

(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2012-503602

(P2012-503602A)

(43) 公表日 平成24年2月9日 (2012. 2. 9)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/48 (2006. 01)	A 6 1 K 47/48	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/4745 (2006. 01)	A 6 1 K 31/4745	4 C 0 8 6
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
	A 6 1 P 35/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁)		

(21) 出願番号 特願2011-527834 (P2011-527834)
 (86) (22) 出願日 平成21年9月23日 (2009. 9. 23)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年3月11日 (2011. 3. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2009/005284
 (87) 国際公開番号 W02010/036335
 (87) 国際公開日 平成22年4月1日 (2010. 4. 1)
 (31) 優先権主張番号 61/099, 516
 (32) 優先日 平成20年9月23日 (2008. 9. 23)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/106, 931
 (32) 優先日 平成20年10月20日 (2008. 10. 20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/173, 433
 (32) 優先日 平成21年4月28日 (2009. 4. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 500138043
 ネクター セラピューティックス
 アメリカ合衆国 カリフォルニア 941
 58, サンフランシスコ, ミッション ベ
 イ ブールバード サウス 455, ス
 イート 100
 (74) 代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74) 代理人 100062409
 弁理士 安村 高明
 (74) 代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 対象において持続的治療薬濃度を実現するための組成物及び方法

(57) 【要約】

本明細書には、生体内投与時に小分子抗癌剤の持続的治療効果を実現するための化合物及び方法が記載される。例えば、トポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグの単回投与時に生体内でメトロノミック投薬プロファイルを実現する方法であって、トポイソメラーゼ阻害薬のプロドラッグであって、前記トポイソメラーゼ阻害薬がポリエチレングリコール部分に放出可能に結合したプロドラッグを、哺乳類対象に投与するステップであって、それにより単回用量の前記プロドラッグで、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するステップ、を含む、方法が提供される。

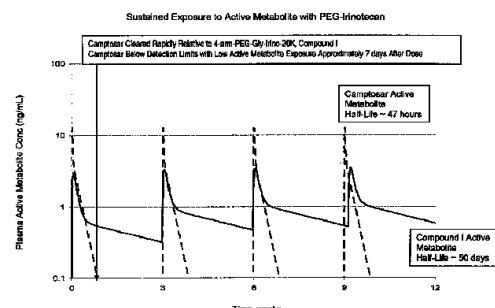


FIG 1

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

トポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグの単回投与時に生体内でメトロノミック投薬プロファイルを実現する方法であって、

トポイソメラーゼ阻害薬のプロドラッグであって、前記トポイソメラーゼ阻害薬がポリエチレングリコール部分に放出可能に結合したプロドラッグを、哺乳類対象に投与するステップであって、それにより単回用量の前記プロドラッグで、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも 7 日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するステップ、
を含む、方法。

10

【請求項 2】

前記プロドラッグの単回用量で、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が、投与後少なくとも 7 日間にわたり検出レベルより少なくとも約 2 倍高く維持されることを実現するのに有効である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記プロドラッグの単回用量で、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が、投与後少なくとも 7 日間にわたり検出レベルより少なくとも約 3 倍高く維持されることを実現するのに有効である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記プロドラッグの単回用量で、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が、投与後少なくとも 14 日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するのに有効である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記プロドラッグの単回用量で、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が、投与後少なくとも 21 日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するのに有効である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

それにより単回用量の前記プロドラッグで、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも 7 日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現する方法であって、例えば、前記投与ステップにおいてプロドラッグ形態で投与されるトポイソメラーゼ阻害薬の前記投薬量より少なくとも 2 倍低い 1 日投薬量で前記トポイソメラーゼ阻害薬を毎日メトロノミック投薬することにより実現される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記投与が、腹腔内注射、静脈内注射、皮下注射、及び筋肉内注射から選択される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記プロドラッグが、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びラメラリン D から選択されるトポイソメラーゼ阻害薬のものである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 9】

前記プロドラッグがイリノテカンプロドラッグである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

前記プロドラッグがマルチアーム型である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

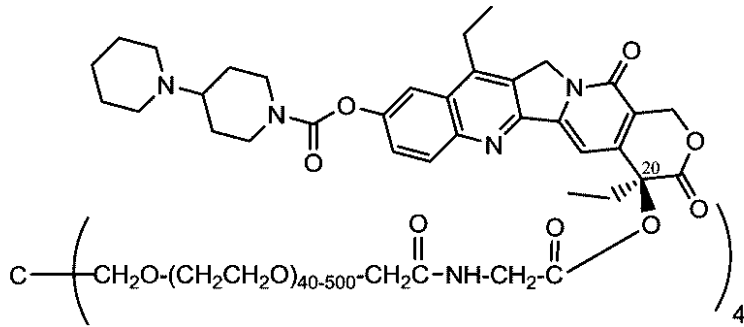
前記マルチアーム型プロドラッグが、3 ~ 10 本のポリエチレングリコールアームであって、各々が、それに放出可能に結合したトポイソメラーゼ阻害薬分子を有するアームを有する、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記プロドラッグが以下の構造：

50

【化 9】



10

構造 (I)

を有する、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

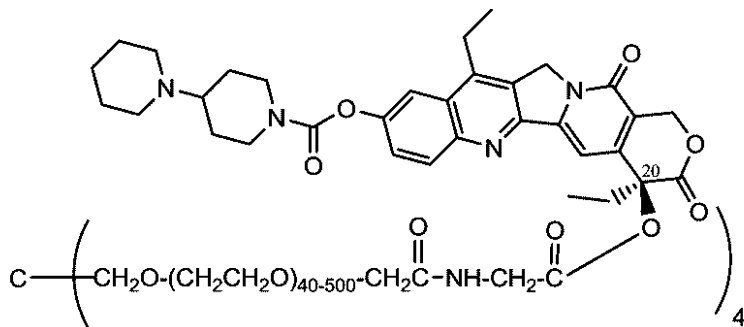
前記投与ステップにより、イリノテカン又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも 7 日間にわたり約 0.2 ng/mL より高く維持されることを実現するのに有効である、請求項 9 又は 12 に記載の方法。

【請求項 14】

20

1 つ又は複数の癌性固形腫瘍を有する哺乳類対象に対する非連続投薬レジメンにより、構造 (I) :

【化 10】



30

構造 (I)

に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む、イリノテカンを前記哺乳類対象に投与することにより SN-38 に対する持続的曝露を実現する方法であって、

前記非連続投薬レジメンが、7 日に 1 回以下の頻度で医薬組成物を投与し、それにより投薬間の血漿中 SN-38 の持続的治療レベルを維持することを含む、方法。

40

【請求項 15】

SN-38 の治療レベルが約 0.2 ng/mL の血漿中濃度又はそれ以上に維持される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

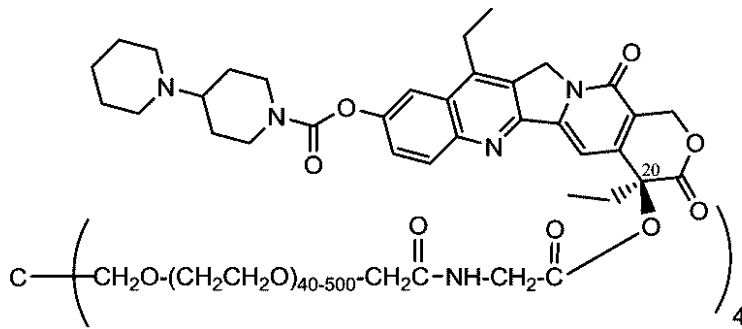
前記投薬レジメンが、前記医薬組成物を 21 日に 1 回投与することを含み、SN-38 の治療レベルが投薬間に約 0.4 ng/mL の血漿中濃度又はそれ以上に維持される、請求項 14 又は 15 に記載の方法。

【請求項 17】

1 つ又は複数の癌性固形腫瘍を有する哺乳類対象に対し、構造 (I) :

50

【化 1 1】



構造 (I)

10

に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む、イリノテカンの治療効果の長時間化を実現する方法であって、

前記投与が、7日に1回～30日に1回の頻度で前記組成物を投与し、それにより750時間を超えるSN-38の血漿中排出半減期を実現することを含む、方法。

【請求項18】

前記プロドラッグの全体的な公称平均分子量が、約10,000～約60,000ダルトンの範囲である、請求項17に記載の方法。

20

【請求項19】

前記投与が、7日に1回、14日に1回、21日に1回及び28日に1回から選択される頻度で行われる、請求項17又は18に記載の方法。

【請求項20】

前記固形腫瘍のタイプが、卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、上顎洞癌、膀胱癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、及び非小細胞肺癌から選択される、請求項14～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記投与が、前記対象に対し約70mg/m²～約300mg/m²の範囲のイリノテカンの投薬量を投与するステップを含む、請求項20に記載の方法。

30

【請求項22】

前記投与が、治療開始時から計測したときの腫瘍成長を予防するのに有効である、請求項20に記載の方法。

【請求項23】

前記投与が、腫瘍サイズの退縮をもたらすのに有効である、請求項20に記載の方法。

【請求項24】

ポリエチレングリコール部分に放出可能に結合したトポイソメラーゼ阻害薬分子を有するプロドラッグを哺乳類対象に投与し、それにより単回用量の前記プロドラッグで、前記トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現することによる、単回投与時に生体内でメトロノミック投薬プロファイルを実現するための方法におけるトポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグの使用。

40

【請求項25】

1つ又は複数の癌性固形腫瘍を有する哺乳類対象に対し、非連続投薬レジメンによって構造(I)の化合物の治療有効量を投与することによる、SN-38に対する持続的曝露を実現する方法における、請求項14に記載の構造(I)に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の使用であって、前記非連続投薬レジメンが、7日に1回以下の頻度で前記医薬組成物を投与し、それにより投薬間の血漿中SN-38の持続的治療レベルを維持することを含む、使用。

50

【請求項 26】

1つ又は複数の癌性固形腫瘍を有する哺乳類対象に対し、構造(I)に対応するプロドラッグの治療有効量を投与することによる、イリノテカンの治療効果の長時間化を実現するための、請求項14に記載の構造(I)に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の使用であって、前記投与が、7日に1回～30日に1回の頻度で前記組成物を投与し、それにより750時間を超えるSN-38の血漿中排出半減期を実現することを含む、使用。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】****関連出願の相互参照**

本願は、以下の米国仮特許出願：2008年9月23日に出願された米国仮特許出願第61/099,516号明細書；2008年10月20日に出願された米国仮特許出願第61/106,931号明細書；及び2009年4月28日に出願された米国仮特許出願第61/173,433号明細書に対する優先権を主張し、それらの内容は全て、全体として参照により本明細書に援用される。

【0002】

本発明は、生体内投与時における小分子抗癌剤の持続的治療効果を実現するための化合物及び方法に関する。

【背景技術】**【0003】**

長年にわたり、生物学的に活性な薬剤、特に小分子抗癌化合物の送達を改善するため数多くの方法が提案されてきた。癌化学療法薬の製剤化及び送達に伴う課題としては、いくつかの例として、水難溶性、毒性、バイオアベイラビリティの低さ、不安定性、及び急速な生体内分解を挙げることができる。抗癌化合物の送達を改善するため多くの手法が考案されているが、いずれの手法にも重大な欠点がある。例えば、そうした問題の1つ又は複数を解決し、又は少なくとも軽減することを目的として一般に用いられている薬物送達手法としては、リボソーム、ポリマーマトリックス、又は単分子ミセルなどの中への薬物の封入、ポリエチレングリコールなどの水溶性ポリマーとの共有結合、遺伝子ターゲティング薬剤の使用、ナノ粒子などが挙げられる。

【0004】

多くの小分子治療薬、特に腫瘍崩壊薬の臨床効果は、いくつかの要因によって制限される。例えば、イリノテカン及び他のカンプトテシン誘導体は、アルカリ性条件下でE環ラクトンの望ましくない加水分解を受ける。加えて、イリノテカンの投与は、白血球減少症、好中球減少症、及び下痢を含む数々の問題となる副作用を引き起こす。イリノテカンは下痢の副作用が重篤なため、その従来の修飾しない形態で投与することのできるイリノテカンの用量は極めて限られており、従ってこの薬物及び他のこのタイプの薬物の有効性の妨げとなっている。かかる激しい副作用は、重篤である場合、かかる薬物の有望な治療薬としてのさらなる開発を抑制するのに十分であり得る。小分子腫瘍崩壊薬が直面するさらなる課題としては、クリアランス速度が高いこと、並びに腫瘍への浸透及び滞留時間が最小限でしかないことが挙げられる。実際、多くの化学療法薬は、しばしば最終的に失敗に終わる。従って、生体適合性の抗癌化合物デリバリーシステムの設計及び開発、並びに関連する治療法は、大きな課題を提起し続けている。かかる課題は、本明細書に提供される化合物及び方法により対処される。

【発明の概要】**【課題を解決するための手段】****【0005】**

一態様において、本開示は、少なくとも一部において、生体内で活性部分を放出するのに有効な小分子抗癌プロドラッグであって、活性部分のヒトにおける有効半減期が50時間より長いプロドラッグの本出願人による驚くべき発見に基づく。

