

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006年2月2日 (02.02.2006)

PCT

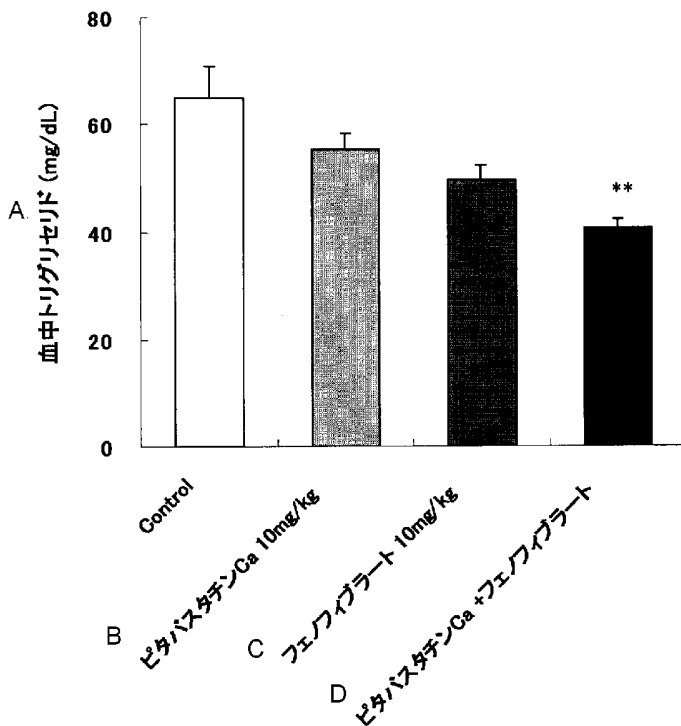
(10) 国際公開番号
WO 2006/011495 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/47 (2006.01) A61P 3/06 (2006.01)
A61K 31/216 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2005/013693
- (22) 国際出願日: 2005年7月27日 (27.07.2005)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2004-223695 2004年7月30日 (30.07.2004) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 興和株式会社 (KOWA COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒4608625 愛知県名古屋市中区錦三丁目6番29号 Aichi (JP). 日産化学工業株式会社 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目7-1 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 青木 太郎 (AOKI, Taro) [JP/JP]; 〒3590037 埼玉県所沢市くすのき台3-19-1 ドミール所沢301 Saitama (JP). 山口 純司 (YAMAGUCHI, Junji) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo (JP). 佐々木 裕輔 (SASAKI, Yusuke) [JP/JP]; 〒1890022 東京都東村山市野口町2-17-43 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 佐伯 憲生 (SAEKI, Norio); 〒1030027 東京都中央区日本橋三丁目15番8号 アミノ酸会館ビル4階 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): 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, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, 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.

/ 続葉有 /

(54) Title: REMEDY FOR HYPERCHOLESTEROLEMIA AND/OR HYPERTRIGLYCERIDEMIA

(54) 発明の名称: 高コレステロール血症及び/又は高トリグリセリド血症治療剤



(57) Abstract: It is intended to provide a combined drug capable of efficiently lowering both of blood cholesterol level and blood triglyceride level in a small dose. Namely, a remedy for hyperlipidemia and/or hypertriglyceridemia which comprises pitavastatin and fenofibrate as the active ingredients; and a preparation to be used as a remedy for hypdrlipidemia and/or a remedy for hypertriglyceridemia which contains pitavastatin and fenofibrate as the active ingredients.

(57) 要約: 本発明は、低用量で血中コレステロール及び血中トリグリセリドの両者を効率的に低下させることができる併用薬を提供する。本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする高脂血症及び/又は高トリグリセリド血症の治療剤に関する。また、本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤用及び/又は高トリグリセリド血症治療剤用の製剤に関する。

- A... BLOOD TRIGLYCERIDE LEVEL (mg/dL)
- B... PITAVASTAIN Ca 10 mg/kg
- C... FENOFIBRATE 10 mg/kg
- D... PITAVASTATIN Ca+FENOFIBRATE



WO 2006/011495 A1



(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

明 細 書

高コレステロール血症及び／又は高トリグリセリド血症治療剤

技術分野

[0001] 本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療剤、並びにその製剤に関する。

背景技術

[0002] 高脂血症は、血中のリポ蛋白質が異常に増加している症状であり、動脈硬化、心筋梗塞等の疾患と強く関わっていることから、その治療は重要であると考えられている。

