

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2013年4月11日(11.04.2013)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号

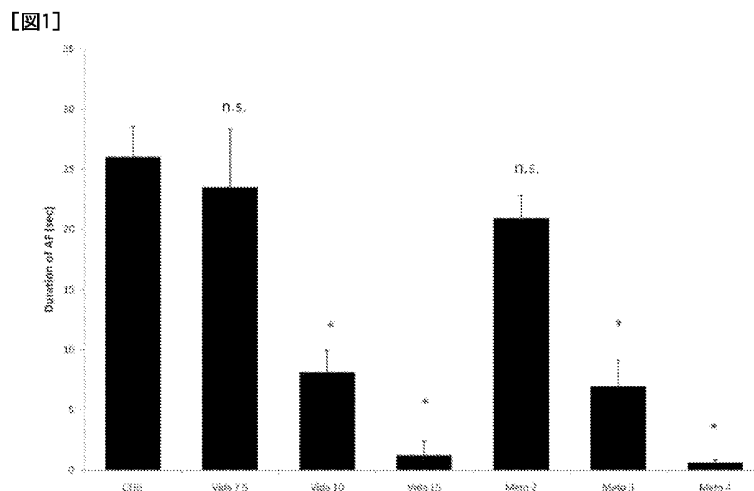
WO 2013/051330 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/7076 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/06 (2006.01)
 - (21) 国際出願番号: PCT/JP2012/069540
 - (22) 国際出願日: 2012年8月1日(01.08.2012)
 - (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 2011-222421 2011年10月7日(07.10.2011) 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 Corpora-
tion Yokohama City University) [JP/JP]; 〒2360027 神
奈川県横浜市金沢区瀬戸2番2号 Kanagawa
(JP).
 - (72) 発明者; および
 - (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石川 義弘
(ISHIKAWA, Yoshihiro) [JP/JP]; 〒2360004 神奈川県
横浜市金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人
横浜市立大学内 Kanagawa (JP). 奥村 敏 (OKU-
MURA, Satoshi) [JP/JP]; 〒2360004 神奈川県横浜市
金沢区福浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜
市立大学内 Kanagawa (JP). 吹田 憲治 (SUITA,
Kenji) [JP/JP]; 〒2360004 神奈川県横浜市金沢区福
浦三丁目9番の1 公立大学法人横浜市立大学
内 Kanagawa (JP).
 - (74) 代理人: 間山 世津子, 外 (MAYAMA, Setsuko et
al.); 〒2210835 神奈川県横浜市神奈川区鶴屋町3
丁目30番の1 農機会館4階 Kanagawa (JP).
 - (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保
護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA,
BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES,
FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN,
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,
QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST,
SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.
 - (84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保
護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW,
MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシ
ア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ
(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,
GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT,
NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).
- 規則 4.17 に規定する申立て:
— 不利にならない開示又は新規性喪失の例外に関
する申立て (規則 4.17(v))

[続葉有]

(54) Title: TREATMENT OF ATRIAL FIBRILLATION BY MEANS OF VIDARABINE

(54) 発明の名称: ビダラビンによる心房細動治療



(57) Abstract: Provided is a novel antiarrhythmic agent. An antiarrhythmic agent containing vidarabine, and a pharmaceutically accepted salt or solvate thereof.

(57) 要約: 新規な不整脈治療薬を提供する。 ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物を含む抗不整脈薬。

WO 2013/051330 A1

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： ビダラビンによる心房細動治療

技術分野

[0001] 本発明は、抗ヘルペス薬であるビダラビンの一過性心房細動抑制作用に関し、より詳細には、不整脈治療薬としてのビダラビンの使用に関する。

背景技術

[0002] 虚血性心疾患や高血圧の治療薬として頻用されてきたベータ遮断薬はVaughan Williams分類II群薬として分類され抗不整脈作用が存在することも古くから知られていたが、抗不整脈薬としてはナトリウムチャンネル阻害薬が第1選択薬として長らく頻用されてきた。

