(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-532766
(P2022-532766A)
(43)公表日　令和4年7月19日(2022.7.19)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
A61K 31/198 (2006.01)		A61K	31/198	4C076
A61K 31/192 (2006.01)		A61K	31/192	4C206
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	
A61P 43/00 (2006.01)		A61P	43/00	121
A61K 47/36 (2006.01)		A61K	47/36	

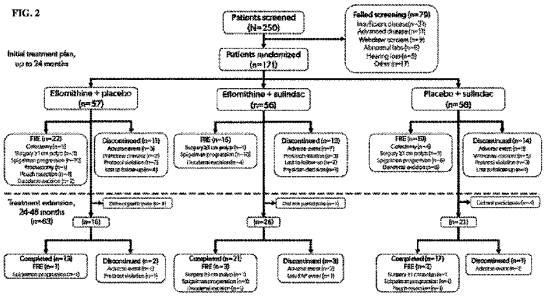
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全58頁）　最終頁に続く

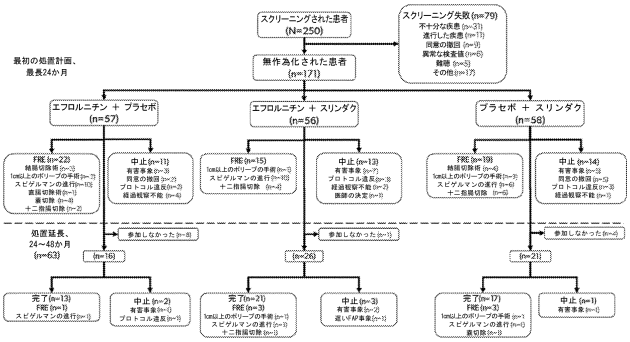
(21)出願番号　特願2021-568514(P2021-568514)
(86)(22)出願日　令和2年5月15日(2020.5.15)
(85)翻訳文提出日　令和4年1月5日(2022.1.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/033080
(87)国際公開番号　WO2020/236562
(87)国際公開日　令和2年11月26日(2020.11.26)
(31)優先権主張番号　62/849,590
(32)優先日　令和1年5月17日(2019.5.17)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512293253
キャンサー プリベンション ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国，アリゾナ州 85718，トゥーソン，スイート 250，1760 イー．リバー ロード
(74)代理人　100102978
弁理士　清水 初志
(74)代理人　100102118
弁理士　春名 雅夫
(74)代理人　100160923
弁理士　山口 裕孝
(74)代理人　100119507
弁理士　刑部 俊
(74)代理人　100142929
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　家族性腺腫性ポリポーシスを処置するための方法

(57)【要約】
家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）と少なくとも部分的に無傷の下部消化管とを有する患者における外科的介入の必要性を予防するまたは遅延させるための方法を提供する。FAPを有する患者における新生物および/またはがんの形成を予防するまたは遅延させるための方法も提供する。これらの方法は、FAPと無傷の下部消化管とを有する患者に、エフロルニチンおよびスリンダクを含む有効量の薬学的療法を施す工程を含む。





【特許請求の範囲】
【請求項１】
家族性腺腫性ポリポーシス（ＦＡＰ）を有する患者を処置する方法であって、併用有効量のエフロルニチンとスリンダクを含む薬学的療法を該患者に施す工程を含み、該患者が、少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、方法。
【請求項２】
家族性腺腫性ポリポーシス（ＦＡＰ）を有する患者におけるFAP事象および/またはFAP進行を遅延させるまたは予防する方法であって、併用有効量のエフロルニチンとスリンダクを含む薬学的療法を該患者に施す工程を含み、該患者が、少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、方法。
【請求項３】
前記患者が、無傷の下部消化管を有する、請求項1または2記載の方法。
【請求項４】
前記患者におけるFAP疾患の進行を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項５】
結腸手術の必要性を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項６】
結腸手術の必要性を予防する、請求項1または2記載の方法。
【請求項７】
切除介入の必要性を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項８】
切除介入の必要性を予防する、請求項1または2記載の方法。
【請求項９】
腺腫の発達を予防する、請求項1または2記載の方法。
【請求項１０】
腺腫の発達を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項１１】
腺腫が高リスク腺腫である、請求項10記載の方法。
【請求項１２】
ポリポーシスの進行を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項１３】
内視鏡的切除または外科的切除の必要性を遅延させる、請求項12記載の方法。
【請求項１４】
ポリポーシスの進行を予防する、請求項1または2記載の方法。
【請求項１５】
内視鏡的切除または外科的切除の必要性を予防する、請求項14記載の方法。
【請求項１６】
前記患者における結腸直腸がんの形成を遅延させる、請求項1または2記載の方法。
【請求項１７】
前記患者における結腸直腸がんの形成を予防する、請求項1または2記載の方法。
【請求項１８】
前記患者が、結腸、直腸および回腸嚢を含む無傷の下部消化管を有する、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。
【請求項１９】
ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）での患者の遺伝子型が決定されている、請求項1～18のいずれか一項記載の方法。
【請求項２０】
前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTを有すると決定されている、請求項1～19のいずれか一項記載の方法。
【請求項２１】

前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTを有すると決定されている、請求項1～20のいずれか一項記載の方法。
【請求項２２】
前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTおよびODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にGを有すると決定されている、請求項1～21のいずれか一項記載の方法。
【請求項２３】
ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）での前記患者の遺伝子型が決定されている、請求項1～22のいずれか一項記載の方法。
【請求項２４】
前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGを有すると決定されている、請求項1～23のいずれか一項記載の方法。
【請求項２５】
前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGを有すると決定されている、請求項1～24のいずれか一項記載の方法。
【請求項２６】
前記患者の遺伝子型が、ODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGおよびODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にAを有すると決定されている、請求項1～25のいずれか一項記載の方法。
【請求項２７】
前記患者内での聴器毒性を予防するかまたはそのリスクを軽減する、請求項23～26のいずれか一項記載の方法。
【請求項２８】
エフロルニチンが塩酸エフロルニチンである、請求項1～27のいずれか一項記載の方法。
【請求項２９】
塩酸エフロルニチンがエフロルニチン塩酸塩一水和物である、請求項28記載の方法。
【請求項３０】
エフロルニチン塩酸塩一水和物が、その2つのエナンチオマーのラセミ混合物である、請求項29記載の方法。
【請求項３１】
エフロルニチン塩酸塩一水和物が、実質的に光学的に純粋な調製物である、請求項29記載の方法。
【請求項３２】
エフロルニチンが全身投与される、請求項1～30のいずれか一項記載の方法。
【請求項３３】
エフロルニチンが、経口的に、動脈内に、または静脈内に投与される、請求項32記載の方法。
【請求項３４】
エフロルニチンが経口的に投与される、請求項33記載の方法。
【請求項３５】
エフロルニチンの有効量が500～1500mg/m^2/日である、請求項34記載の方法。
【請求項３６】
エフロルニチンが経口投与用に製剤化される、請求項33記載の方法。
【請求項３７】
エフロルニチンがハードカプセルもしくはソフトカプセルまたは錠剤として製剤化される、請求項36記載の方法。
【請求項３８】
エフロルニチンが12時間ごとに投与される、請求項1～37のいずれか一項記載の方法。
【請求項３９】
エフロルニチンが24時間ごとに投与される、請求項1～37のいずれか一項記載の方法。

【請求項４０】
エフロルニチンが少なくとも2回投与される、請求項1～37のいずれか一項記載の方法。
【請求項４１】
スリンダクが、スリンダクの代謝産物である、請求項1～40のいずれか一項記載の方法。
【請求項４２】
スリンダクが全身投与される、請求項1～41のいずれか一項記載の方法。
【請求項４３】
スリンダクが、経口的に、動脈内に、または静脈内に投与される、請求項42記載の方法。
【請求項４４】
スリンダクが経口的に投与される、請求項43記載の方法。
【請求項４５】
スリンダクの有効量が約10～約1500mg/日である、請求項44記載の方法。
【請求項４６】
スリンダクの有効量が約10～約400mg/日である、請求項45記載の方法。
【請求項４７】
スリンダクの有効量が150～300mg/日である、請求項46記載の方法。
【請求項４８】
スリンダクが経口投与用に製剤化される、請求項43記載の方法。
【請求項４９】
スリンダクがハードカプセルもしくはソフトカプセルまたは錠剤として製剤化される、請求項48記載の方法。
【請求項５０】
スリンダクが12時間ごとに投与される、請求項1～49のいずれか一項記載の方法。
【請求項５１】
スリンダクが24時間ごとに投与される、請求項1～49のいずれか一項記載の方法。
【請求項５２】
エフロルニチンおよびスリンダクが同時に投与される、請求項1～51のいずれか一項記載の方法。
【請求項５３】
エフロルニチンおよびスリンダクの併用有効量が、750mg/日のエフロルニチンおよび150mg/日のスリンダクを含む、請求項1～51のいずれか一項記載の方法。
【請求項５４】
エフロルニチンおよびスリンダクが単一の製剤中で投与される、請求項52記載の方法。
【請求項５５】
前記単一の製剤が、約375mgのエフロルニチン塩酸塩一水和物を含む、請求項54記載の方法。
【請求項５６】
前記単一の製剤が、その無水の遊離塩基形態で約288.6mgのエフロルニチンを含む、請求項54記載の方法。
【請求項５７】
前記単一の製剤が、約75mgのスリンダクを含む、請求項54～56のいずれか一項記載の方法。
【請求項５８】
エフロルニチン塩酸塩一水和物が、その2つのエナンチオマーのラセミ混合物である、請求項55または56記載の方法。
【請求項５９】
エフロルニチン塩酸塩一水和物ラセミ体の量が約375mgである、請求項58記載の方法。
【請求項６０】
前記単一の製剤が賦形剤をさらに含む、請求項54～59のいずれか一項記載の方法。
【請求項６１】

賦形剤がデンプン、コロイド状二酸化ケイ素またはケイ酸処理微結晶セルロースである、請求項60記載の方法。
【請求項６２】
賦形剤がコロイド状二酸化ケイ素である、請求項61記載の方法。
【請求項６３】
前記単一の製剤が第2の賦形剤をさらに含む、請求項60記載の方法。
【請求項６４】
第2の賦形剤がケイ酸処理微結晶セルロースである、請求項63記載の方法。
【請求項６５】
前記単一の製剤が潤滑剤をさらに含む、請求項54～64のいずれか一項記載の方法。
【請求項６６】
潤滑剤が、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール、ホウ酸または安息香酸ナトリウムである、請求項65記載の方法。
【請求項６７】
潤滑剤がステアリン酸マグネシウムである、請求項66記載の方法。
【請求項６８】
ステアリン酸マグネシウムの量が約1～約1.5重量パーセントである、請求項67記載の方法。
【請求項６９】
ステアリン酸マグネシウムの量が約1.5重量パーセントである、請求項68記載の方法。
【請求項７０】
前記単一の製剤が錠剤の形態である、請求項54～69のいずれか一項記載の方法。
【請求項７１】
錠剤の重量が約675mg～約725mgである、請求項70記載の方法。
【請求項７２】
錠剤の重量が約700mgである、請求項71記載の方法。
【請求項７３】
錠剤がコーティングをさらに含む、請求項70記載の方法。
【請求項７４】
コーティングがエフロルニチンの味をマスキングする、請求項70記載の方法。
【請求項７５】
コーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコールおよび黄色酸化鉄を含む、請求項73記載の方法。
【請求項７６】
コーティングの量が約2～約4重量パーセントである、請求項73記載の方法。
【請求項７７】
錠剤の重量が約700mg～約725mgである、請求項73記載の方法。
【請求項７８】
錠剤の重量が約721mgである、請求項77記載の方法。
【請求項７９】
前記単一の製剤が、375mgのエフロルニチンHCl一水和物および75mgのスリンダクを含む単一の700mgの錠剤である、請求項77記載の方法。
【請求項８０】
1より多くの錠剤が一度に投与される、請求項70～79のいずれか一項記載の方法。
【請求項８１】
前記患者が、1日あたり2単位の前記単一の製剤を投与される、請求項52～79のいずれか一項記載の方法。
【請求項８２】
エフロルニチンおよびスリンダクが連続して投与される、請求項1～51のいずれか一項

記載の方法。
【請求項８３】
エフロルニチンがスリンダクより前に投与される、請求項82記載の方法。
【請求項８４】
エフロルニチンがスリンダクより後に投与される、請求項82記載の方法。
【請求項８５】
前記患者がヒトである、請求項1～84のいずれか一項記載の方法。
【請求項８６】
家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者の処置において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダクを含む組成物であって、該患者が、少なくとも部分的に無傷の下部消化管または無傷の下部消化管を有する、組成物。
【請求項８７】
少なくとも部分的に無傷の下部消化管または無傷の下部消化管を有する患者における家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）の処置において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダク。
【請求項８８】
家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者におけるFAP事象および/またはFAP進行の遅延または予防において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダクを含む組成物であって、該患者が、少なくとも部分的に無傷の下部消化管または無傷の下部消化管を有する、組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の参照
本出願は、2019年5月17日に出願された米国仮出願番号62/849,590号の優先権の恩典を主張し、その全内容は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
1．分野
本発明は、一般的には、がん生物学および医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、家族性腺腫性ポリポーシスを有する患者を処置するための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
2．関連技術分野の説明
家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）は、大腸腺腫症（APC）腫瘍抑制遺伝子中の変異によって引き起こされ、常染色体優性遺伝形式によって伝播される症候群である。FAPは、染色体5q21-q22上に位置するAPC遺伝子中の変異/欠失によって引き起こされる。ほとんどのFAP患者は数百～数千の結腸直腸腺腫を有し、予防的手術を行わないと、40歳になる前に結腸直腸がんを発症する。予防的手術には、必要に応じてポリープ切除術および焼灼/レーザー切除を行う頻繁な直腸のサーベイランスを伴う、回腸直腸吻合術（IRA）を伴った腹部結腸全摘術が含まれ得る。広範囲の直腸病変を有する患者は、回腸嚢肛門再建を伴う直腸結腸全摘術を受ける。
【０００４】
リスクのある主な臓器を切除したにもかかわらず、多くの患者は十二指腸新生物（巨大な腺腫/がん）を発症し、さらなる局所的なまたはウィップル根治手術を必要とする。スピゲルマン分類（ステージ3または4）（Spigelmanら、1989）は、がんに進行する可能性が最も高い腺腫を有する者を正確に予測することができる。Bulowおよび共同研究者（Bulow,2004）は、FAP患者における十二指腸ポリポーシスの問題を概説した。胃前庭部腺腫が発生する可能性があり、症候性であることまたはがんへの進行は稀である。
【０００５】
回腸嚢再建を伴う直腸結腸全摘術にもかかわらず、患者の約50％が新しい直腸中に腺腫

性病変を発症する（Wuら、1998;Church,2005;Tajikaら、2009;Grovesら、2005）。嚢中に発生するがんの症例報告が存在する。結腸全摘術後に直腸が残存しているすべての患者は、継続する直腸ポリポーシスに対して頻繁なサーベイランス、ポリープ切除術および切除を必要とする。そのため、臨床的に意味のある事象の発生を遅延させおよび/または予防するために、FAPの進行を制御する方法が必要とされている。

【発明の概要】

【０００６】

概要

したがって、一局面において、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者を処置する方法であって、併用有効量のエフロルニチンとスリンダクを含む薬学的療法を該患者に施す工程を含み、該患者は無傷の下部消化管または少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、方法が本明細書において提供される。ある特定の態様において、無傷の下部消化管を有する患者は、結腸、直腸および回腸嚢を有する。ある特定の態様において、少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する患者は、結腸直腸、保持された直腸または回腸嚢を有する。

【０００７】

一局面において、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者におけるFAP事象および/またはFAP進行を遅延させるまたは予防する方法であって、併用有効量のエフロルニチンとスリンダクを含む薬学的療法を該患者に施す工程を含み、該患者は無傷の下部消化管または少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、方法が提供される。

【０００８】

いくつかの態様において、これらの方法は、患者におけるFAP疾患の進行を遅延させるか、または予防さえする。例えば、これらの方法は、結腸手術または下部消化管手術の必要性を遅延させ得る、または予防さえし得る。別の例として、これらの方法は、患者における結腸直腸がんの形成を遅延させ得る、または予防さえし得る。

【０００９】

いくつかの態様において、これらの方法は、切除介入の必要性を遅延させ得る、または予防さえし得る。例えば、これらの方法は、腺腫の発達を予防または遅延させ得る。ある特定の態様において、腺腫は高リスク腺腫である。

【００１０】

いくつかの態様において、これらの方法は、ポリポーシスの進行を遅延させる、または予防さえする。例えば、この方法は、ポリポーシスの処置のための内視鏡的切除または外科的切除の必要性を遅延させる。

【００１１】

いくつかの態様において、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）での患者の遺伝子型が決定されている。ある特定の態様において、患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTを有すると決定されている。例えば、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTを有する患者のみが処置される。ある特定の態様において、患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTを有すると決定されている。ある特定の態様において、患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にTおよびODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）にGを有すると決定されている。例えば、ODC1遺伝子の＋263位（rs2302616）にTTまたはTG遺伝子型を有する患者のみが処置される。

【００１２】

いくつかの態様において、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）での患者の遺伝子型が決定されている。ある特定の態様において、患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGを有すると決定されている。例えば、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGを有する患者のみが処置される。ある特定の態様において、

患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGを有すると決定されている。ある特定の態様において、患者の遺伝子型は、ODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にGおよびODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）にAを有すると決定されている。例えば、ODC1遺伝子の＋316位（rs2302615）にGGまたはGA遺伝子型を有する患者のみが処置される。さらなる例として、ODC1遺伝子の＋263位（rs2302616）にTTまたはTG遺伝子型およびODC1遺伝子の＋316位（rs2302615）にGGまたはGA遺伝子型を有する患者のみが処置される。ある特定の態様において、これらの方法は、患者内での聴器毒性を予防するかまたはそのリスクを軽減する。

【００１３】

いくつかの態様において、エフロルニチンは、塩酸エフロルニチンである。ある特定の態様において、塩酸エフロルニチンは、エフロルニチン塩酸塩一水和物である。ある特定の態様において、エフロルニチン塩酸塩一水和物は、その2つのエナンチオマーのラセミ混合物である。ある特定の態様において、エフロルニチン塩酸塩一水和物は、実質的に光学的に純粋な調製物である。

【００１４】

いくつかの態様において、エフロルニチンは全身投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンは、経口的に、動脈内に、または静脈内に投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンは経口的に投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンの有効量は、500～1500mg/m^2/日である。ある特定の態様において、エフロルニチンは、経口投与用に製剤化される。ある特定の態様において、エフロルニチンは、ハードカプセルもしくはソフトカプセルまたは錠剤として製剤化される。いくつかの態様において、エフロルニチンは12時間ごとに投与される。いくつかの態様において、エフロルニチンは、24時間ごとに投与される。いくつかの態様において、エフロルニチンは、少なくとも2回に投与される。

【００１５】

いくつかの態様において、スリンダクは、スリンダクの代謝産物である。いくつかの態様において、スリンダクは全身投与される。ある特定の態様において、スリンダクは、経口的に、動脈内に、または静脈内に投与される。ある特定の態様において、スリンダクは経口的に投与される。ある特定の態様において、スリンダクの有効量は、約10～約1500mg/日である。ある特定の態様において、スリンダクの有効量は、約10～約400mg/日である。ある特定の態様において、スリンダクの有効量は、150～300mg/日である。ある特定の態様において、スリンダクは、経口投与用に製剤化される。ある特定の態様において、スリンダクは、ハードカプセルもしくはソフトカプセルまたは錠剤として製剤化される。いくつかの態様において、スリンダクは12時間ごとに投与される。いくつかの態様において、スリンダクは24時間ごとに投与される。

【００１６】

いくつかの態様において、エフロルニチンおよびスリンダクは同時に投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンおよびスリンダクは、固定用量の組み合わせとも呼ばれる単一の製剤で投与される。ある特定の態様において、単一の製剤は、375mgのエフロルニチンHCl一水和物および75mgのスリンダクを含む単一の700mgの錠剤である。ある特定の態様において、1より多くの錠剤が一度に投与される。

【００１７】

上記の態様のいずれかのいくつかの局面において、併用有効量のエフロルニチンおよびスリンダクは、固定用量の組み合わせである。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、約375mgのエフロルニチン塩酸塩一水和物を含む。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、無水の遊離塩基形態で約288.6mgのエフロルニチンを含む。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、約75mgのスリンダクを含む。いくつかの局面において、エフロルニチン塩酸塩一水和物は、その2つのエナンチオマーのラセミ混合物である。いくつかの局面において、エフロルニチン塩酸塩一水和物ラセミ体の

量は、約375mgである。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、例えば、デンプン、コロイド状二酸化ケイ素またはケイ酸処理微結晶セルロースなどの賦形剤をさらに含む。いくつかの局面において、賦形剤はコロイド状二酸化ケイ素である。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、例えば、ケイ酸処理微結晶セルロースなどの第2の賦形剤をさらに含む。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール、ホウ酸または安息香酸ナトリウムなどの潤滑剤をさらに含む。いくつかの局面において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの局面において、ステアリン酸マグネシウムの量は、約1～約1.5重量パーセントである。いくつかの局面において、ステアリン酸マグネシウムの量は、約1.5重量パーセントである。いくつかの局面において、固定用量の組み合わせは、錠剤の形態である。いくつかの局面において、錠剤の重量は、約675mg～約725mgである。いくつかの局面において、錠剤の重量は約700mgである。いくつかの局面において、錠剤は、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコールおよび黄色酸化鉄を含むコーティングをさらに含む。いくつかの局面において、コーティングはエフロルニチンの味をマスキングする。いくつかの局面において、コーティングの量は、約2～約4重量パーセントである。いくつかの局面において、錠剤の重量は、約700mg～約725mgである。いくつかの局面において、錠剤の重量は約721mgである。いくつかの局面において、患者は、1日あたり2単位の固定用量の組み合わせを投与される。

【００１８】

いくつかの態様において、エフロルニチンおよびスリンダクは連続して投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンは、スリンダクより前に投与される。ある特定の態様において、エフロルニチンは、スリンダクより後に投与される。

【００１９】

いくつかの態様において、患者はヒトである。

【００２０】

一局面において、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者の処置において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダクを含む組成物であって、該患者は、無傷の下部消化管または少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、組成物が提供される。

【００２１】

一局面において、無傷の下部消化管または少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する患者における家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）の処置において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダクが提供される。

【００２２】

一局面において、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者におけるFAP事象および/またはFAP進行の遅延または予防において使用するための、併用薬学的有効量のエフロルニチンおよびスリンダクを含む組成物であって、該患者は、無傷の下部消化管または少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する、組成物が提供される。

【００２３】

本発明の他の目的、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および具体的な実施例は、本発明の好ましい態様を示しているが、本発明の精神および範囲内のさまざまな変更および修正がこの詳細な説明から当業者に明らかになるので、例示としてのみ与えられていることを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【００２４】

