

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2014 年 1 月 16 日(16.01.2014)



(10) 国際公開番号
WO 2014/010528 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/282 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2013/068490
- (22) 国際出願日: 2013 年 7 月 5 日(05.07.2013)
- (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 2012-153312 2012 年 7 月 9 日(09.07.2012) JP
- (71) 出願人: 東和薬品株式会社 (TOWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒5718580 大阪府門真市新橋町 2 番 1 1 号 Osaka (JP).
- (72) 発明者: 梶原 健一 (KAJIHARA, Kenichi); 〒5710033 大阪府門真市一番町 2 6 - 7 東和薬品株式会社中央研究所内 Osaka (JP).
- (74) 代理人: 早坂 巧 (HAYASAKA, Takumi); 〒5410041 大阪府大阪市中央区北浜 2 丁目 5 番 1 3 号 北浜平和ビル 7 階 早坂国際特許事務所 Osaka (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, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, 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, KE, KG, 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, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (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, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーロパ (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (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, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- 添付公開書類:
— 国際調査報告 (条約第 21 条(3))

(54) Title: OXALIPLATIN-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 発明の名称: オキサリプラチン含有医薬組成物

(57) Abstract: Disclosed is an oxaliplatin-containing parenterally-administered pharmaceutical composition of improved stability. The parenterally-administered pharmaceutical composition is obtained by dissolving oxaliplatin and at least one species of C₃ polyol in water. Additionally disclosed are a method for producing said composition and a method for inhibiting the generation of related substances in the aqueous solution of oxaliplatin.

(57) 要約: 安定性の改善されたオキサリプラチン含有非経口投与用医薬組成物が開示されている。当該組成物は、オキサリプラチンと、炭素数 3 個のポリオール少なくとも 1 種とを水に溶解させてなる非経口投与用医薬組成物である。当該組成物の製造方法、及びオキサリプラチン水溶液中における類縁物質の生成を抑制する方法も併せて開示されている。



WO 2014/010528 A1

明 細 書

発明の名称： オキサリプラチン含有医薬組成物

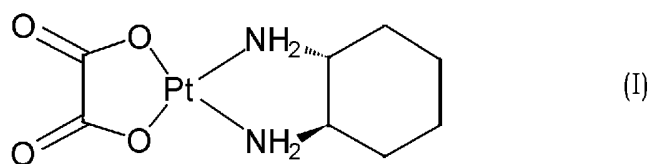
技術分野

[0001] 本発明は、オキサリプラチン (Oxaliplatin) 含有医薬組成物に関し、より詳しくは、安定性を改善したオキサリプラチン含有水溶液である医薬組成物に関する。

背景技術

[0002] オキサリプラチン〔オキサリプラチウム，（（1 R，2 R）-1，2-シクロヘキサンジアミン-N，N'）（オキサラト（2-）-O，O'）プラチウム〕（下記式 I）は、

[0003] [化1]



[0004] 非経口投与用の抗癌薬であり、結腸、卵巣、上気道の癌、及び類表皮癌および胚芽細胞（精巣、縦隔、松果体など）の癌、更にはピリミジン抵抗性結腸癌、非小細胞性肺癌、非ホジキンリンパ種、乳癌、消化管の癌、悪性黒色種、肝臓癌、尿路上皮癌、前立腺癌その他、種々の癌の治療に有効であるとされており（特許文献1）、既に一部の癌の治療に臨床上用いられている。

[0005] オキサリプラチンは、水溶液中での保存安定性が種々の添加物の共存による悪影響を受け、特に塩化ナトリウムの共存下では、沈殿して急速に分解する。このため、オキサリプラチン含有の非経口投与用製剤は、当初、投与直前にその乾燥物を復元用溶解液（注射用水又は等張な5%ブドウ糖液）に溶解させて注射液へと復元する形式である用時溶解型の製剤として供給されていた。しかしながら、そのような形態の場合、復元に際し却って生理食塩水のような塩化ナトリウムを含んだ水溶液が正規の復元用溶解液の代わりに誤

