

(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2017-523149

(P2017-523149A)

(43) 公表日 平成29年8月17日(2017.8.17)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
<b>A61K 31/437</b> (2006.01)	A 61 K 31/437	4 C 076
<b>A61P 9/14</b> (2006.01)	A 61 P 9/14	4 C 086
<b>A61K 9/20</b> (2006.01)	A 61 K 9/20	
<b>A61K 47/34</b> (2017.01)	A 61 K 47/34	
<b>A61K 47/38</b> (2006.01)	A 61 K 47/38	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 11 頁)

(21) 出願番号	特願2016-574064 (P2016-574064)	(71) 出願人	305008042 サンド・アクチエンゲゼルシャフト スイス国、ツエー・ハー-4002・バー ゼル、リヒトシュトラーゼ・35
(86) (22) 出願日	平成27年5月13日 (2015.5.13)	(74) 代理人	110001173 特許業務法人川口國際特許事務所
(85) 翻訳文提出日	平成29年2月10日 (2017.2.10)	(72) 発明者	ラネブルガー, ヨハンネス オーストリア国、6250・クンドル、ビ オッヘミーシュトラーゼ・10、サンド・ ゲーエムベーハー気付
(86) 國際出願番号	PCT/EP2015/060656	(72) 発明者	ファールーク, ホッサム オーストリア国、6250・クンドル、ビ オッヘミーシュトラーゼ・10、サンド・ ゲーエムベーハー気付
(87) 國際公開番号	W02016/020080		
(87) 國際公開日	平成28年2月11日 (2016.2.11)		
(31) 優先権主張番号	14180078.9		
(32) 優先日	平成26年8月6日 (2014.8.6)		
(33) 優先権主張國	歐州特許庁 (EP)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】エドキサバンの医薬組成物

## (57) 【要約】

エドキサバンは血栓症または塞栓症の治療または予防に有用な第X因子阻害剤である。エドキサバン、またはその薬学的に許容可能な塩、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマー、ならびにセルロースエーテルを含み、糖アルコールを含まず、良好な溶解性およびバイオアベイラビリティーを持つ医薬組成物が提供されている。その調製プロセス、このような組成物を含む剤形、および前記医薬組成物および剤形の薬としての使用も開示されている。

**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマー、ならびにセルロースエーテルを含み、糖アルコールを含まない医薬組成物。

**【請求項 2】**

前記エドキサバンの薬学的に許容可能な塩が、エドキサバントシレート一水和物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

**【請求項 3】**

前記水溶性ビニルピロリドンポリマーが、ポビドン、好ましくはポビドン K 12、K 15、K 17、K 25、K 30、K 60、K 90 および K 120 である、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 10

**【請求項 4】**

前記水溶性ビニルピロリドンポリマーが、コポビドンであり、好ましくは、コポビドンが、Kollidon VA 64、Plasdone S-630 および Luvix 1 VA から成る群から選択される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 5】**

前記セルロースエーテルが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースおよびメチルセルロースから成る群から選択される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。 20

**【請求項 6】**

前記セルロースエーテルがヒドロキシプロピルメチルセルロースである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 7】**

賦形剤、崩壊剤および潤滑剤から成る群から選択される一つ以上の活性成分をさらに含む、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

**【請求項 8】**

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む剤形。

**【請求項 9】**

錠剤である請求項 8 に記載の剤形。 30

**【請求項 10】**

素錠である請求項 8 ~ 9 のいずれか一項に記載の剤形。

**【請求項 11】**

エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマー、ならびにセルロースエーテルを含み、糖アルコールを含まない請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物の調製方法。

**【請求項 12】**

湿式造粒が使用される、請求項 11 に記載の方法。

**【請求項 13】**

請求項 11 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法によって取得可能な医薬組成物。 40

**【請求項 14】**

薬として使用するための請求項 1 ~ 7 もしくは 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の剤形。

