

(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2005-530735
(P2005-530735A)

(43) 公表日 平成17年10月13日(2005.10.13)

(51) Int.Cl.⁷

F 1

テーマコード(参考)

A61K 31/662

A61K 31/662

4C086

A61K 31/5377

A61K 31/5377

A61P 9/10

A61P 9/10

A61P 35/00

A61P 35/00

A61P 43/00

A61P 43/00 121

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁)

(21) 出願番号	特願2003-585723 (P2003-585723)	(71) 出願人	300022641 アストラゼネカ アクチボラグ スウェーデン国 151 85 セーデル テルイエ (無番地)
(86) (22) 出願日	平成15年4月14日 (2003.4.14)	(74) 代理人	100089705 弁理士 社本 一夫
(85) 翻訳文提出日	平成16年12月14日 (2004.12.14)	(74) 代理人	100076691 弁理士 増井 忠式
(86) 國際出願番号	PCT/GB2003/001617	(74) 代理人	100075270 弁理士 小林 泰
(87) 國際公開番号	W02003/088971	(74) 代理人	100080137 弁理士 千葉 昭男
(87) 國際公開日	平成15年10月30日 (2003.10.30)	(74) 代理人	100096013 弁理士 富田 博行
(31) 優先権主張番号	0208680.9		
(32) 優先日	平成14年4月16日 (2002.4.16)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		
(31) 優先権主張番号	0218388.7		
(32) 優先日	平成14年8月8日 (2002.8.8)		
(33) 優先権主張国	英国(GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】癌の処置のための併用療法

(57) 【要約】

本発明は、ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であつて、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、および有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法に関する。本発明はまた、ヒトなどの温血動物において抗癌効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126塩およびZD1839の使用、ならびにZD6126塩およびZD1839をそれぞれ含む医薬組成物およびキットに関する。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法。

【請求項 2】

ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、および有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法。

【請求項 3】

ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法。

【請求項 4】

ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、および有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法。

【請求項 5】

ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩を、医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に含む医薬組成物。

【請求項 6】

ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩を含むキット。

【請求項 7】

ヒトなどの温血動物において血管破損効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

【請求項 8】

電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において血管破損効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

【請求項 9】

ヒトなどの温血動物において抗癌効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

【請求項 10】

電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において抗癌効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

【請求項 11】

ヒトなどの温血動物において抗腫瘍効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

【請求項 12】

電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において抗腫瘍効果の創出に用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、所望により電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において血管破損効果 (vascular damaging effect) を創出するための方法、特に充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、ZD6126をZD1839と共に投与することを含む方法；ZD6126およびZD1839を含む医薬組成物；ヒトまたは動物の身体を療法により処置する方法に使用するための、ZD6126およびZD1839を含む併用製剤；ZD6126およびZD1839を含むキット；ならびに所望により電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において血管破損効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126およびZD1839の使用に関する。

【0002】

正常な血管新生は、胚の発生、創傷治癒、および雌の生殖機能の幾つかの要素を含めた多様なプロセスにおいて重要な役割をもつ。不都合または病的な血管新生は、糖尿病性網膜障害、乾癬、癌、慢性関節リウマチ、アテローム、カポジ肉腫および血管腫を含めた疾病状態に関連づけられている (Fan et al, 1995, Trends Pharmacol. Sci. 16: 57-66; Folkman, 1995, Nature Medicine 1: 27-31)。血管新生による新たな血管系の形成は、幾つかの疾患の病理学的特色の鍵となる (J. Folkman, New England Journal of Medicine 333, 1757-1763 (1995))。たとえば充実性腫瘍が増殖するためには、酸素および栄養素の供給のために決定的に依存する独自の血液供給を発達させなければならない；この血液供給が機械的に遮断されると、その腫瘍は壊死する。新生血管形成は、乾癬における皮膚病変、慢性関節リウマチ患者の関節における浸潤性パンヌス、およびアテローム硬化斑の臨床特色でもある。網膜の新生血管形成は、黄斑変性症および糖尿病性網膜障害の病理状態である。

【0003】

したがって、新たに形成された血管の内皮を破損することにより新生血管形成を退行させることは有益な療法効果をもつと期待される。国際特許出願WO 99/02166には、意外にもホスト種の正常な樹立した血管内皮と比較して新たに形成された血管系に対して選択的破損効果をもつ三環系化合物が記載されている。これは、血管新生に関連する疾患状態、たとえば癌、糖尿病、乾癬、慢性関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、リンパ浮腫、急性および慢性腎障害、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、過度の瘢痕形成および癒着、子宮内膜症、機能障害性子宮出血、および黄斑変性症を含めた網膜血管増殖を伴う眼疾患の処置に有用な特性である。

【0004】

新たに形成された血管系を破損する化合物は血管標的薬 (vascular targeting agents、VTA) であり、血管破損薬 (vascular damaging agents、AVDA) としても知られている。

【0005】

国際特許出願WO 99/02166に記載されているそのような化合物のひとつは、N-アセチルコルヒノール-O-ホスフェート (リン酸二水素 (5S)-5-(アセチルアミノ)-9,10,11-トリメトキシ-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ [a, c] シクロヘプテン-3-イルとしても知られる；WO 99/02166の例1) であり、これを本明細書においてZD6126と呼ぶ：

