

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2023年6月29日(29.06.2023)



(10) 国際公開番号

WO 2023/120331 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 31/437 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/4406 (2006.01) A61K 47/54 (2017.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61K 31/4523 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01) C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) C07D 417/14 (2006.01)
A61K 31/513 (2006.01) C07D 471/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/704 (2006.01)

(21) 国際出願番号: PCT/JP2022/046076

(22) 国際出願日: 2022年12月14日(14.12.2022)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:

特願 2021-207215 2021年12月21日(21.12.2021) JP

(71) 出願人: 国立大学法人筑波大学(UNIVERSITY OF TSUKUBA) [JP/JP]; 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 Ibaraki (JP).

(72) 発明者: 池田 豊(IKEDA, Yutaka); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP). 長崎 幸夫(NAGASAKI,

Yukio); 〒3058577 茨城県つくば市天王台一丁目1番1 国立大学法人筑波大学内 Ibaraki (JP).

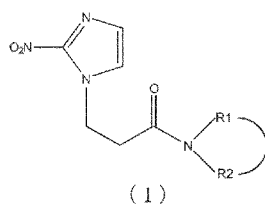
(74) 代理人: 弁理士法人小田島特許事務所(PATENT PROFESSION CORPORATION ODAJIMA PATENT OFFICE); 〒1000014 東京都千代田区永田町二丁目4番3号 永田町ビル Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ,

(54) Title: COMBINATION THERAPY INVOLVING RADIOTHERAPY AND HYPOXIA-RESPONSIVE PRODRUG OF ANTICANCER DRUG, AND NOVEL HYPOXIA-RESPONSIVE PRODRUG

(54) 発明の名称: 抗がん薬の低酸素応答性プロドラッグと放射線治療の併用療法、並びに新規低酸素応答性プロドラッグ



(57) Abstract: In the present invention, an anticancer drug/prodrug is used in a combination therapy with radiotherapy. In the chemical formula representing the same, the moiety in which R1 and R2 are bonded to an N atom results from the removal of an amino group or an imino group from an anticancer drug (selected from the group consisting of, e.g., gemcitabine, niraparib, crizotinib, dabrafenib, vemurafenib, entinostat, cobimetinib, palbociclib, and ribociclib) having the amino group or the imino group. Adverse effects from the effect of treating malignant tumors using radiotherapy are thereby reduced, or the effect of the treatment is enhanced.

(57) 要約: 式中、N原子にR1及びR2の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬(例えば、ゲムシタビン、ニラパリブ、クリゾチニブ、タブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、コビメチニブ、バルボシクリブ、リボシクリブ等からなる群より選択される)から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分である、で表される抗がん薬プロドラッグを放射線治療との併用療法で用いる。これにより、放射線治療を含む悪性腫瘍の治療効果の副作用が低減するか、または治療効果が増強する。

DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS,
IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF,
CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE,
SN, TD, TG).

添付公開書類：

- 一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明 細 書

発明の名称：

抗がん薬の低酸素応答性プロドラッグと放射線治療の併用療法、並びに新規低酸素応答性プロドラッグ

技術分野

[0001] 本発明は、有効成分として低酸素応答性プロドラッグを含有する、抗がん薬と放射線治療の併用療法において放射線治療の効果を改善又は増強するための製剤に関し、より具体的には前記低酸素応答性プロドラッグが、抗がん薬の分子内のアミノ基 ($-NH_2$) 又はイミノ基 ($-NH-$) を介して 2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸とアミド又はイミドを形成することにより共有結合した構造をもつ化合物である、前記製剤、並びに当該化合物の中の新規低酸素応答性プロドラッグに関する。

背景技術

[0002] 今日、がんの種類によっては、放射線治療法と薬物療法（抗がん薬治療）が標準的治療法として推奨されているものもある。このような併用療法では、放射線治療に伴う副作用と抗がん薬に伴う副作用の両方が起こり得る。そのため、例えば、放射線の照射様式の改善等が検討され、さらに、悪性腫瘍に含まれる低酸素状態にある細胞では酸素による増感効果がないかあるとしても低いために、放射線の腫瘍細胞に対する傷害効果が小さく、一般的に、低酸素細胞を多く含む腫瘍は放射線治療に対して抵抗性となる。そのため、低酸素細胞放射線増感剤及び低酸素活性型プロドラッグが提案されてきた (I. N. Mistry et. al., Int J Radiation Oncol Bio Phys, Vol.98, No.5, pp. 1183-1196, 2017 (以下、非特許文献 1 と称する。))。前記のようなプロドラッグとして、例えば、ニトロイミダゾール系の TH-302 (evofosfamide) が提案され、放射線治療との併用療法について検討されたが、本発明者らの知る限り、臨床使用に至っていない。また、前記のような増感剤として、類似のニトロイミダゾール系のピモニダゾール (pimonidazole)、エタニダゾ

ール(etanidazole)、ニモラゾール(nimorazole)等が提案されたが、通常の放射線治療単独に比べて生存率の統計的に有意な向上はいずれの化合物によっても達成されず、これらの化合物と放射線治療の併用では有意な利点が認められないか、又は強い毒性のため臨床使用されるに至っていない。なお、T H - 3 0 2 が単独あるいは他の抗がん剤および／または放射線療法と併用して投与することによってがんが処置され得ると記載されている（療法との併用についてなん等具体的な治療に関するデータは開示されておらず、その後の臨床試験の結果等については非特許文献 1 に記載されるとおり期待を裏切るものであった。

発明の開示

発明が解決しようとする課題

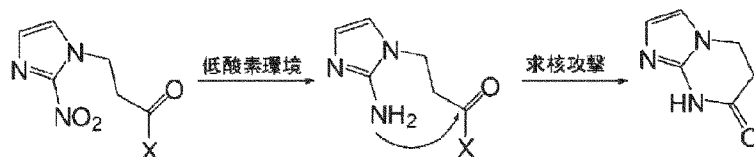
- [0003] しかし、放射線療法と薬物療法の併用療法において、より効果的な併用効果を奏する化合物を入手する必要性は、依然として存在する。
- [0004] 先に、本発明者らの一部は、抗がん薬の低酸素応答性プロドラッグとして、ニトロイミダゾール系に属するが、抗がん薬の分子内のアミノ基 ($-NH_2$) 又はイミノ基 ($-NH-$) を介して 2-ニトロ-1-イミダゾールプロピオン酸を抗がん薬に共有結合させた化合物について提案した（特許第 5 6 7 6 0 2 0 号公報）。このような化合物（以下、P r o p H A P s と略称することもある。）は、低酸素濃度の悪性腫瘍細胞下では親の抗がん薬に匹敵する細胞傷害性を示すが、通常酸素濃度の細胞では親の抗がん薬に比べて有意に低下した細胞傷害性を示す点でがんの薬物療法に貢献できるものと考えられる。
- [0005] 現に、非特許文献 1 に記載されるとおり、そこに記載されたニトロイミダゾール系のプロドラッグは、我々が行った放射線療法との併用療法において、必ずしも、満足できる効果を示さなかった。それにも拘らず、我々は、ゲムシタビンの P r o p H A P について、放射線療法との併用療法でのメリットがあるか否か、について検討してみた。その結果、意外にも、ゲムシタビンの P r o p H A P は、放射線療法との併用療法において (i n v

i v o)、実験動物に対して、親化合物が被検動物に体重減等によって表される副作用の発現する放射線の照射量で、親化合物とほぼ同等の治療効果を示す一方で、体重の有意な低下をもたらさないことが確認された。これは、薬剤の用量を高めた場合でも同様である。一方で、実験動物に対して、親化合物が被検動物に体重減等によって表される副作用を実質的に発現しない放射線の照射量及び薬物用量の場合、放射線治療法と薬物療法の併用は、放射線単独治療、親化合物単独治療、親化合物と放射線治療の組み合わせに比べ、有意に優れた抗がん効果を奏する。このような効果は、抗がん薬の化学構造及び腫瘍に対する作用機序がゲムシタビンのそれらと異なるパルボシクリブ、ニラパリブ、リボシクリブ及ドキシソルビシンの各P r o p H A Pにも見られた。

[0006] 上述した従来のニトロイミダゾール系H A PとP r o p H A P sが相違するのは、P r o p H A P sは前記特許公報に記載されているとおり、次の反応スキームに示されるように低酸素環境下で、抗がん薬に由来する残基又は部分Xを開裂するものと理解されるからであり、非特許文献1に記載のニトロイミダゾール系のプロドラッグとはそもそも化学構造が相違し、また、ニトロイミダゾール系保護基の開裂様式も開裂によってもたらされる生成物も全く相違することに起因するものと考えられる。してみると、本発明又は本明細書に開示される主題では、P r o p H A P sにいう、親化合物の保護基としてP r o pが用いられていることが極めて重要な意味を持つ。

反応スキーム：

[0007]

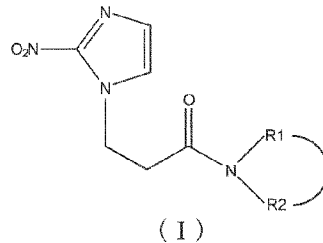


課題を解決するための手段

[0008] したがって、本願で提供される発明又は本明細書で開示される主題の主たる態様又は特徴としては次のものを挙げることができる。

[0009] 態様 1：式 I で表される化合物を有効成分として含む、悪性腫瘍の放射線治療と薬物療法の併用療法において、当該放射線治療法をはじめとする併用療法の治療効果を改善若しくは増強するための又は改善若しくは増強するのに使用するための医薬製剤。

[0010] 式 I：



[0011] 式中、

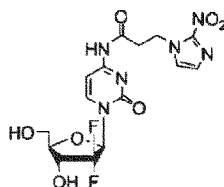
N原子にR 1 及びR 2 の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R 1 又はR 2 のいずれかは水素原子を表し、前記N原子にR 1 及びR 2 の結合した部分を有する抗がん薬が、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルビシンから選ばれるアントラサイクリン系、ブレオマイシン、アクチノマイシンから選ばれるペプチド系、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカンから選ばれるキノリンアルカロイド系、ドセタキセル、パクリタキセルから選ばれるタキサン系、ビンORELBINE)、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンから選ばれるビンカアルカロイド系、ゲムシタビン、シタラビンから選ばれるデオキシシチジン系、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジンから選ばれるピリミジン系、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンから選ばれるプリン環誘導体系、並びにエポチロンから選ばれるマクロライド系、ニラパリブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、パノビノスタット、コビメチニブ、バルボシクリブ、リボシクリブから選ばれるその他の抗がん薬、からなる群より

選択される。

[0012] 態様 2：態様 1 に記載の医薬製剤であって、式 I で表される化合物は、次の各抗がん薬に由来し、かつ、次の各構造式で表される、医薬製剤。

[0013] ゲムシタビンに由来し、構造式：

[0014]

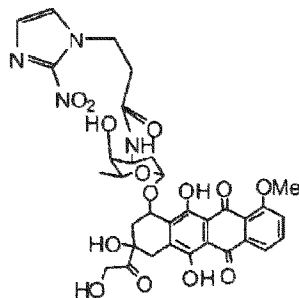


、

、

[0015] ドキソルビシンに由来し、構造式：

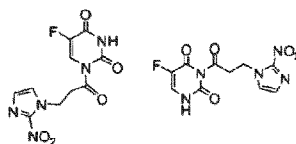
[0016]



、

[0017] 5-フルオロウラシルに由来し、構造式：

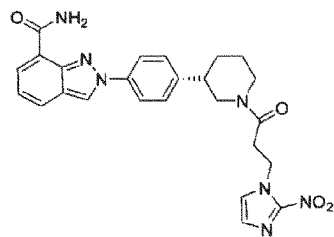
[0018]



のいずれか、

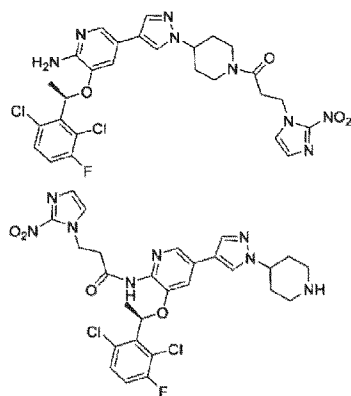
[0019] ニラパリブに由来し、構造式：

[0020]



[0021] クリゾチニブに由来し、構造式：

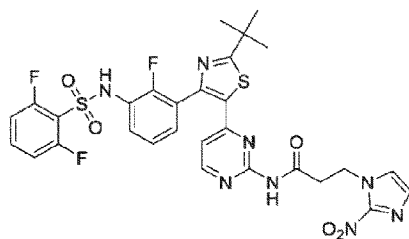
[0022]



のいずれか、

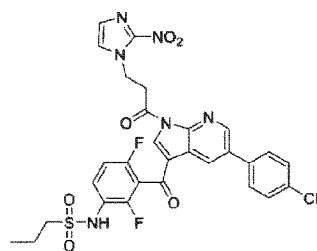
[0023] ダブラフェニブに由来し、構造式：

[0024]



[0025] ベムラフェニブに由来し、構造式：

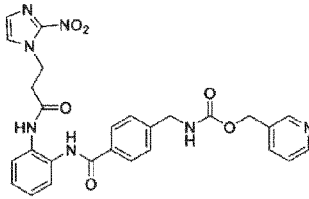
[0026]