**【請求項 15】**

血栓症または塞栓症の予防および / または治療に使用する、請求項 1 ~ 7 もしくは 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物または請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の剤形。

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明はエドキサバンの医薬組成物、それらの調製方法および医学的用途に関する。

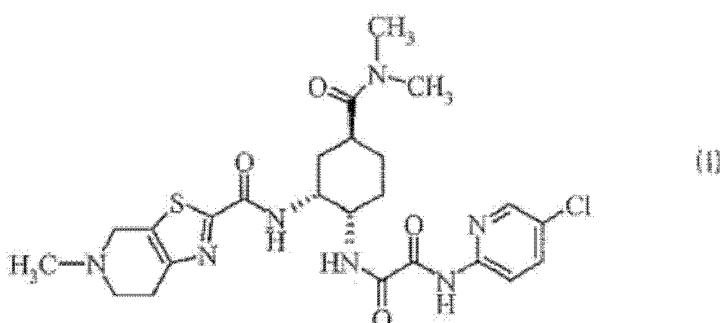
【背景技術】

【0002】

エドキサバン、N1-(5-クロロピリジン-2-イル)-N2-((1S,2R,4S)-4-[ジメチルアミノ]カルボニル)-2-f[(5-メチル-4,5,6,7-テトラヒドロチアゾロ[5,4-c]ピリジン-2-イル)カルボニル]アミノシクロヘキシリ)エタンジアミドは、以下の式(I)で代表されるが、

【0003】

【化1】



10

20

30

40

これは活性化血液凝固第X因子に対して阻害効果を示し、特に血栓症または塞栓症の予防および/または治療のための医薬品として有用であることが知られている。エドキサバンは強酸性水溶液に好ましい溶解度を示す塩基性化合物であるが、中性領域のpHを持つ水溶液(例えば、中性緩衝液)では溶解度が減少する。従って、エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む固体製剤は、中性領域のpHを持つ水溶液で不良な溶解特性を示す。

【0004】

エドキサバンの溶解率を改善する方法が当技術分野で知られている。WO 2008/128846 A1は、糖アルコールおよび/または水膨潤添加剤と組み合わせたエドキサバンを含む組成物、ならびにエドキサバンを含むコーティング組成物を開示している。しかし、ソルビトールなどの糖アルコール、およびHPMCなどのコーティング剤に対して、多くの人が不耐性を持つ。WO 2010/147169 A1は医薬組成物中のエドキサバンの割合(0.5~10%)を減らすことを開示しているが、これは飲み込むのが難しく、治療に対する患者のコンプライアンスに悪影響を与える大用量の剤形をもたらす。あるいは、エドキサバンを含む粒状材料の最大含水量を造粒中に10%以下に保つことによって、エドキサバンを含む固体製剤の中性領域の溶解特性が改善されることがWO 2011/115067 A1から知られている。しかし、この方法は、上述の欠点に悩まされる糖アルコールおよび/または水膨潤添加剤を含む製剤のみで機能を発揮する。WO 2013/022059 A1は、エドキサバンの製剤への酸の追加が溶解特性を改善すると考えられることを開示しているが、例は非常に大量の酸を含むために薬物負荷を減少させ、ならびにマンニトールおよびアルファ化デンプンなどの特定の賦形剤も含む組成物に関連している。WO 2013/026533 A1は、炭酸水素ナトリウムなどの二酸化炭素形成剤を含むエドキサバンの発泡性製剤を開示しており、これは水分との接触を防ぐために製造および包装に関して特別な注意を必要とする。

【0005】

経口投与に適したエドキサバンを含む従来技術の医薬製剤は、溶解率およびバイオアベイラビリティーに関してまだ改善可能なことが分かった。さらに、ソルビトールなどの糖アルコールに対する多くの人の不耐性のために、糖アルコールの使用は避けるべきである。

