

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第5779106号  
(P5779106)

(45) 発行日 平成27年9月16日(2015.9.16)

(24) 登録日 平成27年7月17日(2015.7.17)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C 0 7 F</b> 9/6584 (2006.01)	C O 7 F 9/6584 C S P
<b>A 6 1 K</b> 31/664 (2006.01)	A 6 1 K 31/664
<b>A 6 1 K</b> 9/08 (2006.01)	A 6 1 K 9/08
<b>A 6 1 P</b> 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
<b>A 6 1 P</b> 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02

請求項の数 24 (全 34 頁)

(21) 出願番号	特願2011-551313 (P2011-551313)	(73) 特許権者	511204739
(86) (22) 出願日	平成22年2月24日 (2010.2.24)		デッカーテック, インコーポレイテッド
(65) 公表番号	特表2012-518659 (P2012-518659A)		アメリカ合衆国 ルイジアナ 70124
(43) 公表日	平成24年8月16日 (2012.8.16)		, ニュー オーリンズ, トパーズ ス
(86) 国際出願番号	PCT/US2010/025252		トリート 725
(87) 国際公開番号	W02010/099213	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開日	平成22年9月2日 (2010.9.2)		弁理士 山本 秀策
審査請求日	平成24年12月27日 (2012.12.27)	(74) 代理人	100062409
(31) 優先権主張番号	61/155,072		弁理士 安村 高明
(32) 優先日	平成21年2月24日 (2009.2.24)	(74) 代理人	100113413
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	モーガン, リー ロイ
			アメリカ合衆国 ルイジアナ 70124
			, ニュー オーリンズ, トパーズ ス
			トリート 725

最終頁に続く

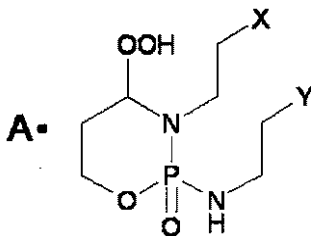
(54) 【発明の名称】 抗腫瘍剤としての4-ヒドロペルオキシイホスファミドの錯体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の式の化合物:

【化5】



10

であって、ここでAは、リジンまたはアルギニンの共役酸を表し；XおよびYは、独立して、塩素または臭素を表す、化合物。

【請求項2】

前記Aは、リジンであり、XおよびYは、塩素である、請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

Aは、 $BH^+$ を表し、Bは、リジンおよびアルギニンから選択されるアミンである、請求項1に記載の化合物。

20

## 【請求項 4】

B はリジンである、請求項 3 に記載の化合物。

## 【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

## 【請求項 6】

前記組成物は、ヒト被験体への投与のために処方された液剤を含む、請求項 5 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 7】

前記液剤は、0.1 mg/ml ~ 250 mg/ml の前記化合物を含む、請求項 6 に記載の薬学的組成物。

10

## 【請求項 8】

前記液剤は、20 ~ 100 mg/ml の前記化合物を含む、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 9】

前記組成物は、投与単位あたり 200 mg ~ 1500 mg の前記化合物を含む、請求項 7 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 10】

4 - ヒドロペルオキシホスファミドアニオンおよびリジンの共役酸を含む、錯体。

## 【請求項 11】

請求項 10 に記載の錯体および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

20

## 【請求項 12】

前記組成物は、4 - ヒドロペルオキシホスファミドの 1 当量あたり、少なくとも 2 当量のリジンを含む、請求項 11 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 13】

前記組成物は、治療上有効量の前記化合物を含む、腫瘍を有する被験体を処置することにおいて使用するための、請求項 5 ~ 9、11 または 12 のいずれか一項に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 14】

前記被験体は、中枢神経系腫瘍、乳癌、骨癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌もしくは白血病を有する、請求項 13 に記載の薬学的組成物。

30

## 【請求項 15】

前記化合物が、10 mg/m<sup>2</sup>/日 ~ 700 mg/m<sup>2</sup>/日で前記被験体へ投与されることを特徴とする、請求項 13 または 14 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 16】

治療上有効な量の第 2 の化合物と組み合わせて投与されることを特徴とする、請求項 15 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 17】

前記第 2 の化合物は、微小管結合剤、DNA インターカレーターもしくは架橋剤、DNA 合成インヒビター、DNA および/もしくは RNA 転写インヒビター、酵素インヒビター、遺伝子調節因子、酵素、抗体および脈管形成インヒビターから選択される、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

40

## 【請求項 18】

前記組成物が、治療上有効な量の第 3 の化合物と組み合わせて投与されることを特徴とし、ここで該第 3 の化合物は、微小管結合剤、DNA インターカレーターもしくは架橋剤、DNA 合成インヒビター、DNA および/もしくは RNA 転写インヒビター、酵素インヒビター、遺伝子調節因子、酵素、抗体および脈管形成インヒビターから選択される、請求項 16 に記載の薬学的組成物。

## 【請求項 19】

前記中枢神経系腫瘍は、神経膠芽腫、星状細胞腫、希突起神経膠腫、もしくは上衣芽細

50

胞腫を含む、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 0】

前記中枢神経系腫瘍は、原発性脳腫瘍もしくは転移性脳腫瘍を含む、請求項 1 4 に記載の薬学的組成物。

【請求項 2 1】

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の化合物を含む凍結乾燥物。

【請求項 2 2】

X および Y はクロリドである、請求項 2 1 に記載の凍結乾燥物。

【請求項 2 3】

前記 A はリジンである、請求項 2 1 に記載の凍結乾燥物。

10

【請求項 2 4】

賦形剤をさらに含む、請求項 2 1 に記載の凍結乾燥物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

(関連出願の引用)

これは、2009年2月24日に出願された米国仮出願第61/155,072号(これは、その全体が参考として本明細書に援用される)の利益を主張する。

【0 0 0 2】

(分野)

20

この開示は、4-ヒドロペルオキシイホスファミドの錯体に関する。過増殖性障害を処置するための、薬学的組成物、およびこのような薬学的組成物を使用する方法も開示される。

【0 0 0 3】

(政府支援の謝辞)

本発明は、National Institutes of Health助成金番号CA94566の下、政府の支援を受けてなされた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【背景技術】

【0 0 0 4】

30

(背景)

シクロホスファミド(CPA)は、癌の臨床的処置におけるアルキル化剤のなかで最も広く使用されている薬剤である。2種のコンジナーである、イホスファミド(IFOS, Holoxan(登録商標))およびトロホスファミド(Trofos, Ixoten(登録商標))はまた、臨床的に使用中である。CPAは、リンパ腫および乳癌の臨床的処置においてなお有利である一方で、IFOSは、精巣癌および軟組織肉腫の臨床的処置において有効であり、ICE(IFOS、カルボプラチン、エトポシド)レジメンにおいて乳癌の臨床的処置においても使用されている。CPA耐性乳癌を有する患者は、ドキソルビシン-イソホスホルアミドマスタード(IPM)ベースの処置に応答した。このことは、CPAとIPMとの間に存在する交叉耐性のいくらかが欠如しているという可能性が存在し得ることを示す。さらに、肉腫、リンパ腫および小細胞肺癌の処置のためのIFOSでの臨床試験は、CPAとの交叉耐性の明らかな欠如を示した。

40

【0 0 0 5】

IFOSは、肝臓ミクロソームによって開始される活性化経路によって、4-HO-IFOSへと変換される。これは、オキサザホスホリン環の開環を自発的に受けて、アルド-IFOSを生じ、これは、続いて、アクロレインを自発的に、そして/またはおそらく血清アルブミン触媒作用を介して除去し、活性な代謝産物であるIPMを生成する。IFOSは、特に、その代謝的脱クロロエチル化してクロロアセトアルデヒドを生成することにおいて、CPAとは異なる。CPAは、最小限のクロロアセトアルデヒドを生成する。アクロレインは、IFOSおよびCPAの両方で示された用量制限毒性(出血性膀胱炎お

50

よび二次性腫瘍促進)に関連した。

【0006】

上記IFOS(4-ヒドロペルオキシ IFOS ; 4-HOOI)の4-ヒドロペルオキシドは、4-ヒドロキシル-IFOSの予備活性化(pre-activated)形態であり、IFOSの初期肝臓代謝産物である。不運なことに、4-HOOIは、不安定すぎて製造できず、かつヒト処置に使用できない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

(要旨)

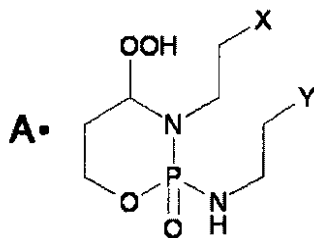
本開示は、安定でありかつ処置に(例えば、哺乳動物被験体に)利用できる4-HOOIの錯体を提供する。IFOSとは異なって、4-HOOIは、肝臓ミクロソーム活性化を必要とせず、癌細胞によって容易に吸収され、IPMおよびアクロレインをその場で放出し、全身循環中には放出されない。結果として、4-HOOIは、IFOSおよびCPAと比較した場合、顕著な抗腫瘍活性と、低下した毒性を提供する。

【0008】

本明細書で開示されるのは、以下の式：

【0009】

【化1】



の化合物であり、ここでAは、塩基性アミノ酸、四級アンモニウム、脂肪族アンモニウム、複素環式アンモニウム、芳香族アンモニウム、置換型および非置換型のピリジニウム、グアニジニウム、およびアミジニウムの共役酸から選択されるアンモニウム種を表し、XおよびYは、独立して、脱離基を表す。特定の例において、上記錯体は、塩基性アミノ酸(例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、オルニチン、もしくはこれらのうちの2種以上の組み合わせ)の共役酸を含む。1つの具体例において、上記錯体は、リジンの共役酸を含む。

【0010】

一実施形態において、上記化合物のうちの1種以上を含む薬学的組成物が、開示される。いくつかの例において、上記組成物は、組み合わせ治療における使用について上記式によって記載されるものとは異なる1種以上の治療剤を含み得る。

【0011】

上記開示される4-HOOI錯体を含む、凍結乾燥物および凍結乾燥物を生成するための方法もまた、本明細書で開示される。特定の実施形態において、上記方法は、4-HOOIおよびアミン(例えば、リジンもしくはトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris))と、水とを接触させる工程、および得られた混合物を凍結乾燥する工程を包含する。特定の実施形態において、上記混合物および得られた凍結乾燥物は、賦形剤(例えば、マンニトール、無水ラクトース、スクロース、D(+)-トレハロース、デキストラン40もしくはポピドン(PVP K24))を含む。

【0012】

いくつかの実施形態において、開示される4-HOOI錯体を使用して、過増殖性障害を有する哺乳動物被験体(例えば、ヒト被験体)を処置するための方法が開示される。いくつかの例において、上記過増殖性障害としては、中枢神経系(CNS)腫瘍(例えば、原発性もしくは転移性の脳腫瘍)(例えば、膠芽腫、星状細胞腫、もしくは上衣芽細胞腫

10

20

30

40

50

)が挙げられる。他の例において、上記過増殖性障害は、乳癌、肺癌、卵巣癌、骨肉腫、もしくは白血病を含む。このような方法は、上記化合物のうちの1種以上、および上記の組成物を使用し得る。

【0013】

驚くべきことに、4-HOOIが、血液脳関門を効率的に通過しかつ通常の脳組織中で蓄積することなくCNS腫瘍中で濃縮することが分かった。4-HOOI(本明細書で開示される錯体を含む)がこのような腫瘍中で選択的に濃縮する驚くべき能力は、実質的に、正常組織が損傷を受けないようにすると同時に、標的組織中での薬物の高濃縮を達成し得る脳腫瘍および他のCNS腫瘍のための処置を提供する。この有利な治療指数は、別の方法で、選択性のより低い薬剤を用いて可能であるよりも高い使用されるべき薬物の用量を可能にする。

10

【0014】

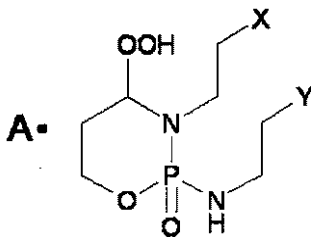
前述のおよび他の特徴は、添付の図面を参照しながら進められる以下の詳細な説明から寄り明らかになる。

したがって、本発明は、以下の項目を提供する：

(項目1)

以下の式の化合物：

【化5】



20

であって、ここでAは、リジン、アルギニン、ヒスチジン、ホモリジン、ホモアルギニン、およびオルニチンから選択される塩基性アミノ酸；四級アンモニウム；脂肪族アンモニウム；複素環式アンモニウム；芳香族アンモニウム；置換型および非置換型のピリジニウム；グアニジニウム；ならびにアミジニウムの共役酸から選択されるアンモニウム種を表し；XおよびYは、独立して、脱離基を表す、化合物。

30

(項目2)

Aは、塩基性アミノ酸の共役酸である、項目1に記載の化合物。

(項目3)

上記塩基性アミノ酸は、リジンである、項目2に記載の化合物。

(項目4)