【0006】

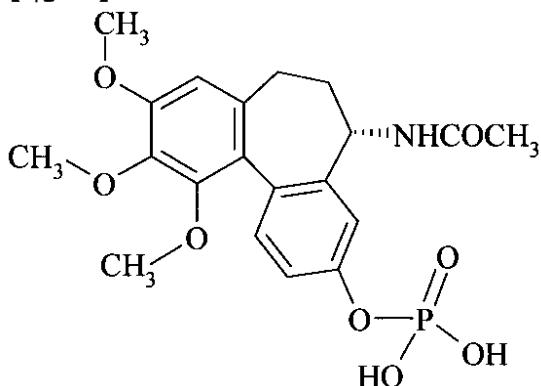
10

20

30

40

【化1】



10

ZD6126

【0007】

ZD6126は新たに形成された血管系、たとえば腫瘍の血管系を破損し、したがって血管新生のプロセスを効果的に退行させると考えられるが、これは本発明を限定するものではない。ZD6126は腫瘍の血管系を選択的に攪乱し、血管を閉塞して広汎に腫瘍を壊死させると報告されている(Davis PD, Hill SA, Galbraith SM, et al. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 2000; 41: 329)。

20

【0008】

WO 99/02166には下記の記載がある：

”本発明化合物を唯一の療法として、または他の治療と組み合わせて投与できる。充実性腫瘍の治療のためには、本発明化合物を放射線療法と組み合わせて、または他の抗腫瘍性物質、たとえば有糸分裂阻害薬、たとえばビンブラスチニン(vinblastine)、パクリタキセル(paclitaxel)およびドセタキセル(docetaxel)；アルキル化剤、たとえばシスプラチニン(cisplatin)、カルボプラチニン(carboplatin)およびシクロホスファミド；代謝拮抗薬、たとえば5-フルオロウラシル、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素；挿入薬、たとえばアドリアマイシンおよびブレオマイシン；酵素、たとえばアスパラギナーゼ；トポイソメラーゼ阻害薬、たとえばエトポシド(etoposide)、トポテカン(topotecan)およびイリノテカン(irinotecan)；チミジル酸シンターゼ阻害薬、たとえばラルチトレキセド(raltitrexed)；生物学的応答修飾薬、たとえばインターフェロン；抗体、たとえばエドレコロマブ(edrecolomab)；ならびに抗ホルモン薬、たとえばタモキシフェン(tamoxifen)から選択されるものと組み合わせて投与できる。そのような併用療法は、治療の各成分の同時投与または逐次投与を伴うことができる。”

WO 99/02166のどこにも、癌を含めた疾病状態の処置のためのVTAと上皮増殖因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬の併用は示唆されていない。

30

【0009】

WO 99/02166のどこにも、ZD6126およびZD1839の特定の併用は示唆されていない。

40

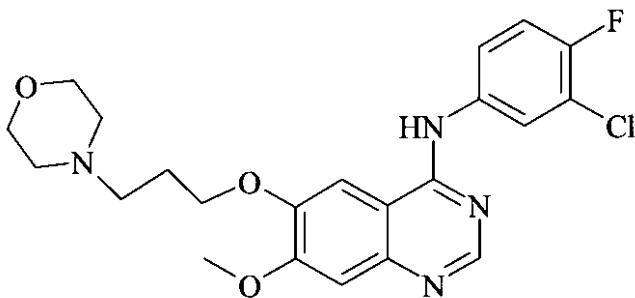
WO 99/02166のどこにも、その発明のいずれかの化合物を他の処置と共に使用すると予想外に有益な効果が生じるとは述べられていない。

【0010】

ZD1839は、N-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-メトキシ-6-(3-モルホリノプロポキシ)キナゾリン-4-アミンである：

【0011】

【化2】



ZD1839

10

【0012】

ZD1839は、イレッサ(Iressa、商標)(AstraZeneca UK Limitedの商標)としても知られており、上皮増殖因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼ阻害薬(TKI)である。ZD1839は国際特許出願公開WO 96/33980に記載されている。

【0013】

近年、ある増殖因子受容体チロシンキナーゼ酵素は細胞複製を開始する生化学的信号の伝達に際して重要であることが見いだされた。それらは細胞膜を貫通する大型タンパク質であり、増殖因子に対する細胞外結合ドメイン、たとえば上皮増殖因子(EGF)を結合する上皮増殖因子受容体(EGFR)、およびタンパク質中のチロシンアミノ酸をリン酸化するキナーゼとして機能するため細胞増殖に影響を及ぼす細胞内部分をもつ。

