

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5046922号
(P5046922)

(45) 発行日 平成24年10月10日(2012.10.10)

(24) 登録日 平成24年7月27日(2012.7.27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/5517 (2006.01)	A 6 1 K 31/5517
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 17 (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願2007-510074 (P2007-510074)
 (86) (22) 出願日 平成17年4月26日 (2005. 4. 26)
 (65) 公表番号 特表2007-534730 (P2007-534730A)
 (43) 公表日 平成19年11月29日 (2007. 11. 29)
 (86) 国際出願番号 PCT/FR2005/001025
 (87) 国際公開番号 W02005/105113
 (87) 国際公開日 平成17年11月10日 (2005. 11. 10)
 審査請求日 平成20年4月4日 (2008. 4. 4)
 (31) 優先権主張番号 0404424
 (32) 優先日 平成16年4月27日 (2004. 4. 27)
 (33) 優先権主張国 フランス (FR)

前置審査

(73) 特許権者 509120469
 イブセン ファルマ ソシエテ パール
 アクシオン サンプリフィエ
 IPSEN PHARMA S. A. S.
 フランス, エフ-92100 ブローニュ
 ビランクール, ケ ジョルジュ ゴース
 65
 65 Quai Georges Gor
 se, F-92100 Boulogne
 Billancourt FRANCE
 (74) 代理人 100064388
 弁理士 浜野 孝雄

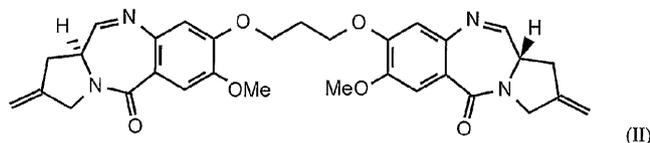
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 少なくとも一つのピロロベンゾジアゼピン誘導体とフルダラビンとを含有する治療用組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

P B D 誘導体として次式 (II)



の化合物とフルダラビンとを組み合わせる治療用組成物を、癌治療用薬剤の製造用に用いることの使用。 10

【請求項 2】

血液病の治療のための請求項 1 に記載の使用。

【請求項 3】

白血病の治療のための前記請求項 1 ~ 2 のいずれかに記載の使用。

【請求項 4】

慢性リンパ性白血病の治療のための請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

P B D 誘導体を 1.10^{-11} M と 1.10^{-7} M との間の範囲の濃度で使用することを特徴とする前記請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用。 20

【請求項 6】

フルダラビンを 1.10^{-7} Mと 1.10^{-5} Mとの間の範囲の濃度で使用することを特徴とする前記請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の使用。

【請求項 7】

P B D 誘導体 / フルダラビンのモル比が 1 / 100であることを特徴とする前記請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の使用。

【請求項 8】

癌治療の目的用に、請求項 1 記載の式 (II) の P B D 誘導体とフルダラビンとを同時に、又は持続的に使用、投与するために用いられる、薬物併用製剤としての、P B D 誘導体とフルダラビンとを含んでなる製剤。

10

【請求項 9】

同時使用のために用いられる、薬物併用製剤としての請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 10】

持続的に使用するために用いられる、薬物併用製剤としての請求項 8 に記載の製剤。

【請求項 11】

血液病の治療のための請求項 8 ないし 10 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 12】

白血病の治療のための請求項 8 ないし 11 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 13】

慢性リンパ性白血病の治療のための請求項 12 に記載の製剤。

20

【請求項 14】

P B D 誘導体を 1.10^{-11} Mと 1.10^{-7} Mとの間の範囲の濃度で使用することを特徴とする請求項 8 ないし 13 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 15】

フルダラビンを 1.10^{-7} Mと 1.10^{-5} Mとの間の範囲の濃度で使用することを特徴とする請求項 8 ないし 14 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 16】

