

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7664163号
(P7664163)

(45)発行日 令和7年4月17日(2025.4.17)

(24)登録日 令和7年4月9日(2025.4.9)

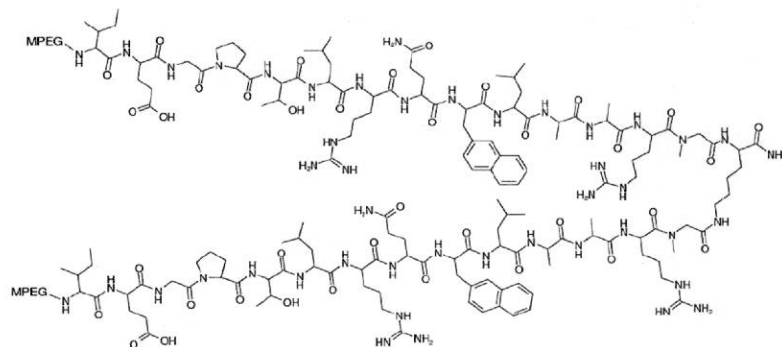
(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	38/10 (2006.01)	A 6 1 K	38/10
A 6 1 K	47/60 (2017.01)	A 6 1 K	47/60
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00
A 6 1 P	39/02 (2006.01)	A 6 1 P	39/02
請求項の数 22 (全70頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-542516(P2021-542516)	(73)特許権者	397060175
(86)(22)出願日	令和2年1月24日(2020.1.24)		ヤンセン ファーマシューティカ エヌ.
(65)公表番号	特表2022-519196(P2022-519196		ベー.
	A)		ベルギー国 ベー. - 2 3 4 0 ベルセ
(43)公表日	令和4年3月22日(2022.3.22)		トルンハウッサーヴェヒ 3 0
(86)国際出願番号	PCT/US2020/015015	(74)代理人	100092783
(87)国際公開番号	WO2020/154637		弁理士 小林 浩
(87)国際公開日	令和2年7月30日(2020.7.30)	(74)代理人	100095360
審査請求日	令和5年1月24日(2023.1.24)		弁理士 片山 英二
(31)優先権主張番号	62/796,728	(74)代理人	100093676
(32)優先日	平成31年1月25日(2019.1.25)		弁理士 小林 純子
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134
前置審査			弁理士 大森 規雄
		(74)代理人	100196966
			弁理士 植田 渉
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 全身照射／化学曝露に対する応答において臓器および血管損傷、造血回復ならびに生存に対する保護を増強する方法

(57)【特許請求の範囲】
【請求項1】

発作もしくは事故の結果として放射線または放射線類似剤に曝露され得るか、またはそれに曝露されたヒト対象、あるいは放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置され得るヒト対象において、血管損傷を軽減する方法、臓器および／もしくは造血回復を促進する方法、生存を増強する方法、ならびに／または臓器および造血損傷に対して保護する方法において使用するための、配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を含む組成物であって、前記方法が、前記ヒト対象に、有効量の前記TPO模倣体を皮下投与することを含み、前記有効量が、前記対象の体重1キログラム（kg）あたり0.1マイクログラム（μg）～6μgの前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、前記TPO模倣体は、RWJ-800088であり、RWJ-800088が、以下の式（I）の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルであり：

【化 1】



式(I)

(式中、MPEGは、メトキシポリエチレングリコール2000を表す)、
前記TPO模倣体が、前記対象が放射線療法もしくは化学療法に暴露される少なくとも約
140分前に投与される、
前記組成物。

【請求項 2】

悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とするヒト対象を処置する方法にお
いて使用するための、配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン(TPO)模倣
体を含む組成物であって、前記方法が、

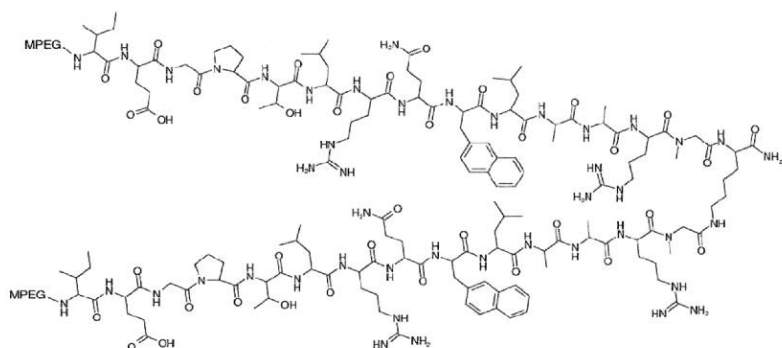
(a) 前記ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで
処置すること、ならびに

(b) 前記ヒト対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含む前記TPO模倣体を皮
下投与すること

を含み、前記有効量が、体重1キログラム(kg)あたり0.1マイクログラム(μ g)
～6 μ gの前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは
は段階的な用量当量を含み、

前記TPO模倣体は、RWJ-800088であり、RWJ-800088が、以下の式
(I)の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルであり：

【化 2】



式(I)

(式中、MPEGは、メトキシポリエチレングリコール2000を表す)、
前記TPO模倣体が、前記対象が放射線療法もしくは化学療法に暴露される少なくとも約
140分前に投与される、
組成物。

【請求項 3】

前記有効量が、対象の体重1キログラム(kg)あたり2.25 μ g～4 μ gの前記T
PO模倣体を含む、請求項1または2に記載の組成物。

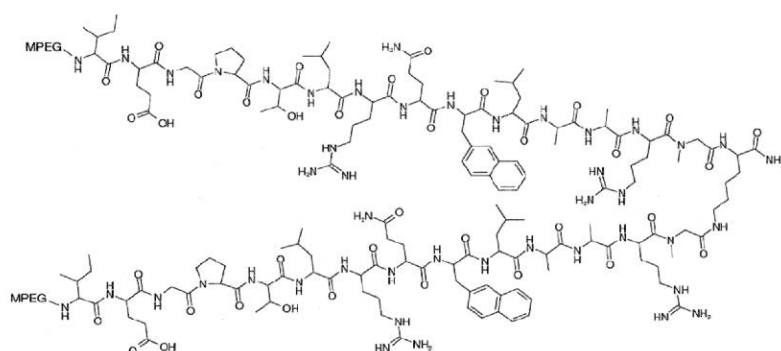
【請求項 4】

前記 T P O 模倣体が、前記対象に、前記対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 3 2 時間前以内に投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置された対象において、血管損傷を軽減する方法、臓器および／もしくは造血回復を促進する方法、生存を増強する方法、ならびに／または臓器および造血損傷に対して保護する方法において使用するための、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（T P O）模倣体を含む組成物であって、前記方法は、前記対象に、有効量の前記 T P O 模倣体を投与することを含み、前記 T P O 模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法および前記放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 1 4 0 分前以内に投与され、前記 T P O 模倣体は、RWJ-800088であり、RWJ-800088が、以下の式（I）の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである：

【化 3】



式(I)

（式中、M P E G は、メトキシポリエチレングリコール 2 0 0 0 0 を表す）
組成物。

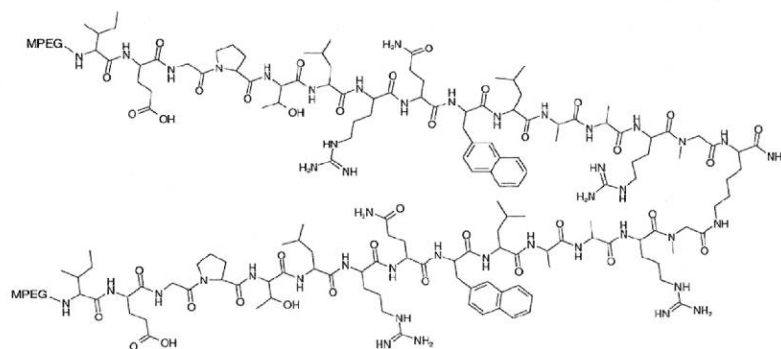
【請求項 6】

悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とする対象を処置する方法において使用するための、配列番号 1 のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（T P O）模倣体を含む組成物であって、前記方法が、

（a）ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置すること、ならびに

（b）前記対象に、有効量の前記 T P O 模倣体を投与すること
を含み、前記 T P O 模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法および前記放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 1 4 0 分前以内に投与され、前記 T P O 模倣体は、RWJ-800088であり、RWJ-800088が、以下の式（I）の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである：

【化 4】



式(I)

(式中、MPEGは、メトキシポリエチレングリコール2000を表す)
組成物。

【請求項 7】

前記有効量のTPO模倣体が、前記対象に皮下投与され、
前記対象が人間である場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1キログラム(kg)あたり約0.1マイクログラム(μ g)～約6 μ gの前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量であり、
前記対象がマウスである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1kgあたり約100 μ g～約5000 μ gであり、
前記対象がラットである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1kgあたり約1000 μ g～約50,000 μ gであり、
前記対象がイヌまたはサルである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1kgあたり約10,000 μ g～約500,000 μ gである、
請求項5または6に記載の組成物。

【請求項 8】

前記有効量が、前記対象が人間である場合、対象の体重1キログラム(kg)あたり2.25 μ g～4 μ gの前記TPO模倣体を含む、請求項7に記載の組成物。

【請求項 9】

前記対象が、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がんおよび乳がんからなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、標的放射線療法で処置される、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記対象が、白血病、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも1つの移植の前に全身照射で処置される、請求項1から8のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記対象が、オゾン、過酸化物、アルキル化剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置される、請求項1から10のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、エトポシド、またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、請求項11に記載の組成物。

【請求項 13】

前記対象が、前記有効量の前記 T P O 模倣体の単回用量を投与される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記対象が、前記有効量の前記 T P O 模倣体の 2 以上の用量を投与される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 15】

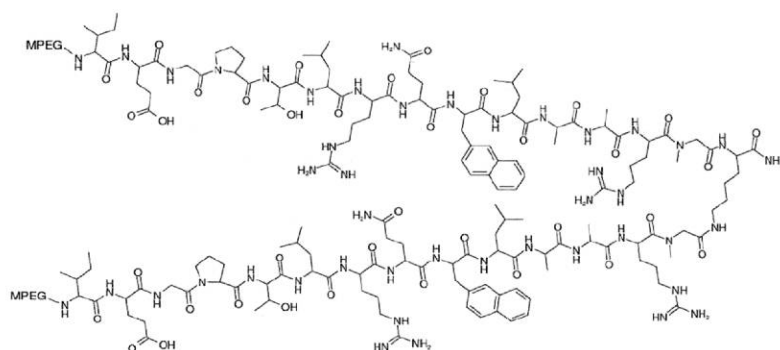
必要とするヒト対象においてがんを処置する方法において使用するための、R W J - 800088を含むトロンボポエチン (T P O) 模倣体を含む組成物であって、前記方法が、
(a) 前記ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置すること、ならびに

10

(b) 前記ヒト対象に、有効量の、前記 T P O 模倣体を皮下投与すること
を含み、前記有効量が、前記対象の体重 1 キログラム (k g) あたり 0.5 マイクログラム (μ g) ~ 5 μ g の前記 T P O 模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、
前記 T P O 模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法および前記放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 140 分前以内に投与され、R W J - 800088 が、以下の式 (I) の構造を有するか、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルである：

【化 5】

20



式(I)

30

(式中、M P E G は、メトキシポリエチレングリコール 20000 を表す)
組成物。

【請求項 16】

前記有効量が、前記対象の体重 1 キログラム (k g) あたり 2.25 μ g ~ 4 μ g の前記 T P O 模倣体を含む、請求項 15 に記載の組成物。

【請求項 17】

前記対象が、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がんおよび乳がんからなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、標的放射線療法で処置される、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

40

【請求項 18】

前記対象が、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも 1 つの移植の前に全身照射で処置される、請求項 15 または 16 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記対象が、オゾン、過酸化剤、アルキル化剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置される、請求項 15 から 18 のいずれか一項に記載の組成物。

50

【請求項 20】

前記放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、およびエトポシド、またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記対象が、前記有効量の前記 TPO 模倣体の単回用量を投与される、請求項 15 から 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記対象が、前記有効量の前記 TPO 模倣体の 2 以上の用量を投与される、請求項 15 から 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願に対する相互参照

本出願は、2019 年 1 月 25 日に提出された米国特許出願第 62 / 796, 728 号の利益を主張し、その開示は、これにより、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0002】

電子的に提出された配列表の参照

本出願は、ファイル名「Sequence Listing for 688097.0960 / 517WO」、作成日 2020 年 1 月 23 日、約 3.6 kb のサイズを有する ASCII フォーマットの配列表として、EFS-Web を介して電子的に提出された配列表を含む。EFS-Web を介して提出された配列表は、本明細書の一部であり、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。

【0003】

政府の利益の陳述

本発明は、国立アレルギー感染症研究所の AA112044-001-04000 助成金、防衛医学研究および開発プログラム JPC-7 プロジェクト DM178020、ならびに国防軍放射線生物学研究所の所内拠出 RAB23338 の政府支援により行われた。政府は、本発明において一定の権利を有する。

【0004】

発明の分野

本発明は、全身照射または全身性の放射線療法もしくは化学療法に曝露されたか、あるいはそれらで医学的に処置された対象において、血管損傷を軽減する方法、臓器の回復を促進する方法、および／または生存を増強する方法に関する。本方法は、対象に、有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を、放射線もしくは化学曝露の前 (好ましい)、その間またはその後投与して、これらの予防的および／または治療的利益を達成することを含む。

【背景技術】

【0005】

照射毒性または放射線宿酔としても公知の急性放射線症候群 (ARS) は、非常に短期間に高線量の透過性放射線による全身 (または身体の大部分) の照射によって引き起こされる急性の病気である。これは、病的状態および死亡をもたらす得る多面的なプロセスである (Waselenko et al., Ann. Intern. Med. 140(12):1037-51 (2004))。照射の即時効果は、血管系内で見られ、これに、明白な造血系における効果が続く (Krigsfeld et al., Radiat. Res. 180(3): 231-4 (2013))。照射後 24 時間以内に、血管内皮細胞は、白血球付着および血管外漏出を促進する接着分子 (例えば、L-セレクチン) を発現し、炎症反応をもたらす得る (Hallahan et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 21

10

20

30

40

50

7(3):784-95 (1995); Hallahan et al., *Radiat. Res.* 152(1):6-13 (1999))。これらの初期の血管の効果には、基底膜の露出および出血が付随して起こり得、これは、次いで、微小血餅の形成をもたらす。微小血餅の形成の程度に応じて、これは、次いで、血小板および線維素溶解因子の枯渇をもたらし得る。血小板集団は、照射に起因して効果的に補給され得ないので、造血幹細胞の枯渇、血小板減少が結果として生じ、さらなる血管の菲薄化、および播種性血管内凝固障害 (DIC) への進行をもたらす。したがって、血管内皮の保護は、放射線が誘導する損傷および死亡を軽減することができる (Rotolo et al., *J. Clin. Invest.* 122(5):1786-90 (2012))。類似の毒性および死亡は、全身照射 (TBI) および化学療法による骨髄破壊的な骨髄移植の前処置を受けている患者において観察される (Kebriaei, P, et al. *Blood*, Volume 128(22):679-679, December 2, 2016)。

10

【0006】

放射線曝露後の周辺の正常組織への損傷をもたらす病態形成は複雑である。電離放射線は、直接的な細胞傷害性 (反応性酸素種の過剰な発生)、炎症および自然免疫応答による、柔組織および血管両方の細胞死を引き起こす (Kim et al., *Radiat. Oncol. J.* 32(3):103-15 (2014))。いくつかの変化が急性的に起こるが (すなわち、炎症、血管内皮損傷、微小出血)、他は、放射線曝露の数週間から数か月後に現れる (すなわち、慢性炎症、神経機能障害、瘢痕および線維症)。線維芽細胞の増殖は、後期の放射線療法 (RT) 損傷の重要な構成要素である (Brush et al., *Semin. Radiat. Oncol.* 17(2):121-30 (2007))。

20

【0007】

放射線が誘導する病的状態および死亡の複数の様相が血小板の枯渇から生じると考えて、数人の研究者は、トロンボポエチン (TPO) に基づく治療が急性放射線症候群の防止に効果があるか否かを評価している (Mouthon et al., *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80(7):717-21 (2002); Neelis et al., *Blood* 90(7):2565-73 (1997))。増強された生存のための可能性がある機構は、その骨髄保護の効果および血小板刺激効果、ならびに血管内皮に対する直接の保護効果および／または修復効果を含む。トロンボポエチン (TPO) は、肝臓によって合成および分泌される成長因子である。TPOは、巨核球上の c-mpl に結合すること (血小板の成熟を刺激するため) および血小板を生存させること (ネガティブフィードバックを提供する) によって、血小板レベルを調節する (Mitchell and Bussell, *Semin. Hematol.* 52(1):46-52 (2015))。TPOはまた、血管内皮細胞および心筋細胞に位置する c-mpl 受容体に結合することによって、これらの細胞に直接作用することができる (Langer et al., *J. Mol. Cell Cardiol.* 47(2):315-25 (2009))。ドキソルビシン媒介心臓血管損傷 (Chan et al., *Eur. J. Heart Fail.* 13(4):366-76 (2011))、心臓血管の虚血再灌流損傷 (Baker et al., *Cardiovasc. Res.* 77(1):44-53 (2008)) および脳卒中 (Zhou et al., *J. Cereb Blood Flow Metab.* 31(3):924-33 (2011)) の動物モデルにおけるトロンボポエチンの直接的な血管保護効果を実証するいくつかの研究がある。しかしながら、組換えヒトTPOは、慢性血小板減少症をもたらし得る内因性TPOに対する交差反応性抗体の誘導に起因して、ヒトにおいて実行可能な治療ではない (Li et al., *Blood* 98(12):3241-8 (2001))。

30

【0008】

全身照射 (TBI) は、悪性障害ならびに一部の非悪性の血液および代謝状態の処置において、骨髄移植 (BMT) 前に使用される、強力であるが、潜在的に有害なツールである (Gyurkocza, B., et al., *Blood*. 2014; 124(3): 344-353)。TBIの副作用としては、短期の副作用、例えば、頭痛、悪心および嘔吐、下痢、疲労、皮膚反応、感染症ならびに骨髄抑制 (例えば、低血球数) だけでなく、中期から長期の副作用、例えば、移植片対宿主病 (Newell, L, et al., *Blood* 2016 128 22 63)、静脈閉塞症 (Deode, T, et al., *Biol. Blood Marrow Transplant* 23 (2017) S18-S39)、血栓性微小血管症 (Khosla, *J Bone Marrow Transplantation* (2017) 00, 1-9)、成長および内分泌機能障害、臓器特異的ダメージ、二次性悪性腫瘍 (例えば、Leiper, *Arch Dis Child.* 1995

40

50

Can; 72(5): 382-385を参照されたい) が挙げられる。血管のダメージに関連する化学療法およびTBIの治療適用由来の他の続発症としては、限定されるものではないが、頭頸部の新生物に対する規定の治療に関連する粘膜炎；転移性乳がんの治療を受けている女性のある割合で発症する化学療法に関連する認知障害（すなわち、化学療法によるブレインフォグ）；点状出血、蜂巣炎、斑状出血、ならびに舌の病変を誘導する胃腸出血および化学療法を含む全身性の組織出血を含む限局性血管病変が挙げられる。

【0009】

化学療法、例えば、放射線類似化学療法は、悪性障害の処置のため、および骨髄移植の前処置レジメンの間に使用される（Gyurkocza, B., et al., Blood. 2014; 124(3): 344-353）。これらも類似の副作用を有する。化学療法および放射線療法の併用投与は、それぞれの療法単独よりも悪い副作用をもたらし得る。

【発明の概要】

【0010】

放射線療法および／または化学療法の有効性を減少させることなく正常組織の増強された保護、致死量の放射線への曝露後の増強された生存を提供する方法および組成物に対する重要で満たされていない必要性が存在する。

【0011】

一般的な一態様において、全身照射および／または化学療法に曝露されたヒト対象において血管損傷を軽減する方法、臓器および造血損傷に対して保護する方法、機能性の臓器および造血回復を促進する方法、血管回復を加速する方法、ならびに生存を増強する方法を本明細書において提供する。本方法は、ヒト対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を皮下または静脈内投与することを含み、有効量は、対象の体重1キログラム（kg）あたり0.1マイクログラム（μg）～6μg、好ましくは2.25μg～4μgのTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む。別の一般的な態様において、悪性細胞の根絶および／または骨髄移植を可能にするための骨髄の前処置を必要とするヒト対象を処置する方法を提供する。本方法は、a）ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置すること、ならびにb）ヒト対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を皮下または静脈内投与することを含み、有効量は、体重1キログラム（kg）あたり0.1マイクログラム（μg）～6μg、好ましくは2.25μg～4μgのTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む。本出願の実施形態によれば、TPO模倣体は、対象が放射線および化学療法のうちの少なくとも1つに曝露される約32時間前～約24時間後の期間内に投与され、好ましくは、TPO模倣体は、対象が放射線および／または化学療法に曝露される約32時間～10分前に投与される。

【0012】

本発明の別の一般的な態様は、放射線もしくは放射線類似化学療法のいずれか、または両方に曝露された対象において、血管および造血損傷を軽減する方法、臓器および／もしくは造血回復を促進する方法、生存を増強する方法、ならびに／または臓器および造血損傷に対して保護する方法に関する。本方法は、対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を投与することを含み、TPO模倣体は、対象に、対象が放射線療法、放射線類似化学療法のいずれか、または両方で処置される約32時間前以内に投与される。本発明のさらに別の一般的な態様は、悪性細胞の根絶を必要とする対象を処置する方法に関する。本方法は、a）ヒト対象を、少なくとも放射線療法もしくは放射線類似化学療法、または両方で処置すること、ならびにb）対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を投与することを含み、TPO模倣体は、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される。本出願の実施形態によれば、有効量のTPO模倣体は、対象に皮下投与され、対象が人間である場合、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1キログラム（kg）あたり約0.1マイクログラム（μg）～約

10

20

30

40

50

6 μg 、好ましくは2.25 μg ～4 μg のTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量であり、対象がマウスである場合、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約100 μg ～約5,000 μg であり、対象がラットである場合、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約1,000 μg ～約5,000 μg であり、あるいは対象がイヌまたはサルである場合、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約10,000 μg ～約50,000 μg である。同等の治療利益を達成するための種にわたる用量のこれらの相違についての理由は、TPOmの効力における種の相違に起因する。ヒト、マウス、ラット、イヌおよびアカゲザルにおける最大血小板上昇を達成するために必要なTPOmの用量を、表1に示す。ヒトにおいて2～3倍の上昇を達成するために必要な用量は、マウスと比較して約100分の1であり、ラットと比較して約1,000分の1であり、イヌおよびNHPと比較して>10,000分の1である。最大血小板上昇は、最大血小板上昇が約1.7倍であったイヌを除いて、すべての種について3倍よりも大きく、イヌが最も応答が悪い種であることを示唆する。

【0013】

【表1】

表1: 正常な健康な動物およびヒトにおけるベースラインと比べて最大血小板上昇を生じる用量

種	用量($\mu\text{g}/\text{kg}$)	最大血小板上昇/ベースライン血小板数の平均
ヒト	3	3.3
マウス	300	3.9
ラット	3000	3.1
イヌ	10000	1.7
サル	40000	3.83

効力における種の相違は、文献において他のTPO模倣体について記載されており、受容体の親和性の相違が原因である(Erickson-Miller CL, et al. “Discovery and characterization of a selective, non-peptidyl thrombopoietin receptor agonist,” Exp. Hematol., 2005;33:85-93およびNakamura T, et al. “A novel non-peptidyl human c-Mpl activator stimulates human megakaryopoiesis and thrombopoiesis,” Blood. 2006;107:4300-7)。種にわたる用量の相違にもかかわらず、配列番号1のアミノ酸配列を含むTPO模倣体による、ヒト、マウス、ラットおよびサルにわたって同等の最大血小板応答があるという明確な証拠が存在する。

【0014】

本出願のある特定の実施形態において、TPO模倣体は、以下の式(I)の構造を有するRWJ-800088、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル：

【0015】

10

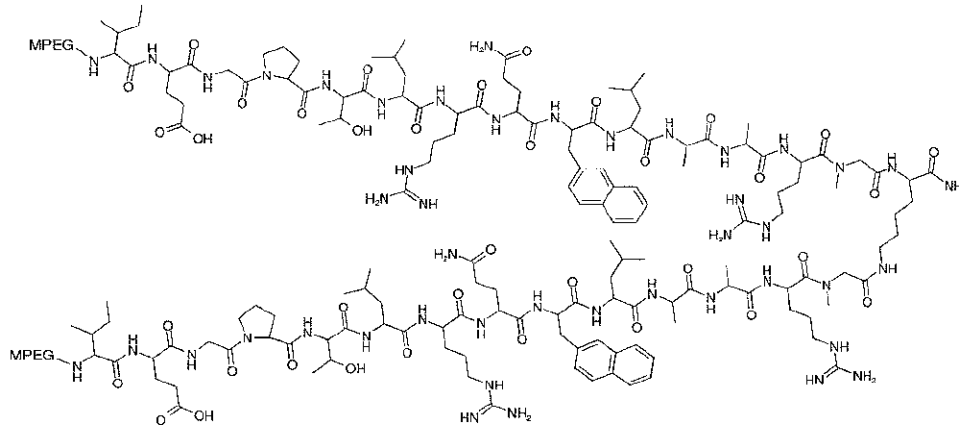
20

30

40

50

【化 1】



式(I)

(式中、MPEGは、メトキシポリエチレングリコール2000を表す)
である。

【0016】

本出願のある特定の実施形態において、TPO模倣体は、配列番号4のアミノ酸配列を含むロミプロスチムである。

【0017】

本出願のある特定の実施形態において、対象は、急性放射線症候群、または骨髄移植の前処置において使用される照射および／もしくは化学療法に対する毒性の軽減ならびに生存の増強のために処置される。

【0018】

本出願のある特定の実施形態において、対象は、白血病、多発性骨髄腫、急性リンパ性白血病、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置される。対象は、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも1つの移植の前に全身照射で処置される。

【0019】

本出願のある特定の実施形態において、対象は、オゾン、過酸化剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置され、好ましくは、放射線類似化学療法は、アルキル化剤（ブスルファン、メルファラン、カルムスチン、シクロホスファミド、チオテパ）、代謝拮抗剤の薬剤（フルダラビン、クロファラビン、シタラビン、6-チオグアニン）、トポイソメラーゼII阻害剤（エトポシド）、ならびに／またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である。化学療法は、対象に、単独で、または標的放射線療法もしくは全身照射と組み合わせて投与される。

