

(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2013-541587

(P2013-541587A)

(43) 公表日 平成25年11月14日(2013.11.14)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 22 頁)

(21) 出願番号 特願2013-537807 (P2013-537807) (86) (22) 出願日 平成23年11月3日 (2011.11.3) (85) 翻訳文提出日 平成25年5月22日 (2013.5.22) (86) 国際出願番号 PCT/US2011/059060 (87) 国際公開番号 W02012/061551 (87) 国際公開日 平成24年5月10日 (2012.5.10) (31) 優先権主張番号 61/488,240 (32) 優先日 平成23年5月20日 (2011.5.20) (33) 優先権主張国 米国 (US) (31) 優先権主張番号 61/410,478 (32) 優先日 平成22年11月5日 (2010.11.5) (33) 優先権主張国 米国 (US)	(71) 出願人 500287639 ミレニアム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド MILLENNIUM PHARMACE UTICALS, INC. アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 2 1 3 9, ケンブリッジ, ランズタウン ストリート 4 0 (74) 代理人 100078282 弁理士 山本 秀策 (74) 代理人 100113413 弁理士 森下 夏樹
---	---

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 NE DD 8 活性化酵素阻害剤の投与

(57) 【要約】

NAE (Ne dd 8 活性化酵素) の阻害に反応性の疾患、障害、または病状、例えば、癌を有する患者の治療のための方法を開示する。本方法は、各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間がある断続的投与レジメンに従って、NAE 阻害剤である((1 S, 2 S, 4 R) - 4 - (4 - ((1 S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩 (MLN 4 9 2 4) の臨床有効量を投与することを含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者における癌を治療する方法での使用のための ((1 S , 2 S , 4 R) - 4 - (4 - ((1 S) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩 (「 M L N 4 9 2 4 」) であって、M L N 4 9 2 4 の臨床有効量が、断続的投与レジメンに従って前記患者に投与され、

(a) 前記断続的投与レジメンは、各投与の間に少なくとも 2 日間の休薬期間を含み、

(b) 前記臨床有効量は、(i) 約 $145 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上、かつ (i i) 最大耐量 (M T D) 以下である、M L N 4 9 2 4 。 10

【請求項 2】

前記臨床有効量は、約 $175 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上である、請求項 1 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 3】

前記臨床有効量は、約 $190 \text{ mg} / \text{m}^2$ 以上である、請求項 1 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 4】

前記 M T D は、約 $209 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。 20

【請求項 5】

前記 M T D は、約 $196 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 6】

前記断続的投与レジメンは、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、および 11 日目のそれぞれに、M L N 4 9 2 4 を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 7】

前記断続的投与レジメンは、21 日周期の 1 日目、8 日目、および 15 日目のそれぞれに、M L N 4 9 2 4 を投与することを含む、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。 30

【請求項 8】

M L N 4 9 2 4 は、静脈内投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 9】

前記静脈内投与は、60 分間の注入を含む、請求項 8 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 10】

前記静脈内投与は、3 時間の注入を含む、請求項 8 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。 40

【請求項 11】

前記癌は、小細胞肺癌、結腸癌、黒色腫、ホジキンリンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、または多発性骨髄腫である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 12】

前記癌は、黒色腫である、請求項 1 ~ 4 または請求項 6 ~ 11 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4 。

【請求項 13】

前記断続的投与レジメンは、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、および 11 日目のそれぞれに、M L N 4 9 2 4 を投与することを含む、請求項 12 に記載の使用のための M 50

L N 4 9 2 4。

【請求項 1 4】

M L N 4 9 2 4 は、静脈内投与される、請求項 1 3 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 1 5】

前記静脈内投与は、60 分間の注入を含む、請求項 1 4 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 1 6】

前記 M T D は、約 $209 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、請求項 1 5 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

10

【請求項 1 7】

前記癌は、リンパ腫または多発性骨髄腫である、請求項 1 ~ 3 または請求項 5 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 1 8】

前記断続的投与レジメンは、21 日周期の 1 日目、4 日目、8 日目、および 11 日目のそれぞれに、M L N 4 9 2 4 を投与することを含む、請求項 1 7 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 1 9】

M L N 4 9 2 4 は、静脈内投与される、請求項 1 8 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

20

【請求項 2 0】

前記静脈内投与は、60 分間の注入を含む、請求項 1 9 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 2 1】

前記 M T D は、約 $196 \text{ mg} / \text{m}^2$ である、請求項 2 0 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 2 2】

前記癌は、固形腫瘍である、請求項 1 0 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【請求項 2 3】

前記癌は、小細胞肺癌、結腸癌、または黒色腫である、請求項 2 2 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

30

【請求項 2 4】

前記断続的投与レジメンは、21 日周期の 1 日目、8 日目、および 15 日目のそれぞれに、M L N 4 9 2 4 を投与することを含む、請求項 2 2 に記載の使用のための M L N 4 9 2 4。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、米国特許法第 119 条 (e) の下、2010 年 11 月 5 日に提出された米国特許仮出願第 61/410,478 号および 2011 年 5 月 20 日に提出された米国特許仮出願第 61/488,240 号の利益を主張し、いずれも参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0002】

本発明は、腫瘍学の分野に関し、癌を治療するための方法を提供する。

【背景技術】

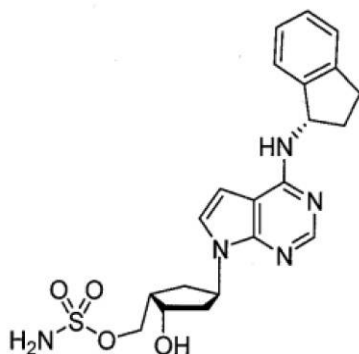
【0003】

M L N 4 9 2 4 としても既知の化合物 ((1S, 2S, 4R) - 4 - (4 - ((1S) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イルアミノ) - 7H - ピロロ[2, 3 - d] - ピリミジン - 7 - イル) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル) メチルスルファミン酸塩

【0004】

50

【化 1】



MLN4924

10

は N E D D 8 活性化酵素 (N A E) の阻害剤である。 N A E の阻害は、異種移植片モデルにおいて癌細胞死を誘発し、腫瘍の成長を阻害することがわかっている。例えば、非特許文献 1、非特許文献 2、および非特許文献 3 を参照されたく、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。 M L N 4 9 2 4、 M L N 4 9 2 4 の薬学的組成物、その合成のためのプロセス、および多形形態は、以前に説明されている。例えば、米国特許出願第 1 1 / 7 0 0 , 6 1 4 号 (特許文献 1)、同第 1 2 / 2 2 1 , 3 9 9 号 (特許文献 2)、および同第 1 2 / 7 7 9 , 3 3 1 号 (特許文献 3) を参照されたく、これらのそれぞれは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。これらの文書のうちのいずれかと本明細書との間に何らかの不一致がある場合、本明細書が優先される。

20

【 0 0 0 5 】

2 0 1 1 年 1 0 月 7 日時点で 1 9 3 人の患者が、血液および非血液の両方の腫瘍において複数の異なる投与スケジュールを試験する、4 つの進行中の M L N 4 9 2 4 第 1 相臨床研究で治療を受けている。表 1 は、これらの投与スケジュールのうち 3 つで達成された M T D (最大耐量) の概要を示す。