用され得る、というリスクが後に認識されるようになり、また凍結乾燥工程による高いコストも考慮された結果、オキサリプラチンを注射用水で溶解させた状態の、そのまま静脈内投与において使用することが可能な製剤が開発されている（特許文献1）。この製剤は、加温した注射用水にオキサリプラチンを加えて攪拌して完全に溶解させ（例えば2 mg / ml）、得られた溶液をガラスバイアルに充填して密栓したものである。この製剤については、オキサリプラチン単独の水溶液であって他の成分を含まず（特許文献1、第3頁第2～3行）、特に、「酸性またはアルカリ性薬剤、緩衝剤もしくはその他の添加剤を含まないオキサリプラチン水溶液を用いることにより」安定化が達成できたものであることが開示されている（同第2頁第43～47行）。

[0006] しかしながら、他の成分を添加することなく注射用水にオキサリプラチンのみを溶解させて得た水溶液中でも、保存中にオキサリプラチンの分解が徐々に進行して、類縁物質であるジアクオDACHプラチンやその二量体であるジアクオDACHプラチン二量体を主とした種々の不純物が生成すること、そして、オキサリプラチンの水溶液にシュウ酸を添加しておくとそのような分解が抑制されることが、報告されている（特許文献2）。

[0007] しかしながら、シュウ酸は、腎毒性を含む種々の毒性のため、日本国の毒物及び劇物取締法により医薬用外劇物に指定されており、ヒトに用いる注射剤等の医薬品の添加物としては承認されていない。従って、非経口投与用の医薬組成物としてのオキサリプラチン水溶液の安定化のためにシュウ酸を用いようとすることは、その安全性の面でもまた法的制約の面からも、不適切であり、実用性に乏しい。

先行技術文献

特許文献

[0008] 特許文献1：特許第3547755号公報

特許文献2：特許第4430229号公報

発明の概要

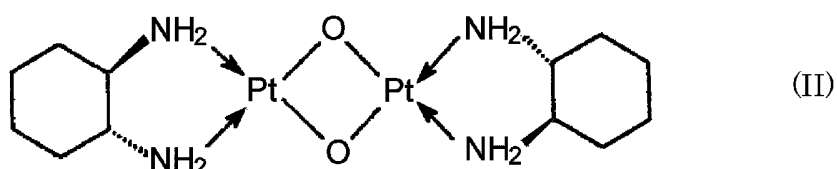
発明が解決しようとする課題

[0009] 本発明は、水溶液中におけるオキサリプラチンを、シュウ酸を添加することなく安定化させることにより、安定性の改善されたオキサリプラチン含有非経口投与用医薬組成物を提供することを目的とする。

課題を解決するための手段

[0010] 本発明者は、オキサリプラチンと共に種々の添加剤を水に溶解させて水溶液を調製し、オキサリプラチン量に対するジアクオDACHプラチン二量体（次式II）

[0011] [化2]



[0012] の生成比率及び総類縁物質の生成比率を指標として、保存中におけるオキサリプラチンの安定性を調べた。その結果、予想外にも、オキサリプラチン単独の水溶液に特定のポリオールを添加するという方法により、それらの生成が抑制され水溶液中でのオキサリプラチンの保存安定性が向上することを見出した。本発明は、この発見に基づき完成されたものである。すなわち、本発明は以下を提供する。

