

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-538129

(P2005-538129A)

(43) 公表日 平成17年12月15日(2005. 12. 15)

(51) Int.Cl.⁷

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/282
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 K 31/436

F I

A 6 1 K 45/00
 A 6 1 K 31/282
 A 6 1 K 31/337
 A 6 1 K 31/352
 A 6 1 K 31/436

テーマコード (参考)

4 C 0 8 4
 4 C 0 8 6
 4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-527183 (P2004-527183)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月28日 (2003. 7. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成17年3月25日 (2005. 3. 25)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2003/003388
 (87) 国際公開番号 W02004/014386
 (87) 国際公開日 平成16年2月19日 (2004. 2. 19)
 (31) 優先権主張番号 60/401, 705
 (32) 優先日 平成14年8月7日 (2002. 8. 7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/462, 247
 (32) 優先日 平成15年4月11日 (2003. 4. 11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

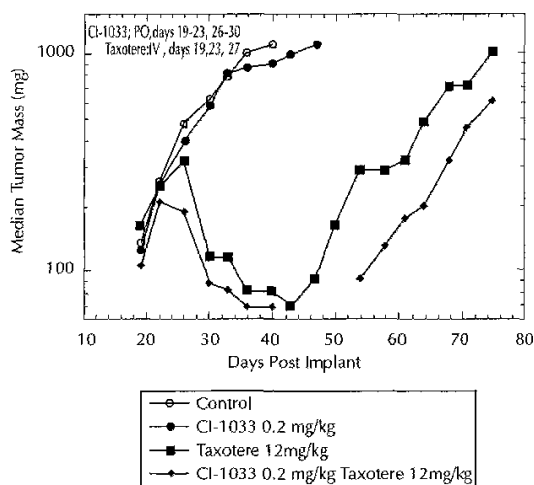
(71) 出願人 391011308
 ワーナー・ランバート・カンパニー、リミ
 テッド、ライアビリティ、カンパニー
 WARNER-LAMBERT COMP
 ANY LLC
 アメリカ合衆国ニュージャージー州 O 7
 9 5 O, モーリス・プレインズ, テーパー
 ・ロード 2 0 1
 (74) 代理人 100089705
 弁理士 社本 一夫
 (74) 代理人 100076691
 弁理士 増井 忠武
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 e r b B キナーゼ阻害剤および抗腫瘍療法の治療的組合せ

(57) 【要約】

C I - 1 0 3 3 のような非可逆性チロシンキナーゼ阻害剤の、一以上の他の抗腫瘍剤または電離放射線との組合せでの投与は、癌の処置において相乗的に作用する。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも一つの e r b B チロシンキナーゼについての阻害剤と、ジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリマイシン、トポテカン、C P T - 1 1、カベシタビン若しくはそれらの薬学的に許容しうる塩、または電離放射線から成る群より選択される少なくとも一つの抗腫瘍因子との治療方式での投与を含む、細胞増殖性疾患を処置する方法。

【請求項 2】

前記 e r b B チロシンキナーゼの阻害剤が非可逆性阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記阻害剤が、二つ以上の e r b B チロシンキナーゼを阻害する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記阻害剤が、N - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロボキシ) - キナゾリン - 6 - イル] - アクリルアミドである、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 5】

前記細胞増殖性疾患が、癌、乾癬、再狭窄および良性増殖性疾患を含む群より選択される、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 6】

少なくとも一つの前記抗腫瘍因子が、ジェムシタビンまたはその薬学的に許容しうる塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

少なくとも一つの前記抗腫瘍因子が、タキサンまたはその薬学的に許容しうる塩である、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

少なくとも一つの前記抗腫瘍因子が、パクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

処置を必要としている哺乳動物に、一定量の少なくとも一つの e r b B チロシンキナーゼ阻害剤と、細胞高増殖を阻害するのに十分な量の請求項 1 に記載の少なくとも一つの抗腫瘍因子を投与することを含む、高増殖性細胞障害を処置する方法。

30

【請求項 10】

前記癌が、充実性腫瘍、非小細胞性肺癌、扁平上皮細胞癌、神経膠腫、小細胞性肺癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、膀胱癌、腎細胞癌、膵臓癌、食道癌または頸部癌などの頭頸部癌、卵巣癌、骨髄腫、前立腺癌、肉腫、慢性骨髄性白血病および乳癌を含む群より選択される、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

電離放射線との組合せ治療で C I - 1 0 3 3 を投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 12】

C I - 1 0 3 3 を、ジェムシタビン、パクリタキセル、タキソテール、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリマイシン、トポテカン、C P T - 1 1、カベシタビンまたは電離放射線を含む群より選択される少なくとも一つの抗腫瘍因子を用いる治療方式で投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記抗腫瘍因子を、e r b B チロシンキナーゼ阻害剤の前に投与する、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 14】

50

抗腫瘍因子を、チロシンキナーゼ阻害剤とほぼ同時に投与する、請求項 2 に記載の方法

【請求項 15】

抗腫瘍因子を、チロシンキナーゼ阻害剤の後に投与する、請求項 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、e r b B 受容体チロシンキナーゼ阻害剤を慣用的な抗腫瘍剤および物理療法 (modalities) と共に利用して細胞増殖性障害を処置する方法に関する。治療的プロトコルにおける因子のこの組合せの使用は、それら単一の因子を単独で用いるよりも予想外に

10

【背景技術】

【0002】

不適切な細胞増殖を引き起こす病理学的状態は、ヒト疾患に共通の原因である。良性哺乳動物疾患は、主に、身体の一部から別の部分へと広がるができないことおよびそれらの一般により遅い増殖速度により、悪性疾患 (癌) とは異なる。双方とも、その罹病者を死亡させるまたはさもなければ無力にすることがありうる。腹部外科手術後の内部癒着および癒痕形成は、腸絞扼および死をもたらすことがありうる。真性糖尿病による失明は、眼内の新しい血管の不適切な増殖に起因する。良性神経線維腫は、損なわれた外観 (disfigurement) を生じる。皮膚病である乾癬は、他の正常な細胞の不適切な過剰増殖に

20

【0003】

化学療法も、癌処置の要であり、多くのタイプの癌および他の過剰増殖性細胞障害に対して常套的に首尾良く用いられている。それにもかかわらず、一定のタイプの癌は、現在用いられている化学療法プロトコルにあまり影響を受けやしくない。若干のタイプの腫瘍

30

【0004】

多くの抗腫瘍因子が、癌を処置するのに治療的に用いられてきた。最も広く用いられているものの中には、ジェムシタビン (gemcitabine)、パクリタキセル、ドセタキセル (docetaxel)、カルボプラチン、シスプラチン、トポテカン (topotecan)、C P T - 11、エトボシド、ドキソルビシンおよびカベシタビン (capecitabine) がある。これら薬剤の多くは、限られた治療的作用しか有さない。これら薬剤の殆どは、重度の副作用が一般的であるような高用量で用いられなければならない。上記の化学薬剤に加えて、放射線療法が、疾患の進行を止めるのにまたは腫瘍後退を引き起こすのに首尾良く用いられてきた

40

【0005】

ジェムシタビンは、2' - デオキシ - 2' , 2' - ジフルオロシチジンにあてられた一般名である。それは、一塩酸塩として、そして異性体として、商業的に入手可能である。それは、化学的には、1 - (4 - アミノ - 2 - オキソ - 1 H - ピリミジン - 1 - イル) - 2 - デスオキシ - 2 , 2 - ジフルオロリボースとしても知られている。ジェムシタビンは、感受性の腫瘍を処置するためにジェムシタビンを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第 4 , 8 0 8 , 6 1 4 号および第 5 , 4 6 4 , 8 2 6 号に開示されている。単一薬剤としてのジェムシタビン塩酸塩の商

50

業的製剤化が、膵臓または肺細胞癌（NSCLC）の局所的に進行した（切除不可能な第2期または第3期）または転移性（第4期）腺癌を有する患者のための第一線の処置として必要とされており、5-フルオロウラシルで予め処置された患者に一般的に用いられる。それはまた、常套的には、他の既知の抗腫瘍因子との、特に、電離放射線との組合せで用いられる。しかしながら、相乗作用的組合せは、これまで報告されていない。

【0006】

パクリタキセルは、天然物有糸分裂阻害剤である。それは、脱重合を妨げることによって、チューブリン二量体からの微小管の集合を促し、しかも微小管を安定化させる、抗微小管剤である。この安定性は、生命維持に必要な間期および有糸分裂細胞機能に不可欠である微小管ネットワークの正常な動的再形成（dynamic reorganization）の阻害を引き起こす。更に、パクリタキセルは、細胞周期を通じて微小管の異常な配列（arrays）または束を、そして有糸分裂中に微小管の多数の星状体を誘発する。パクリタキセルは、主に、卵巣癌および乳癌に必要とされるが、それは、他の癌を処置する場合にも有用である。パクリタキセルは、感受性新生物を処置するためにパクリタキセルを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第5,496,804号、第5,641,803号、第5,670,537号および第6,510,398号に開示されている。パクリタキセルの使用は、概して、過敏性反応、低血圧、除脈、高血圧、悪心および嘔吐、および注射部位反応を含めた望ましくない副作用を伴う。パクリタキセルは、タキソール（登録商標）（Bristol-Myers Squibb）として商業的に入手可能である。

10

20

【0007】

ドセタキセルは、タキソイド（taxoid）ファミリーに属する半合成化合物である。それは、脱重合を妨げることによってチューブリン二量体からの微小管の集合を促し、しかも微小管を安定化させる、抗微小管剤である。この安定性は、生命維持に必要な間期および有糸分裂細胞機能に不可欠である微小管ネットワークの正常な動的再形成の阻害を引き起こす。更に、ドセタキセルは、細胞周期を通じて微小管の異常な配列または束を、そして有糸分裂中に微小管の多数の星状体を誘発する。ドセタキセルは、主に、乳癌および細胞肺癌に必要とされるが、それは、他の癌を処置する場合にも有用である。ドセタキセルは、感受性新生物を処置するためにドセタキセルを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第4,814,470号、第5,438,072号、第5,698,582号および第5,714,512号に開示されている。ドセタキセルの使用は、概して、過敏性反応、低血圧、除脈、高血圧、悪心および嘔吐、および注射部位反応を含めた望ましくない副作用を伴う。ドセタキセル三水合物は、タキソテル（Taxotere、登録商標）（Aventis Pharmaceutical Products, Inc）として商業的に入手可能である。