【0014】

EGFRは、EGFR、erbB2、erbB3およびerbB4を含むerbBファミリーの受容体チロシンキナーゼのメンバーであり、これらの受容体チロシンキナーゼは腫瘍細胞の増殖推進および生存にしばしば関与することが知られている(Olayioye et al., EMBO J., 2000, 19, 3159に概説)。これが行われる可能性のある機序のひとつは、一般に遺伝子増幅の結果としての、タンパク質レベルでの受容体の過剰発現によるものである。これは多くの一般のヒト癌において観察されている(Klapper et al., Adv. Cancer Res., 2000, 77, 25に概説)：たとえば乳癌(Sainsbury et al., Brit. J. Cancer, 1988, 58, 458; Guerin et al., Oncogene Res., 1988, 3, 21; Slamon et al., Science, 1989, 244, 707; Klijn et al., Breast Cancer Res. Treat., 1994, 29, 73; 概説: Salomon et al., Crit. Rev. Oncol. Hematol., 1995, 19, 183)、腺癌を含めた非-小細胞肺癌(NSCLC)(Cerny et al., Brit. J. Cancer, 1986, 54, 265; Reubi et al., Int. J. Cancer, 1990, 45, 269; Rusch et al., Cancer Research, 1993, 53, 2379; Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850)、ならびに他の肺癌(Handler et al., Cancer Cells, 1989, 7, 347; Ohsaki et al., Oncol. Rep., 2000, 7, 603)、膀胱癌(Neal et al., Lancet, 1985, 366; Chow et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1957, Zhou et al., Mol Carcinog., 3, 254)、食道癌(Mukaida et al., Cancer, 1991, 68, 142)、消化器癌、たとえば結腸癌、直腸癌または胃癌(Bolen et al., Oncogene Res., 1987, 1, 149; Kapitanovic et al., Gastroenterology, 2000, 112, 1103; Ross et al., Cancer Invest., 2001, 19, 554)、前立腺癌(Visakorpi et al., Histochem. J., 1992, 24, 481; Kumar et al., 2000, 32, 73; Scher et al., J. Natl. Cancer Inst., 2000, 92, 1866)、白血病(Konaka et al., Cell, 1984, 37, 1035, Martin-Subero et al., Cancer Genet Cytogenet., 2001, 127, 174)、卵巣癌(Hellstrom et al., Cancer Res., 2001, 61, 2420)、頭頸部癌(Shiga et al., Head Neck, 2000, 22, 599)および臍臓癌(Ovotny et al., Neoplasma, 2001, 48, 188)。

【0015】

これらの1以上の受容体の調節機能異常の結果、多くの腫瘍が臨床的にさらに攻撃性になり、これが患者の予後不良に関係すると広く考えられている(Brabender et al., Clin. Cancer Res., 2001, 7, 1850; Ross et al., Cancer Investigation, 2001, 19, 554, Yu

20

30

40

50

et al., *Bioessays*, 2000, 22.7, 673)。これらの臨床所見のほか多数の前臨床情報により、erbBファミリーの受容体チロシンキナーゼが細胞のトランスフォーメーションに関与することが示唆される。これには、多数の腫瘍細胞系が1種類以上のerbB受容体を過剰発現し、EGFRまたはerbB2は非腫瘍細胞にトランスフェクションされると、これらの細胞をトランスフォームする能力をもつという所見が含まれる。このほか多数の前臨床研究で、1種類以上のerbB活性を低分子阻害薬、優性ネガティブ体または阻止抗体によりノックアウトすることによって抗増殖効果を誘発できることが証明された (Mendelsohn et al., *Oncogene*, 2000, 19, 6550に概説)。したがって、これらの受容体チロシンキナーゼの阻害薬は、哺乳動物癌細胞の増殖の選択的阻害薬として有用なはずであると認識されている (Yaish et al. *Science*, 1988, 242, 933; Kolibaba et al., *Biochimica et Biophysica Acta*, 1997, 133, F217-F248; Al-Obeidi et al., 2000, *Oncogene*, 19, 5690-5701; Mendelsohn et al., 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565)。この前臨床データのほか、EGFRおよびerbB2に対する阻止抗体 (それぞれc-225およびトラストツヅマブ (trastuzumab)) は特定の充実性腫瘍の治療のための臨床に有益であることが証明された (Mendelsohn et al., 2000, *Oncogene*, 19, 6550-6565に概説)。

10

20

30

40

50

【0016】

erbBタイプの受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバーは多数の非悪性増殖性障害に関連をもつ可能性があると考えられる。erbB受容体チロシンキナーゼの増幅および/または活性が、下記において検出されたからである：乾癬 (Ben-Bassat, *Curr. Pharm. Des.*, 2000, 6, 933; Elder et al., *Science*, 1989, 243, 811)、良性前立腺肥大 (BPH) (Kumar et al., *Int. Urol. Nephrol.*, 2000, 32, 73)、アテローム硬化症および再狭窄 (Bokemeyer et al., *Kidney Int.*, 2000, 58, 549)。したがって、erbBタイプ受容体チロシンキナーゼの阻害薬は、過剰の細胞増殖を伴うこれらおよび他の非悪性障害の処置に有用であると期待される。

【0017】

国際特許出願公開WO 96/33980から、ZD1839がEGFRチロシンキナーゼ阻害活性をもち ((J R Woodburn et al. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Research*, 1997, 38, 633、および *Pharmacol. Ther.*, 1999, 82, 241-250; ならびに A. E. Wakeling et al. *Cancer Research*, 2002, 62, 5749-5754)、癌組織の増殖阻害薬であることが知られている。

