

(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2005-523283

(P2005-523283A)

(43) 公表日 平成17年8月4日(2005.8.4)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/566	A 6 1 K 31/566	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/57	A 6 1 K 31/57	
A 6 1 K 31/714	A 6 1 K 31/714	
A 6 1 P 15/12	A 6 1 P 15/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-569211 (P2003-569211)	(71) 出願人	300049958
(86) (22) 出願日	平成14年11月15日 (2002.11.15)		シエーリング アクチエンゲゼルシャフト
(85) 翻訳文提出日	平成16年10月14日 (2004.10.14)		ドイツ連邦共和国 デー-1 3 3 5 3 ベ
(86) 国際出願番号	PCT/NL2002/000741		ルリン ミューラーシュトラッセ 1 7 8
(87) 国際公開番号	W02003/070255	(74) 代理人	100099759
(87) 国際公開日	平成15年8月28日 (2003.8.28)		弁理士 青木 篤
(31) 優先権主張番号	02075695.3	(74) 代理人	100077517
(32) 優先日	平成14年2月21日 (2002.2.21)		弁理士 石田 敬
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	(74) 代理人	100087871
			弁理士 福本 積
		(74) 代理人	100087413
			弁理士 古賀 哲次
		(74) 代理人	100082898
			弁理士 西山 雅也
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 1又は複数のステロイド、1又は複数のテトラヒドロ葉酸成分およびビタミンB12を含む医薬組成物

(57) 【要約】

哺乳類の女性におけるホルモン性避妊薬法またはホルモン補充療法に使用するためのキットに関するものであって、前記キットは エストロゲンおよびプロゲストゲンからなる群から選ばれる少なくとも1 μ gの1又は複数のステロイド；(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の医薬として許容される塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも0.1mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分；ならびに少なくとも0.1mgのビタミンB12を含む少なくとも10経口投薬単位を含む。本発明の他の観点は、哺乳類の女性における投薬単位を含む1又は複数のステロイドの少なくとも1日1回の経口投与を含むホルモン性避妊薬法およびホルモン置換療法に関するものであって、その時該投薬単位は少なくとも0.1 mgの1又は複数の上述テトラヒドロ葉酸化合物成分および少なくとも0.1 mgのビタミンB12を追加的に含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳類の雌性におけるホルモン性避妊薬法またはホルモン補充療法に使用するためのキットであって、前記キットは

a) エストロゲンおよびプロゲステロンからなる群から選ばれる少なくとも $1\mu\text{g}$ の1又は複数のステロイド、

b) (6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の医薬として許容される塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも 0.1mg の1又は複数のテトラヒドロ葉酸塩成分、ならびに

c) 少なくとも 0.1mg のビタミンB12

を含む少なくとも10経口投薬単位を含むことを特徴とするキット。

10

【請求項 2】

a) $2\mu\text{g}$ ~ 30mg の1又は複数のステロイド、

b) 0.2 ~ 15mg の1又は複数の葉酸成分、および

c) 0.2 ~ 20mg のビタミンB12、

を含む少なくとも10投薬単位を含む請求項1に記載のキット。

【請求項 3】

1又は複数の葉酸成分およびビタミンB12を指示量で含むが、エストロゲンまたはプロゲステロンを含まない1又は複数の投薬単位、好ましくは3~8投薬単位を更に含む請求項1又は2に記載のキット。

20

【請求項 4】

前記1又は複数の葉酸成分が、5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-テトラヒドロ葉酸、及びこれらの酸の医薬として休養される塩並びにグルタミル誘導体からなる群から選ばれる1又は複数のテトラヒドロ葉酸成分である、請求項1~3のいずれか1項に記載のキット。

【請求項 5】

哺乳類の雌性におけるホルモン性避妊薬法に使用するための経口投薬単位を含む複数のステロイドを含むキットであって、前記方法は排卵を抑制するために有効量のステロイドを提供するように哺乳類の雌性に対し1又は複数の投薬単位の少なくとも1日1回の経口投与を含んで成り、そしてその際に該投薬単位は(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の医薬として許容される塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも 0.1mg の1~複数のテトラヒドロ葉酸成分、ならびに少なくとも 0.1mg のビタミンB12をさらに含むことを特徴とするキット。

30

【請求項 6】

閉経の近い、閉経期の、または閉経後の哺乳類の雌性におけるホルモン置換療法に使用するための経口投薬単位を含む複数のステロイドを含むキットであって、前記方法は性腺機能低下症の症状を予防または抑制するために有効量のステロイドを提供するために、女性に対して1又は複数の投薬単位の少なくとも1日1回の経口投与を含むものであり、そしてその際に、該投薬単位は(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の医薬として許容される塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも 0.1mg の1又は複数のテトラヒドロ葉酸塩成分、ならびに少なくとも 0.1mg のビタミンB12

40

50

を更に含むことを特徴とするキット。

【請求項 7】

前記ステロイドがエストロゲンおよびプロゲステゲンからなる群から選ばれる、請求項 5 又は 6 に記載のキット。

【請求項 8】

前記投薬単位を、葉酸塩成分の欠乏症を予防または治療するために 1 又は複数の葉酸塩成分の治療的に有効量を提供するために投与するための、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 9】

前記方法が、雌性に対して

- a) 2 μ g ~ 30mg の 1 又は複数のステロイド、
- b) 0.2 ~ 15mg の 1 又は複数の葉酸塩成分、および
- c) 0.2 ~ 20mg のビタミン B12、

の 1 日用量を少なくとも連続 18 日間提供する投与処方計画を含む、請求項 5 ~ 8 のいずれか 1 項に記載のキット。

10

【請求項 10】

前記 1 又は複数の葉酸成分が、5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-テトラヒドロ葉酸、及びこれらの酸の医薬として許容される塩並びにこれらのグルタミル誘導体からなる群から選ばれる、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 11】

