

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4845166号
(P4845166)

(45) 発行日 平成23年12月28日(2011.12.28)

(24) 登録日 平成23年10月21日(2011.10.21)

(51) Int.Cl. F 1
A 6 1 K 38/00 (2006.01)
A 6 1 K 9/08 (2006.01)
A 6 1 K 47/10 (2006.01)
A 6 1 P 15/08 (2006.01)
A 6 1 P 15/18 (2006.01)

A 6 1 K 37/02
A 6 1 K 9/08
A 6 1 K 47/10
A 6 1 P 15/08
A 6 1 P 15/18

請求項の数 14 (全 11 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-511855 (P2003-511855)	(73) 特許権者	500297535
(86) (22) 出願日	平成14年7月8日(2002.7.8)		フェリング ベスローテン フェンノート
(65) 公表番号	特表2005-511491 (P2005-511491A)		シャップ
(43) 公表日	平成17年4月28日(2005.4.28)		オランダ エヌエルー 2 1 3 2 ジェイエ
(86) 国際出願番号	PCT/GB2002/003116		ックス ホーフドルプ ポラリス アベニ
(87) 国際公開番号	W02003/006049		ュー 1 4 4
(87) 国際公開日	平成15年1月23日(2003.1.23)	(74) 代理人	100062007
審査請求日	平成17年1月28日(2005.1.28)		弁理士 川口 義雄
審判番号	不服2008-11291 (P2008-11291/J1)	(74) 代理人	100114188
審判請求日	平成20年5月2日(2008.5.2)		弁理士 小野 誠
(31) 優先権主張番号	0117057.0	(74) 代理人	100103920
(32) 優先日	平成13年7月12日(2001.7.12)		弁理士 大崎 勝真
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100124855
早期審査対象出願			弁理士 坪倉 道明
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 ゲルを形成する濃度の性腺刺激ホルモン放出ホルモン拮抗物質

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (1) :

Ac-DNal-DCpa-DPal-Ser-Aph(L-Hor)-DAph(CONH₂)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH₂ (1)

で表される G n R H 拮抗ペプチド又は医薬適合性のその塩の医薬適合性の溶媒中の溶液の形態の注射用医薬組成物であって、前記ペプチドの溶液中の濃度が、前記ペプチドがゲル形態ではないが注射後ゲルを形成するよう少なくとも 2 5 m g / m l の濃度であって、前記ゲルが少なくとも 2 週間わたって前記ペプチドを放出するデポー剤として働く注射用医薬組成物。

【請求項 2】

溶液中の前記ペプチドの濃度が 1 2 0 m g / m l 以下である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

溶液中の前記ペプチドの濃度が 8 0 m g / m l 以下である、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

請求項 1 で定義された G n R H 拮抗ペプチド又はその塩を含有する第一コンポーネント及びそれらのための医薬適合性の溶媒を含有する第二コンポーネントを含むパーツの医薬キットであって、第一コンポーネント及び第二コンポーネントは混合され請求項 1 から 3 いずれかに記載の注射用医薬組成物を提供する医薬キット。

【請求項 5】

前記溶液中の前記ペプチドの濃度が 120 mg / ml 以下である、請求項 4 に記載のキット。

【請求項 6】

前記ペプチドの濃度が 80 mg / ml 以下である、請求項 5 に記載のキット。

【請求項 7】

前記ペプチドの濃度が 40 mg / ml 以下である、請求項 1 から 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

前記溶媒が、水、又は溶媒の少なくとも 90 重量%が水であるような水と第二の溶媒の混合物である、請求項 1 から 3 及び 7 のいずれかに記載の組成物。

10

【請求項 9】

前記ペプチドがその塩酸塩又は酢酸塩の形態である、請求項 1 から 3、7 及び 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

良性前立腺過形成、前立腺癌、エストロゲン依存性乳癌、子宮内膜症又は性的早熟の治療のための、避妊薬としての使用又は体外受精プログラムにおける使用のための、又は性犯罪者の治療のための、請求項 1 から 3 及び 7 から 9 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

