(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2010-536906
(P2010-536906A)
(43)公表日　平成22年12月2日(2010.12.2)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 38/00	(2006.01)	A61K	37/02	4C047
A61K 47/10	(2006.01)	A61K	47/10	4C076
A61K 47/34	(2006.01)	A61K	47/34	4C084
A61K 47/12	(2006.01)	A61K	47/12	
A61K 47/18	(2006.01)	A61K	47/18	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 19 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2010-522242 (P2010-522242)
(86)(22)出願日　平成20年8月27日 (2008.8.27)
(85)翻訳文提出日　平成22年4月21日 (2010.4.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2008/007012
(87)国際公開番号　WO2009/027076
(87)国際公開日　平成21年3月5日 (2009.3.5)
(31)優先権主張番号　07016763.0
(32)優先日　平成19年8月27日 (2007.8.27)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)
(31)優先権主張番号　102007040932.1
(32)優先日　平成19年8月27日 (2007.8.27)
(33)優先権主張国　ドイツ (DE)

(71)出願人　510048820
バイオジェネリクス　アーゲー
ドイツ連邦共和国　６８１９９　マンハイム，ヤンダーシュトラーセ　３，ハイ－テック－パーク　ネッカラウ
(74)代理人　230104019
弁護士　大野　聖二
(74)代理人　100106840
弁理士　森田　耕司
(74)代理人　100105991
弁理士　田中　玲子
(74)代理人　100119183
弁理士　松任谷　優子
(74)代理人　100114465
弁理士　北野　健

最終頁に続く

(54)【発明の名称】Ｇ－ＣＳＦの液体製剤

(57)【要約】
長期間にわたって安定で、実質的に賦形剤を含まないＧ－ＣＳＦの医薬液体製剤、ならびに、かかる製剤を含むすぐに使える（ready-to-use）シリンジおよび対応するキットが提供される。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
Ｇ－ＣＳＦの水溶性液体製剤を含む薬物であって、実質的にＧ－ＣＳＦと糖アルコール、０．０４から０．０６ｍｇ／ｍｌの濃度の界面活性剤、ｐＨ値が４．１から４．４のバッファー物質として５から２０ｍＭの濃度の酢酸塩、および任意に、アミノ酸および／またはグリセロールおよび／または炭水化物および／または保存料からなる、該薬物。
【請求項２】
Ｇ－ＣＳＦが糖化されていない、請求項１に記載の薬物。
【請求項３】
Ｇ－ＣＳＦが０．６ｍｇ／ｍｌの濃度で存在する、請求項１または２に記載の薬物。
【請求項４】
界面活性剤がポリソルベートである、請求項１から３のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項５】
糖アルコールがソルビトールである、請求項１から４のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項６】
糖アルコールが５％（ｗ／ｖ）の濃度で存在する、請求項１から５のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項７】
酢酸塩が約１０ｍＭの濃度で存在する、請求項１から６のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項８】
アミノ酸および／または追加のタンパク質を実質的に含まない、請求項１から７のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項９】
注射溶液または点滴溶液である、請求項１から８のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項１０】
注射溶液または点滴溶液としての、Ｇ－ＣＳＦ水溶性液体製剤を含む薬物であって、０．６ｍｇ／ｍｌの濃度のヒトの糖化されていないメチオニルＧ－ＣＳＦ、５％（ｗ／ｖ）の濃度のソルビトール、０．０６ｍｇ／ｍｌの濃度のポリソルベート８０、およびｐＨ値が４．２±０．１５のバッファー物質として約１０ｍＭの濃度の酢酸塩からなる、該薬物。
【請求項１１】
ガン、重症慢性好中球減少症（ＳＣＮ）、ＨＩＶ感染、中枢神経系の障害、細胞傷害性の化学療法による有害な副作用の治療用、または末梢血前駆細胞の動員を必要とする病気の付随的な治療用の薬物であって、請求項１から１０のいずれか１項に記載の薬物。
【請求項１２】
請求項１から１０のいずれか１項に記載の薬物を含む、液体薬物の投与用容器。
【請求項１３】
液体製剤と接触する前記容器の少なくとも一の表面が、シリコン、またはポリテトラフルオロエチレン、またはエチレン－テトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）コポリマーからなる材料によって被覆されている、請求項１２に記載の容器。
【請求項１４】
シリンジ、アンプル、カプール（carpoule）、もしくは点滴コンテナである、請求項１２または１３に記載の容器。
【請求項１５】
液体製剤が、Ｇ－ＣＳＦの濃度に関して、０．５ｍｌ中０．３ｍｇ、または０．８ｍｌ中０．４８ｍｇの濃度で存在する、請求項１４に記載のシリンジまたはアンプル。
【請求項１６】
請求項１２から１５のいずれか１項に記載の容器、ならびに保存および／または投与のための説明書を含む、Ｇ－ＣＳＦの非経口投与用キット。
【請求項１７】
Ｇ－ＣＳＦの投与が、５から３０μｇ／ｋｇ体重の投与量で提供される、請求項１６に記

