

(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2020-523354

(P2020-523354A)

(43) 公表日 令和2年8月6日(2020.8.6)

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/4184
A 61 P 35/00
A 61 P 15/00
A 61 P 43/00
A 61 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 084
4 C 086
4 C 206

1 2 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-568645 (P2019-568645)	(71) 出願人	599108792 ユーローセルティーク エス. エイ. ルクセンブルグ国 エル-2350 ルク センブルグ、リュ ジャン ピレ、1
(86) (22) 出願日	平成30年6月13日 (2018.6.13)	(74) 代理人	100108453 弁理士 村山 靖彦
(85) 翻訳文提出日	令和2年1月21日 (2020.1.21)	(74) 代理人	100110364 弁理士 実広 信哉
(86) 國際出願番号	PCT/EP2018/065662	(74) 代理人	100133400 弁理士 阿部 達彦
(87) 國際公開番号	W02018/229130	(72) 発明者	トマス・ヨーク・メーリング スイス・CH-4052・バーゼル・ゼー フォーゲルシュトラーセ・30
(87) 國際公開日	平成30年12月20日 (2018.12.20)	F ターム(参考)	4C084 AA19 MA02 NA05 ZA81 ZB26 ZC75
(31) 優先権主張番号	1709406.1		
(32) 優先日	平成29年6月13日 (2017.6.13)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	英國(GB)		

(54) 【発明の名称】 TNBCを処置するための化合物

(57) 【要約】

乳癌を包含する固体腫瘍の有病率に鑑みて、新たな有効な化学療法処置の必要がある。その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の処置への使用のため、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が提供される。

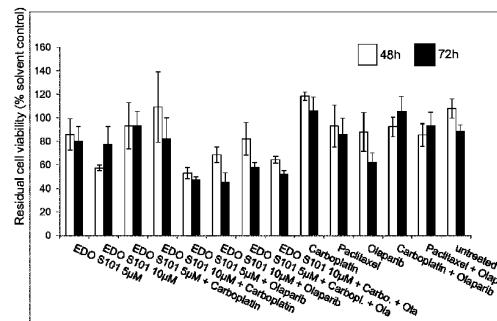


Figure 1b

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

T N B C が：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および／または T N B C が B R C A - 1 野生型である、
その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌 (T N B C) の処置への使用のため、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 2】

T N B C サブタイプが B L 1 である、請求項 1 に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 3】

T N B C サブタイプが B R C A - 1 野生型である、請求項 1 または 2 に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 4】

T N B C が再燃性および／または不応性である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 5】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が 1 つ以上のさらなる薬剤（単数または複数）との組み合わせで用いられる、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 6】

さらなる薬剤（単数または複数）が P A R P 阻害剤を含む、請求項 5 に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 7】

P A R P 阻害剤がオラパリブである、請求項 6 に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 8】

さらなる薬剤（単数または複数）が D N A 修復阻害剤を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 9】

さらなる薬剤（単数または複数）が D D R 阻害剤を含む、請求項 5 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 10】

チノスタムスチンおよびさらなる薬剤（単数または複数）が同時的に、順次に、または別々に投与される、請求項 5 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 11】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が、0 . 3 m g / m² から 3 0 0 m g / m² 患者体表面積、または 6 0 から 1 5 0 m g / m² 患者体表面積、または 8 0 から 1 0 0 m g / m² 患者体表面積の用量レベルで、その必要がある患者に静脈投与される、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 12】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が、2 8 日の処置サイクルの第 1 、 8 、および 1 5 日にまたは 2 8 日の処置サイクルの第 1 および 1 5 日に、その必要がある患者に静脈投与される、請求項 1 ~ 1 1 のいずれか 1 項に記載の T N B C の処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項 13】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が、6 0 分の輸液時間；または 4 5

10

20

30

40

50

分の輸液時間；または30分の輸液時間に渡って、その必要がある患者に静脈投与される、請求項1～12のいずれか1項に記載のTNBCの処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項14】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が、 80 mg/m^2 から 100 mg/m^2 患者体表面積の用量レベルで、28日の処置サイクルの第1および15日に、60分の輸液時間に渡って、その必要がある患者に静脈投与される、請求項1～13のいずれか1項に記載のTNBCの処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項15】

患者がチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩および放射線療法によって処置される、請求項1～14のいずれか1項に記載のTNBCの処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項16】

前記放射線療法処置が、連続5～10日間の1から5Gy、好ましくは連続5～10日間の2Gyのドーズで、その必要がある患者に与えられる、請求項15に記載のTNBCの処置への使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩。

【請求項17】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩とDNA修復阻害剤またはDDR阻害剤から選択されるさらなる薬剤（単数または複数）とを含む組み合わせ。

【請求項18】

式Iの化合物およびさらなる薬剤（単数または複数）のモル比が：1：2000から2000：1；1：100から1：2000；1：500から1：1000；1：500から1：900から選択される、請求項17に記載の組み合わせ。

【請求項19】

医薬的に許容される担体と請求項17～18のいずれか1項に記載の組み合わせとを含む医薬組成物。

【請求項20】

TNBCを処置するための説明書と一緒にになったチノスタムスチンもしくはその医薬的に許容される塩を含むキット、または請求項17～19のいずれか1項に記載の組み合わせと任意に患者を処置するための説明書とを含むキット。

【請求項21】

医薬としての使用のための、請求項17～18のいずれか1項に記載の組み合わせ、請求項19に記載の組成物、または請求項20に記載のキット。

【請求項22】

その必要がある患者の癌、好ましくはTNBCの処置への使用のための、請求項17～18のいずれか1項に記載の組み合わせ、請求項19に記載の組成物、または請求項20に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌、特にトリプルネガティブ乳癌（TNBC）を処置する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

癌は最も生命を脅かす疾患の1つである。癌は、体の一部の細胞がコントロール不能な成長を経験する状態である。アメリカ癌協会からの最新のデータに従うと、2017年にはUSAにおいて癌の169万の新たなケースがあるであろうということが見込まれる。癌は米国における死亡の二番目の最大の原因（心臓疾患のみに次ぐ二番目）であり、2017年には601,000人超の生命を奪うであろう。事実、癌を発生する平均生涯リスクは米国人男性では40.8%、米国人女性では37.5%であるということが見込まれ

10

20

30

40

50

る。ゆえに、米国において、癌は重大な公衆衛生の負担をなしており、大きなコストにあたる。癌の型と癌を発生する集団の相対的割合とは遺伝的素因および食事などの多くの異なる因子に依存して変わるが、これらの数字は他所の世界中のほとんどの国において反映される。

【0003】

数十年に渡って、外科手術、化学療法、および放射線は種々の癌について確立された処置であった。通常は、患者はそれらの疾患の型および程度に依存してこれらの処置の組み合わせを受ける。だが、外科処置（すなわち患部組織の除去）が不可能であるときには、化学療法が癌患者のための最も重要なオプションである。外科手術は、場合によっては、例えば乳部、結腸、および皮膚のある種の部位に位置する腫瘍を除去することに有効であるものの、それは、背骨などの他の部分に位置する腫瘍の処置にも、血液および造血組織（例えば骨髄）の癌を包含する播種性血液癌の処置にも用いられない。かかる癌は多発性骨髄腫、リンパ腫、および白血病を包含する。放射線治療にはイオン化放射線に対する生体組織の暴露が関わり、暴露された細胞に死または損傷を引き起こす。放射線治療の副作用は急性かつ一時的であり得るが、他のものは不可逆的であり得る。化学療法には細胞複製または細胞代謝の遮断が関わる。これは最も多くの場合には乳、肺、および精巣癌の処置に用いられる。化学療法の無効の主な原因の1つは癌細胞による薬剤抵抗性の発生であり、疾患の再発またはさらには死に至り得る深刻な問題である。それゆえに、より有効な癌処置が必要とされている。

