

(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2008-534473

(P2008-534473A)

(43) 公表日 平成20年8月28日 (2008. 8. 28)

(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 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	4 C 0 8 5
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 M	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/5415 (2006. 01)	A 6 1 K 31/5415	
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2008-502386 (P2008-502386)	(71) 出願人	503385923
(86) (22) 出願日	平成18年3月20日 (2006. 3. 20)		ベーリンガー インゲルハイム インター
(85) 翻訳文提出日	平成19年9月21日 (2007. 9. 21)		ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(86) 国際出願番号	PCT/EP2006/060858		シュレンクテル ハフツング
(87) 国際公開番号	W02006/100213		ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(87) 国際公開日	平成18年9月28日 (2006. 9. 28)		ハイム ビンガー シュトラーセ 1 7 3
(31) 優先権主張番号	05006325. 4	(74) 代理人	100082005
(32) 優先日	平成17年3月23日 (2005. 3. 23)		弁理士 熊倉 禎男
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100084009
			弁理士 小川 信夫
		(74) 代理人	100084663
			弁理士 箱田 篤
		(74) 代理人	100093300
			弁理士 浅井 賢治
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を含む組成物

(57) 【要約】

本発明は、トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を含む医薬組成物に関する。さらに、炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害を治療する方法が記載されている。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を含む、医薬組成物。

【請求項 2】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせが、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩又はプロドラッグである、請求項 1 記載の医薬組成物。

【請求項 3】

COX-2阻害薬が、セレコキシブ、ルミラコキシブ、エトドラク、エトリコキシブ、メロキシカム、ニメスリド、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、及びそれらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグからなる群から選択される、請求項 1 又は 2 記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

COX-2阻害薬が、メロキシカム、ルミラコキシブ、又はそれらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグである、請求項 3 記載の医薬組成物。

【請求項 5】

少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリア及び/又は賦形剤をさらに含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物を含む、医薬投与形態。

20

【請求項 7】

テルボグレル又はその医薬的に許容される塩及びメロキシカム又はその医薬的に許容される塩を含み、メロキシカム又はその医薬的に許容される塩の量が1 ~ 30mgの範囲であり、且つテルボグレル又はその医薬的に許容される塩の量が10 ~ 500mgの範囲である、1日に1度又は2度の経口投与のための、請求項 6 記載の医薬投与形態。

【請求項 8】

テルボグレル又はその医薬的に許容される塩及びルミラコキシブ又はその医薬的に許容される塩を含み、ルミラコキシブ又はその医薬的に許容される塩の量が50 ~ 800mgの範囲であり、且つテルボグレル又はその医薬的に許容される塩の量が10 ~ 500mgの範囲である、1日に1度又は2度の経口投与のための、請求項 6 記載の医薬投与形態。

30

【請求項 9】

患者における炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症の治療のための、請求項 6、7 又は 8 記載の医薬投与形態の使用。

【請求項 10】

患者における炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症の治療のための薬剤の製造のための、請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 11】

患者においてトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせと併用される、炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症の治療のための薬剤の製造のための、COX-2阻害薬の使用。

40

【請求項 12】

COX-2阻害薬が投与される患者における有害な事故、特に血栓性及び/又は心血管性事故の治療又は予防のための薬剤の製造のための、トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせの使用。

【請求項 13】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を併用して患者に投与することを含む、そのような治療を必要としている患者

50

における炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症を治療する方法。

【請求項 14】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬が、単一の医薬投与形態で処方される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 15】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬が、2つの別々の医薬投与形態で処方される、請求項 13 記載の方法。

【請求項 16】

COX-2阻害薬が、セレコキシブ、ルミラコキシブ、エトドラク、エトリコキシブ、メロキシカム、ニメスリド、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、及びそれらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグからなる群から選択される、請求項 11 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用又は方法。

10

【請求項 17】

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせが、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩又はプロドラッグである、請求項 11 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用又は方法。

【請求項 18】

炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害が、胸焼け、骨関節症、リウマチ様関節炎、片頭痛、神経変性疾患、アルツハイマー病、骨粗鬆症、喘息、ループス、乾癬、急性疼痛、例えば抜歯後の歯痛、外傷後及び手術後の疼痛、頭痛、急性坐骨神経痛、急性背痛、腱炎、頸腕症候群及びテニスエルボー、持続性疼痛、例えば腫瘍による背痛又は疼痛からなる群から選択される、請求項 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の使用又は方法。

20

【請求項 19】

腫瘍症が、良性及び癌性の両方の腫瘍、増殖及びボリープを含むプロスタグランジンを生成する又はシクロオキシゲナーゼを発現する腫瘍症の群から選択される、請求項 9 ~ 17 のいずれか 1 項に記載の使用又は方法。

【請求項 20】

患者が、1種以上の以下の状態、要求又は危険性によって特徴付けられるヒト個人である、請求項 9 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用又は方法：