、

[0027] エンチノスタットに由来し、構造式：

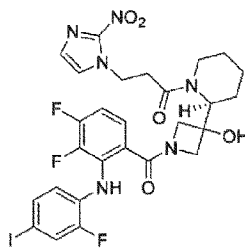
[0028]



、

[0029] コビメチニブに由来し、構造式：

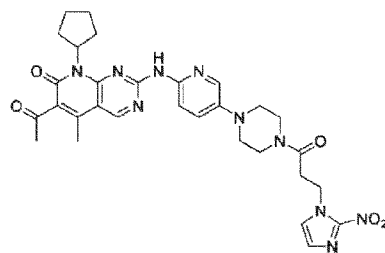
[0030]



、

[0031] バルボシクリブに由来し、構造式：

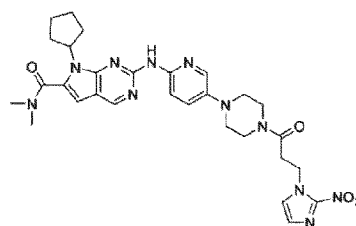
[0032]



[0033] 、又は

リボシクリブに由来し、構造式：

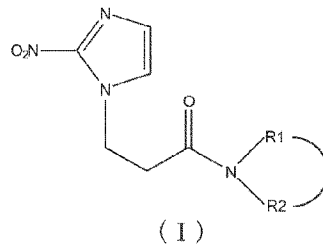
[0034]



[0035] 。

態様3：悪性腫瘍の治療を必要とする患者又は個体に、有効用量の式Iで表される化合物を投与するステップと、有効線量の放射線を照射するステップを含む、悪性腫瘍の薬物療法と放射線療法の併用療法。

式I：



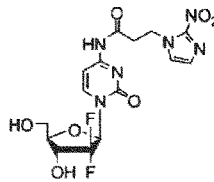
式中、

N原子にR1及びR2の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R1又はR2のいずれかは水素原子を表し、前記N原子にR1及びR2の結合した部分を有する抗がん薬が、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルビシンから選ばれるアントラサイクリン系、ブレオマイシン、アクチノマイシンから選ばれるペプチド系、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカンから選ばれるキノリンアルカロイド系、ドセタキセル、パクリタキセルから選ばれるタキサン系、ビンORELBINE、ピンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンから選ばれるピンカアルカロイド系、ゲムシタビン、シタラビンから選ばれるデオキシシチジン系、5-フルオロウラシル、カベシタビン、ドキシフルリジンから選ばれるピリミジン系、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンから選ばれるプリン環誘導体系、並びにエポチロンから選ばれるマクロライド系、ニラパリブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、パノビノスタット、コビメチニブ、バルボシクリブ、リボシクリブから選ばれるその他の抗がん薬、からなる群より

選択される。

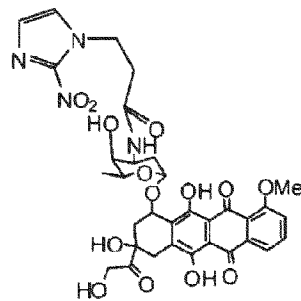
態様4：態様3に記載の併用療法であって、式Iで表される化合物は、次の各抗がん薬に由来し、かつ、次の各構造式で表される、併用療法。

ゲムシタビンに由来し、構造式：



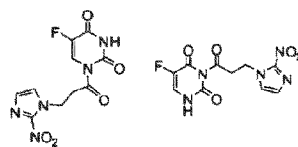
、

ドキソルビシンに由来し、構造式：



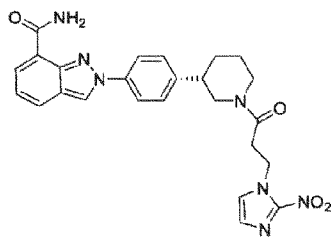
、

5-フルオロウラシルに由来し、構造式：



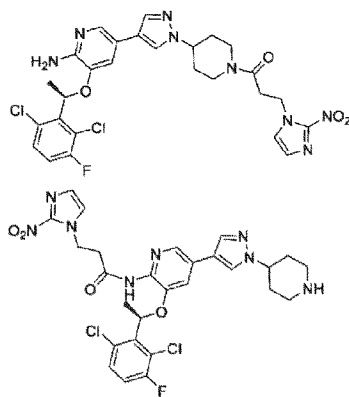
のいずれか、

ニラパリブに由来し、構造式：



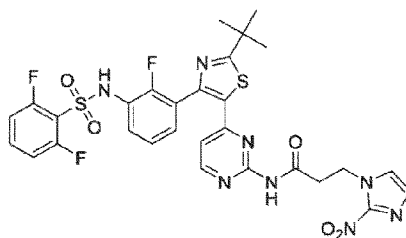
、

クリゾチニブに由来し、構造式：



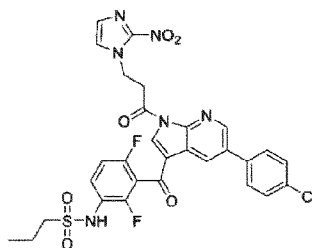
のいずれか、

ダブラフェニブに由来し、構造式：



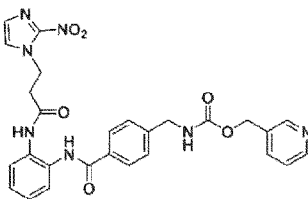
、

ベムラフェニブに由来し、構造式：



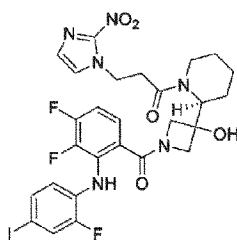
、

エンチノスタットに由来し、構造式：



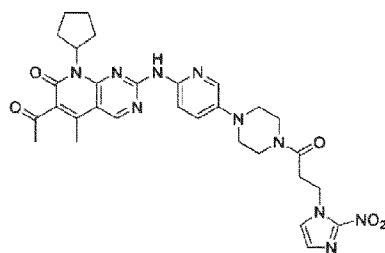
、

コビメチニブに由来し、構造式：



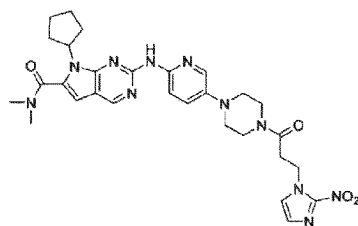
、

バルボシクリブに由来し、構造式：



、又は

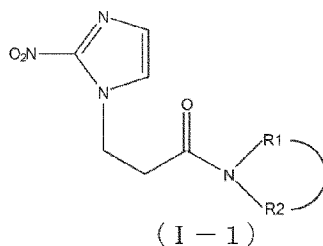
リボシクリブに由来し、構造式：



。

[0036] 態様5：式I-1で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

[0037] 式I-1：

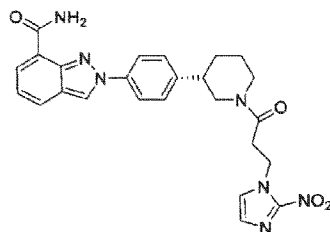


[0038] 式中、

N原子にR1及びR2の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R1又はR2のいずれかは水素原子を表し、それぞれニラパリブ、クリゾチニブ、タブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、コビメチニブ、バルボシクリル、リボシクリブからなる群より選択される抗がん薬に由来し、かつ、それぞれ次の構造式で表される化合物：

ニラパリブに由来し、構造式：

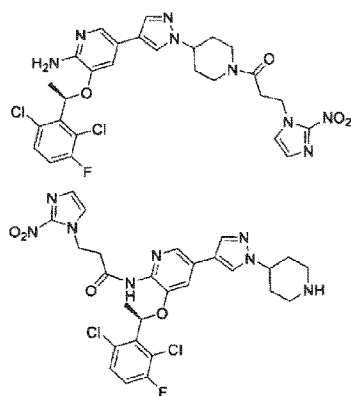
[0039]



、

[0040] クリゾチニブに由来し、構造式：

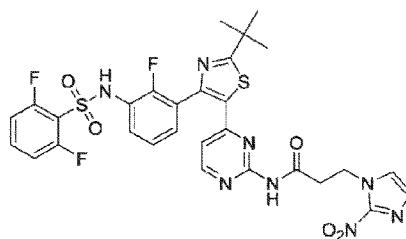
[0041]



のいずれか、

[0042] ダブラフェニブに由来し、構造式：

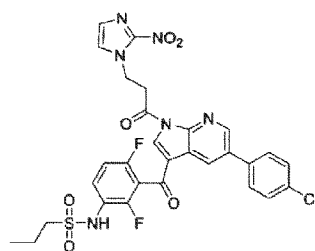
[0043]



、

[0044] ベムラフェニブに由来し、構造式：

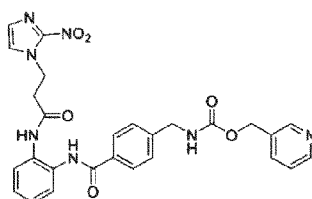
[0045]



、

[0046] エンチノスタットに由来し、構造式：

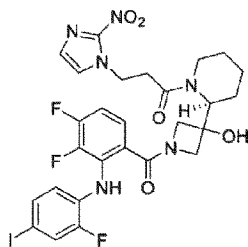
[0047]



、

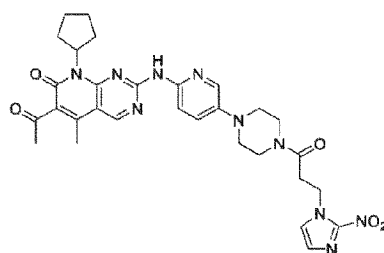
[0048] コビメチニブに由来し、構造式：

[0049]



[0050] バルボシクリブに由来し、構造式：

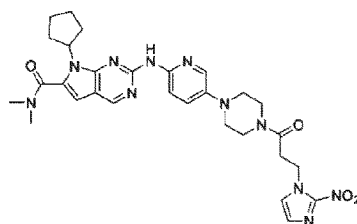
[0051]



[0052] 、又は

リボシクリブに由来し、構造式：

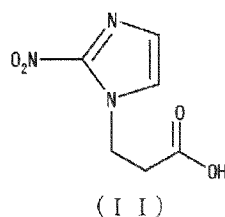
[0053]



[0054] 態様 6：悪性腫瘍の放射線治療法と薬物療法の併用療法において、当該放射線治療法をはじめとする併用療法の治療効果を改善又は増強するための低酸素応答性プロドラッグの提供方法であって、

(1) 抗がん薬を、その分子中のアミノ基 (NH_2) もしくはイミノ基 (=N-H) を介して式 I I：

[0055]



[0056] で表されるイミダゾールプロピオン酸と共有結合させて抗がん薬のプロドラッグを形成するステップと、

(2) ステップ(1)で得られた抗癌薬のプロドラッグ及び対応する親化合物を放射線治療と併用して腫瘍実験動物を処置し、放射線治療単独に比べて統計的に有意に低い副作用又は有意に高い治療効果を奏する前記プロドラッグを選択するステップを含む、方法。

図面の簡単な説明

[0057] [図1]例1の(b) *in vitro*試験1の結果のグラフ表示である。

[図2]例1の(c) *in vitro*試験2の結果のグラフ表示である。

[図3]例1の(d) *in vivo*試験の結果のグラフ表示である。

[図4]例2の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図5]例3の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図6]例4の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図7]例5の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図8]例6の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図9]例7の(b) *in vitro*試験の結果のグラフ表示である。

[図10]例7の(c) *in vivo*試験の結果のグラフ表示である。

[図11]例8の(b) *in vitro*試験および(c) *in vivo*試験の結果のグラフ表示である。

[図12]例9の *in vivo*試験1の結果のグラフ表示である。

[図13]例9の *in vivo*試験2の結果のグラフ表示である。

[図14]例9の *in vivo*試験2(その2)の結果のグラフ表示である。

[図15]例9の *in vivo*試験3の結果のグラフ表示である。

[図16]例10の *in vivo* 試験の結果のグラフ表示である。

発明の詳細な記述

[0058] 本明細書で用いるか、または本発明の説明に関して用いる技術用語は、別に定義しないかぎり当該技術分野で一般的に用いられている意味、内容を持つ。

[0059] 本発明の「放射線治療法」に用いられる放射線は、通常の広義の放射線療法で用いられるものであって、限定されるものでないが、例えば、X線、ガンマ (γ) 線、アルファ (α) 線、ベータ (β) 線、陽子線、重粒子(炭素イオン)線を挙げることができ、放射線の照射様式は、当該技術分野で既に用いられているいずれの様式であることもできる。

[0060] 本発明の併用療法では、患者又は個体（ヒトをはじめとする哺乳動物であることができる。）に、一般的には、式Iで表される化合物を投与した後約30分～約48時間、典型的には、約1時間～約24時間に放射線が照射される。照射は、患者又は被検体の体外から放射線を当てる外部照射と体内に包埋された照射源からがんやその周辺に放射線をあてる内部照射であるか、又は両者の組み合わせを伴うものであることができる。また、このような投与及び照射により治療又は処置できる悪性腫瘍は、現在又は将来、放射線治療と薬物用法又は化学放射線療法の治療対象となっているかまたはなる場合のある、例えば、頭頸部がん、子宮頸がん、食道がん、肺がん、膵臓がん、乳がん、軟部肉腫、またその他の、当該療法により処置することによって、所期の効果が得られることが想定される腫瘍であることができる。一方、式Iで表される化合物の投与様式は、経口投与又は非経口投与であることができ、具体的には、親化合物について臨床上通常用いられている投与様式を参照して適宜決定することができる。

