

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-509683

(P2017-509683A)

(43) 公表日 平成29年4月6日(2017.4.6)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 21 頁)		

(21) 出願番号 特願2016-560799 (P2016-560799)
 (86) (22) 出願日 平成27年3月9日 (2015.3.9)
 (85) 翻訳文提出日 平成28年12月1日 (2016.12.1)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2015/000525
 (87) 国際公開番号 W02015/149909
 (87) 国際公開日 平成27年10月8日 (2015.10.8)
 (31) 優先権主張番号 61/974,765
 (32) 優先日 平成26年4月3日 (2014.4.3)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 591032596
 メルク パテント ゲゼルシャフト ミッ
 ト ベシュレンクテル ハフツング
 Merck Patent Gesell
 schaft mit beschrae
 nkter Haftung
 ドイツ連邦共和国 デー-64293 ダ
 ルムシュタット フランクフルター シュ
 トラーセ 250
 Frankfurter Str. 25
 0, D-64293 Darmstadt
 , Federal Republic o
 f Germany
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がん治療剤の組合せ

(57) 【要約】

本発明は、4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフル
 オロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミドおよび/
 またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびに Her 2 のインヒビターの
 組合せ、ならびに、かかる組合せのがんの処置のための使用に関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、またはその生理学的に許容し得る塩、および H e r 2 のインヒビター、またはその生理学的に許容し得る塩を含む、化合物の混合物。

【請求項 2】

H e r 2 インヒビターが、トラスツズマブまたはラパチニブである、請求項 1 に記載の化合物の混合物。

【請求項 3】

請求項 1 または 2 に記載の化合物の混合物および、任意に、賦形剤および / またはアジュバントを含む、医薬組成物。

【請求項 4】

(a) 4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミドまたはその生理学的に許容し得る塩の有効量および

(b) H e r 2 インヒビターまたはその生理学的に許容し得る塩の有効量の別個のパックからなるセット (キット) 。

【請求項 5】

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド、またはその生理学的に許容し得る塩、および H e r 2 インヒビター、またはその生理学的に許容し得る塩を対象へ投与することを含む、がんの予防または処置のための方法。

【請求項 6】

がんが、ヒト乳がんである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミドおよび H e r 2 インヒビターが同時に投与される、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 8】

4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミドおよび H e r 2 インヒビターが経時的に投与される、請求項 5 または 6 に記載の方法。

【請求項 9】

H e r 2 インヒビターが最初に投与される、請求項 8 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、4 - [(S) - 2 - アゼチジン - 1 - イル - 1 - (4 - クロロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - エチルアミノ] - キナゾリン - 8 - カルボン酸アミド (以降、化合物 A と称す) および / またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびに H E R 2 (ヒト上皮成長因子受容体 2) としても知られる受容体チロシン - タンパク質キナーゼ e r b B - 2 のインヒビターの組合せ、ならびにかかる組合せのがんの処置のための使用に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の背景技術

化合物 A、その調製のためのプロセスおよびがんの処置のためのその使用は、W O 2 0 1 2 / 0 6 9 1 4 6 に開示されている。この化合物は、種々の細胞ベースのアッセイで実証されるように、新規で選択的な、高度に強力な、p70S6K および Akt のデュアルイ

10

20

30

40

50

ンヒビターである。化合物 A は、がん細胞株の広範なパネルに対して強力な抗腫瘍活性を呈することが示された。乳がん細胞、神経膠芽腫細胞、子宮体がん細胞および卵巣癌腫細胞は、化合物 A に対してとくに感受性が高い。

【 0 0 0 3 】

タンパク質キナーゼは、細胞内の広範なシグナル伝達プロセスの調節の原因となる構造的に関連のある酵素の大きなファミリーを構成する (Hardie, G. and Hanks, S. (1995) The Protein Kinase Facts Book. I and II, Academic Press, San Diego, CA)。キナーゼは、それらがリン酸化する物質によってファミリーにカテゴライズされ得る (例、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/スレオニン、脂質等)。配列モチーフは、これらのキナーゼファミリーの各々に一般的に対応することが同定されている (例、Hanks, S .K., Hunter, T., FASEB J., 9:576-596 (1995); Knighton, et al., Science, 253:407-414 (1991); Hiles, et al., Cell, 70:419-429 (1992); Kunz, et al., Cell, 73:585-596 (1993); Garcia-Bustos, et al., EMBO J., 13:2352-2361 (1994))。