[0003] 高脂血症の治療には種々の薬剤が用いられ、現在、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、フルバスタチン、アトルバスタチン、ロスバスタチン、ピタバスタチン等、スタチン系のHMG-CoAリダクターゼ阻害剤がその治療剤の中心をなしている。

[0004] 血中リポ蛋白質の主な成分は、コレステロールやトリグリセリド等であり、高脂血症患者は、血中コレステロールが増加しているにとどまらず、血中トリグリセリドの増加を伴う場合が多い。高脂血症患者にHMG-CoAリダクターゼ阻害剤を投与すると、血中コレステロールは低下するが、血中トリグリセリドの低下作用は十分なものではない。血中コレステロール及び血中トリグリセリドの両方が高い高脂血症患者に、両方を十分に低下させる為に、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤の投与量を増加して治療する方法は、安全性の問題等もあり推奨されていない。

[0005] 血中コレステロール及び血中トリグリセリドの両方が高い高脂血症患者に、両方を合わせて低下させる目的で、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とフェノフィブラートに代表されるフィブリン酸誘導体との併用が報告されている。

[0006] フェノフィブラート(2-[4-(4-クロロベンゾイル)フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸(1-メチルエチル))は、フィブラート系薬剤の高脂血症治療剤であり、血中コレステロール及び血中トリグリセリドを低下させる作用を有し、その血中トリグリセリド低下作用は強いことが知られている(非特許文献1参照)。

[0007] また、特許文献1には、セリバスタチンとフェノフィブラートとの併用に関してヒトにおける具体的な試験例が記載されているが、両薬剤の併用により血中トリグリセリド低下

作用が相加的に増強するとしている。また、非特許文献2には糖尿病患者においてアトルバスタチンとフェノフィブラートの併用により血中トリグリセリド低下作用が相加的に増強するとしている。

[0008] このように、HMG-CoAリダクターゼ阻害剤とフィブラート系薬剤との併用が種々検討されており、とりわけ、高トリグリセリド血症を伴う高脂血症の患者には、両薬の併用投与が望まれている。

[0009] 特許文献1: 米国特許第6511985号

非特許文献1: New Current, 7(6), 9-19(1996)

非特許文献2: Diabetes Care, 25, 1198-1202(2002)

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0010] 本発明は、血中コレステロール及び血中トリグリセリドの両者を効率的に低下させることができる併用薬を提供するものである。

課題を解決するための手段

[0011] 本発明者らは、斯かる実情に鑑み、鋭意検討した結果、ピタバスタチンとフェノフィブラートとを併用すると、両者の単独投与よりも血中トリグリセリドが顕著かつ相乗的に下がることを見出した。

[0012] すなわち、本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする高脂血症又は高トリグリセリド血症の治療剤、並びにピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする、高脂血症、及び高トリグリセリド血症の治療剤に関する。

[0013] また、本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤用又は高トリグリセリド血症治療剤用の製剤、並びにピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤用及び高トリグリセリド血症治療剤用の製剤に関する。

[0014] さらに、本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラート、並びに薬学的に許容される担体を含有してなる高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療用の医薬組成物を提供するものである。

[0015] また、本発明は、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の患者に、ピタバスタチ

ン及びフェノフィブラートの有効量を投与することからなる、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の予防・治療する方法を提供するものである。

[0016] さらに、本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートの、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療用の医薬組成物の製造のための使用を提供するものである。

[0017] 本発明の高脂血症剤は、血中コレステロール及び血中トリグリセリドを下げる効果に優れ、IIb型及びIV型高脂血症の治療にも有効である。

[0018] 本発明におけるピタバスタチン((3R, 5S, 6E)-7-[2-シクロプロピル-4-(4-フルオロフェニル)-3-キノリル]-3, 5-ジヒドロキシ-6-ヘプテン酸)は、強いHMG-CoAリダクターゼ阻害作用を有し、高脂血症治療剤として有用であることが知られている(日本国特許第2569746号公報、米国特許第5102888号公報、欧州特許第304063号公報)。本発明におけるピタバスタチンとしては、それ自体だけでなく、カルシウム塩、ナトリウム塩などのその塩であってもよい。また、本発明におけるピタバスタチンとしては、ピタバスタチンのラクトン体又は開環体などの形態であってもよいし、さらにピタバスタチンの前駆体となり得るプロドラッグ又はその塩であってもよい。さらに、本発明におけるピタバスタチンとしては、これらの水和物や医薬品として許容される溶媒和物であってもよい。