[0061] 「放射線治療法をはじめとする併用療法の効果を改善又は増強する」とは、放射線治療と抗がん薬の併用療法において (*in vivo*)、式Iで表される化合物の親化合物（式Iで表される化合物におけるN原子にR1及びR2の結合した部分を有する抗がん薬又は前記化合物の出発原料となる化合

物)が悪性腫瘍を担持する実験動物に投与され、かつ、放射線治療が行われたときに当該動物に出現する、吐気、嘔吐、神経障害等、又はこれらから生じる場合のある体重減等が、親化合物を式Ⅰの化合物で置き換えたときは、統計学的に有意に低減する一方で治療効果は少なくとも同程度あるか、又は少なくとも放射線単独治療に比べて統計学的に有意に増強する効果を示すことを意味する。統計学的に有意に低減する又は有意に増強する、とは、被検者(被検個体を含む。)の5以上の群の試験結果から得られるデータをt検定による統計処理したときに、有意差を以って低減又は増強することである。

[0062] 「医薬製剤」とは、医薬の技術分野で用いることのできる製剤であって、医薬組成物と互換可能である概念であり、有効成分としての式Ⅰの化合物の他に、当該製剤の調製に用いることのできる、一般的に安全で無毒であり、かつ、前記化合物の性質に悪影響を及ぼさない、希釈剤、キャリアー、賦形剤、等を含むことができ、限定されるものでないが、滅菌水、非イオン界面活性剤、エタノール、グリセロール及びこれらの混合物、その他、個々の原薬の希釈剤、キャリアー、賦形剤として用いられてきた化合物又は混合物を挙げることができる。

[0063] 態様5に記載された化合物の製薬学的に許容される塩は、塩酸、硫酸等の鉱酸、ギ酸、酢酸、クエン酸、メタンスルホン酸等の有機酸の酸付加塩であることができ、一方、当該化合物がカルボキシル基、水酸基等の酸性基を有する場合は、ナトリウム、カリウム等のアルカリ金属、アンモニウム、メチルアミン等の有機アミンの付加塩であることができる。

[0064] 態様1に記載された式Ⅰの化合物又は態様6に記載された低酸素応答性プロドラッグは、対応する又は一般的な抗がん薬と式ⅠⅠで表されるイミダゾールプロピオン酸との反応によりアミド結合又イミド結合を形成することによって製造できる。このような反応は、適当な非活性溶媒中で、抗がん薬と式ⅠⅠの化合物を当該技術分野でそれ自体周知の縮合剤(例えば、カルボジイミド類)の存在下で反応させるか、又は、式ⅠⅠの化合物の活性エステル(

ハロゲン化物、N-ヒドロキシコハク酸イミドとのエステル等)を式Iの化合物と適当な溶媒中で反応させればよい。反応の具体例は、当該有機化合物の分子中にアミノ基もしくは環状アミノ基とヒドロキシル基が共存するときには、必要により、当該技術分野で公知の方法により、いずれかの基を保護した後、上記のいずれかの反応を行えばよい。反応を実施する具体例については特許第5676020号公報記載されたものを参照でき、ゲムシタビン、ドキシルビシン、5-フルオロウラシルのPropHAPsについては、当該特許公報に記載されたものがそのまま利用できるもので、当該特許公報は引用することによってその記載内容はそっくりそのまま本明細書の内容となる。

[0065] 放射線の有効照射線量及び式Iで表される化合物の有効用量等は、治療対象の悪性腫瘍の種類、重篤の程度、用いる化合物の種類によって、至適量が異なるので特定できないが、一般的に、具体的に当該併用療法に検討されたことのある、対応する親化合物を用いる場合の、照射量、用法、用量を参照することができ、例えば、米国食品医薬局から入手可能な資料、医薬文献で論考されているデータ等を参酌して、医療専門家によって決定され得る。

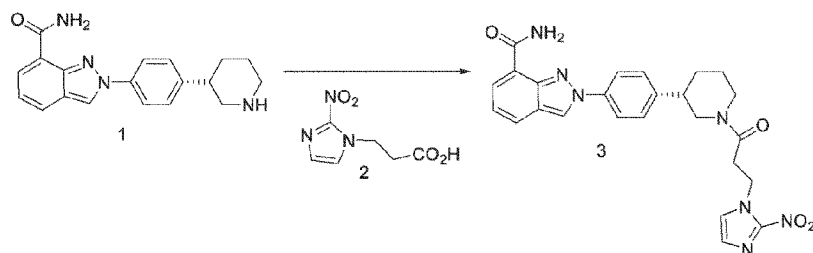
実施例

[0066] 以下、具体例を挙げて本発明をさらに具体的に説明するが、これらの例に本発明を限定することを意図するものでない。

[0067] 例1：ニラパリブHAP

(a) 製造例

[0068]



[0069] ニラパリブ（化合物1，100mg）をジクロロメタン10mLに溶解させ、化合物

2 (105 mg) と 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 71 mg とジメチルアミノピリジン (23 mg) を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 97 : 3) により精製し、化合物 3 (ニラパリブ HAP) を 150 mg 得た。 ($[M+H]^+$: 計算値 488.21、観測値 488.3)

(b) *in vitro* 試験 1

ヒト乳がん細胞 (MDA - MB - 231) を 96 ウェルプレートに 3000 cells/well の密度で播種し、ニラパリブ又は化合物 3 を加え 2 日間、通常酸素濃度と低酸素濃度 (0.2%) でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。結果を図 1 に示す。図 1 から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

(c) *in vitro* 試験 2

標的としている PARP 活性を低酸素環境下で阻害しているかどうか確認するために、細胞からたんぱく質を回収しウエスタンブロッティングによりポリ ADP - リボシル化 (PAR 化) たんぱく質を検出した。結果を図 2 に示す。図 2 から低酸素環境下において特異的に PARP の活性を阻害していることが確認できる。

(d) *in vivo* 試験

Balb/c ノードマウス (1 群 6 匹または 7 匹) に MDA - MB - 231 細胞をそれぞれ皮下移植し、ニラパリブ又はニラパリブ HAP を投与し、放射線治療との相乗効果を解析した。その結果を図 3 に示す。図 3 から放射線単独治療と比較し、薬剤投与群は腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。また、ニラパリブ投与群と比較して、ニラパリブ HAP 投与群は体重減少が見られず、生存率も改善していることが確認できる。

<薬物の用法用量、放射線量>

薬剤 : 薬剤を経口投与 (Day 0, 1, 2, 7, 8, 9 (50 mg/kg), 10, 11, 14, 15, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24

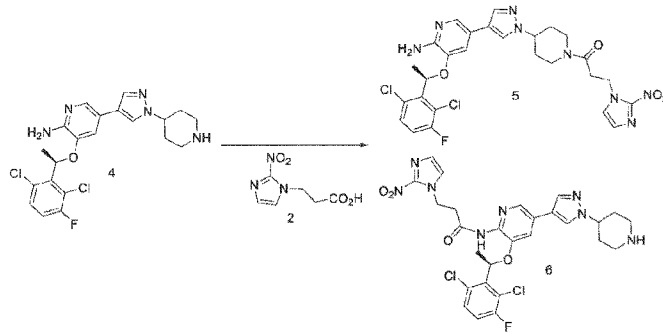
, 25 (100 mg/kg))

照射：薬剤投与1時間後に0.5 Gy照射

[0070] 例2：クリゾチニブHAP

(a) 製造例

[0071]



[0072] クリゾチニブ（化合物4，50mg）をジクロロメタン2mLに溶解させ、化合物2（32mg）と1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩22mgとジメチルアミノピリジン（7mg）を加え室温にて24時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）により精製し、化合物5および6の混合物（クリゾチニブHAP）を20mg得た。（ $[M+H]^+$ ：計算値618.2、観測値618.3）

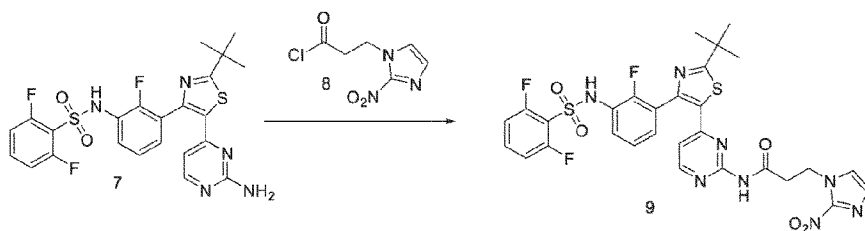
(b) *in vitro*試験

EML-ALK変異ヒト非小細胞肺癌（EML4-ALK fusion-A549）（ATCC型番CCL-1851G）を96ウェルプレートに3000cells/wellの密度で播種し、得られたクリゾチニブ又はクリゾチニブHAP（5及び6の混合物）を加え1日間、通常酸素濃度と低酸素濃度（0.2%）でインキュベーションしその後培地交換をして更に2日間同じ条件で培養した際の細胞生存率について観察した。図4にその結果を示す。図4から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

[0073] 例3：ダブラフェニブHAP

(a) 製造例

[0074]



[0075] ダブラフェニブ（化合物 7，50 mg）をジクロロメタン 2 mL に溶解させ、化合物 8（35 mg）を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝98：2）により精製し、化合物 9（ダブラフェニブ HAP）を 20 mg 得た。（ $[M-H]^-$ ：計算値 685.1、観測値 685.3）

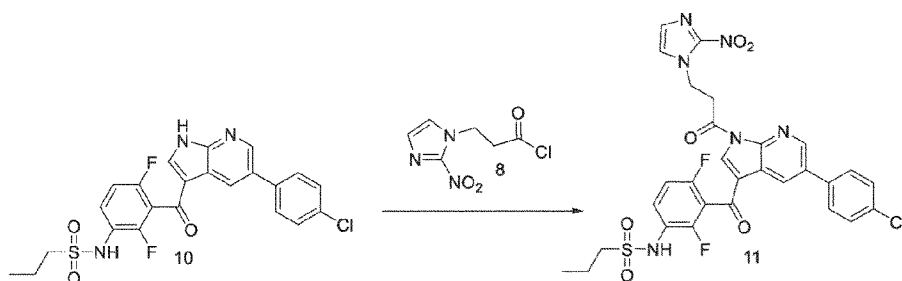
(b) *in vitro* 試験

ヒト悪性黒色腫（A375）を 96 ウェルプレートに 3000 cells/well の密度で播種し、得られたダブラフェニブ又は化合物 9 を加え 2 日間、通常酸素濃度と低酸素濃度（0.2%）でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図 5 に示す。図 5 から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

[0076] 例 4：ベムラフェニブ HAP

(a) 製造例

[0077]



[0078] ベムラフェニブ（化合物 10，50 mg）をジクロロメタン 2 mL に溶解させ化合物 8（35 mg）を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～98：2）により精製し、化合物 11（ベムラフェニブ HAP）を 20 mg 得た。（ $[M-H]^-$ ：計算値 655.0、観測値 654.9）

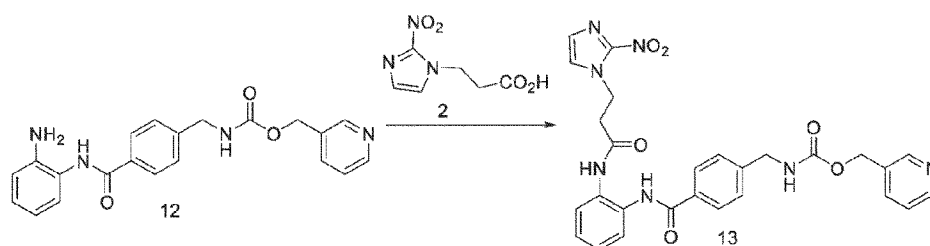
(b) *in vitro*試験

ヒト悪性黒色腫（A375）を96ウェルプレートに3000 cells/wellの密度で播種し、得られたベムラフェニブ又は化合物11を加え2日間、通常酸素濃度と低酸素濃度（0.2%）でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図6に示す。図6から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

[0079] 例5：エンチノスタットHAP

(a) 製造例

[0080]



[0081] エンチノスタット（化合物12，100mg）をジクロロメタン2mLに溶解させ、化合物2（105mg）と1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩76mgとジメチルアミノピリジン（24mg）を加え室温にて24時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝97：3）により精製し、化合物13（エンチノスタットHAP）を50mg得た。（ $[M+H]^+$ ：計算値544.2、観測値544.5）

