

(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2005-520780
(P2005-520780A)

(43) 公表日 平成17年7月14日(2005.7.14)

(51) Int.Cl.⁷

A61K 31/4458
A61P 3/00
A61P 9/00
A61P 15/12
A61P 25/20

F 1

A 61 K 31/4458
A 61 P 3/00
A 61 P 9/00
A 61 P 15/12
A 61 P 25/20

テーマコード(参考)

4 C 0 5 4
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-511771 (P2003-511771)	(71) 出願人	500543524 セルジーン・コーポレーション アメリカ合衆国ニュージャージイ州O 7 O 5 9 ウオレン・パウダーホーリードライブ7
(86) (22) 出願日	平成14年7月11日 (2002.7.11)	(74) 代理人	100060782 弁理士 小田島 平吉
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月7日 (2004.1.7)	(72) 発明者	ゼルデイス、ジエローム・ビー アメリカ合衆国ニュージャージイ州O 8 5 4 0 ブリンストン・クリストファードライ ブ1 5 7
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/022039	(72) 発明者	フアレク、ハーバート アメリカ合衆国ニュージャージイ州O 7 O 5 2 ウエストオレンジ・レイクビュードラ イブ1 9
(87) 國際公開番号	W02003/005962		
(87) 國際公開日	平成15年1月23日 (2003.1.23)		
(31) 優先権主張番号	09/903,803		
(32) 優先日	平成13年7月12日 (2001.7.12)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 D-threo メチルフェニデートを用いる認識および閉経期の障害の治療方法

(57) 【要約】

一局面において、本発明は、癌および癌に関連する治療、ならびに類似の病状による疲労、神経行動学的緩徐化ならびに他の認識障害および異常の治療方法に向けられる。さらなる一局面において、本発明は、実行機能異常を包含する、閉経期に関する障害の治療方法に向けられる。該方法は、L-threo メチルフェニデートおよびerythro 体のメチルフェニデートを実質的に含まないD-threo メチルフェニデートを含んで成る組成物の投与を必要とする。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

腫瘍学的状態から生じる疲労に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること
の段階を含んで成る、前記疲労の軽減方法。

【請求項 2】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項1記載の方法。
。

【請求項 3】

前記腫瘍学的状態が、充実性腫瘍および非充実性腫瘍よりなる群から選択される癌である、請求項1記載の方法。
10

【請求項 4】

前記腫瘍学的状態が充実性腫瘍である、請求項1記載の方法。

【請求項 5】

腫瘍学的状態の治療の施与から生じる疲労に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること
の段階を含んで成る、前記疲労の軽減方法。

【請求項 6】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項5記載の方法。
。

【請求項 7】

前記腫瘍学的状態の前記治療が化学療法もしくは放射線治療である、請求項5記載の方法。
。

【請求項 8】

前記腫瘍学的状態の前記治療が化学療法である、請求項5記載の方法。

【請求項 9】

前記腫瘍学的状態が、充実性腫瘍および非充実性腫瘍よりなる群から選択される癌である、請求項5記載の方法。
30

【請求項 10】

前記腫瘍学的状態が充実性腫瘍である、請求項5記載の方法。

【請求項 11】

腫瘍学的状態から生じる神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること
の段階を含んで成る、前記神経行動学的緩徐化の軽減方法。

【請求項 12】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項11記載の方法。
40

【請求項 13】

前記腫瘍学的状態が、充実性腫瘍および非充実性腫瘍よりなる群から選択される癌である、請求項11記載の方法。

【請求項 14】

前記腫瘍学的状態が充実性腫瘍である、請求項11記載の方法。

【請求項 15】

腫瘍学的状態の治療の施与から生じる神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること
の段階を含んで成る、前記神経行動学的緩徐化の軽減方法。
50

エニデートを前記患者に投与すること
の段階を含んで成る、前記神経行動学的緩徐化の軽減方法。

【請求項 16】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項 15 記載の方法。

【請求項 17】

前記腫瘍学的状態の前記治療が化学療法もしくは放射線治療である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 18】

前記腫瘍学的状態の前記治療が化学療法である、請求項 15 記載の方法。 10

【請求項 19】

前記腫瘍学的状態が、充実性腫瘍および非充実性腫瘍よりなる群から選択される癌である、請求項 15 記載の方法。

【請求項 20】

前記腫瘍学的状態が充実性腫瘍である、請求項 5 記載の方法。

【請求項 21】

腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用に苦しめられる患者を同定すること；および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること

の段階を含んで成る、腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用の軽減方法。 20

【請求項 22】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項 21 記載の方法。

【請求項 23】

前記腫瘍学的状態が、充実性腫瘍および非充実性腫瘍よりなる群から選択される癌である、請求項 21 記載の方法。

【請求項 24】

前記腫瘍学的状態が充実性腫瘍である、請求項 21 記載の方法。

【請求項 25】

前記腫瘍学的状態の前記治療が、鎮痛薬の投与、化学療法、放射線治療もしくは外科手術である、請求項 21 記載の方法。 30

【請求項 26】

前記腫瘍学的状態の前記治療が鎮痛薬の投与である、請求項 21 記載の方法。

【請求項 27】

前記鎮痛薬がオピオイド鎮痛薬である、請求項 26 記載の方法。

【請求項 28】

前記認識に関する副作用が、鎮静、低下した認識機能、大うつ障害もしくは神経行動学的緩徐化である、請求項 21 記載の方法。

【請求項 29】

前記認識に関する副作用が、鎮静、低下した認識機能もしくは神経行動学的緩徐化である、請求項 28 記載の方法。 40

【請求項 30】

前記認識に関する副作用が鎮静である、請求項 28 記載の方法。

【請求項 31】

閉経期の症状に苦しめられる患者を同定すること；および治療上有効な量の、1-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデートを前記患者に投与すること