前記ペプチドの濃度が 40 mg / ml 以下である、請求項 4 から 6 のいずれかに記載のキット。

20

【請求項 12】

前記溶媒が、水、又は溶媒の少なくとも 90 重量%が水であるような水と第二の溶媒の混合物である、請求項 4 から 6 及び 11 のいずれかに記載のキット。

【請求項 13】

前記ペプチドがその塩酸塩又は酢酸塩の形態である、請求項 4 から 6、11 及び 12 のいずれかに記載のキット。

【請求項 14】

良性前立腺過形成、前立腺癌、エストロゲン依存性乳癌、子宮内膜症又は性的早熟の治療のための、避妊薬としての使用又は体外受精プログラムにおける使用のための、又は性犯罪者の治療のための、請求項 4 から 6 及び 11 から 13 のいずれかに記載のキット。

30

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明は、性ホルモン依存性疾患の治療において有用な GnRH 拮抗物質ペプチドの投与のための医薬組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

視床下部 - 下垂体 - 性腺軸における第一メディエーターとしての GnRH (性腺刺激ホルモン放出ホルモン、以前の黄体化ホルモン放出ホルモン、LHRH) の発見と特性付けは、前立腺癌及び性的早熟などの性ホルモン依存性状態の治療のために新たな可能性を切り開いた。第一世代の治療薬は GnRH スーパーアゴニストであった。これらは GnRH 受容体を持続的に刺激することによって作用し、経路の脱感作を導いた。しかし、これらの薬剤は「フレア (発赤)」反応を惹起する傾向があり、そのため第二世代の GnRH 拮抗物質に置き換えられつつある。

40

【0003】

治療薬の慢性投与の必要性から問題が生じる。前の世代のスーパーアゴニストと同様に、現在の世代の GnRH 拮抗物質は経口投与に適さないペプチドである。皮下又は筋肉内注射はそれらの化合物に関して良好に作用するが、毎日の注射は患者群に受け入れられないであろうことから、現在の研究は前記拮抗物質のデポ製剤を開発することを目指して

50

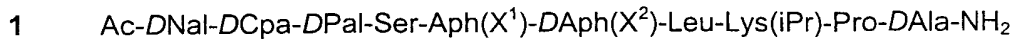
いる。スーパーアゴニストについてはそのようなデポータクノロジーが広く確立されている。該ペプチドは、(典型的には)1ヶ月から3ヶ月の期間にわたって生分解性ポリマー基質から放出される。このテクノロジーの拮抗物質への移行は、より多量の薬剤物質を投与する必要があることから複雑になる。結果として、より強力な(従ってデポータ剤に含まれるべき薬剤物質の量がより少ない)又はより高い薬剤/ポリマー比と適合性の物理化学特性を有する拮抗物質を開発するために、ならびにより洗練されたデポータテクノロジーの開発に向けて、多大に努力が為されてきた。

【0004】

米国特許第5,925,730号(国際特許願PCT/US98/07438号、欧州特許第1003774号に対応する)は、特に、一般式1に従ったGnRH拮抗物質ペプチドを開示している。

【0005】

【化1】



【0006】

これらのペプチドは、GnRH受容体に高い親和性を有し、これまでに記述されているGnRH類似体よりもはるかによく水に溶ける。前記の開示の中で、これらの化合物の高い溶解度が、少なくとも一部には、一部のインビボモデルにおける3又は4日間までの長い作用期間の原因であることが示唆された。また、これらの化合物の作用期間が用量相関性であること、すなわち作用期間は投与されるペプチドの量に依存することも示唆された。しかし、これらのペプチドを製剤するための最適条件は論じられなかった。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

我々は今や、一般式1に従ったある種のペプチドは皮下注射後ゲルを形成することができること、及びこのゲルは数週間、さらには数ヶ月間にわたって前記ペプチドを放出するデポータ剤として作用しうることを発見した。我々はまた、鍵となる変数は投与する物質の量ではなく溶液の濃度であることを見出した。その溶液の濃度は機能性範囲内でなければならない。溶液があまりに希薄であれば、どれだけ多くの薬剤物質を投与してもデポータ剤は形成されず、長い作用期間は失われる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

従って、第一の局面では、本発明は、ある種の尿生殖器路の疾患及び他の性ホルモン依存性状態の治療のための医薬組成物に関し、かかる組成物は、皮下又は筋肉内注射によって投与される溶液であり、一定期間(例えば2週間以上)にわたってGnRH拮抗物質ペプチドの持続放出を提供する。この組成物は即時投与用の溶液として提供されうるが、好ましくは、ペプチド(例えば固体として)及び使用の直前に溶液を作製することができるような溶媒成分を含むパーツのキットとして提供される。第二の局面では、本発明は、前記疾患状態の治療におけるそのような組成物の使用を提供する。第三の局面では、本発明は、そのような組成物を個体に投与することによる、前記疾患状態の治療方法を提供する。