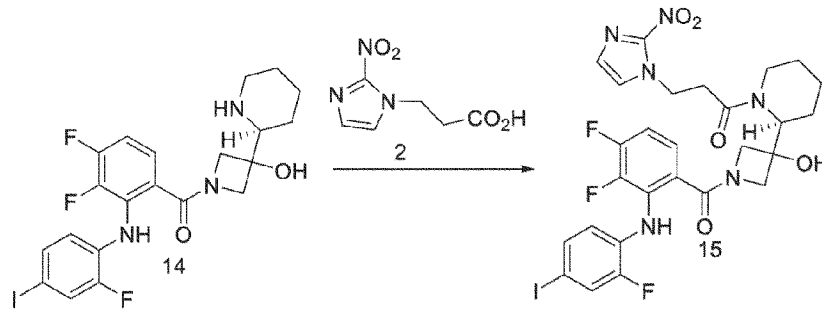
(b) *in vitro*試験

ヒト乳がん細胞（MDA-MB-231）を96ウェルプレートに3000 cells/wellの密度で播種し、得られたエンチノスタット又は化合物13を加え4日間、通常酸素濃度と低酸素濃度（0.2%）でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図7に示す。図7から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

[0082] 例6：コビメチニブHAP

(a) 製造例

[0083]



[0084] コビメチニブ（化合物 14，50 mg）をジクロロメタン 2 mL に溶解させ、化合物 2（26 mg）と 1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 28 mg とジメチルアミノピリジン（9 mg）を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：0～97：3）により精製し、化合物 15（コビメチニブ HAP）を 30 mg 得た。（ $[M-H]^-$ ：計算値 697.1、観測値 696.9）

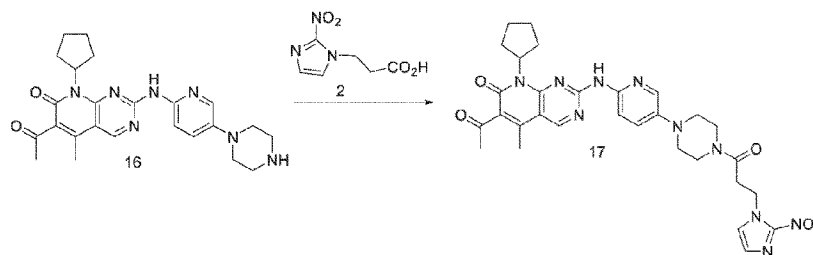
(b) *in vitro* 試験

ヒト悪性黒色腫（A375）を 96 ウェルプレートに 3000 cells/well の密度で播種し、得られたコビメチニブ又は化合物 15 を加え 2 日間、通常酸素濃度と低酸素濃度（0.2%）でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図 8 に示す。図 8 より低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

[0085] 例 7：パルボシクリブ HAP

(a) 製造例

[0086]



[0087] パルボシクリブ（化合物 16，100 mg）をジクロロメタン 2 mL に溶解させ、化合

物 2 (75 mg) と 1- (3-ジメチルアミノプロピル) -3-エチルカルボジイミド塩酸塩 51 mg とジメチルアミノピリジン (16 mg) を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム : メタノール = 100 : 0 ~ 97 : 3) により精製し、化合物 17 (パルボシクリブ HAP) を 120 mg 得た。 ($[M+H]^+$: 計算値 615.3、観測値 615.1)

(b) *in vitro* 試験

ヒト乳がん細胞 (MCF-7) を 96 ウェルプレートに 3000 cells/well の密度で播種し、得られたパルボシクリブ又は化合物 17 を加え 2 日間、通常酸素濃度と低酸素濃度 (0.2%) でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図 9 に示す。図 9 から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

(c) *in vivo* 試験

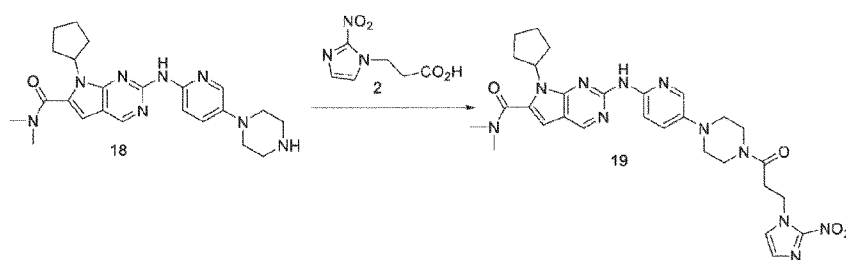
Balb/c ノードマウス (1 群 6 匹) にヒト膀胱がん細胞 (MIA PaCa-2) を皮下移植し、パルボシクリブ又はパルボシクリブ HAP を経口投与 (100 mg/kg, 2 回/週) し、放射線治療 (薬事投与翌日、2 Gy, 2 回/週) との相乗効果を解析した。

その結果を図 10 に示す。図 10 から放射線単独治療および原薬であるパルボシクリブと放射線を併用した場合と比較し、プロドラッグ投与群は放射線を併用した際に腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。

[0088] 例 8 : リボシクリブ HAP

(a) 製造例

[0089]



[0090] リボシクリブ (化合物 18, 100 mg) をジクロロメタン 2 mL に溶解

させ、化合物 2 (75 mg) と 1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 51 mg とジメチルアミノピリジン (16 mg) を加え室温にて 24 時間反応させた。反応後シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール=100：0～97：3) により精製し、化合物 19 (リボシクリブ HAP) を 100 mg 得た。([M+H]⁺：計算値 602.3、観測値 602.2)

(b) *in vitro* 試験

ヒト乳がん細胞 (MCF-7) を 96 ウェルプレートに 3000 cells/well の密度で播種し、得られたリボシクリブ又は化合物 19 を加え 2 日間、通常酸素濃度と低酸素濃度 (0.2%) でインキュベーションした際の細胞生存率について観察した。その結果を図 11 に示す。図 11 から低酸素において細胞障害性が回復していることが確認できる。

(c) *in vivo* 試験

Balb/c ノードマウス (1 群 6 匹) に 17 β -エストラジオール徐放ペレット (Innovative Research of America 社製) 及びヒト乳がん細胞 (MCF7) を皮下移植し、リボシクリブ又はリボシクリブ HAP を経口投与 (75 mg/kg, 2 回/週) し、放射線治療 (薬事投与翌日、1 Gy, 2 回/週) との相乗効果を解析した。その結果を図 11 の下段に示す。この図から放射線単独治療および原薬であるリボシクリブと放射線を併用した場合と比較し、プロドラッグ投与群は放射線を併用した際に腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。

[0091] 例 9：ゲムシタビン HAP

in vivo 試験 1：

Balb/c ノードマウス (1 群 6 匹または 7 匹) にヒト膵がん細胞 (MIA PaCa-2) をそれぞれ皮下移植し、それぞれゲムシタビン又はゲムシタビン HAP (特許第 5676020 号公報の実施例に記載の方法に従い製造した。) を腹腔投与 (120 mg/kg, 2 回/週) し、放射線治療 (薬物投与翌日、2 Gy, 2 回/週) との併用療法の相乗効果について解析し

た。その結果を図12に示す。図12から放射線単独治療と比較し、薬剤投与群は腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。また、ゲムシタビン投与群と比較して、ゲムシタビンHAP投与群は体重減少が見られず、生存率も改善していた。

*in vivo*試験2：

Balb/cヌードマウス（1群6匹）にヒト膵がん細胞（MIA PaCa-2）をそれぞれ皮下移植し、それぞれゲムシタビン又はゲムシタビンHAPを腹腔投与（10mg/kg，2回/週）し、放射線治療（薬事投与翌日、1Gy，2回/週）との併用療法

の相乗効果を解析した。その結果を図13に示す。図13から放射線単独治療および原薬であるゲムシタビンと放射線を併用した場合と比較し、ゲムシタビンHAP投与群は放射線を併用した際に腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。投与量を10mg/kgと減らした場合には放射線と併用した際にゲムシタビンよりも効果が高いことが確認できる。

*in vivo*試験2（その2）：

Balb/cヌードマウス（1群7匹）にヒトがん細胞（MIA PaCa-2）をそれぞれ皮下移植し、それぞれ2-ニトロイミダゾール（10mg/kg，2回/週）、2-ニトロイミダゾールおよびゲムシタビン（各10mg/kg，2回/週）、ゲムシタビンHAP（10mg/kg，2回/週）を腹腔投与し、放射線照射（薬事投与翌日、1Gy，2回/週）との併用療法の相乗効果を解析した。その結果を図14に示す。図14から放射線単独治療および放射線増感剤である2-ニトロイミダゾールおよび原薬であるゲムシタビンと2-ニトロイミダゾールと放射線を併用した場合と比較し、ゲムシタビンHAP投与群は放射線を併用した際に腫瘍増殖抑制効果が増強していることが確認できる。

*in vivo*試験3：

Balb/cヌードマウス（1群5匹）にヒト胆管がん細胞（HuCC-T1）をそれ

ぞれ皮下移植し、それぞれゲムシタビン又はゲムシタビンHAPを腹腔投与（30 mg/kg，2回/週）し、放射線治療（薬事投与翌日、2 Gy，2回/週）との併用療法の相乗効果を解析した。その結果を図15に示す。図15から放射線単独治療と比較し、薬剤投与群は腫瘍増殖抑制効果が增強していることが確認できる。また、ゲムシタビン投与群と比較して、ゲムシタビンHAP投与群は体重減少が見られなかった。

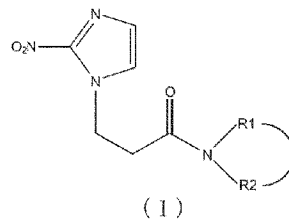
例10：ドキソルビシンHAP

Balb/c ノードマウス（1群6匹以上）に17 β -エストラジオール徐放ペレット（Innovative Research of America社製）及びヒト乳がん細胞（MCF7）を皮下移植し、ドキソルビシン（4 mg/kg，Day 0，2）又はドキソルビシンHAP 4 mg/kg，または16 mg/kg，Day 0，2，7，9）を腹腔投与し、放射線治療（0.5 Gy，Day 1，3，8，10）との相乗効果を解析した。その結果を図16の下段に示す。この図から放射線単独治療および原薬であるドキソルビシンと放射線を併用した場合と比較し、プロドラッグ投与群は放射線を併用した際に腫瘍増殖抑制効果が增強していることが確認できる。また、ドキソルビシン投与群と比較して、ドキソルビシンHAP投与群は体重減少が見られなかった。

請求の範囲

〔請求項1〕 式Ⅰで表される化合物を有効成分として含む、悪性腫瘍の放射線治療法と薬物療法の併用療法において、当該併用療法の治療効果を改善若しくは増強するための又は改善若しくは増強するのに使用するための医薬製剤。

式Ⅰ：

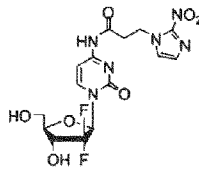


式中、

N原子にR1及びR2の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R1又はR2のいずれかは水素原子を表し、前記N原子にR1及びR2の結合した部分を有する抗がん薬が、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルビシンから選ばれるアントラサイクリン系、ブレオマイシン、アクチノマイシンから選ばれるペプチド系、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカンから選ばれるキノリンアルカロイド系、ドセタキセル、パクリタキセルから選ばれるタキサン系、ビノレルビン (vinorelbine)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンから選ばれるビンカアルカロイド系、ゲムシタビン、シタラビンから選ばれるデオキシシチジン系、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジンから選ばれるピリミジン系、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンから選ばれるプリン環誘導体系、並びにエポチロンから選ばれるマクロライド系、ニラパリブ、クリ

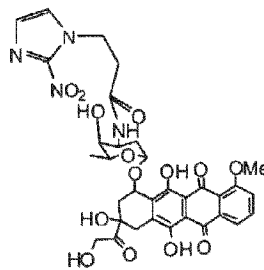
ゾチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、パノビノスタット、コビメチニブ、バルボシクリブ、リボシクリブから選ばれるその他の抗がん薬、からなる群より選択される。

[請求項2] 請求項1に記載の医薬製剤であって、式Iで表される化合物は、次の各抗がん薬に由来し、かつ、次の各構造式で表される、医薬製剤。
ゲムシタビンに由来し、構造式：



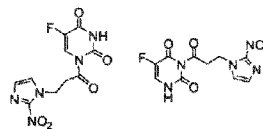
、

ドキソルビシンに由来し、構造式：



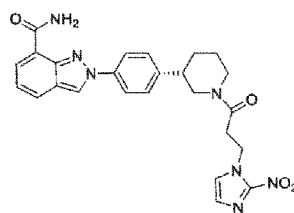
、

5-フルオロウラシルに由来し、構造式：



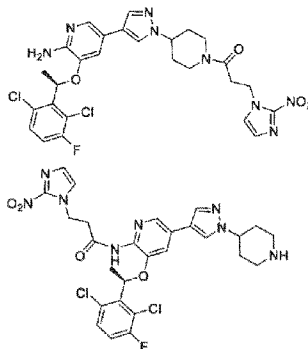
いずれか、

ニラパリブに由来し、構造式：



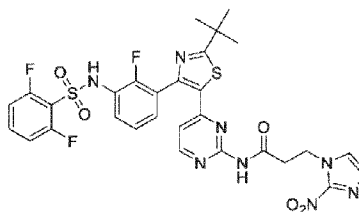
、

クリゾチニブに由来し、構造式：



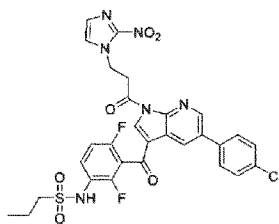
のいずれか、

ダブラフェニブに由来し、構造式：



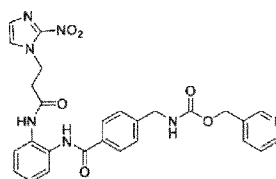
、

ベムラフェニブに由来し、構造式：



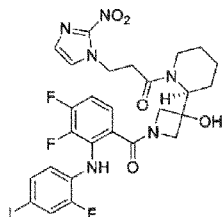
、

エンチノスタットに由来し、構造式：



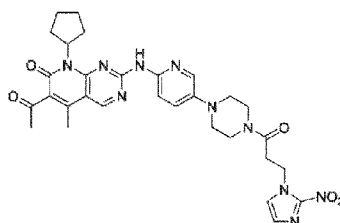
、

コビメチニブに由来し、構造式：



、

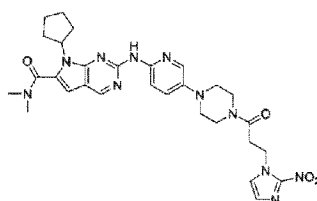
バルボシクリブに由来し、構造式：



、又は

リボシクリブに由来し、

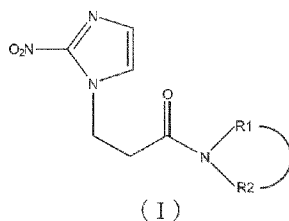
構造式：



。

[請求項3] 悪性腫瘍の治療を必要とする患者又は個体に、有効用量の式Ⅰで表される化合物を投与するステップと、有効線量の放射線を照射するステップを含む、悪性腫瘍の薬物療法と放射線療法の併用療法。

