

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6462582号
(P6462582)

(45) 発行日 平成31年1月30日 (2019. 1. 30)

(24) 登録日 平成31年1月11日 (2019. 1. 11)

(51) Int. Cl.

F 1

A 6 1 K 31/136	(2006. 01)	A 6 1 K 31/136
A 6 1 K 31/198	(2006. 01)	A 6 1 K 31/198
A 6 1 K 45/00	(2006. 01)	A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 38/22	(2006. 01)	A 6 1 K 38/22
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 9 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-545886 (P2015-545886)
(86) (22) 出願日	平成25年12月6日 (2013. 12. 6)
(65) 公表番号	特表2016-501884 (P2016-501884A)
(43) 公表日	平成28年1月21日 (2016. 1. 21)
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/073667
(87) 国際公開番号	W02014/089483
(87) 国際公開日	平成26年6月12日 (2014. 6. 12)
審査請求日	平成28年11月22日 (2016. 11. 22)
(31) 優先権主張番号	61/826, 973
(32) 優先日	平成25年5月23日 (2013. 5. 23)
(33) 優先権主張国	米国 (US)
(31) 優先権主張番号	61/734, 933
(32) 優先日	平成24年12月7日 (2012. 12. 7)
(33) 優先権主張国	米国 (US)

(73) 特許権者	504105184
	オンコノバ・セラピューティックス・イン コーポレーテッド
	アメリカ合衆国・ペンシルベニア・189 40・ニュータウン・フェザント・ラン・ 375
(73) 特許権者	306018457
	ザ・トラスティーズ・オブ・コロンビア・ ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・オブ ・ニューヨーク
	アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100 27、ニューヨーク、ウェスト 116番 ストリート 535、ロー メモリアル ライブラリ 412

前置審査

最終頁に続く

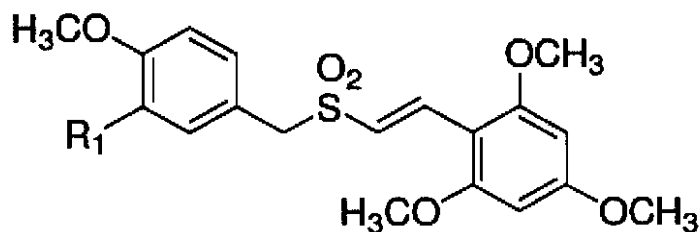
(54) 【発明の名称】 がんの治療のための方法および組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

少なくとも1つの式1

【化 1】



式 1

[式中、R₁は、-NH₂、-NH-CH₂-COOH、-NH-CH(CH₃)-COOH、-NH-C(CH₃)₂-COOH、-NH-CH₂-CH₂-OHおよび-N-(CH₂CH₂OH)₂からなる群から選択される]

の化合物、またはその化合物の医薬的に許容される塩と、ESAとを含む、ESAに対して不応のMDSまたはAMLを治療するための組合せ医薬。

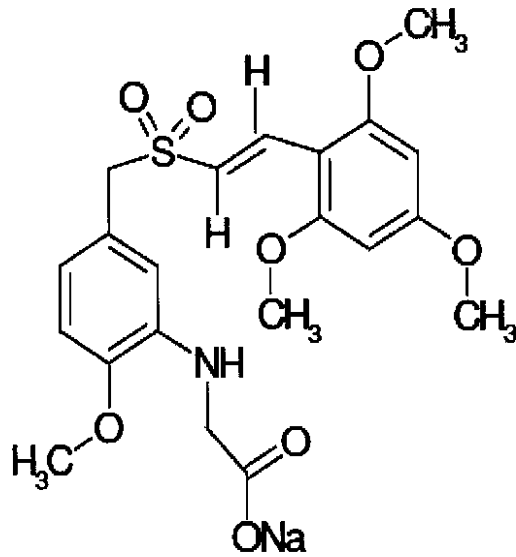
【請求項 2】

前記式1の化合物の投与が、前記ESAの投与の前、投与と同時に、および/または投与の後である、請求項1に記載の組合せ医薬。

【請求項3】

前記式1の化合物が、式1A

【化2】



式 1A

によって示されるリゴサチブ(Rigosertib)である、請求項1に記載の組合せ医薬。

【請求項4】

リゴサチブが、ESAによる治療終了後、1 30週の間投与される、請求項3に記載の組合せ医薬。

【請求項5】

前記式1の化合物が、経口、静脈内、または両方で投与される、請求項3に記載の組合せ医薬。

【請求項6】

第II相試験における低リスクの輸血依存性MDSを治療するための、請求項5に記載の組合せ医薬。

【請求項7】

リゴサチブが、以前にESAとレナリドミドとを用いた治療が不成功であったMDS患者に対し、以下の治療スケジュール：

- i) 2週間、1日2回、560mgの経口リゴサチブを投与し、1週間休薬する；

に従って投与され、

前記治療が、ESAとレナリドミドとのみにより得られた値と比較して、血小板の値の2倍の増加をもたらす、請求項3に記載の組合せ医薬。

【請求項8】

前記式1の化合物が経口投与されるリゴサチブであり、経口投与後の患者におけるリゴサチブの最高血漿中濃度が少なくとも $2 \sim 4 \mu\text{M}$ に到達し、約 10 ± 0.5 時間の血漿中半減期を有するものである、請求項4に記載の組合せ医薬。

【請求項9】

a) 再発性もしくは難治性AML患者に対して、標準的な用量漸増スキームにより、隔週で72時間または120時間のいずれかの間、2400mg/日の固定用量で24時間かけて持続静脈注入によりリゴサチブを投与する；

- b) 空腹状態のMDS患者に対して、3回の逐次投与期間で、単回用量による3回の処置と

して24時間かけてリゴサチブ800mgを静脈内投与し、空腹状態でリゴサチブ560mgを経口投与する；または

c) リゴサチブを、2週間、午前および午後にそれぞれ560mg/280mg投与し、1週間休薬する投与スケジュールで経口投与する、

請求項3に記載の組合せ医薬。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、それぞれの内容全体が参照により本明細書に組み込まれている2012年12月7日出願の米国仮出願第61/734933号および2013年5月23日出願の米国仮出願第61/826973号の優先権を主張するものである。

【0002】

本発明は、がんの治療のための方法および組成物に関する。具体的には、本発明の方法および組成物は、骨髄腫瘍、特に難治性血液がんに関する疾患の治療を対象とする。

【背景技術】

【0003】

かなりの数の腫瘍が、治療薬または放射線治療に対して応答が不十分かまたは応答しないと分類されている。化学療法薬の用量または放射線量を増量することは、治療反応を向上させることができないことに限らず、副作用の出現および治療耐性にも寄与する。現在、がん細胞における薬剤耐性の機序に関して多くのことがわかってきている。新たな標的抗がん治療法の開発にもかかわらず、哺乳類中の細胞毒性化合物に対して細胞を保護する機序が、がんの有効な治療に対する障害として機能し続けることになる。

【0004】

過去数年の間、がん化学療法の設計は加速的に進展したが、抗がん剤に対する耐性の出現を主な理由に、がんに対して100%有効ながん治療法は未だ存在しない。抗がん剤による治療に対する耐性は、患者における個人的な違いや腫瘍における体細胞遺伝学的な違いを含む様々な要因に起因する。往々にして、耐性はがんに本来備わっているが、治療がより一層有効なものとなると、獲得性の耐性もまた一般的になる。広範な抗がん剤に対する耐性獲得の最も一般的な理由としては、細胞から抗がん剤を検出して取り除く1つまたは複数のエネルギー依存性輸送体(energy-dependent transporters)の発現が挙げられる。薬剤誘発性アポトーシスに対する不感性および薬剤無毒化機序の誘発も抗がん剤耐性獲得の基礎をなす数ある理由の内に挙げられる。

【0005】

抗がん剤耐性の機序に関する研究によって、耐性をいかに回避し、がん化学療法を向上させるかについての重要な情報がもたらされるとともに、多くの一般的に使用されている薬剤の薬物動態に関する追加的な知識も提供された。理想的な戦略は、放射線治療や化学療法などの標準的な治療法と相乗的に作用でき、腫瘍細胞において優先的に細胞死を引き起こす抗がん剤を同定することからなると思われる。

【0006】

骨髄悪性疾患は、造血幹細胞または前駆細胞の新生物性形質転換に起因するクローン性障害である。形質転換した造血細胞は、その正常な対応物と同様に、生存および増殖のために造血を調節する間質環境からのシグナルに依然として依存したままである。白血病、骨髄異形成症候群および多発性骨髄腫における間質の異常に関する文献の報告は、間質の障害が腫瘍性疾患の進展に寄与し得る際の3つの主要な機序を明らかにしている。最も単純なケースでは、腫瘍性造血細胞が間質の機能または組成における可逆性変化を誘発し、これにより悪性細胞にとって増強された増殖条件がもたらされる。第2の背景では、悪性クローンに由来する機能的に異常な終末細胞が間質系と一体となって、選択的に腫瘍性細胞を刺激し、正常な血液細胞形成を阻害する。第3の状況では、腫瘍性細胞集団の出現は、通常の血液細胞形成(悪性腫瘍を誘発する微小環境)を調節できないことを特徴とする主要な間質病変の結果である。

10

20

30

40

50

【 0 0 0 7 】

造血腫瘍についてのWHO分類システムは、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、MDS/MPN重複、および好酸球増加を伴うPDGFR/FGFR1-転位骨髄性/リンパ球性腫瘍を含む5つの種類の骨髄性悪性疾患を承認している。MDSおよびMPNは、骨髄悪性疾患の群に属する疾患の2つのグループである。MDSおよびMPNは単独の疾患ではなく、それぞれ、造血および幹細胞疾患の群を包含している。

【 0 0 0 8 】

以前は前白血病として知られていた、骨髄異形成症候群は、血液細胞の骨髄クラスの効果的でない産生(または異形成)を伴う多岐にわたる血液学的な病態の群である。WHOのMDS病型分類は、不応性貧血(RA)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(RARS)、芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)、移行期の芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB-T)、および慢性骨髄単球性白血病(CMML)を含む。MDSの患者は、重度の貧血を発症する 경우가多く、頻繁な輸血を要する。ほとんどの場合、疾患は悪化し、患者は進行性骨髄不全によって引き起こされる血球減少症(低血球数)を発症する。およそ3分の1のMDS患者において、通常は数力月から数年のうちに疾患が急性骨髄性白血病(AML)へと移行する。

【 0 0 0 9 】

造血細胞疾患は、多能性骨髄幹細胞における変異に起因すると考えられているが、これらの疾患の要因である具体的な欠陥は依然としてあまり理解されていない。血液前駆細胞の分化が損なわれ、骨髄細胞におけるアポトーシスによる細胞死のレベルの有意な増加がみられる。異常な細胞のクローン性増殖によって、分化する能力を失った細胞の産生がもたらされる。MDSにおいて、骨髄芽球の全割合が特定のカットオフ値(WHO分類で20%、FAB分類で30%)を上回ると、急性骨髄性白血病(AML)への移行が起こったとされる。MDSのAMLへの進行は、元々は正常な細胞において一連の変異が生じ、それががん細胞へ形質転換するという多段階発がん説の好例である。

【 0 0 1 0 】

白血病性形質転換の認識は歴史的に重要であったが、MDSに起因する罹患率および死亡率のかなりの割合は、AMLへの移行によるものではなく、むしろ、全てのMDS患者にみられる血球減少症によるものである。骨髄異形成症候群は、骨髄中の幹細胞の全ての疾患である。MDSでは、造血は不規則で、有効ではない。造血細胞の数および質は不可逆的に低下し、さらに造血を損なう。貧血は、MDS患者において最も一般的な血球減少症である。これらの血球減少症に起因するMDS患者における2つの最も重篤な合併症は、出血(血小板の欠如による)または感染(白血球の欠如による)である。濃縮赤血球の長期にわたる輸血は、臨床リスクの中でもとりわけ鉄過剰症を引き起こす。

【 0 0 1 1 】

MDSにおけるDNA構造のエピジェネティックな変化の認識は、正常なDNAメチル化が増殖遺伝子の調節において非常に重要であり、DNAメチル化制御の喪失が無制御な細胞増殖および血球減少症をもたらし得ることを示した。最近承認されたDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、造血幹細胞核においてより適切なDNAメチル化プロファイルを作り出すことによって、この機序を有効に利用し、それにより、正常な血球数を回復し、MDSの急性白血病への進行を遅延させる。

【 0 0 1 2 】

毎年、米国内で15,000人から45,000人の患者がMDSと診断されている(Goldbergら、2010年; Rollisonら、2006年)。MDSと診断されたほとんどの患者の年齢は60歳から75歳である。MDS患者の生存は、患者の疾患の重症度に左右され、平均で最初の診断後3~5年である(Maら、2007年)。ほとんどの患者が、血球減少症の合併症(制御不能な出血または感染)に罹るか、または疾患の進行によりAMLに罹る。先行のMDSに起因するAMLの症例では、化学療法に対する反応性が乏しく、予後は不良である。

【 0 0 1 3 】

MDS/MPNが重複する症例も多く存在している。MDS/MPNが重複する疾患の種類は多岐にわたっており、例えば、細胞性成分および骨髄増殖性成分の異形成の兆候(線維症、細胞過

10

20

30

40

50

多もしくは臓器肥大など)を伴う、最初の発現時にまさに重複している病態;時が経つにつれてMPNの特徴を帯びるに至ったMDS;またはそれとは反対に進行性骨髄異形成を発症するMPNなどがある。これらの疾患には、この患者にみられるように、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、非定型(BCR-ABL1陰性)慢性骨髄性白血病、若年性骨髄単球性白血病およびMDS/MPN1が含まれる。一部のMDS/MPN症例では、JAK2変異[暫定的病型である環状鉄芽球を伴う不応性貧血や血小板血症など]を伴う。これらの疾患の増殖性成分は、RAS/MAPKシグナル伝達経路における異常に関連しており、およそ50%がTET2変異と関係している。

【0014】

研究段階の薬物療法は存在するものの、ほとんどの血液がんに関して治療効果のある薬物療法は現在存在しない。造血器がんの現在の治療戦略は以下を含む:

10

【0015】

1)同種異系幹細胞移植。しかしながら、これは、通常、患者の生存期間を短縮することから、低リスクのMDS患者にとっては好適な治療選択肢ではない。この治療は、一般的に、より重度の疾患に罹患しており、処置の過酷さに耐えられる55歳までの患者を対象にしている。骨髄移植は、一部のMDS患者において長期の無病生存期間をもたらしてきたが、このアプローチによる合併症の罹患率および死亡率は依然として高い。多くの患者は、年齢または他の健康上の問題を理由にそのようなアプローチの候補者ではない。骨髄移植は明らかにMDSの治療において役割を果たしているものの、移植に踏み切るという判断は必ずしも容易であるとは限らず、最適なアプローチは明確に定められてはいない(LugerおよびSacks、2002年)。