【0006】

上記の一実施形態において、このプロドラッグは、単回投与時に生体内でメトロノミック投薬を効果的に実現する。単回投与の例示的な例としては、非経口投与（腹腔内、静脈内、皮下、又は筋肉内注射を含む）、経口、直腸、局所、経鼻、及び眼内投与並びにポンプによる、例えば30～120分間にわたる注入が挙げられる。

【0007】

従って、本明細書には、トポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグの単回投与時に生体内でメトロノミック投薬プロファイルを実現する方法が提供される。この方法は、トポイソメラーゼ阻害薬のプロドラッグであって、トポイソメラーゼ阻害薬がポリエチレングリコール部分に放出可能に結合したプロドラッグを、哺乳類対象（ヒトなど）に投与するステップであって、それにより単回用量のプロドラッグで、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するステップを含む。

10

【0008】

一実施形態において、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度は、約0.5 ng/mLの検出レベルより高く維持される。

【0009】

さらに別の実施形態において、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度は、約1.0 ng/mLの検出レベルより高く維持される。

【0010】

さらに別の実施形態において、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度は、約2.0 ng/mLの検出レベルより高く維持される。

20

【0011】

関連する実施形態において、このプロドラッグの方法又は使用は、プロドラッグの単回用量で、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより少なくとも約2倍高く維持されるか、又はさらには投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより少なくとも約3倍高く維持されることを実現するのに有効である。

【0012】

特定の実施形態において、このプロドラッグの方法又は使用は、プロドラッグの単回用量で、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が、投与後少なくとも21日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するのに有効である。

30

【0013】

さらに1つ又は複数のさらなる実施形態において、この方法は、それにより、プロドラッグの単回用量で、トポイソメラーゼ阻害薬又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり検出レベルより高く維持されることを実現するのに有効であり、例えば、投与ステップにおいてプロドラッグ形態で投与されるトポイソメラーゼ阻害薬の投薬量より少なくとも2倍低い1日投薬量でトポイソメラーゼ阻害薬を毎日メトロノミック投薬することにより実現される。

【0014】

上記に関連した1つ又は複数の実施形態において、投与方法は、腹腔内注射、静脈内注射、皮下注射、及び筋肉内注射から選択される。

40

【0015】

一例示的实施形態において、プロドラッグは、限定はされないが、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、又はラメラリンDなどのトポイソメラーゼ阻害薬のものである。

【0016】

さらに別の例示的实施形態において、プロドラッグは、限定はされないが、ピンクリスチン、ピンブラスチン、ピンフルニン、及びドセタキセルなどの微小管阻害薬のものである。

【0017】

50

さらに別の実施形態において、プロドラッグはイリノテカンプロドラッグである。

【0018】

さらに別の実施形態において、プロドラッグはマルチアーム型である。

【0019】

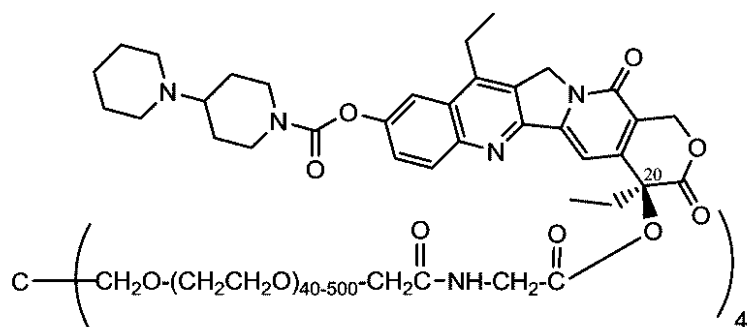
より具体的な実施形態において、マルチアーム型プロドラッグは、3～10本のポリエチレングリコールアームであって、各々が、それに放出可能に結合したトポイソメラーゼ阻害薬分子を有するアーム有する。

【0020】

上記のいずれか1つ又は複数のさらにより詳細な実施形態において、プロドラッグは以下の構造を有する：

10

【化1】



20

構造 (I)

【0021】

本明細書に記載されるとおりのイリノテカンのプロドラッグを投与するステップに関するさらに追加の実施形態において、この方法は、その投与ステップにより、イリノテカン又はその代謝産物の血漿中濃度が投与後少なくとも7日間にわたり約0.2 ng/mLより高く維持されることを実現するのに有効である。

【0022】

30

さらなる実施形態において、このプロドラッグは、生体内投与時、所望の薬力学的効果を実現する所望の濃度時間プロファイルを提供し、ここでその所望の薬力学的効果は、活性部分の公知の（又は理解されている、若しくは一般に認められている）薬力学的効果とは異なる。

【0023】

上記の方法の関連する実施形態において、このプロドラッグはイリノテカンのものであり、ここでその所望の薬力学的効果は血管新生阻害であり、公知の薬力学的効果はトポイソメラーゼ阻害である。さらに別の関連する実施形態において、このプロドラッグはドセタキセルのものであり、ここでその所望の薬力学的効果は血管新生阻害であり、公知の薬力学的効果は微小管阻害である。

40

【0024】

さらに別の実施形態において、活性部分のヒトにおける有効半減期は、7日、10日、14日、20日、21日、25日、28日、30日、35日、40日、45日、49日、50日、60日、70日、80日、90日、及び100日より長い半減期からなる群から選択される。

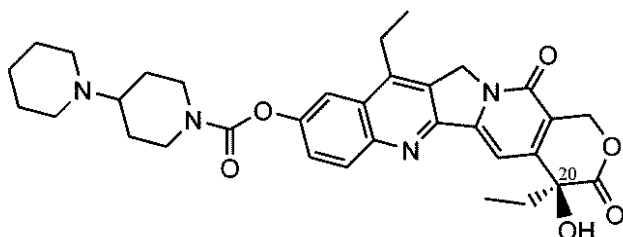
【0025】

さらに別の詳細な実施形態において、このプロドラッグは、プラチン、オキシモルホン類似体、ステロイド、キノロン、及びヌクレオシドからなる群から選択される小分子のものである。

【0026】

50

さらに別のより詳細な実施形態において、このプロドラッグは、小分子イリノテカン
【化 2】



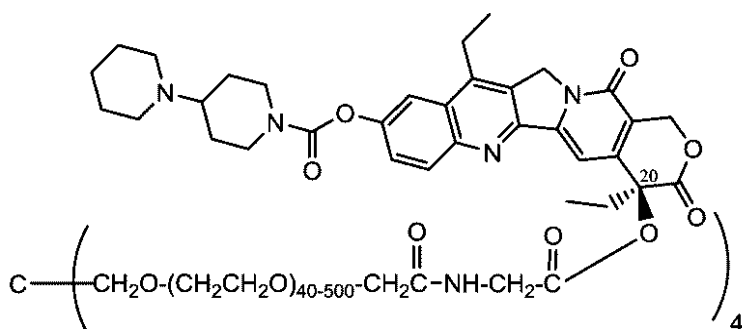
10

のものである。

【0027】

第2の態様において、本明細書には、イリノテカンを哺乳類対象に投与することにより
SN-38に対する持続的曝露を実現する方法が提供される。この方法は、1つ又は複数の
癌性固形腫瘍を有する哺乳類対象に対する非連続投薬レジメンにより、構造(I)：

【化 3】



20

構造 (I)

30

に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む。

【0028】

ここで非連続投薬レジメンは、7日に1回以下の頻度で医薬組成物を投与し、それにより
投薬間の血漿中SN-38の持続的治療レベルを維持することを含む。

【0029】

一実施形態において、SN-38の治療レベルは、約0.2 ng/mLの血漿中濃度又はそれ以上に維持される。

【0030】

1つ又は複数の追加の実施形態において、SN-38の治療レベルは約0.3 ng/mL、約0.4 ng/mL、及び約0.5 ng/mLからなる群から選択される血漿中濃度
又はそれ以上に維持される。

40

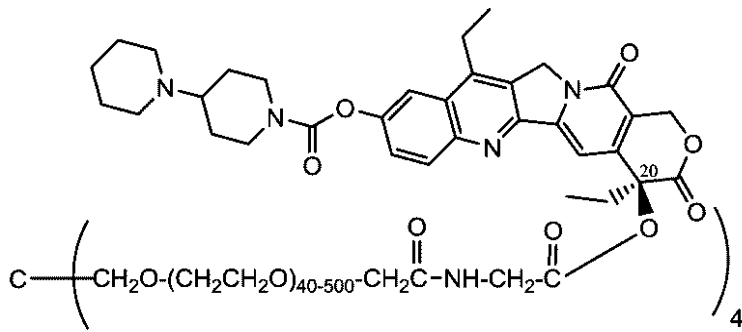
【0031】

さらに別の実施形態において、投薬レジメンは、医薬組成物を21日に1回投与すること
を含み、投薬間のSN-38の治療レベルは約0.4 ng/mLの血漿中濃度又はそれ
以上に維持される。

【0032】

第3の態様において、本明細書には、イリノテカンの投与後における治療効果の長時間
化を実現する方法が提供される。この方法は、1つ又は複数の癌性固形腫瘍を有する哺乳
類対象に対し、構造(I)：

【化 4】



10

構造 (I)

に対応するプロドラッグを含む医薬組成物の治療有効量を投与するステップを含む。

【0033】

ここで投与は、7日に1回～30日に1回の頻度で組成物を投与し、それにより750時間を超えるSN-38の血漿中排出半減期を実現することを含む。

【0034】

少なくとも第3の態様に関する一実施形態において、SN-38の血漿中排出半減期は900時間を超える。

20

【0035】

さらに別の実施形態において、SN-38の血漿中排出半減期は1000時間を超える。

【0036】

さらに別の実施形態において、SN-38の血漿中排出半減期は1100時間を超える。

【0037】

以下の実施形態は、上述したとおりの上記第2及び第3の態様に関する。

【0038】

一実施形態において、プロドラッグの全体的な公称平均分子量は約10,000～約60,000ダルトンの範囲である。例えば、プロドラッグの全体的な公称平均分子量は、約10,000ダルトン、20,000ダルトン、30,000ダルトン、40,000ダルトン、50,000ダルトン及び60,000ダルトンから選択される。

30

【0039】

さらに別の実施形態において、投薬は、7日に1回、14日に1回、21日に1回及び28日に1回から選択される頻度で行われる。

【0040】

さらなる実施形態において、固形腫瘍のタイプは、卵巣癌、乳癌、子宮頸癌、上顎洞癌、膀胱癌、結腸直腸癌、小細胞肺癌、及び非小細胞肺癌から選択される。

40

【0041】

さらに追加の実施形態において、投与は、対象に対し、イリノテカンの約70mg/m²～約300mg/m²の範囲の投薬量を投与するステップを含む。

【0042】

さらに別の実施形態において、投与は、静脈内投与である。

【0043】

さらに別の実施形態において、投与は、治療開始時から計測したときの腫瘍成長を予防するのに有効である。

【0044】

さらに追加の実施形態において、投与は、腫瘍サイズの退縮をもたらすのに有効である

50

。

【 0 0 4 5 】

関連する実施形態において、投与は、少なくとも 2 0 % の腫瘍サイズの退縮をもたらすのに有効である。

【 0 0 4 6 】

さらに別の態様において、本明細書には、1 つ又は複数の抗癌剤治療に不応性であった癌を有するヒト対象を、本明細書に記載されるとおりのトポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグの治療有効量を投与することにより治療する方法が提供される。

【 0 0 4 7 】

関連する実施形態において、ヒト対象は、1 つ、又は 2 つ、又は 3 つ、又は 4 つ、又は 5 つ又はそれ以上の抗癌剤による治療にこれまで抵抗を示した癌を有する対象である。すなわち、前治療においては癌の進行が認められたが、治療有効量の例示的プロドラッグ、例えば、一実施形態においては化合物 I を投与すると、部分的腫瘍退縮、腫瘍増殖の停止によるか、又は 1 つ若しくは複数のバイオマーカーにより提供されるエビデンスにより、抗腫瘍活性が認められた。

10

【 0 0 4 8 】

さらなる方法は、K - R a s 遺伝子に変異した状態を有する患者において、本明細書に記載されるとおりのトポイソメラーゼ阻害薬分子のプロドラッグの治療有効量を投与することにより、(i) アントラサイクリン系及び / 又はタキサン系治療薬に抵抗性の転移性乳癌、(i i) 白金抵抗性卵巣癌、(i i i) 転移性子宮頸癌、及び (i v) 結腸直腸癌を治療するステップを含む。

20

【 0 0 4 9 】

一実施形態において、このプロドラッグは、トポイソメラーゼ阻害薬がポリエチレングリコール部分に放出可能に結合しているプロドラッグである。

【 0 0 5 0 】

さらに別の態様において、転移性乳癌の治療方法が提供され、ここでは本明細書に記載されるとおりのトポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグが、局所進行性・転移性乳癌患者に対して治療有効量で投与され、ここで患者は、アントラサイクリン系及び / 又はタキサン系化学療法薬による 2 つ以下の前治療歴 (非奏功) を有する。

30

【 0 0 5 1 】

さらに別の態様において、白金抵抗性卵巣癌の治療方法が提供される。この方法では、本明細書に記載されるとおりのトポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグが、局所進行性又は転移性卵巣癌患者に対して治療有効量で投与され、ここで患者は、白金療法中に腫瘍増殖を示したことがある。特定の一実施形態において、患者は、進行しない間欠期を 6 ヶ月未満しか有しなかった。