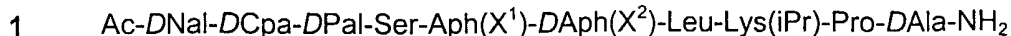
【発明を実施するための最良の形態】

【0009】

本発明は医薬組成物を含む。その組成物は、注射用溶液、好ましくは皮下注射用溶液である。その組成物の第一必須成分は、一般式1に従ったGnRH拮抗物質ペプチドである。

【0010】

【化 2】



【0011】

この一般式において略語は下記の意味を有する：

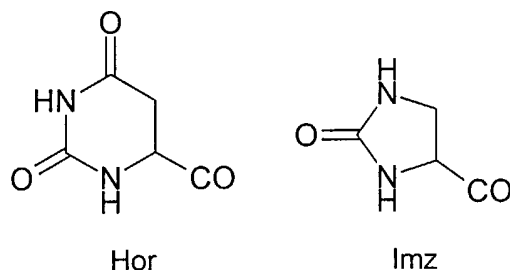
Ac	アセチル	
DNal	D - - (2 - ナフチル) アラニン	
DCpa	D - 4 - クロロフェニルアラニン	
DPal	D - - (3 - ピリジル) アラニン	10
Ser	セリン	
Aph(X ¹)	- アミノ基が置換基 X ¹ を有する 4 - アミノフェニルアラニン	
DAph(X ²)	- アミノ基が置換基 X ² を有する D - 4 - アミノフェニルアラニン	
Leu	ロイシン	
Lys(iPr) -	N - イソプロピルリシン	
Pro	プロリン	
DAla - NH ₂	D - アラニンアミド	

置換基 X¹ 及び X² は、R が H 又は低級 (C₁ - C₆) アルキル基、D - 及び L - ヒドロオロチル (D - 及び L - Hor) 基、及び D - 及び L - 2 - イミダゾリドン - 4 - カルボニル (D - 及び L - Imz) 基である、カルバモイル基 - CONHR から独立して選択される。

20

【0012】

【化 3】



30

【0013】

本発明の好ましい実施形態では、X¹ は D - 又は L - Hor である。本発明のもう 1 つの好ましい実施形態では、X² はカルバモイル基である。本発明のより好ましい実施形態では、X¹ は D - 又は L - Hor であり、X² はカルバモイル基である。本発明の最も好ましい実施形態では、X¹ は L - Hor であり、X² はカルバモイル基 - CONH₂ である。

【0014】

上記の定義に従ったペプチドは塩を形成することができる。特に、それらは塩酸、酢酸及びトリフルオロ酢酸などの酸と共に付加塩を形成することができる。医薬適合性のことを条件として、そのような塩はすべて本発明の開示の範囲内に包含される。酢酸塩及び塩酸塩が特に好ましい。

40

【0015】

該組成物の第二必須成分は、水、アルコール（例えばエタノール）、N - メチルピロリドン又はジメチルスルホキシドなどの溶媒である。本発明の好ましい実施形態では、溶媒は、水、又は水が溶媒混合物の少なくとも 90 重量%を構成するような、水とアルコール、N - メチルピロリドン又はジメチルスルホキシドの混合物である。該組成物は、浸透圧調節剤、例えば塩化ナトリウム及びマンニトール、防腐剤、緩衝剤等のような他の成分を含みうる。本発明の好ましい実施形態では、塩化ナトリウムの濃度は 2 mg / ml 以下で

50

ある。より好ましい実施形態では、塩化ナトリウムは該組成物中に存在せず、溶液の浸透圧を調節するためにマンニトールを使用する。

【0016】

該組成物はさらに、付加的な製薬活性物質を含みうるが、前記 GnRH 拮抗物質ペプチドが唯一のそのような物質であることが好ましい。

【0017】

本発明による組成物は、密封容器又は予備充填シリンジ中の溶液のような、即時使用の形態で提供されうる。選択的に及び好ましくは、該組成物は、投与前に多少の調製を必要とする形態で提供されうる。例えば、該組成物は、該ペプチドを凍結乾燥粉末として含む密封容器と溶媒又は希釈剤を含む第二容器を含む、パーツのキットとして提供されうる。該ペプチドは凍結乾燥しうる。固体又は液体パーツと共にさらなる成分を含んでもよい。それ故、該キットは、該ペプチドを含む第一容器と等張食塩水を含む第二容器、又は該ペプチドとマンニトールを含む第一容器と無菌水を含む第二容器を含みうる。投与の前に、注射用溶液を作製するために該ペプチド成分を含む容器に溶媒を加える。このキットは、ペプチドを含有する溶液が長期安定性を欠くことから生じる問題を予防しうる。