【0006】

従って、上述の欠点を克服することが本発明の目的である。糖アルコールを含まない剤形を提供することが、本発明のさらなる目的である。優れたpH非依存性の溶解率および

50

バイオアベイラビリティーを持つことに加えて、同時に優れた貯蔵安定性を持つ製剤で活性薬剤を提供することが、本発明のさらなる目的である。良好な流動性、簡単な処理および有効成分の優れた含量均一性を提供することも、本発明のさらなる目的である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0007】

【特許文献1】国際公開第2008/128846号

【特許文献2】国際公開第2010/147169号

【特許文献3】国際公開第2011/115067号

【特許文献4】国際公開第2013/022059号

【特許文献5】国際公開第2013/026533号

10

【発明の概要】

【0008】

本開示は、エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマー、およびセルロースエーテルを含み、糖アルコールを含まない医薬組成物、その調製のための方法、このような組成物を含む剤形、ならびに前記医薬組成物の使用および薬としての剤形を提供する。

【0009】

用語の定義

本明細書で使用される場合、「ポビドン」とはモノマーN-ビニルピロリドンから作られる水溶性ポリマーであるポリビニルピロリドンを指す。

20

【0010】

本明細書で使用される場合、「コポビドン」とは、二つの成分を約6:4の割合で含む水溶性ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体である。

【0011】

本明細書で使用される場合、「セルロースエーテル」とは、セルロースのヒドロキシル基の水素原子の完全置換の一部によって形成されるセルロースの誘導体を指す。このような反応はエーテル化として知られている。

【0012】

本明細書で使用される場合、「造粒」とは、細かい粉末粒子を集めるおよび/または凝集させることによる粉末としての比較的粗いまたは粒状の凝集体材料の形成(集塊形成、またはビルドアップ顆粒化)、および/または粗い凝集体を碎くことによる細かい粒子の形成(崩壊、または破壊造粒)を指す。造粒は従来的には湿式または乾式の造粒を意味する場合がある。

30

【0013】

医薬組成物

驚くべきことに、エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩を、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマーを第一の物、およびセルロースエーテルを第二の物として二つの異なる結合剤と共に調剤する時、糖アルコールがないにもかかわらず、結合剤と有効成分との間の分子レベルの表面活性化および密接な相互作用のおかげで、溶液のpHに依存せずに迅速かつ完全な溶解が達成されることが分かった。さらに、その後の有効成分の沈殿が回避される。エドキサバンと二つの結合剤とのより密接な接触を可能にする湿式造粒で製剤が調製される場合、特に良い結果が得られる。

40

【0014】

エドキサバン遊離塩基、または好ましくはその薬学的に許容可能な塩を使用することができる。より好ましくは、エドキサバンの薬学的に許容可能な塩は、エドキサバントシラートである。特に好ましくは、エドキサバントシラート-水和物である。好ましくは、本発明の医薬組成物は、組成物の合計重量に対する遊離塩基の重量として計算されたエドキサバンを5~80%、より好ましくは8~50%、さらにより好ましくは10~30%含

50

む。

【0015】

ポビドンは、好ましくは、ポビドンK12、K15、K17、K25、K30、K60、K90およびK120から成る群から選択される。コポビドンは、好ましくは、Kolidon VA 64、Plasdone S-630およびLuvixol VAから成る群から選択される。好ましくは、本発明の医薬組成物は、組成物の合計重量に対するビニルピロリドンポリマーの重量として計算された水溶性ビニルピロリドンポリマーを1～20%、より好ましくは2～15%、さらにより好ましくは3～10%のエドキサバンを含む。

【0016】

セルロースエーテルは、好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、エチルセルロース(EC)、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、カルボキシメチルセルロース(CMC)およびメチルセルロース(MC)から成る群から選択され、好ましくは、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロースまたはヒドロキシエチルセルロースであり、最も好ましくは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースである。好ましくは、本発明の医薬組成物は、組成物の合計重量に対するセルロースエーテルの重量として計算されたセルロースエーテルを1～20%、より好ましくは2～15%、さらにより好ましくは3～10%含む。