[0013] 1. オキサリプラチンと、炭素数3個のポリオールの少なくとも1種とを水に溶解させてなる非経口投与用医薬組成物。

2. 該炭素数3個のポリオールが、ビスナルジオールを有するものである、上記1の非経口投与用医薬組成物。

3. 該炭素数3個のポリオールが、グリセリン及びプロピレングリコールから選ばれるものである、上記2の非経口投与用医薬組成物。

4. オキサリプラチンの濃度が0.1～1.0 w/v %である、上記1～

3の何れかの非経口投与用医薬組成物。

5. ポリオールの濃度が0.01～10.0w/v%である、上記1～4の何れかの非経口投与用医薬組成物。

6. 容器としてのガラスバイアル中に入れられ、栓により密封された状態のものである、上記1～5の何れかの非経口投与用医薬組成物。

7. 該栓が、フッ素樹脂によるコーティングの施されたものである、上記6の非経口投与用医薬組成物。

8. 該ガラスバイアルの内表面にSiO₂ガラスよりなる被覆層が形成されているものである、上記6又は7の非経口投与用医薬組成物。

9. 該ガラスバイアル内の空気が窒素置換されているものである、上記6～8の何れかの非経口投与用医薬組成物。

発明の効果

[0014] 本発明によれば、オキサリプラチンのみを水に溶解させた水溶液である従来のオキサリプラチン製剤に比べ、水溶液でありながらも保存安定性を高めたオキサリプラチン製剤を製造することができる。また、安定化のために用いられる上記特定のポリオールは、シュウ酸のような毒性を有しないことから、製剤の安全性に悪影響を及ぼさず、実用性を損なうこともない。

発明を実施するための形態

[0015] 本発明において、オキサリプラチン含有の非経口投与用医薬組成物に配合される「ポリオール」は、炭素数3個のポリオールから選ばれる。ここに、炭素数3個のポリオールは、好ましくはビシナル (vicinal) ジオールを有するものであり、3個の炭素原子全てがヒドロキシル基を有するものも含む。また、本発明において「ポリオール」は、好ましくは、ヒドロキシル基以外の官能基を含まない。

[0016] 上記ポリオールの特に好ましい例としては、グリセリン及びプロピレングリコールが挙げられる。

[0017] 本発明の非経口投与用医薬組成物中のオキサリプラチンの濃度は、治療を必要とする疾患状態に応じて適宜変更することができるが、一般には、好ま

しくは0.1～1.0 w/v %, より好ましくは0.2～0.8 w/v %, 更に好ましくは0.4～0.6 w/v %であり, 特に好ましくは約0.5 w/v %である。

[0018] また, 本発明の医薬組成物中におけるポリオール濃度は, 好ましくは0.01～10.0 w/v %, より好ましくは0.1～1.0 w/v %, 更に好ましくは0.2～1.0 w/v %であり, 尚も更に好ましくは, 0.4～0.7 w/v %, 特に好ましくは約0.5 w/v %である。

[0019] 本発明において, オキサリプラチン含有医薬組成物の調製は, 例えば次のようにして行うことができる。すなわち, オキサリプラチン及び使用するポリオールをそれぞれ秤量し, それらを混合容器中において注射用水と混合, 攪拌して溶液とし, 液量を調整した後, 濾過滅菌する。

[0020] 上記で製造されたオキサリプラチン含有水溶液は, ガラスバイアル中に充填され, オキサリプラチンに対して不活性な栓により密封される。ガラスバイアルとしては, 内表面にSiO₂ガラスよりなる被覆層が形成されたもの(シリコートガラス)を用いることが好ましい。ガラスバイアルからのNaイオン等の溶出の懸念がなくなるからである。

[0021] 密封のための不活性な栓は, 材質としては, 少なくともオキサリプラチン含有水溶液と接する表面が不活性であればよく, 例えばゴム栓(ブチルゴム栓等)の表面をオキサリプラチンに対し不活性な素材でコーティングしたものをを用いることができる。そのような不活性な素材の例としてはフッ素樹脂が挙げられ, より具体的には, テフロン(登録商標)が挙げられる。

[0022] また, ガラスバイアルに充填されたオキサリプラチン含有水溶液と栓との間の空間を占める空気を, オキサリプラチンに対し不活性なガス(例えば, 窒素ガス)で置換しておくことが, 必須ではないが, 更に好ましい。

