

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02020/138370

発行日 令和3年11月11日 (2021. 11. 11)

(43) 国際公開日 令和2年7月2日 (2020. 7. 2)

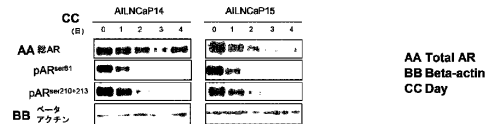
(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/453 (2006. 01)	A 6 1 K 31/453	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 13/08 (2006. 01)	A 6 1 P 13/08	
A 6 1 P 13/00 (2006. 01)	A 6 1 P 13/00 Z N A	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く		

出願番号 特願2020-562462 (P2020-562462)	(71) 出願人 000002912
(21) 国際出願番号 PCT/JP2019/051310	大日本住友製薬株式会社
(22) 国際出願日 令和1年12月26日 (2019. 12. 26)	大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号
(31) 優先権主張番号 特願2018-244174 (P2018-244174)	(74) 代理人 100078282
(32) 優先日 平成30年12月27日 (2018. 12. 27)	弁理士 山本 秀策
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国 (JP)	(74) 代理人 100113413
	弁理士 森下 夏樹
	(74) 代理人 100118371
	弁理士 ▲胸▼谷 剛志
	(74) 代理人 100181674
	弁理士 飯田 貴敏
	(74) 代理人 100181641
	弁理士 石川 大輔
	(74) 代理人 230113332
	弁護士 山本 健策
	最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CDK阻害剤を含有する癌治療用医薬組成物

(57) 【要約】

CDK阻害剤を含有する癌治療用医薬組成物を提供すること。CDK阻害剤を含む、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌を治療するための医薬組成物。前記CDK阻害剤が、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む。前記癌が、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌である。アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している被験者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌を治療するための医薬組成物。

【請求項 2】

癌が、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 3】

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 1 又は 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 4】

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 5】

前記癌が、前立腺がんである、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 6】

前記癌が、去勢抵抗性前立腺がんである、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエントである、請求項 7 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 9】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント AR - V 7、AR - V 1 2、又は AR - V 5 6 7 e s である、請求項 7 又は請求項 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント AR - V 7 である、請求項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 12】

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 13】

前記有効成分が、アルボシジブ又はその塩酸塩である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

前記有効成分が、アルボシジブである、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 15】

前記癌が、アンドロゲン受容体のセリン 81、及びセリン 210 又はセリン 213 のリン酸化が亢進しているがんである、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

去勢術及び/又は薬物療法により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物。

【請求項 17】

アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している被験者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物。

10

【請求項 18】

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している対象が、
 (1) 被験者より取得した癌細胞のアンドロゲン受容体のリン酸化を定量する工程、
 (2) (1) で定量したリン酸化の量を、健常者より採取した細胞中の前記リン酸化の量(以下、対照値という)と比較する工程、及び
 (3) (2) の結果に基づき、(1) で定量した前記リン酸化の量が、対照値よりも大きい場合に、リン酸化が亢進していると判定する工程
 を含む工程で決定されることを特徴とする、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

前記工程(1)及び(2)におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を用いて、測定することを特徴とする、請求項 18 に記載の組成物。

20

【請求項 20】

前記工程(1)及び(2)におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を一次抗体とし、さらに抗ベータアクチン抗体を用いて、測定することを特徴とする、請求項 19 に記載の組成物。

【請求項 21】

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が、アンドロゲン受容体のセリン 81、及びセリン 210 又はセリン 213 のリン酸化である、請求項 17～請求項 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

有効成分が、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩である、請求項 17～請求項 21 のいずれか一項に記載の組成物。

30

【請求項 23】

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 17～請求項 22 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 24】

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、請求項 17～請求項 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

前記癌が、前立腺がんである、請求項 17～請求項 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、請求項 17～請求項 25 のいずれか

50

一項に記載の組成物。

【請求項 27】

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、請求項 17 ~ 請求項 26 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 28】

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエーションである、請求項 27 に記載の組成物。

【請求項 29】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエーション AR - V7、AR - V12、又は AR - V567es である、請求項 27 又は請求項 28 に記載の組成物。

10

【請求項 30】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエーション AR - V7 である、請求項 27 ~ 請求項 29 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記癌が、アンドロゲン受容体拮抗剤、及び / 又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌である、請求項 17 ~ 請求項 30 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、請求項 31 に記載の組成物。

【請求項 33】

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、請求項 31 又は請求項 32 に記載の組成物。

20

【請求項 34】

被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定することを特徴とする、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩への有効性を予測する方法。

【請求項 35】

前記アンドロゲン受容体のリン酸化の測定が、
 (1) 被験者より取得した癌細胞のリン酸化を定量する工程、
 (2) (1) で定量したリン酸化の量を、健康者より採取した細胞中の前記リン酸化の量 (以下、対照値という) と比較する工程、及び
 (3) (2) の結果に基づき、(1) で定量した前記リン酸化の量が、対照値よりも大きい場合に、リン酸化が亢進しているか否かを判定する工程
 を含む工程で決定されることを特徴とする、請求項 34 に記載の方法。

30

【請求項 36】

前記工程 (1) 及び (2) におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を用いて、測定することを特徴とする、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

前記工程 (1) 及び (2) におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を一次抗体とし、さらに抗ベータアクチン抗体を用いて、測定することを特徴とする、請求項 36 に記載の方法。

40

【請求項 38】

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が、アンドロゲン受容体のセリン 81、及びセリン 210 又はセリン 213 のリン酸化である、請求項 34 ~ 請求項 37 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん

50

、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイلمス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、請求項 3 4 ~ 請求項 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、請求項 3 4 ~ 請求項 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記癌が、前立腺がんである、請求項 3 4 ~ 請求項 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、請求項 3 4 ~ 請求項 4 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエーションである、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエーション A R - V 7、A R - V 1 2、又は A R - V 5 6 7 e s である、請求項 4 3 又は請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエーション A R - V 7 である、請求項 4 3 ~ 請求項 4 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記癌が、アンドロゲン受容体拮抗剤、及び / 又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌である、請求項 3 4 ~ 請求項 4 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、請求項 4 7 に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、請求項 4 7 又は請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌を治療するための方法。

【請求項 5 1】

アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌を治療するための医薬を製造するための、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

【請求項 5 2】

アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌の治療において使用するためのアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩。

【請求項 5 3】

被験者がアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩での治療に適しているか否かを診断するための方法であって、被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定する工程を含む、方法。

【請求項 5 4】

被験者がアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩での治療に適しているか否かを診断するためのキットであって、被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定するための手段を含む、キット。

【請求項 5 5】

アンドロゲン非依存的な細胞増殖を有する細胞であって、A R - V 7 の発現を伴うエン

10

20

30

40

50

ザルタミド耐性である、細胞。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、有効成分としてCDK阻害剤を含有する、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌（例えば、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して抵抗性を示す癌）を治療又は予防するための医薬組成物に関する。また、特定のCDK阻害剤に対して有効性を示す患者を選別する方法を提供することにある。

【背景技術】

【0002】

ステロイドホルモンに代表される特定のホルモンは、細胞増殖に関与しており、発癌や癌の転移に大きな影響を与えることが知られている。

【0003】

例えば、前立腺がんは、テストステロンやアンドロステロンに代表される男性ホルモン（アンドロゲン）によって増悪することが広く知られている。これは、精巣や副腎から分泌されたアンドロゲンが前立腺がん細胞のアンドロゲン受容体（AR）に作用することで細胞増殖を引き起こし、癌が分化・増殖することによりもたらされる。

【0004】

アンドロゲン受容体は、核内受容体の一種であり、「リガンド結合領域」、「DNA結合領域」及び「N末端領域」から構成され、アンドロゲンホルモンが細胞質内でアンドロゲン受容体のリガンド結合領域に結合すると、アンドロゲン受容体は活性化されて核内に移行する。核内に移行したアンドロゲン受容体は、DNA上のAR結合領域に結合し、特定の標的遺伝子の転写を活性化する。本転写活性化により、前立腺特異抗原（PSA；Prostate Specific Antigen）の発現が亢進することが知られている。前立腺特異抗原は、前立腺がんの腫瘍マーカーとして広く使用されており、前立腺がん患者のPSA濃度が上昇することは、細胞内のアンドロゲン受容体転写活性が亢進していることを意味している。

【0005】

また、近年、アンドロゲン受容体を介したアンドロゲンシグナルは、前立腺がん患者に留まらず、膀胱がん（非特許文献1）、卵巣がん（非特許文献2）、及び乳がん（非特許文献3）といった複数のがんに、深く関与することが報告されている。

【0006】

上記のアンドロゲン依存性を示す癌の治療方法として、アンドロゲンの産生や分泌を抑制する他、アンドロゲンのアンドロゲン受容体への結合を遮断する治療方法（アンドロゲン除去療法）が挙げられる。例えば、前立腺がんに対しては、精巣からのアンドロゲン分泌を抑制すべく、外科的去勢が行われる他、LH-RHアゴニスト（ゴセリン、又はリユープロレリン等）、フルタミド、ピカルタミド、又はニルタミド等の投与が行われる。

【0007】

このようなアンドロゲン除去療法により一旦は病変が縮小するものの、9割以上の症例が、約2年経過後に、当該治療への抵抗性（以下、「耐性」ということもある。）を獲得し、再発・再燃することが大きな問題となっている。前立腺がんの場合、このようなアンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す状態のがんを、「去勢抵抗性前立腺がん（Castration Resistant Prostate Cancer（CRPC）」という。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0008】

【特許文献1】：国際公開第2016/187316号

【特許文献2】：国際公開第2018/094275号

【非特許文献】

10

20

30

40

50

【 0 0 0 9 】

【非特許文献1】:Koji Izumi et al. Oncotarget 5: 12665-12674.(2014)

【非特許文献2】:Haiyan Zhu et al. Oncotarget 8: 29395-29405.(2017)

