

(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2010-504910

(P2010-504910A)

(43) 公表日 平成22年2月18日(2010.2.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	4 C 0 8 6
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/439 (2006.01)	A 6 1 K 31/439	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 86 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-528741 (P2009-528741)	(71) 出願人	506280915
(86) (22) 出願日	平成19年9月24日 (2007. 9. 24)		ゲーバーツェー ビオテック アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成21年5月14日 (2009. 5. 14)		ドイツ国 8 2 1 5 2 マルチンスリード
(86) 国際出願番号	PCT/EP2007/060122		, フラウンホッフファシュトラーセ 2 0
(87) 国際公開番号	W02008/034910	(74) 代理人	100096024
(87) 国際公開日	平成20年3月27日 (2008. 3. 27)		弁理士 柏原 三枝子
(31) 優先権主張番号	60/846, 942	(74) 代理人	100125520
(32) 優先日	平成18年9月24日 (2006. 9. 24)		弁理士 高橋 剛一
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100155310
(31) 優先権主張番号	60/903, 014		弁理士 柴田 雅仁
(32) 優先日	平成19年2月22日 (2007. 2. 22)	(74) 代理人	100156339
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 米村 道子
(31) 優先権主張番号	60/903, 181		
(32) 優先日	平成19年2月23日 (2007. 2. 23)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 サトラプラチンを使用する疼痛の治療

(57) 【要約】

本発明はサトラプラチンを使用する方法、サトラプラチンを含む梱包された医薬品、及び転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛を治療するための医薬組成物を製造するためのサトラプラチンの使用に関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人を治療する方法であって、治療的有効量のサトラプラチンの前記の個人への投与を含み、

(a) 前記の個人は転移性ホルモン不応性前立腺癌について以前化学療法で治療されており；及び

(b) サトラプラチンの前記の投与と組み合わせたコルチコステロイドの前記の個人への投与をさらに含む方法。

【請求項 2】

サトラプラチンを含む医薬組成物を含み、前記の医薬組成物に含まれる治療的有効量の前記のサトラプラチンの、転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人への投与を実施するための説明書をさらに含む、梱包された医薬品であって、前記の説明書が：

(a) 以前に転移性ホルモン不応性前立腺癌のための化学療法で治療された個人にサトラプラチンの前記の投与を実施するための説明；及び

(b) コルチコステロイドの投与と組み合わせてサトラプラチンの前記の投与を実施するための説明

をさらに含む医薬品。

【請求項 3】

コルチコステロイドを含む第 2 の医薬組成物をさらに含む、請求項 2 に記載の梱包された医薬品。

【請求項 4】

転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人に、治療的有効量のサトラプラチンを投与するための、サトラプラチンを含む医薬組成物の調製のためのサトラプラチンの使用であって：

(a) 前記の個人は、転移性ホルモン不応性前立腺癌について以前に化学療法で治療されており；及び

(b) 前記の個人がサトラプラチンの前記の投与と組み合わせてコルチコステロイドを投与される

使用。

【請求項 5】

前記の個人は、前立腺のホルモン療法に不応性の病期 D 2 の腺癌の診断を有する、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 6】

前記の個人は、前記の以前の化学療法による治療が不成功であった、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 7】

前記の個人は、前記の以前の化学療法から化学療法休暇を取り終えている、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 8】

前記の化学療法は細胞毒性化学療法計画であった、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 9】

前記の個人は、転移性ホルモン不応性前立腺癌のための 1 つの先行した細胞毒性化学療法計画の少なくとも 2 クールの後で、疾患進行又は P S A 上昇に悩まされている、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 10】

前記の化学療法が、ミトキサントロン、ビンブラスチン、エストラムスチン及びタキサンから選択された化合物を使用した、請求項 8 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

10

20

30

40

50

【請求項 1 1】

前記の細胞毒性化学療法計画が、ミトキサントロン、ビンブラスチン、エストラムスチン及びタキサンから選択された化合物を使用した、請求項 9 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 2】

前記の化学療法又は細胞毒性化学療法計画がタキサンを使用した、請求項 1 0 又は 1 1 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 3】

前記のタキサンはパクリタキセル又はドセタキセルであった、請求項 1 2 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

10

【請求項 1 4】

前記のタキサンはドセタキセルであった、請求項 1 3 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 5】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $30 \text{ mg} / \text{m}^2$ と約 $140 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間の投与量で、3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 6】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ と約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間の投与量で、3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 5 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

20

【請求項 1 7】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2$ と約 $90 \text{ mg} / \text{m}^2$ の間の投与量で、3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 6 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 8】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で、3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 5 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 1 9】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で、3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 6 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

30

【請求項 2 0】

前記の個人が、サトラブラチンを経口的に、1 日当たり約 $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で 3 日と 7 日の間の期間にわたって投与される、請求項 1 7 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 1】

前記の個人が、サトラブラチンを約 3 5 日毎に繰り返されるサイクルで、連続して約 5 日間毎日投与される、請求項 1 から 2 0 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

40

【請求項 2 2】

前記の個人が、前記のサトラブラチン投与の前少なくとも約 1 時間の間、及び投与後少なくとも約 2 時間の間食物を取らない、請求項 1 から 2 1 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 3】

前記のサトラブラチン投与は、前記の個人の空の胃になされる、請求項 1 から 2 2 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 4】

前記の個人が、コルチコステロイドを経口的に、 2 mg と 10 mg の間の量で 1 日 2 回

50

投与される、請求項 1 から 2 3 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 5】

前記の個人が、コルチコステロイドを経口的に、5 m g の量で 1 日 2 回投与される、請求項 2 4 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 6】

前記の個人が、コルチコステロイドを、サトラブラチン投与の約 1 時間前に経口的に、及びサトラブラチン投与の約 8 時間後に経口的に投与される、請求項 1 5 から 2 5 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 7】

前記の個人が、コルチコステロイドを、サイクルの中でサトラブラチンが投与されなかった日の朝及び夕方に投与される、請求項 2 5 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 8】

前記の個人が、前記のサトラブラチン投与と同じ日に、さらに制吐剤を投与される、請求項 1 から 2 7 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 2 9】

前記の制吐剤は、サトラブラチン投与の約 1 時間前に経口的に及びサトラブラチン投与の約 8 時間後に経口的に投与される、請求項 2 8 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 0】

前記の制吐剤は、5 - H T 3 遮断剤又は阻害剤である、請求項 2 8 又は 2 9 に記載の方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 1】

前記の 5 - H T 3 遮断剤又は阻害剤がグラニセトロンである、請求項 3 0 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 2】

前記のグラニセトロンが、0 . 2 m g と 5 m g の間の量で経口的に投与される、請求項 3 1 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 3】

前記のグラニセトロンが、1 m g の量で経口的に投与される、請求項 3 2 に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 4】

請求項 1、及び 5 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法であって、
(a) 前記の個人に、第 1 日から第 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) 及び制吐剤 (1 m g) を経口的に投与し、続いて約 1 時間後にサトラブラチンを約 8 0 m g / m² の投与量で経口的に投与し、続いて約 8 時間後にコルチコステロイド (5 m g) 及び制吐剤 (1 m g) を経口的に投与するステップ；
(b) 前記の個人に、第 6 日から第 3 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) を 1 日 2 回朝及び夕方に投与するステップ；及び
(c) (a) 及び (b) を少なくとも 1 回繰り返すステップを含む方法。

【請求項 3 5】

請求項 2、3、及び 5 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の、梱包された医薬品であって、前記の梱包された医薬品に入れられた説明書が、
(a) 前記の個人に、第 1 日から第 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) 及び制吐剤 (1 m g) を経口的に投与し、続いて約 1 時間後にサトラブラチンを約 8 0 m g / m² の投与量で経口的に投与し、続いて約 8 時間後にコルチコステロイド (5 m g) 及び制吐剤 (1 m g) を経口的に投与するステップ；
(b) 前記の個人に、第 6 日から第 3 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) を 1

10

20

30

40

50

日 2 回朝及び夕方に投与するステップ；及び
(c) (a) 及び (b) を少なくとも 1 回繰り返すステップ
を実施するための説明書を含む医薬品。

【請求項 3 6】

請求項 4 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の使用であって、
(a) 前記の個人に、第 1 日から第 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) 及び制
吐剤 (1 m g) を経口的に投与し、続いて約 1 時間後にサトラブラチンを約 8 0 m g / m²
の投与量で経口的に投与し、続いて約 8 時間後にコルチコステロイド (5 m g) 及び制
吐剤 (1 m g) を経口的に投与し；
(b) 前記の個人に、第 6 日から第 3 5 日の各日に、コルチコステロイド (5 m g) を 1
日 2 回朝及び夕方に投与して；
(c) (a) 及び (b) を少なくとも 1 回繰り返す
使用。

10

【請求項 3 7】

前記のサトラブラチン投与は、前記の個人の空の胃になされる、請求項 3 4 から 3 6 の
いずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 3 8】

前記の疼痛は転移により惹起される、請求項 1 から 3 7 のいずれか 1 項に記載の、方法
、梱包された医薬品又は使用。

20

【請求項 3 9】

前記の疼痛は骨痛である、請求項 1 から 3 8 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包され
た医薬品又は使用。

【請求項 4 0】

前記の疼痛はリンパ痛である、請求項 1 から 3 8 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包
された医薬品又は使用。

【請求項 4 1】

前記のサトラブラチン投与が、前記の疼痛からの解放又は軽減をもたらす、請求項 1 か
ら 4 0 のいずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 4 2】

前記のサトラブラチン投与が安定した疼痛をもたらす、請求項 1 から 4 0 のいずれか 1
項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

30

【請求項 4 3】

前記のサトラブラチン投与が疼痛無増悪期間の延長をもたらす、請求項 1 から 4 0 のい
ずれか 1 項に記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【請求項 4 4】

前記のコルチコステロイドはプレドニゾンである、請求項 1 から 4 3 のいずれか 1 項に
記載の、方法、梱包された医薬品又は使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0 0 0 1】

40

前立腺癌

世界全体で、前立腺癌は、男性において肺癌に次いで 2 番目多い癌としてランク付けさ
れ、合衆国 (米国) において、前立腺癌は、癌による男性の死亡の第 2 位の主因である。
2 0 0 2 年に米国において、1 8 0 , 0 0 0 件を超える新しい症例及び 2 9 , 0 0 0 人の
死亡が報告された (A m e r i c a n C a n c e r S o c i e t y) 。各病期を呈す
る患者の頻度は、1 9 9 0 年代初期における前立腺特異抗原 (P S A) スクリーニングの
導入とともに著しく変化した。

【0 0 0 2】

前立腺癌患者の約 3 0 乃至 3 5 % は、局所又は転移性腫瘍を呈するが、更に 2 5 % は疾
患の経過で転移を起こす。転移先は通常骨であり、その場合病変は、X 線では骨硬化性病

50

変として、又は骨スキャンでは活性の増大した領域即ち「ホットスポット」として視認できる。転移性疾患を呈しアンドロゲン除去を受けた患者では、生存期間の中央値は2.5年である (Sternberg, 1992)。多くのそのような患者においては、骨痛及び全身状態の低下が顕著である。これらの症状の軽減は、生存の延長と同様に重要である。結果として、疼痛を含むこれらの症状の評価は、多くの前立腺癌研究の基本的な部分となっており、この疾患における治験の成果をモニターする重要な新しい評価項目である。

【0003】

転移性前立腺癌患者における疼痛は、放射線療法、手術、ビスホスホネート又はオピオイド薬物療法を含む多数の治療法により対処できるが、各療法は、それ自体重大な不利点を有する。特に疼痛又は疼痛の増悪は近づいた死の恐怖若しくは不安等の心理的要因を悪化させ得るので、前立腺癌患者は、疼痛が軽減され、制御され、又は単に安定化されれば、大いに改善されたQOLを有するであろう。

10

【0004】

転移性疾患の患者は、初期には、黄体形成ホルモン放出ホルモン (LHRH) アゴニスト、ジエチルスチルベストロール (DES)、精巣摘出術、及び/又は抗アンドロゲン等のホルモン療法で治療される。ホルモン抵抗性の発生は、アンドロゲン剥脱後の大部分の患者で生ずる。「ホルモン不応性前立腺癌」(HRPC) という用語は、睾丸摘除にも拘わらず血清テストステロンのレベルが上昇する前立腺癌疾患を記述するために医師により使用される。

20

【0005】

HRPCへと進行する時間の中央値は、前立腺癌に対するホルモン療法開始時から18ヶ月である。現在の第二選択肢のホルモン療法に対する反応は一時的であり、生存期間に大きな影響は及ぼさない。HRPC発症後の生存期間の中央値は、12ヶ月と18ヶ月の間であって、最近までこの状態に対する明確に有効な全身的治療は無かった。HRPCの理解における最近の進歩に伴い、新規な治療計画が特定されつつある。過去においては、細胞毒性化学療法を含む全ての治療は無効と考えられたが、今やより新しい化学療法剤及び併用製剤が、向上した応答率 (Kelly, 2000) 及び向上した生存期間 (Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004) を示している。

【0006】

進行した前立腺癌における腫瘍応答の評価は、測定不能の骨転移が支配的で測定可能な病変は稀なため困難であった。より最近、PSAレベルが前立腺癌患者の病状を評価するために使用されている。

30

【0007】

PSAレベルはホルモン療法を受ける患者における有用な代理測定であると一般に考えられており (Bubley, 1999; Miller, 1992)、それはホルモン不応性疾患のための治療を受ける患者においても同様に有用で有り得る (Bubley, 1999; Kelly, 1993)。しかしながら、如何なる新しい療法も、腫瘍増殖に対するその効果又は効果の欠如と無関係に腫瘍細胞によるPSA産生を変調させ得るので、この集団における疾患をモニターするためのPSAレベルの使用には限界が有り得る (Eisenberger, 1996)。

40

【0008】

サトラプラチン

JM-216としても知られるサトラプラチン (INN/USAN)、即ちビス (アセタト) アミンジクロロ (シクロヘキシルアミン) 白金 (IV) は、経口経路により吸収される新規の種類の白金 (IV) 化合物の一員である。これらの化合物の親油性、及びそれ故のそれらの吸収は、アキシアル酢酸塩リガンドの性質により大きく決定される。正方形の白金 (II) 錯体であるシスプラチン及びカルボプラチンとは異なり、サトラプラチンは八面体白金 (IV) 化合物である。

【0009】

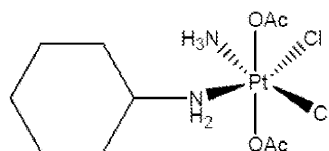
サトラプラチンの分子式は、 $C_{10}H_{22}N_2Cl_2O_4Pt$ である。その分子量は5

50

00.29である。その化学構造は：

【0010】

【化1】



である。

【0011】

サトラプラチンは、米国特許第5,072,011号及び第5,244,919号で開示された方法に従って、又は米国特許第6,518,428号で開示された方法の適当な改変により合成することができる。

【0012】

サトラプラチンの細胞、動物又はヒトの患者への投与で、多数の代謝物が形成され得る。図1 (Raynaud et al., 1996 Cancer Chemother. Pharmacol. 38: 155-162 から転載) には、サトラプラチン (JM216) の典型的代謝物が示され、JM118、JM383、JM518、JM559及びJM149が画かれている。

【0013】

サトラプラチンと他の白金含有治療剤との間の相違

サトラプラチンは、種々の腫瘍で研究された第3世代の白金化合物である。それらの最初の発見以来、白金化合物 (シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン) が、精巣、膀胱、肺、結直腸、頭頸部、卵巣及び子宮頸部の癌を含む数種類のヒト腫瘍の治療のための重要な薬剤として出現した (Rozencweig, 1977; Loehrer, 1984; Prestayko, 1979)。単独薬剤として使用されるシスプラチンは、前立腺のホルモン不応性癌腫の治療のための数通りの治験で評価された (例えば Rossosof, 1979; Merrin, 1979; Yagoda, 1979 (I); Yagoda, 1979 (II); Qazi, 1983; Soloway, 1983; Moore, 1986)。これらの試験における主要な評価項目は、測定可能な疾患における応答率であった。単独薬剤シスプラチンへの応答率は、一般的に低く又は不満足なもので (下記を参照)、この疾患において他の薬剤で見られるものと同程度であった (Rossosof, 1979; Yagoda, 1993)。更に、シスプラチンは前立腺癌に対して有効でないことが繰り返し示された。Qazi及びKhandekar (Am. J. Clin. Oncol. (1983) 6, 203) は、治験第II相においてシスプラチンは転移性前立腺癌腫の患者では有効でないことを示した。Hasegawaら (Cancer & Chemother. (1987) 14, 3279) は、有効投与量の範囲は、シスプラチンよりもカルボプラチンのような他の白金製剤の方が広いことを報告した。併用療法においてさえも、シスプラチンを含む投与計画、例えば、転移性前立腺癌におけるミトキサントロンとの組み合わせで示される活性は、限定されている (Osborne et al., Eur. J. Cancer (1992) 28, 477)。それ故、シスプラチンは、前立腺癌の化学療法のための化合物として確立されなかった。

【0014】

(i) サトラプラチンを使用する前臨床試験はシスプラチン又はカルボプラチンと同程度の細胞毒性及び抗腫瘍活性を示し、(ii) 初期臨床試験は、前立腺に加えて卵巣及び肺の白金感受性腫瘍に対するその活性を示したが；サトラプラチンは、例えばシスプラチンのような他の白金製剤に対する相当の及び有意の差を示す。シスプラチンは、ある種の白金抵抗性腫瘍モデルに *in vitro* で活性を示し、他の白金化合物と異なって、それは経口的に投与された際に吸収される。卵巣の癌腫細胞株のパネルを使用して、Kellandら (Cancer Res (1992), 52, 822) は、サトラプラチンは

10

20

30

40

50

シスプラチンよりも有意に細胞毒性であること、及びサトラプラチンは本来シスプラチン抵抗性の細胞株に対して選択的細胞毒性効果を発揮することを示した。L o h ら (B r . J . C a n c e r (1 9 9 2) 6 6 , 1 1 0 9) はこれらの知見を確認した。L o h らは、更に、その強化された親油性の結果であるサトラプラチンの増加した蓄積が、シスプラチンを超えるサトラプラチンの効力の劇的向上を説明するという結論に達した。シスプラチンに対する獲得された又は本来の抵抗性を有する細胞株に対するサトラプラチンの活性について報告する他の研究は、ヒト子宮頸部扁平上皮細胞癌腫細胞株を使用する M e l l i s h らの研究 (B r . J . C a n c e r (1 9 9 3) 6 8 , 2 4 0)、及びマウス白血病細胞株を使用する O r r らの研究 (B r . J . C a n c e r (1 9 9 4) 7 0 , 4 1 5) である。後者の報告において、使用された細胞株は単にシスプラチンに対して抵抗性であるだけでなく、テトラプラチン及びカルボプラチンに対しても抵抗性であった。

10

【 0 0 1 5 】

T w e n t y m a n ら (C a n c e r R e s (1 9 9 2) 5 2 , 5 6 7 4) は、獲得された又は固有のシスプラチン抵抗性を有するヒト肺癌細胞株のサトラプラチンを含む一連の新規な白金化合物に対する感受性を研究した。この研究において、シスプラチン及びカルボプラチンは非常に類似して作用するが、サトラプラチンはそうではないことが見出された。

【 0 0 1 6 】

異なる投与経路にも拘わらず、K e l l a n d ら (I n t . J . O n c o l . (1 9 9 3) 2 , 1 0 4 3) は、経口的に投与されたサトラプラチンの効力は、ヒト卵巣の癌腫の異種移植モデルで測定して、静脈内に投与されたシスプラチン及びカルボプラチンの効力と同程度であるという驚くべき知見を実証した。これらの知見は、R o s e ら (C a n c e r C h e m o t h e r . P h a r m a c o l . (1 9 9 3) 3 2 , 1 9 7) により、マウス及びヒト腫瘍モデルを使用して確認された。M c K e a g e ら (C a n c e r R e s . (1 9 9 4) 5 4 , 4 1 1 8) は、これらの投与経路に関連するスケジュール依存性の相違を研究した。

20

【 0 0 1 7 】

K e l l a n d ら (C a n c e r R e s . (1 9 9 3) 5 3 , 2 5 8 1) による他の研究において、サトラプラチンとシスプラチンとの間の上記の相違の多くが確認された。更に、サトラプラチンの細胞毒性は薬物曝露時間に依存することが見出された。サトラプラチンはシスプラチンに対する交差抵抗性を示さないが、他の白金製剤、例えばテトラプラチンは示すことが、再び確認された。如何なる特定の理論にも制約されず、サトラプラチンは、輸送により決定されるシスプラチンに対する獲得抵抗性を回避する。

30

【 0 0 1 8 】

M e l l i s h ら (C a n c e r R e s . (1 9 9 4) 5 4 , 6 1 9 4) は、2 種のヒト卵巣の癌腫細胞株でサトラプラチンに対する獲得抵抗性の機序を研究した。彼らは、シスプラチンと対照的に、サトラプラチンに対する獲得抵抗性は減少した薬物蓄積により媒介されるのではなくて、増大した細胞内 G S H レベル又は増大した D N A 修復により媒介されることを見出した。

40

【 0 0 1 9 】

S h a r p ら (C l i n . C a n c e r R e s . 1 9 9 5 , 1 , 9 8 1) は、ヒト卵巣の癌腫細胞株におけるシスプラチン及びサトラプラチンの輸送を比較した。親細胞株におけるシスプラチン輸送は、受動的拡散及び能動的 / 促進された輸送により起こるが、シスプラチン抵抗性細胞株においては、シスプラチンは受動的拡散によってのみ細胞に入る。如何なる特定の理論にも制約されず、サトラプラチンは、薬物取込を増大することによりシスプラチン抵抗性を回避する。細胞膜を越えるサトラプラチン輸送機序は、主にその強化された親油性の結果として、受動的拡散による。

【 0 0 2 0 】

F i n k ら (C a n c e r R e s (1 9 9 6) 5 6 , 4 8 8 1) は、D N A ミスマッチ修復活性の喪失が、シスプラチン、サトラプラチン及び他の白金製剤に対する感受性に

50

与える影響を研究した。DNAで同じ型のアダクトを形成するシスプラチン及びカルボプラチンと対照的に、ミスマッチ修復能に優れた細胞株とミスマッチ修復能が欠損している細胞株との間で、サトラプラチンに対する感受性に差は無かった。

【0021】

Peregoら(Mol. Pharmacol. 1998, 54, 213)は、シゾサッカロミケス・ポンベの菌株の、シスプラチン、サトラプラチン及び他の白金化合物に対する感受性を研究した。試験した23種の酵母株のパネルは、放射線に対する応答に影響する多くの遺伝子突然変異体を含んでいた。突然変異体は、シスプラチンに対するそれらの感受性に関して3群に分類されるが(感受性における最小限の変化、高感受性、及び著しい高感受性)、突然変異体でサトラプラチンに対する感受性に認められる変化を示したものは無かった。

10

【0022】

Leyland-Jonesら(Amer. J. Pathol. 1999, 155, 77)は、白金アナログに対する獲得抵抗性に関連する遺伝子不均衡を研究した。3種の卵巣の癌腫細胞株を使用して、彼らは3種の白金化合物、シスプラチン、サトラプラチン及びAMD473(ピコプラチン)の間の相違を特定した。

【0023】

Amorinoら(Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 1999, 44, 399)は、サトラプラチンによる放射線相乗作用と修復阻害の役割とを研究した。彼らは、サトラプラチンがヒト肺癌細胞において放射線の効果を強化し得ること、及びこの効果の機序はおそらくはサトラプラチンによるDNA修復阻害であることを見出した。シスプラチン及びカルボプラチンのような他の白金薬との相違が示されている。

20

【0024】

Vaismanら(Biochemistry 1999, 38, 11026)は、異なる白金化合物に関して、DNAポリメラーゼ及び高移動度群タンパク質1が、白金-DNAアダクトを通り過ぎる損傷乗り越え合成に対するキャリアリガンドの特異性に与える効果について報告した。

【0025】

Screnciら、(Br J Cancer (2000) 82, 966)は、一連の白金化合物の疎水性、反応性、蓄積及び末梢神経毒性の間の関係を研究した。Screnciらによれば、白金薬の親水性は、末梢神経系における白金捕捉と関係するが、神経毒性とは関係しない。

30

【0026】

Weiら(J. Biol. Chem. 2001, 276, 38774)は、異なる白金化合物に関して、高移動度グルーブボックス及びTATA-結合タンパク質によるストランド内白金-DNA架橋の特異的認識に対するリガンドの効果について報告した。

【0027】

Fokkemaら(Biochem. Pharmacol. 2002, 63, 1989)は、シスプラチンに対する感受性の異なるヒト腫瘍細胞株中の白金-DNAアダクト形成、グルタチオンレベル及びp53の状態のような種々のパラメーターに関して、サトラプラチン、JM118、及びシスプラチンに誘発された細胞毒性を詳細に分析した。サトラプラチン及びJM118は、シスプラチンに対する本来の及び獲得された抵抗性を部分的に回避できることが確認された。等モル基準で、サトラプラチンは、試験された細胞株中で、シスプラチンに比較してより低いレベルの白金-DNAアダクトを誘発した。

40

【0028】

まとめると、サトラプラチンとシスプラチン等の他の白金製剤との間には基本的な相違が存在する。これらの相違は、少しだけ名を挙げると、薬剤抵抗性に繋がる異なる薬物動態学的特性、異なる効力、異なる毒性学的プロファイル、異なるADME特性、及び異なる機序を含むサトラプラチンの多数の異なる特性の基礎であり、又はそれらにおいて役割

50

を果たす。

【0029】

サトラブラチンを使用した *in vitro* 及び前臨床関連研究

サトラブラチンを化学療法剤として開発中に、サトラブラチンを使用して多数の前臨床研究が実施された。特に、次の研究結果が刊行されている。

【0030】

前立腺癌モデルにおけるサトラブラチン及びPSA応答

Wosikowskiら(AACR meeting: Basic, translational, and clinical advances in prostate cancer in Florida, November 17-21, 2004)は、サトラブラチン又は活性代謝物であるJM118により前立腺癌細胞を処理した結果、腫瘍細胞が死滅したことを報告した。アンドロゲンに非感受性の前立腺癌細胞株PC-3及びDU145は、サトラブラチンに対して、アンドロゲン感受性LNCaP細胞株よりも感受性であることが示された。JM118及びJM518は、サトラブラチンの最も活性な代謝物であり、サトラブラチンよりも16倍も活性であった。

10

【0031】

Jungら(57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Urologie, September 2005)及びWosikowskiら(AACR meeting: Basic, translational, and clinical advances in prostate cancer in Florida, November 17-21, 2004)は、LNCaP細胞を12 μ Mサトラブラチン又は0.7 μ MJM-118で42時間処理した結果、細胞数が減少し(それぞれ対照の56%及び61%)、及び分泌されたPSAタンパク質レベルが減少した(それぞれ対照の58%及び61%)ことを報告した。しかしながら、PSAmRNA転写に対する効果は無かった(対照の90%)。

20

【0032】

ヒト前立腺癌細胞株におけるサトラブラチン及びJM118の前臨床評価は、the Prostate Cancer ASCO meeting; San Francisco, Feb 24-26, 2006で、Wosikowskiらによっても記載された。

30

【0033】

Lamphereらは、(i)ヌードマウスに異種移植されたH460ヒト非小細胞肺癌腫(NSCLC)におけるサトラブラチン(S)とドセタキセル(D)との組合せの相乗的抗腫瘍活性(AACR April 1-5, 2006 Washington, D.C. USA); 及び(ii)ヌードマウスに異種移植されたH460ヒト非小細胞肺癌腫(NSCLC)におけるパクリタキセルと組み合わせたサトラブラチンの抗腫瘍活性を報告した(AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications, Nov 14-18, 2005, Philadelphia, PA)。

40

【0034】

更に、Lamphereらは、前立腺癌腫モデルにおける、サトラブラチン(S)とパクリタキセル(P)との組合せ、及びサトラブラチン(S)とドセタキセル(D)との組合せの相乗的抗腫瘍活性を報告した(ASCO 2006 Annual meeting, Atlanta, 2-6 June 06; AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications, Nov 14-18, 2005, Philadelphia, PA)。

50

【0035】

PCT/EP2006/060615は、前立腺癌を含む癌の種々のin vitro及び異種移植モデルにおいて、サトラブラチンがパクリタキセル(Taxol(登録商標))及びドセタキセル(Taxotere(登録商標))等のタキサンを含むある種の他の白金非含有化学療法剤と相乗的に作用することを記載している。

【0036】

Obermayrら(AACR-NCI-EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics: Discovery, Biology, and Clinical Applications, Nov 14-18, 2005, Philadelphia, PA)は、エルロチニブ、パクリタキセル又は5-FUと組合せて、サトラブラチンの代謝物であるJM-118の逐次スケジュールで、相乗的in vitro抗癌活性を報告した。

10

【0037】

EP05024701.4は、癌の種々のin vitroモデルにおいて、サトラブラチンが、(i)ハーセプチン及びエルロチニブ等のEGFRファミリー受容体阻害剤、及び(ii)ゲムシタビン、5FU又はそれらのプロドラッグ等の活性ピリミジンアナログを含む、ある種の他の非白金系化学療法剤と相乗的に作用することを記載している。

【0038】

抵抗性又は不応性癌のモデルにおけるサトラブラチン

20

シスプラチン、カルボプラチン及びオキサリプラチンは、精巣、卵巣、頭頸部、小細胞肺及び非小細胞肺、及び結腸癌腫において、臨床的活性を示した。しかしながら、これらの化合物の有効性は、本来の又は獲得された抵抗性が原因で限定される。シスプラチン抵抗性の提案されている機序は、上昇したDNA耐性、シスプラチンの減少した細胞蓄積及び白金錯体の強化された細胞内解毒を含む。