20

【0016】

2)化学療法。これらの治療は、患者に深刻な反応をもたらし、治療への耐性をきたす。

【0017】

3)赤血球産生促進剤(Erythropoiesis-stimulating agents;ESA): ESAは、身体に、より多くの赤血球を産生するよう促す。ESAは、MDS患者における貧血を管理する際に使用されてきた。しかしながら、最近のデータは、腫瘍学の見地から、ESA使用に関する安全性の懸念を提起している(Bennettら、JAMA、2008年、299、914)。米国食品医薬品局は、無作為化臨床試験が実施されていないこと、および、乳癌または肺癌などの固形腫瘍の患者におけるESAの安全性についての懸念を理由に、MDSのためのESAを承認していない。しかしながら、これらの薬剤がMDSにおけるAMLのリスクを増大させることを明らかにした研究はなく、これらの薬剤は生存を改善する可能性がある。一部の患者については暫定的にESAへの反応を示すが、その後再発することについて臨床上の理由を調査するための研究が現在進行中である。

30

【0018】

4)輸血。貧血はMDS患者に一般的に生じており、最初にMDSと診断された時点で50%超の患者が貧血の症状を呈する。最高で90%のMDS患者が、疾患の進行中に貧血を発症し、80%が疾患の進行を制御するために輸血を必要とする。貧血を治療するための慢性的な赤血球輸注は、一般に、鉄過剰症をもたらし、心臓、肝臓および他の組織を損傷する。重篤な器官損傷が生じ、肝機能不全、心疾患および骨髄抑制という結果になるまで、症状が顕在化しない。慢性的な輸血依存および鉄過剰症は、生存期間の短縮および急性骨髄性白血病(AML)への移行増加の独立した予測因子である。

40

【0019】

5)DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤。メチル化抑制剤(hypomethylating agents)またはジメチル化剤、例えば、アザシチジン(Vidaza(登録商標))、デシタピン(Dacogen(登録商標))および5q31クローン抑制剤レナリドミド(Revlimid(登録商標))は、造血器がん患者の骨髄が正常に機能し、健常でない細胞を殺すのに役立つ。DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤に関係した最も一般的な有害事象は、注射部位反応、消化管系の事象および血液系の事象である。他の副作用としては、下痢、悪心および嘔吐が含まれる。現在、血液がんの治療のためのいくつかの他の新たな薬剤が研究中である。これらには、HDAC阻害剤[フェニル酪酸、バルプロ酸、MS-275、MGCD0103、ヴォリノスタト(vorinostat)];ファル

50

ネシルトランスフェラーゼ阻害剤[トピファルニブ(topifarnib)、ロニファルニブ(lonifarnib)];TNF阻害剤Embrel(登録商標)、ヌクレオシド類似体、レチノイドおよびグルタチオン誘導体が含まれる。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0020】

【特許文献1】米国特許第8063109号

【特許文献2】米国特許第8476320号

【特許文献3】米国特許第6201154号

【特許文献4】米国特許第6359013号

10

【特許文献5】米国特許第6414034号

【特許文献6】米国特許第6486210号

【特許文献7】米国特許第6541475号

【特許文献8】米国特許第6548553号

【特許文献9】米国特許第6576675号

【特許文献10】米国特許第6599932号

【特許文献11】米国特許第6787667号

【特許文献12】米国特許第6833480号

【特許文献13】米国特許第7053123号

【特許文献14】米国特許第7056953号

20

【特許文献15】米国特許第7598232号

【非特許文献】

【0021】

【非特許文献1】Fishmanら、Medicine、第2版、J. B. Lippincott Co.、Philadelphia (1985)

【非特許文献2】P. Greenbergら「International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes」、Blood、1997、89(6) 2079~88

【非特許文献3】C. A. SchifferおよびR. M. Stone、Cancer Medicine編. David W. Kufeら、第6版、B. C. Decker、2003

【非特許文献4】Gumireddyら(Cancer Cell 2005、7、275~286)

30

【非特許文献5】Reddyら(J Med Chem、2008、51、86~100)

【非特許文献6】Reddyら(J Med Chem 2011、54、6254~6276)

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0022】

造血器がんにおける最も重要な目標は、生存期間を延長することに加えて、より高い血液学的反応を実現させ、生活の質を向上させることである。造血器がんは生物学的に複雑な異質性疾患であることから、単一の治療戦略は全ての患者に効果を奏するとは限らない可能性がある。したがって、前述の治療法のいずれも治癒力無く、患者は最終的に時が経つにつれて反応を示さなくなる。この無反応は、平均余命が数カ月以内という不良な予後につながる。したがって、造血器および/または血液のがんの患者であって、その疾患が既存の薬剤に対してもはや反応しない患者を対象とした新たな治療法に対する差し迫った要望が存在する。有効な併用療法を含む新たな治療戦略の開発ががん治療において非常に重要となっている。

40

【0023】

したがって、血液がん患者にとって有効である可能性がある、新たな治療戦略を発見するという長年望まれていた要望が存在する。骨髓異形成症候群および急性骨髓性白血病に対する利用可能な治療法が存在しないこと、ならびに既存の薬剤に関連する毒性および副作用を理由に、これらの疾患の治療において新たな療法、特に、より広範な細胞型にわたって、より大きな効能およびより弱い毒性、ならびに/または活性を有する療法に対する

50

要望が存在する。

【 0 0 2 4 】

本発明は、本明細書で開示され説明されるように、MDSなどの血液がんの症状を治療もしくは改善するため、および/またはがん患者の延長された生存期間のため、化学療法もしくは放射線治療と併用できる治療法および治療用組成物を提供する。

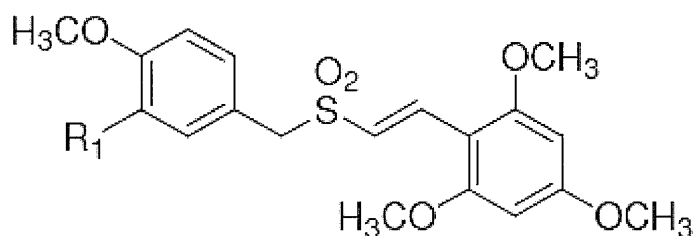
【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 5 】

本明細書で特許請求される発明は、がんの治療のための組成物および方法を提供する。好ましい実施形態において、本発明の方法は、抗がん剤に対して不応のがんの治療法を提供する。本発明の医薬組成物は、少なくとも1つの式1:

【 0 0 2 6 】

【化1】



式 1

【 0 0 2 7 】

[式 中、 R_1 は、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-NH-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-OH$ および $-N-(CH_2CH_2OH)_2$ からなる群から選択される]

の化合物、またはそのような化合物の医薬的に許容される塩、および抗がん剤を含む。

【 0 0 2 8 】

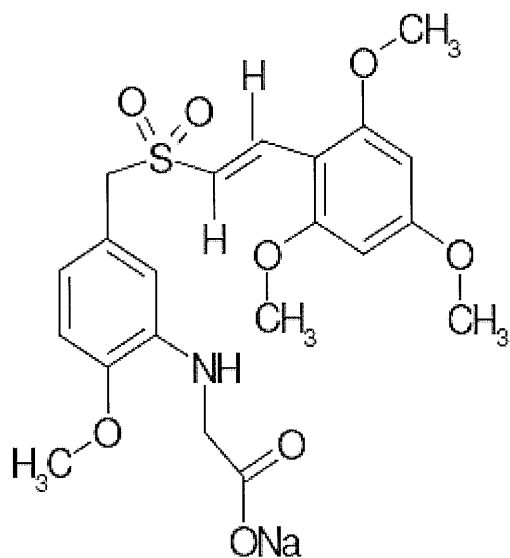
一実施形態によれば、式1の化合物の R_1 基は $-NH-CH_2-COOH$ である。

【 0 0 2 9 】

好ましい実施形態において、式1の化合物は、本明細書で式1A

【 0 0 3 0 】

【化2】



式 1A

【0031】

によって示されるリゴサチブ(Rigosertib)である。

【0032】

一実施形態において、式1の化合物の投与は、抗がん剤の投与の前、投与と同時、および/または投与の後である。

【0033】

がん患者へのリゴサチブの投与は、抗がん剤耐性の作用を排除し、当初の治療が終了した後、場合によっては抗がん剤による治療終了後、約1、9または30週経過した患者に対して投与することができる。列挙した治療終了後の週数は、列挙した数の間の特定の整数値も含む。例えば、治療終了後、約1、9または30週は、2、3、4、5、6、7、8、10、15、20 および25週、ならびにそれらの任意の整数値も含む。

10

【0034】

抗がん剤としては、限定ではなく例示を目的として、とりわけ、細胞傷害性薬剤;アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、モノクローナル抗体を含む化学療法剤;EPO(内因性、組換えおよび/もしくは合成EPO)含有ESA、エポエチンアルファ、プロクリット、エポジェン、エポエチンベータ、ダルベポエチンアルファおよび/もしくはメトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータを含む赤血球産生調節剤(erythropoiesis modulating agents);アザシチジン、デシタピンを含むDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに/またはレナリドミドを含む免疫調節剤が含まれる。

20

【0035】

本発明の化合物は、経口、静脈内、または両方で投与することができる。

【0036】

本発明の好ましい実施形態によれば、式1の化合物はリゴサチブであり、抗がん剤はESAを含む。本発明は、本明細書で開示され説明されるように、驚くべきことに、ESAに対して不応のMDS患者がリゴサチブをESAと併用することで有効に治療されることを示すデータを提供する。別の実施形態において、ESAは、リゴサチブの投与前または投与後に投与することができる。

【0037】

本発明の抗がん剤はさらに、リゴサチブの投与の前、投与と同時、または投与の後に投与することもできる1つまたは複数のDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤を含む。一実施形態において、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤は、アザシチジン、デシタピン、または両方を含み、抗がん剤はさらにリノリドミドを含む。

30

【0038】

がんは、本発明の範囲内で広く定義され、血液がんおよび固形腫瘍の両方を含む。一実施形態において、血液がんはMDS、MPNまたは両方を含む。リゴサチブは、以前にアザシチジンまたはデシタピンを用いた治療が不成功のMDS患者に対し、以下の治療スケジュールに従って投与される:

- i) 隔週で3~5日間、約800mgのリゴサチブ;
- ii) 隔週で3~6日間、約650mg~約1,700mgのリゴサチブ;
- iii) 3週間、毎週2日、約800mg~約1,500mgのリゴサチブ投与後、1週間休薬;または
- iv) 隔週で3日間、約1,800mgのリゴサチブ

40

ここで患者において、未成熟骨髄細胞の約50%の減少がもたらされ、中間-1リスクのMDS患者の生存中央値は約77週、中間-2リスクMDS患者については約37週であった。

【0039】

一実施形態において、リゴサチブは、25mg用量カプセルで製剤化され、MDS患者への経口投与により、少なくとも2~4 μ Mの最高血漿中濃度、約10 \pm 0.5時間の血漿中半減期を示した。

【0040】

別の実施形態において、再発性もしくは難治性AMLまたは移行したMPN患者に対して、標

50

準的な用量漸増スキームにより、隔週で72時間または120時間のいずれかの間、2400mg/日の固定用量で24時間かけて持続静脈注入によりリゴサチブを投与する。

【0041】

さらに別の実施形態において、空腹状態のMDS患者に対して、3回の逐次投与期間で、単回用量による3回の処置として24時間かけてリゴサチブ800mgを静脈内投与し、空腹状態でリゴサチブ560mgを経口投与する。

【0042】

一実施形態によれば、抗がん剤に対して不応の血液がんの1つまたは複数の症状を治療または改善する方法が開示される。前記方法は、芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)、血球減少症、多血球系異形成、赤血球および/もしくは血小板数の減少、ヘモグロビン濃度低下、またはこれらの任意の組み合わせを含む症状を呈するがん患者に対してリゴサチブを投与することを含む。

【0043】

別の実施形態において、抗がん剤は、1つまたは複数のメチル化抑制剤、ESAまたはこれらの任意の組み合わせを含む。

【0044】

さらに別の実施形態において、血液がんはMDSであり、患者は、低リスクから中間-1リスクの輸血依存性患者であって、リゴサチブは、間欠投与スケジュールに従って経口投与され、治療により輸血依存性低リスクMDS患者の約50%において輸血非依存が達成された。

【0045】

一態様によると、本発明は、約62～72%のPEG400、0～5%のPEG4000および0～5%の精製水中に溶解した280mgのON 01910.Naを含むリゴサチブの経口用製剤を提供する。

【0046】

別の態様において、本発明は、930mgのPEG400中に溶解した70mgのON 01910.Naを含むリゴサチブの経口用製剤を提供する。

【0047】

さらに別の態様において、リゴサチブは、2～3週間、午前および午後にそれぞれ560mg/280mgの間欠投与スケジュールで経口投与される。

【0048】

本発明のこれらおよび他の態様、特徴ならびに利点は、以下の開示された実施形態の詳細な説明および添付された特許請求の範囲の検討後に明らかになる。

【図面の簡単な説明】

【0049】

【図1A】ESA、レナリドミドおよびDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤に対して不応のMDS患者における用量漸増試験においてリゴサチブ(ON 01910.Na)の安全性および有効性を調べた。ESAは併用薬として許可された。薬剤用量は、規定の用量漸増スキーム(70mg、140mg、280mg、560mg、および700mg)に基づき漸増させた。3名の患者を対象に、経口用リゴサチブを週毎に単回用量を漸増させて治療を行い、リゴサチブの経口吸収を調べた。3名の患者について血漿中濃度を時間の関数として、それぞれ図1A、図1Bおよび図1Cに示し、それぞれの図は薬力学的に活性な濃度に達したことを示す。図1Aは患者1におけるリゴサチブ(ON 01910.Na)の血漿中濃度を示す。

【図1B】図1Bは患者2におけるリゴサチブ(ON 01910.Na)の血漿中濃度を示す。

【図1C】図1Cは患者3におけるリゴサチブ(ON 01910.Na)の血漿中濃度を示す。

【図2】G2-M期に焦点を当てて細胞周期における経時的変化を観察するため、およびこれらの細胞周期に関する測定値を用いて薬剤の用量依存的漸増を行うために、SCNPを用いたヒトGM-CSF依存性赤芽球TF-1細胞株の細胞内経路に関する臨床的に関連のある各濃度について、ON 01910.Naのin vitroでの作用を評価した。細胞周期に関する測定値を測定するために選択した試薬は、サイクリンB1、p-ヒストンH3(S28)およびp-Cdk1(Y15)を認識する蛍光色素共役抗体、ならびに4'6'-ジアミノ-2-フェニルインドール(DAPI)であった。データによると、ON 01910.Naへの曝露から24時間後、ヒストンH3(S28)のリン酸化反応の増

10

20

30

40

50

加、Cdk-1(Y15)のリン酸化反応の減少、およびサイクリンB1の蓄積が同時にみられたことを示している。ON 01910.Naへの曝露は、G2/M細胞周期移行を乱し、核分裂停止とそれに続くアポトーシスをもたらす。DAPIによって測定されたTF-1細胞DNA含量によって、これが、G2/Mおよびsub-G1の増加(アポトーシスによる細胞死の指標)が同時に観察されたケースであることが実証された。0.37 μ Mの薬剤濃度で細胞周期シグナル伝達分子に対するON 01910.Naの最大の効果が認められ、これより高い濃度ではさらなる変化はみられなかった。これらの効果は48時間後においても観察されたが、より多くの細胞死をもたらした。このアッセイは、ON 01910.Naによる治療前後のMDS患者サンプルにおける薬剤の薬力学的な作用を測定するために使用された。