以下の図面は、本明細書の一部を形成し、本発明のある特定の局面をさらに実証するために含まれている。本発明は、本明細書に提示される特定の態様の詳細な説明と組み合わせてこれらの図面の1つまたはそれより多くを参照することによってよりよく理解され得る

。
【００２５】
【図１】FAP研究デザイン。FAP:家族性腺腫性ポリポーシス。QD:1日1回。
【図２】患者の素因を研究する。FRE:FAP関連事象（結腸切除術、直腸結腸切除術、十二指腸ポリープ/膨大部切除、十二指腸切除術、ウィップル手術、嚢または保持された直腸切除、サイズが10mm以上のポリープの切除の必要性、または直腸もしくは嚢中の高度異形成の診断、または1以上のスピゲルマン病期の十二指腸疾患の進行）。
【図３】ITT研究対象集団全体における処置群による最初のFREまでの時間のカプラン・マイヤー曲線。
【図４】十二指腸内視鏡による介入も外科的介入もなしでスピゲルマン病期の進行について打ち切られた22人の患者を伴う、最初のFAP関連事象までの時間の事後分析。
【図５】十二指腸内視鏡による介入も外科的介入もなしでスピゲルマン病期の進行について打ち切られた5人の患者を伴う、結腸/結腸切除術前の層別化された対象に対する最初のFAP関連事象までの時間の事後分析。
【図６Ａ】図6A～6C。（A）結腸切除前の層、（B）直腸嚢または回腸嚢ポリポーシスを伴う結腸切除術後の層、および（C）十二指腸ポリポーシスの層の処置群ごとの、最初のFREまでの時間のITT集団におけるカプラン・マイヤー曲線。
【図６Ｂ】図6Aの説明を参照のこと。
【図６Ｃ】図6Aの説明を参照のこと。
【図７】下部消化管手術事象の遅延についての、下部消化管解剖学的構造を有する対象のカプラン・マイヤー曲線。
【図８】下部消化管手術および高リスクポリープ除去事象の遅延についての、下部消化管解剖学的構造を有する対象のカプラン・マイヤー曲線。
【発明を実施するための形態】
【００２６】
詳細な説明
家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）は、満たされていない複数の大きな医学的ニーズを有する希少疾患である。現在の診療基準では、予防的結腸切除術または直腸結腸切除術に続いて、残りの生涯にわたって6～12か月ごとに外科的ポリープ切除術および/またはレーザー/焼灼切除を伴う直腸鏡を用いた介入が行われる。多くの患者は若い年齢で広範囲のポリポーシスを患い、大学に入学する前に手術を必要とする。予防的結腸手術の後に、直腸鏡検査および上部消化管内視鏡検査によるフォローアップ介入が6～12か月ごとに行われ、その後の外科的介入は一般に、豊富な経験を有する卓越した拠点的施設で行われ、面倒でお金のかかる移動を頻繁にする必要がある。一連の介入は不快であり、食事制限と浣腸が必要である。外科的処置の間、一部の患者には全身麻酔が必要であり、すべての患者に鎮静が必要である。巨大なまたは多発性の腺腫に対する外科的処置は、スネア焼灼ポリープ切除術または経肛門切除術を伴うことがあり、腸穿孔および/またはその後の出血のリスクがある。外科的処置の頻度と範囲が大きいほど、罹患率と関連費用はより大きくなる。このような介入はしばしば医学的および外科的推奨の順守の低下をもたらし、その後、中間期がんの発症の可能性が増加する。さらに、焼灼切除を繰り返すと、何年にもわたって瘢痕化および腸機能障害をもたらす。
【００２７】
家族性腺腫性ポリポーシスの患者における追加的な外科的介入の必要性を延期または回避するための方法が必要とされている。臨床的に意味のあるFAP関連事象（FAP関連手術、十二指腸ポリポーシス、がんおよび死亡）までの時間を増加させることは、この遺伝性疾患の罹患率と死亡率を減少させることに関する重要な要因である。結腸、直腸、または嚢におけるFAP関連の外科的または臨床的事象には、巨大なまたは高リスクの腺腫またはがんに関連する外科手術が含まれる。
【００２８】
FAP患者の薬理学的制御は、疾患の罹患率を低下させ、それによって現在の治療の標準

を改善するという臨床的利益に大きな影響を及ぼす。低用量のスリンダクとエフロルニチンの使用は、外科的処置を含む臨床的に重要なFAP関連疾患事象の発生までの時間を延長し、またはその必要性を取り除く。したがって、本発明の方法は、学校卒業後または出産後などのより「都合のよい時間」まで、最初の予防的結腸切除術を延期するために使用することができる。本発明の方法は、外科的介入を必要とする進行性の直腸/嚢ポリポーシスのリスクを軽減するために使用することもできる。本発明の方法は、十二指腸におけるFAP事象または進行を予防または遅延させる上で有益であり得る。

【００２９】

I. 家族性腺腫性ポリポーシス

過剰なポリアミン形成は、長きにわたり、上皮の発がん、特に結腸直腸の発がんに関係するとされてきた。ポリアミンは、例えば、転写、RNA安定化およびイオンチャネル開閉などのさまざまな過程に関与する小さな遍在性分子である（Wallace、2000）。ポリアミン合成における最初の酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼ（ODC）は、哺乳類の正常な発育および組織修復に不可欠であるが、ほとんどの成体組織では下方制御されている（Gerner and Meyskens、2004）。ポリアミンの代謝および輸送の制御における複数の異常は、いくつかの組織において腫瘍形成を促進し得るポリアミンレベルの増加をもたらす（Thomas and Thomas、2003）。

【００３０】

家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）は、結腸がんおよびその他のがんの高いリスクを伴う症候群である。FAPは、大腸腺腫症（APC）腫瘍抑制遺伝子中の変異によって引き起こされ、APCシグナル伝達は、ヒト細胞（Fultz and Gerner、2002）およびFAPのマウスモデル（Erdmanら、1999）の両方においてODC発現を調節することが示されている。ポリアミン代謝は、FAPを有するヒトの腸上皮組織において上方制御される（Giardielloら、1997）。

【００３１】

野生型APCの発現はODCの減少した発現をもたらすが、変異体APCはODCの増加した発現をもたらす。ODCのAPC依存性調節の機序には、転写活性化因子c-MYCおよび転写抑制因子MAD1を含むE-box転写因子が関与する（Fultz and Gerner、2002;Martinezら、2003）。c-MYCは、ODC転写を調節することが他の人によって示された（Bello fernandezら、1993）。ポリアミン代謝に関与するいくつかの遺伝子は、ほとんどの生物において最適な成長のために不可欠な遺伝子であり、非増殖性および/または成体の細胞および組織中では下方制御される（Gerner and Meyskens、2004）。ポリアミンは、他の文献で概説されているように、部分的には、遺伝子発現のパターンに影響を与えることによって、特定の細胞表現型に影響を及ぼす（Childsら、2003）。

【００３２】

遺伝性ポリポーシス症候群である家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）は、大腸腺腫症（APC）腫瘍抑制遺伝子の生殖系列変異の結果である（Suら、1992）。可変的な発現を有するこの常染色体優性症状は、数百の結腸腺腫の発症と関連しており、散発性結腸がんの平均年齢診断より20年早く、40歳までに腺癌へと均一に進行する（Bussey、1990）。FAPを有する発症前個体の以前の研究では、正常な家族の一員の対照と比較すると、ポリアミンであるスペルミジンおよびスペルミンならびにそれらのジアミン前駆体であるプトレシンの増加したレベルが、正常な外観の結腸直腸生検において検出された（Giardielloら、1997）。哺乳動物のポリアミン合成における最初の律速酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼ（ODC）の活性も、FAP患者からの外観上正常な結腸粘膜生検において上昇する（Giardielloら、1997;Luk and Baylin、1984）。ポリアミンは最適な細胞増殖のために必要であるので、これらの発見は興味深い（Pegg、1986）。さらに、酵素によって活性化される不可逆的阻害剤であるDFMOを使用したODC活性の抑制は、発がん物質で処置されたげっ歯類において結腸発がんを阻害する（Kingsnorthら、1983;Temperoら、1989）。

【００３３】

変異したAPC/apc遺伝子型をFAPと共有するMin（多発性腸新生物）マウスは、ヒトFAP患者に対する有用な実験動物モデルとしての役割を果たす（Lipkin、1997）。Minマウスは、生後120日までに、消化管全体に100を超える胃腸腺腫/腺癌を発症し、消化管出血、閉塞および死亡に至り得る。DFMOとスリンダクの併用療法は、これらのマウスにおいて腺腫を低減する上で効果的であることが示された。参照により本明細書に組み込まれる米国特許第6,258,845号およびGerner and Meyskens、2004を参照されたい。

【００３４】

II. エフロルニチン

「エフロルニチン」という用語は、単独でかつ文脈なしに使用された場合、非塩および塩形態（例えば、エフロルニチンHCl）、非塩および塩形態の無水および水和物形態（例えば、エフロルニチン塩酸塩一水和物）、非塩および塩形態の溶媒和物、そのエナンチオマー（dおよびl形態としても特定され得るRおよびS形態）ならびにこれらのエナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物）を含む、その任意の形態の2,5-ジアミノ-2-（ジフルオロメチル）ペンタン酸を表す。「実質的に光学的に純粋な調製物」とは、約5重量％またはそれ未満の反対のエナンチオマーを含有する第1のエナンチオマーの調製物を意味する。エフロルニチンの具体的には形態には、エフロルニチン塩酸塩一水和物（すなわち、CAS ID:96020-91-6;分子量:236.65）、塩酸エフロルニチン（すなわち、CAS ID:68278-23-9;分子量:218.63）および無水遊離塩基エフロルニチン（すなわち、CAS ID:70052-12-9;分子量:182.17）が含まれる。必要な場合には、エフロルニチンの具体的な形態がさらに指定されている。いくつかの態様において、本開示のエフロルニチンは、エフロルニチン塩酸塩一水和物（すなわち、CAS ID:96020-91-6）である。「エフロルニチン」および「DFMO」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。DFMOはジフルオロメチルオルニチンの略語である。エフロルニチンおよびDFMOの他の同義語には、α-ジフルオロメチルオルニチン、2-（ジフルオロメチル）-DL-オルニチン、2-（ジフルオロメチル）-dl-オルニチン、2-（ジフルオロメチル）オルニチン、DL-α-ジフルオロメチルオルニチン、N-ジフルオロメチルオルニチン、αδ-ジアミノ-α-（ジフルオロメチル）吉草酸および2,5-ジアミノ-2-（ジフルオロメチル）ペンタン酸が含まれる。

【００３５】

エフロルニチンは、ポリアミン生合成経路の最初の律速酵素であるオルニチンデカルボキシラーゼ（ODC）の、酵素によって活性化される不可逆的阻害剤である（Meyskens&Gerner、1999）。ポリアミン合成のこの阻害の結果として、この化合物は、多くの臓器系におけるがんの形成を予防し、がんの成長を阻害し、腫瘍のサイズを縮小するのに効果的である。エフロルニチンは、他の抗悪性腫瘍剤との相乗作用も有する。

【００３６】

エフロルニチンは、マウスにおけるAPC依存性腸腫瘍形成を減少させることが示されている（Erdmanら、1999）。ヒトに毎日投与された経口エフロルニチンは、多くの上皮組織においてODC酵素活性およびポリアミン含有量を阻害する（Loveら、1993;Gernerら、1994;Meyskensら、1994;Meyskensら、1998;Simoneauら、2001;Simoneauら、2008）。非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）であるスリンダクと組み合わせたエフロルニチンは、無作為化臨床試験でのプラセボと比較した場合に、結腸腺腫を有する個人の腺腫発生率を著しく低下させることが報告されている（Meyskensら、2008）。

【００３７】

エフロルニチンは、ストラスブールのCentre de Recherche Merrellによって最初に合成された。現在の米国食品医薬品局（FDA）の承認には次のものが含まれる。

・アフリカ睡眠病。高用量の全身IV剤形-市販されていない（Sanofi/WHO）

・多毛症（Hirsutitis）（アンドロゲン誘発性の過剰な発毛）局所剤形

【００３８】

エフロルニチンの経口製剤はまだFDAによって承認されていないが、局所形態および注射可能な形態は承認されている。Vaniqa（登録商標）は、局所投与用のクリーム中に、それぞれ、11.5％w/wの無水エフロルニチン（EU）、13.9％w/wの無水塩酸エフロルニチン（米国）に対応する15％w/wのエフロルニチン塩酸塩一水和物を含有するクリームである。この局所用製品は、エフロルニチンへの全身曝露をもたらさない。Ornidyl（登録商標）は、注射または注入に適したエフロルニチンHCl溶液である。Ornidyl（登録商標）は、1mlあたり200mgのエフロルニチン塩酸塩一水和物（20g/100mL）の強度で供給される。375mgのエフロルニチンHCLおよび75mgのスリンダクを含有する錠剤などの非ステロイド性抗炎症薬と組み合わせたDFMOは、治験薬103,678として開発されている。成人および青年において使用するための250mg錠剤（エフロルニチンHCl、一水和物250.00mg）、および小児集団において使用するためのDFMO粉末（エフロルニチンHCl、一水和物）が充填された希釈用の瓶など、さらなるDFMO剤形が、治験薬107,343として米国で開発されている。

【００３９】

エフロルニチンおよび良性前立腺肥大症の処置におけるその使用は、米国特許第4,413,141号および同第4,330,559号に記載されている。’141特許は、インビトロおよびインビボの両方でODCの強力な阻害剤であるとしてエフロルニチンを記載している。エフロルニチンの投与は、プトレシンおよびスペルミジンがその中で通常活発に産生される細胞中のこれらのポリアミン濃度の減少を引き起こすことが報告されている。さらに、エフロルニチンは、標準的な腫瘍モデルで試験した場合、新生物性細胞増殖を遅延させることができることが示されている。’559特許は、良性前立腺肥大症の処置のためのエフロルニチンおよびエフロルニチン誘導体の使用を記載している。急速な細胞増殖を特徴とする多くの病状と同様に、良性前立腺肥大症は、ポリアミン濃度の異常な上昇を伴う。

【００４０】

エフロルニチンは、著しい抗腫瘍効果とともに、継続的に与えることができる可能性を秘めている。この薬は、腫瘍でのプトレシン合成の阻害を生じさせるが、ヒトに対する0.4g/m^2/日の低用量で比較的無毒である。ラット腫瘍モデルでの研究は、エフロルニチン注入が末梢血小板数を抑制することなく腫瘍プトレシンレベルの90％の減少をもたらすことができることを実証している。

【００４１】

エフロルニチンで観察される副作用には、4g/m^2/日の高用量での聴力に対する影響が含まれ、これは中止すると解消する。聴覚に対するこれらの影響は、最長1年間投与された場合に、0.4g/m^2/日のより低用量では観察されない（Meyskensら、1994）。さらに、浮動性めまい（dizziness）/回転性めまい（vertigo）のいくつかの症例が見られ、薬を中止すると解消する。主に高「治療」用量のエフロルニチン（＞1.0g/m^2/日）を使用した研究および主に以前に化学療法を受けたことがあるがん患者または骨髄障害を有する患者において、血小板減少症が報告されている。エフロルニチン療法に関連する毒性は、一般に、他の種類の化学療法ほど深刻ではないが、限られた臨床試験では、用量に関連した血小板減少症を促進することが明らかとなっている。さらに、ラットでの研究は、12日間のエフロルニチンの継続的注入が対照と比較して血小板数を有意に低下させることを示した。他の調査は、血小板減少症が継続的な静脈内エフロルニチン療法の主な毒性であるという同様の観察を行った。これらの発見は、エフロルニチンが巨核球の骨髄前駆体のODC活性を著しく阻害し得ることを示唆している。エフロルニチンは、上皮性創傷治癒などの増殖性修復過程を阻害し得る。第III相臨床試験では、エフロルニチンとスリンダクまたは対応するプラセボで36か月間処置した後の腺腫性ポリープの再発を評価した。

【００４２】

III. NSAID

NSAIDは、ステロイドではない抗炎症剤である。抗炎症効果に加えて、鎮痛作用、解熱作用および血小板抑制作用を有することも報告されている。NSAIDは、例えば、慢性関

節炎症状ならびに疼痛および炎症を伴うある特定の軟部組織障害の処置において使用される。NSAIDは、アラキドン酸をプロスタグランジンの前駆体である環状エンドペルオキシドに変換するシクロオキシゲナーゼを阻害することによってプロスタグランジンの合成を遮断することによって作用することが報告されている。プロスタグランジン合成の阻害がNSAIDの鎮痛、解熱および血小板阻害作用を説明し、他の機序がNSAIDの抗炎症効果に寄与している可能性があり得る。ある特定のNSAIDは、リポキシゲナーゼ酵素またはホスホリパーゼCも阻害し得、またはT細胞機能を調節し得る。AMA Drug Evaluations Annual,1814-5、1994を参照されたい。

【００４３】

アスピリン、イブプロフェン、ピロキシカム（Reddyら、1990;Singhら、1994）、インドメタシン（Narisawa、1981）、およびスリンダク（Piazzaら、1997;Raoら、1995）を含む非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）は、AOM処置されたラットモデルにおいて結腸発がんを効果的に阻害する。NSAIDは、活性化されたKi-rasを有する腫瘍の発達も阻害する（Singh and Reddy、1995）。NSAIDは、腫瘍細胞でのアポトーシスの誘導を介して発がんを阻害するようである（Bediら、1995;Lupulescu、1996;Piazzaら、1995;Piazzaら、1997b）。多くの研究が、アポトーシスの誘導などのNSAIDの化学防御特性はプロスタグランジン合成を阻害するNSAIDの能力の作用であることを示唆している（DuBoisら、1996;Lupulescu、1996;Vane and Botting、1997で概説）。しかしながら、研究は、NSAIDがプロスタグランジン依存性の機序と非依存性の機序の両方を介して作用し得ることを示している（Albertsら、1995;Piazzaら、1997a;Thompsonら、1995;Hanif、1996）。NSAIDスリンダクの代謝産物であるスリンダクスルホンは、COX阻害活性を欠いているが、腫瘍細胞においてアポトーシスを誘導し（Piazzaら、1995;Piazzaら、1997b）、発がんのいくつかのげっ歯類モデルにおいて腫瘍の発達を阻害する（Thompsonら、1995;Piazzaら、1995、1997a）。スリンダクスルホンは、スペルミジン/スペルミンアセチルトランスフェラーゼ（SAT1）遺伝子のPPAR応答エレメントに結合するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体-γ（PPAR）を誘導する。この遺伝子の活性化は、ポリアミンの搬出を促進する。この機序は、ポリアミンレベルを低下させる上で、エフロルニチンの機序を補完する。ヒト細胞およびマウスモデルでの実験的知見は、スリンダクおよび他のNSAIDがポリアミン異化作用を活性化することを示している。したがって、NSAIDは、組織ポリアミンを低下させるためのエフロルニチンのようなポリアミン合成の阻害剤を補完する。

【００４４】

いくつかのNSAIDは、ヒト臨床試験において、それらの効果について調べられている。イブプロフェンの第IIa相試験（1か月）が完了し、300mg/日の用量でさえ、平坦な粘膜中でのプロスタグランジンE_2（PGE_2）レベルの著しい減少が見られた。300mgのイブプロフェンの用量は極めて低く（治療用量は1200～3000mg/日またはそれを超える範囲である）、長期にわたってさえ、毒性が見られる可能性は低い。しかしながら、動物の化学防御モデルでは、イブプロフェンは他のNSAIDより効果が低い。

【００４５】

本明細書で提供される方法は、例えば、本明細書中で論述されているNSAIDのいずれをも含む、薬学的に許容され得る量のNSAIDを投与することを含み得る。

【００４６】

A．アスピリン

アセチルサリチル酸としても知られるアスピリンは、サリチラート薬であり、軽度の痛みおよび疼痛を和らげるための鎮痛剤として、熱を下げるための解熱剤として、ならびに抗炎症薬としてしばしば使用される。アスピリンは、1897年にドイツのバイエル社の化学者であるフェリックス・ホフマンによって最初に単離された。アスピリンの主な代謝産物であるサリチル酸は、ヒトおよび動物の代謝の不可欠な部分である。ヒトでは、その多くは食事に起因するが、かなりの部分が内因的に合成される。今日、アスピリンは世界で最も広く使用されている薬剤の1つであり、毎年推定40,000トンのアスピリンが消費され

ている。アスピリンがバイエルによって所有される登録商標である国々では、一般的名称はアセチルサリチル酸（ASA）である。

【００４７】

アスピリンは、通常の状況下において血小板分子をまとめて結合して損傷血管壁上にパッチを作るトロンボキサンの産生を阻害することによる抗血小板効果も有する。血小板パッチが大きくなりすぎて局所および下流での血流を遮断することもあり得るので、アスピリンはまた、血栓を生じるリスクが高い人々での心臓発作、脳卒中および血栓形成を防ぐのを補助するために、低用量で長期間使用される。再度の心臓発作または心臓組織の死のリスクを軽減するために、心臓発作の直後に低用量のアスピリンを与え得ることも確立されている。アスピリンは、ある特定の種類のがん、特に結腸直腸がんの予防に効果的であり得る。

【００４８】

経口摂取されたアスピリンの主な望ましくない副作用は、特に高用量での胃腸潰瘍、胃出血および耳鳴りである。子供および青年では、ライ症候群のリスクがあるので、インフルエンザのような症候または水痘もしくはその他のウイルス性疾患の症候を制御するためには、もはやアスピリンは適応されていない。

【００４９】

アスピリンは非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）と呼ばれる薬剤のグループの一部であるが、作用機序が他のほとんどのNSAIDとは異なる。アスピリン、およびサリチラートと呼ばれるアスピリンのグループ中の他の物質は、他のNSAIDと同様の効果（解熱、抗炎症、鎮痛）を有し、同一の酵素シクロオキシゲナーゼを阻害するが、アスピリンは不可逆的な方法で阻害し（他のサリチラートはそうではない）、他とは異なり、この酵素のCOX-2変異体よりCOX-1変異体により大きな影響を与える。