前記方法が雌性に対して 3 ~ 40 μ g のエチニルエストラジオール当量のエストロゲンおよび/または 30 ~ 750 μ g のレボノルゲステレル当量のプロゲステゲンの 1 日用量を少なくとも連続 18 日間提供する投与処方計画を含む、請求項 5 ~ 10 のいずれか 1 項に記載のキット。

20

【請求項 12】

前記方法が、少なくとも 40 日間、好ましくは少なくとも 90 日間の時間間隔中の投薬単位を含むステロイドの本質的に連続的な投与を含む、請求項 5 ~ 11 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 13】

前記投薬単位が、3 ~ 40 μ g、好ましくは 10 ~ 30 μ g のエチニルエストラジオールを含む、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載のキット。

30

【請求項 14】

前記方法が、少なくとも 40 日間、好ましくは少なくとも 90 日間の時間間隔中の 1 又は複数のテトラヒドロ葉酸塩成分およびビタミン B12 の本質的に連続的な投与を含む、請求項 5 ~ 13 のいずれか 1 項に記載のキット。

【請求項 15】

前記方法が、1 又は複数のテトラヒドロ葉酸塩成分およびビタミン B12 を投与するが、エストロゲンまたはプロゲステゲンを投与しない 3 ~ 8 日間の休止期を含む、請求項 14 に記載のキット。

【請求項 16】

前記 1 又は複数の葉酸成分が、葉酸類、葉酸の医薬として許容される塩、葉酸のグルタミル誘導体、およびこれらの物質の前駆体からなる群から選ばれる少なくとも 1 又は複数のテトラヒドロ葉酸成分である、請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載のキット。

40

【請求項 17】

前記投薬単位が、少なくとも 3mg のビタミン B6、より好ましくは 5 ~ 250mg のビタミン B6 を含む、請求項 1 ~ 16 のいずれか 1 項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類の雌性におけるホルモン性避妊薬法またはホルモン補充療法に使用す

50

るための複数の経口投薬単位を含む製薬キットに関するものであって、前記キットはエステロゲンおよびプロゲステゲンからなる群から選ばれる1又は複数のステロイド、1又は複数のテトラヒドロ葉酸類、およびビタミンB12を含む少なくとも10投薬単位を含む。

本発明の他の観点は、哺乳類の女性におけるホルモン性避妊薬法およびホルモン補充療法にかかわるものであって、前記方法は排卵を抑制および/または性腺機能低下症の症状を予防または鎮静するために有効量のステロイドを提供するために、哺乳類の女性に対し、1又は複数の投薬単位を少なくとも1日1回経口投与することを含み、その時に該投薬単位は1又は複数のテトラヒドロ葉酸成分およびビタミンB12を追加的に含む。

【背景技術】

【0002】

ホルモン調製品の反復経口投与は、ことにホルモン避妊法またはホルモン補充療法に係り、葉酸化合物の消耗と関わっている (Martindale, The Complete Drug Reference, MICROMEDEX (商標) Healthcare Series Vol. III, 有効期限3/2002)。経口避妊薬の使用におけるビタミンB12の減少に言及した報告もある (例、Martindale)。

【0003】

WO 99/53910は、経口避妊薬またはホルモン補充療法組成物の何れかを含む製薬組成物を含む葉酸化合物を記述している。これらの組成物は、葉酸化合物で治療可能な疾患で苦しんでいるかまたは苦しむリスクの増加した患者に葉酸化合物を投与する方法における使用を意図している。WO 99/53910は、妊婦における低葉酸化合物レベルの修正には少なくとも2か月かかり、また葉酸化合物の貯えはたった数週間しか持たないと記述している。経口避妊薬の使用を中止する直前または妊娠反応が陽性になった直後の葉酸化合物の補充は、発育する胎児を最適に保護するには不十分であろうとも、同特許は記述している。同特許はさらに、経口避妊薬使用者の間の葉酸塩レベルの減少は、経口避妊薬使用中止後3ないし6ヶ月の間に妊娠したそのような使用者に対してさらなる危険を課しているとも記述している。

【0004】

WO 99/53910に記載されている如く、葉酸化合物および経口避妊薬またはホルモン補充療法組成物の複合投与は、経口避妊薬およびホルモン補充療法組成物の使用者における葉酸化合物欠乏症の防止を助ける利点がある。

しかしながら、経口避妊薬およびホルモン補充療法組成物への葉酸化合物添加は、巨赤芽球性貧血のようなビタミンB12欠乏症の症状を覆い隠すという重大な健康リスクを課する。ビタミンB12欠乏症で見られる血液異常は、葉酸化合物単独での治療に反応する。しかしながら、ビタミンB12欠乏症で引き起こされる神経精神異常は、矯正されずにむしろ悪化するであろう。たとえば、ビタミンB12欠乏症の結果としての巨赤芽球性貧血に罹っている患者に、葉酸化合物を投与すると、初期の症状を覆い隠し、運動失調症および感覚異常症のような神経症状 (脊髄索状変性) が後の段階で起こる。

【0005】

ビタミンB12欠乏症は、米国人口の0.4%に起こると考えられている極端に多様な臨床症状を示す多重システム疾患である。ビタミンB12欠乏症の症状は、たとえば大球性赤血球細胞と共に、ヘマクリットまたはヘモグロビンの減少で示される重大な貧血または末梢神経障害および/または運動失調症の神経症状を含む。葉酸化合物はDNAおよびRNA合成に関与する数多くの必須酵素反応に必要であり、また血清中の葉酸化合物型 (5-ホルミルテトラ葉酸) は、RNA-およびDNA-関連酵素により利用される前に、まずビタミンB12依存酵素メチオニンシンターゼによりテトラヒドロ葉酸化合物に代謝される必要があるため、観察される血液異常は細胞内葉酸化合物欠乏症によるものである。