【 0 0 0 6 】

【表 1】

【表 1】				
研究 C	適応症	n ¹	投与スケジュール ²	用量(mg/m ²) ^{3,4}
15001	固形腫瘍	12	A: 1,2,3,4,5	MTD 50
		17	B: 1,3,5 デキサメタゾンあり	MTD 50
		19	C: 1,3,5 デキサメタゾンなし	MTD 67
15002	リンパ腫、 MM ⁵	27	A: 1,2,8,9	MTD 110
15003	AML ⁵ , MDS ⁵	27	A: 1,3,5	MTD 59

¹ 登録患者の数
² 21 日スケジュールのうち患者が投与を受ける日
³ 患者の BSA(体表面積)あたりの MLN4924 の量
⁴ 到達した場合は MTD を記載、「→」は MTD に到達しなかったことを示す
⁵ MM = 多発性骨髄腫、AML = 急性骨髄性白血病、MDS = 骨髄異形成症候群

30

40

研究 C 1 5 0 0 1 は、スケジュール A (1 日 1 回、5 日間)、スケジュール B (1 日目、3 日目、および 5 日目にデキサメタゾンとともに投与)、ならびにスケジュール C (1 日目、3 日目、5 日目にデキサメタゾンなしで投与) を含む、4 つの 2 1 日間の投与スケジュールの耐容性を試験する、進行性非血液悪性腫瘍を有する成人における、初めてヒトに行う第 1 相研究である。用量の漸増は、連続再評価法 (C R M) を使用した適応アプローチに基づいている。

50

【0007】

スケジュールA（1日1回、5日間）の試験は、 25 mg/m^2 で開始し、 83 mg/m^2 まで進めた。単回および複数回の両方のMLN4924投与後、1周期目の間に、肝機能検査（LFT）（AST、ALT、ALP、およびビリルビン）において増加が生じた。LFTの増加は、 50 mg/m^2 を超える用量で用量制限的であった。グレード3および4のLFT上昇が2人の患者に生じ、いずれも研究治療の1週目の間に死亡した。1人目の死亡は、 61 mg/m^2 を受容した広範囲の転移性乳癌を有する患者に起こり、2人目の死亡は、 83 mg/m^2 を受容した進行性結腸癌を有する患者に起こった。いずれの事例においても、調査員は、MLN4924に関連する可能性があるとして、肝毒性を評価した。これらの死亡、ならびにそれらのトランスアミナーゼおよびビリルビンの増加との関連性の結果として、全ての進行中のMLN4924研究は、MLN4924の初回および全てのその後の用量を投与する前に、ビリルビンレベルが正常（ $< \text{ULN}$ ）であること、ならびにALTおよびASTのレベルがグレード1以下の強さと一致することを要するように修正した。LFTは、毎回用量の投与の前に検査する。

10

【0008】

研究C15001のスケジュールAに対するMTDは、1日1回5日間で、 50 mg/m^2 であると判定した。投与の間に休薬期間を有する投与レジメンが、より耐容性である可能性を示唆する、進行中のC15002研究（以下を参照されたい）における観察に基づいて、C15001を、21日毎に繰り返される、1日目、3日目、および5日目の投与の試験を追加するように修正した。さらに、一時的な非好中球減少症性発熱およびC反応性タンパク質（CRP）の増加を含む、急性期反応の存在を示唆する研究観察に基づいて、デキサメタゾンを、C15001のスケジュールBにおいて、MLN4924と同時に投与する。C15001のスケジュールCは、同じ1日目、3日目、および5日目の投与スケジュールであるが、デキサメタゾンなしで試験を行う。3つのDLTが、スケジュールB（グレード3のLFT）で生じ、2つのDLTが、スケジュールC（グレード3のLFT）で生じた。これらの投与スケジュールに対するMTDは、それぞれ 50 mg/m^2 および 67 mg/m^2 であると判定した。

20

【0009】

研究C15002は、それぞれ21日周期で繰り返される3つの投与スケジュールを試験する、リンパ腫または多発性骨髄腫を有する成人における第1相研究である。1つのこのようなスケジュールは、スケジュールA（1日目、2日目、8日目、および9日目）である。スケジュールAに対するMTDは、 65 mg/m^2 で生じる発熱性好中球減少症、ならびに 147 mg/m^2 で生じる筋肉痙攣（グレード4）および筋肉痛（グレード2であるが許容不可能）からなるDLTに基づいて、 110 mg/m^2 であると判定した。 110 mg/m^2 の拡大コホート中の1人の患者が、グレード3のASTおよびALTの上昇を経験したが、これは、MTDの画定に寄与しなかった。

30

【0010】

研究C15003は、それぞれ21日周期で繰り返される3つの投与スケジュールを試験する、急性骨髄性リンパ腫および骨髄異形成症候群を有する成人における第1相研究である。1つのこのようなスケジュールは、スケジュールA（1日目、3日目、および5日目）である。C15003における用量の漸増は、標準的な3+3漸増アプローチに基づいている。 25 mg/m^2 、 33 mg/m^2 、 44 mg/m^2 、 59 mg/m^2 、および 78 mg/m^2 の5つの用量レベルを、スケジュールAにおいて評価した。2つのDLTが、 78 mg/m^2 で生じた（多臓器不全およびALTの可逆性上昇）。スケジュールAに対するMTDは、 59 mg/m^2 であると判定した。

40

【0011】

MLN4924の有効性は、AUCとして計算される、薬物曝露と相関すると見られている。したがって、可能な最高用量、すなわち副作用プロファイルが許容可能である最高用量で、MLN4924を投与できることが望ましい。したがって、以前に達成されたものよりも高いMTDを有する投与レジメンは、より高いAUCをもたらし得ることが予想

50

され、それにより、MLN4924での患者の治療に有意義な利点を提供することが予想されるであろう。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0012】

【特許文献1】米国特許出願公開第2007/0191293号明細書

【特許文献2】米国特許出願公開第2009/0036678号明細書

【特許文献3】米国特許出願公開第2011/0021544号明細書

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】T. A. Soucy et al., Nature, 2009, 458, 732~737

【非特許文献2】T. A. Soucy et al., Clin. Cancer Res., 2009, 15(12), 3912~3916

【非特許文献3】J. E. Brownell et al., Mol. Cell., 2010, 37(1), 102~111

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0014】

MLN4924は、断続的投与レジメン、特に各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間がある投与レジメンを使用してそれが投与される場合、概して、これまで信じられてきたものよりも高い最大耐量を達成するように、したがって、より高い臨床有効量で投与できることが今回わかった。

【0015】

一態様において、本発明は、患者における癌を治療する方法であって、断続的投与レジメンに従ってMLN4924の臨床有効量を患者に投与することを含み、(a)断続的投与レジメンは、各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間を含み、(b)臨床有効量は、(i)約145mg/m²以上、かつ(ii)最大耐量(MTD)以下である、方法に関する。