【００５０】

B. スリンダクならびにその主要代謝産物であるスリンダクスルホンおよびスリンダクスルフィド

スリンダクは、動物モデルにおいて抗炎症、鎮痛および解熱活性を示す非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）である。これらの特性に加えて、スリンダクは抗腫瘍剤であることが示されている。遺伝学的研究と薬理学的研究の両方に基づいて、抗腫瘍効果は、少なくとも部分的に、プロスタグランジン生合成における律速酵素であるシクロオキシゲナーゼ（COX）の阻害を通じて媒介されることが示唆されている。COX-1およびCOX-2という少なくとも2つの異なる形態が存在する。生理学的には、スリンダクは、スルフィドまたはスルホン含有誘導体へと代謝される。いずれの誘導体も、さまざまなヒト腫瘍由来細胞株において増殖を阻害し、アポトーシスを誘導する。スルフィド誘導体は、COX-1およびCOX-2酵素活性を阻害することにより結腸発がんを阻害する。しかしながら、スリンダクスルホンは、プロスタグランジン合成の阻害のみによっては説明できない機序によって、げっ歯類での化学的発がんも阻害する（Hwangら、2002）。スリンダクスルホンは、スペルミジン/スペルミンアセチルトランスフェラーゼ（SAT1）遺伝子のPPAR応答エレメント（PPRE）に結合するペルオキシソーム増殖因子活性化受容体-γ（PPAR）を誘導する（Babbarら、2003）。この遺伝子の活性化は、ポリアミンの搬出を促進する。この機序は、ポリアミンレベルを低下させる上で、エフロルニチンの機序を補完する（Gerner＆Meyskens、2009）。ヒト細胞およびマウスモデルでの実験的知見は、スリンダクおよび他のNSAIDがポリアミン異化作用を活性化することを示している（Gerner＆Meyskens、2009）。したがって、NSAIDは、組織ポリアミンを低下させるためのエフロルニチンのようなポリアミン合成の阻害剤を補完する。

【００５１】

スリンダクは、以下の化学的表記;（Z）-5-フルオロ-2-メチル-1-（（4-（メチルスルフィニル）フェニル）メチレン）-1H-インデン-3-酢酸を有する非ステロイド性の抗炎症性インデン誘導体である（Physician’s Desk Reference、1999）。理論に拘束されるものではないが、スルフィニル部分は、スルフィド代謝産物への可逆的還元によっておよ

びスルホン代謝産物（エクシスリンド）への不可逆的酸化によってインビボで変換される。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,258,845号を参照されたい。Ki-ras活性化も阻害するスリンダクは、COXを阻害する能力が異なる2つの異なる分子へと代謝されるが、いずれもアポトーシスの誘導を介して化学防御効果を発揮することができる。スリンダクスルホンはCOX阻害活性を欠いており、プロスタグランジン合成とは独立した様式でアポトーシスの誘導を促進する可能性が最も高い。入手可能な証拠は、スルフィド誘導体が生物学的に活性を有する化合物の少なくとも1つであることを示している。これに基づいて、スリンダクはプロドラッグと見なされ得る。

【００５２】

スリンダク（Clinoril（登録商標））は、例えば、150mgおよび200mgの錠剤として入手可能である。成人の最も一般的な投与量は、1日2回150～200mgであり、最大1日用量は400mgである。経口投与後、薬物の約90％が吸収される。ピーク血漿レベルは、空腹時の患者では約2時間、食物と一緒に投与した場合は3～4時間で達成される。スリンダクの平均半減期は7.8時間であり、スルフィド代謝産物の平均半減期は16.4時間である。米国特許第3,647,858号および同第3,654,349号はスリンダクの調製物を取り扱っており、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。

【００５３】

スリンダクは、変形性関節症、関節リウマチ、強直性脊椎炎、急性痛風および急性の痛みを伴う肩の徴候および症候の急性および長期の緩和に適応される。スリンダク（1日あたり400mg）によって発揮される鎮痛および抗炎症効果は、アスピリン（1日あたり4g）、イブプロフェン（1日あたり1200mg）、インドメタシン（1日あたり125mg）およびフェニルブタゾン（1日あたり400～600mg）によって達成される効果に匹敵する。スリンダクの副作用には、患者のほぼ20％での軽度の胃腸への影響が含まれ、腹痛および悪心が最も頻繁な愁訴である。中枢神経系の副作用は、患者の最大10％に見られ、眠気、頭痛および神経過敏が最も頻繁に報告されている。皮膚の発疹および掻痒は患者の5％で発生する。スリンダクによる長期処置は、出血、潰瘍および穿孔などの深刻な胃腸毒性を引き起こす可能性がある。

【００５４】

がん、特に結腸直腸ポリープの化学防御のためのスリンダクの使用可能性が研究されてきた。最近の2つの米国特許第5,814,625号および同第5,843,929号は、ヒトにおけるスリンダクの化学防御的使用の可能性について詳述している。両特許は、その全体が本明細書に組み込まれる。米国特許第5,814,625号において権利が請求されているスリンダクの用量は1日あたり10mg～1500mgの範囲であり、好ましい用量は1日あたり50mg～500mgである。しかし、より高用量では、化学防御における単剤としてのスリンダクの使用に伴う最大の問題は、その周知の毒性および中程度に高い不耐容のリスクである。副作用の発生率は60歳以上の者でより高いので、高齢者は特に脆弱であるように思われる。この年齢層は結腸直腸がんを発症する可能性が最も高く、したがって、化学防御の恩恵を受ける可能性が最も高いことが注目される。スリンダクは家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）患者において腺腫の退縮を引き起こすことが示されているが（Muscatら、1994）、散発性腺腫における少なくとも1つの研究はそのような影響を示していない（Ladenheimら、1995）。スリンダクおよびそのスルホン代謝産物であるエクシスリンドが試験されてきた。

【００５５】

DFMOとスリンダクの併用療法は、これらのマウスにおいて腺腫を低減する上で効果的であることが示された。参照によりその全体が本明細書に組み込まれる米国特許第6,258,845号を参照されたい。

【００５６】

C．ピロキシカム

ピロキシカムは、以下の化学的表記:4ヒドロキシ-2-メチル-N-2-ピリジル-2H-1,2-ベンゾチアジン-3-カルボキサミド1,1-ジオキシドを有する、関節リウマチおよび変形性関

節症の処置において十分に確立されている非ステロイド性抗炎症剤である。ピロキシカムの有用性は、筋骨格系障害、月経困難症および術後疼痛の処置においても実証されている。半減期が長いため、1日1回の投与が可能である。この薬物は、直腸投与すると効果的であることが示されている。胃腸の愁訴は、最も頻繁に報告される副作用である。

【００５７】

ピロキシカムは、最近のIIb試験において副作用を示したが、動物モデルにおいて効果的な化学防御剤であることが示されている（Pollard and Luckert、1989;Reddyら、1987）。NSAIDの副作用の大規模なメタアナリシスは、ピロキシカムが他のNSAIDよりも多くの副作用を有していることも示している（Lanzaら、1995）。

【００５８】

DFMOとピロキシカムの組み合わせは、結腸発がんのAOM処置されたラットモデルにおいて相乗的な化学防御効果を有することが示されているが（Reddyら、1990）、各薬剤が別々に投与された場合、DFMOはKi-ras変異および腫瘍形成に対してピロキシカムよりも大きな抑制効果を発揮した（Reddyら、1990）。ある研究では、DFMOまたはピロキシカムをAOM処置されたラットに投与すると、Ki-ras変異を有する腫瘍の数がそれぞれ90％から36％および25％に低下した（Singhら、1994）。両薬剤は、既存の腫瘍中の生化学的に活性なp21 rasの量も低下させた。

【００５９】

D. セレコキシブ

セレコキシブは、以下の化学的表記:4-［5-（4-メチルフェニル）-3-（トリフルオロメチル）ピラゾル-1-イル］ベンゼンスルホンアミドを有する、変形性関節症、関節リウマチ、急性疼痛、強直性脊椎炎の処置において、ならびにFAPを有する患者において結腸および直腸のポリープの数を低下させるために十分に確立されている非ステロイド性抗炎症剤である。セレコキシブは、Pfizerによって、Celebrex、CelebraおよびOnsenalの商品名で販売されている。セレコキシブは選択的COX-2阻害剤である。セレコキシブの副作用には、心臓および血管の疾患の発生率が30％増加することが含まれる。さらに、胃腸の副作用のリスクは80％を超える。

【００６０】

E. NSAIDの組み合わせ

さまざまなNSAIDの組み合わせも、さまざまな目的のために使用される。2つまたはそれより多くのNSAIDのより低用量を使用することにより、個々のNSAIDのより高用量と関連する副作用または毒性を低減することが可能である。例えば、いくつかの態様において、スリンダクは、セレコキシブと一緒に使用され得る。いくつかの態様において、NSAIDの一方または両方は、選択的COX-2阻害剤である。単独でまたは組み合わせて使用されるNSAIDの例には、以下のものが含まれるが、これらに限定されない:イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェン、オキサプロジン、インドメタシン、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブまたはエトリコキシブ。

【００６１】

F. NSAIDとエフロルニチンの組み合わせ

多くのNSAIDSと組み合わされたエフロルニチンの抗発がん効果を調査する前臨床試験が報告されている。特に、スリンダクと組み合わされたエフロルニチンは、マウスにおける化学的発がん物質誘発性結腸発がんの強力な阻害剤である（Legendre-McGeeら、2015）。スリンダクまたはセレコキシブのいずれかと組み合わされたエフロルニチンは、ヒトの症候群である家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）のApc$^{Min/+}$マウスモデルにおける腸の発がんを効果的に低下させた（Ignatenkoら、2008）。エフロルニチンとスリンダクの併用は、従前の散発性結腸直腸ポリープを有する患者での無作為化臨床試験において、プラセボと比較して異時性結腸直腸腺腫を70％以上減少させた（Meyskensら、

2008）。エフロルニチンとセレコキシブの併用は、FAPを有する患者での無作為化臨床試験において、セレコキシブ単独によって生じた1%の減少と比較して、結腸腺腫の数を13%減少させた（Lynchら、2016）。この減少は、患者数が少ないこの臨床試験では統計的に有意ではなかった。しかしながら、併用療法は、セレコキシブ単独による30%と比較して、ベースラインから80%以上、全体的な腫瘍量の測定値を減少させ、この差は統計的に有意であった。

【００６２】

IV. エフロルニチン/スリンダク併用療法

いくつかの局面において、本明細書で提供される方法は、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を処置するために、および/または結腸手術の必要性を予防もしくは遅延させるために使用され得る。いくつかの局面において、本方法は、薬学的有効量のエフロルニチンと薬学的有効量の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）またはその代謝産物との固定用量の組み合わせを投与することを含む。いくつかの態様において、固定用量の組み合わせは、薬学的有効量のエフロルニチンおよび薬学的有効量のスリンダクである。このような固定用量の組み合わせの例は、国際公開第2017/075576号に提供されており、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。いくつかの局面において、本方法は、薬学的有効量のエフロルニチンと薬学的有効量の非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）またはその代謝産物とを別個に投与することを含む。

【００６３】

いくつかの態様において、薬剤は、所定のスケジュールで投与され得る。本明細書で使用される場合、所定のスケジュールは、予め定められた指定された期間を指す。所定のスケジュールは、そのスケジュールが予め定められている限り、長さが同一のまたは異なる期間を包含し得る。例えば、所定のスケジュールは、1日2回、毎日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、週単位、月単位、またはその間の任意の設定された日数もしくは週数の投与を含み得る。あるいは、予め定められた所定のスケジュールは、最初の週に1日2回、続いて数ヶ月間毎日投与することなどを含み得る。他の態様において、本発明は、薬剤が経口的に服用され得ること、およびそのタイミングが食物摂取に依存するまたは依存しないことを提供する。したがって、例えば、薬剤は、対象がいつ食事をしたかまたは食事をする予定であるかに関係なく、毎朝および/または毎晩服用することができる。

【００６４】

V. 患者の診断および処置

いくつかの態様において、処置方法は、本明細書で提供される組成物の投与を含む抗がん治療の有効性を向上させ、および/または毒性を最小化するために、診断方法によって補完され得る。そのような方法は、例えば、米国特許第8,329,636号および同第9,121,852号、米国特許出願公開第2013/0217743号および同第2015/0301060号、ならびに国際公開第第2014/070767号および同第2015/195120号に記載されており、これらはすべて参照により本明細書に組み込まれる。

【００６５】

いくつかの態様において、本開示の組成物および製剤は、ODC1遺伝子プロモーターの少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における遺伝子型がGである対象に投与され得る。いくつかの態様において、患者のODC1遺伝子プロモーターの両方の対立遺伝子の＋316位における遺伝子型は、GGであり得る。いくつかの態様において、患者のODC1遺伝子プロモーターの両方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における遺伝子型は、GAであり得る。腺腫再発の完全モデルにおいて、ODC1遺伝子型と処置に関して統計的に有意な交互作用が検出され、プラセボ患者での腺腫再発パターンは、エフロルニチン/スリンダク患者:GG 11%、GA 14%、AA 57%に対して、GG 50%、GA 35%、AA 29%であった。ここで、腺腫再発とは、元の腺腫の再発ではなく、異時性腺腫を指す。少なくとも1つのA対立遺伝子を保有するアスピリンを受けているCRA患者での再発性腺腫の減少したリスクを示した以前の報告とは対照的に、エフロルニチンとスリ

ンダクの腺腫阻害効果は、主要なGホモ接合ODC1遺伝子型を有する者でより大きかった（Martinezら、2003;Barryら、2006;Hubnerら、2008）。これらの結果は、GG遺伝子型患者と比較して、＋316位（rs2302615）におけるODC1 A対立遺伝子保有者は、エフロルニチンおよびスリンダクとの長期曝露に対する応答が異なることを実証し、A対立遺伝子保有者は腺腫再発の点で利益がより少なく、特にAAホモ接合体で、聴器毒性を生じるリスクが上昇する可能性がある。

【００６６】

いくつかの態様において、本発明は、患者における結腸直腸癌腫の予防的または治療的処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1プロモーター遺伝子対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1プロモーター遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの態様において、本発明は、患者における結腸直腸癌腫危険因子の処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1プロモーター遺伝子対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1プロモーター遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含み、前記方法は、該患者における新しい異常な陰窩病巣、新しい腺腫性ポリープまたは異形成を伴う新しい腺腫の形成を予防する、方法を提供する。参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8,329,636号を参照されたい。

【００６７】

いくつかの態様において、本発明は、患者における家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）の予防的または治療的処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1プロモーター遺伝子対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1プロモーター遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含む、方法を提供する。いくつかの態様において、本発明は、患者における家族性腺腫性ポリポーシス危険因子の処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1プロモーター遺伝子対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1プロモーター遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含み、前記方法は、該患者における新しい異常な陰窩病巣、新しい腺腫性ポリープまたは異形成を伴う新しい腺腫の形成を予防する、方法を提供する。参照により本明細書に組み込まれる米国特許第9,121,852号を参照されたい。

【００６８】

いくつかの態様において、本発明は、FAPを有する患者を処置するための方法であって、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することを含み、該患者は、高くない食事性ポリアミン摂取量および/または組織ポリアミンレベルおよび/または組織ポリアミン流動を有すると決定されている、方法を提供する。これらの態様のいくつかにおいて、高くない食事性ポリアミン摂取量は、1日あたり300μMのポリアミンまたはそれ未満である。これらの態様のいくつかにおいて、癌腫は結腸直腸がんである。参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2013/0217743号を参照されたい。

【００６９】

いくつかの態様において、本発明は、患者におけるFAPの処置のための方法であって、（a）該患者からの結腸ポリープ細胞中の、let-7非コードRNA、HMGA2タンパク質および/またはLIN28タンパク質の発現レベルを決定する試験から結果を得ることと、（b）該患者の細胞が参照let-7非コードRNA発現レベルと比較して低下したlet-7非コード

RNA発現レベル、参照HMGA2タンパク質発現レベルと比較して上昇したHMGA2タンパク質発現レベルおよび/または参照LIN28タンパク質発現レベルと比較して上昇したLIN28タンパク質発現レベルを示すことを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含む、方法を提供する。これらの態様のいくつかにおいて、参照レベルは、非罹患対象において観察されるレベルまたは患者からの非がん性細胞において観察されるレベルである。これらの態様のいくつかにおいて、「得ること」は、患者から結腸ポリープの試料を準備すること、および該試料からの細胞におけるlet-7非コードRNA、HMGA2タンパク質またはLIN28タンパク質の発現レベルを評価することを含む。これらの態様のいくつかにおいて、「let-7非コードRNAの発現レベルを評価すること」は、定量的PCRまたはノーザンブロッティングを含む。これらの態様のいくつかにおいて、「HMGA2タンパク質またはLIN28タンパク質の発現レベルを評価すること」は、免疫組織化学またはELISAを含む。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、（c）少なくとも1用量のODC阻害剤の投与後の第2の時点で、該患者からの第2の細胞におけるlet-7非コードRNAの発現を決定する試験から結果を得ることをさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、let-7非コードRNAの増加が観察されないまたはわずかな増加が観察される場合に、患者に投与されるODC阻害剤の量を増加させることをさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、少なくとも1用量のODC阻害剤の投与後の第2の時点で、該患者からの第2の細胞におけるHMGA2タンパク質またはLIN28タンパク質の発現を決定する試験から結果を得ることをさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、HMGA2タンパク質またはLIN28タンパク質の減少が観察されないまたはわずかな減少が観察される場合に、患者に投与されるODC阻害剤の量を増加させることをさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、（i）ODC1遺伝子プロモーターの少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（ii）ODC1遺伝子プロモーターの少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、をさらに含む。参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第2015/0301060号を参照されたい。

【００７０】

いくつかの態様において、患者におけるFAPの処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における該患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における該患者の遺伝子型がTであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含む、方法が提供される。これらの態様のいくつかにおいて、試験は、患者におけるODC1遺伝子の一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）におけるヌクレオチド塩基を決定し得る。いくつかの態様において、試験は、患者におけるODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）におけるヌクレオチド塩基を決定し得る。いくつかの態様において、結果は、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における患者の遺伝子型がTTであることを示し得る。いくつかの態様において、結果は、ODC1遺伝子の両方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における患者の遺伝子型がTGであることを示し得る。これらの態様のいくつかにおいて、前記方法は、少なくとも一方のODC1対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋316位（rs2302615）における該患者の遺伝子型がGであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することのみをさらに含み得る。別の局面において、患者における結腸直腸癌腫危険因子の処置のための方法であって、（a）少なくとも一方のODC1対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における該患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（b）ODC1遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋263位（rs2302616）における該患者の遺伝子型がTであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供

される組成物を該患者に投与することと、を含み、前記方法は、該患者における新しい異常な陰窩病巣、新しい腺腫性ポリープまたは異形成を伴う新しい腺腫の形成を予防する、方法が提供される。別の局面において、癌腫を発症するリスクがある患者において癌腫の発症を予防するための方法であって、（ａ）少なくとも一方のＯＤＣ１対立遺伝子の＋２６３位（ｒｓ２３０２６１６）における該患者の遺伝子型を決定する試験から結果を得ることと、（ｂ）ＯＤＣ１遺伝子の少なくとも一方の対立遺伝子の＋２６３位（ｒｓ２３０２６１６）における該患者の遺伝子型がＴであることを前記結果が示す場合に、本明細書で提供される組成物を該患者に投与することと、を含む、方法が提供される。参照により本明細書に組み込まれる国際公開第２０１５/１９５１２０号を参照されたい。

【００７１】

上記態様のいずれかに対する変形において、前記方法は、患者内での新たな進行した結腸直腸新生物の形成を予防し得る。いくつかの態様において、前記方法は、新たな右側の進行した結腸直腸新生物の形成を予防し得る。いくつかの態様において、前記方法は、新たな左側の進行した結腸直腸新生物の形成を予防し得る。

【００７２】

上記態様のいずれかに対する変形において、患者はヒトである。

【００７３】

ＶＩ．薬学的製剤および投与の経路

一局面において、本発明は、薬学的有効量のエフロルニチンと薬学的有効量の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）またはその代謝産物との固定用量の組み合わせを含む組成物を投与することを含む。いくつかの態様において、固定用量の組み合わせは、薬学的有効量のエフロルニチンおよび薬学的有効量のスリンダクである。他の局面において、本発明は、固定用量の薬学的有効量のエフロルニチンと固定用量の薬学的有効量の非ステロイド性抗炎症薬（ＮＳＡＩＤ）またはその代謝産物とを含む分離組成物を投与することを含む。

【００７４】

いくつかの態様において、エフロルニチンは、エフロルニチン塩酸塩一水和物である。いくつかの態様において、エフロルニチンは、エフロルニチン塩酸塩一水和物ラセミ体である。いくつかの態様において、エフロルニチン塩酸塩一水和物は、その２つのエナンチオマーのラセミ混合物である。

【００７５】

いくつかの態様において、エフロルニチンは、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約２５０ｍｇ～約５００ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約３００ｍｇ～約４５０ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約３５０ｍｇ～約４００ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約３５重量パーセント～約６０重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約４０重量パーセント～約５５重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約５０重量パーセント～約５５重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約５２重量パーセント～約５４重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチン塩酸塩一水和物ラセミ体の量は、５２重量パーセント～５４重量パーセントである。いくつかの態様において、エフロルニチンは、約３７５ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、エフロルニチン塩酸塩一水和物ラセミ体の量は３７５ｍｇである。

【００７６】

いくつかの態様において、スリンダクは、約１０ｍｇ～約１５００ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクは、約５０ｍｇ～約１００ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクは、約７０ｍｇ～約８０ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクは、約７５ｍｇの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクの量は７５ｍｇである。いくつかの態様において、スリンダクは、約５重量パーセント～約２０重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクは、約８重量パー

セント～約15重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクは、約10重量パーセント～約12重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、スリンダクの量は、10重量パーセント～11重量パーセントである。

【００７７】

いくつかの態様において、エフロルニチンは約375mgの量で存在し、スリンダクは約75mgの量で存在する。

【００７８】

いくつかの態様において、製剤は、賦形剤をさらに含む。いくつかの態様において、賦形剤は、デンプン、コロイド状二酸化ケイ素またはケイ酸処理微結晶セルロースである。いくつかの態様において、賦形剤はコロイド状二酸化ケイ素である。いくつかの態様において、製剤は、第2の賦形剤をさらに含む。いくつかの態様において、第2の賦形剤は、ケイ酸処理微結晶セルロースである。

【００７９】

いくつかの態様において、製剤は、潤滑剤をさらに含む。いくつかの態様において、潤滑剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセリル、ステアリン酸アルミニウム、ポリエチレングリコール、ホウ酸または安息香酸ナトリウムである。いくつかの態様において、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。いくつかの態様において、ステアリン酸マグネシウムは、約0.25重量パーセント～約2重量パーセントの量で存在する。いくつかの態様において、ステアリン酸マグネシウムの量は、約0.75重量パーセント～約2重量パーセントである。いくつかの態様において、ステアリン酸マグネシウムの量は、約1重量パーセント～約1.5重量パーセントである。いくつかの態様において、ステアリン酸マグネシウムの量は、約1.1重量パーセントである。いくつかの態様において、ステアリン酸マグネシウムは、約1.5重量パーセントの量で存在する。

【００８０】

いくつかの態様において、組成物は、カプセル、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、溶液、ゲル、クリーム、フォーム（foam）またはパッチの形態である。いくつかの態様において、組成物は、錠剤、例えば、単層錠剤の形態である。

【００８１】

いくつかの態様において、錠剤の重量は、約650mg～約1,000mgである。いくつかの態様において、錠剤の重量は、約675mg～約725mgである。いくつかの態様において、錠剤の重量は約700mgである。

