(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-528915
(P2022-528915A)
(43)公表日　令和4年6月16日(2022.6.16)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/336 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/336	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全33頁）

(21)出願番号　特願2021-559659(P2021-559659)
(86)(22)出願日　令和2年4月9日(2020.4.9)
(85)翻訳文提出日　令和3年10月7日(2021.10.7)
(86)国際出願番号　PCT/AU2020/050360
(87)国際公開番号　WO2020/206504
(87)国際公開日　令和2年10月15日(2020.10.15)
(31)優先権主張番号　2019901280
(32)優先日　平成31年4月12日(2019.4.12)
(33)優先権主張国・地域又は機関
オーストラリア(AU)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

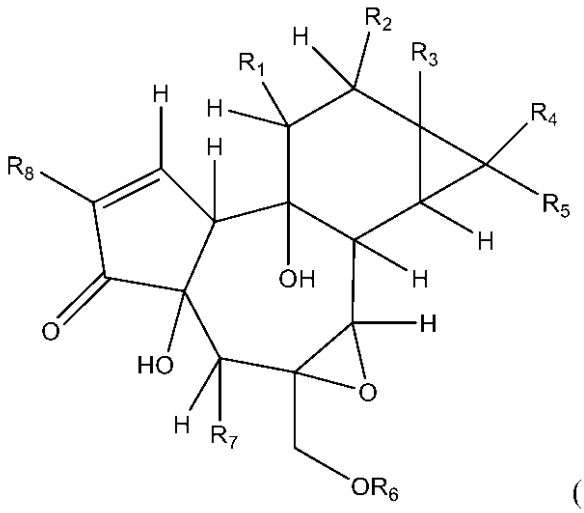
(71)出願人　519029516
キューバイオティクス プロプライアタリー リミティド
オーストラリア国，クイーンズランド ４０６８，タリンガ，モギル ロード １６５，レベル １，スイート ３エー
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　腫瘍を治療することの方法

(57)【要約】
本発明は、全身性の制がん性の未照射部位への効果（アンエネスティック効果）及び／又はバイスタンダー効果を発生させるための、がん性腫瘍への（単剤療法としての）エポキシチグリエノン化合物の、限局性の投与、例えば腫瘍内又は局所投与を含む、腫瘍を治療することの方法に関する。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
多発性腫瘍を有する対象の少なくとも１つの非標的腫瘍において腫瘍退縮を刺激することの方法であって、前記方法は少なくとも１つの標的腫瘍に６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；ここで、前記少なくとも１つの標的腫瘍及び前記少なくとも１つの非標的腫瘍が免疫原性のある腫瘍であって、かつここで投与が少なくとも１つの標的腫瘍への限局性の投与である方法。
【請求項２】
前記６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩が一の標的腫瘍に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩が一より多い標的腫瘍に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記少なくとも１つの標的腫瘍が、原発腫瘍、二次性腫瘍、又は原発腫瘍及び一以上の二次性腫瘍を含む、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記標的腫瘍が二次性腫瘍である、請求項１～３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記少なくとも１つの非標的腫瘍が単発性腫瘍である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記少なくとも１つの非標的腫瘍が一より多い腫瘍である、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記少なくとも１つの非標的腫瘍が、少なくとも１つのバイスタンダー腫瘍、未照射部位への効果に感受性がある少なくとも１つの腫瘍又は少なくとも１つのバイスタンダー腫瘍及び未照射部位への効果に感受性がある少なくとも１つの腫瘍である、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記少なくとも１つの非標的腫瘍が未照射部位への効果に感受性がある、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】
前記限局性の投与が局所投与又は腫瘍内投与である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記限局性の投与が腫瘍内投与である、請求項１０に記載の方法。
【請求項１２】
前記免疫原性のある腫瘍が、メラノーマ、基底細胞がん、扁平上皮細胞がん、メルケル細胞がん、肺がん、膀胱がん、リンパ腫、乳腺腺がん、肝細胞がん、腎細胞がん、髄様がん、大腸がん、組織球肉腫、血管肉腫又は肥満細胞腫より選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
請求項１～１２のいずれか一項の記載の方法であって、ここで、前記６，７－エポキシチグリエノン化合物が、式（Ｉ）の化合物：

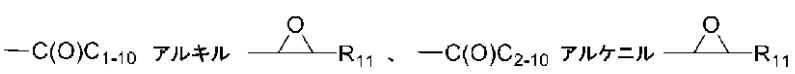
【化１】



(I)

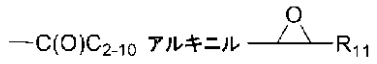
又はその幾何異性体又はその立体異性体又はその医薬的に許容可能な塩であって；
ここで
Ｒ１が水素又はＣ１－６アルキルである；
Ｒ２が－ＯＲ９である；
Ｒ３が－ＯＨ又は－ＯＲ９である；
Ｒ４及びＲ５が水素及びＣ１－６アルキルより独立して選択される；
Ｒ６が水素又は－Ｒ１０である；
Ｒ７がヒドロキシ又は－ＯＲ１０である；
Ｒ８が水素又はＣ１－６アルキルである；
Ｒ９が－Ｃ１－２０アルキル、－Ｃ２－２０アルケニル、－Ｃ２－２０アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－２０アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－２０アルキニル、－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、

【化２】



又は

【化３】



である；
Ｒ１０が－Ｃ１－６アルキル、－Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ２－６アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニルアリールであり；かつ
Ｒ１１が水素、－Ｃ１－１０アルキル、－Ｃ２－１０アルケニル、－Ｃ２－１０アルキニル、シクロアルキル又はアリールであり；
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリール基は任意に置換される方法。

【請求項１４】

以下の一以上を適用する、請求項１３に記載の方法であって：
ｉ)Ｒ１が－Ｃ１－３アルキルである；
ｉｉ）Ｒ２及びＲ３が、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキルシクロアルキル；－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）アリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１；特に－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、又は－ＯＣ（Ｏ）アリールより独立して選択される；
ｉｉｉ）Ｒ４及びＲ５が－Ｃ１－３アルキルより独立して選択される；
ｉｖ）Ｒ６が水素、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル又は－Ｃ（Ｏ）アリールである；
ｖ）Ｒ７がヒドロキシ、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニルであり、かつ
ｖｉ）Ｒ８が－Ｃ１－３アルキルである、方法。

【請求項１５】

以下の一以上を適用する、請求項１４に記載の方法であって：
ｉ）Ｒ１が－ＣＨ３である；
ｉｉ）Ｒ２及びＲ３が－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニルより独立して選択される；
ｉｉｉ）Ｒ４及びＲ５はそれぞれ－ＣＨ３である；
ｉｖ）Ｒ６が水素、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－３アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－３アルケニル又は－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－３アルキニルである；
ｖ）Ｒ７がヒドロキシ、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－３アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－３アルケニ

ル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ$_{2-3}$アルキニルであり；かつ
ｖｉ）Ｒ$_{8}$が－ＣＨ$_{3}$である、方法。
【請求項１６】
請求項１３～１５のいずれか一項に記載の方法であって、ここで前記６，７－エポキシチグリエノン化合物が：
１２－チグロイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１）；
１２，１３－ジ－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物２）；
１２－ヘキサノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物３）；
１２，１３－ジヘキサノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物４）
１２－ミリストイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物５）；
１２－チグロイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３－ペンタヒドロキシ－２０－アセチルオキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物６）；
１２－ミリストイル－１３－アセチルオキシ－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物７）；
１２－プロパノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物８）；
１２，１３－ジチグロイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物９）；
１２－（２－メチルブタノイル）－１３－チグロイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１０）；
１２－ブタノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１１）；
１２－（３，３－ジメチルブタ－２－エノイル）－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１２）；
１２－ヘキサ－２，４－ジエノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１３）；
１２－チグロイル－１３－（２－メチルプロパノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１４）；
１２－ブタ－２－エノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１５）；
１２－チグロイル－１３－ブタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１６）；
１２，１３－ジブタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１７）；
１２，１３－ジペンタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１８）；
１２，１３－ジ－（２Ｅ，４Ｅ）－ヘキサ－２，４－ジエノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１９）；
１２，１３－ジ－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物２０）；

１２－（２－メチルプロパ－２－エノイル）－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２１）；
１２－（３－ブテノイル）－１３－ノナノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２２）；
１２，１３－ジ－ノノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２３）；
１２，１３－ジ－ヘプタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２４）；
１２，１３－ジ－（３－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２５）；
又はそれらの医薬的に許容可能な塩、より選択される方法。

【請求項１７】

前記化合物が１２－チグロイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１）である請求項１６の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、全身性の制がん性の未照射部位への効果及び／又はバイスタンダー効果を発生するために、がん性腫瘍への（単剤療法としての）エポキシチグリエノン化合物の限局性の、例えば、腫瘍内又は局所的な投与に関する。

【背景技術】

【０００２】

未照射部位への効果は、ある転移がんにおいて観察される現象であり、かつ一以上の標的腫瘍へ送達される限局性の治療後の未処理の非隣接及び遠い腫瘍の自発的な退縮を含んでいる。

【０００３】

１９５０年代において最初に発表された、未照射部位（ａｂｓｃｏｐａｌ）という用語は、（ａｂ：「より離れて」及びｓｃｏｐｕｓ：「標的」という）ラテン語から由来し、そして放射線治療によって治療される原発部位から遠いがんの退縮に関連して用いられていた。放射線治療の文献において、未照射部位への効果は、第二の型の「標的外の」反応である、治療した腫瘍に隣接する細胞内のみで生じる、バイスタンダー効果から区別されている（Ｐｒｉｓｅ ａｎｄ Ｏ’Ｓｕｌｌｉｖａｎ ２００９）。バイスタンダー効果及び未照射部位への効果は、それらの根底にある原因機構において異なる。バイスタンダー効果は、照射治療領域に近接する細胞に直接伝達される、主に反応性酸素種及びサイトカインの放出（例えば、形質転換増殖因子β１、腫瘍壊死因子α）及び細胞死を含む細胞ストレスシグナル伝達によるものである（Ｐｒｉｓｅ ａｎｄ Ｏ‘Ｓｕｌｌｉｖａｎ ２００９）。対照的に、未照射部位への効果は免疫機構によって仲介され、かつ炎症性反応、照射した腫瘍細胞の壊死、樹状細胞の刺激及び細胞傷害性Ｔ細胞の刺激の誘導を含んでいる（Ｄｅｍａｒｉａ ｅｔ ａｌ．２００４）。

【０００４】

照射単独治療による未照射部位への効果はメラノーマ、扁平上皮細胞がん、腎細胞がん、乳腺腺がん、肝細胞がん、メルケル細胞がん、髄様がん、及びリンパ球性リンパ腫を含むいくつかのがんについて報告されている（Ａｂｕｏｄｅｈ ｅｔ ａｌ．２０１６）。また、２０１０年より前に、光力学治療及びいくつかの腫瘍内送達物質、例えばＢａｃｉｌｌｕｓ Ｃａｌｍｅｔｔｅ－Ｇｕｅｒｉｎ（ＢＣＧ）例えばＭａｓｔｒａｎｇｅｌｏ ｅｔ ａｌ．１９７５を含んでいる他の局所投与される単独療法と関連した未照射部位への

効果の少数の報告があった。しかしながら、照射の際、又はこれらの他の局所投与される治療が単独で用いられた際に、未照射部位への効果は非常にまれであり、かつ大部分は予測不可能だった。例えば、世界中で治療されている患者数百万人いるにもかかわらず、照射単独治療において報告されている未照射部位の効果のレビューは、１９６９年から２０１４年の間に４６症例報告のみに見られた。驚くことではないが、その未照射部位への効果は、がん免疫療法の出現まで、比較的不明瞭のままであり、そして大部分は無視された現象だった。

