

(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2005-509663

(P2005-509663A)

(43) 公表日 平成17年4月14日(2005.4.14)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/404

A 6 1 K 31/404

4 C O 6 3

A 6 1 K 31/7072

A 6 1 K 31/7072

4 C O 8 6

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/00

C O 7 D 403/14

C O 7 D 403/14

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 55 頁)

(21) 出願番号 特願2003-545313 (P2003-545313)  
 (86) (22) 出願日 平成14年11月11日 (2002.11.11)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年5月20日 (2004.5.20)  
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2002/012572  
 (87) 国際公開番号 W02003/043632  
 (87) 国際公開日 平成15年5月30日 (2003.5.30)  
 (31) 優先権主張番号 60/333, 977  
 (32) 優先日 平成13年11月20日 (2001.11.20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591003013  
 エフ. ホフマン-ラ ロシュ アーゲー  
 F. HOFFMANN-LA ROCH  
 E AKTIENGESELLSCHAFT  
 スイス・シーエイチー４０７０バーゼル・  
 グレンツアーヘルストラツセ１２４  
 (74) 代理人 100099759  
 弁理士 青木 篤  
 (74) 代理人 100077517  
 弁理士 石田 敬  
 (74) 代理人 100087871  
 弁理士 福本 積  
 (74) 代理人 100087413  
 弁理士 古賀 哲次

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌治療のための方法

## (57) 【要約】

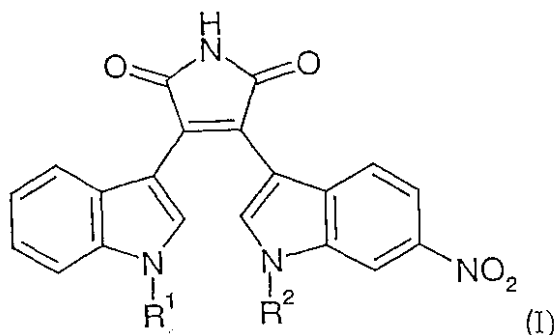
本発明は、a) 本明細書において定義されるような式 (I) の化合物を含んで成る医薬組成物からなる成分、及びb) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使用に関する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

a) 下記式 (I) :

## 【化 1】



10

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬  
 組成物からなる成分；及び

20

b) 活性成分として、ゲムシタビン (gemcitabine) を含んで成る医薬組成物から成る  
 成分；

を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使  
 用。

## 【請求項 2】

前記両化合物が、同時に投与される請求項 1 記載の使用。

## 【請求項 3】

前記両化合物が、連続的に投与される請求項 1 記載の使用。

## 【請求項 4】

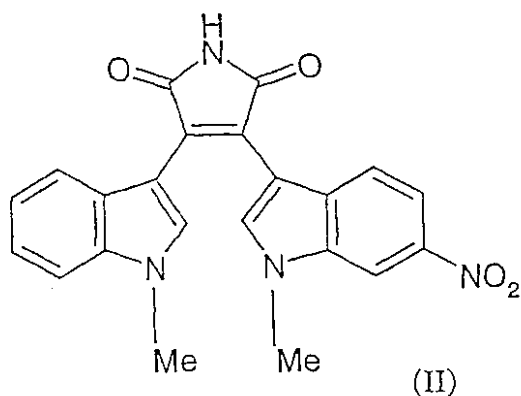
式 I の化合物を含んで成る医薬組成物から成る成分が、経口単位用量形である請求項 1  
 ~ 3 のいずれか 1 項記載の使用。

30

## 【請求項 5】

前記式 I の化合物が、下記式：

## 【化 2】



40

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4

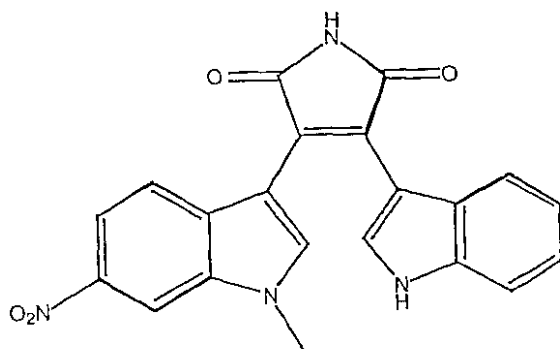
50

のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 6】

前記式 I の化合物が、下記式：

【化 3】



(III)

10

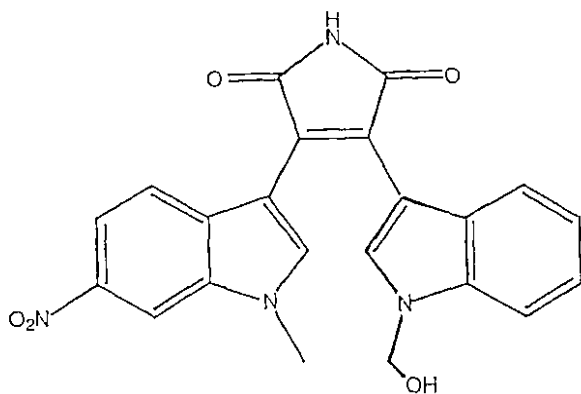
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項記載の使用。

20

【請求項 7】

前記式 I の化合物が、下記式：

【化 4】



(IV)

30

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

40

【請求項 8】

前記式 I の化合物の量が、約 14 日までの期間にわたって投与される約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 9】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 8 記載の使用。

【請求項 10】

前記式 I の化合物の量が、約 7 日の期間にわたって約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

【請求項 11】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 10 記載の使用。

50

## 【請求項 1 2】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2250\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 1 3】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $1110\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $1770\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 12 記載の使用。

## 【請求項 1 4】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 1 5】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $370\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $590\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 1 4 項記載の使用。

## 【請求項 1 6】

前記ゲムシタビンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 1 7】

前記ゲムシタビンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1600\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 16 記載の使用。

## 【請求項 1 8】

前記ゲムシタビンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $1800\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 1 9】

前記ゲムシタビンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 18 記載の使用。

## 【請求項 2 0】

前記ゲムシタビンが、21 日の処理サイクルの 1 日及び 8 日目に投与される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 2 1】

前記ゲムシタビンの用量強度が、約  $460\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $800\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 20 記載の使用。

## 【請求項 2 2】

前記ゲムシタビンの用量強度が、約  $530\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $670\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 21 記載の使用。

## 【請求項 2 3】

前記ゲムシタビンが、21 - 28 日の処理サイクルの 1 日及び 8 日目に投与される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 2 4】

前記ゲムシタビンが、28 日の処理サイクルの 1 日、8 日及び 15 日目に投与される請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 2 5】

a) 下記式：

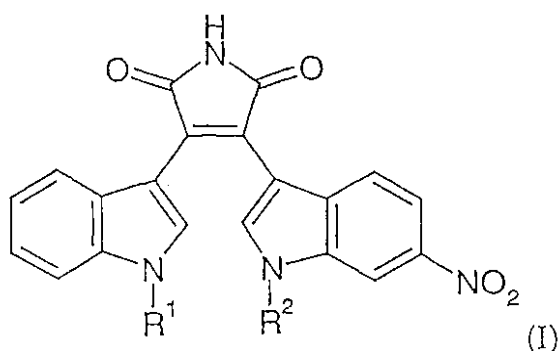
10

20

30

40

## 【化 5】



10

[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として  
 含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記成分中の活性成分は、投与期間にわた  
 って分割される約 $780\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $3000\text{mg}/\text{m}^2$ の合計量で、約14日までの投与期間、経口持効  
 性配合物として毎日、投与される；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記  
 ゲムシタピンは、21～28日のサイクルの第1日目に始まって、約15日間、約 $1200\text{mg}/\text{m}^2$   
 ～約 $3600\text{mg}/\text{m}^2$ の合計量で投与され、前記処理サイクルが任意には、21～28日ごとに反復  
 される；

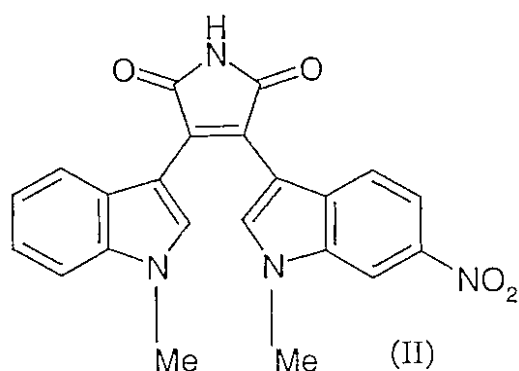
20

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 26】

a) 下記式；

## 【化 6】



30

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として  
 含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日  
 目に始まって、約14日までの間、約 $70\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で投与される；及び

b) 任意には反復される28日サイクルの第1、8及び9日目に、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$   
 の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分  
 ；

40

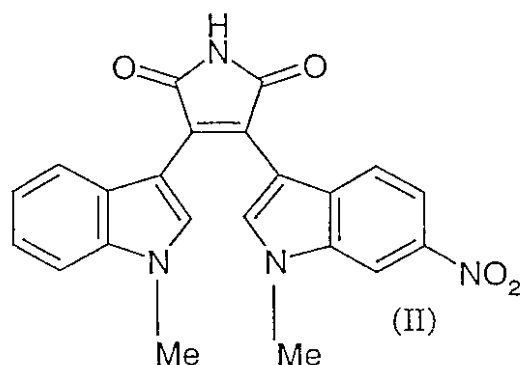
を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 27】

50

a) 下記式；

【化 7】



10

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約7日までの間、約200mg/m<sup>2</sup>/日～約340mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

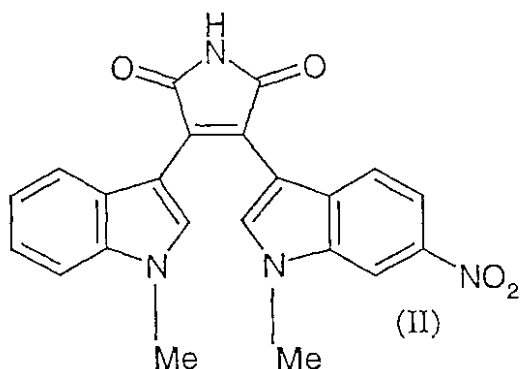
b) 任意には反復される28日サイクルの第1、及び8日目に、約600mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

【請求項 2 8】

a) 下記式；

【化 8】



30

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約270mg/m<sup>2</sup>/日～約450mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

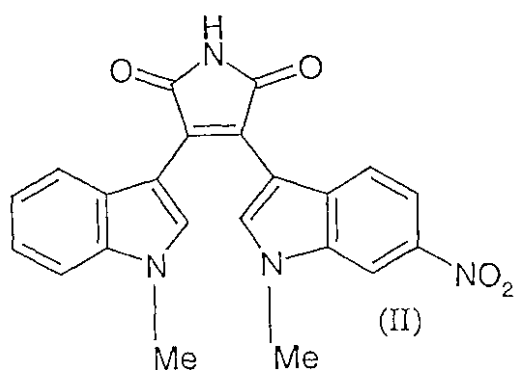
を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

【請求項 2 9】

a) 下記式；

40

## 【化 9】



10

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約190mg/m<sup>2</sup>/日～約570mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

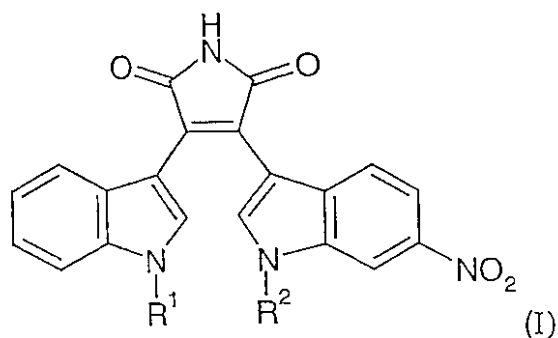
b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約700mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 30】

a) 下記式 I：

## 【化 10】



30

40

[ 式中、R<sup>1</sup>は、-H、-CH<sub>3</sub>及び-CH<sub>2</sub>OHから成る群から選択され、そしてR<sup>2</sup>は-CH<sub>3</sub>である ] で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルから選択された化合物である活性成分約50mg～約200mgを含んで成る、活性成分の1又は複数の経口単位用量形を含んで成る成分；及び

b) 約200mg～約1mgのゲムシタピンを、活性成分として含んで成る、単一の注射用溶液用量又は複数の注射用溶液用量を含む、バイアル又は一連のバイアルを含む成分；

を含んで成るキット。

## 【請求項 31】

a) 患者が、1日当たり約600mgの式Iの化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、約4～約14日間、投与できるよう十分な数の単位を含んで成る成分；及び

50

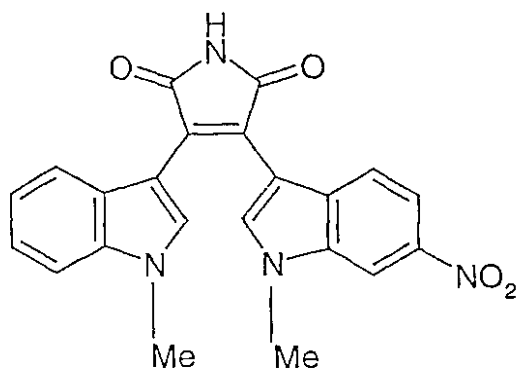
b) 患者が、1日当たり約2600mgのゲムシタピンを、約3日間、投与できるような十分な数の用量を含んで成る成分；

