

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02017/155082

発行日 平成31年1月31日(2019.1.31)

(43) 国際公開日 平成29年9月14日(2017.9.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	4 C 0 8 6
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/20 (2006.01)	A 6 1 P 31/20	
A 6 1 P 31/14 (2006.01)	A 6 1 P 31/14	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 21 頁)

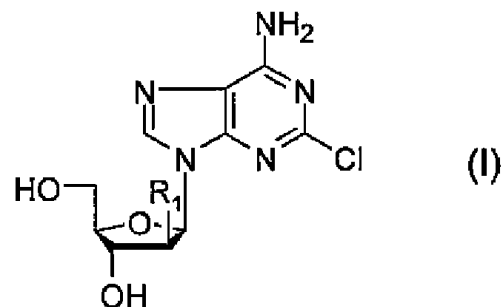
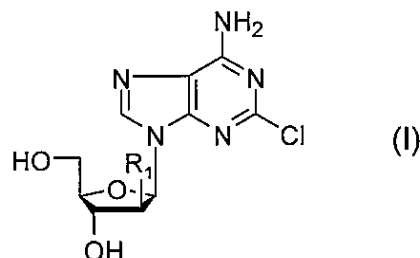
出願番号 特願2018-504607 (P2018-504607)	(71) 出願人 504258527 国立大学法人 鹿児島大学 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2017/009674	
(22) 国際出願日 平成29年3月10日(2017.3.10)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-48664 (P2016-48664)	(71) 出願人 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号
(32) 優先日 平成28年3月11日(2016.3.11)	
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(71) 出願人 000002853 ダイキン工業株式会社 大阪府大阪市北区中崎西2丁目4番12号 梅田センタービル
	(74) 代理人 110002572 特許業務法人平木国際特許事務所
	(72) 発明者 池田 正徳 鹿児島県鹿児島市郡元一丁目21番24号 国立大学法人鹿児島大学内 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗肝腫瘍ウイルス剤

(57) 【要約】

本発明は、肝腫瘍ウイルスに対する新規治療剤を提供することを目的とし、具体的には、以下の一般式(I)：

[化1]

(式中、R₁は、フッ素又は水素である)

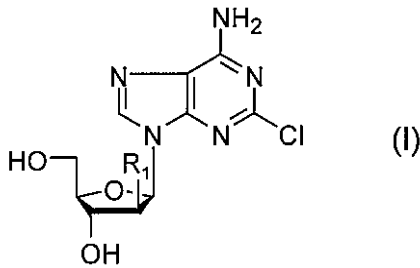
で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、抗肝腫瘍ウイルス剤に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下の一般式(1)：

[化 1]



10

(式中、 R_1 は、フッ素又は水素である)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項 2】

一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

20

【請求項 3】

一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項 4】

一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項 5】

一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

30

【請求項 6】

一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項 7】

請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤を含有する肝腫瘍ウイルス関連疾患予防又は治療剤であって、前記関連疾患が慢性肝炎、肝硬変及び肝癌から成る群より選択される、前記予防又は治療剤。

40

【請求項 8】

2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項 9】

2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

50

【請求項 1 0】

2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項 1 1】

2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項 1 2】

2-クロロ-9-(2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えば肝腫瘍ウイルスに対する新規治療剤に関する。

【背景技術】

【0002】

ウイルス感染症に対して、ジェンナーによる痘瘡のワクチン療法が発見されてから、感染予防が可能となった。しかし、ワクチンの存在しないウイルスについては、ウイルスが感染してしまうと個体の免疫による排除と、対症療法のみが選択肢となる。ウイルスに対する抗ウイルス剤開発の歴史は1977年のエリオンらによる単純ヘルペスウイルスの治療剤であるアシクロビルに始まる。1985年には満屋らによりヒト免疫不全ウイルス1(HIV-1)の治療剤であるアジドチミジンが発見された。抗ウイルス剤の開発は、HIV-1、B型肝炎ウイルス(HBV)、C型肝炎ウイルス(HCV)、インフルエンザウイルス等一部のウイルスでは進展しているが、ほとんどのウイルスでは未だ存在しないのが現状である。

20

【0003】

HCV及びHBVは慢性肝炎、肝硬変、肝癌の原因となる肝腫瘍ウイルスである。HCV感染者は国内に約200万人、世界で約2億人と推定されている。HBV感染者は国内に約150万人、世界で約3.5億人と推定されている。HCVとHBVの感染者は世界人口の約8%に及び、克服すべき最も重要な感染症の1つとなっている。

30

【0004】

HCVはフラビウイルス科ヘパシウイルス属に属する1本鎖のプラス鎖RNAをゲノムとするウイルスである。ウイルスゲノムは約9600ヌクレオチドであり、ウイルスの複製増殖は全て細胞質で行われる。ウイルスが細胞に侵入すると初めに、約3000アミノ酸残基から成る前駆体タンパク質が産生される。次に、宿主のタンパク質分解酵素とウイルスのタンパク質分解酵素により10種類の成熟したウイルスタンパク質が産生される。10種類のタンパク質のうち、E1、E2、Core、p7はウイルス粒子産生に必要な構造タンパク質である。NS2、NS3、NS4A、NS4B、NS5A、NS5Bはウイルスの複製に必要な非構造タンパク質である。図1にHCVの生活環を示す。

40

【0005】

HCVの生活環は、以下の通りである：

1) 感染

感染のステップではウイルスは受容体と接触して細胞内に侵入する。現在、HCVの受容体として、CD81、SR-B1、Claudin1及びOccludin等が知られている。

【0006】

2) 翻訳

宿主のタンパク質のほとんどが、翻訳に際してmRNAの5'末端にあるCap構造を必要とする。一方、HCVではCap構造を必要としない。HCVの5'側に存在するInternal Ribosomal Entry Site(IRES)と呼ばれる領域の2次構造にRibosomeが直接結合して、Cap非依存的な翻訳

50

によりウイルスの前駆タンパク質(約3000アミノ酸)が翻訳される。前駆タンパク質から10種類のウイルスタンパク質が宿主のタンパク質分解酵素とウイルス自身のタンパク質分解酵素(NS3-4A)により産生される。

