

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5694782号
(P5694782)

(45) 発行日 平成27年4月1日(2015.4.1)

(24) 登録日 平成27年2月13日(2015.2.13)

(51) Int.Cl.

F 1

A 61 K 31/185	(2006.01)	A 61 K 31/185
A 61 K 31/282	(2006.01)	A 61 K 31/282
A 61 P 35/00	(2006.01)	A 61 P 35/00
A 61 K 31/337	(2006.01)	A 61 K 31/337
A 61 K 33/24	(2006.01)	A 61 K 33/24

請求項の数 27 (全 51 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-550647 (P2010-550647)
 (86) (22) 出願日 平成20年3月14日 (2008.3.14)
 (65) 公表番号 特表2011-514355 (P2011-514355A)
 (43) 公表日 平成23年5月6日 (2011.5.6)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2008/003405
 (87) 國際公開番号 WO2009/113983
 (87) 國際公開日 平成21年9月17日 (2009.9.17)
 審査請求日 平成23年3月4日 (2011.3.4)

(73) 特許権者 500175967
 バイオニューメリック・ファーマスティカルズ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国テキサス州 78229・サン・アントニオ、データポイント・ドライブ・8122, スイート・1250
 (74) 代理人 100090686
 弁理士 鍾田 充生
 (72) 発明者 ハウシェール, フレデリック, エイチ.
 アメリカ合衆国, テキサス州 78015, ベルネ, ケンダール パークウェイ 203

審査官 深草 亜子

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肺癌、腺癌及び他の病状のための治療方法及び組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

以下 (i) ~ (vii) :

(i) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において患者の生存時間を増大させ及び/又は腫瘍の進行を遅延させること、

(ii) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において、前記患者を治療するために使用されるパクリタキセル及びシスプラチンの化学療法効果を高めること、

(iii) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者においてエリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能を維持又は刺激すること、

(iv) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において、パクリタキセル及びシスプラチンによる化学療法によって誘導された貧血を緩和又は予防すること、

(v) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進すること、

(vi) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において生活の質を維持又は増大するとともに生存時間を増大させること、及び

(vii) パクリタキセル及びシスプラチンで治療される非小細胞肺癌患者において末梢神経障害を低減すること

からなる群より選択される少なくとも一つのための組成物であって、医学的に十分な投与

10

20

量で前記患者に投与される $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物。

【請求項 2】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩で治療された患者における患者の生存時間の増大が、前記患者が $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩で治療されなかった場合に予期される生存期間よりも少なくとも 30 日長いと予期される請求項 1 記載の組成物。

【請求項 3】

血液機能、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能、貧血、あるいは正常幹細胞の合成又は機能が、患者における全血球計算 (CBC)、血液化学プロフィール及び / 又は骨髄穿刺分析によって決定される請求項 1 又は 2 記載の組成物。 10

【請求項 4】

組成物の $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩が、患者のヘモグロビン、赤血球及び / 又はヘマトクリットレベルを増大させることによつて患者の貧血を緩和又は予防する請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 5】

非小細胞肺癌患者が、パクリタキセル、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンを 2 ~ 4 週毎に 1 回投与することによって治療される患者であり、ここで、パクリタキセルの用量が $160 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 190 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の用量が $14 \text{ g} / \text{m}^2 \sim 22 \text{ g} / \text{m}^2$ の範囲、及びシスプラチニンの用量が $60 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲にあり、前記 2 ~ 4 週毎に 1 回のパクリタキセル、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンの投与が、少なくとも 1 回繰り返される請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の組成物。 20

【請求項 6】

非小細胞肺癌患者が、パクリタキセル、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンを 3 週毎に 1 回投与することによって治療される患者であり、ここで、パクリタキセルの用量が $175 \text{ mg} / \text{m}^2$ であり、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の用量が $18.4 \text{ g} / \text{m}^2$ であり、及びシスプラチニンの用量が $75 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 85 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲にあり、前記 3 週毎に 1 回のパクリタキセル、 $2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンの投与が、6 サイクルの間繰り返される請求項 5 記載の組成物。 30

【請求項 7】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の医学的に十分な用量が、 $14 \text{ g} / \text{m}^2 \sim 22 \text{ g} / \text{m}^2$ の範囲にある請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 8】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の医学的に十分な用量が、 $18.4 \text{ g} / \text{m}^2$ である請求項 7 記載の組成物。 40

【請求項 9】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナートの薬学的に許容可能な塩が、二ナトリウム塩である請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 10】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナートの薬学的に許容可能な塩が、一ナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩、二カリウム塩、一カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、及びマンガン塩からなる群より選択される請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 11】

$2,2'$ -ジチオ-ビス-エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩が、2 , 50

2' - ジチオ - ビス - エタンスルホン酸二ナトリウムである請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 2】

患者が、男性又は女性である請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 3】

患者が、喫煙者又は非喫煙者である請求項 1 ~ 12 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 1 4】

パクリタキセル及びシスプラチン及び 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩を非小細胞肺癌患者に投与するための組成物であって、(a) パクリタキセル及びシスプラチンのそれぞれの用量割合が 10 ~ 20 mg / m² / 日の範囲及び 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の用量割合が 1 日あたり 4 . 1 ~ 41 . 0 g / m² の範囲にあり；(b) パクリタキセル及びシスプラチン及び / 又は 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の濃度が少なくとも 0 . 01 mg / mL であり；(c) パクリタキセル及びシスプラチン及び / 又は 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の注入時間が 5 分 ~ 24 時間であり、所定の患者において必要に応じてかつ耐えられるように繰り返すことができ；並びに(d) パクリタキセル及びシスプラチン及び / 又は 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩の投与のスケジュールが 2 ~ 8 週毎である組成物。

【請求項 1 5】

投与のための 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩、及び 1 又はそれ以上の生理学的効果を引き起こすのに十分な量で前記 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩を非小細胞肺癌患者に投与するための説明書を含むキットであって、前記生理学的効果が、

(i) パクリタキセル及びシスプラチンを受ける癌患者において患者の生存時間を増大させ及び / 又は腫瘍の進行を遅延させること；

(ii) パクリタキセル及びシスプラチンを受ける癌患者において、前記患者を治療するために使用されるパクリタキセル及びシスプラチンの化学療法効果を高めること；

(iii) 前記患者においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激すること；

(iv) 前記患者において貧血を緩和又は予防すること；

(v) パクリタキセル及びシスプラチンを受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進すること；

(vi) パクリタキセル及びシスプラチンを受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大させること、及び

(vii) パクリタキセル及びシスプラチンを受ける癌患者において末梢神経障害を低減すること

からなる群より選択される、キット。

【請求項 1 6】

さらに、パクリタキセル及びシスプラチンを投与するための説明書を含む請求項 1 5 記載のキット。

【請求項 1 7】

2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナートの薬学的に許容可能な塩が、二ナトリウム塩である請求項 1 5 又は 1 6 記載のキット。

【請求項 1 8】

2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナートの薬学的に許容可能な塩が、一ナトリウム塩、ナトリウムカリウム塩、二カリウム塩、一カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アンモニウム塩、及びマンガン塩からなる群より選択される請求項 1 5 又は 1 6 記載のキット。

【請求項 1 9】

2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩が、2 ,

10

20

30

40

50

2' - ジチオ - ビス - エタンスルホン酸二ナトリウムである請求項15 又は16 記載のキット。

【請求項 20】

14 g / m² ~ 22 g / m² の 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩を有する組成物を含むキットであって、説明書が、2 ~ 4 週毎に1回、パクリタキセル、前記組成物及びシスプラチニンを投与するための使用法を含み、前記パクリタキセルが 160 mg / m² ~ 190 mg / m² の範囲の量で投与され、及び前記シスプラチニンが 60 mg / m² ~ 100 mg / m² の範囲の量で投与される請求項15 ~ 19 のいずれかに記載のキット。

【請求項 21】

説明書が、投与を少なくとも1回繰り返すことを規定する請求項15 ~ 20 のいずれかに記載のキット。

【請求項 22】

説明書が、少なくとも6サイクルの間、3週毎に1回、パクリタキセル、2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンを患者に投与するための使用法を含む請求項15 ~ 21 のいずれかに記載のキット。

【請求項 23】

説明書が、175 mg / m² のパクリタキセル及び 75 mg / m² ~ 85 mg / m² のシスプラチニンを投与するための使用法を含む請求項15 ~ 22 のいずれかに記載のキット。

【請求項 24】

組成物が、18 . 4 g / m² の 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩を含み、説明書が、175 mg / m² のパクリタキセル及び 75 mg / m² ~ 85 mg / m² のシスプラチニンを投与するための使用法を含み、パクリタキセル、2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩及びシスプラチニンの投与が、少なくとも6サイクルの間、3週毎に1回繰り返される請求項15 ~ 23 のいずれかに記載のキット。

【請求項 25】

説明書が、パクリタキセル及びシスプラチニンがそれぞれ 10 ~ 20 mg / m² / 日の範囲の用量割合及び 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩が1日あたり 4 . 1 ~ 41 . 0 g / m² の範囲の用量割合で、少なくとも 0 . 01 mg / mL の濃度及び 5 分 ~ 24 時間の注入時間において、少なくとも 2 ~ 8 週毎に1回、前記化合物並びに前記パクリタキセル及びシスプラチニンを投与するための使用法を含む請求項15 ~ 24 のいずれかに記載のキット。

【請求項 26】

2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩で治療された患者における患者の生存時間の増大が、前記患者が 2 , 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート又はその薬学的に許容可能な塩で治療されなかった場合に予期される生存期間よりも少なくとも 30 日長いことが予期される請求項15 ~ 25 のいずれかに記載のキット。

【請求項 27】

患者が、男性又は女性である請求項15 ~ 26 のいずれかに記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の分野)

本発明は、癌及び他の病状の治療のために使用される新規な医薬組成物、方法及びキットに関する。より詳細には、本発明は、肺癌、腺癌及び他の病状の治療のために使用される水溶性ジスルフィド薬剤を含む新規な医薬組成物、方法及びキットに関する。

【背景技術】

10

20

30

40

50

【0002】

(発明の背景)

現在、癌患者の生存の改善、及び／又は患者の腫瘍の進行の遅延の要求に実質的に対応可能な薬剤は、いまだない。正常（すなわち、非癌性）細胞及び組織において重要な身体的プロセスの有益な生理学的機能を刺激又は維持できる薬剤の必要性もある。

【0003】

簡潔には、本発明は、以下を開示及び特許請求の範囲に記載する：(i) 化学療法を受ける癌患者において患者の生存時間の増大をもたらす組成物、方法及びキット；(ii) 化学療法剤の抗癌活性の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じる組成物及び方法；(iii) 必要とする患者（癌患者を含む）において血液機能を維持又は刺激するための組成物及び方法；(iv) 必要とする患者（癌患者を含む）においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(v) 必要とする患者（癌患者を含む）において貧血を緩和又は予防するための組成物及び方法；(vi) 必要とする患者（癌患者を含む）において多能性（pluripotent）、複能性（multipotent）、及び単能性（unipotent）の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(vii) 化学療法を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進する組成物及び方法；(viii) 化学療法を受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大し及び／又は腫瘍の進行を遅延するための組成物及び方法；(ix) タキサン及び白金薬剤及び本発明の式（I）の化合物を癌患者に投与する新規な方法；並びに(x) 必要とする患者（癌患者を含む）において1又はそれ以上の前述の生理学的効果を達成するためのキット。

10

【0004】

本発明の組成物は、治療的に有効な量の式（I）の化合物を含む。式（I）の化合物は、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナート、その薬学的に許容可能な塩、及び／又はそれらの類似体、並びにこのような化合物のプロドラッグ、類似体、結合体（抱合体（conjugates））、水和物、溶媒和物及び多形体、立体異性体（ジアステレオマー及びエンチオマーを含む）及びこのような化合物の互変異性体を含む。式（I）の組成物及びそれらの合成は、公開された米国特許出願第2005/0256055号（特許文献1）（この文献の開示は、言及することによりその全体が本明細書において組み入れられる）に記載される。前記3つの文における前述の化学物質のすべては、特に断りのない限り、本明細書において用いられる用語「式（I）の化合物」及び「式（I）の組成物」に含まれ、これらの用語は、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナートの二ナトリウム塩（文献において、ジメスナ、タボセプト（商標）及びBNP7787とも称される）及び2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウムの代謝産物[2-メルカブトエタンスルホン酸ナトリウム（文献において、メスナと称される）として公知である]を含むことに留意されるべきである。

20

【0005】

近年、最近の臨床試験結果に基づいて、驚くべきかつ医学的に重要な新たな所見及び機能が式（I）の化合物に関係することが認められている。これらの結果は、癌及び他の病状の治療のために極めて重要な意味を有する。

30

【0006】

I. 肺癌

肺癌は、男女両性において喫煙及び癌に関係する死亡の主要原因である。肺癌の蔓延は、男性では前立腺癌に次いで、女性では乳癌に次いで第2位である。肺癌は、近年、喫煙に関係する死亡の主要原因として心臓疾患を越えた。たいていの肺癌は進行した段階で診断され、予後不良を与える。肺癌は、世界中で毎年921,000人の死亡の原因であると推定され、癌に関係する死全体の約18%を占める。肺癌は非常に致命的であり、米国において、患者の5年生存率はわずか14%であることが認められている。推定164,100人（すなわち、男性89,500人及び女性74,600人）の新たな肺癌患者が、本年（2008年）米国において現れている。例えば、National Cancer Institute-20

40

50

08 Lung Cancer Estimates(www.Cancer.gov)（非特許文献1）を参照のこと。

【0007】

肺癌は、原発腫瘍、移動局地的広がり（locoregional spread）、転移性疾患又は異所性ホルモン産生によって生じた病状とともに現れる。肺癌患者の約7～10%は無症候性であり、そのような患者の癌は、他の理由のために実施された胸部X腺の後に付随的に診断される。原発腫瘍によって生じた症状は、その位置（例えば、中心部、周縁部）に依存する。

【0008】

原発腫瘍によって生じた症状のうち、中心部の腫瘍は一般的に扁平上皮癌であり、咳、呼吸困難、無気肺、後期閉塞性肺炎（post-obstructive pneumonia）、ぜん鳴及び喀血の症状を生じ、周縁部の腫瘍は一般的に腺癌又は大細胞癌であり、咳及び呼吸困難を引き起こすことに加えて、胸水に起因する症状並びに壁側胸膜及び胸壁の浸潤の結果として深刻な疼痛を生じことがある。移動局地的広がりに起因する症状としては、以下が挙げられる：(i) 上大静脈閉塞；(ii) 左反回神経の麻痺及び横隔神経麻痺（嗄声及び横隔膜の麻痺を生じる）；(iii) 頸部交感神経叢に対する圧迫（ホルナー（Horner）症候群を生じる）；(iv) 食道圧迫から生じる嚥下困難；(v) 心外膜液及び心タンポナーデ；並びに(vi) 上溝先端の原発腫瘍（superior sulcus apical primary tumors）は、神経孔を抜け出ると腕神経叢根の圧迫を生じ、同側の上肢において強烈な放散性の神経障害性疼痛を生じることがある（例えば、パンコースト（Pancoast）腫瘍）。肺癌は、種々の腫瘍隨伴性症候群に関係する：(i) このような腫瘍隨伴性症候群の大部分は、小細胞肺癌に関係し；(ii) 扁平上皮癌は、上皮小体様（parathyroidlike）ホルモン産生に起因して高カルシウム血症に関係する可能性が高く；並びに(iii) 摶指形成及び肥大性肺性骨関節症及び超凝固性（hypercoagulability）のトルソー（Trousseau）症候群は、腺癌によってさらに頻繁に引き起こされる。イートン・ランバート（Eaton-Lambert）筋無力症候群は、小細胞肺癌及び非小細胞肺癌に関係して報告されている。腫瘍隨伴性症候群は、癌患者を衰弱させる問題を有する可能性があり、このような患者の医療管理を複雑にする可能性がある。

【0009】

非小細胞肺癌（NSCLC）は、肺癌のほぼ80%を占め、外科的に切除可能な患者は30%未満である。化学療法及び放射線療法は、切除不能な患者において試みられるが、生存期間中央値（メディアン生存時間（median survival period））はわずか15～20月であり、3年生存率は、I I I A期及びI I I B期の患者において約30～40%である。予後は、生存期間中央値8～10月を有するI V期患者においてより一層悪く、1年生存率は30%未満である。これらの進行した段階では、主な治療目的は、生存時間を増大させること及び症状の軽減である。例えば、コルテス・フューネス H.（Cortes-Funes H.）、肺癌のための新たな治療アプローチ及び生存に対する効果（New Treatment Approaches for Lung Cancer and Impact on Survival.）、Semin. Oncol. 29:26-29(2002)（非特許文献2）；フクオカ，M及びサイジョウ，N.（Fukuoka, M and Saijoh, N.）、「プラクティカル内科シリーズ - 肺癌、南江堂（Practical medicine - Lung cancer, Nankodo）（2001）（非特許文献3）を参照のこと。

