

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5590560号
(P5590560)

(45) 発行日 平成26年9月17日(2014.9.17)

(24) 登録日 平成26年8月8日(2014.8.8)

(51) Int.Cl.

F I

A 6 1 K 31/382 (2006.01)

A 6 1 K 31/382

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

A 6 1 P 43/00 1 1 1

請求項の数 19 (全 14 頁)

(21) 出願番号 特願2010-548807 (P2010-548807)
 (86) (22) 出願日 平成21年2月20日 (2009.2.20)
 (65) 公表番号 特表2011-513315 (P2011-513315A)
 (43) 公表日 平成23年4月28日 (2011.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/034629
 (87) 国際公開番号 W02009/108573
 (87) 国際公開日 平成21年9月3日 (2009.9.3)
 審査請求日 平成24年2月13日 (2012.2.13)
 (31) 優先権主張番号 61/032, 831
 (32) 優先日 平成20年2月29日 (2008.2.29)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

前置審査

(73) 特許権者 504039144
 スペクトラム・ファーマシューティカルス
 ・インコーポレーテッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州9261
 8, アーヴァイン, テクノロジー・ドライ
 ブ 157
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100075270
 弁理士 小林 泰
 (74) 代理人 100101373
 弁理士 竹内 茂雄
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組合せ抗がん剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ルカントンを含み、ペメトレキセドとの同時及び／又は逐次的投与により癌を処置するための医薬組成物であって、当該ルカントンおよび当該ペメトレキセドが治療的有效量で投与される、医薬組成物。

【請求項 2】

癌を処置するための医薬を製造するためのルカントンの使用であって、当該ルカントンはペメトレキセドと組み合わせて用いるためのものであり、当該ルカントンおよび当該ペメトレキセドが治療的有效量で投与される、使用。

【請求項 3】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが同時に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 4】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが逐次的に投与される、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、互いの3時間以内に投与される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、互いの2時間以内に投与される、請求項

4 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、互いの 1 時間以内に投与される、請求項 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記癌が、肺癌である、請求項 1 及び 3 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

前記肺癌が、非小細胞肺癌である、請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記治療的有效量のルカントンおよび前記治療的有效量のペメトレキセドが、1 日 1 回投与されるか、または 1 日 2 回以上の投与に分割される、請求項 1 及び 3 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 10

【請求項 11】

前記 1 日 2 回以上の投与が、1 日 2 回の投与である、請求項 10 に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、経口投与される、請求項 1 及び 3 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、非経口投与される、請求項 1 及び 3 ～ 11 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 20

【請求項 14】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、カプセル剤または錠剤の形で投与される、請求項 1 及び 3 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 15】

前記ルカントンおよび前記ペメトレキセドが、一つまたはそれを超えるサイクルで投与される、請求項 1 及び 3 ～ 14 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

前記の一つのサイクルが、4 日毎での 7 回を含む、請求項 15 に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

前記治療が、放射線療法、ホルモン療法または免疫療法を施すことを更に含む、請求項 1 及び 3 ～ 16 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。 30

【請求項 18】

治療的有效量のルカントンおよびペメトレキセド、および薬学的に許容しうる担体を含む、癌の処置において使用するための医薬組成物。

【請求項 19】

治療的有效量のルカントンおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物、および治療的有效量のペメトレキセドおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を含む、癌を処置において使用するための医薬キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願のクロス・リファレンス

[0001]本出願は、本明細書中にその開示がそのまま援用される、2008 年 2 月 29 日出願の米国仮特許出願第 61/032,831 号の恩典を請求する。

【0002】

[0002]本開示は、哺乳動物の癌を処置する方法であって、ルカントン（ルカントン）および少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与による方法に関する。ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質を含む医薬組成物およびキットも開示する。

【背景技術】

【0003】

40

50

[0003]ルカントンは、チオキサントニン (thioxanthione) である。ルカントンは、1930年代および1940年代に、ヒトの住血吸虫症を処置するために発見され且つ開発された。ルカントンは、1950年代および1960年代に世界的に住血吸虫症患者を処置するのに、優れた安全記録を伴って用いられた。

【0004】

[0004]ルカントンは、更に、抗腫瘍活性を有する。Hirschberg et al. (J. Natl. Cancer Inst. (1959) 22, 567-579) は、ルカントンの *in vitro* の抗腫瘍活性を最初に研究した。その後、ルカントンは、60種類の細胞系パネルに対する *in vitro* 抗腫瘍活性について、National Cancer Institute で調べられた。その研究の結果は、ルカントンが、 μM 濃度で調べられた細胞系全てに対して *in vitro* 抗腫瘍活性を有するというを示した。GI50 (50%増殖阻害に必要な濃度)、TGI (100%増殖阻害に必要な濃度) およびLC50 (細胞性タンパク質の50%減少に必要な濃度) の範囲は、比較的狭かったが、それは、ルカントンへの細胞系の感受性が、広範囲に変化しなかったことを示している。

