

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2016-528217

(P2016-528217A)

(43) 公表日 平成28年9月15日(2016.9.15)

(51) Int.Cl.

A61K 31/337 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/337
A 61 P 1/18
A 61 P 43/00
A 61 P 35/00
A 61 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 076
4 C 084
4 C 086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-529868 (P2016-529868)
(86) (22) 出願日 平成26年7月23日 (2014.7.23)
(85) 翻訳文提出日 平成28年3月9日 (2016.3.9)
(86) 國際出願番号 PCT/US2014/047885
(87) 國際公開番号 WO2015/013448
(87) 國際公開日 平成27年1月29日 (2015.1.29)
(31) 優先権主張番号 61/859,152
(32) 優先日 平成25年7月26日 (2013.7.26)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 61/887,873
(32) 優先日 平成25年10月7日 (2013.10.7)
(33) 優先権主張国 米国(US)
(31) 優先権主張番号 61/994,295
(32) 優先日 平成26年5月16日 (2014.5.16)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 514153137
スレッショルド ファーマシューティカル
ズ、インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
80 サウス サンフランシスコ、スイ
ト 300, ハーバー ウェイ 170
(71) 出願人 307043050
メルク パテント ゲーエムベーハー
ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット 6
4293 フランクフルター ストラッセ
250
(74) 代理人 100095832
弁理士 細田 芳徳

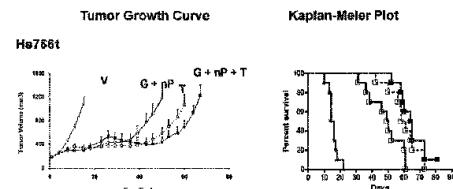
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】低酸素活性化プロドラッグおよびタキサンの組合せを用いた肺臓癌の治療

(57) 【要約】

TH-302などの低酸素活性化プロドラッグ、nab-パクリタキセルなどのタキサン、およびゲムシタビンなどの又クレオシドアナログ化学療法剤の組合せ投与は、肺臓癌を含む癌の治療に効果的である。

Figure 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

膵臓癌の治療における同時使用または連続使用のための、低酸素活性化プロドラッグおよびタキサンを含む薬剤の組合せ。

【請求項 2】

ヌクレオシドアナログ化学療法剤をさらに含む、請求項 1 記載の組合せ。

【請求項 3】

低酸素活性化プロドラッグおよびタキサンを含む薬剤の有効な組合せを同時に、または連続的に投与する工程を含む、膵臓癌を治療する方法。

【請求項 4】

ヌクレオシドアナログ化学療法剤を投与する工程をさらに含む、請求項 3 記載の方法。

【請求項 5】

ヌクレオシドアナログではなく低酸素活性化プロドラッグおよびタキサンを投与する工程を含む、請求項 3 記載の方法。

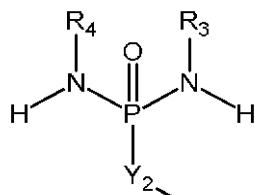
【請求項 6】

癌の治療のための医薬又は医薬組合せの製造における、低酸素活性化プロドラッグ、タキサン、および任意にヌクレオシドアナログ化学療法剤の使用。

【請求項 7】

低酸素活性化プロドラッグが、式(I)：

【化 1】

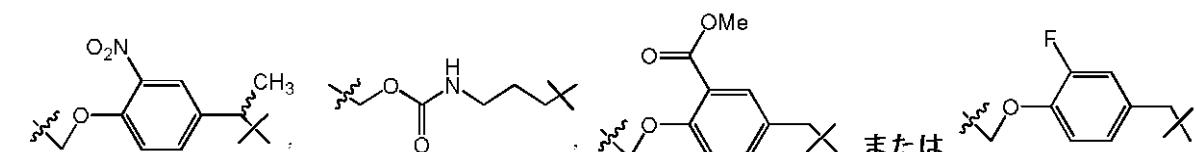
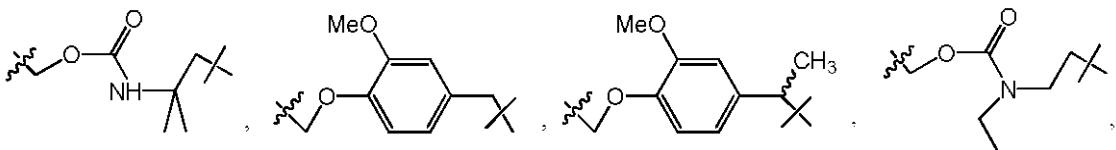


(I)

(式中、Y₂は、O、S、NR₆、NCOR₆またはNSO₂R₆であり；

ここで、R₆は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；R₃およびR₄は、独立して、2-ハロアルキル、2-アルキルスルホニルオキシアルキル、2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキル、2-アリールスルホニルオキシアルキルおよび2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキルから選択され；R₁は、式L-Z₃を有し；ここで、Lは、C(Z₁)₂であり；各Z₁は、独立して、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₁-C₆アシル、C₁-C₆ヘテロアシル、アロイルもしくはヘテロアロイルであるか；またはLは：

【化 2】



10

20

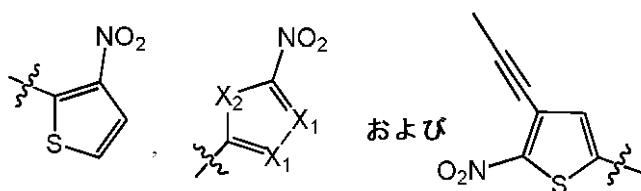
30

40

50

であり、Z₃は：

【化3】



から選択される式を有する生体還元性基であり；

ここで、各X₁は、独立して、NまたはCR₈であり；X₂は、NR₇、SまたはOであり；各R₇は、独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；R₈は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、CHF₂、CF₃、CO₂H、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、アリール、CON(R₇)₂、C₁-C₆アシル、C₁-C₆ヘテロアシル、アロイルまたはヘテロアロイルである)の構造、またはその薬学的に許容され得る塩を有する、前記請求項いずれか記載の組合せ、方法または使用。

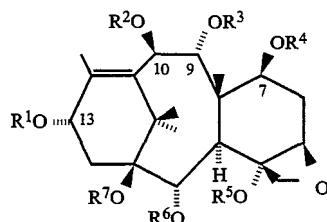
【請求項8】

低酸素活性化プロドラッグがTH-302である、請求項7記載の組合せ、方法または使用。

【請求項9】

タキサンが、式II：

【化4】



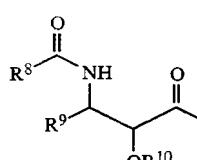
(II)

30

(式(II)中のR₂、R₄、R₅およびR₇は、独立して、水素、アルキル、アルカノイルまたはアミノアルカノイルであり；式(II)中のR₃は、水素、アルキルまたはアミノアルカノイルであり；式(II)中のR₆は、水素、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイルまたはフェニルカルボニル(--C(O)-フェニル)であり；

ここで、R₁は、以下の構造：

【化5】



40

を有し、

ここでR₈は、水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、フェノキシまたは置換フェノキシであり；R₉は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、フェニルまたは置換フェニルであり；R₁₀は、水素、アルカノイル、置換アルカノイルまたはアミノアルカノイルである)

の化学構造を有する9-ジヒドロタキソールアナログである、前記請求項いずれか記載の組合せ、方法または使用。

50

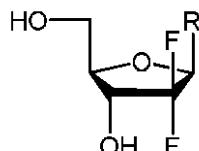
【請求項 10】

タキサンがパクリタキセルまたはnab-パクリタキセルである、請求項 9 記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 11】

薬剤の組合せが、式III：

【化 6】



10

(III)

(式中、Rは、化合物がヌクレオシドアナログを模倣し得、かつDNA生合成に関連する酵素反応を阻害し得るように選択される、窒素含有単環式または複素環式の芳香族化合物である)

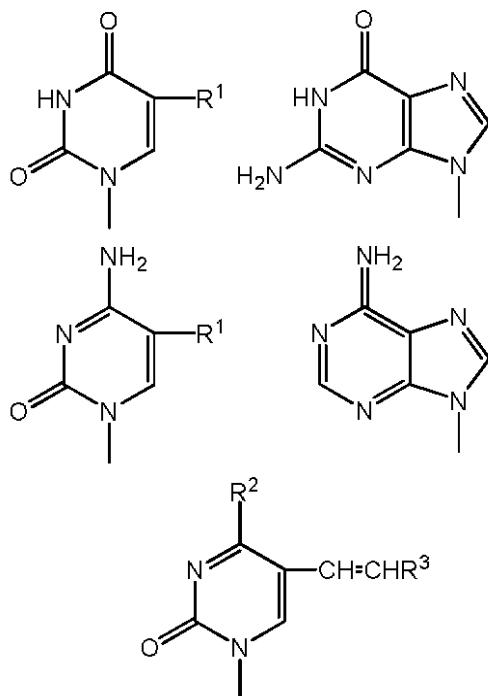
の化学構造を有するヌクレオシドアナログ化学療法剤を含む、前記請求項いずれか記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 12】

20

Rが、以下：

【化 7】



30

40

(式中、R₁は、水素、メチル、ブロモ、フルオロ、クロロまたはヨードであり；R₂は、ヒドロキシであり；R₃は、水素、ブロモ、クロロまたはヨードである)

から選択される、請求項 11 記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 13】

ヌクレオシドアナログ化学療法剤がゲムシタビンである、請求項 11 記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 14】

低酸素活性化プロドラッグが、タキサンの少なくとも約30分前に投与される、請求項 1 ~ 13 いずれか記載の組合せ、方法または使用。

50

【請求項 1 5】

低酸素活性化プロドラッグが、ヌクレオシドアナログ化学療法剤の少なくとも約30分前に投与される、請求項1～13いずれか記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 1 6】

低酸素活性化プロドラッグ、タキサン、および任意にヌクレオシドアナログ化学療法剤が、複数のサイクルで投与され、該複数のサイクルのそれぞれが、前記薬物のそれぞれを、少なくとも1週間に1回を連続3週間にわたり連続的に投与し、次いで前記薬物のいずれも1週間投与しないことを含む、請求項14または15記載の組合せ、方法または使用。

【請求項 1 7】

低酸素活性化プロドラッグがTH-302であり、タキサンがnab-パクリタキセルであり、ヌクレオシドアナログがゲムシタビンである、前記請求項いずれか記載の組合せ、方法または使用。

10

【請求項 1 8】

癌が膵管腺癌である、前記請求項いずれか記載の組合せ、方法または使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】****関連出願**

この出願は、2013年7月26日に出願された米国仮特許出願61/859,152、2013年10月7日に出願された米国仮特許出願61/887,873、および2014年5月16日に出願された米国仮特許出願61/994,295の優先権を主張する。本明細書において、優先権出願は、全ての目的のためにそれらの全体において参照により援用される。

20

【0 0 0 2】**発明の分野**

発明は、概ね生物学、化学、医学、分子生物学、毒物学および薬学の分野に関する。より具体的に、発明は、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグ、nab-パクリタキセルなどのタキサン、および任意にゲムシタビンなどのヌクレオシド化学療法剤の組合せにより癌を治療する方法を提供する。

【背景技術】**【0 0 0 3】**

30

発明の背景

膵臓癌は、膵臓起源の形質転換した細胞を含む悪性新生物である。これらの腫瘍の約95%は、膵臓外分泌細胞由来の腺癌(光学顕微鏡検査において腺状の構造を示す腫瘍)である。

【0 0 0 4】

膵臓癌は、米国において癌関連死の4番目の一般的な原因であり、世界中では8番目である(Hariharan et al., HPB (Oxford). 2008; 10(1): 58-62)。初期膵臓癌はしばしば発症しないが、後期では、症状は通常非特異的でかつ変化している。このため、膵臓癌はしばしば進行するまで診断されない。膵臓癌は非常に乏しい予後を有し局所疾患では、5年生存率は約20%であり、まとめて個体の80%より多くを表す局所的に進行した疾患および転移性疾患について、生存期間の中央値は、それぞれ約10か月および約6か月である(国立癌研究所; Wikipedia)。

40

【0 0 0 5】

腫瘍はしばしば、化学療法および放射線療法に抵抗性であることが知られている高度に低酸素な下位領域からなる。低酸素活性化プロドラッグで低酸素領域を標的化することは、医薬開発の緊急の分野である。化学名(2-プロモエチル)([(2-プロモエチル)アミノ][(2-ニトロ-3-メチルイミダゾール-4-イル)メトキシ]ホスホリル)アミンで知られるTH-302は、膵臓癌を含む癌の治療のためにThreshold Pharmaceuticals, Inc.により開発されている低酸素活性化薬物である。癌患者への投与後、TH-302は、そのニトロイミダゾール基で還元され、低酸素条件下で選択的にDNAビス-アルキル化剤プロモ-イソホスホルアミド