[0003] しかしながら1991年大規模臨床試験であるCAST(Cardiac Arrhythmia Suppression Trial)の結果から心筋梗塞後の心室性不整脈患者へのナトリウムチャンネル阻害薬の投与は心室性期外収縮数は減少させるが、患者の生命予後はかえって悪化させることが明らかになった。それに代わって注目されるようになったのがベータ遮断薬であり、抗不整脈薬のなかで患者の生命予後を唯一改善する薬物であり、心筋梗塞や心不全におけるベータ遮断薬の突然死予防効果が証明され (BHAT, MIAMI I, CIBIS II, MERIT-HF, US Carvedilol HF study)、致死性不整脈発生の予防効果が期待されている。ベータアドレナリン受容体は、細胞膜に存在するアデニル酸シクラーゼ酵素を活性化して細胞内サイクリックAMP (cAMP) 濃度を上昇させることで心機能や心拍数を調節している。すなわち、ベータ遮断薬は、交感神経過剰刺激状態でのアデニル酸シクラーゼ酵素の活性およびその下流のcAMP-PKAシグナルを抑制することでL型カルシウムチャンネル、筋小胞体ホスホランパン、リアノジン受容体の過剰なリン酸化 (活性化) が抑制し、細胞内カルシウムの過剰な上昇が抑制され抗不整脈効果を発揮すると考えられているが、詳細は不明である。またベータ遮断薬を抗不整脈薬として用いる場合の副作用として運動耐容能を低下させたり、呼吸器の抑制作用も临床上、とくに高齢不整脈患者への投与に

は大きな問題となっている。またナトリウムチャンネル阻害薬ならびにベータ遮断薬は心機能抑制作用があり心不全患者や心血管術後の患者に発症した不整脈に対しては慎重投与が必要である。

[0004] このようなベータ遮断薬による呼吸器系への副作用は、ベータアドレナリン受容体には3種類のサブタイプしかなく、発現の臓器特異性が比較的低いことがその原因として挙げられる。一方、アデニル酸シクラーゼは9つのサブタイプが知られており、心臓型と呼ばれるサブタイプは心臓特異的に発現し、肺にはほとんど発現が認められない。また心臓型アデニル酸シクラーゼの遺伝子改変マウスの解析結果より同マウスはベースラインの心機能に影響を与えない（非特許文献4～7）。すなわち心臓型のアデニル酸シクラーゼを選択的に抑制することで、呼吸器への副作用がなく心不全合併症例に対しても既存のベータ遮断薬やナトリウムチャンネル阻害薬に見られる副作用に懸念することなく不整脈治療効果が期待できる。

[0005] 心臓型アデニル酸シクラーゼを標的にした薬剤はすでに臨床応用されているものがある（非特許文献1）。心臓型アデニル酸シクラーゼの阻害薬としていくつかの化合物がすでに報告されているが（非特許文献2及び3）、臨床応用は始まっておらず、新規化合物も報告されていない。AC5ノックアウトマウスではL型チャンネルのカルシウム電流が低下している、イソプロテレノール刺激による上昇が抑制されていることが報告されている（非特許文献4）が、心臓型アデニル酸シクラーゼの阻害薬が抗不整脈薬として有用であるという報告はない。

先行技術文献

非特許文献

[0006] 非特許文献1：J. Mol. Cell. Cardiol. 30(1):97-108, 1998

非特許文献2：J. Biol. Chem. 276; 47785-47793, 2001

非特許文献3：J. Biol. Chem. 279; 40938-40945, 2004

非特許文献4：Circ. Res. 93: 364-371, 2003

非特許文献5：Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 100:9986-90, 2003

非特許文献6 : Cell 130:247-58, 2007

非特許文献7 : Circulation 116:1776-83, 2007

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明は、新規な不整脈治療薬を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0008] 本発明者らは、既知の心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害剤であるビダラビンの不整脈発生の予防効果を検討した。不整脈発生の予防効果に関しては、マウスを用いた心房細動モデルを作製し、それにビダラビンと投与した群における治療効果を比較検討した。その結果、ビダラビンはヘルペス脳炎あるいは帯状疱疹に対して認可されている使用量と同等の使用量(15mg/kg/day)を3日間(単純ヘルペス脳炎では10日間)投与することで既存のベータ遮断薬であるメトプロロールと同等の心房細動発生予防効果があることが確認され本発明を完成させるに至った。

[0009] 本発明の要旨は、以下の通りである。

(1) ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物を含む抗不整脈薬。

(2) ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物の医薬的に有効な量を被験者に投与することを含む、不整脈を予防及び/又は治療する方法。

(3) 不整脈の予防及び/又は治療のためのビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物の使用。

(4) 不整脈を予防及び/又は治療する方法に使用するためのビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物。