10

【 0 0 0 4 】

タンパク質キナーゼは、それらの制御機構によって特徴づけられ得る。これらの機構には、例えば、自己リン酸化、他のキナーゼによるトランスリン酸化、タンパク質 - タンパク質相互作用、タンパク質 - 脂質相互作用およびタンパク質 - ポリヌクレオチド相互作用が含まれる。個別のタンパク質キナーゼは、1つより多い機構によって制御され得る。

【 0 0 0 5 】

キナーゼは、増殖、分化、アポトーシス、運動、転写、翻訳および他のシグナルプロセスを含むがこれらに限定されない多くの異なる細胞プロセスを、ホスフェート基を標的タンパク質へ添加することにより制御する。これらのリン酸化イベントは、標的タンパク質の生物学的機能をモジュレートまたは制御することができる分子的なオン/オフスイッチとして作用する。標的タンパク質のリン酸化は、種々の細胞外シグナル (ホルモン、神経伝達物質、成長および分化因子等)、細胞サイクルイベント、環境的または栄養的なストレス等に反応して生じる。適切なタンパク質キナーゼは、例えば、代謝酵素、制御タンパク質、受容体、細胞骨格タンパク質、イオンチャネルまたはポンプ、または転写因子を、シグナル経路において活性化または不活化 (直接的または間接的のいずれかで) するために機能する。タンパク質リン酸化の欠陥調節による未調節シグナルは、例えば、炎症、がん、アレルギー/喘息、免疫系の疾患および症状、中枢神経系の疾患および症状、なら

20

30

【 0 0 0 6 】

70 k D a のリボソーム性タンパク質キナーゼ p 7 0 S 6 K (S K 6、 p 7 0 / p 8 5 S 6 キナーゼ、 p 7 0 / p 8 5 リボソーム性 S 6 キナーゼおよび p p 7 0 S 6 K としてもまた知られる) であるタンパク質キナーゼ 7 0 S 6 K は、タンパク質キナーゼの A G C サブファミリーのメンバーである。 p 7 0 S 6 K は、ホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (P I 3 K) / A K T 経路の構成であるセリン - スレオニンキナーゼである。 p 7 0 S 6 K は P I 3 K の下流にあり、活性化は、数々の分裂促進因子、ホルモンおよび成長因子に反応して、数々の場所でのリン酸化を介して生じる。 p 7 0 S 6 K 活性は、ラパマイシンが p 7 0 S 6 K 活性を阻害するために作用することから、 m T O R 含有複合体 (T O R C 1) の調節下にまたある。 p 7 0 S 6 K は、 P I 3 K 下流標的 A k t および P K C によって制御される。 A k t は、 T S C 2 を直接的にリン酸化および不活化し、それによって、 m T O R を活性化する。加えて、ラパマイシンではなく W o r t m a n n i n によって阻害される p 7 0 S 6 K の変異体アレルを伴う実験は、 P I 3 K 経路が、 m T O R 活性の制御から独立した p 7 0 S 6 K に対する効果を呈することができることを示唆する。

40

【 0 0 0 7 】

酵素 p 7 0 S 6 K は、 S 6 リボソーム性タンパク質のリン酸化によってタンパク質合成をモジュレートする。 S 6 リン酸化は、リボソーム性タンパク質および翻訳伸長因子を含む翻訳アパラタス (これらの増加した発現は、細胞成長および増殖にとって必須である) の構成をコードする m R N A の増加した翻訳と相関する。これらの m R N A は、それらの

50

5' 転写開始 (5' TOP と名付ける) にてオリゴピリミジン管を含み、これは、翻訳段階でのこれらの制御のために必須であることが示された。

【0008】

翻訳におけるその関与に加え、p70S6K 活性化はまた、細胞サイクル調節、神経細胞分化、腫瘍転移に重要な細胞運動および細胞反応の制御、免疫反応および組織修復において関係づけられてきた。p70S6K に対する抗体は、分裂促進的な反応によって駆動されるラット線維芽細胞の S フェーズへの移行を消失させ、これは、p70S6K 機能が、細胞サイクルにおいて、G1 から S フェーズへの進行のために必須であることを示唆する。さらには、細胞サイクルの G1 から S フェーズでの細胞サイクル増殖のラパマイシンによる阻害は、過剰リン酸化され、活性化された形態の p70S6K 生成の阻害の結果として同定されている。

