

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-19852

(P2017-19852A)

(43) 公開日 平成29年1月26日(2017.1.26)

| (51) Int. Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|--------------------------|--------------------|-------------|
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 45/00 (2006.01) | A 6 1 K 45/00 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 K 31/714 (2006.01) | A 6 1 K 31/714 | |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | |
| A 6 1 P 3/02 (2006.01) | A 6 1 P 3/02 1 0 1 | |

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 16 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|--------------|-------------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号 | 特願2016-192173 (P2016-192173) | (71) 出願人 | 594197872 |
| (22) 出願日 | 平成28年9月29日 (2016. 9. 29) | | イーライ リリー アンド カンパニー |
| (62) 分割の表示 | 特願2013-213276 (P2013-213276) の分割 | | アメリカ合衆国 インディアナ州 4 6 2 8 5 インディアナポリス リリー コー ポレート センター (番地なし) |
| 原出願日 | 平成13年6月15日 (2001. 6. 15) | (74) 代理人 | 100092783 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/215, 310 | | 弁理士 小林 浩 |
| (32) 優先日 | 平成12年6月30日 (2000. 6. 30) | (74) 代理人 | 100095360 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 片山 英二 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/235, 859 | (74) 代理人 | 100120134 |
| (32) 優先日 | 平成12年9月27日 (2000. 9. 27) | | 弁理士 大森 規雄 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | (74) 代理人 | 100141195 |
| (31) 優先権主張番号 | 60/284, 448 | | 弁理士 西澤 恵美子 |
| (32) 優先日 | 平成13年4月18日 (2001. 4. 18) | (74) 代理人 | 100104282 |
| (33) 優先権主張国 | 米国 (US) | | 弁理士 鈴木 康仁 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法

(57) 【要約】

【課題】本発明は、新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法を提供することを目的とする。

【解決手段】本発明は、必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法を提供するものであって、該方法は有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせ投与することを含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法であって、有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 2】

哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法であって、該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 3】

哺乳動物における腫瘍の増殖を抑制する方法であって、有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む方法。

10

【請求項 4】

必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法であって、有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 5】

哺乳動物へ葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法であって、有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む方法。

【請求項 6】

哺乳動物における腫瘍増殖を抑制する方法であって、該哺乳動物に有効な量の葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む方法。

20

【請求項 7】

メチルマロン酸低下薬は、ヒドロオキシコバラミン、シアノ - 10 - クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコ - 10 - クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミンからなる群から選ばれる、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

F B P 結合薬は、葉酸、(6 R) - 5 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ葉酸および (6 R) - 5 - ホルミル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルからなる群から選ばれる、請求項 4 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

30

【請求項 9】

葉酸代謝拮抗薬は A L I M T A である、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

【請求項 10】

哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理する、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

葉酸代謝拮抗薬に関連した哺乳動物の毒性を低下させるのに有用な薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用であって、該薬物を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与する使用。

40

【請求項 12】

葉酸代謝拮抗薬に関連した哺乳動物の毒性を低下させるのに有用な薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用であって、該薬物を葉酸代謝拮抗薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与する使用。

【請求項 13】

メチルマロン酸低下薬は、ヒドロオキシコバラミン、シアノ - 10 - クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコ - 10 - クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミンからなる群から選ばれる、請求項 11 または 1

50

2のいずれかに記載の使用。

【請求項14】

F B P 結合薬は、葉酸、(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸および(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルからなる群から選ばれる、請求項11~13のいずれかに記載の使用。

【請求項15】

葉酸代謝拮抗薬はA I M T Aである、請求項11~14のいずれかに記載の使用。

【請求項16】

哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理する、請求項11~15のいずれかに記載の使用。

10

【請求項17】

葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した哺乳動物の毒性を抑制するための薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用であって、該メチルマロン酸低下薬を該葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与する使用。

【請求項18】

哺乳動物における腫瘍増殖を抑制する方法において使用するための薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用であって、該方法はメチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与することを含む使用。

【請求項19】

F B P 結合薬を該メチルマロン酸低下薬および葉酸代謝拮抗薬とも組み合わせて投与する、請求項17または18のいずれかに記載の使用。

20

【請求項20】

メチルマロン酸低下薬、葉酸代謝拮抗薬、および場合によりF B P 結合薬を、互いに同時に、別々に、または逐次的に投与する、請求項17~19のいずれかに記載の使用。

【請求項21】

メチルマロン酸低下薬は、ヒドロオキシコバラミン、シアノ-10-クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコ-10-クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミンからなる群から選ばれる、請求項17~20のいずれかに記載の使用。

30

【請求項22】

F B P 結合薬は、葉酸、(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸および(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルからなる群から選ばれる、請求項19~21のいずれかに記載の使用。

【請求項23】

葉酸代謝拮抗薬はA L I M T Aである、請求項17~22のいずれかに記載の使用。

【請求項24】

哺乳動物をメチルマロン酸低下薬で予め処理する、請求項17~23のいずれかに記載の使用。

40

【請求項25】

腫瘍の増殖を抑制する際に同時に、別々にまたは逐次的に使用するための組み合わせ製剤としての、メチルマロン酸低下薬、葉酸代謝拮抗薬および場合によりF B P 結合薬を含有する製品。

【請求項26】

メチルマロン酸低下薬は、ヒドロオキシコバラミン、シアノ-10-クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコ-10-クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミンからなる群から選ばれる、請求項25に記載の製品。