【0039】

種々のin vitroの研究は、サトラブラチン及びJM-118が、DNA修復過程及び白金輸送の変化と、ある種の非白金化学療法化合物に対する癌の抵抗性に関連する機序とに帰せられるものを含む、シスプラチンに対する抵抗性の機序の幾つかを克服できることを示す。特に、(i)サトラブラチンは、多数のシスプラチン抵抗性細胞株に対する交差抵抗性を示さず；及び(ii)非白金系化学療法剤、即ちタキサン類、ドキソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ミトキサントロン及びカンプトテシンに抵抗性を与える抵抗性機序は、一般にサトラブラチン又はJM-118に対する交差抵抗性を与えない。

30

【0040】

Kishimotoら(2006 AACR meeting in Washington, 1-5 April 06)は、シスプラチンに対する抵抗性とサトラブラチンの活性代謝物JM-118に対する抵抗性との機序における相違を報告した。

【0041】

Wosikowskiら(AACR Annual Meeting in Anaheim, 16-20 April 05)は、ある種の薬剤抵抗性細胞において、ドセタキセルと組み合わせたサトラブラチン(JM216)及びJM118の効力を報告した。

40

【0042】

WO05/077385は、サトラブラチンが、(i)抵抗性機序がABC輸送体等の多薬剤抵抗性機序により媒介される癌及び腫瘍；(ii)抵抗性機序がチューブリンにより媒介される癌及び腫瘍；及び(iii)抵抗性機序がトポイソメラーゼにより媒介される癌及び腫瘍を含む、ある種の他の化学療法剤に対して抵抗性又は不応性である癌及び腫瘍のモデルの治療において有効であることを記載している。特に、サトラブラチンは、パクリタキセル及びドセタキセルを含むある種のタキサン類に対して不応性又は抵抗性の癌のモデルに対して有効であることが示された。

50

【0043】

ホルモン抵抗性前立腺癌に対するサトラブラチンの効力の臨床試験

多数の臨床試験がサトラブラチンを使用して実施され、これらの結果はSternbergら(BJU International, 2005, p. 990-994)にまとめられている。そのような臨床試験の多くは、ヒト被験者におけるサトラブラチンの薬理学、毒性学及び他の安全性を調べた。他の治験は、多数の異なる癌に対するサトラブラチンの効力を試験した。ホルモン抵抗性前立腺癌に対するサトラブラチンの効力を試験するために試みられたそのような治験のあるものの結果は刊行されており、下に記載される。

【0044】

臨床試験1

ホルモン不応性前立腺癌を有する患者の第一選択治療のための単独薬剤としてサトラブラチンの効力及び安全性を評価するための、パイロット多施設非盲検治験第II相が、米国において実施された(Peereboom et al: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 16:339a, 1997 & Latif et al; Investigational New Drugs 23:79, 2005)。サトラブラチンは、4週毎に5日間1日当たり120mg/m²の開始投与量で毎日投与した。中間分析(Peereboom et al: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 17:314a, 1998)は、サトラブラチンはHPRCに対して有効で便利な薬物であり、対処可能な毒性を有すると結論し、一方Latifらは、この患者集団において、サトラブラチンはHPRCに中程度の活性を有するが、有意な治療関連毒性を伴うと結論した。しかしながら、この治験は非盲検であったので、観察された如何なる効果もプラセボ効果により混乱している。

【0045】

臨床試験2

HPRC患者の第一選択治療のためのサトラブラチンの効力及び安全性を評価するために、多施設ランダム化治験第III相が計画された(Sternberg et al: Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 22:395, 2003; Sternberg et al: Oncology 2005; 68:2-9)。患者は、サトラブラチン100mg/m²を5日間に加えてプレドニゾン10mgを経口で1日2回又はプレドニゾン単独の間でランダム化した。患者の50名がランダム化された後、治験は、スポンサーの会社によるさらなる患者登録を締め切った。全生存期間の中央値は、サトラブラチンにプレドニゾンを加えた群で14.9ヶ月(95%CI: 13.7~28.4)及びプレドニゾン単独で11.9ヶ月(95%CI: 8.4~23.1)であった(ハザード比、HR=0.84、95%CI: 0.46~1.55)。サトラブラチンにプレドニゾンを加えた群で9/27(33.3%)、それに対してプレドニゾン単独群では2/23(8.7%)で、50%を超える前立腺特異抗原(PSA)の低下が見られた。無増悪生存期間は、サトラブラチンにプレドニゾンを加えた群の5.2ヶ月(95%CI: 2.8~13.7)に対してプレドニゾン単独群は2.5ヶ月(95%CI: 2.1~4.7)であった(HR=0.50、95%CI: 0.28~0.92)。サトラブラチンとプレドニゾンとの組合せ対プレドニゾン単独のランダム化したこの比較は、この組合せの抗腫瘍活性を示唆するものであった。HPRCの治療におけるサトラブラチンの役割は、適切な第III相設定で明らかにされるべく残されている。疼痛の増悪及びPSAレベルのような他の要因及びパラメーターは、この治験では追跡しなかったもので、これらの点で結論されることはない。

【0046】

癌関連疼痛に対するサトラブラチンの効力の臨床試験

転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に伴う疼痛の臨床試験を含む、サトラブラチンを使用する多数の臨床試験が試みられ、疼痛軽減を研究し又は疼痛を効力の評価項目として使用してきたにも拘わらず、そのような治験で、サトラブラチンの使用による癌患者における疼痛の安定化、軽減若しくは緩和、又は疼痛の無増悪期間の延長を含む、疼痛に対する統計

10

20

30

40

50

的に有意な効果を示したものはこれまでにない。

【0047】

癌に対するサトラブラチンの併用試験

上記のように、サトラブラチンは、ある種の他の化学療法剤との組合せで使用された際に、多数の前臨床癌モデルで、向上した効力を示した。ある種の初期相臨床試験でサトラブラチンが試験され、使用されるときはパクリタキセルを含む他の治療剤と組み合わせられた (Jones et al; Invest New Drugs 20:55.61, 2002)。ホルモン不応性前立腺癌に対するサトラブラチンの効力の特定の試験では (上記の「臨床試験2」として記載したものを含む)、サトラブラチンは、コルチコステロイドであるプレドニゾンと組み合わせ使用された。そのような試験は、いわゆる「2群試験」として実施し、1組の患者はサトラブラチンにプレドニゾンを加えて治療し、他の組の患者はプラセボにプレドニゾンを加えて治療した。第3群がサトラブラチン単独の効力を調べて比較するために使用される (プレドニゾンの代わりにプラセボを加える) 試験である「3群」試験でHRPCの臨床試験を実施することは非論理的と考えられてきた。したがって、そのような適切な実験計画の使用により、臨床試験でそのような組合せの潜在的相乗効果を調べることは倫理的に不可能であったし、また今後もそうであろう。

10

【0048】

まとめると、前立腺癌のin vitro又はin vivoモデルからの情報を含む、前臨床のin vitro及びin vivoのサトラブラチンに関する相当量の情報があり、プレドニゾンと組み合わせたホルモン不応性前立腺癌の第一選択治療としてを含む、サトラブラチンを種々の腫瘍学的徴候において使用した種々の臨床試験で得られた相当量の結果がある。これらの示唆的な研究に基づいて、実施例に記載したSPARC (「不応性癌に対するサトラブラチン及びプレドニゾン」) 試験第III相を開始した。しかしながら、SPARC試験は成功するであろうと望むことはできるが、(i) 前臨床の情報に基づいて臨床試験結果を予測することの限界、(ii) 試験第III相の既知の成功率、(iii) 治療される状態の根底にある複雑性及び重症度、及び(iv) ホルモン不応性前立腺癌の治療における限定された成功 (下記参照) に照らして、統計的に有意な肯定的成果に実際に達する期待を持った者はいないであろう。

20

【0049】

ホルモン不応性前立腺癌の化学療法

最近まで、細胞毒性薬剤に対するHRPCの応答は、単独でも併用でも、満足には及ばないものであった (Pienta, 1994; Dawyson, 1993; Eisenberger, 1985; Yagoda, 1993)。客観的な疾患の後退は、症例のおよそ10%乃至20%で起こった。大部分の応答は部分的に過ぎなかった。3184名の患者の文献検討では、全体の応答率 (CR + PR) は、7%に過ぎなかった (Yagoda, 1993)。変化なしの分類を加えても、この数字は15%乃至22%増加したに過ぎなかった。

30

【0050】

米国で、HRPCの第一選択治療を承認された2つの投与計画がある。即ち：ミトキサントロン及びコルチコステロイド (例えばプレドニゾン) 並びにドセタキセル及びプレドニゾンである。ミトキサントロンは、プレドニゾンと組み合わせると、疼痛応答基準を使用して症状のある患者の緩和応答を生ずることに有効なアントラセンジオンである (プレドニゾン単独での12%に対して29%、 $p = 0.01$) (Tannock, 1996)。したがって、ミトキサントロンにコルチコステロイドを加えた投与計画は、疼痛の改善に基づく緩和療法として承認された (Tannock, 1996)。しかしながら、疼痛症状の改善にも拘わらず、生存期間の改善は、この併用療法では認められなかった。

40

【0051】

プレドニゾン単独療法は、レチノイン酸代謝阻害剤であるリアロゾールと比較して、ホルモン不応性前立腺癌患者について改善された生存期間に関連していた。(Oncology Drug Advisory Committee to the Food &

50

Drug Administration, June 1997)。プレドニゾンは、症状のあるホルモン不応性前立腺癌患者に対して、通常、ミトキサントロンとの組み合わせで1日2回5mgの投与量で使用される。

【0052】

プレドニゾン等のコルチコステロイドが、ホルモン不応性前立腺癌患者の臨床経過に対して、一定の緩和効果及び時により客観的に有益な効果を示すことは、多年にわたり認められてきた。HRPCの治療で使用するために研究された、プレドニゾン以外の他のコルチコステロイドの中に、デキサメタゾン(Nelius et al., BJU Int. 2006, 98, 580-5; Odraszka et al., Oncol. Rep. 2005, 14, 1077-81; Storlie et al., Cancer 1995, 76, 96-100)、ヒドロコルチゾン(Abratt et al., Ann. Oncol. 2004, 15, 1613-21; Kruit et al., Anticancer Drugs 2004, 15, 843-7)、コルチゾン酢酸塩(Ponder et al., Br. J. Cancer 1984, 50, 757-63)、及びプレドニゾン(Heidenreich, J. Urol. Urogynakol. 2004, 11, special edition 6 (edition for Austria), 15-19)がある。

10

【0053】

エストラムスチンは混合されたホルモン剤およびアルキル化剤である。それは、前立腺の転移性及び/又は進行性癌腫の患者の緩和治療のために、ヨーロッパ、オーストラリア及び米国で使用可能である。治験からの最近の報告は、エストラムスチンとパクリタキセル又はドセタキセルのいずれかとの組み合わせは、ホルモン不応性前立腺癌の治療を受けた患者の50%より多くで、良好な耐容性を示し、50%を超える血清PSAレベルの低下をもたらすことを示唆している(Hudes, 1997; Petrylak, 1999; Hussain, 1999)。

20

【0054】

タキサンである、Taxol(登録商標)(パクリタキセル)及びTaxotere(登録商標)(ドセタキセル)は、単独で又は他の細胞毒性薬剤との組み合わせで使用されると、ホルモン不応性前立腺癌に活性を有する(Hudes, 1997; Petrylak, 1999; Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004)。最近の2つの研究、SWOG99-16及びTAX327の結果は、ミトキサントロン及びプレドニゾンに比較してドセタキセル群で生存期間の優位性を示す(Petrylak, 2004; Eisenberger, 2004)。Taxotereは、プレドニゾンとの組み合わせでHRPC患者における第一選択化学療法として使用することを最近FDAにより承認された。これら2つの第III相ランダム化臨床試験によりもたらされた有効性データは、HRPCの化学療法で治療された患者について、プレドニゾン単独に対して臨床的利益(生存優位性)を初めて示した。

30

【0055】

SWOG99-16は、アンドロゲン非依存性前立腺癌を有する男性における、ドセタキセル及びエストラムスチン対ミトキサントロン及びプレドニゾンのランダム化された治験第III相であった(Petrylak, 2004)。ドセタキセル/エストラムスチン群で治療された男性の生存期間中央値は18ヶ月であり、ミトキサントロン/プレドニゾン群では15ヶ月であった。この差は統計的に有意であった(ログランク $p=0.008$)。ドセタキセル/エストラムスチン群も、ミトキサントロン/プレドニゾン群(3ヶ月)に比較して秀逸な無増悪期間中央値(6ヶ月)を示し、それはやはり統計的に有意であった(ログランク $p<0.0001$)。

40

【0056】

TAX327は、HRPC患者で、3週毎のスケジュール又は毎週のスケジュール(6週のうち5週)のいずれかで与えられたドセタキセル及びプレドニゾンと、ミトキサントロン及びプレドニゾンとを比較する国際的多施設治験第III相であった(Eisenb

50

erger, 2004; Dagher, 2004)。3週毎のドセタキセル群の生存期間中央値は、18.9ヶ月であり、それに対してミトキサントロン群では16.5ヶ月であった。この差は統計的に有意であった ($p = 0.009$)。ドセタキセルの毎週スケジュールでの生存期間中央値は、17.4ヶ月であった。これはミトキサントロン群と比較して統計的に差がない。しかしながら、両方のドセタキセル群を一緒にして生存期間中央値 (18.3ヶ月) をミトキサントロン群と比較すると、この差は統計的に有意であった ($p = 0.04$)。

【0057】

TAX327の治験において、プレドニゾンの活性代謝物であるプレドニゾロンの使用は、治験が行われている国でプレドニゾンの経口錠剤が上市されていない場合に、プレドニゾンの代替物として許可された (2004年5月18日付けの、Approval Package for Application Number 20-449/S-028: Medical Review(s) を参照されたい)。それに対応してヨーロッパでは、the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) が、Taxotere (ドセタキセル) 上市の認可の条件に、プレドニゾン又はプレドニゾロンと組み合わせたTaxotereを、ホルモン不応性転移性前立腺癌の患者の治療のために指示することを加える変化を勧告する肯定的意見を採択した。

10

【0058】

このように、今や化学療法は、HRPCの確立された治療であるが、第一選択化学療法に対する持続期間及び応答は限られており、症状が初期改善され、生存期間が中程度に改善された後は、かなりの数の患者で、第一選択療法が役立たなくなるであろう。継続した緩和及び改善された生存期間を提供できる化学療法剤に対する医学的必要性が存在する。ランダム化された治験は、HRPCの治療用の新しい薬剤を特定するために継続しなければならない。

20

【0059】

転移性前立腺癌及び他の癌に伴う疼痛の治療

骨痛は、転移性前立腺癌の最も一般的な極めて厳しい症状であり、その軽減が求められる。そのような疼痛症状を打ち消し、患者が苦痛のない状態を得ることを助けるために、種々の方法が提案されている。一部の患者は、破骨細胞に対する直接的効果により骨再吸収及び鉱化作用を抑制するビスホスホネートを使用する治療から利益を得る。外部ビームか、サマリウム153レキシドロナム (Quadramet (登録商標)) 等の向骨性放射性化学物質 (放射性核種) の周期的注射による放射線療法のいずれかによる放射線照射は、骨転移により惹起される疼痛を軽減できる。痛みを伴う骨転移領域への局所放射線療法は、多くの患者で症状を軽減する。痛みを伴う転移の部位を複数有する患者にとって、半身照射等の広範囲放射線療法は、症状を改善するかもしれないが、吐き気、嘔吐、及び下痢等の副作用に対するより大きいリスクを伴う。手術は閉鎖された尿路を開通させることに役立つことが証明された。

30

【0060】

薬学的及び非薬学的様式の組み合わせの使用により、近い将来の疼痛の制御は90パーセントを超える患者で達成される可能性がある (Abrahm J L. Management of pain and spinal cord compression in patients with advanced cancer. ACP-ASIM End-of-life Care Consensus Panel. American College of Physicians - American Society of Internal Medicine. Ann Intern Med 1999; 131: 37-46)。手術及び放射線等の療法には、そのような介入に伴う明白で重大な不利点と、激しい不安感及びそのような治療を実施してもらうために病院へ行かなければならないという不便性とが伴う。しかしながら上記のように、転移を含む疾患の再発、及びその結果生ずる、それに伴うことの多い極度の疼痛が、大部分の患者で、通常僅

40

50

か2乃至3ヶ月で起こるであろう。

【0061】

転移性ホルモン抵抗性癌に伴う疼痛を含む多くの癌の癌関連疼痛は、重度の消耗性癌関連疼痛のある患者のための療法の頼みの綱であるオピオイド薬物療法で制御することができる。モルヒネ、ヒドロモルヒネ(Dilaudid)、フェンタニル(Duragesic)、及びオキシコドン(Roxicodone)を使用する投与計画は、突出痛に対処するために利用し得るオピオイドの臨時追加投与を用いた、世界保健機関により開発された鎮痛「ラダー」に従うべきである(Devita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, (編) Cancer: principles & practice of oncology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997: 2820-3にあるFoley KM. Management of cancer pain.)。理解されるであろうように、オピオイド類は、疼痛の治療に非常に有効であるが、それらの高度に習慣性の性質が理由で、それらの使用は大きく制限され且つ管理される。

10

【0062】

任意の将来的なHRPC治療の課題

HRPCの治療のための第一選択化学療法としてのドセタキセル(Taxotere(登録商標))の承認に繋がった治験の有利な結果に基づくと、この疾患の第一選択肢設定において、化学療法で治療される患者の数は相当数増加するであろうと予想される。HRPCがそのような第一選択化学療法でよくならなかった時は、それに続く治療がこれらの患者のために必要になる。現在、そのような第一選択化学療法にもかかわらずHRPC疾患が進行する患者のために承認された治療法はなく、患者の生存期間中央値はおよそ18ヶ月に過ぎない。HRPCにおける満たされない医学的必要性の程度、及び第一選択化学療法のためのドセタキセルの承認後の、HRPCのための上述の第二選択化学療法を必要とするHRPC患者の増加数を考慮すると、第一選択細胞毒性化学療法計画で治療された患者のホルモン不応性前立腺癌の治験で著しく有意な効果を示し得る新しい治療法に対する切迫した必要性がある。

20

【0063】

転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に伴う耐えがたいことが多い疼痛の治療は、進行性のホルモン不応性前立腺癌を有し、第一選択細胞毒性化学療法計画で治療された患者を大いに益するであろう1つの重要な要因である。疼痛の治療は、それが突発したときだけ疼痛に対処するよりも、定期的疼痛薬物療法を使用する方が一般的により効果的であり、そのような前立腺癌患者は、特に疼痛又は疼痛の増悪は、近づいた死の恐怖又は不安等の心理的要因を募らせ得るので、彼らの疼痛が軽減し、制御され、又は単に安定するだけでも、生活の質を大いに改善するであろう。

30

【0064】

治験で統計的に有意に効力を示す、任意の第二選択HRPC療法は、FDA又は他の国際的な薬物規制機関による承認、及びそのような療法のより大規模な導入及び使用に至る可能性がある。そのような使用は、世界中の多くの男性の平均余命又は生活の質の見込みを著しく改善する可能性を有する。そのような病気の男性ができるだけ多くの尊厳を持って便利に彼らの生涯の残りを過ごすことを可能にするであろう任意の療法、特に主として家庭で又はより便利な境遇で実施できる療法は、そのような男性にとって、大きな意味及び測り知れない利点がある。

40

【発明の概要】

【0065】

本発明者らは、プレドニゾンと組み合わせたサトラブラチンが、転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人であり、前述の疾患に対して以前に化学療法で治療された個人の治療に有効であることを発明した。

【0066】

したがって、本発明の1つの態様は、転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦し

50

む個人を治療する方法であって、治療的有効量のサトラブラチンの前記個人への投与を含み、

(a) 前記個人が転移性ホルモン不応性前立腺癌について以前に化学療法で治療されていることと、

(b) 前記方法が、サトラブラチンの前記投与と組み合わせたプレドニゾンの前記個人への投与とを更に含む方法に関する。

【0067】

他の態様において、本発明は、サトラブラチンを含む医薬組成物を含むパッケージ化された医薬品であり、前記パッケージ化された医薬品が、転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人に対して、前記医薬組成物に含まれる治療的有効量の前記サトラブラチンの投与を実施するための説明書を更に含み、前記説明書が：

(a) 以前に転移性ホルモン不応性前立腺癌の化学療法で治療された個人にサトラブラチンの前記投与を実施するための説明と、

(b) プレドニゾンの投与と組み合わせてサトラブラチンの前記投与を実施するための説明と

を更に含む、パッケージ化された医薬品に関する。

【0068】

そのような態様には、パッケージ化された医薬品が、プレドニゾンを含む第2の医薬組成物を更に含む、ある種の実施形態が含まれる。

【0069】

本発明の他の態様は、転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人に、治療的有効量のサトラブラチンを投与するための、サトラブラチンを含む医薬組成物調製用のサトラブラチンの使用であり：

(a) 前記個人は、転移性ホルモン不応性前立腺癌について以前に化学療法で治療されており；且つ

(b) 前記個人がサトラブラチンの前記投与と組み合わせてプレドニゾンを投与される、サトラブラチンの使用に関する。

【0070】

本発明の他の特徴及び利点は、次の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0071】

【図1】サトラブラチン(JM216)の典型的な代謝物、JM118、JM383、JM518、JM559及びJM149を表す図である(Raynaud et al., 1996 Cancer Chemother. Pharmacol. 38:155-162から収載)。

【図2】「SPARC」治験の研究計画(不応性癌に対するサトラブラチン及びプレドニゾン)を示す図である。

【図3】以前に化学療法治療を受けた患者の転移性ホルモン抵抗性前立腺癌における、プレドニゾンと組み合わせたサトラブラチンの有意な効力を実証するデータを表示する図である。ITT集団についての無増悪生存期間(IRCにより判定した)のカプランマイヤープロット。SPARC臨床試験：サトラブラチン(プレドニゾン添加)群とプラセボ(プレドニゾン添加)群とを比較した。

【図4】SPARC臨床試験における個体群統計及び疾患特性を示す表である。

【図5】事前にドセタキセルを受容したITT集団のサブセットについての無増悪生存期間(IRCにより判定した)のカプランマイヤープロットを表す図である。SPARC臨床試験：サトラブラチン(プレドニゾン添加)群とプラセボ(プレドニゾン添加)群とを比較した。

【図6】種々の予後サブセットにおけるPFSのハザード比(及び95%信頼区間)を表す図である。SPARC臨床試験：サトラブラチン(プレドニゾン添加)群とプラセボ(

10

20

30

40

50

プレドニゾン添加)群とを比較した。図示したプロットにおいて、推定ハザード比は円で表し、ハザード比の95%信頼区間は水平な線で表した。

【図7a】基線で疾患関連疼痛を示したITT集団のサブセット(PPISコア1~5)についての無増悪生存期間(IRCにより判定した)のカプランマイヤープロットを表す図である。SPARC臨床試験:サトラブラチン(プレドニゾン添加)群とプラセボ(プレドニゾン添加)群とを比較した。

【図7b】基線で無症状であったITT集団のサブセット(PPISコア0)についての無増悪生存期間(IRCにより判定した)のカプランマイヤープロットを表す図である。SPARC臨床試験:サトラブラチン(プレドニゾン添加)群とプラセボ(プレドニゾン添加)群とを比較した。

【図8a】等級3/4の血液学的毒性を示す表である。

【図8b】等級3/4の非血液学的毒性を示す表である。

【図9】SPARC試験における患者についての治療サイクル数を示す表である。

【図10】包括解析集団についての疼痛無増悪期間分析を示す表である。添付書類A:SPARC試験結果の公開添付書類B:SPARC試験結果の公開I

【発明を実施するための形態】

【0072】

定義

化合物を「投与された」、「投与」、又は「投与すること」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、サトラブラチン、プレドニゾン又はグラニセトロンを含むがこれらに限定されない治療剤等の化合物と、治療の必要な個人とを接触させることにより、又は他の方法でそのような個人をそのような化合物に曝露することにより、そのような化合物を治療の必要な個人に提供することを指す。化合物は医薬組成物又は製剤として投与できる。

【0073】

「制吐剤」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、グラニセトロン、ドラセトロン、オンダンセトロン及びトロピセトロンのようなセロトニン-3受容体アンタゴニスト、NK1受容体アンタゴニスト、シンナリジン、シクリジン及びプロメタジン等の抗ヒスタミン剤、ラニチジン(Zantac)等のヒスタミンH2受容体アンタゴニスト、クロルプロマジン、ドロペリドール、ハロペリドール、メトトリメブラジン、ペルフェナジン、トリフルオペラジン及びプロクロルペラジン等のフェノチアジン、ドンペリドン、及びメトクロプラミドを含むがこれらに限定されない当業者に公知である任意の制吐剤を指す。

【0074】

「化学療法」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、例えば細胞増殖を妨害することにより、癌に対して特異的な毒性効果を有する化学化合物による癌の治療を指す。非限定的な例として、転移性前立腺癌の化学療法に有用な化合物には、パクリタキセル及びドセタキセル等のタキサン、ミトキサントロン、ビンブラスチン及びエストラムスチンが挙げられる。

【0075】

投与に関して使用される際の「組み合せて」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、サトラブラチン及びプレドニゾンの2つの化合物を含むがこれらに限定されない少なくとも2つの化合物の実質的な同時投与又は逐次投与を指す。そのような化合物は、互いに逐次投与でき、「組み合せて」という用語は投与の順序に制限されず;化合物が別の化合物の投与前又は投与後のいずれかで投与される場合を包含する。非限定的な例として、サトラブラチン及びプレドニゾンは、実施例で説明するような化合物を使用した治療計画中では、「組み合せて」投与されると見なされる。両方の化合物が、適切ならば単一剤形として製剤される場合を含み、両方が実質的に同じ時に即ち同時に投与される場合も、化合物は別の化合物と「組み合せて」投与できる。

【0076】

10

20

30

40

50

「コルチコステロイド」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、コルチゾールの抗炎症効果を模倣する半合成及び合成化合物のファミリーを指す。最も一般的に処方される薬剤には、コルチゾン酢酸塩、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、デキサメタゾン、及びプレドニゾロンが含まれる。

【 0 0 7 7 】

「細胞毒性」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、例えば細胞に毒性のある化合物の性質を指し、細胞を死滅させる能力を含む。

【 0 0 7 8 】

「細胞毒性化学療法計画」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、例えば、所定の期間に又はその期間にわたって、1回又は複数回のサイクルで、追加的な細胞毒性化合物又は例えば鎮痛若しくは制吐化合物の同時又は逐次投与の有り又は無しで、細胞毒性であると考えられる少なくとも1つの化合物の特定の用量（単数又は複数）を投与することにより、そのような化合物を伴う化学療法を使用し、実施し、又はそれに必要とされる治療手順又は治療計画を指す。

【 0 0 7 9 】

「骨痛」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者又は患者であれば理解するが、本明細書中では、転移性前立腺癌等の転移性癌によく伴う、患者の骨で感じられる（又は骨から生ずる感覚を有する）疼痛を指す。骨痛は、当業者により、「骨痛（ostealgia）」又は「骨痛（osteodynia）」と呼ばれることもある。理論にとらわれず、疼痛は、骨組織に損傷を惹起する、骨における正常な細胞活性のバランスの破壊が原因で起こる。正常な骨は、絶えず作り替えられており、即ち破壊されて再建されている。骨に広がった癌細胞は、破骨細胞の活性と骨芽細胞の活性との間のこのバランスを乱し、弱体化したか又は過度に構築されたかのいずれかの骨に帰着する。この損傷は、骨膜を伸張するか又は骨内の神経を刺激するかのいずれかの可能性があり、上述の疼痛の主要原因となる。

【 0 0 8 0 】

「リンパ痛」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者又は患者であれば理解するが、本明細書中では、リンパ節において感じられる（又はリンパ節から生ずる感覚を有する）疼痛又は不快感を指す。転移性癌に伴う疼痛の場合、そのような疼痛は、原発癌又は原発腫瘍の局所にあるリンパ節又は遠隔にあるリンパ節で感じ得る。前立腺癌の場合、例えば、局所リンパ節は鼠径部に見出されるリンパ節であり得るが、遠隔リンパ節は、頸部又は脇の下領域のリンパ節であり得る。リンパ節は、原発癌の転移が発見される体内最初の臓器の1つであることが多い。理論にとらわれず、リンパ節にまたはリンパ節付近に確立する転移は、そのようなリンパ節の腫脹又はそのようなリンパ節への圧迫を惹起し得る。そのような腫脹又は圧迫は不快感及び疼痛の原因となり得る。

【 0 0 8 1 】

本明細書中で使用する「パッケージ化された医薬品」という用語は、薬物の個々の投与量を貯蔵及び調合するための任意のパッケージシステムを指し、薬物を最終的に摂取する患者のために貯蔵及び調合するようなシステムを含む。パッケージ化された医薬品は、治療期間又は治療計画にとって適切な、又は患者が投与計画を遵守することを容易にする量の、1日の投与量単位を十分に含有できる。ある実施形態において、パッケージ化された医薬品は、本発明による治療で使用する化合物を含む1つ又は複数の容器を含む。そのような容器は、カプセル又は丸薬等の単位剤形であってよく、又はボトル、バイアル若しくは注射器等の容れ物であってもよい。化合物は、薬学的に許容される形態で容器に入れて供給でき、又は例えば、凍結乾燥された粉末として供給できる。さらなる実施形態において、パッケージ化された医薬品は、投与用に配合物を調製するための溶媒を更にも含むことができる。ある実施形態では、化合物は予め注射器等の送達デバイスに入れて供給してもよく、又は適当な送達デバイスがパッケージに含まれていてもよい。パッケージ化された医薬品は、丸薬、液剤、ゲル剤、錠剤、糖衣錠又は任意の他の適当な形態にある医薬製剤を含むことができる。パッケージ化された医薬品は、任意の数の1日の薬学的投与

10

20

30

40

50

量単位、又は治療計画の複数の日数に十分な数の投与量単位を含むことができる。パッケージは任意の形状でよく、単位剤形は円形、三角形、台形、六角形又は他の図形等の任意の図形に配置できる。例えば、医師、薬剤師又は患者を助けるために、カラーコード、ラベル、印刷、エンボス加工、刻み目又は図形等を利用して、そのような投与量又はサブユニットを特定することにより、1つ又は複数の投与量又はサブユニットを指示できる。パッケージ化された医薬品は、患者、医師、薬剤師又は任意の他の関係者のための説明書も含むことができる。