10

【0009】

腫瘍細胞増殖および細胞のアポトーシスからの保護における p70S6K のための役割は、腫瘍組織における成長因子受容体シグナル伝達、過剰発現および活性化における関与に基づいて支持される。例えば、ノーザンおよびウエスタン分析では、PS6K 遺伝子の増幅が、mRNA およびタンパク質発現の夫々における対応する増加に関連付けられたことを明らかにした (Cancer Res. (1999) 59: 1408-11-Localization of PS6K to Chromosomal Region 17q23 and Determination of Its Amplification in Breast Cancer) .

【0010】

染色体 17q23 は、原発性乳腫瘍の 20% までにおいて、BRCA2 変異を含む乳腫瘍の 87% において、および BRCA1 変異を含有する腫瘍の 50% において、ならびに他のがん型、例えば膵臓がん、膀胱がんおよび神経芽細胞腫において増幅される (M. Barlund, O. Monni, J. Kononen, R. Cornelison, J. Torhorst, G. Sauter, O.-P. Kallioniemi および Kallioniemi A., Cancer Res., 2000, 60:5340-5346)。乳がんにおける 17q23 増幅が PAT1、RAD51C、PS6K および SIGMA1B 遺伝子を含むことが示された (Cancer Res. (2000): 60, pp. 5371-5375)。p70S6K 遺伝子は、この領域における増幅および過剰発現の標的であると確認され、増幅と予後不良との間の統計的に有意な関連性が、観察された。

20

【0011】

p70S6K 活性化の臨床的阻害は、CCI-779 (ラパマイシンエステル)、すなわち上流のキナーゼ mTOR の阻害剤で処置した腎癌患者において観察された。p70S6K 活性の疾患進行と阻害との間の有意な線形の関連性が、報告された。

30

【0012】

エネルギーストレスに応答して、腫瘍抑制因子 LKB1 は、AMPK を活性化し、それは、TSC1/2 複合体をリン酸化し、それが mTOR/p70S6K 経路を不活化することを可能にする。LKB1 における変異によって、ポイツ・ジェガース症候群 (PJS) が発生し、ここで PJS を有する患者は、がんを発症する傾向が一般的な人口より 15 倍高い。さらに、肺腺癌の 1/3 は、不活性化 LKB1 変異を保有する。

【0013】

p70S6K は、代謝疾患及び障害に関与していた。p70S6K の欠如が年齢および食事誘発肥満に対して保護し、一方でインスリン感度を増強することが、報告された。代謝疾患および障害、例えば肥満、糖尿病、メタボリックシンドローム、インスリン抵抗性、高血糖、高アミノ酸血症および高脂血症における p70S6K についての役割は、発見に基づいて支持される。

40

【0014】

p70S6K 阻害に好適であると記載された化合物は、WO 03/064397、WO 04/092154、WO 05/054237、WO 05/056014、WO 05/033086、WO 05/117909、WO 05/039506、WO 06/120573、WO 06/136821、WO 06/071819、WO 06/131835、WO 08/140947、WO 10/093419 および WO 12/069146 に開示されている。

【0015】

50

p70S6Kだけでなく、キナーゼAkt (PI3K経路においてp70S6Kの上流)もまた阻害する化合物Aが、より効率的なPI3K経路閉鎖を提供し(Choo AY, Yoon SO, Kim SG, Roux PP, Blenis J. Proc. Natl Acad Sci U S A. 2008 Nov 11;105(45):17414-9.)、かつ任意のAktフィードバックループ活性化の捕獲を可能にする(Tamburini et al. Blood 2008;111:379-82)ことが、期待される。

【0016】

本発明は、化合物Aのための医薬利用をさらに前進させるための方法を探索する目的を有していた。これに関し、化合物AとHER2のインヒビターとの組合せが、in vitroおよびin vivoで研究された。