【0010】

NSCLCは、病理学的に、さらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌及び他のまれな形態（又は型）（form）に特徴付けられる。臨床的に、喫煙者及び非喫煙者において観察され得るNSCLCにおいて、重要な差異も存在する。

【0011】

組織学的NSCLCサブタイプ（subtype）による臨床的特徴の要約としては、以下が挙げられる：

- ・腺癌は、米国において最多の非小細胞肺癌（NSCLC）であり、肺癌全体の35%～40%を示し、通常、肺内の周縁部の位置で生じ、気管支粘膜腺に起因する。腺癌は最も一般的な組織学的サブタイプであり、瘢痕癌として現れる。腺癌は、喫煙しない人にお

10

20

30

40

50

いて最も一般的に観察されたサブタイプであるが、喫煙者においても一般的である。このタイプの NSCLC はまた、気管支肺胞の形 (form) において多病巣性 (多局性 (multifocal)) 腫瘍として現れる。気管支肺胞癌は、腺癌の区別可能なサブタイプであり、X線写真画像上で間隙性肺疾患として古典的な発現を示す。気管支肺胞癌は、II型肺胞細胞から生じ、槽間中隔に沿って成長する。このサブタイプは、孤立性末梢小節、多病巣性 (多局性) 疾患又は速やかに進行する肺炎型として現れ得る。進行性の疾患を有する人における特徴的な所見は、おびただしい量の水っぽい痰である。

【0012】

・扁平上皮癌は、肺癌全体の約 25 ~ 30 % を占める。古典的な発現は、近位の気管支 (proximal bronchus) における空洞性病変である。このタイプは、組織学的に、ケラチン真珠の存在によって特徴付けられ、剥離される傾向を有するので細胞学的研究からの結果に基づいて検出できる。このタイプは、ほとんどの場合、高カルシウム血症と関連付けられるタイプである。10

【0013】

・大細胞癌は、肺癌の 10 ~ 15 % を占め、通常、X線写真画像上に大きな末梢性の塊 (peripheral mass) として現れる。組織学的に、このタイプは、巣状壊死を伴う非常に異型の細胞で一面覆われており、角質化 (扁平上皮癌の特徴) 又は腺形成 (腺癌の特徴) のエビデンスを有さない。大細胞癌患者は、腫瘍随伴性症候群として女性化乳房及び乳汁漏出を発症する可能性が高い。

【0014】

I I . 腺癌

腺癌は、腺組織に由来する癌である。腺組織は、このようなホルモンを放出するための物質を合成する器官で構成される。腺は、2つの一般的な群に分類することができる：(i) 内分泌腺 - 管を介してよりもむしろ表面上へ、しばしば血流中へ、直接これらの産物を分泌する腺及び(ii) 外分泌腺 - 管を介して、しばしば体内又はその外面の腔へ、それらの産物を分泌する腺。外分泌腺はさらに、3種類 (すなわち、アポクリン、ホロクリン及びメロクリン) に区別されてもよい。しかし、腺癌として分類されるためには、細胞は、分泌性を有する限り必ずしも腺の一部である必要はないことに留意されるべきである。腺癌は種々の組織に由来し得る。このような組織としては、胸部、結腸、肺、前立腺、唾液腺、胃、肝臓、胆嚢、胰臓 (胰臓癌の 99 % は管の腺癌である)、頸部、腎、及び子宮、並びに未知の原発性腺癌が挙げられるが、これらに限定されない。30

【0015】

腺癌は、腫瘍が生じる腺組織の場所及びタイプから区別することがしばしば著しく困難な新生物である。それゆえ、肺において認められた腺癌は、卵巣の腺癌からその起源を有していてもよい (又は転移されてもよい)。原発部位が見出せない癌は未知の原発性の癌と呼ばれる。原発部位は、癌の初期診断の後に、残存する生存時間の間わずか約 10 ~ 20 % の患者において認められ、死後の試験まで認められないことがしばしば生じる。未知の原発部位の癌と診断される患者の約 60 % (すなわち、米国において1年につき 50,000 人を越える患者) が腺癌に罹患していることが、報告されている。

【0016】

さらに説明されない腺癌 (すなわち、他に特定されない腺癌；腺癌 NOS) の診断は、しばしば予備的診断であり、免疫組織化学又は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) (例えば、ダブス, D. J. (Dabbs, D. J.) 及びシリバーマン, J. F. (Silverman, J. F.)、未知の原発性の転移性癌の免疫組織化学的及び蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション試案 (Immunohistochemical and Fluorescent Workup of Metastatic Carcinoma of Unknown Primary.)、Path. Case Rev. 6(4):146-153(2005) (非特許文献 4)) を参照のこと) 及び / 又は種々の画像化方法を用いて、しばしば明らかにすることができる。種々の画像化方法としては、コンピュータ連動断層撮影 (CT)、磁気共鳴映像 (MRI) 及び陽電子射出断層撮影 (PET) が挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

10

20

30

40

50

免疫組織化学とは、組織切片の細胞中でタンパク質を局在化する方法をいい、生物学的組織中で抗原に特異的に結合する抗体の原理を利用する。免疫組織化学はまた、組織の異なる部分におけるバイオマーカーの分布及び局在化を理解するための基礎研究において広範に使用される。免疫組織化学的染色は、癌の診断及び新生物の分類において広範に使用される専門技術である。利用される抗体は、事実上、ポリクローナル又はモノクローナルのいずれであってもよく、細胞成分又は生成物に対して指向していてもよい。これらの細胞成分又は生成物としては、(i) 酵素（例えば、前立腺酸性フォスファターゼ、ニューロン特異的エノエンザイム (enoenzyme)）；(ii) 正常組織成分（例えば、ケラチン、神経フィラメント）；及び(iii) ホルモン又はホルモン受容体（例えば、エストロゲン受容体、腫瘍胎児性抗原、S-100タンパク質）が挙げられる。特異的分子マーカーは
10、特定の癌型（タイプ）の指標であることに留意されるべきである。例えば、腺癌は、しばしば、甲状腺転写因子 - 1 (TTF-1) について陽性の免疫組織化学的結果を与える。抗体 - 抗原相互作用の可視化は、多くの方法において達成できる。最も一般的な例において、抗体は、酵素免疫化学染色と同様に、着色反応を触媒できる酵素（ペルオキシダーゼなど）に結合される。あるいは、抗体を、免疫蛍光検査と同様に、蛍光団（FITC、ローダミン、Texas Red又はDyLight Fluorなど）で標識化することもできる。

【0018】

蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) は、染色体上の特異的な DNA 配列の存在又は非存在を検出及び局在化するために使用することができる細胞遺伝的技術である。この技術は、高精度のヌクレオチド配列相補性を示す染色体の部分のみに結合する蛍光標識された核酸プローブを利用する。蛍光顕微鏡検査は、染色体に結合した蛍光プローブの場所を見つけるために使用することができる。
20

【0019】

上記のように、非小細胞肺癌 (NSCLC) 及び腺癌は、非常に一般的な癌の形態であり、世界中で癌に関連する死において高い割合を占める。NSCLC 及び腺癌は多くの形態の療法に対して比較的難治性であるので、化学療法を受ける患者の生存を増大させ、患者の腫瘍の進行を遅らせ、並びに / 又は正常（すなわち、非癌性）細胞及び組織において重要な肉体的処置の有益な生理学的機能を刺激もしくは維持するために、一般的に安全でありかつ効果的である組成物及び治療レジメンの開発の、いまだ対処されていない必要性が依然として存在する。
30

【0020】

癌に関する前述の検討に加えて、化学療法を受ける癌患者を含む多くの患者は、血液機能を維持又は刺激すること；エリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激すること；貧血を緩和又は予防すること；並びに多能性 (pluripotent)、複能性 (multipotent)、及び単能性 (unipotent) の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激することも必要とする。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0021】

【特許文献1】米国特許出願第2005/0256055号
40

【非特許文献】

【0022】

【非特許文献1】National Cancer Institute-2008 Lung Cancer Estimates(www.Cancer.gov)

【非特許文献2】Semin.Oncol. 29:26-29(2002)

【非特許文献3】プラクティカル内科シリーズ - 肺癌、南江堂 (2001)

【非特許文献4】Path.Case Rev. 6(4):146-153(2005)

【発明の概要】

【0023】
50

(発明の要旨)

本明細書に記載されかつ特許請求される発明は多くの属性及び実施形態を有し、このような属性及び実施形態としては、この要旨に記述又は記載又は参照されるものが挙げられるがこれらに限定されない。この要旨は、包括的であることを意図するものではなく、本明細書に記載されかつ特許請求される発明は、この要旨に規定される特徴又は実施形態によって限定されないことに留意されるべきである。また、この要旨は、限定する目的ではなく単に例示の目的で包含されるものである。

【0024】

簡潔には、本発明は、以下を開示及び特許請求の範囲に記載する：(i) 化学療法を受ける癌患者において患者の生存時間の増大をもたらす組成物、方法及びキット；(ii) 化学療法剤の抗癌活性の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じる組成物及び方法；(iii) 必要とする患者（癌患者を含む）において血液機能を維持又は刺激するための組成物及び方法；(iv) 必要とする患者（癌患者を含む）においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(v) 必要とする患者（癌患者を含む）において貧血を緩和又は予防するための組成物及び方法；(vi) 必要とする患者（癌患者を含む）において多能性（pluripotent）、複能性（multipotent）、及び単能性（unipotent）の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(vii) 化学療法を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進する組成物及び方法；(viii) 化学療法を受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大し及び／又は腫瘍の進行を遅延するための組成物及び方法；(ix) タキサン及び白金薬剤及び本発明の式（I）の化合物を癌患者に投与する新規な方法；並びに(x) 必要とする患者（癌患者を含む）において1又はそれ以上の前述の生理学的効果を達成するためのキット。

10

20

【0025】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における患者の生存時間を増大させるために、医学的に十分な投与量の式（I）の化合物を与えられる。

【0026】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0027】

30

他の実施形態において、式（I）の化合物で治療される肺癌患者における患者の生存時間の増大は、この患者が式（I）の化合物で治療されなかった場合に予期される生存時間よりも少なくとも30日長いと予期される。

【0028】

さらに他の実施形態において、肺癌患者は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニンで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式（I）の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

40

【0029】

さらに他の実施形態において、肺癌患者は、3週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニンで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式（I）の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0030】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0031】

50

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される腺癌患者は、この腺癌患者における患者の生存時間を増大させるために、医学的に十分な投与量の式（I）の化合物を与えられる。

【0032】

他の実施形態において、式（I）の化合物で治療される腺癌患者における患者の生存時間の増大は、この患者が式（I）の化合物で治療されなかつた場合に予期される生存時間よりも少なくとも30日長いと予期される。

【0033】

さらに他の実施形態において、腺癌患者は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニで治療される患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式（I）の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。10

【0034】

さらに他の実施形態において、腺癌患者は、3週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニで治療される患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式（I）の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。20

【0035】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0036】

一実施形態において、タキサン及び白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における化学療法効果を増強するために、医学的に十分な投与量の式（I）の化合物を与えられる。

【0037】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0038】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式（I）の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。30

【0039】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、3週毎に1回、パクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式（I）の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式（I）の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。40

【0040】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0041】

一実施形態において、化学療法効果は、タキサン及び白金薬剤で治療されかつ腺癌患者における患者の生存時間を増大させるために医学的に十分な投与量の式（I）の化合物も与えられる腺癌患者において、増強される。

【0042】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0043】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。10

【0044】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0045】

一実施形態において、血液機能は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。

【0046】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における血液機能を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。20

【0047】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0048】

さらに他の実施形態において、血液機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。30

【0049】

さらに他の実施形態において、血液機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0050】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。40

【0051】

一実施形態において、血液機能は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者における血液機能を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。

【0052】

さらに他の実施形態において、血液機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。50

ル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0053】

さらに他の実施形態において、血液機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0054】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

10

【0055】

一実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、式(Ⅰ)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。

【0056】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者におけるエリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物を与えられる。

【0057】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

20

【0058】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0059】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

30

【0060】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0061】

一実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者におけるエリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。

40

【0062】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲にあり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲にあり、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合

50

物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0063】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0064】

10

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0065】

一実施形態において、貧血は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において緩和又は予防される。

【0066】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者において化学療法により誘導された貧血を緩和又は予防するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0067】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

20

【0068】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される肺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲にあり、及びシスプラチニンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0069】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される肺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

30

【0070】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0071】

一実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ化学療法により誘導された貧血を緩和又は予防するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、緩和又は予防される。

40

【0072】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される肺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲にあり、及びシスプラチニンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0073】

50

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0074】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0075】

一実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。 10

【0076】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0077】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0078】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲にあり、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。 20

【0079】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。 30

【0080】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0081】

一実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者における多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。 40

【0082】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲にあり、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0083】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合 50

成は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0084】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0085】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、本発明のタキサン及び／又は白金薬剤で治療されている肺癌と診断された患者の生活の質を維持又は改善しながら、患者の生存を増大させ及び／又は腫瘍の進行を遅延する。 10

【0086】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0087】

他の実施形態において、式(I)の化合物は、本発明のタキサン及び／又は白金薬剤で治療されている腺癌と診断された患者の生活の質を維持又は改善しながら、患者の生存を増大させ及び／又は腫瘍の進行を遅延する。

【0088】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0089】

他の実施形態において、本発明の白金薬剤としては、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチニン、サトラプラチニン(satraplatin)、及びそれらの誘導体及び類似体が挙げられる。 20

【0090】

他の実施形態において、タキサン薬剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、ポリグルタミン酸型(polyglutamylated form)パクリタキセル、リポソーマル(liposomal)パクリタキセル、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

【0091】

さらに他の実施形態において、式(I)の組成物としては、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナート、その薬学的に許容可能な塩及び／又はその類似体、並びにプロドラッグ、類似体、結合体(抱合体)、水和物、溶媒和物及び多形体、並びにそのような化合物の立体異性体(ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む)及び互変異性体が挙げられる。 30

【0092】

さらに他の実施形態において、タキサン及び白金薬剤の用量割合は約10～20mg/m²/日の範囲、及び式(I)の化合物の用量割合は1日あたり約4.1～41.0g/m²の範囲にあり；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の濃度は少なくとも0.01mg/mLであり；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の注入時間は約5分～約24時間であり、所定の患者において必要に応じてかつ耐えられるように繰り返すことができ；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の投与のスケジュールは2～8週毎である。 40

【0093】

他の実施形態において、キットは、患者に投与するための式(I)の化合物、及び1又はそれ以上の生理学的効果を引き起こすのに十分な量で前記式(I)の化合物を投与するための説明書を含み、この生理学的効果は、タキサン及び白金薬剤を受ける癌患者において患者の生存時間を増大させること；タキサン及び白金薬剤の化学療法効果の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じさせること；患者(化学療法を受ける癌患者を含む)において血液機能を維持又は刺激すること；患者(化学療法を受ける癌患者を含む)においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激すること；患者(化学療法を受ける癌患 50

者を含む)において貧血を緩和又は予防すること;患者(化学療法を受ける癌患者を含む)において多能性、複能性及び單能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激すること;タキサン及び/又は白金薬剤を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進すること;並びに/あるいはタキサン及び白金薬剤を受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大させ及び/又は腫瘍の進行を遅延することからなる群より選択される。

【0094】

他の実施形態において、癌患者は、肺癌を患う。

【0095】

さらに他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

10

【0096】

さらに他の実施形態において、癌患者は、腺癌を患う。

【0097】

一実施形態において、キットは、さらに、タキサン薬剤及び白金薬剤を投与するための説明書を含み、ここで、白金薬剤は、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、サトラプラチニン、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

【0098】

他の実施形態において、キットは、さらに、白金薬剤及びタキサン薬剤を投与するための説明書を含み、ここで、タキサン薬剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、ポリグルタミン酸型パクリタキセル、リポソーマルパクリタキセル、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

20

【0099】

さらに他の実施形態において、白金及びタキサン薬剤は、シスプラチニン及びパクリタキセルである。

【図面の簡単な説明】

【0100】

【図1】図1は、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目(すなわち、患者の末梢神経障害の緩和又は予防)を末梢神経障害質問票(PNQ(コピーライト))を利用して決定し、表形式で説明する。

30

【図2】図2は、主要評価項目(すなわち、患者の末梢神経障害の緩和又は予防)に関する日本第Ⅲ相臨床試験において観察された統計的検出力の評価を一般化推定方程式(GEE)方法によって測定し、表形式で説明する。

