

(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2019-513826

(P2019-513826A)

(43) 公表日 令和1年5月30日(2019.5.30)

| (51) Int.Cl.                 | F 1           | テーマコード (参考) |
|------------------------------|---------------|-------------|
| <b>A61K 31/352</b> (2006.01) | A 61 K 31/352 | 4 C 0 8 6   |
| <b>A61P 35/00</b> (2006.01)  | A 61 P 35/00  |             |
| <b>A61P 35/04</b> (2006.01)  | A 61 P 35/04  |             |
| <b>A61P 15/00</b> (2006.01)  | A 61 P 15/00  |             |
| <b>A61K 31/353</b> (2006.01) | A 61 K 31/353 |             |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 56 頁)

|               |                              |          |   |
|---------------|------------------------------|----------|---|
| (21) 出願番号     | 特願2019-503597 (P2019-503597) | (71) 出願人 | 518356338<br>ノクソファーム リミティド<br>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 |
| (86) (22) 出願日 | 平成29年4月6日 (2017.4.6)         | (74) 代理人 | 100099759<br>弁理士 青木 篤   |
| (85) 翻訳文提出日   | 平成30年12月4日 (2018.12.4)       | (74) 代理人 | 100123582<br>弁理士 三橋 真二  |
| (86) 國際出願番号   | PCT/AU2017/050299            | (74) 代理人 | 100117019<br>弁理士 渡辺 陽一  |
| (87) 國際公開番号   | W02017/173496                | (74) 代理人 | 100141977<br>弁理士 中島 勝   |
| (87) 國際公開日    | 平成29年10月12日 (2017.10.12)     | (74) 代理人 | 100150810<br>弁理士 武居 良太郎   |
| (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)                      |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | PCT/AU2016/050674            |          |   |
| (32) 優先日      | 平成28年7月28日 (2016.7.28)       |          |   |
| (33) 優先権主張国   | オーストラリア (AU)                 |          |   |
| (31) 優先権主張番号  | 62/461, 559                  |          |   |
| (32) 優先日      | 平成29年2月21日 (2017.2.21)       |          |   |
| (33) 優先権主張国   | 米国 (US)                      |          |   |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】放射線療法の改善

## (57) 【要約】

放射線療法に対するアブスコバル、完全または部分応答を誘発する方法であって、イソフラン化合物を投与することと、複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射することとを含む方法。

## 【特許請求の範囲】

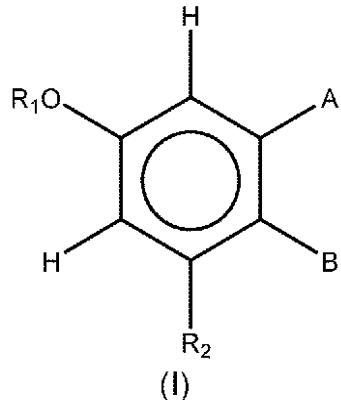
## 【請求項 1】

個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する方法であって、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、

- 式 I

## 【化 1】



10

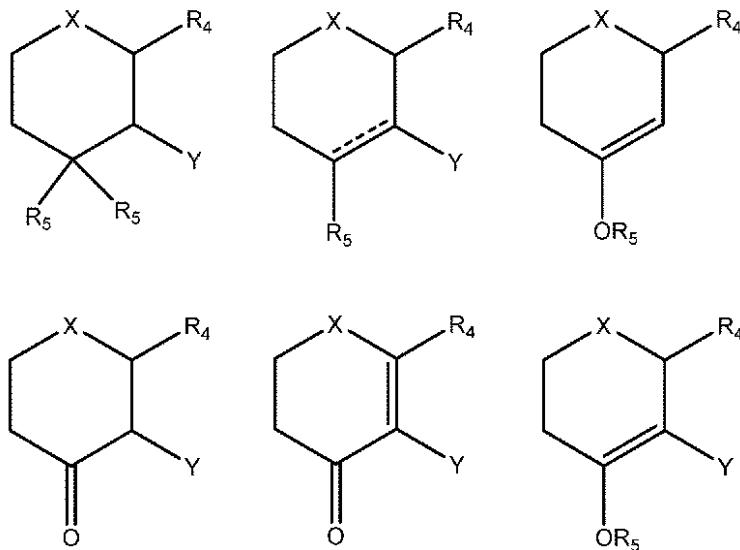
(式中、

$R_1$  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) 20  
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 2】



30

40

から選択される 6 員環を形成し、式中、

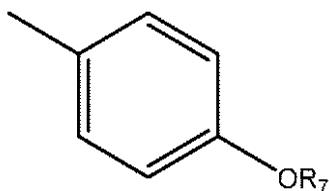
$R_4$  は、H、 $COR_D$  (式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である)、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) または  $CONHR_E$  (式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、

$R_5$  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、前記 2 個の  $R_5$  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、

50

Y は、  
【化 3】



であり、

10

式中、R<sub>7</sub> は、H または C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> 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)

の化合物を前記個体に投与すること、

- 前記複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように前記個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する前記個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、前記化合物の前記投与および前記個体の前記照射に続いて退縮する、もたらすこと

20

を含み、それにより、前記個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する、方法。

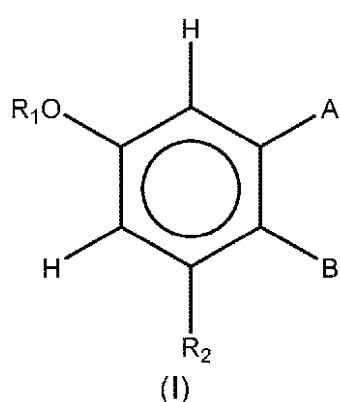
【請求項 2】

個体においてがん療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記がん療法は、前記個体の前記腫瘍の全てより少ないものの照射を伴う放射線療法であり、前記方法は、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、  
- 式 I

【化 5】

30



40

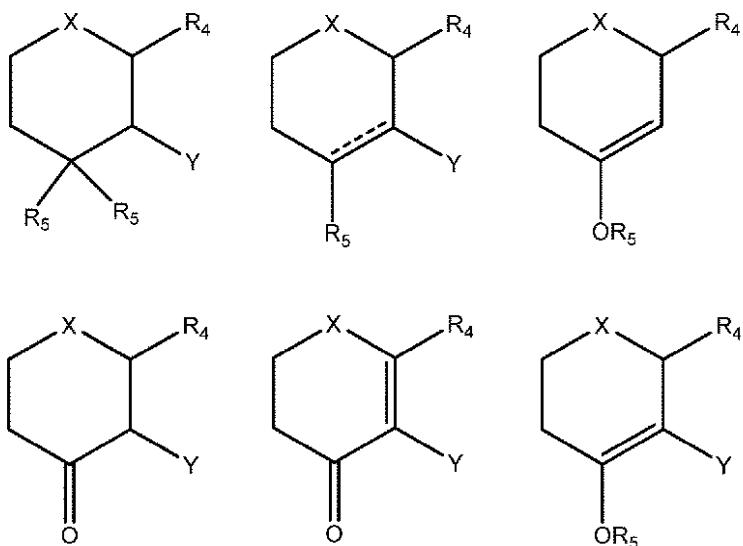
(式中、

R<sub>1</sub> は、H または R<sub>A</sub>CO (式中、R<sub>A</sub> は、C<sub>1</sub> ~ C<sub>10</sub> アルキルまたはアミノ酸である)  
であり、

R<sub>2</sub> は、H、OH または R<sub>B</sub> (式中、R<sub>B</sub> は、アミノ酸である) もしくは COR<sub>A</sub> (式中、R<sub>A</sub> 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6】



10

20

30

40

から選択される6員環を形成し、式中、

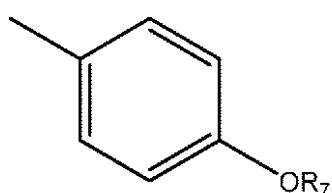
$R_4$ は、H、 $COR_D$ （式中、 $R_D$ は、H、OH、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）、 $CO_2R_C$ （式中、 $R_C$ は、 $C_{1~10}$ アルキルである）、 $COR_E$ （式中、 $R_E$ は、H、 $C_{1~10}$ アルキルまたはアミノ酸である）または $CONHR_E$ （式中、 $R_E$ は、先に定義された通りである）であり、

$R_5$ 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、前記2個の $R_5$ 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7】



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8】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す）

の化合物を前記個体に投与すること、

- 前記腫瘍の全てより少ないものが照射されるように前記個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する前記個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、前記化合物の前記投与および前記個体の前記照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、前記個体においてがん療法に対する完全または部分応答を誘発する、方法。

## 【請求項3】

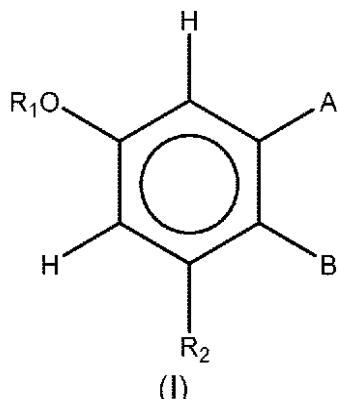
50

個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記放射線療法は、前記個体の前記腫瘍の全てより少ないものの照射を伴い、前記方法は、

- 複数の腫瘍を有し、かつ式 I の化合物を受けた個体を、前記複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、前記個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発すること

を含み、前記式 I の化合物は、構造：

【化 9】



10

20

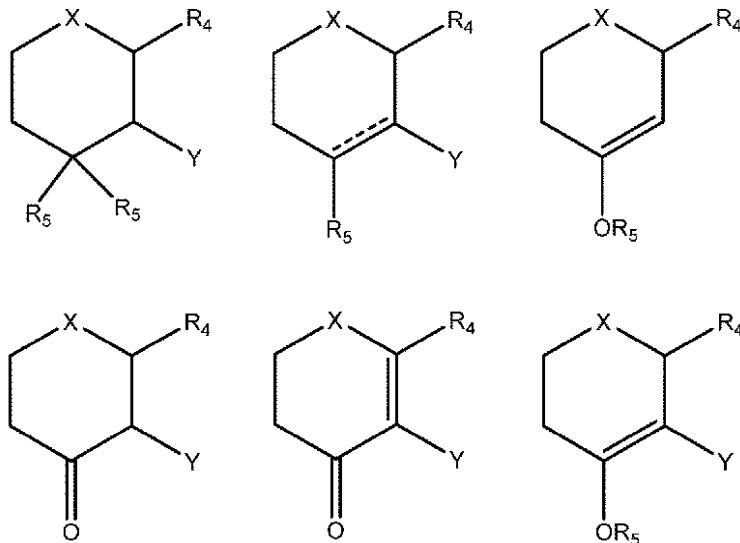
(式中、

$R_1$  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 10】



30

40

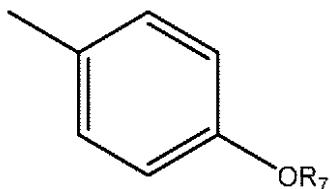
から選択される 6 員環を形成し、式中、

$R_4$  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)、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1~10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である) 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  $COR_C O$   $R_E$  (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 R<sub>5</sub> 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 1 1】



10

であり、  
 式中、R<sub>7</sub> は、H または C<sub>1～10</sub> アルキルであり、および  
 【化 1 2】

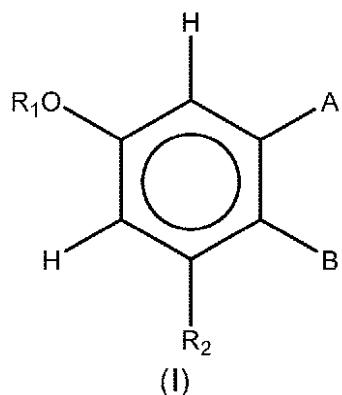
“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)  
 を有する、方法。

【請求項 4】

がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発するための、式 I  
 【化 1 3】

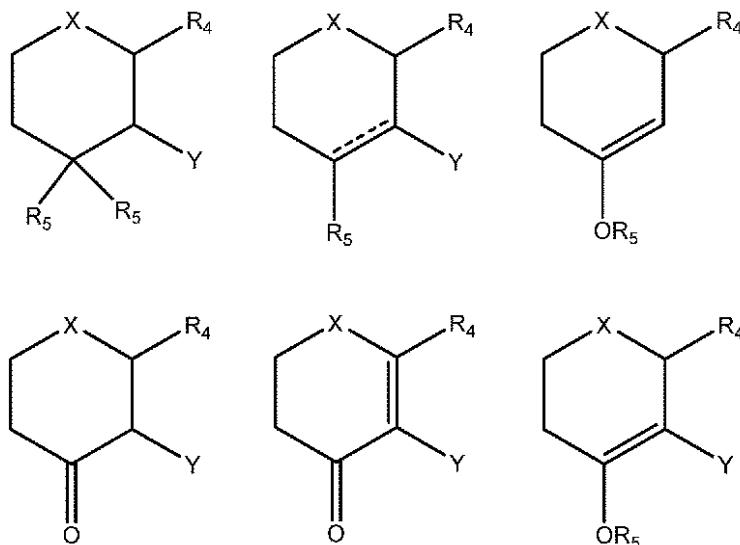
20



30

(式中、  
 R<sub>1</sub> は、H または R<sub>A</sub>CO (式中、R<sub>A</sub> は、C<sub>1～10</sub> アルキルまたはアミノ酸である)  
 であり、  
 R<sub>2</sub> は、H、OH または R<sub>B</sub> (式中、R<sub>B</sub> は、アミノ酸である) もしくは COR<sub>A</sub> (式中  
 、R<sub>A</sub> 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14】



10

20

30

40

から選択される6員環を形成し、式中、

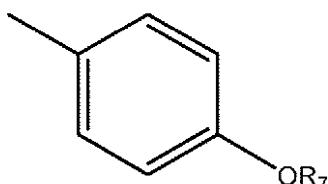
$R_4$  は、H、 $COR_D$ （式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である）、 $CO_2R_C$ （式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである）、 $COR_E$ （式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である）または $CONHR_E$ （式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである）であり、

$R_5$  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、前記2個の $R_5$  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15】



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16】

“—”

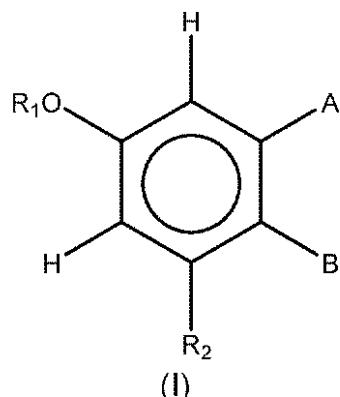
は、単結合または二重結合のいずれかを表す）

の化合物の使用であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも1つの照射されていない腫瘍を含む、使用。