【0020】

本出願のある特定の実施形態において、対象は、有効量のTPO模倣体の単回用量を投与される。

【0021】

本出願のある特定の実施形態において、対象は、有効量のTPO模倣体の2以上の用量を投与される。

【0022】

本出願の別の一般的な態様は、必要とするヒト対象においてがんを処置する方法であって、(a) ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置すること、ならびに (b) ヒト対象に、有効量の、RWJ-800088またはロミ

10

20

30

40

50

プロスチムを含むトロンボポエチン（ＴＰＯ）模倣体を皮下投与することを含み、有効量が、対象の体重１キログラム（ｋｇ）あたり０．５マイクログラム（ μg ）～５ μg 、好ましくは２．２５ μg ～４ μg のＴＰＯ模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、ＴＰＯ模倣体が、対象に、対象が放射線療法および／または放射線類似化学療法のうちの少なくとも１つで処置される約３２時間前～処置直後の期間内に投与される、方法に関する。他の実施形態において、対象は、白血病、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置され、対象は、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも１つの移植の前に全身照射で処置される。さらなる実施形態において、対象は、オゾン、過酸化物、アルキル化剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置され、好ましくは、放射線類似化学療法は、オゾン、過酸化物、アルキル化剤、代謝拮抗剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法であり、好ましくは、放射線類似化学療法は、アルキル化剤（ブスルファン、メルファラン、カルムスチン、シクロホスファミド、チオテパ）、代謝拮抗剤（フルダラビン、クロファラビン、シタラビン、６－チオグアニン）、トポイソメラーゼⅡ阻害剤（エトポシド）、ならびに／またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である。一部の実施形態において、対象は、有効量のＴＰＯ模倣体の単回用量を投与される。他の実施形態において、対象は、有効量のＴＰＯ模倣体の２以上の用量を投与される。ある特定の実施形態において、有効量のＴＰＯ模倣体は、対象の体重の、約０．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、１ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、１．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、１．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、１．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、４ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、４．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、４．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、４．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、もしくはこれらの間の任意の量、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である。好ましい実施形態において、有効量のＴＰＯ模倣体は、対象の体重の、約２ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、２．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．２５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、３．７５ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、４ $\mu\text{g}/\text{kg}$ 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である。ある特定の実施形態において、有効量のＴＰＯ模倣体は、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも１つで処置される、約３２、２８、２４、２０、１６、１２、８、４、３、２、１、０．５、０．１時間前、またはこれらの間の任意の時に投与される。

【００２３】

前述の概要、および本出願の好ましい実施形態の以下の詳細な説明は、添付の図面と併せて読む場合により良く理解される。しかしながら、本出願が、図面に示される正確な実施形態に限定されるものではないことが理解されるべきである。

【００２４】

本特許または本出願ファイルは、カラーで作成された少なくとも１つの図面を含む。カラーの図面を伴う本特許または本出願公開の写しは、申請および必要な料金の支払により、特許庁によって提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２５】

【図１】図１Ａは、マウスにおけるカルボプラチン誘導血小板減少症（血小板）に対するRWJ-800088投与の保護効果を示し、図１Ｂは、マウスにおけるカルボプラチン誘導貧血（RBC）に対するRWJ-800088投与の保護効果（RBCの減少の低減）を示す。

【図２】図２は、マウスの脳におけるカルボプラチン誘導微小血管障害事象の発生に対するRWJ-800088の効果を示す。

【図３－１】図３Ａ～Ｄは、CD2F1雄マウス（ $n=24$ /群）において、TBIの２４時間前に投与されたRWJ-800088の単回SC用量、ならびに９．３５Gy（図

10

20

30

40

50

3 A)、9.75 Gy (図3 B)、10.5 Gy (図3 C) および11.0 Gy (図3 D) でのTBI (0.6 Gy/分) の超致死量後の生存率を示す。

【図3-2】図3-1の続きである。

【図4-1】図4 A~Gは、0.3 mg/kgのRWJ-800088がTBIの24時間前に投与された場合の、末梢血液細胞 (白血球 (WBC)、赤血球 (RBC)、ヘマトクリット% (%HCT)、好中球、血小板 (PLT)、単球 (MON) およびリンパ球 (LYM)) の増強された回復を示す。0日目は、照射の日を表す。血液を、TBI (7 Gy) 後、0 (曝露2時間後)、1、3、7、10、14、21および30日目に収集した。表されたデータは、n=10頭のマウスについての平均の平均±標準誤差 (SEM) である。ANOVAによるRWJ-800088処置および生理食塩水処置の照射群の間の有意差 ($p < 0.001 \sim 0.0125$) は、アスタリスク (*) で示す。はめ込まれたサブプロットは、媒体に対する処置における10および14日目の数を指す。図面における一部のデータポイントは、それらがシンボルよりも小さいので、目に見えるエラーバーを有さない。

【図4-2】図4-1の続きである。

【図4-3】図4-1の続きである。

【図4-4】図4-1の続きである。

【図5】図5 A~Bは、TBIの24時間前に、生理食塩水に対してRWJ-800088で前処理されたマウスにおける、エリスロポエチン (図5 A) およびFLT-3リガンド (図5 B) の循環レベルを示す。TBIまたはRWJ-800088を受けていない対

照マウスにおける循環レベルを、0日目において示す。***は p 値 < 0.0001 を示す。

【図6-1】図6 A~Dは、TBIの24時間前に、生理食塩水に対してRWJ-800088で前処理されたマウスにおける、MMP9 (図6 A)、VCAM1 (図6 B)、E-セレクチン (図6 C) およびsP-セレクチン (図6 D) の循環レベルを示す。TBIまたはRWJ-800088を受けていない対照マウスにおける循環レベルを、0日目において示す。***は p 値 < 0.0001 を示す。

【図6-2】図6-1の続きである。

【図7】図7は、RWJ-800088がTBIの24時間前に投与された場合に、CD2F1マウス (群あたりn=6) における非致死量の放射線 (7 Gy) 後の造血前駆細胞の増強された回復を示す。骨髓細胞のコロニー形成の可能性を、CFUアッセイによって評価した。コロニー形成単位 (CFU) を、曝露後、0 (TBIの2時間後)、1、3、7、15および30日目にアッセイした。3つの大腿骨からの細胞をプールし、計数し、それぞれの試料を、2反復で蒔いて、蒔いた14日後にスコア化した。データは、平均の平均±標準誤差 (SEM) として表す。統計学的有意性を、照射生理食塩水処置群およびRWJ-800088処置群の間で決定した。

【図8-1】図8は、TBIの24時間前に投与された場合に、非致死量のTBI (7 Gy) 後の胸骨の骨髓造血細胞の回復を示す。代表的な胸骨の骨髓切片は、0および30日目からの非照射媒体 (NRV) およびRWJ-800088 (NRD) 処置マウスについて、ならびにTBI後、0 (TBIの2時間後)、1、3、7、15および30日目からの生理食塩水 (RV) およびRWJ-800088 (RD) 処置照射マウスについて示す。骨髓細胞充実度および巨核球数を、0、1、3、7、15および30日目からの組織学的切片から定量化した。骨髓細胞充実度および巨核球における有意な増加は、RWJ-800088処置群において、TBI後7日後に観察された。TBI後15日後でさえ、生理食塩水処置群およびRWJ-800088処置群の細胞充実度の有意差があり、後者は、放射線損傷からの回復を示した。表されたデータは、n=6頭のマウスについての平均の平均±標準誤差 (SEM) である。細胞充実度のパーセント (%) 範囲：グレード1： $< 10\%$ ；グレード2：11~30%；グレード3：31~60%；グレード4：61~89%；グレード5： $> 90\%$ 。

【図8-2】図8-1の続きである。

【図9-1】図9Aは、CD2F1雄マウス（8頭のマウス／群／時点）においてTBI（11Gy）の超致死量の24時間前に投与された場合に、媒体（生理食塩水）と比較して、RWJ-800088（1mg／kg）で処置された動物の生存の100%の改善を示す。図9Bは、消化管損傷からの回復が、媒体と比較して、RWJ-800088によって加速されることを視覚的に示す。図9Cは、生存可能な陰窩の数が、媒体と比較してRWJ-800088により増加することを示す。データは、平均の平均±標準誤差（SEM）として表す。照射TPOm群を、生理食塩水処置群と比較した、スチューデントのt検定による統計学的有意性（ $p \leq 0.0001$ ）。

【図9-2】図9-1の続きである。

【図10】図10Aおよび10Bは、RWJ-800088（1mg／kg）を雄CD2F1マウス（8頭／群／時点）にTBI（12.5Gy）の24時間前に投与した場合の、肝臓（図10A）および脾臓（図10B）への細菌移行の有意な低減を示す。細菌移行を、腸への放射線損傷の結果として肝臓および脾臓組織における細菌負荷として決定し、16S rRNA遺伝子コンセンサス配列を使用して、リアルタイムポリメラーゼ連鎖反応（PCR）によって定量化した。ナイーブ空腸は、陽性対照としての機能を果たし、ナイーブ脾臓および肝臓は、陰性対照／ベースライン値としての機能を果たす。データは、平均の平均±標準誤差（SEM）として表す。照射TPOm群を、生理食塩水処置群と比較した、スチューデントのt検定による統計学的有意性（ $p \leq 0.0001$ ）。

【図11】図11Aおよび11Bは、敗血症（血清アミロイドA（SAA）-図11Aおよびプロカルシトニン（PCT）-図11B）についてのバイオマーカーが、RWJ-800088（1mg／kg）をCD2F1雄マウス（8頭のマウス／群／時点）のTBI（11Gy）の24時間前に投与した場合に、9日目に低減されたことを示す。データは、平均の平均±標準誤差（SEM）として表す。照射TPOm群を、生理食塩水処置群と比較した、スチューデントのt検定による統計学的有意性（ $p \leq 0.0001$ ）。敗血症マーカーの血清アミロイドA（SAA）およびプロカルシトニン（PCT）は、両方ともELISAによって測定した。

【図12】図12Aは、いくつかの研究（ $n=120$ の0.3mg／kgおよび $n=48$ の1mg／kgを除いて $n=24$ ／用量）からのCD2F1雄マウスへのTBI（9.3～9.35Gy）の24時間後に投与されたRWJ-800088（0.1～3.0mg／kg）または媒体（生理食塩水）の単回SC用量後の生存についての用量反応を示し、図12Bは致死的に照射されたCD2F1雄マウス（ $n=24$ ／群）における時間に対する生存のTBI（9.35Gy）の24時間後にSC投与されたRWJ-800088（0.3kg／kg）の複数回投薬レジメンに対する単回投薬レジメンの比較を示す。

【図13】図13は、CD2F1マウス（ $n=48$ の4時間時点を除いて $n=24$ ／群）の生存に対する、TBI（24時間後について9.35Gy、および他のすべての時点について9.75Gy）に対するRWJ-800088（1mg／kg）投与のタイミングの影響を示す。

【図14】図14は、CD2F1雄マウス（ $n=24$ ／時点）へのTBIの24時間後に投与されたRWJ-800088の場合の線量減少係数を示す。

【図15】図15は、CD2F1雄マウス（ $n=24$ ／時点）へのTBIの24時間前に投与されたRWJ-800088の場合の線量減少係数を示す。

【図16】図16A～Bは、異なる時点でRWJ-800088（TPOm）を投与された雌SDラット（ $n=8$ ／群）における生存パーセントおよび用量レベルを示す-図16A：TBI（7.18Gy）の6、24および48時間後に3000μg／kg、および図16B：TBI（7.18Gy）の24時間後に300および3000μg／kg。

【図17】図17は、TBIのガンマ線（600cGY）後の照射の24時間後に媒体または30mg／kg単回用量のRWJ-800088で処置されたアカゲザル（ $n=10$ ／群-5頭の雄／5頭の雌）におけるパイロット研究からの生存曲線を示す。

【図18-1】図18A～Dは、アカゲザル（ $n=5$ 頭の雄および5頭の雌）へのTBI（600cGY）の24時間後のRWJ-800088の投与（RWJ-800088）

10

20

30

40

50

(30 mg/kg 単回投与)後の、血小板(図18A)、赤血球(図18B)、網状赤血球(図18C)および白血球(図18D)のプロットを示す。

【図18-2】図18-1の続きである。

【図19】図19は、健康な男性ボランティア(処置についてn=6/群およびn=10/プラセボ)におけるプラセボまたはRWJ-800088の単回IV用量(0.375~3 μg/kgの範囲)後の血小板数(10⁹/L)を示す。

【図20】図20は、21日あけて2サイクルの白金系化学療法を受けているがん患者における、2サイクルの白金系化学療法のそれぞれの少なくとも2時間前(しかし4時間を超えない)を投与されたプラセボまたはRWJ-800088の単回IV用量(1.5 μg/kg、2.25 μg/kgおよび3 μg/kg)後のベースライン=0(平均±1 SE)からの血小板数の平均変化を示す(研究NAP1002)。

10

【図21】図21は、21日あけて2サイクルの白金系化学療法を受けているがん患者における、プラセボまたはRWJ-800088の単回IV用量(1.5 μg/kg、2.25 μg/kgおよび3 μg/kg)後のベースライン(平均±1 SEM)からのヘモグロビン数の平均変化を示す(研究NAP1002)。

【図22-1】図22A~Eは、実験5において、TBIの6か月および12か月後の白血球(図22A)、リンパ球(図22B)、好中球(図22C)、血小板(図22D)および赤血球(図22E)を含む、媒体を投与されたものと比較して、RWJ-800088を投与されたマウスにおける異なる種類の血液細胞の増加を示す。

【図22-2】図22-1の続きである。

20

【図22-3】図22-1の続きである。

【図23】図23は、実験5において、TBIの6か月後の媒体を投与されたものと比較して、RWJ-800088を投与されたマウスにおける単離された骨髄中のコロニー形成単位の増加を示す。

【図24】図24は、実験5において、TBIの1か月および6か月後の媒体を投与されたものと比較して、RWJ-800088を投与されたマウスにおける巨核球の増加を示す。

【図25】図25は、実験5において、TBIの1か月および6か月後のβ-カテニンまたはE-カドヘリンで染色された腎臓のスライドを評価する免疫蛍光を示す。

【図26】図26は、実験5において、TBIの1か月および6か月後のβ-ガラクトシダーゼで染色された腎臓のスライドを評価する免疫蛍光を示す。

30

【図27】図27は、実施例5において、TBIの1か月および6か月後の媒体を投与されたものと比較して、RWJ-800088を投与されたマウスにおけるβ-ガラクトシダーゼについて陽性に染色された細胞の増加を示す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本開示は、少なくとも一部分において、放射線もしくは化学療法の標的または全身の致死および超致死量に曝露された対象において、血管損傷に対して保護するため、臓器および造血回復を促進するため、ならびに／または血管回復および生存を増強するための治療薬としてのトロンボポエチン(TPO)模倣体の同定に基づく。TPO模倣体を製剤化し、放射線または化学療法に曝露された対象に投与して、血管系もしくは骨髄に対する放射線または化学療法の負の効果に対して保護することができ、対象の生存についての総合的な機会を増加させることができる。

40

【0027】

さまざまな刊行物、論文および特許が、背景において、および本明細書全体を通して引用または記載され、これらの参考文献のそれぞれは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。本明細書に含まれている文書、行為、材料、デバイス、物品などの議論は、本発明についての事情を提供する目的のためのものである。そのような議論は、開示または特許請求の範囲に係る任意の発明に関して、これらのいずれかまたはすべてのものが、先行技術の一部を形成することを認めるものではない。

50

【0028】

他に定義されない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語および科学用語は、本発明が関係する分野における当業者に一般に理解される意味と同じ意味を有する。そうでなければ、本明細書で使用されるある特定の用語は、明細書中で説明される意味を有する。

【0029】

本明細書および添付の請求項で使用される場合、単数形の「a」、「an」および「the」は、文脈が明確に他を指示しない限り、複数の指示対象を含むことに留意しなければならない。

【0030】

他に言及されない限り、任意の数値、例えば、本明細書に記載の濃度または濃度範囲は、すべての例において「約」という語によって修飾されるものとして理解されるべきである。したがって、数値は、典型的には、列挙された値の±10%を含む。例えば、1mg/mLの濃度は、0.9mg/mL～1.1mg/mLを含む。同様に、1%～10%(w/v)の濃度範囲は、0.9%(w/v)～11%(w/v)を含む。本明細書で使用される場合、文脈が明確に他を指示しない限り、数値範囲の使用は、すべての可能な部分範囲、その範囲内のすべての個々の数値を明確に含み、そのような範囲内の整数および値の端数を含む。

【0031】

他に指示されない限り、一連の要素に先行する「少なくとも」という用語は、連続するすべての要素を指すことが理解されるべきである。当業者は、ただの日常的な実験を使用して、本明細書に記載の本発明の特定の実施形態に対する多くの均等物を認識するか、または解明することができる。そのような均等物は、本発明によって包含されることが意図される。

【0032】

本明細書で使用される場合、「含む (comprises)」、「含むこと (comprising)」、「含む (includes)」、「含むこと (including)」、「有する (has)」、「有すること (having)」、「含有する (contains)」もしくは「含有すること (containing)」という用語またはそれらの任意の他のバリエーションは、言及された整数または整数の群の包含という意味を含むが、任意の他の整数または整数の群の排除という意味を含まず、非排他的またはオープンエンドであることが意図されることが理解される。例えば、要素のリストを含む、組成物、混合物、プロセス、方法、物品または装置は、それらの要素にのみ必ずしも限定されるものではないが、明示的に列挙されていないか、またはそのような組成物、混合物、プロセス、方法、物品もしくは装置に固有ではない、他の要素も含むことができる。さらに、逆が明確に言及されない限り、「または」は、包括的なまたはを指し、排他的なまたはを指さない。例えば、状態AまたはBは、以下のいずれか1つを満たす：Aは当てはまり（または存在し）かつBは当てはまらない（または存在しない）、Aは当てはまらず（または存在せず）かつBは当てはまる（または存在する）、ならびにAおよびBの両方が当てはまる（または存在する）。

【0033】

本明細書で使用される場合、言及された複数の要素の間の「および／または」という接続用語は、個々の選択肢および組み合わされた選択肢の両方を包含するものとして理解される。例えば、2つの要素が「および／または」によって接続される場合、第1の選択肢は、第2の要素なしで、第1の要素の適用を指す。第2の選択肢は、第1の要素なしで、第2の要素の適用を指す。第3の選択肢は、第1と第2の要素の同時の適用を指す。これらの選択肢のいずれか1つは、この意味内にあり、したがって、本明細書で使用される「および／または」という用語の要件を満たすことが理解される。選択肢のうちの2つ以上の同時適用も、この意味内にあり、したがって「および／または」という用語の要件を満たすことが理解される。

【0034】

本明細書で使用される場合、本明細書および請求項の全体を通して使用される「からなる (consists of)」という用語または「からなる (consist of)」もしくは「からなること (consisting of)」などのバリエーションは、任意の列挙された整数または整数の群の包含を示すが、追加の整数または整数の群を、特定の方法、構造または組成物に加えることができないことを示す。

【0035】

本明細書で使用される場合、本明細書および請求項の全体を通して使用される「本質的にからなる (consists essentially of)」という用語または「本質的にからなる (consist essentially of)」もしくは「本質的にからなること (consisting essentially of)」などのバリエーションは、任意の列挙された整数または整数の群の包含、ならびに特定の方法、構造もしくは組成物の基本的または新規の性質を実質的に変更しない、任意の列挙された整数または整数の群の任意選択の包含を示す。M. P. E. P. § 2111.03を参照されたい。

10

【0036】

本明細書で使用される場合、「対象」は、本発明の実施形態による方法によってワクチン接種されるか、またはワクチン接種されている、任意の動物、好ましくは、哺乳動物、最も好ましくは、ヒトを意味する。本明細書で使用される「哺乳動物」という用語は、任意の哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、限定されるものではないが、ウシ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒトなど、より好ましくは、ヒトが挙げられる。

20

【0037】

「右」、「左」、「下方」および「上方」という語は、参照される図面における方向を示す。

【0038】

本明細書で使用される場合、「組み合わせて (in combination)」という用語は、対象への2以上の治療の投与の文脈において、1よりも多くの治療の使用を指す。「組み合わせて」という用語の使用は、治療が対象に投与される順序を限定しない。例えば、第1の治療（例えば、本明細書に記載の組成物）は、第2の治療の対象への投与の前（例えば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、16時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前または12週間前）に、それと同時に、またはその後（例えば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、16時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後または12週間後）に投与することができる。

30

【0039】

好ましい発明の成分の寸法または特徴を指す場合に本明細書で使用される「約」、「およそ」、「一般に」、「実質的に」という用語および同様の用語は、当業者によって理解されるであろうように、記載された寸法／特徴が、厳密な境界またはパラメーターではなく、機能的に同じまたは類似する、それらからの小さなバリエーションを排除しないことを指すことも理解されるべきである。最小限に、数的なパラメーターを含むそのような参照は、当技術分野において許容される数学的および工業的原理（例えば、丸め誤差、測定誤差または他の系統公差、製作公差など）を使用して、最下位の数字は変更しないバリエーションを含むであろう。

40

【0040】

「血管損傷を軽減すること」という用語は、本明細書で使用される場合、放射線または放射線化学療法後の対象における血管系の正常な機能および構造のうちの少なくとも1つを改善することおよび復元することを指す。血管系の主な機能は、対象の身体全体に血液およびリンパ液を運び、酸素および栄養素を送達し、ならびに組織廃棄物を運び去ることである。「血管損傷を軽減すること」という用語は、身体全体の血液およびリンパ液の循

50

環が、放射線療法（ＲＴ）または化学療法への曝露の際に著しく変更されないように、血管系の影響を受けた機能を改善することまたは復元することを指し得る。「血管損傷を軽減すること」という用語は、血管系の１つまたは複数の機能を保存することまたは維持すること、例えば、ＲＴもしくは化学療法後の損なわれた外陰部動脈血管拡張から対象を保護すること、またはＲＴもしくは化学療法後の血管収縮を低減することも指し得る。血管系は、身体全体にわたって血液およびリンパ液がそれぞれ循環する、血管（例えば、動脈、静脈および毛細血管）およびリンパ管で構成される。構造的に、血管は、外側の内皮層および３つの組織の層、外膜、中膜および内膜で構成される。「血管損傷を軽減すること」という用語は、さらに、血管系の構造が、ＲＴもしくは化学療法後に著しく変更されないか、または影響されないように、例えば、ＲＴもしくは化学療法後に実質的な血管漏出がないか、または血管内皮白血球相互作用の実質的な増加がないように、血管系の構造を保存することまたは維持することを指し得る。

10

【００４１】

「造血損傷」という用語は、本明細書で使用される場合、ＲＴまたは化学療法後の対象における造血系への損傷を指し、これは、主に、骨髓細胞および骨髓造血幹細胞におけるアポトーシスの開始に起因する。造血損傷としては、限定されるものではないが、リンパ球減少症、好中球減少症、血小板減少症、貧血、ならびに感染症および／または出血からの死亡の可能性が挙げられる。

【００４２】

「造血回復」という用語は、本明細書で使用される場合、放射線または放射線化学療法後の対象における造血系の正常な機能および構造の復元を指す。これは、骨髓移植後の回復も含む。造血回復は、本開示を考慮して、当技術分野において公知の方法を使用して決定することができる。この方法の例としては、限定されるものではないが、血小板数、赤血球（ＲＢＬ）数、網状赤血球数、ヘモグロビン濃度〔ＨＧＢ〕、ヘマトクリット濃度〔ＨＣＴ〕、および微小血管障害事象の免疫組織化学的分析である。

20

【００４３】

「血管回復」という用語は、本明細書で使用される場合、放射線または放射線化学療法後の対象における血管系の正常な機能および構造の復元を指す。血管回復は、本開示を考慮して、当技術分野において公知の方法を使用して決定することができる。

【００４４】

「臓器損傷」という用語は、本明細書で使用される場合、ＲＴまたは化学療法後の対象における１または複数の臓器への損傷を指し、これは、主に、血液細胞の産生の低減および／または消化管へのダメージに起因する。臓器損傷としては、限定されるものではないが、心臓および血管（心臓血管系）、脳、皮膚、消化管、肝臓、脾臓または骨髓へのダメージが挙げられる。臓器損傷の例は、脳における出血または浮腫、腸の不快感、胃の痛み、肝臓または脾臓への細菌移行、不妊症、心臓血管疾患および下垂体機能低下である。

30

【００４５】

「臓器回復」という用語は、本明細書で使用される場合、放射線または放射線化学療法後の対象において影響を受けた臓器の正常な機能および構造の復元を指す。

【００４６】

放射線療法

「放射線療法」または「ＲＴ」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞成長を制御するための電離放射線を使用する治療を指す。これは、一般に、がんの処置の一部として使用される。放射線療法（ＲＴ）は、放射線処置、放射線療法、照射、またはＸ線治療と称される場合もある。放射線療法としては、限定されるものではないが、標的放射線療法および全身照射療法が挙げられる。

40

【００４７】

標的放射線療法

「ＴＲＴ」または「標的放射線療法」という用語は、本明細書で使用される場合、好ましくは、身体の特定の臓器もしくは部分に標的化または局在化するように、電離放射線ま

50

たは放射線類似剤を使用する治療を指す。これは、一般に、がんの処置の一部として使用される。標的放射線療法（T R T）、例えば、標的電離放射線療法は、放射線処置、放射線療法、照射、またはX線治療と称される場合もある。標的放射線療法には3つ主な区分がある：外照射療法（E B R TまたはX R T）、内部放射線療法、および全身ラジオアイソトープ治療。時には、放射線は、同じまたはわずかにより高い線量を送達するために数回の処置で投与することができ、これは、分割放射線療法と呼ばれる。

【0048】

外照射療法（E B R T）は、身体の外から腫瘍に高エネルギー線に向かわせる機械を使用する。E B R Tの例としては、限定されるものではないが、定位的放射線療法、画像誘導放射線療法（I G R T）、強度変調放射線療法（I M R T）、ヘリカルトモセラピー、陽子線照射療法、および手術中放射線療法（I O R T）が挙げられる。

10

【0049】

内部放射線は、密封小線源治療とも呼ばれ、ここでは、放射性インプラントが身体内の腫瘍内または腫瘍の近くに入れられる。それにより、外部放射線処置で可能であるよりも、より小さな領域におけるより高い放射線量が可能になる。これは、通常、インプラントと呼ばれる小さなホルダーに密封された放射線源を使用する。インプラントのさまざまな種類は、ペレット、シード、リボン、ワイヤー、ニードル、カプセル、バルーンまたはチューブと呼ばれ得る。内部放射線のそのような一例は、経動脈的化学塞栓術（T A C E）である。

