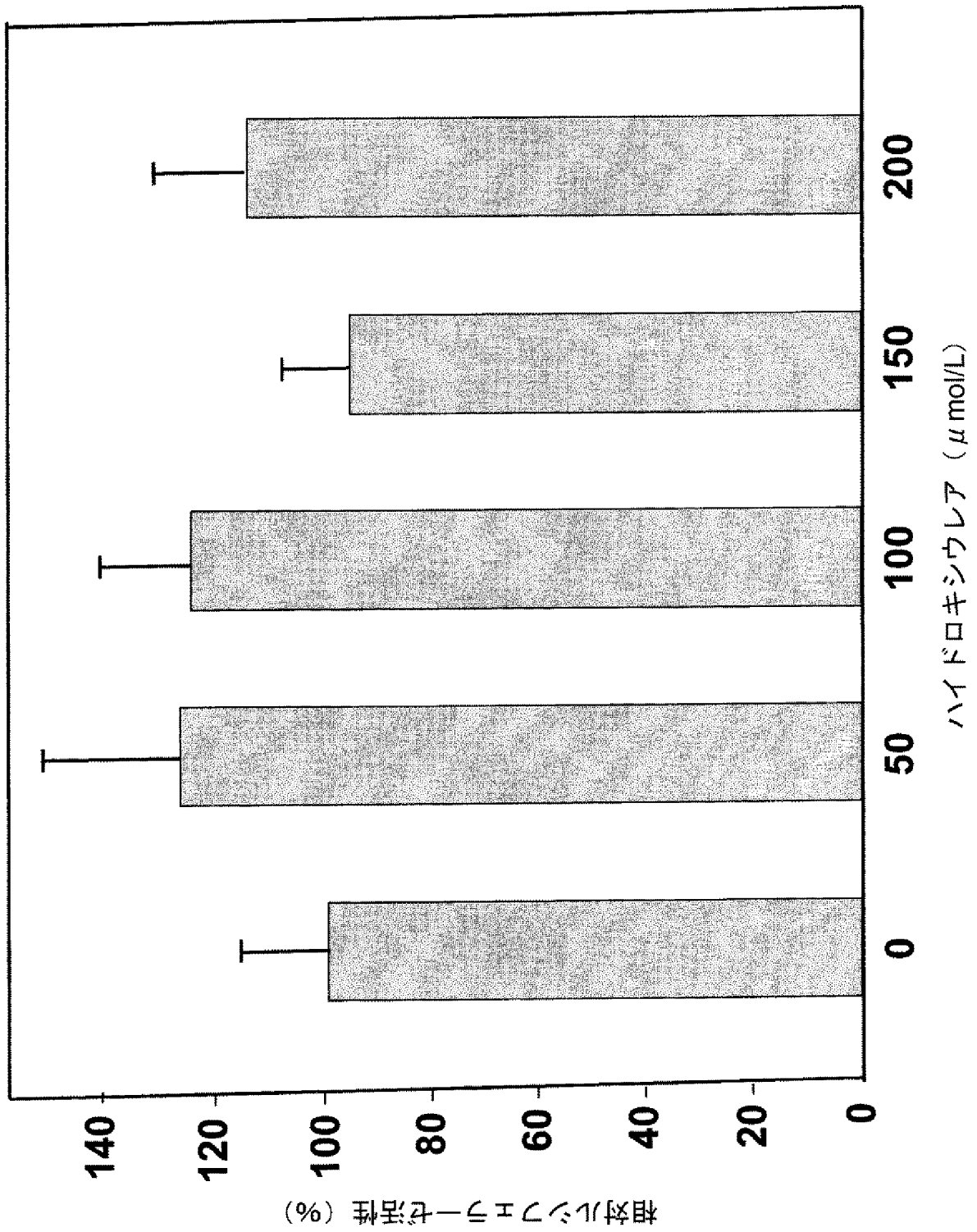
[図1A]