を含んで成る請求項30記載のキット。

【請求項32】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

【化11】



10

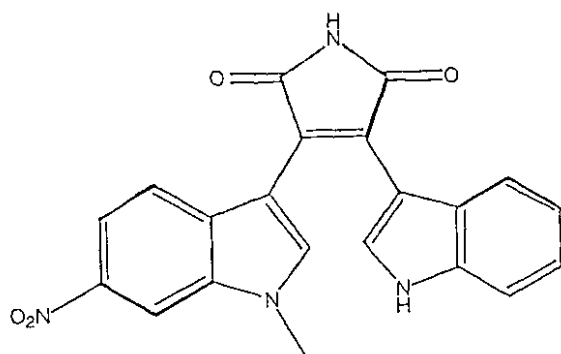
20

である請求項30又は31記載のキット。

【請求項33】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

【化12】



30

である請求項30又は31記載のキット。

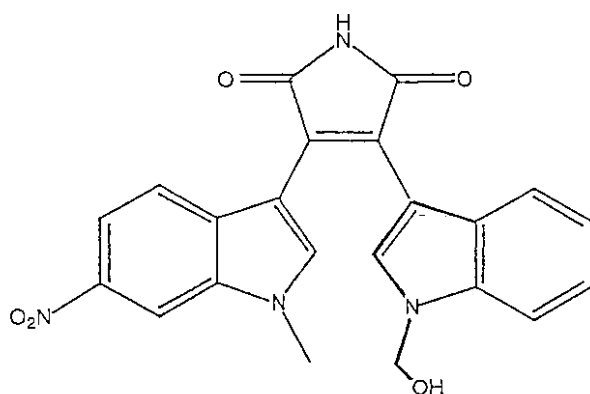
【請求項34】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

40



## 【化 1 3】



10

である請求項30又は31記載のキット。

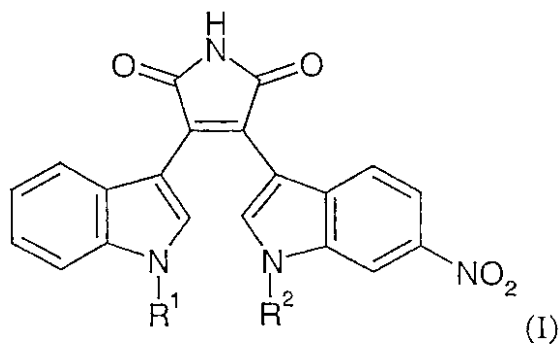
## 【請求項 3 5】

癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための薬剤の製造方法であって、

a) 下記式 (I) :

20

## 【化 1 4】



30

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬  
 組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；

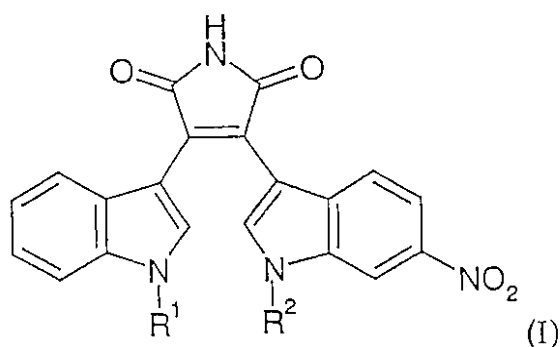
を含んで成る医薬組合せが使用されることを特徴とする方法。

40

## 【請求項 3 6】

a) 下記式 (I) :

## 【化 1 5】



10

[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬  
 組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；  
 を含んで成る医薬組合せを含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための医薬組成  
 物。

20

## 【請求項 3 7】

前記医薬組合せが、放射性療法と組合して、又は他方では、もう 1 つの抗癌剤と一緒に  
 存在する請求項38記載の医薬組成物。

## 【請求項 3 8】

上記に記載されるような新規使用、キット及び方法、及び医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

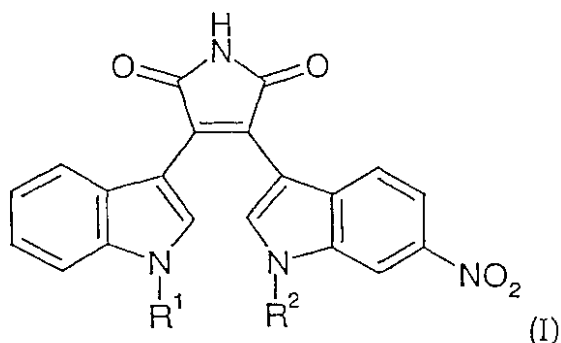
## 【0 0 0 1】

本発明は、

a) 下記式 ( I ) ；

30

## 【化 1】



40

## 【0 0 0 2】

[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬  
 組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピン (Gemzar, Lilly, Indianapolis, INから市販され  
 ている) を含んで成る医薬組成物から成る成分；

50

を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使用に向けられる。本発明はまた、キット、方法、及び医薬組成物にも向けられる。

【 0 0 0 3 】

式 I の化合物は、広範囲の腫瘍、特に固形腫瘍、例えば乳癌及び結腸癌に対して抗増殖及び抗腫瘍活性を有する、細胞周期インヒビター及びアポプトシス - インデューサーであることが知られている。例えば、EP328026B1号及びEP1064379A1号を参照のこと。

ゲムシタピンは、細胞周期の S - 期において DNA 合成を阻害することによって抗腫瘍活性を示すヌクレオシド類似体である。例えば、Physicians' Desk Reference (54<sup>th</sup> Edition, 2000), pp. 1586 を参照のこと。

【 0 0 0 4 】

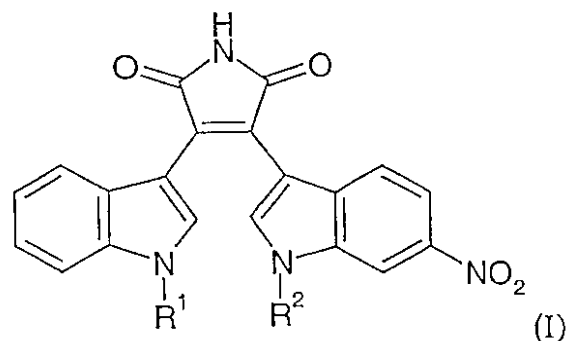
式 I の化合物は、著しく高められた毒性を有さないゲムシタピンと組合して投与される場合、癌治療において効果的であることが現在、発見されている。さらに、それらの 2 種の化合物は異なった細胞機構に影響を及ぼすことによって抗腫瘍効果を発揮するので、両化合物の治療組合せは、一定の腫瘍において改良された抗腫瘍活性を生み、そして/又は薬物治療に対する耐性を妨げるか又は遅延する。

【 0 0 0 5 】

本発明はまた、

a) 下記式 I :

【 化 2 】



【 0 0 0 6 】

[ 式中、 $R^1$  は、-H、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルから選択された化合物である活性成分を含んで成る、活性成分の 1 又は複数の経口単位用量形を含んで成る成分；及び

b) ゲムシタピンを、活性成分として含んで成る、単一の注射用溶液用量又は複数の注射用溶液用量を含む、バイアル又は一連のバイアルを含む成分；

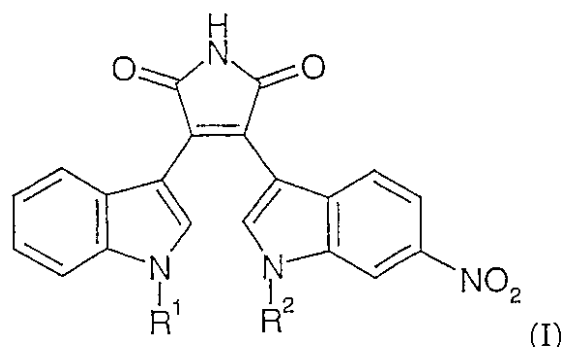
を含んで成るキットにも関する。

【 0 0 0 7 】

本発明はまた、

a) 下記式 ( I ) :

## 【化 3】



10

## 【0008】

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；

20

を含んで成る医薬組合せを用いて、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための薬剤の製造方法にも関する。

## 【0009】

最終的に、本発明は、式 I の化合物を活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分及びゲムシタピンを活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分を含んで成る医薬組合せを含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための医薬組成物に関する。

治療活性を有する組合せが、毒性の上昇を伴わないで、前記組成物中の個々の成分よりも高いことが現在、発見されている。化学治療法化合物のこの組合せは、肺、膵、膀胱、結腸、直腸、子宮及び前立腺癌の処理において特に有用である。

## 【0010】

30

本発明は、所望する治療指数を維持すると共に、少なくとも 1 つの成分の量の低下を可能にする（典型的には、単率治療において与えられる量に比較して）。好ましい態様においては、両成分の量（典型的には、単一治療において与えられる量に比較して）は、所望する治療指数を保持すると共に、低められ、従って低められた毒性を提供する。

有効量の式 I の化合物及びゲムシタピンを含んで成る組合せは、単一治療に比較して、治療的有益性を有することが現在、発見されている。

特にことわらない限り、次の定義は、本発明を記載するために使用される種々の用語の意味及び範囲を例示し、そして定義するために示される。

## 【0011】

用語、“抗腫瘍性”又は“抗腫瘍”とは、悪性細胞の成長、成熟又は増殖の阻害又は予防を意味する。

40

本明細書において使用される場合、用語、“同時の”とは、同時に 24 時間で、好ましくはお互い 1 又は 2 時間以内での両成分の投与を意味する。

用語、式 I の化合物の“医薬的に許容できるエステル”とは、カルボキシル基を有する、従来通りにエステル化された式 I の化合物を意味し、このエステルは、式 I の化合物の生物学的有効性及び性質を保持する。

## 【0012】

用語、式 I の化合物の“医薬的に許容できる塩”とは、本明細書において使用される場合、式 I の化合物の生物学的有効性及び性質を保持し、そして適切な非毒性の塩基又は無機酸又は有機又は無機塩基から形成されるいずれかの従来の塩又は塩基付加塩である。好

50

ましい塩は、例えばアルカリ金属のカチオン性塩、特にナトリウム塩である。

本明細書において使用される場合、“連続して”（連続的投与におけるような）とは、1つの成分が、他の成分の20時間以上後、好ましくは他の成分の2～15日以内に投与されることを意味する。

【0013】

本明細書において使用される場合、“治療的有効”又は“有効量”とは、癌性腫瘍の成長を止めるか、又は収縮をもたらすために、患者への投与に基づいて所望する治療効果を生成するために効果的である、薬物、又は組合せ又は組成物の量を意味する。

“治療指数”とは、当業界において良く知られた用語であり、そして臨床試験のための抗癌剤の選択における重要なパラメーターである。治療指数は、抗癌剤の効能、薬物動力学、代謝及び生物利用能を考慮する。例えば、J. Natl. Cancer Inst. 81 (13): 988-94 (July 5, 1989) を参照のこと。

10

【0014】

本明細書において使用される場合、医薬組成物の組合せは、単独で使用される成分（単一治療における）のいずれよりも、低い毒性で且つ/又は一定の腫瘍に対して、より効果的であり、そして/又は一定の腫瘍において薬物耐性を妨げるか又は遅延する“治療的有益性”を示す。

“腫瘍制御”とは、測定できる病変の垂直直径が最後の測定から25%又はそれ以上、上昇しないことを意味する。例えば、World Health Organization ("WHO") Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment, Geneva (1979)を参照のこと。

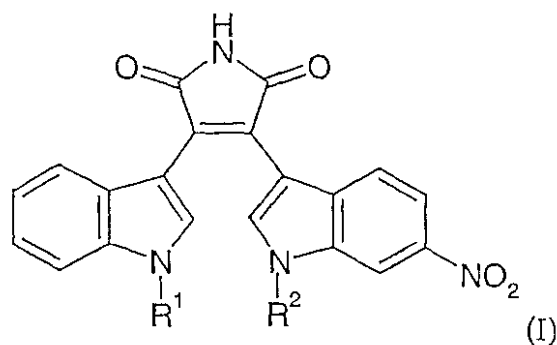
20

【0015】

本発明は、

a) 下記式(I)：

【化4】



30

【0016】

[ 式中、R¹は、-H、-CH₃及び-CH₂OHから成る群から選択され、そしてR²は-CH₃である ]

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

40

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；

を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使用に向けられる。

【0017】

本発明のその使用においては、両化合物は、同時に又は他方では、連続的に投与され得る。

組合せにおける個々の成分の量は、その組合せが癌性腫瘍を処理するために又は改善するために治療的に効果的であるような量である。本発明に従って投与される個々の成分の量は、治療的に効果的であり得るが、しかし単独では治療的に効果的であるべきではない

50

。すなわち、本発明は、組合しての化合物Iの量及び/又はゲムシタピンの量が、単一治療において推薦される量により判断される場合、治療的有效な量以下である（すなわち、“最適下限”量）、組合せを特に企画する。

