

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5687411号
(P5687411)

(45) 発行日 平成27年3月18日(2015.3.18)

(24) 登録日 平成27年1月30日(2015.1.30)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/4745 (2006.01)
 A 6 1 K 9/127 (2006.01)
 A 6 1 K 31/7072 (2006.01)
 A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/4745
 A 6 1 K 9/127
 A 6 1 K 31/7072
 A 6 1 P 35/00

請求項の数 3 (全 18 頁)

(21) 出願番号	特願2008-537951 (P2008-537951)	(73) 特許権者	506356221
(86) (22) 出願日	平成18年10月25日 (2006.10.25)		セレーター ファーマスーティカルズ、インク、
(65) 公表番号	特表2009-513662 (P2009-513662A)		アメリカ合衆国、ニュー ジャージー O
(43) 公表日	平成21年4月2日 (2009.4.2)		8540、プリンストン、カレッジ ロード
(86) 国際出願番号	PCT/US2006/041832		イースト 303B
(87) 国際公開番号	W02007/050784	(74) 代理人	100080816
(87) 国際公開日	平成19年5月3日 (2007.5.3)		弁理士 加藤 朝道
審査請求日	平成21年10月23日 (2009.10.23)	(74) 代理人	100098648
審判番号	不服2013-8364 (P2013-8364/J1)		弁理士 内田 潔人
審判請求日	平成25年5月8日 (2013.5.8)	(72) 発明者	メイヤー、ローレンス
(31) 優先権主張番号	60/730,199		カナダ、V7J 3M4 プリティッシュ
(32) 優先日	平成17年10月25日 (2005.10.25)		コロンビア、ノース パンクーバー、カ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ーマリア コート 2416
(31) 優先権主張番号	60/759,225		
(32) 優先日	平成18年1月12日 (2006.1.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 固形腫瘍のための定率配合薬の治療

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含んで成り、該非拮抗的定率モル比の範囲は（イリノテカン：フロクスウリジンが）1：1である医薬組成物であって、

前記非拮抗的定率モル比（のイリノテカン及びフロクスウリジン）は、対象者の癌を治療する方法で（前記医薬組成物を）使用するために、投与した後、血漿中で少なくとも4時間維持されるようにリポソーム中に被包化されており、

ここで、前記方法は、30分間から3時間で実行される、前記対象者に対する前記医薬組成物の1投与ないし回（dose）の静脈投与を含み、ここで、各投与は0.0003モル/m²/ドース以下の前記フロクスウリジンを含んでおり、前記フロクスウリジンは0.0006モル/m²/月を超えないレベルで投与され、

前記癌が、進行固形腫瘍であり、該進行固形腫瘍が、胃の腫瘍、腎臓腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、食道腫瘍、前立腺腫瘍、膵臓腫瘍、卵巣腫瘍、骨肉種、又は蝶形骨洞腫瘍である

ことを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 2】

前記医薬組成物の前記各投与は90分間で投与される、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記非拮抗的定率モル比は少なくとも8時間維持される、請求項1又は2に記載の医薬

組成物。

【発明の詳細な説明】

【関連出願】

【0001】

この出願は、2005年10月25日に出願された米国出願番号第60/730,199及び2006年1月12日に出願された米国出願番号第60/759,225の優先権を主張し、これらの両出願の開示も参照により本願開示中に組込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、配合治療薬の送達 (delivery) 及び治療有効性の改善のための方法に関する。より具体的には、本発明は、フロクスウリジン及びイリノテカンの定率 (ないし固定的、fixed) 配合物の送達に関する。

【背景技術】

【0003】

抗腫瘍活性は、細胞障害性薬剤を併用して用いるときに強化できることが *in vitro* 実験で示されている。このことが、何年にもわたって、癌の化学療法多くの形態において細胞障害性薬剤を併用することが今や標準的となった、臨床における薬剤の併用使用をもたらした。新しい抗癌剤は、典型的には先ず初めに単剤として患者に導入される。ある薬剤について最大耐用量を決定した後、第二の薬剤が添加され、一方又は両方の薬剤の用量が毒性を基準にして調整される。したがって、このような併用治療方法の改良は、耐性を基準に経験的に決定される。しかしながら、併用に用いられる薬剤の比率を調整することができる *in vitro* においては、ある比率で相乗作用を提供する薬剤の併用が、他の比率では単なる相加的作用であるか、又は、拮抗作用もあり得ることが示された (L.D. Mayer et al. *Mol Cancer Ther* (2006) 5:1854-63 ; T-C. Chou et al. *Adv Enzyme Reg* (1984) 22: 27-55)。個々のフリードラッグ (free drug) が投与されたとき、身体は各薬剤を別個に処理し個々の薬剤を腫瘍部位に様々に配分し、これは、最適ではないか又は有効ではない薬剤比率をもたらし得る。結果として、抗悪性腫瘍剤の *in vitro* 相乗活性は、しばしば個別の薬剤比率に左右され、したがって *in vivo* における併用活性は、相乗的又は相加的比率の維持及び拮抗的比率の回避に依存する。このように、個別の化学療法による治療法の開発は、細胞障害性を経験的に基準とするのではなく、もっとも有効な比率を基準にすることができ

【0004】

フルオロピリミジンは、30年にわたって、進行結直腸癌の治療のための基本であった。この適用において、5-フルオロウラシル (5-FU) は、標準的な全身化学療法とみなされている (J.A.M. Van Laar et al. *Eur J Cancer* (1998) 34:296-306 ; A.K. Coutinho et al. *Cancer Control* (2003) 10:224-238)。5-FUに対する応答は、5-FUのRNAへの取り込みに対するよりも、チミジル酸合成酵素活性の阻害とより強く関連しているように思われる。この理由のために、静脈内フロクスウリジン (5-FUのデオキシリボヌクレオシド誘導体) が5-FUよりも治療的に優れているとの仮説にしたがい、1960年代初期には臨床的に精査されてきた (C.W. Young et al. *Cancer Chemother Repts* (1960) 6:17-20 ; F.J. Ansfield et al. *Cancer Chemother Repts* (1963) 32:101-105 ; R.J. Reitemeier et al. *Cancer Chemother Repts* (1965) 44:39-43 ; Eastern Cooperative Group, *JAMA* (1967) 200:101-118)。これらの実験は、その当時の技術水準であるプロトコルを用いて先導的腫瘍学センターで実施された。フロクスウリジンは、これらの実験では明瞭に活性を有していたが、5-FUとフロクスウリジンが有意義に相違するという臨床的な証拠は存在しなかった。フロクスウリジンは5-FUより高い活性を有するようには見えなかった。5-FUは製造がより容易で、ある種の臨床研究を除いて入手がより容易であった (P.J. Creaven et al. *Cancer Chemother Pharmacol* (1994) 34:261-265)。5-FUは、全身的治療にもっとも頻繁に用いられてきた。フロクスウリジンは、肝転移がある患者で肝動脈内注入として投与されるときに活性を示し、米国ではこの薬効 (indication) のために承認されている (寄稿者不

明、J Natl Cancer Inst (1996) 88:252-258 ; N. Kemeny et al. Lancet Oncol (2001) 2 :418-428)。