載のキット。
【請求項１８】
前記キットにおいて５つのシリンジまたはアンプルが提供される、請求項１６または１７に記載のキット。
【請求項１９】
それぞれ、シリンジ用のならびに注射および／または点滴針用の安全区画を有する、請求項１６から１８のいずれか１項に記載のキット。
【請求項２０】
５℃での保存が意図される、請求項１６から１９のいずれか１項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明の対象は、安定で、水溶性の、Ｇ－ＣＳＦの液体製剤であり、該製剤は、実質的に、Ｇ－ＣＳＦおよび糖アルコール、界面活性剤、ｐＨが約４．１から４．４のバッファー物質、および任意にアミノ酸および／またはグリセロールおよび／または炭水化物および／または保存料からなる。
【背景技術】
【０００２】
ここに知られているタンパク質薬用の剤形の多くは、欠点を有している。例えば、ある調製物は、医学的な観点から無害であると容易に分類することができない医薬品の添加剤、または賦形剤を含有する。その起源と物理化学的性質のせいで、ポリマーおよびタンパク質は、医薬品の添加剤としての適性に関して、あるリスクを有する。ヒトまたは動物起源のタンパク質、ならびに細胞培養から得られるタンパク質は、ウイルス混入の潜在的な未解決のリスクを有する。抗原の性質が原因で分析的に検出するのが難しい他のタンパク質様混入も、ヒトにおいて免疫学的反応を引き起こしうる。さらに、一般に、種特異的な性質によって、動物起源のタンパク質は、ヒトにおいて免疫学的反応を引き起こしうる。より遅い時点における、そのようなタンパク質の再適用における長期間の反応も、起こりうる。
【０００３】
高分子量を有する化合物の混合物も、問題がある。ポリマーは、高分子量のため、身体に蓄積する可能性があり、よって、生分解がない場合には、長時間身体に残る可能性がある。これは、特に、皮下投与の場合に懸念されることであり、血流を介した除去および分配の際、静脈内投与と比べてさらにより遅い。分子量に依存して、ポリマーは抗原性を有することもできる。さらに、合成用に使用される触媒のせいで、またはモノマーや他のポリマーフラグメントの存在のせいで、ポリマーの純度を確認することは難しい。よって、液体医薬品の剤型におけるポリマーの使用は、可能な限り、特に、皮下投与可能な剤型について、避けられる。
【０００４】
さらに、文献から、ＣＨＯ細胞から得られる糖化Ｇ－ＣＳＦと比べると、特に糖化されていない形のＧ－ＣＳＦが、酸化および／または凝集のせいで非常に不安定であることが知られている。したがって、糖化されていない形のＧ－ＣＳＦを安定化することは非常に難しく、具体的に選択された基準が、前記分子を安定な剤形に製剤化するのに必要とされる。
【０００５】
界面活性剤は局所的な刺激を引き起こしうるので、Ｇ－ＣＳＦを安定化するための界面活性剤の使用は、医学的な観点から、もっぱら避けられる。ｐＨ値が、組織中に存在するｐＨ７．０から７．５の生理的な範囲よりも低いため、非常に低いｐＨ値を有する製剤は、特に皮下投与の場合、患者において局所的な不適合、例えば痛みや局所的な組織刺激を引き起こしうる。

【０００６】
最近公開された国際出願ＷＯ２００５／０４２０２４は、ＥＰ３７３６７９の記載と同様に、実施例に記載されている組成物に従って、組成物を、とりわけ、界面活性剤なしで維持し、非常に低濃度でバッファーを提供することによって、Ｇ－ＣＳＦの安定な医薬組成物を得る方法が記載されている。その中に開示されている薬剤の許容性については、指摘されていない。
【０００７】
欧州特許出願ＥＰ１１２９７２０には、５から８の範囲のｐＨ値を有するＧ－ＣＳＦの調製物が記載されており、硫黄が、調製物に含まれているＧ－ＣＳＦを安定化すると考えられている。さらに、その中に開示されているＧ－ＣＳＦ調製物の許容性については、指摘されていない。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００８】
本願発明の根底にある課題は、ここに知られている剤形の上述した欠点を示さない、Ｇ－ＣＳＦ用の液体剤形を提供することである。特に、医薬調製物は、長期間にわたって安定で、生理的に許容されなければならない。特に、患者による自己投与に適しているべきであり、投与部位において、注射または点滴による薬物の自己投与に伴ってよく起こる、望ましくない皮膚の刺激や痛みを避ける能力によって、特徴付けられるべきである。
【課題を解決するための手段】
【０００９】
この課題は、特許請求の範囲に特徴付けられる実施態様によって解決され、以下の実施態様において説明される。特に、本発明は、安定で、水溶性の、Ｇ－ＣＳＦの液体製剤に関するものであり、該製剤は、実質的に、Ｇ－ＣＳＦおよび糖アルコール、約０．０４から０．０６ｍｇ／ｍｌの濃度の界面活性剤、ｐＨ値が約４．１から４．４のバッファー物質として、約５から２０ｍＭの濃度の酢酸塩からなる。任意に、アミノ酸および／またはグリセロールおよび／または炭水化物および／または保存料を使用することができる。さらに、本発明に従う液体製剤は、医薬的に慣用の賦形剤をさらに含むことができる。しかし、前記および／または他の賦形剤がないことが好ましい。
【００１０】
国際出願ＷＯ９４／１４４６６において、一般に、Ｇ－ＣＳＦの保存に安定した水溶性医薬調製物が請求されており、該医薬調製物は、異なるバッファー系の使用により、３．５から５、および７から８の範囲のｐＨ値において、安定であると考えられる。しかしながら、リン酸バッファーを使用した液体Ｇ－ＣＳＦ調製物のみが、その保存安定性を試験されており、一方、他のバッファーを使用した個々の実験用調製物は、短時間の機械的ストレス、つまり、濁りの後の、サンプルにおける濁りの発生のみが試験されていた。
【００１１】
本発明の範囲内で行われた実験のプロセスにおいて、ＷＯ９４／１４４６６の実施例において酢酸バッファーを用いて示されているＧ－ＣＳＦ溶液、特に１０ｍＭの酢酸でｐＨ値が４．５の製剤４が望ましい安定性を有していないことが評価されなければならなかった。なぜなら、Ｇ－ＣＳＦの凝集体および酸化型の存在に重要な値が判定されたためである。したがって、最初に、すでにＥＰ０３７３６７９において示されているように、４．０より大きいｐＨ値が凝集体の形成という結果になること、および、改善された生理的許容性のｐＨ値を有するＧ－ＣＳＦの液体製剤は、他の好ましい酢酸バッファー系を用いて達成できなかったことが評価された。
【００１２】
国際出願ＷＯ２００５／０３９６２０において、４．０から４．２のｐＨ値を有する、０．６ｍｇ／ｍｌのＧ－ＣＳＦ、１０ｍＭの酢酸バッファー、０．００４％（ｗ／ｖ）のＴｗｅｅｎ８０、および５％（ｗ／ｖ）のＤ－ソルビトールの組成物のＧ－ＣＳＦ液体製剤は、機械的ストレス下、およびｐＨ値５．０で０．０２％（ｗ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ２０を

