

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5865896号
(P5865896)

(45) 発行日 平成28年2月17日(2016.2.17)

(24) 登録日 平成28年1月8日(2016.1.8)

(51) Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/555 (2006.01) A 6 1 K 31/555
A 6 1 P 1/04 (2006.01) A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 35/00 (2006.01) A 6 1 P 35/00

請求項の数 8 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2013-506216 (P2013-506216)	(73) 特許権者	513202959
(86) (22) 出願日	平成23年4月19日(2011.4.19)		ニーキ ファーマ インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2013-525359 (P2013-525359A)		アメリカ合衆国 フロリダ州 タンパ ス
(43) 公表日	平成25年6月20日(2013.6.20)		ベクトラム プールバード 3720 ス
(86) 国際出願番号	PCT/US2011/032938		イト 104
(87) 国際公開番号	W02011/133480	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成23年10月27日(2011.10.27)		弁理士 清水 初志
審査請求日	平成26年4月14日(2014.4.14)	(74) 代理人	100102118
(31) 優先権主張番号	61/325,586		弁理士 春名 雅夫
(32) 優先日	平成22年4月19日(2010.4.19)	(74) 代理人	100160923
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山口 裕孝
		(74) 代理人	100119507
			弁理士 刑部 俊
		(74) 代理人	100142929
			弁理士 井上 隆一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃癌を処置する方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃癌の処置用、予防用、またはその発症の遅延用の医薬を製造するための、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容されるアルカリ金属塩の使用。

【請求項 2】

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容されるアルカリ金属塩が、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]である、請求項 1 記載の使用。

【請求項 3】

胃癌が治療抵抗性の胃癌である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 4】

治療抵抗性の胃癌が、反復または再発の胃癌である、請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容されるアルカリ金属塩を含む、胃癌を処置するための薬学的組成物。

【請求項 6】

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容されるアルカリ金属塩が、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]である、請求項 5 記載の薬学的組成物。

10

20

【請求項 7】

胃癌が治療抵抗性の胃癌である、請求項 5 または 6 に記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

治療抵抗性の胃癌が、反復または再発の胃癌である、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

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

本出願は、2010年4月19日に提出された米国特許仮出願第61/325,586号の恩典を主張する。

10

【0002】**発明の分野**

本発明は一般に、癌を処置するための薬学的組成物および方法、特に、ルテニウム(III)錯体を有する薬学的組成物、およびそれを使用する方法に関連する。

【背景技術】**【0003】****発明の背景**

胃癌は、癌の最も致死的な形態の一つである。胃癌の処置の選択肢は、限定されている。早期胃癌については手術および放射線療法を使用することができるが、進行性または反復性の胃癌についてはあまり有効でない。5-フルオロウラシルおよびシスプラチンなどの従来の化学療法剤は、非常に限定された効果を示し、しばしば重大な副作用を引き起こす。従って、胃癌を処置するための新たな剤および方法について有意な満たされていない必要性がある。

20

【発明の概要】**【0004】**

本発明は、胃癌を処置する方法を提供する。一つの局面において、本発明は、胃癌を有する患者に、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容される塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の治療の有効量または予防的有効量を投与する段階を含む、胃癌を処置する方法、予防する方法、またはその発症を遅延させる方法を提供する。

30

【0005】

別の局面に従って、治療抵抗性の胃癌を有する患者に、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の治療の有効量または予防的有効量を投与する段階を含む、治療抵抗性の胃癌を処置する方法、予防する方法、またはその発症を遅延させる方法が提供される。

【0006】

本発明の方法において使用するための医薬を製造するための、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の使用もまた、提供される。

40

【0007】**[本発明1001]**

胃癌の処置用、予防用、またはその発症の遅延用の医薬を製造するための、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容される塩の使用。

[本発明1002]

塩が、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩である、本発明1001の使用。

50

[本発明1003]

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容される塩が、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]である、本発明1001の使用。

[本発明1004]

胃癌を有する患者を特定する段階；および

該患者をトランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容される塩の治療的有効量で処置する段階を含む、胃癌を処置する方法。

[本発明1005]

塩が、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩である、本発明1004の方法。

[本発明1006]

トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の薬学的に許容される塩が、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]である、本発明1004の方法。

本発明の前述および他の利点および特徴、ならびに同一のものが達成される様式は、好ましい例示的な態様を例証する添付の実施例と併せて、以下の本発明の詳細な説明を考慮する際に、より容易に明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】**【0008】**

【図1】 胃癌細胞株NCI-N87において、MTTアッセイにおけるナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]による用量依存的増殖阻害を示すグラフである。X軸はnMでの薬物濃度であり、Y軸は吸光度の対照に対する百分率である。

【発明を実施するための形態】**【0009】**発明の詳細な説明

本発明は、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]化合物が胃癌を処置するのに特に有効であるという発見に、少なくとも一部基づく。従って、本発明の第一の局面に応じて、胃癌を処置するための方法が提供される。本方法は、処置を必要とする胃癌患者を、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩の治療的有効量で処置する段階を含む。そのような塩の例は、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のインダゾリウム塩またはアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）を含む。すなわち、本発明は、胃癌を有すると特定されたかまたは診断された患者における胃癌の処置用の医薬を製造するための、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩（例えば、インダゾリウムまたはアルカリ金属塩）の有効量の使用を対象とする。

【0010】

本発明の方法は、胃腺癌、MALTリンパ腫（マルトーマ（MALToMa））、間質腫瘍、および消化管間質腫瘍（GIST）を含むがそれらに限定されない、種々の胃悪性腫瘍において有用であり得る。

【0011】

本発明の本局面の種々の態様において、処置法は、胃腫瘍を有すると患者を診断する段階または特定する段階も任意で含む。特定された患者はその後、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩、好ましくはアルカリ金属塩、例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の治療的有効量で処置されるかまたはそれを投与される。種々の胃癌は、CTスキャン、内視鏡検査、バリウムX線像、生検などを含む当技術分野において公知であ

10

20

30

40

50

る任意の従来の診断法で診断され得る。

【0012】

さらに、本発明の別の局面は、治療抵抗性の胃癌を有すると特定された患者を、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩、好ましくはそのアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の治療的有効量で処置する段階を含む、治療抵抗性の胃癌を処置する方法を提供する。

【0013】

本明細書において使用される「治療抵抗性の胃癌」という用語は、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]もしくはその薬学的に許容される塩を含まない抗新生物処置に対して好ましい応答を示さないか、または、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]もしくはその薬学的に許容される塩を含まない抗新生物処置に対して好ましい応答を示した後に反復もしくは再発するかのいずれかの胃癌を指す。従って、本明細書において使用される「処置に対して抵抗性の胃癌」とは、処置に対して好ましい応答を示さないかもしくは耐性である、または、処置に対して好ましい応答を示した後に反復もしくは再発する胃癌を意味する。

【0014】

治療抵抗性の胃癌を検出するために、最初の処置を受けた患者は、抵抗性、非応答性、または反復型の胃癌の徴候について注意深くモニタリングされ得る。これは、最初の処置に対する患者の癌の応答性をモニタリングすることにより達成され得る。最初の処置への応答性、応答性の欠如、または癌の再発は、当技術分野において実施される任意の適当な方法により判定され得る。例えば、これは、腫瘍のサイズおよび数の評価により達成され得る。腫瘍のサイズまたは数における増加は、腫瘍が化学療法に応答していないこと、または再発が起きていることを示す。Therasse et al, J. Natl. Cancer Inst. 92:205-216 (2000)において詳細に記載されるような「RECIST」基準に従って、判定がなされ得る。

【0015】

本発明のまた別の局面に従って、予防または遅延を必要とする患者を、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩、好ましくはトランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の予防的有効量で処置する段階を含む、胃癌を予防するためもしくはその発症を遅延させるため、または胃癌の反復を予防するためもしくは遅延させるための方法が提供される。

【0016】

胃癌の反復を予防する目的または遅延させる目的で、処置されており、かつ寛解にあるかまたは安定もしくは無進行状態にある胃癌を有する患者は、胃癌の反復または再発を有効に予防するためまたは遅延させるために、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）の予防的有効量で処置されてもよい。