50

マスター(Dr-IPM)を放出する。それぞれ本明細書においてそれらの全体において全ての目的のために参照により援用されるPCT特許公開公報WO 07/002931、WO 08/083101、WO 10/048330、WO 12/006032、WO 12/009288、WO 12/135757、WO 12/142520、WO 13/096684、WO 13/096687およびWO 13/126539参照。

【0006】

膵管腺癌(PDAC)における無作為化フェーズ2臨床試験により、ゲムシタビン(GEM)へのTH-302の追加 対 GEM単独から、進行なしの生存の有意な増加が示されている(Borad et al., AAR Annual Meeting 2012, Abstract LB.-121; Cancer Research: Volume 72, Issue 8, Supplement 1)。膵臓癌を有する患者についての悲惨な予後のために、状態の医薬的管理のさらなる進歩が必要である。

10

【発明の概要】

【0007】

発明の概要

この発明は、癌を治療するための医薬および技術を提供し、特に、該発明は、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグ、限定されないがパクリタキセルおよびnab-パクリタキセルなどのタキサン、ならびに任意にゲムシタビンなどのヌクレオシドアナログ化学療法剤の組合せの投与による、癌を治療するための方法および医薬製剤を提供する。一緒に使用する場合、これらの3つの薬物はより効果的になり得、これらの薬物のいずれか単独またはヌクレオシドアナログのみと併用されるタキサンと同程度に許容され得る。いくつかの態様において、TH-302とnab-パクリタキセルなどのタキサンとの組み合わせは、副作用プロフィールの低減とともに3つの薬物をまとめたものまたはnab-パクリタキセルとゲムシタビンとを併用したものと実質的に同じ有効性を有し得るので、ゲムシタビンなどのヌクレオシドアナログは共投与されない。この発明により提供される薬物組合せは、限定されないが膵臓癌などの固形腫瘍癌を含む癌の治療に有効である。

20

【0008】

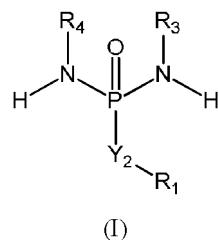
したがって、この発明の一局面は、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグおよびnab-パクリタキセルなどのタンパク質結合パクリタキセルをヌクレオシドアナログ化学療法剤ありまたはなしで含む薬剤の組合せを癌患者に投与する、癌を治療するための方法および医薬製剤に関する。該薬物組合せは、癌の治療において同時使用または連続使用に使用され得る。該発明の別の局面は、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグおよびnab-パクリタキセルなどのタンパク質結合パクリタキセルをヌクレオシドアナログ化学療法剤ありまたはなしで含む薬剤の有効な組合せを投与することにより癌を治療する方法である。該発明のさらなる局面は、癌の治療のための医薬または医薬組合せの製造における、ゲムシタビンなどのヌクレオシド化学療法剤ありまたはなしの、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグおよびnab-パクリタキセルなどのタンパク質結合パクリタキセルの使用である。

30

【0009】

この目的に使用され得る適切な低酸素活性化プロドラッグとしては、本開示の以下に、より詳細に記載される式(I)

【化1】



40

の構造を有するものが挙げられる。例示的な低酸素活性化プロドラッグは、低酸素活性化プロドラッグTH-302およびTH-281である。

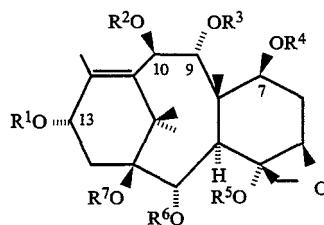
【0010】

この目的に使用され得る適切なタキサンとしては、本開示の以下に、より詳細に記載さ

50

れる式(II)

【化2】



(II)

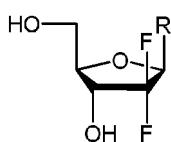
10

の構造を有するものが挙げられる。例示的なタキサンとしては、タキサンパクリタキセルが挙げられる。該タキサンはタンパク質結合タキサンであり得るか、および/または細胞毒性を低減するかもしくは送達を向上するか他の利点を提供するように封入され得る。nab-パクリタキセルはタンパク質結合タキサンの一例である。

【0011】

使用される場合の適切なヌクレオシドアナログ化学療法剤としては、本開示の以下に、より詳細に記載される式(III)

【化3】



(III)

20

の構造を有するものが挙げられ得る。例示的なヌクレオシドアナログとしてはヌクレオシドアナログゲムシタビンが挙げられる。

【0012】

低酸素活性化プロドラッグ、タキサンおよび任意にヌクレオシドアナログは、該薬物の組合せが、限定されないが癌細胞の根絶もしくは抑制、腫瘍増殖の停止もしくは速度の遅延、平均余命、生存もしくは進行なしの生存の向上、生活の質の向上またはかかる効果の任意の組合せにより例示される臨床的に有益な結果の達成において有効となるような用量およびスケジュールで投与される。

30

【0013】

2つ以上の薬物の投与が同日に起こる場合、低酸素活性化プロドラッグは、タキサンまたはヌクレオシド化学療法剤が投与される少なくとも30分から少なくとも約2時間前に投与され得る。ヌクレオシド化学療法剤は、低酸素活性化プロドラッグの後およびタキサンの後に投与され得る。低酸素活性化プロドラッグ、タキサンおよび任意のヌクレオシドアナログ化学療法剤は、複数のサイクルで投与され得る。例示のために、それぞれのサイクルは、1つ以上の前記薬物を次々に同日に連続して投与し、1週間に1回を3週間連続して、次いで1週間前記薬物を投与しないことを含み得る。

40

【0014】

一態様において、低酸素活性化プロドラッグはTH-302であり、28日サイクルの1、8および15日目に30分かけて静脈内注入として170mg/m² ~ 340mg/m²の範囲の用量で投与され、タキサンはnab-パクリタキセルであり、28日サイクルごとの1、8および15日目に30分かけて静脈内注入として100mg/m² ~ 125mg/m²の範囲の用量で投与され、ヌクレオシドアナログはゲムシタビンであり、28日サイクルごとの1、8および15日目に800mg/m² ~ 1000mg/m²の範囲の用量で投与される。該治療サイクルは、治癒、または進行性疾患もしくは耐えられない毒性の徵候まで継続され得る。ある態様において、タキサンはnab-パクリタキセルであ

50

り、および/またはヌクレオシドアナログはゲムシタビンである。これらの薬物は、米国食品医薬品局(FDA)または他の規制団体により承認される用量およびスケジュールで案内される用量およびスケジュールで投与され、この発明の2または3薬物組合せの一部として経験的な最適化に供される。

【0015】

この発明が適用され得る例示的な条件としては、膵臓癌、特に膵管腺癌(PDAC)が挙げられる。この発明の薬物組合せは、実質的に同じ条件を有するが該発明の組合せでは治療されないヒト患者と比較して、少なくとも30日以上、少なくとも60日以上または120日以上のヒト患者における余命の中央値の増加を生じ得る。

【0016】

該発明の他の局面は、以下の記載から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0017】

【図1】図1は、以下の実施例1に記載される異なる薬物治療養生法(regimen)で治療したHs766t、MIA PaCa-2、PANC-1およびBxPC-3ヒトPDAC異種移植片モデルにおける腫瘍増殖曲線およびカプラン-マイヤープロットを示す。簡潔に、異なる動物群は、ビヒクル対照(V)；TH-302(T)単一療法；ゲムシタビン(G)およびnab-パクリタキセル(nP)組合せ療法；またはゲムシタビン、nab-パクリタキセルおよびTH-302組合せ療法で治療した。

【図2】図2は、実施例1に記載されるPANC-1腫瘍保持ヌードマウスおよびCD-1免疫適格(immunocompetent)マウスにおける血液学的試験の結果を示す。

【図3】図3は、実施例1に記載されるCD-1免疫適格マウスにおける肝臓機能についての血液化学試験の結果を示す。

【図4】図4は、実施例1に記載されるPANC-1腫瘍保持ヌードマウスにおける組織学、免疫組織化学染色またはインサイチュアッセイによる薬物動態学的バイオマーカーのパネルの変化の結果を示す。

【図5】図5は、実施例1に記載されるCD-1免疫適格マウスにおけるフォンフレーニューロパシアッセイの結果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0018】

詳細な説明

薬物組み合わせまたは薬物カクテルは、しばしば癌の治療に使用される。しかし、2つ以上の薬物を組み合わせた効果は単一療法、すなわち1つまたは他の薬物自体の使用よりも特に良好とはならないことがある。薬物は、有効性を低下するか、望ましくない副作用を増加するか、またはそうでなければ患者に対して治療的ではないように相互作用することがある。

【0019】

この発明は、TH-302などの低酸素活性化プロドラッグ、ならびにパクリタキセルおよびnab-パクリタキセルなどのタキサン、ならびに任意にゲムシタビンなどのヌクレオシド化学療法剤が、膵臓癌などの悪性状態の治療において一緒にになって特に良好に作用するという発見に基づく。この発明の2つおよび3つの薬物組合せは、腫瘍増殖を実質的に抑制し、癌を有する動物モデルの生存を高め、ヒトの治療において同様の有益性を有することが期待される。該発明の薬物組合せにより提供される有益性は、多くの患者について、薬物単独またはnab-パクリタキセルとゲムシタビンの組合せのいずれかにより提供される有益性および予想され得る有益性を超える。ゲムシタビンは、長年にわたり膵臓癌を治療するためのケアの標準であったが、近年では、フェーズ3試験により、ゲムシタビンとnab-パクリタキセルとの組合せ療法が、主に好中球減少症およびニューロパシーに関連する治療関連有害事象を伴い、ゲムシタビン単一療法と比較して全体的な生存を延長させる(8.7対6.6か月の中央値)ことが示された。最近、FDAは、転移性PDAC治療のためにnab-パクリタキセルと組み合わせたゲムシタビンを承認した。本発明は、この致死的な疾患の治療に有意な進歩をもたらす。

10

20

30

40

50

【0020】

いくつかの患者において、タキサンと組み合わせた低酸素活性化プロドラッグの投与は有効であり得るので、スクレオシド化学療法剤の追加が不要である。該発明により提供されるこの2つの薬物の組合せはまた、該発明により提供される3つの薬物の組合せよりも、いくらかの患者に対してより許容可能であり得る。

【0021】

本明細書に記載される薬物組合せの使用は、癌の管理および治療において重大な進歩を示す。

【0022】

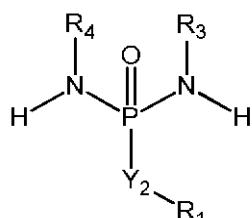
I. 低酸素活性化プロドラッグ

この発明における使用に適切なものは、不活性であるかまたは活性形態よりも活性が低いが、生理学的に酸素供給を伴う正常組織に比べて低酸素である腫瘍部位またはその周囲においてインピボで活性形態に変換される任意の低酸素活性化プロドラッグである。これらの薬物は典型的に、1つ以上の生体還元性基を含む。該製剤およびモデル低酸素活性化プロドラッグの使用は、それぞれが本明細書において参照により援用されるWO 04/087075、WO 00/064864、WO 07/002931およびWO 08/083101、ならびにUS 2005/0256191、US 2007/0032455およびUS 2009/0136521に記載される。

【0023】

この発明は、DNAビス-アルキル化剤活性を有するプロモ-イソホスホルアミドマスター(Dr-IPM)と同じクラスの低酸素活性化プロドラッグを用いて実施され得る。かかる化合物は、式I：

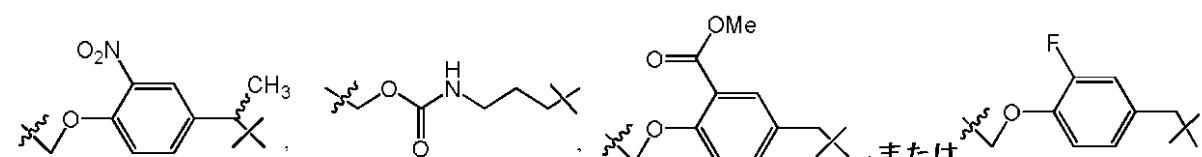
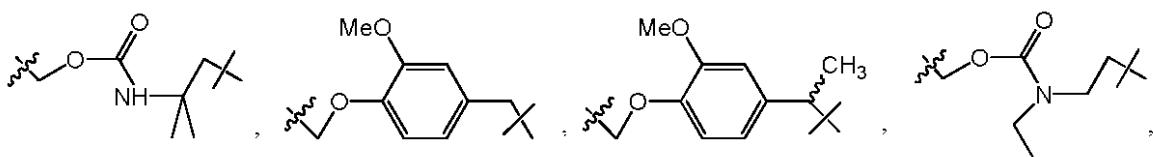
【化4】