## 【請求項5】

がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発することにおいて使用するための、式I

【化17】



10

(式中、

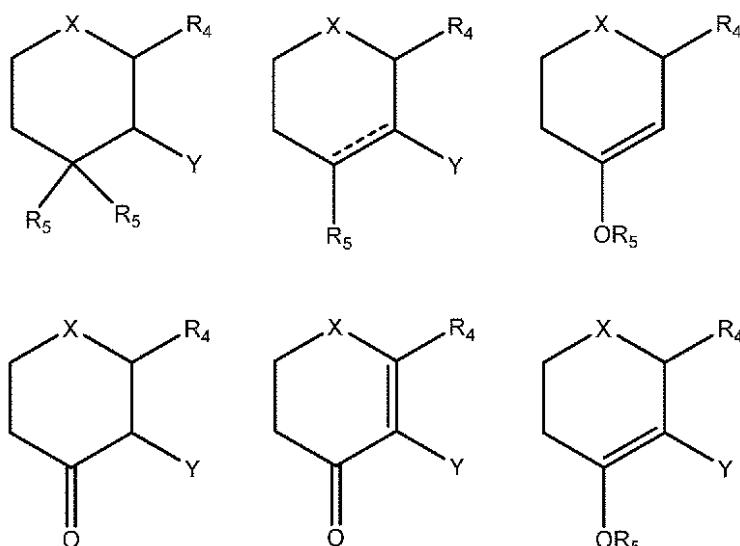
$R_1$  は、H または  $R_A CO$  (式中、 $R_A$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) であり、

$R_2$  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、群

【化18】

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、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) 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、

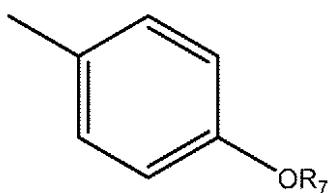
$R_5$  は、H、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、先に定義された通りである) または  $COR_CO$  ( $R_E$  (式中、 $R_C$  および  $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、2 個の  $R_5$  基は、同じ基に付着されており、前記 2 個の  $R_5$  基は、同じであるかまたは異なり、

X は、O、N または S であり、

Y は、

40

【化19】



であり、

式中、R<sub>7</sub>は、HまたはC<sub>1～10</sub>アルキルであり、および

【化20】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)

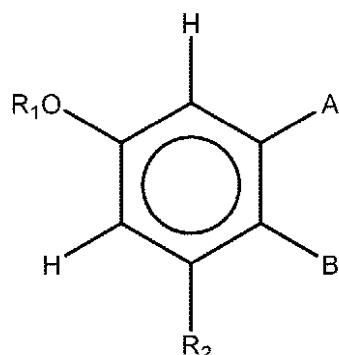
の化合物であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも1つの照射されていない腫瘍を含む、化合物。

【請求項6】

個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する方法であって、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、
- 式II

【化21】



20

30

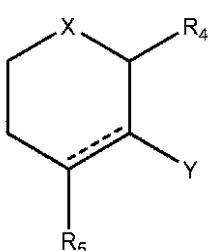
(II)

(式中、

R<sub>1</sub>は、HまたはR<sub>A</sub>C O (式中、R<sub>A</sub>は、C<sub>1～10</sub>アルキルまたはアミノ酸である)であり、R<sub>2</sub>は、H、OHまたはR<sub>B</sub> (式中、R<sub>B</sub>は、アミノ酸である)もしくはC O R<sub>A</sub> (式中、R<sub>A</sub>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22】



40

50

を形成し、式中、

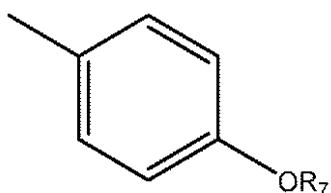
$R_4$  は、H、 $COR_D$ （式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である）、 $CO_2R_C$ （式中、 $R_C$  は、 $C_{1~10}$  アルキルである）、 $COR_E$ （式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である）または $CONHR_E$ （式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである）であり、

$R_5$  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 3】

10



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 4】

20

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す）

の化合物を前記個体に投与すること、

- 前記複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように前記個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する前記個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、前記化合物の前記投与および前記個体の前記照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、前記個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する、方法。

【請求項 7】

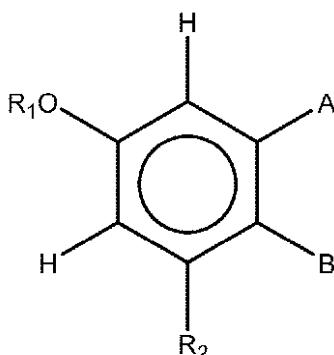
個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記放射線療法は、前記個体の前記腫瘍の全てより少いものの照射を伴い、前記方法は、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、

- 式 I I

【化 2 5】

30



40

(II)

50

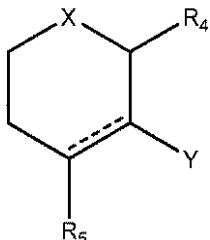
(式中、

$R_1$  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、基:

【化 2 6】



10

を形成し、式中、

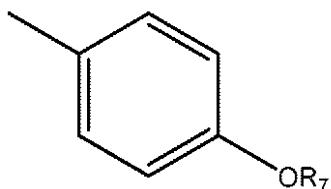
$R_4$  は、H、 $COR_D$  (式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である)、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) または  $CONHR_E$  (式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、

20

$R_5$  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 7】



30

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 2 8】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)

の化合物を前記個体に投与すること、

- 前記腫瘍の全てより少ないものが照射されるように前記個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する前記個体をもたらすことであって、

40

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、前記化合物の前記投与および前記個体の前記照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、前記個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する、方法。

【請求項 8】

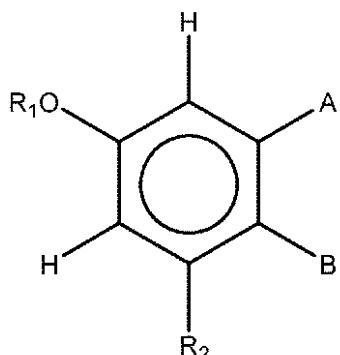
個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記放射線療法は、前記個体の前記腫瘍の全てより少ないものの照射を伴い、前記方法は、

- 複数の腫瘍を有し、かつ式 I I の化合物を受けた個体を、前記複数の腫瘍の全てより

50

少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、前記個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発することを含み、前記式 II の化合物は、構造：

【化 29】



10

(式中、

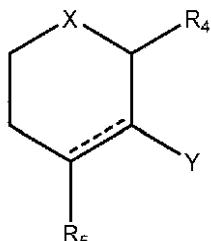
$R_1$  は、H または  $R_A CO$  (式中、 $R_A$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) であり、

$R_2$  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、

20

A および B は、これらの間の原子と一緒に、基：

【化 30】



30

を形成し、式中、

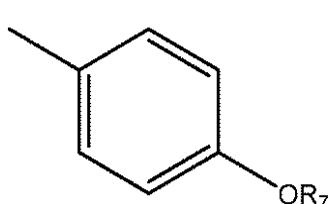
$R_4$  は、H、 $COR_D$  (式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である)、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) または  $C(=O)NR_E$  (式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、

$R_5$  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 31】

40



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32】

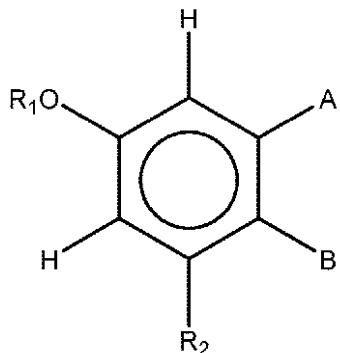
“-----”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)  
を有する、方法。

## 【請求項9】

がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発するための、式II

## 【化33】



(II)

10

20

(式中、

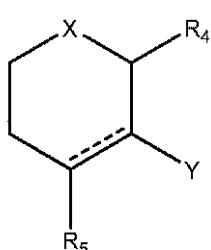
$R_1$  は、H または  $R_A CO$  (式中、 $R_A$  は、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である)  
であり、

$R_2$  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、基：

## 【化34】

30



を形成し、式中、

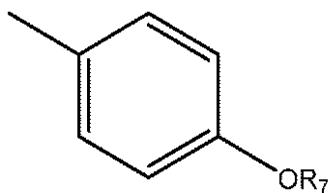
$R_4$  は、H、 $COR_D$  (式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である)、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1~10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である) または  $CONHR_E$  (式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、

$R_5$  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、

40

【化35】



であり、

式中、R<sub>7</sub>は、HまたはC<sub>1～10</sub>アルキルであり、および

【化36】

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す)

の化合物の使用であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも1つの照射されていない腫瘍を含む、使用。

【請求項10】

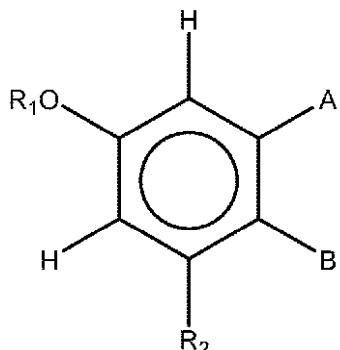
がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発することにおいて使用するための、式II

【化37】

10

20

30



(II)

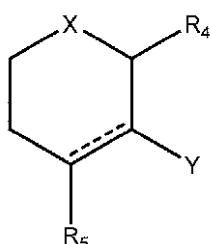
(式中、

R<sub>1</sub>は、HまたはR<sub>A</sub>CO(式中、R<sub>A</sub>は、C<sub>1～10</sub>アルキルまたはアミノ酸である)であり、R<sub>2</sub>は、H、OHまたはR<sub>B</sub>(式中、R<sub>B</sub>は、アミノ酸である)もしくはCOR<sub>A</sub>(式中、R<sub>A</sub>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38】

40



50

を形成し、式中、

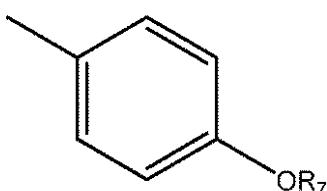
$R_4$  は、H、 $COR_D$ （式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である）、 $CO_2R_C$ （式中、 $R_C$  は、 $C_{1~10}$  アルキルである）、 $COR_E$ （式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1~10}$  アルキルまたはアミノ酸である）または $CONHR_E$ （式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである）であり、

$R_5$  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 3 9】

10



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 4 0】

“-----”

20

は、単結合または二重結合のいずれかを表す）

の化合物であって、前記個体は、複数の腫瘍を有し、および前記複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも 1 つの照射されていない腫瘍を含む、化合物。

【請求項 1 1】

前記 1 つまたは複数の照射されていない腫瘍は、10mm 超の直径を有する腫瘍である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 2】

全ての照射されていない腫瘍は、退縮する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 3】

1 つまたは複数の照射されていない腫瘍は、消失される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 4】

全ての照射されていない腫瘍は、消失される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 5】

照射された腫瘍は、照射されていない腫瘍と同じ臓器中もしくは上または照射されていない腫瘍と同じ結合組織中もしくは上に位置している、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 6】

前記腫瘍の少なくとも 1 つは、原発性腫瘍である、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 7】

前記腫瘍の前記少なくとも 1 つは、原発性腫瘍の転移性または二次性腫瘍である、請求項 1 6 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 8】

原発性腫瘍は、照射される、請求項 1 6 または 1 7 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 1 9】

原発性腫瘍および転移性腫瘍は、照射される、請求項 1 8 に記載の方法、使用または化

30

40

50

合物。

【請求項 20】

転移性腫瘍は、照射され、および原発性腫瘍は、照射されない、請求項 16 または 17 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 21】

- 前記腫瘍の少なくともいくつかをアセスメントして、前記細胞毒性線量の電離放射線による照射のために少なくとも 1 つの腫瘍を決定するステップと、
  - 前記細胞毒性線量の電離放射線による照射のために、前記アセスメントされた腫瘍の少なくとも 1 つを選択するステップと
- を含む、請求項 1 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。 10

【請求項 22】

腫瘍は、前記腫瘍のサイズまたは直径によってアセスメントされる、請求項 21 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 23】

前記複数の腫瘍は、前記複数の腫瘍のうちの腫瘍に対する細胞毒性を提供するのに必要とされる放射線療法の線量によってアセスメントされる、請求項 21 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 24】

腫瘍は、解剖学的位置によってアセスメントされる、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。 20

【請求項 25】

前記複数の腫瘍は、1 つまたは複数のバイオマーカーの発現によってアセスメントされる、請求項 21 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 26】

照射のために選択される前記腫瘍は、少なくとも 10 mm の最も長い直径を有する、請求項 21 に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 27】

- 前記化合物および照射を受けた個体の 1 つまたは複数の臓器または組織をアセスメントして、前記個体における照射されていない腫瘍の退縮を決定するさらなるステップを含む、請求項 1 ~ 26 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。 30

【請求項 28】

前記化合物は、前記個体を照射する約 12 ~ 24 時間前に前記個体に投与される、請求項 1 ~ 27 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

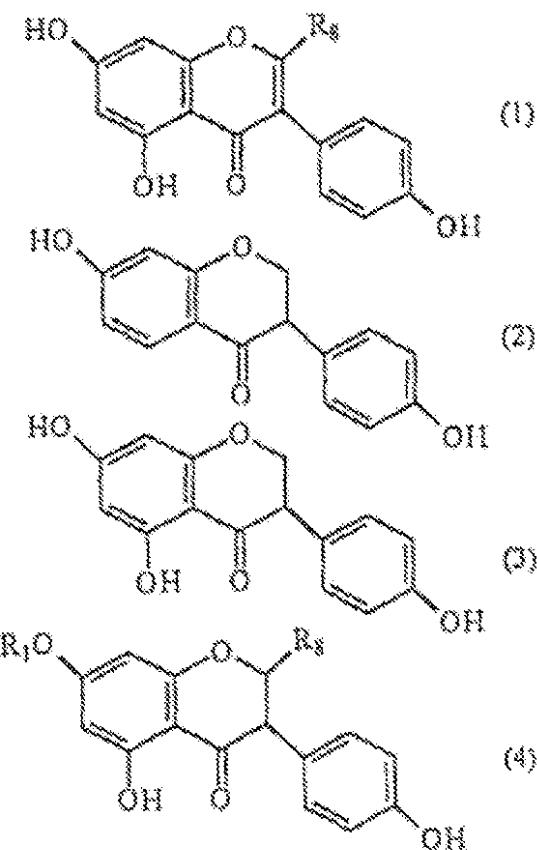
【請求項 29】

前記化合物は、約 10 ~ 30 mg / kg の量で前記個体に投与される、請求項 1 ~ 28 のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項 30】

