

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-503095

(P2006-503095A)

(43) 公表日 平成18年1月26日(2006.1.26)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/704 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/704	4 C O 8 6
<b>A 6 1 K 31/4164 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4164	
<b>A 6 1 K 31/522 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/522	
<b>A 6 1 P 13/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/02	
<b>A 6 1 P 13/08 (2006.01)</b>	A 6 1 P 13/08	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2004-545314 (P2004-545314)	(71) 出願人	503020459
(86) (22) 出願日	平成15年10月14日 (2003.10.14)		アーネスト・エル・・ボナー
(85) 翻訳文提出日	平成17年4月15日 (2005.4.15)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(86) 国際出願番号	PCT/US2003/032653		501 アラメダ ナンバー400 パー
(87) 国際公開番号	W02004/034987		ク ストリート 1406
(87) 国際公開日	平成16年4月29日 (2004.4.29)	(71) 出願人	503020448
(31) 優先権主張番号	10/271, 117		ロバート・ヒネス
(32) 優先日	平成14年10月15日 (2002.10.15)		アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2
(33) 優先権主張国	米国 (US)		8304 フェイェットヴィル ケープ
			センター ドライブ 3637
		(74) 代理人	100064355
			弁理士 川原田 一穂

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 反応性関節炎または滑液包炎の治療法

## (57) 【要約】

反応性関節炎または滑液包炎のいずれか、または双方を発症した患者の病態を治療するための薬剤処方、アシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせによって構成される。代替治療オプションとして、バラシクロビル塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせが挙げられる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

人間を含む哺乳動物における、反応性関節炎または滑液包炎治療で使用される薬剤処方であって：

アシクロビルまたは薬学的に適用可能なエステルによる 1 番目の投与薬剤、テトラサイクリン系薬剤による 2 番目の投与薬剤、メトロニダゾールによる 3 番目の投与薬剤を組み合わせた有効量を含む薬剤処方。

## 【請求項 2】

請求項 1 に記載される組み合わせによって構成される薬剤処方において：

テトラサイクリン系薬剤には、ミノサイクリン塩酸塩を含む薬剤処方。

10

## 【請求項 3】

請求項 2 に記載される組み合わせによって構成される薬剤処方であって、薬学的に適用可能な単独または複数のキャリアに関連する薬剤処方。

## 【請求項 4】

請求項 2 に記載される薬剤処方であって、経口投与が適切である薬剤処方。

## 【請求項 5】

請求項 3 に記載される薬剤処方において：

1 番目の投与薬剤であるアシクロビルの用量は約 200 mg から 4 グラムの範囲にあり、2 番目の投与薬剤であるミノサイクリン塩酸塩の用量は約 50 から 200 mg の範囲にあり、3 番目の投与薬剤であるメトロニダゾールの用量は約 100 から 1,000 mg の範囲にある薬剤処方。

20

## 【請求項 6】

請求項 5 に記載される薬剤処方において：

1 番目の投与薬剤であるアシクロビルの用量は約 400 mg であり、2 番目の投与薬剤であるミノサイクリン塩酸塩の用量は約 100 mg であり、3 番目の投与薬剤であるメトロニダゾールの用量は約 250 mg である薬剤処方。

## 【請求項 7】

請求項 1 に記載される組み合わせによって構成される薬剤処方において：

薬学的に適用可能なアシクロビルのエステルには、薬学的に適用可能な前述のエステル塩を含む薬剤処方。

30

## 【請求項 8】

請求項 7 に記載される薬剤処方において：

薬学的に適用可能な前述のエステル塩は、バラシクロビル塩酸塩である薬剤処方。

## 【請求項 9】

請求項 2 に記載される薬剤処方において：

薬学的に適用可能なエステルは、バラシクロビル塩酸塩である薬剤処方。

## 【請求項 10】

人間を含む哺乳動物における、反応性関節炎または滑液包炎治療で使用される薬剤処方であって：

バラシクロビル塩酸塩による 1 番目の投与薬剤、テトラサイクリン系薬剤による 2 番目の投与薬剤、メトロニダゾールによる 3 番目の投与薬剤を組み合わせた有効量を含む薬剤処方。