【請求項27】

50

葉酸代謝拮抗薬は A L I M T A である、請求項 25 または 26 のいずれかに記載の製品。

【請求項 28】

F B P 結合薬は、葉酸、(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸および(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルからなる群から選ばれる、請求項 25 ~ 27 のいずれかに記載の製品。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法に関する。

【背景技術】

【0002】

潜在的に生命を脅かす毒性が、葉酸代謝拮抗薬の最適な投与における主な制限である（一般的に、非特許文献 1 を参照）。例えば、安全で最大限の投与を可能とすべく、支持処置が通常用いられる。例えば、デキサメタゾン（dexamethone）等のステロイドは、葉酸代謝拮抗薬によって引き起こされる皮膚発疹の生成を防止するのに使用することができる（非特許文献 1, 197 頁）。

【0003】

葉酸代謝拮抗薬は、最も十分に研究されている抗悪性腫瘍薬物のクラスの 1 つである。アミノプテリンが、約 50 年前に最初に臨床的な活性を実証された。メトトレキセートがその直後に開発され、このものは今日、悪性疾患（例えば、リンパ腫、乳癌および頭頸癌）のための有効な化学療法レジメの標準的な成分である（非特許文献 2 - 4 参照）。葉酸代謝拮抗薬は、チミジンまたはプリンの生合成経路における 1 つまたは複数の重要な葉酸要求酵素、特にチミジル酸シンターゼ（「T S」）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（「D H F R」）およびグリシンアミドリボヌクレオチドトランスフェラーゼ（「G A R F T」）を、これらの酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって抑制する。（非特許文献 5 - 6 参照）。いくつかの葉酸代謝拮抗薬が、現在開発中である。チミジエル酸シンターゼ抑制（「T S I」）性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、5-フルオロウラシルおよびトムデックス（Tomudex、登録商標）を含む。ジヒドロ葉酸レダクターゼ抑制（「D H F R I」）性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、メトトレキセート（登録商標）である。グリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ抑制（「G A F R T I」）性質を有する葉酸代謝拮抗薬の例としては、ロメトレキソール（Lometrexol）である。これらの葉酸代謝拮抗薬の多数が、1 つ以上の生合成経路を抑制する。例えば、ロメトレキソールはジヒドロ葉酸レダクターゼのインヒビターでもあり、そしてペメトレキセート（pemetrexed）二ナトリウム塩（このものは、アリムタ（Alimta、登録商標）、イーライリリー社製、Indianapolis, IN）は、チミジエル酸シンターゼ、ジヒドロ葉酸レダクターゼおよびグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ抑制を実証されている。

【0004】

これらの薬物の開発についての制限は、葉酸代謝拮抗薬の細胞毒性活性および続く有効性が、ある患者にとっては実質的な毒性と関連し得ることである。加えて、1 クラスとしての葉酸代謝拮抗薬は、胃腸管の毒性を有する散発性の激しい骨髄抑制（myelosuppression）と関連し、これはまれではあるが、高い死亡率の危険を有する。これらの毒性を制御するのは無力なために、いくつかの葉酸代謝拮抗薬の臨床的な開発が放棄され、そして他のもの（例えば、ロメトレキソールおよびラルチトレックスド）の臨床的な開発を複雑にしている（非特許文献 7 - 9 参照）。

【0005】

最初に、葉酸は G A R F T I に関連した毒性を処置するものとして使用された。例えば、特許文献 1 を参照のこと。葉酸は、ホモシステインレベルをよる低下させることが分か

10

20

30

40

50

っている（例えば、非特許文献10 - 11参照）。また、ホモシステインレベルはGARFTインヒビターの使用に関連した細胞毒性事象の前兆であることも分かっている。例えば、米国特許第5,217,74号を参照。しかしながら、この処置を用いた場合でさえも、GARFTインヒビターおよび1クラスとしての葉酸代謝拮抗薬の細胞毒性活性は、医薬としての葉酸代謝拮抗薬の開発において重要な関心がある。細胞毒性活性をより低下させる能力は、これらの薬物の使用において重要な利点となろう。

【0006】

驚くべきで且つ予想外に、我々は、1クラスの葉酸代謝拮抗薬によって引き起こされるある毒性影響（例えば、死亡）および非血液学的な事象（例えば、皮膚発疹および疲労）をメチルマロン酸低下薬の存在によって有意に軽減することができ、治療学的な効力に有害な影響を及ぼさないことを見出した。従って、本発明はメチルマロン酸低下薬を用いた処置を与えている宿主に投与することによって、葉酸代謝拮抗薬の治療学的な有用性を改善する方法を提供する。我々は、メチルマロン酸レベルの上昇は葉酸代謝拮抗薬を与えている患者における毒性事象の前兆であって、そしてメチルマロン酸を増大させる処置（例えば、ビタミンB12を用いた処置）が従来葉酸代謝拮抗薬に関連した死亡率、非血液学的な事象（例えば、皮膚の発疹）および疲労事象を低下させることを見出した。

10

【0007】

加えて、我々は、メチルマロン酸低下薬および葉酸の組み合わせが葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を相乗的に低下させることを見出した。葉酸をビタミン12と組み合わせることで用いた心血管疾患の治療および予防が知られているが、葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性を処置するための該組み合わせの使用はこれまで知られていなかった。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】米国特許第5,217,974号明細書

【非特許文献】

【0009】

【非特許文献1】Antifolate Drugs in Cancer Therapy, Jackman, Ann L. 編, Humana Press, Totowa, NJ, 1999

【非特許文献2】Bonnadonna G, Zambetti M, Valagussa P.による Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes: Ten year results. JAMA 1995; 273 (7): 542-547