【0016】

一態様において、本発明は、患者における癌を治療する方法における使用のためのMLN4924であって、MLN4924の臨床有効量が、断続的投与レジメンに従って患者に投与され、(a)断続的投与レジメンは、各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間を含み、(b)臨床有効量は、(i)約145mg/m²以上、かつ(ii)最大耐量(MTD)以下である、MLN4924に関する。

【発明を実施するための形態】

【0017】

10

20

30

【化 2】

定義および略語。

ALP	アルカリホスファターゼ
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AML	急性骨髄性白血病
ANC	絶対好中球数
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿濃度対時間曲線下面積
BSA	体表面積
CR	完全寛解
CRM	連続再評価法
CYP	シトクロムP450
DLBCL	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DLT	用量制限毒性
LFT	肝機能検査
LVEF	左室駆出分画
MDS	骨髄異形成症候群
MM	多発性骨髄腫
MTD	最大耐量
NAE	Nedd8活性化酵素
Nedd8	神経前駆細胞発現発生的下方制御8
PASP	肺動脈収縮期圧
PR	部分寛解
QD	1日1回
SCLC	小細胞肺癌

10

20

本明細書に使用される際、「体表面積」(BSA)は、例えば、

【0018】

【数1】

$$BSA (m^2) = \sqrt{\frac{Ht (cm) \times Wt (kg)}{3600}} \quad \text{または} \quad BSA = \sqrt{\frac{Ht (in) \times Wt (lb)}{3131}}$$

30

の標準的なノモグラムを使用して計算する。

いずれの形態または組成物においても、臨床有効量、MTD、および投与量は、それぞれ、患者のBSAあたりの治療剤の量として、例えば、 mg/m^2 として、表すことができる。

【0019】

本明細書に使用される際、「用量制限毒性」(DLT)は、投与医師によって、MLN 4924を用いた治療法に関連すると考えられる、以下の事象のいずれかとして定義される。

【0020】

・連続7日間を上回って持続するグレード4の好中球減少症($ANC < 500$ 細胞/ m^3)

・発熱および/または感染を伴い、発熱が、 38.5 以上の口腔体温として定義される、グレード3の好中球減少症

・連続7日間を上回って持続するグレード4の血小板減少症(血小板 $< 25,000/mm^3$ であるが、 $> 10,000/mm^3$)

・出血を伴うグレード3の血小板減少症

・任意の時点における血小板数 $< 10,000/mm^3$

・最適な抗嘔吐予防法の使用にも関わらず、グレード3以上の嘔気および/または嘔吐(「最適な抗嘔吐予防法」は、標準的な用量で、標準的なスケジュールに従って投与される、5-HT₃拮抗薬を採用する抗嘔吐レジメンとして定義される)。デキサメタゾン

50

、そのCYP3A誘発作用のため使用するべきではない。

【0021】

- ・最大限の支持療法にも関わらず生じるグレード3以上の下痢
- ・ 10%から<50%の値へのLVEFの絶対減少（例えば、ベースラインでLVEF = 55%を有する患者においてLVEF = 45%）
- ・ <40%までのLVEFの減少
- ・ >50mmHgまたはベースラインの3倍までのPASPの増加
- ・ 以下の例外を伴う、任意の他のグレード3以上の非血液毒性
 - グレード3の関節痛/筋肉痛
 - 短期（<1週間）のグレード3の疲労
 - グレード3以上の好中球減少症またはMLN4924の連日投与後に確認された感染の非存在下において生じるグレード3の発熱
- ・ MLN4924関連の血液または非血液毒性の適切な回復の欠如による1週間を上回る治療の遅れ
- ・ 任意の用量のMLN4924が周期中に休薬されること、またはMLN4924を用いた治療法の中止を要する、MLN4924関連の毒性

10

本明細書に使用される際、「臨床有効量」は、(1)患者への適切な投与時に、(a)治療されている障害もしくは疾患状態の重症度に、検出可能な減少をもたらす、(b)患者の疾患もしくは障害の症状を改善もしくは緩和する、あるいは(c)治療されている障害もしくは疾患の進行を遅延もしくは阻止するか、またはそうでなければそれを安定化するかもしくは安定を長引かせる（例えば、癌のさらなる腫瘍成長を阻止する）ために十分であり、かつ(2)MTD以下である、治療剤（例えば、MLN4924）の量を意味する。

20

【0022】

本明細書に使用される際、「患者」は、疾患、障害、もしくは病状と診断される、その症状を示す、またはそうでなければそれを患うと見られるヒトを意味する。

【0023】

本明細書に使用される際、用語「約」は、一連の数字の前にある場合、連続した数字のそれぞれを修飾することが意図される。例えば、「約10、20、または30」は、「約10、約20、または約30」と同じことを意味する。

30

【0024】

本明細書に使用される際、例示な用語「含む」、「等」、「例えば」等（およびそれらの変化形、例えば、「含む(includes)」、「含む(including)」、「例」）は、別段の指定がない限り、限定的ではないことが意図される。すなわち、そうでないことが明確に記載されない限り、このような用語は「それに限定されない」ことを暗に意味することが意図され、例えば、「含む」は、含むが、限定されないことを意味する。

【0025】

投与レジメン。

40

【0026】

MLN4924は、断続的投与レジメン、特に各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間がある投与レジメンを使用してそれが投与される場合、概して、これまで信じられてきたものよりも高い最大耐量を達成するように、したがって、より高い臨床有効量で投与できることが今回わかった。表2は、このような断続的投与スケジュールを含む、異なる投与スケジュールでのMTD（最大耐量）の概要を示す。

【0027】

【表 2】

【表 2】					
研究 C	適応症	n ¹	投与スケジュール ²	用量(mg/m ²) ^{3,4}	
15001	固形腫瘍	12	A: 1,2,3,4,5	MTD	50
		17	B: 1,3,5 デキサメタゾンあり	MTD	50
		19	C: 1,3,5 デキサメタゾンなし	MTD	67
		6	D: 1,8,15 3時間の注入	→	196
15002	リンパ腫、 MM ⁵	27	A: 1,2,8,9	MTD	110
		16	B: 1,4,8,11	MTD	196
		9	C: 1,8	*	*
15003	AML ⁵ , MDS ⁵	27	A: 1,3,5	MTD	59
		22	B: 1,4,8,11	MTD	83
		2	C: 1,8,15	*	*
15005	黒色腫	25	A: 1,4,8,11	MTD	209
		11	B: 1,8,15	*	*

¹ 登録患者の数

² 21日スケジュールのうち患者が投与を受ける日

³ 患者のBSA(体表面積)あたりのMLN4924の量

⁴ 到達した場合はMTDを記載、「→」はMTDに到達しなかったことを示す

⁵ MM = 多発性骨髄腫、AML = 急性骨髄性白血病、MDS = 骨髄異形成症候群

* 判定なしで研究を打ち切り

10

20

30

40

50

研究C15001は、用量が、1日目、8日目、および15日目に、3時間の注入として投与される、1つの断続的投与スケジュール、スケジュールDを含む、4つの21日間の投与スケジュールの耐容性を試験する、進行性非血液悪性腫瘍を有する成人における第1相研究である。2011年10月7日時点で、1つのDLTが観察されている。患者は、次の用量レベル、147mg/m²および196mg/m²に登録された。試験は継続しており、用量漸増は、連続再評価法(CRM)を使用する適応アプローチに基づいている。