【0018】

本発明の2種の成分、すなわち式Iの化合物を含む医薬組成物、及びゲムシタピンを含む医薬組成物は、最大の治療効果を得るために、そのような期間、同時に又は連続的に投与され得る。下記に示されるように、前記成分が連続的に投与される場合、いずれの成分でも最初に投与され得る。好ましい態様においては、両成分が同時に投与される。

発明によれば、2種の成分の同時又は連続的投与は、単一治療において個々の成分を単独で投与する場合に比較して、癌の処理を増強する。その組合せ効果は、いずれか単独での剤に比較して、許容できる毒性を維持すると共に、改良された治療指数をもたらす。

10

【0019】

好ましくは、式Iの化合物は、経口単位用量形、より好ましくは、カプセル又は錠剤形で患者に投与される。他の1つのゲムシタピンは、本明細書に記載されるような式Iの化合物と共に、非経口、好ましくは静脈内投与により投与される。

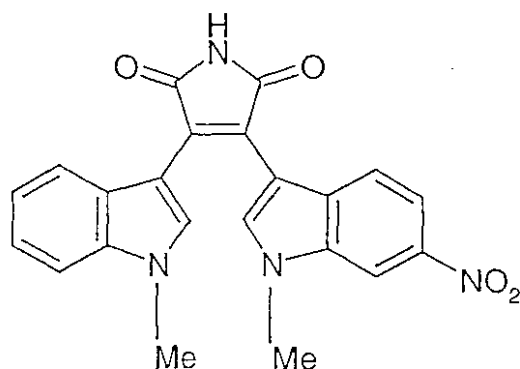
本発明の2種の成分は、腫瘍サイズを維持するか又は低めるのに効果的である、いずれかの量及びいずれかの期間、投与される。

【0020】

好ましい式(I)の化合物は、下記式：

【化5】

20



30

である。

【0021】

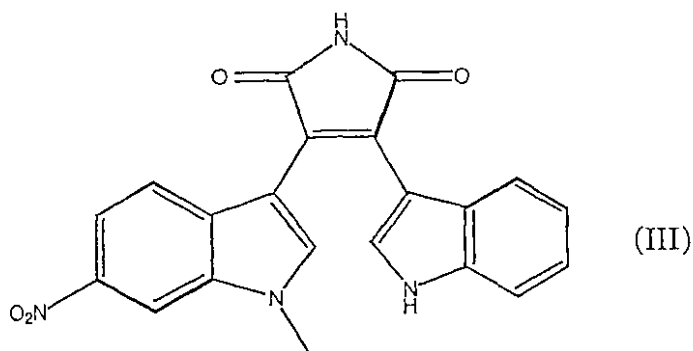
これは既知の化合物である。引用により本明細書に組み込まれるEP328023B1号を参照のこと。

【0022】

40

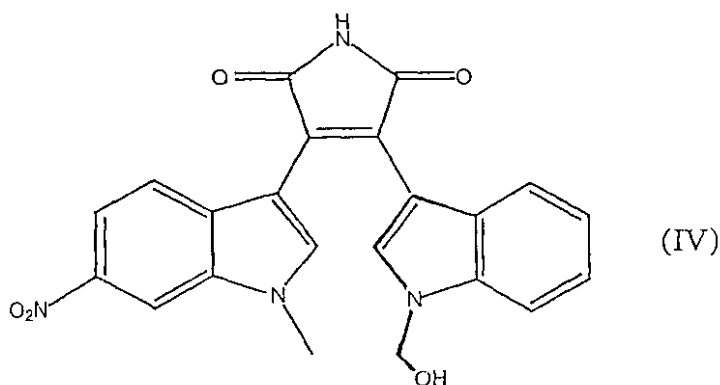
式(I)の他の好ましい化合物は、下記式；

## 【化 6】



10

及び



20

30

である。

## 【 0 0 2 3 】

上記化合物 (III) 及び (IV) はまた、既知の化合物である。引用により本明細書に組み込まれる EP1064279A1号を参照のこと。

腫瘍制御 (“維持” としても言及される) 又は収縮 (“退行” としても言及される) の決定は、既知方法、例えば患者の徴候の評価、物理的試験、X - 線、MRI又はCAT走査、又は他の通常許容される評価様式により行われる。

## 【 0 0 2 4 】

好ましい態様においては、式Iの化合物を含む組成物、及びゲムシタピンを含む組成物の投与は、21 - 28日サイクル (すなわち、2 ~ 4 週の反復サイクル) の初日に行われる。式Iの化合物を含む組成物は、約14日までの間、好ましくは約7日間、及びより好ましくは約4日間、毎日投与される。ゲムシタピンを含む組成物は、好ましくは21 - 28日サイクルの1, 8及び15日目、より好ましくは21 - 28日サイクルの1及び8日目に投与され、すなわち合計約16 - 24日までの間、反復される。

40

## 【 0 0 2 5 】

本発明の好ましい態様においては、式Iの化合物の量は、約14日までの期間にわたって投与される約1040mg/m<sup>2</sup> ~ 約3000mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは約1480mg/m<sup>2</sup> ~ 約2360mg/m<sup>2</sup>である。

本発明はもう1つの好ましい態様においては、式Iの化合物の量は、約7日の期間にわたって約1040mg/m<sup>2</sup> ~ 約3000mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは約1480mg/m<sup>2</sup> ~ 約2360mg/m<sup>2</sup>である。

50

本発明のもう1つの好ましい態様においては、式Iの化合物の量は、約4日の期間にわたって約780mg/m<sup>2</sup>～約2250mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは約1110mg/m<sup>2</sup>～約1770mg/m<sup>2</sup>である。

【0026】

本発明の好ましい態様においては、式Iの化合物の用量強度は、約260mg/m<sup>2</sup>/週～約750mg/m<sup>2</sup>/週及びより好ましくは約370mg/m<sup>2</sup>/週～約590mg/m<sup>2</sup>/週である。

好ましい態様においては、ゲムシタピンを含む組成物は、式Iの化合物を含む組成物の投与の約16時間以内に、21日サイクルの初日に投与される。

もう1つの好ましい態様においては、式Iの化合物を含む組成物は、21日サイクルの初日に、好ましくはゲムシタピンを含む組成物の投与の約8時間以内に投与される。

【0027】

好ましいサイクルのコースは、21又は28日であり、約21～約28日のサイクルがまた効果的であり、そして企画される。式Iの化合物を含む組成物が約4～約7日間、投与される場合、21日の処理サイクルが好ましい。式Iの化合物を含む組成物が約14日間、投与される場合、28日の処理サイクルが好ましい。個々のサイクルの21-28日の最後で、投与のサイクルは、臨床学的に許容される限り反復され、そして腫瘍は制御下にあり、又は腫瘍退行まで反復される。腫瘍制御は、上記で定義されたように、十分に認識された臨床学的パラメーターである。好ましい態様においては、投与サイクルは、約16サイクルまでの間、反復される。

【0028】

もう1つの好ましい態様においては、ゲムシタピンを含む組成物は、3週(21日)又は4週(28日)サイクル、好ましくは3週サイクルの1及び8日目に投与される。

式Iの化合物の用量強度は、約260mg/m<sup>2</sup>/週～約750mg/m<sup>2</sup>/週である。約21-28日までの期間、式Iの化合物についての合計の全体的用量は、約780mg/m<sup>2</sup>～約3000mg/m<sup>2</sup>である。平方m(m<sup>2</sup>)での患者の身体測定、すなわち“BSA(体表面積)測定”は、典型的には、約1.4m<sup>2</sup>～約2.2m<sup>2</sup>の範囲である。従って、処理サイクルにおいて供給される式Iの化合物の合計(mg)は、次の通りに計算される：

[用量強度(mg/m<sup>2</sup>/週)] × [BSA(m<sup>2</sup>)] × [処理サイクルにおける週の数]。

【0029】

式Iの化合物の前記量は、好ましくは等しい用量に分割され(但し、これは必要とされない)、そして単一の用量として毎日、投与されるか、又は複数の用量に毎日、分割され、好ましくは1日当たり2度、最も好ましくは12時間の間隔(“Q12”又は“BID”)で投与される。好ましくは処理サイクルの長さは、約3～約4週である。

好ましくは、式Iの化合物は、約1-14日の期間にわたって毎日2度、投与される。式Iの化合物の投与のための好ましい治療レジメは、下記表1A-1Cに要約される。

【0030】

【表1】

表1A：式Iの化合物の好ましい投薬レジメ(3週サイクル)：

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合計 用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	260-750	780-2250	1.4-2.2	4	95-285
好ましい	370-590	1110-1770	1.4-2.2	4	135-225

【0031】

10

20

30

40



## 【表 2】

表 1 B : 式 I の化合物の好ましい投薬レジメ (4 週サイクル) :

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合 計用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	260-750	1040-3000	1.4-2.2	7	70-215
好ましい	370-590	1480-2360	1.4-2.2	7	100-170

10

## 【0032】

## 【表 3】

表 1 C : 式 I の化合物の好ましい投与レジメ (4 週サイクル) :

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合 計用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	260-750	1040-3000	1.4-2.2	14	35-110
好ましい	370-590	1480-2360	1.4-2.2	14	50-85

20

## 【0033】

本発明の好ましい態様においては、ゲムシタピンの量は、約 8 日までの期間にわたって投与される約 1200mg/m<sup>2</sup> ~ 約 2400mg/m<sup>2</sup>、及びより好ましくは約 1600mg/m<sup>2</sup> ~ 約 2000mg/m<sup>2</sup>である。 30

本発明の第 2 の好ましい態様においては、ゲムシタピンの量は、約 15 日までの期間にわたって投与される約 1800mg/m<sup>2</sup> ~ 約 3600mg/m<sup>2</sup> 及びより好ましくは約 2400mg/m<sup>2</sup> ~ 約 3000mg/m<sup>2</sup> である。

本発明の好ましい態様においては、ゲムシタピンの用量強度は、約 460mg/m<sup>2</sup>/週 ~ 約 800mg/m<sup>2</sup>/週 及びより好ましくは約 530mg/m<sup>2</sup>/週 ~ 約 670mg/m<sup>2</sup>/週 である。

## 【0034】

ガムシタピンの用量強度は、約 300mg/m<sup>2</sup>/週 ~ 約 900mg/m<sup>2</sup>/週 である。ゲムシタピンの合計用量は、約 1200mg/m<sup>2</sup> ~ 約 3600mg/m<sup>2</sup> であり、21 - 28 日間にわたって投与される。好ましい態様においては、ゲムシタピンは、21 日サイクルの 1 及び 8 日目に、i.v. 注入として与えられ、そして次に、そのレジメが、約 8 サイクルまでの間、反復される。 40

第 2 の好ましい態様においては、ゲムシタピンは、28 日サイクルの 1 及び 8 日目に i.v. 注入として与えられ、そして次に、そのレジメが約 8 サイクルまで反復される。

## 【0035】

第 3 の好ましい態様においては、ゲムシタピンは、28 サイクルの 1, 8 及び 15 日目に i.v. 注入として与えられ、そして次に、そのレジメが約 8 サイクルまで反復される。

ゲムシタピンの用量は等しくあるべきではないが、それらは典型的である。最も好ましい態様においては、ゲムシタピンの合計用量は、典型的には、約 30 分間にわたって、短い i.v. 注入により、21 日サイクルの 1 及び 8 日目に患者に投与される。

ゲムシタピンの投与のための好ましい治療レジメは、下記表 2 A - 2 C に要約される。 50

【 0 0 3 6 】

【 表 4 】

表2A：ゲムシタピンの好ましい投薬レジメ（3週サイクル）：

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合 計用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	460-800	1400-2400	1.4-2.2	2(1,8日目)	700-1200
好ましい	530-670	1600-2000	1.4-2.2	2(1,8日目)	800-1000

10

【 0 0 3 7 】

【 表 5 】

表2B：ゲムシタピンの好ましい投薬レジメ（4週サイクル）：

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合 計用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	300-600	1200-2400	1.4-2.2	2(1,8日目)	600-1200
好ましい	400-500	1600-2000	1.4-2.2	2(1,8日目)	800-1000

20

【 0 0 3 8 】

【 表 6 】

表2C：ゲムシタピンの好ましい投薬レジメ（4週サイクル）：

	用量強度 (mg/m <sup>2</sup> /週)	サイクル当たりの合 計用量の範囲 (mg/m <sup>2</sup> )	BSA範囲 (m <sup>2</sup> )	投与の日数	分割された 用量 (mg/m <sup>2</sup> BLD)
所望	450-900	1800-3600	1.4-2.2	3(1,8,15日目)	600-1200
好ましい	600-750	2400-3000	1.4-2.2	3(1,8,15日目)	800-1000

40

【 0 0 3 9 】

前記成分の個々の投与量レベルは、患者の必要性、及び処理に対する患者の反応に依存して、本明細書に言及されるよりも低いか又は高く、医者により調節され得る。用量は、患者の必要条件に従って、医者により決定されるいずれか従来の投薬スケジュールに従って投与され得る。例えば、2種の成分の個々の用量は、数日の期間にわたって、又は他方では、毎日のスケジュールにわたって、単一又は、分割された用量で投与され得る。