【0017】

CD340 (分化340の一群)またはプロトオンコジーンNeuとしてもまた知られる受容体チロシン-タンパク質キナーゼerbB-2は、ヒトではERBB2遺伝子によりコードされるタンパク質である。ERBB2遺伝子は、HER2 (ヒト上皮成長因子受容体から)としても頻繁に称される。

【0018】

HER2は、上皮成長因子受容体(EGFR/ERBB)ファミリーのメンバーである。このオンコジーンの増幅または過剰発現は、一定の高悪性度のタイプの乳がんの発達および進行において重要な役割を担うことが示されてきた。近年では、タンパク質は、約30%の乳がん患者のための治療の重要なバイオマーカーおよび標的となっている。

【0019】

erbBファミリーは、4種の細胞膜結合受容体チロシンキナーゼから構成される。全4種は、多数のシグナル分子と相互作用し、リガンド依存的な活性とリガンド非依存的な活性の両方を呈することができる、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通型ドメイン、および細胞内ドメインを含有する。HER2は、他の3種の受容体のうちの任意のものとはヘテロ二量体化することができ、他方のerbB受容体の好ましい二量化パートナーとして考えられる。二量化は、受容体の細胞質ドメイン内のチロシン残基の自己リン酸化を引き起こし、種々のシグナル経路を開始させる。ファミリーの他方のメンバー上皮成長因子受容体、erbB-3 (ニューレグリン-結合;キナーゼドメインを有しない)、およびerbB-4である。

【0020】

HER2によるシグナル経路活性化は以下を含む:マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)およびホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K/Akt)。

【0021】

概略すると、erbBファミリーの受容体を介したシグナル伝達は、細胞増殖を促進してアポトーシスに対抗し、よって、非制御の細胞成長が生じるのを阻止するために堅固に制御されなければならない。

【0022】

ERBB2遺伝子の増幅または過剰発現は、乳がんの約15~30%において生じる。それは、増加した疾患の再発および予後不良に強力に関連づけられる。過剰発現は、卵巣、胃、および子宮漿液性内膜癌腫などの高悪性度の形態の子宮がんにおいて生じることもまた知られる。

【0023】

さらには、多様な構造変性は、この受容体のリガンド依存性惹起を生じることが確認され、これは、受容体過剰発現の非存在下で行われる。HER2は、種々の腫瘍で見られ、これらの腫瘍のうちのいくつかは、HER2の膜貫通型ドメインを特定する配列における点変異を有する。膜貫通型ドメインにおけるグルタミン酸のパリンでの置換により、リガンドなしでのこのタンパク質の恒常的な二量体化を生じさせることができる。

【0024】

驚くべきことに、化合物Aは、HER2インヒビターと組み合わせた場合に、相乗的に作用することが本特許出願の発明者らによって見出された。

10

20

30

40

50

【0025】

Her2のインヒビターの例は、モノクローナル抗体トラスツズマブ（ハーセプチンなる商品名で販売）である。トラスツズマブは、HER2受容体の細胞外ドメインに高親和性および特異性で結合する、高度に精製された組み換えDNA由来のヒト化モノクローナルIgG1抗体である。これは、HER2が過剰発現されるがんの処置においては、承認されている。

【0026】

Her2の小分子インヒビターの例は、ラパチニブ（タイバブなる商品名で販売）である。

【図面の簡単な説明】

10

【0027】

【図1】いくつかのがん細胞株における化合物Aとラパチニブとの組み合わせによる効果の評価。

【図2】患者由来の乳がんの異種移植モデルにおける化合物Aとトラスツズマブとの組合せによる効果の評価

【0028】

発明の詳細な説明

本発明は、HER2が過剰発現されるがん（Her2+がん）の処置の予防および/または処置のための方法であって、対象へ化合物Aおよび/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、および1種または2種以上のHer2のインヒビターを投与することを含む、前記方法に関する。

20

【0029】

化合物Aおよび/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびにHer2インヒビターは、同時にまたは経時的に投与することができる。同時に投与される場合、化合物Aおよび/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびにHer2インヒビターは、1つの医薬組成物における化合物の混合物として、または別個の医薬組成物として、投与し得る。