【0028】

研究C15002は、それぞれ21日周期で繰り返される3つの投与スケジュールを試験する、リンパ腫または多発性骨髄腫を有する成人における第1相研究である。2つのこのようなスケジュールは、断続的投与スケジュールである、スケジュールB(1日目、4日目、8日目、および11日目)ならびにスケジュールC(1日目および8日目)である。2011年10月7日時点で、スケジュールBにおいて、DLTは観察されていない。1つのDLTが、196mg/m²でスケジュールCに生じ(可逆性のグレード3の腎不全)、そこで打ち切られた。スケジュールBの患者は、MTDが196mg/m²であると判定される前に、110mg/m²、147mg/m²、196mg/m²、および261mg/m²の用量レベルに登録された。

【0029】

研究C15005は、21日毎に繰り返される、1日目、4日目、8日目、および11日目(スケジュールA)、または1日目、8日目、および15日目(スケジュールB)のMLN4924の投与を試験する、転移性黒色腫を有する成人における、第1相の用量漸増研究である。2011年10月7日時点で、2つのDLTが、スケジュールAに生じている。118mg/m²の用量レベルの1人の患者は、MLN4924関連のグレード3の低リン血症を経験し、MLN4924の用量の減少をもたらした。278mg/m²の用量レベルの1人の患者は、1周期目の1日目の後に、完全に可逆性のグレード3のクレ

アチニンおよびビリルビンの増加を経験した。患者は、MTDが 209 mg/m^2 であると判定される前に、 50 mg/m^2 、 67 mg/m^2 、 89 mg/m^2 、 118 mg/m^2 、 157 mg/m^2 、 209 mg/m^2 、および 278 mg/m^2 の用量レベルに登録された。スケジュールBの中止の前に、心筋炎および血中クレアチニンの増加を含む2つのDLTが、 157 mg/m^2 で観察された。

【0030】

研究C15003は、それぞれ21日周期で繰り返される3つの投与スケジュールを試験する、急性骨髄性リンパ腫および骨髄異形成症候群を有する成人における第1相研究である。1つのこのようなスケジュールは、断続的投与スケジュールのスケジュールB（1日目、4日目、8日目、および11日目）であり、MTDは、 83 mg/m^2 であると判定された。3人の患者に4つのDLTが、 147 mg/m^2 の用量レベルで生じた。それらには、乳酸アシドーシスおよび低血圧症、GI壊死、ならびに急性腎不全が含まれる。1日目、8日目、および15日目の継続的な週1回投与を評価するためのものであった第2の断続的投与スケジュールであるスケジュールCは、MTDの判定なしで打ち切った。

10

【0031】

したがって、一態様において、本発明は、患者における癌を治療する方法であって、断続的投与レジメンに従ってMLN4924の臨床有効量を患者に投与することを含み、（a）断続的投与レジメンは、各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間を含み、（b）臨床有効量は、（i）約 145 mg/m^2 以上、かつ（ii）最大耐量（MTD）以下である、方法に関する。

20

【0032】

一態様において、本発明は、患者における癌を治療する方法での使用のためのMLN4924であって、MLN4924の臨床有効量が、断続的投与レジメンに従って患者に投与され、（a）断続的投与レジメンは、各投与の間に少なくとも2日間の休薬期間を含み、（b）臨床有効量は、（i）約 145 mg/m^2 以上、かつ（ii）最大耐量（MTD）以下である、MLN4924に関する。

【0033】

いくつかの実施形態において、本発明は、断続的投与レジメンに従って、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目のそれぞれに、MLN4924を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本発明は、断続的投与レジメンに従って、21日周期の1日目、8日目、および15日目のそれぞれに、MLN4924を投与することを含む。いくつかの実施形態において、本発明は、断続的投与レジメンに従って、21日周期の1日目および8日目のそれぞれに、MLN4924を投与することを含む。

30

【0034】

種々の実施形態において、臨床有効量は、約 145 mg/m^2 以上、 155 mg/m^2 以上、 165 mg/m^2 以上、 175 mg/m^2 以上、 185 mg/m^2 以上、 190 mg/m^2 以上、 200 mg/m^2 以上、 210 mg/m^2 以上、 220 mg/m^2 以上、または 230 mg/m^2 以上である。種々の実施形態において、MTDは、約 275 mg/m^2 、 270 mg/m^2 、 265 mg/m^2 、 260 mg/m^2 、 255 mg/m^2 、 250 mg/m^2 、 245 mg/m^2 、 240 mg/m^2 、 230 mg/m^2 、 220 mg/m^2 、 209 mg/m^2 、または 196 mg/m^2 である。

40

【0035】

MTDは、当業者によって判定することができ、適応症に応じて変化し得る。例えば、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目のそれぞれに、1時間の静脈内注入を用いる黒色腫の治療に対するMTDは、約 209 mg/m^2 であると判定される。したがって、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目のそれぞれに、1時間の静脈内注入を用いてMLN4924を投与することによって黒色腫を治療する種々の実施形態において、臨床有効量は、約 209 mg/m^2 以下、かつ約 145 mg/m^2 以上、 155 mg/m^2 以上、 165 mg/m^2 以上、 175 mg/m^2 以上、 185 mg/m^2 以上、 190 mg/m^2 以上、または 200 mg/m^2 以上である。

50

【0036】

同様に、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目のそれぞれに、1時間の静脈内注入を用いるリンパ腫および/または多発性骨髄腫の治療に対するMTDは、約196mg/m²であると判定される。したがって、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目のそれぞれに、1時間の静脈内注入を用いてMLN4924を投与することによってリンパ腫および/または多発性骨髄腫を治療する種々の実施形態において、臨床有効量は、約196mg/m²以下、かつ約145mg/m²以上、155mg/m²以上、165mg/m²以上、175mg/m²以上、185mg/m²以上、または190mg/m²以上である。

【0037】

いくつかの実施形態において、本発明は、断続的投与レジメンに従って、加えて、前述の21日間の投与周期のいずれかに従って、MLN4924を経口投与することを含む。いくつかの実施形態において、本発明は、断続的投与レジメンに従って、加えて、前述の21日投与周期のいずれかに従って、MLN4924を静脈内投与することを含む。種々の実施形態において、静脈内投与は、約60分間、90分間、2時間、2.5時間、3時間、3.5時間、4時間、5時間、または6時間の注入を含む。