【0082】

ある実施形態は、本明細書で開示した化合物を含む2つ以上の有効成分の投与を含む。そのような投与は、同時に又は逐次で行うことができる。有効成分は、1回の投与で両構成成分を送達するように、一緒に製剤化できる。或いは、有効成分を別々に製剤化してもよい。あるそのような実施形態では、パッケージ化された医薬品は、(i)単一製剤中の、本発明で使用する化合物及び任意の他の医薬成分(即ち、それらは一緒に製剤化される)、又は(ii)個別の製剤中の、本発明で使用するそのような化合物及び他の医薬成分(即ち、それらは別々に製剤化される)を含むことができる。各製剤は、本発明で使用する化合物及び任意の他の医薬成分を個々の投与量で含むことができる(ほぼ等しいか又は等しくない量で)。

10

【0083】

本明細書で使用する「説明書」という用語は、パッケージ化された医薬品若しくはその中に含有される任意の構成要素の、組み立て、調製、若しくは使用に関する関連する材料、方法若しくは情報を記載する製品ラベル及び/又は文書を意味する。例えば、そのような説明書は、そのような構成要素、従うべき治療手順又は治療計画の指示及び使用の詳細と共に、そのような治療計画で使用する任意の化合物の治療的有效量を提供する適用な投与量及び投与様式、投与量変更、警告、及び使用上の注意並びに健康管理分野におけるパッケージ化された医薬品の安全で効果的な適用に関する他の情報を含むことができる。これらの材料、方法又は情報は、次のものの任意の組合せを含むことができる:即ち、背景となる情報、従うべきステップ又は手順、構成要素のリスト、治療的有效量の提案された投与量、可能性のある副作用に関する警告、薬物投与のための指示、技術的サポート、及び任意の他の関係文書。説明書は、パッケージのラベル又は添付文書等の印刷された形態で供給できる。添付文書の形態の「説明書」の非限定的な例は、<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>によるものを含めて、米国FDAの医薬品評価研究センターから得ることができる。そのような説明書の形態は、その薬物を使用した治療後にはっきりと有意の効果を示す適切な治験が実施された後でのみ、FDA等の薬剤規制当局により使用前に承認されることが要求され得る。あるいは、説明書は電子形式で保存することもでき、例えば、コンピュータ可読記憶装置、集中データベース等のコンピュータ可読保存媒体と、ハードディスク、フロッピーディスク及び磁気テープ等の磁気媒体と;コンパクトディスク、CD-ROM及びホログラフデバイス等の光学媒体と;フロプティカルディスク等の光磁気媒体と;特定用途向け集積回路(ASIC)、プログラム可能ロジックデバイス(PLD)並びにROM(読取専用メモリー)及びRAM(ランダムアクセスメモリー)デバイス等の、プログラムコードを保存し実行するために特別に構築されたハードウェアデバイスとに保存できる。説明書は、より詳細な説明書をダウンロードできるインターネットウェブサイト又は録画説明のウェブアドレスを含むことができる。説明書は、1つ又は複数の文書又は将来の更新を含むことができる。

20

30

40

【0084】

「タキサン」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、主として太平洋イチイの木、つまりタイヘイヨウイチイに由来し、ある種の腫瘍、特に乳房、肺及び卵巣の腫瘍に対する活性を有するパクリタキセル(Taxol)及びドセタキセル(Taxotere)を含むがこれらに限定されないテルペンのファミリーの任意のメンバーを含むことを意味する(例えば、Pazdur et al. Cancer Treat R

50

es, 1993, 19:351; Bissery et al. Cancer Res, 1991, 51:4845を参照されたい)。本発明の方法、使用及びパッケージ化された医薬品の特定の実施形態において、タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、脱酸素化パクリタキセル、TL-139及びそれらの活性誘導体である。Annu. Rev. Med. 48:353-374 (1997)を参照されたい。

【0085】

本明細書で使用する「タキサン」という用語は、Taxol (登録商標)としてBristol-Myers Oncologyから販売されている、天然に生ずる又は部分的に若しくは完全に化学的に合成されたパクリタキセルと同様に、パクリタキセルから誘導された又は関連したテルペン化合物、又は参照により本明細書に組み込む米国特許第5, 440, 056号及び第4, 942, 184号に記載されたもの等の脱酸素化パクリタキセル化合物を含む他のそれらの誘導体を含む。パクリタキセルは、米国において、不応性卵巣癌の治療における臨床使用を承認されている(Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989)。それは、乳房を含む数種の新生物の化学療法に有効であり(Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991)、同様に、乳房癌の治療を承認されている。それは、皮膚における新生物(Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46, 2001)及び頭頸部の癌腫(Forastiere et al. Sem. Oncol., 20:56, 1990)の治療のための可能性のある候補である。化合物は、多発性嚢胞腎疾患(Woo et al., Nature, 368:750, 1994)、肺癌及びマラリアの治療に対する可能性も示している。ドセタキセル(N-デベンゾイル-N-tert-ブトキシカルボニル-10-デアセチルパクリタキセル)は、TAXOTERE (登録商標)という商標でSanofi-Aventisにより製造されている。それに加えて、他のタキサンが、本明細書に組み込まれる「New Trends in Natural Products Chemistry」という表題のStudies in Organic Chemistry, vol. 26, (1986), Attaur-Rahman, P.W. Ie Quesne (編)(Elsevier, Amsterdam 1986), pp219-235にある、D.G. I. Kingston et al.による「Synthesis and Anticancer Activity of Taxol other Derivatives」に記載されている。種々のタキサンが、その全体を本明細書に組み込む米国特許第6, 380, 405号にも記載されている。

【0086】

理論にとらわれず、タキサンは、チューブリンに結合して、それにより異常に安定な微小管の形成を惹起することにより、癌及び腫瘍細胞を含む細胞にそれらの細胞毒性効果を及ぼす。続いて起こる有糸分裂停止が、紡錘体チェックポイントを誘発し、その結果アポトーシスが起こる。Cell Division Control-2(cdc-2)キナーゼの活性化、BCL-2のリン酸化、並びにインターロイキン1(IL-1)及び腫瘍壊死因子(TNF-)の誘導により誘発される分子事象を含む、微小管機能不全から独立した経路によりアポトーシスを媒介する他の機序が、同様に記載されている。更になお、タキサンは、アポトーシスカスケードの直接的活性化以外の機序により、抗腫瘍活性を発揮することも示された。これらの機序は、メタロプロテイナーゼの低下した産生並びに内皮細胞の増殖及び運動性の阻害、その結果として起こる新脈管形成の阻害を含む。

【0087】

有効成分、治療剤又は薬物を含む化合物の「治療的有效量」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、任意の特定の投与量、治療又は投与の計画又は手順により要求されるように、治療されるべき疾患、障害、症状又は状態に対して臨床的に許容される基準に従って、又はそのような治療に適用可能な妥当な利益/リスク比で、療法又は

治療の必要がある個人に投与されるべき化合物の量を指す。転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に伴う疼痛の場合、そのような量は、本明細書中の実施例で示した S P A R C 治験第 I I I 相等の治験において、統計的有意性を持って所望の治療効果を有することが実証されたそのような化合物の量に合理的に基づく。

【 0 0 8 8 】

所与の個人について、治療の有効量、剤形、並びにそのような治療の有効量の投与のタイミング及び形態は、資格のある医師、又は適切な知識及び資格を有する他の人物により、(i) それぞれの治療について統計的に有意の臨床的効力が実証された臨床試験において使用された、投与量、剤形、並びに投与のタイミング及び形態と、(i i) そのような治療のために承認された製品ラベル又は添付文書を含む、化合物の医薬形態とともに提供された何らかの説明書で提供された、投与量、剤形、並びに投与のタイミング及び形態に対する推奨と、(i i i) 実際の投与量即ち、その個人に投与されるべき量に影響し得る、そのような個人について特異的な要因との 1 つ又は複数に基づいて決定されるであろうということは、当業者の誰にも周知である。したがって、投与される用量は、言うまでもなく、特定の化合物の薬力学的特性並びにその投与の様式及び経路；治療されるべき個人の年齢、性別、健康、体重、体表面積、好中球数；症状の性質及び程度；併用治療の種類、治療の頻度及び所望の効果等の、既知の要因に依存して変化するであろう。更に、その他の臨床試験についての科学的又は医学的刊行物又は報告、特に他の設定で使用された時の化合物の効力又は安全性に関するものは、任意の所与の個人のための治療の有効量であると合理的に予想される量を決定するための、投与量、剤形、又は並びに投与のタイミング及び形態の決定に影響し得る。

【 0 0 8 9 】

「疾患無増悪期間」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に苦しむ患者へのサトラブラチン投与等の、個人のための特定の療法又は治療計画又はプロトコルの開始から、その個人の 1 つ又は複数の症状又は特性から決定される疾患の進行がその後初めてそのような個人に観察された時までの期間を指す。疾患無増悪期間は、「 T T P 」と略記することができる。例として、S P A R C 治験における「疾患無増悪期間」は、臨床プロトコルの 1 0 . 3 . 1 項に記載した期間を指すために使用された。

【 0 0 9 0 】

「無増悪生存期間」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に苦しむ患者へのサトラブラチンの投与等の、個人のための特定の療法又は治療計画又はプロトコルの開始から、(i) その個人の 1 つ又は複数の症状又は特性から決定される疾患の進行がその後初めてそのような個人に観察された時、又は(i i) その個人の死亡の早い方までの期間を指す。無増悪生存期間は、「 P F S 」と略記することができる。例として、S P A R C 治験における「無増悪生存期間」は、臨床プロトコル 1 0 . 3 . 2 項に記載した期間を指すために使用された。「疼痛無増悪期間」という用語も、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に苦しむ患者へのサトラブラチンの投与等の、個人のための特定の療法又は治療計画又はプロトコルの開始からそのような個人で疼痛関連の増悪がその後初めて観察されるときまでの期間を指す。疼痛無増悪期間は、「 T P P 」と略記することができる。例として、S P A R C 治験における「疼痛無増悪期間」は、臨床プロトコルの 1 0 . 7 . 3 項に記載した期間を指すために使用された。

【 0 0 9 1 】

「全生存期間」という用語も、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、転移性ホルモン抵抗性前立腺癌に苦しむ患者へのサトラブラチン投与等の、個人のための特定の療法又は治療計画又はプロトコルの開始から、そのような個人の死亡までの期間を指す。

【 0 0 9 2 】

「化学療法休日」という用語は、臨床腫瘍医等の当業者であれば理解するが、化学療法（ドセタキセルを使用する化学療法等）の間に、化学療法の中断即ち「休日」が設けられ

る断続的化学療法の使用を指す（例えば、Br J Cancer 2003; 89: 968 - 970）。化学療法薬は有効であり得るが、そのような薬物が長期間使用されると、副作用が蓄積し得るので、治療を無期限に継続することは非現実的である。実際、患者は、連続的に行われるドセタキセル療法等の化学療法に耐えることができないことが多く、化学療法は断続的に投与することができる。患者は、治療を中断して（「化学療法休日」）、その後特定の時点で再開する。

【0093】

特定の実施形態

ある態様において、プレドニゾンは治療的有效量で投与される。

【0094】

1つの実施形態において、本発明に従って治療されるべき個人は、ホルモン療法に不応答性である前立腺の病期D2の腺癌と診断されている。

【0095】

別の実施形態において、個人は、以前の化学療法による治療が不成功であった。

【0096】

更に別の態様において、個人は前記以前の化学療法で化学療法休日を取っている。

【0097】

ある実施形態において、化学療法は細胞毒性化学療法計画であった。

【0098】

ある実施形態において、個人は、転移性ホルモン不応性前立腺癌に対する1つの先行した細胞毒性化学療法計画の少なくとも2クール後に疾患進行又はPSA上昇を被っている。

【0099】

別の実施形態において、化学療法又は細胞毒性化学療法計画は、ミトキサントロン、ビンブラスチン、エストラムスチン及びタキサンから選択された化合物を使用し、化合物がパクリタキセル及びドセタキセルを含むタキサンである実施形態を含んでいた。

【0100】

ある実施形態において、タキサンはドセタキセルである。

【0101】

ある実施形態において、以前の化学療法は、サトラブラチンを含む白金含有化合物を使用しなかった。関連する実施形態において、個人は、サトラブラチンを含む白金含有化合物による先行治療を受けたことがない。

【0102】

代替的实施形態において、以前の化学療法は、コルチコステロイドと組み合わせたミトキサントロンを使用しなかった。

【0103】

更に別の実施形態において、個人は、約40 mg / m²から約100 mg / m²の間の又は約50 mg / m²から約90 mg / m²の間の、各々の場合、1日当たりの投与量で、3日から7日間の期間で投与されることを含み、経口的に1日当たり約30 mg / m²から約140 mg / m²の間の投与量で、3日から7日間の期間で、サトラブラチンを投与される。

【0104】

別の実施形態において、個人は、1日当たり約40 mg / m²の投与量で、約60 mg / m²の投与量で、又は約80 mg / m²の投与量で、各々の場合3日から7日間の期間で、サトラブラチンを経口的に投与される。

【0105】

ある実施形態において、経口的に個人に投与されるサトラブラチンの実際の量又は投与量は、10 mg 単位に四捨五入される。

【0106】

ある実施形態において、個人は、約35日毎に繰り返されるサイクルで約5日間連続し

10

20

30

40

50

て毎日、サトラブラチンを投与される。代替的なある実施形態においては、個人は、2日間を超えない間はそのような連続5日間でサトラブラチンを投与されず、サトラブラチンは個人が投与されなかったその日数に等しいさらなる日数の間投与される。別ののある実施形態において、サイクルは、約38日後に繰り返される。

【0107】

別の実施形態において、個人は、サトラブラチンの投与後適当な期間をおいて検査される。そのような検査は、次の項目のうち1つ又は複数の検査又は評価を含むことができる：病歴及び身体診察（H & P）、体重及び全身状態（「PS」）、毒性評価、PSA、骨スキャン、腫瘍評価、全血球数（CBC）、血小板、絶対好中球数（「ANC」）、血清化学検査、胸部X線、心電図、現在の疼痛強度（「PPI」）日誌又は鎮痛日誌。そのよう

10

【0108】

ある実施形態において、個人は、好中球減少症、血小板減少症又は非血液学的毒性の少なくとも1つが検査又は評価される。

【0109】

1つの実施形態において、個人は、絶対好中球数が約 $1.5 \times 10^9 / L$ 以上であり、且つ血小板が約 $100 \times 10^9 / L$ 以上であれば、サトラブラチンで治療される。別の実施形態において、個人は、治療に起因する非血液学的毒性が、例えばNCI一般毒性基準バージョン2.0により等級づけされた等級1以上の基線に回復しない場合、再治療される。あるそのような実施形態において、個人は、1日当たり約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量でサトラブラチンで再治療される。

20

【0110】

代替的な実施形態において、個人は、絶対好中球数が約 $1.5 \times 10^9 / L$ 未満であるか、血小板が約 $100 \times 10^9 / L$ 未満であるか、又は個人が療法に起因する非血液学的毒性を示せば、減少させた投与量のサトラブラチンで再治療される。あるそのような実施形態において、個人は、サトラブラチンの投与量を減少させて、1日当たり約 $60 \text{ mg} / \text{m}^2$ 又は約 $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量のサトラブラチンで再治療される。

【0111】

本発明の特定の実施形態において、個人は、検査又は評価で次の観察の1つ又は複数がある個人に認められれば、サトラブラチンで再治療されない：（i）投与量の1日当たり $40 \text{ mg} / \text{m}^2$ への引き下げにも拘わらず、好中球減少症（好中球数が約 $0.5 \times 10^9 / L$ 未満である）又は血小板減少症（血小板が約 $25 \times 10^9 / L$ 未満である）；（ii）等級3又は4の肝臓（7日を超えて継続する）、腎臓、心臓、肺、又は神経毒性；又は（iii）内科的治療により制御し得ず、1回の投与量引き下げ後に起こる等級4の嘔吐又は下痢。

30

【0112】

別の実施形態において、個人は、サトラブラチン投与の少なくとも約1時間前と少なくとも約2時間後との間、食事を取らない。

【0113】

更に別の実施形態において、サトラブラチンは、胃を空にした個人に投与する。

40

【0114】

他の実施形態において、個人は、プレドニゾンを経口的に、 5 mg の量で1日2回を含む、 2 mg から 10 mg の間の量で1日2回投与される。

【0115】

ある実施形態において、個人は、サトラブラチン経口投与の約1時間前及びサトラブラチン経口投与の約8時間後に、プレドニゾンを経口的に投与される。

【0116】

ある実施形態において、個人は、サトラブラチンが投与されないサイクルの日の朝及び夕方にプレドニゾンを投与される。特にそのような実施形態においては、個人は、約30

50

日間連続して、サトラブラチンの投与なしにプレドニゾンを朝及び夕方に投与される。

【0117】

本発明の全ての態様のある実施形態において、個人は、治療のサイクル数が3、4又は5サイクルを超える多数のサイクルを投与される。特定のそのような実施形態においては、そのような数は7、9又は11サイクルを超える。他の特定の実施形態において、そのような数は、16、18又は20サイクルを超える。更に別の特定の実施形態において、そのような数は、5、9又は16を超えるが、90、60又は30サイクル未満であり、そのような数のサイクルが5から約35の間のサイクル、又は17から約28の間のサイクルである場合を含む。特定のそのような実施形態において、個人は、約1週遅れた1、2又は3つのそのようなサイクルを含む、1週以上遅れた1つ又は複数のサイクルを受ける。他の特定のそのような実施形態において、個人は、約1週を含む1週以上遅れの、そのように遅れた2、3又は4サイクルを含む2サイクル以上を受ける。

10

【0118】

更に別の実施形態において、個人は、サトラブラチンの投与と同じ日に制吐剤を更に投与され、制吐剤がサトラブラチン経口投与の約1時間前及びサトラブラチン経口投与の約8時間後に投与される実施形態を含む。

【0119】

ある実施形態において、制吐剤は、治療的有效量で投与される。

【0120】

関連する実施形態において、個人は、制吐剤を前投与される。

20

【0121】

ある実施形態において、制吐剤は、オンダンセトロン、トロピセトロン、又はドラセトロンを含む5-HT₃遮断剤又は阻害剤であり、制吐剤がグラニセトロンである実施形態が更に含まれる。これらの実施形態のある場合に、グラニセトロンは、経口的に0.2 mgから5 mgの間の量で投与され、グラニセトロンが、経口的に1 mgの量で投与される実施形態が含まれる。

【0122】

別の実施形態において、本発明の方法は、(a)前記個人に、第1日から第5日の各日に、プレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与し、続いて約1時間後に約80 mg/m²の投与量でサトラブラチンを経口的に投与し、続いて約8時間後にプレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与するステップと；(b)前記個人に、第6日から第35日の各日に、プレドニゾン(5 mg)を毎日2回朝夕投与するステップと；(c)少なくとも1回(a)及び(b)を繰り返すステップとを含む。

30

【0123】

ある実施形態において、本発明のパッケージ化された医薬品に含まれる説明書は、(a)前記個人に、第1日から第5日の各日に、プレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与し、続いて約1時間後に約80 mg/m²の投与量でサトラブラチンを経口的に投与し、続いて約8時間後にプレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与するステップと；(b)前記個人に、第6日から第35日の各日に、プレドニゾン(5 mg)を1日2回朝夕投与するステップと；(c)少なくとも1回(a)及び(b)を繰り返すステップとを実施するための説明書を含む。

40

【0124】

本発明の使用の実施形態は、(a)前記個人に、第1日から第5日の各日に、プレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与し、続いて約1時間後に約80 mg/m²の投与量でサトラブラチンを経口的に投与し、続いて約8時間後にプレドニゾン(5 mg)及び制吐剤(1 mg)を経口的に投与すること；(b)前記個人に、第6日から第35日の各日に、プレドニゾン(5 mg)を1日2回朝夕投与すること；及び(c)少なくとも1回(a)及び(b)を繰り返すこととして更に特徴づけられる。

【0125】

あるそのような実施形態においては、個人は、(b)の後且つ(c)の前で、好中球減

50

少症、血小板減少症、又は非血液学的毒性の少なくとも1つについて検査又は評価される。特定のそのような実施形態において、(c)は、絶対好中球数が約 $1.5 \times 10^9 / L$ 以上であり、血小板が約 $100 \times 10^9 / L$ 以上であれば実施される。

【0126】

他のそのような実施形態において、サトラブラチンは、胃を空にした個人に投与される。関連するそのような実施形態において、個人は、サトラブラチン投与前の1時間又は投与後2時間の間食物を取らなかった。

【0127】

本発明の全ての態様のある実施形態において、疼痛は転移により惹起される。

【0128】

本発明の全ての態様の他の実施形態において、疼痛は骨痛又はリンパ痛である。

【0129】

本発明の全ての態様のある実施形態において、サトラブラチン投与は、結果として、疼痛の緩和若しくは軽減、安定した疼痛若しくは疼痛の安定化、又は疼痛無増悪期間の引き延ばし、延長若しくは長期化をもたらす。

【0130】

特定の実施形態において、サトラブラチン投与は、結果として、約5週から約50週間の疼痛無増悪期間の引き延ばし、延長若しくは長期化をもたらす。別の特定の実施形態において、そのような疼痛無増悪期間の引き延ばし、延長若しくは長期化は、約10週から約30週の間であり、約15週から約20週間の疼痛無増悪期間の引き延ばし、延長若しくは長期化が含まれる。

【0131】

ある実施形態において、サトラブラチン投与は結果として、約20週から約100週間の疼痛無増悪期間をもたらす。特定のそのような実施形態において、そのような疼痛無増悪期間は、約30週から約80週の間であり、約40週から約60週間の疼痛無増悪期間を含む。

【0132】

別のある実施形態において、サトラブラチン投与は、結果として、約15%から約50%の間の、疼痛増悪のより低いリスクをもたらす。特定のそのような実施形態において、サトラブラチン投与は、結果として、約30%から約35%の間の疼痛増悪のより低いリスクを含む、約20%から約40%の間の疼痛増悪のより低いリスクをもたらす。

【0133】

更に別のある実施形態において、サトラブラチン投与は、結果として、疼痛の緩和をもたらす、そのような緩和が約15週間から約80週間の間、約25週間から約60週間の間、又は約30週間から約56週間の間持続する実施形態が含まれる。

【0134】

本発明の全ての態様の他の実施形態において、個人は、PPIスコア又は鎮痛剤摂取における増加を示さない。特定のそのような実施形態において、個人は、少なくとも2週間観察して(連続する2週間以上の週に1度のPPI測定に基づき)、基線から少なくとも1ポイント又は最下点と比較して少なくとも2ポイントの癌関連疼痛の増加を経験せず、又は個人は、連続する2週間を超えて維持される、基線と比較して25%を超える平均鎮痛スコアの増加を示さない。特に本発明のそのような実施形態において、個人は、PPIスコア又は鎮痛剤摂取における低下を示す。

【0135】

本発明の全ての態様の他の実施形態において、個人は、(i)ECOG全身状態における、基線と比較して、癌に帰せられる約2週間を超えて2単位を超える低下;及び(ii)初期体重の10%を超える癌に帰せられる体重減少を示さない。特にそのような実施形態において、個人は、ECOG全身状態又は体重の増加を示す。

【0136】

本発明の全ての態様のある実施形態において、個人は、(i)ホルモン療法に不応性

10

20

30

40

50

である前立腺の病期 D 2 の腺癌に苦しむ；(i i) 1 つの以前の細胞毒性化学療法計画後（以前のプレドニゾン療法は許容する）にそのような疾患の進行を示した；(i i) 米国東部共同腫瘍医療グループ（E C O G）全身状態が 2 以下として分類される；(i i i) 胃腸の大手術又は吸収を損ない得る状態の病歴を有しない；(i v) 活動期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍の症状を示さない；及び / 又は (v) 制御されていないインスリン依存性糖尿病を患っていない。

【 0 1 3 7 】

他の本発明の全ての態様のある実施形態において、個人は、疼痛について無症状の患者（例えば 0 の P P I スコアを有する）を含む、無症状の患者である。

【 0 1 3 8 】

本発明の全ての態様の更なる他のある実施形態において、個人は、疼痛の増悪により定量される H R P C の進行を示さなかったが、本発明の全ての態様の別の代替的な実施形態においては、個人は、P S A レベル、P S A 上昇又は P S A 上昇率（「速度」）により定量されるそのような疾患の進行を示さなかった。本発明の全ての態様の代替的な実施形態において、個人は、疼痛の増悪により定量されるように進行した H R P C を有するが、本発明の全ての態様の別の代替的な実施形態において、個人は、P S A レベル、P S A 上昇又は P S A 上昇率（「速度」）により定量されるそのような疾患の進行を示した。

【 0 1 3 9 】

本発明の全ての態様の更に他の実施形態において、個人は、50 歳を超えており、約 50 歳と約 95 歳の間であり、又は約 60 歳と約 90 歳の間であり、65 歳を超え約 85 歳未満の個人を含む。

【 0 1 4 0 】

本発明の全ての態様の更に別の実施形態において、個人は、他の療法とサトラブラチンとを互いに約 35 日、28 日、14 日、7 日又は 2 日以内に投与する実施形態を含む、化学療法等の別の療法と一緒に、サトラブラチンを投与される。特定の実施形態において、他の療法及びサトラブラチンは同日に又は事実上同じ場所で投与される。ある実施形態において、他の療法は、ビスホスホネート若しくはオピオイド鎮痛剤を含む疼痛を緩和するための有効成分、又は下痢を制御若しくは改善するための有効成分を使用する。ある他の実施形態において、他の療法は、パクリタキセル又はドセタキセル等のタキサン、ミトキサントロン、ビンブラスチン又はエストラムスチンである化合物を使用しない化学療法である。他のある実施形態において、化学療法は放射線療法であるか又は放射性核種を使用する。更に別の実施形態において、化学療法は、アルトレタミン、プスルファン、クロラムブシル、シクロホスファミド、イホスファミド、メクロレタミン、メルファラン、チオテパ、クラドリビン、フルオロウラシル、フロキシウリジン、カペシタビン、ゲムシタビン、チオグアニン、ペントスタチン、メトトレキセート、6 - メルカプトプリン、シタラビン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾトシン、カルボプラチン、シスプラチン、オキサリプラチン、ピコプラチン、L A - 12、イプロプラチン、テトラプラチン、ロバプラチン、フルダラビン、アミノグルテチミド、フルタミド、ゴセレリン、リユープロリド、メゲステロール酢酸塩、シプロテロン酢酸塩、タモキシフェン、アナストロゾール、ピカルタミド、デキサメタゾン、ジエチルスチルベストロール、プレドニゾン、プレオマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ドキシルビシン、エルロチニブ、イダルビシン、ミトキサントロン、ロソキサントロン、ミトマイシン - c、プリカマイシン、パクリタキセル、ドセタキセル、トボテカン、イリノテカン、9 - アミノカンプトテカン、9 - ニトロカンプトテカン、G S - 211、エトボシド、テニボシド、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、プロカルバジン、アスバラギナーゼ、ベグアスバルガーゼ、オクトレオチド、エストラムスチン、及びヒドロキシウレアから選択される化合物を使用する。更に別の実施形態において、化学療法は、抗体、例えば、W O 01 / 87337 及び W O 01 / 97338 に記載された 1 D 09 C 3 及び他の抗 H L A - D R 抗体、米国特許第 5,736,137 号、第 5,776,456 号、第 5,843,437 号に記載されたリツキサン、4 D 5、M a b 225、C 225、ダクリズマブ（ゼナバックス）

10

20

30

40

50

、アンテグレン、CDP 870、CMB - 401、MDX - 33、MDX - 220、MDX - 477、CEA - CIDE、AHM、ビタキシン、3622W94、Therex、5G1.1、IDEC - 131、HU - 901、マイロターグ、Zamy1 (SMART M195)、MDX - 210、フミケート (Humicade)、LymphoCIDE、ABX - EGF、17 - 1A、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標)、rhumaB)、エピラツズマブ、セツキシマブ (Erbix (登録商標))、ペルツズマブ (Omni targ (登録商標)、2C4)、R3、CDP 860、ベバシズマブ (Avastin (登録商標))、トシツモマブ (Bexxar (登録商標))、イブリツモマブチウキセタン (Zevalin (登録商標))、M195、1D10、Hu1D10 (Remitogen (登録商標))、アボリズマブ)、Danton / DN1924、HD4又はHD8等の「HD」抗体、CAMPATH - 1及びCAMPATH - 1H、又はそれらの他の変異体、断片、複合体、誘導体及び修飾体、若しくは他の改良された若しくは最適化された性質を有する等価組成物、及びタンパク質若しくはペプチド、例えば、Trends in Biotechnology (2003), 21(12), p. 556 - 562に記載されているものを含むが、これらに限定されない非低分子治療剤である化合物を使用する。

10

【0141】

1つの実施形態において、他の療法は、パクリタキセル又はドセタキセル等のタキサン、ミトキサントロン、ビンブラスチン又はエストラムスチンである化合物を使用する化学療法であるが、ただし、そのような化合物は、ホルモン不応性前立腺癌のために以前化学療法又は細胞毒性化学療法計画で使用されたことがないことが条件である。

20

【0142】

別の実施形態において、他の療法は、パクリタキセル又はドセタキセル等のタキサン、ミトキサントロン、ビンブラスチン又はエストラムスチンである化合物を使用する化学療法であり、そのような化合物がホルモン不応性前立腺癌のために以前化学療法又は細胞毒性化学療法計画で使用されたことがある。

【0143】

本発明の他の態様

本発明の別の態様において、上で挙げた方法、パッケージ化された医薬品又は使用のいずれにおいても、個人は、そのような癌に伴う疼痛よりも寧ろ、転移性ホルモン不応性前立腺癌に悩まされている。この他の態様のある実施形態において、そのような方法、パッケージ化された医薬品又は使用は、そのような癌に伴う疼痛を緩和又は軽減するためである。1つの実施形態において、そのような方法、パッケージ化された医薬品又は使用は、そのような癌に伴う疼痛を安定させるためであるが、実施形態において、そのような方法、パッケージ化された医薬品又は使用は、疼痛無増悪期間を引き延ばし、延長し又は長期化するためである。

