

(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2011-509956
(P2011-509956A)

(43) 公表日 平成23年3月31日(2011.3.31)

(51) Int.Cl.

A61K 31/4375 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/4745 (2006.01)
C07D 471/14 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/4375
A 61 P 35/00
C 07 D 471/04 1 O 5 C
A 61 K 31/4745
C 07 D 471/14 1 O 2

テーマコード(参考)

4 C 065
4 C 076
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-542534 (P2010-542534)
(86) (22) 出願日 平成20年12月23日 (2008.12.23)
(85) 翻訳文提出日 平成22年9月9日 (2010.9.9)
(86) 國際出願番号 PCT/EP2008/011088
(87) 國際公開番号 WO2009/089900
(87) 國際公開日 平成21年7月23日 (2009.7.23)
(31) 優先権主張番号 61/006,459
(32) 優先日 平成20年1月15日 (2008.1.15)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 509014320
メダ アクチエボラード
M e d a A B
スウェーデン國 ソルナ ピペルス フェ
ー グ 2 アー
P i p e r s v a e g 2 A, S E
- 1 7 0 0 9 S O L N A, S w e d
e n
(74) 代理人 100061815
弁理士 矢野 敏雄
(74) 代理人 100094798
弁理士 山崎 利臣
(74) 代理人 100099483
弁理士 久野 琢也

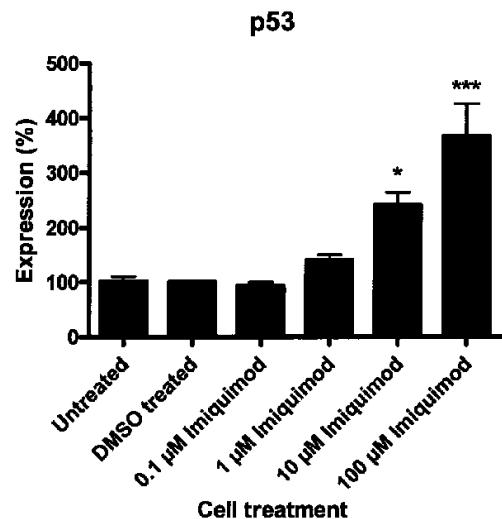
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】イミダゾリキノリン誘導体を用いた大腸疾患の治療又は結腸直腸癌腫の予防

(57) 【要約】

本発明は、結腸直腸疾患、例えばポリープ、前癌段階の治療及び結腸直腸癌の予防及びアジュバント治療に関し、これはイミダゾリキノリンファミリー、例えばイミキモド(1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン)、レシキモド(4-アミノ-1-ジメチル-2-エトキシメチル-1-H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール)、ソチリモド(2-メチル-1-(2-メチルブロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン)の免疫調節薬物の局所投与による。

Figure 1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

イミダゾリキノリン誘導体の適用による結腸直腸のポリープ／ポリポーシスの治療方法。

【請求項 2】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による、有利には粘膜中の、結腸直腸の前癌病変の治療方法。

【請求項 3】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による、有利には粘膜中の、初期の結腸直腸の癌病変の治療方法。

【請求項 4】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による大腸癌腫の予防方法。

【請求項 5】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による結腸直腸ポリープ／ポリポーシスの結腸直腸癌腫へのトランスフォーメーションの予防方法。

【請求項 6】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による結腸直腸のポリープ／ポリポーシスのアジュvant治療方法。