10

【0004】

固体腫瘍は、囊胞または液体部分を通常は含有しない組織の異常な集塊である。固体腫瘍は良性（癌ではない）または悪性（癌）であり得る。異なる型の固体腫瘍はそれらを形成する細胞の型から名付けられる。固体腫瘍の例は癌腫および肉腫である。世界中で生起する4つの最も普通の癌は、全て固体腫瘍、つまり肺、乳、腸、および前立腺癌である。これらの4つの固体腫瘍癌は世界中で診断される全ての癌の大体10分の4を占める。

20

【0005】

国立癌研究所に従うと、2017年のUSにおいては、乳癌（女性のみ）の252,170の新たなケースとそれが原因の40,610人の死とが見込まれた。

【0006】

乳癌はUS女性の最も普通の非皮膚系の癌であり、2016年には61,000ケースのインサイチュ疾患および246,660ケースの浸潤性疾患が見込まれる。それゆえに、乳癌と診断される6人の女性のうち1人よりも少数が疾患で死ぬ。比較して、2017年には、約71,280人の米国人女性が肺癌で死ぬということが見込まれる。男性は乳癌のケースおよび乳癌死の1%を占める。

30

【0007】

乳癌は癌の1つの形態ではなく、癌の多くの異なるサブタイプからなる。一般的に、乳癌のこれらのサブタイプは、3つの受容体：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、およびヒト上皮成長因子受容体2（HER2）の存在（または欠如）に基づいて診断される。乳癌の大体10～20%はエストロゲンおよびプロゲステロン（prosegrerone）受容体両方について試験陰性であり、HER2遺伝子増幅を有し、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）として公知である。TNBCは他の型の乳癌よりも侵攻的である傾向があり、それは転移または再発することがより蓋然的である。

40

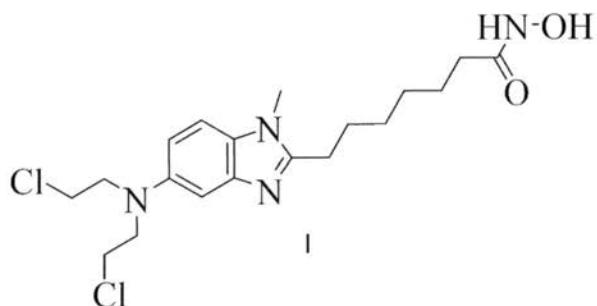
【0008】

乳癌を包含する固体腫瘍の有病率に鑑みて、新たな有効な化学療法処置の必要がある。

【0009】

特許文献1では、下の式Iの化合物が開示されている。これは、HDACによって制御される経路を強力に阻害するファースト・イン・クラスの二機能性アルキル化・HDAC融合分子である。

【化1】



10

【0010】

生物学的アッセイは、式Iの化合物がHDAC酵素を強力に阻害するということを示した(9nMというHDAC1のIC₅₀)。式Iの化合物はチノスタムスチンというINNを有し、当分野においてはEDO-S101としてもまた公知である。これはAK-DAC(ファースト・イン・クラスのアルキル化デアセチラーゼ分子)であり、これは、前臨床研究においては、同時に癌細胞内のDNA鎖へのアクセスを改善すること、それらを切断すること、および損傷修復をブロックすることが示されている。

【先行技術文献】

【特許文献】

20

【0011】

【特許文献1】国際公開第2010/085377号パンフレット

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0012】

本発明の第1の態様では、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の処置への使用のための、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が提供され；

TNBCは基底細胞様1(BL1)サブタイプから選択され；および／または

TNBCはBRCA-1野生型である。

30

【0013】

驚くべきことに、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩はTNBCの処置に特に有効であるということが見出され、活性データはこの化合物に対する強い感受性を示した。それゆえに、TNBCの新たな有効な処置の必要は本発明によって満たされる。

【0014】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の処置への単剤療法としての使用のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が提供される。任意に：

TNBCは：基底細胞様1(BL1)サブタイプから選択され；および／または

TNBCはBRCA-1野生型である。

40

【0015】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の処置のための医薬の製造のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の使用が提供され：

TNBCは：基底細胞様1(BL1)サブタイプから選択され；および／または

TNBCはBRCA-1野生型である。

【0016】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌(TNBC)の処置のための医薬の製造のための、単剤療法としてのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。任意に：

50

T N B C は：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および / または
T N B C は B R C A - 1 野生型である。

【 0 0 1 7 】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌 (T N B C) を処置する方法が提供され、有効量のチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を前記患者に投与することを含み：

T N B C は：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および / または
T N B C は B R C A - 1 野生型である。

【 0 0 1 8 】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌 (T N B C) を処置する方法が提供され、有効量のチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を単剤療法として前記患者に投与することを含む。任意に：

T N B C は：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および / または
T N B C は B R C A - 1 野生型である。

【 0 0 1 9 】

本発明のさらなる態様においては、その必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌 (T N B C) を処置するための説明書と一緒にになったチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を含むキットが提供され：

T N B C は：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および / または
T N B C は B R C A - 1 野生型である。

【 0 0 2 0 】

本発明のさらなる態様においては、単剤療法としてその必要がある患者のトリプルネガティブ乳癌 (T N B C) を処置するための説明書と一緒にになったチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を含むキットが提供される。任意に：

T N B C は：基底細胞様 1 (B L 1) サブタイプから選択され；および / または
T N B C は B R C A - 1 野生型である。

【 0 0 2 1 】

さらなる態様において、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、1つ以上のさらなる薬剤（单数または複数）との組み合わせで投与され得る。さらなる薬剤（单数または複数）は D N A 修復阻害剤であり得る。さらなる薬剤（单数または複数）は D N A 損傷応答 (D D R) 阻害剤であり得る。さらなる薬剤は P A R P 阻害剤であり得る。P A R P 阻害剤はオラパリブであり得る。

【 0 0 2 2 】

さらなる薬剤はカルボプラチニンであり得る。

【 0 0 2 3 】

組み合わせで用いられるときに、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩およびさらなる薬剤（单数または複数）は同時的に、順次に、または別々に投与され得る。ある実施形態において、薬剤は同時的に投与される。さらなる実施形態において、薬剤は順次に投与される。その上のさらなる実施形態において、薬剤は別々に投与される。

【 0 0 2 4 】

さらなる態様においては、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩と D N A 修復阻害剤、 D D R 阻害剤、 P A R P 阻害剤、またはオラパリブから選択されるさらなる薬剤（单数または複数）とを含む組み合わせが提供される。

【 0 0 2 5 】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩と D N A 修復阻害剤、 D D R 阻害剤、 P A R P 阻害剤、またはオラパリブから選択されるさらなる薬剤（单数または複数）との組み合わせは、 T N B C などの癌の処置に特に有効であることが発見された。そのため、それらは癌のより有効な処置を発見するという問題に対処するための取り組みにおいて高度に有望である。

【 0 0 2 6 】

10

20

30

40

50

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩およびさらなる薬剤（単数または複数）は、同時的に、順次に、または別々に投与され得る。ある実施形態において、薬剤は同時に投与される。さらなる実施形態において、薬剤は順次に投与される。その上のさらなる実施形態において、薬剤は別々に投与される。

【0027】

さらなる態様においては、医薬的に許容される担体と本発明に従う組み合わせとを含む医薬組成物が提供される。

【0028】

さらなる態様においては、本発明に従う組み合わせと任意に患者を処置するための説明書とを含むキットが提供される。

【0029】

さらなる態様においては、医薬としての使用のための本発明に従う組み合わせが提供される。

【0030】

さらなる態様においては、癌の処置への使用のための本発明に従う組み合わせが提供される。

【0031】

さらなる態様においては、癌の処置のための医薬の製造のための、本発明に従う組み合わせの使用が提供される。

【0032】

さらなる態様においては、その必要がある患者の癌を処置する方法が提供され、本発明に従う組み合わせを投与することを含む。

【0033】

次の特徴は本発明の全ての態様に該当する。

癌はTNBCであり得る。

TNBCサブタイプはBL1であり得る。

TNBCサブタイプはBRC A - 1 野生型であり得る。

TNBCは再燃性および/または不応性であり得る。

TNBCはプラチナ抵抗性であり得る。

TNBCはBRC A - 1 野生型であり得る。

癌は再燃性および/または不応性であり得る。

癌は限局性であり得る。

癌は転移性であり得る。

癌は進行してい得る。

癌は少なくとも1ラインの標準治療の後に進行してい得る。

1つ以上のさらなる薬剤（単数または複数）は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩との組み合わせで投与され得る。