40

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載される組み合わせによって構成される薬剤処方において：

テトラサイクリン系薬剤には、ミノサイクリン塩酸塩を含む薬剤処方。

## 【請求項 12】

請求項 11 に記載される組み合わせによって構成される薬剤処方であって、薬学的に適用可能な単独または複数のキャリアに関連する薬剤処方。

## 【請求項 13】

請求項 11 に記載される処方であって、経口投与が適切な処方。

50

## 【請求項 1 4】

請求項 1 2 に記載される処方において：

1 番目の投与薬剤であるパラシクロビル塩酸塩の用量は約 2 0 0 m g から 4 グラムの範囲にあり、2 番目の投与薬剤であるミノサイクリン塩酸塩の用量は約 5 0 から 2 0 0 m g の範囲にあり、3 番目の投与薬剤であるメトロニダゾールの用量は約 1 0 0 から 1 , 0 0 0 m g の範囲にある処方。

## 【請求項 1 5】

請求項 1 4 に記載される薬剤処方において：

1 番目の投与薬剤であるパラシクロビル塩酸塩の用量は約 4 0 0 m g であり、2 番目の投与薬剤であるミノサイクリン塩酸塩の用量は約 1 0 0 m g であり、3 番目の投与薬剤であるメトロニダゾールの用量は約 2 5 0 m g の範囲内にある薬剤処方。 10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0 0 0 1】

本発明は、反応性関節炎または特発性滑液包炎患者に見られる諸症状を治療するために改良された、薬剤処方設計に関連するものである。

## 【背景技術】

## 【0 0 0 2】

反応性関節炎とは、生体他所の感染症の合併症として通常生じる脊椎関節炎を指す。反応性関節炎は、赤痢菌（特に *Shigella flexneri*）、*Yersinia enterocolitica*、*Campylobacter jejuni*、*Salmonella* のいくつかの菌種、泌尿生殖器病原体、*Chlamydia trachomatis*、*Neisseria gonorrhea*、*Ureaplasma urealyticum*、*Streptococcus pyogenes* および他の未同定感染因子が発症の原因となり得る。 20

## 【0 0 0 3】

反応性関節炎は通常は若年男女に見られるが、いかなる年齢でも発症することがある。罹患者は、関節痛、こわばり、赤みまたは腫れを経験する。一般症状には、疲労、不快感、発熱および体重減少などが含まれる。膝、足首を含む下肢の関節および足の関節がもっとも一般的な関与部位であるが、症状は手首、手指、肘、肩、首および背中下部においても起き得る。他の症状としては、男性の尿道炎や前立腺炎および女性の子宮頸炎や卵管炎が含まれる。眼部疾患は一般的で、その範囲は一過性、無症状性結膜炎から、時には失明をもたらし悪性前部ブドウ膜炎にまで及ぶ。皮膚粘膜病変や爪の変化などもしばしば見られる。低頻度あるいはごくまれに見られる反応性関節炎の徴候には、心臓機能欠陥、大動脈不全、中枢または末梢神経系障害および胸膜肺浸潤などが含まれる。 30

