

(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2011-511071

(P2011-511071A)

(43) 公表日 平成23年4月7日(2011.4.7)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/555 (2006.01)	A 6 1 K 31/555	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 30 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2010-545878 (P2010-545878)	(71) 出願人	398003681
(86) (22) 出願日	平成21年2月6日 (2009.2.6)		ポニード ファーマシューティカルズ、
(85) 翻訳文提出日	平成22年9月17日 (2010.9.17)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2009/000750		アメリカ合衆国 ワシントン 9 8 1 1 9
(87) 国際公開番号	W02009/099634		- 4 1 1 4, シアトル, ダブリュー., エ
(87) 国際公開日	平成21年8月13日 (2009.8.13)		リオット アベニュー 3 0 0, スイート
(31) 優先権主張番号	61/027, 360		5 0 0
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/027, 382	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/027, 387		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成20年2月8日 (2008.2.8)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 肺癌を治療するためのピコプラチンおよびアムルピシン

(57) 【要約】

ピコプラチンおよびアムルピシンの投与、または放射線療法およびピコプラチンを含む肺癌を治療するための方法が提供される。肺癌を治療するためのアムルピシンと併せたピコプラチンの使用が提供される。肺癌は、SCLCまたはNSCLCであってよい。癌は、治療に対して抵抗性もしくは不応性であっても、一次有機白金化学療法の中止後に進行するものでもよい。治療は、場合により、ベストサポーターティブケアのレジメンと併せて、ピコプラチンおよびアムルピシンの投与を包含してもよい。薬物または薬物組合せの複数回用量を投与することができる。

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

ヒトにおいて肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒトに、抗癌有効量のピコプラチンおよび抗癌有効量のアムルピシンを投与することを含む方法。

【請求項 2】

前記肺癌が小細胞肺癌（SCLC）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記肺癌が非小細胞肺癌（NSCLC）である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記ピコプラチンおよび前記アムルピシンが 1 回または複数回用量で投与され、場合により、ベストサポータティブケア（BSC）のレジメンを前記患者に同時に提供する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5】

前記ピコプラチンの前記投与が、経口、静脈内、またはそれらの組合せであり、前記アムルピシンの前記投与が、経口、静脈内、またはそれらの組合せである、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記ピコプラチンの前記投与が経口である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記ピコプラチンが 2 ～ 4 週治療サイクルの 1 日目に 1 日 1 回投与され、少なくとも 2 サイクルの治療が行われる、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 8】

ピコプラチン約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～ 約 $150 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量が投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記アムルピシンが、2 ～ 4 週治療サイクルの 1 日目に開始して 1 ～ 3 日にわたって 1 日 1 回投与され、少なくとも 2 サイクルの治療が行われる、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

アムルピシン約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ ～ 約 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 1 日用量が投与される、請求項 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

前記ピコプラチン、前記アムルピシン、または両方が初期治療用量で投与され、次いで、その後に約 7 日間隔で投与される、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記治療サイクルが 2 1 日治療サイクルである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 13】

前記ピコプラチンが、2 1 日治療サイクルの 1 日目に開始して 1 日にわたって毎日投与され、前記アムルピシンが、前記 2 1 日治療サイクルの最初の 3 日にわたって毎日投与される、請求項 12 に記載の方法。

40

【請求項 14】

前記治療が、一次療法として使用され、前記肺癌がこれまでに他のいかなる化学療法剤でも治療されたことがない、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記患者が一次化学療法中止後に不応性である、抵抗性である、または 9 1 ～ 1 8 0 日以内に再発 / 進行性である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記治療が、進展型の SCLC のための一次療法である、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

50

前記治療が、限局型の S C L C のための一次療法であり、前記治療が、放射線療法と併せて施される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記治療が、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から 6 カ月以内に進行性である進展型または限局型の S C L C のための二次療法である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記治療が、進展型の N S C L C のための一次療法である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 0】

前記治療が、限局型の N S C L C のための一次療法であり、前記治療が、放射線療法と併せて施される、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 1】

前記治療が、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から 6 カ月以内に進行性である進展型または限局型の N S C L C のための二次療法である、請求項 1 4 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記患者が放射線療法で最初に治療される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法

。

【請求項 2 3】

肺癌を患っているヒトにおいて肺癌を治療するための抗癌有効量のアムルピシンと併せた抗癌有効量のピコプラチンの使用。

【請求項 2 4】

前記肺癌が小細胞肺癌 (S C L C) である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

前記肺癌が非小細胞肺癌 (N S C L C) である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 6】

前記ピコプラチンおよび前記アムルピシンが、1 回または複数回用量で投与され、前記ヒトが、場合により、ベストサポータティブケア (B S C) のレジメンを同時に提供される、請求項 2 3 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の使用。

【請求項 2 7】

前記ピコプラチンが、経口経路または静脈内経路による投与に適合された剤形であり、前記アムルピシンが、経口経路または静脈内経路による投与に適合された剤形である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 8】

前記ピコプラチンの前記剤形が、経口経路による投与に適合されている、請求項 2 7 に記載の使用。

【請求項 2 9】

前記ピコプラチンが、2 ~ 4 週治療サイクルの 1 日目に 1 日 1 回投与され、少なくとも 2 サイクルの治療が行われる、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 3 0】

ピコプラチン約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $150 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量が投与される、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 3 1】

前記アムルピシンが、2 ~ 4 週治療サイクルの 1 日目に開始して 1 ~ 3 日にわたって 1 日 1 回投与され、少なくとも 2 サイクルの治療が行われる、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 3 2】

アムルピシン約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2$ ~ 約 $45 \text{ mg} / \text{m}^2$ の 1 日用量が投与される、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記ピコプラチン、前記アムルピシン、または両方が初期治療用量で投与され、次いで

10

20

30

40

50

、その後約 7 日間隔で投与される、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 34】

前記治療サイクルが 21 日治療サイクルである、請求項 29 または 31 に記載の使用。

【請求項 35】

前記ピコプラチンが、21 日治療サイクルの 1 日目を開始して 1 日にわたって毎日投与され、前記アムルピシンが、前記 21 日治療サイクルの最初の 3 日にわたって毎日投与される、請求項 34 に記載の使用。

【請求項 36】

治療することが、一次療法として使用される治療を含み、前記肺癌がこれまでに他のいかなる化学療法剤でも治療されたことがない、請求項 23 に記載の使用。

10

【請求項 37】

治療することが、二次または三次療法として使用される治療を含み、前記患者が一次化学療法中止後に不応性である、抵抗性である、または 180 日以内に再発もしくは進行している、請求項 23 に記載の使用。

【請求項 38】

前記治療が、進展型の SCLC のための一次療法である、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 39】

前記治療が、限局型の SCLC のための一次療法であり、前記治療が、放射線療法と併せて施される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 40】

前記治療が、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から 6 カ月以内に進行性である進展型または限局型の SCLC のための二次療法である、請求項 37 に記載の使用。

20

【請求項 41】

前記治療が、進展型の NSCLC のための一次療法である、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 42】

前記治療が、限局型の NSCLC のための一次療法であり、前記治療が、放射線療法と併せて施される、請求項 36 に記載の使用。

【請求項 43】

前記治療が、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から 6 カ月以内に進行性である進展型または限局型の NSCLC のための二次療法である、請求項 37 に記載の使用。

30

【請求項 44】

前記患者が、これまでに放射線療法で治療されたことがある、請求項 36 または 37 に記載の使用。

【請求項 45】

肺癌を治療するための方法であって、

(a) ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するために、ヒト患者の集団を選択するステップであって、前記患者は、初期治療に対して不応性であったか初期治療に対して応答した肺癌を患っており、その後、前記肺癌が、前記初期治療の最終日から 180 日以内に進行した、ステップ、

40

(b) 治療するために選択された前記患者にピコプラチンおよびアムルピシンを投与するステップ、ならびに

(c) 場合により、ステップ (c) と同時に、ベストサポータティブケア (BSC) のレジメンを前記患者に提供するステップを含み、

これにより、前記患者の寿命が、ステップ (b) を受けない患者の寿命を超えて延長される、方法。

【請求項 46】

ステップ (b) に先立って、ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するための前記集

50

団から患者の亜集団を選択することをさらに含み、ここで、前記亜集団は、前記初期治療の最終日から 91 ~ 180 日以内に肺癌が進行した患者からなる、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 47】

ピコプラチンおよびアムルピシンが、治療のために選択された前記患者に投与される最適な化学療法用の抗癌剤である、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 48】

前記ピコプラチンが、約 21 ~ 42 日間隔をおいた複数回用量で投与され、少なくとも初回用量および 2 回目用量が投与され、前記アムルピシンが、約 21 ~ 42 日間隔をおいた複数回用量で投与され、少なくとも初回用量および 2 回目用量が投与される、請求項 45 に記載の方法。

10

【請求項 49】

前記肺癌が、前記初期治療の最終日から 91 ~ 180 日以内に進行した、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 50】

前記肺癌が初期治療の最終日から 91 ~ 180 日以内に進行した、請求項 47 に記載の方法。

【請求項 51】

前記肺癌が初期治療の最終日から 91 ~ 180 日以内に進行した、請求項 48 に記載の方法。

20

【請求項 52】

前記患者がベストサポータティブケア (B S C) のレジメンを提供され、前記患者の前記寿命が B S C のみを受ける患者の寿命を超えて延長される、請求項 45 に記載の方法。

【請求項 53】

前記 B S C が照射を含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記 B S C が呼吸困難の治療または鎮痛剤の投与を含む、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 55】

前記 B S C が、少なくとも 9 g / d L にヘモグロビンを維持するための、貧血の治療を含む、請求項 52 に記載の方法。

30

【請求項 56】

ピコプラチン約 60 mg / m² ~ 約 180 mg / m² が各用量で投与され、アムルピシン約 5 mg / m² ~ 約 45 mg / m² が各用量で投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

ピコプラチン少なくとも約 150 mg / m² が初期用量で投与される、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

アムルピシン少なくとも約 20 mg / m² が初期用量で投与される、請求項 56 に記載の方法。

40

【請求項 59】

前記ピコプラチン用量が、約 1 ~ 2 時間にわたる、ピコプラチンの水溶液の静脈内注入により投与され、前記アムルピシン用量が、約 5 分 ~ 約 2 時間にわたる、ピコプラチンの水溶液の静脈内注入により投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 60】