30

【0008】

カルボプラチンおよびシスプラチンは、それぞれ、ジアンミン[1,1-シクロブタンジカルボキシレート(2-)-0,0']-, (SP-4-2)白金およびシスジアミノジクロロ白金(II)にあてられた一般名である。両方とも、IV（静脈内）注射用製剤として商業的に入手可能である。カルボプラチナムは、感受性新生物を処置するためにカルボプラチンを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第4,657,927号に開示されている。同様に、シスプラチンは、感受性新生物を処置するためにシスプラチンを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用されるドイツ特許DE2,318,020号に開示されている。カルボプラチンおよびシスプラチンは、DNAをアルキル化し、それによって、DNAの複製および転写を妨害する。カルボプラチンおよびシスプラチンは、精巣、卵巣、子宮内膜、子宮頸管、膀胱、頭頸部、胃腸管、肺の癌、軟組織および骨の肉腫、および非ホジキンリンパ腫の処置に用いられる。白金化合物の使用は、概して、骨髄抑制、悪心および嘔吐、腎尿細管異常、耳毒性、および過敏性反応を含めたいくつかの副作用を伴う。

40

50

【 0 0 0 9 】

トポテカンおよびCPT-11は、ヒカンブチン(Hycamtin、登録商標)およびカンプトサル(Camptosar、登録商標)にあてられた一般名である。これら化合物は、カンプトテシンの誘導体である。トポテカン塩酸塩の化学名は、(S)-10-[(ジメチルアミノ)メチル]-4-エチル-4,9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14-(4H,12H)-ジオン・塩酸塩である。CPT-11の化学名は、(4S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-[(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ]-1H-ピラノ[3',4':6,7]インドリジノ[1,2-b]キノリン-3,14(4H,12H)ジオン塩酸塩である。両方とも、IV注射用製剤として商業的に入手可能である。トポテカンは、感受性新生物を処置するためにトポテカンを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第5,004,758号に開示されている。同様に、CPT-11は、感受性新生物を処置するためにCPT-11を合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第4,604,463号に開示されている。トポテカンおよびCPT-11は、DNAトポイソメラーゼIと相互作用して、DNAにおける一本鎖切断、および最終的には二本鎖の切断を引き起こす。トポテカンおよびCPT-11は、細胞肺癌、および卵巣、結腸直腸および食道の癌の処置に用いられる。カンプトテシン類似体の使用は、概して、骨髄抑制、悪心および嘔吐、および過敏性反応を含めたいくつかの副作用を伴う。

10

【 0 0 1 0 】

エトポシドまたはVP-16は、エピポドフィロトキシン(epipodophyllotoxin)の一般名である。エトポシドの化学名は、4'-デメチルエピポドフィロトキシン 9-[4,6-O-(R)-エチリデン-()-D-グルコピラノシド]である。エトポシドは、経口投与用カプセル剤としてまたはIV注射用溶液剤として商業的に入手可能である。エトポシドは、感受性新生物を処置するためにエトポシドを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第3,524,844号に開示されている。エトポシドは、DNAトポイソメラーゼIIと相互作用して、DNAにおける一本鎖切断、および最終的には二本鎖の切断を引き起こす。エトポシドは、小細胞および細胞肺癌、胚細胞癌およびリンパ腫の処置に用いられる。エトポシドの使用は、概して、骨髄抑制、悪心および嘔吐、過敏性反応および皮膚粘膜作用を含めたいくつかの副作用を伴う。

20

30

【 0 0 1 1 】

ドキソルビシンは、アドリアマイシン(Adriamycin、登録商標)の一般名である。ドキソルビシンの化学名は、5,12-ナフタセンジオン,10-[(3-アミノ-2,3,6-トリデオキシ-()-L-lyxo-ヘキソピラノシル)オキシ]-7,8,9,10-テトラヒドロ-6,8,11-トリヒドロキシ-8-(ヒドロキシルアセチル)-1-メトキシ-,塩酸塩(8S-シス)である。ドキソルビシンは、IV注射用に商業的に入手可能である。ドキソルビシンは、感受性新生物を処置するためにドキソルビシンを合成、製剤化および使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第3,590,028号に開示されている。ドキソルビシンは、おそらくは、DNA二重らせんとの平面状アントラサイクリン核の特異的インターカレーションにより、核酸に結合して、異常な細胞性複製を引き起こす。ドキソルビシンは、乳房、膀胱、肝、肺、前立腺、胃および甲状腺の癌；骨および軟組織の肉腫；リンパ腫および白血病；および幼児期の腫瘍の処置に用いられる。ドキソルビシンの使用は、概して、骨髄抑制、悪心および嘔吐、皮膚粘膜および心臓作用を含めたいくつかの副作用を伴う。

40

【 0 0 1 2 】

カペシタピンは、ゼローダ(Xeloda、登録商標)の一般名である。カペシタピンの化学名は、5'-デオキシ-5-フルオロ-N-[(ベンチルオキシ)カルボニル]-シチジンである。カペシタピンは、経口投与用錠剤として商業的に入手可能である。カペシタピンは、感受性新生物を処置するためにカペシタピンを合成、製剤化および使用する方法の

50

教示について参照により本明細書中に援用される米国特許第4,966,891号および第5,472,949号に開示されている。この薬物は、*in vivo*において5-フルオロウラシル(5-FU)へと酵素的に変換される。正常細胞も腫瘍細胞も、5-FUを、5-フルオロ-2'-デオキシウリジン-リン酸(FdUMP)および5-フルオロウリジン三リン酸(UTP)へと代謝する。これら代謝産物は、二つの異なった機構によって細胞損傷を引き起こす。第一に、FdUMPおよび葉酸補因子N5,10-メチレンテトラヒドロ葉酸は、チミジル酸シンターゼ(TS)に結合して、共有結合した三重複合体を形成する。この結合は、2'-デオキシウリジン酸からのチミジル酸の形成を阻害する。チミジル酸は、DNAの合成に不可欠であるチミジン三リン酸の必須前駆体であるので、この化合物の欠乏は、細胞分裂を阻害しうる。第二に、核転写酵素は、RNA合成の際に、ウリジン三リン酸(UTP)の代わりにUTPを誤って取り込みうる。この代謝エラーは、RNAプロセッシングおよびタンパク質合成を妨害しうる。カペシタピンは、乳癌および結腸直腸癌の処置に用いられる。カペシタピンの使用は、概して、下痢、悪心、嘔吐、骨髄抑制、口内炎および手足症候群を含めたいくつかの副作用を伴う。

10

20

30

40

50

【0013】

放射線療法は、多くの場合、食道、乳房、頭頸部、脳、前立腺および一定の白血病を含めた癌の処置に選択される療法である。しかしながら、腫瘍性細胞の不完全な死滅は、厳密な放射線処置方式を終えた後でも、癌の再発を引き起こしうるということが周知である。実際に、若干の細胞集団は、放射線への暴露の結果として、刺激されて増殖するので、処置の目的を全く無にするということが示唆される。明らかに、腫瘍性細胞を死滅させるより有効な方法への要求は存続しており、放射線療法に応答した細胞増殖の発生を排除する方法は、きわめて有益であると考えられる。

【0014】

更に、線維症、粘膜炎(mucocitis)、白血球減少症および悪心を含めた重度の副作用は、しばしば、放射線療法に関連している。より少ない放射線への暴露またはより少ない暴露毎の線量、または双方を利用し、そしてなお、同レベルまたは高められたレベルの抗腫瘍活性をも達成する放射線療法の開発は、きわめて有利であると考えられる。

【0015】

電離放射線への暴露後に腫瘍細胞が死滅する、生存するまたは刺激されて増殖する、一つまたは複数の分子機構は、十分に理解されていない。いくつかの報告は、放射線が、*in vitro*で細胞内の多数のシグナリング経路を活性化して、その線量および培養条件に依存して、増加した細胞死かまたは増加した増殖をもたらすということを示している[Verheij et al. (1996) *Nature*, 380,75-79; Rosette and Karin (1996) *Science* 274,1194-1197; Chmura et al. (1997) *Cancer Res.* 57,1270-1275; Santana et al. (1996) *Cell* 86,189-199; Kyriakis and Avruch (1996) *Bioessays* 18,567-577; Xia et al. (1995) *Science* 270,1326-1331; Kasid et al. (1996) *Nature* 382,813-816]。放射線に媒介される酸性スフィンゴミエリナーゼ活性化は、セラミドを生じ、その後、ストレス活性化プロテイン(Stress Activated Protein)(SAP)キナーゼ経路(c-Jun NH₂sub.2末端キナーゼ(JNK)経路として時々文献に挙げられる)を活性化することが示されている。この経路は、放射線によるアポトーシス(細胞死)の開始に主要な役割を果たすと考えられている(Verheij et al.; Rosette et al.; Chmura et al.; Santana et al.; Kyriakis and Avruch; Xia et al.)。

【0016】

電離放射線への細胞応答に関して、別の細胞性標的が関与すると考えられている。上皮増殖因子(EGF)受容体は、放射線に応答して用量依存方式で活性化されることが示されている[Schmidt-Ullrich et al. (1996) *Radiation Research*, 145,81-85; Schmidt-Ullrich et al. (1997) *Oncogene* 15,1191-1197]。

【0017】

開発されているより新しい化学療法薬剤の中には、標的特異的化学物质がある。EGFは、一定の腫瘍タイプに、および細胞増殖に関連しているので、EGF受容体チロシンキ

ナーゼを阻害する多数の薬剤が開発されている。E G F 受容体チロシンキナーゼファミリーには、e r b B 受容体キナーゼ e r b B 1、e r b B 2、e r b B 3 および e r b B 4 が含まれる。これら e r b B チロシンキナーゼ阻害剤の殆どは、可逆性阻害剤である。それらは、受容体に結合し、放出される。更に、これらチロシンキナーゼ阻害剤の殆どは、e r b B 受容体チロシンキナーゼファミリー中のキナーゼの一つだけに特異的である。しかしながら、米国特許第 6,344,455 号および第 6,344,459 号は、e r b B 受容体チロシンキナーゼ e r b B 1、e r b B 2、e r b B 3 および e r b B 4 の非可逆性阻害剤、すなわち、P A N e r b B 受容体チロシンキナーゼ阻害剤を記載している。好ましい P A N e r b B チロシンキナーゼ阻害剤は、N - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロボキシ) - キナゾリン - 6 - イル] - アクリルアミドである。それは、C I - 1033 としても知られている。それは、N - [4 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イルプロボキシ) - キナゾリン - 6 - イル] - アクリルアミドを製造する方法、それを剤形に製剤化する方法、および癌および他の細胞増殖性障害を処置するのにそれを使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される W O 0 0 / 3 1 0 4 8 号に記載されている。