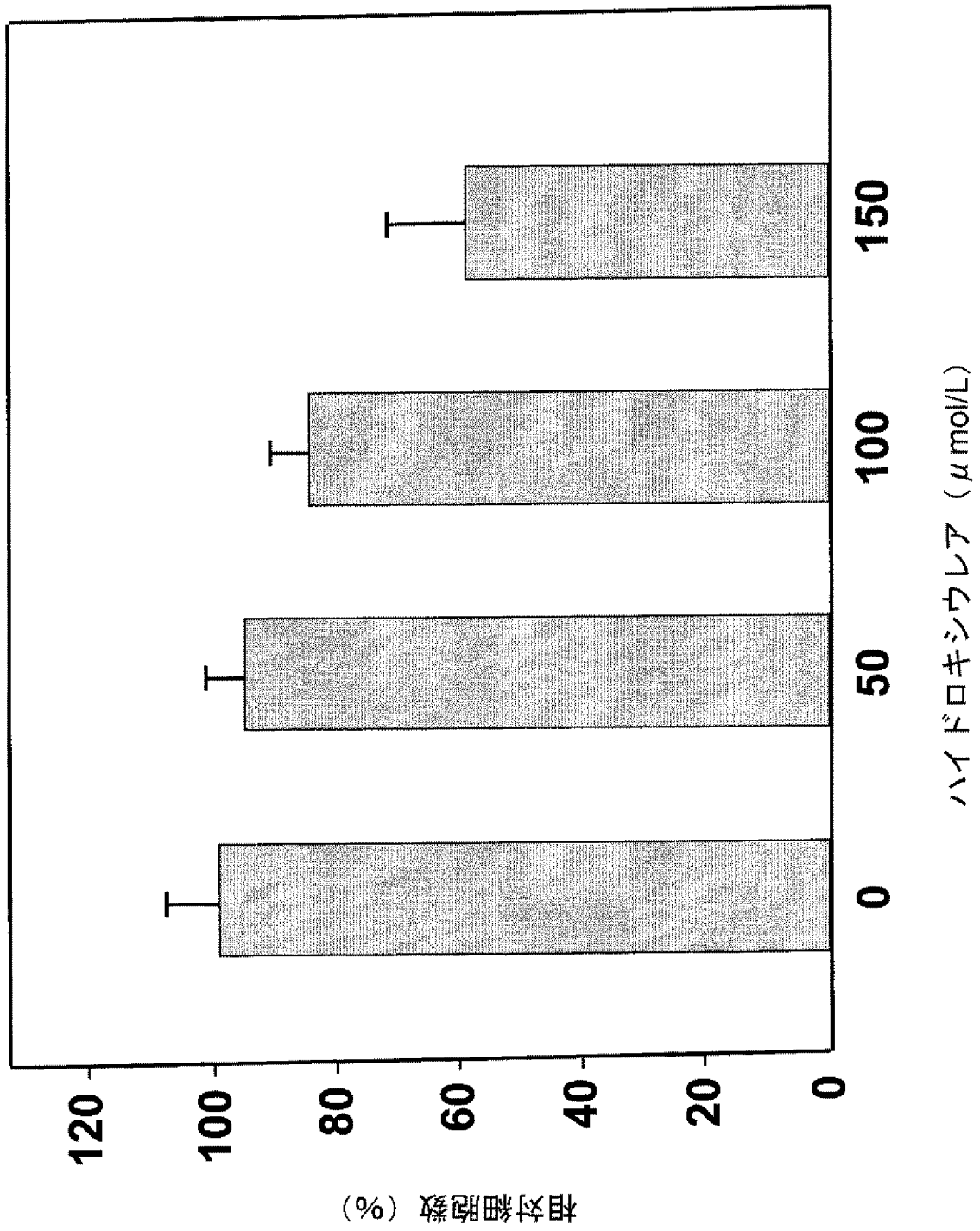
[図1B]



[図2]