30

- 心血管性保護治療の要求；
- 心筋梗塞又は心臓血管再生前の心血管性事故、例えばアンギナの危険性、アテローム性心疾患；
- 高血圧性心疾患；
- 鬱血性心不全及び他の虚血性疾患；
- 樹立冠状動脈疾患；
- 冠状動脈伝導障害、心臓不整脈；
- 一過性虚血性発作、脳血管障害；
- 末梢動脈疾患；
- 血栓塞栓性障害の家族性病歴、又は遺伝的に羅漢しやすい血栓塞栓性障害；
- 変性プロスタサイクリン/トロンボキサンA2ホメオスタシス又は通常より高いトロンボキサンA2濃度を有する患者；
- 糖尿病及び/又はリウマチ様関節炎を有する患者；
- 高血圧；
- 腎不全又は腎不全状態、又は腎不全の危険性。

40

【請求項 21】

(a) トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第一包含、及び

50

(b)COX-2阻害薬及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第二包含、
を含む部分キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)阻害薬を含む医薬組成物に関する。さらに、本発明は、該組成物を含む医薬投与形態に関する。本発明のさらなる目的は、該組成物及び該医薬投与形態の使用に関連する。さらに本発明は、該医薬投与形態の製造のためのトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬の使用に関する。さらに、本発明は、患者にトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を併用して投与することを含む、そのような治療を必要とする該患者における炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症を治療する方法に関する。

10

【背景技術】

【0002】

非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)は、炎症状態及び疼痛のために服用される薬剤の中で最も一般的である。NSAIDsはシクロオキシゲナーゼ(COX)を阻害することによって作用し、これは疼痛及び炎症に寄与するだけでなく細胞保護的でもあるプロスタグランジンの生成に關与する酵素である。NSAIDsは無差別にCOXの両アイソフォーム(細胞保護的効果に關与する構成性COX-1及び炎症性効果に關与する誘導性COX-2)を阻害するため、胃粘膜糜爛及び潰瘍及び腎毒性などの毒性の増加を伴う。従って、抗炎症活性及び疼痛除去に関して従来のNSAIDsと同程度に有効であるが、より少ない副作用を伴うCOX-2の特異的阻害薬が求められている。

20

【0003】

アスピリン、COX-1阻害薬の慢性的な使用は心血管性疾患発生率の減少も伴い、多くの人は現在、少量のアスピリンを日常的に服用して、彼らの脳卒中及び血栓塞栓症の危険性を減らしている。アスピリンは、特に血小板におけるトロンボキサンの生成に寄与する酵素のシクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)を阻害することによってこの効果を発揮する。全てのNSAIDsはCOX-2を阻害し、様々な程度までCOX-1を阻害する。

30

さらに最近では、COX-1を全く阻害しない治療量でのCOX-2の選択的阻害が、有害な心血管性事故の危険性上昇を伴うことが臨床的に確定された。該血管壁におけるCOX-2がプロスタサイクリンの生成に重要であると思われ、これは血管を拡張し且つ血小板が共に凝集することを防止する。抑制されていないトロンボキサン生成(COX-1による)と関連するこの活性の損失はプロトロンビン状態を生じ、心血管性事故の危険性を著しく増加させ得る。

【0004】

国際出願WO 01/87343は、特に血栓塞栓症事故を発生する危険性がある患者における、COX-2選択的阻害薬及びトロンボキサン阻害薬を用いる組み合わせ治療に関する。

40

国際出願WO 2004/004776は、炎症、疼痛及び心血管性障害の治療のためのトロンボキサンA2受容体拮抗薬及びCOX-2阻害薬の医薬的組み合わせを記載している。

トロンボキサンA2受容体拮抗薬及びCOX-1阻害薬の医薬的組み合わせは、国際出願WO 2005/016334に記載されている。この組み合わせが、抹消動脈疾患、動脈又は静脈血栓症、不安定狭心症、一過性脳虚血発作及び高血圧症の治療に有用であることが提案されている。

【0005】

〔発明の目的〕

本発明の目的は、起こり得る有害な副作用、特に血栓性及び心血管性の事故に関するCOX-2阻害薬の安全性プロファイルをさらに改善すること、及びCOX-2阻害薬を含む医薬組成

50

物及び医薬投与形態を提供することである。

【発明の開示】

【0006】

本発明は、トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を含む新規医薬組成物及び医薬投与形態に関する。

本発明はまた、患者にトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を併用して投与することを含む、そのような治療を必要とする該患者における炎症、疼痛及び/又はリウマチ様疾患を含むシクロオキシゲナーゼ依存性障害、及び/又は腫瘍症を治療する方法に関する。

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬の併用は、COX-2阻害薬の安全性プロファイルを改善する。特に、血栓性及び/又は心血管性事故の危険性、例えばCOX-2の選択的阻害による心筋梗塞、中間冠状症候群又は突然心臓死の危険性を減らすことができ、又はさらに防止することができる。従って、この発見は、単独で服用されたときにそれとは別に血栓性及び/又は心血管性の事故の危険性を増加し得るCOX-2阻害薬の治療上の利益を活用し続けることを可能にする。

【0007】

理論的に結論付けられているわけではないが、以下に本発明の根底にある提案されている機構的な特徴及び得られる利点を記載する。トロンボキサン受容体の選択的遮断薬は、活性化された血小板におけるアラキドン酸の生成及び代謝を妨害しないが、該トロンボキサン受容体へのトロンボキサン又はエンドペルオキシド(プロスタグランジン中間体)の結合によって血小板の活性を防止しない。トロンボキサン/エンドペルオキシド受容体遮断薬はまた、平滑筋細胞におけるトロンボキサンの血管収縮性活性を防止する。さらに、トロンボキサンシンターゼの選択的阻害は、プロスタグランジンエンドペルオキシド中間体(PGH₂、PGG₂)のトロンボキサンへの転化を防止する。