【００８２】

いくつかの態様において、錠剤は、コーティングをさらに含む。いくつかの態様において、コーティングは、放出調節性コーティングまたは腸溶性コーティングである。いくつかの態様において、コーティングは、pH応答性コーティングである。いくつかの態様において、コーティングは、セルロースアセタートフタラート（CAP）、セルロースアセタートトリメリタート（cellulose acetate trimelletate）（CAT）、ポリ（酢酸ビニル）フタラート（PVAP）、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート（HP）、ポリ（メタクリラートアクリル酸エチル）（1:1）コポリマー（MA-EA）、ポリ（メタクリラートメタクリル酸メチル）（1:1）コポリマー（MA MMA）、ポリ（メタクリラートメタクリル酸メチル）（1:2）コポリマーまたはヒドロキシプロピルメチルセルロースアセタートスクシナート（HPMCAS）を含む。いくつかの態様において、コーティングは、エフロルニチンの味をマスキングする。いくつかの態様において、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、二酸化チタン、ポリエチレングリコールおよび黄色酸化鉄を含む。

【００８３】

いくつかの態様において、コーティングの量は、約1重量パーセント～約5重量パーセントである。いくつかの態様において、コーティングの量は、約2重量パーセント～約4重量パーセントである。いくつかの態様において、コーティングの量は約3重量パーセント

である。いくつかの態様において、コーティングの量は、約5mg～約30mgである。いくつかの態様において、コーティングの量は、約15mg～約25mgである。いくつかの態様において、コーティングの量は約21mgである。

【００８４】

いくつかの態様において、コーティングを含む錠剤の重量は、約675mg～約750mgである。いくつかの態様において、コーティングを含む錠剤の重量は、約700mg～約725mgである。いくつかの態様において、コーティングを含む錠剤の重量は、約721mgである。

【００８５】

一局面において、本発明は、薬学的有効量のエフロルニチンと薬学的有効量のスリンダクとの固定用量の組み合わせを含む組成物を提供する。いくつかの態様において、組成物は、カプセル、錠剤、ミニ錠剤、顆粒、ペレット、溶液、ゲル、クリーム、フォーム（foam）またはパッチの形態である。いくつかの態様において、組成物は固体であり、錠剤、例えば単層錠剤の形態をとる。いくつかの態様において、錠剤はフィルムコーティングされている。

【００８６】

いくつかの態様において、本発明の薬学的組成物および製剤は、経口などの経腸用であり、また、直腸または非経口用であり、組成物は、単独で、または薬学的補助物質（賦形剤）と一緒に薬理学的に活性な化合物を含む。経腸または非経口投与用の薬学的調製物は、例えば、コーティングされた錠剤、錠剤、カプセルまたは坐剤、およびアンプルなどの単位用量形態である。これらは、例えば、従来の混合、造粒、コーティング、可溶化または凍結乾燥過程を使用して、それ自体公知の様式で調製される。したがって、経口使用のための薬学的調製物は、活性化合物を固体賦形剤と組み合わせ、所望であれば、得られた混合物を顆粒化し、必要とされればまたは必要であれば、適切な補助物質を添加した後に、混合物または顆粒化物（granulate）を錠剤またはコーティング錠コアへと加工することによって得ることができる。好ましい態様において、活性成分および賦形剤の混合物は、錠剤形態へと製剤化される。口当たりをよくするために、または吸収を遅らせるために、適切なコーティングが施され得る。例えば、エフロルニチンなどの活性化合物の不快な味をマスキングするために、または消化管内のある特定の領域への活性分子の放出を維持するためにおよび/もしくは遅延させるために、錠剤にコーティングが施され得る。

【００８７】

治療用化合物は、例えば、不活性希釈剤または同化可能な可食担体とともに経口投与することができる。治療用化合物およびその他の成分はまた、ハードシェルもしくはソフトシェルゼラチンカプセル中に封入され、錠剤に圧縮され、または対象の食事中に直接組み込まれ得る。経口治療投与の場合、治療用化合物は、賦形剤とともに組み込まれ、経口摂取可能な錠剤、バッカル剤、トローチ、カプセル、エリキシル、懸濁液、シロップまたはウエハーの形態で使用され得る。

【００８８】

ある特定の態様において、本明細書で提供される錠剤および/またはカプセルは、活性成分および粉末化された担体、例えば、ラクトース、デンプン、セルロース誘導体、ステアリン酸マグネシウムおよびステアリン酸を含む。圧縮錠を製造するために、類似の希釈剤を使用することができる。他の態様において、錠剤およびカプセルは、即時放出または放出調節用に製造することができる。いくつかの態様において、錠剤および/またはカプセルは、数時間にわたって薬剤の継続的な放出を与えるために、持続放出製品として製造される。いくつかの態様において、圧縮錠は、不快な味をマスキングし、および/または錠剤を大気から保護するために、糖コーティングおよび/またはフィルムコーティングされる。いくつかの態様において、錠剤は、消化管での選択的崩壊のために腸溶コーティングされる。

【００８９】

いくつかの態様において、錠剤またはカプセルは、第1の成分と第2の成分、例えば放出

調節性コーティングされた多粒子（multiparticle）の異なる集団の粒子を含む多粒子を遊離させるために、崩壊または溶解することができる。これらの態様のいくつかにおいて、錠剤またはカプセルは、口、胃、小腸、回腸末端部または結腸において崩壊または溶解し得る。これらの態様のいくつかにおいて、錠剤またはカプセルは、放出調節性を有する多粒子を放出し得る。

【００９０】

いくつかの態様において、本発明は、多層錠の形態で薬学的経口固定用量の組み合わせを投与する方法を包含する。多層錠は、少なくとも2つの層（2層錠）を有し、または3、4、5もしくはそれより多くの層を有することができる。いくつかの態様において、層の各々は、1つ以下の医薬品有効成分（API）を含有する。例えば、いくつかの態様において、錠剤は2つの層を有し、2つの層のそれぞれにAPIの1つを有する。いくつかの態様において、これらの2つの層に加えて、錠剤は、担体のみを含有し、例えば、分離層または外側コーティング層として機能し得るさらなる層を含有する。いくつかの態様において、2つより多くの層が存在する場合、成分は、同一の層中に一緒に存在しない限り、1つより多くの層中に存在し得る。ある特定の態様において、単層錠剤が好ましいが、以下に詳述するすべての情報は、多層錠に対して等しく適用可能である。

【００９１】

いくつかの態様において、固定用量の組み合わせは、約0.1μM～約1000μMの範囲、好ましくは約1μM～100μMの範囲、より好ましくは、約1μM～約50μMの範囲の総エフロルニチンおよび/またはスリンダクの平均定常状態血漿濃度レベルを提供するように製剤化され得る。

【００９２】

いくつかの態様において、組成物は、薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含む。これらの態様のいくつかにおいて、薬学的に許容され得る賦形剤には、薬学的に許容され得る希釈剤、薬学的に許容され得る崩壊剤、薬学的に許容され得る結合剤、薬学的に許容され得る安定剤、薬学的に許容され得る潤滑剤、薬学的に許容され得る顔料、または薬学的に許容され得る流動促進剤（glider）が含まれ得る。本発明の固定用量の組み合わせ製剤において、活性成分は、薬学的に許容され得る賦形剤と1:0.25～1:20の重量比で混合され得る。

【００９３】

本発明の薬学的製剤において使用することができる希釈剤には、微結晶セルロース（「MCC」）、ケイ酸処理MCC（例えば、PROSOLV（商標）HD 90）、極細セルロース、ラクトース、デンプン、アルファ化デンプン、糖、マンニトール、ソルビトール、デキストラート、デキストリン、マルトデキストリン、デキストロース、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、二塩基性リン酸カルシウム二水和物、三塩基性リン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウムおよびこれらの任意の混合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、希釈剤は、ケイ酸処理MCCである。希釈剤は、製剤の総重量に基づいて、約5重量パーセント～約95重量パーセントの量で、好ましくは約25重量パーセント～約40重量パーセントの量で、例えば約30重量パーセント～約35重量パーセントの量で使用され得る。特定の局面において、希釈剤は、可溶性希釈剤であり得る。希釈剤が使用される場合、各個別層中の活性成分に対する希釈剤の比率は非常に重要である。「可溶性希釈剤」という用語は、ラクトース、Ludipress（BASF、ラクトース、クロスポビドンおよびポビドンの混合物（93:3.5:3.5、w/w（%））、マンニトールおよびソルビトールのような水に溶解する希釈剤を指す。

【００９４】

崩壊剤は、口腔および/または消化管内の流体に曝露された後の錠剤の膨潤および崩壊を促進するために使用される。本発明の固定用量の組み合わせ製剤において有用な崩壊剤の例には、クロスポビドン、デンプングリコール酸ナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、アルギン酸またはそのナトリウム塩、およびこれらの混合物が含まれる。本発明の薬学的製剤において使用することが

できるその他の崩壊剤には、メチルセルロース、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、AC-DI-SOL（商標）、PRIMELLOSE（商標））、ポビドン、グアーガム、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、コロイド状二酸化ケイ素（例えば、AEROSIL（商標）、CARBOSIL（商標））、ポラクリリンカリウム、デンプン、アルファ化デンプン、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、EXPLOTAB（商標））、アルギン酸ナトリウムおよびこれらの任意の混合物が含まれるが、これらに限定されない。好ましくは、崩壊剤はコロイド状二酸化ケイ素である。崩壊剤は、製剤の総重量に基づいて、約0.1重量パーセント～約30重量パーセントの量で、好ましくは約0.2重量パーセント～約5重量パーセントの量で使用され得る。

【００９５】

本発明の組成物は、潤滑剤を含み得る。錠剤プレスパンチの面に顆粒が付着すると、粘着が発生し得る。潤滑剤は、粉末の流動性を促進するために、ならびに錠剤パンチ面と錠剤パンチの間、および錠剤表面とダイ壁の間の摩擦を低減するために使用される。例えば、潤滑剤には、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸、ステアリルフマル酸ナトリウム、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸マグネシウムおよび安息香酸ナトリウムが含まれる。好ましくは、潤滑剤はステアリン酸マグネシウムである。本発明において、潤滑剤は、好ましくは、固体剤形の0.25重量パーセント～2重量パーセント、好ましくは約1.5重量パーセントの量を含む。例示的な製剤では、潤滑剤は、粘着を防ぐために約1.5重量パーセントの量で存在するステアリン酸マグネシウムである。

【００９６】

圧縮後に錠剤を一緒にまとめることを補助するために、本発明の薬学的組成物において結合剤を使用することができる。本発明に有用な結合剤の例は、アラビアゴム、グアーガム、アルギン酸、カルボマー（例えば、Carbopol（商標）製品）、デキストリン、マルトデキストリン、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、KLUCEL（商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、METHOCEL（商標））、カルボキシメチルセルロースナトリウム、液体グルコース、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、ポリメタクリラート、ポリビニルピロリドン（例えば、ポビドンK-90 D、KOLLIDON（商標））、コポビドン（PLASDONE（商標））、ゼラチン、デンプンおよびこれらの任意の混合物である。好ましくは、結合剤はデンプンである。本発明において、結合剤は、好ましくは、固体剤形の約1重量パーセント～約15重量パーセントを含む。他の態様において、固体剤形は結合剤を含まない。

【００９７】

ある特定の態様において、本発明の固定用量の組み合わせ製剤において使用可能な安定剤は、抗酸化剤であり得る。抗酸化剤の使用は、他の薬学的に許容され得る添加剤との望ましくない反応に対する、および時間の経過に伴う熱または湿気による修飾に対する活性成分の安定性を高める。例えば、抗酸化剤は、アスコルビン酸とそのエステル、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、ブチル化ヒドロキシアニソール（BHA）、α-トコフェロール、システイン、クエン酸、没食子酸プロピル、重硫酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、エチレンジアミン四酢酸（EDTA）およびこれらの任意の混合物である。

【００９８】

VII. 処置の方法

エフロルニチンとスリンダクを用いる効果的な併用療法は、2つの製剤、すなわち、組み合わせた剤形でエフロルニチンとスリンダクを提供する製剤または別々の剤形でエフロルニチンとスリンダクを提供する製剤を用いて達成され得る。2つの異なる組成物または製剤を含む局面において、各薬剤は、他の薬剤の投与の前、同時または後に投与され得る。いくつかの局面において、各薬剤が有利に組み合わされた効果をなお発揮することができるように、各送達の時間の間に著しい期間が終了しないようにするであろう。このような

場合、典型的には、他の薬剤の約12～24時間以内に、より好ましくは、互いの約6～12時間以内に各薬剤を投与することが想定される。

【００９９】

いくつかの態様において、薬剤は、所定のスケジュールで投与され得る。本明細書で使用される場合、所定のスケジュールは、予め定められた指定された期間を指す。所定のスケジュールは、そのスケジュールが予め定められている限り、長さが同一のまたは異なる期間を包含し得る。例えば、所定のスケジュールは、1日2回、毎日、2日ごと、3日ごと、4日ごと、5日ごと、6日ごと、週単位、月単位、またはその間の任意の設定された日数もしくは週数の投与を含み得る。あるいは、予め定められた所定のスケジュールは、最初の週に1日2回、続いて数ヶ月間毎日投与することなどを含み得る。他の態様において、本発明は、薬剤が経口的に服用され得ること、およびそのタイミングが食物摂取に依存するまたは依存しないことを提供する。したがって、例えば、薬剤は、対象がいつ食事をしたかまたは食事をする予定であるかに関係なく、毎朝および/または毎晩服用することができる。

【０１００】

いくつかの態様において、薬剤は、少なくとも第3の薬剤と組み合わせて投与され得る。少なくとも第3の治療は、数分～数ヶ月の範囲の間隔で、エフロルニチンおよびスリンダクによる処置に先行または後続し得る。いくつかの局面において、薬剤の組み合わせが有利に組み合わされた効果をなお発揮することができるように、各送達の時間の間に著しい期間が終了しないようにするであろう。このような場合、典型的には、互いの約12～24時間以内に、より好ましくは、互いの約6～12時間以内に、エフロルニチンとスリンダクの組み合わせおよび少なくとも第3の治療剤を投与することが想定される。いくつかの局面において、処置の期間を大幅に延長することが望ましいことがあり得るが、この場合、それぞれの投与の間に数日（2、3、4、5、6または7）～数週間（1、2、3、4、5、6、7または8）が経過する。

【０１０１】

「A」がエフロルニチンとスリンダクの組み合わせを表し、「B」が少なくとも第3の薬剤を表す場合など、さまざまな組み合わせを使用することができ、その非限定的な例を以下に記載する。

A/B/A　B/A/B　B/B/A　A/A/B　A/B/B　B/A/A　A/B/B/B　B/A/B/B

B/B/B/A　B/B/A/B　A/A/B/B　A/B/A/B　A/B/B/A　B/B/A/A

B/A/B/A　B/A/A/B　A/A/A/B　B/A/A/A　A/B/A/A　A/A/B/A

【０１０２】

ポリアミン経路を調節する薬剤が本発明の処置と組み合わせて使用され得ることが想定される。例えば、さらなる非ステロイド性抗炎症薬（NSAID）、ポリアミン輸送体阻害剤、eIF-5Aアンタゴニスト、化学療法剤、放射線療法および免疫調節剤が使用され得る。

【０１０３】

A．NSAID

NSAIDは、ステロイドではない抗炎症剤である。抗炎症作用に加えて、NSAIDは、鎮痛作用、解熱作用および血小板抑制作用を有する。NSAIDは、主に、慢性関節炎症状ならびに疼痛および炎症を伴うある特定の軟部組織障害の処置において使用される。NSAIDは、アラキドン酸をプロスタグランジンの前駆体である環状エンドペルオキシドに変換するシクロオキシゲナーゼを阻害することによってプロスタグランジンの合成を遮断することによって作用する。プロスタグランジン合成の阻害がNSAIDの鎮痛、解熱および血小板阻害作用を説明し、他の機序がNSAIDの抗炎症効果に寄与している可能性があり得る。ある特定のNSAIDは、リポキシゲナーゼ酵素またはホスホリパーゼCも阻害し得、またはT細胞機能を調節し得る。使用され得るNSAIDの例には、アスピリン、イブプロフェン、ナプロキセン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルビプロフェン、オキサプロ

ジン、インドメタシン、エトドラク、ジクロフェナク、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカム、イソキシカム、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸、セレコキシブ、ロフェコキシブ、バルデコキシブ、パレコキシブ、ルミラコキシブおよびエトリコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

【０１０４】

B．ポリアミン輸送体阻害剤

ポリアミン輸送の阻害剤には、4-ビス（3-アミノプロピル）-ピペラジン（BAP）および米国特許出願公開第2011/0256161号（例えば、AMXT1501）;同第2012/0172449号;国際出願第1999/054283号;米国特許第6,083,496号;および米国特許第5,456,908号に開示されている化合物が含まれるが、これらに限定されない。

【０１０５】

C．eIF-5Aアンタゴニスト

ハイプシン（NE-（4-アミノ-2（R）-ヒドロキシブチル）リジン）は、翻訳後修飾によって、合成されたタンパク質上に形成されるユニークなアミノ酸である。ハイプシンは、単一のタンパク質、真核生物翻訳開始因子5A（eIF-5A）中にのみ生じることが知られている。ハイプシンの形成は、eIF-5Aタンパク質上の単一のリシルアミノ酸残基の修飾を含む2つの異なる工程によって生じる。この過程は、生物活性を有するeIF-5Aの生合成のために必要とされる。この過程の阻害剤には、N1-グアニル-1,7-ジアミノヘプタン（GC7）およびプロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート、サリノスポラミド、カルフィルゾミブ、ONX 0912、CEP-18770、MLN9708およびエポキソマイシン）が含まれるが、これらに限定されない。

【０１０６】

D．化学療法剤

本発明によれば、多種多様な化学療法剤が使用され得る。「化学療法」という用語は、がんを処置するための薬物の使用を指す。「化学療法剤」は、がんの処置において投与される化合物または組成物を意味するために使用される。これらの薬剤または薬物は、細胞内でのそれらの活性の様式、例えば、それらが細胞周期に影響を与えるかどうか、およびどの段階で影響を与えるかによって分類される。あるいは、薬剤は、DNAを直接架橋する、DNA中に挿入する、または核酸合成に影響を与えることによって染色体および有糸分裂の異常を誘発するその能力に基づいて特徴付けられ得る。

【０１０７】

化学療法剤の例には、チオテパおよびシクロスホスファミドなどのアルキル化剤;ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファンなどのアルキルスルホナート;ベンゾドーパ（benzodopa）、カルボコン、メチュレドーパ（meturedopa）およびウレドーパ（uredopa）などのアジリジン;アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド（trietylenephosphoramide）、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロールメラミン（trimethylolomelamine）を含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン（methylamelamine）;アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）;カンプトテシン（合成類似体トポテカンを含む）;ブリオスタチン;カリスタチン;CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）;クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）;ドラスタチン;デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む）;エロイテロビン（eleutherobin）;パンクラチスタチン;サルコジクチイン;スポンジスタチン;クロラムブシル、クロルナファジン、コロホスファミド（cholophosphamide）、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベムビチン（novembichin）、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミドおよびウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード;カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチンおよびラニムスチン（ranimnustine）などのニトロソ尿素（nitrosurea）;エンジイン抗生物質（例えば、カリ

ケアマイシン、特にカリケアマイシンガンマIIおよびカリケアマイシンオメガI1）などの抗生物質;ダイネミシンAを含むダイネマイシン（dynemicin）;クロドロネートなどのビスホスホナート;エスペラミシン;ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジイン抗生物質発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アントラマイシン（authrarnycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン（chromomycinis）、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-L-ノルロイシン、ドキソルビシン（モルホリノ-ドキソルビシン、シアノモルホリノ-ドキソルビシン、2-ピロリノ-ドキソルビシンおよびデオキシドキソルビシンを含む）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンCなどのマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン（nogalarnycin）、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチンおよびゾルビシン;メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）などの代謝拮抗剤;デノプテリン、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体;フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリンおよびチオグアニンなどのプリン類似体;アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビンおよびフロクスウリジンなどのピリミジン類似体;カルステロン、プロピオン酸ドロスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタンおよびテストラクトンなどのアンドロゲン;ミトタンおよびトリロスタンなどの抗副腎剤（anti-adrenal）;フロリン酸（frolinic acid）などの葉酸補充剤;アセグラトン;アルドホスファミド配糖体;アミノレブリン酸;エニルウラシル;アムサクリン;ベストラブシル;ビサントレン;エダトラキサート（edatraxate）;デフォファミン（defofamine）;デメコルチン;ジアジコン;エルフォルミチン;酢酸エリプチニウム;エポチロン;エトグルシド;硝酸ガリウム;ヒドロキシ尿素;レンチナン;ロニダイニン;マイタンシンおよびアンサミトシンなどのマイタンシノイド;ミトグアゾン;ミトキサントロン;モピダンモール;ニトラエリン（nitraerine）;ペントスタチン;フェナメット;ピラルビシン;ロソキサントロン;ポドフィリン酸;2-エチルヒドラジド;プロカルバジン;PSK多糖複合体;ラゾキサン;リゾキシン;シゾフィラン;スピロゲルマニウム;テヌアゾン酸;トリアジコン;2,2’、2’’-トリクロロトリエチルアミン;トリコテセン（特にT-2毒素、ベラクリンA（verracurin A）、ロリジンAおよびアングイジン（anguidine））;ウレタン;ビンデシン;ダカルバジン;マンノムスチン;ミトブロニトール;ミトラクトール;ピポブロマン;ガシトシン（gacytosine）;アラビノシド（「Ara-C」）;シクロホスファミド;タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセル　ゲムシタビン;6-チオグアニン;メルカプトプリン;シスプラチン、オキサリプラチンおよびカルボプラチンなどの白金配位錯体;ビンブラスチン;白金;エトポシド（VP-16）;イホスファミド;ミトキサントロン;ビンクリスチン;ビノレルビン;ノバントロン;テニポシド;エダトレキサート;ダウノマイシン;アミノプテリン;ゼローダ;イバンドロナート;イリノテカン（例えば、CPT-11）;トポイソメラーゼ阻害剤RFS 2000;レチノイン酸などのレチノイド;カルボプラチン、プロカルバジン、プリコマイシン、ゲムシタビエン（gemcitabien）、ナベルビン、ファルネシル-タンパク質転移酵素阻害剤、PI3K阻害剤（例えば、ペリフォシン、イデラリシブ、PX-866、IPI-145、BAY 80-6946、BEZ235、RP6530、TGR 1202、SF1126、INK1117、GDC-0941 BKM120、XL147（SAR245408としても知られる）、XL765（SAR245409としても知られている）、パロミド529、GSK1059615、ZSTK474、PWT33597、IC87114、TG100-115、CAL263、RP6503、PI-103、GNE-477、CUDC-907、AEZS-136）、オーロラキナーゼ阻害剤（例えば、ZM447439、ヘスペラジン、VX-680、および米国特許第8815872号および国際公開第2012/135641号に開示されているもの）、トランスプラチナ（transplatinum）、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸または誘導体が含まれる。