【0006】

葉酸欠乏症の全人口中の発病率は不明であるが、種々の程度のアアルコール依存症の個体、吸収不良または栄養不良に苦しむ個体、ホルモン性避妊薬を使用している女性、妊婦および癌患者で通常起こると考えられている。葉酸化合物欠乏症を治療または予防する通常の方法は、葉酸化合物を経口投与することである。葉酸化合物欠乏症の症状を緩和または

10

20

30

40

50

予防するためには、葉酸化合物が数段階で代謝的に活性化形に代謝されねばならない。吸収後、葉酸化合物は先ずジヒドロ葉酸化合物に、次に葉酸化合物と葉酸化合物リダクターゼによってテトラヒドロ葉酸化合物 (THF) に還元される。

【0007】

これら両酵素は、NADPH (ナイアシン依存性) を補酵素として必要とする。続いて、セリンはピリドキサル5'-ホスフェートと結合して、ヒドロキシメチル基をTHFに変換する。これで、5,10-メチレンテトラ葉酸化合物とグリシンが生じる。この分子はとても重要であり、代謝活性の5-メチルテトラヒドロ葉酸の前駆体であり、またホモシステイン代謝に関与し、およびメチリジンテトラヒドロ葉酸 (プリン合成に関与する)、また同様にDNAへの取り込みのためにチミン側鎖の生成においてそれ自身に作用する。葉酸の経口生物学的利用能は、大幅に変化することが示されている。文献報告では、葉酸の筋肉内注射には正常に反応するものの、葉酸の腸管吸収が悪い個体もいる。

10

【0008】

請求項経口投与された葉酸化合物の活性代謝物質は、種々の生理学的、栄養的、および医薬的因子により影響されることが知られている。ことに、葉酸化合物のTHFへの還元は、外部要因、たとえばホルモン性避妊薬およびある種の薬 (たとえば、メトトレキサート、5-フロウラシル、スルファサラジン、ジフェニルヒダントイン、トリメトプリム、ピリメタミン、およびスルホンアミド) の使用により、阻害されることが知られている。かくて、ホルモン性避妊薬を使用している女性に対する葉酸または葉酸化合物の補充は、(a) 正常な血清葉酸化合物レベルを回復するには非効率の方法であること、(b) より重要なのは、葉酸化合物化合物代謝の個体差のために、そのような補充の効果は個体毎に異なるという欠点がある。

20

【発明の開示】

【0009】

本発明の第一の目的はビタミンB12欠乏症に苦しむ患者に対する上述の否定的結果を生ずることなく、ホルモン性避妊薬およびホルモン補充療法の方法における葉酸塩補充の利益を実現することである。本発明者らは、経口避妊薬法またはホルモン補充療法の文脈でテトラヒドロ葉酸塩およびビタミンB12を組合せて一緒に投与することにより、非常に効果的にかつ信頼性高く、この目的が達成できることを見出した。

【0010】

加えて本発明の方法において、(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の製薬的に受容できる塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれるテトラヒドロ葉酸塩の投与を通して、非常に効果的で信頼性の高い方法で葉酸化合物欠乏症の予防が達成される。葉酸化合物と異なり、上述のテトラヒドロ葉酸化合物の生理学的効果は、外部要因、たとえば、ことに経口避妊薬の同時投与、により影響されないので、予測可能であり信頼性が高い。

30

【発明を実施するための最良の形態】

40

【0011】

従って、本発明の一つの観点は、哺乳類の雌性におけるホルモン性避妊薬法またはホルモン補充療法に使用するためのキットに関するものであって、前記キットは、エストロゲンおよびプロゲステゲンからなる群から選ばれる少なくとも1 μ gの1又は複数のステロイド、(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-メチル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルミル-(6S)-テトラヒドロ葉酸、10-ホルミル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メチレン-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5,10-メテニル-(6R)-テトラヒドロ葉酸、5-ホルムイミノ-(6S)-テトラヒドロ葉酸、これらのテトラヒドロ葉酸の医薬として許容される塩およびこれらのテトラヒドロ葉酸のグルタミル誘導体からなる群から選ばれる少なくとも0.1mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物、ならびに少なくとも0.1mgのビタミンB12を含む少なくとも10経口投薬単

50

位を含む。

【0012】

本文書を通じて、述語「葉酸化合物」は葉酸と同様に他の葉酸の塩も包含する。同様に、述語「テトラヒドロ葉酸化合物」は、テトラヒドロ葉酸と同様にこれらの酸の塩類にも言及している。本発明の特に好ましい具体例において、1又は複数のテトラヒドロ葉酸成分は5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸（フォリン酸）、5-メチル-テトラヒドロ葉酸、同様にこれらの酸の医薬として許容される塩およびグルタミル誘導体からなる群から選ばれる。より好ましくは、1又は複数のテトラヒドロ葉酸成分は、フォリン酸ならびにフォリン酸の医薬として許容される塩およびグルタミル誘導体からなる群から選ばれる。最も好ましくは、テトラヒドロ葉酸成分はフォリン酸である。

10

【0013】

フォリン酸（5-ホルミル-テトラヒドロ葉酸またはロイコボリン酸）は、幾つかの病気に対する治療薬に長く使われてきた。例として、メトトレキサート化学療法の毒性からの救出、および種々の癌治療に対するフルオロウラシルとの相乗的組合せを含む。急性貧血の治療にも投与される。高用量（たとえば、50mg/日）の5-メチル-テトラヒドロ葉酸は、鬱病および他の神経疾患の治療に対して特許が与えられている（1990年Le GrazieにEP382019およびEP388827、1992年Le GreoaにEP482493）。