【0008】

受容体遮断薬及びシンターゼ阻害薬の本発明の組み合わせは、トロンボキサン受容体を遮断し、血小板における他のアラキドン酸代謝産物の蓄積させる、すなわち、それらがこれ以上トロンボキサンに転化することができず、細胞内に蓄積されることによって血小板機能を阻害する利点を有する。従って、血管損傷部位で局所的に発生し得るような血小板活性の調整では、血小板生成エンドペルオキシドが他の細胞(平滑筋細胞、内皮細胞及び白血球)によって着手され得る。続いて、これらのエンドペルオキシドは、プロスタサイクリン(PGI₂)生成及び他の抗血栓性プロスタノイドのための基質として用いることができる。血管壁におけるCOX-2阻害がPGH₂及びPGG₂形成を防止することによって生成されるプロスタサイクリンの量を減らすために、この調整中に血小板が欠落したエンドペルオキシドを供給し、血管壁(内皮、平滑筋細胞)がCOX-2阻害薬の存在下でさえプロスタサイクリンを製造し得る。本質的には、血小板は、血管壁による使用のためのエンドペルオキシド中間体(基質)の供給源として作用し、プロスタサイクリンを製造する。さらに、最終生成物のプロスタサイクリンだけでなく、エンドペルオキシドのE-タイププロスタグランジンへの転化もそれらの血管拡張性作用により血栓形成を減らすのに役立ち得る。最後に、E-タイププロスタグランジンの活性を阻害する白血球もまた、閉塞性血栓の末梢側で生じ得るいかなる虚血性損傷を減らすのにも役立ち得る。

【0009】

この機構は、トロンボキサン受容体遮断薬のみでは機能しない。なぜなら、これは血小板内でトロンボキサンの生成を遮断せず、中間体プロスタグランジンの蓄積及び血管壁におけるプロスタサイクリンのための基質が無いためである。さらに、トロンボキサンシンターゼ阻害だけでは、中間体プロスタグランジンの一部の蓄積が生じ得るが、受容体が遮断されないために血小板活性及び凝集が阻害されない。

従って、本発明はさらに、COX-2阻害薬が投与される患者における有害な事故、特に血栓塞栓性及び/又は心血管性事故の治療又は予防のための薬剤の製造のための、トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせの使用に関する。

【 0 0 1 0 】

〔 発明の詳細な説明 〕

本発明の“シクロオキシゲナーゼ-2阻害薬”及び“COX-2阻害薬”という置き換え可能で用いられる用語は、酵素シクロオキシゲナーゼ-1(COX-1)に対して酵素シクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)に選択性を示す非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)を意味する。従って、“COX-2阻害薬”という用語は、選択的COX-2阻害薬及び特異的COX-2阻害薬を含む。“COX-2阻害薬”という用語は、対応するCOX-2阻害薬の活性形態だけでなく、それらの医薬的に許容される塩及びプロドラッグも含む。

【 0 0 1 1 】

それらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグを含む以下の化合物は、本発明のCOX-2阻害薬の例である：セレコキシブ、ルミラコキシブ、エトドラク、メロキシカム、ニメスリド、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、ABT-963(アボット)、CS-502(三共)、DRF-4848(Dr. Reddy's Res. Foundation)、E-6087(エステープ)、エトリコキシブ(メルク& Co.)、GW-406381(グラクソスミスクライン)、NNB-001(ノベックス)、NNB-004(ノベックス)、NNB-005(ノベックス)、パレコキシブナトリウム(ファルマシア/山之内)、SVT-2016(Salvat)、チルマコキシブ(日本タバコ)、UR-8962(Uriach)及び当業者に公知なその他のもの。

10

【 0 0 1 2 】

本発明の好ましいCOX-2阻害薬は、セレコキシブ、ルミラコキシブ、エトドラク、エトリコキシブ、メロキシカム、ニメスリド、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、又はそれらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグである。

20

本発明の最も好ましいCOX-2阻害薬は、ルミラコキシブ、メロキシカム、又はそれらの全ての医薬的に許容される塩又はプロドラッグである。

ルミラコキシブは公知の特異的COX-2阻害薬である。化合物2-[2-(2-クロロ-6-フルオロフェニルアミノ)-5-メチルフェニル]酢酸、その合成及び用量用法を含む医薬的特性は、例えばDrug of the Future 2002, 27(8), 740-747及びそこに引用されている文献に記載されている。

【 0 0 1 3 】

メロキシカムは、酸エノールカルボキサミド(オキシカム)タイプの非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)に属する公知の選択的COX-2阻害薬である。化合物(4-ヒドロキシ-2-メチル-N-(5-メチル-2-チアゾリル)-2H1,2-ベンゾチアジン3-カルボキサミド1,1-ジオキサイド)は、欧州特許第0002482B1号明細書及び米国特許第4,233,299号明細書に記載されている。メロキシカムの医薬的に許容される塩は、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、メグルミン塩、トリス塩、及び塩基性アミノ酸によるメロキシカムの塩を含む。メロキシカムの種々の塩は、欧州特許第0002482B1号明細書、米国特許第4,233,299号明細書及びWO 99/49867に記載されている。