【図3】図3は、タボセプト(商標)(BNP7787)又はプラシーボを受ける患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者のヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットレベルの減少)を、表形式で説明する。

【図4】図4は、医師によって又は独立放射線委員会(the Independent Radiological Committee)(IRC)基準によって測定されるタボセプト(商標)(BNP7787)又はプラシーボのいずれかを受ける患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、化学療法投与に対する腫瘍奏効率)を、表形式で説明する。

40

【図5】図5は、タボセプト(商標)(BNP7787)又はプラシーボのいずれかを受ける非小細胞肺癌と診断された患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。

【図6】図6は、タボセプト(商標)(BNP7787)又はプラシーボのいずれかを受ける女性患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。

【図7】図7は、タボセプト(商標)(BNP7787)又はプラシーボのいずれかを受ける腺癌と診断された患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。

【発明を実施するための形態】

50

【0101】

(発明の詳細な説明)

本明細書中に記載される説明及び実施形態は、本発明を完全に網羅することを意図するものではなく、開示された厳密な形式（形態）に本発明を限定することを意図するものでもない。本明細書中に記載される説明及び実施形態は、本発明の原理並びに当業者によるその応用及び実用的な用途を説明するために包含される。

【0102】

定義

「フラグメント」、「部分」、又は「置換基」は分子の可変部であり、式中において R_x 、 X 、又は他の記号などの可変記号によって示される。置換基は、以下の1以上からなるものであってもよい：

「 $C_x - C_y$ アルキル」とは、一般に、 x 個～ y 個の炭素原子を含む直鎖状又は分岐鎖状脂肪族炭化水素を意味する。例としては、「 $C_1 - C_6$ アルキル」（「低級アルキル」とも称される）（全部で6以下の炭素原子を有する直鎖状又は分岐鎖状炭化水素で構成される）、及び $C_1 - C_{16}$ アルキル（全部で1～16個の炭素原子を有する炭化水素で構成される）などが挙げられる。本願において、用語「アルキル」は、1～20個の原子を有する直鎖状又は分岐鎖状炭化水素で構成されると定義され、このアルキルは飽和であってもよいし不飽和であってもよく、また、窒素、硫黄、及び酸素などのヘテロ原子を含んでもよい；

「 $C_x - C_y$ アルキレン」とは、「 x 」個～「 y 」個の $-CH_2-$ 基で形成される橋かけ（bridging）部分を意味する。本発明において、用語「アルキレン」又は「低級アルキレン」は、その両末端の炭素において2つの他の原子に結合される、全部で1～6個の炭素原子を有する橋かけ炭化水素（ $-CH_2-$ ） $_x$ （ここで、 x は1～6である）で構成されると定義される；

「 $C_x - C_y$ アルケニル又はアルキニル」とは、2つの炭素原子間に少なくとも1つの二重結合（アルケニル）又は三重結合（アルキニル）を有する直鎖状又は分岐鎖状炭化水素を意味する；

「ハロゲン」又は「ハロ」とは、クロロ、フルオロ、ブロモ、又はヨードを意味する；「アシル」とは、 $-C(O)-R$ （ここで、Rは水素、 $C_x - C_y$ アルキル、アリール、 $C_x - C_y$ アルケニル、 $C_x - C_y$ アルキニルなどである）を意味する；

「アシルオキシ」とは、 $-O-C(O)-R$ （ここで、Rは水素、 $C_x - C_y$ アルキル、アリールなどである）を意味する；

「アリール」とは、一般に、環原子が全て炭素原子からなる縮合しているか又は縮合していない1以上の環、好ましくは1～3個の環からなる芳香環又は環系を意味する。本発明において、用語「アリール」は、全部で5～8個の炭素原子からなる環成分を有する縮合しているか又は縮合していない芳香環系（好ましくは全部で1～3個の環）で構成されると定義される；

「アミン」とは、アンモニア（ NH_3 ）から1以上の水素原子がアルキル基で置換されることによって得られると考えられ得る窒素の有機錯体の一種を意味する。アミンは、1つ、2つ、又は3つの水素原子が置換されているかどうかに応じて、第一級、第二級、又は第三級である。「短鎖アミン」とは、アルキル基が1～10個の炭素原子を含むものである；

「アンミン」とは、窒素原子が直接金属に結合するような様式におけるアンモニアと金属物質との結合によって形成される配位類似体を意味する。窒素が炭素原子に直接結合しているアミンとは異なることに留意すべきである；

「イミン」とは、炭素-窒素二重結合を有する窒素含有錯体の一種（すなわち、 $R - C(H) = NH$ ）を意味する；

「複素環」とは、縮合されているか又は縮合されていない1以上の環（好ましくは1～3個の環）の環状部分であって、1つの環の少なくとも1つの原子が炭素原子ではないものを意味する。好ましいヘテロ原子としては、酸素、窒素、及び硫黄、又はこれらの原子

10

20

30

40

50

の 2 以上の任意の組み合わせが挙げられる。用語「複素環」としては、フラニル、ピラニル、チオニル、ピロリル、ピロリジニル、プロリニル、ピリジニル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサチアゾリル、ジチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピペラジニル、オキサジニル、チアゾリルなどが挙げられる；及び

「置換（された）」とは、あるフラグメント（部分）を、任意の、いくつかの又は全ての水素原子を本明細書中に示されるような部分（または複数の部分）で置換することによって修飾することをいう。水素原子を置換して置換錯体を形成するための置換基としては、ハロ、アルキル、ニトロ、アミノ（N - 置換、及び N , N ディ置換アミノも含む）、スルホニル、ヒドロキシ、アルコキシ、フェニル、フェノキシ、ベンジル、ベンゾキシ、ベンゾイル、及びトリフルオロメチルが挙げられる。10

【 0 1 0 3 】

本明細書において用いられるように、タキサン及び白金薬剤及び本発明の式（I）の化合物について、用語「投与」は、このような薬剤又は化合物を患者に以下の 1 又はそれ以上の手段：経口、局所、非経口（例えば、静脈内、動脈内、腫瘍内（intratumoral）及び腫瘍周囲（peritumoral））及び経直腸によって、投与するか、提供するか又は与えることを含む。

【 0 1 0 4 】

本明細書において使用されるように、用語「有害事象（adverse event）」（影響（effect）又は経験（experience））、「有害反応」及び予期せぬ有害反応は、WHO国際医薬品モニタリングセンター（ウプサラ、スウェーデン）の 30 を越える協力センターの総意によって以前に同意されている。エドワーズ、I . R . (Edwards, I.R.) ら、医薬品の調和化（Harmonisation in Pharmacovigilance）、Drug Safety 10 (2) : 93 - 102 (1994) を参照のこと。WHO協力センターからの情報提供に対して、以下の定義が同意されている：20

1. 有害事象（有害な影響又は有害な経験） - 医薬品を投与された患者又は臨床研究被験体におけるあらゆる不都合な医学的発生であり、この治療との因果関係を有する必要はない。したがって、有害事象（A E）は、医薬品の使用と時間的に関連する、あらゆる好ましくなくかつ意図しない徴候（例えば、検査所見異常を含む）、症状又は疾患であってもよく、医薬品に関連すると考えられるか否かを問わない。30

【 0 1 0 5 】

2. 有害薬物反応（ADR） - 特に、治療用量が確立されていないかもしれない、新たな医薬品又はその新たな使用法を用いる承認前の臨床経験において、いかなる用量に関連して起こる医薬品に対するすべての有害でかつ意図しない反応は、有害薬物反応であるとみなされるべきである。薬物関連有害事象は、グレード 1 ~ グレード 5 で評価され、その事象の重症度（severity）又は強度に関連する。グレード 1 は軽症（軽度）、グレード 2 は中等症（中等度）、グレード 3 は重症（高度）、グレード 4 は生命を脅かす、及びグレード 5 は死亡する。

【 0 1 0 6 】

3. 予期せぬ有害薬物反応 - 性質又は重症度が、適用可能な製品情報と一致しない有害反応。40

【 0 1 0 7 】

重篤な有害事象又は有害薬物反応 : 重篤な有害事象（経験又は反応）は、いかなる用量が：

(i) 死亡又は生命を脅かすもの。「重篤」の定義における用語「生命を脅かす」は、その事象の時に患者が死の危険性があった事象をいい；たとえより深刻であったとしても、仮定で死に至るかもしれない事象はいわない。

(ii) 入院又は入院期間の延長を要するもの

(iii) 永続的又は重大な障害（disability）/機能不全（incapacity）に陥るもの、又は

(iv) 先天異常を来すもの

である、いかなる不都合な医学的発生である。

【0108】

本明細書において使用されるように、用語「癌」とは、固形の癌（例えば、腫瘍）、リンパ腫及び白血病を含む全ての公知の形態の癌をいう。

【0109】

本明細書において使用されるように、用語「臨床試験」又は「試験」は、本発明において開示された日本第ⅠⅡⅢ相臨床試験をいい、この臨床試験は、タボセプト（商標）（文献において、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウム、ジメスナ又はBNP7787とも称される）がパクリタキセル／シスプラチン併用療法によって誘導された末梢神経障害を予防及び／又は低減する能力を示すために利用された。有害反応の発生率及び重症度、発病までの時間などを、生活の質（QOL）質問票（すなわち、末梢神経障害質問票（PNQ（コピーライト））及びCIPN-20）及び米国国立がん研究所-共通毒性基準（NCI-CTC）を用いて、タボセプト（商標）で治療された患者とプラシーボを与えられた患者との間で比較した。抗癌治療を受けた患者の生活の質（QOL）に対するタボセプト（商標）の影響は、QOL質問票、EORTC QLQ-C30を用いても評価された。タボセプト（商標）がパクリタキセル／シスプラチン併用療法の効き目に影響するか否かについても、奏効率（response rate）、無増悪生存期間（aggravation-free survival period）及び全生存時間（total survival period）に基づいて評価した。これらすべての評価をするために、タボセプト（商標）（約14～22g/m²、最も好ましくは、約18.4g/m²）又はプラシーボ（0.9%NaCl）を、3週毎に（及び最低2サイクル繰り返して）、パクリタキセル（約160～190mg/m²、最も好ましくは、約175mg/m²）及びシスプラチン（約60～100mg/m²、最も好ましくは、約80mg/m²）を用いる化学療法を受けている非小細胞肺癌（NSCLC）患者（腺癌患者を含む）に投与した。

【0110】

本明細書において使用されるように、腺癌とは、腺組織から発する癌をいう。腺組織は、ホルモンなどの放出のための物質を合成する組織で構成される。腺は、2つの一般的な群に分類することができる：(i) 内分泌腺 - 管を介してよりもむしろ表面上へ、しばしば血流中へ、直接これらの産物を分泌する腺及び(ii) 外分泌腺 - 管を介して、しばしば体内又はその外面の腔へ、それらの産物を分泌する腺。しかし、腺癌として分類されるために、組織又は細胞は、分泌性を有する限り、必ずしも腺の一部である必要はないことに留意されるべきである。腺癌は、胸部、結腸、肺、前立腺、唾液腺、胃、肝臓、胆嚢、脾臓（脾臓癌の99%は管の腺癌である）、頸部、膣及び子宮が挙げられるがこれらに限定されない種々の組織並びに未知の原発性腺癌に由来してもよい。腺癌は、腫瘍が生じた腺組織の場所及びそのタイプから区別することがしばしば著しく困難な新生物である。したがって、肺において同定された腺癌は、卵巣腺癌にその起源を有してもよい（又は卵巣腺癌から転移されてもよい）。原発部位が見出せない癌は、未知原発性癌（cancer of unknown primary）と呼ばれる。

【0111】

本明細書において使用されるように、用語「非小細胞肺癌（NSCLC）」は、すべての原発性肺癌の約75%を占める。NSCLCは、病理学的に、さらに腺癌、扁平上皮癌、大細胞癌及び種々の他のまれな形態に特徴付けられる。臨床的に、喫煙者及び非喫煙者において観察され得るNSCLCにおいて、重要な差異も存在する。

【0112】

本明細書において用いられるように、用語「増強する（potentiate）」、「増強する（potentiating）」、「化学療法を増強する（chemotherapy potentiating）」、「化学療法効果が増強される（chemotherapy effect is potentiated）」、及び「化学療法効果を増強する（potentiating the chemotherapy effect）」は、1又はそれ以上の以下の生理学的効果を生じるとして本明細書において定義される：(i) 腫瘍細胞内に化学療法剤を

10

20

30

40

50

用いる相加的又は相乗的な細胞毒性様式において作用することによる化学療法剤の細胞毒性又は細胞増殖抑制性の活性の増大又は増強；(ii)癌を患う被験体における癌の有害な生理学的発現の低減、予防、緩和及び／又は遅延；(iii)化学療法剤の抗癌活性に対する癌細胞の選択的感作；並びに／あるいは(iv)腫瘍細胞におけるアポトーシス効果又は感受性の回復。

【0113】

本明細書において使用されるように、「化学療法剤(chemotherapeutic agent)」又は「化学的治療剤(chemotherapy agent)」とは、転移もしくは新生物(又は腫瘍)の成長を低減、予防、緩和、制限及び／もしくは遅延するか又は新生物のネクローシスもしくはアポトーシス又は任意の他の機構(機序)によって直接的に新生細胞を殺傷する薬剤、あるいは、薬学的に有効な量において、新生物性疾患有する被験体の転移もしくは新生物の成長を低減、予防、緩和、制限及び／又は遅延するために使用できる薬剤をいう。化学療法剤としては、例えば、フルロピリミジン(fluopyrimidines)；ピリミジンヌクレオシド；プリンヌクレオシド；抗葉酸剤、白金錯体；アントラサイクリン(anthracyclines)／アントラセンジョン(anthracenediones)；エピポドフィロトキシン；カンプトテシン；ホルモン；ホルモン錯体；抗ホルモン剤；酵素、タンパク質、ペプチド並びにポリクローナル及び／又はモノクローナル抗体；ビンカアルカロイド；タキサン；エポチロン；抗微小管剤(antimicrotubule agents)；アルキル化剤；代謝拮抗物質；トポイソメラーゼ阻害剤；抗ウイルス剤；並びに種々の他の細胞毒性及び細胞増殖抑制剤が挙げられる。

【0114】

本明細書において用いられるように、用語「細胞増殖抑制剤(細胞増殖抑制性薬剤)」は、新生物性疾患有の進行を遅らせる、機序に基づく薬剤である。

【0115】

本明細書において用いられるように、用語「細胞毒性剤(細胞毒性薬剤)」は、新生細胞を殺傷する任意の薬剤又はプロセスである。

【0116】

本明細書において使用されるように、用語「化学療法効果」とは、転移もしくは新生物の成長を低減、予防、緩和、制限及び／もしくは遅延するか又は新生物のネクローシスもしくはアポトーシス又は任意の他の機構(機序)によって直接的に新生細胞を殺傷する薬剤、あるいは、新生物性疾患有する被験体の転移もしくは新生物の成長を低減、予防、緩和、制限及び／又は遅延するために使用できる薬剤の能力をいう。

【0117】

本明細書において用いられるように、用語「白金薬剤」又は「白金化合物」は、分子の構造に白金リガンドを含むすべての化合物、組成物及び処方物を含む。非限定的な例として、これらに含まれる白金リガンドの価数は、白金(II)又は白金(IV)であってもよい。本発明の白金薬剤又は白金化合物としては、限定されない様式において、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチン、サトラプラチン、並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。

【0118】

本明細書において用いられるように、用語「タキサン薬剤」としては、限定されない様式において、ドセタキセル又はパクリタキセル(市販のパクリタキセル誘導体であるタキソール(Taxol)(商標)及びアブラキサン(Abraxane)(商標)を含む)、ポリグルタミン酸型パクリタキセル(例えば、ジオタックス(Xyotax)(商標))、リポソーマルパクリタキセル(例えば、トコソル(Tocosol)(商標))並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。

【0119】

本明細書において使用されるように、用語「化学療法」又は「化学療法レジメン」とは、本発明の式(I)の化合物を用いて又は用いることなく上記化学療法剤を使用する治療をいう。

【0120】

10

20

30

40

50

本明細書において使用されるように、用語「コロニー刺激因子」(CSF)は、造血幹細胞の表面上で受容体タンパク質に結合し、それによって細胞内シグナリング経路を活性化する分泌糖タンパク質であり、この細胞内シグナリング経路は、これらの細胞を増殖させて特定の種類の血液細胞（通常、白血球）に分化させ得る。造血幹細胞(HSC)は、幹細胞（すなわち、細胞が、有糸細胞分裂によってその細胞自体を新生する能力を保持し、種々の範囲の特定の細胞型に分化し得る）であり、この幹細胞は、骨髄様系統（例えば、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球／小板、樹状突起細胞など）及びリンパ様系統（例えば、T細胞、B細胞、NK細胞など）を含むすべての血液細胞型を生じる。コロニー刺激因子としては、マクロファージコロニー刺激因子(CSF-1)；顆粒球-マクロファージコロニー刺激因子(CSF-2)；及び顆粒球コロニー刺激因子(CSF-3)が挙げられる。10