組み合わせは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩およびさらなる薬剤（単数または複数）であり得る。

さらなる薬剤はカルボプラチニンであり得る。

さらなる薬剤（単数または複数）はDNA修復阻害剤であり得る。

さらなる薬剤（単数または複数）はDDR阻害剤であり得る。

さらなる薬剤（単数または複数）はPARP阻害剤であり得る。

PARP阻害剤はオラパリブであり得る。

さらなる薬剤はカルボプラチニンおよびPARP阻害剤であり得る。

DNA修復阻害剤、DDR阻害剤、PARP阻害剤、オラパリブはカルボプラチニンと組み合わせられ得る。

さらなる薬剤はカルボプラチニンおよびオラパリブであり得る。

【図面の簡単な説明】

【0034】

10

20

30

40

50

【図1a】図1aは、処置を始める前の48h後のHCC1143p13スフェロイドを示している。

【図1b】図1bは、単独のならびにカルボプラチンおよび/またはオラパリブとの組み合わせのEDO-S101について、48hおよび72h後の、HCC1143p13スフェロイドモデルの残存細胞生存能(%溶媒コントロール)を示している。

【発明を実施するための形態】

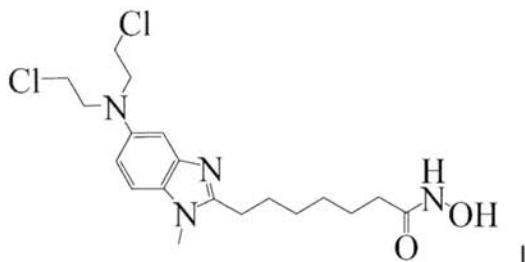
【0035】

本願においてはいくつも一般的な用語および言い回しが用いられ、これらは次の通り解釈されるべきである。

【0036】

式Iの化合物はチノスタムスチンというINNを有し、当分野においてはEDO-S101としてもまた公知である。IUPAC名称は7-(5-(ビス(2-クロロエチル)アミノ)-1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)-N-ヒドロキシヘプタンアミドである。

【化2】



10

20

【0037】

「患者」は、ヒト、非ヒト哺乳動物（例えばイヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ、および同類）、および非哺乳動物（例えば鳥および同類）を包含する。

【0038】

「医薬的に許容される塩」は、上で定義されている通り、医薬的に許容されかつ所望の薬理学的活性を持っている本発明の化合物の塩を意味する。かかる塩は、無機酸によってまたは有機酸によって形成される酸付加塩を包含する。医薬的に許容される塩は塩基付加塩をもまた包含し、これらは、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応することができるときに形成され得る。一般的には、例えば、かかる塩は、これらの化合物の遊離の酸または塩基形態を化学量論量の適宜の塩基または酸と水中もしくは有機溶媒中または2つの混合物中で反応させることによって調製される。一般的には、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、またはアセトニトリルのような非水系媒体が好ましい。酸付加塩の例は、例えば塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸などの鉱酸付加塩、ならびに例えば酢酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸、シュウ酸、コハク酸、酒石酸、サリチル酸、トシリ酸、乳酸、ナフタレンスルホン酸(naphthalenesulphonae)、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、およびp-トルエンスルホン酸などの有機酸付加塩を包含する。アルカリ付加塩の例は、例えばナトリウム、カリウム、カルシウム、およびアンモニウム塩などの無機塩、ならびに例えばエチレンジアミン、エタノールアミン、N,N-ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン、および塩基性アミノ酸塩などの有機アルカリ塩を包含する。

30

40

【0039】

本発明において、チノスタムスチンの医薬的に許容される塩は、好ましくは、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、重硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸、クエン酸、メ

50

タンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、グルタミン酸、グルクロン酸、グルタル酸、リンゴ酸、マレイン酸、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、トシリ酸、マンデル酸、サリチル酸、乳酸、p-トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、または酢酸塩であり得る。

【0040】

驚くべきことに、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は驚くべき有効性を固形腫瘍に示すということが発見された。特に、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩はTNBCの処置に有用であるということが発見された。

【0041】

乳癌は癌の1つの形態ではなく、癌の多くの異なるサブタイプである。一般的に、乳癌のこれらのサブタイプは、3つの受容体：エストロゲン受容体、プロゲステロン受容体、およびヒト上皮成長因子受容体2（HER2）の存在（または欠如）に基づいて診断される。乳癌の大体10～20%はエストロゲンおよびプロゲステロン受容体両方について試験陰性であり、HER2遺伝子増幅を有し、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）として公知である。

【0042】

これらの受容体の非存在は、癌が、タモキシフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾールおよびフルペストラントを包含するホルモン療法に応答することが非蓋然的であるということを意味する）。トリプルネガティブ乳癌は、HER2を標的化する医薬、例えばトラスツズマブまたはラパチニブに応答することもまた非蓋然的である。

【0043】

トリプルネガティブ乳癌は、他の型の乳癌よりも侵攻的である傾向もまたあり、転移または再発することがより蓋然的である。トリプルネガティブ乳癌では、5年生存率もまたより低い傾向がある。例えば、乳癌の全てのステージの50,000人超の女性の2007年の研究は、他の型の乳癌の女性の93%に対して、トリプルネガティブ乳癌の女性の77%が少なくとも5年生存するということを発見した。2007年に発表された1,600人超の女性の別の研究は、トリプルネガティブ乳癌の女性は死のより高いリスクを診断の5年以内に有するが、その期間後には有さないということを発見した。

【0044】

トリプルネガティブ乳癌は他の型の乳癌よりも高グレードである傾向があり、多くの場合に、それらの外見および成長パターンからグレード3のスコアである。

【0045】

トリプルネガティブ乳癌は不均一な疾患にあたり、遺伝子発現分析は別個のサブタイプを同定しており、それぞれ独特の生物学を呈する：基底細胞様（基底細胞様1（BL1）および基底細胞様2（BL2）サブグループを包含する）、間葉系（M）、および管腔細胞型アンドロゲン受容体（LAR）サブタイプ（レーマン（Lehmann）ら、トリプルネガティブ乳癌分子サブタイプの改良点：ネオアジュvant化学療法選択における意義（Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neo adjuvant Chemotherapy Selection）；PLOS1；2016年，<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0157368>）。

【0046】

BL1サブタイプは、細胞増殖およびDNA損傷応答に関わる遺伝子の高いレベルを発現する。BL1サブタイプにつながる細胞株は、HCC1143（BRCA-1野生型）およびHCC1937（BRCA-1陰性）を包含する。

【0047】

TNBCの有病率および現行の治療に対する抵抗性に鑑みて、新たな有効な化学療法処置の必要がある。

【0048】

驚くべきことに、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩はTNBC基底細胞様1（BL1）サブグループの処置に有効であるということが示された。さらに、チノスタ

10

20

30

40

50

ムスチンまたは医薬的に許容される塩は B R C A - 1 野生型乳癌の処置に有効であるということが示された。

【 0 0 4 9 】

チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩は、単剤療法として T N B C の処置に有効であることもまた初めて示された。

【 0 0 5 0 】

患者に投与されるチノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩の治療上有効な量は、いずれかの医学的処置に適用可能な妥当なベネフィット / リスク比で、処置される対象に本発明に従う治療効果を授ける量である。治療効果は客観的（すなわち、何らかの試験またはマーカーによって測定可能）または主観的（すなわち、対象が効果の指摘を与えるか、それを感ずる）であり得る。本発明に従うチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の有効量は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が $0.3 \text{ mg} / \text{m}^2$ から $300 \text{ mg} / \text{m}^2$ 患者体表面積または $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ から $150 \text{ mg} / \text{m}^2$ 患者体表面積の用量範囲で包含されるものであると思われる。好ましい実施形態において、用量範囲は $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ から $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ 患者体表面積である。