発明の効果

[0010] 抗ウイルス薬として使用されてきたビダラビンの心臓型アデニル酸シクラーゼ阻害作用を不整脈治療薬として新規適応することを可能とする。

[0011] 本明細書は、本願の優先権の基礎である日本国特許出願、特願2011 - 22242

1の明細書および／または図面に記載される内容を包含する。

図面の簡単な説明

[0012] [図1]オスモティックミニポンプ(Alzet 2001)を用いて正常野生型マウス(C57BL/6)にDMSOで希釈したビダラビン(Sigma社; 7.5mg/kg/day, 10mg/kg/day, 15mg/kg/day)ならびにメトプロロール(Sigma社; 2mg/kg/day, 3mg/kg/day, 4mg/kg/day)、またDMSO (Sigma社)のみをそれぞれ3日間投与したコントロール群で経食道カテーテルを用いた心房頻回刺激を行ない心房細動を誘発して正常洞リズムに戻るまでの心房細動持続時間を測定した結果を示す。

[図2]図1の実験のうち、正常野生型マウス(C57BL/6)にビダラビン(15mg/kg/day)、メトプロロール(4mg/kg/day)を投与したマウスに心房頻回刺激を行った後の実際の心電図波形を示す。

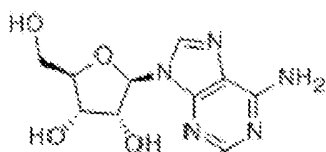
発明を実施するための形態

[0013] 以下、本発明の実施の形態についてより詳細に説明する。

[0014] 本発明は、ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物を含む抗不整脈薬を提供する。

[0015] ビダラビンは、下記の式で表される。

[0016] [化1]



[0017] ビダラビンは公知の方法で製造することができ、また、市販のものを用いることもできる。

[0018] ビダラビンの医薬的に許容される塩としては、ナトリウムりん酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩、硫酸塩などの塩を例示することができるが、これらに限定されない。

[0019] ビダラビンの医薬的に許容される溶媒和物としては、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、酢酸エチルなどの溶媒和物を例示することができるが、これらに限定されない。

[0020] ビダラビン、医薬的に許容されるその塩及び溶媒和物は、一過性心房細動抑制作用を有し、抗不整脈薬として利用することができる。

[0021] ビダラビン、その医薬的に許容される塩又は溶媒和物を医薬として用いる場合には、常法により製剤化した医薬製剤（例えば、注射剤、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤など）として、ヒト又は動物に投与することができる。例えば、有効成分の量に換算して、1日あたり約5～50 mg/kg（体重）、好ましくは1日あたり約5～15 mg/kg（体重）の投与量で、1回または数回に分けて経口又は非経口投与するとよいが、その投与量や投与回数は、症状、年齢、投与方法などにより適宜変更しうる。注射剤に製剤化する場合には、蒸留水、生理食塩水などの担体を用いるとよく、カプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤に製剤化する場合には、デンプン、乳糖、白糖、炭酸カルシウムなどの賦形剤、デンプンのり液、アラビアゴム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの結合剤、ステアリン酸マグネシウム、タルクなどの滑沢剤など、デンプン、寒天、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウムなどの崩壊剤などを用いるとよい。製剤中の有効成分の含有率は、1～99重量%の間で変動させることができる。例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態をとる場合には、有効成分を5～80重量%含有させるのが好ましく、注射剤の場合には、有効成分を1～10重量%含有させるのが好ましい。

実施例

[0022] 以下、実施例に基づいて本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

[0023] 〔実施例1〕 マウス心房細動モデルを用いたビダラビン誘導体の心房細動発生予防効果

イソフルレン(Sigma社)を用いてマウスを吸入麻酔後、心内心電図を記録する目的で口腔内から心電図アンプに接続した電極カテーテルをゆっくりと食道に挿入し、P波が最も大きく記録される部位で電極カテーテル(Miller社)を

固定した。固定した電極カテーテルは位置が動かないように慎重に電気刺激装置に接続し、同時に心電図アンプには体表面心電図をII誘導の位置で記録した。つぎに心房-心室ペーシングに必要な最小の電圧（閾値）の1.5倍の電圧を60msecで30秒間加えることで心房細動を誘発した（Circ Res 97, 62-69, 2005）。