有するコハク酸バッファーを使用したＧ－ＣＳＦ製剤の凍結や解凍の後の、Ｇ－ＣＳＦ製剤の安定性の研究において、比較製剤として使用された。これらの研究によると、酢酸バッファーを使用したＧ－ＣＳＦ製剤はより安定ではなかった。それらを候補薬物と考えるのはもちろん、そのような酢酸バッファーの組成物をさらに研究することが賢明であるようには見えなかった。

【００１３】

反対に、本発明の範囲内で行われた実験のプロセスにおいて、驚くべきことに、冷蔵庫中および４０℃、つまり、体温の範囲内での保存温度における安定性について、ｐＨが４．０よりも大きい、酢酸バッファーを使用したＧ－ＣＳＦ製剤の有利な性質、および、市販されている薬物に比べて皮膚刺激があまりおこらないことによる、患者中での驚くほどよい許容性が発見された。

【００１４】

特に、本発明の趣旨において、酢酸と酢酸塩を、それぞれバッファー物質として、ポリソルベート８０などのような界面活性剤と、それぞれ特定の濃度で、ソルビトール等のような糖アルコールの存在下で混合し、ｐＨ値を約４．２±０．１５に調整することによって、Ｇ－ＣＳＦの安定な液体製剤を得られることが発見された。ここで、Ｇ－ＣＳＦの安定な液体製剤は、Ｇ－ＣＳＦ分子に、薬物としての適合性のために要求される安定性を与え、よく許容性があり、さらに、薬物を投与した際、注入部位においてよく観察される症状のほぼ完全な予防をもたらす。これは、本発明に従うＧ－ＣＳＦ液体製剤を、すぐに使える（ready-to-use）シリンジおよびそれと一緒に提供されるキットの使用、特に家での使用に、最適で有利なものとする。

【００１５】

本発明に従う液体製剤は、使用には医学的な観点から問題があるタンパク質様またはポリマー性賦形剤を、好ましくは含まないという利点をさらに有する。実施例において説明した臨床研究によって示されるとおり、それらは、実質的に痛みがない方法において許容性があり適用性があるという利点をさらに有する。さらに、本発明に従うＧ－ＣＳＦ液体製剤は、好ましくは、血清アルブミンのような、アミノ酸および／または追加のタンパク質を含まない。一の実施態様において、本発明に従う液体製剤は、メチオニンを含まない。

【００１６】

生化学実験および臨床研究において、特定の濃度範囲でのバッファー物質の選択と糖アルコールの存在によって、一方では、約０．０４から０．０６ｍｇ／ｍｌの少量の界面活性剤が、Ｇ－ＣＳＦの安定化に十分であること、および、他方では、患者において皮膚刺激やその他不適合を引き起こさないことが判明したことは、さらに有利である。これは、皮下適用を意図する、そのような液体剤形に特に有利である。また、本発明に従う測定方法によって、特に、不安定な、糖化されていないＧ－ＣＳＦ分子が、医薬組成物にとって十分に安定化される。要するに、賦形剤の標的とされた選択は、非常に許容性のいいＧ－ＣＳＦ含有液体剤形を提供する。ここで、該Ｇ－ＣＳＦ含有液体剤形は、タンパク質の安定性という点に関して高品質な調製物であり、特に、すぐに使える（ready-to-use）注射または点滴溶液として適している。

【００１７】

本発明に従う液体製剤において、０．０５から０．０６ｍｇ／ｍｌの範囲の界面活性剤の量、特に好ましくは約０．０６ｍｇ／ｍｌが使用される。使用される界面活性剤は、好ましくはポリソルベート、特に好ましくはＴｗｅｅｎ８０としても知られるポリソルベート８０である。

【００１８】

本発明に従うＧ－ＣＳＦ含有剤形は、治療効果を達成するのに十分な量の薬剤を含む。通常、０．０１から５ｍｇ／ｍｌの薬剤濃度が使用され、好ましくは０．１から１ｍｇ／ｍｌ、０．３から０．８ｍｇ／ｍｌ、および特に好ましくは約０．６ｍｇ／ｍｌの濃度が使用される。特に、皮下適用の場合、０．３ｍｇ／０．５ｍｌおよび０．４８ｍｇ／０．