【０００５】

がんの免疫機構の役割の理解における科学的な前進に続いて、免疫反応を標的化すること及び調節することが、新たな抗がん治療の進展において重要な焦点になっている。全身及び局所送達療法の両方の、これらの新たな免疫調節療法の第一の波は、臨床に到達し、そして未照射部位への効果はだんだんと報告されている。実際に、全身の未照射部位への効果は、いくつかの治療、例えば腫瘍内送達した腫瘍溶解性ウイルス、例えば進行性メラノーマの治療のためのＦＤＡ承認されたタリモジンラヘルパレプベク（Ｔ－ＶＥＣ）の効果に必須である。これらの第一世代の免疫療法の、その成功、及びいくつかの限界に基づき、さらなるがん免疫学的な薬物を同定することに強い関心が寄せられている。戦略の一つの群は、免疫抑制された（「非炎症性」腫瘍（ｃｏｌｄ　ｔｕｍｏｒ））を、続いて適当な活性化した抗腫瘍免疫細胞の循環を通じて、免疫賦活化した又は全身性の未照射部位への効果を発生する「炎症性」腫瘍（ｈｏｔ　ｔｕｍｏｒ）に変換させるがん免疫の強力な局所のプライミングを誘導する（単独又は他の治療様式との組み合わせのいずれかにおける）腫瘍内治療の使用を含む（Ａｎｚａｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１６：Ｍａｒａｂｅｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１７）。本質的に、これらのアプローチは、未治療腫瘍における未照射部位への効果を発生させるための「ｉｎ　ｓｉｔｕ　ワクチン」それ自身として局所的に治療される腫瘍を使用することを目的としている（Ｈａｍｍｅｒｉｃｈ　ｅｔ　ａｌ．２０１５）。ありうるメカニズムの範囲は、固有のエフェクター機能及び適応免疫細胞を直接的に活性化すること、高度に免疫抑制した腫瘍の微小環境を阻害すること、生きた腫瘍細胞による抗原放出及び提示を促進すること、又は死んだ腫瘍細胞に関連した抗原に対する適用免疫反応を引き出す腫瘍細胞死の制御した形態を刺激することを含んでいる、この免疫プライミングを促進するために調査されている。そのような腫瘍内免疫刺激剤としての使用のための調査下の現在の薬物の例は、がんウイルス及びペプチド、弱毒化した微生物のワクチン、サイトカイン類（例えば、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子）、免疫系細胞（例えば、樹状細胞、キメラ抗原受容体Ｔ細胞）、パターン認識受容体アゴニスト（例えば、イミキモドのようなＴｏｌｌ様受容体（ＴＬＲ）アゴニスト）、慣習の細胞傷害性化学療法剤の少数のグループ（例えば、ドキソルビシン、オキサリプラチン、シクロフォスファミド）及び免疫チェックポイント標的抗体（例えば抗ＣＴＬＡ４）を含む。しかしながら、幅広い臨床使用へのこれらの薬物の多くの最終的な移行について、特に、それらのそれぞれが高コストかつありうる有害な免疫毒性を有する生物製剤について重大な潜在的な技術的かつ実用的なハードルがある（例えば、Ｂｏｕｔｒｏｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１６；Ｍａｒｉｎ－Ａｃｅｖｅｄｏ　ｅｔ　ａｌ　２０１８）。これは、小分子が新たながん免疫薬の探索において広く軽視され、かつそれらがそれらの使用の容易さ、一般的に低コストかつ単純な供給チェーンと共に生物学的な免疫療法によって扱えない細胞内疾病標的へのアクセスを提供することを含む、いくつかの独特な技術及び商業上の利益を提示しうる兆候へと繋がる（Ａｄａｍｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１５）。

【０００６】

エポキシチグリエノンは、ｉｎ　ｖｉｖｏで広い範囲のがんの型に対して有効である強力な抗腫瘍化合物である（Ｂｏｙｌｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１４；Ｂａｒｎｅｔｔ　ｅｔ　ａｌ．２０１９；Ｍｉｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。エポキシチグリエノンは、腫瘍サイズに応じて標的腫瘍に投薬されることにより、腫瘍内又は局所のいずれかにおいて局所単剤療法として投与される（Ｍｉｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。エポキシチグリ

エノンは、腫瘍細胞の腫瘍症により含まれる腫瘤の迅速な出血性壊死及び腫瘍血管系の崩壊を誘導することにより投与され腫瘍を破壊する（Ｂｏｙｌｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１４）。エポキシチグリエノンは、局所治療部位で作用し、それらが単剤療法として送達される場合には、全身反応は期待されずに投与される。例えば、多発性腫瘍が用量コホートの制限内において治療されることが利用可能である、プロトタイプのエポキシチグリエノン化合物であるチジラノールチグレート（Ｐａｎｉｚｚａ　ｅｔ　ａｌ．　２０１９）を用いた最近完了した第１相のｆｉｒｓｔ－ｉｎ－ｈｕｍａｎ臨床試験のプロトコルにおいて、その薬剤は強力な効能を確かにするために個別にそれぞれの腫瘍に投与されることを必要とした。厳格なシンジェニックな、免疫能力のあるメラノーマのマウスモデルにおいて、最近（ＷＯ２０１８／１７０５５９，実施例７、図７Ｂ）、免疫チェックポイント阻害薬（ＩＣＩｓ）との組み合わせにおいて用いられるエポキシチグリエノン化合物が局所投与される標的腫瘍だけでなく、またいくつかの隣接の未治療腫瘍をより効果的に除去することが実証された。この全身的作用が、薬物（エポキシチグリエノン又はＩＣＩｓ）がそれぞれ単剤で用いられた際に、このモデルにおいて、又は試験された他のマウス腫瘍モデルにおいて見られた。

【０００７】

本発明は、ヒト及びイヌの患者における臨床研究における予想外の発見に基づいており、一以上の標的腫瘍への局所単剤療法として送達される際に、多数の免疫原性のあるがんの型（すなわち、高遺伝子変異量を有する既知のがんの型）において、エポキシチグリエノン化合物が、また、薬剤が投与されることなく、全身的な未照射部位への効果を刺激することができ、そして隣接しないかつ遠位転移腫瘍を除去しうる。

【発明の概要】

【０００８】

本発明の一の側面において、多発性腫瘍を有する対象における少なくとも１つの非標的腫瘍における腫瘍退縮を刺激することの方法を提供し、前記方法は少なくとも１つの標的腫瘍に、６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含み；ここでその少なくとも１つの標的腫瘍及びその少なくとも１つの非標的腫瘍は、免疫原性のある腫瘍であり、かつここで投与は少なくとも１つの標的腫瘍への限局性の投与である。

【０００９】

本発明の別の側面において、多発性腫瘍を有する対象の少なくとも１つの非標的腫瘍における腫瘍退縮を刺激することのための薬物の製造において、６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩の使用を提供し；ここでその薬物は少なくとも１つの標的腫瘍への限局性の投与のためであり、かつ少なくとも１つの標的腫瘍及び少なくとも１つの非標的腫瘍は免疫原性のある腫瘍である。

【００１０】

本発明のさらなる側面において、多発性腫瘍を有する対象における少なくとも１つの非標的腫瘍において腫瘍退縮を刺激することにおける使用のための６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩を提供し；ここでその６，７－エポキシチグリエノン化合物は少なくとも１つの標的腫瘍への限局性の投与のためであり、かつ、その少なくとも１つの標的腫瘍及び少なくとも１つの非標的腫瘍は免疫原性のある腫瘍である。

【図面の簡単な説明】

【００１１】

【図１】ビヒクルにより一つの腫瘍が治療されたコントロール群（ａ）及び一つの腫瘍が７．５μｇの化合物１によって治療された群（ｂ）における治療した（四角）及び未治療の（円）のＢ１６－Ｆ１０腫瘍の反応のグラフ表示。

【００１２】

【図２】ビヒクルにより一つの腫瘍が治療されたコントロール群（ａ）及び一つの腫瘍が７．５μｇの化合物１によって治療された群（ｂ）における治療した（四角）及び未治療の（円）のＰａｎｃ０２腫瘍の反応のグラフ表示。

【発明を実施するための形態】
【００１３】
定義
【００１４】
特に断りのない限り、本明細書で用いられる全ての技術的かつ科学的な用語は、本発明の属する分野の当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で記載されるものと同様又は等しい任意の方法及び材料は本発明の実施又は試験において用いることができ、好ましい方法及び材料が記載されうる。本発明の目的のために、以下の用語を以下に定義している。
【００１５】
本明細書で用いられる「ａ」及び「ａｎ」という冠詞は、冠詞の文法的な目的語が、一又は一より多い（すなわち、少なくとも一つ）であることを意味する。
【００１６】
本明細書で用いられるように、「約」という用語は、基準となる量（ｑｕａｎｔｉｔｙ）、レベル、値、寸法、サイズ又は量（ａｍｏｕｎｔ）に対して３０％、２５％、２０％、１５％又は１０％程度変わる量（ｑｕａｎｔｉｔｙ）、レベル、値、寸法、サイズ又は量（ａｍｏｕｎｔ）を意味する。
【００１７】
本明細書を通じて、文脈上他の意味に解すべき場合を除き、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、及び「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、述べられたステップ若しくは要素又はステップ若しくは要素の群の含有を意味するが、任意の他のステップ若しくは要素又はステップ若しくは要素の群の除外を含まないことを意味することが理解されるだろう。
【００１８】
「アルキル」という用語は、任意に１～２０の炭素原子を有する直鎖の及び分岐した炭化水素基に置換されることを意味する。必要に応じて、そのアルキル基は炭素原子の特定の数、例えば、直鎖の又は分岐した配列において１、２、３、４、５又は６の炭素数を有する－Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルを有しうる。
【００１９】
アルキル基の限定されない例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓ－及びｔ－ブチル、ペンチル、２－メチルブチル、３－メチルブチル、ヘキシル、２－メチルペンチル、３－メチルペンチル、４－メチルペンチル、２－エチルブチル、３－エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル及びペンタデシルを含む。
【００２０】
「アルケニル」という用語は、任意に置換される、２～２０炭素数を有しかつ少なくとも１つの二重結合を有する不飽和の直鎖の又は分岐した炭化水素を意味する。必要に応じて、そのアルケニル基は、炭素原子の特定の数、例えば、直鎖の又は分岐した配列における２、３、４、５又は６炭素数を有するアルケニル基を含むＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニルを有しうる。アルケニル基の限定されない例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、ｓ－及びｔ－ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプタ－１，３－ジエン、ヘキサ－１，３－ジエン、ノナ－１，３，５－トリエン等を含む。
【００２１】
「アルキニル」という用語は、２～２０炭素数を有し、少なくとも１つの三重結合を有する任意に置換される不飽和の直鎖の又は分岐した炭化水素を意味する。必要に応じて、そのアルキニル基は、特定の数の炭素数、例えば、直鎖の又は分岐した配列の２、３、４、５又は６炭素原子数を有するアルキニル基を含むＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニルを有しうる。限定されない例は、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル及びヘキシニルを含む。
【００２２】
「シクロアルキル」及び「炭素環」という用語は、任意に置換される飽和した又は不飽和

の、一環の、二環の、又は三環の炭化水素基を意味する。必要に応じて、そのシクロアルキル基は、特定の数の炭素原子を有しうる。例えば、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルが３、４、５又は６炭素数を有する炭素環基である。限定されない例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘキサジエニル等を含みうる。