【 0 0 5 2 】

本発明に記載される方法のいずれか 1 つ又は複数において使用される例示的化合物は、構造 I に対応する。

【 0 0 5 3 】

さらに別の手法において、本明細書に提供されるとおりのトポイソメラーゼ阻害薬プロドラッグ (例えば、実施例 1 のものなど) は、局所進行性結腸直腸癌を有する対象に投与され、ここで 1 つ又は複数の結腸直腸腫瘍は K - R a s 癌遺伝子変異を有し (K - R a s 変異型) 、従って腫瘍はセツキシマブなどの E G F R 阻害薬に反応しない。対象は、1 回の 5 - F U を含んだ前治療が奏功しなかった対象であり、またイリノテカン未治療でもある。

40

【 0 0 5 4 】

また、上記の方法のいずれか 1 つ又は複数における本プロドラッグの使用も提供される。

。

【 0 0 5 5 】

本プロドラッグ、関連する組成物及び方法の追加の実施形態は、以下の説明、図面及び

50

実施例から明らかとなるであろう。上記の、及び以下の説明から理解され得るとおり、本明細書に記載されるいずれの特徴も、及び2つ以上のかかる特徴のいずれの組み合わせも、かかる組み合わせに含まれるそれらの特徴が互いに矛盾しないならば、本開示の範囲に含まれる。加えて、任意の特徴又は特徴の組み合わせが、本開示の任意の実施形態から具体的に除外されてもよい。

【0056】

これらの、及び他の目的及び特徴は、以下の詳細な説明と併せて読むと、さらに十分に明らかとなり得る。

【図面の簡単な説明】

【0057】

【図1】実施例2に詳細に記載されるとおり、イリノテカン（Camptosar（登録商標））との比較において、イリノテカンのプロドラッグ（「化合物I」）を21日間の投薬スケジュールで投与したヒト対象におけるイリノテカンの活性代謝産物SN-38に対する持続的曝露（実線）を示すグラフである。具体的には、このプロットは、実施例2に記載される薬物動態試験に基づく時間（週）に対するシミュレーションSN-38濃度（ng/mL）を示す。

【図2】実施例3に詳細に記載されるとおりの白金抵抗性2780卵巣癌モデルにおける初回治療後日数に対する腫瘍容積中央値（mm³）を示すグラフである。図の凡例：黒色の丸（○）：未治療（一番上のデータプロット）-治療後20日より前にエンドポイントに達した；白色の丸（○）：シスプラチン治療、「未治療」データの次に上にあるプロット、治療後20日より前にエンドポイントに達した；白色の三角（△）：カルボプラチン治療、シスプラチンデータとほぼ同じプロット、治療後20日より前にエンドポイントに達した；グラフ中央の次の3つのプロット-グラフの中央部分にあるイリノテカンデータ、種々の用量で投与：（灰色の三角（△））、50mg/kgのイリノテカン；灰色の丸（○）、100mg/kgのイリノテカン；及び（灰色の上向き三角（△））、150mg/kgのイリノテカン-全て、初回治療後約30日でエンドポイントに達した；最後の3つのプロットは種々の用量で投与した化合物I、灰色の三角（△）、50mg/kgの化合物I；灰色の丸（○）、100mg/kgの化合物I；及び灰色の上向き三角（△）、150mg/kgの化合物I、全てエンドポイントに達するまでの日数は最長日数、例えば約50日に及んだ。

【図3】投与した薬剤、治療レジメン、投与経路、投薬スケジュール、腫瘍増殖遅延反応、並びに上記及び実施例3の白金抵抗性卵巣癌2780卵巣癌モデルに関連する他のデータをまとめた表である。

【発明を実施するための形態】

【0058】

ここで、本発明を以下により詳しく説明する。しかしながら、本発明は多くの異なる形態で具体化されてもよく、本明細書に示す実施形態に限定されるものとして解釈されるのではない；むしろ、それらの実施形態は、本開示を徹底した完全なものとし、当業者に本発明の範囲を十分に伝えるために提供される。

【0059】

本明細書に引用される全ての刊行物、特許及び特許出願は、上記のものであれ、又は下記のものであれ、本明細書によって全体として参照により援用される。

【0060】

定義

本明細書で使用されるとき、単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈上特に明確に指示されない限り複数形の指示対象を含むことに留意しなければならない。従って、例えば、「ポリマー」と言うとき、それは単一のポリマー並びに2つ以上の同じ又は異なるポリマーを含み、「コンジュゲート」と言うとき、それは単一のコンジュゲート並びに2つ以上の同じ又は異なるコンジュゲートを含み、「賦形剤」と言うとき、それは単一の賦形剤並びに2つ以上の同じ又は異なる賦形剤を含み、以下同様である。

【0061】

以下の専門用語は、以下に記載する定義に従い用いられるものとする。

【0062】

「PEG」又は「ポリ(エチレングリコール)」は、本明細書で使用されるとき、任意の水溶性ポリ(エチレンオキシド)を包含することが意図される。典型的には、本発明において用いられるPEGは、末端の1つ若しくは複数の酸素が、例えば合成変換中に置換されたか否かに応じて、以下の2つの構造、すなわち「 $-(CH_2CH_2O)_n-$ 」又は「 $-(CH_2CH_2O)_{n-1}CH_2CH_2-$ 」のうちの一方を含む。変数(n)は3~3000であり、末端基及び全体的なPEGの構造は様々であり得る。PEG又はPEGセグメントを含むコンジュゲートが、上記の構造Iのようにスペーサー又はリンカーをさらに含む場合(さらなる詳細は以下に説明する)、スペーサー(X)又はリンカー(Q)を含む原子は、PEGセグメントと共有結合したとき、(i)酸素-酸素結合(-O-O-、過酸化物の連結)、又は(ii)窒素-酸素結合(N-O、O-N)の形成をもたらさない。本発明において用いられるPEGとしては、以下にさらに詳細に記載する様々な分子量、構造又は幾何学的配置を有するPEGが挙げられる。

10

【0063】

本発明のポリマーとの関連における「水溶性」、又は「水溶性ポリマーセグメント」は、室温で水に対して可溶性の任意のセグメント又はポリマーである。典型的には、水溶性ポリマー又はセグメントは、ろ過後の同じ溶液で透過する光の少なくとも約75%、より好ましくは少なくとも約95%を透過させる。重量ベースで、水溶性ポリマー又はそのセグメントは、好ましくは水に対して少なくとも約35%(重量)が溶解し、より好ましくは水に対して少なくとも約50%(重量)が溶解し、さらにより好ましくは水に対して約70%(重量)が溶解し、さらにより好ましくは水に対して約85%(重量)が溶解する。しかしながら、水溶性ポリマー又はセグメントは、水に対して約95%(重量)が溶解し、又は水に対して全てが溶解することが最も好ましい。

20

【0064】

PEGなどの本発明の水溶性ポリマーとの関連における「分子質量」は、典型的にはサイズ排除クロマトグラフィー、光散乱技法、又は水若しくは有機溶媒中の固有粘度測定によって測定されるポリマーの公称平均分子質量を指す。PEGなどの水溶性ポリマーとの関連における分子量は、数平均分子量又は重量平均分子量のいずれとしても表すことができる。特に指示されない限り、本明細書において分子量というとき、それらは全て数平均分子量を指す。数平均及び重量平均の双方の分子量とも、その決定はゲル浸透クロマトグラフ技法を用いて計測することができる。分子量の値を計測する他の方法を用いてもよく、例えば、末端基分析若しくは束一的な特性(例えば、凝固点降下、沸点上昇、又は浸透圧)の計測を用いて数平均分子量を決定したり、又は光散乱技法、超遠心法若しくは粘度測定法を用いて重量平均分子量を決定したりすることができる。本発明のポリマーは典型的には多分散性であり(すなわち、ポリマーの数平均分子量と重量平均分子量とが等しくない)、約1.2未満、約1.15未満、約1.10未満、約1.05未満、及び約1.03未満などの低い多分散値を有する。本明細書で使用されるとき、重量平均分子量又は数平均分子量のいずれかを有する単一の水溶性ポリマーがときに参照される;かかる参照は、その単一の水溶性ポリマーが、記載の分子量を有する水溶性ポリマーの組成物から得られたことを意味するものと理解される。

30

40

【0065】

ポリマーの幾何学的配置又は全体構造に関連した「マルチアーム型」とは、「コア」分子又は構造につながる3本以上のポリマー含有「アーム」を有するポリマーを指す。従って、マルチアーム型ポリマーは、その立体配置及びコア構造に依存して、3本のポリマーアーム、4本のポリマーアーム、5本のポリマーアーム、6本のポリマーアーム、7本のポリマーアーム、8本のポリマーアーム又はそれ以上を有し得る。高度に枝分かれしたポリマーのある特定のタイプは樹枝状高分子、すなわちデンドリマーであり、これは、本発明の目的上、マルチアーム型ポリマーとは異なる構造を有するものと考えられる。すなわ

50

ち、本明細書で参照されるとおりのマルチアーム型ポリマーとしては、デンドリマーは明示的に除外される。

【0066】

「デンドリマー」は球状のサイズ単分散ポリマーであり、全ての結合が中心の集中点すなわちコアから半径方向に、規則的な枝分かれパターンで、且つ各々が分岐点に關与する反復単位で現れる。デンドリマーは、典型的にはナノスケールの多段階生成プロセスを用いて形成される。一段階ごとに新しい「世代」が生じ、その世代は前の世代より2倍以上高い複雑性を有する。デンドリマーはコアの封入化などの特定の樹枝状態特性を呈し、従って他のタイプのポリマーと比べて特異なものとなっている。

【0067】

「分岐点」とは、1つ又は複数の原子を含む二又状の点であって、そこでポリマーが直鎖状構造から1つ又は複数のさらなるポリマーアームに分割され、又は枝分かれする点を指す。マルチアームポリマーは、枝分かれが規則的に繰り返されてデンドリマーとなることのない限り、1つの分岐点を有しても、又は複数の分岐点を有してもよい。

【0068】

「活性薬剤」は、本明細書で使用されるとき、インビボ又はインビトロで実証することのできる何らかの薬理学的で多くの場合に有益な効果をもたらす任意の薬剤、薬物、化合物などを含む。本明細書で使用されるとき、これらの用語は、患者体内で局所作用又は全身作用を生じる任意の生理活性又は薬理活性物質をさらに含む。

【0069】

「薬学的に許容可能な賦形剤」又は「薬学的に許容可能な担体」とは、本発明の組成物中に含めることができ、患者に対して何ら有意な毒性の有害作用を引き起こすことのない賦形剤を指す。

【0070】

「薬理学的な有効量」、「生理学的な有効量」、及び「治療有効量」は、本明細書では同義的に用いられ、血流中又は体内の標的組織若しくは部位中に所望のレベルの活性薬剤及び/又はコンジュゲートをもたらすのに必要な、医薬調製物中における活性薬剤の存在量を意味する。正確な量は、例えば、特定の活性薬剤、医薬調製物の成分及び物理的特性、目的とする患者集団、患者の考慮事項など数多くの要因に依存し、当業者は、本明細書に提供される情報及び関連文献において利用可能な情報に基づきそれを容易に決定することができる。

【0071】

用語「対象」、「個体」、又は「患者」は、本明細書では同義的に用いられ、脊椎動物、好ましくは哺乳類を指す。哺乳類としては、限定はされないが、マウス、げっ歯類、サル、ヒト、家畜動物、競技用動物及び愛玩動物が挙げられる。かかる対象は典型的に、本発明のポリマーを、必須ではないが典型的には本明細書に記載されるとおりのポリマー-活性薬剤コンジュゲートの形態で投与することにより予防又は治療することのできる病態を患っているか、又はそうした病態に罹りやすい。

【0072】

「メトロノミック」投薬とは、比較的低用量(low dose)の薬物、典型的には化学療法薬を、頻回又は連続スケジュールで長時間中断することなく投与することを指す。概して、メトロノミック用量は、従来の療法を用いて投与される用量より低い用量であり、例えば、1日投薬量に対して計算したとき従来の用量の約10%~約75%、より典型的には従来の療法を用いて投与される推奨用量の約10%~約50%の用量である。メトロノミック投薬は、典型的には連日経口スケジュール及び持続注入スケジュールを伴う。

【0073】

用語「約」は、特に所与の数量に関して、±5パーセントの偏差を包含するように意図される。

【0074】

特定の病態の「治療」又はそれを「治療している」は、(1)その病態に罹患しているか、又は罹患し易い可能性があり、しかしその病態の発現又は顕在化はいまだない対象において、かかる病態を予防すること、すなわち病態を発症させない、又は発病の強度若しくは程度を抑えること、(2)病態を阻害すること、すなわち病態の進行又は転換を阻止することを含む。

【0075】

「任意選択の」、又は「場合により」とは、続いて記載される状況が起こることも、又は起こらないこともあり、従ってその記載は、その状況が起こる場合と、それが起こらない場合とを含むことを意味する。

【0076】

「小分子」は、広義には、典型的に分子量が約1000未満の有機化合物、無機化合物、又は有機金属化合物として定義され得る。本発明の小分子は、分子量が約1000未満のオリゴペプチド及び他の生体分子を包含する。