30

“トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬”という用語は、トロンボキサン-シンターゼにおけるトロンボキサン-拮抗活性及び阻害活性を示す化合物、又はそれらの医薬的に許容される塩又はプロドラッグを意味する。

【 0 0 1 4 】

40

本発明の好ましいトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、トロンボキサン拮抗活性を測定すると IC_{50} が100nM以下、より好ましくは50nM以下であり、トロンボキサンシンターゼ阻害活性を測定すると IC_{50} が100nM以下、より好ましくは50nM以下である化合物、又はそれらの医薬的に許容される塩又はプロドラッグである。さらに、本発明のトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、トロンボキサン受容体遮断及びシンターゼ阻害の両方における類似又は同等の強力な活性を示すものが好ましい。従って、本発明のトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、トロンボキサンシンターゼ阻害を測定した IC_{50} に対するトロンボキサン拮抗活性を測定した IC_{50} の比が10以下、より好ましくは5以下を示すものが好ましい。トロンボキサン拮抗活性及びトロンボキサンシン

50

ターゼ阻害活性は、例えば欧州特許第547517A又はB. GuthらによるBr. J. Clin. Pharmacol. 58 (2004), 40-51に記載のように測定され得る。

【0015】

本発明の好ましいトロノキサン受容体拮抗薬及びトロノキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、欧州特許第0811621号明細書、欧州特許第0816361号明細書及び米国特許第5990308号明細書に記載の化合物を含む、テルボグレル、ピコタミド及びオキサゾールカルボキサミド-置換 -フェニル- -(3-ピリジル)アルケン酸の誘導体からなる群から選択される。

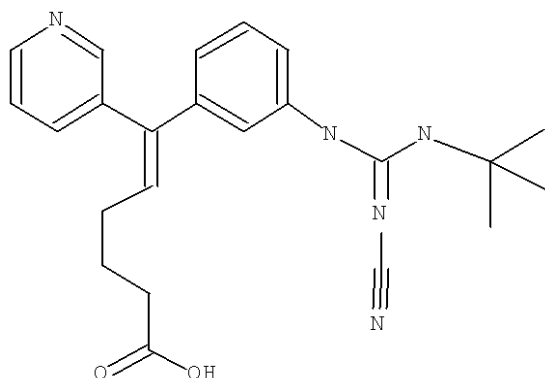
本発明の最も好ましいトロノキサン受容体拮抗薬及びトロノキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩又はプロドラッグである。多くの他のトロノキサン受容体拮抗薬及びトロノキサンシンターゼ阻害薬に対するテルボグレルの利点は、その同等に強力なトロノキサン受容体遮断及びシンターゼ阻害である。

10

【0016】

テルボグレルは以下の式のピリジン誘導体である。

【化1】



20

化学名は(5E)-6-[3-[[[(シアノアミノ)[(1,1-ジメチルエチル)アミノ]メチレン]アミノ]フェニル]-6-(3-ピリジル)-5-ヘキサン酸であり、例えば欧州特許第547517号明細書に記載されている。その薬物動態学的及び薬力学的特性は、例えばB. GuthらによるBr. J. Clin. Pharmacol. 58 (2004), 40-51に記載されている。

30

本発明の好ましい医薬組成物は、メロキシカム又はルミラコキシブ又はそれらの医薬的に許容される塩及びテルボグレル又はその医薬的に許容される塩を含む。

【0017】

治療又は予防における使用のために必要な本発明の医薬組成物の量は、選択された特定の化合物によるだけでなく、投与経路、治療又は予防が必要とされる状態の性質及び重症度、年齢、体重及び患者の状態、併用薬によっても変化し、究極的には居合わせた内科医又は獣医師の裁量によると理解される。しかし、一般的には、該活性化合物は、患者に治療上有効量の各COX-2阻害薬を送達するのに十分な量で医薬組成物又は投与形態に含まれ、各組み合わせられたトロノキサン受容体拮抗薬及びトロノキサンシンターゼ阻害薬の該量は、各COX-2阻害薬によって引き起こされる有害事故の危険性を減らす、特に有害な血栓性及び/又は心血管性事故の危険性を減らすのに十分である。

40

トロノキサン受容体拮抗薬及びトロノキサンシンターゼ阻害薬と組み合わせられて用いられる治療上有効量の各COX-2阻害薬は、通常は単独で投与されるときと同様である。該治療上有効量は当業者に公知であり、臨床医学でよく確立された方法で調節され得る。以下の量は本発明を説明するために与えられ、その範囲を限定しない。

【0018】

セレコキシブ(Celebrex(登録商標))は、約100~200mgの錠剤に含有されるときに特に有用である。推奨される用量は、典型的には1日に100mgを2度、又は1日に200mgを1度である(Bolten, J., Rheumatolog. Suppl, 51:2-7 (May, 1998)参照)。セレコキシブは本発明の組成物及び方法における好ましいCOX-2阻害薬であり、典型的には単位投与当たり50~500