【0017】

本明細書において使用される場合、「...で...を処置する段階」という表現またはその言い換えは、患者に化合物を投与する段階、または患者の体内で化合物の形成を引き起こす段階を意味する。

【0018】

本発明の方法に従って、胃癌は、単剤として単独で、あるいは、一つまたは複数の他の抗癌剤との併用で、トランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩、好ましくはトランス-[テトラクロロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩の治療的有効量で処置され得る。

【0019】

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩は、当技術分野において公知である任意の方法において作製され得る。例えば、PCT公開公報第WO/2008/154553号は、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]を作製する効率的な方法を開示する。

【0020】

トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の塩などの薬学的化合物は、静脈内注射または任意の他の適当な手段を通じて、全体重に基づいて患者の体重の1 kgあたり0.1 mg ~ 1000 mgの量で投与され得る。活性成分は、一度に投与されてもよく、または、あらかじめ設定された時間の間隔で、例えば、毎日1回もしくは2日毎に1回投与されるように、多数のより少ない用量へ分割されてもよい。上記に示された投与量範囲は例示となるだけであり、かつ本発明の範囲を限定するようには意図されないことが理解されるべきである。治療的有効量の活性化合物は、当業者に明らかであるように、使用される化合物の活性、患者の体における活性化合物の安定性、緩和されるべき症状の重症度、処置される患者の全重量、投与の経路、体による活性化合物の吸収、分布、および排出の容易さ、処置される患者の年齢および感受性などを含むがそれらに限定されない要素と共に変動し得る。投与量は、種々の要素が経時的に変化するにつれて調整され得る。

【0021】

本発明に従って、胃癌の処置に有用な医薬を製造するための、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）などのトランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。医薬は、例えば、注射可能な形態であり得、例えば、静脈内、皮内、または筋肉内投与に適切であり得る。注射可能な形態は一般に、当技術分野において公知であり、例えば、緩衝化された溶液または懸濁液中にある。

【0022】

本発明の別の局面に従って、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）などのトランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩の単位剤形を容器中に含み、任意で、本発明に応じた方法、例えば、胃癌を処置する段階、予防する段階、もしくはその発症を遅延させる段階、または、胃癌の反復を予防する段階もしくは遅延させる段階、または治療抵抗性の胃癌を処置する段階においてキットを使用するための指示書を含む、薬学的キットが提供される。当業者に明らかであるように、単位剤形における治療用化合物の量は、本発明の方法において患者に使用される投与量により決定される。キットにおいて、トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]のアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはカリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]）などのトランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]またはその薬学的に許容される塩は、アンプル中で、例えば、25 mgの量の凍結乾燥形態であり得る。診療所において、凍結乾燥形態は溶解されて、本発明に応じた処置を必要とする患者に投与され得る。

【実施例】

【0023】

実施例1

ナトリウム トランス-[テトラクロロビス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の活性を試験するために、ヒト胃癌細胞株NCI-N87（分化した癌腫）を用いてATCC's MTT Cell Proliferation Assay（登録商標）を行った。本研究のために、保存培養株を70 ~ 80%コンフルエントまで増殖させた。表示された細胞株に対するナトリウム トランス-[テトラクロ

ロピス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の抗増殖活性を、ATCC's MTT Cell Proliferation Assay (カタログ番号30-1010K)を用いてインビトロで評価した。NCI-N87は、1%の1M HEPES、1%ピルビン酸ナトリウム、1%の45%グルコース溶液、10%の熱不活化FBS、および1%のpen/strep/グルタミンを含むRPMI1640 (Cell Gro 10-040-CV)を用いて増殖させた。NCI-N87細胞プレートを、20E+03細胞/ウェルで播種し、1,000 μ M、またはその4倍希釈のシリーズ(250 μ M、62.5 μ M、など)のナトリウム トランス-[テトラクロロピス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]で処置した。処置後72時間で、各ウェルより100 μ lの培地を除去し、10 μ l MTT試薬を各ウェルに添加した。プレートを37℃で4時間、平板でインキュベーションし、その後、100 μ lの界面活性剤を添加した。プレートを一晚、室温、暗所で放置し、SoftMax (登録商標) Pro (version 5.2, Molecular Devices)を用いてプレートリーダー上で読み取った。