(I)

(式中、Y₂は、O、S、NR₆、NCOR₆またはNSO₂R₆であり、ここでR₆は、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリールまたはヘテロアリールであり；R₃およびR₄は独立して、2-ハロアルキル、2-アルキルスルホニルオキシアルキル、2-ヘテロアルキルスルホニルオキシアルキル、2-アリールスルホニルオキシアルキルおよび2-ヘテロアルキル-スルホニルオキシアルキルからなる群より選択され；R₁は、式L-Z₃を有し；Lは、C(Z₁)₂であり；各Z₁は独立して、水素、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、アリール、ヘテロアリール、C₃-C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、C₁-C₆アシル、C₁-C₆ヘテロアシル、アロイルもしくはヘテロアロイルであるか；またはLは：

【化5】



10

20

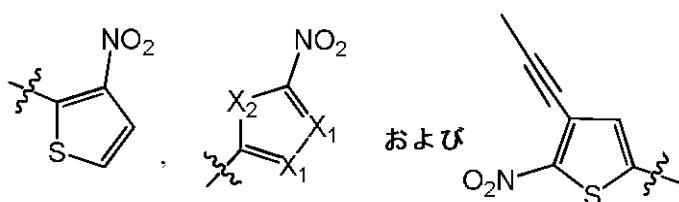
30

40

50

であり；
Z₃は：

【化6】



からなる群より選択される式を有する生体還元性基であり、ここで、各X₁は独立して、NまたはCR₈であり；X₂は、NR₇、SまたはOであり；各R₇は、独立して、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₃-C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり；R₈は、独立して、水素、ハロゲン、シアノ、CHF₂、CF₃、CO₂H、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ヘテロアルキル、C₁-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆ジアルキルアミノ、アリール、CON(R₇)₂、C₁-C₆アシル、C₁-C₆ヘテロアシル、アロイルまたはヘテロアロイルである)

10

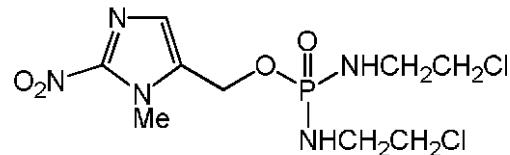
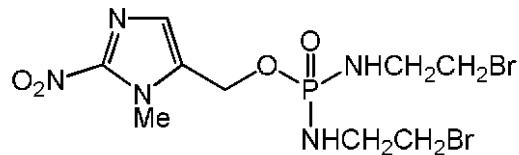
に示される構造を有し得るか、またはその薬学的に許容され得る塩である。

【0024】

代表的なものは、それぞれ以下の構造：

【化7】

20



30

を有するTH-302およびTH-281である。TH-302およびTH-281は、低酸素腫瘍部位またはその周囲で、インビボにおいて低酸素条件下で選択的に細胞傷害性薬剤に変換する。

【0025】

本明細書において使用する場合、化合物TH-302およびTH-281についての参照は、式Iに示される構造を有する化合物の一般的なクラスについての例示のためのものである。明白に特定の化合物に限定されなければ、TH-302またはTH-281に関して記載される該発明の種々の局面は、使用者の裁量で、TH-302もしくはTH-281を交換可能に使用するかまたは式Iの構造を有する他の低酸素活性化プロドラッグを使用する実施に重点が置かれ得る。

【0026】

しかしながら、種々の態様において、低酸素活性化プロドラッグはTH-302であり、これは約170mg/m²～約670mg/m²の毎日用量で投与される。この範囲内のTH-302の適切な投与スケジュールは、以下

- ・3週間毎に670mg/m²で一回；
- ・21日サイクルの1および8日目に170、240、300、340、400または480mg/m²；
- ・21日サイクルの1、8および15日目に(すなわち毎週1週間に1回)240、340、480または575mg/m²；
- ・21日サイクルの1、4、8および11日目に240～480mg/m²；
- ・21日サイクルの1～5日目に460mg/m²；
- ・28日サイクルの1、8および15日目に170～340mg/m²または240～575mg/m²；および

40

50

・28日サイクルの8、15および22日目に240～575mg/m²、例えば480mg/m²、2週間毎に240～670mg/m²を1回を含む。

【0027】

上記スケジュールのそれぞれは、治療の「サイクル」とみなされ得る。患者は一般的に、治療の1サイクルより多くを受けるが、各治療サイクルの間に少なくとも1日、より一般的には1週間以上の休息があつてもよい。一般的に、式Iの他の化合物は、上記スケジュールおよび量に従って投与され、ここでその化合物の量は、TH-302に対してどの程度活性であるかを反映するように調整される。

【0028】

II. タキサン

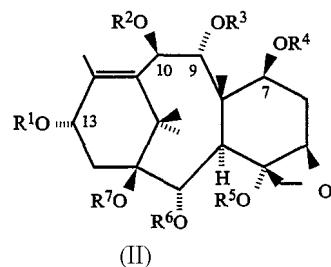
タキサンは、イチイ属(イチイ属(yew))の植物により産生されるジテルペンならびに化学的に合成される同等物およびアナログを含む化合物のファミリーである。現在の臨床的使用における例としては、パクリタキセル(Taxol(登録商標))およびドセタキセル(Taxotere(登録商標))が挙げられる。タキサン群の薬物の活性の主な機構は、微小管内のGDP結合チューブリンを安定化して、それにより有糸分裂を阻害する紡錘体毒物として作用することによる微小管機能の破壊であると考えられる。

【0029】

この発明で使用され得るタキサンとしては、式II：

【化8】

10

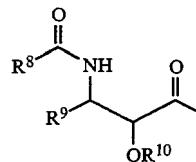


20

の化学構造を一般的に有する9-ジヒドロタクソールアナログが挙げられる。式(II)中のR₂、R₄、R₅およびR₇は、独立して、水素、アルキル、アルカノイルまたはアミノアルカノイルである。式(II)中のR₃は、水素、アルキルまたはアミノアルカノイルである。式(II)中のR₆は、水素、アルキル、アルカノイル、アミノアルカノイルまたはフェニルカルボニル(--C(=O)-フェニル)である。R₁は、以下の構造：

30

【化9】



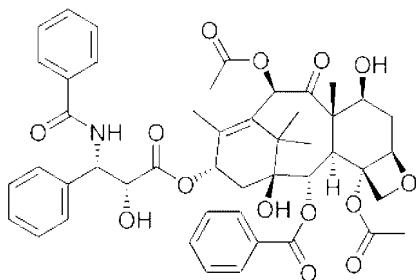
40

を有し、式中R₈は、水素、アルキル、フェニル、置換フェニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、フェノキシまたは置換フェノキシであり；R₉は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシアルキル、アミノアルキル、フェニルまたは置換フェニルであり；R₁₀は、水素、アルカノイル、置換アルカノイルまたはアミノアルカノイルである。参照により本明細書に援用される米国特許第5,352,806号参照。

【0030】

例示的なタキサンとしては、以下の構造

【化10】



を有するパクリタキセルが挙げられる。パクリタキセルは、肺、卵巣、乳房、頭部および頸部の癌、ならびに進行した形態のカポジ肉腫を有する患者を治療するため、ならびに再狭窄を予防するために使用されている。 10

【0031】

投与を容易にするため、安定性を向上させるためおよび/または望ましくない毒性を低減するために、タキサン類の化合物は、本明細書において参照により援用される米国特許第5,439,686号に記載されるように、架橋ポリマーに結合し得るかまたは微小封入され得る。該活性薬剤は、ポリマー外被内に実質的に全てが含まれ得る(好ましくは最も大きな断面寸法が約10ミクロン以下である)。該外被は、実質的にジスルフィド結合により架橋される生体適合性ポリマーを含む。薬学的に活性な薬剤を生体適合性の水性液中の外被に懸濁する。この目的に適切な生体適合性ポリマーは、アルブミンなどの約10~100kDaの分子量を有するヒトまたは他の非免疫原性タンパク質である。 20

【0032】

米国食品医薬品局(FDA)は、再発性または転移した乳癌の治療における使用のために、パクリタキセルアルブミン結合粒子(nab-パクリタキセルと称し、商品名Abraxane(登録商標)で市販される)を承認している。nab-パクリタキセルはまた、治療用外科手術または放射線療法の候補ではない局所的に進行したかまたは転移性の非小細胞肺癌(NSCLC)患者を治療するために承認される。nab-パクリタキセルは、転移性肺管腺癌を治療するためのゲムシタビンと組み合わせても承認される。

【0033】

この発明の一般的な記載において使用される場合、化合物「パクリタキセル」または「nab-パクリタキセル」についての参考は、式IIに示される構造を有し、任意に生体ポリマーまたはアルブミンなどのタンパク質に結合または封入される化合物の一般的なクラスの例示目的のためのものである。明白に特定の化合物に限定されなければ、パクリタキセルまたはnab-パクリタキセルを参考して検討される発明の種々の局面は、使用者の裁量で、式IIの構造を有する薬物を使用した実施に重点が置かれ得る。任意のタキサンは、該発明の方法による任意のFDA承認用量で使用され得るが、種々の態様において、タキサンは、28日サイクルごとの1、8および15日目に30分かけて静脈注入として100mg/m²~125mg/m²の範囲の用量で投与されるnab-パクリタキセルである。 30

【0034】

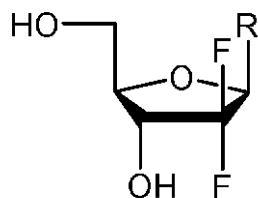
III. ヌクレオシドアナログおよび他の化学療法剤

該発明により低酸素活性化プロドラッグおよびタキサンと組み合わせて使用され得る治療剤としてはヌクレオシドアナログが挙げられる。ヌクレオシドアナログは、DNA複製を妨害するように設計される。例えば、いくつかのヌクレオシドアナログは、有糸分裂の過程でDNA合成に取り込まれるが、その後複製DNAの伸長を妨げる。該ヌクレオシドアナログはまた、リボヌクレオチドレダクターゼ(RNR)に不可逆的に結合して阻害し、デオキシヌクレオチドの合成を妨げるかまたは低減し得る。 40

【0035】

式III

【化11】

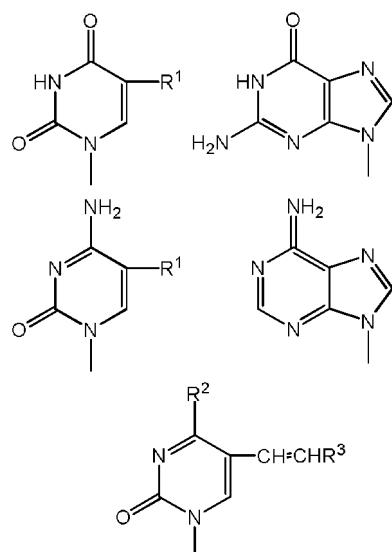


(III)

10

に示される構造を有する化学療法剤は、薬物のヌクレオシドアナログクラスに含まれ、ここで、Rは、ヌクレオシドを模倣し、DNA生合成に関連する酵素反応を阻害し得るように選択される窒素含有単環式または複素環式芳香族化合物である。Rは、以下：

【化12】



20

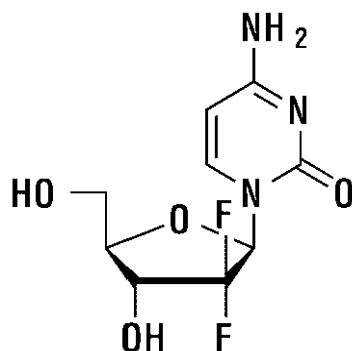
(式中、R₁は、水素、メチル、ブロモ、フルオロ、クロロまたはヨードであり；R₂は、ヒドロキシであり；R₃は、水素、ブロモ、クロロまたはヨードである)から選択され得る。参考により本明細書に援用される米国特許第4,808,614号参照。

30

【0036】

該発明による使用に適切な代表的なヌクレオシドアナログは、以下の構造：

【化13】



40

を有する化合物ゲムシタビン(商品名Gemzar(登録商標)で頒布される)である。

【0037】

ゲムシタビンは、現在、種々の癌腫、具体的には非小細胞肺癌、膵臓癌、膀胱癌および乳癌を治療するために使用されるものであり、食道癌およびリンパ腫における使用については調査中である。