【0121】

本明細書において使用されるように、用語「サイクル」とは、規定された期間において完全なレジメンの薬剤を、それを必要とする患者に投与することをいう。例えば、本明細書に開示された日本第I I I 相臨床試験において、サイクルは、規定された期間内でのタキサン及び白金薬剤、式(I)の化合物、並びに必要であり得る任意の関連する医薬品（例えば、水分補給前の抗嘔吐薬など）の患者への投与で構成される。

【0122】

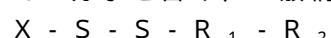
本明細書において用いられるように、用語「赤血球形成」とは、赤血球(red blood cell)(赤血球(erythrocyte))が産生されるプロセスをいう。初期胎児において、赤血球形成は、卵黄嚢の中胚葉細胞において生じる。胎児発達の3又は4月までに、赤血球形成は脾臓及び肝臓に移動する。ヒト成人において、赤血球形成は、一般的に、骨髄内で生じる。腕(脛骨)及び脚(大腿)の長骨は、約25才までに造血の重要な部位でなくなり；脊椎、胸骨、骨盤及び頭蓋骨が、引き続き一生を通じて赤血球を産生する。しかし、ある種の疾患を有するヒト及びいくつかの動物において、赤血球形成は骨髄外、脾臓又は肝臓内でも生じることに留意されるべきである。このことは、髄外赤血球形成と称される。赤血球成熟のプロセスにおいて、細胞は、一連の分化を受ける。以下の発達段階はすべて、骨髄内で生じる：(i) 多能性造血幹細胞；(ii) 複能性幹細胞；(iii) 単能性幹細胞；(iv) 前正赤芽球；(v) 好塩基性正赤芽球／初期正赤芽球；(vi) 多染性正赤芽球／中間体正赤芽球；(vii) 正染性正赤芽球／後期正赤芽球；及び(viii) 網状赤血球。これらの段階の後、細胞は、骨髄から放出され、最終的に末梢血中に循環する「赤血球(erythrocyte)」又は成熟赤血球(mature red blood cell)になる。2030

【0123】

本明細書において用いられるように、用語「エリスロポエチン」は、赤血球産生（すなわち、赤血球形成）のプロセスを調節する骨髄における赤血球(erythrocyte)(赤血球(red blood cell))前駆体のためのサイトカインである糖タンパク質ホルモンである。エリスロポエチン(EPO)は、主に、腎皮質の筋様線維芽細胞(peritubular fibroblast)によって産生される。調節は、血液酸化を評価するフィードバック機構(機序)に依存すると考えられる。EPOのために構成的に合成された転写因子は、低酸素誘導因子(hypoxia inducible factors(HIFs))として公知であり、酸素の存在下においてヒドロキシル化され、プロテオソーム的に消化され(proteosomally-digested)る。40

【0124】

本明細書において用いられるように、用語「式(I)の化合物」又は「式(I)の組成物(コンポジション(composition))」は、特に断らない限り、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナート親化合物と実質的な構造的及び/又は機能的特徴を共有するすべての分子を含み、一般構造式：



[式中、R₁は低級アルキレン（ここで、R₁は、対応する水素原子が、アリール、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、メルカプト、アルキルチオ又はアリールチオで構成される群の一種で置換されていてもよい）であり；50

R_2 は、スルホナート又はホスホナートであり；

X は、硫黄含有アミノ酸又は 2 ~ 10 個のアミノ酸で構成されるペプチドであるか； X は、対応する水素原子が、低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、アリール、アルコキシ、アリールオキシ、メルカブト、アルキルチオ又はヒドロキシを含む群で置換されていてもよい】

を有する化合物を指す式(I)の化合物を含む。

【0125】

式(I)の化合物は、その薬学的に許容可能な塩、並びにそのプロドラッグ、類似体、結合体(抱合体)、水和物、溶媒和物及び多形体、並びに立体異性体(ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む)及び互変異性体を含む。詳細には、限定されない様式において、用語「式(I)の化合物」又は「式(I)の組成物」には、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウム(文献においてジメスナ、BNP7787及びタボセブト(商標)ととして公知でもある)が含まれる。また、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウムの重要な代謝産物である、2-メルカブトエタンスルホン酸ナトリウム(文献においてメスナとして公知でもある)も含まれる。式(I)の種々の化合物及びそれらの合成は、例えば、公開された米国特許出願第2005/0256055号(この文献の開示は、言及することによりその全体が本明細書において組み入れられる)に記載されている。

【0126】

本明細書において用いられるように、本発明の化合物または組成物に関する「医学的に十分な投与量」は、必要とする被験体において所望の生物学的、薬理学的又は治療的成果を誘導するのに十分な投与量をいう。

【0127】

本明細書において用いられるように、用語「g / m²」は、ある化合物又は処方物が投与される被験体の全体表面積 1 平方メートルあたりのその化合物又は処方物の量(g)を表す。

【0128】

本明細書において用いられるように、用語「mg / m²」は、ある化合物又は処方物が投与される被験体の全体表面積 1 平方メートルあたりのその化合物又は処方物の量(mg)を表す。

【0129】

「求核剤」とは、原子核に一対の電子を供与して共有結合を形成するイオン又は分子を意味する；電子を受容する原子核は、求電子剤と呼ばれる。これは、有機化合物における炭素共有結合においてはもとより、例えば、Lewis の概念に従う酸及び塩基の形成においても存在する。

【0130】

本明細書において使用されるように、用語「患者」とは、本発明において開示される化合物、組成物、薬剤、処方物、方法又はキットを用いて治療する必要のある、限定されることなくあらゆる個人又は被験体をいう。

【0131】

「薬学的に許容可能な塩」とは、ヒト投与のために安全であると認められる薬物の塩誘導体を意味する。本発明において、本発明の式(I)の化合物としては薬学的に許容可能な塩が挙げられ、薬学的に許容可能な塩としては、(i)一ナトリウム塩；(ii)二ナトリウム塩；(iii)ナトリウムカリウム塩；(iv)二カリウム塩；(v)カルシウム塩；(vi)マグネシウム塩；(vii)マンガン塩；(viii)アンモニウム塩；及び(ix)一カリウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0132】

本明細書において用いられるように、用語「生活の質」又は「QOL」とは、限定されない様式において、癌患者の総体的な身体的及び精神的状態(例えば、認知力、他者とコミュニケーション及び交流する能力、疼痛制御のための鎮痛薬への依存の減少、歩行能力

10

20

30

40

50

の維持、食欲及び体重の維持（悪液質（cachexia）の欠如）、「絶望」感の欠如又は減少；治療に影響を与える継続的な関心、及び他の類似の精神的及び身体的状態）の維持又は増進をいう。

【0133】

本明細書において用いられるように、用語「低減（する）」は、患者がかかる急性及び／又は慢性の状態を予防し、その全体の重症度を減衰し、その初期発病を遅延し、及び／又はその消散を促進することを含む。

【0134】

本明細書において用いられるように、癌ではない患者に関して、用語「治療する（treat）」又は「治療された（treated）」とは、本発明の式（I）の化合物を必要とし、かつ本発明の式（I）の化合物を受けたか、現在受けているか、又は受けるであろう患者をいう。

10

【0135】

本明細書において用いられるように、癌患者に関して、用語「治療する（treat）」又は「治療された（treated）」とは、1又はそれ以上の化学療法剤及び／又は本発明の式（I）の化合物を受けたか、現在受けているか、又は受けるであろう患者をいう。

【0136】

本明細書において用いられるように、「治療スケジュール時間（又は治療スケジュール期間）」又は「治療レジメン」は、(i) 1日又は1週あたりに投与される薬物の量；(ii) 1日又は1週あたり体表面積 1 m^2 あたりに投与される薬物の量；及び(iii) 1日又は1週あたり体重 1 kg あたりに投与される薬物の量を含む、投与時間のスケジュールにおける差異を意味する。

20

【0137】

I. タキサンの薬理学

タキサンは、植物由来の天然に存在する化合物を半合成して得られる類似体である。詳細には、タキサンは、ヨーロッパイチイ（*Taxus baccata*）の針葉及び枝、又はタイヘイヨウイチイ（*Taxus brevifolia*）の樹皮から得られる。現在最も広く知られているタキサンは、パクリタキセル（タキソール（Taxol）（登録商標））及びドセタキセル（タキソール（Taxotere）（登録商標））であり、これらは抗新生物剤として広く流通している。

30

【0138】

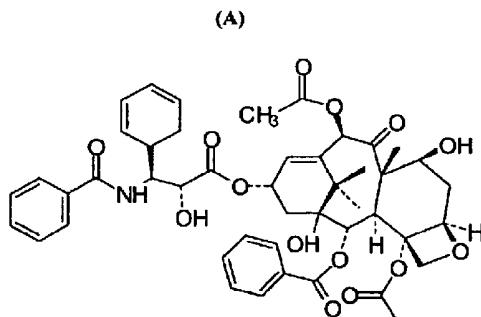
パクリタキセルは、1970年代後半に発見され、当時存在していた化学療法剤とは異なる作用機序を有する有効な抗新生物剤であることが見出された。タキサンは、他の抗新生物剤では治りにくい多くの固体腫瘍の治療において有効な薬剤と認められる。

【0139】

パクリタキセルは、式（A）として下記に示される分子構造を有する。

【0140】

【化1】



40

【0141】

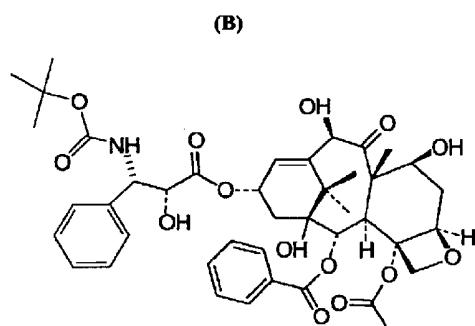
ドセタキセルは、パクリタキセルの類似体であり、式（B）として下記に示される分子

50

構造を有する。

【0142】

【化2】



10

【0143】

タキサンは、細胞微小管に対して生物学的な作用を及ぼし、チューブリン（紡錘体微小管のタンパク質サブユニット）の重合を促進するように作用する。結果的には、微小管の解重合が阻害され、これにより、安定でかつ非機能的な微小管が形成される。これにより微小管系内の動的平衡が乱されて、細胞周期はG₂期の終わり及びM期において停止され、細胞の複製が阻害される。タキサンは、微小管成長の正常な機能を妨げ、そして微小管の構造を過度に安定化させることによってその機能を停止させる。これにより、柔軟な方法で、細胞がその細胞骨格を用いる能力を破壊する。

20

【0144】

タキサンは、チューブリンダイマー（チューブリン二量体）よりもむしろ、チューブリンオリゴマー又はポリマー中の - チューブリンサブユニットのN末端の31個のアミノ酸残基に結合することによって抗新生物剤として機能する。微小管構築を阻害する他の抗微小管剤（例えば、ビンカアルカリオイド）とは異なり、マイクロモル濃度未満のタキサンは、遅延時間を減少させ、チューブリンダイマーと微小管（すなわち、チューブリンオリゴマーの過重合（hyperpolymerization））との間の動的平衡を微小管構築のほうにシフトして、新たに形成された微小管を解重合に対して安定化させるように機能する。形成される微小管は高度に安定であり、それによって、微小管ネットワークの動的再編成を阻害する。例えば、ロビンスキイ，E. K. (Rowinsky, E. K.) ら、タキソール：原型的タキサン、抗腫瘍剤の重要な新たな種類 (Taxol: The prototypic taxane, an important new class of antitumor agents)、Semin. Oncol. 19:646(1992)を参照のこと。チューブリンは、微小管の「ビルディングブロック（building block）」であり、得られた微小管 / タキサン複合体は、分解される能力を有しない。したがって、タキサンの結合は、微小管ネットワークの動的再編成を阻害する。微小管を短くしたり長くすること（すなわち、動的不安定性）は、他の細胞性成分を輸送するための機序としての微小管機能に必要であるので、この阻害は細胞機能に影響を及ぼす。例えば、有糸分裂中に、微小管は、染色体の複製及びそれに続く2つの娘細胞核への分離中に染色体に位置する。

30

【0145】

さらに、マイクロモル濃度未満であっても、タキサンは、細胞において微小管を束ねること（bundling）も誘導し、並びに多数の異常有糸分裂星状体（これは、正常生理学的条件下で形成される有糸分裂星状体とは異なる）の形成は、除核のための中心小体を必要としない。したがって、タキサンは、微小管ポリマー質量及び微小管バンドル形成を増大させるのに必要な濃度よりもはるかに低い濃度で、中期 - 後期の境界で持続した有糸分裂「ブロック」を誘導することによって、細胞の増殖を阻害するように機能する。例えば、ラオ，S. (Rao, S.) ら、タキソールによるチューブリンの直接光親和性標識化 (Direct photoaffinity labeling of tubulin with taxol.)、J. Natl. Cancer Inst. 84:785(1992)を参照のこと。タキサンによって生じる有害な生理学的副作用の多くが、正常（すなわち、非新生細胞）における中期 - 後期の境界での持続した有糸分裂「ブロック」によっ

40

50

て生じることに留意されるべきである。

【0146】

微小管を安定化することに加えて、タキサンであるパクリタキセルは、遊離のチューブリンを隔離することによって「分子スponジ（molecular sponge）」として作用してもよく、したがって、チューブリンモノマー／ダイマーの細胞供給を効果的に減少（枯渇）させる。この活性は、前述のアポトーシスを誘発し得る。たいていの癌細胞のある共通の特徴は、高い細胞分裂率である。これを調整するために、癌細胞の細胞骨格は、広範な再構築を受ける。パクリタキセルは、この再構築を阻止することによって細胞分裂のプロセスに悪影響を及ぼすので、攻撃的な癌に有効な治療である。非癌性細胞も悪影響を及ぼされるが、癌細胞の速やかな分裂速度により、癌細胞はパクリタキセル治療に対してはるかに感受性になる。

10

【0147】

さらなる調査もまた、パクリタキセルが、B細胞白血病2（Bcl-2）と呼ばれるアポトーシス停止タンパク質（apoptosis stopping protein）に結合することによってがん細胞におけるプログラムされた細胞死（アポトーシス）を誘導し、その機能を停止することを示す。

【0148】

タキサンの分子構造は、C-4位及びC-5位で四員オキセタン環に結合したタキサン系からなる複合体アルカロイドエステルである。パクリタキセル及びドセタキセルの両方のタキサン環はC-13位でエステルに結合しているが、10-デアセチルバッカチンII-IIは結合していない。実験的な研究及び臨床試験は、先述の結合を欠如する類似体が哺乳類チューブリンに対して非常に小さい活性を有することを証明している。また、C-2'及びC-3'での部分は、その十分な生物学的活性に関して、特にタキサンの抗微小管過重合にとって、重要である。C-2'-OHは、タキソール及び本発明の式（I）の化合物の活性に最も重要であり、タキソールのC-2'-OHは十分に強い求核剤によって「置換」できるが（PCT/US98/21814；第62頁、第8~27行）、生化学的活性が非常に減少する。例えば、ラタステ、H.（Latuste, H.）ら、タキソール及びバッカチンII-II誘導体の構造と哺乳類脳の分解におけるそのin vitro作用との関係（Relationship between the structures of Taxol and baccatine III derivatives and their in vitro action of the disassembly of mammalian brain.）、Proc. Natl. Acad. Sci. 81:4090(1984)を参照のこと。例えば、C-2'位でのアセチル基の置換はタキサン活性を顕著に減少させることが証明されている。例えば、ゲーリッテ・フェーゲリン、F.（Gueritte-Voeglein, F.）ら、タキソール類似体の構造とそれらの抗有糸分裂活性との関係（Relationships between the structures of taxol analogues and their antimitotic activity.）、J. Med. Chem. 34:992(1991)を参照のこと。

20

【0149】

タキサンは、低い治療指數を有する毒性化合物であり、患者において多くの様々な毒性作用を生じることが示されている。タキサンの最も周知でありかつ深刻な有害な影響は、神経毒性及び血液毒性、特に貧血及び深刻な好中球減少症／血小板減少症である。さらに、タキサンは、推奨された投与量でさえ、患者の多くにおいて過敏性反応；胃腸作用（例えば、恶心（又は吐き気）（nausea）、下痢及び嘔吐）；脱毛；貧血；及び種々の他の有害な生理的影响も生じる。本発明に開示されるタキサン薬剤としては、限定されない様式において、ドセタキセル又はパクリタキセル（市販のパクリタキセル誘導体であるタキソール（商標）及びアブラキサン（商標）を含む）、ポリグルタミン酸型パクリタキセル（例えば、ジオタックス（商標））、リポソーマルパクリタキセル（例えば、トコソル（商標））並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。