10

【 0 0 5 1 】

いずれかの具体的な患者についての特定の治療上有効なドーズレベルは、障害の重症度；使用される特定の化合物の活性；使用される特定の組成物；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食事；使用される特定の化合物の投与の時間、投与経路、および排泄速度；処置の継続時間；使用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時的に用いられる薬剤；ならびに医学分野において周知の同類の因子を包含する種々の因子に依存するであろう。

20

【 0 0 5 2 】

「転移性癌」。癌は体内に広がる能力を有する。癌細胞は近傍の正常組織に移動することによって局所的に広がり得る。癌は近傍のリンパ節、組織、または器官まで領域的にもまた広がり得る。ゆえに、癌は体の遠隔の一部まで広がり得る。これが起こるときには、これは転移性癌（ステージ I V 癌としてもまた公知）と呼ばれ、癌細胞が体の他の一部に広がるプロセスは転移と呼ばれる。それゆえに、転移においては、癌細胞はそれらが最初に形成されたところ（原発癌）から抜け出し、血液またはリンパ系を通って進み、体の他の一部において新たな腫瘍（転移性腫瘍）を形成する。

30

【 0 0 5 3 】

転移性癌細胞は、癌が発見される場所の細胞ではなく原発癌のもののような特徴を有する。これは医師が癌が転移性であるかどうかを見分けることを可能にする。転移性癌は原発癌と同じ名称を与えられる。例えば、肺まで広がった乳癌は肺癌ではなく転移性乳癌と呼ばれる。これは肺癌としてではなくステージ I V 乳癌として処置される。

【 0 0 5 4 】

転移性 T N B C は、体の新たな位置に転移したトリプルネガティブ乳癌を言う。癌はステージ I V の T N B C として処置される。

【 0 0 5 5 】

「進行した癌」は、治癒可能ではないが処置には応答する癌である。それは寿命を延ばすので、疾患を指向した治療はなお非常に重要である。末期癌では、治療は疾患の進行性が原因で生存をあまり延ばし得ず、緩和ケアが主な処置オプションである。

40

【 0 0 5 6 】

本発明に従う「単剤療法」は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩が単剤として単独で投与されるということを意味する。すなわち、それはさらなる薬剤（単数または複数）との組み合わせでは投与されない。かかる薬剤の例は、プロテアソーム阻害剤、グルココルチコイド、および / またはチロシンキナーゼ阻害剤を包含する（が、これらに限定されない）。しかしながら、チノスタムスチン単剤療法は放射線療法を包含し得る。

【 0 0 5 7 】

50

「DNA修復阻害剤」および「DNA損傷応答（DDR）阻害剤」は細胞修復／応答経路を標的化し、癌治療の有望な治療手段である。例はポリ（ADP-リボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤のクラスであり、オラパリブを包含する。

【0058】

本発明の実施形態において、チノスタムスチンはさらなる薬剤（単数または複数）との組み合わせで投与される。これらの薬剤はDNA修復阻害剤、DDR阻害剤、PARP阻害剤、オラパリブ、および／またはカルボプラチニンを包含し得る。実施形態において、組み合わせはプロテアソーム阻害剤、グルココルチコイド、および／またはチロシンキナーゼ阻害剤を除外し得る。

【0059】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の投与形態の好適な例は、限定なしに、経口、外用、非経口、舌下、直腸、膣内、眼内、および鼻腔内を包含する。非経口投与は、皮下注射、静脈、筋肉内、胸骨内注射、または輸液技術を包含する。好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、非経口的に、最も好ましくは静脈投与される。

【0060】

「BRCA-1野生型」。BRCA-1は17番染色体上に発見される遺伝子である。BRCA-1は腫瘍抑制蛋白質を産生するヒト遺伝子である。これらの蛋白質は、損傷したDNAを修復することを助け、ゆえに、各細胞の遺伝子材料の安定性を保証することに役割を演ずる。これらの遺伝子のどれかが変異または異常化しており、そのため、その蛋白質産物が正しく作られないかまたは機能しないときには、DNA損傷は適切に修復され得ない。結果として、細胞は癌に至り得る追加の遺伝子異常を発生することがより蓋然的である。BRCA-1の特定の遺伝した変異はとりわけ女性の乳および卵巣癌のリスクを増大させるが、それらはいくつかの追加の型の癌の増大したリスクともまた結びつけられている。BRCA-1の遺伝した変異を有する人々は、これらの変異を有さない人々よりも若年で乳および卵巣癌を発生する傾向がある。

【0061】

有害なBRCA-1変異は個人の母親または父親から遺伝し得る。遺伝子の変異を保有する親の各子供は、変異が遺伝する50%の確率（または2分の1の確率）を有する。BRCA-1の変異の効果は、個人の遺伝子の第2のコピーが正常であるときでさえも見られる。

【0062】

対照的に、変異していないBRCA-1遺伝子を有する個人は、「野生型の」すなわち変異していない遺伝子を有する。BRCA-1野生型は、変異していないBRCA-1遺伝子を有する患者を意味する。

【0063】

乳癌を発生する女性の生涯リスクは、彼女にBRCA-1の有害な変異が遺伝している場合には多大に増大する。一般集団の女性の約12%はそれらの一生のいつかに乳癌を発生するであろう。対照的に、最近の大型研究は、有害なBRCA-1変異が遺伝している女性の約72%が80の年齢までに乳癌を発生するということを見込んでいる。一般集団からの女性のように、有害なBRCA-1変異のものは、乳癌診断後の数年で反対側の（対側）乳房に新たな原発癌を発生する高いリスクをもまた有する。最初の乳癌診断の20年後までに、有害なBRCA-1変異が遺伝している女性の約40%がそれらの別の乳房に癌を発生するということが見込まれている。そのため、変異したBRCA-1遺伝子を有する患者は、癌になる増大したリスクを保有する。

【0064】

同時に、BRCA-1遺伝子上の変異の存在はBRCA-1変異体腫瘍のDNA修復経路を限定し、プラチナ剤のようなDNA損傷薬剤を包含するある種の治療に対してこれらの腫瘍をより敏感にする。それゆえに、BRCA-1野生型である患者はより悪い予後およびアウトカムを有し得る。

10

20

30

40

50

【0065】

好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、その必要がある患者への $0.3\text{ mg}/\text{m}^2$ から $300\text{ mg}/\text{m}^2$ 患者体表面積の用量レベルで、その必要がある患者に静脈投与される。

【0066】

好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、その必要がある患者への $60\text{ mg}/\text{m}^2$ から $150\text{ mg}/\text{m}^2$ 患者体表面積の用量レベルで、その必要がある患者に静脈投与される。

【0067】

好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、その必要がある患者への $80\text{ mg}/\text{m}^2$ から $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 患者体表面積の用量レベルで、その必要がある患者に静脈投与される。 10

【0068】

本発明の実施形態においては、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は、好ましくは、28日の処置サイクルの第1、8、および15日にまたは28日の処置サイクルの第1および15日に、その必要がある患者に投与され得るということが発見された。

【0069】

好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、28日の処置サイクルの第1および15日に投与される。 20

【0070】

本発明の実施形態においては、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は、好ましくは60分の輸液時間；または45分の輸液時間；または30分の輸液時間に渡って、その必要がある患者に投与され得るということが発見された。

【0071】

好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は60分の輸液時間に渡って投与される。

【0072】

好ましい実施形態においては、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩は、 $80\text{ mg}/\text{m}^2$ から $100\text{ mg}/\text{m}^2$ 患者体表面積の用量レベルで、28日の処置サイクルの第1および15日に、60分の輸液時間に渡って、その必要がある患者に投与される。 30

【0073】

本発明の実施形態においては、説明書と一緒にになったチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬を含むキットが提供される。