50

mgで存在すべきである。

経口投与のためのロフェコキシブ(Vioxx(登録商標))は、12.5、25又は50mgの錠剤、及び5mL当たり12.5mg又は25mgのロフェコキシブを含有する経口懸濁液で有用である。急性疼痛の管理のために推奨される初期の一日量は、50mgである。ロフェコキシブは本発明の組成物及び方法における好ましいCOX-2阻害薬であり、典型的には単位投与当たり10～100mgで存在すべきである。

成人患者のためのルミラコキシブの好ましい一日量は、50mg～800mgの範囲、特に100mg～400mgの範囲である。従って、経口投与に好適な投与形態は、例えば1日に1度の投与のための400mgのルミラコキシブ又は1日に1度又は2度の投与のための200mgのルミラコキシブを含む錠剤又はカプセルである。

10

【0019】

経口投与のためのメロキシカム(Mobic(登録商標))は、7.5mg及び15mgの錠剤、5、7.5、10及び15mgのカプセル、並びに5mLに7.5mgのメロキシカムを含有する懸濁液で有用である。さらに、メロキシカムは、1.5mLの溶液中に15mgのメロキシカムを含有する注射のための溶液として有用である。さらに、7.5mg又は15mgのメロキシカムを含有する座薬が有用である。成人患者のために通常推奨されるメロキシカムの一日量は1mg～30mg、特に5mg～20mgである。

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせは、血栓性及び/又は心血管性事故の危険性を予防又は減少させるのに十分な濃度で存在すべきである。テルボグレルの場合、成人に好適な一日量は10～500mg、特に50～400mg、さらに好ましくは100～300mgである。従って、1日に2度投与されるとき、成人に好適な用量は5～250mg、特に25～200mgである。1日に2度投与されるさらに好ましい用量は、50～150mg、特に100mgである。

20

【0020】

本発明の医薬組成物の望ましい用量は、都合よくは単回投与か又は適切な間隔で投与される分割投与、例えば1日に2度、3度以上の投与で提供され得る。

従って、経口投与のための本発明の好ましい医薬投与形態は、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩及びメロキシカム又はその医薬的に許容される塩を含み、メロキシカム又はその医薬的に許容される塩の量は1～30mg、さらに好ましくは5～20mgの範囲であり、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩の量は10～500mg、さらに好ましくは50～400mgの範囲である。

30

経口投与のための本発明の別の好ましい医薬投与形態は、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩及びルミラコキシブ又はその医薬的に許容される塩を含み、ルミラコキシブ又はその医薬的に許容される塩の量は50～800mg、さらに好ましくは100～400mgの範囲であり、テルボグレル又はその医薬的に許容される塩の量は10～500mg、さらに好ましくは50～400mgの範囲である。

【0021】

本発明の組成物は、好ましくは少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアも含む。

本発明の医薬組成物は、都合よくは投与形態で投与され;これは例えば単位投与形態当たり5～3000mg、都合よくは5～1000mgの活性成分を含有する。

40

トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬は、単一の医薬投与形態又は2つに分離された投与形態で処方され得る。分離された投与形態の場合、これらは同時又は経時的に投与され得る。

従って、本発明はまた、患者の個人的な治療要求に柔軟に適する組み合わせ治療に有用な複数の投与形態、好ましくは部分キットに関する。

【0022】

好ましい部分キットは、

(a)トロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第一包含、及び

50

(b)COX-2阻害薬及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第二包含、を含む。

さらに好ましい部分キットは、

(a)治療上有効量のテルボグレル又はその医薬的に許容される塩及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第一包含、及び

(b)治療上有効量のルミラコキシブ又はメロキシカム又はそれらの医薬的に許容される塩及び少なくとも1種の医薬的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を含有する第二包含、を含む。

10

【0023】

好ましい製品は、組み合わせ又は連続使用のためのトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせ及びCOX-2阻害薬を含む。

医薬投与形態は、経口、直腸、経鼻、局所(口内及び舌下を含む)、経皮、経膈又は非経口(筋内、皮下及び静脈内を含む)投与に好適なものを、液体又は固体の形態又は吸入又は吹送による投与に好適な形態で含む。該製剤は、必要に応じて、都合よくは分離した投与単位で提供され、薬学の分野でよく知られた任意の方法によって調製され得る。全ての方法は、該活性化合物を液体キャリア又は微細固体キャリアと関連させる工程、及び続いて、必要に応じて、該生成物を所望の製剤に成形する工程を含む。

20

【0024】

本発明に記載されている医薬投与形態は、錠剤、顆粒、細粒、粉末、カプセル、キャブレツ、ソフトカプセル、ピル、経口溶剤、シロップ、ドライシロップ、チュアブル錠、トローチ、発泡錠、ドロップ、懸濁液、速溶解性錠剤、経口速分散性錠剤などを含む。