前記用量が、約 21 日間隔をおかれる、請求項 59 に記載の方法。

【請求項 61】

1 用量当たり、ピコプラチン約 200 ~ 300 mg が投与される、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 62】

50

ピコプラチン 10 回用量までが投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 63】

ピコプラチン約 2 ~ 4 回用量が投与される、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 64】

前記患者の前記初期治療が、ピコプラチンを包含しない白金薬療法による治療を含んでいる、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 65】

前記白金薬療法がシスプラチンまたはカルボプラチンの投与を含む、請求項 64 に記載の方法。

10

【請求項 66】

抗嘔吐有効量の 5 - HT₃ 受容体アンタゴニストおよびデキサメタゾンが、ステップ (c) に先立って前記患者に投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 67】

前記ピコプラチンが、非経口的に投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 68】

ピコプラチンの後続の用量が、前の用量よりも低い、約 30 ~ 60 mg / m² の用量で投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 69】

前記患者が、男性患者である、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 70】

(a) 水、

(b) 張度調整剤、および

(c) 溶存ピコプラチン約 0.5 mg / mL、

を含む等張溶液を含む剤形で前記ピコプラチンを投与することを含む、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

前記張度調整剤が NaCl を含む、請求項 70 に記載の方法。

【請求項 72】

30

(a) 水、

(b) 張度調整剤、

(c) 溶存アムルピシン約 0.5 mg / mL、および

(d) 場合により、ラクトース、L - システイン塩酸塩、pH 調節剤、またはそれらの組合せ

を含む等張溶液を含む剤形でアムルピシンを投与することを含む、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 73】

前記ピコプラチンおよびアムルピシンが、一緒に、または順次に投与される、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 74】

前記患者が SCLC を患っている、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 75】

前記患者が非小細胞肺癌を患っている、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 76】

前記患者が、複合型 SCLC / 非小細胞肺癌を患っている、請求項 45 ~ 51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 77】

ヒトへの静脈内投与のために製剤化された、ピコプラチンおよびアムルピシン、ならび

50

に薬学的に許容できる水性担体を含む医薬組成物。

【請求項 78】

肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒト患者を放射線療法で治療し、続いて、抗癌有効量のピコプラチンを前記患者に投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願への相互参照

この出願は、2008年2月8日に提出された米国出願第61/027,387号、2008年2月8日に提出された米国出願第61/027,382号、および2008年2月8日に提出された米国出願第61/027,360号（これらの開示は、それらの全体が、参考として本明細書に援用される）の優先権を主張する。この出願はまた、米国出願第60/857,066号（2006年11月6日出願）、同第60/857,725号（2006年11月8日出願）、同第60/877,495号（2006年12月28日出願）、60/889,191（2007年2月9日出願）、同第60/931,589号（2007年5月24日出願）、および同第60/983,852号（2007年10月30日出願）、ならびに2007年11月5日に提出された米国出願第11/982,841号（これらの開示は、それらの全体が、参考として本明細書に援用される）の優先権を主張する。

10

【背景技術】

20

【0002】

小細胞肺癌（SCLC）は、全肺癌のおおよそ14%を占める。2004年には、米国でおおよそ26,000件の新症例が、欧州で51,000件の新症例があった（非特許文献1）。未治療SCLC患者の生存期間中央値は、2～4カ月である（非特許文献2；非特許文献3；非特許文献4）。現在、併用化学療法が、SCLCのための標準的な一次療法（first-line therapy）と見なされている。最も一般的なレジメンは、シスプラチンまたはカルボプラチンおよびエトポシドを包含する。残念ながら、一次化学療法に対する40～90%の奏効率にもかかわらず、長期生存が珍しいのは、患者に、化学療法に対する抵抗性および再発が生じるためである（非特許文献5；非特許文献6）。疾患再発後の予想平均全生存期間は、2～4カ月である（非特許文献7）。

30

【0003】

診断時に、SCLC患者のおおよそ30%は、限局型と呼ばれる、片肺、縦隔、および鎖骨上窩リンパ節に限定された腫瘍を有するであろう。当初、これらの患者の70～90%は、化学療法に奏効するであろうが、再発率は高い（75～90%）。限局型の患者の生存期間中央値は、14～20カ月の範囲であり、2年生存率は40%である。胸部および頭部への放射線療法の追加をもってしても、5年を超えて生きる患者は6～15%に過ぎない。より広範囲に及ぶ進展型の患者は、さらに悪い予後を有する。初期化学療法に対する奏効率は、比較的高く、すなわち、40～70%のままであるが、9～11カ月の生存期間中央値は、限局型の患者よりも短く、長期生存は稀である。多剤集中療法をもってしても、2年を超えて生きる進展型の患者は5%未満である。

40

【0004】

非小細胞肺癌（NSCLC）は、異質な組織型からなる集合体である。最も一般的な組織型は、類表皮癌すなわち扁平上皮癌、腺癌、および大細胞癌である。これらの組織型が一緒に分類されることが多いのは、診断、ステージング、予後、および治療へのアプローチが類似しているためである。切除可能疾患のある患者は、手術またはアジュバント化学療法を伴う手術により治癒させることができる。局所制御は、多数の切除不能疾患のある患者において放射線療法で行うことができるが、治癒は、少数の患者で見られるに過ぎない。局所進行性の切除不能疾患のある患者は、化学療法と併用される放射線療法で長期に生存することがある。進行した転移性疾患のある患者は、化学療法で、改善された生存期間および症状の緩和を得ることができる。

50

【 0 0 0 5 】

診断時、NSCLC患者は、疾患の程度と治療アプローチの双方を反映する3つのグループに分けることができる。患者の第一のグループは、手術で切除可能である腫瘍を有する。手術に対する医学的禁忌を有する切除可能疾患のある患者は、治癒的放射線治療の候補者である。第二のグループは、局所進行（T3～T4）および/または領域進行（N2～N3）した肺癌のある患者を包含する。最後のグループは、診断時に見いだされた遠隔転移のある患者（M1）を包含する。このグループは、原発腫瘍からの症状を緩和するために放射線療法または化学療法で治療することができる。白金ベースの化学療法は、症状の短期の緩和および生存有利性に関係している。現在、日常的な使用に推奨することができる単一の化学療法レジメンはない。

10

【 0 0 0 6 】

最初の有機白金抗癌薬であるシスプラチン、シス-ジクロロジアンミン白金（II）は、およそ30年前に導入され、ヒト患者における様々な固形腫瘍の治療に依然として広く使用されており、様々な腫瘍型に対する広範囲な活性を持っている。しかしながら、シスプラチンは、腎障害（腎毒性）ならびに悪心および嘔吐などの多くの望ましくない副作用も示す。シスプラチンよりも副作用の少ない有機白金化合物の探索は、カルボプラチン（シス-ジアミン-1,1-シクロブタンジカルボキシレート白金（II））の発見につながったが、この化合物も腎毒性および骨髄毒性を示し、ゆっくりとした骨髄回復をもたらす蓄積性の用量関連毒性を引き起こすことが公知である。より最近では、オキサリプラチン（トランス-1,2-シクロヘキサン-ジアンミンオキサレート白金（II））も開発されたが、この化合物は、その腎毒性はカルボプラチンに比べて低減されたものの、重大な神経毒性を持っている。研究されている他の白金含有薬は、サトラプラチンおよびロバプラチンを包含する。それらの望ましくない副作用の他に、これらの有機白金化合物は、すべての腫瘍型に対して有効なのではなく、重要なことに、腫瘍は、変異してこれらの化合物に対する抵抗性または耐容性を生じ、これらの化合物ではもはや制御することができない腫瘍となることがある。

20

【 0 0 0 7 】

現在、不応性または抵抗性のSCLC患者を治療するための米国食品医薬品局（FDA）により認可されている二次療法（second-line therapy）はない。これらの患者は、極めて不良な予後を有する。奏効率は、この患者グループにおける任意の単剤レジメンについて10%未満である（非特許文献4；Murray、2003；非特許文献5、NCCN、2008）。NCCN（National Comprehensive Cancer Network）2008ガイドラインは、イホスファミド、パクリタキセル、ドセタキセル、ゲムシタビン、またはトポテカンによる単独療法を使用することができることを示している。しかしながら、これらの薬剤は、有意な奏効率も生存上の利益も示しておらず、この集団におけるそれらの使用は、薬物関連毒性を伴うことが多い。刊行文献には、不応性または抵抗性の疾患を有する患者に有意な有益性を提供する現在利用可能な療法がないという高度のコンセンサスがある。

30

【 先行技術文献 】

【 非特許文献 】

40

【 0 0 0 8 】

【非特許文献1】Jemal A, Tiwari Ra, Murray Tら、Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004; 54(1): 8-29

【非特許文献2】Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. Oncology (Williston Park) 1998; 12(5): 647-58; discussion 661-3

【非特許文献3】Glisson BS. Recurrent small cell lung cancer: update. Semin Oncol 2003; 3

50

0 (1) : 7 2 - 8

【非特許文献4】Davies A, Evans W, Mackay JR、Treatment of recurrent small cell lung cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America 2004;18:387-416

【非特許文献5】Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S
ら、Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). Lung Cancer 2005;48(2):251-61

10

【非特許文献6】Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005;366(9494):1385-96

【非特許文献7】Huisman C, Postmus PE, Giaccone GR、Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. Cancer Treat Rev 1999;25(4):199-206

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

したがって、肺癌のための改善された化学療法の満たされていない必要性が明らかに残っている。不応性の、抵抗性の、および91～180日進行性の肺癌のために改善された治療を提供することができる併用療法も必要とされる。

【課題を解決するための手段】

【0010】

本発明は、ピコプラチンおよびアムルピシンの使用を含む肺癌患者を治療する方法、肺癌の治療におけるピコプラチンおよびアムルピシンの使用、ならびにピコプラチンおよびアムルピシンを含む医薬組成物を対象とする。

30

【0011】

様々な実施形態において、本発明は、ヒトにおいて肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒトに、抗癌有効量のピコプラチンおよび抗癌有効量のアムルピシンを投与することを含む方法を提供する。