[0019] また、本発明におけるフェノフィブラートとしては、それ自体だけでなく、その水和物や医薬品として許容される溶媒和物であってもよい。

[0020] 本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする高脂血症又は高トリグリセリド血症の治療剤、並びにピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする、高脂血症、及び高トリグリセリド血症の治療剤に関するものであるが、以下では本発明の治療剤(予防剤を含む)を「医薬組成物」と称して説明する。

[0021] 本発明の医薬組成物は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とするものであるが、これらの薬剤の作用や副作用に過度の影響を与えない範囲において、他の薬剤をさらなる併用することもできる。

[0022] 本明細書中で使用する「併用」とは、心血管、脳血管などの血管における血管イベントの発症の危険のある高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の患者の、とりわけ

高トリグリセリド血症を伴う高脂血症の患者は、冠動脈疾患などの血管イベントの発症の危険が極めて高い患者の、当該高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の予防及び／又は治療のために、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを同じ時期に投与することを意味する。

[0023] このような投与手段としては、ピタバスタチン及びフェノフィブラートの両者をひとつの製剤として投与する形態のみならず、それぞれの製剤を同時期に別々に投与する形態であってもよい。後者の場合には、それぞれの薬剤は別々の製剤化がなされ、別々の製品化によるものであってもよい。また、両薬剤の同時期での投与がより容易に行われるように、両者の製剤を併せたキット状に組み合わせて製品化することもできる。

[0024] 本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートの両者を「併用」することにより、それらを単独で投与する場合に比べて、個々の薬剤の投与量を減少させることができ、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症を効率的に予防・治療することができる。これにより、患者のコンプライアンスを改善できる。このような本発明の効果を発揮することができるものであれば、いかなる製剤化や製品化によるものであってもよい。

[0025] 本発明の医薬組成物は、1日1回の投与形態であっても、1日2～6回、好ましくは1日3回の小分けされた投与形態であってもよい。いずれの投与形態とするかは、患者の状態や症状により適宜決定することができる。

[0026] 本発明の医薬組成物の投与量は、ピタバスタチンとして成人1日当たり0.1～50mg、通常は1～20mgの範囲で選択され、フェノフィブラートとして成人1日当たり1～1000mg、通常は100～300mgの範囲で選択される。しかしながら、この有効量は必ずしも限定的なものではなく、患者の年齢、体重、健康状態および症状などの要因により、担当医により決定されるものである。

[0027] 本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体を含有することができる。このような薬学的に許容される担体としては、各種の公知の賦形剤、結合剤(例えば、デンプン)、崩壊剤、緩衝液、防腐剤、酸化防止剤、潤滑剤、香料、濃厚剤、着色剤、乳化剤などが挙げられる。これらの担体の添加量は、本発明の医薬組成物の全重量の約0.1～約95質量%、約10～90質量%の範囲で選択されるのが好ましい。

