

(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2007-538105

(P2007-538105A)

(43) 公表日 平成19年12月27日(2007. 12. 27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006. 01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 41/00 (2006. 01)	A 6 1 K 41/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/337 (2006. 01)	A 6 1 K 31/337	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2007-527521 (P2007-527521)	(71) 出願人	593182956
(86) (22) 出願日	平成17年5月19日 (2005. 5. 19)		テリック, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成19年1月17日 (2007. 1. 17)		アメリカ合衆国94304カリフォルニア
(86) 国際出願番号	PCT/US2005/017960		州パロ・アルト、ポーター・ドライブ31
(87) 国際公開番号	W02005/112973		65番
(87) 国際公開日	平成17年12月1日 (2005. 12. 1)	(74) 代理人	100068526
(31) 優先権主張番号	60/572, 790		弁理士 田村 恭生
(32) 優先日	平成16年5月20日 (2004. 5. 20)	(74) 代理人	100100158
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鯨島 睦
		(74) 代理人	100098925
			弁理士 上田 敏夫
		(74) 代理人	100126778
			弁理士 品川 永敏
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 GST活性化抗癌化合物による治療による別の抗癌療法の増感および／または別の抗癌療法の副作用の改善

(57) 【要約】

哺乳動物、特にヒトを別の抗癌療法(すなわち、それぞれ単独療法または2またはそれ以上を併用して用いる、化学療法、分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法を含むGST活性化抗癌化合物による治療でない抗癌療法)に増感させ、または哺乳動物、特にヒトにおける別の抗癌療法の副作用を改善するための医薬の製造におけるGST活性化抗癌化合物の使用。これを使用するためのGST活性化抗癌化合物を含む組成物。増感有効量のGST活性化抗癌化合物を投与することにより哺乳動物、特にヒトを別の抗癌療法に増感させる方法。改善有効量のGST活性化抗癌化合物を投与することにより哺乳動物、特にヒトにおける別の抗癌療法の副作用を改善する方法。該GST活性化抗癌化合物は好ましくは米国特許No. 5,556,942の化合物、より好ましくはカンホスファミド、特にその塩酸塩である。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

哺乳動物を別の抗癌療法に増感させるための医薬の製造におけるGST活性化抗癌化合物の使用。

【請求項 2】

哺乳動物における別の抗癌療法の副作用を軽減するための医薬の製造におけるGST活性化抗癌化合物の使用。

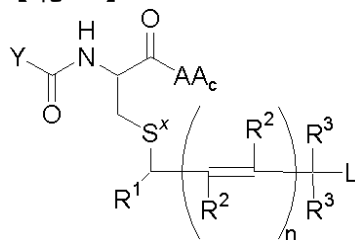
【請求項 3】

該哺乳動物がヒトである請求項1または2の使用。

【請求項 4】

該GST活性化抗癌化合物が、式：

【化 1】



[式中、Lは、細胞毒性電子吸引脱離基である；

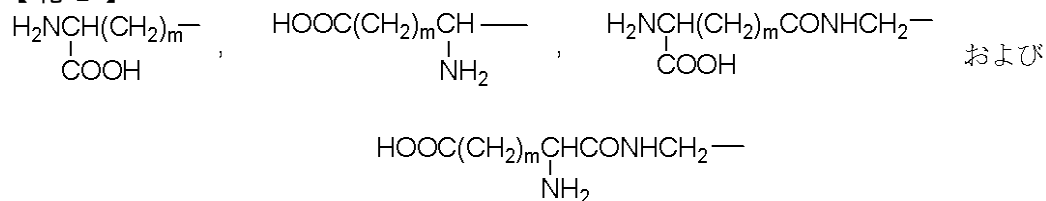
S^x は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、または $Se(=O)(=NH)-$ であるか、または $-O-C(=O)-$ 、または $-HN-C(=O)-$ である；

R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ独立してHまたは非干渉置換基である；

n は0、1、または2である；

Yは、

【化 2】



(ここで、 m は1または2である。)

からなる群から選ばれる；

AA_c は、該化合物の残りとペプチド結合を介して結合したアミノ酸である。]

で示される化合物またはそのアミド、エステル、アミド-エステル、または塩である請求項3記載の使用。

【請求項 5】

R^1 、 R^2 、および R^3 がそれぞれ独立してH、所望により置換された C_1-C_6 アルキル、所望により置換された C_6-C_{12} アリール、所望により置換された C_7-C_{12} アラルキル、シアノ、ハロ、所望により置換された C_1-C_6 アルコキシ、所望により置換された C_6-C_{12} アリールオキシ、または所望により置換された C_7-C_{12} アラルコキシである(ここで、該置換基は、ハロ、-OR、-SR、または $-NR_2$ であってよく、RはHまたは C_1-C_4 アルキルである。)請求項4記載の使用。

【請求項 6】

Lが毒素、結合可能な抗癌剤、またはホスホラミデートもしくはホスホロジアミデートマスタードであり、および/または

S^x が $-S(=O)_2-$ であり、および/または

R^1 がH、 C_1-C_4 アルキル、またはフェニルであり、および/または

10

20

30

40

50

各 R^2 が独立してHおよび C_1 - C_6 アルキルから選ばれ、および/または

各 R^3 が独立してH、 C_1 - C_4 アルキル、およびフェニルから選ばれ、および/または

n が0であり、および/または

$Y-C(=O)-$ が α -グルタミルであり、および/または

AA_c が、 $R^1 \sim R^3$ について上記したようにフェニル環上で所望により置換された、(S)-または(R)-異性体の、グリシン、フェニルグリシン、 α -アラニン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、4-アミノ酪酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、トリプトファン、およびチロシンである請求項4記載の使用。

【請求項7】

Lが、式： $-OP(=O)(NHCH_2CH_2X)_2$ または $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ (ここで、XはClまたはBrである。)であるホスホロジアミデートマスタードであり；

各 R^1 、 R^2 、および R^3 がHであり；

$Y-C(=O)-$ が α -グルタミルであり；

AA_c がグリシン、フェニルグリシン、 α -アラニン、アラニン、またはフェニルアラニンである請求項6記載の使用。

【請求項8】

Lが $-OP(=O)(N(CH_2CH_2Cl)_2)_2$ であり；

AA_c が(R)-フェニルグリシンである請求項7記載の使用。

【請求項9】

該GST活性化抗癌化合物がカンホスファミドまたはその塩である請求項8記載の使用。 20

【請求項10】

該GST活性化抗癌化合物がカンホスファミド・塩酸である請求項9記載の使用。

【請求項11】

該別の抗癌療法が化学療法、分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法の1またはそれ以上から選ばれる請求項1~10のいずれかに記載の使用。

【請求項12】

該別の抗癌療法が、アルキル化剤、抗代謝薬、天然産物、ホルモンまたはホルモンアンタゴニスト、種々の薬剤、機能的療法剤、遺伝子療法剤、アンチセンス療法剤、チロシンキナーゼインヒビター、遺伝子発現モジュレーター、表現型指向療法剤、モノクローナル抗体、イムノトキシン、ラジオイムノコンジュゲート、癌ワクチン、インターフェロン、およびインターロイキンの1またはそれ以上の投与である請求項11記載の使用。 30

【請求項13】

該別の抗癌療法が、ブスルファン、チオテパ、クロランブシル、サイクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ウラムスチン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、プロカルバジン、テモゾラミド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、メトトレキセート、ペルメトレキセド、ラルチトレキセド、トリメトレキセート、クラドリビン、クロロデオキシアデノシン、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、チオグアニン、アザシチジン、カペシタビン、シタラビン、エダトレキセート、フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、トロキサシタビン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ポルフィロマイシン、ダウノルビシン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、リポソーマルドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、バルルビシン、L-アスパラギナーゼ、PEG-L-アスパラギナーゼ、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、テニポシド、フルオキシメステロン、テストラクトン、ピカルタミド、シプロテロン、フルタミド、ニルタミド、アミノグルテチミド、アナストロゾール、メキセメスタン、ホルメスタン、レトロゾール、デキサメサゾン、プレドニゾン、ジメチルスチルベストロール、フルベストラント、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフィン、ブセレリン、ゴセレリン、ロイプロリド、トリプトレリン、メドロキシプロゲステロンアセテ 40 50

ート、メゲストロールアセテート、レボチロキサン、リオチロニン、アルトレタミン、アルセニックトリオキシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、レバミゾール、マイトタン、オクトレオチド、プロカルバジン、スラミン、タリドミド、レナリドミド、メトクスサレン、ナトリウムポリフィマー、ポリテゾミブ、エルロチニブ・塩酸、ゲフィチニブ、イマチニブメシレート、セマキサニブ、アダパレン、ベキサロテン、トランス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、N-(4-ヒドロキシフェニル)レチナミド、アテムツズマブ、ペバシズマブ、セツキシマブ、イブリットモマブチウキセタン、リツキシマブ、トラスツズマブ、ゲムツズマブオゾガミシン、¹³¹I-トシツモマブ、インターフェロン-_{2a}、インターフェロン-_{2b}、アルデスロイキン、デニロイキンジフチトックス、およびオプレルヴェキンの1またはそれ以上の投与である請求項12記載の使用。

10

【請求項14】

該別の抗癌療法が、所望によりさらにゲムシタピンまたはタキサンと組み合わせたプラチナ化合物；ゲムシタピン；タキサン；アントラサイクリン；所望によりさらにカペシタピンまたはフルオロウラシル/ロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン；およびさらにピンカルカロイドと組み合わせたゲムシタピンまたはプラチナ化合物の投与である請求項12記載の使用。