【0005】

[0005]ルカントンは、 $3\mu\text{g}/\text{mL}$ の濃度で、HeLa細胞のX線損傷を、おそらくは、放射線照射後修復過程を阻害することによって増強することも分かった。ルカントンの放射線増感作用は、暴露時間に依存し且つ可逆性であった。DNA修復の阻害をもたらすトポイソメラーゼIIおよびアプリン酸/アピリミジン酸 (apurinic/aprimidinic) (AP) エンドヌクレアーゼを阻害するルカントンの能力は、おそらくは、ルカントンの抗腫瘍活性および放射線増感活性を説明する。

【0006】

[0006]CHO細胞におけるルカントンの放射線増感作用は、Leeper et al. (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978 Mar-Apr; 4 (3-4): 219-27) によって研究されたが、彼らは、ルカントンが、 $5\mu\text{g}/\text{mL}$ またはそれより高い濃度で、その薬物が照射前に存在するにせよ後に存在するにせよ、亜致死放射線損傷を時間依存方式で蓄積し且つ修復するCHO細胞の能力を減少させるということを示した。ルカントンの放射線増感作用は、薬物の除去後に可逆性であることが判明した。同様の知見は、Durand et al. (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980 Nov.; 6(11):1525-30) によって得られたが、彼らは、Chinese ハムスター V-79細胞におけるルカントンの作用を研究した。ルカントンは、 $4\mu\text{M}$ の濃度で、MDA-MB231乳癌細胞に対するアルキル化剤テモゾラミド (temozolamide) の細胞傷害活性を2倍増強することが分かった。

【0007】

[0007]いろいろな腫瘍に対するルカントンの抗腫瘍活性は、多数の研究者によって、マウス、ラットおよびハムスターのモデルを用いて研究された。Hirschberg (Antibiotics. New York: Springer Verlag; (1974) 3, 274-303) によって概説されたこれら研究において、ルカントンは、識別できる応答パターンを全く伴うことなく、調べられた腫瘍の約半分の増殖を阻害することが分かった。ルカントンは、更に、National Cancer Institute (NCI) において、マウスモデルの多数の腫瘍に対して調べられた。これら研究において、ルカントンは、いろいろなスケジュールにしたがって、皮下かまたは腹腔内に $600\text{mg}/\text{kg}$ までの用量で投与された。対照のパーセントとして測定される平均腫瘍重量または生存期間の中央値を、終点として用いた。これら研究において、ルカントンは、調べられた腫瘍の約30%に対して抗腫瘍活性を示した。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】Hirschberg et al. (J. Natl. Cancer Inst. (1959) 22, 567-579)

【非特許文献2】Leeper et al. (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1978 Mar-Apr; 4 (3-4): 219-27)

【非特許文献3】Durand et al. (Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1980 Nov.; 6(1

10

20

30

40

50

1): 1525-30)

【非特許文献4】Hirschberg (Antibiotics. New York: Springer Verlag; (1974) 3, 27 4-303)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

[0008]ルカントンは、アプリン酸/アピリミジン酸 (AP) エンドヌクレアーゼの経口利用可能な低分子阻害剤である。AP エンドヌクレアーゼの阻害は、致死的二本鎖切断へ変換されるDNAの脱塩基部位 (abasic site) の蓄積をもたらして、アルキル化剤および放射線への腫瘍細胞の感作をもたらす。ペメトレキセド (Pemetrexed) などの代謝拮抗物質も、DNAの脱塩基部位を生じることが知られているので、ルカントンおよび代謝拮抗物質双方を利用する癌のための組合せ療法への要求が存在する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

[0009]本開示は、哺乳動物の癌を処置する方法であって、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の同時または逐次的投与による方法に関する。ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質を含む医薬組成物およびキットも開示する。

【0011】

[0010]一つの態様において、本開示は、癌を処置する方法であって、それを必要としている哺乳動物に、治療的有効量のルカントンおよび治療的有効量の少なくとも一つの代謝拮抗物質を投与することを含む方法に関する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、同時にまたは逐次的に投与することができる。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与は、互いの約3時間以内でありうる。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与は、互いの約2時間以内でもありうる。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与は、互いの約1時間以内でもありうる。或いは、処置される癌は、肺癌でありうる。或いは、肺癌は、非小細胞肺癌 (non-small lung carcinoma) でありうる。或いは、治療的有効量のルカントンおよび治療的有効量の少なくとも一つの代謝拮抗物質を、1日1回投与するか、または1日2回以上の投与に分割する。或いは、本開示によるルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与の全てについて、投与は、1日2回でありうる。

【0012】

[0011]或いは、本処置によるルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、経口投与する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、非経口投与する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、カプセル剤または錠剤の形で投与する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、一つまたはそれを超えるサイクルで投与する。或いは、一つのサイクルは、4日毎に1回で7回含む。

【0013】

[0012]別の態様において、癌を処置する本方法は、放射線療法、ホルモン療法または免疫療法を施すことを更に含む。

【0014】

[0013]本開示は、更に、医薬組成物であって、治療的有効量のルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質、および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する。

【0015】

[0014]本開示は、更に、医薬キットであって、治療的有効量のルカントンおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物；および治療的有効量の少なくとも一つの代謝拮抗物質および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を含む医薬キットに関する。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1】[0015]図1は、ルカントンおよびペメトレキセドの単一物質としてのおよび組合