【0017】

本発明の医薬組成物は、好ましくはさらなる不活性成分を含むことができ、好ましくは、賦形剤、崩壊剤および潤滑剤から成る群から選択される。

【0018】

「賦形剤」という用語は、例えば、少量の活性薬剤を有する錠剤の場合、錠剤の本体を形成する役割を果たす物質を一般的に指す。これは、適正な剤形混合物を作るために、賦形剤が活性薬剤を「希釈する」ことを意味する。従って賦形剤の通常の目的は、適切な剤形サイズ、好ましくは適切な錠剤サイズを得ることである。適切な賦形剤の例は、微結晶セルロース、リン酸水素カルシウム、ラクトース、タルカム、リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、硫酸カルシウム、サッカロース、グルコース、マルトデキストリン、デキストトレート、デキストリンなどの単糖である。好ましい賦形剤は微結晶セルロース、リン酸水素カルシウムおよびラクトースー水和物である。

【0019】

水分が医薬組成物を消化管でばらばらにする時、崩壊剤は膨潤して溶解し、有効成分を放出して吸収させる。崩壊剤は、医薬組成物が水と接触する時、小さな断片に素早く分解して、溶解を促進することを確実にする。適切な崩壊剤の例には、架橋ポリマー、デンプンおよび化工デンプンが含まれる。好ましい崩壊剤は、架橋ポリビニルピロリドン(クロスポビドン)、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム(クロスカルメロースナトリウム)、コーンスタークおよびデンブングリコール酸ナトリウムである。

【0020】

潤滑剤は滑り摩擦を減らすために一般的に使用される。適切な潤滑剤は、例えば、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル、ステアリン酸およびアジピン酸である。好ましい潤滑剤はフマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸マグネシウムおよびベヘン酸グリセリルである。

【0021】

製剤方法

本発明の医薬組成物は、エドキサバンまたはその薬学的に許容可能な塩を、ポビドンおよびコポビドンから成る群から選択される水溶性ビニルピロリドンポリマー、ならびにセルロースエーテルと共に乾燥状態または適正量の溶媒に分散させた状態で接触させることによって得られ、糖アルコールを除外するという条件付きで、随意に賦形剤および崩壊剤などの不活性成分をさらに含むことができる。

10

20

30

40

50

## 【0022】

好適な実施形態では、湿式造粒が使用され、好ましい溶媒として水が使用される。湿った顆粒はその後乾燥される。乾燥した顆粒は、随意に篩過されて、潤滑剤などのさらなる原料と混合され、最終混合物は錠剤に圧縮されるか、あるいは、カプセルまたは小袋に充填される。

## 【0023】

代替的実施形態では、乾式造粒が使用される。混合物は次に混合され、適切な圧縮成形機を使用して圧縮される。次に圧縮された顆粒またはスラグは粉碎され、適切な篩いを通して、潤滑剤などのさらなる原料と混合され、最終混合物は錠剤に圧縮されるか、あるいは、カプセルまたは小袋に充填される。

10

## 【0024】

## 剤形

好ましくは、一般的に、本発明の組成物は中間体または最終剤形として使用できる。本発明の組成物は中間体として使用され、好ましくは、これが剤形へとさらに処理される。剤形への処理は、小袋またはカプセルへの充填または錠剤へと圧縮するなどの、適切な方法の手段によって達成することができる。

## 【0025】

従って、本発明の組成物は、剤形、好ましくは経口剤形、より好ましくは固体経口剤形、特にはカプセルまたは錠剤を調製するために用いることができる。好適な実施形態では、剤形は錠剤とすることができます、これはフィルムコートできる場合もできない場合もある。このために、錠剤をフィルムコートするために当技術分野で知られている方法を用いることができる。一般的に、フィルムコーティングは、セルロース誘導体、ポリ(メト)アクリレート、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテートフタレート、またはカラゲナンなどの天然ゴムを使用して調製できる。好ましくは、錠剤はコートされていない。