[0024] オスモティックミニポンプ(Alzet 2001)を用いて正常野生型マウス(C57BL/6)にDMSOで希釈したビダラビン(Sigma社; 7.5mg/kg/day, 10mg/kg/day, 15mg/kg/day)ならびにメトプロロール(Sigma社; 2mg/kg/day, 3mg/kg/day, 4mg/kg/day)、またDMSO (Sigma社)のみを投与したコントロール群で以上の誘発条件で心房細動を誘発して正常洞リズムに戻るまでの心房細動持続時間を測定した(図1)。正常洞リズム回復が5分間以上持続して、心房細動の発生がないのを確認して実験終了とした。なおヒトに対して認可されているビダラビンの最大投与量は15mg/kg/dayを10日間、メトプロロールは240mg/日である。

[0025] ビダラビンならびにメトプロロールはヒトへ認可されている投与量の範囲内で濃度依存性に正常洞リズムにもどるまでの時間を有意に抑制した (mean±SEM, $p < 0.05$ vs. control, $n=4-6$)。

[0026] 上記の実験のうち、正常野生型マウス(C57BL/6)にビダラビン(15mg/kg/day)、メトプロロール(4mg/kg/day)をそれぞれ3日間投与したマウスに心房頻回刺激を行った後の実際の心電図波形を図2に示す。コントロールマウス(DMSO)では30-60秒の一過性心房細動が誘発されるが、ビダラビンあるいはメトプロロールを投与したマウスでは一過性心房細動は誘発されない。

[0027] 〔実施例2〕 開心術後発症心房細動に対するビダラビンの治療効果

1. 投与プロトコール

対象

- 1) 心臓外科開心術術後症例
- 2) 20歳以上
- 3) 除外基準

(1) 相互作用を有する薬剤（ペントスタチン、アロプリノール）使用中の

患者

- (2) 腎機能障害 (eGFR<50)
- (3) 術前に心房細動を有する症例

評価項目

主要評価項目

- 1) ビダラビン投与開始から心房細動停止までの時間
- 2) ビダラビン投与による心房細動停止率

副次的評価項目

- 1) ビダラビン有効症例における心房細動再発 (回避) 率

投与方法

- 1) 術後新規心房細動発症
- 2) ビダラビン1バイアル(300mg)を5%ブドウ糖250mlに溶解して3時間かけて

投与

- 3) 投与開始4時間後 (投与終了1時間後) に効果判定

ビダラビン初回有効例 : 心房細動再発の有無を観察

- 1) 再発が見られた場合
 - (1) ビダラビンを再投与 : 合計3回まで 効果再判定
- 2) 再発が見られなかった場合 : 経過観察

ビダラビン初回無効例 :

- 1) 既存の治療法を開始 (抗不整脈薬などによる)

[0028] 2. 結果

症例 1 :

82歳男性

診断名 : 大動脈閉鎖不全

術式 : 大動脈弁置換術を平成24年3月9日に施行

術後経過 :

- 1) 平成24年3月11日18時20分に心房細動発症を確認。18時39分よりビダラビン投与開始。20時15分に洞調律に回復した。 有効

2) 平成24年3月12日23時56分に心房細動発症(再発)を確認。3月13日0時0分よりビダラビン投与開始。3月13日4時0分の時点で洞調律回復せず。 無効

4月10日退院。

[0029] 症例2:

80歳男性

診断名; 大動脈弁狭窄

術式: 大動脈弁置換術を平成24年3月26日に施行。

術後経過:

平成24年4月2日13時0分に心房細動発症を確認。平成24年4月4日9時0分よりビダラビン投与開始。4月4日13時0分の時点で洞調律回復せず。 無効

4月17日退院。

[0030] 症例3:

73歳男性

診断名: 胸部大動脈瘤

術式: ステントグラフト内挿術を平成24年7月13日に施行。

術後経過:

平成24年7月16日1時30分に心房細動発症を確認。平成24年7月16日8時50分より投与開始。12時50分の時点で洞調律に回復せず。 無効

[0031] 3. 考察

1) 平成24年3月11日より7月21日現在までにのべ4回の開心術後心房細動に対してビダラビン治療が行われた。有効症例は1例のみであったため有効率は25%(1/4)であり有効性は認められた。