Aは、BH<sup>+</sup>を表し、Bは、塩基性アミノ酸、シクロヘキシルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジアザピシクロノナン、ジアザピシクロウンデセン、N-メチル-N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モノ-、ビス-もしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびN-メチル-D-グルカミンから選択されるアミンである、項目1に記載の化合物。

40

(項目5)

Bは、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、オルニチン、およびこれらのうちの2種以上の組み合わせから選択される塩基性アミノ酸である、項目4に記載の化合物。

(項目6)

Bはリジンである、項目5に記載の化合物。

(項目7)

50

XおよびYは、ハロゲンおよびスルホネートから独立して選択される、項目1～6のいずれか1項に記載の化合物。

(項目8)

XおよびYは、ハロゲンである、項目7に記載の化合物。

(項目9)

XおよびYは塩素である、項目8に記載の化合物。

(項目10)

項目1～9のいずれか1項に記載の化合物および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目11)

上記塩基性アミノ酸は、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、オルニチン、およびこれらのうちの2種以上の組み合わせから選択される、項目10に記載の薬学的組成物。

(項目12)

上記塩基性アミノ酸はリジンである、項目11に記載の薬学的組成物。

(項目13)

XおよびYは、ハロゲンおよびスルホネートから独立して選択される、項目12に記載の薬学的組成物。

(項目14)

XおよびYは、ハロゲンである、項目13に記載の薬学的組成物。

(項目15)

XおよびYは、塩素である、項目14に記載の薬学的組成物。

(項目16)

上記組成物は、ヒト被験体への投与のために処方された液剤を含む、項目10に記載の薬学的組成物。

(項目17)

上記液剤は、約0.1mg/ml～約250mg/mlの上記化合物を含む、項目16に記載の薬学的組成物。

(項目18)

上記液剤は、約20～約100mg/mlの上記化合物を含む、項目17に記載の薬学的組成物。

(項目19)

上記組成物は、投与単位あたり約200mg～約1500mgの上記化合物を含む、項目17に記載の薬学的組成物。

(項目20)

4-ヒドロペルオキシホスファミドアニオンおよびアンモニウムカチオンを含む、錯体。

(項目21)

第2のアミンもしくはアンモニウムカチオンをさらに含む、項目20に記載の錯体。

(項目22)

上記アンモニウムカチオンは、リジンもしくはトリス(ヒドロキシメチル)メチルアミンの共役酸である、項目21に記載の錯体。

(項目23)

項目20～22のいずれか1項に記載の錯体および薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。

(項目24)

上記組成物は、4-ヒドロペルオキシホスファミドの1当量あたり、少なくとも2当量のアミン塩基を含む、項目23に記載の薬学的組成物。

(項目25)

上記組成物は、治療上有効量の上記化合物を含む、腫瘍を有する被験体を処置することに

10

20

30

40

50

において使用するための、項目 10 に記載の薬学的組成物。

(項目 26)

上記被験体は、中枢神経系腫瘍、乳癌、骨癌、肺癌、黒色腫、卵巣癌もしくは白血病を有する、項目 25 に記載の使用。

(項目 27)

約  $10 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$  ~ 約  $700 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$  の上記化合物を上記被験体へ投与することを包含する、項目 25 または 26 に記載の使用。

(項目 28)

治療上有効な量の第 2 の化合物を上記被験体に投与することをさらに含む、項目 27 に記載の使用。

10

(項目 29)

上記第 2 の化合物は、微小管結合剤、DNA インターカレーターもしくは架橋剤、DNA 合成インヒビター、DNA および / もしくは RNA 転写インヒビター、酵素インヒビター、遺伝子調節因子、酵素、抗体および脈管形成インヒビターから選択される、項目 28 に記載の使用。

(項目 30)

治療上有効な量の第 3 の化合物を上記被験体に投与することをさらに包含し、ここで第 3 の化合物は、微小管結合剤、DNA インターカレーターもしくは架橋剤、DNA 合成インヒビター、DNA および / もしくは RNA 転写インヒビター、酵素インヒビター、遺伝子調節因子、酵素、抗体および脈管形成インヒビターから選択される、項目 28 に記載の使用。

20

(項目 31)

上記中枢神経系腫瘍は、神経膠芽腫、星状細胞腫、希突起神経膠腫、もしくは上衣芽細胞腫を含む、項目 26 に記載の使用。

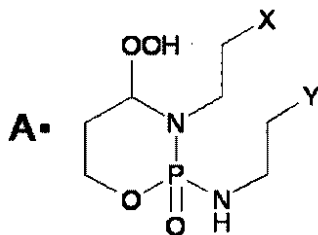
(項目 32)

上記中枢神経系腫瘍は、原発性脳腫瘍もしくは転移性脳腫瘍を含む、項目 31 に記載の使用。

(項目 33)

以下の式の構造：

【化 6】



30

を有する、4 - ヒドロペルオキシイホスファミドを含む凍結乾燥物であって、ここで A は、塩基性アミノ酸、四級アンモニウム、脂肪族アンモニウム、複素環式アンモニウム、芳香族アンモニウム、置換型および非置換型のピリジニウム、グアニジニウム、およびアミジニウムの共役酸から選択されるアンモニウム種を表し；そして X および Y は、独立して脱離基を表す、凍結乾燥物。

40

(項目 34)

X および Y はクロリドである、項目 33 に記載の凍結乾燥物。

(項目 35)

上記塩基性アミノ酸はリジンである、項目 32 に記載の凍結乾燥物。

(項目 36)

賦形剤をさらに含む、項目 33 に記載の凍結乾燥物。

【図面の簡単な説明】

50

## 【0015】

【図1】図1は、4-HOOIの合成を示す模式図である。

【図2】図2は、水中でのL-リジン(上)、4-HOOI(中)、およびL-リジン・4-HOOI 2:1(下)の、一連の<sup>1</sup>H核磁気共鳴(NMR)スペクトル(400MHz, DMSO)である。

【図3】図3は、4-HOOI・リジン錯体の一对の提唱される構造である。上は、1:1 4-HOOI・Lys錯体の提唱される構造であり;下は、1:2 4-HOOI・Lys錯体の提唱される構造である。

【図4】図4は、30mg/kg 4-HOOIを静脈内投与したイヌについてのバイオアベイラビリティ曲線である。血漿4-HOOIを、GC/MSによってアッセイした

10

## 【発明を実施するための形態】

## 【0016】

(詳細な説明)

(I. 略語)

4-HOOI: 4-ヒドロペルオキシホスファミド

ACR: アクロレイン

CAA: クロロアセトアルデヒド

CPA: シクロホスファミド

DLT: 用量制限毒性

IFOS: イホスファミド

IPM: イソホスホルアミドマスタード

LTS: 長期生存

MTD: 最大耐用量

20

(II. 用語)

別段示されなければ、技術用語は、従来の用法に従って使用される。以下の用語および方法の説明は、本開示をよりよく記載しかつ本開示を実施する当業者を導くために提供される。単数形「1つの、ある(a)」、「1つの、ある(an)」、および「この、その、上記(the)」とは、別段文脈が別のことを明らかに指さなければ、1もしくは1より多い、に言及し得る。例えば、用語「細胞を含む」とは、単数の細胞もしくは複数の細胞を含み、語句「少なくとも1個の細胞を含む」に等価とみなされる。用語「もしくは、または、あるいは(or)」は、別段文脈が別のことを明らかに示さなければ、示された二者択一の要素のうちの1つの要素、もしくは2つ以上の要素の組み合わせに言及する。本明細書で使用される場合、「含む、包含する(comprise)」は、「含む、包含する(include)」を意味する。従って、「AもしくはBを含む」とは、さらなる要素を排除することなく、「A、B、もしくはAとBを含む」を意味する。

30

## 【0017】

本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、全ての目的のためのそれらの全体が参考として援用される。矛盾する場合、本明細書(用語の説明を含む)が優先する。本明細書に記載されるものに類似するもしくは等価な方法および材料が、開示される技術を実施もしくは試験するために使用され得るが、適切な方法および材料が、以下に記載される。上記材料、方法および実施例は、例示に過ぎず、限定するとは意図されない。

40

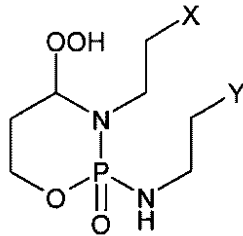
## 【0018】

本開示の種々の実施形態の検討を容易にするために、特定の用語の以下の説明が、提供される:

4-ヒドロペルオキシホスファミド(4-HOOI): 以下の構造:

## 【0019】

## 【化2】



を有する化合物であって、ここでXおよびYは、独立して、脱離基（例えば、ハロゲンもしくはスルホネート）を表す。いくつかの例において、XおよびYは、各々Clである。4-HOOIは、4-ヒドロキシル-I F O Sの予備活性化形態であり、これは、I F O Sの初期肝臓代謝産物である。

10

## 【0020】

脂肪族アミン： 式 $NR_1R_2R_3$ の化合物であって、ここで $R_1 \sim 3$ のうちの少なくとも1個は、脂肪族基であるもの。用語「非環式脂肪族アミン」とは、脂肪族アミンであって、ここで上記脂肪族基のうちの少なくとも1個が非環式であるものをいう。用語「複素環式アミン」とは、式 $NR_1R_2R_3$ の化合物であって、ここで $R_1 \sim 3$ のうちの少なくとも1個が、複素環式基であるか、または $R_1$ 、 $R_2$ および/もしくは $R_3$ がそれらの共有する窒素原子と一緒にあって、環を形成するものをいう。

## 【0021】

20

アミノ酸： 天然アミノ酸および非天然アミノ酸（ $\alpha$ -アミノ酸（キラルアミノ酸については、D立体異性体およびL立体異性体において）を含む）の両方をいう。塩基性アミノ酸残基の例としては、塩基性側鎖（例えば、アミノ基もしくはグアニジノ基）を有するものが挙げられる。塩基性アミノ酸残基としては、アルギニン、ヒスチジン、ホモアルギニン、リジン、ホモリジン、およびオルニチンが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0022】

過増殖性障害： 制御されない、異常な細胞の増殖、局所的に広がるかまたは血流およびリンパ系を通じて他の身体部分へ広がる（例えば、転移する）罹患した細胞の能力、ならびに多くの特徴的な構造および/もしくは分子的特徴のうちのいずれかによって特徴付けられる多くの疾患のうちのいずれか。いくつかの例において、過増殖性障害は、腫瘍（例えば、良性腫瘍もしくは悪性腫瘍）を含む。

30

## 【0023】

薬学的に受容可能なキャリア： 本開示において有用な薬学的に受容可能なキャリア（ビヒクル）は、従来どおりである。Remington's Pharmaceutical Sciences (E. W. Martinによる, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th Edition (1995))は、1種以上の治療剤（例えば、開示される4-HOOI錯体のうちの1種以上）の薬学的送達に適した組成物および処方物を記載する。

## 【0024】

40

一般に、上記キャリアの性質は、使用される特定の投与様式に依存する。例えば、非経口用処方物は、ビヒクルとしての薬学的にかつ生理学的に受容可能な流体（例えば、水、生理食塩水、平衡化塩類溶液、デキストロース水溶液、グリセロールなど）を含む注射液体を含み得る。生物学的に中性なキャリアに加えて、投与されるべき薬学的組成物は、少量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤もしくは乳化剤、保存剤、およびPH緩衝化剤など（例えば、酢酸ナトリウムもしくはソルビタンモノラウレート、乳酸ナトリウム、塩化カリウム、塩化カルシウム、およびトリエタノールアミンオレエート））を含み得る。

## 【0025】

被験体： 生きている多細胞脊椎生物（ヒトおよび非ヒト哺乳動物を含むカテゴリー）。

50

## 【 0 0 2 6 】

治療上有効な量： 疾患の進行を予防するか、疾患の進行を遅らせるか、または疾患の退縮を引き起こすに十分である用量、または上記疾患（例えば、癌（例えば、中枢神経系の癌））によって引き起こされる症状を軽減し得る用量。

## 【 0 0 2 7 】

腫瘍： 悪性もしくは非悪性（良性）のいずれであってもよい、新生物。同じ組織タイプの腫瘍は、特定の器官（例えば、脳、乳房、肺、もしくは結腸）もしくは細胞タイプ（例えば、グリア細胞（例えば、星状細胞もしくは希突起神経膠細胞））に源を発する腫瘍である。腫瘍としては、最初の（原発性）腫瘍、再発腫瘍、および転移（二次性腫瘍）が挙げられる。腫瘍再発は、腫瘍を外科手術により、薬物により、もしくは他の処置によりいったん除去したか、または別の方法で腫瘍が消失した後、最初の（原発性）腫瘍と同じ部位（例えば、同じ器官もしくは組織）に、腫瘍が戻ることであり得る。転移は、身体の一部から別の部分への腫瘍の拡がりである。拡がった細胞から形成される腫瘍は、二次性腫瘍（もしくは転移性腫瘍）といわれ、上記最初の（原発性）腫瘍におけるもののような細胞を含む。原発性腫瘍もしくは転移のいずれかの再発があり得る。