【請求項15】

該別の抗癌療法がシスプラチンまたはカルボプラチンの投与である請求項14記載の使用。

【請求項16】

該別の抗癌療法が単独療法としてシスプラチンまたはカルボプラチンの投与である請求項15記載の使用。

20

【請求項17】

該別の抗癌療法が、化学療法、分子標的療法、生物学的療法、または放射線療法の2またはそれ以上の投与である請求項12記載の使用。

【請求項18】

該別の抗癌療法が2またはそれ以上の化学療法剤の投与である請求項12記載の使用。

【請求項19】

別の抗癌療法が放射線療法を含む請求項11記載の使用。

【請求項20】

別の抗癌療法が放射線療法を含む請求項19記載の使用。

30

【請求項21】

該GST活性化抗癌化合物の投与が1～35日間隔で該GST活性化抗癌化合物の通常の治療量の約5～50%、特に約10～50%である請求項1～20のいずれかに記載の使用。

【請求項22】

該投与が1～5週間隔、特に1、2、3、または4週間隔である請求項21記載の使用。

【請求項23】

該GST活性化抗癌化合物がカンホスファミド・塩酸であり、該投与が1～5週間隔、特に1、2、3、または4週間隔で約125～450mg/m²である請求項21記載の使用。

【請求項24】

GST活性化抗癌化合物を含む、哺乳動物を別の抗癌療法に増感させるための医薬組成物。

40

【請求項25】

GST活性化抗癌化合物を含む、哺乳動物における別の抗癌療法の副作用を改善するための医薬組成物。

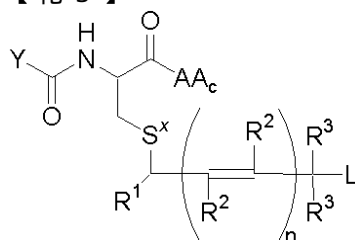
【請求項26】

該哺乳動物はヒトは請求項24または25に記載の組成物。

【請求項27】

該GST活性化抗癌化合物が式：

【化 3】



[式中、Lは、細胞毒性電子吸引脱離基である；

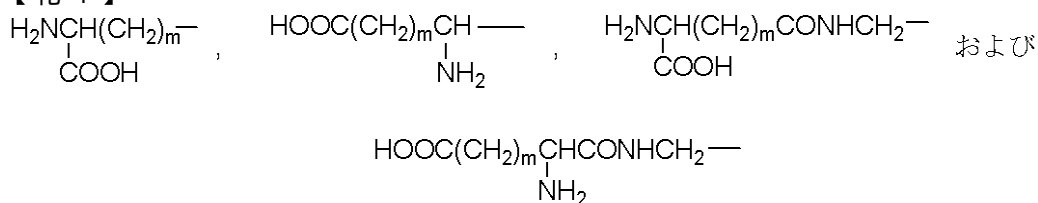
S^x は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、または $Se(=O)(=NH)-$ であるか、または $-O-C(=O)-$ 、または $-HN-C(=O)-$ である；

R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ独立してHまたは非干渉置換基である；

n は0、1、または2である；

Yは、

【化 4】



20

(ここで、 m は1または2である。)

からなる群から選ばれる；

AA_cは、該化合物の残りとペプチド結合を介して結合したアミノ酸である。]

で示される化合物またはそのアミド、エステル、アミド-エステル、または塩である請求項26記載の組成物。

【請求項 2 8】

R^1 、 R^2 、および R^3 がそれぞれ独立してH、所望により置換された C_1-C_6 アルキル、所望により置換された C_6-C_{12} アリール、所望により置換された C_7-C_{12} アラルキル、シアノ、ハロ、所望により置換された C_1-C_6 アルコキシ、所望により置換された C_6-C_{12} アリールオキシ、または所望により置換された C_7-C_{12} アラルコキシである(ここで、該置換基は、ハロ、-OR、-SR、または $-NR^2$ であってよく、RはHまたは C_1-C_4 アルキルである。)請求項27記載の組成物。

30

【請求項 2 9】

Lが毒素、結合可能な抗癌剤、またはホスホラミデートもしくはホスホロジアミデートマスタードであり、および/または

S^x が $-S(=O)_2-$ であり、および/または

R^1 がH、 C_1-C_4 アルキル、またはフェニルであり、および/または

各 R^2 が独立してHおよび C_1-C_6 アルキルから選ばれ、および/または

40

各 R^3 が独立してH、 C_1-C_4 アルキル、およびフェニルから選ばれ、および/または

n が0であり、および/または

Y-C(=O)-が -グルタミルであり、および/または

AA_c が、 $R^1 \sim R^3$ について上記したようにフェニル環上で所望により置換された、(S)-または(R)-異性体の、グリシン、フェニルグリシン、-アラニン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、4-アミノ酪酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、トリプトファン、およびチロシンである請求項27記載の組成物。

【請求項 3 0】

Lが、式： $-OP(=O)(NHCH_2CH_2X)_2$ または $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ (ここで、XはClまたはBrである。)であるホスホロジアミデートマスタードであり；

50

各 R^1 、 R^2 、および R^3 が H であり；

$Y-C(=O)-$ が $-$ グルタミン酸であり；

AA_c がグリシン、フェニルグリシン、 $-$ アラニン、アラニン、またはフェニルアラニンである請求項29記載の組成物。

【請求項 3 1】

L が $-OP(=O)(N(CH_2CH_2Cl)_2)_2$ であり；

AA_c が (R)-フェニルグリシンである請求項30記載の組成物。

【請求項 3 2】

該 GST 活性化抗癌化合物がカンホスファミドまたはその塩である請求項31記載の組成物

10

【請求項 3 3】

該 GST 活性化抗癌化合物がカンホスファミド・塩酸である請求項32記載の組成物。

【請求項 3 4】

増感有効量の GST 活性化抗癌化合物を投与することを含む、哺乳動物を別の抗癌療法に増感させる方法。

【請求項 3 5】

改善有効量の GST 活性化抗癌化合物を投与することを含む哺乳動物の別の抗癌療法の副作用を改善する方法。

【請求項 3 6】

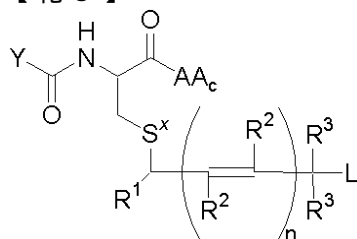
該哺乳動物がヒトである請求項34または35に記載の方法。

20

【請求項 3 7】

該 GST 活性化抗癌化合物が式：

【化 5】



30

[式中、 L は、細胞毒性電子吸引脱離基である；

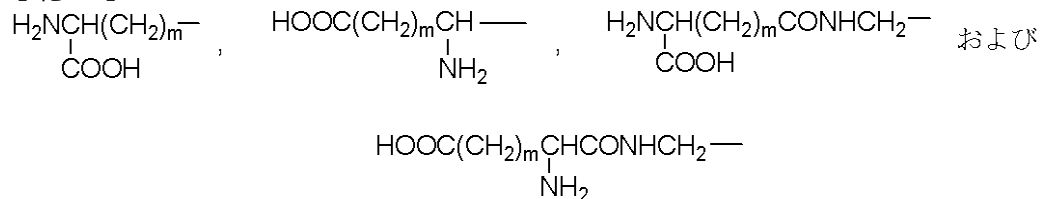
S^x は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、または $Se(=O)(=NH)-$ であるか、または $-O-C(=O)-$ 、または $-HN-C(=O)-$ である；

R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ独立して H または非干渉置換基である；

n は 0、1、または 2 である；

Y は、

【化 6】



40

(ここで、 m は 1 または 2 である。)

からなる群から選ばれる；

AA_c は、該化合物の残りとペプチド結合を介して結合したアミノ酸である。]

で示される化合物またはそのアミド、エステル、アミド-エステル、または塩である請求項36記載の方法。

【請求項 3 8】

50

R^1 、 R^2 、および R^3 がそれぞれ独立してH、所望により置換された C_1 - C_6 アルキル、所望により置換された C_6 - C_{12} アリール、所望により置換された C_7 - C_{12} アラルキル、シアノ、ハロ、所望により置換された C_1 - C_6 アルコキシ、所望により置換された C_6 - C_{12} アリールオキシ、または所望により置換された C_7 - C_{12} アラルコキシである(ここで、該置換基は、ハロ、-OR、-SR、または-NR₂であってよく、RはHまたは C_1 - C_4 アルキルである。)請求項37記載の方法。

【請求項39】

Lが毒素、結合可能な抗癌剤、またはホスホラミデートもしくはホスホロジアミデートマスタードであり、および/または

S^x が-S(=O)₂-であり、および/または

R^1 がH、 C_1 - C_4 アルキル、またはフェニルであり、および/または

各 R^2 が独立してHおよび C_1 - C_6 アルキルから選ばれ、および/または

各 R^3 が独立してH、 C_1 - C_4 アルキル、およびフェニルから選ばれ、および/または

nが0であり、および/または

Y-C(=O)-が -グルタミルであり、および/または

AA_cが、 $R^1 \sim R^3$ について上記したようにフェニル環上で所望により置換された、(S)-または(R)-異性体の、グリシン、フェニルグリシン、 -アラニン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、4-アミノ酪酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、トリプトファン、およびチロシンである請求項37記載の方法。

【請求項40】

Lが、式： $-OP(=O)(NHCH_2CH_2X)_2$ または $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ (ここで、XはClまたはBrである。)であるホスホロジアミデートマスタードであり；

各 R^1 、 R^2 、および R^3 がHであり；

Y-C(=O)-が -グルタミルであり；

AA_cがグリシン、フェニルグリシン、 -アラニン、アラニン、またはフェニルアラニンである請求項39記載の方法。

【請求項41】

Lが $-OP(=O)(N(CH_2CH_2Cl)_2)_2$ であり；

AA_cが(R)-フェニルグリシンである請求項40記載の方法。

【請求項42】

該GST活性化抗癌化合物がカンホスファミドまたはその塩である請求項41記載の方法。

【請求項43】

該GST活性化抗癌化合物がカンホスファミド・塩酸である請求項42記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は抗癌療法に関する。