【 0 0 0 5 】

1996年のイリノテカンの承認以来、イリノテカン + 5-FUの併用が、転移性直結腸癌のファーストライン治療及びセカンドライン治療のための標準的な化学治療法となった。現在の最もよく用いられる治療法は、単剤としてのイリノテカンとともにFOLFIRIがある。イリノテカンは通常は2つの方法で投与される。一つの治療方法では、350mg/m²のイリノテカンの30分静注が21日毎に実施される (P. Rougier et al. J Clin Oncol (1997) 15:251-60)。もう一方の治療方法では、125mg/m²のイリノテカンの90分静注が、1、8、15及び22日目に実施され42日毎に繰り返される (H.C. Pitot et al. J Clin Oncol (1997) 29:10-19)。FOLFIRIは、通常、約180 mg/m²のイリノテカン静注、100 - 500mg/m²のロイコヴォリン (LV) 及び2300 - 3000mg/m²の5FUを含んで24時間若しくは48時間注入を静脈内投与するか、又は400mg/m²ポースに続き、600mg/m²の22時間注入の静脈内投与が1日目及び2日目に実施され2週間毎に繰り返される。IFLは、70又は125mg/m²のイリノテカン、20 - 200mg/m²のLV、及び450 - 500mg/m²の5FUを含むポース静注投与を毎週4週間実施し、その後2週間休止する。IFLは潜在的により毒性を有し、FOLFIRIよりも幾分活性が低いので好ましさは劣る。

【 0 0 0 6 】

混合薬剤カクテルの使用に付随する利点にもかかわらず、それらの治療の使用を制限する、種々の欠点が存在する。例えば、フリードラッグカクテル (free drug cocktails) の投与は、多くの場合、腫瘍部位への到達前に1つ又は全ての薬剤の急速なクリアランスを生じる。カクテル中の個々の薬剤が互いに狭い範囲の比率でのみ最適に有効である場合には、一方の薬剤が急激に排除され、他方は排除されないことによって、併用の全体的な有効性は低下し、一方で、毒性は頻繁に増加する。このため、より大きな治療効果を達成するために個々の薬剤の投与量を増加させるにつれて時に毒性の増加が生じる。フルオロピリミジン、例えば5-FU及びフロクスウリジンは、そのような急激な消失を示し、結果として、これらの薬剤の有効性及び毒性プロフィルの改善のために、活性改善の試みはより長期の注入時間を採用した。そのような注入投与の典型的な時間は、24時間以上の範囲であり得る。したがって、最適化された薬剤配合比率の持続投与を可能にする薬物送達治療法が、治療の毒性を高めることなく投与時間の短縮を可能にするので強く所望される。治療法におけるそのような改善はまた、毒性により制限される他の治療法に関して可能と考えられる用量よりも高い全体的用量を患者に投与することを可能にするであろう。

【 発明の開示 】

【 0 0 0 7 】

一つの視点において、本発明は対象者 (subject) の癌を治療する方法を提供し、前記方法は、前記対象者に非拮抗的定率 (ないし固定的、fixed) モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、前記非拮抗的定率モル比が血漿中で少なくとも約4時間維持される。別の実施態様では、非拮抗的定率モル比が、少なくとも約8時間、少なくとも約16時間、又は少なくとも約24時間維持される。典型的には、イリノテカン及びフロクスウリジンは運搬ピークル (delivery vehicle、以下「ピークル」という) に安定的に関連ないし連携される。ある実施態様では、ピークルはリポソームである。

【 0 0 0 8 】

別の視点において、本発明は対象者の癌を治療する方法を提供し、前記方法は、前記対象者に非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、前記組成物は静脈投与される。いくつかの実施態様では、前記医薬組成物は、少なくとも約30分で、さらに約3時間未満で投与される。特定の実施態様では、前記医薬組成物は約90分で投与される。

【 0 0 0 9 】

ある視点において、本発明は癌の治療を必要とする対象者の癌を治療する方法を提供し

10

20

30

40

50

、前記方法は、前記対象者に非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、フロクスウリジンは $0.001 \text{モル}/\text{m}^2/\text{ドース}$ （投与ないし回、dose、以下「ドース」とする）未満で投与される。特定の実施態様では、フロクスウリジンは約 $0.0003 \text{モル}/\text{m}^2/\text{ドース}$ で投与される。

【0010】

別の視点において、本発明は癌の治療を必要とする対象者の癌を治療する方法を提供し、前記方法は、前記対象者に非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む医薬組成物を投与することを含み、この場合、フロクスウリジンは $0.01 \text{モル}/\text{m}^2/\text{月}$ 未満で投与される。特定の実施態様では、フロクスウリジンは約 $0.0006 \text{モル}/\text{m}^2/\text{月}$ で投与される。

10

【0011】

本発明で提供される方法では、イリノテカンとフロクスウリジンの非拮抗的定率モル比は、約5:1から約1:5であり得る。特定の実施態様では、イリノテカン:フロクスウリジンの非拮抗的定率は約1:1である。典型的には、前記非拮抗的定率のイリノテカン及びフロクスウリジンはリポソーム中に被包化される。

【0012】

いくつかの実施態様では、癌は、進行固形腫瘍である。進行固形腫瘍は、胃の腫瘍、腎腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、食道腫瘍、前立腺腫瘍、膵臓腫瘍、卵巣腫瘍、骨肉種、蝶形骨洞腫瘍でありえる。時には、癌は再発癌である。対象者は、以前に少なくとも1つの抗腫瘍治療法を受けていてもよい。時には、抗腫瘍治療法は多剤治療法である。

20

【0013】

さらにまた意図されるものは、非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む医薬組成物の使用であり、この場合、前記非拮抗的定率モル比は、癌を有する対象者を本明細書で開示するように治療するために血漿中で少なくとも約4時間維持される。別の視点において、本発明は、癌治療用の医薬の調製を目的とする、非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含む開示の医薬組成物の使用を提供し、この場合、前記非拮抗的定率モル比は、癌を有する対象者を本明細書に開示するように治療するために血漿中で少なくとも約4時間維持される。

【発明の実施の形態】

【0014】

別に規定されないかぎり、本明細書で用いられる全ての技術的及び学術的用語は、本発明が属する分野で通常の技術を有するものが一般的に理解する意味と同じ意味を有する。本明細書で引用される全ての特許、特許出願、公開公報、及び他の刊行物は、その全体が参照により本明細書に含まれる。この節で説明される定義が、参照により本明細書に含まれる特許、特許出願、公開公報、及び他の刊行物において説明される定義とは相容れないか、或いは矛盾する場合は、この節で説明する定義が参照により本明細書に含まれる定義に優先する。

30

【0015】

本明細書で用いられる、不定冠詞の“a”又は“an”は“少なくとも1つ”又は“1つ以上”を意味する。

40

【0016】

イリノテカン及びフロクスウリジンについては、*in vitro*における非拮抗的モル比の範囲は5:1から1:5であり、この場合、1:1のモル比が最適であることが見出された(L.D. Mayer et al. Mol Cancer Ther (2006) 5:1854-63)。したがって、本明細書で用いられるように、“イリノテカン及びフロクスウリジンの非拮抗的モル比”は、約5:1から約1:5のイリノテカン:フロクスウリジンのモル比を指す。いくつかの実施態様では、非拮抗的モル比は、イリノテカン:フロクスウリジンが約1:1である。

【0017】

本明細書で提供されるものは、非拮抗的モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを送達して、迅速な投与という利点を提供し毒性副作用を制限して投与量を増加しながら腫

50

瘍活性を強化する方法である。略記すれば、スクリーニング技術を用いて非拮抗的な化学療法薬剤比を *in vitro* で決定した。これらの同じ比率をフリードラッグカクテル（例えばリポソーム送達を有しない、通常の水性医薬処方物）として別々に投与するならば、この比率は維持されない。なぜならば、薬剤はそれぞれ互いに別個に分配及び除去ないし消失（eliminated）され、その結果、持続的に変化する比率を生じるからである。リポソームにおける共被包化薬剤（co-encapsulated drugs）を用いることによって、本明細書で提供される方法は、投与後の非拮抗的比率の長時間に及び維持を可能にする。リポソーム処方物は、各薬剤の個々の薬物動態を制御することによって正確な割合で各薬剤を送達し、それによって非拮抗的な比率を維持する。