８ｍｌの投与量が特に好ましいことがわかった。

【００１９】

本発明に従うと、バッファー物質として酢酸が採用される。本発明に従う液体製剤の調製において、バッファー物質は、その遊離酸のかたちで提供される。溶液の望ましいｐＨ値は、例えば、水酸化アルカリ、水酸化アルカリ土類（earth alkali hydroxides）、または水酸化アンモニウムなどの塩基の添加により調整される。この目的のためには、水酸化ナトリウムの使用が好ましい。

【００２０】

すぐに使える（ready-to-use）液体剤形におけるバッファー物質酢酸の濃度は、約５から２０ｍＭｏｌ／ｌにわたる。単純化のために、前記酸のアニオン濃度、すなわち酢酸塩を以下において参照する。酢酸塩という用語は、解離していない酢酸も含むことが意図されている。好ましくは、次のバッファー濃度とｐＨ値が採用される：７．５から１５ｍＭｏｌ、特に好ましくは１０ｍＭｏｌ酢酸塩およびｐＨ４．１から４．４；好ましくはｐＨ４．１５から４．３；および特にｐＨ４．２。

【００２１】

本発明に従う液体製剤において使用されるＧ－ＣＳＦは、基本的に、組換え法により製造されるすべてのＧ－ＣＳＦ分子、およびそのバリエーションに関する。本発明に従うＧ－ＣＳＦまたはＧ－ＣＳＦ変異体は、Ｇ－ＣＳＦのすべての天然に生じる変異体、ならびにそれらに由来するＧ－ＣＳＦタンパク質、および組換えＤＮＡ技術により修飾されるＧ－ＣＳＦタンパク質、特に、Ｇ－ＣＳＦタンパク質のほかに他のタンパク質配列も含む融合タンパク質を含む。この趣旨において、特に好ましくは、－１位にＮ末Ｍｅｔ残基を有するＧ－ＣＳＦ変異タンパク質であり、該タンパク質は原核細胞における発現によって生成される。ＷＯ９１／１１５２０にしたがって生成することができる組換えメチオニンフリーＧ－ＣＳＦ変異体も適している。「Ｇ－ＣＳＦ変異体」という用語は、一または複数のアミノ酸を欠失または他のアミノ酸により置換されてもよく、Ｇ－ＣＳＦの実質的な特徴が大部分維持されている、Ｇ－ＣＳＦ分子を意味すると理解される。適したＧ－ＣＳＦ変異タンパク質は、例えば、ＥＰ０４５６２００に記載されている。特に好ましくは、本発明に従う液体製剤中に存在するＧ－ＣＳＦは、糖化されていない。

【００２２】

許容性のいい非経口の剤形を調製するために、薬剤の浸透性の性質および安定化のために採用された賦形剤の浸透性の性質を用いて等張が達成できる場合を除いて、等張化（isotonizing）賦形剤を混合することが適切である。この目的を達成するために、特に、イオン化しない、許容性のいい賦形剤、例えば、マンニトール、グリセロール、または他の糖アルコール等が採用される。Ｇ－ＣＳＦの場合、ソルビトールの使用が好ましく、これは、本発明に従う液体製剤の許容性に特に有利である。好ましくは、糖アルコールは、液体製剤中に約２．５から７．５％（ｗ／ｖ）にわたる濃度で、特に好ましくは約５％（ｗ／ｖ）の濃度で存在する。

【００２３】

等張性を調整するための塩の混合物は、塩またはイオンの高い濃度がＧ－ＣＳＦの凝集体形成を増強するので、有利ではない。したがって、塩は、有利には少量で混合される。バッファー濃度は、ｐＨ安定化効果が達成されるが、イオン強度はできるだけ低いレベルで維持されるような方法で測定される。好ましくは、バッファー濃度は、２０ｍＭｏｌまでの範囲内であり、特に好ましくは、１５ｍＭｏｌよりも低い。

【００２４】

さらに、すぐに使える（ready-to-use）注射溶液は、さらに、通常の賦形剤または添加剤を含んでもよい。例えばグルタチオン、アスコルビン酸、もしくは類似の物質などの抗酸化剤、例えば尿素などのカオトロピック賦形剤、または、例えばメチオニン、アルギニン、リジン、オルニチンなどのアミノ酸を混合することができる。

【００２５】

特に好ましい実施態様において、本発明に従うＧ－ＣＳＦの水溶性液体製剤は、注射ま

たは点滴溶液の形で調製され、実質的に、約０．６ｍｇ／ｍｌの濃度のヒトの糖化されていないメチオニルＧ－ＣＳＦ、および約５％（ｗ／ｖ）の濃度のソルビトール、約０．０６ｍｇ／ｍｌの濃度のポリソルベート８０、および約４．２のｐＨ値におけるバッファー物質として約１０ｍＭの濃度の酢酸塩からなる。

【００２６】

他の点において、および同じ投与強度（dosage strength）を用いて、本発明に従うＧ－ＣＳＦの液体製剤は、Ｎｅｕｐｏｇｅｎの製品情報、特に、投与量、投与、および医療適用に関する製品情報に従って使用することができる。なぜなら、Ｅ．　ｃｏｌｉ　Ｋ１２の実験室株中で産生されるフィルグラスチムのような、高度に精製された、糖化されていないＧ－ＣＳＦタンパク質の使用も、本発明に従う液体製剤において好ましいためである。