30

【非特許文献3】Bonnadonna G, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Brambilla C.による Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in node-positive breast cancer: The results of years of follow-up. N Engl J Med 1995; 33 (4): 9-96

【非特許文献4】Hong WK, Schaefer S, Issell B.らによる A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer 1983; 52: 206-210

【非特許文献5】Shih C, Habeck L.L., Mendelsohn L.G., Chen V.J., Schultz R.M.による Multiple folate enzyme inhibition: Mechanism of a novel pyrrolopyrimidine-based antifolate LY354 (MTA). Advan Enzyme Regul, 1998; 38: 135-152

40

【非特許文献6】Shih C., Chen V.J., Gossett L.S.らによる LY354, a pyrrolo [2,3-d] pyrimidine-based antifolate that inhibits multiple folate-requiring enzymes. Cancer Res 1997; 57: 1116-1123

【非特許文献7】Jackman A.L., Calvert A.H.による Folate-Based Thymidylate Synthase Inhibitors as Anticancer Drugs. Ann Oncol 1995; 6 (9): 871-888

【非特許文献8】Laohavinij S., Wedge S.R., Lind M.J.らによる A phase I clinical study of the antipurine antifolate Lometrexol (DDATHF) given with oral folic acid. Invest New Drugs 1996; 14: 325-335

50

【非特許文献 9】Maughan T.S., James R.D., Kerr D., らによる on behalf of the British MRC Colorectal Cancer Working Party. Preliminary results of a multicenter randomized trial comparing 3 chemotherapy regimens (deGramont, Lokich, and raltitrexed) in metastatic colorectal cancer. Proc ASCO 1999; 18: Abst 1007

【非特許文献 10】Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomized trials. BMJ 1998; 316: 894-898

【非特許文献 11】Naurath H.J., Joosten E., Riezler R., Stabler S.P., Allen R.H., Lindenbaum J.による Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. Lancet 1995; 346: 85-89

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0010】

本発明は、新規な葉酸代謝拮抗薬の組み合わせ療法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】

【0011】

本発明は、必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法を提供するものであって、該方法は有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む。

【発明を実施するための形態】

【0012】

本発明は、必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法に関するものであって、有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む。

【0013】

その上、本発明は哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む。

【0014】

その上、本発明は哺乳動物における腫瘍の増殖を抑制する方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と組み合わせて投与することを含む。

【0015】

その上、本発明は必要のある哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与する方法に関するものであって、該方法は有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む。好ましい F B P 結合薬は、葉酸である。

【0016】

その上、本発明は哺乳動物に葉酸代謝拮抗薬を投与することに関連した毒性を低下させる方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む。好ましい F B P 結合薬は、葉酸である。

【0017】

その上、本発明は哺乳動物における腫瘍の増殖を抑制する方法に関するものであって、該方法は該哺乳動物に有効な量の該葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬および F B P 結合薬と組み合わせて投与することを含む。好ましい F B P 結合薬は、葉酸である。

【0018】

その上、本発明は葉酸代謝拮抗薬についての哺乳動物の毒性を低下させるのに有用な薬物の製造において、メチルマロン酸低下薬を単独で、または F B P 結合薬と組み合わせて使用することに関する。

10

20

30

40

50

【0019】

その上、本発明は葉酸代謝拮抗薬に関連した哺乳動物の毒性を低下させるのに有用な薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用に関するものであって、該薬物は葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与する。

【0020】

その上、本発明は葉酸代謝拮抗薬に関連した哺乳動物の毒性を低下させるのに有用な薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用に関するものであって、該薬物は葉酸代謝拮抗薬およびFBP結合薬と組み合わせて投与する。

【0021】

その上、本発明は哺乳動物における腫瘍の増殖を抑制する方法において使用するための薬物の製造におけるメチルマロン酸低下薬の使用に関するものであって、該方法は該メチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与することを含む。

10

【0022】

その上、本発明は腫瘍の増殖を抑制する際に同時に、別々にまたは逐次的に使用するための組み合わせ製剤として、メチルマロン酸低下薬、葉酸代謝拮抗薬および場合によりFBP結合薬を含有する製品に関する。

【0023】

本発明は、メチルマロン酸低下薬を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせて投与することにより、該葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるという発見に関する。

【0024】

葉酸代謝拮抗薬に関する用語「抑制する」とは、腫瘍の増殖の進行を抑制し、軽減し、寛解し、停止し、制限し、遅らせもしくは逆転させるか、または腫瘍の増殖を減少させることを意味する。

20

【0025】

本明細書で使用する用語「有効な量」とは、化合物または薬物についての目的とする結果を得ることができる量を意味する。例えば、腫瘍の増殖を低下させようと努力する際に投与する葉酸代謝拮抗薬の有効な量は、腫瘍の増殖を低下させるのに必要とされる量である。

【0026】

本明細書で使用する用語「毒性」とは、葉酸代謝拮抗薬の投与に関連した毒性事象を意味する。該事象としては、好中球減少、血小板減少、毒物死、疲労、摂食障害、悪心、皮膚発疹、感染、下痢、粘膜炎および貧血症を含むが、これらに限定されない。葉酸代謝拮抗薬を与えている患者が経験する毒性の種類に関する更なる説明は、通常、Antifolate Drugs in Cancer Therapyを参照のこと。毒性は、毒物死、疲労、好中球減少、血小板減少および粘膜炎を意味することが好ましい。