医薬的に許容されるキャリアは、該製剤の他の成分と融和性があり、そのレシピエントに対して有害でないという意味で“許容され”なければならない。

経口投与に好適な医薬組成物は、都合よくは、それぞれ所定量の活性成分を含有するソフトゼラチンカプセル、カシェ剤又は錠剤を含むカプセルなどの分離した単位;粉末又は顆粒;溶液、懸濁液又はエマルジョン、例えばシロップ、エリキシル又は自己乳化送達システム(SEDDS)で提供され得る。該活性成分はまた、ボーラス、舐剤又はペーストでも提供され得る。経口投与のための錠剤及びカプセルは、結合剤、接着剤、充填剤、潤滑剤、崩壊剤、又は湿潤剤などの従来の賦形剤を含有し得る。錠剤は、当技術分野でよく知られている方法で被覆されていてもよい。経口液体製剤は、例えば、水性又は油性懸濁液、溶液、エマルジョン、シロップ又はエリキシルの形態でよく、又は使用前に水又は他の好適な媒体による構成のために乾燥生成物で提供されてよい。そのような液体製剤は、懸濁化剤、乳化剤、非水性媒体(食用油を含んでよい)、又は保存剤などの従来の添加剤を含有してよい。

30

【0025】

本発明の医薬組成物はまた、非経口投与(例えば注射により、例えばボーラス注射又は連続点滴による)のために処方されてよく、アンプル、予充填シリンジ、少量の点滴又は保存剤が添加された多投与容器における単位投与形態で提供されてよい。該組成物は、懸濁液、溶液、又は油性又は水性媒体中のエマルジョンのような形態を取ってよく、懸濁化剤、安定化剤及び/又は分散剤などの調合剤を含んでよい。或いは、該活性成分は、好適な媒体、使用前に例えば滅菌され発熱物質を含まない水による構成のために、滅菌固形物の衛生的単離又は溶液からの凍結乾燥によって得られる粉末形態でよい。

40

キャリアが固体である直腸投与に好適な医薬組成物は、最も好ましくは単位投与座薬として提供される。好適なキャリアは、カカオバター及び当技術分野で一般的に用いられている他の物質を含み、座薬は、都合よくは活性化合物と軟化又は融解キャリアの混合物を形成した後に鑄型で冷却及び成形することによって形成され得る。

必要に応じて、上記組成物及び投与形態は、活性成分の持続的放出を与えるように適応させてよい。

50

【 0 0 2 6 】

医薬投与形態及び組成物は通常の方法を用いて調製してよく、及び、上記成分に加え、一般的に使用されるいかなる添加剤も必要に応じてこれらの製剤の調製に用いてよい。さらに、マイクロカプセル、ナノカプセル、微小球、ナノ小球などの微粒子に形成される製剤はまた、上記調合物に含まれてよい。

さらに、経口医薬投与形態のさらなる成分及び全ての成分の処方は、好ましくは所望の機械的、化学的及び生物学的安定性、放出速度、風味のマスキング、外観などの観点から選択される。

例えば、本発明の医薬的活性物質は、分離された顆粒、多層顆粒、多層錠剤又は乾燥被覆錠剤、分離された顆粒の錠剤、マイクロカプセルなどに分散することができる。糖衣錠、フィルム被覆剤、被覆顆粒などの被覆製剤、並びに咀嚼錠、経口速分散性錠、マトリックス錠、マトリックス顆粒、発砲錠、散布粉末、固体溶剤などを用いることができる。これらの方法は組み合わせることもできる。さらに、安定性、放出性、持続性、崩壊性、統合性、識別性(distinction)、溶解性、風味の隠蔽、用法の改善などの本発明の医薬投与形態の特性は、当技術分野で公知の添加剤を加えることによって調節することができる。

10

【 0 0 2 7 】

本発明で記載されるこれらの投与形態は、一般的に有用な医薬添加剤、例えば賦形剤、結合剤、崩壊剤、潤滑剤、被覆剤、糖衣剤、可塑剤、抗発泡剤、光沢剤、発泡剤、静電防止剤、乾燥剤、界面活性剤、可溶化剤、緩衝化剤、溶解剤、溶解補助剤、溶媒、希釈剤、安定化剤、乳化剤、懸濁化剤、分散剤、等張化剤、吸着剤、還元剤、抗酸化剤、湿潤剤、湿潤条件剤、充填剤、増量剤、接着剤、粘性剤、柔軟剤、pH調整剤、防腐剤、保存剤、甘味剤、調味剤、及び着色剤を該薬理学的活性化合物に加えることによる通常の方法を用いて調製され得る。

20

医薬的に許容されるキャリアの例は、ステアリン酸マグネシウム、チョーク、スターチ、ラクトース、ワックス、ガム又はゼラチンである。持続性放出を達成するのに適するキャリア、例えば天然又は合成ポリマー又はリポソームが、当業者に公知である。医薬的に許容されるキャリアはまた、液体キャリア及び希釈剤、例えば水、アルコール、グリセリン又はオイルを含み、これらを液体製剤のための基剤、例えば溶液、懸濁液又はエマルジョンとして用いる。

30

【 0 0 2 8 】

本発明の組成物、組み合わせ、投与形態、部分キット及び製品は、それらの消炎活性の観点から有利であり、炎症、炎症の疼痛を含む患者におけるシクロオキシゲナーゼ依存性障害の治療、及びリウマチ様疾患、特に胸焼け(pyrosis)、骨関節症、リウマチ様関節炎、片頭痛、神経変性疾患(例えば多発性硬化症)、アルツハイマー病、骨粗鬆症、喘息、ループス及び乾癬を治療するのに特に有用である。