【0014】

述語ビタミンB12は、コバルトコリノイド系化合物、特にコバラミン群の化合物を記述するのに用いられる。この群の最も良く用いられる化合物は、シアノコバラミンであり、述語ビタミンB12はそのままシアノコバラミンに言及するために時々使われる。本明細書において、述語ビタミンB12は、コバラミン群の全てのコバルトコリノイドを含むように広義に解すべきである。これらは、特に、シアノコバラミン、ヒドロキシコバラミン、メチルコバラミンおよびニトロコバラミンを含む。本発明は、本質的にビタミンB12と同様に、特にビタミンB12欠乏症の症状を緩和する能力に関して、本発明の方法に従って用いられた時に *in vivo* でビタミンB12を遊離することの出来るビタミンB12の前駆体およびビタミンB12と *in vivo* で同機能を示すビタミンB12代謝物（たとえば、ポリペプチドとの抱合体）の使用をも包含する。

20

【0015】

ビタミンB12欠乏症は、消化管吸収問題（吸収不良）および幾つかのその他の病状を有する、その他の点では健康な個体で起こるであろう。これはまたある種の投薬の使用により起こる。さらにビタミンB12欠乏症は、完全菜食主義者および菜食主義者では珍しくない。

30

本発明の投薬単位で適切に使用されるであろうエストロゲンの例は、エチニルエストラジオール、メストラノール、キンストラノール、エストラジオール、エストロン、エストラン、エストリオール、エストテロール、共役した馬のエステロゲンおよび本発明の方法に使用された時にそのようなエストロゲンを *in vivo* で遊離出来るこれらの前駆体を含む。

【0016】

本発明の投薬単位に適切に包含されるであろうプロゲステゲンは、レボノルゲステレル、ノルゲステメート、ノルエチステロン、ジドロゲステロン、ドロスピレノン、3-ベータ-ヒドロキシデソゲステレル、3-ケトデソゲステレル（=エトノゲステレル）、17-デアセチルノルゲステメート、19-ノルプロゲステロン、アセトキシプレグネロン、アリルエステレノール、アナゲストン、クロルマジノン、シプロテロン、デメゲストン、デソゲステレル、ジエノゲスト、ジヒドロゲステロン、ジメチステロン、エチステロン、2酢酸エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ガストリノン、ゲストデン、ゲストリノン、ヒドロキシメチルプロゲステロン、ヒドロキシプロゲステロン、リネストレノール（=リノエストレノール）、メドロゲストン、メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、メレンゲストロール、ノメゲストロール、ノルエチンドロン（=ノルエチステロン）、ノルエチノドレル、

40

50

【0017】

ノルゲストレル (d-ノルゲストレルおよびdl-ノルゲストレルを含む)、ノルゲストリエノン、ノルメチステロン、プロゲステロン、キングスタノール、(17アルファ)-17-ヒドロキシ-11-メチレン-19-ノルプレグナ-4,15-ジエン-20-イン-3-オン、チボロン、トリメゲストン、アルゲストンアセトフェニド、ネストロン、プロモゲストン、17-ヒドロキシプロゲステロンエステル、19-ノル-17ヒドロキシプロゲステロン、17-アルファ-エチニル-テストステロン、17-アルファ-エチニル-19-ノル-テストステロン、d-17ベータ-アセトキシ-13ベータ-エチル-17-アルファ-エチニル-ゴン-4-エン-3-オンオキシム

およびこれら化合物の前駆体を含む。

【0018】

好ましくは、プロゲストゲン相に用いられるプロゲストゲンは、レボノルゲストレル、ノルゲスチメート、ノルエチステロン、ドロポスピレノン、ジドロゲステロン、同様にまた本発明の方法で用いられた時に *in vivo* でそのようなプロゲストゲンを遊離し得るこれらの前駆体を含む。

【0019】

本発明のキットは、好ましくは、2 μ gから30mgの1又は複数のステロイド、0.2から15mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分および0.2から20mgのビタミンB12を含む少なくとも10経口投薬単位を含む。適切な経口投薬単位の例は、錠剤およびカプセルを含む。これらは製剤添加物、たとえば結合剤 (たとえば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、他のセルロース性物質および澱粉)、希釈剤 (たとえば、ラクトースおよび他の砂糖、澱粉、リン酸2カルシウムならびにセルロース性物質)、崩壊剤 (たとえば、澱粉ポリマーおよびセルロース性物質) および滑沢剤 (たとえば、ステアリン酸塩およびタルク) を含むことが出来る。

【0020】

本発明のキットは、複数の経口投薬単位を含む容器または帯片型を適切に取り得る。帯片の場合には、1日の(または他の周期的な)用量を、適切な逐次投与のために調整できる。好ましい具体例において、本発明は、連続的な日々の投与のために採用された、複数の投薬単位を含む製薬包装を含むキットを提供する。

【0021】

本発明のキットは、種々の経口避妊薬法において、適切に使用されるであろう。よく知られた経口避妊薬の処方計画は、投与周期を通じて一定量のエストロゲンとプロゲストゲンを含むいわゆる単相調製品を使用する。2相または3相調製品として知られているより新しい調製品は、変化するレベルのエストロゲンとプロゲストゲンを有し、大抵の場合に周期を通じて、段階的に増加するプロゲストゲンを伴う比較的一定レベルのエストロゲンからなる。単相、2相、および3相避妊薬は、通常複合避妊薬として言及される。

実質的に全ての複合避妊薬は、自然の月経を刺激する離脱出血が起こる約7日間の投与の無い休止期を含む処方計画に基づくのが一般的である。かくてホルモン投与の21日の間隔は、ホルモンを投与しない7日間と交互にくる。