【００２３】

「アリール」は、各環に最大７原子を有するＣ６～Ｃ１４員環の単環、二環、又は三環の炭素環系を意味し、ここで少なくとも１つの環は芳香族である。アリール基の例は、これらに限定されないが、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル及びビフェニルを含む。そのアリールは１～３のベンゼン環を含みうる。２以上の芳香環が存在する場合に、続いてその環は、隣接する環が共通の結合を共有するように、共に融合されうる。

【００２４】

個々の全体又はより大きな全体の一部としてのいずれかのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、又はアリールは、Ｃ１－６アルキル、Ｃ２－６アルケニル、Ｃ３－６シクロアルキル、オキソ（＝Ｏ）、－ＯＨ、－ＳＨ、Ｃ１－６アルキルＯ－、Ｃ２－６アルケニルＯ－、Ｃ３－６シクロアルキルＯ－、Ｃ１－６アルキルＳ－、Ｃ２－６アルキルＳ－、Ｃ３－６シクロアルキルＳ－、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２Ｃ１－６アルキル、－ＮＨ２、－ＮＨ（Ｃ１－６アルキル）、－Ｎ（Ｃ１－６アルキル）２、－ＮＨ（フェニル）、－Ｎ（フェニル）２、－ＣＮ、－ＮＯ２、－ハロゲン、－ＣＦ３、－ＯＣＦ３、－ＳＣＦ３、－ＣＨＦ２、－ＯＣＨＦ２、－ＳＣＨＦ２、－フェニル、－Ｃ１－６アルキルフェニル、－Ｏフェニル、－Ｃ（Ｏ）フェニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキルからなる群より選択される一以上の任意の置換基と置換されうる。適当な置換基の例は、これらに限定されないが、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、ビニル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、ヒドロキシ、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、フルオロ、クロロ、ブロモ、イオド、シアノ、ニトロ、－ＣＯ２Ｈ、－ＣＯ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルチオ、ジフルオロメチル、ジフルオロメトキシ、ジフルオロメチルチオ、モルホリノ、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、フェニル、フェノキシ、フェニルカルボニル、ベンジル及びアセチルを含む。

【００２５】

本エポキシチグリエノン化合物は、医薬的に許容可能な塩の形態でありうる。しかしながら、また、医薬的に許容可能でない塩は、これらが医薬的に許容可能な塩の調製における中間体として有用でありうる、又は保存又は輸送の際に有用でありうるので、本発明の範囲内であることが理解されるだろう。適当な医薬的に許容可能な塩は、これらに限定されないが、医薬的に許容可能な無機酸の塩、例えば塩化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、炭酸、ホウ酸、スルファミン酸及び臭化水素酸の塩、又は医薬的に許容可能な有機酸の塩、例えば酢酸、プロピオン酸、酪酸、酒石酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、乳酸、粘液酸、グルコン酸、安息香酸、コハク酸、シュウ酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、サリチルスルファニル酸（ｓａｌｉｃｙｌｉｃ　ｓｕｌｐｈａｎｉｌｉｃ）、アスパラギン酸、グルタミン酸、エデト酸、ステアリン酸、パルミチン酸、オレイン酸、ラウリン酸、パントテン酸、タンニン酸、アスコルビン酸及びバレリアン酸の塩を含む。

【００２６】

塩基性塩は、これらに限定されないが、医薬的に許容可能なカチオン、例えば、ナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム及びアルキルアンモニウムによって形成されるそれらを含む。

【００２７】

塩基性の窒素含有基は、ハロゲン化低級アルキル、例えば、メチル、エチル、プロピル、及びブチル塩化物、臭化物及びヨウ化物；ジメチル及びジエチル硫酸塩のような硫酸ジアルキル等のような薬物によって四級化されうる。

【００２８】

また、本エポキシチグリエノン化合物は不斉中心を有することができ、かつそれゆえ一より多い立体異性体において存在することができることを認識されるだろう。また、本発明はそれゆえ、一以上の不斉中心、例えば約９０％ｅｅより高い、例えば９５％又は９７％ｅｅ又は９９％より高いｅｅ及び混合物、例えばそのラセミ混合物での、実質的に純粋な異性体における化合物に関する。そのような異性体は天然原料からの単離によって、不斉合成、例えばキラル中間体を用いることによって、又はキラル分割によって得られうる。本発明の化合物は幾何異性体として存在しうる。また、本発明は実質的に純粋なｃｉｓ（Ｚ）又はｔｒａｎｓ（Ｅ）型、又はそれらの混合物における化合物に関する。

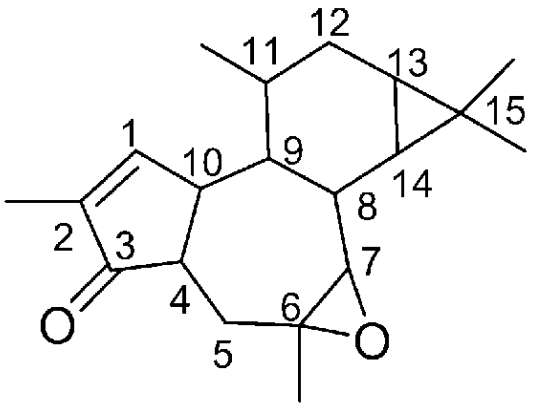
【００２９】

本発明の化合物は、植物又は植物の部分からの単離により、又は単離した化合物の誘導体化により、又は関連化合物の誘導体化により得られうる。単離工程及び誘導体化工程はＷＯ２００７／０７０９８５及びＷＯ２０１４／１６９３５６において見られうる。

【００３０】

「６，７－エポキシチグリエノン化合物」という用語は、以下の炭素環構造を有する化合物を意味する：

【化１】



【００３１】

本化合物は、６員環に追加される融合したシクロプロパン環を有するトリシクロ［９，３，０，０］テトラデカン系を有する。エポキシドは６，７位において７員環に融合され、かつ５員環は、１，２－エン－３－オン構造を有する。

【００３２】

本明細書で用いられるように、「標的腫瘍」という用語は６，７－エポキシチグリエノン化合物が限局性の方法において直接投与される腫瘍を意味する。

【００３３】

本明細書で用いられるように、「非標的腫瘍」は、６，７－エポキシチグリエノン化合物が限局性の方法において直接投与されない腫瘍を意味する。

【００３４】

非標的腫瘍へ直接的な限局性の投与はもたらされないが、その標的腫瘍への直接的な投与に続いてその非標的腫瘍退縮が起こる。

【００３５】

本明細書で用いられるように、「原発腫瘍」という用語は、対象において生じる第一の腫瘍を意味する。

【００３６】

本明細書で用いられるように、「転移性腫瘍」又は「二次性腫瘍」という用語は、原発腫瘍から由来されるが、その原発腫瘍の部位と異なる部位において増殖している腫瘍を意味する。転移性又は二次性腫瘍は原発腫瘍と同じ組織又は部位に局在化されうるか、又は原発腫瘍と異なる組織又は部位に局在化されうる。転移性又は二次性腫瘍は、原発腫瘍と同じ系統の腫瘍細胞を含む。

【００３７】

サテライト腫瘍は、原発腫瘍の１センチメートル内の部位に局在化される別々の腫瘍を意味する。サテライト腫瘍は、転移性腫瘍であるか、又はＵＶ誘発される皮膚扁平上皮細胞がん及び皮膚血管肉腫の場合において、日光角皮症の前ガン領域から新たに分化した腫瘍であると考えられる。

【００３８】

本明細書で用いられる「バイスタンダー効果」という用語は、治療される標的腫瘍に近接して局在化した腫瘍細胞の死又は腫瘍退縮に関する。バイスタンダー効果に感受性のある腫瘍細胞は、直接的に治療されないが、それらが反応性酸素種、サイトカイン類、及び細胞死リガンドのような標的腫瘍細胞から放出される細胞シグナルと接触するように、標的腫瘍に隣接している又は密接に近接している。

【００３９】

本明細書で用いられるように、「未照射部位への効果」という用語は、限局性の治療を投与される部位に近接していないか又は離れた位置に局在化する腫瘍退縮を意味する。未照射部位への効果への感受性のある腫瘍は治療されている標的腫瘍に密接に近接していない（すなわち２ｃｍより長く離れている）別々の腫瘍であると考えられ、そしてその効果は免疫反応によって仲介される。

【００４０】

最近、腫瘍内送達免疫療法に特異的に関連して、未照射部位への効果、標的腫瘍及び非標的腫瘍について、新たな用語が提案されている（Ｍａｒａｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。この用語は、放射線治療後の照射領域の外側に生じる未照射部位への効果を、標的腫瘍内に腫瘍内治療薬を送達した後に未治療の腫瘍によりもたらされる効果から区別することを目的としている。これらの提案では、「未照射部への効果」という用語を「アンエネスティック免疫反応（ａｎｅｎｅｓｔｉｃ ｉｍｍｕｎｏ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ）」及び「アンエネスティック腫瘍反応（ａｎｅｎｅｓｔｃｉ ｔｕｍｏｕｒ ｒｅｓｐｏｎｓｅｓ）」に含まれる腫瘍内治療とを置き換えることが示唆されている（Ｍａｒａｂｅｌｌ ｅｔ ａｌ．，２０１８）。本明細書で用いられるように、「未照射部位への効果」という用語は、アンエネスティック免疫反応及びアンエネスティック腫瘍反応を意味する。腫瘍内注射を経た、エネスティック腫瘍病変（ｅｎｅｓｔｉｃ ｔｕｍｏｕｒ ｌｅｓｉｏｎ）は本明細書で「標的腫瘍」を意味し、そして、注射されない腫瘍病変である、アンエネスティック腫瘍病変（ａｎｅｎｅｓｔｉｃ ｔｕｍｏｕｒ ｌｅｓｉｏｎ）は、本明細書で非標的腫瘍として称される。

【００４１】

本明細書で用いられるように、「限局性の投与」という用語は、標的腫瘍への直接投与を意味する。例えば、その限局性の投与は、局所投与又は治療薬が腫瘍内に直接注射される腫瘍内投与でありうる。

【００４２】

本明細書で用いられるように、「腫瘍退縮」という用語は、部分的な又は完全な腫瘍の消失を意味する。ある例において、完全な腫瘍退縮が起こりうるとその腫瘍は消失する。他の例において、部分的な腫瘍退縮が起こりうるとその腫瘍のサイズは減少するが、完全には消失しない。

【００４３】

腫瘍退縮を刺激することの方法

【００４４】

本発明は、多発性腫瘍を有する対象の少なくとも１つの非標的腫瘍における腫瘍退縮を刺

激することの方法に関し、前記方法は、少なくとも１つの標的腫瘍に、６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩を投与することを含んでおり；ここで少なくとも１つの標的腫瘍及び少なくとも１つの非標的腫瘍は、免疫原性のある腫瘍であり、そしてここで投与は少なくとも１つの標的腫瘍への限局性の投与である。

【００４５】

ある態様において、本６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩は一つの標的腫瘍に投与される。ある態様において、本６，７－エポキシグリノエン化合物は二次性腫瘍へ投与される。他の態様において、本６，７－エポキシグリノエン化合物又はその医薬的に許容可能な塩は一より多い標的腫瘍、例えば２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、又は２０の腫瘍を含む２～２０の腫瘍に投与される。その標的腫瘍は、一つの器官内又は対象の一つの部位内又は部位上に局在化されうる。例えば、原発腫瘍及び一以上のサテライト腫瘍又は標的腫瘍は、患者内の又は患者上の多数の器官又は多数の部位に局在化されうる。例えば、一より多い標的腫瘍は異なる器官又は異なる部位、例えば、頸部腫瘍及び腕にできる腫瘍に局在化されうる。一より多い標的腫瘍は、原発腫瘍及び一以上の二次性腫瘍でありうるか、又はその一より多い腫瘍は一より多い二次性腫瘍でありうる。