【0074】

説明書は、処置されようとする固形腫瘍の状態；患者の年齢、体重、全体的な健康、性別、および食事；使用される特定の化合物の投与の時間、投与経路、および排泄速度；処置の継続時間；使用される特定の化合物と組み合わせてまたは同時的に用いられる薬剤；ならびに医学分野において周知の同類の因子などの変数に従って、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を投与することを指導し得る。 40

【0075】

本発明のさらなる実施形態において、前記処置の必要がある患者は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩による固形腫瘍（単数または複数）の処置と共に（それに先行して、その間に、またはその後にを包含する）、放射線療法を与えられる。本発明の実施形態において、患者は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩および放射線療法によって処置される。好ましくは、患者は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩による処置に先行して放射線療法処置を与えられる。放射線療法は、連続5～10日間の1から5Gy、好ましくは連続5～10日間の2Gyのドーズで与えられ得る。

【0076】

本発明のさらなる実施形態において、前記処置の必要がある患者は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩による固形腫瘍の処置に先行してまたはその後に、放射線療法を与えられる。好ましくは、患者は、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩による処置に先行して、放射線療法処置を与えられる。放射線療法は、連続5～10日間の1から5Gy、好ましくは連続5～10日間の2Gyのドーズで与えられ得る。

【0077】

経口投与を意図されるときに、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は、固体または液体形態であり得る。ここで、半固体、半液体、懸濁液、およびゲル形態は、本明細書において固体または液体どちらかとして見なされる形態のうちに包含される。

10

【0078】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は、製薬分野において周知の方法論を用いて投与のために調製され得る。好適な医薬製剤および担体の例はE.W.マーチン(Martin)による「レミントンの製薬科学(Remington's Pharmaceutical Sciences)」に記載されている。

【0079】

経口投与のための固体組成物としては、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩は、粉末、顆粒、圧縮錠剤、丸薬、カプセル、チューブインガム、ウェハース、または同類の形態に製剤され得る。かかる固体組成物は典型的には1つ以上の不活性な希釈剤または担体を含有する。糖、ポリアルコール、可溶性ポリマー、塩、および脂質などの、担体または希釈剤として普通に用いられるいずれかの不活性な賦形剤は本発明の組成物に用いられ得る。使用され得る糖およびポリアルコールは、限定なしに、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトールを包含する。ポリオキシエチレン、ポロキサマー、ポリビニルピロリドン、およびデキストランは、使用され得る可溶性ポリマーの例示である。有用な塩は、限定なしに、塩化ナトリウム、塩化マグネシウム、および塩化カルシウムを包含する。使用され得る脂質は、限定なしに、脂肪酸、グリセロール脂肪酸エステル、糖脂質、およびリン脂質を包含する。

20

【0080】

加えて、次の1つ以上が存在し得る：結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、またはゼラチン；賦形剤、例えばデンブン、ラクトース、またはデキストリン、崩壊剤、例えばアルギン酸、アルギン酸ナトリウム、コーンスターーチ、および同類；潤滑剤、例えばステアリン酸マグネシウム；滑剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味料、例えばスクロースまたはサッカリン；香料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジフレーバー；および着色料。

30

【0081】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の組成物がカプセル(例えばゼラチンカプセル)の形態であるときには、それは上の型の材料に加えて液体担体、例えばポリエチレングリコール、シクロデキストリン、または脂肪油を含有し得る。

40

【0082】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の組成物は、液体、例えばエリキシル、シロップ、溶液、エマルション、または懸濁液の形態であり得る。液体は経口投与にとってまたは注射による送達にとって有用であり得る。経口投与を意図されるときには、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の組成物は、甘味料、保存料、色素/着色料、およびフレーバーエンハンサーの1つ以上を含み得る。注射による投与のためのチノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩の組成物では、界面活性剤、保存料、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝剤、安定化剤、および等張化剤の1つ以上もまた含まれ得る。

【0083】

好みしい投与経路は非経口投与であり、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈、皮下、鼻腔内、

50

硬膜外、鼻腔内、脳内、心室内、髄腔内、腔内、または経皮を包含するが、これらに限定されない。好ましい投与モードは医者の裁量に任せられ、部分的には、医学的状態の部位（例えば癌の部位）に依存するであろう。より好ましい実施形態においては、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は静脈投与される。

【0084】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬の液体形態は、溶液、懸濁液、または他の同類の形態であり得、次の1つ以上をもまた包含し得る：無菌の希釈剤、例えば注射用の水、食塩水溶液、好ましくは生理食塩水、リングル液、等張塩化ナトリウム、不揮発性油、例えば合成モノもしくはジグリセリド(diglyceride)、ポリエチレングリコール、グリセリン、または他の溶媒；抗細菌剤、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；および張度の調整のための薬剤、例えば塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口の組み合わせまたは組成物は、ガラス、プラスチック、または他の材料から作られたアンプル、ディスポーザブルシリンジ、またはマルチドーズバイアル中に封入され得る。生理食塩水は好ましいアジュvantである。

10

【0085】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩あるいはそれを含む医薬は、いずれかの便利な経路によって、例えば輸液またはボーラス注射によって、上皮または皮膚粘膜層からの吸収によって、好ましくはボーラスによって投与され得る。

【0086】

チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩を含む組成物の例は国際公開第2013/040286号に開示されている。

20

【0087】

本発明は、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩およびDNA修復阻害剤の組み合わせを包摂する。

【0088】

本発明は、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩およびDNA損傷応答(DDR)阻害剤の組み合わせを包摂する。

30

【0089】

本発明は、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩およびPARP阻害剤の組み合わせを包摂する。

【0090】

PARP阻害剤はオラパリブであり得る。

【0091】

本発明は、チノスタムスチンまたは医薬的に許容される塩およびカルボプラチニンの組み合わせを包摂する。さらに、カルボプラチニンはDNA修復阻害剤、DDR阻害剤、PARP阻害剤、またはオラパリブと併せて投与され得る。

30

【0092】

本発明の組み合わせの1つの実施形態において、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩およびさらなる薬剤（単数または複数）は、同時的、順次、または別々の投与のために適合させられる。好ましくは、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩およびさらなる薬剤（単数または複数）は同時的の投与のために適合させられる。

40

【0093】

本発明の組み合わせにおけるさらなる薬剤対チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩のモル比は、典型的には1:2000から2000:1である。好ましくは、前記組み合わせにおけるカルボプラチニン対チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩のモル比は1:2000から1:100であり、より好ましくは、前記組み合わせにおけるカルボプラチニン対チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩のモル比は1:1000から1:500であり、最も好ましくは、それは1:900から1:500、例えば1:900、1:800、1:700、1:600、または1:500である。

【0094】

50

さらなる薬剤はDNA修復阻害剤、DDR阻害剤、PARP阻害剤、オラパリブ、またはカルボプラチニンであり得る。

【0095】

驚くべきことに、チノスタムスチンまたはその医薬的に許容される塩とさらなる薬剤とを含む組み合わせは相乗的な組み合わせであるということが発見された。換言すると、組み合わせの力価はCalculusynソフトウェア(biosoft, ファーガソン, MO, USA)によって測定された。これはチョウ・タレイ法(チョウ(Chou)ら, アドバンシズ・イン・エンザイム・レギュレーション(Advances in Enzyme Regulation), 第2巻, p. 27-55(1984年))に基づき、これは次の解釈によって併用係数(CI)を計算する:

CI > 1 : アンタゴニスト効果、CI = 1: 相加的効果、およびCI < 1 : 相乗的効果。

【0096】

本発明は次の限定しない例の考慮によってさらに理解され得る。

【実施例】

【0097】

次の実施例では、チノスタムスチンはEDO-S101と言われる。

【0098】

EDO-S101は国際公開第2010/085377号の実施例6に記載されている通り調製され得る。

【0099】

実施例1 - トリプルネガティブ乳癌スフェロイドモデルにおけるEDO-S101の活性

材料および方法

スフェロイドモデルを用いて、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)細胞株において単独および組み合わせのEDO-S101の活性を評価した。