の段階を含んで成る、閉経期の症状の治療方法。

【請求項 32】

前記メチルフェニデートが製薬学的に許容できる塩の形態にある、請求項 31 記載の方 50

法。

【請求項 3 3】

閉経期の前記症状が低下した認識機能である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 4】

閉経期の前記症状が血管運動の不安定性である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 5】

閉経期の前記症状が神経質である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 6】

閉経期の前記症状が精神的抑うつである、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 7】

閉経期の前記症状が興奮性である、請求項 3 1 記載の方法。

10

【請求項 3 8】

閉経期の前記症状が疲労である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 3 9】

閉経期の前記症状が無関心である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 4 0】

閉経期の前記症状が短期記憶の障害である、請求項 3 1 記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 1 記載の方法。 20

【請求項 4 2】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 5 記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 1 記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 1 記載の方法。 30

【請求項 4 5】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 2 記載の方法。

【請求項 4 6】

前記 D - t h r e o - メチルフェニデートの前記投与が、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる、請求項 3 記載の方法。 40

【発明の詳細な説明】

【関連出願の交差引用】

【0 0 0 1】

本出願は、1996年1月5日出願の米国特許出願第08/583,317号明細書（現在米国特許第5,773,756号明細書）の一部継続出願である1999年5月25日出願の米国特許出願第09/318,151号明細書の一部継続出願、および、1995年12月4日出願の米国特許出願第08/567,131号明細書の継続出願である1997年4月2日出願の米国特許出願第08/827,230号明細書（現在米国特許第5,908,850号明細）の一部継続出願である。前述の出願のそれぞれの内容は、そ 50

っくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

一局面において、本発明は、癌および癌に関連する治療、ならびに類似の病状による疲労、神経行動学的緩徐化 (neurobehavioral slowing) ならびに他の認識の障害および異常の治疗方法に向けられる。さらなる一局面において、本発明は、実行機能異常 (executive function defects) を包含する、閉経期に関する障害の治疗方法に向けられる。該方法は、L-threo メチルフェニデートおよびerythro体のメチルフェニデートを実質的に含まないD-threo メチルフェニデートを含んで成る組成物の投与を必要とする。

10

【背景技術】

【0003】

進行癌は典型的に患者において重症の疼痛を生じさせる。この疼痛はしばしばオピオイド鎮痛薬を包含する大用量の鎮痛薬の投与により管理される。しかしながら、疼痛寛解はしばしば、許容できない鎮静および／もしくは認識機能の低下のような望ましくない副作用により付随される。これらの副作用は患者の生命の質に対する重大な負の影響を有する。加えて、癌患者はしばしば、認識機能の低下、疲労および神経行動学的緩徐化の1種もしくはそれ以上を呈し、それは鎮痛薬の投与に関係しないが、しかし根底にある癌、癌の治療もしくはその双方に関係しているかもしだれない。

【0004】

閉経期は、実行機能異常を包含するいくつかの副作用により付随される。例えば、多くの閉経期の女性は、短期記憶の障害、思考および業務の組織化における注意力散漫を遮蔽しつつ注意を持続することの不能を報告している。加えて、閉経期前にADDと診断される女性は、延長した閉経周辺期の間およびその後にADDの症状の悪化を報告している。非特許文献1を参照されたい。

20

【0005】

メチルフェニデートは、小児において一般に診断される神経系疾病、注意欠陥障害 (ADD)、注意欠陥多動性障害 (ADHD)、および後天的免疫不全症候群 (AIDS) もしくはAIDS関連の病状を伴う患者における認識低下を包含する神経系の障害を治療するのに使用されている。例えば、非特許文献2；非特許文献3を参照されたい。メチルフェニデートのラセミ体はまた大用量の医薬を受領する患者における認識機能を向上させることも提案されている。例えば、非特許文献4、5および6を参照されたい。

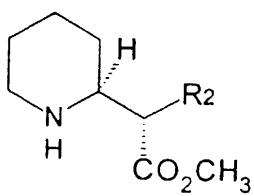
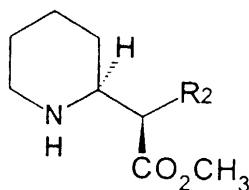
30

【0006】

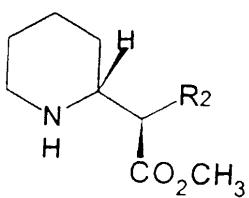
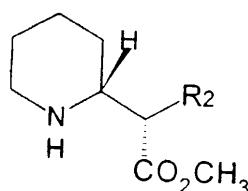
メチルフェニデートは、以下：

【0007】

【化1】

*l-threo**d-erythro*

10

*d-threo**l-erythro*

20

のような4種の別個の光学異性体として存在し、式中R₂はフェニルである。製薬学的に許容できる塩が一般に臨床で投与される。本発明により投与することもまたできる他のフェニデート薬物は、上の構造中のメチル基がC₂-C₄アルキルにより置き換えられるもの、および、R₂がC₁-C₄アルキルで場合によっては置換されるものを包含する。

【0008】

臨床的には、メチルフェニデート塩酸塩の鏡像異性体の*threo*対が、一般にADDおよびADHDの治療に投与される。該塩酸塩は一般に単に「メチルフェニデート」と称される。別の方で示されない限り、「メチルフェニデート」という用語は、メチルフェニデート、およびメチルフェニデート塩酸塩を包含するその製薬学的に許容できる塩を包含するように、本明細書で広範に使用する。

30

【0009】

メチルフェニデートの*threo*ラセミ化合物（鏡像異性体の対）は、アンフェタミンのものに質的に類似の薬理学的活性をもつ、穏やかな中枢神経系刺激薬である。メチルフェニデートのDL-*threo*ラセミ化合物の使用に伴う望ましくない副作用は、食思不振、体重減少、不眠、眩暈および気分不快を包含する。さらに、薬物リストIIにある規制薬物（Schedule II controlled substance）である該ラセミ化合物は、静脈内でまたは吸入もしくは嚥下により投与される場合に陶酔効果を生じさせ、そして従って濫用の高い潜在性をもつ。