【0007】

3) 複製

HCVの複製は非構造タンパク質から成る複製複合体により行なわれる。初めに、ウイルスのプラス鎖を鋳型にしてRNA依存性RNAポリメラーゼ(NS5B)の働きにより複製中間体であるマイナス鎖RNAが合成される。次に、マイナス鎖RNAを鋳型にしてNS5Bによりプラス鎖RNAのウイルスゲノムが複製される。

【0008】

4) 粒子形成

ウイルス粒子の形成はEndoplasmic ReticulumとLipid Dropletを足場として、構造タンパク質であるCore、E1、E2とウイルスゲノムが集合することで完成する。この際、NS5Aが重要な役割を果たすことがわかっている。

【0009】

5) 放出

ウイルス粒子は細胞外に放出されるが、このときapolipoproteinが必要であることがわかっている。

【0010】

以上のHCVの増殖は細胞質でのみ起こる。

【0011】

臨床応用されているウイルスに直接作用するDirect-Acting Antivirals (DAAs)はウイルスのタンパク質分解酵素であるNS3-4A、ウイルスの複製・粒子形成に必要なNS5Aと、RNA依存性RNAポリメラーゼであるNS5Bを標的としている。C型慢性肝炎ではインターフェロン(IFN)単独療法が最初に実施されていたが、この時の有効性は約10%であった。2015年にはNS5Bの阻害剤とNS5Aの阻害剤を組み合わせた治療法が承認され、90%以上の有効性が報告されている。

【0012】

一方、図2にHBVの生活環を示す。HBVはヘパドナウイルス科オルソヘパドナウイルス属に属する不完全2本鎖のDNAウイルスである。HBVは細胞内に侵入すると核で完全2本鎖DNAを形成し、cccDNAとなる。DNAを鋳型として3.6、2.4、2.1、0.7 kbのmRNAが転写されて、polymerase、HBcAg (Core)、HBsAg、Xタンパク質に翻訳される。3.6kbのpregenomic RNA(pgRNA)はCore、polymeraseと共にパッケージングされる。pgRNAがDNAに逆転写された後ウイルス粒子は細胞外に放出される。HBVはレトロウイルスではないがpolymeraseに逆転写活性があるために、その治療にはHIV-1に対する逆転写酵素阻害剤が使われている。

【0013】

また、例えば、特許文献1は、2'-フルオロ-6'-メチレン炭素環ヌクレオシド類をHBV及びHCVの感染症の治療に使用することを開示する。しかしながら、特許文献1は、実際に行った抗ウイルス試験として抗HBV試験のみを開示し、2'-フルオロ-6'-メチレン炭素環ヌクレオシド類を使用して、HBV及びHCVの双方の感染症を治療できたことを示していない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0014】

【特許文献1】特表2013-510904号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

難治性のウイルス感染症は持続性のものが多い。ウイルスのなかで薬剤の開発が進んでいるHIV-1、HBV、HCVの課題として、1)ウイルスの変異による薬剤耐性の獲得、2)非常に薬価が高いこと、3)開発に時間がかかること等が挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 6 】

宿主由来の生理活性物質であるIFNは様々なウイルスを排除することができる。一方、DAAsは特定のウイルスだけに作用するか、似たようなウイルスの酵素(例えば逆転写酵素)を持つグループのウイルスを標的とする。前者の例としては、DNAウイルスであるHBVとRNAウイルスであるHCVではウイルスの生活環が異なるため、異なる抗ウイルス剤が使用されている。後者の例としては、HBVとHIV-1ではDNAウイルスとRNAウイルスの違いはあるが、2つのウイルスはRNAからDNAを合成する逆転写酵素をもつために同じ逆転写酵素阻害剤が有効となる場合がある。

【 0 0 1 7 】

このように、DAAsでは共通の酵素を持つようなウイルスグループを除くとウイルス特異的な薬剤が使用されており、生活環の異なるDNAウイルスとRNAウイルスの境界を超えて作用しないというのが従来技術の常識であった。

10

【 0 0 1 8 】

そこで、本発明が解決しようとする課題は、異なる生活環をもつウイルスの境界を超えた、multifunctional DAAs(mDAA)の開発である。生活環の境界を越えられない従来のDAAを第1世代とすると、本発明のように多機能な抗ウイルス活性を有するmDAAは第2世代の抗ウイルス剤といえる。

【 0 0 1 9 】

本発明は、上述した実情に鑑み、5種類の肝炎ウイルス(A、B、C、D及びE型)の中で、肝発癌の原因となる肝腫瘍ウイルスであるHBVとHCVを標的とした抗ウイルス剤を提供し、肝発癌を予防することを目的とする。

20

【 課題を解決するための手段 】

【 0 0 2 0 】

上記課題を解決するため鋭意研究を行った結果、抗ウイルス剤のスクリーニングでは通常1種類のウイルスに対して実施されるが、本発明に際しては肝発癌の原因ウイルスであるHBVとHCVに対して平行してスクリーニングを実施したところ、HBVとHCVのいずれの増殖も抑制する薬剤としてクロファラビン(Clofarabine)を見出した。また、HCVの増殖を抑制する薬剤としてクラドリピン(Cladribine)を見出し、本発明を完成するに至った。

【 0 0 2 1 】

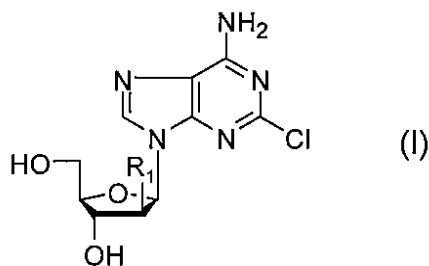
すなわち、本発明は、以下を包含する。

30

【 0 0 2 2 】

(1) 以下の一般式(I)：

【 化 1 】



40

(式中、R₁は、フッ素又は水素である)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、抗肝腫瘍ウイルス剤。

【 0 0 2 3 】

(2) 一般式(I)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン(「Clofarabine」に相当する)又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがHBV及び/又はHCVである、(1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【 0 0 2 4 】

50

(3) 一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがHBV又はHCVである、(1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【0025】

(4) 一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがHBVである、(1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【0026】

(5) 一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがHCVである、(1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