式Ⅰ：

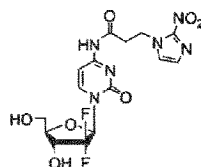


式中、

N原子にR 1 及びR 2 の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R 1 又はR 2 のいずれかは水素原子を表し、前記N原子にR 1 及びR 2 の結合した部分を有する抗がん薬が、ドキソルビシン、イダルビシン、エピルビシン、ダウノルビシン、ピラルビシン、アムルビシン、アクラシノマイシン、アントラマイシン、ゾルビシンから選ばれるアントラサイクリン系、ブレオマイシン、アクチノマイシンから選ばれるペプチド系、カンプトテシン、トポテカン、イリノテカンから選ばれるキノリンアルカロイド系、ドセタキセル、パクリタキセルから選ばれるタキサン系、ビノレルビン (v i n o r e l b i n e)、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシンから選ばれるビンカアルカロイド系、ゲムシタビン、シタラビンから選ばれるデオキシシチジン系、5-フルオロウラシル、カペシタビン、ドキシフルリジンから選ばれるピリミジン系、フルダラビン、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンから選ばれるプリン環誘導体系、並びにエポチロンから選ばれるマクロライド系、ニラパリブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、パノビノスタット、コビメチニブ、バルボシクリブ、リボシクリブから選ばれるその他の抗がん薬、からなる群より選択される。

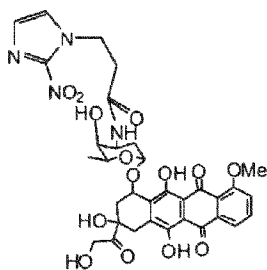
[請求項4] 請求項3に記載の併用療法であって、式Iで表される化合物は、次の各抗がん薬に由来し、かつ、次の各構造式で表される、併用療法。

ゲムシタビンに由来し、構造式：



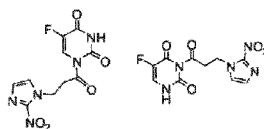
、

ドキソルビシンに由来し、構造式：



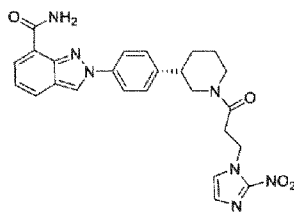
、

5-フルオロウラシルに由来し、構造式：



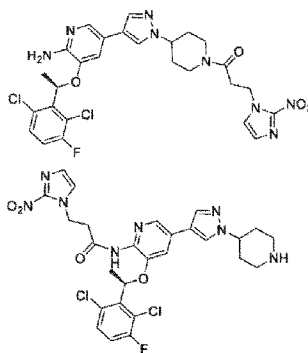
のいずれか、

ニラパリブに由来し、構造式：



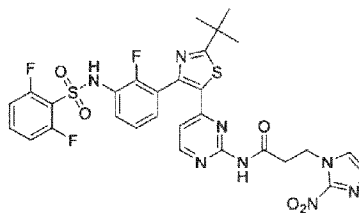
、

クリゾチニブに由来し、構造式：



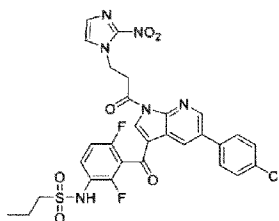
のいずれか、

ダブラフェニブに由来し、構造式：



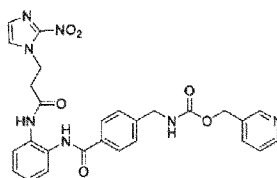
、

ベムラフェニブに由来し、構造式：



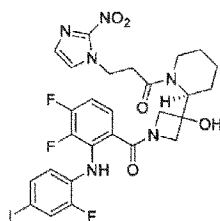
、

エンチノスタットに由来し、構造式：



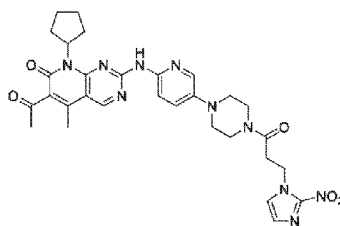
、

コビメチニブに由来し、構造式：



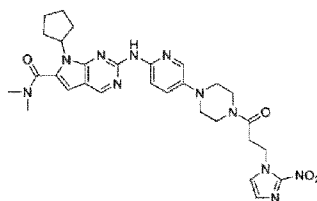
、

バルボシクリブに由来し、構造式：



、又は

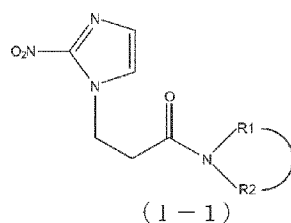
リボシクリブに由来し、構造式：



。

[請求項5] 式Ⅰ－１で表される化合物又はその製薬学的に許容される塩。

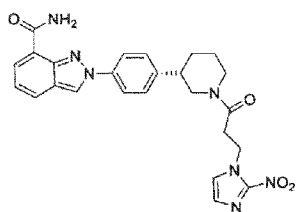
式Ⅰ－１：



式中、

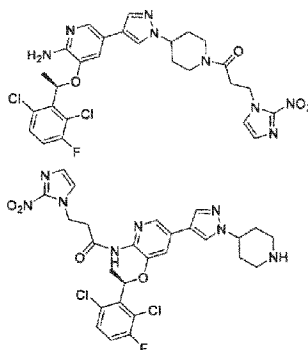
N原子にR 1 及びR 2 の結合した部分は、アミノ基又はイミノ基を有する抗がん薬から当該アミノ基又はイミノ基を除去した部分であり、アミノ基を有するとき、R 1 又はR 2 のいずれかは水素原子を表し、それぞれニラパリブ、クリゾチニブ、タブラフェニブ、ベムラフェニブ、エンチノスタット、コビメチニブ、バルボシクリル、リボシクリブからなる群より選択される抗がん薬に由来し、かつ、それぞれ次の構造式で表される化合物：

ニラパリブに由来し、構造式：



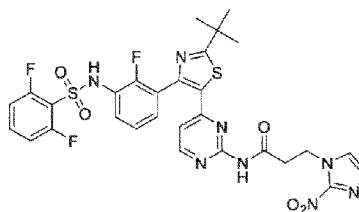
、

クリゾチニブに由来し、構造式：



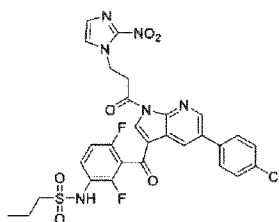
のいずれか、

ダブラフェニブに由来し、構造式：



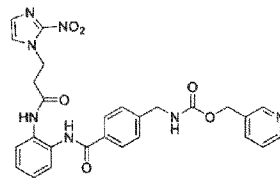
、

ベムラフェニブに由来し、構造式：



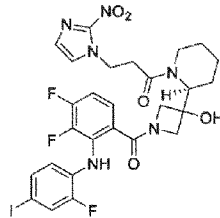
、

エンチノスタットに由来し、構造式：



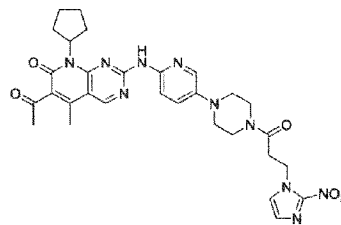
、

コビメチニブに由来し、構造式：



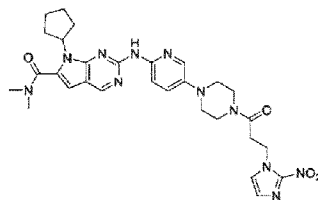
、

バルボシクリブに由来し、構造式：



、又は

リボシクリブに由来し、構造式：

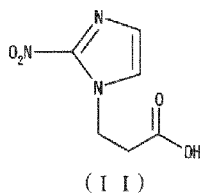


。

[請求項6]

悪性腫瘍の放射線治療法と薬物療法の併用療法において、当該併用療法の治療効果を改善又は増強するための低酸素応答性プロドラッグの提供方法であって、

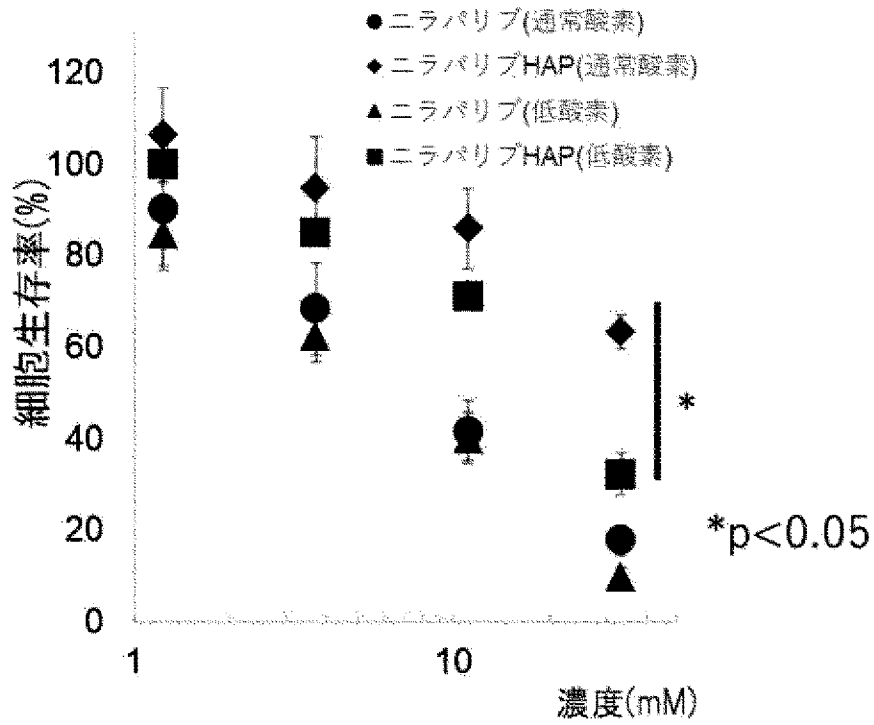
(1) 抗がん薬を、その分子中のアミノ基 (NH_2) もしくはイミノ基 (-NH-) を介して式 I I :



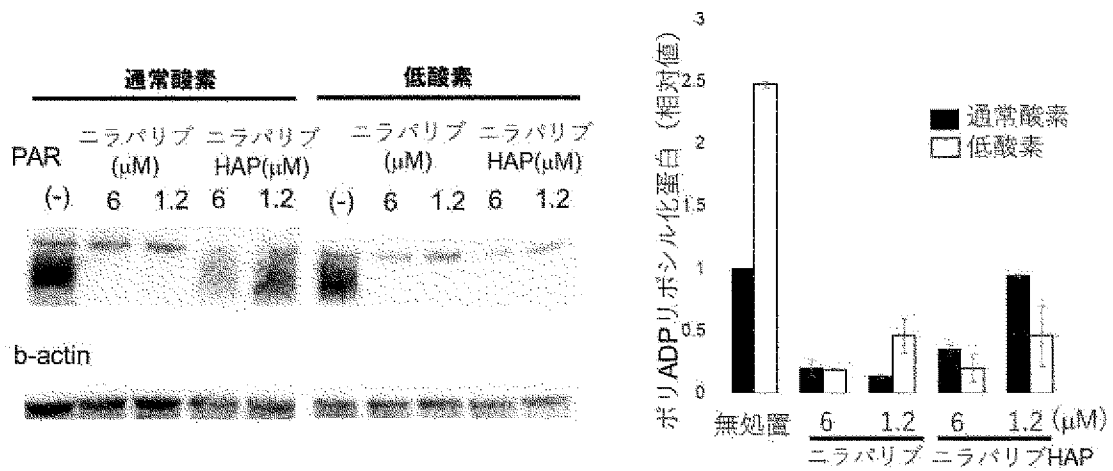
で表されるイミダゾールプロピオン酸と共有結合させて抗がん薬のプロドラッグを形成するステップと