【００４６】

本６，７－エポキシチグリエノン化合物は、少なくとも１つの標的腫瘍に局所的に投与される。特定の態様において、その投与は、腫瘍内投与である。他の態様において、その投与は局所投与である。ある態様において、その腫瘍は、皮膚腫瘍又は皮下腫瘍又は身体の外側から到達可能な腫瘍であり、例えば、触診可能である腫瘍である。他の態様において、その腫瘍は、内部の腫瘍である。ある態様において、その腫瘍が内部に局在化した腫瘍である場合に、その限局性の送達はその腫瘍がエポキシチグリエノン化合物によって暴露され、かつ局所的に投与される手術時にもたらされうる。他の態様において、その腫瘍は、内部に局在化され、そして本エポキシチグリエノン化合物はイメージング技術によって誘導される、例えば、内視鏡超音波検査によって、又は定位イメージングによって誘導される注射により送達される。特定の態様において、本腫瘍は身体の外側から到達可能である。

【００４７】

ある態様において、その少なくとも１つの非標的腫瘍は、単発性腫瘍である。ある態様において、一の非標的腫瘍がある。他の態様において、その少なくとも１つの非標的腫瘍が一より多い腫瘍、例えば、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９又は２０の腫瘍を含む、２～２０の腫瘍である。その非標的腫瘍は、対象内又は対象上の一つの器官又は一つの部位に局在化されうる。例えば、原発腫瘍及び一以上のサテライト腫瘍又は非標的腫瘍は対象内の又は対象上の複数の器官又は複数の部位に局在化されうる。例えば、その一より多い標的腫瘍は、異なる器官又は異なる部位、例えば頸部腫瘍及び腕にできる腫瘍に局在化されうる。一より多い非標的腫瘍は、原発腫瘍及び一以上の二次性腫瘍でありうるか又は一より多い非標的腫瘍は一より多い二次性腫瘍でありうる。ある態様において、その少なくとも１つの非標的腫瘍は、少なくとも１つのバイスタンダー腫瘍である。特定の態様において、その非標的腫瘍は、標的腫瘍から離れた少なくとも１つの腫瘍であり、かつ、未照射部位への効果に感受性がある。ある態様において、その少なくとも１つの非標的腫瘍は、少なくとも１つのバイスタンダー腫瘍及び未照射部位への効果に感受性がある標的腫瘍の部位から離れた少なくとも１つの腫瘍である。

【００４８】

その少なくとも１つの標的腫瘍及びその少なくとも１つの非標的腫瘍は免疫原性のある腫瘍である。免疫原性のある腫瘍は、免疫機構による仲介に感受性のある腫瘍である。例えば、標的腫瘍の治療は炎症性反応の誘導、その腫瘍細胞の壊死、樹状細胞の刺激及び細胞傷害性Ｔ細胞の活性化を含むことができ、そしてその非標的腫瘍は体内で生じる結果として生じる免疫反応に感受性がある。免疫原性のある腫瘍は高遺伝子変異量（ＴＭＢ）を有

することにより特徴づけられる。高ＴＭＢは腫瘍ゲノムのコード領域ごとの体細胞非同義突然変異（ｓｏｍａｔｉｃ　ｎｏｎｓｙｎｏｎｙｍｏｕｓ　ｍｕｔａｔｉｏｎ）の総量の定量測定法である。ＴＭＢは全ゲノム配列解析（ＷＧＳ）又は遺伝子ターゲットシーケンス解析により腫瘍において測定されうる（Ｍｅｌｅｎｄｅｚ　ｅｔ　ａｌ．，２０１８）。高ＴＭＢを有する腫瘍細胞が、腫瘍の微小環境中のがんと闘うＴ細胞（ｃａｎｃｅｒ－ｆｉｇｈｔｉｎｇ　Ｔ　ｃｅｌｌｓ）により認識されうるより多くのネオ抗原を有することを仮定している。Ｔ細胞によるネオ抗原の認識は、抗腫瘍免疫反応を刺激する。

【００４９】

がん細胞の固有の免疫原性は、特異的な腫瘍標的免疫反応を誘導するそれらの能力に依存する。そのような免疫原性は第一に、通常の細胞において発現されない（ネオ抗原とも呼ばれる）腫瘍特異的な変異タンパク質を発現させることをがん細胞に引き起こす体細胞突然変異によってもたらされる。そのような変異、そしてそれゆえ腫瘍細胞のその潜在的なネオ抗原性の頻度は、異なったがんの型の間で著しく異なることが実証されている（Ｓｃｈｕｍａｃｈｅｒ＆Ｓｔｒｅｉｂｅｒ，２０１５）。ＴＭＢはこの潜在的なネオ抗原性の広く許容される代替法であり（Ｇｉｂｎｅｙ　ｅｔ　ａｌ．，２０１６）、中程度から高度なＴＭＢが示される場合に、プログラム細胞死１（ＰＤ－１）又はそのリガンドを阻害するモノクローナル抗体によって治療される患者の幅広いがんの型にわたって好ましい結果を予想する（Ｇｏｏｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１７；Ｙａｒｃｈｏａｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１７）。１００，０００ヒトゲノムより由来したＴＭＢの発表されたデータ（Ｃｈａｌｍｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．２０１７）を用いて、一以上の「標的」腫瘍へのエポキシチグリエノン化合物の投与後の、未治療の腫瘍における全身性の未照射部位への効果を発生させる最も高い可能性を有しうる特定のがんの型が予想されうる。Ｃｈａｌｍｅｒｓ　ｅｔ　ａｌ．，において挙げられる１６７のがんの型の、（Ｇｏｏｄｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１７により定義されるように）中程度から高度のＴＭＢを有する３６のがんの型が、（１）１メガ塩基あたり５変異より多い中央値、又は（２）１０％より多くのケースが、１メガ塩基あたり２０より多くの変異を有することに基づいて同定された。ある態様において、その免疫原性のある腫瘍は、１メガ塩基あたり５より多くの中央値を有するか、又は１０％より多いケースで１メガ塩基あたり２０より多くの変異を有することのいずれかにより定義されるように、中程度から高度のＴＭＢを有する腫瘍である。

【００５０】

ある態様において、その免疫原性のある腫瘍は、メラノーマ、基底細胞がん、扁平上皮細胞がん、メルケル細胞がん、肺がん、膀胱がん、リンパ腫、乳腺腺がん、肝細胞がん、腎細胞がん、髄様がん、大腸がん、組織球肉腫、血管肉腫又は肥満細胞腫から選択される。ある態様において、その免疫原性のあるがんは、原発メラノーマ及び頭頸部メラノーマ、皮膚基底細胞がん（ＢＣＣ）、皮膚扁平上皮細胞がん（ＳＣＣ）、頭頸部扁平上皮細胞がん、食道扁平上皮細胞がん、肺扁平上皮細胞がん、肛門扁平上皮細胞がん、直腸扁平上皮細胞がん、子宮頸部扁平上皮細胞がん、陰門扁平上皮細胞がん、大腸がん、メルケル細胞がん、肺大細胞がん、肺大細胞神経内分泌がん、肺小細胞未分化がん、非小細胞肺がん、肺肉腫様がん、肺線がん、肺腺扁平上皮がん、膀胱がん、膀胱尿路移行上皮がん（ＴＣＣ）、原発尿路上皮がん、尿管尿路上皮がん、リンパ節のびまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、リンパ節のＢ細胞リンパ腫、リンパ節のリンパ腫濾胞性リンパ腫、原発肉腫様がん、腎尿路上皮がん、腸型胃腺がん、子宮内膜腺がん、軟部組織血管肉腫、皮膚付属器がん、食道がん及び胃食道接合部腺がんを含む、メラノーマから選択される。特定の態様において、その免疫原性のあるがんは、皮膚基底細胞がん（ＢＣＣ）、皮膚扁平上皮細胞がん（ＳＣＣ）、原発扁平上皮細胞がん、メラノーマ、原発メラノーマ、頭頸部メラノーマ、メルケル細胞がん、肺大細胞がん、リンパ節のびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫及び軟部組織血管肉腫、特に皮膚基底細胞がん（ＢＣＣ）、皮膚扁平上皮細胞がん（ＳＣＣ）、メラノーマ、リンパ節のびまん性大細胞Ｂ細胞リンパ腫及び軟部組織血管肉腫から選択される。

【００５１】

併用療法により治療されうる対象は、哺乳類、鳥類、水生動物、例えば魚類、又は爬虫類

である。ある態様において、その対象はヒト、実験動物例えば霊長類、マウス、ラット又はウサギ、伴侶動物例えばイヌ又はネコ、使役動物例えばウマ、ロバ等、家畜動物例えば雌牛、牡牛、ブタ、ヒツジ、ヤギ、シカ、ラマ、アルパカ等、又は飼育下の野生動物例えば、動物園又は野生動物公園内のそれら、例えばライオン、ヒョウ、チーター、ゾウ、シマウマ、アンテロープ、キリン、コアラ、カンガルー及び爬虫類例えばワニ、トカゲ、ヘビ等、鳥類特に飼育下の鳥類例えばセキセイインコ又はカナリア、コカトゥー、インコ、コンゴウインコ、オウム等、又は魚類特に飼育下の魚類例えば熱帯魚（ゼブラフィッシュ、グッピー、シャムトウギョ、クマノミ、カージナルテトラ等）、イルカ、クジラ等である。特定の態様において、その対象は、ヒト又は伴侶動物である。

【００５２】

「有効量」は、腫瘍退縮のような所望される反応に達する少なくとも部分的に必要とされる量を意味する。その量は、治療される個人の健康上及び身体上の状況、治療される個人の分類上のグループ、組成物の処方、医学的状況の評価及び他の関連要因に依存して変化する。６，７－エポキシチグリエノン化合物の有効量が、通常の試験を通じて決定されうる比較的幅広い範囲内に収まることが期待される。ヒトの患者に関連する有効量は、例えば、用量ごとに体重１ｋｇあたり約０．１ｎｇから体重１ｋｇあたり１ｇの範囲内にありうる。その用量は、好ましくは、用量ごとに体重１ｋｇあたり１μｇから１ｇの範囲内であり、例えば、用量ごとに体重１ｋｇあたり１ｍｇから１ｇの範囲内である。一の態様において、その用量は、用量ごとに体重１ｋｇあたり１ｍｇから５００ｍｇの範囲内である。別の態様において、その用量は、用量ごとに体重１ｋｇあたり１ｍｇから２５０ｍｇの範囲内である。さらに別の態様において、その用量は、投与ごとに体重１ｋｇあたり１ｍｇから１００ｍｇの範囲内であり、例えば用量ごとに体重１ｋｇあたり最大で５０ｍｇである。さらに別の態様において、その用量は、用量ごとに、体重１ｋｇあたり１μｇから１ｍｇの範囲内である。

【００５３】

本６，７－エポキシチグリエノン化合物は限局性の方法において腫瘍へ投与される。投与される用量は腫瘍のサイズに基づいて計算される。一般的に、本薬剤は腫瘍の体積に対して、６，７－エポキシチグリエノン溶液を５体積％～５０体積％の量において投与される。６，７－エポキシチグリエノン化合物の溶液は、一般的に０．２～５ｍｇ／ｍＬの間の濃度、例えば、０．５～２ｍｇ／ｍＬ又は１～１．５ｍｇ／ｍＬである。ある態様において、６，７－エポキシチグリエノン化合物の用量は、腫瘍体積の立方センチメートルごとに０．００５ｍｇ～５．０ｍｇの範囲内であり、特に、腫瘍体積の立方センチメートルごとに０．０１ｍｇから２ｍｇの化合物、さらに具体的には、腫瘍体積の立方センチメートルごとに０．１ｍｇ～０．７５ｍｇの化合物である。