10

【0027】

(6) 一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩が2-クロロ-9-(2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン(「Cladribine」に相当する)又はその薬学的に許容される塩であり、且つ肝腫瘍ウイルスがHCVである、(1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【0028】

(7) (1)記載の抗肝腫瘍ウイルス剤を含有する肝腫瘍ウイルス関連疾患予防又は治療剤であって、前記関連疾患が慢性肝炎、肝硬変及び肝癌から成る群より選択される、前記予防又は治療剤。

20

【0029】

(8) 2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がHBV及び/又はHCV関連疾患である、(7)記載の予防又は治療剤。

【0030】

(9) 2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がHBV又はHCV関連疾患である、(7)記載の予防又は治療剤。

【0031】

(10) 2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がHBV関連疾患である、(7)記載の予防又は治療剤。

30

【0032】

(11) 2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がHCV関連疾患である、(7)記載の予防又は治療剤。

【0033】

(12) 2-クロロ-9-(2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン又はその薬学的に許容される塩である抗肝腫瘍ウイルス剤を含有し、且つ肝腫瘍ウイルス関連疾患がHCV関連疾患である、(7)記載の予防又は治療剤。

40

【0034】

本明細書は本願の優先権の基礎となる日本国特許出願番号2016-048664号の開示内容を包含する。

【発明の効果】

【0035】

本発明によれば、肝腫瘍ウイルスであるHBVとHCVを標的とした抗ウイルス剤、及び肝癌等のHBVとHCVに関連する疾患の予防又は治療剤を提供することができる。また、本発明によれば、HCVを標的とした抗ウイルス剤、及び肝癌等のHCVに関連する疾患の予防又は治療剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

50

【 0 0 3 6 】

【 図 1 】 HCVの生活環を示す模式図である。

【 図 2 】 HBVの生活環を示す模式図である。

【 図 3 】 プリン代謝拮抗剤の抗HBV活性を示すグラフである。HepG2.2.15細胞を 1×10^5 cell/wellになるように播種した。24時間後にプリン代謝拮抗剤(Clofarabine、Cladribine、Fludarabine)及びETV(entecavir)を最終濃度 $1 \mu\text{M}$ になるように希釈して細胞に添加した。7日間培養した後、細胞質分画を回収し、フェノール・クロロホルム抽出にてDNAを精製した。精製されたDNA 20ngを使用して、細胞内HBV DNA量を定量的PCR法にて評価した。

【 図 4 】 プリン代謝拮抗剤の抗HCV活性を示すグラフである。OR6細胞を 1.5×10^4 cell/wellになるように播種した。24時間後にプリン代謝拮抗剤を最終濃度 $1 \mu\text{M}$ になるように希釈して細胞に添加した。3日間培養した後、細胞を回収し、Renilla Luciferase活性を測定した。

【 図 5 】 Clofarabineの抗HBV活性を示すグラフである。HepG2.2.15細胞を 1×10^5 cell/wellになるように播種した。24時間後にClofarabineを0、0.97、1.95、3.90、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000nMになるように希釈して細胞に添加した。7日間培養した後、細胞質分画を回収し、フェノール・クロロホルム抽出にてDNAを精製した。精製されたDNA 20ngを使用して、細胞内HBV DNA量を定量的PCR法にて評価した。

【 図 6 】 Clofarabineの細胞毒性(HepG2)を示すグラフである。HepG2 NTCP-myc細胞を 2×10^4 cell/wellになるように播種した。24時間後にClofarabineを0、0.49、0.98、1.95、3.90、7.81、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000 μM になるように希釈して細胞に添加した。7日間培養した後、Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System (TaKaRa)を $10 \mu\text{l}$ 添加して37 $^{\circ}\text{C}$ 2時間培養後、450nmでマイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。

【 図 7 】 Clofarabineの抗HCV活性を示すグラフである。OR6細胞を 1.5×10^4 cell/wellになるように播種した。24時間後にClofarabineを0、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000nMになるように希釈して細胞に添加した。3日間培養した後、細胞を回収し、Renilla Luciferase活性を測定した。

【 図 8 】 Clofarabineの細胞毒性(OR6)を示すグラフである。OR6細胞を 3×10^3 cell/wellになるように播種した。24時間後にClofarabineを0、15.6、31.3、62.5、125、250、500、1000 μM になるように希釈して細胞に添加した。3日間培養した後、Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System (TaKaRa)を $10 \mu\text{l}$ 添加して37 $^{\circ}\text{C}$ 2時間培養後、450nmでマイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。

【 発明を実施するための形態 】

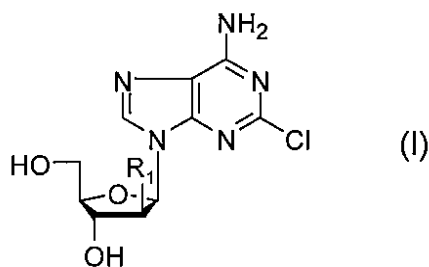
【 0 0 3 7 】

以下、本発明を詳細に説明する。

【 0 0 3 8 】

本発明に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、以下の一般式(I)：

【 化 2 】



(式中、 R_1 は、フッ素又は水素である)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものである。本発明に係る抗肝腫瘍ウイルス剤によれば、肝腫瘍ウイルス(HBV及び/又はHCV)感染症を予防又は治療することができる。

10

20

30

40

50

【0039】

また、本発明に係る抗肝腫瘍ウイルス剤によれば、肝腫瘍ウイルス感染症を予防又は治療することで、さらに肝腫瘍ウイルス関連疾患を予防又は治療することもできる。従って、本発明に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、肝腫瘍ウイルス関連疾患予防又は治療剤ということもできる。ここで、肝腫瘍ウイルス関連疾患は、肝腫瘍ウイルスの感染に起因して発症する疾患を意味し、慢性肝炎、肝硬変及び肝癌が挙げられる。

【0040】

さらに、本発明は、上記一般式(1)で示される化合物又はその薬学的に許容される塩をヒトや動物等の被験体(患者)に投与することを含む、肝腫瘍ウイルス感染の予防又は治療方法、あるいは肝腫瘍ウイルス関連疾患の予防又は治療方法に関する。