30

【0144】

本発明の代替的な態様において、上で挙げた方法、パッケージ化された医薬品又は使用のいずれかにおいて使用されるプレドニゾンは、コルチコステロイドで置き換えられる。この態様のある実施形態において、コルチコステロイドは、デキサメタゾン、ヒドロコルチゾン又はコルチゾン酢酸塩から選択される。この態様の別の実施形態において、コルチコステロイドはプレドニゾンである。

40

【0145】

本発明の更に別の代替的な態様において、個人は、プレドニゾン等のコルチコステロイドを投与されない。

【0146】

そのような代替的な態様の方法、パッケージ化された医薬品又は使用の、ある実施形態において、治療量のサトラプラチンの投与は、個人を治療するための、又は転移性ホルモン不応性前立腺癌に伴う疼痛に苦しむ個人に対する、単一治療剤投与であり、又は単一治療剤化学療法としてである。

50

【 0 1 4 7 】

本発明のこれらの他の又は代替的な態様のいずれについても、更に特定の適切な実施形態が、上で挙げた本発明の特定の実施形態の1つから又は複数を含み、それらの任意の組み合わせを含む、本明細書の開示に基づいて、当業者により構想され得る。非限定的な例として、そのような代替的な態様において経口的に投与されるべきサトラブラチンの投与量は、約 30 mg/m^2 と約 140 mg/m^2 の間であってよく、特定の実施形態においては、治療量の制吐剤をサトラブラチン投与と同じ日に投与できる。

【 0 1 4 8 】

製剤、投与量及び適用

本発明の組成物は、製剤化して、必要のある個人を治療するために、有効成分と個人の体内における薬剤の作用部位との接触を生じさせ得る任意の手段により投与できる。それらは、医薬と共に使用するための任意の従来の手段により、個々の治療の有効成分として又は治療の有効成分の組合せでのいずれかで、投与できる。それらは、単独で投与することができるが、一般的には、投与経路及び標準的業務に基づいて選択された薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体と共に投与される。

10

【 0 1 4 9 】

本発明による使用のための医薬組成物は、従来の方法で1つ又は複数の薬学的に許容される希釈剤、賦形剤又は担体を使用して製剤化することができる。本発明の医薬組成物は、全身的及び局所的又は限局的投与を含む種々の投与経路用に製剤化することができる。技法及び製剤化は、一般的に Remington's Pharmaceutical Sciences, Meade Publishing Co., Easton, PA 中に見出すことができる。下で詳細に説明するように、本発明の医薬組成物は、次のことに適用させる形態を含む固体又は液体形態で投与するために特別に製剤化することができる：(1) 経口投与、例えば、飲薬(水溶液若しくは非水溶液又は懸濁液剤)、錠剤、カプセル剤、ポーラス、散剤、顆粒剤、舌に塗布するためのペースト剤；(2) 例えば、滅菌溶液剤又は懸濁液剤として、例えば皮下、筋肉内又は静脈注射による非経口投与；(3) 局所塗布、例えば、クリーム剤、軟膏又は皮膚に塗布するスプレー剤として；又は(4) 直腸内に、例えば、クリーム剤又は泡沫剤として。ある実施形態において、医薬製剤は非発熱性であってよく、即ち、患者の体温を実質的に上昇させない。

20

【 0 1 5 0 】

湿潤剤、ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム等の乳化剤及び潤滑剤、並びに着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤及び香料、防腐剤及び酸化防止剤も組成物中に存在してよい。

30

【 0 1 5 1 】

薬学的に許容される抗酸化剤の例には、(1) アスコルビン酸、システイン塩酸塩、重硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等の水溶性抗酸化剤；(2) アスコルビルパルミテート、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、レシチン、プロピルガレート、 α -トコフェロール等の油性抗酸化剤；(3) クエン酸、エチレンジアミンテトラ酢酸(EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸等の金属キレート剤が含まれる。

40

【 0 1 5 2 】

本発明の製剤は、経口、鼻内、局所的(頬側及び舌下を含む)、直腸内、及び/又は非経口的投与に適したものを含む。製剤は、単位剤形で便利に提供することができ、製薬の当技術分野において周知の任意の方法により調製できる。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される個人、並びに投与の特定の様式に依存して変化するであろう。単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、一般的に、単一の又は少数のそのような剤形として投与された時に治療効果を生ずる有効成分の量であろう。一般的に、この量は、100パーセント中、約1パーセントから約99パーセントの有効成分、好ましくは約5パーセントから約70パーセント、又は特定の実施形態においては約10パーセントから約30パーセント

50

の範囲にあるであろう。

【0153】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明で使用する化合物を、担体と、場合により1つ又は複数の補助成分と一体化させるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体担体、又は微細化された固体担体、又はその両方と均一に及び密接に一体化させ、次に、必要ならば製品を成形することにより調製される。これらの製剤は、更に、有効成分の投与直前に調製できる。例えば、製剤は、振り混ぜ、希釈し若しくは溶解し、丸薬は分割し若しくは粉碎し、又は注射器に充填することができ、各々の場合しばしば患者に対する投与の少しだけ前に行える。

【0154】

本発明で使用するための医薬組成物は、経口投与に適するように製剤化でき、カプセル剤、カシェ剤、サッシェ剤、丸薬、錠剤、トローチ（香味基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガカントを使用する）、散剤、顆粒剤の形態で、又は水性若しくは非水性液体中の溶液剤若しくは懸濁液剤、又は水中油若しくは油中水の液体エマルションとして、又はエリキシル若しくはシロップ剤として、又は香錠（ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシア等の不活性基剤を使用する）として及び/又はうがい薬等としてであってよく、各々は、有効成分として、本発明で使用する化合物の所定量を含む。本発明で使用する化合物は、ポーラス、舐剤又はペースト剤として投与することもできる。

【0155】

本発明で使用するための医薬組成物を経口投与のための固体剤形（カプセル剤、錠剤、丸薬、糖衣錠、散剤、顆粒剤等）に製剤化する際に、有効成分としての本発明の化合物は、クエン酸ナトリウム又はリン酸二カルシウム、及び/又は次のものの任意のもの等の1つ又は複数の薬学的に許容される担体と混合される：（1）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/又はケイ酸等の充填剤又は増量剤；（2）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース及び/又はアカシア等の結合剤；（3）グリセロール等の保湿剤；（4）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム等の崩壊剤；（5）パラフィン等の溶解遅延剤；（6）第4級アンモニウム化合物等の吸収促進剤；（7）例えば、セチルアルコール及びグリセロールモノステアレート等の湿潤剤；（8）カオリン及びベントナイト粘土等の吸着剤；（9）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物等の潤滑剤；及び（10）着色剤。カプセル剤、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物は、緩衝剤を含むことができる。同様なタイプの固体組成物は、ラクトース即ち乳糖、高分子量ポリエチレングリコール等の賦形剤を使用する軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として使用することもできる。

【0156】

ゼラチンカプセル剤は、本発明で使用する化合物を、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸等の粉末化された担体と一緒に、有効成分として含むことができる。同様な担体は、圧縮された錠剤を作製するために使用できる。錠剤及びカプセル剤は両方とも、数時間にわたる薬物の連続的放出を提供する徐放性製品として、製造できる。圧縮された錠剤は、如何なる不快な味も遮蔽し、錠剤を大気から保護するために、糖で被覆又はフィルムで被覆することができ、又は胃腸管中での選択的崩壊のために腸溶性に被覆することができる。同様なタイプの固体組成物は、軟質及び硬質の充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として利用することもできる。この関連で好ましい材料は、ラクトース即ち乳糖並びに高分子量ポリエチレングリコールも含む。好ましい製剤は、軟質ゼラチンカプセル中の、油中、例えばオリーブ油、M i g l y o l、又はC a p m u l中の溶液剤又は懸濁液剤である。抗酸化剤は、長期の分解を防止するために適宜添加できる。

10

20

30

40

50

【 0 1 5 7 】

錠剤は、圧縮又はモールド成形により、場合により1つ又は複数の補助成分と共に作製することができる。圧縮された錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤又は分散剤を使用して調製できる。モールド成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化された阻害剤の混合物を、適当な機械でモールド成形することにより作製できる。

【 0 1 5 8 】

糖衣錠、カプセル剤、丸薬及び顆粒剤等の、本発明で使用される医薬組成物の他の固体剤形は、場合により、刻み目を付け（scored）又は腸溶性コーティング及び他のコーティング等の、医薬製剤の技術分野で周知のコーティング及び外皮をつけて調製することができる。それらは、例えば、所望の放出プロファイルを提供するために比率を変えたヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リボソーム及び/又はミクロスフェアを使用して、そこでの有効成分の徐放又は制御放出を提供するための製剤でもあり得る。それらは、例えば、細菌捕捉フィルターを通す濾過により、又は滅菌水、又は何か他の滅菌された注射用媒質に使用直前に溶解できる滅菌固体組成物の形態中に、滅菌剤を組み込むことにより滅菌できる。これらの組成物は、場合により乳白化剤を含んでもよく、それらが有効成分（複数可）のみを、又は有効成分を優先的に胃腸管の一定の部分に、場合により遅延される方式で放出する組成物であってよい。使用できる包埋組成物の例には、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。有効成分は、適当であれば1つ又は複数の上記の賦形剤と共に、マイクロカプセル化された形態にもできる。

【 0 1 5 9 】

本発明の医薬組成物の経口投与のための液体剤形には、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤、及びエリキシルが含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水又は他の溶媒等の当技術分野において一般的に使用される不活性希釈剤；エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、油類（特に、綿実油、落花生油、トウモロコシ油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油及びゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、及びそれらの混合物等の溶解剤及び乳化剤を含むことができる。

【 0 1 6 0 】

不活性希釈剤の他に、経口投与のための医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤及び懸濁剤等のアジュバント、甘味剤、香味剤、着色剤、香料、及び防腐剤も含むことができる。

【 0 1 6 1 】

懸濁液剤は、本発明の医薬組成物に加えて、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、及びトラガカント、及びそれらの混合物のような懸濁剤を含むことができる。

【 0 1 6 2 】

頬側投与のために、医薬組成物は、従来の方式で剤形化した錠剤又はトローチの形態を取ることができる。

【 0 1 6 3 】

吸入による投与のために、本発明で使用する医薬組成物は、適当な噴射剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素又は他の適当なガスを使用する加圧されたバック又はネプライザから、エアロゾルスプレイ提供の形態で便利に送達される。加圧されたエアロゾルの場合には、投与量単位は、計量した量を送達するバルブを装備することにより決定できる。吸入器又は注入器で使用するための、例えば、ゼラチンのカプセル剤及びカートリッジは、治療剤とラクトース又はデンプン等の適当な粉末基剤との粉末混合物を含んで剤形化できる。

【0164】

医薬組成物は、注射による、例えば、ボラス注射又は連続注入による非経口的投与のために製剤化できる。注射用製剤は、単位剤形で、例えば、アンプルで又は複数回投与量容器で、防腐剤を添加して提供できる。医薬組成物は、油性又は水性媒体中の懸濁液剤、溶液剤又はエマルションのような形態を取ることができ、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤等の剤形化剤を含むことができる。或いは、有効成分は、適当な媒体、例えば、滅菌され発熱物質を含まない水で、使用前に復元するための粉末形態であってよい。

【0165】

本明細書で使用する「非経口的投与」及び「非経口的に投与される」という語句は、腸内及び局所的投与以外の通常は注射による投与方式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、
10 髄腔内、嚢内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

【0166】

非経口的投与に適した本発明の医薬組成物は、1つ又は複数の本発明で使用される化合物を、抗酸化剤、緩衝剤、制菌剤、対象とする受容者の血液と製剤を等張にする溶質、又は懸濁剤若しくは増粘剤を含んでもよい、1つ又は複数の薬学的に許容される滅菌等張水溶液剤若しくは非水溶液剤、分散液剤、懸濁液剤若しくはエマルション剤、又は使用直前に滅菌注射用溶液剤若しくは分散液剤に復元できる滅菌散剤との組合せで含む。

【0167】

本発明で利用される医薬組成物で利用され得る適当な水性及び非水性担体の例には、水、
20 エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール等）、及び適当なそれらの混合物、オリーブ油等の植物油、並びにオレイン酸エチル等の注射可能な有機エステルが挙げられる。適当な流動性は、例えば、レシチン等のコーティング材料の使用により、分散液剤の場合には必要とされる粒子サイズの維持により、及び界面活性剤の使用により、維持できる。

【0168】

これらの医薬組成物は、防腐剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤等のアジュバントも含むことができる。微生物の作用の予防は、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸等の包含により保証され得る。糖類、塩化ナトリウム等の等張化剤を医薬組成物中に包含させることも望ましいといえる。それに加えて
30 、注射用形態の医薬の持効性の吸収は、アルミニウムモノステアレート及び／又はゼラチン等の吸収を遅らせる薬剤の包含によりもたすこともできる。

【0169】

全身的投与は、経粘膜又は経皮的手段によっても可能である。経粘膜又は経皮投与のために、障壁を透過するのに適当な浸透剤が製剤中に使用される。そのような浸透剤は、当技術分野において一般的に知られており、例えば、経粘膜投与のためには胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体を含む。それに加えて、界面活性剤が透過を促進するために使用され得る。経粘膜投与は、鼻内スプレーにより又は座剤を使用して可能である。局所投与のために、本発明で利用される医薬組成物は、当技術分野において一般的に知られている軟膏（
40 ointments）、軟膏（salves）、ゲル剤又はクリーム剤に製剤化される。洗浄液は傷害又は炎症を治療して治癒を促進するために、局所的に使用できる。

【0170】

本発明で使用する医薬組成物は、直腸内投与のために座剤として製剤化することができ、それは、1つ又は複数の本発明の化合物と、例えば、カカオバター、ポリエチレングリコール、座剤ワックス又はサリチル酸エステルを含み、室温で固体であるが、体温で液体であり、それ故、直腸腔内で融解して活性な阻害剤を放出するであろう1つ又は複数の適当な非刺激性賦形剤又は担体とを混合することにより調製できる。

【0171】

本発明で使用する化合物の局所又は経皮投与のための剤形には、散剤、スプレー、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤及び吸入剤が含ま
50

れる。そのような化合物は、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び必要とされることがある任意の防腐剤、緩衝剤、又は噴射剤と混合できる。

【0172】

軟膏、ペースト剤、クリーム剤及びゲル剤は、本発明の化合物に加えて、動物及び植物の脂肪、油類、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール類、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク並びに酸化亜鉛、又はそれらの混合物等の賦形剤を含むことができる。

【0173】

散剤及びスプレー剤は、本発明の化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物等の賦形剤を含むことができる。スプレー剤は、それに加えて、クロロフルオロ炭化水素並びにブタン及びプロパン等の揮発性の非置換炭化水素等の従来通りの噴射剤を含むことができる。

10

【0174】

経皮パッチは、本発明の化合物の身体への制御送達を提供するという追加的な利点を有する。そのような剤形は、本発明の阻害剤を適当な媒質に溶解又は分散することにより作製できる。吸収増進剤を使用して、皮膚を通る薬物の流束を増大させることもできる。そのような流束の速度は、速度制御膜を備えさせるか又は本発明で使用される化合物をポリマーマトリックス又はゲル中に分散させるかのいずれかにより制御できる。

20

【0175】

眼科用の製剤、眼用軟膏、散剤、溶液剤等も、本発明の範囲内であると考えられる。

【0176】

医薬組成物は、所望であれば、有効成分を含む1つ又は複数の単位剤形を含むことができるバック又はディスペンサーデバイスで提供できる。バックは、例えば金属箔又はブリスターパック等のプラスチック箔を含むことができる。バック又はディスペンサーデバイスには、投与のための説明書を添付できる。他の実施形態において、バック又はディスペンサーは、パッケージ化された医薬品の1例をなす外箱中に更に梱包できる。

【0177】

本発明の医薬組成物は、徐放性及び/又は持効性製剤として製剤化することもできる。そのような徐放性及び/又は持効性製剤は、その開示を参照により各々本明細書に組み込む、米国特許第3,845,770号;第3,916,899号;第3,536,809号;第3,598,123号;第4,008,719号;第4,710,384号;第5,674,533号;第5,059,595号;第5,591,767号;第5,120,548号;第5,073,543号;第5,639,476号;第5,354,556号;及び第5,733,566号に記載されたもの等の、当業者に周知の徐放化手段又は送達デバイスにより作製することができる。本発明で使用される医薬組成物は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過性膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、ミクロスフェア等、又はそれらの組み合わせを、所望の放出プロファイルを提供するために、比率を変えて使用して、有効成分のうち1つ又は複数の遅延性又は徐放化放出を提供するために使用できる。本明細書に記載したものを含む、当業者に知られている適当な徐放性製剤は、本発明で使用される医薬組成物と使用するために、容易に選択できる。したがって、徐放化に適合させた錠剤、カプセル剤、ジェルキャップ、カプレット、散剤等の、ただしこれらに限定されない経口投与に適した単一単位剤形は、本発明により包含される。

30

40

【0178】

注射用デポ形態は、ポリ乳酸-ポリグリコール酸等の生分解性ポリマー中に、本発明で使用される化合物又は薬物のマイクロカプセル化したマトリックスを形成させることにより作製される。薬物とポリマーとの比、及び使用される特定のポリマーの性質に依存して、薬物放出速度を制御できる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ(オルトエステル)及びポリ(アンハイドライド)が挙げられる。デポ注射用製剤は、体組織と適合性のリポ

50

ソーム又はマイクロエマルジョン中に薬物を封入することによっても調製される。

【0179】

製剤は、本発明で使用する適切な量の有効成分又は化合物を含むであろう。そのような量は、投与方式、治療計画又は手順を含む多数の要因に依存するであろう。最終的な投与量又は有効成分若しくは化合物の量を提供するために、適切な数値の製剤量が患者に投与されるであろう。典型的投与量は、個人又は患者の体重1キログラム当たりミリグラム又はマイクログラムの本発明の化合物の量、例えば、体重1キログラム当たり約1マイクログラムから1キログラム当たり約500ミリグラム、1キログラム当たり約100マイクログラムから1キログラム当たり約50ミリグラム、又は1キログラム当たり約1ミリグラムから1キログラム当たり約5ミリグラムを含む。

10

【0180】

当業者は、投与量が体表面積(BSA)基準でも計算できることを理解しているであろう。そのような投与量の比率は、実施例に記載した治験で説明したような化学療法で使用するべき化合物の量を計算するために使用できる。例えば、70kgの人は、約1.8平方メートルの体表面積を有し、投与量は、被検者又は非検体の体表面積当たりの化合物のミリグラム又はマイクログラムの量として表すことができ、例えば1平方メートル当たり約50マイクログラムから1平方メートル当たり約15グラム、1平方メートル当たり約5ミリグラムから約1平方メートル当たり1.5グラム、又は1平方メートル当たり約50ミリグラムから1平方メートル当たり約150ミリグラムである。

20

【0181】

或いは、その必要がある個人に投与されるべき化合物の投与量は、5mgのプレドニゾン、1mgのグラニセトロン又は160mgのサトラブラチン等と絶対量として表すことができる。

【実施例】

【0182】

SPARC 治験の臨床プロトコル(「不応性癌に対するサトラブラチン及びプレドニゾン」)

【0183】

プロトコル概要

プロトコル名称：1つの細胞毒性化学療法計画で過去に治療されたホルモン不応性前立腺癌を有する患者におけるプレドニゾンを加えたサトラブラチン又はプレドニゾンを加えたプラセボの、多施設、多国籍、二重盲検、ランダム化治験第III相

30

【0184】

開発相：第III相

第1の評価項目：疾患無増悪期間

無増悪生存期間

第2の評価項目：疼痛無増悪期間

全生存期間

【0185】

研究計画：多施設、多国籍、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照試験。2:1の比で次の2治療群がある：プレドニゾンを加えたサトラブラチン、及びプレドニゾンを加えたプラセボ。患者は、次のように層別化されよう：

40

・全身状態(ECOG 0-1対2)

・平均基線現在の疼痛強度(PPi)の整数に四捨五入したスコア(0-1対2-5)

・転移性疾患に対する先行した第一選択細胞毒性化学療法後の進行のタイプ(腫瘍進行対PSA上昇)。腫瘍進行及びPSA上昇の両方を有する患者は、腫瘍進行として層別化されよう。

【0186】

重要な選択基準：

・ホルモン療法に不応性である前立腺の病期D2の腺癌の診断を有する患者

50

・ 1つの転移性疾患に対する先行した細胞毒性化学療法計画（第一選択治療）の少なくとも2クール後の疾患進行又はPSA上昇

【0187】

重要な排除基準：患者は以下を有してはならない：

- ・ 転移性疾患に対する2つ以上の先行した細胞毒性化学療法計画
- ・ サトラブラチン又は他の白金製剤による先行治療
- ・ 重大な胃腸手術又は吸収に影響を与える可能性のある病理の病歴
- ・ 活動期の胃潰瘍又は十二指腸潰瘍
- ・ 制御されていないインスリン依存性糖尿病
- ・ 同時併行の細胞毒性療法

10

【0188】

治療試験：活性又はプラセボのサトラブラチン $80 \text{ mg} / \text{m}^2$ を経口で1日1回5日間連続して（第1日～第5日）投与し、活性又はプラセボの制吐剤 1 mg を経口で1日2回（第1日～第5日）、それに加えてプレドニゾン 5 mg を1日2回35日間毎日投与した。これらの治療サイクルを、35日毎に繰り返した。盲検化により、活性のサトラブラチンを受容する患者だけが活性の制吐剤療法を受容することになることが保証されよう。

実際の患者：24ヶ月の期間中912名の被験者が登録されよう。

【0189】

患者関与の期間：活性又はプラセボのサトラブラチンは、疾患進行の証拠（PSA上昇だけでは疾患進行の証拠と見なされない*）、有害で対応しきれない毒性、インフォームドコンセンツの撤回、又は服薬不履行が生ずるまで継続されよう。疾患進行がなくても、有害で対応しきれない、活性又はプラセボのサトラブラチンに関連する毒性が観察されれば、患者はプレドニゾン単独で継続しよう。疾患進行はなくても、プレドニゾンが毒性のために中止されれば、患者は、活性又はプラセボのサトラブラチン単独で、疾患進行又はインフォームドコンセンツの撤回まで、継続しよう。

20

治療中止後、患者は、毒性を少なくとも30日間、及び生存を最初の1年間は3ヶ月毎に、その後死亡するまでは6ヶ月毎にモニターされよう。

【0190】

注：PSAの増加だけではこの患者集団における前立腺癌疾患進行の有効な代理評価項目として、現在認められていない。それ故、治験責任医師は、そのようなPSA増加だけの被験者を、他の疾患進行の証拠が確認されるまで、プロトコルに留めておくように薦められている。

30

【0191】

治療クロスオーバー：プラセボ群にランダム化された患者において、サトラブラチンへのクロスオーバーは許可されない。

【0192】

最終分析：最終分析は、約700件の疾患進行事象の後で実施されよう。

【0193】

略記号のリスト

- A E 有害事象
- A L T アラニンアミノトランスフェラーゼ
- A N C 絶対好中球数
- A S C O アメリカ臨床腫瘍学会
- A S T アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
- B I D 1日2回
- B S A 体表面積
- B U N 血中尿素窒素
- C B C 全血球数
- C F R 米国連邦規制基準
- C L クレアランス

40

50

C L I A	臨床検査室改善修正条例	
C N S	中枢神経系	
C R	著効	
C R A	臨床開発モニター	
C R F	症例報告フォーム	
C R O	医薬品開発業務受託機関	
C T	コンピュータ断層撮影	
C T C	一般毒性基準	
D M B	データ監視委員会	
E C	倫理委員会	10
E C O G	(米国) 東部共同腫瘍医療グループ	
E M E A	欧州医薬品庁	
E O R T C	ヨーロッパ癌研究治療機構	
F D A	食品医薬品局 (米国)	
G C P	適正臨床基準	
G I	胃腸	
H g b	ヘモグロビン	
H R P C	ホルモン不応性前立腺癌	
I C H	I n t e r n a t i o n a l C o u n c i l f o r H a r m o n i z a t i o n	20
I N D	治験薬	
I R B	施設内審査委員会	
K P S	カルノフスキー全身状態	
L D	最大直径	
L D H	乳酸デヒドロゲナーゼ	
L H R H	黄体形成ホルモン放出ホルモン	
L L N	正常値下限	
M e d D R A	薬事関係法規辞典	
m g / d L	ミリグラム / デシリットル	
M T D	最大許容投与量	30
n g / m L	ナノグラム / ミリリットル	
N C I	国立がん研究所 (米国)	
P	プレドニゾンを加えたプラセボ	
P D	進行性疾患	
P F S	無増悪生存期間	
P F S + P S A	無増悪生存期間又は P S A 上昇までの期間、いずれか短い方の期間	
P P	プロトコル準拠	
P P I	現在の疼痛強度	
P R	部分的応答	
P S	全身状態	40
P S A	前立腺特異的抗原	
R D F	急速なデータフロー	
S + P	プレドニゾンを加えたサトラブラチン	
S A E	重大な有害事象	
S D	安定病態	
S O C	器官別大分類	
S t a g e D 2	前立腺癌が遠隔臓器に広がった段階 (任意の原発腫瘍 (T)、任意のリンパ節 (N)、存在する遠隔転移 (M 1))。	
T T P	疾患無増悪期間	
T T P + P S A	疾患無増悪期間又は P S A 上昇までの期間、いずれか短い方の期間。	50

ULN 正常値の上限

【0194】

1.0 研究概要

これは、経口によるプレドニゾンを加えたサトラブラチン又はプレドニゾンを加えたプラセボの効力及び安全性を、ホルモン不応性前立腺癌の患者で評価する、多施設、多国籍、二重盲検のランダム化試験第III相である。適格の患者は、転移性疾患のための1つの先行した細胞毒性化学療法計画の少なくとも2クール後に、進行性疾患を有していなければならない。

このプロトコルの研究概要を図2に示す。

【0195】

2.0 目的

この臨床試験の第1の目的は、転移性疾患のための1つの先行した化学療法投与計画の不成功後に、プレドニゾンを加えたサトラブラチン(S+P)又はプレドニゾンを加えたプラセボ(P)のいずれかにランダム化されたホルモン不応性前立腺癌患者で、疾患無増悪期間(TTP)及び無増悪生存期間(PFS)の両方を比較することである。

第2の目的は、疼痛無増悪期間及び全生存期間を比較することである。

【0196】

3.0 研究計画

これは、転移性疾患のための1つ及び1つ以下の先行した細胞毒性化学療法計画で以前に治療された病期D2のホルモン不応性前立腺癌の患者についての多施設、多国籍、二重盲検、ランダム化試験第III相である。この臨床試験中に、プレドニゾンを加えたサトラブラチン(制吐剤を加えた)又はプレドニゾンを加えたプラセボ(プラセボの制吐剤を加えた)の効力及び安全性が評価されるであろう。適格の患者は、プレドニゾンを加えたサトラブラチン又はプレドニゾンを加えたプラセボのいずれかを受けるように、ランダム化されるであろう(2:1の比)。盲検化は、活性なサトラブラチンを受けるそれらの患者のみが活性な制吐剤療法を受けるであろうことを保証するであろう。

【0197】

患者は、次により層別化されるであろう：

- ・全身状態(ECOG 0-1対2)
- ・平均的ベースラインの現在疼痛強度(PPI)を整数に四捨五入したスコア(0-1対2-5)。PPIスコアについてのベースラインの値は、ランダム化前の1週間に、7日の期間中の少なくとも5つの評価に基づいて記録された毎日のPPIスコアの平均である。
- ・進行のタイプ(先行細胞毒性療法におけるPSA上昇対腫瘍進行)。PSA上昇及び腫瘍進行の両者を有する患者は、腫瘍進行として層別化されるであろう。

【0198】

この試験のために、患者は、活性又はプラセボのサトラブラチン(活性又はプラセボの制吐剤を加えた)及びプレドニゾンで、次の1つが起こるまで治療され続けるであろう：

- ・疾患の進行(10.3項を参照されたい)
 - PSA上昇だけでは試験薬中止の理由とは見なされない。
 - 骨スキャンでの進行(10.4.1項を参照されたい)は、それだけでは又はPSA及び/若しくは症状の改善がある場合は、治療を中止する理由ではない。
- ・サトラブラチン及びプレドニゾン又はプレドニゾン単独による耐え難い及び対応しきれない毒性(10項を参照されたい)
- ・患者の同意の撤回
- ・服薬不履行

【0199】

進行がなくて、厄介な及び対応しきれない活性又はプラセボのサトラブラチン関連毒性が観察されれば、患者はプレドニゾン単独で継続するであろう。進行がなくて、プレドニゾンが毒性のために中止されれば、患者は、活性又はプラセボのサトラブラチン(活性

10

20

30

40

50

又はプラセボの制吐剤を加えて) 単独で継続するであろう。

【0200】

進行しなくて、試験薬物療法を継続し、臨床試験にとどまっている患者(9.4.1項)については、9.3項の表に示した評価スケジュールが続くことになる。疾患進行のために、試験から撤退する又は撤退させられる患者(9.4.2項)は、毒性を少なくとも30日間及び生存を最初の1年間3ヶ月毎に、及びその後死亡するまで6ヶ月毎にモニターされるであろう。進行の証拠がなくて試験からはずれた患者も生存を最初の1年間3ヶ月毎に、及びその後死亡するまで6ヶ月毎に追跡されるであろう。

【0201】

最終分析は、約700件の事象の後で実施されるであろう。その事象の数は、2:1ランダム化スキームを考慮に入れている。中間分析も実施されるであろう。

10

【0202】

4.0 施設内審査委員/倫理委員会、インフォームドコンセント及びヘルシンキ宣言
臨床試験は、適切なIRB/倫理委員会の承認及び監督の下に、インフォームドコンセントを得て及びスコットランドで修正(2000年)されたヘルシンキ宣言(1964年)に従って実施されるであろう。