【0018】

典型的には、持続送達（sustained delivery）は、治療的に有効な薬剤レベルを血漿中及び最終的には腫瘍で維持するために、より大量の投与される薬剤を必要とする。そのような大用量は、長時間にわたって（多くの場合1日以上）投与され、長時間の病院内滞在及び/又は長期注入プロトコル（これらは、例えば、感染のような合併症のリスク又はポンプの機能不良を増大させる）に関する信頼性を必要とする。また別の欠点は、より高い用量にともなう毒性であり、これは至適血漿レベルの達成を妨げる可能性がある。フリードラッグカクテルは、同時に投与される薬剤が互いに一定範囲内の比率でのみ有効であるときにはさらに不利である。例えば、イリノテカン及びフロクスウリジンのモル比は、実際のところ腫瘍細胞株に依存し、一定のイリノテカン：フロクスウリジン比（ $< 5 : 1$ 、かつ $> 1 : 5$ ）では互いに拮抗することがある。

【0019】

CPX-1は、イリノテカンHClとフロクスウリジンの定率モル比1:1を含むリポソーム処方物であり、カクテルとして投与したフリードラッグ及び個々のリポソーム薬剤と比較したとき、細胞培養及び結直腸 *in vivo* 癌モデルで有効性の増強を示した。同時係属中の共有U.S.公開公報No. US 2004/0265368（2004年4月2日出願）を参照されたい。イリノテカンHCl及びフロクスウリジンの適切な供給源は任意に利用することができる。ある実施態様では、イリノテカンHClは(+)-7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン10-(1,4'-ビペリジン)-1'-カルボキシレート、モノヒドロクロリド、トリハイドレートであり、フロクスウリジンは2'-デオキシ-5-フルオロウリジンである。

【0020】

本明細書で提供する非拮抗的定率モル比のイリノテカン：フロクスウリジン配合物の持続的送達を許容する、任意の適切なビークルを利用することができる。いくつかの実施態様では、リポソーム処方物を利用することができる。リポソームは、腫瘍部位に被包化薬剤を定率で持続的に送達するために設計される。ある実施態様では、イリノテカン及びフロクスウリジンはリポソームと安定的に関連ないし連携される。典型的には、リポソームは、300nm未満、時には200nm未満の直径を有する。ある実施例では、これらリポソームの予定サイズはほぼ110nmであり、滅菌は0.2 μ mフィルターによるろ過によって達成される。特定の実施態様では、リポソーム膜は、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）及びコレステロール（CHOL）を7:2:1のモル比で構成される。ある事例では、リポソームは油中水誘導リポソーム法（an water in oil derived liposome method）によって調製され、押し出されたりリポソームは、pH7.0のリン酸緩衝シュクロース中に懸濁される。リポソーム中で配合薬を被包化する、任意の適切な手段を利用することができる。特定の実施態様では、イリノテカン及びフロクスウリジンは、グルコン酸銅/トリエタノールアミンによる能動的ローディング方法（active loading procedure）を用いてリポソーム中に被包化され、この方法によって、イリノテカンは、予め形成されたりリポソームの内側に複合体形成により蓄積され、フロクスウリジンは受動的に被包化される。

【0021】

本明細書で提供される方法は、任意の対象者、特に癌又は進行固形腫瘍をもつ人間で有用である。癌は、異常な制御不能の増殖を示す悪性細胞を包含する。そのような細胞は、

10

20

30

40

50

多数の特徴的な性質、例えば制御不能増殖、不死、転移能、迅速な増殖及び増殖率、並びに一定の典型的な形態的特徴を有する。癌細胞は多くの場合腫瘍の形態で存在するが、そのような細胞はまた哺乳動物内で単独でも存在し得るか、又は非腫瘍形成癌細胞、例えば白血病細胞であり得る。細胞は任意の多数の方法によって癌と同定することができる。この方法には、腫瘍の存在の検出（例えば臨床的又は放射能による手段によって）、腫瘍内細胞又は別の生物学的サンプル由来（例えば、組織生検標本由来）細胞の調査、癌指標血液マーカーの測定（例えばCA125、PAP、PSA、CEAなど）、及び/又は癌指標遺伝子型の検出（例えばTP53、ATMなど）が含まれるが、ただしこれらに限定されない。“固形腫瘍”という用語は、癌細胞の固形塊を形成する白血病又はリンパ腫（すなわち血液の癌）以外の腫瘍を指す。本明細書で用いられる、“進行固形腫瘍”という用語は、転移性又は局所

10

【0022】

本明細書に開示する方法は、非拮抗的モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンの持続送達を提供する。例えば、血漿中でのイリノテカン：フロクスウリジンの非拮抗的モル比は、配合薬の1回投与後、少なくとも約24時間、少なくとも約16時間、少なくとも約12時間、少なくとも約8時間、少なくとも約4時間まで維持される。さらにまた、リポソーム被包化配合薬の血漿中の持続濃度はフリーカクテルドラッグの配合物（free cocktail drug combination）の血漿中の薬剤濃度よりも高い。

20

【0023】

本方法はまた、以前に報告された用量強度よりも極めて低い用量強度のフロクスウリジンの投与を促進し、一方でその治療効果は維持される。表1及び2を参照されたい。

【0024】

表1：イリノテカンとの併用におけるフロクスウリジン又は5FUのモル用量及び用量強度の比較

	g / ドース (m ²)	mw	モル/m ² /ドース	モル/m ² /月
CPX-1, 270単位/m ² (フロクスウリジン)	0.0972	246.2	0.0004	0.0008
CPX-1, 210単位/m ² (フロクスウリジン)	0.0756	246.2	0.0003	0.0006
FOLFIRI (5FU) トゥアニガンド(Tournigand)	3.2	130.08	0.0246	0.0492
IFL (5FU) サルツ(Saltz)	0.5	130.08	0.0038	0.0154
FOLFIRI (5FU) NCCN/Italians	1	130.08	0.0077	0.0154
ドグラモントスケジュール (DeGramont Schedule) (5FU/LV)	1	130.08	0.0077	0.0154
カペシタビン	5	359.35	0.0139	0.2922

30

40

【0025】

表2：CPX-1とFOLFIRI（トゥアニガンド）におけるイリノテカンのモル用量及び用量強度の比較

	g/ドース (m^2)	mw	モル/ m^2 /ド ース	モル/ m^2 /月
CPX-1 (イリノテカン)	0.21	677.19	0.0003	0.0006
FOLFIRI (5FU) トゥアニガンド	0.18	677.19	0.0003	0.0005

【 0 0 2 6 】

例えば、5-FU及びイリノテカンのFOLFIRI治療法は、0.0246モル/ m^2 /ドース又は0.0492モル/ m^2 /月のフルオロピリミジン（この場合は5-FU）の用量強度を必要とする。5-FUとフロクスウリジンは、同じ活性中間体を介して腫瘍細胞死を誘発し、モル基準で類似の用量で投与されるときは臨床的に等価であることが示されたことは特記されるべきである。5FU、イリノテカン及びLVのIFL治療法は、0.0038モル/ m^2 /日又は0.0154モル/ m^2 /月のフルオロピリミジンの用量強度を必要とする。対照的に、CPX-1の投与時に用いられるフルオロピリミジン（この場合はフロクスウリジン）の用量強度は、イリノテカン：フロクスウリジン配合薬の約0.0035モル/ m^2 /ドース未満、約0.0025モル/ m^2 /ドース未満、約0.0010モル/ m^2 /ドース、又は0.0005モル/ m^2 /ドースでよく、一方で治療有効性は維持される。典型的には、1日にただ1回投与される。特定の実施態様では、フルオロピリミジンの用量強度は、イリノテカン：フロクスウリジン配合薬の約0.0003モル/ m^2 /ドースである。数多の実施態様では、フルオロピリミジンの用量強度は、約0.0150モル/ m^2 /月未満、約0.0100モル/ m^2 /月未満、約0.0050モル/ m^2 /月未満、又は約0.0020モル/ m^2 /月未満である。特定の実施態様では、フルオロピリミジンの用量強度は、イリノテカン：フロクスウリジン配合薬の約0.0006モル/ m^2 /月である。