2) 現在のプロトコールに関して有効性が確認しやすいプロトコールに変更していくことも考慮するとよいであろう。

3) 現在のプロトコールは300mgの単回投与であるため、成人60kgとして勘算すると5mg/kg/dayとなる。動物実験で使用された投与量は15mg/kg/dayであることを考慮すると投与量を増加させることも検討するとよいであろう。ヒト

への投与量は15mg/kg/dayで最長10日間まで投与可能である（アラセナAインタビューフォームより）。どの程度投与量を増加するかの指標としてマウスで15mg/kg/dayを投与したときのビダラビン血中濃度を測定し、相当量の血中濃度がヒトの場合どの程度で得られるかを一つの指標とするとよいであろう。

4) 開心術後の心房細動発症例に対して投与を行っているため現プロトコールは心房細動の停止効果を確認している。開心術後の心房細動に対するベータ遮断薬の有用性は開心術前あるいは術直後からの投与を行う心房細動発症予防効果についてはAHAガイドライン2004で高く推奨されている。今後症例を増やしても停止効果に関して有効性が確認されない場合は現プロトコールを予防効果を確認するのに変更することも考慮していくとよいであろう。

5) ベータ遮断薬の開心術前の投与に関しては心機能や呼吸機能に対する抑制効果も懸念されるためその投与に際しては慎重に行うことが必要である。ビダラビンの開心術前あるいは術直後からの投与により術後の心房細動発症予防効果が確認されれば心機能や呼吸機能に懸念することなく高齢患者にも投与可能な治療薬になることが期待される。