【非特許文献3】:Nicolas Diaz-Chico et al. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 105: 1-15.(2007)

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 1 0 】

本発明は、CDK阻害剤の新規用途を提供することにある。また、特定のCDK阻害剤に対して有効性を示す患者を選別する方法を提供することにある。さらに、該選別した患者に対してCDK阻害剤を有効成分として含む医薬組成物を提供することにある。

10

【 0 0 1 1 】

本発明者らは、鋭意検討した結果、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩（以下、「本発明の化合物」と称することがある。）が、「アンドロゲン受容体拮抗剤又はアンドロゲン合成阻害剤に対して抵抗性を示す癌」に対して、格別な癌細胞増殖抑制効果を示すことを見出し、本発明を完成させるに至った。

【 0 0 1 2 】

より具体的には、本発明者らは、「アンドロゲン依存性前立腺がん細胞株（LNCaP細胞株）」から、アンドロゲン受容体拮抗剤に対して治療抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がんの病態を反映した「AILNCaP14細胞株」及び「AILNCaP15細胞株」を樹立した。これら細胞株に対するアルボシジブの効果を検証したところ、アルボシジブが当該細胞株のアンドロゲン受容体の特定の残基のリン酸化を阻害するとともに、アンドロゲン受容体の核内移行を阻害することで、細胞増殖を低濃度かつ強力に抑制する格別かつ異質な効果を見出し、本発明を完成させるに至った。

20

【 0 0 1 3 】

すなわち、本発明は、以下の通りである。

[項 1]

アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌を治療するための医薬組成物。

30

[項 2]

癌が、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌である、項2に記載の医薬組成物。

[項 3]

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項1又は項2に記載の医薬組成物。

40

[項 4]

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、項1～3のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 5]

前記癌が、前立腺がんである、項1～4のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 6]

前記癌が、去勢抵抗性前立腺がんである、項1～5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

[項 7]

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、項 1 ~ 6 のいずれ一項に記載の医薬組成物。

[項 8]

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエントである、項 7 に記載の医薬組成物。

[項 9]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント A R - V 7、A R - V 1 2、又は A R - V 5 6 7 e s である、項 7 又は項 8 に記載の医薬組成物。

[項 1 0]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント A R - V 7 である、項 7 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

[項 1 1]

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 2]

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、項 1 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 3]

前記有効成分が、アルボシジブ又はその塩酸塩である、項 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

[項 1 4]

前記有効成分が、アルボシジブである、項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 5]

前記癌が、アンドロゲン受容体のセリン 8 1、及びセリン 2 1 0 又はセリン 2 1 3 のリン酸化が亢進しているがんである、項 1 ~ 1 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

[項 1 6]

去勢術及び / 又は薬物療法により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下している患者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物。

30

[項 1 7]

アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している被験者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物。

[項 1 8]

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している対象が、
 (1) 被験者より取得した癌細胞のアンドロゲン受容体のリン酸化を定量する工程、
 (2) (1) で定量したリン酸化の量を、健常者より採取した細胞中の前記リン酸化の量 (以下、対照値という) と比較する工程、及び
 (3) (2) の結果に基づき、(1) で定量した前記リン酸化の量が、対照値よりも大きい場合に、リン酸化が亢進していると判定する工程
 を含む工程で決定されることを特徴とする、項 1 7 に記載の組成物。

40

[項 1 9]

前記工程 (1) 及び (2) におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を用いて、測定することを特徴とする、項 1 8 に記載の組成物。

[項 2 0]

前記工程 (1) 及び (2) におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を一次抗体とし、さらに抗ベータアクチン抗体を用いて、測定することを特徴とする、項 1 9 に記載の組成物。

[項 2 1]

50

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が、アンドロゲン受容体のセリン 81、及びセリン 210又はセリン 213のリン酸化である、項 17～項 20のいずれか一項に記載の組成物。

[項 22]

有効成分が、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩である、項 17～項 21のいずれか一項に記載の組成物。

[項 23]

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項 17～項 22のいずれか一項に記載の組成物。

10

[項 24]

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、項 17～項 23のいずれか一項に記載の組成物。

[項 25]

前記癌が、前立腺がんである、項 17～項 24のいずれか一項に記載の組成物。

20

[項 26]

前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、項 17～項 25のいずれか一項に記載の組成物。

[項 27]

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、項 17～項 26のいずれか一項に記載の組成物。

[項 28]

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエントである、項 27に記載の組成物。

30

[項 29]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント AR - V7、AR - V12、又は AR - V567es である、項 27又は項 28に記載の組成物。

[項 30]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエント AR - V7である、項 27～項 29のいずれか一項に記載の組成物。

[項 31]

前記癌が、アンドロゲン受容体拮抗剤、及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌である、項 17～項 30のいずれか一項に記載の組成物。

[項 32]

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、項 31に記載の組成物。

40

[項 33]

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、項 31又は項 32に記載の組成物。

[項 34]

被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定することを特徴とする、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩への有効性を予測する方法。

[項 35]

前記アンドロゲン受容体のリン酸化の測定が、

(1) 被験者より取得した癌細胞のリン酸化を定量する工程、

50

(2)(1)で定量したリン酸化の量を、健常者より採取した細胞中の前記リン酸化の量(以下、対照値という)と比較する工程、及び

(3)(2)の結果に基づき、(1)で定量した前記リン酸化の量が、対照値よりも大きい場合に、リン酸化が亢進しているか否かを判定する工程を含む工程で決定されることを特徴とする、項34に記載の方法。

[項36]

前記工程(1)及び(2)におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を用いて、測定することを特徴とする、項35に記載の方法。

[項37]

前記工程(1)及び(2)におけるリン酸化の量を、抗アンドロゲン受容体抗体を一次抗体とし、さらに抗ベータアクチン抗体を用いて、測定することを特徴とする、項36に記載の方法。

10

[項38]

前記アンドロゲン受容体のリン酸化が、アンドロゲン受容体のセリン81、及びセリン210又はセリン213のリン酸化である、項34~項37のいずれか一項に記載の方法。

[項39]

前記癌が、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウイルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫からなる群から選択される少なくとも一種の癌である、項34~項38のいずれか一項に記載の方法。

20

[項40]

前記癌が、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、又は膀胱がんである、項34~項39のいずれか一項に記載の方法。

[項41]

前記癌が、前立腺がんである、項34~項40のいずれか一項に記載の方法。

30

[項42]

前記前立腺がんが、去勢抵抗性前立腺がんである、項41に記載の方法。

[項43]

前記癌が、変異型アンドロゲン受容体が発現していることを特徴とする、項34~項42のいずれか一項に記載の方法。

[項44]

前記変異型アンドロゲン受容体が、アルドステロン受容体のスプライシングバリエントである、項43に記載の方法。

[項45]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエントAR-V7、AR-V12、又はAR-V567esである、項43又は項44に記載の方法。

40

[項46]

前記変異型アンドロゲン受容体が、スプライシングバリエントAR-V7である、項43~項45のいずれか一項に記載の方法。

[項47]

前記癌が、アンドロゲン受容体拮抗剤、及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌である、項34~項46のいずれか一項に記載の方法。

[項48]

前記アンドロゲン受容体拮抗剤が、エンザルタミドである、項47に記載の方法。

50

[項 4 9]

前記アンドロゲン合成阻害剤が、アピラテロンである、項 4 7 又は項 4 8 に記載の方法。

[項 5 0]

アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を投与する工程を含む、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌を治療するための方法。

[項 5 1]

アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌を治療するための医薬を製造するための、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩の使用。

[項 5 2]

アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌の治療において使用するためのアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩。

[項 5 3]

被験者がアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩での治療に適しているか否かを診断するための方法であって、被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定する工程を含む、方法。

[項 5 4]

被験者がアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩での治療に適しているか否かを診断するためのキットであって、被験者のアンドロゲン受容体のリン酸化を測定するための手段を含む、キット。

[項 5 5]

アンドロゲン非依存的な細胞増殖を有する細胞であって、A R - V 7 の発現を伴うエンザルタミド耐性である、細胞。

[項 5 6]

アンドロゲン非依存的な増殖能を有する細胞をスクリーニングする方法であって、
 アンドロゲン依存性細胞株を培養する工程、
 培地交換を繰り返しながら長期間細胞培養を継続する工程、
 増殖能を獲得した細胞クローンを分離し、培養する工程
 を包含する、方法。

【 0 0 1 4 】

本発明において、上記の一つまたは複数の特徴は、明示された組み合わせに加え、さらに組み合わせて提供され得ることが意図される。本発明のなおさらなる実施形態および利点は、必要に応じて以下の詳細な説明を読んで理解すれば、当業者に認識される。

【 発明の効果 】

【 0 0 1 5 】

本発明のアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩は、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌の治療及び/又は予防に有効であり、特に変異型アンドロゲン受容体を発現する前立腺がんの治療及び/又は予防に特に有効である。

【 0 0 1 6 】

また、本発明に基づき、被験者由来の癌細胞のアンドロゲン受容体のリン酸化状態を測定することにより、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩が有効な患者を予測することができる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 7 】

【 図 1 】 図 1 は、各細胞の P S A 産生量を、免疫プロット法にて測定した図である。

【 図 2 】 図 2 は、アンドロゲン除去下で培養した A I L N C a P 1 4 細胞株、及び A I L N C a P 1 5 細胞株の位相差顕微鏡写真である。

【 図 3 】 図 3 は、アガロースゲル電気泳動法を用いて L N C a P 細胞株、A I L N C a P 4 細胞株、A I L N C a P 7 細胞株、A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5

10

20

30

40

50

細胞のAR及びAR-V7のmRNAの発現を同定した図である。

【図4】図4は、LNCaP細胞株、AILNCaP14細胞株、及びAILNCaP15細胞株に対する、エンザルタミドによる細胞増殖抑制効果を示した図である。

【図5】図5は、LNCaP細胞株、AILNCaP14細胞株、及びAILNCaP15細胞株に対する、アルボシジブによる細胞増殖抑制効果を示した図である。

【図6】図6は、AILNCaP14細胞株及びAILNCaP15細胞株に対するアルボシジブによるARリン酸化の経時的な抑制効果を、免疫プロットにて測定した図である。