【0203】

5.0 選択/除外基準
臨床試験への参加を認められるために、試験に適する患者は、次の選択基準の全てに合致し、及び次の除外基準のいずれにも該当してはならない。

20

【0204】

5.1 選択基準
5.1.1 プレドニゾン療法を含んでもよい、転移性疾患のための1つの先行した化学療法計画の少なくとも2サイクルの後で、病期D2(付録6)のホルモン療法に不応性及び進行性の前立腺の転移性腺癌の診断基準に合致する患者。

【0205】

この試験の目的のために、複数のクールのタキサンを主体とする投与計画が、単独の投与計画として価値がある可能性がある。例えば、初期応答及び治療休日の後で、タキサンを主体とする投与計画で再治療された患者は、1クルールの化学療法を有すると見なされてよい。同様な方式で(即ち治療休日を入れて)投与される、非タキサン剤又は組合せ化学療法計画の複数回のクールは、単一の投与計画として数えてよいが、患者の適格性は、一件ずつの根拠で決定されるであろう。

30

【0206】

この試験の目的のために、エストラムスチンは、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビンブラスチンなどの他の細胞毒性薬剤と一緒に投与されたならば、又はホルモン不応性疾患の書類による証明に従って、単独薬剤として投与されたならば(少なくとも30日間連続で)、化学療法剤と見なされるであろう。それが、ホルモン不応性疾患の書類による証明に先立って単独薬剤として投与されたならば、それはホルモン剤と見なされるであろう。

【0207】

先行した化学療法後の進行は、次のうちの1つにより定義される：
・RECIST基準(10.4.2項を参照されたい)に従う腫瘍成長に基づく腫瘍の進行。腫瘍進行疾患が、骨スキャンに基づいていれば、2つ以上の新しい病変が必要とされる(10.4.1項を参照されたい)。

40

【0208】

上昇するPSA⁵に基づく進行は次の表で定義される：

【表 1】

<ul style="list-style-type: none"> 先行した化学療法の開始以後のPSAレベルの低下が50%を超える患者について: 	少なくとも1週間後の2度目の測定で、PSAレベルの絶対値が5ng/mlだけ上昇した、PSAレベルの最下点の上少なくとも50%の上昇
<ul style="list-style-type: none"> 先行した化学療法の開始以後のPSAレベルの低下が50%未満の患者について: 	最下点の上少なくとも25%のPSAレベルの上昇、又はPSAの低下はなくて、先行した化学療法のベースラインより上で少なくとも25%のPSAレベルの上昇。いずれの場合も、PSAレベルの絶対値の上昇は、少なくとも5ng/mlであり、その上昇は少なくとも1週間後の2度目の測定で確認されなければならない。

10

【0209】

5.1.2 18歳を超える男性

【0210】

5.1.3 全身状態 ECOG 2 (付録1を参照されたい)

【0211】

5.1.4 余命 > 3ヶ月

20

【0212】

5.1.5 試験前PSA (ランダム化の前7日以内)

【0213】

5.1.6 全ての患者は、ランダム化の前21日以内の胸部X線及び/又は胸部のCTスキャン並びに腹部及び骨盤のCTスキャンを有しなければならない。患者は、ランダム化の前21日以内の骨スキャンを有しなければならない。患者が、開始時に胸部X線でなくて胸部CTスキャンを有していれば、追跡検査は胸部X線ではなくCTスキャンで続けなければならない。

【0214】

5.1.7 患者は、外科的に又は内科的に去勢されていなければならない。去勢の方法がLHRHアゴニスト (ロイプロリド又はゴセレリン) であれば、その場合患者は、プロトコル治療中のLHRHアゴニストの使用継続の意欲をもつべきである。LHRHアゴニストを使用する去勢は、中断されるべきでなく、治療を中止した患者は再開する意欲をもつべきである。内科的去勢に結果に関する何らかの疑問があれば、これは、テストステロンレベル (血清テストステロンレベル < 50 ng/dl) を得ることにより検証されるであろう。

30

【0215】

5.1.8 患者は、先行した手術を受けていてもよい。しかしながら、手術終了から少なくとも21日は経過していなければならない。且つ患者は全ての副作用から快復していなければならない。

40

【0216】

5.1.9 患者は、先行した化学療法による全ての副作用から快復していなければならない。

【0217】

5.1.10 適当な骨髄機能 (ランダム化の14日以内に測定されるべきである):

- 白血球数 $3 \times 10^9 / L$
- 絶対好中球数 (好中球及び桿状核球) $1.5 \times 10^9 / L$
- 血小板数 $100 \times 10^9 / L$
- ヘモグロビン > 9 g/dL

【0218】

50

5.1.1.1 適当な肝機能（ランダム化の14日以内に測定されるべきである）：

・総ビリルビン 1.5 × 施設内ULN

・AST又はALT 2 × 施設内ULN

【0219】

5.1.1.2 適当な腎機能（ランダム化の14日以内に測定されるべきである）

・血清クレアチニン 1.2 × 施設内ULN

【0220】

5.1.1.3 患者はカプセル剤を嚥下できなければならない。

【0221】

5.1.1.4 参加前にビスホスホネート療法を既に開始していた患者は、如何なる骨症状も安定していて、ビスホスホネート療法をこの治験中継続することになっていることを条件に、適格である。

【0222】

5.1.1.5 患者は、書面によるインフォームドコンセントを臨床試験参加前に出さなければならない、且つ試験の終わるまで試験中毎日の疼痛及び鎮痛評価を完成させることを同意しなければならない。

【0223】

5.1.1.6 患者は、安定した鎮痛剤投与計画を有しなければならない（10.7.2項を参照されたい）。

【0224】

5.2 除外基準

5.2.1 転移性疾患のための1つ以上の先行した細胞毒性化学療法計画を受けたことのある患者。サトラプラチン又は他の白金含有化合物を使用した先行治療は、患者を除外するであろう。以前の非細胞毒性免疫療法は、患者を除外しないであろう。

【0225】

5.2.2 基底又は扁平上皮細胞皮膚癌を例外として先立つ悪性腫瘍の病歴のある患者。病歴で他の種類の遠隔悪性腫瘍のある患者は、スポンサーとの相談及びその承認後に参入することができる。

【0226】

5.2.3 骨髄の30%を超える放射線療法を受けたことのある患者（付録2を参照されたい）、又はストロンチウム-89、レニウム-186、又はレニウム-188を受けたことのある患者は、この治験から除外されるであろう。先行した放射線療法を受けたことのある患者は、放射線照射に基づく急性毒性から快復していなければならない。放射線療法終了から少なくとも28日は経過していなければならない、且つ患者は、副作用から快復していなければならない。サマリウム-153を受けたことのある患者は、サマリウムは、他の放射性同位体よりもよく耐えられるので、試験のために考慮することができる。サマリウム-153を受けたことのある患者は、適当な骨髄保存を有しなければならない。

【0227】

5.2.4 医師の意見で、深刻な併行する対応しきれない内科的障害を有する患者。

【0228】

5.2.5 大きな胃腸手術の病歴又は経口薬物療法の吸収に影響しそうな病状のある患者。

【0229】

5.2.6 コルチコステロイドが禁忌の疾患、例えば活動性の胃又は十二指腸潰瘍、又は制御がよくないインスリン依存性糖尿病を有する患者。よく制御されたインスリン依存性糖尿病患者は、彼らがグルコースレベルが上昇するであろうこと及び彼らのインスリン投与量の調節が必要になるであろうこと理解することを条件として、考慮することができる。

【0230】

10

20

30

40

50

5.2.7 脳転移の知られた病歴を有する患者。

【0231】

5.2.8 ランダム化の前21日以内に与えられた何らかの化学療法剤又は研究用薬剤を受けたことのある患者。ニトロソウレア又はミトマイシンCについては、ランダム化前に6週間が経過しているべきである。ランダム化前にエストラムスチンを単独薬剤として1ヶ月を超えて連続的に受けたことのある患者については、試験薬投与の第1日までの治療しない間隔を7日に減少させることができる。ランダム化前にエストラムスチンを単独薬剤として1ヶ月未満連続的に受けたことのある患者については、試験薬投与の第1日までの治療をしない期間は14日でなければならない。

【0232】

5.2.9 フルタミド、ニルタミド、又はケトコナゾールを含む他の抗アンドロゲンを、この治験に登録する前に受けている患者は、少なくとも4週間の期間（ピカルタミド及びニルタミドについては6週間）その薬剤を中断することになる。下の注意を参照されたい。

【0233】

注意：フルタミド又は他の抗アンドロゲンを受けている患者へ

抗アンドロゲン療法の停止は、PSAの低下及び疾患関連症状の臨床的改善によって示される疾患応答と関連してきた²⁹⁻³¹。この理由で、この治験に登録する前にフルタミド、ニルタミド、又は他の抗アンドロゲンを受けている全ての患者は、その薬剤を中断して、それから再評価されるであろう。患者は、抗アンドロゲン停止後の病態を記録するために少なくとも4週間の期間（ピカルタミド及びニルタミドについては6週間）観察されるであろう。抗アンドロゲン停止に対する応答の欠如は、PSAにおける何らかの上昇及び/又は測定可能な又は測定可能でない疾患の進行として定義されるであろう。

【0234】

6.0 併用療法

サトラプラチンは、CYP酵素（チトクロームP450系）の強力な阻害剤である。これは、ある種の薬物の増大した毒性をもたらす可能性がある（付録5を参照されたい）。患者は、薬物相互作用又は同時薬物療法に対する副作用について、密接にモニターされるであろう。治験責任医師は同時薬物療法投与量を適切に調節するように警告される。

下痢にはロペラミドを与えることができる

【0235】

患者は、この試験に参加している間、如何なる臨床的研究用薬物又は如何なる追加の抗新生物療法（エストロゲン又は放射線療法又はPC-SPECSの新しい使用を含む）も受けないであろうが、彼らは試験投与計画で処方されたもの以外のコルチコステロイド（吐き気又は嘔吐のためのデキサメタゾンなど）も受けないであろう。

使用された全ての処方及び大衆薬同時薬物療法は、症例報告フォーム（CRFs）に記録されるであろう。

【0236】

6.1 疼痛用薬剤

患者は、疼痛の治療のために、麻酔性の及び非麻酔性の薬剤を含む任意の鎮痛剤を使用してよい。

【0237】

6.2 予防的制吐

事前投薬が、両治療群の患者に与えられるであろう。活性及びプラセボグラニセトロン1mgが、1日2回スポンサーによって提供されるであろう。

患者は、活性又はプラセボの制吐剤療法を、試験療法投薬の1時間前及び治療投薬の約8時間後に受けるであろう。

これらの薬剤が無効であることが証明されれば、治験責任医師は、他の制吐剤投与計画（即ち、オンダンセトロン、トロピセトロン、又はドラセトロン）を使用することができる。投与された全ての制吐剤療法並びに任意の他の同時薬物療法の種類及び期間が、CR

10

20

30

40

50

F に記録されるであろう。

【 0 2 3 8 】

6 . 3 成長因子

G - C S F、G M - C S F 又は他の骨髄刺激剤（エリスロポエチンを含む）は、臨床的に指示されたときは、許可される。G - C S F 及び G M - C S F は、予防的に使用すべきではない。

【 0 2 3 9 】

7 . 0 ランダム化

7 . 1 治療割り付け

患者が、全ての適格性基準に合致し及び試験に参加するインフォームドコンセントを与えたことを確認した後、試験センターは、中央コールインシステムにアクセスすることにより、患者の数及び治療割付けを得るであろう。

【 0 2 4 0 】

次の情報がランダム化のときに必要とされる：

- ・ プロトコル番号
- ・ 治療センター名及び主任試験責任医師名
- ・ 患者のイニシアル及び生年月日
- ・ 連絡役の名及び責任医師の名及び
- ・ 層別化要因

被験者は、プレドニゾンを加えたサトラブラチン又はプレドニゾンを加えたプラセボのいずれかを受けるために 2 : 1 の比でランダム化されるであろう。

試験薬での治療は、ランダム化後 3 日以内、好ましくは、ランダム化と同日に開始されるであろう。

【 0 2 4 1 】

7 . 2 層別化パラメーター

- ・ 全身状態（E C O G 0 - 1 対 2 以上）（付録 1 を参照されたい）
- ・ 平均的ベースラインの現在疼痛強度（P P I）の次のように整数に四捨五入したスコア（0 - 1 対 2 - 5）：

- 0 = 疾患関連疼痛なし
- 1 = 軽度の疾患関連疼痛
- 2 = 疾患から生ずる不快な疼痛
- 3 = 疾患から生ずる苦痛となる疼痛
- 4 = 疾患から生ずる恐ろしい疼痛、及び
- 5 = 疾患から生ずる耐え難い疼痛

・ 先行した化学療法後の進行のタイプ：P S A 上昇のみ（5 . 1 項を参照されたい）対腫瘍の進行（1 0 . 4 項を参照されたい）。上昇及び腫瘍進行の両方のある患者は腫瘍進行として層別化されるであろう。

【 0 2 4 2 】

8 . 0 治療計画

患者は、体表面積（B S A）に基づいて、経口的に活性又はプラセボのサトラブラチンを投薬されるであろう。

5 0 m g のカプセル剤及び 1 0 m g のカプセル剤の組合せを使用して、患者は、8 0 m g / m² の最初の投与量を受けるであろう。投与量引き下げを正当化する毒性が生ずれば（8 . 3 項を参照されたい）、患者は、6 0 m g / m² の投与量を受けるであろう。第 2 の投与量引き下げを正当化する毒性が引き続き経験されれば、患者は、4 0 m g / m² の投与量を受けるであろう。（8 . 3 項を参照されたい）。2 回までの投与量引き下げは許されるであろう。患者がひとたび投与量引き下げを受ければ、再引き上げは許されないであろう。

サトラブラチン及びサトラブラチンプラセボは、両方とも 5 0 m g のカプセル剤及び 1 0 m g のカプセル剤として供給されるであろう。

10

20

30

40

50

【0243】

8.1 投与量の投与

患者は、サトラプラチンの最初の投薬後少なくとも1時間、医師の診察室で観察されるべきである。

【0244】

活性又はプラセボのプレドニゾンを加えたサトラプラチン

第1日～第5日に：

- ・プレドニゾン5mg及び活性又はプラセボの制吐剤1mgを経口的に、サトラプラチンの1時間前に投与する。

- ・活性又はプラセボのサトラプラチン80mg/m²を経口的に。患者は、胃を空にして（投薬前1時間又は投薬後2時間食物を取らない）、サトラプラチンを服用するべきである。

- ・投薬の8時間後に、プレドニゾン5mg及び活性又はプラセボの制吐剤1mgを経口的に投与する。

第6日～第35日に：

- ・プレドニゾン5mgを午前に及び5mgを午後に。

【0245】

患者は、試験薬物の投与のために120mLから240mL（4～8液量オンス）の透明な液体を使用してよい。プラセボサトラプラチン及びプラセボ制吐剤は、それぞれ活性サトラプラチン及び活性制吐剤と肉眼では見分けられないであろう。

活性又はプラセボのサトラプラチンの投薬が治療サイクル中に中断されれば、計画された5日間の投薬を行う限り、8日間の期間内に投薬を再開することができる。（最大中断期間＝3日）。試験責任医師は、8.3.1.項に従って投与量を引き下げることができる。

【0246】

連続して3日を超える遅れがあっても、さらなる投薬量はそのサイクルで与えるべきではない。患者は、再治療のための基準に合えば、次のサイクルを、以前のサイクルの初日の少なくとも35日後に開始することを許可されるであろう。（8.2項を参照されたい）。

プレドニゾンは、プレドニゾン毒性がなければ、試験期間を通して1日2回投与され、サイクルはしない。

送達された活性又はプラセボのサトラプラチンの投与量合計は、患者体表面積（BSA）に対して調節後、10mg単位で四捨五入することとする（即ち、投与量合計<165mg送達であれば160mg；投与量合計165mg送達であれば170mg）

【0247】

制吐剤：活性及びプラセボ（グラニセトロン）

活性及びプラセボ（グラニセトロン）1mg1日2回がスポンサーにより提供されるであろう。患者は、活性又はプラセボの制吐剤療法を、1日1回35日毎に5日間連続して、試験療法投薬の1時間前及び試験療法投薬の約8時間後に受けるであろう。

盲検化は、活性サトラプラチンを受けるそれらの患者だけが活性制吐剤療法を受けることを保証するであろう。

【0248】

8.2 再治療

患者は、次の基準に合えば、35日毎に再治療することができる。

- ・絶対好中球数 $1.5 \times 10^9 / L$ 及び血小板 $100 \times 10^9 / L$ である、

- ・試験薬に起因する非血液学的毒性は、脱毛症を例外として、ベースラインに帰するか若しくは1等級以下；又は疼痛について2等級以下である。

- ・進行がなかった：可能性のある全ての評価項目を再検討して、及び腫瘍進行（10.4項）も、骨格関連事象も（10.5項）、症状のある事象も（10.6項）起こらなかったことが確認された。

10

20

30

40

50

【 0 2 4 9 】

注：血液学的数値は再治療前に確立すべきである。

再治療に続いて、試験薬物の薬物療法前に、全ての臨床検査を実施しなければならず、及び治験責任医師によりスケジュール化された試験来院で、再検討しなければならない。3又は4等級の検査値異常が生じたときは、適切な検査を、被験者のベースライン以下に帰するまで規則的に繰り返すべきである。これらの結果はCRFに入れるべきである。

臨床検査はスケジュール化された試験来院の2日前まで実施してよく、再治療基準に合致すれば、患者は再治療されてよい。再治療基準に合致しなければ、患者は、基準に合致するまで再治療することはできない。

【 0 2 5 0 】

10

8.3 活性又はプラセボのサトラプラチンの投与量レベル修正

8.3.1 毒性及び遅れた回復に対する投与量引き下げ

活性又はプラセボのサトラプラチンの投与量は、以前のクール中に観察された最も厳しい毒性に基づいて修正されるであろう：

【 0 2 5 1 】

血液学的毒性及び遅れた回復

【表 2】

変数	所見	投与量修正
血液学的毒性 (以前のサイクルの最下点に基づく)*	血小板 $\leq 25.0 \times 10^9/L$ 又は ANC $\leq 0.5 \times 10^9/L$	1投与量レベルだけ引き下げ
血液学的毒性により遅れた、 再治療のための回復**	6週間以下	投与量レベル変更なし
	6週間と8週間の間	1投与量レベルだけ引き下げ
	8週間以上	サトラプラチン治療休止***
好中球減少性発熱		1投与量レベルだけ引き下げ

20

* 全血球数は以前のクール中に週基準で利用可能でなければならない。

* * 療法の最後のクールの第1日からの期間

30

* * * プレドニゾンは進行が始まるまで継続されるであろう。

【 0 2 5 2 】

非血液学的毒性

【表 3】

非血液学的毒性 (サトラプラチンに帰せられるもの)	投与量修正
胃腸毒性 (吐き気、嘔吐、下痢) ≥ 3 等級*	1投与量レベルだけ引き下げ

40

* 活性又はプラセボのサトラプラチンは、内科的処置及び1回の投与量引き下げにも拘わらず、等級4の嘔吐又は下痢が起これば、中止されるであろう。

上記の毒性により、必要投与量の調節が決定されるであろう：

【 0 2 5 3 】

【表 4】

投与量レベル	活性又はプラセボのサトラプラチン投与量
開始時	80 mg/m ² /d
最初の引き下げ	60 mg/m ² /d
2度目の引き下げ	40 mg/m ² /d

50

2 回以下の投与量引き下げは許される。投与量の再引き上げは投与量引き下げ後には許されないであろう。

【0254】

注：患者が2回の投与量引き下げを受け、及びANC $0.5 \times 10^9 / L$ 及び/又は血小板数 $25 \times 10^9 / L$ であり、及び/又は投薬の遅れが8週を超えれば、患者は試験を中止されるであろう。

治験責任医師は、異常な所見が、患者を試験から直ちに撤退させるための十分な理由であるかどうかについて、彼/彼女自身の判断を使用してよい。治験責任医師が臨床検査値を重大で生命を脅かすと判断すれば、彼/彼女は患者を試験から直ちに撤退させて適切な治療を開始すべきである（13項を参照されたい）。

10

【0255】

8.3.2 投与量引き上げ

活性又はプラセボのサトラブラチンの開始時の投与量は、5日間連続で $80 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ であろう。

5日間連続で $100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ までの投与量引き上げは、次の場合に許されるであろう：

- ・患者は、下記のことが起こらずに、活性又はプラセボのサトラブラチンの少なくとも2サイクルを終了していなければならない：
 - 等級2以上の血液学的毒性
 - 等級2以上の胃腸毒性（ロペラミド治療を受けながら）；又は
 - 等級4の発熱毒性
 - 毒性による投薬中断又は遅れ（6週間以上）
- ・患者は、疾患進行の証拠を有してはならない（10.4項を参照されたい）
- ・患者は、1回の投与量引き上げのみを許される。

20

投与量引き上げに続いて、患者は、毎週CBC検査を、次の3サイクルの治療ために受けるであろう。

投与量引き下げを受けたことのある患者は、再引き上げに適格ではないであろう。

【0256】

8.4 活性又はプラセボのサトラブラチンの中止

患者は、次のいずれかが起これば、活性又はプラセボのサトラブラチン（及び制吐剤）治療を中止するであろう：

30

- ・10.3項に記載した疾患進行。PSA上昇だけでは試験薬中止の理由にならない。
- ・ $40 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ への投与量引き下げが効果のなかった好中球減少症（ $0.5 \times 10^9 / L$ 以下）又は血小板減少症（ $25 \times 10^9 / L$ 以下）
- ・等級3又は4の肝臓（7日を超えて続く）、腎臓、心臓、肺、又は神経毒性
- ・内科的治療により制御できず、且つ1回の投与量引き下げ後の起こる等級4の嘔吐又は下痢

- ・試験薬関連血液学的毒性による8週間を超える再治療の遅れ

活性又はプラセボのサトラブラチンが中止されれば、患者は、疾患進行（10.3項を参照されたい）、耐えられないプレドニゾン毒性、患者の同意撤回、又は服薬不履行（12.0項を参照されたい）があるまで、プレドニゾン単独で継続するであろう。

40

【0257】

8.5 毒性及び遅れた回復のためのプレドニゾン投与量レベル修正

プレドニゾンの投与量は、等級3を超える高血糖又はプレドニゾンに帰せられる他の毒性のために、1日1回 5 mg に引き下げることができる。投与量は、投与量引き下げ後に再引き上げはできない。

【0258】

8.6 プレドニゾンの中止

プレドニゾンは、8.5項で特定した投与量引き下げにも拘わらず、厄介な及び対応しきれない毒性が発生すれば（例えば、胃腸潰瘍、内科的療法に応答しない症状のある高血

50

糖)中止されるであろう。疾患進行がなくて(10.3項を参照されたい)、プレドニゾンが中止されれば、患者は、活性又はプラセボのサトラプラチンを継続するであろう。

【0259】

8.7 治療継続期間

疾患進行がなければ(10.3項を参照されたい)、治療は、サトラプラチン(活性又はプラセボの)及びプレドニゾンの両者に対する厄介な及び対応しきれない毒性(8.0項を参照されたい)、又は患者の同意撤回、又は服薬不履行(12.0項を参照されたい)があるまで継続されるであろう。

疾患進行がなくて、活性又はプラセボのサトラプラチンに関連する厄介な及び対応しきれない毒性が観察されれば、患者は、プレドニゾン単独で継続するであろう。患者がプレドニゾン単独で治療されるとき、サイクルは35日間隔で継続されるであろう。

厄介な及び対応しきれないプレドニゾン毒性が観察されれば、活性又はプラセボのサトラプラチン単独が、35日サイクルで継続されるであろう。

【0260】

治験責任医師は、この治験を中止した後のそれに続く療法を決定するであろう。試験中止後、患者は、少なくとも30日間毒性を、及び生存を最初の1年間3ヶ月毎に、及びその後死亡まで6ヶ月毎にモニターされるであろう。

サトラプラチンへの交差は、プラセボ群にランダム化された患者には許可されない。

【0261】

9.0 試験スケジュール

9.1 被検者評価

前試験：患者は、試験に登録する前に、彼らの医師により、適格性を決定するために評価されるであろう。ベースラインの評価は、9.3項のアセスメントスケジュールに従って実施されるであろう。

毎日のスケジュール：患者は、6ポイントのPPIスケール(0=無疼痛から、5=耐え難い疼痛まで)を使用した、彼らの疾患関連疼痛の毎日の記録を、彼らの毎日の鎮痛剤服用と一緒に保持するであろう。

毎週のスケジュール：登録されると、最初の3クールのために週ベースで、患者は、全血数(CBC)のために採血を受けることを求められるであろう。全ての臨床検査結果が正常範囲内であれば、アセスメントは、第4クールで開始する各サイクルの第1日にだけ実施すればよい。サトラプラチンの中止に続いて、骨髄がCTC毒性等級1以下に回復するまで、CBCは週ベースで得られ、次にCBC検査は、完全回復まで5週毎に実施される。投与量を引き上げられた患者も、そのような投与量引き上げ後の3サイクルの間、毎週CBC検査を受けるであろう。

各サイクルのスケジュール：各投薬サイクルを開始する前に、患者は、彼らの医師による9.3項に詳述する評価を受けることを求められるであろう。これは、第1サイクルの第1日を除く、通例の病歴及び身体検査、体重、全身状態、疼痛アセスメント、血清化学、CBCレベル及びPSA測定のための採血を含む。

2サイクル毎のスケジュール：各偶数番号の治療サイクルを受けた後、患者は、腫瘍の応答を評価されるであろう(上で概略を説明した各サイクルの前のスケジュール化された試験に加えて)。ベースラインセサメントが否定的であれば、それに続く腫瘍アセスメントのためのスキャンは任意選択であり、臨床的に指示された医師の要求により依頼することができる。

試験の終了：患者が試験を中止するとき、彼は体重及び全身状態測定、及び疼痛(PPI及び鎮痛スコア)、腫瘍及び骨スキャンアセスメントについて評価され、PSA、血清化学、及びCBCのために採血されるであろう。

【0262】

9.2 患者のPPI評価及び日記型カード

試験に参加するに当たり、患者は、日記型カードを完成させることを求められるであろう。彼らは、6ポイントPPIスケール(0=無疼痛から、5=耐え難い疼痛、まで)を

10

20

30

40

50

使用して、彼らの疾患関連疼痛の毎日の記録を、毎日の鎮痛剤服用と一緒に保持するであろう。日記の完成に関する詳細な説明書が治験責任医師又は看護師により、患者に与えられるであろう。日記は各サイクル終了後、患者から集められるであろう。それらは、治験責任医師により迅速に、治療計画遵守を審査されるであろう。日記は試験来院の終わるまで集められるであろう。

【 0 2 6 3 】

9 . 3 試験パラメーター

次の表は、試験薬の効果の評価のために必要な最小限のアセスメントのまとめである。他のパラメーターについての測定及び / 又は検査の増加した頻度が、試験中の所見に依存して必要になる可能性はある。

【 0 2 6 4 】

アセスメントのスケジュール

【 表 5 】

アセスメント	治療前 ¹	試験相で				試験来院 の終わり	フォロー アップ 来院 ¹¹
		毎日	各週	各サイクル 前	2サイクル 毎		
病歴及び身体所見(H&P)	X		--	X ⁸	--	X	X ¹⁰
体重, PS,	X		--	X	--	X	X ¹⁰
毒性評価	連続						
PSA ²	X			X	--	X ⁹	--
骨スキャン ³	X		--	--	X	X ⁹	--
腫瘍アセスメント ⁴	X		--	--	X	X	--
CBC, 血小板, ANC ⁵	X		X ⁵	X ⁵	--	X	--
血清化学 ⁶	X		--	X	--	X	--
胸部X線 ⁷	X		--	--	X	--	--
心電図 ⁷	X		--	--	X	--	--
PPI 日記	X	X				X	
鎮痛日記	X	X				X	

¹ 全ての治療前手順及び検査は、ランダム化の前の 2 週間以内に行わなければならない (放射線科のアセスメントは、ランダム化の前 2 1 日以内に完了すべきである)。H & P、P S、及び臨床検査に基づく臨床適格性は、放射線科スキャンの前に決定しなければならない。

² 試験前の P S A は、ランダム化の 1 週間以内に測定すべきである。P S A 測定は、スクリーニングで行われていれば、第 1 サイクルの第 1 日に行う必要はない。

³ 骨スキャン頻度は、最初の 6 サイクルについては 2 サイクル毎、次の 1 2 サイクルまでは 3 サイクル毎、その後は 6 サイクル毎。骨スキャンはベースラインがたとえ陰性でも繰り返されるであろう。

⁴ ベースラインの腫瘍アセスメントが、測定可能な及び / 又は評価可能な病変について陽性であれば：核医学スキャン、胸部 X 線、腹部及び骨盤の C T / M R I スキャン及び他の撮像技法が、1 サイクルおきに実施されるであろう。同じ撮像技法は、反復アセスメントで使用されるであろう。これらのアセスメントは、5 0 % を超える腫瘍縮小が観察されれば、5 週間隔で繰り返されるであろう。ベースラインアセスメントが陰性であれば、腫瘍アセスメントのためのその後のスキャンは、任意選択であり、臨床的に指示された医師の裁量で依頼することができる。腫瘍アセスメントは、スケジュール化された試験来院の 1 週間以内実施することができる。

⁵ 最初の 3 クールについて毎週及び投与量引き上げ後の 3 クールについて毎週。全ての臨床検査結果が、最初の 3 クールの間、正常範囲以内であれば、アセスメントは、第 4 クールで始まる各サイクルの第 1 日に行うことができる。サトラブラチンの中止後、C B C は、骨髄が C T C 毒性等級 1 以下に回復するまで、毎週のベースで得られるであろう。その後、C B C 測定は、完全回復まで、5 週間毎に行うことができる。

⁶ ナトリウム、カリウム、重炭酸塩^{*}、B U N、クレアチニン、ビリルビン、A S T 及び / 又は A L T、アルカリホスファターゼ、L D H、アルブミン、総タンパク質、カルシウム、リン酸塩、尿酸塩及びグルコース (重炭酸塩は、各施設の基準に従って含めても含め