【図3】3名の患者において、週毎に用量を漸増させて空腹時に単回投与するリゴサチブの経口吸収および忍容性を調べた。3名の患者の全員に70mgの用量を単回経口投与し、薬物動態分析のために血液サンプルを採取した。薬剤に関連するグレード2以上の毒性が出現しない場合、それぞれの患者について単回用量を140mg(第2週)、280mg(第3週)、560mg(第4週)および700mg(第5週)まで週毎に漸増させた。データから、薬物濃度(C_{max})が用量依存的であり、ON 01910.Naの各用量増加に対して直線的に増加したことが示される。

【図4】French American British classification(FAB)により、芽球増加を伴う不応性貧血-1(RAEB-1)またはRAEB-2のいずれかに分類された8名の患者のウォーターフォールプロットである。RAEB-2クラスの患者は、RAEB-1患者よりも骨髄および/または末梢血球芽細胞(peripheral blood blast cells)の割合が多かった。各患者の投与量、ならびにアザシチジンを用いた患者の治療歴もまた提供される。骨髄芽球減少は、FAB分類、投与量およびメチル化抑制剤による前治療を関数とする指標である。2名のRAEB-2患者、20番および05番は、アザシチジンを用いた前治療に関係なく治療への反応を示さなかったようである。8名中6名の患者がリゴサチブへの反応を示し、6名中4名が8~24週にわたる期間、病勢安定(SD)を示した。2名の患者、3番および23番は、治療後、骨髄完全奏効(BM CR)を示した。

【図5】治療期間。各患者において、持続治療の確率%に対する治療期間を調べた。結果は、持続投与に比べて、間欠投与では治療の中断がより少なかったことを示す。持続治療を9名の患者に施し、中央値は24週であった。間欠治療を34名の患者に施し、中央値には達しなかった。試験週間中の期間に対する治療を継続する患者の確率を測定した試験。2つのグループの患者について試験した。一方のグループ[赤線:実線(34名の患者)]は、薬剤の間欠投与を受けた。他方のグループ[青線:破線(9名の患者)]は、薬剤の持続投与を受けた。結果は、持続治療については治療期間の中央値が24週に達し、一方、間欠投与された患者については、最長で50週を記録し、患者の全体の割合は非常に高いままでとどまっております。したがって、間欠投与で治療期間がより長期に及ぶ可能性があったことを示す。

【図6】グレード2以上の泌尿器系副作用の出現。リゴサチブの間欠投与と持続投与とで、グレード2以上の泌尿器系副作用がみられない確率(%)を明らかにする。グレード2以上の泌尿器症状(有害事象)が認められない可能性を薬剤への曝露時間の関数として測定する試験。2つのグループの患者について試験した;一方のグループ[赤線:実線(34名の患者)]は、薬剤の間欠投与を受けた。他方のグループ[青線:破線(9名の患者)]は、薬剤の持続投与を受けた。結果は、持続投与群の患者はより早期に泌尿器症状がみられ、一方、間欠投与群では、一部の患者で治療期間中のかなり後になるまで症状がみられなかったことを示す。

【図7】48週以上の輸血非依存性。2週または3週にリゴサチブ(560mg 1日2回 経口)を患者に投与した。患者は前治療としてレナリドミドおよびESAを投与された。このグラフは、1名の患者、01-01におけるヘモグロビン濃度を時間の関数として示したものである。患者はレナリドミドによる前治療および事前の赤血球(RBC)輸注を受けていた。0日目、患者は、赤血球の産生を促進するために赤血球産生促進剤(ESA)であるエリスロポエチン(EPO)を投与された。患者は、その後、2~3週間にわたり、経口用リゴサチブを560mgの投与量で1日2回(BID)投与された。1~4日目に現れたヘモグロビンの初期の急上昇は、ESAの影響を反映している可能性があり、この期間以降、27週の試験期間全体を通じて測定されたヘ

10

20

30

40

50

ヘモグロビン濃度に安定した上昇がみられ、これは、赤血球成分を生存可能な状態に維持することを助けたりゴサチブの投与に直接関係することから、治療期間中、ヘモグロビンは高い濃度で推移した。

【図8】37週以上の輸血非依存性。2/3週にリゴサチブ(560mg、1日2回、経口)を患者に投与した。患者は前治療としてレナリドミドおよびESAを投与された。リゴサチブは、ヘモグロビン(Hb)の上昇を引き起こし、血小板数を治療前の155/ μ lから1~2週時に365/ μ lにまで倍増させた。本グラフは、1名の患者、01-20におけるヘモグロビン濃度を時間の関数として示したものである。患者はレナリドミドによる前治療および3回の事前の赤血球(RBC)輸注を受けていた。患者に、赤血球の産生を促進するために赤血球産生促進剤(ESA)であるエリスロポエチン(EPO)を投与した。その後患者に、2~3週間にわたり、経口用リゴサチブを560mgの投与量で1日2回(BID)投与した。1~3日目に現れたヘモグロビンの初期の急上昇は、ESAの影響を反映している可能性があり、この期間以降、27週の試験期間全体を通じて測定されたヘモグロビン濃度に安定した上昇がみられ、これは、赤血球成分を生存可能な状態に維持することを助けたりゴサチブの投与に直接関係することから、図に示されるように、ヘモグロビンは高い濃度で推移し、これは血小板の値にも同様の増加が認められたことによって裏付けられる。

【図9】評価可能な患者26名の50%にみられる輸血非依存性。リゴサチブ560mgを1日2回(BID)間欠投与により治療(8週以上治療)した評価可能な26名のうち13名の患者(50%)の輸血非依存性。図は、輸血非依存性の週数を示す。矢印は、輸血による利益が依然として持続していることを示す。x軸は週数を表し、y軸は患者識別番号を表す。ESA、前治療EPO濃度(mU/ml)=14~361に対して不応の患者11名のうち9名、ESAを併用投与された患者11名のうち10名、および評価可能な患者26名のうち11名(46%)が、8週連続で輸血を必要としなかったことに基づき輸血非依存性として特徴付けられた。このグラフは、各患者と、最短で8週、最長で45週程度の輸血非依存性の期間をグラフ化したものである。

【図10】輸血非依存性。560mg(N=12)または700mg(N=4)1日2回の治療を受けたMDS低リスクから中間-1リスクの輸血依存性患者16名、男性11名/女性5名、54~85歳(中央値=72歳)、少なくとも8週間治療を受けた評価可能な患者12名、輸血依存性を、最初の8週間における少なくとも2回のURBCによって定義した。輸血非依存性(TI)を、少なくとも8週連続してRBC輸注が無いことによって定義した。赤血球系奏効(Erythroid Response;ER)を、先の8週間の前治療輸血回数と比べて、少なくとも4回のRBC輸注/8週間の減少によって定義した(Hbの場合のRBC Tx<9.0g/dL)。図10Aは、ヘモグロビン(Hb)の濃度によって示される輸血非依存性を示す。図10Bは、血小板(PLT)の濃度によって示される輸血非依存性を示す。

【図11】輸血非依存性。図11Aは、ヘモグロビン(Hb)の濃度によって示される輸血非依存性を示す。図11Bは、血小板(PLT)の濃度によって示される輸血非依存性を示す。

【図12】輸血非依存性。図12Aは、部分的なER増加を伴う輸血非依存性を示す。図12Bは、血小板増加を伴う輸血非依存性を示す。

【図13】前治療の必要性に対するリゴサチブの投与後のRBC単位の減少(絶対差)の割合を示したウォーターフォールプロット。それぞれの棒は1名の患者を示す。低リスクから中間-1リスク[国際予後判定システム(International Prognostic Scoring System);IPSS]と分類された12名の各MDS患者全員と輸血依存性が示されている。患者らは8週間にわたり経口用リゴサチブによる治療を受けた。それぞれの患者について輸血の必要性の低下がグラフ化されている。前治療の必要性に対する赤血球(RBC)単位の絶対差異が与えられている。結果により、12名の患者のうちグラフの上位区画の3名については、RBC必要性(RBC requirement)に基づき輸血依存性の低下を示していることが明らかになっている。比較的低リスクの輸血依存性MDS患者への経口用リゴサチブの投与により、ベースラインでの輸血の必要性から8週移動平均変動で示されているように、輸血の必要性の低下がもたらされた。

【図14】前治療の必要性に対するリゴサチブの投与後のRBC数の減少の割合を示したウォーターフォールプロット。計16名の患者について、前治療の必要性に対する治療後の赤血球輸注の必要性の割合の低下をグラフ化している。16名中5名の患者については、RBC必

10

20

30

40

50

要性の割合の低下に基づき輸血依存性の低下が示されている。比較的低リスクの輸血依存性MDS患者への経口用リゴサチブの投与により、ベースラインでの輸血の必要性から8週移動平均変動で示されているように、輸血の必要性の低下がもたらされた。

【0050】

[定義]

本明細書で使用される場合、「抗がん剤」は、がんの増殖および/もしくは転移を調節する、がんの1つまたは複数の症状を治療もしくは改善する、がんの二次的合併症の1つまたは複数の症状を治療もしくは改善する、ならびに/または化学療法誘発性貧血(chemotherapy-induced anemia; CIA)などの化学療法誘発性の1つまたは複数の症状を治療もしくは改善する薬剤を含むように広く定義される。

10

【0051】

本明細書で使用される場合、用語「治療する」および「治療」は同義に使用され、疾患の根治、疾患の発症の遅延、および/または疾患の結果としてもしくは化学療法剤によって誘発されることによって出現するかもしくは出現するおそれがある症状の重症度の軽減を指すことを意味している。それらの用語はさらに、現在の症状の改善、追加的な症状の予防、および症状の基礎をなす代謝上の原因の改善もしくは予防を含む。

【0052】

本明細書で使用される場合、「有効量」とは、異常に早い速度で増殖を続ける細胞の成長を阻害し、そのような細胞のアポトーシスを誘発し、異常細胞の割合を低減することで疾患を完全もしくは部分寛解の状態に保ち、疾患の進行を遅延させる、本発明による組成物または各活性剤の量、がん患者の薬剤耐性を覆すために必要な量、または両方を指す。

20

【0053】

本明細書で使用される場合、「医薬組成物」とは、式1の少なくとも1つの化合物、または式1の少なくとも1つの化合物の作用薬、拮抗薬、生物学的に活性なフラグメント、バリアント、類似体、異性体(構造異性体および立体異性体ならびにラセミ体の混合物)、修飾された類似体、および機能性類似体を含む組成物を指す。本発明の医薬組成物は、本明細書で定義される追加の抗がん剤も含み得る。

【0054】

本明細書で使用される場合、「約」とは、示された実際の数値よりも15%低いまたは高い範囲を指す。

30

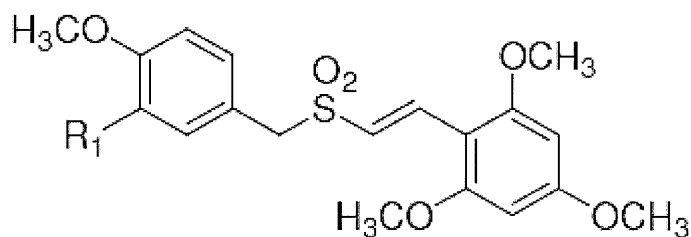
【発明を実施するための形態】

【0055】

本明細書で開示され説明される発明は、がんの治療のための新規の組成物および方法を提供する。本発明の組成物は式1:

【0056】

【化3】



40

式1

【0057】

[式中、 R_1 は、 $-NH_2$ 、 $-NH-CH_2-COOH$ 、 $-NH-CH(CH_3)-COOH$ 、 $-NH-C(CH_3)_2-COOH$ 、 $-NH-CH_2-CH_2-OH$ および $-N-(CH_2CH_2OH)_2$ からなる群から選択される]

による少なくとも1つの化合物、またはそのような化合物の医薬的に許容される塩、およ

50

び抗がん剤を含む。

【0058】

本発明により式1で示される化合物の網羅的なリストは、それぞれの全内容が参照により本明細書に明確に組み込まれる、Stanley BellおよびManoj Maniarに発行された米国特許第8063109号および米国特許第8476320号に開示されている。

【0059】

本発明の医薬組成物はさらに、式1の化合物に化学的に結合した、または別個の化学物質として投与された、1つまたは複数の抗がん剤を追加的に含み得る。

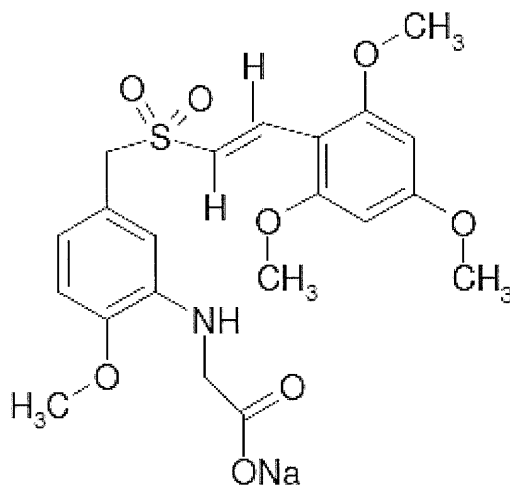
【0060】

本発明の好ましい化合物は、リゴサチブ(式1A)である。

10

【0061】

【化4】



式 1A

20

【0062】

本発明の一実施形態によれば、本発明の化合物は、薬物耐性がん患者に対して、当該がん患者が耐性を獲得している特定の抗がん剤の投与の前、投与と同時に、および/または投与の後に、投与することができる。

30

【0063】

抗がん剤の例は、とりわけ、細胞傷害性薬剤、化学療法剤(とりわけ、アルキル化剤、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、アルカロイド、トポイソメラーゼ阻害剤、モノクローナル抗体を含む)、EPO(内因性、組換えおよび/もしくは合成EPO)、エポエチンアルファ、プロクリット、エポジェン、エポエチンベータ、ダルベポエチンアルファおよび/もしくはメトキシポリエチレングリコール-エポエチンベータを含むESAを含む赤血球産生調節剤;DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤(アザシチジン、デシタビン、5-フルオロ-2'-デオキシシチジン、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン、ゼブラリン、ファザラビン、ヒドラリジン、プロカイン、プロカインアミド、没食子酸エピガロカテキン、サマプリンA(psammaplin A)、もしくは(S)-2-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-3-(1H-インドール-3-イル)-プロピオン酸、またはこれらの医薬的に許容される塩を含む)、レナリドミドなどの免疫調節剤を含む。

40

【0064】

患者のがんがある特定の治療法に対して不応であることは、2つの一般的な要因のうちの1つに起因する可能性がある:宿主の要因およびがん細胞における特定の遺伝的またはエピジェネティックな変化である。宿主の要因としては、薬剤の吸収不良または急速な代謝もしくは排泄の結果として、血清中濃度が低いこと;特に高齢の患者において、薬剤の作用に対する忍容性が低いために、用量を最適レベル未満に抑える必要が生じること;巨大

50

な腫瘍、または高分子量の生物学的薬剤、およびモノクローナル抗体や免疫毒素など組織浸透性の低さによって起こる可能性がある、腫瘍部位への薬物送達不能が挙げられる。加えて、宿主 - 腫瘍環境における様々な変化が、がん治療への腫瘍の反応に影響を及ぼす可能性があり、そのような作用としては、とりわけ、正常細胞による薬剤の局所的な代謝、腫瘍内での薬剤の通過時間に影響を及ぼし得る腫瘍への血液供給の異常な(abnormal)、および/または通常と異なる(unusual)特徴が含まれる。