【 0 0 2 7 】

本明細書で提供する方法を用いて、フルオロピリミジン（例えばフロクスウリジン）は、薬剤が通常の非リボソーム系水性処方物として個々に投与されるときよりも少ない用量で投与されるが、一方で治療有効性は維持される。

【 0 0 2 8 】

開示する方法はまた、定率モル比のイリノテカン：フロクスウリジン配合薬の治療的に有効な用量を迅速に送達する手段を提供する。CPX-1のリボソーム処方物は、現行の治療法よりも短い（したがって、より迅速な）静脈内投与を要求するというまた別の利点を有する。典型的には、リボソーム被包化イリノテカン：フロクスウリジン配合薬は、静注により、少なくとも約30分で、及び約3時間未満で患者に投与することができる。ある実施態様では、リボソーム被包化イリノテカン：フロクスウリジン配合薬は、約90分かけて静注により投与される。対照的に、イリノテカン及びフロクスウリジンのフリードラッグカクテルを用いる他の治療法は、少なくとも24時間（J.Y. Douillard et al. Lancet (2000) 355:1041-47）、時には48時間までかかる注入を必要とする（C. Tournigand et al. Proc ASCO (2000) 19:245a (Abstract 949) ; C. Tournigand et al. J Clin Oncol (2004) 22(2):229-37）。このことは、例えば病院経費を軽減し、患者にとっては病院での滞在を回避して生活の質を改善し、ポンプによる合併症を回避し、そのような病院での滞在中の感染の機会を少なくするという点で有利である。

【 0 0 2 9 】

本開示方法は再発癌の処置において治療的に有効である。“再発癌”は、以前の治療に応答した、以前の完全な又は部分的緩解の後で再発した癌を指す。再発は任意の態様で定義することができ、臨床的、放射能的若しくは生化学的アッセイによって、又は癌マーカーのレベル増加によって検出される腫瘍の再出現又は再増殖を含む。以前の治療には、化学療法、生物学的療法、放射能療法、及び骨髄移植を含むことができるが、ただしこれらに限定されない。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施態様では、本明細書で提供する方法で処置される患者は、以前に治療を受け成功しなかったか、又は他の療法に耐性を有する患者である。例えば、患者は、化学

10

20

30

40

50

療法又は生物学的療法のいずれかを受けたか又はそれらに耐性となった後で、本明細書で提供する方法を用いて治療を受けることができる。数多の事例では、患者は以前に白金含有治療法 (a platinum-containing regimen) を受けたことがある。ある実施態様では、患者は以前にFOLFIRI、FOLFOX (5-FU及びオキサリプラチン) 又はIFLを受けたことがある。特定の実施態様では、患者は以前にイリノテカンで治療されたことがある。

【0031】

本明細書で開示する方法はまた、以前に治療されたことがない癌のファーストライン治療として利用することができる。

【0032】

開示する本治療方法に対する応答には、腫瘍の病状における任意の臨床的に明瞭な陽性変化が含まれる。そのような応答は、全体的な生存の増加、進行が停止した生存 (progression-free survival) の増加を含む。病気の応答は任意の適切な手段によって判定される。ある実施態様では、病状はRECIST (固形腫瘍における応答評価基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) 基準を用いて判定される (P. Therasse et al. J Natl Cancer Inst (2000) 92:205-16)。調査時の最高応答は以下に概略するように分類されるであろう：完全な応答 (CR: Complete Response)：腫瘍についての全ての臨床的及び放射能による証拠の消失。部分的応答 (PR: Partial Response)：最長の直径の基準値合計をリファレンスとして採用したとき、標的病巣の最長直径の合計が少なくとも30%減少する。安定的病状 (SD: Stable Disease)：病気の定常的状态。PRとみなされるほど十分な縮小もPDとみなされるほど十分な増加もない。進行的病状 (PD: Progressive Disease)：治療開始以来記録された最長直径の最小合計をリファレンスとして採用したとき、測定した病巣の最長直径の合計が少なくとも20%増加する。新しい病巣の外観もまた、進行的病状を構成する。例外的な状況では、測定されない病巣の明瞭な進行は病状の進行の証拠として認容され得る。

【0033】

本明細書で提供する医薬組成物は、任意の適切な対象者、好ましくは癌を有する人間の対象者に投与される。好ましくは、本発明の医薬組成物は静脈内投与される。ピークル処方物の投与量は、薬剤対脂質の比率、並びに患者の年齢、体重及び状態を基準にした担当医師の意見により左右されるであろう。

【0034】

本発明のピークルを含む医薬組成物は標準的な技術にしたがって調製され、例えば、アルブミン、リポタンパク質、グロブリンなど安定性強化のための糖タンパク質を含み、水、緩衝水、0.9%食塩水、0.3%グリシン、5%デキストロースなどからなることができる。これらの組成物は、従来から周知の滅菌技術によって滅菌することができる。得られた水溶液を使用のために包装するか、又は無菌的条件下でろ過し、凍結乾燥 (凍結乾燥調製物は投与前に無菌的水溶液と混合される) してもよい。この組成物は、生理的条件下に近づけるために必要な医薬的に許容できる補助物質、例えばpH調節及び緩衝剤、張度調節剤など、例えば酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウムなどを含むことができる。さらにまた、ピークル懸濁物は脂質保護剤を含むことができ、脂質保護剤は、保存時の遊離ラジカル及び脂質過酸化障害から脂質を保護する。脂肪親和性遊離ラジカルクエンチャー (例えば -トコフェロール) 及び水溶性鉄特異的キレーター (例えばフェリオキシアミン) が適切である。ロイコヴォリンもまた、標準的技術により本発明の組成物とともに投与して、投与されるフルオロピリミジンの寿命を延長させることができる。

【0035】

医薬処方物のピークルの濃度は、例えば約0.05重量%未満、通常は約2 - 5%、又は少なくとも2 - 5%から10 - 30重量%まで大きく変動させることができ、選択した個別の投与態様にしたがって主として液体の体積、粘度などによって選択されるであろう。例えば、濃度は、処置に伴う液体負荷を減じるために増加させることができる。また別には、刺激性脂質で構成されるピークルを希釈して濃度を下げ、投与部位の炎症を軽減することができ

る。診断に関しては、投与されるビークルの量は、使用される個別の標識、診断される病状、及び医師の判断に左右されるであろう。

【実施例】

【0036】

実施例1：臨床試験フェーズI

【0037】

CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤の開発は以下に拠った：1）2つの活性部分、イリノテカンHCl及びフロクスウリジンの非拮抗的な比率を、細胞によるスクリーニングアッセイを用いて規定すること、及び2）静脈内投与後にこの比率を維持するためにリポソーム系薬剤担体を設計すること。この比率は、イリノテカンHCl及びフロクスウリジンにおいて現行で用いられている経験的に得られる治療法を基準に
10
なかった。それどころか、イリノテカンHCl及びフルオロピリミジンの抗腫瘍作用の比率依存性は、これら薬剤を担体中で固定することの理論的根拠を提供し、これらの併用で現在達成された治療活性が改善された。CPX-1は、イリノテカン及びフロクスウリジンに対して感受性を有する癌で治療効果の強化を提供するであろうと予想された。ヒトの胃腸腫瘍の細胞株におけるin vitro及びネズミの結直腸癌モデルのin vivoでの前臨床データは、選択された薬剤対薬剤の比について理論的根拠を明示した。