【0018】

本発明の組成物の基本特性は、溶液が投与前は安定であるが、投与後すぐに（好ましくは直ちに）ゲルに転換することである。この特性は、ペプチドの濃度の機能である。本発明のために有効である正確な濃度範囲は、ケースに応じて、例えばペプチドや溶媒及び存在するときには第二成分の同一性に従って、及び意図する保存期間に従って、多少変化する。所与の場合に達成されるべき結果及びそのための有効な濃度範囲は、ごく簡単な試験と最小限の実験しか必要としない観察によって直接且つ確実に確認しうることは明白である。一般的な指針として、 0.3 mg/ml の最小ペプチド濃度は、注射が、満足しうる速度と程度で注射部位においてゲル形成を生じさせるのに十分なはずである。該組成物を調製済溶液として保存するときは、ペプチド濃度は通常、保存中（例えば4週間まで）のゲル形成を防ぐために 5 mg/ml 以下であり、投与後すぐにゲルが形成することを保証するために 0.3 mg/ml 以上である。しかし、該組成物が混合後直ちに（例えば混合から30分以内に）投与されるパーツのキットとして提供されるときは、最終溶液中のペプチド濃度はより高くてもよく、例えば 120 mg/ml の高さでありうる。最小濃度は、注射後ゲルを形成する必要性によって決定されるので、該組成物が提供される方法には依存しない。本発明の好ましい実施形態では、該ペプチドの濃度は 80 mg/ml 以下である。より好ましい実施形態では、該ペプチドの濃度は 40 mg/ml 以下である。本発明のもう1つの好ましい実施形態では、該ペプチドの濃度は 1 mg/ml 以上である。もう1つのより好ましい実施形態では、該ペプチドの濃度は 5 mg/ml 以上、例えば 5 mg/ml から 40 mg/ml である。

【0019】

さらなる好ましい実施形態では、該ペプチドの濃度は 5 mg/ml から 80 mg/ml である。この範囲内（例えば 20 mg/ml 又は 25 mg/ml ）の濃度のペプチドは、投与後、少なくとも2週間、好ましくは3ヶ月の期間にわたって該ペプチドを放出するゲルを形成するために使用しうる。

【0020】

本発明による組成物は、数日間、数週間、またさらには数ヶ月間にわたって GnRH 拮抗物質ペプチドを全身循環中に放出する。従って、GnRH 受容体の長期的な遮断を生じさせ、LH 及び FSH の放出の十分な抑制をもたらす。これが、今度は、性腺からの性ステロイドホルモンの放出の抑制を含む、性腺機能の抑制を生じさせる。それ故本発明による組成物は、性ステロイドホルモンによるか若しくは直接 LH 又は FSH による組織の刺激に関わる疾患の治療において有用である。そのような疾患は、良性前立腺過形成、前立腺癌、エストロゲン依存性乳癌、子宮内膜症及び性的早熟を包含する。第二の局面では、それ故、本発明は、そのような治療を必要とする個体に上述した組成物の治療上有効な量を投与することによってこれらの疾患を治療する方法を含む。該組成物はまた、避妊薬、

10

20

30

40

50

特に男性用避妊薬としても使用しうる。このために使用するときは、リビドーを維持するためにテストステロンを投与する必要があると考えられる。該組成物のさらなる用途は、体外受精プログラムに関連する卵巣機能の調節及び性犯罪者の治療のための行動修正薬としての使用を包含する。

【0021】

一般に、主治医は所望の治療結果と病歴及び患者の現在の状態を考慮に入れて用法・用量の詳細を決定するであろう。投与する組成物の容量は一般に、例えば0.3mgから1200mgのペプチド用量を与える、1mgから10mlである。投与は、1つの部位に若しくは2又はそれ以上の部位に分けて、皮下又は筋肉内注射によって、好ましくは皮下注射によって行う。治療期間中2週間から3ヶ月間の適切な間隔で投与を反復する。

