

(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
2009 年 10 月 8 日(08.10.2009)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2009/123210 A1

- (51) 国際特許分類:
A61K 31/4365 (2006.01) A61P 9/08 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2009/056708
- (22) 国際出願日: 2009 年 3 月 31 日(31.03.2009)
- (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 2008-095370 2008 年 4 月 1 日(01.04.2008) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): アステラス製薬株式会社 (Astellas Pharma Inc.) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川崎 富久 (KAWASAKI, Tomihisa) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 船津 敏之 (FUNATSU, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP). 櫻井 千夏 (SAKURAI, Chinatsu) [JP/JP]; 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社内 Tokyo (JP).
- (74) 代理人: 森田 拓, 外 (MORITA, Hiroshi et al.); 〒1038411 東京都中央区日本橋本町二丁目 3 番 1 1 号 アステラス製薬株式会社 知的財産部内 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, 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.
- (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, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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: PREVENTIVE AND/OR REMEDY FOR VASCULAR DISEASES

(54) 発明の名称: 血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤

(57) Abstract: Provided is an excellent medicinal composition for preventing and/or treating vascular diseases. A medicinal composition for preventing and/or treating vascular diseases which comprises: 1) a COX-1 selective inhibitor; and 2) clopidogrel or a pharmaceutically acceptable salt thereof. The medicinal composition for preventing and/or treating vascular diseases thus provided is particularly useful as a medicinal composition for preventing and/or treating arterial thrombosis, ischemic heart disease, ischemic brain disease, pulmonary embolism, peripheral circulation disorder, restenosis and reocclusion, essential thrombocytosis and so on.

(57) 要約: 【課題】優れた血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物を提供することである。【解決手段】本発明は、1) COX-1 選択的阻害剤及び、2) クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩からなる血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物に関する。本発明は、優れた血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物を提供するものとして有用であり、動脈血栓症、虚血性心疾患、虚血性脳疾患、肺動脈塞栓症、末梢循環障害、再狭窄および再閉塞、本態性血小板増加症などの予防及び／又は治療用医薬組成物を提供するものとして特に有用である。

WO 2009/123210 A1

明 細 書

血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤

技術分野

- [0001] 本発明は、COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩とクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤に関する。

背景技術

- [0002] 血小板はDonneによって1842年に発見されて以来(C. R. Acad. Sci. (paris) 14, 336-368, 1842)、長い間、止血に必要な血液中の1成分として扱われてきた。今日では血小板は単に止血機構の主役を演ずるだけでなく臨床的に注目される動脈硬化の成立、血栓性疾患を含む循環器疾患、癌転移、炎症、移植後の拒絶反応、さらに免疫反応への関与など多機能性を示すことが明らかにされてきている。
- [0003] 近年、狭心症、心筋梗塞など冠動脈狭窄、大動脈狭窄を基盤とした疾患の治療にPTCA療法やステント留置術が急速に普及して一定の成果を挙げている。しかし、これらの治療法は内皮細胞を含む血管組織を傷害し、急性冠閉塞、さらに慢性期に起こる再狭窄が問題となっている。このような血行再建療法後の種々の血栓性イベントに血小板が重要な役割を果たしている(Catheter Cardiovasc Interv 69:637-42, 2007)。従って、抗血小板剤の有効性が期待されるところであるが、従来の抗血小板剤では十分な効果が証明されるまでには至っていない。
- [0004] このような状況下、これらの循環器系疾患の予防又は治療剤としてアスピリン、シロスタゾール、プロスタグランジンI₂、プロスタグランジンE₁、チクロピジン、クロピドグレル(特許文献2及び3)、ジピリダモール等の抗血小板剤が使用されてきた。これら薬剤の中で、アスピリンとクロピドグレルは血栓塞栓性疾患患者の血栓性イベントの二次予防を目的として単剤および併用で汎用されつつある。
- [0005] クロピドグレルは血栓塞栓性疾患患者を対象としたCAPRIE試験においてアスピリンに対してイベント発症率を8.7%有意に低下させたものの(クロピドグレル5.83%/年vs.アスピリン5.32%/年)、その差は顕著なものではなく(非特許文献1)、より高いイベント抑

制率を示す薬剤の登場が切望されている。

[0006] 一方、アスピリンのイベント抑制率についてはメタ解析の結果が報告されており、500-1500 mg投与で19%、160-325 mg投与で26%、75-150 mgで32%、75 mg以下で13%であり、明確な用量依存性は認められなかった(Br J Med 324:71-86, 2002)。また、アスピリンの副作用である胃消化管出血についてもメタ解析の結果が報告されているが、発現頻度に用量依存性は認められず頻度は2-3%であった(Br J Med 321:1183-7, 2000)。これらの解析結果より血栓性イベント予防を目的とする場合には、低用量アスピリンが推奨されるようになったが、特に、ハイリスク患者に対するイベント抑制率は25%程度と低いことが報告されている(N Engl J Med 353:2373-83, 2005)。

[0007] 以上のようにアスピリンおよびクロピドグレルのイベント抑制率は満足できるものではなく、特に急性冠症候群(ACS)などハイリスク患者にとっては不十分と考えられている。このような背景から、CURE試験では、非ST上昇ACS患者を対象としてアスピリンに対するクロピドグレルの併用効果が検討されている。これによると併用群ではアスピリン単独群に比べイベント率を20%有意に低減した(非特許文献2)。また、CHARISMA試験においても、虚血性疾患患者に対するアスピリンおよびクロピドグレル併用時の有意な二次血栓性イベント抑制効果が報告されている(非特許文献3)。しかしながら、CURE試験においては出血性副作用が併用群で有意に増加することが報告されており、CHARISMA試験においては低リスク患者の一次予防効果に関しては併用群の有用性は認められなかった。したがって、今後の抗血栓療法の方針性としては、より高いイベント抑制率を達成する薬剤の創製とともに、薬効強度ばかりでなく出血性副作用にも配慮してそれら薬剤の適切な用法用量の設定を行い、優れた薬剤同士を併用する集学的治療が模索されていくものと考えられる。