【0050】

全身ラジオアイソトープ療法（S R T）は、非密封線源放射線療法とも呼ばれる。標的放射性薬物を、S R Tにおいて使用して、甲状腺、骨および前立腺などのある特定の種類のがんを全身的に処置する。これらの薬物は、典型的には、標的になる実体、例えば、モノクローナル抗体または細胞特異的リガンドに連結され、経口による投与または静脈に入れることができ、次いで、それらは、所望の標的に達するまで身体内を進み、そこで、薬物は、比較的高濃度で蓄積する。

20

【0051】

全身照射

全身放射線療法とも称される全身照射（T B I）は、放射線療法の別の形態であり、これは、身体全体の照射を含む。T B Iは、主に、造血疾患の処置において、造血幹細胞、骨髓幹細胞または末梢血前駆幹細胞の移植のための準備レジメンの一部として使用される。T B Iは、身体に残された任意のがん細胞を死滅させるために行われ、新たな血液幹細胞が成長するために、患者の骨髓中に場所を作るのを助ける。T B Iは、身体の免疫系が移植された幹細胞を拒絶するのを防止するのも助ける。

30

【0052】

T B Iが適応となるものとしては、限定されるものではないが、成人および小児における白血病、例えば、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、急性骨髓性白血病（A M L）、慢性骨髓性白血病（C M L）、骨髓異形成症候群（M D S）；小児における固形腫瘍、例えば、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫および形質細胞腫／多発性骨髓腫；ならびに他の疾患、例えば、病的ホジキン病（M H D）または非ホジキンリンパ腫（N H L）、ならびに再生不良性貧血、ファンコニ貧血および先天性角化異常症、ダイヤモンドブラックファン貧血、c M P L欠乏症などの他の遺伝性または後天性骨髓不全症候群が挙げられる。

40

【0053】

最適なT B Iは、組織の不均質性および個々の身体の外形、検証および制御によるT B Iの注意深い実行、ならびにすべての関連する処置パラメーターの文書化を考慮した、処置条件下での全身の線量測定およびC Tの位置決めに基づく個々の処置計画を必要とする。当業者に公知の方法を使用して、本開示を考慮して、本発明の方法においてT B Iを実施することができる。例えば、T B Iのガイドラインに関して、その全内容が参照によって本明細書に組み込まれるQuast, J Med Phys. 2006, 31(1): 5-12を参照されたい。

【0054】

50

化学療法

「化学療法」という用語は、本明細書で使用される場合、1種または複数の化学物質（化学療法剤）を使用する疾患の処置を指す。好ましくは、化学療法は、がん細胞を死滅させる1種または複数の化学療法剤を使用するがんの処置であり得る。化学療法は、治療的な意図で投与することができ、またはそれは、寿命を長くするか、もしくは症状を低減しようとすることができる。化学療法化合物とも称される化学療法剤は、対象の疾患または障害を処置するために使用することができる任意の薬剤を指す。従来の化学療法は、非特異的細胞傷害性薬物を使用して、細胞分裂（有糸分裂）を阻害する。

【0055】

それらの主な作用機構に基づいて、従来の化学療法薬は、大まかに、1) アルキル化剤、2) 代謝拮抗薬、3) トポイソメラーゼ阻害剤、4) 微小管毒素、および5) 細胞傷害性抗生物質に細分化することができる。

【0056】

放射線類似化学療法

放射線類似化学療法は、がん細胞を死滅させる放射線類似剤を使用する化学療法の種類である。本明細書で使用される場合、「放射線類似剤」または「放射線類似化学剤」という用語は、対象に投与された場合に、電離放射線の効果に類似する効果を生じる化学剤を指す。そのような効果の例としては、DNAのダメージが挙げられる。放射線類似剤の例としては、限定されるものではないが、オゾン、過酸化物、硫黄マスタードおよびナイトロジェンマスタードなどの発癌剤、アルキル化剤（ブスルファン、メルファラン、カルムスチン、シクロホスファミド、チオテパ、サルコリシン、クロラムブシル）、代謝拮抗薬の薬剤（フルダラビン、クロファラビン、シタラビン、6-チオグアニン）、トポイソメラーゼII阻害剤（エトポシド）、白金系薬剤、ならびにブレオマイシンおよびネオカルチノスタチンなどの細胞傷害性抗生物質が挙げられる。放射線類似化学剤、例えば、本明細書に記載の薬剤は、治療的な様式で薬剤の標的適用を可能にするために、対象に局所的に投与することができる。

【0057】

放射線類似剤は、それらが、変異原性および発がん性効果を示し、哺乳動物において骨髓、腸粘膜および生殖器官に急性ならびに慢性の退行性変化を引き起こし、抗体の形成を抑制し、ならびに酸化的リン酸化およびタンパク質合成を損なうという点で電離放射線に類似する。照射された生物から単離された物質は、類似の効果を有し、それらは、より頻繁には、放射性毒素と呼ばれる。

【0058】

放射線化学療法

化学放射線療法（CRT、CRTx）および化学放射線同時併用療法とも称される放射線化学療法（RCTx、RT-CR）は、がんを処置するための放射線療法および化学療法の組み合わせである。放射線化学療法は、同時（一緒に）または順次（順々に）であり得る。

【0059】

TPO模倣体

本明細書で使用される場合、「TPOm」、「TPO模倣体」または「トロンボポエチン模倣体」は、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることのできるペプチドを含む化合物を指す。好ましくは、本発明のために有用なTPO模倣体において、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることのできるペプチドは、トロンボポエチン（TPO）と著しい相同性を有さない。TPOとの相同性の欠如により、TPO抗体の生成の可能性が低減する。TPO模倣体において有用なそのようなペプチドの例としては、限定されるものではないが、米国特許出願公開第2003/0158116号明細書、米国特許出願公開第2005/0137133号明細書、米国特許出願公開第2006/0040866号明細書、米国特許出願公開第2006/0210542号明細書、米国特許出願公開第2007/0148091号明細書、米国特許出願公開第2008/01193

10

20

30

40

50

84号明細書、米国特許第5,869,451号明細書、米国特許第7,091,311号明細書、米国特許第7,615,533号明細書、米国特許第8,227,422号明細書、国際公開第2007/021572号パンフレット、国際公開第2007/094781号パンフレットおよび国際公開第2009/148954号パンフレットに記載されるものが挙げられ、それらの全内容は、参照によって本明細書に組み込まれる。より好ましくは、本発明のために有用なTPO模倣体において、トロンボポエチン受容体に結合し、活性化させることのできるペプチドは、ペプチドの1つまたは複数の性質を改善する部分と共有結合的に連結される。非限定的な例として、部分は親水性ポリマーであり得、限定されるものではないが、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール、ポリ乳酸およびポリグリコール酸が挙げられる。部分はまた、Fc領域またはアルブミンなどのポリペプチドであり得る。

10

【0060】

好ましい実施形態において、本発明のために有用なTPO模倣体は、IEGPTLRQXaaLAARYaa(配列番号1)のアミノ酸配列を有するペプチドを含み、ここで、Xaaはトリプトファン(W)またはβ-(2-ナフチル)アラニン(本明細書において「2-Nal」と称される)であり、Yaaはアラニン(A)またはサルコシン(本明細書においては「Sar」と称される)である。好ましくは、配列番号1のペプチドは、PEGと共有結合的に連結されているか、またはFcドメインに融合される。

【0061】

一部の実施形態において、本発明のために有用なTPO模倣体は、PEG、好ましくは、約5,000~約30,000ダルトンの平均分子量を有するPEGに共有結合的に連結された配列番号1のペプチドを含む。好ましくは、PEGは、モノメトキシポリエチレングリコール(MePEG-OH)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシネート(MePEG-S)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルスクシネート(MePEG-S-NHS)、モノメトキシポリエチレングリコールアミン(MePEG-NH₂)、モノメトキシポリエチレングリコールトレシレート(MePEG-TRES)およびモノメトキシポリエチレングリコールイミダゾリルカルボニル(MePEG-IM)からなる群から選択される。ペプチドのPEG化は、効力の喪失なく、化合物のクリアランスの低減をもたらす。例えば、その全内容が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第7,576,056号明細書を参照されたい。

20

30

【0062】

好ましい一実施形態において、本発明のために有用なTPO模倣体は、RWJ-800088またはその誘導体である。本明細書で使用される場合、「RWJ-800088」は、下記:

【0063】

【化2】

IEGPTLRQ(2-Nal)LAAR(Sar)

K(NH₂)

40

IEGPTLRQ(2-Nal)LAAR(Sar)

の通り、リジンアミド残基によって連結された2つの同一の14量体(配列番号2)を有し、それぞれのN末端のイソロイシンに共有結合的に連結されたメトキシポリ(エチレングリコール)(MPEG)を有する29量体ペプチド、またはそれらの薬学的に許容される塩もしくはエステルを指す。したがって、RWJ-800088は、リジンアミド残基によって連結された配列番号1(ここで、Xaaが2-Nalであり、YaaがSarである)の2つの14アミノ酸ペプチド鎖で構成され、それぞれのN末端のイソロイシンが

50

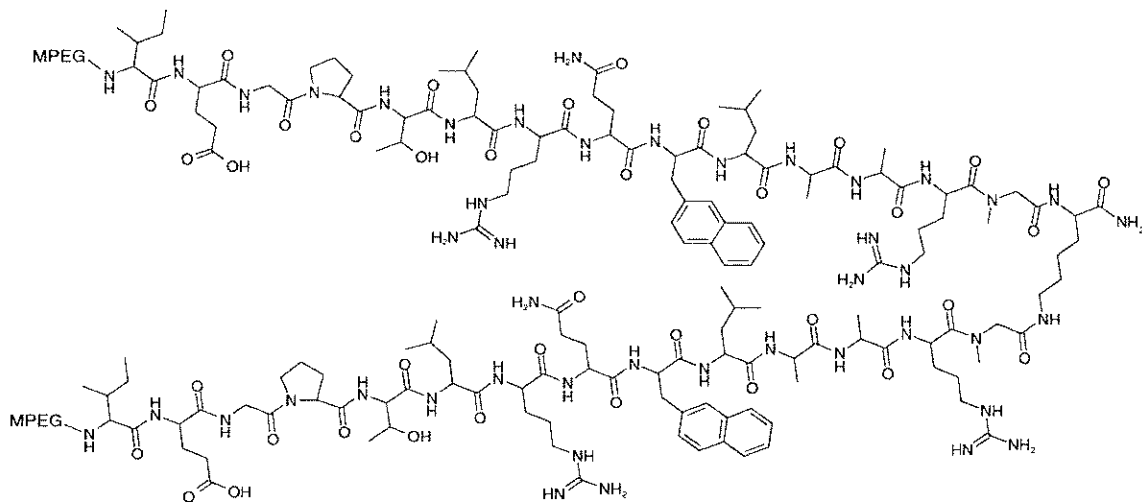
、メトキシポリエチレングリコール（MPEG）鎖と連結される。したがって、RWJ-800088は、（MPEG-Ile-Glu-Gly-Pro-Thr-Leu-Arg-Gln-（2-Nal）-Leu-Ala-Ala-Arg-（Sar））2-Lys-NH₂の略された分子構造（ここで、（2-Nal）はベータ（2-ナフチル）アラニンであり、（Sar）はサルコシンであり、MPEGはメトキシポリ（エチレングリコール）ある）、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを有する。好ましくは、MPEGは、およそ20,000ダルトンの分子量を有するか、またはメトキシポリエチレングリコール20000を表す。

【0064】

一実施形態において、RWJ-800088は、式（I）の分子構造またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル：

【0065】

【化3】



式(I)

を有する。

【0066】

好ましい実施形態において、RWJ-800088中のMPEGは、メトキシポリエチレングリコール20000であり、RWJ-800088は、全化学名：メトキシポリエチレングリコール20000-プロピオニル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-プロリル-L-トレオニル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-グルタミル-L-2-ナフチルアラニル-L-ロイシル-L-アラニル-L-アラニル-L-アルギニル-サルコシル-Ne-（メトキシポリエチレングリコール20000-プロピオニル-L-イソロイシル-L-グルタミル-グリシル-L-プロリル-L-トレオニル-L-ロイシル-L-アルギニル-L-グルタミル-L-2-ナフチルアラニル-L-ロイシル-L-アラニル-L-アラニル-L-アルギニル-サルコシル）-リジンアミド、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステルを有する。PEGなしのペプチドの分子量は、3,295ダルトンであり、2つの20,000ダルトンのMPEG鎖は、およそ43,295ダルトンである。

【0067】

一部の実施形態において、本発明のために有用なTPO模倣体は、Fcドメインに融合した配列番号1のペプチドを含む。ペプチドのFcドメインへの融合は、インビボでペプチドを安定化させることができる。例えば、その全内容が参照によって本明細書に組み込まれる米国特許第6,660,843号明細書を参照されたい。

【0068】

別の好ましい実施形態において、本発明のために有用なTPO模倣体は、ロミプロスチムである。本明細書で使用される場合、「ロミプロスチム」は、配列番号1（ここで、XaaはWであり、YaaはAである）のペプチドのN末端のイソロイシンに連結されたFcドメインを有する融合タンパク質を指す。特に、ロミプロスチムは、以下のアミノ酸配列を有する。

【0069】

【化4】

MDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHE
DPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYKC
KVSINKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDI
AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCFSVMHE
ALHNHYTQKSLSLSPGKGGGGGIEGPTLRQWLAARAGGGGGGGGIEGPTLRQW
LAARA (配列番号4)

10

【0070】

これは、IEGPTLRQWLAARA（配列番号3）のアミノ酸配列のドメインに結合するトロンボポエチン受容体を有する。

20

【0071】

用法用量

TPO模倣体は、例えば、医薬組成物の活性成分として、薬学的担体または希釈剤とともに投与することができる。TPO模倣体は、経口、肺、非経口（筋肉内（IM）、腹腔内（IP）、静脈内（IV）または皮下注射（SC））、吸入（微粉末製剤を介して）、経皮、経鼻、腔内、直腸または舌下の投与経路によって投与することができ、それぞれの投与経路に適切な剤形に製剤化することができる。例えば、これらの関連する内容が参照によって本明細書に組み込まれる、国際公開第1993/25221号パンフレット（Bernsteinら）および国際公開第1994/17784号パンフレット（Pittら）を参照されたい。

30

【0072】

経口投与用の固体剤形としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が挙げられる。そのような固体剤形において、活性ペプチド化合物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体、例えば、スクロース、ラクトースまたはデンプンと混合される。そのような剤形はまた、通常の慣行として、不活性希釈剤以外の追加の物質、例えば、ステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤を含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合において、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。錠剤および丸剤は、追加的に腸溶コーティングを用いて調製することができる。

【0073】

経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤と、当技術分野において一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水を含有するエリキシル剤とを含む。そのような不活性希釈剤に加えて、組成物は、補助剤、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、ならびに甘味剤、香味剤および芳香剤を含むこともできる。

40

【0074】

非経口投与用の調製物としては、滅菌の水性もしくは非水性溶液、懸濁剤、または乳剤が挙げられる。非水性溶媒または媒体の例は、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油およびコーン油などの植物油、ゼラチン、ならびにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルである。そのような剤形は、補助剤、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散剤を含有することもできる。それらは、例えば、バクテリアを保持するフィルターによる濾過によって、組成物に滅菌剤を組み込むことによって、組成物

50

を照射することによって、または組成物を加熱することによって、滅菌することができる。それらは、使用直前に、滅菌水、または一部の他の滅菌注射可能媒体を使用して、製造することもできる。

【0075】

TPO模倣体の投与は、典型的には、筋肉内、皮下または静脈内である。しかしながら、他の投与様式、例えば、皮膚、皮内または経鼻投与様式も同様に想定することができる。TPO模倣体の筋肉内投与は、TPO模倣体組成物の懸濁液を注射するための針を使用して達成することができる。代替は、組成物を投与するために無針注射デバイスの使用（例えば、Biojector（商標）を使用する）、またはTPO模倣体組成物の凍結乾燥粉末の使用である。

10

【0076】

静脈内、皮膚もしくは皮下注射、または苦痛の部位への注射のために、TPO模倣体組成物は、パイロジェンフリーで、好適なpH、等張性および安定性を有する、非経口的に許容される水性溶液の形態であり得る。当業者であれば、好適な溶液を、例えば、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、乳酸リンゲル注射液などの等張媒体を使用して、調製することができる。必要により、保存剤、安定剤、緩衝剤、抗酸化剤および／または他の添加剤を含むことができる。徐放性製剤を用いることもできる。

【0077】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、活性TPO模倣体に加えて、賦形剤、例えば、カカオバターまたは坐剤ワックスを含有することができる坐剤である。経鼻または舌下投与のための組成物はまた、当業者に周知の標準的な賦形剤を用いて調製される。

20

【0078】

典型的には、投与は、対象に投与される放射線療法もしくは化学療法に対する血管損傷を軽減する治療的および／または予防的目的を有する。治療的適用において、TPO模倣体組成物は、血管損傷の問題に既に対応している対象に投与され、TPO模倣体組成物は、対象の血管系を治癒または少なくとも部分的に保護的效果を提供するのに十分な量で投与される。予防的適用において、TPO模倣体組成物は、血管損傷状態の影響を受けやすいか、またはそれを生じる危険性がある対象（例えば、標的放射線療法に曝露される対象）に投与される。これらの計画のそれぞれにおいて、TPO模倣体組成物の量は、対象の状態（例えば、血管完全性の重症度、標的放射線療法への曝露の長さ）、および対象の身体的特徴（例えば身長、体重など）に依存する。

30

【0079】

TPO模倣体を含有する薬学的に許容される組成物は、対象に投与され、対象の血管系に対する保護的效果を生じさせる。対象の血管系に対する保護的效果を生じるのに十分な組成物の量を、組成物の「有効用量」または「有効量」と定義する。

【0080】

加えて、TPO模倣体の投与は、TBIまたは局所放射線後の対象の生存を増強することができる。TBIまたは局所放射線の線量は、致死性的または超致死性的であり得る。

【0081】

40

TPO模倣体は、放射線の前もしくは後に、1回または複数回投与することができる。好ましくは、TPO模倣体は、RWJ-800088またはロミプロスチムである。生存の観点から最大の利益を提供するRWJ-800088の用量は、健康な対象において血小板の2～4倍の上昇を生じる単回用量である。ヒトにおけるRWJ-800088またはロミプロスチムの場合において、この用量は、SC投与される2.25～4 μg/kg、好ましくは、3 μg/kg、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量であり、健康な対象において血小板の3倍の上昇を生じる。ある特定の実施形態において、致死量の全身照射の前のRWJ-800088の単回用量は、生存の視点から、複数回用量に勝る。

【0082】

50

投与される実際の量、ならびに投与の速度および経時変化は、処置される特質および重症度に依存する。処置の処方、例えば、投薬量の決定などは、一般開業医および他の医師、または獣医学の文脈において獣医の責任の範囲内であり、典型的には、処置される障害、個々の患者の状態、送達の方法、投与の方法および開業医に公知の他の因子を考慮に入れる。上記で言及した技術およびプロトコルの例は、Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol, A. ed., 1980に見出すことができる。

【0083】

ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象に、対象が放射線もしくは化学療法で処置された、少なくとも約10分～少なくとも約420分後、少なくとも約10分～少なくとも約300分後、少なくとも約10分～少なくとも約180分後、少なくとも約10分～少なくとも約60分後、少なくとも約20分～少なくとも約420分後、少なくとも約20分～少なくとも約300分後、少なくとも約20分～少なくとも約180分後、少なくとも約20分～少なくとも約60分後、少なくとも約40分～少なくとも約420分後、少なくとも約40分～少なくとも約300分後、少なくとも約40分～少なくとも約180分後、少なくとも約40分～少なくとも約60分後、少なくとも約60分～少なくとも約420分後、少なくとも約60分～少なくとも約300分後、少なくとも約60分～少なくとも約180分後、少なくとも約60分～少なくとも約90分後、少なくとも約80分～少なくとも約420分後、少なくとも約80分～少なくとも約300分後、少なくとも約80分～少なくとも約180分後、少なくとも約80分～少なくとも約120分後、少なくとも約100分～少なくとも約420分後、少なくとも約100分～少なくとも約300分後、少なくとも約100分～少なくとも約180分後、少なくとも約100分～少なくとも約150分後、少なくとも約120分～少なくとも約420分後、少なくとも約120分～少なくとも約300分後、少なくとも約120分～少なくとも約180分後、少なくとも約140分～少なくとも約420分後、少なくとも約140分～少なくとも約300分後、少なくとも約140分～少なくとも約180分後、少なくとも約160分～少なくとも約420分後、少なくとも約160分～少なくとも約300分後、少なくとも約160分～少なくとも約180分後、少なくとも約180分～少なくとも約420分後、少なくとも約180分～少なくとも約300分後、またはそれらの間の任意の時間後に、投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法で処置された、少なくとも約10分後、少なくとも約20分後、少なくとも約40分後、少なくとも約60分後、少なくとも約80分後、少なくとも約100分後、少なくとも約120分後、少なくとも約140分後、少なくとも約160分後、少なくとも約180分後、少なくとも約200分後、少なくとも約220分後、少なくとも約240分後、少なくとも約260分後、少なくとも約280分後、少なくとも約300分後、少なくとも約320分後、または少なくとも約340分後に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法で処置された、少なくとも約8時間後、少なくとも約10時間後、少なくとも約12時間後、少なくとも約14時間後、少なくとも約16時間後、少なくとも約18時間後、少なくとも約20時間後、少なくとも約22時間後、または少なくとも約24時間後に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法で処置された後、約10分以内、約20分以内、約40分以内、約60分以内、約80分以内、約100分以内、約120分以内、約140分以内、約160分以内、約180分以内、約200分以内、約220分以内、約240分以内、約260分以内、約280分以内、約300分以内、約320分以内、約340分以内、約360分以内、または約420分以内に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法で処置された後、約8時間以内、約10時間以内、約12時間以内、約14時間以内、約16時間以内、約18時間以内、約20時間以内、約22時間以内、または約24時間以内に投与される。

【0084】

ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象に、対象が放射線もしくは化学療

10

20

30

40

50

法に曝露される、少なくとも約10分～少なくとも約240分前、少なくとも約10分～少なくとも約180分前、少なくとも約10分～少なくとも約60分前、少なくとも約20分～少なくとも約240分前、少なくとも約20分～少なくとも約180分前、少なくとも約20分～少なくとも約60分前、少なくとも約40分～少なくとも約240分前、少なくとも約40分～少なくとも約180分前、少なくとも約40分～少なくとも約60分前、少なくとも約60分～少なくとも約240分前、少なくとも約60分～少なくとも約180分前、少なくとも約60分～少なくとも約120分前、少なくとも約60分～少なくとも約90分前、少なくとも約80分～少なくとも約240分前、少なくとも約80分～少なくとも約180分前、少なくとも約80分～少なくとも約120分前、少なくとも約100分～少なくとも約240分前、少なくとも約100分～少なくとも約180分前、少なくとも約100分～少なくとも約150分前、少なくとも約120分～少なくとも約240分前、少なくとも約120分～少なくとも約180分前、少なくとも約140分～少なくとも約240分前、少なくとも約140分～少なくとも約180分前、少なくとも約160分～少なくとも約240分前、少なくとも約160分～少なくとも約180分前、少なくとも約180分～少なくとも約240分前、少なくとも約180分～少なくとも約200分前、またはそれらの間の任意の時間前に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法に曝露される、少なくとも約240分前、少なくとも約220分前、少なくとも約200分前、少なくとも約180分前、少なくとも約160分前、少なくとも約140分前、少なくとも約120分前、少なくとも約100分前、少なくとも約80分前、少なくとも約60分前、少なくとも約40分前、少なくとも約30分前、少なくとも約20分前、または少なくとも約10分前に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法に曝露される、少なくとも約24時間前、少なくとも約22時間前、少なくとも約20時間前、少なくとも約18時間前、少なくとも約16時間前、少なくとも約14時間前、少なくとも約12時間前、少なくとも約10時間前、少なくとも約8時間前、少なくとも約6時間前、少なくとも約4時間前、または少なくとも約2時間前に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法に曝露される、約240分前以内、約220分前以内、約200分前以内、約180分前以内、約160分前以内、約140分前以内、約120分前以内、約100分前以内、約80分前以内、約60分前以内、約40分前以内、約30分前以内、約20分前以内、または約10分前以内に投与される。ある特定の実施形態において、TPO模倣体は、対象が放射線もしくは化学療法に曝露される、約24時間前以内、約22時間前以内、約20時間前以内、約18時間前以内、約16時間前以内、約14時間前以内、約12時間前以内、約10時間前以内、約8時間前以内、約6時間前以内、約4時間前以内、または約2時間前以内に投与される。

【0085】

ある特定の実施形態において、対象は、有効量のTPO模倣体の単回用量を投与される。ある特定の実施形態において、対象は、有効量のTPO模倣体の複数回用量を投与される。

【0086】

ある特定の実施形態において、有効量のTPO模倣体は、ヒト対象の体重1kgあたり、約0.1μg～約5μg、約0.1μg～約4μg、約0.1μg～約3μg、約0.1μg～約2μg、約0.1μg～約1μg、約0.1μg～約0.5μg、約0.1μg～約0.3μg、約0.1μg～約0.2μg、約0.5μg～約5μg、約0.5μg～約4μg、約0.5μg～約3μg、約0.5μg～約2μg、約0.5μg～約1μg、約1μg～約5μg、約1μg～約4μg、約1μg～約3μg、約1μg～約2μg、約2μg～約5μg、約2μg～約4μg、約2μg～約3μg、約3μg～約5μg、約3μg～約4μg、もしくはそれらの間の任意の量、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である。好ましい実施形態において、有効量のTPO模倣体は、ヒト対象の体重1kgあたり、約1、1.25、1.5、1.75

10

20

30

40

50

、2、2.25、2.5、2.75、3、3.25、3.5、3.75、4、4.25、4.5、4.75もしくは5 μg 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である。好ましい実施形態において、有効量のTPO模倣体は、ヒト対象の体重1 kgあたり約3 μg 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である。有効量のTPO模倣体は、処置される対象の種に基づいて変更することができる。対象がマウスである、ある特定の実施形態において、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約100 μg ～約5000 μg 、またはそれらの間の任意の量である。対象がラットである、ある特定の実施形態において、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約1000 μg ～約50,000 μg 、またはそれらの間の任意の量である。対象がイヌまたはサルである、ある特定の実施形態において、有効量のTPO模倣体は、対象の体重1 kgあたり約10,000 μg ～約500,000 μg 、またはそれらの間の任意の量である。