50

【0038】

この発明の一般的な記載において使用する場合、化合物ゲムシタビンについての参照は、式IIIに示される構造を有する化合物の一般的なクラスの例示目的のためのものである。明白に特定の化合物に限定されなければ、ゲムシタビンを参照して検討される発明の種々の局面は、使用者の裁量で、ゲムシタビンまたは式IIIの構造を有する化学療法活性を有する他のヌクレオシドアナログを使用した実施に重点が置かれ得る。しかしながら、発明の方法の種々の態様において、化合物ゲムシタビンは、28日サイクル毎の1、8および15日目に800mg/m² ~ 1000mg/m²の範囲の用量で投与される。

【0039】

代替的に、または付加的に、この発明により癌を治療するために医薬として使用される治療的組み合わせは、治療中の患者において診断された特定の組織型および病期の癌の治療に関する薬剤のこれまでの経験を参照して選択される他の公知の化学療法剤および/または放射線を含み得る。

10

【0040】

IV. 製剤

この発明は、以下に記載されるような治療のために製造、頒布もしくは使用され得る単一医薬(2つ以上の活性な薬物を含む)、または医薬組合せの製造におけるTH-302などの式Iの化合物で例示される低酸素活性化プロドラッグ、タンパク質結合パクリタキセルなどの式IIの化合物で例示されるタキサン、および任意に式IIIの化合物で例示されるヌクレオシド化学療法剤の使用を包含する。本明細書で使用される場合「医薬組合せ」は、組み合わせて使用され、かつ共に製剤化され得るか(一緒に混合される)または別々に製剤化され得る(混合されないかそうでなければ一単位の剤型中に一緒に合わされる)2つ以上の医薬をいう。

20

【0041】

非経口注入または静脈内注入に適したTH-302またはTH-281の製剤、および本発明の実施における使用に適した、癌の治療における該製剤を投与するための方法は、WO 07/002931、WO 08/083101、WO 10/048330、WO 12/142520およびWO 13/126539に記載される。

【0042】

発明の種々の方法は、TH-302、nab-パクリタキセルおよびゲムシタビンを用いて具体的に説明されるが、該発明の他の特定の化合物、製剤および投与スケジュールは、前臨床モデルおよび臨床試験において安全性および有効性について評価され得る。かかる試験において、該発明の化合物、製剤または薬物の組合せを、標的の癌または前臨床動物モデル、例えば同じ種由来の腫瘍細胞株を使用した同種移植片もしくは異系同種移植片モデル、または免疫易感染性動物のヒト腫瘍細胞の異種移植片に対応する樹立された細胞株のインビトロ培養と組み合わせる。かかる系およびモデルを使用して、研究者は、例えば最大許容用量およびかかるモデルを使用した有意な有益治療効果に必要な用量を決定し得る。

30

【0043】

有効性および副作用のプロフィールに応じて、低酸素活性化プロドラッグ、タキサン、および任意にヌクレオシド化学療法剤は、特定の疾患または状態の治療において別々に配布され得および投与され得る。代替物は以下のとおりである：低酸素活性化プロドラッグは、投与のためにタキサンと一緒に、任意に別の製剤中のヌクレオシドアナログと一緒に合わされ得るか、またはタキサンおよびヌクレオシドアナログは、投与のために一緒に合わされ得、別の製剤中の低酸素活性化プロドラッグと一緒に投与され得るか、または低酸素活性化プロドラッグおよびヌクレオシドアナログは合わされ得、別の製剤中のタキサンと一緒に投与され得るか、または低酸素活性化プロドラッグ、タキサンおよびヌクレオシドアナログは単一の製剤中で合され得るか、または薬物は別々に製剤化されて投与され得る。

40

【0044】

該発明はまた、一緒に販売または頒布するための薬剤の種々の組合せを包含する。かかる組み合わせは任意に、キットの形態で販売および頒布される。該組合せまたはキットは

50

、TH-302などの式Iで例示される低酸素活性化プロドッグ、タンパク質封入パクリタキセルまたはnab-パクリタキセルなどの式IIで例示されるタキサン、および任意にゲムシタピンなどの式IIIで例示されるヌクレオシド化学療法剤の有効量の別々のパックを含み得る。該組み合わせまたはキットは適切に放送され、そしてそれは該発明に従った化学療法のための該組合せまたは該キットの要素の使用について臨床医に指示する記載された指示書を含み得るかまたは該指示書と一緒に販売され得る。

【0045】

V. 治療における使用

この発明は、TH-302などの式Iで例示される低酸素活性化プロドッグ、タンパク質封入パクリタキセルまたはnab-パクリタキセルなどの式IIで例示されるタキサン、および任意にゲムシタピンなどの式IIIで例示されるヌクレオシド化学療法剤の販売用および臨床用の使用を包含する。かかる組み合わせは、望ましくない細胞増殖、過剰増殖、悪性腫瘍または腫瘍形成により引き起こされ、媒介されまたは伝播される癌などの状態または疾患の予防的または治療的な処置において使用される。

10

【0046】

この発明の薬物組合せは、種々の形態の癌、特に低酸素領域を含むかまたは低酸素領域を生じることが予想される 固形腫瘍において治療的に使用され得る。例としては限定されないが、副腎、骨、脳、乳房、気管支、結腸および/または直腸、胆嚢、頭部および頸部、腎臓、咽頭、肝臓、肺、神経組織、脾臓、前立腺、副甲状腺、皮膚、胃ならびに甲状腺の癌が挙げられる。他の例としては、急性および慢性のリンパ性および顆粒球性腫瘍、腺癌、腺腫、基底細胞癌、子宮頸部形成異常およびインサイチュの癌、ユーリング肉腫、類表皮肉腫、巨大細胞腫瘍、多形グリア芽腫、毛様細胞腫瘍、小腸神経節細胞腫、過形成角膜神経腫瘍、ランゲルハンス島腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、悪性カルチノイド、悪性黒色腫、悪性過剰カルシウム血症(malignant hypercalcemia)、マルファン症候群様体質腫瘍、髄様癌、転移性皮膚癌、粘膜神経腫、骨髄腫、菌状息肉腫、神経芽腫、骨肉腫、骨原性および他の肉腫、卵巣腫瘍、褐色細胞腫、真性赤血球増加症、神経膠腫、小細胞肺腫瘍、潰瘍性および乳頭状の扁平上皮細胞癌、過形成、セミノーマ、軟組織肉腫、網膜芽腫、横紋筋肉腫、腎細胞腫瘍、局所皮膚病変、網膜細胞肉腫(veticulum cell sarcoma)、ならびにウィルムス腫瘍が挙げられる。

20

【0047】

低酸素活性化プロドッグ、タキサンおよびヌクレオシド化学療法剤は、以前の経験ならびに患者の症状および病歴を考慮して、管理臨床医の選択により、任意の有効な組合せで同時または連続して投与され得る。3つの薬物が共投与されるかまたは同日に投与される種々の態様において、低酸素活性化プロドッグが最初に投与され、第2の薬物の投与は低酸素活性化プロドッグの投与完了から少なくとも半時間(2時間、さらには4時間まで)遅れる。

30

【0048】

VI. 他の治療

該発明の治療方法は、該発明の他の治療により治療され得る副作用を生じることがある。

40

【0049】

間擦性の発疹は、会陰部、肛門の周り、腕の下および皮膚が重なる他の領域に製剤Hを適用することにより予防または治療され得る。予防的治療はTH-302投与の前(注入の15分前)に開始され得る。TH-302の注入の間に冷たいパックが鼠径領域に当てられ得る。注入後および腸運動後、desitinクリーム(最大強度)が会陰部に塗られ得る。Silvadene 1%クリームおよびトリアムシノロン(triamcinolone)0.1%クリームが罹患領域に塗られ得る。重度の症例において、発疹が消えるまで治療を中断する。同じ治療により肛門の粘膜炎が予防または治療され得るが、注入の間の寒冷療法および疼痛制御(NSAIDS、CGRP阻害剤または麻酔薬)が肛門の粘膜炎に必要とされ得る。

【0050】

50

手足皮膚反応は、1日2回の乳酸アンモニウム12%クリーム(Amlactin(登録商標))または強い加湿剤(Vaseline)または寒冷療法により予防され得る。手足皮膚反応は、1日2回の乳酸アンモニウム12%クリームおよび1日1回のクロベタゾール0.05%クリームにより治療され得る。疼痛制御も必要であり得、NSAIDS、CGRP阻害剤または麻酔剤を使用して得られ得る。

【0051】

口内粘膜炎は、注入の間の口内寒冷療法により予防または治療され得る。治療は、エリキシル(ヒドロコルチゾン(nydrocortisone)200mg、ナイスタチン2百万単位、テトラサイクリン1500mg、250ccと同等のベナドリル)を1日3回、小さじ1杯を口の中でかき回して飲み込み(swish and swallow)、そして疼痛制御(上述)することにより達成され得る。

10

【0052】

注射部位反応は、末端を持ち上げること(extremity elevation)および毎日の温湿布(warm compresses)により治療され得る。重度の症例は、創傷、可塑的外科手術および経口抗生物質を用いた治療を必要とし得る。

【0053】

色素過剰は、全ての露出した皮膚に遮光剤(SPF30)を使用することにより予防され得る。治療は、乳酸アンモニウム12%クリーム(および遮光剤の継続使用)、またはより重度の症例ではヒドロキノン4%クリームを用いて達成され得る。

【0054】

VII. 定義

20

この開示における任意の薬物または活性剤についての参照は、薬物自体の生理学的または化学療法的效果の少なくともいくつかを保持する任意および全ての異性体、立体異性体、薬学的に適合性の塩、溶媒和物および/またはそれらの医薬組成物が明確に除外されない限り、前記異性体、塩、溶媒和物および組成物を含む。任意のかかる化合物を、薬物自体の代替物として使用して、製造業者、販売業者、薬剤師、臨床医または最終的な使用者の良好な判断の選択により、有効性、許容性、送達もしくは薬物動態学または単純性(or simply)を向上し得る。

【0055】

「TH-302」および「TH-281」と称される治療剤は、上記でより詳細に記載される代表的な低酸素活性化プロドラッグである。「nab-パクリタキセル」と称される治療剤は、アルブミン粒子に結合したパクリタキセルであり、Celgeneに販売される商品名Abraxane(登録商標)で市販される。

30

【0056】

「活性剤」または「医薬(pharmaceutical)」は、所望の薬理学的效果を有する化合物である。これには記載される活性剤の薬学的に許容され得る全ての形態が含まれる。他のものが明確に記載されない限り、該発明の全ての態様は、所望の効果を有する有効成分のそれぞれの任意の1つ以上の異なる異性体、立体異性体および薬学的な塩を用いて実施され得る。

【0057】

「化学療法剤」は、患者における1つ以上の悪性腫瘍を根絶、縮小、安定化またはその増殖速度または代謝を低減するために癌患者に最初に与えられる医薬化合物である。ゲムシタビンなどのヌクレオシドアナログが含まれる。より一般的な用語「治療剤」は、化学療法剤および放射線療法を含む。

40

【0058】

「プロドラッグ」は、少なくとも1つの有益な特性または効果について、投与後、代謝されるかまたは生物学的に活性であるかもしくはより活性な薬剤へと変換される化合物である。

【0059】

「低酸素活性化プロドラッグ」は、薬物の活性形態に比べてより活性が低いかまたは不活性であり、インビボで活性化されるプロドラッグである。該プロドラッグは、1つ以上

50

の生体還元性基を含む。該用語は、還元剤および酵素により活性化されるプロドラッグを含み、該酵素は一電子転移酵素(例えばNADPHシトクロムP450レダクターゼ)および二電子転移(または水素化物転移)酵素を含む。例示的なものは、2-ニトロイミダゾール誘導低酸素活性化プロドラッグである。

【0060】

用語「患者」および「被験体」は、本開示において、癌などの状態について治療されているかまたは治療を必要とする哺乳動物をいうように使用される。該用語は、ヒト患者およびボランティア、非ヒト靈長類などの非ヒト哺乳動物、大きな動物モデルおよびげっ歯類を含む。

【0061】

患者への薬物の「投与すること(administering)」または「投与(administration)」は、医療専門家による患者への投与もしくは自己投与であり得る直接投与、および/または薬物の処方という行為であり得る間接投与をいう。例えば、患者に薬物の自己投与を指示するかもしくは患者に薬物の処方箋を提供する医師または臨床医は、患者に薬物を投与している。

【0062】

用語「用量(dose)」および「用量(dosage)」は、一度の投与についての活性剤または治療剤(1つまたは複数)の特定の量をいう。「剤型」は、治療を受けている被験体についての単位用量として封入または提供される物理的に別個の単位である。該用量は、所望の開始、許容性および治療効果を生じるように計算された活性剤の所定の量を含む。