【背景技術】

【0002】

抗癌療法の目的は、癌細胞の増殖、侵入、転移、および最終的にその宿主生物、例えばヒトまたは他の哺乳動物の殺滅を抑制することである。細胞増殖は多くの正常細胞ならびに癌細胞の特徴であるので、ほとんどの抗癌療法は正常細胞、特に骨髄や粘膜細胞のような代謝回転速度の急速なものにも毒性作用を有する。したがって、有効な抗癌療法を選ぶ目的は、癌細胞に顕著な増殖阻害または制御作用を有し、宿主に対する毒性作用が最小限の療法を見いだすことである。ほとんどの有効な療法において用いる薬剤はすべての癌細胞を阻害し、絶滅させることができるが、正常細胞を十分に保存し、宿主が正常もしくは少なくとも十分な生活機能および質に戻るのを可能にする。抗癌療法には、すべての分裂細胞を標的にする抗増殖剤(典型的には低分子)を用いる「古典的」化学療法；癌細胞を特異的に標的化するように設計された分子標的療法、例えば遺伝子療法、アンチセンス療法、およびエルロチニブ塩酸、ゲフィチニブ、およびイマチニブメシレートのような薬剤を

10

20

30

40

50

用いる癌細胞の分子機能を変化させるよう設計された機能的療法；モノクローナル抗体、イムノトキシン、ラジオイムノコンジュゲート、および癌ワクチンを用いる療法のような癌細胞のユニークな表現型を標的にするよう設計された表現型指向療法；インターロイキン2およびインターフェロン のようなサイトカインを用いる生物学的療法；および放射線療法が含まれる。

【0003】

しかしながら、最初の有効な抗癌化合物は1940年代に臨床試験に供されたが、初期の治療結果は失望すべきものであった。急性リンパ球性白血病および成人リンパ腫の寛解は、単一薬剤、例えばナイトロジェンマスタード、抗葉酸剤、コルチコステロイド、およびビンカルカロイドを用いて得られたが、反応はしばしば部分的で短期間だけであり、再発は元の薬剤に対する耐性に関連した。特定の単一薬剤に対する初期の耐性は頻繁であり、最初に反応性の癌でも、おそらく異種ポピュレーションからの予め存在する耐性癌細胞の選択および耐性突然変異率の増加により、しばしば薬剤曝露後に耐性獲得を示す。これは、2、3の例外はあるが癌が併用療法のみによって治癒する臨床観察結果と一致する。癌は、しばしば抗癌療法に耐性(初期療法コース中に反応を示さない)または難治性(初期反応を示した後、再発し、その後の治療コースで反応を示さない)であることを特徴とする。ある抗癌剤、例えばシスプラチンのようなプラチナ抗癌化合物に対する耐性は、しばしば同じクラスの他の薬剤、例えばカルボプラチンのような他のプラチナ化合物に対する交差耐性に関連する。多剤(pleiotropic drug)耐性とも呼ばれる多剤(multiple drug)耐性は、ある薬剤を用いる治療がその薬剤とそのクラスの他の薬剤だけでなく関連のない薬剤に対する薬剤をもたらず現象である。

【0004】

抗癌療法、特に化学療法は、しばしば種々の重要な理由により併用される。第1に、2またはそれ以上の非交差耐性療法を用いる治療は耐性クローンの形成を抑制し、第2に、増殖の異なる期(静止期- G_0 、分裂後期 G_1 、DNA合成期-S、分裂前期- G_2 、および分裂期-M)の細胞に対して活性な2またはそれ以上の療法の併用は分裂の遅い細胞、および活発に分裂する細胞を殺滅し、および/または細胞をより活発な分裂期に誘導し、多くの抗癌療法により感受性にし、そして第3に、該併用は単一の生化学的経路中の異なる経路または異なる工程に作用することにより生化学的増強効果を生じ得る。特に、該療法の毒性が重複しないときは、2またはそれ以上の療法は全量またはほぼ全量で用いてよく、各療法の有効性は併用において維持されるであろう。すなわち、骨髄抑制薬に、非骨髄抑制薬、例えばビンカルカロイド、プレドニゾン、およびブレオマイシンを追加してよく、併用化学療法は、単一薬剤で治癒しない多くの癌に対して開発されてきた。化学療法、分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法の2またはそれ以上の併用も知られ、用いられる。種々のメカニズムの異なる抗癌療法の存在は非交差耐性療法を見いだしうることを示唆するが、癌細胞は多剤耐性をもたらず種々のメカニズムを有することが知られている。これらの耐性メカニズムが、転移性結腸癌および前立腺癌のような一般的な癌を併用療法で治癒させることができない一因である。

【0005】

実質的にすべての抗癌療法の欠点は、癌を治療している患者に抗癌療法によって生じる望ましくない作用である副作用が生じることである。脱毛症(プラチナ化合物、タキサン、およびアントラサイクリンで治療した患者に一般的である)のようないくつかの作用は患者の身体的健康に対する作用が小さいが、ほとんど他の作用、例えば悪心、嘔吐、および好中球減少症(プラチナ化合物で治療した患者に一般的である)は、その発生が望ましい量の抗癌療法で患者を治療できること、および/または抗癌療法を受ける患者の意欲を制限する。保護剤および補助剤(下記段落[0036]に記載する)および制吐薬を用いていくつかの抗癌療法の副作用をいくらか改善することができるが、多くの場合、抗癌療法は癌細胞自身に対する最大効果がある量ではなく、該療法の副作用が耐えられるか治療できる量である最大耐容用量で投与される。

【0006】

抗癌化学療法および生物学的療法ならびにその副作用の考察、および適切な治療プロトコールの例は、Cancer Chemotherapy and Biotherapy: Principles and Practice、第3版(2001)、Chabner and Longo編、およびHandbook of Cancer Chemotherapy、第6版(2003)、Skeel編(共にLippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、Pennsylvania、U.S.A.)といった本にみることができ、抗癌療法の投薬計画、特に化学療法は、例えば、National Cancer Institute (www.cancer.gov)、American Society for Clinical Oncology (www.asco.org)、およびNational Comprehensive Cancer Network (www.nccn.org)により維持されているWebサイトにみることができよう。

【0007】

グルタチオン(GSH)(その還元型)は式： $-L-Glu-L-Cys-Gly$ で示されるトリペプチドである。還元グルタチオンは、細胞の酸化還元状態の維持に中心的役割を有し、グルタチオンS-トランスフェラーゼ(GST)の不可欠な基質でもある。GSTは、細胞内に導入される外来物質の代謝および無毒化を調節するアイソザイムのスーパーファミリーとして哺乳動物中に存在する。一般的に、GSTは外来物質(抗癌剤を含む)の無毒化を促進することができるが、ある種の前駆体を毒性物質に変換することもできる。アイソザイムGST P1-1は多くの癌細胞、例えば卵巣癌、非小細胞肺癌、乳癌、結腸直腸癌、膵臓癌、およびリンパ腫組織に構成的に発現する(乳癌、肺癌、肝臓癌、および結腸直腸癌由来のヒト癌標本の75%以上がGST P1-1を発現すると報告されている)。GST P1-1は、しばしば多くの化学療法剤で治療した後の腫瘍に過剰発現し、これら薬剤に耐性を発現した癌細胞に見られる。

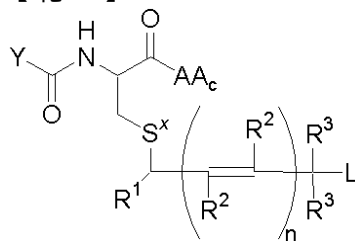
10

【0008】

米国特許No.5,556,942[およびPCT公開公報W0 95/09865]は、式：

20

【化1】



[式中、Lは、電子吸引脱離基である；

30

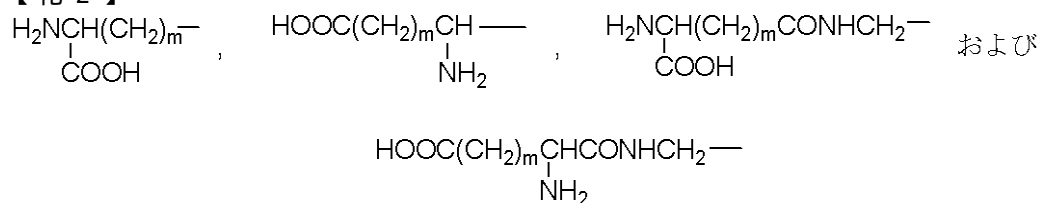
S^x は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、または $Se(=O)(=NH)-$ であるか、または $-O-C(=O)-$ 、または $-HN-C(=O)-$ である；

R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ独立してHまたは非干渉置換基である；

n は0、1、または2である；

Yは、

【化2】



40

(ここで、 m は1または2である。)

からなる群から選ばれる；

AA_c は、該化合物の残りとペプチド結合を介して結合したアミノ酸である。]

で示される化合物、またはそのアミド、エステル、または塩、ならびにその合成方法を開示する。

【0009】

該特許化合物は、適合性GSTアイソザイムを含む、骨髄中のGM先祖細胞レベルを同時に

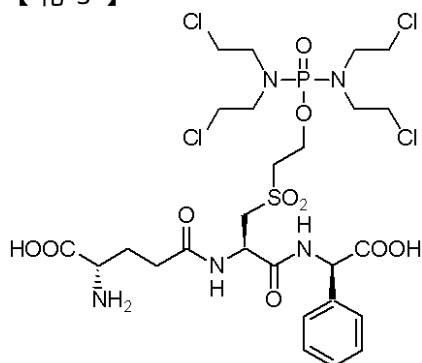
50

上昇させる、標的組織を選択的に治療するのに有用な薬剤であると記載されている。Lについて開示された態様は、ホスホラミデートおよびホスホロジアミデートマスタードを含む、望ましくない細胞に細胞毒性がある薬剤を製造する方法を含む。