20

## 【0026】

本発明の錠剤は、好ましくは30N以上、より好ましくは50N以上の硬度を持つことができる。硬度はヨーロッパ薬局方6.0、第2.9.8章に従って測定される。さらに、本発明の錠剤は、好ましくは3%未満、より好ましくは2%未満、特には0.1~1.2%の破碎性を持つことができる。破碎性は、ヨーロッパ薬局方6.0、第2.9.7章に従って測定される。さらに、本発明の錠剤は好ましくは平均含量93~107%、より好ましくは95~105%、さらにより好ましくは98~102%、特には99~101%の「含量均一性」を持つことができる。「含量均一性」は、ヨーロッパ薬局方6.0、第2.9.6章に従って測定される。硬度、破碎性、含量均一性に関する上記詳細は、好ましくは非フィルムコート錠剤に関連する。

30

## 【0027】

好適な実施形態では、本発明による組成物および/または剤形はエドキサバンの即時放出を提供する。これは、10分後のU.S.P法(パドル、900ml、0.1nHCl、75rpm、37℃)による本発明の剤形の放出プロファイルが通常、少なくとも75%、好ましくは少なくとも85%、特には少なくとも90%の含量放出を示すことを意味する。放出は最大95%、好ましくは最大100%でありうる。

40

## 【0028】

本発明の剤形は患者の食事とは関係なく投与できること、すなわち本発明の剤形は食前、食事中、または食後の投与に適していることが、意外にも判明した。好適な実施形態では、本発明の剤形は30~60mgの1日用量で1日1回投与される。

## 【0029】

## 利点

本発明の剤形は、好ましくは投与時に優れたpH非依存性の溶解性および吸収特性を示し、高いバイオアベイラビリティーおよび望ましいAUC(経口投与後0~48時間の曲線下面積)、C<sub>max</sub>およびT<sub>max</sub>値のような望ましい血漿値につがなる。好ましくは本発明の剤形の投与は0.5~3時間、より好ましくは、0.75~1.5時間のT<sub>max</sub>

50

$\times$  値をもたらす。好ましくは、エドキサバンの遊離塩基に対して計算された 30 mg の力価の本発明の剤形の投与は、100 ~ 300 ng / ml、より好ましくは、150 ~ 250 ng / ml の  $C_{max}$  値をもたらす。好ましくは、エドキサバンの遊離塩基に対して計算された 60 mg の力価の本発明の剤形の投与は、150 ~ 500 ng / ml、200 ~ 350 ng / ml の  $C_{max}$  値をもたらす。好ましくは、エドキサバンの遊離塩基に対して計算された 30 mg の力価の本発明の剤形の投与は、500 ~ 3000 ng / ml の AUC、より好ましくは、750 ~ 1500 ng / ml の値をもたらす。血漿値は 10 個の単一測定値の平均であり、約 75 kg の体重を持つ 10 人の男性への投与で決定された。

## 【0030】

10

さらに、糖アルコールなどの特定の賦形剤は必要なく、ラクトース、リン酸カルシウムなどのような一般的な賦形剤を使用して非常に良好な結果を得ることができる。さらに、高い薬剤負荷を達成することができ、より小さな剤形および患者のコンプライアンスの改善をもたらす。二酸化炭素形成剤の使用も避けられ、これによって安価な製造および包装が可能となる。剤形のコーティングも避けることができ、より迅速で安価な処理につながる。

## 【実施例】

## 【0031】

## 【表1】

20

実施例 1 ~ 6 :