10

20

30

40

50

せでの抗腫瘍活性を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

【0016】ルカントンは、化学療法薬または放射線増感性介入薬 (radiosensitizing intercalating agent) である。本開示において、ルカントンという用語は、1 - ジエチルアミノエチルアミノ - 4 - メチル - 10 - チアキサンテノンとして適切なルカントンを、その生理学的に許容される誘導体、類似体および塩と一緒に包含するものとする。このような生理学的に許容される誘導体、類似体および塩には、ヒカントン、ルカントンのインダゾール類似体、および他の類似体であって、Thomas Corbett et al., N - [[1 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 9 - オキソ - 9 H - チアキサンテン - 4 - イル] メチル] メタンスルホンアミド (WIN 33377) および類似体の抗腫瘍活性, Exp. Opin. Invest. Drugs 3:1281-1292 (1994); および Mark P. Wentland et al., N - [[1 - [[2 - (ジエチルアミノ) エチル] アミノ] - 9 - オキソ - 9 H - チアキサンテン - 4 - イル] メチル] メタンスルホンアミド (WIN 33377) および関連誘導体の抗非固形癌効果及び製造, Bioorg. & Med. Chem Lett. 4:609-614 (1994) に開示されたものなどが含まれるが、これに制限されるわけではない。

10

【0018】

【0017】ルカントンは、住血吸虫症 (schistosomiasis) のための処置として用いられてきた。ルカントンは、成長している細胞への細胞傷害性作用または細胞分裂抑制作用を有することが知られていた。細胞におけるルカントンおよび電離放射線の増強された連合致死作用は、分割可能な複合体中のDNA二本鎖切断 (DSB) の生成によって説明することができるが、それは、放射線単独で誘導されるDSBと組み合わせられたルカントンのトポイソメラーゼII阻害のためである。R. Bases, DNA Intercalating Agents as Adjuvants in Radiation Therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 4:345-346 (1978) (editorial); R. E. Bases et al., Topoisomerase Inhibition byルカントン, an Adjuvant in Radiation Therapy, Int J Radiat Oncol Biol Phys 37:1133-1137 (1997)。

20

【0019】

【0018】トポイソメラーゼIIも、追加の機構によって放射線誘導DSBの機構に関連していることがありうる。DNA塩基が、電離放射線によって損傷した場合、それらは、最初に、細胞の塩基除去修復酵素によって除去されるが、それは、損傷した塩基を (グリコシラーゼによって) 除去し、そして脱塩基部位を残す。脱塩基部位の除去は、エンドヌクレアーゼによって行われる次の工程で達成されるが、それは、鎖開裂を引き起こし、そしてDNA修復合成において必要なアクセプターである3' OH基を残す。引き続きの工程には、除去される塩基の部位における5' リン酸基の除去後、置換ヌクレオチドを挿入するDNAポリメラーゼによる適当なギャップ充填 (gap filling) が含まれる。DNAリガーゼは、置換ヌクレオチドを封じることによって修復を完了する。

30

【0020】

【0019】ルカントンの利点は、DNA複製が、トポイソメラーゼII活性を必要とすることによって、癌性細胞などの循環細胞に選択的な毒性を生じることである。正常細胞は、その大部分が循環しないので、ルカントンをベースとする療法にあまり感受性でないと考えられるし、しかも非選択的に損傷されるであろうとはあまり考えられない。更に、骨髄および消化管へのルカントンの作用は、穏やかであり且つかなり速やかに可逆性である。

40

【0021】

【0020】本明細書中で用いられる代謝拮抗物質は、正常な生化学反応に必要な代謝産物などの物質に類似の構造を有するが、細胞分裂を含めた細胞の正常機能を妨害するのに十分に異なった化学物質である。代謝拮抗物質は、DNA生産を妨害することができ、したがって、細胞分裂および腫瘍の成長を妨害することができる。癌細胞は、他の細胞よりも多くの時間を費やして分裂するので、細胞分裂を阻害することは、他の細胞よりも多く腫瘍細胞を傷つける。代謝拮抗物質は、DNAのビルディングブロックになるプリン (アザチ

50

オブリン、メルカプトプリン)またはピリミジンに扮することができる。それらは、これら物質が、(細胞周期の)S期中にDNA中に包含された状態になることを妨げて、正常な発生および分裂を止める。それらは、更に、RNA合成に影響を与える。しかしながら、チミジンは、DNA中に用いられるが、RNA中には用いられないので(この場合、ウラシルが代わりに用いられる)、チミジル酸シンターゼによるチミジン合成の阻害は、RNA合成よりもDNA合成を選択的に阻害する。

【0022】

【0021】代謝拮抗物質の一例は、葉酸代謝拮抗物質である。代謝拮抗物質の別の例は、ペメトレキセドである。ペメトレキセド(Alimta(商標))という商標名で市販)は、適切なペメトレキセドと、その生理学的に許容される誘導体、類似体および塩を意味する。その化学名は、N-[4-[2-(2-アミノ-4,7-ジヒドロ-4-オキソ-1H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-5-イル)エチル]-ベンゾイル]-L-グルタミン酸である。ペメトレキセドは、葉酸、具体的には、葉酸の代謝性誘導体を基質として利用する一つまたはそれを超える酵素への阻害作用を有することがありうる。それら化合物は、デオキシウリジル酸のデオキシチミジル酸へのメチル化を触媒するチミジル酸シンターゼの阻害剤として特に活性であると考えられる。したがって、ペメトレキセドは、そうでなければ阻害される酵素に依存する新生物の成長を阻害するのに単独でまたは組合せて用いることができる。