(2) ステップ(1)で得られた抗癌薬のプロドラッグ及び対応する親化合物を放射線治療と併用して腫瘍実験動物を処置し、放射線治療単独に比べて統計的に有意に低い副作用又は有意に高い治療効果を奏する前記プロドラッグを選択するステップを含む、方法。

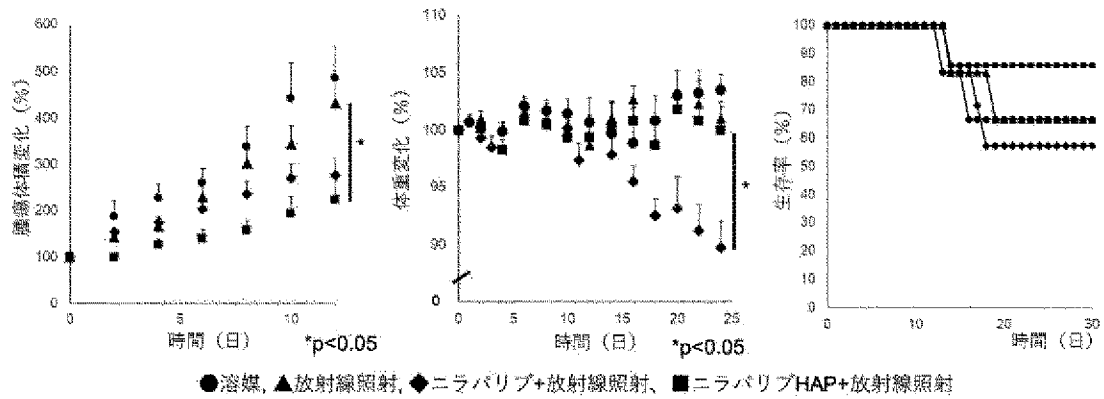
[図1]



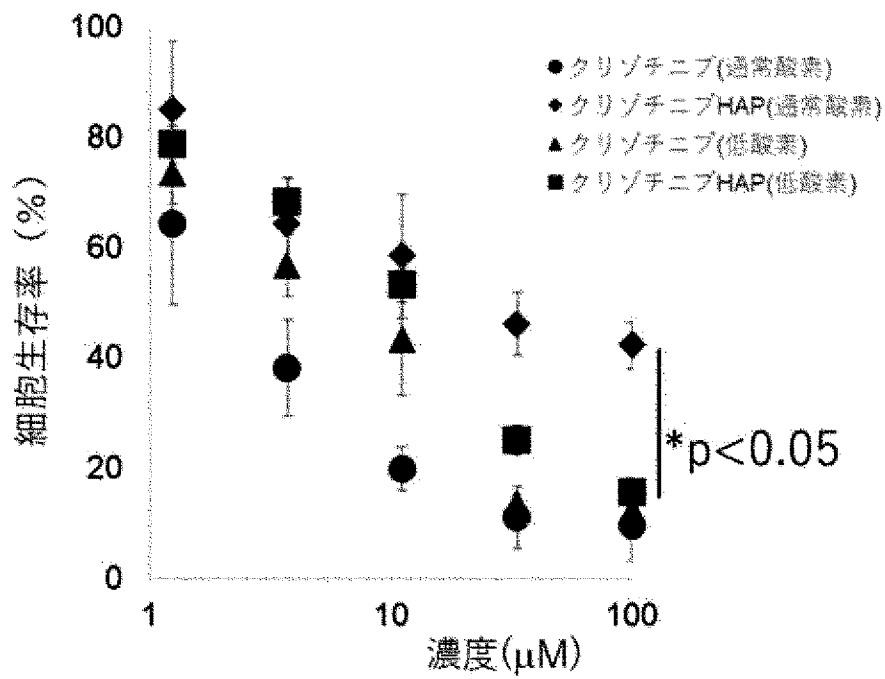
[図2]



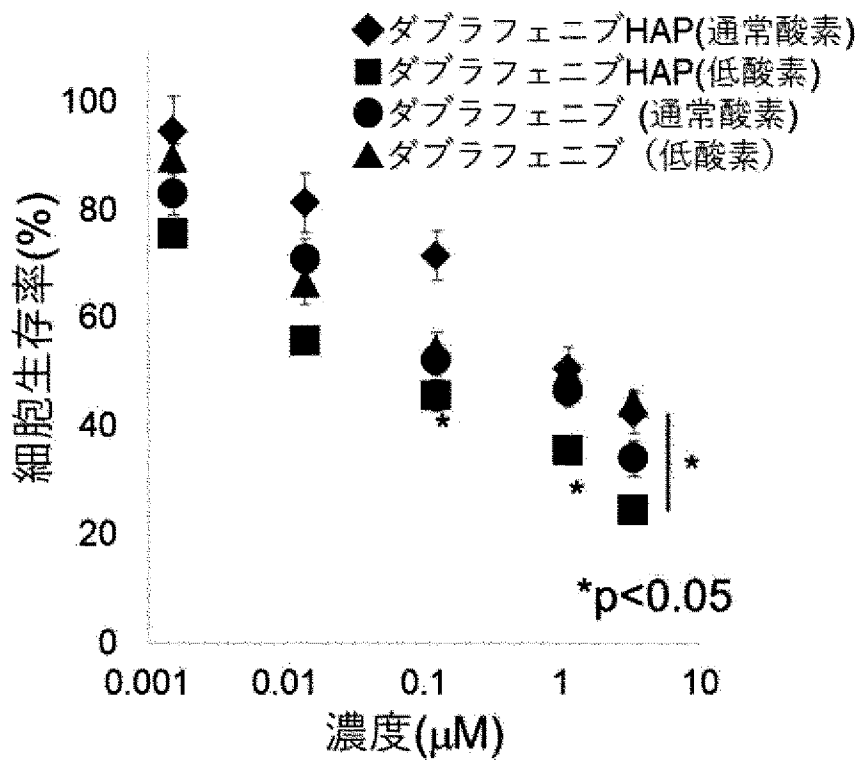
[図3]



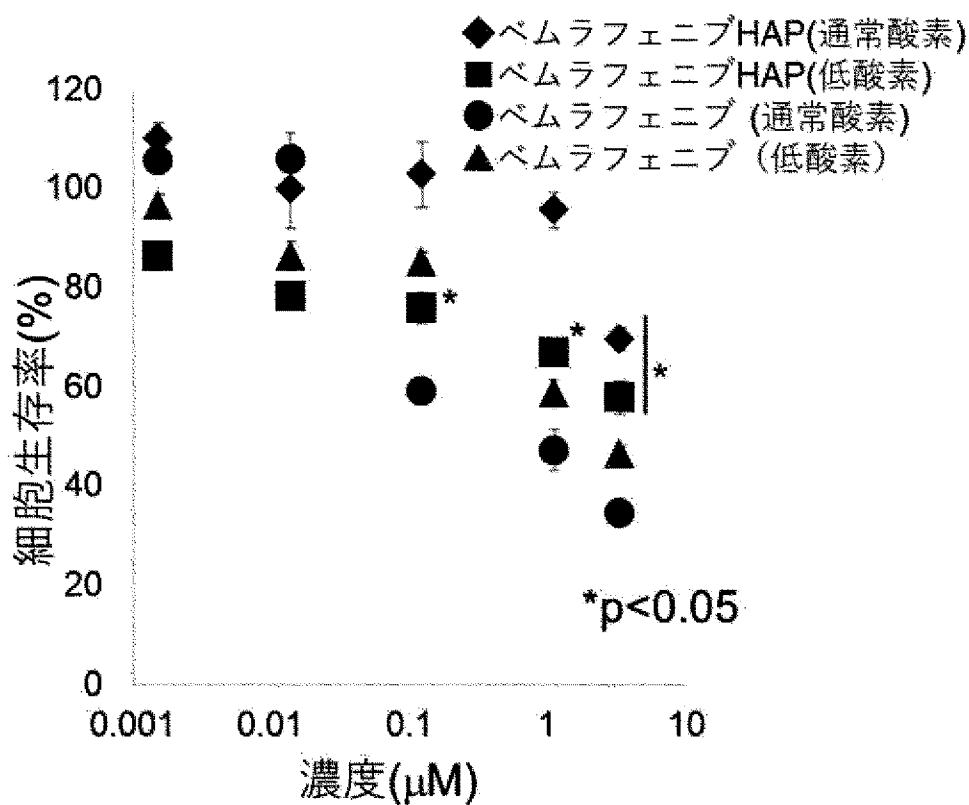
[図4]



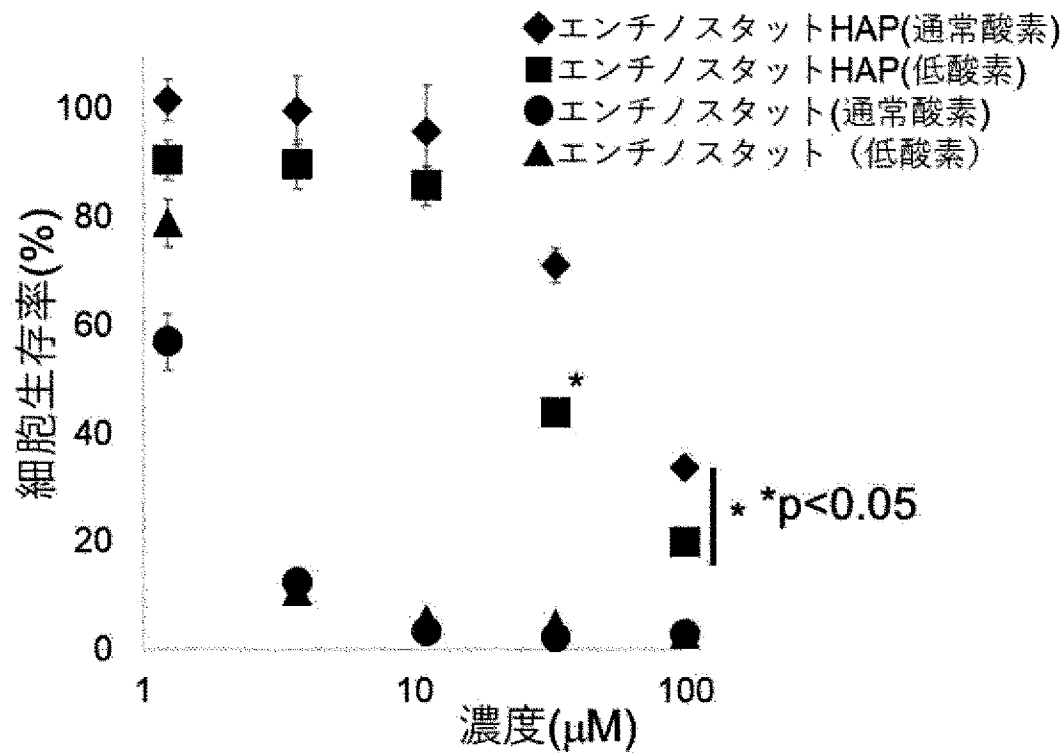
[図5]



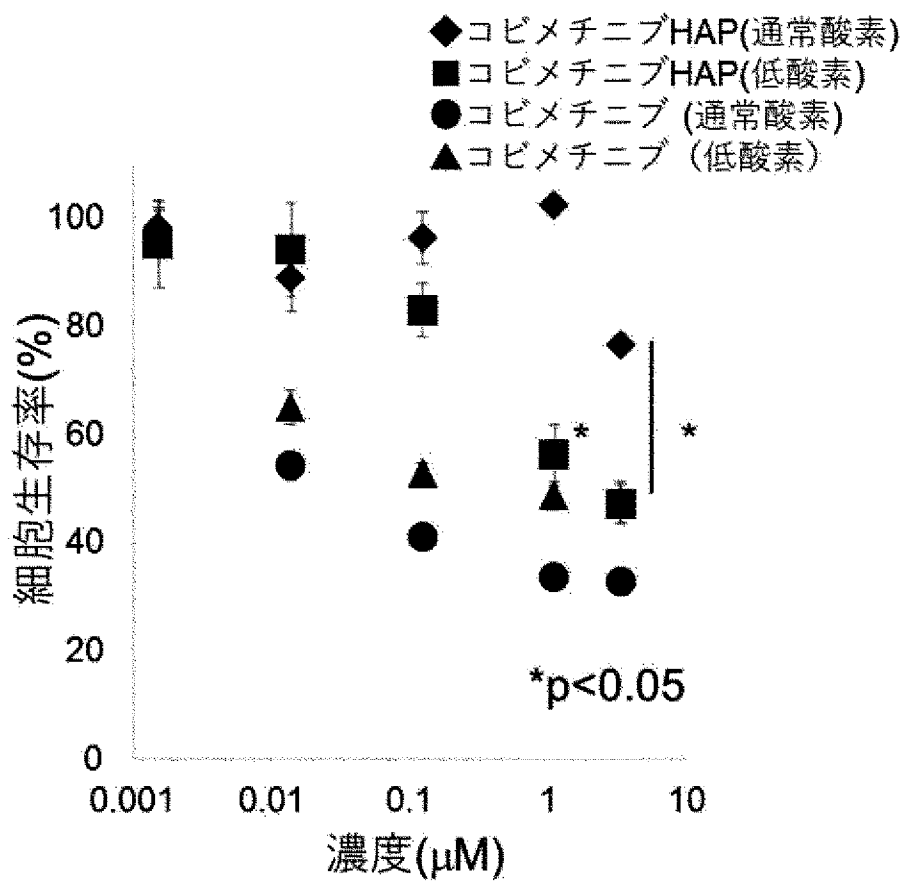
[図6]