【0038】

本実験の主要目的は、進行固形腫瘍をもつ患者に2週間毎のスケジュールで注入として投与することができる、CPX-1の推奨フェーズII用量（このプロトコルで最大耐用量（MTD）と定義される）を決定することであった。本実験はまた、CPX-1の安全性及び用量制限
20
毒性、並びにこのスケジュールで投与されるCPX-1の薬物動態パラメーターを評価するとともに、進行固形腫瘍をもつ患者でこのスケジュールで投与されるCPX-1の予備的有効性情報を決定した。

【0039】

物理的、化学的及び薬学的情報

【0040】

CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤は、抗悪性腫瘍剤イリノテカンHCl三水合物（（+）-7-エチル-10-ヒドロキシカンプトテシン10-（1,4'ビピペリジン）-1'-カルボキシレート、モノヒドロクロリド、トリハイドレート）及びフロクスウリジン（2'-デオキシ-5-フルオロウリジン）の定率配合の点滴静注用リポソーム処方物である。これら2つの薬剤は、前臨床実験で非拮抗的活性を有することが示された1：1のモル比でリポソーム中に含有されていた。リポソーム膜は、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）及びコレステロール（CHOL）を7：2：1のモル比で構成される。CPX-1は緩徐な注入による静脈内投与を意図した。CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤は、1回使用バイアル中に、無菌的で発熱物質を含まない、薄青緑色の不透明懸濁液として提供される。CPX-1は凍結状態（-20℃）で保存され、希釈及び投与前に室温で60分間融解された。この懸濁液は、患者に静脈内投与する前に、通常の食塩水又は注射用デキストロースで希釈された。
30
40

【0041】

CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤の各1回使用バイアルは、25mgのイリノテカンHCl三水合物及び9.1mgのフロクスウリジンを提供した。融解した薬剤製品の各1mLは、下記の表に示す成分を含有した。

【0042】

表3：CPX-1リポソーム注射剤の成分

成分	mw	1mL当たりの量
イリノテカンHCl三水合物	677.19	5.0mg
フロクスウリジン	246.19	1.8mg
ジステアロイルホスファチジルコリン (DSPC)	790.16	29.2mg
ジステアロイルホスファチジルグリセロール (DSPG)	801.07	8.5mg
コレステロール (CHOL)	386.66	2.0mg
グルコン酸銅、USP	453.85	4.3mg
トリエタノールアミン、NF	149.19	< 2.7mg
シュクロース、NF	342.3	102.7mg
リン酸ナトリウム、一塩基、USP (NaH_2PO_4)	120	1.7mg
リン酸ナトリウム二塩基、USP (Na_2HPO_4)	141.96	7.0mg
注射用の水、USP、適量	18	1.0mL

10

【0043】

記載されているCPX-1の用量はいずれも、CPX-1注射剤で送達されるイリノテカンHCl三水合物及びフロクスウリジン含有量を指す。例えば、50/18mg/kgのCPX-1用量は、CPX-1として送達される50mg/kgのイリノテカンHCl三水合物及び18mg/kgのフロクスウリジンを指す。CPX-1用量はまた、CPX-1の単位として言及することができる。1単位のCPX-1は、1mgのイリノテカンHCl三水合物及び0.36mgのフロクスウリジンを含む。

20

【0044】

臨床試験

【0045】

開始用量：細胞毒性抗悪性腫瘍剤については、人での最初の試験のための通常の開始用量は、体表面積を基準にして算出され (mg/m^2)、一般的には、げっ歯類の LD_{10} の1/10 (この用量が非げっ歯類で重度の毒性を示さない場合)、又はもっとも感受性を有する種の“低毒性用量 (Toxic Dose Low)” (血液学的、化学的、臨床的又は形態学的パラメーターで薬剤誘発性病理学的変化を生じる最低の用量) の1/3 (この用量の2倍が致死的でなく、重篤で不可逆な毒性を引き起こさない場合) として投与される。CPX-1 (イリノテカンHCl：フロクスウリジン) リポソーム注射剤についてのげっ歯類の LD_{10} は特定されなかった。最高被検用量 (ラットで100mg/kgのイリノテカンHCl) は全く致死적ではなかった。イヌでは、CPX-1 (イリノテカンHCl：フロクスウリジン) リポソーム注射剤の低毒性用量は、5mg/kgのイリノテカンHCl (+ 1.8mg/kgのフロクスウリジン) であり、イリノテカンHClの100mg/ m^2 と等価である。この用量の2倍は致死적ではなかった。この毒性情報から、本フェーズI試験のための開始用量レベルは、CPX-1 33 : 12mg/ m^2 と算出した。任意に、投薬の簡便さから、開始用量はCPX-1 30 : 10.9mg/ m^2 とした。この試験では、1単位のCPX-1は1mgのイリノテカン及び0.36mgのフロクスウリジンを含む。

30

【0046】

スケジュール：14日毎の投薬スケジュールを以下に基づいて選択した：(1) イリノテカン (及びフルオロピリジン) についての先行例、(2) CPX-1についての動物の薬物動態、及び(3) 毒性の蓄積を回避の所望。使用が承認されたイリノテカンのスケジュールは、毎週イリノテカン125mg/ m^2 を4週間実施して、2週間の休止を含み、イリノテカンの“欧州スケジュール”は3週間毎の300 - 350mg/ m^2 である (3000mg/ m^2 の用量は70歳を超える場合に推奨されるか、又はパフォーマンス・ステータスが2において推奨されている)。FOLFIRI治療法 (C. Tournigand et al. J Clin Oncol (2004) 22:229-237)、すなわち、また別の頻繁に用いられるイリノテカン / 5-FU / ロイコヴォリン治療法では、2週間毎に180mg/ m^2 の用量のイリノテカンが投与された。

40

【0047】

注入時間：急性注入関連反応 (例えば、潮紅、呼吸短縮、頭痛、冷感、背中痛み、胸部の圧迫感及び/又は低血圧) が、リポソーム系化学療法剤 (Doxil (商標)、Ortho Biote

50

ch Products L.P. (2001)、及びDaunoXome(商標)、Gilead Sciences, Inc. (2002)、パッケージ挿入物)を投与された臨床試験の多くの患者で観察された。ほとんどの患者で、これらの反応は、いったん注入が終了したら、数時間から1日で解決した。数名の患者では、この反応は注入速度を遅くすることによって解決された。下記の表は、いくつかのリボソーム製品とCPX-1での脂質の量を比較したものである。90分の注入時間はこの情報に基づいて選択された。

【0048】

表4：リボソーム製品中の脂質の量

薬剤	通常 の 薬剤 用 量 (mg/kg)	脂 質 用 量 (mg/kg)	注 入 時 間 (時間)	脂質注入速度 (mg/kg/時間)
DaunoXome(商標) (40mg/m ²)	1.03	19.23	1	19.23
Doxil(商標) (50mg/m ²)	1.28	10.26	1	10.26
Myocet(商標) (60mg/m ²)	1.54	5.71	1	5.71
CPX-1	3.21	25.55	1.5	16.86

10

仮定 (Assumptions) :

Doxil(商標)は、1mg/分の注入速度で開始し、耐え得るようならばこの速度を速めて1時間

20

にわたって注入することが推奨された。

計算は、70kg、1.8m²のBSA患者を基準にしている。

上記のCPX-1用量は、125：45.5mg/m²の用量であると仮定される。

【0049】

患者は治療不能の進行転移性又は再発癌を有することが立証された。

【0050】

表5：薬剤の投与

薬剤	用量	ルート	時間	スケジュール
CPX-1	下記の用量レベル表を参照されたい	静注	90分	14日毎

30

【0051】

用量レベル：CPX-1の用量は個々の患者では増加させなかった。用量は、毒性に基づいて、以下の用量増加スキームにしたがい連続群で増加させた。

表6：患者群で用いられたCPX-1用量

群番号	係数 (改変Fibonacci シーケンスから)	CPX-1中のイリノテカ ンの用量 (mg/m ²)	CPX-1中のフロクスウリジ ンの用量 (mg/m ²)
1	1	30	10.8
2	2	60	21.6
3	3.3	100	35.6
4	5	150	54.0
5	7	210	75.6
6	9	270	97.2