10

【0087】

TPO模倣体の作製およびTPO模倣体の組成物への最適な製剤後、組成物は、個体、特に、ヒトまたは他の霊長類に投与することができる。投与は、ヒト、または別の哺乳動物、例えば、マウス、ラット、ハムスター、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウマ、ウシ、ロバ、サル、イヌまたはネコに対してであり得る。非ヒト哺乳動物への送達は、治療目的である必要はないが、実験の文脈において、例えば、TPO模倣体の投与に起因する、血管完全性を保護する機構の調査において使用するためであり得る。

【0088】

20

TPO模倣体組成物は、所望により、キット、パックまたはディスペンサーで提示することができる。これは、活性成分を含有する1つまたは複数の単位剤形を含有することができる。キットは、例えば、金属またはプラスチックのフォイル、例えば、ブリスターパックを含むことができる。キット、パックまたはディスペンサーは、投与のための指示書を添付することができる。本発明のTPO模倣体組成物は、単独で、または他の処置と組み合わせ、同時または連続のいずれかで、処置される状態に応じて投与することができる。

【0089】

実施形態

本発明は、以下の非限定的な実施形態も提供する。

【0090】

30

実施形態1(a)は、放射線療法もしくは化学療法で処置されたヒト対象において血管損傷を軽減する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム(kg)あたり0.1マイクログラム(μg)～6 μg のTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

【0091】

実施形態1(b)は、放射線療法もしくは化学療法で処置されたヒト対象において臓器および／または造血回復を促進する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム(kg)あたり0.1マイクログラム(μg)～6 μg のTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

40

【0092】

実施形態1(c)は、放射線療法または化学療法で処置されたヒト対象において生存を増強する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム(kg)あたり0.1マイクログラム(μg)～6 μg のTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

50

【0093】

実施形態1 (d) は、放射線療法または化学療法で処置されたヒト対象において臓器および造血損傷に対して保護する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を投与することを含み、TPO 模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム (kg) あたり0.1マイクログラム (μg) $\sim$ 6 μg のTPO 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

【0094】

実施形態1 (e) は、放射線療法もしくは化学療法で処置されたヒト対象において血管回復を増強または加速する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を投与することを含み、TPO 模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム (kg) あたり0.1マイクログラム (μg) $\sim$ 6 μg のTPO 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

【0095】

実施形態1 (f) は、放射線療法もしくは化学療法で処置されたヒト対象において血液細胞および／もしくは骨髄に対する放射線療法または化学療法の効果を最小化する方法であって、それを必要とするヒト対象に有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を投与することを含み、TPO 模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、対象の体重1キログラム (kg) あたり0.1マイクログラム (μg) $\sim$ 6 μg のTPO 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

【0096】

実施形態1 (g) は、悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とするヒト対象を処置する方法であって、

a. ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置すること、ならびに

b. ヒト対象に、有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を皮下投与することを含み、TPO 模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、有効量が、体重1キログラム (kg) あたり0.1マイクログラム (μg) $\sim$ 6 μg のTPO 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法である。

【0097】

実施形態2 は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前およびその約24時間後以内に投与される、実施形態1 (a) から1 (g) のいずれか一項に記載の方法である。

【0098】

実施形態2 (a) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法で処置された約0分 $\sim$ 約24時間後に投与される、実施形態2に記載の方法である。

【0099】

実施形態2 (b) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分 $\sim$ 約20時間後に投与される、実施形態2 (a) に記載の方法である。

【0100】

実施形態2 (c) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分 $\sim$ 約16時間後に投与される、実施形態2 (a) に記載の方法である。

【0101】

実施形態2 (d) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分 $\sim$ 約12時間後に投与される、実施形態2 (a) に記載の方法である。

【0102】

実施形態2 (e) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分 $\sim$ 約8時間後に投与される、実施形態2 (a) に記載の方法である。

【0103】

実施形態2(f)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分～約4時間後に投与される、実施形態2(a)に記載の方法である。

【0104】

実施形態2(g)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された、約0分後、10分後、30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、2.5時間後、3時間後、3.5時間後、4時間後、またはそれらの間の任意の時間に投与される、実施形態2(a)に記載の方法である。

【0105】

実施形態2(h)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法で処置される約0分～約32時間前に投与される、実施形態2に記載の方法である。

10

【0106】

実施形態2(i)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約28時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0107】

実施形態2(j)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約24時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0108】

実施形態2(k)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約20時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

20

【0109】

実施形態2(l)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約16時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0110】

実施形態2(m)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約12時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0111】

実施形態2(n)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約8時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0112】

実施形態2(o)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約4時間前に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

30

【0113】

実施形態2(p)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される、約0分前、10分前、30分前、1時間前、1.5時間前、2時間前、2.5時間前、3時間前、3.5時間前、4時間前、またはそれらの間の任意の時間に投与される、実施形態2(h)に記載の方法である。

【0114】

実施形態3(a)は、放射線療法または化学療法で処置された対象において血管損傷を軽減する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

40

【0115】

実施形態3(b)は、放射線療法または化学療法で処置された対象において臓器および／または造血回復を促進する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

【0116】

50

実施形態3(c)は、放射線療法または化学療法で処置された対象において生存を増強する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

【0117】

実施形態3(d)は、放射線療法または化学療法で処置された対象において臓器および造血損傷に対して保護する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

10

【0118】

実施形態3(e)は、放射線療法もしくは化学療法で処置された対象において血管回復を増強または加速する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

【0119】

実施形態3(f)は、放射線療法もしくは化学療法で処置された対象において血液細胞および／もしくは骨髄に対する放射線療法または化学療法の効果を最小化する方法であって、それを必要とする対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

20

【0120】

実施形態3(g)は、悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とする対象を処置する方法であって、

a. 対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置すること、ならびに

b. 対象に、有効量のトロンボポエチン(TPO)模倣体を皮下投与することを含み、TPO模倣体が、配列番号1のアミノ酸配列を含み、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法である。

30

【0121】

実施形態4は、有効量のTPO模倣体が、対象に皮下投与される、実施形態3(a)から3(g)のいずれか一項に記載の方法である。

【0122】

実施形態4(a)は、対象が人間であり、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1キログラム(kg)あたり約0.1マイクログラム(μ g)～約6 μ gのTPO模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態4に記載の方法である。

40

【0123】

実施形態4(b)は、対象がマウスであり、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約100 μ g～約5000 μ gである、実施形態4に記載の方法である。

【0124】

実施形態4(c)は、対象がラットであり、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約1000 μ g～約50,000 μ gである、実施形態4に記載の方法である。

【0125】

実施形態4(d)は、対象がイヌまたはサルであり、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約10,000 μ g～約50,000 μ gである、実施形態4に記載の

50

方法である。

【0126】

実施形態4(e)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約28時間前に投与される、実施形態3(a)～4(d)のいずれか一項に記載の方法である。

【0127】

実施形態4(f)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約24時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

【0128】

実施形態4(g)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約20時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

10

【0129】

実施形態4(h)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約16時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

【0130】

実施形態4(i)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約12時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

【0131】

実施形態4(j)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約8時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

20

【0132】

実施形態4(k)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約10分～約4時間前に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

【0133】

実施形態4(l)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される、約0分前、10分前、30分前、1時間前、1.5時間前、2時間前、2.5時間前、3時間前、3.5時間前、4時間前、またはそれらの間の任意の時間に投与される、実施形態4(e)に記載の方法である。

【0134】

実施形態5は、ペプチドが、配列番号2のアミノ酸配列を有する、実施形態1から4(l)のいずれか一項に記載の方法である。

30

【0135】

実施形態5(a)は、TPO模倣体が、ペプチドに共有結合的に連結された親水性ポリマーをさらに含む、実施形態5に記載の方法である。

【0136】

実施形態5(b)は、親水性ポリマーが、i) ポリエチレングリコール(PEG)、ii) ポリプロピレングリコール、iii) ポリ乳酸、またはiv) ポリグリコール酸のうちのいずれか1つである、実施形態5(a)に記載の方法である。

【0137】

実施形態5(c)は、親水性ポリマーが、PEGである、実施形態5(b)に記載の方法である。

40

【0138】

実施形態5(d)は、PEGが、モノメトキシポリエチレングリコール(MePEG-OH)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシネート(MePEG-S)、モノメトキシポリエチレングリコールスクシンイミジルスクシネート(MePEG-S-NHS)、モノメトキシポリエチレングリコールアミン(MePEG-NH₂)、モノメトキシポリエチレングリコールトレシレート(MePEG-TRES)またはモノメトキシポリエチレングリコールイミダゾリルカルボニル(MePEG-IM)のうちのいずれか1つである、実施形態5(c)に記載の方法である。

【0139】

50

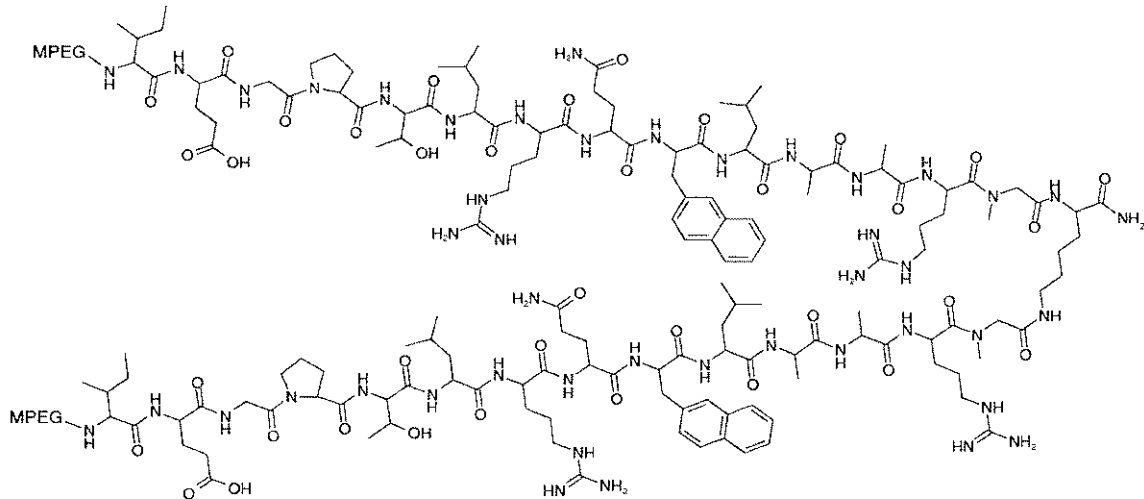
実施形態 5 (e) は、PEG が、メトキシポリ (エチレングリコール) (MPEG) である、実施形態 5 (d) に記載の方法である。

【0140】

実施形態 5 (f) は、TPO 模倣体が、式 (I) の分子構造を有する RWJ-800088、またはその薬学的に許容される塩もしくはエステル：

【0141】

【化 5】



式(I)

である、実施形態 5 (e) に記載の方法である。

【0142】

実施形態 5 (g) は、RWJ-800088 中の MPEG が、メトキシポリエチレングリコール 20000 である、実施形態 5 (f) に記載の方法である。

【0143】

実施形態 6 は、ペプチドが、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する、実施形態 1 から 4 (d) のいずれか一項に記載の方法である。

【0144】

実施形態 6 (a) は、ペプチドが、ポリペプチドに融合される、実施形態 6 に記載の方法である。

【0145】

実施形態 6 (b) は、ポリペプチドが、Fc ドメインである、実施形態 6 (a) に記載の方法である。

【0146】

実施形態 6 (c) は、TPO 模倣体が、ロミプロスチムである、実施形態 6 (b) に記載の方法である。

【0147】

実施形態 6 (d) は、ロミプロスチムが、配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、実施形態 6 (c) に記載の方法である。

【0148】

実施形態 7 は、対象が、急性放射線症候群、または骨髄移植の前処置において使用される照射および／もしくは化学療法に対する毒性の軽減ならびに生存の増強のために処置される、実施形態 1 から 6 (d) のいずれか一項に記載の方法である。

【0149】

実施形態 8 は、対象が、放射線療法で処置され、放射線療法が、全身照射である、実施形態 1 から 6 (d) のいずれか一項に記載の方法である。

【0150】

実施形態8(a)は、対象が、骨髄移植の前に全身照射で処置される、実施形態8に記載の方法である。

【0151】

実施形態8(b)は、対象が、白血病、好ましくは、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)または骨髄異形成症候群(MDS)について処置される、実施形態8または8(a)に記載の方法である。

【0152】

実施形態8(c)は、対象が、固形腫瘍、好ましくは、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫または多発性骨髄腫について処置され、より好ましくは、対象が小児である、実施形態8または8(a)に記載の方法である。

10

【0153】

実施形態8(d)は、対象が、病的ホジキン病(MHD)または非ホジキンリンパ腫(NHL)について処置される、実施形態8または8(a)に記載の方法である。

【0154】

実施形態9は、対象が、化学療法で処置される、実施形態1から6(d)のいずれか一項に記載の方法である。

【0155】

実施形態9(a)は、化学療法で処置される対象が、がんについて処置されている、実施形態9に記載の方法である。

20

【0156】

実施形態9(b)は、がんが、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がん、乳がん、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、骨髄異形成症候群(MDS)、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫、病的ホジキン病(MHD)および非ホジキンリンパ腫(NHL)からなる群から選択される、実施形態9(a)に記載の方法である。

【0157】

実施形態9(c)は、対象が、放射線療法および化学療法で処置される、実施形態7から8(d)のいずれか一項に記載の方法である。

30

【0158】

実施形態9(d)は、化学療法が、放射線類似化学療法である、実施形態9から9(c)のいずれか一項に記載の方法である。

【0159】

実施形態9(e)は、放射線類似化学療法が、オゾン、過酸化物、発癌剤(硫黄マスタードおよびナイトロジェンマスタードなど)、アルキル化剤(サルコリシン、ブスルファン、クロラムブシルなど)、白金系薬剤、および細胞傷害性抗生物質(ブレオマイシンおよびネオカルチノスタチンなど)からなる群から選択される、実施形態9(d)に記載の方法である。

【0160】

実施形態9(f)は、放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、エトポシド、またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、実施形態9(e)に記載の方法である。

40

【0161】

実施形態10は、対象が、有効量のTPO模倣体の単回用量を投与される、実施形態1から9(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0162】

実施形態11は、対象が、有効量のTPO模倣体の2以上の用量を投与される、実施形

50

態 1 から 9 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 3 】

実施形態 1 2 は、対象が人間であり、有効量の T P O 模倣体が、対象の体重 1 k g あたり約 0 . 5 μ g ~ 約 5 μ g 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 4 】

実施形態 1 2 (a) は、有効量の T P O 模倣体が、対象の体重 1 k g あたり約 1 μ g ~ 約 4 μ g 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 5 】

実施形態 1 2 (b) は、有効量の T P O 模倣体が、対象の体重 1 k g あたり約 2 μ g ~ 約 4 μ g 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 6 】

実施形態 1 2 (c) は、有効量の T P O 模倣体が、対象の体重の、約 2 μ g / k g 、 2 . 2 5 μ g / k g 、 2 . 5 μ g / k g 、 2 . 7 5 μ g / k g 、 3 μ g / k g 、 3 . 2 5 μ g / k g 、 3 . 5 μ g / k g 、 3 . 7 5 μ g / k g 、 4 μ g / k g 、もしくはそれらの間の任意の量、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 7 】

実施形態 1 2 (d) は、有効量の T P O 模倣体が、対象の体重 1 k g あたり約 3 μ g 、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態 1 から 1 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【 0 1 6 8 】

実施形態 1 3 は、必要とするヒト対象においてがんを処置する方法であって、
a . ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置すること、ならびに
b . ヒト対象に、有効量の、 R W J - 8 0 0 0 8 8 を含むトロンボポエチン (T P O) 模倣体を皮下投与すること
を含み、有効量が、対象の体重 1 キログラム (k g) あたり 0 . 1 マイクログラム (μ g) ~ 6 μ g の T P O 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、 T P O 模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 3 2 時間前 ~ 約 2 4 時間後に投与される、方法である。

【 0 1 6 9 】

実施形態 1 4 は、必要とするヒト対象においてがんを処置する方法であって、
a . ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置すること、ならびに
b . ヒト対象に、有効量の、ロミブロスチムを含むトロンボポエチン (T P O) 模倣体を皮下投与すること
を含み、有効量が、対象の体重 1 キログラム (k g) あたり 0 . 1 マイクログラム (μ g) ~ 6 μ g の T P O 模倣体、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、 T P O 模倣体が、対象に、対象が放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも 1 つで処置される約 3 2 時間前 ~ 約 2 4 時間後に投与される、方法である。

【 0 1 7 0 】

実施形態 1 5 は、対象が、全身照射で処置される、実施形態 1 3 または 1 4 に記載の方法である。

【 0 1 7 1 】

実施形態 1 5 (a) は、がんが、白血病、固形腫瘍、病的ホジキン病 (H M D) および

10

20

30

40

50

非ホジキンリンパ腫（NHL）からなる群から選択される、実施形態15に記載の方法である。

【0172】

実施形態15（b）は、白血病が、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）または骨髄異形成症候群（MDS）である、実施形態15（a）に記載の方法である。

【0173】

実施形態15（c）は、固形腫瘍が、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫または多発性骨髄腫である、実施形態15（a）に記載の方法である。

【0174】

実施形態16は、対象が、移植の前に全身照射で処置される、実施形態13または14に記載の方法である。

【0175】

実施形態16（a）は、移植が、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも1つの移植である、実施形態16に記載の方法である。

【0176】

実施形態16（b）は、がんが、白血病からなる群から選択される、実施形態16または16（a）に記載の方法である。

【0177】

実施形態16（c）は、がんが、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）または骨髄異形成症候群（MDS）である、実施形態16（b）に記載の方法である。

【0178】

実施形態16（d）は、対象が、固形腫瘍について処置される、実施形態16または16（a）に記載の方法である。

【0179】

実施形態16（e）は、がんが、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫または多発性骨髄腫である、実施形態16（d）に記載の方法である。

【0180】

実施形態16（f）は、対象が小児である、実施形態16（e）に記載の方法である。

【0181】

実施形態16（g）は、対象が、病的ホジキン病（MHD）または非ホジキンリンパ腫（NHL）について処置される、実施形態16または16（a）に記載の方法である。

【0182】

実施形態17（a）は、対象が、化学療法で処置される、実施形態13または14に記載の方法である。

【0183】

実施形態17（b）は、がんが、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がん、乳がん、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、形質細胞腫、多発性骨髄腫、病的ホジキン病（MHD）および非ホジキンリンパ腫（NHL）からなる群から選択される、実施形態17（a）に記載の方法である。

【0184】

実施形態17（c）は、対象が、化学療法でさらに処置される、実施形態15から16（g）のいずれか一項に記載の方法である。

【0185】

実施形態17（d）は、化学療法が、放射線類似化学療法である、実施形態17（a）から17（c）のいずれか一項に記載の方法である。

【0186】

10

20

30

40

50

実施形態 17 (e) は、放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、エトポシド、オゾン、過酸化水素、発癌剤（硫黄マスタードおよびナイトロジェンマスタードなど）、クロラムブシル、白金系薬剤、および細胞傷害性抗生物質（ブレオマイシンおよびネオカルチノスタチンなど）からなる群から選択される、実施形態 17 (d) に記載の方法である。

【0187】

実施例 17 (f) は、放射線類似化学療法が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、実施形態 17 (e) に記載の方法である。

10

【0188】

実施形態 18 は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 0 分～約 3 2 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【0189】

実施形態 18 (a) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 2 4 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【0190】

実施形態 18 (b) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 2 0 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

20

【0191】

実施形態 18 (c) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 1 6 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【0192】

実施形態 18 (d) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 1 2 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

30

【0193】

実施形態 18 (e) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 8 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【0194】

実施形態 18 (f) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される約 1 0 分～約 4 時間前に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

【0195】

実施形態 18 (g) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露される、約 1 0 分前、3 0 分前、1 時間前、1 . 5 時間前、2 時間前、2 . 5 時間前、3 時間前、3 . 5 時間前、4 時間前、またはそれらの間の任意の時間に投与される、実施形態 13 から 17 (f) のいずれか一項に記載の方法である。

40

【0196】

実施形態 19 は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法で処置された約 0 分～約 2 4 時間後に投与される、実施形態 13 から 17 (f) に記載の方法である。

【0197】

実施形態 19 (b) は、TPO 模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に

50

曝露された約10分～約20時間後に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0198】

実施形態19(c)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分～約16時間後に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0199】

実施形態19(d)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分～約12時間後に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0200】

実施形態19(e)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分～約8時間後に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0201】

実施形態19(f)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された約10分～約4時間後に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0202】

実施形態19(g)は、TPO模倣体が、対象に、対象が放射線療法または化学療法に曝露された、約10分後、30分後、1時間後、1.5時間後、2時間後、2.5時間後、3時間後、3.5時間後、4時間後、またはそれらの間の任意の時間に投与される、実施形態13から17(f)のいずれか一項に記載の方法である。

【0203】

実施形態20は、対象が、有効量のTPO模倣体の単回用量を投与される、実施形態13から19(g)のいずれか一項に記載の方法である。

【0204】

実施形態21は、対象が、有効量のTPO模倣体の2以上の用量を投与される、実施形態13から19(g)のいずれか一項に記載の方法である。

【0205】

実施形態22は、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約0.5μg～約5μg、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態13から21のいずれか一項に記載の方法である。

【0206】

実施形態22(a)は、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約1μg～約4μg、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態13から21のいずれか一項に記載の方法である。

【0207】

実施形態22(b)は、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約2μg～約4μg、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態13から21のいずれか一項に記載の方法である。

【0208】

実施形態22(c)は、有効量のTPO模倣体が、対象の体重の、約2μg/kg、2.25μg/kg、2.5μg/kg、2.75μg/kg、3μg/kg、3.25μg/kg、3.5μg/kg、3.75μg/kg、4μg/kg、もしくはそれらの間の任意の量、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形態13から21のいずれか一項に記載の方法である。

【0209】

実施形態22(d)は、有効量のTPO模倣体が、対象の体重1kgあたり約3μg、または対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量である、実施形

10

20

30

40

50

態 1 3 から 2 1 のいずれか一項に記載の方法である。

【0210】

実施形態 2 3 は、実施形態 1 から 2 2 (d) のいずれか一項に記載の方法における使用のための有効量のトロンボポエチン (TPO) 模倣体を含む医薬組成物である。

【0211】

実施形態 2 4 は、放射線療法または化学療法で処置されたヒト対象において血管損傷を軽減するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、および血管損傷を軽減するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【0212】

実施形態 2 5 は、放射線療法または化学療法で処置された対象において臓器および造血損傷に対して保護するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、ならびに臓器および造血損傷に対して保護するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【0213】

実施形態 2 6 は、放射線療法または化学療法で処置された対象において機能的な臓器および造血回復を促進するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、ならびに機能的な臓器および造血回復を促進するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【0214】

実施形態 2 7 は、放射線療法もしくは化学療法で処置された対象において血管回復を増強または加速するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、および血管回復を増強または加速するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【0215】

実施形態 2 8 は、全身照射で処置された対象において生存を増強するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、および生存を増強するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【0216】

実施形態 2 9 は、全身照射で処置された対象において血液細胞および／または骨髓に対する全身照射の効果を最小化するためのキットであって、実施形態 2 3 に記載の医薬組成物、および生存を増強するための少なくとも 1 つの追加の治療剤またはデバイスを含み、任意選択で、キットが、TPO 模倣体を対象に投与するためのツールをさらに含む、キットである。

【実施例】

【0217】

[実施例 1]

RWJ-800088 は、マウスにおける化学療法誘導死および微小血管障害事象の発生に対して保護する

材料および方法：カルボプラチンの漸増用量（すなわち、60、70 または 80 mg/kg、i.p.）を、雄 BALB/c マウス（群あたり N=3）に 2 連続日（1 日目および 0 日目）に投与した。0 日目のカルボプラチン処置のおよそ 1 時間後に、マウスのセットを、媒体または RWJ-800088（100 μg/kg、i.v.）で処置した。

【0218】

15 日目に、生存しているマウスを安楽死させ、血液試料を、血小板および赤血球（RBC）のパラメーターの評価のために収集した。マウスの脳も単離し、抗フィブリノーゲ

10

20

30

40

50

ン抗体を使用して、免疫組織化学的染色のために10%の緩衝化ホルマリン中で保存した。対照マウスを、類似の方法で処理した。

【0219】

結果

カルボプラチン誘導血小板減少症および貧血に対するRWJ-800088の効果

カルボプラチンの漸増量でのマウスの処置は、15日目に観察されたように、血小板およびRBC数の顕著な用量依存性の減少を誘導した(図1A~B)。加えて、2連続日の間に80mg/kgのカルボプラチン(単独)を受けたすべてのマウスは、死亡が見られるか、研究の終了前に(深刻な瀕死状態に起因して)安楽死させたかのいずれかであった。RWJ-800088との共処置は、血小板およびRBC数の観察された減少を防止した。さらにまた、RWJ-800088で処置されたマウスは、死亡せず、または安楽死も必要なかった。

10

【0220】

マウスの脳におけるカルボプラチン誘導微小血管障害事象の発生に対するRWJ-800088の効果

カルボプラチン(70mg/kg)単独で処置されたマウスから単離された固定脳切片の免疫組織化学的分析は、非常に多くのフィブリノーゲン陽性微小血管を示した(図2)。多くの血管は、全体的にフィブリノーゲン血餅によって閉塞され、一部の脳組織は、内部出血および浮腫の徴候を示した。著しく対照的に、RWJ-800088で共処置されたマウスからの組織学的切片は、対照マウスの脳中の血管と同様のフィブリノーゲン染色の強度で正常に見えた。フィブリノーゲン陽性血餅で全体的に閉塞された血管は、非常にまれな所見であり、RWJ-800088で共処置されたマウスから単離された脳は、出血および浮腫の徴候を示さなかった。

20

【0221】

これらの結果は、RWJ-800088が、マウスにおいて、血小板減少症、貧血、および化学療法によって誘導される死などの造血不全を防止することができることを示す。組織学的知見は、化学療法後に微小血管において形成される微小血餅が、血小板減少症(血小板沈着に起因する)および貧血(微小出血およびRBC溶解に起因する)の発生の一因であり得ることを示唆する。さらにまた、微小血管障害事象の発生を防止するRWJ-800088の能力は、化学療法が誘導する血小板減少症および貧血の発生に影響を与えるこの薬剤の能力の一因であり得る。

30

【0222】

脳における内部出血および浮腫を防止するRWJ-800088の能力は、血管のダメージおよび漏出の防止におけるその効果のさらなる証拠である。

【0223】

[実施例2]