【0065】

本発明の医薬組成物および特許請求された治療レジメンは、抗がん剤または抗がん治療法への忍容性または耐容性を増大させることによってがん治療の上述の障害のうちの1つまたは複数を克服するのに有効である。したがって、本発明の方法は、がん患者の薬剤耐性に対抗し、打破するための有効ながん治療の追加的なツールを提供する。

10

【0066】

多剤耐性は、それによって多くのがんが化学療法剤に対する耐性を獲得するという主要なメカニズムであるが、化学療法の多くの形態が無効となる主な要因である。それは、様々な血液がんおよび固形腫瘍の患者に影響を及ぼす。腫瘍は通常、悪性の細胞が混在した集団からなるが、それらの一部は薬剤感受性であり、他のものについては薬剤抵抗性である。化学療法は薬剤感受性の細胞を破壊することができるが、より高い割合の薬剤抵抗性の細胞を後に残す。腫瘍が再び成長し始める際、残存する腫瘍細胞はもはや薬剤抵抗性であることから、化学療法がうまくいかない場合がある。

【0067】

20

治療に対する抵抗性は、細胞内部から能動的に化学療法剤を追い出す、腫瘍細胞膜にある少なくとも2つの分子レベルの「ポンプ」の存在と関連している。これにより、腫瘍細胞は、核もしくは細胞質内の薬剤または分子プロセスによる毒性作用を回避することができる。がん化学療法剤と細胞膜との相互作用は、P-糖タンパク質、およびいわゆる多剤耐性関連タンパク質(MRP)である。それらの機能および重要性から、それらは、いくつかの抗がん剤の取り組みの標的となっている。

【0068】

一実施形態によれば、本発明の組成物および方法は、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤、ESAまたはそれらの組み合わせに対する耐性を克服する。

【0069】

30

本発明の組成物および方法は、特に外因性エリスロポエチン(EPO)に対する耐性を獲得した患者において、がんおよびがんに関連した貧血の治療に有用である。外因性EPOに対する耐性は、死亡のリスクの上昇と関連している。がん患者における貧血は、多くの異なる作用および経路の機序を通じて発生し、がん細胞の生物学的活性のある生成物の結果として、またはがんの治療の結果として、体内のがん細胞による直接的な作用であり得る。貧血と血液がんの進行との間にも関連がある。貧血の主な原因は、エリスロポエチン(EPO)の不十分な産生、鉄欠乏、および内因性EPO耐性を伴う慢性疾患である。EPOを投与される患者のうち最高で10%が、治療への低反応性を有し、多量の用量の薬剤を必要とする。炎症性サイトカインは、赤血球系前駆細胞に対して抑制的な効果を及ぼすことによって、および鉄代謝を妨害することによって、EPOの作用を弱める。

40

【0070】

本発明の化合物は、G2-M期の腫瘍細胞を特異的に抑える能力を有する非-ATP競合マルチキナーゼ阻害剤活性を有し、ボロ様キナーゼおよびPI-3キナーゼ経路を阻害する。本発明の化合物はまた、サイクリン-D1およびAktのリン酸化を弱める能力も有する。本発明の一実施形態によれば、本発明の医薬組成物および方法の生物学的活性は、増殖性の細胞および組織におけるアポトーシスの誘発を含む。

【0071】

本発明の治療法で治療することができる悪性および転移性の病態(conditions)は、以下に限定されないが、本明細書に記載されるか、およびその他の場合では当分野において知られている全てのがんを含む、血液がんおよび固形腫瘍を含む(そのような疾患に関す

50

る概説については、Fishmanら、Medicine、第2版、J. B. Lippincott Co.、Philadelphia (1985)を参照)。

【0072】

血液学的悪性疾患は、血液、骨髓、リンパ節に影響を及ぼすがんの類型である。これら3つの系統が免疫系を通じて密接に結びついていることから、これら3つの系統のうち1つに影響を及ぼす疾患は往々にして他の2つの系統にも影響を及ぼすことになる。例えば、リンパ腫はリンパ節の疾患であるが、骨髓に広がる場合が多く、血液に影響を及ぼし、時としてパラプロテインを産生する。

【0073】

血液がんは通常、2つの主な血球系統:骨髓性およびリンパ系細胞株のいずれかに由来する。骨髓性細胞株は通常、顆粒球、赤血球、血小板、マクロファージ、およびマスト細胞を産生し;リンパ系細胞株はB,T,NKおよびプラズマ細胞を産生する。リンパ腫、リンパ性白血病および骨髓腫はリンパ系株由来であり、一方、急性および慢性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群および骨髓増殖性症候群は、骨髓系由来である。血液学的疾患の例は、以下に限定されないが、とりわけ、白血病、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髓性白血病(AML)、MDS(骨髓異形成症候群)、MPN(骨髓増殖性腫瘍)、MDS/MPN重複、および好酸球増加を伴うPDGFR/FGFR1-再構成骨髓性/リンパ系腫瘍、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、急性単球性白血病(AMOL)、リンパ腫、ホジキンリンパ腫(4つの全てのサブタイプ)、および非ホジキンリンパ腫を含む。

【0074】

固形腫瘍の例は、とりわけ、前立腺、肺、乳房、卵巣、胃、脾臓、喉頭、食道、精巣、肝臓、耳下腺、胆管、結腸、直腸、子宮頸、子宮、子宮内膜、腎臓、膀胱の癌、甲状腺癌;原発性腫瘍および転移、黒色腫;神経膠芽腫、カポジ肉腫;平滑筋肉腫、非小細胞肺癌、および結腸直腸癌を含む。

【0075】

本発明の医薬組成物および方法は、特に、造血幹細胞に関係する疾患の症状を治療および/または改善するのに効果的である。血液の細胞要素は、多能性造血幹細胞から作り出される。幹細胞は、広範な再生性および分化能を有しており、リンパ系および骨髓性前駆体を生成し、それらは、その後、リンパ球、好中球、好酸球、好塩基球、赤血球および血小板を産生する。骨髓異形成症候群においては、分化プロセスにおける調節障害が生じるようである。骨髓異形成症候群における死亡は、出血、再発性感染、および白血病への移行に関係している。治療を受けないと、骨髓異形成症候群は、急性骨髓性白血病への移行を伴うか伴わないかを問わず、速やかに致死性の疾患となり得る。骨髓異形成症候群の成人の推定で20~40%が白血病を発症し、骨髓異形成症候群患者の30~40%が感染、出血または両方を患う。

【0076】

予後判定システムである国際予後判定システム(International Prognostic Scoring System;IPSS)は、骨髓異形成症候群の患者のために開発された。IPSSは、それぞれが予後システムを作成した、リスクに基づく7つの大規模な試験から得られた細胞遺伝学的、形態学的、および臨床的データに基づく、合意的な予後判定システムである。P. Greenbergら「International Scoring System for Evaluating Prognosis in Myelodysplastic Syndromes」、Blood、1997、89(6) 2079~88。先のリスクに基づく分類法に比べて、IPSSは、MDSの予後を評価するための改善された方法を提供する。単変量解析に基づき、急性骨髓性白血病への進展についての疾患の転帰に影響を及ぼす主な変量が、細胞遺伝学的異常、骨髓芽球の割合、および血球減少の数であることが見出された。生存期間に関わる要因としては、上記の変量に加え、年齢および性別が含まれる。

【0077】

転帰の細胞遺伝学的なサブグループを、以下のように分類した:「良好な」転帰は、正常、Y単独、del(5q)単独、del(20q)単独であった;「不良な」転帰は、複雑(すなわちデルタ.3異常)または7番染色体異常;「中間の」転帰は、その他の異常であった。

【0078】

多変量解析により、これらの細胞遺伝学的なサブグループを骨髄芽球の割合と血球減少の数と組み合わせて、予後モデルを作成した。これらの変量をその検出力で重み付けし、患者を、急性骨髄性白血病への25%進展リスクについて他と示差的なサブグループ:低、9.4年;中間-1(INT-1)、3.3年;中間-2(INT-2)、1.1年;および高、0.2年に区分した。これらの同じ特徴を用いて、さらに患者を、類似の生存期間中央値で他と示差的なリスク群、すなわち:低、5.7年;中間-1(INT-1)、3.5年;中間-2(INT-2)、1.2年;および高、0.4年に区分した。

【0079】

急性骨髄性白血病は、成人に発症する急性白血病のうち最も一般的な転化型であり、20歳を超える個人で急性白血病と診断された症例のおよそ80~85%を占める。骨髄性造血細胞の急性白血病性疾患の様々な呼称としては、急性骨髄性白血病(acute myelogenous leukemia)、急性骨髄性白血病(acute myelocytic leukemia)、急性骨髄性白血病(acute myeloid leukemia)、急性骨髄芽球性白血病(acute myeloblastic leukemia)、急性顆粒球性白血病(acute granulocytic leukemia)、および急性非リンパ性白血病(acute nonlymphocytic leukemia)などが挙げられる。レディナント(reddynant)芽細胞の骨髄性の特徴は、特徴的な形態学および免疫学的な知見の検出により決定され得る。本疾患の臨床的側面は、その全体の開示が参照により明細書に組み込まれているC. A. SchifferおよびR. M. Stone、Cancer Medicine編、David W. Kufeら、第6版、B. C. Decker、2003によって概説されている。

【0080】

本発明の医薬組成物は、がん細胞に対する選択的な化学療法活性を示したスチリルベンジルスルホンの特定の化合物を含む。ほとんどの抗がん剤が細胞分裂機構を乱すことによりがん細胞を破壊するが、それは正常な細胞にとっても有害となり、それゆえ、重篤な副作用を誘発する。キナーゼ阻害剤の設計、合成および生物学的活性に関するReddyらによって行われた広範な研究(例えば、米国特許第6201154号、米国特許第6359013号、米国特許第6414034号、米国特許第6486210号、米国特許第6541475号、米国特許第6548553号、米国特許第6576675号、米国特許第6599932号、米国特許第6787667号、米国特許第6833480号、米国特許第7053123号、米国特許第7056953号および米国特許第7598232号を参照)により、マルチキナーゼ阻害剤としてのスチリルベンジルスルホンの化合物の同定がもたらされた。前述の特許のそれぞれの内容は参照により本明細書に特に組み込まれる。

【0081】

長年にわたって開発されてきたほとんどのキナーゼ阻害剤が、ATPの分子をその結合部位から置き換えることによって作用する。ATP結合部位の変異により、ATP結合部位への阻害剤の結合が妨げられ、その結果、治療を受けている対象が薬剤への耐性を獲得していくにつれて、キナーゼ阻害剤は次第に作用を発揮しなくなる。細胞分裂にとって非常に重要な経路は、Polo様キナーゼ、すなわちPlk1を含むものである。Plk1は、分裂の段階の細胞に作用し、したがって、G₀休止期にある体内の大部分の細胞はPlk-1を含まない。対照的に、ほとんどのがん細胞は、高レベルのPlk-1を発現する。がん細胞においてPlk-1機能が阻害されると、染色体が乱されて、中心体が異常となり、細胞は正常に分裂する能力を失い、アポトーシスが生じる。

【0082】

リゴサチブは、がん細胞の成長および生存に関与する非常に重要な経路を阻害するように設計された抗がん剤としての使用を目的とした低分子である。本薬剤は、G2-M期の腫瘍細胞を特異的に抑える非-ATP競合マルチキナーゼ阻害剤であり、サイクリン-D1およびAktのリン酸化の減少を伴いながらpolo様キナーゼおよびPI-3キナーゼ経路を阻害する。リゴサチブの二重の分子の作用機序(PI-3キナーゼおよびPLK分裂経路を標的とする)は、細胞分裂の際に複数の中心体の発生を誘導させ、その結果、多極紡錘体および染色体の損傷(chromosomal catastrophe)につながる分裂機構の全体的な乱れ、ならびにERK/MAPK(成長)およびAKT(生存)経路の変調をもたらし、がん細胞における細胞死(アポトーシス)を促す

。

【0083】

腫瘍細胞の生存および分裂の経路における二重の作用により、リゴサチブは、血液悪性疾患および固形腫瘍を含む様々ながんのタイプに潜在的な有用性がある。進行中の臨床試験は、MDS:第III相および第II相試験、AMLおよびCLLを含む他の血液悪性疾患:第I相試験、転移性膵臓癌における無作為化第II相試験および卵巣癌における第II相試験を含む固形腫瘍におけるリゴサチブの活性を評価している。

【0084】

一般に、組成物は、経皮、腹腔内、頭蓋内、脳室内、大脳内、腔内、子宮内、経口、直腸、眼(硝子体内もしくは前眼房内を含む)、鼻、局所(頬および舌下を含む)、非経口(皮下、腹腔内、筋肉内、静脈内、皮内、頭蓋内、気管内および硬膜外)投与によって投与してもよい。

【0085】

経口用製剤は、製薬グレードのマニトール、ラクトース、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、サッカリンナトリウム、セルロース、炭酸マグネシウムなどの標準的な担体を含み得る。そのような組成物は、患者への適切な投与形態を提供するために、好適な量の担体とともに、治療上有効な量の化合物を好ましくは精製された形態で含有する。製剤は、投与方法に相応しいものでなければならない。

【0086】

好ましい実施形態において、本発明の組成物は、ヒトへの静脈内投与のために適合された医薬組成物として、通常の手順に従って製剤化される。典型的には、静脈内投与用の組成物は滅菌した等張性緩衝水溶液である。必要な場合、組成物は、可溶化剤、および注射部位の痛みを和らげるためのリグノカインなどの局所麻酔剤も含んでもよい。一般に、各成分は、例えば、活性剤の含量を表示したアンプルもしくは小袋などの密閉した容器内の凍結乾燥された乾燥粉末または無水濃縮物として単位剤形において別個にあるいは混合合わされて与えられる。本発明の組成物が注入によって投与される場合、滅菌した製薬グレードの水または食塩水を含む点滴ボトルを用いて投与され得る。本発明の組成物が注射によって投与される場合、投与前に各成分が混合され得るよう、注射用の滅菌水または食塩水のアンプルが提供され得る。

【0087】

加えて、本発明の化合物および組成物は、化合物の徐放を可能にする生物分解性ポリマーであって、例えば、腫瘍部位などの薬剤送達が望まれる場所の近くに挿入されるか、または、組成物が全身に徐々に放出されるように挿入されるポリマー内に取り入れられてもよい。例えば、直接転移性腫瘍へまたはその腫瘍に至る血管へ等、対象とする部位に対するカニューレを介した高濃度の腫瘍マーカーの組成物の制御された送達を提供するために、浸透圧ミニポンプを使用してもよい。

【0088】

本発明の医薬組成物は、例えば、密封されたアンプルおよびバイアルなど、1回服用量または複数回服用量の容器で与えられ、使用直前に例えば注射用水などの滅菌された液体担体の添加を要するのみで、それまでは凍結乾燥条件で保管してよい。即時調合注射溶液および懸濁液は、前述した種類の滅菌した粉末、顆粒および錠から調製されてもよい。