【0038】

種々の実施形態において、本発明は、癌が固形腫瘍である場合に、3時間の静脈内注入を用いてMLN4924を投与することによって癌を治療することであって、臨床有効量が、約196mg/m²以下、かつ約145mg/m²以上、155mg/m²以上、165mg/m²以上、175mg/m²以上、185mg/m²以上、もしくは190mg/m²以上；約261mg/m²以下、かつ約145mg/m²以上、155mg/m²以上、165mg/m²以上、175mg/m²以上、185mg/m²以上、190mg/m²以上、200mg/m²以上、210mg/m²以上、220mg/m²以上、もしくは230mg/m²以上；またはMTD以下、かつ約145mg/m²以上、155mg/m²以上、165mg/m²以上、175mg/m²以上、185mg/m²以上、190mg/m²以上、200mg/m²以上、210mg/m²以上、220mg/m²以上、もしくは230mg/m²以上である、治療することを含む。いくつかのこのような実施形態において、本発明は、21日周期の1日目、8日目、および15日目のそれぞれに、3時間の注入を用いてMLN4924を投与することを含む。いくつかのこのような実施形態において、固形腫瘍は、小細胞肺癌、結腸癌、または黒色腫である。

【0039】

治療剤、薬学的組成物。

【0040】

治療剤は、薬学的に許容される塩であり得る。いくつかの実施形態において、このような塩は、無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩の概説については、例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19およびRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000)を参照されたい。

【0041】

好適な酸付加塩の例には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、ショウノウスルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩 (lucoheptanoate)、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル

酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩が含まれる。

【0042】

好適な塩基付加塩の例には、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウムおよびマグネシウム塩、有機塩基を有する塩、例えばジシクロヘキシルアミン塩、N - メチル - D - グルカミン、ならびにアミノ酸、例えばアルギニン、リジン等を有する塩が含まれる。

【0043】

例えば、B e r g e は、次の F D A に認可された市販の塩、陰イオン性の酢酸塩、ベシル酸塩（ベンゼンスルホン酸塩）、安息香酸塩、重炭酸塩、重酒石酸塩、臭化物、エデト酸カルシウム（エチレンジアミン四酢酸）、カンシラート（ショウノウスルホン酸塩）、炭酸塩、塩化物、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩（エチレンジアミン四酢酸）、エジシル酸塩（1, 2 - エタンジスルホン酸塩）、エストレート（ラウリル硫酸塩）、エシレート（エタンスルホン酸塩）、フマル酸塩、グルセブテート（グルコヘプタン酸塩）、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート（glycollylarsanilate）（グリコールアミドフェニルアルソネート（glycollamidophenylarsonate））、ヘキシルゾルシン酸塩（hexylresorcinate）、ヒドラバミン（N, N' - ジ（デヒドロ - アビエチル）エチレンジアミン）、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩（2 - ヒドロキシエタンスルホン酸塩）、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩（メタンスルホン酸塩）、臭化メチル、硝酸メチル、硫酸メチル、ムチン酸塩、ナブシル酸塩（2 - ナフタレンスルホン酸塩）、硝酸塩、パモン酸塩（エンボナート）、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩（8 - クロロテオフィリン酸塩）、およびトリエチオジド（triethiodide）、有機陽イオン性のベンザチン（N, N' - ジベンジルエチレンジアミン）、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N - メチルグルカミン）、およびプロカイン、ならびに金属陽イオン性のアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、および亜鉛を挙げている。

10

20

30

【0044】

B e r g e は、さらに、次の非 F D A 認可の（米国外で）市販の塩、陰イオン性のアジピン酸塩、アルギン酸塩、アミノサリチル酸塩、アンヒドロメチレンクエン酸塩、アレコリン、アスパラギン酸塩、重硫酸塩、臭化ブチル、ショウノウ酸塩、ジグルコン酸塩、二臭化水素酸塩、ジコハク酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、フッ化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、メチレンビス（サリチル酸塩）、ナバジシル酸塩（1, 5 - ナフタレンジスルホン酸塩）、シュウ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、フェニルエチルバルビツール酸塩、ピクリン酸塩、プロピオン酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、およびウンデカン酸塩、有機陽イオン性のベネタミン（N - ベンジルフェネチルアミン）、クレミゾール（1 - p - クロロベンジル - 2 - ピロリジン（pyrrolidine） - 1' - イルメチルベンズイミダゾール）、ジエチルアミン、ピペラジン、およびトロメタミン（トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン）、ならびに金属陽イオン性のバリウムおよびビスマスを挙げている。

40

【0045】

本明細書に使用される際、「薬学的に許容される担体」は、受容対象（ヒト）と適合性があり、活性剤を、その薬剤の活性を終結させることなく、標的部位に送達するのに好適な物質を指す。担体と関連する毒性または副作用がある場合、それらは、好ましくは、活性剤の使用目的に対して妥当な危険性 / 利点の比率に見合うものである。

【0046】

本発明における使用のための薬学的組成物は、とりわけ、従来の製粒、混合、溶解、封

50

入、凍結乾燥、または乳化プロセス等の当該技術分野で周知の方法によって、製造することができる。組成物は、顆粒、沈殿物、または粒子、粉末（凍結乾燥、回転乾燥、もしくは噴霧乾燥された粉末を含む）、非晶質粉末、錠剤、カプセル、シロップ、坐薬、注射、乳剤、エリキシル、懸濁液、または溶液を含む、種々の形態で生成することができる。製剤は、安定剤、pH調整剤、界面活性剤、可溶化剤、バイオアベイラビリティ調整剤、およびこれらの組み合わせを含有し得る。

【0047】

これらの組成物に使用可能な薬学的に許容される担体には、イオン交換剤、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩もしくは炭酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系基質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸塩、ろう、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、および羊毛脂が含まれる。

10

【0048】

これらの薬学的組成物は、ヒトへの薬学的投与用に製剤化される。このような組成物は、経口、非経口、吸入噴霧、局所、直腸内、鼻腔内、口腔内、腔内、または埋め込み型リザーバーを介した投与が可能である。本明細書に使用される際の用語「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技法が含まれる。いくつかの実施形態において、本組成物は、経口、静脈内、または皮下投与される。いくつかの実施形態において、本組成物は、経口投与される。いくつかの実施形態において、本組成物は、静脈内投与される。これらの製剤は、速効型、速放型、または持続型であるように設計することができる。さらに、本組成物は、全身的手段ではなく、腫瘍部位における投与（例えば、注射による）等、局部に投与することができる。

20

【0049】

薬学的組成物は、油、水、アルコール、およびこれらの組み合わせ等、液体を使用して、液体懸濁液または溶液として調製することができる。シクロデキストリン等の可溶化剤が含まれてもよい。薬学的に好適な界面活性剤、懸濁化剤、または乳化剤を、経口または非経口投与のために添加してもよい。懸濁液は、ピーナツ油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、およびオリーブ油等の油を含み得る。懸濁液調製物はまた、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソプロピル、脂肪酸グリセリド、およびアセチル化脂肪酸グリセリド等、脂肪酸のエステルを含有してもよい。懸濁液製剤は、エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロール、およびプロピレングリコール等のアルコール、ポリ（エチレングリコール）等のエーテル、鉱油およびワセリン等のワセリン炭化水素、ならびに水を含み得る。