10

20

30

40

50

なくてもよい)。

⁷ ベースラインは 21 日以内に必要とされ及びサイクルおきに繰り返される。胸部 CT は、胸部 X 線の代わりに使用することができる。ただし、試験を通じて同じ方法が使用されるべきである。

⁸ サイクル前の H & P は、サイクル開始の 3 日以内に行ってよい。

⁹ 試験の骨スキャン及び腫瘍アセスメントスキャンの最後は、試験中止の 21 日以内に完了しなければならない。

¹⁰ 患者は、試験を離れた後 1 年間は 3 ヶ月毎に、及びその後死亡まで 6 ヶ月毎にモニターされるであろう。

¹¹ この欄は、治療を止め及び試験を止めた患者だけに関連する。試験薬物療法を中止して試験にはとどまる患者については、これらの患者がまだ治療中であるかのように、スケジュール化されたアセスメントを継続していただきたい(詳細については 9.4.1 項を参照されたい)。

【0265】

9.4 追跡調査

9.4.1 試験薬物療法を中止して試験にとどまる患者

患者が試験薬物療法を中止してもなお試験にとどまることができる多くの状況がある。そのような患者は、記録された疾患進行を有しているべきではない。試験薬物療法を中止する可能な理由は、SAEを経験すること及び試験薬物療法(単数又は複数)を耐えられないことを含む。

【0266】

状況に対して、患者及び治験責任医師の両者は、9.3 項の表に示されたアセスメントのスケジュールに従うべきである。患者は、彼がまだ試験薬物療法をしているかのように、PPID 日記を完成させることを継続して、来院する間はずっと 10 週毎に治験責任医師に返還し、スケジュール化された試験及び腫瘍アセスメントスキャンを受けることを継続するであろう。この期間中の全ての臨床及び臨床検査のデータは、スケジュールで指示されているように集められ続けるであろう。スケジュール 9.3 は、患者が次のようになるまで続けることになっている：

1. 疾患の進行を経験する、
2. 同意を撤回する、
3. 新しい治療を開始するか又は新しい試験プロトコルに入る、
4. 評価項目の評価を妨げるやり方で、SPARC プロトコルの不履行を示す、
5. 死亡する、又は
6. SPARC 臨床試験を継続することは、もはや患者のためにならないと医師が判断する。

【0267】

これらの状況のいずれかが起こると、患者は試験から去ったと見なされて、プロトコル 11.3 項の「試験来院の終了」として扱われるそれらのアセスメントを適切なところを含む、適切な文書が治験責任医師により作成されることになる。

試験中の患者が、進行性事象はないが、試験薬を服用することを止めてしまい、且つ患者又は治験責任医師のいずれかが患者は試験から去るべきであると決定した別の状況において、そのときは、試験から去るこの決定は文書に記録されるべきであり、可能な場合には、実施された「試験来院の終了」アセスメント及びプロトコル 9.4 項のスケジュールに従って提供された患者のさらなるアセスメントを書いて記録する。

【0268】

9.4.2 試験から撤退した患者(試験中止)

患者は、次の理由のいずれかにより試験から撤退(試験中止)することができる：

1. 疾患の進行を経験する、
2. 同意を撤回する、
3. 新しい試験プロトコルに入る、

- 4．評価項目の評価を妨げるやり方で、S P A R C プロトコルの不履行を示す、
- 5．死亡する、又は
- 6．S P A R C 治験を継続することは、もはや患者のためにならないと医師が判断する

。患者が、試験から撤退した後、治験責任医師は、新しい毒性について少なくとも30日間モニターし、及び存在する有害事象を解消するまで追跡するであろう。治験責任医師は、生存を、最初の1年間は3ヶ月毎に、及びその後は死亡まで6ヶ月毎にモニターするであろう。

【0269】

10．0 評価基準及び試験評価項目

10

10．1 第1の評価項目

- ・疾患無増悪期間
- ・無増悪生存期間

【0270】

10．2 第2の評価項目

- ・疼痛無増悪期間
- ・全生存期間

【0271】

10．3 疾患の進行

10．3．1 疾患無増悪期間（T T P）

20

疾患無増悪期間は、ランダム化から疾患進行が最初に報告されるときまでの期間と定義される。疾患の進行は、次のいずれか1つの最初の出現に基づく複合評価項目から確定されるであろう：

- ・腫瘍の進行（10．4項を参照されたい）
- ・骨関連事象（10．5項を参照されたい）
- ・症状のある進行（10．6を参照されたい）

【0272】

10．3．2 無増悪生存期間（P F S）

無増悪生存期間は、ランダム化から疾患進行又は死亡までの期間と定義される。それ故、任意のT T P事象はP F S事象でもある。T T PとP F Sの間の相違は、患者の疾患進行が、彼が死亡する前には観察されなかったとき、及びこの患者の死因が悪性疾患ではないときだけに生ずる。この場合、患者の疾患進行については死亡日で打ち切られるが、患者は、P F Sについての事象を死亡日に有する。

30

【0273】

10．4 アセスメント及び腫瘍進行の定義

指標となる病変の殆ど大部分は、放射線学的に評価されると期待される。本明細書においては、骨の病変評価について特別の考慮を払う。

【0274】

10．4．1 骨病変

骨病変のアセスメントには、骨スキャンが使用されるべきである。増加した取込は、明瞭な進行を構成しないので、強度変化は、進行を測定するために使用されないであろう。骨スキャン基準単独による進行は、2箇所以上の新しい病変を要求するであろう。他に何も無い又はP S及び/又は症状の改善の存在する骨スキャンによる進行は、治療を止める理由ではない。1箇所だけの新しい病変が文書に記録されれば、病変は、単純X線撮影で始まる追加の放射線学的検討により癌性であると確認すべきである。単純X線撮影で診断できなければ、M R I及び/又はC Tスキャンを使用するさらに他の検査を実施することができる。

40

【0275】

10．4．2 軟組織の病変

軟組織病変部における進行は固体腫瘍における応答評価基準（R E C I S T）（付録3

50

）を使用して評価されるであろう。したがって、測定可能な又は測定不可能な軟組織病変の進行は次のいずれかと定義される：

- ・ 標的病変部の最大直径の合計において、治療開始依頼記録された最大直径の最小の合計を基準にして、少なくとも20%の増加、又は1箇所以上の新しい病変部の出現
- ・ 消失した任意の病変部の再出現又は1箇所以上の新しい病変部の出現及び／又は既存の非標的病変部の明瞭な進行

【0276】

例外：

（1）初期の腫瘍発赤反応が可能な場合に（高カルシウム血症、増大した骨痛、皮膚病変部の紅斑）、症状が4週間を超えて持続しなければならないか又は進行のさらに加わる証拠がなければならない、のいずれか。

（2）壊死性の組織の存在に基づいてサイズが増大するように思われる病変部は、進行したと見なされないであろう。

【0277】

10.5 骨関連事象

骨関連事象に基づく進行は、次のいずれかが観察されるものと定義される：

- ・ 癌の関与がある領域における病的な骨折
- ・ 骨に対する放射線療法
- ・ 骨に対する癌関連の手術
- ・ 脊髄又は神経根圧迫
- ・ 新しい骨痛症状に対応するビスホスホネート療法の開始
- ・ 前立腺癌に基づく骨痛のための抗新生物療法の変更

【0278】

10.6 症状のある事象

症状のある事象に基づく進行は、次のいずれかが観察されるものと定義される：

- ・ P P I スコア * 又は鎮痛薬消費 * （10.7項を参照されたい）の増加は、次のいずれかと定義される：

少なくとも2週間観察して、ベースラインから少なくとも1ポイント又は最下点と比較して少なくとも2ポイントの癌関連疼痛の増大（連続して2週間以上のP P I 測定に基づく）、又は

ベースラインと比較して25%を超える鎮痛剤スコア平均（10.7.2項）の増加。この増加は少なくとも2週間連続で維持されるべきである。

* 疼痛増悪の日付は、増加したP P I スコア又は鎮痛剤スコアの最初の2週間連続の最終日と定義される。

・ E C O G 全身状態における、治験責任医師の意見で癌に帰し得る、2週間を超える病歴により確認される、ベースラインに比較して2単位以上の増加（付録1を参照されたい）

- ・ 治験責任医師の意見で癌に帰し得る、初期体重の10%を超える体重減少

・ 治験責任医師の意見で前立腺癌に帰し得る膀胱下又は尿管閉塞などの治療処置を要する他の臨床事象

【0279】

10.7 疼痛評価

試験に参加するとき、患者は、日記型カードを完成するように求められるであろう。彼らは、疾患関連疼痛の毎日の記録を、毎日の鎮痛剤使用と一緒に保持するであろう。日記は、各サイクルの完了後患者から集められて、治験責任医師により治療計画遵守を審査されるであろう。日記は試験来院の終わるまで集められるであろう。

【0280】

10.7.1 P P I スコア

疾患関連疼痛は、M c G i l l - M e l z a c k の質問票^{3 2}の現在の疼痛強度（P P I）スコアを1日のベースで記録する患者日記により、この治験で追跡されるであろう。

PPISコアは、検証され、及び前立腺癌適用において、コルチコステロイドを加えたミトキサントロンの登録研究で使用されている^{16、27-30}。

PPIのスケールは、言語記述子 (v e r b a l d e s c r i p t o r) を有し (0 = 疼痛なし、1 = 中程度の疼痛、2 = 不快な疼痛、3 = 苦痛となる疼痛、4 = 恐ろしい疼痛、及び5 = 耐え難い疼痛) ；患者は、1日ベースで、PPISケールを使用して先立つ24時間中の平均的疼痛レベルを明確化するように依頼されるであろう。PPISコアに対するベースラインの値は、7日の期間中の少なくとも5回のアセスメントに基づく、ランダム化の1週間前に記録された日々のPPISコアの平均であろう。試験期間中の週単位のPPISコアは、1週間の期間中の少なくとも3日の日々のPPISアセスメントに基づく日々のPPISコアの平均である。

10

【0281】

10.7.2 鎮痛剤スコア

疾患関連疼痛のために使用された鎮痛剤の量は、患者に鎮痛薬の数、種類及び用量を日記に記録することを依頼することにより定量されるであろう。数的スケールが、鎮痛剤スコアを計算するために使用されるであろう。患者は、長期鎮痛剤投与計画（断続的な若しくはp r n（「必要に応じて」）の投薬が有るか又は無しで）によっているか又は断続的鎮痛剤投与計画（10.7.2.1及び10.7.2.2項を参照されたい）のみによっているかのいずれかとして分類されるべきである。鎮痛剤スコアは、鎮痛日記中の記録に基づく、1週間の期間にわたって服用された鎮痛剤単位の合計数（麻薬のみ、付録4）を、数値が記録された日の数で割ることにより定量されるであろう。週間の平均スコアは、ベースラインについては少なくとも5回のアセスメントに、及び治療中は少なくとも3回のアセスメントに基づかななくてはならず；そうでなければ、その週のスコアは欠損しているとみなされる。

20

【0282】

10.7.2.1 ベースライン鎮痛剤スコア

長期鎮痛剤投与計画

破綻的疼痛のためのp r n投与有り又は無しの長期鎮痛剤投与計画（例えば硫酸モルヒネM S コンチン60mg経口12時間毎）による患者について、鎮痛剤スコアは、次のように計算されるであろう：合計スコアは、週について定量されるであろう。鎮痛剤スコアは、週間の全ての日々のスコアの第1日のスコアからの相違が25%以下であれば、安定していると見なされるであろう。その後の鎮痛剤スコアが、第1日のスコアから2日以上の間25%を超えて相違すれば、そのときスコアはまだ安定しておらず、それが7日間安定になるまで、モニターを継続すべきである。

30

週間の合計スコアは、1日当たりの平均鎮痛剤スコアを定量するために、7で（又は数値が記録された日数が7未満であればその数で）割られて、これがベースライン鎮痛剤スコアと見なされるであろう。

【0283】

断続的鎮痛剤投与計画

長期投与計画ではなく、鎮痛剤を断続的に（p r n）服用するだけの患者について、鎮痛剤スコアは、次のようにして定量されるであろう：合計の週間鎮痛剤スコアは、1週間の期間中に数値が記録された日の全てのスコアを足すことにより定量されるであろう。この合計が、数値（数値0を含む）が記録された日数で割られるであろう。鎮痛剤スコアは、鎮痛剤が服用された日の最低スコアから最高スコアへ50%を超える増加がなければ安定と見なされるであろう。50%を超える増加があれば、スコアはまだ安定しておらず、それが7日間安定になるまで、モニターを継続すべきである。鎮痛剤が週の間に単に1日だけ使用されれば、それは安定と見なされるであろう。鎮痛剤スコアの安定性に関して何らかの質問があれば、これはG P C B i o t e c hのメディカル 모니터の1つに提起されるべきである。

40

週間の合計スコアは、日々の平均鎮痛剤スコアを定量するために、鎮痛剤が服用され記録された日数で割られて、これがベースライン鎮痛剤スコアと見なされるであろう。

50

【 0 2 8 4 】

1 2 . 7 . 2 . 2 平均鎮痛剤スコア

長期鎮痛剤投与計画

長期鎮痛剤投与計画によっている患者について、週間鎮痛剤スコアは、次のようにして定量されるであろう。即ち、p r n 鎮痛剤を含む合計スコアが、週について定量されるであろう。この合計スコアは、平均鎮痛剤スコアを定量するために、7で（又は数値が記録された日数が7未満であればその数で）割られるであろう。

【 0 2 8 5 】

断続的鎮痛剤投与計画

長期投与計画ではなく、鎮痛剤を断続的に（p r n）服用するだけの患者について、合計の週間鎮痛剤スコアは、1週間の期間中に数値が記録された日の全てのスコアを足すことにより定量されるであろう。この合計が、数値（数値0を含む）が記録された日数で割られるであろう。これが平均鎮痛剤スコアであろう。

10

【 0 2 8 6 】

1 0 . 7 . 3 疼痛応答

ベースラインのP P I及び鎮痛剤使用が定量されて、少なくとも4週間連続のP P Iアセスメント及び鎮痛剤スコアが、療法開始後全ての試験薬物療法の中止までの期間中利用可能であるならば、患者は疼痛応答について評価可能とみなされる。患者の疼痛応答は、週間P P I及び鎮痛剤スコアを使用して判断されるであろう（1 0 . 7 . 1 及び1 0 . 7 . 2 を参照されたい）。

20

疼痛応答のための基準は次の通りである：週間P P Iスコアにおけるベースラインから2ポイント以上の減少（ベースラインのP P Iスコアが2 . 0 未満であれば疼痛の完全な解消）が、少なくとも5週間連続して維持され、安定した又は減少して行く週間鎮痛剤スコアに落ち着く（やはりベースラインに比較して）。安定した又は減少して行く週間鎮痛剤スコアは、ベースラインスコアから2 5 % 以下の増大と定義される。

【 0 2 8 7 】

1 0 . 7 . 4 疼痛無増悪期間 *

これは、ランダム化から最初に観察され確認された疼痛関連の増悪までの期間である。疼痛に基づく進行は、次のいずれかの観察と定義される：

少なくとも2週間観察された（連続した2週間以上のP P I測定に基づく）、ベースラインから少なくとも1ポイント又は最下点と比較して少なくとも2ポイントの癌関連疼痛の増大、又は

30

ベースラインと比較して2 5 % を超える平均鎮痛剤スコアの増大。この増大は、少なくとも2週間連続して維持されるべきである。

* 疼痛増悪の日付は、増大したP P Iスコア又は鎮痛剤スコアの連続した2週間の最初の週の終わりの日と定義される。

【 0 2 8 8 】

1 0 . 8 全生存期間

全生存期間は、ランダム化から死亡までの期間と定義される。

【 0 2 8 9 】

1 0 . 9 安全性

試験中に記録された深刻な有害事象（S A E）を含む有害事象、生命徴候測定及び臨床検査値におけるベースラインからの変化の発生。全ての患者は、彼らは何らかの試験薬を受けていれば、毒性について評価可能である。全ての徴候及び症状は、患者の症例報告フォーム（C R F）中に記録されるであろう。化学療法の毒性効果については、N C I一般毒性基準バージョン2 . 0（そのコピーは<http://ctep.cancer.gov/>、を含む種々の情報源から入手可能である）を使用してアセスメントが行われるであろう。

40

【 0 2 9 0 】

1 0 . 1 0 疾患進行の中央判定

50

疾患進行及び疾患進行の時期は、盲検化した方式で専門家の委員会により判定されるであろう。骨スキャンも、盲検化した方式で審査されるであろう。

【0291】

11.0 安全性のアセスメント

安全性は、全ての適切な手順、規則及び法律に従って、モニターされるであろう。制限されることなく：(i)各地の臨床検査室は臨床検査アセスメントを実施するであろう；(ii)患者は、何らかの有害な経験又は事象(「AE」)の出現及び性質に関して来院毎にモニターされ、質問されるであろう；及び(iii)深刻な予期されない、及び確定的に、多分、又は可能性として試験薬に関係する全てのAEは、報告されなければならない(「SAE」)。

10

全てのAEは、全ての適切な手順、規則及び法律に従って、モニターされ及び記録されることになる。

【0292】

盲検化しないことは、試験治療の情報が、患者の個々の若しくは総体的利益のために取られた行為の推移に直接重大な影響を与える可能性のあるときにのみ、又は治療が実施されている所の司法権の規制に従うために、治療責任医師、規制当局、データモニタリング会議議長、GPC Biotech Inc.の医薬品安全性監視ディレクターが、要求することができるだけである。

DMBは、有害事象及び治療の有効性の程度についての個々の患者データ及びまとめの記述統計を審査するであろう。この委員会は、生体計測学及び/又は前立腺癌の管理における少なくとも3人の専門家で構成されるであろう。これらのDMB委員会メンバー間のミーティングの頻度は、任意の時点で受けた有害事象の数及び種類に基づくであろう。

20

【0293】

12.0 治療中止

試験薬による治療は、中止が患者の最高の利益になると考えられたら、中止されるべきである。治療中止の理由は：

- ・疾患の進行(10.3項を参照されたい)
- ・サトラプラチン及びプレドニゾンの両方で耐えられない毒性の出現(8項を参照されたい)

・患者の同意の撤回又は不履行を含む。

30

PSA上昇だけでは、このプロトコルを患者が中止する理由にすべきではない。

【0294】

脱落

不履行、不適格又は同意の撤回などの療法に関係しない理由のために試験を中止した患者は、脱落と見なされるであろう。全てのこれらの患者は、彼らが実際に治療を受けたのであれば、毒性及び効力についてまだなお評価可能である。これらの患者は、全てのランダム化分析に含められるであろう。

患者の撤退理由は、CRFに含められるべきである。

「治療する意図」の分析は、彼らが試験薬を受けたか否かに関係なく、ランダム化された全ての患者を含むべきである。

40

【0295】

不履行

連続する2クール以上の間の単一クールで3日を超えて試験薬服用を中断するか、又は連続する2週の間にも過当たり少なくとも3日間患者日記を完成しない患者は、不履行であると見なされて、試験を中止させられるであろう。これらの患者は、安全性及び効力アセスメントに含められるであろう。

【0296】

13.0 統計的考察

13.1 分析の概観及びタイプ

50

詳細な統計的分析計画が、最初の患者に投薬するのに先立って、用意されるべきである。統計的分析の計画は、中間分析に先立ってまとめ上げるべきである。ベースラインで適格の患者は、プレドニゾンを加えたサトラブラチン（S + P）又はプレドニゾンのみを加えたプラセボ（P）のいずれかに2 : 1の比でランダム化されるであろう。第1の評価項目は、疾患無増悪期間及び無増悪生存期間である。

治療する意図の分析は、効力及び安全性評価の両者のための第1の分析として計画され、そこに全てのランダム化患者が含まれるであろう。

それに加えて、第2の分析として、プロトコル毎の（PP）分析を効力について行うことができる。重要な相違があれば、付録で扱われるであろう。PP分析は、a）適格性基準に合致する、b）重大なプロトコル違反を有しない、及びc）スケジュール化された来院枠内に入る来院などの、来院に特異的な基準に合致する、及びd）12ヶ月の追跡を完成させるか又は死亡した、患者を含むであろう。

【0297】

13.2 統計的仮説及び有意性のレベル

中間及び最終分析における第1の及び第2の評価項目は、10.1項及び10.2項でリストにした。中間及び最終分析の両方にとって、第1の評価項目は、疾患無増悪期間及び無増悪生存期間である。中間分析で、疼痛無増悪期間は、第2の評価項目である。第1の評価項目が有意でない限り、中間分析で、疼痛無増悪期間の結果に基づいて、規制の請求がされることはないであろう。最終分析では、疼痛無増悪期間及び全生存期間は第2の評価項目である。

各評価項目について、ゼロ仮説は、その評価項目に対する患者の応答においてS + PとPとの間に差は存在しないということであり；それに替わる仮説は、差が存在するということである。全ての検定は両側検定であろう。効力分析について、両側検定の結果は、両側のp値が有意レベル以下であり且つサトラブラチンが優れた方の群である場合のみ、有意と主張されるであろう。

中間及び最終分析の全体としての第1種の過誤は、最終分析と中間分析の間に割り付けられた（allocated）0.05レベルで制御（controlled）されるであろう。

【0298】

13.3 統計的方法

結果は、連続変数については記述統計（即ち、試料サイズ、平均、標準偏差、最小値、最大値及び中央値）で、及び分類変数については作表／頻度表／症例リスト化でまとめられるであろう。有害事象の発生は、MedDRAで、そのMedDRAの中で好ましい用語を使用して表にして、さらに重症度又は関連性として表にすることができる。臨床検査データも分析されてまとめられるであろう。効力及び安全性パラメーターのために使用される統計的方法は、下で論ずる。

【0299】

疾患無増悪期間、無増悪生存期間、疼痛無増悪期間、及び全生存期間

ログランク検定が、疾患無増悪期間、無増悪生存期間、疼痛無増悪期間、及び全生存期間を、ランダム化のために使用された同じ層別化変数により層別化されたS + PとPとの間で比較するための第1の方法として使用されるであろう。中央値及びカプラン・マイヤー推定値が、95%CIで与えられるであろう。生命表及び曲線が、各治療群について提供されるであろう。

それに加えて、コックスモデル及びTangen及びKoch³³により提案されたノンパラメトリックの共変量で調整した方法が、種々の共変量を使用する第2の方法として使用されるであろう。

【0300】

軟組織病変部についての疼痛応答、及び最良の総合応答

軟組織病変部についての疼痛応答及び最良の総合応答は、探索的目的のための中間及び最終分析で、ランダム化のために使用された同じ層別化変数により層別化されたフィッシュ

10

20

30

40

50

ヤーの正確検定を使用して、実施されるであろう。

【0301】

安全性パラメーター

有害事象の発生は、MedDRAで、そのMedDRAの中で好ましい用語を使用して表にして、さらに重症度又は治療に対する関連性とで表にすることができる。

ランダム化のために使用された同じ層別化変数により層別化されたフィッシャーの正確検定は、治療群間の事象率（3以上の等級対3未満の等級）を比較するために使用されるであろう。サトラプラチン群がより高い発生率を有すれば、有意のp値（ $p = 0.05$ ）はフラグを立てられる（flagged）であろう。

【0302】

13.4 サンプルのサイズ

合計912名の患者が登録されるであろう。

【0303】

13.5 サブグループ分析

サブグループの効力分析が実施されるであろう。

【0304】

13.6 中間分析

中間分析は、疾患進行事象の適切な数が観察されたときに実施されるであろう。

【0305】

13.7 最終分析

最終分析は、約700例の事象が観察された後に実施されるであろう。

最終分析において、第2の効力評価項目のp値は、ホッホベルグの方法^{3 4}を使用して多重性を調節されるであろう。0.05の全体的な第1種の過誤を使用した調節結果が報告されるであろう。

【0306】

18.0 参考文献

1. Sternberg C. Hormone refractory metastatic prostate cancer. Ann Oncol 1992; 3(5): 331-5.

2. Kelly W, Slovin S. Chemotherapy for Androgen-independent Prostate Cancer: Myth or Reality. Current Oncol Rep 2000; 2: 394-401.

3. Petrylak D, Tangen C, Hussain M, et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone (M)/prednisone (P) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23 abstract #3.

4. Eisenberger M, De Wit R, Berry W, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D)+prednisone and mitoxantrone (MTZ)+P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: abstract #4.

5. Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical trials in Androgen-independent Prostate Cancer: Recommendation

10

20

30

40

50

- ns From the Prostate-Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol 1999;17:3461-7.
6. Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. J Urol 1992;147:956-61.
7. Kelly WK, Scher HI, Mazumdar M, Vlamis V, Schwartz M, Fossa SD. Prostate-specific antigen as a measure of disease outcome in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;11:607-15. 10
8. Eisenberger MA, Nelson WG. How much can we rely on the level of prostate-specific antigen as an end point for evaluation of clinical trials? A word of caution. J Nat Can Inst 1996;88(12):779-81.
9. Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1994;12:2005-21. 20
10. Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer. Oncology 1993;7:17-27.
11. Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of non-hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostate cancer. J Clin Oncol 1985;3:827-41. 30
12. Yagoda A, Petrylak DP. Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993;71(Supplement):1098-109.
13. Tannock IF, Osoba D, Stockier MR, et al. Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996;14(6):1756-64. 40
14. Hudes G, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1997;15:3156-63.
15. Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I/II studies of docetaxel (50

- Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 17):28-33.
16. Hussain M, Petrylak D, Fisher E, Tangen C, Crawford D. Docetaxel (Taxotere) and estramustine versus mitoxantrone and prednisone for hormone-refractory prostate cancer: scientific basis and design of Southwest Oncology Group Study 9916. *Semin Oncol* 1999;26(5 Suppl 17):55-60. 10
17. Rozenzweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. Cis-diaminedichloroplatinum (II) a new anticancer drug. *Ann Int Med* 1977;86:803-12.
18. Loehrer PJ, Einhorn LH. Cisplatin. *Ann Int Med* 1984;100:704-13.
19. Prestayko A, D'Aoust J, Issell B, Crooke S. Cisplatin (cis-diaminedichloroplatinum II). *Cancer Treat Rev* 1979;6:17-39 20
20. Rossof AH, Talley RW, Stephens R, et al. Phase II evaluation of cisdichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a Southwest Oncology Group study. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1557-64.
21. Merrin CE. Treatment of genitourinary tumors with cis-dichloroammineplatinum (II): experience in 250 patients. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1579-84. 30
22. Yagoda A. Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63:1565-72.
23. Yagoda A, Watson R, Natale R. A critical analysis of response criteria in patients with prostate cancer treated with cis-diaminedichlororide platinum (II). *Cancer* 1979;44:1553-62. 40
24. Qazi R, Khandekar J-. Phase II study of cisplatin for metastatic prostatic cancer. *Am J Oncol* 1983;6:203-5.
25. Soloway M, S B, Brady M, et al. A comparison of estramustine phosphate versus cisplatin alone versus estramustine phosphate plus cisplatin in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. *J Urol* 1 50

983;129:56-61.

26. Moore MR, B TM, deSimone P, Birch R, Irwin L. Phase II evaluation of weekly cisplatin in metastatic hormone-resistant prostate cancer: A Southeastern Cancer Study Group trial. Cancer Treat Rep 1986;70:541-2.

27. Satraplatin. GPC Biotech Inc. IB, 2004.

28. Sternberg C, Hetherington J, Paluchowska B, et al. Randomized phase III trial of a new oral platinum, satraplatin (JM-216) plus prednisone or prednisone alone in patients with hormone refractory prostate cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2003;22: abstract #1586.

29. Scher HI, Kelly WK. Flutamide withdrawal syndrome: Its impact on clinical trials in hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1993;8:1566-72.

30. Figg WD, Sartor O, Cooper MR, et al. Prostate specific antigen decline following the discontinuation of flutamide in patients with stage D2 prostate cancer. Am J Med 1995;98:412-5.

31. Small EJ, Srinivas S. The antiandrogen withdrawal syndrome. Experience in a large cohort of unselected patients with advanced prostate cancer. Cancer 1995;76:1428-34.

32. Melzack R. The McGill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. Pain 1975;1:277-99.

33. Tangen CM, Koch GG. Nonparametric analysis of covariance for hypothesis testing with logrank and Wilcoxon scores and survival rate estimation in a randomized clinical trial. J Biopharm Stat 1999;9:307-38.