【請求項 7】

イミダゾリキノリン誘導体の適用による結腸直腸癌腫のアジュvant治療方法。

【請求項 8】

患者がHIV又は免疫無防備状態の患者である請求項1から7までのいずれか1項記載の治療方法。

【請求項 9】

イミダゾリキノリン誘導体が、イミキモド、レシキモド、ソチリモドを含む群から選択される請求項1から8までのいずれか1項記載の方法。

【請求項 10】

イミダゾリキノリン誘導体が、溶液、クリーム又はフォームの形で局所的に投与される請求項1から9までのいずれか1項記載の方法。

【請求項 11】

イミダゾリキノリン誘導体が、数週間にわたり1週間に1～7回、有利には1～5回投与される請求項1から9までのいずれか1項記載の方法。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、結腸直腸疾病、例えばポリープ、前癌段階の治療及び結腸直腸癌の予防及びアジュvant治療に関し、これはイミダゾリキノリンファミリー、例えばイミキモド(1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-4-アミン)、レシキモド(4-アミノ-, -ジメチル-2-エトキシメチル-1-H-イミダゾ[4,5-c]キノリン-1-エタノール)、ソチリモド(2-メチル-1-(2-メチルプロピル)-1H-イミダゾ[4,5-c][1,5]ナフチリジン-4-アミン)の免疫調節薬物の局所投与による。意外なことに、これら免疫調節性イミダゾキノリン誘導体は、前癌性消化管細胞の悪性結腸直腸腫瘍細胞へのトランスフォーメーションを阻害する。

【0002】

様々なイミダゾリキノリン誘導体の使用は、上述の結腸直腸疾病のより効率的かつより安全な治療を生じてよい。

【0003】

結腸直腸ポリープは、中年及び老年の成人において極めて一般的であり、しばしば目立つ症状を有しない。60歳を超える人の約50%が、大腸中にポリープを有する。これらは癌性になる可能性を有するため、深刻にとらえることが重要である。ポリープの大多数

10

20

30

40

50

は良性（非癌性）であり、ほぼ全ての大腸癌は良性ポリープから発達する。癌腫はヒトの癌の80%より多くを占め、皮膚、肺、大腸、胸、前立腺及び子宮が最も頻繁な部位である。

【0004】

大腸ポリープは、大きさ、形及び数が大きく変動する。この2つの主たる種類は、増殖性及び腺腫様である。増殖性ポリープは最も一般的であり、典型的には癌性とはならない。腺腫様ポリープはより癌性となり易いようである。

【0005】

一般的に、腫瘍発達は3つの別個の相を経る：イニシエーション、プロモーション及びプログレッションである。癌の予防アプローチは特に、癌に対する宿主防御機構の促進、化学的予防及びその他を含む。初期検出及び癌の治療における改善にもかかわらず、全体としての致死率は過去30年間減少していない。

10

【0006】

ポリープの癌性発達の危険性を低下させるためにいくつかの可能性が存在する。大腸ポリープが癌へと発達することを妨げるための1つの可能性とは、脂肪が少なく纖維が多い食餌療法にある。特定のビタミン、すなわちビタミンC及びEも大腸癌に対して保護する。非ステロイド性抗炎症性薬物、例えばアスピリンは、非ステロイド性抗炎症性薬物は大腸ポリープを予防するための手段としては大腸ポリープを妨げるための手段として候補にはあがっていないものの、ポリープの形成を減少させる。

20

【0007】

腫瘍発達のこの3相のうちプロモーション相は、活動的に増殖する、多細胞性の前悪性病巣を形成することとなる突然変異した細胞の拡大からなる。発癌のプロモーション相は、癌予防のための最良のターゲットを提供してよい。癌予防の新規かつ特殊な形態は、いわゆる化学的予防である。化学的予防は、定義によれば、発癌のプログレッションを、減速、逆転又は阻害するための剤の使用であり、これにより侵襲性の又は臨床的に重大な疾患の発達の危険性を低下させる。

30

【0008】

腫瘍が確立すると、幾つかの種類の標準的な治療が使用できる。これは、外科手術、化学療法、放射線療法及び生物学的療法を含む。生物学的療法は、癌と闘うために患者の免疫系を使用する治療である。身体固有の物質又は薬物を使用して、癌に対する身体の天然防御を高めるか又は回復させる。この種の癌治療は、バイオセラピー又は免疫療法とも呼ばれる。