[0008] アスピリンはアラキドン酸代謝経路の律速酵素であるcyclooxygenase-1(COX-1)の不可逆的阻害剤である。COXにはサブタイプがあり構成型のCOX-1の他、炎症時に発現する誘導型のCOX-2が知られている。最近の総説によると強い血小板凝集惹起作用や血管収縮作用をもつthromboxane A₂(TXA₂)の産生は血小板COX-1に由来し、一方、強い血小板凝集阻害作用や血管拡張作用をもつprostacyclin (PGI₂)の産生は主に血管内皮のCOX-2に、一部がCOX-1に由来すると報告されている(J Clin

n Invest 116:4-15, 2006)。また、アスピリンやNSAIDsにより惹起される胃潰瘍は、COX-1およびCOX-2の双方を阻害することにより生じるとの実験結果がある(Gastroenterology 119:706-14, 2000)。

[0009] 一方で、COX-1選択的阻害活性を有する化合物、及び、それらの化合物が従来のNSAIDsに見られる胃腸管障害等の副作用を生じないこと、が知られている(特許文献1)。しかしながら、これらの化合物が他の抗血栓剤の抗血栓作用を増強すること、及び、他の抗血栓剤との併用においても胃腸管障害等の副作用を生じないこと、については報告されていない。

[0010] 特許文献1:国際公開WO03/040110号パンフレット

特許文献2:米国特許第4,529,596号明細書

特許文献3:米国特許第4,847,265号明細書

非特許文献1:「ランセット(Lancet)」1996年, 348巻, p1329-1339

非特許文献2:「アメリカン・ハート・ジャーナル(American Heart Journal)」2003年, 145巻, p595-601

非特許文献3:「ザ・ニュー・イングランド・ジャーナル・オブ・メディシン(The New England Journal of Medicine)」2006年, 354巻, p1706-1717

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0011] 本発明の課題は、アスピリン、クロピドグレルなどの上市された血管性疾患の薬剤やそれらの併用療法と比較して、効力が増強し副作用が低減した優れた血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供することである。

課題を解決するための手段

[0012] 本発明者らは、「COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩」(例えば、3-メトキシ-1, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール(以下、Compound A))と、作用機序の異なる抗血栓剤である(+)-(S)-2-(2-クロロフェニル)-2-(4, 5, 6, 7-テトラヒドロチエノ[3, 2-c]ピリジン-5-イル)酢酸メチル(以下、クロピドグレル)又はその製薬学的に許容できる塩を併用した場合に、Compound A又はクロピドグレルを単独投与した場合やアスピリンとクロピドグレルを併用した場

合と比較して、顕著に優れた血管性疾患の予防及び／又は治療効果を有すること、
更には、胃腸管障害等の副作用が生じなかったことを確認し、本発明を完成させた。

[0013] 本発明の目的は、COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩とクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤を提供することである。

本発明の他の目的は、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩、及び、2)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を含有する医薬用組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩、及び、2)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を含有する、血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供することである。

本発明のさらなる目的は、クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩と併用して、血管性疾患を予防及び／又は治療するための医薬を製造するためのCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩の使用を提供することである。

本発明のさらなる目的は、1)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩の有効量と、2)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩の有効量を前記のヒト又は動物に投与することからなる血管性疾患を予防及び／又は治療する方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩、及び、2)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩、及び、製薬学的に許容される賦形剤を混合することからなる血管性疾患の予防及び／又は治療するための医薬用組成物の製造方法を提供することである。

本発明のさらなる目的は、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する製剤と、2)当該製剤をクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する製剤と併用することが表示された添付文書を含んでなる、血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供することである。

発明の効果

- [0014] 本発明は、血管性疾患の血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供するものとして有用である。更に、本発明は、胃腸管障害などの副作用が低減された上記疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供するものとして特に有用である。

図面の簡単な説明

- [0015] [図1]図1はモルモット塩化鉄惹起血栓モデルにおいて、Compound A、アスピリン及びクロピドグレル各々を単独投与した場合、Compound Aまたはアスピリンをクロピドグレルと併用投与した場合、及び、溶媒のみ投与した場合の血栓量を表示したものである。縦軸のP-conは、血栓の総蛋白量を示す。横軸のCは溶媒投与群(コントロール)を、CLO 1はクロピドグレル1mg/kg投与群を、Comp A 3はCompound A 3mg/kg投与群を、Comp A 3 + CLO 1はCompound Aの3mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、ASA 300はアスピリン300mg/kg投与群を、ASA 300 + CLO 1はアスピリン300mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、それぞれ示す。表中の*は、Student-t検定の結果、危険率5%未満で有意差のある群であることを示す。表中の**は、Student-t検定の結果、危険率1%未満で有意差のある群であることを示す。括弧中の数字(n)は、各群のモルモットの匹数を示す。
- [0016] [図2]図2は正常モルモットにCompound A、アスピリン又はクロピドグレルをそれぞれ単独で投与した場合の胃粘膜損傷長を表示したものである。縦軸のU・I(mm)は胃粘膜表面に認められた傷害部分の長さの総和を示し、各個体毎にその結果をプロットしている。さらに、図中の横線は各群の中央値を示している。横軸のCは溶媒投与群(コントロール)を、CLO 1はクロピドグレル1mg/kg投与群を、Comp-A 100はCompound A 100mg/kg投与群を、ASA 300はアスピリン300mg/kg投与群を、CLO 100はクロピドグレル100mg/kg投与群を、それぞれ示す。表中の**は、Wilcoxonの順位和検定の結果、危険率1%未満で有意差のある群であることを示す。
- [0017] [図3]図3は正常モルモットにクロピドグレルと共にCompound A又はアスピリンを併用投与したときの胃粘膜損傷長を表示したものである。縦軸のU・I(mm)は胃粘膜表面に認められた傷害部分の長さの総和を示し、各個体毎にその結果をプロットしている。さらに、図中の横線は各群の中央値を示している。横軸のCは溶媒とクロピドグレル