40

【0052】

必要な場合には、その後の用量は各群について1/3増加させた。しかしながら、DLTはおそらく群5で認められるべきであると予測された。その群5は、FOLFIRIの14日スケジュールで投与されるイリノテカンよりわずかに高い用量を投与された。

【0053】

50

薬剤処方物：CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤は、抗悪性腫瘍剤イリノテカンHCl三水合物及びフロクスウリジンの定率配合リポソーム処方物である。この2つの薬剤は、1：1の定率モル比でリポソーム内に存在する。リポソーム膜は、ジステアロイルホスファチジルコリン（DSPC）、ジステアロイルホスファチジルグリセロール（DSPG）及びコレステロール（CHOL）が7：2：1のモル比で構成される。これらのリポソームは油中水誘導リポソーム法によって調製され、pH7.0のシュクロース-リン酸緩衝液に懸濁された。これらリポソームの予定サイズはほぼ100nmであり、滅菌は0.22 µmフィルターによるろ過によって達成された。

【0054】

CPX-1は、褐色ガラスの1回使用バイアルに、5mLの無菌的で発熱物質を含まない、薄青緑色の不透明懸濁液として提供された。CPX-1の用量は、CPX-1注射剤で送達されるイリノテカンHCl三水合物及びフロクスウリジン含有量によって示される。例えば、50：18mg/m²のCPX-1用量は、CPX-1として送達される、50mg/m²のイリノテカンHCl三水合物及び18mg/m²のフロクスウリジンを示す。

【0055】

薬剤の投与：CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤による処置は、90分の点滴静注によって実施される。注入の長さの論理的根拠は上記に概略されている。CPX-1（イリノテカンHCl：フロクスウリジン）リポソーム注射剤の注入は、抹消又は中枢静脈カテーテルのいずれかにより実施し、特定時間の間に薬剤が注入されたことを保証するために注入ポンプを使用する。PVC非含有投与セット、例えばポリエチレンでライニングされたものを使用した。インラインフィルターは使用しなかった。

【0056】

用量制限毒性（DLT）の決定：患者のDLTは、第1回目の治療の間にのみ発生する毒性に対して、副作用に関するNCI共通用語基準（NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events）バージョン3.0を用いて決定した。用量制限毒性は、第1回目の治療中に発生するグレード3又は4の非血液学的毒性と定義される（前投薬されていない吐き気又は嘔吐を除く）。用量制限血液学的毒性（Dose limiting hematologic toxicity）は以下のものと定義される：8日以上にわたって絶対好中球数（ANC）が $0.5 \times 10^9/L$ よりも少ない、発熱性好中球減少症（ANCが $500 \times 10^9/L$ よりも少ないとともに 38.5 を超える発熱又は発熱性好中球減少症のための入院を伴うものと定義される）、血小板数が $25 \times 10^9/L$ よりも少ない（出血の有無）又は出血に付随するグレード3の血小板減少症（血小板は $25 \times 10^9/L$ よりも多く、かつ $50 \times 10^9/L$ よりも少ない）。肝転移をもつ患者については、3から5xULNのALT又はAST（CTCAEに関してはグレード2）、グレード3 ALT又はAST毒性を示しつつ、この試験を開始することはDLTを構成しなかった。

【0057】

最大耐用量（MTD）の決定：最大耐用量（MTD）は、DLTを経験するのが患者の1/3未満である用量と定義され、この用量は、1/3以上がDLTを経験する群から次に低い用量の群での用量であった。

【0058】

3人又は4人の患者のいずれも、ある用量レベルで最小28日の処置期間の治療の間にDLTを経験しなかった場合には、また別の3人又は4人の患者群で次の用量レベルを調べた。

【0059】

ある用量レベルで3人（又は4人）の患者のうち1人がDLTを経験した場合、さらに別の患者を加えて総数6人とし、これらの患者を同じ用量レベルで処置する。6人のうち1人がDLTを経験した場合には増加を継続させる。ある用量レベルで2人以上の患者がDLTを経験した場合、このレベルに対する増加を中止した。さらに別の3人から12人の患者を先の用量レベルで処置し、フェーズII用量としてのその適切性を確認し、抗腫瘍活性の予備的証拠を探索した。

【0060】

薬物動態分析

10

20

30

40

50

【 0 0 6 1 】

イリノテカン及びSN-38並びにフロクスウリジン及び5-FUについて、有効性を確認した特別な高速液体クロマトグラフィー質量分析方法を用いて血漿を解析した。血漿濃度-時間プロファイルを、各患者のイリノテカン、SN-38、フロクスウリジン及び5-FUについて作成した。薬物動態パラメーターは、全ての評価可能な対象者の血漿濃度時間プロファイルから決定した。非コンパートメント法 (non-compartmental methods) 及びウィンノンリン (WinNonlin™) プロフェッショナル (バージョン4.0以上) を用い、算出された薬物動態パラメーターには以下が含まれる (ただしこれらに限定されない) :

- Cmax 最大観察濃度
- Tmax Cmax発生時間
- z 自然log (ln) 変換濃度対時間データの直線的回帰から得られる、ターミナルフェーズでの消失速度定数 (elimination rate constant)

(1日目の投与後のみ)

- $t_{1/2}$ 消失半減期 (Terminal half-life)、 $\ln(2)/z$ として算出
- AUC(0-last) 0時間から最後の投与後の定量可能な血漿濃度の、血漿濃度-時間曲線下の面積、線形台形法 (linear trapezoidal method) によって得る
- AUC(0-inf) 0時間から無限大時間まで外挿した血漿濃度-時間曲線下の面積
- CL 用量/AUC(0-inf)として計算した全身的クリアランス (イリノテカン及びフロクスウリジンのみ)

【 0 0 6 2 】

各処置群について血漿濃度及びPKパラメーターを要約するために、記述統計学 (平均、SD、CV%、中央値、分およびmax) を用いた。

【 0 0 6 3 】

結果: 26人の対象者 (16M: 10F)、平均年齢54.5歳 (21 - 72)、全員が以前に治療を受けている、6群に登録し、5番目の群は6人に拡大した。診断: 結直腸腫瘍8人、脾臓腫瘍3人、卵巣腫瘍3人、乳房腫瘍2人、胃の腫瘍2人、食道腫瘍2人、肉腫2人、腎細胞腫瘍1人、前立腺腫瘍1人、NSCLC 1人及び蝶形骨洞腫瘍1人。7人の患者 (4M: 3F)、平均年齢58歳 (50 - 79)、彼ら7人全員が以前に治療を受け結直腸癌を有し、試験の延長フェーズに登録した。図1を参照されたい。

【 0 0 6 4 】

この試験の用量増加フェーズでほぼ全ての患者が進行悪性疾患を有し、この試験の前に大量の治療を受けていた。結果として、目的の応答及び症状の進行を伴わない生存 (progression free survival: PFS) の延長 (PFS > 5ヶ月) についての我々の予想は低かった。

【 0 0 6 5 】

我々は目的の部分的応答を示す2人の患者を観察した。第一の患者は結腸癌を有し、その応答は4.5ヶ月続いた。この対象者は転移症状を示し、原発腫瘍の外科的切除を受け、続いてイリノテカン+オキサリプラチンで処置されて肝転移が縮小し、残りの肝病巣の切除を試みたが持続的なリンパ節病巣が発見され、最終的にカペシタビンで処置され、その対象者はフェーズI試験に入る前に完全に管理された。この患者は、以前のフルオロピリミジン及びイリノテカンの暴露にもかかわらず応答した。