30

【0150】

I I . 白金化合物の薬理学

抗新生物薬物であるシスプラチニン（cis-ジアンミニクロロ白金又は「CDDP」）、ならびにカルボプラチニン及びオキサリプラチニンを含む関連する白金系薬物は、種々の

40

50

悪性腫瘍の治療において広範に使用される。これらの悪性腫瘍としては、卵巣、肺、結腸、膀胱、胚細胞腫瘍、及び頭頸部の癌が挙げられるがこれらに限定されない。白金錯体は、一つにはアクア化（すなわち、反応性アクア（aqua）種を形成すること）によって作用することが報告され、そのようなアクア種の一部は、細胞内において優位であり、後にプリン塩基とDNA鎖内配位キレート架橋を形成し、それによってDNAを架橋し得る。シスプラチニンの作用機序に関して現在認められている例は、この薬物が、核DNA中に見出されるグアニン及びアデノシンのイミダゾール成分内に含まれるN7窒素と反応して鎖内白金-DNA付加体を形成する反応性モノアコ（monoquo）種を形成することによって、その細胞毒性を誘導することである。しかし、シスプラチニンの正確な作用機序は完全には理解されておらず、科学界における調査の関心の対象のままである。したがって、この機序は、主に鎖内架橋を介して、及びまれに鎖間架橋を介して働き、それによってDNAの構造及び機能を崩壊させ、このような働きが癌細胞に対して細胞毒性であると考えられている。白金抵抗性癌細胞は、これらの薬剤の細胞毒性作用に対して回復力を有する（resistant）。ある癌は、白金薬剤の殺傷効果に対して新生の（de novo）固有の自然抵抗性を示し、初期の白金化合物治療の後にアポトーシス、ネクローシス又は退行に陥らない。対照的に、他のタイプの癌は、初期の治療の後の腫瘍退行によって証明されるように、白金薬物に対して細胞毒性の感受性を示すが、その後、白金抵抗性のレベルが上昇する。このことは、白金薬物による治療後の感応性の減少及び/又は腫瘍の増殖から明らかである（すなわち、「獲得抵抗性」）。したがって、腫瘍細胞を効果的に殺傷する新たな白金薬剤が絶えず探求されているが、これらの薬剤もまた、他の白金薬剤で観察される、腫瘍によって媒介される薬物抵抗性機序に鈍感であるか又はあまり感受性がない。

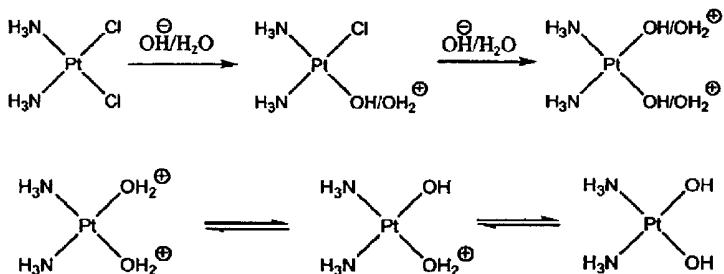
【0151】

シスプラチニンの加水分解反応を、以下のスキームIに示す。

【0152】

【化3】

スキームI



【0153】

中性pH（すなわち、pH7）の脱イオン水中、シスプラチニンはモノアクア／モノヒドロキシ白金錯体に加水分解され、この加水分解物は、さらにジアクア錯体に加水分解されることはないようである。しかし、シスプラチニンは、無機塩（例えば、硝酸銀など）を用いるクロロリガンドの沈殿反応によって、モノアクア及びジアクア錯体を容易に形成し得る。また、クロロリガンドは、アクア化中間体を経ることなく、求核剤（例えば、窒素及び硫黄電子供与体など）の存在によって置換され得る。

【0154】

シスプラチニンは、ヒト血漿中で比較的安定であり、そこでは高濃度のクロリドがシスプラチニンのアクア化を妨げる。しかし、いったんシスプラチニンが腫瘍細胞に入ると、そこではクロリドの濃度が非常に低いので、シスプラチニンの一方の又は双方のクロロリガンドが水で置換されて（上記に示されるように）アクア活性中間体形態を形成し、この中間体形態は、次々にDNAのプリン（すなわち、アデニン及びグアニン）と速やかに反応して、安定な白金-プリン-DNA付加体を形成する。

【0155】

10

20

30

40

50

シスプラチニンは、受動拡散及び能動輸送の両方を介して細胞に入る。シスプラチニンの薬理学的挙動はある程度、いったんシスプラチニンが本質的にクロリド濃度がゼロである細胞内部にあると生じる加水分解反応によって決定される。この細胞内環境において、1つの塩素リガンドが水分子によって置換され、シスプラチニンのアクア化体 (aquated version) を生じる。アクア化白金は、次いで、種々の細胞内求核剤と反応し得る。シスプラチニンは、DNAよりも広範囲にわたってRNAに結合し、タンパク質よりも広範囲にわたってDNAに結合する；しかし、これらの反応のすべては、細胞内で起こると考えられる。したがって、投与に際して、クロリドリガンドは、アクア化と名付けられるプロセスにおいて水（アクアリガンド）分子との置換を受ける。得られた [PtCl₂(H₂O)(NH₃)₂]⁺ 中のアクアリガンドは容易に置換され、シスプラチニンにDNA中の塩基性部位を調整させる。その後、この白金は、他のクロリドリガンドの置換を介して2つの塩基を架橋する。シスプラチニンは、いくつかの異なる方法においてDNAを架橋し、有糸分裂による細胞分裂を妨げる。損傷したDNAは種々のDNA修復機序を引き出し、次いで、修復が不可能であることが分かることアポトーシスを作動させる。DNA変化のうち最も注目すべきものは、プリン塩基間の1,2-鎖内架橋である。このような架橋としては、付加体のほぼ90%を構成する1,2-鎖内d(GpG)付加体及びより頻度の低い1,2-鎖内d(ApG)付加体が挙げられる。1,3-鎖内d(GpXpG)付加体も生じ得るが、ヌクレオチド除去修復(NER)機序によって速やかに除去される。他の付加体としては、シスプラチニンの活性に寄与すると仮定されている鎖間架橋及び非機能性付加体が挙げられる。いくつかの場合において、白金1,2-d(GpG)架橋の複製バイパスが生じ得、細胞にその白金架橋の存在下でそのDNAを忠実に複製させるが、しばしば、この1,2-鎖内d(GpG)架橋が修復されない場合、この架橋はDNA修復を妨げ、最終的にはアポトーシスという結果になる。

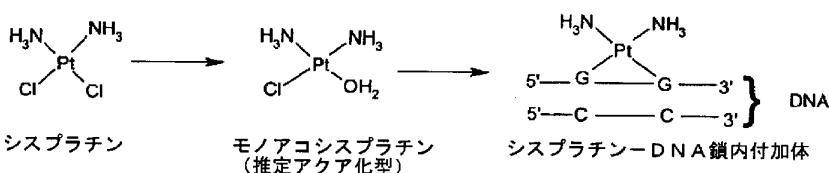
【0156】

DNA修復を妨げるシスプラチニン-DNA付加体の形成を、以下のスキームIIに示す。

【0157】

【化4】

スキームII



【0158】

細胞性タンパク質、特に高移動群(HMG)染色体ドメインタンパク質(これは転写、複製、組換え及びDNA修復に関係する)との相互作用もまた、有糸分裂を妨げる機序として進められているが、これはおそらく、その主要な作用機序でない。シスプラチニンはしばしばアルキル化剤と呼ばれるが、シスプラチニンは、アルキル基を有さずアルキル化反応を行えないことにも留意されるべきである。したがって、より正確には、シスプラチニンはアルキル化様剤(alkylating-like agent)と分類される。

【0159】

非限定的な例として、本発明の白金化合物としては、分子の構造中に白金リガンドを含むすべての化合物、組成物及び処方物が挙げられる。これらの化合物に含まれる白金リガンドの価数は、白金(II)又は白金(IV)であってもよい。本発明の白金薬剤としては、限定されない様式において、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、サトラプラチニン、並びにそれらの類似体及び誘導体が挙げられる。

【0160】

10

20

30

40

50

I I I . 式 (I) の化合物の薬理学

本発明の目的のために最も代表的な式 (I) の化合物、ジメスナ (2, 2' - ジチオビスエタンスルホン酸二ナトリウム；タボセプト (商標)) 及びジメスナの代謝産物、メスナ (2 - メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム) は、in vivoにおいてある種の抗新生物剤の毒性を選択的に低減するように作用する。メスナは、イホスファミド及びシクロホスファミドのアクロレイン関連尿路上皮細胞毒性を低減するために利用され、現在、米国及び海外においてこのような使用について認可されている。

【0161】

ジメスナは、メスナの生理学的自動酸化ダイマーである。メスナ (I) 及びジメスナ (II) は、以下の分子構造を有する。

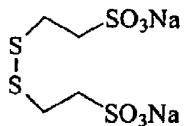
【0162】

【化5】

(I)



(II)



【0163】

これらの化合物の薬化学は、メスナの末端スルフヒドリル基 (及びより少い程度で、ジメスナのジスルフィド結合) が、白金錯体の活性代謝産物における末端ヒドロキシ又はアコ部分の置換基として作用することを示す。ジメスナは、メスナとは異なり、その生物学的に有効な効果を発揮するために、グルタチオンレダクターゼによるような代謝活性化を必要とする。ジメスナはまた、メスナよりも有意に低い毒性を示す。

【0164】

ヒドロキシ又はアコ部分からチオエーテルへの変換は、特に酸性条件下において有利であり、その結果はるかに低い毒性の親水性化合物を形成し、体内から速やかに除去される。

【0165】

血漿はわずかにアルカリ性 (pH ~ 7.3) であるので、より安定なジスルフィド型が好ましい種であり、シスプラチン又はカルボプラチンのシクロブタンジカルボキシラート部分の求核性末端塩素と容易には反応しない。このことにより、この薬物は、ターゲット癌細胞に対してその意図された細胞毒性作用を実行することが可能である。白金錯体に対する仮定かつ仮説の作用機序は、最近の文献において考察されている。

【0166】

本発明の組成物は、治療的に有効な量の式 (I) の化合物を含む。式 (I) の組成物は、2, 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナート、その薬学的に許容可能な塩、及び / 又はそれらの類似体、並びにこのような化合物のプロドラッグ、類似体、結合体 (抱合体)、水和物、溶媒和物及び多形体、立体異性体 (ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む) 及びこのような化合物の互変異性体を含む。式 (I) の組成物及びそれらの合成は、公開された米国特許出願第 2005/0256055 号 (この文献の開示は、言及することによりその全体が本明細書において組み入れられる) に記載される。前記 3 つの文における前述の化学物質のすべては、特に断りのない限り、本明細書において用いられる用語「式 (I) の化合物」及び「式 (I) の組成物」に含まれ、これらの用語は、2, 2' - ジチオ - ビス - エタンスルホナートの二ナトリウム塩 (文献において、ジメスナ、タボセプト (商標) 及び BNP 7787 とも称される) 及び 2, 2' - ジチオ - ビス - エタンス

10

20

30

40

50

ルホン酸二ナトリウムの代謝産物 [2 - メルカプトエタンスルホン酸ナトリウム (文献において、メスナと称される) として公知である] を含むことに留意されるべきである。

【 0 1 6 7 】

化学療法剤の抗癌活性の相乗作用において機能する本発明の式 (I) の組成物の推定される機序は、1又はそれ以上のいくつかの新規な薬理学的及び生理学的因子に関係し得る。このような因子としては、グルタチオン / システイン及び他の生理学的細胞性チオールの正常な増大、反応性又は濃度及び / もしくは腫瘍保護代謝における予防、調整並びに / 又は低減が挙げられるが、これらに限定されず；これらの抗酸化剤及び酵素は、腫瘍細胞において細胞毒性化学療法剤に対する曝露によって生じ得る細胞内酸化的ストレスの誘導に応答して、それぞれ、濃度及び / 又は活性が増大する。式 (I) の化合物に関与できるある種の機序に関するさらなる情報は、2007年3月16日に提出された米国特許出願第11/724,933号に開示され、この文献の開示は、言及することによりその全体が本明細書において組み入れられる。

【 0 1 6 8 】

さらに、本発明の式 (I) の化合物が、(i) 化学療法を受ける癌患者において患者の生存時間を増大させること；(ii) 必要とする患者（癌患者を含む）において血液機能を維持又は刺激すること；(iii) 必要とする患者（癌患者を含む）においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激すること；(iv) 必要とする患者（癌患者を含む）において貧血を緩和又は予防すること；(v) 必要とする患者（癌患者を含む）において多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激すること；(vi) 化学療法を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進すること；並びに(vi) 化学療法を受ける癌患者において生活の質を維持もしくは改善しながら患者の生存を増大させ及び / 又は腫瘍の進行を遅延することにおいても役割を果たすエビデンス（証拠）を提供する開示が、本明細書において提供される。

【 0 1 6 9 】

I V . エリスロポエチンの薬理学及び赤血球形成のプロセス

赤血球形成は、赤血球 (red blood cell) (赤血球 (erythrocyte)) が産生されるプロセスである。初期胎児において、赤血球形成は、卵黄嚢の中胚葉細胞において生じる。胎児発達の3又は4月までに、赤血球形成は脾臓及び肝臓に移動する。ヒト成人において、赤血球形成は、一般的に、骨髄内で生じる。腕（脛骨）及び脚（大腿）の長骨は、約25才までに造血の重要な部位でなくなり；脊椎、胸骨、骨盤及び頭蓋骨が、引き続き一生を通じて赤血球を产生する。しかし、ある種の疾患有するヒト及びいくつかの動物において、赤血球形成は骨髄外、脾臓又は肝臓内でも生じることに留意されるべきである。このことは、髄外赤血球形成と称される。

【 0 1 7 0 】

赤血球成熟のプロセスにおいて、細胞は、一連の分化を受ける。以下の発達段階はすべて、骨髄内で生じる：(i) 多能性造血幹細胞；(ii) 複能性幹細胞；(iii) 単能性幹細胞；(iv) 前正赤芽球；(v) 好塩基性正赤芽球 / 初期正赤芽球；(vi) 多染性正赤芽球 / 中間体正赤芽球；(vii) 正染性正赤芽球 / 後期正赤芽球；及び(viii) 網状赤血球。これらの段階の後、細胞は、骨髄から放出され、最終的に末梢血中に循環する「赤血球 (erythrocyte)」又は成熟赤血球 (mature red blood cell) になる。これらの段階は、ライト (Wright) の染色液で染色し光学顕微鏡検査によって調べた場合の細胞の特異的な組織学的外見 (appearance) に対応するが、多くの他の固有の生化学的及び生理学的变化には対応しない。例えば、成熟のプロセスにおいて、好塩基性前正赤芽球は、大きな核を有し体積 $900 \mu m^3$ の細胞から体積 $95 \mu m^3$ の除核（又は脱核）された円盤に変換される。網状赤血球段階によって、細胞はその核を押し出すが、まだヘモグロビンを産生できる。

【 0 1 7 1 】

サイトカイン糖タンパク質ホルモンであるエリスロポエチン（以下に論じられる）に関係するフィードバックループは、赤血球形成のプロセスの調節（制御）を助けるので、非

10

20

30

40

50

疾患状態において、赤血球の産生は赤血球の破壊に等しく、赤血球数は適切な組織酸素レベルを維持するのに十分であるが、血液の濃厚化もしくは「沈殿化（sludging）」、血栓症及び／又は発作を引き起こすほど高くはない。エリスロポエチンは、低い酸素レベルに応答して腎臓及び肝臓において産生される。さらに、エリスロポエチンは、赤血球を循環することによって結合し；循環回数が少ないと、結合していないエリスロポエチンが比較的高いレベルになり、骨髄における産生を刺激する。

【0172】

近年の研究において、ペプチドホルモンであるヘプシジンが、ヘモグロビン産生の調節においても役割を果たし、それによって赤血球形成をもたらし得ることが明らかになっている。肝臓によって産生されるヘプシジンは、胃腸管における鉄の吸収及び網内細胞組織からの鉄の放出を制御する。鉄は、赤血球中のヘモグロビンのヘム基に組み込まれるよう 10 に、骨髄においてマクロファージから放出されなければならない。

【0173】

形成中の細胞を支配するコロニー形成単位（例えば、顆粒球単球コロニー形成単位を含む）が存在する。これらの細胞は、方向づけられた細胞（committed cell）と称される。例えば、マウス細胞におけるエリスロポエチン受容体又はJAK2の機能の損失により、赤血球形成の障害が生じるので、胚における赤血球の産生及び成長が妨害される。同様に、この系におけるSocs（サイトカインシングナーリングのサプレッサー）タンパク質などのフィードバック阻害の欠如は、マウスにおいて巨人症をもたらすことが明らかになっている。 20