[0023] 上記医薬組成物中のオキサリプラチン, ジアクオDACHプラチン二量体, 及び総類縁物質の検出及び定量は, HPLC (UPLCも含む)により行うのが便利である。

実施例

[0024] 以下、実施例を参照して本発明を更に具体的に説明するが、本発明が実施例に限定されることは意図しない。

[0025] [実施例 1]

1. 製剤の調製

注射用水の適量を混合タンクにとり、オキサリプラチン及びグリセリンを表 1 に示した量比で加え、攪拌して溶解させ、溶解後に注射用水を加えて最終容量とした。溶液を $0.22\ \mu\text{m}$ のフィルターで濾過し、滅菌済みのガラスバイアルに充填し、テフロン（登録商標）コーティングされたブチルゴム栓を打栓した。

[0026] [表 1]

表 1. オキサリプラチン含有組成物処方

	対照製剤	製剤 1	製剤 2	製剤 3	製剤 4	製剤 5
オキサリプラチン	5g	5g	5g	5g	5g	5g
グリセリン	0g	1g	2.5g	5g	7.5g	10g
注射用水	1L	1L	1L	1L	1L	1L

[0027] 2. 安定性試験

上記で調製した対照製剤及び製剤 1 ～ 5 を、 70°C にて 9 日間保存し、各製剤中の総類縁物質、及びそのうち特にジアクオ D A C H プラチン二量体含有量を測定して製剤間で比較した。

各製剤中の成分のオキサリプラチン及びこれが分解して生じる類縁物質の測定は、次の条件による H P L C にて行った。なお、ジアクオ D A C H プラチン二量体の同定には、当該物質の欧州薬局方標準品を用いた。

[0028] <H P L C 条件>

検出器：紫外吸光光度計検出器（測定波長： $215\ \text{nm}$ ）

カラム：内径 $4.6\ \text{mm}$ 、長さ $250\ \text{mm}$ のステンレス管に $5\ \mu\text{m}$ の液体クロマトグラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの

カラム温度： 30°C 付近の一定温度

移動相流量： $1.2\ \text{mL/分}$

サンプル注入量： $20\ \mu\text{L}$

移動相：下記溶液 A 及び B から構成される，表 2 に示す混合液

溶液 A：リン酸二水素カリウム 2.72 g と 1-ペンタンスルホン酸ナトリウム 1.8 g を水 2000 mL に溶かし，トリエチルアミン 0.5 mL を加え，リン酸で pH 4.3 に調整した溶液

溶液 B：メタノール

[0029] [表2]

表 2. 移動相

サンプル注入後の 経過時間(分)	混合比 (v/v)	
	溶液 A (%)	溶液 B (%)
0 → 30	95 → 75 *	5 → 25 *
30 → 38	75	25
38 → 46	95	5

*) リニアグラジエント

[0030] 分析時間は 38 分であり，オキサリプラチンとジアクオ D A C H プラチン二量体の保持時間は，次のとおりである。

オキサリプラチン：約 5.6 分

ジアクオ D A C H プラチン二量体：約 29 分

[0031] 各製剤中のジアクオ D A C H プラチン二量体及び総類縁物質の含有量を，各測定時におけるオキサリプラチンのピーク面積に対する，(i) ジアクオ D A C H プラチン二量体のピーク面積の比率（％），及び(ii) 複数の類縁物質（ジアクオ D A C H プラチン二量体も含む）全てのピークの合計面積の比率（％）として，それぞれ求めた。結果を次の表に示す。なお，上記の各製剤において，製剤調製直後のジアクオ D A C H プラチン二量体比率及び総類縁物質比率は，オキサリプラチンのピーク面積に対し，それぞれ，0.04％及び 0.30％であった。

[0032] [表3]