【0022】

上述の避妊薬法に対する代替として、いわゆる逐次法が提案された。典型的な逐次経口避妊薬法は、2つの連続した相、すなわちエストロゲンを投与するがプロゲストゲンを投与しない一つの相、およびエストロゲンとプロゲストゲンの複合製剤を投与するもう一つの相を含む。上述の複合避妊薬のように、最初の逐次法は、約7日間の投与の無い休止期を利用した。より最近に、そのような投与の無い(または偽薬)期間を含まない逐次法が提案された。すなわち、エストロゲンを全周期を通じて投与し、プロゲストゲンをその周期の一部でのみ一緒に投与する。WO 95/17895(Ehrlichら)は、そのような中断の無い逐次法を記載している。

【0023】

中断無しの連続投与を採用している経口避妊薬法のもう一つの例は、いわゆる連続複合法で、エストロゲンとプロゲストゲンの複合投与を28日より多く、ことに2ヶ月よりも多

10

20

30

40

50

い期間続ける。中断無しの連続投与を採用している経口避妊薬法のさらに他の例は、プロゲステゲン単独法で、エストロゲン無しでプロゲステゲン連続投与を28日より多く、ことに2ヶ月よりも多い期間続ける。

【0024】

ステロイドを投与しない休止期を採用する避妊薬法において本発明のキットを使用する場合には、テトラヒドロ葉酸化合物成分ならびにビタミンB12(および他の任意のビタミン、たとえばビタミンB6)の投与を、前記休止期中継続することが好ましい。従って、前記キットは好ましくは、1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12をここに示した量で含むが、実質的にプロゲステゲンまたはエストロゲンを含まない、1又は複数の投薬単位、好ましくは3~8投薬単位を含む。

10

【0025】

1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12の連続的な中断の無い投与は、一方または両成分の欠乏症を予防および治療する際に、各(4週間の)周期中に数日間前記投与を中断するプロトコールよりもより効果的であることが見出されている。従って、好ましい具体例において、本方法は、1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分ならびにビタミンB12(および他の任意のビタミン、たとえばビタミンB6)を、少なくとも40日間の、好ましくは少なくとも90日間の時間間隔中、実質的に連続投与することを含む。

【0026】

他の有利な具体例において、本方法は、1個以上のテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12を投与するが、プロゲステゲンまたはエストロゲンを投与しない3~8日の休止期を含む。たとえ避妊薬プロトコール(たとえば、複合避妊薬の場合)が、特定の休止期中エストロゲンまたはプロゲステゲンを投与しないものであっても、上述の如くテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12を中断無く投与し続けることが有利である。

20

【0027】

投与無しの休止期(または偽薬)を採らない避妊薬法は、そのような休止期を利用する方法よりも葉酸化合物欠乏症を引起し易い。これゆえ、本発明の利点は、規則的な、たとえば4週毎の、投与無し休止期を採用しない経口避妊薬において特に顕著である。同様に、本発明は、ステロイド、特にプロゲステゲンとの組合せでエストロゲンを継続的に中断無く投与する、ホルモン補充療法に対して重要な利益を提供する。従って、好ましい具体例において、本発明のキット内の全ての投薬単位は、指示量で、1又は複数のステロイド、1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12を含む。すなわち、キットは偽薬を含まない。

30

【0028】

本発明のもう一つの観点は、排卵を抑制するために有効量のステロイドを提供するように哺乳類の女性に対する投薬単位を含む1個以上のステロイドの少なくとも1日1回の経口投与を含むホルモン性避妊薬法に関するものであり、そしてその場合に該投薬単位は少なくとも0.1mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分および少なくとも0.1mgのビタミンB12を追加的に含む。

【0029】

本発明のさらにもう一つの観点は、閉経の近い、閉経期の、または閉経後の哺乳類の女性におけるホルモン置換療法の方法に関するものであり、前記方法は性腺機能低下症の症状を予防または抑制するために有効量のステロイドを提供するように女性に対する投薬単位を含む1又は複数のステロイドの少なくとも1日1回の経口投与を含み、そしてその場合に該投薬単位は少なくとも0.1mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物および少なくとも0.1mgのビタミンB12を追加的に含む。

40

【0030】

上記方法に従って用いられるステロイドは、好ましくはエストロゲンおよびプロゲステゲンからなる群から選ばれる。適切なエストロゲンおよびプロゲステゲンの例は、上に提示されている。好ましくはエストロゲンは、エチニルエストラジオール、17 β -エストラジオール、エストロール、およびこれらの前駆体からなる群から選ばれる。プロゲステゲ

50

ンは好ましくは、レボノゲストレル、ノルゲスチメート、ノルエチステロン、ドロポスビレノン、ジドロゲステロン、トリメゲストン、およびこれらの前駆体からなる群から選ばれる。

【0031】

本発明の利益は、エチニルエストラジオールは血清葉酸塩濃度に対して特に低減効果があるので、テトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12をエチニルエストラジオールと一緒に投与する場合に、特に明白である。エチニルエストラジオールは、今日市場にある実質的に全ての経口避妊薬に使用されているエストロゲンである。一方、エチニルエストラジオールは、ホルモン置換療法には殆ど使われていない。本発明の特に好ましい具体例に従って、投薬単位は、3と40 μ gの間、好ましくは、10と30 μ gの間のエチニルエストラジオールを含む。

10

【0032】

テトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12の両者を含有する主目的は、これらのビタミンのいずれかの欠乏症を予防または治療することである。葉酸欠乏症は、上述のステロイドの長期投与から典型的に生じるであろう。かくて、投薬単位は、葉酸欠乏症の予防または治療目的で、治療的に有効量の1個以上のテトラヒドロ葉酸化合物成分を提供するために好都合に投与される。本発明の方法は、上述のステロイドの長期投与により生じる葉酸欠乏症を予防または治療するのに特に効果的である。好ましくは、ビタミンB12もまたビタミンB12欠乏症の予防または治療目的で、治療的に有効量のビタミンB12を提供するために投与される。