【0018】

WO 96/33980には、ZD1839を含めたその発明の化合物を他の癌療法と併用できると述べられている。そこには、下記の記載がある：

”前記に定めた増殖抑制処置を唯一の療法として適用でき、あるいは本発明のキナゾリン誘導体のほか、1種類以上の他の抗腫瘍性物質、たとえば細胞傷害性または細胞増殖抑制性の抗腫瘍性物質、たとえば下記より選択されるものを伴ってもよい：有糸分裂阻害薬、たとえばビンプラスチニン、ビンデシン (vindesine) およびビノレルビン (vinorelbine) ; チューブリン脱集合 (disassembly) 阻害薬、たとえばタキソール (taxol) ; アルキル化剤、たとえばシスプラチニン、カルボプラチニンおよびシクロホスファミド；代謝拮抗薬、たとえば5-フルオロウラシル、テガフル (tegafur) 、メトトレキセート、シトシンアラビノシドおよびヒドロキシ尿素、またはたとえば欧州特許出願No.239362に開示された好ましい代謝拮抗薬のひとつ、たとえば N-{5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル}-L-グルタミン酸；挿入型抗生物質、たとえばアドリアマイシン、マイトマイシンおよびブレオマイシン；酵素、たとえばアスパラギナーゼ；トポイソメラーゼ阻害薬、たとえばエトポシドおよびカンプトテシン (camptothecin) ；生物学的応答修飾薬、たとえばインターフェロン；抗ホルモン薬、たとえば抗エストロゲン薬、たとえばタモキシフェン、たとえば抗アンドロゲン薬、たとえば4'-シアノ-3-(4-フルオロフェニルスルホニル)-2-ヒドロキシ-2-メチル-3'-(トリフルオロメチル)-プロピオニアンリド、またはたとえばLHRHアンタゴニストもしくはLHRHアゴニスト、たとえばゴセレリン (goserelin) 、ロイプロレリン (leuprolerin) またはブセレリン (buserelin)

)、ならびにホルモン合成阻害薬、たとえばアロマターゼ阻害薬、たとえば欧洲特許出願No. 0296749に開示されたもの、たとえば2,2'-[5-(1H-1,2,4-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-フェニレン]ビス(2-メチルプロピオニトリル)、およびたとえば5-レダクターゼ阻害薬、たとえば17b-(N-tert-ブチルカルバモイル)-4-アザ-5a-アンドロスト-1-エン-3-オン”。

【0019】

WO 96/33980のどこにも、癌を含めたいずれかの疾病状態の処置のためのVTAとEGFR TKIの併用は示唆されていない。血管破損効果および血管新生については、WO 96/33980中で考察されていない。

【0020】

本発明者らは、予想外かつ意外に、特定の化合物ZD6126をZD1839と併用すると、ZD6126およびZD1839それぞれを単独で用いるより有意に良好な抗腫瘍効果が生じることを今回見いだした。

【0021】

本発明の処置方法の抗癌効果には、抗腫瘍効果、応答速度、疾患進行時間および生存率が含まれるが、これらに限定されない。本発明の処置方法の抗腫瘍効果には、腫瘍増殖の阻害、腫瘍増殖の遅延、腫瘍の退行、腫瘍の収縮、処置を停止した際の腫瘍の再増殖までの時間の延長、疾患進行の遅延が含まれるが、これらに限定されない。充実性腫瘍を伴う癌の処置を必要とするヒトなどの温血動物に本発明の処置方法を適用すると、この処置方法は、たとえば抗腫瘍効果の程度、応答速度、疾患進行時間および生存率のうち1以上により判定して効果を生じると期待される。

【0022】

本発明によれば、ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法が提供される。

【0023】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法が提供される。

【0024】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に投与することを含み、その際ZD6126およびZD1839をそれぞれ所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与してもよい方法が提供される。

【0025】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に投与することを含み、その際ZD6126およびZD1839をそれぞれ所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与してもよい方法が提供される。

【0026】

本発明の他の態様によれば、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩を、医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に含む医薬組成物が提供される。

【0027】

本発明の他の態様によれば、ヒトまたは動物の身体を療法により処置する方法に使用するための、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその

10

20

30

40

50

医薬的に許容できる塩を含む併用製剤が提供される。

【0028】

本発明の他の態様によれば、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩を含むキットが提供される。

本発明の他の態様によれば、下記のものを含むキットが提供される：

- a) 第1単位剤形の、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩；
- b) 第2単位剤形の、ZD1839またはその医薬的に許容できる塩；および
- c) 第1および第2剤形を収容するための容器部材。

【0029】

本発明の他の態様によれば、下記のものを含むキットが提供される：

- 10
- a) 第1単位剤形の、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩、および医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤー；
 - b) 第2単位剤形の、ZD1839またはその医薬的に許容できる塩、および医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤー；ならびに
 - c) 第1および第2剤形を収容するための容器部材。

【0030】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において血管破損効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0031】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において抗癌効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0032】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において抗腫瘍効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0033】

本発明によれば、その療法処置を必要とするヒトなどの温血動物に、有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与し、かつ同時、逐次または別個に、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩を、所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与することを含む、併用療法処置が提供される。そのような療法処置には、血管破損効果、抗癌効果および抗腫瘍効果が含まれる。

【0034】

本明細書に定める本発明の併用処置は、処置の各成分を同時、逐次または別個に投与することにより達成できる。本明細書に定める併用処置は、唯一の療法として適用してもよく、あるいは本発明の併用処置のほかに外科処置または放射線療法を伴ってもよい。

【0035】

外科処置は、本明細書に記載するZD6126を含む併用処置の適用の前、途中または後に、部分的または完全な腫瘍切除の工程を含むことができる。

本発明者らは、予想外かつ意外に、ZD6126、ZD1839および電離性放射線の3種類の組合せの投与が、これら3種類のいずれかの療法を単独で用いて達成されるものより大きく、ZD6126とZD1839の組合せを用いて達成されるものより大きく、ZD6126と電離性放射線の組合せを用いて達成されるものより大きな、抗腫瘍効果を生じることを見いだした。