【0174】

エリスロポエチン（EPO）は、赤血球産生（赤血球形成）のプロセスを調節する骨髄における赤血球（erythrocyte）（赤血球（red blood cell））前駆体のためのサイトカインである、サイトカイン糖タンパク質ホルモンである。サイトカインは、細胞によって産生されたシグナーリング化合物として機能して互いに連絡するタンパク質及びペプチドの一群である。サイトカインは、細胞表面サイトカイン受容体を介して作用する。サイトカインファミリーは、主に、8～30kDaの質量を有する、より小さな水溶性タンパク質及び糖タンパク質（すなわち、付加された糖鎖を有するタンパク質）からなる。サイトカインは、ホルモン及び神経伝達物質と似た作用をするが、ホルモンが特定の器官から血液中に放出され、神経伝達物質がニューロンによって産生されるのに対して、サイトカインは多くの細胞型によって放出される。免疫系におけるこれらの中心的役割に起因して、サイトカインは、種々の免疫学的、炎症性及び感染性疾患に関与する。免疫系が病原体と戦っているとき、サイトカインは、T細胞及びマクロファージなどの免疫細胞に感染部位まで移動するようにシグナルを送る。さらに、サイトカインはこれらの細胞を活性化し、より多くのサイトカインを産生するようにこれらの細胞を刺激する。しかし、サイトカインは胚形成の間いくつかの発達プロセスにも関与するので、これらのすべての機能が免疫系に限定されるとは限らない。サイトカインは、広範に種々の細胞型（造血及び非造血の両方）によって産生され、細胞の近く又は器官の至る所の両方に影響を与えることができる。時には、これらの影響は、他の化学物質及びサイトカインの存在に強く依存する。サイトカインは、外因的に合成され、そして管理され（administered）てもよい。しかし、このような分子は、例えば翻訳後修飾の特徴において、内因性のものとはわずかに異なるので、後半の段階で検出できる。 30

【0175】

EPOは、腎皮質の筋様線維芽細胞によって主に産生される。EPOの調節は、血液酸化を評価するフィードバック機序に依存すると考えられる。EPOのための構成的に合成された転写因子は低酸素誘導因子（HIFs）として公知であり、この因子は、酸素の存在下において加水分解され、そしてプロテアソームにより消化（proteosomally-digested）される。例えば、イエルケマン、W. (Jelkmann, W.)、研究の世紀の後のエリスロポエチン：今までよりも若く（Erythropoietin after a century of research: younger than ever.）、Eur. J. Haematol. 78 (3) : 183 - 205 (2007) 50

)を参照のこと。低酸素誘導因子(HIFs)は、細胞性環境における利用可能な酸素の変化、詳細には酸素の減少、すなわち低酸素、に応答する転写因子である。すべてではないが、ほとんどの酸素呼吸種は、高度に保存された転写複合体HIF-1を発現する。このHIF-1は、-及び-サブユニットで構成されるヘテロダイマーであり、後者は構成的に発現されたアリール炭化水素受容体核トランスロケーター(ARNNT)である。

【0176】

HIF-1は、転写因子の塩基性ヘリックス-ループ-ヘリックス(bHLH)ファミリーのPER-ARNT-SIM(PAS)サブファミリーに属する。HIF-1の-サブユニットは、HIFプロリルヒドロキシラーゼによるプロピルヒドロキシル化のターゲットであり、HIF-1をE3ユビキチンリガーゼ複合体による分解のターゲットにして、プロテオソームによる速やかな分解をもたらす。これは、酸素正常条件においてのみ起こる。低酸素条件においては、HIFプロリルヒドロキシラーゼは補基質として酸素を利用するので、阻害される。

【0177】

低酸素はまた、ミトコンドリアにおける電子伝達系の阻害に起因して、コハク酸(サクシナート)の蓄積(buildup)を生じる。コハク酸(サクシナート)はHIFヒドロキシル化の最終産物であるので、その蓄積は、HIFプロリルヒドロキシラーゼ作用をさらに阻害する。類似の様式において、SDHB又はSDHD遺伝子中の突然変異に起因するコハク酸デヒドロゲナーゼ複合体における電子移動の阻害は、HIFプロリルヒドロキシラーゼを阻害するコハク酸(サクシナート)の蓄積を生じることができ、HIF-1を安定化する。これは、偽低酸素(pseudohypoxia)と呼ばれる。

【0178】

低酸素条件によって安定化される場合、HIF-1は、いくつかの遺伝子を上方制御して、低酸素条件における生存を促進する。これらの遺伝子としては、解糖酵素(これは、酸素非依存様式においてATP合成させる)及び血管内皮成長因子(VEGF)(これは、脈管形成を促進する)が挙げられる。HIF-1は、配列NCGTGを含むプロモーターにおいてHIF応答性領域(HIF-responsive elements(HREs))に結合することによって作用する。一般に、HIFsは、成長に極めて重要である。哺乳類において、HIF-1遺伝子の欠失は、周産期死亡という結果となる。HIF-1は、軟骨細胞の生存に極めて重要であり、細胞を骨の成長板内で低酸素条件に適応させることができるとされている。

【0179】

エリスロポエチンは、哺乳類細胞培養における組み換えDNA技術によって產生される治療剤として利用可能である。エリスロポエチンは、慢性腎臓疾患から、癌の治療(例えば、化学療法及び放射線)から、及び他の重篤な病気(例えば、心不全)から生じる貧血の治療に使用される。

【0180】

貧血性の癌患者におけるEPOの使用の安全性に関して、製薬業者及び米国食品医薬品局(FDA)の両方によって最近発表された多くの警告が存在していることに留意されるべきである。最初に、赤血球形成刺激剤(ESA's)の製造業者は、2007年に「医師宛(Dear Doctor)」を広め、この「医師宛」において、癌に関連する貧血を試験した近年の臨床試験の結果を強調し、医者にその認可外(off-label)の指示での使用を慎重に考慮するよう警告した。ESAの製造業者はまた、FDAに3つの臨床試験(DAHANCA 10; PREPARE、及びGOG-191臨床試験)の結果について忠告した。例えば、DAHANCAは、「デンマークでの頭頸部癌研究(Danish Head and Neck Cancer Studies)」と題された一連の研究をいい、最新のものを「DAHANCA 10」という。例えば、エリクセン、J.(Eriksen, J.)及びオヴァガード、J.(Overgaard, J.)、公知の変更可能な低酸素での頭頸部の扁平上皮癌の放射線療法におけるCA IXの予後及び予想値の欠如: DAHANCA 5研究の評価(Lack of prog

10

20

30

40

50

nostic and predictive value of CA IX in radiotherapy of squamous cell carcinoma of the head and neck with known modifiable hypoxia: An evaluation of the DAHANCA 5 study.)、Radiotherap. Oncol. 83(3):383-388(2007)を参照のこと。この研究において、DAHANCA 10 データモニタリング委員会は、ESA を用いて治療された被験体における種々のタイプの頭頸部癌の 3 年局所領域制御が、ESA を受けなかった患者よりも有意に悪かった ($p = 0.01$) ことを見出した。これらの勧告に応答して、FDA はその後、ESA の使用に関して、公衆衛生勧告 (Public Health Advisory) 及び医師のための臨床警告を発表した。この勧告は、化学療法を受けるか又は化学療法をやめている (off chemotherapy) 癌患者におけるこれらの薬剤の使用の際の警告を推奨し、これらの設定において生活の質の改善又は輸血の要件を支持するための臨床的エビデンスの欠如を示した。さらに、ESA の製造業者は、これらの薬物の安全性についての新たなブラックボックス警告 (Black Box Warnings) に同意している。種々の ESA に関するさらなる情報は、食品医薬品局 (FDA) 又は特定の ESA 製造業者自体から得ることができることに留意されるべきである。

【0181】

関連するサイトカインであるコロニー刺激因子 (CSF) は、造血幹細胞の表面上の受容体タンパク質に結合し、それによって細胞内シグナリング経路を活性化する分泌糖タンパク質であり、この細胞内シグナリング経路は、これらの細胞を増殖させて特定の種類の血液細胞（典型的には、白血球）に分化させ得る。造血幹細胞 (HSC) は、幹細胞（すなわち、細胞が、有糸細胞分裂によってその細胞自体を新生する能力を保持し、種々の範囲の特定の細胞型に分化し得る）であり、この幹細胞は、骨髄様系統（例えば、単球、マクロファージ、好中球、好塩基球、好酸球、赤血球、巨核球／小板、樹状突起細胞など）及びリンパ様系統（例えば、T 細胞、B 細胞、NK 細胞など）を含むすべての血液細胞型を生じる。造血幹細胞の定義は、最近 20 年の間にかなり改訂されている。造血組織は、長期間又は短期間の再生能力及び方向づけられた (committed) 複能性、寡能性 (oligopotent) 及び単能性前駆体 (progenitor) を有する細胞を含む。近年、長期間の移植実験は、造血幹細胞のクローニング多様性モデルに向いている。ここで、HSC 区分 (HSC compartment) は、特定の数に決められた様々なタイプの HSC からなり、各々後生的にあらかじめプログラムされた拳動を示す。この区分は、より古い HSC 拳動のモデルとは異なる。より古い HSC 拳動は、様々なサブタイプの HSC に連続的に形成できる単一型の HSC を仮定した。例えば、HSC は、骨髄組織中の細胞の 1 : 10,000 を構成する。

【0182】

コロニー刺激因子は、外因的に合成され、そして管理される。しかし、このような分子は、例えば翻訳後修飾において、内因性のものとはわずかに異なるので、後半の段階で検出され得る。「コロニー刺激因子」という名称は、これらが発見された方法に由来する。造血幹細胞を、細胞が動き回らないようにするいわゆる半固体マトリックス上に培養し、その結果单一の細胞が増殖し始める場合、それに由来する細胞のすべては、最初の細胞が元々位置していたマトリックス中のスポットの周りに密集したままであろう。これらを「コロニー」と称する。したがって、造血幹細胞の培養に種々の物質を添加して、（もしあれば）どの種類のコロニーが添加物質によって「刺激され」たかを試験することが可能となった。例えば、マクロファージのコロニーの形成を刺激することが見出された物質は、マクロファージコロニー刺激因子などと称された。コロニー刺激因子は、他の造血微環境の膜結合物質とは対照的に可溶性である。このことは、CSF の定義として用いられることがある。コロニー刺激因子は、傍分泌（パラクリン）、内分泌（エンドクリン）又は自己分泌（オートクリン）シグナリングによって伝達する。

【0183】

コロニー刺激因子としては、マクロファージコロニー刺激因子；顆粒球マクロファージコロニー刺激因子；及び顆粒球コロニー刺激因子が挙げられる。マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF 又は CSF-1) は、造血幹細胞を促してマクロファージ又は他の関連する細胞型に分化させる分泌サイトカインである。M-CSF は、マクロファージコ

10

20

30

40

50

コロニー刺激因子受容体に結合する。M-CSFはまた、胎盤の成長に関与してもよい。

【0184】

顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF又はCSF-2)は、マクロファージ、T細胞、肥満細胞、内皮細胞及び線維芽細胞によって分泌されるタンパク質である。GM-CSFは、白血球成長因子として機能するサイトカインである。GM-CSFは、幹細胞を刺激して、顆粒球(例えば、好中球、好酸球及び好塩基球)及び单球を産生する。单球は、血液循環を抜け出して組織内に移入するとすぐに、マクロファージへと成熟する。したがって、この作用は、免疫/炎症性カスケードの一部であり、このカスケードにより、少数のマクロファージが活性化され、その数を増加し、感染と戦うために重要なプロセスが速やかに発現できる。このタンパク質の活性型は、ホモダイマーとして細胞外に見出される。10

【0185】

顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF又はCSF-3)は、コロニー刺激因子ホルモンである。顆粒球コロニー刺激因子は、骨髄を刺激して顆粒球及び幹細胞を産生するために多くの様々な組織によって産生される糖タンパク質、成長因子又はサイトカインである。次いで、G-CSFは骨髄を刺激して、顆粒球及び幹細胞を骨髄から血液中に脈動させる。G-CSFはまた、好中球前駆体及び成熟好中球の生存、増殖、分化及び機能を刺激する。G-CSFは、内皮、マクロファージ及び多くの他の免疫細胞によって産生される。天然ヒト糖タンパク質は2つの形態、すなわち、1モルあたり分子量19,600グラムの174及び180アミノ酸長のタンパク質で存在する。より豊富でかつより活性な174アミノ酸型は、組み換えDNA(rDNA)技術による医薬品の開発に使用されている。G-CSF受容体は、骨髄中の前駆細胞上に存在し、G-CSFによる刺激に応答して、増殖及び成熟顆粒球への分化を開始する。プロメガボエチンは、血液細胞再生を増大させるために化学療法の間に与えられる組み換え薬物である。プロメガボエチンは、巨核球産生を刺激するコロニー刺激因子である。プロメガボエチンは、インターロイキン-3及びc-Mplのためのリガンドを刺激することによって機能する。20

【0186】

簡潔には、本発明は、以下を開示及び特許請求の範囲に記載する：(i) 化学療法を受ける癌患者において患者の生存時間の増大をもたらす組成物、方法及びキット；(ii) 化学療法剤の抗癌活性の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じる組成物及び方法；(iii) 必要とする患者(癌患者を含む)において血液機能を維持又は刺激するための組成物及び方法；(iv) 必要とする患者(癌患者を含む)においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(v) 必要とする患者(癌患者を含む)において貧血を緩和又は予防するための組成物及び方法；(vi) 必要とする患者(癌患者を含む)において多能性(pluripotent)、複能性(multipotent)、及び単能性(unipotent)の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するための組成物及び方法；(vii) 化学療法を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進する組成物及び方法；(viii) 化学療法を受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大し及び/又は腫瘍の進行を遅延するための組成物及び方法；(ix) タキサン及び白金薬剤及び本発明の式(I)の化合物を癌患者に投与する新規な方法；並びに(x) 必要とする患者(癌患者を含む)において1又はそれ以上の前述の生理学的効果を達成するためのキット。3040

【0187】

一実施形態において、タキサン及び/又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における患者の生存時間を増大させるために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0188】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0189】

他の実施形態において、式(I)の化合物で治療される肺癌患者における患者の生存時50

間の増大は、この患者が式(Ⅰ)の化合物で治療されなかった場合に予期される生存時間よりも少なくとも30日長いと予期される。

【0190】

さらに他の実施形態において、肺癌患者は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0191】

さらに他の実施形態において、肺癌患者は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0192】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0193】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される腺癌患者は、この腺癌患者における患者の生存時間を増大させるために、医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物を与えられる。

【0194】

他の実施形態において、式(Ⅰ)の化合物で治療される腺癌患者における患者の生存時間の増大は、この患者が式(Ⅰ)の化合物で治療されなかった場合に予期される生存時間よりも少なくとも30日長いと予期される。

【0195】

さらに他の実施形態において、腺癌患者は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチニの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0196】

さらに他の実施形態において、腺癌患者は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニで治療された患者であり、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチニの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0197】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0198】

一実施形態において、タキサン及び白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における化学療法効果を増強するために、医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物を与えられる。

【0199】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0200】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、

10

20

30

40

50

式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0201】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。
10

【0202】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0203】

一実施形態において、化学療法効果は、タキサン及び白金薬剤で治療されかつ腺癌患者における患者の生存時間を増大させるために医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物も与えられる腺癌患者において、増強される。

【0204】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。
20

【0205】

さらに他の実施形態において、化学療法効果は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において増強され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(Ⅰ)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。
30

【0206】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0207】

一実施形態において、血液機能は、式(Ⅰ)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。

【0208】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における血液機能を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(Ⅰ)の化合物を与えられる。
40

【0209】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0210】

さらに他の実施形態において、血液機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(Ⅰ)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(Ⅰ)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。
50

【0211】

さらに他の実施形態において、血液機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0212】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0213】

一実施形態において、血液機能は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者における血液機能を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。

【0214】

さらに他の実施形態において、血液機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0215】

さらに他の実施形態において、血液機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約175mg/m²であり、式(I)の化合物の用量は約18.4g/m²であり、及びシスプラチンの用量は約75mg/m²～約85mg/m²の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0216】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0217】

一実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。

【0218】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者におけるエリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0219】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0220】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約160mg/m²～約190mg/m²の範囲、式(I)の化合物の用量は約14g/m²～約22g/m²の範囲、及びシスプラチンの用量は約60mg/m²～約100mg/m²の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0221】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチンで治療

10

20

30

40

50

される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 175 mg/m^2 であり、式(I)の化合物の用量は約 18.4 g/m^2 であり、及びシスプラチニンの用量は約 75 mg/m^2 ～約 85 mg/m^2 の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0222】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0223】