30

【0009】

イミダゾリキノリン類：イミキモドは、抗ウィルス性及び抗腫瘍性の作用を両方示す、イミダゾリキノリンファミリーにおける免疫調節性化合物である（Diebold SS et al. Innate antiviral responses by means of toll-like receptor (TLR)-7-mediated recognition of single-stranded RNA. Science 204;303: 1529-1531 ; Bametson R et al . Imiquimod induced regression of clinically diagnosed superficial basal cell carcinoma is associated with early infiltration by CD4 T cells and dendritic cells Clin. Exp. Dermatol 2004;29: 639-643）。イミキモドは、主としてTLR-7を介してその作用を発揮することが示された（Hemmi H et al. Small anti-viral compounds activate immune cells via the TLR 7 MyD88-dependent signaling pathway. Nat. Immunol 2002; 3:196-200）。イミキモドは、光線性角化症（AK）の、浸潤性皮膚癌、通常は扁平上皮癌腫（SCC）へのプログレッションを有效地に阻害する。イミキモドは、いかなる直接的な抗腫瘍活性をも発揮しない（Schoen M et al. Tumor-selective induction of apoptosis and the small-molecule immune response modifier imiquimod. J Natl. Cancer Inst. 2003, 95:1138-49）が、種々の皮膚腫瘍及び他の起源のものに対して良好な効能を示している。マウスでは、イミキモドを用いた経口治療は、MC-26大腸癌腫の発達を著しく阻害した。イミキモドの抗腫瘍作用は、マウスのインターフェロン（IFN）- α に対する抗血清により著しく抑制され、このことはこの抗腫瘍作用がIFN誘導によりかな

40

50

りの程度媒介されたことを示唆する (Sidky YA et al. Inhibition of murine tumor growth by an interferon-inducing imidazoquinolinamine. *Cancer Res* 1992;52:3528-33)。

【0010】

癌細胞に対するイミキモド及び関連する化合物の正確な作用機序は、複雑であり、未知である。

【0011】

イミキモドが様々な悪性皮膚細胞のアポトーシスを促進できるとの証拠が存在する (Inglefield JR, et al. Apoptotic responses in squamous carcinoma and epithelial cells to small-molecule toll-like receptor agonists evaluated with automated cytometry. *J Biomol Screen* 2006; 11 :575-85)。 10

【0012】

免疫療法：細胞媒介した免疫応答は、結腸直腸癌において腫瘍 - 宿主相互作用の本質的な観点である。前癌性（腺腫様）大腸ポリープの悪性結腸直腸癌へのプログレッションは、活性化したTリンパ球の活性を伴う複雑な経路に依存する。免疫応答は、細胞毒性Tリンパ球CD8+細胞又はCD4+Tヘルパー細胞のいずれかがヒトの癌細胞からの抗原を認識する場合に開始される。この細胞媒介した応答は、T細胞増殖、細胞 - 細胞付着、アポトーシスに重大な作用を発揮する様々なサイトカインの作用及び宿主免疫により大概開始し、かつ制御される。大腸癌への免疫応答の存在は、ヒト及び移植可能なマウス癌モデル中で動物における免疫学的治療の研究により支持されている。IL-2、IL-12、IFN-、TNF- 及びTNF関連アポトーシス誘導性リガンド (TRAIL) は、大腸アデノーマに対する応答において細胞毒性及びアポトーシス性の作用を促進することが示唆されている。さらに、成長因子、サイトカイン及び免疫抑制因子は、前悪性結腸直腸組織の成長及び生存に決定的な役割を果たして良い。 20

【0013】

イミキモドは、光線性角化症 (AK) 及びまた同様に前癌性相の治療において有効であることが実証された。イミキモドは、AK病巣を有効になくし、SCC及び他の悪性皮膚腫瘍へのプロモーションを妨げる。

【0014】

イミダゾリキノリンの他の細胞種類、特に消化管上皮細胞への局所適用は新規アプローチである。意外なことに、イミキモド、レシキモド及びソチリモドといった免疫調節薬物は、表皮細胞（例えば、ケラチノサイト）だけでなく消化管上皮細胞のアポトーシスも阻害し、このことはこの免疫調節薬物が、大腸ポリープの癌性発達を阻害できることを示唆する。 30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】図1は、Caco-2細胞中のp53の発現に対するイミキモドの用量依存作用を定量的リアルタイムRT-PCRにより評価した図を示す。

【0016】

実験部分

アポトーシス性変化に対するイミキモドの影響を、大腸上皮細胞を使用することにより調査した。Caco-2細胞株は、腸管上皮細胞バリアーを通過する候補薬物化合物の吸収率を予測するためのin vitroアッセイにおいて広く使用されている。したがって、この細胞株は、p53発現に対するイミキモドの作用を調査するために使用された。p53は、細胞周期を制御し、このようにして腫瘍サップレサーとして機能する転写因子である。この腫瘍サップレサー遺伝子は、良性の過剰増殖から悪性疾患へのプログレッションの複数段階において極めて重要な要素である。 40