10

【0041】

本発明の第一実施形態として、本発明に係るHBV及びHCVの双方に対する抗肝腫瘍ウイルス剤(以下、「本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤」と称する)は、Clofarabineと称される2-クロロ-9-(2-デオキシ-2-フルオロ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン(上記一般式(1)の化合物において、R₁がフッ素である)又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものである。

【0042】

Clofarabine、並びに下記の実施例で使用したCladribine及びFludarabineの化学構造式を以下に示す：

【0043】

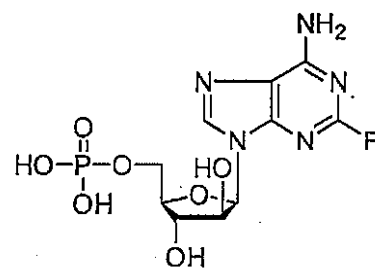
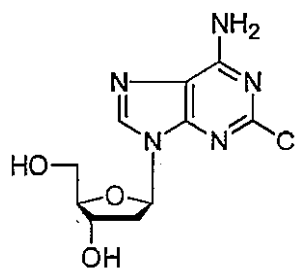
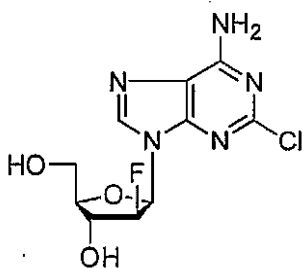
20

【化3】

Clofarabine

Cladribine

Fludarabine



30

【0044】

下記の実施例に示すように、本願発明者は、Clofarabineのriboseの2位にあるFがHに置換されたCladribineは抗HBV活性を有しないことから、Clofarabineの抗HBV活性にはClofarabineのriboseの2位にあるFが重要であることを見出した。また、Cladribineは抗HBV活性を有しないが、抗HCV活性を有することから、ClofarabineとCladribineに共通する塩基である2-Chloroadenineが抗HCV活性に重要であることを見出した。

【0045】

また、本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤によれば、HBV及びHCVの双方の感染症を予防又は治療することで、さらにHBV及び/又はHCV関連疾患を予防又は治療することもできる。従って、本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、HBV及び/又はHCV関連疾患予防又は治療剤ということもできる。ここで、HBV及び/又はHCV関連疾患は、HBV及び/又はHCVの感染に起因して発症する疾患を意味し、慢性肝炎、肝硬変及び肝癌が挙げられる。

40

【0046】

本発明において使用するClofarabineは、例えばBauta W.E. et al., Organic Process Research & Development 2004, Vol. 8, No. 6, pp. 889-896に記載の方法に準じて製造することができる。また、Clofarabine (C2500) (東京化成工業株式会社製)等の市販のものを使用してもよい。

【0047】

50

また、Clofarabineの薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸との塩、クエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

【0048】

本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、その剤形に応じてそれ自体公知の種々の方法で投与することが可能であり、その投与量、投与部位、投与する間隔、期間等は、患者の年齢や体重、病状あるいは他の薬剤や治療法と併用した場合等を考慮して適宜決定することができる。投与方法としては、特に制限されないが、例えば、経口投与、注射や点滴静注等が挙げられる。

10

【0049】

本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤の投与量は、その剤形、投与方法、又は治療しようとする症状により異なるが、例えば、体表面積 (m^2) 当たりの投与量として有効成分(Clofarabine又はその薬学的に許容される塩)換算で3mg~5.2mg、好ましくは30~52mgとすることができ、1日1回又は数回、あるいは持続点滴等、さらには数日毎に1回というような、適当な投与頻度によって投与することが可能である。

【0050】

本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤の剤形としては、例えば、点滴、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、坐剤、注射剤等が挙げられるが、特に制限されない。また、本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、例えば製剤担体、賦形剤、安定剤等の成分を含有することもできる。

20

【0051】

また、本発明は、Clofarabine又はその薬学的に許容される塩をヒトや動物等の被験体(患者)に投与することを含む、HBV及び/又はHCV感染の予防又は治療方法、あるいはHBV及び/又はHCV関連疾患の予防又は治療方法に関する。Clofarabine又はその薬学的に許容される塩の剤形、投与様式、投与量等は、上述の本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤に準じて決定することができる。

【0052】

一方、本発明の効果として以下の点が挙げられる。

30

1) HCVとHBVの感染者が対象となる

本願では、Clofarabineが抗HBV活性と抗HCV活性を有することを見出した。従来の抗HBV剤はHCVに対しては無効なため、薬剤の対象はHBV感染者(世界で約3.5億人)となる。また、従来の抗HCV剤はHBVに対しては無効なため、薬剤の対象はHCV感染者(世界で約2億人)となる。これに対して、ClofarabineはHCVとHBVの両ウイルスに対して有効なため、対象は世界で計約5.5億人と拡大する。薬剤の開発には莫大な開発費がかかるが、1つの薬剤で2つの感染症をカバーできるため、開発費を軽減する効果が期待できる。さらに、Clofarabineは現在、臨床で白血病に使用されている薬剤であるため、開発費の軽減効果が期待できる。

【0053】

40

2) 安全性に対するリスクの軽減

Clofarabineは現在、臨床で白血病に使用されている薬剤であるために、安全性に対する評価が保証されている。さらに、Clofarabineは白血病に対する血中有効濃度(約2 μ M)の100分の1の濃度(約20nM)で抗HBV活性を示すので、肝炎に対して使用する際は白血病の治療に対するよりも大幅な副作用の軽減が期待できる。

【0054】

3) 他のウイルスへの使用

生理活性物質以外では、Clofarabineは生活環の異なるDNAウイルスとRNAウイルスに有効な初めての抗ウイルス剤である。このことは、Clofarabineが広域のスペクトラムを有する抗ウイルス剤であることを示唆している。現在、ウイルス感染症に対して抗ウイルス

50

剤が開発されているものは非常に少なく、現状では、ほとんどのウイルスに対して抗ウイルス剤は存在しない。Clofarabineは抗ウイルス剤が存在しない病原ウイルスに対しても使用できることが期待できる。また、Clofarabineは初めてのmDAAであるため、人類にとって脅威となる未知のウイルスのアウトブレイクに有効な抗ウイルス剤となる潜在能力を有しているものと考えられる。非常に病原性の高いウイルスが出現して、新規の抗ウイルス剤を開発する時間的余裕のない状況下では、mDAAの存在は人類の存続にとって非常に重要となることが予想される。また、テロの脅威に晒されている現在、未知のウイルスを使用したバイオテロに対してもmDAAは有用と考えられる。