30

【0027】

本明細書で使用する用語「非血液学的な事象」とは、葉酸代謝拮抗薬の投与が原因の皮膚発疹または疲労の発生を意味する。

【0028】

本明細書で使用する用語「組み合わせた」とは、哺乳動物における葉酸代謝拮抗薬の毒性を低下させるのに十分なレベルのメチルマロン酸低下薬および場合により葉酸が存在するようないずれかの順序で、メチルマロン酸低下薬、葉酸代謝拮抗薬、および場合により葉酸を投与することを意味する。該化合物の投与は、単一の組成物としてもしくは2つの別々の組成物として同時にすることができたり、あるいは第2および/または第3の薬物を投与するときに、最初に投与した薬物の有効な量が患者の体内に存在するように別々の組成物として逐次的に投与することができる。葉酸代謝拮抗薬を最初に哺乳動物に投与し、続いてメチルマロン酸低下薬を用いて処理することができる。別法として、哺乳動物は、葉酸代謝拮抗薬をメチルマロン酸低下薬と同時に投与することができる。哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理し、次いで葉酸代謝拮抗薬を用いて処理することが好ましい。葉酸をメチルマロン酸低下薬に加えて投与する場合には、該葉酸を、メチルマ

40

50

ロン酸低下薬または葉酸代謝拮抗薬のいずれかの投与前、投与後、または同時でのいずれの時に投与することができる。哺乳動物はメチルマロン酸低下薬を用いて予め処理し、次いで葉酸を用いて処理し、続いて該葉酸代謝拮抗性化合物を用いて処理することが好ましい。

【0029】

用語「葉酸代謝拮抗薬」または「葉酸代謝拮抗性薬物」とは、酵素の結合部位について還元型葉酸と競争することによって、チミジンまたはプリン生合成経路における少なくとも1つの重要な葉酸要求酵素（例えば、チミジル酸シンターゼ（「TS」）、ジヒドロ葉酸レダクターゼ（「DHFR」）またはグリシンアミドリボヌクレオチドホルミルトランスフェラーゼ（「GARFT」）が好ましい）を抑制する化学的な化合物を意味する。葉酸代謝拮抗薬の好ましい例としては、5-フルオロウラシル（グラクソ（Glaxo）製）；トムデックス（Tomudex、登録商標）（ゼネカ（Zeneca）製）；メトトレキセート（登録商標）（レデルレ（Lederle）製）；ロメトトレキサール（Lometrexol）（登録商標）（ツラリカ（Tularik）製）；ピリド[2,3-d]ピリミジン誘導体（このものは、テイラーらによる米国特許第4,684,653号、4,833,145号、4,902,796号、4,871,743号および4,882,334号に記載されている）；誘導体（アキモト（Akimoto）らによる米国特許第4,997,838号に記載されている）；チミジル酸シンターゼインヒビター（このものは、EPO出願番号239,362において知られる）を含む。ペメトトレキセート（pemetrexed）ナトリウム（ALIMTA）（イーライリリー社製）が最も好ましい。

10

【0030】

用語「メチルマロン酸」および「MMA」とは、健康なヒトの尿に微量に存在するコハク酸の構造異性体を意味する。

20

【0031】

用語「メチルマロン酸低下薬」とは、哺乳動物中のメチルマロン酸の濃度を低下させる基質を意味する。該基質の好ましい例は、ビタミンB12である。従って、メチルマロン酸およびそのための基質を測定する方法については、例えば以下の文献を参照のこと。Machtar D.B., Feussner J.R., Millington D.S.らによる Isotope dilution assay for urinary methylmalonic acid in the diagnosis of vitamin B12 deficiency. A prospective clinical evaluation. *Ann Intern Med* 1987; 106: 707-710; Norman E.J., Morrison J.A.による Screening elderly populations for cobalamin (vitamin B12) deficiency using the urinary methylmalonic acid assay by gas chromatography mass spectrometry. *Am. J. Med.* 1993, 94, 589-594; Norman E.J.による Gas Chromatography mass spectrometry screening of urinary methylmalonic acid: early detection of vitamin B12 (cobalamin) deficiency to prevent permanent neurologic disability. *GC/MS News* 1984, 12, 120-129; Martin D.C., Francis J., Protetch J., Huff F.J.による Time dependency of cognitive recovery with cobalamin replacement: report of a pilot study. *JAGS* 1992, 40, 168-172; Norman E.J., Cronin C.による Cobalamin deficiency. *Neurology* 1996, 47, 310-311; Rasmussen K., Moelby I., Jensen M.K.による Studies on methylmalonic acid in humans; Savage D.G., Lindenbaum J., Stabler S.P., Allen R.H.による Sensitivity of methylmalonic acid and total homocysteine determination for diagnosing cobalamin and folate deficiency. *Am. J. Med.* 1994, 96, 239-246.

30

40

【0032】

用語「ビタミンB12」とは、ビタミンB12およびその医薬的な誘導体（例えば、ヒドロオキソコバラミン、シアノ-10-クロロコバラミン、アココバラミン過塩素酸塩、アコ-10-クロロコバラミン過塩素酸塩、アジドコバラミン、クロロコバラミンおよびコバラミン）を意味する。該用語は、ビタミンB12、コバラミンおよびクロロコバラミンを意味することが好ましい。

【0033】

該用量は、通常、ビタミンサプリメント、すなわち経口投与する錠剤（例えば、除放射性製剤）の形態であったり、飲用水に加えた水溶液としてであったり、または水溶性の非経

50

口製剤として与えるであろう。該メチルマロン酸低下薬は筋肉内注射製剤として投与されることが好ましい。該製剤は当該分野で知られており、このものは商業的に入手することができる。