【0010】

該特許で同定されたある化合物は、式：

【化3】



10

を有する。それは該特許においてTER 286と呼ばれ、 α -グルタミル- β -アミノ- γ -(2-エチル-N,N,N,N-テトラ(2'-クロロ)エチルホスホラミデート)スルホニル)プロピオニル-(R)-(-)-フェニルグリシンと名付けられている。この化合物は、後にTLK286とよばれ、CAS名、L- α -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-アラニル-2-フェニル-(2R)-グリシンを有する。中性化合物として、その承認された国際一般名はカンホスファミドであり、その塩酸酸付加塩としてその米国一般名はカンホスファミド・塩酸である。カンホスファミドおよびその塩は、GST P1-1の作用により活性化され、GST A1-1により細胞毒性ホスホロジアミデートマスタード部分を放出する抗癌化合物である。

20

【0011】

In vitroにおいて、カンホスファミドは、ともにその親細胞系よりGST P1-1を過剰発現する、ドキソルビシンに対する耐性で選択したM6709 ヒト結腸癌細胞系およびサイクロホスファミドに対する耐性で選択したMCF-7 ヒト乳癌細胞系により効力があることが示され、高、中、および低レベルのGST P1-1を有するよう操作されたM7609のネズミ異種移植片においてカンホスファミド・塩酸の有効性はGST P1-1のレベルと正の相関があった(Morgan et al., Cancer Res., 58: 2568 (1998))。

30

【0012】

カンホスファミド・塩酸は、現在、卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌を治療するための複数の臨床試験において評価されつつある。カンホスファミド・塩酸は、非小細胞肺癌および卵巣癌の患者において有意な単一薬剤抗腫瘍活性と生存の改善が、また結腸直腸癌および乳癌において単一薬剤抗腫瘍活性が証明されている。in vitro細胞培養および腫瘍生検からの証拠は、カンホスファミドがプラチナ、パクリタキセル、およびドキソルビシン(Rosario et al., Mol. Pharmacol., 58:167 (2000))およびゲムシタビンとも非交差耐性であることを示す。カンホスファミド・塩酸で治療された患者は、臨床的に有意な血液学的毒性の発生率が非常に低いことを示す。

40

【0013】

米国特許5,556,942に具体的に記載されている他の化合物には、GST M1a-1aにより活性化されるTLK231 (TER 231)、L- α -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-アラニル-グリシン；GST A1-1により活性化されるTLK303 (TER 303)、L- α -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-アラニル-2-フェニル-(2S) アラニン；GST P1-1により活性化されるTLK296 (TER 296)、L- α -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-フェニルアラニル-グリシン；およびTLK297 (TER 297)、L- α -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチ

50

ル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-フェニルアラニル-2-フェニル-(2R)-グリシン、およびそれらの塩がある。

【0014】

抗癌療法は着実に進歩しているが、現在最高の療法でも必ずしも初期に有効ではなく、しばしば治療後に無効になり、しばしば重大な副作用を伴うという事実があり、改良された抗癌療法が常に求められている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0015】

本発明の第1の目的は、哺乳動物、特にヒトを、別の抗癌療法、すなわちGST活性化抗癌化合物を用いる治療でない抗癌療法(化学療法、分子標的療法、生物学的療法、または放射線療法(それぞれ単独療法または2以上を組み合わせる)を含む)、に増感(sensitizing)させるための医薬を製造するためのGST活性化抗癌化合物の使用である。 10

【0016】

本発明の第2の目的は、哺乳動物、特にヒトにおける別の抗癌療法の副作用を改善する医薬を製造するためのGST活性化抗癌化合物の使用である。

【0017】

本発明の第3の目的は、GST活性化抗癌化合物および所望により賦形剤を含む、哺乳動物、特にヒトを別の抗癌療法に増感させるための医薬組成物である。

【0018】

本発明の第4の目的は、GST活性化抗癌化合物および所望により賦形剤を含む、哺乳動物、特にヒトにおける別の抗癌療法の副作用を改善するための医薬組成物である。 20

【0019】

本発明の第5の目的は、哺乳動物に増感有効量(sensitizing effective amount)のGST活性化抗癌化合物を投与することを含む、哺乳動物、特にヒトを別の抗癌療法に増感させる方法である。

【0020】

本発明の第6の目的は、哺乳動物に改善有効量のGST活性化抗癌化合物を投与することを含む、哺乳動物、特にヒトにおける別の抗癌療法の副作用を改善する方法である。

【0021】

本発明の好ましい態様(上記段落[0015]~[0020]に記載の本発明の使用、組成物、および方法の好ましい態様)において、GST活性化抗癌化合物は1またはそれ以上のGSTアイソザイムのインヒビター、特に不可逆的インヒビターである化合物であり、および/または米国特許5,556,942の化合物、特にカンホスファミドまたはそのアミド、エステル、アミド/エステル、または塩、特にカンホスファミドまたはその塩、特にカンホスファミド・塩酸であり、GST活性化抗癌化合物による増感および/または改善に用いることができるこれらの選択および好ましい別の抗癌療法は本明細書および本願の請求項2~23の特徴により特徴づけられる。 30

【0022】

本発明の詳細な態様において、本発明の増感療法は、500mg/m²またはそれ以上の用量での、カンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸によるオキサリプラチンに対する増感を除き、および/またはカンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸によるパクリタキセルに対する増感またはタキサンに対する増感を除き、および/またはカンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸による増感を除く。 40

【0023】

本発明の別の詳細な態様において、該改善療法は、500mg/m²またはそれ以上の用量での、カンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸による別の抗癌療法の副作用の改善を除く。

(本発明の実施方法)

GST活性化抗癌化合物

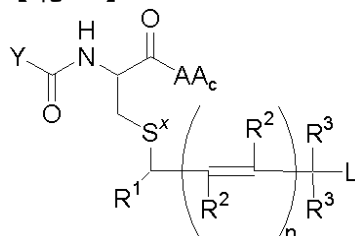
【0024】

「GST活性化抗癌化合物」は、細胞毒性部分が1またはそれ以上のGSTアイソザイムの存在下でグルタチオンまたはグルタチオン類似体から開裂により放出されるように細胞毒性部分と化学結合したグルタチオンまたはグルタチオン類似体を含む化合物である。

【0025】

適切なそのような化合物には米国特許5,556,942に開示のものが含まれ、式：

【化4】



10

[式中、Lは、細胞毒性電子吸引脱離基である；

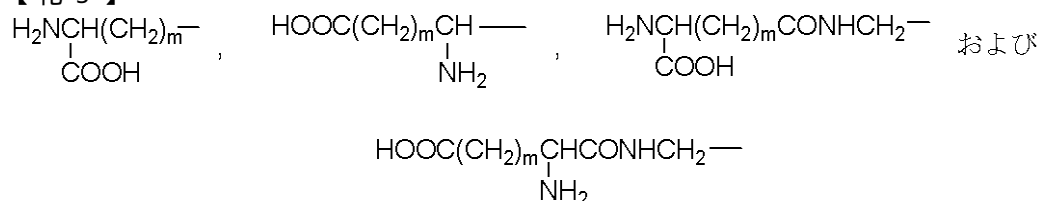
S^x は、 $-S(=O)-$ 、 $-S(=O)_2-$ 、 $-S(=NH)-$ 、 $-S(=O)(=NH)-$ 、 $-S^+(C_1-C_6 \text{ アルキル})-$ 、 $-Se(=O)-$ 、 $-Se(=O)_2-$ 、 $-Se(=NH)-$ 、または $Se(=O)(=NH)-$ であるか、または $-O-C(=O)-$ 、または $-HN-C(=O)-$ である；

R^1 、 R^2 、および R^3 はそれぞれ独立してHまたは非干渉置換基、例えばH、所望により置換された C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル、tert-ブチル、シクロヘキシルなど)、所望により置換された C_6-C_{12} アリール (例えば、フェニル、ナフチル、ピリジルなど)、所望により置換された C_7-C_{12} アラルキル (例えば、ベンジル、フェニルエチル、2-ピリジリエチルなど)、シアノ、ハロ、所望により置換された C_1-C_6 アルコキシ、所望により置換された C_6-C_{12} アリールオキシ、または所望により置換された C_7-C_{12} アラルコキシであり、ここで所望による置換基はハロ、 $-OR$ 、 $-SR$ 、または $-NR_2$ であってよく、ここで、RはHまたは C_1-C_4 アルキルである；

nは0、1、または2である；

Yは、

【化5】



30

(ここで、mは1または2である。)

からなる群から選ばれる；

AA_c は、該化合物の残りとペプチド結合を介して結合したアミノ酸である。]

で示される化合物またはそのアミド、エステル、アミド-エステル、またはこれら化合物すべての塩である。

【0026】

好ましい態様において、以下の選択の1またはそれ以上を満たす：

Lは、毒素、例えばリシンまたはジフテリア毒素、結合可能な抗癌剤、例えばドキソルピシンまたはダウノルピシン、またはホスホラミデートまたはホスホロジアミデートマスタード、特に式： $-OP(=O)(NHCH_2CH_2X)_2$ または $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ 、特に式： $-OP(=O)(N(CH_2CH_2X)_2)_2$ (ここで、XはClまたはBr、特にClである。)のホスホロジアミデートマスタードである；

S^x は $S(=O)_2-$ である；

R^1 はH、 C_1-C_4 アルキル、またはフェニル、特にHまたはフェニル、特にHである；

50

各 R^2 は独立してHおよび C_1 - C_6 アルキルから選ばれ、特にHである；

各 R^3 は独立してH、 C_1 - C_4 アルキル、およびフェニルから選ばれ、特にHである；

nは0である；

Y-C(=O)-は -グルタミル、特にL- -グルタミルである；

AA_c は、(S)または(R)異性体の、 $R^1 \sim R^3$ について上記のようなフェニル環上で所望により置換された、グリシン、フェニルグリシン、 -アラニン、アラニン、フェニルアラニン、バリン、4-アミノ酪酸、アスパラギン酸、ヒスチジン、トリプトファン、およびチロシン、特にグリシン、フェニルグリシン、 -アラニン、アラニン、またはフェニルアラニン、および特に(R)-フェニルグリシンである。