30

【0010】

Srinivasらは、ADHDに罹っている小児へのDL-*threo*-、D-*threo*-、およびL-*threo*-メチルフェニデートの投与を研究し、そして、DL-*threo*-メチルフェニデートの薬動力学的活性がD-*threo*異性体に存することを報告した（非特許文献7）。DL-*threo*-メチルフェニデートは一般に治療で使用される一方、このラセミ化合物は、該薬物の薬理学的有効性に対し見かけ上有意の寄与をなさないL異性体を包含する。L異性体の除去は、しかしながら高価であり、また、そうする理由が存在しなかった。

40

【0011】

1-*threo*異性体を実質的に含まない、メチルフェニデートのD-*threo*異性体（2R:2'R）の使用が、高い活性レベルを保持しつつ低下した陶酔効果および患者

50

の間での濫用の低下した潜在性を同時に有するかもしれないメチルフェニデート医薬を生じさせることが発見された。特許文献1(そっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる)を参照されたい。従って、D-threo-メチルフェニデート(2R:2'R)が、低下した副作用とともに高められた治療活性を有するかもしれない、また、l-threo-メチルフェニデートは、望ましくない副作用すなわち陶酔および患者における薬物濫用の潜在性を生じさせるかもしれない。

【0012】

上述された望ましくない症状および副作用の改良された軽減方法に対する必要性が存続する。本発明はこれら、ならびに他の重要な目的に向けられる。

【特許文献1】米国特許第5,908,850号明細書

10

【非特許文献1】Brown, T. E.、Attention-Deficit Disorders and Comorbidities in Children, Adolescents and Adults、American Psychiatric Press、ワシントンDC、2000、p. 40-41にて

【非特許文献2】Brown, G.、Intl. J. Psych. Med. 25(1): 21-37(1995)

【非特許文献3】Holmesら、J. Clin. Psychiatry 50:5-8(1989)

【非特許文献4】Brueraら、Pain(1992)163-166

【非特許文献5】Yeeら、Journal of Pain and Symptom Management(1994)、Vol. 9、No. 2、122-125

【非特許文献6】Meyersら、Journal of Clinical Oncology(1998)Vol. 16、No. 7、2522-2527

【非特許文献7】Clin. Pharmacol. Ther.、52:561-568(1992)

【0013】

[発明の概要]

一局面において、本発明は、癌、もしくは化学療法、放射線治療および疼痛を管理するための医薬の投与のようなそのための治療から生じる疲労、神経行動学的緩徐化および認識に関する副作用の治療方法を提供する。さらなる局面において、本発明は、癌およびそのための治療に関連する認識機能障害(「認識に関する副作用」)および疲労により引き起こされるうつの軽減方法を提供する。本発明の方法は、L-threo-メチルフェニデートおよびerythro-メチルフェニデート双方を実質的に含まない、D-threo-メチルフェニデートもしくはその製薬学的に許容できる塩の投与を必要とする。

【0014】

本発明のいくつかの態様において、腫瘍学的状態から生じる疲労および/もしくは神経行動学的緩徐化の軽減方法が提供され、前記方法は、前記疲労もしくは神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、l-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る。

【0015】

さらなる局面において、本発明は、腫瘍学的状態の治療の施与から生じる疲労もしくは神経行動学的緩徐化の軽減方法を提供し、前記方法は、前記疲労もしくは神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、l-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る。

【0016】

腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用に苦しめられる患者を同定すること;および治療上有効な量の、l-threo異性体を実質的に含まないD-threo-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与する

20

30

40

50

ことの段階を含んで成る、腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用の軽減方法もまた、本発明により提供される。

【0017】

本発明の方法のいくつかの態様において、腫瘍学的状態の治療は、鎮痛薬、化学療法、放射線治療および外科手術を包含する、疼痛管理の投与および生物学的治療である。いくつかのとりわけ好ましい態様において、腫瘍学的状態の治療は、化学療法もしくは鎮痛薬の投与である。前述の方法のさらなる態様において、鎮痛薬は1種もしくはそれ以上のオピオイド鎮痛薬、神経ブロックもしくは他の向精神薬である。

【0018】

前述の方法のさらなる態様において、腫瘍学的状態は、充実性腫瘍および非充実性腫瘍双方を包含する全部の悪性の病状よりなる群から選択される癌である。いくつかの好ましい態様において、腫瘍学的状態は充実性腫瘍である。

10

【0019】

前述の方法のいくつかの態様において、認識に関する副作用は、鎮静、低下した認識機能、大うつ障害、もしくは神経行動学的緩徐化である。いくつかの好ましい態様において、認識に関する副作用は鎮静もしくは低下した認識機能である。

【0020】

さらなる局面において、本発明は、閉経期の症状に苦しめられる患者を同定すること；および治療上有効な量の、*l-threo*異性体を実質的に含まない*D-threo*-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る、閉経期の症状の治疗方法を提供する。

20

【0021】

前述の方法のいくつかの態様において、閉経期の症状は、短期記憶の障害、低下した認識機能、精神的抑うつ、血管運動の不安定性、神経質、興奮性、疲労、神経行動学的緩徐化および／もしくは無関心である。

【0022】

前述の方法のいくつかの好ましい態様において、*D-threo*-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩の投与は、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる。

30

[詳細な記述]

本発明の方法は、*L-threo*-メチルフェニデートおよび*erythro*-メチルフェニデート双方を実質的に含まない、*D-threo*-メチルフェニデートもしくはその製薬学的に許容できる塩の投与を必要とする。*L*異性体が商業的薬物に関連する副作用に寄与するかもしれない、および、従って活性の*D-threo*体の薬物のみを投与することが望ましいと、現在、考えられている。

【0023】

従って、本発明のいくつかの態様において、腫瘍学的状態から生じる疲労もしくは神経行動学的緩徐化の軽減方法が提供され、前記方法は、前記疲労もしくは神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、*l-threo*異性体を実質的に含まない*D-threo*-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る。

40

【0024】

さらなる局面において、本発明は、腫瘍学的状態の治療の施与から生じる疲労もしくは神経行動学的緩徐化の軽減方法を提供し、前記方法は、前記疲労もしくは神経行動学的緩徐化に苦しめられる患者を同定すること、および治療上有効な量の、*l-threo*異性体を実質的に含まない*D-threo*-メチルフェニデート(2R:2'R)もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る。