【 0 0 1 8 】

- 【特許文献 1】米国特許第 4,808,614 号
- 【特許文献 2】米国特許第 5,464,826 号
- 【特許文献 3】米国特許第 5,496,804 号
- 【特許文献 4】米国特許第 5,641,803 号
- 【特許文献 5】米国特許第 5,670,537 号
- 【特許文献 6】米国特許第 6,510,398 号
- 【特許文献 7】米国特許第 4,814,470 号
- 【特許文献 8】米国特許第 5,438,072 号
- 【特許文献 9】米国特許第 5,698,582 号
- 【特許文献 10】米国特許第 5,714,512 号
- 【特許文献 11】米国特許第 4,657,927 号
- 【特許文献 12】ドイツ特許 2,318,020 号
- 【特許文献 13】米国特許第 5,004,758 号
- 【特許文献 14】米国特許第 4,604,463 号
- 【特許文献 15】米国特許第 3,524,844 号
- 【特許文献 16】米国特許第 3,590,028 号
- 【特許文献 17】米国特許第 4,966,891 号
- 【特許文献 18】米国特許第 5,472,949 号
- 【特許文献 19】米国特許第 6,344,455 号
- 【特許文献 20】米国特許第 6,344,459 号
- 【特許文献 21】W O 0 0 / 3 1 0 4 8 号

【非特許文献 1】Verheij et al. (1996) Nature, 380,75-79

【非特許文献 2】Rosette and Karin (1996) Science 274,1194-1197

【非特許文献 3】Chmura et al. (1997) Cancer Res. 57,1270-1275

【非特許文献 4】Santana et al. (1996) Cell 86,189-199

【非特許文献 5】Kyriakis and Avruch (1996) Bioessays 18,567-577

【非特許文献 6】Xia et al. (1995) Science 270,1326-1331

【非特許文献 7】Kasid et al. (1996) Nature 382,813-816

【非特許文献 8】Schmidt-Ullrich et al. (1996) Radiation Research, 145,81-85

【非特許文献 9】Schmidt-Ullrich et al. (1997) Oncogene 15,1191-1197

【発明の開示】

【 0 0 1 9 】

発明の要旨

10

20

30

40

50

本発明は、抗腫瘍因子の相乗作用的組合せに、及び、*erbB* 阻害剤を、少なくとも一つの他の化学療法薬剤または放射線療法を用いる治療方式で患者に投与することを含む、腫瘍を処置する方法に関する。好ましくは、その *erbB* 阻害剤は、*erbB* ファミリーのチロシンキナーゼの少なくとも一つの受容体の非可逆性阻害剤である。より好ましくは、*erbB* 阻害剤は、*PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤である。最も好ましくは、*erbB* 阻害剤は、非可逆性 *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤である。好ましい非可逆性 *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤は、 $N-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キナゾリン-6-イル]-アクリルアミド$ (CI-1033) である。本発明は、より具体的には、一つの成分としての CI-1033 と、ジェムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリマイシン、トポテカン、CPT-11、カペシタピンおよび電離放射線から成る群より選択される第二成分とを含む治療方式を提供する。本発明は、少なくとも一つの *erbB* キナーゼ阻害剤と少なくとも一つの他の化学療法薬剤とを含む治療方式も提供する。

10

20

30

40

50

【0020】

発明の詳しい説明

本発明の目的は、高増殖性細胞を、少なくとも一つの *erbB* キナーゼについての阻害剤に、別の慣用的な抗腫瘍因子との組合せ治療で暴露することを含む、増殖を遅らせるかまたは高増殖性細胞を死滅させる方法を提供することである。好ましくは、その *erbB* キナーゼ阻害剤は、非可逆性 *erbB* 阻害剤である。より好ましくは、*erbB* キナーゼ阻害剤は、二つ以上の *erbB* キナーゼを阻害する。本発明のさらなる目的は、哺乳動物の癌などであるがこれに制限されるわけではない高増殖性細胞障害を処置する方法を提供することである。その方法は、致死因子（例えば、電離放射線、化学療法薬剤、熱、紫外線、光学的療法に用いられる強力赤色光等）を、*erbB* チロシンキナーゼの阻害剤、好ましくは、非可逆性阻害剤との組合せ治療で投与することを包含するであろう。このような *erbB* チロシンキナーゼ阻害剤の投与は、癌細胞のアポトーシスを引き起こす放射線若しくは化学療法、若しくは双方の、または他の致死因子の能力を強化し、したがって、疾患進行を安定化させ、癌再発を減少させる。

【0021】

本発明は、いずれの *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤、そして好ましくは、非可逆性 *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤の使用をも企図する。好ましい非可逆性 *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤は、非可逆性 *erbB* 阻害剤である $N-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キナゾリン-6-イル]-アクリルアミド$ である。それは、CI-1033 としても知られている。CI-1033 は、 $N-[4-(3-クロロ-4-フルオロフェニルアミノ)-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)-キナゾリン-6-イル]-アクリルアミド$ を製造する方法、それを剤形に製剤化する方法、および結腸癌、乳癌、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、（腺癌および肉腫などの）他の癌のような癌を処置するのにそれを使用する方法の教示について参照により本明細書中に援用される WO 00/31048 号に記載されている。

【0022】

PAN-erbB チロシンキナーゼ阻害剤の投与は、例えば、放射線処置または化学療法の処置の前、後またはそれと同時であってよい。当業者は、投与される *PAN-erbB* チロシンキナーゼ阻害剤の量が、放射線および/または化学療法の抗腫瘍作用を増強するのに十分な量であるということを理解するであろう。このような量は、特に、患者の性別、年齢、体重および状態に依存して変動しうるので、ケースバイケースの原則に基づいて決定されるべきである。その量は、新形成のサイズおよびタイプ、並びに、従うための具体的な放射線または化学療法プロトコルにより変動しうる。概して、適当な用量は、腫瘍部位において $0.5 \text{ nM} \sim 200 \mu\text{M}$ 、より通常は、 $20 \text{ nM} \sim 80 \text{ nM}$ の範囲内の阻害剤濃度を生じる用量である。ほとんどの場合、 $40 \text{ nM} \sim 150 \text{ nM}$ の血清濃度が充分

なはずであると考えられる。投与は、経口、非経口または局所的であってよいが、経口または静脈内である確率が高い。阻害剤は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、溶液剤、シロップ剤、エアゾル剤（固体としてまたは液体媒体中）、軟または硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射可能溶液剤、および経口または局所用途の滅菌容器入り散剤を含めたいくつかの形態のいずれかで投与されてよい。

【0023】

本発明を実施するのに有用な組成物は、上記の活性成分またはそれらの適当な塩を、一般的な賦形剤、希釈剤および担体と一緒に含む。

好ましい処置は、ジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、CPT-11またはカペシタビンの内の一つ以上と共に用いられるCI-1033を含む。別の好ましい組合せは、電離放射線を用いる癌の処置用プロトコルにおけるCI-1033の使用である。別の好ましい態様には、CI-1033を、電離放射線と、ジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、CPT-11またはカペシタビンから成る群より選択される別の抗腫瘍因子とを用いるプロトコルにおいて投与することを含む、癌を処置する方法がある。

10

【0024】

本発明は、劇的な相乗作用を示す、抗腫瘍因子の独特の組合せを提供する。その組合せは、非可逆性PAN-erbBチロシンキナーゼ阻害剤を、ジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセルなどの細胞毒性剤の投与と共に、または電離放射線療法と共に用いるためのプロトコルで利用する。これら組合せは、充実性腫瘍、特に、細胞肺癌および他の進行した充実性腫瘍を有する患者を処置する場合に特に有効である。

20

【0025】

本発明の目的は、CI-1033を、ジェムシタビン、パクリタキセル、タキソテール、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、CPT-11、カペシタビンまたは電離放射線の少なくとも一つと共に含む組合せで、高増殖性細胞障害を処置する方法を提供することである。高増殖性細胞障害という用語には、乾癬、癌および再狭窄のような障害が含まれる。さらなる目的は、相乗作用量のCI-1033およびジェムシタビン；相乗作用量のCI-1033およびパクリタキセル；相乗作用量のCI-1033およびタキソテール；相乗作用量のCI-1033およびシスプラチン；相乗作用量のCI-1033およびカルボプラチン；相乗作用量のCI-1033およびエトポシド；相乗作用量のCI-1033およびアドリアマイシン；相乗作用量のCI-1033およびトポテカン；相乗作用量のCI-1033およびCPT-11；相乗作用量のCI-1033およびカペシタビン；および電離放射線と一緒に用いられる相乗作用量のCI-1033を含む組成物を提供することである。

30

【0026】

本発明のさらなる態様において、本発明者は、処置を必要としている動物に、CI-1033と、電離放射線、ジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、CPT-11およびカペシタビンから成る群より選択される少なくとも一つの療法との有効量の組合せを投与することを含む、癌を処置する方法を提供する。

40

【0027】

好ましい方法は、CI-1033および慣用的な抗腫瘍性治療物理療法を含む組合せでの充実性腫瘍の処置を含む。

更に好ましい方法は、抗腫瘍量のCI-1033と、有効量のジェムシタビン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、CPT-11若しくはカペシタビン、または電離放射線の少なくとも一つとを用いて、細胞肺癌（NSCLC）、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、骨髄腫、前立腺癌、結腸癌、膵臓癌および他の充実性腫瘍を含めた感受性癌を処置する。別の

50

態様においては、C I - 1 0 3 3 は、本発明において、二つ以上の他の抗腫瘍性治療物理療法と組み合わせて用いることができる。

【 0 0 2 8 】

本発明の別の態様は、一つの区画に投与量の C I - 1 0 3 3 を、そして別の区画に、投与量のジェムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ドキソルピシン、トポテカン、C P T - 1 1、カペシタピンまたはそれらの薬学的に許容しうる塩から成る群より選択される薬剤を含むキットである。別の態様においては、そのキットは、投与量の C I - 1 0 3 3 と、投与量のジェムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、アドリアマイシン、トポテカン、C P T - 1 1 またはカペシタピンから成る群より選択される少なくとも二つの化合物とを含む。やはり、キット中に更に含まれるのは、本発明の組合せの使用のための使用説明書であり、それには、その組合せで用いられる薬剤の投薬、投薬スケジュール、および製造、および投与のための使用説明書が含まれる。

