

(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2019-510830

(P2019-510830A)

(43) 公表日 平成31年4月18日(2019.4.18)

(51) Int.Cl.

A61K 31/352 (2006.01)
A61K 31/353 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 9/02 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/352
A 6 1 K 31/353
A 6 1 P 35/00
A 6 1 K 9/02

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2019-503595 (P2019-503595)
(86) (22) 出願日 平成28年7月28日 (2016. 7. 28)
(85) 翻訳文提出日 平成30年12月3日 (2018. 12. 3)
(86) 國際出願番号 PCT/AU2016/050674
(87) 國際公開番号 WO2017/173474
(87) 國際公開日 平成29年10月12日 (2017. 10. 12)
(31) 優先権主張番号 62/318,946
(32) 優先日 平成28年4月6日 (2016. 4. 6)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 518356338
ノクソファーム リミティド
オーストラリア国、ニューサウスウェールズ 2074, ターラマラ、ポスト オフィス ボックス 824
(74) 代理人 100099759
弁理士 青木 篤
(74) 代理人 100123582
弁理士 三橋 真二
(74) 代理人 100117019
弁理士 渡辺 陽一
(74) 代理人 100141977
弁理士 中島 勝
(74) 代理人 100150810
弁理士 武居 良太郎

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】がん処置における改善

(57) 【要約】

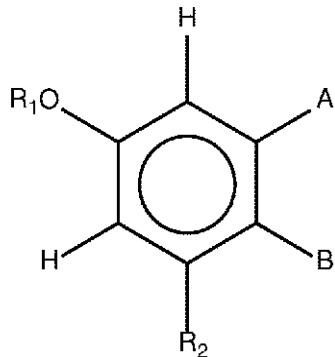
本発明は、がん療法、特に細胞毒性剤ならびに化学感作剤および放射線感作剤、特にイソフラボノイドと、そのバイオアベイラビリティーを改善することに関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

- 直腸、膀胱または尿道適用のための装置において使用するための油脂性基剤、
- 前記基剤中に含有または溶解されている、一般式 (I)

【化 1】



(I)

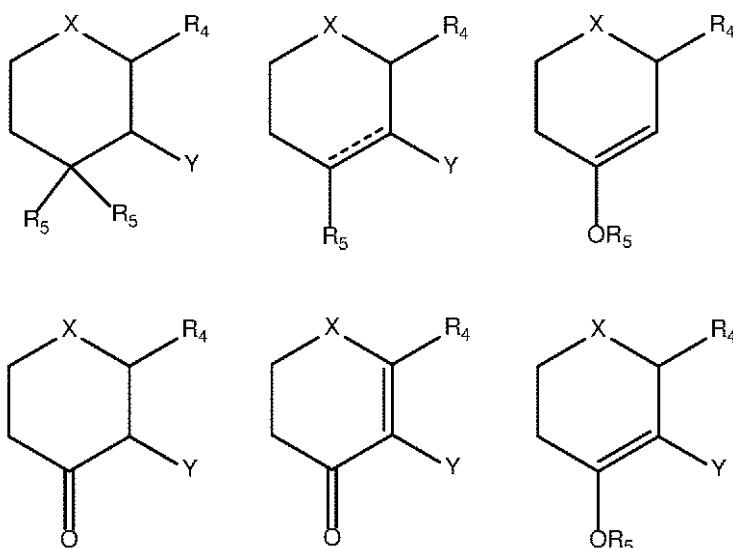
(式中、

R_1 は、H または $R_A CO$ (式中、 R_A は、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である) であり、

R_2 は、H、OH または R_B (式中、 R_B は、アミノ酸である) もしくは COR_A (式中、 R_A は、先に定義された通りである) であり、

A および B は、これらの間の原子と一緒に、

【化 2】



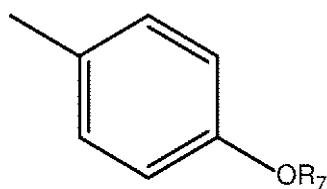
からなる群から選択される 6員環を形成し、式中、

R_4 は、H、 COR_D (式中、 R_D は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である)、 CO_2R_C (式中、 R_C は、先に定義された通りである)、 COR_E (式中、 R_E は、H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である)、 $COOH$ 、 COR_C (式中、 R_C は、先に定義された通りである) または $CONHR_E$ (式中、 R_E は、先に定義された通りである) であり、

R_5 は、H、 CO_2R_C (式中、 R_C は、先に定義された通りである) または COR_CO 、 R_E (式中、 R_C および R_E は、先に定義された通りである) であり、2個の R_5 基は、

50

同じ基に付着されており、前記 2 個の R₅ 基は、同じであるかまたは異なり、X は、O、N または S であり、Y は、
【化 3】



10

であり、式中、R₇ は、H または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、および
【化 4】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)
の化合物
を含む組成物。

20

【請求項 2】

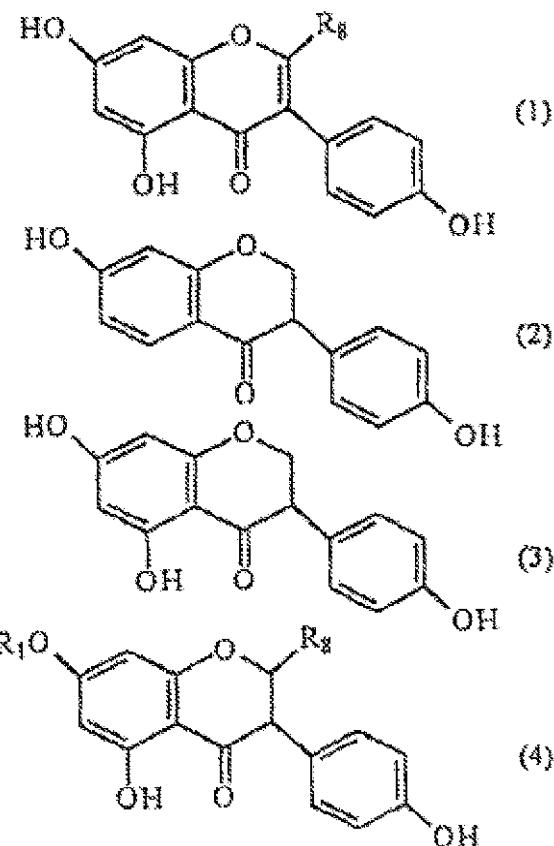
X は、O である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記式(I)の化合物は、

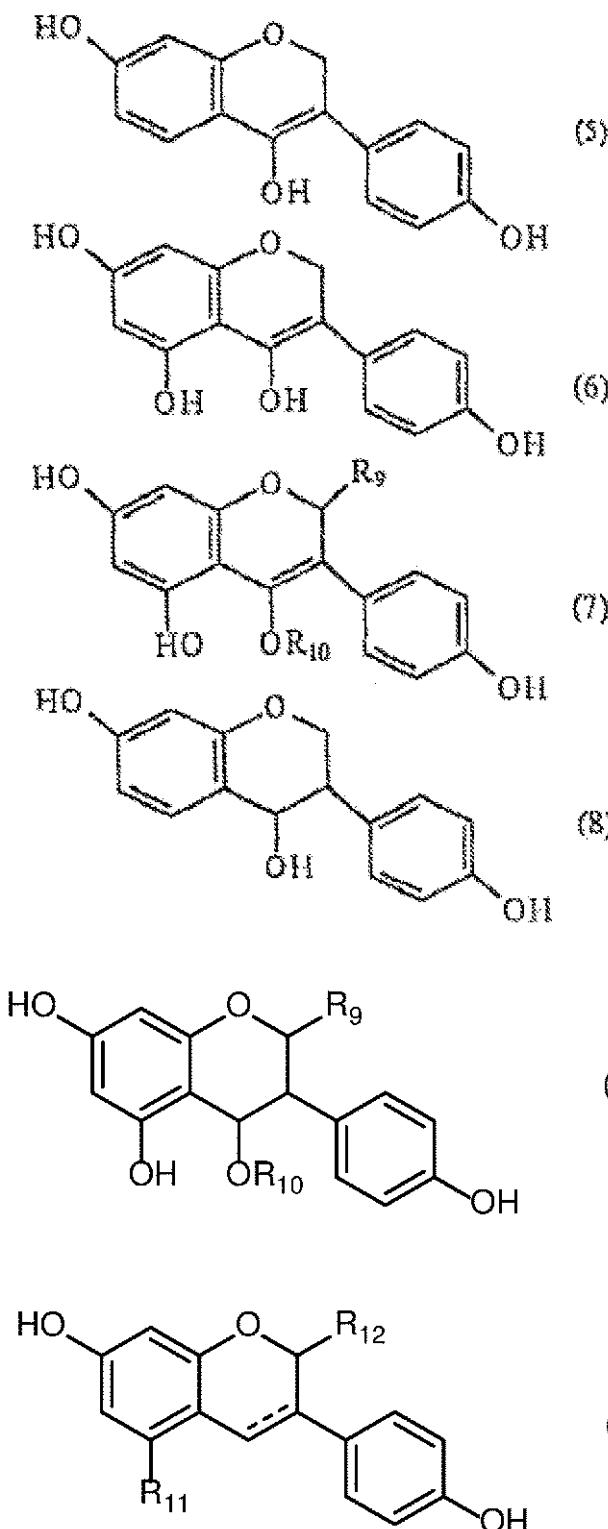
30

【化 5】



40

【化6】



からなる群から選択され、式中、

R₈ は、H または COR_D（式中、R_D は、先に定義された通りである）であり、

R₉ は、CO₂R_C または COR_E（式中、R_C および R_E は、先に定義された通りである）であり、

R₁₀ は、COR_C または COR_COR_E（式中、R_C および R_E は、先に定義された通りである）であり、

R₁₁ は、H または OH であり、

$R_{1\sim 2}$ は、H、COOH、CO₂R_C（式中、R_C およびは、先に定義された通りである）またはCONHR_E（式中、R_E は、先に定義された通りである）であり、および
【化7】

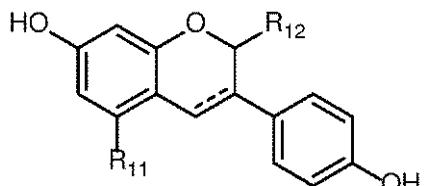
“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す、請求項1または2に記載の組成物。

【請求項4】

前記式(I)の化合物は、

【化8】



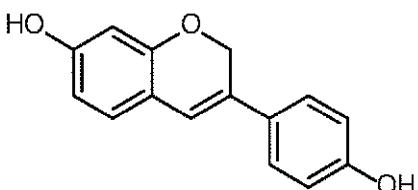
10

であり、式中、R₁₁ および R₁₂ は、上記に定義された通りである、請求項3に記載の組成物。

【請求項5】

前記式(I)の化合物は、

【化9】



20

である、請求項4に記載の組成物。

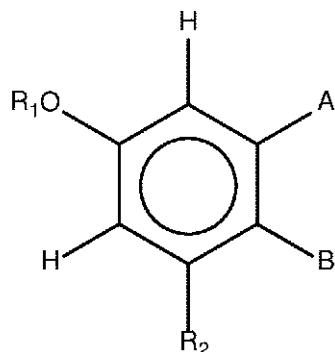
【請求項6】

30

- 直腸、腫または尿道適用のための装置において使用するための油脂性基剤、

- 前記基剤中に含有または溶解されている、一般式(II)