一実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者におけるエリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。

【0224】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 160 mg/m^2 ～約 190 mg/m^2 の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約 14 g/m^2 ～約 22 g/m^2 の範囲にあり、及びシスプラチニンの用量は約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0225】

さらに他の実施形態において、エリスロポエチン機能もしくは合成又は赤血球生成の恒常性機能は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 175 mg/m^2 であり、式(I)の化合物の用量は約 18.4 g/m^2 であり、及びシスプラチニンの用量は約 75 mg/m^2 ～約 85 mg/m^2 の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0226】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0227】

一実施形態において、貧血は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において緩和又は予防される。

【0228】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者において化学療法により誘導された貧血を緩和又は予防するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0229】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0230】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される肺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約 160 mg/m^2 ～約 190 mg/m^2 の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約 14 g/m^2 ～約 22 g/m^2 の範囲にあり、及びシスプラチニンの用量は約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0231】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニンで治療される肺癌患者において緩和又は

10

20

30

40

50

予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約 175 mg/m^2 であり、式(I)の化合物の用量は約 18.4 g/m^2 であり、及びシスプラチニの用量は約 75 mg/m^2 ～約 85 mg/m^2 の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。

【0232】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0233】

一実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、タキサン及び／又は白金薬剤で治療され、かつ化学療法により誘導された貧血を緩和又は予防するために医学的に十分な投与量の式(I)の化合物も与えられる腺癌患者において、緩和又は予防される。 10

【0234】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約 160 mg/m^2 ～約 190 mg/m^2 の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約 14 g/m^2 ～約 22 g/m^2 の範囲にあり、及びシスプラチニの用量は約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。

【0235】

さらに他の実施形態において、化学療法により誘導された貧血は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される腺癌患者において緩和又は予防され、ここで、パクリタキセルの用量は約 175 mg/m^2 であり、式(I)の化合物の用量は約 18.4 g/m^2 であり、及びシスプラチニの用量は約 75 mg/m^2 ～約 85 mg/m^2 の範囲にあり、前記3週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、6サイクルの間繰り返された。 20

【0236】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0237】

一実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、式(I)の化合物を含む組成物を医学的に十分な投与量で患者に与えることによって、必要とする患者において維持又は刺激される。 30

【0238】

一実施形態において、タキサン及び／又は白金薬剤で治療される肺癌患者は、この肺癌患者における多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するために、医学的に十分な投与量の式(I)の化合物を与えられる。

【0239】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0240】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、2～4週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 160 mg/m^2 ～約 190 mg/m^2 の範囲にあり、式(I)の化合物の用量は約 14 g/m^2 ～約 22 g/m^2 の範囲にあり、及びシスプラチニの用量は約 60 mg/m^2 ～約 100 mg/m^2 の範囲にあり、前記2～4週毎に1回のパクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニの投与は、少なくとも1回繰り返された。 40

【0241】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、3週毎に1回、パクリタキセル、式(I)の化合物及びシスプラチニで治療される肺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 175 mg/m^2 であり、式(I)の化合物の用量は約 18.4 g/m^2 であり、及びシスプラチニの用 50

量は約 7.5 mg / m² ~ 約 8.5 mg / m² の範囲にあり、前記 3 週毎に 1 回のパクリタキセル、式 (I) の化合物及びシスプラチンの投与は、6 サイクルの間繰り返された。

【0242】

他の実施形態において、肺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0243】

一実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、タキサン及び / 又は白金薬剤で治療され、かつ腺癌患者における多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激するために医学的に十分な投与量の式 (I) の化合物も与えられる腺癌患者において、維持又は刺激される。

【0244】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、2 ~ 4 週毎に 1 回、パクリタキセル、式 (I) の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 1.60 mg / m² ~ 約 1.90 mg / m² の範囲にあり、式 (I) の化合物の用量は約 1.4 g / m² ~ 約 2.2 g / m² の範囲にあり、及びシスプラチンの用量は約 6.0 mg / m² ~ 約 1.00 mg / m² の範囲にあり、前記 2 ~ 4 週毎に 1 回のパクリタキセル、式 (I) の化合物及びシスプラチンの投与は、少なくとも 1 回繰り返された。

【0245】

さらに他の実施形態において、多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成は、3 週毎に 1 回、パクリタキセル、式 (I) の化合物及びシスプラチンで治療される腺癌患者において維持又は刺激され、ここで、パクリタキセルの用量は約 1.75 mg / m² であり、式 (I) の化合物の用量は約 1.8 ~ 4 g / m² であり、及びシスプラチンの用量は約 7.5 mg / m² ~ 約 8.5 mg / m² の範囲にあり、前記 3 週毎に 1 回のパクリタキセル、式 (I) の化合物及びシスプラチンの投与は、6 サイクルの間繰り返された。

【0246】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0247】

他の実施形態において、式 (I) の化合物は、本発明のタキサン及び / 又は白金薬剤で治療されている肺癌と診断された患者の生活の質を維持又は改善しながら、患者の生存を増大させ及び / 又は腫瘍の進行を遅延する。

【0248】

他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0249】

他の実施形態において、式 (I) の化合物は、本発明のタキサン及び / 又は白金薬剤で治療されている腺癌と診断された患者の生活の質を維持又は改善しながら、患者の生存を増大させ及び / 又は腫瘍の進行を遅延する。

【0250】

他の実施形態において、腺癌患者は、男性又は女性及び喫煙者又は非喫煙者であった。

【0251】

他の実施形態において、本発明の白金薬剤としては、シスプラチン、オキサリプラチン、カルボプラチニン、サトラプラチニン、及びそれらの誘導体及び類似体が挙げられる。

【0252】

他の実施形態において、タキサン薬剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、パクリタキセル誘導体、ポリグルタミン酸型パクリタキセル、リポソーマルパクリタキセル、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

【0253】

さらに他の実施形態において、式 (I) の組成物としては、2, 2' -ジチオ - ピス - エタンスルホナート、その薬学的に許容可能な塩及び / 又はその類似体、並びにプロドラッグ、類似体、結合体(抱合体)、水和物、溶媒和物及び多形体、並びにそのような化合物の立体異性体(ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む)及び互変異性体が挙げら

10

20

30

40

50

れる。

【0254】

さらに他の実施形態において、タキサン及び白金薬剤の用量割合は約10～20mg/m²/日の範囲、及び式(I)の化合物の用量割合は1日あたり約4.1～41.0g/m²の範囲にあり；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の濃度は少なくとも0.01mg/mLであり；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の注入時間は約5分～約24時間であり、所定の患者において必要に応じてかつ耐えられるように繰り返すことができ；タキサン及び白金薬剤及び／又は式(I)の化合物の投与のスケジュールは2～8週毎である。

【0255】

他の実施形態において、キットは、患者に投与するための式(I)の化合物、及び1又はそれ以上の生理学的効果を引き起こすのに十分な量で前記式(I)の化合物を投与するための説明書を含み、この生理学的効果は、タキサン及び／又は白金薬剤を受ける癌患者において患者の生存時間を増大させること；タキサン及び白金薬剤の化学療法効果の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じさせること；患者（化学療法を受ける癌患者を含む）において血液機能を維持又は刺激すること；患者（化学療法を受ける癌患者を含む）においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激すること；患者（化学療法を受ける癌患者を含む）において貧血を緩和又は予防すること；患者（化学療法を受ける癌患者を含む）において多能性、複能性及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激すること；タキサン及び白金薬剤を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進すること；並びに／あるいはタキサン及び白金薬剤を受ける癌患者において生活の質を維持又は改善しながら患者の生存を増大させ及び／又は腫瘍の進行を遅延することからなる群より選択される。

10

【0256】

他の実施形態において、癌患者は、肺癌を患う。

【0257】

さらに他の実施形態において、肺癌は、非小細胞肺癌である。

【0258】

さらに他の実施形態において、癌患者は、腺癌を患う。

【0259】

30

一実施形態において、キットは、さらに、タキサン薬剤及び白金薬剤を投与するための説明書を含み、ここで、白金薬剤は、シスプラチニン、オキサリプラチニン、カルボプラチニン、サトラプラチニン、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

【0260】

他の実施形態において、キットは、さらに、白金薬剤及びタキサン薬剤を投与するための説明書を含み、ここで、タキサン薬剤は、ドセタキセル、パクリタキセル、ポリグルタミン酸型パクリタキセル、リポソーマルパクリタキセル、並びにそれらの誘導体及び類似体からなる群より選択される。

【0261】

さらに他の実施形態において、白金及びタキサン薬剤は、シスプラチニン及びパクリタキセルである。

40

【0262】

化学療法剤は、当該技術分野において公知の方法を用いて調製され及び被験体に投与されてもよい。例えば、パクリタキセルは、米国特許第5,641,803号、同第6,506,405号及び同第6,753,006号に記載の方法を用いて調製されてもよく、そして当該技術分野において公知のように投与される（例えば、米国特許第5,641,803号、同第6,506,405号及び同第6,753,006号を参照のこと）。パクリタキセルは、約50mg/m²～約275mg/m²の範囲の用量での投与のために調製されてもよい。好ましい用量としては、約160mg/m²～約190mg/m²が挙げられる。最も好ましい用量は、約175mg/m²である。

50

【0263】

ドセタキセルは、米国特許第4,814,470号に記載の方法を用いて調製されてもよく、そして当該技術分野において公知のように投与される（例えば、米国特許第4,814,470号、同第5,438,072号、同第5,698,582号及び同第5,714,512号を参照のこと）。ドセタキセルは、約30mg/m²～約100mg/m²の範囲の用量での投与のために調製されてもよい。好ましい用量としては、約55mg/m²、約60mg/m²、約75mg/m²及び約100mg/m²が挙げられる。

【0264】

シスプラチニンは、米国特許第4,302,446号、同第4,322,391号、同第4,310,515号及び同第4,915,956号に記載の方法を用いて調製されてもよく、そして当該技術分野において公知のように投与される（例えば、米国特許第4,177,263号、同第4,310,515号、同第4,451,447号を参照のこと）。シスプラチニンは、単回投与において約30mg/m²～約120mg/m²の範囲の用量での投与のために調製されてもよい。好ましい用量は、約60mg/m²～約100mg/m²の範囲である。最も好ましい用量は、約75mg/m²～約85mg/m²の範囲である。

10

【0265】

カルボプラチニンは、米国特許第4,657,927号に記載の方法を用いて調製されてもよく、そして当該技術分野において公知のように投与される（例えば、米国特許第4,657,927号を参照のこと）。カルボプラチニンは、約20mg/kg～約200mg/kgの範囲の用量での投与のために調製されてもよい。好ましい用量としては、約300mg/m²及び約360mg/m²が挙げられる。他の用量は、製造業者の説明書に従う式を用いて計算されてもよい。

20

【0266】

オキサリプラチニンは、米国特許第5,290,961号、同第5,420,319号、同第5,338,874号に記載の方法を用いて調製されてもよく、そして当該技術分野において公知のように投与される（例えば、米国特許第5,716,988号を参照のこと）。オキサリプラチニンは、約50mg/m²～約200mg/m²の範囲の用量で投与のために調製されてもよい。好ましい用量としては、約85mg/m²及び約130mg/m²が挙げられる。

30

【0267】

式(I)の組成物としては、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナート、その薬学的に許容可能な塩及び/又はその類似体、並びにプロドラッグ、類似体、結合体（抱合体）、水和物、溶媒和物及び多形体、並びにそのような化合物の立体異性体（ジアステレオマー及びエナンチオマーを含む）及び互変異性体が挙げられる。本発明の薬学的に許容可能な塩としては、(i)一ナトリウム塩；(ii)ナトリウムカリウム塩；(iii)二カリウム塩；(iv)カルシウム塩；(v)マグネシウム塩；(vi)マンガン塩；(vii)アンモニウム塩；(viii)一カリウム塩；及び(ix)最も好ましくは、二ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。任意の所定の時点で投与されたカリウムの総用量が100Meq以下であり、かつ被験体が高カリウム血症でも高カリウム血症にかかりやすい状態（例えば、腎不全）でもない場合、一及び二カリウム塩が被験体に単に投与されることに留意されるべきである。

40

【0268】

非限定的な例として、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウム（文献において、ジメスナ、タボセプト（商標）、及びBNP7787とも称される）は、公知の化合物であり、当該技術分野において公知の方法によって製造できる。例えば、J.Org.Chem. 26:1330-1331(1961)；J.Org.Chem. 59:8239(1994)を参照のこと。さらに、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホナートの種々の塩、並びに他のジチオエーテルもまた、米国特許第5,808,160号、米国特許第6,160,167号及び米国特許第6,504,049号において概

50

説されるように合成されてもよい。式(Ⅰ)の化合物は、公開された米国特許出願第2005/0256055号に記載されるように製造されてもよい。これらの特許、特許出願及び公開された特許出願の開示は、言及することによりその全体が本明細書において組み入れられる。

【0269】

本発明の式(Ⅰ)の化合物の好ましい用量は、約14g/m²～約22g/m²の範囲であり、最も好ましい用量は18.4g/m²である。

【実施例】

【0270】

詳細な実施例及び実験結果を開示する以下の項を参照することにより、本発明をよりよく理解できるであろう。以下の実施例は、例示的なものであり、いかなる様式においても本発明又は特許請求の範囲を限定することを意図するものではない。10

【0271】

詳細な実施例及び実験結果

I. 日本第ⅢⅢ相臨床試験

A. 日本第ⅢⅢ相臨床試験の目的及び方法の要約

データは、近年、化学療法薬物であるパクリタキセル及びシスプラチニンを受けた進行した非小細胞肺癌(NSCLC)患者に関し日本で実施された式(Ⅰ)の化合物であるタボセプト(商標)(BNP7787、2,2'-ジチオ-ビス-エタンスルホン酸二ナトリウム及びジメスナとしても公知である)の多施設二重盲検(double-blind)無作為プラシーボ対照(randomized, placebo-controlled)第ⅢⅢ相臨床試験(以下、「日本第ⅢⅢ相臨床試験」と称される)から明らかになった(unblinded)。20

【0272】

日本第ⅢⅢ相臨床試験の主目的は、式(Ⅰ)の化合物であるタボセプト(商標)が、非小細胞肺癌(NSCLC)(腺癌サブタイプを含む)患者においてパクリタキセル+シスプラチニン併用療法によって誘導された末梢神経障害を予防及び/又は低減することを明らかにすることであった。

【0273】

この試験に許可された患者には、過去に治療を受けていない患者を含めた(この試験の登録の3月以内において外科治療、漿膜へのピシバニールの投与、30%もしくはそれ以下の造血骨の放射又は経口化学療法剤の治療を除いて)。30

【0274】

末梢神経障害は、臨床的面接、実験室における検査などによって評価される主観的な症状に基づいて診断されるので、日本第ⅢⅢ相臨床試験は二重盲検試験として実施した。したがって、医師及び患者の両方による評価が非常に重要である。この試験は、タボセプト(商標)が、NSCLC患者(腺癌サブタイプを含む)においてパクリタキセル及びシスプラチニンによって誘導された末梢神経障害を予防及び/又は低減することを明らかにするよう計画された。末梢神経障害を予防するための確立された療法又は薬物は存在しないので、プラシーボを対照として使用した。主要評価(primary evaluation)では、末梢神経障害の重症度は患者の報告(すなわち、主観的な症状)に基づいて評価されるので、末梢神経障害質問票(PNQ(コピーライト))を使用した。副次的評価(secondary evaluation)では、CIPN-20及びNCI-CTCを使用した。有害反応の発生及び重症度、発病までの時間などは、前述の方法を用いて、タボセプト(商標)で治療された患者と、プラシーボを与えられた患者との間で比較した。40

【0275】

この試験を実施するために、パクリタキセル(約160～190mg/m²、最も好ましくは約175mg/m²)及びシスプラチニン(約60～100、最も好ましくは約80mg/m²)による化学療法を受ける非小細胞肺癌(NSCLC)患者に、3週毎に(及び最低2サイクル繰り返して)、タボセプト(商標)(約14～22g/m²、最も好ましくは約18.4g/m²)又はプラシーボ(0.9%NaCl)を投与した。50

【0276】

B. 日本第Ⅲ相臨床試験の結果の要約

日本第Ⅲ相臨床試験データは、化学療法及びプラシーボを受ける患者と比較して、タボセプト（商標）及び化学療法を受ける患者について、化学療法により誘導された末梢神経障害が医学的に重要な低減したことを実証した。さらに、臨床試験母集団において、化学療法により誘導された嘔吐（vomiting）／嘔吐（emesis）及び腎臓損傷における医学的に重要な低減が同時に観察された。