【0036】

本発明によれば、ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD

10

20

30

40

50

1839 またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、かつ有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法が提供される。

【0037】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、かつ有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に、投与することを含む方法が提供される。

【0038】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において血管破損効果を創出するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、かつ有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に投与することを含み、その際ZD6126およびZD1839をそれぞれ所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与してもよい、前記方法が提供される。

【0039】

本発明の他の態様によれば、ヒトなどの温血動物において充実性腫瘍を伴う癌を処置するための方法であって、該動物に有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩の前、後、またはそれと同時に、かつ有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に投与することを含み、その際ZD6126およびZD1839をそれぞれ所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与してもよい、前記方法が提供される。

【0040】

本発明の他の態様によれば、電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において血管破損効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0041】

本発明の他の態様によれば、電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において抗癌効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0042】

本発明の他の態様によれば、電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物において抗腫瘍効果の創出において用いるための医薬の製造における、ZD6126またはその医薬的に許容できる塩およびZD1839またはその医薬的に許容できる塩の使用が提供される。

【0043】

本発明の他の態様によれば、その療法処置を必要とするヒトなどの温血動物に、有効量のZD6126またはその医薬的に許容できる塩を、所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与し、かつ同時、逐次または別個に、有効量のZD1839またはその医薬的に許容できる塩を、所望により医薬的に許容できる賦形剤またはキャリヤーと共に投与し、かつ有効量の電離性放射線の前、後、またはそれと同時に投与することを含む、併用療法処置が提供される。

【0044】

電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物とは、ZD6126およびZD1839を含む医薬または併用処置の適用の前、後、またはそれと同時に、電離性放射線で処置されているヒトなどの温血動物を意味する。たとえば、ヒトなどの温血動物に、ZD6126およびZD1839を含む医薬または併用処置の適用の1週間前から1週間後までの期間内に、電離性放射線を投与できる。これは、ZD6126、ZD1839および電

10

20

30

40

50

離性放射線を個別に、すなわち任意の順序で逐次投与してもよく、あるいは同時に投与してもよいことを意味する。温血動物は、ZD6126、ZD1839および放射線それとの作用を同時に受けることができる。

【0045】

本発明の1態様によれば、電離性放射線をZD6126およびZD1839のうち一方の前、またはZD6126およびZD1839のうち一方の後に投与する。

本発明の他の態様によれば、電離性放射線をZD6126およびZD1839の両方の前、またはZD6126およびZD1839の両方の後に投与する。

【0046】

本発明の他の態様によれば、ZD1839は、毎日連続して、ZD6126および電離性放射線をそれぞれ定期的に投与する時間より長い期間、すなわち数日間にわたって、たとえば1回に1~5日間投与される。

【0047】

本発明の他の態様によれば、本発明の処置方法の効果は、処置の各成分を単独で用いる効果、すなわちZD6126およびZD1839および電離性放射線を単独で用いる効果の相加と少なくとも同等であると予想される。

【0048】

本発明の他の態様によれば、本発明の処置方法の効果は、処置の各成分を単独で用いる効果、すなわちZD6126およびZD1839および電離性放射線を単独で用いる効果の相加より大きいと予想される。

【0049】

本発明の他の態様によれば、本発明の処置方法の効果は相乗効果であると予想される。

本発明によれば、たとえば応答の程度、応答速度、疾患進行時間または生存期間によって判定して、併用処置の各成分のいずれかの常用量投与によって達成されるものより療法効果が優れている場合、併用処置は相乗効果を与えると定義されることも理解すべきである。たとえば、ZD6126またはZD1839または電離性放射線を単独で用いて達成される効果より療法効果が優れている場合、その併用処置の効果は相乗的である。さらに、単独のZD6126またはZD1839または電離性放射線に応答しない（または応答が低い）患者群において有益な効果が得られる場合、その併用処置の効果は相乗的である。さらに、成分の1つを常用量で投与し、他の成分（1以上）の量を減らして投与して、たとえば応答の程度、応答速度、疾患進行時間または生存期間により判定した療法効果が常用量の併用処置成分を投与した際に達成されるものと同等である場合、その併用処置は相乗効果を与えると定義される。特に、応答の程度、応答速度、疾患進行時間または生存データのいずれか1つに対する不利益なしに、特に応答期間に対する不利益なしに、しかも常用量の各成分を用いた場合に起きるものより有害な副作用が少なくおよび/または低い状態で、ZD6126またはZD1839または電離性放射線の常用量を減らすことができれば、相乗性があるとみなされる。

【0050】

前記のように、本明細書中に定める本発明の併用処置はそれらの血管破損効果のため重要である。そのような本発明の併用処置は、不適切な血管新生が起きる広範な疾病状態の予防および治療に有用であると期待される。これには癌（白血病、多発骨髄腫およびリンパ腫を含む）、糖尿病、乾癬、慢性関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性腎障害、アテローム、動脈再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、子宮内膜症、機能不全性子宮出血、ならびに網膜血管増殖を伴う眼疾患、たとえば加齢性黄斑変性症が含まれる。特に、そのような本発明の併用処置は、たとえば結腸、胸部、前立腺、肺および皮膚の原発性および再発性の充実性腫瘍の増殖を有利に遅延させると期待される。