ル3mg/kgを併用した群を、Comp-A 100はCompound Aの100mg/kgとクロピドグレル3mg/kgを併用した群を、ASA 300はアスピリン300mg/kgとクロピドグレル3mg/kgを併用した群を、それぞれ示す。表中の**は、Wilcoxonの順位和検定の結果、危険率1%未満で有意差のある群であることを示す。

[0018] [図4]図4はCompound Aまたはアスピリンをクロピドグレルと併用で投与したときのモルモット全血を用いた凝固誘発TXB₂産生の阻害率を表示したグラフである。横軸のCは溶媒投与群(コントロール)を、CompAはCompound Aの3mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、ASAはアスピリン300mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、それぞれ示す。縦軸のT・I(%)は、溶媒投与群を阻害率0%とした場合の阻害率を示す。表中の**は、Student-t検定の結果、危険率1%未満で有意差のある群であることを示す。括弧中の数字は、各群のモルモットの匹数を示す。

[0019] [図5]図5はCompound Aまたはアスピリンをクロピドグレルと併用で投与したときのモルモット全血を用いたLPS誘発PGE₂産生の阻害率を表示したグラフである。横軸のCは溶媒投与群(コントロール)を、CompAはCompound Aの3mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、ASAはアスピリン300mg/kgとクロピドグレル1mg/kgを併用した群を、それぞれ示す。縦軸のP・I(%)は、溶媒投与群を阻害率0%とした場合の阻害率を示す。表中の**は、Student-t検定の結果、危険率1%未満で有意差のある群であることを示す。括弧中の数字は、各群のモルモットの匹数を示す。

発明を実施するための最良の形態

[0020] 本発明の好ましい態様を以下に示す。

(1)Compound A又はその製薬学的に許容できる塩と、クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤。

[0021] (2)Compound A又はその製薬学的に許容できる塩と、クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする、動脈血栓症、虚血性心疾患[たとえば狭心症(たとえば安定狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など)、心筋梗塞(たとえば急性心筋梗塞症など)、冠動脈血栓症など]、虚血性脳疾患[たとえば脳梗塞(たとえば急性脳血栓症など)、脳血栓症(たとえば脳塞栓症など)、一過性脳虚

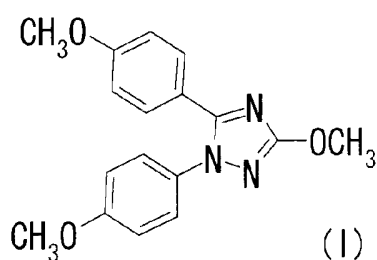
血(たとえば一過性虚血発作など)など]、肺動脈塞栓症、末梢循環障害[たとえば閉塞性血栓血管炎(すなわちバージャー病)、レイノー病など]、再狭窄および再閉塞[たとえば経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄および／または再閉塞、血栓溶解薬(たとえば組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)など)を投与後の再狭窄および再閉塞]、本態性血小板増加症の予防剤及び／又は治療剤。

[0022] (3)Compound A又はその製薬学的に許容できる塩と、クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせることを特徴とする、動脈血栓症、虚血性心疾患[たとえば狭心症(たとえば安定狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など)、心筋梗塞(たとえば急性心筋梗塞症など)、冠動脈血栓症など]、虚血性脳疾患[たとえば脳梗塞(たとえば急性脳血栓症など)、脳血栓症(たとえば脳塞栓症など)、一過性脳虚血(たとえば一過性虚血発作など)など]、再狭窄および再閉塞[たとえば経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄および／または再閉塞、血栓溶解薬(たとえば組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)など)を投与後の再狭窄および再閉塞など]の予防剤及び／又は治療剤。

[0023] 本明細書の上記または下記記載において、本発明範囲に含まれる様々な定義の好適例を、下記で詳細に説明する。

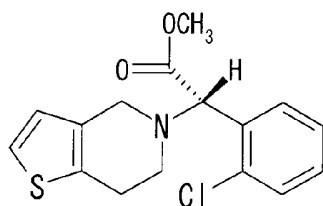
[0024] 本発明に用いられるCompound Aは、下記の構造式(I)で示される化合物である。

[化1]



[0025] 本発明に用いられるクロピドグレルは下記の構造式(II)で示される化合物である。

[化2]



(11)