[0032] 本明細書で引用した全ての刊行物、特許および特許出願をそのまま参考として本明細書にとり入れるものとする。

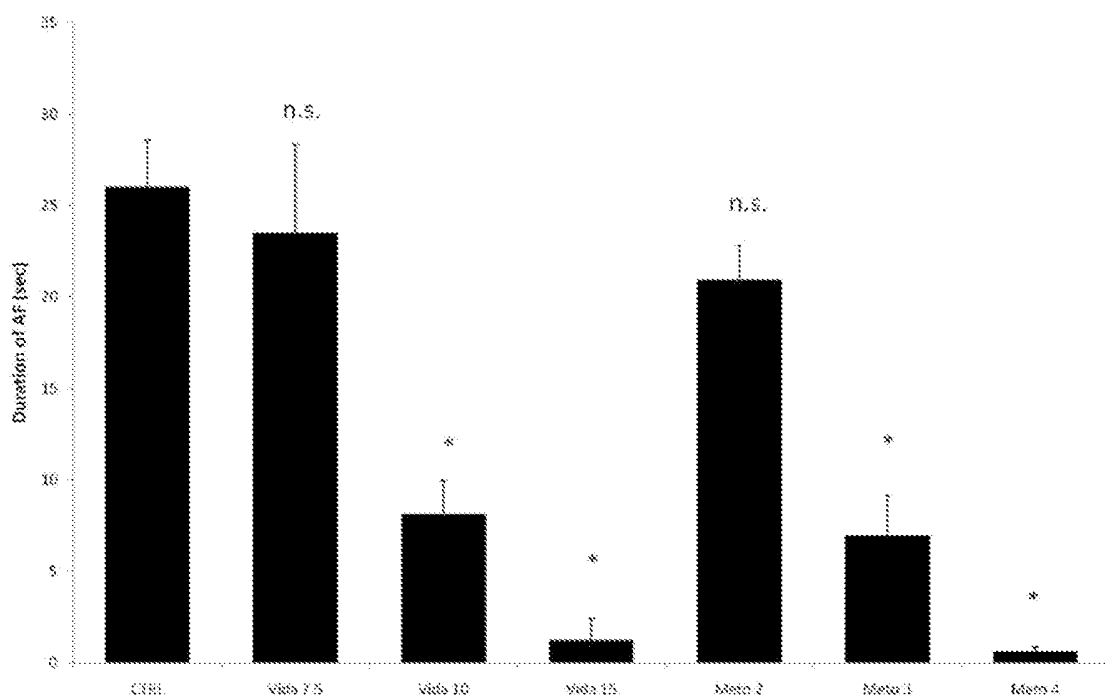
産業上の利用可能性

[0033] 本発明は、不整脈の治療及び／予防に利用可能である。

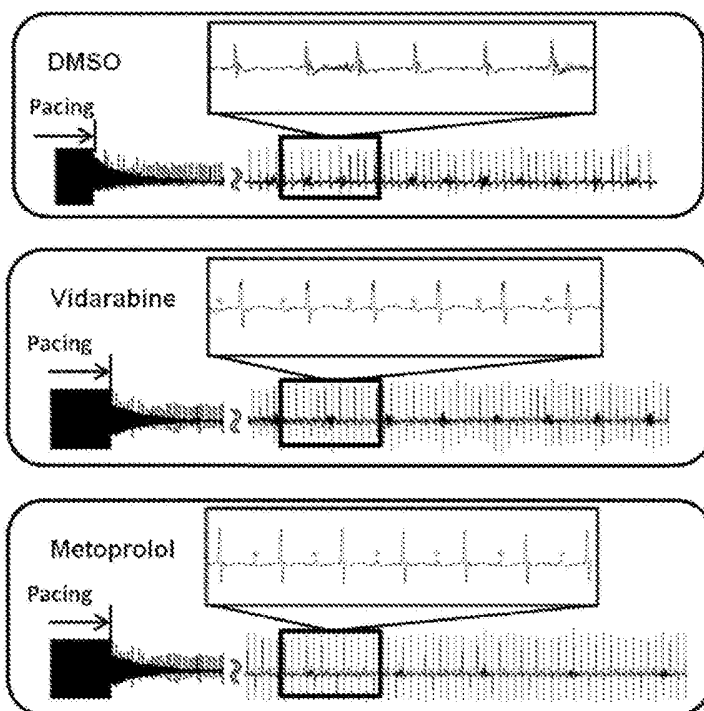
請求の範囲

- [請求項1] ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物を含む抗不整脈薬。
- [請求項2] ビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物の医薬的に有効な量を被験者に投与することを含む、不整脈を予防及び/又は治療する方法。
- [請求項3] 不整脈の予防及び/又は治療のためのビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物の使用。
- [請求項4] 不整脈を予防及び/又は治療する方法に使用するためのビダラビン、医薬的に許容されるその塩又は溶媒和物。

[1]



[2]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069540

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/7076(2006.01) i, A61P9/06(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)

A61K31/7076, A61P9/06, 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	1996-2012
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2012	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2012

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

CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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	IWATSUBO, K. et al, Direct inhibition of type 5	4
Y	adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration, J Biol Chem, 2004, Vol.279, pp.40938-45, TABLE I	1
Y	JP 2002-338467 A (Nippon Kayaku Co., Ltd.), 27 November 2002 (27.11.2002), paragraph [0015] (Family: none)	1
A	IWATSUBO, K. et al, Drug therapy aimed at adenylyl cyclase to regulate cyclic nucleotide signaling, Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006, Vol.6, pp.239-47	1, 4

 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
23 August, 2012 (23.08.12)Date of mailing of the international search report
04 September, 2012 (04.09.12)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069540

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2012/056976 A1 (Yokohama City University), 03 May 2012 (03.05.2012), claim 9 (Family: none)	1, 4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2012/069540

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

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

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

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

Remark on Protest

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

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/7076(2006.01)i, A61P9/06(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. A61K31/7076, A61P9/06, 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
 日本国実用新案公報 1922-1996年
 日本国公開実用新案公報 1971-2012年
 日本国実用新案登録公報 1996-2012年
 日本国登録実用新案公報 1994-2012年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN), 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	IWATSUBO, K. et al, Direct inhibition of type 5 adenylyl cyclase prevents myocardial apoptosis without functional deterioration,	4
Y	J Biol Chem, 2004, Vol. 279, pp. 40938-45, TABLE I	1
Y	JP 2002-338467 A (日本化薬株式会社) 2002. 11. 27, 段落 [0015] (ファミリーなし)	1

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
 23. 08. 2012

国際調査報告の発送日
 04. 09. 2012

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)
 宮坂 隆
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

4C 4497

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	IWATSUBO, K. et al, Drug therapy aimed at adenylyl cyclase to regulate cyclic nucleotide signaling, Endocr Metab Immune Disord Drug Targets, 2006, Vol.6, pp.239-47	1, 4
P, X	WO 2012/056976 A1 (公立大学法人横浜市立大学) 2012.05.03, 請求項9 (ファミリーなし)	1, 4

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 2, 3 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求項2, 3は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT規則39.1(iv)の規定により、国際調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. 請求項 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求項 _____ は、従属請求の範囲であって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きの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

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