## 【0 0 0 4】

反応性関節炎の患者の非ステロイド系抗炎症剤（「NSAID」）による治療では、何らかの利点が見られるものの、反応性関節炎の症状が完全に改善されることはまれで、患者によっては反応性が全く見られないこともある。急性反応性関節炎のための好ましい初期治療法としては、インドメタシンの 75 から 150mg/日の分割投与がある。最後の手段として NSAID であるフェニルブタゾン 100mg を 1 日当たり 2、3 回投与することもあるが、深刻な副作用の可能性がある。NSAID 療法で治療しにくい衰弱症状を持つ患者は、アザチオプリンやメトトレキサートなどの細胞毒性薬剤、またはスルファサラジンによる治療が可能である。腱炎、他の病変およびブドウ膜炎には、コルチコステロイドが有効な場合がある。テトラサイクリンの半合成誘導体であるミノサイクリン塩酸塩は、少なくとも赤痢菌、*Streptococcus pyogenes* および *Neisseria gonorrhoeae* によって引き起こされる感染に対して使用される。このためこれは、上記生物学的存在を誘因とする反応性関節炎の症状において、一般的に認められた治療法となっている。 40

## 【0 0 0 5】

長期追跡調査により、反応性関節炎患者の、大多数ではないまでも多数が何らかの関節症状の慢性化を示唆した。より急性な症状の再発は一般的に見られ、25 パーセントという高い割合の患者が、慢性関節障害のために就業できないか、転職を余儀なくされている 50

。

## 【0006】

滑液包炎は、滑膜組織で内側が覆われた薄壁嚢である滑液包の炎症である。滑液包の機能は、骨隆起部上の腱および筋肉の動きを容易にすることである。滑液包炎は過度の摩擦力、外傷、リウマチ性関節炎や痛風などの全身性疾患または感染によって発症する。もっとも一般的な滑液包炎は、肩峰下のものである。転子滑液包炎の患者は、腰および上部大腿側面の痛みならびに大転子後部面に圧痛を感じる。踵骨後滑液包炎は、踵骨とアキレス腱後面との間に位置する滑液包が関与する。痛みは踵後部に生じ、腫れは腱の中央および側面のいずれかまたは双方にみられる。踵骨後滑液包炎は、脊椎関節炎、リウマチ性関節炎、痛風および外傷と関連して発症する。

10

## 【0007】

滑液包炎の治療は、一般に、様態悪化の予防、関与部の安静、NSAID および局所ステロイド注射からなる。長期的には、滑液包炎によって関節機能喪失や慢性疼痛症候群を発症することもある。

## 【0008】

反応性関節炎および滑液包炎の長期的影響は、慢性疼痛から機能障害の範囲にまで及ぶ。また実際には、骨関節炎および乾癬性関節炎の多くが、反応性関節炎であると考えられる。残念ながら、現在の治療法は、内在する病原体に対するものではなく、むしろこれら疾患の諸症状に対処するものである。

【特許文献1】米国特許第 6,087,382 号 明細書

20

【特許文献2】米国特許第 6,465,473 号 明細書

【特許文献3】米国特許第 6,197,776 号 明細書

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

## 【0009】

本発明者らは、反応性関節炎または滑液包炎に関連する病状を訴える患者に対し、アシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールを組み合わせた治療、またはバラシクロビル塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールを組み合わせた治療を行うことによって、重大な効果が得られることを発見した。

## 【0010】

30

アシクロビルは抗ウイルス剤である。アシクロビルの化学名は、2-アミノ-1,9-ジヒドロ-9-[(2-ヒドロキシエトキシ)メチル]-6H-プリン-6-オンである。アシクロビルは、カプセル、錠剤または懸濁液としてゾビラックス (ZOVIRAX()) の商標名で市販されている。アシクロビルは、単純ヘルペスウイルスタイプ1・II、帯状疱疹ウイルス、エプスタイン-バーウイルス、サイトメガロウイルスに対し、体内外の双方で抗ウイルス活性を示す。

## 【0011】

バルトレックス (Valtrex(r)) の商標名で市販されている、バラシクロビル塩酸塩は、アシクロビルのL-バリンエステル塩酸塩である。バラシクロビル塩酸塩の化学名は、L-バリン2[(2-アミノ-1,6-ジヒドロ-6-オキソ-9H-プリン-9-イル)メトキシ]エチル エステルで、一塩酸塩である。バラシクロビル塩酸塩は、体内で急激かつほぼ完全にアシクロビルに変化する。