10

【 0 0 2 9 】

本発明の方法で利用される化合物は、臨床で一般的に用いられる用量で投与してよい。このような処置を必要としている哺乳動物の疾患の状態、腫瘍タイプおよび全身状態に依存して、慣用的に投与されるよりも低い用量の各々の抗腫瘍物理療法を用いて、腫瘍に対する同様の効力を達成し得、単一因子として慣用的に用いられるよりも、副作用も減少せうる。このような用量は、普通の様式で、例えば、体表面積に基づいて計算することができる。C I - 1 0 3 3 は、例えば、連続投薬用に約 1 0 . 0 m g ~ 約 2 0 0 m g、好ましくは、約 5 0 . 0 m g ~ 約 2 0 0 . 0 m g の用量で投与される。理想的には、C I - 1 0 3 3 は、約 5 ~ 約 1 0 0 μ g / m L の血漿レベルを生じる用量で投与されるであろう。C I - 1 0 3 3 は、典型的には、経口で、例えば、5、25、50、75、100 および 200 m g / カプセルの量の活性成分を有するカプセル剤として投与される。C I - 1 0 3 3 は、ほぼ同じ用量レベルで処置期間中、典型的には、15 ~ 30 日間毎日投与される。或いは、C I - 1 0 3 3 の 1 日用量は、24 時間中に分割量で投与してよい。複数処置期間は、担当医師、および処置されている特定の患者および状態によって指示される通りに実施することができる。患者の医学的状态によって正当化される場合には、または他の同時に行なう医学的処置と適合するように、C I - 1 0 3 3 の静脈内投与も企図される。

20

【 0 0 3 0 】

ジェムシタピンは、臨床で常套的に利用されている用量に匹敵する用量で投与される。例えば、典型的には塩酸塩としてのジェムシタピンの初期用量は、約 1 0 0 0 m g / m² 体表面積である。ジェムシタピンは、滅菌溶液剤として常套的に製剤化され、そして静脈内注入により、概して約 30 分間にわたって投与され、約 2 ~ 4 回の週 1 回投与を、約 28 ~ 30 日毎に反復されるコースで行なう。1 0 0 0 m g / m² の用量が、この処置方式にしたがって約 7 週間まで、または望ましくない副作用が認められまで、与えることができる。他の塩形態も、所望ならば用いることができ、例えば、臭化水素酸塩、一リン酸塩、硫酸塩、マロン酸塩、クエン酸塩およびコハク酸塩が容易に製造される。

30

【 0 0 3 1 】

カペシタピンは、単独療法のためには、概して、1 日約 2 5 0 0 m g / m² の用量で 2 週間経口投与後、1 週間休止期間とする。その製品は、1 5 0 m g および 5 0 0 m g の錠剤で商業的に供給される。それら錠剤は、1 日約 1 ~ 約 4 回の割合で処置期間中投与される。

40

【 0 0 3 2 】

パクリタキセルまたはドセタキセルは、概して、注射用の滅菌溶液剤として製剤化され、常套的には、約 6 0 ~ 1 7 5 m g / m² の用量で投与され、毎日または断続的に静脈内に与えられる。パクリタキセルも、1 3 5 ~ 1 7 5 m g / m² の用量で静脈内に 3 時間にわたる注入で、またはドセタキセルについても、I V で 6 0 ~ 1 0 0 m g / m² の用量で 1 時間投与してもよい。或いは、電離放射線を、約 2 . 5 ~ 5 6 G y の単回投与として与えてもよい。電離放射線は、長時間間隔で反復される単回投与として、またはより頻繁で

50

小さい線量に分割して与えることができる。このサイクルは、約 4 ~ 8 週間毎に反復することができる。

【 0 0 3 3 】

シスプラチンは、注射用の滅菌溶液剤として製剤化され、常套的には、1 日約 2 0 m g / m² の用量で 5 日間、または 4 週毎に 7 5 ~ 1 0 0 m g / m² で静脈内投与される。

カルボプラチンは、I V 注射の前に再構成される滅菌粉末剤として製剤化され、常套的には、4 週毎に約 3 6 0 m g / m² の用量で静脈内投与される。

【 0 0 3 4 】

トポテカンは、I V 注射の前に再構成される滅菌粉末剤として製剤化され、常套的には、3 週毎に約 1 . 5 m g / m² の用量で静脈内投与される。

C P T - 1 1 は、I V 注射の前に希釈される滅菌液剤として製剤化され、常套的には、週に 5 0 ~ 1 5 0 m g / m² の用量で 4 週間静脈内投与後、2 週間休止期間とする。

【 0 0 3 5 】

エトポシドは、I V 注射の前に希釈される滅菌溶液剤として製剤化され、常套的には、いくつか異なった処置スケジュールで静脈内投与され、それらには、1 ~ 3 日目の 1 2 0 m g / m² I V を 2 1 日毎に反復する；1 ~ 5 日目の 5 0 ~ 1 0 0 m g / m² I V を 2 ~ 4 週毎にする；1 日目、3 日目、5 日目の 1 2 5 ~ 1 4 0 m g / m² を 3 ~ 5 週毎にするスケジュールが含まれる。投薬は、5 0 m g / m² で 2 1 日間、4 ~ 5 週毎のエトポシド錠剤 / カプセル剤から成ってもよい。

【 0 0 3 6 】

ドキソルビシンは、I V 投与前に再構成され希釈されるべき滅菌粉末剤として製剤化される。ドキソルビシンは、6 0 ~ 7 5 m g / m² で 3 週毎に、1 5 ~ 2 0 m g / m² で毎週、または 1 日目と 8 日目に 3 0 m g / m² で 4 週毎に静脈内投与される。

【 0 0 3 7 】

これら薬剤の用量および投与スケジュールは、組合せ化学療法プロトコルにおいて変動し得る。更に、具体的に挙げられたもの以外の塩を、組合せ治療プロトコルにおいて用いてよい。当業者は、これら組合せが、単に代表的なものであるということ、そしてこれら抗腫瘍剤の関連化合物または誘導体を、可逆性または非可逆性 e r b B チロシンキナーゼ阻害剤と組み合わせて用いることができるということを理解するであろう。

【 0 0 3 8 】

本発明によって提供された組合せを、いくつか異なった in vivo 腫瘍モデルに対して in vivo で評価した。C I - 1 0 3 3 と放射線との組合せ実験を、二つの異なった in vivo 腫瘍モデルで行った。組合せ化学療法実験は、5 種類の異なった in vivo 腫瘍モデルおよび 7 種類の異なった化学療法薬剤を用いて行った。

【 0 0 3 9 】

それら結果は、非可逆性 P A N e r b B チロシンキナーゼ阻害剤である C I - 1 0 3 3 の使用を例証しているが、同様の結果が、これらキナーゼを阻害する他の薬剤でも得ることができる。

【 0 0 4 0 】

C I - 1 0 3 3 を、処置期間が連続して 1 4 日である場合、5 0 m g ~ 7 5 0 m g / 日の用量で臨床的に投与した。その処置は、オフドラッグ (off drug) 休止期間を含んでまたは含むことなく延長してよい。より低い用量の C I - 1 0 3 3 を、毎日連続して 8 週間の治療に用いた後、2 週間「休薬日 (drug holiday)」とした。C I - 1 0 3 3 単独では、反復コースおよび C I - 1 0 3 3 への長期暴露後に累積毒性は証明されなかった。C I - 1 0 3 3 単独での予備研究においては、応答には、予め重度に処置された N S C L C 患者における一つの部分的応答と、腎細胞癌および N S C L C を各々有する一人の患者における微小の応答が含まれた。

【 0 0 4 1 】

次の詳細な実施例は、C I - 1 0 3 3 と、ジェムシタピン、パクリタキセル、ドセタキセル、シスプラチン、カルボプラチン、エトポシド、ドキソルビシン、トポテカン、C P

10

20

30

40

50

T - 11、カペシタビンまたは電離放射線との間の相乗作用を更に立証する。これら実施例は、単に代表的なものに過ぎず、発明の範囲を制限するためのものではない。

【実施例1】

【0042】

ヌードマウスの正常位に植え込まれたL3・6p1ヒト膵臓癌に対するCI-1033およびジェムシタビンでの組合せ化学療法の抗癌有効性。

本発明によって提供された相乗作用組合せを、雌免疫欠損ヌードマウスを用いた標準化学療法研究で評価した。CI-1033とジェムシタビンとの組合せを、正常位に植え込まれたヒト膵臓異種移植片に対して評価した。

【0043】

L3・6p1ヒト膵臓癌細胞を、COLO357急速成長性細胞から、ヌードマウスの膵臓中にそれらを注入し、その後、肝転移の採取および膵臓中への再植込みを3サイクル行うことによって樹立した。得られたL3・6p1細胞は、親細胞より有意に高い発生率の肝およびリンパ節転移を生じる。細胞は、5%ウシ胎児血清(FBS)、ビルビン酸ナトリウム、非必須アミノ酸、L-グルタミンおよび2倍ビタミン溶液(GIBCO, Grand Island, NY)を補足されたダルベッコ修飾イーグル(Dulbecco's Modified Eagle's)培地(DMEM)中のプラスチック上において維持し、5%CO₂-95%空気中において37℃でインキュベートした。培養物を、凍結原液から回収後8週間以下の間維持した。

【0044】

動物および腫瘍細胞の正常位植込み。

雄無胸腺BALB/cヌードマウスは、the National Cancer Institute-Frederick Cancer Research and Development Center (Frederick, MD) 由来であった。マウスを、the American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care によって承認された病原体不含条件下において層流キャビネット中で収容して維持し、これら実験でのそれらの使用は、the Institutional Animal Care and Use Committee により承認済みであった。

【0045】

腫瘍を生じるために、細胞を、ほぼコンフルエントの培養物から、0.25%トリプシンおよび0.2%EDTAでの処理によって採取した。トリプシン処理を、10%FBS含有培地で停止し、それら細胞を、血清不含培地で1回洗浄し、ハंकの平衡塩溶液(Hank's Balanced Salt Solution)(HBSS)中に 2×10^7 個/mLの細胞濃度で再懸濁させた。90%を超える生存能力を有する単細胞懸濁液だけを、注射に用いた。マウス(8~10週令)に、メチオキシフルラン(methoxyflurane)で麻酔し、膵臓を露出し、そして膵体中に、0.05mL中の 1×10^6 個の細胞を注射した。切り口は、創傷クリップで閉じた。5~6週間の腫瘍増殖後、マウスを屠殺した。一次腫瘍のサイズおよび重量、およびリンパ節および肝転移の発生率を、屠殺時に決定した。