【0077】

小分子抗癌プロドラッグ

概して上記に記載されるとおり、本開示は小分子抗癌プロドラッグに関する。プロドラッグとは、概して(但し必須ではない)不活性な、活性親薬物から改変された形態の化合物を指し、投与されると、プロドラッグは生体内で代謝されて活性代謝産物となる。好ましくは、本明細書に提供されるプロドラッグは、小分子抗癌剤の水溶性ポリマーコンジュゲートである。

【0078】

特定の一実施形態において、プロドラッグは、小分子抗癌剤のマルチアーム型ポリマープロドラッグである。

【0079】

典型的には、ポリマーコンジュゲートのマルチアームポリマー部分全体の総数平均分子量は、約1,000ダルトン(Da)~約100,000Da、より好ましくは約10,000Da~約60,000Da、最も好ましくは約15,000~約60,000Daである。約5,000Da、約8,000Da、約10,000Da、約12,000Da、約15,000Da、約20,000Da、約25,000Da、約30,000Da、約35,000Da、約40,000Da、約45,000Da、約50,000Da、及び約60,000Daの数平均分子量を有するマルチアーム型ポリマーが、特に好ましい。20,000Da又はそれ以上、すなわち、約20,000Da、又は25,000Da、又は30,000Da、又は40,000Da若しくは50,000Da、又は60,000Daの分子量を有するマルチアーム型ポリマーが、腫瘍を標的とする適用には特に好ましい。マルチアーム型ポリマーの実際の分子量は、当然ながら、マルチアーム型ポリマー全体におけるポリマーアームの本数及び各ポリマーアームの分子量に依存し得る。

【0080】

これらはプロドラッグであるため、水溶性ポリマーコンジュゲートなどのコンジュゲートの場合、ポリマー部分と小分子抗癌剤との間の連結は、好ましくは加水分解により分解可能であり、時間が経つと生体内で親薬物分子が放出される。加水分解により分解可能な連結の代表的なものとしては、カルボン酸エステル、炭酸エステル、リン酸エステル、無水物、アセタール、ケタール、アシルオキシアルキルエーテル、イミン、オルトエステル、及びオリゴヌクレオチドが挙げられる。カルボン酸などのエステル及び炭酸エステルが特に好ましい連結である。用いる詳細な連結基及び連結の化学は、詳細な小分子抗癌剤、活性薬剤内の追加的な官能基の存在などに依存し、当業者は、本明細書に提供される指針に基づきそれを容易に判断することができる。

【0081】

本明細書に提供されるプロドラッグに関しては、加水分解されると親薬物が放出されるため、プロドラッグそれ自体が生物学的活性を示す必要はない。しかしながら、特定の実

10

20

30

40

50

施形態において、プロドラッグは少なくとも計測可能な程度の活性を維持する。すなわち、場合によっては、プロドラッグは、未修飾の親化合物の約 1 % ~ 約 100 % 又はそれ以上の範囲の比活性を有する。好ましい実施形態において、本明細書に提供されるとおりのプロドラッグは、未修飾の親薬物と比べて 1 つ又は複数の治療利益を有し得る。すなわち、本明細書に提供されるとおりのプロドラッグは、コンジュゲート形成前の未修飾の親抗癌剤に対して約 1 % ~ 約 100 % の生物活性を有する。かかる活性は、その特定の親化合物についての公知の活性に応じて、好適なインビボ又はインビトロモデルを使用して測定され得る。抗癌薬については、インビボ抗癌活性は、典型的には、本明細書において添付の実施例に記載されるとおり、十分に確立された動物モデルを使用して無胸腺マウスの薬物治療群と対照群とにおいて腫瘍移植片の増殖速度を比較することによるか、又はヒトに対する試験において評価される。例えば、特定の動物モデルでは、抗癌活性は、対照群と比べて治療群において腫瘍増殖速度が遅くなることにより示される (J. W. Singe r, et al., Ann. N. Y. Acad. Sci., 922: 136 - 150, 2000)。添付の実施例で分かるとおり、抗癌活性の実証には、様々な指標のうちのいずれか一つが用いられ得る：例えば、特に十分に確立された抗癌剤又は臨床試験用抗癌剤のいずれによる治療も奏功しないことが分かっている場合 (すなわち、治療不応例の癌) における、腫瘍成長の停止又は腫瘍サイズの退縮によって示されるとおりの治療に対する肯定的反応、血漿中半減期の改善、大幅に長時間化した / 持続的となった曝露プロファイル、血漿プロファイルの変化などである。

10

20

【0082】

加えて、本発明のプロドラッグの投与に伴う副作用の重症度は、好ましくは親化合物の投与に伴う副作用と同程度であるか、又はさらにより好ましくはそれより低い。特に、好ましい抗癌プロドラッグ、特にイリノテカンなどの抗癌剤のプロドラッグは、患者への投与時、未修飾の親薬物分子と比較して白血球減少症 / 好中球減少症 (neutropenia) 及び下痢の発症が減少する。カンプトテシン及びカンプトテシン様化合物などの抗癌剤の副作用の重症度は、容易に評価することができる (例えば、Kado, et al., Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Aug. 6, 2003 を参照)。本明細書に提供されるとおりのプロドラッグを投与することで、典型的には効力の向上のみならず、親薬物と比較したときの、上記のような副作用 (例えば、毒性) の低下ももたらされる。

30

【0083】

プロドラッグの構造的特徴

好ましいプロドラッグは、マルチアームポリマーを含み、すなわち 3 本以上のアームを有し、且つ一般的構造：



を有するプロドラッグである。

40

【0084】

本出願人の米国特許出願公開第 20050112088 号明細書 (その内容は、本明細書によって全体として本明細書に援用される) に詳細に記載されるとおりである。特に好ましいコンジュゲートの一つが、実施例 1 及び 2 に記載される。

【0085】

上記の構造において、R は、約 3 ~ 約 150 個の炭素原子、好ましくは約 3 ~ 約 50 個の炭素原子、さらにより好ましくは約 3 ~ 約 10 個の炭素原子を有し、場合により 1 個又は複数のヘテロ原子 (例えば、O、S、又は N) を含む有機ラジカルである。一実施形態において、R は、3、4、5、6、7、8、9、及び 10 からなる群から選択される個数の炭素原子を有する。R は直鎖状であっても、又は環状であってもよく、典型的にはそこから少なくとも 3 本の独立したポリマーアームが拡がり、そのアームの各々は、それと共有結合した少なくとも 1 個の活性薬剤部分を有する。上記の構造を見ると、「q」が、「R」から拡がるポリマーアームの本数に相当する。

50

【0086】

Qはリンカーであり、好ましくは加水分解に安定なリンカーである。典型的には、Qは、O、又はS、又はNHなどの少なくとも1個のヘテロ原子(heteroatom)を含み、ここでQにおいてRに隣接する原子は、Rと併せて考慮するとき、典型的にはコア有機ラジカルRの残基に相当する。例示的な例を以下に提供する。概して、Qは1個～約10個の原子、又は1個～約5個の原子を含む。より詳細には、Qは、典型的には以下のうちの1つの個数の原子を含む：1、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10。特定の実施形態において、Qは、O、S、又は-NH-C(O)-である。

【0087】

POLY₁は、以下に詳細に記載されるとおりの水溶性非ペプチドポリマーを表す。

【0088】

Xは加水分解性連結を含むスペーサーであり、加水分解性連結は活性薬剤Dと直接結合する。典型的には、加水分解性連結の少なくとも1個の原子が、その未修飾の形態の活性薬剤Dに含まれ、従ってX内に含まれる加水分解性連結が加水分解されると、活性薬剤Dが放出される。一般的に言えば、スペーサーXは、約4原子～約50原子、又はより好ましくは約5原子～約25原子、又はさらにより好ましくは約5原子～約20原子の原子長を有する。代表的なスペーサーは、約5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、又は約20原子長を有する。

【0089】

さらに別の詳細な実施形態において、Xは構造：Y-Zを有し、式中、YはZと共有結合したスペーサー断片であり、加水分解により分解可能な連結である。ある実施形態において、Zそれ自体は加水分解により分解可能な連結を構成しないこともあるが、しかしながら、Y、又はYの少なくとも一部分と併せて考慮するとき、加水分解により分解可能な連結を形成する。好ましくは、Yは(CH₂)_a-C(O)NH-(CH₂)_{0,1}-(CH₂CH₂O)₀₋₁₀を含む。

【0090】

好ましくは、R_x及びR_yは、存在ごとに独立してH又は低級アルキルである。一実施形態において、R_x及びR_yは存在ごとにHである。さらに別の実施形態において、aは0～5の範囲である。さらに別の実施形態において、bは0～5の範囲である。さらに別の実施形態において、cは0～10の範囲である。さらに別の実施形態において、Kは-C(O)-NHである。本明細書に記載される実施形態のいずれも、一般的構造Iに適用されるのみならず、実施形態の特定の組み合わせにも拡大して適用されることが意図される。

【0091】

さらに別の実施形態において、R_x及びR_yは存在ごとにHであり、aは1であり、Kは-C(O)-NHであり、及びbは0又は1である。

【0092】

Xの代表的な例としては、-CH₂-C(O)-NH-CH₂-C(O)O-(ここで、Yは-CH₂-C(O)-NH-CH₂-に対応し、Zは-C(O)-O-に対応する)、及び-CH₂-C(O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-C(O)-O-(ここで、Yは-CH₂-C(O)-NH-(CH₂CH₂O)₂-に対応し、Zは-C(O)-O-に対応する)が挙げられる。

【0093】

ここで上記の構造に戻ると、Dは小分子などの活性薬剤部分であり、q(独立したポリマーアームの本数)は約3～約50の範囲である。好ましくは、qは約3～約25の範囲である。より好ましくは、qは3～約10であり、3、4、5、6、7、8、9、又は10の値を有する。

【0094】

本発明の一実施形態に従えば、コンジュゲートは、それと共有結合した約3個～約25個の小分子を有するポリマーを含む。より詳細には、コンジュゲートは、それと共有結合した3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、

10

20

30

40

50

18、19、20、21、22、23、24、又は25個の活性薬剤分子を有する水溶性ポリマーを含む。さらなる実施形態において、本発明のコンジュゲートは、水溶性ポリマーと共有結合した約3個～約8個の活性薬剤分子を有する。必須ではないが、典型的にはポリマーアームの本数は、水溶性ポリマーと共有結合する活性薬剤の数と一致し得る。

【0095】

プロドラッグがポリマーコンジュゲートを含む場合、そのポリマー部分は、好ましくは水溶性非ペプチドポリマーである。本明細書の教示に従うコンジュゲートの形成には、非ペプチド性且つ水溶性の様々なポリマーのいずれを使用することもできる。好適なポリマーの例としては、限定はされないが、ポリ(アルキレングリコール)、エチレングリコールとプロピレングリコールとのコポリマー、ポリ(オレフィンアルコール)、ポリ(ビニルピロリドン)、ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリルアミド)、ポリ(ヒドロキシアルキルメタクリレート)、ポリ(サッカライド)、ポリ(- ヒドロキシ酸)、ポリ(アクリル酸)、ポリ(ビニルアルコール)、ポリホスファゼン、ポリオキサゾリン、ポリ(N - アクリロイルモルホリン、並びに上記のいずれか1つ又は複数のコポリマー、ターポリマー、及び混合物が挙げられる。

10

【0096】

好ましくは、ポリマーはポリエチレングリコール、すなわちPEGであり、直鎖、分枝状、フォーク型等を含む数多くの幾何学的配置又は形態のいずれであってもよく、又は好ましくはマルチアーム型である。PEGは、典型的には $-(CH_2CH_2O)_n-$ を含み、式中、 n は約5～約400、好ましくは約10～約350、又は約20～約300の範囲である。本明細書に記載されるマルチアームの実施形態において、各ポリマーアームは、典型的には以下のうちの1つに対応する分子量を有する：200、250、300、400、500、600、700、800、900、1000、1500、2000、3000、4000、5000、6000、7000、7500、8000、9000、10000、12,000、15000、17,500、18,000、19,000、20,000ダルトン又はそれ以上。本明細書に記載されるマルチアーム型ポリマー立体配置についての総分子量(すなわち、マルチアーム型ポリマーの全体としての分子量)は、概して以下のうちの1つに対応する：800、1000、1200、1600、2000、2400、2800、3200、3600、4000、6000、8000、12,000、16,000、20,000、24,000、28,000、30,000、32,000、36,000、40,000、48,000、60,000又はそれ以上。典型的には、本発明のマルチアーム型ポリマーについての総分子量は、約800～約60,000ダルトン、好ましくは約10,000～約60,000、又はより好ましくは約20,000～約40,000ダルトンの範囲である。

20

30

【0097】

活性薬剤

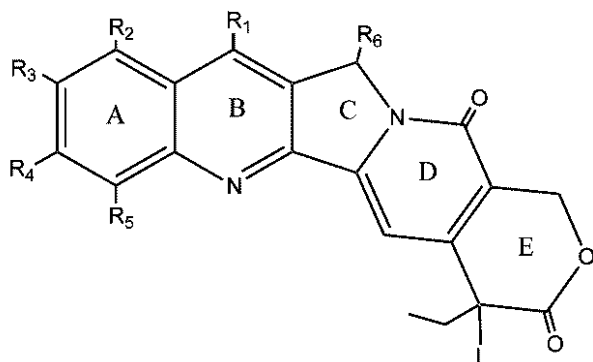
典型的には、活性薬剤部分は分子量が約1000未満の小分子抗癌剤である。さらに追加の実施形態において、小分子薬物は分子量が約800未満、又はさらに約750未満である。さらに別の実施形態において、小分子薬物は分子量が約500未満、又はある場合には、さらには約300未満である。好ましい活性薬剤部分としては抗癌剤が挙げられる。特に、少なくとも1個のヒドロキシル基を有するものなどの腫瘍崩壊薬が好ましい。