【0012】

様々な実施形態において、本発明は、肺癌を患っているヒトにおいて肺癌を治療するための、抗癌有効量のアムルピシンと併せた抗癌有効量のピコプラチンの使用を提供する。

【0013】

様々な実施形態において、本発明は、肺癌を治療するための方法であって、

40

(a) ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するために、初期治療に対して不応性であったか初期治療に対して応答した肺癌を患っており、その後、前記肺癌が、初期治療の最終日から180日以内に進行したヒト患者の集団を選択するステップ、

(b) ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するための前記集団から、初期治療の最終日から91～180日以内に肺癌が進行した患者からなる、患者の亜集団を選択するステップ、

(c) 治療のために選択された前記患者にピコプラチンおよびアムルピシンを投与するステップ、

(d) 場合により、ステップ(c)と同時に、ベストサポर्टティブケア(best supportive care)(BSC)のレジメンを患者に提供するステップ

50

を含み、

これにより、前記患者の寿命が、ステップ(c)を受けない患者の寿命を超えて延長される方法を提供する。

【0014】

様々な実施形態において、本発明は、ヒトへの静脈内投与のために製剤化された、ピコプラチンおよびアムルピシン、ならびに薬学的に許容できる水性担体を含む医薬組成物を提供する。

【0015】

様々な実施形態において、本発明は、肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒト患者を放射線療法で治療し、続いて、抗癌有効量のピコプラチンおよび、場合により、アムルピシンを前記患者に投与することを含む方法を提供する。

10

【発明を実施するための形態】

【0016】

本明細書における「一実施形態」または「ある実施形態」への言及は、記載されている実施形態が、特定の特徵、構造、または特性を包含することができるが、あらゆる実施形態が、特定の特徵、構造、または特性を必ずしも包含しなくてもよいことを示している。さらに、そのような語句は、必ずしも同じ実施形態に言及していない。さらに、特定の特徵、構造、または特性が、ある実施形態に関連して記載されている場合、明確に記載されているか否かにかかわらず、他の実施形態に関連してそのような特徴、構造、または特性に影響を及ぼすことは当業者の知識の内にあるものと思量される。「様々な実施形態」という用語は、本発明に従って、1つまたは複数の実施形態を指すが、必ずしもすべての実施形態を指すものではない。

20

【0017】

他に指示がない限り、本文書において示される単語および語句は、当業者にとってそれらの通常の意味を有する。そのような通常の意味は、当技術分野におけるそれらの使用を参照することにより、および一般的および科学的な辞書、例えば、Webster's Third New International Dictionary、Merriam-Webster Inc.、Springfield、MA、1993年、The American Heritage Dictionary of the English Language、Houghton Mifflin、Boston MA、1981年、およびHawley's Condensed Chemical Dictionary、第14版、Wiley Europe、2002年を参照することにより得ることができる。

30

【0018】

「治療」という用語は、疾患、状態、または障害と闘うことを目的とする患者の管理およびケアと定義され、症状もしくは合併症の発症を防ぐために本発明の化合物を投与すること、または症状もしくは合併症を緩和すること、または疾患、状態、もしくは障害を取り除くことを包含する。

【0019】

本発明の文脈内での「治療すること」とは、障害もしくは疾患に関係する症状の緩和、またはそれらの症状のさらなる増悪もしくは悪化の阻害、または疾患もしくは障害の防止もしくは予防を意味する。したがって、癌または転移性疾患を治療することは、疾患の進展を遅らせる、止めるまたは逆転させることおよび/または疾患の症状の制御、緩和もしくは防止を包含する。同様に、本明細書で使用するように、本発明の化合物の「有効量」または「治療有効量」とは、全体的または部分的に、障害もしくは状態に関係する症状を緩和し、またはそれらの症状のさらなる増悪もしくは悪化を止めるか遅らせ、または障害もしくは状態を防止するかそれらの予防を提供する化合物の量を指す。特に、「治療有効量」とは、悪性成長活動または転移の阻害により望ましい治療結果を得るのに必要な用量および期間における有効な量を指す。治療有効量は、治療上有益な効果が、本発明の化合物のいかなる毒性または有害な効果をも上回る量でもある。例えば、癌を治療することと

40

50

の関連で、ピコプラチンまたはアムルピシンの治療有効量は、肺癌などの癌の治療において有益な効果を有するのに十分な量を指す。

【0020】

様々な実施形態において、本発明は、ヒトにおいて肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒトに、抗癌有効量のピコプラチンおよび抗癌有効量のアムルピシンを投与することを含む方法を提供する。肺癌は、小細胞肺癌（SCLC）であってよい。あるいは、肺癌は、非小細胞肺癌（NSCLC）であってよい。

【0021】

ピコプラチンおよびアムルピシンは、1回または複数回用量で投与することができ、場合により、ベストサポータティブケア（BSC）のレジメンを患者に同時に提供する。ピコプラチンの投与は、経口、静脈内、またはそれらの組合せであってよく、アムルピシンの投与は、経口、静脈内、またはそれらの組合せであってよい。一実施形態において、ピコプラチンの投与は、経口である。

【0022】

ピコプラチンは、2～4週治療サイクルの1日目に1日1回投与することができ、少なくとも2サイクルの治療が行われる。ピコプラチンの約 5 mg/m^2 ～約 150 mg/m^2 の用量を投与することができる。アムルピシンは、2～4週治療サイクルの1日目に開始して1～3日にわたって1日1回投与することができ、少なくとも2サイクルの治療を行うことができる。アムルピシンの約 5 mg/m^2 ～約 45 mg/m^2 の1日用量を投与することができる。さらに、ピコプラチン、アムルピシン、または両方を、初期治療用量（または、アムルピシンについての用量）で投与し、次いで、その後は約7日間隔で再び投与することができる。

【0023】

一実施形態において、治療サイクルは、21日治療サイクルである。治療サイクルは、治療に対する患者奏効に応じて、例えば、1週または2週ずつ増減することができる。1つの具体的実施形態において、ピコプラチンは、21日治療サイクルの1日目に開始して1日にわたって毎日投与され、アムルピシンは、21日治療サイクルの最初の3日にわたって毎日投与される。

【0024】

ピコプラチンおよびアムルピシンの併用療法は、肺癌がこれまでに、放射線でも、いかなる他の化学療法剤でも治療されたことがない、一次療法であってよい。あるいは、この療法は、患者が、一次化学療法および/または放射線治療の中止後に、不応性である、抵抗性である、または91～180日以内の再発/進行性である場合に使用することができる。

【0025】

治療は、進展型のSCLCのための一次療法として使用することができる。治療は、放射線療法と併せて投与される限局型のSCLCのための一次療法であってよい。あるいは、治療は、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から6カ月以内に進行性である進展型または限局型のSCLCのための二次療法であってよい。

【0026】

また、治療は、進展型のNSCLCのための一次療法であってよい。治療は、限局型のNSCLCのための一次療法であってよく、治療は、放射線療法と併せて投与される。あるいは、治療は、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から6カ月以内に進行性である進展型または限局型のNSCLCのための二次療法であってよい。

【0027】

様々な実施形態において、患者は、放射線療法でまず治療され、かつ/またはピコプラチン、および、場合により、アムルピシンを使用する治療法と併せて放射線療法で治療される。例えば、患者を放射線療法で治療し、ピコプラチン、またはピコプラチンとアムルピシン併用によるより有効な治療のために癌を感作することができる。

【0028】

本発明の様々な実施形態は、肺癌を治療するための方法であって、肺癌を患っているヒト患者を放射線療法で治療し、続いて、抗癌有効量のピコプラチンおよび、場合により、アムルピシンを患者に投与することを含む方法をさらに提供する。

【0029】

様々な実施形態において、本発明は、肺癌を患っているヒトにおいて肺癌を治療するための、抗癌有効量のアムルピシンと併せた抗癌有効量のピコプラチンの使用を提供する。

【0030】

さらに、本発明は、ヒトにおいて肺癌を治療するための方法であって、一次化学療法中止後（すなわち、最終投与後）に、不応性である、抵抗性であるまたは91～180日以内の再発/進行性である肺癌を患っているヒト患者に、約3～6週間隔において少なくとも2回用量で投与することができるピコプラチンを投与すること、および、場合により、ベストサポータティブケア（BSC）のレジメンを同時に患者に提供することを含む方法を提供する。治療は、約3～6週間隔において3日連続して3回の1日用量で投与することができるアムルピシンの投与をさらに包含することができる。

【0031】

他の白金含有（Pt）薬剤による一次白金含有化学療法を通じて奏効しないか進行する肺癌のある患者は、「不応性」と見なされる。他の白金剤を含む初期または「一次」化学療法に当初は奏効し、その後、90日（3カ月）以内に再発/進行（PD）する患者は、「抵抗性」と見なされる。初期治療に奏効するが、その後、再発するか、腫瘍が、他の白金剤による一次療法中止後、約91～180日（～3～6カ月）以内に進行する患者は、本明細書において、「91～180日進行性」肺癌を有すると見なされる。本方法は、肺癌の制御をもたらすことができ、これらの患者の寿命を延ばすことができる。「制御」とは、奏効（完全または部分、「PR」）または安定、すなわち、増悪がないことと定義される。肺癌は、小細胞肺癌（SCLC）または非小細胞肺癌（NSCLC）であってよい。

【0032】

本方法の様々な実施形態において、患者は、これまで転移性疾患について治療されたことがないか、患者は、これまでに局在性または転移性疾患について、化学療法などの全身治療を受けたことがない。例えば、患者は、原発腫瘍を摘出または減量するための手術を受け、次いで、転移の発生を防止するか遅らせることを包含する癌の増悪を防止するか遅らせるために本発明のピコプラチン、5-FU、ロイコボリンレジメン（例えば、FOLPI）のうちの1つで治療されたことがあってもよい。患者は、本ピコプラチン治療の少なくとも6カ月前に、原発腫瘍治療時の早期化学療法を受けたことがあってもよい。

【0033】

様々な実施形態において、ピコプラチンは、寛解なしに単に疾患を止めようとするだけでなく、治療的意図で投与することができる。ピコプラチンの用量は、患者において治療を得るために、疾患静止をもたらす用量を超えて増加させることができる。