【 0 0 4 0 】

好ましくは、4日の処理スケジュールは、21日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そし

50

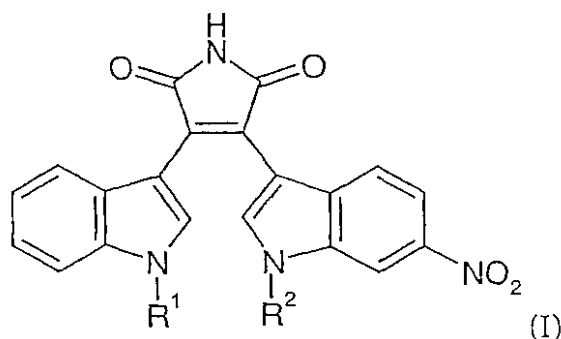
て患者がそのレジメ又は腫瘍退行を許容できる限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。7、14及び15日処理スケジュールが、好ましくは、28日ごとに反復される。好ましくは、それらの処理サイクルは、合計約8サイクル（すなわち、合計約24又は約32週）の間、反復される。

【0041】

特定の態様においては、本発明は、

a) 下記式：

【化7】



10

20

【0042】

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記成分中の活性成分は、投与期間にわたって分割される約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で、約14日までの投与期間、経口持効性配合物として毎日、投与される；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21~28日のサイクルの第1日目に始まって、約15日間、約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で投与され、前記処理サイクルが任意には、21~28日ごとに反復される；

30

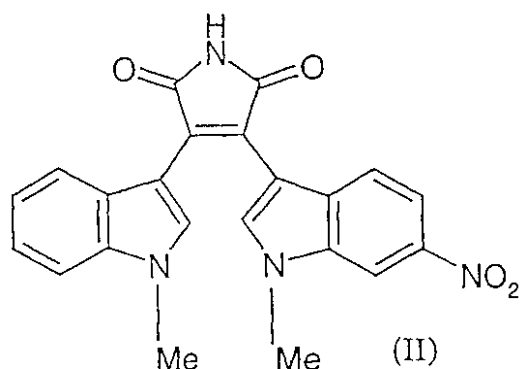
を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用に関する。21 - 28日サイクルは、腫瘍が制御下で存続し、そしてそのレジメが臨床学的に許容される限りの間、反復され得る。

【0043】

もう1つの態様においては、本発明は、

a) 下記式；

## 【化 8】



10

## 【0044】

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約14日までの間、約70mg/m<sup>2</sup>/日～約220mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

b) 任意には反復される28日サイクルの第1、8及び9日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

20

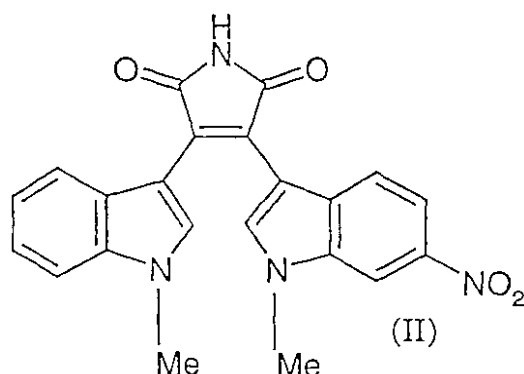
を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用に関する。28日サイクルが、腫瘍が制御下に存在する限り、反復され得る。

## 【0045】

もう1つの態様においては、本発明は、

a) 下記式；

## 【化 9】



30

40

## 【0046】

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約7日までの間、約200mg/m<sup>2</sup>/日～約340mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

b) 任意には反復される28日サイクルの第1、及び8日目に、約600mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用に関する。28

50

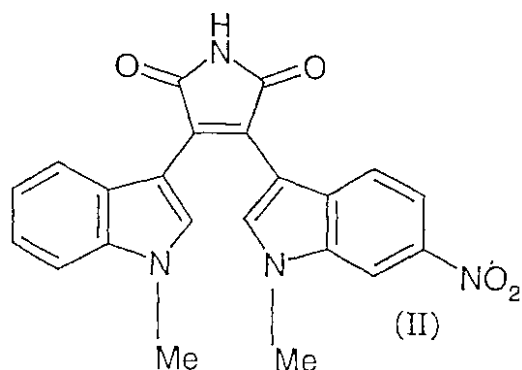
日サイクルが、腫瘍が制御下に存続する限り、反復され得る。

【 0 0 4 7 】

もう1つの態様においては、本発明は、

a) 下記式；

【 化 1 0 】



10

20

【 0 0 4 8 】

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約270mg/m<sup>2</sup>/日～約450mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用に関する。前記21日サイクルが、腫瘍が制御下に存続する限り、反復され得る。

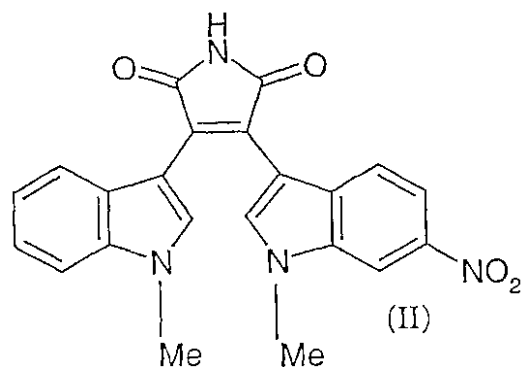
30

【 0 0 4 9 】

もう1つの特定の態様においては、本発明は、

a) 下記式；

【 化 1 1 】



40

【 0 0 5 0 】

50

で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約 $190\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $570\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で投与される；及び

b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約 $700\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用に関する。前記21日サイクルが、腫瘍が制御下に存続する限り、反復され得る。

【0051】

10

最も好ましい態様においては、約 $95\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $285\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、21日サイクルの1日目に開始して、4日の連続した日数の間、毎日2度（約 $190\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $570\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $700\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピンがi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8日目に反復される。この処理は、21日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

【0052】

もう1つの最も好ましい態様においては、約 $135\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $225\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、21日 20  
サイクルの1日目に開始して、4日の連続した日数の間、毎日2度（約 $270\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $450\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピンがi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8日目に反復される。この処理は、21日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

【0053】

もう1つの最も好ましい態様においては、約 $70\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $215\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、28日 30  
サイクルの1日目に開始して、7日の連続した日数の間、毎日2度（約 $200\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $340\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $600\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピンがi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8日目に反復される。この処理は、28日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

【0054】

もう1つの最も好ましい態様においては、約 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $170\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、28日 40  
サイクルの1日目に開始して、7日の連続した日数の間、毎日2度（約 $200\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $340\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピンがi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8日目に反復される。この処理は、28日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

【0055】

もう1つの最も好ましい態様においては、約 $35\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $110\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、28日  
サイクルの1日目に開始して、14日の連続した日数の間、毎日2度（約 $70\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $220\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピン 50

がi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8及び15日目に反復される。この処理は、28日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

【0056】

もう1つの最も好ましい態様においては、約 $50\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $85\text{mg}/\text{m}^2$ の化合物IIは、28日サイクルの1日目に開始して、14日の連続した日数の間、毎日2度（約 $100\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $170\text{mg}/\text{m}^2$ の合計の毎日の用量）、投与される。また、サイクルの第1日目、好ましくは、化合物IIの最初の用量とほぼ同じ時点で出発して、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ のゲムシタピンがi.v.注入として投与される。ゲムシタピン用量は、サイクルの8及び15日目に反復される。この処理は、28日ごとに、又は腫瘍が制御下にあり、そして患者がレジメ又は腫瘍退行を許容する限りの間、毒性からの回復により許容されるとすぐに、反復される。好ましくは、サイクルは、合計8サイクル（これは、24週である）の間、反復される。

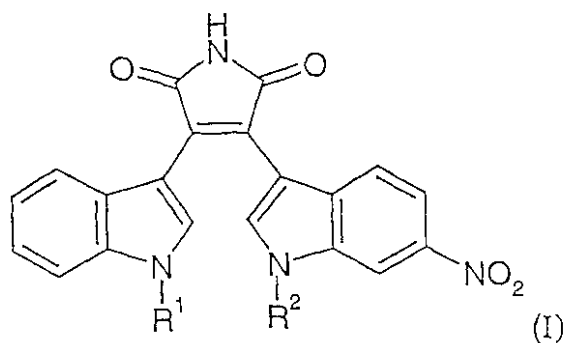
10

【0057】

本発明はまた、

a) 下記式I：

【化12】



20

30

【0058】

[ 式中、 $R^1$ は、-H、 $-\text{CH}_3$ 及び $-\text{CH}_2\text{OH}$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-\text{CH}_3$ である ] で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルから選択された化合物である活性成分約50mg～約200mgを含んで成る、活性成分の1又は複数の経口単位用量形を含んで成る成分；及び

b) 約200mg～約1mgのゲムシタピンを、活性成分として含んで成る、単一の注射用溶液用量又は複数の注射用溶液用量を含む、バイアル又は一連のバイアルを含む成分を含んで成るキットにも関する。

【0059】

好ましくは、第1成分は、患者が1日当たり約600mgまでの活性成分を、約4～約14日間、投与できるよう十分な数の単位を含み、そして第2成分は、患者が1日当たり約2600mgのゲムシタピンを、約3日間、投与できるよう十分な数の用量を含む。

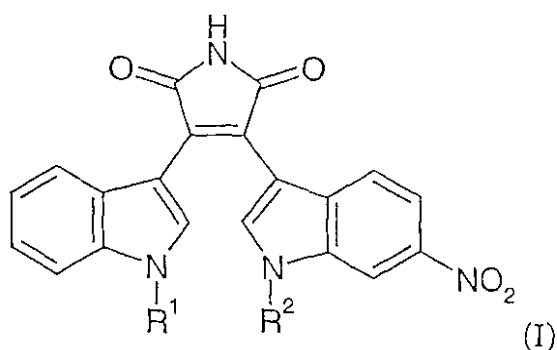
40

【0060】

本発明のもう1つの態様は、

a) 下記式(I)：

## 【化 1 3】



10

## 【0061】

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

20

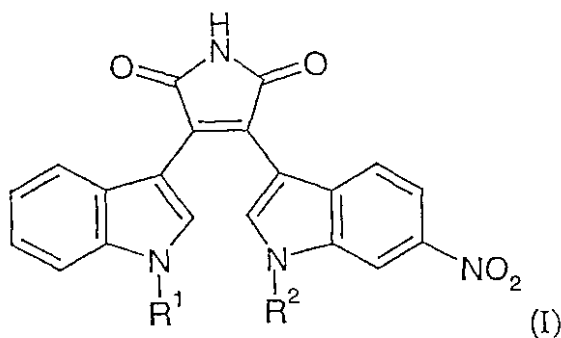
b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；  
 を含んで成る医薬組合せが使用されることを特徴とする、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための薬剤の製造方法である。

## 【0062】

本発明はまた、

a) 下記式 (I)：

## 【化 1 4】



30

## 【0063】

40

[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分；を含んで成る医薬組合せを含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための医薬組成物にも関する。

本発明によれば、医薬組成物においては、抗腫瘍組合せが、放射性治療を組合して、又は他方では、もう 1 つの抗癌剤と一緒に存在する。

## 【0064】

本発明は、下記例により例示され得るが、それらは本発明を制限するものではない。

50



## 【実施例】

## 【0065】

固形腫瘍に対する本発明の組合せの効能が次の例により示される。

例1. インビトロアッセイ：

腫瘍細胞系及び培養物の説明：

H1299細胞を、National Cancer Institute から得た。A549細胞は、ATCCから購入された。細胞は、対数増殖相を維持するために副集密性状態において増殖された。細胞を、トリプシン - EDTA (それぞれ、0.05% 及び 0.53mM) を用いて、継代のために除いた。

## 【0066】

テトラゾリウム色素増殖アッセイ：

細胞増殖を、テトラゾリウム色素アッセイにより評価した。指數的に増殖する培養物からの細胞を、アッセイの間、対数増殖を得るために最適培地に適切な接種密度でプレートした。プレートを、アッセイの開始の前、トリプシン処理からの回収を可能にするために、保湿されたCO<sub>2</sub>雰囲気下で37℃で一晩インキュベートした。化合物II原液を、DMSO (ジメチルスルホキシド) において調製し、そしてアリコートをして - 20℃で貯蔵した。精製されたゲムシタピンを、無菌塩溶液に希釈した。

10

## 【0067】

個々の薬剤を、0.4%のDMSOを含む培地において、その最終濃度の8倍に希釈した。個々の希釈溶液の1/8最終ウェル体積を、細胞を含むプレートに三重反復して添加し、そして培地中、0.4% DMSOの体積の2倍を、対照ウェルの横列に添加し、その結果、すべてのウェルにおけるDMSOの最終濃度は0.2%であった。プレートを37℃に戻し、そして未処理の対照培地において少なくとも3集団増殖を可能にする時点で、MTT (3-(4,5-ジメチル-チアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニル-2H-テトラゾリウムプロミド) により増殖についてアッセイした。MTTを個々のウェルに添加し、1mg/mlの最終濃度を得、そしてプレートを37℃に2.5時間、戻した。インキュベーションに続いて、MTT含有培地を、吸引により除去し、そして得られるホルマザン代謝物を50µlのエタノールに溶解した。吸光度を、570nm及び650nm (対照) の波長で読み取った。%阻害率を、次の式を用いて計算した：

