

(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2005-506294

(P2005-506294A)

(43) 公表日 平成17年3月3日(2005.3.3)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519	A 6 1 K 31/519	4 C 0 4 8
A 6 1 K 31/282	A 6 1 K 31/282	4 C 0 5 0
A 6 1 K 31/337	A 6 1 K 31/337	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/513	A 6 1 K 31/513	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
	審査請求 未請求 予備審査請求 有	(全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2002-574974 (P2002-574974)	(71) 出願人	391015708
(86) (22) 出願日	平成14年3月4日 (2002.3.4)		ブリistol-マイヤーズ スクイブ カン
(85) 翻訳文提出日	平成15年8月27日 (2003.8.27)		パニー
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/006262		BRISTOL-MYERS SQUIB
(87) 国際公開番号	W02002/076459		B COMPANY
(87) 国際公開日	平成14年10月3日 (2002.10.3)		アメリカ合衆国 ニューヨーク州 101
(31) 優先権主張番号	60/273,577		54 ニューヨーク パーク アベニュー
(32) 優先日	平成13年3月6日 (2001.3.6)		345
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100068526
			弁理士 田村 恭生
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 テガフル、ウラシル、フォリン酸、パクリタキセルおよびカルボプラチンの投与による腫瘍の治療方法および剤形

(57) 【要約】

本発明はテガフル、ウラシル、フォリン酸、パクリタキセルおよびカルボプラチンの抗腫瘍有効量を投与することによる、温血動物の腫瘍の治療方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

テガフル、ウラシル、フォリン酸またはその薬理的に許容される塩、パクリタキセルおよびカルボプラチンの抗腫瘍有効量を必要な温血動物に投与することを特徴とする、温血動物の腫瘍の治療方法。

【請求項 2】

テガフル、ウラシル、およびフォリン酸またはその薬理的に許容される塩をそれぞれ経口投与することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 3】

テガフルおよびウラシルの投与量が 5 - フルオロウラシルの有効量を産生するために十分な量である、請求項 1 記載の方法。 10

【請求項 4】

テガフルおよびウラシルがそれぞれ約 1 : 4 のモル比で存在する、請求項 1 記載の方法。

【請求項 5】

パクリタキセルおよびカルボプラチンを、テガフル、ウラシル、およびフォリン酸またはその薬理的に許容される塩の前に投与することを特徴とする、請求項 1 記載の方法。

【請求項 6】

第 1 日目にパクリタキセルおよびカルボプラチンを静脈内投与し、テガフル、ウラシル、およびフォリン酸またはその薬理的に許容される塩を第 2 日目から第 22 日目の間経口投与し、ついで第 23 日目から第 28 日目の間を休止期間とする、約 28 日間治療スケジュールを特徴とする、請求項 5 記載の方法。 20

【請求項 7】

治療スケジュールを少なくとも 1 回は繰返す、請求項 6 記載の方法。

【請求項 8】

テガフルおよびウラシルがそれぞれ約 1 : 4 のモル比で存在する、請求項 5 記載の方法。

【請求項 9】

テガフルおよびウラシルの合剤をテガフルを基にして約 200 ~ 300 mg / m² / 日の投与量で経口投与し、フォリン酸カルシウムを約 90 mg / 日の固定投与量で経口投与し、パクリタキセルを約 30 ~ 200 mg / m² の投与量で静脈内投与し、およびカルボプラチンを約 100 ~ 500 mg / m²、または約 4 ~ 6 mg / ml・分の AUC を生じる様にカルバートの計算式で計算した投与量で静脈内投与する、請求項 8 記載の方法。 30

【請求項 10】

テガフルおよびウラシルがそれぞれ約 1 : 4 のモル比で存在する、請求項 6 記載の方法。

【請求項 11】

テガフルおよびウラシルの合剤をテガフルを基にして約 200 ~ 300 mg / m² / 日の投与量で経口投与し、フォリン酸カルシウムを約 90 mg / 日の固定投与量で経口投与し、パクリタキセルを約 30 ~ 200 mg / m² の投与量で静脈内投与し、さらにカルボプラチンを約 100 ~ 500 mg / m²、または約 4 ~ 6 mg / ml・分の AUC を生じる様にカルバートの計算式で計算した投与量で静脈内投与する、請求項 10 記載の方法

【請求項 12】 40

腫瘍が食道、胃食道接合部、または胃の腫瘍である、請求項 1 記載の方法。

【請求項 13】

温血動物がヒトである、請求項 1 記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、テガフル、ウラシル、フォリン酸、パクリタキセルおよびカルボプラチンの組み合わせの、腫瘍治療のための温血動物への投与に関する。

【背景技術】

【0002】 50

5 - フルオロウラシル (5 - F U) は既知の抗腫瘍剤である。5 - フルオロウラシルとフォリン酸の併用投与は結腸直腸癌の既知の治療方法である。テガフル (1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル) は 5 - フルオロウラシルのプロドラッグである。5 - フルオロウラシルは、生体内で、酵素、ジチロピリジンデヒドロゲナーゼ (D P D) により急速に不活性化される。ウラシルは、テガフルから産生される 5 - F U の D P D 代謝を拮抗的に阻害する。よって、ウラシルをテガフルと共に投与することにより、テガフル単独投与に比べて、活性化 5 - F U をさらに高度に産生させる。5 - フルオロウラシルが経口投与できないことはよく知られている。

【 0 0 0 3 】

米国特許第 4 , 3 2 8 , 2 2 9 号は 1 - (2 - テトラヒドロフリル) - 5 - フルオロウラシル (“ テガフル ”) およびウラシルを含有する抗癌組成物を開示している。該組成物は、温血動物において、5 - フルオロウラシルを 5 - フルオロウラシルに感受性がある腫瘍に輸送するために用いられる。該組成物は経口投与製剤形を含む多様な型形で投与することができる」と記載されている。