【0023】

【0022】本発明者は、予想外にも、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質を、癌の処置において同時にまたは逐次的に、有利に投与することができるということを発見したが、ここにおいて、それらは、宿主の癌の停止または退行を引き起こすのに有効な量で投与することができる。

【0024】

【0023】本開示は、哺乳動物の癌を処置する方法であって、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の同時または逐次的投与による方法に関する。ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質を含む医薬組成物およびキットも開示する。

【0025】

【0024】一つの態様において、本開示は、癌を処置する方法であって、それを必要としている哺乳動物に、治療的有效量のルカントンおよび治療的有效量の少なくとも一つの代謝拮抗物質を投与することを含む方法に関する。「治療的有效量」は、特定の疾患、障害または副作用の症状を阻害する、予防するまたは処置する、例えば、癌の停止または退行を引き起こすのに治療的に有効でありうる化合物の量を意味する。

【0026】

【0025】或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、同時にまたは逐次的に投与することができる。これは、各々の成分を、同時点に(同時に)または逐次的に、いずれかの順序で異なった時点に投与することができるということを意味する。更に、本明細書において用いられる「同時」には、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質を、一つの医薬組成物部材として同時点と一緒に摂取してよいし、または同時点ではあるが別々の医薬組成物と一緒に摂取してよいということを意味する。したがって、各々の成分は、別々にではあるが、所望の治療的作用を与えるように十分に近い時間に投与することができる。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与は、互いの約3時間以内でありうる。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与は、互いの約2時間以内でありうる。或いは、ルカントンおよびペメトレキセドの投与は、互いの約1時間以内でありうる。

【0027】

【0026】ルカントンおよび抗癌薬の組合せが全て、本発明で達成される抗腫瘍作用を示すわけではないであろう。ルカントンおよび本明細書中の少なくとも一つの代謝拮抗物質は、既知の抗癌薬の他の組合せで不可能な結果を達成するように一緒に働くと考えられる。

【0028】

[0027]広範囲の癌を、本発明を用いて処置することができる。これら癌は、原発性および転移性双方の癌を含む。例として、処置される癌は、肺癌でありうる。或いは、肺癌は、非小細胞肺癌 (non-small lung carcinoma) でありうる。

【 0 0 2 9 】

[0028]治療的または廃止的作用を得るために投与されるルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の具体的な用量は、当然ながら、例えば、投与される化合物、投与経路、処置されている状態、および処置されている個々の宿主または患者を含めた、その症例を取り巻く具体的な状況によって決定されるであろう。或いは、治療的有效量のルカントンおよび治療的有效量の少なくとも一つの代謝拮抗物質は、1日1回投与するか、または1日2回以上の投与に分割する。或いは、本開示によるルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与の全てについて、投与は、1日2回でありうる。

10

【 0 0 3 0 】

[0029]ルカントンおよびペメトレキセドは、一つまたはそれを超えるサイクルで投与することができる。一つの態様において、一つのサイクルは、4日毎に1回で7回を含む。

【 0 0 3 1 】

[0030]別の態様において、癌を処置する本方法は、放射線療法、ホルモン療法または免疫療法を投与することを更に含む。

【 0 0 3 2 】

[0031]本開示は、更に、医薬組成物であって、治療的有效量のルカントンおよびペメトレキセド、および薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物に関する。

20

【 0 0 3 3 】

[0032]本開示は、更に、医薬キットであって、治療的有效量のルカントンおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物；および治療的有效量のペメトレキセドおよび薬学的に許容しうる担体を含む医薬組成物を含む医薬キットに関する。

【 0 0 3 4 】

[0033]本開示の医薬組成物には、本明細書中において集合的に担体と称される一つまたはそれを超える無毒性の生理学的に許容しうる担体、アジュバントまたはビヒクルと一緒に組成物へと製剤化されたルカントンおよびペメトレキセドが含まれる。本開示の医薬キットは、ルカントンを含む医薬組成物と、ペメトレキセドを含む別の医薬組成物を含む。

【 0 0 3 5 】

30

[0034]それら医薬組成物およびキットは、ヒトおよび動物に、経口、直腸、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）、槽内、腔内、腹腔内、局所に（散剤、軟膏剤または滴剤）かまたは、口腔または鼻スプレーとして投与することができる。ルカントンおよび代謝拮抗物質のどちらかまたは双方は、経口、非経口、腹腔内、静脈内、動脈内、経皮、舌下、筋肉内、直腸、経口腔、鼻腔内、リポソームで、吸入によって、腔内、眼内、カテーテルまたはステントによる局所送達によって、皮下、脂肪内、関節内、髄腔内を含めたいろいろな経路で、または徐放性剤形で投与することができる。別の態様において、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、経口投与する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、非経口投与する。或いは、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質は、カプセル剤または錠剤の形で投与する。