【0027】

これら化合物の適切なアミドおよびエステルは、1または両方のカルボキシル基がアミド化またはエステル化されて C_1 - C_6 アルキルまたはアルケニル、 C_6 - C_{10} アリール、または C_7 - C_{12} アラルキルアミドまたはエステルを形成し、アルキルまたアリール基が非干渉置換基、例えばハロ、アルコキシ、またはアルキルアミノで所望により置換されていてよいものを含む。該アミドおよびエステルはモノアミドまたはジアミド、モノエステルまたはジエステル、またはモノアミド-モノエステルであってよい。適切な塩(包括的リストについてはBerge et al., J. Pharm. Sci., 66:1 (1971)参照)は、無機塩基(例えば、水酸化ナトリウムおよび水酸化カルシウム)または有機塩基(例えば、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミン)が該カルボキシル基と反応するときに形成されるもの、および無機酸(例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびクロロスルホン酸)または有機酸(例えば、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、フマル酸、または酒石酸、およびアルカン-またはアレンスルホン酸、例えばメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、置換ベンゼンスルホン酸、例えばクロロベンゼンスルホン酸およびトルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、および置換ナフタレンスルホン酸、ナフタレンジスルホン酸および置換ナフタレンジスルホン酸、およびカンファースルホン酸)が反応しアミン基の酸付加塩を形成するときに形成されるものがある。

【0028】

これら化合物およびその誘導体の製造は、当業者によく知られた、および米国特許No. 5,556,942に記載の方法により行うことができよう。

【0029】

特に好ましいGST活性化抗癌化合物は、カンホスファミド(すなわち、L- -グルタミル-3-[[2-[[ビス[ビス(2-クロロエチル)アミノ]ホスフィニル]オキシ]エチル]スルホニル]-L-アラニル-2-フェニル-(2R)-グリシン)またはその塩、特にカンホスファミド・塩酸である。

【0030】

卵巣癌、乳癌、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌を含む多くの癌の単独療法として、カンホスファミド・塩酸は、1回/週および1回/3週で $400 \sim 1000 \text{ mg/m}^2$ 体表面積の用量で静脈内注入されてきた。

【0031】

シスプラチン(75 および 100 mg/m^2)との併用療法として、カンホスファミド・塩酸は、3週間隔で 750 および 1000 mg/m^2 で投与されてきた。カルボプラチン(AUC 5または 6 mg/mLmin)との併用療法として、カンホスファミド・塩酸は3~4週間隔で500、750、および 960 mg/m^2 で投与されてきた。ドセタキセル(75 mg/m^2)との併用療法として、カンホスファミド・塩酸は、3週間隔で500、750、および 960 mg/m^2 で投与されてきた。リポソーマルドキソルビシン(40 または 50 mg/m^2)との併用療法として、カンホスファミド・塩酸は4週間隔で500、750、および 960 mg/m^2 で投与されてきた。パクリタキセル(200 mg/m^2)およびカルボプラチン(AUC 6 mg/mLmin)との併用療法として、カンホスファミド・塩酸は、3週間隔で400、500、750、および 1000 mg/m^2 で投与されてきた。

別の抗癌療法

10

20

30

40

50

【 0 0 3 2 】

「別の抗癌療法」は、GST活性化抗癌化合物で治療しない抗癌療法であり、特に上記段落[0024]～[0029]に開示の化合物で治療しない抗癌療法である。そのような「別の抗癌療法」には、化学療法、分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法が含まれる。これら療法は単独療法としてまたは併用療法で用いられるものである。

【 0 0 3 3 】

化学療法剤には、

アルキルスルホネート、例えばブスルファン、
エチレンイミン誘導体、例えばチオテパ、
ナイトロジェンマスタード、例えばクロランブシル、サイクロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、およびウラムスチン、
ニトロソウレア、例えばカルムスチン、ロムスチン、およびストレプトゾシン、
トリアゼン、例えばダカルバジン、プロカルバジン、およびテモゾラミド、および
プラチナ化合物、例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、およびピコプラチン
を含むアルキル化剤；

抗葉酸剤、例えばメトトレキセート、ベルメトトレキセド、ラルチトレキセド、およびトリメトトレキセート、
プリン類似体、例えばクラドリビン、クロロデオキシアデノシン、クロファラビン、フルダラビン、メルカプトプリン、ペントスタチン、およびチオグアニン、
ピリミジン類似体、例えばアザシチジン、カベシタビン、シタラビン、エダトレキセート、
フロクスウリジン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、およびトロキサシタビン
を含む抗代謝薬；

抗腫瘍抗生物質、例えばブレオマイシン、ダクチノマイシン、ミトラマイシン、マイトマイシン、ミトキサントロン、ポルフィロマイシン、およびアントラサイクリン、例えばダウノルビシン(リボソーマルダウノルビシンを含む)、ドキソルビシン(リボソーマルドキソルビシンを含む)、エピルビシン、イダルビシン、およびバルルビシン、
酵素、例えばL-アスパラギナーゼおよびPEG-L-アスパラギナーゼ、
微小管ポリマー安定化剤、例えばタキサン：パクリタキセルおよびドセタキセル、
分裂阻害剤、例えばピンカアルカロイド：ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、
およびビノレルビン、
トポイソメラーゼI阻害剤、例えばカンプトテシン：イリノテカンおよびトポテカン、および
トポイソメラーゼII阻害剤、例えばアムサクリン、エトポシド、およびテニポシド
を含む天然産物；

アンドロゲン、例えばフルオキシメステロンおよびテストラクトン、
抗アンドロゲン、例えばピカルタミド、シプロテロン、フルタミド、およびニルタミド、
アロマターゼインヒビター、例えばアミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ホルメスタン、およびレトロゾール、
コルチコステロイド、例えばデキサメサゾンおよびプレドニゾン、
エストロゲン、例えばジメチルスチルベストロール、
抗エストロゲン、例えばフルベストラント、ラロキシフェン、タモキシフェン、およびトレミフィン、
LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト、例えばブセレリン、ゴセレリン、ロイプロリド、
およびトリプトレリン、
プロゲスチン、例えばメドロキシプロゲステロンアセテートおよびメゲストロールアセテート、および
甲状腺ホルモン、例えばレボチロキサンおよびリオチロニン
を含むホルモンおよびホルモンアンタゴニスト；および

アルトレタミン、アルセニクトリオキシド、硝酸ガリウム、ヒドロキシウレア、メバ

ミゾール、マイトタン、オクトレオチド、プロカルバジン、スラミン、タリドミド、レナリドミド、光力学的化合物、例えばメトクスサレンおよびナトリウムポルフィマー、およびプロテオソームインヒビター、例えばボルテゾミブを含む種々の薬剤(miscellaneous agent)が含まれる。

【0034】

分子標的療法には、
遺伝子療法剤、
アンチセンス療法剤、
チロシンキナーゼインヒビター、例えばエルロチニブ・塩酸、ゲフィチニブ、イマチニブ
メシレート、およびセマキシニブ、および
遺伝子発現モジュレーター、例えばレチノイドおよびレキシノイド、例えばアダパレン、
ベキサロテン、トランス-レチノイン酸、9-シス-レチノイン酸、およびN-(4-ヒドロキシ
フェニル)レチナミド
を含む機能的療法剤；

モノクローナル抗体、例えばアレムツズマブ、ベパシズマブ、セツキシマブ、イブリツ
モマブチウキセタン、リツキシマブ、およびトラスツズマブ、
イムノトキシン、例えばゲムツズマブオゾガミシン、
ラジオイムノコンジュゲート、例えば¹³¹I-トシツモマブ、および
癌ワクチン

を含む表現型指向療法剤
が含まれる。

【0035】

生物学的療法剤には、
インターフェロン、例えばインターフェロン-_{2a}およびインターフェロン-_{2b}、および
インターロイキン、例えばアルデスロイキン、デニロイキンジフチトックス、およびオプ
レルヴェキンが含まれる。

【0036】

癌細胞に作用することを意図したこれら薬剤に加えて、抗癌療法には、
細胞保護剤、例えばアミフォスチン、デクスラゾキサン、およびメスナ、
ホスホネート、例えばパミドロネートおよびゾレドロン酸、および
刺激因子、例えばエポエチン、ダルベオベチン、フィルグラスチム、PEG-フィルグラスチ
ム、およびサルグラモスチム
を含む保護剤または補助薬が含まれる。

【0037】

GST活性化抗癌化合物を用いて哺乳動物を該療法に増感させることができる、および/ま
たはGST活性化抗癌化合物を用いて該療法の副作用を改善することができる併用抗癌療法
投薬計画には、上記段落[0032]~[0035]に記載したもの(例えばプラチナ化合物およびタ
キサン)の様な抗腫瘍療法(抗癌剤)、および/または所望により上記段落[0036]に記載した
ような保護剤および補助剤を含む放射線療法の2またはそれ以上の使用を含むすべての投
与計画が含まれ、GST活性化抗癌化合物を用いて、上記段落[0006]に記載の文献に記載の
投与計画のような種々の癌の治療のために知られた存在する抗癌療法に哺乳動物を増感さ
せ、および/またはその副作用を改善することができる。

【0038】

多くの併用化学療法投与計画、例えばプラチナ化合物とタキサンの併用、例えばカルボ
プラチン/パクリタキセル、カペシタピン/ドセタキセル、「クーパー投与計画(Cooper re
gimen)」、フルオロウラシル-レバミゾール、フルオロウラシル-ロイコボリン、メトトレ
キセート-ロイコボリン、および頭字語ABDIC、ABVD、AC、ADIC、AI、BACOD、BACOP、BVCP
P、CABO、CAD、CAE、CAF、CAP、CD、CEC、CF、CHOP、CHOP+リツキシマブ、CIC、CMF、CMF
P、CyADIC、CyVADIC、DAC、DVD、FAC、FAC-S、FAM-S、FOLFOX-4、FOLFOX-6、M-BACOD、MA

COB-B、MAID、MOPP、MVAC、PCV、T-5、VAC、VAD、VAPA、VAP-Cyclo、VAP-II、VBM、VBMCP、VIP、VPなどにより知られたものが当該分野で知られている。