【００５４】

投与レジメンは最適な治療反応を提供するために調節されうる。

【００５５】

６，７－エポキシチグリエノン化合物の投与は、腫瘍のサイズに基づく各標的腫瘍に投与される単回投与でありうる。ある態様において、本投与は、標的腫瘍において初回の投与への完全寛解が得られなかった場合に、一以上の連続した回数繰り返されうる。本６，７－エポキシチグリエノン化合物の化合物は、標的腫瘍に投与された初回投与により完全寛解が得られなかった場合に、連続した回数で、非標的腫瘍に局所投与されうる。

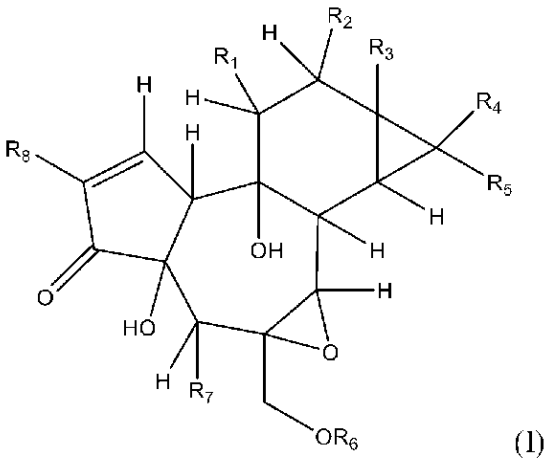
【００５６】

６，７－エポキシチグリエノン化合物

【００５７】

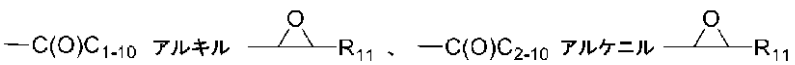
ある態様において、本、６，７－エポキシグリノエン化合物は、式（Ｉ）の化合物：

【化２】

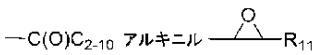


(1)

又はその幾何異性体又はその立体異性体又はその医薬的に許容可能な塩であって；
ここで
Ｒ１が水素又はＣ１－６アルキルである；
Ｒ２が－ＯＲ９である；
Ｒ３が－ＯＨ又は－ＯＲ９である；
Ｒ４及びＲ５が水素及びＣ１－６アルキルから独立して選択される；
Ｒ６が水素又は－Ｒ１０である；
Ｒ７が水素又は－ＯＲ１０である；
Ｒ８が水素又はＣ１－６アルキルである；
Ｒ９が－Ｃ１－２０アルキル、－Ｃ２－２０アルケニル、－Ｃ２－２０アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－２０アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－２０アルキニル、－Ｃ（Ｏ）シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル；－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＯＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）ＳＲ１１、
【化３】



又は
【化４】



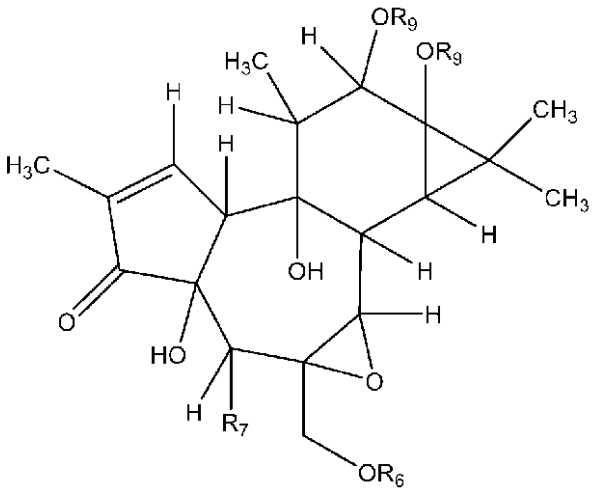
である；

Ｒ１０が－Ｃ１－６アルキル、－Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ２－６アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、－Ｃ（Ｏ）アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニルアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニルアリールであり；
かつ
Ｒ１１が水素、－Ｃ１－１０アルキル、－Ｃ２－１０アルケニル、－Ｃ２－１０アルキニル、シクロアルキル又はアリールであり；
ここで、各アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリール基が任意に置換される。

【００５８】

ある態様において、式（Ｉ）のエポキシグリノエン化合物は式（ＩＩ）の化合物：

【化５】



(II)

又はその幾何異性体又はその立体異性体又はその医薬的に許容可能な塩であって；
ここでＲ６、Ｒ７、及びＲ９は式（Ｉ）について定義したとおりである。

【００５９】

式（Ｉ）及び（ＩＩ）のある態様において、Ｒ２及び／又はＲ３又はＲ９のアルキル又はアルケニル基は分岐したアルキル又はアルケニル基である。

【００６０】

ある態様において、Ｒ２及び／又はＲ３又はＲ９のアルキル又はアルケニル基は、中程度の疎水性の鎖長、例えば、Ｃ４、Ｃ５又はＣ６を有する。

【００６１】

ある態様において、Ｃ２０ヒドロキシ基はアシル基（Ｒ６）、例えば、アセチル（－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３）、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ３、－Ｃ（Ｏ）ＣＨ（ＣＨ３）２又は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ２ＣＨ２ＣＨ３により置換される。

【００６２】

ある態様において、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリール基はフルオロ、クロロ、ブロモ及びイオド、特にフルオロ及びクロロから選択されるハロ基により置換される。ある態様において、Ｒ９及びＲ１０でのエステルのアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル又はアリール基は任意にフルオロ、クロロ、ブロモ及びイオド、特にフルオロ及びクロロからハロ基により置換される。

【００６３】

式（Ｉ）又は（ＩＩ）の特定の態様において、以下の一以上が適用される：
Ｒ１が－Ｃ１－３アルキル、特に－ＣＨ３である；
Ｒ２が－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アル

キルシクロアルキル；－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）アリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＳＲ１１、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＳＲ１１；特に、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル；－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、又は－ＯＣ（Ｏ）アリール；とりわけ、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルケニル又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルキニルである：

Ｒ３が－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－２０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－２０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル；－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）アリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルアリール、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣ（Ｏ）Ｒ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＣＨ（ＯＲ１１）（ＯＲ１１）、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルＳＲ１１、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルＳＲ１１、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルＳＲ１１；特に、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニル、－ＯＣ（Ｏ）シクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－１０アルキルシクロアルキル；－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルケニルシクロアルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－１０アルキニルシクロアルキル又は－ＯＣ（Ｏ）アリール；とりわけ、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルケニル、又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ４－６アルキニルである；

Ｒ４及びＲ５が独立して－Ｃ１－３アルキル、特に－ＣＨ３から選択される；

Ｒ６が水素、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、又は－Ｃ（Ｏ）アリール；特に水素、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１－３アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－３アルケニル、又は－Ｃ（Ｏ）Ｃ２－３アルキニル、とりわけ、水素又は－Ｃ（Ｏ）ＣＨ３である；

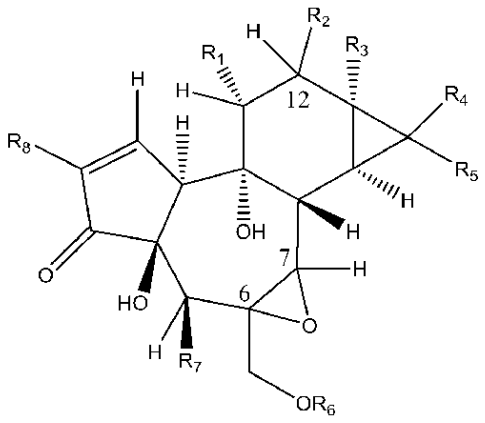
Ｒ７が水素、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－６アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルケニル又は、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－６アルキニル、特に水素、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ１－３アルキル、－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－３アルケニル又は－ＯＣ（Ｏ）Ｃ２－３アルキニル、とりわけ水素又は－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ３であり；かつ

Ｒ８が－Ｃ１－３アルキル、特に－ＣＨ３である。

【００６４】

ある態様において、式（Ｉ）及び／又は（ＩＩ）の化合物は、以下の式（ＩＩＩ）に示される立体異性体を有する：

【化６】



(III)

【００６５】
ある態様において、６、７位におけるエポキシドは、環系の面上にある。他の態様において、６、７位におけるエポキシドは、環系の面下にある。ある態様において、１２位のＲ$_2$基はＳであり、そして他の態様において、１２位のＲ$_2$基はＲである。
【００６６】
特定の態様において、エポキシグリノエン化合物は：
１２－チグロイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１）；
１２，１３－ジ－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物２）；
１２－ヘキサノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物３）；
１２，１３－ジヘキサノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物４）；
１２－ミリストイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物５）；
１２－チグロイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３－ペンタヒドロキシ－２０－アセチルオキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物６）；
１２－ミリストイル－１３－アセチルオキシ－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物７）；
１２－プロパノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物８）；
１２，１３－ジチグロイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物９）；
１２－（２－メチルブタノイル）－１３－チグロイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１０）；
１２－ブタノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１１）；
１２－（３，３－ジメチルブタ－２－エノイル）－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１２）；
１２－ヘキサ－２，４－ジエノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１３）；
１２－チグロイル－１３－（２－メチルプロパノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１４）；

１２－ブタ－２－エノイル－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１５）；
１２－チグロイル－１３－ブタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１６）；
１２，１３－ジブタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１７）；
１２，１３－ジペンタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１８）；
１２，１３－ジ－（２Ｅ，４Ｅ）－ヘキサ－２，４－ジエノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物１９）；
１２，１３－ジ－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリエン－３－オン（化合物２０）；
１２－（２－メチルプロパ－２－エノイル）－１３－（２－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２１）；
１２－（３－ブテノイル）－１３－ノナノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２２）；
１２，１３－ジ－ノノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２３）；
１２，１３－ジ－ヘプタノイル－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２４）；
１２，１３－ジ－（３－メチルブタノイル）－６，７－エポキシ－４，５，９，１２，１３，２０－ヘキサヒドロキシ－１－チグリアエン（ｔｉｇｌｉａｅｎ）－３－オン（化合物２５）；
又はその医薬的に許容可能な塩より選択される。

【００６７】

特定の態様において、本６，７－エポキシチグリエノン化合物は、化合物１、２、３，４、６、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、２１及び２５、特に化合物１、２、６、８、９、１０、１１、１４、１５、１６、１７、１８、２０及び２５より選択される。

【００６８】

組成物

【００６９】

本６，７－エポキシチグリエノン化合物又はその医薬的に許容可能な塩がきちんと投与されうるが、医薬的に許容可能な担体、希釈剤及び／又は賦形剤と共に、医薬組成物の形態におけるそれらを投与することがより都合が良いだろう。

【００７０】

医薬的な使用及び組成物のための剤形及び比率は当業者により容易に決定できる。

【００７１】

本６，７－エポキシチグリエノン化合物は、治療されている腫瘍上又は腫瘍内に直接限局性の投与のために処方される。ある態様において、本６，７－エポキシチグリエノン化合物は、治療されている腫瘍上に直接適用されうるゲル、軟膏、ローション、クリーム又は経皮パッチの形態において、局所投与のために処方される。他の態様において、本エポキシチグリエノン化合物は、注射、特に、その化合物が腫瘍内の一以上の場所に注射される腫瘍内の注射のために処方される。