表 3. 70℃で 9 日間保存後の組成物中の分解物比率

	対照製剤	製剤 1	製剤 2	製剤 3	製剤 4	製剤 5
ジアクオ D A C H プラチン二量体比率（％）	0.41	0.28	0.22	0.12	0.15	0.12
総類縁物質比率（％）	1.73	1.50	1.38	1.21	1.12	1.18

[0033] 表3から明らかなように、対照製剤に比して、製剤1～5の何れにおいてもジアクオDACHプラチン二量体及び総類縁物質の生成割合が顕著に小さく、オキサリプラチン水溶液の安定化性が改善されている。また、安定性の改善とグリセリンの濃度との間に相関が見られる。

[0034] [実施例2]

実施例1で調製した対照製剤及び製剤1～5を、同様にガラスバイアルに充填し、バイアル内の空気を窒素ガスで置換した上で、テフロン（登録商標）コーティングされたブチルゴム栓を打栓し、同実施例と同じ条件で保存した後、同様にして各製剤中の総類縁物質比率、及びそのうち特にジアクオDACHプラチン二量体含有比率を測定して製剤間で比較した。結果を次の表に示す。

[0035] [表4]

表4. 窒素置換し70℃で9日間保存後の組成物中の分解物比率

	対照製剤	製剤1	製剤2	製剤3	製剤4	製剤5
ジアクオDACHプラチン二量体比率(%)	0.40	0.25	0.22	0.15	0.13	0.10
総類縁物質比率(%)	1.39	1.09	1.17	1.05	0.95	0.98

[0036] 表4に見られるとおり、対照製剤に比して、製剤1～5の何れにおいてもジアクオDACHプラチン二量体及び総類縁物質の生成割合が顕著に小さく、オキサリプラチン水溶液の安定性が改善されていた。また、対照製剤及び製剤1～5における総類縁物質量が何れも、実施例1の場合（表3）と比べて減少しており、窒素ガス置換が、オキサリプラチンの安定性を高めるのに有効であることが確認された。

[0037] [実施例3]

1. 製剤の調製

添加剤としてグリセリンの代わりにプロピレングリコールを表5に示した量比で用いた以外は、実施例1と同様にして製剤を調製し、ガラスバイアルに充填し、打栓した。

[0038] [表5]

表 5. オキサリプラチン含有組成物処方

	製剤 6
オキサリプラチン	5 g
プロピレングリコール	5 g
注射用水	1 L

[0039] 2. 安定性試験

上記で調製した製剤 6 を 70℃にて 9 日間保存し、各製剤中の総類縁物質
量、及びそのうち特に 2 量体含有量を測定して製剤間で比較した。

各製剤中の成分のオキサリプラチン及びこれが分解して生じる類縁物質の
測定は、次の条件による U P L C にて行った。

<U P L C 条件>

検出器：紫外吸光光度計検出器（測定波長：215 nm）

カラム：内径 2.1 mm，長さ 100 mm のステンレス管に 1.8 μm の液体クロマトグ
ラフ用オクタデシルシリル化シリカゲルを充填したもの

カラム温度：25℃付近の一定温度

移動相流量：0.3 mL/分

サンプル注入量：5 μL

移動相：水 800 mL に トリエチルアミン 2 mL を加え、リン酸で pH 3.0 に調整し、
水を加えて 1 L とした溶液

[0040] 分析時間は、約 6 分であり、オキサリプラチン及びジアクオ D A C H プラチ
ン二量体の保持時間は、次のとおりである。

オキサリプラチン：約 6 分

ジアクオ D A C H プラチン二量体：約 1 分

[0041] 結果を次の表に示す。なお、製剤 6 において、調製直後のジアクオ D A C
H プラチン二量体比率及び総類縁物質比率は、オキサリプラチンのピーク面
積に対し、それぞれ 0.04% 及び 0.30% であった。

[0042]

[表6]

表 6 . 保存後の組成物中の分解物比率

	製剤 6
ジアクオDACHプラチン二量体比率 (%)	0. 07
総類縁物質比率 (%)	0. 90

[0043] 表 6 に見られるように、プロピレングリコールを含有する製剤 6 においても、ジアクオDACHプラチン二量体及び総類縁物質の生成割合は、表 3 に示した対照製剤の場合に比べて顕著に小さかった。

[0044] [実施例 4]

実施例 1 で調製した製剤 3 のオキサリプラチン水溶液を、同様に、ガラスバイアルに充填し、テフロン（登録商標）コーティングされた塩素化ブチルゴム栓を打栓して製剤 7 とした。また、内表面がシリコートされたガラスバイアルを用いた以外は、製剤 7 と同様にして製剤 8 を調製した。これらの製剤について、実施例 1 と同じ条件で保存した後、同様にして各製剤中の総類縁物質比率、及びそのうち特にジアクオDACHプラチン二量体比率を測定して製剤間で比較した。結果を次の表に示す。

[0045] [表7]

表 7 . 保存後の組成物中の分解物比率

	製剤 7	製剤 8
ジアクオDACHプラチン二量体比率 (%)	0. 21	0. 04
総類縁物質比率 (%)	1. 08	0. 70

[0046] 表 7 に見られるとおり、製剤 7 に比べて、内表面がシリコートされたガラスバイアルを用いた製剤 8 の方が、ジアクオDACHプラチン二量体及び総類縁物質の生成割合が顕著に小さかった。

産業上の利用可能性

[0047] 本発明は、水溶液でありながら、シュウ酸のような毒性化合物を使用せずに保存安定性を高めたオキサリプラチン含有の非経口投与用医薬組成物とし

て有用である。

請求の範囲

- [請求項1] オキサリプラチンと、炭素数3個のポリオール of の少なくとも1種とを水に溶解させてなる非経口投与用医薬組成物。
- [請求項2] 該炭素数3個のポリオールが、ビシナルジオールを有するものである、請求項1の非経口投与用医薬組成物。
- [請求項3] 該炭素数3個のポリオールが、グリセリン及びプロピレングリコールから選ばれるものである、請求項2の非経口投与用医薬組成物。
- [請求項4] オキサリプラチンの濃度が0.1～1.0 w/v %である、請求項1～3の何れかの非経口投与用医薬組成物。
- [請求項5] ポリオールの濃度が0.01～10.0 w/v %である、請求項1～4の何れかの非経口投与用医薬組成物。
- [請求項6] 容器としてのガラスバイアル中に入れられ、栓により密封された状態のものである、請求項1～5の何れかの非経口投与用医薬組成物。
- [請求項7] 該栓が、フッ素樹脂によるコーティングの施されたものである、請求項6の非経口投与用医薬組成物。
- [請求項8] 該ガラスバイアルの内表面にSiO₂ガラスよりなる被覆層が形成されているものである、請求項6又は7の非経口投与用医薬組成物。
- [請求項9] 該ガラスバイアル内の空気が窒素置換されているものである、請求項6～8の何れかの非経口投与用医薬組成物。
- [請求項10] 保存安定性を高めた、オキサリプラチン含有水溶液である非経口投与用医薬組成物の製造方法であって、オキサリプラチンを炭素数3個のポリオール of の少なくとも1種と共に水に溶解させることを特徴とする、製造方法。
- [請求項11] 該ポリオールが、ビシナルジオールを有するものである、請求項10の製造方法。
- [請求項12] 該ポリオールが、グリセリン及びプロピレングリコールから選ばれるものである、請求項11の製造方法。
- [請求項13] 容器としてのガラスバイアル中に入れ、栓により密封することを更