【0051】

本明細書に記載する組成物は、経口投与に適した形状、たとえば錠剤またはカプセル剤、非経口注射（静脈、皮下、筋肉内、血管内または注入を含む）に適した形状、たとえば無菌の液剤、懸濁剤または乳剤、局所投与に適した形状、たとえば軟膏剤またはクリーム

10

20

30

40

50

剤、直腸投与に適した形状、たとえば坐剤であってもよく、あるいは投与経路は腫瘍内への直接注射、または局所（regional、local）送達によるものであってもよい。本発明の他の態様においては、併用処置のZD6126を内視鏡下、気管内、病巣内、経皮、静脈内、皮下、腹腔内または腫瘍内送達できる。好ましくは、ZD6126を静脈内投与する。一般に、本明細書に記載する組成物は、一般的な賦形剤を用いて常法により調製できる。本発明の組成物は、有利には単位剤形で提供される。

【0052】

ZD6126は、温血動物に普通は動物の体表面積m²当たり10～500mg、たとえばヒトにおいては約0.3～15mg/kgの単位用量で投与される。たとえば0.3～15mg/kg、好ましくは0.5～5mg/kgの単位用量が考慮され、これが普通は療法有効量である。単位剤形、たとえば錠剤またはカプセル剤は、通常はたとえば25～250mgの有効成分を含有する。好ましくは、0.5～5mg/kgの1日量を用いる。

【0053】

国際特許出願公開WO 01/74369に、特定量のZD6126を分割量で投与することによりその効果を高めることができると報告されている。分割量（divided dose、split dose）とは、ヒトなどの温血動物に1日間（たとえば深夜から深夜までの24時間）に投与すべき全量を全量の2以上の画分に分割し、これらの画分をそれぞれの画分間に約0時間より長く約10時間までの期間、好ましくは約1～約6時間、より好ましくは約2～約4時間において投与することを意味する。全量の画分はほぼ等量または異なる量であってよい。

【0054】

たとえば全量をほぼ等量の2部分に分割し、投与間に2～4時間の間隔をおくことができる。

ZD6126は、ZD1839と併用する際に分割量で投与できる。

ZD1839については、ヒトに経口投与するために、50mg、100mg、250mgまたは500mgの有効成分を含有する一般的な錠剤配合物を使用できる。ZD1839の経口1日量は、たとえば25～750mg、好ましくは50～600mg、より好ましくは100～400mgであることが好都合できる。

【0055】

放射線療法は、臨床放射線療法において実施されている既知の方法に従って適用できる。電離性放射線の線量は、臨床放射線療法に使用するものとして既知の量である。用いる放射線療法には、たとえばX線、X線の使用、および/または放射性同位体からの放射線の指向性送達が含まれる。他の形のDNA破壊因子、たとえばマイクロ波および紫外線も本発明に含まれる。たとえばX線は、1.8～2.0Gyの1日線量で週5日、5～6週間投与できる。普通は、分割した線量全体が45～60Gyであろう。より大きな1回線量、たとえば5～10Gyを、放射線療法のコースの一部として投与することができる。1回線量を外科処置中に投与してもよい。少量のX線をある期間にわたって規則的に、たとえば0.1Gy/時を数日間にわたって投与する、多分割放射線療法を採用できる。放射性同位体の線量範囲は広範に変更でき、同位体の半減期、放出される放射線の強度および種類、ならびに細胞による取込みに依存する。

【0056】

前記のように、個々の疾病状態の治療または予防処置に必要な各療法の用量は、処置されるホスト、投与経路、および処置すべき疾患の重症度に応じて必然的に異なるであろう。したがって、最適量は個々の患者を処置する専門家が決定するであろう。たとえば、毒性を減らすために、併用処置の成分の前記量を減らすことが必要または望ましい場合がある。

【0057】

本発明は、ZD1839またはその塩とZD6126またはその塩の併用に関する。医薬組成物中に用いるためのZD6126の塩類は医薬的に許容できる塩類であろうが、他

10

20

30

40

50

の塩類も Z D 6 1 2 6 およびその医薬的に許容できる塩類の製造に際しては有用な可能性がある。そのような塩類は、医薬的に許容できるカチオンを与える無機塩基または有機塩基により形成できる。無機塩基または有機塩基とのそのような塩類には、たとえばアルカリ金属塩、たとえばナトリウム塩もしくはカリウム塩、アルカリ土類金属塩、たとえばカルシウム塩もしくはマグネシウム塩、アンモニウム塩、またはたとえばメチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、ピペリジン、モルホリンもしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミンとの塩が含まれる。

【 0 0 5 8 】

医薬組成物中に用いるための Z D 1 8 3 9 の塩類は医薬的に許容できる塩類であろうが、他の塩類も Z D 1 8 3 9 およびその医薬的に許容できる塩類の製造に際しては有用な可能性がある。そのような塩類には、たとえば Z D 1 8 3 9 の酸付加塩、たとえば無機酸または有機酸、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、マレイン酸、酒石酸、フマル酸、メタンスルホンまたは 4 - トルエンスルホン酸とのモノ-またはジ-酸付加塩が含まれる。