【図7】図7は、AILNCaP14細胞株において、アルボシジブ投与群及び非投与群における、ARの免疫蛍光染色結果を示した図である。

【図8】図8は、AILNCaP14細胞株に対するボルシクリブによるARリン酸化の抑制効果を、免疫プロットにて測定した図である。

【図9】図9は、AILNCaP14細胞由来皮下ゼノグラフトマウスの腫瘍増殖抑制試験における試験計画の概要を示した図である。

【図10】図10は、AILNCaP14細胞由来皮下ゼノグラフトマウスの腫瘍増殖抑制試験において、アルボシジブ投与群及び陰性対照群における、腫瘍体積増加比を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【0018】

以下、本発明につき、さらに詳しく説明する。本明細書の全体にわたり、単数形の表現は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。従って、単数形の冠詞（例えば、英語の場合は「a」、「an」、「the」など）は、特に言及しない限り、その複数形の概念をも含むことが理解されるべきである。また、本明細書において使用される用語は、特に言及しない限り、当該分野で通常用いられる意味で用いられることが理解されるべきである。したがって、他に定義されない限り、本明細書中で使用される全ての専門用語及び科学技術用語は、本発明の属する分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。矛盾する場合、本明細書（定義を含めて）が優先する。

【0019】

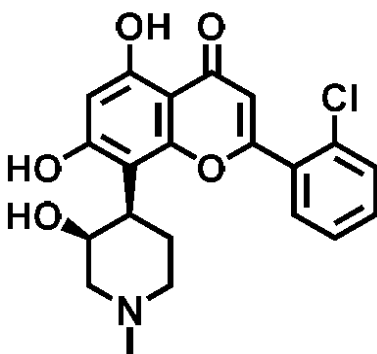
サイクリン依存性キナーゼ（CDK）は、細胞周期の進行等を調節する重要な制御因子であり、選択的CDK阻害剤は、有用な化学療法剤となる。代表的なCDK阻害剤として、アルボシジブ、ロニシクリブ、ディナシクリブ、及びボルシクリブが知られている。

【0020】

アルボシジブ（フラボピリドール、化学名：2-（2-クロロフェニル）-5,7-ジヒドロキシ-8-[(3S,4R)-3-ヒドロキシ-1-メチルピペリジン-4-イル]-4H-1-ベンゾピラン-4-オン）は、下記の構造：

【0021】

【化1】



【0022】

を有する合成フラボンである。

【0023】

アルボシジブは、CDKの強力且つ選択的な阻害剤であり、ヒトの肺癌及び乳癌などの種々の腫瘍細胞系に対して抗腫瘍活性を有し、異種移植片モデルの腫瘍成長を阻害する。アルボシジブは、CDK9阻害によるポリメラーゼII駆動転写を阻害する。アルボシジブを処置することにより、陽性転写伸長因子、又はP-TEFbとして公知の複合体の一部を形成するCDK9が阻害され、MYCなどの重要な癌遺伝子、及びMCL1などの重要な抗アポトーシスタンパク質の発現を減少させる。したがって、アルボシジブは、魅力的ながんの治療剤であり、現在、血液癌を用途とする臨床開発が進められている。

【0024】

本発明における「アルボシジブ」は、水和物及び/又は溶媒和物の形で存在することもあるため、「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩」の水和物及び/又は溶媒和物もまた本発明化合物に包含される。

10

【0025】

本発明におけるアルボシジブは、適宜、その製薬学的に許容される塩で用いられ得る。

【0026】

「製薬学的に許容される塩」は、製薬学的に無毒な酸（無機酸及び有機酸を含む）から調整される塩を意味する。製薬学的に許容される塩としては、例えば、限定されないが、酢酸塩、アルギン酸塩、アントラニル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、エテンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グルコレン酸塩、ガラクトロン酸塩、グリシド酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、イセチオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタン

20

【0027】

結晶として得られる「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩」は、結晶多型が存在する場合があります。本発明の「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩」には、あらゆる結晶形のものが含まれる。

30

【0028】

「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩」は、1個又は場合によりそれ以上の不斉炭素原子を有する場合があります。また幾何異性や軸性キラリティーを生じることがあるので、数種の立体異性体として存在することがある。本発明においては、これらの立体異性体、それらの混合物及びラセミ体も本発明化合物に包含される。

【0029】

「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩」のいずれか1つ又は2つ以上の¹Hを²H(D)に変換した重水素変換体も、本発明化合物に包含される。

【0030】

本発明における「アンドロゲン受容体拮抗剤」とは、アンドロゲンがアンドロゲン受容体に結合するのを阻害する薬剤であって、適用症にCRPCを含む薬剤を意味する。

40

【0031】

「アンドロゲン受容体拮抗剤」として、例えば、エンザルタミド、アバルタミド、及びダロルタミドなどが挙げられる。「アンドロゲン受容体拮抗剤」として、好ましくは、エンザルタミドが挙げられる。

本発明における「アンドロゲン合成阻害剤」とは、アンドロゲンの生合成を阻害する薬剤を意味する。「アンドロゲン合成阻害剤」としては、CYP17を選択的に阻害することで、プロゲステロンからアンドロゲンへの変換を阻害する作用を有する薬剤が好ましい。「アンドロゲン受容体拮抗剤」の具体例として、例えば、アピラテロン、及びガレテロンなどが挙げられる。

50

【0032】

野生型アンドロゲン受容体（野生型AR）とは、正常細胞で認められる基本となるアンドロゲン受容体の表現型を意味する。本明細書において、野生型アンドロゲン受容体と正常型アンドロゲン受容体（正常型AR）とは同義であり、変異が起こっていないアンドロゲン受容体を意味する。なお単に、アンドロゲン受容体（AR）と記載されている場合、野生型アンドロゲン受容体（野生型AR）を意味する。

【0033】

変異型アンドロゲン受容体（変異型AR）とは、野生型アンドロゲン受容体から変異したアンドロゲン受容体を意味する。変異型アンドロゲン受容体における変異としては、例えば、「スプライシングバリエントによる変異」、「点変異」及び「翻訳後プロセッシングによる変異」が挙げられる。「点変異」としては、「アミノ酸置換による変異」、「アミノ酸欠失による変異」及び「アミノ酸挿入による変異」が挙げられる。従って、変異型アンドロゲン受容体としては、「スプライシングバリエント」、「点変異による変異型アンドロゲン受容体」、及び「翻訳後プロセッシングによる変異型アンドロゲン受容体」が挙げられる。

10

【0034】

「スプライシングバリエント」の具体例として、例えば、AR-V1（アンドロゲン受容体 - バリエント1）、AR-V2（アンドロゲン受容体 - バリエント2）、AR-V3（アンドロゲン受容体 - バリエント3）、AR-V4（アンドロゲン受容体 - バリエント4）、AR-V5（アンドロゲン受容体 - バリエント5）、AR-V567es（アンドロゲン受容体 - バリエント567es）、AR-V6（アンドロゲン受容体 - バリエント6）、AR-V7（アンドロゲン受容体 - バリエント7）、及びAR-V12（アンドロゲン受容体 - バリエント12）が挙げられる。

20

【0035】

「スプライシングバリエント」として、好ましくは、AR-V7、AR-V12、及びAR-V567esが挙げられる。

【0036】

「スプライシングバリエント」の具体例として、より好ましくは、AR-V7が挙げられる。

【0037】

「点変異による変異型アンドロゲン受容体」の具体例として、例えば、T877A（T878A）、D879G（D878G）、W741C、W741L、M749L、R629Q、G142V、P533S、T575A、H874Y、及びF876Lが挙げられる。

30

【0038】

「点変異による変異型アンドロゲン受容体」の具体例として、好ましくは、F876Lが挙げられる。なお、通常のアンドロゲン受容体に対してアンタゴニスト活性を示すアパルタミド、及びエンザルタミドは、点変異による変異型アンドロゲン受容体F876Lに対して、アゴニストとして働く特徴を有する。

【0039】

「抗アンドロゲン受容体抗体」とは、アンドロゲン受容体を特異的に認識する抗体を意味し、「抗アンドロゲン受容体抗体」には、野生型のアンドロゲン受容体を認識する抗体の他、特定の残基がリン酸化されたアンドロゲン受容体を特異的に認識する抗体が含まれる。抗アンドロゲン受容体抗体の具体例としては、抗AR抗体（Santa Cruz Biotechnology Inc., Cat no. sc-816）、抗pAR^{ser81}抗体（Merck, Cat no. 04-078）、抗pAR^{ser210+213}抗体*（Abcam, Cat no. ab45089）が挙げられる。

40

【0040】

本発明における「癌」は悪性腫瘍を意味する。

【0041】

50

「癌」としては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、形質細胞腫瘍、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞肺がん、非小細胞肺がん、胸腺腫・胸腺がん、乳がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、肝細胞がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、消化管間質腫瘍、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、膀胱がん、前立腺がん、尿路上皮がん、腎がん、腎細胞がん、睾丸腫瘍、精巣胚細胞腫瘍、卵巣胚細胞腫瘍、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング肉腫、及び軟部肉腫が挙げられる。好ましくは、アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す状態の癌が挙げられる。

【0042】

「癌」として、好ましくは、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、及び膀胱がんが挙げられる。

【0043】

「癌」として、より好ましくは、前立腺がんが挙げられる。

【0044】

「癌」として、別の好ましい態様として、「アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌」が挙げられる。

【0045】

「癌」として、別のより好ましい態様として、エンザルタミドに対して治療抵抗性を示す癌が挙げられる。

【0046】

「癌」として、別のより好ましい態様として、アピラテロンに対して治療抵抗性を示す癌が挙げられる。

【0047】

「癌」として、さらに別の好ましい態様として、「変異型アンドロゲン受容体が発現している癌」が挙げられる。

【0048】

本発明において、「前立腺がん」として、例えば、「去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)」が挙げられる。より好ましくは「アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がん」が挙げられる。さらに好ましくは、「エンザルタミド、アパルタミド及び/又はアピラテロンに治療抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がん」が挙げられる。