【0039】

ある種の乳癌のためのトラスツズマブ+パクリタキセル(単独またはさらにカルボプラチンと併用して)、他の癌のための多くの他のそのような投与計画；および食道癌のための「Dublin投与計画」(555mg/m²フルオロウラシルIV、第1～5日に16時間および75mg/m²シスプラチンIV、第7日に8時間、6週間に反復する。最初の3週間に15分割で40Gy放射線療法を併用する。)および「Michigan投与計画」(フルオロウラシル+シスプラチン+ビンブラスチン+放射線療法)；および他の癌のための多くの他のそのような投与計画のような療法を含む、化学療法および分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法の併用も当該分野でよく知られている。

GST活性化抗癌化合物を用いる治療による別の抗癌療法の増感および/または別の抗癌療法の副作用の改善

【0040】

本発明は、増感有効量のGST活性化抗癌化合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物、特にヒトを別の抗癌療法に増感させる方法であり、また改善有効量のGST活性化抗癌化合物を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物における別の抗癌療法の副作用を改善する方法でもある。

【0041】

GST活性化抗癌化合物の「増感有効量(sensitizing effective amount)」は、別の抗癌療法で癌を治療するために哺乳動物、特にヒトに投与したときに、該哺乳動物を該別の抗癌療法に増感させるのに十分な量を意味する。哺乳動物の別の抗癌療法への「増感(すること)」または「増感」は、

- (1)該療法を受けたことがない哺乳動物における別の抗癌療法の有効性を増加させること(「初期増感」)、および
- (2)該療法をすでに受けた哺乳動物、特に該療法をすでに受け、難治性であるかまたはそれに耐性になっている哺乳動物における別の抗癌療法の有効性を増加させる(「再増感」)の1または両方を含む。

【0042】

初期増感の場合、別の抗癌療法の有効性を増加させることには、別の抗癌療法の治療的有效量を初期増感が生じない場合より少なくすること(より低用量および/または少ない投与頻度を用いて同じ抗癌効果を達成することができ、副作用がないか少ない該別の抗癌療法を用いて同じ効果の療法を達成する)、初期増感が生じていない場合に治療的有效である別の抗癌療法の量をより有効にする(該別の抗癌療法の同じ量でより大きな抗癌効果が達成される)、および/または別の抗癌療法に対する耐性の発現を阻害することが含まれる。再増感の場合は、別の抗癌療法の有効性を増加させることには、初期増感で記載したのと同じ効果を含み、特に耐性が発現した別の抗癌療法の治療的に有効な再利用を可能にする(再増感前に該療法に耐性または難治性になった別の抗癌療法による癌の再治療を可能にする)ことを含む。

【0043】

GST活性化抗癌化合物の「改善有効量(ameliorating effective amount)」は、別の抗癌療法で癌を治療されている哺乳動物、特にヒトに投与すると、別の抗癌療法の副作用の1またはそれ以上を改善するのに十分な量を意味する。別の抗癌療法の副作用の「改善(する)」または「改善」は、

- (1)該副作用の発生の抑制、および
 - (2)該副作用の重症度の制限
- の1またはそれ以上を含む。

【0044】

GST活性化抗癌化合物で治療することにより改善することができる副作用には、該別の抗癌療法の1またはそれ以上の知られた副作用が含まれよう。そのような副作用には、脱

10

20

30

40

50

毛症、悪心および/または嘔吐、血液学的副作用、例えば好中球減少症、神経学的副作用、例えば末梢性ニューロパシーなどが含まれる。

【0045】

別の抗癌療法の「治療的有効量」は、癌を治療するために哺乳動物、特にヒトに投与した時に癌を治療するのに十分な量を意味する。哺乳動物の癌の「治療(すること)」または「治療」には、

- (1)癌の増殖を阻害すること、すなわちその発達を止めること、
- (2)癌の拡散を防ぐこと、すなわち転移を防ぐこと、
- (3)癌を緩和すること、すなわち癌の寛解をもたらすこと、
- (4)癌の再発を防ぐこと、および
- (5)癌の症状を軽くすること

10

が含まれる。

【0046】

本発明の方法により有効に治療できる癌には哺乳動物の癌、特にヒトの癌が含まれる。本発明の方法に特に治療しうる癌は、アポトーシスのインデューサーに感受性の癌、より具体的には1またはそれ以上のグルタチオンS-トランスフェラーゼアイソザイムを発現または特に過剰発現する癌である。他の抗癌化合物または併用抗癌化学療法投与計画(すなわち、GST活性化抗癌化合物を含まないもの)で治療したとき、1またはそれ以上のグルタチオンS-トランスフェラーゼアイソザイムを発現または過剰発現する癌は、本発明の方法により特に治療可能である。そのような癌には、脳の癌、乳癌、膀胱癌、頸(cervix)癌、結腸および直腸癌、食道癌、頭部および頸部(neck)の癌、腎臓癌、肺癌、肝癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、および胃癌；白血病、例えばALL、AML、AMML、CLL、CML、CMML、およびヘアリー細胞白血病；ホジキンおよび非ホジキンリンパ腫；中皮腫、多発性骨髄腫；および骨および軟部組織の肉腫が含まれる。カンホスファミドおよびその塩をGST活性化抗癌化合物として用いる本発明の方法により特に治療可能な癌には、乳癌、卵巣癌、結腸直腸癌、および非小細胞肺癌が含まれ、TLK296もGST P1-1により活性化されるので同じ癌に有用であろう。他のGST活性化抗癌化合物は、治療する癌が発現するGSTアイソザイムの性質に応じてこれらまたは他の癌に適することが予期される。

20

【0047】

本発明の増感および/または改善方法が特に有益であり得る別の抗癌療法は、1またはそれ以上のGSTアイソザイムが該抗癌療法の作用に関与する療法、特にプラチナ化合物、例えばシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、およびピコプラチン、特にシスプラチンおよびカルボプラチン；タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル；およびアントラサイクリン、例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、およびバルルビシンの投与を含む療法である。すなわち、本発明の方法は、詳細には本発明のGST活性化抗癌化合物を投与することによるプラチナ化合物、タキサン、およびアントラサイクリンを含む抗癌療法に対する増感、および本発明のGST活性化抗癌化合物によるプラチナ化合物、タキサン、およびアントラサイクリンを含む抗癌療法の副作用、例えば脱毛症の改善を含む。

30

【0048】

したがって、本発明の方法は、増感および/または改善有効量のGST活性化抗癌化合物および治療的有効量の別の抗癌療法の投与も含む。該別の抗癌療法は、一般的にGST活性化抗癌化合物の増感および/または改善効果がなくても治療する癌の治療に有用性があるもの、および治療する特定の癌に適したそのような他の抗癌療法は、該知識を有する当業者および本明細書の開示により決定可能であろう。もちろん、本発明の増感および/または改善療法はまだ使用されていない抗癌療法とともに用いてよいことが予期される。該GST活性化抗癌剤は、放射線療法に伴うアジュバントまたはネオアジュバント療法として用いてもよい。

40

【0049】

増感については、該哺乳動物に投与するGST活性化抗癌化合物の量は、別の抗癌療法の

50

増感的有効量であるべきであり、同様に、該哺乳動物に投与する別の抗癌療法の量は該哺乳動物がGST活性化抗癌化合物で増感されたときの治療的有效量であるべきである。しかしながら、GST活性化抗癌化合物の増感有効量は別の抗癌療法に応じて異なることがあり、本発明の方法を用いて投与した時の別の抗癌療法の治療的有效量は増感がみられない哺乳動物に投与した時の治療的有效量より少ないかもしれない。しかしながら、癌療法では各療法の最大耐容用量を用いるのが一般的であり、用いる療法の一般毒性、またはある療法の別の療法による毒性の増強によってのみ減量される。カンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸の例えば種々の一般的化学療法剤との交差耐性がない、および比較的臨床的に重篤な毒性がない、特に臨床的に重篤な血液学的毒性がないために、別の抗癌療法の量の減少は必要ないと予期される。

10

【0050】

改善のための哺乳動物に投与するGST活性化抗癌化合物の量は、別の抗癌療法について改善有効量であるべきであり、同様に哺乳動物に投与する別の抗癌療法の量は、GST活性化抗癌化合物を用いて副作用が改善された時に治療的有效量であるべきである。しかしながら、GST活性化抗癌化合物の改善有効量は、別の抗癌療法に応じて変化することがあり、本発明の方法を用いて投与した時の別の抗癌療法の治療的有效量は改善がみられない哺乳動物に投与した時の治療的有效量より少ないかもしれない(GST活性化抗癌化合物も本明細書の別の箇所に記載したように哺乳動物を別の抗癌療法に増感させるため)。しかしながら、癌療法では各療法の最大耐容用量を用いるのが一般的であり、用いる療法の一般毒性、またはある療法の別の療法による毒性の増強によってのみ減量される。カンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸の例えば種々の一般的化学療法剤との交差耐性がない、および比較的臨床的に重篤な毒性がない、特に臨床的に重篤な血液学的毒性がないために、別の抗癌療法の量の減少は必要ないと予期され、投与することができる別の抗癌療法の量は、GST活性化抗癌化合物によりもたらされる別の抗癌療法の副作用の改善により通常の用量より高いかもしれない。

20

【0051】

該増感および/または改善療法は別の抗癌療法の投与前または投与中のGST活性化抗癌化合物の投与を含み得る。GST活性化抗癌化合物の投与は、少なくとも数分間(例えば、同日中、例えば同じ治療来院中)~多くとも数週間、例えば1~5週間、例えば1~3週間、別の抗癌療法の少なくとも1の局面(例えば1用量の化学療法剤、分子標的療法剤、生物学的療法剤、または放射線療法)を続けてよい。

30

【0052】

理論に縛られることを望まないが、GST活性化抗癌化合物、特にGST P1-1活性化抗癌化合物、例えばカンホスファミドおよびその塩、特にカンホスファミド・塩酸、および別の抗癌療法を用いる増感および/または改善療法は以下のメカニズムの1または両方により有益であると考えられる：