【 0 0 5 9 】

Z D 6 1 2 6 は、下記の方法に従って製造できる。

N - アセチルコルヒノール(30.0g, 83.9mmol)を不活性雰囲気下でアセトニトリルに溶解し、1, 2, 3 - トリアゾール(14.67g, 212.4mmol)をシリングで添加する。ジ - t e r t - プチル - ジエチルホスホルアミダイト(37.7g, 151.4mmol)を添加し、反応混合物を約 20 で搅拌して、中間体ホスファイトエステルの形成を完了させる。クメンヒドロペルオキシド(24.4g, 159.2mmol)を約 10 で添加し、酸化が完了するまで反応混合物を搅拌する。酢酸ブチル(50ml)および水酸化ナトリウム溶液(1Mのもの 250ml)を添加し、反応混合物を搅拌し、水相を廃棄する。有機溶液を水酸化ナトリウム溶液(1Mのもの 250ml で 2 回)および飽和塩化ナトリウム溶液で洗浄する。トリフルオロ酢酸(95.3g, 836mmol)を約 15 で添加する。反応混合物を大気圧で蒸留すると Z D 6 1 2 6 が結晶化し、これを周囲温度で単離する。

【 0 0 6 0 】

Z D 1 8 3 9 は、Z D 1 8 3 9 を製造するための既知のいずれかの方法に従って合成できる。たとえば Z D 1 8 3 9 は、W0 96/33980 に記載の方法に従って製造できる(例1、10 および 24~31 参照)。

【 0 0 6 1 】

以下の試験法は Z D 6 1 2 6 を Z D 1 8 3 9 と組み合わせたものの活性を証明するため使用できる。

【 0 0 6 2 】

LoVo腫瘍モデル

無胸腺ヌードマウスに、 1.5×10^7 個のヒト LoVo 肿瘍細胞 (European Collection of Cell Cultures, ECACC, CAMR, Salisbury, Wiltshire, SP4 0JG, UK から入手 ; Cat. no. C CL 229) を皮下移植し、腫瘍が約 9 mm の直径になるまで増殖させた。次いで、腫瘍保有マウス 8 匹の群を下記に従って処理した；

対照マウスには、P B S A 0.1ml/10g を 0 日目に腹腔内(i.p.)に 1 回ボーラス投与し、次いで 0 日目の約 2 時間後に 0.1% Tween 80 0.1ml/10g を経口(p.o.)投与し、続いて 1 ~ 13 日目に 0.1% Tween 80 0.1ml/10g を 1 日 1 回、経口投与した；

Z D 6 1 2 6 200 mg/kg を単独で 0 日目に腹腔内投与した；

Z D 1 8 3 9 200 mg/kg/日 を単独で 0 ~ 13 日目に 1 日 1 回、経口投与した；

(併用法において) Z D 6 1 2 6 200 mg/kg を 0 日目に腹腔内投与し、次いで 0 日目の約 2 時間後に Z D 1 8 3 9 200 mg/kg/日 を経口投与し、続いて Z D 1 8 3 9 200 mg/kg/日 を単独で 1 ~ 13 日目に 1 日 1 回、経口投与した。

腫瘍の増殖を週 2 回、腫瘍直径のキャリパー測定により測定し、腫瘍サイズが 2 倍になるのに要した時間をマン - ホイットニー (Mann-Whitney) U 統計法により比較した。

【 0 0 6 3 】

10

20

30

40

50

【表1】

結果群腫瘍サイズの2倍増殖の遅延(日)

ZD6126 単独 3.6 日; p<0.05

ZD1839 単独 8.3 日; p<0.01

ZD6126 + ZD1839 14.0 日; p<0.01

10

【0064】

ZD6126 と ZD1839 の併用により生じた腫瘍増殖遅延は、ZD1839 単独 (P<0.01) または ZD6126 単独 (P<0.05) より有意に大きかった (マン・ホイットニー U 検定)。併用により生じた腫瘍増殖遅延は、個別の処置による増殖遅延の和より大きかった。

【0065】

以下の試験法は ZD6126 を ZD1839 および所望により電離性放射線と組み合わせたものの活性を証明するために使用できる。

【0066】

A549 NSCLC異種移植モデル

ヒト非 - 小細胞肺癌 (NSCLC) 異種移植モデルを用いた。無胸腺ヌードマウスに、A549 ヒト NSCLC 細胞を皮下 (s.c.) 注射した。7 日後、腫瘍が樹立した時点で処理を開始した (腫瘍体積 = 100 ~ 300 mm³)。動物群 (N = 5 ~ 10 / 群) に単剤処置を施した: 4 Gy の放射線療法 (RT) 各週連続 2 日で 2 週間 (8、9、15、16 日目)、または ZD6126 処置 (150 mg/kg 腹腔内 (i.p.)) 各週 1 日で 2 週間 (10、17 日目)、または ZD1839 処置 (2.5 mg/日 経口 (p.o.)) 7 ~ 11 日目および 14 ~ 18 日目。他の動物群に RT、ZD6126 および ZD1839 の 2 剤または 3 剤の組合せを、単剤処置に用いたものと同一の用量および計画で投与した (N = 5 ~ 10 / 群)。全群の動物を腫瘍細胞移植後 4 2 日目に屠殺した。この時点で、対照腫瘍は約 2.0 cm³ に達していた。