40

【 0 0 3 6 】

[0035]「薬学的に許容しうる」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または妥当な受益性／危険性比率に相応した他の問題合併症を伴うことなく、ヒトおよび動物の組織との接触に適する、妥当な医学的判断の範囲内であるそれら化合物、材料、組成物および／または剤形を意味する。

【 0 0 3 7 】

[0036]非経口注射に適する組成物は、生理学的に許容しうる滅菌水性または非水性の液剤、分散剤、懸濁剤または乳剤、および滅菌注射可能液剤または分散剤へ再構成するための滅菌散剤を含んでいてよい。適する水性および非水性の担体、希釈剤、溶媒またはビヒクルの例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリ

50

コール（PEG）、グリセロール等）、適するそれらの混合物、植物油（オリーブ油など）、およびオレイン酸エチルなどの注射可能有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用によって、分散剤の場合は必要な粒度の維持によって、そして界面活性剤の使用によって維持することができる。

【0038】

[0037]これら組成物は、更に、保存剤、湿潤剤、乳化剤および分散助剤（dispensing agent）などのアジュバントを含有してよい。微生物の作用の防止は、いろいろな抗微生物薬および抗真菌薬、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等によって確実にすることができる。等張性剤、例えば、糖類、塩化ナトリウム等を包含することも望ましいことがありうる。注射可能医薬剤形の長期吸収は、吸収を遅延させる物質、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンの使用によってもたすことができる。

10

【0039】

[0038]所望ならば、そしてより有効な分布のために、それら化合物は、ポリマーマトリックス、リポソームおよびミクロスフェアなどの徐放性または標的送達システム中に包含することができる。それらは、例えば、細菌保持フィルターを介する濾過によって、または滅菌剤を、使用直前に滅菌水またはいくつか他の滅菌注射可能な基剤中に溶解させることができる滅菌固体組成物の形で包含することによって滅菌されてよい。

【0040】

[0039]経口投与用の固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形の場合、活性化合物は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸ニカルシウムなどの少なくとも一つの不活性な慣例の賦形剤（または担体）、または（a）充填剤または増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸のようなもの、（b）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート（alignates）、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴムのようなもの、（c）保湿剤、例えば、グリセロールのようなもの、（d）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定の錯ケイ酸塩および炭酸ナトリウムのようなもの、（e）溶液遅延剤、例えば、パラフィンのようなもの、（f）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物のようなもの、（g）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアラートのよ

20

30

【0041】

[0040]腫瘍または癌を処置するための組成物および方法における活性成分の百分率は、適する投薬量が得られるように変化することができる。特定の患者に投与される投薬量は、判定基準として、投与経路、処置持続期間、患者の体格および状態、活性成分の力価およびそれに対する患者の応答を用いて、臨床医の判断に依存して変化しうる。したがって、活性成分の有効な投薬量は、臨床医が、全ての判定基準を考慮し且つ患者のために最良の判断を利用して容易に決定することができる。

40

【0042】

[0041]本処置方法は、更に、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法および免疫療法が含まれるがこれに制限されるわけではない追加の癌処置方法を施すことを含んでよい。放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法および免疫療法は、ルカントンおよび少なくとも一つの代謝拮抗物質の投与前、投与後または投与中に施すことができる。

【0043】

[0042]放射線は、いろいろな様式で投与することができる。例えば、放射線は、事実上、電磁線または粒子線であってよい。本発明の実施に有用な電磁放射線には、x線および

50

線が含まれるが、これに制限されるわけではない。好ましい態様において、超高圧 x 線 (x 線 > = 4 M e V) は、本発明の実施に用いることができる。本発明の実施に有用な粒子放射線には、電子ビーム、陽子ビーム、中性子ビーム、粒子および負の π 中間子が含まれるが、これに制限されるわけではない。その放射線は、慣用的な放射線学的処置装置および方法を用いて且つ術中法および定位法によって送達することができる。本発明の実施に用いるのに適する放射線処置に関する更なる考察は、Steven A. Leibel et al., Textbook of Radiation Oncology (1998) (publ. W. B. Saunders Company) を通して、特に、13 章および 14 章に見出すことができる。放射線は、標的送達などの他の方法によって、例えば、放射性「種」によってまたは標的放射性コンジュゲートのシステム送達によって送達することもできる。J. Padawer et al., Combined Treatment with Radioestradiol ルカントン in Mouse C3HBA Mammary Adenocarcinoma and with Estradiol ルカントン in an Estrogen Bioassay, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 7:347-357 (1981)。他の放射線送達方法を、本発明の実施に用いてよい。