10

## 【 0 0 2 8 】

（ I I I . 4 - ヒドロペルオキシホスファミドの錯体 ）

本明細書で開示される化合物および組成物は、1当量以上の塩基とともに処方された4 - ヒドロペルオキシホスファミド（4 - H O O I）を含む。4 - H O O Iは、酸不安定性でかつ酸を形成するので、本開示の化合物は、より高い安定性および他の利点を提供する。合成、安定性およびバイオアベイラビリティに関して、開示される処方物の利点は、本開示を考慮すれば、当業者に明らかである。

20

## 【 0 0 2 9 】

本明細書に開示される化合物は、4 - H O O Iの錯体（例えば、1種以上のカチオンもしくは他の共役種（例えば、水素結合種）を含む）を含む。一実施形態において、上記カチオンは、アミン塩基の共役酸であり得るか、または四級アンモニウムカチオンであり得る。

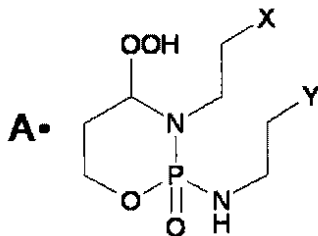
## 【 0 0 3 0 】

いくつかの例において、開示される化合物は、4 - H O O Iの錯体を含み、上記錯体は、以下の式：

30

## 【 0 0 3 1 】

## 【 化 3 】



を有する化合物を含み、ここでAは、塩基性アミノ酸（例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、もしくはオルニチン）、四級アンモニウム、脂肪族アミン、複素環式アミン、芳香族アミン、置換されたおよび置換されていないピリジン、グアニジン、ならびにアミジンの共役酸から選択されるアンモニウム種を表し、XおよびYは、独立して、脱離基を表す。いくつかの例において、XおよびYは、独立して、ハロゲンである。特定の例において、XおよびYは、同じであり、例えば、XおよびYは、ともにClである。

40

## 【 0 0 3 2 】

理論に束縛されないが、いくつかの実施形態において、開示される錯体は、アンモニウム種（例えば、塩基性アミノ酸）と、4 - H O O Iとの水素結合を介して形成されると考えられる。しかし、いくつかの例において、開示される錯体は、4 - H O O Iの塩であり

50

得る。

【0033】

適切なアンモニウム種としては、塩基（塩基性アミノ酸、脂肪族アミン、複素環式アミン、芳香族アミン、ピリジン、グアニジンおよびアミジンが挙げられる）の共役酸が挙げられる（本明細書で使用される場合、アミンに言及する用語は、別段、遊離アミンが意図されることを文脈が明らかに示さなければ、それらの共役酸を含むことが理解されるべきである）。上記脂肪族アミンのうち、上記非環式脂肪族アミン、および環式および非環式のジアルキルアミンおよびトリアルキルアミンは、開示される化合物における使用に特に適している。さらに、四級アンモニウムは、使用され得る適切なアンモニウム種の例である。

10

【0034】

特定の例において、上記錯体は、塩基性アミノ酸（例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、オルニチン、もしくはこれらのうちの2種以上の組み合わせ）の共役酸を含む。1つの具体例において、上記錯体は、リジンの共役酸を含む。いくつかの例において、上記錯体は、1:1比のリジンおよび4-HOOIを含む。他の例において、上記錯体は、2:1比のリジンおよび4-HOOIを含む。いくつかの例において、上記錯体の融解点は、約275より高い。

【0035】

本発明の化合物における使用に適切なアミン塩基（およびそれらの対応するアンモニウムイオン）のさらなる例としては、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジアザピシクロノナン、ジアザピシクロウンデセン、N-メチル-N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モノ-、ビス-もしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン(Tris)、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびN-メチル-D-グルカミンが挙げられるが、これらに限定されない。別の適切なアミン塩基としては、シクロヘキシルアミンが挙げられる。

20

【0036】

特定の例において、上記錯体（例えば、1:1比もしくは2:1比のリジンおよび4-HOOIの錯体）は、少なくとも約80%純粋、少なくとも約85%純粋、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも97%純粋、少なくとも98%純粋、もしくはさらに少なくとも99%純粋である。いくつかの例において、ただ1種の不純物も、1重量%を超えない。いくつかの例において、純度は、上記組成物の全ての他の成分に対して測定される一方で、他の例においては（例えば、上記化合物が薬学的組成物もしくは凍結乾燥物混合物の一部である場合）、純度は、上記化合物の分解生成物もしくは上記化合物の製造の副生成物に対して測定され得、それによって、上記組成物に意図的に添加される他の成分を排除される。

30

【0037】

いくつかの例において、Aは、 $BH^+$ を表し、Bは、上記塩基性アミノ酸（例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、もしくはオルニチン）、シクロヘキシルアミン、ピリジン、N,N-ジメチルアミノピリジン、ジアザピシクロノナン、ジアザピシクロウンデセン、N-メチル-N-エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、モノ-、ビス-もしくはトリス-(2-ヒドロキシエチル)アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、トリス(ヒドロキシメチル)メチルアミン、N,N-ジメチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミン、トリ-(2-ヒドロキシエチル)アミンおよびN-メチル-D-グルカミンから選択されるアミンである。

40

【0038】

特定の実施形態において、上記に記載される錯体は、二級アミンもしくはアンモニウム基を含み得る。いくつかの例において、本明細書で開示される化合物は、4-HOOIの

50

各当量に対して1当量より多くのアミンを含む。このような実施形態は、非整数比のアミン対4-HOOIを有するものを含む。いくつかの例において、上記化合物は、2:1比、3:1比、もしくはより大きな比のアミン対4-HOOIを有する。いくつかの例において、開示される錯体は、4-HOOIの1当量あたり2当量のアミン塩基（例えば、リジン）を含む。

【0039】

他の例において、4-HOOI錯体を形成するために使用されるアミン塩基は、1個より多いアミノ基を含む；このような塩基は、多塩基性といわれ得る。より具体的には、使用され得る多塩基性アミノ酸の特定の例は、2個のアミノ基を有する；このような化合物は、「二塩基性」といわれ得る。例えば、1種の適切な二塩基性分子は、N,N-ジメチルアミノピリジンであり、これは、2個の塩基性アミノ基を含む。一例において、本明細書で開示される化合物は、4-HOOIおよび1当量の二塩基性アミンを含む。

10

【0040】

いくつかの例において、開示される化合物は、1種以上の双極性イオン性塩基を含む。このような塩基の例としては、塩基性アミノ酸（これは、生理学的pHにおいて双極性イオン性である）を含む。双極性イオン性塩基（アミノ酸を含む）の例は、水素結合ドナーおよび/もしくはアクセプターとして機能して、4-HOOIを安定化し得るさらなる官能基を有する。

【0041】

理論によって束縛されないが、開示される錯体は、水の存在下で4-HOOIを安定化し、開環を妨げ、分解するIPMを放出すると考えられる。いくつかの例において、上記化合物は、4-HOOI錯体であり、ここで上記錯体は、室温（例えば、約22~25）において、水の存在下で、4-HOOI（例えば、遊離ペルオキシドとして）の同じ条件下で水の存在下での半減期より大きい半減期を有する。特定の例において、4-HOOI錯体は、水の存在下での4-HOOI自体が、より好ましくは、5倍以上である限り、2倍以上の水の存在下での半減期を有する。いくつかの例において、上記化合物は、4-HOOI錯体（例えば、4-HOOI・Lys）であり、ここで上記錯体は、少なくとも15分間、30分間、60分間、90分間、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、12時間、16時間、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、1週間、もしくはこれ以上にわたって、水の存在下で室温において安定である。

20

30

【0042】

本明細書で使用される場合、用語「安定な」とは、一定期間（例えば、少なくとも1日間、1週間、2週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、8ヶ月、10ヶ月、1年、もしくはこれ以上）後の上記4-HOOI錯体（例えば、凍結乾燥物）の純度は、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも97%、もしくはさらに少なくとも99%の初期純度であることを意味し、上記純度は、以下の実施例1に記載されるように、例えば、HPLCもしくはGC-MSによって決定され得る。

【0043】

いくつかの例において、上記4-HOOI錯体は、有利な溶解度特性を有する。例えば、いくつかの例において、開示される4-HOOI錯体（例えば、4-HOOI・Lys錯体）は、4-HOOIと少なくとも同程度に水性溶媒に溶解性である。他の例において、上記4-HOOI錯体は、4-HOOIと比較して、水性溶媒中で改善された溶解度を有する。

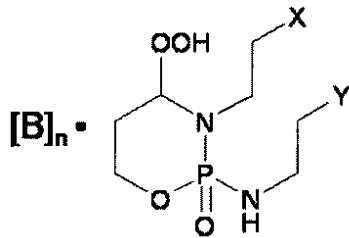
40

【0044】

本開示の一実施形態は、以下の式：

【0045】

## 【化4】



の抗過増殖薬剤に関する。

## 【0046】

上記式を参照すると、Bは、各nに関して、独立して選択された塩基性分子であり得る。上記式の一例において、Bは、上記塩基性アミノ酸（例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、もしくはオルニチン）、非環式脂肪族アミン、ジアルキルアミンおよびトリアルキルアミン、複素環式脂肪族アミン、芳香族アミン、置換されたおよび置換されていないピリジン、環式および非環式のグアニジン、ならびに環式および非環式のアミジンから選択され得る。代表的には、nは、1～約3であり、その結果、上記式は、異なる塩基性分子、または2個以上の同じ塩基性分子を含み得る。上記式を続いて参照すると、XおよびYは、脱離基（例えば、ハロゲン（例えば、ClもしくはBr）またはスルホネート）である。当業者は、図示された構造が、酸を形成するプロトンを含み、よって、生理学的pHにおいて、およびBのような塩基の存在下で、その共役塩基として主に存在することを理解する。同様に、塩基性基であるBは、生理学的pHにおいて、および4-HOOIの存在下で、その共役酸として主に存在する。本開示の例示的化合物は、表1に示される。

## 【0047】

## 【表1】

表1. 例示的4-HOOI錯体

B	n	X	Y
リジン	2	Cl	Cl
NH <sub>3</sub>	2	Cl	Cl
シクロヘキシルアミン	2	Cl	Cl
N-メチル-D-グルカミン	2	Cl	Cl
N,N-ジメチルアミノピリジン	1	Cl	Cl
アルギニン	2	Cl	Cl
リジン	2	Cl	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
リジン	2	Br	-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン	1	Cl	Cl

一実施形態において、本明細書で開示される化合物は、金属カチオン（例えば、アルカ

10

20

30

40

50

リ金属カチオン)を含む。このようなカチオンの例としては、 $\text{Li}^+$ 、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ および $\text{Rb}^+$ ならびに $\text{Cs}^+$ が挙げられる。

【0048】

(IV. 組成物および方法)

本開示の別の局面は、被験体(例えば、哺乳動物被験体(例えば、ヒト))への投与のために調製されかつ治療上有効な量の本開示の化合物のうちの1種以上、もしくは開示される化合物のうちの1種以上の凍結乾燥物を含む、薬学的組成物(例えば、滅菌された薬学的組成物)を包含する。このような滅菌された組成物は、本明細書で開示される4-HOOI錯体の溶液を、滅菌抗菌フィルタに通すことによって調製され得る。

【0049】

また、1当量以上の塩基とともに処方された4-HOOIを含む凍結乾燥物が本明細書で開示される。4-HOOIは、酸不安定性でかつ酸を形成するので、本開示の凍結乾燥物は、より大きな安定性および他の利点を提供する。合成、安定性およびバイオアベイラビリティに関して、開示される処方物の利点は、本開示を考慮すれば、当業者に明らかである。1当量以上の塩基とともに処方された4-HOOIのさらなる利点としては、水もしくはた体液中での増大した溶解度が挙げられ得る。いくつかの例において、4-HOOIを含む凍結乾燥物は、4-HOOIと、少なくとも1当量のアミン塩基(例えば、塩基性アミノ酸、脂肪族アミン、複素環式アミン、芳香族アミン、置換されたおよび置換されていないピリミジン、グアニジン、もしくはアミジン)とを、水の存在下で接触させる工程、ならびに得られた混合物を凍結乾燥する工程によって、調製され得る。

【0050】

特定の実施形態において、開示される凍結乾燥物は、1種以上の塩基を含む4-HOOIの錯体である。いくつかの例において、上記塩基は、アミン塩基の共役酸であり得るか、または四級アンモニウムカチオンであり得る。4-HOOIに適した塩基としては、塩基(塩基性アミノ酸(例えば、リジン、ホモリジン、アルギニン、ホモアルギニン、ヒスチジン、もしくはオルニチン)、脂肪族アミン、複素環式アミン、芳香族アミン、ピリミジン、グアニジンおよびアミジンを含む)の共役酸(本明細書で使用される場合、アミンに言及する用語は、別段、文脈が遊離塩基が意図されることを明らかに示さなければ、それらの共役酸を含むことが理解されるべきである)が挙げられる。上記脂肪族アミンのうち、上記非環式脂肪族アミン、ならびに環式および非環式のジアルキルアミンおよびトリアルキルアミンは、開示される化合物における使用に特に適している。さらに、四級アンモニウムは、使用され得る適切なアンモニウム種の例である。他の例において、このような凍結乾燥物は、賦形剤をさらに含み得る。適切な賦形剤としては、マンニトール、無水ラクトース、スクロース、D(+)-トレハロース、デキストラン40およびポピドン(PVP K24)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0051】