40

【0098】

一つの好ましい活性薬剤クラスはカンプトテシンである。一実施形態において、本明細書に提供されるプロドラッグ又は方法において用いられるカンプトテシンは、以下の構造に対応する：

【化 5】



10

【0099】

式中、 $R_1 \sim R_5$ は、各々、水素；ハロ；アシル；アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）；置換アルキル；アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）；置換アルコキシ；アルケニル；アルキニル；シクロアルキル；ヒドロキシル；シアノ；ニトロ；アジド；アミド；ヒドラジン；アミノ；置換アミノ（例えば、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノ）；ヒドロキシカルボニル；アルコキシカルボニル；アルキルカルボニルオキシ；アルキルカルボニルアミノ；カルバモイルオキシ；アリールスルホニルオキシ；アルキルスルホニルオキシ； $-C(R_7)=N-(O)_i-R_8$ （式中、 R_7 は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、又はアリールであり、 i は0又は1であり、及び R_8 は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は複素環である）；及び R_9 $C(O)O-$ （式中、 R_9 は、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、複素環、置換複素環、又は $R_{10}-O-(CH_2)_m-$ （式中、 m は1～10の整数であり、及び R_{10} は、アルキル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、又は置換複素環である）からなる群から独立して選択され；又は R_2 が R_3 と共に、若しくは R_3 が R_4 と共に、置換又は非置換メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又はエチレンオキシを形成し； R_6 はH又は OR' であり（式中、 R' は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、又はヒドロキシアルキルである）；及びLは、プロドラッグ構造を提供するための修飾部分との一つの例示的な結合部位である。

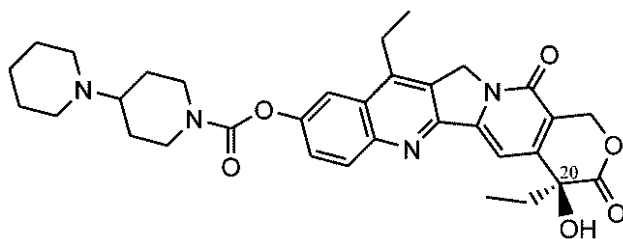
20

30

【0100】

特定の一実施形態において、Dはイリノテカンであり、この場合、最終的なマルチアーム型プロドラッグコンジュゲートにおいて20位のヒドロキシル上のHは存在しない。

【化 6】



40

【0101】

より詳細には、抗癌剤は、限定はされないが、小分子、オリゴペプチド、タンパク質の模倣物、断片、又は類似体、ステロイド、ヌクレオチド、オリゴヌクレオチドなどを含む数多くの構造クラスのうちの一つに該当し得る。好ましくは、本発明で用いられる活性薬剤は、所望のプロドラッグを提供するための修飾に好適な遊離ヒドロキシル基、カルボキシル基、チオ基、アミノ基など（すなわち、「ハンドル」）を有する。好ましくは、抗癌

50

剤は、プロドラッグを形成するための加水分解性連結の形成に好適な少なくとも 1 個の官能基を有する。

【0102】

或いは、薬物の修飾は、好ましくはその存在する官能基のうちの 1 つが、加水分解性の共有結合の形成に好適な官能基に変換されることにより、好適な「ハンドル」が導入されることによって行われる。理想的には、かかる修飾は、活性薬剤の治療効果又は活性に対して著しい程度の悪影響を及ぼしてはならない。すなわち、そのプロドラッグへの変換を促進するための活性薬剤のいかなる修飾も、それによって生じるその生物活性の低下は、修飾前の公知の親活性薬剤と比べて約 30 % 以下でなければならない。

【0103】

好ましい抗癌剤としては、限定はされないが、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、及びラメラリン D などのトポイソメラーゼ阻害薬、並びに、限定はされないが、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンフルニン、及びドセタキセルなどの微小管阻害薬が挙げられる。さらなる抗癌剤としては、アルトレタミン、プレオマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、クラドリビン、シスプラチン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ドキシソルビシン、イマチニブ、エトポシド、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、及びパクリタキセルが挙げられる。

【0104】

上記の例示的薬物は、該当する場合、その類似体、作動薬、拮抗薬、阻害薬、異性体、多形、及び薬学的に許容可能な塩の形態を包含することが意図される。

【0105】

先述のとおり、一つの好ましい活性薬剤クラスはカンプトテシンである。用語「カンプトテシン化合物」は、本明細書で使用されるとき、植物アルカロイド 20 (S) - カンプトテシン、並びにその薬学的に活性な誘導体、類似体及び代謝産物を含む。カンプトテシン誘導体の例としては、限定はされないが、9 - ニトロ - 20 (S) - カンプトテシン、9 - アミノ - 20 (S) - カンプトテシン、9 - メチル - カンプトテシン、9 - クロロ - カンプトテシン、9 - フルオロ (flouro) - カンプトテシン、7 - エチルカンプトテシン、10 - メチル - カンプトテシン、10 - クロロ - カンプトテシン、10 - プロモ - カンプトテシン、10 - フルオロ - カンプトテシン、9 - メトキシ - カンプトテシン、11 - フルオロ - カンプトテシン、7 - エチル - 10 - ヒドロキシカンプトテシン (SN 38)、10, 11 - メチレンジオキシカンプトテシン、及び 10, 11 - エチレンジオキシカンプトテシン、及び 7 - (4 - メチルピペラジノメチレン) - 10, 11 - メチレンジオキシカンプトテシン、7 - エチル - 10 - (4 - (1 - ピペリジノ (piperdino)) - 1 - ピペリジノ (piperdino)) - カルボニルオキシ - カンプトテシン、9 - ヒドロキシ - カンプトテシン、及び 11 - ヒドロキシ - カンプトテシンが挙げられる。特に好ましいカンプトテシン化合物としては、カンプトテシン、イリノテカン、及びトポテカンが挙げられる。

【0106】

好ましいカンプトテシン化合物は、以下の構造で示される。

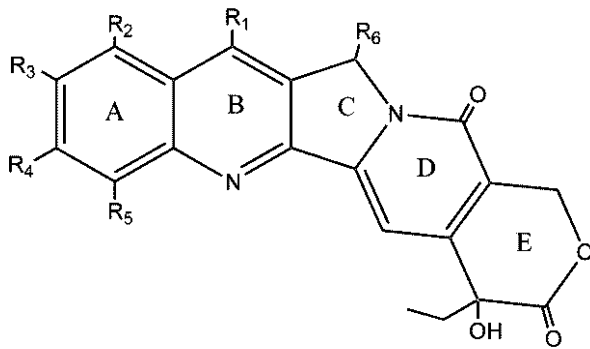
10

20

30

40

【化 7】



10

【 0 1 0 7 】

式中、 $R_1 \sim R_5$ は、各々、水素；ハロ；アシル；アルキル（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルキル）；置換アルキル；アルコキシ（例えば、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ）；置換アルコキシ；アルケニル；アルキニル；シクロアルキル；ヒドロキシル；シアノ；ニトロ；アジド；アミド；ヒドラジン；アミノ；置換アミノ（例えば、モノアルキルアミノ及びジアルキルアミノ）；ヒドロキシカルボニル；アルコキシカルボニル；アルキルカルボニルオキシ；アルキルカルボニルアミノ；カルバモイルオキシ；アリールスルホニルオキシ；アルキルスルホニルオキシ； $-C(R_7)=N-(O)_i-R_8$ （式中、 R_7 は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、又はアリールであり、 i は 0 又は 1 であり、及び R_8 は、H、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、又は複素環である）；及び $R_9 C(O)O-$ （式中、 R_9 は、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、複素環、置換複素環、又は $R_{10}-O-$ （式中、 R_{10} は、ハロゲン、アミノ、置換アミノ、複素環、置換複素環、又は $R_{10}-O-(CH_2)_m-$ （式中、 m は 1 ~ 10 の整数であり、及び R_{10} は、アルキル、フェニル、置換フェニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、複素環、又は置換複素環である））からなる群から独立して選択され；又は R_2 が R_3 と共に、若しくは R_3 が R_4 と共に、置換又は非置換メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、又はエチレンオキシを形成し；及び R_6 は H 又は OR' である（式中、 R' は、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、ハロアルキル、又はヒドロキシアルキルである）。

20

30

【 0 1 0 8 】

例示的置換基としては、ヒドロキシル基、アミノ基、置換アミノ基、ハロ基、アルコキシ基、アルキル基、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、アルキルカルボニルオキシ基、アルキルカルボニルアミノ基、アリール基（例えば、フェニル基）、複素環基、及びグリコシル基が挙げられる。

【 0 1 0 9 】

他の好ましい活性薬剤としては、プラチン、オキシモルホン類似体、ステロイド、キノロン、イソキノロン、及びフルオロキノロン、並びにヌクレオシド及びヌクレオチドが挙げられる。

【 0 1 1 0 】

40

C. 医薬組成物

本発明は、獣医学用途及び人間医学用途の双方のための医薬製剤又は組成物を提供し、これは、本発明の 1 つ又は複数のプロドラッグ又はその薬学的に許容可能な塩を、典型的には 1 つ又は複数の薬学的に許容可能な担体と共に含み、及び場合により任意の他の治療成分、安定剤などを含む。1 つ又は複数の担体は、製剤の他の成分と適合性を有し、且つその被投与者にとって過度に有害でないという意味で薬学的に許容可能なものでなければならない。本組成物はまた、ポリマー賦形剤／添加剤又は担体、例えば、ポリビニルピロリドン、誘導体化セルロース、例えば、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びヒドロキシプロピルメチルセルロース、Ficoll（ポリマー糖）、ヒドロキシエチルデンプン（HES）、デキストレート（例えば、2 - ヒドロキシプロピ

50

ル - シクロデキストリン及びスルホブチルエーテル - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン)、ポリエチレングリコール、並びにペクチンを含んでもよい。本組成物は、さらに、希釈剤、緩衝剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤、潤滑剤、防腐剤(抗酸化剤を含む)、香味剤、味マスキング剤、無機塩(例えば、塩化ナトリウム)、抗菌剤(例えば、塩化ベンザルコニウム)、甘味料、帯電防止剤、界面活性剤(例えば、「TWEEN 20」及び「TWEEN 80」などのポリソルベート、並びにBASFから入手可能なF68及びF88などのpluronic)、ソルビタンエステル、脂質(例えば、リン脂質、例えばレシチン及び他のホスファチジルコリン、ホスファチジルエタノールアミン、脂肪酸及び脂肪酸エステル、ステロイド(例えば、コレステロール))、並びにキレート剤(例えば、EDTA、亜鉛及び他のかかる好適なカチオン)を含んでもよい。本発明に係る組成物での使用に好適な他の医薬賦形剤及び/又は添加剤は、「Remington: The Science & Practice of Pharmacy」、第19版、Williams & Williams(1995)、及び「Physician's Desk Reference」、第52版、Medical Economics, Montvale, NJ(1998)、及び「Handbook of Pharmaceutical Excipients」、第3版、A. H. Kibbe編、Pharmaceutical Press、2000に掲載されている。

10

【0111】

本発明のプロドラッグは、経口、直腸、局所、経鼻、眼内、又は非経口(腹腔内、静脈内、皮下、又は筋肉内注射を含む)投与に好適なものを含む組成物として製剤化され得る。一つの好ましい製剤は、静脈内投与に好適なものである。組成物は、好都合には単位剤形で提供されてもよく、製薬の技術分野において公知の方法のいずれによって調製されてもよい。いずれの方法も、活性薬剤又は化合物(すなわち、プロドラッグ)を、1つ又は複数の補助成分を構成する担体と合わせるステップを含む。一般に、組成物は、活性化化合物を液体担体と合わせて溶液又は懸濁液を形成するか、或いは活性化化合物を、固形の、場合により粒子状の生成物を形成するのに好適な製剤成分と合わせ、次に、必要な場合、その生成物を所望の送達形態に成形することにより調製される。本発明の固形製剤は、粒子状の場合、典型的には約1nm~約500µmの範囲のサイズの粒子を含む。一般に、静脈内投与が意図される固形製剤については、粒子は典型的には約1nm~約10µmの範囲の直径である。特に、注射前に水性媒体中で再構成される無菌凍結乾燥組成物が好ましい。

20

30

【0112】

好ましい製剤は、活性薬剤がイリノテカンであるマルチアームポリマープロドラッグを含む固形製剤である。固形製剤はソルビトール及び乳酸を含み、典型的には静脈内注入前に5%デキストロス注射剤又は0.9%塩化ナトリウム注射剤で希釈される。