【 0 0 6 6 】

第二の患者は、非小細胞肺癌を有し、3.0ヶ月間応答した。この患者は、以前にドセタキセル、シスプラチン、エトポシド及びゲフィチニブを投与された。このタイプの癌は伝統的にフルオロピリミジンでは処置されないが、イリノテカンには応答し得る。

【 0 0 6 7 】

さらにまた、我々は、5ヶ月又はそれより長く安定的症状を示す9人の患者を観察した。また、症状の進行を伴わない生存 (PFS) の持続を示す、3人のまた別の患者が存在し、彼らは近い将来、期間が5ヶ月を超える可能性がある。これらの患者の大半は、以前に大量の化学療法を受けていた。これらの対象者が受けていた以前の治療は下記の表に要約される。

【 0 0 6 8 】

表7：患者が受けていた以前の治療

用 量 レ ベ ル U/m ²	腫瘍タイプ	PFS (ヶ月)	以前の治療
60	胃の腫瘍	5.7	カペシタビン
100	卵巣腫瘍	16.4+	ドセタキセル＋カルボプラチン(アジュバント) ；ゲンシタビン
100	結腸腫瘍	11.8	5FU/LV、カペシタビン、イリノテカン、オキサリ プラチン、ALVAC-CEA
210	膵臓腫瘍	7.4	5FU/LV、ゲンシタビン
210	結腸腫瘍	7.4	5FU/LV(アジュバント)；FOLFOX；FOLFIRI
210	結腸腫瘍*	5.6	5FU/LV；XRTペルヴィス；FOLFOX＋ベヴァシズマ ブ；FOLFIRI；セツキシマブ；エルロチニブ
210	結腸腫瘍*	7.0+	XRT；カペシタビン
210	結腸腫瘍*	5.4	XRT；5FU/LV；FOLFOX、PTX787、ZK222584
270	蝶形骨洞腫 瘍	7.9	パクリタキセル；シスプラチン；カルボプラチン ；ゲンシタビン；ナヴェルビン

10

20

【 0 0 6 9 】

安全性：DLTは6番目の用量レベルで観察された、すなわち4人の対象者がDLTを示し、3人が下痢（1人は脱水/ARFのために死亡した）、1人が好中球減少症であった。おそらく関連を有すると思われる他のグレード3及び4の事象は以下のそれぞれ1つを含んでいた：グレード3の下痢、グレード3の嘔吐、グレード3の好中球減少症、グレード3の疲労感、グレード3の圧迫骨折及び関節痛並びに肺塞栓グレード4。PK：薬物動態解析は図2に示されている。今日まで解析した26人の対象者全員で、IRI対FLOXの1：1のモル比が24時間維持され、代謝物5-FU及びSN-38が血漿中に存在した。下記で本臨床試験の結果を以前の臨床試験の公表データと比較した。

【 0 0 7 0 】

表8：通常の薬剤として又はCPX-1として投与したときのイリノテカンのPKの比較

			イリノテカン		SN38	
Rx	用量 mg/m ²	N	Cmax ng/mL	AUC ng-h/mL	Cmax ng/mL	AUC ng-h/mL
イリノテカンのデータ (HC Pitot et al (2000) Clin Cancer Res 6:2236-2244)						
イリノテカン	240	3	2,810	18,091	41	638
	340	6	3,392	22,998	56	714
臨床試験のデータ						
CPX-1	30	4	13,782	285,601	5	226
	60	4	25,179	536,680	6	192
	100	4	52,773	1,011,357	14	500
	150	4	78,706	1,688,366	16	533
	210	6	93,552	1,831,229	24	730
	270	4	147,849	3,567,793	31	1,161

40

【 0 0 7 1 】

CPX-1は、薬剤比が最適な抗腫瘍活性を基にしてin vitroで予め選択され、薬物動態制御を通して全身的に維持される、薬剤配合物を開発するための新規なアプローチである。

50

210単位(U)/m²のCPX-1の推奨用量を用いるフェーズ2試験が予定されている。

【0072】

当業者には明白であろうが、本発明の多くの改変及び変更が、本発明の趣旨及び範囲を逸脱することなく成し得るであろう。本明細書に記載した具体的な実施態様は、単なる例示として提供され、本発明は添付の請求の範囲並びにそのような請求の範囲が指定する等価物によって制限されるべきであり、本発明は、例示として本明細書に提供した個別の実施態様によって制限されない。

【0073】

上記の刊行物及び文書の引用は、前述のいずれも関連の先行技術であることを認容するものではなく、また、これら刊行物及び文書の内容又は日付に関して認容するものでもない。本明細書に引用した米国特許及び他の出願公開公報は、参照により本明細書に含まれる。

なお、ここに、まとめとして、本発明の好ましい実施の形態(I、II及びIIIシリーズ)を示す。

Iシリーズ

(形態1)

非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含んで成り、該非拮抗的定率モル比の範囲は(イリノテカン：フロクスウリジンが)5：1から1：5である医薬組成物であって、

前記非拮抗的定率モル比(のイリノテカン及びフロクスウリジン)は、対象者の癌を治療する方法で(前記医薬組成物を)使用するために投与した後、血漿中で少なくとも約4時間維持されるようにリポソーム中に被包化されており、ここで、前記方法は24時間未満で前記対象者に対する前記医薬組成物の静脈投与を含むことを特徴とする、医薬組成物。

(形態2)

前記イリノテカン：フロクスウリジンの非拮抗的定率モル比が約1：1である、形態1に記載の医薬組成物。

(形態3)

前記フロクスウリジンが0.001モル/m²/コース(投与ないし回、dose)を超えないレベルで投与される、形態1又は2に記載の医薬組成物。

(形態4)

前記フロクスウリジンが0.0003モル/m²/コースで投与される、形態3に記載の医薬組成物。

(形態5)

前記フロクスウリジンは0.01モル/m²/月を超えないレベルで投与される、形態1乃至4のいずれかに記載の医薬組成物。

(形態6)

前記フロクスウリジンが0.0006モル/m²/月で投与される、形態5に記載の医薬組成物。

(形態7)

前記各投与は30分間から3時間で実行される、形態1から6のいずれかに記載の医薬組成物。

(形態8)

前記各投与は約90分間で実行される、形態7に記載の医薬組成物。

(形態9)

前記非拮抗的定率モル比は少なくとも約8時間維持される、形態1から8のいずれかに記載の医薬組成物。

(形態10)

前記癌が、進行固形腫瘍である、形態1から9のいずれかに記載の医薬組成物。

(形態11)

前記進行固形腫瘍が、胃の腫瘍、腎臓腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、食道腫瘍、前立腺腫瘍

10

20

30

40

50

、脾臓腫瘍、卵巣腫瘍、骨肉種、又は蝶形骨洞腫瘍である、形態 10 に記載の医薬組成物。

II シリーズ

(形態 1)

非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含んで成り、該非拮抗的定率モル比の範囲は(イリノテカン：フロクスウリジンが) 1 : 1 である医薬組成物であって、

前記非拮抗的定率モル比(のイリノテカン及びフロクスウリジン)は、対象者の癌を治療する方法で(前記医薬組成物を)使用するために、投与した後、血漿中で少なくとも 4 時間維持されるようにリポソーム中に被包化されており、

ここで、前記方法は、30 分間から 3 時間で実行される、前記対象者に対する前記医薬組成物の 1 投与ないし回(dose)の静脈投与を含み、ここで、各投与は 0.0004 モル/m²/ドース未満の前記フロクスウリジンを含んでおり、前記フロクスウリジンは 0.0008 モル/m²/月を超えないレベルで投与され、

前記癌が、進行固形腫瘍であり、該進行固形腫瘍が、胃の腫瘍、腎臓腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、食道腫瘍、前立腺腫瘍、脾臓腫瘍、卵巣腫瘍、骨肉種、又は蝶形骨洞腫瘍であることを特徴とする、医薬組成物。