【0049】

「前立腺がん」として、別の好ましい態様として、「アンドロゲン受容体のセリン81、及びセリン210又はセリン213のリン酸化が亢進している去勢抵抗性前立腺がん」が挙げられる。アンドロゲン受容体のリン酸化は、例えば、後述の実施例3に記載された方法によって測定することができる。

【0050】

セリン81、セリン210、及びセリン213における、セリンの後に記載された「数値」は、アンドロゲン受容体のアミノ酸配列の残基番号を意味する。例えば、pAR^{ser81}とは、アンドロゲン受容体の81番目のセリン残基がリン酸化されているアンドロゲン受容体のことを意味する。また、pAR^{ser210+213}は、210番目、又は213番目のセリン残基がリン酸化されているアンドロゲン受容体のことを意味する。なお、この210+213は、野生型アンドロゲン受容体でみられる遺伝子多型で起こる配列のずれにより、ある遺伝子多型では210番目のセリン残基が、他の遺伝子多型では213番目になるため、このような表記にしているものであり、2つのセリン残基がリン酸化されているアンドロゲン受容体を意味するものではない。

【0051】

「去勢抵抗性前立腺がん(CRPC)」は、ホルモン難治性前立腺がん(hormone-refractory prostate cancer)とも呼ばれる。アンド

10

20

30

40

50

ロゲン除去療法に対して抵抗を示す状態の前立腺がんを示す。アンドロゲン除去療法とは、アンドロゲン依存性を示す癌に対して、アンドロゲンの産生や分泌を抑制する他、アンドロゲンのアンドロゲン受容体への結合を遮断する治療方法である。例えば、前立腺がんに対しては、精巣からのアンドロゲン分泌を抑制すべく、外科的去勢が行われる他、LH-RHアゴニスト（ゴセレリン、又はリュープロレリン等）、フルタミド、ピカルタミド、又はニルタミド等の投与が行われる。前立腺癌診療ガイドライン2016年版、日本泌尿器科学会編、メディカルレビュー社を参照のこと。この文献には、去勢抵抗性前立腺がんについて、以下のように記載している：2012年版の「前立腺癌診療ガイドライン」ではホルモン療法後のPSA値でみた病勢進行について、「4週以上空けて測定したPSA値が最低値から25%以上、かつ上昇幅2.0ng/mL以上により定義される」と『前立腺癌取扱い規約』（2010年）を踏襲して記載されている。最近の欧米諸国のガイドラインでのCRPCの定義とPSA値について、European Association of Urology（EAU）のガイドラインでは、血清テストステロン値が50ng/dL未満で、（1）1週間以上の測定間隔でPSA値が3回連続で上昇し、最低値から50%以上の上昇が2回みられた場合、かつPSA値が2.0ng/mL以上、もしくは（2）画像上の増悪や新規病変の出現と定義されている。Prostate Cancer Working Group 2（PCWG2）（2008年）におけるPSA値でみた病勢進行の基準は、1週間以上の測定間隔でPSA値が連続で上昇、かつPSA値が2.0ng/mL以上と定義されている。PCWG3（2015年）ではPSA値が1.0ng/mLに変更されている。

10

20

【0052】

「アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌」とは、アンドロゲン依存性を示す癌が、一定期間のアンドロゲン除去療法が行われた後に、抵抗性（耐性）を獲得した癌を示す。アンドロゲン除去療法に対して抵抗性を示す癌か否かについては、本明細書では、上記前立腺癌診療ガイドライン2016年版に示される基準に照らし、4週以上空けて測定した癌特異抗原の値（例えば、PSA値）が最低値から25%以上、かつ上昇幅が特定値（例えば、2.0ng/mL）以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。本明細書において特に言及しない場合には、PSA値が最低値から25%以上、かつ上昇幅が、2.0ng/mL以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。

30

【0053】

「アンドロゲン受容体拮抗剤に対して治療抵抗性を示す癌」とは、アンドロゲン依存性を示す癌が、一定期間のアンドロゲン受容体拮抗剤での治療が行われた後に、抵抗性（耐性）を獲得した癌を示す。アンドロゲン受容体拮抗剤に対して治療抵抗性を示す癌か否かについては、本明細書では、上記前立腺癌診療ガイドライン2016年版に示される基準に照らし、4週以上空けて測定した癌特異抗原の値（例えば、PSA値）が最低値から25%以上、かつ上昇幅が特定値（例えば、2.0ng/mL）以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。本明細書において特に言及しない場合には、PSA値が最低値から25%以上、かつ上昇幅が、2.0ng/mL以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。

40

【0054】

「アンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌」とは、アンドロゲン依存性を示す癌が、一定期間のアンドロゲン合成阻害剤での治療が行われた後に、抵抗性（耐性）を獲得した癌を示す。アンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌か否かについては、本明細書では、上記前立腺癌診療ガイドライン2016年版に示される基準に照らし、4週以上空けて測定した癌特異抗原の値（例えば、PSA値）が最低値から25%以上、かつ上昇幅が特定値（例えば、2.0ng/mL）以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。本明細書において特に言及しない場合には、PSA値が最低値から25%以上、かつ上昇幅が、2.0ng/mL以上である場合に、抵抗性を示す癌と判断する。

【0055】

「去勢術及び/又は薬物療法により血清テストステロン濃度が去勢レベルに低下してい

50

る患者」とは、血清テストステロン濃度が、去勢術及び/又は薬物療法により去勢レベル（0.5 ng/mL以下）に低下している患者を示す。

【0056】

本発明における、「予防」とは、対象となる疾患を発症していない人に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患の発症を防止することを目的とするものである。

【0057】

本発明における、「治療」とは、医師により疾患を発症していると診断をされた人（患者）に対して本発明の有効成分を投与する行為であり、例えば、疾患や症状を軽減すること、癌腫を増大させないこと又は疾患発症前の状態に戻すことを目的とするものである。また、投与の目的が疾患や症状の悪化防止又は癌腫の増大防止であっても、投与されるのが患者であれば、治療行為である。

【0058】

本発明の化合物を投与する場合、その使用量は、症状、年齢、投与方法等によって異なるが、例えば、静脈内注射の場合には、成人に対して、1日当たり、下限として、0.01 mg（好ましくは0.1 mg）、上限として、1000 mg（好ましくは100 mg）を、1回または数回に分けて、症状に応じて投与することにより効果が期待される。その投与スケジュールとしては、例えば単回投与、1日1回3日間連日投与、又は1日2回1週間連続投与、等を挙げることができる。さらに上記記載の各投与方法を、約1日間～約60日間の間隔をあけて繰り返すこともできる。

【0059】

本発明の化合物は、非経口投与又は経口投与により投与しうるが、好ましくは非経口的な方法、より好ましくは静脈内注射により投与される。

【0060】

(1)本発明の化合物の有効量を投与することと、(2)(i)他の抗癌剤の有効量を投与すること、(ii)ホルモン療法剤の有効量を投与すること、及び(iii)非薬剤療法からなる群からなる群から選ばれる1ないし3種とを組み合わせることにより、より効果的に癌を予防治療することができる。非薬剤療法としては、例えば、手術、放射線療法、遺伝子治療、温熱療法、凍結療法、レーザー灼熱療法などが挙げられ、これらを2種以上組み合わせることもできる。

【0061】

本発明の化合物は、その効果の増強を目的として、他の薬物と併用して用いることができる。具体的には、本発明の化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いることができる。以下、本発明の化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

【0062】

本発明の化合物は単剤として使用しても優れた抗癌作用を示すが、さらに前記併用薬物の一つまたは幾つかと併用（多剤併用）することによって、その効果をより一層増強または患者のQOLを改善させることができる。

【0063】

「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルstilbestrol、クロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、ジエノゲスト、アソプリスニル、アリエストレノール、ゲストリノン、ノメゲストール、タデナン、メパルトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例えば、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン等）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RH誘導体（LH-RHアゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、プセレリン、リュープロレリンなど）、LH-RHアンタゴニスト）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害剤（例えば、塩酸ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセ

10

20

30

40

50

メスタン、ボロゾール、フォルメスタンなど)、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、アンドロゲン受容体拮抗剤(例えば、アパルタミド、エンザルタミド)、アンドロゲン合成阻害剤(例えば、アピラテロンなど)、副腎皮質ホルモン系薬剤(例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、ベタメタゾン、トリアムシノロンなど)、レチノイド、及びレチノイドの代謝を遅らせる薬剤(例えば、リアロゾールなど)などが挙げられる。

【0064】

「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤、分子標的治療剤、免疫調節剤、その他の化学療法剤などが用いられる。代表的な例を次に記載する。

【0065】

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、プスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾジン、ピポプロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシン及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0066】

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エオシタピン、シタラピン、シタラピンオクフォスファート、塩酸アンシタピン、5-FU系薬剤(例えば、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタピン、エミテフル、カベシタピンなど)、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、プトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリピン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタピン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチン、及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0067】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸プレオマイシン、硫酸プレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルピシン、塩酸ドキシソルピシン、塩酸アクラルピシン、塩酸ピラルピシン、塩酸エピルピシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルピシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルピシン、及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0068】

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ピンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、バクリタキセル、ドセタクセル、DJ-927、ピノレルピン、イリノテカン、トポテカン、及びそれらのDDS製剤などが挙げられる。

【0069】

「分子標的治療剤」としては、例えば、イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ラバチニブ、バゾパニブ、ルキシロチニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、バンデタニブ、ボナチニブ、カボザンチニブ、トファシチニブ、レゴラフェニブ、ボスチニブ、アキシチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、ニンテダニブ、イデラリシブ、セリチニブ、レンバチニブ、バルボシクリブ、アレクチニブ、アフアチニブ、オシメルチニブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、プリガチニブ、ネラチニブ、コパンリシブ、コビメチニブ、イブルチニブ、アカラブルチニブ、エ