【0046】

樹立されたヒト膵臓癌異種移植片のCI-1033およびジェムシタビンでの処置。

マウスの膵臓内に、 1×10^6 個のL3・6p1ヒト膵臓癌細胞を0日目に植え込んだ。腫瘍細胞植込み後7日目に、治療を開始した。治療期間は4週間であった。膵臓重量、腫瘍重量および転移の発生率を、最終的な屠殺時に記録した。ジェムシタビン(125mg/kg)を、0.5mLの生理食塩水中で、週2回、4週間腹腔内投与した。CI-1033を、30mg/kg(高用量)および10mg/kg(低用量)で1日1回、5日/週で4週間経口投与した。この研究は、最低10匹/処置群のマウスを有する6処置群から成った。群は、対照;ジェムシタビン単独;30mg/kgのCI-1033単独;10mg/kgのCI-1033単独;ジェムシタビン+30mg/kgのCI-1033;およびジェムシタビン+10mg/kgのCI-1033であった。

【0047】

対照動物は、4週間の治療期間の最後までに初期体重の17%を失った。最終的な屠殺時には、それら対照動物は、初期体重の24%を失っていた。この群の体重減少は、膵臓

10

20

30

40

50

癌進行に起因している。125 mg / kg のジェムシタピン単独で週2回処置された腫瘍を有する動物は、治療期間にわたって僅かな体重増加があったが、最終的な屠殺時には、初期体重から通しで4%の減少があった。10 mg / kg および30 mg / kg のCI-1033を投与されたマウスは、それぞれ、治療中に初期体重の6%および9%を失ったが、治療の最後と最終的な屠殺との間の期間に体重が増加した。CI-1033 (10 mg / kg) + ジェムシタピンで処置された群は、治療中に初期体重の10%を失ったが、最後の治療後、失った体重を回復した。投薬の第二週の最後に、CI-1033 (30 mg / kg) + ジェムシタピン処置群は、16%の体重減少があった。その大きい体重減少ゆえに、この組合せ投薬群には、治療3週目中に無薬休日を与え、研究の4週目に投薬を再開した。

10

【0048】

抗腫瘍有効性の傾向は、総脾臓質量を調べても腫瘍体積を調べても同じであった。組合せ群は、ジェムシタピンのみまたはCI-1033のみで処置された群と比較して改善された効力を示し、その組合せが、単一薬剤治療で得られるよりも抗腫瘍有効性を改善したということを示唆した。治療的有效性の階級順位は、CI-1033 (30 mg / kg) + ジェムシタピン > CI-1033 (10 mg / kg) + ジェムシタピン > CI-1033 (30 mg / kg) = ジェムシタピン > CI-1033 (10 mg / kg) であった。その階級順位は、腫瘍体積に基づくパーセントT/C値を計算した場合、同じであった。これら処置方式で、リンパ節転移の減少を生じたものはなかった。しかしながら、CI-1033は、肝転移の数を、ジェムシタピンで得られるよりも減少させると考えられた。CI-1033およびジェムシタピンの組合せは、それら単一薬剤のどちらか単独によって生じるよりも優れた抗腫瘍作用を生じた。

20

【実施例2】

【0049】

ヌードマウスの正常位に植え込まれた253JB-Vヒト膀胱癌に対するCI-1033およびパクリタキセルでの組合せ化学療法の抗癌有効性。

本発明によって提供された相乗作用組合せを、雌免疫欠損ヌードマウスを用いた標準化学療法研究で評価した。CI-1033およびパクリタキセルの組合せを、正常位に植え込まれたヒト移行上皮細胞（膀胱）異種移植片に対して評価した。きわめて転移性のヒト移行上皮細胞癌253JB-Vを、前に記載された通りの、10%ウシ胎児血清、ビタミン類、ビルビン酸ナトリウム、L-グルタミンおよび非必須アミノ酸を補足された修飾イーグル最少必須培地中で単層培養物として維持した。

30

【0050】

動物および腫瘍細胞の正常位植込み。

雄無胸腺BALB/cヌードマウスは、the National Cancer Institute-Frederick Cancer Research and Development Center (Frederick, MD) 由来であった。マウスを、the American Association for the Accreditation of Laboratory Animal Care によって承認された病原体不含条件下において層流キャビネット中で収容して維持し、これら実験でのそれらの使用は、the Institutional Animal Care and Use Committee により承認済みであった。

40

【0051】

腫瘍を生じるために、細胞を、ほぼコンフルエントの培養物から、0.25%トリプシンおよび0.2%EDTAでの処理によって採取した。トリプシン処理を、10%FBS含有培地で停止し、それら細胞を、血清不含培地で1回洗浄し、ハंकの平衡塩溶液(HBSS)中に 2×10^7 個/mLの細胞濃度で再懸濁させた。90%を超える生存能力を有する単細胞懸濁液だけを、注射に用いた。マウス(8~10週令)に、メチオキシフルランで麻酔して効果を生じさせ、下部正中切開を行い、膀胱を露出した。生存可能な腫瘍細胞(0.05 mL中に 1×10^6 個の細胞)を、膀胱の壁中に注射した。切り口は、創傷クリップで閉じた。6週間の腫瘍増殖後、マウスを屠殺した。一次膀胱腫瘍のサイズおよび重量を、屠殺時に記録した。

50

【0052】

樹立されたヒト膀胱癌異種移植片のC I - 1033およびパクリタキセルでの処置。

マウスの膀胱壁中に、 1×10^6 個の253JB-Vヒト膀胱癌細胞を0日目に植え込んだ。細胞植込み後14日目に、治療を開始した。治療期間は4週間であった。膀胱腫瘍重量を、最終的な屠殺時に記録した。パクリタキセル(8mg/kg)を、0.5mL中で、腫瘍細胞植込み後14日目、20日目および27日目に腹腔内投与した。C I - 1033を、30mg/kg(高用量)および10mg/kg(低用量)で1日1回、5日/週で4週間かまたは、30mg/kgで週2回4週間経口投与した。第一の研究は、最低6匹/処置群のマウスを有する6処置群から成った。群は、対照;パクリタキセル単独;30mg/kgのC I - 1033単独;10mg/kgのC I - 1033単独;パクリタキセル+30mg/kgのC I - 1033;およびパクリタキセル+10mg/kgのC I - 1033であった。第一の研究においては、C I - 1033を、5日/週で4週間経口投与した。第二の研究もまた、最低8匹/群を有するマウスの6群から構成された。第二の研究での群は、対照;パクリタキセル単独;5日/週で投与されるC I - 1033(30mg/kg)単独;週2回投与されるC I - 1033(30mg/kg);パクリタキセル+C I - 1033(30mg/kg)5日/週;およびパクリタキセル+C I - 1033(30mg/kg)週2回であった。

10

【0053】

これら研究の双方の対照群の動物は、それらの初期体重の1%~7%を失った。C I - 1033かまたはパクリタキセルでの単一薬剤治療は、5%以下の体重減少を引き起こし、単一薬剤治療には、体重減少に基づく有意の毒性がなかったということを示唆した。組合せ治療群の体重減少は、治療の最初の2週間の間に初期体重の10%を失った毎日C I - 1033(30mg/kg)+パクリタキセル処置群を除いて、2%~6%の範囲内であった。この処置群は、初期投薬から屠殺までの3%の体重減少について、治療の最後の2週間にかんりの体重減少を回復した。組合せ群の体重減少は、C I - 1033+パクリタキセルでの組合せ治療が、これら研究で用いられた用量およびスケジュールについて、それら単一薬剤の単独で認められるよりも毒性を強化しなかったということを示唆している。

20

【0054】

対照群と、8mg/kgのパクリタキセル単独を14日目、20日目および27日目にI P(腹腔内)投与された群は、膀胱腫瘍質量を有意に減少しなかった。C I - 1033を、14~18日目、21~25日目、28~32日目および35~39日目に、または14日目、17日目、21日目、24日目、28日目、31日目、35日目および38日目に、10mg/kgまたは30mg/kgの用量で経口投与した。10mg/kgまたは30mg/kgのC I - 1033単独で処置された群の場合、腫瘍質量(最終的な屠殺時に測定される)は、それぞれ、対照群のものの42%および25%に減少した。C I - 1033(10mg/kgまたは30mg/kgで)をパクリタキセル(8mg/kg、I P)と組み合わせて経口投与した場合、それら腫瘍質量は、対照群腫瘍質量の22%および14%に更に減少した。

30

【0055】

毎日かまたは断続処置スケジュールでの単一薬剤としてのC I - 1033は、双方の研究においてパクリタキセルと少なくとも同程度に有効であった。C I - 1033の30mg/kgでの断続投与は、同じ用量レベルでの毎日投与と同程度に有効であった。

40

【0056】

パクリタキセルと毎日10mg/kgまたは30mg/kgのC I - 1033の組合せは、腫瘍質量を、いずれの単一薬剤の単独よりも大きく減少させ、それぞれ、25%および14%のパーセントT/C値を生じた。第二研究の結果は、双方の処置スケジュールについて、C I - 1033+パクリタキセルが、単一薬剤治療よりも改善された抗腫瘍有効性を生じたということも示唆した。

【0057】

50

総体的に、これらデータは、パクリタキセルとC I - 1 0 3 3の組合せが、腫瘍質量を減少させることにおいて、2 5 3 J B - Vヒト膀胱癌に対してこれら研究で単一薬剤として投与されたいずれの薬剤よりも優れていたことを示している。