【0025】

腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用(例えば神経行動学的緩徐化)に苦しめられる患者を同定すること；および治療上有効な量の、*l-threo*異性体を実質的に含ま

50

ない D - threo - メチルフェニデート (2R : 2'R) もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る、腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用の軽減方法もまた、本発明により提供される。

【0026】

本発明の方法のいくつかの態様において、腫瘍学的状態の治療は、鎮痛薬、化学療法、放射線治療および外科手術を包含する、疼痛管理の投与および生物学的治療である。いくつかのとりわけ好ましい態様において、腫瘍学的状態の治療は化学療法もしくは鎮痛薬の投与である。前述の方法のさらなる態様において、鎮痛薬は 1 種もしくはそれ以上のオピオイド鎮痛薬、神経ブロックもしくは他の向精神薬である。

【0027】

前述の方法のさらなる態様において、腫瘍学的状態は、充実性腫瘍および非充実性腫瘍双方を包含する全部の悪性の病状よりなる群から選択される癌である。いくつかの好ましい態様において、腫瘍学的状態は充実性腫瘍である。

【0028】

前述の方法のいくつかの態様において、認識に関する副作用は、鎮静、低下した認識機能、大うつ障害、もしくは神経行動学的緩徐化である。いくつかの好ましい態様において、認識に関する副作用は鎮静もしくは低下した認識機能である。

【0029】

さらなる局面において、本発明は、閉経期の症状に苦しめられる患者を同定すること；および治療上有効な量の、1 - threo 異性体を実質的に含まない D - threo - メチルフェニデート (2R : 2'R) もしくはその製薬学的に許容できる塩を前記患者に投与することの段階を含んで成る、閉経期の症状の治疗方法を提供する。

【0030】

前述の方法のいくつかの態様において、閉経期の症状は、短期記憶の障害、低下した認識機能、精神的抑うつ、血管運動の不安定性、神経質、興奮性、疲労、神経行動学的緩徐化および／もしくは無関心である。

【0031】

前述の方法のいくつかの好ましい態様において、D - threo - メチルフェニデート (2R : 2'R) もしくはその製薬学的に許容できる塩の投与は、患者の睡眠パターンを妨害することもしくは食思不振の挙動を引き起こすことなく有効な治療を生じさせる。

【0032】

薬動力学的に活性の D - threo 体のメチルフェニデートの投与は、患者の睡眠パターンの妨害もしくは食思不振の挙動のような最小限の望ましくない副作用を伴い、1 日中、有効な治療を提供するかもしれない。D - threo 異性体の有益な効果は、D - threo 異性体が L - threo 異性体とともに投与される場合よりもそれが単独で投与される場合により長期間持続することが、驚くべきことにかつ予期しないことに発見された。

【0033】

本発明はいずれかの特定の論理により束縛されることを意図していない一方、L 異性体は D 異性体に対するアンタゴニストとして機能すると考えられる。従って、本発明の別の局面は、D - threo メチルフェニデートのある血清レベルを有する患者に L - threo メチルフェニデートを投与することを含んで成る、メチルフェニデート薬物の効果の緩和もしくは打ち消す方法を提供する。

【0034】

本発明者らは、ADD の情況において、D - threo メチルフェニデートが最低 6 時間の DL - メチルフェニデートより長い作用の持続時間を持つことを観察した。L 異性体を含まない D - threo 異性体を投与された患者は、6 時間の時間点で、DL - threo ラセミ化合物もしくはプラセボを受領した患者より、客観的検査においてより良好な成績を挙げた。対照的に、DL - threo ラセミ化合物を受領した患者は、プラセボを受領したものより後のその時間の期間後により良好な成績を挙げなかつた。さらに、

10

20

30

40

50

同一患者の主観的観察結果は、D-threo異性体のみを受領したものが、DL-threoラセミ化合物を受領したものがなしたよりも長時間、該薬物の有益な効果を経験したこと示した。

【0035】

D-threo メチルフェニデートが、癌による、ならびに化学療法、放射線治療、骨髄移植、幹細胞移植、および疼痛を管理するための医薬の投与のような癌の治療の施与により悪化される、疲労、神経行動学的緩徐化、および他の認識異常（「認識に関する副作用」）により冒される患者の治療においてとりわけ有用であることができると期待される。こうした認識異常の例は、限定されるものでないが、神経行動学的緩徐化、鎮静、低下した実行機能、低下した認識機能、大うつ障害および損なわれた生活の質を挙げることができる。10

【0036】

本明細書で使用されるところの「腫瘍学的状態」という用語は、全部の癌、例えば充実性腫瘍および非充実性腫瘍を包含する全部の悪性の病状を意味することを意図している。「腫瘍学的状態」の例は、皮膚、口腔、脳および他の神経組織、骨、肺、結腸および直腸、膵、前立腺、尿路の癌、白血病ならびにリンパ腫を包含する。

【0037】

本明細書で使用されるところの「腫瘍学的状態の治療の施与から生じる」という用語は、示される症状もしくは病状が、癌の治療もしくは癌の症状の管理に使用される治療薬の投与により全体としてもしくは部分的に引き起こされる（すなわちその副作用である）ことを意味することを意図している。癌の治療に使用される作用物質の例は、化学的および放射線治療薬双方を包含する化学療法剤、ならびに放射線を包含する。癌の症状の管理に使用される作用物質の例は、オピオイドもしくはオピオイド様鎮痛薬および非ステロイド性抗炎症薬のような鎮痛薬を包含する。20

【0038】

本明細書で使用されるところの「腫瘍学的状態の治療の認識に関する副作用を軽減すること」という用語は、腫瘍学的状態の治療の施与により全体としてもしくは部分的に引き起こされる認識に関する副作用の重症度を小さくすることを意味する。本明細書で使用されるところの「認識に関する副作用」という用語は、癌の治療に使用される作用物質の投与から全体としてもしくは部分的に生じる1種もしくはそれ以上の認識機能の障害を示す。認識に関する副作用の例は、鎮静、神経行動学的緩徐化、低下した認識機能、うつ、無関心、低下した性衝動および離人症を包含する。「低下した認識機能」という用語は、思考、注意、認識および／もしくは記憶のいずれかのもしくは全部の局面での低下を意味することを意図している。30

