

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-510471

(P2005-510471A)

(43) 公表日 平成17年4月21日(2005.4.21)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 33/24	A 6 1 K 33/24	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/505	A 6 1 K 31/505	4 C 0 8 6
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 17 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2003-530209 (P2003-530209)	(71) 出願人	502039997 トスク インコーポレーティッド アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン タ クルーズ デラウェア アベニュー 2 1 2 5 ストート ビー
(86) (22) 出願日	平成14年9月20日 (2002. 9. 20)	(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(85) 翻訳文提出日	平成16年3月24日 (2004. 3. 24)	(74) 代理人	100108774 弁理士 橋本 一憲
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/029669	(74) 代理人	100128048 弁理士 新見 浩一
(87) 国際公開番号	W02003/026570	(72) 発明者	フォガーティ パトリック アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サン タ クルーズ ストート ビー デラウェア アベニュー 2 1 2 5
(87) 国際公開日	平成15年4月3日 (2003. 4. 3)		最終頁に続く
(31) 優先権主張番号	60/324, 566		
(32) 優先日	平成13年9月24日 (2001. 9. 24)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

(54) 【発明の名称】 減少した毒性のシスプラチン製剤及びそれを使用する方法

(57) 【要約】

減少した宿主の毒性が観察されるシスプラチン活性剤を用いる方法が提供される。本方法において、有効量のシスプラチン活性剤が、本発明のシスプラチン毒性減少剤の投与と共に宿主に投与される。また、本方法の実施に用いられる組成物、即ち、減少した毒性を有する薬学的組成物が提供され、これは、シスプラチン活性剤が、有効なシスプラチンの抗増殖活性を維持するが、望ましくないシスプラチンの毒性のレベルを減少させるシスプラチン毒性減少剤と組み合わせられている。さらに、様々な異なる疾患状態の治療における方法及び組成物を用いる方法も提供される。

【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量のシスプラチン活性剤をそれを必要とする被験者に投与する方法であって、該シスプラチン活性剤の毒性を減少させるのに有効量のシスプラチン毒性減少剤と共に有効量のシスプラチン活性剤を宿主に投与する段階を含む方法。

【請求項2】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が同時に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が異なる製剤として投与される、請求項2に記載の方法。 10

【請求項4】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が一つの製剤において投与される、請求項2に記載の方法。

【請求項5】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が連続的に投与される、請求項1に記載の方法。

【請求項6】

シスプラチン活性剤がシスプラチン毒性減少剤より先に投与される、請求項5に記載の方法。 20

【請求項7】

シスプラチン活性剤がシスプラチン毒性減少剤の後に投与される、請求項5に記載の方法。

【請求項8】

シスプラチン毒性減少剤の量がシスプラチン活性剤の量以下である、請求項1に記載の方法。

【請求項9】

シスプラチン活性剤がシスプラチンである、請求項1に記載の方法。

【請求項10】

シスプラチン毒性減少剤が低分子有機化合物である、請求項1に記載の方法。 30

【請求項11】

低分子有機化合物が、TK-5175、TK-5145、TK-295、TK516、TK-363、TK-204、TK-523及びTK-211から選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

薬学的に許容される賦形剤の中に、有効量のシスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤を含む、薬学的組成物。

【請求項13】

シスプラチン毒性減少剤の量がシスプラチン活性剤の量以下である、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項14】

シスプラチン活性剤がシスプラチンである、請求項12に記載の薬学的組成物。 40

【請求項15】

シスプラチン毒性減少剤が低分子有機化合物である、請求項12に記載の薬学的組成物。

【請求項16】

低分子有機化合物がTK-5175、TK-5145、TK-295、TK516、TK-363、TK-204、TK-523及びTK-211から選択される、請求項15に記載の薬学的組成物。

【請求項17】

細胞増殖性疾患の症状に罹患した宿主を治療する方法であって、

該宿主を細胞増殖性疾患の症状で治療するために、シスプラチン活性剤の毒性を減少させるのに有効量のシスプラチン毒性減少剤と共に有効量のシスプラチン活性剤を該宿主に 50

投与する段階を含む方法。

【請求項 18】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が同時に投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項 19】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が異なる製剤として投与される、請求項18に記載の方法。

【請求項 20】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が一つの製剤において投与される、請求項18に記載の方法。

10

【請求項 21】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が連続的に投与される、請求項17に記載の方法。

【請求項 22】

シスプラチン活性剤がシスプラチン毒性減少剤より先に投与される、請求項21に記載の方法。

【請求項 23】

シスプラチン活性剤がシスプラチン毒性減少剤の後に投与される、請求項21に記載の方法。

【請求項 24】

シスプラチン毒性減少剤の量がシスプラチン活性剤の量以下である、請求項17に記載の方法。

20

【請求項 25】

シスプラチン活性剤がシスプラチンである、請求項17に記載の方法。

【請求項 26】

シスプラチン毒性減少剤が低分子有機化合物である、請求項17に記載の方法。

【請求項 27】

低分子有機化合物がTK-5175、TK-5145、TK-295、TK516、TK-363、TK-204、TK-523及びTK-211から選択される、請求項26に記載の方法。

【請求項 28】

細胞増殖性疾患の症状に罹患した宿主を治療するために使用するキットであって、
(a)シスプラチン活性剤；及び
(b)シスプラチン毒性減少剤
を含むキット。

30

【請求項 29】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が異なる組成物として存在する、請求項28に記載のキット。

【請求項 30】

シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が同じ組成物において存在する、請求項28に記載のキット。