【0113】

製剤中のプロドラッグの量は、用いられる具体的な抗癌剤、その活性、プロドラッグの分子量、及び他の要因、例えば、剤形、標的 patient 集団、及び他の考慮事項に応じて異なり得るとともに、当業者は概して容易に判断することができる。製剤中のプロドラッグの量は、治療有効量の抗癌化合物を、それを必要とする患者に送達し、それにより、例えば癌の治療など、化合物に関連する治療効果の少なくとも1つを実現するために必要な量である。実際には、これは特定のコンジュゲート、その活性、治療対象の病態の重症度、患者集団、製剤の安定性などに依拠して幅広く異なり得る。本組成物は、概して約1重量%~約99重量%の範囲のプロドラッグ、典型的には約2重量%~約95重量%の範囲のプロドラッグ、より典型的には約5重量%~85重量%の範囲のプロドラッグを含み、また、組成物中に含まれる賦形剤/添加剤の相対量にも依存し得る。より具体的には、本組成物は典型的には以下の割合のうちの少なくとも約1つのプロドラッグを含み得る: 2重量%、5重量%、10重量%、20重量%、30重量%、40重量%、50重量%、60重量%、又はそれ以上。

40

【0114】

50

経口投与に好適な本発明の組成物は、カプセル、カシェ、錠剤、ロゼンジなどの個別の単位として提供されてもよく、各々が所定量の活性薬剤を、粉末若しくは顆粒；又は水剤若しくは非水系液体中の懸濁液、例えば、シロップ剤、エリキシル剤、乳剤、内服液剤（*draught*）等として含む。

【0115】

非経口投与に好適な製剤は、好都合には、プロドラッグの無菌水性調製物を含み、これは被投与者の血液と等張となるように配合され得る。

【0116】

方法

本プロドラッグは、任意の動物、特にヒトなどの哺乳類において未修飾の活性薬剤による治療に反応する任意の病態を治療又は予防するために使用することができる。本プロドラッグは、例えば癌の治療における化学療法薬として特に有用である。

10

【0117】

本発明のプロドラッグは特に抗癌剤として有用であり、すなわち、生体内で活性部分を放出するのに有効であることが示されており、ここで活性部分（活性代謝産物であり得る）のヒトにおける有効半減期は50時間より長い。好ましくは有効半減期は、7日、又は10日、又は14日、又は20日、又は21日、又は25日、又は28日、又は30日、又は35日、又は40日、又は45日、又は49日、又は50日、又は60日、又は70日、又は80日、又は90日、又は100日より長い。

【0118】

本発明のプロドラッグ、特に、小分子薬物が本明細書に記載されるとおりのカンプトテシン化合物又は他の腫瘍崩壊薬などの抗癌剤であるプロドラッグは、乳癌、卵巣癌、結腸癌、胃癌、悪性黒色腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、甲状腺癌、腎癌、胆管癌、脳癌、子宮頸癌、上顎洞癌、膀胱癌、食道癌、ホジキン病、副腎皮質癌などの固形タイプの腫瘍の治療に有用である。本明細書に提供されるプロドラッグ及び方法により治療可能な別の癌としては、リンパ腫、白血病、横紋筋肉腫、神経芽細胞腫などが挙げられる。前述のとおり、プロドラッグは、固形腫瘍におけるターゲティング及び蓄積に特に有効である。本プロドラッグはまた、HIV及び他のウイルスの治療においても有用である。

20

【0119】

本プロドラッグはまた、1つ又は複数の抗癌剤による治療に不応性であることが示されている癌を有する患者の治療に使用するとき、特に有利であることが分かっている（例えば、実施例2の表III及び表IVを参照）。実施例2に示されるとおり、本明細書に提供される例示的プロドラッグは、1つ、又は2つ、又は3つ、又は4つ、又は5つ又はそれ以上の抗癌剤による治療に抵抗性であることがこれまでに示された癌を有する対象において抗腫瘍活性を示す。すなわち、前治療においては癌の進行が認められたが、例示的プロドラッグである化合物Iの治療有効量を投与すると、部分的腫瘍退縮、腫瘍増殖の停止によるか、又は1つ若しくは複数のバイオマーカーにより提供されるエビデンスにより、抗腫瘍活性が認められた。

30

【0120】

治療方法は、それを必要とする哺乳類、例えばヒトに対し、本明細書に記載されるとおりのプロドラッグを含む組成物又は製剤の治療有効量を投与するステップを含む。

40

【0121】

別の方法は、K-Ras遺伝子に変異した状態を有する患者における（i）アントラサイクリン系及び/又はタキサン系療法に抵抗性を示す転移性乳癌、（ii）白金抵抗性卵巣癌、（iii）転移性子宮頸癌、及び（iv）結腸直腸癌の治療を含む。

【0122】

転移性乳癌の治療では、本明細書に提供されるとおりのプロドラッグが局所進行性・転移性乳癌患者に対して治療有効量で投与され、ここで患者は、アントラサイクリン系及び/又はタキサン系化学療法薬による2つ以下の前治療歴（非奏功）を有する。

【0123】

50

白金抵抗性卵巣癌の治療については、本明細書に提供されるとおりのプロドラッグが、局所進行性又は転移性卵巣癌患者に対して治療有効量で投与され、ここで患者は、白金療法中に腫瘍増殖を示している。特定の一実施形態において、患者は進行しない間欠期を6ヶ月未満しか有しなかった。例えば、転移性白金抵抗性卵巣癌の動物モデル並びに臨床第1相試験における例示的化合物4アームPEG-GLY-Irinno-20Kの優れた抗腫瘍活性について記載する実施例3を参照のこと。例示的プロドラッグの効力は、動物モデル及び予備的な第1相の双方の結果において明らかに親化合物より優れていた。さらに、それ以前に抗癌療法を受けたことのある患者の治療における4アームPEG-GLY-Irinno-20Kの効果的な性質から、シスプラチンなどの従来の抗腫瘍剤と比べたときの本明細書に記載されるプロドラッグの驚くべき利点が示される。

10

【0124】

さらに別の手法において、本明細書に提供されるとおりのプロドラッグ（例えば、実施例1のものなど）は、局所進行性結腸直腸癌を有する対象に対して投与され、ここで1つ又は複数の結腸直腸腫瘍はK-Ras癌遺伝子変異を有し（K-Ras変異型）、従って腫瘍がセツキシマブなどのEGFR阻害薬に反応しない。対象は、1回の5-FUを含む前治療が奏功しなかった対象であり、またイリノテカン未治療でもある。

【0125】

さらに別の態様において、プロドラッグは、単回投与で生体内においてメトロノミック投薬プロファイルを実現する。例えば、例示的プロドラッグの化合物Iを投与したときのイリノテカンの活性代謝産物SN-38に対する患者の曝露を示す図1を参照のこと。見て分かるとおり、週1回又は21日に1回の承認されたイリノテカン投薬レジメンによると、SN-38の血漿中濃度は、次の用量を投与するまでの時間が経つ間に低くなるか、又は存在しなくなるが（すなわち、検出不能となるが）、一方、本プロドラッグの投与は、イリノテカンの連続静脈内注入について予想される曝露プロファイルと同様のSN-38に対する持続的曝露を実現するのに有効であり、さらにそれが僅か3週間に1回の投薬で実現される。

20

【0126】

転移性結腸直腸癌患者におけるイリノテカンのメトロノミック投薬の例示的薬物動態学及び薬力学が、例えば、Allegrini, G., et al., British Journal of Cancer (2008), 98, 1312-1319に記載されている。イリノテカンの例示的メトロノミック用量は、調査によれば、連続静脈内注入による投与で1日1.4 mg/m²、1日2.8 mg/m²、及び1日4.6 mg/m²であった。様々な用量レベルのイリノテカン、SN-38、及びSN-38グルクロニドについて結果としてもたらされた血漿中濃度の測定値は、検出レベルより高く維持された。例えば、SN-38血漿中濃度は、最小用量では63日目に至るまで1 ng/mlに維持され、一方より高い用量では、SN-38の血漿中濃度は63日間の投薬期間にわたり約2~4 ng/mLの範囲であった。同様に、イリノテカンに関して、投薬スケジュールにわたる血漿中濃度は、最小用量については約100 ng/ml~約250 ng/mlの範囲であり、より高い用量については63日間の観察期間にわたり約10 ng/ml~約500 ng/mlの範囲であった。いずれの場合も、メトロノミック投薬スケジュールについて認められた血漿中濃度は、経時的に非常に連続的で安定しており、時間経過のなかで治療レベルを下回ることにはなかった。これは、投薬直後から抗癌薬又はその活性代謝産物の血漿中濃度が経時的に徐々に低下し、最終的に検出レベル未満に下がる従来の投薬とは対照的である。

30

40

【0127】

ある場合には、プロドラッグは、生体内投与時、所望の薬力学的効果を実現する所望の濃度時間プロファイルを提供し、ここでその所望の薬力学的効果は、活性部分の公知の（又は理解されている、若しくは一般に認められている）薬力学的効果とは異なる。例えば、プロドラッグはイリノテカンのプロドラッグであり、その所望の薬力学的効果は血管新生阻害であり、公知の薬力学的効果はトポイソメラーゼ阻害である。或いは、プロドラッ

50

グはドセタキセルのプロドラッグ形態であり、その所望の薬力学的効果は血管新生阻害であり、公知の薬力学的効果は微小管阻害である。

【0128】

任意の具体的なプロドラッグの治療上有効な投薬量は、コンジュゲートごと、患者ごとに異なるであろうとともに、患者の状態、用いられる特定の活性薬剤の活性、癌のタイプ、及び送達経路などの要因に依存し得る。

【0129】

カンプトテシン系の活性薬剤については、約0.5～約100mgカンプトテシン/kg体重、好ましくは約10.0～約60mg/kgの投薬量が好ましい。他の薬学的に活性な薬剤と併用して投与される場合、さらに少量のプロドラッグであっても治療上有効であり得る。イリノテカンのプロドラッグの投与については、イリノテカンの投薬量は典型的には約50mg/m²～約350mg/m²の範囲である。

10

【0130】

治療方法は、単一のプロドラッグによる単剤治療と、並びに本明細書に記載されるとおりのプロドラッグの治療有効量を第2の抗癌剤と併せて投与することとの双方を包含することが意図される。例えば、カンプトテシン系のプロドラッグは、米国特許第6,403,569号明細書に記載されるとおり、5-フルオロウラシル及びフォリン酸と組み合わせて投与される。

【0131】

本発明のプロドラッグは、1日に1回若しくは数回、好ましくは1日1回以下、又は週1回以下投与され得る。例示的な投薬レジメンとしては、治療量のプロドラッグの7日に1回、又は14日に1回、又は21日に1回、又は28日に1回の投薬が挙げられる。治療期間は1ヶ月～数年の期間にわたり継続され得る。例えば、治療コースは、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、4ヶ月、5ヶ月、又は6ヶ月、又はさらに長期間に及び得る。各用量は、個々の投薬量単位か、若しくはいくつかのより少量の投薬量単位の形態の単回用量により投与すること、又は分割した投薬量を特定の間隔を置いて頻回投与することにより投与することもできる。

20

【0132】

本発明は、その特定の好ましい具体的な実施形態に関連して記載されているが、上記の記載並びに以下の実施例は例示を目的としており、本発明の範囲を限定する意図はないことが理解されるべきである。本発明の範囲内の他の態様、利点及び変更は、本発明が関係する技術分野の当業者には明らかであろう。

30

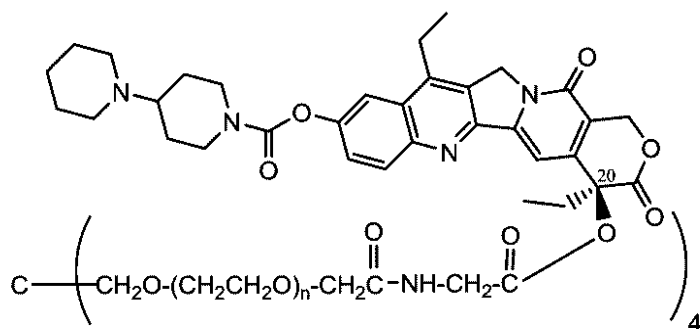
【実施例】

【0133】

実施例1

ペンタエリスリトリル-4アーム-(PEG-1-メチレン-2オキソ-ビニルアミノアセテート連結イリノテカン)-20K(「4アームPEG-GLY-IrinO-20K、又は化合物I」)の合成

【化8】



40

【0134】

50

4 アー ム P E G - G L Y - I r i n o - 2 0 K (化 合 物 I) の 合 成 に つ い て は、 既 に 記 載 が あ る。 例 え ば、 本 出 願 人 の 米 国 特 許 出 願 公 開 第 2 0 0 5 - 0 1 1 2 0 8 8 号 明 細 書 の 実 施 例 1 を 参 照 の こ と。

【 0 1 3 5 】

実施例 2

進行期癌患者における第 I 相臨床試験

第 1 相用量漸増試験では、前治療が奏功しなかったか、又はそうした患者に対する標準的な治療が存在しなかった 4 4 人の進行固形腫瘍患者において、化合物 I の単剤治療の安全性、薬物動態及び抗腫瘍活性を評価した。患者は、以下のとおり化合物 I の 9 0 分注入を受けた：3 週間にわたり週 1 回、第 4 週目はなし ($n = 3 2$) ; q 1 4 日すなわち 2 週間毎 ($n = 6$) ; 及び q 2 1 日すなわち 3 週間毎 ($n = 6$)。腫瘍の反応は、R E C I S T (固形がんの効果判定規準 (R e s p o n s e E v a l u a t i o n C r i t e r i a i n S o l i d T u m o r s)) の規準に従い評価した。