【0039】

本明細書で使用されるところの「閉経期」という用語は、月経活動の永続的停止を示す期間のその通常の意味を与えられる。「閉経期の症状」という用語は、血管運動の不安定性、神経質、興奮性、疲労、神経行動学的緩徐化、無関心、精神的抑うつおよび短期記憶の障害を包含する、閉経期に関連する症状を包含することを意図している。本明細書で使用されるところの「実行機能異常」という用語は、限定されるものでないが、注意を集中すること、目標に関連した拳動、戦略的計画策定および問題解決を司る認識機構の1種もしくはそれ以上の異常を挙げることができることを意図している。40

【0040】

本発明の方法は、原発性もしくは転移性いずれかの全部の型の癌を伴う外来患者を包含する患者での使用を見出すであろう。

【0041】

本発明の一方法により、L-threo メチルフェニデートおよびerythro メチルフェニデートを実質的に含まない、D-threo メチルフェニデートの投薬形態が投与される。本明細書で使用されるところの「実質的に含まない」は、投薬形態が、L-threo およびerythro 体を除外して、最低約95パーセント、好ましくは

10

20

30

40

50

最低約 97 パーセント、およびより好ましくは最低約 99 パーセントの D - threo 異性体を含んで成ることを意味する。D - threo 体は当業者に既知の方法により単離することができる。

【 0042 】

本発明により、D - threo メチルフェニデートは多様な投薬レジメンのいずれかで投与することができる。こうしたレジメンは、慢性の単回のボーラス投薬量、すなわち、一用量を予め決められた時間の期間、例えば 24 時間で投与する場合を包含する。さらなる投薬レジメンは、複数の投薬量が人的に投与されるもの、および、パルス状 (pulse) 放出投薬形態のような複数の投薬量を効果的に模倣する単一の投薬形態が投与される投薬形態を包含する。本発明で有用なさらなる投薬形態は、遅延放出および長時間放出（すなわち「調時放出」）投薬形態を包含する。個々の患者に適切な投薬形態の選択は個々の状況に依存することができ、そして当業者に明らかであろう。10

【 0043 】

本明細書で使用されるところの「慢性の」は、治療を必要とする患者を治療する目的上の、連続的、定期的、長期の治療的投与、すなわち、例えば毎日、最低数週間もしくは数ヶ月ないし数年の時間の期間の間のような、実質的中断を伴わない定期的投与を指す。

【 0044 】

本明細書で使用されるところの「ボーラス」は、单一事象としての薬物の投与を指す。「ボーラス」という用語は、持続性放出、パルス状 (pulsed) 放出および調時放出のような投薬形態を除外することを意図しており、そして、単一用量を送達するのに使用することができるいかなる投薬形態も包含する。本発明によれば、ボーラスは、好ましくは、1 日 1 回、より好ましくは朝に、治療の必要な患者に投与される。本発明のボーラス投薬量は、当業者に既知のいずれかの慣習的形態で投与してよい。適する投与方法は、経口の投薬形態、注入 (injection) および注入 (infusion) を包含する。20

【 0045 】

製薬学的使用のために、本明細書に記述されるところの L - threo メチルフェニデートおよび erythro メチルフェニデートを実質的に含まない D - threo メチルフェニデートは、例えば、溶液、懸濁剤、錠剤、カプセル剤、軟膏剤、エリキシル剤および注入可能な組成物のような、製薬学的に許容できる担体中に取り込まれることができる。製薬学的製剤は、一般に、約 1 % から約 90 重量 % までの有効成分を含有することができる。単一の投与剤形にある製剤すなわち「単位投与剤形」は、好ましくは約 20 % から約 90 % までの有効成分を含有する。本明細書で使用されるところの「有効成分」という用語は、本明細書に記述されるところの L - threo メチルフェニデートおよび erythro メチルフェニデートを実質的に含まない D - threo メチルフェニデート、その塩、ならびに他の製薬学的有効成分との本明細書に記述されるところの D - threo メチルフェニデートの混合物を指す。例えば錠剤もしくはカプセル剤のような投薬単位形態は、典型的には約 0.001 から約 1.0 g までの有効成分を含有する。製薬学的製剤は経口で、非経口でもしくは局所で投与してよい。本明細書に記述される化合物を含有する製薬学的製剤は、例えば慣習的混合、造粒、溶解もしくは凍結乾燥のような当業者に既知の方法により製造してよい。経口の投薬形態は、カプセル剤、丸剤、錠剤、トローチ (troches) 、トローチ剤 (lozenges) 、溶融物、散剤、溶液、懸濁剤および乳剤を包含する。本発明により提供される経口の投薬形態は、錠剤、カプレット剤などの形態にあることができ、そして、ほぼ球形の、立方体形状の、卵形の、豆形の、もしくは長円のような薬物の経口投与に適するいずれかの形状のものであることができる。経口の投薬形態について、例えば、化合物は、1 種もしくはそれ以上の固体の製薬学的に許容できる担体と組合せ、場合によっては、生じる混合物を造粒してよい。例えば流動調節剤および滑沢剤のような製薬学的に許容できる補助物質を場合によっては包含してよい。適する担体は、例えば、糖、セルロース調製物、リン酸カルシウムのような增量剤；ならびに、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ならびに例えばト30