マウスにおける致死量および超致死量の照射に曝露後の生存、造血および血管損傷に対するRWJ-800088の投与のタイミングならびに用量の影響

マウス全身照射研究

動物:雄CD2F1マウス(8~10週齢)およびC3H/HeNマウスはEnvigo(Indianapolis, Indiana)から購入し、雄C57BL/6マウス(8~10週齢)は、Jackson Laboratories(Bar Harbor, ME)から購入した。マウスは、the Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care-International Experimental animalsによって認定を受けた国防軍放射線生物学研究所(AFRRRI)の生態動物園に収容し、尾の入れ墨によって特定され、フィルターカバー(Microisolator, Lab Products Inc., Seaford, DE)およびオートクレーブ処理されたハードウッドチップの寝床を有する滅菌ポリカーボネートボックス中、ボックスあたり4頭収容した。動物は、Harlan Teklad Rodent Diet 8604

40

50

および酸性水（ $\text{pH } 2.5 \sim 3.0$ ）を自由に受け、それぞれの研究の開始前に1～2週間順応させた。動物室は、1時間あたり10～15サイクルの新鮮な空気および12：12時間の明：暗サイクルで、 $21 \pm 2^\circ\text{C}$ および相対湿度 $50 \pm 10\%$ に維持した。動物に関係するすべての手順は、実験動物のケアおよび使用についての米国学術研究会議のガイドに概説されている原則を使用して、AFRRI所内動物ケアおよび使用委員会（IACUC）によって審査および承認された。

【0224】

RWJ-800088の合成および投与：RWJ-800088は、粉末の形態であり、これを、使用の前に通常の滅菌生理食塩水（0.9%のNaCl）中で製剤化し、光から保護した。薬物またはその媒体のいずれかを、襟首に、TBIの前のそれぞれの研究について示された時間で、TBI前に、皮下注射（SC）した。

【0225】

全身照射（TBI）：マウスを、AFRRIで、コバルト-60ガンマ線照射設備で両側に照射した。これらの動物を、マウスを照射するために特別に作製された換気が良いプレキシガラスチャンバーに入れた。アラニン／電子スピン共鳴（ESR）線量測定システム（米国材料試験協会の標準E1607）を使用して、プレキシガラスチャンバー中の曝露ラックのすべての空のスロットに位置するアクリルファントム（長さ3インチ、および直径1インチ）の中央の線量率を測定した。ESRシグナルを、米国国立標準技術研究所（NIST、Gaithersburg、MD）によって提供された標準較正線量計に基づく較正曲線を用いて測定した。較正曲線は、英国の国立物理研究所（NPL）との相互比較によって検証した。ファントムにおいて測定された線量率に適用される補正は、Co-60源の減衰のため、ならびにCo-60のエネルギーレベルで水および軟組織についての質量-エネルギー吸収係数における小さな相違のためであった。カプランマイヤー生存曲線を、GraphPadソフトウェアを使用してプロットし、生存の傾向を、媒体処置群および薬物処置群の間で比較した。

【0226】

照射後の動物の収容およびケア：照射後、動物を、それらのケージに戻し、毎日3～4回モニターした（早朝、昼前、夕方近く、および夜）。任意の病気の動物は、綿密にモニターし、それらの健康状態を、IACUCプロトコルにおいて記載および承認された事前に定義された基準に従ってスコア化した。所定の健康状態のスコアに達した動物を、米国獣医師会（AVMA）のガイドラインに従って安楽死させた。

【0227】

CD2F1におけるRWJ-800088の単回用量による予防的生存有効性：最初の生存研究は、RWJ-800088（ 0.3 mg/kg ）の一薬物用量、一投与経路（SC）、および一線量（LD70/30 [30日の期間にわたって70%の死亡率] = 9.25 Gy）の試験で構成された。CD2F1雄マウスを、体重測定し（平均体重の $\pm 10\%$ の外側の動物を除外した）、ボックスあたり4頭の動物の群に無作為化した。RWJ-800088およびその媒体について、処置群（6ボックス）あたり24頭の動物が存在した。マウスは、TBIの24時間前に、RWJ-800088または生理食塩水（媒体）のいずれかのSC投与を受けた。放射線曝露後、マウスを、30日間毎日（必要な時に1日3回）モニターし、生存している動物を、観察期間の終了時に安楽死させた。生存データを、カプランマイヤープロットとしてプロットし、生存の差の統計学的有意性を、GraphPad Prism 7ソフトウェアを使用して、ログランク検定によって決定した。

【0228】

CD2F1雄マウスにおけるRWJ-800088による用量および時間の最適化研究：5用量のRWJ-800088（0.1、0.3、1.0、2.0、 3.0 mg/kg ）を、CD2F1マウスにおいてTBIの24時間前に最大有効性に達するためのRWJ-800088の単回投与の最適用量を決定するために選択した。マウス（ $n = 24$ /群）に、9.75 Gy（約LD90/30）での曝露の24時間前に、RWJ-80008

8 (0.1、0.3、1.0および3.0 mg/kg) または生理食塩水のいずれかを SC 投与した。最大有効性を達成する RWJ-800088 の最適な予防用量を決定するために、これらの用量の RWJ-800088 を、上記に述べたように、ガンマ線の 2 つの超致死量 (10.5 および 11 Gy) で試験した。動物を、生存研究について以前に記載されたものと同じ方法で、30 日間モニターした。

【0229】

時間の最適化研究を、異なる時点 (TBI の 2、12 および 24 時間前) を選択することによって行った。生理食塩水、および 3 つの RWJ-800088 (0.3 mg/kg) 処置群を含む 4 群をこの研究で使用した。それぞれの群 (N=24/群) に、9.75 Gy (約 LD₉₀/30) への曝露前に、特定の時点で RWJ-800088、または生理食塩水 (TBI の 24 時間前のみ) のいずれかを投与した。動物を、上記に記載の通り、30 日間モニターした。

【0230】

RWJ-800088 による血液学的回復: TBI 後の造血損傷からの回復に対する RWJ-800088 の予防的投与の効果を研究するために、CD2F1 マウス (群あたり n=10) を、非致死量の 7.0 Gy での TBI の 24 時間前に、RWJ-800088 (0.3 mg/kg) の単回用量またはその媒体 (生理食塩水) のいずれかで処置した。この用量は、動物が、放射が誘導する造血損傷から完全に回復させることを可能にする。加えて、偽照射マウスの群は、薬物または生理食塩水のいずれかを与えられた。血液収集を、TBI の 2 時間後および TBI 後 1、3、7、10、14、21 および 30 日目に、マウスをイソフルラン (Hospira Inc., Lake Forest, IL) で麻酔した後、顎下静脈から 23 G の針を使用して行った。すべてのマウスを、麻酔から完全に回復させて、ケージに収容された群に戻す前に、麻酔後反応または収集部位の出血の任意の徴候について綿密にモニターした。およそ 20 µL の血液を、EDTA チューブに収集し、CBC/微分解析を HESKA Element HT (商標) 5 分析器システム (HESKA Corporation, Loveland, CO) を使用して終了するまで、絶えず回転させた。この CBC/微分解析は、白血球 (WBC) 数、絶対好中球数 (Liem-Moolenaar, Clin Pharmacol Ther. 2008 Oct;84(4):481-7)、単球 (MON)、リンパ球 (LYM)、赤血球 (RBC)、ヘマトクリット (HCT) および血小板 (PLT) 数を含んでいた。

【0231】

さまざまな分子アッセイのための血液および組織の回収: RWJ-800088 (0.3 mg/kg) または生理食塩水 (群あたり n=6) を、照射の 24 時間前に SC 投与した。実験動物は、AFRRI Co-60 ガンマ線施設において、0 または 7 Gy の放射線 (非致死量) のいずれかを受けた。血液を、7 Gy 曝露後、0 (TBI の 2 時間後)、1、2、3、7、15 および 30 日目に、麻酔下で下大静脈から、または非照射マウス (同じ時点) から、収集し、続いて安楽死させた。次いで、大腿骨および胸骨を、下記に記載の通り、収集および処理した。

【0232】

造血前駆細胞コロニー形成アッセイ: マウス骨髄細胞のコロニー形成能を、マウス細胞用の MethoCult GF+システム (Stem Cell Technologies Inc., Vancouver, BC) 1 mL を使用して、製造者の指示書に従って、標準的な半固形培養において定量化した。簡潔には、コロニー形成単位 (CFU) を、7 Gy 曝露後、0 (TBI の 2 時間後)、1、3、7、15 および 30 日目、または非照射マウスにおいてアッセイした。異なる動物由来の 3 つの大腿骨からの細胞を、プールし、IMDM で 2 回洗浄し、35 mm 細胞培養皿 (BD Biosciences, San Jose, CA) あたり $1 \sim 5 \times 10^4$ 個細胞で播種した。それぞれの試料を、2 反復で蒔いて、蒔いた 14 日後にスコア化した。顆粒球-マクロファージコロニー形成単位 (CFU-GM)、顆粒球-赤血球-単球-マクロファージ CFU (CFU-GEMM)、コロニー形成単位-赤血球 (CFU-E) および赤芽球バースト形成単位 (BFU-E) を

、製造者の指示書に従って、同定および定量化した。コロニーを、Nikon TS100F顕微鏡を使用して、蒔いた14日後に計数した。50個以上の細胞を、1コロニーと見なした。データは、平均の平均±標準誤差（SEM）として表した。統計学的有意性を、照射媒体処置群およびRWJ-800088処置群の間で決定した。

【0233】

胸骨の組織病理学：血液収集後、動物を安楽死させ、胸骨を、TBIの0（TBIの2時間後）、1、3、7、15および30日後に収集した。胸骨を、少なくとも24時間、最大で7日間、20：1の体積の固定剤（10%緩衝化ホルマリン）対組織中で固定した。固定した胸骨を、12～18%のEDTAナトリウム（pH7.4～7.5）中で3時間、脱灰し、標本を、段階的なエタノール濃度を使用して脱水し、パラフィンに包埋した。長手方向が5μmの切片を、通常のヘマトキシリンおよびエオシン（H&E）染色で染色した。委員会認定の獣医病理学者が、これらの試料の盲検の組織病理学的評価を実施した。骨髄を、胸骨分節内でインサイチュで評価し、BX41 Olympus顕微鏡（Olympus Corporation、Minneapolis、MN）を使用して、40倍の倍率で10の高倍率視野ごとに平均された総細胞充実性および巨核球数についてグレード化した。細胞充実性のために使用したグレードのスケールは以下の通りである。グレード1：<10%；グレード2：11～30%；グレード3：31～60%；グレード4：61～89%；グレード5：>90%（参照）。画像をOlympus DP70カメラ（Olympus Corporation、Minneapolis、MN）を用いて記録し、解析のためにAdobe Photoshop（バージョンCS5）にインポートした。

【0234】

統計分析：生存データを、カプランマイヤープロットとしてプロットした。生存データのために、フィッシャーの正確確率検定を使用して、30日目での生存を比較し、ログランク検定を使用して、GraphPad Prism 7ソフトウェアによる生存曲線を比較した。平均および標準誤差を、すべての他のデータについて報告した。分散分析（ANOVA）を使用して、異なる群の間に有意差が存在するかを決定した。有意性のレベルを、それぞれの試験について5%に設定した。IBM SPSS統計学22ソフトウェアを、プロビット分析のために使用した。

【0235】

結果

表は、RWJ-800088の異なる用量および投与のタイミングでのTBI曝露後のマウスにおいて得られた生存結果の概要を示す。生存率の相違の列において見られるように、性別ならびに致死量および超致死量の放射線の両方において、複数の系統のマウスにわたる媒体と比較して、RWJ-800088で観察される一貫した生存の利益が存在する。より詳細な結果を、以下の節に提示する。

【0236】

【表 2 - 1】

表 2: マウスの生存データ

系統	性別 (M/F/ 両方)	n	放射線量 (Gy)	TPOm 用量 (µg/kg)	TPOm 前後	TPOm の用量 の数	TPOm の投薬 頻度	TPOm の 投薬期間 (日数)	照射に対する 初回用量の TPOm の 時間(時間)	非照射動物 における血 小板上昇(ペ ースライン を上回る倍 数増加) ^a	生存率 ^b 媒体	生存率 処置	生存率の相違 (処置 - 媒体)
C57BL/6	M	24	8.75	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
C57BL/6	F	24	8.75	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
C3H/HeN	M	24	8.75	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	92%	92%
CD2F1	M	24	9.25	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	42%	83%	41%
CD2F1	M	24	9.75	0.1	前	1	単回用量	1	-24	2.50	0%	92%	92%
CD2F1	M	24	9.75	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	0%	92%	92%
CD2F1	M	24	9.75	0.3	前	1	単回用量	1	-2	3.90	33%	92%	58%
CD2F1	M	24	9.75	0.3	前	1	単回用量	1	-12	3.90	4%	100%	96%
CD2F1	M	24	9.75	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	4%	100%	96%
CD2F1	M	24	9.75	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	92%	92%
CD2F1	M	24	9.75	2	前	1	単回用量	1	-24	3.85	0%	96%	96%
CD2F1	M	24	9.75	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	10.5	0.1	前	1	単回用量	1	-24	2.50	0%	90%	90%
CD2F1	M	24	10.5	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	0%	95%	95%
CD2F1	M	24	10.5	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	10.5	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	90%	90%
CD2F1	M	24	10.5	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	0.1	前	1	単回用量	1	-24	2.50	0%	54%	54%
CD2F1	M	24	11	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	0%	83%	83%
CD2F1	M	24	11	0.3	前	1	単回用量	1	-24	3.90	0%	83%	83%
CD2F1	M	24	11	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	71%	71%

【 0 2 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

系統	性別 (M/F/ 両方)	n	放射線量 (Gy)	TPOm 用量 (mg/kg)	TPOm 前後	TPOm の用量 の数	TPOm の投薬 頻度	TPOm の 投薬期間 (日数)	照射に対する 初回用量 の TPOm の 時間(時間)	非照射動物 における血 小板上昇(ペ ースライン を上回る倍 数増加) ^a	生存率 ^b 媒体	生存率 処置	生存率の相違 (処置 - 媒体)
CD2F1	M	24	11	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	96%	96%
CD2F1	M	24	11	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	1	前	1	単回用量	1	-12	4.30	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	1	前	1	単回用量	1	-2	4.30	0%	17%	17%
CD2F1	M	24	11	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	100%	100%
CD2F1	M	24	11.5	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	92%	92%
CD2F1	M	24	11.75	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	75%	75%
CD2F1	M	24	12	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	88%	88%
CD2F1	M	24	12	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	83%	83%
CD2F1	M	24	12.5	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	54%	54%
CD2F1	M	24	12.5	3	前	1	単回用量	1	-24	3.40	0%	46%	46%
CD2F1	M	24	13	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	42%	42%
CD2F1	M	24	13.5	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	13%	13%
CD2F1	M	24	14	1	前	1	単回用量	1	-24	4.30	0%	1%	1%
CD2F1	M	24	9.25	0.3	後	1	単回用量	1	4	3.90	35%	88%	53%
CD2F1	M	24	9.3	0.3	後	1	単回用量	1	24	3.90	29%	71%	42%
CD2F1	M	24	9.3	1	後	1	単回用量	1	24	4.30	29%	79%	50%
CD2F1	M	24	9.35	0.1	後	1	単回用量	1	24	2.50	33%	58%	25%
CD2F1	M	24	9.35	0.3	後	1	単回用量	1	24	3.90	33%	58%	25%
CD2F1	M	24	9.35	0.3	後	1	単回用量	1	24	3.90	54%	71%	17%
CD2F1	M	24	9.35	1	後	1	単回用量	1	24	4.30	33%	63%	29%

【 0 2 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

系統	性別 (M/F/ 両方)	n	放射線量 (Gy)	TPOm 用量 (mg/kg)	TPOm 前後	TPOm の用量 の数	TPOm の投薬 頻度	TPOm の 投薬期間 (日数)	照射に対する 初回用量 の TPOm の 時間(時間)	非照射動物 における血 小板上昇(ペ ースライン を上回る倍 率増加) ^a	生存率 ^b 媒体	生存率 処置	生存率の相違 (処置 - 媒体)
CD2F1	M	24	9.35	2	後	1	単回用量	1	24	3.85	33%	50%	17%
CD2F1	M	24	9.35	3	後	1	単回用量	1	24	3.40	33%	46%	13%
CD2F1	M	24	9.75	0.1	後	1	単回用量	1	4	2.50	21%	42%	21%
CD2F1	M	24	9.75	0.3	後	1	単回用量	1	4	3.90	21%	63%	42%
CD2F1	M	24	9.75	1	後	1	単回用量	1	4	4.30	21%	88%	67%
CD2F1	M	24	9.75	1	後	1	単回用量	1	4	4.30	20%	80%	60%
CD2F1	M	24	9.75	1	後	1	単回用量	1	8	4.30	10%	90%	80%
CD2F1	M	24	9.75	1	後	1	単回用量	1	12	4.30	20%	70%	50%
CD2F1	M	24	9.75	3	後	1	単回用量	1	4	3.40	21%	54%	33%
CD2F1	M	24	9.35	0.3	後	2	12 時間あけて	1	24	3.90	33%	54%	21%
CD2F1	M	24	9.35	0.3	後	3	8 時間あけて	1	24	3.90	42%	50%	8%
C57BL/6	両方	20	7.76	0.3	後	1	単回用量	1	6	3.90	75%	100%	25%
C57BL/6	両方	20	7.76	0.3	後	1	単回用量	1	24	3.90	75%	90%	15%
C57BL/6	両方	20	7.96	0.3	後	1	単回用量	1	6	3.90	55%	100%	45%
C57BL/6	両方	20	7.96	0.3	後	1	単回用量	1	24	3.90	55%	75%	20%

^a2mg/kg の TPOm 用量での非照射動物における血小板上昇は、1mg/kg および 3mg/kg コホートにおいて観察された平均血小板上昇として推定される。

^b媒体後の生存率は、対照コホートが同じ条件下の研究内で行われなかった場合、少なくとも 10.5Gy の処置で 0%であると仮定する。

【 0 2 3 9 】

CD2F1 雄マウスにおける TBI の 24 時間前の予防的 RWJ-800088 投与の効果

全身照射の 24 時間前 (TBI 前) に投与された RWJ-800088 の効果を調査するために、CD2F1 雄マウス (24 マウス/群) を、0.3mg/kg または 0.1~3mg/kg の RWJ-800088 で処置し、次いで、0.6Gy/分の推定線量率で、9.35Gy (約 LD70/30 線量) (図 3A)、9.75Gy (図 3B)、10.5Gy (図 3C) および 11Gy (図 3D) で照射した。9.35Gy の線量後、RWJ-800088 (0.3mg/kg) 処置群における 83% の生存率と比較して、生理食

10

20

30

40

50

塩水処置群において42%の生存率であった（ログランク検定 $p = 0.0061$ ）。9.75 Gyで、生理食塩水群からのマウスはすべて、TBIの18時間後までに死亡し、92～100%の生存率が、RWJ-800088処置群について観察された（図3B）。用量依存的な分離はなかった。10.5 Gyで、RWJ-800088用量（0.1～3 mg/kg）の範囲の間で生存率パーセント（90～100%）において有意差はなかったが、生理食塩水群のマウスはすべて、TBI後16日目までに死亡した（図3C）。11.0 Gyの全身照射は、0.1、0.3、1および3 mg/kgのRWJ-800088で、それぞれ、54%、83%、96%および100%の生存率をもたらしたが、生理食塩水（媒体）群のマウスはすべて、TBI後15日目までに死亡した（図3D）。最も高い生存有効性は、3 mg/kg用量のRWJ-800088の用量と、1 mg/kgで統計学的有意差なしで見出された。

【0240】

CD2F1マウスにおけるRWJ-800088による放射線誘導汎血球減少からの加速された回復

末梢血液細胞の回復を、非照射群の血液細胞数、白血球（WBC）、赤血球（RBC）、ヘマトクリット%（%HCT）、好中球、血小板（PLT）、単球（MON）およびリンパ球（LYM）を測定すること、ならびにそれらを生理食塩水（媒体対照）またはRWJ-800088のいずれかで処置された照射群のものと比較することによって研究した（図4A～G）。照射群において、TBI後3日目までに、血液細胞数の減少が、生理食塩水およびRWJ-800088処置群の両方で観察された。すべての血液細胞数の血球減少からの回復は、媒体対照群と比較した場合に、RWJ-800088処置群において有意であった。非照射群において、PLTにおける有意な（ $p < 0.05$ ）増加が、TBI後7および10日目（RWJ-800088投与後8および11日目）に、生理食塩水と比較して、RWJ-800088処置群において観察された。

【0241】

末梢血液細胞数、ならびに循環するエリスロポエチンおよびFLT3リガンドに対する効果は以下の通りであった。

【0242】

白血球：白血球（WBC）数は、TBI後10日目に、照射生理食塩水対照群において、激しく減少して、最下点（ $0.056 \times 10^3 \pm 0.009 \times 10^3$ 個細胞/ μL ）に達した。TBI後7、10および14日目に（図4A）、RWJ-800088処置群は、媒体処置群（7日目： $0.15 \times 10^3 \pm 0.0189 \times 10^3$ 個細胞/ μL ；10日目： $0.056 \times 10^3 \pm 0.0097 \times 10^3$ 個細胞/ μL ；および14日目： $0.16 \times 10^3 \pm 0.0174 \times 10^3$ 個細胞/ μL ）と比較して、有意な回復（7日目： 0.5 ± 0.037 個細胞/ μL ；10日目： 1.39 ± 0.1756 個細胞/ μL ；および14日目： 2.43 ± 0.32 個細胞/ μL ）を示した。照射媒体処置群におけるWBC数は、ゆっくりとした回復プロファイルで、TBI後10日目まで低いままであったが、RWJ-800088処置群における細胞は、より速く回復した。30日目までに、4群はすべて、照射線量が非致死量であったので、同様のWBC細胞数を有していた。

【0243】

好中球：好中球（NEU）数は、TBI後10日目に、照射生理食塩水対照群において、激しく減少して、好中球減少の最下点（ $0.029 \times 10^3 \pm 0.0051 \times 10^3$ 個細胞/ μL ）に達した。TBI後7、10および14日目に（図4B）、RWJ-800088処置群は、媒体処置群（7日目： $0.095 \times 10^3 \pm 0.0147 \times 10^3$ 個細胞/ μL ；10日目： $0.029 \times 10^3 \pm 0.0051 \times 10^3$ 個細胞/ μL ；および14日目： $0.06 \times 10^3 \pm 0.0079 \times 10^3$ 個細胞/ μL ）と比較して、好中球減少からの有意な回復（7日目： 0.31 ± 0.026 個細胞/ μL ；10日目： 0.92 ± 0.0721 個細胞/ μL ；および14日目： 1.54 ± 0.21 個細胞/ μL ）を示した。照射媒体処置群におけるNEU数は、ゆっくりとした回復プロファイルで、TBI後10日目まで低いままであったが、RWJ-800088処置群における細胞は、1

0日目までに回復した。30日目までに、4群はすべて、完全な回復で、同様のNEU細胞数を有していた。

【0244】

血小板：血小板(PLT)の最下点に、照射媒体処置群は10日目に達したが($4.8 \times 10^3 \pm 7.12 \times 10^3$ 個細胞/ μL)、RWJ-800088処置群は、有意により高い($p < 0.0001$)細胞数($1565 \times 10^3 \pm 148 \times 10^3$ 個細胞/ μL)を有しており(図4C)、血小板減少からマウスを保護した。14日目まで、非照射RWJ-800088処置群および照射RWJ-800088処置群の間に差はなかった($1070 \times 10^3 \pm 156 \times 10^3$ 個細胞/ μL) (図4C)。非照射群におけるPLT細胞数は、それらが受けた処置(生理食塩水またはRWJ-800088のいずれか)に基づき、有意に異なることが見出された。対照群におけるRWJ-800088処置後の有意により高いPLT誘導は、RWJ-800088が、末梢血液細胞の回復を助け、放射線誘導血小板減少からのより速い回復を支持して、動物の生存をもたらす可能な機構の1つであり得る。

【0245】

単球およびリンパ球：RWJ-800088を受けた照射群は、TBI後7、10および14日目に、照射媒体処置群よりも著しく高い単球(MON)数を示し、差は統計学的に有意であった($p < 0.001$) (図4D)。これらの結果は、RWJ-800088の投与が、照射マウスにおいて末梢血の単球数を改善したことを示した。同様に、マウスがRWJ-800088で処置された場合、TBI後10日目に、媒体処置群と比較して、リンパ球(LYM)における有意な($p < 0.05$)増加があった(図4E)。

【0246】

赤血球およびヘマトクリットパーセント：異なる群における赤血球(RBC)数およびヘマトクリットパーセント(%HCT)の変化を図4Fおよび4Gに示す。14日目に、照射媒体処置群の%HCTは、対照群または照射RWJ-800088処置群の%HCTよりも有意に低かった($p < 0.001$)。同じ効果が、RBC数においても観察され、照射マウスにおけるRWJ-800088処置による末梢造血細胞の回復を示唆する。

【0247】

エリスロポエチンおよびFLT3リガンド：RBCおよび白血球(WBC)のより大きな最下点ならびにより迅速な回復と一致して、エリスロポエチン(EPO) (図5A) およびFLT3リガンド(図5B)の循環レベルは、媒体処置照射マウスと比較して、RWJ-800088処置照射マウスにおいて有意に($p < 0.0001$)低かった。エリスロポエチンの濃度は、非照射対照動物と一致したままであったが、FLT3リガンドの濃度は、RWJ-800088群において上昇し、かつ照射媒体処置動物と同様であり、これは、7日目に実質的により低く、15日目までに処置前のレベルに戻ったが、レベルは、照射媒体処置マウスにおいて有意に上昇したままであった。造血系の回復を加速させるRWJ-800088の効果は、正常な造血発生のこれらのサイトカインバイオマーカーの調節における証拠である。

【0248】

MMP9、VCAM-1、E-セレクトリン、P-セレクトリン：照射後、7および15日目のMMP-9 (図6A)、15および30日目のVCAM-1 (図6B)、3、7、15および30日目のE-セレクトリン (図6C)、ならびに2、3、7および15日目のsP-セレクトリン (図6D)の循環レベルに関して、媒体と比較して、RWJ-800088処置マウスにおいて統計学的に有意な増加($p < 0.0001$)があった。

【0249】

TBIの24時間前に投与された場合の造血前駆細胞に対するRWJ-800088の効果

末梢血液細胞に対する有害な効果に加えて、照射は、骨髄中の造血前駆細胞に負の影響も与える。コロニー形成アッセイを行って、照射によって引き起こされたダメージの程度、およびTBIの24時間前に投与されたRWJ-800088処置による回復の可能性