【０１０８】

E．免疫調節剤
当業者は、追加の免疫療法が本発明の方法と組み合わせてまたは併せて使用され得ることを理解するであろう。がん処置の状況において、免疫療法薬は、一般に、がん細胞を標的にして破壊するために免疫エフェクター細胞および分子の使用に依存している。リツキシマブ（Rituxan（登録商標））はそのような例である。免疫エフェクターは、例えば、腫瘍細胞の表面上のあるマーカーに対して特異的な抗体であり得る。抗体単独が治療のエフェクターとして機能することがあり得、または細胞死滅に実際に影響を与えるために抗体が他の細胞を動員することがあり得る。抗体は、薬物または毒素（化学療法剤、放射性核種、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など）に結合され、単にターゲティング剤としても機能し得る。あるいは、エフェクターは、腫瘍細胞標的と直接的または間接的に相互作用する表面分子（例えば、抗GD2キメラ抗原受容体）を運搬するリンパ球であり得る。例えば、米国特許出願公開第2014/0004132号を参照されたい。さまざまなエフェクター細胞には、細胞傷害性T細胞およびNK細胞が含まれる。
【０１０９】
免疫療法の一局面において、腫瘍細胞は、ターゲティングに適した、すなわち他の細胞の大部分に存在しない何らかのマーカーを持たなければならない。多くの腫瘍マーカーが存在し、これらのいずれもが、本発明の文脈でのターゲティングに適切であり得る。一般的な腫瘍マーカーには、GD2、CD20、がん胎児性抗原、チロシナーゼ（p97）、gp68、TAG-72、HMFG、シアリルルイス抗原、MucA、MucB、PLAP、ラミニン受容体、erb Bおよびp155が含まれる。免疫療法の別の局面は、抗がん効果と免疫刺激効果を組み合わせることである。IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、ガンマ-IFNなどのサイトカイン、MIP-1、MCP-1、IL-8などのケモカイン、およびFLT3リガンドなどの成長因子を含む免疫刺激分子も存在する。
【０１１０】
現在調査中または使用中の免疫療法の例は、免疫アジュバント、例えば、マイコバクテリウム・ボビス（Mycobacterium bovis）、熱帯熱マラリア原虫（Plasmodium falciparum）、ジニトロクロロベンゼンおよび芳香族化合物（米国特許第5,801,005号および同第5,739,169号;Hui and Hashimoto、1998;Christodoulidesら、1998）;サイトカイン療法、例えば、インターフェロンα、βおよびγ、IL-1、GM-CSFおよびTNF（Bukowskiら、1998;Davidsonら、1998;Hellstrandら、1998）;遺伝子治療、例えば、TNF、IL-1、IL-2およびp53（Qinら、1998;米国特許第5,830,880号および同第5,846,945号）;ならびにモノクローナル抗体、例えば、抗CD20、抗ガングリオシドGM2、抗GD2［例えば、Ch14.18］（Yuら、2010;米国特許出願公開第20130216528号および米国特許出願公開第20140170155号;国際公開第2014144763号;米国特許第6,451,995号、同第8,507,657号および同第8,278,065号）ならびに抗p185（Hollander、2012;Hanibuchiら、1998;米国特許第5,824,311号）である。1つまたはそれより多くの抗がん療法が、本明細書に記載の抗体療法とともに使用され得ることが想定される。
【０１１１】
いくつかの態様において、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤であり得る。免疫チェックポイントは、シグナル（例えば、共刺激分子）を強めるか、またはシグナルを弱める。免疫チェックポイント遮断によって標的とされ得る阻害性免疫チェックポイントには、アデノシンA2A受容体（A2AR）、B7-H3（CD276としても知られる）、BおよびTリンパ球アテニュエータ（BTLA）、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（CTLA-4）、CD152としても知られる）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、キラー細胞免疫グロブリン（KIR）、リンパ球活性化遺伝子-3（LAG3）、プログラム死1（PD-1）、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3（TIM-3）およびT細胞活性化のVドメインIgサプレッサー（VISTA）が含まれる。特に、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1軸および/またはCTLA-4を標的とする。
【０１１２】

免疫チェックポイント阻害剤は、小分子、組換え型のリガンドもしくは受容体などの薬物であり得、または特に、ヒト抗体などの抗体である（例えば、国際公開第2015016718号;Pardoll,Nat Rev Cancer;12（4）:252-64,2012;いずれも参照により本明細書に組み込まれる）。免疫チェックポイントタンパク質またはその類似体の公知の阻害剤が使用され得る、特に、キメラ化、ヒト化またはヒト型の抗体が使用され得る。当業者であれば知っているように、本開示で言及されるある特定の抗体に対しては、代替名および/または同等の名前が使用され得る。このような代替名および/または同等の名前は、本開示の文脈において交換可能である。例えば、ランブロリズマブは、MK-3475およびペムブロリズマブという代替名および同等の名前でも知られていることが知られている。

【０１１３】

いくつかの態様において、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な局面において、PD-1リガンド結合パートナーは、PDL1および/またはPDL2である。別の態様において、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な局面において、PDL1結合パートナーは、PD-1および/またはB7-1である。別の態様において、PDL2結合アンタゴニストは、PDL2のその結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的な局面において、PDL2結合パートナーはPD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドであり得る。例示的な抗体は、米国特許第8,735,553号、同第8,354,509号および同第8,008,449号に記載されており、すべて参照により本明細書に組み込まれる。本明細書で提供される方法において使用するための他のPD-1軸アンタゴニストは、すべて参照により本明細書に組み込まれる米国特許出願公開第20140294898号、同第20140022021号および同第20110008369号に記載されているように、当技術分野において公知である。

【０１１４】

いくつかの態様において、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体）である。いくつかの態様において、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブおよびCT-011からなる群から選択される。いくつかの態様において、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合されたPDL1またはPDL2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシンである。いくつかの態様において、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224である。MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558およびOPDIVO（登録商標）としても知られるニボルマブは、国際公開第2006/121168号に記載されている抗PD-1抗体である。MK-3475、Merck 3475、ランブロリズマブ、KEYTRUDA（登録商標）およびSCH-900475としても知られるペムブロリズマブは、国際公開第2009/114335号に記載されている抗PD-1抗体である。hBATまたはhBAT-1としても知られるCT-011は、国際公開第2009/101611号に記載されている抗PD-1抗体である。B7-DCIgとしても知られるAMP-224は、国際公開第2010/027827号および国際公開第2011/066342号に記載されているPDL2-Fc融合可溶性受容体である。

【０１１５】

本明細書で提供される方法において標的とすることができる別の免疫チェックポイントは、CD152としても知られる細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（CTLA-4）である。ヒトCTLA-4の完全なcDNA配列は、Genbankアクセッション番号L15006を有する。CTLA-4はT細胞の表面上に見られ、抗原提示細胞の表面上のCD80またはCD86に結合すると「オフ」スイッチとして作用する。CTLA4は、ヘルパーT細胞の表面上に発現され、抑制性シグナルをT細胞に伝達する免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。CTLA4は、T細胞共刺激タンパク質CD28に類似しており、両分子は、それぞれB7-1およびB7-2とも呼ばれる抗原提示細胞上のCD80およびCD86に結合する。CTLA4は抑制性シグナルをT細胞に伝達するのに対して、CD28は刺激性シグナルを伝達する。

細胞内CTLA4は制御性T細胞にも見られ、制御性T細胞の機能にとって重要であり得る。T細胞受容体とCD28を介したT細胞の活性化は、B7分子に対する抑制性受容体であるCTLA-4の増加した発現をもたらす。

【０１１６】

いくつかの態様において、免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体またはキメラ抗体）、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質またはオリゴペプチドである。

【０１１７】

本発明の方法での使用に適した抗ヒトCTLA-4抗体（またはこれに由来するVHおよび/またはVLドメイン）は、当技術分野で周知の方法を使用して生成することができる。あるいは、当技術分野で認知された抗CTLA-4抗体を使用することができる。例えば、米国特許第8,119,129号、国際公開第01/14424号、同第98/42752号;同第00/37504号（CP675,206、トレメリムマブとしても知られている;旧名称チシリムマブ）、米国特許第6,207,156号;Hurwitzら、（1998）Proc Natl Acad Sci USA 95（17）:10067-10071;Camachoら、（2004）J Clin Oncology 22（145）:Abstract No. 2505（抗体CP-675206）;およびMokyrら、（1998）Cancer Res 58:5301-5304に開示されている抗CTLA-4抗体を本明細書に開示されている方法において使用することができる。前述の各刊行物の教示は、参照により本明細書に組み込まれる。CTLA-4への結合について、これらの当技術分野で認知された抗体のいずれかと競合する抗体も使用することができる。例えば、ヒト化CTLA-4抗体は、国際公開第20010144424号、同第20000037504号および米国特許第8,017,114号に記載されており、すべて参照により本明細書に組み込まれる。

【０１１８】

例示的な抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ（10D1、MDX-010、MDX-101およびYervoy（登録商標）としても知られる）またはその抗原結合断片および変異体（例えば、国際公開第01/14424号を参照）である。他の態様において、抗体は、イピリムマブの重鎖および軽鎖のCDRまたはVRを含む。したがって、一態様において、抗体は、イピリムマブのVH領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインならびにイピリムマブのVL領域のCDR1、CDR2およびCDR3ドメインを含む。別の態様において、抗体は、上記の抗体と同じCTLA-4上のエピトープとの結合および/または上記の抗体と同じCTLA-4上のエピトープへの結合について競合する。別の態様において、抗体は、上記の抗体と少なくとも約90％の可変領域アミノ酸配列同一性（例えば、イピリムマブと少なくとも約90％、95％または99％の可変領域同一性）を有する。

【０１１９】

CTLA-4を調節するための他の分子には、すべて参照により本明細書に組み込まれる米国特許第5844905号、同第5885796号および国際公開第19950019 94号および同第1998042752号に記載されているようなCTLA-4リガンドおよび受容体、ならびに参照により本明細書に組み込まれる米国特許第8329867号に記載されているようなイムノアドヘシンが含まれる。

【０１２０】

いくつかの態様において、免疫療法は、エクスビボで生成された自己抗原特異的T細胞の移入を含む養子免疫療法であり得る。養子免疫療法のために使用されるT細胞は、抗原特異的T細胞の増殖、または遺伝子工学によるT細胞のリダイレクションのいずれかによって生成することができる（Park、Rosenbergら、2011）。腫瘍特異的T細胞の単離および移入は、黒色腫の処置において成功することが示されている。T細胞における新しい特異性は、トランスジェニックT細胞受容体またはキメラ抗原受容体（CAR）の遺伝子導入によって首尾よく生成されている（Jena、Dottiら、2010）。CARは、単一の融合分子中の1つまたはそれより多くのシグナル伝達ドメインと結合されているターゲティング部分からなる合成受容体である。一般に、CARの結合部分は、柔軟なリンカーによって結合されたモノクローナル抗体の軽鎖および可変断片を含む、一本鎖抗体（scFv）の

抗原結合ドメインからなる。受容体またはリガンドドメインに基づく結合部分も首尾よく使用されてきた。第1世代CARのシグナル伝達ドメインは、CD3ζの細胞質領域またはFc受容体γ鎖に由来する。CARは、リンパ腫および固形腫瘍を含むさまざまな悪性腫瘍からの腫瘍細胞の表面に発現された抗原に対してT細胞を首尾よくリダイレクトさせる（Jena、Dottiら、2010）。

【０１２１】

一態様において、本出願は、がんの処置のための併用療法であって、養子T細胞療法およびチェックポイント阻害剤を含む、併用療法を提供する。一局面において、養子T細胞療法は、自己および/または同種異系T細胞を含む。別の局面において、自己および/または同種異系T細胞は、腫瘍抗原に対してターゲティングされる。

【０１２２】

F．放射線療法

DNA損傷を引き起こし、広く使用されてきた他の要因には、一般にγ線、X線および/または腫瘍細胞への放射性同位元素の直接送達として知られているものが含まれる。マイクロ波、陽子線照射（米国特許第5,760,395号および同第4,870,287号）およびUV照射などの他の形態のDNA損傷因子も企図される。これらの要因はすべて、DNA、DNAの前駆体、DNAの複製と修復、および染色体の組み立てと維持に対する広範囲の損傷に影響を与える可能性が最も高い。X線の線量範囲は、長期間（3～4週間）の1日あたり50～200レントゲンの線量から、2000～6000レントゲンの単回線量までの範囲である。放射性同位体の線量範囲は大きく異なり、同位体の半減期、放出される放射線の強度および種類ならびに新生物細胞による取り込みに依存する。

【０１２３】

G．手術

がん患者の約60％は、予防的、診断的または病期分類的、根治的および緩和的手術を含む何らかの種類の手術を受ける。根治的手術には、がん性組織の全部または一部が物理的に除去され、切り取られ、および/または破壊され、本発明の処置、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法および/または代替療法などの他の治療と組み合わせて使用され得る切除が含まれる。腫瘍切除とは、腫瘍の少なくとも一部を物理的に除去することである。腫瘍切除に加えて、手術による処置には、レーザー手術、凍結手術、電気手術および顕微鏡制御手術（モース術）が含まれる。

【０１２４】

がん性の細胞、組織または腫瘍の一部または全部を切除すると、体内に空洞が形成され得る。処置は、追加の抗がん治療を伴う領域の灌流、直接注射または局所投与によって達成され得る。このような処置は、例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日もしくは7日ごと、または1週、2週、3週、4週および5週ごと、または1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、7か月、8か月、9か月、10か月、11か月もしくは12か月ごとに反復され得る。これらの処置は、投与量もさまざまであり得る。

【０１２５】

H．その他の作用物質

処置の治療効果を改善するために、その他の作用物質が本発明のある特定の局面と組み合わせて使用され得ることが想定される。これらの追加の作用物質には、細胞表面受容体およびギャップ結合の上方制御に影響を与える作用物質、細胞分裂抑制および分化剤、細胞接着の阻害剤、アポトーシス誘導物質に対する過剰増殖細胞の感受性を増大させる作用物質またはその他の生物学的作用物質が含まれる。ギャップ結合の数を増大させることによる細胞間シグナル伝達の増加は、隣接する過剰増殖細胞集団に対する抗過剰増殖効果を増加させるであろう。他の態様において、処置の抗過剰増殖効果を向上させるために、本発明のある特定の局面と組み合わせて細胞分裂抑制または分化剤を使用することができる。本発明の有効性を向上させるために、細胞接着の阻害剤が企図される。細胞接着阻害剤の例は、接着斑キナーゼ（FAK）阻害剤およびロバスタチンである。処置効果を向上させるために、本発明のある特定の局面と組み合わせて抗体c225などのアポトーシスに対す

る過剰増殖性細胞の感受性を増加させる他の作用物質を使用することができることがさらに企図される。

【０１２６】

VIII. 定義

本明細書において使用される場合、「1つ（a）」または「1つ（an）」は、1つまたはそれより多いことを意味し得る。特許請求の範囲において使用される場合、「含む（comprising）」という単語と併せて使用される場合には、「1つ（a）」または「1つ（an）」という用語は、1つまたは1つより多いことを意味し得る。

【０１２７】

本出願を通じて、「約」という用語は、値を決定するために使用されている機器、方法に固有の誤差の変動、または研究対象間に存在する変動を値が含むことを示すために使用される。

【０１２８】

本明細書で使用される場合、「生物学的利用度」という用語は、薬物またはその他の物質が投与後に標的組織に利用可能になる程度を表す。本文脈において、「適切な生物学的利用度」という用語は、本発明による組成物の投与が、素錠中の活性物質の投与後に得られる生物学的利用度と比較して改善される生物学的利用度をもたらすこと;または、同じ活性物質を同じ量で含有する市販の製品の投与後に得られる生物学的利用度と比較して、生物学的利用度が、少なくとも同じであるもしくは改善されていることを意味することが意図される。特に、活性化合物のより迅速な、より大きなおよび/またはより完全な取り込みを得、それにより、投与される投薬量の低下または1日の投与の回数の低下をもたらすことが望ましい。

【０１２９】

「組成物」、「薬学的組成物」、「製剤」および「調製物」という用語は、本明細書では同義的にかつ交換可能に使用される。

【０１３０】

「含む（comprise）」、「有する（have）」および「含む（include）」という用語は、非限定的な連結動詞である。「含む（comprises）」、「含む（comprising）」、「有する（has）」、「有する（having）」、「含む（includes）」および「含む（including）」など、これらの動詞の1つまたはそれより多くの任意の形式または時制も非限定的である。例えば、1つまたはそれより多くの工程を「含む（comprises）」、「有する（has）」または「含む（includes）」任意の方法は、それらの1つまたはそれより多くの工程のみを有することに限定されず、他の列記されていない工程も包含する。

【０１３１】

「その誘導体」という用語は、任意の化学的に修飾された多糖であって、モノマーの糖単位の少なくとも1つが、原子または分子の基または結合の置換によって修飾されている多糖を指す。一態様において、その誘導体はその塩である。塩は、例えば、ハロゲン化水素酸、硫酸またはリン酸などの適切な無機酸との塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩またはリン酸塩、任意にヒドロキシル化されてもよい低級アルカン酸、例えば、酢酸、グリコール酸、プロピオン酸、乳酸またはピバル酸、任意にヒドロキシル化および/またはオキソ置換されてもよい低級アルカンジカルボン酸、例えば、シュウ酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、ピルビン酸、リンゴ酸、アスコルビン酸などの適切なカルボン酸との、および安息香酸、ニコチン酸またはマンデル酸などの芳香族、ヘテロ芳香族または芳香脂肪族（araliphatic）カルボン酸との塩、ならびに適切な脂肪族または芳香族スルホン酸またはN-置換スルファミン酸との塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩またはN-シクロヘキシルスルファミン酸塩（シクラマート）である。

【０１３２】

「活性成分」（AI）（活性化合物、活性物質、活性作用物質、薬学的作用物質、作用物

質、生物学的に活性な分子または治療用化合物とも呼ばれる）は、生物学的に活性を有する医薬品または農薬（pesticide）中の成分である。類似の用語である医薬品有効成分（API）およびバルク活性成分（bulk active）も医学において使用されており、農薬製剤に対しては活性物質という用語が使用され得る。

【０１３３】

「医薬品（pharmaceutical drug）」（薬（pharmaceutical）、薬学的調製物、薬学的組成物、薬学的製剤、薬学的製品、医薬製品（medicinal product）、医薬（medicine）、薬剤（medication）、薬剤（medicament）または単に薬物（drug）とも呼ばれる）は、疾患を診断し、治療し、処置し、または予防するために使用される薬物である。活性成分（AI）（上で定義）は、生物学的に活性を有する医薬品または農薬中の成分である。類似の用語である医薬品有効成分（API）およびバルク活性成分も医学において使用されており、農薬製剤に対しては活性物質という用語が使用され得る。一部の薬剤および農薬製品は、1つより多くの活性成分を含有し得る。活性成分とは対照的に、不活性成分は通常、製薬の文脈では賦形剤と呼ばれる。

【０１３４】

本明細書で使用される場合、指定された成分に関しての「本質的に含まない」は、本明細書では、指定された成分のいずれもが意図的に組成物中に製剤化されておらず、および/または夾雑物としてもしくは微量でのみ存在することを意味するために使用される。したがって、組成物の意図しない汚染に起因する指定された成分の総量は、0.05％をはるかに下回り、好ましくは0.01％を下回る。最も好ましいのは、指定された成分の量が標準的な分析方法では検出できない組成物である。

【０１３５】

「有効な」という用語は、本用語が本明細書および/または特許請求の範囲において使用される場合、所望の、予想されたまたは意図された結果を達成するのに適切であることを意味する。化合物を用いて患者または対象を処置する状況において使用される場合の「有効量」、「治療有効量」または「薬学的有効量」は、疾患を処置または予防するために対象または患者に投与されたときに、該疾患のかかる処置または予防をもたらすのに十分な量である化合物の量を意味する。本明細書で使用される場合、「IC_{50}」という用語は、得られる最大応答の50％である阻害用量を指す。

【０１３６】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモットまたはこれらのトランスジェニック種などの生きている哺乳動物生物を指す。ある特定の態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト対象の非限定的な例は、成人、青少年、乳幼児および胎児である。

【０１３７】

「薬学的に許容され得る」は、一般的に、安全で、無毒で、生物学的にもその他にも望ましくないことがない薬学的組成物を調製する上で有用であることを意味し、ヒト薬学的用途のみならず獣医用途のために許容され得ることを含む。

【０１３８】

「予防」または「予防する」には、（1）疾患のリスクおよび/もしくは素因が存在し得るが、疾患の病状もしくは症候のいずれかもしくはすべてを未だ経験していないもしくは呈していない対象もしくは患者において疾患の発症もしくは再発を阻害するもしくは遅延させること、ならびに/または（2）疾患のリスクおよび/もしくは素因が存在し得るが、疾患の病状もしくは症候のいずれかもしくはすべてを未だ経験していないもしくは呈していない対象もしくは患者において疾患の病状もしくは症候の発症を遅らせることが含まれる。

【０１３９】

「処置」または「処置する」には、（1）疾患の病状もしくは症候を経験しているもしくは呈している対象もしくは患者において疾患を抑制すること（例えば、病状および/または症候のさらなる進行を停止すること）、（2）疾患の病状もしくは症候を経験している

もしくは呈している対象もしくは患者において疾患を改善すること（例えば、病状および/または症候を回復に向かわせること）、および/または（3）疾患の病状もしくは症候を経験しているもしくは呈している対象もしくは患者において疾患の何らかの測定可能な減少をもたらすことが含まれる。

【０１４０】

「プロドラッグ」は、本発明による阻害剤へと、インビボで代謝的に変換可能な化合物を意味する。プロドラッグ自体は、所与の標的タンパク質に関して活性を有することもあり得、または有さないこともあり得る。例えば、ヒドロキシ基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってヒドロキシ化合物に変換されるエステルとして投与され得る。インビボでヒドロキシ化合物に変換され得る適切なエステルには、酢酸エステル、クエン酸エステル、乳酸エステル、リン酸エステル、酒石酸エステル、マロン酸エステル、シュウ酸エステル、サリチル酸エステル、プロピオン酸エステル、コハク酸エステル、フマル酸エステル、マレイン酸エステル、メチレン-ビス-β-ヒドロキシナフトエ酸エステル、ゲンチジン酸エステル、イセチオン酸エステル、ジ-p-トルオイル酒石酸エステル、メタンスルホン酸エステル、エタンスルホン酸エステル、ベンゼンスルホン酸エステル、p-トルエンスルホン酸エステル、シクロヘキシルスルファミン酸エステル、キナ酸エステル、アミノ酸のエステルなどが含まれる。同様に、アミン基を含む化合物は、インビボでの加水分解によってアミン化合物に変換されるアミドとして投与され得る。