- [0028] 本発明の医薬組成物は、経口投与、非経口投与の各種の投与形態の製剤に製剤化することができる。例えば、カプセル剤、錠剤、粉剤、懸濁液、又は溶液などの必要に応じた製剤化が可能である。これらの製剤化は、薬学における通常の製剤化の技術により、調製できる。
- [0029] したがって、本発明は、このようにして製剤化された、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分として含有してなる高脂血症治療剤用及び／又は高トリグリセリド血症治療剤用の製剤を提供するものである。
- [0030] 本発明の薬剤であるピタバスタチンとフェノフィブラートとの組み合わせにおける薬効発現については、先行技術にはなく、かつ、本発明者らが初めて相乗的効果を見出したものである。本発明者らは、ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートとの併用について検討した。その詳細は後記の実施例に示すように、ラットを用いた評価において、表1及び図1に示されるように、ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートをそれぞれ単独で投与した場合と比較して、顕著に血中トリグリセリドを低下させる作用を有し、その効果は相乗的であった。
- [0031] 即ち、血中トリグリセリドの低下率が、ピタバスタチンカルシウム塩の単独投与群では14.7%であり、フェノフィブラートの単独投与群では23.8%であったが、ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートとを併用した場合には37.3%となり、 $p < 0.01$ の検定において有意な差があった。この結果を無投与群を1.0としたときの相対指数で表すと、ピタバスタチンカルシウム塩の単独投与群では0.853であり、フェノフィブラートの単独投与群では0.762であり、ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートとを併用した場合には0.627となる。そして、併用投与した場合の相対指数が、単独投与群のそれぞれの相対指数の積(バルジの式(高木敬次郎ら著、「薬物学」、南山堂、1987年発行)参照)、即ち $0.853 \times 0.762 = 0.650$ よりも小さくなっていることから、併用投与により相乗的効果があったと判定された。
- [0032] 従って、本発明の薬剤は、ピタバスタチンによる高脂血症の治療だけでなく、両者の併用による高トリグリセリド状態を伴った症状の治療に極めて有効であることがわかった。また、両者を併用することにより、相乗的効果がみられ、ピタバスタチンとフェノフィブラートとの投与量はそれぞれの薬剤単独の場合に比べ、減量することが可能と

なった。

発明の効果

[0033] 本発明は、ピタバスタチンによる血中トリグリセリドの低下作用を強化して、血中コレステロール及びトリグリセリドの両方が高い高脂血症患者への治療を可能とするものである。即ち、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを併用することにより、血中トリグリセリドの低下について相乗的作用があることを見出し、より少量で高脂血症の治療や予防のみならず、高トリグリセリド血症の治療や予防を行うことができ、極めて有効な薬剤の併用療法、及びそのための製剤を提供するものである。

図面の簡単な説明

[0034] [図1]図1は、ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートとの併用投与による血中トリグリセリドの低下作用を示す図である。図1の縦軸は血中トリグリセリド濃度(mg/dL)を示し、横軸は、左から対照、ピタバスタチンカルシウム塩単独投与群、フェノフィブラート単独投与群、及び両者の併用投与群をそれぞれ示す。

[0035] 以下、実施例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

実施例 1

[0036] ピタバスタチンカルシウム塩とフェノフィブラートの併用投与による血中トリグリセリドに対する低下作用。

[0037] 1. 供試動物及び飼育環境

Wistar系雄性ラット(日本医科学実験動物(株))6週齢を供試した。実験期間を通じて、明暗サイクル(室内光による明るい期間:午前7時~午後7時)、温度 $23 \pm 3^{\circ}\text{C}$ 、湿度 $55 \pm 15\%$ に維持された飼育室で飼育し、固形飼料(CE-2;日本クレア(株))及び水道水を自由摂取させた。

[0038] 2. 薬剤の調製

ピタバスタチンカルシウム塩及びフェノフィブラートはカルボキシメチルセルロースナトリウム(岩井化学薬品(株))の0.5%質量水溶液に懸濁し、投与量が2mL/kgになるように調製した。ピタバスタチンカルシウム塩は9.43質量%の水分を含むため、投与量の1.1質量倍を秤量して補正した。懸濁液は遮光ビンにて冷蔵(4°C)保存し、調

製は7日ごとに行った。

[0039] 3. 試験方法

ラット32匹を以下の4群(各群8例)、すなわち、対照群、ピタバスタチンカルシウム塩単独(10mg/kg)群、フェノフィブラート単独(10mg/kg)群、及びピタバスタチンカルシウム塩(10mg/kg)及びフェノフィブラート(10mg/kg)併用群に血中総コレステロール及びトリグリセリドが平均化されるように群分けした。両薬剤は、1日1回(午後4時)14日間反復経口投与し、対照群にはカルボキシメチルセルロースナトリウム0.5質量%水溶液 2mL/kgを経口投与した。いずれの群も最終投与より18時間絶食した後採血を行い、血中トリグリセリド濃度を測定した。