【0100】

EDO-S101およびコントロール化合物

- ・ EDO-S101はEDOムンディファーマによって提供され、国際公開第2010/085377号の実施例6に記載されている通り合成された。
- ・ カルボプラチニンはシグマから購入した。
- ・ パクリタキセルはシグマから購入した。
- ・ オラパリブはシグマから購入した。

【0101】

試験系

多細胞スフェロイドを形成するSpherotechのTNBC細胞株を表1に示されている細胞株から調製した。

【0102】

【表1】

細胞株	スフェロイド形成	原発部位*	組織学#	分子サブタイプ	TNBCサブタイプ	BRCA-1状態
HCC1143	+	PT	IDC	基底A	BL1	wt

表1

【0103】

個々の患者のインフォームドコンセントが与えられた後に、新鮮な原発トリプルネガティブ乳癌サンプルを得た。患者は、臨床診断後に、化学療法開始に先立ってリクルートした。

10

20

40

50

【0104】

ヘテロな腫瘍スフェロイドを個々の原発乳癌組織から調製した。酵素カクテル（ロシュ，ペンツベルク，ドイツ）を用いて腫瘍サンプルを機械的および酵素的に消化し、トリパンブルー排除試験を用いて細胞生存能を決定し、改変リキッドオーバーレイ法を用いて50,000の細胞密度でスフェロイドを播種した。標準的な条件における細胞培養による48h後に、処置を始める前に、上首尾なスフェロイド形成が写真によって記録された。

【0105】

単独のならびにカルボプラチニンおよび／またはPARP阻害剤オラパリブとの組み合わせのEDO-S101(5 μM、10 μM)によって、異なる時期(48、72h)に渡って、スフェロイドを処置した(表2)。溶媒コントロールおよび無処置(培地)コントロールと同じ培養条件において用いた。全ての薬剤の処置有効性を標準的なATPアッセイによって分析した。

【0106】

【表2】

単剤	濃度	溶媒 コントロール	組み合わせ治療
EDO-S101	5 μM	DMSO 0.25%	EDO 5 μM + カルボプラチニン
EDO-S101	10 μM	DMSO 0.5%	EDO 10 μM + カルボプラチニン
カルボプラチニン(C)	40.84 μg/ml	H2O 0.41%	EDO 5 μM + オラパリブ
パクリタキセル(P)	1.53 μg/ml	NaCl 0.03%	EDO 10 μM + オラパリブ
オラパリブ(Ola)	6.6 μg/ml	DMSO 0.07%	カルボプラチニン+オラパリブ
培地コントロール (無処置)	—	—	Epi + Cyclo + Paclitax

表2

【0107】

実験の結果は下の表3aおよび3bに示されている。結果はATPアッセイの結果に基づく処置あたり6回の繰り返しの平均である。

【0108】

10

20

30

【表3】

HCC1143, p13		
治療 T48h	平均細胞生存能*	SD #
EDO S101 5μM	85.75	13.19
EDO S101 10μM	57.43	2.28
EDO S101 5μM + カルボプラチニ	93.19	19.74
EDO S101 10μM + カルボプラチニ	109.25	30.02
EDO S101 5μM + オラパリブ	53.01	4.74
EDO S101 10μM + オラパリブ	68.52	6.38
EDO S101 5μM + Carbopl. + Ola	82.18	13.93
EDO S101 10μM + Carbo. + Ola	64.32	3.00
カルボプラチニ	118.28	16.51
パクリタキセル	92.95	8.18
オラパリブ	87.97	9.68
カルボプラチニ + オラパリブ	92.40	8.27
パクリタキセル + オラパリブ	85.29	2.44
無処置	107.92	2.82

表3a

10

20

30

40

【0109】

【表4】

HCC1143		
治療 T72h	平均細胞生存能*	SD #
EDO S101 5μM	79.99	12.71
EDO S101 10μM	77.09	15.36
EDO S101 5μM + カルボプラチニ	93.22	12.43
EDO S101 10μM + カルボプラチニ	82.25	17.83
EDO S101 5μM + オラパリブ	47.51	2.29
EDO S101 10μM + オラパリブ	45.22	8.11
EDO S101 5μM + Carbopl. + Ola	58.15	4.14
EDO S101 10μM + Carbo. + Ola	52.03	3.22
カルボプラチニ	105.88	8.38
パクリタキセル	85.59	12.72
オラパリブ	61.88	11.65
カルボプラチニ + オラパリブ	105.45	5.34
パクリタキセル + オラパリブ	93.17	11.77
無処置	88.55	11.14

表3b

【0110】

図1aは、播種の48h後の、および処置を始める前のHCC1143 p13スフェロイドを示している。図1bは、単独のならびにカルボプラチニおよび／またはオラパリブ

50

との組み合わせの E D O - S 1 0 1 による処置後の、48 h および 72 h 後の、H C C 1 1 4 3 p 1 3 スフェロイドモデルの残存細胞生存能（% 溶媒コントロール）を示している。H C C 1 1 4 3 細胞は B L 1 トリブルネガティブ乳癌サブタイプからである。

【 0 1 1 1 】

85 ~ 118 % の範囲であるコントロール薬剤のいずれか（カルボプラチニン、パクリタキセル、オラパリブ、またはそれらの組み合わせ）と比較して、48 h 後に、E D O - S 1 0 1 単独による処置（5 μm および 10 μm）は細胞生存能の最も向上した縮減を実証した（それぞれ 86 % および 57 % の残存細胞生存能）。10 μm の E D O - S 1 0 1 による処置では、H C C 1 1 4 3 細胞に対する細胞生存能活性の著しい縮減が判明した。細胞生存能の最も著しい縮減（53 % の残存細胞生存能）は、E D O - S 1 0 1 (5 μm) + O 1 a によって処置されたスフェロイドで観察された。10

【 0 1 1 2 】

負のコントロールと比較して、単剤療法としての E D O - S 1 0 1 (5 μM および 10 μM) による 72 h 処置後には、スフェロイド細胞生存能に対する向上した活性（それぞれ 80 % および 77 % の残存細胞生存能）が観察された。加えて、E D O - S 1 0 1 単剤療法はパクリタキセル、カルボプラチニン、C + O 1 a、または P + O 1 a による処置よりも有効であったが、O 1 a 単独よりも有効ではなかった（62 % の残存細胞生存能）。しかしながら、E D O - S 1 0 1 (5 μM および 10 μM) + O 1 a (それぞれ 45 % および 48 % の残存細胞生存能）は単剤療法としての O 1 a よりも改善した有効性を実証し、E D O - S 1 0 1 (5 μM および 10 μM) + O 1 a + C も同様であった（それぞれ 58 % および 52 % の残存細胞生存能）。ゆえに、パクリタキセル、カルボプラチニン、オラパリブ、またはそれらのいずれかの組み合わせに対して比較して、E D O - S 1 0 1 は H C C 1 1 4 3 細胞生存能に対する向上した有効性を実証した。20

【 0 1 1 3 】

図 1 a および 1 b は、E D O - S 1 0 1 単独が T N B C に対して活性を有するということを実証している。図は、E D O - S 1 0 1 が他の癌薬剤との組み合わせでもまた T N B C に対して活性を実証するということをもまた実証している。実施例において、これは：

- E D O - S 1 0 1 プラスプラチナ剤シスプラチニン；
- E D O - S 1 0 1 プラス P A R P 阻害剤オラパリブ；
- E D O - S 1 0 1 プラスシスプラチニンおよびオラパリブ、30

との関係で示されている。

【 0 1 1 4 】

E D O - S 1 0 1 は B L 1 サブタイプに活性を有することが示されている。

【 0 1 1 5 】

さらに、細胞株 H C C 1 1 4 3 から示されている通り、E D O - S 1 0 1 は B R C A - 1 野生型 T N B C に活性を有することが示されている。