20

【0033】

ビタミンB12欠乏症は、通常血清濃度の測定により決定される。正常な血清ビタミンB12レベルは211~911pg/mlであり、約100pg/mlより低いレベルでは、臨床的に有意な欠乏症を示すと言われる。しかしながら、血清ビタミンB12レベルは、臨床的に確認されたビタミンB12欠乏症患者の50%のみが100pg/mlより低レベルであり、40%が100~200pg/ml、そして少なくとも5~10%が200~300pg/ml範囲の値を有する、ビタミンB12欠乏症の決定因子として比較的感度が悪い。正常人の2.5%がビタミンB12欠乏症の何の証拠も無い低血清ビタミンB12レベルであるので、診断はさらに複雑となる。

【0034】

正常な血清葉酸レベルは2.8ng/mlより上であり、2.8ng/mlより低いレベルでは臨床的に有意な欠乏症の可能性を示す。ビタミンB12血清レベルと同様に、血清葉酸レベルは、しかしながら、葉酸欠乏症の50~75%の患者のみが2.8ng/mlより低いレベルである比較的感度の悪い尺度である。ホモシステイン(HC)、シスタチオニン(CT)、メチルマロン酸(MMA)、2-メチルクエン酸(2-MCA)に対する高感度の血清代謝物分析法の開発により、代謝物レベルとビタミン欠乏症の関係が検討可能となった(Stablerら、(1987) Anal. Biochem. 162; 185-196; Stablerら(1986) J. Clin. Invest. 77; 1606-1612; Stablerら(1988) J. Clin. Invest. 81; 466-474)。

30

【0035】

HCおよびMMAの上昇した血清レベルは、ビタミンB12および葉酸欠乏症両者で見られるHCレベルの上昇、ビタミンB12欠乏症で見られるMMAレベルの上昇を伴う、ビタミンB12および葉酸の機能的細胞内欠乏症の臨床的に有益な試験である(Allenら(1990) Am. J. Hematol. 34; 90-98; Lindenbaumら(1990) Am. J. Hematol, 34; 99-107; Lindenbaumら(1988) N. Engl. J. Med. 318; 1720-1728; Beck(1991) in Neuropsychiatric Consequences of Cobalamin Deficiency, Mosby Year Book 36; 33-56; Moelbyら, J. Intern. Med(1990) 228; 373-378; Unland and Refsum(1989) J. Lab. Clin. Med. 114; 473-501; Pennypackerら、J. Am. Geriatr Soc (1992) 40; 1197-1204)。両方の欠乏症でCTの血清レベルの上昇が見られ、ビタミンB12欠乏症では2-MCAが上昇する。

40

【0036】

本発明の方法の好ましい具体例において、1個以上のテトラヒドロ葉酸化合物成分およびビタミンB12は、ホモシステイン、シスタチオニン、メチルマロン酸および/または2-

50

メチルクエン酸の上昇した血清レベルを有する女性に、これらの物質の少なくとも一つの血清レベルを有意に減少するための治療的に有効量で投与される。特に好ましい具体例において、本発明の方法は、これらの物質全てのレベルを正規な血清レベルまで戻す。

【0037】

本発明の方法は好ましくは、女性に対し下記の1日用量を少なくとも連続18日間提供する投与処方計画を含む：

2 μ g ~ 30mgの1又は複数のステロイド、

0.2 ~ 15mgの1又は複数のテトラヒドロ葉酸化合物成分、および

0.2 ~ 20mgのビタミンB12。

【0038】

もう一つの好ましい具体例において、本発明に従う方法は、女性に対して少なくとも18日間連続で3 ~ 40 μ gのエチニルエストラジオールに当量のエストロゲンおよび/または30 ~ 750 μ gのレボノルゲストレルに当量のプロゲステゲンの1日用量を提供する投与処方計画を含む。

先述の如く、本発明の利点は、1又は複数のステロイドの連続的な中断の無い投与を採用するホルモン置換療法および経口避妊薬法においてことに顕著である。従って、本発明に従う方法は、少なくとも40日間、好ましくは90日間の時間間隔中、投薬単位を含むステロイドの本質的に連続的な投与を好ましくは含む。

【0039】

述語「連続的」は、1又は複数の有効成分の投与に関連して使用される時に、前記1又は複数の有効成分が比較的規則的な間隔で、(治療的に)有意の中断無しに、投与されることを意味している。当然、本発明の方法の全体的効果には影響しない重要でない中断は起こるかもしれないし、そのような変型は本発明に包含される。好ましい具体例において、およびもっと算数的に、もし2つの引き続く投与の間の最も長い休止期が平均休止期の3.5倍より短ければ、投与処方計画は連続的であると考えられる。より好ましくは、前記の最も長い休止期は、平均休止期の2.5倍より短い。

【0040】

ビタミンB12欠乏症と同様に、ビタミンB6(ピリドキシン)欠乏症もまた血液異常と同様に神経精神異常も引き起こす。ビタミンB6は、ヘム合成の第1段階において必要であり、ならびにアミノ酸代謝のアミノ基転移反応、脱炭酸、神経刺激性アミンであるヒスタミン、チラミン、セロトニン、および γ -アミノ酪酸の合成において主要な役割を演じる。臨床的症状発現には、小赤血球性淡色性貧血、皮膚炎および先端疼痛症の特徴的皮膚変化、筋脱力、ならびに過剰興奮性、てんかん型痙攣、鬱病および錯乱を含む種々の神経精神異常が含まれる(Newberne and Conner (1989)、家畜の臨床生化学、Academic Press, San Diego, pp. 796-834)。