30

40

原料	機能	量 (mg)					
		実施 例 1	実施 例 2	実施 例 3	実施 例 4	実施 例 5	実施 例 6
エドキサバントシレート一水和物 (30 mg の遊離塩基に対応)	有効成分	40, 46	40, 46	40, 46	40, 46	40, 46	40, 46
H P M C	結合剤	6	0	13	20	0	20
H P C	結合剤	0	20	0	0	6	0
ポビドン	結合剤	6	0	13	6	20	0
コポビドン	結合剤	0	20	0	0	0	6
デンブングリコール酸ナトリウム	崩壊剤	16, 54	16, 54	16, 54	16, 54	16, 54	16, 54
ラクトース一水和物	賦形剤	59	35	59	69	59	49
リン酸水素カルシウム	賦形剤	64	40	50	40	30	50
コーンスターク	賦形剤	0	20	0	0	20	10
フマル酸ステアリルナトリウム	潤滑剤	8	8	8	8	8	8
合計		200	200	200	200	200	200

## 【0032】

エドキサバントシレート一水和物が二つの結合剤、崩壊剤の半分および賦形剤と共に高せん断混合機で混合される。次に混合物は高せん断造粒を使用して適正量の水と共に造粒される。湿った顆粒は次に 50 °C で乾燥される。乾燥した顆粒は 0.8 mm のスクリーンを通して通され、適切な自由落下混合機を使用して残りの崩壊剤および潤滑剤と共に混合される。最終混合物は、標的重量 200 mg の 9 mm の円形パンチを使用して錠剤に圧縮される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2015/060656						
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K31/444 A61K9/20 A61P7/02 ADD.								
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC								
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> 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 practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data								
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;">         EP 2 444 087 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 25 April 2012 (2012-04-25)          cited in the application          the whole document          paragraph [0001] - paragraph [0004]          column 0007          paragraph [0016] - paragraph [0025]          paragraph [0041]          paragraph [0051] - paragraph [0053]          examples 1-3          -----          -/-/       </td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;">1-11</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	A	EP 2 444 087 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 25 April 2012 (2012-04-25) cited in the application the whole document paragraph [0001] - paragraph [0004] column 0007 paragraph [0016] - paragraph [0025] paragraph [0041] paragraph [0051] - paragraph [0053] examples 1-3 ----- -/-/	1-11
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
A	EP 2 444 087 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 25 April 2012 (2012-04-25) cited in the application the whole document paragraph [0001] - paragraph [0004] column 0007 paragraph [0016] - paragraph [0025] paragraph [0041] paragraph [0051] - paragraph [0053] examples 1-3 ----- -/-/	1-11						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" 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  12 June 2015		Date of mailing of the international search report  26/06/2015						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Economou, Dimitrios						

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/060656
---

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 2 548 556 A1 (DAIICHI SANKYO CO LTD [JP]) 23 January 2013 (2013-01-23) cited in the application the whole document paragraph [0001] - paragraph [0004] paragraph [0009] paragraph [0035] - paragraph [0037] paragraph [0046] - paragraph [0047] examples 1-3 -----	1-11

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/060656

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 2444087	A1 25-04-2012	CA 2765522	A1	23-12-2010
		CN 102481296	A	30-05-2012
		CN 103330690	A	02-10-2013
		EP 2444087	A1	25-04-2012
		KR 20120037396	A	19-04-2012
		RU 2012101649	A	27-07-2013
		SG 176934	A1	30-01-2012
		TW 201102064	A	16-01-2011
		US 2012114711	A1	10-05-2012
		WO 2010147169	A1	23-12-2010
<hr/>				
EP 2548556	A1 23-01-2013	CA 2793525	A1	22-09-2011
		CN 102791271	A	21-11-2012
		EP 2548556	A1	23-01-2013
		JP 5390014	B2	15-01-2014
		KR 20130016224	A	14-02-2013
		TW 201139452	A	16-11-2011
		US 2013022683	A1	24-01-2013
		WO 2011115067	A1	22-09-2011
<hr/>				

---

## フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

F ターム(参考) 4C076 AA36 CC11 DD26 DD47 DD67 EE16 EE32 EE38 FF32 FF34  
4C086 AA01 AA02 CB29 MA03 MA05 MA35 MA52 NA14 ZA44