前記化合物は、

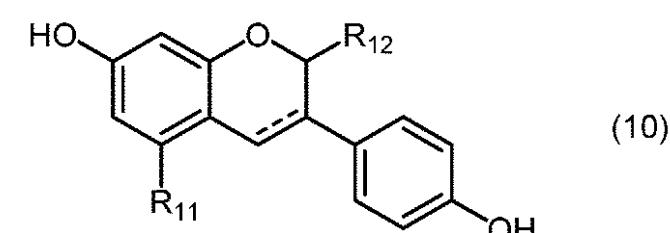
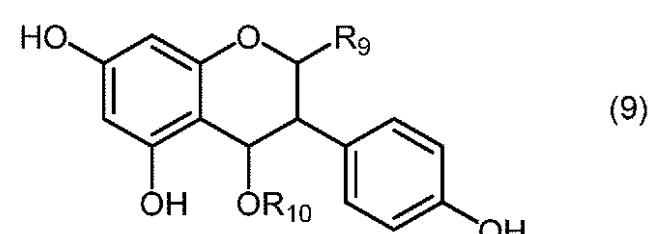
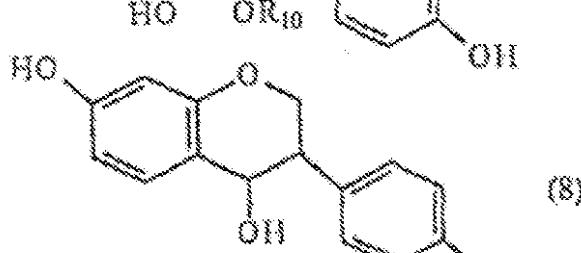
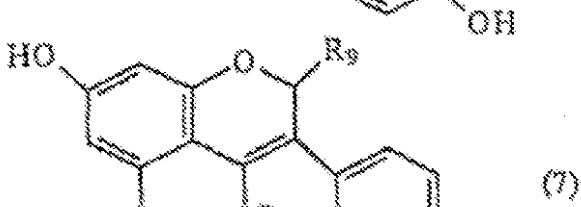
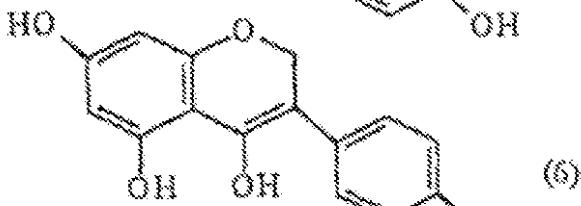
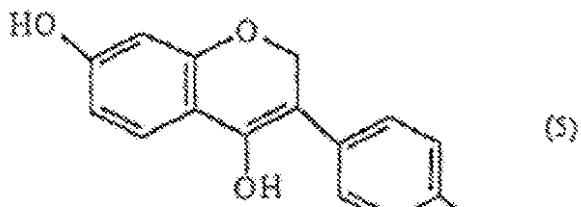
【化 4 1】



10

20

【化42】



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  $\text{CONHR}_E$  (式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、および  
【化43】

“ ----- ”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す、請求項1～5または11～29のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

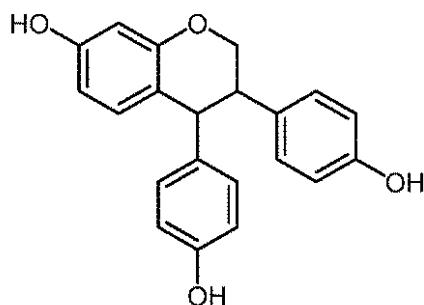
【請求項31】

前記化合物は、イドロノキシルである、請求項1～5または11～29のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

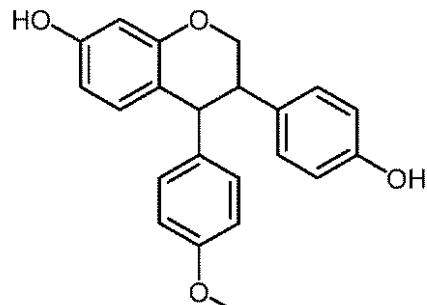
【請求項32】

前記化合物は、

【化44】



または



10

20

である、請求項6～10または11～28のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【請求項33】

前記がんは、前立腺がんである、請求項1～32のいずれか一項に記載の方法、使用または化合物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、がんの放射線療法および放射線療法に対するアブスコバル応答に関する。

【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】

電離放射線は、がんの制御における治療の標準的な形態である。その目的は、がん細胞がその損傷を修復する能力を超える程度までがん細胞のDNA、RNAおよび細胞タンパク質への損傷を誘発し、細胞の死滅をもたらすことである。

40

【0004】

照射されていない細胞が放射線に応答するとき、その応答は、「バイスタンダー効果」として公知である。(Marin A. et al. 2015 Reports Pract Oncol and Radiother 20:12-21)によると、バイスタンダー効果は、照射された細胞に隣接する細胞または照射された細胞に隣接しない細胞に適用し得る。後者は、照射されていない腫瘍、および潜在的に放射線を受けている腫瘍と異なる解剖学的コンパートメントに位置している腫瘍に位置している細胞を含む。

【0005】

一般に、照射されていない細胞において観察されるバイスタンダー効果は、アポトーシ

50

スの頻度の増加、微小核生成、DNA鎖切断および変異、調節タンパク質および酵素のレベルまたは活性の変化、クローン形成効率およびがん化の低減を含めて、放射線の直接の効果を模倣する。

#### 【0006】

上述のMarinらは、「放射線効果から生じる放射線生物学的事象」として、照射された細胞に隣接する照射されていない細胞に適用されるバイスタンダー効果について記載している。

#### 【0007】

バイスタンダー効果が、照射された細胞に隣接するものではない照射されていない細胞で観察される場合、効果は、照射に対する「アブスコバル効果」または「アブスコバル応答」と称され、「放射線効果と関連する臨床的变化」として説明してきた。10

#### 【0008】

より詳細には、1つの腫瘍部位における放射線療法の結果は、照射されなかった体内の他の位置における腫瘍の生物学に深く影響し得る。Mole et al. 1953

J Radiol 26: 234-41は、約70年前に放射線療法に対するアブスコバル応答について記載した。このとき以来、放射線療法を受けている患者においてアブスコバル効果の多数の事例報告が存在してきた。

#### 【0009】

一例では、アブスコバル応答は、局所的な原発性腫瘍を標的とした療法に続いて未処置の転移性疾患において観察された(Orton A. et al. 2016 Cureus 8(10): e821. DOI 10.7759/cureus.821)。別の例では、アブスコバル応答は、肝細胞がんの肺転移において観察された(Okuma K et al. 2011 J Med Case Rep 5: 111)。他の例は、進行子宮頸がんを有する患者(Takaya M et al. 2007 Anticancer Res; 27-499-503)において、黒色腫について抗CTLA-4抗体および放射線療法で処置された患者(Postow et al. 2012 N Engl J. Med 366: 925-31)において、ならびに肝細胞がん(Lock M et al. 2015 Cureus 7: e344. 10.7759/cureus.344)における小隆起傍大動脈リンパ節転移の場合のアブスコバル効果を含む。アブスコバル効果が報告してきた他の疾患の組織学的検査は、Reynder K et al. 2015 Cancer Treat Rev 41: 503-10に記載されている。2030

#### 【0010】

体内の全ての腫瘍が少数の腫瘍の限定された照射に応答する患者へのかなりの利益を鑑みて、転移性がんまたはさらには良性腫瘍を含む複数の原発性腫瘍を伴う状態を有する個体におけるアブスコバル効果の形成の可能性を増加させることは有用である。これは、個体の腫瘍のいくつかの照射が、例えば個体の照射されていない腫瘍のいくつかまたは全ての消失または少なくとも最小化を含め、放射線療法に対する完全または部分応答をもたらし得るより高い可能性を意味するからである。

#### 【0011】

さらに、放射線療法に対して他に解剖学的にアクセスできない腫瘍の処置も可能であり得る。

#### 【0012】

さらに、放射線療法の使用が高度に制限されている脳内の腫瘍のアブスコバル応答が可能であり得る。

#### 【0013】

前立腺がんは、特に懸念される疾患であり、アブスコバル応答から恩恵を受け得る。これは、転移性形態のこの疾患が高死亡率を有し、生理学的に感受性であるかまたは解剖学的にアクセスできないコンパートメント、例えば椎骨に位置している複数の転移性結節の形態で提示されることがあるからである。4050

## 【0014】

記述したように、放射線療法に対するアブスコパル応答は、一般に、事例的に観察されてきた。これらも報告されるのは稀である。

## 【0015】

この効果を利用する試みにより、照射されていない腫瘍の退縮を再現性よくもたらすために、放射線療法と組み合わせた免疫療法が利用されてきた。CD-8 T細胞およびマクロファージは、ヒトにおける効果の必須構成要素であると一部の人々によって考えられている一方、その効果についての分子基盤は、免疫学的基盤またはその他を問わず未知のままである。

## 【発明の概要】

10

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0016】

複数の腫瘍を有する個体、特に固形腫瘍を有する個体において、放射線療法に対するアブスコパル効果の形成の可能性を改善するかまたは形成を誘発することが必要とされており、一例は、転移性前立腺がんである。

## 【0017】

個体において放射線療法に対する完全または部分応答の形成の可能性を改善するかまたは形成を誘発することが必要とされており、前記個体は、複数の腫瘍を有し、特に固形腫瘍を有する個体において、個体の腫瘍の全てではなくいくつかが照射され、一例は、転移性前立腺がんである。

20

## 【課題を解決するための手段】

## 【0018】

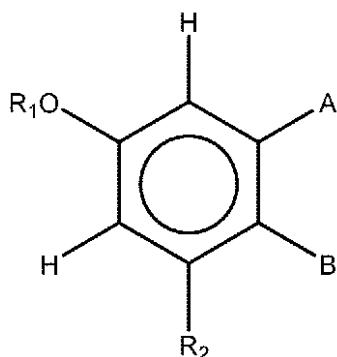
本発明は、放射線療法における改善を実現しあつ／または上記で記述した必要性の1つに取り組むことを探究し、一実施形態では、個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する方法であって、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、
- 式Iまたは式II

(ここで、式(I)は、

## 【化1】

30



40

(I)

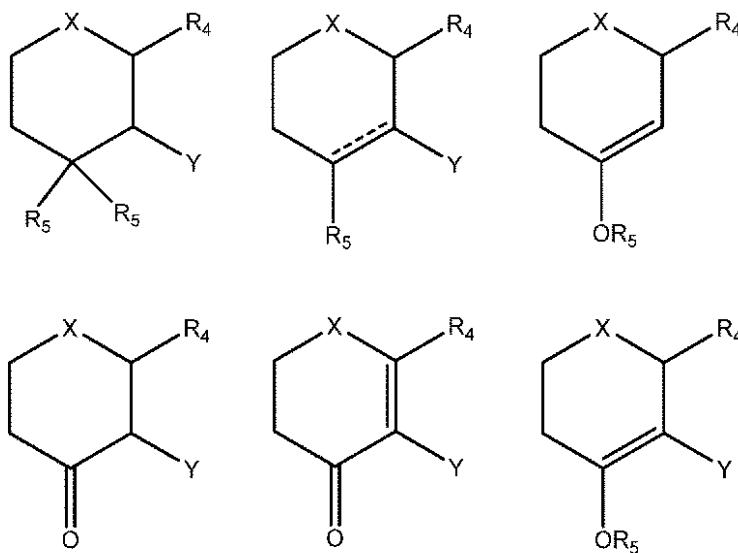
であり、式中、

R<sub>1</sub>は、HまたはR<sub>A</sub>CO(式中、R<sub>A</sub>は、C<sub>1</sub>~C<sub>10</sub>アルキルまたはアミノ酸である)であり、

R<sub>2</sub>は、H、OHまたはR<sub>B</sub>(式中、R<sub>B</sub>は、アミノ酸である)もしくはCOR<sub>A</sub>(式中、R<sub>A</sub>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

30

から選択される6員環を形成し、式中、

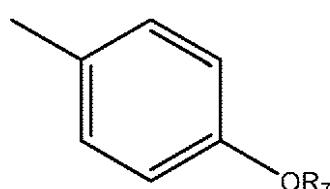
$R_4$  は、H、 $COR_D$ （式中、 $R_D$  は、H、OH、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である）、 $CO_2R_C$ （式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである）、 $COR_E$ （式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である）または $CONHR_E$ （式中、 $R_E$  は、先に定義された通りである）であり、

$R_5$  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3】



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4】

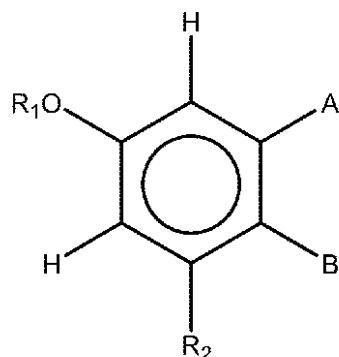
“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表し、および

式IIは、

40

【化5】



10

(II)

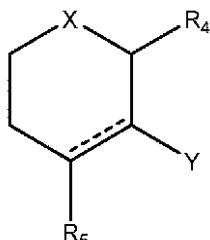
であり、式中、

R<sub>1</sub>は、HまたはR<sub>A</sub>CO（式中、R<sub>A</sub>は、C<sub>1～10</sub>アルキルまたはアミノ酸である）であり、R<sub>2</sub>は、H、OHまたはR<sub>B</sub>（式中、R<sub>B</sub>は、アミノ酸である）もしくはCOR<sub>A</sub>（式中、R<sub>A</sub>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：

20

【化6】



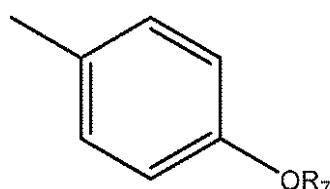
30

を形成し、式中、

R<sub>4</sub>は、H、COR<sub>D</sub>（式中、R<sub>D</sub>は、H、OH、C<sub>1～10</sub>アルキルまたはアミノ酸である）、CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>（式中、R<sub>C</sub>は、C<sub>1～10</sub>アルキルである）、COR<sub>E</sub>（式中、R<sub>E</sub>は、H、C<sub>1～10</sub>アルキルまたはアミノ酸である）またはCONHR<sub>E</sub>（式中、R<sub>E</sub>は、先に定義された通りである）であり、R<sub>5</sub>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7】



40

であり、

式中、R<sub>7</sub>は、HまたはC<sub>1～10</sub>アルキルであり、および

【化8】

a ————— b

50

は、単結合または二重結合のいずれかを表す )

の化合物を個体に投与すること、

- 複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、化合物の投与および個体の照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発する、方法を提供する。

#### 【 0 0 1 9 】

別の実施形態では、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、個体は、複数の腫瘍を有し、および放射線療法は、個体の腫瘍の全てより少ないものの照射を伴い、方法は、

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、

- 式 I または式 I I の化合物（上記）を個体に投与すること、

- 腫瘍の全てより少ないものが照射されるように個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、化合物の投与および個体の照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する、方法が提供される。

#### 【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、個体は、複数の腫瘍を有し、および放射線療法は、個体の腫瘍の全てより少ないものの照射を伴い、方法は、

- 複数の腫瘍を有し、かつ式 I または式 I I の化合物（上記）を受けた個体を、複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発することを含む、方法が提供される。

#### 【 0 0 2 1 】

別の実施形態では、がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発するための式 I または式 I I の化合物（上記）の使用が提供され、ここで、個体は、複数の腫瘍を有し、および複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも 1 つの照射されていない腫瘍を含む。

#### 【 0 0 2 2 】

別の実施形態では、がんの放射線療法に対する個体における完全または部分応答を誘発することにおける使用のための式 I または式 I I の化合物（上記）が提供され、ここで、個体は、複数の腫瘍を有し、および複数の腫瘍は、照射された腫瘍および少なくとも 1 つの照射されていない腫瘍を含む。