【0017】

このp53腫瘍サップレサーは、損傷を受けた異常な細胞の成長及び生存を妨げるために本質的であるように見える。このp53タンパク質は、この破損が約50~55パーセ

10

20

30

40

50

ントのヒトの癌に関連する遺伝子によりコードされている腫瘍サップレサーである。p 53 タンパク質は、細胞周期においてチェックポイントとして作用し、プログラム化細胞死を妨げるか又は開始させる。いいかえると、p 53 は備え付けられた腫瘍サップレサーである。この p 53 分子はいくつかの方式で不活性化ができる：i) 特定のファミリーにおいて p 53 突然変異は遺伝する； i i) DNA 腫瘍ウイルス、例えばヒトのアデノウィルス及びパピローマウィルスは、結合して p 53 タンパク質機能を不活性させ、細胞を改変し、腫瘍成長を開始させる。様々な組織において p 53 発現における相違点がある。同様に、p 53 遺伝子制御はヒトのモノサイト及びリンパ球において相違する。したがって、皮膚における変化は他の組織において観察される変化とは異なる。

【0018】

10

方法

イミキモドをジメチルスルホキシド (DMSO) 中に溶解した。ストック濃度は 10 mg / ml であった。このストックから段階的に希釈を調整した。全ての化合物のために使用した終濃度は 0.1 μg / ml から 100 μg / ml の範囲であった。DMSO の終濃度は 0.1 % であった。

【0019】

20

結腸直腸アデノカルシノーマ細胞株 Caco - 2 を ATCC [American Type Culture Collection]、Wesel, Germany から獲得した。この細胞を 24 ウエルプレート (BD Bioscience, Heidelberg, Germany) 中に播種した。細胞を、10 % の熱不活性化したウシ胎児血清及び 10 % の非必須アミノ酸で補った DMEM 中で、5 % の CO₂ を含む給湿した雰囲気中で 37 °C で培養した。コンフルエントになると、細胞を洗浄し、血清不含のダルベッコ変法イーグル培地 (DMEM) 中に 10⁶ 細胞 / ml で再懸濁した。細胞 (1 × 10⁶ 細胞 / ml) を様々な濃度の試験物質でインキュベーションした。

【0020】

30

mRNA を、RNeasy, Qiagen (Hilden, Germany) を使用して凍結したライセートから調整した。One-tube Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) を QIAGEN (Hilden, Germany) からの Quantitect Probe RT-PCR Kit を使用して実施した。p 53 の発現を ABI Prism 7900 での SYBR Green assay を使用したリアルタイム RT - PCR により - アクチンに関して決定した。アッセイを QIAGEN, Hilden, Germany (p53:QT00060235) から購入した。mRNA の量を C_T 法により計算した。そのつどの RT - PCR のために閾値サイクル (CT) を決定し、これは蛍光が、サイクル 3 ~ 10 についての平均ベースライン発光の標準偏差を 10 回超えるサイクルとして定義した。 - アクチンを、mRNA レベルを標準化するためのハウスキーピング遺伝子として使用した： C_t (パラメーター) - C_t (- アクチン) = C_t (パラメーター)。この値を、未処理の刺激細胞の mRNA レベルを示すビヒクルコントロールに対して設定した。 C_t (パラメーター刺激済み) - C_t (パラメータービヒクル) = C_t (パラメーター)。次いで化合物 X のための相対的 mRNA レベルを、約 100 % の PCR 反応の効率を有するコントロール実験の結果に基づいて 2^{- C_t * 100 %} として計算した (PE Applied Biosystems User Bulletin #2; ABI PRISM 7700 Sequence Detection System, 1997 による)。

【0021】

40

統計学的分析を GraphPad Prism Version 5 及び one-way ANOVA 試験を用いて実施し、この後に Dunnett's post-hoc 分析をした。

【0022】

Caco - 2 細胞中の p 53 の発現に対するイミキモドの用量依存作用を定量的リアルタイム RT - PCR により評価した (図 1)。

【0023】

100 μMまでの濃度のイミキモドは、p 53 mRNA 発現を用量依存的に増加させる。10 及び 100 μM のイミキモド濃度では p 53 mRNA レベルにおける増加は統計学上の有意性に達した。