40

## 【0012】

ミノサイクリン塩酸塩は、細菌発育阻止抗生物質で、その抗微生物効果を細菌タンパク質合成阻害によって発揮する。これは、グラム陰性細菌、いくつかのグラム陽性細菌、他の微生物に対して有効であることが示されている。

## 【0013】

メトロニダゾールは、経口合成抗原虫薬であり、抗細菌性薬剤でもある。この薬剤はこれまで、症候性トリコモナス症、腸アメーバ症、細菌性敗血症、心内膜炎、および広範囲の腹腔内・皮膚・婦人科系・骨・関節・下部呼吸器管系・中枢神経系の感染症の治療に用いられてきた。

50

## 【 0 0 1 4 】

反応性関節炎または特発性滑液包炎のいずれか、またはその双方を発症した患者に見られる諸症状への好適な治療処方形態は、アシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせで構成される。代替処方として、アシクロビルの代わりに、パラシクロビル塩酸塩を用いる治療法が挙げられる。この組み合わせによる混合薬剤の投与は、カプセル、錠剤、懸濁液、注射によって行うことができる。

## 【 0 0 1 5 】

本発明は、反応性関節炎および滑液包炎疾患を寛解へと導く、薬剤の組み合わせを提示するものである。この組み合わせによる治療法は、反応性関節炎および滑液包炎の治療に効果を発揮すると考えられるが、その事実を立証するための決定的な試験はいまだ実施されていない。

10

## 【 発明が解決しようとする課題 】

## 【 0 0 1 6 】

上記のように本発明の主要な目的は、反応性関節炎または特発性滑液包炎のいずれか、またはその双方を発症した患者の病態を治療する組み合わせを示すことにある。

## 【 0 0 1 7 】

本発明の 2 つ目の目的は、反応性関節炎または特発性滑液包炎のいずれか、またはその双方を発症した患者の病態を治療し、その疾患を完全寛解させる治療法を提供することである。

## 【 0 0 1 8 】

本発明の 3 つ目の目的は、上記組み合わせを用いる治療で処置しやすい一群の症状、たとえば、骨関節炎または乾癬性関節炎と誤診された反応性関節炎の症例などに対する治療法を提供することである。

20

## 【 0 0 1 9 】

本発明の 4 つ目の目的は、反応性関節炎または突発性滑液包炎のいずれか、または双方を発症した患者の病態治療に対し、薬剤キャリアで構成される組み合わせを提供することである。

## 【 発明を実施するための最良の形態 】

## 【 0 0 2 0 】

Bonner およびその他への米国特許第 6,087,382 号では、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの混合投与に関連する治療法が説明されている。マイコバクテリア汚染試験に対して陽性と判断された患者に対する代替手段には、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの基礎的組み合わせとともに、InH の投与が含まれる。Bonner およびその他への米国特許第 6,465,473 号 B1 で説明される別の方法には、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの基礎的組み合わせとともに、パラシクロビル塩酸塩の投与が含まれる。Bonner およびその他への米国特許第 6,197,776 号 B1 で説明される第 3 の治療方法には、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの基礎的組み合わせとともに、アシクロビルの投与が含まれる。現在の治療において好適な実施形態は、アシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールを含む薬剤の組み合わせで構成される。この治療法の代案には、パラシクロビル塩酸塩、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールが含まれる。これらの実施形態はいずれも、ピリドキシン塩酸塩、グルコサミン、マンガン、ビタミン C、エッセンスオブライフ (Essence of Life) などの淡水化海水の投与により、補足することができる。

30

40

## 【 0 0 2 1 】

通常、投与はカプセル、錠剤、懸濁液の形態で経口的に行われるが、注射、または内服薬の投与に一般的に用いられるその他の手段によって行ってもよい。

アシクロビルは、L-リジンのように単純ヘルペス ウイルスを阻害するが、その機序は異なっている。L-リジンが増殖プロセスの開始を阻害することによってウイルス複製を抑制する傾向があるのに対し、アシクロビルはヘルペス ウイルス性 DNA の複製を抑制することにより、活発な増殖ウイルス粒子の複製を効率的に阻害する。これは、ウイルス性 DNA