【0058】

逐次的投与でのC I - 1 0 3 3 / ドセタキセル組合せ

多数の前臨床研究が、e r b Bファミリー受容体チロシンキナーゼの阻害剤をパクリタキセルと組み合わせることにより、どちらかの薬剤を単独で用いるよりも大きい治療的作用を得ることができることを示している。この結果は、以前に、A 4 3 1ヒト類表皮腫、L X - 1肺、A 5 4 9肺およびG E O結腸癌を含めたいくつかのヒト腫瘍異種移植片におけるIressa(登録商標)について報告されている[Sirotnak, et al. Clin.Cancer Res. 6:4885-92,2000; Ciardiello, et al. Clin.Cancer Res. 7:1459-65,2001; Ciardiello, et al. Clin.Cancer Res. 6:2053-63,2000]。e r b Bファミリーの個々の受容体に対して向けられた単クローン性抗体も、この薬物との組合せで有効であることが示されている。e r b B - 2を特異的に中和するHerceptin(登録商法)は、B T - 4 7 4ヒト乳癌に対してin vivoで[Baselga J, et al., Cancer Res. 58:2825-31,1998]、並びに、種々のヒト腫瘍細胞系においてin vitroで[Pegram, et al., Oncogene 18:2241-51,1999]、パクリタキセルの活性を増強したが、E G F受容体に対して向けられるC - 2 2 5は、無胸腺ヌードマウス中の正常位で増殖した2 5 3 J B - Vヒト膀胱においてパクリタキセルの抗腫瘍作用を増強することが示されている[Inoue, Clin.Cancer Res. 6:4874-84,2000]。

10

20

【0059】

しかしながら、上記のe r b Bファミリーチロシンキナーゼの阻害剤には、非可逆性であり且つpan e r b Bチロシンキナーゼ阻害剤であるものはない。C I - 1 0 3 3は、パクリタキセルと組み合わせて用いられた場合、治療的作用を高く増強することが示されている。下記の実験は、特定の投薬順序(dose sequence)が、二つの薬物の組合せでの活性を増強するというを示す。M D A - M B - 4 5 3ヒト乳癌細胞を、単独かまたは組合せでのパクリタキセルおよびC I - 1 0 3 3に暴露するin vitro実験は、パクリタキセルに誘発されるアポトーシスの増強を示しており、最大作用がパクリタキセルへの最初の暴露に依存していた。これら実験において、パクリタキセル単独への3日暴露は、それら細胞の23%にアポトーシスを起こさせたが、C I - 1 0 3 3単独は、アポトーシス部分に影響を与えなかった。パクリタキセルおよびC I - 1 0 3 3への組合せ同時暴露は、細胞死を27%へ僅かに増加させるだけであった。しかしながら、パクリタキセルを最初に加えた後、24時間後にC I - 1 0 3 3を加えた場合、アポトーシス部分は47%に倍増した。対照的に、細胞を、パクリタキセルの24時間前にC I - 1 0 3 3に暴露した場合、アポトーシスは、僅か6%まで顕著に抑制された。A 4 3 1ヒト腫瘍異種移植片におけるパクリタキセルとの組合せのC I - 1 0 3 3でのin vivo効力試験は、最初にパクリタキセルで、その1日後にC I - 1 0 3 3で行う初期処置は、その組合せが、どちらかの薬物単独よりも大きい治療的作用を生じるきわめて有効なスケジュールであったことを示している。更に、その組合せは、十分に許容され、重複する毒性は存在しないと考えられた。これら結果は、E G F受容体抗体C - 2 2 5との組合せにより生じたパクリタキセルの増強された活性と一致している。その際、その抗体は、化学療法から2日後に与えられた[Inoue, Clin.Cancer Res. 6:4874-84,2000]。

30

40

【0060】

E G F受容体抗体C - 2 2 5とトポテカンの組合せで認められた抗腫瘍活性は、トポテカンを最初に与え、その1日後にその抗体を与えた時に最大作用が得られたという、明らかな順序依性を示した。活性は、二つの薬物を同時に与えた時にはより小さくなり、C - 2 2 5を最初に与えた時には顕著に抑制された[Ciardiello, et al. Clin.Cancer Res. 5:909-16,1999]。

【0061】

C I - 1 0 3 3での研究も、二つの追加の薬物について、顕著な順序依存作用を示して

50

いる。増強された細胞死は、上記のパクリタキセル研究と同様に、細胞を最初にジェムシタピンに、次にC I - 1 0 3 3に暴露することによって in vitro で認められた [Nelson, et al., J.Biol.Chem. 276:14842-14847, 2001]。A 4 3 1 ヒト類表皮癌におけるC I - 1 0 3 3での in vivo 試験は、シスプラチンとの顕著な順序依存性も示している。この場合、シスプラチンの後にC I - 1 0 3 3を投与することは、より大きい治療的作用を与えたが、C I - 1 0 3 3を前投与することは、活性を阻害した。

【0062】

集合的に、これらデータは、C I - 1 0 3 3を、ドセタキセルの前に与えるべきでなく同時投与は恩恵を与えることがありうるが、最大の抗腫瘍作用は、ドセタキセルの前処置後にC I - 1 0 3 3を逐次的に投与することによって得られ得るということを示している。

10

【実施例3】

【0063】

増殖遅延 (T - C) 試験の設計

本発明によって提供された相乗作用組合せを、18 ~ 20グラムの体重の雌の慣用的な免疫欠損ヌードマウスを用いた標準化学療法研究で評価した。試験の0日目に、各々のマウスに、約30mgの重量の腫瘍断片を外科的に(皮下に)植え込んだ。それらマウスを週1回秤量し、腫瘍サイズ(mmでの幅および長さ)を、標準的なキャリパーで各週に3回測定した。各被験動物の腫瘍質量は、式：

$$\text{質量} = (a \times b^2) / 2$$

20

(式中、「a」は、mmでの腫瘍の幅、「b」はmmでの長さである)

にしたがって計算した。抗癌活性の評価は、式T - Cに基づいて行なわれた。式中、「T」および「C」は、(それぞれ)被処置腫瘍および対照腫瘍が750mgの既定のサイズ(「評価サイズ」)に達するのに必要な(日数での)メジアン時間である。C I - 1 0 3 3を、50mM乳酸ナトリウム緩衝液、pH 4.0中に溶解させ、0.5mL容量中のいろいろな用量で経口投与した。標準薬剤を、包装インサートに記載した通りに希釈し、0.5mL注射剤中のいろいろな用量レベルで投与した。

【0064】

各実験において、樹立された腫瘍を有するマウスを、無作為に4つの処置群の一つに入れた。1の群を対照処置群とした。群2を更に分けて、4つのサブグループとし、その各々に、経口用量のC I - 1 0 3 3を規定の活性薬剤レベルで与えた。そのC I - 1 0 3 3は、下記のスケジュールにしたがって投与した。第3群を更に分けて、4つのサブグループとし、その各々に、指定された標準薬剤を下記の経路およびスケジュールによって与えた。

30

【0065】

群4を更に細分して、組合せ治療を受ける群とした。C I - 1 0 3 3の各用量を、標準化学療法薬剤の各用量レベルで評価した。

実施例1および2の正常位腫瘍モデル研究より示されたデータは、C I - 1 0 3 3とジェムシタピンまたはパクリタキセルとの組合せが、被験動物の腫瘍増殖速度を減少させるのに意外にも活性であるということを立証する。一緒に用いられた場合のこれら薬剤の能力は、この組合せが、用いられたいずれの薬剤単独よりも抗腫瘍剤として優れていることを立証する。

40

【実施例4】

【0066】

ドセタキセルとの組合せのC I - 1 0 3 3での腫瘍増殖遅延

C I - 1 0 3 3およびパクリタキセルの組合せで認められた相乗作用が意外にも劇的であったので、ドセタキセルおよびC I - 1 0 3 3での腫瘍増殖遅延研究を、皮下に植え込まれたヒト非小細胞性肺癌異種移植片H125に対して行った。C I - 1 0 3 3を、40mg/kg、10mg/kg、2.5mg/kg、0.7mg/kgおよび0.2mg/kgで、19 ~ 23日目および26 ~ 30日目に、樹立されたH125ヒト細胞肺癌異種

50

移植片を有するマウスに P O (経口) 投与した。ドセタキセルを、12 mg / kg、8 mg / kg および 5 mg / kg の用量で、19 日目、23 日目および 27 日目に I V 投与した。単一薬剤としての C I - 1033 およびドセタキセルについて最適の腫瘍増殖遅延は、それぞれ、11.7 日および 35.7 日であった。組合せ化学療法を与えられた群のいくつかは、35 日を超える腫瘍増殖遅延を示し、ドセタキセルおよび C I - 1033 を含む組合せ治療の増強された治療的利点を示した。図 1 は、C I - 1033 およびドセタキセルでの処置に伴う増強された腫瘍増殖遅延を示している。完全応答は、研究中に質量が 100 % 減少した腫瘍として定義した。部分応答は、研究中に質量が少なくとも 50 % 減少した腫瘍として定義した。この研究において双方の治療薬を与えられた被験動物で認められる部分応答および完全応答の数は、組合せ治療を受けた被験動物について、単一薬剤治療を受けた場合より多かった。しかしながら、この研究において双方の治療薬を与えられた被験動物で認められる完全応答の数は、単一薬剤を与えられた場合よりも顕著に上昇した (13.3 % 対 4 % および 0)。これら二つの薬剤の組合せは、毒性、致死性または体重減少をもたらさなかった。

10

【実施例 5】

【0067】

エトポシドとの組合せの C I - 1033 での腫瘍増殖遅延

本発明によって提供された相乗作用組合せを、雌免疫欠損ヌードマウスを用いた標準化学療法研究で評価した。C I - 1033 およびエトポシドの組合せを、皮下に植え込まれたヒト非小細胞性肺癌異種移植片 H 125 に対して評価した。

20

【0068】

C I - 1033 およびエトポシドでの一つの組合せ試験において、C I - 1033 を、200 mg / kg、124 mg / kg および 77 mg / kg の用量で、3 回エトポシド投与の各々の 24 時間後に投与した。エトポシドは、80 mg / kg、50 mg / kg および 31 mg / kg の用量で、12 日目、16 日目および 20 日目に I P 投与した。この試験において、エトポシドは、単一薬剤として、最大許容用量の 50 mg / kg では H 125 の成長を遅延させるのに比較的有效でなかったが、C I - 1033 は非常に有効であった。50 mg / kg のエトポシドおよび 77 mg / kg の C I - 1033 の組合せは、腫瘍増殖の遅延において、単独で投与されるいずれの薬剤で認められるよりも優れた作用を生じた。他の組合せ投薬方式は全て、C I - 1033 治療単独よりも良くなかった。しかしながら、エトポシドは、試験された最低用量でのみ十分に許容された。