10

20

30

40

50

ンコラフェニブ、ピニメチニブ、バリシチニブ、フォスタマチニブ、ロルラチニブ、エルダフィチニブ、エントレクチニブ、ダコミチニブ、シロリムス、エベロリムス、テムシロリムス、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、ベネトクラックス、アザシチジン、デシタピン、ポリノスタット、パノピノスタット、ロミデブシン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、及びイキサゾミブなどが挙げられる。

【0070】

「免疫調節剤」としては、例えば、レナリドミド及びボマリドミドなどが挙げられる。

【0071】

「その他の化学療法剤」としては、例えば、ソブゾキサンなどが挙げられる。

【0072】

「免疫療法剤 (BRM)」として、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、Toll-like Receptors 作動薬 (例えば、TLR7作動薬、TLR8作動薬、TLR9作動薬など) が挙げられる。

【0073】

細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤における細胞増殖因子としては、細胞増殖を促進する物質であれば、どのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子があげられる。具体的には、EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質 (例えば、TGF α など)、インスリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質 (例えば、インスリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2 など)、FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一のアッセイを有する物質 (例えば、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10 など)、及び、その他の細胞増殖因子 (例えば、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF-beta (transforming growth factor beta)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチンなど) が挙げられる。

【0074】

本発明の化合物、及び併用薬剤の投与期間は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。また、本発明の化合物と併用薬剤の合剤としてもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明の化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明の化合物1重量部に対し、併用薬剤を0.01~100重量部用いればよい。また、その副作用抑制の目的として、制吐剤、睡眠導入剤、抗痙攣薬などの薬剤 (併用薬剤) と組み合わせ用いることができる。

【0075】

以下に実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明は何らこれらに限定されるものではない。

【実施例】

【0076】

実施例 1

10

20

30

40

50

下記実施例 1 - 1 ~ 1 - 5 により、AR - V7 の発現を伴うエンザルタミド耐性 CRPC の病態を反映する新規なモデル細胞株 (AILNCaP14 細胞株及び AILNCaP15 細胞株) を樹立した。

実施例 1 - 1

アンドロゲン非依存的な細胞増殖能を獲得したクローンの取得

p100 細胞培養プレートに 10% ウシ胎児血清 (FBS) を含有する RPMI1640 培地を分注し、 1×10^6 個の「アンドロゲン依存性前立腺がん細胞株 (LNCaP 細胞株、アメリカ培養細胞系統保存機関 (ATCC) より入手)」を播種して、37 °C で 5% CO₂ 存在下に 48 時間培養した。培養後、プレートから培地を除去し、培養細胞をリン酸緩衝液 (PBS) にて 2 回洗浄した後、活性炭処理した 10% ウシ胎児血清 (csFBS) を含有するフェノールレッド不含 RPMI1640 培地にて、37 °C で 5% CO₂ 存在下に 4 ~ 5 日毎に培地交換を繰り返しながら 3 ヶ月間にわたり細胞培養を継続した。本培養条件下において大半の細胞がアポトーシスにより死滅するものの、培養開始より 3 ヶ月経過した時点で増殖能を獲得した複数の細胞クローンが形成された。これらのクローンを 48 ウェルプレートに個別に移し替え、さらに同培養条件下にて培養を継続した。本培養により 80% コンフルエントに達した細胞クローンについて、24 ウェルプレートに移し替え培養した後、最終的に 6 ウェルプレートにて維持培養した。

10

【0077】

上記の培養方法により、アンドロゲン非依存的な細胞増殖能を獲得した複数個のクローンを取得した。

20

実施例 1 - 2

免疫ブロット法による PSA 産生量の測定

実施例 1 - 1 で得られたクローンの内、5 個のクローンについて PSA 産生量を測定した。実施例 1 - 1 記載の LNCaP 細胞株を対照として使用した。

【0078】

実施例 1 - 1 と同様にして活性炭処理した 10% ウシ胎児血清 (csFBS) を含有するフェノールレッド不含 RPMI1640 培地にて、37 °C で 5% CO₂ 存在下に 180 日間培養した。培養後、それぞれ 1×10^6 個の細胞を、氷冷した PBS で洗浄した後、8M 尿素、20mM Tris 塩酸 (pH7.4)、1mM EDTA、及びプロテアーゼ阻害剤 (Nacalaitesque, Cat no. 03969) 並びにフォスファターゼ阻害剤 (Nacalaitesque, Cat no. 07575-51) を添加した 1.0% Triton X を含有する細胞溶解緩衝液で処理した後、細胞溶解物を 4 °C にて 20 分間、高速遠心分離 (21,500G) した。細胞蛋白質の総量はタンパク質定量試薬 (Thermo Fisher Scientific, Cat no. 23227) を用いて定量した。細胞溶解物を SDS-PAGE にて分離し、ニトロセルロースメンブラン (Merck Millipore, Cat no. PVH304F0) に転写した後、一次抗体として抗 PSA 抗体 (Santa Cruz Biotechnology Inc., Cat no. sc-7638) 及び抗ベータアクチン抗体 (Wako, Cat no. 013-24553) を用い、HRP (Horseradish peroxidase) 標識された二次抗体を用いた免疫ブロットによる化学発光を検出することにより PSA 産生量を測定した。

30

40

【0079】

PSA 産生量を測定した結果を図 1 に示した。上記の測定結果より、クローン番号 14 及び 15 の細胞株では、LNCaP 細胞に比較し、アンドロゲン除去下 (csFBS) においても高い PSA 産生が認められた。本結果は実臨床における CRPC を反映している。以下、これらの細胞株をそれぞれ「AILNCaP14 細胞株」及び「AILNCaP15 細胞株」と称す。

実施例 1 - 3

アンドロゲン除去下における AILNCaP14 細胞株及び AILNCaP15 細胞株の増殖能の確認

50

実施例 1 - 1と同様にして、 2.5×10^6 個/ウェルの A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株を、活性炭処理した 10%ウシ胎児血清 (c s F B S) を含有するフェノールレッド不含 R P M I 1 6 4 0 培地にて、37 °C で 5% C O₂ 存在下に 6日間培養した。培養後、Keyence社の B Z - 9 0 0 0 シリーズ (B I O R E V O) で位相差条件にて撮影を行った。

【 0 0 8 0 】

位相差顕微鏡写真の結果を図 2 に示した。培養後の細胞数は、両細胞株とともに 5×10^6 個/ウェルとなり、培養前に比べて 2 倍に増加した。本結果より、A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株はアンドロゲン除去下において、良好に増殖することが確認された。

10

実施例 1 - 4

A I L N C a P 4 細胞株、A I L N C a P 7 細胞株、A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株の変異 A R 遺伝子の同定

逆転写 P C R 及びアガロースゲル電気泳動法により A R 及び A R - V 7 スプライシングバリエーションの m R N A の発現を同定した。

【 0 0 8 1 】

2.5×10^6 個/ウェルの A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株を 10 mL /ウェルの培地を分注した 6 ウェルプレートに播種した 6 日間培養した後、R N e a s y (登録商標) M i n i K i t (Q I A G E N C a t n o . 7 4 1 0 6) を用いて培養細胞より全 R N A を抽出した。2 µg の全 R N A を使用し、R e v e r T r a A C E q P C R R T M a s t e r M i x (T O Y O B O C o d e n o . F S Q - 2 0 1) を用いてそのプロトコールに従い c D N A を合成した。P C R 増副産物はアガロースゲル電気泳動法により同定した。

20

【 0 0 8 2 】

逆転写 P C R に用いたプライマーの配列を表 1 に示した。また、逆転写 P C R の条件を表 2 に示した。また、本結果を図 3 に示した。

【 0 0 8 3 】

【表 1】

逆転写 P C R に用いたプライマー配列

A R	順行プライマー	CCATCTTGTCGTCTTCGAAATGTTATGAAGC (配列番号 1)
	逆行プライマー	AGCTTCTGGGTTGTCTCCTCAGTGG (配列番号 2)
A R - V 7	順行プライマー	TGTCACATATGGAGCTCTCACATGTGG (配列番号 3)
	逆行プライマー	CTGTGGATCAGCTACTACCTTCAGCTC (配列番号 4)
ベータアクチン	順行プライマー	TCTACAATGAGCTGCCTGTG (配列番号 5)
	逆行プライマー	AGCACACAGCATGAACTTGG (配列番号 6)

30

【 0 0 8 4 】

【表 2】

逆転写PCR条件

AR	94℃	2分	—
	94℃	30秒	23サイクル
	50℃	30秒	
	68℃	30秒	
	68℃	5分	—
AR-V7	94℃	2分	—
	94℃	30秒	28サイクル
	63℃	30秒	
	68℃	30秒	
	68℃	5分	—
ベータアクチン	94℃	2分	—
	94℃	30秒	17サイクル
	50℃	30秒	
	68℃	30秒	
	68℃	5分	—

10

【0085】

実施例 1 - 4 の結果より、アンドロゲン除去下において、「LNCaP細胞株」は野生型 AR の mRNA の発現が認められたものの、スプライシングバリエーションである AR - V7 の mRNA の発現は殆ど認められなかった。一方、「AILNCaP14細胞株」及び「AILNCaP15細胞株」においては、野生型 AR の mRNA の発現以外に、スプライシングバリエーションである AR - V7 の mRNA の発現が認められることを確認した。