【0034】

したがって、本発明のある実施形態は、肺癌を治療するための方法であって、（a）ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するために、初期治療に対して不応性であったか初期治療に対して応答した肺癌を患っており、その後、肺癌が初期治療の最終日から180日以内に進行したヒト患者の集団を選択すること、（b）ピコプラチンおよびアムルピシンで治療するための前記集団から、初期治療の最終日から91～180日以内に肺癌が進行した患者からなる患者の亜集団を選択すること、（c）治療のために選択された前記患者にピコプラチンおよびアムルピシンを投与すること、（d）場合により、ステップ（c）と同時に、ベストサポータティブケア（BSC）のレジメンを患者に提供することを含み、これにより、患者の寿命が、ステップ（c）を受けない患者の寿命を超えて延長される方法を提供する。

【0035】

本発明による方法のある実施形態において、ピコプラチンは、治療が、ピコプラチンの投与前、および/またはピコプラチン投与と同時にのどちらかの放射線療法と組み合わされている場合の治療のために選択された患者に投与される最適な化学療法用の抗癌剤であってよい。別の実施形態において、ピコプラチンは、有効量の少なくとも1つの非白金抗癌剤と併せて前記患者に投与される。

【0036】

ピコプラチンは、本明細書で定義されているようなSCLCおよび/またはNSCLCのためのBSCの同時治療と併せて投与することもできる。好ましくは、本方法は、患者の寿命を延ばし、肺癌の制御をもたらすこともできる。

【0037】

これまで、肺癌が、一次化学療法後約91～180日(3～6カ月)で進行する患者は、典型的には、感受性腫瘍を有するとして治療されてきたが、本発明者らは、そのような腫瘍は、一般的に、例えば、シスプラチンまたはカルボプラチンなどの有機白金化合物を含む一次療法に奏効せず、したがって、それらで再治療するべきではなく、むしろ、そのような一次有機白金化合物に対して抵抗性を生じた腫瘍に適している有機白金化合物で治療するべきであることを認識した。本発明者らは、一次療法の中止後91～180日間以内に進行する肺癌のある患者、ならびに、肺癌が、治療に対して不応性であり、180日以内に進行するか、初期治療に奏効し、その後、初期治療の中止の180日以内に進行する(総称して、「180日以内進行性」と呼ぶ)患者のこの集団は、治療中のいかなる客観的な腫瘍縮小効果に関係なく、それらの全生存期間(寿命)を増やすためにピコプラチンおよびアムルピシンで有利に治療することができることを認識した。

【0038】

一実施形態において、患者は、シスプラチンまたはカルボプラチンなどの別の白金含有薬による患者の初期治療(「一次療法」)後に進行性である肺癌を患っている患者から選択され、癌が、初期治療に対して奏効し、次いで、180日以内に進行するという点で、初期治療に対して奏効し、一次治療の中止後約91～180日以内に進行する患者を包含する。別の実施形態において、患者は、シスプラチンまたはカルボプラチンなどの別の白金含有薬と併せた患者の初期前治療(「一次療法」)に対して不応性である癌を患っている患者から選択される。

【0039】

本発明の一実施形態において、ピコプラチン約60mg/m²～150mg/m²、または第二の実施形態において、好ましくは、約150mg/m²が各用量で投与される。さらに、アムルピシン約5mg/m²～45mg/m²、または、別の実施形態において、約10、15、20、25、35、40、または45mg/m²が各用量で投与される。用量は、経口的もしくは非経口的に、または経口経路と非経口経路の組合せを介して投与することができる。一実施形態において、ピコプラチン用量は、ピコプラチンの水溶液の静脈内注入により投与される。単回用量の注入は、典型的には、約1～2時間にわたって行われる。アムルピシン用量は、アムルピシンの水溶液の静脈内注入により投与することができる。単回用量の注入は、典型的には、約5分～約2時間にわたって行われる。

【0040】

ピコプラチンおよびアムルピシンを含有する溶液は、組み合わせる、別個に投与する、または順次に投与することができる。したがって、本発明は、ヒトへの静脈内投与のために製剤化された、ピコプラチンおよびアムルピシン、ならびに薬学的に許容できる水性担体を含む医薬組成物も提供する。

【0041】

溶液は、適当な塩で等張性であるように前もって調整された生理学的塩溶液であってよい。本発明の一実施形態において、ピコプラチン約0.5mg/mlが、水性注入溶液中に存在し、NaCl、MgCl₂、CaCl₂、KClなどの少なくとも1つの薬学的に許容できる張度調整剤を含有する。アムルピシンの類似の水溶液を用いることができる。好ましい投与を実現するために、1用量当たり、例えば、静脈内注入1回当たり、ピコプ

10

20

30

40

50

ラチン約200～300mgが投与されることが好ましい。アムルピシンの投与は、1用量当たり、例えば、静脈内注入または注射1回当たり、アムルピシン約40～60mgを包含することができる。

【0042】

癌の治療の間に、約21日(3週)の間隔で、ピコプラチン2～10回の用量を投与することができ、典型的には、2～4回の用量が投与される。例えば、副作用を軽減するために治療スケジュールを変更することが必要である場合に、6週までの、例えば、3～4週の間隔を用いることができる。癌の治療の間に、約21日(3週)の間隔で、アムルピシン2～10回の治療(3日連続して3回の用量の)を投与することができ、典型的には、2～4回の治療が投与される。例えば、副作用を軽減するために治療スケジュールを変更することが必要である場合に、6週までの、例えば、3～4週の間隔を用いることができる。上で使用されるように、91～180日進行性の、抵抗性の、または不応性の肺癌のいずれかである「肺癌を患っている」という用語は、複合組織型SCLC/非小細胞肺癌を患っている患者を包含することも意図されている。ピコプラチンおよびアムルピシンは、任意の順序で順次に、または同時に(concurrently)(同時に(simultaneously)または重複して)投与することができる。

10

【0043】

本発明の一実施形態において、少なくとも $1.5 \times 10^9 / L$ の絶対好中球数および少なくとも $100 \times 10^9 / L$ の血小板数を有すると判断された肺癌を患っている患者に、ピコプラチン約150mg/m²の初回用量が投与される。ピコプラチンが静脈内に投与される場合、1～2時間にわたって投与されることが好ましい。ピコプラチン150mg/m²の2回目用量は、初回投与から約21日後に前記患者に投与され、このレベルでのさらなる投与は、血液学的パラメーターが安定なままである場合に続行される。アムルピシン投与は、類似のスケジュールに従うことができる。

20

【0044】

肺癌のためのベストサポータティブケア(BSC)は、肺癌に対して限定された治療有効性を有することもあるが、治癒的であるとは見なされない多くの姑息的治療法を含む。例えば、本発明の一実施形態において、BSCは、転移性癌の症状を制御するための放射線、疼痛を制御するための鎮痛剤の投与、便秘の管理、および呼吸困難の治療ならびにヘモグロビンレベル(すなわち、9g/L以上)を維持するための、例えば、輸液による貧血の治療のうちの1つまたは複数、好ましくは、すべてを包含する。肺癌のためのBSCの他の特徴を下に示す。本発明によるある実施形態において、ピコプラチンおよび/またはアムルピシンは、ベストサポータティブケアのレジメンと併せて投与することができる。別の実施形態において、ピコプラチンおよび/またはアムルピシンは、患者に投与される最適な化学療法用の抗癌剤であってよい。肺癌は、主に男性疾患であるため、患者は、男性患者であってよい。

30

【0045】

本方法は、例えば、有効抗嘔吐量の5-HT₃受容体アンタゴニストおよびデキサメタゾンが、ステップ(c)に先立って患者に投与されることをさらに含むことができる。

【0046】

本発明は、(a)水、(b)溶液を等張性にするのに有効な量のNaClなどの張度調整剤、(c)溶存ピコプラチン約0.5mg/mL、および(d)溶存アムルピシン約0.5mg/mLを含む溶液を含む、ピコプラチンおよびアムルピシンの静脈内投与に適合された剤形を投与することを含む方法であって、前記剤形の投与が、抵抗性の、不応性の、または進行性の肺癌を治療するのに有効である方法も提供する。ピコプラチンの水溶液およびアムルピシンの水溶液を含む別個の単位剤形は、別個に、順次に、または同時に(concurrently)(同時に(simultaneously)を包含する)投与することができる。

40

【0047】

さらに、本発明は、肺癌、具体的には、不応性を包含するNSCLCを治療するための

50

ピコプラチン単独の使用および三次以上の治療レベルを提供する。ピコプラチンの投与は、上に記載されている治療グループのいずれかについて、放射線療法と併せて、肺癌を治療するために使用することもできる。肺癌は、SCLCまたはNSCLCであってよい。これらの方法は、本明細書に記載されているようなアムルピシンの投与を包含することもできる。

【0048】

様々な実施形態において、本発明は、肺癌を患っているヒトにおいて肺癌を治療するための抗癌有効量のアムルピシンと併せた抗癌有効量のピコプラチンの使用を提供する。肺癌は、小細胞肺癌（SCLC）であってよく、または非小細胞肺癌（NSCLC）であってよい。

10

【0049】

様々な実施形態において、ピコプラチンおよびアムルピシンは、1回または複数回用量で投与することができ、ヒトは、場合により、ベストサポータティブケア（BSC）のレジメンを同時に提供される。

【0050】

様々な実施形態において、ピコプラチンは、経口経路または静脈内経路による投与に適合された剤形であってよく、アムルピシンは、経口経路または静脈内経路による投与に適合された剤形であってよい。

【0051】

様々な実施形態において、ピコプラチンは、2～4週治療サイクルの1日目に1日1回投与することができ、少なくとも2サイクルの治療が行われる。

20

【0052】

様々な実施形態において、アムルピシンは、2～4週治療サイクルの1日目に開始して1～3日にわたって1日1回投与することができ、少なくとも2サイクルの治療が行われる。

【0053】

様々な実施形態において、治療サイクルは、21日治療サイクルであってよい。

【0054】

様々な実施形態において、ピコプラチン約 5 mg/m^2 ～約 150 mg/m^2 の用量を投与することができる。

30

【0055】

様々な実施形態において、アムルピシン約 5 mg/m^2 ～約 45 mg/m^2 の1日用量を投与することができる。

【0056】

様々な実施形態において、ピコプラチン、アムルピシン、または両方を、初期治療用量で投与し、次いで、その後は約7日間隔で投与することができる。

【0057】

様々な実施形態において、ピコプラチンは、21日治療サイクルの1日目に開始して1日にわたって毎日投与することができ、アムルピシンは、21日治療サイクルの最初の3日にわたって毎日投与することができる。