P B D 誘導体 / フルダラビンのモル比が 1 / 250であることを特徴とする請求項 8 ないし 15 のいずれかに記載の製剤。

【請求項 17】

P B D 誘導体 / フルダラビンのモル比が 1 / 100であることを特徴とする請求項 8 ないし 15 のいずれかに記載の製剤。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は少なくとも一つのピロロベンゾジアゼピン誘導体をフルダラビンと組み合わせ含有してなる治療用組成物、特に前記の 2 つの化合物を相乗効果が得られるよう組み合わせ含有してなる治療用組成物を、癌の治療のために用いる使用に関する。かかる本発明組成物は特にある種の血液病の治療のために有用である。さらに本発明はピロロベンゾジアゼピン誘導体をフルダラビンと組み合わせ、特に両者の化合物で相乗効果が得られる組み合わせで、使用、投与する癌の治療法に関する。さらに、本発明は、ピロロベンゾジアゼピン誘導体とフルダラビンとを併用してなる薬物組み合わせ製剤 (combination product) すなわち薬物併用製剤として、特に相乗効果がある組み合わせで併用、投与する薬物併用製剤として使用する製剤であって、前記の 2 つの化合物を同時に、別々に、又は持続的 (spread over time) に、癌の治療用に使用、投与する製剤 (product) に関する。

40

【背景技術】

【0002】

化学療法として、特に、異なる作用機構をもつ複数の薬物の組み合わせ併用投与することに基づく薬物併用化学療法 (combination chemotherapy) は、現在、癌の撲滅のための

50

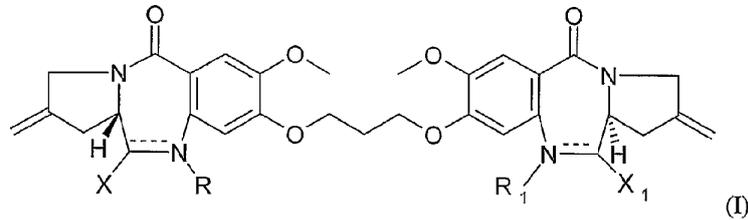
慣用された治療法原理である。たとえば、相異なる複数の抗腫瘍剤の組み合わせ併用投与は、相乗 (synergic) 効果が示される場合及び / 又は毒性の減少が認められる場合、抗腫瘍効力を高める一方法であり得る。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本明細書において、用語“ピロロベンゾジアゼピン誘導体”は式(I)



10

(式中、式に示された点線はそれら点線が結合する原子の間の第二の随意に存在しうる (optional) 結合手を表わし、そしてXが結合する炭素原子とRが結合する窒素原子との間に第二の結合手が存在する場合にはRは存在せずかつXは水素を表わし、あるいはXが結合する炭素原子とRが結合する窒素原子との間に第二の結合手が存在しない場合にはRは水素を表わしかつXは - OHを表わし、

そして

20

X₁が結合する炭素原子とR₁が結合する窒素原子との間に第二の結合手が存在する場合にはR₁は存在せずかつX₁は水素を表わし、あるいはX₁が結合する炭素原子とR₁が結合する窒素原子との間に第二の結合手が存在しない場合にはR₁は水素を表わしかつX₁は - OHを表わすものとする)の化合物；

又はかかる化合物の酸付加塩及び / 又は溶媒和物及び / 又は水和物であって、それらは非晶質又は結晶質体、ラセミ体又は光学活性体又はこれらの型のすべての組み合わせで存在することができる；

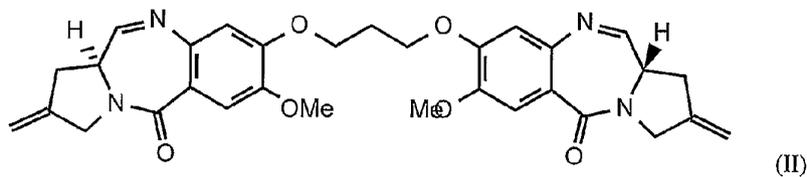
及び (又は) 生理学的条件下で、前記定義したとき化合物のいずれかを生成し得る任意の化合物；

及び (又は) 前記列挙した化合物のいくつか又はそれら化合物のすべての任意の混合物；

30

【0004】

“ピロロベンゾジアゼピン誘導体”の別の定義は次のとおりである。すなわち、次式(II)