#### 【 0 0 2 3 】

上記の実施形態では、腫瘍は、典型的には固形腫瘍であり、前立腺がん、特に転移性前立腺がんであり得る。

#### 【 0 0 2 4 】

上記の実施形態では、式 I の化合物は、

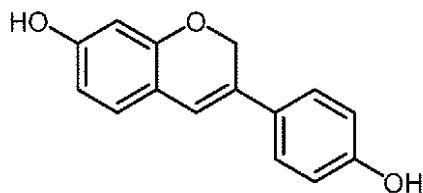
10

20

30

40

## 【化9】



であり得る。

## 【0025】

上記の実施形態では、式Iの化合物、例えばイドロノキシルまたは式IIの化合物は、直腸投与され得る。

## 【0026】

別の実施形態では、上記の方法において使用するためのキットであって、

- 式Iまたは式IIの化合物を含む組成物、
  - 上記のような個体において放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発するための方法におけるキットの使用のための説明書
- を含むキットが提供される。

## 【0027】

本発明のさらなる態様および先行する段落において記載された態様のさらなる実施形態は、以下の説明から明らかとなる。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0028】

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。

## 【0029】

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。

## 【0030】

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。

## 【0031】

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されない。

## 【0032】

本明細書に記載のように、本発明は、一般に、複数の腫瘍を有する患者においてアブスコパル応答を実現する放射線療法における改善に関する。本発明によれば、放射線療法に対する個体の完全または部分応答は、個体の腫瘍の全てではないがいくつかが照射されている状況において、特に照射された腫瘍に隣接していない照射されていない腫瘍、例えば照射が与えられるフィールドの外側に位置している腫瘍（その例は、同じ臓器または結合組織内であるが、照射フィールドの外側に位置している腫瘍、および照射されているそれらの腫瘍と異なる臓器、組織または解剖学的コンパートメントに位置している腫瘍を含む）において観察される。

## 【0033】

10

20

30

40

50

「照射された腫瘍」は、腫瘍の退縮をもたらす目的のために電離放射線のビームに曝露された腫瘍を指す。

【0034】

「照射されていない腫瘍」は、(a)電離放射線のビームに曝露されておらず、かつ(b)直接的に隣接しないかまたは照射された腫瘍に隣接していない腫瘍を指す。

【0035】

照射されていない腫瘍に対する効果は、イソフラバノイドで処置される腫瘍の照射に由来するように思われる。仮説に束縛されることを望むものではないが、照射されていないイソフラバノイドで処置される腫瘍は、イソフラバノイドで処置された照射された腫瘍から放出される因子に対して影響を受けやすく、照射されていない腫瘍の退縮および部分または完全応答の観察をもたらすと考えられる。さらに、部分または完全応答をもたらすアブスコパル効果は、単純に放射線療法に対する腫瘍の放射線感作の機能ではない。それは、定義によると、効果が照射されていない腫瘍において観察されるからである。

10

【0036】

「退縮」、および「退縮する」、および「退縮し」は、一般に、腫瘍の完全または部分的な萎縮または消失をもたらす腫瘍サイズまたは腫瘍の成長の低減を指す。

【0037】

このように、一実施形態では、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発するための、または放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発するための方法であって、

20

- 複数の腫瘍を有し、かつ式Iまたは式IIの化合物を受けた個体を、複数の腫瘍の全てより少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発するか、または放射線療法に対するアブスコパル応答を誘発すること

を含む方法が提供され、ここで、個体は、複数の腫瘍を有し、および放射線療法は、個体の腫瘍の全てより少ないものの照射を伴う。

【0038】

別の実施形態では、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する方法であって、

30

- 複数の腫瘍を有する個体を提供すること、  
- 式Iまたは式IIの化合物を個体に投与すること、  
- 腫瘍の全てより少ないものが照射されるように個体を細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する個体をもたらすことであって、

1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、化合物の投与および個体の照射に続いて退縮する、もたらすこと

を含み、それにより、個体において放射線療法に対する完全または部分応答を誘発する、方法が提供され、ここで、個体は、複数の腫瘍を有し、および放射線療法は、個体の腫瘍の全てより少ないものの照射を伴う。

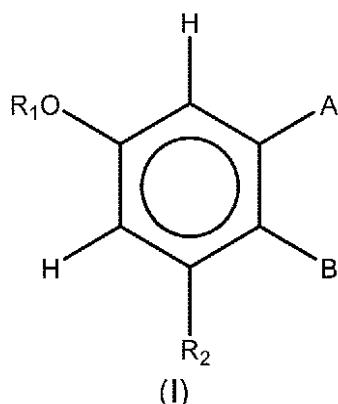
40

【0039】

A. 化合物

本発明によれば、式Iまたは式IIの化合物を利用し、放射線療法における改善を実現し、特に放射線療法に供されていない腫瘍の退縮を実現する。これらの化合物は、式I

【化10】



10

(式中、

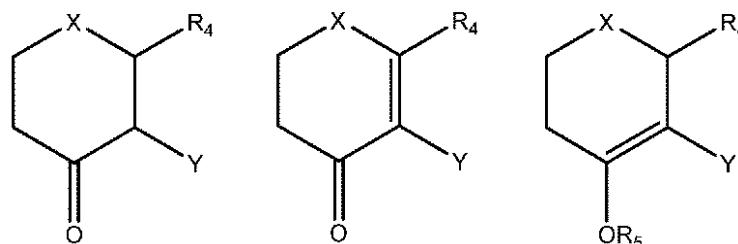
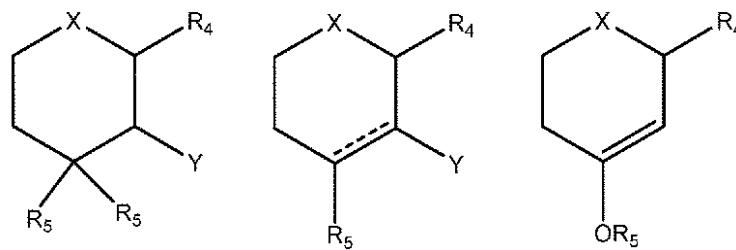
$R_1$  は、H または  $R_A CO$  (式中、 $R_A$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) であり、

$R_2$  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、群

【化11】

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、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、H、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) 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、

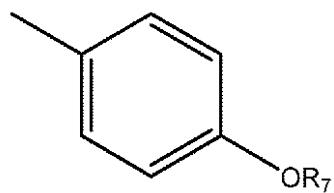
$R_5$  は、H、 $CO_2R_C$  (式中、 $R_C$  は、先に定義された通りである) または  $COR_CO$  ( $R_E$  (式中、 $R_C$  および  $R_E$  は、先に定義された通りである) であり、2 個の  $R_5$  基は、同じ基に付着されており、これらは、同じであるかまたは異なり)、

X は、O、N または S であり、

Y は、

40

【化12】



であり、

式中、R<sub>7</sub>は、HまたはC<sub>1～10</sub>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)

によって記載される。

【0040】

好ましくは、Xは、Oである。

【0041】

好ましい実施形態では、式(I)の化合物は、

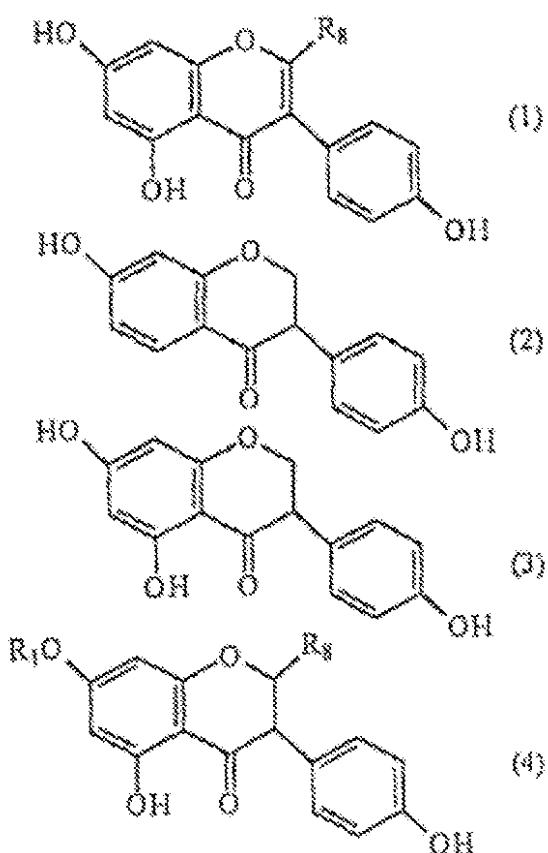
【化14】

10

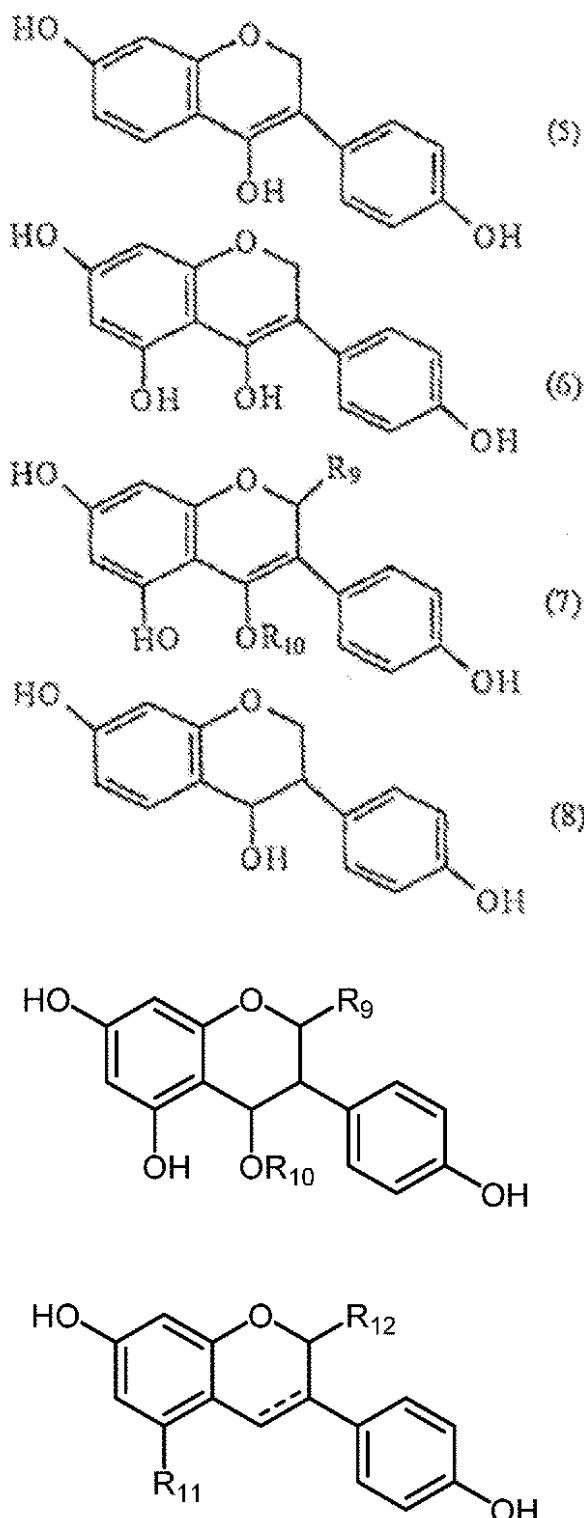
20

30

40



【化15】



からなる群から選択され、式中、

R<sub>8</sub> は、H または COR<sub>D</sub>（式中、R<sub>D</sub> は、先に定義された通りである）であり、

R<sub>9</sub> は、CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub> または COR<sub>E</sub>（式中、R<sub>C</sub> および R<sub>E</sub> は、先に定義された通りである）であり、

R<sub>10</sub> は、COR<sub>C</sub> または COR<sub>C</sub>OR<sub>E</sub>（式中、R<sub>C</sub> および R<sub>E</sub> は、先に定義された通りである）であり、

R<sub>11</sub> は、H または OH であり、

$R_{1\sim 2}$  は、H、COOH、CO<sub>2</sub>R<sub>C</sub>（式中、R<sub>C</sub> およびは、先に定義された通りである）またはCONHR<sub>E</sub>（式中、R<sub>E</sub> 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。

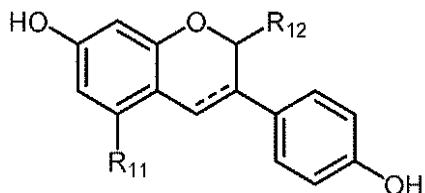
【0042】

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、R<sub>8</sub> 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。  
10

【0043】

好ましくは、式(I)の化合物は、

【化17】



20

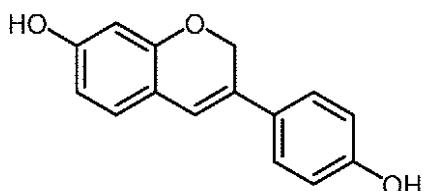
であり、

式中、R<sub>11</sub> および R<sub>12</sub> は、上記に定義された通りである。

【0044】

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、

【化18】



30

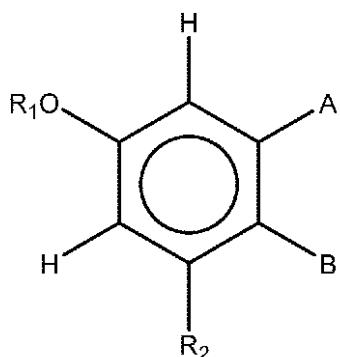
である。

【0045】

別の態様では、記載した本発明の方法において使用するためのイソフラボノイドは、式II：

40

【化19】



10

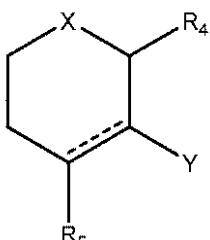
(II)

によって示され、式中、

 $R_1$  は、 $H$  または  $R_A CO$  (式中、 $R_A$  は、 $C_{1 \sim 10}$  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、基：

20

【化20】



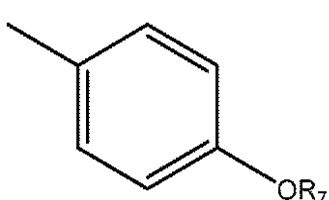
30

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)、 $COR_C$  (式中、 $R_C$  は、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルである)、 $COR_E$  (式中、 $R_E$  は、 $H$ 、 $C_{1 \sim 10}$  アルキルまたはアミノ酸である) 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、

40

【化21】



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22】

“-----”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

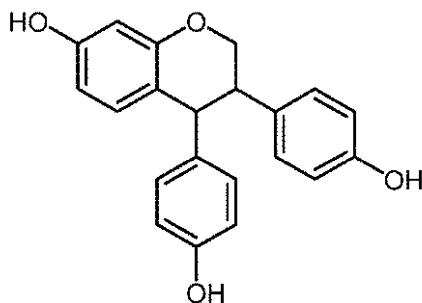
## 【0046】

好ましい一実施形態では、R<sub>5</sub>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<sub>5</sub>は、ヘテロキシリル置換アリールである。

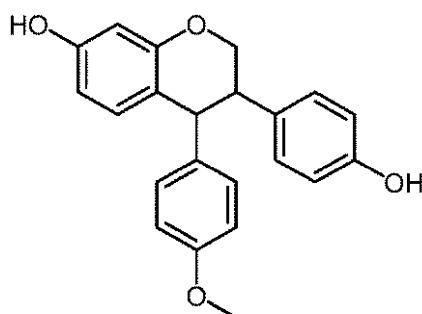
## 【0047】

好ましい実施形態では、式IIの化合物は、

## 【化23】



または



10

20

30

である。

## 【0048】

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。

## 【0049】

本明細書において使用する場合、用語「C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>アルキル」は、それそれ少なくとも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C<sub>1</sub>～<sub>10</sub>の範囲内である）。