40

【0058】

様々な実施形態において、「治療すること」は、肺癌がこれまでにいかなる他の化学療法剤でも治療されたことがない、一次療法として使用される治療を含むことができる。

【0059】

様々な実施形態において、「治療すること」は、患者が、一次化学療法中止後、不応性である、抵抗性である、または91～180日以内に再発/進行性である二次または三次療法として使用される治療を含むことができる。

【0060】

例えば、治療は、進展型のSCLCのための一次療法であってよく、あるいは、限局型のSCLCのための一次療法であってよく、治療は、放射線療法と併せて投与される。

50

【 0 0 6 1 】

または、治療は、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から6カ月以内に進行性である進展型または限局型のSCLCのための二次療法であってよい。

【 0 0 6 2 】

あるいは、治療は、進展型のNSCLCのための一次療法であってよく、または、限局型のNSCLCのための一次療法であってよく、治療は、放射線療法と併せて投与される。

【 0 0 6 3 】

または、治療は、初期化学療法に対して不応性であるか一次の白金含有療法の終了から6カ月以内に進行性である進展型または限局型のNSCLCのための二次療法であってよい。

10

【 0 0 6 4 】

様々な実施形態において、患者は、これまでに放射線療法で治療されたことがあってよい。

【 0 0 6 5 】

ピコプラチンすなわち[SP-4-3]-アンミン(ジクロロ)-(2-メチルピリジン)白金(II)(NX473、ZD0473、AMD473、または[SP-4-3]-アンミン(ジクロロ)-(2-メチルピリジン)白金(II)としても公知)は、白金抵抗性(シスプラチン抵抗性など)細胞系に対して有効であるとして開発された新白金剤であり、ヒトにおける固形腫瘍の治療を目的とする(Raynaud、1997; Holford、1998(両方); Rogers、2002)。他の白金類似体のように、ピコプラチンは、細胞死につながるDNAの複製および転写を妨害するDNAにおける共有結合架橋の形成により細胞死を引き起こす。

20

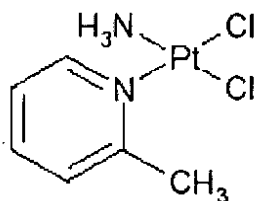
【 0 0 6 6 】

「ピコプラチン」という名称は、この製品のために、米国一般名(USAN)、英国一般名(BAN)および国際一般名(INN)として指定されている。ピコプラチンの分子式は、 $C_6H_{10}N_2Cl_2Pt$ であり、分子量は、376.14である。ピコプラチンの構造式は、

【 0 0 6 7 】

30

【化1】



である。

【 0 0 6 8 】

40

ピコプラチンならびにピコプラチンを製造するためのおよび治療においてピコプラチンを使用するための方法は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれている、米国特許第5,665,771号(1997年9月9日発行)、および米国特許第6,518,428号(2003年2月11日発行)に、およびWO2001/087313として公開された2001年5月10日出願のPCT/GB0102060に開示および特許請求されている。

【 0 0 6 9 】

ピコプラチンを使った第I相および第II相二次試験において、奏効は、卵巣癌、前立腺癌、およびSCLCを包含するいくつかの腫瘍型で見られた。実質的な腎毒性、神経毒性または耳毒性は、動物試験ならびに第I相および第II相試験においてごく稀にピコプ

50

ラチンについて観察されている (Beale, 2003; Treat; 2002; Giaccone, 2002; Gore, 2002)。ピコプラチンの第Ⅰ相試験において、活性の徴候は、卵巣癌、NSCLC、SCLC、結腸直腸癌、頭頸部癌、腎細胞癌、胸腺癌、膵臓癌、胃癌、平滑筋肉腫、肝癌、中皮腫、および前立腺癌のある被験者において見られた (Beale, 2003)。

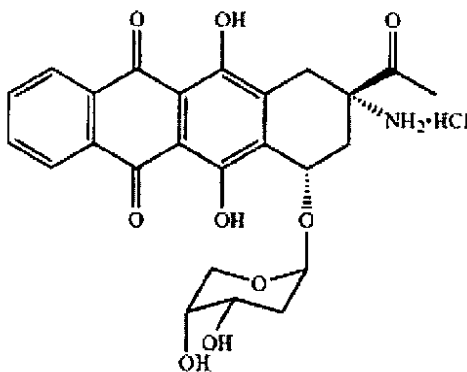
【0070】

アムルピシン、すなわち (7S, 9S) - 9 - アセチル - 9 - アミノ - 7 - [(2 - デオキシ - D - エリスロ - ペントピラノシル (pentapyranosyl)) オキシ] - 7, 8, 9, 10 - テトラヒドロ - 6, 11 - ジヒドロキシ - 5, 12 - ナフタセンジオン (nephthacenedione) を、その塩酸塩として下に図示する。

10

【0071】

【化2】



20

アムルピシンは、合成テトラサイクリン誘導体であり、特公平3-5397号に記載されている技法を包含する様々な技法により調製することができる。塩酸アムルピシンは、いくつかの結晶性形態を有することが公知であり、それらのある具体的結晶性形態は、熱安定性に優れている (特開平11-222497号)。

【0072】

塩酸アムルピシンおよび活性代謝産物アムルピシノールは、DNAインターカレーション活性、トポイソメラーゼⅡ阻害活性、トポイソメラーゼⅡ切断可能複合体の安定化により媒介されるDNA切断作用、およびラジカル生成作用を示す。作用の一次機構は、トポイソメラーゼⅡ切断可能複合体の安定化により媒介されるDNA切断作用である。

30

【0073】

合成9-アミノアントラサイクリンであるアムルピシンは、そのC-13ケトン基のヒドロキシ基への還元を通じて、活性代謝産物、アムルピシノールに変換される。代表的なアントラサイクリン、ドキソルピシンの構造との化学構造の類似性にもかかわらず、アムルピシンの作用様式は、ドキソルピシンの作用様式と異なっている。アムルピシンおよびアムルピシノールは、トポイソメラーゼⅡ媒介性切断可能複合体を安定化することにより細胞傷害効果を発揮するDNAトポイソメラーゼⅡの阻害剤であり、DNAインターカレーターとしてはドキソルピシンよりもおよそ10分の1の弱さである。アムルピシノールのインビトロ細胞傷害活性は、その親化合物、アムルピシンのそれに比べて18~220倍も強力であった。前臨床試験において、アムルピシンは、ヌードマウスに移植されたいくつかのヒト腫瘍異種移植片においてドキソルピシンよりも強力な抗腫瘍活性を示し、心毒性はほとんど引き起こさなかった。Ⅲ期またはⅣ期の非SCLCおよび拡張期SCLCのある化学療法を受けたことのない患者における1~3日目の45mg/m²の用量でのアムルピシンに対する奏効率は、治療意図による解析でそれぞれ25%および79%であった。主要なグレード3または4の毒性は、第Ⅰ相試験において好中球減少(72.1%)、白血球減少(52.5%)、貧血(23.0%)、血小板減少(14.8%)、食欲不振(4.9%)、および悪心/嘔吐(4.9%)であった。

40

【0074】

50

肺癌の治療

本発明は、静脈内（ＩＶ）投与に適合された、好ましくは無菌の、好ましくは等張性の水溶液を含むピコプラチン剤形を提供する。溶液は、水、約 0.3 ~ 0.75 mg / mL、例えば、約 0.75 ~ 1.0 重量％、または約 0.5 mg / mL の濃度のピコプラチンおよび NaCl などの張度調整剤を含有する。一部の実施形態において、保存剤は、溶液で用いられない。溶液の密度は、約 1.005 g / mL であってよい。

【 0 0 7 5 】

【表 1 A】

表 1A.ピコプラチン静脈内注入液の量的組成

成分	機能
ピコプラチン	活性成分(0.5mg/ml)
塩化ナトリウム USP	張度調整剤(0.9%)
注射用水 USP	溶媒

10

本発明は、静脈内（ＩＶ）投与に適合された、好ましくは無菌の、好ましくは等張性の水溶液を含むアムルピシン剤形も提供する。溶液は、水、約 0.3 ~ 0.75 mg / mL、例えば、約 0.75 ~ 1.0 重量％、または約 0.5 mg / mL の濃度のアムルピシンおよび NaCl などの張度調整剤を含有する。一部の実施形態において、保存剤は、溶液で用いられない。溶液の密度は、約 1.005 g / mL であってよい。一部の実施形態において、アムルピシン剤形は、ラクトース、L - システイン HCl などの添加物、ならびに / または塩酸および / もしくは水酸化ナトリウムなどの pH 調節剤を包含することができる。pH は、約 2.4 ~ 3.0 に調整することができる。浸透圧比（生理的食塩水に対する）は、約 1.0 ~ 1.3 であってよい（食塩水が注射用 5 % グルコースのどちらかに溶かされている）。

20

【 0 0 7 6 】

【表 1 B】

表 1B.アムルピシン静脈内注入液の量的組成

成分	機能
アムルピシン	活性成分(0.5mg/ml)
塩化ナトリウム USP	張度調整剤(0.9%)
注射用水 USP	溶媒

30

アムルピシンの 1 つの典型的剤形では、アムルピシン 45 mg（力価）/ m²（体表面積）を、生理的食塩水または注射用 5 % グルコースおおよそ 20 mL に溶かす。この用量を、連続 3 日間にわたって 1 日 1 回静脈内投与することができ、その後、約 3 週 ~ 約 4 週の「休薬期間」を守ることができる。「1 コース」すなわち 1 治療サイクルを含み、次いで、投与を繰り返す。この用量は、患者条件に基づいて減らすことができる。アムルピシンの別の適当な組成物は、下記の表に従って形成することができる：