40

の化合物；

及び (又は) 水又はアルコールの添加によって形成されるモノ - 及び / 又はビス - カルピノール；

及び (又は) かかる化合物の酸付加塩及び / 又は溶媒和物及び / 又は水和物；

及び (又は) かかる化合物の酸付加塩及び / 又は溶媒和物及び / 又は水和物；それらが非晶質又は結晶質体、ラセミ体又は光学活性体の形態で存在する化合物；

及び (又は) 生理学的条件下で、前記定義したとき化合物のいずれかを生成し得る任意の化合物；

及び (又は) 前記列挙した化合物のいくつか又はそれら化合物のすべての任意の混合物を

50

指す。

【0005】

以下においては、前記定義したときピロロベンゾジアゼピン誘導体を“PBD誘導体”と呼称する。この型のかかるPBD誘導体はPCT WO 00/12508号明細書に記載される方法に従って製造し得る。

【0006】

フルダラビン(Fludarabine)(登録商標Fludaraの名称でフランス国で商業的に入手し得る)は慢性リンパ性白血病及び悪性リンパ腫のような慢性リンパ性癌を主要な治療対象症とする医薬製剤である。

【課題を解決するための手段】

【0007】

したがって、本発明の要旨は、癌の治療、処置(treatment)用の医薬の製造のために、少なくともPBD誘導体をフルダラビンと組み合わせて含んでなる治療用組成物を用いる該組成物の使用にある。

【0008】

より特定な実施態様のには、本発明は血液病の治療、処置のための、好ましくは白血病の、さらに好ましくは慢性リンパ性白血病の治療、処置のために用いる医薬の製造のための、前記定義した治療用組成物の使用に関する。

【0009】

本発明の別の要旨は癌の治療、処置方法に関するものであり、該本発明方法は、PBD誘導体である少なくとも一つの第一の化合物とフルダラビンである第二の化合物とを含有してなる治療用組成物を、治療的又は臨床的有効量で患者に投与することからなる。かかる本発明組成物は、好ましくは血液病の治療、処置のために、より好ましくは白血病の治療、処置のために、特に好ましくは慢性リンパ性白血病の治療、処置のために、使用、投与される。

【0010】

さらに、本発明のさらに別の要旨は、PBD誘導体とフルダラビンとを含んでなる医薬製剤(product)または薬剤であり、薬物併用製剤(combination product)としての形のものであり、そして前記の2つの化合物を同時に、別々に、又は持続的に、癌の治療、処置の目的に使用投与する製剤に関する。特に、本発明による製剤は血液病の治療、処置のために、好ましくは白血病の治療、処置のために、より好ましくは慢性リンパ性白血病の治療、処置のために適するものである。

【0011】

本発明による治療用組成物は、PBD誘導体とフルダラビンとを組み合わせたり、特に相乗効果のある組み合わせで含んでなる組成物であって、そしてPBD誘導体とフルダラビンとが別々に投与できない剤型で存在し得る、したがって同時的に投与し得る剤型のものであるか、又は別々に投与できる剤型で存在し得る、したがって同時に、又は別々に又は持続的に(spread over time)、投与し得るものである。前記の2つの化合物を別々に投与する場合、PBD誘導体を最初に又は二番目に、そしてそれに応じてフルダラビンを二番目に又は最初に、投与することができる。

【0012】

本発明による組成物はPBD誘導体及びフルダラビン以外の治療用薬剤を含有し得る。たとえば、本発明による組成物はPBD誘導体と、フルダラビンと、所望ならば随意に配合される少なくとも一つの他の治療用薬剤とを含有する。好ましくは、本発明の組成物はPBD誘導体、フルダラビン及びモノクロナール抗体から選んだ別の治療用薬物を含有する。モノクロナール抗体の一例として、リツキシマブ(rituximab)(登録商標Rituxan)又はアレムツズマブ(alemtuzumab)(登録商標Campath)を挙げることができる。

【0013】

前記定義したような本発明の治療用組成物は治療有効量のPBD誘導体とフルダラビンと薬学的に許容できる担体とからなることができ、しかもそれらを一緒に又は別々に含む

10

20

30

40

50

溶液又は懸濁液の形の一つ又は複数個の液体組成物、あるいは錠剤又は粉末の形の一つ又は複数個の固体組成物を形成することができ、またそのための適当の薬学的に許容し得る担体を含有してなる。