30

【0050】

これらの薬学的組成物の滅菌の注射可能な形態は、水性または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して当該技術分野で既知の技術に従って、製剤化することができる。滅菌の注射可能な調製物はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液のように、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中の、滅菌の注射可能な溶液または懸濁液であってもよい。採用可能な許容されるビヒクルおよび溶媒の中でも、水、リンガー溶液、および等張食塩水である。さらに、滅菌の固定油が、従来、溶媒または懸濁媒体として採用される。この目的のために、合成のモノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油が採用可能である。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体等の脂肪酸は、それらが、特に、それらのポリオキシエチル化された形態において、オリーブ油またはヒマシ油等の天然の薬学的に許容される油であるため、注射可能物質の調製に有用である。これらの油の溶液または懸濁液はま

40

50

た、乳剤または懸濁液を含む、薬学的に許容される投与形態の製剤化に広く使用される、カルボキシメチルセルロースまたは類似の分散剤等、長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有してもよい。薬学的に許容される固体、液体、または他の投与形態の製造に広く使用される、他の広く使用される界面活性剤、例えば、T w e e n、S p a n、および他の乳化剤、またはバイオアベイラビリティ強化剤もまた、製剤化の目的に使用することができる。化合物は、ボラス注射または持続注入によるもの等、注射による非経口投与用に製剤化することができる。注射用の単位投与形態は、アンプルまたは多用量容器の形態であってもよい。

【0051】

これらの薬学的組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む、任意の経口で許容される投与形態で投与することができる。水性懸濁液が経口使用に必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わされる。所望であれば、特定の甘味剤、香味剤、または着色剤もまた、添加することができる。カプセルの形態での経口投与について、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。経口使用のための錠剤の場合、広く使用される担体には、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。ステアリン酸マグネシウム等の潤滑剤もまた、典型的に添加される。種々の目的、例えば、味を隠すため、溶解もしくは吸収の部位に作用するため、または薬物の作用を長引かせるために、コーティングを使用してもよい。コーティングは、錠剤、またはカプセルでの使用のための顆粒に適用することができる。

10

【0052】

あるいは、これらの薬学的組成物は、直腸投与のための坐薬の形態で投与されてもよい。これらは、室温では固体であるが直腸温度では液体であり、したがって、直腸内で溶けて薬物を放出させることになる、好適な非刺激性賦形剤と、薬剤を混合することによって、調製することができる。このような物質には、カカオバター、蜜ろう、およびポリエチレングリコールが含まれる。

20

【0053】

これらの薬学的組成物はまた、特に治療の対象が、眼、皮膚、または下部消化管を含む、局所適用によって容易に到達可能な範囲または器官を含む場合、局所的に投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの範囲または器官のそれぞれのために、容易に調製することができる。

30

【0054】

下部消化管に対する局所適用は、直腸の坐薬形態（上記を参照されたい）または好適な浣腸製剤で達成することができる。局所的な経皮パッチもまた使用可能である。局所適用について、本薬学的組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または溶解された活性成分を含有する好適な軟膏に製剤化することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体には、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろう、および水が含まれる。あるいは、本薬学的組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体中に懸濁または溶解された活性成分（複数を含む）を含有する、好適なローションまたはクリームに製剤化してもよい。好適な担体には、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルろう、セテアリルアルコール、2 - オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、および水が含まれる。

40

【0055】

眼科用については、薬学的組成物は、等張のpH調節した滅菌食塩水中の微粉化懸濁液として、または好ましくは、塩化ベンジルアルコニウム（benzylalkonium chloride）等の保存剤ありまたはなしのいずれかで、等張のpH調節した滅菌食塩水中の溶液として、製剤化することができる。あるいは、眼科用について、本薬学的組成物は、ワセリン等の軟膏に製剤化してもよい。

【0056】

本薬学的組成物はまた、鼻腔エアロゾルまたは吸入によって投与することができる。こ

50

のような組成物は、薬学的製剤の技術分野で周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールまたは他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを強化するための吸収促進剤、フッ化炭素、および/または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を採用して、食塩水中の溶液として調製することができる。

【0057】

本発明の方法は、N A E 酵素活性の障害が、疾患細胞または組織の生存および/または増殖に害を及ぼす（例えば、細胞は、N A E 障害に感受性であり、N A E 活性の障害が、疾患機構を崩壊させ、N A E 活性の減少が、疾患機構の障害剤であるタンパク質を安定化し、N A E 活性の減少が、疾患機構の活性剤であるタンパク質の障害をもたらす）、疾患、障害、および病状の治療を目的とする。疾患、障害、および病状はまた、有効なカリンおよび/またはユビキチン化活性を要するものを含み、その活性は、N A E 酵素活性を低下させることによって制御可能である。

10

【0058】

例えば、本発明の方法は、疾患状態の維持および/または進行に、有効なカリン依存性のユビキチン化およびタンパク質分解経路（例えば、ユビキチンプロテアソーム経路）を要する障害を含む、細胞増殖を伴う障害の治療に有用である。本発明の方法は、N A E 活性によって制御される、タンパク質（例えば、N F B 活性化、p 2 7^{K i P} 活性化、p 2 1^{W A F / C I P 1} 活性化、p 5 3 活性化）を介して媒介される障害の治療に有用である。関連する障害には、増殖性障害、中でも特に、癌および炎症性障害（例えば、リウマチ性関節炎、炎症性腸疾患、喘息、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、骨関節炎、皮膚病（例えば、アトピー性皮膚炎、乾癬）、血管増殖性障害（例えば、アテローム性動脈硬化、再狭窄）、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、組織および器官拒絶反応）、ならびに、感染関連の炎症（例えば、免疫反応）、神経変性障害（例えば、アルツハイマー病、パーキンソン病、運動ニューロン疾患、神経因性疼痛、トリプレットリピート病、星状細胞種、およびアルコール性肝臓疾患の結果としての神経変性）、虚血性傷害（例えば、脳梗塞）、ならびに悪質液（例えば、種々の生理学および病理学状態を伴う加速性筋タンパク質分解（例えば、神経損傷、空腹、発熱、アシドーシス、H I V 感染、癌の苦痛、および特定の内分泌障害））が含まれる。

20

【0059】

本発明の方法は、癌の治療に特に有用である。本明細書に使用される際、用語「癌」は、制御不能もしくは制御不全の細胞増殖、細胞分化の減少、周辺組織に侵入する不適切な能力、および/または異所で新しい成長を確立する能力によって特徴付けられる、細胞障害を指す。用語「癌」には、固形腫瘍および血液感染性腫瘍が含まれる。用語「癌」は、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液、血管の疾患を包含する。用語「癌」は、原発性および転移性の癌を包含する。

30

【0060】

いくつかの実施形態において、癌は、固形腫瘍である。本発明の方法によって治療することができる固形腫瘍の例には、膵臓癌、膀胱癌、結腸直腸癌、転移性乳癌を含む乳癌、アンドロゲン依存性およびアンドロゲン非依存性の前立腺癌を含む前立腺癌、例えば、転移性腎細胞癌を含む腎臓癌、肝細胞癌、例えば、小細胞肺癌（S C L C）、非小細胞癌（N S C L C）、細気管支肺胞癌（B A C）、および肺腺癌を含む、肺癌、例えば、進行性上皮癌または原発性腹膜癌を含む、卵巣癌、子宮頸癌、胃癌、食道癌、例えば、頭頸部の扁平上皮細胞癌を含む頭頸部癌、黒色腫、転移性神経内分泌腫瘍を含む神経内分泌癌、例えば、神経膠腫、退形成乏突起神経膠腫、成人の多形成膠芽腫、および成人の退形成星状細胞種を含む、脳腫瘍、骨癌、ならびに軟組織肉腫が含まれる。