[0040] 4. 統計解析及びデータ処理法

対照群と薬剤投与群間の多群比較は、Bartlettの分散分析-Dunnettの多重比較検定を用いて行い、危険率5%未満を有意差ありと判定した。

[0041] 5. 試験結果

以下の表1及び図1に示す。なお、血中トリグリセリド低下率(%)は、 $((\text{対照血中トリグリセリド平均値} - \text{各群血中トリグリセリド平均値}) / (\text{対照血中トリグリセリド平均値})) \times 100$ 、相対指数は、 $((\text{各群血中トリグリセリド平均値}) / (\text{対照血中トリグリセリド平均値}))$ で表される値である。血中トリグリセリドは、対照群に比べ、ピタバスタチンカルシウム塩及びフェノフィブラート単独群では低下傾向であった。一方、両薬剤併用群では、大幅に血中トリグリセリドが低下し、その作用は相乗的であった(併用群の相対指数(0.627) < 各単独投与群の相対指数の積(0.853 × 0.762 = 0.650 (バルジの式(高木敬次郎他:薬物学、1987、南山堂))) (p < 0.01)。

[0042] 表1 ピタバスタチンカルシウム塩及びフェノフィブラートとの併用の効果

[表1]

	血中トリグリセリド低下率(%)	相対指数
対照群	0	1.0
ピタバスタチンC a 10mg/kg	14.7	0.853
フェノフィブラート 10mg/kg	23.8	0.762
併用群	37.3	0.627

[0043] このように、両薬剤の併用により、相乗的な血中トリグリセリドの低下作用が確認され

、ピタバスタチンの有する高脂血症に対する予防・治療作用だけでなく、同時に高トリグリセリド血症に対する極めて有効な予防・治療作用が確認された。

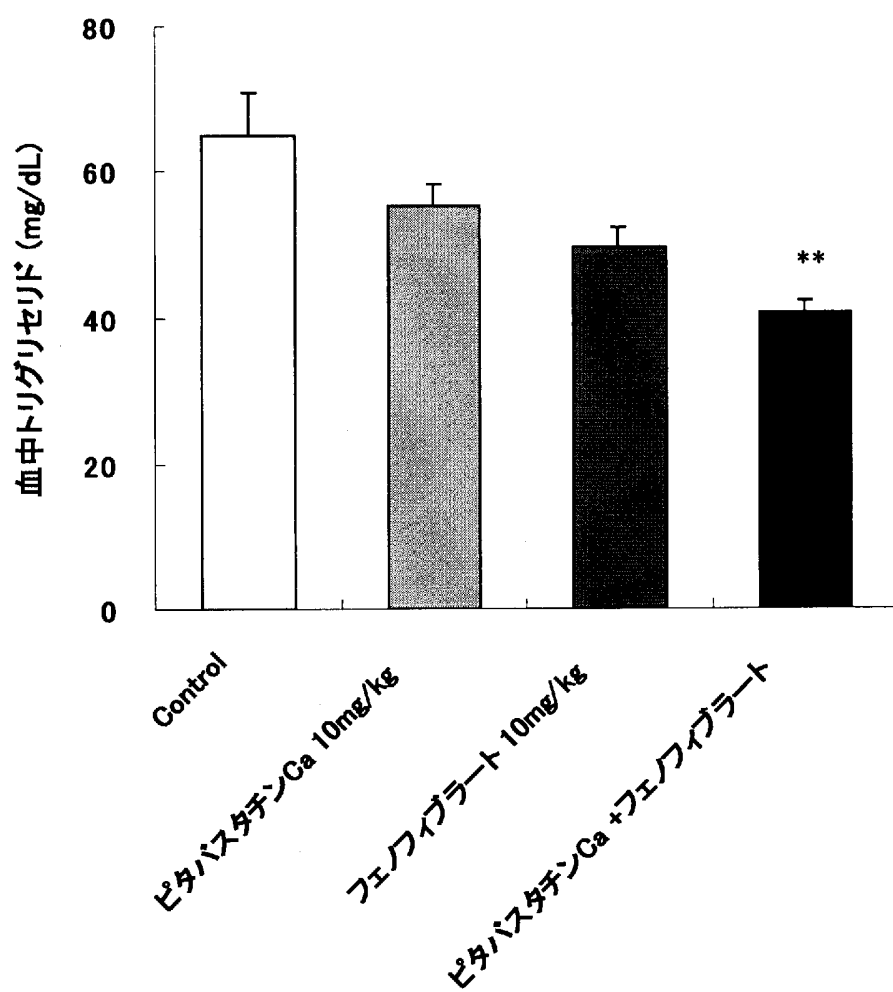
産業上の利用可能性

[0044] 本発明は、ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療剤、そのための製剤を提供するものであり、本発明の医薬組成物は、高脂血症のみならず同時に高トリグリセリド血症も治療又は予防することが可能なものであり、しかも両者の併用による相乗的効果により、その使用量を少なくすることが可能なものである。したがって、本発明は医療分野のみならず製薬分野においても極めて有用なものであり産業上の利用可能性がある。