34. Hochberg Y. A sharper Bonferroni procedure for multiple tests of significance. Biometrika 1988;75:800-2.

【0307】

付録1 - 全身状態

10

20

30

40

【表 6】

状態	程度		状態
	カルノフスキー	ECOG	
正常、愁訴なし	100	0	正常な活動
正常な活動を続行できる。 患者の僅かな微候又は症状	90	1	症状はあるが、十分歩行可能
努力して正常な活動	80		
一人で身の回りのことはできる。 正常な活動又は積極的な 仕事はできない。	70	2	症状はあるが、ベッドの中は 日中の50%未満
ときどき介助が必要であるが、 身の回りのことは大部分できる。	60		
かなりの介助と 頻繁な医学的ケアが必要。	50	3	日中の50%を超えてベッドにいる 必要があるが、寝たきりではない
身体障害。 特別のケアと介助が必要。	40		
重度身体障害。 切迫していない死により入院指示。	30	4	ベッドから出られない
重病。入院必要。 積極的治療が必要。	20		
瀕死	10		
死亡	0	5	死亡

10

20

30

DeVita V., Hellman S., Rosenberg S., (編)

Cancer: Principles and Practice of Oncology, Lippincott, Philadelphia, 1984, p.536 中の
Minna J.D., Higgins G.A. and Glatstein E.J. Cancer of the lung. から再録。

【 0 3 0 8 】

付録 2 成人における活性骨髄の分布

【表 7】

骨	赤色骨髓相対含有率 (%)
頭蓋	7.3
下顎骨	0.8
肩甲骨	6.4
鎖骨	1.4
胸骨	1.8
肋骨	15.8
頸椎	2.2
胸椎	11.8
腰椎	9.3
仙骨	6.5
骨盤*	19.7
大腿骨(上半部)	11.1
上腕骨(上半部)	5.8
全骨格	100.0

10

* これは、前立腺にだけ向けられた放射線照射を含まない。

Zankle M, Wittman A. The adult male voxel model 「Golem」 segmented from whole-body CT patient data. Rad Environ Biophys 40: 153-62, 2001. から修正引用。

20

【0309】

付録3 - 固体腫瘍 (RECIST) 基準における応答評価基準

1.0 測定可能な病変部及び測定可能でない病変部の定義

測定可能な病変部：少なくとも1つの方向で、従来技法を使用して20mm以上、又はヘリカルCTスキャンを使用して10mm以上の最大直径を有すると正確に測定され得る病変部。先立つ2ヶ月以内に放射線照射された病変部は、測定可能な疾患としてアセスメント可能ではない。

【0310】

測定可能でない病変部：小病変部（最大直径が従来技法を使用して20mm未満又はヘリカルCTスキャンを使用して10mm未満）を含む全ての他の病変部；即ち、軟髄膜疾患、腹水、胸膜/心膜滲出、皮膚リンパ管炎/肺マイコプラズマ、嚢胞性病変部、さらに撮像技法により確認及びモニターされない腹部腫瘍。

30

全ての測定は、定規又はノギスを使用して、メートル法表記で行い、記録すべきである。全てのベースライン評価は、治療開始後できるだけ早く、且つ決して治療開始前4週間を超えずに実施すべきである。

【0311】

2.0 測定方法

ベースラインで及び追跡中には、確認され及び報告された各病変を特徴づけるために、同じアセスメント方法及び同じ技法を使用すべきである。撮像に基づく評価と臨床検査による評価では、両方の方法が治療の抗腫瘍効果のアセスメントに使用されたときは、撮像に基づく評価の方が好ましい。

40

CT及びMRIは、応答アセスメントのために選択された標的病変部を測定するために、最良の現在利用し得る及び再現性のある方法である。従来のCT及びMRIは、切片厚さ10mm以下の切断で連続して実施されるべきである。ヘリカルCTは、5mm隣接の再構成アルゴリズムを使用して実施されるべきである。これは、胸部、腹部、及び骨盤の腫瘍に適用する。頭部及び頸部腫瘍及び四肢の腫瘍は通常特別のプロトコルを必要とする。

【0312】

50

測定可能な及び／又は評価可能な病変部の腫瘍アセスメント：腹部及び骨盤の核医学的スキャン、ＣＴ／ＭＲＩスキャン及び他の撮像技法は、１サイクルおきに行われるであろう。５０％を超える腫瘍縮小が観察されれば、検査は４週間隔で繰り返されるであろう。

臨床病変は、それらが表在性（例えば、皮膚結節及び触知できるリンパ節）であるときだけ、測定可能と見なされるであろう。皮膚病変部の場合について、病変部のサイズを推定するための定規を含むカラー撮影による記録が推奨される。胸部Ｘ線撮影を使用して確認された病変部は、それらが明確に確定され、及び通気されている肺により囲まれているとき、測定可能な病変部と認められる。しかしながら、ＣＴが好ましい。

【０３１３】

３．０ 「標的」及び「非標的」病変部の選択

10

標的病変部

全ての関与する臓器を代表する１臓器当たり最大で５箇所までの病変部及び合計１０箇所までの病変部の全て測定可能な病変部が、標的病変部と特定されて記録され、ベースラインで測定される。標的病変部は、それらのサイズ（最大直径を有する病変部）及びそれらが正確な反復測定（撮像技法又は臨床的のいずれかによる）に適していることに基づいて選択されるべきである。全ての標的病変部の最大直径（ＬＤ）の合計は、ベースライン合計ＬＤとして計算され、報告されるであろう。ベースライン合計ＬＤは、目的の腫瘍を特徴づける参照基準として使用されるであろう。

【０３１４】

非標的病変部

20

全ての他の病変部（又は疾患部位）は、非標的病変部として特定されるべきで、やはりベースラインで記録されるべきである。これらの病変部の測定は必要ではない。これらの病変部は、「存在する」又は「存在しない」としてモニターされるべきである。

【０３１５】

４．０ 応答

この試験のための応答基準は、次のように定義される：

標的病変部の評価

- ・完全応答（ＣＲ）：全ての標的病変部の消失
- ・部分応答（ＰＲ）：ベースラインの合計ＬＤを参照基準として、標的病変部の合計ＬＤの３０％以上の減少
- ・進行性疾患（ＰＤ）：治療開始以来記録された最小合計ＬＤを参照基準として標的病変部の合計ＬＤの２０％以上の増大、又は１箇所以上の新しい病変部の出現
- ・安定した疾患（ＳＤ）：ＰＲとして認定するのに十分な縮小も、治療開始以来の最小合計ＬＤを参照基準としてＰＤとして認定するのに十分な増大もない。

30

【０３１６】

非標的病変部の評価

完全応答（ＣＲ）：全ての非標的病変部の消失及び腫瘍マーカーレベルの正常化

不完全応答／安定した疾患（ＳＤ）：１箇所以上の非標的病変（単数又は複数）の持続又は／及び正常限界を超える腫瘍マーカーレベルの持続

進行性疾患（ＰＤ）：２箇所以上の新しい病変部の出現及び／又は既存非標的病変部の明瞭な進行。

40

【０３１７】

客観的応答の確認

客観的応答確認の主要な目標は、観察された応答率の過大評価を避けることである。

・応答の確認が実行可能でない場合には、応答が確認されないような試験の結果を報告するときに、それを明確にすべきである。

・ＰＲ又はＣＲの状態と指定されるためには、腫瘍測定における変化が、応答のための基準に最初に合致した後４週間以上実施されるべきアセスメントを繰り返すことにより確認されなければならない。試験プロトコルにより決定されるそれより長い間隔も適切であり得る。

50

・SDの場合には、追跡測定が、試験参加後少なくとも6週間の間隔ですくなくとも1回、SD基準に合っていないなければならない。

試験実施中に、X線撮影が臨床施設で評価されるであろう。中間及び最終分析時に、X線撮影は、中央で二重盲検により審査されるであろう。

【0318】

5.0 最良の総合応答

最良の総合応答は、治療開始から疾患進行/再発までに記録された(治療開始以来記録された最小測定値をPDの参照基準として)最良の応答と定義される。一般に、患者の最良応答の帰属は、測定及び確認基準両方の達成に依存するであろう。

【0319】

【表8】

標的病変部	非標的病変部	新しい病変部	総合応答
CR	CR	なし	CR
CR	PR/SD	なし	PR
PR	非PD	なし	PR
SD	非PD	なし	SD
PD	いずれか	あり又はなし	PD
いずれか	PD	あり又はなし	PD
いずれか	いずれか	あり	PD

10

【0320】

残存疾患を正常組織から識別することが困難であり得る場合及び完全応答の評価がこの決定に依存する場合、残存病変部を検査(細い針で吸引/生検)して完全応答状態を確認することが薦められる。

20

そのとき疾患進行の客観的証拠がなくて、健康状態が全体的に悪化して治療中止が必要になる患者については、分類は、「症状のある悪化」とすべきである。治療中止後でさえも、客観的進行を記録するために、あらゆる努力をするべきである。

【0321】

測定可能な又は測定可能でない軟組織病変部の進行は、次のいずれかにより定義される：

・治療開始以来記録された最大直径の最小の合計を参照基準として、標的病変部の最大直径の合計における少なくとも20%の増大、又は1箇所以上の新しい病変部の出現

・消失した何らかの病変の再出現、又は1箇所以上の新しい病変部の出現及び/又は既存非標的病変部の明瞭な進行。

30

例外：

(1) 初期腫瘍発赤反応が可能な場合に(高カルシウム血症、増大する骨痛、皮膚病変部の紅斑)、いずれかの症状が、4週間を超えて持続しなければならず又は進行のさらなる証拠がなければならない。

(2) 壊死性の組織の存在に基づいてサイズが減少するように思われる病変部は、進行したとは見なされないであろう。

【0322】

6.0 総合応答の持続期間

基準がCR又はPR(最初に記録されたどちらかの状態)に合致したときから、治療開始以来記録されたPD最小測定値を参照基準として再発又はPDが客観的に文書に記録された最初の日まで測定した期間(10.1.2項を参照されたい)

40

【0323】

付録4a 経口(及び経皮)麻薬についての鎮痛剤スコアづけ

【表 9 - 1】

薬物	投与量	単位 **
硫酸モルヒネ (錠剤)	10 mg	2
	20 mg	4
MS Contin ^(登録商標) /Oramorph ^(登録商標) SR	15 mg	3
	30 mg	6
	60 mg	12
	100 mg	20
Kadian ^(登録商標)	20 mg	4
	30 mg	6
	50 mg	10
硫酸モルヒネ溶液	10 mg/5 ml	5 ml 中 2 単位
	20 mg/5 ml	5 ml 中 4 単位
	20 mg/ml	ml 中 4 単位
オキシコドン/OxyIR ^(登録商標) /Roxicodone ^(登録商標)	5 mg	2
	15 mg	6
	30 mg	12
OxyContin ^(登録商標)	10 mg	2
	20 mg	4
	40 mg	8
	80 mg	16
アセタミノフェン添加オキシコドン (Percocet ^(登録商標) /Roxicet ^(登録商標) /Tylox ^(登録商標))	2.5/325 mg	1
	5/325 mg	2
	7.5/325 mg	3
	10/325 mg	4
	7.5/500 mg	3
	10/325	4
	10/650 mg	4
オキシコドン溶液	5 mg/5 ml	5 ml 中 2 単位
	20 mg/ml	ml 中 4 単位
ヒドロモルヒネ (Dilaudid)	2 mg	2
	4 mg	4
	8 mg	8
アセタミノフェン添加ヒドロコドン (Vicodin ^(登録商標) /Hydrocet ^(登録商標) /Lorcet ^(登録商標))	2.5 mg (ヒドロコドン)	1 per 2.5 mg
イブプロフェン添加ヒドロコドン (Vicoprofen ^(登録商標))	7.5/200 mg	3
レヴォルファノール (Levo-Dromoran ^(登録商標))	2 mg	6
メペリジン (Demerol ^(登録商標))	50 mg	2
	100 mg	4
メタドン	5 mg	2
	10 mg	4
コデイン	30 mg	1
	60 mg	2

10

20

30

表9は次頁につづく

【表 9 - 2】

プロポキシフェン HCL(Darvon ^(登録商標)) = プロポキシフェンナプシレート (Darvon-N)	65 mg 100 mg	1
経皮性フェンタニル(Duragesic ^(登録商標))	25 mcg/hr	1日当たり16単位
	50 mcg/hr	1日当たり32単位
	75 mcg/hr	1日当たり48単位
	100 mcg/hr	1日当たり64単位
経粘膜性フェンタニル(Actiq)	200 mcg	32
	400 mcg	64
	600 mcg	96
	800 mcg	128
	1600 mcg	256

40

* 組合せ薬剤（例えばタイレノールとコデイン）は、麻薬の投与量に従ってスコア化される。

* * 2 単位は、モルヒネ 10 mg に等価である。

50

【 0 3 2 4 】

付録 4 b 癌疼痛管理に普通に使用されるオピオイド薬の等鎮痛用量

【 表 1 0 】

薬物 ^a	筋肉内 (mg)	経口 (mg)
モルヒネ	10	30 (反復投与量)
コデイン	130	200
ジヒドロコデイン		200
オキシコドン	15	30
プロポキシフェン	50	100
ヒドロモルヒネ	1.5	7.5
メタドン	10	20
メペリジン	75	300
オキシモルフォン	1	10 (経直腸)
レヴァルファノール	2	4
フェンタニル (非経口)	0.1	—
フェンタニル (経皮システム) ^b		
フェンタニル (経粘膜)		

10

^a オキシコドン、ヒドロモルヒネ、及びモルヒネは、徐放性製剤として入手可能。^b 経皮フェンタニル、100 µg / h ; モルヒネ、4 mg / h。

DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, ed. Cancer Principles and Practice of Oncology, 6th. Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 2977 - 3012 中のFoley, K.M. Supportive Care & Quality of Life. から修正引用。

20

【 0 3 2 5 】

付録 5 CYP 酵素により代謝される薬物

代謝される (基質である) か又はチトクローム P450 酵素 (CYP 3A4 2C8 1A1 1A2 2E1 2D6) の阻害剤である幾つかの知られた薬物。これらの製品のいずれかを使用している間しかるべき注意が薦められる。

【 0 3 2 6 】

【表 1 1】

抗不整脈剤 プロパフェノン フレカイニド アミオダロン ジソピラミド リドカイン プロパフェノン キニジン	Ca ⁺⁺ チャンネル遮断剤 ニフェビジン ジルチアゼム ベラパミル ニカルジピン フェロジピン ニソルジピン ニトレンジピン
鎮痛剤 トラマドール セレコキシブ フェンタニル メペリジン アセタミノフェン/パラセタモール	新しい抗鬱剤 フルオキセチン セルトラリン フルボキサミン ベンラファキシン ネファゾドン
ベンゾジアゼピン トリアゾラム ミダゾラム ジアゼパム アルプラゾラム クロナゼパム	三環式抗鬱剤 ノルトリプチリン アミトリプチリン デシプラミン イミプラミン クロミプラミン
β-アドレノセプター遮断剤 チモロール メトプロロール アルブレノール	マクロライド系抗生物質 クラリスロマイシン エリスロマイシン トリアセチルオレアンドマイシン
抗精神病薬 ペルフェナジン チオリダジン ハロペリドール レスペリドン	HMG CoA 阻害剤 ロバスタチン シムバスタチン アトルバスタチン セルバスタチン
SSRI 類 フルオキセチン パロキセチン	アヘン製剤 コデイン デキストロメトルファン
ヒスタミン遮断剤 テルフェナジン アステミゾール ロラタジン	トリアゾール抗カビ剤 ケトコナゾール イトラコナゾール
抗痙攣薬 フェニトイン カルバマゼピン トラマドール セレコキシブ フェンタニル メペリジン	その他 テオフィリン カフェイン オンタンセトロン オメプラゾール ワルファリン シクロスボリン

10

20

【 0 3 2 7 】

付録 6 前立腺癌の病期決定

30

5 . 1 . 1 に含まれることは：

転移性疾患のための、プレドニゾン療法も含んでいてもよい1つの先行した化学療法計画の少なくとも2サイクルの後でホルモン療法に不応答性及び進行性である、前立腺の病期D2の転移性腺癌の診断基準に合致する患者

これは、米国泌尿器学会 / W h i t m o r e / J e w e t t の病期決定システムの病期D3でもあるHRPC病期D2の患者に相当する。

【 0 3 2 8 】

米国泌尿器学会 / W h i t m o r e / J e w e t t 病期決定システム

【表 1 2】

病期Aは、前立腺に限局された臨床的に検出不能な腫瘍であり、前立腺の手術での偶発の発見である。	
サブステージA1:	小病巣の高分化型で通常治療は行われていない
サブステージA2:	中分化型ないし低分化型であるか、又は前立腺に複数の病巣が認められるもの
病期Bは、前立腺に限局された腫瘍である。	
サブステージB0:	触知はできないがPSA測定で検出される。
サブステージB1:	前立腺の片葉に結節を一つ認める。
サブステージB2:	1葉内での腫瘍占拠部位がさらに拡がっているもの、または両葉に及ぶもの
病期Cは前立腺周囲の領域に臨床的に限局されているが、前立腺被膜を超えて進展している腫瘍であり、精嚢浸潤があり得る。	
サブステージC1:	臨床的に被膜外に進展した腫瘍
サブステージC2:	膀胱下尿道閉塞または尿管閉塞を来した被膜外腫瘍
サブステージC3:	精嚢浸潤がある。
病期Dは転移性疾患である。	
サブステージD0:	臨床的には(前立腺のみに)限局した疾患であるが、酵素的血清酸性ホスファターゼ値が常に高値を示す
サブステージD1:	所属リンパ節のみ
サブステージD2:	遠隔リンパ節、骨または内臓への転移
サブステージD3:	十分な内分泌療法後に再発したD2前立腺癌患者

10

20

【0329】

効力を支持するデータ

図3は、プレドニゾンを加えたサトラブラチン群が、プレドニゾンを加えたプラセボ群と比較して、その間に統計的に有意の差があり有利であるSPARC臨床試験からの代表的データを示す。SPARC臨床試験からの結論は、添付書類A及び添付書類Bに示す。進行事象の大部分(プレドニゾンを加えたサトラブラチン及びプレドニゾンを加えたプラセボ群において、進行事象のそれぞれ70%及び80%)は、X線撮影での進行(37%対35%)及び疼痛増悪(56%対41%)を含む。

30

【0330】

SPARC治験のベースラインの特性は、図4にまとめてある。2つの群は、SPARC治験に参加時の人口統計のバランスを示す。患者の約半分は、先行するドセタキセル(Taxotere(登録商標))化学療法を受けた。

【0331】

プラセボ(プレドニゾンを加えた)群に比較して、サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群について見られる、PFSにおける有意の利益は、患者が、先行したドセタキセル(Taxotere(登録商標))化学療法を受けたことがあるかどうかに関わらず維持された(図5)。これらのデータは、サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)が、先行したTaxotere化学療法が不成功であった進行した(転移性)HRPC患者で十分な治療効果を与えることを支持する。

40

【0332】

実際、サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群の効力は、患者のベースライン特性：即ち、ベースラインで強い症状のある(疼痛)、PSA上昇のみ、年齢、ヘモグロビン及びアルカリホスファターゼレベル、先行したドセタキセル及びビスホスホネートの使用に対するものも含めて、患者サブセットを越えて一貫しており、プラセボ(プレドニゾンを加えた)群の患者に比較して、利益を示す(1.0未満のハザード比「HR」に反映されるように)(図6)。

【0333】

SPARC試験には、ベースラインPPIスコアにより定義される症状のある患者及び症状のない患者の両方が含まれた。PFSに対して、サトラブラチン(プレドニゾンを加

50

えた)群に有利な同様な大きさの治療効果が、ITT集団($HR = 0.67$ 、 $95\%CI$: 0.57 、 0.77)並びにITT集団の、ベースラインで疾患関連疼痛のあるサブセット($PPIS$ スコア $1-5$; $HR = 0.67$ 、 $95\%CI$: 0.56 、 0.81)及びベースラインで疼痛のないサブセット($PPIS$ スコア 0 ; $HR = 0.70$ 、 $95\%CI$: 0.54 、 0.92)について得られた。これらのITTサブセットに対するPFSについてのKaplan-Meierプロットを図7a及び7bに示す。実際、サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群に有利な利益は、症状のある患者(1から5の $PPIS$)に比較して症状のない患者($PPIS = 0$)についての無増悪生存期間中央値に見られる。サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群の症状のない患者は、 20.1 週間のPFS中央値を示し、それに比較してプラセボ(プレドニゾンを加えた)群の患者では 11.3 週間(8.8週間の差)、症状のある患者では 10.3 週間対 9.1 週間(1.2週間の差)であった。

【0334】

サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群の患者により示された無増悪生存期間の延長は、プラセボ(プレドニゾンを加えた)群の患者に投与された治療サイクル数に比較した、そのような患者が投与された増加した治療サイクル数の増加と関連している(図9)。

【0335】

SPARC試験においては、プラセボ(プレドニゾンを加えた)群の患者に比較して、サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群の患者について、疼痛増悪のリスクは 34% 低かった。 $(HR = 0.66$ 、 $95\%CI$: $0.50-0.83$)。サトラブラチン(プレドニゾンを加えた)群の患者についての平均疼痛無増悪期間(TPP)は 53.4 週間であり、比較のプラセボ(プレドニゾンを加えた)群の患者については 36.6 週間であった($p < 0.001$)。さらに、ベースラインで疼痛の症状のある患者においては、プレドニゾンを加えたサトラブラチン群の患者の 24% 、比較のプレドニゾンを加えたプラセボ群では 14% が、疼痛応答(疼痛の軽減)を経験しており($p = 0.0047$)、そのような疼痛応答の持続期間はそれぞれ 40.1 週間対 24.1 週間であった。

【0336】

ITT集団について、図10は、TPP、疼痛増悪又はオピオイド使用データの追加の分析を示し、プレドニゾンを加えたサトラブラチン群に有利な利益を示す。

【0337】

プレドニゾンを加えたサトラブラチンを使用する療法は、十分耐えられるもので伴う最も普通の治療関連の有害事象は、骨髄抑制と関連する血液学的事象である(図8a)。他の非血液学的な等級3又は等級4の毒性は、図8bのリストに挙げた。重要なのは、何らかの深刻な非血液学的毒性の発生はプレドニゾンを加えたサトラブラチンで治療された患者の 5% 未満であったことである。注目されるのは、他の白金化合物による治療と異なっており、プレドニゾンを加えたプラセボに比較して、プレドニゾンを加えたサトラブラチンは、神経障害及び腎臓事象の有意に高い発生を示さなかったことである。

【0338】

追加の参考文献

Bubley GJ, Carducci M, Dahut W, et al. Eligibility and Response Guidelines for Phase II Clinical trials in Androgen-Independent Prostate Cancer: Recommendations From the Prostate-Specific Antigen Working Group. J Clin Oncol 1999; 17:3461-7.

Dagher R et al Docetaxel in Combination with Prednisone for the Treatment of Androgen-Independent Hormone-Refractory Pr

10

20

30

40

50

ostate Cancer. Clin Cancer Res 2004, 10: 8147-8151.

Dawson NA. Treatment of progressive metastatic prostate cancer. Oncology 1993; 7: 17-27.

Eisenberger MA, Simon R, O'Dwyer PJ, Wittes RE, Friedman MA. A reevaluation of non-hormonal cytotoxic chemotherapy in the treatment of prostate cancer. J Clin Oncol 1985; 3: 827-41.

10

Eisenberger MA, Nelson WG. How much can we rely on the level of prostate-specific antigen as an end point for evaluation of clinical trials? A word of caution. J Nat Can Inst 1996; 88(12): 779-81.

Eisenberger M, De Wit R, Berry W, et al. A multicenter phase III comparison of docetaxel (D)+prednisone and mitoxantrone (MTZ)+P in patients with hormone-refractory prostate cancer (HRPC). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: abstract #4.

20

Hudes G, Nathan F, Khater C, et al. Phase II trial of 96-hour paclitaxel plus oral estramustine phosphate in metastatic hormone-refractory prostate cancer. J Clin Oncol 1997; 15: 3156-63.

Hussain M, Petrylak D, Fisher E, Tangen C, Crawford D. Docetaxel (Taxotere) and estramustine versus mitoxantrone and prednisone for hormone-refractory prostate cancer: scientific basis and design of Southwest Oncology Group Study 9916. Semin Oncol 1999; 26(5 Suppl 17): 55-60.

30

Kelly W, Slovin S. Chemotherapy for Androgen-independent Prostate Cancer: Myth or Reality. Current Oncol Rep 2000; 2: 394-401.

Loehrer PJ, Einhorn LH. Cisplatin. Ann Int Med 1984; 100: 704-13.

Merrin CE. Treatment of genitourinary tumors with cis-dichloroamineplatinum(II): experience in 250 patients. Cancer Treat Rep 1979; 63: 1579-84.

40

Miller JI, Ahmann FR, Drach GW, Emerson SS, Bottaccini MR. The clinical usefulness of serum prostate specific antigen after hormonal therapy of metastatic prostate cancer. J Urol 1992; 147: 956-61.

Moore MR, B TM, deSimone P, Birch R, Irwin L. Phase II evaluation of weekly cis

50

platin in metastatic hormone-resistant prostate cancer: A Southeastern Cancer Study Group trial. Cancer Treat Rep 1986; 70:541-2.

Petrylak DP, Macarthur R, O'Connor J, et al. Phase I/II studies of docetaxel (Taxotere) combined with estramustine in men with hormone-refractory prostate cancer. Semin Oncol 1999; 26(5 Suppl 17):28-33.

10

Petrylak D, Tangen C, Hussain M, et al. SWOG 99-16: Randomized phase III trial of docetaxel (D)/estramustine (E) versus mitoxantrone (M)/prednisone (p) in men with androgen-independent prostate cancer (AIPCA). Proc Am Soc Clin Oncol 2004; 23: abstract #3.

Pienta KJ, Redman B, Hussain M, et al. Phase II evaluation of oral estramustine and oral etoposide in hormone-refractory adenocarcinoma of the prostate. J Clin Oncol 1994; 12:2005-21.

20

Prestayko A, D'Aoust J, Issell B, Crooke S. Cisplatin (cis-diaminedichloroplatinum II). Cancer Treat Rev 1979; 6:17-39.

Qazi R, Khandekar J-. Phase II study of cisplatin for metastatic prostatic cancer. Am J Oncol 1983; 6:203-5.

Raynaud et al. 1996 Cancer Chemother Pharmacol 38:155-162

30

Rossof AH, Talley RW, Stephens R, et al. Phase II evaluation of cis-dichlorodiammineplatinum (II) in advanced malignancies of the genitourinary and gynecologic organs: a Southwest Oncology Group study. Cancer Treat Rep 1979; 63:1557-64.

Rozencweig M, Von Hoff DD, Slavik M, Muggia FM. Cis-diaminedichloroplatinum (II) a new anticancer drug. Ann Int Med 1977; 86:803-12.

40

Soloway M, S B, Brady M, et al. A comparison of estramustine phosphate versus cisplatin alone versus estramustine phosphate plus cisplatin in patients with advanced hormone refractory prostate cancer who had extensive irradiation to the pelvis or lumbosacral area. J Urol 1983; 129:56-61.

Sternberg C. Hormone refractory metastatic prostate cancer. Ann Oncol 1992; 3(5)

50

: 331 - 5 .

Tannock IF, Osoba D, Stockler MR, et al . Chemotherapy with mitoxantrone plus prednisone or prednisone alone for symptomatic hormone-resistant prostate cancer: A Canadian randomized trial with palliative end points. J Clin Oncol 1996; 14 (6): 1756 - 64 .

Yagoda A . Phase II trials with cis-dichlorodiammineplatinum (II) in the treatment of urothelial cancer. Cancer Treat Rep 1979 (I); 63: 1565 - 72 .

Yagoda A, Watson R, Natale R . A critical analysis of response criteria in patients with prostate cancer treated with cis-diamminedichlororide platinum (II). Cancer 1979 (II); 44: 1553 - 62 .

Yagoda A, Petrylak DP . Cytotoxic chemotherapy for advanced hormone-resistant prostate cancer. Cancer 1993; 71 (Supplement): 1098 - 109 .