【0063】

薬物の「治療有効量」は、患者に投与されて癌などの状態を治療する場合、該状態の活性または病理形態に関連する1つ以上の症状、兆候もしくは実験室マーカーの緩和、改善、一時的緩和または除去などの有益な効果を有する薬物の量をいう。癌患者についての所望の効果は、腫瘍増殖速度の低減、腫瘍の収縮の誘発、循環癌マーカーの低下の誘発および無増悪または全生存の向上を含み得る。

【実施例】

【0064】

実施例

以下の実施例は例示のみを意図し、特許請求される発明の範囲を限定するように解釈されるべきではない。使用される主な薬剤は、低酸素活性化薬物の代表的な種としてTH-302、タキサンの代表的な種としてnab-パクリタキセル、およびヌクレオシドアナログ化学療法剤の代表的な種としてゲムシタビンである。

【0065】

実施例1：安全性および有効性の動物モデルでの証明

以下に記載される動物試験についての投与は以下のように選択された。いくつかの現在のヒト臨床試験において、TH-302は、1週間に1回のスケジュール(QW)を3週間、1週間の休息(240または340mg/m²の用量)で与えられる。TH-302およびゲムシタビンを同日に共投与する場合、該組合せは、ゲムシタビンの2~4時間前にTH-302を与える場合よりも一般的に有効である(Liu et al., Cancer Chemother Pharmacol. 69:1487-1498, 2012)。nab-パクリタキセルは、ゲムシタビンの腫瘍内濃度を増加することが示されている(Von Hoff et al., J Clin Oncol. 29:4548-4564, 2011)。臨床フェーズ3試験(NCT00844649)において、nab-パクリタキセルを投与した後、ゲムシタビンを1週間に1回のスケジュール(QW)を3週間、1週間の休息で投与した。異種移植片モデルにおいて、ゲムシタビンは4回の3日サイクル(Q3Dx4)で、60または80mg/kgで投与される(Teicher et al., Cancer Res. 6:1016, 2000; Marriiman et al., Invest New Drugs. 14:243, 1996)。そのため、TH-302、nab-パクリタキセルおよびゲムシタビンのQ3Dx5での「同日」投与(3日毎を5回)養生法を選択した。異種移植片ヌードマウスモデルにおけるMTD(最大許容用量)試験により、75mg/kg TH-302、30mg/kg nab-パクリタキセルおよび60mg/kg ゲムシタビンの組合せのQ3Dx2は、動物の1/3においてある程度毒性であることが示された。しかしながら、50mg/kg TH-302、30mg/kg

10

20

30

40

50

g nab-パクリタキセルおよび60mg/kgゲムシタビンは非毒性であり、体重の10%以下の消失を生じた。したがって、本明細書に記載される動物試験に使用した用量は以下の通りであった：腹腔内注射(i.p.)でTH-302を50、静脈内注射(i.v.)でnab-パクリタキセルを30mg/kg、およびi.p.でゲムシタビンを60mg/kg。nab-パクリタキセルは、TH-302投与の2時間後に投与し、nab-パクリタキセルの投与の1時間後にゲムシタビン投与を行った。治療は3日毎に5回のサイクルで行った(Q3Dx5)。

【0066】

膵管腺癌(PDAC)についての異種移植片モデルを使用して動物試験を行った。樹立したヒトPDAC細胞株の皮下注射によりヌードマウスの脇腹に腫瘍を生じた。Hs766t、MIA PaCa-2、PANC-1またはBxPC-3細胞のいずれかをヌードマウスの脇腹に皮下埋め込みして、4個のPDAC異種移植片モデルを樹立した。マウスの右脇腹に、200μLの投与体積の30% Matrigel^T中5x10⁶個の細胞を皮下埋め込みした。腫瘍サイズが150mm³になった際に同様の腫瘍サイズを有するマウスをランダムに、異なる群に振り分けた。TH-302(T)、nab-パクリタキセル(nP)およびゲムシタビン(G)のQ3Dx5の養生法での「同日」投与を使用した：T、50mg/kg、i.p.；nP、30mg/kg、i.v.；およびG、60mg/kg、i.p.。食塩水処理動物をビヒクル対照(V)として用いた。G+nP+T三重組合せ療法の抗腫瘍活性を評価して、G+nP二重組合せ療法と比較した。

【0067】

図1に結果(平均±SEM)を示す。抗腫瘍活性を評価するために1000mm³の腫瘍サイズに対する腫瘍増殖抑制(TGI)および平均時間のカプラン-マイヤー解析により示されるように、G+nP+T組合せ療法は、4つ全てのモデルにおいてT単一療法またはG+nP組合せ療法と比較して高められた有効性を示した。Hs766t異種移植片モデルにおいて、nPとGを組み合わせることにより、85.2%のTGIを有するVと比較して、統計的に腫瘍増殖が阻害された。T単一療法は82.1%のTGIを生じた。T+nP+G三重組合せ療法のTGIは86.1%であった。腫瘍増殖遅延1000mm³(TGD1000)は、治療群とビヒクル対照群の間で、平均腫瘍サイズが1000mm³に達するのに必要な時間の差として決定した。T単一療法およびG+nP二重組合せ療法群のTGD1000は、それぞれ47および35日であったのに対し、G+nP+T三重組合せ療法群のTGD1000は53日であった。カプラン-マイヤープロットを使用して1000mm³のサイズに達するMTを計算し、三重組合せ療法で治療した群は64.5日のMTを示し、これは59.5日のT単一療法または49.5日のG+nP二重組合せ療法と比較して有意に長くなった(以下の表1参照)。MIA PaCa-2、PANC-1およびBxPC-3異種移植片モデルにおいて、G+nP二重組合せ療法は、より優れた抗腫瘍活性を示し、Tを加えた場合は、有効性が上昇した。試験した全ての4モデルにおいて、三重組合せ療法は、T単一療法と比較して、統計的に抗腫瘍活性を増加し、生存を延長した。4モデルのうち3モデルにおいて、三重組合せ療法は、二重組合せ療法と比較して、統計的に抗腫瘍活性を増加させ、生存を延長し、これは腫瘍増殖抑制または1000mm³まで成長する平均時間に反映された。

【0068】

4モデルのうちの3つにおいて、三重組合せ療法は、G+nP組合せ療法またはT単一療法と比べて完全寛解率(CR)を増加させた。CRは、腫瘍の消失または腫瘍サイズが試験の時点で<100mm³となることと定義された。注意すべきことに、PANC-1モデルにおいてG+nP+T組合せ療法のCR率は、T単一療法およびG+nP組合せ療法の群のそれそれぞれにおける0%および60%と比較して、100%に達した。MIA PaCa-2モデルにおいて、三重の群のCR率は、T単一療法およびG+nP二重組合せ療法の群のそれそれぞれにおける0および10%と比較して、90%であった。

【0069】

PDAC腫瘍保有動物およびCD-1免疫適格マウスの両方における治療誘導性体重(BW)消失を調べるために別のシリーズの試験を行った。体重は毎日または1週間に2回測定した。下記の表2に示されるように、T単一療法群の最大BW消失(処理前と比較した平均最大BW消失のパーセンテージ)は0であった。G+nP組合せ療法は、8試験のうち7試験で4.2～15.8%の最大BW消失を誘導し、G+nP+T組合せ療法は、より大きな体重消失を誘導しなかった。PANC-1腫瘍保有マウスにおいて行った1つの試験により、二重の群における消失なしと比較して、

10

20

30

40

50

三重組合せ療法は8.5%のBW消失を誘導したことが示された(PANC-1 #1)。この試験をPANC-1 #3に示されるように繰り返し、二重治療は11.1%のBW消失を誘導し、三重治療は12.3%のBW消失を誘導した。全体的に、PANC-1異種移植片モデルで行った3試験のうち2試験で、三重治療は二重の群に対して体重消失を強めなかった。読み出しとしてBW消失を使用して、三重組合せ療法では二重組合せ療法と比較してさらなる毒性はなかった。

【0070】

造血に対する組合せ療法の効果を決定するために、PANC-1腫瘍保有ヌードマウスおよび免疫適格CD-1マウスにおいて同じ治療を使用した。最後の治療の24時間後、動物をCO₂下で安樂死させ、心臓穿刺により血液を回収し、Hemavet 950TM血液分析機を使用して血液学的分析を行った。図2に示すように(平均±SEM)、G+nP組合せ療法またはT単一療法は、Vと比較して、好中球、リンパ球、および単球、ならびに完全白血球数(complete white blood count)(WBC)を低減した(* Vと比較してp<0.05)。G+nP組合せ療法にTを追加した場合、G+nP組合せ療法と比較して、好中球、リンパ球または単球の数にさらなる減少はなかった。G+nP+T組合せ療法は、G+nP組合せ療法と比較して、血液毒性を追加しなかった。CD-1マウスにおいて行った別の試験により、最後の治療から43日後に全ての白血球パラメーターは正常レベルに回復したことが示された。

10

【0071】

血液化学に対する組合せ治療の効果を決定するために、免疫適格CD-1マウスをV、T単一療法、G+nP二重組合せ療法またはG+nP+T三重組合せ療法で治療した。最後の治療から24時間後、動物をCO₂下で安樂死させ、心臓穿刺により血液を回収し、生化学アッセイのために血漿を得た。図3に示されるように(平均±SEM)、血漿ASTレベルは、G+nP組合せ療法後に増加したが、G+nP+T組合せ療法は肝臓機能の指標のレベルをさらに増加しなかった。Vと比較して、G+nP+T組合せ療法群においてALTレベルの有意な増加がみられたが、G+nP+T組合せ療法とG+nP組合せ療法で治療した動物の間で統計的な差は見られなかった。G+nP+T組合せ療法は、G+nP二重組合せ療法と比較して肝臓毒性を追加しなかった。

20

【0072】

発明者らは、Hs766t、MIA PaCa-2、PANC-1およびBxPC3異種移植片腫瘍を特徴づけるためにバイオマーカーのパネルを使用した。4つの腫瘍型は異なる低酸素レベル、脈管構造密度、EMT(上皮間葉変化)状態およびストロマ構成要素を示した。発明者らは、適切な低酸素レベル腫瘍モデルPANC-1を選択し、異なる治療により生じた薬物動態学的变化を調べた。腫瘍サイズが約500mm³になった時点でPANC-1腫瘍保有動物をビヒクリ、TH-302、G+nPおよびG+nP+Tで治療した。最後の治療から1日後、腫瘍を回収し、組織学および免疫組織化学マーカーのパネルで染色するために、固定し、パラフィン包埋し、切片を作製した。

30

【0073】

図4に示されるようにマッソン三色組織学染色で評価した腫瘍壊死画分は、Vで9%およびT単独で35%またはG+nPの二重の群で33%と比較して、G+nP+T三重組合せ後に64%まで有意に増加した(p<0.01)。TUNELアッセイで検出したアポトーシス細胞は癌細胞または非壊死領域のストロマ画分の両方において観察された。G+nP+T三重療法は、アポトーシス細胞の数を有意に増加させた(V、T単独およびG+nPそれぞれにおいて0.8±0.1、3±0.2、6.3±0.5と比較して、1視野当たり8±0.3、p<0.05)。H2AXフォーカス形成を使用して治療誘導DNA損傷を評価した。アポトーシスについて観察されたものと同様に、H2AX陽性細胞は、Vと比較して3つ全ての薬物治療群において増加した。T単独またはG+nPにおける19およびVにおける4未満と比較して、G+nP+T三重の群において1視野当たり31±1.3陽性細胞(p<0.05)。DNA損傷を有する細胞は、非壊死領域の低酸素画分および酸素画分の両方に均一に分布した。Ki67は細胞増殖のマーカーであり、S、G2および有糸分裂を含む細胞周期の全ての活動期を標識する。免疫染色によりKi67陽性細胞は薬物治療後に有意に減少したが、G+nP+T三重組合せの群ではより大規模に減少したことが示された(図4)。

40

【0074】

腫瘍微小環境に対する組合せ療法の効果を決定するために、腫瘍ストロマおよび低酸素を調べた。腫瘍ストロマは、細胞外マトリクスタンパク質および細胞要素で構成される。

50

そこで細胞外マトリクスの主要な部分としてコラーゲンIおよびIIIを、Picrosirius赤染色で評価した。ストロマ中の活性化された線維芽細胞は、-SMAで分析した。形態計測分析により、G+nPは、細胞外コラーゲンおよび-SMA発現を有意に低減し、G+nP+T群ではさらなる減少は観察されなかった。T単独では、Vと比較して-SMAまたはコラーゲン発現に効果を有さなかった。注意すべきことに、picrosirius赤染色により、G+nPまたはG+nP+Tの治療後、Vと比較してより薄く、乱れて組織が壊されたコラーゲンが見られた。T単独では低酸素画分は低減されなかった(HF、 $10.6 \pm 1.1\%$ 対 Vでは $12.4 \pm 2\%$)が、Tを追加すると、三重のものは、G+nP群の $7.1 \pm 1.7\%$ と比較して、 $2.5 \pm 0.5\%$ のHFで低酸素レベルを有意に低減した($p < 0.05$)。外因性ピモニダゾールと内因性CAIX陽性細胞の間に共局在は見られなかった。同様に、CA-IXは壊死細胞に見られた。これらの結果は、CA-IXはこのPDACモデルにおける低酸素のバイオマーカーではないことを示す。