【0024】

50

p 16^{INK4a}に比較して、p 53はイミキモドにより一様に影響されない。光線性角化症を有する患者では、p 53遺伝子発現における相違はイミキモド療法下では見出されなかつた。

【0025】

したがつて、イミダゾリキノリン誘導体、例えばイミキモドが消化管路の細胞中で腫瘍サブレサー p 53の発現を増加させることができることが期待されることができ、このことは、前癌性 / 癌性状態の治療におけるこれらの有益な作用を示唆する。

【0026】

これら知見は、イミキモドが消化管路細胞中の腫瘍サブレサー遺伝子の発現レベルに對して有利な影響を有することを示唆する。このイミキモドの作用は、ことによると、結腸直腸ポリポーラス / 大腸ポリープの治療、結腸直腸癌腫の予防及び慣用の療法、例えば外科手術と一緒にでの結腸直腸癌のアジュバント治療のために重要である。10

【0027】

実施例

本発明により考慮される療法は、イミキモド又は他のイミダゾリキノリン誘導体、例えばレシキモド、ソチリモドを、癌性トランスマーチューションの可能性を減少する、この疾病的プログレッションを減速させる目的で、存在する病理学的状態、大腸ポリープ / ポリポーラスを治療するために投与することを含む。

【0028】

これら化合物は、溶液、クリーム、浣腸剤、又はフォームの形で局所的に投与されてよい（直腸に又は組織に直接的に、外科手術の間に）。この化合物は、予防的に又は症状の発症が生じた後に又は慣用の療法、例えば外科手術に対してアジュバントとして又は大腸鏡検査の間の結腸直腸ポリープ除去のアジュバントとして使用されてよい。20

【0029】

活性薬物を含有する調製物は、数週間にわたり 1 週間あたり 1 ~ 7 回、有利には 1 ~ 5 回適用されるべきである。

【0030】

この好ましい用量は、1 6 週間にわたり 1 週間あたり 3 回、1 mg ~ 1 0 0 0 mg、より有利には 10 ~ 1 0 0 mg のイミキモドである。

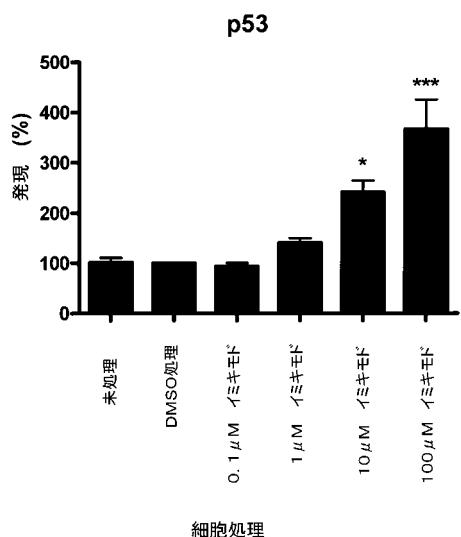
【0031】

イミキモドの全量は、少なくとも 0 . 1 質量パーセントであり、9 質量パーセントを超えることができる。特定の実施態様においては、イミキモドの全量は、この組成物の全質量に対して少なくとも 0 . 5 質量パーセントであり、9 質量 % を超えないことができる（他に記載がなければ、本願に記載の全てのパーセンテージはこの組成物の全質量に対する質量 / 質量である）が、いくつかの実施態様においてはこの組成物はこの範囲の外側のイミキモドの量を含有してよい。例えば、この組成物はイミキモドを 0 . 1 %、0 . 5 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 % 又は 9 % の濃度で含有してよい。30