請求の範囲

- [1] ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分とする、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療剤。
- [2] ピタバスタチン及びフェノフィブラート、並びに薬学的に許容される担体を含有してなる高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療用の医薬組成物。
- [3] ピタバスタチン及びフェノフィブラートを有効成分として含有してなる、高脂血症治療剤用及び／又は高トリグリセリド血症治療剤用の製剤。
- [4] ピタバスタチン及びフェノフィブラートの、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の治療用の医薬組成物の製造のための使用。
- [5] 高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の患者に、ピタバスタチン及びフェノフィブラートの有効量を投与することからなる、高脂血症及び／又は高トリグリセリド血症の予防・治療する方法。

[図1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013693

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl ⁷ A61K31/47 (2006.01), A61K31/216 (2006.01), A61P3/06 (2006.01)		
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) Int.Cl ⁷ A61K31/47 (2006.01), A61K31/216 (2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2005 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2005 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2005		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) MEDLINE/WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MATHEW, P. "Pitavastatin (NK-104) no Fibrate Yakuzai (Fenofibrate, Gemfibrozil) Heiyoji ni Okeru Yakubutsu Dotai Shiken," Shinryo to Shin'yaku, September 2003, Vol.40, No.9, pages 779 to 785	1-4
X	WO 02/067901 A1 (RTP PHARMA), 06 September, 2002 (06.09.02), (Claims 1, 24, 25; page 53, lines 1 to 3) & JP 2004-523552 A & US 6534088 B2 & EP 1361867 A1	1-4
X	WO 03/026573 A2 (MERCK & CO., INC.), 03 April, 2003 (03.04.03), & JP 2005-512516 A & US 2004/0180392 A1 & EP 1465667 A2	1-4
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 application or patent 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 05 October, 2005 (05.10.05)		Date of mailing of the international search report 25 October, 2005 (25.10.05)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013693

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
E, X	WO 2005/034908 A2 (LIFECYCLE PHARMA A/S), 21 April, 2005 (21.04.05), Example 9	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/013693

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 5 is relevant to methods for treatment of the human body or animal body by therapy under the provisions of the PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/47 (2006.01), A61K31/216 (2006.01), A61P3/06 (2006.01)

B. 調査を行った分野
 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))
 Int.Cl. A61K31/47 (2006.01), A61K31/216 (2006.01)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	1922-1996年
日本国公開実用新案公報	1971-2005年
日本国実用新案登録公報	1996-2005年
日本国登録実用新案公報	1994-2005年

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
 MEDLINE/WPIDS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	MATHEW, P. ピタバスタチン (NK-104) のフィブラート系薬剤 (フェノフィブラート、ゲムフィブロジル) 併用時における薬物動態試験、診療と新薬、September 2003、Vol. 40、No. 9、pp. 779-785.	1~4
X	WO 02/067901 A1 (RTP PHARMA) 2002.09.06 (請求項 1、24、25、53 頁 1~3 行) & JP 2004-523552 A & US 6534088 B2 & EP 1361867 A1	1~4
X	WO 03/026573 A2 (MERCK & CO., INC.) 2003.04.03 & JP 2005-512516 A & US 2004/0180392 A1 & EP 1465667 A2	1~4

C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	

国際調査を完了した日
 05.10.2005

国際調査報告の発送日
 25.10.2005

国際調査機関の名称及びあて先
 日本国特許庁 (ISA/JP)
 郵便番号100-8915
 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
 大宅 郁治
 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
EX	WO 2005/034908 A2 (LIFECYCLE PHARMA A/S) 2005.04.21, Example 9	1 ~ 4

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 5 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、請求の範囲 5 は、PCT規則39.1(iv)に規定の治療による人体又は動物の体の処置方法に該当する。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
- 追加調査手数料の納付を伴う異議申立てがなかった。