[0026] 「血管性疾患」とは、血管中の血栓によって引き起こされる疾患又は症状を意味する。具体的には動脈血栓症、虚血性心疾患[たとえば狭心症(たとえば安定狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など)、心筋梗塞(たとえば急性心筋梗塞症など)、冠動脈血栓症など]、虚血性脳疾患[たとえば脳梗塞(たとえば急性脳血栓症など)、脳血栓症(たとえば脳塞栓症など)、一過性脳虚血(たとえば一過性虚血発作など)など]、肺動脈塞栓症、末梢循環障害[たとえば閉塞性血栓性血管炎(すなわちバージャー病)、レイノー病など]、再狭窄および再閉塞[たとえば経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄および/または再閉塞、血栓溶解薬(たとえば組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)など)を投与後の再狭窄および再閉塞]、本態性血小板増加症などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

[0027] 本明細書において、「COX-1選択的阻害剤」とは、COX-2に対する阻害活性よりもCOX-1に対する阻害活性が強い性質を有する物質を意味する。好ましくは、「クロピドグレルを併用したモルモット塩化鉄惹起血栓モデルにおける薬物有効量の投与時において、凝固誘発ThromboxaneB2産生阻害率が溶媒群に対して70%以上、かつ、LPS誘発ProstaglandineE2(PGE2)産生阻害率が溶媒群に対して20%未満である化合物」を意味する。具体的には、例えばCompound Aが含まれる。

[0028] 「クロピドグレルを併用したモルモット塩化鉄惹起血栓モデルにおける薬物有効量の投与時において、凝固誘発ThromboxaneB2産生阻害率が溶媒群に対して70%以上、かつ、LPS誘発ProstaglandineE2(PGE2)産生阻害率が溶媒群に対して20%未満である化合物」とは、本願の実施例3に記載された方法により算出された、凝固誘発ThromboxaneB2産生阻害率が溶媒群に対して70%以上であり、LPS誘発ProstaglandineE2(PGE2)産生阻害率が溶媒群に対して20%未満である化合物を意味する。

[0029] 本発明の「COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩とクロピドグレ

ル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤」としては、有効量のCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩と有効量のクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を含有してなる、血管性疾患の予防及び／又は治療用の医薬組成物(合剤)、並びに、第一製剤としてCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤と、第二製剤としてクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤の2種類の製剤を含むキットを包含する。ここで、2種類の製剤は同一又は異なる投与ルートで同時に若しくは別々に投与されるものである。

- [0030] 上記「2種類の製剤を含むキット」とは、それぞれの有効成分を含む2種類の製剤を、これらの有効成分の併用療法に用いることができるように組み合わせて含むものであり、所望によりプラセボ剤等のそれぞれの投与時期に合わせた投与を容易にする追加的な製剤や表示部材を含んでいてもよい包装品が挙げられる。また、「同時に」とは、第一製剤と第二製剤を一緒に同じ投与経路で投与することを意味し、「別々に」とは、第一製剤と第二製剤を同一若しくは異なる投与経路で、同一若しくは異なる投与頻度若しくは投与間隔で、別々に投与することを意味する。好ましくは、各製剤のバイオアベイラビリティ、安定性等を考慮し、それぞれの製剤に適した製剤処方、投与経路、投与頻度等の投与条件下にて、同時に若しくは別々に投与される。
- [0031] Compound A及び／又はその製薬学的に許容できる塩は特許文献1に記載された製法により、あるいはそれらに準じた製法により容易に入手可能である。
- [0032] クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩は、米国特許第4,529,596号明細書及び米国特許第4,847,265号明細書に記載された製法により、あるいはそれらに準じた製法により容易に入手可能である。
- [0033] クロピドグレルを併用したモルモット塩化鉄惹起血栓モデルにおける薬物有効量の投与時において、凝固誘発ThromboxaneB₂産生阻害率が溶媒群に対して70%以上、かつ、LPS誘発ProstaglandineE₂ (PGE₂)産生阻害率が溶媒群に対して20%未満である化合物又はその製薬学的に許容できる塩は、本願出願時に、先行技術の実施により入手可能な化合物を実施例3の方法で評価することにより、容易に入手可能で

ある。

[0034] COX-1選択的阻害剤の好適な塩は、医薬として許容される慣用の無毒の塩であつて、金属塩、たとえばアルカリ金属塩(たとえばナトリウム塩、カリウム塩など)およびアルカリ土類金属塩(たとえばカルシウム塩、マグネシウム塩など)、アンモニウム塩、有機塩基塩(たとえばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、ジシクロヘキシルアミン塩など)、有機酸塩(たとえば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩など)、無機酸塩(たとえば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩など)、アミノ酸(たとえばアルギニン、アスパラギン酸、グルタミン酸など)との塩などを挙げることができる。クロピドグレルの好適な塩は、医薬として許容される慣用の無毒の塩であつて、有機酸塩(酢酸塩、マロン酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ギ酸塩、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等)、無機酸塩(塩酸塩、臭化水素塩、硫酸塩、リン酸塩等)、アミノ酸塩(アルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等)などを挙げることができる。特に好ましくは、硫酸塩である。

[0035] COX-1選択的阻害剤及びクロピドグレル又はそれらの製薬学的に許容できる塩は、水和物、製薬学的に許容可能な各種溶媒和物も形成し得る。これら水和物、溶媒和物も本発明に含まれる。

[0036] 本発明のCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩とクロピドグレル又はその製薬学的に許容される塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物は、有効量のCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩と、有効量のクロピドグレル又はその製薬学的に許容される塩とを、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって、合剤として、若しくは別々の製剤として調製することにより製造することができる。これらの製剤は、当分野において通常用いられている薬剤用担体、賦形剤等を用いて通常使用されている方法によって調製することができる。投与は錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれの形態