10

20

30

40

50

ウモロコシデンブン、バレイショデンブン、コメデンブンおよびコムギデンブンのようなデンブンのような結合剤を包含する。該投薬形態は、不規則に造形されてよい顆粒の形態にあってもよい。該投薬形態は、粒子を含有するカプセルを含むことができる。経口で投与可能な製薬学的製剤の例は、ゼラチンよりなる乾式充填カプセル、ならびにゼラチンおよびグリセロールもしくはソルビトールのような可塑剤よりなる軟封止 (soft sealable) カプセルである。乾式充填カプセルは、例えば増量剤、結合剤、流動促進剤および安定剤と混合状態の粒状体の形態の有効成分を含有してよい。軟カプセル中では、有効成分は、好ましくは、場合によっては安定剤の存在下に例えば脂肪酸、パラフィン油もしくは液体ポリエチレングリコールのような適する液体補助物質に溶解もしくは懸濁される。他の経口の投与可能な形態は、例えば約 0.1% から 2.0% までの濃度、もしくは例えば約 2 から約 5 ミリリットルまでの量で投与される場合に適する単一用量を提供する類似の濃度の懸濁された形態の有効成分を含有するシロップ剤を包含する。経口の液体の投薬形態での使用に適する賦形剤は、製薬学的に許容できる界面活性剤、懸濁化剤もしくは乳化剤の添加を伴うかもしくは伴わないかのいずれかの、水ならびにアルコール、例えばエタノール、ベンジルアルコールおよびポリエチレンアルコールのような希釈剤を包含する。乳のような液体と組み合わせるため粉末にされたもしくは液体の濃縮物もまた適する。こうした濃縮物は単一用量の量で包装してもまたよい。

【0046】

本発明により、本明細書に記述されるところの D-threo メチルフェニデートは、製薬学的担体を含む生理学的に許容できる希釈剤中の注入可能な投薬量の該化合物として、非経口で、すなわち、皮下で、静脈内に、筋肉内に、もしくは腹腔内に投与してよい。非経口投与のための溶液は注入溶液の形態にあってよい。製薬学的担体は、例えば、石鹼もしくは洗剤のような製薬学的に許容できる界面活性剤、ペクチン、カーボマー、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースもしくはカルボキシメチルセルロースのような懸濁化剤、または乳化剤、あるいは他の製薬学的に許容できる補助物質の添加を伴うもしくは伴わない、水、生理的食塩水、水性 D-ブドウ糖および関係した糖の溶液、エタノールのようなアルコール、プロピレングリコールもしくはポリエチレングリコールのようなグリコール、2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラン-4-メタノールのようなグリセロールケタール、ポリ(エチレングリコール)400のようなエーテル、油、脂肪酸、脂肪酸エステルもしくはグリセリドのような滅菌の液体もしくは液体の混合物であってよい。非経口製剤で使用してよい油の例は、例えばラッカセイ油、ダイズ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、オリーブ油、ワセリンおよび鉱物油のような石油、動物、植物もしくは合成油を包含する。適する脂肪酸は、例えばオレイン酸、ステアリン酸およびイソステアリン酸を包含する。適する脂肪酸エステルはエチルオレエートおよびイソブロピルミリステートを包含する。適する石鹼は、脂肪酸のアルカリ金属、アンモニウムおよびトリエタノールアミン塩を包含する。適する洗剤は、ハロゲン化ジメチルジアルキルアンモニウムおよびハロゲン化アルキルビリジニウムのような陽イオン性洗剤；アルキル、アリールおよびオレフィンスルホネート、モノグリセリドサルフェートおよびスルホスクシネートのような陰イオン性洗剤；脂肪アミンオキシド、脂肪酸アルカノールアミドおよびポリオキシエチレンプロピレンコポリマーのような非イオン性洗剤；ならびに、アルキル-(アミノ)プロピオネートおよび 2-アルキルイミダゾリン四級アンモニウム塩のような両親媒性洗剤；ならびに、洗剤の混合物を包含する。非経口製剤は、典型的には、溶液中に最低約 0.01 重量 % の有効成分を含有する。保存剤および緩衝剤もまた有利に使用してよい。注入懸濁剤は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトールもしくはデキストランのような粘度を増大させる物質を包含してよく、また、安定剤もまた包含してよい。注入の部位での刺激を最小限にするために、注入可能な組成物は、約 1.2 から約 1.7 までの親水-親油バランス (HLB) を有する非イオン性界面活性剤を含有してよい。こうした製剤中の界面活性剤の量は、約 5% から約 1.5 重量 % までの範囲にわたる。界面活性剤は、上の HLB を有する单一成分、または、所望の HLB を有する 2 種もしくはそれ以上の成分の混合物であってよい。有用な界面活性剤の具体的な例は

、例えばソルビタンモノオレエートのようなポリエチレンソルビタン脂肪酸エステルを包含する。

【0047】

非経口投与に加えて、本明細書に記述されるところの D - threo メチルフェニデートは、鼻投与のために、とりわけ散剤、点鼻薬もしくはエアゾル剤の形態で処方することができる。本発明の化合物はまた、例えば経皮貼付剤を介して経皮でも投与することができる。

【0048】

特定の患者を治療するための投薬量で使用されるべき D - threo メチルフェニデートの好ましい量は、当業者により容易に決定されることがある。適切な投薬量を決定する因子は、患者の体重および年齢、治療されている障害の型および程度、ならびに他の障害およびある場合は該患者が服用している他の医薬を包含する患者の他の状態を包含する。一般に、D - threo メチルフェニデートの投薬量は、約 0 . 0 1 m g / k g 患者体重から約 1 m g / k g 患者体重までであることができる。適切な量は当業者により決定されることがある。例えば、比較的小さな小児は、一般に約 0 . 0 3 から約 0 . 3 m g / k g までの用量を必要とすることができる一方、より大きな小児もしくは成人は、約 0 . 1 m g / k g から約 0 . 4 もしくは 0 . 5 m g / k g までの用量を必要とするかもしれない。

【0049】

癌を伴う患者を治療する医師は、一般に、所望の治療効果が達成されるまでメチルフェニデートの用量を滴定する (titrate) ことができる。例えば、疼痛管理のためオピオイド鎮痛薬を受領する、癌を伴う患者は、最初、オピオイド鎮痛薬の時に 2 . 5 m g の最小用量の d - MPH を 1 日 2 回投与されることができ、臨床上正当化される用量の増大を伴なう。