(形態 2)

前記フロクスウリジンが 0.0003 モル/m²/ドースで投与される、形態 1 に記載の医薬組成物。

(形態 3)

前記フロクスウリジンが 0.0006 モル/m²/月で投与される、形態 1 に記載の医薬組成物。

(形態 4)

前記各投与は 90 分間で実行される、形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の医薬組成物。

(形態 5)

前記非拮抗的定率モル比は少なくとも 8 時間維持される、形態 1 ~ 4 のいずれかに記載の医薬組成物。

III シリーズ

(形態 1)

非拮抗的定率モル比のイリノテカン及びフロクスウリジンを含んで成り、該非拮抗的定率モル比の範囲は(イリノテカン：フロクスウリジンが) 1 : 1 である医薬組成物であって、

前記非拮抗的定率モル比(のイリノテカン及びフロクスウリジン)は、対象者の癌を治療する方法で(前記医薬組成物を)使用するために、投与した後、血漿中で少なくとも 4 時間維持されるようにリポソーム中に被包化されており、

ここで、前記方法は、30 分間から 3 時間で実行される、前記対象者に対する前記医薬組成物の 1 投与ないし回(dose)の静脈投与を含み、ここで、各投与は 0.0003 モル/m²/ドース以下の前記フロクスウリジンを含んでおり、前記フロクスウリジンは 0.0006 モル/m²/月を超えないレベルで投与され、

前記癌が、進行固形腫瘍であり、該進行固形腫瘍が、胃の腫瘍、腎臓腫瘍、乳房腫瘍、結腸腫瘍、食道腫瘍、前立腺腫瘍、脾臓腫瘍、卵巣腫瘍、骨肉種、又は蝶形骨洞腫瘍であることを特徴とする、医薬組成物。

(形態 2)

前記医薬組成物の前記各投与は 90 分間で投与される、形態 1 に記載の医薬組成物。

(形態 3)

前記非拮抗的定率モル比は少なくとも 8 時間維持される、形態 1 又は 2 に記載の医薬組成物。

【図面の簡単な説明】

【0074】

【図1】患者におけるCPX-1の抗腫瘍活性を示す。

【図2】リポソーム被包化イリノテカン及びフロクスウリジンの投与後における血漿中のイリノテカン：フロクスウリジンの持続する定率モル比を示す。A．30 - 270単位/m²のCPX-1の点滴静注後から24時間後までの血漿中イリノテカン及びフロクスウリジンのモル比を示す（濃度はLC/MS/MSによって決定した；各線は1人の患者を表す；N=26）。B．210単位/m²のCPX-1の点滴静注後の血漿中の、経時的な血漿比として表したイリノテカン及びフロクスウリジンのモル比を示す（濃度はLC/MS/MSによって決定した；各線は1人の患者を表す；N=6）。

【図1】

CPX-1フェーズI

患者番号	用量 (単位/m ²)	原発巣	最高応答	症状の進行を 伴わない生存 (ヶ月)	全体的生存 (ヶ月)
02-002	30	胃	進行的症状	1.6	1.6
02-001	30	腎	進行的症状	1.8	12.7
01-001	30	乳房	安定的症状	3.6	15.2
01-002	30	乳房	安定的症状	3.6	6.9
01-004	60	結腸	進行的症状	0.8	3.5
01-005	60	食道	進行的症状	1.5	1.5
01-003	60	前立腺	安定的症状	3.5	8.9
02-003	60	胃	安定的症状	5.3	18.3+
02-004	100	結腸	安定的症状	3.5	16.7+
01-006	100	脾	安定的症状	3.4	8.7
01-007	100	卵巣	安定的症状	16.4+	16.4+
02-005	100	結腸	安定的症状	12.0	16.2+
01-010	150	卵巣	安定的症状	1.9 ^{a,b}	13.9 ^{a,b}
02-006	150	肉腫	安定的症状	4.2 ^{a,b}	8.4
01-008	150	NSCLC	PR	6.3	8.7
02-007	150	結腸	PR	5.6	7.7
02-008	210	脾	安定的症状	7.2	12.5+
02-009	210	脾	進行的症状	1.8	12.3+
01-011	210	結腸	安定的症状	3.8	5.7
01-012	210	結腸	安定的症状	8.0	11.8+
02-012	210	結腸	進行的症状	1.9	3.1
01-016	210	骨肉腫	安定的症状	3.2	3.6
02-010	270	結腸	N/A ^a	N/A	3.2
02-011	270	蝶形骨洞	安定的症状	7.9	10.2+
01-014	270	食道	N/A ^a	N/A	0.4
01-015	270	卵巣	N/A ^a	N/A ^a	10.2+
01-017	210	結腸	安定的症状	5.6	7.2+
02-013	210	結腸	安定的症状	7.0+	7.0+
02-014	210	結腸	安定的症状	5.4	5.6+
02-015	210	結腸	安定的症状	3.8+	3.8+
02-016	210	結腸	安定的症状	2.9+	2.9+
01-018	210	結腸	安定的症状	2.9+	2.9+
01-019	210	結腸	進行的症状	2.0	2.6+

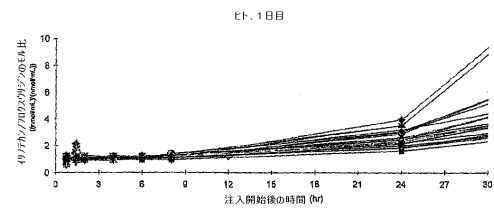
^a 最終的判定は確認されていない

^b 患者は同意を撤回した；PFSは削除

^c 患者は症状の判定前に撤退した

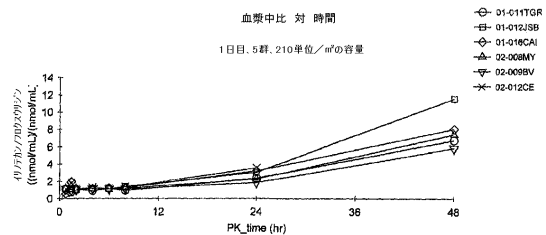
【図2】

A.



CPX-1の30-270単位/m²を点滴静注した後の患者血漿中のイリノテカン及びフロクスウリジンのモル比（濃度はLC/MS/MSによって決定；各線は1人の患者を示す。N=26）

B.



CPX-1の210単位/m²を点滴静注した後の患者血漿中のイリノテカン及びフロクスウリジンのモル比（濃度はLC/MS/MSによって決定；各線は1人の患者を示す。N=6）

フロントページの続き

- (72)発明者 スウェンソン、クリスティン
アメリカ合衆国、08550 ニュー ジャージー、プリンストン ジャンクション、リード ド
ライブ ノース 14
- (72)発明者 ジャノフ、アンドリュー
アメリカ合衆国、19067 ペンシルベニア、ヤードリー、カウンテス ドライブ 560
- (72)発明者 レッドマン、ジョン
アメリカ合衆国、08540 ニュー ジャージー、プリンストン、カレッジ ロード イースト
303B

合議体

審判長 内田 淳子

審判官 淵野 留香

審判官 辰己 雅夫

- (56)参考文献 特表2005-508920(JP,A)
国際公開第2004/087115(WO,A2)
Cancer Research(1988),48,2933-2937
Seminars in Oncology(2003),30(3),Suppl6,68-
77
Chinese journal of oncology(2004),26(10),63
8-640
Journal of Clinical Oncology(1999),17(5),14
25-1434
癌と化学療法(1989),16(2),199-206

- (58)調査した分野(Int.Cl.,DB名)

A61K31/00-47/48

JSTPLUS/JMEDPLUS/7580(JDreamIII)

MEDLINE/CA/EMBASE/BIOSIS(STN)