であってもよい。

[0037] 本発明による経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆粒剤等が用いられる。このような固体組成物においては、1種又は2種以上の有効成分を、少なくとも1種の不活性な希釈剤、例えば乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、及び/又はメタケイ酸アルミン酸マグネシウム等と混合される。組成物は、常法に従って、不活性な希釈剤以外の添加剤、例えばステアリン酸マグネシウムのような滑沢剤や繊維素グリコール酸カルシウムのような崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は必要によりショ糖、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレートなどの糖衣又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0038] 経口投与のための液体組成物は、製薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤又はエリキシル剤等を含み、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば精製水又はエタノールを含む。当該液体組成物は不活性な希釈剤以外に可溶化剤、湿潤剤、懸濁剤のような補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤を含有していてもよい。

[0039] 非経口投与のための注射剤は、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤又は乳濁剤を含有する。水性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えば注射用蒸留水又は生理食塩液が含まれる。非水溶性の溶液剤又は懸濁剤としては、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール又はオリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、又はポリソルベート80(局方名)等がある。このような組成物は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、又は溶解補助剤を含んでもよい。これらは例えばバクテリア保留フィルターを通す濾過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化される。また、これらは無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0040] 経鼻剤等の経粘膜剤は固体、液体又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば公知のpH調整剤、防腐剤、増粘剤や賦形剤が適宜添加され、固体、液体若しくは半固体状に成形される。経鼻剤は通常の

スプレー器具、点鼻容器、チューブ、又は鼻腔内挿入具等を用いて投与される。

- [0041] 本発明に用いられる、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含有する薬剤、又は、2)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩並びにクロピドグレル又はその製薬学的に許容される塩、を有効成分として含有する薬剤は、血管性疾患を有する患者に対し投与され、1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩の1日の投与量、又は、2)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容される塩並びにクロピドグレル又はその製薬学的に許容される塩の合計の1日の投与量は、通常経口投与の場合、体重当たり約0.001乃至100mg/kgが適当であり、一日1回で、あるいは2乃至4回に分けて投与する。静脈内投与される場合は、1日の投与量は、体重当たり約0.0001乃至10mg/kgが適当で、1日1回乃至複数回に分けて投与する。また、経粘膜剤としては、体重当たり約0.001乃至100mg/kgを1日1回乃至複数回に分けて投与する。投与量は症状、年齢、性別等を考慮して個々の場合に依じて適宜決定される。

実施例

- [0042] 以下の実施例は、本発明をより詳細に説明することを目的とし、本発明が下記実施例に限定されるものではない。本発明は実施例により十分に説明されているが、当業者にとり種々の変更や修飾が当然であろうことは理解される。従って、その様な変更や修飾が本発明の範囲を逸脱するものでない限り、それらは本発明に含まれるものである。

[0043] 実施例1

(実験)

抗血栓作用の検証は、モルモット塩化鉄惹起血栓モデルを用いて「Thrombosis Research」(1990年、60巻、p269-280)記載の実験を1部改変して行なった。溶媒として0.5%メチルセルロース溶液を用い、クロピドグレル溶液、アスピリン懸濁液及びCompound A懸濁液を調製した。絶食させた雄性ハートレー系モルモットに、クロピドグレル溶液は血栓惹起2時間前に、アスピリン懸濁液及びCompound A懸濁液は血栓惹起1時間前に経口投与した。血栓は以下の手順で惹起させた。モルモットをペントバルビタール麻酔下にて開腹し、腹部大動脈を周囲組織より注意深く剥離した。剥離した

血管の下にパラフィルムを敷き、10%FeCl₃溶液を染み込ませた5mm×4mmのろ紙を血管表面に乗せて遮光した。10分後にろ紙を取り除き、遮光下でさらに45分放置した。剥離した血管の傷害部分の両端をクリップで止め、その内側をハサミで切って血管を採取した。採取した血管を縦に切り開き、血管中に生成した血栓をピンセットで取り出して、0.5mol/l NaOHに溶解した。DC protein assay kit (BIO-RAD Laboratories)を用いて、手順書に従い蛋白定量した。形成された血栓の総蛋白量を抗血栓作用の指標とし、Student-t検定を用いて各群間の有意差検定を行った。

[0044] (結果)

血栓の総蛋白量の測定結果を図1に示す。クロピドグレル1mg/kg投与群(CLO1)、Compound Aの3mg/kg投与群(Comp A3)、アスピリン300mg/kg投与群(ASA300)においては、コントロール(溶媒投与群)(C)に比べて統計学的に有意な差を示した。また、クロピドグレル1mg/kgとCompound Aの3mg/kgを併用した群(Comp A3 + CLO1)は、クロピドグレル単独投与群(CLO1)およびCompound A単独投与群(Comp A3)に比べて統計学的に有意な差を示した。一方、クロピドグレル1mg/kgとアスピリン300mg/kgを併用した群(ASA300+CLO1)は、クロピドグレル単独投与群(CLO1)に比べて有意な差を示したものの、アスピリン単独投与群(ASA300)に比べては有意な差が見られず、明確な併用効果は観察されなかった。また、クロピドグレルとCompound Aの併用群(Comp A3 + CLO1)はクロピドグレルとアスピリンの併用群(ASA300 + CLO1)に比べて、統計学的に有意な差を示した。即ち、Compound Aは、Compound Aと同等以上の抗血栓作用を示す量のアスピリン(Compound Aの100倍量)を用いた場合と比較して、クロピドグレルの抗血栓作用を顕著に増強することが示された。従って、Compound Aは、従来使用されているアスピリンよりも、遥かに優れたクロピドグレルの抗血栓作用の増強作用があることが示された。

[0045] 実施例2

(実験)