【0277】

前述の臨床試験は、また、これまでいかなる過去の科学又は臨床試験においても報告されていなかった多くの予期せぬ生理学的結果を与えた。重要なことは、日本第Ⅲ相臨床試験は、タボセプト（商標）及び化学療法を受ける進行した非小細胞肺癌（NSCLC）患者の生存時間の増大を実証したことである。医学的に重要な生存時間の増大は、タボセプト（商標）及び化学療法を受ける腺癌患者においても観察された。さらに、これらの予期せぬかつ新規な結果としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：(i) 化学療法により誘導された末梢神経障害が、「間欠性」又は「散発性」末梢神経障害と呼ばれる全く新しい分類の末梢神経障害へ区分されること；(ii) タボセプト及び化学療法を受ける非小細胞肺癌及び腺癌患者における化学療法剤の細胞毒性活性又はアポトーシス活性の増強；(iii) タボセプト（商標）及び化学療法を受ける非小細胞肺癌及び腺癌患者における生活の質を維持又は改善しながら患者の生存の増大及び／又は腫瘍の進行の遅延；並びに(iv) タボセプト（商標）及び化学療法を受ける非小細胞肺癌及び腺癌患者における血液機能の維持又は刺激（例えば、ヘモグロビン、ヘマトクリット及び赤血球レベルの増大）。

10

20

【0278】

図1は、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の主要評価項目（すなわち、患者の末梢神経障害の緩和又は予防）を末梢神経障害質問票（P N Q（コピーライト））を利用して決定し、表形式で説明する。図1において説明された結果により、パクリタキセル／食塩水プラシーボ／シスプラチニンのレジメンを受けた非小細胞肺癌（NSCLC）患者母集団と比較して、パクリタキセル／タボセプト（商標）／シスプラチニンのレジメンによって治療されたNSCLC患者母集団では、深刻な（グレードD又はE）末梢神経障害が約50%低減していたことが実証された。

30

【0279】

図2は、主要評価項目（すなわち、患者の末梢神経障害の緩和又は予防）に関する日本第Ⅲ相臨床試験において観察された統計的検出力の評価を一般化推定方程式（GEE）統計的方法によって測定し、表形式で説明する。図2において「P値」の列における「薬物」の行での0.1565の数値は、日本第Ⅲ相臨床試験においてタボセプト（商標）について観察された末梢神経障害の低減が偶然のみに起因する確率はわずか15.65%であることを示す。

【0280】

図3は、タボセプト（商標）及び化学療法を受ける患者において、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目（すなわち、患者のヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットレベルの減少）を、表形式で説明する。図3において説明された結果は、この試験のタボセプト（商標）群における非小細胞肺癌（NSCLC）患者においてヘモグロビン、赤血球及びヘマトクリットレベルでグレード3（重症（高度））の減少を示したのが、それぞれ、たった2名、1名及び1名であったのに対して、日本第Ⅲ相臨床試験のプラシーボ群における同一カテゴリにおいては、それぞれ、8名、5名及び5名であったことを示す。

40

【0281】

図4は、医師によって又は独立放射線委員会（the Independent Radiological Committee）（IRC）基準によって測定されるタボセプト（商標）又はプラシーボのいずれかを受ける患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目

50

(すなわち、化学療法投与に対する腫瘍奏効率)を、表形式で説明する。「医師」と示した表部分に示されるように、日本第Ⅲ相臨床試験のタボセプト(商標)群において医師によって測定される奏効率は、プラシーコ群の奏効率33.0%と比較して、41.9%であった。「IRC」と示した表部分に示されるように、日本第Ⅲ相臨床試験のタボセプト(商標)群においてIRCによって測定される奏効率は、プラシーコ群の奏効率28.6%と比較して、33.3%であった。

【0282】

図5は、タボセプト(商標)又はプラシーコのいずれかを受ける患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。図5において説明された結果は、パクリタキセル/タボセプト(商標)/シスプラチニンのレジメンによって治療された非小細胞肺癌(NSCLC)患者母集団の一部における生存期間中央値の増大が、パクリタキセル/食塩水プラシーコ/シスプラチニンのレジメンを受けたNSCLC患者の生存期間中央値と比較して、40日まであったことを示す。

10

【0283】

図6は、タボセプト(商標)又はプラシーコのいずれかを受ける女性患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。図6の結果は、パクリタキセル/タボセプト(商標)/シスプラチニンのレジメンによって治療された非小細胞肺癌(NSCLC)女性患者母集団の一部が、パクリタキセル/食塩水プラシーコ/シスプラチニンのレジメンを受けたNSCLC女性患者母集団と比較して、生存時間がより長かったことを示す。

20

【0284】

図7は、タボセプト(商標)又はプラシーコのいずれかを受ける腺癌と診断された患者母集団における、本発明を支持する日本第Ⅲ相臨床試験の副次的評価項目(すなわち、患者の生存)を、グラフ形式で説明する。図7において説明された結果は、パクリタキセル/タボセプト(商標)/シスプラチニンのレジメンによって治療された腺癌患者母集団の一部の生存期間中央値の増大が、パクリタキセル/食塩水プラシーコ/シスプラチニンのレジメンを受けた腺癌患者の生存期間中央値と比較して、138日まであったことを示す。

【0285】

30

さらに、日本第Ⅲ相臨床試験から得られた結果は、パクリタキセル/タボセプト(商標)/シスプラチニンのレジメンによって治療された非小細胞肺癌(NSCLC)患者母集団の一部において、パクリタキセル/食塩水プラシーコ/シスプラチニンのレジメンを受けたNSCLC患者と比較して、(i)疲労($p = 0.0163$)；(ii)恶心(又は吐き気)/嘔吐($p = 0.0240$)；(iii)食欲不振($p = 0.0029$)；(iv)下痢($p = 0.0859$)；(v)便秘($p = 0.1114$)；及び(vi)不眠($p = 0.1108$)と低下したことを示す。

【0286】

本出願において記載される日本第Ⅲ相臨床試験から得られた結果は、(i)化学療法を受ける癌患者において患者の生存時間を増大させる；(ii)化学療法を受ける癌患者において化学療法剤の抗癌活性の細胞毒性又はアポトーシス相乗作用を生じさせる；(iii)必要とする患者(癌患者を含む)において血液機能を維持又は刺激する；(iv)必要とする患者(癌患者を含む)においてエリスロポエチンの機能又は合成を維持又は刺激する；(v)必要とする患者(癌患者を含む)において貧血を緩和又は予防する；(vi)必要とする患者(癌患者を含む)において多能性、複能性、及び単能性の正常幹細胞の機能又は合成を維持又は刺激する；(vii)化学療法を受ける癌患者において腫瘍の進行の停止又は遅延を促進する；並びに(viii)化学療法を受ける癌患者において生活の質を維持もしくは改善しながら患者の生存を増大させ及び/又は腫瘍の進行を遅延するための使用の可能性を含む、式(I)の化合物についての驚くべき新たな所見を支持する医学的に重要な成果を示す。

40

50

【0287】

本明細書において参照又は記載された全ての特許、出版物、科学論文、ウェブ・サイトなど、ならびに他の文献及び資料は、本発明の属する分野における当業者の技術レベルを示し、このような参照された文献及び資料の各々は、あたかも、言及することによりその全体がそれぞれ組み入れられるか又はその全体が本明細書に示されている場合と同じ程度で参照されることにより組み入れられる。出願人は、いかなるこのような特許、出版物、科学論文、ウェブ・サイト、電子的に入手可能な情報、及び他の参照される資料又は文献からのいかなる及び全ての資料及び情報を本明細書に物理的に組み入れる権利を留保する。

【0288】

10

本特許の記述説明部分は全ての請求の範囲を包含する。さらに、全ての請求の範囲は、全ての当初の請求の範囲ならびに任意の及び全ての優先権書類からの全ての請求の範囲を含み、言及することにより、本明細書の記述説明部分にその全体が組み入れられる。また、出願人は任意の及び全てのそのような請求の範囲を本出願の記述説明部分または任意の他の部分に物理的に組み入れる権利を留保する。それゆえ、例えば、いかなる場合であっても、本特許は、請求項の表現が本特許の記述部分中に厳密にその通りの言葉で記載されていないという主張にもとづいて、根拠なく、その請求項に対する記述部分が与えられていないとは解釈されない。

【0289】

20

請求の範囲は法律に従って解釈される。しかし、任意の請求の範囲又はその一部の解釈が容易である又は難解であるという主張又は認識にもかかわらず、特許をもたらす出願(単数又は複数)の手続の間に任意の請求の範囲又はその一部を修正又は補正することは、いかなる場合であっても、先行技術の一部を成さない本特許の任意の及び全ての均等物に対する権利が放棄されたと解釈されない。

【0290】

本明細書に開示された特徴の全ては、任意の組み合わせで組み合わされてもよい。その結果、別に述べない限り、開示された特徴はそれぞれ、包括的な一連の均等物又は同様の特徴の单なる例でしかない。

【0291】

30

本発明はその詳細な説明に関連して記載されるが、前述の詳細な説明は説明を意図するものであって、本発明の範囲を限定するものではなく、本発明の範囲は添付の請求の範囲によって規定されるということが理解されるべきである。それゆえ、本発明の具体的な実施形態が説明を目的として、明細書に記載されてはいるが、種々の修正形態が本発明の精神及び範囲から逸脱することなくなされることは、前述から理解されるであろう。他の態様、効果、及び修正形態は以下の請求の範囲の範囲内にあり、本発明は添付の請求の範囲による場合以外は限定されない。

【0292】

40

本明細書に記載された具体的な方法及び組成物は好ましい実施形態の代表例であり模範例であり、本発明の範囲を限定すること意図するものではない。他の課題、態様、及び実施形態は本明細書を考慮することにより当業者に想起されるものであり、請求の範囲によつて規定される本発明の精神に包含される。本明細書に開示された本発明に対する種々の置換及び修正形態は本発明の範囲及び精神から逸脱することなくなされることは当業者には容易に理解される。本明細書に説明的に記載された本発明は、本質的なものとして詳細に開示されていない、任意の要素(単数又は複数)又は限定(単数又は複数)がない場合において適切に実施されてもよい。それによって、例えば、本明細書中の各例、本発明の実施形態又は実施例において、用語「構成する」、「含む」、「含有する」などは、限定されることなく広く解釈されるべきである。本明細書に説明的に記載された方法及び処理(プロセス)は、異なる工程順で適切に実施されてもよく、本明細書又は請求の範囲に示される工程順に必ずしも限定されない。

【0293】

50

使用されている用語及び表現は、限定用語ではなく記述用語として用いられ、このような用語及び表現の使用には、示された及び記載された特徴及びその一部の任意の均等物を除外する意図はないが、種々の修正形態が、請求される本発明の範囲内で可能であることが認められる。それゆえ、本発明は種々の実施形態及び／又は好ましい実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示されてはいるが、本明細書に開示された概念の任意の及び全ての修正形態及び変更は当業者によってなされてよく、そのような修正形態及び変更は、添付の請求の範囲によって規定される本発明の範囲内にあることが理解される。

【 0 2 9 4 】

本発明は明細書中に広く一般的に記載されている。包括的な開示の範囲内にある狭義の種及びやや包括的な分類も、各々本発明の一部をなす。削除されたものが本明細書中に詳細に列挙されているか否かにかかわらず、任意の内容を種から除くという条件又は消極的な限定による本発明の包括的な記載も含まれる。10

【 0 2 9 5 】

文脈において特に明らかに規定されない限り、本明細書及び添付の請求の範囲において使用される単数形「a」、「a n」、及び「t h e」には複数形も含まれ、表現「X 及び／又はY」は「X」又は「Y」又は「X」及び「Y」の両方を意味することも理解されるべきである。名詞に続く文字「s」はその名詞の複数形及び単数形の両方を表す。さらに、本発明の特徴又は様態がマーカッシュ群で記載されるところでは、本発明が包含し、それによってマーカッシュ群の任意の個々の要素及び任意の下位概念の要素の形式で記載され、出願人は、マーカッシュ群の任意の個々の要素及び任意の下位概念の要素に特に言及する出願又は請求の範囲を改訂する権利を留保するということを意図しており、このことは、当業者には明らかである。20

【 0 2 9 6 】

他の実施形態は以下の請求の範囲の範疇にある。本特許は、本明細書に詳細に及び／又は明確に開示された具体的な例又は実施形態又は方法に限定されると解釈されるものではない。いかなる場合であっても、本特許は、米国特許商標局のいかなる審査官又はいかなる関係者又は当局員による見解によって限定されて解釈されない。ただし、出願人らによる応答書面にこのような見解が具体的に及び無制限に又は無条件にはっきりと採用された場合には、その限りではない。

【図1】

末梢神経障害－マンテル試験									
項目	群	A	B	C	D	E	合計	自由度	カイ2乗統計量
PNQ Q1 & Q2	BNP7787 ブランボ	8	45	31	6	1	91	1	0.0296
		12	42	23	13	1	91		0.8635

図1

【図6】

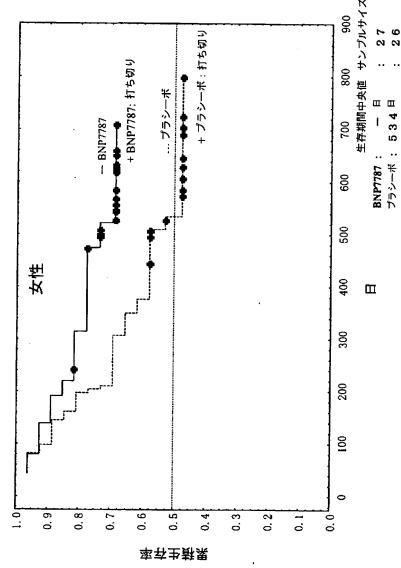


図6

【図5】

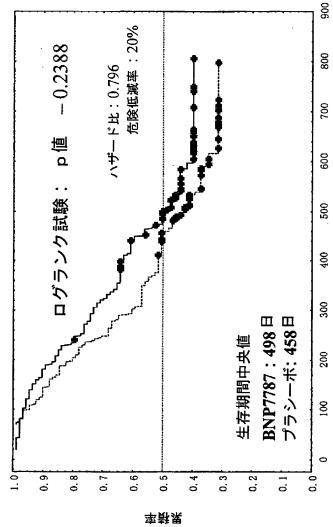


図5

【図7】

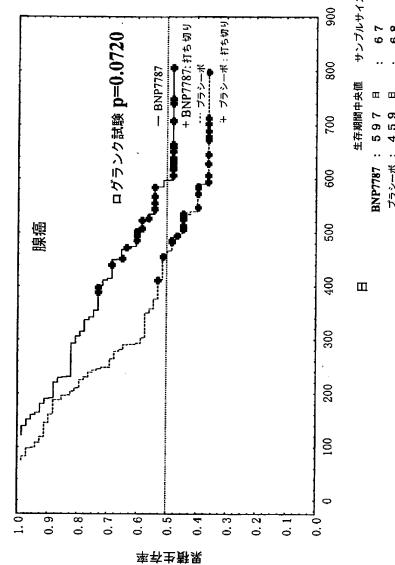


図7

【図2】

図2

主要評価項目－PNQ (GE法)			
各因子の試験			
因子	自由度	カイ2乗統計量	P値
薬物	1	2.0080	0.1565
サイクル	5	63.2192	<0.0001
年齢	3	3.6337	0.3038
薬物×サイクル	5	5.4706	0.3612
薬物×年齢	3	0.1735	0.6771

【図3】

図3

副次的評価項目（ヘモグロビン↓・RBC↓・ヘマトクリット↓）						
有害事象	群	0	1	2	3	4
ヘモグロビン↓	BNP7787	28	36	25	2	0
	プラシーボ	22	26	35	8	0
RBC↓	BNP7787	35	39	16	1	0
	プラシーボ	30	36	20	5	0
ヘマトクリット↓	BNP7787	36	37	17	1	0
	プラシーボ	26	37	23	5	0

【図4】

副次的評価項目一奏効率						
医師						
群	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率(%)
BNP7787	1	38	38	16	0	41.9
プラスボ	0	30	37	24	0	33.0
合計	1	68	75	40	0	37.5
独立放射線委員会(IRC)						
群	CR	PR	SD	PD	NE	奏効率(%)
BNP7787	0	31	39	23	0	33.3
プラスボ	0	26	33	32	0	28.6
合計	0	57	72	55	0	31.0

図4

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
C 0 7 D 305/14 (2006.01) C 0 7 D 305/14

(56)参考文献 米国特許出願公開第2007/0219268 (U.S., A1)
特表2005-525409 (JP, A)
特表平10-509143 (JP, A)
特表2004-523518 (JP, A)
特表2001-500872 (JP, A)
Tumori, 1988年, Vol.74, p.333-337
応用薬理, 1990年, Vol.39, No.5, p.529-549
Br.J.Cancer, 1984年, Vol.50, p.753-756
Biochem.Pharm., 2004年, Vol.68, p.493-502

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 1 8 5