【化10】



40

(II)

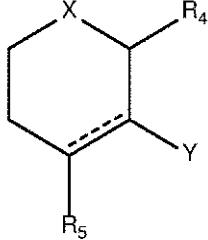
(式中、

R₁ は、H または R_ACO（式中、R_A は、C_{1~10} アルキルまたはアミノ酸である）
であり、

50

R_2 は、H、OH または R_B （式中、 R_B は、アミノ酸である）もしくは COR_A （式中、 R_A は、先に定義された通りである）であり、
 A および B は、これらの間の原子と一緒に、基：

【化11】



10

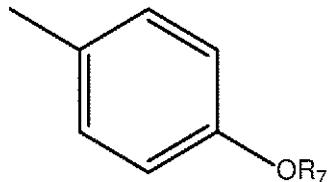
を形成し、式中、

R_4 は、H、 COR_D （式中、 R_D は、H、OH、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 CO_2R_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）、 COR_E （式中、 R_E は、H、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 $COOH$ 、 COR_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）または $CONHR_E$ （式中、 R_E は、先に定義された通りである）であり、

R_5 は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、
 X は、O、N または S であり、

Y は、

【化12】



20

であり、

30

式中、 R_7 は、H または $C_{1~10}$ アルキルであり、および

【化13】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す）

の化合物

を含む組成物。

【請求項7】

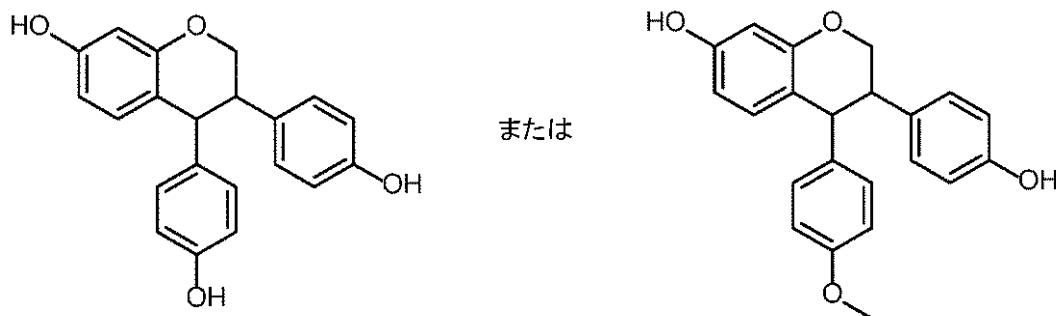
X は、O である、請求項6に記載の組成物。

40

【請求項8】

前記式（II）の化合物は、

【化14】



10

である、請求項 6 または 7 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記化合物は、0.1 ~ 20 w / w % 製剤の量で製剤中において提供される、請求項 5 または 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記化合物は、15 w / w % 製剤の量で提供される、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記油脂性基剤は、約 1 ~ 99 w / w 製剤の量で提供される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記油脂性基剤は、50 ~ 65 w / w 基剤の量で飽和脂肪酸を含む、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 13】

前記油脂性基剤は、25 ~ 40 w / w 基剤の量でステアリン酸を含む、請求項 12 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記油脂性基剤は、25 ~ 30 w / w 基剤の量でパルミチン酸を含む、請求項 12 または 13 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記油脂性基剤は、< 2 w / w 基剤の量でミリスチン酸、アラキジン酸およびラウリノ酸を含む、請求項 12 ~ 14 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記油脂性基剤は、35 ~ 50 w / w 基剤の量で不飽和脂肪酸を含む、請求項 12 ~ 15 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 17】

前記油脂性基剤は、30 ~ 45 w / w 基剤の量で一不飽和脂肪酸を含む、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記油脂性基剤は、30 ~ 40 w / w 基剤の量でオレイン酸を含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記油脂性基剤は、0 ~ 5 w / w 基剤の量で多価不飽和脂肪酸を含む、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 20】

請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の組成物から形成される坐剤、ペッサリーまたは同様のもの。

【請求項 21】

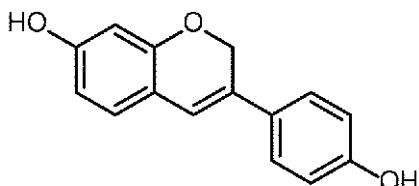
約 40 ~ 800 mg の量で前記化合物

20

30

40

【化15】



を含む、請求項20に記載の坐剤。

【請求項22】

前記油脂性基剤は、前記坐剤の約1～99w/w%の量で力カオ脂を含む、請求項21
10に記載の坐剤。

【請求項23】

前記化合物は、前記油脂性基剤に溶解されている、請求項22に記載の坐剤。

【請求項24】

がんを処置または予防する方法であって、それを必要としている人に請求項20～23
のいずれか一項に記載の坐剤、ペッサリーまたは同様のものを投与することを含む方法。

【請求項25】

がんの予防および/または処置のための坐剤、ペッサリーまたは同様のものの調製における、請求項1～19のいずれか一項に記載の製剤の使用。

【請求項26】

がんを予防または処置することにおいて使用するための、請求項1～25のいずれか一項に記載の組成物から形成される坐剤、ペッサリーまたは同様のもの。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、がん療法、特に細胞毒性剤ならびに化学感作剤および放射線感作剤、特にイソフラボノイドと、そのバイオアベイラビリティーを改善させることに関する。

【背景技術】

【0002】

本明細書における任意の従来技術への言及は、この従来技術が任意の管轄権において一般知識の部分を形成するか、またはこの従来技術が関連のあるものとして見なされ、かつ/もしくは従来技術の他の一部と合わせて当業者によって理解されることが合理的に予想され得るという承認または示唆ではない。

【0003】

植物由来のフェノールのイソフラボノイドは、1980年代末期から相当な科学的研究の対象であった。これらの化合物の多くは、植物においてオーキシンまたはホルモンの機能を有し、またヒト組織において生物活性を示す。最も広範に研究されている植物イソフラボンの1つは、発がん、炎症、心血管機能およびインスリン抵抗性にわたるその多面発現作用のために注目すべきものであるゲニステインである。

【0004】

ゲニステインの抗がん活性は、タンパク質チロシンキナーゼのリン酸化をブロックするその能力から部分的に生じ、ヒトがん細胞の有糸分裂停止、最終分化およびアポトーシスをもたらすように思われる (Lambert et al., 2005; Williams on and Manach, 2005)。ゲニステインは、抗血管新生でもある (Piao et al., 2006)。ゲニステインの抗がん効果は、DNAメチル化の調節、miRNAによって媒介されるレギュレーションおよびヒストン修飾によるがん細胞の後成的修飾 (Adjakly et al., 2015)、およびプロテアソーム活性の阻害 (Kaziz et al., 2003) にも及ぶ。

【0005】

重要なことに、イソフラボノイドは、細胞毒性剤として、および化学物質または放射線

10

20

30

40

50

による侵襲からの細胞毒性シグナルに対してがん細胞を感作させるための感作剤として有用であることが見出されてきた。いくつかは、化学療法抵抗性を逆転させることも示されてきた。

【0006】

特に、ゲニステインおよび一般に広範囲の他の関連する植物イソフラボノイドのこれらの潜在的に貴重な治療上の機会にも関わらず、これらの機会は、臨床へ転換されることについて現在まで失敗してきた。これにはいくつかの理由が存在する。1つは、これらの生物学的機能が薬物様であるには十分に強力でないことがある。別の理由は、効力およびバイオアベイラビリティーの結果的な減少を伴って、様々な程度の第1相および第2相代謝過程に対するこれらの影響の受けやすさについて問題が存在することであるが、これらのプロセスが治療可能性に影響を与える程度は、完全には理解されていない。

10

【0007】

一部の人々は、有望には、より大きい生物学的効力を有し、かつ／または代謝過程に対してより影響を受けやすくない新規な化学的実体を生じさせることにより、天然起源のイソフラボノイドの類似体の合成を介してこれらの不備に取り組むことを試みてきた。

【0008】

イドロノキシルは、ゲニステインの類似体である。イドロノキシル（フェノキソジオール；デヒドロエコール；ハギニンE（2H-1-ベンゾピラン-7-0, 1, 3-(4-ヒドロキシフェニル）は、ゲニステインと比較して抗がん剤として約10倍だけ強力であり、広範囲のがん細胞タイプにおいて細胞分裂停止および細胞毒性を誘発する。その生物学的効果は、アポトーシスの誘発、細胞周期停止、血管形成の阻害、免疫調節および神経保護を含む。

20

【0009】

イドロノキシルは、その親イソフラボン化合物であるゲニステインと比較して、特により大きいインビトロでの抗がん活性を有することにおいて、および特に第1相代謝過程に対して影響を受けやすくないことにおいて、より良好な薬物様の質を有することが証明されてきた（Brown et al., 2008）。しかし、イドロノキシルは、イソフラボンファミリーのメンバーと共に、第2相代謝過程に対して恐らく影響を受けやすく、この現象は、このファミリーの化合物である程度観察される有意義な臨床的有効性の欠如を説明すると考えられる。

30

【0010】

イソフラボノイド分子は、水中で高度に不溶性である。他の水不溶性生体異物ならびに水不溶性内部ホルモン（ステロイド性ホルモン、チロキシン）および胆汁酸と共に、身体は、これらの化合物を、腎臓を介して排泄可能である水溶性形態へ変換することを求める（Guy et al., 2008；Zhang et al., 2003）。排泄は、胆汁を介して起こり得るが、胆汁中排泄の速度は尿中排泄と比較して遅く、その結果、身体は、できるだけ多くの生体異物を水溶性形態へ変換することを求める。

【0011】

根底にあるフェノール構造を有するイドロノキシルなどの化合物は、この特徴を他のフェノール薬物（例えば、プロポフォール、パラセタモール、ナロキソン）と共有する。

40

【0012】

解毒の1つのモードは、生体異物を糖であるグルクロン酸に付着させ、水溶性グルクロニドコンジュゲートを生成するUDP-グルクロニルトランスフェラーゼ酵素のファミリーを伴い得る。二次的であり、より一般でない解毒プロセスは、水溶性の硫酸化されたコンジュゲートを生じさせるスルホトランスフェラーゼ酵素活性を伴う。

【0013】

解毒酵素のこれらの2つのファミリーは、肝臓および腸粘膜に主に位置している（King et al., 2000；Guillemette, 2003；Maruo et al., 2005；Wu et al., 2011）。

【0014】

50

経口的に投与されたイドロノキシルは、腸粘膜におけるトランスフェラーゼ活性および初回通過肝臓代謝の複合効果として水溶性コンジュゲートへ完全に変換される。静脈内に投与されたイドロノキシルはまた、完全にコンジュゲートされ、低レベルのコンジュゲートされていない薬物は、シクロデキストリン担体内に保持されている薬物である (Howes et al., 2011)。