40

【0061】

いくつかの実施形態において、癌は、血液の悪性腫瘍である。血液の悪性腫瘍の例には、急性骨髄性白血病（A M L）、慢性骨髄性白血病（C M L）（加速期 C M L および C M L の急性転化期（C M L - B P）を含む）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、慢性リンパ性白血病（C L L）、ホジキン病（H D）、濾胞性リンパ腫およびマントル細胞リン

50

パ腫を含む非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、多発性骨髄腫（MM）、ワルデンストレーママクログロブリン血症、不応性貧血（RA）、環状鉄芽球（ringed sider blast）を伴う不応性貧血（RARS）、（過剰な芽球を伴う不応性貧血（RAEB）、および移行期のRAEB（RAEB-T）を含む、骨髄異形成症候群（MDS）、ならびに骨髄増殖性症候群が含まれる。

【0062】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、結腸直腸癌、卵巣癌、肺癌、乳癌、胃癌、前立腺が、および膵臓癌から選択される癌を有するか、またはそれが発達するかもしれないはその再発を経験する危険性にある患者を治療するために使用される。いくつかの実施形態において、癌は、肺癌、結腸直腸癌、卵巣癌、および血液の癌から選択される。

10

【0063】

いくつかの実施形態において、治療される具体的な障害または病状に応じて、MLN4924は、追加の治療剤（複数を含む）との併用で投与される。いくつかの実施形態において、追加の治療剤（複数を含む）は、治療される障害または病状を有する患者に、通常投与されるものである。本明細書に使用される際、特定の障害または病状を治療するために通常投与される追加の治療剤は、「治療されている障害または病状に適している」として既知である。

【0064】

MLN4924は、単一の投与形態で、または別個の投与形態として、他の治療剤とともに投与することができる。別個の投与形態として投与される場合、他の治療剤は、MLN4924の投与の前、同時、または後に投与することができる。

20

【0065】

いくつかの実施形態において、MLN4924は、増殖性障害および癌の治療に適切である、細胞毒性薬、放射線療法、および免疫療法から選択される、治療剤との併用で投与される。MLN4924との組み合わせでの使用に好適な細胞毒製剤の例には、例えば、カペシタビン（capecitabine）、ゲムシタビン、5-フルオロウラシルまたは5-フルオロウラシル/ロイコポリン、フルダラビン、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン、およびメトトレキサートを含む、代謝拮抗物質、例えば、エトポシド、テニポシド、カンプトセシン、トポテカン、イリノテカン、ドキシソルビシン、およびダウノルビシンを含む、トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチンを含む、ビンカアルカロイド、例えば、バクリタキセルおよびドセタキセルを含む、タキサン、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチンを含む、白金剤、例えば、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、アドリアマイシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ドキシソルビシン、およびペグ化リポソームドキシソルビシンを含む、抗生物質、例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテパ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン（decarbazine）、およびシクロホスファミド等のアルキル化剤、例えば、CC-5013およびCC-4047を含むもの、例えば、メシル酸イマチニブおよびゲフィチニブを含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤、例えば、ボルテゾミブ、サリドマイド、および関連類似体を含む、プロテアソーム阻害剤、例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、およびベバシズマブを含む、抗体、ミトキサントロン、デキサメタゾン、プレドニソン、ならびにテモゾロミドが含まれる。

30

40

【0066】

MLN4924を組み合わせることができる薬剤の他の例には、コルチコステロイド、TNF遮断剤、II-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、およびスルファサラジン等の抗炎症剤、シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン、メトトレキサート、およびスルファサラジン等の免疫調節剤および免疫抑制剤、抗菌剤および抗ウイルス剤、ならびに、ドネベジル、ガランタミン、メマンチン、および

50

リバスチグミン等のアルツハイマー治療薬が含まれる。

【0067】

本発明をより完全に理解するために、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、例示のみであり、決して本発明の範囲を制限するように意図するものではない。

【実施例】

【0068】

投与形態。

【0069】

MLN4924の原薬(「MLN4924-DS」)は、MLN4924の塩酸塩である、すなわち、((1S, 2S, 4R)-4-(4-((1S)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-7-イル)-2-ヒドロキシ-シクロペンチル)メチルスルファミン酸の塩酸塩である。

10

【0070】

MLN4924注射用製剤(「MLN4924-IDP」)は、以下の賦形剤を用いて製剤化する。クエン酸、水酸化ナトリウム、シクロデキストリンスルホブチルエーテル、ナトリウム塩(Captisol(登録商標))、および注射用水。この製剤は、50mMのクエン酸緩衝液および100mg/mLのスルホブチルエーテル-シクロデキストリンを含有するpH3.3の溶液中の10mg/mLのMLN4924(遊離塩基として)から構成される。

20

【0071】

MLN4924-IDPは、食塩水中に希釈される場合、安定ではない。MLN4924-IDPは、分析証明書上に示される再試験期間の間、使用可能である。MLN4924-IDPは、5 ± 3 で冷蔵して保管する必要がある。

【0072】

各I型ガラスバイアルは、名目上、5mLの調合された滅菌溶液を含有し、Teflon(登録商標)コーティングしたブチルゴム栓で密封し、プラスチックのFlip-Off(登録商標)キャップを有するアルミニウムシールで二重に密封した。

【0073】

30

使用上の指示、薬物の投与。

【0074】

使用の前に、MLN4924-IDPのバイアルは、それらを室温に設置することによって周囲条件(15 ~ 30)まで温める。水浴等の加速加温方法を使用するべきではない。MLN4924-IDPは、希釈前の8時間、室温で安定である。

【0075】

各MLN4924-IDPバイアルは、名目上、5mL(遊離塩基として50mgのMLN4924)を含有する。滅菌技術を使用して、適切な量の薬物を、バイアル(複数を含む)から引き出し、5%のデキストロース溶液を含有する250mLのIVバッグに注射し、次いで、それを穏やかに繰り返し逆転させて混合する。調製したMLN4924-IDPのIVバッグは、室温で保管した場合、6時間以内に使用しなければならない。あるいは、調製したIVバッグは、化学的に安定であり、5 ± 3 で最大24時間保管することができる。5 ± 3 で24時間の保管後、調製したIVバッグは、室温になった時点で、6時間以内に使用する必要がある。バイアルは、用量調製中いかなる時点においても、振動するべきではない。

40

【0076】

投与されるMLN4924の量は、体表面積に基づいている。BSAは、1周期目の1日目、および患者が最新のBSA計算に使用した体重から5%を超える体重の変化を経験した場合は、続いての訪問時に、標準的なノモグラムを使用して計算する。