胃粘膜に対する薬物が及ぼす影響の検討は、正常モルモットを用いて行った。溶媒として0.5%メチルセルロース溶液を用い、クロピドグレル溶液、アスピリン懸濁液及びCompound A懸濁液を調製した。絶食させた雄性ハートレー系モルモットにクロピド

グレル溶液、アスピリン懸濁液又はCompound A懸濁液を強制経口投与した。各薬剤の投与量は、単剤の評価においては、アスピリンは薬効発現用量の300mg/kgを、Compound A及びクロピドグレルは薬効発現用量よりも約30倍高用量である100mg/kgを投与した。また、アスピリン及びCompound Aのクロピドグレル併用投与時の評価においては、クロピドグレル3mg/kgに加えて、アスピリン併用群ではアスピリン300mg/kgを、Compound A併用群ではCompound A 100mg/kgを同時に投与した。投与後3時間後、モルモットを二酸化炭素の深麻酔により屠殺して、速やかに胃を摘出した。摘出した胃の食道部を結紮し、幽門部より15mlの4%中性緩衝ホルマリン溶液を注入した後、幽門部を結紮した状態で同溶液中に約1時間静置して軽度に固定した。その後、胃を大弯に沿って切開し胃粘膜損傷長(mm)を実体顕微鏡を用いて測定した。Wilcoxonの順位和検定を用いて各群間の有意差検定を行った。

[0046] (結果)

胃粘膜損傷長の測定結果を図2及び3に示す。アスピリン(ASA)300mg/kg投与群では、胃粘膜損傷が明確に生じていた。一方、Compound A(Comp A)及びクロピドグレル(CLO)100mg/kg投与群では、胃粘膜に対して明確な作用が確認できなかった。さらに、3mg/kgのクロピドグレルを併用投与した場合においても、アスピリン300mg/kg併用投与群では、明確に胃粘膜損傷が生じた。また、アスピリンはクロピドグレルとの併用投与時の胃粘膜損傷が、アスピリン単剤を用いた場合に起きる胃粘膜損傷よりも増悪する傾向が見られた。一方で、Compound A(Comp A)100mg/kg併用群では、3mg/kgのクロピドグレルを併用投与した場合においても、胃粘膜に対して明確な作用が確認できなかった。

[0047] 実施例3

(実験)

Cyclooxygenase (COX)-1/2の阻害作用の選択性検証は、モルモット全血を用いた凝固誘発Thromboxane B_2 (TXB₂)産生阻害(COX-1阻害)およびモルモット全血を用いたLPS誘発Prostaglandin E₂ (PGE₂)産生阻害を指標に行った。溶媒は0.5%メチルセルロース溶液を用いた。クロピドグレルは溶解、アスピリン及びCompound Aは懸濁して、絶食下雄性ハートレー系モルモットにクロピドグレルは採血2時間前に、アスピ

リン及びCompound Aは1時間前に経口投与した(薬剤投与群)。一方で、溶媒投与群としては、クロピドグレルを採血2時間前に、溶媒を1時間前に経口投与した。モルモットをエーテル麻酔下にて開腹し、腹部大動脈より4ml採血し、1mlを抗凝固剤非添加のチューブに分注後静置、3mlを300 μ lのクエン酸ナトリウムの入ったチューブに分注し、転倒混和した。抗凝固剤非添加の全血は37°C、1時間インキュベート後、インドメタシンを終濃度10 μ Mになるように添加し、4°C、15000rpmで遠心して血清を採取した。血清中のTXB₂濃度をTXB₂ EIA Kit (Cayman Chemicals)を用いて測定した。クエン酸ナトリウム添加した全血はLPSを終濃度100 μ g/mlとなるように添加し、37°C、24時間インキュベート後、インドメタシンを終濃度10 μ Mになるように添加し、4°C、15000rpmで遠心して血漿を採取した。採取した血漿100 μ lに対し、メタノール400 μ lを添加し、4°C、15000rpmで遠心後、上清をガラスチューブに全量分注し、エバポレーターを用いて乾固させた。100 μ lのEIAバッファーを添加し、ガラスチューブ内の乾固物を完全に溶解した。バッファー中のPGE₂濃度をPGE₂ EIA Kit (Cayman Chemicals)を用いて測定した。TXB₂濃度およびPGE₂濃度各々の溶媒群に対する阻害率を計算式「100－(薬剤投与群濃度／溶媒投与群濃度)＊100(%)」を用いて計算し、Student-t検定を用いて溶媒群を対照とした有意差検定を行った。

- [0048] (結果)凝固誘発TXB₂産生阻害の結果を図4に示す。クロピドグレル1mg/kgとの併用下においてCompound A(Comp A)3mg/kg、アスピリン(ASA)300mg/kg共に溶媒投与群(C)に比べて統計学的に有意な凝固誘発TXB₂産生阻害作用を示し、阻害率はそれぞれ82.1%、100.0%であった。LPS誘発PGE₂産生阻害の結果を図5に示す。クロピドグレル1mg/kgとCompound A 3mg/kgを併用しても、溶媒投与群に比べて有意なPGE₂産生阻害作用は確認できなかった。一方、クロピドグレル1mg/kgとアスピリン300mg/kgを併用すると、溶媒投与群に比べて有意なPGE₂産生阻害作用が確認できた。阻害率はそれぞれ、10.1%、90.4%であった。

産業上の利用可能性

- [0049] 本発明の医薬組成物は、血管性疾患の血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬組成物を提供するものとして有用である。更に、本発明の医薬組成物は、胃腸管障害などの副作用が低減された上記疾患の予防及び／又は治療用医薬組成