【0034】

当該分野の当業者は、該メチルマロン酸低下薬が広い用量範囲にわたって有効であることを認めるであろう。例えば、コバラミンをメチルマロン酸低下薬として使用する場合には、コバラミンの用量は毎日1回を1ヶ月間から9週間毎に1回を1年間にわたって約0.2 μg ~ 約3000 μgの範囲であってよい。コバラミンは、約24時間毎 ~ 約1680時間毎に投与される約500 μg ~ 約1500 μgの筋肉内注射として服用されることが好ましい。葉酸代謝拮抗薬を用いた処置を開始し、葉酸代謝拮抗薬の投与を止めるまで続けることに関係なく、葉酸代謝拮抗薬の投与の約1 ~ 約3週間前に最初に約1000 μgを筋肉内注射で投与し、約24時間毎 ~ 約1680時間毎に繰り返すことが好ましい。葉酸代謝拮抗薬の第1投与の約1週間 ~ 約3週間前に約1000 μgを筋肉内注射で投与し、該葉酸代謝拮抗薬の投与を止めるまで、6週間毎 ~ 12週間毎(約9週間毎が好ましい)に繰り返すことが最も好ましい。しかしながら、メチルマロン酸低下薬の量は実際には、関連する状況(このものは、処置する病気、投与の選択経路、投与する実際の薬物、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症状の激しさを含む)に照らして医師によって決定されることを理解されるであろう。従って、該上記の用量範囲は本発明の範囲を限定することを意図するものではない。例えば、上記の範囲より低い用量レベルがより適当であったり、一方で他の場合には更に大きな用量をいずれの有害な副作用を生じることなく、使用することができる。

10

20

【0035】

本明細書で使用する用語「FBP結合薬」とは、葉酸結合性タンパク質の結合薬を意味する。このものは、例えば葉酸である(6R)-5-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸および(6R)-5-ホルミル-5,6,7,8-テトラヒドロ葉酸、またはそれらの生理学的に許容し得る塩もしくはエステルを含む。この後者の化合物は、J. Am. Chem. Soc. 74, 4215 (1952)に開示されているロイコボリン(Leucovorin)の(6R)-異性体である。該テトラヒドロ葉酸化合物の両方は、6-位で異常な立体配置を有する。それらは、それぞれの(6S)異性体と比較して葉酸結合タンパク質と結合する際に10 ~ 20倍以上有効である(Ratnamらによる Folate and Antifolate Transport in Mammalian Cells Symposium, Mar. 21-22, 1991, Bethesda, MD.を参照)。これらの化合物は通常、対応するデヒドロ前駆体からの非立体選択的な還元反応、続いてクロマトグラフィー法または酵素による方法により分離することによって、ジアステレオマーである天然の(6S)体を有する混合物として製造する。例えば、PCT特許出願公開番号WO880844(また、Derwent Abstract 88-368464/5)およびカナダ国特許第1093554号を参照。例えば、Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline (2000), 8 Folate, 196-305頁を参照。

30

【0036】

「生理学的に許容し得る塩」とは、FBP結合薬のカリウム、ナトリウム、リチウム、マグネシウム塩(カルシウム塩であることが好ましい)を意味する。「生理学的に許容し得るエステル」とは、哺乳動物に投与後に容易に加水分解されて、対応するFBP結合薬の遊離酸(例えば、C₁ ~ C₄アルキルエステル、混合酸無水物など)を与えるエステルを意味する。

40

【0037】

本発明に従って使用するFBP結合薬は、遊離酸の形態であったりあるいは生物学的な系中で親酸に変換される生理学的に許容し得る塩またはエステルの形態であり得る。該用量は通常、ビタミンサプリメントの形態で、すなわち経口投与される錠剤であったり(例えば、除放射性製剤であることが好ましい)、飲用水に加えた水溶液としてであったり、水溶性の非経口製剤(例えば、静脈内製剤)などとして与える。

【0038】

50

F B P 結合薬は通常、葉酸代謝拮抗薬を用いて処置する前に、被験者である哺乳動物に投与する。約 1 時間～約 2 4 時間での適当な量の F B P 結合薬を用いた前処置は通常、該葉酸代謝拮抗薬を投与する前に葉酸代謝拮抗薬と結合するタンパク質と実質的に結合させたり、遮断させるのに十分である。F B P 結合薬の 1 回投与（これは、葉酸の経口投与が好ましい）は葉酸結合性タンパク質をロードするのに十分であるが、該 F B P 結合薬の複数回服用を活性薬物による処置の数週間前に使用し、葉酸結合性タンパク質が十分に結合することを確実にしてそれら前処置から得られる利点を最大限とすることができる。

【0039】

本発明の特に好ましい態様において、葉酸の約 0.1 mg～約 30 mg（約 0.3 mg～約 5 mg が最も好ましい）を、メチルマロン酸低下薬の投与の約 1～約 3 週間後で且つある量の葉酸代謝拮抗薬の非経口投与の約 1～約 2 4 時間前に、哺乳動物に経口投与する。しかしながら、実際に投与するメチルマロン酸低下薬の量は、関連する状況（例えば、処置する病気、投与の選択経路、投与する実際の薬物、個々の患者の年齢、体重および反応、並びに患者の症状の激しさを含む）に照らして医師によって決定されるであろう。従って、上記の用量の範囲は本発明の範囲を限定することを意図するものではない。ある場合には、上記の範囲の下限よりも低い用量レベルがより適当であり、一方で他の場合には、より一層の多量をいずれの有害な副作用を引き起こさずに使用することができる。