20

$$\% \text{ 阻害率} = 1 - [\text{実験ウェルの平均吸光度} / \text{対照ウェルの平均吸光度}] \times 100$$

## 【0068】

発見：

ゲムシタピンと組合しての化合物IIの抗増殖活性を、非小細胞肺癌に起因する2種の異なる腫瘍細胞系においてテトラゾリウム色素アッセイを用いて、インビトロで評価した。下記表3は、A549 (非小細胞肺癌) 及びH1299 (非小細胞肺癌) 腫瘍細胞による細胞培養研究においては、ゲムシタピンと組合しての化合物IIが、同じ濃度でのいずれかの単独での化合物により生成される成長阻害効果よりも、統計学的に有意に高い成長阻害効果を生成したことを示す。そのインビトロ研究は、単一治療においてそれらの同じ剤の対応する用量に比較して、卓越した抗増殖活性を提供する、ゲムシタピンと化合物IIとの用量組合せを示す。

30

## 【0069】

40

【表 7】

表 3 : インビトロでのゲムシタビンと組合しての化合物IIとの種々の組合せについての

統計学的比較 :

細胞系	化合物IIにより処理された培養物における%阻害率	ゲムシタビンにより処理された培養物における%阻害率	組合せにより処理された培養物における%阻害率	化合物II-対-組合せ p 値*	ゲムシタビン-対-組合せ p 値
H1299	38.9±5.10	43.0±0.09	81.6±8.16	0.002	0.001
	38.9±5.10	43.5±2.30	68.9±2.75	<0.001	<0.001
	40.0±1.36	43.0±0.09	82.2±7.80	<0.001	<0.001
A549	44.2±1.24	42.0±0.88	65.1±7.94	0.011	0.007
	44.2±1.24	40.2±1.81	55.3±1.71	<0.001	<0.001
	47.9±1.44	42.0±0.88	63.9±1.47	<0.001	<0.001

10

20

## 【0070】

化合物II及びゲムシタビンの種々の組合せについてのP値<sup>\*</sup>は、組合せ - 処理された培養物の三重反復値に、化合物II - 処理された培養物の三重反復値を比較し、そして組合せ - 処理された培養物の三重反復値にゲムシタビン - 処理された培養物の三重反復値を比較するために不對 - t - 検定 (SigmaStat) を用いて決定された。

## 【0071】

## 例 2 . インビボアッセイ :

## インビボ移植 :

マウスにおける移植のために、A549細胞を、トリプシン - EDTAにより除き、1 × D - PBSにより洗浄し、そして血清フリーの培地に再懸濁した。腫瘍細胞を、27ゲージの針及び1mlの注射器を用いて、マウスに皮下移植した。腫瘍を、処理の開示の前、それらが触診でき、そして適切な腫瘍体積 (これまでの腫瘍形成研究に基づいて) になるまで、確立せしめた。動物を、初期腫瘍体積に従って、グループ分けし、そして腫瘍細胞接種の日を、研究日0として考慮した。

30

## 【0072】

## マウス :

雌BALB/c nu/nuマウスを、Charles River Laboratories (Wilmington, MA) から入手した。マウスは、AALACにより許可された施設に収容し、そしてその施設の方針に従って標準の管理を受けた (NIH及びRoche Animal Care and Use Committee ガイドラインに十分に従って)。

40

## 【0073】

## 薬物調製及び処理 :

化合物IIを、溶媒抽出方法を用いて、イオンポリマーEudragit L-100-55により超微粒沈殿せしめた。Eudragit L100-55 (USP/NFにおいて、“メタクリル酸コポリマー”として記載される)は、メタクリル酸及びエチルアクリレートに基づくアニオン性コポリマーである。最終配合物におけるポリマーに対する薬物の割合は、50% (w/w) の化合物II及び50% (w/w) のEudragit L100-55であった。経口投与のために、配合された化合物II又は純粋なEudragit L100-55 (ピークル対照グループ投与される)を、0.2% CMC (カルボキシメチルセルロース) 溶液 (Aqualon Hercules, Inc., Parlin, NJ) に懸濁した。

50

## 【 0 0 7 4 】

CMC溶液を、動物への投与の直前に添加した。Gemzar (商標) (Lilly, Indianapolis, IN) を、40  $\mu$  の高性能Whatman C-18カラムに適用した。カラムを、60ml/分で60分間、水により溶出し、続いて、UV透明になるまで、40%のCH<sub>3</sub>CN/水により抽出した。次に、溶液を蒸発し、そして凍結乾燥した。精製されたゲムシタピンは、H1299細胞を用いてのMTTアッセイにおいて、Gemzar (商標) と同一の性能を有した (Gemzar (商標) についてのIC<sub>50</sub> 3.8nM/IC<sub>90</sub> 5.9nM - 対 - 精製されたゲムシタピンについてのIC<sub>50</sub> 3.8nM/IC<sub>90</sub> 6.0nM)。

## 【 0 0 7 5 】

測定及び統計学的分析：

重量損失を、下記式：

$$\left( (W - W_0) / W_0 \right) \times 100$$

[式中、“W”は特定の日での処理されたグループの平均体重を表し、そして“W<sub>0</sub>”は処理の開始での同じ処理されたグループの平均体重を表す]

を用いて、平均グループ体重の%変化率としてグラフ的に表した。最大重量損失をまた、上記式を用いて表し、そして特定グループについての全実験の間、いずれかの時点で観察された最大%体重損失を示した。

## 【 0 0 7 6 】

効能データは、平均腫瘍体積  $\pm$  平均の標準濃度 (SEM) としてグラフ的に表された。処理されたグループの腫瘍体積を、下記式：

$$100 \times ( (T - T_0) / (C - C_0) )$$

[式中、“T”は実験の間、特定の日での処理されたグループの平均腫瘍体積を表し、“T<sub>0</sub>”は処理の最初の日での同じ処理されたグループの平均腫瘍体積を表し、“C”は実験の間、特定の日での対照グループの平均腫瘍体積を表し、そして“C<sub>0</sub>”は処理の最初の日での同じ処理されたグループの平均腫瘍体積を表す]を用いて、対照グループの腫瘍体積の% ( % T/C ) として表した。

## 【 0 0 7 7 】

腫瘍体積 (mm<sup>3</sup>) を、下記楕円体式：

$$(D \times (d^2)) / 2$$

## 【 0 0 7 8 】

[式中、“D”は腫瘍の大きな方の直径を表し、そして“d”は小さな方の直径を表す]を用いて計算した。いくつかの場合、腫瘍退行及び腫瘍体積の%変化率を、次の式：

$$\left( (T - T_0) / T_0 \right) \times 100$$

[式中、“T”は特定の日での処理されたグループの平均腫瘍体積を表し、そして“T<sub>0</sub>”は処理の開始での同じ処理されたグループの平均腫瘍体積を表す]

を用いて計算した。

## 【 0 0 7 9 】

統計学的分析を、rank sum test (sigmaStat, v. 2.0, Jandel Scientific, San Francisco, CA) により決定した。対照グループと実験グループとの間の差異は、確立値 (p) が0.05以下である場合、有意であるとして見なされた。

## 【 0 0 8 0 】

発見：

下記表4は、有意な効能 (腫瘍増殖阻害) が、単一の剤としてはあまり効果的ではない、定用量の化合物II及びゲムシタピンを組合すことによって生成されたことを示す。この特定の組合せは、十分に許容され、増強された毒性の証拠をほとんど示さなかった。インビボ研究は、単一治療におけるそれらの化合物II及びゲムシタピンを用いての対応するレジメに比較して、卓越した治療指数を提供する、ゲムシタピンと化合物IIとの用量組合せを示す。

## 【 0 0 8 1 】

10

20

30

40

表 4 : A549 NSCLC異種移植モデルにおけるゲムシタビンと組合しての化合物IIの効能及び毒性 :

グループ	n	経路	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (30日目)	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (47日目)	%T/C* (47日目)	p 値 (47日目)	体重の 変化率 (%) (47日目)	最大重量 損失 (%)	薬物関連 の死亡 (%)
単一剤									
ビーケル (Eudragit/CMC)	9	P0	110+16	337+82	-	-	2	0	0
CI I** : 50mg/kg	9	P0	104+18	217+32	50	0.470	5	0	0
CI I : 100mg/kg	9	P0	148+28	213+35	29	0.121	6	0	0
CI I : 200mg/kg	9	P0	99+17	141+21	18	0.008	4	0	0
ビーケル (塩溶液)	9	IP	117+23	273+62	-	-	6	0	0
G*** : 30mg/kg	10	IP	97+15	210+44	72	0.427	5	0	0
G : 60mg/kg	10	IP	111+17	188+27	49	0.206	6	0	0
G : 120mg/kg	10	IP	98+20	193+36	61	0.253	7	0	0

表 4 の続き：

グループ	n 経路	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (30日目)	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (47日目)	%T/C* (47日目)	p 値 (47日目)	体重の 変化率 (%) (47日目)	最大重量 損失 (%)	薬物関連 の死亡 (%)
同時組合せ								
ビーグル (Eudragit/CMC&塩溶液)	9 P0/IP	106+21	243+42	-	-	2	0	0
	0 P0/IP	142+24	217+42	55	0.111	5	0	0
	0 P0/IP	115+9	192+28	57	0.094	6	0	0
	0 P0/IP	125+26	190+30	48	0.037	5	0	0
	0 P0/IP	119+17	146+20	19	0.002	-8	-13 (45日目)	0
前方向連続的組合せ (化合物II、 続いてゲムシタビン)								
ビーグル (Eudragit/CMC&塩溶液)	9 P0/IP	106+21	243+42	-	-	2	0	0
	0 P0/IP	98+12	182+42	62	0.361	7	0	0
	0 P0/IP	101+16	142+27	30	0.006	7	-1 (32日目)	0
	0 P0/IP	110+16	134+15	18	0.001	7	0	0
	0 P0/IP	125+22	175+55	36	0.017	-5	-13 (38日目)	50

【表 1 0】

表 4 の続き:

グループ	n 経路	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (30日目)	腫瘍体積 (平均±SEM) mm <sup>3</sup> (47日目)	%T/C* (47日目)	p 値 (47日目)	体重の 変化率 (%) (47日目)	最大重量 損失 (%)	薬物関連 の死亡 (%)
逆方向連続組合せ (ゲムシタビン、 続いて化合物II)								
ビークル (Eudragit/CMC&塩溶液)	9 P0/IP	106+21	243+42	-	-	2	0	0
G:30mg/kg&CII:50mg/kg	0 IP/P0	122+24	144+28	16	0.005	3	-1 (32日目)	0
G:30mg/kg&CII:100mg/kg	0 IP/P0	120+17	155+26	25	0.005	3	0	0
G:60mg/kg&CII:100mg/kg	0 IP/P0	102+17	130+27	21	0.010	1	-3 (44日目)	0
G:120mg/kg&CII:200mg/kg	0 IP/P0	97+8	137+17	29	0.014	-4	-18 (43日目)	20

\*\* : %T/C値を、適切なビークルグループに比較した。

\*\* : CII=化合物II

\*\*\* : G=ゲムシタビン

## 【 0 0 8 4】

上記インビトロ及びインビボデータは、最少毒性を伴って、効果的であり、そして単一治療に使用される、対応する用量の個々の剤よりも、抗増殖活性及び/又は効能の点で、統計学的に卓越する、化合物II及びゲムシタビンの用量組合せを同定する。

【手続補正書】

【提出日】平成15年12月29日(2003.12.29)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

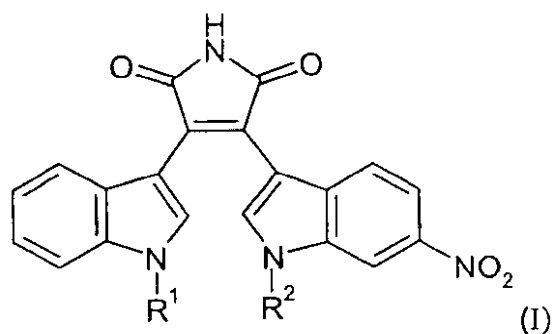
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 下記式(I)：

【化1】



[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタビン (gemcitabine) を含んで成る医薬組成物から成る成分；

ここで、式 I の化合物を含んで成る医薬組成物から成る成分は 21～28 日の処理期間にわたって約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ～ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で投与され、そして活性成分としてゲムシタビンを含んで成る医薬組成物から成る成分は 21～28 日の処理期間にわたって約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ～ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で投与される、