(1)GST P1-1は、多くの癌細胞系、特にプラチナ含有化合物およびドキソルビシンによる治療のような既知の抗癌療法で治療した細胞系に過剰発現し、GST P1-1の増加は抗癌療法に対する耐性の増加と関連する。カンホスファミドのような化合物はGST P1-1により活性化されるので、別の抗癌療法で治療した癌細胞は上昇したレベルのGST P1-1を含み、これら細胞におけるカンホスファミドの活性が増加するであろう。すなわち、GST活性化抗癌化合物、例えばカンホスファミドまたはその塩は、すでにGST P1-1を過剰発現している癌細胞の再増感および増感に特に有効であろう。同様に他のGSTアイソザイムで活性化された他のGST活性化抗癌化合物は、他のGSTアイソザイムが関与する癌の増感剤として特に有効でありうる；そして

40

(2)カンホスファミドのような化合物はGST P1-1により活性化され、この活性化はカンホスファミドと該酵素の活性部位との相互作用により達成される。この相互作用は該酵素の他の抗癌剤と相互作用し、無毒化する(そうでなければGST P1-1により無毒化されるかもしれない)能力を制限し、これら他の抗癌剤(の治療的有效量を低下させる)細胞毒性を効果的に増加させるであろう。すなわち、カンホスファミドまたはその塩のようなGST活

50

性化抗癌化合物の増感剤としての投与は、別の抗癌療法を増感していない時より有効にし、癌が耐性または難治性になっている別の抗癌療法の再使用を可能にしうる。特に、カンホスファミドのようなこれらGST活性化抗癌化合物のあるものはGST P1-1の不可逆的インヒビター(阻害剤)であるので、特に本発明の増感方法に有効でありうる。同様に、他のGSTアイソザイムと相互作用し、および/または阻害する他のGST活性化抗癌化合物は、他のGSTアイソザイムが関与する癌の増感剤として特に有効でありうる。あらゆる別の抗癌療法の毒性(副作用)が別の抗癌療法とGSTアイソザイム(例えばGST P1-1)の相互作用による影響を受けうる場合、GSTアイソザイムの阻害は該別の抗癌療法の副作用も改善しうる。すなわち、カンホスファミドおよびその塩のようなGST活性化抗癌化合物は、これら抗癌療法の副作用の改善剤として特に有効でありうる。

10

【0053】

カンホスファミドおよびその塩のGST活性化抗癌化合物としての適切な増感および/または改善用量は、通常の療法用量と同じであってよいが、以下の通常の療法用量が好ましい：例えば通常の療法用量の約5-75%、例えば通常の療法用量の約10-50%、例えば通常の療法用量の約20%、25%、または30%；例えばカンホスファミド・塩酸について約60~450mg/m²体表面積、特に125~450mg/m²。投与は、1~35日間隔；例えば、1~5週間隔、特に1、2、3、または4週間隔、または1回/日、数(例えば5または7)日間を2、3、または4週間毎に反復投与するかまたは6~72時間持続注入を2、3、または4週間毎に反復投与する頻度を含むより高頻度で約125~450mg/m²であってよく、そのような投与の柔軟性は現在使用している抗癌療法に対する増感および/または改善を容易に可能にするであろう。他のGST活性化抗癌化合物の適切な用量および投与頻度は、以下の通常の療法用量：例えば通常の療法用量の約5~50%、例えば通常の療法用量の10~50%であることも好ましく、当該分野の当業者および本明細書の開示により容易に決定可能であろう。

20

【0054】

他の抗癌療法の適切な投薬法は、段落[0006]に記載のような文献に記載の該療法についてすでに確立された投薬法であり、別の抗癌療法の治療的有效量を本発明の増感により減少させることができるものと認識される。そのような投薬法は療法によって大きく異なり、例えば、カペシタビン(2500mg/m²、経口的)は、1日2回を2週間続け、1週間止め、イマチニブメシレート(400または600mg/日、経口的)は、1日1回、リツキシマブは1週間に1回、パクリタキセル(135~175mg/m²)およびドセタキセル(60~100mg/m²)は1週間に1回~3週間に1回、カルボプラチン(AUC 4~6mg/mLmin)は3または4週間に1回投薬され(用量は分割し数日間にわたり投与してよい)、ニトロソウレアアルキル化剤、例えばカルムスチンは6週間に1回の低頻度で投与される。放射線療法は、1週間に1回の頻度で(または毎日投与する量をより小用量に分割して)投与してよい。

30

【0055】

抗癌療法の当業者は、GST活性化抗癌化合物の増感および/または改善有効量および特定の癌および病期に対する別の抗癌療法の治療的有效量を、過度な実験を要せずに、本明細書の開示および個人的知識に基づいて確定することができよう。

【0056】

GST活性化抗癌化合物および別の抗癌療法は、治療する対象および対象の病状の性質に適したあらゆる経路により投与することができよう。投与経路には、限定されるものではないが、静脈内、腹腔内、筋肉内、および皮下注射を含む注射により、局所適用、鼻スプレー、坐剤などを介する経粘膜または経皮送達による投与が含まれ、または経口投与してよい。製剤は、所望によりリポソーム製剤、エマルジョン、粘膜を通して薬剤を投与するよう設計された製剤、すなわち経皮用製剤であってよい。これら各投与法に適した製剤は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、第20版、A. Gennaro編、Lippincott Williams & Wilkins、Philadelphia、Pennsylvania、U.S.Aにみることができよう。典型的剤形は、錠剤(経口投与用)、静脈内注入用溶液剤、および静脈内注入用溶液剤として再構成するための凍結乾燥粉末であろう。抗癌療法は通常全身投与されるが、GST活性化抗癌化合物は、癌を、全身的または局所的に投与された別の抗癌療法に増感さ

40

50

せるために、局所的に、例えば腫瘍周囲または腫瘍内に投与することもできよう。

【0057】

特にカンホスファミドまたはその塩を用いる本発明の方法による増感または副作用の改善のために特に現在興味をもたれる別の抗癌療法には、所望によりゲムシタピンまたはタキサン、例えばドセタキセルまたはパクリタキセルと併用するプラチナ化合物、例えばカルボプラチンまたはシスプラチン；ゲムシタピン；タキサン；アントラサイクリン、例えばドキソルビシンまたはリボソーマルドキソルビシン；所望によりカペシタピンまたはフルオロウラシル/ロイコボリンと併用するオキサリプラチン；およびビンカアルカロイド、例えばビノレルビンと併用するゲムシタピンまたはプラチナ化合物、例えばカルボプラチンまたはシスプラチンが含まれる。カンホスファミド・塩酸がパクリタキセルに対する増感をもたらすことは以下のin vitro実施例からわかるであろうし、先に記載したように、カンホスファミドまたはその塩または他のGST活性化抗癌化合物が一般的に他の抗癌療法の増感に使用できることが予期され、また、カンホスファミド・塩酸がカルボプラチンの副作用の脱毛症を改善することが臨床観察からわかるであろうし、先に記載したように、カンホスファミドおよびその塩または他のGST活性化抗癌化合物が一般的に他の抗癌療法の1またはそれ以上の副作用の改善に使用できることが予期される。

10

【実施例】

【0058】

(In vitro実施例)

以下の実施例は、別の抗癌療法の効果に対するin vitroのヒト癌細胞系の増感におけるGST活性化抗癌化合物であるカンホスファミドの有益な効果を示す。この結果は、試験した各カンホスファミドおよび他の抗癌剤はヒトにおいて抗癌活性を示したのでヒト抗癌化学療法において有効性が予測されると考えられる。

20

【0059】

癌細胞系。ヒト癌細胞系OVCAR-3(卵巣アデノカルチノーマ)はNational Cancer Institute、Bethesda、Maryland、U.S.A.から得た。

【0060】

抗癌化合物。カンホスファミドはTelikのために製造された。パクリタキセルはSigma-Aldrich Chemical Company、St. Louis、Missouri、U.S.A.から得た。

実施例1：カンホスファミド・塩酸およびパクリタキセル

30

【0061】

パクリタキセル耐性誘導細胞系OVCAR-PRは、徐々に増加する濃度(5nMまで)のパクリタキセル中でOVCAR-3細胞を増殖させることによりヒト卵巣癌細胞系OVCAR-3から生じた。カンホスファミド修飾誘導細胞系OVCAR-TLKは、徐々に増加する濃度(6.5μMまで)のカンホスファミド中でOVCAR-3細胞を増殖させることにより生じた。該細胞系の表現型を維持するために該細胞を1週間間隔で該化合物で処理した。細胞はあらゆる実験前24時間、無化合物培地で増殖させた。

【0062】

細胞毒性アッセイ。対数期細胞を96ウェルプレートに播き、希釈化合物または溶媒と2~3倍加時間インキュベーションした。細胞増殖の程度はCellTiter-Gloアッセイ(Promega Corporation、Madison、Wisconsin、U.S.A.)をアッセイキットの指示書に従って使用して定量した。生細胞数に対応する溶解物中のATP量を照度計を用いて定量した。すべてのアッセイは、溶媒コントロールをおき、トリプリケートウェルで行った。細胞増殖の程度は、溶媒コントロールウェルからの信号のパーセンテージで表現した。トリプリケートウェルの平均を計算し、IC₅₀をPrismGraphを用いて決定した。

40

【0063】

細胞倍加時間。1.5×10⁴細胞を25-mLフラスコに播いた。細胞を4日間増殖させ、生細胞数をトリパンブルー染色し、血球計を用い手計測で測定した。アッセイは各時点でトリプリケートで行った。OVCAR-3およびOVCAR-TLK細胞の2細胞倍加時間はそれぞれ約3.5および5.5日間であった。