10

【0040】

通常、形容詞として使用する用語「医薬的な」は、生体にとって実質的に非毒性であることを意味する。

20

【0041】

（実施例）

（方法）

メチルマロン酸低下薬の単独、または葉酸との組み合わせがヒト腫瘍異種移植片モデルに及ぼす効果を評価するために、ヒト M X - 1 乳癌腫を有する雌性ヌードマウスを、A L I M T A を単独でまたは生理学的を越えた用量の葉酸またはビタミン B 1 2（コバラミン）と一緒に用いて処置した。

【0042】

該動物は、滅菌した標準的な実験用固形試料の任意量および滅菌水の任意量を維持した。ドナーの腫瘍から得られるヒト M X - 1 腫瘍細胞（ 5×10^6 ）を、約 8～10 週齢の雌性ヌードマウスの大腿に皮下移植した。腫瘍細胞の移植の 7 日後に開始し、該動物を A L I M T A（100 mg / kg または 150 mg / kg）を用いて、7 日～11 日目および 14 日～18 日目に毎日 1 回腹腔内注射のみによるか、あるいは同じスケジュールでの腹腔内注射による葉酸（6 mg / kg または 60 mg / kg）および / またはビタミン B 1 2（165 mg / kg）を用いて腹腔内投与によって、同じスケジュールで処置した。

30

【0043】

腫瘍の応答は、該実験期間中に週に 2 回、腫瘍の大きさを測定することによって追跡した。腫瘍の大きさの測定と同時期に、体重の測定によって、毒性を追跡した。腫瘍増殖の遅延は、処置腫瘍とコントロール腫瘍が 1000 mm^3 に達するまでの差異（単位は日数）とした。

40

【0044】

ヒト M X - 1 乳癌腫異種移植片は、用量が 100 mg / kg および 150 mg / kg で A L I M T A を用いた処置について応答性であり、17 日および 21 日の腫瘍増殖の遅延を得た。A L I M T A と同じスケジュールで、6 mg / kg および 60 mg / kg の 2 つの用量で、葉酸を該動物に単独で投与して、それぞれ 7 日および 12 日の腫瘍増殖の遅延を得た。用量が 165 mg / kg でビタミン B 1 2 を単独で投与することにより、12 日の腫瘍増殖の遅延を得た。

【0045】

各 2 つの用量の場合での A L I M T A と各ビタミンとの組み合わせを、同時組み合わせレジメとして投与した。葉酸（6 mg / kg）と A L I M T A と一緒に投与することによ

50

り、ALIMTA単独での使用から生じる腫瘍増殖の遅延は変わらなかった。ALIMTAの用量がそれぞれ100mg/kgおよび150mg/kgの場合に、高用量(60mg/kg)の葉酸を各用量のALIMTAと一緒に加えることにより、腫瘍増殖の遅延を22日および23日と少し増大させた。ALIMTAおよびビタミン(B12)(165mg/kg)の処置による腫瘍増殖の遅延は、ALIMTAの用量がそれぞれ100mg/kgおよび150mg/kgでは、22日および24日であった。

【0046】

体重の測定は、各処置レジメにおける毒性の一般的な測定基準として使用した。体重の減少パターンは処置レジメによって影響を受けた。7日目~11日目および14日目~18日目の処置期間中は体重が増加し、2日間間隔を置くことによって体重は回復した。ALIMTAが原因の体重の減少は用量に依存するが、総計で小さいものであった(3%)。葉酸を6mg/kgまたは60mg/kgで単独の場合には体重の減少は生じず、実際に葉酸で処置した動物はコントロール動物よりも実験期間中、体重を維持したり、増加していた。ALIMTA(100mg/kg)および葉酸(60mg/kg)を用いて処置した動物は、実験期間中、体重が増加した(約20%)。

10

【0047】

ビタミンB12の投与により、実験期間中、該動物の体重の増加は防止されなかった。ALIMTA(100mg/kg)をビタミンB12と一緒に用いて処置した動物は体重が増加したが、一方でALIMTA(150mg/kg)をビタミンB12と一緒に用いて処置した動物は実験期間中、体重を維持した。

20

【0048】

結論として、生理学的な用量を越えているが無毒な用量のビタミン、葉酸およびビタミンB12の投与は、ヌードマウスのヒトMX-1乳癌腫異種移植片腫瘍におけるALIMTAの抗腫瘍活性を変化させず、そして動物の体重測定によって決まるALIMTAの毒性を増大させなかった。

【0049】

ビタミンB12の単独、または葉酸との組み合わせが葉酸代謝拮抗薬に及ぼす効果は、通常使用される標準的な試験において示され、該葉酸代謝拮抗薬そのものの抗腫瘍活性および毒性効果を測定することができる。それらの1試験においては、2mm×2mmの腫瘍断片をマウスの腋部分にトロカールにより挿入することによって、マウスを乳腺癌腫のC3H菌株に予防摂取する。メチルマロン酸低下薬の単独または葉酸との組み合わせの投与時期は変えることができる。10動物を各々の用量レベルで用いる。副尺カリパスを用いて腫瘍増殖の長さおよび幅を測定することによって、10日目に腫瘍活性を評価する(1日目は葉酸代謝拮抗薬の第1投与である)。該活性は、腫瘍増殖の抑制パーセントとして表す。

30

【0050】

処置前の2週間および処置の間にビタミンB12および場合により葉酸を完全に含まない食事を維持した感染マウスに、葉酸代謝拮抗薬を投与する場合には、非常に低用量では中位の抗腫瘍活性を示すが、非常に低用量では激しい毒性をも引き起こす(これは、マウスの死として測定される)。