【００２７】

本発明に従う液体製剤は、例えば、癌等のＧ－ＣＳＦの投与によって治療可能であることが知られている病気の治療用の薬物として、細胞傷害性の化学療法による有害な副作用の治療用の薬物として、末梢血前駆細胞の動員を必要とする病気、重症慢性好中球減少症（ＳＣＮ）やＨＩＶ感染等の病気の付随的な治療用の薬物として、有利に使用される。したがって、本発明は、特に、上記Ｇ－ＣＳＦ液体製剤の一つを含む薬物に関する。

【００２８】

一の実施態様において、本発明に従うＧ－ＣＳＦ組成物は、中枢神経系の障害のような神経系の適応症の治療用薬物の調製物を意図するものであり、例えば急性脳血管障害の後で、例えば急速投与の形で、早期に投与することにより重篤な二次性障害を軽減するまたは防ぐことができる。他の点において、Ｇ－ＣＳＦの長期間の連続した投与が望ましい場合には、本発明に従う液体製剤は、薬物、好ましくは、例えば先に充填したシリンジを用いた注射による、または点滴による、皮下または静脈内投与用の薬物として意図される。

【００２９】

すでに上述したように、本発明に従うＧ－ＣＳＦの液体製剤は、長期間にわたって安定であり、基本的に、任意の適した容器中に保存することができる。よって、本発明は、上記または実施例に記載したＧ－ＣＳＦの液体製剤の一つを含む容器に関する。好ましくは、容器の、液体製剤と接触する少なくとも一つの表面が、ポリテトラフルオロエチレンまたはエチレン－テトラフルオロエチレン（ＥＴＦＥ）からなる材料で被覆される。一般的には、容器は、通常、バイアル、シリンジ、アンプル、カプール（carpoule）、もしくは点滴コンテナのような保存および／または液体薬物の投与が意図されるコンテナである。ここで、本発明に従うＧ－ＣＳＦの液体製剤は、特に、すぐに使える（ready-to-use）シリンジおよびアンプルでの使用に有利である。好ましい実施態様において、液体製剤は、シリンジまたはアンプル中に、Ｇ－ＣＳＦの濃度に関して、０．５ｍｌ中０．３ｍｇ、または０．８ｍｌ中０．４８ｍｇで存在する。

【００３０】

本発明に従うＧ－ＣＳＦの液体製剤の投与前に、さらなる賦形剤を混合すること、またはろ過、混合等のようなさらなる準備処置をとることが有利に省略することができるので、本発明に従うＧ－ＣＳＦ液体薬物を、すぐに投与することができるように、例えばキット中で、調製することができる。

【００３１】

よって、医師、薬剤師にとって、および特に患者にとって、特に有利な実施態様において、本発明は、一または複数の上記容器を、好ましくは保存および／または投与用の説明書とともに含む、Ｇ－ＣＳＦの非経口投与用のキットに関する。普通、５から３０μｇ／ｋｇ体重の投与量でＧ－ＣＳＦ投与が提供されるが、ここで、医療適用および病気のステージによって、より多いまたはより少ない投与量が指示されうる。

【００３２】

好ましくは、５つのシリンジまたはアンプルが、本発明に従うキット中に提供され、例えば、一日の投与が１週間続くことが意図されている場合、７つのシリンジまたはアンプ

ルのように、随意に、より多く提供される。

【００３３】

安全な取扱いを理由に、本発明に従うキットは、有利に、それぞれ、シリンジ用のならびに注射および／または点滴針用の安全区画を有する。ここで、針用の排出補助器具（discharge aids）および準備されたまたは先に合わせたシーリングキャップも考慮される。

【００３４】

実施例に記載したとおり、本発明に従うＧ－ＣＳＦ液体製剤は、長期間にわたって、特に約５℃、好ましくは少なくとも４週間以上、安定である。したがって、本発明に従う液体製剤、容器、およびキットは、通常の冷蔵庫中で有利に保存することができる。

【００３５】

本発明から生じるこれらのおよびさらなる実施態様は、特許請求の範囲によって包含される。

【００３６】

上記のおよび以下に記載された先行技術文献の開示は、ここで、特に、Ｇ－ＣＳＦの組換え産物、バッファー、シリンジ、およびキットに関して、本出願中に参照により取り込まれる。これらのおよびさらなる実施態様は、開示され、当業者に明らかであり、本発明の記述および実施例により包含される。上記賦形剤のひとつについて、ならびに本発明に従って使用することができる電子的手段についてのさらなる文献は、先行技術から、例えば、電子的手段を使用した公共の図書館から、取得することができる。また、例えば「ＰｕｂＭｅｄ」（http://www.pubmed.gov）のような、さらなる公共のデータベースは、インターネットを経由して容易に利用可能である。

【００３７】

本発明を実施するための技術は、当業者に知られており、関連する文献から取得することができる。例えば、Molecular Cloning A Laboratory Manual, 2nd Ed., ed. by Sambrook, Fritsch and Maniatis (Cold Spring Harbor Laboratory Press: 1989); Immunochemical Methods In Cell And Molecular Biology (Mayer and Walker, eds., Academic Press, London, 1987); Handbook Of Experimental Immunology, Volumes I-IV (D. M. Weir and C. C. Blackwell, eds., 1986)参照。

【実施例】

【００３８】

実施例

以下において、本発明は、好ましい実施態様を用いてさらに説明されるが、かかる実施態様は、本発明の目的を制限することを決して意図するものではない。

【００３９】

実施例１：液体Ｇ－ＣＳＦ製剤の調製

実施例において使用するＧ－ＣＳＦの溶液は、注射のために上記の賦形剤を水中に溶解し、指示された量のＧ－ＣＳＦを添加し、そして必要であれば、少量のバッファー化合物を用いてｐＨ値を望ましい値に正確に調整することにより調製された。