20

実施例 1 - 5

エンザルタミドによる細胞増殖抑制試験

5 × 10³ 個の LNCaP 細胞株、4 × 10⁴ 個の AILNCaP14 細胞株、及び 6 × 10⁴ 個の AILNCaP15 細胞株を各々、1 mL / ウェルの培地を分注した 24 ウェルプレートに播種した。37 °C で 5% CO₂ 存在の条件下に 72 時間培養した後、各々のプレートについて、エンザルタミドの DMSO 溶液をエンザルタミドの終濃度が 0.625、1.25、2.5、及び 5 uM となるように培地で希釈し各ウェルに添加した (3 ウェル / 濃度、終容積 2 mL)。コントロールとして、エンザルタミドを含まない DMSO を同様に培地で希釈し添加した。さらに各細胞株を 2 週間培養した後、クリスタルバイオレットを用いた細胞染色法 (Bommi - Reddy et al. Proc Natl Acad Sci USA. 105: 16484 - 16489 (2008)) により細胞増殖の状態を測定した。

30

【0086】

実施例 1 - 5 の結果を図 4 に示した。実施例 1 - 5 の試験結果より、LNCaP 細胞株においては、終濃度 0.625 uM 以上のエンザルタミドの添加において明らかな細胞増殖抑制が観察されたのに対し、AILNCaP14 細胞株及び AILNCaP15 細胞株においては、終濃度 5 uM においても、LNCaP 細胞株に比べ細胞の増殖抑制は著しく弱いことが確認された (IC₅₀ > 5 uM)。したがって、AILNCaP14 細胞株及び AILNCaP15 細胞株は、LNCaP 細胞株と比較しても、エンザルタミドへ耐性を獲得していることを見出した。

40

【0087】

実施例 1 - 1 及び実施例 1 - 2 より単離された「AILNCaP14細胞株」及び「AILNCaP15細胞株」は、PSA を高発現するとともに、アンドロゲン除去下においても良好に増殖した (実施例 1 - 3)。さらに、アンドロゲン受容体スプライシングバリエーション AR - V7 を発現するとともに (実施例 1 - 4)、エンザルタミドへ耐性を獲得していることを見出した。以上より、「AILNCaP14細胞株」及び「AILNCaP1

50

5細胞株」は、アンドロゲン受容体拮抗剤及び/又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がんの病態を反映する有益なモデル細胞株である。

実施例 2

アルボシジブ（フラボピリドール）による細胞増殖抑制試験

エンザルタミドの代わりにアルボシジブ塩酸塩を使用し、実施例 1 - 5 と同様の実験手順にて、A I L N C a P 1 4 細胞株および A I L N C a P 1 5 細胞株に対するアルボシジブの細胞増殖抑制効果を確認した。なお、アルボシジブの終濃度は、0.125、0.25、0.5、及び1.0 μ M となるよう設定した。

【0088】

実施例 2 の結果を図 5 に示した。A I L N C a P 1 4 細胞株、及び A I L N C a P 1 5 細胞株に対し、終濃度 0.25 μ M 以上のアルボシジブを作用させることより、いずれの細胞においても極めて強力な細胞増殖抑制作用が観察されることが確認された (IC_{50} = 0.125 μ M ~ 0.25 μ M)。本結果は、去勢抵抗性前立腺がんの治療に使用されるエンザルタミドをもってしても、細胞増殖抑制効果がほとんど認められない、A I L N C a P 1 4 細胞株、及び A I L N C a P 1 5 細胞株に対して、低濃度から細胞増殖抑制を示したという点で、格別かつ異質な効果を示したといえる。

10

実施例 3

アルボシジブによる AR リン酸化抑制試験

2.5 \times 10⁶ 個/ウェルの A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株を、10 mL/ウェルの培地を分注した 6 ウェルプレートに播種して 6 日間 37 °C で 5% CO₂ 存在の条件下で培養後、アルボシジブの DMSO 溶液をアルボシジブの終濃度が 0.25 μ M となるように培地で希釈して添加した。1~4 日間の培養の後、一次抗体として抗 AR 抗体 (Santa Cruz Biotechnology Inc., Cat no. sc-816)、抗 pAR^{ser81} 抗体 (Merck, Cat no. 04-078)、抗 pAR^{ser210+213} 抗体* (Abcam, Cat no. ab45089)、及び抗ベータアクチン抗体 (Wako, Cat no. 013-24553) を用い、実施例 1 - 2 に準じた手法により免疫プロットを実施した。

20

【0089】

実施例 3 の結果を図 6 に示した。A I L N C a P 1 4 細胞株及び A I L N C a P 1 5 細胞株に対し、0.25 μ M のアルボシジブを作用させることにより、AR セリン 81、およびセリン 210 又はセリン 213 のリン酸化が経時的に抑制されることが確認された。

30

実施例 4

免疫蛍光染色法を用いたアルボシジブによる AR 核内移行抑制試験

1 \times 10⁵ 個の A I L N C a P 1 4 細胞株を 0.5 mL 培地/ウェルの培地を分注した 48 ウェルプレートに播種した。3 日間 37 °C で 5% CO₂ 存在の条件下で培養した後、アルボシジブの DMSO 溶液をアルボシジブの終濃度が 0.25 μ M となるように培地で希釈し各ウェルに添加した (終容量 1.0 mL)。コントロールとしてアルボシジブを含まない DMSO を同様に希釈し添加した。4 日間の培養後、細胞を PBS で穏やかに 1 回洗浄し、4% パラホルムアルデヒドリン酸緩衝液を 15 分間作用させ固定化した。細胞を PBS で穏やかに 2 回洗浄した後、4% P B S T 溶液中で 15 分間インキュベートした。さらに細胞をブロッキング試薬 (DS Pharma Biomedical, Cat no. UK-B80) 中にて 15 分間インキュベートした後、抗 AR 抗体 (Santa Cruz Biotechnology Inc., Cat no. sc-816) を添加し、4 時間一晩インキュベートした。細胞を PBS で穏やかに 2 回洗浄した後、免疫蛍光染色用二次抗体 (Thermo Fisher Scientific, Cat no. A-21206) を添加し、室温にて 45 分間インキュベートした。さらに、細胞を PBS で穏やかに 2 回洗浄した後、DAPI (Nacalai Tesque, Cat no. 11034-56) を添加し 10 分間インキュベートした。細胞を 1% PBS にて 10 分間、2 回洗浄した後、蛍光顕微鏡にてシグナルを測定した。

40

【0090】

50

実施例 4 の結果を図 7 に示した。A I L N C a P 1 4 細胞株において、D M S O 対照（アルボシジブを作用させていない）では、A R 染色により細胞質及び核がともに染色（細胞が全体的に白く見える）されており、A R が細胞質及び核の両方に存在していることが分かる。一方、アルボシジブを作用させた A I L N C a P 1 4 細胞株において、細胞質は A R 染色されているが、核において A R 染色が低下している（中央部分が黒く抜けている）ことが明らかとなった。このことから、A I L N C a P 1 4 細胞株をアルボシジブで処理することにより、A R の核移行が抑制されたことが見出された。治療抵抗性の去勢抵抗性前立腺がんにおいては、リガンド非依存かつ恒常的に変異型 A R が活性化していることを鑑みると、アルボシジブは該変異型 A R の核内移行を抑制する、格別かつ異質な効果を有する。

10

実施例 5 皮下ゼノグラフトマウスモデルを用いたアルボシジブによる腫瘍増殖抑制試験
 2×10^6 個の A I L N C a P 1 4 細胞を、活性炭処理した 10% ウシ胎児血清（c s F B S）を含有するフェノールレッド不含 R P M I 1 6 4 0 培地にて、P r i m e S u r f a c e（登録商標）シャーレ 90 mm（製品コード M S - 9 0 9 0 X）を使用して 4 日間浮遊培養した。培養細胞を回収し、350 uL のマトリゲル（C o r n i n g（登録商標）M a t r i g e l（登録商標）基底膜マトリックス；カタログ番号 356237）と混合させた後、3 等分したものを、去勢 7 日後の N O D - S C I D マウス（雄、8 匹、6 ~ 8 週齢）の皮下 3 箇所に移植した。皮下移植後、飼育を継続し、いずれか 1 もしくは 2 箇所の腫瘍移植部位において、皮下に形成された腫瘍体積が 25mm^3 以上かつ 100mm^3 以下となった時点（デイ 0）から、アルボシジブ塩酸塩（3 mg / k g）の生理食塩水溶液を 2 日に 1 回の間隔で計 3 回、当該マウスの腹腔内に投与した。

20

【0091】

3 回目の投与から 3 日後（デイ 7）の当該腫瘍体積を測定し、下記の計算式に従い、腫瘍体積増加比を計算した。

腫瘍体積増加比 = デイ 7 における腫瘍体積 / デイ 0 における腫瘍体積

また陰性対照群として、薬剤投与液の代わりに生理食塩水を用いて、同様の試験を実施し、腫瘍体積増加比を計算した。

【0092】

なお参考として、実施例 5 の試験計画の概要を図 9 に示した。

【0093】

実施例 5 の試験結果を図 10 に示した。図 10 において、薬剤投与群の腫瘍体積増加比はマウス 5 匹（6 腫瘍）の平均及び標準偏差として、また、陰性対照群の腫瘍体積増加比はマウス 3 匹（3 腫瘍）の平均及び標準偏差として示した。

30

【0094】

図 10 で示すように、アルボシジブ投与群では陰性対照群に比べ、有意差をもって（p 値 = 0.0497）、腫瘍体積増加比が低減し、より高い腫瘍増殖抑制効果が認められた。なお、何れの投与群においても、マウスの体重減少は認められなかった。

【0095】

以上の結果より、本発明のアルボシジブがアンドロゲン受容体拮抗剤及び / 又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌に対し、体重減少を起こさずに、顕著な抗癌作用を有する、格別かつ異質な効果を示すことが裏付けられた。

40

比較例 1

ボルシクリブによる A R リン酸化抑制試験

実施例 3 の実験手順に従い、ボルシクリブによる A R リン酸化抑制試験を行った。

【0096】

2.5×10^6 個 / ウェルの A I L N C a P 1 4 細胞株を、10 mL / ウェルの培地を分注した 6 ウェルプレートに播種して 6 日間 37 °C で 5% C O ₂ 存在の条件下で培養後、ボルシクリブ（C D K 1 , 9 阻害剤）の D M S O 溶液をボルシクリブの終濃度が 0 . 1 2 5 u M、0 . 2 5 u M、0 . 5 u M 及び 1 u M となるように添加した。4 日間の培養の後、一次抗体として抗 A R 抗体（S a n t a C r u z B i o t e c h n o l o g y