40

【0051】

マウスの試験グループは、ビタミンB12および場合により葉酸のない食事を、処置前の2週間維持する。次いで、0.003%のビタミンB12(重量比/容量比)を筋肉内注射によって処置し、そして場合により0.0003%の葉酸(重量比/容量比)を含有する飲用水を該動物に与える間に、ビタミンB12および場合により葉酸を投与する。この濃度は、1日当たりの体表の平方メートルにつきビタミンB12および場合により葉酸の約1.75mgと翻訳(translate)される。上記の結果が示す通り、示したレベルのビタミンB12を葉酸代謝拮抗薬を与えている被験者の食事に加えることにより、低用量で優れた抗腫瘍活性が得られ、毒性効果はほとんどまたは全くなかった。

【0052】

50

上記の試験は、葉酸を用いた処置前およびその期間中、ビタミンB12および場合により葉酸なしの食事を維持された腫瘍を有するマウスの場合には、該葉酸代謝拮抗薬の毒性は非常に高く、1 mg / kg / 日では大部分のマウスが致死し、非毒性薬物用量ではより低い腫瘍活性が観察される。非常に低用量のビタミンB12は、薬物毒性をいくらか逆転し、抗腫瘍活性を改善する。より多い用量のビタミンB12は、葉酸代謝拮抗薬の毒性を一層より有意に低下させる。該マウスをビタミンB12を用いて前処置し、次いで葉酸代謝拮抗薬を投与する前に葉酸を投与することにより、毒性の著しい低下が見られ、葉酸代謝拮抗薬の毒性をほとんど完全に除く。従って、ビタミンB12を葉酸代謝拮抗薬と組み合わせた使用は薬物の毒性を低下させ、抗腫瘍活性に有害な影響を及ぼさない。ビタミンB12と葉酸との一緒の使用は、薬物毒性を相乗的に低下させる。

10

【0053】

癌患者に関する典型的な臨床的評価において、全ての患者について組織学的におよび細胞学的に癌の診断を確認する。葉酸代謝拮抗薬をビタミンB12と組み合わせて投与する。ビタミンB12は、葉酸代謝拮抗薬を用いた処置の1～3週間前に、1000 μgを筋肉内注射として投与する。1000 μgのビタミンB12の筋肉内注射を、患者が療法を中断するまで約9週間毎に行なう。該葉酸代謝拮抗薬を速い静脈内注射によって2週間の期間にわたって4回の服用で投与し、続いて非療法を2週間行う。投与は、いずれの2週間の期間内の1、4、8および11日目に行なう。患者は、5 mg / m² / 服用での最初の療法期間を有し、そして最初の期間中に観察される毒性効果に応じて、それらの続く期間を同じ用量としたり、6 mg / m²にまで増大させたり、あるいは4 mg / m²にまで減少させることができる。

20

【0054】

上記の臨床研究のための製造において、ヒトにおけるパイロット研究は、ALIMTAを与えている患者に与えたビタミンB12が、ALIMTAが原因の副作用を有効に低下させることを確認した。ALIMTA投与の1週間～2週間前に、ヒト被験者から尿を集め、血液を採取した。ビタミン代謝物レベル、メチルマロン酸およびホモシステインを測定する。血中ホモシステインレベルは、蛍光分極イムノアッセイキット（アボット社（Abbot laboratories）製）によって測定する。メチルマロン酸レベルは、24時間尿収集キット（バイオラボメディカルユニット（Biolab Medical Unit）（United Kingdom company）から入手可能）を用いた尿レベルによって測定する。加えて、尿および血液を、ALIMTAの投与1週間前に（葉酸の補充の少なくとも5日後でビタミンB12の補充の少なくとも1週間後）、および周期毎の4日前まで集めることができる。

30

【0055】

投与方法および服用方法

1. 葉酸

葉酸は、以下の選択肢の1つとして与える。選択肢1～選択肢3の順序で好ましい。

1. 葉酸の350～600 μg。
2. 選択肢1を使用できない場合には、350 μg～600 μgの範囲の葉酸を含有するマルチビタミンが許容され得る。
3. 選択肢1または選択肢2のいずれも使用できない場合には、350 μg～1000 μg用量の葉酸が許容され得る。

40

【0056】

この研究の目的のために、患者はALIMTAとシスプラチン、またはシスプラチン単独で用いた処置の約1～約3週間前に葉酸の毎日の経口投与を開始し、研究療法を中断するまで毎日続けるべきである。

【0057】

2. ビタミンB12

ビタミンB12を得て、1000 μgを筋肉内注射として投与する。ビタミンB12の注射は、ALIMTAを用いた処置の約1～3週間前に投与しなければならず、そのことは患者が研究療法を中断するまで約9週間毎に繰り返すべきである。

50

【 0 0 5 8 】

葉酸サプリメントの350～600 μgまたはその相当量は、MTAおよびシスプラチンの第1投与の約1～3週間前に毎日の経口投与を開始すべきである。ビタミンB12（1000 μg）の注射は、ALIMTAの第1投与の約1～3週間前に筋肉内投与しなければならない、そしてこのことは患者が研究療法を中断するまで約9週間毎に繰り返すべきである。

【 0 0 5 9 】

予め補充したホモシステインレベルおよびメチルマロン酸のレベルを、a) 被験薬の第1服用の直前レベル、およびb) 被験薬の第2服用の直前レベル（すなわち、補充の完全な周期後）と比較する。ベースラインから補充された患者における最初の7個までの治療周期を与えたある毒性の罹患率を、補充されていない初期の患者（n = 246）において観察された罹患率（ファーバー（Farber）らによる）と比較する。