【 0 1 1 6 】

実施例 3

進行した固体腫瘍の患者においてファースト・イン・クラスのアルキル化ヒストンデアセチラーゼ阻害（H D A C i）融合分子の E D O - S 1 0 1 の安全性、薬物動態、および有効性を調査するためのフェーズ 1 / 2 研究40

【 0 1 1 7 】

目的

フェーズ 1：少なくとも 1 ラインの標準治療の後に進行した固体腫瘍の患者において、単剤としての E D O - S 1 0 1 の安全性、耐容性、最大耐容ドーズ（M T D）、および推奨されるフェーズ 2 ドーズ（R P 2 D）を決定すること。

フェーズ 2：選択された腫瘍型における E D O - S 1 0 1 の有効性を評価すること。

【 0 1 1 8 】

【表5】

条件	介入	フェーズ
<u>フェーズ1：</u> 進行したまたは転移性の固体腫瘍	薬剤：EDO-S101	フェーズ1/2
<u>フェーズ2：</u> 小細胞肺癌（SCLC）		
軟部組織肉腫または非Kit型GIST		
トリプルネガティブ乳癌		
卵巣癌		

10

研究の型：介入

研究の設計：介入モデル：単群割付

マスキング：オープンラベル

一次的な目的：処置

【0119】

一次的なアウトカム尺度：

フェーズ1：最大投与ドーズ（MAD）までドーズ漸増：

20

- 最適輸液スケジュールにおける最大耐容ドーズを決定する。

フェーズ2：選択された固体腫瘍コホートにおける毒性および応答率の評価：

- 選ばれた固体腫瘍における推奨されるフェーズ2ドーズおよび最適輸液スケジュールを確認する。

- 選択された固体腫瘍における客観的応答率および臨床ベネフィット率を決定する。

【0120】

二次的なアウトカム尺度：

フェーズ1：MADまでドーズ漸増：

- EDO-S101の最大血漿中濃度（Cmax）を決定する

フェーズ2：選択された固体腫瘍コホートにおける毒性および応答率の評価：

30

- EDO-S101の選択されたスケジュールのRP2Dの安全性および耐容性を評価すること。

- 最適輸液スケジュールでRP2Dを受けた患者の進行が存在しない生存時間を決定すること。

- 選択された研究薬剤投与スケジュールでRP2Dを受けた患者の全般的な生存を決定すること。

- EDO-S101のトラフPKプロファイルを確立すること。

【0121】

見込まれる登録：158

【0122】

40

フェーズ1：

スケジュールA：EDO-S101, IV, 60mg/m²から150mg/m²まで
各28日サイクルの第1および15日

スケジュールB：EDO-S101, IV, 60mg/m²から150mg/m²まで
各28日サイクルの第1、8、および15日

【0123】

フェーズ2：

RP2Dおよび選択されたスケジュールを特定の型の固体腫瘍の患者でさらに調査する
：再燃性 / 不応性SCLC、軟部組織肉腫、非Kit型GIST、トリプルネガティブ乳
、および卵巣癌。

50

【0124】

詳細な説明：

E D O - S 1 0 1 | 実体、アルキル化剤、ベンダムスチンおよびヒストンデアセチラーゼ阻害剤 (H D A C i) 、ボリノスタットのファースト・イン・クラス融合分子。このフェーズ1 / 2研究では 固形腫瘍の患者を登録する。このフェーズ1 / 2研究では種々の進行した 固形腫瘍の患者を登録する。

【0125】

研究は2つのフェーズからなる：

フェーズ1：M A Dまでドーズ漸増

フェーズ2：選択された 固形腫瘍コホートにおける 毒性および応答率の評価

10

【0126】

研究は 単剤 E D O S 1 0 1 の オープンラベル の フェーズ1 / 2 試験として 設計される。研究の フェーズ1 部は、M A Dまでのドーズ漸増の間の 毒性を評価することによって 2つの投与スケジュールの M T D を定義するように 設計される。研究の フェーズ2 部は、 固形腫瘍の型に依存して 4または6ヶ月における O R R および C B R を評価するように 設計される。

【0127】

適格性

研究にとって 適格な年齢：18歳以上（成人、高齢者）

20

研究にとって 適格な性別：全て

健康なボランティアを受け入れ：しない

【0128】

基準

研究の フェーズ1 および フェーズ2 部の 選択基準：

1 . インフォームドコンセントに署名している。

2 . インフォームドコンセントに署名する際に患者 18才。

3 . 進行したまたは転移性の 固形腫瘍 の 診断。疾患は少なくとも 1ライン の 標準治療 の 後に 進行しているべきである。

4 . C N Sへの二次転移の患者は それらがある種の 基準を満たした場合には、 適格である。

30

5 . 評価可能な疾患；イメージングまたは情報腫瘍マーカーどちらかによって 測定可能。

6 . 少なくとも 3週または5半減期の短い方の、先の癌治療の中止。

7 . 米国東海岸癌臨床試験グループ (E C O G) パフォーマンスステータス 2。

8 . 好中球 1 , 5 0 0 μ L。

9 . 血小板 1 0 0 , 0 0 0 μ L。

10 . アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / アラニンアミノトランスフェラーゼ (A S T / A L T) 3 正常上限 (U L N)。肝臓関与のケースでは、A L T / A S T 5 \times U L N。

11 . 公知のジルベール症候群が原因で高値でない限り、総ビリルビン 1 . 5 m g / d L。

40

12 . クレアチニン 1 . 5 U L N。

13 . 正常範囲内の血清中カリウム。

14 . 出産可能な（すなわち、閉経後または外科的に不妊ではない）女性である場合には、研究薬剤投与およびフォローアップ期間の間に、自発的に性交を控えるかまたは避妊の有効なバリアもしくは医学的方法を使用しなければならない。男性である場合には、不妊であるか、または研究処置および直近の処置後の少なくとも 6ヶ月の間に、自発的に性交を控えるかもしくは避妊のバリア法を使用しなければならない。

【0129】

研究の フェーズ1 および フェーズ2 部の 除外基準：

50

1. 原発性の中核神経系（CNS）癌の患者。
2. 男性ではQTcインターバル>450 msec、女性では>470 msecの患者。
3. QT/QTcインターバルを延ばすことが公知の薬剤による処置中である患者。
4. その適応症（癲癇、気分障害）のいずれかのバルプロ酸による処置中である患者は、除外されるか、または薬を用いることを止めなければならない。
5. 研究手続きへのアドヒアランスを妨げるいずれかの深刻な医学的状態。
6. 研究登録の直近3年以内に診断された固形腫瘍悪性物の先行する既往。適当に処置された皮膚の基底細胞癌腫、皮膚の扁平上皮癌腫、またはインサイチュ子宮頸癌、インサイチュ乳癌、インサイチュ前立腺癌を除外する（患者は登録に先行して2年に渡って活動性の疾患の証拠を示していないはならない）。10
7. 妊娠中または授乳中の女性。
8. ニューヨーク心臓協会（NYHA）ステージIIII/IIVうっ血性心不全、適当にコントロールされていない不整脈、または他の大きな併存症[例えば、全身治療を要求する活動性感染、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染の既往、または活動性B型肝炎もしくはC型肝炎]。
9. 研究薬剤の第1ドーズに先行して30日または5半減期以内の他の調査薬剤の使用。患者がいずれかの関連毒性 グレード1から回復している限り。
10. 研究処置に先行して7日以内のステロイド処置。気管支拡張薬、外用ステロイド、または局所ステロイド注射の間欠使用を要求する患者は研究から除外しない。研究薬剤投与に7日先立って10mg経口ブレドニゾロンPO, QD（または同等），毎日またはそれ未満に安定化した患者は許される。20
- 【0130】**
- フェーズ2の腫瘍特異的な適格性基準**
- 上に列記されているフェーズ1およびフェーズ2研究の一般的な選択／除外基準に加えて、フェーズ2患者はコホート特異的な選択／除外基準を満たさなければならない。
- 【0131】**
- コホート1患者集団：再燃性／不応性SCLC**
1. SCLCの組織学的にまたは細胞学的に（cytological）確認された限局または進展疾患ステージ。疾患は先の処置の間に進行または後に再燃しているべきである。30
2. 適当なドーズのプラチナ化合物を包含する少なくとも1ラインの先行する組み合せ化学療法。かつ治療の間にまたは先の処置の後に進行していること。
3. 患者がいずれかの関連毒性から グレード1まで回復している限り、先行する処置から、少なくとも3週または5半減期の短い方が経過しているべきである。
4. 先行する放射線療法は許容される。ただし、患者はいずれかの放射線療法関連の急性毒性から回復している。
- 【0132】**
- コホート2患者集団：再燃性／不応性軟部組織肉腫または非Ki-t型GIST**
1. 外科手術または放射線療法による治癒的な処置の余地がない進行した、切除不可能な、または転移性の軟部組織肉腫の組織学的に確認された診断。軟骨肉腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、胎児型横紋筋肉腫、またはカポジ肉腫を除外する。40
2. 少なくとも1つの先行するファーストラインの組み合せ化学療法レジメン、または少なくとも2つのファーストラインの単剤レジメンを受けていなければならない。疾患進行が処置の6ヶ月以内にない限り、アジュvant化学療法はファーストラインとは見なされない。
3. 疾患は先の処置の間または後に進行／再燃していなければならない。患者がいずれかの関連毒性から グレード1に回復している限り、先行する化学療法から、少なくとも3週または5半減期の短い方が経過しているべきである。
4. 固形腫瘍の応答評価基準（RECIST 1.1, アイゼンハワー（Eisenhower）ら, 2009年）によって定義される測定可能疾患の存在。50