20

30

【0067】

結果

対照動物と比較して、RT、ZD6126 および ZD1839 は顕著な腫瘍増殖阻害を誘発した。ZD6126 / ZD1839、または ZD6126 / RT、または ZD1839 / RT の併用は、いずれの単剤のみより大きな阻害を生じた。ZD6126、ZD1839 および RT の 3 剤併用は、腫瘍増殖に対する最大効果を誘発した。

【0068】

【表2】

処置群	腫瘍サイズ ¹ (cm ³ ± S.D.)
対照	1.83 ± 0.10
RT	0.90 ± 0.10
ZD6126	1.17 ± 0.10
ZD1839	1.41 ± 0.08
RT + ZD6126	0.35 ± 0.06
RT + ZD1839	0.26 ± 0.04
ZD6126 + ZD1839	0.43 ± 0.07
RT + ZD6126 + ZD1839	0.15 ± 0.02

40

50

【 0 0 6 9 】

1 腫瘍移植後 42 日目の測定値

これらの結果を図 1 にグラフで示す。

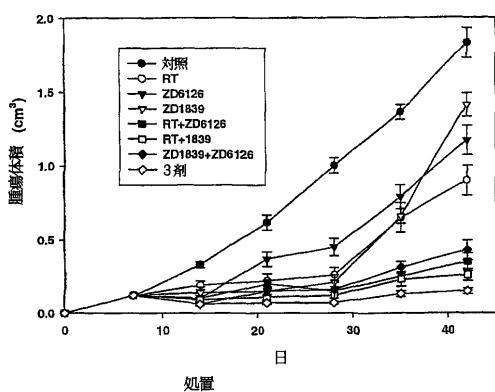
【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 7 0 】

【 図 1 】 ZD6126、ZD1839 および放射線が A549 NSCLC 異種移植に及ぼす影響を示すグラフである。

【 図 1 】

ZD6126、ZD1839 および放射線が A549 NSCLC 異種移植に及ぼす影響



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		In <input type="checkbox"/> International Application No PCT/GB 03/01617
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/517 A61K31/165 A61P35/00		
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, BIOSIS, EMBASE, CHEM ABS Data, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category ^a	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 02166 A (ANGIOGENE PHARM LTD ;DOUGHERTY GRAEME (GB)) 21 January 1999 (1999-01-21) cited in the application page 17, line 12	1-12
A	CIARDIELLO F ET AL: "A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor." CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. UNITED STATES OCT 2001, vol. 7, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 2958-2970, XP002248479 ISSN: 1078-0432 page 2963 -page 2964	1-12 -/-
<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		
B 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 docu- ments, such combination being obvious to a person skilled in the art		
Z document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
25 July 2003		12/08/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Collura, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In	onal Application No
PCT/GB 03/01617	

C (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 96 33980 A (ZENECA LTD ;GIBSON KEITH HOPKINSON (GB)) 31 October 1996 (1996-10-31) cited in the application claims 1-19 -----	1-12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB 03/01617

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 1-4 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 compound/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

In	onal Application No
PCT/GB 03/01617	

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9902166	A 21-01-1999	AU 741213 B2		29-11-2001
		AU 8231198 A		08-02-1999
		BR 9810681 A		15-08-2000
		CN 1262624 T		09-08-2000
		EP 1001785 A1		24-05-2000
		WO 9902166 A1		21-01-1999
		HU 0002493 A2		28-08-2001
		JP 2001515516 T		18-09-2001
		NO 20000077 A		07-01-2000
		NZ 501341 A		31-08-2001
		PL 337926 A1		11-09-2000
		SK 132000 A3		11-12-2000
		TR 9903149 T2		21-09-2000
		US 6423753 B1		23-07-2002
WO 9633980	A 31-10-1996	AT 198329 T		15-01-2001
		AU 699163 B2		26-11-1998
		AU 5343396 A		18-11-1996
		BG 62730 B1		30-06-2000
		BG 102052 A		31-08-1998
		BR 9608082 A		26-01-1999
		CA 2215732 A1		31-10-1996
		CN 1182421 A ,B		20-05-1998
		CZ 9703396 A3		18-02-1998
		DE 69611361 D1		01-02-2001
		DE 69611361 T2		26-04-2001
		DK 823900 T3		02-04-2001
		EE 9700252 A		15-04-1998
		EP 0823900 A1		18-02-1998
		ES 2153098 T3		16-02-2001
		WO 9633980 A1		31-10-1996
		GR 3035211 T3		30-04-2001
		HK 1005371 A1		16-11-2001
		HR 960204 A1		31-08-1997
		HU 9802839 A2		29-03-1999
		IL 118045 A		31-10-2001
		JP 3040486 B2		15-05-2000
		JP 11504033 T		06-04-1999
		NO 974940 A		24-10-1997
		NZ 305444 A		29-03-1999
		PL 323066 A1		02-03-1998
		PT 823900 T		30-04-2001
		RO 117849 B1		30-08-2002
		RU 2153495 C2		27-07-2000
		SI 823900 T1		30-06-2001
		SK 145497 A3		04-02-1998
		TW 436486 B		28-05-2001
		US 5770599 A		23-06-1998
		ZA 9603358 A		28-10-1996

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,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,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,M X,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100122644

弁理士 寺地 拓己

(72)発明者 リヤン, アンダーソン・ジョーゼフ

イギリス国チェシャー エスケイ10・4ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC73 DA34 GA07 GA12 MA02 MA04 NA05 NA14
ZA36 ZB26 ZC75