【００４０】

本発明に従ってＧ－ＣＳＦ製剤を調製する際、酢酸バッファーを調製するために、最初に酢酸を提供し、続いてＮａＯＨ溶液を用いてｐＨ値を調製する必要があることに注意すべきである。それは、前に行った実験プロセスにおいて、酢酸ナトリウムを使用し続いてＨＣｌを用いてｐＨ値を調整することは、おそらく増大したイオン濃度のせいで、タンパク質凝集体を形成させうることが明らかとなったからである。

【００４１】

【表１】

記号	組成物の説明	最初の値 +5°C	1週間 +40°C	2週間 +40°C	3週間 +40°C	4週間 +5°C
		pH	pH	pH	pH	pH
I	10 mM 酢酸, pH 4.1; 5% ソルビトール, 0.004% ポリソルベート 80	4.05	4.08	4.10	4.12	4.07
IIa	10mM 酢酸, pH 4.2; 5% ソルビトール; 0.004% ポリソルベート 80	4.23	4.24	4.24	4.25	4.23
IIb	10mM 酢酸, pH 4.3; 5% ソルビトール; 0.004% ポリソルベート 80	4.33	4.35	4.34	4.36	4.33
IIc	10mM 酢酸, pH 4.4; 5% ソルビトール; 0.004% ポリソルベート 80	4.43	4.45	4.43	4.47	4.43
IIIa	10mM 酢酸, pH 4.2; 5% ソルビトール; 0.006% ポリソルベート 80	4.24	4.24	4.24	4.27	4.23
IIIb	10mM 酢酸, pH4.3; 5% ソルビトール; 0.006% ポリソルベート 80	4.34	4.34	4.35	4.37	4.33
IIIc	10mM 酢酸, pH 4.4; 5% ソルビトール; 0.006% ポリソルベート 80	4.43	4.45	4.43	4.47	4.43

【００４２】

【表２】

IVa	10mM 酢酸, pH 4.2; 5% ソルビトール; 0.008% ポリソルベート 80	4.21	4.24	4.22	4.25	4.21
IVb	10mM 酢酸, pH 4.3; 5% ソルビトール; 0.008% ポリソルベート 80	4.33	4.33	4.34	4.36	4.31
IVc	10mM 酢酸, pH 4.4; 5% ソルビトール; 0.008% ポリソルベート 80	4.43	4.45	4.43	4.45	4.41

表１：４週間＋４０℃および＋５℃において保存した間の、３０ＭＩＵ、０．６ｍｇ／ｍｌ、０．５ｍｇ／アンプルの投薬強度（dosage strength）を有する液体製剤におけるｐＨ値

【００４３】

続いて溶液は、０．２μｍの細孔幅を有する適した滅菌メンブレンフィルターを通して

ろ過され、加水分解クラス１の滅菌ガラス注射バイアル中に満たされ、滅菌テフロン（登録商標）加工（teflonized）ゴムプラグで密封される。充填は、好ましくは、窒素雰囲気下で行われる。

【００４４】

実施例２：本発明のＧ－ＣＳＦ製剤の生化学的安定性

Ｇ－ＣＳＦの実験調製物は、光を排除して、規定された保存温度において、密封され、圧着されたバイアル中に保存され、続いてタンパク質の純度ならびに酸化型、凝集体およびダイマーの出現が、ＵＶ分光測定法、Ｃ４およびＣ１８固定相を用いる逆相ＨＰＬＣ、またはサイズ排除クロマトグラフィー（ＳＥＣ　ＨＰＬＣ）、等電点電気泳動、チオール還元条件下および非還元条件下ＳＤＳ－ＰＡＧＥとそれに続く銀染色ならびにウエスタン免疫ブロット法などのような、標準的な方法を用いて、テストされる。上記技術についての参考として、例えば、ＷＯ９４／１４４６６の実施例があり、この開示は参照によりここに組み込まれる。

【００４５】

実施例１の表１に記載されているように、Ｇ－ＣＳＦの液体製剤の、その長期間安定性をテストした。界面活性剤の含有量が多い製剤は実質的により悪い長期間安定性を示すので、界面活性剤含有量が＞０．００６％の製剤については、０．００８％の製剤のみを例により示した。実験組成物中のＧ－ＣＳＦの生化学的安定性に関する実験において、０．００８％に至るまでおよび０．００８％を含めた含有量より高い界面活性剤濃度の使用により、大量のＧ－ＣＳＦの酸化型の凝集体が観察されうることがわかった。したがって、本発明の範囲内で行われた実験において、国際出願ＷＯ９４／１４４６６の記載とは対照的に、界面活性剤が高濃度の任意の場合ではなく、より低い界面活性剤濃度は、溶液中のＧ－ＣＳＦの酸化プロファイルに負に影響を与えると評価された。

【００４６】

さらに、表１に記載されたような本発明のＧ－ＣＳＦ製剤は、酸化種の相対含有量が１％よりも低いことで特徴付けられることが解明された。一方、この閾値は、０．００８％およびそれより多い界面活性剤を有する参照試料中では上回り、これは、このような溶液は、候補薬物としては考えられないという結論を導く。