50

ポリメラーゼの拮抗阻害や不活性化、または増殖ウイルス性 DNA 連鎖の終結を組み込むことによって達成される。アシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの混合投与は、反応性関節炎や滑液包炎の治療に有効であることが、二重盲検によって確認されている。これまでの技術において、アシクロビルが、関節炎や滑液包炎の治療に使用されることはなかった。アシクロビル単独では、これらの疾患に対する治療効果が期待できない。アシクロビルの 1 日量は 200mg から 4 グラムまで様々だが、その好適用量は、1 日 2 回の 400mg の投与である。

#### 【0022】

ミノサイクリン塩酸塩は、初期投与 200mg に続いて、1 日 2 回 100mg の投与が好適用量である。ミノサイクリン塩酸塩の 1 日量は、初期用量 200mg に続いて、50mg から 200mg までの範囲で変えられる。その類似特性に基づき、テトラサイクリン系に属する他の薬剤（ドキシサイクリンなど）は、混合投与におけるミノサイクリン塩酸塩の代用としての効果が期待できる。

#### 【0023】

メトロニダゾールは、1 日 2 回 250-500mg の投与が好適用量である。メトロニダゾールの 1 日総用量は、100mg から 1,000mg までの範囲で変えられる。

#### 【0024】

ミノサイクリン塩酸塩、InH、メトロニダゾールの組み合わせは、赤痢菌、サルモネラ菌、クラミジア菌、連鎖球菌、マイコバクテリアを含む、感受性生物の増殖を阻害することが判明している。また、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせは、反応性関節炎と滑液包炎に対し、医学的に有効な治療法であることも立証されている（米国特許第 6,087,382 号を参照）。さらに、アシクロビル、L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせも、これらの病態に効果的な治療を施すことが証明されている（米国特許第 6,197,776 号を参照）。L-リジン、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせのみを使用した治療では適切でないと考えられてきた、関節の腫れや痙縮を含む、重度症状を抱える患者にも、上記組み合わせとバラシクロビル塩酸塩を用いた治療で、十分に有効な効果が得られている。

#### 【0025】

現在の発明における好適な実施形態は、アシクロビルまたはそのプロドラッグであるバラシクロビル、ミノサイクリン塩酸塩、メトロニダゾールの組み合わせで構成される。アシクロビルは、そのウイルス複製阻害によって十分な効果が期待される。上記実施形態のそれぞれにおける薬剤の全組み合わせは、広範囲のアプローチを可能にし、反応性関節炎や、以前特発性滑液包炎と呼ばれたものの根本的病原を有効に対処すると考えられる。また、反応性関節炎症候群が骨関節炎または乾癬性関節炎と誤診された特殊な例や、同類のその他誤診例においても、上記薬剤の組み合わせにより効果的な治療が実現される。

#### 【実施例】

#### 【0026】

以下の実施例は本発明を説明するためのものであって、本発明の有効な範囲を限定するものではない。

##### 実施例 1

54 歳の男性で、頸部、上背、下背、両肩、両肘、両手首、両手、両臀部、両足首、両膝、両アキレス腱付着部に痛みを生じていた。また、この患者の両膝には、浸出液が見られた。同患者は、走行やジョギングができず、かがむことも非常に困難で、完全にしゃがむことはできなかった。また、座位からの起立も困難であった。治療では、アシクロビル 400mg を 1 日 2 回、ミノサイクリン塩酸塩 100mg を 1 日 2 回、メトロニダゾール 250mg を 1 日 2 回、8 週間にわたって投与した。その結果、右手と左膝の第 3 指の PIP 関節を除いた、上記関節のすべてで関節圧痛が消滅した。圧通が消滅しなかった両関節においても、圧痛の程度は緩和し、膝の浸出液には改善が見られた。治療前の同患者には、毎日 18 時間も継続する上記全関節の硬直が見られた。治療後には、日々 10 分程度の硬直を 4 箇所の関節で感じる程度になっている。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 2 7 】