## 【0050】

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。

## 【0051】

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。

## 【0052】

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

40

50

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。

**【0053】**

「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、特性決定しき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。

10

**【0054】**

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。

**【0055】**

置換基の例には、これらに限定されないが、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ハロアルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>ヒドロキシアルキル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>ヘテロシクリル、C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>シクロアルキル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルファニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルフェニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニル、C<sub>1</sub>～C<sub>6</sub>アルキルスルホニルアミノ、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、アシリル、カルボキシ、カルバモイル、アミノスルホニル、アシリルオキシ、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。

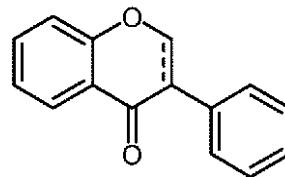
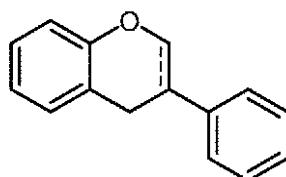
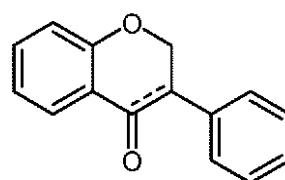
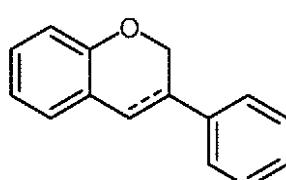
20

**【0056】**

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】**

30



40

式中、

**【化25】**

“—”

は、単結合または二重結合のいずれかを表す。

**【0057】**

50

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。

【0058】

B. 投与量

式Iおよび式IIによる特定のイソフラボノイド、特にゲネステインおよびイドロノキシルは、がん、特に固形腫瘍を伴う転移性疾患の処置において使用するために提案されてきた。しかし、様々な臨床治験において、これらの化合物は、がんに対して完全または部分応答を提供することができないことが観察されており、最良でも、これらは、疾患の進行を遅延し得る。特に、20～400mgの範囲のイドロノキシルを与えられたホルモン不応性前立腺がんを有する男性におけるイドロノキシルの第Ib/Ia相安全性および有効性研究において、疾患は、大部分の個体において処置から6ヶ月までに進行した。Alvaro A. US Oncological Review, 2008; 4(1): 39-41。関連する観察は、他の腫瘍に対するイドロノキシルの臨床治験でも行われたが、イソフラバノイド単独、例えばイドロノキシル単独が処置に対して部分または完全応答を提供することができないことを明らかに指し示す。

10

【0059】

本明細書に記載のように、式IまたはIIの化合物、特にイドロノキシルを提供して、放射線療法に対するアブスコバル応答の可能性を増加させる。「アブスコバル応答」は、一般に、照射されたフィールドから遠い部位における腫瘍退縮を指すと理解され、一般に、単一の転移に対して姑息的放射線療法を受けている様々なタイプの転移性腫瘍を有する患者において見られる。アブスコバル効果に対して影響を受けやすい照射されたフィールドから遠い腫瘍は、照射された腫瘍と同じ解剖学的コンパートメント、すなわち同じ臓器または結合組織に位置し得る。

20

【0060】

治療に対する「完全応答」は、一般に、処置に応答してがんの全ての検出可能な徵候の消滅を意味すると理解される。本発明によれば、完全応答は、照射による腫瘍の消失およびアブスコバル応答または効果による（照射されていない）腫瘍の消失から生じる。

30

【0061】

「部分応答」は、一般に、例えば腫瘍数、サイズおよび成長速度に関して、個体における腫瘍量の減少を意味すると理解される。部分応答は、疾患の進行までの時間を増加し得る。本発明によれば、部分応答は、照射による腫瘍の退縮およびアブスコバル効果による（照射されていない）腫瘍の退縮から生じ得る。

【0062】

本明細書に記載されている本発明の実施形態では、臨床応答、例えば完全応答または部分応答は、本明細書において記載されているRECIST1.0判定基準（Therasse P, et al.）2000 J. Natl Cancer Inst 92: 2015-16によって定義し得る。

40

【0063】

本発明によると、式IまたはIIの化合物は、アブスコバル応答の形成の可能性を少なくとも増加させる量またはアブスコバル効果を生じさせる可能性を少なくとも増加させる量で個体に提供される。これは、このような応答または効果が、個体の腫瘍の全てではなくいくつかが照射される状況において部分または完全応答を提供するのに重要であるからである。

【0064】

典型的には、式IまたはIIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、10～30mg/kg、好ましくは15～25mg/kgの量で個体に提供される。

【0065】

式IまたはIIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、放射線療法の開始前、例えば

50

14日までの期間、好ましくは1～7日にわたって提供し得る。好ましくは、化合物は、連続した毎日提供される。

【0066】

式IまたはIIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、約100～900mg、好ましくは400または800mgの毎日の量で提供し得る。

【0067】

式IまたはIIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、放射線療法が与えられるそれぞれの日に提供し得る。

【0068】

式IまたはIIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、最終の放射線療法による処置後の3カ月までの期間、好ましくは約14日間にわたって提供し得る。

10

【0069】

一実施形態では、イドロノキシルは、連続13日間毎日投薬する（放射線療法の1日前、放射線療法のそれぞれの日（全部で5日）および放射線療法に続く7日間のそれぞれの日。

【0070】

特定の実施形態では、式Iまたは式IIの化合物、好ましくはイドロノキシルは、直腸投与によって個体に投与される。

【0071】

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。

20

【0072】

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。

【0073】

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。

【0074】

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。

30

【0075】

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。

【0076】

一実施形態では、親油性坐剤基剤は、脂肪酸を含有し、基剤の脂肪酸の50～100%は、飽和脂肪酸であり、好ましくは基剤の脂肪酸の90～99%は、飽和脂肪酸である。基剤の脂肪酸の30～60%、好ましくは約40%は、ステアリン酸であり得る。基剤の脂肪酸の20～30%、好ましくは約25%は、パルミチン酸であり得る。基剤の脂肪酸の15～25%、好ましくは約20%は、ラウリン酸であり得る。基剤の脂肪酸の5～10%、好ましくは約8%は、ミリスチン酸であり得る。

40

【0077】

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。

【0078】

50

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。

10

## 【0079】

それにも関わらず、カカオ脂または硬化植物性油は、本発明の好ましい実施形態であることが見出された。

## 【0080】

油脂性基剤は、圧倒的に多い量の(>45% w/w 基剤)飽和脂肪酸を含み得る。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（例えば、硬化植物性油）であり得る。

## 【0081】

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、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。

20

## 【0082】

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。

## 【0083】

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を含むモノグリセリド、ジグリセリドおよびトリグリセリドの形態であり得る。

30

## 【0084】

坐剤基剤は、合成油または脂肪から形成し得、例は、Fattibase、Wecobee、Whitepeosol1(Dynamit Nobel、ドイツ)、Suppocire(Gatefosse、フランス、HydrokoteおよびDehydagを含む)。

## 【0085】

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。

## 【0086】

イソフラボノイド組成物は、下記の通りに調製し得る。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、好ましくは完全な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）と接触させる。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し得る。イソフラボノイドは、基剤と接触させる前に粉碎またはふるいにかけることができる。

40

## 【0087】

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

50

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）。

#### 【0088】

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。

10

#### 【0089】

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。

#### 【0090】

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。

20

#### 【0091】

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。

#### 【0092】

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。

30

#### 【0093】

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、プラチン、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。

#### 【0094】

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。

40

#### 【0095】

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。

#### 【0096】

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。

#### 【0097】

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

50

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、好ましくは本明細書に記載の方法における使用のために、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。

#### 【0098】

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。

#### 【0099】

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。

#### 【0100】

#### C. 腫瘍

本明細書に記載されている本発明の実施形態は、特定の腫瘍の照射に基づいた完全または部分応答および照射されていない腫瘍におけるアブスコパル応答を可能とする一連の固形腫瘍の処置に関する。

#### 【0101】

処置を必要としている個体は、少なくとも2つの測定可能な腫瘍を有する。

#### 【0102】

腫瘍は、原発性腫瘍を含み得る。

#### 【0103】

腫瘍の少なくとも1つは、原発性腫瘍の転移性または二次性腫瘍であり得る。二次性がんは、任意の臓器または組織、特に相対的により高い血行力学的压力を有するこ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。

#### 【0104】

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、黒色腫、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、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。

#### 【0105】

特に好ましい一実施形態では、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し得る。イドロノキシルは、2~4週間の期間または12カ月まで1日1回または1日2回与え得る。

#### 【0106】

一実施形態では、処置は、前立腺特異的抗原（PSA）スコアにおける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%の低減を提供する。

10

20

30

40

50

## 【0107】

## D. 照射

本明細書に記載のように、本発明は、処置を必要としている個体を、腫瘍の全てより少ないものが照射されるように細胞毒性線量の電離放射線で照射し、それにより、照射された腫瘍および照射されていない腫瘍を有する個体をもたらすステップを含む。

## 【0108】

腫瘍の選択的照射のための方法は、当技術分野で非常に周知である。定位放射線療法などの方法は、組織または臓器の特定の解剖学的または組織学的領域へ放射線のイオン化ビームを正確に焦点合わせおよび送達することを可能とし、特に同じ組織または臓器における別の腫瘍ではなく、1つの組織または臓器における腫瘍の照射を可能とする。

10

## 【0109】

放射線治療、放射線療法または放射線腫瘍学は、一般に、悪性細胞を制御または死滅させる、がん処置の部分としての電離放射線を使用する治療である。放射線は、治癒的処置、アジュバント処置、ネオアジュバント処置、治療的処置または姑息的処置のために放射線腫瘍専門医によって処方し得る。放射線治療を手術、化学療法、ホルモン療法、免疫療法または4つのいくつかの混合したものと合わせることも一般的である。最も一般的ながんタイプは、放射線治療により何らかの方法で処置することができる。正確な処置の意図（治癒的、アジュバント、ネオアジュバント、治療的または姑息的）は、腫瘍タイプ、位置および段階ならびに患者の身体全体の健康によって決まる。全身照射（TBI）は、身体が骨髄移植を受けることに対して準備するために使用される放射線治療技術である。しかし、開示された方法は、一般に、アブスコバル効果を促進するための標的化、限局的放射線治療の使用を伴う。

20

## 【0110】

光子放射線治療において使用される放射線の量は、グレイ（Gy）で測定され、処置されるがんのタイプおよび段階によって変化する。治癒的ケースについて、固形上皮性腫瘍のための典型的な線量は、60～80 Gyの範囲である一方、リンパ腫は、20～40 Gyで処置される。予防（アジュバント）線量は、典型的には、1.8～2 Gyの分割分で概ね45～60 Gyである（乳がん、頭部がん、および頸部がんのため）。患者が化学療法を受けていたかどうか、患者の併存症、放射線治療が手術前または後に投与されるかどうか、および手術の成功の程度を含む多くの他の要因が、線量を選択するときに放射線腫瘍学者によって考慮される。

30

## 【0111】

処方線量の送達パラメーターは、処置計画（線量測定の一部）中に決定される。処置計画は、一般に、専門の処置計画ソフトウェアを使用して専用のコンピュータ上で行う。放射線送達方法により、いくつかの角度またはソースを使用して、総必要線量に合計し得る。計画者は、腫瘍への均一な処方線量を送達し、周囲の健常組織への線量を最小化する計画を設計することを試みる。

30

## 【0112】

総線量は、いくつかの重要な理由のために分割される（経時的に広げられる）。

40

## 【0113】

分割は、正常細胞のための回復時間を可能とする一方、腫瘍細胞は、一般に、分割分中の修復においてより効率的でない。分割は、1つの処置中の細胞周期の相対的に放射線抵抗性相にあった腫瘍細胞が、次の分割分が与えられる前にサイクルの感受性相へ循環されることも可能とする。同様に、慢性的または急性的に低酸素（したがって、より放射線抵抗性）であった腫瘍細胞は、分割分中に再酸素負荷されて、腫瘍細胞の死滅を改善し得る。

## 【0114】

北米、オーストラリアおよび欧州において、成人についての標準的な分割スケジュールは、1日当たり1.8～2 Gy、1週間に5日である。いくつかのがんタイプにおいて、長すぎる分割スケジュールの延長は、腫瘍が再増殖し始めることを可能にし得、頭頸部お

50

よび頸部の扁平上皮細胞がんを含むこれらの腫瘍タイプについて、放射線処置は、好ましくは特定の時間内に完了する。小児について、典型的な分割サイズは、1日当たり1.5～1.8 Gyであり得る。これは、より小さい分割サイズが正常組織における遅発性副作用の発生率および重症度の低減と関連するからである。

#### 【0115】

場合により、1日当たり2つの分割分を使用する。過分割として公知のこのスケジュールは、腫瘍がより小さいとき、より急速に再生する腫瘍に対して使用される。特に、頭頸部における腫瘍は、この挙動を示す。一層使用されており、研究され続けている1つの分割スケジュールは、少分割である。これは、総放射線照射量を大きい線量に分ける放射線処置である。典型的な線量は、2.2 Gy / 分割分から20 Gy / 分割分まで、がんのタイプによってかなり変動する。少分割の論理は、再生するかまたいくつかの腫瘍の独特的な生物学的放射線感受性を活用するのに十分な時間を細胞に与えないことにより、がんが戻る可能性を少なくすることである。このような処置について非常に良好な証拠が存在する1つの一般に処置される部位は、乳がん中にある。

10

#### 【0116】

最も公知の代替的な分割スケジュールの1つは、連続加速過分割放射線治療（C H A R T）である。肺がんを処置するために使用されるC H A R Tは、1日当たり3つよりも小さい分割分からなる。適度に成功しているが、C H A R Tは、放射線治療部に対して負担であり得る。

20

#### 【0117】

乳がんを処置するために使用される別の一層周知の代替的な分割スケジュールは、加速乳房部分照射（A P B I）と称される。A P B Iは、近接照射療法または外部ビーム放射線によって行うことができる。A P B Iは、通常、単一のより小さい分割分が6～7週の期間にわたり1週間に5回与えられる全乳房照射と比較して、5日間の1日当たり2つの高線量の分割分を伴う。全線量が単一の分割分で送達されるA P B Iの一例は、T A R G I Tである。

#### 【0118】

本明細書において提供される方法は、これらに限定されないが、遠隔療法としても公知の外部ビーム放射線療法；近接照射療法としても公知の密封線源放射線療法；非密封線源放射線療法；放射性同位体療法および放射免疫療法を含む任意の適切な放射線療法によって行うことができる。