30

【実施例 6】

【0069】

カペシタピンとの組合せの C I - 1033

本発明によって提供された相乗作用組合せを、B A L B / C 雌マウスを用いた標準化学療法研究で評価した。C I - 1033 およびカペシタピンの組合せを、皮下に植え込まれたネズミ結腸癌 C 26 に対して評価した。

【0070】

C I - 1033 およびカペシタピンでの一つの組合せ試験において、C I - 1033 を、40 mg / kg、20 mg / kg および 10 mg / kg の用量で、各々のカペシタピン投与と同時に経口投与した。カペシタピンは、750 mg / kg および 500 mg / kg の用量で、14 ~ 16 日目、21 ~ 23 日目および 28 ~ 30 日目に P O 投与した。単一薬剤としての C I - 1033 およびカペシタピンについての最適の腫瘍増殖遅延は、それぞれ、3.6 日および 22.5 日であった。組合せ化学療法を与えられた群のいくつかは、22 日を超える腫瘍増殖遅延を示し、カペシタピンおよび C I - 1033 を含む組合せ治療の増強された治療的利点を示した。

40

【0071】

カペシタピンは、単一薬剤として、C 26 結腸癌に対して 3 / 6 の完全応答および 2 / 6 の部分応答を引き起こしたが、単一薬剤としての C I - 1033 は、この試験において有効ではなかった。750 mg / kg または 500 mg / kg のカペシタピンと C I - 1

50

033との組合せは、相加的作用より大きい完全応答(14/36(39%))および部分応答(5/36(14%))を生じた。単一薬剤としてのCI-1033およびカペシタピンは、それぞれ、0および8%の無腫瘍生存動物を生じた。CI-1033およびカペシタピンの組合せは、16%の無腫瘍生存動物を生じた。

【0072】

したがって、この実験は、進行したネズミ結腸26/クロン10を有するマウスに投与されたカペシタピンとCI-1033の組合せが、いずれの単一薬剤単独と比較しても優れた抗癌有効性を生じたということを示している。

【実施例7】

【0073】

シスプラチンとの組合せのCI-1033

CI-1033とシスプラチンの組合せを、免疫欠損雌ヌードマウスにおいて皮下に植え込まれたヒト非小細胞性肺癌異種移植片H125に対して評価した。

【0074】

CI-1033を、40mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、5mg/kgおよび2.5mg/kgで、進行したOVCAR-5ヒト卵巢癌異種移植片を有するマウスに、28~37日目にPO投与した。シスプラチンを、12mg/kg、6mg/kg、3mg/kgおよび1.5mg/kgの用量で、28日目、32日目および34日目にIV投与した。単独で投与された場合、シスプラチンもCI-1033も、進行したOVCAR-5ヒト卵巢癌異種移植片に対して意味のある抗癌作用を生じなかった。この試験において、CI-1033をシスプラチンの後に投与する治療は、進行したOVCAR-5に対して、いずれの単一薬剤よりも優れた抗癌作用を与えた。すなわち、例えば、5mg/kgおよび10mg/kgのCI-1033と、12mg/kgのシスプラチンとの組合せについて(それぞれ、18日および21日を超える)、この用量で単独で投与されるシスプラチン(10日)と比較して、18日を超える腫瘍増殖遅延(T-C)を与えた。

【0075】

A431類表皮癌に対する試験を、単回投与のCI-1033の前および後のシスプラチンへの腫瘍感受性を決定するように設計した。CI-1033およびシスプラチンを利用した治療プロトコルにおける投薬スケジュールの作用を評価するために、6mg/kgの単回投与のシスプラチンを、腫瘍植込み後16日目の進行したA-431異種移植片を有するマウスに、100mg/kgまたは200mg/kgの単回投与のCI-1033の24時間前かまたは後に、IPにより行なった。腫瘍増殖を評価したが、シスプラチンの後にCI-1033を用いる組合せは、シスプラチン単独で生じるものと比較して、11~13.5日の成長遅延によって示されるように、相加的作用より大きい作用を生じた。図4。

【0076】

異なった投薬スケジュールを用いたCI-1033およびカルボプラチンを用いて、同様の結果が得られる。

【実施例8】

【0077】

トポテカンとの組合せのCI-1033

CI-1033およびトポテカン、樹立されたH125ヒト細胞肺癌異種移植片を有する免疫欠損雌ヌードマウスに投与した。CI-1033を、40mg/kgか、20mg/kgかまたは10mg/kgで32~35日目に経口投与し、そしてトポテカン、1.6mg/kg、1mg/kgおよび0.62mg/kgの用量で26~30日目にIP投与した。このCI-1033およびトポテカンの組合せを、H125ヒト細胞肺癌異種移植片に対して評価した。

【0078】

CI-1033およびトポテカンは双方とも、進行したH125NSC肺異種移植片に

10

20

30

40

50

対して腫瘍増殖遅延によって測定される意味のある抗癌有効性を生じた。それら組合せの抗癌有効性は、個々に投与されるいずれの薬剤の場合より優れていた。強化された毒性の徴候はなかった。

【 0 0 7 9 】

処置スケジュールは変動し得るが、C P T - 1 1 で同様の結果が得られる。

【 実施例 9 】

【 0 0 8 0 】

放射線処置との組合せの C I - 1 0 3 3

本発明によって提供された相乗作用組合せを、C 3 H 雌マウスの皮下に植え込まれたネズミ扁平上皮細胞癌 S C C 7 において、C I - 1 0 3 3 および電離放射線の組合せを用いた標準化学療法研究で評価した。

10

【 0 0 8 1 】

二つの研究を行った。双方の研究において、複数回投与の C I - 1 0 3 3 (4 0 m g / k g 、 2 0 m g / k g 、 1 0 m g / k g および 5 m g / k g) を、7 ~ 1 8 日目に経口で行なった。放射線は、単回投与としてかまたは複数画分として 5 日間にわたって与えた。これら試験において、C I - 1 0 3 3 は、単回投与および複数投与双方の放射線プロトコルにおいて照射の 1 時間前に投与した。S C C - 7 に対する単回投与放射線プロトコルの場合、腫瘍には、7 日目における C I - 1 0 3 3 の 1 2 回 P O 投与の最初のものの 1 時間後に 5 G y または 1 0 G y の放射線を与えた。この試験において、S C C - 7 癌は、C I - 1 0 3 3 治療単独に感受性でなかった。1 0 G y および 5 G y の単回投与の放射線は、それぞれ、1 3 . 6 日および 0 . 8 日の腫瘍増殖遅延を生じた。放射線 + C I - 1 0 3 3 での組合せ治療は、放射線または C I - 1 0 3 3 治療の単独で得られるよりも優れた抗癌作用を生じた (9 1 % 増強) 。その作用は、1 0 G y の放射線量においてより明白であり、完全後退および部分後退の数の明らかな増加を伴った改善された抗腫瘍作用を示した。

20

【 0 0 8 2 】

複数回投与の放射線を複数回投与の C I - 1 0 3 3 と組み合わせる研究を、S C C - 7 に対する単回投与放射線治療プロトコルの有効性に基づいて、R i f - 1 肉腫に対して行った。この研究は、5 回行なう C I - 1 0 3 3 の 1 日 1 回投与の各々の 1 時間後に与えられる 5 回行なう放射線の 1 日 1 回投与の有効性を評価した。S C C - 7 に対して認められるように、C I - 1 0 3 3 は、この研究で用いられる用量での 5 日処置スケジュールによって生じた 3 . 7 日という腫瘍増殖遅延に基づくと、R i f - 1 肉腫に対して最小限に有効であった。5 G y で 5 日間の放射線は、2 8 . 5 日の腫瘍増殖遅延を生じた。5 G y 放射線 + C I - 1 0 3 3 での組合せ治療は、放射線単独で認められるのと比較して意外にも優れた作用を生じ (4 2 % 増強) 、この臨床的に関係のある分割照射スケジュールでの優れた抗癌作用を示した。この作用を代表するデータを、表 1 および図 2 に与える。

30

【 0 0 8 3 】

放射線との組合せの C I - 1 0 3 3 の同様の増強が、結腸癌モデルである L o V o 腫瘍において認められた。

【 0 0 8 4 】

【表 1】

表 I. SCC-7 ネズミ扁平上皮細胞癌に対する X 線との組合せでの CI-1033 の抗腫瘍作用

CI-1033		X 線		中毒死	重量変化% ^c	抗腫瘍作用		
用量 ^a	スケジュール	線量 ^b	スケジュール			CR ^d	PR ^e	T-C ^f
40	PO ^g , D7-18			0/6	-2			0.9
20	PO, D7-18			0/6	-1			0.2
10	PO, D7-18			0/6	-1			1.3
0		10	TO ^g , D 7	0/6	-15			13.6
40	PO, D7-18	10	TO, D 7	0/6	-14	5/6		26.0
20	PO, D7-18	10	TO, D 7	0/6	-15	2/6	1/6	20.4
10	PO, D7-18	10	TO, D 7	0/6	-13		1/6	9.7
5	PO, D7-18	10	TO, D 7	0/6	-15	2/6		11.1

マウスに、0.2 mL の 10% 腫瘍ブライを 0 日目に植え込んだ。

最初の処置でのメジアン対照腫瘍質量は 75 mg であった。研究は 44 日目に終えた。

^a 用量は mg/kg である。

^b 線量はグレイ (Gy) である。

^c 初期処置群重量のパーセントとして表される最大処置関連重量減少。正味重量増加は「+」で表示する。

^d 完全応答は、研究中に質量が 100% 減少した腫瘍である。

^e 部分応答は、研究中に質量が少なくとも 50% 減少した腫瘍である。

^f T-C は、メジアン被処置およびメジアン対照腫瘍が、一定の評価サイズの 750 mg に達する日数の差として定義される。

^g PO, 経口治療; TO, マウス全体ではなく腫瘍および隣接組織のみに照射する。

【0085】

これら実施例は、広範な抗腫瘍化学療法薬剤との組合せ治療における CI-1033 で、および電離放射線との組合せ治療における CI-1033 で腫瘍を処置することにおける予想外に好ましい結果を立証する。したがって、本発明は、CI-1033 を、一以上の他の化学療法薬剤、それらの薬学的に許容しうる塩、または電離放射線を用いる治療方式で投与することを含む、感受性新生物を処置する方法を提供する。