いくつかの例において、上記化合物および組成物(例えば、本明細書で開示される凍結乾燥物)は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、もしくはさらには少なくとも6ヶ月にわたって、室温で安定である。他の例において、上記錯体は、より低温で(例えば、約0~約20の間、約0~約10の間、もしくはさらには約2~約8の間)、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、少なくとも1ヶ月、少なくとも2ヶ月、少なくとも3ヶ月、少なくとも4ヶ月、もしくはさらには少なくとも6ヶ月にわたって安定である。特定の実施形態において、上記凍結乾燥物は、4-HOOI錯体を含む。特定の例において、上記凍結乾燥物は、4-HOOI・Lysを含む。

【0052】

さらなる例において、上記に記載される錯体は、二級アミンもしくはアンモニウム基を含み得る。一例において、本明細書で開示される凍結乾燥物は、4-HOOIの各当量につき、1当量より多いアミンを含む。このような例としては、非整数比のアミン対4-HOOIを有するものが挙げられる。特定の実施形態において、上記凍結乾燥物は、2

10

20

30

40

50

: 1比もしくは3:1比のアミン 対 4-HOOIを有する。一例において、開示される錯体は、4-HOOIの1当量あたり2当量のアミン塩基を含む。いくつかの例において、4-HOOI錯体を形成するために使用されるアミン塩基は、1個より多いアミノ基を含む;このような塩基は、「多塩基性」といわれ得る。より具体的には、使用され得る多塩基性塩基の特定の例は、2個のアミノ基を有する;このような化合物は、「二塩基性」といわれ得る。例えば、1つの適切な二塩基性分子は、N,N-ジメチルアミノピリジンであり、これは、2個の塩基性アミノ基を含む。本明細書で開示される凍結乾燥物の特定の例は、4-HOOIおよび1当量の二塩基性アミンを含む。

#### 【0053】

特定の例において、開示される4-HOOI錯体の凍結乾燥物は、4-HOOI自体の凍結乾燥調製物と比較して、再構成安定性を改善する。特定のこのような実施形態において、4-HOOIの開示される錯体から(例えば、4-HOOIおよびリジンから、必要に応じて、賦形剤(例えば、充填剤(bulking agent)(例えば、マンニトール)を含む))調製され、水溶液(例えば、5%塩化ナトリウム)中で再構成される凍結乾燥物は、少なくとも約30分間、60分間、90分間、120分間、140分間、もしくはさらに少なくとも約160分間にわたって>90%の有効性を維持する。

10

#### 【0054】

いくつかの例において、4-HOOIの錯体(例えば、4-HOOI・Lys)、もしくは4-HOOI錯体(例えば、4-HOOI・Lys)から調製される凍結乾燥物、および選択肢的な賦形剤(例えば、充填剤(例えば、マンニトール))を、水溶液中に溶解すると、室温において、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%、もしくはさらには少なくとも99%の純度を、少なくとも約30分間、60分間、90分間、3時間、もしくはさらには4.5時間以上にわたって維持する。具体例において、水溶液中に溶解された4-HOOI錯体は、室温において少なくとも約3時間にわたって少なくとも97%純度を維持する。

20

#### 【0055】

他の例において、4-HOOIの開示される錯体の凍結乾燥物は、例えば、遊離ペルオキシドとしての4-HOOI自体の凍結乾燥調製物より安定である。いくつかの例において、開示される錯体の上記凍結乾燥物は、4-HOOI自体の凍結乾燥調製物より、例えば、少なくとも2倍長い(例えば、少なくとも5倍長い)貯蔵寿命を有する。

30

#### 【0056】

上記のように、いくつかの例において、開示される凍結乾燥物は、賦形剤(例えば、充填剤(例えば、マンニトール))をさらに含む。いくつかの例において、上記凍結乾燥物は、マンニトール、無水ラクトース、スクロース、D(+)-トレハロース、デキストラン40、およびポピドン(PVP K24)から選択される充填剤を含む。特定の例において、このような充填剤の添加は、上記充填剤の非存在下での上記凍結乾燥物処方物と比較して、上記凍結乾燥物の安定性を改善し得る。いくつかの例において、このような凍結乾燥物は、約-80、約-70、約-20、もしくはさらには約5において、例えば、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、9ヶ月、1年、もしくはさらには2年以上の期間にわたって、安定である。上記凍結乾燥物が充填剤(例えば、マンニトール)を含む例において、上記凍結乾燥物は、約1%~約10%、もしくは約1%~約5%(w/v)の充填剤(例えば、マンニトール)を含み得る。

40

#### 【0057】

本明細書で開示される化合物は、経口的に、局所的に、経皮的に、非経口的に、吸入もしくはスプレーを介して投与され得る、従来の非毒性薬学的に受容可能なキャリア、補助剤およびビヒクルを含む投与単位処方物中で投与され得る。

#### 【0058】

代表的には、注射を介する、開示される4-HOOI錯体の非経口投与が、利用される。上記4-HOOI錯体は、当業者によって認識されるように、特定の疾患、被験体の状態、上記化合物の毒性、および他の要因に依存して、単一用量において、もしくは長期間

50

に提供され得る。投与される上記化合物の治療上有効な量は、所望の効果および上記の要因に依存して変動し得る。

【0059】

被験体に投与するための薬学的組成物は、キャリア、濃化剤、希釈剤、緩衝化剤、保存剤、界面活性剤などを、選択された分子に加えて含み得る。薬学的組成物はまた、1種以上のさらなる活性成分（例えば、抗菌剤、抗炎症剤、麻酔剤など）を含み得る。薬学的処方物は、さらなる成分（例えば、キャリア）を含み得る。これら処方物に有用な上記薬学的に受容可能なキャリアは、従来どおりである。Remington's Pharmaceutical Sciences, (E.W. Martinによる), Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th Edition (1995) は、本明細書で開示される化合物の薬学的送達のために適した組成物および処方物を記載している。

10

【0060】

一般に、上記キャリアの性質は、使用される特定の投与様式に依存する。例えば、非経口処方物は、通常、ビヒクルとしての薬学的にかつ生理学的に受容可能な流体（例えば、水、生理食塩水、平衡化塩類溶液、液ストロース水溶液、グリセロールなど）を含む注射用流体を含む。固体組成物（例えば、散剤、丸剤、錠剤、もしくはカプセル剤の形態）については、従来の非毒性固体キャリアは、例えば、製薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、もしくはステアリン酸マグネシウムをふくみ得る。生物学的に中性なキャリアに加えて、投与されるべき薬学的組成物は、微量の非毒性補助物質（例えば、湿潤剤もしくは乳化剤、保存剤、およびpH緩衝化剤など（例えば、酢酸ナトリウムもしくはソルビタンモノラウレート））を含み得る。

20

【0061】

いくつかの例において、開示される化合物は、経口投与形態（例えば、丸剤、錠剤、もしくはカプセル剤）として処方される。このような経口投与形態は、少なくとも1種の賦形剤、滑り剤（glidant）、希釈剤、滑沢剤、および/もしくは崩壊剤を含む。いくつかの例において、適切な賦形剤、滑り剤、希釈剤、滑沢剤、および/もしくは崩壊剤としては、タルク、フュード二酸化ケイ素、デンプン、ケイ酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ラウリル硫酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ラクトース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、デキストロース、グルコース、スクロース、デンプン、デンプン誘導体、炭酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ポリエチレングリコール4000、ポリエチレングリコール6000、安息香酸ナトリウム、ライトミネラルオイル（light mineral oil）、水素化植物性油、ステアリン酸、グリセリルベヘネート、不溶性イオン交換樹脂、デンプングリコール酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（クロスカルメロースナトリウム）、ガム（例えば、寒天、グアールガム、キサントガム）、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、およびクロスポピドンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0062】

いくつかの例において、上記経口投与形態は、本明細書で開示される化合物および少なくとも1種の賦形剤、滑り剤、希釈剤、滑沢剤、および/もしくは崩壊剤（例えば、吸湿性活性薬剤との処方に適した少なくとも1種の賦形剤、滑り剤、希釈剤、滑沢剤、および/もしくは崩壊剤）を含む。特定の例において、上記経口投与形態は、少なくとも1種の賦形剤、滑り剤、希釈剤、滑沢剤、および/もしくは崩壊剤（これらは、微結晶性セルロース、ラクトース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、二塩基性リン酸カルシウム、デンプングリコール酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびマニトールから選択される）を含む。

40

【0063】

一例において、開示される化合物は、哺乳動物被験体（例えば、ヒト被験体）への投与

50

のために処方される。一例において、上記薬学的組成物は、約 0.1 mg/ml ~ 約 250 mg/ml (例えば、約 20 ~ 約 100 mg/ml) の開示される 4-HOOI 錯体 (例えば、4-HOOI · Lys) を含む。

【0064】

特定の例において、開示される薬学的組成物は、単位投与形態へと処方される。例えば、このような単位投与形態は、投与単位あたり、約 100 mg ~ 約 1500 mg (例えば、約 200 mg ~ 約 1500 mg) の開示される 4-HOOI 錯体 (例えば、4-HOOI · Lys) を含み得る。

【0065】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物が、注射され、そして/または移植された薬物デポー (例えば、マルチ小胞リポソーム (例えば、DepoFoam (登録商標) におけるもの (Pacira Pharmaceuticals, San Diego, CA) を含む)) を介して送達されることが、具体的に企図される (例えば、Chamberlain, Arch. Neuro. 50:261-264, 1993; Katri, J. Pharm. Sci. 87:1341-1346, 1998; Ye, J. Control Release 64:155-166, 2000; および Howell, Cancer J 7:219-227, 2001 を参照のこと)。

【0066】

異常なもしくは病的な増殖活性または新生組織形成によって特徴付けられる状態を処置するための方法が開示され、上記方法は、上記開示される化合物および組成物のうちの 1 種以上を被験体に投与することによる。「新生組織形成」とは、異常なおよび制御されない細胞増殖のプロセスをいう。新生組織形成は、増殖性障害の一例である。新生組織形成の生成物は、新生物 (腫瘍) であり、これは、過剰な細胞分裂から生じる組織の異常な増殖である。転移しない腫瘍は、「良性」といわれる。取り囲む組織に浸潤し、そして/または転移し得る腫瘍は、「悪性」といわれる。

【0067】

開示される方法に従って処置され得る状態としては、異常な細胞増殖および/もしくは分化 (例えば、癌および他の新生組織形成状態) によって特徴付けられるものが挙げられる。開示される化合物および組成物を使用して処置され得る増殖性障害の代表的な例は、以下に列挙される。

【0068】

本明細書で開示される化合物および組成物を使用して処置され得る血液腫瘍の例としては、白血病 (急性白血病 (例えば、急性リンパ性白血病、急性骨髄性 (myelocytic) 白血病、急性骨髄性 (myelogenous) 白血病) および骨髄芽球性白血病、前骨髄球性白血病、骨髄単球性白血病、単球性白血病および赤白血病)、慢性白血病 (例えば、慢性骨髄性 (顆粒球性) 白血病、慢性骨髄性白血病、および慢性リンパ性白血病)、真性多血症、リンパ腫、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 (進行の遅い形態および高悪性度の形態)、多発性骨髄腫、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、重鎖病、骨髄異形成症候群、ヘアリー細胞白血病および脊髄形成異常が挙げられる) が挙げられる。

【0069】

開示される化合物および組成物を使用して処置され得る状態のさらなる例としては、固形腫瘍 (例えば、肉腫および癌腫) (線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、および他の肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌種、リンパ系腫瘍、膵臓癌、乳癌、肺癌 (例えば、小細胞肺癌もしくは非小細胞肺癌)、卵巣癌、前立腺癌、肝細胞癌、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭腺癌、髄様癌、気管支原性癌、腎細胞癌、肝癌、胆管癌、絨毛癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸癌、精巣癌、膀胱癌、黒色腫、および中枢神経系 (CNS) 腫瘍 (例えば、神経膠腫、星状細胞腫、髄芽腫、頭蓋咽頭癌、上衣細胞腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、希突起神経膠腫、髄膜腫、神経芽細胞腫および網膜芽腫) が挙げられる) が挙げられる。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 7 0 】

いくつかの例において、本明細書で開示される化合物は、C P AもしくはC P A耐性腫瘍増殖に対するI F O S単独より優れている。従って、本明細書で開示される方法の一面は、C P A耐性新生物状態を有する被験体を、本明細書で開示される4 - H O O I錯体で処置する工程を包含する。