【0015】

コンジュゲーションの割合は、標的組織に対するイソフラボノイド薬物のバイオアベイラビリティーに対してかなりの影響を有する。イソフラボノイド、グルクロニルおよび硫酸コンジュゲートは、インピトロで抗がん活性を欠いており、活性薬物候補を遊離させるグルクロニダーゼおよびスルファターゼ酵素の作用を必要とする。

10

【0016】

大部分の正常組織は、一般に、相対的に高レベルのグルクロニダーゼおよびスルファターゼ活性を発現している一方、腫瘍組織は、それらの発現において非常に可変性である (Machin et al., 1980)。すなわち、コンジュゲートされたイソフラボノイド薬物およびフェノール薬物のより広範なファミリーは、これらが薬物を脱コンジュゲートする能力を有するため、健常組織に生物利用可能である一方、がん組織には、これらのバイオアベイラビリティーはかなり確かでなく、場合により存在しない。

【0017】

いくつかのがんは、上昇したレベルのグルクロノシルトランスフェラーゼを発現していることがさらにより厄介であり (Li u et al., 2015)、これは、イドロノキシルに対する結腸直腸がん細胞系 (例えば、HT-29、CaCo-2) の非感受性を説明し得る (Alver o et al., 2008)。この設定において、現在まで使用される経口および静脈内投与製剤でのイソフラボノイド、例えばイドロノキシルの投与は、第2相代謝過程に対するそれらのイソフラボノイドのその高レベルの曝露を伴って、標的腫瘍組織に対するそれらの化合物のバイオアベイラビリティーに対して不利であることを見ることができる。

20

【0018】

様々な生体異物解毒系が胃腸管にわたって観察してきた。この観察は興味深く、より低い解毒の可能性を有する粘膜における発がんの高率の関係についての仮説に関連してきた (Peters et al. 1991)。より最近の研究において、解毒系の分布および動作可能性は、高度に動的、可変性および複雑であることが観察してきた (Basu et al. 2004)。

30

【0019】

疎水性を鑑みて、以前に試みられた際、イソフラボノイドの送達に対する圧倒的なアプローチは、それらをより疎水性でなくすること、すなわち、それらを血液に送達し、かつ解毒および排泄の可能性を減少させる試みにおいて体液中の溶解度を改善させることであった。これらの製剤の例は、PEG およびシクロデキストリンコンジュゲートを含む。

【0020】

今まで、イソフラボノイドが関与するかなりの数の臨床治験が行われてきた。これらの治験は、一貫した有効性を示さなかった。例えば、イドロノキシルは、経口および静脈内の両方の投与製剤において約2000年頃から米国食品医薬品局からのINDを保持しており、この形態において、末期がんを有する300人超の患者における12を超える第1相、第2相および第3相臨床研究を経てきた。臨床応答の実例 (完全応答、部分応答、安定的疾患) が観察されたが、いずれの投与製剤も一貫した臨床的に意味ある抗がん効果を送達しなかった。

40

【0021】

一貫した有効性のその欠如を支える機序は、完全には理解されていない。バイオアベイラビリティーの欠如は、明らかに懸念事項であるが、限定されたバイオアベイラビリティーを支える機序の完全な理解の欠如が存在する。問題を混乱させているのは、コンジュゲーションとは別に、いくらかのイソフラボノイド薬物は、肝臓において不活性代謝物へ代

50

謝されることである。

【0022】

現在まで、イソフラボノイドは、販売承認を得ていない。実際、イソフラボノイドが関与する2つの最近の臨床研究は、臨床的利点の証拠を提供することに失敗してきた。イドロノキシルが関与する1つの研究は、末期卵巣がんを有する患者における第3相研究であり、これは、臨床的利点の欠如のために142人の女性の募集後に放棄された（Foto poulo et al. 2014）。末期がんを有する患者におけるME-143（4,4'-(7-ヒドロキシクロマン-3,4-ジイル)ジフェノール）として公知の化合物が関与する別の研究も臨床的利点を示すことができず（Pant et al., 2014）、その臨床開発は、その所有者によって停止された。

10

【0023】

イソフラボノイドの臨床開発へ進んできた過去25年にわたる努力の量を鑑みて、前臨床研究におけるこれらの強力な抗腫瘍効果をベースとしたヒト薬物療法として、イソフラボノイドが市場に参入しなかったことは注目すべきであり、恐らく、イソフラボノイドの臨床的有効性が分子の固有の疎水性によって限定されるという研究コミュニティーの一般的な承認を示唆している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0024】

新規ながん療法が依然として必要とされている。

20

【0025】

腫瘍成長を阻害するための新規な製剤が特に必要とされている。

【0026】

放射線療法および化学療法の細胞毒性効果に対して腫瘍細胞を感作させるための試薬がさらに必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0027】

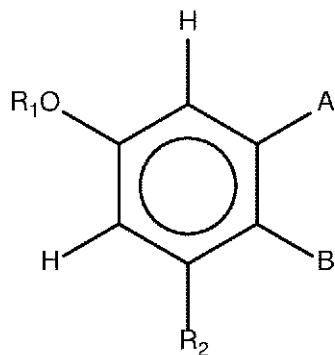
本発明は、上記の考察した必要性または制限のいくつかに取り組むことを探究し、一様では、

- 直腸、膣または尿道適用のための装置において使用するための油脂性基剤、

30

- 一般式（I）

【化1】



40

(I)

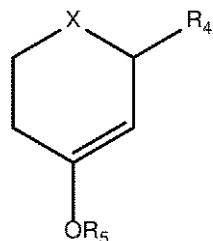
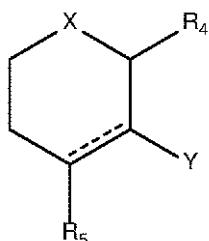
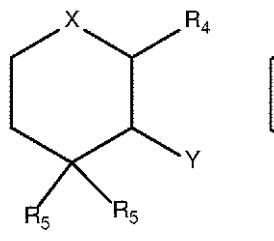
(式中、

R₁は、HまたはR_AC O（式中、R_Aは、C₁～₁₀アルキルまたはアミノ酸である）であり、

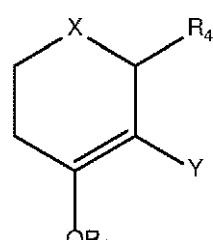
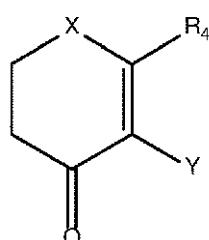
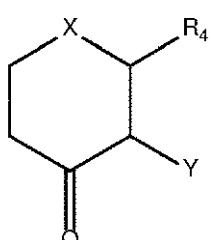
R₂は、H、OHまたはR_B（式中、R_Bは、アミノ酸である）もしくはCOR_A（式中

50

、 R_A は、先に定義された通りである)であり、
 A および B は、これらの間の原子と一緒に、群
【化 2】



10



20

から選択される 6 員環を形成し、式中、

R_4 は、H、COR_D (式中、R_D は、H、OH、C_{1~10} アルキルまたはアミノ酸である)、CO₂R_C (式中、R_C は、先に定義された通りである)、COR_E (式中、R_E は、H、C_{1~10} アルキルまたはアミノ酸である)、COOH、COR_C (式中、R_C は、先に定義された通りである) または CONHR_E (式中、R_E は、先に定義された通りである) であり、

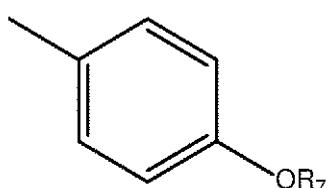
R_5 は、H、CO₂R_C (式中、R_C は、先に定義された通りである) または COR_CO R_E (式中、R_C および R_E は、先に定義された通りである) であり、2 個の R₅ 基は、同じ基に付着されており、これらは、同じであるかまたは異なり、

X は、O、N または S であり、

30

Y は、

【化 3】



であり、

40

式中、R₇ は、H または C_{1~10} アルキルであり、および

【化 4】

“ — ”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)

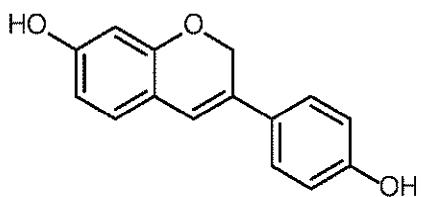
の化合物

を含む組成物を提供する。

【0028】

典型的には、式 I の化合物は、

【化5】



である。

【0029】

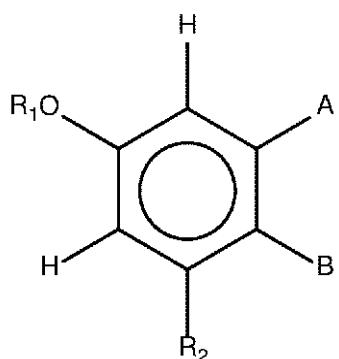
10

別の態様では、本発明は、

- 直腸、腔または尿道適用のための装置において使用するための油脂性基剤、
- 一般式(II)

【化6】

20



(II)

(式中、

R_1 は、H または $R_A CO$ (式中、 R_A は、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である)
であり、

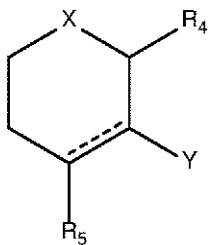
30

R_2 は、H、OH または R_B (式中、 R_B は、アミノ酸である) もしくは COR_A (式中、 R_A は、先に定義された通りである) であり、

A および B は、これらの間の原子と一緒に、基：

【化7】

40



を形成し、式中、

R_4 は、H、 COR_D (式中、 R_D は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である)、 CO_2R_C (式中、 R_C は、先に定義された通りである)、 COR_E (式中、 R_E は、H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である)、 $COOH$ 、 COR_C (式中、 R_C は、先に定義された通りである) または $CONHR_E$ (式中、 R_E は、先に定義された通りである) であり、

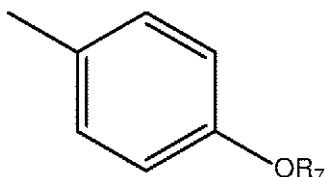
R_5 は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、

50

X は、O、N または S であり、

Y は、

【化 8】



10

であり、

式中、R₇ は、H または C₁ ~ C₁₀ アルキルであり、および

【化 9】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)

の化合物

を含む組成物を提供する。

【0030】

典型的には、油脂性基剤は、圧倒的に多い量の (> 45% w/w 基剤) 飽和脂肪酸を含む。好ましくは、油脂性基剤は、カカオ脂 (カカオバター)、またはカカオ脂の脂肪酸プロファイルと実質的に同じであるかもしくは同一の飽和脂肪酸プロファイルを有するその油留分、もしくは誘導体、もしくは合成バージョンである。

20

【0031】

別の態様では、上記の組成物から形成される坐剤、ペッサリー、尿道内装置または同様のものが提供される。

【0032】

別の態様では、がんを処置または予防する方法であって、それを必要としている人に上記の坐剤、ペッサリー、尿道内装置または同様のものを投与することを含む方法が提供される。