【0086】

治療剤の組合せは、一緒に包装することができる。その包装には、概して、別々に包装されることによって投与前のそれら薬剤間のなんらかの相互作用を免れる各々の活性成分、並びに、各々の薬剤のために個々に包装された緩衝剤または希釈剤が含まれるであろう。所望ならば、個々に包装される薬物は、キットとしての単一カートン中に入れることができ、それによって、担当医師または医療担当者に便宜を与えることができる。このようなキットは、CI-1033 を一つの区画に、そして第二区画に抗腫瘍剤を含む、二つの区画を含有してよい。CI-1033 を一つの区画に、そして二つの異なった抗腫瘍剤を

(別々に包装された希釈剤または緩衝剤と一緒に)第二および第三の区画それぞれに含む少なくとも三つの区画を有するキットも、本発明によって企図される。

【0087】

本発明によって処置される感受性新生物には、一以上の *erbB* 受容体の突然変異または過剰発現を有する腫瘍が含まれる。この判定基準を満たす腫瘍の中には、充実性腫瘍、特に、進行した充実性腫瘍および非小細胞性肺癌、扁平上皮細胞癌、神経膠腫、小細胞性肺癌、子宮内膜癌、甲状腺癌、黒色腫、結腸直腸癌、腎細胞癌、膵臓癌、食道癌または頸部癌などの頭頸部癌、卵巣癌、骨髄腫、前立腺癌、肉腫、慢性骨髄性白血病および乳癌がある。

【図面の簡単な説明】

【0088】

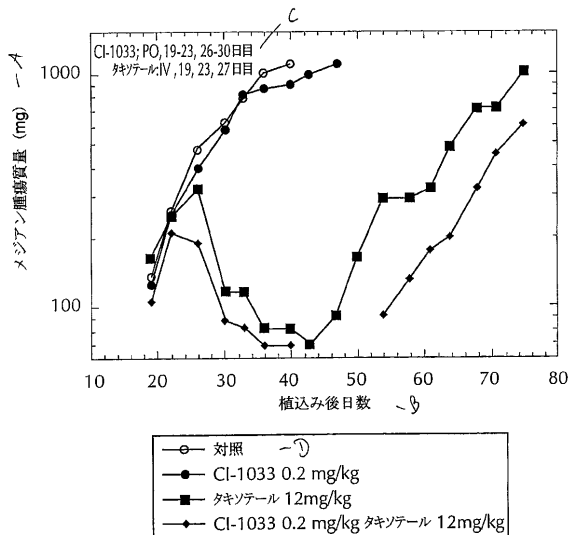
【図1】図1は、ヒトH125非小細胞性肺癌異種移植片におけるCI-1033およびタキソテル(登録商標)の相乗作用を示す。

【図2】図2は、ネズミRif-1肉腫におけるCI-1033および放射線の相乗作用を示す。

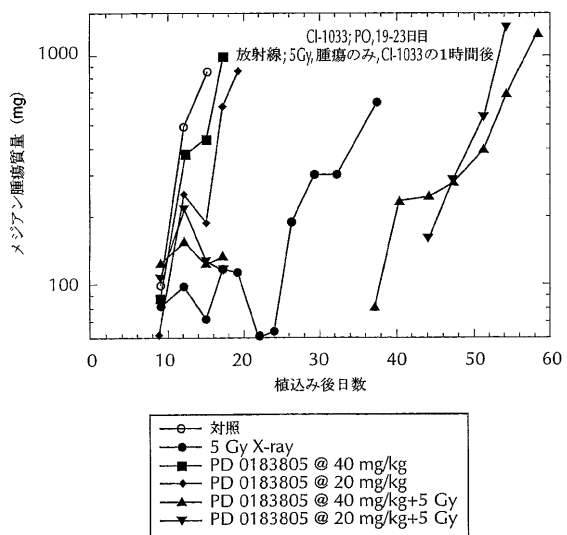
【図3】図3は、MDA-MB-468乳癌細胞についての、CI-1033と組み合わされた場合の、タキソールのスケジュール依存性を示す。

【図4】図4は、CI-1033をシスプラチンと組み合わせた場合に認められる *in vivo* スケジュール依存性を示す。

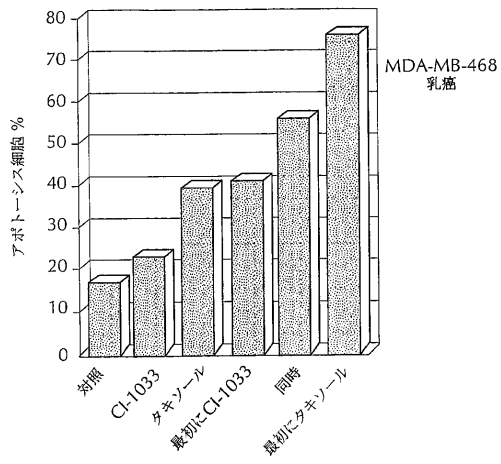
【図1】



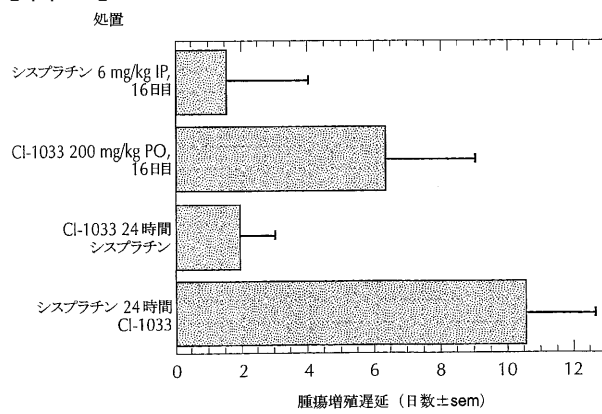
【図2】



【図 3】



【図 4】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International Application No. PCT/IB 03/03388
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/5377 A61K31/337 A61K31/70 A61K33/24 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
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 practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CIARDIELLO F ET AL: "ANTI-EPIDERMAL GROWTH FACTOR RECEPTOR DRUGS IN CANCER THERAPY" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, ASHLEY PUBLICATIONS LTD., LONDON, GB, vol. 11, no. 6, June 2002 (2002-06), pages 755-768, XP009014333 ISSN: 1354-3784 page 762 - 763, paragraph entitled "6. Small molecule epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors: clinical studies"	1,5, 7-10,13, 14
Y	page 760-761, paragraph entitled "5.1 ZD1839"	1-12,14
Y	page 762, paragraph entitled "5.3 PD-183805/CI1033"	1-12,14
--- -/---		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *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 *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* 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. *&* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
8 October 2003		23/10/2003
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 6818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Borst, M

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internatio	pplication No
PCT/IB	03/03388

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>ERLICHMAN CHARLES ET AL: "The HER tyrosine kinase inhibitor CI1033 enhances cytotoxicity of 7-ethyl-10-hydroxycamptothecin and topotecan by inhibiting breast cancer resistance protein-mediated drug efflux" CANCER RESEARCH, vol. 61, no. 2, 15 January 2001 (2001-01-15), pages 739-748, XP002257050 ISSN: 0008-5472 page 745-747, paragraph entitled "Discussion"</p>	1-6,9-14
X	<p>GIESEG MICHAEL A ET AL: "Evidence for epidermal growth factor receptor-enhanced chemosensitivity in combinations of cisplatin and the new irreversible tyrosine kinase inhibitor CI-1033" ANTI-CANCER DRUGS, vol. 12, no. 8, September 2001 (2001-09), pages 683-690, XP009018643 ISSN: 0959-4973 page 689, paragraph entitled "Conclusions", table 1</p>	1-6,9-14
X	<p>NELSON JAMES M ET AL: "Akt, MAPK (Erk1/2), and p38 act in concert to promote apoptosis in response to ErbB receptor family inhibition" JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY, vol. 276, no. 18, 4 May 2001 (2001-05-04), pages 14842-14847, XP002257051 ISSN: 0021-9258 figure 2</p>	1-6,9-14
X		15
X	<p>RAO G S ET AL: "Radiosensitization of human breast cancer cells by a novel ErbB family receptor tyrosine kinase inhibitor" INTERNATIONAL JOURNAL OF RADIATION ONCOLOGY BIOLOGY PHYSICS, 1 DEC. 2000, ELSEVIER, USA, vol. 48, no. 5, pages 1519-1528, XP002257052 ISSN: 0360-3016 figure 5, 7</p>	1-6,9-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International	Application No
PCT/IB	03/03388

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ZHANG LING ET AL: "Apoptotic sensitization in non-small cell lung cancer cells through tyrosine kinase inhibition: Possible role for cytokine signaling and non-receptor tyrosine kinases as regulators of caspase activation and NSCLC cell survival" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 42, March 2001 (2001-03), page 131 XP001154841 92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; New Orleans, LA, USA; March 24-28, 2001, March, 2001 ISSN: 0197-016X page 131	7,8
Y	CIARDIELLO F ET AL: "Antitumor effect and potentiation of cytotoxic drugs activity in human cancer cells by ZD-1839 (Iressa), an epidermal growth factor receptor-selective tyrosine kinase inhibitor" CLINICAL CANCER RESEARCH 2000 UNITED STATES, vol. 6, no. 5, 2000, pages 2053-2063, XP002257053 ISSN: 1078-0432 figure 3, 4	1-12,14
Y	SLICHENMYER WILLIAM J ET AL: "CI-1033, a pan-erbB tyrosine kinase inhibitor" SEMINARS IN ONCOLOGY, vol. 28, no. 5 Suppl. 16, October 2001 (2001-10), pages 80-85, XP009018657 ISSN: 0093-7754 page 84, paragraph entitled "Conclusions"	1-12,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB 03/03388**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT: Although claims 1-15 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5377	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/704	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7048	A 6 1 K 31/7048	
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(74)代理人 100080137

弁理士 千葉 昭男

(74)代理人 100096013

弁理士 富田 博行

(74)代理人 100092886

弁理士 村上 清

(72)発明者 エリオット, ウィリアム・レオン

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 0 3 , アン・アーバー , アンコア・コート 1 9 6 6

(72)発明者 フライ, デイヴィッド・ウィリアム

アメリカ合衆国ミシガン州 4 8 1 9 7 , イプシランティ, アシュ・コート 4 6 5 9

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA02 MA37 MA52 NA14 NA15 ZB262 ZC202 ZC752

4C086 AA01 AA02 BA02 BA08 CB22 EA10 EA11 EA17 HA12 MA02

MA04 MA37 MA52 MA66 NA14 NA15 ZB26 ZC20 ZC75

4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA04 MA57 MA72 MA86 NA14 NA15

ZB26 ZC20 ZC75