10

20

【0075】
神経系に対する組合せ療法の効果を決定するために、雄CD-1マウスを無作為に、それぞれ10匹のマウスの4つの群に分けた。最初の治療の前および動物群の同一性に気付かない訓練された観察者による試験の間に、機械的痛覚過敏試験を行った。図5に示されるように、フォンフレー神経症アッセイにより、ベースラインでは、4つの群のマウスの間で、機械刺激に対する応答に差は見られなかったことが示された($p > 0.05$ 、二方向ANOVA)。しかしながら、治療開始の9日後では、G+nP組合せ療法で治療したマウスは、V対照と比較して有意な後肢機械的痛覚過敏を示した($p < 0.05$ 、二方向ANOVA)。この痛覚過敏は、37日まで持続され、16日目および23日目がピークであり($p < 0.001$ 、二方向ANOVA)、43日目で徐々にベースラインに戻った。機械的感覚過敏における同様の変化が、Vと比較してG+nP+T組合せ療法で治療したマウスにおいて経時的に観察された。G+nP+T組合せ療法治療動物とG+nP組合せ療法治療動物の間に差は見られなかった。注意すべきことに、試験した種々の時点で、Tで治療したマウスにおいて機械的痛覚過敏は検出されなかった($p > 0.05$ 、二方向ANOVA)。結果は、G+nP+Tの三重組合せ療法は、G+nP組合せ療法と比較して神経障害を追加しなかったことを示唆する。

20

【0076】
これらの試験の若干の結果を以下に表形式で示す。

【0077】

【表1】

表1. Hs766t、MIA PaCa-2、PANC-1 および BxPC-3 PDAC 異種移植片モデルにおける TH-302 単一療法、ゲムシタビンおよび nab-パクリタキセル二重、ならびにゲムシタビン、パクリタキセルおよび TH-302 三重の抗腫瘍活性の概要。

モデル	群	TGI	TGD ₁₀₀₀ (vs. ピヒクル)	終点としての	
				10の CR	TV 1000mm ³
				MT (日)	ILS
Hs766t	ピヒクル			0	15
	TH-302	82.1%*	47	0	59.5* ^a 297%
	G + nP 二重	85.2%*	35	0	49.5* 230%
MIA PaCa-2	ピヒクル			0	27
	TH-302	27%	6	0	34 26%
	G + nP 二重	107%*	23	1	57* 111%
PANC-1	ピヒクル			0	21
	TH-302	44.5%	7	0	31 48%
	G + nP 二重	107.4%*	34	6	60* 186%
BxPC-3	ピヒクル			0	16
	TH-302	43%	11	0	24 52%
	G + nP 二重	84.7%*	16	0	29* 84%
	G + nP + T 三重	86.5%* ^b	18	0	35* ^b 123%

TGI: 腫瘍増殖抑制

TGD: 腫瘍増殖遅延

CR: 完全寛解

MT: 1000mm³ の大きさに達するまでの時間の中央値

ILS: 増加された寿命

* V と比較して p<0.05

* G + nP 二重と比較して p<0.05

* T 単一療法と比較して p<0.05

【0 0 7 8】

【表2】

表2. PDAC 腫瘍保有マウスおよび CD-1 非腫瘍保有マウスにおける TH-302 単一療法、ゲムシタビンおよび nab-パクリタキセル二重、ならびにゲムシタビン、パクリタキセルおよび TH-302 三重誘導体重減少の概要。

Hs766t ヌード ♀ (n=10)	MIA PaCa-2 ヌード ♀ (n=10)	PANC-1 ヌード ♀ (n=10)	PANC-1 ヌード ♀ (n=5)	PANC-1 ヌード ♀ (n=10)	BxPC3 ヌード ♀ (n=10)	非腫瘍 CD-1 ♀ (n=6)	非腫瘍 CD-1 ♂ (n=10)
ピヒクル T	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0	0 0
G + nP 二重	13%	14.2%	0	15.8%	11.1%	9%	4.2% 5.4%
G + nP + T 三重	12.3%	13%	8.5%	16.8%	12.3%	8.2%	3% 1.7%

* 3回の異なる試験

【0 0 7 9】

実施例2：ヒトにおける有効性の証明

ヒト臨床試験を行って、安全性および許容性を示し、最大許容用量(MTD)を規定し、TH-302とゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルとの組合せの有効性を示し得る。かかる試

10

20

30

40

50

験に適切な患者には、局所的に進行しており切除不能かまたは転移性の膵臓腺癌を有する、以前に治療されていない被験体が含まれる。該試験の用量上昇部は、両被験体集団(局所的に進行しており切除不能な膵臓腺癌を有する、以前に治療していない被験体、および転移性の膵臓腺癌を有する、以前に治療していない被験体)において実施され得、MTDでのコホート拡張部は、転移性疾患を有する被験体のみを含み得る。

【0080】

実施例1に示されるように、TH-302は、免疫抑制マウスにおけるヒト腫瘍膵臓癌異種移植片において、ゲムシタビンと組み合わせたnab-パクリタキセルの腫瘍増殖遅延を著しく強化した。nab-パクリタキセルおよびゲムシタビンで治療した場合、マウスにおいて観察された体重消失は、これらのモデルにTH-302を追加することにより増加しなかった。

10

【0081】

ヒト臨床試験は、一連のバイオマーカーのいずれかの分析を含み得る。TH-302に対する感受性の増加が、BRCA1またはBRCA2における変異を有する細胞株において観察された。膵臓癌患者におけるBRCA1およびBRCA2変異の普及率は5%～19%である。したがって、試験は、適切な患者集団の同定および/または治療の経過のモニタリングに有用ないずれかのマーカーの分析のための血清、血漿および組織の試料の回収を含み得る。かかるマーカーとしては、TH-302、nab-パクリタキセルおよびゲムシタビン養生法の利益を最も受けやすい被験体を同定し得る低酸素バイオマーカー、BRCA1もしくはBRCA2遺伝子変異、または機能的に関連のあるマーカーが挙げられる。

【0082】

TH-302の開始用量は170mg/m²であり得る。TH-302、nab-パクリタキセルおよびゲムシタビンは、部分的に重複した毒性、特に骨髄抑制(myelosuppression)を有し得る。本明細書に記載されるプロトコルは、用量の慎重な段階的拡大、用量変更の使用により、および必要な場合は成長因子の使用により毒性を管理することを見越す。皮膚および粘膜の毒性に対する予防的および治療的処置ならびに注射部位反応の場合は治療上の推奨を必要に応じて行い得る。

20

【0083】

該試験は、転移性または局所的に進行しており切除不能な膵臓腺癌を有する、以前に治療されていない被験体において、ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルと組み合わせたTH-302の非盲検、フェーズ1、複数研究機関、用量段階的拡大試験として実施され得る。試験により、安全性および許容性を調べ得、ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルと組み合わせたTH-302のMTDを規定し得る。該試験において、TH-302は、nab-パクリタキセル次いでゲムシタビンの投与の2～2.5時間前に、同様のスケジュールを使用した前臨床試験で観察された高められた抗腫瘍有効性に基づいたスケジュールで投与される。

30

【0084】

該試験は、用量段階的拡大部およびMTDでのコホート拡張部の2つの部分からなる。用量段階的拡大部は、3+3の設計を有し、転移性または局所的に進行しており切除不能な膵臓腺癌を有する被験体を含む。MTDまたは推奨フェーズ2用量(RP2D)を用量段階的拡大部で確認した後、少なくともさらに15の被験体においてコホート拡張部を行う。2つのRP2D用量を調べ得る。

40

【0085】

該試験は、スクリーニング、治療および追跡の3つの段階で行われる。スクリーニング評価はサイクル1の1日目前の21日以内に行う。試験薬物は、RECIST 1.1に従った進行性の疾患の証拠、許容できない毒性の証拠があるか、または他の理由により被験体が試験薬物を中断するまで、連続して28日サイクルで投与される。試験薬物の中止の際に、治療のための訪問(visit)が終了され、次いで試験薬物の最後の投与の30日後(±3日)または新規の癌治療の施与の直前のいずれかに治療後安全性のための訪問が行われる。

【0086】

適格基準を満たす承認した被験体は、スポンサーまたは指名された者によりTH-302用量段階的拡大コホートに振り分けられる。全てのスクリーニング評価は、最初のTH-302投与

50

前の21日以内に完了される。被験体が書面のインフォームドコンセントを受けた後、以下の評価：完全身体検査、体重の評価、生命徵候の測定(血圧、心拍数(HR)、呼吸数、体温)、人口統計データの記録、12-誘導ECG、米国東海岸ガン臨床試験グループ(ECOG)性能状態(performance state)、医学的病歴記録、癌病歴記録、投薬歴記録、標準実験室試験(血液学、生化学、尿検査)、子供を出産する可能性のある女性において妊娠試験、ベースライン腫瘍画像化(用量段階的拡大部においてコンピューター連動断層撮影(CT)または磁気共鳴画像化(MRI)およびMTDでのコホート拡張部において $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET}$)、腫瘍マーカー癌抗原19-9(CA19-9)のための試料回収、血清および血漿低酸素マーカーのための試料回収、ならびに適格性の評価が実施される。

【0087】

10

$[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET}$ 代謝応答により、腫瘍応答の最も感受性が高く最も初期の評価が提供され、試験養生法と、ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセル養生法との比較が容易になる。腫瘍代謝活性に対する試験養生法の効果を評価するための $[^{18}\text{F}]\text{-FDG PET}$ 画像化は、MTDでのコホート拡張において治療された被験体のみで評価される。PK終点により、TH-302とゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルとの組合せの可能性の全体的な評価に必要なさらなるPKデータが提供される。

【0088】

20

遺伝子の遺伝的バリエント、例えば限定されないがTH-302およびBr-IPMのPKに影響する可能性のあるCYP2C9、CYP2D6およびCYP2C19の分析が実施され得る。腫瘍組織試料から腫瘍DNAを単離して、TH-302の有効性に関連し得るBRCA1およびBRCA2変異などの遺伝的バリエントも調査され得る。ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルのPK、安全性または有効性に関連する遺伝的バリエントも調査され得る。別々の同意が求められる。

【0089】

30

該試験における組み入れのために、以下の試験対象患者基準の全てが満たされなければならない。少なくとも18歳；該試験の目的およびリスクを理解でき、その場所の倫理調査委員会(IRB)/独立倫理委員会(IEC)が承認した書面のインフォームドコンセントの書式に署名できる；組織学または細胞学により明らかにされた局所的に進行した切除不能かまたは転移性の膵臓腺癌を有し；次のもの以外の他の化学療法または全身性療法で以前に治療されていない；標準的な実施に従って決定された5-フルオロウラシルの放射線増感投与、標準的な実施に従って決定されたゲムシタビンの完了の少なくとも6か月後に再発が起こる場合はゲムシタビンの放射線増感投与、外科的切除の少なくとも6か月後の再発が起こる場合は新補助化学療法、および補助化学療法の完了の少なくとも6か月後に再発が起こる場合は補助化学療法；調査者により判断されるような以前の任意の治療からの疾患進行の証拠資料；0または1のECOG性能状態；少なくとも3か月の平均余命；許容され得る肝臓機能、標準の上限(ULN)の1.5倍以下のビリルビン；ジルベル症候群、ULNの3倍以下のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)を有する被験体には適用されない；肝臓転移がある場合はULNの5倍以下が許容される；許容され得る腎臓機能、ULNの1.5倍以下の血清クレアチニンまたは60mL/分以上の計算クレアチニクリアランス(Cockcroft-Gault式による)；(増殖因子の支持または輸液依存なし)許容され得る血液学的状態、1500細胞/ μL 以上の絶対好中球数、150000/ μL 以上の血小板数、および9.0g/dL以上のヘモグロビン；スクリーニングECGにおけるバゼット式で計算される450msec以下のQTc間隔($\text{QTc}=\text{QT}/\text{RR}^{0.5}$ ；RR=RR間隔)；ならびにRECIST 1.1基準による測定可能な疾患を有する転移性の膵臓腺癌を有する被験体、だけがMTDでのコホート拡張に登録されるべきである。