を評価した。コロニー形成単位（CFU）アッセイにより、CFU-GM、CFU-GEMM、CFU-EおよびBFU-Eを測定して、造血細胞の機能を評価した。7 GyでのTBI後15日目の前に、コロニーは、照射生理食塩水処置群において観察されなかった（図7）。15日目に、媒体処置群において見出されたコロニーの総数は、RWJ-800088処置群と比較して、有意に低かった。さらに30日目に、GM、GEMM、BFU-EおよびCFU-Eに関して、媒体処置群およびRWJ-800088処置群の間の差は有意に低かった（ $p < 0.0001$ ）（図7）。このデータは、造血前駆細胞における照射によって影響された骨髄細胞の機能が、RWJ-800088処置によって復元され得ることを示唆する。

【0250】

TBIの24時間前に投与された場合の骨髄細胞充実性に対するRWJ-800088の効果

媒体またはRWJ-800088でTBIの24時間前に処置されたCD2F1マウスの骨髄細胞充実性および構造を、AFRRの病理学者によって評価した（図8）。骨髄細胞充実性を、1つの（10倍）高倍率視野（HPF）において、造血細胞（マイナス、成熟赤血球）に対する脂肪（脂質）組織の量を評価することによって決定した。細胞充実性をスコア化するために、細胞充実性の「パーセンテージ範囲」と相関するグレードを割り当て、平均をそれぞれの群について得た。グレード付けスキームは以下の通りであった。グレード1：<10%；グレード2：11~30%；グレード3：31~60%；グレード4：61~89%；グレード5：>90%の細胞充実性（図8）。照射生理食塩水処置群（照射媒体処置-RV、照射RWJ-800088処置-RD）を、それぞれの非照射対照（非照射媒体処置-NRV、非照射RWJ-800088処置-NRD）と比較した。

【0251】

試料を、TBI後から30日目までの異なる日に収集した。放射線のダメージからの回復の程度を、H&E染色スライドから推定し、巨核球の数および細胞充実性パーセントとして定量化した（図8）。巨核球を、10（40倍）の高倍率視野（HPF）あたりの細胞の数を平均することによって評価した。非照射対照（NRVまたはNRD）と比較した場合、照射試料は、1日目のRWJ-800088処置群との比較において、媒体処置群において有意なダメージを示す。1日目に、巨核球数は、両方の照射群において有意に低かった。しかしながら、7日目までに、RWJ-800088処置群は、有意な回復を示した。15日目までに、巨核球の数および細胞充実性%に関して、照射された媒体処置群および薬物処置群における有意差があった。30日目まで、媒体処置群は回復したにもかかわらず、細胞充実性は、薬物処置群よりも低いままであった。これは、RWJ-800088による処置に応答した造血系の回復の加速を実証する。

【0252】

CD2F1マウスに対するTBIの超致死量での生存および消化管損傷からの回復に対するRWJ-800088の効果

TBI（11 Gy）に曝露されたCD2F1雄マウス（8頭のマウス／群／時点）は、TBIの24時間前に、RWJ-800088（1 mg/kg）または生理食塩水のいずれかを受けた。空腸試料を、TBI後1、3、7、9日目に収集した。代表的な切片をH&Eで染色した。生理食塩水処置動物と比較して、RWJ-800088処置マウスにおいて100%の生存率の増加があった（図9A- Kaplan-Meierプロット）。組織学実験に基づいて、生存陰窩の数（図9C）および空腸の完全性（図9B）の有意な増加もあった。RWJ-800088はまた、TBIの24時間前に投与された場合に、TBI後に肝臓（図10A）および脾臓（図10B）への細菌移行を有意に低減した。腸における保護効果をさらに裏付けることに、RWJ-800088がTBIの24時間前に投与された場合、媒体と比較して、TBIの9日後に、循環敗血症バイオマーカーの血清アミロイドA（図11A）およびプロカルシトニン（図11B）の有意な低減があった。

【0253】

C57BL/6雄および雌マウス、ならびにC3H/HeN雄マウスにおけるTBI前

10

20

30

40

50

のRWJ-800088投与による生存の増加

RWJ-800088の生存有効性を、雄および雌のC57BL/6 (CD2F1と比較して、異なる放射線感受性を有する別の系統のマウス) で試験した。RWJ-800088を、8.75 Gy (LD100/30) での照射の24時間前に、C57BL/6雄 (n=24) マウスおよび雌 (n=24) マウスに投与した (3 mg/kg)。生理食塩水処置群のすべての動物 (雄および雌) は死亡したが、TBIの30日後のRWJ-800088処置群において死亡はなかった。RWJ-800088 (3 mg/kg) の生存有効性は、8.75 Gy (LD100/30) で照射されたC3H/HeN雄 (n=24) マウスにおいても観察された (表)。生理食塩水処置群のすべての動物は死亡したが、TBIの30日後のRWJ-800088 (TBIの24時間前) 処置群において92%の生存率が観察された。

10

【0254】

CD2F1雄マウスにおけるTBIの24時間前からTBIの24時間後まで投与されたRWJ-800088 (1 mg/kg) の効果

TBIの24時間前からTBIの24時間後まで投与された場合のRWJ-800088 (1 mg/kg) の媒体と比較した生存の差は、TBI前の処置で最大であり、処置の24時間後で最小であり、一般に、8時間の時点を除いて、時間の範囲全体で減少した (図13)。RWJ-800088の生存有効性の増強は、放射線曝露の24時間前に投与された場合にほぼ100%であった。

【0255】

20

CD2F1マウスにおけるTBI後に投与された場合のRWJ-800088による生存の増加の用量依存性

RWJ-800088が、CD2F1マウスに、0.1~3 mg/kgの範囲の用量でTBI (9.3 Gy (約LD70/30)) の24時間後に投与された場合、0.1~1 mg/kgで生存の増加があり、次いで、2および3 mg/kgで生存の利益のわずかな低減があった (図12A)。

【0256】

放射線感受性に相違がある別のマウス系統におけるTBI後のRWJ-800088投与によって提供される生存の利益を確認するために、C57BL/6雄マウスに、8.0 Gy (約LD70/30) で照射し、続いて、TBIの24時間後に、RWJ-800088 (1 mg/kg) の単回皮下用量を投与した。RWJ-800088処置群について、TBI後30日目に生存しているマウスのパーセンテージは、83%であり、生理食塩水処置群については、わずか13%であった (表)。

30

【0257】

それぞれの媒体処置群と比較した場合にCD2F1およびC57BL/6マウスから示された生存の利益は、ログランク検定でp値が<0.0001~0.005の範囲で統計学的に有意である。これらの結果は、RWJ-800088が、異なる放射線感受性を有する2つの異なる系統のマウス (雄CD2F1およびC57BL/6) において、放射線が誘導する病的状態および死亡に対する効果的な軽減剤として作用すること、ならびにマウスの放射線が誘導する死亡の軽減剤としてのRWJ-800088についての最適な単回投与として、0.3~1.0 mg/kgのRWJ-800088の範囲であることを示す。

40

【0258】

TBI後のCD2F1マウスにおけるRWJ-800088の複数回用量に対する単回用量後の生存

TBI後に投与されたRWJ-800088の複数回用量の効果を調査するために、CD2F1マウス (24頭の雄/群) に、9.35 Gy (LD70/30線量) で照射し、TBI後、24時間、24時間+48時間、または24時間+48時間+72時間のいずれかに、0.3 mg/kg/用量のRWJ-800088 SCで処置した。RWJ-800088および媒体について、処置群あたり24頭の動物が存在した。マウスを、30

50

日間毎日モニターし、以前に記載した所定の健康スコアに従って瀕死状態で安楽死させた。最も高い生存パーセントは、その生理食塩水対照（54%）と比較して、TBIの24時間後（71%）のRWJ-800088の1回投与レジメンであったが、しかしながら、LD70放射線量後の生理食塩水群のより高い生存の割合に起因して、統計学的に有意ではなかった（図12A）。2回および3回投与レジメンの場合において、RWJ-800088注射（それぞれ、54%および50%）に起因する生存の利益は、それぞれの生理食塩水対照（それぞれ、33%および42%）よりも有意に高くなかった（図12B）。

【0259】

RWJ-800088（1mg/kg）をTBIの24時間後およびTBIの24時間前にCD2F1雄マウスに投与する場合の線量減少係数

RWJ-800088をTBIの24時間前（図15）および後（図14）に雄CD2F1に投与した場合の線量減少係数は、それぞれ、1.38および1.05である。これらのデータは、両方の時点で生存の利益の増強を実証するが、TBIの24時間前に投与すると、処置後24時間の時点と比較してより大きな利益を提供する。

【0260】

[実施例3]

RWJ-800088による増強された生存、ならびに／または臓器および／もしくは血管保護を生じる用量の動物からヒトへのトランスレーション

ラット全身照射研究

RWJ-800088を、6、24または48時間での雌ラット（n=8）へのSC注射によって3000μg/kg用量、およびLD70の全身ガンマ線照射線量（Gammacell 3000照射器）への曝露24時間後に追加で300μg/kg用量を投与した。6および24時間での3000μg/kgのRWJ-800088を投与された動物の生存は、同様であり、照射48時間後に媒体およびRWJ-800088を投与された動物よりも有意に高かった（図16A）。加えて、生存は、照射24時間後に投与された300μg/kgのRWJ-800088を受けた動物と比較して、3000μg/kgを受けた動物において大幅に増加した（図16B）。

【0261】

イヌパイロット全身照射研究

パイロット放射性軽減研究を、RWJ-800088を用いてイヌで実施した。これらは、投薬としての最初の結果が、イヌについて最適化されず、それらは、他の種と比較して、RWJ-800088の血小板上昇効果に対する感受性が低いことを示した。表3に提示した結果は、RWJ-800088群におけるイヌが、一般に、媒体対照群のものよりも良好に行われることを示唆する。

【0262】

【表3】

表2. LD50の曝露での全身照射24時間後にイヌに投与された単回の10mg/kg用量のRWJ-800088(RWJ-800088)または媒体後の効果

エンドポイント	媒体	RWJ-800088 処置
死亡	9/12	7/12
平均生存時間(日)	17	36
下痢	4/12	2/12
輸血	2.25/動物	1.25/動物
重度の好中球減少の期間	8.3	5.4
好中球減少の最下点	0.02 x 10 ⁹ /L	0.09 x 10 ⁹ /L
発熱性好中球減少の日数	2.92	1.08
軽度から重度の造血骨髓低細胞性	10/12	6/12
軽度から中度の壊死性出血性気管支肺胞または最小亜急性気管支肺胞の炎症	10/12	6/12

【0263】

非ヒト霊長類（NHP）全身照射研究

パイロットPK/PD研究を行って、アカゲザルにおけるRWJ-800088の有効性を評価した（研究番号2016-2693-CiToxLAB北米）。アカゲザル（ $n=10$ /群、5頭の雄/5頭の雌）を、TBIガンマ線（600cGy）の24時間後に投与された媒体またはRWJ-800088（30mg/kgのRWJ-800088の単回用量）で処置した。図17は、RWJ-800088が、媒体における3/10に対して9/10が生き残って、生存を増強したことを示す。健康なアカゲザルへのRWJ-800088の漸増用量後の最大血小板数のベースラインに対する比は以下の通りである： 0.5mg/kg で 0.97 ± 0.06 倍、 2mg/kg で 1.08 ± 0.15 倍、 10mg/kg で 1.98 ± 0.16 倍、 20mg/kg で 2.9 ± 0.03 倍、および 40mg/kg で 3.83 ± 0.11 倍。これらの結果は、20～40mg/kgの間でベースラインの2.5～4倍に達する血小板数の用量依存性の増加を裏付ける。30mg/kg用量を、図17に示す生存データのために選択した。

10

【0264】

RWJ-800088は、最下点および回復に関して偽または照射動物において血小板数に対する有益な効果を有し（図18A）；RWJ-800088で処置された照射動物は、媒体で処置された照射動物と比較して、RBC（図18B）、網状赤血球（図18C）およびWBC（図18D）においてより深刻度が低い減少を有していた。RWJ-800088による最下点および回復における増加の証拠がある。RWJ-800088によるこれらのデータは、ヒト組換えトロンボポエチン（rhTPO）処置が有意に造血回復を促進し、クオリティオブライフを改善することを示す公開データと一致する。この研究は、PK/PD研究であることを意図し、盲検ではなく、死亡率を評価する力はなかったので、これは、処置群全体の増強された生存が有意であるかを決定しない。

20

【0265】

臨床研究の結果

RWJ-800088を、2つのフェーズ1ヒト研究において調査した。ヒトの最初（FIH）のフェーズ1研究（NAP1001）を健康な男性で実施し、フェーズ1b研究（NAP1002）を、白金系化学療法で処置されているがん患者において実施した。

【0266】

研究NAP1001：健康な男性における単回用量研究

FIHの単回用量のフェーズ1臨床研究NAP1001において、40人の健康な男性を登録し、30人の対象が、生理食塩水中5mg/mL溶液としてのRWJ-800088（ $0.375\sim3\mu\text{g/kg}$ の範囲の用量）の単回IV用量を受け、10人の対象が、プラセボを受けた。3μg/kg以下の単回IV用量のRWJ-800088は、健康な男性において、有害事象、または心臓血管もしくは実験室の安全性パラメーター（血小板数を除く）に対する明らかな薬物関連の影響はなく、十分に耐受性を示した。40人の対象のうち33人（83%）が、研究全体を通して少なくとも1つの処置の緊急有害事象を報告した。対象の同様の割合が、プラセボ（10人の対象の9人[90%]）およびRWJ-800088（30人の対象の24人[80%]）の投与後、処置の緊急有害事象を報告した。有害事象の出現は、用量に関連しなかった。平均血小板数は、6日目以降、プラセボと比較してRWJ-800088用量の増加とともに増加し、10日目から12日目にピークに達した後、21日目までに徐々にベースラインに戻った（図19）。

30

40

【0267】

研究NAP1002：がん患者における複数回用量研究

第2の無作為化、二重盲検フェーズ1研究（NAP1002）において、白金系化学療法を受けているがんを有する46人の対象を3つのコホートに登録した：2回の化学療法サイクルの最初の1日目に白金系化学療法の投与前2時間以内に、 $1.5\mu\text{g/kg}$ のRWJ-800088を受けた12人の対象、 $2.25\mu\text{g/kg}$ を受けた12人の対象、 $3\mu\text{g/kg}$ を受けた10人の対象、およびプラセボを受けた12人の対象。それぞれの

50

化学療法サイクルの間に 21 日の間隔があった。

【0268】

RWJ-800088 (1.5、2.25 および 3 $\mu\text{g}/\text{kg}$) による処置は、白金系化学療法による併用処置から予想されるような安全性プロファイルで、十分に耐受性を示した。明らかな薬物関連有害事象 (血小板血症の深刻な 1 件の有害事象を除く)、バイタルサインまたは臨床検査パラメーター (血小板数を除く) はなかった。

【0269】

3 用量群についての血小板の結果を、表 34 および表 45 に提示し、図 20 に示す。2.25 および 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の用量での血小板数の低下に対する保護の明確な証拠がある。最下点およびピークの平均血小板数は、プラセボまたは 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 を受けた対象において同様であった。しかしながら、2.25 または 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 を受けた対象は、プラセボを受けた対象の最下点およびピークの平均血小板数よりもおよそ 2 倍高い最下点およびピークの平均血小板数を有していた。

【0270】

【表 4】

表 3: 白金系化学療法を受けているがんを有する対象における最低血小板数

(研究 NAP1002: すべて無作為化された対象解析セット)

サイクル	処置群	N	幾何平均 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	GMR (活性/プラセボ)	95%信頼区間
サイクル 1	プラセボ	12	93.87		
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	46.80	0.5	(0.2, 1.2)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11	217.59	2.3	(1.0, 5.4)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	188.25	2.0	(0.8, 5.1)
サイクル 2	プラセボ	12	80.19		
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	76.17	0.9	(0.6, 1.6)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10	177.54	2.2	(1.3, 3.6)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	179.93	2.2	(1.3, 3.9)
全体	プラセボ	12	62.24		
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	34.57	0.6	(0.3, 1.2)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11	165.79	2.7	(1.3, 5.3)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	134.26	2.2	(1.0, 4.7)

GMR = 幾何平均比; N = 対象の数

【0271】

10

20

30

40

50

【表 5】

表 4: 白金系化学療法を受けているがんを有する対象における最高血小板数

(研究 NAP1002: すべて無作為化された対象解析セット)				
サイクル	処置群	N	幾何平均 ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	GMR (活性/プラセボ) 95%信頼区間
サイクル 1	プラセボ	12	299.62	
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	329.18	1.1 (0.8, 1.5)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11	564.36	1.9 (1.4, 2.5)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	642.69	2.1 (1.6, 3.0)
サイクル 2	プラセボ	12	314.46	
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	294.15	0.9 (0.6, 1.4)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	10	401.87	1.3 (0.9, 1.9)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	434.10	1.4 (0.9, 2.1)
全体	プラセボ	12	360.22	
	RWJ-800088 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$	9	374.76	1.0 (0.8, 1.4)
	RWJ-800088 2.25 $\mu\text{g}/\text{kg}$	11	574.27	1.6 (1.2, 2.1)
	RWJ-800088 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$	8	662.94	1.8 (1.3, 2.5)

GMR = 幾何平均比; N = 対象の数
相互参照: CSR NAP1002 表 7

【0 2 7 2】

平均血小板数は、2.25 および 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量の RWJ-800088 後 10 日目に最も低かったが、それぞれのサイクルで、プラセボまたは 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 の投与後 15 日目まで減少し続けた。ピークの平均血小板数は、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 用量後 15 日目に生じたが、RWJ-800088 またはプラセボのより低い用量後の平均ピーク血小板数は、両方のサイクルで、21 日目に生じた。これらのデータは、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の最高用量での血小板数のより速い回復を示唆する。

【0 2 7 3】

1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 用量群およびプラセボ群について、平均血小板数は、両方のサイクルで、投薬後 21 日目にベースラインレベルの近くまで戻った。より高い用量の RWJ-800088 の群 (2.25 および 3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$) について、平均血小板数は、両方のサイクルで、投薬後 21 日目にベースラインレベルよりも高かった。1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で、プラセボと比較して、血小板における明らかな差はなかった。しかしながら、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で、血小板の最下点およびピークの血小板数は、プラセボと比べておよそ 2 倍高かった。血小板の最下点は、3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量で 10 日目に観察されたが、プラセボおよび 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量については、血小板は 15 日目まで減少し続けた。ピークの血小板は、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量について 15 日目に観察されたが、プラセボおよび 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量については、ピークの血小板は 21 日目に観察された。3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量での 2 人の対象は、最初のサイクルで、ベースラインの 3 倍を超える一過性の血小板の増加があった (さらなる用量の漸増について停止する基準)。血小板の上昇は、第 2 サイクルで弱まり、すべての対象においてベースラインの 3 倍を下回ったままであった。3 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 用量でのこれらの結果は、化学療法の低減が血小板の減少を誘導し、プラセボと比べて速く回復することを示し、化学療法誘導貧血の防止における RWJ-800088 についての可能性を示唆する。

【0 2 7 4】

ベースラインからサイクル 2 の最後 (42 日目) まで、およびそれ以降のヘモグロビン (Hb) 濃度値の変化は、Hb の保存についての用量に関連する傾向を示唆した (表 6 および図 21)。42 日目に、平均 Hb 濃度は、プラセボ群ではベースラインから 2.17 g/dL 減少したが、3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 群では、減少はわずか 1.16 g/dL であり、RWJ-800088 処置による Hb の保存を示唆する。3.0 $\mu\text{g}/\text{kg}$ の RWJ-800088 処置群における Hb の保存は、63 日目および 84 日

目に測定された平均Hb濃度によって示されるように、2サイクルを超えて持続しているように見える（表56）。

【0275】

【表6】

表5:

白金系化学療法を受けているがんを有する対象における42、63および84日目でのヘモグロビンにおけるベースラインからの変化の統計分析

(研究NAP1002: すべて無作為化された対象解析セット)						
日	処置群	N	LS 平均(SE) (g/dL)	参照群	LS 平均(SE) (g/dL) の差	95%信頼区間
42 日目	プラセボ	12	-2.17 (0.39)			
	RWJ-800088 1.5 µg/kg	7	-1.63 (0.50)	プラセボ	0.54 (0.63)	(-0.8, 1.8)
	RWJ-800088 2.25 µg/kg	10	-1.60 (0.42)	プラセボ	0.57 (0.57)	(-0.6, 1.7)
	RWJ-800088 3.0 µg/kg	8	-1.16 (0.47)	プラセボ	1.00 (0.61)	(-0.2, 2.2)
	プラセボ	9	-2.23 (0.57)			
63 日目	RWJ-800088 1.5 µg/kg	6	-2.98 (0.70)	プラセボ	-0.75 (0.90)	(-2.6, 1.1)
	RWJ-800088 2.25 µg/kg	8	-1.55 (0.61)	プラセボ	0.68 (0.83)	(-1.0, 2.4)
	RWJ-800088 3.0 µg/kg	8	-1.44 (0.61)	プラセボ	0.79 (0.83)	(-0.9, 2.5)
	プラセボ	8	-1.93 (0.51)			
	RWJ-800088 1.5 µg/kg	6	-1.88 (0.59)	プラセボ	0.05 (0.78)	(-1.6, 1.7)
84 日目	RWJ-800088 2.25 µg/kg	7	-1.90 (0.55)	プラセボ	0.03 (0.75)	(-1.5, 1.6)
	RWJ-800088 3.0 µg/kg	6	-0.80 (0.59)	プラセボ	1.13 (0.78)	(-0.5, 2.7)
	プラセボ	8	-1.93 (0.51)			
	RWJ-800088 1.5 µg/kg	6	-1.88 (0.59)	プラセボ	0.05 (0.78)	(-1.6, 1.7)
	RWJ-800088 2.25 µg/kg	7	-1.90 (0.55)	プラセボ	0.03 (0.75)	(-1.5, 1.6)

LS = 最小二乗法; N = 対象の数; SE = 標準誤差

【0276】

血小板数および曝露に基づく増加した生存ならびに血管／臓器の保護を提供するRWJ-800088の用量の範囲のトランスレーション

血小板は、放射線もしくは化学療法曝露後の、造血保護および回復、血管保護、臓器保護、生存または血管系の回復の加速のためのRWJ-800088の有効用量を決定するためのバイオマーカーの1つである。マウス、ラット、イヌまたはNHPのモデルにおけるバックグラウンドに対して血小板の2～4倍の増強を生じるRWJ-800088の用量は、生存、または造血回復、または臓器もしくは血管保護、または血管回復の加速を実証した。ヒトにおいて、バックグラウンドに対して血小板の3.5倍の増強を生じる用量は、3 µg/kgであった（図19）。したがって、3 µg/kgの用量は、ヒトにおける、生存、または臓器保護、または血管保護、または血管回復の加速のために有効であると予期される。

【0277】

マウス、ラット、イヌ、アカゲザルおよびヒトの健康なボランティアへのRWJ-800088の単回漸増用量後の最大血小板数のベースライン血小板数に対する比を表6に示す。ヒトにおいて2～3.5倍の上昇を達成するために必要な用量は、マウスと比較して約100分の1であり、ラットと比較して約1,000分の1であり、イヌおよびNHPと比較して>10,000分の1である。最大血小板上昇は、イヌが最大血小板上昇が約7.7倍であったリース（lease）であることを除いて、すべての種について3倍よりも大きく、イヌがRWJ-800088に対して最も応答が悪い種であることを示唆する。効力における種の相違は、文献において他のTPO模倣体について記載されており、受容体の親和性の相違が原因である（Erickson-Miller CL, et al. Discovery and char

acterization of a selective, nonpeptidyl thrombopoietin receptor agonist. Exp. Hematol. 2005; 33:85-93)。用量の相違にもかかわらず、同等の最大血小板応答がRWJ-800088により一部の種において観察される明確な証拠が存在する。生存の利益を生じ、ならびに血管および臓器の損傷に対して保護する、RWJ-800088の用量が、血小板の2～4倍の上昇を生じる用量であることを発見した(表7)。

【0278】

【表7】

表6: RWJ-800088の単回漸増用量後の最大血小板数のベースライン血小板数に対する種間の比。生存に対する中程度～大きな有利な効果を生じる用量は太字であり、** = 大きな薬力学的(PD)効果、* = 中程度の効果である。^ CiToxLAB 北米研究番号 2016-2693

起源:	3DP03- ピエモンテ-01	TOX6984	TOX6985	TOX9795/ B201016-K013	NAP 1001
用量(μg/kg)	マウスの 最大血小板比	ラットの 最大血小板比	イヌの 最大血小板比	NHPの 最大血小板比	ヒトの 最大血小板比
0.375					1.4 ± 0.3
0.75					1.8 ± 0.4
1.5					1.9 ± 0.7
2.25					2.1 ± 0.8**
3					3.1 ± 1.1**
10	0.9 ± 0.6				
30	1.8 ± 0.4				
100	2.5 ± 1.1**	1.0 ± 0.2			
300	3.9 ± 0.9**	1.7 ± 0.3	1.0 ± 0.3		
500				0.9 ± 0.1	
1000	4.3 ± 0.5**				
2000				1.1 ± 0.1	
3000	3.4 ± 1**	3.2 ± 0.6**	1.4 ± 0.5		
10000			1.7 ± 0.5*	2.9 ± 0.0	
30000				3.25**^	
40000				3.8 ± 0.1	

【0279】

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7: 血小板の 2.5~4 倍の上昇を生じる用量と比べて、薬理学モデル全体で治療上の利益を生じるラット、マウス、非ヒト霊長類およびヒトのための用量の要約。これらの結果は、種を超えて血管保護および生存の利益を達成するための一致した傾向、ならびに 3μg/kg の用量がヒトにおいて RWJ-800088 の好ましい用量であることを実証する。

種	研究	用量および相対薬力学効果(太字は観察された効果を示す)	健康な対照における 2.0~4 倍の血小板上昇のための用量	効果
ヒト	カルボプラチン化学療法を受けているがん患者におけるフェーズ 1b 研究	1 < 2.25 = 3 μg/kg	≥ 2.25 μg/kg	血小板減少症および貧血に対する保護
マウス	カルボプラチン化学療法	0.03 << 0.1 = 0.3 mg/kg	≥ 0.1 mg/kg	脳における血小板減少症、貧血および血管出血に対する保護
マウス	全身照射	0.1 < 0.3 , 1 , > 2 , 3 mg/kg	≥ 0.1 mg/kg	増強された生存、血小板減少症に対する軽減、貧血、内皮細胞における接着タンパク質発現の低減
マウス	耳静脈	0.3 mg/kg	≥ 0.1 mg/kg	内皮への白血球細胞接着の低減、および血管透過性
ラット	全身照射	0.3 < 3 mg/kg	≥ 3 mg/kg	増強された生存、血小板減少症に対する軽減、貧血
ラット	前立腺照射	3 mg/kg	≥ 3 mg/kg	血管のサイズおよび機能の保護
アカゲザル	全身照射	30 mg/kg	≥ 30 mg/kg	増強された生存、血小板減少症の軽減、貧血