【 0 1 3 3 】

コホート3 患者集団：再燃性 / 不応性トリプルネガティブ乳癌

1 . 組織学的にまたは細胞学的に確認された局所的な進行したまたは転移性のトリプルネガティブ転移性乳癌。

2 . 少なくとも 1 ラインの化学療法を受けていなくてはならない。患者が先の治療の急性毒性から グレード 1 に回復している限り、先行する化学療法から、少なくとも 3 週または 5 半減期の短い方が経過している (relapse) べきである。

3 . 先行する放射線療法は許容される。ただし、それはこの試験の始まりの前の 4 週以内に適用されており、患者はいずれかの放射線療法関連の急性毒性から回復している。

4 . 疾患は先の処置の間または後に進行 / 再燃しているべきである。

5 . 応答評価基準によって定義される測定可能疾患の存在。

【 0 1 3 4 】

コホート4 患者集団：再燃性 / 不応性卵巣癌

1 . 組織学的にまたは細胞学的に確認された進行した卵巣癌：プラチナ治療に対して抵抗性または不応性である上皮性卵巣癌、原発性腹膜癌、または輸卵管癌（境界卵巣癌を除外する）。

a . プラチナ抵抗性卵巣癌は、一次プラチナ治療に応答し、それから 6 ヶ月以内に進行した疾患、または爾後のプラチナ治療の間にもしくはそれを完了した 6 ヶ月以内に進行した疾患として定義される。

b . 一次プラチナ不応性疾患は、プラチナに基づくレジメンに応答しなかったか、またはファーストラインのプラチナに基づくレジメンを完了した 3 ヶ月以内に疾患再発を経験した疾患として定義される。

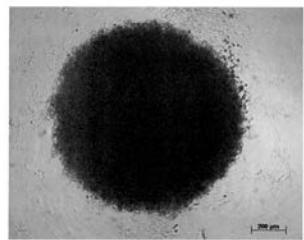
2 . 疾患は先の処置の間または後に進行 / 再燃しているべきである。患者が先の治療の急性毒性から グレード 1 に回復している限り、先行する化学療法から、少なくとも 3 週または 5 半減期の短い方が経過しているべきである。

3 . 固形腫瘍の応答評価基準 (RECIST 1.1, アイゼンハワー (Eisenhower) ら, 2009 年) によって定義される測定可能疾患の存在。

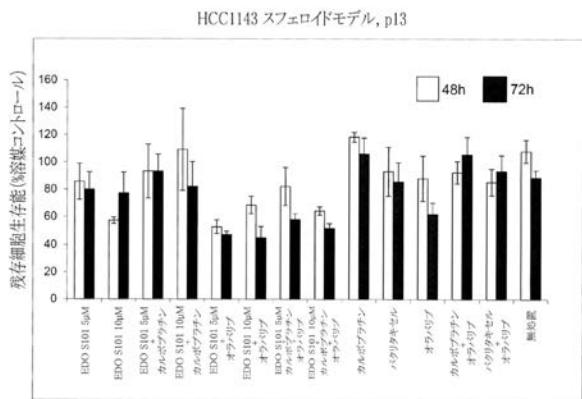
10

20

【図 1 a】



【図 1 b】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/EP2018/065662												
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4164 A61P35/00 ADD.														
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														
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) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;">WO 2015/181157 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]) 3 December 2015 (2015-12-03) page 4, lines 1-10 -----</td> <td style="padding: 2px;">1-5, 10-16 17-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">A</td> <td style="padding: 2px;">TUTT A ET AL: "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 376, no. 9737, 24 July 2010 (2010-07-24), pages 235-244, XP027169896, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6 [retrieved on 2010-07-22] figure 1; table 3 -----</td> <td style="padding: 2px;">17-22</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;"></td> <td style="padding: 2px;">----- -/-</td> <td style="padding: 2px;"></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2015/181157 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]) 3 December 2015 (2015-12-03) page 4, lines 1-10 -----	1-5, 10-16 17-22	A	TUTT A ET AL: "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 376, no. 9737, 24 July 2010 (2010-07-24), pages 235-244, XP027169896, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6 [retrieved on 2010-07-22] figure 1; table 3 -----	17-22		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	WO 2015/181157 A1 (EURO CELTIQUE SA [LU]) 3 December 2015 (2015-12-03) page 4, lines 1-10 -----	1-5, 10-16 17-22												
A	TUTT A ET AL: "Oral poly(ADP-ribose) polymerase inhibitor olaparib in patients with BRCA1 or BRCA2 mutations and advanced breast cancer: a proof-of-concept trial", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 376, no. 9737, 24 July 2010 (2010-07-24), pages 235-244, XP027169896, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60892-6 [retrieved on 2010-07-22] figure 1; table 3 -----	17-22												
	----- -/-													
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.												
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed														
T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *&* document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 20 August 2018	Date of mailing of the international search report 28/08/2018													
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Cattell, James													

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2018/065662

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	J.-M. LEE ET AL: "Phase I/Ib Study of Olaparib and Carboplatin in BRCA1 or BRCA2 Mutation-Associated Breast or Ovarian Cancer With Biomarker Analyses", JOURNAL OF THE NATIONAL CANCER INSTITUTE, vol. 106, no. 6, 19 May 2014 (2014-05-19), pages dju089-dju089, XP55373475, GB ISSN: 0027-8874, DOI: 10.1093/jnci/dju089 figure 1; tables 1, 2 -----	17-22

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2018/065662

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2015181157	A1 03-12-2015	AU CA CN EA EP JP KR PH SG TW US WO	2015266053 A1 2950340 A1 106488776 A 201692481 A1 3148584 A1 2017518292 A 20170008846 A 12016502352 A1 11201609362Y A 201613577 A 2017296513 A1 2015181157 A1	17-11-2016 03-12-2015 08-03-2017 28-04-2017 05-04-2017 06-07-2017 24-01-2017 13-02-2017 29-12-2016 16-04-2016 19-10-2017 03-12-2015

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
C 0 7 D 235/16 (2006.01)	C 0 7 D 235/16	
C 0 7 D 237/32 (2006.01)	C 0 7 D 237/32	

(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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,C1,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,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC39 BC50 GA07 GA12 MA01 MA02 MA04 NA05
 NA14 ZA81 ZB26 ZC75
 4C206 AA01 AA02 JB16 KA01 MA02 MA04 NA05 ZA81 ZB26 ZC75