【0089】

本発明の医薬組成物は、好都合なことには単位剤形で与えられてもよく、従来の製薬技術により調製されてもよい。そのような技術としては、活性成分と、薬学的担体または賦形剤とを混合する工程が含まれる。一般に、製剤は、活性成分と、液体担体もしくは微粉状固体担体またはその両方とを均一かつ密接に混合することにより調製し、その後、必要であれば、製品を成形する。

【0090】

好ましい実施形態において、リゴサチブ(ON 01019.Na)を進行中の、および完了した第I相、第II相および第III相臨床試験に使用し、事前に重度の治療を受けた進行がんの患者6

10

20

30

40

50

80名超についてデータを得たところ、リゴサチブについて望ましい安全性プロファイルが示された。リゴサチブ治療では、グレード3および4の毒性(一般的に標準的な化学療法および他のキナーゼ阻害剤に関係がある)の出現頻度が低いことが確認されている。

【0091】

リゴサチブは、経口または静脈注入のどちらで投与してもよく、いったん血流内を循環すると、全身に分布し、細胞膜を通過して細胞核へと入り、そこで標的と結合する。リゴサチブは、PLK1経路を阻害し、細胞周期および細胞分裂におけるPLK1の役割を妨げて、これにより、がん細胞における細胞周期停止およびプログラム細胞死をもたらす。このがん細胞についての特異性により、薬剤の有効性は向上し、薬剤関連毒性は最小化される。参照により本明細書に組み込まれるGumireddyら(Cancer Cell 2005、7、275~286)は、ナトリウム(E)-2-{2-メトキシ-5-[(2',4',6'-トリメトキシスチリルスルホニル)メチル]フェニルアミノ}アセテート、ON 01910.Na、(リゴサチブ)を、効力のある抗がん剤およびPLK1経路の非-ATP競合低分子阻害剤として同定した。

【0092】

Reddyら(J Med Chem、2008、51、86~100およびJ Med Chem 2011、54、6254~6276;および米国特許第7598232号)によるさらなる評価の結果として、いくつかの強力な(potent)マルチキナーゼ阻害剤が同定された。ON 01910.Na(リゴサチブ)は、正常な細胞に対して非毒性であるが、がん細胞および骨髄芽球において選択的にアポトーシスへと導く細胞分裂停止を誘導する。リゴサチブおよびReddyのチームが開発した他の多くのキナーゼ阻害剤について特有なことは、それらがATP結合部位に関与しない方法でキナーゼ活性を阻害することであり、それゆえ、薬剤耐性が問題とならなかった。事実、リゴサチブへの耐性は、同阻害薬の存在下で細胞が成長した数年の間に検出されなかった。

【0093】

リゴサチブの静注用製剤の生物学的活性は、メチル化抑制剤による前治療で効果がみられなかったMDS患者において示されてきた[米国血液学会年次総会(American Society of Hematology Annual Meeting)、サンディエゴ、カリフォルニア州、2011年12月]。本明細書に記載のリゴサチブの新規の経口用製剤は、空腹状態の下でのバイオアベイラビリティが優れており、静注用製剤よりも相当の優位を示す。

【0094】

進行期の固形腫瘍ならびにMDSおよび急性白血病を対象とした以前の臨床試験は、良好な毒性プロファイルを報告し、リゴサチブについての臨床活性に関する初期のエビデンスを示した。

【0095】

リゴサチブを使用した大規模な第I相、第II相および第III相試験は、米国内外の主要な施設において、固形腫瘍ならびにMDSおよびAMLを含む血液がんの患者600名超を対象にすでに実施されたかあるいは現在実施されている。MDSおよびAMLは、特に薬剤耐性疾患の患者にとって利用可能な治療選択肢が限られており、管理することが難しいものとして広く認識されている血液疾患である。

【0096】

リゴサチブは、本薬剤の最適な用量および抗白血病有効性を明らかにするよう設計された第I相および第II相臨床試験において治療を受けたMDSおよびAML患者において、安全であり、活性を示した。これらの試験は、リゴサチブの安全性および活性の包括的な評価の一部である。今日まで、70名を超えるMDSまたはAML患者が第I相および第II相試験において治療を受けた。これらの試験は、米国食品医薬品局(FDA)からの特別プロトコル査定(Special Protocol Assessment;SPA)に基づき、メチル化抑制剤による前治療で効果がみられなかった比較的高リスクのMDS患者を対象とした現在進行中の多施設第III相ピボタル試験に至っている。

【0097】

一実施形態によれば、リゴサチブは、MDS患者に静脈注入で与えられた。一試験において、患者は、隔週で3~5日間800mgのリゴサチブを投与された。別の実施形態によれば、

10

20

30

40

50

患者は、隔週で3～6日間650～1,700mgのリゴサチブを投与された。さらに別の実施形態によれば、患者は当初、3週間にわたり毎週2日間800mg～1,500mgのリゴサチブで治療され、その後1週間休薬した。これらの試験における治療スケジュールは、後に、隔週で3日間1,800mgのリゴサチブに変更された。全体として、患者は、未成熟骨髄細胞(芽球)数の少なくとも50%の減少、または安定化を示した。

【0098】

本明細書において、このような特定の範囲が列挙される場合、列挙された範囲は、列挙された範囲内の全ての具体的な整数値も含むことが意図されている。例えば、約650mg～1,700mgの範囲のリゴサチブ、または約800mg～1,500mgのリゴサチブは、600mg、750mg、850mg、900mg、950mg、1000mg、1100mg、1200mg、1300mg、1400mg、1600mg、および1800mg

10

【0099】

別の実施形態において、リゴサチブの有効性は、以前にVidaza(アザシチジン)またはDacogen(デシタピン)による治療で効果がみられなかった比較的高リスクのMDS患者において示された。以前の治療が有効ではなかったことは、リゴサチブへの反応性にマイナスの影響を及ぼさなかったことが分かった。これらの患者には、未成熟骨髄細胞数の少なくとも50%の減少、または安定化がみられ、生存期間中央値は約36週であった。

【0100】

本発明はまた、本発明の医薬組成物の成分のうち1つまたは複数を充填した1つまたは複数の容器を備える薬学的パックまたはキットを提供する。任意選択で、医薬品または生物学的製品の製造、使用または販売を規制する政府機関が定めた形式の通知が、このような容器に付属していてもよく、この通知はヒトへの投与に対する製造、使用または販売に関する政府機関による承認を表す。

20

【0101】

本発明はさらに以下の実施例によって説明されるが、これらの実施例はいかなるかたちであっても本発明の範囲に制約を設けるように解釈されないものとする。対照的に、本明細書の説明を読んだ後、本発明の趣旨および/または添付の特許請求の範囲の範囲から逸脱することなく、様々な他の実施形態、変更形態、およびそれらの等価物を特許請求し、当業者であればそれらを提案することが可能であることが明白に理解される。

【実施例】

30

【0102】

(実施例1)

280mg経口用ON 01910.Na(リゴサチブ)ソフトゼラチンカプセルの調製

リゴサチブのソフトゼラチンカプセルは、粘性の透明溶液を含有するON 01910.Naの黄色の長円形の不透明なカプセルからなっていた。これらのカプセルは追加的に、ゼラチン、NF;グリセリン、USP;ソルビトールソルビタン溶液、NF; Opatint White(G-18000); FD&Cイエロー6号粉末;D&Cイエロー10号;および精製水、USPを含有していた。リゴサチブカプセルを、以下のように280mgの濃度で製造した。280mgのON 01910.Na含有の質量1000mgの280mgの濃度の各カプセルを、673.4mgのポリエチレングリコール400、NF(Dow Chemical社); 20mgのポリエチレングリコール4000、NF(Dow Chemical社)および26.6mgの精製水、USP

40

【0103】

280mgの医薬品の製造方法は、窒素ブランケット下、ステンレス鋼容器内でON 01910.NaをPEG400に加えることを含む。生成物は、賦形剤と薬剤が完全に分散するまで15～20で均一にした。生成物を室温で9～12時間保ち、その後、溶解していない粒子がないかを目視で検査した。溶解していない粒子が存在する場合、容器の中身を30～60分間、氷浴中または冷却機中で均一にした。その後、容器の中身を#40メッシュハンドスクリーンに通し、その後、ふるい分けを行った全ての原材料を回収した。その生成物を少なくとも1時間、気泡が確認されなくなるまで真空脱気した。その後、生成物をカプセルに入れ、乾燥し、目視検査で漏出物、成形不良品(odds)、充填不良品(under fills)および粘着物を取

50

り除いた。

【 0 1 0 4 】

(実施例2)

70mg経口用ON 01910.Na(リゴサチブ)ソフトゼラチンカプセルの調製

リゴサチブの透明溶液を含有する澄んだ透明の長円形ソフトゼラチンカプセルを実施例1のように70mgの濃度で製造した。70mgのON 01910.Na含有の70mgの濃度の質量1000mgの各カプセルを、930mgのポリエチレングリコール400, NF, (Dow Chemical社)に溶解した。70mgの医薬品の製造方法は、窒素ブランケット下、ステンレス鋼容器内でON 01910.Naの塊(bulk)をPEG400に加えることを含む。生成物は、ON 01910.Naが完全に溶解するまで15 ~ 20 で均一にした。その混合物を、薬剤の全てが溶解した後、確実に均一な溶液とするためにさらに30 ~ 60分間均一にした。その生成物をその後5ミクロンのMeissnerフィルターにろ過し、ろ過した全ての原材料を回収した。その生成物を少なくとも1時間、気泡が確認されなくなるまで真空脱気した。生成物をカプセルに入れ、乾燥し、目視検査で漏出物、成形不良品(odds)、充填不良品(under fills)および粘着物を取り除いた。

【 0 1 0 5 】

(実施例3)

リゴサチブの経口バイオアベイラビリティ

空腹時および食後の状態のMDS患者を対象に、実施例1の新規の経口用ON 01910.Na(リゴサチブ)ソフトゼラチンカプセル製剤の経口バイオアベイラビリティを評価する第I相試験を行った。これは、速放性ソフトゼラチンカプセル製剤のバイオアベイラビリティに対する食物の影響を調べるための単回用量による3回の処置での、3期間での逐次投与設計であった。12名の患者を対象に、以下の投与群を試験した:用量800mgを24時間かけて静注、ならびに空腹時および食後の状態において用量560mg(280mgカプセル×2)を経口投与。血漿サンプルを投与前、投与開始後32時間(静注投与)または8時間(経口投与)かけて採取した。リゴサチブの血漿中濃度を、確立されたLC/MS/MS法により分析した。薬物動態学的パラメータをノンコンパートメント分析(WinNonlin(登録商標))により評価した。リゴサチブの薬物動態学的パラメータを表1に示す。

【 0 1 0 6 】

【表 1】

表 1

リゴサチブの薬物動態学的特徴

パラメータ	投与群		
	800mg 静注 (24 時間注入)	560mg 経口 (空腹時)	560mg 経口 (食後)
C_{max} (μ g/ml)	3.14 \pm 1.13	2.42 \pm 1.26	0.56 \pm 0.31
AUC (μ g-時間/ml)	52.7 \pm 19.2	6.89 \pm 3.98	2.71 \pm 1.51
T_{max} (時間)	2.91 \pm 1.30	1.00 \pm 0.45	2.82 \pm 1.15
$t_{1/2}$ (時間)	3.25 \pm 0.97	2.79 \pm 1.23	2.61 \pm 0.93
バイオアベイラビリティ(%)	N/A	34.9 \pm 17.6	13.8 \pm 6.04

【 0 1 0 7 】

表1から分かるように、結果は、空腹時の状態においての良好な経口バイオアベイラビリティを示した。食後のリゴサチブの経口投与は、空腹時の状態に比べて、 C_{max} およびAU

Cをそれぞれ77%および61%減少させた。表1のデータから得られた結果は、3日間持続静脈注入よりも好ましい療法としてリゴサチブの経口送達の可能性を明らかに立証した。

【0108】

(実施例4)

がん治療不応性患者におけるON 01910.Naの有効性

ESA、レナリドミドおよびDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤に対して不応のMDS患者を対象に、ON 01910.Naの新規経口用製剤の安全性および有効性を用量漸増試験において調べた。

【0109】

ESAは併用薬として認められた。薬剤用量は、規定の用量漸増スキーム(70、140、280、560、および700mg)に基づき漸増した。薬剤は、21日を1サイクルとして、14日間1日2回経口投与した。薬物動態の用量比例性が、最初の3名の患者を対象に70～700mg単回用量範囲において確立され、図1A、図1Bおよび図1Cにそれぞれ示されるように、薬力学的に活性な濃度に達した。結果は、製剤について高い忍容性が認められたことを示した。最初の3週間のサイクル中、700mgの用量レベルで1名の患者に用量制限毒性(DLT)(排尿障害および呼吸困難)がみられた。この用量レベルで第2サイクル中、別の患者にグレード3の排尿障害がみられた。結果から、560mg1日2回は安全で有効な用量であることが示された。図2は、MDS細胞を対象にON 01910.Naを用いて行ったIn vitro実験において、サイクリンB1、p-Cdk1およびp-H3の薬力学的に適切な濃度が達成されたことを示す。

【0110】

(実施例5)

MDS患者におけるリゴサチブ(ON 01910.Na)の血液学的影響および全生存期間との相関性

本実施例において、4つの個別の第1相/第II相臨床試験に登録された芽球増加を伴う不応性貧血(RAEB)の患者51名および多血球系異形成を伴う不応性血球減少症(RCMD)の患者9名を含むMDS患者60名(pts)を対象に、骨髓(BM)奏効および全生存期間(OS)を分析した。本試験の結果を図7および図8に示す。

【0111】

患者は、毎週または隔週で2～6日間、持続静脈注入(CIV)として投与されるリゴサチブで治療を受け、プロトコールに従って最初は第4週または第8週、それ以降は8週毎にBM奏効を評価した。全生存期間(OS)分析は、カプラン・マイヤー法により行った。全MDS患者についてOSはFAB/WHO分類と関連していた($p=0.01$)[表2参照]。9名の患者に血液学的改善がみられた。さらに、RAEB-1、RAEB-2、RAEB-tの患者51名[表3; $p=0.01$]、および、その一部のメチル化抑制剤(アザシチジン/デシタピン)による治療に不応もしくは治療後再発のRAEB-1、RAEB-2、RAEB-tの患者39名[表3; $p=0.003$]において、OSはBM芽球奏効とも関連していた。

【0112】

隔週3日間リゴサチブ注入(1800mg/日)により治療を受けたこの最後の群の患者15名のうち47(47%)は、49週時においても生き生きと生存していた。リゴサチブ静脈注入は、骨髓毒性のエビデンスも無く、高い忍容性がみられた。これらの結果と、OS生存期間を予測するためのリゴサチブに対するBM奏効の予測値とをふまえ、RAEB-1(5～9%骨髓芽球)、RAEB-2(10～20%骨髓芽球)、およびRAEB-t(メチル化抑制剤投与後効果がみられなかったもしくは病態が進行した患者)において、リゴサチブ3日間CIV静脈注入と緩和維持療法(best supportive care)との無作為化第III相生存試験が開始されるに至った。

【0113】

【表 2】

表 2

MDS 患者 60 名における FAB/WHO 分類別の全生存期間

FAB/WHO 分類	RCMD	RAEB-1	RAEB-2	RAEB-T	p-値
患者数	9	17	21	13	
OS 中央値 (週)	98	43	37	20	0.01