## 【 0 0 7 1 】

特定の例において、本明細書で開示される4 - H O O I錯体は、中枢神経系腫瘍（例えば、神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫、上衣芽細胞腫、もしくは他のC N S腫瘍）を有する被験体に投与される。上記C N S腫瘍は、原発性腫瘍であってもよいし、転移性腫瘍であってもよい（乳癌、肺癌、黒色腫、もしくは他の癌の転移が挙げられるが、これらに限定されない）。いくつかの例において、開示される4 - H O O I錯体は、血液脳関門を通過し得かつ上記C N S中に蓄積し得る。特定の例において、4 - H O O Iは、上記C N S腫瘍中に蓄積するが、非腫瘍C N S組織には蓄積しない。

10

## 【 0 0 7 2 】

上記方法の一例において、被験体は、約0.2 mg / kg / 日～約200 mg / kg / 日の開示される4 - H O O I錯体（例えば、4 - H O O I · L y s）を投与される。例えば、約0.5～約10 mg / kg / 日（例えば、約1～約7.5 mg / kg / 日）の開示される化合物は、被験体に投与され得る。上記方法の別の実施形態において、被験体は、約10～約700 mg / m<sup>2</sup> / 日（例えば、約30～約500 mg / m<sup>2</sup> / 日もしくは約60～約200 mg / m<sup>2</sup> / 日）を投与される。例えば、約30～約200 mg / m<sup>2</sup> / 日（例えば、約40～約60 mg / m<sup>2</sup> / 日（例えば、約30 mg / m<sup>2</sup> / 日、40 mg / m<sup>2</sup> / 日、50 mg / m<sup>2</sup> / 日、60 mg / m<sup>2</sup> / 日、70 mg / m<sup>2</sup> / 日、80 mg / m<sup>2</sup> / 日、90 mg / m<sup>2</sup> / 日、100 mg / m<sup>2</sup> / 日、110 mg / m<sup>2</sup> / 日、120 mg / m<sup>2</sup> / 日、130 mg / m<sup>2</sup> / 日、140 mg / m<sup>2</sup> / 日、150 mg / m<sup>2</sup> / 日、160 mg / m<sup>2</sup> / 日、170 mg / m<sup>2</sup> / 日、180 mg / m<sup>2</sup> / 日、190 mg / m<sup>2</sup> / 日、もしくは200 mg / m<sup>2</sup> / 日）の本明細書で開示される化合物（例えば、4 - H O O I · L y s）が、被験体に投与される。

20

## 【 0 0 7 3 】

本明細書で開示される過増殖性障害（例えば、C N S腫瘍）を処置するための方法のいくつかの例において、開示される化合物もしくは組成物は、複数回の1日の投与スケジュールで被験体に投与される。特定の例において、上記化合物は、少なくとも2日間に、および5日間以上の日数程度で、投与される。複数回の1日の投与スケジュールの一面において、上記化合物もしくは組成物は、連続日で（例えば、2～5日間連続日）上記被験体に投与される。複数用量で投与される場合、各投与の間の期間は変動し得、処置されている被験体および処置されている癌のタイプに一部依存する。いくつかの例において、開示される化合物は、1日に1回、1週間に2回、1週間に1回、1ヶ月に2回、もしくは1ヶ月に1回投与される。複数用量で投与される場合、各投与の間の期間は変動し得、処置されている被験体および処置されている癌のタイプに一部依存する。当業者は、各被験体についての適切な投与スケジュールを決定し得る。

30

## 【 0 0 7 4 】

上記方法のいくつかの例において、開示される化合物もしくは組成物は、他の治療剤もしくは処置（例えば、さらなる抗癌治療剤もしくは放射線処置）の非存在下で被験体に投与される。

40

## 【 0 0 7 5 】

上記方法の他の例において、1種以上のさらなる治療剤もしくは処置は、本開示の化合物もしくは組成物に加えて、被験体に投与される。例えば、使用され得るさらなる治療剤としては、微小管結合剤、DNAインターカレーターもしくは架橋剤、DNA合成インヒビター、DNAおよび/もしくはRNA転写インヒビター、抗体、酵素、酵素インヒビター、遺伝子調節因子、ならびに/または脈管形成インヒビターが挙げられる。「微小管結合剤」とは、チューブリンと相互作用して、微小管系性を安定化もしくは不安定化し、

50

それによって細胞分裂を阻害する薬剤をいう。本開示の4-HOOI錯体とともに使用され得る微小管結合剤の例としては、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンデシン、ピノレルピン(ナベルピン)、エポチロン、コルヒチン、ドラスタチン 15、ノコダゾール、ポドフィロトキシンおよびリゾキシンが挙げられるが、これらに限定されない。このような化合物のアナログおよび誘導体もまた使用され得、当業者に公知である。例えば、本発明の化合物へと組み込むための適切なエポチロンおよびエポチロンアナログは、国際公開番号WO 2004/018478(これは、本明細書に参考として援用される)に記載されている。タキソイド(例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル)は、本開示の化合物において治療剤として特に有用であると現在考えられている。パクリタキセルのアナログを含むさらなる有用なタキソイドの例は、米国特許第6,610,860号(Holtton)、同第5,530,020号(Gurramら)および同第5,912,264号(Wittmanら)によって教示される。これら特許の各々は、本明細書に参考として援用される。

10

## 【0076】

適切なDNAおよび/もしくはRNA転写調節因子としては、アクチノマイシン D、ダウノルピシン、ドキシソルピシンならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられるが、これらに限定されず、これらはまた、本開示の化合物と組み合わせて使用するのに適している。

## 【0077】

開示される化合物とともに利用され得るDNAインターカレーターおよび架橋剤としては、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、マイトマイシン(例えば、マイトマイシン C)、プレオマイシン、クロラムブシル、シクロホスファミド、ペンクロメジン、ならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられるが、これらに限定されない。

20

## 【0078】

治療剤としての使用に適したDNA合成インヒビターとしては、メトトレキサート、5-フルオロ-5'-デオキシウリジン、5-フルオロウラシルおよびこれらのアナログが挙げられるが、これらに限定されない。

## 【0079】

本開示の化合物と組み合わせて使用するのに適した酵素インヒビターの例としては、カンプトテシン、エトポシド、ホルメスタン、トリコスタチン、ならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0080】

遺伝子調節に影響を及ぼす本開示の化合物とともに使用するのに適した治療剤としては、1種以上の遺伝子の発現の増大もしくは低下を生じる薬剤(例えば、ラロキシフェン、5-アザシチジン、5-アザ-2'-デオキシシチジン、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、ミフェプリストン、ならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられるが、これらに限定されない)が挙げられる。

## 【0081】

用語「脈管形成インヒビター」は、生体分子(例えば、ペプチド、タンパク質、酵素、ポリサッカリド、オリゴヌクレオチド、DNA、RNA、組換えベクター、および血管増殖を阻害するように機能する低分子)が挙げられるが、これらに限定されない分子を意味するために、本明細書で使用される。脈管形成は、特定の病的プロセス(例えば、糖尿病性網膜症、慢性炎症性疾患、関節リウマチ、皮膚炎、乾癬、胃潰瘍、およびヒト固形腫瘍の大部分のタイプのような障害に關与するもの)に影響を及ぼす。

40

## 【0082】

当該分野で公知の脈管形成インヒビターおよび適切な脈管形成インヒビターの例としては、アンジオスタチン K1-3、スタウロスポリン、ゲニステイン、フマジリン、メドロキシプロゲステロン、スラミン、インターフェロン、メタロプロテイナーゼインヒビター、血小板因子 4、ソマトスタチン、トロンボスポンジン、エンドスタチン、サリドマイド、ならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられるが、これらに限定されな

50

い。

【0083】

上記の分類のうちの1種以上に該当してもよいし、しなくてもよい他の治療剤、特に、抗腫瘍剤はまた、本開示の化合物と組み合わせた投与に適切である。例示すると、このような薬剤としては、アドリアマイシン、アピゲニン、ラパマイシン、ゼブラリン、シメチジン、ならびにこれらの誘導体およびアナログが挙げられる。

【0084】

本開示は、以下の非限定的実施例によって示される。

【実施例】

【0085】

(実施例1: 4-HOOI・リジン錯体の合成および特性)

本実施例は、4-HOOIおよびそのリジン錯体の合成、ならびに上記化合物の物理的特性を記載する。

【0086】

4-HOOIを、図1に示されるように生成した。合成の全体的な収率は、裏付けのNMRおよびMSデータとともに、43%、m.p. 123~124であった。4-HOOIは2-キラル中心を有するが、再結晶化の間に、4-HOOIは、最も熱力学的に安定な配置に適合し、この配置は、赤道位における嵩高い置換基を有する椅子型である。

【0087】

4-HOOIは、白色粉末、m.p. 123~125であった。これは、4で乾燥させて貯蔵した場合に安定であった。上記物質は、水、生理食塩水、クロロホルム、ジクロロメタン(DCM)、エタノール、メタノール、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、およびジメチルアセトアミド(DMA)に溶解した。アッセイのためのストック溶液を、0.1mg/mlの濃度で、DMSO、DMAもしくはアセトニトリル中に調製し、-4で貯蔵した。

【0088】

4-HOOI(5の125mLの蒸留水中に0.5mol)を、L-リジン(0.5molを5の150mLの蒸留水中に溶解)と混合した。上記溶液を、5において30分間攪拌し、濾過し、得られた溶液を凍結乾燥した。凍結乾燥を、-75に冷却した溶液とともに、標準的Aceガラスエバポレーティングシステムを使用して、3時間で完了させた。4-HOOIは、L-リジンと安定な錯体を形成し、アルデヒド中間体と、L-リジンとの間の化学反応の証拠は示されなかった。上記1:1 4-HOOI・リジン錯体は、白色粉末であり、デトネーション(detonation)なしでdec.>275であった。4-HOOIおよび4-HOOI・リジンの安定性をモニターし、許容可能であった(表2)。イミン(シッフ塩基)もしくはヒドロキシルアミンを形成するための上記リジンと4-HOOIとの反応は、観察されなかった(図2)。1:1 4-HOOI:リジン比を、凍結乾燥研究の間に確認した。考えられる4-HOOI・リジン錯体の提唱された構造を、図3に示す。

【0089】

HPLCアッセイ: クロマトグラフィー装置は、Agilent 1200送達ポンプと、20μl ループと、Agilent 1200可変波長検出器およびAgilent 3395 積分記録計(integrating recorder)を備えたRheodyne 7125インジェクターとからなった。移動相は、最大1.5ml/分までの流速で0.9% 生理食塩水であった。上記カラムは、Alltech Econosphere ODS C-18であり、5μm充填、寸法4.6mm×30cmであった。上記アッセイは、内部標準としてL-リジンを含め、検出を、195nm波長であった。上記内部標準と、上記4-HOOIとの間の分離能は、ベースラインを超えた。上記移動相としての0.9% 生理食塩水とともに、4-HOOIは、9~11分のピーク面積 $8 \times 10^6$ を生じ、30% アセトニトリル移動相とともに、IFOSは、14分において出現し、ピーク面積は、 $227 \times 10^6$ であった。

10

20

30

40

50

## 【0090】

GC/MSアッセイ： 4-HOOIのストック溶液を、0.1 mg/mlの濃度でDMSO中に調製し、0℃で貯蔵した。4-HOOI(100 µlのストック溶液)および150 µlのt-ブチルジメチルシリル-N-メチル-トリフルオロアセトアミド(TBDMF)を、試験管中に一緒に添加した。次いで、上記混合物を、70℃において5分間にわたって加熱し、次いで、室温で2時間にわたって静置し、-70℃で後の標準物質としての使用のために凍結した。

## 【0091】

ガラス製遠心分離管中に4-HOOIを含む血漿100 µl(75 ng/ml)に、2 mlの冷ジクロロメタンを添加し、上記混合物を、1分間にわたってボルテックスした(タンパク質沈殿させるために)。次いで、上記管を、ドライアイス/アセトンバス中で凍結させ；上記ジクロロメタン層を除去し、真空中で乾燥するまでエバポレートした。その残渣を、30 µlのDMA中に溶解し、50 µlのTBDMFを添加した。上記混合物を、70℃において5分間にわたって加熱し、凍結するか、または質量分析器(Hewlett-Packard MS Engine)に連結したガスクロマトグラフに注入した(2 µlもしくは3 µl)。上記カラムは、OV-1であり、オープン温度は、注入時に180℃であり、これは、1 ml/分のヘリウム流速で10℃/分において250℃まで増大させた。上記純粋化合物のクロマトグラムは、15分において特有のピークを有した。これらの条件下で、4-HOOI定量化を、t-ブチルジメチルシリル誘導体化合物の質量スペクトルに対応するフラグメント-周知のジメチル-t-ブチル-Si基(m/z 406 amu (m=520-114))における選択されたイオンモニタリング(SIM)によって行い得る。抽出効率は、85%であった。

## 【0092】

## 【表2】

表2. 安定性プロフィール - バルク4-HOOI(DTI-01-7) 対 4-HOOI·Lys(DTI-04-7)