【0055】

一方、本発明の第二実施形態として、本発明に係るHCVに対する抗肝腫瘍ウイルス剤(以下、「本発明の第二実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤」と称する)は、Cladribineと称される2-クロロ-9-(2-デオキシ-β-D-アラビノフラノシル)アデニン(上記一般式(1)の化合物において、R₁が水素である)又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有するものである。

【0056】

また、本発明の第二実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤によれば、HCV感染症を予防又は治療することで、さらにHCV関連疾患を予防又は治療することもできる。従って、本発明の第二実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤は、HCV関連疾患予防又は治療剤ということもできる。ここで、HCV関連疾患は、HCVの感染に起因して発症する疾患を意味し、慢性肝炎、肝硬変及び肝癌が挙げられる。さらに、本発明は、Cladribine又はその薬学的に許容される塩をヒトや動物等の被験体(患者)に投与することを含む、HCV感染の予防又は治療方法、あるいはHCV関連疾患の予防又は治療方法に関する。

【0057】

本発明において使用するCladribineは、例えばLioux T. et al., Eur. J. Org. Chem., 2003, Vol. 2003, Issue 20, pp. 3997-4002に記載の方法に準じて製造することができる。また、Cladribine (C2499) (東京化成工業株式会社製)等の市販のものを使用してもよい。

【0058】

また、Cladribineの薬学的に許容される塩としては、例えば、塩酸、硫酸、リン酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、ピロ硫酸、メタリン酸等の無機酸との塩、クエン酸、安息香酸、酢酸、プロピオン酸、フマル酸、マレイン酸、スルホン酸(例えば、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸)等の有機酸との塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩が挙げられる。

【0059】

Cladribine又はその薬学的に許容される塩の剤形、投与様式、投与量等は、上述の本発明の第一実施形態に係る抗肝腫瘍ウイルス剤におけるClofarabine又はその薬学的に許容される塩の剤形、投与様式、投与量等に準じたものにすることができる。

【実施例】

【0060】

以下、実施例を用いて本発明をより詳細に説明するが、本発明の技術的範囲はこれら実施例に限定されるものではない。

Clofarabineの抗HBV活性及び抗HCV活性、並びにCladribineの抗HCV活性

1. 材料及び方法

1-1. 抗HBV活性の測定

抗HBV活性の評価は、ヒト肝癌細胞株HepG2にHBVゲノムの2倍長の遺伝子を導入したHBV産生細胞であるHepG2.2.15細胞株を用いて、薬剤添加後7日目の細胞内HBV DNA量あるいは培養上清中のHBV DNA量を定量的PCR法にて評価した。HBV DNAのPCRではForward primer (HBV-S190F; 5'-GCT CGT GTT ACA GGC GGG-3' ; 配列番号1)とReverse primer (HBV-S703R; 5'-GAA CCA CTG AAC AAA TGG CAC TAG TA-3' ; 配列番号2)を用いた。PCRは95 10sec to 62 10sec to 72 30secを1反応として35 Cycle実施した。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

1 - 2 . 抗HCV活性の評価

抗HCV活性の評価はヒト肝癌細胞株HuH-7由来のOR6細胞とヒト肝癌細胞株Li23由来のORL8細胞を用いて実施した。OR6細胞及びORL8細胞では、遺伝子型1b型のO株のゲノムにRenilla Luciferase遺伝子を組み込んでいるため、HCV RNA複製のレベルをRenilla Luciferase活性を測定することで簡便且つ正確に評価することができる。OR6細胞あるいはORL8細胞に薬剤を添加して3日目に細胞を回収し、Renilla Luciferase活性を測定した。

【 0 0 6 2 】

1 - 3 . 細胞毒性の測定

OR6細胞は 3×10^3 cell/well、HepG2 NTCP-myc細胞は 2×10^4 cell/wellになるように播種した。24時間後に薬剤を添加し、OR6細胞は3日間、HepG2 NTCP-myc細胞は7日間培養した。培養後、Premix WST-1 Cell Proliferation Assay System (TaKaRa)を10 μ l添加して37 $^{\circ}$ Cで2時間培養後、450nmでマイクロプレートリーダーを用いて吸光度を測定した。

【 0 0 6 3 】

2 . 結果及び考察

抗HBV剤のスクリーニングには、ヒト癌細胞株であるHepG2細胞にHBV遺伝子を導入したHepG2.2.15細胞株を使用した(Production of hepatitis B virus particles in HepG2 cells transfected with cloned hepatitis B virus DNA. Sells MA, Chen ML, and Acs G., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 84: 1005-1009 (1987))。抗HCV剤のスクリーニングには、世界標準のヒト肝癌細胞株であるHuH-7細胞にHCV遺伝子を導入したOR6細胞を使用した(Efficient replication of a full-length hepatitis C virus genome, strain O, in cell culture, and development of a luciferase reporter system. Ikeda M, Abe K, Dansako H, Nakamura T, Naka K, Kato N., Biochem. Biophys. Res. Commun., 329(4):1350-9 (2005))。また、これ以外に本発明者らがこれまでに独自に開発したヒト肝癌細胞株Li23細胞にHCV遺伝子を導入したORL8細胞株も使用する(Efficient replication systems for hepatitis C virus using a new human hepatoma cell line. Kato N, Mori K, Abe K, Dansako H, Kuroki M, Ariumi Y, Wakita T, Ikeda M., Virus Res., 146(1-2):41-50 (2009))。本発明者を除くと、抗HCV剤のスクリーニングは世界的にもHuH-7細胞株のみを用いて実施されている。HuH-7細胞とLi23細胞では細胞内環境が異なるために、Li23細胞を用いることでHuH-7細胞だけを用いて行ったスクリーニングでは見落とされてしまう薬剤を救済することができる。

【 0 0 6 4 】

また、本実施例では、肝腫瘍ウイルスに対する薬剤の開発期間短縮、安全性の確保、低薬価を実現するために医薬品として承認されている薬剤を再評価するDrug Repositioningを実施した。