30

【0033】

別の態様では、がんの予防および/または処置のための坐剤、ペッサリー、尿道内装置または同様のものの調製における上記の組成物の使用が提供される。

【0034】

別の態様では、がんを予防または処置することにおいて使用するための、上記の組成物から形成される坐剤、ペッサリー、尿道内装置または同様のものが提供される。

【発明を実施するための形態】

【0035】

ここで、本発明の特定の実施形態について詳細に言及する。本発明を実施形態と併せて記載する一方、本発明は、本発明をこれらの実施形態に限定することを意図されないことが理解される。むしろ、本発明は、全ての代替形態、修正形態および均等物を包含することが意図され、これらは、特許請求の範囲によって定義されるような本発明の範囲内に含まれ得る。

40

【0036】

当業者は、本発明の実施において使用することができる、本明細書に記載されているものと同様のまたは均等な多くの方法および材料を認識する。本発明は、記載されている方法および材料に決して限定されない。

【0037】

本明細書において開示および定義される本発明は、記述されるか、または文章から明らかな個々の特徴の 2 つ以上の全ての代替的な組合せまで及ぶことが理解される。これらの

50

異なる組合せの全ては、本発明の様々な代替的な態様を構成する。

【0038】

本明細書において使用する場合、状況が他の点で必要とする場合を除いて、用語「含む」およびこの用語のバリエーション、例えば「含んでいる」、「含む」および「含まれる」は、さらなる添加物、構成要素、整数またはステップを除外することを意図しない。

【0039】

本明細書に記載のように、本発明者は、イソフラボノイド、特にがんの処置のためのイソフラボノイドの臨床的有効性を改善させることを探究してきた。本発明者は、これまで、これらの化合物の臨床適用のための依然として探査されていないアプローチを調査してきた。

10

【0040】

本発明者は、イソフラボノイドから口バストな抗腫瘍効果を得ることが可能であることを認識してきた。本明細書において記載および例示するように、本発明者は、侵襲性転移性疾患の寛解をもたらすイソフラボノイドの使用を記載する。

【0041】

決定的に、2つの判定基準が満足される場合に効果が現実化されることが見出された。第1に、イソフラボノイドは、実質的に疎水性または親油性の基剤を有する製剤の形態で与えなければならない。第2に、製剤は、イソフラボノイドと直腸または泌尿生殖器の粘膜との接触を可能とするように与えなければならない。これらの条件が満たされる場合、本発明者は、原発性および転移性疾患に対するイソフラボノイドの抗がん活性を観察してきた。

20

【0042】

仮説に束縛されることを望むものではないが、根底にある作用機序は、イソフラボノイドと脂肪酸製剤化基剤との疎水性会合、ならびに直腸および泌尿生殖器の空間に投与された脂肪酸の粘膜取込みを伴うと考えられる。

【0043】

より詳細には、製剤の疎水性基剤が直腸または泌尿生殖器の空間において体温で液化されると、イソフラボノイドは、脂肪酸／イソフラボノイドの複合体の形態で疎水的に会合したままである（潜在的に、疎水性製剤化基剤の脂肪酸鎖と、イソフラボノイドのフェノール化学反応との間の疎水的相互作用によって）。この条件において、脂肪酸鎖の取込みのための直腸または泌尿生殖器の粘膜において作動する機序により、粘膜を横切って脂肪酸／イソフラボノイドの複合体を輸送し得、それにより、イソフラボノイドは、治療効果のために利用可能である。

30

【0044】

坐剤およびペッサリー製剤などの重大な特徴は、基剤および活性物質の分配を可能とするように選択された、医薬活性物質と会合した基剤の存在であることが一般に理解してきた。活性物質が親水性である坐剤の例を使用して、坐剤基剤は、一般に、疎水性または親油性であり、基剤が溶融するまで活性物質が直腸において物理的に保持されることを可能とし、基剤の溶融によって活性物質は吸収のために粘膜を横切って放出され、基剤は、直腸の液体と混合され、直腸の空間から押し出されると理解される。これに関連して、基剤は、活性物質の物理的投与を可能とする担体として単に機能する。

40

【0045】

活性物質および基剤の分配は、坐剤の機能にとって絶対必要であると非常によく理解されている。坐剤基剤中で高度に可溶性である医薬活性物質は、不溶性であるかまたは低い添加剤溶解度を有するこれらの活性物質より実際に非常に急速でなく基剤から拡散することが一般に受け入れられている。A llen L. V in Compounding rectal dosage forms - Part II , Secundum A rtem Vol 14 No . 4 を参照されたい。したがって、活性物質および基剤の分配を伴わずに、基剤（親水性または疎水性）が溶融するかまたは他に粘膜の液体に溶解し、直腸または泌尿生殖器の空間から押し出されると、活性物質は、基剤と共に溶解し

50

、押し出される。親水性活性物質は、一般に、疎水性基剤（典型的には脂肪酸、特に飽和脂肪酸を含有する）と一緒に製剤化され、疎水性活性物質は、一般に、親水性基剤（例えば、シクロデキストリンなど）と一緒に製剤化されることはこの理解に基づく。

【0046】

特に、本明細書に記載されている本発明は、坐剤製剤のこれらの受け入れられている原理と対照をなし、それにより、少なくとも本明細書に記載されている特定のイソフラボノイドが関与している限り、疎水性または親油性基剤を利用するに關して驚くべき利点が存在し、その中のイソフラボノイドの溶解を可能とし、そこからこれらのイソフラボノイドがより急速でなく拡散し、したがってより低い分配を示すと予想されることを本発明者は認識してきた。記述したように、本発明によると、活性物質が脂肪酸基剤から容易に拡散すべきことは重要であると考えられ、そうでなければ、これは、脂肪酸鎖の取込みによって直腸または泌尿生殖器の粘膜を横切るイソフラボノイドの移入のより少ない可能性を意味するためである。

10

【0047】

本明細書に記載されている知見に基づいて、本発明者は、疎水性または親油性基剤を有する製剤の形態で与えられたとき、がんの処置または化学療法もしくは放射線療法に対するがん細胞の感作のためのイソフラボノイドの適用性を認識してきた。

【0048】

一態様では、したがって、本発明は、

- 直腸、腫瘍または尿道適用のための装置において使用するための油脂性基剤、
- 上記に定義されているような一般式（I）または（II）の化合物を含む組成物を提供する。

20

【0049】

一般式（I）または（II）の化合物は、イソフラボノイドとして定義し得る。

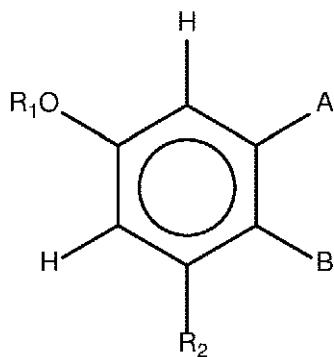
【0050】

A. イソフラボノイド

記載した本発明による組成物において使用するためのイソフラボノイドは、式（I）

【化10】

30



(I)

40

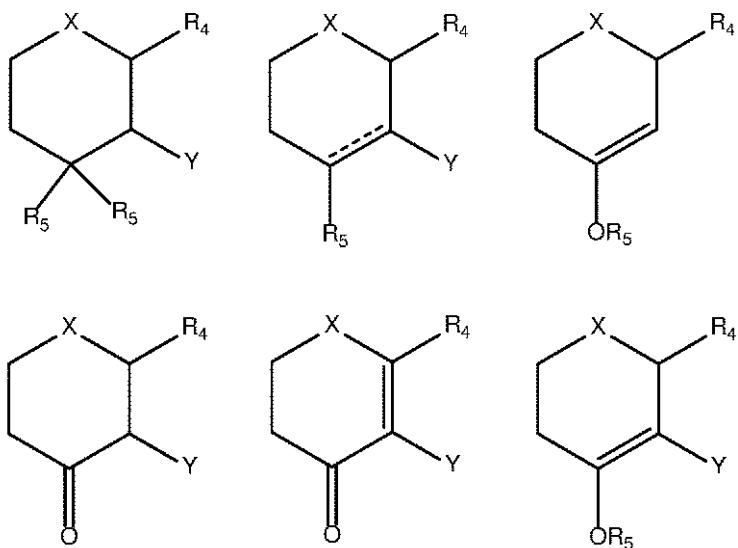
によって示され、式中、

R_1 は、H または $R_A CO$ （式中、 R_A は、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）であり、

R_2 は、H、OH または R_B （式中、 R_B は、アミノ酸である）もしくは COR_A （式中、 R_A は、先に定義された通りである）であり、

A および B は、これらの間の原子と一緒に、群

【化11】



10

20

30

から選択される6員環を形成し、式中、

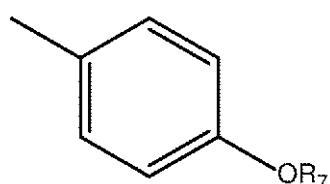
R_4 は、H、 COR_D （式中、 R_D は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 CO_2R_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）、 COR_E （式中、 R_E は、H、 $C_{1 \sim 10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 $COOH$ 、 COR_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）または $CONHR_E$ （式中、 R_E は、先に定義された通りである）であり、

R_5 は、H、 CO_2R_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）または COR_CO 、 R_E （式中、 R_C および R_E は、先に定義された通りである）であり、2個の R_5 基は、同じ基に付着されており、これらは、同じであるかまたは異なり、