【0339】

同等の実施形態

当業者は、日常的にすぎない実験を使用して、本明細書に記載された本発明の特定の実施形態と同等の多くの実施形態を認識し、又は確認できるであろう。そのような同等の実施形態は、次の特許請求の範囲により包含されることが意図されている。

全ての上で挙げた参考文献及び刊行物は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0340】

添付書類 A . SPARC 治験結果の公開

新聞発表速報用

GPC Biotech及びPharmionは、サトラブラチンが要となる治験第II相及び無増悪生存期間評価項目の成績から、有望な結果を発表した。

- ・ 対照に比較してサトラブラチンで見られた疾患進行リスクの40%低減
- ・ 無増悪生存期間について見られた高度の統計的に有意の結果 ($p < 0.00001$)
- ・ 米国規制当局へ2006年末までに、欧州へは2007年上半期に資料提出が期待される。

【0341】

マルチンスリート/ミュンヘン(ドイツ)、マサチューセッツ州ウォルサム、ニュージャージー州プリンストン及びコロラド州ボールダー、2006年9月24日 - GPC Biotech AG (フランクフルト証券取引所: GPC; TecDAXインデックス; ナスダック: GPCB) 及び Pharmion Corporation (ナスダック: PHRM) は、本日、二重盲検ランダム化サトラブラチン第III相登録治験、SPARC 治験 (不応性癌に対するサトラブラチン及びプレドニゾン) の有望なトップレベルの結果を発表した。治験は、950人のホルモン不応性前立腺癌患者 (HRPC) の治療の第二選択肢として、プレドニゾンを加えたサトラブラチン対プレドニゾンを加えたプラセボを評価中である。試験データは、無増悪生存期間 (PFS) の結果が、プロトコルに設定されたログランク検定を使用して、高度に統計的に有意 ($p < 0.00001$) であることを示している。PFSは、米国における早期の承認申請を提出するための主要な評価項目であり、及びヨーロッパにおける医薬品市販承認申請 (MAA) のための主要な根拠としても役立つであろう。

【 0 3 4 2 】

プロトコルに設定した、疾患進行の総体的リスクを測るハザード比を使用して、S P A R C 治験でプレドニゾンを加えたサトラブラチンを受けた患者は、プラセボを加えたプレドニゾンを受けた患者と比較して、疾患進行のリスクが40%減少した(0.6のハザード比; 95%信頼区間: 0.5 - 0.7)。サトラブラチンで治療された患者により無増悪生存期間で見られた改善は、時を経るにつれ増大した。中央値(50パーセンタイル)での無増悪生存期間は、プラセボを加えたプレドニゾンを受けた患者(9.7週間)に比較して、プレドニゾンを加えたサトラブラチンを受けた患者(11週間)で13%の改善を示した。75パーセンタイルでの無増悪生存期間は、サトラブラチン群の患者(36週間)対プラセボ群の患者(19週間)で89%の改善を示した。6ヶ月で、サトラブラチン群の患者の30%は進行していなかったが、それに比較して進行しなかった対照群の患者は17%であった。12ヶ月で、サトラブラチンを受けた患者の16%は進行しなかったが、それに比較して進行しなかった対照群の患者は7%であった。全てのこれらの分析は、治療する意図に基づいて実施された。

10

【 0 3 4 3 】

サトラブラチン群におけるP F Sの改善は、先立った化学療法の種類に影響されず; 特に、改善は、先にT a x o t e r e (登録商標)(ドセタキセル)を受けた患者、並びに他の種類の化学療法を受けた患者に等しく見られた。全ての疾患進行事象は、腫瘍内科医及び放射線科医の独立の専門家の審査委員会により判定された。進行事象の大多数は、放射線医学的進行及び疼痛の増悪に基づく。

20

【 0 3 4 4 】

S P A R C 治験のための独立のデータモニタリング委員会の勧告に従って、進行しなかった患者は治療を継続し、また全ての患者は、全生存期間を追跡されるであろう。まだ生存中の治験の患者およそ半分について、会社は最終的全生存期間の結果を、以前に伝えた2007年中頃でなく2007年秋に得ることを現在期待している。

【 0 3 4 5 】

予想されるように、最もありふれた副作用は、骨髄抑制(血小板数減少又は白血球数減少などの骨髄機能)及び吐き気、嘔吐及び下痢などの胃腸事象からなる。これらの副作用は、大部分、重症度で軽度から中程度であった。

【 0 3 4 6 】

「ホルモン不応性前立腺癌が進行した患者には、新しい治療の選択肢の差し迫った必要がある。我々は、我々の第I I I相登録治験でサトラブラチンにより示された、無増悪生存期間における高度に統計的に有意の改善について興奮している。重要なのは、無増悪生存期間における差が、時が経つにつれて、サトラブラチン群の有利に増大することだ」と、G P C B i o t e c hの経営最高責任者であるB e r n d R . S e i z i n g e r , M . D . , P h . D . は言った。「今日発表した有望なデータに基づいて、我々は、米国におけるサトラブラチンの販売許可のための申請を今年の末前に完成する目標で、F D Aに対してできるだけ速やかに前進するであろう」。

30

【 0 3 4 7 】

S e i z i n g e r 博士は続けた:「今日の結果は、G P C B i o t e c h 及び我々のパートナーにとって実に大きなニュースである。彼らがサトラブラチンをヨーロッパで推進するように、我々は、P h a r m i o n との継続する生産的関係を期待している。我々は、この化合物をライセンスしたときに、我々がS p e c t r u m P h a r m a c e u t i c a l s とサトラブラチンについて共有したビジョンに、今や手が届きつつあることを喜んでいる」。

40

【 0 3 4 8 】

「我々は、これらの結果が、サトラブラチンが進行した前立腺癌をもつ男性に提供できる利益を示していると信じる。それに加えて、経口サトラブラチン投与は、患者に外来療法の便宜、及び他の癌療法とのより大きな投薬協調の可能性を提供する」と、P h a r m i o n C o r p o r a t i o n の社長兼最高経営責任者であるP a t r i c k J . M

50

a h a f f y は言った。「P h a r m i o n は販売許可申請を準備することに引き続き集中しており、それを我々は2007年前半にヨーロッパの規制当局に申請することを計画している」。我々は、昨年12月のサトラブラチンに対するヨーロッパ及び他の国際的権利のライセンス供与以来、G P C B i o t e c h と密接に作業して来し、我々が市販に向けた規制に関するプロセスを通して動くように、我々のパートナーシップを継続することを期待している」。

【0349】

S P A R C 治験は、H R P C の患者のための第二選択枝の化学療法として、プレドニゾンを加えたサトラブラチンのアセスメントを行う二重盲検、ランダム化、プラセボ対照の多国籍治験第III相である。4大陸15カ国の200を超える臨床施設での治験に、合計950名の患者が見込まれた。これらの会社は、来るべき主な医学の会議で発表するためにS P A R C 治験からのデータを提出することを計画している。

10

【0350】

G P C B i o t e c h は、サトラブラチン販売の承認のために、2006年末までに段階的新薬申請(N D A)の提出を完了する目標で、米国食品及び薬剤局(F D A)に対して作業を進めることを意図している。P h a r m i o n C o r p o r a t i o n は、2007年前半に欧州医薬品庁(E M E A)にM A Aを申請することを意図している。

【0351】

前立腺癌について

前立腺癌は、米国及びヨーロッパにおいて、男性の間で最もありふれた癌である。2006年に、米国でおよそ234,000人の男性が、この疾患と診断されると予想され、また27,000人を越える男性がこの疾患により死亡すると予想される。欧州連合においては、200,000を超える新しい症例が診断されると予測され、及び各年60,000人を越える患者が、死亡すると予測される。前立腺癌の発生は年齢とともに増加するので、全人口の老化は前立腺癌患者数をさらに増加させると予測される。

20

【0352】

前立腺癌と診断された患者の大部分は、最初に手術又は放射線療法を受けて、これらの患者の一部は治癒する。しかしながら、他の多くについては、疾患が再発する。この時点で、再発疾患はホルモン療法で治療され、大部分の患者は、初めはこの治療によく応答する。しかしながら、結局、腫瘍細胞がホルモン抵抗性、即ち「ホルモンに不応性」になって、腫瘍は再び進行する。化学療法は、H R P C のための有効な第一選択枝治療として、ますます使用されている。しかしながら、それは治癒ではなく、そののため、このことが、腫瘍が進行したときに、これらの患者のために有効な療法の選択枝に対する必要性をつくり出している。

30

【0353】

サトラブラチンについて

研究段階の薬物であるサトラブラチンは、白金族の化合物の1員である。過去20年余で、白金系薬物は現代化学療法の非常に重要な一部となっており、広範囲の種々の癌を治療するために使用されている。全て静脈内投与が必要な現在上市されている白金薬と異なり、サトラブラチンは、経口的に生体が利用できる化合物であり、患者が家庭で服用できるカプセル剤として供与される。

40

【0354】

2005年12月に、G P C B i o t e c h は、共同開発及びライセンス協定を、P h a r m i o n C o r p o r a t i o n の全額出資の子会社であるP h a r m i o n G m b H と調印して、それによりP h a r m i o n は、ヨーロッパ及びある他の地域についてのサトラブラチンに対する独占販売権を譲渡された。G P C B i o t e c h は、S p e c t r u m P h a r m a c e u t i c a l s , I n c . (N A S D A Q : S P P I) から2002年にサトラブラチンのライセンスを受けている。

【0355】

G P C B i o t e c h は、H R P C のための第二選択枝の化学療法治療としてのサト

50

ラブラチンについて、米国FDAに対して、NDAの段階的提出の3区分のうち2つを提出しており、この申請を2006年末までに完了することを期待している。Pharmionは、MAAをヨーロッパについて、2007年前半に申請することを計画している。それに加えて、これらの会社は、この化合物を、放射線療法との組合せ、他の癌療法との組合せで、及び種々の他の癌で、評価する多数の治験を含む、サトラブラチンについての、進行中の広範囲な腫瘍学開発プログラムを有している。

【0356】

カンファレンス開催日程

別々のカンファレンス開催が、GPC Biotechのために8:00 a.m.に及びPharmion Corporationのために8:30 a.m. (両者とも東部標準時)に計画されており、それについて、参加者は、各社のウェブサイトによりアクセスできるライブのウェブキャストにより、www.pharmion.com, www.gpc-biotech.comで又は電話で聴くことができる。直通番号を含む詳細は、別の発表で提供されるであろう。

【0357】

Pharmionについて

Pharmionは、米国、ヨーロッパ及びその他の国際的マーケットにおいて、血液学及び腫瘍学の患者の治療のための多数の革新的製品を獲得し開発し販売することに焦点を絞ったバイオ医薬会社である。Pharmionは、世界初の承認を得た後成的癌薬、即ちDNA脱メチル化剤であるVidaza (登録商標)を含む、上市された製品を有する。Pharmionについてのその他の情報については、Pharmionのウェブサイトをwww.pharmion.comでご覧願いたい。

【0358】

GPC Biotechについて

GPC Biotech AGは、新しい抗癌剤を発見し開発するバイオ医薬会社である。GPC Biotechの最も重要な製品候補のサトラブラチンは、ホルモン不応性前立腺癌における第二選択枝の化学療法治療として、第III相登録治験における目標登録を得ている。米国FDAは、この適応症についてサトラブラチンにファスト・トラック指名を許可し、GPC Biotechは、この化合物のための段階的NDA提出手続きを開始した。GPC Biotechは、種々のリンパ腫瘍に対する新規な作用機序を有する、現在第I相臨床開発中のモノクローナル抗体も開発中であり、キナーゼ阻害剤におけるその専門的技術を強化する進行中の薬物開発及び発見プログラムを有する。GPC Biotech AGは、マルチンスリート/ミュンヘン(ドイツ)に本部があり、その全額出資の米国子会社が、マサチューセッツ州ウォルサム、及びニュージャージー州プリンストンに施設を有する。その他の情報については、GPC Biotechのウェブサイトをwww.gpc-biotech.comでご覧願いたい。

【0359】

この新聞発表は、GPC Biotech AG及びPharmion Corporationの経営者の現在の信念及び期待を表明した、将来を考えた主張を含み、SPARC治験のトップレベルの結果に関する要約の言明及びサトラブラチンの可能性としての効力及び安全性プロファイルに関する要約の言明を含む。そのような言明は、現在の期待に基づいており、そのような将来を考えた言明から表現された又は仄めかされた結果、成果又は業績と著しく異なる将来の結果、成果又は業績をもたらすかもしれない、多くは我々の制御を越えるリスク及び不確実性を受け易い。現実の結果は、多数の要因に大いに依存して異なり得るので、我々は、投資者に、この新聞発表に含まれた将来を考えた言明に過度の信頼を置かないように注意する。特に、この新聞発表で論じられた治験のトップレベルの結果が、治験結果の完全な分析に基づいて確認されるであろうという保証はあり得ず、また、サトラブラチンの安全性、効力又は許容性に関するその他の情報が、SPARC治験のデータのさらなる分析又はサトラブラチンについて進行中の他の治験の追加されるデータの分析に基づいて発見される可能性がある。さらに、たとえこれらのトップレベル

の結果が治験の完全な分析に基づいて確認されたとしても、我々は、サトラブラチンが、規制当局により販売を承認されるとしても、タイムリーであるだろうと保証することはできず、上市されても、サトラブラチンが成功する製品であるだろうと保証することもできない。Pharmion又はGPC Biotechいずれかの将来の結果、成果及び業績に影響し得る重要な要因についてのその他の詳細については、2005年12月31日で終わる会計年度のためのフォーム20-FにあるGPC Biotechの年次報告、2005年12月31日で終わる会計年度のためのフォーム10-KにあるPharmionの年次報告、フォーム10-Qにあるその最新の綴り込み、及び米国証券取引所委員会に提出された他の報告類を見ていただきたい。将来を考えた言明は、それらが為された日付現在での表明にすぎず、たとえ新しい情報が将来利用可能になっても、PharmionもGPC Biotechも、これらの将来を考えた言明を更新する如何なる義務も負わない。

10

【0360】

サトラブラチンに関するこの新聞発表で論じられた科学的情報は、予備的で研究段階のものである。サトラブラチンは、米国においてはFDA、ヨーロッパにおいてはEMA又はいずれの他の規制当局によってもまだ承認されておらず、及び結論は、その安全性又は有効性に関して出すことができず、又は出すべきではない。サトラブラチンが、研究されている使用について、安全であるか及び有効であるかどうか、関係する規制当局のみが決定することができる。

20

Taxotere (登録商標) (ドセタキセル) は、Aventis Parma S. A. の登録商標である。

編集者注：仮想記者会見資料一式が、http://www.gpc-biotech.com/en/news__media/virtual__press__kit/index.htmlにあるGPC Biotechのウェブサイトのニュース及びメディア欄からダウンロードするか、又は下のリストのGPC Biotechの個人の一人とコンタクトすることにより入手可能である。

【0361】

更なる情報のためには、下記とのコンタクトを乞う：

GPC Biotech AG

Martin Braendle

30

Director, Investor Relations & Corporate Communications

電話：+49 (0) 89 8565-2693 ir@gpc-biotech.com

米国において：Laurie Doyle

Director, Investor Relations & Corporate Communications

電話：+1 781 890 9007 X267 又は +1 609 524 1000 usinvestors@gpc-biotech.com

Pharmion Corporation

Breanna Burkart/Anna Sussman

40

Directors, Investor Relations and Corporate Communications

電話：720.564.9150 ir@pharmion.com

GPC Biotechへのその他のメディアコンタクト

ヨーロッパにおいては：

Maitland Noonan Russo

Brian Hudspith

電話：+44 (0) 20 7379 5151 bhudspith@maitland.co.uk

米国においては：

50

Noonan Russo

David Schull

電話： +1 858 546-4810 david.schull@eurorsc
g.com

Pharmionへのその他のメディアコンタクト：

米国においては：

Manning Selvage & Lee Kelly McKenna

電話： +1 415 293 2808
kelly.mckenna@mslpr.com

ヨーロッパにおいては：

ACH & Asociados

Almudena Aguado

電話： +34 (0)91 745 48 00 almudena.aguado@
ach.es

【0362】

添付書類B．SPARC 治験結果の公開II。

新聞発表 速報用

進行したホルモン不応性前立腺癌患者における疾患進行の顕著に減少したリスクを示した
サトラプラチン

- ・無増悪生存期間における改善の高度に統計的有意の結果

- ・Taxotere（登録商標）を含む先行した化学療法治療に拘わらない、一貫した
無増悪生存期間結果

- ・サトラプラチンは、最も普通に観察される毒性である骨髄抑制に対して十分許容され
た

- ・データは、本日、フロリダ州オーランドにおけるASCO前立腺癌シンポジウムで発
表された

- ・GPC Biotechカンファレンス開催が、本日東部標準時9：00AMに予定
されている

- ・Pharmion 投資者向けの行事は本日東部標準時6：30PMに予定されている

【0363】

マルチンスリート/ミュンヘン（ドイツ）、マサチューセッツ州ウォルサム、ニュージャ
ーシー州プリンストン及びコロラド州ボールダー、2007年2月23日 - GPC Bi
otech AG（フランクフルト証券取引所：GPC；TecDAXインデックス；ナ
スダック：GPCB）及びPharmion Corporation（ナスダック：P
HRM）は、二重盲検、ランダム化サトラプラチン第III相登録治験、SPARC 治験
（不応性癌に対するサトラプラチン及びプレドニゾン）についての最終無増悪生存期間（
PFS）結果が、本日フロリダ州オーランドにおけるASCO前立腺癌シンポジウムにお
いて提出されると今日発表した。治験は、プレドニゾンを加えたサトラプラチン対プレド
ニゾンを加えたプラセボを、先行した化学療法が不成功であった950名のホルモン不応
性前立腺癌患者（HRPC）で評価している。提出される全てのPFSの分析は、治療す
る意図に基づいて実施された。

【0364】

試験データは、サトラプラチンが、これらの患者における疾患進行のリスクを顕著に減
少させることを、プロトコルで設定されたログランク検定を使用して示す。2006年9
月に初めて報告された0.6のハザード比（95%CI：0.5 - 0.7、 $p < 0.0001$ ）が、9つの事前指定予後因子に対して調節された。3つの事前指定層別化因子に
対してのみ調節された、より保守的な分析を使用して、ハザード比は、0.67である（
95%CI：0.57 - 0.77、 $p = 0.0000003$ ）。これらのハザード比の数は、疾患進行の相対的リスクにおける40%及び33%の減少にそれぞれ対応する。両方
の分析は、オーランドで本日提出されることになっている。

10

20

30

40

50

【0365】

S P A R C 治験のための独立のデータモニタリング委員会の推薦に従って、進行しなかった患者は治療を継続し、及び全ての患者は全生存期間中追跡されるであろう。全生存期間データは、今年遅くに利用可能になると期待される。G P C B i o t e c h は、米国食品及び薬剤局 (F D A) へのサトラブラチンについての新薬申請 (N D A) 提出を最近完了した。P h a r m i o n は、ヨーロッパについての医薬品市販承認申請 (M A A) を、2007年第2四半期に完了することを期待している。

【0366】

コロンビア大学内科外科学部の内科准教授で、ニューヨークプレスビテリアン病院 / コロンビアの泌尿生殖器科腫瘍プログラムの指導者兼 S P A R C 治験主任治験責任医師である D a n i e l P e t r y l a k , M . D . は言った：「1つの化学療法計画が既に不成功であった、ホルモン不応性前立腺癌患者のために承認された療法は現在ないので、サトラブラチンは満たされていない医療上の必要性の進攻準備地域に取り組む潜在能力を有する。私が本日提出するデータは、サトラブラチンで治療された患者に有利な、無増悪生存期間における統計的に有意の結果を示す。これらの結果は、たとえば T a x o t e r e (登録商標) を含む先行した化学療法治療が何であっても、一貫している」。

10

【0367】

全ての疾患進行事象は、腫瘍内科医及び放射線科医の独立の専門家審査委員会により判定された。進行事象の大多数は、X線撮影による進行及び疼痛進行に基づいている。骨転移と関連する疼痛は、転移性 H R P C を有する患者における病的状態の支配的な原因である。前立腺特異的抗体 (P S A) の上昇は、進行評価項目の一部ではない。中央値での P F S は、プラセボを加えたプレドニゾンを受けた患者 (9 . 7 週間) に比較して、プレドニゾンを加えたサトラブラチンを受けた患者 (1 1 . 1 週間) では 1 4 % の改善を示した。サトラブラチンで治療された患者により P F S で見られた改善は、時が経つにつれて増大した。75パーセントイルでの P F S は、サトラブラチン群の患者 (3 4 . 6 週間) 対プラセボ群の患者 (1 9 . 1 週間) で、81%の改善を示した。6ヶ月で、サトラブラチン群の患者の30%は進行しておらず、それに比較して対照群の患者の17%が進行しなかった。12ヶ月で、サトラブラチンを受けた患者の16%が進行しなかったのに比較して、対照群の患者の7%が進行しなかった。

20

【0368】

サイクル数の中央値は、対照群の2に比較して、サトラブラチン群では4であった。サトラブラチンで治療された患者の殆ど40%は、5以上サイクルの治療を受けたのに比較して、対照群の患者では約20%であった。

30

【0369】

サトラブラチン群における P F S の改善は、先行した化学療法の種類に影響されず、改善が、先行して T a x o t e r e (登録商標) (ドセタキセル) を受けた患者、並びに他の種類の化学療法を受けた患者と同様であったことは重要である。治験中の患者の51パーセントは、以前に T a x o t e r e で治療された。以前に T a x o t e r e で治療された S P A R C 治験の患者についてのハザード比は 0 . 6 7 で (9 5 % C I : 0 . 5 4 - 0 . 8 3 ; p = 0 . 0 0 0 6 、事前指定層別化要因に対して調節した) 、それ故全試験集団に数的に等しかった。

40

【0370】

安全性所見は、サトラブラチンを含む以前の臨床試験と一致した。報告された副作用は、大部分軽度から中程度であった。最も普通の副作用は、骨髄抑制 (骨髄機能) からなり、即ち、サトラブラチン群の患者の21パーセントが、等級3又は4の血小板減少症を経験し、14パーセントが白血球減少症になり、及び21パーセントが好中球減少症になった。サトラブラチン群の患者の8パーセントは、吐き気、嘔吐、下痢及び便秘を含む等級3又は4の胃腸毒性を経験した。サトラブラチン群の患者の5パーセント以下が、等級3又は4の疲労、等級3又は4の感染、及び肺 / 呼吸器の等級3又は4の毒性を経験した。

50

【0371】

「我々は、サトラブラチン S P A R C 治験第III相により本日提示された力強い詳細な結果に喜んでいる」と、G P C B i o t e c h の最高経営責任者 B e r n d R . S e i z i n g e r , M . D . , P h . D . は言った。「さらに進んで、我々は、米国におけるサトラブラチンの販売承認を我々が申請することに関して、F D A に対して密接に作業することを計画している。我々は、本年後期にサトラブラチン事業に乗出すことに備えて、米国における我々のマーケティング及び販売機関を積極的に構築することも続けている」。

【0372】

「我々は、S P A R C のデータに対する前立腺癌治療コミュニティの反応に非常に喜んでおり、サトラブラチンは H R P C の男性にとって非常に重要な治療の選択肢となるであろうと信じる」と、P h a r m i o n C o r p o r a t i o n の社長兼最高経営責任者の P a t r i c k J . M a h a f f y は言った。「我々は、規制当局への提出を現在準備中であり、ヨーロッパにおけるサトラブラチンについての販売認可を第2四半期末までに申請することを期待している」。

10

【0373】

S P A R C 治験は、H R P C の患者のための第二選択肢の化学療法治療として、プレドニゾンを加えたサトラブラチンのアセスメントを行う、二重盲検、ランダム化、プラセボ対照、多国籍治験第III相である。合計950名の患者が、4大陸16カ国約170箇所の臨床施設での治験に登録された。本日提出された結果に加えて、S P A R C 治験からより多くのデータが、将来来るべき主要な医学の会議で提出されるであろうと、これらの会社は期待している。

20

【0374】

G P C B i o t e c h 及び P h a r m i o n 投資者向け行事

G P C B i o t e c h は、本日9:00 A . M . 東部標準時 / 15:00 中央ヨーロッパ時間に、参加者が、www.gpc-biotech.comにある会社のウェブサイトを利用して得るライブのウェブキャストにより、又は電話により聴くことができるカンファレンスを開催するであろう。会社の経営者に加えて、D r . D a n i e l P e t r y l a k が電話で参加するであろう。直通電話番号は次の通りである：

ヨーロッパからの参加者：0049(0)69 2222 2246 又は0044(0)20 7138 0835

30

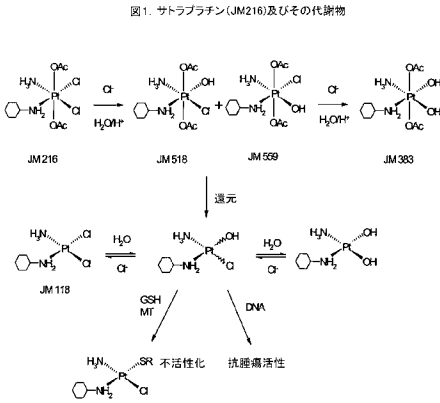
米国からの参加者：1-718-354-1172

【0375】

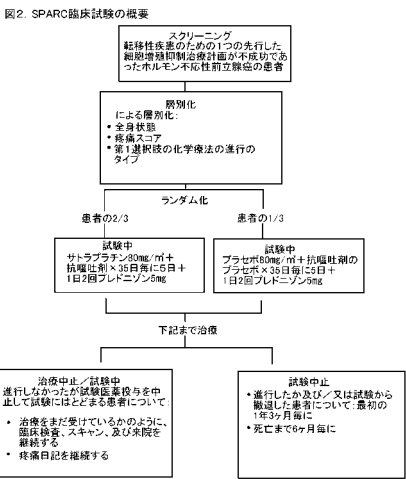
P h a r m i o n は、投資者向け行事を、本日6:30 P . M . 東部標準時にフロリダ州オーランドにある G a y l o r d P a l m s R e s o r t a n d C o n f e r e n c e C e n t e r の E m e r a l d 4 室で開催するであろう。出席できない人達のために、行事はテレビ会議により参加可能であり、また、www.pharmion.comにある我々のウェブサイトと同時にウェブ放送されるであろう。米国の参加者への直通番号は1.800.901.5231であり、国際的参加者用は1.617.786.2961である。パスコードは84420838である。会社の経営者が本日のデータを概説して、それからヨーロッパの医師のパネルが、ヨーロッパでの H R P C の治療におけるサトラブラチン及びその可能な役割について、彼らの臨床経験を論ずるであろう。

40

【 図 1 】

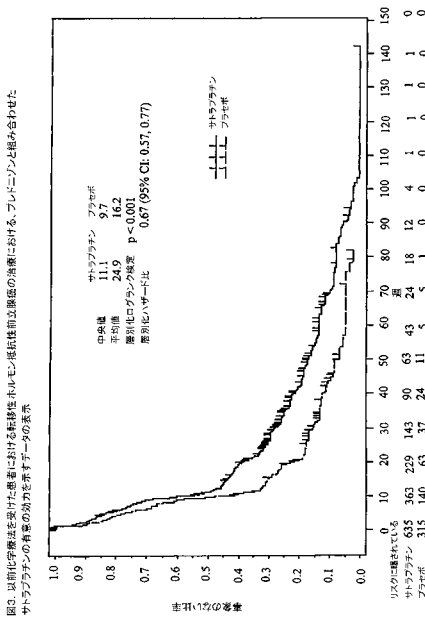


【 図 2 】



注: PSA上昇だけでは試験治療中止の理由とは考えない。
第1の評価目標: 腫瘍増悪期間(TTP)及び無増悪生存期間(PFS)
第2の評価目標: 疼痛増悪期間及び全生存期間

【 図 3 】



【 図 4 】

図4. SPARC試験における人口統計的及び疾患特性

年齢(歳)	サトラプラチン群 n=435	プラセボ群 n=315
中央値	70	68.0
範囲	42-88	45-95
PS(全身体重-ECOG)		
0-1	88.8%	88.8%
>2	10.2%	1.2%
疼痛指数		
0	36.8%	33.8%
1-5	63.2%	66.2%
参加者の進行状態		
PSAのみ	61.7%	61.9%
PSAのみ ドセタキセル	36.3%	38.1%
ドセタキセル バイカルテキセル	51.5%	50.8%
ドセタキセル ミトキシサンロン	2.7%	2.9%
ドセタキセル ミトキシサンロン	20.2%	20.3%
その他	25.6%	26.0%
ドセタキセル	30.7%	27.3%

【 図 8 a 】

図8a. 等級3/4の血液学的毒性

	プレドニソンを 加えた サトラプラテン (n=635)	プレドニソンを 加えた プラセボ (n=315)	P値
白血球	13.70%	0.60%	<0.001
好中球	21.10%	0.60%	<0.001
血小板	21.10%	1.30%	<0.001
ヘモグロビン	9.40%	3.20%	<0.001

【 図 8 b 】

図8b. 等級3/4の非血液学的毒性

	プレドニソンを 加えた サトラプラテン (n=635)	プレドニソンを 加えた プラセボ (n=315)	P値
ビリルビン	0.50%	0.00%	ns
血清クレアチニン	0.80%	0.30%	ns
吐き気	1.30%	0.30%	ns
嘔吐	1.60%	0.00%	0.036
下痢	2.10%	0.00%	0.007
便秘	2.10%	1.00%	ns
疲労／衰弱	4.90%	2.60%	ns
感染発症	4.00%	1.00%	0.008
神経障害	0.50%	0.30%	ns
深部静脈血栓症	1.60%	0.00%	0.036

【 図 9 】

図9. SPARC臨床試験の患者に対する治療サイクル数

治療サイクル	プレドニソンを加えた サトラプラテン	プレドニソンを加えた プラセボ
3+	59.7%	21.6%
5+	39.3%	12.0%
7+	21.9%	6.5%
9+	13.3%	2.0%
平均	4	2
範囲	1から28	1から16

【 図 1 0 】

図10. 治療を怠固する集団についての疼痛無増悪期間の分析

分析	プレドニソンを加えた サトラプラテン (N=635)	プレドニソンを加えた プラセボ (N=315)	P値
PP141-5の患者／ PP141コアが利用可能な患者	387 / 613 (61.0%)	197 / 298 (66.0%)	
疼痛増悪率, n (%)	217 (34.2%)	130 (41.3%)	
総増悪率の増大	114 / 217 (52.5%)	57 / 130 (43.8%)	
オピオイド鎮痛剤使用の25%を超える 増加	103 / 217 (47.5%)	73 / 130 (56.2%)	
平均	53.0 週間	36.6 週間	<0.001a
中位値	66.1 週間	22.3 週間	
HR (95% CI)	0.64 (0.51, 0.79)		<0.001b

HR: ハザード比, CI: 信頼区間

a ログランク検定

b Cox 比例ハザードモデル

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060122

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/282 A61K31/573 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		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data, MEDLINE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2005/077385 A (GPC BIOTECH AG [DE]; CALIGIURI MAUREEN [US]; WOSIKOWSKI-BUTERS KATJA []) 25 August 2005 (2005-08-25) claim 31	1-44
A	STERNBERG, C.N. ET AL.: "Phase III trial of satraplatin, an oral platinum plus prednisone vs. prednisone alone in patients with hormone-refractory prostate cancer." ONCOLOGY, vol. 68, 28 February 2005 (2005-02-28), pages 2-9, XP009091629 Basel abstract	1-44
----- -/-		
<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 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 9 November 2007		Date of mailing of the international search report 22/11/2007
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5518 Patentlaan 2 NL - 2260 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx: 31 851 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Ganschow, Silke

Form PCT/ISA/E10 (second sheet) (April 2006)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/060122

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	CALABRO ET AL: "Current Indications for Chemotherapy in Prostate Cancer Patients" EUROPEAN UROLOGY, S. KARGER AG., BASEL, CH, vol. 51, no. 1, 22 August 2006 (2006-08-22), pages 17-26, XP005792527 ISSN: 0302-2838 page 23, right-hand column, paragraph 5 - page 24, left-hand column, paragraph 1	1-44
A	BERTHOLD, D. R. ET AL.: "Management of advanced prostate cancer after first-line chemotherapy." JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 23, no. 32, 10 November 2005 (2005-11-10), pages 8247-8252, XP009091630 United States page 8249, left-hand column, paragraph SATRAPLATIN	1-44

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2006)

International Application No. PCT/EP2007 /060122

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1, 5-34 (in part) and 37-44 (in part) are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

Rule 39.1(iv) PCT - Method for treatment of the human or animal body by therapy

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/EP2007/060122**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)**

This International search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: —
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/060122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WD 2005077385 A	25-08-2005	AU 2005211937 A1	25-08-2005
		CA 2555811 A1	25-08-2005
		CN 1933829 A	21-03-2007
		EP 1720540 A2	15-11-2006
		JP 2007523123 T	16-08-2007

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 P 13/08 (2006.01)		A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 1/08 (2006.01)		A 6 1 P 1/08	

(31) 優先権主張番号 07114787.0

(32) 優先日 平成19年8月22日 (2007.8.22)

(33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

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

(特許庁注: 以下のものは登録商標)

1. フロッピー

(72) 発明者 マッキーン, トマス ジェイ.

アメリカ合衆国 ペンシルバニア州 1 8 9 3 8, ニューホープ, ロウアーマウンテンロード 6 0 3 0

(72) 発明者 ローゼンヴァイク, マーセル

アメリカ合衆国 ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン, ブルックストーンドライブ 9 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB16 DA10 MA02 MA03 MA04 NA06 NA14 ZA71
 ZA81 ZB11 ZB26
 4C206 AA01 AA02 JB14 MA02 MA03 MA04 MA17 MA21 NA06 NA14
 ZA81 ZB11 ZB26