【００４７】

実験組成物中のＧ－ＣＳＦの生化学的安定性のさらなる実験は、本発明に従った製剤が、アミノ酸および／または抗酸化剤等のような賦形剤のさらなる混合を必要とせずに、実質的にＧ－ＣＳＦの凝集体および酸化の両方を防ぐことができることを明らかにした。

【００４８】

実施例３：Ｇ－ＣＳＦ製剤の許容性

本発明に従った液体製剤の一つが、３つのフェーズ３臨床研究において、ガン患者でテストされ、とりわけ、注射部位の近傍における患者の反応が試験された。ここで、注射部位において起こる腫脹、発赤、皮膚出血、圧力に対する敏感性、および他の症状の試験が行われた。臨床試験のために、本発明のＧ－ＣＳＦ製剤は、表１中の実験調製物ＩＩａ（ＸＭ０２）の表示（indications）に従って選択され、一日あたり５μｇ／ｋｇ体重の投与量で処理された。

【００４９】

これらの実験の過程において、幸運にも、全数３５６人の患者のうちたった一人の患者が、望ましくない反応を報告したこと、つまりたった０．３％の場合であることがわかった。市販のＧ－ＣＳＦ製剤のＮｅｕｐｏｇｅｎを用いて行った対照実験において、本発明のＧ－ＣＳＦ製剤が、患者中の注射部位における副作用に関する４要素によって、改善された許容性を示すことを明らかにすることができた。これらの結果を、下記の表にまとめる。

【００５０】

【表３】

処方	pH	全数	陽性	陽性%
XM02	4.2	356	1	0.3
Neupogen©	4.0	249	3	1.2
プラセボ	7.0	72	0	0,0

表２：３つのフェーズ３臨床試験における、注射部位での反応の頻度。乳癌、非ホジキンリンパ腫、および肺癌の化学療法の第１サイクルの評価。

【００５１】

上記試験は、酢酸と酢酸塩をそれぞれバッファー物質として、およびポリソルベート８０等の界面活性剤をそれぞれ特定の濃度で、ソルビトール等のような糖アルコールの存在下で混合し、ｐＨ値を約４．２±０．１５に調整することによって、Ｇ－ＣＳＦの安定な液体製剤が得られる、という結果となった。これは、Ｇ－ＣＳＦ分子に、薬物としての適合性のために要求される安定性を与え、よく許容性があり、さらに、薬物を投与した際、注入部位においてよく観察される症状のほぼ完全な予防をもたらす。これは、本発明に従うＧ－ＣＳＦ液体製剤およびそれと一緒に提供されるキットを、それぞれ、すぐに使える（ready-to-use）シリンジおよびそれと一緒に提供されるキットの使用、特に家での使用に、最適で有利なものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/08 A61K38/19 A61K47/12 A61K47/26 A61P35/00
A61P7/00

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

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, 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 2005/039620 A (HEXAL BIOTECH FORSCHUNGS GMBH [DE]; SKUFCA PETER [DE]; SEIBERT FABIAN) 6 May 2005 (2005-05-06) page 1, line 10 - line 18 page 5, line 1 - line 20 page 7, line 12 - page 8, line 4 page 9, line 26 - page 10, line 24 page 13, line 11 - line 16 tables 7,10 page 24, line 11 - page 25, line 6 claims 1,2,6,8,10-12,19 -/--	1-20

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] 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
9 Januar 2009	23/01/2009

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marchand, Petra

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2008/007012

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 94/14466 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]; MICHAELIS UWE [DE]; RUDOLPH RAINER [DE]) 7 July 1994 (1994-07-07) cited in the application page 1, line 3 - line 7 page 4, line 15 - page 6, line 14 page 6, line 30 - line 36 page 9, line 4 - line 8 Beispiel 4, Rezeptur 4 examples 5,6 tables 3a,3b claims 1,5,7-10	1-20
X	WO 2005/042024 A (LEK PHARMACEUTICALS D D [SI]; PODOBNIK BARBARA [SI]; GABERC POREKAR VL) 12 May 2005 (2005-05-12) cited in the application page 1, line 7 - line 8 page 3, line 27 - page 4, line 20 page 6, line 29 - page 7, line 10 page 9, line 10 - page 10, line 19 example 1, esp. formulations B-1e-2, B-6a,S12, A, B, and N page 19, line 10 - page 20, line 8 page 21, last paragraph - page 22, line 8 example 2 claims 1-16	1-20
P,X	WO 2007/099145 A (BIOCEUTICALS ARZNEIMITTEL AG [DE]; MACK MICHAEL [DE]; BLASCHKE ULRICH) 7 September 2007 (2007-09-07) the whole document page 3, lines 9-21 page 4, lines 1-28 page 5, line 12 - line 25 claims 1-16 * Seite 14, Formulierungen 1-6 *	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2008/007012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005039620 A	06-05-2005	DE 10348550 A1	16-06-2005
		EP 1677818 A1	12-07-2006
		JP 2007509101 T	12-04-2007
		US 2008026046 A1	31-01-2008
WO 9414466 A	07-07-1994	AT 203411 T	15-08-2001
		AU 692430 B2	11-06-1998
		AU 5810994 A	19-07-1994
		CA 2151957 A1	07-07-1994
		DE 4242919 A1	23-06-1994
		EP 0674525 A1	04-10-1995
		HU 74270 A2	28-11-1996
		JP 8505610 T	18-06-1996
		KR 100266146 B1	15-09-2000
		NZ 259333 A	28-10-1996
		US 5919757 A	06-07-1999
WO 2005042024 A	12-05-2005	AU 2003283664 A1	19-05-2005
		CA 2544432 A1	12-05-2005
		CN 1878570 A	13-12-2006
		EP 1682184 A1	26-07-2006
		JP 2007527357 T	27-09-2007
		US 2007081971 A1	12-04-2007
WO 2007099145 A	07-09-2007	CA 2644461 A1	07-09-2007
		DE 102006009437 A1	13-09-2007
		DE 202006020194 U1	06-12-2007
		DE 202007018618 U1	11-12-2008
		EP 1988913 A1	12-11-2008