【０１４１】

「賦形剤」は、薬剤、薬学的組成物、製剤または薬物送達系の活性成分とともに製剤化される薬学的に許容され得る物質である。例えば、組成物を安定化するために、組成物を増量するために（したがって、この目的で使用される場合、しばしば「増量剤」、「充填剤」または「希釈剤」と呼ばれる）、または薬物吸収を促進させる、粘度を低下させる、もしくは溶解性を向上させるなど、最終剤形中の活性成分に対して治療上の強化を付与するために、賦形剤が使用され得る。賦形剤には、付着防止剤、結合剤、コーティング、着色剤、崩壊剤、香味剤、流動促進剤、潤滑剤、防腐剤、吸着剤、甘味剤およびビヒクルの薬学的に許容され得る様式が含まれる。活性成分を運ぶための媒体として機能する主要な賦形剤は、通常、ビヒクルと呼ばれる。賦形剤は、例えば、予想される貯蔵寿命にわたって変性または凝集を防止するなど、インビトロ安定性を補助することに加えて、粉末の流動性または非粘着性を促進することによってなど、活性物質の取り扱いを補助するために製造過程においても使用され得る。賦形剤の適合性は、通例、投与経路、剤形、活性成分およびその他の要因に応じて変動する。

【０１４２】

化合物に対する修飾語として使用される場合の「水和物」という用語は、その化合物が、その化合物の固体形態中など、各化合物分子に付随した1つ未満（例えば、半水和物）、1つ（例えば、一水和物）または1つより多く（例えば、二水和物）の水分子を有することを意味する。

【０１４３】

「エフロルニチン」という用語は、単独で使用された場合、非塩および塩形態（例えば、エフロルニチンHCl）、非塩および塩形態の無水および水和物形態（例えば、エフロルニチン塩酸塩一水和物）、非塩および塩形態の溶媒和物、そのエナンチオマー（dおよびl形態としても特定され得るRおよびS形態）ならびにこれらのエナンチオマーの混合物（例えば、ラセミ混合物または他方のエナンチオマーと比べてエナンチオマーの一方が濃縮されている混合物）を含む、その任意の形態の2,5-ジアミノ-2-（ジフルオロメチル）ペンタン酸を表す。エフロルニチンの具体的には形態には、エフロルニチン塩酸塩一水和物（すなわち、CAS ID:96020-91-6;分子量:236.65）、塩酸エフロルニチン（すなわち、CAS ID:68278-23-9;分子量:218.63）および遊離エフロルニチン（すなわち、CAS ID:70052-12-9;分子量:182.17）が含まれる。必要な場合には、エフロルニチンの形態はさらに指定されている。いくつかの態様において、本開示のエフロルニチンは、エフロルニチン塩酸塩一水和物（すなわち、CAS ID:96020-91-6）である。「エフロ

ルニチン」および「DFMO」という用語は、本明細書では交換可能に使用される。エフロルニチンおよびDFMOの他の同義語には、CPP-1X、α-ジフルオロメチルオルニチン、2-（ジフルオロメチル）-DL-オルニチン、2-（ジフルオロメチル）オルニチン、DL-α-ジフルオロメチルオルニチン、N-ジフルオロメチルオルニチン、オルニジル、αδ-ジアミノ-α-（ジフルオロメチル）吉草酸および2,5-ジアミノ-2（ジフルオロ）ペンタン酸が含まれる。

【０１４４】

「固定用量の組み合わせ（fixed dose combination）」または「FDC」という用語は、単一の投与単位（例えば、錠剤またはカプセル）で与えられ、そのように投与される2つの薬物または活性成分の規定された用量の組み合わせを指し、さらに、本明細書で使用される場合、「自由用量の組み合わせ」は、同時に投与されるが2つの別個の投与単位として投与される2つの薬物または活性成分の組み合わせを指す。

【０１４５】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、選択肢のみを指すことが明示的に示されていなければ、またはその選択肢が相互に排他的でなければ、「および/または」を意味するために使用されるが、本開示は、選択肢のみおよび「および/または」を指す定義を支持する。本明細書で使用される場合、「別の」は、少なくとも第2のまたはそれより多くの、を意味し得る。

【０１４６】

本明細書で使用される場合、「患者」または「対象」という用語は、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモットまたはこれらのトランスジェニック種などの生きている哺乳動物生物を指す。ある特定の態様において、患者または対象は霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、青少年、乳幼児および胎児である。

【０１４７】

本明細書で一般的に使用される場合、「薬学的に許容され得る」は、健全な医学的判断の範疇で、合理的な利益/リスク比に相応して、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答またはその他の問題もしくは課題なしに、ヒトおよび動物の組織、器官および/または身体の流体と接触して使用するのに適している化合物、材料、組成物および/または剤形を表す。

【０１４８】

「薬学的に許容され得る担体」、「薬物担体」または単に「担体」は、化学的作用物質を運搬、送達および/または輸送することに関与する活性成分薬剤とともに製剤化される薬学的に許容され得る物質である。薬物担体は、例えば、薬物の生物学的利用度を調節し、薬物代謝を減少させ、および/または薬物毒性を低減するための制御性技術を含む、薬物の送達および有効性を改善するために使用され得る。一部の薬物担体は、特異的な標的部位への薬物送達の有効性を増加させ得る。担体の例には、リポソーム、（例えば、乳酸-グリコール酸共重合体製の）ミクロスフェア、アルブミンミクロスフェア、合成ポリマー、ナノファイバー、ナノチューブ、タンパク質-DNA複合体、タンパク質コンジュゲート、赤血球、ビロソームおよびデンドリマーが含まれる。

【０１４９】

「錠剤」という用語は、任意の形状の小さな、本質的に固体のペレットの形態の薬理学的組成物を指す。錠剤の形状は、円筒形、球形、矩形、カプセル状または不規則であり得る。「錠剤組成物」という用語は、錠剤中に含まれる物質を指す。「錠剤組成物成分」または「錠剤成分」は、錠剤組成物中に含まれる化合物または物質を指す。これらには、低融点化合物および水溶性賦形剤に加えて、活性なおよび任意の賦形剤が含まれ得るが、これらに限定されない。

【０１５０】

上記の定義は、参照により本明細書に組み込まれる参考文献のいずれかにおける任意の矛盾する定義に優先する。しかしながら、ある特定の用語が定義されているという事実は、定義されていない任意の用語が不確定であることを示すものと見なされるべきではない。むしろ、使用されているすべての用語は、当業者が本発明の範囲を理解し、本発明を実施

することができるような用語で本発明を記述すると考えられる。
【０１５１】
本明細書において使用される単位の略語には、平均結果（ar）、キロポンド（kp）、キロニュートン（kN）、重量あたりの重量パーセント（％w/w）、ポンド/平方インチ（psi）、RH（相対湿度）、色差デルタE（dE）、および1分あたりの回転数（rpm）が含まれる。
【実施例】
【０１５２】
IX. 実施例
以下の実施例は、本発明の好ましい態様を実証するために含まれている。以下の実施例に開示されている技術は、本発明の実施において十分に機能することが本発明者によって発見された技術を表し、したがって、その実施のための好ましい形態を構成すると考えることができることが当業者によって理解されるべきである。しかしながら、当業者は、本開示に照らして、開示された特定の態様において多くの変更を行うことができ、本発明の精神および範囲から逸脱することなく同様または類似の結果を依然として得ることができることを理解すべきである。
【０１５３】
実施例1 - 家族性腺腫性ポリポーシスを有する患者におけるエフロルニチンまたはスリンダク単独と比較したエフロルニチン/スリンダクの併用の有効性および安全性
FAPを有する患者において、エフロルニチンとスリンダクの組み合わせを評価した。FAP患者は、腸および結腸直腸のポリポーシスならびに大腸腺腫症（APC）腫瘍抑制遺伝子中に生殖系列変異を有しているという事実に関連するその他の事象のリスクが上昇している。これらの遺伝子型のFAP患者は、非遺伝子型家族性対照より、見かけ上正常な直腸粘膜中でより高レベルのエフロルニチン標的遺伝子、オルニチンデカルボキシラーゼ（ODC）およびポリアミン含有量を発現する（Giardielloら、1997）。これらのレベルは、結腸直腸がんの散発性のリスクを有する患者に対して報告されたレベルより高い（Hixsonら、1993）。この試験では、患者がFAPに対して遺伝子型を未だ決定されていなければ、APC変異の存在を確認するために、遺伝子解析を行った。
【０１５４】
この無作為化二重盲検第III相試験では、家族性腺腫性ポリポーシス（FAP）を有する患者において、最長48か月の最長処置期間を用いて、エフロルニチン（CPP-1Xとも呼ばれる）（750mg/日）/スリンダク（150mg/日）の組み合わせと単剤としてのエフロルニチン（CPP-1X）（750mg/日）およびスリンダク（150mg/日）の有効性、安全性および薬物動態を比較した（図1参照）。FAP関連事象なしで24か月の処置を完了した対象は、その対象がFAP関連事象を有するかまたは試験が終了するまで、最長48か月間処置を続けた。対象は、等しい割合で3つの処置群の1つに無作為に割り振った（すなわち、1:1:1の無作為化）:1）CPP-1Xとスリンダク 2）CPP-1X-プラセボとスリンダク、3）CPP-1Xとスリンダクプラセボ。疾患の状態を評価するために、患者は、6か月ごとに上部および下部消化管の内視鏡検査を受けた。
【０１５５】
臨床的FAPおよびAPCの病原性変異体およびベースライン内視鏡検査で以下のいずれかを有する18歳以上の成人が本研究への参加資格を有した:（a）無傷の結腸-予防的手術が検討されている中等度の腺腫量（100～1000ポリープ）、（b）IRAまたはIPAAおよび国際消化管遺伝性腫瘍学会（InSiGHT）の病期1、2もしくは3のポリポーシスを伴う保持された直腸または回腸嚢（回腸直腸吻合（IRA）/IPAA手術から3年以上）;ベースラインにおいて1cmを超えるすべてのポリープの切除、（Lynchら、2016）または（c）スピゲルマン病期IIIもしくはIVのポリポーシスを伴うもしくは過去6か月以内にスピゲルマン病期IもしくはIIへと病期が低下した十二指腸（Saurinら、2004）。重大な心血管リスク因子（Zellら、2009）または補聴器を必要とする臨床的に重大な難聴を有する患者は参加資格がなかった。処置の不均衡を最小限に抑えるための無作為化の前に、最高

のポリープ量を有する解剖学的部位および手術の状態によって患者を層別化した:（ａ）直腸または回腸嚢ポリポーシスを伴う結腸切除術後（最初のＦＲＥまでの予測時間が最長）;（ｂ）十二指腸ポリポーシスを有する（最初のＦＲＥまでの予測時間が中間）;および（ｃ）結腸切除術前（最初のＦＲＥまでの予測時間が最短）。

【０１５６】

ＦＡＰに関連する最初の事象までの時間の予後に基づく層別化とともに、層別無作為化手順を使用した（図１を参照）。事象予後グループは、１）最良（すなわち、最初のＦＡＰ関連事象までの予測時間が最長）-直腸/嚢ポリポーシス（結腸切除術後（１０を超えるポリープを伴いＩＲＡまたはＩＰＡＡ術後３年以上;ベースラインにおいて、５ｍｍを超えるすべてのポリープを切除））、２）中間-十二指腸ポリポーシス（スピゲルマン病期３もしくは４または過去６か月以内にスピゲルマン病期３もしくは４がスピゲルマン１もしくは２に低下）、および３）最悪-結腸切除術前によって表された。対象がこれらの疾患部位の２つまたはそれより多くを有する場合には、最も重症の予後層を無作為化に対して割り当てた（例えば、最悪＞中間＞最高）。個体は１より多くの疾患部位が冒されている可能性があるので、本試験では、対象全体で、すべての定義されたＦＡＰ関連事象までの時間を評価した。生じ得る処置群の不均衡を最小限に抑えるために、中央無作為化法を使用して、予後層内の処置群間でのバランスをとった。

【０１５７】

主要な心血管リスク因子（例えば、脳卒中または心筋梗塞、中度または重度の心不全の病歴）および/または補聴器を必要とする難聴を有する患者は参加から除外された。

【０１５８】

下部消化管内視鏡検査:患者は、スクリーニング期間中に結腸内視鏡検査、軟性または硬性直腸Ｓ状結腸鏡検査によって評価された。ベースラインでの生検、切除およびスネア切除は、臨床医の標準治療に従って実施された。選択基準に基づいて参加資格を有すると見なされた場合、ベースラインのポリアミン測定のために、肉眼的に正常な粘膜生検を取得した。結腸（下記参照）または残存直腸または嚢全体の静止画および動画記録も保存記録用に取得した。ポリープのサイズは、完全に開いた位置で５.０～５.５ｍｍを測定することができる生検鉗子を用いた目視での比較によって決定された。無傷の結腸または直腸/嚢を有するすべての無作為化された患者は、本試験の一環として、ベースラインおよび研究中の下部消化管内視鏡検査手順を受けた。

【０１５９】

上部消化管内視鏡検査:十二指腸は、（粘膜付近で閉じたおよび開いた生検鉗子を用いて静止画および動画を記録しながら）前方視および/または側視の胃鏡によって評価した。十二指腸を有するすべての無作為化された患者は、本試験の一環として、ベースラインおよび研究中の上部消化管内視鏡検査を受けた。十二指腸群に層別化された対象は、病期３または４のスピゲルマン状態を決定するために必要とされるＨＧＤおよび組織学を決定するために、１ｃｍまたはそれより大きいすべてのポリープの十二指腸生検を受けなければならない。

【０１６０】

疾患部位別のＦＡＰ関連の主要な事象は次のとおりであった。

１.術前の無傷の結腸:ＩＲＡを伴う結腸切除術または直腸結腸全摘術の必要性を示す疾患の進行

２.保持された直腸または嚢事象には、以下の１つまたはそれより多くが含まれる。

ａ）サイズが１０ｍｍ以上のすべてのポリープ（病理報告による）および/または高度異形成の病理学的証拠を除去するための内視鏡スネアまたは経肛門切除による切除介入。

ｂ）直腸切除術または嚢切除の必要性を示す疾患の進行

３.十二指腸疾患には以下のものが含まれる:

ａ）より進行した病期（病期２、３または４）へのスピゲルマン病期の進行

ｂ）切除介入（粘膜下切除、経十二指腸切除、膨大部切除、十二指腸切除、ウィップル手術）の必要性を示す疾患の進行

c）がんの発達

【０１６１】

疾患の進行は、ポリープの数および/またはサイズの臨床的に有意な増加（疾患量の約25％の増加）、除去に適さない大きな無茎性または潰瘍性腺腫の存在、任意の腺腫中の高度異形成または上皮内がんもしくは浸潤がんを実証する、ベースラインと比較した内視鏡的評価に基づいている。

【０１６２】

結腸、直腸または新直腸（回腸嚢）を評価するために結腸内視鏡検査または軟性S状結腸鏡検査を使用し、記録保存およびその後の調査のために動画画像を撮影した。最後の画像は、肛門直腸リングにおける遠位直腸または嚢の後方屈曲写真であった。1回のパスを実行した。

【０１６３】

柔軟なスコープを回腸直腸吻合または近位嚢に進めることにより、残存する直腸または嚢全体を3回動画撮影した。前進後、スコープを引き抜きながら、腸のすべての壁を可視化するために、スコープを「回転」させた。遠位直腸の後方屈曲像が、各可視化において得られた。

【０１６４】

十二指腸の評価では、前方視および/または側視内視鏡を使用し、その後の調査のために動画画像を撮影した。スクリーニング時のスピゲルマン分類を使用して、疾患の最初の程度の病期を決定し、対象の試験参加資格について評価した。

【０１６５】

6か月間隔（＋/-2週間）で、対象は上部および下部内視鏡検査を繰り返し受けた。任意の中間評価において、いずれかの対象が切除介入の必要性を示す疾患の進行を有した場合、または十二指腸のスピゲルマン病期の進行を有する場合、その対象はFAP関連事象を有すると見なされ、研究処置から離脱する。すべての手順の動画記録および定性的評価を6か月前の検査と比較した。層別ログランク分析を実施して、エフロルニチン/スリンダクと各薬剤単独との間で、最初のFAP関連事象までの時間を比較した。（1）少なくとも85％の検出力での単剤のいずれかから組み合わせへの2年無事象割合の倍増と、（b）組み合わせについて60％および各単剤において30％の予想2年無事象割合とを仮定するよう、FAP関連事象の検出力を設定した。

【０１６６】

エフロルニチンまたはNSAIDのポリポーシスに対する効果についての公表された文献（Keller＆Giardiello、2003）に主に基づいて、2年間にわたるエフロルニチン/スリンダク療法については30％および単剤療法については70％の総合事象率として標本サイズを計算し、エフロルニチン/スリンダク療法と単剤療法間の有意差を検出するために85％の検出力を用いたが、これには各群で50～55人の患者が必要であった。両側層別ログランク検定（α＝0.05）を使用して、治療企図解析対象（ITT）集団に対して、複合主要評価項目である、各薬物単独と比較した組み合わせ処置での最初のFREまでの時間を分析し、カプラン・マイヤー曲線としてグラフで報告した。複合主要評価項目については、経過観察不能となった患者は、彼らの状態を最後に把握したときに打ち切られた。連続データは、処置の主効果、ベースライン値および無作為化層を共変数として使用する共分散分析を用いて評価した。カテゴリカルデータは、カイ二乗検定および無作為化層を調整するコクラン・マンテル・ヘンツェルを使用して分析した。順序カテゴリカルデータは、クラスカル・ウォリスノンパラメトリック検定を使用して分析した。少なくとも1用量の治験薬を受けたすべての患者に対して、推測統計なしに、安全性評価を行った。主要評価項目第1種過誤調整は、組み合わせとスリンダクの間で主要な比較を行う逐次検定アプローチを基礎とした。一次比較が0.05の有意水準で統計的に有意であった場合、検定は、組み合わせとエフロルニチンの間での次の比較へと進んだ。

【０１６７】

250人の患者をスクリーニングし、171人を処置に関して無作為に割り付けた（図2を参

照）。ベースラインの患者人口動態が表1に示されており、これは処置グループ間で類似していた。安全性データを表2～4に示す。処置群間で安全性プロファイルに差は存在しなかった。エフロルニチン/スリンダクを受けている患者の67.9%、スリンダクを受けている患者の73.7%およびエフロルニチンのみを受けている患者の55.4%によって、TRAEが報告された（表2）。ほとんどのTRAEは軽度から中等度の重症度であり、最小限の介入で解消した。報告された最も一般的なTRAEは、悪心（15.4%）、頭痛（10.7%）、下痢（7.1%）、嘔吐（6.5%）、直腸出血（6.5%）、腹痛（6.5%）、鼓腸（5.9%）、消化不良（5.3%）および食欲減退（5.3%）であった。報告された重篤なTRAEには、急性膵炎、腎炎および精神病/妄想性障害（エフロルニチン/スリンダク）;重度の悪心、深部静脈血栓症、うつ病の悪化および自然流産（スリンダク）;ならびに脳卒中（エフロルニチン）の患者がそれぞれ1人含まれた。AEによる中止は、エフロルニチン/スリンダクを受けている9人（16.1%）の患者、スリンダクを受けている6人（10.3%）の患者およびエフロルニチンを受けている5人（8.8%）の患者について報告された。

【0168】

（表1）ITT母集団のベースライン患者人口動態および疾患特性（特に明記しない限り、平均（SD））

特性	エフロルニチン/スリンダク (N=56)	スリンダク (N=58)	エフロルニチン (N=57)	合計 (N=171)
男性、人数（%）	34 (60.7)	37 (63.8)	28 (49.1)	99 (57.9)
年齢、歳	37.8 (13.4)	38.1 (13.7)	39.7 (14.8)	38.5 (13.9)
FAP層別化別年齢、歳				
結腸切除術前	27.4 (9.7)	22.5 (3.7)	23.2 (8.7)	24.3 (7.8)
直腸嚢ポリポーシス	38.2 (11.6)	35.3 (11.7)	42.4 (14.1)	38.7 (12.5)
十二指腸疾患	41.5 (13.3)	44.9 (11.4)	44.7 (12.5)	43.7 (12.4)
人種、人数（%）				
白人	48 (85.7)	50 (86.2)	54 (94.7)	152 (88.9)
黒人	6 (10.7)	3 (5.2)	1 (1.8)	10 (5.8)
その他	2 (3.6)	5 (8.6)	2 (3.5)	9 (5.3)
BMI, kg/m^2	27.2 (5.9)	27.2 (5.4)	28.4 (7.7)	27.6 (6.4)
診断からの時間、年	17.4 (10.4)	15.5 (11.4)	19.7 (11.5)	17.5 (11.2)
手術状態、人数（%）				
結腸切除術前	13 (23.2)	13 (22.4)	12 (21.1)	38 (22.2)
回腸直腸吻合（IRA）を伴う結腸切除術	13 (23.2)	19 (32.8)	21 (36.8)	53 (31.0)
回腸嚢肛門吻合（IPAA）を伴う直腸結腸切除術	28 (50.0)	21 (36.2)	18 (31.6)	67 (39.2)
回腸瘻造設術を伴う結腸切除術	2 (3.6)	5 (8.6)	6 (10.5)	13 (7.6)

【0169】

（表2）安全性データ

特性	エフロルニチン/スリンダク (N=56)	スリンダク (N=57)	エフロルニチン (N=56)	合計 (N=169)
TEAEを報告している患者の数、人数（%）	52 (92.9)	50 (87.7)	49 (87.5)	151 (89.3)
TRAEを報告している患者の数、人数（%）	38 (67.9)	42 (73.7)	31 (55.4)	111 (65.7)
グレード3以上のTEAEを報告している患者の数、人数（%）	12 (21.4)	12 (21.1)	17 (30.4)	41 (24.3)
TRSAEを報告している患者の数、人数（%）	3 (5.4)	4 (7.0)	1 (1.8)	8 (4.7)
TRAEのために中止した患者の数、人数（%）	7 (12.5)	5 (8.8)	3 (5.4)	15 (8.8)
死亡、人数（%）	0	0	0	0
TRAE後に報告した患者の数、人数（%）				
悪心	9 (16.1)	9 (15.8)	8 (14.3)	26 (15.4)
頭痛	3 (5.4)	7 (12.3)	8 (14.3)	18 (10.7)
下痢	4 (7.1)	3 (5.3)	5 (8.9)	12 (7.1)
嘔吐	2 (3.6)	4 (7.0)	5 (8.9)	11 (6.5)
直腸の出血	4 (7.1)	4 (7.0)	3 (5.4)	11 (6.5)
腹痛	3 (5.4)	4 (7.0)	4 (7.1)	11 (6.5)
鼓腸	4 (7.1)	3 (5.3)	3 (5.4)	10 (5.9)
消化不良	2 (3.6)	4 (7.0)	3 (5.4)	9 (5.3)
食欲減衰	2 (3.6)	4 (7.0)	3 (5.4)	9 (5.3)
腹部膨満	1 (1.8)	3 (5.3)	4 (7.1)	8 (4.7)
疲労	1 (1.8)	4 (7.0)	3 (5.4)	8 (4.7)
血便	2 (3.6)	2 (3.5)	4 (7.1)	8 (4.7)
上腹部の痛み	5 (8.9)	1 (1.8)	2 (3.6)	8 (4.7)
浮動性めまい	2 (3.6)	2 (3.5)	3 (5.4)	7 (4.1)
耳鳴り	1 (1.8)	5 (8.8)	1 (1.8)	7 (4.1)
掻痒	1 (1.8)	4 (7.0)	2 (3.6)	7 (4.1)
発疹	6 (10.7)	0	0	6 (3.6)
脱毛症	2 (3.6)	3 (5.3)	0	5 (3.0)
血小板減少症	0	3 (5.3)	1 (1.8)	4 (2.4)
うつ	0	3 (5.3)	1 (1.8)	4 (2.4)
頻繁な排便	0	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (2.4)
びらん性胃炎	3 (5.4)	0	0	3 (1.8)