【0044】

[0043] 所望の処置体積へ送達される放射線の量は、可変であってよい。好ましい態様において、放射線が、ルカントンおよびペメトレキセドと一緒に投与される場合、放射線は、宿主の中樞神経の癌の停止または退行を引き起こすのに有効な量で投与することができる。別の態様において、放射線は、処置体積へ少なくとも約 1 Gray (Gy) 分割で少なくとも隔日に 1 回投与し、そしてより好ましくは、放射線は、処置体積へ少なくとも約 2 Gray (Gy) 分割で少なくとも 1 日 1 回投与し、なお一層好ましくは、放射線は、処置体積へ少なくとも約 2 Gray (Gy) 分割で少なくとも 1 日 1 回、週に 5 日間連続して投与する。別の態様において、放射線は、処置体積へ 3 Gy 分割で隔日に週 3 回投与する。別の態様において、最初の 23 分割は、初期処置体積に投与するが、別の 7 処置分割は、追加処置体積へ送達する。また別の態様において、全部で少なくとも約 20 Gy、なお一層好ましくは、少なくとも約 30 Gy、最も好ましくは、少なくとも約 60 Gy の放射線を、それを必要としている宿主に投与する。別のより好ましい態様において、放射線は、処置体積よりもむしろ、全脳へ投与する。全脳に照射する場合、30 Gy の最大線量が推奨される。最も好ましい態様において、放射線は、宿主の全脳に投与するが、この場合、その宿主は、転移性癌について処置されている。

【0045】

[0044] 好ましい態様において、処置体積は、CT または MRI 走査での造影強化病変、より好ましくは、造影強化病変および周囲浮腫、なお一層好ましくは、少なくとも約 1 cm の余地を加えた、CT または MRI 走査での造影強化病変および周囲浮腫を含む。

【0046】

[0045] 処置計画には、対向横方向フィールド (opposed lateral fields)、くさび形対フィールド (a wedge pair of fields)、回転または多重フィールド技術が含まれてよいが、これに制限されるわけではない。CT 誘導処置計画作成は、フィールド配置の選択の正確さを改善すると示唆される。初期処置体積およびコーンダウン (cone-down) 処置体積のための等線量分布は、平行対向フィールドでの場合を含めた全ての患者について示唆される。初期処置体積および追加処置体積への線量分布を示す複合計画は望ましい。処置体積への最小および最大線量は、好ましくは、処置体積の中心において約 10 % の範囲内の線量に保持される。

【0047】

[0046] ホルモン療法は、特定のホルモン、具体的には、ステロイドホルモン、またはこのようなホルモンの生産または活性を阻害する薬物 (ホルモンアンタゴニスト) の外因性投与によって、内分泌系の操作を必要とする。ステロイドホルモンは、特定の癌細胞における遺伝子発現の強力な推進者であるので、特定のホルモンのレベルまたは活性を変更することは、特定の癌の成長を止めさせることまたはそれを細胞死させることさえもできる。精巣摘除術および卵巣摘出術などの内分泌器官の外科的除去も、ホルモン療法の形として用いることができる。

【 0 0 4 8 】

[0047]免疫療法は、天然体物質または天然体物質から作られる薬物を用いる処置である。それらは、身体を刺激して、癌細胞を攻撃し、そして他の癌処置によって引き起こされる副作用を克服する。免疫療法は、免疫系を用いて、癌を拒絶する。主な前提は、患者の免疫系を刺激して、疾患の原因である悪性腫瘍細胞を攻撃することである。これは、患者の免疫感作であって、この場合、患者自身の免疫が、破壊される標的として腫瘍細胞を認識するように向けられること；かまたは、薬物としての治療的抗体の投与であって、この場合、患者の免疫系が、治療的抗体によって腫瘍細胞を破壊するよう補充されることによることがありうる。

【 0 0 4 9 】

10

[0048]本開示の方法においておよび医薬組成物およびキットに、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、いろいろな修飾および変更を行うことができるということは、当業者に理解されるであろう。したがって、本開示は、本発明の修飾および変更を、それらが、請求の範囲およびそれらの均等物の範囲内であるという条件付きで包含するものである。更に、次の実施例は、請求範囲に記載の発明を詳しく説明するために付け加えられており、請求範囲に記載の発明の範囲を制限すると解釈されるべきではない。

【実施例】

【 0 0 5 0 】

実施例 1

[0049]方法：C D - 1 ヌードマウスの群の皮下に、ヒト H 4 6 0 非小細胞肺癌細胞を異種移植した。処置は、腫瘍成長が約 130 mm^3 に達した時に開始した。処置は、4日毎に1回の頻度で7回投与し、そしてビヒクル； 200 mg/kg で腹腔内投与されるペメトレキセド； 80 mg/kg で経口投与されるルカントン；および同用量でのペメトレキセドおよびルカントンの組合せを包含した。腫瘍成長および体重変化を、28日間追跡した。

20

【 0 0 5 1 】

[0050]結果：ペメトレキセドおよびルカントンは双方とも、28日間の処置中に、ビヒクルに相対して腫瘍成長を阻害した。各々の処置について、腫瘍体積の増加倍数は、ビヒクル、ペメトレキセド、ルカントン、およびペメトレキセドおよびルカントンの組合せについて、それぞれ、42、28、34および19であった。ビヒクル被処置群と比較すると、これらは、ルカントン、ペメトレキセド、およびペメトレキセドおよびルカントンの組合せで処置された群について、それぞれ、19%、33%および55%の成長阻害である（図1）。28日の期間中、腫瘍重量を除いた体重変化は、ビヒクル、ペメトレキセド、ルカントン、およびペメトレキセドおよびルカントンの組合せについて、それぞれ、-2.9%、-0.9%、-6.1%および-1.7%であった。これら体重データは、それら処置が、全身毒性を最小限にしかまたは全く伴うことなく、十分に許容されたことを示している。