30

#### 【0119】

一部の実施形態では、放射線療法は、外部放射線治療である。外部放射線治療の例には、これらに限定されないが、通常の外部ビーム放射線療法；異なる方向からの腫瘍の形状に密接にフィットする整形ビームを送達する三次元原体放射線療法（3 D - C R . T）；強度変調放射線治療（I M R T）、例えば放射線ビームを整形して腫瘍の形状に密接にフィットさせ、また腫瘍の形状によって放射線量を変化させるヘリカルトモセラピー；原体陽子線放射線治療；スキヤニングおよび放射線技術を合わせ、腫瘍のリアルタイム画像を提供し、放射線処置を誘導する画像誘導放射線療法（I G R T）；手術の間に腫瘍に直接放射線を送達する術中放射線治療（T O R T）；単一のセッションで大きく正確な放射線量を小さい腫瘍面積に送達する定位放射線手術；放射線療法の複数の処置（分割分）が1日当たり対象に与えられる過分割放射線療法、例えば連続加速過分割放射線療法（C H A R T）；および1分割分当たりより大きい線量の放射線療法が与えられるが、より少ない分割分が含まれる少分割放射線療法が含まれる。

40

#### 【0120】

別の実施形態では、放射線療法は、内部放射線治療である。内部放射線治療の例には、これらに限定されないが、組織内、腔内、管腔内、静脈内放射線治療、およびインプラント放射線治療、例えば放射性ビーズ、粒子またはシードの埋込みが含まれる。一部の実施形態では、放射線療法は、密封線源放射線療法である。別の実施形態では、放射線療法は、非密封線源放射線療法である。

50

## 【0121】

さらに別の実施形態では、放射線療法は、放射性同位体療法または放射免疫療法であり、放射線療法は、放射性同位体を非経口的に対象へ投与することにより、例えば、対象へ腫瘍特異抗体 - 放射性同位体コンジュゲートを注射することによって行われる。放射性同位体療法または放射免疫療法のための適切な放射性同位体には、これらに限定されないが、<sup>10</sup>  $^{72}\text{As}$ 、 $^{198}\text{Au}$ 、 $^{206}\text{Bi}$ 、 $^{77}\text{Br}$ 、 $^{137}\text{Ce}$ 、 $^{55}\text{Co}$ 、 $^{56}\text{Co}$ 、 $^{57}\text{Co}$ 、 $^{58}\text{Co}$ 、 $^{60}\text{Co}$ 、 $^{51}\text{Cr}$ 、 $^{61}\text{Cu}$ 、 $^{16}\text{Er} / {^{18}\text{F}}$ 、 $^{52}\text{Fe}$ 、 $^{55}\text{Fe}$ 、 $^{59}\text{Fe}$ 、 $^{67}\text{Ga}$ 、 $^{99m}\text{Tc}$ 、 $^{192}\text{Ir}$ 、 $^{81}\text{Rb}$ 、 $^{177}\text{Lu}$ 、 $^{52}\text{Mg}$ 、 $^{113}\text{In}$ 、 $^{22}\text{Na}$ 、 $^{24}\text{Na}$ 、 $^{57}\text{NL}$ 、 $^{50}\text{P}$ 、 $^{32}\text{P}$ 、 $^{203}\text{Pb}$ 、 $^{103}\text{Pd}$ 、 $^{89}\text{Sr}$ 、 $^{90}\text{Sr}$ 、 $^{Tc}$ 、 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{167}\text{Tm}$ 、 $^{90}\text{Y}$ 、 $^{62}\text{Zn}$ および $^{13}\text{Xe}$ が含まれる。放射性同位体療法および放射免疫療法のための試薬の例には、これらに限定されないが、メタヨードベンジルグアニジン、経口ヨウ素 - 131、ホルモン結合ルテチウム - 177 およびイットリウム - 90、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブヨウ素 - 131、放射性ガラスまたは樹脂および放射性ナノ粒子が含まれる。

## 【0122】

放射線治療の選択は、例えば、腫瘍のタイプ、サイズおよび位置、処置される対象の年齢、体重および状態を含む様々な要因を考慮することによって決定することができる。<sup>20</sup> 放射線の正確な線量および処置の持続期間は、処置される対象の年齢、体重および状態に伴って変化し得、公知の試験プロトコルを使用して、またはインビボもしくはインビトロでの試験もしくは診断データからの外挿によって経験的に決定し得ることが理解される。必要とされる総放射線量は、多くの場合、長期間にわたって投与される2つ以上の分割分に分けられることも理解される。任意の特定の個体について、特定の投与量レジメンは、個体の必要性、および放射線を投与するかまたは投与を監督する人の専門的判断によって経時に調節することができることがさらに理解される。

## 【0123】

一部の実施形態では、放射線療法において与えられる総線量は、約40Gy～約80Gyの範囲である。特定の実施形態では、総線量は分割分に分けられ、各分割分は、同じであるかまたは異なることができる。各分割分は、約0.5Gy～約50Gyの範囲である。<sup>30</sup>

## 【0124】

一実施形態では、方法は、

- 腫瘍の少なくともいくつかをアセスメントして、細胞毒性線量の電離放射線による照射のための少なくとも1つの腫瘍を決定するステップと、
- 細胞毒性線量の電離放射線による照射のために、アセスメントされた腫瘍の少なくとも1つを選択するステップとを含む。

## 【0125】

一実施形態では、腫瘍は、腫瘍のサイズまたは直径によってアセスメントされる。

## 【0126】

一実施形態では、複数の腫瘍は、複数の腫瘍のうちの腫瘍に細胞毒性を提供するのに必要とされる放射線療法の線量によってアセスメントされる。

## 【0127】

一実施形態では、腫瘍は、解剖学的位置によってアセスメントされる。

## 【0128】

一実施形態では、照射のために選択される腫瘍は、少なくとも10mmの最も長い直径を有する。

## 【0129】

一実施形態では、1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、10mm超の直径を有す

る腫瘍である。

【0130】

一実施形態では、照射された腫瘍は、照射されていない腫瘍と同じ臓器中もしくは上または同じ結合組織中もしくは上に位置している。

【0131】

一実施形態では、原発性腫瘍が照射されるか、または原発性腫瘍および転移性腫瘍が照射される。

【0132】

一実施形態では、転移性腫瘍が照射され、および原発性腫瘍が照射されない。

【0133】

D. 処置のアセスメント

本発明は、化合物および照射を受けた個体の1つまたは複数の臓器または組織をアセスメントして、個体において照射されていない腫瘍の退縮を決定するさらなるステップを含み得る。一実施形態では、ステップは、照射後の対象における複数の腫瘍病変のそれぞれについての位置および容量を決定する放射線イメージングを利用する。例えば、これは、複数の腫瘍病変のそれぞれの地理的位置を登録した対象の三次元の放射線像を伴い得る。腫瘍病変の位置および/または容量を決定するために使用することができる放射線像の非限定的例は、ポジトロン放出断層撮影(PET)スキャン、X線コンピュータ断層撮影法(CT)、磁気共鳴イメージング(MRI)、核磁気共鳴イメージング(NMRI)、磁気共鳴断層撮影(MRT)またはこれらの組合せを含む。

10

20

【0134】

一実施形態では、全ての照射されていない腫瘍は、退縮する。

【0135】

別の実施形態では、1つまたは複数の照射されていない腫瘍は、消失される。

【0136】

別の実施形態では、全ての照射されていない腫瘍は、消失される。

【0137】

特定の実施形態では、処置のアセスメントは、下記のようなRECAST判定基準に従う。

RECAST1.0判定基準

30

測定可能および測定可能でない疾患の定義

測定可能な疾患：少なくとも1つの測定可能な病変の存在。

測定可能な病変：少なくとも1つの次元で正確に測定することができる病変。最も長い直径(LD)は、

・従来の技術(医学写真[皮膚または口腔病変]、触診、単純X線、CTまたはMRI)で20mm、または

・スパイラルCTスキャンで10mm

である。

測定可能でない病変：骨病変、軟髄膜疾患、腹水、胸水または心膜液貯留、皮膚/肺リンパ管炎、イメージング技術によって確認および追跡されない腹部腫瘍、囊胞性病変または間接的証拠(例えば、臨床検査値による)のみによって文書化される疾患を含め、小さすぎて測定可能であると考えられない病変(従来の技術では最も長い直径<20mmまたはスパイラルCTスキャンでは<10mm)を含む全ての他の病変。

40

【0138】

測定の方法

通常のCTおよびMRI：最小サイズの病変は、再構築間隔の2倍であるべきである。最小サイズのベースライン病変は、20mmであり得、ただし、画像は、最小10mmで近接して再構築される。MRIが好ましく、使用されるとき、病変は、それに続く検査では、同じイメージング配列の使用によって同じ解剖学的平面で測定しなければならない。可能であるときには常に、同じスキャナーを使用すべきである。

50

スパイラルCT：最小サイズのベースライン病変は、10mmであり得、ただし、画像は、5mm間隔で近接して再構築される。本明細書は、胸部、腹部および骨盤の腫瘍に適用される。

胸部X線：胸部X線上の病変は、これらが明瞭に画定され、含気肺によって囲まれているとき、測定可能な病変として容認できる。しかし、MRIが好ましい。

臨床検査：臨床的に検出される病変は、これらが表在性（例えば、皮膚結節および触知可能なリンパ節）であるとき、RECIST判定基準によって単に測定可能であると考えられる。皮膚病変の場合、カラー写真（病変のサイズを推定するための視界における定規および患者研究番号を含む）による文書化が必要とされる。

#### 【0139】

#### 標的および非標的病変のベースライン文書化

全ての関連する臓器の代表である、臓器毎に最大で5つまでの病変および全部で最大で10までの病変である全ての測定可能な病変は、標的病変として同定し、ベースラインにおいて記録および測定すべきである。

#### 【0140】

標的病変は、それらのサイズ（LDを有する病変）および正確な反復測定（臨床的またはイメージング技術による）についてのそれらの適合性に基づいて選択すべきである。

#### 【0141】

全ての標的病変についてのLDの合計は、ベースラインの合計LDとして計算および報告する。ベースラインの合計LDは、それによって客観的腫瘍応答を特性決定する参照として使用する。

#### 【0142】

全ての他の病変（または疾患の部位）は、非標的病変として同定すべきであるか、またベースラインとして記録すべきである。これらの病変の測定は必要とされないが、フォローアップを通してそれぞれの存在または非存在に留意すべきである。

#### 【0143】

指示病変の文書化は、アセスメントの日付、病変部位の説明、寸法および病変を追跡するするために使用される診断研究のタイプを含むべきである。

#### 【0144】

全ての測定は、定規またはカリパスを使用してメートル法で行い、記録すべきである。

#### 【0145】

#### 応答の判定基準

疾患アセスメントは、処置を開始した後6週間毎に行う。しかし、部分または完全応答を経験している対象は、少なくとも28日後に確証的疾患アセスメントを有さなければならない。アセスメントは、28日後の近くで行うべきである（スケジューリングが許せば）が、28日より早くではない。

#### 【0146】

標的病変についての応答のアセスメントについての定義は、下記の通りである。

#### 標的病変の評価

完全応答（CR） - 全ての標的病変の消滅。

部分応答（PR） - ベースラインの合計LDを参照として取った、標的病変のLDの合計における少なくとも30%の減少。

安定的疾患（SD） - 処置が開始して以来の最も小さい合計LDを参照として取った、PRに適している十分な収縮でもなく、進行性疾患（PD）に適している十分な増加でもない。処置が開始して以来に記録した最も小さい合計LDまたは1つもしくは複数の新たな病変の出現を参照として取った病変。

#### 【0147】

#### 非標的病変の評価

非標的病変についての客観的腫瘍応答を決定するために使用される判定基準の定義は、下記の通りである。

10

20

30

40

50

完全応答 - 全ての非標的病変の消滅。

不完全応答 / 安定的疾患 - 1つまたは複数の非標的病変の持続。

進行性疾患 - 1つもしくは複数の新たな病変の出現および / または現存する非標的病変の明白な進行。

#### 【0148】

RECISTをベースとする応答についての全応答の評価

全応答は、処置の開始から疾患の進行 / 再発が文書化されるまでに記録される最良応答である。一般に、対象の最良応答への割当は、測定および確認判定基準の両方の達成によって決まる。

#### 【0149】

下記の表は、新たな病変の出現を伴うまたは伴わない標的および非標的病変における腫瘍応答の全ての可能な組合せについての最良全応答の評価を提示する。

#### 【0150】

#### 【表1】

| 標的病変 | 非標的病変      | 新たな病変    | 全応答 |
|------|------------|----------|-----|
| CR   | CR         | いいえ      | CR  |
| CR   | 不完全応答/(SD) | いいえ      | PR  |
| PR   | 非PD        | いいえ      | PR  |
| SD   | 非PD        | いいえ      | SD  |
| PD   | いずれか       | はいまたはいいえ | PD  |
| いずれか | PD         | はいまたはいいえ | PD  |
| いずれか | いずれか       | はい       | PD  |

#### 【0151】

注記：その時点における疾患の進行の客観的証拠を伴わない、処置の中止を必要とする健康状態の全体的悪化を有する対象は、「症候性悪化」を有するとして分類すべきである。処置の中止後でも客観的な進行を文書化するために全ての努力を行わなければならない。

#### 【0152】

いくつかの状況において、残存病変を正常組織と区別することは困難であり得る。完全応答の評価がこの決定によって決まるとき、残存病変を調査して（穿刺吸引 / バイオプシー）、完全応答状態を確認することが推奨される。

#### 【0153】

#### 確認判定基準

PRまたはCRの状態に割り当てられるために、確認的疾患アセスメントは、応答についての判定基準を最初に満たした後、28日以上行うべきである。

#### 【0154】

SDの状態に割り当てられるために、フォローアップ測定は、研究エントリー後、12週間の最小間隔で少なくとも1回、SD判定基準を満たしている必要がある。

#### 【0155】

#### E . 免疫療法および抗がん剤

特定の実施形態では、本発明は、免疫療法剤（例えば、抗体またはサイトカイン）の投与および / または小分子化学療法剤の投与を含み得る。

#### 【0156】

一部の実施形態では、開示された方法の対象は、免疫療法でさらに処置され、アブスコバル効果が増強する。例えば、樹状細胞（DC）は、新規およびリコール抗原の両方に対してT細胞を活性化することができる独特の抗原提示細胞を表す。実際、これらの細胞は、最も強力な抗原提示細胞である。DCをベースとするがん免疫療法の目標は、細胞を使用して、腫瘍を攻撃し、溶解するエフェクター細胞を生じさせることによって特異的抗腫瘍免疫を予備刺激することである。したがって、一部の実施形態では、開示された方法は、DCを対象に投与することをさらに伴う。一部の実施形態では、DCは、照射されてい

10

20

30

40

50

る腫瘍病変部位に直接投与される。一部の実施形態では、D C は、全身的に、または照射されている部位に加えてもしくはそれと別個に腫瘍部位に投与される。

#### 【0157】

さらなる免疫治療的アプローチは、1) 免疫系のエフェクター細胞を非特異的に刺激し、抗腫瘍応答を開始させるための外因性サイトカインの使用、2) 標的化免疫応答を誘発するための免疫活性化抗原の導入（すなわち能動免疫化または腫瘍ワクチン接種）、3) 腫瘍特異的免疫細胞の外因性増殖および再注入（養子免疫療法）、4) 免疫系チェックポイント調節、および5) がん死滅および免疫系刺激性の修飾ウイルスの使用（腫瘍崩壊性免疫療法）を含む。テロメラーゼワクチン（G V 1 0 0 1）によるワクチン接種は、免疫アジュvant、例えば顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（G M - C S F）およびゲムシタビン化学療法のサイクルと合わせることができる。10