バッチ	DTI-01-7	DTI-01-7/ *DTI-04-7	DTI-01-7/ *DTI-04-7	DTI-01-7/ *DTI-04-7	DTI-01-7/ *DTI-04-7	DTI-01-7/ *DTI-04-7
時間	0	0	2ヶ月	4ヶ月	6.5ヶ月	10ヶ月
MP (°C)	123-125	122- 124/*>275	123- 125/*>275	123-125/*>275	123-125/*>275	123-125/*>275
HPLC	>97%	>97%	>97%	>97%	>97%	>97%
NMR	安定	安定	安定	安定	安定	安定
外見	白色結晶	白色結晶/ *白色粉末	白色結晶/ *白色粉末	白色結晶/ *白色粉末	白色結晶/ *白色粉末	白色結晶

## (実施例2：4-HOOIの抗腫瘍活性)

本実施例は、インビトロモデルおよびインビボモデルを利用して、4-HOOIの抗腫瘍活性を記載する。

## 【0093】

4-HOOIおよび4-HOOI·Lysを、培養中の9Lラット神経膠腫細胞を使用して、インビトロで評価した。各化合物、また、イホスファミドについてのIC<sub>50</sub>を決定した(表3)。

## 【0094】

## 【表 3】

表3. 9Lラット神経膠腫細胞に対するインビトロでの4-HOOI活性

薬物	用量範囲( $\mu\text{g/ml}$ )	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g/ml}$ )	注
4-HOOI	0.1-1.00	0.35	曝露後約6時間に細胞死
4-HOOI・Lys	0.1-1.00	>1.0	安定化形態は、細胞浸透を妨げた
IFOS	0.1-1.00	>1.0	活性化せず不活性

4-HOOIを、20のヒト異種移植片腫瘍モデルに対してスクリーニングしたところ、乳癌異種移植片モデルおよび神経膠腫異種移植片モデル、ならびにマウス白血病において、IFOSおよびIPMと比較して、有意に改善された抗腫瘍活性を示した。4-HOOIは、血液脳関門を横断したが、神経学的もしくは行動学的な毒性の証拠はなかった。ヒト乳癌細胞株MX-1およびZR75-1を、皮下(SC)移植した。ヒト神経膠芽腫細胞株U251を、頭蓋内(IC)移植し、P388 CPA耐性マウス白血病細胞株を、腹腔内(IP)注射した。IC移植腫瘍細胞については、処置を、接種後5~7日で開始した。SC腫瘍については、処置を、上記腫瘍芽触診できるようになったとき(接種後5~10日間)に、開始した。マウスを、5日間にわたって、1日1回、示された用量の薬物を腹腔内に処置した。4-HOOIは、IC移植したU251神経膠芽腫に効いた(84% LTS)(表4)。4-デメチルコレステリルオキシカルボニルペンクロメジン(DM-CHOC-PEN)(これは、臨床試験中である)は、U251神経膠芽腫において52% LTSを生じたに過ぎず(Morganら, Cancer Chemother. Pharmacol 64:829-835, 2009)、ビス-クロロニトロソウレア(BCNU)(これは、神経膠腫の処置の常套手段である)は、72% ILSを生じたに過ぎないことに注意すべきである。CNS/行動毒性は、4-HOOIについては示されなかった。

【0095】

## 【表 4】

表4. ヒト異種移植片およびマウス腫瘍に対するインビボでの応答

薬物	用量 (mg/kg/日)	マウス数	MX-1 T-C(日数)	ZR-75-1 T-C(日数)	U251 T-C(日数)	P388/CPA (% ILS)
4-HOOI	90 (<LD <sub>10</sub> )	10	>28.8 (33% LTS)	>46.1 (83% CR)	+84 (1/5 CR)	+209*
IFOS	40 (MTD)	10	8.6 (No LTS)	>43.8 (17% CR)	50 (0/5 CR)	+42
IPM	40 (MTD)	10	2.1	NA	NA	+85
BCNU	15 (MTD)	5	NA	NA	+84 (0/5 CR)	NA
TMZ	120 mg (MTD)	5	NA	NA	+84 (1/5 CR)	NA

\*6-log 細胞死滅

T-C(日数)=コントロール群のメジアンと比較した、評価サイズに達する処置群の腫瘍の移植後メジアン時間の差異

MTD=最大耐用量

LTS=長期生存者

CR=完全応答

ILS=増大した生存時間

4-HOOIを、多くのさらなる固形腫瘍異種移植片および白血病に対して試験した。

4-HOOIは、25～50% T/C 遅延値(表5および表6)を示して、マウスL1210およびP388 白血病およびマウス固形腫瘍(Lewis肺癌、Ridgway骨肉腫(ROS)、および上皮芽細胞腫EP37を含む)に(そのLD<sub>10</sub>用量での処置の際に)効いた。

【0096】

【表5】

表5. ヒト固形腫瘍異種移植片に対する4-HOOIおよびIFOS(MTD)の活性

腫瘍タイプ	4-HOOI T-C(遅延日数)	IFOS T-C(遅延日数)
NCI-H69 小細胞肺癌(sc)	9.1	6.2
NCI-H23 非小細胞肺癌(sc)	10.9	13.7
OVCAR-3 卵巣(sc)	14.2	12.4
SAOS-2 骨肉腫(sc)	58.3	>61.9
SK-MEL-31 黒色腫(sc)	5.7	10.9

sc;皮下移植;処置経路:腹腔内

【0097】

【表6】

表6. 実験的腫瘍に対する4-HOOIの活性

腫瘍	移植		処置			生存者	T/C (%)
	部位	サイズ	用量 (mg/kg)	スケジュール	経路		
L1210 白血病	IP	10 <sup>5</sup> 細胞	75	単一用量	IP	4/6	276
P388 白血病	IP	10 <sup>7</sup> 細胞	175	単一用量	IP	7/9	612
Lewis 肺	SC	10 <sup>6</sup> 細胞	155	単一用量	IP	8/9	391
Ridgway/肉腫	SC	30mg フラグメント	150	Q14d × 3	IP	4/10	364
Ridgway/CPA	SC	30mg フラグメント	150	Q14d × 3	IP	1/10	268
上皮芽細胞腫	SC	10 <sup>5</sup> 細胞	240	単一用量	IP	0/10	150
上皮芽細胞腫	SC	30mg フラグメント	240	単一用量	IP	1/10	125

4-HOOIおよび4-HOOI・Lysの活性もまた、神経膠腫に対してインビボで評価した。ラット神経膠腫9L細胞(10<sup>6</sup>細胞)を、雌性Hsd:SDラットの皮下に移植した。移植後8日で、4-HOOI、4-HOOI・Lys、もしくはIFOSを、腹腔内に1回投与した。テモゾロミド(TMZ)を、経口で3回、4日間空けて投与した。ラットを、54日間にわたって追跡した。4-HOOIおよび4-HOOI・Lysはともに、動物の生存の長期化に有効であった(表7)。血尿は、4-HOOIもしくは4-HOOI・Lysで処置した動物においては認められなかったが、IFOSで処置した動物においては認められた。4-HOOIもしくは4-HOOI・Lysで処置した動物においては、体重減少は認められず、上記2種の薬物組み合わせでの毒性は認められなかった。長期生存は、4-HOOIより4-HOOI・Lysで大きかった(100%対89%)。

【0098】

10

20

30

40

## 【表 7】

表7. 9Lラット神経膠腫に対する4-HOOIの活性

薬物	用量(mg/kg)	寿命(% ILS)	長期生存(% LTS)
コントロール	ビビクル	0	0/9
4-HOOI	100	+54	89% (8/9 CR)
4-HOOI・Lys	125	+54	100% (9/9 CR)
IFOS	400	5	0
TMZ	120	+54	60% (3/5 CR)
4-HOOI・Lys/TMZ	75/75	+54	80% (4/5 CR)

10

(実施例 3 : インビボ毒性学および薬理学)

本実施例は、LD<sub>10</sub> 値およびLD<sub>50</sub> 値を決定し、クロロアセトアルデヒド (CAA) およびアクロレイン (ACR) の生成を評価するために使用したマウス、ラット、およびイヌにおける動物毒性学研究を記載する。

## 【0099】

単一 (1日) 投与スケジュールを、最大耐用量 (MTD) の薬理学および100 mg / kg / 日投与における4-HOOIの毒性学に基づいて選択した (用量制限毒性 (DLT) およびマウス死滅 (LD<sub>10</sub>) は、200 mg / kg で起こった)。IV投与したペルオキシドと関連した潜在的毒性 (すなわち、痙攣、溶血、動脈ガス塞栓 - 肺損傷、および神経学的病理学) を記録することに、重きをおいた。

20

## 【0100】

マウスIV投与： 単一IVマウス - 投与研究から、200 / 385 mg / kgのLD<sub>10/50</sub> が計算された (両方の性 ; 95% 信頼限界で)。100 mg / kgもしくは200 mg / kgでの動物研究において、中枢神経系毒性は示されなかった。生命を脅かさない骨髄抑制は、単一IV用量の後の100 mg / kgでのマウスにおいてDLTであった。上記LD<sub>10</sub> は、単一用量については200 mg / kgであり、1日1回、5日間与えた単一用量については、180 mg / kgであった。投与範囲は、60 ~ 400 mg / kgであった。痙攣も、ニューロパチーも、腎機能不全も死滅も、< 200 mg / kgの用量では示されなかった。動物を、処置後14日間モニターした。

## 【0101】

ラット投与： 4-HOOIでの神経 - 腫瘍学研究を行って、ラット神経行動学改変型Morris水迷路において、イホスファミドと比較して上記生成物を評価した。イホスファミドは、高用量で昏睡および神経浮腫を生じる。投与あたり3 ~ 6頭のラットの群で、成体Sprague Dawley雌性ラット (160 ~ 180 g) に、単一用量のIFOS (400 mg / kg)、4-HOOI (200 mg / kg)、もしくは4-HOOI・Lys (300 mg / kg) を、IPで処置し、水深8 cmのプール (36 x 48 cm) 中に落花生で覆った台を見いだすタイミングでモニターした。タイミング (各回で6) を、投与後1時間、2時間、3時間、および20時間で測定して、学習および記憶をモニターした。記憶および学習の時間間隔において、コントロールと、4-HOOI、4-HOOI・Lysとの間の有意差はなかった。上記IFOS処置動物は、動揺および振戦があったが、通常の学習行動パターンを示した。5日後、IFOSで処置した全てのラットは、顕著な出血を伴う出血性膀胱炎を示し、骨髄評価から、汎血球減少症であることが明らかになった。4-HOOI処置動物および4-HOOI・Lys処置動物は、出血性膀胱炎も、腎尿細管壊死も、骨髄消耗も明らかにならなかった。組織検査は、肉眼観察を確認するものであった。1日静脈内投与での非齧歯類 (イヌ) 毒性学： この研究は、14日間の観察をしながら、単一静脈内投与後のビーグル犬における4-HOOIの急性毒性学を評価した。この期間の間に、イヌを、1日目に投与して1時間後および4時間後に、2 ~ 14日目に1日2回、毒性の臨床的徴候について観察し、15日目に剖検した。さらに、毎日処置前に体重を記録した。完全な肉眼 / 組織病理学、完全な血液化学、および血液学を、研究時に死につつある全ての動物、および研究完了時に剖検した全ての

30

40

50

動物に対して評価した。およそのLD<sub>10/50</sub>値を計算した。

【0102】

4-HOOIを、10mg/kg、15mg/kg、20mg/kg、および30mg/kgの上昇用量で対の雄性イヌに1回スローボラス注射として投与した。薬物の投与の間は、動物をケタミンで麻酔した。採血し、血漿を分離し、-70℃で保存した。完全な化学、血液学、および尿分析を、投与前、投与の3日後および14日後に得た。30mg/kgを投与した1匹のイヌについてのバイオアベイラビリティを、図4に示す。全体的に、イヌにおける薬物動態的値から、30mg/kgについて以下のプロフィールが明らかになった：AUC<sub>0-t</sub> = 1.53mg・時間/L；T<sub>1/2</sub> = 0.93時間；T<sub>1/2</sub> = 6.1時間；およびCL = 19.5L/時間（2区画モデル）。薬物動態は、線形であるようであった。そのAUCは、10mg/kg用量および30mg/kg用量について線形であった。

10

【0103】

毎日試験を行い、終了の際にも行った。20mg/kgおよび30mg/kgを投与した動物の全ては、悪化する肉体的な状態（食欲喪失および体重減少）に起因して、8日目までに安楽死を要した。骨髄および脾臓の消耗は、上記動物の死亡とおそらく関連した鍵となる器官であった。腎臓病理も腎系の病理も示されなかった。このことは、腎尿細管壊死が、ヒトにおいて用量制限であったIPMに一致する。CNS病理は示されなかった。10mg/kgおよび15mg/kgを投与した動物の全ては生存し、15日間で、骨髄が改善しつつあったが、脾臓はなお消耗していた。1匹の15mg/kgを投与した動物は、小さな甲状腺を示した。この研究の結果および製薬に基づく、LD<sub>10</sub>は、17.24mg/kgであると計算された一方で、LD<sub>50</sub>は、17.32mg/kgであると計算された。