30

【 0 0 5 2 】

実施例 2

[0051]上の実施例1による方法は、1日2回投与、すなわち、朝に1回および晩に1回に用いることができる。その手順を、下の表1に要約する。

40

【 0 0 5 3 】

【表 1】

表 1：ルカントンおよびペメトレキセドの1日2回投与

群	試験材料、投薬量	頻度
1	ビヒクル (経口) +ビヒクル (腹腔内)	経口：1日2回、朝1回と晩1回、4日サイクル各々に、2日連続して8～10時間間隔で与える。
2	ルカントン(経口), 40 mg/kg/処置 (80 mg/kg/日および 160 mg/kg/4日サイクル)	
3	ペメトレキセド (腹腔内), 200 mg/kg/処置/4日サイクル	
4	ルカントン(経口), 40 mg/kg/処置 (80 mg/kg/日および 160 mg/kg/4日サイクル) + ペメトレキセド (腹腔内), 200 mg/kg/処置/4日サイクル	
5	ルカントン(経口), 80 mg/kg/日および 160 mg/kg/4日サイクル	腹腔内：4日サイクル各々に1回。
6	ルカントン(経口), 80 mg/kg/日および 160 mg/kg/4日サイクル + ペメトレキセド (腹腔内), 200 mg/kg/処置/4日サイクル	
7	ペメトレキセド (腹腔内), 100 mg/kg/処置/4日サイクル	
8	ルカントン(経口), 80 mg/kg/処置 (80 mg/kg/日および 160 mg/kg/4日サイクル) + ペメトレキセド (腹腔内), 100 mg/kg/処置/4日サイクル	

10

20

【0054】

[0052]処置は、平均腫瘍サイズが約100mm³である時の腫瘍細胞植込み後約10日に開始し、その後、4日毎に1回でありうる。投薬容量は、4日毎に1回調整することができる。

【0055】

[0053]特に断らない限り、本明細書中および請求の範囲に用いられる分子量、反応条件等のような成分、性状の量を表している数は全て、いずれの場合にも、「約」という用語で修飾されると理解されるはずである。したがって、それと反対に示されない限り、本明細書中および請求の範囲に示されている数値パラメーターは、本発明によって得られるように求められる所望の性状に依存して変化してよい近似値である。極めて少なくとも、そして請求の範囲の範囲への均等物の原則の適用を制限する試みとしてではなく、各々の数値パラメーターは、少なくとも、報告された有効数字の数に照らして且つ通常の丸め法を適用することによって解釈されるはずである。本発明の広範な範囲を示している数値範囲およびパラメーターが近似値であるということにもかかわらず、具体的な実施例に示されている数値は、可能な限り正確に報告されている。しかしながら、いずれの数値も、本質的には、それぞれの試験測定値に見出される標準偏差によって必然的に生じる一定の誤差を含有する。

30

40

【0056】

[0054]本発明を記載している文脈中(特に、請求の範囲の文脈中)に用いられる「ある一つの(a, an)」、「その」および同様の言及は、本明細書中に特に断らない限り、または文脈によって明確に否定されない限り、単数および複数双方を包含すると解釈されるはずである。本明細書中の値の範囲の引用は、単に、その範囲内にある別個の値各々に個々に言及する便法として役立てるものである。本明細書中に特に断らない限り、個々の値は各々、本明細書中にそれが個々に引用されたかのように、本明細書中に包含される。本明細書中に記載の方法は全て、本明細書中に特に断らない限り、またはそれ以外には、文脈によって明確に否定されない限り、いずれが適する順序で行うことができる。本明細書

50

中に与えられるいずれかおよび全ての実施例または例示的な言葉（例えば、「など」「のような」）は、単に、本発明をより良く明らかにするためのものであり、それ以外に請求の範囲に記載の発明の範囲に制限を与えることはない。本明細書中の言葉で、本発明の実施に不可欠ないずれかの請求の範囲に記載されていない要素を示すと解釈されるべきものはない。

【 0 0 5 7 】

[0055]本明細書中に開示されている本発明の別の要素または態様のグループ分けは、制限として解釈されるべきではない。各々のグループメンバーは、個々に、または本明細書中に見出される他のグループメンバーまたは他の要素とのいずれかの組合せで言及されてよいし且つ請求範囲に記載されてよい。一つまたはそれを超えるグループメンバーは、便宜および/または特許可能性の理由で、あるグループに包含されてよいまたはそれから削除されてよいと考えられる。いずれかこのような包含または削除を行う場合、本明細書は、このように修飾されて、請求の範囲に用いられる全ての Markush グループについて記述された説明を満たしているグループを含有すると考えられる。