【0077】

50

患者は、21日周期の1日目、4日目、8日目、および11日目、もしくは1日目、8日目、および15日目に、60分間の注入を介して、または21日周期の1日目、8日目、および15日目に、3時間の注入を介して、250mLのIVバッグ中、5%のデキストロースで希釈したMLN4924を受容する。MLN4924の用量は、少なくとも2日に分けるものとする。MLN4924は、中心または末梢の静脈アクセスを通じて、投与するものとする。注入は、何らかの関連注入反応のために、遅延または停止および再開されてもよい。合計注入時間は、再構成の時間から、6時間を超えないものとする。

【0078】

DLTは、治療中、任意の時点で生じ得るが、治療の1周期目の間に生じたDLTだけが、必然的に、用量漸増、用量レベルの拡大、または中間用量レベルの評価に関する決定に影響を及ぼすことになる。治療関連の細胞毒性について、治療の全周期を通じて患者を監視した。

【0079】

表3は、2011年10月16日時点の、臨床研究のそれぞれに対する肯定的な結果を要約する。

【0080】

【表3】

【表 3】

研究 C	適応症	n ¹	投与スケジュール ²	用量(mg/m ²) ^{3,4}	検出事項
15001	固形腫瘍	12	A: 1,2,3,4,5	MTD 50	長期にわたる疾患の安定 SCLC ⁵ (7 周期)、 CRC ⁵ (5、5、9 周期)、 乳癌 (5、7 周期) 頭頸部 (7 周期) 黒色腫 (7、7、10 周期)
		17	B: 1,3,5 デキサメタゾンあり	MTD 50	
		19	C: 1,3,5 デキサメタゾンなし	MTD 67	
		6	D: 1,8,15 3 時間の注入	→ 196	
15002	リンパ腫、 MM ⁵	27	A: 1,2,8,9	MTD 110	ホジキンリンパ腫における部分寛解 (7 周期)
		16	B: 1,4,8,11	MTD 196	DLBCL ⁵ および PTCL ⁵ における部分寛解
15003	AML ⁵ , MDS ⁵	27	A: 1,3,5	MTD 59	用量漸増中 3 人の CR ⁶ 、1 人の患者は 17 周期受容
		22	B: 1,4,8,11	MTD 83	
15005	黒色腫	25	A: 1,4,8,11	MTD 209	黒色腫の長期にわたるの疾患の安定 (5、6、6、6、10、12 周期)
		11	B: 1, 8, 15	* *	黒色腫の長期にわたる疾患の安定 (11 周期以上)

¹ 登録患者の数

² 21 日スケジュールのうち患者が投与を受ける日

³ 患者の BSA(体表面積)あたりの MLN4924 の量

⁴ 到達した場合は MTD を記載、「→」は MTD に到達しなかったことを示す

⁵ SCLC = 小細胞肺癌、MM = 多発性骨髄腫、DLBCL = びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、
 AML = 急性骨髄性白血病、MDS = 骨髄異形成症候群、CRC = 結腸直腸癌、
 NSCLC = 非小細胞肺癌、PTCL = 末梢 T 細胞リンパ腫

⁶ CR = 完全寛解

* 判定なしで研究を打ち切り

10

20

30

40

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2011/059060
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int. Cl. A61K 31/52 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01) 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)		
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) MEDLINE, WPIDS, EPODOC, BIOSIS, CAPLUS: MLN4924, MLN_4924, 905579-51-3, NEDD8 ACTIVATING ENZYME INHIBITOR, ((1S, 2S, 4R)-4-((1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulphamate, ((1S, 2S, 4R)-4-((1S)-2,3-dihydro-1H-inden-1-ylamino)-7H-pyrrolo(2,3-d)pyrimidin-7-yl)-2-hydroxycyclopentyl)methyl sulfamate		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/092213 A2 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 16 August 2007 See Table 1; abstract; claims	1-24
X	WO 2009/042013 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 02 April 2009 See abstract; claims 'A Phase I, Open-Label, Dose-Escalation Study of MLN4924, a Novel Inhibitor of Nedd8-Activating Enzyme, in Adult Patients with Melanoma.' [retrieved on 28 November 2011] Retrieved from the internet, URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01011530/2010_10_18 published 18 October 2010 as per ClinicalTrials.gov archive	1-24
X	See whole document	1-24
<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 application or patent 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 "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 28 November 2011		Date of mailing of the international search report 09/12/2011
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA E-mail address: pct@ipaustralia.gov.au Facsimile No. +61 2 6283 7999		Authorized officer SUZANNE MALIK AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No : +61 2 6225 6152

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2011/059060

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	'An Open-Label, Dose Escalation, Phase I Study of MLN4924, a Novel Inhibitor of Nedd8-Activating Enzyme, in Adult Patients With Acute Myelogenous Leukemia and High-Grade Myelodysplastic Syndrome.' [retrieved on 28 November 2011] Retrieved from the internet, URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00911066/2010_10_18 > published 18 October 2010 as per ClinicalTrials.gov archive See whole document	1-24
X	'An Open-Label, Dose Escalation, Phase I Study of MLN4924, a Novel Inhibitor of Nedd8 Activating Enzyme, in Adult Patients With Lymphoma or Multiple Myeloma.' [retrieved on 28 November 2011] Retrieved from the internet, URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00722488/2010_10_18 > published 18 October 2010 as per ClinicalTrials.gov archive See whole document	1-24
X	SHAH, J.J. et al. 'Phase 1 Dose-Escalation Study of MLN4924, a Novel NAE Inhibitor, in Patients with Multiple Myeloma and Non-Hodgkin Lymphoma'. 51 st ASH Annual Meeting and Exposition. Online Program and Abstracts. December 5-8, 2009. Abstract 1854 See whole document	1-24
X	SWORDS, R.T. et al. 'Inhibition of NEDD8-activating enzyme: a novel approach for the treatment of acute myeloid leukemia.' Blood. 06 May 2010. 115(18): 3796-3800 See pages 3799, left column; page 3800	1-24
P,X	WO 2010/132110 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS, INC.) 18 November 2010 see whole document, specifically paragraphs 0134, claims 35-39	1-24
P,X	KAUH, J.S. et al. 'MLN4924, an investigational NEDD8-activating enzyme (NAE) inhibitor, in patients (pts) with advanced solid tumors: Phase I study of multiple treatment schedules.' Journal of Clinical Oncology. 2011 ASCO Annual Meeting. Volume 29, No 15 suppl (May 20 Supplement) 2011; abstract 3013. See whole document	1-24
P,X	SHAH, J.J. et al. 'Phase 1 Dose-Escalation Study of Multiple Dosing Schedules of the Investigational Drug MLN4924, a Nedd8-Activating Enzyme Inhibitor, In Patients with Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma or Lymphoma'. ASH Annual Meeting Abstracts. 2010. Volume 116. Abstract number 2801 See whole document	1-24

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, 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, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN

(72)発明者 デズーベ , ブルース ジェイ .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , ランズダウン ストリート
40 , ミレニアム ファーマシューティカルズ , インコーポレイテッド

(72)発明者 ペトルゼリ , リリ エム .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139 , ケンブリッジ , マサチューセッツ アベニ
ュー 220 , ノバルティス インスティテュート フォー バイオメディカル リサーチ

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA66 NA05 NA06 ZB26 ZC20