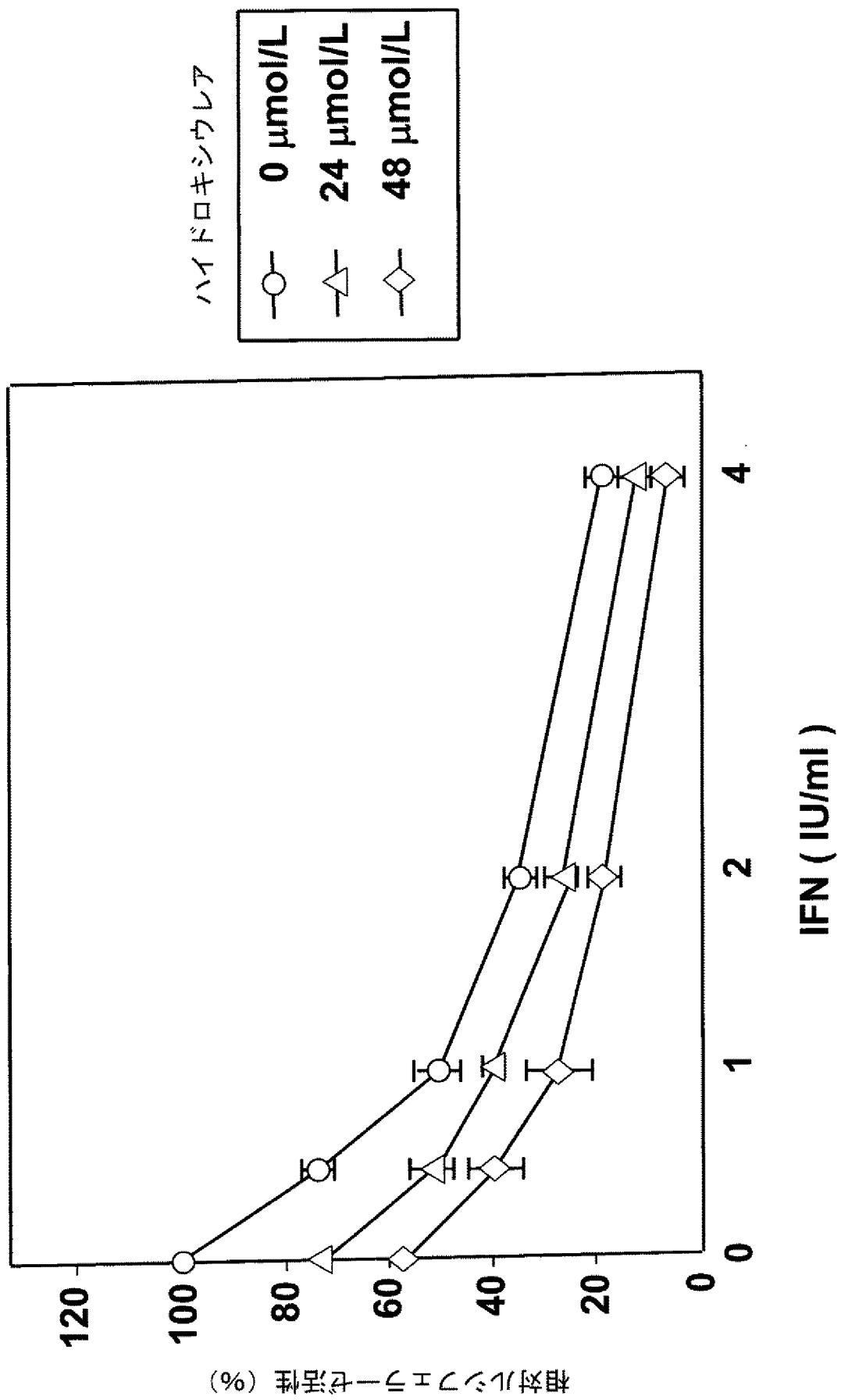


[図3]