10

【 0 1 1 4 】

【表 3】

表 3

RAEB-1、RAEB-2、RAEB-t の患者 51 名における
BM 芽球反応別の全生存期間

BM 芽球反応	50% 以上の 芽球減少	安 定 し た BM の反応	病勢進行	評価無し	p-値
患者数	16	21	4	10	
OS 中央値 (週)	48	36	13.5	11	0.01

20

【 0 1 1 5 】

【表 4】

表 4

アザシチジン/デシタビン治療後、不応または再発の RAEB-1、RAEB-2、
RAEB-t の患者 39 名における BM 芽球反応別の全生存期間

BM 芽球反応	50% 以上の 芽球減少	安 定 し た BM の反応	病勢進行	評価無し	p-値
患者数	13	14	3	9	
OS 中央値 (週)	44	40	10	11	0.003

30

40

【 0 1 1 6 】

(実施例6)

患者骨髄サンプルにおいて確認されたPI3KおよびPLK1経路のリゴサチブ介在性阻害

骨髄異形成症候群(MDS)を対象とした5つの臨床試験において、リゴサチブ(ON 01910.Na)を静注用および経口用製剤の両方で使用した。静注用リゴサチブを投与された60名のMDS患者における骨髄芽球奏効および全生存期間の結果が4つの第I/II相試験から報告された。かなりの割合の患者に、芽球(がん細胞)の臨床上有意な減少または安定化がみられ、芽球減少と全生存の利益との間の相関は明らかであった。リゴサチブ注入は、骨髄毒性の工

50

ビデンスを示さなかった。これらの研究に基づき、メチル化抑制剤の投与後に効果がみられなかったかもしくは病勢が進行した比較的高リスクのMDS患者におけるリゴサチブ治療の無作為化第III相生存試験を行った。経口用製剤の第I相の評価において、結果から、リゴサチブカプセル製剤を投与されたMDS患者において、薬力学的に有効な薬剤レベルに到達したことが示された。メチル化抑制剤に不応の比較的高リスクの患者における骨髓奏効、低リスク輸血依存性患者における赤血球輸注の必要性の低減と一部の患者における輸血非依存性への移行という2つの事例(cases)を含む、臨床的活性の徴候が認められた。結果を以下の表5、表6に表示する。

【 0 1 1 7 】

【表 5】

10

表 5
患者の特徴

PID	年齢	性別	細胞遺伝型	前治療アザシチジン/デシタビン	前治療レナリドミド	DOT (週)	進行中	IPSS	用量 (mg)
10	66	M	+mar3	Yes		6.5	N	1	560
12	73	M	-7	Yes		5	N	1	700
16	54	M	正常	Yes		11	N	1	700
31	81	M	正常	Yes		2	N	1	560
13	80	M	複雑	Yes		13	N	1	700
14	64	F	複雑	No		5	N	低	700
18	81	M	複雑	Yes	Yes	19	N	低	560
19	73	M	正常	No	Yes	31	Y	低	560
21	72	F	正常	不明		29	Y	低	560
24	58	F	正常	No	No	22	Y	1	560
27	76	M	正常	Yes		9	N	1	560
29	85	M	行われず	Yes	Yes	18	Y	1	560
34	57	F	正常	No	Yes	16	Y	低	560
35	58	M	正常	No		16	Y	1	560
36	80	M	正常	No		15	Y	1	560
39	64	F	3 Trans	No		11	Y	1	560

20

30

緑色で強調された PID 番号 18、19、24 および 34 は、輸血非依存性を達成した患者である。

オレンジ色で強調された PID 番号 29 は、赤血球反応を示す。

40

【 0 1 1 8 】

【表 6】

表 6

輸血非依存性および赤血球反応

TX 反応	併用 ESA	DOT (週)	56ds 前 の単位 数	治療中 の単位 数	単位数 /56ds 治 療	Tx 非依 存性の 開始週	Tx 非依 存性期 間	赤血球 RBC 単 位	%減少
NE*		6.5	6	4	4.9			-1.1	-18%
NE		5	6	4	6.4			0.4	7%
No		11	12	16	11.6			-0.4	-3%
NE		2	4	2	8.0			4.0	100%
No	Yes	13	6	17	10.5			4.5	74%
NE		5	10	2	3.2			-6.8	-68%
TI	Yes	19	6	10	3.1	10	16	-2.9	-49%
TI	Yes	47	4	2	0.3	7	47+	-3.7	-87%
No	Yes	29	8	16	4.4			-3.6	-45%
TI	Yes	47	6	2	0.3	6	47+	-5.7	-88%
No	Yes	9	8	13	11.6			3.6	44%
ER	Yes	18	12	16	7.1			-4.9	-41%
TI	Yes	16	4	4	2.0	3	8	-2.0	-50%
No	Yes	16	10	21	10.5			0.5	5%
No	Yes	15	6	8	4.3			-1.7	-29%
No	Yes	11	6	4	2.9			-3.1	-52%

* 少なくとも 8 週間治療

緑色で強調された TI は、輸血非依存性を達成した患者を示す。オレンジ色で強調された ER は、赤血球反応を示す。

【 0 1 1 9 】

(実施例7)

再発性もしくは難治性急性白血病または移行型骨髄増殖性腫瘍の患者におけるリゴサチブ (ON 01910.Na) の効果

本実施例において、代替的なスケジュールを探るための急性骨髄性白血病 (AML) を対象とした研究を開始し、最適な用量および抗白血病の有効性を調べた。以前の研究の結果から、リゴサチブが、Vidaza (アザシチジン) または Dacogen (デシタビン) による治療にもはや反応しない骨髄異形成症候群 (MDS) 患者において有効である可能性があることが示された。

【 0 1 2 0 】

このトピックにさらに光を当てるために、4つの個別の臨床試験から得られた、Vidaza または Dacogen による治療に対して効果がなく、その後リゴサチブを投与された MDS 患者 31 名からのデータを分析した。リゴサチブは、毎週または隔週で 2~6 日間静脈内投与した。4週目または 8週目、それ以降は 8週毎に、患者の骨髄を観察して治療に対する反応を調べた。

【 0 1 2 1 】

方法:患者は、再発性もしくは難治性AMLまたは移行型骨髄増殖性腫瘍(MPN)に罹患し、年齢が18歳を超えていた。患者は、リゴサチブを2400mg/日の固定用量で24時間かけて持続静脈注入、隔週で72時間または120時間の間、標準的な用量漸増スキームにより投与された。リゴサチブの血漿中濃度を評価するために、第1サイクルおよび第2サイクルにおいて注入開始後6時間経過時に血液サンプルを採取した。研究はその後変更を加えて行い、2サイクルにわたるリゴサチブ静注後(各サイクルは2週間)、患者はリゴサチブを560mgの用量で1日2回20週間連続して経口投与された。第I相試験の目的は、最大耐性量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を決定すること、ならびに全ての毒性および抗白血病活性を明らかにすることであった。第II相の主要目的は、臨床的有効性を明らかにすることであり;副次的目的は、奏効または病勢進行までの時間、奏効期間および6カ月時点での全生存期間を評価することであった。

10

【0122】

結果:26名の患者が試験に登録され、年齢中央値は66歳(範囲:32~83歳)であり、うち15名は男性であった。20名の患者が72時間投与スケジュールに割り当てられた。第1週および第3週の患者におけるリゴサチブの平均血漿濃度は、それぞれ 9.20 ± 5.05 および $9.81 \pm 6.70 \mu\text{M}$ であった。8名の患者が第II相に登録された。診断は以下のものが含まれていた:初発(de novo)AML 10例(38%)、MDS関連AML 11例(42%)、治療関連AML 3例(12%)および移行型MPN 2例(8%)。患者は中央値で3回(範囲:1~7)の前治療を受けていた。原発性の難治性AML患者7名(27%)および再発性AML患者19名(73%)がいた。26名中7名(27%)の患者が前治療の(prior)同種異系幹細胞移植を受け、50%が複雑な核型を有していた。患者は中央値で2サイクル(範囲、1~4)にわたり治療を受けた。MTDが3日間24時間で2400mgであると決定された。有効性に関して、2サイクル後に確認された最も良好な反応は、25名中2名(8%)の患者における末梢芽球の50%超の絶対的減少(absolute reduction)を伴う病勢安定であり、一方、4名(16%)の他の患者において、末梢芽球は治療前のレベルから $\pm 10\%$ で推移していた。別の4名(16%)患者については、血小板の改善を伴う一過性の血液学的奏効もみられた。

20

【0123】

結論として、リゴサチブの第I/II相試験が進行するにつれて、リゴサチブの主な有害事象(AE)が一過性の精神状態の変調(Altered mental status;AMS)であるという許容できる毒性プロファイルであることが示された。リゴサチブ治療は、一部の患者に病勢安定をもたらした。

30

【0124】

(実施例8)

骨髄異形成症候群患者におけるリゴサチブ(ON 01910.Na)の血液学的効果および全生存期間との関連性についての第I/II相結果

試験では、比較的低リスクの輸血依存性MDS患者の輸血の必要性の低減におけるリゴサチブの経口用製剤の有効性を評価した。静注用リゴサチブを投与された60名のMDS患者における骨髄芽球奏効および全生存期間の結果が4つの第I/II相試験から報告された。かなりの割合の患者に、芽球(がん細胞)の臨床上有意な減少または安定化がみられ、芽球減少と全生存の利益との間の相関は明らかであった。リゴサチブ注入は、骨髄毒性のエビデンスを示さなかった。これらの研究に基づき、メチル化抑制剤の投与後に効果がみられなかったかもしくは病勢が進行した比較的高リスクのMDS患者におけるリゴサチブ治療の無作為化第III相生存試験を行った。

40

【0125】

経口用剤形のリゴサチブは、MDS患者における第I相用量漸増試験を完了した。リゴサチブカプセル製剤を投与されたMDS患者において、薬力学的に有効な薬剤レベルに到達した。メチル化抑制剤に不応の比較的高リスクの患者における骨髄奏効、低リスク輸血依存性患者における赤血球輸注の必要性の低減と一部の患者における輸血非依存性への移行という2つのケースを含む、臨床的活性の徴候が認められた。これらの結果に基づき、低または中間-1リスクの輸血依存性MDS患者において第II相試験を実施した。

【0126】

50

(実施例9)

リゴサチブの静脈注入

再発性もしくは難治性AMLまたは移行型骨髄増殖性腫瘍(MPN)の患者に対して、リゴサチブを2400mg/日の固定用量で24時間かけて持続静脈注入、隔週で72時間または120時間の間標準的な用量漸増スキームにより投与した。リゴサチブの血漿中濃度を評価するために、第1サイクルおよび第2サイクルにおいて注入開始後6時間経過時に血液サンプルを採取した。研究はその後変更を加えて行い、2サイクルにわたるリゴサチブ静注後(各サイクルは2週間)、患者はリゴサチブを560mgの用量で1日2回20週間連続して経口投与された。第I相試験の目的は、最大耐性量(MTD)、用量制限毒性(DLT)を決定すること、ならびに全ての毒性および抗白血病活性を明らかにすることであった。第II相の主要目的は、臨床的有效性を明らかにすることであり;副次的目的は、奏効または病勢進行までの時間、奏効期間および6カ月時点での全生存期間を評価することであった。

【0127】

結果:26名の患者が本試験に登録され、年齢中央値は66歳(範囲:32~83歳)であり、うち15名は男性であった。20名の患者が72時間投与スケジュールに割り当てられた。第1週および第3週の患者におけるリゴサチブの平均血漿濃度は、それぞれ 9.20 ± 5.05 および $9.81 \pm 6.70 \mu\text{M}$ であった。第II相において、患者は、すでに平均3回の前治療を受けていた。患者のうち27%が原発性の難治性AML、73%が再発性AMLに罹患していた。患者のうち27%が前治療の同種異系幹細胞移植を受け、50%が複雑な核型を有していた。MTDが3日間24時間で2400mgであると決定された。DLTは24時間で2400mgであった。有効性に関して、2サイクル後に確認された最も良好な反応は、環状芽球の50%超の絶対的減少を伴う病勢安定であった。一部の他の患者については、血小板の改善を伴う一過性の血液学的奏効もみられた。結論として、リゴサチブの第I/II相試験の中間解析によって、リゴサチブが許容できる毒性プロファイルを有することと、ならびに、病勢安定をもたらしたことが示された。

【0128】

(実施例10)

難治性固形腫瘍に対するリゴサチブの効果

組織学的に確認された固形腫瘍を有する、標準治療に対して不応の25名の患者に、経口用リゴサチブを1日2回用量を漸増して投与した。用量は、グレード2またはグレード3/4毒性の出現までスケジュールに従って増量した。1日2回連続投与される経口用リゴサチブの最大耐性量(MTD)は、560mgを1日2回である。排尿障害が、潜在的な用量制限有害事象および報告済みの毒性として特定された。調査員は、経口水分補給を確保し、炭酸水素ナトリウムを投与することで、排尿障害を首尾よく管理することが可能であることを見出した。本試験における抗腫瘍活性は、他の固形腫瘍の臨床試験におけるリゴサチブの有効性に関する過去の結果を裏付けるものとなった。経口用リゴサチブの血漿中濃度を明らかにする薬物動態学的(PK)データは、想定されていた薬力学的に活性なレベルを上回っていた。最終的な安全性および有効性の結果、血漿中と尿中との薬物動態学的(PK)関係、ならびに保存用組織からの突然変異分析が提示される。

【0129】

(実施例11)

比較的低リスクの輸血依存性骨髄異形成症候群(MDS)患者において経口投与されたリゴサチブに関する第II相試験

方法:これは、経口用リゴサチブ(560mgを1日2回)を間欠的(3週中2週)または連続的のいずれかで投与する無作為化2群試験である。輸血依存性患者は、無作為化前の8週間にわたって少なくとも4単位量のRBC輸注、ならびに、試験中にも輸血および赤血球産生促進剤(ESA)を投与された。

【0130】

結果:29名のMDS患者(IPSS分類に基づく中間-1リスクの患者25名および低リスクの患者4名)を無作為化した。本試験に登録された患者の前治療の特徴を表7に示す。患者の全般的な特徴および人口統計学的特徴を表8に示す。*は、試験開始を遡る8週間内に実施された

前治療RBC輸注を示す。

【 0 1 3 1 】

【表 7】

表 7

輸血反応者:第Ⅱ相無作為化2群試験における患者の治療前の特徴
患者の特徴

PID	IPSS	細胞遺伝型	前治療	前 治 療 ESA	EPO mU/mL	前 治 療 RBC*	
01-01	0.5	-Y	Len	Yes	51	4	10
01-02	0.5	18 abn	Len	Yes	35	4	
01-07	0.5	正常	No	Yes	117	4	
01-10	0	正常	No	Yes	32	4	
01-14	0.5	正常	Len	Yes	51	4	
01-20	0	正常	Len	No	128	4	
01-23	1	-Y	No	Yes	14	4	
01-25	1	複雑	No	No	15	4	
01-26	0.5	del20q	Aza	Yes	361	4	
01-27	0	正常	Len	Yes	31	4	
01-35	1	+8	Aza	Yes	47	4	20
01-37	0	正常	No	Yes	236	4	
01-39	0.5	del13q	Aza/Len	Yes	216	4	