【0014】

予定される投与方法、すなわち前記の2つの化合物について同時、別個又は持続的投与方法を採るかとは無関係に、これら2つの化合物、すなわちPBD誘導体及びフルダラピンは同一の又は異なる投与経路によって投与し得る。これら2つの化合物が別々の形で存在する場合には、それら化合物は同一の又は異なる投与経路によって投与し得る。また前記の2つの化合物が別々に投与できない剤型で存在する場合には、それらは同一の投与経路によって投与し得る。PBD誘導体は静脈内経路によって投与することが好ましい。フルダラピンは慣用的に推奨されている経路によって投与される。その他の任意に配合できる追加的薬物は癌の治療、処置において推奨されている投与経路によって投与し得る。

10

【0015】

好ましくは、PBD誘導体は 1.10^{-11} Mないし 1.10^{-7} Mの範囲の濃度で使用し得る。同様に好ましくは、フルダラピンは 1.10^{-7} Mないし 1.10^{-5} Mの範囲の濃度で使用し得る。

【0016】

モル比(PBD誘導体/フルダラピンの)は好ましくは1/250より小さく、より好ましくは約1/100、特に好ましくは1/100である。

【0017】

PBD誘導体は3週ごとに静脈内投与により1ないし $150 \mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲、好ましくは10ないし $100 \mu\text{g}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与することができる。

20

【0018】

本発明による組成物の活性は次の二つのプロトコールに従って、すなわちヒトのB-CLL細胞については試験管内の評価で、白血病モデルについては生体内の評価で、及びDNA病変部(lesions)の評価によって測定できる。

【0019】

本明細書において使用したすべての技術用語及び科学用語は、特に明示しない限り、本発明が属する分野の当業者によって通常理解されていると同一の意味をもつものである。

【0020】

実験部門

上記した本発明の手順を例証するために以下に実験例を示すが、これらが本発明の範囲を限定すると考えるべきものでないことは勿論である。

30

【0021】

以下の実験例において使用した投与用量の範囲は次のとおりである：

フルダラピン： 1.10^{-7} M - 1.10^{-5} M

PBD誘導体： 1.10^{-11} M - 1.10^{-7} M

各治療剤について適切な投与用量範囲を確定する目的で、投与用量 応答曲線(dose-response curves)を作成し、そしてLD₅₀値をS字型(sigmoidal)非線形回帰分析法を使用することによって計算した。

40

【0022】

これらの実験では、慢性リンパ性白血病B細胞を、該実験用に個別に又は組み合わせて併用配合された供試化合物を含む各種の希釈溶液で、ただし併用時には既定のモル比で両化合物を用いて、処理した。

【0023】

これら二種の化合物の組み合わせ併用投与の効果の分析は、チョウ及びタラレイの方法(Chou TC及びTalalay P., 投与用量 応答関係の定量的分析：複合薬剤又は酵素抑制剤の組み合わせ併用投与効果(Quantitative analysis of dose-response relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors)(Adv. Enzyme Regul., 1984;22:27-55頁参照)を使用することによって行った。この方法は供試化合

50

物の各々別々の単用の場合について、及びこれら二種の化合物を既定のモル比で併用する場合について、それら化合物の各個の濃度を変えることによって求められた投与用量 応答曲線を使用する。ついで、該曲線から組み合わせ併用指数 (combination index, 略号: CI) を計算する。1 よりも小さい CI 値は相乗効果が認められたことを示し、また 1 に等しい CI 値又は 1 よりも大きい CI 値はそれぞれ相加的 (additional) 効果又は拮抗作用が認められることを示唆する。

【0024】

ここでは、3通りのモル比 (PBD 誘導体 / フルダラピンの)、すなわち 1 / 100、1 / 250 及び 1 / 500 の各モル比を採用する。これら 3通りのモル比の各々の場合について得られた組み合わせ併用指数の値は次のとおりである：