【００７２】

適当に、本医薬組成物は、医薬的に許容可能な賦形剤又は許容可能な賦形剤を含む。「医

薬的に許容可能な賦形剤」とは、安全に用いられうる固体又は液体の充填剤、希釈剤、又はカプセル化する物質を意味する。投与の特定の経路に依存して、当該分野で周知の様々な担体が用いられうる。これらの担体又は賦形剤は、糖類、デンプン、セルロース及びその誘導体、シクロデキストリン、モルト、ゼラチン又は他のゲル化剤、ポリマー、タルク、硫酸カルシウム、植物油、合成潤滑油、アルコール及び／又はポリオール、アルギン酸、リン酸緩衝生理食塩溶液、乳化剤、等張食塩水、及びパイロジェンフリー水を含む群より選択されうる。

【００７３】

液体形態の調製物は、溶液、懸濁液、及び乳剤、例えば、水又は水－プロピレングリコール溶液を含む。例えば、注射可能な液体調製物は、水性の１，２－プロパンジオール、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）、γ－シクロデキストリン若しくは２－ヒドロキシプロピル－β－シクロデキストリンの水溶液、生理食塩溶液、又はポリエチレングリコール溶液の、緩衝剤を有する若しくは有さない、溶液として処方されうる。ｐＨの好ましい範囲は、３．０～４．５である。適当な緩衝剤は、ｐＨ３．５～４．５で調製物を緩衝し、かつ、これらに限定されないが、酢酸緩衝剤及びクエン酸緩衝剤を含む。

【００７４】

６，７－エポキシチグリエノン化合物の組成物は、それゆえ、非経口投与（例えば、注射、例えば、ボーラス注入法）のために処方されることができ、そして、アンプル、プレフィルドシリンジ、小容量の輸液、又は防腐剤を添加した多数回投与容器などの単位剤形において提供される。本組成物は、油性又は水性のビヒクル内の懸濁液、溶液、ゲル、又は乳剤のような形態をとることができ、そして配合剤、例えば懸濁する、安定化させる、及び／又は分散させる薬物を含みうる。一方で、有効成分は、無菌の固体の無菌分離により、又は溶液から凍結乾燥により得られた、粉末形態であり、使用前に、適当なビヒクル、例えば無菌のパイロジェンフリー水により構成されうる。

【００７５】

投与に適当な、６，７－エポキシチグリエノン化合物の医薬組成物は、別々の単位、例えば粉末若しくは顆粒として、又は水性の液体における溶液若しくは懸濁液、シクロデキストリン溶液、非水性溶液、水中油型乳剤若しくは油中水型乳剤として、又はクリーム若しくはゲルにおける溶液若しくは懸濁液として、又は６，７－エポキシチグリエノン化合物を組み込んでいるマイクロ若しくはナノ粒子の懸濁液として、一以上の医薬的に活性な６，７－エポキシチグリエノン化合物の所定の量をそれぞれ含むシリンジ、バイアル、チューブ又は小袋において提供されることができ、これらに限定されないが、シリカ又はポリラクチドマイクロ又はナノ粒子を含んでいる。そのような組成物は、薬学の任意の方法により調製されうるが、全ての方法は、本発明の一以上の医薬的に活性な化合物と一以上の必須の成分を構成する担体との関連をもたらすステップを含む。一般的に、本組成物は、均一かつ密接に本発明の薬物と液体担体又は細かく分割された固形の担体、又は両方と混合することによって調製され、そして続いて必要があれば、所望される提示に製品を成形する。

【００７６】

表皮又は他の器官への局所投与のために、本発明に従う組成物は、ゲル、軟膏、乳剤、ペースト、クリーム若しくはローションとして、又は経皮パッチとして処方されうる。ゲルは、適当な増粘剤を用いて調製され、そしてそれらを化合物の水性／アルコール性の組成物に添加しうる。適当な増粘剤又はゲル化剤は当該分野で既知であり、例えば、ポリビニルカルボキシポリマーＣａｒｂｏｍｅｒ９４０である。軟膏及びクリームは、例えば、適当な増粘剤及び／又はゲル化剤の添加による、水性又は油性のベースで処方されうる。ローションは、水性又は油性のベースで処方されることができ、そしてまた一般的に一以上の乳化剤、安定化剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤又は着色剤を含むだろう。

【００７７】

また、局所投与に適当な製剤は、浴溶液若しくは浸漬液又は噴霧剤の形態において局所的に投与されうるか又は包帯において吸着されうる溶液又は懸濁液を含む。

【実施例】
【００７８】
実施例１：二人のヒトメラノーマ患者における化合物１の未照射部位への（アンエネスティック）効果
【００７９】
慣習の治療に難治性の（ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ）到達可能ながん、皮下又は結節性腫瘍を有する患者における腫瘍内の化合物１のフェーズＩ、非盲検、多施設、用量漸増試験を実施した（Ｐａｎｉｚｚａ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。患者に１日目に３未満の選択される表在性腫瘍内に直接的なボーラス注入法を介して化合物１を投与した。その溶液の体積を、体積＝（ＢＳＡ×投与レベル）／薬剤の濃度、の式を用いて体表面領域（ＢＳＡ）により決定し、ここで、体積はｍＬであり、ＢＳＡはm^2であり、投与レベルはｍｇ／m^2であり、かつ薬剤の濃度はｍｇ／ｍＬである。その溶液を、注射した溶液の体積の２倍であると概算した腫瘍の体積に（例えば、１ｍＬの化合物１を２cm^2の腫瘍に）注射した。その用量に必要とされるよりも腫瘍がより大きかった場合に、その腫瘍の部分に注射した。多発性腫瘍を治療した際に、その用量を各腫瘍の標的体積の比率において分割した。その用量を扇状に最小限の数の注射を用いて投与し、腫瘍の大部分に均一に拡げた。３、５、８、１５及び２２日のフォローアップのための評価後、創傷治癒又は安定化が２２日目までに起こらなかったら、それ以来、十分な治癒又は安定化がもたらされるまで７日ごとに評価を行った。
【００８０】
本試験に採用された患者のうち、二人は転移性メラノーマを有し、そして、単剤療法として化合物１による腫瘍内治療後に、両方の患者において未照射部位への効果に気付いた。
【００８１】
患者１は、２０１１年８月にメラノーマを有すると元々診断されており、局所的な腫瘍塊を外科手術的に除去した。続く２０１５年１１月の外科手術では、左腋窩から転移性腫瘍を除去した。その患者は、放射線療法、化学療法、又は他の治療介入を、この疾病のそれらの治療のコースの間、受けなかった。２０１６年１月に、その患者はより広範な腋窩リンパ節転移性メラノーマを発症し、一方で、微細針吸引（ＦＮＡ）により、反対側の耳下腺結節のメラノーマ腫瘤及び臨床的に疑わしい脚部の腫瘍を有するより広い疾病を確認した。同時に化合物１を左腋窩の二つの新たな腫瘍に投与した。本薬剤を投与した両方の腫瘍の消失による完全寛解（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１基準：Ｅｉｓｅｎｈａｕｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２００９）であった。また、著しく、その未治療の耳下腺腫瘤及び脚部の腫瘤が、化合物１による治療後消失し、そしてこの患者は、治療後３３カ月間無病のままだったが、続けて腋窩及び耳下腺リンパ節は異常がなかったものの、広範な転移性疾病を発症した。この患者の詳細及び治療を表１に示した。
【００８２】
【表１】
表1:患者1

がん型及び病期	位置及び治療した腫瘍の数	治療した腫瘍の体積	治療した腫瘍における反応[1]	非標的腫瘍の位置	非標的腫瘍での反応[1]	無病状態
メラノーマ ステージIII	腋窩(2)	1cm^3	完全寛解	対側の耳下腺リンパ節	完全寛解	33カ月で臨床学的かつ放射線学的に疾病がないままであったが、その後病状が発生した患者
				膝	完全寛解	

[1]RECISTv1.1基準に基づく反応分類、Eisenhauer et al. 2009

【００８３】
化合物１による治療と同時に、患者２は、真皮の、リンパ節及び胸膜への転移を有するメラノーマ（グレードＩＶ）を有していた。この患者は、２０１５年２月に最初にメラノー

マと診断され、そして、２０１５年２月から２０１６年３月の間に三回腫瘍を取り除く外科手術を受けた。２０１６年６月に、胸壁転移の放射線治療のコースを行った結果、放射線治療に部分的な局所的な寛解をもたらした。すぐに進行性の疾病が発生し、そしてペムブロリズマブを４回投与したにもかかわらず不応だった。これらの先の治療後の、２カ月間の「洗い出し」期間後に、その患者の右上肢の３個の皮膚メラノーマ転移を、腫瘍内投与した化合物１によって治療した。薬剤が投与された３個の腫瘍全てが十分に消失し、完全寛解（ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１）が得られた。著しく、研究の薬物を注射していない、４個の皮膚がんは、未照射部位への（アンエネスティック）効果を受け、そしてフォローアップ期間で肉眼的に完全に消失した。上腕の腫瘍に化合物１を注射後約４週間後に、（生検診断での転移性メラノーマを含んでいる）表在性の胸骨腫瘍に注射し、また、それは完全寛解を示した。注目すべき、ＣＴスキャンでは、注射していないリンパ節及び胸膜腫瘍における未照射部位への（アンエネスティック）効果が、２４ｍｍの左腋窩リンパ節及び２９ｍｍの右胸膜小結節の完全消失、並びに右鼠径リンパ節のサイズの減少をもたらすことを示した。患者は元気であり、そして治療を受けてないままであったが、第二の化合物１の注射から１４カ月後に行われたＣＴスキャンで、骨及びリンパ節を含む進行性の腫瘍が現れた。この患者の詳細を表２に示す。

【００８４】

【表２】

表2:患者2

がん型及び病期	位置及び治療した腫瘍の数	治療した腫瘍の体積	治療した腫瘍における反応[1]	非標的腫瘍の位置	非標的腫瘍での反応[1]	無病状態
メラノーマ ステージIV(BRAF野生型)	腕(3)	1.3cm^3	完全寛解	対側の耳下腺リンパ節	完全寛解	骨及びリンパ節を含む14カ月でCTスキャンより同定した進行性疾患
	胸骨(1)	1.1cm^3	完全寛解	腕(サテライト転移)	完全寛解	
				左腋窩リンパ節(24mm)	完全寛解	
				右胸膜小結節(29mm)	完全寛解	
				右鼠径リンパ節	部分寛解	