【 0 1 3 2 】

【表 8】

表 8

患者の特徴および人口統計学的特徴

特徴	N=43
年齢中央値、歳(範囲)	72 (54-84)
男性/女性	25/18
診断からの年数中央値(範囲)	2 (0-12)
前 MDS 治療中央値(範囲)	1 (0-10)
HM 剤/レナリドミドによる前治療	12/10
ESA による前治療	22
スクリーン時の IPSS リスク(低/中間-1/中間-2)	7/34/2
ECOG PS (0/1/2)	35/3/5
FAB/WHO 分類	
不応性貧血	11
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	25
RAEB-1	6
RAEB-2	1
細胞遺伝型(正常/Tri8/del5q/その他)	20/4/2/26

【 0 1 3 3 】

低輸血依存性または非依存性MDS患者を対象とする試験の設計:43名が登録され、1:1で2つの群に無作為化された。第1の群は、21日間のサイクルのうち第1～14日目に560mgのカプセルを1日2回投与された。第2の群は、21日間のサイクルのうち第1～21日目に560mgのカプセルを1日2回投与された。その後、輸血非依存性および赤血球反応を測定し、9名の患者に限り、持続投与に無作為化した。残りの34名の患者については間欠投与とするようプロトコルを修正した。図5に示すように、間欠投与に登録された群は、持続治療についてより高い能力を示した。

【 0 1 3 4 】

全体的に、薬剤関連副作用は、間欠投与された群ではるかに低かった。表9にこの群の副作用の結果を示す。

【 0 1 3 5 】

【表 9】

表 9
有害な副作用

症状	間欠投与された 34 名の患者における事象(incidents)		
重症度	グレード 2	グレード 3	計%
尿意切迫感	12、1SAE	0	35
血尿または膀胱炎	1	5	18
疲労感	5	0	15
悪心	3	0	9
好中球減少	2	2	6
下痢	1	0	3
腹痛/腹部不快感	1	0	3
不眠	1	0	3

10

【0136】

20

持続投与スケジュールから間欠投与スケジュールに切り替えることによって、および投与量減少によって、グレード2以上の泌尿器系症状について尿毒性が緩和された。これらのケースにおいて、1日2回の560mgの用量を、午前(朝食前30分以上)に560mg、ならびに昼食後2時間以上および夕食前30分以上に280mgに置き換えた。排尿障害質問票[米国泌尿器学会(American Urological Association)]を全ての患者に投与前(baseline)、3週およびそれ以降3サイクル毎に配布し、その後、必要に応じて積極的な水分補給および炭酸水素を助言した。

【0137】

全体的に、経口用リゴサチブは、持続投与群におけるグレード2以上の泌尿器系副作用(排尿障害、血尿、膀胱炎および尿意切迫感)の高い罹患率(9名中5名の患者)を除いて、忍容性が良好であった。したがって、プロトコルを修正して、全ての患者が、投与中断/減少の選択肢がある、間欠投与による治療を受けられるようにしたところ、結果的に泌尿器系副作用の出現頻度がはるかに低下した(20名中4名の患者がグレード2以上の尿毒性を発症)。15名の患者(いずれの患者も細胞遺伝学的にdel5qに該当せず)が、少なくとも8週間にわたり間欠投与による治療を受けた。7名(47%)の患者が輸血非依存性(少なくとも8週連続でRBC輸注なし)を達成し、その期間が8~27週以上続いた。7名の反応がみられた患者のうち6名が、ESAによる前治療に対して不応であった者たちであり、これらの7名のうち5名の患者が併用のESAを投与され、ESA耐性に対するリゴサチブの効果が示唆された。

30

【0138】

図9に示すように、本第II相試験の結果により、経口投与されるリゴサチブの間欠投与は、忍容性が良好であり、比較的低リスクの輸血依存性MDS患者の約50%において輸血非依存性をもたらすうえで有効であることが示された。

40

【0139】

【表 1 0】

表 10

輸血反応者-転帰(週)

PID	反応週		ESA 治療期間	
	開始	期間	開始	終了
01-01	1	48+	3	12
01-02*	4	12	4	4
01-07*	19	12	5	11
01-10*	13	8	6	10
01-14	1	17	3	9
01-20	1	37+	1	1
01-23	1	9	10	22
01-25	1	28	14	22
01-26	1	30	14	14
01-27*	24	8	21	21
01-35	14	17+	No	No
01-37	1	12	9	9
01-39	1	14+	No	No

* ESA との相乗作用

【 0 1 4 0 】

10

20

【表 1 1】

表 11

輸血反応者:前治療の特徴

PID	IPSS	細胞遺伝型	前治療	前治療 ESA	EPO mU/mL	前治療 RBC*
01-01	0.5	-Y	Len	Yes	51	4
01-02	0.5	18 abn	Len	Yes	35	4
01-07	0.5	正常	No	Yes	117	4
01-10	0	正常	No	Yes	32	4
01-14	0.5	正常	Len	Yes	51	4
01-20	0	正常	Len	No	128	4
01-23	1	-Y	No	Yes	14	4
01-25	1	複雑	No	No	15	4
01-26	0.5	del20q	Aza	Yes	361	4
01-27	0	正常	Len	Yes	31	4
01-35	1	+8	Aza	Yes	47	4
01-37	0	正常	No	Yes	236	4
01-39	0.5	del13q	Aza/Len	Yes	216	4

【0 1 4 1】

リゴサチブによる治療を受けているMDS患者は、輸血非依存性になった。輸血非依存性に関する結果を図7～図9に示す。評価可能な患者およびitt(Intention to Treat: 治療を受けるはずだったが何らかの理由で受けなかった)患者の両方を含めて、全ての患者の全体的な輸血反応を表12に示す。

【0 1 4 2】

【表 1 2】

表 12

全体的な輸血反応

投与レジメン	反応者
持続	2
間欠	13
計	15

【0 1 4 3】

(実施例12)

比較的低リスクの輸血依存性MDS患者に投与される単剤としての経口用リゴサチブについての第II相試験

現在進行中の第II相試験09-05は、比較的低リスクの輸血依存性MDS患者を対象とした単剤としての経口用リゴサチブを評価するように設計されている。本試験は、経口用リゴサチブ(560mgを1日2回)を間欠的(3週中2週)または持続的のいずれかで投与する無作為化2群試験である。輸血依存性患者は、無作為化前に8週間にわたって少なくとも4単位量のRBC

輸注を受けた者とし、試験中、輸血および赤血球産生促進剤(ESA)の投与は可能とした。5つの臨床施設から60名のうち59名の患者の登録に基づく試験から得られた中間結果を以下に示す。

【 0 1 4 4 】

【表 1 3 】

表 13

比較的低リスクの MDS 輸血依存性患者についての
人口統計学的特徴の検討

人口統計学的特徴を以下に報告し、これらは比較的低リスクの MDS 輸血依存性患者集団についての典型的なものである。

特徴	N=59
年齢中央値、歳(範囲)	74(54-86)
男性/女性	40/19
MDS 診断からの年数中央値(範囲)	2(0-12)
前 MDS 治療中央値(範囲)	2(0-6)
HM 剤による前治療	27
レナリドミドによる前治療	20
ESA または 500mU/mL 超の EPO による前治療	33
試験開始前 EPO(mU/mL)の中央値(範囲)	128(14-11199)
試験開始前 8 週間の RBC 輸注数中央値(範囲)	4(4-11)
血小板血症グレード 3 以上の患者数	16
好酸球減少グレード 3 以上の患者数	15
貧血グレード 3 以上の患者数	14
スクリーン時の IPSS リスク(低/中間-1)	11/46/2
ECOG PS(0/1/2)	41/11/6

FAB/WHO 分類	
不応性貧血	19
多血球系異形成を伴う不応性血球減少症	32
RAEB-1	7
RAEB-2	1
細胞遺伝型(正常/Tri8/del5q/その他)	28/7/3/21

【 0 1 4 5 】

【表 14】

表 14

有効性結果

PID	前治療	追跡週数				反応
		15	30	45	60	
01-15	5					
01-16	10	10	9	5	5	BMCR
01-26	6	77				PD
01-30	6	3				BMCRu
01-40	7	4	4			BMCR
01-43	5					
02-11	9					
04-03	8					

【0146】

8名の患者がRAEB-1(N=7)またはRAEB-2として分類された。骨髓芽球の割合(%)を以下に報告する。4名の評価可能な患者のうち3名がIWG2006基準による骨髓完全奏効(1名の患者については未確認の奏効が認められた)を達成し、1名については病勢が進行した。9名の患者(8名が少なくとも8週間にわたり治療)が、持続投与による治療を受け、2名が10週間および18週間以上にわたり輸血非依存性を達成した。少なくとも8週連続で治療を受ける間欠投与群の患者36名のうち14名(39%)が、8~73週以上続く(中央値未到達)輸血非依存性(TIは、少なくとも8週連続のRBC輸注無しで定義された)を達成した。Intent-to-treat解析によって、間欠投与による治療を受けた39名中14名(36%)の患者がTIを達成したことが示された。反応がみられた16名の患者のうち13名が、併用ESAを投与されており、ESA耐性に対するリゴサチブの効果、またはESAとの相乗作用が示唆された。以下の表は、ESA治療の前およびESA治療と同時にに関する輸血反応を報告する。

【0147】

泌尿器系の副作用に対処し、緩和する戦略は、尿意切迫感の夜間症状を最小限にすべく投与スケジュール(リゴサチブを毎日午前560mgおよび午後280mg投与)を変更すること、ならびに、投与用量の低減または投与の中断を行うことでグレード2以上の尿毒性を管理することで備えられる。12名の患者は、期間中央値が6週間(範囲:2~12週間)の、この新たな投薬レジメンを与えられた。わずか1名の患者がグレード2の尿毒性を発症したことから、この新たな投与が泌尿器系に関わる忍容性を大幅に改善した可能性があることが示唆された。

【0148】

結論として、患者のうち50%が非del5qであった、第II相の比較的低リスクの輸血依存性MDSにおいて、輸血非依存性が強く示唆された。さらに、リゴサチブとESAとの間の相乗作用が見出された。これらの患者の全てにおいて、2~3週サイクルの間欠投与が持続投与よりも忍容性が良好だった。少なくとも8週連続で治療された間欠投与群は、15名(45%)が、8~53週以上(中央値=17週)続く輸血非依存性(TIすなわち少なくとも8週連続でRBC輸注無し)を達成した。Intent-to-treat解析によって、48名中17名(35%)の患者がTIを達成したことが示された。

【0149】

特許、特許出願および公開を含む、本明細書で引用された全ての参考文献は、以前に具体的に組み込まれていたか否かを問わず、参照によりその内容全体が本明細書に組み込ま

10

20

30

40

50

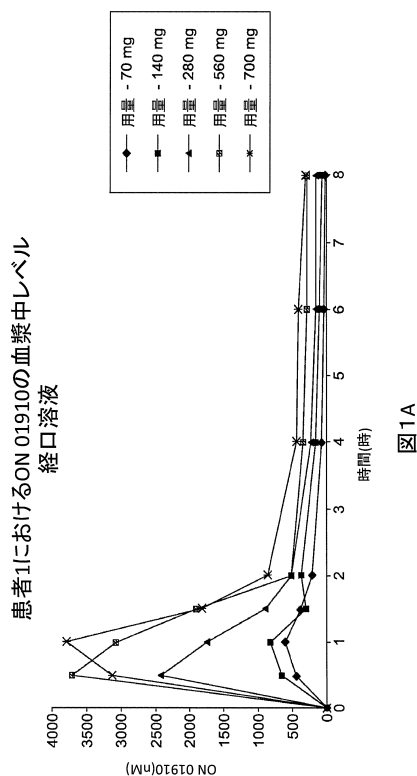
れる。

【0150】

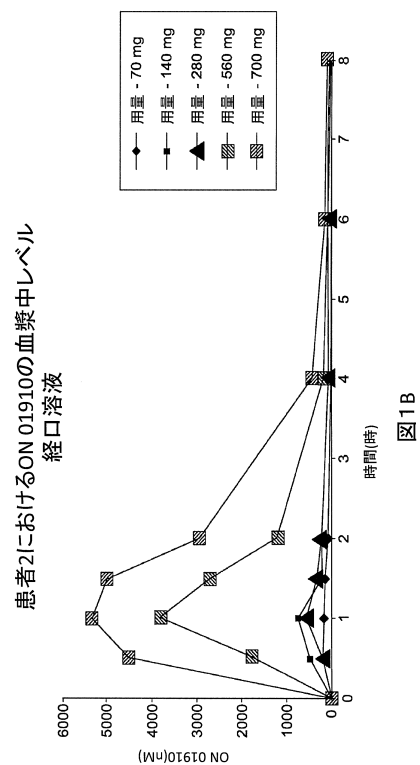
いくつかの具体的な実施形態の上記の説明は、他者が、現在の知識を応用することによって、全般的な概念から逸脱することなく、そのような具体的な実施形態を様々な用途のために容易に変更または適応させることができる十分な情報を提供し、したがって、そのような適応および変更は、開示された実施形態の意味および等価物の範囲内にあると理解されるべきであり、理解されるように意図されている。本明細書で用いられている表現または用語は、説明を目的としたものであって、限定を目的としたものではないことを理解されたい。図面および説明において、例示的な実施形態を開示し、具体的な用語が用いられる場合があったものの、別段の記載がない限り、これらの用語は、一般のおよび説明的な意味においてのみ使用され、限定を目的として使用されるものではなく、それ故、特許請求の範囲の範囲はそのようには限定されていない。さらに当業者であれば、本明細書で論じられた方法の特定の各工程を代替の順序に並べ替えることができるまたは各工程を組み合わせることができることを認識するだろう。したがって、添付の特許請求の範囲は、本明細書で開示される特定の実施形態に限定されるものではないことが意図される。当業者であれば、ただ通常の実験を用いるだけで、本明細書中に記載されている本発明の実施形態の多くの等価物を認識し、または確かめることができるだろう。そのような等価物は、以下の特許請求の範囲によって包含される。