【0050】

本明細書に記述される認識の欠陥を伴う患者による応答は、一般に、2つの型の測定、すなわち、数学テストを行うことのような課題に集中し (concentrate) かつ集中された (focused) まま留まる患者の能力の客観的尺度；および患者の遂行の主観的なスコアにより決定される。

【0051】

以下の実施例は、本発明を単に具体的に説明し、そしていかなる方法でも本発明の範囲の制限とみなされるべきでない。これらの実施例およびそれらの同等物は、本開示および付随する請求の範囲に照らして当業者により明らかになるであろう。

実施例：

症状の決定

患者は、当該技術分野で既知の検査のいずれかにより認識障害について評価することができる。例えば、高感受性認識スクリーニング (High Sensitivity Cognitive Screen) (HSCS) は、6つの認識領域、すなわち記憶、言語、視覚運動、空間、注意 / 集中、ならびに自己制御および計画策定を試験することができる（例えば、Faust D. と Fogel B. S. : The development and initial validation of a sensitive bedside cognitive screening test. J. Nerv. Ment. Dis. ; 177 : 25 - 31, 1989 を参照されたい）。

【0052】

包括的認識機能は、ミニメンタル・ステート検査 (Mini-Mental State Exam) (MMSE；例えば、Folstein M. F. 、 Folstein S. E. 、 McHugh P. R. : "Minimetal State" : a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatry Res. 12 : 189 - 198, 1975 を参照されたい) により

10

20

30

40

50

評価することができる。注意および集中は、試験作成検査 (Trial Making Test) - A部(例えば、Reitan, R. M.: Validity of the Trial Making Test as an indicator of organic brain damage. Perceptual Motor Skills 8: 271-276, 1958を参照されたい)、ならびに指スパンの前方および後方検査 (Digit Span, Forward and Backward test)(例えば、Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised Manual. New York; Psychological Corporation, 1981を参照されたい))を介して評価することができる。

10

【0053】

視空間技能は、例えば改訂 Rey Osterrieth複雑図形検査 (Revised - Rey Osterrieth Complex Figure test)(例えば、Osterrieth R. A. Le test de copie d'une fugure complexe. Archives de Psychologie, 1944, 30, 206-356を参照されたい)により評価することができる。言語機能の障害は、例えば語彙流暢性 (Verbal Fluency)(F-A-S)検査(例えば、Kaplan, E. F., Goodglass, H., Weintraub, S. The Boston Naming Test. Boston: E. Kaplan & H. Goodglass, 1978を参照されたい)により評価することができる。

20

【0054】

学習障害は、例えば、カリフォルニア語彙学習検査 (California Verbal Learning Test)(例えば、Delis, D. C., Kramer, J. H., Kaplan, E., Ober, B. A. California Verbal Learning Test - Research Edition. The Psychological Corp., ニューヨーク、1987を参照されたい)により評価することができる。

【0055】

記憶障害は、例えば、改訂 Rey Osterrieth複雑図形 (Revised - Rey Osterrieth Complex Figure)、直後再生検査 (Immediate Recall test)および/もしくは改訂 Rey Osterrieth複雑図形 (Revised - Rey Osterrieth Complex Figure)、遅延再生検査 (Delayed Recall test)、(例えば、Osterrieth RA、上記を参照されたい) ; カリフォルニア語彙学習検査 (California Verbal Learning Test)、直後再生 (Immediate Recall)、および/もしくはカリフォルニア語彙学習検査 (California Verbal Learning Test)、遅延再生 (Delayed Recall)、カリフォルニア語彙学習検査 (California Verbal Learning Test)、認識 (Recognition)(例えば Delisら、上記を参照されたい)により評価することができる。

30

【0056】

実行機能障害は、例えば、試験作成検査 (Trial Making Test) - B部(例えば、Reitanら、上記を参照されたい)により評価することができる。

【0057】

生活の質は、FACT - F 検査 (疲労の尺度 (Fatigue Scale))、FACT - F 検査 (癌治療の機能的評価 - 疲労の尺度 (Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue Scale))、FACT - G 検査 (癌治療の機能的評価 - 全般的尺度 (Functional Assessment of Cancer Therapy - General Scale))、およびFACT - BR 検査 (癌治療の機能的評価 - 脳の下位尺度 (Functional

40

50

1 Assessment of Cancer Therapy - Brain Subscale)、(例えば、Cella, D. F.、Tulsky, D. S.、Gray, G.、Sarafian, B.、Linn E. Bonomi, A.ら: The functional assessment of cancer therapy scale: development and validation of the general measure. J. Clin. Oncol. 11: 570-579、1993; Weitzner, M. A.、Meyers, C. A.、Gelke, C. K.、Byrne, K. S.、Cella, D. F.、Levin, V. A.: The Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) scale: Development of a brain subscale 10 and revalidation of the general version (FACT-G) in patients with primary brain tumors. Cancer 75: 1151-1161、1995; および、Yellin, S. B.、Cella, D. F.、Webster, K.、Blendowsky, C.、Kaplan, E. : Measuring fatigue and other anemia-related symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System.、J. Pain Symptom Manage. 13: 63-74、1997を参照されたい)により評価することができる。前述の刊行物のそれぞれはそっくりそのまま引用することにより本明細書に組み込まれる。 20

【0058】

うつは、例えば、疫学研究センターうつ(Center for Epidemiologic Studies Depression)(CES-D)尺度(例えば、Randloff, L. S. : The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. Applied Psychological Measurement 1: 385-401、1977を参照されたい)、もしくはベック抑うつ尺度(Beck Depression Inventory)(BDI)(例えば、Beck, A. T. と Beamesderfer, A: Assessment of depression: the Depression Inventory. Mod. Probl. Pharmacopsychiatry; 7: 155-169、1974を参照されたい)により評価することができる。 30