50

Inc., Cat no. sc-816)、抗pAR^{ser81}抗体 (Merck, Cat no. 04-078)、抗pAR^{ser210+213}抗体* (Abcam, Cat no. ab45089)、及び抗ベータアクチン抗体 (Wako, Cat no. 013-24553)を用い、実施例1-2に準じた手法により免疫プロットを実施した。ポジティブコントロールとして、JQ1 (Cayman Chemical社製)を使用した。

【0097】

比較例1の実験結果を図8に示した。ボルシクリブ投与により、ARのSer81のリン酸化は僅かに抑制されているが、Ser210、213のリン酸化抑制は認められなかった。このことから、AILNCaP14細胞株に対するボルシクリブの増殖抑制効果は極めて低いものと推測される。アルボシジブとボルシクリブは、CDK阻害剤であるものの、AILNCaP14細胞株に対する効果は全く異なることが明らかとなった。これは同じCDK阻害剤であったとしても、治療抵抗性前立腺癌への有効性を予測することができないことを意味する。

10

【0098】

以上のように、本発明の好ましい実施形態を用いて本発明を例示してきたが、本発明は、特許請求の範囲によってのみその範囲が解釈されるべきであることが理解される。本願は、日本国出願である特願2018-244174 (2018年12月27日出願)に対して優先権を主張するものであり、その内容はその全体が本明細書において参考として援用される。本明細書において引用した特許、特許出願および他の文献は、その内容自体が具体的に本明細書に記載されているのと同様にその内容が本明細書に対する参考として援用されるべきであることが理解される。

20

【産業上の利用可能性】

【0099】

本発明に係るアルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩は、「アンドロゲン受容体拮抗剤又はアンドロゲン合成阻害剤に対して抵抗性を示す癌」に対して、極めて有用である。

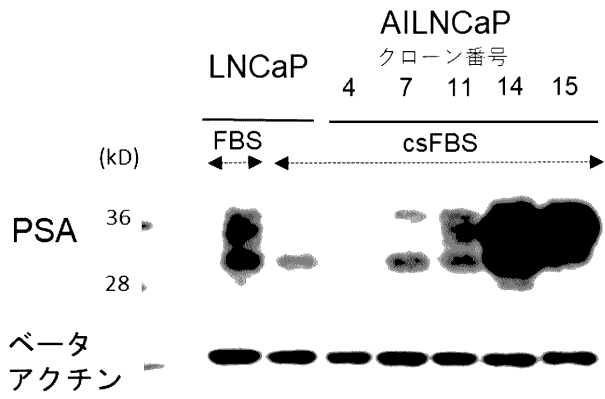
【配列表フリーテキスト】

【0100】

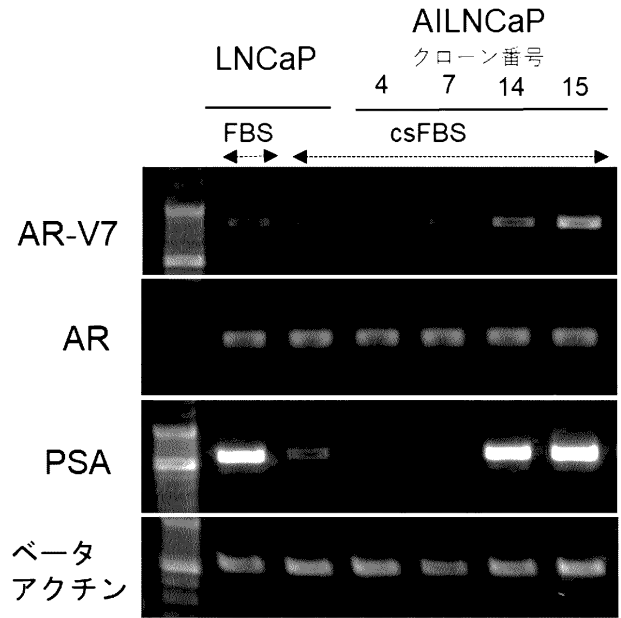
配列番号1 : AR順行プライマー
配列番号2 : AR逆行プライマー
配列番号3 : AR-V7順行プライマー
配列番号4 : AR-V7逆行プライマー
配列番号5 : ベータアクチン順行プライマー
配列番号6 : ベータアクチン逆行プライマー

30

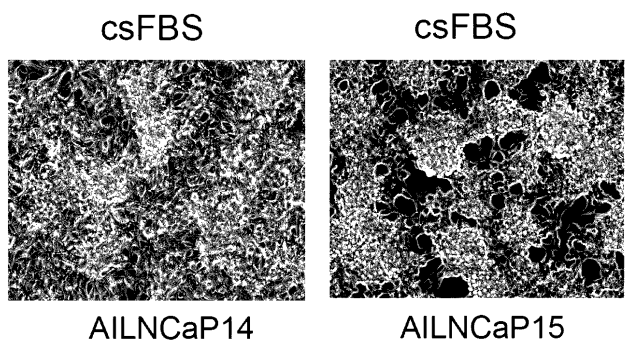
【 図 1 】



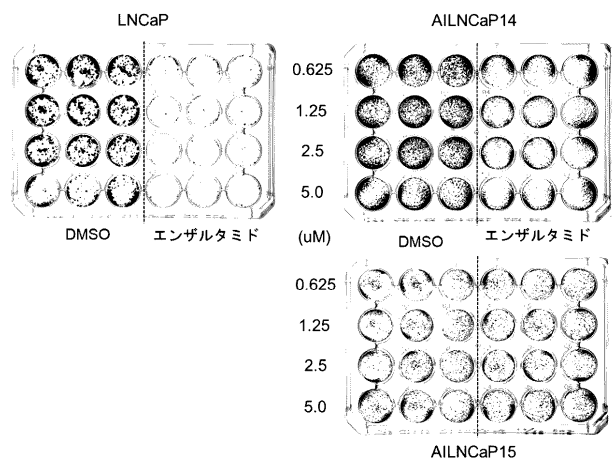
【 図 3 】



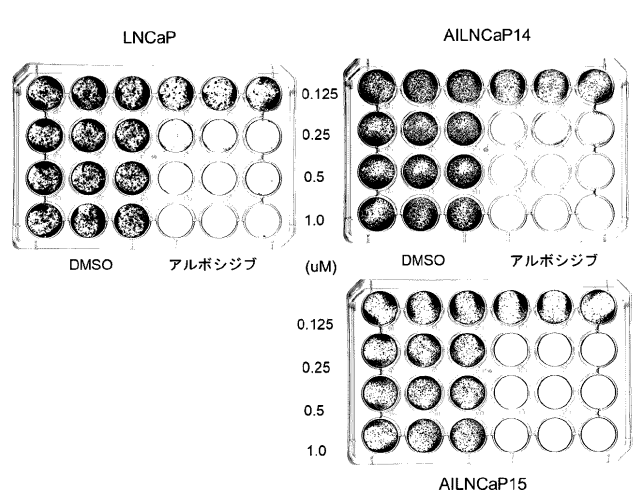
【 図 2 】



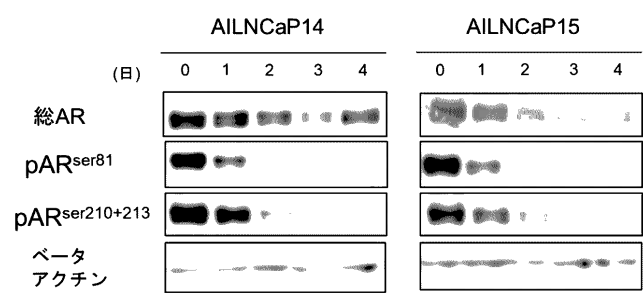
【 図 4 】



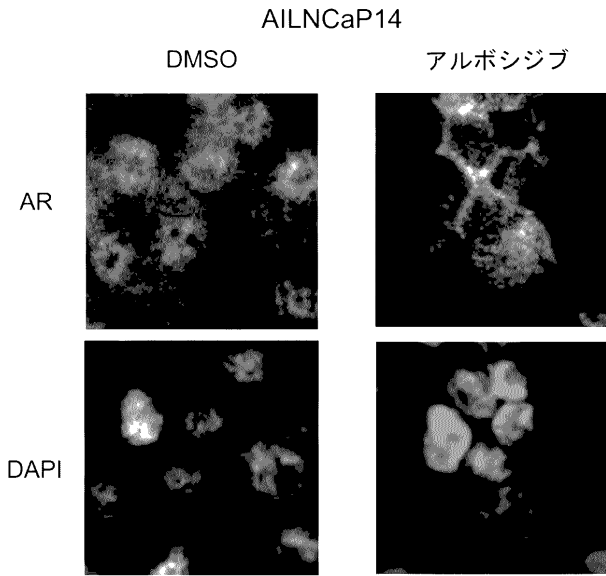
【 図 5 】



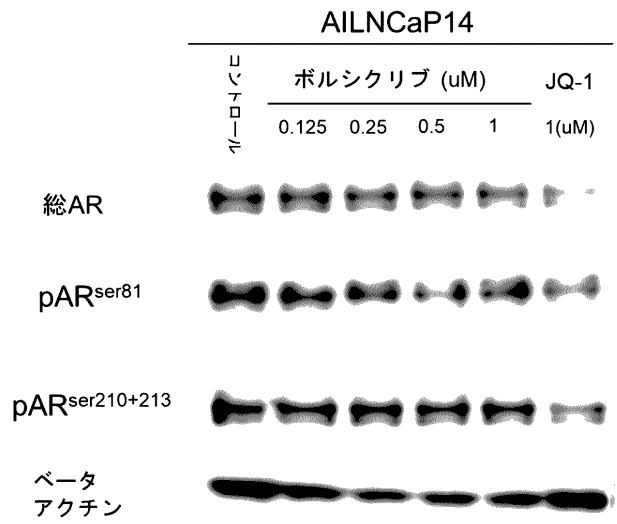
【 図 6 】



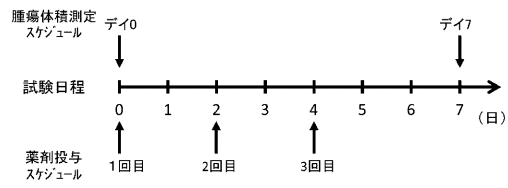
【 図 7 】



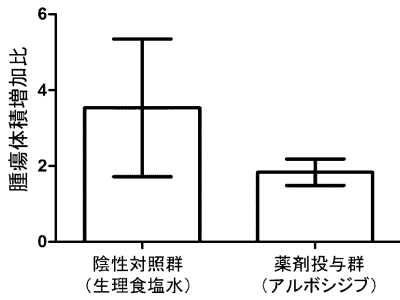
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