従って、本発明の組成物、組み合わせ、投与形態、部分キット及び製品は、全ての超急性、急性、亜急性、慢性及び再発性の炎症を治療するのに好適であり、特に間欠性又は慢性の活性関節症の急性発症の症状を治療するため、並びにリウマチ様関節炎(慢性ポリ関節炎)の長期間対症療法及び強直性脊椎炎(ベヒテレフ病)の対症療法に好適である。

40

【 0 0 2 9 】

本発明の組成物、組み合わせ、投与形態、部分キット及び製品はまた、急性疼痛、例えば抜歯後の歯痛、外傷後及び手術後の疼痛、頭痛、急性坐骨神経痛、急性背痛、腱炎、頸腕症候群及びテニスエルボーを治療するため、並びに持続性疼痛、例えば腫瘍などによる背痛又は疼痛などの治療に好適である。

本発明の組成物、組み合わせ、投与形態、部分キット及び製品は、腫瘍症、特に良性及び癌性の両方の腫瘍、増殖及びポリープを含むプロスタグランジンを生成する又はシクロオキシゲナーゼを発現する腫瘍症の治療にさらに有用である。プロスタグランジンを(頻繁に)生成する腫瘍症は、例えば悪性脳腫瘍、骨肉種、上皮細胞腫瘍症、例えば基底細胞癌、腺癌、胃腸管の癌、例えば口唇癌、口腔癌、食道癌、小腸癌及び胃癌、大腸癌、肝臓

50

癌、膀胱癌、膵臓癌、卵巣癌、子宮癌、肺癌、乳癌及び皮膚癌、前立腺癌、腎細胞癌及び人体の上皮細胞に影響を及ぼす他の公知のタイプの癌を含む。

【0030】

本発明の治療方法及び使用における好ましいトロンボキサン受容体拮抗薬及びトロンボキサンシンターゼ阻害薬の組み合わせに関する用量範囲及びCOX-2阻害薬に関する用量範囲は、上記に明記されている。

ここで用いられる“治療”という用語は、療法の治療及び予防様式の両方を含むものと理解される。例えば、腫瘍症の治療に関しては、臨床的又は前臨床的顕性腫瘍症の発症を予防するための療法、又は悪性細胞の始動の予防のための療法、又は悪性細胞へ悪性になる前の細胞が進行するのを停止又は後退させる療法、並びに腫瘍増殖又は転移の予防又は阻害である。

本発明の化合物は上記適応症における活性を有し、実質的に有害な血栓性及び/又は心血管性事故を回避又は予防する。

本発明で治療される患者は、好ましくは哺乳動物、特にヒトであるが、動物、特に家庭用ペット又は家畜、例えば豚、馬、牛、羊、犬又は猫などでもある。

【0031】

治療される患者は、特に1種以上のシクロオキシゲナーゼ依存性障害及び上記適応症に加え、1種以上の以下の状態、要求又は危険性によって特徴付けることができる個体である：

- 心血管性保護治療の要求；
- 心筋梗塞又は心臓血管再生前の心血管性事故、例えばアンギナの危険性、アテローム性心疾患；
- 高血圧性心疾患；
- 鬱血性心不全及び他の虚血性疾患；
- 樹立冠状動脈疾患；
- 冠状動脈伝導障害、心臓不整脈；
- 一過性虚血性発作、脳血管障害；
- 末梢動脈疾患；
- 血栓塞栓性障害の家族性病歴、又は遺伝的に羅漢しやすい血栓塞栓性障害；
- 変性プロスタサイクリン/トロンボキサンA2ホメオスタシス又は通常より高いトロンボキサンA2濃度を有する患者；
- 糖尿病及び/又はリウマチ様関節炎を有する患者；
- 高血圧；
- 腎不全又は腎不全状態、又は腎不全の危険性。

【0032】

本発明の成人患者におけるシクロオキシゲナーゼ依存性障害を治療する方法の例は、

- 1日に1度又は2度の7.5mgのメロキシカム、及び1日に1度又は2度の100mgのテルボグレル；又は

- 1日に1度の7.5又は15mgのメロキシカム、及び1日に1度の200mgのテルボグレル又は1日に2度の100mgのテルボグレル、
を投与することを含む。

1日に1度又は2度の好適な医薬投与形態は、例えば7.5mgのメロキシカム及び100mgのテルボグレルを含む。1日に1度の投与では、好適な投与形態は、例えば7.5又は15mgのメロキシカム及び200mgのテルボグレルを含む。

本発明の成人患者におけるシクロオキシゲナーゼ依存性障害を治療する方法のさらなる例は、

- 1日に1度の400mgのルミラコキシブ、及び1日に1度の200mgのテルボグレル又は1日に2度の100mgのテルボグレル；又は

- 1日に1度又は2度の200mgのルミラコキシブ、及び1日に1度又は2度の100mgのテルボグレル、

を投与することを含む。

【 0 0 3 3 】

1日に1度の投与に好適な医薬投与形態は、例えば400mgのルミラコキシブ及び200mgのテルボグレールを含む。1日に1度又は2度の投与のための別の例は、200mgのルミラコキシブ及び100mgのテルボグレールを含む医薬投与形態である。