10

【0022】

本発明による治療の方法は、疾患の唯一の治療法として使用しうる。選択的に、主治医は、本発明の方法を、同時に又は連続的に実施する他の治療と組み合わせることを選択しうる。他の治療は、GnRH-LH/FSH-性腺経路とは独立した機序によって作用するものを含む、他の薬剤の投与、及び手術のような非薬剤治療を包含しうる。

【0023】

さらなる局面では、本発明は、上述した医薬組成物の製造のための成分としての、GnRH拮抗物質ペプチドについての用途を提供する。

【0024】

本発明を下記の非制限的实施例においてさらに説明する。

20

【0025】

(実施例)

【実施例1】

【0026】

ペプチドの製造

本発明の組成物において使用するペプチドは、米国特許第5,925,730号に述べられている方法に従って製造することができる。特に、ペプチドAc-DNa1-DCpa-DPa1-Ser-Aph(L-Hor)-DAph(CONH₂)-Leu-Lys(iPr)-Pro-DAla-NH₂(「ペプチド1」)を前記米国特許の実施例1の方法に従って製造し、その酢酸塩として単離した。

30

【実施例2】

【0027】

水溶液の安定性

ペプチド1を様々な濃度で水に溶解し、生じた溶液を長期間にわたって室温で放置した。肉眼検査によってゲル形成を判定した。その所見を表1に要約する。

【0028】

【表 1】

表 1-水溶液の安定性	
濃度*(mg/ml)	安定性
0.25	6 ヶ月後にゲル形成なし
1.0	6 ヶ月後にゲル形成なし
5.0	4 週間後にゲル形成
10.0	2 週間後にゲル形成
30.0	48 時間後にゲル形成
40.0	24 時間後にゲル形成
60.0	8 時間後にゲル形成
80.0	60 分以内に速やかなゲル形成
120.0	30 分以内に速やかなゲル形成

*遊離塩基として算定

10

【実施例 3】

【0029】

インビボでゲルを形成するために必要な最小濃度

ペプチド 1 を様々な濃度で 5 % マンニトールに溶解し、ラットに皮下注射した。動物を 24 時間後に犠牲剖検し、注射部位を切開して検査した。ゲルの沈着物が認められたときは、それらを切除して計量し、ゲル形成の完全性を評価した。0.3 mg/ml 超えるペプチド濃度に関して有意のゲル形成を認めた。

20

【実施例 4】

【0030】

インビボでの製剤の効力

ペプチド 1 を 5 % マンニトールに溶解する (25 mg/ml)。3 匹の卵巢摘出アカゲザルを皮下注射によってこの溶液 (80 µg/kg) で処置する。その後 101 日間、血清中 LH レベルを測定する。その結果を表 2 に要約する。

【0031】

【表 2】

30

表 2-生物学的作用	
時間	血清中 LH(ng/ml)、平均±標準偏差
0	60.1±7.5
6 時間目	16.2±1.9
1 日目	10.5±1.5
2 日目	11.8±2.6
7 日目	6.7±1.2
14 日目	5.8±0.9
21 日目	6.6±1.0
28 日目	9.4±1.3
35 日目	8.8±1.0
42 日目	11.8±2.3
72 日目	29.5±4.3
101 日目	48.9±8.3

40

【実施例 5】

【0032】

本発明による組成物

5 A - 注射用溶液

ペプチド Ac - DNa1 - DCpa - DPa1 - Ser - Aph (L - Hor) - DA

50

p h (C O N H ₂) - L e u - L y s (i P r) - P r o - D A l a - N H ₂ 酢酸塩 (ペプチド 1、実施例 1 参照) 5 1 . 8 4 g 及びマンニトール 5 0 0 g を無菌水 1 0 リットルに溶解して溶液を調製し、5 % マンニトール水溶液中ペプチド 5 m g / m l (遊離塩基として算定) の最終濃度を得る。その溶液を 0 . 2 ミクロンフィルターでろ過し、5 0 0 0 のガラス製バイアルに分配して、各々 2 m l の、前記溶液の 5 0 0 0 の個別用量を作製する。