[1]RECISTv1.1基準に基づく反応分類、Eisenhauer et al. 2009

【００８５】

実施例２：５つの型のイヌのがんにおける化合物１の未照射部位への効果

ａ）イヌにおいて同時発生しているがんは、ヒトにおける多くのがんの信頼できるモデル

として認識されている。
【００８６】
イヌにおいて自然発生したがんは、ヒトのがんに著しい生物学的類似性を有し、そしてヒトの疾病の「リアルワールド」モデル及び新たながん治療への反応を予測することのための両方としてイヌのがんの価値を実証している数多くの最近の科学文献が存在する（Ｇａｒｄｎｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１６）。例えば、イヌのがんがヒトのがんと分かち合う重要な臨床的に関連する特徴は：
・それらが往々にして遺伝子多様性の背景がヒトの集団におけるそれらと類似している広い非近交系の哺乳動物において同時に発生する比較的大きい腫瘍であること：
・長期間にわたって発生し、宿主免疫機構と腫瘍の発生及び進行を形作るがん細胞との間の複雑な相互作用がある、無傷の免疫機構の存在において存在する遺伝的に複雑な腫瘍であること；
・類似の分子的な及び解剖学上の特徴を有すること；
・患者内及び患者間の両方で著しい腫瘍の異種性を有すること；
・人における類似の腫瘍型として同じ部位への再発及び転移すること；並びに
・繰り返される治療のコースに曝露される場合に耐性を発生することを含む。
【００８７】
ヒトの疾病のモデルとしてのそれらの直接的な関連性を示している公表された科学文献があるイヌのがんの例は、メラノーマ、扁平上皮細胞がん、乳がん、リンパ腫、軟部組織肉腫、侵襲性膀胱尿路がん、神経膠腫及び骨肉腫を含む。
【００８８】
ｂ）エポキシチグリエノンを局所投与した後のイヌの臨床的なケーススタディにおける５つのがんの型における未照射部位への効果の観察
【００８９】
プロトタイプのエポキシチグリエノン化合物１は、イヌの肥満細胞腫のために局所的に投与される治療として現在後期臨床開発中である（Ｍｉｌｌｅｒ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。また、同時に、本化合物の有効性は、皮膚及び皮下のイヌのがんの型の幅広い範囲にわたる一連のケーススタディにおいて評価されている。これらの臨床的なケースの大多数は、一つの腫瘍のみがそれぞれの患者に存在していた非全身性疾患の治療を含んでいた。しかしながら、多くの場合において、患者は全身的な多病巣疾病を有し、かつこれらの例において、本化合物は、局所の痛みのみを一時的に抑えることの目的によって、小集団の腫瘍に投与された。近接していない、未治療の腫瘍における未照射部位への効果は、続いてこれらのケースからの多病巣疾病を有する８匹の患者において観察された。未照射部位への効果が観察されたものにおける５つの腫瘍の型は、肥満細胞腫、組織球肉芽腫（造血起源の新生物）、皮膚扁平上皮細胞がん（日光角化症より生じるもの）、基底細胞がん、皮膚扁平上皮細胞がん及び血管肉腫の混合した領域（日光角化症より生じるもの）、及び血管肉腫だった（表３）。
【００９０】
以下のように局所的に投与されるエポキシチグリエノンの全てのケーススタディにおいて、矛盾のない治療プロトコルを用いた。全てのイヌは依頼者所有の動物であり、そして患者登録及び治療に先立ちインフォームドコンセントをオーナーより得ていた。生検を治療前の７～１４日に行い、腫瘍の型の確認が腫瘍塊の微細針吸引から得られた細胞診に基づいている肥満細胞腫の場合を除いて、腫瘍の型を決定した。各腫瘍へ腫瘍内に投与される用量は、続いて腫瘍体積の立方センチメートルごとに６，７－エポキシチグリエノンの０．１ｍｇ～０．５ｍｇの間の比率で腫瘍体積に基づいて計算された。痛みを一時的に抑える目的のみのために単発性腫瘍又は少数の腫瘍の存在が標的とされた多病巣疾患の場合に、患者における他の見ることができ、かつ触診できる腫瘍を可能である場合に数えた。標的腫瘍の治療は各腫瘍内へのエポキシチグリエノンの単回注射を含んでいた。治療のすぐ前にかつそれらの治療反応のコースにわたり標的腫瘍の写真を撮影した。２８日間にわたって標的腫瘍を定期的に評価し、そして治療の最終結果を完全寛解（標的腫瘍の完全消失

）、部分寛解（２８日でいくつかの腫瘍組織が未だに存在する）、又は応答不良（重要な腫瘍塊が未だに存在する）として分類した。獣医は未照射部位への効果がこれらの腫瘍の縮小及び消滅により特徴づけられた非標的腫瘍における反応が、一過性のわずかな皮膚の黒ずみを時々伴うことに気付いた。これは、標的腫瘍内に直接注射される際に、エポキシチグリエノンの特徴だった、非常に特徴的な出血性壊死及び腫瘍の腐肉（ｔｕｍｏｕｒ ｓｌｏｕｇｈ）と対比された。

【００９１】

【表３】

表3

患者ID	がん型	治療歴	治療した腫瘍の位置(数)	治療した腫瘍の反応	未治療の腫瘍の位置及び数	未治療の腫瘍の反応	標的部位から離れた箇所反応までの時間(日)	標的部位から離れた腫瘍の再発／無病状態
C-JN	組織球肉腫	無し	左肩(2)	完全寛解	左肩(6サテライト腫瘍)	完全寛解	7~14日	6カ月間無再発(安楽死させた関連の無い死亡率)
					右後脚内側(3サテライト腫瘍)	完全寛解	7~14日	
			右後脚内側(2)	完全寛解				
					首の後ろ(7)	完全寛解	7~14日	
			右後足腋窩(2)	完全寛解				
					右脇腹(5)	完全寛解	7~14日	
C-IS	皮膚	外科的治療	腹部(7)	完全寛解	腹部(＞20サテライト腫瘍)	完全寛解	7~14日	4カ月間無再発
C-LW	皮膚扁平上皮がん／血管肉腫の混合した領域*	数回の外科的治療	腹部(6)、3個の独立した治療領域	完全寛解	腹部(＞15サテライト腫瘍)	完全寛解	7~14日	治療した領域では無再発。3カ月後日光角化症に区分する新たな領域からの新規腫瘍
C-MC	血管肉腫	無し	右大腿部内側(1)	完全寛解	右鼠径リンパ節(1)	完全寛解	14日	36カ月間無再発
C-RC	基底細胞がん	外科的治療(6か月前)	左前脚の膝(1)	完全寛解	左肩の前面	完全寛解	7~14日	20カ月間無再発
			右後脚の膝(1)	完全寛解	右後脚大腿部	完全寛解	7~14日	
CM-02	肥満細胞腫	無し	左尾部大腿部	完全寛解	大腿の頭蓋側(右後脚)	完全寛解	21～28日	3カ月間無再発
CD-01	肥満細胞腫	無し	陰門近傍	完全寛解	左前脚に近い内側	完全寛解	7日	3カ月間無再発
					右後脚の大腿の尾外側	完全寛解	14日	3カ月間無再発
CD-02	肥満細胞腫	無し	右脇腹－頭蓋	完全寛解	左わき腹－頭蓋	完全寛解	7日	3カ月間無再発

*STv1日光角化症から生じている

【００９２】

実施例３：免疫能力のあるネズミのがんモデルにおける化合物１の未照射部位への効果

【００９３】

化合物１の次善の用量を用いたｉｎ ｖｉｖｏ研究では、免疫能力のあるＣ５７ＢＬ／６マウスにおける未照射部位への効果を調査した。そのＣ５７ＢＬ／６マウス種を、未照射部位への効果を誘導する新たな薬物の能力を、特に、治療した標的化した腫瘍の縮小と同時、又は直後に起こる未処理の腫瘍の縮小に関して、研究することにおいて広く用いられているので選択した。

【００９４】

Ｂ１６－Ｆ１０（メラノーマ）又はＰａｎｃ０２（膵臓）腫瘍（１マウスにつき２個、治療群につき５マウス）を免疫能力のあるマウスの皮下で、７５～１００ｍｍ^{3}のサイズに

成長させ、その後、単発性腫瘍をビヒクル単独（５０μＬ、４０％プロピレングリコール（ＰＧ）、３０ｍＭ酢酸ナトリウムｐＨ４．３）又は７．５μｇの化合物１を含むビヒクルのいずれかを腫瘍内に注入し、化合物１の単独投与が異なるがんのサブタイプにおいて未照射部位への効果の発生を促進しうるかどうかを決定した。ネズミのがん細胞系列には注射前にルシフェラーゼを発現するレンチウイルスが前もって形質導入されており、生物発光イメージングを用いて、原発腫瘍組織量及びありうる転移の両方を可視化した。この研究について、全てのマウスをＱＩＭＲ Ｂｅｒｇｈｏｆｅｒ Ｍｅｄｉｃａｌ Ｒｅｓｅｒｃｈ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ Ａｎｉｍａｌ Ｅｔｈｉｃｓ Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅにより承認された手順に従って監視した。

【００９５】

本結果を図１（Ｂ１６－Ｆ１０）及び２（Ｐａｎｃ０２）に示している。本結果は、一つの腫瘍へのビヒクル単独による治療は有意な効果を未治療の腫瘍の成長にもたらさなかったことを示した。対照に、化合物１の次善に有効な（７．５μｇ）用量による治療が腫瘍成長の減少に繋がった。また、加えて、未治療の隣接する腫瘍はビヒクル単独により観察されなかった化合物１治療への反応を示した。

【００９６】

参考文献

Ａｂｕｏｄｅｈ Ｙ, Ｖｅｎｋａｔ Ｐ & Ｋｉｍ Ｓ（２０１６）. Ｓｙｓｔｅｍａｔｉｃ ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ ｃａｓｅ ｒｅｐｏｒｔｓ ｏｎ ｔｈｅ ａｂｓｃｏｐａｌ ｅｆｆｅｃｔ. Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｂｌｅｍｓ ｉｎ Ｃａｎｃｅｒ ４０： ２５－３７.

Ａｄａｍｓ ＪＬ, Ｓｍｏｔｈｅｒｓ Ｊ, Ｓｒｉｎｉｖａｓａｎ Ｒ & Ｈｏｏｓ Ａ（２０１５）. Ｂｉｇ ｏｐｐｏｒｔｕｎｉｔｉｅｓ ｆｏｒ ｓｍａｌｌ ｍｏｌｅｃｕｌｅｓ ｉｎ ｉｍｍｕｎｏ－ｏｎｃｏｌｏｇｙ. Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ １４： ６０３－６２２.

Ａｚｎａｒ ＭＡ, Ｔｉｎａｒｉ Ｎ, Ｒｕｌｌａｎ ＡＪ ｅｔ ａｌ.（２０１６）. Ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ ｄｅｌｉｖｅｒｙ ｏｆ ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ - ａｃｔ ｌｏｃａｌｌｙ, ｔｈｉｎｋ ｇｌｏｂａｌｌｙ. Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ １９８： ３２－３９.

Ｂａｒｎｅｔｔ ＣＭＥ, Ｂｒｏｉｔ Ｎ, Ｙａｐ ＰＹ ｅｔ ａｌ.（２０１９）. Ｏｐｔｉｍｉｓｉｎｇ ｉｎｔｒａｔｕｍｏｒａｌ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ ｈｅａｄ ａｎｄ ｎｅｃｋ ｓｑｕａｍｏｕｓ ｃｅｌｌ ｃａｒｃｉｎｏｍａ ｍｏｄｅｌｓ ｗｉｔｈ ｔｈｅ ｄｉｔｅｒｐｅｎｅ ｅｓｔｅｒ Ｔｉｇｉｌａｎｏｌ ｔｉｇｌａｔｅ. Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎａｌ Ｎｅｗ Ｄｒｕｇｓ ３７： １－８. １０

Ｂｏｕｔｒｏｓ Ｃ, Ｔａｒｈｉｎｉ Ａ, Ｒｏｕｔｉｅｒ Ｏ ｅｔ ａｌ.（２０１６）. Ｓａｆｅｔｙ ｐｒｏｆｉｌｅｓ ｏｆ ａｎｔｉ－ＣＴＬＡ－４ ａｎｄ ａｎｔｉ－ＰＤ－１ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ. Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖｉｅｗｓ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ １３： ４７３－４８６

Ｂｏｙｌｅ ＧＭ, Ｄ’Ｓｏｕｚａ ＭＭ, Ｐｉｅｒｃｅ ＣＪ ｅｔ ａｌ.（２０１４）. Ｉｎｔｒａ－ｌｅｓｉｏｎａｌ ｉｎｊｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ ｎｏｖｅｌ ＰＫＣ ａｃｔｉｖａｔｏｒ ＥＢＣ－４６ ｒａｐｉｄｌｙ ａｂｌａｔｅｓ ｔｕｍｏｒｓ ｉｎ ｍｏｕｓｅ ｍｏｄｅｌｓ. ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ９（１０）： ｅ１０８８８７. １５

Ｃｈａｌｍｅｒｓ ＺＲ, Ｃｏｎｎｅｌｌｙ ＣＦ, Ｆａｂｒｉｚｉｏ Ｄ ｅｔ ａｌ.（２０１７）. Ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ １００，０００ ｈｕｍａｎ ｃａｎｃｅｒ ｇｅｎｏｍｅｓｒｅｖｅａｌｓ ｔｈｅ ｌａｎｄｓｃａｐｅ ｏｆ ｔｕｍｏｒ ｍｕｔａｔｉｏｎａｌ ｂｕｒｄｅｎ. Ｇｅｎｏｍｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ９（１）： ３４

Ｄｅｍａｒｉａ Ｓ, Ｎｇ Ｂ, Ｄｅｖｉｔｔ ＭＬ ｅｔ ａｌ.（２００４）.