40

【 0 0 7 7 】

【表 1 C】

表 1C. 静脈内注入のためのアムルピシン

	注射用20mg	注射用50mg
活性成分(1バイアル当たり)	塩酸アムルピシン20mg(力価)	塩酸アムルピシン50mg(力価)
添加物(1バイアル当たり)	ラクトース 50mg L-システインHCl 3.2mg pH調節剤(HCl、NaOH);適量	ラクトース 125mg L-システインHCl 8.0mg pH調節剤(HCl、NaOH);適量
色/特性	黄色～赤色の粉末または粒子	
pH*	2.4-3.0	
浸透圧比*(生理的食塩水に対する)	1.0～1.3(生理的食塩水に溶かされている) おおよそ1.3(注射用5%グルコースに溶かされている)	

10

* 薬物が、生理的食塩水または注射用5%グルコースに溶かされている場合に5mg(力価)/mL。

【0078】

本発明者らは、一次有機白金療法に対して不応性であるか抵抗性である、または一次療法の中止後91～180日間以内に進行する肺癌患者の集団へのピコプラチンおよびアムルピシンの投与、例えば、静脈内投与が、肺癌のさらなる増悪を阻害することおよび/または患者の寿命の延長に関して有利であることを認識した。一次療法に当初は奏効し、次いで、90日以内に進行する癌は、抵抗性肺癌と呼ばれる。一次療法に当初は奏効し、次いで、次いで91～180日間の間に進行する癌は、91～180日進行性肺癌と呼ぶこともできる。

20

【0079】

ピコプラチンは、初期白金薬療法後に、肺癌の二次治療についての最大耐容用量であると決定されている1用量当たり約60mg/m²から約150mg/m²までの範囲の用量で投与することができる。これらの用量単位は、体表面積1平方メートル当たりのミリグラムでの量を指す。アムルピシンは、1用量当たり約5mg/m²から約45mg/m²までの範囲の用量で投与することができる。

30

【0080】

本発明による別の実施形態において、肺癌を患っている患者は、ベストサポートケアのレジメンと併せてピコプラチンおよびアムルピシンで治療することができる。ベストサポートケア(BSC)を被験者に提供するのに使用される一般的ガイドラインは、肺癌または緩和ケアのためのNCCNガイドライン(NCCN Palliative Care Guidelines, 2007)に基づいている。別の実施形態において、ピコプラチンおよびアムルピシンは、治療のために選択された患者に投与される唯一の化学療法用の抗癌剤であってよい。

【0081】

本発明は、肺癌を治療する方法であって、有効抗嘔吐量の5-HT₃受容体アンタゴニストおよびデキサメタゾンが、有機白金化合物の投与に付随して起こることがある悪心および嘔吐の副作用を軽減するために、ピコプラチンおよびアムルピシンの投与に先立って患者に投与される方法をさらに包含する。本発明に従って使用することができる5-HT₃受容体アンタゴニストの例は、オンダンセトロンである。

40

【0082】

ピコプラチンおよびアムルピシンの投与は、当業者に公知である任意の適当な技法により行うことができる。ピコプラチンおよびアムルピシンを投与するのに使用することができる追加の剤形は、参照により本明細書に組み込まれている米国仮特許出願第60/989,020号および第60/889,681号に記載されている。放射線療法の使用を包含する、ピコプラチンおよびアムルピシンを使用する併用療法を行うのに適した技法は、

50

やはり参照により本明細書に組み込まれている米国特許出願第 1 0 / 2 7 6 , 5 0 3 号に見いだすこともできる。

【 0 0 8 3 】

第 I I 相試験

本明細書で定義されているように、不応性の、抵抗性の、または 9 1 ~ 1 8 0 日進行性の疾患を有する S C L C を患っている患者集団についてのピコプラチン単独療法の第 I I 相試験を行った。S C L C が一次有機白金化学療法（シスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチン）に奏効しない（不応性の）4 5 例および S C L C が一次療法中止後 9 0 日以内に再発した（抵抗性の）2 6 例、すなわち、不応性または抵抗性の S C L C のある 7 1 例の患者、その上に、9 1 ~ 1 8 0 日進行性 S C L C のある 6 例の患者を包含する、測定可能な疾患を有する 7 7 例の患者のコホートを、2 1 日毎に 1 ~ 2 時間にわたって静脈内に与えられる 1 5 0 m g / m² の用量にてピコプラチンで治療した。ピコプラチンは、I V 注入用の無菌で等張性の 0 . 5 m g / m L 水溶液として提供された。

10

【 0 0 8 4 】

患者は、ピコプラチン 1 ~ 1 0 サイクルを受けた。中央値である 2 投与サイクル、および平均値である 3 投与サイクルが投与された。有害イベント（A E）は、N C I C T C A E を使用してグレード付けした。任意の重度の最も高い頻度で報告された A E を、下の表 2 に示す。グレード 3 または 4 の神経毒性、耳毒性、および腎毒性はなかった。治療関連死はなかった。

20

【 0 0 8 5 】

【表 2】

表2.安全性

	全グレード(%)	グレード3/4(%)	薬物関連(%)
血小板減少	49	36	49
貧血	46	17	42
好中球減少	30	16	29
悪心	27	1	22
呼吸困難	17	4	4
疲労	16	3	10
白血球減少	16	3	16
便秘	14	1	8
咳	13	1	1
嘔吐	13	1	9
食欲不振	12	1	7
無力症	12	3	3

30

40

腫瘍縮小効果は、R E C I S T 基準を使用して 6 週毎に評価した。7 7 例の患者のうち、3 例（4 %）が部分奏効（P R）を有し、3 4 例（4 4 %）が安定疾患（未確認の P R + S D）を有し、3 6 例（4 7 %）が進行性疾患を有していた。疾患制御率は、7 7 例の患者で 4 8 % であった。全生存期間中央値は、2 7 週であった（7 7 例のうち 6 3 例の死亡イベント；9 5 % C I = 2 1 ~ 3 2 週）。1 年生存率は、1 8 % であった（9 5 % C I = 1 1 ~ 2 8）。無増悪生存期間中央値は、9 週であった（7 7 例のうち 7 1 例の増悪イベント；9 5 % C I = 7 ~ 1 2 週）。ピコプラチン単独療法は、S C L C のための他の報告された治療選択肢と比べて遜色のない生存期間中央値をもたらし、軽減された毒性プロファイルを有していた。治療レジメンへのアムルピシンの追加は、治療奏効を改善し、一

50

部の実施形態において、治療を成功させるのに必要とされる用量を下げる可以降低。

【0086】

用量低減

白血球数 (WBS) および血小板数およびヘモグロビンをサイクル1および2の11~15日目の間に1度取得し、血液学的毒性が生じたか否かを決定する。毒性が観察された場合、各被験者についてのその後の用量を、1サイクル当たり30mg/m²ずつ、2回の低減まで減らす。絶対好中球数 (ANC) および血小板数についての限界または任意の他の毒性についての限界が満たされない場合、ピコプラチンを、さらに21日まで遅らせ、用量を減らす。ピコプラチンの投与は、下に記載されているような未解消の血液学的毒性のイベントにおいて遅らせることができる。ピコプラチンの用量は、前サイクルにおける血液学的毒性、クレアチニンの増加、または下に記載されているような体重の変化のイベントにおいて低減される。被験者が用量低減を受けたらすぐに、用量を再び増量しなくてもよい。続く治療は、毒性が再発しない限りそのレベルで続き、毒性が再発する場合、低減用量の30mg/m²のさらなる低減を行うことができる。2回までの用量低減が許されるものとする。治験責任医師が、用量低減の程度をこれらのガイドラインに含まれているものよりも大きくするべきであると判断する場合、治験責任医師の判断は、被験者の安全性を守るために優先するであろう。同様に、治験責任医師が、用量低減をこれらのガイドラインにより提案されるよりも早期に適用すべきであると判断する場合、治験責任医師の判断は、被験者の安全性を守るために優先するであろう。類似の用量低減を、併用療法を使用する場合に、アムルピシンに関して用いることができる。

10

20

【0087】

下記の血液学的数値、すなわち、絶対好中球数 (ANC) $1.5 \times 10^9 / L$ 、および血小板数 $100 \times 10^9 / L$ が、ピコプラチンが投与される前に得られるべきである。これらの基準が満たされない場合、臨床検査を最低限1週間隔で測定し、必要な臨床検査値に達しているかどうかを見るべきである。 $0.5 \times 10^9 / L$ 未満の絶対好中球数または $25 \times 10^9 / L$ 未満の血小板数のイベントにおいて、血液学値は、好中球数および血小板数がこれらのレベルを超えて改善されるまで少なくとも週2回はモニターされなければならない。

【0088】

投与基準を満たさないイベントの解消には最高で21日が許される (すなわち、サイクルの42日目まで)。42日目 (計画した治療後21日) まで再投与基準を満たさない被験者は、毒性の理由でさらなる治療から除かれるべきである。

30

【0089】

30mg/m²の用量低減は、下記の基準のうちのいずれかが前サイクル中に観察された場合に必須である：

血液学的イベントについては：少なくとも5日にわたって絶対好中球数 (ANC) $< 0.5 \times 10^9 / L$ 、グレード2の発熱が合併する絶対好中球数 $< 1.0 \times 10^9 / L$ 、または血小板数 $< 25 \times 10^9 / L$ 、または21日目までに血小板数 $> 100 \times 10^9 / L$ および絶対好中球数 $> 1.5 \times 10^9 / L$ に達しないこと。非血液学的イベント (悪心および嘔吐または脱毛症を除く) については：治療関連グレード3毒性、または任意のグレード4毒性。

40

【0090】

異常な血清クレアチニンのある患者については、推定クレアチンクリアランスを決定すべきである。算出されたクレアチンクリアランスが、 $< 60 mL / 分$ である場合、被験者をモニターし、腎機能のさらなる悪化がないことを確認すべきである。クレアチンクリアランスの低下が観察される場合、ピコプラチンの用量を、表3に従って変更すべきである。用量低減は、1用量当たり30~60mg/m²の範囲である。

【0091】

【表 3】

表 3

算出されたクレアチニンクリアランス値	用量変更
$\geq 60\text{mL/分}$	推奨用量
$>40 \sim <60\text{mL/分}$	30mg/m^2 を低減する
$>25 \sim \leq 40\text{mL/分}$	60mg/m^2 を低減する*
$\leq 25\text{mL/分}$	ピコプラチンによる治療を中止する