物を提供するものとして特に有用である。更に、本発明の医薬組成物は、動脈血栓症、虚血性心疾患[たとえば狭心症(たとえば安定狭心症、切迫梗塞を含む不安定狭心症など)、心筋梗塞(たとえば急性心筋梗塞症など)、冠動脈血栓症など]、虚血性脳疾患[たとえば脳梗塞(たとえば急性脳血栓症など)、脳血栓症(たとえば脳塞栓症など)、一過性脳虚血(たとえば一過性虚血発作など)など]、肺動脈塞栓症、末梢循環障害[たとえば閉塞性血栓血管炎(すなわちバージャー病)、レイノー病など]、再狭窄および再閉塞[たとえば経皮経管冠動脈形成術(PTCA)後の再狭窄および／または再閉塞、血栓溶解薬(たとえば組織プラスミノゲン活性化因子(tPA)など)を投与後の再狭窄および再閉塞]、本態性血小板増加症など予防及び／又は治療用医薬用組成物を提供するものとして特に有用である。

請求の範囲

- [1] COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩とクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を組み合わせたことを特徴とする血管性疾患の予防剤及び／又は治療剤。
- [2] 1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩、及び、2)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を含有する医薬用組成物。
- [3] COX-1選択的阻害剤が、3-メトキシ-1, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール又はその製薬学的に許容できる塩である、請求項2に記載の医薬用組成物。
- [4] 1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩、及び、2)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を含有する、血管性疾患の予防及び／又は治療用医薬用組成物。
- [5] COX-1選択的阻害剤が、3-メトキシ-1, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール又はその製薬学的に許容できる塩である請求項4に記載の医薬用組成物。
- [6] クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩と併用して、血管性疾患を予防及び／又は治療するための医薬を製造するためのCOX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩の使用。
- [7] COX-1選択的阻害剤が、3-メトキシ-1, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール又はその製薬学的に許容できる塩である請求項6に記載の使用。
- [8] 1)クロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩の有効量と、2)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩の有効量を前記のヒト又は動物に投与することからなる血管性疾患を予防及び／又は治療する方法。
- [9] COX-1選択的阻害剤が、3-メトキシ-1, 5-ビス(4-メトキシフェニル)-1H-1, 2, 4-トリアゾール又はその製薬学的に許容できる塩である請求項8に記載の方法
- [10] 1)COX-1選択的阻害剤又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する製剤と、2)当該製剤をクロピドグレル又はその製薬学的に許容できる塩を有効成分として含有する製剤と併用することが表示された添付文書を含んでなる、血管性疾

患の予防及び／又は治療用医薬用組成物。

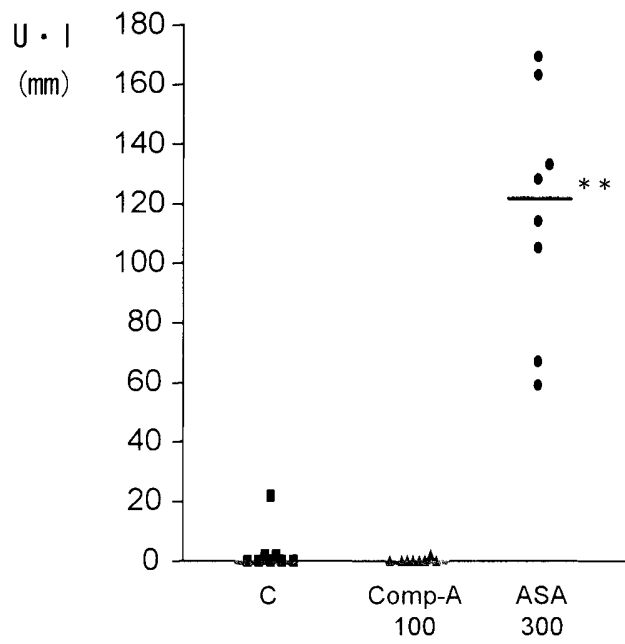
Bar graph showing the effect of various treatments on P-con (mg). The y-axis ranges from 0.0 to 0.6 mg. The x-axis shows treatments: C, CLO 1, Comp A 3, Comp A 3 + CLO 1, ASA 300, and ASA 300 + CLO 1. Sample sizes (n) are indicated above each bar: (8), (8), (5), (5), (5), and (6) respectively. Significance levels are indicated by asterisks (*, **) and brackets connecting the bars.

Treatment	n	P-con (mg)
C	(8)	~0.57
CLO 1	(8)	~0.38
Comp A 3	(5)	~0.21
Comp A 3 + CLO 1	(5)	~0.08
ASA 300	(5)	~0.17
ASA 300 + CLO 1	(6)	~0.14

Significance levels: * indicates p < 0.05, ** indicates p < 0.01. Brackets indicate significant differences between the control (C) and the respective treatment groups.