20

【0104】

4-HOOI、CAAおよびACRの血漿レベル：成体雌性C3Hマウスを、IV注射による単一薬剤としてのCPA（250mg/kg）、IFOS（400mg/kg）もしくは4-HOOI（100mg/kg）で処置し、採血し、4-HOOI、CAA、およびACRについて測定した。各血漿サンプルのうちの半分を凍結乾燥して、ドライアイス/メタノール冷却トラップにおいてACRを集めた。上記凍結乾燥物を、ペンタフルオロフェニルヒドラジンで処理し、NaClで飽和させ、酢酸エチルで抽出し、GC/MSと、選択的イオンモニタリングもしくはHPLC（4.4分、移動相70%アセトニトリル、254nm）によって測定した。クロロアセトアルデヒドについては、上記血漿サンプルのうちの他方の半分を、上記捕捉剤で直接処理し、同じ手順を、合成コントロールと比較して、使用した（6分）。

30

【0105】

4-HOOIを、IFOSとは対照的に、マウスにおいて、いかなる検出可能な血漿レベルのCAAをも生成しなかった（表8）。上記イヌにおいて120分で微量のCAAが認められた。IFOSについて許容された最高の許容単一IV用量は、400mg/kgであり、4-HOOIについては、100mg/kgであった。4-HOOI（100mg/kg）を受けた動物から得られたアクロレイン血漿レベルを、表8に示す。ACR血漿レベルは、マウスおよびイヌの両方において4-HOOIに関して低かった。台形法を使用する、アクロレインについてのAUC値（0-120mg・分/ml）は、以下のとおりであった：CPA：1520；IFOS：960；4-HOOI：500。4-HOOIを投与したマウス、イヌのいずれも、IFOS処置マウスとは対照的に、尿の出血性膀胱炎を示し、ここで、その病状は、投与後5日目に起こった。

40

【0106】

【表 8】

表8. マウスにおけるクロロアセトアルデヒド(CAA)およびアクロレイン(ACR)の血漿レベル

薬剤(用量)	注入後時間									
	15分		30分		60分		120分		240分	
	CAA	ACR	CAA	ACR	CAA	ACR	CAA	ACR	CAA	ACR
CPA (250 mg/kg)	2.0	9.3	3.4	9.7	7.1	18.8	6.1	9.9	NA	NA
IFOS (400 mg/kg)	1.0	7.4	1.4	5.4	2.1	10.2	0	8.7	NA	NA
4-HOOI (100 mg/kg)	0	6.6	0	4.1	0	4.9	0	2.3	NA	NA
4-HOOI (30 mg/kg)*	NA	NA	0	0.9	0	3.7	0.27	4.9	0	3.0

CAAおよびACRのレベルは、 $\mu\text{g}/\text{ml}$  血漿である。

\*単一IVボラスを投与したイヌからのデータ。

IPMおよびIFOSと比較した場合、4-HOOIの実験的抗腫瘍活性は、4-HOOIが、いくつかの腫瘍タイプに対して他の2種の薬剤より活性であり(表4~6)、毒性が低く、次に、いかなる検出可能な血漿クロロアセトアルデヒドをも生成せず、少しのアクロレインを生成する(表8)ことを示唆した。4-HOOIは、IPMのプロドラッグであるが、後方で認められるように、腎尿細管壊死を生じず、いくつかの腫瘍タイプに対してより活性である(表4)。

## 【0107】

(実施例4: 4-HOOIの中樞神経系蓄積)

雌性無胸腺NCr-nu/nuマウスに、U251神経膠腫細胞を頭蓋内移植し、コントロール(n=5)および処置: 4-HOOI(n=5)もしくはTMZ(n=5)に分けた。マウスに、神経膠腫細胞の接種後4日目に初めて、生理食塩水中の4-HOOI(135mg/kg/日)をIPで、2連続日にわたって毎日投与した。TMZ(120mg/kg×2日)を、経口胃管栄養法により投与した。各動物群の2回目の処置の4時間後に、それらを屠殺し、脳を無傷のまま取り出し、直ぐに液体窒素で凍結した。無傷のまま凍結した脳(約1.3g)を、マウス脳ブロック(Kopf, Tujunga, CA)で、冠状面において3つの切片にスライスした。被包された神経膠腫を容易に同定し、外科用メスで正常脳から分離した。顕微鏡の「タッチフィンガープリント」技術を用いて、完全な分離を確認した。

## 【0108】

上記腫瘍組織を秤量し、プールし、5の10ml 0.6Mリン酸緩衝液(pH7.4)中でホモジナイズした。このプロセスを、正常(非腫瘍)脳組織について反復した。上記冷ホモジネートを、10mlクロロホルムで抽出し、その有機層を分離し、乾燥するまでエバポレートした。シリカゲルプレートでの分取用TLC、続いて、HPLCから、100~126ng/g神経膠腫組織の4-HOOI( $R_f$  0.74)が明らかになった。正常脳組織において同定された薬物はなかった。IC移植したU251細胞を有する(が、処置はしていない)上記5匹のコントロールマウスを、解剖および抽出モデルとして使用した。上記抽出アッセイを妨害し得た化合物も物質も、これらマウスにおいては示されなかった。このことは、4-HOOIが、血液脳関門を横断し得、かつ腫瘍組織によって選択的に蓄積されることを示す。

## 【0109】

(実施例5: 4-HOOI・Lys凍結乾燥物の調製)

L-リジン(非動物由来)を、冷水(2~8)中に溶解し、固体物質全てが溶解する

10

20

30

40

50

まで、攪拌しながら4-HOOIをゆっくりと添加した(1:1比)。上記溶液を、0.22ミクロン滅菌フィルタを通して濾過し、バイアル中に分与し(500mg/バイアル)、-45℃で直ぐに凍結乾燥させた。上記バイアルを、5℃において金属キャップ/ゴム中心で、窒素下で密封した。

#### 【0110】

(実施例6:癌患者における臨床試験)

本実施例は、進行性の癌もしくは再発した癌での処置として、最大耐用量を決定し、あらゆる関連する毒性を評価することを含め、4-HOOIを評価するための方法を記載する。

#### 【0111】

凍結乾燥4-HOOI・Lys(臨床生成物)の製造: 凍結乾燥した滅菌4-HOOI・Lysを、FDA承認のc-GMPガイドラインの下で調製する。上記プロセスは、4-HOOI(20g)を0.9%生理食塩水中に溶解する工程、および22g/L-リジン(Sigma Aldrich, St. Louis, MO)を添加する工程、微生物フィルタを通して濾過する工程、および5℃において窒素下で閉じて、1バイアルあたり500mgの4-HOOI・Lysを含むように、バイアル中で凍結乾燥する工程を包含する。上記生成物を、上記4-HOOI・Lysが、使用直前に各バイアル中でその場で生理食塩水もしくは水中で再溶解し得るように調製した。

#### 【0112】

患者選択: 組織学的に証明された、従来の治療に無反応性であるか、または有効な治療が存在しない固形悪性腫瘍を有する患者は、上記研究の候補であり、的確性の基準を満たすはずである。転移性CNS病変および/もしくは神経膠芽腫を有する患者の登録が奨励される。実験および採血スケジュールは、表11(以下)に概説される。全ての患者は、治験審査委員会が承認したインフォームド・コンセントに署名することが必要とされる。

#### 【0113】

(A.適格性基準)

包含基準: 患者は、上記研究に登録されるには、以下の基準のうちの全てを満たさねばならない: 1)進行性の、切除不能の癌という組織学的証拠; 2)70以上のカルノフスキーパフォーマンスステータス; 3)この研究が本質的に調査であることを承知していることを示す、書面によるインフォームド・コンセント; 4)安定な末梢CBC: WBC 4000/mm<sup>3</sup>および血小板数 100,000/mm<sup>3</sup>; 5)14日以内に大きな手術をしていないこと; 広範囲の放射線療法および/もしくは化学療法を28日以内に受けていないこと; 研究に参加する6週間内にニトロソウレア/マイトマイシンを受けていないこと; 6)安定な肝機能および腎機能(ASTおよびALTが、それぞれ、<2.5×ULNおよびクレアチニン<1.5×ULN)。

#### 【0114】

排除基準: 以下の条件のうちのいずれかが、上記研究における登録から患者を排除する: 1)白血病; 2)活発な制御されない感染; 3)制御されない肺/心血管疾患の何らかの証拠; 4)神経精神障害の履歴; 5)重篤な不安定糖尿病; 6)凝固障害もしくは血栓塞栓病; 7)上記患者が上記研究を完了できない(余命<10週間)か、または上記研究への最善の参加を妨害するかもしくは顕著なリスクを生じる任意の他の医学的状態; 8)以下の産児制限法のうちの1つも使用していない妊娠している可能性のある女性: 経口避妊薬、埋め込み式避妊薬、注射用避妊薬または禁断; 9)コンドームを使用しない妊娠する可能性のある女性と性的関係を有する男性患者; 10)妊娠女性もしくは授乳中の女性。全ての患者もしくは法定代理人は、処置前に、委員会/連邦政府のガイダンスに従って、書面によるインフォームド・コンセントを与えねばならない。

#### 【0115】

(B.研究設計-非盲検試験第I相)

単一用量スケジュールを、マウス毒性データによって裏付ける。本研究において、初期

10

20

30

40

50

用量（用量レベル1）は、40～60 mg/m<sup>2</sup>である。これは、マウス単一IV用量毒性研究からのLD<sub>10</sub>の約1/10である（実施例3）。上記凍結乾燥した4-HOOI・Lysは、50 ml 生理食塩水中で溶解し、1時間かけて注入する。処置を、3週間に1回反復する（ただし、実験値が受容可能である限り）。上記用量上昇/縮小規則は、用量制限毒性（DLT）および「中程度」毒性の定義に基づく。小児は、初期注入のために病因に入院させる。

【0116】

用量制限毒素（DLT）を、National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Version 3.0に従って等級付けする。DLTは、以下のように定義される：血液学的毒性：（a）少なくとも7日間続く白血球，グレードIV（WBC < 1000/mm<sup>3</sup>）；好中球/顆粒球，グレードIV（ANC/AGC < 500/mm<sup>3</sup>）±発熱もしくはグレード3～4の敗血症；（b）少なくとも7日間続くか、もしくはグレード3～4 出血と関連する任意の期間の血小板 10,000～25,000/mm<sup>3</sup>、または任意の期間にわたる血小板 < 10,000/mm<sup>3</sup>；（c）輸液で処置され得なかった場合、ヘモグロビン，グレードIV（< 6.5 g/dl）。非血液学的毒性： グレードIII，（a）適切な制吐レジメンの非存在下での悪心および/もしくは嘔吐を除く；（b）グレードII 脳症とMRIとが相関する；（c）全てのアナフィラキシー反応。全ての他のタイプの毒性は、毛髪喪失を除いて、それらがグレードIII（NCI CTCAE v3.0）に達する場合に用量制限と考えられる。最大耐用量（MTD）は、6名の患者のうちのわずか1名がDLTを発生させた最高用量として定義される。

【0117】

上記第1相臨床試験は、標準的な3+3設計を踏襲する。上記研究を、3 患者のコホート相に分け、次いで、標準的な3-6名の患者コホート相に分ける。初期の相の間に、コホートあたり3名の患者が参加し、各患者についての用量は、記載される最初の用量もしくは以前のレベルの用量+100%である。最初のDLTが生じる場合、上記3-コホート患者数の用量を、最小6名の患者に拡大する。1/3が第1の過程のDLTを経験する場合、最大さらに3名の患者を、同じ用量レベルで開始する。2名以上が第1の過程のDLTを経験する場合、その用量ではさらなる患者を始めない。この研究設計を、表9および表10にまとめる。

【0118】

10

20

30

## 【表 9】

表9. 患者数規則

所定の用量レベルで DLT を有する患者数	コホートあたりの患者数	
初期用量- 3名の患者; 3名のうち0名である場合	次いで、次のより高い用量レベルにおいて3名の患者を参加させる	
3名のうちの1名である場合	次いで、この用量レベルにおいて少なくともさらに 3名の患者を参加させる(合計 6名)	
3名のうち2名以上である場合	DLT: 6名のうち2名以上である場合- 用量上昇を中止する。この用量レベルが最大投与される用量(最高投与用量)*であると宣言する 以前の投与レベルが6名の患者を有した場合、上記研究を完了し、さらなる患者を登録しない。 以前の投与レベルが3名のみの患者を有した場合、以前の(低い)用量レベルの3名の以前の cohorts にさらに3名加える(DLTを見落とすことを除外する)。	10
6名のうち1名以下である場合	次いで、次のより高い用量レベルへと進める 次の(より高い)用量レベルが試験され、2名以上の DLT を有した場合、上記研究を完了し、さらなる患者は登録しない。これは、推奨される用量である。 次の(より高い)用量レベルがまだ試験されていない場合、次の用量レベルへと進めて、さらに3名の患者を次のより高い用量レベルへと登録し、6名の患者を参加させる。	20
6名のうち2名以上である場合	用量上昇を中止する。この用量レベルは、最大投与される用量(最高投与用量)*であると宣言される。 次の用量レベルが6名の患者を有した場合、上記研究を完了し、さらなる患者は登録しない。 以前の投与レベルが3名のみの患者を有した場合、以前の(低い)用量レベルの3名の以前の cohorts にさらに3名加える(DLTを見落とすことを除外する)。次いで、上記研究を完了する。	30