40

【0090】

50

該治療段階は28日サイクルからなる。各サイクルの1、8および15日目に、TH-302をi.v.投与し、2~2.5時間後、100mg/ m^2 でnab-パクリタキセルをi.v.投与し、次いで800mg/ m^2 でゲムシタビンをi.v.投与する。125mg/ m^2 のnab-パクリタキセルおよび1000mg/ m^2 のゲムシタビンの用量は、RP2Dの最終決定の一部として投与され得る。また、ゲムシタビン、nab-パクリタキセルおよびTH-302用量は、血液学的毒性および非血液学的毒性のために遅延さ

れ得るか、変更され得るか、またはその両方であり得る。RECIST 1.1による疾患の進行、許容できない毒性または他の理由のために被験体が試験薬物を中断するまで組合せ治療は継続される。

【0091】

特定の時点で行われる評価は、限定的な身体検査、医学的病歴のアップデート、重量の評価、生命徵候測定値(血圧、HR、呼吸数、体温)、12-誘導ECGs、ECOG性能状態、標準的実験室試験(血液学、生化学、尿検査)、PKサンプリング、腫瘍マーカー(CA19-9)のための試料回収、血清および血漿低酸素マーカーのための試料回収、子供を出産する可能性のある女性において妊娠試験、腫瘍画像化(用量段階的拡大部においてCTまたはMRIおよびMTD部でのコホート拡張部において $[^{18}\text{F}]$ -FDG PET)、薬理遺伝学的試験のための試料回収、併用薬の記録およびAE評価である。被験体が同意した場合は、切除前の腫瘍または生検から腫瘍組織試料を得る。

10

【0092】

3~6名の被験体のそれぞれのコホートにおいて、TH-302の3用量レベルを計画する(170、240、340mg/m²)。最初に、3名の被験体が含まれ、それぞれの用量段階的拡大コホートにおいて投薬される。被験体がDLTを経験する場合、該用量レベルにさらに3名の被験体を含む(該コホートにおいて合計6名の被験体)。さらなるDLTが観察されない場合、用量段階的拡大は次のコホートで継続される。しかしながら、コホート中6名の被験体のうち2名以上がDLTを経験する場合、用量はMTDを超えたとみなされる。次いで、6名の被験体が治療され、1名以下の被験体がDLTを経験した最大用量レベルでMTDを規定する。許容できない用量(最大投与量)と前用量レベルの間で毒性の有意差が観察される場合、中間の用量レベルを調べることがある。

20

【0093】

転移性疾患を有する少なくとも15名のさらなる被験体がMTD/RP2Dでのコホート拡張に含まれる。このコホートに用量段階的拡大部で決定されたMTDまたはRP2Dを投与して、ゲムシタビンおよびnab-パクリタキセルと組み合わせたTH-302の安全性、許容性および予備的な抗腫瘍活性をさらに評価する。

20

【0094】

主な終点は、最初のTH-302の投与後の第1の治療サイクル(28日)内で、少なくとも1つのDLTを経験した被験体の数である。安全性および許容性の終点は、CTCAEバージョン4.03に従って等級化されたTEAE、SAEおよび死からなる。また、薬物曝露および標準的な実験室試験(血液学、生化学、尿検査および子供を出産する可能性のある女性において妊娠試験)、12-誘導ECG、身体検査、ならびに体重および生体徵候の評価も行う。腫瘍評価終点は、全体的な応答、持続時間、およびRECIST 1.1基準によるPFS、CA19-9レベルおよびPETスキャンを使用した腫瘍画像化による腫瘍代謝活性に対する試験養生法の効果(MTDのみでのコホート拡張部)からなる。

30

【0095】

全ての被験体は、試験下では疾患の主要な治療とはみなされない任意の標準的な支援的測定として規定される最良の支援的ケアを受けるのに適格である。骨髄抑制の治療のための成長因子の使用は、必要であると証明されれば米国臨床癌学会(American Society of Clinical Oncology)(ASCO)ガイドラインに従う。三重の薬剤組合せ治療は、疾患の進行、許容できない毒性または被験体が中断する(例えば、同意を撤回する)まで継続される。ゲムシタビンもしくはnab-パクリタキセルまたはその両方の中止後、調査する者の意見において、被験体が臨床的な有益性を得ている場合、被験体は、TH-302と組み合わせた化学療法剤または単一薬剤のTH-302のいずれかでの治療の継続に適格であり、その逆もある(TH-302毒性の場合ゲムシタビンまたはnab-パクリタキセルの継続)。これらの被験体におけるTH-302の用量は、サイクル1で振り分けられたものであるか、または毒性に応答して変更された場合はより低い。中間被験体(intra-subject)TH-302用量段階的拡大は許容されない。毒性のためにTH-302用量が以前に低減された被験体は、低減された用量のTH-302を受け続ける。

40

50

【0096】

試験における使用のためのTH-302(投与用の溶液の濃縮物)は、TH-302の滅菌液体製剤である。TH-302は、70%無水エタノール、25%ジメチルアセトアミドおよび5%ポリソルベート80で製剤化される。該製剤は、ゴムストッパおよび指ではじくシールを備えた10mLのガラスバイアル中に、スポンサーにより供給される。TH-302薬物製品は無色透明から明黄色の溶液であり、本質的に目に見える粒子を含まない。それぞれの単回使用バイアルは、650mgの名目合計のTH-302について6.5mLの名目充填体積(nominal fill volume)のTH-302薬物製品を含み(100mg/mLに対応する)、明確にラベルを付され、ロット番号、投与経路、必要な保存条件、スポンサーの名前、および適用可能な規則により必要とされる場合は適切な注意事項の標識を開示する。薬学マニュアルによると投与前の希釈が必要である。

10

【0097】

TH302薬物製品は、10mLガラスバイアル中に供給され、投与前に、市販の5%デキストロース水で1回投与あたり総体積500mLまで希釈され(1000mg以上の総用量について1000mL)、所望の最終濃度が得られる。TH302の各用量は、非ジ(2エチルヘキシル)フタレート(非DEHP)中に調製され、5%デキストロース水を含み、非DEHP含有i.v.投与セットによりi.v.で投与される。開始用量のTH302は170mg/m²である。2つのさらなる用量レベルが計画される(240および340mg/m²)。さらなる中間用量レベルを調査して、新生の毒性を管理し得る。TH302は、28日サイクルごとの1、8および15日目に30分かけてi.v.投与により投与される。

20

【0098】

体表面積(BSA)は再度計算されるべきであり、用量はそれぞれの投与機会に対して調整される。体表面積は、Mosteller式などの標準式： $BSA(m^2) = ([\text{高さ(cm)} \times \text{重量(kg)}] / 3600)^{1/2}$ に基づいて、例えば、 $BSA = \text{平方根}((\text{cm}^* \text{kg}) / 3600)$ またはインチおよびポンド： $BSA(m^2) = ([\text{高さ(in)} \times \text{重量(lbs)}] / 3131)^{1/2}$ で計算されるべきである。

20

【0099】

各TH302用量は、i.v.で30分かけて投与されるべき500mL(1000mg以上の総用量について1000mL)体積で投与される。該用量を投与するために必要な時間を調査する者の判断に基づいて、より長い投与持続時間が許容される。

30

【0100】

注射部位で静脈上紅斑(supravenous erythema)および色素過剰が報告されており、投与時にTH302の管外遊出が起こる場合、重度の蜂巣炎、小胞形成(vessication)および組織壊死が起こり得る。TH302の投与におけるケアにより、静脈周囲の浸潤の機会が低減する。管外遊出の任意の徴候または症状が生じる場合、TH302の投与はすぐに終了し、別の静脈で再開するべきである。TH302は、常に、好ましくは中心静脈カテーテルを通して実行可能な自由に流動するi.v.ラインを介して投与すべきである。小さな静脈、特に手および足を通る投与は推奨されない。管外遊出反応の進行性の性質のために、閉じた観察および可塑的な外科的診察が推奨される。

30

【0101】

適切な催嘔吐性化学療法を意図する養生法を使用して、悪心および嘔吐の予防を行うべきである。

40

【0102】

TH302投与反応が観察されている。これらの反応は、ステロイドおよび抗ヒスタミン治療に応答する唇の震えおよび蕁麻疹を特徴とする。投与前に抗嘔吐作用養生法にデキサメタゾン(または同等物)などのステロイドを含ませることが推奨される。過敏症の症状および徴候としては、発熱、筋肉痛、頭痛、発疹、かゆみ、蕁麻疹、血管性水腫、胸部不快、呼吸困難、咳、チアノーゼおよび低血圧が挙げられる。反応の性質および重症度により治療の終了が求められる場合、反応が免疫グロブリンE媒介性プロセスであり得るかどうかを決定すべきである。アナフィラキシーまたはアナフィラキシー様反応を示唆する上気道閉塞または低血圧などの症状がみられる場合、調査する者は適切に、抗ヒスタミン(例えば、ジフェンヒドラミン25～50mg経口、筋内もしくはゆっくりしたi.v.または同等物)および低用量ステロイド(例えば、ヒドロコルチゾン、100mg i.v.または同等物)を用いた治

50

療を考慮するべきである。該事象が明確にアナフィラキシーである場合、エピネフリン(1/1000、0.3~0.5mLで皮下に投与または同等物)および標準的な治療アプローチを考慮するべきである。気管支痙攣の場合、吸入アゴニストを考慮するべきである。重症度に応じて抗ヒスタミンおよび低用量ステロイドで特異体質性反応が治療されることもある。TH302の投与に対する反応は、同様に評価および治療されるべきである。TH302に対する全ての反応について、調査する者は、将来の治療についての適切な作用経過を決定するために医療モニター(Medical Monitor)に相談するべきである。

【0103】

nab-パクリタキセルは、28日サイクル毎の1、8および15日目に、100~125mg/m²の用量で30分かけて静脈内投与される。BSAを再度計算して、投与機会ごとに用量を調整するべきである。nab-パクリタキセルの用量変更はガイドラインに従って行われる。nab-パクリタキセル投与は、TH-302投与の完了の2~2.5時間後に開始するべきである。nab-パクリタキセルは市販の供給業者から購入できる。nab-パクリタキセルは、投与前に製品のラベルに従って0.9%塩化ナトリウム(保存剤なし)で再構成および希釈される。

10

【0104】

ゲムシタピンは、28日サイクル毎の1、8および15日目に、800~1000mg/m²の用量で30分かけて、i.v.投与により投与される。BSAを再度計算して、投与機会ごとに用量を調整するべきである。ゲムシタピン用量変更はガイドラインに従って行われる。ゲムシタピン投与は、nab-パクリタキセル投与後に開始するべきである。ゲムシタピンは市販の供給業者からのものであり得る。ゲムシタピンは、投与前に製品のラベルに従って0.9%塩化ナトリウム(保存剤なし)で再構成および希釈される。

20

【0105】

ASCOガイドラインに示されるように好中球減少症により用量低下または用量遅延が生じる場合は、予防的顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)が実施されることがある。造血性コロニー刺激因子の使用は、ASCOガイドラインに従って許容される。この養生法による以前の経験に基づいて、被験体が好中球減少症を経験する事象において、G-CSFが開始され、G-CSFでの治療の開始後48時間以内に好中球減少症は回復し、G-CSFは、用量減少または用量の維持を回避するために好中球減少症の管理において使用され得る。サイクル1の1日目にヘモグロビンは9g/dL以上でなければならず、その後の全ての投与について8g/dL以上でなければならない。ヘモグロビンが8g/dL未満である場合、標準的な臨床実施による適切な測定は、任意のさらなる用量投与の前に行わなければならない。

30

【0106】

被験体の幸福に必要であると考えられ、試験薬物を妨害しない任意の医薬(該プロトコルにより除外されるもの以外)が、調査する者の判断で投与され得る。更年期症候群のために少なくとも2か月間ホルモン補充療法を受けている女性被験体は、ホルモン補充療法養生法が該試験の実施の間に一定に維持されるなら、該試験から除外されない。以前の投与で好中球減少症により用量減少または用量遅延が生じる場合、予防的造血性コロニー刺激因子がその後のサイクルで使用され得る。造血性コロニー刺激因子の治療的使用は、ASCOガイドラインに従って許容される。

40

【0107】

適切な催吐性化学療法を意図する養生法を使用して、恶心および嘔吐の予防剤を使用するべきである。抗嘔吐作用養生法にデキサメタゾン(または同等物)を含むことが推奨される。皮膚および粘膜の毒性に対する予防的および治療的な推奨、ならびに注射部位反応の場合の治療的推奨は、上述の通りであり得る。