【 0 0 6 5 】

本実施例では、図3～8に示すように、抗HBV活性と抗HCV活性のスクリーニングを同時に実施し、HBVとHCVのいずれの増殖も抑制する薬剤としてClofarabineを見出した。Clofarabineは臨床で使われている最も強い抗HBV剤であるentecavirと同等の抗HBV活性を示した(図3)。また、Clofarabineは臨床で使われている最も強い抗HCV剤であるSofosbuvirと同等の抗HCV活性を示した。IFN等の生理活性物質を除くと、ClofarabineはHBVとHCVのいずれの増殖も抑制する初めての抗ウイルス剤である。

【 0 0 6 6 】

Clofarabineのriboseの2位にあるFがHに置換されたCladribineが抗HBV活性を有しないことから(図3)、Clofarabineの抗HBV活性にはClofarabineのriboseの2位にあるFが重要である事がわかった。このことは、抗HBV活性を有する核酸アナログの開発にはriboseの2位がFであることが重要となることを示している。

【 0 0 6 7 】

また、Cladribineは抗HBV活性を有しないが、抗HCV活性を有することから(図4)、ClofarabineとCladribineに共通する塩基である2-Chloroadenineが抗HCV活性に重要な事がわ

10

20

30

40

50

かった。このことは、抗HCV活性を有する核酸アナログの開発には塩基が2-Chloroadenineであることが重要となることを示している。

【0068】

Clofarabineは、サノフィ社より2013年に難治性の白血病に対する治療剤として販売された安全性の高い医薬品である。本実施例では、白血病とは全く異なる、ClofarabineのHCV及びHBVに対する抗ウイルス活性を新規の効能として見出した。抗ウイルス剤をゼロから開発するには莫大な開発費と時間を要するが、本実施例ではDrug repositioningにより安全性の確認されている医薬品を評価しているため、高い産業上の利用可能性を有している。既に、抗HCV剤と抗HBV剤が存在する現在でも新規の抗ウイルス剤の開発が実施されている理由の1つは、HCVとHBVに対するDAAは単剤で投与すると薬剤抵抗性の変異を獲得してしまうが、複数のDAAを投与することで薬剤抵抗性の変異が出現しにくいためである。HIV-1でも同じ理由で単剤ではなく、複数の薬剤が組み合わされて投与されている。この点からも、Clofarabineが新しいDAAの選択肢に加わることは患者にとって、薬剤抵抗性による治療の失敗のリスクを減らす利益がある。

10

【0069】

抗癌剤には副作用の高いものが多いため、Clofarabineを慢性肝炎に用いることには抵抗があるかもしれない。しかしながら、抗ウイルス剤としてClofarabineを使用するとHBVでは白血病の治療の有効濃度の約100分の1の濃度で抗HBV活性を示すため、副作用は軽減できるものと思われる(図5~8)。また、抗癌剤であることは、考え方によってはメリットとなるかもしれない。すなわち、抗HBV剤、抗HCV剤の最終目的はウイルスを排除することではなく、ウイルスの排除あるいは抑制によりDNAにダメージを与える炎症を抑えることで肝発癌を抑制することである。現在、C型慢性肝炎ではHCVが排除されたにもかかわらず肝癌の発生することが、大きな問題となっている。抗癌剤であるClofarabineはウイルス排除のみでなく肝癌の種を排除することで肝発癌を予防することが期待できる。

20

【0070】

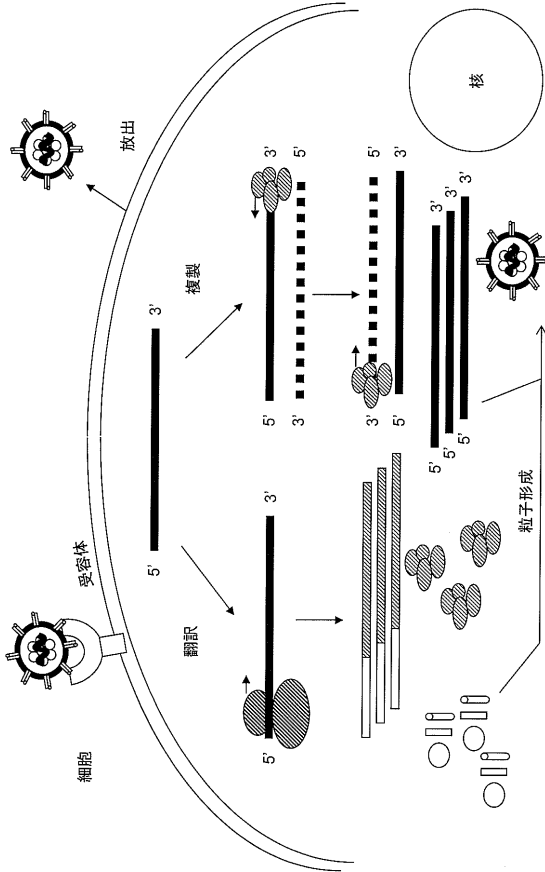
さらに、ClofarabineがDNAウイルスとRNAウイルスのいずれにも効く広域なスペクトラムを有することから、現在治療剤のないウイルスへの応用や、未知のウイルスのアウトブレイクに対する備蓄等が考えられる。

【0071】

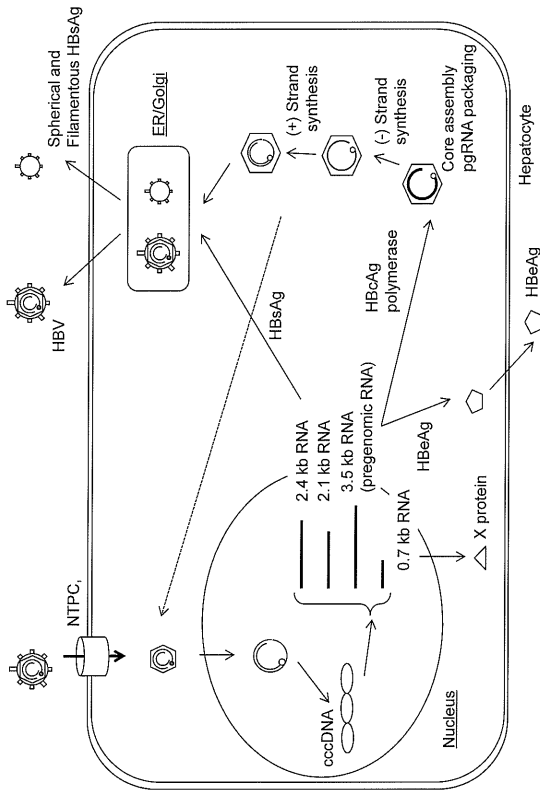
本明細書で引用した全ての刊行物、特許及び特許出願はそのまま引用により本明細書に組み入れられるものとする。