40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

35 U. S. C.119条(e)にしたがって、本出願は、2001年9月24日に出願された米国仮特許出願第60/324,566号の出願日への優先権を主張し、その開示は参照として本明細書に組み入れられる。

【0002】

序文

発明の分野

50

本発明はシスプラチン及びその類似体 / 誘導体に関連する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

シスプラチン（シス-ジアミン-ジクロロプラチナ(II)）は、胚細胞癌の全身的な治療に使用される、より有効な抗癌剤の一つである。この化学療法薬は、実験動物及びヒトの腫瘍、例えば、頭首部の扁平上皮細胞癌だけでなく、子宮内膜、膀胱、卵巣、及び精巣の新生物などの腫瘍モデルの治療において極めて効果的である。（Surら、1983；Steerenbergら、1987）

【0004】

他の癌の化学療法剤のように、シスプラチンは高い毒性を有する薬剤である。シスプラチンの主な欠点は、投与量を制限する主な要因である著しい腎臓毒性、ほんの数分の循環半減期を有する腎臓からの速い排泄、及び血漿蛋白質への強い親和性である。

【0005】

その薬剤の毒性を最小限にする試みは、併用化学療法、シスプラチン類似体の合成、免疫治療、及び、リポソームへの封入を含む。リポソームに封入されたシスプレチンを含む抗腫瘍薬剤は、遊離の状態の薬剤と比較して、減少した毒性を有しているが、抗腫瘍活性は維持している。

【0006】

しかしながら、シスプラチンの毒性を減少させる新規の方法の同定に引き続き関心が持たれている。本発明はこの必要性を満たす。

【0007】

関連文献

対象となる米国特許は、第6,251,355号；第6,224,883号；第6,130,245号；第6,126,966号；第6,077,545号；第6,074,626号；第6,046,044号；第6,030,783号；第6,001,817号；第5,922,689号；第4,322,391号；及び第4,310,515号を含む。

【発明の開示】

【0008】

発明の簡単な概要

減少した宿主毒性が観察されるシスプラチン活性剤を使用する方法が提供される。本方法において、有効量のシスプラチン活性剤が、本発明のシスプラチン毒性減少剤の投与と共に宿主に投与される。また、本方法を行うのに使用される組成物、例えば、減少した毒性を有するシスプラチン薬学的組成物及びそれを含むキットが提供される。本方法及び組成物は、様々な異なる疾患症状の治療を含む、様々な異なる適用における使用が見いだされる。

【0009】

特定の態様の説明

減少した宿主毒性が観察されるシスプラチン活性剤を使用する方法が提供される。本方法において、有効量のシスプラチン活性剤が、本発明のシスプラチン毒性減少剤の投与と共に宿主に投与される。また、本方法を行うのに使用される組成物、例えば、減少した毒性を有するシスプラチン薬学的組成物及びそれを含むキットが提供される。本方法及び組成物は、様々な異なる疾患症状の治療を含む、様々な異なる適用における使用が見いだされる。

【0010】

本発明をさらに記載する前に、本発明は特定の態様の変形がなされてもよく、それでもなお添付の特許請求の範囲に含まれるため、本発明は以下に記載される本発明の特定の態様に限定されないことを理解すべきである。使用される用語は、特定の態様を記載する目的のものであり、限定するつもりのものではないことも理解すべきである。代わりに、本発明の範囲は、添付の特許請求の範囲によって確立されるであろう。さらに、特定の状況、材料、対象となる組成物、工程、1つまたは複数の段階を、本発明の目的、精神及び範

10

20

30

40

50

囲に適合するために、多くの変形を行ってもよい。そのような全ての変形は、本明細書に構築された特許請求の範囲にあることが意図される。

【0011】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形の「1つ(a)」、「1つ(an)」及び「その(the)」は、文脈が明らかに他のことを記載しない限り、複数形の言及を含む。反対に、特許請求の範囲は、選択的な要素を排除するように記載されることが考慮される。この記述は、特許請求の範囲要素の列挙に関連して、又は「消極的」な限定の使用のために、「単独で(solely)」、「のみ(only)」などの排他的な用語の使用のための根拠として提供することが意図される。

【0012】

値の範囲が提供される場合には、その範囲の下限値と上限値の間に各々介在する値、文脈が明らかに他のことを記載しない場合は下限値の単位の10分の1まで、及び他に記載されるか又はその記載された範囲の中に介在する値が、本発明に含まれる。これらのより小さな範囲の上限値及び下限値は、記載される範囲に特に排除される限定を受けるが、独立してより小さな範囲に含まれてもよく、また、本発明に含まれる。記載される範囲は一方の又は両方の限定を含むが、これらの含まれる限定のいずれか又は両方を排除する範囲もまた本発明に含まれる。また、本明細書に記載される発明の変形物の選択的な特徴は、独立に、又は本明細書に記載される1つもしくは複数の特徴との組み合わせで開示され主張されることが意図される。

10

【0013】

他に定義されない場合、本明細書で用いられる全ての技術用語又は科学用語は、本発明が属する技術における当業者に通常、理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法、装置、及び材料を、本発明の実施又は試験において使用することができるが、好ましい方法、装置及び、材料が本明細書において開示される。

20

【0014】

本明細書に記載される全ての存在する文献(例えば、刊行物、特許、特許出願、及び、ハードウェア)は、参照として完全に本明細書に組み入れられる。参考文献の項は、本出願の出願日より前の開示のためにのみ提供される。本明細書には、先行する発明の効果によって、本発明がそれらよりも日時が前であるために権利を有さないことを認めるものとして解釈されるべきものはない。

30

【0015】

本発明の更なる開示において、最初に、本方法をより詳細に記載し、次ぎに、本方法及び組成物の使用が見いだされる様々な代表的な適用の議論だけでなく、本方法において使用が見いだされうる様々な組成物、例えば、製剤およびキット等の検討を行う。

【0016】

方法

上記に要約されたように、例えば、シスプラチン活性剤(以下により詳細に記載するように)により治療可能な疾患又は症状に罹患した宿主の治療のために、シスプラチン活性剤をそれを必要とする宿主へ投与する方法が提供される。投与される関心対象のシスプラチン活性剤は、シスプラチン毒性減少剤と共に投与されることが、本方法の特徴である。「と共に」は、シスプラチン毒性減少剤が、シスプラチン活性剤の前又は後、5時間まで又はそれ以上、例えば、10時間、15時間、20時間またはそれ以上までに、同時にどこかに投与されるということの意味する。このようにして、毒性減少剤及びシスプラチン活性剤は、(a)シスプラチン活性剤の前又は後に投与される毒性減少剤を用いて連続的に、又は(b)シスプラチン活性剤と同時に被験者に投与される毒性減少剤と同時に、のいずれかで投与されうる。毒性減少剤がシスプラチン活性剤と同時に投与される場合には、2つの成分は、単独の組み合わせられた組成物、又は宿主に同時に投与される2つの別々の組成物のいずれかとして投与されてもよい。

40

【0017】

50

本方法において、有効量のシスプラチン活性剤を、有効量のシスプラチン毒性減少剤の投与と組み合わせて、それを必要とする宿主に投与する。シスプラチン活性剤は、シスプラチン又はその類似体/誘導体、例えば、天然のシスプラチン及びその類似体を意味する。天然のシスプラチンはまた、本明細書にシスプラチンとして記載され、シス位に2つの塩素原子及び2つのアンモニア分子に囲まれたプラチナの中心原子を含む重金属複合体である。それは、分子式 $\text{PtCl}_2\text{H}_6\text{N}_2$ 、約300ダルトンの分子量を有する黄色粉末である。それは、室温で水又は食塩水に1mg/mlで溶解させることができ、207 の融点を有し、270 で分解する。シスプラチン分子中の塩素原子は、水又はスルヒドリル基のような求核試薬による化学的置換反応を受ける。水性溶媒において、水分子は、モノヒドロキシモノクロロ-シス-ジアミンプラチナ(II)を形成するために塩素原子を置換することができる潜在的なリガンドである。

10

【0018】

天然のシスプラチンにより提供されるものよりも優れた治療指数及び減少毒性の、異なる抗腫瘍スペクトルを提供する、広域スペクトルのシスプラチン類似体が合成されている。そのような類似体は、カルボプラチン、オルマプラチン、オキサリプラチン、DWA2114R ((-)-(R)-2-アミノメチルピロリドン(1,1-シクロブタンジカルボキシレート)プラチナ)、ゼニプラチン、エンロプラチン、ロバプラチン、CI-973(SP-4-3(R)-1,1-シクロブタンジカルボキシレート(2-)-(2-メチル-1,4-ブタンジアミン-N,N'))プラチナ)、254-Sネダプラチン及びJM-216(ビス-アセテート-アミン-ジクロロ-シクロヘキシルアミン-プラチナ(IV))(Weissら、1993)を含む。スピロプラチンのようなシスプラチン類似体は、天然のシスプラチンよりも毒性が強いことが知られている。より毒性の強い類似体は遊離の形態では静脈投与に好ましくないが、そのような類似体は、薬物の毒性を減少させるリポソーム封入の形態で用いられる。

20

【0019】

本発明のシスプラチン活性剤は、シスプラチン、及び、本発明に従って毒性減少剤と共に投与された場合に毒性が減少した類似体/誘導体を含む。与えられたシスプラチン活性剤が本発明に従った使用に適するか否かは、以下の実験の項において採用されるアッセイ法を用いて容易に決定することができる。その毒性が、以下の実験の項において開示されるショウジョウバエ・アッセイ法を用いて決定されるとき、少なくとも約2倍、通常、少なくとも約10倍、更に通常、少なくとも約100倍で減少するならば、通常、シスプラチン活性剤は、本方法における使用に適している。ある態様において、シスプラチン活性剤は、以下の実験の項において開示されるマウスアッセイ法において観察されるように、観察可能な毒性の副作用の発生及び/又は強度を減少させるものである。

30

【0020】

シスプラチン毒性減少剤は、シスプラチン活性剤の望ましくない毒性を減少する薬剤を意味する。関心対象の毒性減少剤は、以下の実験の項において記載されるショウジョウバエ・アッセイ法を用いて決定される場合に、少なくとも約2倍、通常、少なくとも約10倍、更に通常、少なくとも100倍で減少させる薬剤である。ある態様において、関心対象の毒性減少剤は、以下の実験の項において記載されるマウスアッセイ法において観察されるように、与えられるシスプラチン活性剤の観察可能な毒性の副作用の発生及び/又は強度を減少させるものである。

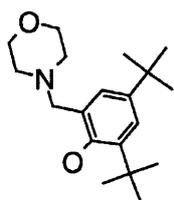
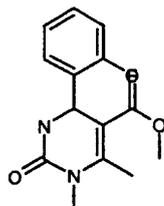
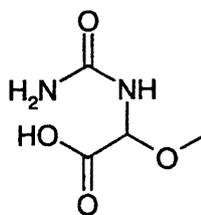
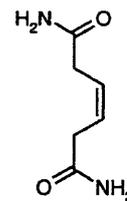
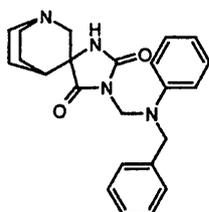
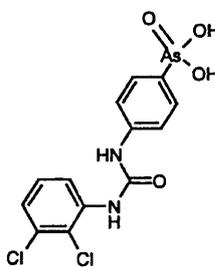
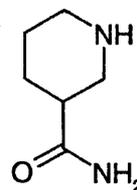
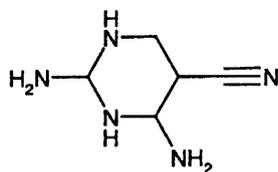
40

【0021】

多くの態様において、関心対象の毒性減少剤は、低分子有機化合物であり、典型的には、約100から約1,500ダルトンの分子量を有する。ある態様において、その化合物は、一つ又はそれ以上の環状構造を有し、融合していてもよいし又は融合していなくてもよく、且つ一つもしくは複数のヘテロ原子(例えば、N、S又はO)を含んでいてもよく又は含まなくてもよい。ある態様において、関心対象の化合物は、環状構造を有しない。

【0022】

代表的な毒性減少剤は、次のものを含むが、これらに限定されない。

TK₅₁₇₅TK₅₁₄₅TK₂₉₅TK₅₁₆TK₃₆₃TK₂₀₄TK₅₂₃TK₂₁₁

【0023】

上記のように、有効量の毒性減少剤は本方法において採用される。ある態様においては、毒性減少剤の量は、採用されるシスプラチン活性剤の量以下である。ある態様においては、投与されるシスプラチン活性剤の量に対して等モル未満の量である。典型的には、投与される毒性減少剤の量は、シスプラチン活性剤の量と比べて、約75%未満、約50%未満、約25%未満であり、多くの態様では、約15%未満、約10%未満、及び約5%又は1%未満で投与される。他の態様においては、有効量は、活性剤の量と同じであり、ある態様においては、有効量は、シスプラチン活性剤の量よりも大きい。以下の実験の項において提供されるデータを経験的に用いて、有効量を容易に決定することができる。

30

【0024】

製剤

本発明の実施において使用が見いだされる製剤についても提供され、その製剤は、薬学的に許容される送達媒体中に、少なくとも一つのシスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤を含み、ある態様において、第1の製剤であるシスプラチン活性剤、及び第2の製剤であるシスプラチン毒性減少剤が提供され、他の態様において、シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤の両方を含む単一の製剤が提供される。

40

【0025】

対象となる他の態様において、シスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤が単一の薬学的製剤として投与され、この製剤は、有効量のシスプラチン活性剤及びシスプラチン毒性減少剤を含有することに加えて、他の適切な化合物及び担体を含み、他の活性剤と組み合わせて用いることができる。したがって、本発明は、薬学的に許容される賦形剤を含む薬学的組成物も含む。薬学的に許容される賦形剤は、例えば、任意の適切な賦形剤、

50

10

20

アジュバント、担体、又は希釈剤を含み、公共において容易に入手可能である。本発明の薬学的組成物は、当技術分野において公知の他の活性剤をさらに含むことも可能である。

【0026】

当業者は、本発明の製剤をそれを必要とする被験者又は宿主（例えば患者）に投与する適切な方法の変形物が利用可能であることを認識し、特定の製剤を投与するために複数のルートを用いてもよいが、特定のルートは他のルートに比べてより即時のより効果的な反応を提供することができる。薬学的に許容される賦形剤は当業者によく知られており、容易に利用可能である。賦形剤の選択は、組成物を投与するために用いられる特定の方法に加えて、特定の化合物によって部分的に決定されると考えられる。したがって、本発明の薬学的組成物の適切な製剤には広い多様性がある。次の方法及び賦形剤は、単に例示したのみであり、何ら限定するものではない。

10

【0027】

経口投与に適した製剤は、(a)水、生理食塩水、又はオレンジジュースのような、希釈剤に溶解した有効量の化合物のような、液体溶液；(b)固形物又は顆粒のような所定量の活性成分を各々含む、カプセル、薬包又は錠剤；(c)適切な液体中の懸濁液；及び(d)適切なエマルジョンからなってもよい。錠剤の形態は、1つ又は複数のラクトース、マンニトール、コーンスターチ、ポテトスターチ、マイクロクリスタリンセルロース、アカシア、ゼラチン、コロイド状シリコンジオキサイド、クロスカルメロースナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、及び他の賦形剤、着色剤、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、保存剤、香料剤、及び薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。トローチ剤の形態は、香味料、通常、サッカロース及びアカシア又はトラガカンテ中に活性成分を含むことが可能であり、錠剤は、活性成分に加えて、当技術分野で知られている賦形剤を含む、ゼラチン及びグリセリン、又はサッカロース及びアカシア、エマルジョン、ゲルなどの、不活性な基剤における活性成分を含むことが可能である。

20

【0028】

本発明の製剤は、吸入剤によって投与される噴霧性の製剤に製造されうる。これらの噴霧性の製剤は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などとして、圧力下で許容される高圧ガス中に置いてよい。これらは、ネブライザー又はアトマイザーにおける使用のように、非圧力下の調合のための薬物として調剤されてもよい。

【0029】

非経口投与に適した製剤は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤及び目的のレシピエントの血液に対して等張の製剤を可能にする溶質を含みうる、水性及び非水性の等張無菌注射溶液、ならびに懸濁化剤、溶解剤、増粘剤、安定剤及び保存剤を含みうる、水性及び非水性の無菌の懸濁液を含む。製剤を、アンプル、バイアルのような容器に封入された単位用量又は複数用量において提供することができ、無菌の液体の賦形剤、例えば、注射のための使用直前の水の添加のみを要求する、凍結-乾燥（凍結乾燥）の条件下で保存することができる。即座の注射溶液及び懸濁液を、無菌の粉剤、顆粒剤、及び前述の種類の錠剤から調製することができる。

30

【0030】

局所的な投与に適した製剤は、活性成分に加えて、当技術分野において適切であると知られている担体を含む、クリーム、ゲル、ペースト、又はフォームとして提供されうる。

40

【0031】

坐薬製剤は、乳状化基剤又は水溶性基剤のような、多様な基剤で混合することによっても提供される。腔内投与に適した製剤は、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、フォームとして提供されうる。

【0032】

シロップ、エリキシル剤及び懸濁液のような経口又は直腸投与のための単位剤形が提供されうるが、各々の用量単位、例えば、茶匙量、食匙量、錠剤又は坐薬は、1つまたは複数の阻害剤を含む組成物の所定量を含む。同様に、注射又は静脈投与のための単位剤形は、無菌水、正常な生理食塩水、又は他の薬学的に許容される担体の溶液として組成物中で

50

阻害剤を含みうる。

【0033】

本明細書で用いられる「単位剤形」という用語は、ヒト又は動物の被験体のための単位用量として適した物理的に別個の単位のことをいうが、各々の単位は、薬学的に許容される希釈剤、担体、又は賦形剤と関連して望ましい効果を形成するのに十分な量に計算された、所定量の本発明の化合物の所定量を含んでいる。本発明の新規な単位剤形のための説明は、採用される特定の化合物、達成される効果、及び宿主における各々の化合物に関する薬力学に依存する。

【0034】

投与レベルは、特定の化合物の機能、送達媒体の性質などによって変化しうることは、当業者により容易に理解されると思われる。所与の化合物の好ましい用量は、様々な手段によって、当業者が容易に決定することができる。

10

【0035】

本発明の内容において、動物、特にヒトへ投与する用量は、合理的なタイムフレームにおいて、動物における予防又は治療反応に影響を与えるのに十分であるべきである。用量は、疾患の症状及び疾患のステージに加えて、採用される特定の化合物の強度、動物の状態、及び動物の体重を含む様々な要因に依存するであろう。用量サイズは、特定の化合物の投与を伴う反対の副作用の存在、性質及び程度によっても決定されるであろう。適切な用量及び投与計画は、望ましい成長抑制又は免疫抑制反応に影響を与えることが知られている抗癌剤又は免疫抑制剤との比較により決定されうる。本発明の化合物による個人の治療において、非有害な細胞のレスキュー剤と共に、高い投与計画を使用することが望ましい。そのような治療において、シトロラム因子、葉酸誘導体、又はロイコボリンのような非有害性の細胞のレスキューが可能な薬剤が採用されうる。そのようなレスキュー剤は当業者によく知られている。レスキュー剤は、本発明の化合物の能力を干渉しないが、細胞の機能を調節するものであることが好ましい。

20

【0036】

有用性

本方法は、シスプラチンの投与が示される治療上の適用における使用が見いだされる。代表的な治療への適用は、細胞の増殖性疾患の症状の治療、例えば、癌および異常な細胞増殖に付随することを特徴とする関連疾患の治療である。そのような疾患状態は、癌/新生物の疾患、及び望ましくない細胞増殖（例えば過形成など）の存在によって特徴付けられる他の疾患を含む。

30

【0037】

治療とは、少なくとも、宿主を苦しめる状態に関連する症状の改善が達成されることを意味し、改善は、治療される状態に関連するパラメーター（例えば、症状）の程度の少なくとも減少に関連する広い意味で用いられる。そのようなものとして、治療は、宿主がその状態に罹患していないか又は少なくともその状態によって特徴付けられる症状に罹患していないというような、病理学的な状態、又は少なくともそれに関連する症状が完全に阻害され、例えば、発症が妨げられ又は停止、例えば終了する状態も含む。

【0038】

本方法に従って、様々な宿主が治療可能である。通常、そのような宿主は、「哺乳動物(mammal)」又は「哺乳動物(mammalian)」であり、これらの用語は、哺乳類のクラスに属する生物を広く記載し、肉食動物（例えば、イヌ及びネコ）、げっ歯動物（例えば、マウス、モルモット及びラット）、ならびに霊長類（例えば、ヒト、チンパンジー及びサル）を含む。多くの態様において、宿主はヒトであると考えられる。

40

【0039】

本方法は、新生物性疾患の状態、即ち癌を含む、細胞増殖性疾患の状態の治療において、他の適用の中での使用が見いだされる。そのような適用において、有効量の活性剤をそれを必要とする被験者に投与する。治療は、上記に定義したように広く用いられ、例えば、その完全な停止、ならびに疾患状態の反転及び/又は完全な除去、即ち治癒に加えて、

50

1つまたは複数の疾患状態を少なくとも改善することを含む。

【0040】

細胞増殖の制御不能、即ち、細胞の過増殖性障害に関連する多くの疾患がある。対象となる状態は以下の状態を含むが、これに限定されない。

【0041】

本方法は、平滑筋細胞及び/又は脈管の血管内膜層の炎症細胞の増殖及び/又は移動がある、多様な状態の治療に利用することができ、脈管の制限された血流、即ち、新生内膜の閉塞性障害という結果となる。対象となる閉塞性血管状態は、アテローム性動脈硬化症、移植後の移植性冠状動脈疾患、静脈の移植性狭窄、吻合周辺の補てつ移植性狭窄、血管形成又はステント移植後の再狭窄などを含む。

10

【0042】

過増殖及び組織の再構築、又は再生組織、例えば、子宮、睾丸及び卵巣の癌腫、子宮内膜症、頸部の扁平上皮癌及び腺癌など、再生性組織の修復がある疾患は、本化合物を投与することにより細胞数が減少する。

【0043】

治療対象となる腫瘍は、癌腫、例えば、結腸、十二指腸、前立腺、胸、メラノーマ、導管、肝臓、膵臓、腎臓、子宮内膜、胃、形成異常性の口頭粘膜、ポリープ、侵襲性口腔癌、非小細胞肺癌、転移性及び扁平上皮細胞の泌尿癌等、神経の悪性腫瘍、例えば、神経細胞腫、神経膠腫等、肝臓の悪性癌腫、例えば、小児性急性白血病、急性骨髄性白血病、非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、悪性腫瘍性皮膚性T細胞、真菌性菌状息肉腫、非MF皮膚性T細胞リンパ腫、リンパ腫様肉芽腫症のパピュロシス、T細胞リッチな皮膚性リンパ系過形成、水疱性類天疱瘡、円板状エリテマトーデス、扁平苔蘚などを含む。

20

【0044】

特に関心対象の癌は、乳癌であるが、これは、主に腺癌のサブタイプである。非浸潤性導管性癌は、非侵襲性の乳癌の最も一般的なタイプである。DCISにおいて、悪性の細胞は、導管壁を通して胸部の脂肪組織に転移しなかった。浸潤性(又は侵襲性)の導管性癌(IDC)は、導管壁を通して転移し、胸部の脂肪組織に侵襲する。浸潤性(又は侵襲性)の小葉癌(ILC)はIDCに類似し、体内のどこかで潜在的な転移を有する。約10%から約15%の侵襲性の乳癌は、侵襲性的小葉癌である。

【0045】

また、非小細胞肺癌も対象となる。非小細胞肺癌(NSCLC)は、肺癌の3つの一般的なサブタイプから構成される。類表皮癌(扁平上皮細胞癌とも呼ばれる)は、通常、より大きな気管支の一つから開始し、比較的ゆっくりと成長する。これらの腫瘍の大きさは、非常に小さいものから、非常に大きなものまでである。腺癌は、肺の外側表面近くから成長を開始し、サイズと成長速度の両方において変化してもよい。ゆっくりと成長する腺腫は、肺胞細胞癌として記載される。大きな細胞癌腫は、肺の表面近くから成長を開始し、速く成長し、診断時には成長は通常非常に大きい。肺癌の他の余り一般的でない形態は、カルチノイド、円柱種、粘膜表皮及び悪性中皮腫である。

30

【0046】

メラノーマは、メラニン細胞の悪性腫瘍である。ほとんどのメラノーマは皮膚で発生するが、粘膜表面又は神経冠細胞が移動する他の部位でも発生しうる。メラノーマは、主に、成人において発生し、半分より多くのケースでは、皮膚の明らかに正常な部位に発生する。予後は、临床上及び組織学上の要因により、ならびに損傷の解剖場所によって影響される。メラノーマ、分裂指数、腫瘍の浸潤性リンパ球、及び潰瘍形成又は原発性部位における出血の侵襲性の層及び/又はレベルは予後に影響する。臨床の段階は、局所のリンパ節又は離れた部位へ癌が転移するか否かに基づいている。临床上、原発性の部位に限定される疾患にとって、メラノーマの局所侵襲性の層及び深さが大きいほど、リンパ節転移の可能性が高く、予後が悪くなる。メラノーマは、局所の広がり(リンパ管を通して)及び/又は離れた部位への血液ルートによって転移しうる。いずれの器官も転移を伴いうるが、肺及び肝臓が一般的な部位である。

40

50

【0047】

関心対象の他の過増殖性疾患は、上皮過増殖、組織の再構築及び修復に関連する。例えば、乾せんの慢性的な皮膚炎症は、過形成性上皮ケラチノサイト、ならびに侵潤性単核細胞（CD4+記憶T細胞、好中球、及びマクロファージを含む）に関連する。

【0048】

本発明の方法は、皮膚、連結組織、脂肪、胸部、肺、胃、膵臓、卵巣、子宮頸部、子宮、腎臓、膀胱、結腸、前立腺、中枢神経系(CNS)、網膜、及び、血液などから選択される細胞に由来する腫瘍を含む、大半ではないが多くの癌腫の治療の極めて一般的な方法を提供することができる。関心対象の代表的な癌は、これらに限定されないが、頭部/首部及び肺の組織（例えば、頭部及び首部の扁平上皮細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌）、胃腸管、及び膵臓（例えば、胃癌、結腸直腸アデノーマ、結腸直腸癌、膵臓癌）；肝臓組織（例えば、肝細胞癌）、腎臓/尿管（例えば、形成異常性尿路上皮、膀胱癌、腎臓癌、ウイルス腫瘍）、胸部（例えば、乳癌）；神経組織（例えば、網膜芽腫、乏突起膠腫、神経芽腫、髄膜腫悪性腫瘍；皮膚（例えば、正常な上皮、扁平上皮細胞癌、基底細胞癌、メラノーマ等）；血液組織（例えば、リンパ腫、CML慢性脊髄白血病、APL急性骨髄球性白血病、全ての急性リンパ芽球性白血病、急性脊髄白血病など）などを含む。

10

【0049】

本方法及び組成物の使用が見いだされる特定の出願は、米国特許第6,251,355号；第6,244,883号；第6,130,245号；第6,126,966号；第6,077,545号；第6,074,626号；第6,046,044号；第6,030,783号；第6,001,817号；第5,922,689号；第4,322,391号；及び、第4,310,515号であり、その開示は参照として本明細書に組み入れられる。

20

【0050】

キット

本方法において用いられる製剤のキットが提供される。便宜上、製剤は当技術分野で知られている単位用量の形式で提供される。

【0051】

そのようなキットにおいて、製剤（例えば、単位用量）を含む容器に加えて、本発明の方法における対象の製剤の使用を記載した情報パッケージの挿入、即ち、細胞増殖性疾患の症状を治療するための対象の単位用量を使用することの説明書がある。

【0052】

これらの説明書は様々な形態で本キットに存在しうるが、1つまたは複数の説明書がキットに存在してもよい。これらの説明書が存在している一つの形態は、キットのパッケージ、パッケージ挿入物などにおいて、適切な媒体又は基質に関して印刷された情報、例えば、情報が印刷される一枚又は複数枚の紙として存在しうる。他の手段は、情報が記録されたコンピューター読込可能な媒体、例えば、ディスク、CDなどであろう。他の手段は、ウェブサイトアドレスであってもよく、移されたサイトにおける情報にアクセスするためにインターネットを通して用いられうる。いかなる便利な手段もキットに存在しうる。

30

【0053】

次の実施例はさらに本発明を説明するものであって、いかなる方法においてもこの範囲を制限するものとして解釈されるべきものではない。

40

【0054】

実施例1. 致死用量(LD)曲線データ

ショウジョウバエのLD曲線は、シスプラチンのために作成された。これは、特定の濃度の化学物質をショウジョウバエの食物及び水の供給と混合し、その後、50個の野生型胚がアッセイのために加えられる。この濃度のLD値は、 $100 - (2 \times (\text{生きているバエの数}))$ により計算された。LD曲線は、濃度範囲で本方法を繰り返すことにより作成された。例えば、シスプラチンを試験するための濃度範囲は.01mMから100mMであった。LD98は特定された（シスプラチンでは、これは5mMであった）。LD98は毒性を減少させる付加的な化学物質を特定するためのストリンジентなレベルとして用いられた。毒性に対するこのストリン

50

ジェントなレベルは、いくつかの理由で重要である：1)高い毒性の投与量は、穏やかな毒性の副作用を、ハエが生存するための重要な障害に変える。例えば、シスプラチンは、重金属の毒性及びDNA損傷に基づく毒性を引き起こす。これらの毒性、例えば、腎毒性、神経毒性などの毒性の副作用の異なるレベルを、異なる標的器官及び組織へ誘導することを引き起こす。シスプラチンのLD98濃度において、これらの毒性メカニズムのすべては、生理学的な治療用量において観察される上記の重要性の順である。LD98投与量では、一つの毒性の副作用を抑制することは、ハエの著しい生存を可能にする。著しい生存を可能にする添加物は、シスプラチンの全ての毒性副作用を減少させることが可能であると考えられる。

【 0 0 5 5 】

10

II. 添加物の特定の結果

10,000個の様々な構造を含む低分子ライブラリーを、シスプラチンのための添加化合物のためスクリーニングした。15個の添加化合物はシスプラチンの毒性を実質的に抑制することが見いだされた。TK-211はシスプラチンのために見いだされた添加化合物であった。

【 0 0 5 6 】

TK-211はショウジョウバエの致死を誘導するシスプラチン抑制剤として特定される。

ハエアッセイ	生存しているハエ % (n=50)
シスプラチン (.002mM)	94
シスプラチン (.5mM)	2
シスプラチン (.5mM) + TK-211 (1uM)	96
シスプラチン (.5mM) + アミフォスチン*	4

20

* 濃度範囲からの最良の結果

【 0 0 5 7 】

アミフォスチン(ブランド名称、エチオール)は、以前に最もよい、シスプラチンの毒性を抑制するごく最近商品化された製品である。本発明のストリンジェンシーは、他の最近、知られた添加物と比較して、シスプラチンの毒性抑制において、顕著により優れた活性を有する添加物を特定する。親薬物と添加化合物(上記TK-211)の間の化学量論は、特定にとって重要であり、親薬物の効能を阻害しない。毒性には勾配があり、スクリーンとして96%致死用量の抑制を使用することにより、全ての望ましくない副作用が抑制されるべきである。加えて、わずか5匹のショウジョウバエの生存を検出する化合物は検出可能である。()中のハエのシスプラチン毒性のそれらの倍数の減少に従って特定された、他の対象となる化合物は；TK-295(225)；TK-516(300)；TK-523(125)；TK-363(80)；TK-204(80)；TK-5145(250)；TK-5175(75)である。

30

【 0 0 5 8 】

III. ヒト癌細胞の評価

シスプラチンは、様々なヒト癌の細胞系において治療効果を示すことが十分に説明された。迅速な二次スクリーニングとして、添加物は、単独及び標的薬物との組み合わせにおいて、これらのヒト癌の細胞系において検査された。TK-211の結果は、特定の例として示される。化合物単独では、広い濃度範囲において治療した場合に、癌細胞に対して効果を有しなかった。最も重要なことに、標的薬物と組み合わせたとき、添加物の広い範囲の濃度においても、化合物は、標的薬物の抗癌活性を変化させなかった。この知見は、以下の卵巣癌細胞において示されるが、シスプラチンの活性は、メラノーマのような他のヒト癌細胞型において変化しない。

40

Cpd	濃度 / 試験 ($\mu\text{g/ml}$)	癌細胞	細胞の生存率
211	.02 - 1.5	卵巣	100%
Cis	2	卵巣	1%
Cis	1	卵巣	3%
Cis+TK-211	2 + .02	卵巣	1%

【 0 0 5 9 】

IV. マウス試験

主要な局面では、ハエからマウスへ添加物の毒性減少活性を変換する能力をマウスで試験することである。シスプラチン試験は、シスプラチン又はシスプラチン / 添加物の混合物の高用量注射を使用することによりなされた。

10

シスプラチン単独	シスプラチン + TK-211	TK-211 単独
LD100	LD15	LD0
LD50	LD0	N/D

TK-211は、マウスにおいてシスプラチンの致死率を抑制する。

マウスアッセイ	マウスの 生存率
TK-211 (.001 - 1 mg/kg)	100%
シスプラチン (37 mg/kg)	0%
シスプラチン + TK-211 (37 mg/kg + 0.37 mg/kg)	100%
シスプラチン + アミフォスチン (37 mg/kg + 200 mg/kg)	0%*

20

* 20%の動物は、対照に比べて15%長く生存した。

【 0 0 6 0 】

ハエで特定された添加物の観察された効果はマウスに変換され、TK-211は上記にこれを示す。

30

【 0 0 6 1 】

マウスの致死率のTK-211の抑制は、シスプラチンの望ましくない毒性の副作用の全ての抑制に変換される。

毒性の副作用	シスプラチン	シスプラチン + TK- 211	シスプラチン + アミフォスチン
体重減少	++++	+	+++
血便	++++	なし	++++
低体温	++++	なし	+++
神経障害	++++	なし	++++
難聴	++++	なし	++++

40

【 0 0 6 2 】

マウスにおけるシスプラチンの副作用は、患者において観察されたものと似ている。予想されるように、本発明に係る添加物は全ての副作用を顕著に減少させる。アミフォスチンは、体重減少と低体温を少し抑制することだけが知られている。

【 0 0 6 3 】

TK-211はマウスにおいてシスプラチンの効能を変化させない

図1に示されるデータは、本発明の添加物が親薬物の効能を変えないことを示す。アミフォスチンは、シスプラチンの効能を僅かに損なうことが示されている。(少しの利点を有し高用量が要求される組み合わせが副作用を誘導し、この薬物の潜在市場を制限する)

50

。事実、本発明の添加物は、極めて有利な効果を有するシスプラチンの高用量、添加物の非存在下で致死のシスプラチンの用量レベルを可能にする。

【0064】

本発明は、望ましい活性を維持しながら、シスプラチン活性剤の望ましくない毒性を減少させる方法のために提供されることが、上記の結果と考察から明らかである。そのようなものとして、本発明は、異なる様々な適用における使用が見いだされ、当技術分野において著しい貢献を示す。

【0065】

本明細書に引用された個々の刊行物及び特許出願は、具体的且つ個別に参照として組み込まれたように、本明細書に参照として組み入れられる。いずれの刊行物の引用も、出願日より前の開示のためであって、先行する発明の効果により、そのような刊行物に先行する権利がないと認めるものとして解釈されるべきものではない。

10

【0066】

前述の発明は、理解を明解にするために説明及び実施例により詳細に記載してきたが、本発明の開示に照らして、添付の特許請求の範囲の精神又は範囲から逸脱することなく、特定の変化及び修飾がなされうることは、当業者に明らかである。

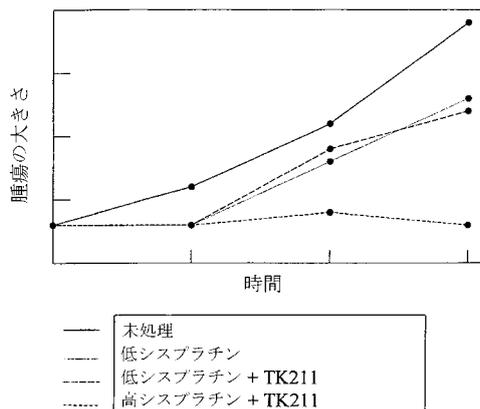
【図面の簡単な説明】

【0067】

【図1】様々な濃度のシスプラチン及び / 又はTK-211の反応において経時的に腫瘍の成長を測定するアッセイ法により得られた結果のグラフを提供する。

20

【図1】



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/29669	
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/535, 31/50, 31/495, 31/37 US CL : 514/238.8, 252.06, 252.01 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC			
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/238.8, 252.06, 252.01 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Continuation Sheet			
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	
X --- A	WO00/23074 A1 (CHONG et al) 25 February 2003 (27.04.00), see page 5, lines 5-15.	1-10, 12-15, 17-26, 28-30 ----- 11, 16, 27,	
X --- A	US 5,814,307 A (WALLACE et al) 29 September 1998 (29.09.1998), see column 6, lines 15-30.	1-10, 12-15, 17-26, 28-30 ----- 11, 16, 27	
X --- A	US5,994,409 A (STOGNIEW et al) 30 November 1999 (30.11.1999), see column 1.	1-10, 12-15, 17-26, 28-30 ----- 11, 16, 27	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.			
* Special categories of cited documents:			
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"B"	earlier application or patent published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 06 September 2003 (06.09.2003)		Date of mailing of the international search report 29 SEP 2003	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>Valerie Bell-Harris</i> Telephone No. 703-308-1123	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/29669

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:

USPATFUL, CAPLUS

cisplatin, side or adverse effect, toxicity, TK-5175, TK-5145, TK-295, TK-516, TK-363, TK-204, TK-523, TK-211

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード(参考)

// C 0 7 D 239/04

C 0 7 D 239/04

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES, FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA02 NA06 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC42 HA12 MA02 MA04 NA06 ZB26 ZC75

【要約の続き】