#### 【0158】

免疫活性化サイトカインは、インターフェロンアルファ（I F N - a）およびインターロイキン-2（I L - 2）を含む。

#### 【0159】

抗がんワクチンは、身体へ腫瘍関連抗原または既に存在している腫瘍関連抗原の曝露を促進することができる細胞の装置を人工的に導入することにより、腫瘍抗原認識およびそれに続く抗腫瘍免疫応答を促進することができる。人工的に導入された抗原は、ペプチド断片、全タンパク質、細胞ライセートまたは全細胞の形態を取ることができる。例えば、テロメラーゼは、本質的に全てのがん形態において高度に発現している一方、正常組織における発現が制限されている。さらに、テロメラーゼ活性は、腫瘍の不死化および成長に不可欠であると考えられる。テロメラーゼ複合体の律速サブユニットであるヒトテロメラーゼリバーストランスクリプターゼ（h T E R T）は、したがって、がんワクチン接種のための魅力的な標的である。20

#### 【0160】

1 6 - a a h T E R T 配列を表すペプチドワクチンであるG V 1 0 0 1は、複数のH L A クラスII分子を結合し、推定上のH L A クラスIエピトープを有する。ペプチドは、したがって、腫瘍根絶および長期記憶を開始させるのに重要であると考えられる合わせたC D 4 / C D 8 T 細胞応答を引き出し得る。

#### 【0161】

養子細胞療法（A C T）は、患者の腫瘍または末梢血からの自己リンパ球を収集し、それらを増殖させ、それらをインビトロで場合により修飾して、腫瘍関連抗原受容体を発現させるか、または特定のサイトカインを分泌させ、それらを宿主へ再導入させることを伴う。自己腫瘍浸潤リンパ球（T I L）またはインビトロで再指向された末梢血単核細胞の養子移入を使用して、黒色腫および結腸直腸がんを含む進行性固形腫瘍を有する患者、ならびにC D 1 9 を発現している血液悪性腫瘍を有する患者を問題なく処置してきた。30

#### 【0162】

免疫調節性モノクローナル抗体（m A b）治療は、細胞毒性Tリンパ球抗原-4（C T L A - 4）阻害（例えば、イピリムマブ）、プログラムデス-1（P D - 1）阻害（例えば、ニボルマブおよびペムプロリズマブ）、C D 4 0 アゴニズム、O X 4 0 アゴニズム、リンパ球活性化遺伝子-3（L A G - 3）およびT細胞免疫グロブリンムチン-3（T I M - 3）阻害、ならびにT o 1 1 様受容体アゴニストを含む。C T L A - 4は、抗原提示細胞の表面上のB 7 - 1（C D - 8 0）およびB 7 - 2（C D - 8 6）と天然に相互作用し、それによりT細胞応答をダウンレギュレートし、潜在的な自己免疫性損傷を回避するT細胞受容体である。同時刺激T細胞表面タンパク質であるC D - 2 8は、他方では、B 7 - 1およびB 7 - 2との相互作用において、たとえより少ない親和性を伴ってもC T L A - 4と競合し、T細胞を活性化する。それにより、C T L A - 4を遮断することは、C D - 2 8 がB 7 - 1およびB 7 - 2と相互作用することを可能とし、身体の細胞性免疫応答および腫瘍細胞を根絶する能力を増強する。低免疫原性腫瘍について、G M - C S F を産生するように修飾した照射された腫瘍細胞によるワクチン接種と組み合わせて使用する40

場合、CTL A - 4 遮断は有効であり得る。

【0163】

PD-1受容体は、B、TおよびNK細胞上に発現し、黑色腫細胞上に破壊的に発現していることが多いプログラムデスリガンド-1および-2(PDL-1および-2)と相互作用し、T細胞枯渇を誘発し、免疫応答をダウンレギュレートする。PD-1を遮断することにより、これらの医薬は、より活発な抗腫瘍細胞性免疫応答を促進する。CD40は、樹状細胞およびマクロファージを含む種々の細胞上で通常発現している腫瘍壞死因子(TNF)ファミリーの同時刺激受容体である。そのリガンドとの相互作用は、抗原特異的CD4 T細胞の予備刺激および増殖において重要な役割を果たす。腫瘍細胞上で発現しているとき、その刺激は、アポトーシスをもたらす。このように、CD40-刺激性mAb(例えば、CD-870873)は、直接の抗腫瘍活性を有し、腫瘍抗原特異的T細胞応答を誘発する。LAG-3は、制御性T(T<sub>reg</sub>)細胞上に発現している膜貫通タンパク質であり、黒色腫細胞上に発現していることが多いMHC IIを結合し、それによりT<sub>reg</sub>活性を増強し、細胞性免疫応答を負にレギュレートし、アポトーシスから黒色腫細胞を保護する。このように、LAG-3をブロックすることは、2つの前線上で身体が腫瘍細胞に対処することを促進し得る。別のクラスの免疫調節剤は、特徴的な病原体関連抗原との接触によって先天性免疫応答を天然に活性化するセンチネル免疫細胞、例えば樹状細胞およびマクロファージ上に見出される細胞表面受容体の群であるTLRに対して作用する。TLR-7アゴニストであるイミキモド(IMQ)による黒色腫の局所的処置は、1)免疫エフェクター細胞、例えば活性化された細胞毒性形質細胞様DCによる腫瘍浸潤、2)I型IFN応答、3)抗血管新生防御を促進し、場合により完全な腫瘍退縮をもたらすことが示された。

10

20

30

40

50

【0164】

抗TGF-抗体によるTGF-の遮断は、CD8+T細胞によって媒介される腫瘍ワクチン有効性を相乗的に増強することができる。例えば、フレソリムマブは、トランスフォーミング成長因子ベータ(TGF)の全てのヒトアイソフォームを中和することができる抗体であり、抗がん活性を示してきた。

【0165】

最適な「キラー」CD8 T細胞応答を生じさせることは、T細胞受容体活性化および同時刺激も必要とし、これはOX40(CD134)および4-IgB(CD137)を含む腫瘍壞死因子受容体ファミリーメンバーの連結反応によって実現することができる。活性化(アゴニスト)抗OX40 mAbによる処置は、T細胞分化および細胞溶解機能を増大し、種々の腫瘍に対する抗腫瘍免疫の増強をもたらすため、OX40は、特に興味あるものである。

【0166】

多数の抗がん薬が本方法および組成物との組合せのために利用可能である。下記は、照射と併せて使用することができる抗がん(抗新生物)薬の非網羅的リストである。アシビシン；アクラルビシン；アコダゾール塩酸塩；アクリクニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスペラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテパ；アゾトマイシン；バチマスタッツ；ベンゾデパ；ビカルタミド；ビサントレン塩酸塩；ビスナフィドジメシレート；ビゼレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナルナトリウム；プロピリミン；ブルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチニン；カルムスチン；カルビシン塩酸塩；カルゼレシン；セデфинゴール；クロランプシル；シロレマイシン；シスプラチニン；クラドリビン；メシル酸クリスナトール；シクロホスファミド；シタラビン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダウノルビシン塩酸塩；デシタビン；デキソルマプラチニン；デザグアニン；メシル酸デザグアニン；ジアジクォン；ドセタキセル；ドキソルビシン；ドキソルビシン塩酸塩；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモスタノロン；ズアゾマイシン；エダトレキサート；エフロミチン塩酸塩；エルサミトルシン；

エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；エピルビシン塩酸塩；エルブロゾール；エソルビシン塩酸塩；エストラムスチン；エストラムスチンリン酸エステルナトリウム；エタニダゾール；ヨード化ケシ油エチルエステルⅠ 131；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；ファドロゾール塩酸塩；ファザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；ゲムシタビン塩酸塩；金Au198；ヒドロキシ尿素；イダルビシン塩酸塩；イホスファミド；イルモホシン；イプロプラチン；イリノテカン塩酸塩；ランレオチド酢酸塩；レトロゾール；酢酸ロイプロリド；リアロゾール塩酸塩；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチン；ロソキサントロン塩酸塩；マソプロコール；メイタンシン；メクロレタミン塩酸塩；酢酸メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリン；メソトレキサート；メソトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；ミトギリン；ミトマルシン；マイトイマイシン；ミトスペル；ミトタン；ミトキサントロン塩酸塩；ミコフェノール酸；ノコダゾール；ノガラマイシン；オルマプラチン；オキシラン；パクリタキセル；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペントムスチン；ペプロマイシン硫酸塩；ペルホスファミド；ピポブロマン；ピポスルファン；ピロキサントロン塩酸塩；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニムスチン；プロカルバジン塩酸塩；ピューロマイシン；ピューロマイシン塩酸塩；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフムゴール；サフィンゴール塩酸塩；セムスチン；シムトラゼン；スバルフォセートナトリウム；スバルソマイシン；スピロゲルマニウム塩酸塩；スピロムスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；塩化ストロンチウムSr89；スロフェヌル；タリソマイシン；タキサン；タキソイド；テコガランナトリウム；テガフル；テロキサントロン塩酸塩；テモポルフィン；テニポシド；テロキシリコン；テストラクトン；チアミプリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラバザミン；トポテカン塩酸塩；トレミフェンクエン酸塩；酢酸トレストロン；リン酸トリシリビン；トリメトレキセート；グルクロロン酸トリメトレキセート；トリプトレリン；ツブロゾール塩酸塩；ウラシルマスター；ウレデパ；バブレオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンプラスチン；ビンクリスチン硫酸塩；ビンデシン；硫酸ビンデシン；硫酸ビネビジン；硫酸ビングリシネット；硫酸ビンロイロシン；酒石酸ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾリジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノスタチン；ゾルビシン塩酸塩。

#### 【0167】

本発明の一実施形態では、個体は、カルボプラチンおよびイドロノキシルを受ける。

#### 【0168】

本発明の一実施形態では、個体は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)およびイドロノキシルを受ける。

#### 【0169】

本発明の一実施形態では、個体は、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)、イドロノキシルおよびカルボプラチンを受ける。

#### 【0170】

本明細書において開示および定義されている本発明は、記述した個々の特徴の2つ以上の全ての代替的な組合せにまで及ぶことが理解される。これらの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。

#### 【実施例】

#### 【0171】

#### 実施例1

処置のために選択された個体は、疼痛または症状軽減のための姑息的放射線療法以外の標準的な治療的選択肢を伴わない末期転移性固形(非血液)がんを有する。個体は、放射線療法(RT)の影響を受けやすい最小で3つの測定可能な病変および12週間の予測される最小平均余命を有する。

10

20

30

40

50

**【 0 1 7 2 】**

イドロノキシルを直腸への坐剤として家で自己投与する。個体は、坐剤投与の手順において指示を受ける。

**【 0 1 7 3 】**

投与量は、連続 7 日間、毎日 4 0 0 m g ( 1 × イドロノキシルを含有する坐剤、毎日 ) 、それに続く連続 7 日間、毎日 8 0 0 m g ( 1 つのイドロノキシルを含有する坐剤、1 日 2 回 ) である。

**【 0 1 7 4 】**

3 つの測定可能な病変の 1 つまたは 4 つ以上の測定可能な病変の最大 2 つは、5 分割線量において連続 5 日間にわたり外部ビーム R T によって 2 5 G y を受ける。複数の病変が併行的に照射される。

10

**【 0 1 7 5 】**

14 日の処置サイクル後、処置サイクルの完了の 6 週および 12 週後にフォローアップ C T スキャンおよび臨床的アセスメントを行う。

**【 0 1 7 6 】**

有効性は、C T スキャンおよび標準的な R E C I S T 判定基準および E C O G 状態を利用して腫瘍応答に基づいてアセスメントされる。腫瘍応答は、標準的な R E C I S T 判定基準によってアセスメントされる。具体的には、標的病変は、最も大きい病変（最大で 7 つまでの病変）であり、測定される。非標的病変は、全ての他の病変であり、留意されるが、測定されない。

20

## 【国際調査報告】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT  |   | International application No.<br>PCT/AU2017/050299          |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
|--|---|---|--|--|-----|---|-----|---|-----|--|-----|---|-----|--|-----|--|-----|---|-----|--|--|--|
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br><b>A61K 31/05 (2006.01) A61K 31/353 (2006.01) A61K 31/382 (2006.01) A61K 31/465 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</b>   |   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC  |   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>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)<br><b>REGISTRY/HCAPLUS:</b> Structure search based on Formulae I & II; abscopal, out-of-target, radiotherapy, radiation, sensitise, enhance, synergy, concurrent, distal, remote and related terms.<br><b>WPIAP, EPODOC, MEDLINE:</b> idronoxil, phenoxodil, daidzdein, genistein, equol, formononetin, triphendiol, coniferol, vestitol, isoflavone, abscopal, out-of-target, radiotherapy, radiation, sensitise, enhance, synergy, concurrent and related terms.  |   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| <b>AusPat, EspaceNet:</b> Noxopharm; Kelly, Graham<br><b>PubMed:</b> Kelly, Graham<br>Applicant/Inventor names searched in internal databases provided by IP Australia.  |   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>  |   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| 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 |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| <p>* Special categories of cited documents:</p> <table> <tr> <td>"A"</td> <td>document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>"T"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"E"</td> <td>earlier application or patent but published on or after the international filing date</td> <td>"X"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"L"</td> <td>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)</td> <td>"Y"</td> <td>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</td> </tr> <tr> <td>"O"</td> <td>document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td>"&amp;"</td> <td>document member of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>"P"</td> <td>document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> |   |   | "A"  | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance | "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 | "E" | earlier application or patent but published on or after the international filing date | "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 | "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) | "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 | "O" | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means | "&" | document member of the same patent family | "P" | document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed |  |  |
| "A"  | document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  | "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  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| "E"  | earlier application or patent but published on or after the international filing date   | "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   |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| "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) | "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 |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| "O"  | document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  | "&"   | document member of the same patent family  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| "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<br>24 May 2017   | Date of mailing of the international search report<br>24 May 2017   |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |
| Name and mailing address of the ISA/AU<br><br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA<br>Email address: pct@ipaustralia.gov.au   | Authorised officer<br><br>Makiko Umehara<br>AUSTRALIAN PATENT OFFICE<br>(ISO 9001 Quality Certified Service)<br>Telephone No. 0262833142                            |   |  |  |     |   |     |   |     |  |     |   |     |  |     |  |     |   |     |  |  |  |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT<br>C (Continuation).<br>DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |
|---|---|---|
| Category*   | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No.                                     |
| P,X   | Royal North Shore Hospital: "Phase I Study of Idronoxil Combined With Radiation Treatment in Men With Metastatic Prostate Cancer" <i>ClinicalTrials.gov archive</i> [online] NCT03041285 on 1 February 2017, [retrieved 2 May 2017]. Retrieved from < <a href="https://clinicaltrials.gov/archive/NCT03041285/2017_02_01">https://clinicaltrials.gov/archive/NCT03041285/2017_02_01</a> ><br>See whole document, in particular Detailed Description, Intervention and Secondary Outcome | 1-4, 11-31 and 33   |
| X   | WO 2005/049008 A1 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 02 June 2005<br>See whole document, in particular abstract, page 6 lines 6-12, page 7 line 1 – page 10 line 16, pages 16-21 compounds 1-48, page 22 lines 12-14, page 22 lines 24-25, page 23 lines 12-15 and page 27 lines 5-6.   | 1-33  |
| X   | WO 2006/032086 A1 (NOVOGEN RESEARCH PTY LTD) 30 March 2006<br>See whole document, in particular abstract, page 1 lines 18-20, page 1 line 22 – page 2 line 9, page 7 lines 15-25, page 7 lines 29-32, pages 14-16 compounds 1-16, page 25 lines 5-6, page 27 lines 28-32, page 31 lines 29-32, Example 7 and Example 8.   | 6-29, 32 and 33   |
| X   | WO 2015/069562 A1 (HUMANETICS CORPORATION) 14 May 2015<br>See whole document, in particular abstract, [0032] and [0041]   | 1-5, 11-30 and 33   |
| X   | SHIN <i>et al.</i> : "Sensitization of the Apoptotic Effect of $\gamma$ -Irradiation in Genistein-pretreated CaSki Cervical Cancer Cells" <i>Journal of Microbiology &amp; Biotechnology</i> , 2008, vol. 18, no. 3, pp. 523-531<br>See whole document, in particular abstract.   | 5, 10-30 and 33   |
| Y   | See whole document, in particular abstract, page 525 right column – page 256 left column bridging paragraph and page 526 right column – page 528 right column   | 1-4, 11-30 and 33   |
| X   | KIM <i>et al.</i> : "Genistein decreases cellular redox potential, partially suppresses cell growth in HL-60 leukemia cells and sensitizes cells to $\gamma$ -irradiation-induced cell death" <i>Molecular Medicine Reports</i> , 2014, vol. 10, no. 6, pp. 2786-2792<br>See whole document, in particular abstract.  | 5, 10-30 and 33   |
| Y   | See whole document, in particular abstract and page 2792 left column paragraph 1.   | 1-4, 11-30 and 33   |
| X   | GRUCA <i>et al.</i> : "Synthetic Genistein Glycosides Inhibiting EGFR phosphorylation Enhance the Effect of Radiation in HCT 116 Colon Cancer Cells" <i>Molecules</i> , 2014, vol. 19, no. 11, 18558-18573<br>See whole document, in particular abstract.   | 5, 10-30 and 33   |
| Y   | See whole document, in particular abstract, page 18562 paragraph 1, page 18568 paragraph 3 and Figure 1.  | 1-4, 11-30 and 33   |
| X   | RAFFOUL <i>et al.</i> : "Radiosensitization of prostate cancer by soy isoflavones" <i>Current Cancer Drug Targets</i> , 2007, vol. 7, no. 8, pp. 759-765<br>See whole document, in particular abstract.   | 5, 10-30 and 33   |
| Y   | See whole document, in particular page 763 left column paragraph 3 and page 763 right column paragraph 1.   | 1-4, 11-30 and 33   |
| Y   | LUDGATE: "Optimizing Cancer Treatments to Induce an Acute Immune Response: Radiation Abscopal Effects, PAMPS, and DAMPs" <i>Clinical Cancer Research</i> , 2012, vol. 18, no. 17, pp. 4522-4525<br>See whole document, in particular abstract, page 4522 right column first paragraph, page 4522 right column second paragraph and page 4522 right column third paragraph.  | 1-4, 11-30 and 33   |