【0108】

被験体が試験中であるが必要な場合は、非標的病変に対する緩和的放射線療法が許容される。皮膚および粘膜への毒性に対する予防的および治療的段階、ならびに注射部位反応の場合の治療的処置は許容可能である。

【0109】

追跡段階は、2回の訪問、治療のための訪問の終結および安全性のための訪問からなる

50

。治療のための訪問の終結は、試験薬物治療の中止後の1週間以内または任意の他の抗癌治療の開始の直前のいずれかが最初に生じる場合に行われる。安全性のための訪問は、試験薬物の最後の投与の30日(±3日)後、または任意の他の抗癌治療の開始の直前のいずれかに行われる。治療の中止の際(治療臨検の終結)、被験体は、完全身体検査、重量の評価、ECOG性能状態、生体徵候測定値(血圧、HR、呼吸数、体温)、12-誘導ECG、標準的実験室試験(血液学、生化学、尿検査)、腫瘍マーカー(CA19-9)のための試料回収、血清および血漿低酸素マーカーのための試料回収、子供を出産する可能性のある女性について妊娠試験、腫瘍画像化(CTまたはMRI)、過去8週間以内に行われなかつた場合かつ臨床的に適切な場合にのみ必要)、および併用薬の記録、およびAE評価を受ける。

【0110】

10

安全性臨検は、試験薬物の最後の投与の30日(±3日)後、または任意の他の癌治療の開始の直前のいずれかに行われる。さらなる治療ラインについての情報が収集される。安全性臨検で行われる評価は、完全身体検査、生体徵候評価(血圧、HR、呼吸数、体温)、標準的実験室試験(血液学、生化学、尿検査)、および子供を出産する可能性のある女性について妊娠試験である。被験体は、AEおよび最短12か月間の3か月毎にその後の癌治療の情報について連絡を受ける。

【0111】

20

米国における全ての目的のために、本明細書に引用されるそれぞれおよび全ての文献および特許文書は、かかる文献または文書のそれぞれが参照により本明細書に援用されると具体的かつ個別に示される場合に、全ての目的のために参照により本明細書に援用される。

【0112】

該発明は、具体的な態様を参照して記載されるが、特定の文脈または意図される使用に適合させるために変更がなされ得、均等物が置き換えられ得、それにより以下の特許請求の範囲を逸脱することなく、該発明の有益性が達成される。

【図1】

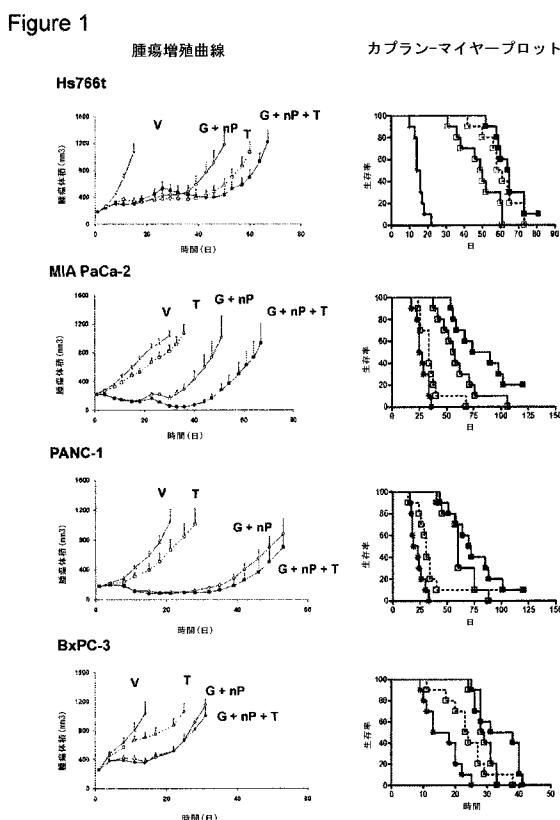
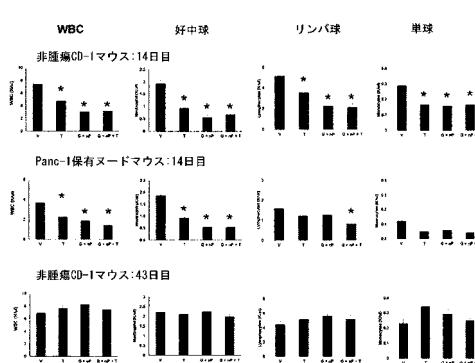


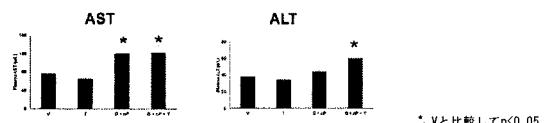
Figure 2 血液学的毒性



【図2】

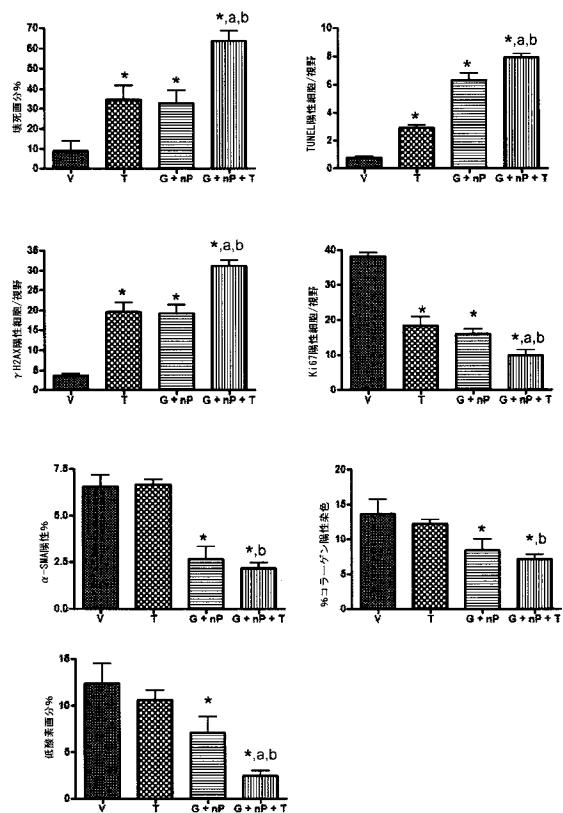
血液化学

Figure 3



【図4】

Figure 4



【図5】

Figure 5
二ユーロバシーアッセイ-フォンフレイ

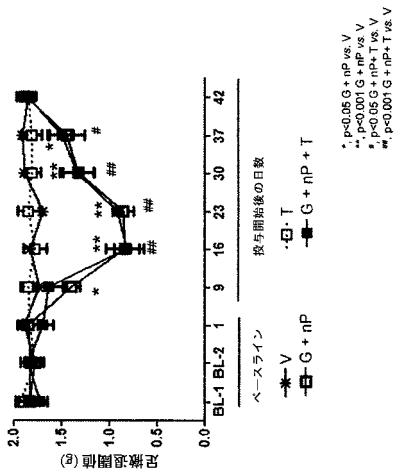


Figure 5

Figure 5

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2014/047885									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K45/06 A61K47/48 A61K31/337 A61K31/675 A61K31/7068 A61K35/00											
ADD. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P											
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched											
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">M J BORAD ET AL: "Randomized phase II study of the efficacy and safety of gemcitabine + TH-302 (G+T) vs gemcitabine (G) alone in previously untreated patients with advanced pancreatic cancer", CANCER RESEARCH - AACR 103RD ANNUAL MEETING 2012-- MAR 31-APR 4, 2012; CHICAGO, IL, vol. 72, no. 8 suppl 1, 15 April 2012 (2012-04-15), pages LB-121, XP055142531, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-121 abstract</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="padding: 2px;">----- -/-</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-18</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	M J BORAD ET AL: "Randomized phase II study of the efficacy and safety of gemcitabine + TH-302 (G+T) vs gemcitabine (G) alone in previously untreated patients with advanced pancreatic cancer", CANCER RESEARCH - AACR 103RD ANNUAL MEETING 2012-- MAR 31-APR 4, 2012; CHICAGO, IL, vol. 72, no. 8 suppl 1, 15 April 2012 (2012-04-15), pages LB-121, XP055142531, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-121 abstract	1-18	Y	----- -/-	1-18
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
X	M J BORAD ET AL: "Randomized phase II study of the efficacy and safety of gemcitabine + TH-302 (G+T) vs gemcitabine (G) alone in previously untreated patients with advanced pancreatic cancer", CANCER RESEARCH - AACR 103RD ANNUAL MEETING 2012-- MAR 31-APR 4, 2012; CHICAGO, IL, vol. 72, no. 8 suppl 1, 15 April 2012 (2012-04-15), pages LB-121, XP055142531, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-LB-121 abstract	1-18									
Y	----- -/-	1-18									
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.									
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed											
Date of the actual completion of the international search 29 September 2014		Date of mailing of the international search report 13/10/2014									
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rodriguez-Palmero, M									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/047885

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C. P. HART ET AL: "Abstract A34: Hypoxia-activated prodrug TH-302 in combination with gemcitabine for the treatment of pancreatic adenocarcinoma: Preclinical and clinical studies.", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 14 Supplement, 15 July 2012 (2012-07-15), pages A34-A34, XP055143243, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.PANCA2012-A34 the whole document -----	1-18
Y	DONG-SHENG ZHANG ET AL: "Phase I/II study of albumin-bound nab-paclitaxel plus gemcitabine administered to Chinese patients with advanced pancreatic cancer", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, vol. 71, no. 4, 13 March 2013 (2013-03-13) , pages 1065-1072, XP055142768, ISSN: 0344-5704, DOI: 10.1007/s00280-013-2102-4 abstract -----	1-18
X, P	J. D. SUN ET AL: "Abstract C287: Efficacy and safety of the TH-302, gemcitabine, and nab-paclitaxel combination in xenograft models of pancreatic cancer.", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 12, no. 11 Supplement, October 2013 (2013-10), pages C287-C287, XP055143304, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.TARG-13-C287 the whole document -----	1-18
X	QIAN LIU ET AL: "TH-302, a hypoxia-activated prodrug with broad in vivo preclinical combination therapy efficacy: optimization of dosing regimens and schedules", CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER, BERLIN, DE, vol. 69, no. 6, 2 March 2012 (2012-03-02), pages 1487-1498, XP035062681, ISSN: 1432-0843, DOI: 10.1007/S00280-012-1852-8 page 1493, column 1, paragraph 2 figures 3E-H -----	1-18
Y	----- -/-	1-18
1		

Form PCT/ISA210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2014/047885

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MITESH BORAD ET AL: "Complete Phase 1B Study of TH-302 in Combination with Gemcitabine, Docetaxel or Pemetrexed", EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY (ESMO) ANNUAL MEETING, October 2010 (2010-10), XP055143265, the whole document	1-18
X	PATTERSON ADAM V ET AL: "Mechanism of action and preclinical antitumor activity of the novel hypoxia-activated DNA cross-linking agent PR-104", CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 13, no. 13, 1 July 2007 (2007-07-01), pages 3922-3932, XP002539263, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-07-0478 abstract	1-18
X	J T PENTO: "TH-302: DNA alkylating agent hypoxia-activated cytotoxic prodrug oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, vol. 36, no. 9, September 2011 (2011-09), pages 663-667, XP055142539, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/dof.2011.36.9.1678337 the whole document	1-18
A	F. MENG ET AL: "Molecular and Cellular Pharmacology of the Hypoxia-Activated Prodrug TH-302", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 11, no. 3, 6 December 2011 (2011-12-06), pages 740-751, XP055039520, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0634 the whole document	1-18

フロントページの続き

(51) Int.CI.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/48 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/661 (2006.01)	A 6 1 K 47/48	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/661	
	A 6 1 K 31/7068	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,R,S,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(72)発明者 ハート, チャールズ ピー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サンフランシスコ, スイート 300,
ハーバー ウェイ 170

(72)発明者 サン, ジェシカ ディー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080 サウス サンフランシスコ, スイート 300,
ハーバー ウェイ 170

(72)発明者 エレンバース, ブライアン エイ.

ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット 64293 フランクフルター シュトラーセ 250

(72)発明者 グアルベルト, アントニオ

ドイツ連邦共和国 ダルムシュタット 64293 フランクフルター シュトラーセ 250

F ターム(参考) 4C076 AA99 CC27 CC42 FF70

4C084 AA19 AA23 NA05 NA15 ZA661 ZA662 ZB261 ZB262 ZC411 ZC412
ZC751 ZC752

4C086 AA01 AA02 BA02 EA17 HA19 MA02 MA03 MA04 NA05 NA15
ZA66 ZB26 ZC41 ZC75