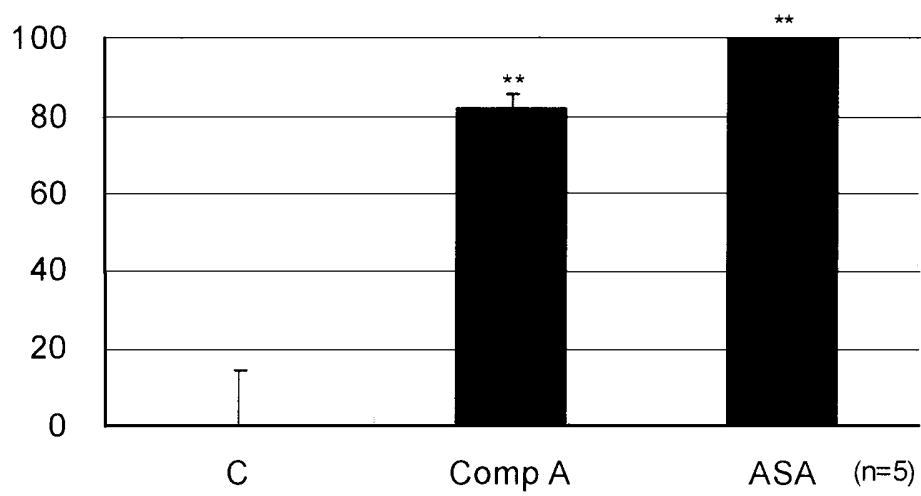
[illegible]

[図3]



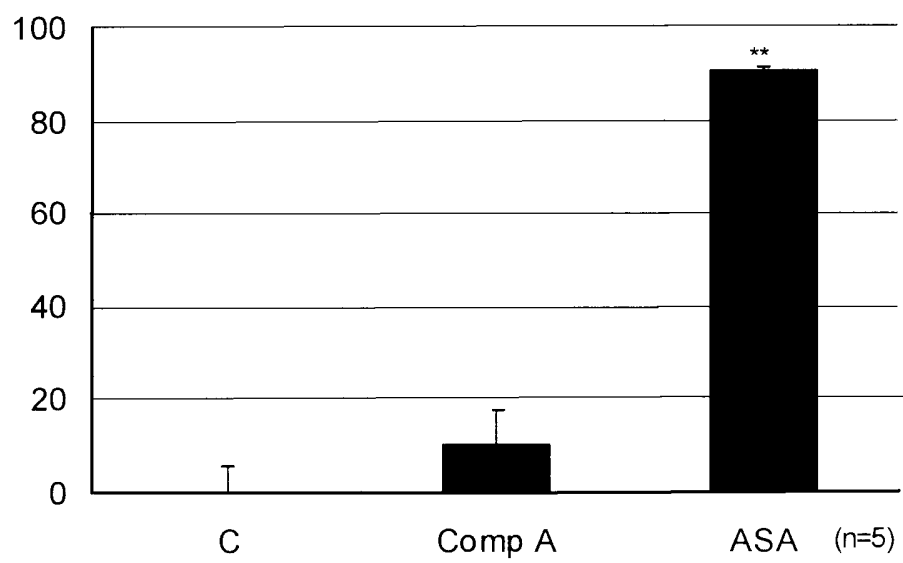
[図4]

T · I (%)



[図5]

P・I (%)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/056708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(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) A61K31/4365, A61K31/4196, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/08, A61P9/10, A61P43/00 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 1996-2009 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2009 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2009 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CA/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2007/91719 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.), 16 August, 2007 (16.08.07), Full text (Family: none)	1-7, 10
Y	WO 2006/138214 A1 (Elan Pharma International, Ltd), 28 December, 2006 (28.12.06), Full text & JP 2008-543843 A & US 2007/0003615 A1 & EP 1898911 A	1-7, 10
<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 16 April, 2009 (16.04.09)		Date of mailing of the international search report 28 April, 2009 (28.04.09)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer
Facsimile No.		Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/056708

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2008/29912 A1 (National University Corp. Okayama University), 13 March, 2008 (13.03.08), Full text (Family: none)	1-7,10
Y	WO 2003/40110 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.), 15 May, 2003 (15.05.03), Full text & JP 2004-521964 A & US 2003/0191155 A1 & EP 1442026 A	1-7,10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2009/056708

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.: 8, 9

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 8 and 9 include the methods for treatment of the human body or animal body by surgery or therapy and thus relate to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

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 additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

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

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ 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 (I P C))			
Int.Cl. A61K31/4365(2006.01)i, A61K31/4196(2006.01)i, A61P7/02(2006.01)i, A61P9/00(2006.01)i, A61P9/08(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P43/00(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. A61K31/4365, A61K31/4196, A61P7/02, A61P9/00, A61P9/08, A61P9/10, A61P43/00			
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 0 9 年 日本国実用新案登録公報 1 9 9 6 - 2 0 0 9 年 日本国登録実用新案公報 1 9 9 4 - 2 0 0 9 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)			
CA/REGISTRY (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	
Y	WO 2007/91719 A1 (Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.) 2007.08.16, 全文 (ファミリーなし)	1-7, 10	
Y	WO 2006/138214 A1 (Elan Pharma International, Limited) 2006.12.28, 全文 & JP 2008-543843 A & US 2007/0003615 A1 & EP 1898911 A	1-7, 10	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> 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 6 . 0 4 . 2 0 0 9		国際調査報告の発送日 2 8 . 0 4 . 2 0 0 9	
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) 岩下 直人 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 5 2	4 C 9 8 4 1

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	WO 2008/29912 A1 (National University Corporation Okayama University) 2008.03.13, 全文 (ファミリーなし)	1-7, 10
Y	WO 2003/40110 A1 (Fujisawa Pharmaceutical Co., Ltd.) 2003.05.15, 全文 & JP 2004-521964 A & US 2003/0191155 A1 & EP 1442026 A	1-7, 10

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（P C T 17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. ☒ 請求項 8,9 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8,9は「手術又は治療による人体又は動物の体の処置方法」を包含するものであるので、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求項 _____ 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. ☐ 請求項 _____ は、従属請求の範囲であってP C T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項について作成した。
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項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項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項について作成した。

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はあったが、異議申立てはなかった。