10

【0024】

吸光度データを以下のように解析した：SoftMax (登録商標) Pro (version 5.2, Molecular Devices)を用いて、 IC_{50} の計算のために、吸光度値を対照に対する割合に変換し、試験剤濃度に対してプロットした。対照に対する割合を計算する前に、すべてのウェルからプレートブランクシグナルの平均を差し引いた。各試験ウェルについて吸光度値を薬物なし対照(11列の値；細胞+媒体対照)の平均で割り、かつ100をかけることにより、対照に対する百分率を計算した。 IC_{50} 値を得るための4-パラメータ方程式およびS字形用量応答曲線を描く他のパラメータを用いて、化合物濃度と対照に対する割合とのプロットを解析した。

20

【0025】

試験剤についての IC_{50} 値を、以下の4パラメータ-算定方程式：

$$Y = \frac{\text{最高値} - \text{最低値}}{1 + \left(\frac{X}{IC_{50}} \right)^n} + \text{最低値}$$

(式中、「最高値」は対照吸光度の最大%(100%)(図1における値「A」)であり、「最低値」は最も高い剤濃度での対照吸光度の最小%(ゼロまで)(図1における値「D」)であり、Yは対照に対する吸光度の割合であり、Xは試験剤濃度であり、 IC_{50} は対照細胞と比較して50%、細胞増殖を阻害する剤の濃度(図1における値「C」)であり、nは曲線の傾き(図1における値「B」)である)を用いて、データを曲線に適合させることにより概算した。NCI-N87細胞株におけるナトリウム トランス-[テトラクロロピス(1H-インダゾール)ルテナート(III)]の IC_{50} は、3.73 μ Mであった。

30

【0026】

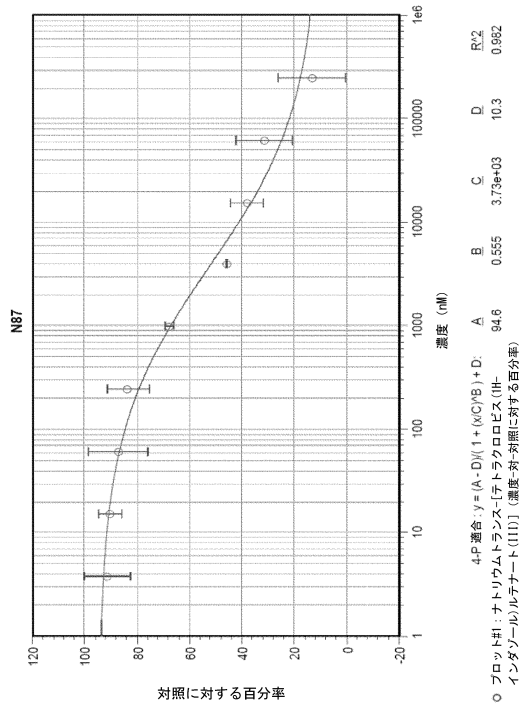
本明細書において言及されるすべての刊行物および特許出願は、本発明が属する技術分野における当業者の水準を示す。すべての刊行物および特許出願は、あたかも各個々の刊行物または特許出願が参照により組み入れられるように具体的にかつ個別に示されるのと同程度の、参照により本明細書に組み入れられる。刊行物および特許出願の単なる言及は、それらが本出願の先行技術であることの承認を必ずしも構成しない。

【0027】

40

前述の発明は、理解の明瞭さの目的で例証および実施例を介していくらか詳細に説明されているが、ある特定の変化および改変が、添付の特許請求の範囲内で実施されてもよいことが明らかであろう。

【図 1】



フロントページの続き

- (74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
- (74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
- (74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
- (74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
- (74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
- (74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
- (72)発明者 シェシュバラダラン フーシュマンド
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ホボケン リバー ストリート 80 スイート 5ディ
ー

審査官 磯部 洋一郎

- (56)参考文献 特表昭61-502761(JP,A)
J Biol Inorg Chem, 2010/3, Vol.15, p.737-748

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
- | | |
|---|----------|
| A 61 K | 31 / 555 |
| A 61 P | 1 / 04 |
| A 61 P | 35 / 00 |
| C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N) | |