【0032】

ソチリモド又はレシキモドの全量は、少なくとも 0 . 0 0 1 質量パーセントであり、9 質量パーセントを超えないことができる。特定の実施態様においては、ソチリモド又はレシキモドの全量は、この組成物の全質量に対して少なくとも 0 . 1 質量パーセントであり、9 質量 % を超えないことができ、有利には少なくとも 0 . 5 質量 % であり、9 質量 % を超えないことができる（他に記載がなければ、本願に記載の全てのパーセンテージはこの組成物の全質量に対する質量 / 質量である）が、いくつかの実施態様においてはこの組成物はこの範囲の外側のソチリモド又はレシキモドの量を含有してよい。例えば、この組成物はソチリモド又はレシキモドを 0 . 0 0 1 %、0 . 0 1 %、0 . 1 %、0 . 5 %、1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、6 %、7 %、8 % 又は 9 % の濃度で含有してよい。40

【図1】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011088

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/4375 A61K31/4745 A61P35/00

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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | SIDKY Y A ET AL: "INHIBITION OF MURINE TUMOR GROWTH BY AN INTERFERON-INDUCING IMIDAZOQUINOLINAMINE" CANCER RESEARCH, vol. 52, no. 13, 1992, pages 3528-3533, XP002519208 ISSN: 0008-5472 abstract | 4,5,7,9, 11 |
| X | PHILLIP R FLESHNER ET AL: "Practice Parameters for Anal Squamous Neoplasms" 21 November 2007 (2007-11-21), DISEASES OF THE COLON & RECTUM, SPRINGER-VERLAG, NE, PAGE(S) 2 - 9 , XP019568130 ISSN: 1530-0358 page 5, paragraph 2 page 6, paragraph 4 | 1-11 |

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.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

Date of mailing of the international search report

23 March 2009

01/04/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5616 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Alphen aan den Rijn
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ansaldo, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/011088

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|---|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | LIPKA E ET AL: "Evaluation of imiquimod and analogues with respect to their oral delivery potential" PROCEEDINGS OF THE CONTROLLED RELEASE SOCIETY 1997 US, no. 24, 1997, pages 337-338, XP009113787 ISSN: 1022-0178 page 337, column 2, paragraph 3 | 1-11 |
| Y | CARRASCO DANIEL ET AL: "Treatment of anogenital warts with imiquimod 5% cream followed by surgical excision of residual lesions." JOURNAL OF THE AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY OCT 2002, vol. 47, no. 4 Suppl, October 2002 (2002-10), pages S212-S216, XP002519594 ISSN: 0190-9622 abstract | 1-11 |
| Y | DIAKOMANOLIS EMMANUEL ET AL: "Treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia with imiquimod cream." THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE 1 AUG 2002, vol. 347, no. 5, 1 August 2002 (2002-08-01), page 374, XP002519595 ISSN: 1533-4406 column 2, paragraph 1 | 1-11 |
| Y | PFENNINGER JOHN L ET AL: "Common anorectal conditions" OBSTETRICS AND GYNECOLOGY, vol. 98, no. 6, December 2001 (2001-12), pages 1130-1139, XP002519596 ISSN: 0029-7844 abstract | 1-11 |

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 K 9/08 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 | |
| A 6 1 K 9/107 (2006.01) | A 6 1 K 9/107 | |

(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,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,NO,PL,PT,RO,SE,SI,SK,T
R),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,
BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,K
G,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT
,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(74) 代理人 100110593
 弁理士 杉本 博司
 (74) 代理人 100112793
 弁理士 高橋 佳大
 (74) 代理人 100128679
 弁理士 星 公弘
 (74) 代理人 100135633
 弁理士 二宮 浩康
 (74) 代理人 100114890
 弁理士 アインゼル・フェリックス=ラインハルト
 (72) 発明者 ヨアヒム マウス
 ドイツ連邦共和国 ミュールハイム ルートヴィヒシュトラーセ 30
 (72) 発明者 イストヴァン スツェレニイ
 ドイツ連邦共和国 シュヴァイク ヘンデルシュトラーセ 32
 (72) 発明者 ウルズラ ペツォルト
 ドイツ連邦共和国 フリードリヒスドルフ - ケパン アム エシェンホアスト 8ペー
 F ターム(参考) 4C065 AA04 AA05 BB06 BB09 CC02 CC09 DD03 DD04 EE02 EE03
 HH01 JJ07 KK02 KK04 KK09 LL01 PP01
 4C076 AA12 AA17 BB29 CC27 FF68
 4C086 AA01 AA02 CB05 CB09 MA01 MA04 MA17 MA22 MA60 NA14
 ZB26