を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使用。

【請求項2】

前記両化合物が、同時に投与される請求項1記載の使用。

【請求項3】

前記両化合物が、連続的に投与される請求項1記載の使用。

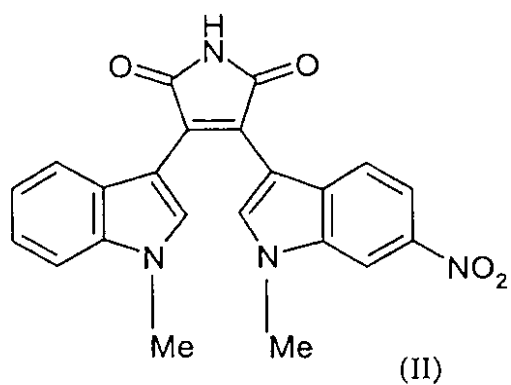
【請求項4】

式 I の化合物を含んで成る医薬組成物から成る成分が、経口単位用量形である請求項1～3のいずれか1項記載の使用。

【請求項5】

前記式 I の化合物が、下記式：

## 【化 2】

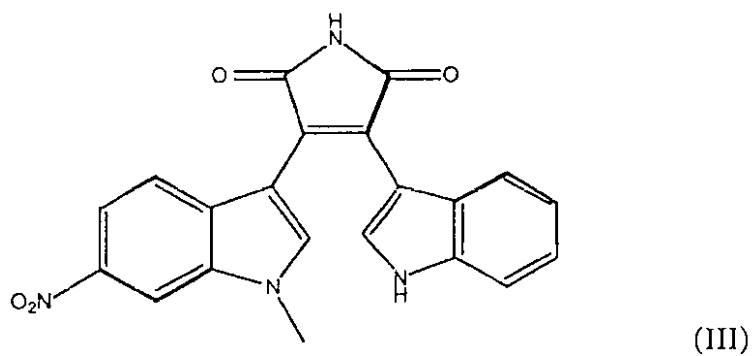


で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 6】

前記式 I の化合物が、下記式：

## 【化 3】



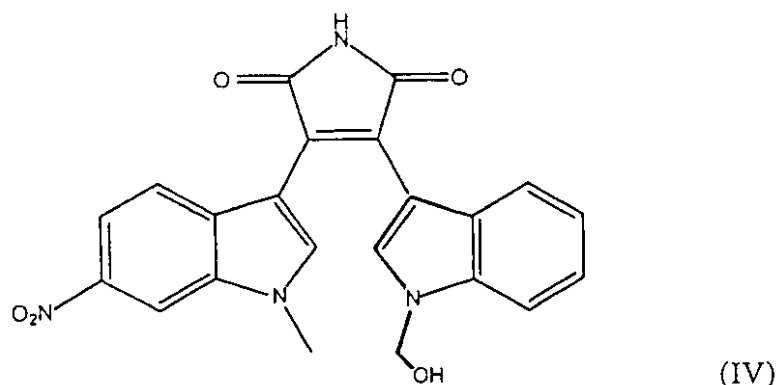
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 7】

前記式 I の化合物が、下記式：



## 【化 4】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 8】

前記式 I の化合物の量が、約 14 日までの期間にわたって投与される約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 9】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 8 記載の使用。

## 【請求項 10】

前記式 I の化合物の量が、約 7 日の期間にわたって約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 11】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 10 記載の使用。

## 【請求項 12】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2250\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 13】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $1110\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $1770\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 12 記載の使用。

## 【請求項 14】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 15】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $370\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $590\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 14 項記載の使用。

## 【請求項 16】

前記ゲムシタピンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 17】

前記ゲムシタピンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1600\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 16 記載の使用。

## 【請求項 18】

前記ゲムシタピンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $1800\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 19】

前記ゲムシタピンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

0mg/m<sup>2</sup>である請求項18記載の使用。

【請求項20】

前記ゲムシタピンが、21日の処理サイクルの1日及び8日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

【請求項21】

前記ゲムシタピンの用量強度が、約460mg/m<sup>2</sup>/週～約800mg/m<sup>2</sup>/週である請求項20記載の使用。

【請求項22】

前記ゲムシタピンの用量強度が、約530mg/m<sup>2</sup>/週～約670mg/m<sup>2</sup>/週である請求項21記載の使用。

【請求項23】

前記ゲムシタピンが、21～28日の処理サイクルの1日及び8日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

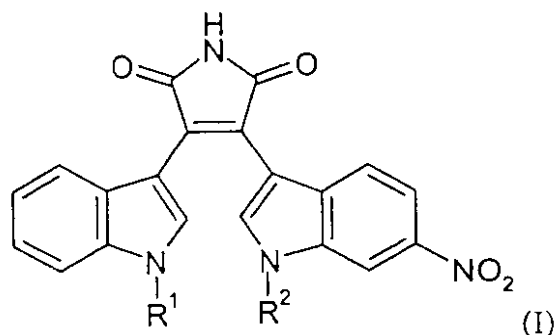
【請求項24】

前記ゲムシタピンが、28日の処理サイクルの1日、8日及び15日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

【請求項25】

a) 下記式：

【化5】



[ 式中、R<sup>1</sup>は、-H、-CH<sub>3</sub>及び-CH<sub>2</sub>OHから成る群から選択され、そしてR<sup>2</sup>は-CH<sub>3</sub>である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記成分中の活性成分は、投与期間にわたって分割される約780mg/m<sup>2</sup>～約3000mg/m<sup>2</sup>の合計量で、約14日までの投与期間、経口持効性配合物として毎日、投与される；及び

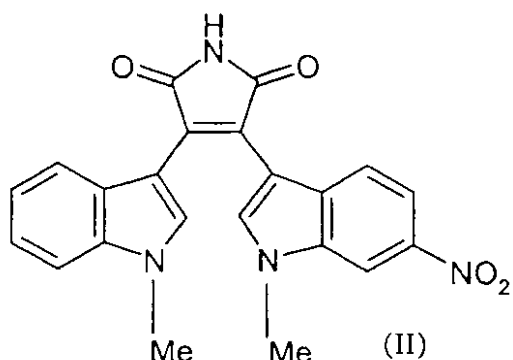
b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日のサイクルの第1日目に始まって、約15日間、約1200mg/m<sup>2</sup>～約3600mg/m<sup>2</sup>の合計量で投与され、前記処理サイクルが任意には、21～28日ごとに反復される；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

【請求項26】

a) 下記式；

## 【化 6】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約14日までの間、約70mg/m<sup>2</sup>/日～約220mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

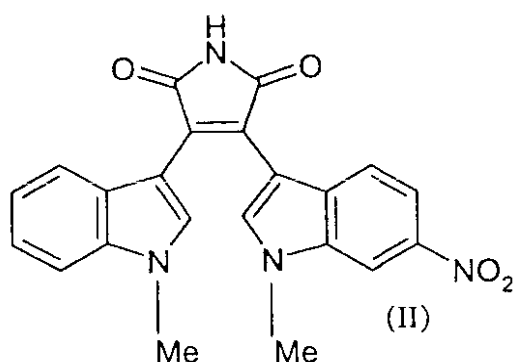
b) 任意には反復される28日サイクルの第1、8及び9日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 2 7】

a) 下記式；

## 【化 7】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約7日までの間、約200mg/m<sup>2</sup>/日～約340mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

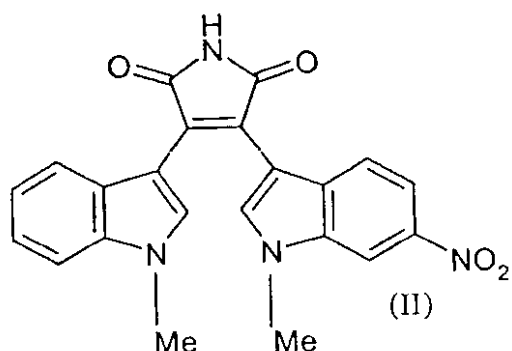
b) 任意には反復される28日サイクルの第1、及び8日目に、約600mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 2 8】

a) 下記式；

## 【化 8】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約270mg/m<sup>2</sup>/日～約450mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

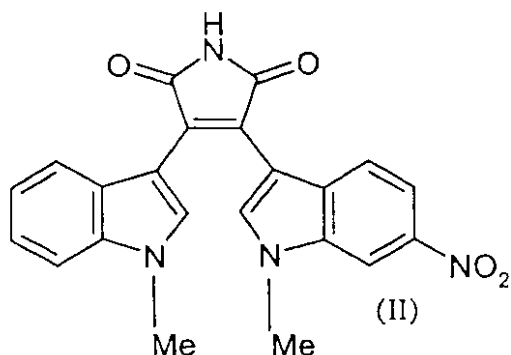
b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 29】

a) 下記式；

## 【化 9】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約190mg/m<sup>2</sup>/日～約570mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

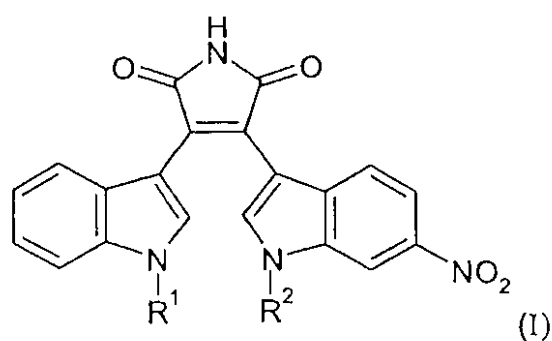
b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約700mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る医薬組合せの、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のためへの使用。

## 【請求項 30】

a) 下記式 I：

## 【化 1 0】



[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルから選択された化合物である活性成分約 50mg ~ 約 200mg を含んで成る、活性成分の 1 又は複数の経口単位用量形を含んで成る成分；及び

b) 約 200mg ~ 約 1mg のゲムシタピンを、活性成分として含んで成る、単一の注射用溶液用量又は複数の注射用溶液用量を含む、バイアル又は一連のバイアルを含む成分；  
 を含んで成るキット。

## 【請求項 3 1】

a) 患者が、1 日当たり約 600mg の式 I の化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、約 4 ~ 約 14 日間、投与できるよう十分な数の単位を含んで成る成分；及び

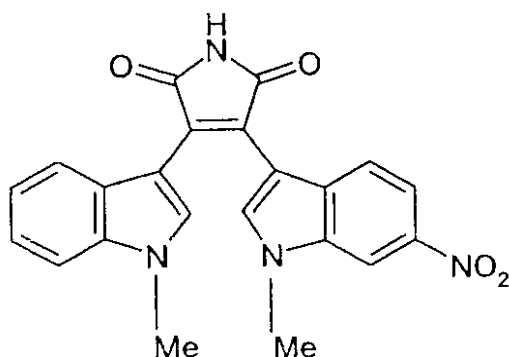
b) 患者が、1 日当たり約 2600mg のゲムシタピンを、約 3 日間、投与できるよう十分な数の用量を含んで成る成分；

を含んで成る請求項 30 記載のキット。

## 【請求項 3 2】

前記式 I から選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 1】

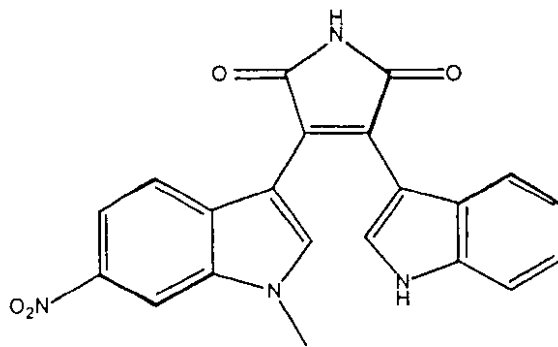


である請求項 30 又は 31 記載のキット。

## 【請求項 3 3】

前記式 I から選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 2】

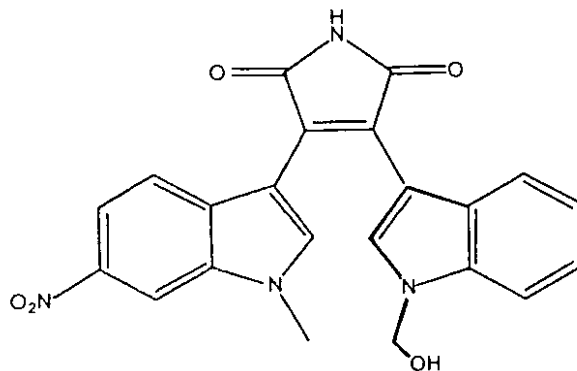


である請求項30又は31記載のキット。

## 【請求項 3 4】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 3】



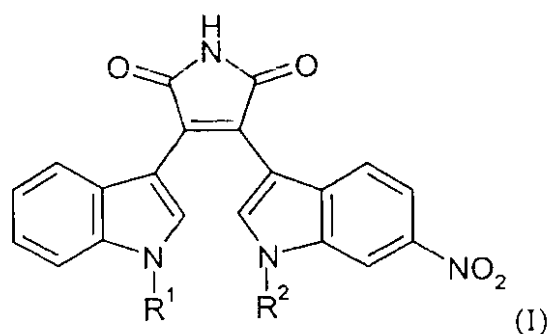
である請求項30又は31記載のキット。

## 【請求項 3 5】

癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための薬剤の製造方法であって、

a) 下記式 (I) :

## 【化 1 4】



[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分、ここで前記化合物は、21～28日の処理サイクルにわたって約780mg /  $m^2$ ～約3000mg /  $m^2$ の合計量で投与される；及び

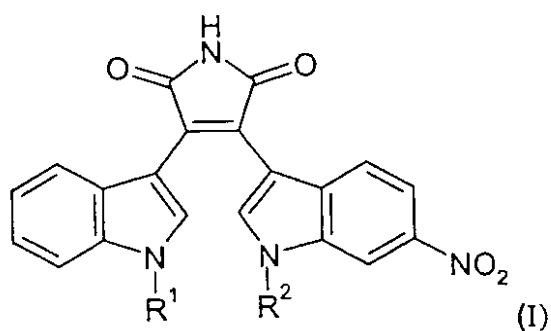
b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日の処理期間にわたって約1200mg /  $m^2$ ～約3600mg /  $m^2$ の合計量で投与される；