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT<br>Information on patent family members |                         | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |                         |
|---|-------------------------|---|-------------------------|
| <b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>                     |                         | <b>Patent Family Member/s</b>                             |                         |
| <b>Publication Number</b>   | <b>Publication Date</b> | <b>Publication Number</b>                                 | <b>Publication Date</b> |
| WO 2005/049008 A1   | 02 June 2005            | WO 2005049008 A1  | 02 Jun 2005             |
|   |                         | AU 2004290465 A1  | 02 Jun 2005             |
|   |                         | AU 2004290465 B2  | 11 Mar 2010             |
|   |                         | AU 2005201855 A1  | 06 Apr 2006             |
|   |                         | AU 2005201855 B2  | 29 Mar 2012             |
|   |                         | AU 2005287865 A1  | 30 Mar 2006             |
|   |                         | AU 2005287865 B2  | 16 Feb 2012             |
|   |                         | CA 2506238 A1   | 21 Mar 2006             |
|   |                         | CA 2542351 A1   | 02 Jun 2005             |
|   |                         | CA 2581316 A1   | 30 Mar 2006             |
|   |                         | CN 101056868 A  | 17 Oct 2007             |
|   |                         | CN 101056868 B  | 02 May 2012             |
|   |                         | CN 101094844 A  | 26 Dec 2007             |
|   |                         | CN 101094844 B  | 25 Jul 2012             |
|   |                         | CN 101123958 A  | 13 Feb 2008             |
|   |                         | EP 1686981 A1   | 09 Aug 2006             |
|   |                         | EP 1794141 A1   | 13 Jun 2007             |
|   |                         | EP 1794141 B1   | 09 Nov 2011             |
|   |                         | EP 1809618 A1   | 25 Jul 2007             |
|   |                         | EP 1809618 B1   | 17 Jul 2013             |
|   |                         | EP 2407462 A1   | 18 Jan 2012             |
|   |                         | EP 2407462 B1   | 30 Jul 2014             |
|   |                         | EP 2436680 A2   | 04 Apr 2012             |
|   |                         | EP 2436680 B1   | 18 May 2016             |
|   |                         | HK 1108685 A1   | 08 Feb 2013             |
|   |                         | HK 1112617 A1   | 26 Apr 2013             |
|   |                         | IL 182034 A   | 31 Oct 2012             |
|   |                         | IL 182042 A   | 29 Mar 2012             |
|   |                         | JP 2008513376 A   | 01 May 2008             |
|   |                         | JP 4913056 B2   | 11 Apr 2012             |
|   |                         | JP 2006096734 A   | 13 Apr 2006             |
|   |                         | JP 4976649 B2   | 18 Jul 2012             |
|   |                         | JP 2014237638 A   | 18 Dec 2014             |
|   |                         | JP 5816868 B2   | 18 Nov 2015             |

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)

| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b><br>Information on patent family members |                         | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |                         |
|--|-------------------------|---|-------------------------|
| <b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>                            |                         | <b>Patent Family Member/s</b>                             |                         |
| <b>Publication Number</b>  | <b>Publication Date</b> | <b>Publication Number</b>                                 | <b>Publication Date</b> |
|  |                         | JP 2007525485 A   | 06 Sep 2007             |
|  |                         | JP 2012144537 A   | 02 Aug 2012             |
|  |                         | MX PA06005697 A   | 17 Aug 2006             |
|  |                         | MX 2007003215 A   | 21 Jan 2008             |
|  |                         | MX 2007003216 A   | 10 Mar 2008             |
|  |                         | NO 20062876 A   | 08 Aug 2006             |
|  |                         | NO 20071578 A   | 30 May 2007             |
|  |                         | NO 20072004 A   | 30 May 2007             |
|  |                         | NZ 546150 A   | 30 Apr 2010             |
|  |                         | NZ 553834 A   | 26 Mar 2010             |
|  |                         | NZ 553835 A   | 26 Mar 2010             |
|  |                         | US 2006074127 A1  | 06 Apr 2006             |
|  |                         | US 7601855 B2   | 13 Oct 2009             |
|  |                         | US 2006074126 A1  | 06 Apr 2006             |
|  |                         | US 8080675 B2   | 20 Dec 2011             |
|  |                         | US 2009317490 A1  | 24 Dec 2009             |
|  |                         | US 8084628 B2   | 27 Dec 2011             |
|  |                         | US 2012004296 A1  | 05 Jan 2012             |
|  |                         | US 8163795 B2   | 24 Apr 2012             |
|  |                         | US 2012172424 A1  | 05 Jul 2012             |
|  |                         | US 8461361 B2   | 11 Jun 2013             |
|  |                         | US 2012114766 A1  | 10 May 2012             |
|  |                         | US 8697891 B2   | 15 Apr 2014             |
|  |                         | US 2014161908 A1  | 12 Jun 2014             |
|  |                         | US 8957109 B2   | 17 Feb 2015             |
|  |                         | US 2014170243 A1  | 19 Jun 2014             |
|  |                         | US 9138478 B2   | 22 Sep 2015             |
|  |                         | US 2015238458 A1  | 27 Aug 2015             |
|  |                         | US 9198895 B2   | 01 Dec 2015             |
|  |                         | US 2015352074 A1  | 10 Dec 2015             |
|  |                         | US 9381186 B2   | 05 Jul 2016             |
|  |                         | US 2006167037 A1  | 27 Jul 2006             |
|  |                         | US 2016136129 A1  | 19 May 2016             |
|  |                         | US 2016287555 A1  | 06 Oct 2016             |
|  |                         | WO 2006032085 A1  | 30 Mar 2006             |
|  |                         | WO 2006032086 A1  | 30 Mar 2006             |

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)

| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b><br>Information on patent family members  |                         | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |                         |
|---|-------------------------|---|-------------------------|
| 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. |                         |   |                         |
| <b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>   |                         | <b>Patent Family Member/s</b>                             |                         |
| <b>Publication Number</b>   | <b>Publication Date</b> | <b>Publication Number</b>                                 | <b>Publication Date</b> |
| WO 2006/032086 A1   | 30 March 2006           | WO 2006032086 A1  | 30 Mar 2006             |
|   |                         | AU 2004290465 A1  | 02 Jun 2005             |
|   |                         | AU 2004290465 B2  | 11 Mar 2010             |
|   |                         | AU 2005201855 A1  | 06 Apr 2006             |
|   |                         | AU 2005201855 B2  | 29 Mar 2012             |
|   |                         | AU 2005287865 A1  | 30 Mar 2006             |
|   |                         | AU 2005287865 B2  | 16 Feb 2012             |
|   |                         | CA 2506238 A1   | 21 Mar 2006             |
|   |                         | CA 2542351 A1   | 02 Jun 2005             |
|   |                         | CA 2581316 A1   | 30 Mar 2006             |
|   |                         | CN 101056868 A  | 17 Oct 2007             |
|   |                         | CN 101056868 B  | 02 May 2012             |
|   |                         | CN 101094844 A  | 26 Dec 2007             |
|   |                         | CN 101094844 B  | 25 Jul 2012             |
|   |                         | CN 101123958 A  | 13 Feb 2008             |
|   |                         | EP 1686981 A1   | 09 Aug 2006             |
|   |                         | EP 1794141 A1   | 13 Jun 2007             |
|   |                         | EP 1794141 B1   | 09 Nov 2011             |
|   |                         | EP 1809618 A1   | 25 Jul 2007             |
|   |                         | EP 1809618 B1   | 17 Jul 2013             |
|   |                         | EP 2407462 A1   | 18 Jan 2012             |
|   |                         | EP 2407462 B1   | 30 Jul 2014             |
|   |                         | EP 2436680 A2   | 04 Apr 2012             |
|   |                         | EP 2436680 B1   | 18 May 2016             |
|   |                         | HK 1108685 A1   | 08 Feb 2013             |
|   |                         | HK 1112617 A1   | 26 Apr 2013             |
|   |                         | IL 182034 A   | 31 Oct 2012             |
|   |                         | IL 182042 A   | 29 Mar 2012             |
|   |                         | JP 2008513376 A   | 01 May 2008             |
|   |                         | JP 4913056 B2   | 11 Apr 2012             |
|   |                         | JP 2006096734 A   | 13 Apr 2006             |
|   |                         | JP 4976649 B2   | 18 Jul 2012             |
|   |                         | JP 2014237638 A   | 18 Dec 2014             |
|   |                         | JP 5816868 B2   | 18 Nov 2015             |
|   |                         | JP 2007525485 A   | 06 Sep 2007             |

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<br>Information on patent family members |                         | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |                         |
|---|-------------------------|---|-------------------------|
| <b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>                     |                         | <b>Patent Family Member/s</b>                             |                         |
| <b>Publication Number</b>   | <b>Publication Date</b> | <b>Publication Number</b>                                 | <b>Publication Date</b> |
|   |                         | JP 2012144537 A   | 02 Aug 2012             |
|   |                         | MX PA06005697 A   | 17 Aug 2006             |
|   |                         | MX 2007003215 A   | 21 Jan 2008             |
|   |                         | MX 2007003216 A   | 10 Mar 2008             |
|   |                         | NO 20062876 A   | 08 Aug 2006             |
|   |                         | NO 20071578 A   | 30 May 2007             |
|   |                         | NO 20072004 A   | 30 May 2007             |
|   |                         | NZ 546150 A   | 30 Apr 2010             |
|   |                         | NZ 553834 A   | 26 Mar 2010             |
|   |                         | NZ 553835 A   | 26 Mar 2010             |
|   |                         | US 2006074127 A1  | 06 Apr 2006             |
|   |                         | US 7601855 B2   | 13 Oct 2009             |
|   |                         | US 2006074126 A1  | 06 Apr 2006             |
|   |                         | US 8080675 B2   | 20 Dec 2011             |
|   |                         | US 2009317490 A1  | 24 Dec 2009             |
|   |                         | US 8084628 B2   | 27 Dec 2011             |
|   |                         | US 2012004296 A1  | 05 Jan 2012             |
|   |                         | US 8163795 B2   | 24 Apr 2012             |
|   |                         | US 2012172424 A1  | 05 Jul 2012             |
|   |                         | US 8461361 B2   | 11 Jun 2013             |
|   |                         | US 2012114766 A1  | 10 May 2012             |
|   |                         | US 8697891 B2   | 15 Apr 2014             |
|   |                         | US 2014161908 A1  | 12 Jun 2014             |
|   |                         | US 8957109 B2   | 17 Feb 2015             |
|   |                         | US 2014170243 A1  | 19 Jun 2014             |
|   |                         | US 9138478 B2   | 22 Sep 2015             |
|   |                         | US 2015238458 A1  | 27 Aug 2015             |
|   |                         | US 9198895 B2   | 01 Dec 2015             |
|   |                         | US 2015352074 A1  | 10 Dec 2015             |
|   |                         | US 9381186 B2   | 05 Jul 2016             |
|   |                         | US 2006167037 A1  | 27 Jul 2006             |
|   |                         | US 2016136129 A1  | 19 May 2016             |
|   |                         | US 2016287555 A1  | 06 Oct 2016             |
|   |                         | WO 2005049008 A1  | 02 Jun 2005             |
|   |                         | WO 2006032085 A1  | 30 Mar 2006             |

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)

| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b><br>Information on patent family members |                         | International application No.<br><b>PCT/AU2017/050299</b> |                         |
|--|-------------------------|---|-------------------------|
| <b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>                            |                         | <b>Patent Family Member/s</b>                             |                         |
| <b>Publication Number</b>  | <b>Publication Date</b> | <b>Publication Number</b>                                 | <b>Publication Date</b> |
| WO 2015/069562 A1  | 14 May 2015             | WO 2015069562 A1  | 14 May 2015             |
|  |                         | US 2015126597 A1  | 07 May 2015             |
| <b>End of Annex</b>  |                         |   |                         |

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,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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

(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, シー / - ポスト オフィス ボックス 824

F ターム(参考) 4C086 AA01 BA08 MA02 MA04 NA05 ZA81 ZB26 ZC75