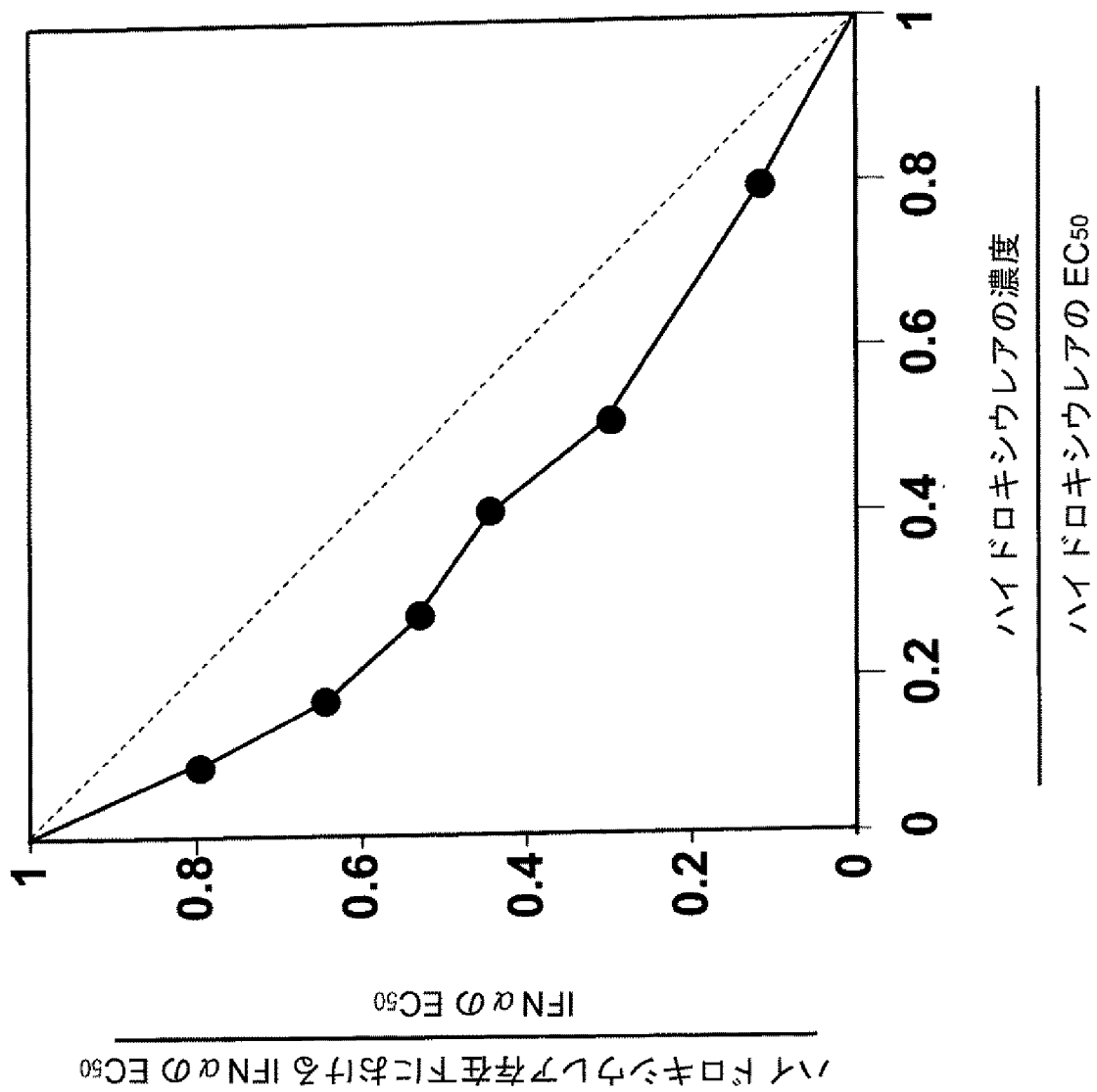




[図4A]



[図4B]



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/067942

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

A61K31/17(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P43/00(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)

A61K31/17, A61K38/21, A61P1/16, A61P31/14, A61P43/00

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	1996-2009
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2009	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2009

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

CAplus/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Journal of Virology, 2003.10, Vol.77 No.19, pp.10689-10694, page 10689, right column, lines 7 to 8, page 10691, TABLE 1.	1-3

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  
17 November, 2009 (17.11.09)

Date of mailing of the international search report  
24 November, 2009 (24.11.09)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2009/067942

**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.: 4, 5  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Claims 4 and 5 include the methods for treatment of the human body or animal 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 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 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/17(2006.01)i, A61K38/21(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P43/00(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 (IPC))  
 Int.Cl. A61K31/17, A61K38/21, A61P1/16, A61P31/14, A61P43/00

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  
 日本国实用新案公報 1922-1996年  
 日本国公開实用新案公報 1971-2009年  
 日本国实用新案登録公報 1996-2009年  
 日本国登録实用新案公報 1994-2009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/BIOSIS/MEDLINE/WPIDS (STN), JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII),

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	Journal of Virology, 2003.10, Vol.77 No.19, pp.10689-10694 第10689頁右欄第7～8行、第10691頁 TABLE 1.	1-3

☐ 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 17.11.2009	国際調査報告の発送日 24.11.2009
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) 田村 聖子 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 4431

## 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.  請求項 \_\_\_\_\_ 4, 5 \_\_\_\_\_ 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。

請求項4及び5は、「治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものである。

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。

- 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。
- 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。
- 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。
- 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。