10

【 0 0 6 0 】

非補充周期対補充周期の患者（乗り換え(cross-over)患者）における毒性を、比較することができる。

比較するデータは以下の通りである：

- 1) 患者数と、ベースラインから補充された患者のベースライン個体群の統計学的データ；
- 2) 第1の服用前、第2の服用前および研究している癌の種類に応じた各治療サイクル前のホモシステインレベルおよびメチルマロン酸レベルと、ベースラインレベル；
- 3) これらの十分に補充された患者におけるグレード3と4の血液学的な毒性；
- 4) これらの十分に補充された患者におけるグレード3と4の非血液学的な毒性。

20

【 0 0 6 1 】

化学療法的な臨床トライアルにおける毒性のグレードは、当該分野の当業者にとってよく知られる。疲労および皮膚発疹のグレードの例を以下に示す。

疲労のグレード

神経運動

- 0) なしまたは変化なし
- 1) 主観的な脱力感；客観的な知見なし
- 2) 機能の有意な障害がない、中位の客観的な脱力感
- 3) 機能の障害を有する、客観的な脱力感
- 4) 運動麻痺

30

【 0 0 6 2 】

発疹のグレード

皮膚

- 0) なしまたは変化なし
- 1) 無症候性である散らばった黄斑、丘疹の皮疹または紅斑
- 2) かゆみ症を伴う無症候性の散らばった黄斑、丘疹の皮疹もしくは紅斑、または他の関連する皮疹の症状
- 3) 全身症候性の黄斑、丘疹または小胞の皮疹
- 4) 剥脱性の皮膚炎または潰瘍性の皮膚炎

40

【 0 0 6 3 】

以下の研究で使用するビタミン（葉酸およびB12の両方）は、ゼニスゴールドライン社（Zenith Gold Line, Centrum, Folvite）またはインカナダアポ・ホリック社（in Canada Apo-Folic）から得ることができる。シアノコバラミンは、これらの研究においてメチルマロン酸低下薬として使用される。

【 0 0 6 4 】

現在および過去の臨床トライアルは、米国特許第5,217,974号に記載されている通り、薬物関連死亡全体の4%、グレード3/4の好中球減少症の50%、グレード4の血小板減少症の7%、およびグレード3/4の下痢および粘膜炎の10%を示す。ALIMTA

50

で補充したビタミン B 1 2 は、薬物関連の毒性において中位の効果を示し、薬物関連の死を 3 % にまで低下させ、且つ激しい毒性を約 2 5 % だけ低下させた。ビタミン B 1 2 および葉酸と A L I M T A との組み合わせは、処置した 4 8 0 以上において、薬物関連の死を < 1 % にまで低下させた。ビタミン B 1 2 と葉酸との組み合わせは、薬物に関連するグレード 3 / 4 の毒性事象を低下させた。このことを、表 1 に示す。

表 1

【表 1】

| | B 1 2 / 葉酸処置 前の発生パーセン ト (N = 2 4 6) | B 1 2 / 葉酸処置 後 の発生パーセン ト (N = 7 8) |
|-----------------------|--|--|
| 血液学的な毒性 / 非血液学的な毒性 | 3 7 % | 6 . 4 % |
| 好中球減少症 | 3 2 % | 2 . 6 % |
| 粘膜炎 | 5 % | 1 . 3 % |
| 下痢 | 6 % | 2 . 6 % |
| 好中球減少症および粘膜 炎 | 3 % | 0 % |
| 好中球減少症および下痢 | 3 % | 0 % |
| 好中球減少症および感染 症 | 2 % | 0 % |

10

20

【 0 0 6 5 】

加えて、化学療法処置を必要とする化学的に未処置の 6 2 患者を 2 つの群に分けた。これらのうちの 1 7 患者は上記の通り、A L I M T A を与えているが、ビタミン B 1 2 または葉酸を与えなかった。残りの患者は、上記の通り、ビタミン B 1 2、葉酸および A L I M T A を与えた。組み合わせ処置を与えた患者において、4 5 のうちの 8 が化学療法に应答した。該組み合わせ療法を与えていないが、A L I M T A を用いた処置だけを与えた患者においては、1 7 のうちの 1 だけが应答した。

30

【 手続補正書 】

【 提出日 】平成 28 年 10 月 28 日 (2016.10.28)

【 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 】

本願明細書に記述された発明。

フロントページの続き

| (51) Int.Cl. | F I | | テーマコード(参考) |
|-------------------------|---------|-------|------------|
| A 6 1 P 3/00 (2006.01) | A 6 1 P | 3/00 | |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P | 43/00 | 1 1 1 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P | 35/00 | |
| | A 6 1 P | 43/00 | 1 2 1 |

(72)発明者 クレット・ニキザ
 アメリカ合衆国 4 6 2 7 8 インディアナ州インディアナポリス、アンティータム・プレイス 6 8 0
 2 番

(72)発明者 バオロ・パオレッティ
 アメリカ合衆国 4 6 2 4 0 インディアナ州インディアナポリス、ハイワード・ドライブ 8 0 1 5 番

(72)発明者 ジェイムズ・ジェイコブ・ラストホーベン
 カナダ、エル 9 ジー・1 ジー 4、オンタリオ、アンカスター、ラバース・レイン 1 5 番

F ターム(参考) 4C084 AA18 AA24 NA05 NA07 NA14 ZB261 ZC212 ZC222 ZC412 ZC751
 4C086 AA01 AA02 CB05 CB09 DA39 MA02 MA03 MA04 NA05 NA07
 NA14 ZB26 ZC21 ZC22 ZC41 ZC75

【外国語明細書】

2017019852000001.pdf