50

【0064】

結果：パクリタキセルの IC_{50} は、OVCAR-3細胞の1.3nMからOVCAR-PR細胞の49nMに増加した(耐性において35倍以上の増加)。しかしながら、カンホスファミドの IC_{50} は、OVCAR-3細胞の1.3 μ MからOVCAR-PR細胞の1.6 μ Mへのわずかな増加であった(耐性において1.2倍の増加のみ)。OVCAR-PR細胞を最初4 μ Mカンホスファミドで一夜処理し、次いでそのパクリタキセルに対する反応を試験すると、パクリタキセルの IC_{50} は約3倍低下し、カンホスファミドで処理することによりこれらの以前にパクリタキセル耐性の細胞の増感を示唆した。OVCAR-3およびOVCAR-TLK細胞をパクリタキセルで同じ処理時間処理すると、パクリタキセルの IC_{50} はほぼ同じであったが、該細胞を微分倍加時間について調整した処理時間で処理(約2倍加時間で処理)すると、パクリタキセルの IC_{50} はOVCAR-TLK細胞で約2倍低く、カンホスファミド処理により非パクリタキセル耐性細胞でも増感することを示唆した。OVCAR-3およびOVCAR-TLK細胞は、約2倍加時間処理するとカンホスファミドにほぼ同じ感受性であった。

10

(治療実施例)

カンホスファミドによる別の抗癌療法に対する増感

【0065】

初期用量500mg/m²のカンホスファミド・塩酸を静脈内投与し、30分後、治療的有効量、例えば85mg/m²のオキサリプラチンを静脈内投与した。カンホスファミド・塩酸用量を850mg/m²、さらに1280mg/m²に増加させ、オキサリプラチン用量も変化させることができよう。この併用は2週間間隔で投与する。

20

【0066】

初期用量500mg/m²のカンホスファミド・塩酸を3週間間隔で静脈内投与するとともにカペシタピンの経口投与を治療的有効量で、例えば1250mg/m²を2回/日、14日間、次いで処置せずに7日間実施した。カンホスファミド・塩酸用量を750mg/m²、さらに960mg/m²に増加させ、カペシタピン用量も変化させることができよう。

【0067】

初期用量400mg/m²のカンホスファミド・塩酸を2週間間隔で静脈内投与し、次いで30分後に治療的有効量、例えば12mg/Kgのフルオロウラシルを静脈内投与し、4日間のフルオロウラシル療法完結後にロイコボリン救援を行った。カンホスファミド・塩酸用量を700mg/m²、さらに1000mg/m²に増加させ、フルオロウラシル用量も変化させることができよう。

30

【0068】

カルボプラチンを含む投与計画で処置した卵巢癌患者は、カルボプラチン投与に対応する脱毛症の反復サイクルを受けた。同じ患者を500mg/m²のカンホスファミド・塩酸を併用してAUC 5または6mg/mLminのカルボプラチンで、および750および960mg/m²のカンホスファミド・塩酸を併用してAUC 6mg/mLminのカルボプラチンで処置すると、処置による脱毛症の同じ再発は経験されず、カンホスファミド・塩酸による治療によるカルボプラチン療法の副作用の改善が示された。カルボプラチンの他の副作用、例えば血液学的および神経学的副作用も同様に改善された。

【0069】

他のGST活性化抗癌化合物を同様に本発明の方法に用いることができよう。種々の他の抗癌療法、例えば他の化学療法、分子標的療法、生物学的療法、および放射線療法も同様に本発明の方法に用いることもでき、GST活性化抗癌化合物による処置により誘導される増感および/または副作用改善の利益があろう。

40

【0070】

本発明を具体的態様および実施例とともに説明したが、当該分野の当業者には、本明細書の開示から具体的に開示した材料と方法の等価物も本発明に適用でき、そのような等価物も請求の範囲内に含まれることを意図することが明らかであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US2005/017960

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K38/04 A61K31/282 A61K31/337 A61K31/475 A61K31/00
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, BIOSIS, WPI Data, PAJ, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	XU, H. ET AL.: "Synergistic cancer cell cytotoxicity of TLK286 (TELCYTA TM) in combination with carboplatin, cisplatin, doxorubicin, docetaxel, paclitaxel or oxaliplatin in human ovarian, lung, breast and colorectal cancer cell lines." CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 9, no. 16, 1 December 2003 (2003-12-01), pages 6241S-6242S, XP008053065 vol. 16 (9), part 2, supp. Abstract #C156 page 6241 - page 6242 ----- -/-	1-43

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ 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
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 October 2005

Date of mailing of the international search report

13/10/2005

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Mateo Rosell, A.M.

3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/017960

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>"Enhanced antitumor activity of TLK286 in combination with carboplatin, doxorubicin and docetaxel in human ovarian and breast cancer cell lines"</p> <p>EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, November 2002 (2002-11), page S35, XP004403542</p> <p>ISSN: 0959-8049</p> <p>abstract 102</p>	1-43
Y	<p>MORGAN A S ET AL: "TUMOR EFFICACY AND BONE MARROW-SPARING PROPERTIES OF TER286, A CYTOTOXIN ACTIVATED BY GLUTATHIONE S-TRANSFERASE"</p> <p>CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 58, no. 12, 15 June 1998 (1998-06-15), pages 2568-2575, XP001179779</p> <p>ISSN: 0008-5472</p> <p>cited in the application</p> <p>abstract</p> <p>page 2570, left-hand column, paragraph 4 -</p> <p>page 2574, right-hand column, last paragraph</p>	1-43
Y	<p>WO 95/09865 A (TERRAPIN TECHNOLOGIES, INC) 13 April 1995 (1995-04-13)</p> <p>cited in the application</p> <p>the whole document</p> <p>-& LYTTLE M H ET AL: "GLUTATHIONE-S-TRANSFERASE ACTIVATES NOVEL ALKYLATING AGENTS" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 37, no. 10, 1994, pages 1501-1507, XP000652018</p> <p>ISSN: 0022-2623</p> <p>the whole document</p>	1-43
P,X	<p>WO 2004/045593 A (TELIK, INC) 3 June 2004 (2004-06-03)</p> <p>the whole document</p>	1-43
P,X	<p>MCINTYRE J A ET AL: "Canfosfamide hydrochloride - Oncolytic - DNA alkylating drug"</p> <p>DRUGS OF THE FUTURE, vol. 29, no. 10, October 2004 (2004-10), pages 985-991, XP002345162</p> <p>ISSN: 0377-8282</p> <p>the whole document</p>	1-43
	-/-	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/US2005/017960

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	ROSEN L S ET AL: "Phase 1 study of TLK286 (telcyta) administered weekly in advanced malignancies" CLINICAL CANCER RESEARCH 01 JUN 2004 UNITED STATES, vol. 10, no. 11, 1 June 2004 (2004-06-01), pages 3689-3698, XP002345163 ISSN: 1078-0432 the whole document	1-43
T	KAVANAGH J J ET AL: "Multi-institutional phase 2 study of TLK286 (TELCYTA(TM), a glutathione S-transferase P1-1 activated glutathione analog prodrug) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer" INTERNATIONAL JOURNAL OF GYNECOLOGICAL CANCER 2005 UNITED STATES, vol. 15, no. 4, 2005, pages 593-600, XP002345164 ISSN: 1048-891X the whole document	
T	KAVANAGH ET AL.: "Phase 2 study of TLK286 (TELCYTATM, A GST P1-1 Activated Glutathione Analog) in patients with platinum and paclitaxel refractory or resistant ovarian cancer. Proceedings from the 2004 annual meeting of the Society of Gynecologic Oncologists ." "Online! pages 1-3, XP002345165 Retrieved from the Internet: URL: http://professional.cancerconsultants.com/jc_issue2_ovarian.aspx?id=30360 'retrieved on 2005-09-13! the whole document	
T	TEW K D: "TLK-286: A novel glutathione S-transferase-activated prodrug" EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS 2005 UNITED KINGDOM, vol. 14, no. 8, 2005, pages 1047-1054, XP002345166 ISSN: 1354-3784 the whole document	
T	DATABASE EMBASE 'Online! ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, AMSTERDAM, NL; 2005, REED N S ET AL: "Role of chemotherapy in the management of epithelial ovarian cancer" XP002347239 Database accession no. EMB-2005094524 abstract -/--	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/US2005/017960

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	<p>& EXPERT REVIEW OF ANTICANCER THERAPY 2005 UNITED KINGDOM, vol. 5, no. 1, 2005, pages 139-147, ISSN: 1473-7140 -----</p>	

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2005/017960

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 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:

Although claims 34-43 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 III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 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.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US2005/017960

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9509865	A	13-04-1995	AT 192455 T	15-05-2000
			AU 676618 B2	13-03-1997
			AU 7962394 A	01-05-1995
			CA 2173130 A1	13-04-1995
			DE 69424298 D1	08-06-2000
			DE 69424298 T2	31-08-2000
			DK 721465 T3	14-08-2000
			EP 0721465 A1	17-07-1996
			ES 2147244 T3	01-09-2000
			GR 3033226 T3	31-08-2000
			JP 9506074 T	17-06-1997
			PT 721465 T	31-10-2000
			WO 9509866 A1	13-04-1995
WO 2004045593	A	03-06-2004	AU 2003290805 A1	15-06-2004
			CA 2505377 A1	03-06-2004
			EP 1562564 A2	17-08-2005

フロントページの続き

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 K 38/00 (2006.01) A 6 1 K 37/02

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, 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, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, 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, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 ゲイル・エル・ブラウン
アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州ウッドサイド、ウッドサイド・ロード・ナンバー 4 0
0、2 9 9 5 番

(72) 発明者 ジェイムズ・ジー・ケック
アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州レッドウッド・シティ、ハーバー・コロニー・コート
6 1 7 番

(72) 発明者 マイケル・エム・ウィック
アメリカ合衆国 9 4 0 6 2 カリフォルニア州ウッドサイド、ウッドサイド・ロード・ナンバー 4 0
0、2 9 9 5 番

F ターム (参考) 4C084 AA02 AA11 AA19 AA20 BA01 BA08 BA14 BA23 BA33 CA59
MA02 NA06 ZB261 ZB262 ZC752
4C086 AA01 BA02 DA34 MA02 MA04 NA06 ZB26 ZC75