【実施例1】

【0059】

成人癌患者における化学療法に関係した認識機能障害の治療におけるD-threo-メチルフェニデート塩酸塩(d-MPH)の投与。

【0060】

好みくは治療前2ヶ月以内に最低1周期の細胞傷害性の化学療法を受領しあつ認識機能障害の1種もしくはそれ以上の症状を表す患者を、d-MPH治療の候補として評価する。治療の開始前に、患者を以下、すなわち病歴/随伴疾病、身体検査、12誘導心電図、慣例の臨床検査および認識機能の評価について、評価する。認識機能の検査は、当業者に既知のもの、例えば上述されたものを包含することができる。メチルフェニデートの使用に対する医学的禁忌を有しない患者に、その後、当初はd-MPH 5mg/日(4ないし6時間離れて投与される2.5mg 1日2回)を投与する。該用量は、用量増大を排除する有害な影響が存在せずかつ有意の治療応答が存在しない場合に、臨床上正当化されるとおり増大させてよい。1日用量は1日あたり2もしくは3回投与することができる。最大用量は、1日あたり2ないし3回投与される50mg/日であることができる。 40

【0061】

患者を、疲労、神経行動学的緩徐化、鎮静、低下した認識機能および大うつ障害の1種もしくはそれ以上について定期的に評価する。前述の治療を受領する患者は、前述の症状 50

の1種もしくはそれ以上の軽減を表すことができる。

【実施例2】

【0062】

閉経期の女性の治療におけるD-threo-メチルフェニデート塩酸塩(d-MPH)の投与。

【0063】

実行機能異常、低下した認識機能、精神的抑うつ、血管運動の不安定性、神経質、興奮性、疲労、神経行動学的緩徐化、無関心、もしくは短期記憶の障害を包含する1種もしくはそれ以上の症状を表す閉経期の女性を、d-MPH治療の候補として評価する。治療の開始前に、患者を以下、すなわち病歴/随伴疾病、身体検査、12誘導心電図、慣例の臨床検査、および症状の重症度の評価について評価する。10

【0064】

メチルフェニデートの使用に対する医学的禁忌を有しない患者に、その後、当初はd-MPH 5mg/日(4ないし6時間離れて投与される2.5mg 1日2回)を投与する。該用量は、用量増大を排除する有害な影響が存在せずかつ有意の治療応答が存在しない場合に、臨床上正当化されるとおり増大させてよい。1日用量は1日あたり2もしくは3回投与することができる。最大用量は、1日あたり2ないし3回投与される50mg/日であることができる。患者の至適用量が決定されれば、患者は最低2週間、この用量で留まることができる。

【0065】

患者を、実行機能異常、低下した認識機能、精神的抑うつ、血管運動の不安定性、神経質、興奮性、疲労、神経行動学的緩徐化、無関心、もしくは短期記憶の障害の1種もしくはそれ以上について評価する。前述の治療を受領する患者は、前述の症状の1種もしくはそれ以上の軽減を表すことができる。20

【実施例3】

【0066】

以前に注意欠陥障害(ADD)と診断された閉経期の女性の治療におけるD-threo-メチルフェニデート塩酸塩(d-MPH)の投与。

【0067】

以前に注意欠陥障害(「ADD」と診断されかつ悪化されたADDの症状を有すると疑われる閉経期の女性を、以前に公発表された方法(例えば、American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders、第4版(DSM-IV)。ワシントンDC、1994、pp 78-85を参照されたい)に従ってADDの1種もしくはそれ以上の症状について評価する。30

【0068】

メチルフェニデートの使用に対する医学的禁忌を有しない患者に、その後、当初はd-MPH 5mg/日(4ないし6時間離れて投与される2.5mg 1日2回)を投与する。該用量は、用量増大を排除する有害な影響が存在せずかつ有意の治療応答が存在しない場合に、臨床上正当化されるとおり増大させてよい。1日用量は1日あたり2もしくは3回投与することができる。最大用量は、一般に、1日あたり2ないし3回投与されるおよそ50mg/日であることができる。40

【0069】

患者を治療の有効性について定期的に評価する。前述の治療を受領する患者は、前述の症状の1種もしくはそれ以上の軽減を表すことができる。

【0070】

本明細中で挙げられるもしくは引用される特許、出願および印刷された刊行物のそれぞれは、これによりそっくりそのまま引用することにより組み込まれることを意図している。

【0071】

10

20

30

40

50

当業者が認識するであろうとおり、多数の変更および改変を、本発明の好ましい態様に對して本発明の技術思想から離れることなく行ってよい。全部のこうした変形物は本発明の範囲内にあることを意図している。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US02/22039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
IPC(7) : A61K 31/445 US CL : 514/317 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. : 514/317		
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) CAPLUS, MEDLINE, USPATFUL, PCTFUL		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 5,908,850 A (ZEITLIN et al) 01 June 1999(01.06.1999), see claims.	1-46
A	US 5,733,756 A (ZEITLIN et al) 31 March 1998 (31.03.1998), see claims and column 1.	1-46
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p>		<p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"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</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</p> <p>"&" document member of the same patent family</p>
Date of the actual completion of the international search 09 SEPTEMBER 2002	Date of mailing of the international search report 23 JAN 2003 (23.01.03)	
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-8280	<p>Authorized officer <i>Victrie Kim</i> Telephone No. (703) 305-1234</p>	

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 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
C 0 7 D 211/34	C 0 7 D 211/34	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N,0,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 ケタニ , ビクラム

アメリカ合衆国ニュージャージイ州0 7 0 7 8 シヨートヒル・オークヒルロード3 0

(72)発明者 ゼイトリン , アンドリュー・エル

アメリカ合衆国ニュージャージイ州0 7 9 2 0 バスキングリッジ・リバーサイドドライブ2 9

(72)発明者 ダリアニ , マグスード・エム

アメリカ合衆国ニュージャージイ州0 7 0 2 3 ファンウッド・バイロンレーン1 1

(72)発明者 スターリング , デイビッド・アイ

アメリカ合衆国ニュージャージイ州0 8 8 7 6 ブランチバーグ・ラウンドヒルロード3 2 8 1

F ターム(参考) 4C054 AA02 BB01 CC01 DD04 DD19 EE01 FF01

4C086 AA01 BC21 GA16 MA01 MA04 NA14 ZA05 ZA12 ZA15 ZA81
ZB26 ZC21