10

【 0 0 0 4 】

米国特許第 5 , 5 3 4 , 5 1 3 号は、テガフルとウラシルを 1 : 4 のモル比で含有する抗腫瘍組成物を開示している。この抗腫瘍組成物がフォリン酸またはその薬理的に許容される塩の投与によりさらに増強されることが記載されている。該 ' 5 1 3 特許には、経口投与製剤形を含む多様な剤形により、該組成物が投与できることが開示されている。

20

【 0 0 0 5 】

パクリタキセル (タキソール登録商標) 、ジテルペンタキサン化合物はパシフィック・ユー・ツリー (イチイ) 、タキサス・ブレビフォリア (*Taxus brevifolia*) の樹皮から抽出された天然物質である。研究によれば、例えば、卵巣や乳房を含む、インビボ動物モデルにおける様々な腫瘍に対して優れた抗腫瘍活性を持つことが示されている。パクリタキセルは微小管に優先的に結合する細胞分裂抑制薬である。パクリタキセルによる微小管の安定化は微小管ネットワークの再組織化 (reorganization) を阻害する。パクリタキセルは一般的には静脈注射または点滴静注により投与される。

【 0 0 0 6 】

カルボプラチン (パラプラチン登録商標) は、プロテイン介在およびプロテイン非介在 D N A 架橋の両方を誘発する既知の抗腫瘍剤である。この薬効は細胞周期非特異性であると観察されている。カルボプラチンは一般的には静脈注射または点滴静注により投与される。

30

【 0 0 0 7 】

5 - フルオロウラシルがパクリタキセルとカルボプラチンの活性を増強強できることは、本出願人により観察されている。しかしながら、5 - フルオロウラシルは経口投与できないため、それと組み合わせて療法を行う投与モードは、例えば静脈注射を介したものの等より侵襲的な剤形を必要とし、それ故一般的には訓練を積んだ医療職員による投与が必要となる。

【 0 0 0 8 】

腫瘍治療の分野、特に食道、胃食道接合部および胃の腫瘍治療の分野において、そのような腫瘍の効果的治療の為に、温血動物に対して、パクリタキセルとカルボプラチンの静脈内投与と、5 - フルオロウラシルの経口投与を用いる治療法が開発されるならば、有利である。

40

発明の概要

【 0 0 0 9 】

本発明は一般に、腫瘍、特に食道、胃食道接合部および胃の腫瘍の治療のために、適した剤形のテガフル、ウラシル、フォリン酸またはその薬理的に許容される塩、およびパクリタキセルおよびカルボプラチンの温血動物への投与に関する。本発明の特有な態様において、テガフル、ウラシル、およびフォリン酸またはその薬理的に許容される塩は、腫瘍を持つ温血動物に経口用剤形で投与され、およびパクリタキセルとカルボプラチンはそ

50

の温血動物に静脈内投与される。本発明の好ましい態様において、テガフルとウラシルは、テガフルを効果的かつ効率良く5 - フルオロウラシルに変換するために十分なそれぞれの量で存在する。本発明の特に好ましい態様において、テガフルとウラシルは約1 : 4のモル比で存在する(以後、“UFT”と称する)。

【0010】

また、パクリタキセルとカルボプラチンの併用療法下の腫瘍を持つ温血動物に、テガフルとウラシルの合剤、好ましくはUFT、およびフォリン酸またはその薬理的に許容される塩の抗腫瘍有効量を経口投与することを特徴とする、癌の治療方法が開示される。

発明の詳細な説明

【0011】

テガフルを5 - フルオロウラシルに変換するために十分な量(好ましくは約1 : 4のモル比)のテガフルとウラシルの合剤は経口投与できる。この合剤の経口投与により、十分な5 - フルオロウラシルが産生され、パクリタキセルとカルボプラチンと共に、腫瘍、特に食道、胃食道接合部、または胃の腫瘍を伴う腫瘍の、強力に効果的な治療が得られる。

【0012】

本発明の一経口剤形において、テガフル、ウラシル、およびフォリン酸、好ましくはカルシウム塩“フォリン酸カルシウム”として提供されるものは、単一経口剤形で存在する。別法として、また好ましくは、テガフルとウラシルは第一経口剤形で提供され、フォリン酸、好ましくはフォリン酸カルシウムとして提供されるものは第二経口剤形で提供される。1日あたりの各活性成分の投与量は、テガフルでは約0.1 ~ 100 mg / kg / 日、好ましくは約1 ~ 30 mg / kg / 日である。ウラシルの好適な投与量は約1 ~ 50 mg / kg / 日である。UFTでは、つまり、テガフルとウラシルの1 : 4合剤では、その投与量はテガフルを基にして約100 ~ 500 mg / m² / 日、好ましくは約200 ~ 300 mg / m² / 日である。フォリン酸またはその薬理的に許容される塩は約0.1 ~ 500 mg / kg / 日の投与量で投与されるが、好ましくは約90 mg / kg / 日の固定投与量でフォリン酸カルシウムとして投与される。経口剤形は単回投与で、あるいは通常は1日あたり3回までに分割されて投与される。

【0013】

パクリタキセルとカルボプラチンはそれぞれ好ましくは非経口的に、さらに好ましくは点滴静注で投与される。体表面積に基づき、パクリタキセルの注入投与量は約10 ~ 300 mg / m² の範囲、好ましくは約30 ~ 200 mg / m² の範囲、およびさらに好ましくは約100、135または175 mg / m² である。パクリタキセル点滴静注は本分野の技術者によく知られた好適な前投薬と共に進めるべきである。パクリタキセルの投与量は、好ましくは、少なくとも3時間に亘る点滴静注、好ましくは約3 ~ 24時間に亘る点滴静注により投与される。カルボプラチンの投与量は、好ましくは、点滴静注、好ましくは少なくとも15分間に亘る点滴静注により投与される。カルボプラチンの注入投与量は約100 ~ 500 mg / m²、好ましくは約300 ~ 360 mg / m² の範囲である。別法として、カルボプラチンの注入投与量は、約4 ~ 6 mg / ml · 分の標的AUCが得られるようにカルバートの計算式で計算される。