モル比：	1 / 100	1 / 250	1 / 500
CI 値：	0.41	0.93	1.42

10

20

該実験にそれぞれ単用された化合物 (PBD 誘導体及びフルダラピン) について、または両者化合物を組み合わせて 1 / 100、1 / 250 及び 1 / 500 の既定のモル比で併用した時のこれら 2つの化合物についてのそれぞれの場合の投与用量 応答曲線を、それぞれ図 1 - 図 3 に示す。図 1 - 図 3 において、fa は有効な効果のあった部分 (fraction) [細胞アポトーシス (apoptosis) の生起] を示し、fu は有効な効果を受けなかった部分 (fraction) [すなわち細胞の生存持続 (viable)] を示し、log D は化合物または製剤の濃度の対数を表わす。

【0025】

したがって、図 1 に示されるように、併用された PBD 誘導体とフルダラピンのモル比が 1 : 100 である場合は 0.41 の組み合わせ併用指数 (CI) を与えるから、かかる 1 : 100 のモル比で併用した時の前記の 2つの化合物の組み合わせ併用投与が相乗効果を与えることを示している。これに反し、図 3 に示すように、1 : 500 のモル比での併用は拮抗作用を与えることを示唆している。

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

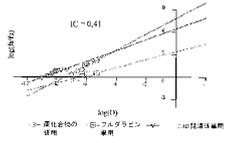
【図 1】PBD 誘導体とフルダラピンとを 1 : 100 のモル比で併用投与した場合の投与用量 応答曲線を示すグラフ。

【図 2】PBD 誘導体とフルダラピンとを 1 : 250 のモル比で併用投与した場合の投与用量 応答曲線を示すグラフ。

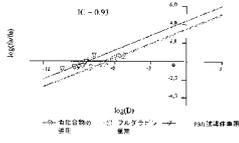
【図 3】PBD 誘導体とフルダラピンとを 1 : 500 のモル比で併用投与した場合の投与用量 応答曲線を示すグラフ。

40

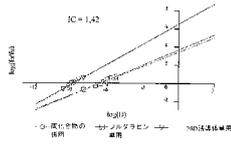
【 図 1 】



【 図 2 】



【 図 3 】



フロントページの続き

- (72)発明者 デラヴォール, パトリック
フランス国 エフ - 9 2 7 0 0 コロンブス, アヴニュー アナトル フランス, 5 1
- (72)発明者 ベッパー, クリス
イギリス国 ヴエイル オブ グラモーガン シーエフ 6 4 5 キュディ, ペナース, ブロックヒル ウエイ 2 9

審査官 森井 隆信

- (56)参考文献 国際公開第 0 2 / 0 1 2 1 8 8 (WO, A 1)
国際公開第 0 3 / 0 7 2 1 3 7 (WO, A 1)
特表 2 0 0 2 - 5 2 5 2 8 4 (JP, A)
KEATING M J, HEMATOLOGY AND CELL THERAPY, フランス, SPRINGER VERLAG, 1 9 9 6 年, V.SUP
PL.2 N38, P.S83-S91
JOHNSON,S.A., Purine analogues in the management of lymphoproliferative diseases, Clin
Oncol (R Coll Radiol), 1 9 9 6 年, Vol.8, No.5, p.289-96
GREGSON,S.J. et al, Linker length modulates DNA cross-linking reactivity and cytotoxic
potency of C8/C8' ether-linked C2-exo-unsaturated pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine (PBD)
dimers, J Med Chem, 2 0 0 4 年 2 月, Vol.47, No.5, p.1161-74
GREGSON,S.J. et al, Design, synthesis, and evaluation of a novel pyrrolobenzodiazepine
DNA-interactive agent with highly efficient cross-linking ability and potent cytotoxicity,
J Med Chem, 2 0 0 1 年, Vol.44, No.5, p.737-48

(58)調査した分野(Int.Cl., D B 名)

A61K 31/5517

A61K 31/7076

A61P 35/00

A61P 35/02

CA/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSISJSTPIus/JMEDPIus/JST7580(JDreamII)

/WPIIDS(STN)