X は、O、N または S であり、

Y は、

【化12】



であり、

式中、 R_7 は、H または $C_{1 \sim 10}$ アルキルであり、および

【化13】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

【0051】

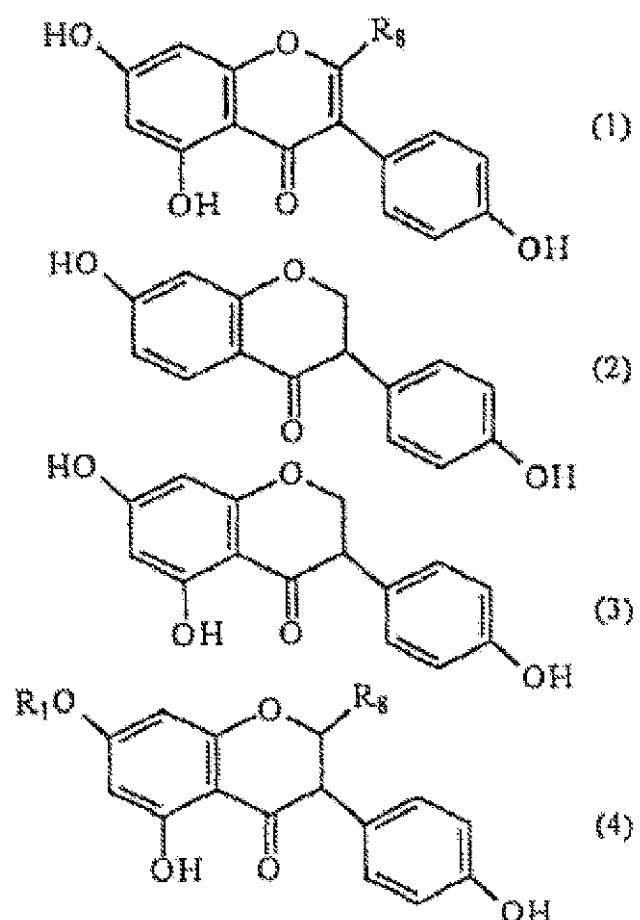
好ましくは、X は、O である。

【0052】

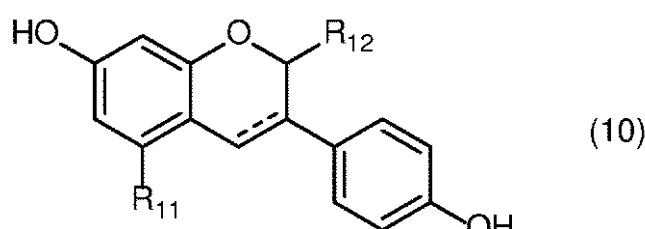
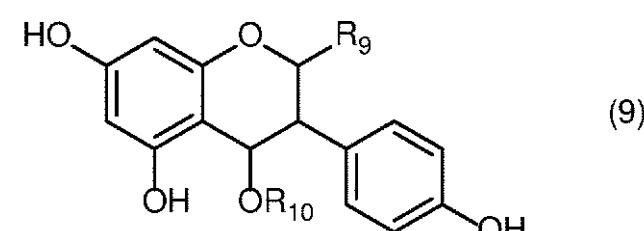
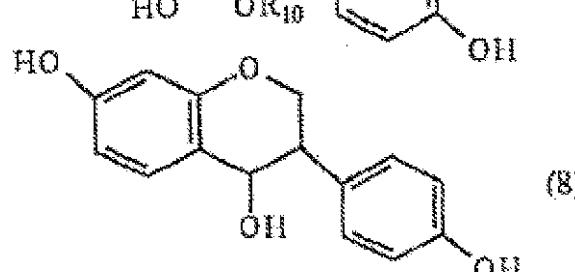
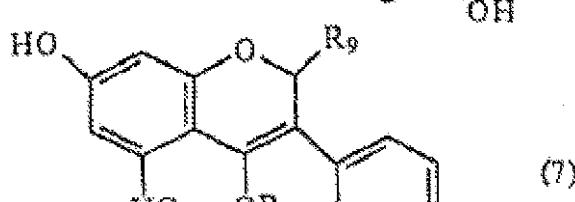
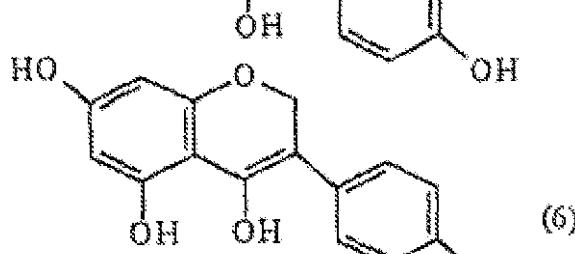
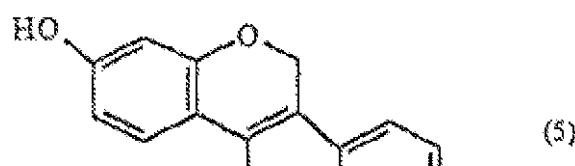
好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、

40

【化 14】



【化15】



からなる群から選択され、式中、

R_8 は、H または COR_D (式中、 R_D は、先に定義された通りである) であり、

R_9 は、 COR_C または COR_E (式中、 R_C および R_E は、先に定義された通りである) であり、

R_{10} は、 COR_C または COR_COR_E (式中、 R_C および R_E は、先に定義された通りである) であり、

R_{11} は、H または OH であり、

R_{12} は、H、 $COOH$ 、 CO_2R_C (式中、 R_C およびは、先に定義された通りである

) または CONHR_E (式中、 R_E は、先に定義された通りである) であり、および
【化 16】

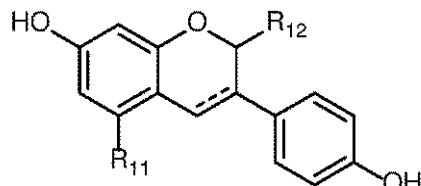
“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

【0053】

好ましくは、式(I)の化合物は、

【化 17】



10

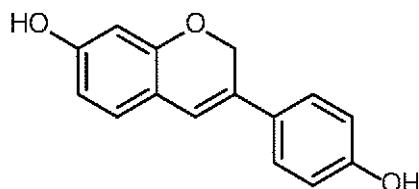
であり、式中、 R_{11} および R_{12} は、上記に定義されている通りである。

【0054】

さらにより好ましくは、式(I)の化合物は、イドロノキシル(フェノキソジオール；デヒドロエコール；ハギニン E (2H-1-ベンゾピラン-7-0, 1, 3-(4-ヒドロキシフェニル)としても公知である)として他に公知である、

20

【化 18】



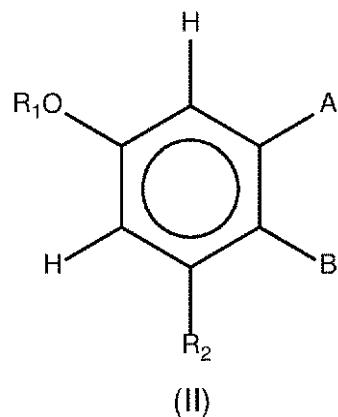
である。

【0055】

30

別の態様では、記載した本発明による組成物において使用するためのイソフラボノイドは、式(II)：

【化 19】



40

によって示され、式中、

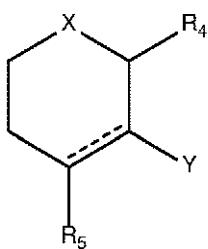
R_1 は、H または $R_A\text{CO}$ (式中、 R_A は、 C_{1-10} アルキルまたはアミノ酸である) であり、

R_2 は、H、OH または R_B (式中、 R_B は、アミノ酸である) もしくは COR_A (式中、 R_A は、先に定義された通りである) であり、

50

A および B は、これらの間の原子と一緒に、基：

【化 2 0】



10

を形成し、式中、

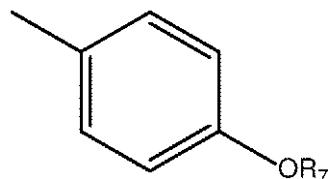
R_4 は、H、 COR_D （式中、 R_D は、H、OH、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 CO_2R_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）、 COR_E （式中、 R_E は、H、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 $COOH$ 、 COR_C （式中、 R_C は、先に定義された通りである）または $CONHR_E$ （式中、 R_E は、先に定義された通りである）であり、

R_5 は、置換もしくは非置換アリールまたは置換もしくは非置換ヘテロアリールであり、X は、O、N または S であり、

Y は、

【化 2 1】

20



であり、

式中、 R_7 は、H または $C_{1~10}$ アルキルであり、および

【化 2 2】

30

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

【0056】

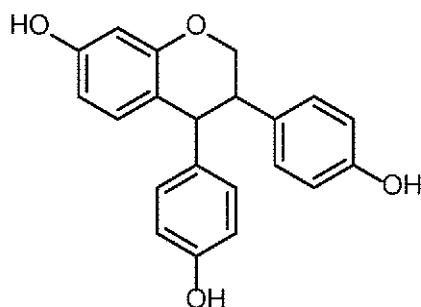
好ましい一実施形態では、 R_5 は、アルコキシ基で置換されているアリールである。好ましくは、アルコキシ基は、メトキシである。別の好ましい実施形態では、 R_5 は、ヒドロキシである。

【0057】

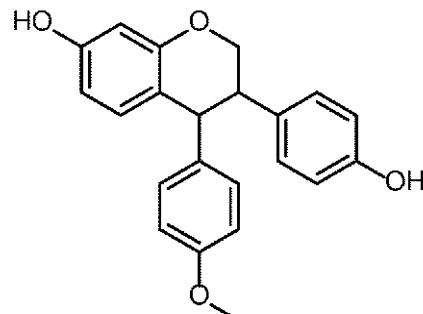
好ましい実施形態では、式（II）の化合物は、

【化 2 3】

40



または



50

である。

【0058】

本明細書において使用する場合、用語「アルキル」は、1～10個の炭素原子またはその間の任意の範囲を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基を指し、すなわち、これは、1個、2個、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個または10個の炭素原子を含有する。アルキル基は、置換基で任意選択で置換されており、複数の置換の度合いが許容される。「アルキル」の例は、本明細書において使用する場合、これらに限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチルなどを含む。

【0059】

本明細書において使用する場合、用語「C₁～C₁₀アルキル」は、それぞれ少なくとも1個および最大で10個の炭素原子またはその間の任意の範囲を含有する上記に定義されたようなアルキル基を指す（例えば、2～5個の炭素原子を含有するアルキル基もC₁～C₁₀の範囲内である）。

【0060】

好ましくは、アルキル基は、1～5個の炭素を含有し、より好ましくはメチル、エチルまたはプロピルである。

【0061】

本明細書において使用する場合、用語「アリール」は、任意選択で置換されているベンゼン環を指す。アリール基は、置換基で任意選択で置換されており、複数の置換の度合いが許容される。

【0062】

本明細書において使用する場合、用語「ヘテロアリール」は、1個または複数の窒素、硫黄および/または酸素ヘテロ原子を含有する、単環式の5員、6員または7員の芳香族環を指し、ここで、N-オキシドおよび酸化硫黄およびジオキシドは、許容できるヘテロ原子置換であり、3員までで任意選択で置換され得る。本明細書において使用される「ヘテロアリール」基の例は、フラニル、チオフェニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、オキソピリジル、チアジアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリダジル、ピラジニル、ピリミジルおよびその置換されたバージョンを含む。

【0063】

「置換基」は、本明細書において使用する場合、目的分子内の原子に共有結合している分子の部分を指す。例えば、「環置換基」は、環員である原子、好ましくは炭素または窒素原子に共有結合している、ハロゲン、アルキル基、または本明細書に記載されている他の置換基などの部分であり得る。用語「置換されている」は、本明細書において使用する場合、指定された原子上の任意の1個または複数の水素が、示された置換基から選択されたもので置き換えられているが、ただし、指定された原子の通常の原子価を超えず、置換が、安定的な化合物、すなわち単離し、特性決定しつつ生物活性について試験することができる化合物をもたらすことを意味する。

【0064】

用語「任意選択で置換されている」または「置換し得る」などは、本明細書を通して使用されるように、基が、1個または複数の水素ではない置換基でさらに置換されてもされなくてもよいことを示す。特定の官能基についての適切な化学的に実現可能な置換基は、当業者に明らかである。

【0065】

置換基の例には、これらに限定されないが、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、C₁～C₆ヒドロキシアルキル、C₃～C₇ヘテロシクリル、C₃～C₇シクロアルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆アルキルスルファニル、C₁～C₆アルキルスルフェニル、C₁～C₆アルキルスルホニル、C₁～C₆アルキルスルホニアミノ、アリールスルホニアミノ、アルキルカルボキシ、アルキルカ

10

20

30

40

50

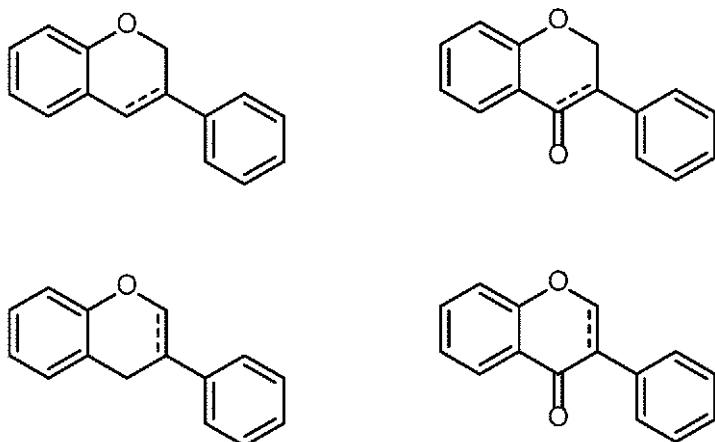
ルボキシアミド、オキソ、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、アシリ、カルボキシ、カルバモイル、アミノスルホニル、アシリオキシ、アルコキカルボニル、ニトロ、シアノまたはハロゲンが含まれる。

【0066】

用語「イソフラボノイド」は、本明細書において使用する場合、広範に解釈され、イソフラボン、イソフラベン、イソフラバン、イソフラバノン、イソフラバノールおよび同様または関連する化合物を含む。イソフラボノイドのコア構造のいくつかの非限定的例を下記に示す。

【化24】

10



20

式中、

【化25】

“ ”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

30

【0067】

上記で考察した化合物のいくつかは、名称ジヒドロダイゼイン（化合物1、式中、R₈は、Hである）、ジヒドロゲネステイン（化合物2および5）、テトラヒドロダイゼイン（化合物8）ならびにエコールおよびデヒドロエコール（化合物10）によって言及し得る。

【0068】

上記の化合物の合成のための方法は、それらの内容が全体として参照により本明細書に組み込まれる国際公開第1998/008503号パンフレットおよび国際公開第2005/049008号パンフレットならびに合成に対するその中に引用された参考文献において記載されている。

40

【0069】

B. 坐剤、ペッサリーまたは尿道装置を形成するための基剤

本明細書に記載のように、本発明者は、油脂性基剤（すなわち疎水性または親油性基剤）がイソフラボノイドの治療効果を可能とする一方、親水性基剤、例えばPEG、シクロデキストリンなどは可能としないことを見出した。

【0070】

下記の本開示において、「基剤」は、坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置中の担体として一般に使用される物質を指し得る。

【0071】

一般に、基剤は、基剤中のイソフラボノイドの少なくとも部分的な、好ましくは完全な溶解を可能とする、イソフラボノイドへの溶解力を有する。

50

【0072】

基剤は、油もしくは脂肪から構成されるかまたは油もしくは脂肪からなり得る。

【0073】

一実施形態では、基剤は、50～65% w/w 基剤の量で飽和脂肪酸を含む。ステアリン酸は、25～40% w/w 基剤の量で含まれ得る。パルミチン酸は、25～30% w/w 基剤の量で含まれ得る。より長鎖の飽和脂肪酸、例えばミリスチン酸、アラキジン酸およびラウリン酸は、<2% w/w 基剤の量で含まれ得る。

【0074】

さらに本明細書に記載されているように、不飽和脂肪酸が多い油脂性基剤は、本発明においてより有利でない傾向があることが見出されてきた。典型的には、油脂性基剤は、35～50% w/w 基剤の量で不飽和脂肪酸を含む。一不飽和脂肪酸は、30～45% w/w 基剤の量で含まれ得る。オレイン酸は、30～40% w/w 基剤の量で含まれ得る。多価不飽和脂肪酸、例えばリノール酸およびアルファリノレン酸は、0～5% w/w 基剤の量で含まれ得る。

10

【0075】

カカオ脂（カカオバター）は、(a) その無毒性および非刺激性の性質、ならびに (b) その低い融点のために坐剤における従来の基剤であり、それは、身体の空洞内に入れられたときに体温で容易に溶解することを意味する。しかし、それはいくつかの理由のために一層置き換えられている。1つの理由は、その天然起源の結果としての組成におけるその可変性である。カカオ脂は、多形もある。これは、カカオ脂が複数の結晶形で存在する能力を有することを意味する。別の理由は、製剤化された生成物がその低い融点のために冷蔵保存する必要があり、これを熱帯地方において不適当なものとすることである。これは、カカオ脂を超える一連の利点、例えばより大きい稠性、酸敗についての可能性の減少、ならびに相転移（溶融および凝固）を特定の製剤、処理および貯蔵の必要条件に合うように調整するより大きい能力を提供するいくつかの代替生成物をもたらしてきた。

20

【0076】

それにも関わらず、同様の組成および物理化学的特性を伴うカカオ脂または脂肪性基剤は、本発明の好ましい実施形態であることが見出されてきた。

【0077】

典型的には、油脂性基剤は、圧倒的に多い量の (> 45% w/w 基剤) 飽和脂肪酸を含む。好ましくは、油脂性基剤は、カカオ脂（カカオバター）、またはカカオ脂の脂肪酸プロファイルと実質的に同じであるかもしくは同一の飽和脂肪酸プロファイルを有するその油留分、もしくは誘導体、もしくは合成バージョンである。

30

【0078】

基剤として有用な脂肪酸を提供するかまたは得るために使用し得る油の他の例は、自然源から得ることができるものの、例えばキャノーラ油、パーム油、大豆油、植物性油およびヒマシ油を含む。これらの源に由来する油を精留して、飽和脂肪酸を含有する油留分を得ることができる。

【0079】

基剤は、ハードファット、バターまたは獸脂から形成するかまたはそれに由来し得る。

40

【0080】

基剤は、エステル型または非エステル型脂肪酸鎖を含み得る。脂肪酸鎖は、好ましくは、C9～20鎖長の飽和脂肪酸鎖のモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの形態であり得る。

【0081】

坐剤基剤は、合成油または脂肪から形成し得、例は、Fattibase、Weccobee、Whitepeosol (Dynamit Nobel、ドイツ)、Suppocire (Gatefossé、フランス)、Hydrokote および Dehydag を含む。

50

【0082】

最終生成物中の油脂性坐剤基剤の割合は、活性医薬成分の投与量および他の医薬成分または不活性な成分（存在する場合）の存在の関数であるが、例として約1～99%w/w製剤の量で提供し得る。

【0083】

C. 製造

本発明のイソフラボノイドの坐剤、ペッサリーおよび尿道適用のための装置は、下記のように調製し得る。イソフラボノイドは、基剤中のイソフラボノイドの少なくとも部分的な、好ましくは完全または実質的に完全な溶解を可能とする条件において溶融形態の坐剤基剤（上記のような）と接触する。次いで、この溶液を適切なモールド、例えばPVC、ポリエチレンまたはアルミニウムモールド中に注ぐ。例えば、イソフラボノイドは、約35～約50、好ましくは約40～約44の温度で基剤と接触させ得る。イソフラボノイドは、基剤との接触前に粉碎またはふるいにかけることができる。

10

【0084】

本発明のイソフラボノイドの坐剤、ペッサリーおよび尿道適用のための装置から形成される製剤および装置の製造のための方法は、イソフラボノイドがその中に少なくとも部分的に溶解しているように、坐剤基剤中のイソフラボノイドの溶解を必要とすることが理解される。一実施形態では、製造のために提供される条件およびそれから形成される製剤または装置は、所与の投与量単位についてイソフラボノイドの少なくとも50%、好ましくは60%、好ましくは70%、好ましくは80%、好ましくは90%、好ましくは95%が投与量単位に溶解することを可能とするかまたはそれを提供する。これらの実施形態では、所与の投与量単位についてイソフラボノイドの50%以下、好ましくは所与の投与量単位についてイソフラボノイドの40%以下、好ましくは30%以下、好ましくは20%以下、好ましくは10%以下、好ましくは5%以下は、投与量単位の坐剤基剤との混合物中にあり得る（すなわち坐剤基剤に溶解されていない）。

20

【0085】

好ましい実施形態では、投与量単位に加えられるイソフラボノイドの全ては、基剤に溶解する。この実施形態では、イソフラボノイドは、坐剤基剤との混合物中に残らない。これは、投与量単位で与えられるイソフラボノイドの全ての取込みの可能性を増加させると考えられる。

30

【0086】

製造プロセスの目的は、構成要素を混合する薬局実務において一般に行われるよう、坐剤基剤をイソフラボノイドと混合するか、または混和するか、またはブレンドすることではないと理解される。これは、このように得られた混合物は、治療上の利点を提供する可能性がより低いと考えられるからである。これに関連して、任意の他の添加剤、担体または他の医薬活性物質が基剤中のイソフラボノイドの溶解を妨げないことが特に重要であり、例えば、イソフラボノイドが、電荷を帯びた分子種（他の医薬活性物質、担体または添加剤）と共に複合体を形成する場合に起こり得るように、その結果は、複合体、したがってその中に含有されるイソフラボノイドが坐剤基剤に溶解する傾向を減少させる。

【0087】

任意選択で、坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置は、例えば、セチルアルコール、マクロゴールまたはポリビニルアルコールおよびポリソルベートでパッキング前にコーティングして、崩壊時間もしくは潤滑を増加させるか、または貯蔵による接着を低減し得る。

40

【0088】

生成された各バッチからの1種または複数の試料坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置を、好ましくは品質管理のために本発明の溶解方法によって試験する。好ましい一実施形態によれば、各バッチからの試料を試験して、基剤の少なくとも約75重量%または80重量%が2時間以内に溶解するかどうかを決定する。

【0089】

典型的には、本発明による坐剤、ペッサリーまたは同様の装置は、全体にわたり実質的に疎水性または親油性であり、親水性物質、例えば親水性担体または医薬活性物質、ある

50

いは別の医薬化合物、担体もしくは添加剤へのまたはこれらとのイソフラボノイドの連結反応または複合体化から形成される親水性フォーカスまたは領域を含有しない。

【0090】

好ましくは、坐剤、ペッサリーおよび尿道適用のための装置を形成するための製剤は、さらなる医薬活性物質、細胞毒性剤または化学療法剤を含まない。この実施形態では、唯一の活性物質は、イソフラボノイドであり、製剤は、プラチナ、タキサンまたは他の細胞毒性剤もしくは化学療法剤を含まない。

【0091】

D. 物理的特徴

坐剤の総重量は、好ましくは、約2250～約2700mg、より好ましくは約2250～約2500mgの範囲である。一実施形態によれば、坐剤は、約2300mg～約2500mgの範囲の総重量を有する。

【0092】

坐剤またはペッサリーは、好ましくは、滑らかな魚雷型である。

【0093】

坐剤またはペッサリーの融点は、一般に、患者の身体において溶融するのに十分であり、典型的には約37以下である。

【0094】

1つの特に好ましい実施形態では、

- 個体に坐剤を1日1回または1日2回、30～90日、好ましくは30～60日、好ましくは30日の期間にわたって提供するのに数が十分な複数の坐剤を含むキットが提供され、各坐剤は、

400mgまたは800mgのイドロノキシル、

カカオバターの形態の坐剤基剤

を含み、

坐剤基剤は、坐剤の1～99%w/wの量で提供され、

- キットは、好ましくはがんの処置における使用のために、より好ましくは化学療法または放射線療法の細胞毒性効果に対してがん細胞を感作させるために、坐剤を1日1回または1日2回、30～90日、好ましくは30～60日、好ましくは30日の期間にわたって提供するための説明書をさらに含み、好ましくは、がんは、前立腺がんである。

【0095】

E. 処置の方法

本発明による坐剤、ペッサリー、尿道内装置または同様の形態の製剤は、一連の治療用途におけるイソフラボノイドのバイオアベイラビリティーを改善させるのに有用である。

【0096】

特に好ましい一実施形態では、製剤は、がんの処置のために有用であり、それにより、イソフラボノイドは、細胞毒性単独療法としてまたは別の細胞毒性分子のための化学感作剤として使用される。

【0097】

このように、一実施形態では、個体においてがんを処置または予防する方法であって、それを必要としている人に、本発明による製剤から形成される坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置を投与することを含む方法が提供される。

【0098】

一実施形態では、がんの予防または処置のための坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置の調製における、本発明による製剤の使用が提供される。

【0099】

別の実施形態では、がんの予防または処置において使用するための、本発明による製剤から形成される坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置が提供される。

【0100】

坐剤を適用するための方法は、当技術分野で周知である。一般に、方法は、坐剤を下痔

10

20

30

40

50

静脈および中痔静脈と並んであるあるポイントに挿入することを伴い、それにより下大静脈への薬物の放出を可能する。

【0101】

ペッサリーを適用するためのまたは医薬活性成分の尿道適用のための方法は、当技術分野で周知である。

【0102】

「処置」は、一般に、治療的処置および予防的措置または予防措置の両方を指す。

【0103】

処置を必要としている対象は、良性、前がん性または非転移性腫瘍を既に有するもの、およびがんの発生または再発をこれから予防するものを含む。

10

【0104】

処置の目的または結果は、がん細胞の数を低減させ、原発性腫瘍のサイズを低減させ、末梢臓器へのがん細胞の浸潤を阻害し（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させ）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度遅くし、好ましくは停止させ）、腫瘍成長をある程度阻害し、かつ／または障害と関連する症状の1つもしくは複数をある程度軽減することであり得る。

【0105】

処置の有効性は、生存の持続期間、疾患の進行までの時間、応答率（RR）、応答の持続期間および／または生活の質をアセスメントすることによって測定することができる。

20

【0106】

一実施形態では、方法は、疾患の進行を遅延させるのに特に有用である。

【0107】

一実施形態では、方法は、全生存期間および無進行生存期間を含むヒトの生存を延長するのに特に有用である。

【0108】

一実施形態では、方法は、治療に対する完全応答を提供するのに特に有用であり、それにより、処置に応答してがんの全ての徴候が消滅している。これは、がんが治癒したことを見しも意味しない。

【0109】

一実施形態では、方法は、治療に対する部分応答を提供するのに特に有用であり、それにより、処置に応答して身体における1つもしくは複数の腫瘍もしくは病変のサイズまたはがんの程度の減少が存在している。

30

【0110】

「前がん性」または「新生物発生前」は、一般に、典型的にはがんに先行するか、またはがんに発達する状態または成長を指す。「前がん性」成長は、細胞周期のマーカーによって決定することができる、異常な細胞周期調節、増殖または分化によって特性決定される細胞を有し得る。

【0111】

一実施形態では、がんは、前がん性または新生物発生前である。

40

【0112】

一実施形態では、がんは、二次性がんまたは転移である。二次性がんは、任意の臓器または組織、特に相対的に高い血行力学的压力を有するそれらの臓器または組織、例えば肺、肝臓、腎臓、脾臓、腸および脳に位置し得る。

【0113】

がんの他の例は、芽細胞腫（髄芽細胞腫および網膜芽細胞腫を含む）、肉腫（脂肪肉腫および滑膜細胞肉腫を含む）、神経内分泌腫瘍（カルチノイド腫瘍、ガストリノーマおよび島細胞がんを含む）、中皮腫、シュワン細胞腫（聴神経腫を含む）、髄膜腫、腺がん、黑色腫、白血病またはリンパ性悪性腫瘍、小細胞肺がん（SCLG）、非小細胞肺がん（NSCLG）、肺の腺がんおよび肺の扁平上皮がんを含む肺がん、腹膜のがん、肝細胞がん、胃腸がんを含む胃のがんまたは胃がん、脾臓がん、神経膠芽腫、卵巣がん、肝臓がん

50

、膀胱がん、肝細胞腫、乳がん（転移性乳がんを含む）、結腸がん、直腸がん、結腸直腸がん、唾液腺がん、腎がんまたは腎臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、肝がん、肛門がん、陰茎がん、睾丸がん、食道がん、胆管の腫瘍ならびに頭頸部がんを含む。

【0114】

[がんと]「関連する状態または症状」は、がんの結果として、がんに先行して、またはがんから進んで生じる任意の病理であり得る。例えば、がんが皮膚がんである場合、状態または関連性のある症状は、微生物感染であり得る。がんが二次性腫瘍である場合、状態または症状は、腫瘍転移を有する関連性のある臓器の臓器機能障害に関し得る。一実施形態では、本明細書に記載されている処置の方法は、個体におけるがんと関連する、個体における状態または症状の最小化または処置のためのものである。

10

【0115】

上記の実施形態では、本発明による製剤は、腫瘍細胞に対する細胞毒性効果を通してまたは他に細胞複製を全体的に阻害することにより、がん細胞の倍増時間を妨げるか、または腫瘍成長を他に阻害するのに有用であり得る。これらの実施形態では、坐剤製剤は、抗新生物「単独療法」効果を提供すると理解される。

【0116】

別の実施形態では、上記の処置の方法は、細胞毒性を有する化学療法または放射線療法を個体に投与するステップをさらに含む。

20

【0117】

また別の実施形態では、化学療法または放射線療法に対してがんを感作させる方法であって、

- 化学療法または放射線療法を必要としている、がんを有する個体を提供するステップ、
 - 本発明による製剤から形成される坐剤、ペッサリーまたは尿道内装置を個体に投与するステップ、
 - 化学療法または放射線療法を個体に投与するステップ
- を含む方法が提供される。

30

【0118】

別の実施形態では、処置は、放射線療法、特に定位放射線療法に対する腫瘍の感作を提供する。一実施形態では、処置は、最適未満の放射線量を利用して腫瘍サイズの低減を提供し得る。最適未満の放射線量は、イソフラボノイド製剤処置の非存在下で腫瘍サイズを低減させることができないものであることが理解される。

【0119】

別の実施形態では、処置は、化学療法に対する腫瘍の感作を提供する。一実施形態では、処置は、最適未満の化学療法用量を利用して腫瘍サイズの低減を提供する。最適未満の化学療法用量は、イソフラボノイド製剤処置の非存在下で腫瘍サイズを低減させることができないものであることが理解される。

40

【0120】

一実施形態では、イソフラボノイド製剤処置は、細胞毒性単独療法として、あるいは放射線療法もしくは化学療法前のまたは放射線療法もしくは化学療法の時点での、可変の投薬計画による放射線もしくは化学感作治療として提供される。可変の投薬計画は、放射線療法もしくは化学療法前の期間におけるラン中のイソフラボノイド処置の増加する用量、および／または放射線療法もしくは化学療法中の増加する用量を含み得る。一例では、イソフラボノイドは、約400mgの用量で1日1回、1～2週間の期間にわたって提供され、800mgへ1日1回、1～2週間、または1ヶ月、またはそれより長い期間にわたって増加させ、および1600mg(2×800mg)へ1日1回、1～2週間、または1ヶ月、またはそれより長い期間にわたってさらに増加させる。実際の量は、疾患状態、年齢、体重、性別および他の薬理学的に関連性のある可変部分に影響を受ける。

【0121】

特に好みの一実施形態では、がんは、原発性または二次性前立腺がんであり、イソフ

50

ラボノイドは、イドロノキシルであり、製剤は、カカオ脂（カカオバター）から形成されるか、またはカカオ脂（カカオバター）からなる坐剤基剤を有する坐剤の形態である。イドロノキシルは、400mgまたは800mgの量で坐剤中に含有され得る。イドロノキシルを2~4週間の期間または1カ月まで1日1回または1日2回与え得る。

【0122】

一実施形態では、処置は、前立腺特異的抗原（PSA）スコアの増加の阻害または腫瘍成長の阻害を提供する。一実施形態では、処置は、PSAスコアにおける低減、好ましくはPSAスコアにおける50%、60%、70%、80%、90%または100%の低減を実現する。

【0123】

製剤は、膀胱の移行上皮がんの処置を可能とする尿道適用のために適応された装置の形態でも適用し得ることが理解される。

【実施例】

【0124】

実施例1

製剤

A. カカオバター（カカオ脂）中の400mgのイドロノキシルの2mL総量の坐剤を作製するためのカカオバターの密度（2mL毎に1.72g）およびイドロノキシルの密度置換因子（1.1）。このように、400mgのイドロノキシルは、440mgのカカオバターを置換し、このように400mgのイドロノキシル+1.28gのカカオバターを必要とする。水浴中で40においてカカオバターを溶融し、イドロノキシルを加え、激しく混合し、溶解を得て、モールドに植物性油（例えば、ピーナッツ油）を軽く噴霧し、カカオバターミックスを注ぎ、5で冷却し、モールドから取り出す。

B. Fatty base中の500mgのエコールの2.5mLの坐剤を作製するために、50に溶融した1.70gのFatty baseに500mgのエコールを溶解する。

C. 100mgのゲニステインを含有する2mlの坐剤を作製するために、50に溶融した1.65gのWitsepolに100mgのゲニステインを溶解する。

【0125】

実施例2

カカオ脂中のイソフラボノイドの経口投与

検出不可能なテストステロンを提示し、原発性前立腺がんについてZoledexを受けている化学的去勢治療を受けている患者（PSA=3.4）。患者は、経口投与によって毎日400mgのイドロノキシルを受け、毎日800mgへ2週間増加させた。2週間の期間の完了におけるPSA=6.7、1カ月の倍増時間を示す。経口投与は、腫瘍倍増時間を低減させることができなかった。

【0126】

実施例3

高オレイン酸坐剤基剤中のイソフラボノイドの適用

検出不可能なテストステロンを提示し、原発性前立腺がんについてZoledexを受けている化学的去勢治療を受けている患者（PSA=6.0）。患者は、オリーブ油基剤中の400mgのイドロノキシルを直腸に3週間毎日受けた。2週間の期間の完了におけるPSA=9.6、処置期間中の腫瘍の連続的な成長を示す。

【0127】

実施例4

原発性前立腺がんに対する毎日の（a）400mgおよび（b）800mgのフェノキシジオールによる細胞毒性単独療法

検出不可能なテストステロンを提示し、原発性前立腺がんについてZoledexを受けている化学的去勢治療を受けている患者は、6週間のPSA倍増時間を有する（PSA=9.6）。患者は、カカオ脂坐剤基剤中の400mgのイドロノキシルを含む坐剤を4

10

20

30

40

50

週間毎日受けた。P S Aスコア = 1 0 、坐剤製剤による単独療法が腫瘍成長を効果的に停止させたことを示す。坐剤処置を2週間の期間停止し、次いで2週間続けた。P S Aスコア = 1 0 、坐剤製剤が腫瘍成長に対して阻害効果を有することを示す。

【0128】

尿路閉塞および骨盤の不快感を有し、原発性前立腺がんについて400mgのイドロノキシル坐剤製剤を受けている化学的去勢治療を受けている患者(P S A = 1 9)。患者は、カカオ脂坐剤基剤中の800mgのイドロノキシルを含む坐剤を2週間のコースで15カ月間毎日受けた。坐剤製剤は、6カ月の倍増時間まで腫瘍成長を遅延させた(15カ月の治療の完了においてP S A = 6 7)。

【0129】

参照文献

Alvero AB, Rossi P, Brown D, Leiser A, Kelly M, Rutherford T, Husband AJ, Mor G (2008). Phenoxodiol - a chemosensitizer in the midst of cancer chemoresistance. US Oncology. 24: 39 - 41.

Liu H, Q L, Cheng X, et al. (2015). UDP-glucuronosyltransferase 1A determines intracellular accumulation and anti-cancer effect of -lapachone in human colon cancer cells. PLoS One 10: 11705.

Pant S, Burns HA, Bendell JC, Kurkjian C, Jones SF, Moreno O, Kuhn JG, McMeekin S, Infante JR. (2014). A first-in-human dose-escalation study of ME-143, a second generation NADH oxidase inhibitor, in patients with advanced solid cancers. Invest New Drugs 32: 87 - 93.

Lambert et al, 2005; Williamson and Manach, 2005

Piao M, Mori D, Satoh T, et al. (2006). Inhibition of endothelial cell proliferation, in vitro angiogenesis, and the down-regulation of cell adhesion-related genes by genistein. Combined with a cDNA microarray analysis. Endothelium 13(4): 249 - 66

Adjakly M, Ngollo M, Dagdemir A, Judes G, Pajon A, Karsli-Ceppioglu S, Penault-Llorca F, Boiteux JP, Bignon YJ, Guy L, Bernard-Galon D. (2015). Prostate cancer: the main risk and protective factors - epigenetic modifications. Ann Endocrinol (Paris) 76: 25 - 41.

Kazi A, Daniel KG, Smith DM, et al. (2003). Inhibition of the proteasome activity, a novel mechanism associated with the tumor cell apoptosis-inducing ability of genistein. Biochem Pharmacol 66(6): 965 - 76.

Guy L, Vedrine N, Urpi-Sarda M, Gil-Izquierdo A, Al-Maharik N, Boiteaux JP, Scalbert A

10

20

30

40

50

, Remesy C, Botting NP, Manach C. (2008). Orally administered isoflavones are present as glucosides in the human prostate. *J Nutr* 60:461-8.

Zhang Y, Hendrich S, Murphy PA. (2003). Glucuronides are the main isoflavone metabolites in women. *J Nutr* 133:399-404.

King CD, Rios GR, Green MD, Tephly TR (2000) . UDP-glucuronosyltransferases. *Curr Drug Metab* 1:143-161.

10

Guillemette C. (2003). Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *Pharmacogenomics J.* 3:136-158.

Maruo Y, Iwai M, Mori A, Sato H, Takeuchi Y. (2005). Polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase and drug metabolism. *Curr Drug Metab* 6:91-99.

Wu B, Kulkarni K, Basu S, Zhang S, Hu M. (2011). First-pass metabolism via UDP-glucuronosyltransferase: a barrier to oral bioavailability of phenolics. *J Pharmaceutical Sci* 100:3655-3681.

20

Howes JB, de Souza PL, West L, Huang LJ, Howes LG. Pharmacokinetics of phenoxodiol, a novel isoflavone, following intravenous administration to patients with advanced cancer. *BMC Clin Pharmacol.* 2011 Feb 3; 11:1.

Machin GA, Halper JP, Knowles DM. (1980). Cytochemically demonstrable b-glucuronidase activity in normal and neoplastic lymphoid cells. *Blood* 56:1111-9.

30

Peters WHM, Kock L, Nagengast FM, Kremer P G. (1991). Biotransformation enzymes in human intestine. Critical low levels in the colon? *Gut* 32:408-412.

Basu NK, Ciotti M, Hwang MS, Kole L, Mitra PS, Cho JW, Owens IS. (2004). Differential and special properties of the major human UGT1-encoded gastrointestinal UDP-glucuronosyltransferases enhance potential to control chemical uptake. *J Biol Chem* 279:1429-1441.

40

Fotopoulos C, Vergote I, Mainwaring P, Bidzinski M, Vermorken JB, Ghamanne SA, Harnett P, Del Prete SA, Green JA, Spaczynski M, Blagden S, Gore M, Ledermann J, Kaye S, Gabra H (2014). Weekly AUC₂ carboplatin in acquired platinum-resistant ovarian cancer with or without oral phenoxodiol, a sensiti

50

zer of platinum cytotoxicity: the Phase I
II OVATURE multicentre randomized study.
Ann Oncol 25:160-165.

Brown D, Heaton A, Husband A (2008). Idronoxil. Drugs Fut. 33(10):844-860.

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2016/050674
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
A61K 31/352 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01) A61K 31/473 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01) A61K 47/46 (2006.01) A61K 9/02 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
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)		
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 practicable, search terms used)		
REGISTRY, HCAPLUS: Structure search based on formula (I) and (II)		
WPIAP, EPODOC, MEDLINE: keywords search - isoflavanoid, idronoxil, phenoxydiol, NOX66, daidzein, genistein, hydroxybiochanin, prunetin, orobol, tectorigenin, naringenin, oleaginous, fatty acid, hard fat, butter, tallow, theobroma oil, cocoa butter, vegetable oil, castor oil, rectal, vaginal, urethral, urogenital, mucosal, suppository, pessary and related terms.		
AusPat, PubMed, PatentScope: Noxopharm, Graham Kelly		
Applicant/Inventor names searched in internal databases provided by IP Australia.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 31 August 2016	Date of mailing of the international search report 31 August 2016	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	Authorised officer Makiko Umebara AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. 0262833142	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2016/050674
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 1998/008503 A1 (NOVOGEN RESEARCH PTY. LTD.) 05 March 1998 See whole document, in particular - abstract, page 1 line 7 – page 2 line 21, pages 3-4 compounds 1-10, page 6 lines 14-15, page 9 lines 12-16, page 9 line 29 – page 10 line 2, page 10 lines 7-11 and page 11 lines 15-17.	1-22 and 24-26
X	WO 2009/003229 A1 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 08 January 2009 See whole document, in particular - abstract, page 6 line 13 – page 7 line 5, pages 10-13, page 23 lines 11-19, page 23 lines 26-28, page 24 lines 11-14, page 24 lines 19-21, page 25 lines 1-3 and page 26 lines 8-12.	1, 2, 9-22 and 24-26
X	WO 2010/022467 A1 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 04 March 2010 See whole document, in particular - abstract, page 3 lines 1-9, page 9 line 17 – page 10 line 8, page 12 lines 4-20, page 12 line 24 – page 13 line 2, page 14 lines 7-23, page 15 lines 10-12, page 17 lines 9-14, page 18 lines 4-16, page 20 lines 8-10 and page 21 lines 20-25.	1-22 and 26
A	SAIF M.W. <i>et al.</i> : "Flavonoids, phenoxydiol, and a novel agent, triphenyldiol, for the treatment of pancreaticobiliary cancers" <i>Expert Opinion Investigational Drugs</i> , 2009 Apr;18(4):469-79 See whole document	1-26
A	LIPP M. & ANKLAM E.: "Review of cocoa butter and alternative fats for use in chocolate – Part A. Compositional data" <i>Food Chemistry</i> , 1998, vol. 62, no. 1, pp. 73-97 See whole document	1-26
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2016/050674	
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1998/008503 A1	05 March 1998	WO 9808503 A1	05 Mar 1998
		AU 731951 B2	05 Apr 2001
		AU 776894 B2	23 Sep 2004
		AU 1972301 A	03 May 2001
		AU 4003497 A	19 Mar 1998
		AU 2004224982 A1	02 Dec 2004
		AU 2004224982 B2	13 Sep 2007
		AU 2007201805 A1	17 May 2007
		AU 2007201805 B2	26 Mar 2009
		BR 9713180 A	18 Jan 2000
		CA 2265049 A1	05 Mar 1998
		CN 1233173 A	27 Oct 1999
		CN 1559401 A	05 Jan 2005
		CN 101006999 A	01 Aug 2007
		CN 101006999 B	15 Dec 2010
		CN 101007000 A	01 Aug 2007
		CN 101007000 B	28 Dec 2011
		CN 101007001 A	01 Aug 2007
		EP 0954302 A1	10 Nov 1999
		EP 1927352 A2	04 Jun 2008
		GB 2331015 A	12 May 1999
		GB 2331015 B	09 May 2001
		HK 1019553 A1	14 Dec 2001
		HK 1022425 A1	18 Oct 2007
		HK 1105580 A1	16 Sep 2011
		HK 1112180 A1	28 Sep 2012
		HU 9903971 A2	28 May 2001
		IL 128765 A	24 Jul 2007
		IL 181059 A	01 Sep 2009
		JP 2009102342 A	14 May 2009
		JP 5268601 B2	21 Aug 2013
		JP 2001500480 A	16 Jan 2001
		NO 990965 A	26 Feb 1999
		NO 325681 B1	07 Jul 2008
		NO 20075065 A	25 Feb 1999
		NO 20075066 A	26 Feb 1999

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.
Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2016/050674	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		NZ 334025 A	29 Sep 2000
		NZ 506063 A	24 Dec 2004
		US 6649648 B1	18 Nov 2003
		US 2002198248 A1	26 Dec 2002
		US 7202273 B2	10 Apr 2007
		US 2005131047 A1	16 Jun 2005
		US 7419998 B2	02 Sep 2008
		US 2008287528 A1	20 Nov 2008
		US 7915308 B2	29 Mar 2011
		US 2003018060 A1	23 Jan 2003
		US 2005059616 A1	17 Mar 2005
		US 2006286150 A1	21 Dec 2006
		US 2011212989 A1	01 Sep 2011
WO 2009/003229 A1	08 January 2009	WO 2009003229 A1	08 Jan 2009
		AU 2008271914 A1	08 Jan 2009
		CA 2691201 A1	08 Jan 2009
		EP 2160385 A1	10 Mar 2010
		JP 2010531811 A	30 Sep 2010
		US 2011166142 A1	07 Jul 2011
WO 2010/022467 A1	04 March 2010	WO 2010022467 A1	04 Mar 2010
		AU 2009287344 A1	04 Mar 2010
		CA 2738328 A1	04 Mar 2010
		CN 102215841 A	12 Oct 2011
		EP 2334296 A1	22 Jun 2011
		JP 2012500809 A	12 Jan 2012
		MX 2011002144 A	29 Jul 2011
		US 2012039917 A1	16 Feb 2012
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(74)代理人 100203828

弁理士 喜多村 久美

(72)発明者 グレイアム ケリー

オーストラリア国, ニューサウスウェールズ 2074, ターラマラ, ポスト オフィス ボック
ス 824

F ターム(参考) 4C076 AA01 BB29 BB30 CC27 EE52 EE53 FF68

4C086 AA01 AA02 BA08 MA02 MA05 MA31 MA56 MA60 NA10 ZB26