を含んで成る医薬組合せが使用されることを特徴とする方法。

## 【請求項 3 6】

a) 下記式 ( I )：

## 【化 1 5】



[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分、ここで前記化合物は、21～28日の処理サイクルにわたって約780mg /  $m^2$ ～約3000mg /  $m^2$ の合計量で投与される；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日の処理期間にわたって約1200mg /  $m^2$ ～約3600mg /  $m^2$ の合計量で投与される；

を含んで成る医薬組合せを含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

前記医薬組合せが、放射性療法と組合して、又は他方では、もう1つの抗癌剤と一緒に存在する請求項36記載の医薬組成物。

## 【請求項 38】

上記に記載されるような新規使用、キット及び方法、及び医薬組成物。

## 【手続補正書】

【提出日】平成16年7月5日(2004.7.5)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

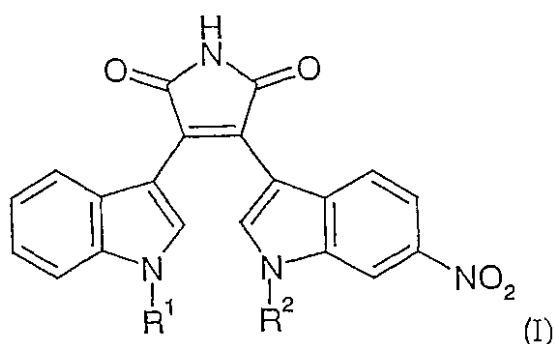
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

a) 下記式(I)：

【化1】



[ 式中、 $R^1$  は、 $-H$ 、 $-CH_3$  及び  $-CH_2OH$  から成る群から選択され、そして  $R^2$  は  $-CH_3$  である ]  
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピン (gemcitabine) を含んで成る医薬組成物から成る成分；

ここで、式 I の化合物を含んで成る医薬組成物から成る成分は 21 ~ 28 日の処理期間にわたって約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で投与され、そして活性成分としてゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分は 21 ~ 28 日の処理期間にわたって約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  の合計量で投与される、

を活性成分として含んで成る医薬組合せの、癌の処理のための薬剤の調製のためへの使用。

## 【請求項2】

前記両化合物が、同時に投与される請求項1記載の使用。

## 【請求項3】

前記両化合物が、連続的に投与される請求項1記載の使用。

## 【請求項4】

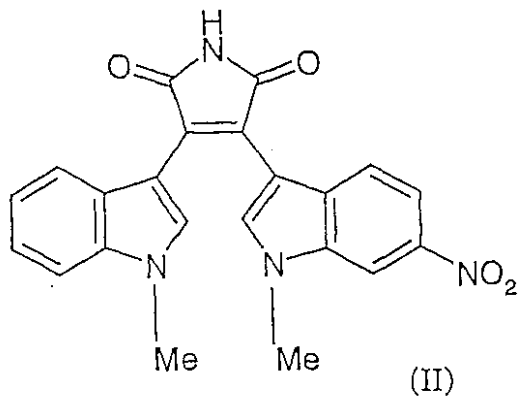
式 I の化合物を含んで成る医薬組成物から成る成分が、経口単位用量形である請求項1 ~ 3 のいずれか1項記載の使用。

## 【請求項5】

前記式 I の化合物が、下記式：



## 【化 2】

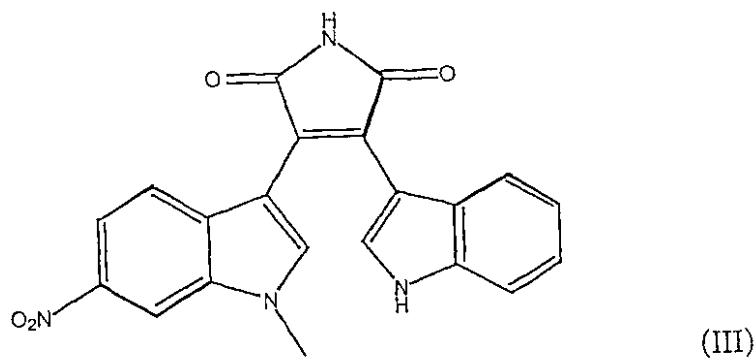


で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 6】

前記式 I の化合物が、下記式：

## 【化 3】

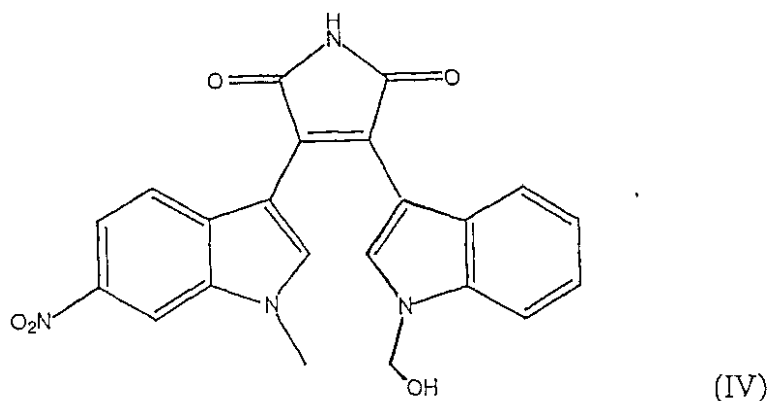


で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 7】

前記式 I の化合物が、下記式：

## 【化 4】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルである請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 8】

前記式 I の化合物の量が、約 14 日までの期間にわたって投与される約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 9】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 8 記載の使用。

## 【請求項 10】

前記式 I の化合物の量が、約 7 日の期間にわたって約  $1040\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 11】

前記式 I の化合物の量が、約  $1480\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2360\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 10 記載の使用。

## 【請求項 12】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $780\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2250\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 13】

前記式 I の化合物の量が、約 4 日の期間にわたって約  $1110\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $1770\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 12 記載の使用。

## 【請求項 14】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 15】

前記式 I の化合物の用量強度が、約  $370\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  ~ 約  $590\text{mg}/\text{m}^2/\text{週}$  である請求項 14 項記載の使用。

## 【請求項 16】

前記ゲムシタピンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1200\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 17】

前記ゲムシタピンの量が、約 8 日までの期間にわたって投与される約  $1600\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $2000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 16 記載の使用。

## 【請求項 18】

前記ゲムシタピンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $1800\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3600\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

## 【請求項 19】

前記ゲムシタピンの量が、約 15 日までの期間にわたって投与される約  $2400\text{mg}/\text{m}^2$  ~ 約  $3000\text{mg}/\text{m}^2$  である請求項 1 ~ 6 のいずれか 1 項記載の使用。

0mg/m<sup>2</sup>である請求項18記載の使用。

【請求項20】

前記ゲムシタピンが、21日の処理サイクルの1日及び8日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

【請求項21】

前記ゲムシタピンの用量強度が、約460mg/m<sup>2</sup>/週～約800mg/m<sup>2</sup>/週である請求項20記載の使用。

【請求項22】

前記ゲムシタピンの用量強度が、約530mg/m<sup>2</sup>/週～約670mg/m<sup>2</sup>/週である請求項21記載の使用。

【請求項23】

前記ゲムシタピンが、21～28日の処理サイクルの1日及び8日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

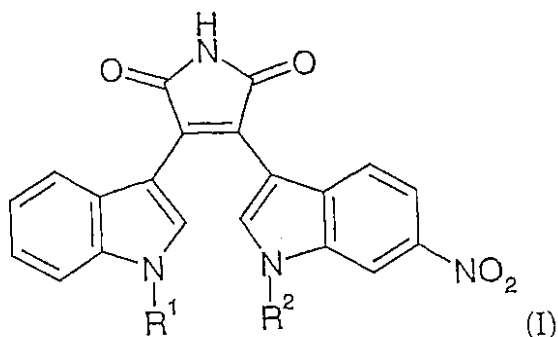
【請求項24】

前記ゲムシタピンが、28日の処理サイクルの1日、8日及び15日目に投与される請求項1～6のいずれか1項記載の使用。

【請求項25】

a) 下記式：

【化5】



[ 式中、R<sup>1</sup>は、-H、-CH<sub>3</sub>及び-CH<sub>2</sub>OHから成る群から選択され、そしてR<sup>2</sup>は-CH<sub>3</sub>である ]  
で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記成分中の活性成分は、投与期間にわたって分割される約780mg/m<sup>2</sup>～約3000mg/m<sup>2</sup>の合計量で、約14日までの投与期間、経口持効性配合物として毎日、投与される；及び

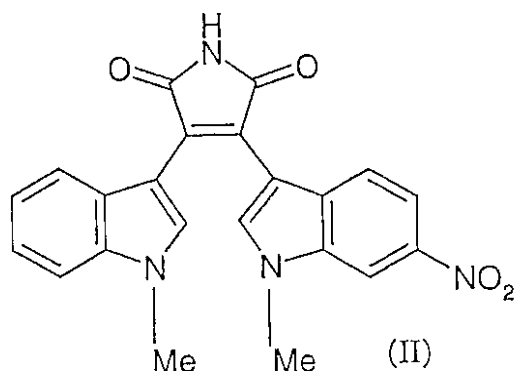
b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日のサイクルの第1日目に始まって、約15日間、約1200mg/m<sup>2</sup>～約3600mg/m<sup>2</sup>の合計量で投与され、前記処理サイクルが任意には、21～28日ごとに反復される；

を含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための組合せ医薬。

【請求項26】

a) 下記式；

## 【化 6】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約14日までの間、約70mg/m<sup>2</sup>/日～約220mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

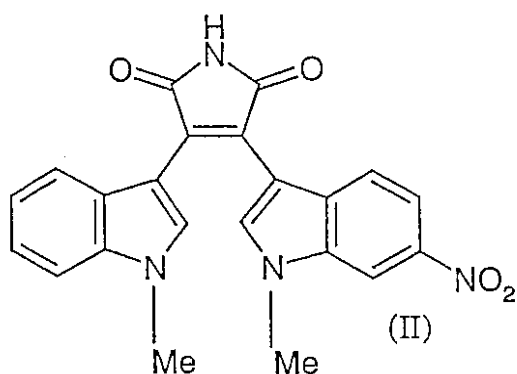
b) 任意には反復される28日サイクルの第1、8及び9日目に、約800mg/m<sup>2</sup>～約1000mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための組合せ医薬。

## 【請求項 2 7】

a) 下記式；

## 【化 7】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、28日サイクルの第1日目に始まって、約7日までの間、約200mg/m<sup>2</sup>/日～約340mg/m<sup>2</sup>/日の量で投与される；及び

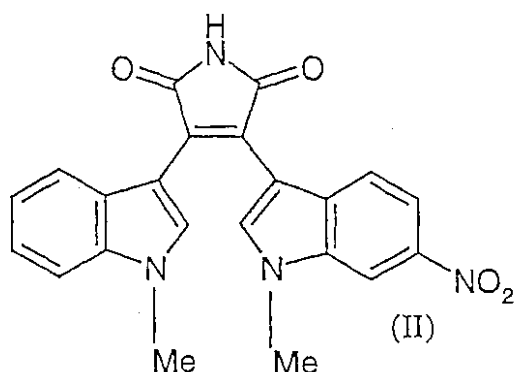
b) 任意には反復される28日サイクルの第1、及び8日目に、約600mg/m<sup>2</sup>～約1200mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための組合せ医薬。

## 【請求項 2 8】

a) 下記式；

## 【化 8】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約 $270\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で投与される；及び

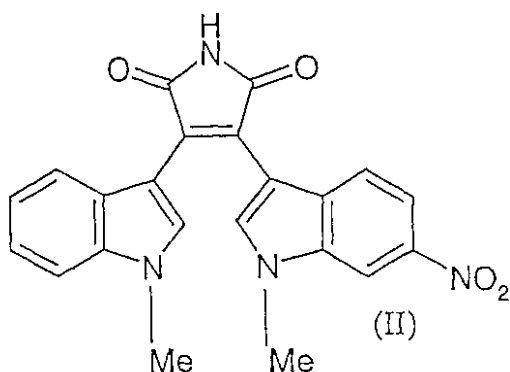
b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約 $800\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1000\text{mg}/\text{m}^2$ の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための組合せ医薬。

## 【請求項 29】

a) 下記式；

## 【化 9】



で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、活性成分として含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記式IIの化合物は、21日サイクルの第1日目に始まって、約4日までの間、約 $190\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $570\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で投与される；及び

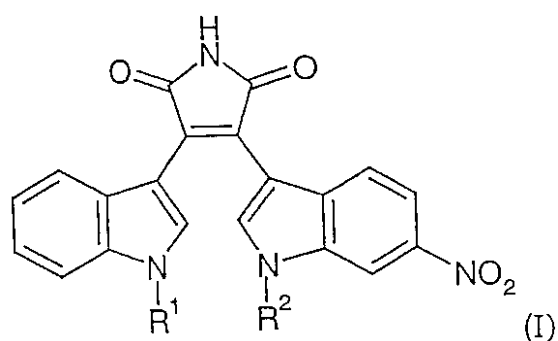
b) 任意には反復される21日サイクルの第1、及び8日目に、約 $700\text{mg}/\text{m}^2$ ～約 $1200\text{mg}/\text{m}^2$ の量で投与されるゲムシタピンを活性成分として含んで成る注射用溶液から成る成分；