【0041】

ヒトの身体は、典型的に40 ~ 150mgのビタミンB6を含む。必要な1日摂取量は1 ~ 2mgである。妊娠中にはより多くのビタミンB6を摂取することが通常勧められる。正常な食事は通常この増加した要求量を満たすが、米国での26人の妊婦の食事分析によれば、ただ1人の婦人だけが1日当たり2.5mgより多いビタミンB6を摂っていた。米国およびスウェーデンで実施された研究は(Hamfelt and Tuveno Clin Chem Acta (1972) 41:287および Lumengら, Am J Clin Nutr (1976) 29; 1376-1383)、妊婦は毎日約10mgのビタミンB6を摂ることが望ましいことを示唆している。

【0042】

ビタミンB6の要求量が増えたのは、胎児の発育における本ビタミンの重要な役割で説明されるであろうと信じられている。この重要な役割は、妊婦において臍帯血中のビタミンB6濃度は母体血液中より高いという事実で説明される。さらに、ラットにおける実験的研究は(Davisら、Science (1970) 169;1329)、ビタミンB6欠乏症は先天性奇形を引き起こし得ることを示した。

【0043】

10

20

30

40

50

経口避妊薬の使用者には、ビタミンB6欠乏症を引き起こす人もいるであろうことも報告されている (Martindale)。かくて、経口避妊薬の使用者はビタミンB6欠乏症を引き起こす危険があることは明白である。ことにビタミンB6血清レベルを正常に戻すには通常長時間を要するので、特に経口避妊薬の使用を中断した直後に妊娠した女性において、ビタミンB6欠乏症のリスクは明白である。

【0044】

従って、本発明のことに好ましい具体例において、投薬単位は少なくとも3mgのビタミンB6を、さらに好ましくは5~250mgのビタミンB6を追加的に含む。本文書を通じて使用されている如く述語「ビタミンB6」は、in vivoでピリドキサール、ピリドキサールリン酸、またはピリドキサール塩に転換される如何なる成分をも包含する。ことに有用なのは、投与後24時間以内に少なくとも10モル%がピリドキサール、ピリドキサールリン酸、またはピリドキサール塩にin vivoで転換されるビタミンB6成分である。生きている人間および動物の細胞内で、ピリドキサールリン酸およびピリドキサミンリン酸は、100を超える生物学的反応で補酵素として働くビタミンB6の生物学的活性型である。

10

【0045】

葉酸化合物、ビタミンB12およびビタミンB6の欠乏症に関して、そのような欠乏症は血清/血漿濃度に基づいて通常診断される。もし血清濃度が2.8ng/mlよりも低ければ、その成人は葉酸塩欠乏症であると一般に認められる。同様に、もしビタミンB12の血清濃度が211pg/mlより低く、およびビタミンB6の血漿濃度(ピリドキサール5-リン酸として測定して)が5ng/mlより低ければ、ビタミンB12欠乏症およびビタミンB6欠乏症と診断される。

20

【0046】

これらの参照値は、サンディエゴのカルホルニア大学の臨床研究所により公表されている。葉酸化合物、ビタミンB12およびビタミンB6レベルの測定のために、これらの臨床研究所により提唱されている方法は：

葉酸塩：化学発光拮抗法、CPT Code 82746

ビタミンB12：化学発光拮抗法、CPT Code 82607

ビタミンB6：放射性免疫分析法、CPT Code 84207

【実施例】

【0047】

本発明は、下記の例によりさらに説明されている。

30

例 1.

避妊薬キットを、夫々0.25gの丸剤を28丸剤含む帯片型で調製する。28丸剤中、21個は組成物Aを、7個は組成物Bを下に示した如く含む：

【0048】

【表 1】

表 1

	組成物A	組成物B	
エチニルエストラジオール	30 μ g		10
レボノルゲストレル	150 μ g		
葉酸塩	0.5mg	0.5mg	
ビタミンB12	1mg	1mg	
ビタミンB6	50mg	50mg	
製剤添加物	残余	残余	20

【 0 0 4 9 】

例 2 .

逐次服用経口避妊薬法のための製薬キットを、28丸剤を含む帯片型で調製する。キットは、下に示す如く14丸剤の組成物Aおよび14丸剤の組成物Bを含む：

【 0 0 5 0 】

【表 2】

表 2

	組成物A	組成物B	
エチニルエストラジオール	30 μ g	30 μ g	10
レボノルゲストレル		150 μ g	
葉酸塩	0.5mg	0.5mg	
ビタミンB12	1mg	1mg	
ビタミンB6	50mg	50mg	
製剤添加物	残余	残余	20

【0051】

例 3.

40人の女性群を無作為に各20人ずつの2群に分けた。4ヶ月の期間中、1群は例1に記載の避妊薬キットを使用する。同じ期間中他の群は、前記キット内の丸剤が葉酸あるいはビタミンB12またはビタミンB6を含まない以外は同一のキットを使用する。

研究の開始前と終了後に、葉酸化合物、ビタミンB12およびビタミンB6の血清濃度を、サンディエゴのカルホルニア大学の臨床研究所により2002年に公表された前述の方法を使用して測定する。これらの物質の血清濃度は、追加の葉酸化合物、ビタミンB12またはビタミンB6を含まない経口避妊薬を投与された女性群では、研究中著しい変化は見られない。他の群の女性の大部分は、しかしながら、葉酸化合物、ビタミンB12および/またはビタミンB6のレベルに著しい上昇を示すことが見出される。

【0052】

研究開始時に、一部の女性は葉酸塩、ビタミンB12および/またはビタミンB6が欠乏していることが見出されている。そのような欠乏症を呈して、葉酸、ビタミンB12およびビタミンB6を補強された経口避妊薬を投与された女性群は、研究の終了時にこれら3物質の何れも最早欠乏していない。

【0053】

例 4.