【 0 0 3 3 】

5 B - 2 成分キット

ペプチド A c - D N a l - D C p a - D P a l - S e r - A p h (L - H o r) - D A p h (C O N H ₂) - L e u - L y s (i P r) - P r o - D A l a - N H ₂ (ペプチド 1、実施例 1 参照) 4 1 4 . 7 g 及びマンニトール 2 5 0 g を無菌水 1 0 リットルに溶解して溶液を調製する。その溶液を 0 . 2 ミクロンフィルターでろ過し、5 0 0 0 のガラス製バイアルに分配して、その後凍結乾燥する。

10

【 0 0 3 4 】

マンニトール 2 5 0 g を無菌水 1 0 リットルに溶解して第二溶液を調製する。この溶液を 0 . 2 ミクロンフィルターでろ過し、5 0 0 0 のガラス製バイアルに分配する。次に、投与前に凍結乾燥物をマンニトール溶液に溶解したとき 5 % マンニトール水溶液中ペプチド 4 0 m g / m l 溶液の 2 m l 用量を生じるように、凍結乾燥物 1 バイアルとマンニトール溶液 1 バイアルでキットを作成する。

【 0 0 3 5 】

20

実施例 2 に示すデータは、それ以上であればペプチドがあまりに急速にゲルを形成して臨床状況では好都合に投与することができない、最大濃度を確立している。実施例 3 は、それ以下であれば投与後ペプチドがゲルを形成せず、そのため所望の長い作用期間を生じない、最小濃度を確立している。実施例 4 は、本発明による組成物が動物モデルにおいて L H 及びテストステロンの放出を遮断する上で有効であることを明らかにしている。そのような結果は、ヒトステロイド依存性疾病における臨床効果の指標として広く受け入れられている。それ故、それらは、実施例 5 に示すもののような、しかしそれらに限定されない、本発明の組成物の臨床的有用性を例示する。

【 0 0 3 6 】

ビーグル犬への皮下又は筋肉内注射後のペプチド 1 の薬物動態の分析は、臨床状況において高い初期濃度が必要である場合は、皮下ではなく筋肉内経路で用量を投与することによって達成しうることを示唆する。長期的放出プロフィールを得ることが焦点である場合は、皮下注射が、吸収される総用量のより高い割合 (筋肉内投与に比べてほぼ 2 倍高い) を導くであろう。

30

【 配列表 】

SEQUENCE LISTING

<110> Ferring BV

<120> Pharmaceutical composition

<130> 43315wo01

<140>

<141>

<150> GB 0117057.0

<151> 2001-07-12

10

<160> 1

<170> PatentIn Ver. 2.1

<210> 1

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

20

<221> SITE

<222> (1)

<223> Xaa in 1 position is acetyl DNal

<220>

<221> SITE

<222> (2)

<223> Xaa in 2 position is DCpa

<220>

<221> SITE

<222> (3)

<223> Xaa in 3 position is DPal

30

<220>

<221> SITE

<222> (5)

<223> Xaa in 5 position is 4-aminophenylalanine with
omega amino group substituent X1, wher X1 is D- or
L- Hor

<220>

<221> SITE

<222> (6)

40

<223> Xaa in 6 position is D-4-aminophenylalanine
wherein the omega amino group has substituent X2,
wherein x2 is a carbamoyl group

<220>

<221> SITE

<222> (8)

<223> Lys in 8 position is isopropyllysine

<220>

<223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

10

<400> 1

Xaa Xaa Xaa Ser Xaa Xaa Leu Lys Pro Ala

1

5

10

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00
C 0 7 K 7/23 (2006.01) C 0 7 K 7/23 Z N A

(74)復代理人 100133972

弁理士 小路 直子

(72)発明者 リユーク, マーティン

デンマーク国、2 9 0 0 ・ヘレロツプ、スベヤガバイ・3 6

(72)発明者 プロカ, ピエール

イギリス国、サザンプトン・エス・オー・7・1 2・ジー・ビー、ウツドサイド・ロード、パート
レット・ハウス・7

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 内藤 伸一

審判官 田名部 拓也

(56)参考文献 国際公開第 9 8 / 4 6 6 3 4 (WO, A 1)

国際公開第 9 9 / 4 8 5 1 7 (WO, A 1)

J . Med . Chem . , 2 0 0 1 年 2 月 , Vol . 4 4 , No . 3 , p . 4 5 3 - 4 6 7

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

A61K38/00,9/08,47/10

REGISTRY(STN),CA(STN)