AE、有害事象;TEAE、処置下で発現した有害事象;TRAE、処置関連有害事象;TRSAE、処置関連重篤有害事象

【０１７０】

（表３）処置関連重篤有害事象

CPP-1X/スリンダク	CPP-1X	スリンダク
急性膵炎	脳卒中	重度の悪心
腎炎の可能性		深部静脈血栓症
精神病および妄想性障害		うつ病の悪化
		自然流産

【０１７１】

（表４）処置関連聴覚有害事象

	CPP-1X/スリンダク	CPP-1X	スリンダク
難聴　人数	3	1	2
耳鳴り　人数	1	1	5

【０１７２】

複合主要有効性評価項目は、疾患の進行の指標としての最初の事前指定FAP関連事象（FRE）までの時間であり、以下の事象の可能性が存在した:（a）結腸切除術、直腸結腸切除術、十二指腸ポリープ/膨大部切除術、十二指腸切除術、ウィップル手術の必要性、または嚢もしくは保持された直腸切除の必要性）;（b）サイズが10mm以上の任意のポリープの切除、（c）直腸または嚢における高度異形成の診断;（d）病期0～1を除く、1以上のスピゲルマン病期の十二指腸疾患の進行。副次的有効性評価項目は、層別化グループの各々での最初のFREまでの時間であった。有害事象（AE）および重大AE（SAE）について患者を監視し、National Cancer Instituteの有害事象共通用語規準（CTCAE）バージョン4.0（CTCAE、2010）に従って報告した。処置下で発現したAE（TEAE）は、治験薬の最初の用量の投与後および治験薬の最終投与後30日までに発生する任意のAEとして定義された。処置関連AE（TRAE）は、おそらく、高い確率で、または確実に、治験薬に関連していると考えられる任意のAEとして定義された。任意の安全性シグナルを検出するために、実験結果をモニターした。

【０１７３】

研究の過程で事象が存在しなかった対象のパーセントを図3に示す。層別化を考慮せずに、エフロルニチンとスリンダクの組み合わせで処置された患者の集団全体を採ると、併用療法は、いずれかの単剤処置を超える統計的に有意な改善を与えなかった。各単剤単独とのエフロルニチン/スリンダクの比較の間でFAP関連事象までの時間に差は観察されなかった。ほとんどのFAP関連事象は、24か月以内に発生した。さらに、併用処置における有害事象およびSAEは、単剤と同等であった。特に、併用療法群で発生した手術関連FAP関連事象はすべて十二指腸の解剖学的構造において発生し（表5）、組み合わせ群中の対象は、結腸切除術、嚢切除術または直腸切除術の必要性を示す疾患の進行を有しなかった。

【０１７４】

（表５）疾患部位別の手術FAP関連事象

	種類	組み合わせ	CPP-1X	スリンダク
結腸		(N=12)	(N=13)	(N=13)
	疾患の進行	0	3	4
	結腸切除術	0	0	2
	事象なしの割合	100%	76.9%	69.2%
直腸および嚢		(N=41)	(N=39)	(N=40)
	疾患の進行	0	5	2
	直腸切除術/嚢切除	0	1	1
	事象なしの割合	100%	87.2%	95%
十二指腸		N=54	N=55	N=57
	疾患の進行	6	3	10
	切除介入	5	3	6
	スピゲルマン病期の進行	11	12	7
	事象なしの割合	68.5%	72.7%	70.2%

【０１７５】

複合主要評価項目:累積的に、FREは、18/56（32.1%）、22/58（37.9%）および23/57（40.4%）で発生し、それぞれ、組み合わせ、スリンダクまたはエフロルニチン

を受けている患者における67.9%、63.1%および59.6%の無事象率に対応する。ITT集団における最初のFREまでのカプラン・マイヤー推定平均時間は、それぞれ、組み合わせ、スリンダクまたはエフロルニチンを受けている患者について、32.3か月、23.6か月および21.8か月であり、組み合わせ対スリンダクについての29%（HR＝0.714、95%CI:0.386～1.322;p＝0.280）および組み合わせ対エフロルニチンについての33%（HR＝0.664;95%CI:0.358～1.235;p＝0.200）のFREのリスク低下に対応する（図3）。最初のFREまでの時間の差は有意でなかった。

【0176】

研究中に十二指腸、結腸直腸、保持された直腸または嚢内にがんを発症した研究患者は存在しなかった。十二指腸ポリポーシスが進行した14人の患者が十二指腸切除術を受けた（エフロルニチン/スリンダク:5人;スリンダク:6人;エフロルニチン:3人）。12人の患者が下部消化管ポリポーシスの進行を有した（エフロルニチン/スリンダク:ポリープ切除術2名（10mm以上のサイズおよび/または高度異形成）;スリンダク:手術3人、ポリープ切除術4人;エフロルニチン:手術1人、ポリープ切除術2人）。十二指腸での疾患進行には、スピゲルマン病期の進行（n＝30）および十二指腸内視鏡的切除介入の必要性（n＝19）が含まれていた。スピゲルマン病期進行を有する30人の患者のうち8人のみが疾患進行に対する介入を受けたかまたはさらなるFREを有したのに対して、残りの22人の患者は介入を必要とするほど著しい疾患進行を示さなかった。

【0177】

副次的評価項目:3つの層すべてに対する有効性の結果を表6に示す。それぞれ、組み合わせ、スリンダクおよびエフロルニチン群において、結腸切除術前の患者の2/12（16.7%）、6/13（46.2%）および5/12（41.7%）で、FREが発生した。この層内の併用療法を受けている患者では、下部消化管内にポリポーシス事象または手術は存在しなかった。層および処置群ごとの全FREの詳細を表7に示す。最初のFREまでのカプラン・マイヤー推定平均時間は、スリンダク群での25.2か月（70%のFREのリスク低下;HR＝0.299;95%CI:0.068、1.318）およびエフロルニチン群での19.7か月（80%のFREのリスク低下;HR＝0.203;95%CI:0.031、1.318）に対して、組み合わせ群では39.3か月であった（図6A）。直腸/回腸嚢ポリポーシスを伴う結腸切除術後の層では、それぞれ、組み合わせ、スリンダクおよびエフロルニチン群中の4/11（36.4%）、2/11（18.2%）および5/12（41.7%）の患者において、FREが発生した。この層については、処置への割り付けの基準として、InSiGHTステージを使用しなかったので、組み合わせ群はいずれかの単剤療法群よりも高い割合のInSiGHTステージ3患者を有する。最初のFREまでのカプラン・マイヤー推定平均時間は、組み合わせ、スリンダクまたはエフロルニチンを受けている患者について、それぞれ20.9か月、27.5か月および15.7か月であり、組み合わせとエフロルニチン群間での16%のFREのリスク低下（HR＝0.841;95%CI:0.244、2.896）に相当する（図6B）。組み合わせとスリンダク群の間には、リスク低下は存在しなかった、HR＝2.032（95%CI:0.428、9.621）。十二指腸ポリポーシス層では、それぞれ、組み合わせ、スリンダクおよびエフロルニチン群中の13/33（39.4%）、14/34（41.2%）および13/33（39.4%）の患者で、FREが発生した。最初のFREまでのカプラン・マイヤー推定平均時間は、スリンダク群での21.1か月（29%のFREのリスク低下;HR＝0.716;95%CI:0.338、1.521）およびエフロルニチン群での21.7か月（24%のFREのリスク低下;HR＝0.763;95%CI:0.354、1.644）に対して、組み合わせ群では23.6か月であった（図6C）。すべての副次的評価項目評価の状態を表8に示す。

【0178】

（表６）層および処置群別の有効性の結果

	エフロルニチン/スリンダク	スリンダク	エフロルニチン
結腸切除術前の層、人数	12	13	12
FREを有する患者、人数（%）	2 (16.7)	6 (46.2)	5 (41.7)
最初のFREまでの平均時間、か月	39.3	25.2	19.7
組み合わせと比較したリスク低減、%		70	80
ハザード比（95%CI）		0.299 (0.068, 1.318)	0.203 (0.031, 1.318)
結腸切除術後、直腸/回腸嚢層、人数	11	11	12
FREを有する患者、人数（%）	4 (36.4)	2 (18.2)	5 (41.7)
最初のFREまでの平均時間、か月	20.9	27.5	15.7
組み合わせと比較したリスク低減		16	なし
ハザード比（95%CI）		0.841 (0.244, 2.896)	2.032 (0.428, 9.621)
十二指腸ポリポーシス層、人数	33	34	33
FREを有する患者、人数（%）	12 (36.4)	14 (41.2)	13 (39.4)
最初のFREまでの平均時間、か月	23.6	21.1	21.7
組み合わせと比較したリスク低減		29	24
ハザード比（95%CI）		0.716 (0.338, 1.521)	0.763 (0.354, 1.644)

CI、信頼区間;FAP、家族性腺腫性ポリポーシス;FRE、FAP関連事象

【０１７９】

（表７）層および処置群別のFRE

FREの種類	エフロルニチン/スリンダク	スリンダク	エフロルニチン
結腸切除術前の層、全FRE	2	6	5
スピゲルマン病期の進行	2	1	2
結腸切除術		4	2
結腸切除術およびスピゲルマン病期の進行			1
十二指腸切除およびスピゲルマン病期の進行		1	
結腸切除術後、直腸/回腸嚢層、全FRE	4	2	5
スピゲルマン病期の進行	3		1
嚢切除		1	2
直腸/嚢中の除去された10㎜以上のポリープ		1	1
直腸結腸切除術			1
十二指腸切除	1		
十二指腸ポリポーシス層、全FRE	12	14	13
スピゲルマン病期の進行	5	3	7
十二指腸切除	4	6	2
十二指腸切除およびスピゲルマン病期の進行	1	2	1
十二指腸切除および直腸/嚢中の除去された10㎜以上のポリープ		1	
直腸/嚢中の除去された10㎜以上のポリープ	2	1	1
直腸結腸切除術および直腸/嚢中の除去された10㎜以上のポリープ		1	
嚢切除			2

FAP、家族性腺腫性ポリポーシス;FRE、FAP関連事象

【０１８０】

（表８）副次的評価項目の状態

評価項目	状態
事前に指定された層での最初のFAP関連事象までの時間	原稿に含まれている
聴器毒性	分析進行中
心毒性	分析進行中
オルニチンデカルボキシラーゼ多型	分析進行中
尿中ポリアミンの排泄	分析進行中
組織および食事のポリアミン	分析進行中
母集団薬物動態	分析進行中
健康に関連する生活の質	分析進行中
内視鏡検査動画分析	分析開始予定
薬理遺伝学的分析	分析開始予定
遺伝子解析	分析開始予定

【０１８１】

FAP関連事象の大部分は十二指腸中で発生し、35％はスピゲルマン病期の進行のみによるものであった。切除手順なしでのスピゲルマン病期進行は、本研究の複合評価項目中に含まれていたが、この評価項目は現在、臨床的重要性をほとんど有していないと認識されている。これは、スピゲルマンの病期分類は参加資格を定める上では価値があるが、その後の内視鏡/外科的処置がなければ、信頼できる評価項目ではないからである（Buglow、2004;Thiruvengadam、2019;Tierney、2017）。22人の対象はこの主要評価項目のみを有していた。そのため、これらの対象を打ち切った後、試験データの事後分析を実施した。図4に示されているこれらのデータは、エフロルニチンとスリンダクの組み合

わせが、試験の完了時に、統計的に有意により少ない数の無事象対象をもたらしたことを示している。この効果は、結腸/結腸切除術前の対象でさらに増強された（図5）。さらに、下部消化管での手術の必要性を評価する際に、エフロルニチンとスリンダクの組み合わせを受けている患者について、手術の必要性を示す疾患の進行は下部消化管中に発生しなかった（表9;図7）。さらに、エフロルニチンとスリンダクの組み合わせを受けている患者について、下部消化管での手術と高リスクポリープ切除の両方に統計的に有意な減少が見られた（図8）。したがって、FAPを有し、少なくとも部分的に無傷の下部消化管を有する患者へのエフロルニチンおよびスリンダクの投与は、ポリポーシスの進行に大きな遅延をもたらす。

【０１８２】

（表９）下部消化管解剖学的構造を有する対象における下部消化管手術事象

下部消化管におけるFAP関連手術事象の事象率分布				
手術事象	組み合わせ	**CPP-1X**	スリンダク	全体
	(N=56)	(N=57)	(N=58)	(N=171)
結腸切除術が必要	0	3	4	7
直腸切除術が必要	0	1	1	2
嚢切除が必要	0	4	1	5
全手術事象	**0**	**8**	**6**	**14**
事象率	**0/56 (0%)**	**8/57 (14%)**	**6/58 (10%)**	

【０１８３】

本明細書に開示され、特許請求されている方法はすべて、本開示に照らして過度の実験を行うことなく作製および実行することができる。本発明の組成物および方法を好ましい態様に関して説明してきたが、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載されている方法および方法の工程または工程の順序に変形を適用できることは当業者には明らかであろう。より具体的には、本明細書に記載の作用物質は化学的かつ生理学的に関連する特定の作用物質と置き換えられ得るが、同一のまたは同様の結果が達成されることは明らかであろう。当業者に自明なすべてのこのような類似の置換および修正は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神、範囲および概念内にあると見なされる。

【０１８４】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に記載された詳細を補足する例示的な手順またはその他の詳細を提供する限度まで、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

U.S. Patent 3,647,858
U.S. Patent 3,654,349
U.S. Patent 4,330,559
U.S. Patent 4,413,141
U.S. Patent 5,814,625
U.S. Patent 5,843,929
U.S. Patent 6,258,845
U.S. Patent 6,428,809
U.S. Patent 6,702,683
U.S. Patent 8,329,636
U.S. Patent 9,121,852
U.S. Patent Publication US2013/0217743
U.S. Patent Publication US2015/0301060
PCT Patent Publication WO2014/070767
PCT Patent Publication WO2015/195120
PCT Patent Publication WO2017/075576
Alberts *et al.*, *J. Cell. Biochem. Supp.*, (22):18-23, 1995.
Altman AM, Hui JYC, Tuttle TM. Quality-of-life implications of risk-reducing cancer surgery. Br J Surg 2018;105:e121-e30.
AMA Drug Evaluations Annual, 1814-1815, 1994.
Andrews L, Mireskandari S, Jessen J, et al. Impact of familial adenomatous polyposis on young adults: quality of life outcomes. Dis Colon Rectum 2007;50:1306-15.
Aretz S, Uhlhaas S, Caspari R, et al. Frequency and parental origin of de novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. Eur J Hum Genet 2004;12:52-8.
Bailey *et al.*, *Cancer Prev Res (Phila)* **3**, 35-47, 2010.
Barry *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 98(20):1494-500, 2006.
Bedi *et al., Cancer Res.*, 55(9):1811-1816, 1995.
Bellofernandez *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 90:7804-8, 1993.

Bertagnolli MM, Eagle CJ, Zauber AG, et al. Celecoxib for the Prevention of Sporadic Colorectal Adenomas. New Engl J Med 2006;355:873-84.

Bulow, *Ugeskr Laeger*, 166:2668-2670, 2004.

Bülow S, Björk J, Christensen IJ, et al. Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. Gut 2004;53:381-6.

Burke CA, Dekker E, Samadder NJ, Stoffel E, Cohen A. Efficacy and safety of eflornithine (CPP-1X)/sulindac combination therapy versus each as monotherapy in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): design and rationale of a randomized, double-blind, Phase III trial. BMC Gastroenterol 2016;16:87.

Burke CA, Phillips R, Berger M, et al. Children's International Polyposis (CHIP) study: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of celecoxib in children with familial adenomatous polyposis. Clin Exp Gastroenterol 2017;10:1-9.

Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:655-65.

Campos FG. Surgical treatment of familial adenomatous polyposis: dilemmas and current recommendations. World J Gastroenterol 2014;20:16620-9.

Childs *et al.*, *Cell. Molec. Life Sci.*, 60:1394-1406, 2003.

Church, *Dis. Colon Rectum*, 48:1708-1713, 2005.

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0. National Institutes of Health, 2010. (Accessed January 15, 2019, available at ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40.)

Cruz–Correa M, Hylind LM, Romans KE, Booker SV, Giardiello FM. Long-term treatment with sulindac in familial adenomatous polyposis: A prospective cohort study. Gastroenterology 2002;122:641-5.

Delker DA, Wood AC, Snow AK, et al. Chemoprevention with Cyclooxygenase and Epidermal Growth Factor Receptor Inhibitors in Familial Adenomatous Polyposis Patients: mRNA Signatures of Duodenal Neoplasia. Cancer Prev Res (Phila) 2018;11:4-15.

Dozois RR, Kelly KA, Welling DR, et al. Ileal pouch-anal anastomosis: comparison of results in familial adenomatous polyposis and chronic ulcerative colitis. Ann Surg 1989;210:268-71.

DuBois *et al., Cancer Res.*, 56:733-737, 1996.

Eisinger AL, Nadauld LD, Shelton DN, et al. The adenomatous polyposis coli tumor suppressor gene regulates expression of cyclooxygenase-2 by a mechanism that involves retinoic acid. J Biol Chem 2006;281:20474-82.

Erdman *et al., Carcinogenesis*, 20:1709-13, 1999.

European Pharmacopoeia, Strasbourg: Council of Europe, 8th Ed., 2014.

Fultz KE, Gerner EW. APC-dependent regulation of ornithine decarboxylase in human colon tumor cells. Mol Carcinog 2002;34:10-8.

Gerhardt, *Pharmaceutical Processes,* 13(1), 2009.

Gerner *et al.*, *Cancer Epidemoil. Biomarkers Prev.*, 3:325-330, 1994.

Gerner EW, Meyskens FL, Jr. Polyamines and cancer: old molecules, new understanding. Nat Rev Cancer 2004;4:781-92.

Giardiello FM, Hamilton SR, Hylind LM, Yang VW, Tamez P, Casero RA, Jr. Ornithine Decarboxylase and Polyamines in Familial Adenomatous Polyposis. Cancer Res 1997;57:199-201.

Groves *et al.*, *Dis. Colon Rectum*, 48:816-823, 2005.

Hanif *et al.*, *Biochemical Pharmacology*, 52:237-245, 1996.

Hixson *et al.*, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2:369-274, 1993.

Hubner *et al., Clin. Cancer Res.*, 14(8):2303-9, 2008.

Ignatenko *et al.*, *Cancer Biol. Ther.*, 5(12):1658-64, 2006.

Japanese Pharmacopoeia, Tokyp: Society of Japanese Pharmacopoeia, 16th Ed., 2011.

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. Gastroenterology 2010;138:2044-58.

Keller JJ, Giardiello FM. Chemoprevetion strategies using NSAIDs and COX-2 inhibitors. Cancer Biol Ther 2003;2:S140-S9.

Kennedy RD, Potter DD, Moir CR, El-Youssef M. The natural history of familial adenomatous polyposis syndrome: a 24 year review of a single center experience in screening, diagnosis, and outcomes. J Pediatr Surg 2014;49:82-6.

Kingsnorth *et al.*, *Cancer Res.,* 43(9):4035-8, 1983.

Ladenheim *et al.*, *Gastroenterology*, 108:1083-1087, 1995.

Lanza *et al.*, *Arch. Intern. Med.*, 155:1371-1377, 1995.

Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, Phillips RK, Clark SK. Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:659-63.

Lee, Y.S. & Dutta, A., *Genes Dev* 21, 1025-30, 2007.

Leonard D, Wolthuis A, D'Hoore A, et al. Different surgical strategies in the treatment of familial adenomatous polyposis: what's the role of the ileal pouch-anal anastomosis? Acta Gastroenterol Belg 2011;74:427-34.

Lipkin, *J. Cell Biochem. Suppl.*, 28-29:144-7, 1997.

Lippman, *Nat. Clin. Pract. Oncol.,* 3(10):523, 2006.

Love *et al., J. Natl. Cancer Inst.*, 85:732-7, 1993.

Luk and Baylin, *N. Engl. J. Med.*, 311(2):80-83, 1984.

Lupulescu, *Cancer Detect. Prev.*, 20(6):634-637, 1996.

Lynch PM, Burke CA, Phillips R, et al. An international randomised trial of celecoxib versus celecoxib plus difluoromethylornithine in patients with familial adenomatous polyposis. Gut 2016;65:286-95.

Lynch PM, Morris JS, Wen S, et al. A proposed staging system and stage-specific interventions for familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2016;84:115-25 e4.

Maejima *et al*, *Chemical Pharmacology Bulletin*, 45(3): 518-524, 1997.

Martinez *et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA,* 100:7859-64, 2003.

Mathus-Vliegen EM, Boparai KS, Dekker E, van Geloven N. Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. Fam Cancer 2011;10:491-9.

McLaren *et al.*, *Cancer Prev. Res.*, 1(7):514-21, 2008.

Meyskens FL, Jr., McLaren CE, Pelot D, et al. Difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas: a randomized placebo-controlled, double-blind trial. Cancer Prev Res (Phila) 2008;1:32-8.

Meyskens *et al.*, *J. Natl. Cancer Inst.*, 86(15):1122-1130, 1994.

Meyskens *et al., J. Natl. Cancer Inst.*, 90(16):1212-8, 1998.

Muscat *et al., Cancer*, 74:1847-1854, 1994.

Narisawa *et al.*, *Cancer Res.*, 41(5):1954-1957, 1981.

Nigro *et al., Cancer Lett.,* (35):183-8, 1987.

Nowels *et al., Cancer. Biochem. Biophys.*,(8):257-63, 1986.

Parc YR, Olschwang S, Desaint B, Schmitt G, Parc RG, Tiret E. Familial adenomatous polyposis: prevalence of adenomas in the ileal pouch after restorative proctocolectomy. Ann Surg 2001;233:360-4.

Pegg, *Biochem.*, 234(2):249-262, 1986.

Physician's Desk Reference, Medical Economics Data, Montville, N.J., 1745-1747, 1999

Piazza *et al.*, *Cancer Res.*, (55):311 3116, 1995.

Piazza *et al.*, *Cancer Res.*, (57):2452-2459, 1997a.

Piazza *et al.*, *Cancer Res.*, (57):2909-2915, 1997b.

Pollard and Luckert, *Cancer Res.*, 49:6471-6473, 1989.