例1に記載のキットの代わりに例2に記載のキットを用いて、例3を繰り返す。

葉酸化合物、ビタミンB12およびビタミンB6の血清濃度は、追加の葉酸、ビタミンB12またはビタミンB6を含まない経口避妊薬を投与された女性群では、研究中著しい変化は見られない。他の群の大部分の女性では、研究終了時に葉酸塩、ビタミンB12および/またはビタミンB6のレベルが著しく上昇していたことが見出されている。

研究開始時に、葉酸化合物、ビタミンB12および/またはビタミンB6が欠乏していることが見出され、これらの物質を補強された経口避妊薬を投与された女性は、研究の終了時にこれら3物質の何れも最早欠乏していない。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		PCT/NL 02/00741
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/714 A61K31/70		
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) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, EMBASE, BIOSIS		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KORNBERG A ET AL: "FOLIC ACID DEFICIENCY MEGALOBlastic ANEMIA AND PERIPHERAL POLYNEUROPATHY DUE TO ORAL CONTRACEPTIVES" ISRAEL JOURNAL OF MEDICAL SCIENCES, vol. 25, no. 3, 1989, pages 142-145, XP002197742 ISSN: 0021-2180 column 2, line 25 -column 3, line 4; figure 1	1-17
P,X	WO 02 34199 A (HRISTOV IVAN DIMITROV) 2 May 2002 (2002-05-02) claim 1; example 1	1,2, 4-14,16, 17
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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		Date of mailing of the international search report
10 February 2003		28/02/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Loher, F

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/NL 02/00741

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WEBB J L: "NUTRITIONAL EFFECTS OF ORAL CONTRACEPTIVE USE A REVIEW" . JOURNAL OF REPRODUCTIVE MEDICINE, vol. 25, no. 4, 1980, pages 150-156, XP002197743 ISSN: 0024-7758 page 152, paragraph 2 - paragraph 7 ---	1-17
Y	WO 99 53910 A (US HEALTH ;ORTHO MCNEIL PHARM INC (US)) 28 October 1999 (1999-10-28) cited in the application page 18, line 2 - line 6; example 13 ---	1-17
Y	RAMSAY I D ET AL: "REDUCED SERUM VITAMIN B-12 LEVELS DURING ORAL CYPROTERONE ACETATE AND ETHYNYLESTRADIOL THERAPY IN WOMEN WITH DIFFUSE ANDROGEN-DEPENDENT ALOPECIA" CLINICAL AND EXPERIMENTAL DERMATOLOGY, vol. 15, no. 4, 1990, pages 277-281, XP002197794 ISSN: 0307-6938 page 279, paragraph 1 page 280, last paragraph ---	1-17
Y	WO 01 24772 A (KV PHARM CO) 12 April 2001 (2001-04-12) examples 1,5 ---	1,2, 4-14,16, 17
Y	WO 99 65337 A (BELL STACEY J ;FORSE R ARMOUR (US); BETH ISRAEL HOSPITAL (US); BIS) 23 December 1999 (1999-12-23) page 9, line 1 - line 26; claims 10,1,8,9 ---	6,8-12, 16,17
Y	WO 98 04248 A (ENERGETICS) 5 February 1998 (1998-02-05) claim 1; table 1 ---	6,8-12, 16,17
Y	RANG: "Pharmacology" 1999 , CHURCHILL LIVINGSTON , EDINBURGH, LONDON XP002230531 "Folic acid" and "Vitamin B12" page 332 -page 333 -----	1-17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/NL 02/00741

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0234199	A	02-05-2002	AU 1028602 A	06-05-2002
			WO 0234199 A2	02-05-2002
			BG 104880 A	30-04-2002
WO 9953910	A	28-10-1999	AU 3567699 A	08-11-1999
			CA 2329005 A1	28-10-1999
			CN 1300218 T	20-06-2001
			EP 1071428 A2	31-01-2001
			JP 2002512185 T	23-04-2002
			TR 200002995 T2	22-01-2001
			WO 9953910 A2	28-10-1999
			US 6190693 B1	20-02-2001
WO 0124772	A	12-04-2001	US 6479545 B1	12-11-2002
			AU 6941600 A	10-05-2001
			BR 0014438 A	20-08-2002
			CN 1391464 T	15-01-2003
			EP 1216024 A1	26-06-2002
			WO 0124772 A1	12-04-2001
			US 2002137749 A1	26-09-2002
			US 2002173510 A1	21-11-2002
WO 9965337	A	23-12-1999	AU 4573899 A	05-01-2000
			WO 9965337 A1	23-12-1999
WO 9804248	A	05-02-1998	US 5654011 A	05-08-1997
			US 5807586 A	15-09-1998
			US 6040333 A	21-03-2000
			AU 718218 B2	13-04-2000
			AU 3958797 A	20-02-1998
			CA 2261764 A1	05-02-1998
			EP 0934060 A1	11-08-1999
			JP 2002514170 T	14-05-2002
			WO 9804248 A1	05-02-1998
			US 2002182244 A1	05-12-2002
			US 2001055623 A1	27-12-2001
			US 2002197330 A1	26-12-2002

フロントページの続き

(51) Int.Cl.⁷ F I テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/18 A 6 1 P 15/18

(81) 指定国 AP(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, N O, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 コーリンフ ベニンク, ヘルマン ヤン ティーメン
オランダ国, エヌエル - 3 9 7 1 ベーエー ドリーベルヘン, メルフィル ファン カルンベ
ラーン 3 8
Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB09 DA09 DA10 DA39 MA03 MA52 NA06 ZA86
ZC11