Ionizing radiation inhibition ofdistant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. International Journal of 20 Radiation Oncology Biology Physics 58: 862−870.
Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. (2009). New response criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). European Journal of Cancer 45: 228−247.
Gardner et al. 2016. Dogs as a model for cancer. Annual Review of Animal 25 Biosciences 4: 199−222.
Gibney GT, Weiner LM & Atkins MB (2016). Predictive biomarkers for checkpoint inhibitor−based immunotherapy. Lancet Oncology 16: e542−551.
Goodman AM, Kato S, Bazhenova L et al. (2017). Tumor mutational burden as an independent predictor of response to immunot 20 herapy in diverse cancers. Molecular Cancer Therapeutics 16: 2598−2608
Hammerich L, Binder A &Brody JD (2015). In situ vaccination: cancer immunotherapy both personalized and off the shelf. Molecular Oncology 9: 1966−1981. 5
Marabelle A, Tselikas L, de Baere T & Houot R (2017). Intratumoral immunotherapy: using the tumor as the remedy. Annals of Oncology 28: xii33−xi43.
Marabelle A, Andtbacka R, Harrington K, et al. (2018). Starting the fight in the tumor: expert recommendations for the development of human intratumoral immunothereapy (HIT−IT). Annals of Oncology 29: 2163−2174. 10
Mastrangelo MJ, Bellet RE, Berkelhammer J et al. (1975). Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous m 40 elanoma metastases. Cancer 36: 1305−1308.
Marin−Acevedo JA, Dholaria B, Soyano AE et al. (2018). Next generation of immune checkpoint therapy in cancer: new developments and challenges. Journal of 15 Hematology & Oncology 11: 39.
Melendez B, et al., (2018). Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. Translational Lung Cancer Research 7 (6) :661−667.

Miller J, Campbell J, Blum A et al. (2019). Dose characterization of the investigational anticancer drug tigilanol tiglate (EBC-46) in the local treatment of canine mast cell 20 tumors. Frontiers in Veterinary Science 2019.00106.
Panizza BJ, de Souza P, Cooper A, Roohullah A, Karapetis CS and Lickliter JD, (2019). Phase I dose-escalation study to determine the safety, tolerability, preliminary efficacy and pharmacokinetics of an intratumoral injection of tigilanol tiglate (EBC-46). EBioMedicine 50:433-441. 25
Prise KM & O'Sullivan JM (2009). Radiation induced bystander signalling in cancer therapy. Nature Reviews Cancer 9: 351-30.
Schumacher TN & Schreiber RD (2015). Neoantigens in cancer therapy. Science 348: 69-73.
Yarchoan M, Hopkins A & Jaffee EM (2017). Tumor mutational burden and response rate to PD-1 inhibition. New England Journal of Medicine 377: 2500-2501.

【図面】

【図１】

Figure 1a

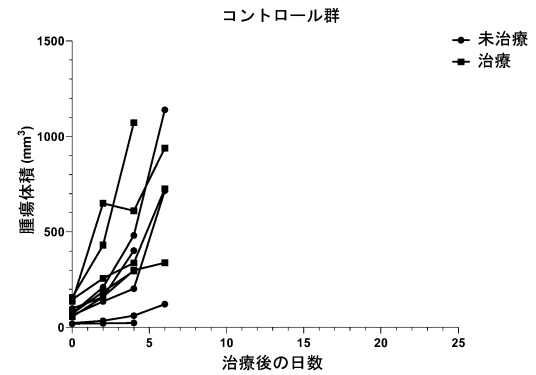
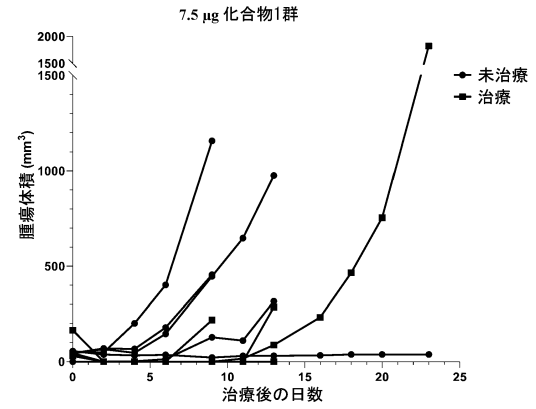


Figure 1b



【図２】

Figure 2a

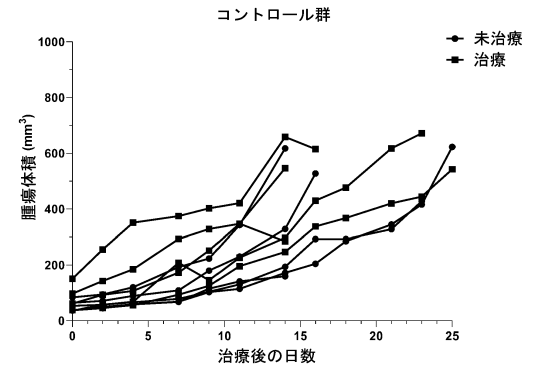
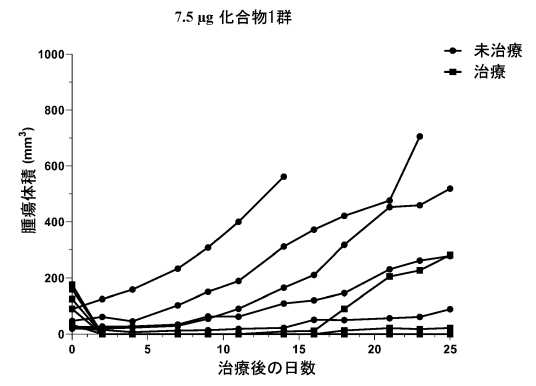


Figure 2b



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/AU2020/050360

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/336 (2006.01) A61K 35/00 (2006.01)

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)

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

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

CAPLUS: Structure search for 6,7-epoxytiglienone & formula (I).
PATENW, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE: 6,7-epoxytiglienone, tigilanol tiglate, EBC-46, baliospermin, mancinellin, excoecafolin A, cancer, tumour, carcinoma, sarcoma, melanoma, lymphoma, abscopal, by-stander, anenestic and related terms.

eSpaceNet: QBIOTICS; GORDON, Victoria; REDDELL, Paul; BOYLE, Glen; CULLEN, Jason; PARSONS, Peter.
PubMed: GORDON, Victoria; REDDELL, Paul; BOYLE, Glen; CULLEN, Jason; PARSONS, Peter.
Applicant/Inventor names searched in internal databases provided by IP Australia.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C [X] 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
4 May 2020	04 May 2020
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustralia.gov.au	**Authorised officer** Makiko Umehara AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61262833142

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		International application No. PCT/AU2020/050360
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/170559 A1 (QBIOTICS LIMITED) 27 September 2018 See whole document, in particular - abstract, page 2 lines 27-31, page 7 line 27 – page 8 line 3, page 8 lines 5-8, page 9 lines 1-2, page 9 lines 15-17, page 9 lines 18-30, page10 lines 6-14, page 11 line 1 – page 12 line 6 and page 14 line 7 – page 15 line 3.	1-17
A	WO 2018/018097 A1 (QBIOTICS LIMITED) 01 February 2018 See whole document.	
A	WO 2007/070985 A1 (QBIOTICS LIMITED) 28 June 2007 See whole document.	
A	MILLER *et al.*: "Dose Characterization of the Investigational Anticancer Drug Tigilanol Tiglate (EBC-46) in the Local Treatment of Canine Mast Cell Tumors", *Frontiers in Veterinary Science*, 9 April 2019, vol. 6, article 106 See whole document.	
A	BARNETT *et al.*: "Optimising intratumoral treatment of head and neck squamous cell carcinoma models with the diterpene ester Tigilanol tiglate", *Investional New Drugs*, February 2019, vol. 37, no, 1, pp. 1-8 See whole document.	
A	BOYLE *et al.*: "Intra-Lesional Injection of the Novel PKC Activator EBC-46 Rapidly Ablates Tumors in Mouse Models" *PLoS One*, 2014, vol. 9, no. 10, e108887 See whole document.	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2020/050360

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
WO 2018/170559 A1	27 September 2018	WO 2018170559 A1	27 Sep 2018
		AU 2018238202 A1	19 Sep 2019
		BR 112019019748 A2	14 Apr 2020
		CA 3056685 A1	27 Sep 2018
		CN 110461324 A	15 Nov 2019
		EA 201992220 A1	11 Feb 2020
		EP 3600281 A1	05 Feb 2020
		JP 2020511512 A	16 Apr 2020
		KR 20190126431 A	11 Nov 2019
		MX 2019011221 A	01 Nov 2019
		SG 11201907891X A	27 Sep 2019
		US 2020030279 A1	30 Jan 2020
WO 2018/018097 A1	01 February 2018	WO 2018018097 A1	01 Feb 2018
		AU 2017304228 A1	07 Feb 2019
		BR 112019001365 A2	30 Apr 2019
		EP 3490547 A1	05 Jun 2019
		JP 2019523303 A	22 Aug 2019
		US 2019160035 A1	30 May 2019
WO 2007/070985 A1	28 June 2007	WO 2007070985 A1	28 Jun 2007
		AU 2006326872 A1	28 Jun 2007
		AU 2006326872 B2	18 Aug 2011
		CA 2634469 A1	28 Jun 2007
		CN 101384575 A	11 Mar 2009
		CN 101384575 B	29 May 2013
		EP 1971588 A1	24 Sep 2008
		EP 1971588 B1	11 Jul 2012
		HK 1122568 A1	26 Apr 2013
		JP 2009520699 A	28 May 2009
		JP 5374158 B2	25 Dec 2013
		NZ 597019 A	29 Nov 2013
		US 2009182042 A1	16 Jul 2009
		US 8598229 B2	03 Dec 2013
		US 2014155479 A1	05 Jun 2014
		US 9289410 B2	22 Mar 2016
		US 2016158187 A1	09 Jun 2016

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members	International application No. PCT/AU2020/050360

This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	**Publication Date**	**Publication Number**	**Publication Date**
		US 9770431 B2	26 Sep 2017
		US 2019099397 A1	04 Apr 2019
		US 10543188 B2	28 Jan 2020
		US 2017143662 A1	25 May 2017

End of Annex

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

フロントページの続き

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

弁理士　池田 達則

(72)発明者　ビクトリア アン ゴードン

オーストラリア国，クイーンズランド ４８８４，ユンガブッラ，ペンダ ストリート ７

(72)発明者　ポール ウォーレン レデル

オーストラリア国，クイーンズランド ４８８４，ユンガブッラ，ペンダ ストリート ７

(72)発明者　グレン マシュー ボイル

オーストラリア国，クイーンズランド ４０６８，タリンガ，ヒルズドン ロード ６５

(72)発明者　ジェイソン キングスリー カレン

オーストラリア国，クイーンズランド ４１５９，ソーンサイド，ソーンサイド ロード １７５－２０５，ユニット １６

(72)発明者　ピーター ゴードン パーソンズ

オーストラリア国，クイーンズランド ４０６７，セント ルシア，スワン ロード ３１７

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BA01 MA01 MA04 MA65 MA66 NA14 ZB26