を含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための組合せ医薬。

## 【請求項 30】

a) 下記式 I ；

## 【化 1 0】



[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルから選択された化合物である活性成分約50mg～約200mgを含んで成る、活性成分の1又は複数の経口単位用量形を含んで成る成分；及び

b) 約200mg～約1mgのゲムシタピンを、活性成分として含んで成る、単一の注射用溶液用量又は複数の注射用溶液用量を含む、バイアル又は一連のバイアルを含む成分；  
 を含んで成るキット。

## 【請求項 3 1】

a) 患者が、1日当たり約600mgの式Iの化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを、約4～約14日間、投与できるよう十分な数の単位を含んで成る成分；及び

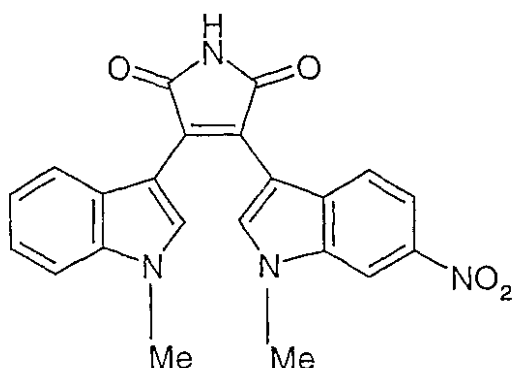
b) 患者が、1日当たり約2600mgのゲムシタピンを、約3日間、投与できるよう十分な数の用量を含んで成る成分；

を含んで成る請求項30記載のキット。

## 【請求項 3 2】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 1】

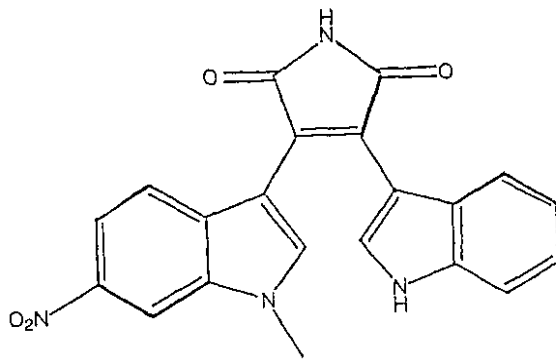


である請求項30又は31記載のキット。

## 【請求項 3 3】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 2】

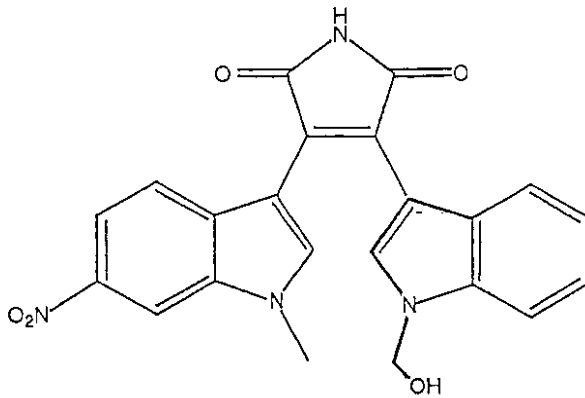


である請求項30又は31記載のキット。

## 【請求項 3 4】

前記式Iから選択された活性成分が、下記式：

## 【化 1 3】



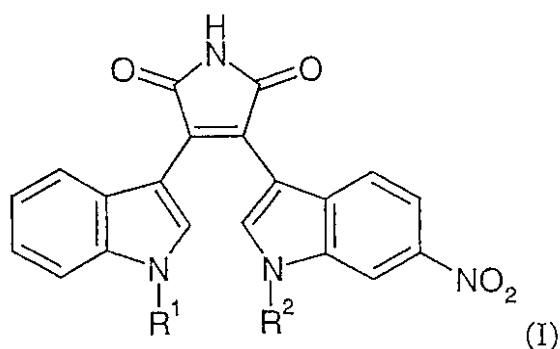
である請求項30又は31記載のキット。

## 【請求項 3 5】

癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための薬剤の製造方法であって、

a) 下記式 (I)：

## 【化 1 4】



[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分、ここで前記化合物は、21～28日の処理サイクルにわたって約780mg /  $m^2$ ～約3000mg /  $m^2$ の合計量で投与される；及び

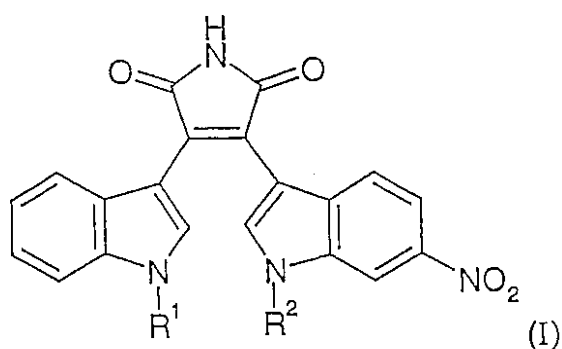
b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日の処理期間にわたって約1200mg /  $m^2$ ～約3600mg /  $m^2$ の合計量で投与される；

を含んで成る医薬組合せが使用されることを特徴とする方法。

## 【請求項 3 6】

a) 下記式 ( I )：

## 【化 1 5】



[ 式中、 $R^1$ は、 $-H$ 、 $-CH_3$ 及び $-CH_2OH$ から成る群から選択され、そして $R^2$ は $-CH_3$ である ]  
 で表される化合物、又は医薬的に許容できるその塩もしくはエステルを含んで成る医薬組成物からなる成分、ここで前記化合物は、21～28日の処理サイクルにわたって約780mg /  $m^2$ ～約3000mg /  $m^2$ の合計量で投与される；及び

b) 活性成分として、ゲムシタピンを含んで成る医薬組成物から成る成分、ここで前記ゲムシタピンは、21～28日の処理期間にわたって約1200mg /  $m^2$ ～約3600mg /  $m^2$ の合計量で投与される；

を含んで成る医薬組合せを含んで成る、癌、特に固形癌性腫瘍の処理のための医薬組成物。

## 【請求項 3 7】

前記医薬組合せが、放射性療法と組合して、又は他方では、もう1つの抗癌剤と一緒に存在する請求項36記載の医薬組成物。



【請求項 38】

上記に記載されるような新規使用、キット及び方法、及び医薬組成物。

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int: Application No

PCT/EP 02/12572

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 A61K31/404 A61K31/7068 A61P35/00 A61K31/70 //A61K31:7068,31:404		
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) 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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LUISTRO L L ET AL: "Antiproliferative and antitumor effects of Ro 31-7453 and gemcitabine alone and in combination against non-small cell lung carcinoma (NSCLC) models." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 42, March 2001 (2001-03), page 82 XP001147262 92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; New Orleans, LA, USA; March 24-28, 2001, March, 2001 ISSN: 0197-016X abstract  --- -/--	1-38
<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
28 April 2003		13/05/2003
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
		Didelon, F

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter	I Application No
PCT/EP 02/12572	

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 99 47518 A (HOFFMANN LA ROCHE) 23 September 1999 (1999-09-23) the whole document ---	1-38
Y	WO 98 04552 A (HOFFMANN LA ROCHE) 5 February 1998 (1998-02-05) claims ---	1-38
Y	EP 0 328 026 A (HOFFMANN LA ROCHE) 16 August 1989 (1989-08-16) claims ---	1-38
Y	EP 0 184 365 A (LILLY CO ELI) 11 June 1986 (1986-06-11) claims ---	1-38
A	DAVIS P D ET AL: "INHIBITORS OF PROTEIN KINASE C 1. 2,3-BISARYLMALEIMIDES" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 35, no. 1, 1992, pages 177-184, XP000910195 ISSN: 0022-2623 the whole document ---	1-38
P,X	WO 02 064214 A (HOFFMANN LA ROCHE) 22 August 2002 (2002-08-22) page 2, line 1 - line 25 claims ---	1-38
P,A	WO 02 02094 A (TEICHER BEVERLY ANN ;WAYS DOUGLAS KIRK (US); LILLY CO ELI (US)) 10 January 2002 (2002-01-10) the whole document -----	1-38

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International application No.  
PCT/EP 02/12572
**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 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.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
  
Although claims 26-29,35,38 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the composition.
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 II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 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 an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
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 additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12572

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9947518	A	23-09-1999	AU 3409999 A	11-10-1999
			BR 9908882 A	21-11-2000
			CA 2322689 A1	23-09-1999
			CN 1293671 T	02-05-2001
			WO 9947518 A1	23-09-1999
			EP 1064279 A1	03-01-2001
			HR 20000585 A1	31-08-2001
			HU 0101258 A2	28-10-2001
			JP 2002506864 T	05-03-2002
			NO 20004579 A	14-09-2000
			PL 342964 A1	16-07-2001
			TR 200002580 T2	21-11-2000
			US 6048887 A	11-04-2000
			ZA 9902072 A	22-09-1999
WO 9804552	A	05-02-1998	AU 739742 B2	18-10-2001
			AU 3769097 A	20-02-1998
			BR 9711605 A	24-08-1999
			CN 1226247 A	18-08-1999
			WO 9804552 A1	05-02-1998
			EP 0915872 A1	19-05-1999
			HR 970414 A1	30-06-1998
			JP 2000516589 T	12-12-2000
			KR 2000029637 A	25-05-2000
			TR 9900157 T2	21-04-1999
			US 6030994 A	29-02-2000
			US 5856517 A	05-01-1999
			ZA 9706492 A	29-01-1998
EP 0328026	A	16-08-1989	AT 88704 T	15-05-1993
			AU 623630 B2	21-05-1992
			AU 2965889 A	10-08-1989
			CA 1320194 A1	13-07-1993
			CZ 8900752 A3	13-12-1995
			DE 58904168 D1	03-06-1993
			DK 55889 A	11-08-1989
			EP 0328026 A1	16-08-1989
			ES 2054890 T3	16-08-1994
			FI 890652 A ,B,	11-08-1989
			HU 49348 A2	28-09-1989
			IE 63489 B1	03-05-1995
			IL 89167 A	27-02-1994
			JP 1233281 A	19-09-1989
			JP 1994298 C	22-11-1995
			JP 7030071 B	05-04-1995
			MC 2010 A	16-02-1990
			MX 14871 A	01-09-1993
			NO 890568 A ,B,	11-08-1989
			NZ 227850 A	26-11-1991
			PH 25185 A	27-03-1991
			PT 89661 A ,B	04-10-1989
			SK 75289 A3	06-05-1998
			SU 1799382 A3	28-02-1993
			US 5057614 A	15-10-1991
			YU 28489 A1	30-06-1991
			ZA 8900865 A	25-10-1989
EP 0184365	A	11-06-1986	AT 92499 T	15-08-1993

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 02/12572

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0184365 A		AU 581269 B2	16-02-1989
		AU 5055585 A	12-06-1986
		CA 1264738 A1	23-01-1990
		CN 85109409 A ,B	27-08-1986
		CY 1806 A	08-09-1995
		DE 3587500 D1	09-09-1993
		DE 3587500 T2	16-12-1993
		DK 549685 A ,B,	05-06-1986
		EG 17765 A	30-08-1990
		EP 0184365 A2	11-06-1986
		ES 8801546 A1	01-04-1988
		GR 852858 A1	28-03-1986
		HK 113693 A	29-10-1993
		HU 39188 A2	28-08-1986
		IE 60328 B1	29-06-1994
		IL 77133 A	31-01-1991
		JP 1912674 C	09-03-1995
		JP 6037394 B	18-05-1994
		JP 61148193 A	05-07-1986
		KR 8903426 B1	20-09-1989
		KR 8903439 B1	21-09-1989
		NZ 214364 A	29-11-1988
		PH 23172 A	19-05-1989
		PT 81559 A ,B	01-12-1985
		US 5061793 A	29-10-1991
		US 5464826 A	07-11-1995
		ZA 8509008 A	29-07-1987
WO 02064214 A	22-08-2002	WO 02064214 A2	22-08-2002
		US 2002156118 A1	24-10-2002
WO 0202094 A	10-01-2002	AU 7125701 A	14-01-2002
		WO 0202094 A2	10-01-2002

## フロントページの続き

(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,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100082898

弁理士 西山 雅也

(72)発明者 ブレイマー, ラース ホルガー

アメリカ合衆国, コネティカット 06810, ダンベリー, アバロン レイク 207

(72)発明者 ディングラ, カピル

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07670, テナフライ, プリス アベニュー 39

(72)発明者 ディングラ, ウルバシ フーダ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07009, セダー グローブ, パーク リッジ エステー ツ, エイリオン ドライブ 118

(72)発明者 リットランド, スティーブ

アメリカ合衆国, ニュージャージー 07501, バターソン, ボールダー ラン ロード 26

Fターム(参考) 4C063 AA03 BB01 CC06 DD04 EE01

4C086 AA01 AA02 BC13 EA17 MA02 MA04 NA05 NA14 ZB26