30

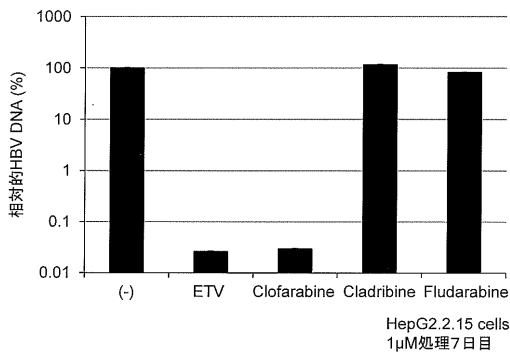
【 图 1 】



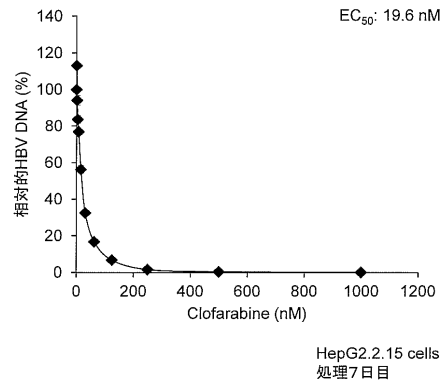
【 图 2 】



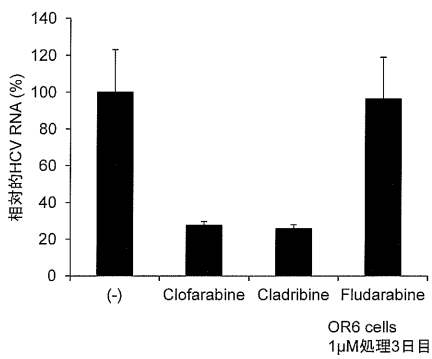
【 图 3 】



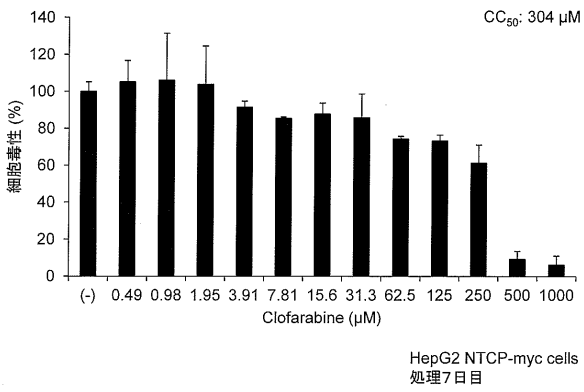
【 图 5 】



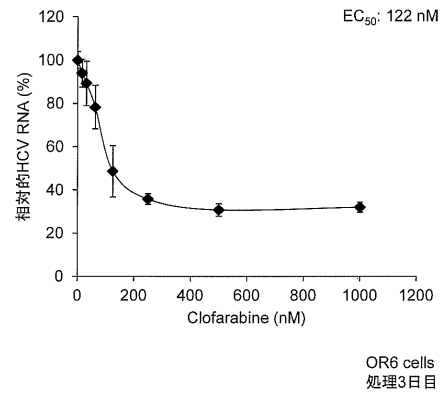
【 图 4 】



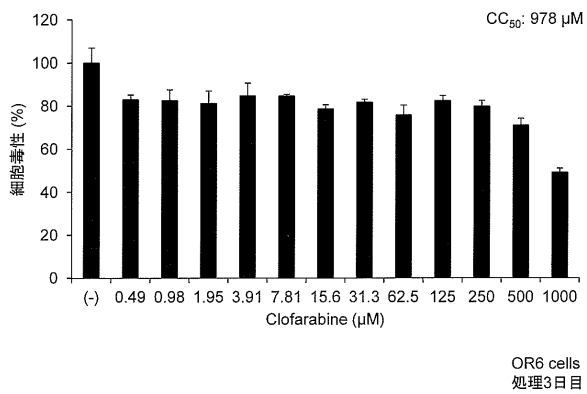
【 图 6 】



【 图 7 】



【 图 8 】



【配列表】

2017155082000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成29年11月17日(2017.11.17)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

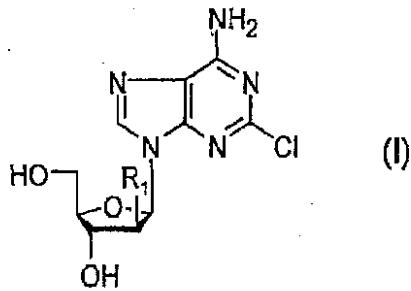
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の一般式(I)：

【化1】

(式中、R₁は、フッ素である)

で示される化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項2】

肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項3】

肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項4】

肝腫瘍ウイルスがB型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項5】

肝腫瘍ウイルスがC型肝炎ウイルスである、請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤。

【請求項6】

(削除)

【請求項7】

請求項1記載の抗肝腫瘍ウイルス剤を含有する肝腫瘍ウイルス関連疾患予防又は治療剤であって、前記関連疾患が慢性肝炎、肝硬変及び肝癌から成る群より選択される、前記予防又は治療剤。

【請求項8】

肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス及び/又はC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項9】

肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス又はC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項10】