【配列表】

2020138370000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2019/051310
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER Int.Cl. A61K31/453(2006.01) i, A61P35/00(2006.01) i, C12N5/09(2010.01) i, G01N33/574(2006.01) i FI: A61K31/453, A61P35/00, G01N33/574A, C12N5/09ZNA 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) Int.Cl. A61K31/453, A61P35/00, C12N5/09, G01N33/574 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII), CAPLUS/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2018-177658 A (NAGOYA CITY UNIV) 15.11.2018 (2018-11-15), paragraphs [0048], [0056]	55 1-54
X Y	JP 2017-534248 A (THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY) 24.11.2017 (2017-11-24), claims 22, 23, paragraphs [0019], [0143]	52, 55 1-51, 53, 54
X Y A	GORDON, V. et al., CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation, Mol. Endocrinol., 2010, vol. 24, pp. 2267-2280, particularly, pp. 2275-2277	52 1-51, 53, 54 55
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23.01.2020		Date of mailing of the international search report 04.02.2020
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/051310

JP 2018-177658 A 15.11.2018 (Family: none)

JP 2017-534248 A 24.11.2017 WO 2016/033114 A1
claims 22, 23, pages 9, 54, 55
EP 3186393 A1
CA 2959336 A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/051310

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/051310

(Invention 1) Claims 1-15

Claims 1-15 has a special technical feature which resides in "a pharmaceutical composition for therapy of cancer that shows treatment resistance to an androgen receptor antagonist and/or an androgen synthesis inhibitor, comprising alvocidib or a pharmaceutically acceptable salt thereof", and thus are classified as invention 1.

(Invention 2) Claims 16 and 50-52

Claims 16 and 50-52 and claim 1 classified as invention 1 have a common technical feature which resides in a therapeutic composition of cancer comprising alvocidib or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, this technical feature does not provide a contribution which makes over the prior art, and thus is not considered to be a special technical feature. Moreover, there is no other same or corresponding special technical feature among these inventions.

Further, claims 16 and 50-52 are not dependent claims of claim 1. Claims 16 and 50-52 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1.

Consequently, claims 16 and 50-52 cannot be classified as invention 1.

Claims 16 and 50-52 have a special technical feature pertaining to a therapeutic composition of cancer to be administered to a patient undergoing androgen ablation therapy, comprising alvocidib or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active component, and thus are classified as invention 2.

(Invention 3) Claims 17-49, 53 and 54

Claims 17-49, 53 and 54 and claims classified as invention 1 and claims classified as invention 2 have a common technical feature which resides in a pharmaceutical composition comprising alvocidib or a pharmaceutically acceptable salt thereof. However, this technical feature does not provide a contribution which makes over the prior art, and thus is not considered to be a special technical feature. Moreover, there is no other same or corresponding special technical feature among these inventions.

Further, claims 17-49, 53 and 54 are not dependent claims of claims 1, 16 and 50-52. Claims 17-49, 53 and 54 are not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as invention 1 or 2.

Consequently, claims 17-49, 53 and 54 cannot be classified as invention 1 or 2.

Claims 17-49, 53 and 54 have a special technical feature pertaining to a therapeutic composition to be administered to a subject with enhanced phosphorylation of the androgen receptor, comprising alvocidib or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an active component, and thus are classified as invention 3.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/051310

(Invention 4) Claim 55

Claim 55 and the claims classified as any of inventions 1-3 have a common technical feature relating to androgen. However, this technical feature does not provide a contribution which makes over the prior art, and thus is not considered to be a special technical feature. Moreover, there is no other same or corresponding special technical feature among these inventions.

Further, claim 55 is not a dependent claim of claims 1, 16, 17, 34 and 50-54. Claim 55 is not substantially identical to or similarly closely related to any of the claims classified as inventions 1-3.

Consequently, claim 55 cannot be classified as any of inventions 1-3.

Claim 55 has a special technical feature which resides in "a cell with androgen independent proliferation, which is resistant to enzalutamide with AR-V7 expression", and thus is classified as invention 4.

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/051310

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61K 31/453(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; C12N 5/09(2010.01)i; G01N 33/574(2006.01)i FI: A61K31/453; A61P35/00; G01N33/574 A; C12N5/09 ZNA		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61K31/453; A61P35/00; C12N5/09; G01N33/574		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
日本国実用新案公報	1922-1996年	
日本国公開実用新案公報	1971-2020年	
日本国実用新案登録公報	1996-2020年	
日本国登録実用新案公報	1994-2020年	
国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語） JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamII); CPlus/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/WPIDS (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
X A	JP 2018-177658 A (公立大学法人名古屋市立大学) 15.11.2018 (2018-11-15) [0048][0056]	55 1-54
X Y	JP 2017-534248 A (ザ ジョンズ ホプキンス ユニヴァーシティー) 24.11.2017 (2017-11-24) 請求項22, 23[0019][0143] 請求項22, 23[0019][0143]	52, 55 1-51, 53, 54
X Y A	GORDON V. et al., CDK9 regulates AR promoter selectivity and cell growth through serine 81 phosphorylation, Mol. Endocrinol., 2010, Vol. 24, p. 2267-2280 特にPages2275-2277 特にPages2275-2277	52 1-51, 53, 54 55
<input type="checkbox"/> C権の続きにも文献が列挙されている。		<input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。
* 引用文献のカテゴリー "A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの "E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に 公表されたもの "L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若し くは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を 付す） "O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 "P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の 後に公表された文献	"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵 触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引 用するもの "X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性 又は進歩性がないと考えられるもの "Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献 との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がな いと考えられるもの "&" 同一パテントファミリー文献	
国際調査を完了した日 23. 01. 2020	国際調査報告の発送日 04. 02. 2020	
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	権限のある職員（特許庁審査官） 深草 亜子 4C 9548 電話番号 03-3581-1101 内線 3439	

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2019/051310

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
JP 2018-177658 A	15.11.2018	(ファミリーなし)	
JP 2017-534248 A	24.11.2017	WO 2016/033114 A1 Claims22, 23, Pages9, 54, 55 EP 3186393 A1 CA 2959336 A	

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/051310

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求項について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求項について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求項のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求項について作成した。

- 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意
- 追加調査手数料及び、該当する場合には、異議申立手数料の納付と共に、出願人から異議申立てがあった。
 - 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあったが、異議申立手数料が納付命令書に示した期間内に支払われなかった。
 - 追加調査手数料の納付はあったが、異議申立てはなかった。

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/051310

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

（発明1）請求項1-15

請求項1-15は、「アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む、アンドロゲン受容体拮抗剤及び／又はアンドロゲン合成阻害剤に対して治療抵抗性を示す癌を治療するための医薬組成物。」という特別な技術的特徴を有しているので発明1に区分する。

（発明2）請求項16、50-52

請求項16、50-52は、発明1に区分された請求項1と、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む、癌治療用組成物であるという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項16、50-52は、請求項1の従属請求項ではない。また、請求項16、50-52は、発明1に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項16、50-52は発明1に区分できない。

そして、請求項16、50-52は、アンドロゲン除去療法を受けている患者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、癌治療用組成物に関するという特別な技術的特徴を有しているので、発明2に区分する。

（発明3）請求項17-49、53、54

請求項17-49、53、54は、発明1に区分された請求項及び発明2に区分された請求項と、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物であるという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項17-49、53、54は、請求項1、16、50-52の従属請求項ではない。また、請求項17-49、53、54は、発明1又は2に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項17-49、53、54は発明1又は2のいずれにも区分できない。

そして、請求項17-49、53、54は、アンドロゲン受容体のリン酸化が亢進している被験者に投与される、アルボシジブ又はその製薬学的に許容される塩を有効成分として含む、治療用組成物に関するという特別な技術的特徴を有しているので、発明3に区分する。

（発明4）請求項55

請求項55は、発明1-3のいずれかに区分された請求項と、アンドロゲンに関するという共通の技術的特徴を有している。しかしながら、当該技術的特徴は、先行技術に対する貢献をもたらすものではないから、当該技術的特徴は、特別な技術的特徴であるとはいえない。また、これらの発明の間には、他に同一の又は対応する特別な技術的特徴は存在しない。

さらに、請求項55は、請求項1、16、17、34、50-54の従属請求項ではない。また、請求項55は、発明1-3に区分されたいずれの請求項に対しても実質同一又はそれに準ずる関係にはない。

したがって、請求項55は発明1-3のいずれにも区分できない。

そして、請求項55は、「アンドロゲン非依存的な細胞増殖を有する細胞であって、AR-V7の発現を伴うエンザルタミド耐性である、細胞。」という特別な技術的特徴を有しているので、発明4に区分する。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)
G 0 1 N 33/574 (2006.01) G 0 1 N 33/574 A

(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, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(72) 発明者 中村 英二郎

京都府京都市左京区聖護院川原町5-3 京都大学医学研究科メディカルイノベーションセンター
 Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC21 GA02 GA07 MA01 NA14 ZA81 ZB26 ZB27

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。