## 実施例 2

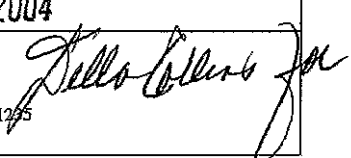
79 歳の女性で、左肩、右肘、両手、両膝、右臀部、両足首、両足のアキレス腱付着部、下背、両手首に圧通を訴えていた。また、両膝には浸出液が、両前脛骨には浮腫が見られた。同患者は毎日 4 時間ほど、関節硬直を訴えていた。アシクロビル 400mg を 1 日 2 回、ミノサイクリン塩酸塩 100mg を 1 日 2 回、メトロニダゾール 250mg を 1 日 2 回、8 週間にわたって投与した後、右足首にのみ圧通が残る程度に回復した（圧痛が残った右足首も、関節部での圧痛程度は減少）。各関節における圧通は、治療前には「中程度から重度」であったものが、治療後には「わずか」に軽減した。浸出液と前脛骨の浮腫も改善した。同患者は、半ば座りがちの生活から、日々一度に 20 分の散歩ができるまでに改善し、買い物や家事も再び行えるようになった。

10

## 【 0 0 2 8 】

以上、反応性関節炎または特発性滑液包のいずれか、または双方を発症した患者の病態治療に対する、薬剤処方好適な実施形態について述べてきた。ここでは好適な実施形態について述べ、情報を開示してきたが、同分野の技術に詳しい者は、その改良余地の存在や、本発明の意図に気が付くことであろう。以下の補足事項は、このような改良のすべてを補佐することを目的としている。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US03/32653										
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 31/65, 31/519, 31/415 US CL : 514/152, 154, 262.1, 398 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC												
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/152, 154, 262.1, 398 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)												
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>US 5,972,389 A (SHELL et al.) 26 October 1999 (26.10.99), see the entire document.</td> <td>1-15</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 6,093,414 A (CAPELLI) 25 July 2000 (25.07.00), see the entire document.</td> <td>1-15</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	US 5,972,389 A (SHELL et al.) 26 October 1999 (26.10.99), see the entire document.	1-15	A	US 6,093,414 A (CAPELLI) 25 July 2000 (25.07.00), see the entire document.	1-15	
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.										
A	US 5,972,389 A (SHELL et al.) 26 October 1999 (26.10.99), see the entire document.	1-15										
A	US 6,093,414 A (CAPELLI) 25 July 2000 (25.07.00), see the entire document.	1-15										
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents: <table border="0"> <tbody> <tr> <td>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"E" earlier application or patent published on or after the international filing date</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"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)</td> <td>"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</td> </tr> <tr> <td>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"Z" document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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	"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)	"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	"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family	"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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											
"E" earlier application or patent published on or after the international filing date	"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											
"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)	"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											
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"Z" document member of the same patent family											
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed												
Date of the actual completion of the international search 28 December 2003 (28.12.2003)		Date of mailing of the international search report <b>18 MAY 2004</b>										
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Raymond J. Henley III Telephone No. 703-308-1255 										

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 19/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 19/02	
<b>A 6 1 P 27/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 27/02	

(81) 指定国 AP (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 アーネスト・エル・・ボナー  
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4 5 0 1 アラメダ ナンバー 4 0 0 パーク ストリー  
ト 1 4 0 6

(72) 発明者 ロバート・ヒネス  
アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2 8 3 0 4 フェイエットビル ケープ センター ド  
ライヴ 3 6 3 7

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 BC38 CB07 EA10 MA03 MA52 NA05 NA14 ZA96