肝腫瘍ウイルス関連疾患がB型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【請求項 11】

肝腫瘍ウイルス関連疾患がC型肝炎ウイルス関連疾患である、請求項7記載の予防又は治療剤。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2017/009674
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/7076(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i, A61P35/00(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, A61P1/16, A61P31/14, A61P31/20, A61P35/00 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 1996-2017 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2017 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2017 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/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 A	US 2010/0009970 A1 (JOHANSEN, Lisa, M., et al.), 14 January 2010 (14.01.2010), paragraphs [0006], [0007]; table 1 (Family: none)	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11
X A	WO 2008/033466 A2 (JOHANSEN, Lisa, M., et al.), 20 March 2008 (20.03.2008), page 1, lines 1 to 17; table 1 & US 2008/0161324 A1 paragraphs [0006], [0007]; table 1	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11
X A	US 2005/0049220 A1 (STUYVER Lieven J.), 03 March 2005 (03.03.2005), claim 3 & WO 2005/018330 A1 claim 3	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 11 April 2017 (11.04.17)		Date of mailing of the international search report 18 April 2017 (18.04.17)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/009674

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y A	JP 2004-513083 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 30 April 2004 (30.04.2004), claims; example 6 & WO 2002/018404 A2 claims; page 38, example 6 & US 2003/0008841 A1 & US 2004/0110718 A1 & EP 1315736 A1	1-3,5,7-9,11 4,6,10,12
Y A	JP 2004-534769 A (F. Hoffmann-La Roche AG.), 18 November 2004 (18.11.2004), claims; examples; paragraph [0050], table 2 & WO 2002/094289 A2 claims; examples; page 10 & US 2003/0083307 A1 & EP 1395266 A1	1-3,5,7-9,11 4,6,10,12
A	JP 2014-510130 A (INSERM (Institut National de la Sante et de la Recherche Medicale)), 24 April 2014 (24.04.2014), claims & WO 2012/136851 A1 claims & US 9168236 B & EP 2694046 A1	1-12
A	BRYANT Martin L., et al., Antiviral L- Nucleosides Specific for Hepatitis B Virus Infection, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2001, vol.45, no.1, p.229-235	1-12
A	LIU Fei, et al., Synthesis and in vitro Antiviral Activities of [(Dihydrofuran-2-yl) oxy]-methyl-phosphonate Nucleosides with 2- Substituted Adenine as Base, CHEMISTRY & BIODIVERSITY, 2015, vol.12, p.813-822	1-12
P,X	Midori TAKEDA et al., "Clofarabine exhibits multifunctional antiviral activity for hepatoma virus", Annual Meeting of the Molecular Biology Society of Japan Program, 30 November 2016 (30.11.2016), Dai 39 Kai, page 366, 3P-0669	1-5,7-11
P,X	TAKEDA Midori, et al., "Clofarabine is a multifunctional direct acting antiviral (mDAA) for HBV and HCV", The Japanese Society of Virology Gakujutsu Shukai Program Shoroku-shu, 30 September 2016 (30.09.2016), vol.64, page 198	1-12

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 0 9 6 7 4	
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, A61P1/16(2006.01)i, A61P31/14(2006.01)i, A61P31/20(2006.01)i, A61P35/00(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, A61P1/16, A61P31/14, A61P31/20, A61P35/00			
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 1971-2017年 日本国実用新案登録公報 1996-2017年 日本国登録実用新案公報 1994-2017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) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CPlus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号	
X A	US 2010/0009970 A1 (JOHANSEN, Lisa, M., et al.) 2010.01.14, [0006], [0007], Table 1 (ファミリーなし)	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11	
X A	WO 2008/033466 A2 (JOHANSEN, Lisa, M., et al.) 2008.03.20, 第1頁第1-17行, Table 1 & US 2008/0161324 A1 [0006], [0007], Table 1	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11	
<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		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 11.04.2017		国際調査報告の発送日 18.04.2017	
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) 馬場 亮人 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	4U 4043

国際調査報告		国際出願番号 PCT/JP2017/009674
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
X A	US 2005/0049220 A1 (STUYVER Lieven J.) 2005.03.03, Claim 3 & WO 2005/018330 A1 Claim 3	1, 6, 7, 12 2-5, 8-11
Y A	JP 2004-513083 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2004.04.30, 特許請求の範囲、実施例 6 & WO 2002/018404 A2 Claims p.38 Example 6 & US 2003/0008841 A1 & US 2004/0110718 A1 & EP 1315736 A1	1-3, 5, 7-9, 11 4, 6, 10, 12
Y A	JP 2004-534769 A (エフ. ホフマンーラ ロシュ アーゲー) 2004.11.18, 特許請求の範囲、実施例、【0050】【表2】 & WO 2002/094289 A2 Claims, Examples, p.10 & US 2003/0083307 A1 & EP 1395266 A1	1-3, 5, 7-9, 11 4, 6, 10, 12
A	JP 2014-510130 A (インサーム (インスティテュ ナシオナル ド ウ ラ サンテ エ ドウ ラ ルシエルシエ メディカル)) 2014.04.24, 特許請求の範囲 & WO 2012/136851 A1 Claims & US 9168236 B & EP 2694046 A1	1-12
A	BRYANT Martin L., et al., Antiviral L-Nucleosides Specific for Hepatitis B Virus Infection, ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 2001, vol.45, no.1, p.229-235	1-12
A	LIU Fei, et al., Synthesis and in vitro Antiviral Activities of [(Dihydrofuran-2-yl)oxy]-methyl-phosphonate Nucleosides with 2-Substituted Adenine as Base, CHEMISTRY & BIODIVERSITY, 2015, vol.12, p.813-822	1-12
P, X	武田緑 他, クロファラビンは肝腫瘍ウイルスに対して多機能な抗 ウイルス活性を示す, 日本分子生物学会年会プログラム, 2016.11.30, 第39回, p.366 3P-0669	1-5, 7-11
P, X	TAKEDA Midori, et al., クロファラビンはHBVとHCVに対して抗ウ イルス活性を示す初めてのmDAAである, 日本ウイルス学会学術集会 プログラム・抄録集, 2016.09.30, vol.64, p.198	1-12

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(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), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), 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, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ

(出願人による申告)平成27年度、国立研究開発法人日本医療研究開発機構、肝炎等克服実用化研究事業 i i
、産業技術力強化法第19条の適用を受ける特許出願

(72)発明者 武田 緑
鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内
(72)発明者 馬場 昌範
鹿児島県鹿児島市郡元一丁目2番24号 国立大学法人鹿児島大学内
(72)発明者 加藤 宣之
岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学内
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA18 MA01 MA04 NA14 ZA75 ZB26 ZB33

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。