【 0 2 8 0 】

[実施例 4]

マウスにおける異なる線量の照射への曝露後の生存に対する T P O m の線量減少係数 (D R F) 研究

方法: C D 2 F 1 雄マウスを D R F (線量減少係数) 研究において使用して、R W J - 8 0 0 0 8 8 またはその媒体 (生理食塩水) が投与された動物についての L D 5 0 / 3 0 を決定した。これは、さまざまな全身照射 (T B I) 線量で 2 4 頭の動物のコホートを照射することを含んでいた (生理食塩水: 7 . 5、8 . 0、8 . 5、9 . 0、9 . 5 および 1 0 G y ; R W J - 8 0 0 0 8 8 : 1 0 . 5、1 1 . 0、1 1 . 5、1 1 . 7 5、1 2 および 1 2 . 5 G y)。生存研究の 3 0 日後、生存している動物を、6 か月および 1 年の計画した収集ポイントを伴って、最大で 1 年モニターした。

【 0 2 8 1 】

R W J - 8 0 0 0 8 8 の投与タイミングおよび用量: R W J - 8 0 0 0 8 8 を照射の 2 4 時間前に 1 m g / k g の用量で投与した。

【 0 2 8 2 】

結果

T B I 後の生存: 生存データを下記の表 8 に列挙する。

【 0 2 8 3 】

10

20

30

40

50

【表 9】

表 8

群番号	放射線量	薬物/ 生理食塩水	生存している数 (30 日)	生存している数 (6 か月)	生存している数 (12 か月)
1	0 Gy	なし	15/15 (100%)	6/6 (100%)	3/3 (100%)
5	9.5 Gy	生理食塩水	12/24 (50%)	08/10 (80%)	最長 8 か月で 3/4。 次いで、MPV 感染に 起因して安楽死させ た。
7	10.5 Gy	TPOm	24/24 (100%)	10/10 (100%)	5/5 (100%)
9	11.5 Gy	TPOm	22/24 (92%)	10/10 (100%)	5/5 (100%)
12	12.5 Gy	TPOm	11/24 (46%)	7/10 (70%) 2 頭の動物を 12Gy から加えた。	0/3 (0%)

【0284】

最高で 11.5 Gy まででの照射の前に RWJ-800088 を投与された動物は、研究の期間生存したが（計画された犠牲は除く）、死亡は、9.5 Gy での照射の前に媒体を投与された動物において観察された。

【0285】

生存データの分析は、1.42 の DRF 値（95% CI 1.16～2.54）を示し、生存の有意な増加を実証した。生存データの分析はまた、生理食塩水の場合の LD50 値が 8.93 Gy、RWJ-800088 の場合の LD50 値が 12.64 Gyであることを示した。

【0286】

上記のデータは、RWJ-800088 投与が、最長で 12 か月まで保護的な生存の利益を提供することができることを実証した。

【0287】

[実施例 5]

マウスにおける照射への曝露後の血液細胞および骨髄に対する TPOm の調節効果

方法：上記の実験 4 の間に、4 つの研究を以下の通り行った。

【0288】

研究 A：動物のサブセットを 1、6 および 12 か月目に犠牲にした。血液を収集し、血液細胞を計数し、および大腿骨を収集し、骨髄を単離し、コロニー形成単位について分析するために培養した。

【0289】

研究 B：動物のサブセットを 1 および 6 か月目に犠牲にした。胸骨をこれらの動物から収集し、固定し、切片にし、H & E（ヘマトキシリンおよびエオシン）で染色し、巨核球を計数した。

【0290】

研究 C：動物のサブセットを 1 および 6 か月目に犠牲にした。腎臓をこれらの動物から収集し、固定し、切片にし、 β -カテニンまたは E-カドヘリンで染色した。

【0291】

研究D：動物のサブセットを1および6か月目に犠牲にした。腎臓をこれらの動物から収集し、固定し、切片にし、老化のマーカーであるβ-ガラクトシダーゼで染色した。

【0292】

結果

研究A：図22A～Eおよび図23A～Bに示されるように、白血球（図22A）、リンパ球（図22B）、好中球（図22C）、血小板（図22D）および赤血球（図22E）を含むいくつかの血液細胞型が、TBIの6か月および12か月後、媒体を投与された動物と比較して、RWJ-800088を投与された動物について数が増加した。RWJ-800088を投与された動物はまた、単離された骨髓中でより多くのコロニー形成単位を有していた（図23）。これらのデータおよび図面は、RWJ-800088投与が、長期生存動物（最長で6か月まで）において、細胞数、およびコロニーを形成する骨髓の能力を増加させることができることを実証した。

10

【0293】

研究B：図24に示されるように、巨核球の有意により高い数が、照射後1および6か月の両方で、その媒体（生理食塩水）と比較して、RWJ-800088を投与された動物において観察され、これは、RWJ-800088投与が、長期生存動物（最長で6か月まで）において、巨核球の存在量を増加させることができることを示す。

【0294】

研究C：図25に示されるように、β-カテニン（第1および第3行において赤色）発現は、RWJ-800088を投与された動物におけるよりも媒体（生理食塩水）を投与された動物において高かった。E-カドヘリン発現（第2および第4行において緑色）は、媒体を投与された動物と比較して、RWJ-800088を投与された動物においてより高かった。これらのデータは、RWJ-800088投与が、長期生存動物（最長で6か月まで）において、E-カドヘリン発現を増加させ、β-カテニン発現を減少させることができることを実証した。

20

【0295】

研究D：図26および図27に示されるように、RWJ-800088を投与された動物と比較して、媒体を投与された動物において、より多くの細胞が、β-ガラクトシダーゼ（濃いスポット）について陽性で染色され、これは、RWJ-800088投与が、長期生存動物（最長で6か月まで）において、細胞老化から保護することができることを示す。

30

【0296】

当業者によれば、その広範な発明の概念から逸脱することなく、上記に記載の実施形態に変更が行われるであろうことが認識される。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されないが、本明細書に定義される通り、本発明の精神および範囲内の改変を含むことを意図することが理解される。

本発明の様々な実施形態を以下に示す。

1. 発作もしくは事故の結果として放射線または放射線類似剤に曝露され得るか、またはそれに曝露されたヒト対象、あるいは放射線療法および放射線類似化学療法のうち少なくとも1つで処置され得るヒト対象において、血管損傷を軽減する方法、臓器および／もしくは造血回復を促進する方法、生存を増強する方法、ならびに／または臓器および造血損傷に対して保護する方法であって、前記ヒト対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン（TPO）模倣体を皮下投与することを含み、前記有効量が、前記対象の体重1キログラム（kg）あたり0.1マイクログラム（μg）～6μg、好ましくは2.25μg～4μgの前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法。

40

2. 悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とするヒト対象を処置する方法であって、

（a）前記ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうち少なくとも1つで

50

処置すること、ならびに

(b) 前記ヒト対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン (TPO) 模倣体を皮下投与すること

を含み、前記有効量が、体重1キログラム (kg) あたり0.1マイクログラム (μg) ~6 μg 、好ましくは2.25 μg ~4 μg の前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含む、方法。

3. 前記TPO模倣体が、前記対象に、前記対象が放射線療法および放射線類似化学療法
のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前およびその約24時間後以内に投与さ
れる、上記1または2に記載の方法。

4. 放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置された対象にお
いて、血管損傷を軽減する方法、臓器および／もしくは造血回復を促進する方法、生存を
増強する方法、ならびに／または臓器および造血損傷に対して保護する方法であって、前
記対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン (TPO) 模倣体
を投与することを含み、前記TPO模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法お
よび前記放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投
与される、方法。

5. 悪性細胞の根絶および／または免疫系の抑制を必要とする対象を処置する方法であっ
て、

(a) ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置
すること、ならびに

(b) 前記対象に、有効量の配列番号1のアミノ酸配列を含むトロンボポエチン (TPO)
模倣体を投与すること

を含み、前記TPO模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法および前記放射線
類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法。

6. 前記有効量のTPO模倣体が、前記対象に皮下投与され、

前記対象が人間である場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1キログ
ラム (kg) あたり約0.1マイクログラム (μg) ~約6 μg 、好ましくは2.25 μ
g ~4 μg の前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もし
くは段階的な用量当量であり、

前記対象がマウスである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1kg
あたり約100 μg ~約5000 μg であり、

前記対象がラットである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体重1kg
あたり約1000 μg ~約50,000 μg であり、

前記対象がイヌまたはサルである場合、前記有効量の前記TPO模倣体が、前記対象の体
重1kgあたり約10,000 μg ~約500,000 μg である、

上記4または5に記載の方法。

7. 前記TPO模倣体が、以下の式 (I) の構造を有するRWJ-800088、または
その薬学的に許容される塩もしくはエステル：

10

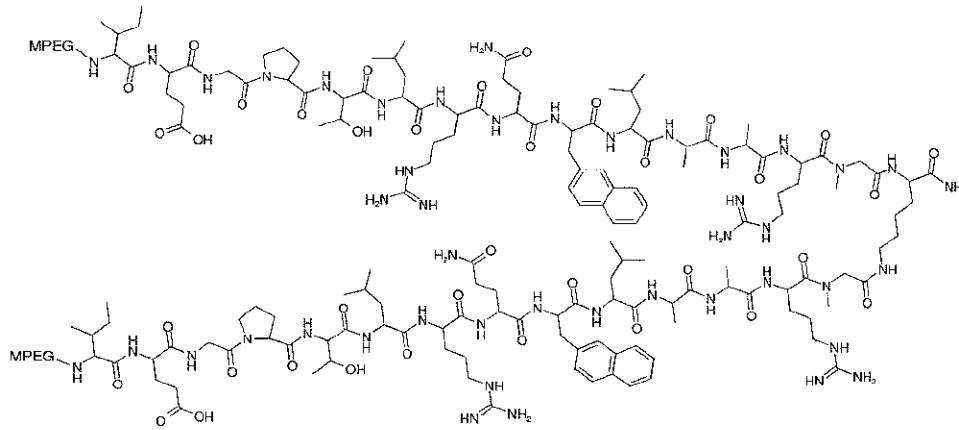
20

30

40

50

【化 6】



式(I)

(式中、MPEGは、メトキシポリエチレングリコール2000を表す)

である、上記1から6のいずれかに記載の方法。

8. 前記TPO模倣体が、配列番号4のアミノ酸配列を含むロミプロスチムである、上記1から6のいずれかに記載の方法。

9. 前記対象が、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がんおよび乳がんからなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、標的放射線療法で処置される、上記1から8のいずれかに記載の方法。

10. 前記対象が、白血病、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも1つの移植の前に全身照射で処置される、上記1から8のいずれかに記載の方法。

11. 前記対象が、オゾン、過酸化剤、アルキル化剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置され、好ましくは、前記放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、エトポシド、またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、上記1から10のいずれかに記載の方法。

12. 前記対象が、前記有効量の前記TPO模倣体の単回用量を投与される、上記1から11のいずれかに記載の方法。

13. 前記対象が、前記有効量の前記TPO模倣体の2以上の用量を投与される、上記1から11のいずれかに記載の方法。

14. 必要とするヒト対象においてがんを処置する方法であって、

(a) 前記ヒト対象を、放射線療法および放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置すること、ならびに

(b) 前記ヒト対象に、有効量の、RWJ-800088またはロミプロスチムを含むトロンボポエチン(TPO)模倣体を皮下投与すること

を含み、前記有効量が、前記対象の体重1キログラム(kg)あたり0.5マイクログラム(μg)~5 μg 、好ましくは2.25 μg ~4 μg の前記TPO模倣体、または前記対象の集団の典型的な体重に基づく固定もしくは段階的な用量当量を含み、前記TPO模倣体が、前記対象に、前記対象が前記放射線療法および前記放射線類似化学療法のうちの少なくとも1つで処置される約32時間前以内に投与される、方法。

15. 前記対象が、前立腺がん、頭頸部がん、肝細胞がん、結腸がん、肺がん、黒色腫、膵臓がんおよび乳がんからなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、標

的放射線療法で処置される、上記 1 4 に記載の方法。

1 6 . 前記対象が、白血病、多発性骨髄腫、固形腫瘍、病的ホジキン病および非ホジキンリンパ腫からなる群から選択されるがんについて処置され、前記対象が、造血幹細胞、骨髄幹細胞および末梢血前駆幹細胞のうちの少なくとも 1 つの移植の前に全身照射で処置される、上記 1 4 に記載の方法。

1 7 . 前記対象が、オゾン、過酸化水素、アルキル化剤、白金系薬剤、細胞傷害性抗生物質および発癌化学療法からなる群から選択される放射線類似化学療法で処置され、好ましくは、前記放射線類似化学療法が、シクロホスファミド、ブスルファン、フルダラビン、メルファラン、チオテパ、シタラビンおよびクロファラビン、カルムスチン、エトポシド、シタラビンおよびメルファラン、リツキシマブ、イホスファミド、およびエトポシド、またはシスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチンおよびネダプラチンからなる群から選択される白金系薬剤である、上記 1 4 から 1 6 のいずれかに記載の方法。

1 8 . 前記対象が、前記有効量の前記 T P O 模倣体の単回用量を投与される、上記 1 4 から 1 7 のいずれかに記載の方法。

1 9 . 前記対象が、前記有効量の前記 T P O 模倣体の 2 以上の用量を投与される、上記 1 4 から 1 7 のいずれかに記載の方法。

【図面】

【図 1】

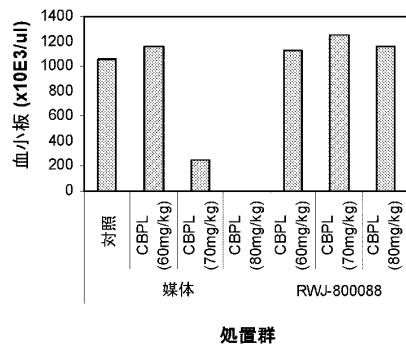


図 1A

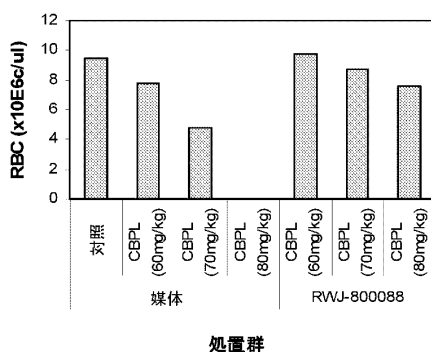


図 1B

【図 2】

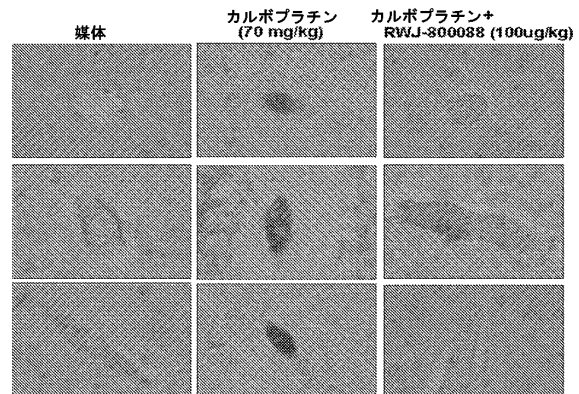


図 2

10

20

30

40

50

【図 3 - 1】

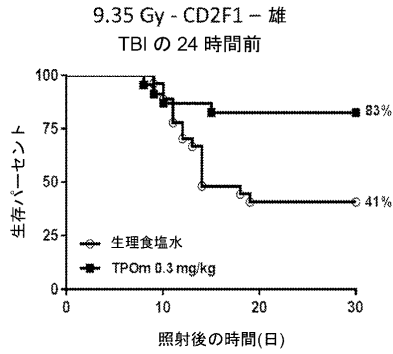


図 3A

【図 3 - 2】

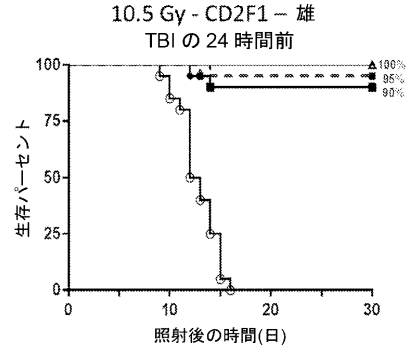


図 3C

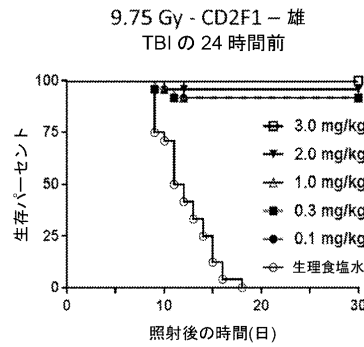


図 3B

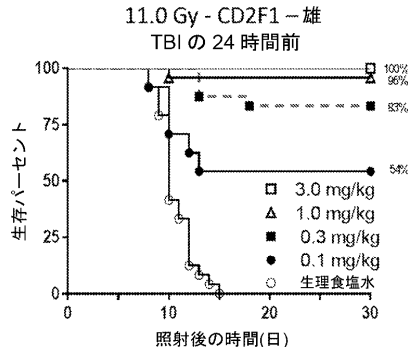


図 3D

【図 4 - 1】

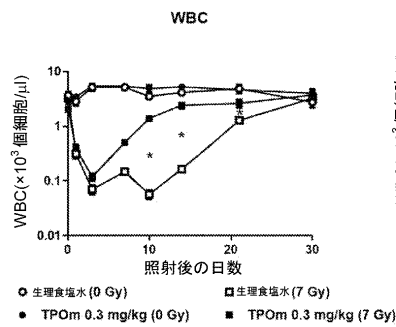
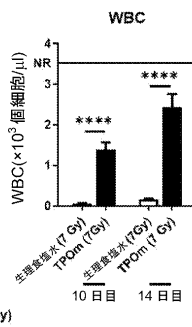


図 4A



【図 4 - 2】

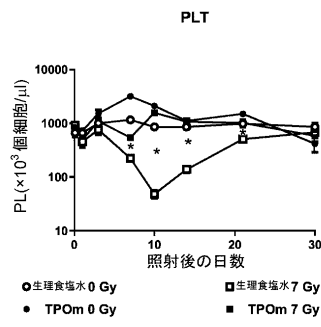


図 4C

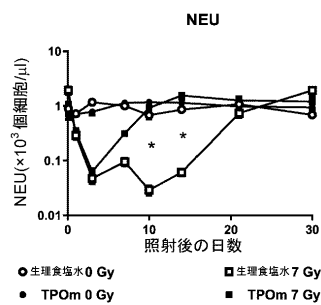
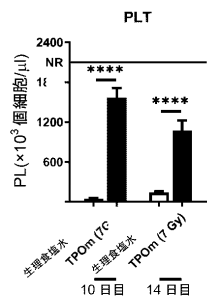


図 4B

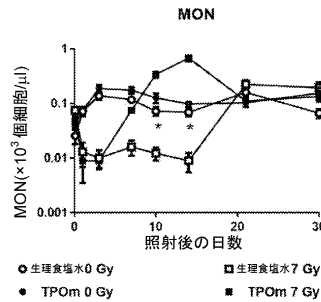
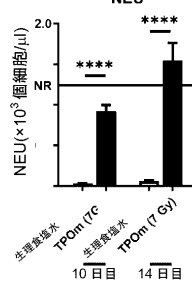
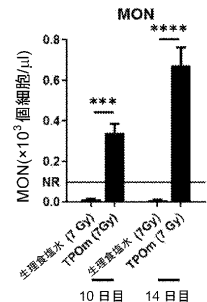