\* 推奨される第2相用量-6名の患者において1名以下のDLTを生じる最大耐用量レベル。- 最大投与される用量未満のレベル。少なくとも6名の患者が、この用量に参加する。

## 【 0 1 1 9 】

## 【表 10】

表10 上昇薬物用量規則

認められる最大毒性	コホートに与えられるべき薬物用量
グレード I 毒性を有する1名以下の患者	次の用量レベル=以前の用量レベル+用量レベル1*の100%
グレード II 毒性を有する1名以上の患者およびグレード III/IV 毒性なし	次の用量レベル= 以前の用量レベル+用量レベル1*の50%
DLT 基準を満たさないグレード III/IV 毒性を有する1名の患者	次の用量レベル= 以前の用量レベル+用量レベル1*の25%  コホートは、6名へと拡大されるべきであるかまたは研究が完了されるべきである。
DLT を有する2名以上の患者	さらなる用量上昇はなし

\*用量レベル1=60mg/m<sup>2</sup>

患者が効力を評価するために適切な臨床試験を受けたとみなされるには、最低2過程が必要とされる。過程は、治療日数+次の処置のための時間までに必要とされる観察として定義される。全ての患者を、毒性および応答について評価する(表11)。処置の4回の過程後に、患者は、彼らが完全な寛解の状態になれば、全ての治療から離れるか、最小の残りの疾患を有するか、または上記プロトコルの開始以来、上記処置に少なくとも部分的に反応した。処置されながら部分的な寛解もしくは完全な寛解を経験している患者は、上記薬物を受け続け得、完全な腫瘍寛解を有するそれらの患者は、合計1年間にわたって、3週間毎に上記薬物を継続し得る。

## 【0120】

## 【表 11】

表11. 追跡評価

試験	処置前	1週間に1回	2サイクル毎	研究から離れての追跡	
				研究から離れて3週間	3ヶ月毎
物理的/バイタルサイン	X	X		X	X
病変の測定(あり得る場合)	X		X	X	X
体重	X	X		X	X
X線/スキャン	X		X	X	X
EKG	X		X	X	X
CBC, 差異, 血小板	X	X		X	X
CMP	X	X		X	X
尿検査	X	X		X	X
PK 研究*					

\*PK研究は、プロトコルにしたがって処置の日および後日に行われる。

個々の用量上昇を可能にする。あるレベルで始めた患者を、そのレベルで少なくとも2過程継続して、蓄積毒性を観察する。毒性がない場合、彼らは、研究全体が次のレベルへと移り次第、次の用量レベルへと移り得る。元の低い用量での第2のサイクルの要件からの除外は、そのときまでに上記研究施設が次のレベルで毒性がないことを示すデータを受け取った場合に許容され、以下のレベル(2レベル高い)へと移った。このことは、3名の以前に処置されなかった患者がより高い用量レベルで処置され、完全に評価可能であり、かつ毒性が示されなかった場合である。用量上昇は、上記研究がDLTを確立した場合

、個体が未だ毒性を経験しなかったとしても、MADを超えては許容されない。

【0121】

個々の用量低下は、毒性の場合には必須である。用量は、以下のように、血液学的毒性以外の毒性に対して調節される：グレード0もしくは1 - 同用量；グレード2 - 所定の用量の30%だけ低下；グレード3 - 所定の用量の50%だけ低下および調査者は通知される；グレード4 - 調査者は診察してもらい、かつ薬物は中止せねばならない。

【0122】

反復過程は、以下の場合に3週間間隔で施される：WBC  $4,000 \text{ mm}^3$ ；血小板  $> 100,000 \text{ mm}^3$ ；化学的パラメーターは、処置前値に戻らねばならない。全ての患者は、毒性について評価される；初期の低用量で何らかが起これば、上昇は再度スケジュールが組み直される。

10

【0123】

患者が、疾患が強まっている、許容できない経験、または生命を脅かす副作用もしくは毒性を示す場合、彼らは、上記研究から外される。毒性および/もしくは許容できない副作用が示されず、応答が示される場合、上記患者は、治療に残り得、彼らが再発するかもしくは毒性になるまで、上昇処置スケジュールが考慮され得る。反復過程は、3週間間隔である。4回の処置過程後に、患者は、彼らが上記処置に応答しなかった場合に、全ての治療から離れる。

【0124】

患者は、以下のうちのいずれかが示される場合に、1回以上の化学療法過程後に、上記研究から外される：1) 疾患が強まっている；2) 定量的に許容できない毒性；3) 生命を脅かす毒性および/もしくは4) プロトコル要件と適合し得ない患者。

20

【0125】

上記研究の間に遭遇した任意の有害事象は、CTCAE v3.0等級付けシステム(0~4)に従って評価される。全ての有害事象の期間および処置は、記録されるべきである。バイタルサイン、体重、血液学、CMP、および尿検査を含む完全な検査は、有害事象が示される場合に行われる。

【0126】

全ての病変は記載され、登録時に、治療の間に2サイクル毎に、および研究の最後に、測定される。4-HOIが測定可能な病変のサイズの退縮を誘導する能力は、モニターされる(完全応答、少なくとも4週間にわたる全ての検出可能な病変の消失；部分的応答、上記指数病変の2本の垂直直径の積の合計の50%低下および少なくとも4週間にわたって新たな病変なし；安定な疾患もしくは変化なし、少なくとも4週間にわたって50%変化；進行性の疾患、病変サイズの $> 25\%$ 増大)。

30

【0127】

全ての患者は、以下を条件として、バイオアベイラビリティ研究のために有効である：1) 彼らがこのような研究を承諾する；2) 彼らが反復する血液サンプリングのために適切な静脈アクセスを有する；および3) 彼らが処置後の複数回の薬物サンプリングに応じられ得る。1名~2名の患者は、各用量レベルにおいて評価される。薬物動態研究については、1.5~2mlの血液(ヘパリンチューブ)を、各サンプルについてに集める。サンプルを直ぐに遠心分離して、血漿を分離し、直ぐに凍結する。ベースラインサンプル(-5分および0時間)を、薬物投与前に集める。次いで、サンプルを、処置の5分後、15分後、30分後、および60分後に集め、次いで、薬物投与の2時間後、4時間後、8時間後、24時間後、36時間後、および48時間後に集める。血液サンプルを、サンプリングの直後に、 $1000 \text{ g}$ で10分間にわたって室温で遠心分離し、血漿を取り出し、アッセイするまで $-70^\circ\text{C}$ で保存する。4-HOIおよび同定された代謝産物についてのバイオアベイラビリティプロフィールパラメーターが決定される(AUC、CL、 $T_{max}$ 、 $V_d$ 、 $T_{1/2}$ 、および $C_{max}$ を含む)。

40

【0128】

本開示の原理が適用され得る多くの考えられる実施形態に鑑みれば、例示される実施形

50

態が、例に過ぎないことが認識されるべきであり、本発明の範囲を限定すると解釈されるべきでない。むしろ、本発明の範囲は、以下の特許請求の範囲によって定義される。従って、本発明者は、本発明者の発明全てが、これら特許請求の範囲の範囲および趣旨内に入るとして特許請求する。

【 図 1 】

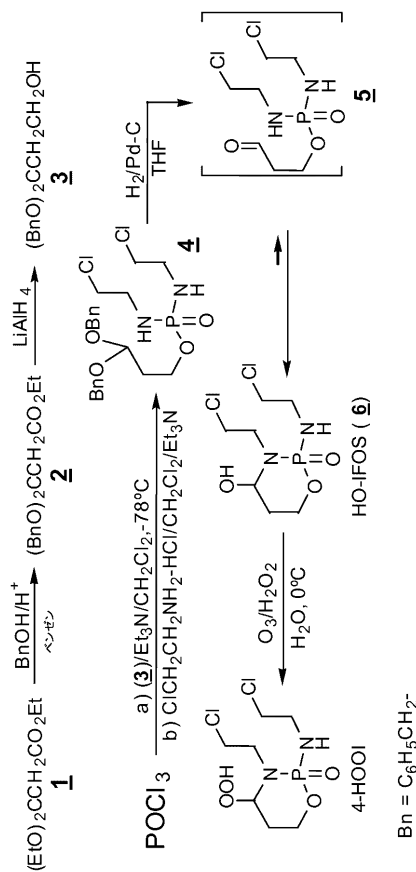


FIG. 1

【 図 2 】

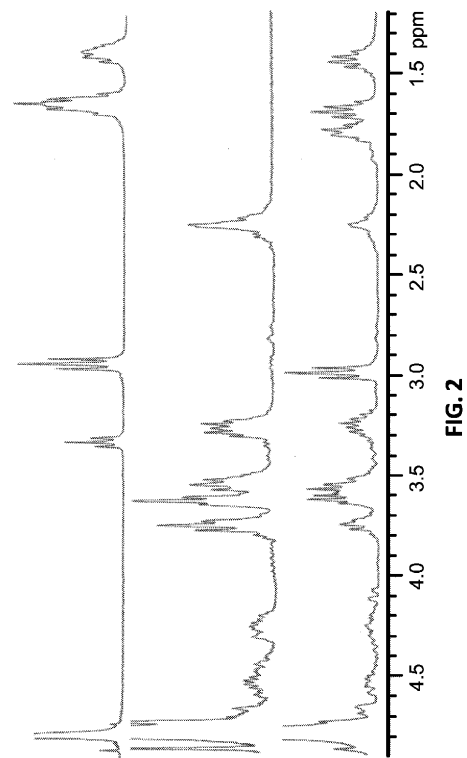


FIG. 2

【 図 3 】

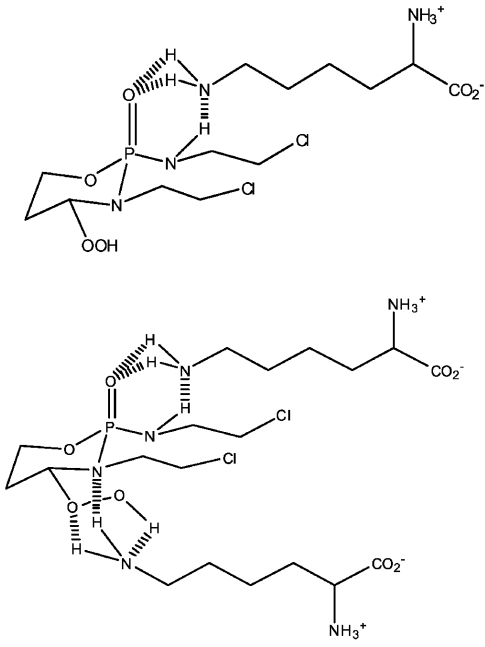


FIG. 3

【 図 4 】

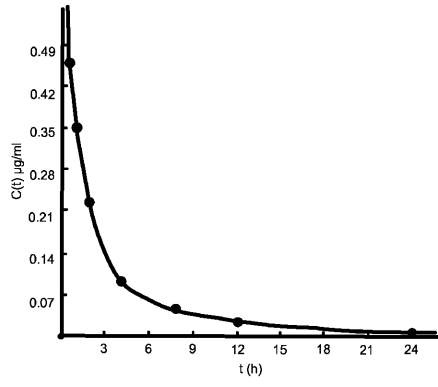


FIG. 4

フロントページの続き

審査官 瀬下 浩一

- (56)参考文献 国際公開第2008/124097(WO,A1)  
特開昭60-222494(JP,A)  
国際公開第2006/000422(WO,A1)  
特開平02-004796(JP,A)  
特開昭48-099187(JP,A)  
特表2008-517949(JP,A)  
KAIJSER,G.P. et al. , Determination of 4-hydroxyifosfamide in biological matrices by high-performance liquid chromatography, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 1997年, 15(6), 773-781  
STYCZYNSKI, JAN, IN VITRO ACTIVITY OF OXAZAPHOSPHORINES IN CHILDHOOD ACUTE LEUKEMIA: PRELIMINARY REPORT, ACTA BIOCHIMICA POLONICA, 2002年, V49 N1, P221-225  
MISIURA,K. et al. , Synthesis and antitumour activity of stereoisomers of 4-hydroperoxy derivatives of ifosfamide and its bromo analogue, Il Farmaco, 2002年, 57(4), 315-319

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07F 9/6584  
A61K 9/08  
A61K 31/664  
A61P 35/00  
A61P 35/02  
C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )