

(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2009-536956

(P2009-536956A)

(43) 公表日 平成21年10月22日(2009.10.22)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	4 C 0 4 8
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 7 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
C O 7 D 497/18 (2006.01)	C O 7 D 497/18	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-510180 (P2009-510180)	(71) 出願人	501440835
(86) (22) 出願日	平成19年5月11日 (2007.5.11)		ファルマ・マール・ソシエダード・アノニ マ
(85) 翻訳文提出日	平成21年1月6日 (2009.1.6)		スペイン・E-28770・マドリッド・
(86) 国際出願番号	PCT/US2007/068727		コルメナール・ヴィエホ・アヴェニーダ・
(87) 国際公開番号	W02007/134203		デ・ロス・レジェス・1・ポリゴノ・イン ダストリアル・ラ・ミナ
(87) 国際公開日	平成19年11月22日 (2007.11.22)	(74) 代理人	100064908
(31) 優先権主張番号	60/800, 510		弁理士 志賀 正武
(32) 優先日	平成18年5月12日 (2006.5.12)	(74) 代理人	100089037
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 渡邊 隆
		(74) 代理人	100108453
			弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗癌治療法

(57) 【要約】

有効治療量のドセタキセルを有効治療量のET-743との組合せで投与する工程を含む、癌に対して人体を治療する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

有効治療量のET-743を有効治療量のドセタキセルとの組合せで投与する工程を含む、癌に対して人体を治療する方法。

【請求項 2】

ET-743およびドセタキセルが、単剤として投与される場合の最高または最高付近の治療量で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

ET-743およびドセタキセルが連続的に投与される、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

最初にドセタキセルが、続いてET-743が投与される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

ET-743およびドセタキセルが静脈内注入によって投与され、かつET-743についての注入時間が24時間までおよびドセタキセルの注入時間が6時間までである、請求項 3 または 4 に記載の方法。

【請求項 6】

ET-743についての注入時間が約3時間である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

ドセタキセルについての注入時間が約1時間である、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

ET-743およびドセタキセルが3または4週間ごとに1回投与される、請求項 1 から 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

ET-743およびドセタキセルが3週間ごとに1回投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

ET-743およびドセタキセルが同日中に投与され、最初にドセタキセルが投与され、約1時間の休息の後にET-743の投与が続く、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

ET-743が用量約0.4から約1.3mg/m²の間で投与される、請求項 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

ET-743が用量約1.1mg/m²または約1.3mg/m²で投与される、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

ドセタキセルが用量約50から約100mg/m²の間で投与される、請求項 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

ドセタキセルが用量約60mg/m²または約75mg/m²で投与される、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

ドセタキセルが用量約60mg/m²で注入時間約1時間をかけて投与され、次いでET-743が用量約1.3mg/m²で注入時間約3時間をかけて投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

ドセタキセルが用量約60mg/m²で注入時間約1時間をかけて投与され、次いでET-743が用量約1.1mg/m²で注入時間約3時間をかけて投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

ドセタキセルが用量約75mg/m²で注入時間約1時間をかけて投与され、次いでET-743が用量約1.1mg/m²で注入時間約3時間をかけて投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 18】

ドセタキセルが用量約75mg/m²で注入時間約1時間をかけて投与され、次いでET-743が用量約1.3mg/m²で注入時間約3時間をかけて投与される、請求項 14 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

フィルグラスチムを投与する工程をさらに含む、請求項 1 から 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

患者が再発性であるか、または先行する化学療法に抵抗性である、請求項 1 から 19 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 21】

患者が、肉腫、骨肉腫、卵巣癌、乳癌、黒色腫、膵臓癌、胃腺癌、結腸直腸癌、中皮腫、腎臓癌、子宮内膜癌、頭頸部癌腫、前立腺癌および肺癌から選択される癌を有する、請求項 1 から 20 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 22】

請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法のための医薬の調製における ET-743 の使用。

【請求項 23】

請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法のための医薬の調製におけるドセタキセルの使用。

【請求項 24】

少なくとも 1 サイクル分の、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法のために適切な量の ET-743 および薬学的に許容される担体を含有する用量単位での ET-743 の供給物、ならびに前記方法に従って ET-743 を投与するための説明書を含む、ET-743 をドセタキセルとの組合せで投与するための医療用キット。

20

【請求項 25】

少なくとも 1 サイクル分の、請求項 1 から 21 のいずれか一項に記載の方法のために適切な量のドセタキセルおよび薬学的に許容される担体を含有する用量単位でのドセタキセルの供給物、ならびに前記方法に従ってドセタキセルを投与するための説明書を含む、ドセタキセルを ET-743 との組合せで投与するための医療用キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、その内容が本明細書に参考として組み込まれる 2006 年 5 月 12 日出願の米国 60/800510 から優先権の利益を主張する。

30

【0002】

本発明は、癌の治療法および、具体的にはエクテナサイジン 743 (ET-743) を他の薬との組合せで使用することの癌の有効な治療法に関する。

【背景技術】

【0003】

癌は、身体の一部にある細胞が制御を外れて増殖し始める際に発症する。多種類の癌があるが、それらはすべて異常細胞の制御を外れたな増殖のために始まる。癌細胞は、近くの組織に浸潤でき、かつ血流およびリンパ系を通じて身体他の部分に拡散できる。いくつかの主な型の癌がある。癌腫は、皮内または内部の臓器を区切るもしくは覆う組織内に生じる癌である。臓器および血管の内層を含む身体内部および外部の表面を覆う上皮細胞は、癌腫を生じる場合がある。肉腫は、骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管または他の結合組織もしくは支持組織に生じる癌である。白血病は、骨髄などの血液形成組織において始まり、多数の異常血液細胞の産生および血流への流入を生じる癌である。リンパ腫および多種の骨髄腫は、免疫系の細胞において生じる癌である。

40

【0004】

追加的に癌は、浸潤的であり、新たな部位に転移する傾向がある。それは、周囲の組織に直接拡散し、かつリンパ系および循環系を通じても播種できる。

【0005】

局所的な疾病に対する手術および放射線、ならびに化学療法を含む多くの治療法が、癌

50

に対して利用できる。しかし、多くの癌の型に対して利用できる治療法の有効性は、限定的であり、臨床的利益を示す新規の改善された形態の治療法が必要とされている。これは、進行したおよび/または転移性の疾病を呈している患者、ならびに抵抗性の獲得のためまたは付随する毒性による治療投与における制限のために有効でなくなっているかまたは許容できなくなっている、確立された治療法で既に治療された後に、進行性の疾病を再発している患者について特にあてはまる。

【 0 0 0 6 】

1950年代から、著しい進歩が癌の化学療法管理においてなされている。不幸にも、全癌患者の50%超は、最初の治療法に反応しないかまたは治療への最初の反応の後に再発を経験し、最終的には進行性で転移性の疾病で死亡する。したがって、新たな抗癌剤の設計および発見の継続的遂行は、極めて重要である。伝統的な形態における化学療法は、DNA、RNAおよびタンパク質の生合成を含む一般的な細胞代謝過程を標的にすることによって急速に増殖している癌細胞を殺すことに主に焦点をおいている。

10

【 0 0 0 7 】

化学療法薬は、それらがどのように癌細胞内の特定の化学物質に影響するか、どの細胞活性または過程を薬剤が妨害するか、および細胞周期のどの具体的な時期に薬剤が影響するかに基づいていくつかの群に分けられる。最も一般的に使用される型の化学療法薬は：DNAアルキル化薬（シクロホスファミド、イホスファミド、シスプラチン、カルボプラチン、ダカルバジンなど）、代謝拮抗物質（5-フルオロウラシル、カベシタピン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタピン、シタラピン、フルダラピン）、分裂阻害剤（パクリタキセル、ドセタキセル、ビンブラスチン、ビンクリスチンなど）、アントラサイクリン類（ダウノルビシン、ドキシソルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ミトキサントロンなど）、トポイソメラーゼII阻害剤（トポテカン、イリノテカン、エトポシド、テニポシドなど）、ホルモン療法（タモキシフェン、フルタミドなど）を含む。理想的な抗腫瘍薬は、非癌細胞に対するその毒性と比較して広い係数を有し、癌細胞を選択的に殺すであろうし、かつそれは、長期間の薬への暴露の後であっても癌細胞に対するその有効性を維持するであろう。不幸にも、これらの薬剤での現在の化学療法は、理想的なプロファイルを有していない。ほとんどは、非常に狭い治療係数を有しており、加えて、わずかに致死量より低い濃度の化学療法剤にさらした癌性細胞は、そのような薬剤への抵抗性、およびいくつかの他の抗腫瘍薬剤に対する交差抵抗性をしばしば発達させる場合がある。

20

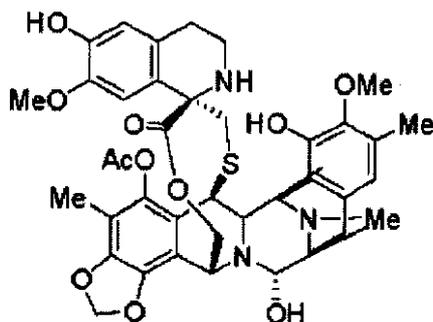
30

【 0 0 0 8 】

エクテナサイジン743 (ET-743) は、最初に海生尾索類（エクテナサイディア・タービナタ (*Ecteinascidia turbinata*)）から単離されたテトラヒドロイソキノリンアルカロイドであり、以下の構造を有する：

【 0 0 0 9 】

【化1】



ET-743

40

【 0 0 1 0 】

ET-743の概説、その化学、作用機序ならびに前臨床および臨床開発は、Kesteren、Ch. Vanら、2003年、*Anti-Cancer Drugs*、14 (7)、487～502頁「Yondelis (trabectedin, ET

50

-743) : the development of an anticancer agent of marine origin」およびその参考文献に見出すことができる。

【0011】

ET-743は、例えば黒色腫、卵巣癌腫および乳癌腫を含む様々なヒトの腫瘍のアシミックマウスにおいて増殖させた異種移植片に対して強力な抗癌活性を有している。

【0012】

ET-743の有望な反応が、肉腫、乳癌腫および卵巣癌腫を有する患者において観察されている。したがって本新薬は、様々な新生物疾患を有する癌患者におけるいくつかの第II相および第III相臨床試験において現在精力的に研究されている。

【0013】

単独でまたは他の薬との組合せでの、癌に対する人体の治療のためのET-743の使用についてのさらなる詳細は、その全体が参考として本明細書に組み込まれるWO 00 69441において示されている。

【0014】

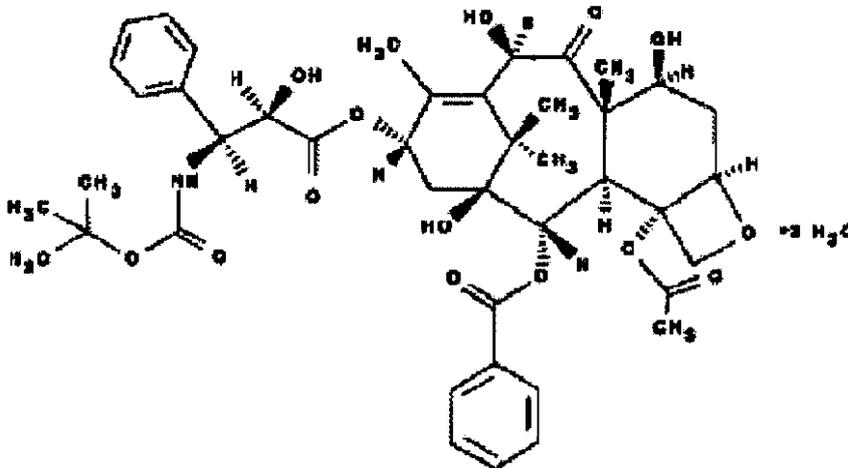
異なる作用機序を有する薬を使用する併用療法は、治療される腫瘍による耐性の発達の予防を助ける認められた治療方法である。他の抗癌剤との組合せにおけるET-743の *in vitro* 活性が研究されており、例えば、本明細書に参考としてその全体が組み込まれるWO 02 36135を参照されたい。

【0015】

ドセタキセルは、タキソイド族に属する抗新生物剤である。それは、植物イチイの再生可能な針葉生物資源から抽出される前駆体から開始する半合成によって調製できる。ドセタキセルの化学名は、5 β -20-エポキシ-1,2,4,7,10,13-ヘキサヒドロキシタキス-11-エン-9-オン 4-アセテート-2-ベンゾエート三水和物を有する(2R,3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン,N-tert-ブチルエステル,13-エステルである。ドセタキセルは、以下の構造式を有する：

【0016】

【化2】



【0017】

本抗新生物剤は、有糸分裂および分裂間期細胞機能に不可欠である細胞内の微小管網を破壊することによって作用する。ドセタキセルは、遊離のチューブリンに結合し、安定な微小管へのチューブリンの会合を促進し、同時にそれらの解離を阻害する。これは、正常な機能を有さない微小管束の産生および微小管の安定化を導き、細胞において有糸分裂の阻害を生じる。それは、先行する化学療法の不調後の局所的に進行したまたは転移した乳癌および非小細胞肺癌を有する患者の治療に適用される。

【0018】

10

20

30

40

50

Barrera H.らは、in vitroアッセイにおける肺腫瘍および乳房腫瘍細胞系に対するET-743およびドセタキセルの顕著な追加的相互作用を報告した(Proceedings of the American Association for Cancer Research、Volume 40、1999年3月を参照されたい)。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0019】

【特許文献1】米国60/800510、2006年5月12日出願

【特許文献2】WO 00 69441

【特許文献3】WO 02 36135

【特許文献4】WO 00 69862

【特許文献5】WO 01 87895

【特許文献6】WO 2006 046079

【特許文献7】WO 03 039571

【特許文献8】WO 2004 105761

【特許文献9】WO 2005 039584

【特許文献10】WO 2005 049031

【特許文献11】WO 2005 049030

【特許文献12】WO 2005 049029

【特許文献13】PCT/GB2005/050189

【非特許文献1】Kesteren、Ch. Vanら、2003年、Anti-Cancer Drugs、14(7)、487~502頁「Yondelis (trabectedin、ET-743) : the development of an anticancer agent of marine origin」

【非特許文献2】Barrera H.ら、Proceedings of the American Association for Cancer Research、Volume 40、1999年3月

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0020】

ET-743とドセタキセルとの組合せに基づくヒトの癌の有効な治療法を提供することは、本発明の目的である。

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は、組合せ産物、組合せ薬治療および癌に苦しむ患者を治療するための方法に関する。

【0022】

一態様により、本発明は、周期的投薬手順を使用してET-743およびドセタキセルを投与する工程を含むヒトの癌の治療のための併用療法を提供する。併用療法のための典型的な投薬手順が提供される。本発明の方法および組成物によるドセタキセルとの組合せでのET-743のヒトへの投与は、所与の投与量および投与方法において、許容されかつ抗腫瘍活性を提供する。

【0023】

追加的に、本発明は、ヒトの癌を治療する方法を提供し、方法は、ET-743およびドセタキセルを特定の順序および所定のサイクルで投与する工程を含む。

【0024】

追加的に、本発明は、治療法を実施するための医薬の調製におけるET-743の使用をさらに提供する。同様に、治療法を実施するための医薬の調製におけるドセタキセルの使用が提供される。治療法を実施するための医薬の調製におけるET-743およびドセタキセルの使用も、本発明により提供される。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】各用量レベルでの治療期間を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図2】進行した悪性疾患を有する患者における同時投与後のトラベクテジンおよびドセタキセルの薬物動態学的パラメータを示すグラフである。

【図3】進行した悪性疾患を有する患者における同時投与後のトラベクテジンおよびドセタキセルの薬物動態学的パラメータを示すグラフである。

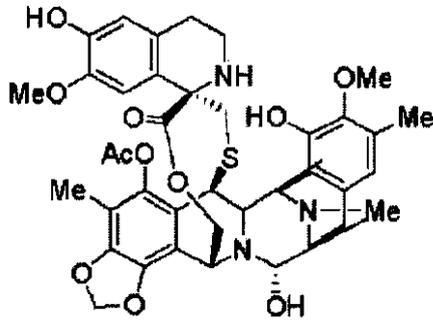
【発明を実施するための最良の形態】

【0026】

ET-743は、以下の構造を有する天然化合物である：

【0027】

【化3】



ET-743

10

20

【0028】

用語「ET-743」は、本明細書において、任意の薬学的に許容される塩、エステル、溶媒和物、水和物、または、患者への投与において本明細書に記載の化合物を（直接的にもしくは間接的に）提供できる任意の他の化合物を包含している。しかし、薬学的に許容されない塩も、それらが薬学的に許容される塩の調製において有用であり得ることから本発明の範囲の中に入ることは理解されるであろう。塩およびプロドラッグならびに誘導体の調製は、当分野において周知の方法によって実施され得る。本発明による使用のためのET-743は、入手可能な基準物質として記載の通りエクテナサイディア・タービナタ (*Ecteinascidia turbinata*) からの単離および精製によって天然物として得られる。別法として、ET-743は、半合成または合成過程によって調製でき、例えば、両方とも本明細書に参考として組み込まれるWO 00 69862、WO 01 87895を参照されたい。

30

【0029】

ET-743は、ET-743および、治療的使用のための適切な製剤中、具体的にはショ糖および適切なpHに緩衝するリン酸塩を含有する製剤中の賦形剤からなる滅菌済み凍結乾燥物として供給および保存され得る。他の製剤において、滅菌済み凍結乾燥物の形態でのET-743は、マンニトールおよび適切なpHに緩衝するリン酸塩と共に提供される。ET-743製剤についてのさらなる説明は、その全体が本明細書に参考として組み込まれるWO 2006 046079において提供される。

【0030】

周期的投薬手順を使用するET-743とドセタキセルとの組合せは、ヒトにおける抗腫瘍効力の増大を導き得ることが、驚くべきことに見出されている。抗腫瘍効力の増大は、ET-743およびドセタキセルを単独で使用する治療との比較においてである。加えて、ドセタキセルとET-743との組合せは、長期間、両方の薬が最高または最高付近の治療量で投与され得る際に、ある程度十分に許容されることが見出されている。単独または組合せでのET-743の投与量、スケジュールおよび投与に関するさらなる情報は、その全体が本明細書に参考として組み込まれるWO 00 69441、WO 02 36135、WO 03 039571、WO 2004 105761、WO 2005 039584、WO 2005 049031、WO 2005 049030、WO 2005 049029およびPCT/GB2005/050189において提供される。

40

【0031】

一態様において、本発明は、ドセタキセルと共にET-743を採用する併用療法による癌に

50

対する人体の有効な治療のための医薬の調製におけるET-743の使用を対象とする。

【0032】

他の態様において、本発明は、ET-743と共にドセタキセルを採用する併用療法による癌に対する人体の有効な治療のための医薬の調製におけるドセタキセルの使用を対象とする。

【0033】

本明細書全体を通じて使用される用語「組合せ」は、同一のまたは別々の医薬製剤中での、同時または異なる時点での、治療薬の投与を包含することを意味する。

【0034】

さらなる態様において本発明は、有効治療量のET-743を有効治療量のドセタキセルとの組合せで投与する工程を含む、癌に対して人体を治療する方法を対象とする。

10

【0035】

本発明は、有効治療量のドセタキセルを有効治療量のET-743との組合せで投与する工程を含む、癌に対して人体を治療する方法も提供する。

【0036】

他の態様において、本発明は、少なくとも1サイクル分の用量単位でのET-743の供給物ならびに投薬スケジュールに従ってET-743を投与するための説明書を含む、ET-743をドセタキセルとの組合せで投与するための医療用キットであって、用量単位が定義された治療のために適切な量のET-743および薬学的に許容される担体を含有する医療用キットを対象とする。

20

【0037】

他の態様において、本発明は、少なくとも1サイクル分の用量単位でのドセタキセルの供給物ならびに投薬スケジュールに従ってドセタキセルを投与するための説明書を含む、ドセタキセルをET-743との組合せで投与するための医療用キットであって、用量単位が定義された治療のために適切な量のドセタキセルおよび薬学的に許容される担体を含有する医療用キットを対象とする。

【0038】

他の態様において、本発明は、少なくとも1サイクル分の用量単位でのET-743の供給物ならびに投薬スケジュールに従ってET-743を投与するための説明書を含む、ET-743をドセタキセルとの組合せで投与するための医療用キットであって、用量単位が定義された治療のために適切な量のET-743および薬学的に許容される担体を含有する医療用キットを対象とする。キットは、少なくとも1サイクル分の用量単位でのドセタキセルの供給物ならびに投薬スケジュールに従ってドセタキセルを投与するための説明書も含み、ここで用量単位は、定義された治療のために適切な量のドセタキセルおよび薬学的に許容される担体を含有する。

30

【0039】

本方法の組成物の投与は、好ましくは静脈注射による。投与は、最大耐量(MTD)以内で持続的または周期的に実施され得る。明細書全体を通じて、MTDは、用量レベルコホートの三分の一未満の対象が用量制限毒性(DLT)を経験する最高の用量に関するものとする。

40

【0040】

ET-743およびドセタキセルは、同時または異なる時点での投与のための別々の医薬として提供され得る。好ましくは、ET-743およびドセタキセルは、異なる時点での投与のための別々の医薬として提供される。別々に異なる時点で投与される場合、ET-743またはドセタキセルのいずれも最初に投与され得る；しかし、ドセタキセルに続いてET-743を投与することは、好ましい。ET-743の投与とドセタキセルの投与とを1時間離すことは、好ましい。

【0041】

典型的な、注入時間は72時間まで、より好ましくは1~24時間、最も好ましくは1~6時間である。ドセタキセルおよびET-743が異なる時点での投与のための別々の医薬として提

50

供される場合は、それぞれについての注入時間は、異なって良い。

【0042】

ドセタキセルについての注入時間は、一般的に6時間まで、より好ましくは1~3時間、最も好ましくは約1時間である。ET-743についての注入時間は、一般的に24時間まで、より好ましくは約1、約3または約24時間である。病院に一晚入院することなく実施される治療を可能にする短い注入時間は、特に望ましい。

【0043】

本発明の本態様の組成物の正確な用量が、具体的な製剤、適用様式および具体的な位置、宿主および治療される腫瘍に応じて変化することは理解されるであろう。年齢、体重、性別、食餌、投与の時期、排出の速度、宿主の状態、薬の組合せ、反応感受性および疾病の重症度などの他の要因が考慮に入れられるべきである。すべての用量は、身体表面積の平方メートル(m²)当たりのミリグラム数(mg)で表される。本発明の本方法におけるドセタキセルおよびET-743は組合せで使用されることから、それぞれの用量は最適な臨床応答を提供するように調整される。

10

【0044】

本発明の本方法において、ドセタキセルの120mg/m²まで、より好ましくは50~100mg/m²、最も好ましくは、60~75mg/m²の用量が使用される。約60mg/m²、約65mg/m²、約70mg/m²または約75mg/m²の用量は、特に好ましく、約60mg/m²または約75mg/m²は、最も好ましい。

【0045】

ET-743の1.5mg/m²まで、より好ましくは0.4~1.3mg/m²、さらに好ましくは1.1~1.3mg/m²の用量が使用される。約0.4mg/m²、約0.5mg/m²、約0.6mg/m²、約0.7mg/m²、約0.8mg/m²、約0.9mg/m²、約1.0mg/m²、約1.1mg/m²、約1.2mg/m²または約1.3mg/m²の用量は、特に好ましく、約1.1mg/m²または約1.3mg/m²は、最も好ましい。

20

【0046】

本発明の例示的实施形態は、本明細書における所与の範囲内であり、それぞれの用量範囲内でそれぞれ独立的に選択されるドセタキセルおよびET-743の用量で提供される。本発明の例示的实施形態は、ドセタキセル約60mg/m²およびET-743約1.1mg/m²、ならびにドセタキセル約60mg/m²およびET-743約1.3mg/m²の用量で提供される。本発明の追加的な例示的实施形態は、ドセタキセル約75mg/m²およびET-743約1.3mg/m²の用量で提供される。

30

【0047】

本発明の本態様の好ましい実施形態により、ドセタキセル60~75mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743も1.3mg/m²まで静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

【0048】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル60~75mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743 0.4~1.3mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

40

【0049】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル60~75mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743 1.1~1.3mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

【0050】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル約60mg/m²が静脈内

50

に投与され、続いてET-743約1.1mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

【0051】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル約60mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743約1.3mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

10

【0052】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル約75mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743約1.1mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

【0053】

本発明の本態様のさらなる好ましい実施形態により、ドセタキセル約75mg/m²が静脈内に投与され、続いてET-743 約1.3mg/m²も静脈内に投与される。ドセタキセルは、好ましくは6時間まで、より好ましくは1~2時間、最も好ましくは約1時間の注入時間をかけて投与される。ET-743は、好ましくは約1、約2、約3または約24時間の注入時間をかけて投与され、最も好ましくは、ET-743は約3時間かけて投与される。

20

【0054】

組合せの投与は、本発明の方法によるサイクルで実施される。ドセタキセルおよびET-743の静脈内注入は、典型的には3週間ごとに患者に与えられ、各サイクルにおいて患者が回復する静止期を許可する。各サイクルの好ましい期間は、典型的には3から4週間である；必要に応じて複数回のサイクルが与えられ得る。投薬遅延および/または用量低減ならびにスケジュール調整は、治療に対する個々の患者の許容性に依存して必要に応じて実施される。

【0055】

具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル120mg/m²までは、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743 1.5mg/m²までの注入時間約3時間をかけての投与が続く。

30

【0056】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル50~100mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約0.4~1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0057】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル50~100mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1~1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

40

【0058】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル60~75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約0.4~1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0059】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル60~75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1~1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0060】

50

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約60 mg/m²または約75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1 mg/m²または約1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0061】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約60 mg/m²または約75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0062】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約60 mg/m²または約75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1 mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

10

【0063】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約60 mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1 mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0064】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.1 mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0065】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約60 mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

20

【0066】

本発明のさらなる具体的な好ましい実施形態により、3週間ごとに、ドセタキセル約75mg/m²が、注入時間約1時間をかけて患者に投与され、約1時間の休息の後、ET-743約1.3mg/m²の注入時間約3時間をかけての投与が続く。

【0067】

上記用量の実施形態は、4週間の注入スケジュールにも応用できる。

【0068】

好ましい本実施形態において使用される投薬療法による投薬療法を使用することによって、両方の薬が最高または最高付近の治療量で長期間投与される場合に、組合せが十分に許容されることが見出されている。

30

【0069】

前投薬および支持的投薬を与え得る。組み込まれたKesterenによる文献において言及された通り、ET-743とデキサメタゾンとの組合せは、肝毒性の予防において役割を有することから、予想外の利益を与える。したがって、典型的にはET-743注入の時期付近で、デキサメタゾンを患者に投与することは、好ましい。例えば、ET-743投与開始の1日前にデキサメタゾンの投与を始め、ET-743投与期間中を通じてデキサメタゾンの投与を継続し、ET-743投与が完了した1日以上後に終了することは好ましい。デキサメタゾンの投与は、例えばET-743の投与に1日または複数日前からまたは続いて延長し得る。同様に、ドセタキセルについての前投薬としてデキサメタゾンを投与することも可能である。さらなる選択は、ドセタキセルおよび/またはET-743についての支持的投薬としてのフィルグラスチム(G-CSF)、およびET-743についての前投薬または支持的投薬としての5-HT₃アンタゴニストの投与を含む。支持的投薬としてのデキサメタゾンおよびG-CSFの両方の前投与は、本発明の方法において特に好ましい。

40

【0070】

腫瘍の型および疾病の進行段階に依存して、本発明の治療法は腫瘍の後退の促進、腫瘍増殖の停止および/または転移の予防において有用である。詳細には、本発明の方法は、ヒトの患者、特に再発しているかまたは先行する化学療法に抵抗性である患者に適してい

50

る。一次治療も想定されている。

【0071】

好ましくは、併用療法は、肉腫、骨肉腫、卵巣癌、乳癌、黒色腫、膵臓癌、胃腺癌、結腸直腸癌、中皮腫、腎臓癌、子宮内膜癌、頭頸部癌腫、前立腺癌ならびに肺癌（NSCLCおよびSCLC）の治療のために上記スケジュールおよび用量に従って使用される。最も好ましくは、患者は肉腫、特に軟部組織肉腫を有する患者である。卵巣癌および乳癌も、併用療法に好ましく適している。

【0072】

ET-743およびドセタキセルが本発明の方法による組合せで投与される場合、両化学療法剤は、それらが単剤として投与されているかのように、同じ最高または最高付近の用量で投与できることが驚くべきことに確認されている。驚くべきことに、組み合わせた場合のこれら2種の薬剤の毒性は、各薬剤の最高治療量の使用を妨げない。したがって、ET-743が単剤として投与される場合に投与されるのと同じET-743の最高用量、すなわち21日ごとに3時間かけての $1.3\text{mg}/\text{m}^2$ を、単剤として投与される場合に臨床診療で使用されるドセタキセルの最高用量、すなわち21日ごとに1時間かけての $60\sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ と共に投与できる。

10

【0073】

したがって、他の態様において本発明は、ドセタキセルとの組合せで有効治療量のET-743を投与する工程を含む、癌に対する人体の治療におけるET-743の耐用量を最大化するための方法を対象とする。

【0074】

実施例1は、ドセタキセル $75\text{mg}/\text{m}^2$ または $60\text{mg}/\text{m}^2$ との組合せにおけるET-743のMTDを評価するための試験の結果を第I相臨床試験の結果と共に示す。

20

【0075】

したがって本発明は、治療方法、癌の治療のための組成物の調製における化合物の使用および関連する実施形態を提供する。本発明は、治療方法における使用のための本発明の組成物にも及ぶ。

【0076】

本発明は、本発明の1つまたは複数の化合物を活性成分として含有し、薬学的に許容される担体を含む医薬調製物、ならびにそれらの調製のための過程にも関する。

【0077】

他の態様において、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための、有効治療量のET-743またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

30

【0078】

さらなる態様において、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための、有効治療量のドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

【0079】

追加的に、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための、有効治療量のET-743またはその薬学的に許容される塩、有効治療量のドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物も提供する。

40

【0080】

他の態様において、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための組成物の調製における、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0081】

関連する態様において、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための組成物の調製における、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

50

【 0 0 8 2 】

さらなる態様において、本発明は、本明細書において定義する過程および方法における使用のための組成物の調製における、ET-743またはその薬学的に許容されるその塩およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用も提供する。

【 0 0 8 3 】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法において、癌の治療のための医薬の製造のための、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 8 4 】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法において、癌の治療のための医薬の製造のための、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

10

【 0 0 8 5 】

関連する態様において、本発明は、癌の治療のための医薬の製造のためのドセタキセルまたはその薬学的に許容されるその塩との組合せにおける、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 8 6 】

他の態様において、本発明は、癌の治療のための、ドセタキセルとの併用療法における、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 8 7 】

関連する態様において、本発明は、癌の治療のための、ET-743との併用療法における、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

20

【 0 0 8 8 】

他の態様において、本発明は、癌の治療のための、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩との組合せにおける、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 8 9 】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法における、医薬としての、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 9 0 】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法における、医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

30

【 0 0 9 1 】

他の態様において、本発明は、医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩との組合せにおける、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 9 2 】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法における、癌の治療のための医薬としての、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 9 3 】

関連する態様において、本発明は、ET-743との組合せにおける、癌の治療のための医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

40

【 0 0 9 4 】

他の態様において、本発明は、癌の治療のための医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩との組合せでの、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【 0 0 9 5 】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法における、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬としての、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

50

【0096】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法における、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0097】

他の態様において、本発明は、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬としての、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩との併用療法における、本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬としての、ET-743

10

【0098】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法における、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬の製造のための、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0099】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法における、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬の製造のための、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

20

【0100】

他の態様において、本発明は、癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される医薬の製造のための、ET-743またはその薬学的に許容される塩およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0101】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法における、ET-743の1つもしくは複数の用量単位、その薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の製剤であって、前記用量単位が癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される製剤をさらに提供する。

30

【0102】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法における、ドセタキセルの1つもしくは複数の用量単位、その薬学的に許容される塩、またはその医薬組成物の製剤であって、前記用量単位が癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される製剤をさらに提供する。

【0103】

他の態様において、本発明は、ET-743の1つもしくは複数の用量単位、その薬学的に許容可能な塩、またはその医薬組成物の製剤およびドセタキセルの1つもしくは複数の用量単位、その薬学的に許容可能な塩、またはその医薬組成物の製剤であって、前記用量単位が癌の治療のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される製剤をさらに提供する。

40

【0104】

他の態様において、本発明は、ドセタキセルとの併用療法において、本明細書において定義する過程および方法における使用のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される組成物の調製における、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0105】

関連する態様において、本発明は、ET-743との併用療法において、本明細書において定義する過程および方法における使用のために本明細書において定義する用量および/また

50

はスケジュールにおいて提供されるために処方される組成物の調製における、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用をさらに提供する。

【0106】

他の態様において、本発明は、ET-743またはその薬学的に許容される塩の、組成物の調製における使用およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の、組成物の調製における使用を提供し、どちらも本明細書において定義の過程および方法における使用のために本明細書において定義する用量および/またはスケジュールにおいて提供されるために処方される。

【0107】

他の態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールのために具体的に構成される、ET-743またはその薬学的に許容される塩の医薬、用量単位、製剤もしくは組成物をさらに提供し、ET-743はドセタキセルとの併用療法において与えられる。この具体的な構成は、最終的な医薬の調製過程において実施され、患者を治療する際に医師によって行われる行為の一部ではない。

10

【0108】

関連する態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールに具体的に構成される、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の医薬、用量単位、製剤もしくは組成物をさらに提供し、ドセタキセルはET-743との併用療法において与えられる。この具体的な構成は、最終的な医薬の調製過程において実施され、患者を治療する際に医師によって行われる行為の一部ではない。

20

【0109】

他の態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールに具体的に構成される、ET-743またはその薬学的に許容される塩の医薬、用量単位、製剤もしくは組成物を、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールに具体的に構成される、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の医薬、用量単位、製剤もしくは組成物と共にさらに提供する。この具体的な構成は、最終的な医薬の調製過程において実施され、患者を治療する際に医師によって行われる行為の一部ではない。

【0110】

さらなる態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与に具体的に採用される、ET-743またはその薬学的に許容される塩を含み、ET-743がドセタキセルとの併用療法において与えられる用量単位、医薬、製剤もしくは組成物を提供する。

30

【0111】

関連する態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与に具体的に採用される、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩を含み、ドセタキセルがET-743との併用療法において与えられる用量単位、医薬、製剤もしくは組成物を提供する。

【0112】

さらなる態様において、本発明は、本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与に具体的に採用される、ET-743またはその薬学的に許容される塩を含む用量単位、医薬、製剤、または組成物およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩を含む用量単位、医薬、製剤または組成物を提供する。

40

【0113】

さらなる態様において、本発明は、癌の治療のための医薬における、ET-743またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与のために構成され、ET-743がドセタキセルとの併用療法において与えられる使用を提供する。

【0114】

関連する態様において、本発明は、癌の治療のための医薬における、ドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および

50

/またはスケジュールでの投与のために構成され、ドセタキセルがET-743との併用療法において与えられる使用を提供する。

【0115】

さらなる態様において、本発明は、癌の治療のための医薬における、ET-743またはその薬学的に許容される塩およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与のために構成される使用を提供する。

【0116】

さらなる態様において、本発明は、癌の治療のための医薬の製造のためのET-743またはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与のために構成され、ET-743がドセタキセルとの併用療法において与えられる使用を提供する。

10

【0117】

関連する態様において、本発明は、癌の治療のための医薬の製造のためのドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与のために構成され、ドセタキセルがET-743との併用療法において与えられる使用を提供する。

【0118】

さらなる態様において、本発明は、癌の治療のための医薬の製造のためのET-743またはその薬学的に許容される塩およびドセタキセルまたはその薬学的に許容される塩の使用であって、医薬が本明細書において所与の用量および/またはスケジュールでの投与のために構成される使用を提供する。

20

【0119】

以下の実施例は、本発明をさらに例示する。それは、本発明の範囲を限定するものとして理解されるべきではない。

【0120】

さらに簡明な記載を提供するために、本明細書において示されるいくつかの定量的表現は、用語「約 (about)」によって制限されない。用語「約 (about)」が明白に使用されているか否かにかかわらず、本明細書において示される全ての量は、実際に示された値を指すことを意味し、それが、そのような示された値について実験条件および/または測定条件による同等物および近似を含む当分野の通常の技術に基づいて合理的に推測されるそのような示された値の近似を指すことも意味していることは理解される。

30

【実施例】

【0121】

実施例全体を通じてエクテナサイジン743 (ET-743) は、トラベクテジンとも称される。

【0122】

< 実施例 1 >

ドセタキセルとトラベクテジンとを組み合わせる第I相臨床試験を実施した。本試験の目的は、21日ごとに投与される、ドセタキセル (60mg/m² または 75mg/m²) との組合せにおけるトラベクテジンの最大耐量 (MTD) を決定することであった。追加的目的は、この薬の組合せの安全性プロファイルを評価すること、ならびに組合せで与えられる場合のトラベクテジンおよびドセタキセルの薬物動態を評価することであった。最大耐量 (MTD) は、その用量レベルコホートの対象の1/3未満が用量制限毒性を経験する最高の用量に関する。

40

【0123】

この臨床試験に登録した対象者は、標準的な治癒的または緩和的手段が存在しないか、または、もはや有効でない、転移性または切除不可能な悪性疾患を有する成人 (年齢 18歳) 患者であった。参加基準は、Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 全身状態 (PS) スコアの0または1、先行する治療の急性毒性からの臨床的に十分な回復、十分な肝

50

臓機能および腎臓機能ならびにトラベクテジンにさらされたことがないことを含んでいた。

【0124】

本発明者らは、60mg/m²または75mg/m²の一定のドセタキセル用量を1時間かけて静脈経由で投与し、続いて、ドセタキセルとET-743の投与の間に1時間の休息を有して、6種のトラベクテジン用量(0.4、0.6、0.75、0.9、1.1および1.3mg/m²)から1種を3時間かけて静脈経由で投与する用量設定試験を設計した。本治療は、21日ごとに繰り返した。表1は標準的「3+3」用量漸増ガイドラインを使用する、本臨床試験に適用した用量漸増を示す。制限付きの患者は、1の先行する化学療法投与を受けたが、無制限の患者は、制限を有さなかった。加えて、用量レベル2aより後についての手順書の変更は、一次予防薬G-CSFの投与を可能にした。

10

【0125】

【表1】

表1 用量漸増スケジュール

用量レベル	患者数	ドセタキセル (mg/m ²) [†]	トラベクテジン (mg/m ²) [†]
1 (無制限)	6	60	0.4
2 (無制限)	4	60	0.6
2a (制限付き)	5	60	0.6
2b (制限付き G-CSF)	3	60	0.6
3 (制限付き G-CSF)	3	60	0.75
4 (制限付き G-CSF)	3	60	0.9
5 (制限付き G-CSF)	3	60	1.1
6 (制限付き G-CSF)	7	60	1.3

20

[†]サイクル2以上における毒性には、ドセタキセル用量の50または60mg/m²(それぞれ60または75mg/m²から)への低減、次いで2回目に生じた場合には、トラベクテジンの低減。3回目の発生またはサイクル1でのDLTには、中止が必要である。

【0126】

2種の追加的レベル、ドセタキセル60mg/m²およびトラベクテジン1.3mg/m²(レベル6a)ならびにドセタキセル75mg/m²およびトラベクテジン1.3mg/m²(レベル7)である用量の、レベル6aならびにレベル7も評価した。4名の無制限患者を用量レベル6aに登録し、3名の制限付き患者を用量レベル7に登録した。両レベルにおいて、患者は一次予防薬としてG-CSFも受けた。

30

【0127】

支持的手段として、各サイクルの前日に開始する3日間連続の前投薬としてデキサメタゾン投与した(5回の経口投与に加えて、第1日目のドセタキセル注入の前の1回の静脈投与の合計)。追加的に、患者は、支持的投薬としてのフィルグラスチム(G-CSF)を受けた:最初は、G-CSFの投与はサイクル1の後にだけ許可されていたが、2bコホート以上において一次予防的G-CSFの投与を可能にするように手順を変更した。最後に、輸血、抗生物質および補充的制吐薬などの他の治療法も必要に応じて投与した。

40

【0128】

用量制限毒性(DLT)は、以下の通り定義される:

- >5日間のまたは発熱もしくは敗血症を伴う絶対好中球数(ANC) < 500/μL
- 血小板数 < 25000/μL
- 非血液学的毒性グレード3/4(適切な制吐剤にもかかわらず生じる以外の悪心/嘔吐を除く)または>1週間の継続するグレード3トランスアミナイティス
- >3週間の次の治療計画開始の遅延

【0129】

肉腫を有する10名、前立腺癌を有する4名、頭頸部癌腫を有する3名、NSCLCを有する2名

50

、SCLCを有する2名、直腸結腸癌を有する1名、胃癌を有する1名、卵巣癌を有する1名、膵臓癌を有する1名、腎臓癌を有する1名および他の型の癌を有するさらに8名の34名の患者が、治療されている。34名のうち11名の患者は、全身状態（PS）が0（完全に活動的、発病以前の能力を全て制限を受けることなく実行できる）であった（表2）。

【0130】

【表2】

表2 人口統計学および臨床的特性

	合計 N=34	
性別		10
女	14	
男	20	
年齢		
18-65	22	
>65	12	
中央値	56.0	
範囲	31-72	
ECOGスコア		20
0	11	
1	23	
組織		
直腸結腸	1	
胃	1	
頭部および頸部	3	
NSCLC	2	
卵巣	1	
膵臓	1	
前立腺	4	
腎臓	1	
肉腫	10	30
SCLC	2	
その他	8	
先行する治療		
全身性	24	
手術	28	
放射線治療	17	

【0131】

表3および図1は、各用量レベルにおける合計治療期間を示す。

40

【0132】

【表 3 A】

表 3 治療への暴露：合計治療期間

	レベル1	レベル2	レベル2a	レベル2b	レベル3
治療期間 (週)					
中央値	9.00	9.07	12.14	6.14	12.14
範囲	3.00-24.00	6.00-25.00	6.00-20.14	6.00-33.00	6.29-67.14
サイクル回数					
中央値	3	2.5	4	2	4
範囲	1-8	2-8	2-6	2-10	2-22

10

【表 3 B】

表 3 (続き)

	レベル4	レベル5	レベル6	合計
治療期間 (週)				
中央値	6.00	6.00	9.43	9.07
範囲	3.00-37.14	6.00-55.00	0-28.00	3.00-97.00
サイクル回数				
中央値	2	2	3	3
範囲	1-11	2-17	1-9	1-22

20

【0 1 3 3】

表 4 は、各用量レベルにおける相対用量強度を示す。

【0 1 3 4】

【表 4 A】

表 4 治療への暴露：総合的な相対用量強度

	レベル1	レベル2	レベル2a	レベル2b	レベル3
トラベクテジン					
中央値	1.00	0.87	0.83	0.98	0.96
範囲	0.93-1.03	0.55-1.00	0.62-1.00	0.93-1.02	0.95-1.14
ドセタキセル					
中央値	1.00	0.93	0.91	0.98	0.95
範囲	0.93-1.03	0.61-1.00	0.75-1.00	0.93-1.01	0.67-0.96

30

【表 4 B】

表 4 (続き)

	レベル4	レベル5	レベル6	合計
トラベクテジン				
中央値	1.00	0.93	0.96	0.97
範囲	0.68-1.00	0.85-1.00	0.92-1.02	0.55-1.14
ドセタキセル				
中央値	1.00	0.92	0.96	0.96
範囲	0.77-1.00	0.85-1.00	0.92-1.00	0.61-1.03

40

【0 1 3 5】

6DLTの合計は報告されており、表 5 に示す。

【0 1 3 6】

50

【表5】

表5 用量制限毒性

	レベル1	レベル2	レベル2a	レベル6	合計
DLTを有する合計数	1	2	2	1	6
ANC<500/ μ L>5 d	0	2	1	0	3
発熱性好中球減少症	1	1	1	0	3
好中球減少症	0	1	1	0	2
疲労	0	0	0	1	1

10

【0137】

上記に挙げたDLTに加えて、レベル7で治療された患者の1/3は、グレード3疲労に関連するDLTを生じた。

【0138】

グレード3および4の毒性に関する治療薬について最も悪い点は、好中球減少症、白血球減少症、トランスアミナーゼ上昇および疲労に関する。表6は、患者2名（対象の5%）以上で頻繁に報告された薬関連のグレード3/4有害事象を示す。最初の治療投与から、最後の治療投与の30日後までのいずれかの時点で報告された有害事象が含まれる。毒性グレードを定義するために、NCI共通毒性基準（Common Toxicity Criteria version）2.0を使用した。

20

【0139】

【表6A】

表6 患者2名（ $\geq 5\%$ ）以上でのグレード3/4 薬関連有害事象

	レベル1 n=6	レベル2 n=4	レベル2a n=5	レベル2b n=3	レベル3 n=3
グレード3/4を有する合計	5	4	5	1	1
好中球減少症	5	4	5	1	1
白血球減少症	0	0	4	1	0
ALT上昇	0	0	0	0	1
疲労	0	0	0	0	0

30

【表6B】

表6（続き）

	レベル4 n=6	レベル5 n=4	レベル6 n=5	合計 N=34
グレード3/4を有する合計	1	0	3	20 (59)
好中球減少症	0	0	2	18 (53)
白血球減少症	0	0	0	5 (15)
ALT上昇	1	0	1	3 (9)
疲労	0	0	2	2 (6)

40

【0140】

追加的に、表7は、報告された最も一般的な有害事象を示す。最初の治療投与から最後の治療投与後30日以内までのいずれかの時点で報告された有害事象が含まれる。発生率は、患者数に基づく。

【0141】

【表 7 A】

表 7 最も一般的な有害事象 (≥30%)

	レベル1 n=6	レベル2 n=4	レベル2a n=5	レベル2b n=3	レベル3 n=3
AEを有する合計	6	4	5	3	3
疲労	3	4	3	1	3
悪心	2	2	5	1	2
好中球減少症	5	4	5	1	1
貧血	2	1	3	2	0
咳	3	1	1	1	1
下痢	2	2	1	0	1
嘔吐	0	1	3	2	1
便秘	2	2	2	0	1
脱毛	2	2	2	1	1

10

【表 7 B】

表 7 (続き)

	レベル4 n=3	レベル5 n=3	レベル6 n=7	合計 N=34
AEを有する合計	3	3	6	33 (97)
疲労	3	1	5	23 (68)
悪心	2	3	3	20 (59)
好中球減少症	0	0	2	18 (53)
貧血	1	1	3	13 (38)
咳	1	2	3	13 (38)
下痢	1	3	2	12 (35)
嘔吐	0	3	2	12 (35)
便秘	0	2	2	11 (32)
脱毛	1	0	2	11 (32)

20

30

【 0 1 4 2】

最終投与後30日以内に疾病の進行による死亡はなかった。

【 0 1 4 3】

腹膜癌を有する患者1名は、完全寛解を得た。患者17名（前立腺癌を有する4名、肉腫を有する4名、SCLCを有する2名ならびに脂肪肉腫、悪性中皮腫胸膜、子宮内膜間質部肉腫、胆嚢癌、胃癌および卵巣癌の各1名ならびに不明1名）は、病勢安定を得た（表 8）。

【 0 1 4 4】

【表 8 A】

表 8 最良の総合的反応

	レベル1	レベル2	レベル2a	レベル2b	レベル3
完全寛解	0	0	1	0	0
腹膜	0	0	1	0	0
病勢安定	3	2	2	1	2
胆嚢	0	0	1	0	0
胃	0	0	0	1	0
脂肪肉腫	0	1	0	0	0
悪性中皮腫 (L) 胸膜	0	0	0	0	0
卵巣	1	0	0	0	0
前立腺	0	0	1	0	0
肉腫	1	0	0	0	1
SCLC	1	0	0	0	0
子宮内膜間質部肉腫	0	1	0	0	0
不明	0	0	0	0	1
進行性疾病	1	2	2	2	1
頭頸部	0	0	1	1	1
非小細胞癌腫 (原発不明)	0	0	0	0	0
NSCLC	0	0	0	0	0
脾臓	0	1	0	0	0
腎臓	0	0	0	0	0
肉腫	1	1	1	1	0
未報告	2	0	0	0	0
直腸結腸	1	0	0	0	0
肉腫	0	0	0	0	0
顎下腺	1	0	0	0	0

10

20

【表 8 B】

表 8 (続き)

	レベル4	レベル5	レベル6	合計
完全寛解	0	0	0	1
腹膜	0	0	0	1
病勢安定	1	1	5	17
胆嚢	0	0	0	1
胃	0	0	0	1
脂肪肉腫	0	0	0	1
悪性中皮腫 (L) 胸膜	0	0	1	1
卵巣	0	0	0	1
前立腺	1	0	2	4
肉腫	0	1	1	4
SCLC	0	0	1	2
子宮内膜間質部肉腫	0	0	0	1
不明	0	0	0	1
進行性疾病	1	2	1	12
頭部および頸部	0	0	1	3
非小細胞癌腫 (原発不明)	0	0	1	1
NSCLC	1	1	0	2
膵臓	0	0	0	1
腎臓	0	1	0	1
肉腫	0	0	0	4
未報告	1	0	1	4
直腸結腸	0	0	0	1
肉腫	1	0	1	2
顎下腺	0	0	0	1

10

20

【0145】

30

トラベクテジンおよびドセタキセルの投与後に薬物動態学的相互作用は観察されなかった (表 9 a、図 2 および表 9 b、図 3)。

【0146】

【表 9 A】

表 9 a

ドセタキセル60mg/m ² の同時投与に続くトラベクテジンの平均 (SD) 薬物動態学的パラメーター		
トラベクテジン用量	400 μg/m ² (n=6)	600 μg/m ² (n=3)
CL (L/時間)	127 (61)	101 (46)
V _{ss} (L)	1179 (1402)	2754 (1946)
消失半減期 t _{1/2} (時間) ^a	11.4 (3.3-100)	37.5 (11.7-98.8)
a: 中央値 (範囲)		

40

【表 9 B】

表 9 b

トラベクテジンの同時投与に続くドセタキセル (60mg/m ²) の平均 (SD) 薬物動態学的パラメーター		
トラベクテジン用量	400 μg/m ² (n=6)	600 μg/m ² (n=4)
CL (L/時間)	48.9 (15.3)	47.8 (15)
V _{ss} (L)	405 (179)	900 (339)
消失半減期 t _{1/2} (時間) ^a	19.9 (6.7-23)	38.2 (33.8-42.8)
a: 中央値 (範囲)		

10

【0147】

この試験から、本発明者らは、トラベクテジンおよびドセタキセルのG-CSF支持薬を伴う投与は、安全でありかつ十分に許容されると結論する。加えて、両方の薬が最高（または最高付近の）治療量で長期間投与される場合、この組合せは、十分に許容されることが示されている。

【0148】

一次データは、患者1名が完全寛解に達し、かつ17名が病勢安定を維持していることで、進行した癌を有する患者におけるトラベクテジン/ドセタキセルの組合せについての活性を示唆する。

【0149】

追加的に、ドセタキセルの薬物動態が、トラベクテジンの付随投与によって明白に有害に影響されないことが示されている。

20

【図 2】

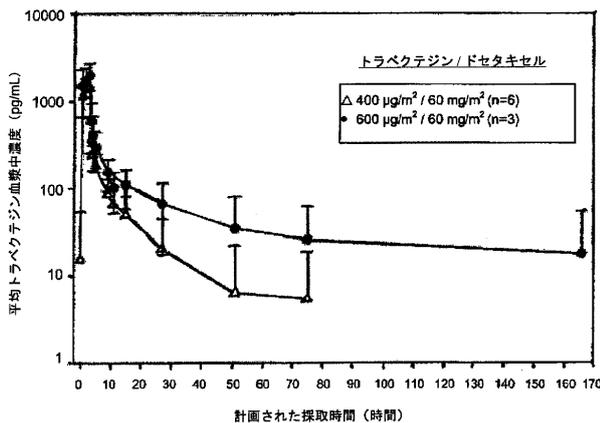


Figure 2

【図 3】

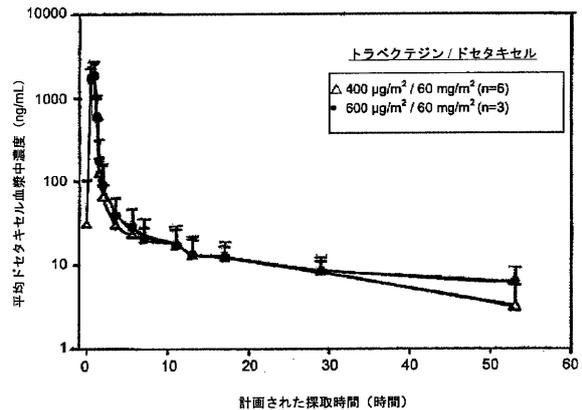


Figure 3

【 図 1 】

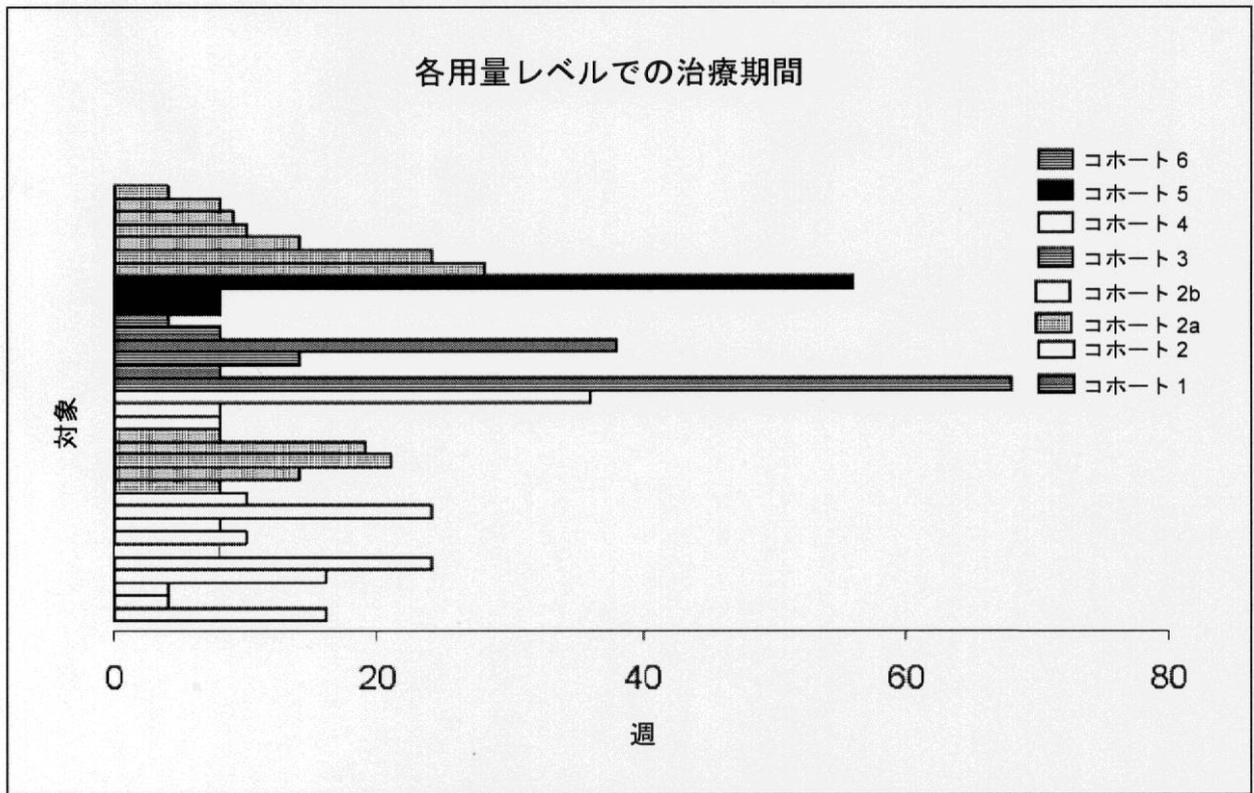


Figure 1

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/068727

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/4995 A61K31/704 A61P35/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02/36125 A (HEAD EXPLORER APS [DK]; OLESEN JES [DK]; JENSEN RIGMOR [DK]; BENDTSEN) 10 May 2002 (2002-05-10) page 1, lines 20-25 page 3, lines 8-11; example 4	1-25
Y	claims	1-25
X	WO 03/039571 A (PHARMAMAR SA [ES]; JIMENO JOSE [ES]; RUIZ CASADO ANA [ES]; LOPEZ LAZAR) 15 May 2003 (2003-05-15) page 14, lines 21-26; claims 16,17	1-25
Y		1-25
X	WO 00/69441 A (PHARMA MAR SA [ES]; BOWMAN ANGELA [GB]; CVITKOVIC ESTEBAN [FR]; DEMETR) 23 November 2000 (2000-11-23) claims	1-25
Y	page 8, lines 10-18	1-25
	-/-	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents:		
A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		*T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. *Z* document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 7 April 2008		Date of mailing of the international search report 16/04/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Herrera, Suzanne

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/068727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	BARRERA H ET AL: "Interaction of ET-743 and standard cytotoxic agents against a panel of human tumor cell lines" PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL MEETING, vol. 40, March 1999 (1999-03), page 591, XP001538120 & 90TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH; PHILADELPHIA, PENNSYLVANIA, USA; APRIL 10-14, 1999 ISSN: 0197-016X cited in the application	1-25
Y	abstract	1-25
Y	KESTEREN VAN C ET AL: "YONDELIS (TRABECTEDIN, ET-743): THE DEVELOPMENT OF AN ANTICANCER AGENT OF MARINE ORIGIN" ANTI-CANCER DRUGS, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB, vol. 14, no. 7, August 2003 (2003-08), pages 487-502, XP009042983 ISSN: 0959-4973 page 499, right-hand column, line 31 - page 500, left-hand column, line 38	1-25
Y	TAKAHASHI N ET AL: "Sequence-dependent enhancement of cytotoxicity produced by ecteinascidin 743 (ET-743) with doxorubicin or paclitaxel in soft tissue sarcoma cells" CLINICAL CANCER RESEARCH, THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, US, vol. 7, no. 10, October 2001 (2001-10), pages 3251-3257, XP002314514 ISSN: 1078-0432 abstract	1-25
Y	TAKAHASHI NAOTO ET AL: "Sequence-dependent synergistic cytotoxicity of ecteinascidin-743 and paclitaxel in human breast cancer cell lines in vitro and in vivo" CANCER RESEARCH, AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, BALTIMORE, MD, US, vol. 62, no. 23, 1 December 2002 (2002-12-01), pages 6909-6915, XP002314935 ISSN: 0008-5472 abstract	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2007/068727

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HOEKMAN K ET AL: "A phase I/II study of dose-escalated docetaxel given two weekly in combination with a fixed dose of G-CSF" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 37, April 2001 (2001-04), page S76, XP004477511 ISSN: 0959-8049 abstract	19-25

International Application No. PCT/US2007/068727

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box II.1

Although claims 1-21 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

Continuation of Box II.1

Claims Nos.: -

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No.
PCT/US2007/068727**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

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

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

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

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

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

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2007/068727

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0236125	A	10-05-2002	AU 1383002 A 15-05-2002
			EP 1333835 A1 13-08-2003
WO 03039571	A	15-05-2003	BR 0213424 A 14-12-2004
			CA 2462502 A1 15-05-2003
			CN 1606449 A 13-04-2005
			EP 1435988 A1 14-07-2004
			HU 0401903 A2 28-01-2005
			JP 2005509650 T 14-04-2005
			KR 20050038578 A 27-04-2005
			MX PA04003674 A 23-07-2004
			NO 20042035 A 18-05-2004
			RU 2306933 C2 27-09-2007
			WO 0069441
AT 338552 T 15-09-2006			
AT 375795 T 15-11-2007			
AU 777417 B2 14-10-2004			
AU 4597500 A 05-12-2000			
AU 2005200180 A1 10-02-2005			
BG 106171 A 28-06-2002			
BR 0010531 A 04-06-2002			
CA 2373794 A1 23-11-2000			
CN 1360503 A 24-07-2002			
CN 1679631 A 12-10-2005			
CZ 20014081 A3 13-11-2002			
DE 60030554 T2 13-09-2007			
DK 1176964 T3 15-01-2007			
DK 1702618 T3 25-02-2008			
EP 1176964 A1 06-02-2002			
EP 1702618 A2 20-09-2006			
EP 1716853 A2 02-11-2006			
HU 0201187 A2 28-09-2002			
JP 2002544231 T 24-12-2002			
MX PA01011562 A 30-07-2002			
NO 20015516 A 11-01-2002			
NZ 515423 A 30-04-2004			
PL 352931 A1 22-09-2003			
SI 1176964 T1 28-02-2007			
SK 16442001 A3 05-03-2002			
TR 200103819 T2 22-04-2002			
US 2007275942 A1 29-11-2007			

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
 C 0 7 D 305/08 (2006.01) C 0 7 D 305/08

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

(72)発明者 ユスリ・アリ・エルサイド

アメリカ合衆国・08844・ニュージャージー・ヒルズボロー・ウィルソン・コーブ・7

Fターム(参考) 4C048 TT08 UU01 XX01

4C071 AA03 AA07 BB03 BB07 CC03 CC13 CC21 EE24 FF14 GG01

HH05 HH09 LL01

4C086 AA01 AA02 BA02 BC94 MA01 MA02 MA04 NA05 NA10 ZB26