10

* 用量低減が、ピコプラチン $< 90 \text{ mg/m}^2$ を受ける患者をもたらす場合、患者は、試験治療から外されるべきである。

【0092】

体表面積の前の計算で使用された重量からの10%以上の重量変化は、体表面積の再計算および薬物用量の適切な変更を必要とする。

【0093】

第III相試験

第III相臨床試験は、上で定義されているように、抵抗性および91～181日進行性を包含する、180日以内の不応性または進行性の患者において、ベストサポータティブケア単独と比較したベストサポータティブケア（BSC）と併せたピコプラチン単独療法の生存期間中央値有意性を実証するために行われる。

20

【0094】

計画は、増悪まで続ける活性試験薬（ピコプラチン）+ BSC 対 BSC 単独の21日サイクルの非盲検無作為化試験である。おおよそ399例の適格被験者を、2：1の比でピコプラチン + BSC 対 BSC 単独の2つの治療群へ無作為に割り当てる。

【0095】

ピコプラチンの用量は、21日毎に 150 mg/m^2 である。ピコプラチンを受けるように無作為化されたすべての被験者は、1～2時間にわたって投与される最初の21日サイクルの1日目にピコプラチン 150 mg/m^2 を受ける。ピコプラチンは、IV注入用の無菌で等張性の 0.5 mg/mL 水溶液として提供される。

30

【0096】

ピコプラチン + BSC 群に無作為化された被験者は、ピコプラチンの投与に先立って5-HT₃受容体アンタゴニストおよびデキサメタゾンによる抗嘔吐療法を受け、必要に応じて、ピコプラチン投与後に抗嘔吐剤を受ける。全被験者がBSCを受ける。

【0097】

用量低減

白血球数（WBS）および血小板数およびヘモグロビンをサイクル1、2および3の11～15日目の間に1回取得し、血液学的毒性が生じたか否かを決定する。毒性が観察された場合、各被験者についてのその後の用量を、1サイクル当たり 30 mg/m^2 ずつ減らす。絶対好中球数（ANC）および血小板数についての限界または任意の他の毒性についての限界が満たされない場合、ピコプラチンを、さらに21日まで遅らせ、用量を減らすことができる。ピコプラチンの用量は、下に記載されているような未解消の血液学的毒性のイベントにおいて遅延されるであろう。投与基準を満たさないイベントの解決には最高で21日の遅延が許される（すなわち、サイクルの42日目まで）。42日目（計画した治療後21日）まで再投与基準を満たさない被験者は、毒性の理由で試験薬によるさらなる治療から除かれるべきであるが、BSCを受ける試験を継続するべきである。類似の用量低減を、併用療法を使用する場合に、アムルピシンに関して用いることができる。

40

【0098】

ピコプラチンの用量は、前サイクルにおける血液学的毒性、腎機能の低下、または下に

50

記載されているような有意な非血液学的毒性のイベントにおいて $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ ずつ低減されるであろう。被験者が用量低減を受けたらすぐに、用量を再び増量してはならない。続く治療は、毒性が再発しない限りその低減用量レベルで続き、毒性が再発する場合、低減用量の $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ のさらなる低減を行うことができる。治験責任医師が、用量低減の程度をこれらのガイドラインに提示されているものよりも大きくするべきであるか、用量低減を規定されているよりも早期に適用すべきであると判断する場合、治験責任医師の判断が優先するであろう。

【0099】

下記の血液学的数値、すなわち、 $\text{ANC} \quad 1.5 \times 10^9 / \text{L}$ および血小板数 $100 \times 10^9 / \text{L}$ が、ピコプラチンが投与される前に得られなければならない。これらの基準が満たされない場合、臨床検査を最低限1週間隔で繰り返し、必要な臨床検査値に達しているかどうかを見るべきである。 $0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 未満の絶対好中球数または $25 \times 10^9 / \text{L}$ 未満の血小板数のイベントにおいて、血液学値は、好中球数および血小板数がこれらのレベル以上に上昇するまで少なくとも週に3回はモニターされなければならない。

【0100】

投与基準を満たさない毒性（血液学的または非血液学的）の解消には最高で21日の遅延が許される（すなわち、サイクルの42日目まで）。42日目（計画した治療後21日）まで再投与基準を満たさない被験者は、毒性の理由でさらなるピコプラチン治療から除かれるべきであるが、試験でBSCを受け続けるべきである。

【0101】

$30 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量低減は、下記の基準のうちのいずれかが前サイクル中に観察された場合に必須である：

血液学的イベントについては：少なくとも5日にわたって $\text{ANC} < 0.5 \times 10^9 / \text{L}$ 、またはグレード2の発熱（ > 39 ）が合併する $\text{ANC} < 1.0 \times 10^9 / \text{L}$ 、または血小板数 $< 25 \times 10^9 / \text{L}$ 、または21日目に血小板数 $< 100 \times 10^9 / \text{L}$ および $\text{ANC} < 1.5 \times 10^9 / \text{L}$ 。非血液学的イベント（脱毛症を除く）については：治療関連グレード3毒性、または任意のグレード4毒性、または推奨抗嘔吐治療を受けながらのグレード3もしくは4の悪心もしくは嘔吐。

【0102】

クレアチニンクリアランスの低下が観察される場合、ピコプラチンの用量は、表4に従って変更されるべきである。

【0103】

【表4】

表4

算出されたクレアチニンクリアランス値	用量変更
$\geq 50 \text{ mL} / \text{分}$	なし
$> 35 \sim < 50 \text{ mL} / \text{分}$	$30 \text{ mg} / \text{m}^2$ を低減する
$> 25 \sim \leq 35 \text{ mL} / \text{分}$	$60 \text{ mg} / \text{m}^2$ を低減する
$\leq 25 \text{ mL} / \text{分}$	ピコプラチンによる治療を中止する

B S A の前の計算で使用された重量からの10%以上の重量変化は、B S A の再計算および薬物用量の適切な変更を必要とする。

【0104】

ピコプラチンは、6サイクルにわたってまたは進行が許容できない毒性が生じるまで投与されることが好ましい。ピコプラチンの中止後、全被験者は、BSCを受け続け、死亡または試験の終わりまで3週毎に評価され続ける。

【0105】

この第ⅠⅠⅠ相試験の目的は、不応性であるか一次の白金含有化学療法の終了の180日以内に進行性（91～180日進行を包含する）である疾患を有するSCLCのある患者のための二次療法として、ピコプラチン+ベストサポータティブケア（BSC）の有効性および安全性をBSC単独と比較することである。毒性は、第ⅠⅠ相試験におけるように、NCICCTCAEv3を使用してグレード付けされる。一般的ガイドラインは、患者にBSCを提供するために利用され、上のように、SCLCおよび緩和ケアについてのNCCNガイドラインに基づいている。

【0106】

試験の目標は、下記のエンドポイントを評価することである：

全生存期間。その疾患における奏効率よりむしろ患者生存期間、すなわち、寿命の延長が、測定的主要エンドポイントである。全生存期間は、無作為化の日から任意の原因による死亡日まで測定される。死亡したことが知られていない各被験者について、全生存期間は、最後に患者が生存していることが知られていた日付で評価する。全生存期間中央値の増加は、BSC単独で治療された患者についての生存期間と比較して、ピコプラチンで治療された患者について統計的に有意であり、例えば、約2～20週長く、例えば、約14週であると考えられる。

10

【0107】

客観的な縮小の効果（完全または部分奏効）を得る被験者の比率。客観的な縮小の効果のある被験者の比率は、完全奏効（CR）または部分奏効（PR）の放射線学的証拠を得る被験者の比率として測定される。この分析について、CRまたはPRについてRECISTにより規定されるような基準を満たさない放射線学的に評価可能な（RE）集団における全被験者は、あたかも縮小効果を有していなかったかのように包含される。縮小効果のカテゴリー化は、試験薬の開始から記録される最良総合効果（best overall response）を使用する。客観的な縮小の効果は、少なくとも4週後に縮小効果を記録する確認検査を必要とする。

20

【0108】

疾患制御（完全もしくは部分奏効、または安定疾患）を得る被験者の比率。疾患制御のある患者の比率は、CR（完全奏効）、PR（部分奏効）、またはSD（安定）の放射線学的証拠を得る被験者の比率として測定される。この分析について、CR、PR、またはSDについてRECISTにより規定されているような基準を満たさないRE集団における全被験者は、あたかも進行していたかのように包含される。完全奏効およびPRは、少なくとも4週後に奏効を記録する確認検査を必要とする。安定は、無作為化の日から少なくとも6週後にCTにより記録され、これは、確認検査を必要としない。

30

【0109】

奏効または増悪の全分析は、RECISTによる疾患状態の見直しに基づいている。これらの評価は、6週毎に行われる。

【0110】

第ⅠⅤ相試験

第ⅠⅠⅠ相臨床試験は、上で定義されているように、抵抗性および91～181日進行性を包含する、180日以内に不応性または進行性の患者において、ベストサポータティブケア単独と比較してベストサポータティブケア（BSC）と併せたピコプラチンおよびアムルピシン併用療法の生存期間中央値優位性を実証するために行われることが意図されている。この試験は、上に記載されているピコプラチン第Ⅰ相および第ⅠⅠⅠ相試験の態様を、治療法におけるアムルピシンの追加と組み合わせるであろう。

40

【0111】

参考文献

下の全参考文献、および本明細書で言及されるすべての他の文書、特許、および刊行物は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0112】

【化 3】

Jemal A, Tiwari Ra, Murray T, et al. Cancer Statistics, 2004. CA Cancer J Clin 2004;54(1):8-29.

Vaporciyan AA, Kies M, Stevens C, et al. Cancer of the Lung; The Thorax. In: Cancer Medicine. 6 ed; 2003. p. 1385-1445.

Clark R, Ihde DC. Small-cell lung cancer: treatment progress and prospects. Oncology (Williston Park) 1998;12(5):647-58; discussion 661-3.

Glisson BS. Recurrent small cell lung cancer: update. Semin Oncol 2003;30(1):72-8.

Davies A, Evans W, Mackay J, et al. Treatment of recurrent small cell lung cancer. Hematology/Oncology Clinics of North America 2004;18:387-416.

Murray N. Second-Line Chemotherapy for Small-Cell Lung Cancer. In: American Society of Clinical Oncology, Education Handbook; 2003. p. 667-71.

Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. Lancet 2005;366(9494):1385-96.

Sundstrom S, Bremnes RM, Kaasa S, et al. Second-line chemotherapy in recurrent small cell lung cancer. Results from a crossover schedule after primary treatment with cisplatin and etoposide (EP-regimen) or cyclophosphamide, epirubicin, and vincristin (CEV-regimen). Lung Cancer 2005;48(2):251-61.

【 0 1 1 3 】

10

20

【化 4】

National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology, Small Cell Lung Cancer, Principles of Supportive Care. 2006;Version 1:p. SCL-B.

Huisman C, Postmus PE, Giaccone G, et al. Second-line chemotherapy and its evaluation in small cell lung cancer. *Cancer Treat Rev* 1999;25(4):199-206.

Giaccone G, Donadio M, Bonardi G, et al. Teniposide in the treatment of small-cell lung cancer: the influence of prior chemotherapy. *J Clin Oncol* 1988;6(8):1264-70.

10

Raynaud FI, Boxall FE, Goddard PM, et al. cis-Amminedichloro(2-methylpyridine) platinum(II) (AMD473), a novel sterically hindered platinum complex: in vivo activity, toxicology, and pharmacokinetics in mice. *Clin Cancer Res* 1997;3(11):2063-74.

Holford J, Raynaud F, Murrer BA, et al. Chemical, biochemical and pharmacological activity of the novel sterically hindered platinum co-ordination complex, cis-[amminedichloro(2-methylpyridine)] platinum(II) (AMD473). *Anticancer Drug Des* 1998;13(1):1-18.

20

Holford J, Sharp SY, Murrer BA, et al. In vitro circumvention of cisplatin resistance by the novel sterically hindered platinum complex AMD473. *Br J Cancer* 1998;77(3):366-73.

Rogers P, Boxall FE, Allott CP, et al. Sequence-dependent synergism between the new generation platinum agent ZD0473 and paclitaxel in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian carcinoma cell lines. *Eur J Cancer* 2002;38(12):1653-60.

30

Sharp SY, O'Neill CF, Rogers P, et al. Retention of activity by the new generation platinum agent AMD0473 in four human tumour cell lines possessing acquired resistance to oxaliplatin. *Eur J Cancer* 2002;38(17):2309-15.

Beale P, Judson I, O'Donnell A, Trigo J, Rees C, Raynaud F,. A Phase I clinical and pharmacological study of cis-diamminedichloro(2-methylpyridine) platinum II (AMD473). *British Journal of Cancer* 2003;7(88):1128-1134.

40

Treat J, Schiller J, Quoix E, et al. ZD0473 treatment in lung cancer: an overview of the clinical trial results. *European Journal of Cancer* 2002;38(8):S13-S18.

【化 5】

Giaccone G, O'Brien ME, Byrne MJ, et al. Phase II trial of ZD0473 as second-line therapy in mesothelioma. *Eur J Cancer* 2002;38 Suppl 8:S19-24.

Gore ME, Atkinson RJ, Thomas H, et al. A Phase II trial of ZD0473 in platinum-pretreated ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2002;38(18):2416-20.

Ebi N, Kubota K, Nishiwaki Y, et al. Second-line chemotherapy for relapsed small cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1997;27(3):166-9.

Ardizzoni A, Hansen H, Dombrowsky P, et al. Topotecan, a new active drug in the second-line treatment of small-cell lung cancer: a Phase II study in patients with refractory and sensitive disease. The European Organization for Research and Treatment of Cancer Early Clinical Studies Group and New Drug Development Office, and the Lung Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1997;15(5):2090-6.

Gelmon, K.A., et al., A Phase 1 Study of AMD473 and Docetaxel Given Once Every Three Weeks In Patients with Advanced Refractory Cancer. *Annals of Oncology* 2004, 15, 1115-1124.

von Pawel J, Schiller JH, Shepherd FA, et al. Topotecan versus cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine for the treatment of recurrent small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1999;17(2):658-67.

Ardizzoni A. Topotecan in the treatment of recurrent small cell lung cancer: an update. *Oncologist* 2004;9 Suppl 6:4-13.

Perez RP. Cellular and molecular determinants of cisplatin resistance. *Eur J Cancer* 1998;34(10):1535-42.

Markman M. Topotecan as second-line therapy for ovarian cancer: dosage versus toxicity. *Oncologist* 2005;10(9):695-7.

O'Brien MER, Ciuleanu T, Tsekov H, et al. in relapsed, resistant SCLC, oral topotecan plus supportive care offers survival benefit compared to supportive care alone. Proceedings from the 2005 Annual Chemotherapy Foundation Symposium 2005.

de Wet M, Falkson G, Rapoport BL. Small cell lung cancer: analysis of factors influencing the response to treatment and survival. *Oncology* 1994;51(6):523-34.

Paesmans M, Sculier JP, Lecomte J, et al. Prognostic factors for patients with small cell lung carcinoma: analysis of a series of 763 patients included in 4

【 0 1 1 5 】

【化 6】

consecutive prospective trials with a minimum follow-up of 5 years. Cancer 2000;89(3):523-33.

Bremnes RM, Sundstrom S, Aasebo U, et al. The value of prognostic factors in small cell lung cancer: results from a randomised multicenter study with minimum 5 year follow-up. Lung Cancer 2003;39(3):303-13.

National Comprehensive Cancer Network. Small Cell Lung Cancer Guideline, Version 1 (2008). Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf.

10

National Comprehensive Cancer Network. Palliative Care Guideline, Version 1 (2007). Available at:
http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/palliative.pdf.

J. Thorac. Oncol., 1 551 (2006).

Oncol. Rep., 15 837 (2006).

Jpn. J. Clin Oncol., 36 12 (2006).

20

Ann. Oncol., 16 430 (2005).

Osaki City Medical, 48 69 (2002).

ピコプラチンと一緒に投与するのに有用な薬剤および治療の方法も開示されており、2003年9月4日出願の米国特許出願第10/276,503号、2007年11月5日出願の第11/982,841号、2007年11月6日出願の第11/935,979号、2007年11月5日出願の第11/982,839号に、米国特許第7,060,808号および第4,673,668号に、PCT WO/98/45331およびWO/96/40210に開示されている白金および非白金抗癌薬を包含する。

30

【0116】

下記の特許出願は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0117】

2008年2月8日出願の米国仮特許出願第61/027,387号、代理人整理番号295.114prv

2009年2月6日出願のPCT出願第 号、代理人整理番号295.114wo1

2008年2月8日出願の米国仮特許出願第61/027,382号、代理人整理番号295.115prv

2009年2月6日出願のPCT出願第 号、代理人整理番号295.115wo1

2008年2月8日出願の米国仮特許出願第61/027,360号、代理人整理番号295.116prv

40

2007年11月5日出願の米国仮特許出願第11/982,841号、代理人整理番号295.093us1

2009年2月6日出願の米国仮特許出願第 号、代理人整理番号295.131us1。

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 09/00750															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A01N 43/04; A61K 31/70 (2009.01) USPC - 514/34 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) IPC(8): A01N 43/04; A61K 31/70 (2009.01) USPC: 514/34 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched IPC(8): A01N 43/04; A61K 31/70 (2009.01) USPC: 514/23, 27, 33; 424/649 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PubWEST (USPT, PGPB, EPAB, JPAB); Google Scholar Search Terms: picoplatin, amrubicin, platinum complex, antibiotic, cancer, lung cancer, SCLC, NSCLC, radiation, erythropentapyranosyl, nephthacenedione, oral, intravenous, isotonic, tonicity, NaCl, treatment, cycle, administration																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 2006/0014768 A1 (KAWASAKI, et al.) 19 January 2006 (19.01.2006); entire document, especially, para [0261], [0263]-[0265]</td> <td>1-6, 23-28, 45-47, 49-58, 61-65, 68, 69, 73-78</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 2007/0219268 A1 (HAUSHEER, et al.) 20 September 2007 (20.09.2007); entire document, especially, para [0044], [0119]</td> <td>7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>US 2005/0261202 A1 (BROWN, et al.) 24 November 2005 (24.11.2005); entire document</td> <td>1-78</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 2006/0014768 A1 (KAWASAKI, et al.) 19 January 2006 (19.01.2006); entire document, especially, para [0261], [0263]-[0265]	1-6, 23-28, 45-47, 49-58, 61-65, 68, 69, 73-78	Y		7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72	Y	US 2007/0219268 A1 (HAUSHEER, et al.) 20 September 2007 (20.09.2007); entire document, especially, para [0044], [0119]	7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72	A	US 2005/0261202 A1 (BROWN, et al.) 24 November 2005 (24.11.2005); entire document	1-78
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	US 2006/0014768 A1 (KAWASAKI, et al.) 19 January 2006 (19.01.2006); entire document, especially, para [0261], [0263]-[0265]	1-6, 23-28, 45-47, 49-58, 61-65, 68, 69, 73-78															
Y		7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72															
Y	US 2007/0219268 A1 (HAUSHEER, et al.) 20 September 2007 (20.09.2007); entire document, especially, para [0044], [0119]	7-22, 29-44, 48, 59, 60, 66, 67, 70-72															
A	US 2005/0261202 A1 (BROWN, et al.) 24 November 2005 (24.11.2005); entire document	1-78															
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>																	
<table border="0"> <tr> <td> * 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 </td> <td> "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 </td> </tr> </table>			* 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													
* 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 02 April 2009 (02.04.2009)		Date of mailing of the international search report 17 APR 2009															
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774															

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(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,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,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,IS,JP,KE,KG,KM,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,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マーテル, ロナルド エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 2 3, サンフランシスコ, ベーカー ストリート
3 4 5 6

(72)発明者 カーリン, デイビッド エー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 2 2 - 2 2 1 4, ロス アルトス, イェルバ サン
タ アベニュー 1 0 0

F ターム(参考) 4C076 BB01 BB13 CC27 DD23D DD55 DD67
4C084 AA22 MA52 MA66 NA14 ZB262 ZC752
4C086 AA01 AA02 DA10 DA32 EA10 MA02 MA04 MA07 MA52 MA66
NA14 ZB26 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 MA02 MA03 MA04 MA05 MA17 MA21 MA28
MA72 MA86 NA14 ZB26 ZC75