【 0 1 3 6 】

週 1 回の投与スケジュールにおける用量は $5 8 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 2 3 0 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲とした (週 1 回 \times 3 Q 4 週)。2 週間毎の投与スケジュール (Q 1 4 日) 及び 3 週間毎の投与スケジュール (Q 2 1 日) では、用量は $1 4 5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 1 7 0 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲とした。腫瘍退縮、抗腫瘍活性又は長期疾患安定化が、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、膀胱癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、副腎皮質癌、食道癌、上顎洞癌及びホジキンリンパ腫を含む広範囲の癌タイプにおいて認められた。第 1 及び第 2 の投与スケジュールにおいて認められた臨床的に有意な副作用は、下痢及び好中球減少症であり、下痢は化合物 I に関する用量制限毒性であった。3 週間毎 (Q 2 1 日) の投与スケジュールでは、重大な下痢及び好中球減少症は認められなかった。

【 0 1 3 7 】

【 表 1 】

表1

化合物I、週1回 \times 3 Q4週の結果

任意のコースで認められた薬物関連毒性

用量 レベル mg/m^2	参加 人数	コース数中央値 (範囲)	下痢 G3	下痢 G4	好中球減少症 G3	好中球減少症 G4
58	3	2 (2-6)	0	0	0	0
115	6	5+ (1-6)	1	0	1	0
145	6	1 (0.33-4)	2	0	3	0
173	14	2.5 (0.67-6)	7	0	3	0
230	3	0.87 (0.33-1.87)	3	0	1	0
合計	32		13	0	8	0

- 各プロトコルにつき用量漸増を続け、最終的に $230 \text{ mg}/\text{m}^2$ の MTD (最大耐容量) に達した。この用量で 3 人の患者全てが用量制限因子となる G3 下痢を有した。
- 従って $173 \text{ mg}/\text{m}^2$ のより低用量のコホートを拡大したところ、G3 下痢の遅延が認められ (14 人中 7 人の患者) 次に低いコホートの拡大が必要となった。
- $145 \text{ mg}/\text{m}^2$ の次の低用量コホートでは、6 人中 2 人の患者についてコース 1 において G3 下痢及び G3 好中球減少症が合併した。従って、次に低用量のコホートをさらに評価した。
- $115 \text{ mg}/\text{m}^2$ の次の低用量コホートでは、止瀉薬の服薬ノンコンプライアンスと同時に起きた 1 人の患者の G3 下痢は、用量制限とは見なさなかった。この 1 人の患者を除き、 $115 \text{ mg}/\text{m}^2$ の用量には十分な耐容性が示され、ひいては週 1 回 \times 3 q4 週スケジュールについての RP2D と認定した。

10

20

30

40

50

【 0 1 3 8 】

週 1 回 × 3 q 4 週では、MTD / RP 2 D は $115 \text{ mg} / \text{m}^2$ であり、毒性は制御可能であった。32人中13人の患者において確認された視覚障害（飛蚊症）は一過性で自己限定性であった。

【 0 1 3 9 】

【 表 2 】

表2

化合物I、週1回 Q14日の結果

任意のコースで認められた薬物関連毒性

用量 レベル mg/m^3	参加 人数	コース数中央値 (範囲)	下痢 G3	下痢 G4	好中球減少症 G3	好中球減少症 G4
145	3	4 (3-7)	3	0	0	1
170	3	4 (3-7)	1	0	1	0
195	3	3 (2-4)	0	0	0	0
220	1	3	0	0	0	0

－ 2人の患者がG2脱毛症を有した

－ 1人の患者が、投薬に関連する一過性の自己限定性視覚障害(飛蚊症)を有した

【 0 1 4 0 】

【 表 3 】

表 3

化合物I、週 1 回 Q21 日の結果－継続中

任意のサイクルで認められた薬物関連毒性

用量 レベル mg/m^3	参加 人数	コース数中央値 (範囲)	下痢 G3	下痢 G4	好中球減少症 G3	好中球減少症 G4
145	3	2 (1-4)	0	0	0	0
170	3	3.7 (2-6)	0	0	0	0
195	3	継続中	0	0	0	0
220	3	継続中	0	0	0	1
245	3	継続中	1	0	0	0

－ 1人の患者が、投薬に関連する一過性の自己限定性視覚障害(飛蚊症)を有した

【 0 1 4 1 】

持続的 SN - 38 曝露及び半減期：化合物 I、イリノテカン、活性代謝産物 SN 38 及び SN 38 - グルクロニドの時系列血漿中濃度を LC - MS / MS により複数の時間点で定量した。各患者について、Monolix v 2.3 を用いて実行される 2 コンパートメント指数誤差母集団 PK モデルで予測されるとおりの濃度 - 時間プロファイルにより化合物 I 投与後の SN 38 AUC を推定した。患者特定の用量 / スケジュール / 投与回数のイリノテカン投与した後の SN 38 AUC を、イリノテカン投与についての母集団 PK モデルを用いて予測した (Xie, R., et al., JCO. 2002: 20 (15), 3293 - 33 - 1)。

【 0 1 4 2 】

10

20

30

40

50

化合物 I は、第 1 相試験で長時間の薬物動態を示した。具体的には、化合物 I の投与により累積 S N 3 8 曝露量の増加が生じ、イリノテカンに関してこれまでに報告されている曝露量より最高で数倍（4.4 倍）高かった。トポイソメラーゼ I 阻害薬の S N 3 8 は、イリノテカンの活性代謝産物である。化合物 I の投与後、S N - 3 8 の半減期は 50 日と長く、結果として投与間の血漿中 S N 3 8 濃度がイリノテカンで可能なものと比べて大幅に長く持続される。

【 0 1 4 3 】

【 表 4 】

表 4

薬物及び投薬レジメンによる SN-38 CL_{tot}

薬物	用量、 mg/m ²	スケジュール	累積用量	AUC (0-4000)	CL= 用量/AUC
イリノテカン	350	q 3 週	2800	4508	0.621
イリノテカン	125	週 1 回×4	2000	3220	0.621
化合物 I	50	週 1 回×3	750	5227	0.143
化合物 I	200	q 3 週	1600	10842	0.148

10

20

【 0 1 4 4 】

血漿中 S N 3 8 C m a x 値及び A U C 値は線形的に増加した。S N 3 8 C L 及び V 1 パラメータの患者間変動は約 40% ~ 約 60% の範囲で、イリノテカン投与後の S N 3 8 について報告されたものと同様であった（X i e , R . , e t a l . , J C O . 2 0 0 2 : 2 0 (1 5) ; 3 2 9 3 - 3 3 0 1 ）。

【 0 1 4 5 】

化合物 I の投与後の S N - 3 8 C L_{t o t} は、イリノテカンと比較して 4 倍低かった。3 週間に 1 回投与したときでも、S N - 3 8 C P - T プロファイルは持続注入により実現したものと同様に見える。

30

【 0 1 4 6 】

イリノテカン（C a m p t o s a r（登録商標））の投与に対する化合物 I の投与後の活性代謝産物 S N - 3 8 の持続的曝露を実証する図 1 を参照のこと。C a m p t o s a r（登録商標）は、化合物 I と比べて急速に消失する - 血漿中濃度は投与後約 7 日（1 週間）で検出レベル未満に下がる。対照的に、化合物 I の投与は、各投与コース全体を通じて治療上有効なレベルの S N - 3 8 に対する曝露の延長を実現し、S N - 3 8 の血漿中濃度が検出レベル未満に下がることは一度も - 投与後 21 日目（3 週間目）に計測したときでさえ - 認められなかった。化合物 I の投与時、週 1 回 × 3 q 4 週スケジュールの第 4 週目（投与なし）においてさえ、持続的な血漿中 S N 3 8 濃度が実現される。概して、化合物 I の投与時、S N - 3 8 の血漿中濃度は約 0.5 ng / mL より高く維持されたように見える。これは、投与後 21 日目であってもである！ 累積 S N 3 8 曝露量は、等価な用量及びスケジュールで投与したイリノテカンについての予測値より約 2 倍高かった（平均 1.6、S D 0.8、最小値 0.6、最大値 4.4）。化合物 I の投与時、S N - 3 8 の有効半減期は約 50 日と計算されたが、対照的に、C a m p t o s a r（登録商標）の投与により実現された S N - 3 8 の半減期は、47 時間と報告されている。

40

【 0 1 4 7 】

図 1 は、C a m p t o s a r（登録商標）の活性代謝産物が投与後比較的急速に消失する（本質的に投与後 7 日間以内に検出限界未満まで下がる）のに対し、化合物 I の活性代謝産物の血漿中濃度は、治療期間にわたって検出可能なレベル、さらには治療レベルに - 少なくとも投与後 21 日目まで - 維持されることを顕著に示している。見て分かるとおり

50

、化合物Ⅰの活性代謝産物は約50日の半減期を有すると決定されたが、一方、Camptosar（登録商標）の活性代謝産物の半減期は約47時間と決定された。

【0148】

【表5】

表5
半減期

パラメータ	分析物	奏功患者における 母集団推定	奏功患者において
$T_{1/2\lambda_z}$ (日)	化合物Ⅰ	7.4 日	6.8-8.3 日
	イリノテカン	24.8 日	19.2-34.1 日
	SN-38	49.1 日	14.4 - 98.3 日

10

【0149】

2つの化合物間の半減期及び持続血漿中濃度の差は著しいものであり、抗癌剤としての化合物Ⅰの驚くべき予期せぬ明白な優位性の実証された。

【0150】

抗腫瘍活性

この研究は安全性を評価するために設計したが、驚くことに、相当数の患者が腫瘍増殖の停止又は腫瘍サイズの後退（退縮）を示すことにより治療に好適に反応し、ここで抗癌剤の前治療は奏功していない。以下の表6を参照のこと。

20

【0151】

【表 6】

表6

第1相試験における部分的反応を含む有意な抗腫瘍活性及び他の高バイオマーカー活性

PR＝部分的退縮

腫瘍	用量、 mg/m ² —— 投薬 スケジュール	抗腫瘍活性	反応までの コース数	進行が認められた 過去の薬剤
卵巣癌	145 —— q14 日	PR: RECIST ↓ 48% ↓ CA-125 1900 U/ml →150 U/ml	2	治験薬、ドセタキセル、 カルボプラチン、タモキシ フェン、パクリタキセル、 シスプラチン
乳癌 (トリプルネガティブ)	170 —— q21 日	PR: RECIST ↓ 41%	2	ペバシズマブ、Doxil®、 ドセタキセル、 シスプラチン、ゲムシタ ビン、ドキソルビシン、シクロ ホスファミド
子宮頸癌	173 —— x3 q4 週	PR: RECIST ↓ 53%	2	シスプラチン、ゲムシタ ビン、ペグアスパラガーゼ (臨床試験段階)
上顎洞癌 (神経内分泌)	170 —— q 14 日	PR: RECIST ↓ 35% 及び RECIST ↓ 45%	2 4	なし
膀胱癌 (小細胞の特徴を 有する移行細胞)	145 —— q 14 日	PR: RECIST ↓ 35% 及び RECIST ↓ 53%	2 4	シスプラチン、ゲムシタビン、 パクリタキセル
小細胞肺癌	58 —— x3 q4 週	PR: RECIST ↓ 56%	2	治験薬、ゲムシタビン、 トポテカン、カルボプラチン、 エトポシド、シスプラチン
非小細胞肺癌	145 —— x3 q4 週	PR: RECIST ↓ 52%	1	ペメトレキセド、ドセタキセ ル、カルボプラチン

10

20

30

【0152】

本研究の全ての投与スケジュールにおいて有意な抗腫瘍活性が認められ、試験における合計44人の患者(16%)のうち7人において部分的反応が認められた。全ての投与スケジュールの合計44人の患者のうち、13人の患者が抗腫瘍活性を示した。7人の患者、すなわち16%が、部分的反応(RECISTによる30%より大きい腫瘍退縮)を有し、及び6人の患者、すなわち12%が、抗腫瘍活性の他のエビデンス(RECISTによる15%より大きい30%より小さい腫瘍退縮、又は有意なバイオマーカーエビデンス)を有した。乳癌及び卵巣癌を含む多くの腫瘍設定において抗腫瘍活性のエビデンスが繰り返し認められた。

40

【0153】

【表 7】

表 7
第 1 相試験におけるバイオマーカー活性

腫瘍	用量、 mg/m ² ―― 投薬 スケジュール	抗腫瘍活性	反応までの コース数	進行が認められた 過去の薬剤
乳癌(トリプルネガ ティブ)	145 ―― q 14 日	CT スキャン ↓ 20%	2	ドキシソルビン、シクロホス ファミド、XRT、治験薬、カペ シタビン+ベバシズマブ
乳癌(トリプルネガ ティブ)	170 ―― q 14 日	↓ CA 27.29 837 U/ml → 383 U/ml	2	ドセタキセル、シスプラチ ン、ゲムシタビン、ドキシソ ルビン、 シクロホスファミド、XRT、オ キサリプラチン
卵巣癌	173 ―― x3 q4 週	↓ CA-125 2558 U/ml → 518 U/ml	0.6	シスプラチン、ゲムシタビ ン、カルボプラチン、パクリタ キセル
食道癌	58 ―― x3 q4 週	↓ CEA 36 ng/ml → 14 ng/ml PET スキャン 反応	2	シスプラチン、カルボプラチ ン、パクリタキセル、 5-FU
ホジキン病	115 ―― x3 q4 週	CT スキャン↓ 14% ↓ LDH	2	イホスファミド、カルボプラチ ン、エトポシド、トポテカン、 パクリタキセル、ドキシソルビ シン、ダカルバジン、ブレオ マイシン、ビンブラスチン、 プロカルバジン、 プレドニゾン