Psaty and Potter, *N. Engl. J. Med.*, 355(9):950-2, 2006.

Rao *et al.*, *Cancer Res.*, (55):1464-1472, 1995.

Reddy *et al.*, *Cancer Res.*, (50):2562-2568, 1990.

Reddy *et al.*, *Cancer Res.*, 47:5340-5346, 1987.

Roos VH, Bastiaansen BAJ, Dekker E. Challenges and pitfalls of investigating duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2019;89:355-6.

Samadder NJ, Neklason DW, Boucher KM, et al. Effect of Sulindac and Erlotinib vs Placebo on Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Randomized Clinical Trial. JAMA 2016;315:1266-75.

Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. J Clin Oncol 2004;22:493-8.

Septer S, Lawson CE, Anant S, Attard T. Familial adenomatous polyposis in pediatrics: natural history, emerging surveillance and management protocols, chemopreventive strategies, and areas of ongoing debate. Fam Cancer 2016;15:477-85.

Serrano PE, Grant RC, Berk TC, et al. Progression and Management of Duodenal Neoplasia in Familial Adenomatous Polyposis: A Cohort Study. Ann Surg 2015;261:1138-44.

Simoneau *et al.*, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **17**, 292-9, 2008.

Simoneau *et al., J. Natl. Cancer Inst.*, 93:57-9, 2001.

Singh and Reddy, *Annals. NY Acad. Sci.*, (768):205-209, 1995.

Singh *et al.*, *Carcinogenesis*, (15):1317-1323, 1994.

Sourrouille I, Lefevre JH, Shields C, et al. Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? Dis Colon Rectum 2017;60:1137-46.

Spigelman *et al.*, *Lancet*, 783-785, 1989.

Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. N Engl J Med 2000;342:1946-52.

Strejan *et al., Cell Immunol.*, 84(1):171-184, 1984.

Su *et al.*, *Science*, (256):668-670, 1992.

Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. Am J Gastroenterol 2015;110:223-62.

Tajika *et al.*, *J. Gastrointest. Surg.*, 13:1266-1273, 2009.

Tempero *et al.*, *Cancer Res.*, 49(21):5793-7, 1989.

Thiruvengadam SS, Lopez R, O'Malley M, et al. Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis. Gastrointest Endosc 2019;89:345-54 e2.

Thomas and Thomas, *J. Cell Mol. Med.*, 7:113-26, 2003.

Thompson *et al., Cancer Res, (*45):1170-3, 1985.

Thompson *et al., J. Natl. Cancer Inst.*, (87):125-1260, 1995.

Thompson-Fawcett MW, Marcus VA, Redston M, Cohen Z, McLeod RS. Adenomatous polyps develop commonly in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis. Dis Colon Rectum 2001;44:347-53.

United States Pharmacopeia and National Formulary (USP 39-NF 34). Rockville, MD; 2015.

Vander Heiden, M.G. *Nat Rev Drug Discov* **10**, 671-84, 2011.

Vane and Botting, *Adv Exp Med Biol.*, 433:131-8, 1997.

Wallace, *Eur. J. Clin. Invest.*, 30:1-3, 2000.

Wang *et al.*, *Clin Cancer Res* **17**, 2570-80, 2011.

Weeks *et al., Proc. Nat'l Acad. Sci. U.S.A.*, (79):6028-32, 1982.

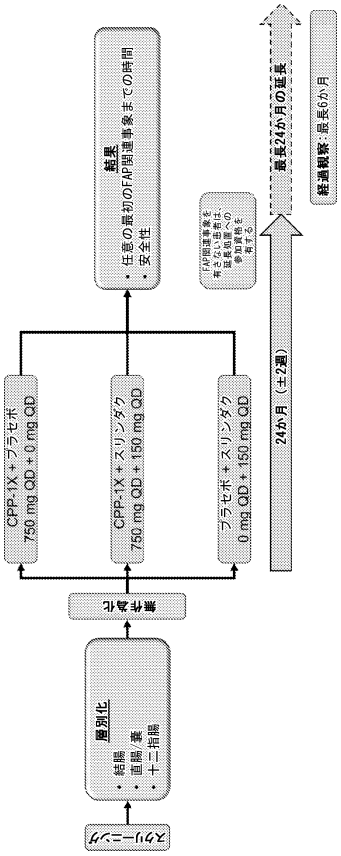
Wu JS, McGannon EA, Church JM. Incidence of neoplastic polyps in the ileal pouch of patients with familial adenomatous polyposis after restorative proctocolectomy. Dis Colon Rectum 1998;41:552-6.

Zell JA, Pelot D, Chen WP, McLaren CE, Gerner EW, Meyskens FL. Risk of cardiovascular events in a randomized placebo-controlled, double-blind trial of difluoromethylornithine plus sulindac for the prevention of sporadic colorectal adenomas. Cancer Prev Res (Phila) 2009;2:209-12.

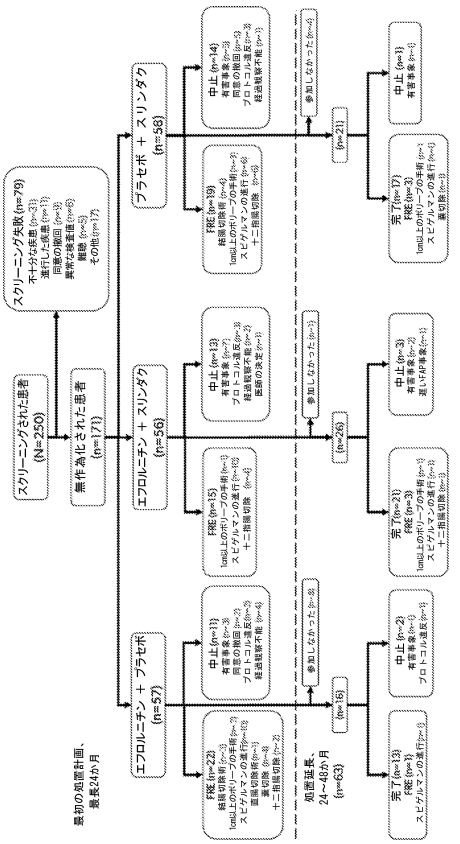
Zhang *et al.*, *Genes Dev* **26**, 461-73, 2012.

【図面】

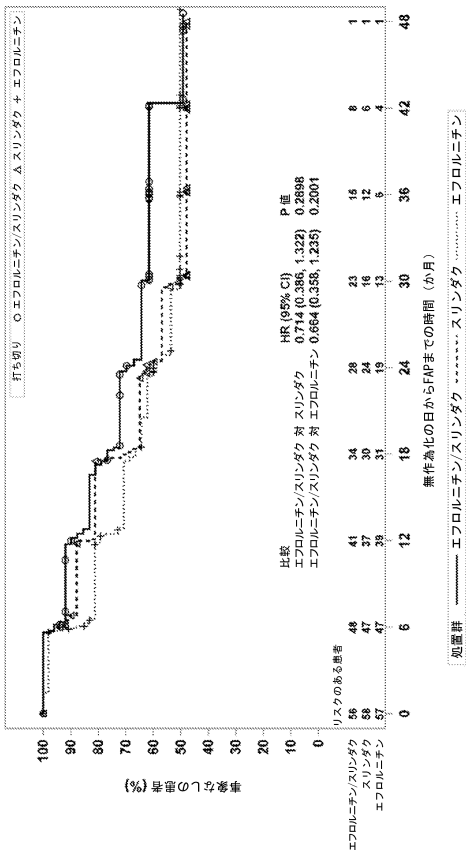
【図１】


スクリーニング
層別化
・結腸
・直腸/直腸S状結腸
・十二指腸
無作為化
CPP-1X + プラセボ
750 mg QD + 0 mg QD
CPP-1X + スリンダク
750 mg QD + 150 mg QD
プラセボ + スリンダク
0 mg QD + 150 mg QD
24か月（±2週）
最長24か月の延長
FAP関連事象を有する前に手術を受ける患者の参加資格を有する
結果
・任意の最初のFAP関連事象までの時間
・安全性
経過観察：最長6か月

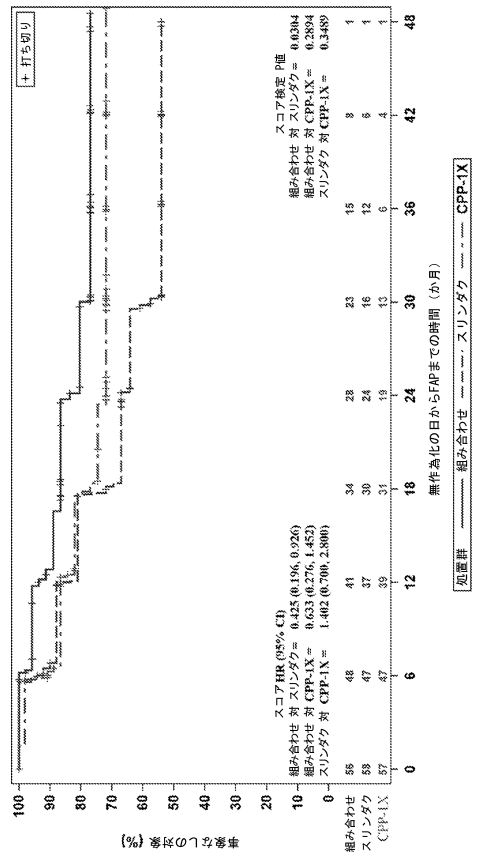
【図２】


スクリーニングされた患者 (N=250)
スクリーニング失敗 (n=79)
無作為化された患者 (n=171)
エフロルニチン + プラセボ (n=57)
エフロルニチン + スリンダク (n=56)
プラセボ + スリンダク (n=58)
最初の処置計画、最長24か月
処置延長、24～48か月 (n=63)

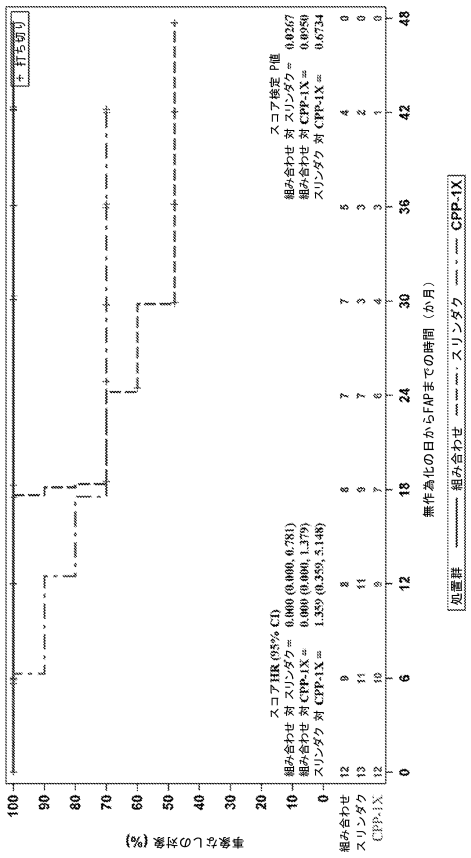
【図３】


打ち切り
エフロルニチン/スリンダク 対 スリンダク HR (95% CI) 0.714 (0.386, 1.322) P値 0.2898
エフロルニチン/スリンダク 対 エフロルニチン 0.664 (0.358, 1.235) 0.2001
処置群 エフロルニチン/スリンダク スリンダク エフロルニチン
無作為化の日からFAPまでの時間（か月）
事象なしの患者（%）

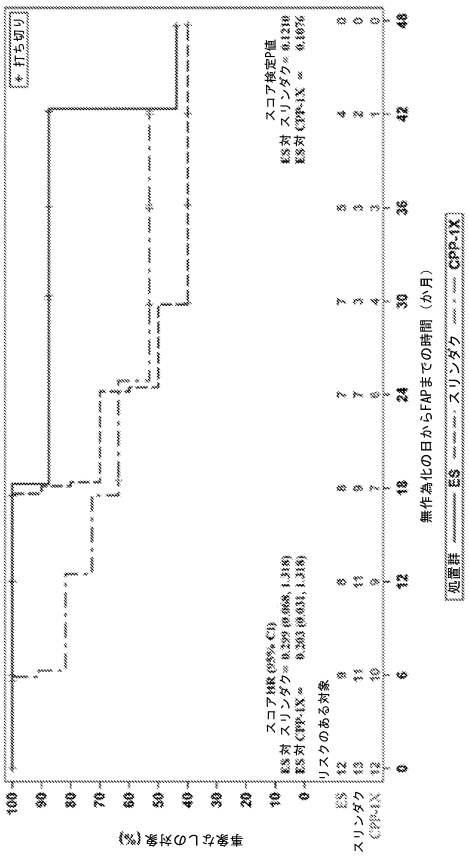
【図４】


+ 打ち切り
スコア検定 P値
組み合わせ 対 スリンダク = 0.0394
組み合わせ 対 CPP-1X = 0.2894
スリンダク 対 CPP-1X = 0.3485
スコアHR (95% CI)
組み合わせ 対 スリンダク = 0.425 (0.190, 0.926)
組み合わせ 対 CPP-1X = 0.633 (0.276, 1.452)
スリンダク 対 CPP-1X = 1.482 (0.700, 2.800)
処置群 組み合わせ スリンダク CPP-1X
無作為化の日からFAPまでの時間（か月）
事象なしの対象（%）

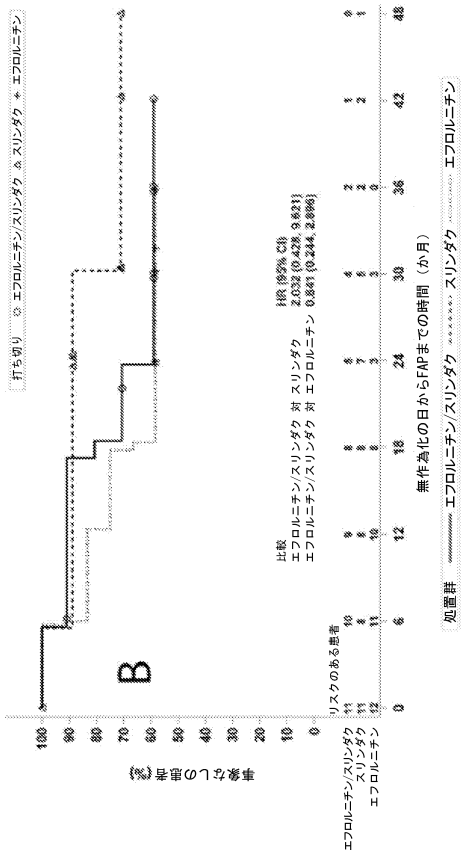
【図５】



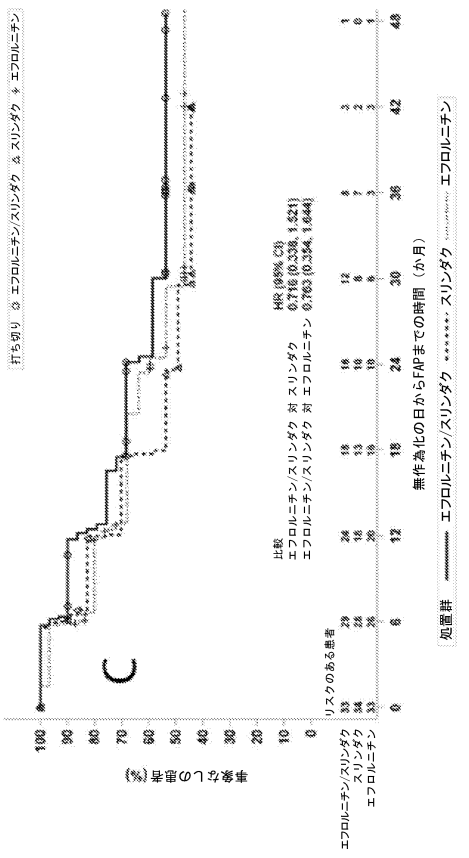
【図６Ａ】



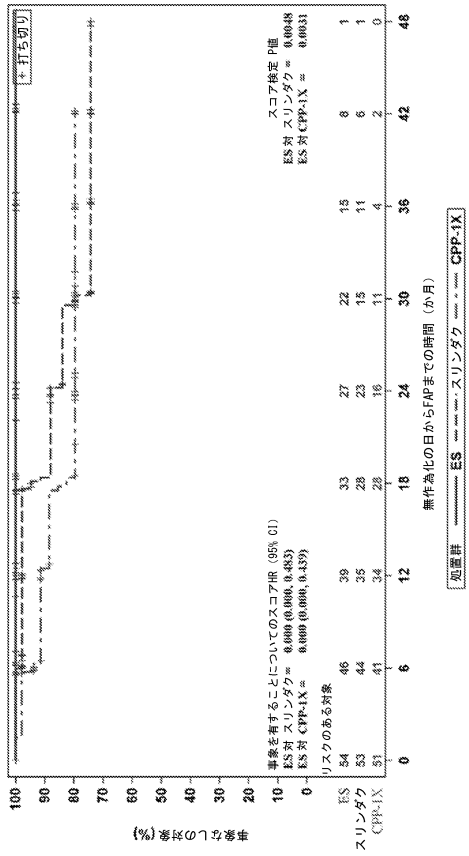
【図６Ｂ】



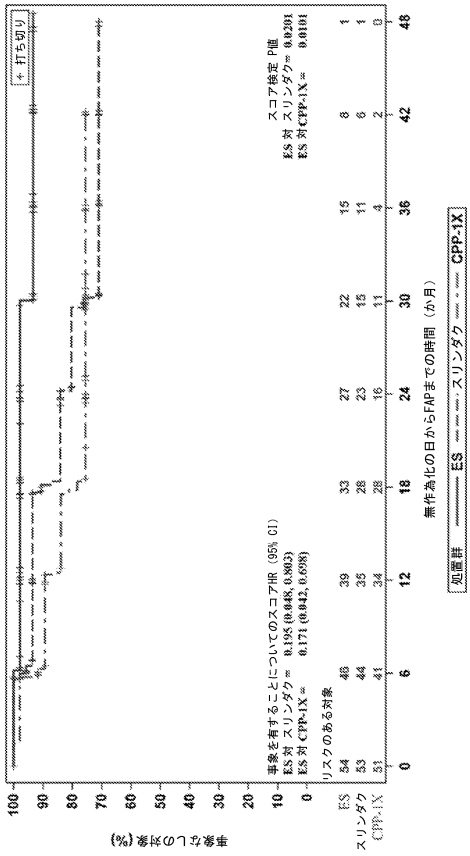
【図６Ｃ】



【図７】


+ 打ち切り
事象なしの対象（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
事象を有することについてのスコアHR（95% CI）
ES対 スリンダク= 0.6000 (0.0000, 0.4853)
ES対 CPP-1X = 0.0000 (0.0000, 0.4359)
スコア検定 P値
ES対 スリンダク= 0.00436
ES対CPP-1X = 0.00031
リスクのある対象
ES 54 46 39 33 27 22 15 8 1
スリンダク 53 44 35 28 23 15 11 6 1
CPP-1X 51 41 34 28 16 11 4 2 0
0 6 12 18 24 30 36 42 48
無作為化の日からFAPまでの時間（か月）
処置群 ES スリンダク CPP-1X

【図８】


+ 打ち切り
事象なしの対象（%）
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
事象を有することについてのスコアHR（95% CI）
ES対 スリンダク= 0.1195 (0.0484, 0.3003)
ES対 CPP-1X = 0.1171 (0.0442, 0.3098)
スコア検定 P値
ES対 スリンダク= 0.02201
ES対CPP-1X = 0.01101
リスクのある対象
ES 54 46 39 33 27 22 15 8 1
スリンダク 53 44 35 28 23 15 11 6 1
CPP-1X 51 41 34 28 16 11 4 2 0
0 6 12 18 24 30 36 42 48
無作為化の日からFAPまでの時間（か月）
処置群 ES スリンダク CPP-1X

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2020/033080

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/03 A61K31/198
ADD.

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

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)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, COMPENDEX, EMBASE, FSTA, INSPEC

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 3 368 029 A1 (CANCER PREVENTION PHARMACEUTICALS INC [US]) 5 September 2018 (2018-09-05) claims paragraph [0044] -----	86-88
X	WO 2016/130918 A1 (UNIV ARIZONA [US]; CANCER PREVENTION PHARMACEUTICALS INC [US]) 18 August 2016 (2016-08-18) claims paragraph [0079] -----	86-88
X	US 2010/120727 A1 (XU FENG [US]) 13 May 2010 (2010-05-13) claims 1, 3, 4 paragraph [0213] -----	86-88

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ 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	Date of mailing of the international search report
20 July 2020	28/07/2020

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Routledge, Brian

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2020/033080

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 3368029 A1	05-09-2018	AU 2016343851 A1	10-05-2018
		BR 112018008651 A2	30-10-2018
		CA 3003149 A1	04-05-2017
		CL 2018001157 A1	07-09-2018
		CN 108366982 A	03-08-2018
		CO 2018005491 A2	12-06-2018
		EP 3368029 A1	05-09-2018
		HK 1258284 A1	08-11-2019
		JP 2018536707 A	13-12-2018
		KR 20180069068 A	22-06-2018
		US 2020009098 A1	09-01-2020
WO 2016130918 A1	18-08-2016	CA 2976106 A1	18-08-2016
		EP 3256117 A1	20-12-2017
		HK 1248133 A1	12-10-2018
		JP 2018507910 A	22-03-2018
		US 2019046484 A1	14-02-2019
		WO 2016130918 A1	18-08-2016
US 2010120727 A1	13-05-2010	US 2010120727 A1	13-05-2010
		WO 2010056919 A2	20-05-2010

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ	*47/34*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/34	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	
Ａ６１Ｋ	*9/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/14	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　井上 隆一
(74)代理人　100148699
弁理士　佐藤 利光
(74)代理人　100128048
弁理士　新見 浩一
(74)代理人　100129506
弁理士　小林 智彦
(74)代理人　100205707
弁理士　小寺 秀紀
(74)代理人　100114340
弁理士　大関 雅人
(74)代理人　100121072
弁理士　川本 和弥
(72)発明者　ガーナー ユージーン
アメリカ合衆国 ８５７１８ アリゾナ州 トゥーソン イースト リバー ロード １７６０ スイート ２５０ キャンサー プリベンション ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内
(72)発明者　コーエン アルフレッド
アメリカ合衆国 ８５７１８ アリゾナ州 トゥーソン イースト リバー ロード １７６０ スイート ２５０ キャンサー プリベンション ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内
(72)発明者　ボイティム ミッシェル
アメリカ合衆国 ８５７１８ アリゾナ州 トゥーソン イースト リバー ロード １７６０ スイート ２５０ キャンサー プリベンション ファーマシューティカルズ， インコーポレイテッド内

Ｆターム（参考）　4C076　AA36 AA44 AA54 AA56 BB01 BB13 BB14 CC04 CC27 DD29
DD41C EE33H EE38B FF04 FF09
4C206　AA01 AA02 FA53 JA19 KA01 KA14 MA02 MA04 MA55 MA57
MA72 MA86 NA14 ZB26 ZC75