に特徴とする，請求項 10～12 の何れかの製造方法。

[請求項14] 該栓が，フッ素樹脂によるコーティングの施されたものである，請求項 13 の製造方法。

[請求項15] 該ガラスバイアルの内表面に SiO_2 ガラスよりなる被覆層が形成されているものである，請求項 13 又は 14 の製造方法。

[請求項16] 該栓による密封を，該ガラスバイアル内の空気を窒素置換した上で行うものであることを更に特徴とする，請求項 13～15 の何れかの製造方法。

[請求項17] オキサリプラチン含有水溶液である非経口投与用医薬組成物における類縁物質の生成を抑制するための方法であって，オキサリプラチンと炭素数 3 個のポリオール少なくとも 1 種とを水に溶解させることを特徴とするものである，方法。

[請求項18] 該ポリオールが，グリセリン又はプロピレングリコールであってよいビシナルジオールである，請求項 17 の方法。

[請求項19] 該類縁物質がジアクオ DACH プラチン二量体である，請求項 17 又は 18 の方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K31/282(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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)

A61K31/282, A61K9/08, A61K47/10, A61P35/00

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	1996-2013
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2013	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2013

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 2003-508436 A (Debiopharm S.A.), 04 March 2003 (04.03.2003),	1-5, 10-12, 17-19
Y	claims 1, 3; paragraphs [0001], [0018]; paragraph [0036], table 1 (no.1.2, no.1.3) & WO 01/015691 A1 & US 7070796 B1 & EP 1207875 A1	1-19
X	US 2004/0127557 A1 (Houssam Ibrahim et al.), 01 July 2004 (01.07.2004),	1-5, 10-12, 17-19
Y	claims 1, 6, 7; paragraphs [0017], [0020]; paragraph [0034], table 1 & WO 02/047725 A2 & EP 1341555 A2	1-19

☒ 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 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
17 July, 2013 (17.07.13)Date of mailing of the international search report
30 July, 2013 (30.07.13)Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2013/068490

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 10-508289 A (Debiopharm S.A.), 18 August 1998 (18.08.1998), claims 1, 6, 7; page 5, lines 14 to 17; examples 1 to 3 & WO 96/04904 A1 & US 5716988 A & EP 774963 A1	1-19

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. A61K31/282(2006.01)i, A61K9/08(2006.01)i, A61K47/10(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i

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（I P C））

Int.Cl. A61K31/282, A61K9/08, A61K47/10, A61P35/00

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	1 9 2 2 - 1 9 9 6 年
日本国公開実用新案公報	1 9 7 1 - 2 0 1 3 年
日本国実用新案登録公報	1 9 9 6 - 2 0 1 3 年
日本国登録実用新案公報	1 9 9 4 - 2 0 1 3 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）

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (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 請求項の番号
X	JP 2003-508436 A (デビオファーム ソシエテ アノニム), 2003.03.04, 【請求項 1】 , 【請求項 3】 , 【0001】 , 【0018】 ,	1-5, 10-12, 17-19
Y	【0036】 【表 1】 (No. 1.2, No. 1.3) & WO 01/015691 A1 & US 7070796 B1 & EP 1207875 A1	1-19
X	US 2004/0127557 A1 (Houssam Ibrahim et al.), 2004.07.01, claims 1,6,7, [0017] , [0020] , [0034] TABLE 1	1-5, 10-12, 17-19
Y	& WO 02/047725 A2 & EP 1341555 A2	1-19

☒ 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

「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
「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
「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）
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「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
「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
「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
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

1 7 . 0 7 . 2 0 1 3

国際調査報告の発送日

3 0 . 0 7 . 2 0 1 3

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁（I S A / J P）

郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5

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）

平井 裕彰

4 C

9 6 3 3

電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2

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 請求項の番号
Y	JP 10-508289 A (デビオファーム・エス・アー)、1998.08.18, 特許請求の範囲第 1, 6, 7 項, 第 5 頁第 14-17 行, 実施例 1-3 & WO 96/04904 A1 & US 5716988 A & EP 774963 A1	1-19