10

20

30

【 0 1 5 4 】

実施例 3

白金抵抗性卵巣癌における非臨床及び第 1 相臨床抗腫瘍活性

この試験は、転移性白金抵抗性卵巣癌における 4 アーム PEG - GLY - Irin -
20 K (化合物 I) の非臨床及び臨床抗腫瘍活性を調べるために行われた。

【 0 1 5 5 】

非臨床プロトコル：シスプラチンに対して最小限の反応しか示さない A 2 7 8 0 卵巣癌
腫瘍を有するマウスに、50、100、又は 150 mg / kg の 3 通りの週 1 回用量で化
合物 I 又はイリノテカンを投与した。マウスにおける腫瘍増殖遅延 (TGD) に基づく抗
腫瘍効力、並びにマウス及びヒトにおける奏効率を評価した。

40

【 0 1 5 6 】

具体的には、A 2 7 8 0 腫瘍細胞をインビトロで増殖し、18 ~ 26 g の 9 ~ 10 週齢
雌ヌードマウス (nu / nu、Harlan) に細胞懸濁液として皮下移植した。腫瘍容
積が平均 146 mm³ に達したとき、マウス (n = 10 / 治療) を無作為に治療群に分け
、イリノテカン若しくは化合物 I の 3 回の週 1 回静脈注射、又はシスプラチン若しくはカ
ルボプラチンの 3 回の週 1 回腹腔内投与により治療した。

【 0 1 5 7 】

週に 2 回、動物の体重を測定してモニタし、腫瘍容積をエンドポイント (2000 mm³
又は 60 日) に達するまで計測した。腫瘍増殖遅延及び奏効率又は部分的退縮若しくは

50

完全退縮（PR若しくはCR）に基づき抗腫瘍効力を評価した。PRでは、腫瘍容積は、3回の連続した計測について1日目の容積の50%未満であり、且つそれらの3回の計測のうちの1回以上について 14 mm^3 以上であるものとした。CRでは、腫瘍容積は、3回の連続した計測について 14 mm^3 未満であるものとした。終了時にCR反応のあった動物を、さらに腫瘍のない生存マウス（TFS）と分類した。スチューデントt検定を実施して統計的有意性を計算した（ $p < 0.05$ ）。

【0158】

臨床プロトコル：化合物Iの第1相試験において、5人の卵巢癌患者が週1回×3 q 4w、q 14d及びq 21dレジメンに参加した。測定可能な疾患を有する患者について、腫瘍反応をRECIST 1.0を使用して1サイクルおきに評価した。

10

【0159】

具体的には、非盲検用量漸増多施設第1相試験において、前治療が奏功しなかった腫瘍を有する進行固形腫瘍患者が参加した。試験には合計72人の患者が参加し、そのうち5人が卵巢癌を有した。患者は、週1回×3、4週間毎（qw×3 q 4w）、14日毎（q 14d）、又は21日毎（q 21d）のいずれかのスケジュールでNKTR-102の90分注入を受けた。安全性、薬物動態及び抗腫瘍活性のエビデンスについて患者を評価した（RESIST 1.0ガイドライン）。

【0160】

結果

マウス：反応の概要を、図3として提供される表に提供する。対照腫瘍は、中央値14日で 2000 mm^3 のエンドポイントまで急激且つ一様に成長した。50、100、及び 150 mg/kg で投与したイリノテカン、TGDがそれぞれ12日、15日、及び16日となり、最も高用量において1例の部分的退縮（PR）があった。化合物Iは、イリノテカン等価用量で投与したとき、TGDがそれぞれ33日、32日、及び34日となり、各群において100%の退縮奏効率（PR+CR）であった。化合物Iの用量増加はCR反応例の増加と関係していた（それぞれ、5例、8例、及び9例のCR）。化合物Iは、全ての試験用量において等価なイリノテカン用量より優れていたとともに、最も低用量の化合物Iが、最も高いイリノテカン用量より優れていた。

20

【0161】

要約すれば、化合物Iは、A2780卵巢癌腫瘍モデルにおいて、全ての用量における100%の奏効率及びPRに対するCRの用量依存性の増加を含め、イリノテカンと比較して優れた活性を示す。図2を参照のこと。対照腫瘍は中央値14日で 2000 mm^3 のエンドポイントまで成長し、60日間の試験に対して達成された最大可能腫瘍増殖遅延は46日（329%）であった。シスプラチン及びカルボプラチンは不活性であった。さらに、化合物Iは十分な耐容性が示され、一方イリノテカンは、投与直後に急性効果（振戦、機能低下、失調、起毛、便量増加）をもたらした。

30

【0162】

ヒト：第1相臨床試験では、5人の患者のうち2人について腫瘍反応を評価することができた。それらの2人の患者のうち、 145 mg/m^2 q 14（第6ライン）を投与された一方の患者は、未確定の部分的退縮（標的病変部における37%の縮小）を有したが、確認前に試験から離脱し、週1回レジメンで 172.5 mg/m^2 を投与されたもう一方の患者は、標的病変部の21%の縮小を含む混合反応を有した。

40

【0163】

前述の結果は、イリノテカンのみならず、他の形態の癌治療薬、すなわちシスプラチン及びカルボプラチンと比較しても、例示的プロドラッグの4アームPEG-GLY-Irinovo-20K（化合物I）の性質が優れていることを示すものである。非臨床データはその結果が顕著であり、本明細書に提供される化合物及び方法の驚くべき効力及び耐容性を実証している。

【0164】

上記の記載に提供される教示の利益を有する、本開示に関わる技術分野の当業者には、

50

多くの変更及び他の実施形態が想起されるであろう。従って、本開示は開示される具体的な実施形態に限定されず、変更及び他の実施形態が本明細書の教示の範囲内に含まれることが意図されるものと理解されるべきである。本明細書では特定の用語が用いられているが、それらは一般的且つ説明的な意味で用いられるに過ぎず、限定を目的としたものではない。

【 図 1 】

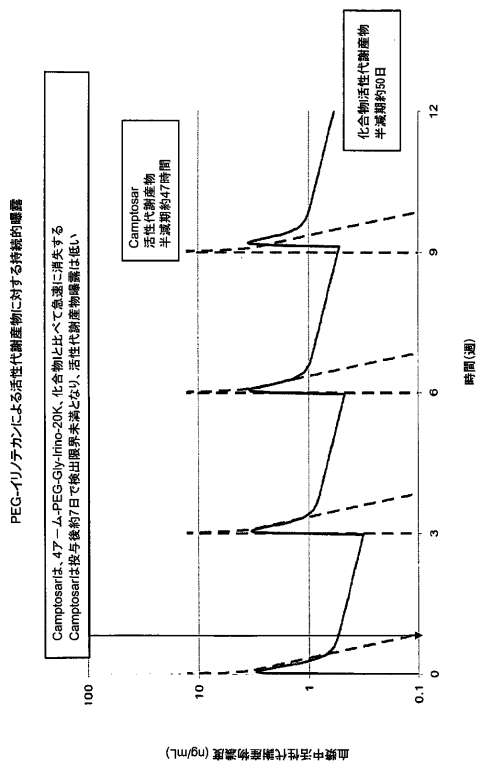


図 1

【 図 2 】

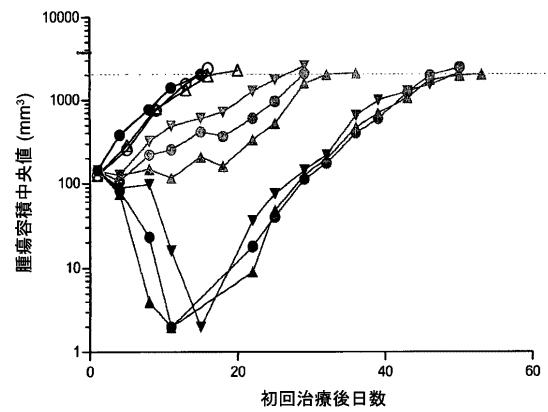


図 2

【図 3】

群	治癒レジメン			中央値 TTE	T-C	TGD (%)	遅延		統計的有意性				
	薬剤	mg/kg	スケジュール 経 膣				PR	CR	TFS	対 群1	対 群2	対 群3	対 群4
1	NT	---	- -	14	---	---	0	0	0	---	---	---	---
2	イリノタカン	50	I q7dx3 V	30	16	113	0	0	0	---	---	---	---
3	イリノタカン	100	I q7dx3 V	29	15	103	0	0	0	---	---	---	---
4	イリノタカン	150	I q7dx3 V	26	12	82	1	0	0	---	---	---	---
5	化合物	50	I q7dx3 V	49	34	242	5	5	3	---	---	---	---
6	化合物	100	I q7dx3 V	46	32	225	2	8	1	---	---	---	---
7	化合物	150	I q7dx3 V	48	33	235	1	9	3	---	---	---	---
8	シスプラチン	10	I q7dx3 P	15	1	7	0	0	0	NS	---	---	---
9	カルボプラチン	100	I q7dx3 P	17	3	21	0	0	0	NS	---	---	---

図 3

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2009/005284

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K47/48 A61P35/00

According to international Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K A61P

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

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

EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, FSTA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	LALLOO A ET AL: "Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of a novel in situ forming poly(ethylene glycol)-based hydrogel for the controlled delivery of the camptothecins" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 112, no. 3, 30 May 2006 (2006-05-30), pages 333-342, XP05449030 ISSN: 0168-3659 [retrieved on 2006-05-30] abstract page 334, left-hand column, paragraphs 3; page 340, right-hand column, last paragraph ----- -/-	1-26

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document 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.

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 December 2009

Date of mailing of the international search report

23/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Baumgärtner, Heike

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/005284

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>QIU B ET AL: "A hydrogel prepared by in situ cross-linking of a thiol-containing poly(ethylene glycol)-based copolymer: a new biomaterial for protein drug delivery" BIOMATERIALS, ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS BV., BARKING, GB, vol. 24, no. 1, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 11-18, XP004390615 ISSN: 0142-9612 page 18, left-hand column, last paragraph</p>	1-26
X	<p>ALLEGRI NI G ET AL: "A pharmacokinetic and pharmacodynamic study on metronomic irinotecan in metastatic colorectal cancer patients" BRITISH JOURNAL OF CANCER, NATURE PUBLISHING GROUP, LONDON, GB, vol. 98, no. 8, 1 April 2008 (2008-04-01), pages 1312-1319, XP009126849 ISSN: 0007-0920 [retrieved on 2008-03-25] abstract</p>	1-26
X	<p>DE VOS F Y F L ET AL: "Endothelial cell effects of cytotoxics: balance between desired and unwanted effects" CANCER TREATMENT REVIEWS, SAUNDERS, US, vol. 30, no. 6, 1 October 2004 (2004-10-01), pages 495-513, XP004621330 ISSN: 0305-7372 abstract page 507, left-hand column, last paragraph</p>	1-26
X	<p>CN 101 199 857 A (UNIV CHINA PHARMA [CN]) 18 June 2008 (2008-06-18) abstract</p>	1-26
X	<p>US 2007/197575 A1 (ZHAO HONG [US] ET AL ZHAO HONG [US] ET AL) 23 August 2007 (2007-08-23) abstract</p>	1-26
X	<p>WO 2007/098091 A2 (NOVACEA INC [US]; CURD JOHN G [US]; KEANA JOHN F W [US]; LALANI ALSHAD) 30 August 2007 (2007-08-30) claims 1-3</p>	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2009/005284

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 101199857	A	18-06-2008	NONE	
US 2007197575	A1	23-08-2007	AU 2007297042 A1	20-03-2008
			CA 2662920 A1	20-03-2008
			EP 2073809 A2	01-07-2009
			KR 20090059117 A	10-06-2009
			WO 2008033643 A2	20-03-2008
WO 2007098091	A2	30-08-2007	CA 2642717 A1	30-08-2007
			CN 101421282 A	29-04-2009
			EP 1989212 A2	12-11-2008
			JP 2009527480 T	30-07-2009
			US 2008305075 A1	11-12-2008

フロントページの続き

(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, SM, 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, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, 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, PE, 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 エルドン, マイケル エー.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94062, レッドウッド シティ, オーク ノール
ドライブ 3323

(72)発明者 ハライト, シーバニー エス.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94555, フレモント, ユーカリプタス テラス 34
342

(72)発明者 パーカー, タムラ エル.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 95616, デイビス, 5ティーエイチ ストリート 1
021

Fターム(参考) 4C076 AA95 BB11 BB13 BB15 BB16 CC27 CC42 EE23 EE59 FF31
4C086 AA01 AA02 CB22 FA06 MA01 MA04 NA13 NA15 ZB26 ZC20