10

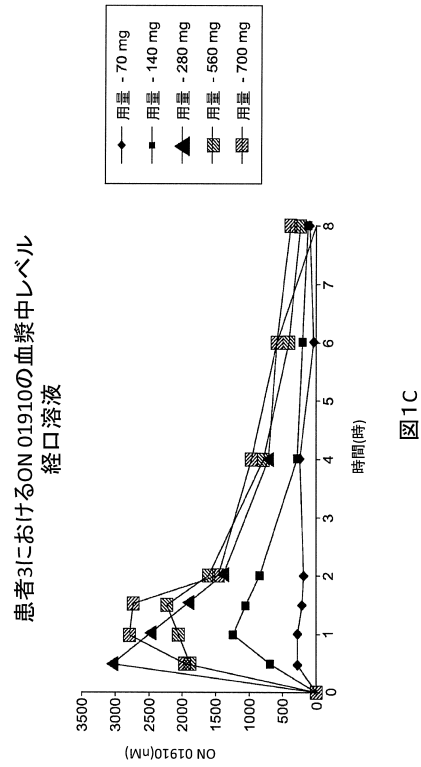
【図1A】



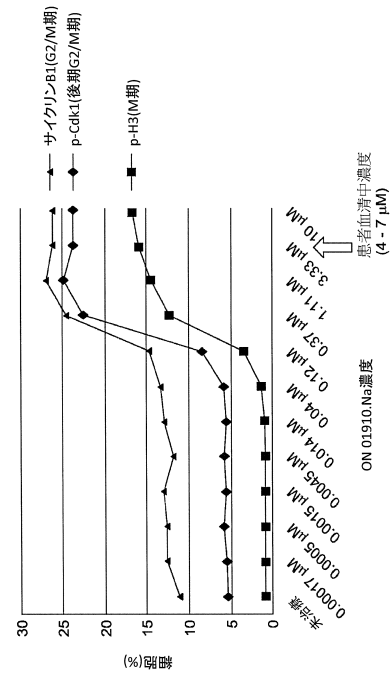
【図1B】



【 図 1 C 】



【 図 2 】



2

【 図 3 】

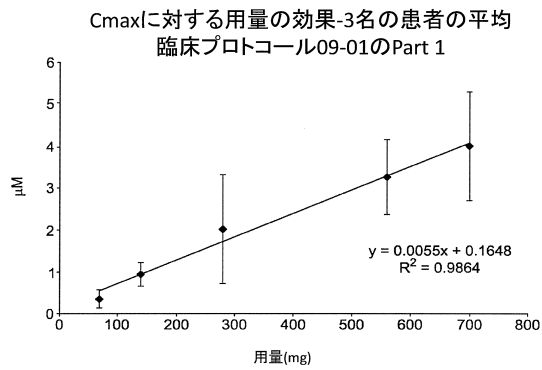
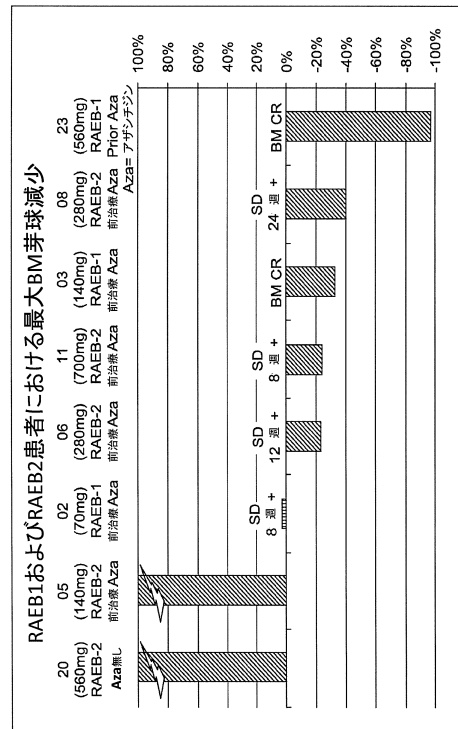


図3

【 図 4 】



4.

【図5】

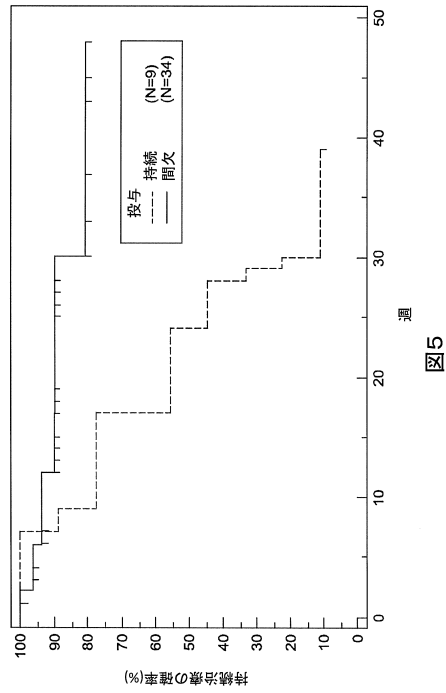


図5

【図6】

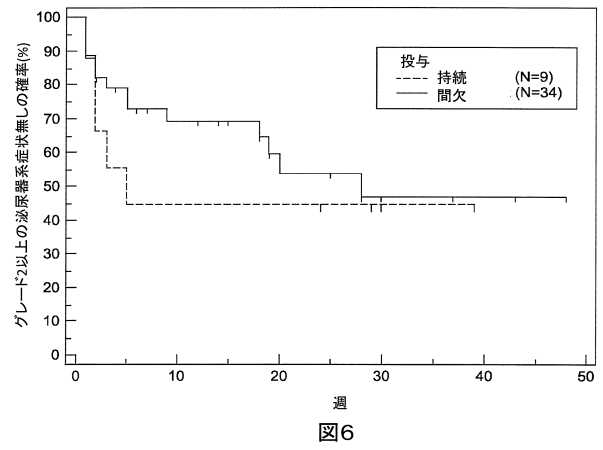


図6

【図7】

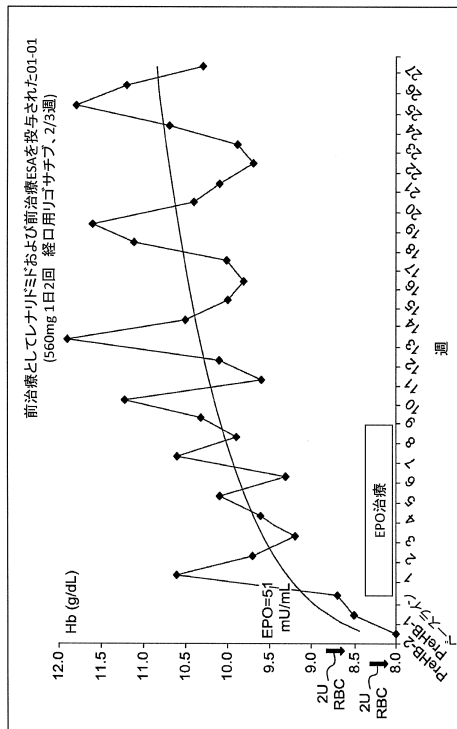


図7

【図8】

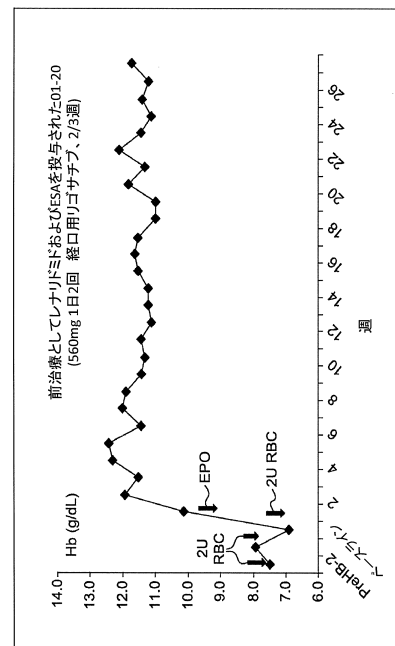


図8

【図 9】

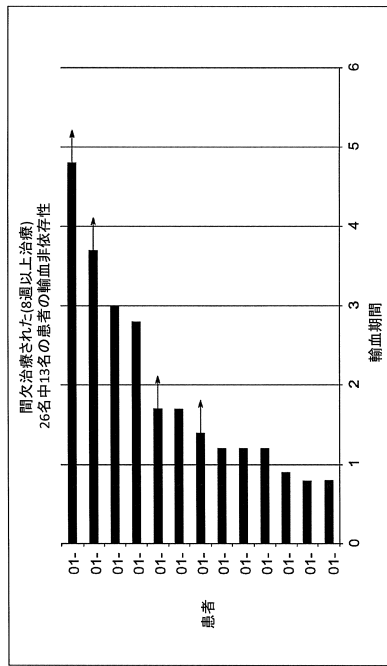


図9

【図 10】

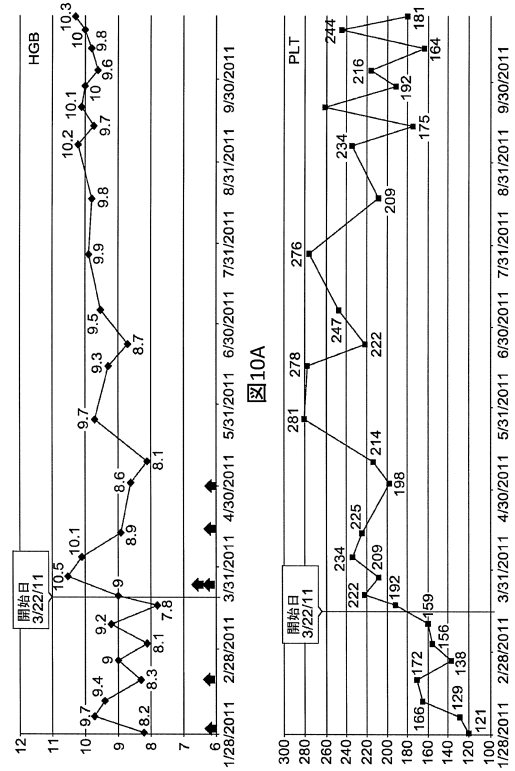
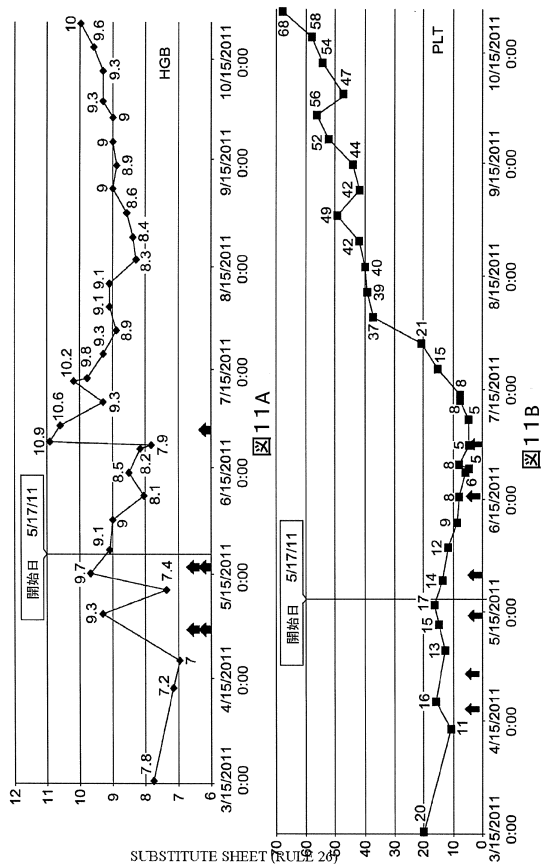


図10A

図10B

【図 11】



SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【図 12】

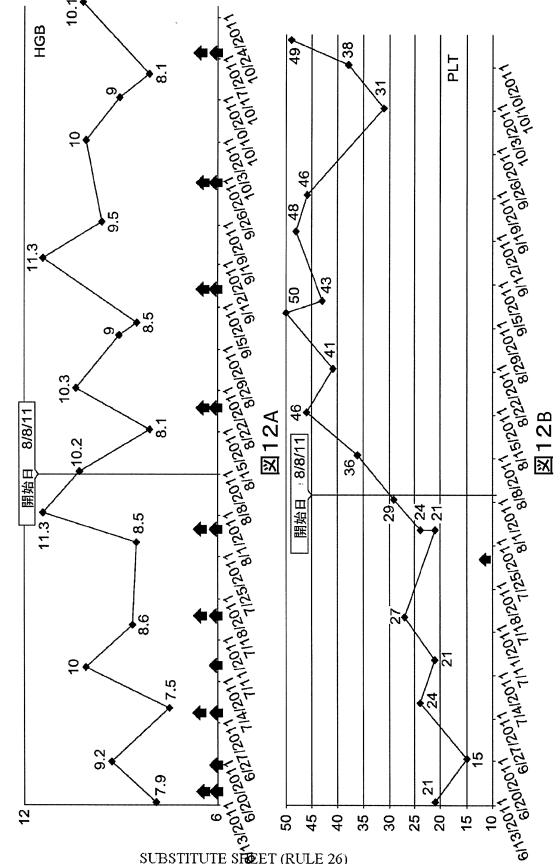


図12A

図12B

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【図 13】

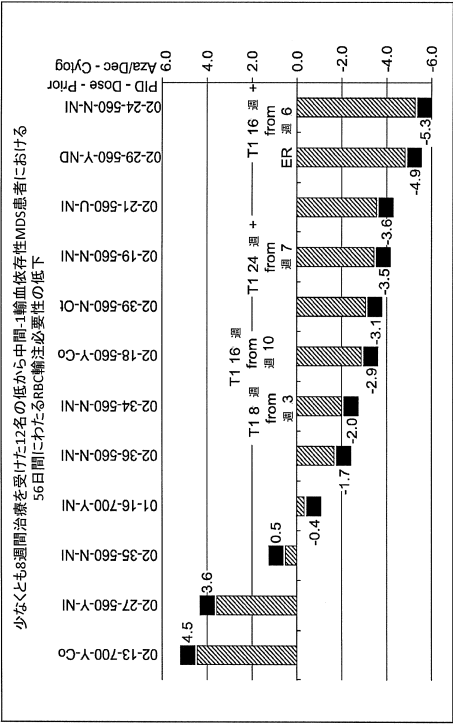


図 13

【図 14】

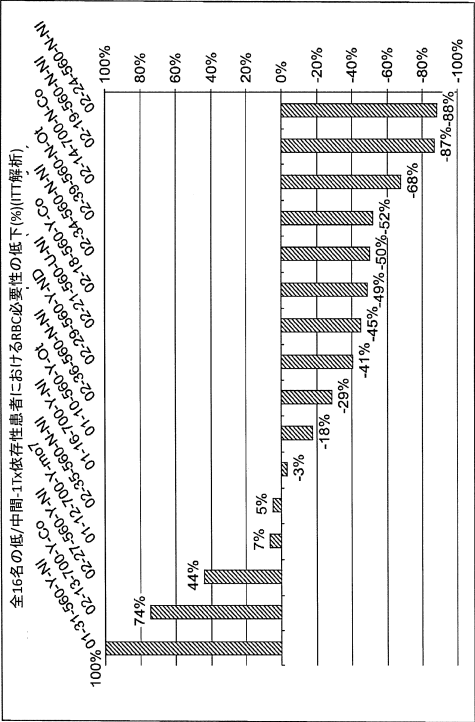


図 14

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 7/06	(2006.01)	A 6 1 P 7/06
A 6 1 P 7/04	(2006.01)	A 6 1 P 7/04

(74)代理人 100108453
弁理士 村山 靖彦

(74)代理人 100110364
弁理士 実広 信哉

(74)代理人 100133400
弁理士 阿部 達彦

(72)発明者 マノジ・マニアル
アメリカ合衆国・カリフォルニア・9 4 5 3 9・フリーモント・センティネル・ドライブ・4 8 7
5 0

(72)発明者 アズラ・ラザ
アメリカ合衆国・ニューヨーク・1 0 0 3 1・ニュー・ヨーク・ウエスト・ワンハンドレッドフォ
ーティーサード・ストリート・6 2 0・ピーエイチシー

(72)発明者 フランソワ・ウィルヘルム
アメリカ合衆国・ニュージャージー・0 8 5 4 0・プリンストン・プリンストン・キングストン・
ロード・6 0 4

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表 2 0 1 1 - 5 1 8 1 5 3 (J P , A)
特表 2 0 1 2 - 5 2 1 4 3 5 (J P , A)
Blood , 2 0 1 1 年 , Vol.118 , Abstract 3822
Blood , 2 0 1 0 年 , Vol.116 , Abstract 1880

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)