【0014】

本分野の通常技術者であれば、UFT、フォリン酸またはその薬理的に許容される塩の上記の投与量、例えば、体表面積および/または毒性の点で必要とされたパクリタキセルの上記の投与量、および以下の通りカルバート式を基にしたカルボプラチンの上記の投与量範囲を調節する知識を有しているであろう。本発明によれば、テガフルとウラシルの合剤(例えばUFT)は、パクリタキセルとカルボプラチンとの併用に利用可能な5 - フルオロウラシルの十分量を産生して、腫瘍、特に食道、胃食道接合部、または胃の腫瘍の最小の侵略的方法での効果的治療法を提供する。

【0015】

好ましい態様において、本発明は、典型的に28日間サイクルを基にした投薬計画で活性薬剤を投与することを特徴とする、温血動物の癌、特に癌性腫瘍の治療方法を提供する。

10

20

30

40

50

例示として、100、135、または175 mg/m²、好ましくは175 mg/m²の投与量のバクリタキセル、および約300または360 mg/m²の投与量の、またはカルバートの計算式で計算した約4~6 mg/ml・分、好ましくは6 mg/ml・分の標的AUCに対応する投与量のカルボプラチンはそれぞれ28日間サイクルの第1日目に静脈内投与し、テガフルを基にして200、250または300 mg/m²/日の投与量のUFT、および約90 mg/日の投与量のフォリン酸を第2日目~第22日目までの間投与し、ついで第23日目~第28日目の間は活性薬剤をまったく投与しない。この28日間サイクルは必要であれば繰り返す。カルボプラチン投与量は下記のカルバートの計算式を用いて治療の各コースの前に計算する。

【0016】

カルボプラチン(mg、総投与量) = (標的AUC) × (GFR + 25)

【0017】

標的AUCは約4~6 mg/ml・分である。糸球体濾過率(GFR、ml/分)は、患者の年齢(年)、体重(kg)、および血清クレアチニン値(mg/dL)から、下記のクロックロフト・ガルト(Crockcroft-Gault)の計算式を用いて計算した、患者のクレアチニン・クリアランス(糸球体濾過値、Cr.Cl.)を測定することにより概算できる。

【0018】

Cr.Cl.(男性) = [(140 - 年齢) × 体重] / [血清クレアチニン × 72]

Cr.Cl.(女性) = 0.85 × [Cr.Cl.(男性)]

【0019】

投与製剤形は、例えば通常の固体または液体担体または希釈剤と、所望の投与モードに適したタイプの薬理的添加剤(例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定剤、風味剤等)を、薬学的製剤分野に既知の方法等の技術を用いて、調製できる。

【0020】

経口投与に適した製剤としては、錠剤、粉末剤、顆粒剤等が挙げられる。用いられる賦形剤または添加剤としては、これらに限定はされないが、乳糖、ショ糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、カルシウム、カオリン、結晶セルロース、サリチル酸、メチルセルロース、グリセロール、アルギニン酸ナトリウム、アラビアゴム等が挙げられる。通常の結合剤としては、ブドウ糖溶液、デンプン溶液、ゼラチン溶液等が挙げられる。用いる崩壊剤としては、これらに限定されないが、ドライスターチ、アルギニン酸ナトリウム、寒天末、炭酸カルシウム等が用いることができる。用いる吸湿剤としては、これらに限定されないが、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト等が挙げられる。用いる潤滑剤としては、これらに限定されないが、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等が挙げられる。

【0021】

皮下、静脈内、筋肉内、または胸骨内注射や注入技術等の非経口投与の製剤形としては、例えばマンニトール、1,3-ブタンジオール、水、リンゲル液、生理食塩液などの薬理的に許容される希釈剤や溶媒、または合成モノ-またはジグリムを含む他の好適な懸濁または加湿および懸濁剤、およびオレイン酸などの脂肪酸を含有する、注射可能な溶液または懸濁液が挙げられる。

【0022】

以下の実施例は請求の範囲に記載されている発明の例示であり、ここに述べる発明の全面開示により包含される本発明を限定するものではない。

【0023】

実施例 1

本試験は、食道、胃または胃食道接合部の癌に罹患した患者に、タキソール(登録商標)(単回投与、3時間の点滴静注、サイクルの第1日目)およびパラプラチン(登録商標)(単回投与、サイクルの第1日目に1時間の点滴静注)と併用して、UFT(テガフル:ウラシル = 1:4のモル比)およびフォリン酸カルシウムを21日間1日3回投与した場

10

20

30

40

50

合の、インビボ投与制限毒性を算定し、臨床試験第2相に用いる推奨投与量を定義した。

【0024】

標準的な第1相試験は、90 mg/日の固定投与量のフォリン酸カルシウム（ロイコボリン）と、175 mg/m²の固定投与量のタキソールと共に、UFTの投与量を増大させながら、第1日目に3時間点滴静注し、カルバートの計算式で計算した約6 mg/ml・分の所望の曲線下面積値（AUC）に対応する投与量のパラプラチン（登録商標）を1時間点滴静注して行う。UFTの初期投与量はテガフルを基にして200 mg/m²/日であり、90 mg/日のロイコボリンと共に、第2日目から21日間、1日3回に分割して投与し、ついで6日間の休止期間を続けた。

【0025】

UFT投与量は3～6患者の群毎で上昇させた。ロイコボリンの投与量とスケジュールは一定に保った。UFTの投与量は、その投与レベルの最初の3患者中の2人以上または6患者中の2人以上が投与制限毒性（毒性で制限される最大投与量）に直面した最初の投与レベルまで上昇させた。そのすぐ下の投与量レベル、最大耐量（MTD）は第2相試験に推奨される。実験対象患者からなる、少なくとも3人の評価可能な患者の群について、テガフルを基にして200（DL200）、250（DL250）、または300（DL300）mg/m²/日のUFT投与レベルで検討した。

【0026】

実験参加基準は、これに限定されないが、食道または胃食道接合部の病理学的または細胞学的に確認された転移または切除不能局所限定扁平上皮乳頭腫または腺癌、あるいは胃腺癌、同時に放射性治療はなく、事前の転移疾病の化学療法なしで、0～2のECOG機能状態尺度（Performance Status）であり、脳への転移疾患なし、および適当な血液、腎臓、および肝臓機能である。

【0027】

進行性疾患または許容できない毒性が発生するまで、4週間サイクルで治療薬を投与した。各サイクルの第1日目に、タキソール（登録商標）を175 mg/m²の投与量で3時間点滴静注し、ついでパラプラチン（登録商標）を下記のカルバートの計算式で決定したとおり、所望の約6 mg/ml・分の血中濃度時間曲線下面積（AUC）の用量で静脈内投与した。ついで、UFTとロイコボリンを各サイクルの第2～22日目に経口投与し、ついで6日間休止期間とした。UFTの初期投与量はテガフルを基にして200 mg/m²/日で、1日3回に分けて投与した。ロイコボリン投与量は90 mg/日に固定し、8時間間隔でUFTと同時に3回に分けて投与した。治療サイクルは28日毎に繰返した。

【0028】

パラプラチン（登録商標）投与量は以下の工程を用いて各患者毎に、治療の各コースの前に計算した。パラプラチン（登録商標）投与量の計算は下記カルバートの計算式を用いて決定した。

【0029】

パラプラチン（登録商標）（mg）=（標的AUC）×（GFR+25）

【0030】

標的AUC値は約6 mg/ml・分である。糸球体濾過率（GFR、mL/分）値は、患者の年齢（年）、体重（kg）、および血清クレアチニン値（mg/dL）から、下記のクロックロフト・ガルト（Cockcroft-Gault）の計算式を用いて計算した、患者のクレアチニン・クリアランス（糸球体濾過値、Cr.Cl.）を測定することにより概算した。

【0031】

Cr.Cl.（男性）= [(140-年齢)×体重] / [血清クレアチニン×72]

Cr.Cl.（女性）= 0.85×[Cr.Cl.（男性）]

【0032】

すべての患者が1治療サイクルを安全に完了した後で、UFT投与量を上昇させた。最大耐量（MTD）に直面するまで、この実験を各進行レベルに継続した。MTDは、治療の第1サイクル中に、患者の1/3または2/6以上が投与制限毒性（DLT）に直面する

10

20

30

40

50

投与量レベルとして定義した。

【0033】

DLTは以下のように定義する。

血液毒性：

- a. 発熱を併発したグレード3/4の好中球減少症、または
- b. 長期化した、または出血を伴うまたは血小板輸血を必要とする、グレード3/4の血小板減少症、または
- c. グレード4の血小板減少症

【0034】

非血液毒性：

- a. 医学的介入にもかかわらず、グレード3以上の吐き気、嘔吐または下痢、または
- b. グレード3以上の非血液毒性、または
- c. 計画されたUFT/ロイコポリン投与量の75%以上を投薬不能、または
- d. 2週間以上、治療の次のサイクル開始の遅れ

【0035】

以下の基準を満たしていれば試験プロトコルの資格のある患者：

- ・食道または胃食道接合部の、病理学的または細胞学的に確認された転移または摘出不能の局所限定扁平上皮細胞癌または腺癌、または胃腺癌
- ・測定可能(2次元寸法で1.5cmより大きい)または評価可能な疾病(少なくとも1次元寸法において1.5cmあるいはそれより大きい)。
- ・適当な血液、肝臓および腎臓機能を持っている
- ・18歳以下ではない
- ・アジュバントまたはネオアジュバント投薬計画を含む、化学療法または免疫療法の履歴がない
- ・ECOGパフォーマンス・ステータスが0~2(ズブロード尺度(Zubrod Scale))、推定寿命が3ヶ月より長い
- ・書面にしたインフォームド・コンセント

【0036】

腸閉塞症、UFTおよび/またはロココボリンの吸収に影響を与える何らかの状態、食道、胃食道接合部および/または胃の、転移または局所的に進行した悪性腫瘍腺癌または扁平上皮細胞癌の緩和治療またはアジュバント療法を伴わないかぎり、放射能治療の履歴があれば、その患者はこの試験プロトコルには不適である。

【0037】

16患者が第1相臨床試験に参加した。投与制限毒性が2患者でサイクル1で見られた。DL200において、1患者がグレード3の吐き気と嘔吐に直面し、UFT投与量の32%を逃した。DL300では、1患者がグレード3の筋肉痛に直面した。DL300を耐えられるものとみなし、9患者に広げた。サイクル2において、DLTと一致した副作用を起こり、1患者では好中球減少性発熱で血小板回復のため14日間より長い遅れとなり、1患者ではグレード3の疲労感、また1患者ではグレード3の嘔吐があった。すべてのサイクルで、観察されたグレード3以上の他の副作用としては、好中球減少性発熱、神経障害、深部静脈血栓症、悪寒、嘔吐、便秘、および疲労感が挙げられる。臨床的効果としては、6患者に部分的効果が観察され、腫瘍病巣の大きさが少なくとも50%の縮小があったが、4患者では疾病状態が安定し、疾病に変化がなく、つまり、腫瘍サイズの50%に満たない縮小、または腫瘍サイズの25%に満たない増大があった。進行性疾病病態が5患者で観察された。このカテゴリーは、いかなる新しい、以前に同定できなかった病巣、または悪性胸水または腹水の発症、および/または1またはそれ以上の測定可能な病巣のサイズの少なくとも25%の増加が挙げられる。上記の治療投薬計画は一般的に良く認容することができ、すべての投与レベルで抗腫瘍活性を示した。臨床効果が全く知られていない患者が一人いた。

10

20

30

40

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
3 October 2002 (03.10.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/076459 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/505, 31/335, 31/175
- (21) International Application Number: PCT/US02/06262
- (22) International Filing Date: 4 March 2002 (04.03.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 60/273,577 6 March 2001 (06.03.2001) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY [US/US]; Post Office Box 4000, Route 206 and Princelime Road, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): AJANI, Jeffrey, A. [US/US]; 4016 Southwestern Street, Houston, TX 77005-4341 (US). BENNER, Steven, E. [US/US]; 16 Independence Way, Tinsville, NJ 08560 (US). DUGAN, Terry, S. [US/US]; 18 Mackenzie Lane, Plainsboro, NJ 08536 (US).
- (74) Agents: GIBBONS, Maureen et al.; Bristol-Myers Squibb Company, P.O. Box 4000, Princeton, NJ 08543-4000 (US).
- (81) Designated States (national): AE, AG, AI, 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, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments
- For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.



WO 02/076459 A1

(54) Title: METHOD AND DOSAGE FORM FOR TREATING TUMORS BY THE ADMINISTRATION OF TEGAFUR, URACIL, FOLINIC ACID, PACLITAXEL AND CARBOPLATIN

(57) Abstract: This invention provides a method of treating a tumor in a warm-blooded animal by administering an anti-tumor effective amount of tegafur, uracil, folinic acid, paclitaxel and carboplatin.

WO 02/076459

PCT/US02/06262

METHOD AND DOSAGE FORM FOR TREATING TUMORS BY THE
ADMINISTRATION OF TEGAFUR, URACIL, FOLINIC ACID, PACLITAXEL
AND CARBOPLATIN

5 Related Applications

This application claims the benefit of U.S. Provisional Patent
Application No. 60/273,577, filed March 6, 2001.

10 Field Of The Invention

The present invention is directed to the administration to a warm
blooded animal of the combination of tegafur, uracil, folinic acid, paclitaxel and
15 carboplatin for the treatment of tumors.

Background Of The Invention

5-Fluorouracil (5-FU) is a known anti-tumor agent. The combination of
20 5-fluorouracil and folinic acid is a known treatment for colorectal cancer.
Tegafur (1-(2-tertrahydrofuryl)-5-fluorouracil) is a prodrug of 5-fluorouracil. In
vivo, 5-fluorouracil is rapidly inactivated by the enzyme dihydropyridine
dehydrogenase (DPD). Uracil competitively inhibits DPD metabolism of 5-FU
generated from tegafur. Thus, coadministration of uracil with tegafur results in

WO 02/076459

PCT/US02/06262

higher exposures of active 5-FU as compared to tegafur alone. It is known that 5-fluorouracil cannot be administered orally.

U.S. Patent No. 4,328,229 discloses an anti-cancer composition
5 containing 1-(2-tetrahydrofuryl)-5-fluorouracil ("tegafur") and uracil. The composition is used for delivery of 5-fluorouracil to a tumor sensitive to 5-fluorouracil in a warm-blooded animal. It is disclosed that the composition can be administered in a variety of dosage forms including an oral dosage form.

U.S. Patent No. 5,534,513 discloses an anti-tumor composition
10 containing tegafur and uracil in a molar ratio of 1:4. This anti-tumor composition is stated to be further potentiated by the administration of folic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof. It is disclosed in the '513 patent that the combination can be administered in a variety of dosage forms
15 including an oral dosage form.

Paclitaxel (TAXOL®), a diterpene taxane compound, is a natural
substance extracted from the bark of the Pacific yew tree, *Taxus brevifolia*. In
studies, it has been shown to possess excellent antitumor activity against a
20 range of tumors in in vivo animal models including ovarian and breast, for example. Paclitaxel is an antimitotic agent which preferentially binds to microtubules. The stabilization of microtubules by paclitaxel inhibits reorganization of the microtubule network. Paclitaxel is typically administered by intravenous injection or infusion.

WO 02/076459

PCT/US02/06262

Carboplatin (PARAPLATIN®) is a known anti-tumor agent which induces both protein and non-protein associated DNA cross-links. This effect is observed to be cell-cycle nonspecific. Carboplatin is typically administered
5 by intravenous infusion or injection.

It has been observed by Applicants that 5-fluorouracil can enhance the activity of paclitaxel and carboplatin. However, because 5-fluorouracil cannot be administered orally, the mode of administration for this combination
10 therapy requires a more invasive form of administration such as through intravenous injection, and therefore typically requires administration by trained medical personnel.

It would be an advance in the art of treating tumors, especially tumors
15 of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach, if a therapy could be developed employing the intravenous administration of paclitaxel and carboplatin, and oral administration of 5-fluorouracil to a warm-blooded animal for the effective treatment of such tumors.

20

Summary Of The Invention

The present invention is generally directed to the administration of tegafur, uracil, folic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, paclitaxel and carboplatin in suitable dosage forms to warm-blooded animals

WO 02/076459

PCT/US02/06262

for the treatment of tumors, especially tumors of the esophagus,
gastroesophageal junction, and stomach. In a particular aspect of the present
invention, tegafur, uracil and folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt
thereof are administered in oral dosage form(s) to a warm-blooded animal
5 having a tumor, and paclitaxel and carboplatin are intravenously administered
to the warm-blooded animal. In a preferred embodiment of the invention,
tegafur and uracil are present in respective amounts sufficient for tegafur to
effectively and efficiently convert to 5-fluorouracil. In a particularly preferred
embodiment of the invention tegafur and uracil are present in a molar ratio of
10 about 1:4 (hereinafter referred to as "UFT").

There is also disclosed a method of treating cancer by orally
administering an anti-tumor effective amount of the combination of tegafur
and uracil, preferably as UFT, and folinic acid or a pharmaceutically
15 acceptable salt thereof to a warm-blooded animal having a tumor who is
undergoing paclitaxel and carboplatin combination therapy.

Detailed Description Of The Invention

20 The combination of tegafur and uracil in amounts sufficient to convert
tegafur to 5-fluorouracil (preferably a molar ratio of about 1:4) can be
administered orally. It was discovered that oral administration of this
combination produced sufficient 5-fluorouracil and along with paclitaxel and
carboplatin would provide a potent and effective treatment of tumors

WO 02/076459

PCT/US02/06262

especially those associated with tumors of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach.

In one oral dosage form of the present invention, tegafur, uracil, and
5 folinic acid, preferably provided as the calcium salt "calcium folinate," are
present in a single oral dosage form. Alternatively, and preferably, tegafur
and uracil are provided in a first oral dosage form, and folinic acid, preferably
provided as calcium folinate, is provided in a second oral dosage form. The
dosage of each active ingredient for administration on a daily basis is from
10 about 0.1 to 100 mg/kg/day, preferably about 1 to 30 mg/kg/day for tegafur.
The preferred dosage for uracil is from about 1 to 50 mg/kg/day. For UFT, i.e.
the 1:4 combination of tegafur and uracil, the dosage is from about 100 to 500
mg/m²/day based on tegafur, preferably from about 200 to 300 mg/m²/day
based on tegafur. Folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof
15 may be administered in an amount from about 0.1 to 500 mg/kg/day, but
preferably is administered as calcium folinate in a fixed dose of about 90
mg/day. The oral dosage form(s) may be administered in a single dose or in
divided doses typically up to 3 times a day.

20 Paclitaxel and carboplatin are each preferably administered non-orally,
more preferably by intravenous infusion. Based on body surface area, the
infusion dosage of paclitaxel may range from about 10 to 300 mg/m²,
preferably from about 30 to 200 mg/m² and more preferably about 100, 135 or
175 mg/m². Paclitaxel infusions should be preceded with appropriate

WO 02/076459

PCT/US02/06262

premedications known to those skilled in the art. The paclitaxel dosage is preferably administered intravenously by infusion over a period of at least about 3 hours, preferably over a period of about 3 or 24 hours. The carboplatin dosage is preferably administered intravenously by infusion, 5 preferably over a period of at least about 15 minutes. The infusion dosage of carboplatin may range from about 100 to 500 mg/m², preferably about 300 or 360 mg/m². Alternatively, the infusion dosage of carboplatin is calculated by the Calvert formula to provide a target AUC of about 4 to 6 mg/mL·min.

10 Those of ordinary skill in the art would have the knowledge to adjust the above stated dosage ranges for UFT, folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, paclitaxel as needed based, for example, on body surface and/or in the event of toxicity and for carboplatin based on the Calvert formula as described below. In accordance with the present invention, the 15 combination of tegafur and uracil (e.g. UFT) results in a sufficient amount of 5-fluorouracil available in combination with paclitaxel and carboplatin to provide an effective treatment of tumors, especially tumors of the esophagus, gastroesophageal junction, and stomach in a minimally invasive manner.

20 In a preferred embodiment, the present invention provides a method of treating cancer, particularly cancerous tumors, in a warm-blooded animal which method comprises administering the active agents in a regimen typically based on a twenty-eight day cycle. By way of example, paclitaxel at a dose of about 100, 135, or 175 mg/m², preferably about 175 mg/m², and

WO 02/076459

PCT/US02/06262

carboplatin at a dose of about 300 or 360 mg/m², or at a dose corresponding to a target area under the concentration-curve (AUC) of about 4 to 6 mg/mL•min, preferably about 6 mg/mL•min, as determined by the Calvert formula, may each be intravenously administered on day 1 of the twenty-eight day cycle, and UFT at a dose of about 200, 250, or 300 mg/m²/day based on tegafur and calcium folinate at a dose of about 90 mg/day may be administered on days 2 through 22, followed by no administration of the active agents on days 23 through 28. The twenty-eight day cycle may be repeated as necessary. The carboplatin dosage is calculated prior to each course of therapy through the use of the Calvert formula as represented below:

$$\text{Carboplatin in mg (total dose)} = (\text{target AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

The target AUC is about 4 to 6 mg/mL•min. The glomerular filtration rate (GFR in mL/min) is approximated by measuring the creatinine clearance (Cr. Cl.) of the patient which is calculated from the patient's age (years), weight (kilograms), and serum creatinine level (mg/dL) through use of the Crockroft-Gault formula as represented below:

$$\text{Cr. Cl. (males)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{\text{Serum Creatinine} \times 72}$$

$$\text{Cr. Cl. (females)} = 0.85 \times [\text{Cr. Cl. (males)}].$$

WO 02/076459

PCT/US02/06262

The dosage forms may be formulated, for example, by employing conventional solid or liquid vehicles or diluents, as well as pharmaceutical additives of a type appropriate to the mode of desired administration (for example, excipients, binders, preservatives, stabilizers, flavors, etc.) according to techniques such as those well known in the art of pharmaceutical formulation.

Dosage forms for oral administration include tablets, powders, granules, and the like. Excipients and additives which may be used include, but are not limited to, lactose, sucrose, sodium chloride, glucose, urea, starch, calcium, kaolin, crystalline cellulose, salicylic acid, methylcellulose, glycerol, sodium alginate, arabic gum and the like. Conventional binders may be used such as glucose solutions, starch solutions, gelatine solutions, and the like. Disintegrators may be used including, but not limited to, dry starch, sodium alginate, agar powder, calcium carbonate, and the like. Absorbents which may be used include, but are not limited to, starch, lactose, kaolin, bentonite, and the like. Lubricants which may be used include, but are not limited to, purified talc, stearic acid salts, boric acid powder, polyethylene glycol and the like.

20

Dosage forms for parenteral administration such as by subcutaneous, intravenous, intramuscular, or intrasternal injection or infusion techniques, include injectable solutions or suspensions which may contain, for example, pharmaceutically acceptable diluents or solvents, such as mannitol, 1,3

WO 02/076459

PCT/US02/06262

butanediol, water, Ringer's solution, an isotonic sodium chloride solution, or other suitable dispersing or wetting and suspending agents, including synthetic mono- or diglycerides, and fatty acids, including oleic acid.

5 The following examples are exemplary of the claimed invention, but are not intended to limit the invention as encompassed by the full disclosure of the invention set forth herein.

EXAMPLE 1

10

This study assessed the *in vivo* dose-limiting toxicity of UFT (tegafur and uracil in a molar ratio of 1:4) plus calcium folinate when given 3 times per day for 21 days, in combination with TAXOL® (single dose, infused over 3- hours, on Day 1 of cycle) and PARAPLATIN® (single dose, infused over 15 hour on Day 1 of cycle) in patients with cancer of the esophagus, stomach or gastroesophageal junction, and defined the recommended dose to be used in the Phase II portion of the study.

A standard phase I trial was assessed with escalating doses of UFT 20 with a fixed dose of calcium folinate (leucovorin) at 90 mg/day, TAXOL® at a fixed dose of 175 mg/m², given as a 3 hour infusion on Day 1, and PARAPLATIN® at a dose corresponding to a target area under the curve (AUC) value of about 6 mg/mL•min calculated by the Calvert formula infused over 1 hour. The initial dose of UFT was 200 mg/m²/day based on tegafur,

WO 02/076459

PCT/US02/06262

given with leucovorin 90 mg/day, both divided into 3 daily doses for 21 days, beginning on Day 2, followed by a 6-day period of rest.

UFT doses were escalated in cohorts of 3 to 6 patients. The dose and
5 schedule of leucovorin was kept constant. Dose escalation of UFT was
performed until the first dose level in which ≥ 2 of the first 3 patients or ≥ 2 of
6 patients at that dose level experience dose limiting toxicities (the highest
administered dose limited by toxicity). The next immediately lower dose level,
the maximum tolerated dose (MTD), would be recommended for Phase II
10 testing. Cohorts of at least 3 evaluable patients comprised the test patient
study, were enrolled at UFT dose levels of: 200 (DL200), 250 (DL250), or 300
(DL300) mg/m²/day based on tegafur.

Entry criteria for the study included, but was not limited to, a
15 histological or cytological confirmed metastatic or unresectable local-regional
squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the esophagus or
gastroesophageal junction, or adenocarcinoma of the stomach, no concurrent
radiotherapy treatment, no prior chemotherapy treatment for metastatic
disease, ECOG performance status of 0-2, no brain metastatic disease, and
20 adequate hematological, renal and hepatic function.

The treatments were administered on a four-week cycle until
progressive disease or unacceptable toxicity occurred. TAXOL® was infused
at a dose amount of 175 mg/m² over a 3 hour period, followed by

WO 02/076459

PCT/US02/06262

PARAPLATIN® administered intravenously at a target area under the concentration curve (AUC) of about 6 mg/mL•min as determined by the Calvert formula described below, on Day 1 of each cycle. Then, UFT and leucovorin were given orally on days 2-22 of each cycle, followed by 6 days of rest. The initial dose of UFT was 200 mg/m²/day based on tegafur, divided into three daily doses. The leucovorin dose was fixed at 90 mg/day, divided into 3 doses taken concurrently with UFT at 8 hour intervals. Treatment cycles were repeated every 28 days.

The PARAPLATIN® dosage was calculated prior to each course of therapy for each patient using the following procedure. The PARAPLATIN® dosage calculation was determined using the Calvert formula:

$$\text{PARAPLATIN® in mg} = (\text{target AUC}) \times (\text{GFR} + 25)$$

The value of the target AUC is about 6 mg/mL•min. The value of the glomerular filtration rate (GFR in mL/min) was approximated by measuring the creatinine clearance (Cr. Cl.) of the patient which was calculated from the age in years, weight in kilograms, and serum creatinine in mg/dL of the patient with the Crockroft-Gault formula:

$$\text{Cr. Cl. (males)} = \frac{(140 - \text{age}) \times \text{weight}}{\text{Serum Creatinine} \times 72}$$

Cr. Cl. (females) = 0.85 x [Cr. Cl. (males)].

WO 02/076459

PCT/US02/06262

After all patients had safely completed one cycle of treatment, the dose of UFT was escalated. The study continued to each progressive level until the maximum tolerated dose (MTD) was experienced. The MTD was defined as the dose level at which greater than 1/3 or 2/6 of the patients experienced a dose limiting toxicity (DLT) during the first cycle of treatment.

The DLT was defined as follows:

Hematologic Toxicity:

- a. Grade 3/4 neutropenia complicated by accompanying fever, or
- b. Grade 3/4 thrombocytopenia prolonged or complicated by bleeding or requiring platelet transfusion, or
- c. Grade 4 thrombocytopenia.

Non-Hematologic Toxicity:

- a. Greater than grade 3 nausea, vomiting or diarrhea despite medical intervention, or
- b. Greater than grade 3 other non-hematologic toxicity, or
- c. inability to take $\geq 75\%$ of the planned UFT/leucovorin dose, or
- d. delay in start of the next cycle of therapy by more than 2 weeks.

Patients qualified for the test protocol if they met the following criteria:

- Histological or cytological confirmed metastatic or unresectable local-regional squamous cell carcinoma or adenocarcinoma of the

WO 02/076459

PCT/US02/06262

esophagus or gastroesophageal junction, or adenocarcinoma of the stomach

- Measurable (> 1.5 cm. in both dimensions) or evaluable disease (\geq 1.5 cm in at least one dimension)
- 5 • Have adequate hematologic, hepatic, and renal function
- Age >18 years
- Either no prior chemotherapy or immunotherapy treatments, including adjuvant or neoadjuvant regimens
- ECOG performance status 0-2 (Zubrod scale), life expectancy >3
- 10 month
- Written informed consent

15 Patients were disqualified from the test protocol if they had bowel obstruction, any condition which would affect UFT and/or leucovorin absorption, or prior radiotherapy sessions unless associated with palliative or adjuvant therapy treatments of metastatic or locally advanced malignancies adenocarcinoma or squamous cell carcinoma of the esophagus, gastroesophageal junction and/or stomach.

20

Sixteen patients were enrolled in the phase I study. Dose limiting toxicities were observed at cycle 1 in two patients. At DL200, one patient experienced Grade 3 nausea and vomiting leading to 32% missed UFT doses. At DL300, one patient experienced grade 3 myalgia. DL300 was

WO 02/076459

PCT/US02/06262

considered tolerable and was expanded to 9 patients. In cycle 2, adverse events consistent with DLT included one patient with neutropenic fever corresponding with a greater than 14 day delay for platelet recovery, one patient with grade 3 fatigue, and one patient with grade 3 vomiting. In all cycles, other grade ≥ 3 adverse events observed included neutropenic fever, neuropathy, deep vein thrombosis, chills, vomiting, constipation, and fatigue. Clinical responses included: partial responses observed in 6 patients in which there is generally a decrease of at least 50% in the size of tumor lesions; and stable disease was observed in 4 patients where there was no change in the disease (i.e. a decrease in tumor size of less than 50% or an increase in tumor size of less than 25%). A progressive disease situation was observed in 5 patients. This category includes the appearance of any new, previously unidentified lesions or occurrence of malignant pleural effusion or ascites and/or an increase by at least 25% in the size of one or more measurable lesions. The treatment regimen described above was generally well tolerated and demonstrated anti-tumor activity at all dose levels. There was one patient where the response was not known.