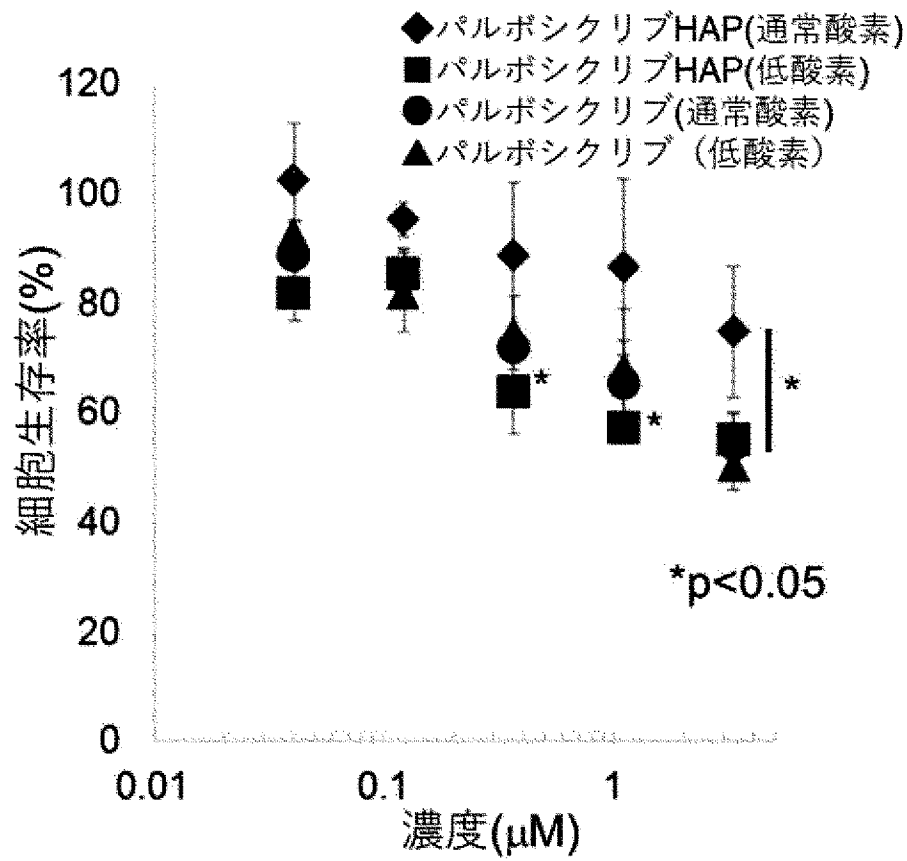
[図7]



[図8]

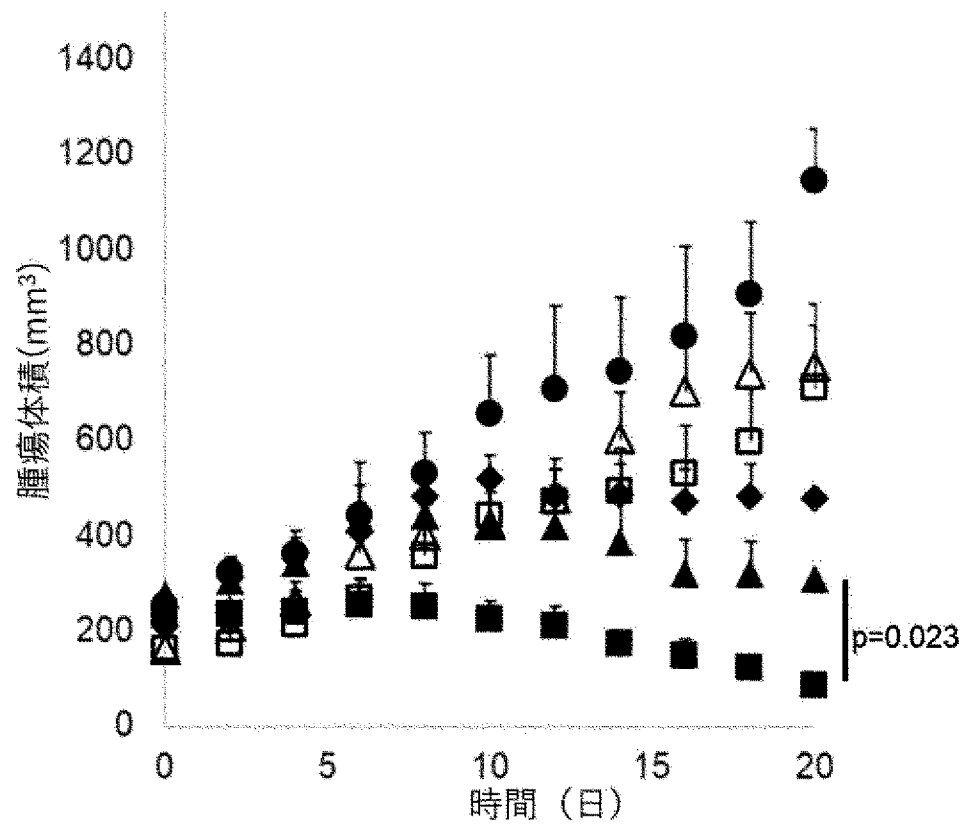


[図9]

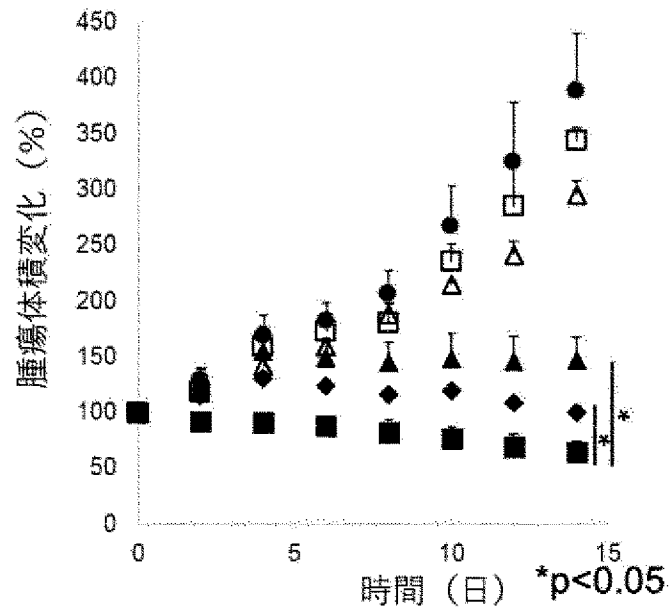
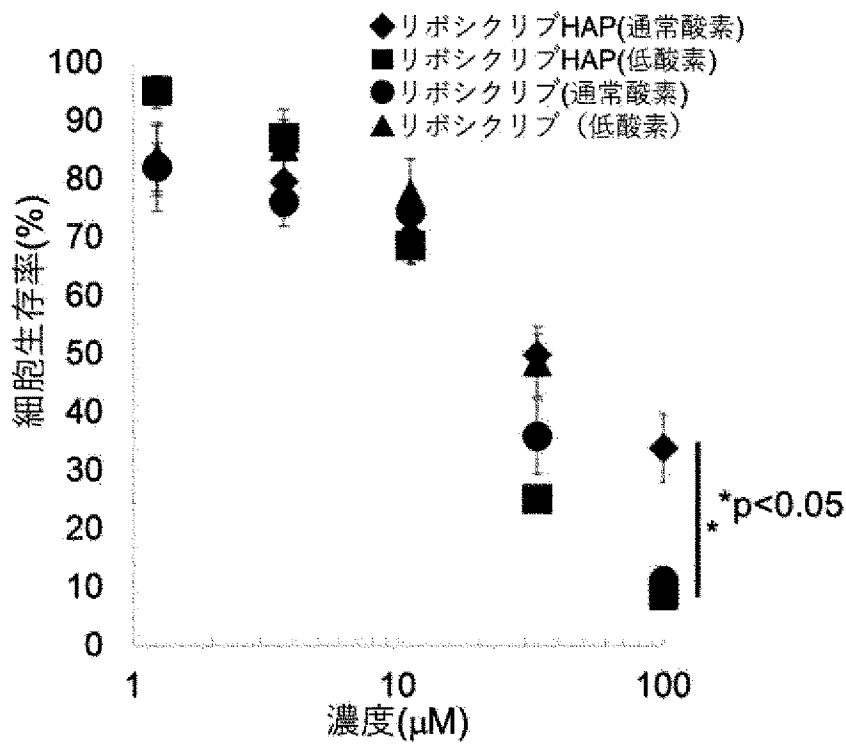


[図10]

●：溶媒, △：パルボシクリブ, □：パルボシクリブHAP, ◆：放射線照射,
▲：パルボシクリブ+放射線照射, ■：パルボシクリブHAP+放射線照射

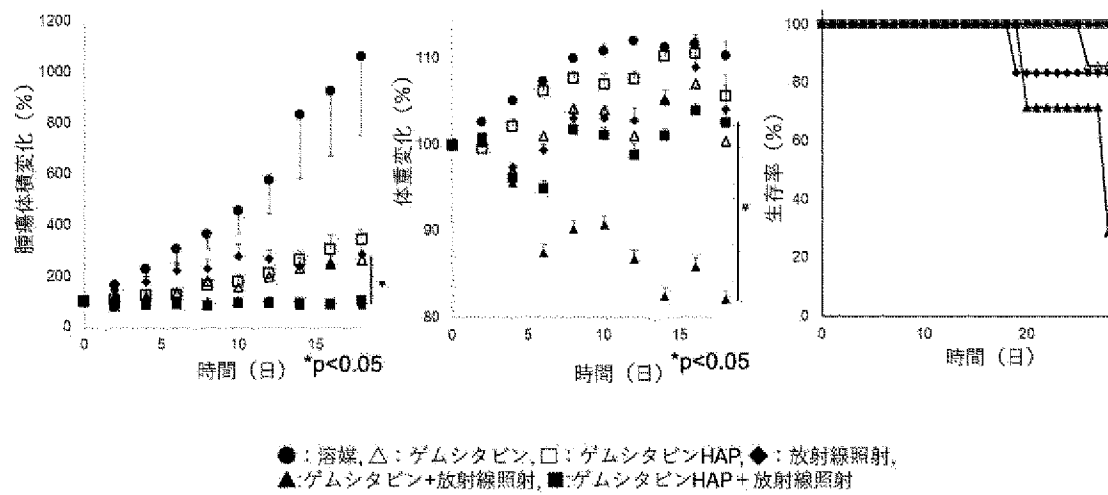


[図11]

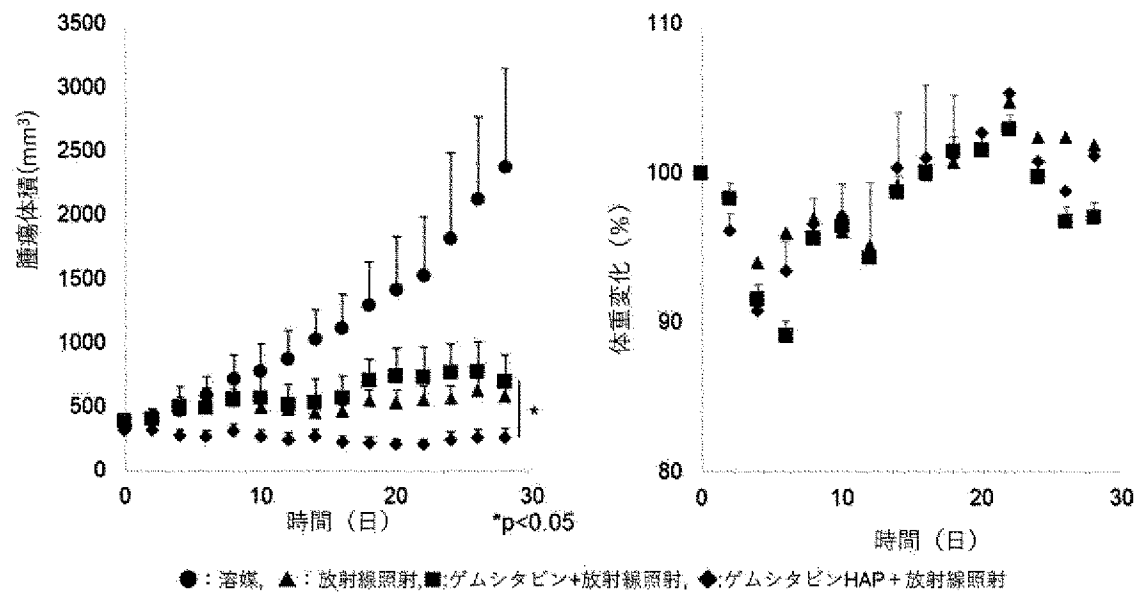


● : 溶媒, △ : リボシクリブ, □ : リボシクリブHAP, ◆ : 放射線照射,
 ▲ : リボシクリブ+放射線照射, ■ : リボシクリブHAP+放射線照射

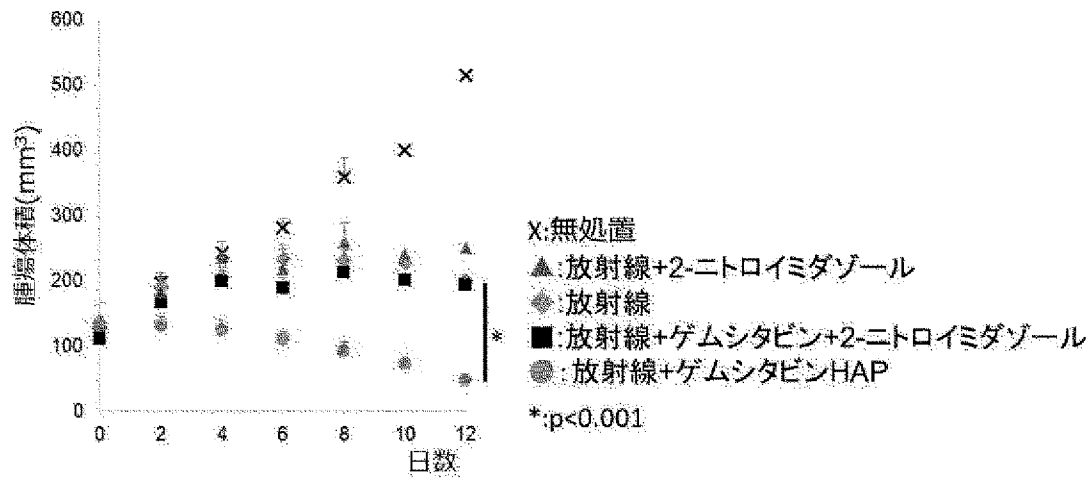
[図12]



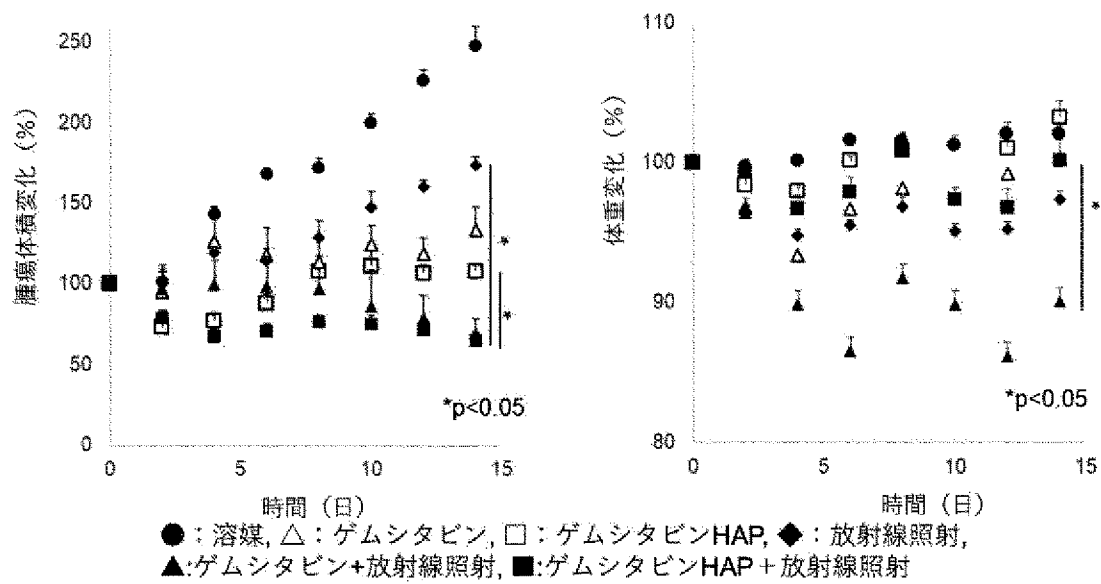
[図13]



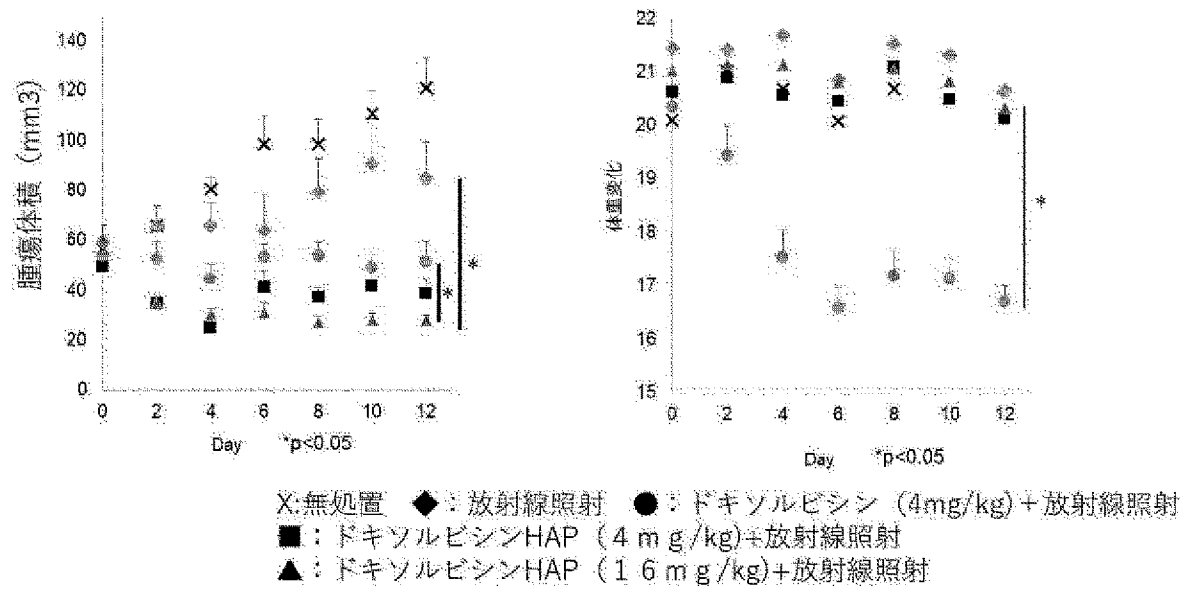
[図14]



[図15]



[図16]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/046076

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/437(2006.01)i; **A61K 31/4406**(2006.01)i; **A61K 31/4439**(2006.01)i; **A61K 31/4523**(2006.01)i;
A61K 31/454(2006.01)i; **A61K 31/4545**(2006.01)i; **A61K 31/506**(2006.01)i; **A61K 31/513**(2006.01)i;
A61K 31/519(2006.01)i; **A61K 31/704**(2006.01)i; **A61K 31/7068**(2006.01)i; **A61K 47/54**(2017.01)i; **A61P 35/00**(2006.01)i;
A61P 43/00(2006.01)i; **C07D 401/12**(2006.01)i; **C07D 401/14**(2006.01)i; **C07D 417/14**(2006.01)i; **C07D 471/04**(2006.01)i;
C07D 487/04(2006.01)i

FI: A61K31/437; A61P43/00 121; A61P35/00; A61P43/00 123; A61K47/54; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/506;
A61K31/4439; A61K31/4406; A61K31/4523; A61K31/519; A61K31/7068; A61K31/704; A61K31/513; C07D417/14;
C07D471/04 104Z; C07D401/12; C07D471/04 118Z; C07D487/04 140; C07D401/14 CSP

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)

A61K31/437; A61K31/4406; A61K31/4439; A61K31/4523; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/506; A61K31/513;
A61K31/519; A61K31/704; A61K31/7068; A61K47/54; A61P35/00; A61P43/00; C07D401/12; C07D401/14; C07D417/14;
C07D471/04; C07D487/04

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2023
Registered utility model specifications of Japan 1996-2023
Published registered utility model applications of Japan 1994-2023

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/122112 A1 (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 22 August 2013 (2013-08-22) entire text	1-6
A	JP 2016-17059 A (UNIVERSITY OF TSUKUBA) 01 February 2016 (2016-02-01) entire text	1-6
A	IKEDA, Y. et al. Targeting and Treatment of Tumor Hypoxia by Newly Designed Prodrug Possessing High Permeability in Solid Tumors. Mol. Pharmaceutics. 2016, 13, pages 2283-2289 entire text	1-6

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

☒ 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

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

08 February 2023

Date of mailing of the international search report

14 March 2023

Name and mailing address of the ISA/JP

Japan Patent Office (ISA/JP)
3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915
Japan

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2022/046076**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CN 110755628 A (HUANAN XIETONG INOVATION INSTITUTE) 07 February 2020 (2020-02-07) entire text	1-6
A	HAY, M. P. et al. Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 10. Bis(nitroimidazoles) and Related Bis(nitroheterocycles): Development of Derivatives with Higher Rates of Metabolic Activation under Hypoxia and Improved Aqueous Solubility. J. Med. Chem. 1995, 38, pages 1928-1941 entire text	1-6
A	JP 7-101860 A (TAIHO YAKUHIN KOGYO KK) 18 April 1995 (1995-04-18) entire text	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2022/046076

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO	2013/122112	A1	22 August 2013	US 2014/0378673 A1 EP 2816036 A1	
JP	2016-17059	A	01 February 2016	(Family: none)	
CN	110755628	A	07 February 2020	(Family: none)	
JP	7-101860	A	18 April 1995	(Family: none)	

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/437(2006.01)i; A61K 31/4406(2006.01)i; A61K 31/4439(2006.01)i; A61K 31/4523(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/513(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/704(2006.01)i; A61K 31/7068(2006.01)i; A61K 47/54(2017.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 401/12(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 417/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i FI: A61K31/437; A61P43/00 121; A61P35/00; A61P43/00 123; A61K47/54; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/506; A61K31/4439; A61K31/4406; A61K31/4523; A61K31/519; A61K31/7068; A61K31/704; A61K31/513; C07D417/14; C07D471/04 104Z; C07D401/12; C07D471/04 118Z; C07D487/04 140; C07D401/14 CSP														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/437; A61K31/4406; A61K31/4439; A61K31/4523; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/506; A61K31/513; A61K31/519; A61K31/704; A61K31/7068; A61K47/54; A61P35/00; A61P43/00; C07D401/12; C07D401/14; C07D417/14; C07D471/04; C07D487/04 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2023年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2023年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII); Cplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2023年	日本国実用新案登録公報	1996-2023年	日本国登録実用新案公報	1994-2023年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2023年													
日本国実用新案登録公報	1996-2023年													
日本国登録実用新案公報	1994-2023年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2013/122112 A1 (国立大学法人筑波大学) 22.08.2013 (2013-08-22) 全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2016-17059 A (国立大学法人 筑波大学) 01.02.2016 (2016-02-01) 全文</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>IKEDA, Y. et al., Targeting and Treatment of Tumor Hypoxia by Newly Designed Prodrug Possessing High Permeability in Solid Tumors, Mol. Pharmaceutics, 2016, 13, pp.2283-2289 全文</td> <td>1-6</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2013/122112 A1 (国立大学法人筑波大学) 22.08.2013 (2013-08-22) 全文	1-6	A	JP 2016-17059 A (国立大学法人 筑波大学) 01.02.2016 (2016-02-01) 全文	1-6	A	IKEDA, Y. et al., Targeting and Treatment of Tumor Hypoxia by Newly Designed Prodrug Possessing High Permeability in Solid Tumors, Mol. Pharmaceutics, 2016, 13, pp.2283-2289 全文	1-6
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	WO 2013/122112 A1 (国立大学法人筑波大学) 22.08.2013 (2013-08-22) 全文	1-6												
A	JP 2016-17059 A (国立大学法人 筑波大学) 01.02.2016 (2016-02-01) 全文	1-6												
A	IKEDA, Y. et al., Targeting and Treatment of Tumor Hypoxia by Newly Designed Prodrug Possessing High Permeability in Solid Tumors, Mol. Pharmaceutics, 2016, 13, pp.2283-2289 全文	1-6												
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
* 引用文献のカテゴリ “A” 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの “E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの “L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） “O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 “P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 “T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの “X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの “Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの “&” 同一パテントファミリー文献														
国際調査を完了した日 08.02.2023		国際調査報告の発送日 14.03.2023												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 伊藤 幸司 4C 9450 電話番号 03-3581-1101 内線 3452												

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	CN 110755628 A (Huanan Xietong Innovation Institute) 07.02.2020 (2020 - 02 - 07) 全文	1-6
A	HAY, M. P. et al., Hypoxia-Selective Antitumor Agents. 10. Bis(nitroimidazoles) and Related Bis(nitroheterocycles): Development of Derivatives with Higher Rates of Metabolic Activation under Hypoxia and Improved Aqueous Solubility, J. Med. Chem., 1995, 38, pp.1928-1941 全文	1-6
A	JP 7-101860 A (大鵬薬品工業株式会社) 18.04.1995 (1995 - 04 - 18) 全文	1-6

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2022/046076

引用文献			公表日	パテントファミリー文献			公表日
WO	2013/122112	A1	22.08.2013	US	2014/0378673	A1	
				EP	2816036	A1	
JP	2016-17059	A	01.02.2016	(ファミリーなし)			
CN	110755628	A	07.02.2020	(ファミリーなし)			
JP	7-101860	A	18.04.1995	(ファミリーなし)			