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/007012

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
INV. A61K9/08 A61K38/19 A61K47/12 A61K47/26 A61P35/00
A61P7/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
A61K

Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 2005/039620 A (HEXAL BIOTECH FORSCHUNGS GMBH [DE]; SKUFCA PETER [DE]; SEIBERT FABIAN) 6. Mai 2005 (2005-05-06) Seite 1, Zeile 10 - Zeile 18 Seite 5, Zeile 1 - Zeile 20 Seite 7, Zeile 12 - Seite 8, Zeile 4 Seite 9, Zeile 26 - Seite 10, Zeile 24 Seite 13, Zeile 11 - Zeile 16 Tabellen 7,10 Seite 24, Zeile 11 - Seite 25, Zeile 6 Ansprüche 1,2,6,8,10-12,19 -/--	1-20

[X] Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen [X] Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist
"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der Internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
9. Januar 2009	23/01/2009

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde	Bevollmächtigter Bediensteter
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Marchand, Petra

Formblatt PCT/ISA/210 (Blatt 2) (April 2005)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/007012

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	WO 94/14466 A (BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE]; MICHAELIS UWE [DE]; RUDOLPH RAINER [DE]) 7. Juli 1994 (1994-07-07) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 3 - Zeile 7 Seite 4, Zeile 15 - Seite 6, Zeile 14 Seite 6, Zeile 30 - Zeile 36 Seite 9, Zeile 4 - Zeile 8 Beispiel 4, Rezeptur 4 Beispiele 5,6 Tabellen 3a,3b Ansprüche 1,5,7-10	1-20
X	WO 2005/042024 A (LEK PHARMACEUTICALS D D [SI]; PODOBNIK BARBARA [SI]; GABERC POREKAR VL) 12. Mai 2005 (2005-05-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 1, Zeile 7 - Zeile 8 Seite 3, Zeile 27 - Seite 4, Zeile 20 Seite 6, Zeile 29 - Seite 7, Zeile 10 Seite 9, Zeile 10 - Seite 10, Zeile 19 example 1, esp. formulations B-1e-2, B-6a,S12, A, B, and N Seite 19, Zeile 10 - Seite 20, Zeile 8 Seite 21, letzter Absatz - Seite 22, Zeile 8 Beispiel 2 Ansprüche 1-16	1-20
P,X	WO 2007/099145 A (BIOCEUTICALS ARZNEIMITTEL AG [DE]; MACK MICHAEL [DE]; BLASCHKE ULRICH) 7. September 2007 (2007-09-07) das ganze Dokument Seite 3, Zeilen 9-21 Seite 4, Zeilen 1-28 Seite 5, Zeile 12 - Zeile 25 Ansprüche 1-16 * Seite 14, Formulierungen 1-6 *	1-20

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP2008/007012

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
WO 2005039620 A	06-05-2005	DE 10348550 A1	16-06-2005
		EP 1677818 A1	12-07-2006
		JP 2007509101 T	12-04-2007
		US 2008026046 A1	31-01-2008
WO 9414466 A	07-07-1994	AT 203411 T	15-08-2001
		AU 692430 B2	11-06-1998
		AU 5810994 A	19-07-1994
		CA 2151957 A1	07-07-1994
		DE 4242919 A1	23-06-1994
		EP 0674525 A1	04-10-1995
		HU 74270 A2	28-11-1996
		JP 8505610 T	18-06-1996
		KR 100266146 B1	15-09-2000
		NZ 259333 A	28-10-1996
		US 5919757 A	06-07-1999
WO 2005042024 A	12-05-2005	AU 2003283664 A1	19-05-2005
		CA 2544432 A1	12-05-2005
		CN 1878570 A	13-12-2006
		EP 1682184 A1	26-07-2006
		JP 2007527357 T	27-09-2007
		US 2007081971 A1	12-04-2007
WO 2007099145 A	07-09-2007	CA 2644461 A1	07-09-2007
		DE 102006009437 A1	13-09-2007
		DE 202006020194 U1	06-12-2007
		DE 202007018618 U1	11-12-2008
		EP 1988913 A1	12-11-2008

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	***9/08***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｋ	9/08		
Ａ６１Ｊ	***1/06***	***(2006.01)***	Ａ６１Ｊ	1/06	Ｃ	

(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,TR),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,KG,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 100156915
弁理士 伊藤 奈月
(72)発明者 ヒンダラー，ウォルター
ドイツ連邦共和国 ６３１１０ ロートガウ，デカーン－シュースター－シュトラーセ ２５
(72)発明者 ルベナウ，ハインツ
ドイツ連邦共和国 ６７４３５ ノイシュタット，アン デア エセルスハウト １２

Ｆターム(参考) 4C047 AA27 BB13 BB23 BB24 BB25 BB28 CC25 DD36
4C076 AA12 BB13 DD08E DD38 DD41Z FF36
4C084 AA03 BA44 DA19 MA05 NA03 ZA55