WO 02/076459

PCT/US02/06262

What Is Claimed Is:

1. A method of treating a tumor in a warm-blooded animal comprising administering to said warm-blooded animal in need thereof an anti-tumor effective amount of tegafur, uracil, folinic acid or pharmaceutically acceptable salt thereof, paclitaxel and carboplatin.
2. The method of claim 1 comprising orally administering each of tegafur, uracil, and folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
3. The method of claim 1 wherein the amount of tegafur and uracil is sufficient to produce an effective amount of 5-fluorouracil.
4. The method of claim 1 wherein tegafur and uracil are present in a molar ratio of about 1:4, respectively.
5. The method of claim 1 wherein paclitaxel and carboplatin are administered prior to tegafur, uracil, and folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
6. The method of claim 5 comprising a treatment schedule of about 28 days wherein paclitaxel and carboplatin are intravenously administered on day 1 and tegafur, uracil and folinic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof, are orally administered on days 2 to 22, and days 23 to 28 are rest days.

25

WO 02/076459

PCT/US02/06262

7. The method of claim 6 wherein the treatment schedule is repeated at least once.

8. The method of claim 5 wherein tegafur and uracil are present in a molar ratio of about 1:4, respectively.

9. The method of claim 8 wherein the combination of tegafur and uracil is orally administered at a dosage of about 200 to 300 mg/m²/day based on tegafur, calcium folinate is orally administered at a fixed dosage of about 90 mg/day, paclitaxel is intravenously administered at a dosage of about 30 to 200 mg/m², and carboplatin is intravenously administered at a dosage of about 100 to 500 mg/m² or at a dosage calculated by the Calvert formula to provide an AUC of about 4 to 6 mg/mL•min.

10. The method of claim 6 wherein tegafur and uracil are present in a molar ratio of 1:4, respectively.

11. The method of claim 10 wherein the combination of tegafur and uracil is orally administered at a dosage of about 200 to 300 mg/m²/day based on tegafur, calcium folinate is orally administered at a fixed dosage of about 90 mg/day, paclitaxel is intravenously administered at a dosage of about 30 to 200 mg/m², and carboplatin is intravenously administered at a dosage of about 100 to 500 mg/m² or at a dosage calculated by the Calvert formula to provide an AUC of about 4 to 6 mg/mL•min.

25

WO 02/076459

PCT/US02/06262

12. The method of claim 1 wherein the tumor is a tumor of the esophagus, gastroesophageal junction, or the stomach.

13. The method of claim 1 wherein the warm-blooded animal is a
5 human.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/06262		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
IPC(7) : A61K 31/505, 31/335, 31/175 US CL : 514/274, 449, 592				
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) U.S. : 514/274, 449, 592				
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)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
Y	Database HCAPLUS on ACS. Accession No. 2000:103596, LANGER. The role of tegafur/uracil in pulmonary malignancy. Abstract, 1999, 58 (3), pages 71-75. See abstract	1-13		
Y	Database HCAPLUS on ACS. Accession No. 2000:131659, HOFF ET AL. Tegafur/uracil + calcium folinate in colorectal cancer: Double modulation of fluorouracil. Abstract, 1999 58(3), pages 77-83. See abstract.	1-13		
Y	Database HCAPLUS on ACS. Accession No. 2000:103599, BROCKSTEIN ET AL. Oral chemotherapy in head and neck cancer. Abstract, 1999, 58 (3) pages 91-97.	1-13		
Y	Database MEDLINE on ACS. Accession No. 94189518 GRAU ET AL. Carboplatin plus fluorouracil as a palliative treatment in locally advanced cancer on the oral cavity and lip. April 1994, 17(2) pages 134-136.	1-13		
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.				
* Special categories of cited documents: <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%;"> "+" 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" documents 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 "*&" documents member of the same patent family </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"+" 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" documents 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 "*&" documents member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent 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" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"+" 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" documents 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 "*&" documents member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 20 May 2002 (20.05.2002)		Date of mailing of the international search report 28 AUG 2002		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Jennifer Kim Telephone No. 703-308-1735		

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)

フロントページの続き

(51) Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 239/54	C 0 7 D 305/14	
C 0 7 D 305/14	C 0 7 D 405/04	
C 0 7 D 405/04	C 0 7 D 487/04	1 4 7
C 0 7 D 487/04	C 0 7 D 239/54	Z

(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, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, 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, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ジャファーフセン・エイ・アジャニ
アメリカ合衆国 7 7 0 0 5 - 4 3 4 1 テキサス州ヒューストン、サウスウエスタン・ストリート 4
0 1 6 番

(72) 発明者 スティーブン・イー・ベナー
アメリカ合衆国 0 8 5 6 0 ニュージャージー州タイタスビル、インディペンデンス・ウェイ 1 6 番

(72) 発明者 テリー・エス・ドゥーガン
アメリカ合衆国 0 8 5 3 6 ニュージャージー州ブレインズボロ、マッケンジー・レイン 1 8 番

F ターム(参考) 4C048 TT08 XX01
4C050 AA01 BB08 CC08 EE04 FF02 GG03 GG04
4C063 AA01 BB02 CC73 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 BC43 CB09 GA02 GA07 MA02 MA04 MA17 MA23
MA35 MA41 MA43 MA52 MA66 NA05 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB14 MA02 MA04 MA37 MA43 MA55 MA61 MA63
MA72 MA86 NA05 ZB26 ZC75