図 4D



10

20

30

40

50

【図 4 - 3】

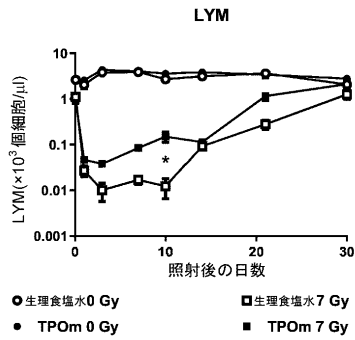


図 4E

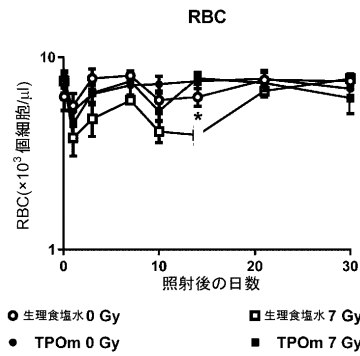


図 4F

【図 4 - 4】

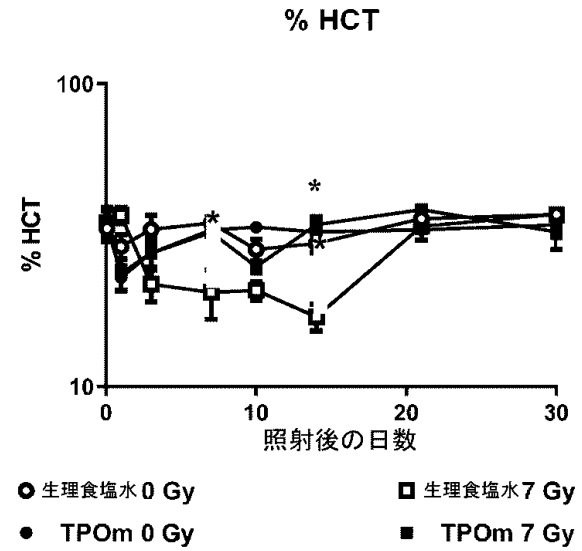


図 4G

【図 5】

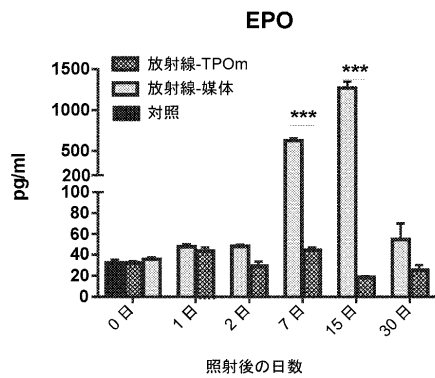


図 5A

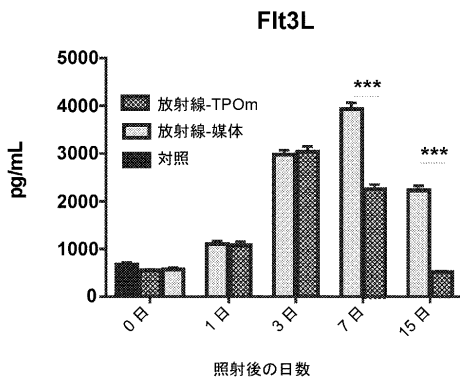


図 5B

【図 6 - 1】

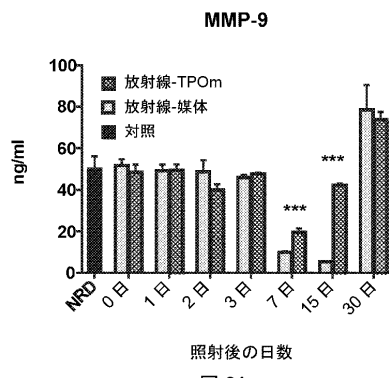


図 6A

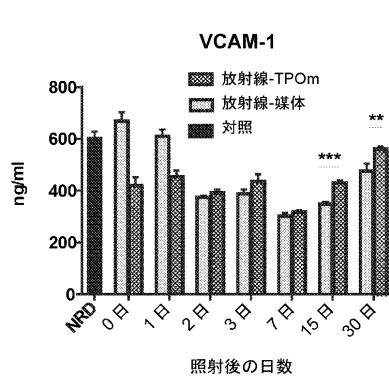


図 6B

10

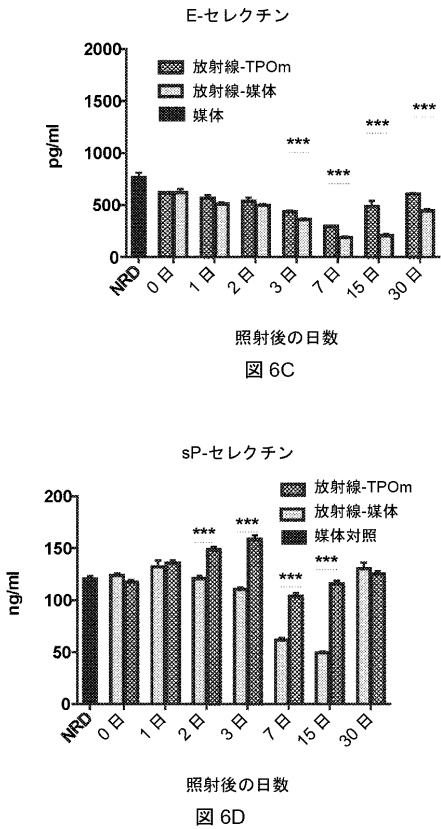
20

30

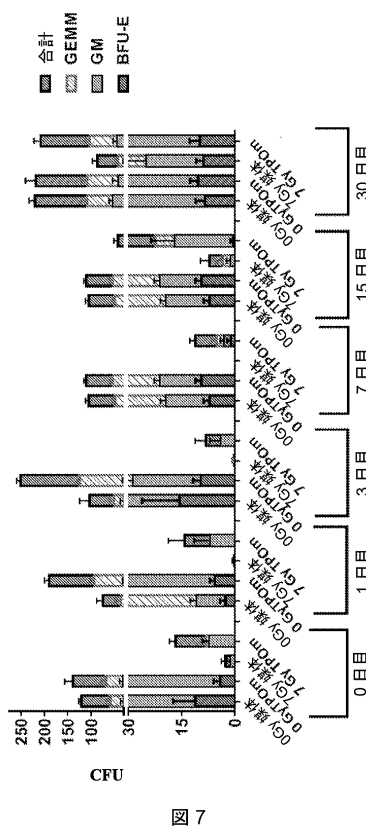
40

50

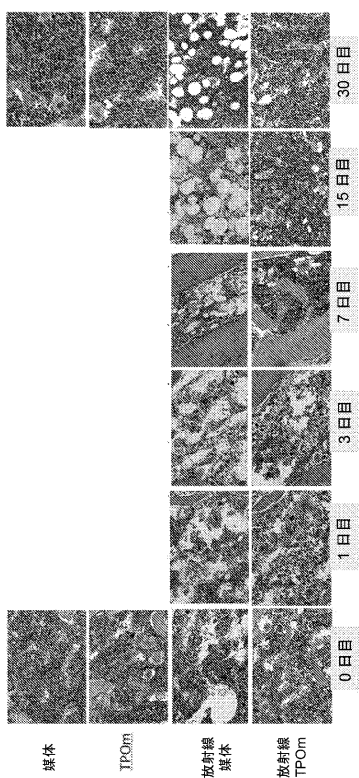
【図 6 - 2】



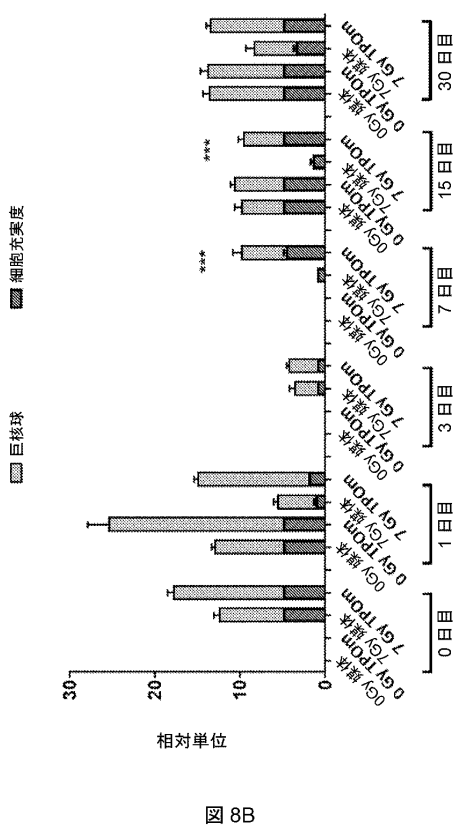
【図 7】



【図 8 - 1】



【図 8 - 2】



10

20

30

40

50

【図 9 - 1】

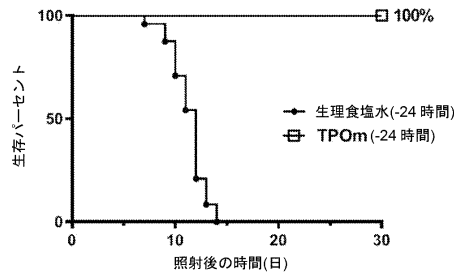


図 9A

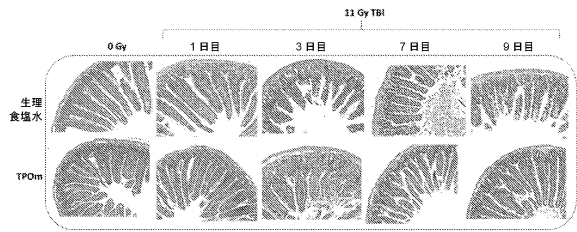


図 9B

【図 9 - 2】

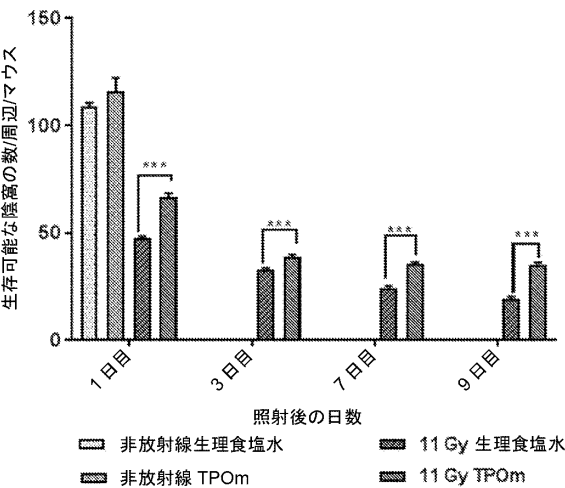


図 9C

【図 10】

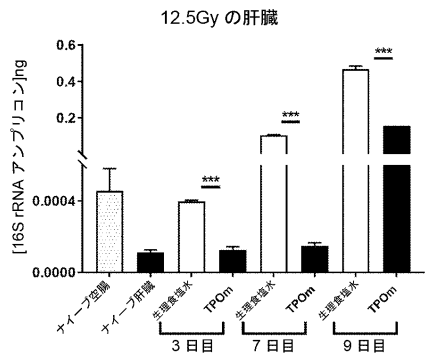


図 10A

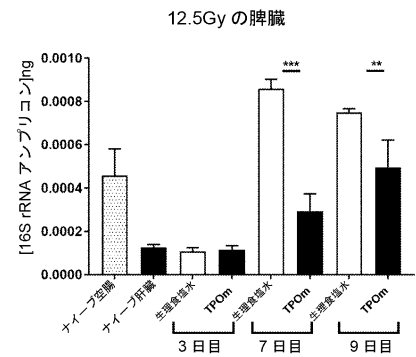


図 10B

【図 11】

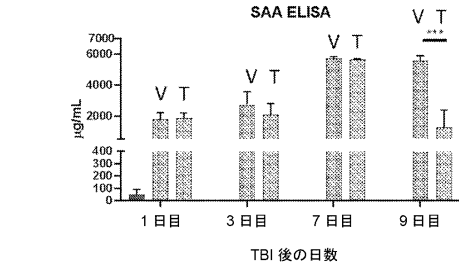


図 11A

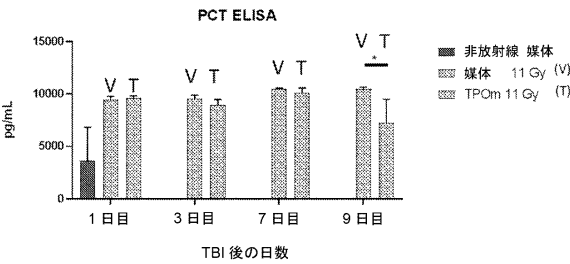


図 11B

10

20

30

40

50

【図 1 2】

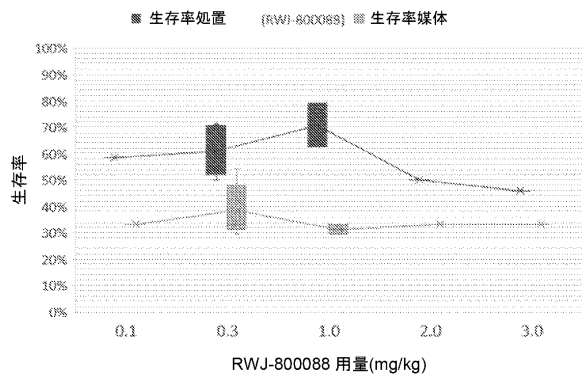


図 12A

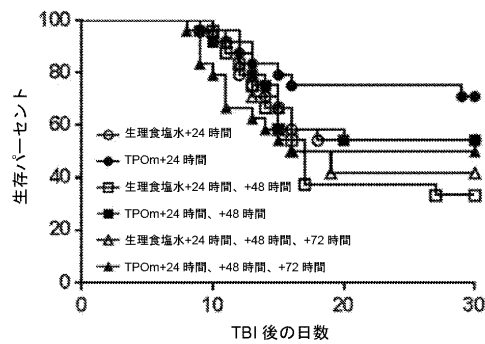


図 12B

【図 1 3】

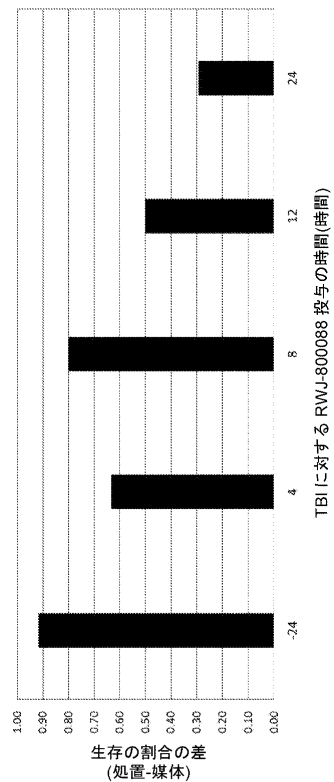


図 13

【図 1 4】

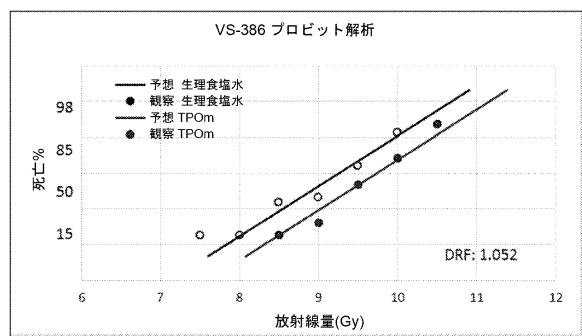
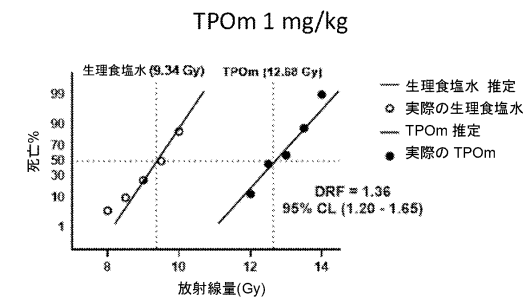


図 14

【図 1 5】



生理食塩水の場合の線量	8、8.5、9、9.5 および 10.0 Gy
TPOm の場合の線量	12、12.5、13、13.5 および 14 Gy

図 15

【図 16】

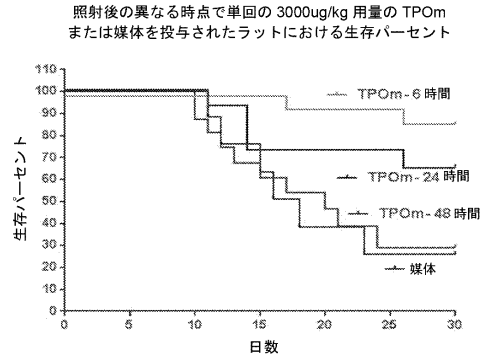


図 16A

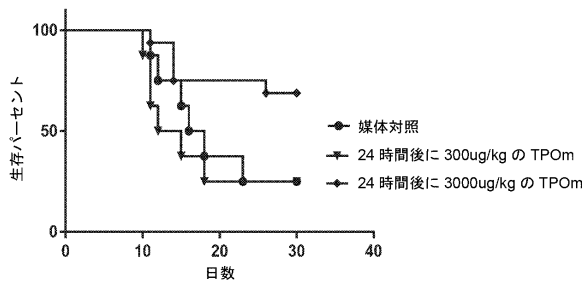


図 16B

【図 17】

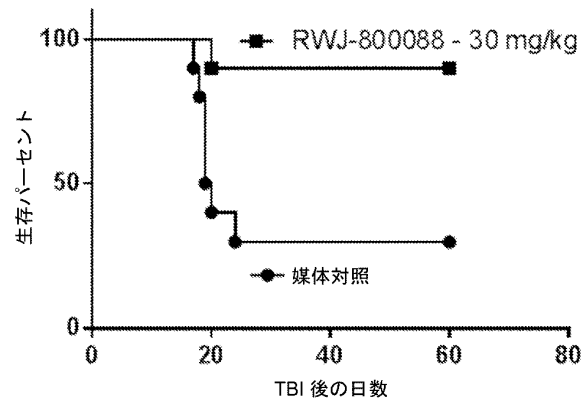


図 17

【図 18 - 1】

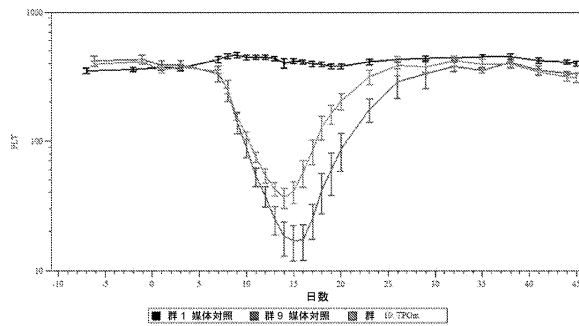


図 18A

【図 18 - 2】

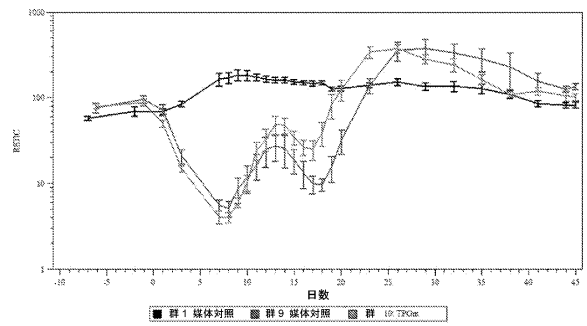


図 18C

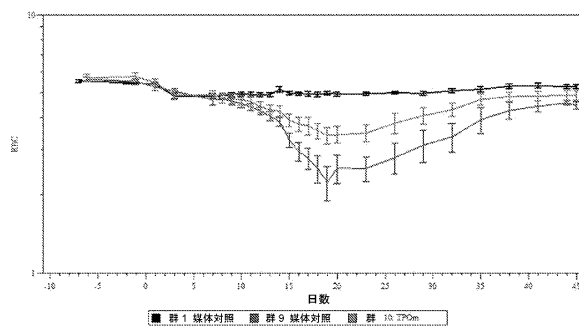


図 18B

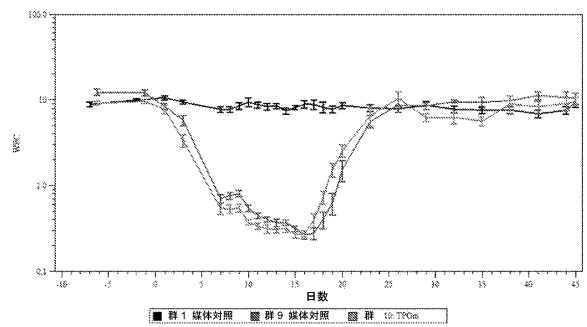


図 18D

【図 19】

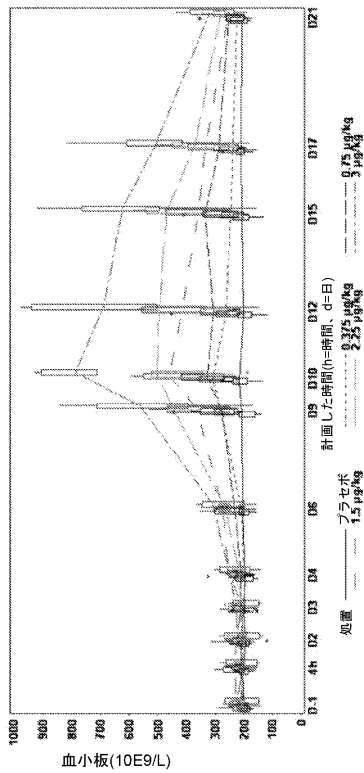


図 19

【図 20】

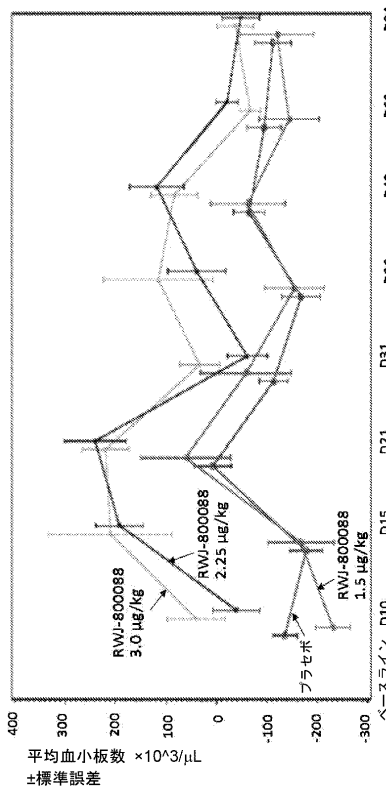


図 20

【図 21】

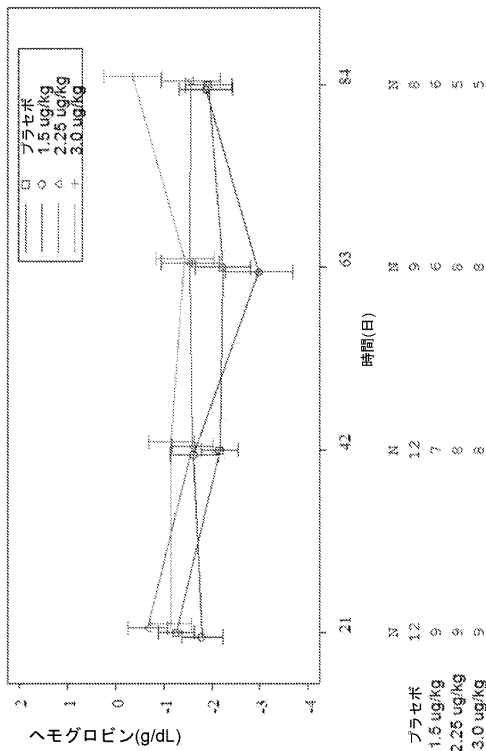


図 21

【図 22-1】

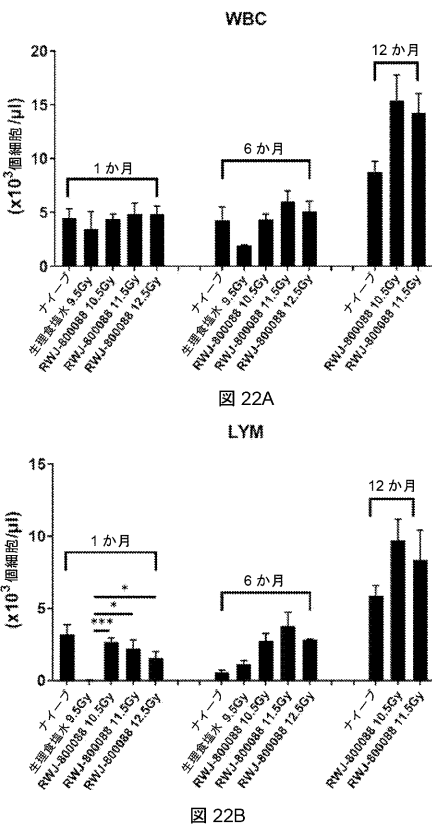
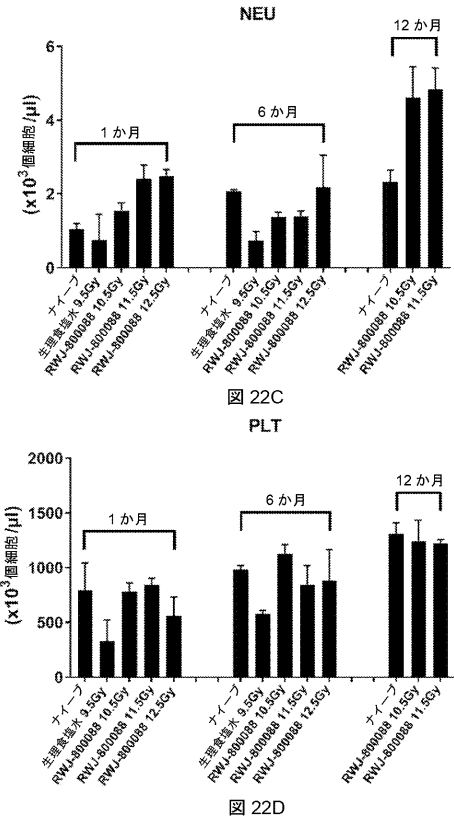


図 22A

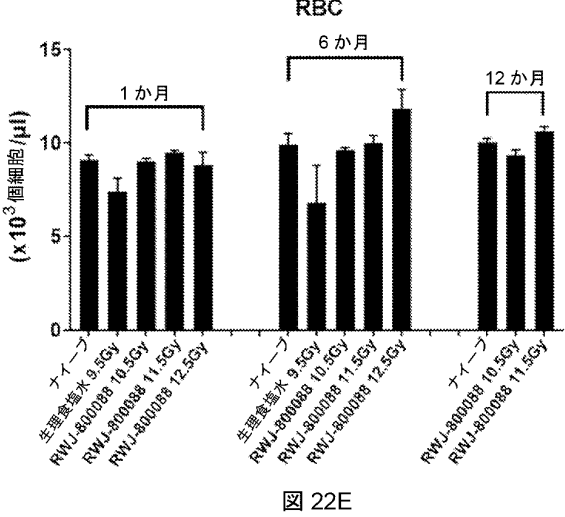
LYM

図 22B

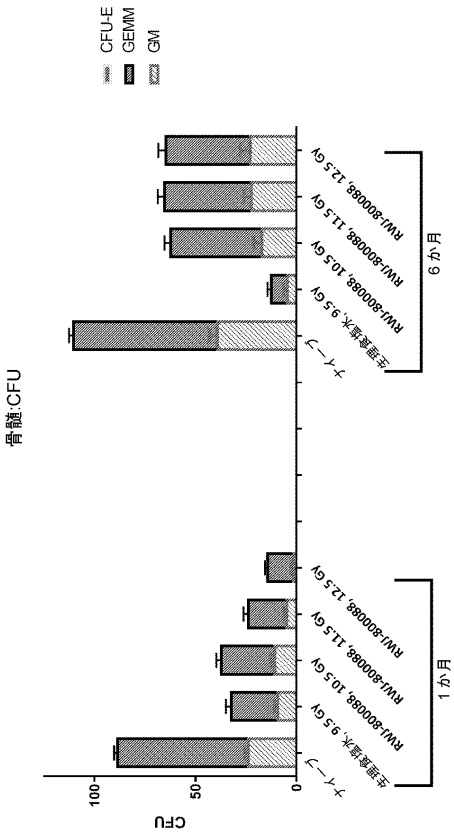
【図 2 2 - 2】



【図 2 2 - 3】



【図 2 3】



【図 2 4】

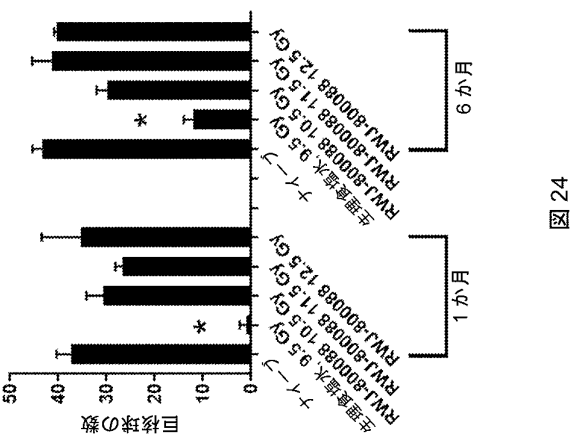


図 23

図 24

10

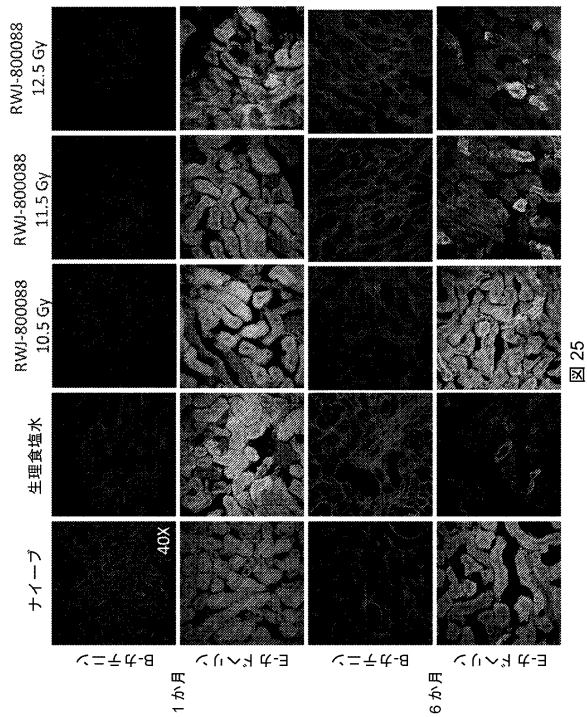
20

30

40

50

【図 2 5】



【図 2 6】

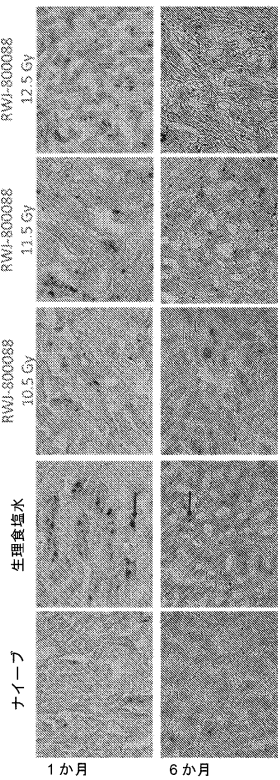


図 26

【図 2 7】

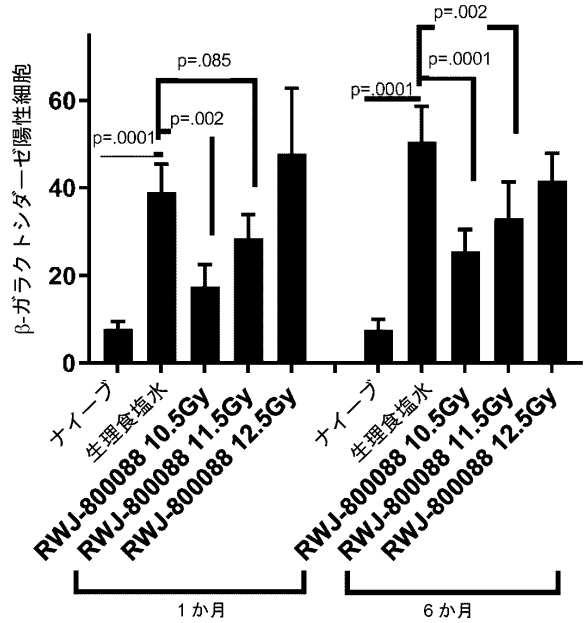


図 27

【配列表】

0007664163000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/02

(72)発明者 アイヘンバウム, ゲイリー

ベルギー国 ベー-2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシュー
ティカ エヌベー

(72)発明者 ゴーシュ, サンチタ

アメリカ合衆国 メリーランド州 20814-4712, ベセスダ, ジョーンズ ブリッジ ロード
4301, ユニフォームド サービスーズ ユニバーシティ オブ ザ ヘルス サイエンス

(72)発明者 トネリ, アルフレッド

ベルギー国 ベー-2340 ベルセ, トルンハウッサーヴェヒ 30, ヤンセン ファーマシュー
ティカ エヌベー

審査官 川合 理恵

(56)参考文献 米国特許出願公開第2014/0051631 (US, A1)

Radiat. Res., 2018年, Vol. 190, No. 1, pp. 12-21

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (ST
N)