10

【 0 0 5 8 】

[0056]本発明の特定の態様は、本発明を実施することについて発明者に知られている最良のモードを含めて、本明細書中に記載されている。当然ながら、これら記載の態様への変更は、前述の説明を読むことで、当業者に明らかになるであろう。本発明者は、熟練者が、このような変更を適宜用いることを期待しているし、しかも本発明者は、本発明が、本明細書中に具体的に記載されている以外にも実施され则认为している。したがって、本発明は、適用可能な法則によって許されるような、請求の範囲に挙げられている内容の修飾および均等物を全て包含する。更に、その可能な変更全てにおける上記の要素のいずれかの組合せは、本明細書中に特に断らない限り、またはそれ以外には、文脈によって明確に否定されない限り、本発明によって包含される。

20

【 0 0 5 9 】

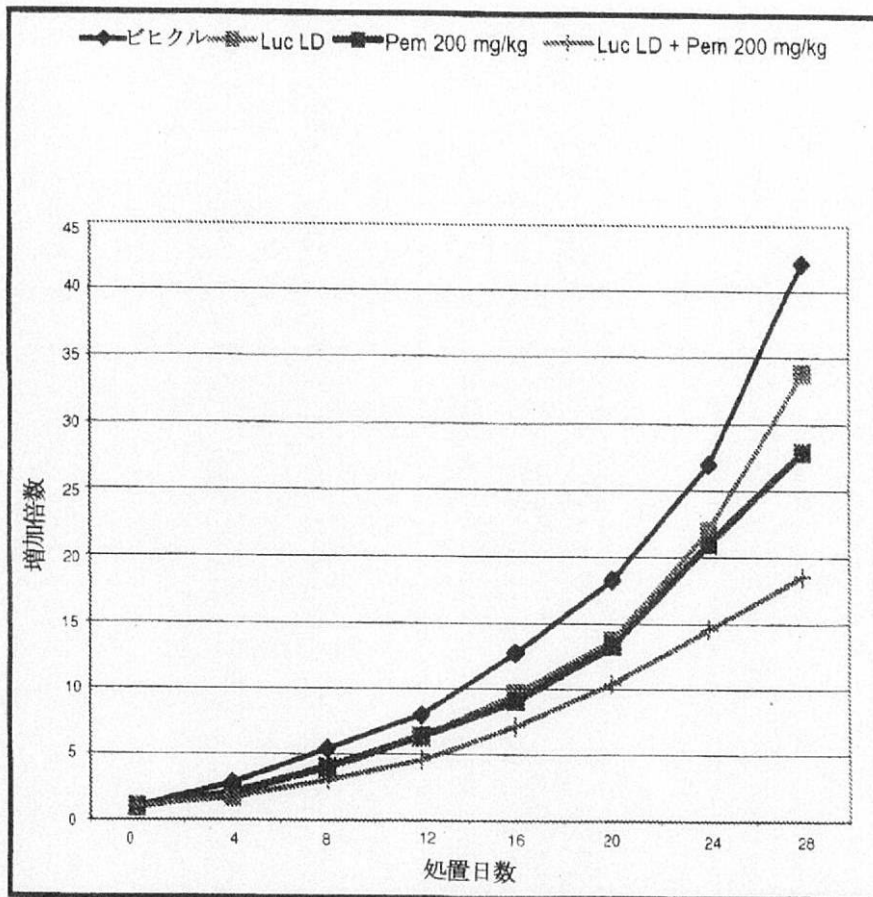
[0057]更に、本明細書を通して、特許および印刷刊行物を多数参照してきた。上に挙げられた参考文献および印刷刊行物は各々、本明細書中にそのまま個々に援用される。

【 0 0 6 0 】

[0058]最後に、本明細書中に開示の本発明の態様は、本発明の原理を詳しく説明するものであるということは理解されるはずである。用いることができる他の修飾は、本発明の範囲内である。したがって、例としてであるが、制限としてではなく、本発明の別の配置は、本明細書中の内容にしたがって利用することができる。したがって、本発明は、正確に示され且つ記載されているものに制限されない。

30

【図 1】



フロントページの続き

(74)代理人 100129458

弁理士 梶田 剛

(72)発明者 レディ, グル

アメリカ合衆国カリフォルニア州 9 2 6 2 0, アーバイン, アーデン 1 2 0

(72)発明者 レナズ, ルイジ

アメリカ合衆国ペンシルバニア州 1 8 9 4 0, ニュートン, プレインツリー・コート 1 1

審査官 安藤 公祐

(56)参考文献 国際公開第 2 0 0 7 / 0 7 1 9 7 0 (WO, A 1)

Benjamin Prescott, New salts of lucanthone as potential anticancer agents, J. Med. Chem., 1968年, 11 (1), 156-8

Lawrence S. Koons, et al., Potentiation of mitomycin c by lucanthone-hcl (miracil d) in transplanted c3h mammary tumors, Mitomycin C: Curr. Status New Dev., 1979年, 69-75

FOSSELLA F V, PEMETREXED FOR TREATMENT OF ADVANCED NON-SMALL CELL LUNG CANCER, SEMINARS IN ONCOLOGY, 2004年 2月 1日, V31 N1 SUPPL 01, P100-105

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 3 1 / 3 8 2

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 4 3 / 0 0

CAplus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)