本発明の部分キット又は製品の例は、治療量、例えば7.5mgのメロキシカムを含む錠剤又はカプセルなどの投与形態、及び血栓性及び/又は心血管性事故の危険性を防止又は減少させるのに十分な用量、例えば100mgなどのテルボグレールを含む錠剤又はカプセルなどの投与形態を含む。成人患者に好適な投与スキームの例は、メロキシカムを含む投与形態を1日に1度投与すること、及びテルボグレールを含む投与形態を1日に1度又は2度投与することを伴う。

10

【 0 0 3 4 】

本発明の部分キット又は製品のさらなる例は、治療量、例えば400mgのルミラコキシブを含む錠剤又はカプセルなどの投与形態、及び血栓性及び/又は心血管性事故の危険性を防止又は減少させるのに十分な用量、例えば100mgでテルボグレールを含む錠剤又はカプセルなどの投与形態を含む。成人患者に好適な投与スキームの例は、ルミラコキシブを含む投与形態を1日に1度投与すること、及びテルボグレールを含む投与形態を1日に1度又は2度投与することを伴う。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060858

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K45/06 A61K31/4406 A61K31/195 A61K31/5415 A61K31/63
A61P29/00 A61P35/00 A61P19/02

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)

A61K A61P

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 practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/87343 A (MERCK FROSST CANADA & CO; SCOLNICK, EDWARD; METTERS, KATHLEEN; RIENDEA) 22 November 2001 (2001-11-22) cited in the application page 4, lines 11-15 page 16, lines 15-18 claims	1-3, 5-21
X	EP 1 190 714 A (SCHROER, KARSTEN, PROF. DR; HOHLFELD, THOMAS, PROF. DR; WEBER, ARTUR-A) 27 March 2002 (2002-03-27) the whole document	1, 2, 5-21
A	WO 2004/004776 A (B.M.R.A. CORPORATION B.V) 15 January 2004 (2004-01-15) cited in the application the whole document	1-21
	-/-	

☒ 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 document 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
 Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

2 August 2006

Date of mailing of the international search report

22/08/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2260 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Pacreu Largo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2006/060858

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	GUTH BRIAN D ET AL: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of terbogrel, a combined thromboxane A2 receptor and synthase inhibitor, in healthy subjects." BRITISH JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY. JUL 2004, vol. 58, no. 1, July 2004 (2004-07), pages 40-51, XP002393099 ISSN: 0306-5251 cited in the application pages 47-50	1-21
A	SORBERA L A ET AL: "Lumiracoxib. Antiarthritic, COX-2 inhibitor." DRUGS OF THE FUTURE, vol. 27, no. 8, August 2002 (2002-08), pages 740-747, XP002393100 ISSN: 0377-8282 cited in the application the whole document	1-21
A	FITZGERALD G A ET AL: "COX-2 INHIBITORS AND THE CARDIOVASCULAR SYSTEM" CLINICAL AND EXPERIMENTAL RHEUMATOLOGY, PACINI, PISA, IT, vol. 19, no. 6, SUPPL 25, November 2001 (2001-11), pages S-31, XP001117656 ISSN: 0392-856X the whole document	1-21

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2006/060858

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0187343	A	22-11-2001	AU 5997401 A CA 2407469 A1 EP 1283723 A2 JP 2004521856 T	26-11-2001 22-11-2001 19-02-2003 22-07-2004
EP 1190714	A	27-03-2002	NONE	
WO 2004004776	A	15-01-2004	AU 2003244913 A1 CA 2491848 A1 CN 1665538 A EP 1519753 A1 JP 2005533830 T	23-01-2004 15-01-2004 07-09-2005 06-04-2005 10-11-2005

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 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00 1 0 1	
A 6 1 P 7/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/02	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 25/02 (2006.01)	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/02	
A 6 1 P 19/10 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 19/10	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 9/06 (2006.01)	A 6 1 P 9/12	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 9/06	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
	A 6 1 K 31/4406	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,IS,IT,LT,LU,LV,MC,NL,PL,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,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100114007

弁理士 平山 孝二

(72)発明者 デムゲン ユールゲン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 1 6 オッホゼンハウゼン ミッテルブッハーシュトラッセ 1 / 2

(72)発明者 ヴァン リン ジョアン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン アム ハンク 1 0

(72)発明者 ペレ ミッシェル

ドイツ連邦共和国 8 8 4 0 0 ビベラッハ オーベレ シュトラッセ 1 7

(72)発明者 ガス ブライアン

ドイツ連邦共和国 8 8 4 4 7 ヴァルトハウゼン キルヘンシュタイゲ 1 2

F ターム(参考) 4C084 AA24 MA02 MA52 NA04 NA05 ZA02 ZA08 ZA15 ZA16 ZA36

ZA38 ZA42 ZA54 ZA59 ZA67 ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11

ZB15 ZB26 ZC75

4C085 AA14 BB17 BB18 BB31 CC22 CC23

4C086 AA01 AA02 BC17 BC89 GA10 MA03 MA04 NA05 NA14 ZA02

ZA08 ZA15 ZA16 ZA36 ZA38 ZA42 ZA45 ZA54 ZA59 ZA67

ZA81 ZA89 ZA96 ZA97 ZB11 ZB15 ZB26 ZC75