【0030】

好ましい態様において、本発明の方法は、経時的に投与される、化合物Aおよび/またはその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびに1種のHer2インヒビターの使用を含む。さらに好ましい態様において、Her2インヒビターは、最初に投与される。

30

【0031】

本発明は、特に、HER2+乳がん、胃または胃食道接合部腺癌からなる群から選択される腫瘍の予防および/または処置のための方法に関する。しかしながら、処置方法は、膀胱がん、肺がん、卵巣がん、子宮体がん、食道がん、唾液腺がん等などの、トラスツズマブに反応を呈する他のHER2+腫瘍型、またはそれらの分子プロファイルに基づいてトラスツズマブでの処置に反応する他の腫瘍にもまた関する。

【0032】

好ましい態様において、本発明の方法は、がんの処置に、および特に、上記または下記の腫瘍に関する。

40

【0033】

さらに、本発明は、医薬品活性成分（API）化合物Aの化合物の混合物、およびその生理学的に許容し得る塩および溶媒和物、ならびに1種のHer2インヒビターを含む医薬組成物に関する。Her2インヒビターが、ラパチニブなどの小さい化学分子（抗体、抗体断片または抗体コンジュゲートなどの生物分子とは対照的に）の場合、医薬組成物における化合物の混合物は、この小分子Her2インヒビターの生理学的に許容し得る塩および溶媒和物をもまた含み得る。

【0034】

好適な酸付加塩は、全ての生理学的にまたは薬学的に許容し得る酸の無機または有機塩

50

であり、例えばハロゲン化物、特にハイドロクロライドまたは臭化水素酸塩、乳酸塩、硫酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、シュウ酸塩、酢酸塩、リン酸塩、メチルスルホン酸塩、安息香酸塩または p-トルエンスルホン酸塩である。

【0035】

化合物 A および小分子 Her 2 インヒビターの溶媒和物は、それらの相互引力により形成する、不活性な溶媒分子の化合物 A へのアダクション (adduction) を意味するものとされる。溶媒和物は、例えば、一水和物または二水和物などの水和物、またはアルコール、すなわちメタノールまたはエタノールなどのアルコールとの添加化合物である。

【0036】

好ましい塩形態の化合物 A は、その遊離な塩である。また、好ましいものは、そのハイドロクロライド、ジヒドロクロライド、メシル酸、コハク酸またはマロン酸塩である。

10

【0037】

表現「有効量」は、組織、系、動物またはヒトにおいて、例えば、研究者または医師によって求められるまたは望まれる生物学的または医学的応答を生じさせる医薬または医薬活性成分の量を示す。

【0038】

さらに、表現「治療有効量」は、この量を受けていない対応する対象と比べて、以下の結果を有する量を示す：改良された処置、治療、疾患、シンドローム、症状、訴え、障害の防止または除去、または副作用の防止、またはまた疾患、症状または障害の進行の軽減。用語「治療有効量」は、正常な生理学的機能を増加させるために効果的な量をもまた包含する。

20

【0039】

本発明の医薬組成物は、例えば、1 : 1、1 : 2、1 : 3、1 : 4、1 : 5、1 : 10、1 : 100 または 1 : 1000 の比率における、2つの API の混合物を含む。

【0040】

医薬組成物はさらに、少なくとも 1 種の固形、液状および / または半液状賦形剤またはアジュバントを含む。したがって、本発明は、本発明の前記 API 混合物および前記賦形剤および / またはアジュバントを含む医薬組成物にもまた関する。

【0041】

さらに、本発明は、前記医薬組成物の、がんの処置のための医薬の調製のための使用に関する。

30

【0042】

本発明は、
 (a) 化合物 A の有効量を含む医薬組成物、
 (b) Her 2 インヒビターの有効量を含む医薬組成物、および、任意に、
 (c) 第三のがん治療剤の有効量を含む医薬組成物
 の別個のパックからなるセット (キット) にもまた関する。

【0043】

セットは、個別のボトル、バッグまたはアンブルなどの好適な容器を含む。セットは、化合物 A および / またはその医薬的に使用可能な塩の有効量を含む医薬組成物、Her 2 インヒビターおよび / またはその医薬的に使用可能な塩の有効量を含む医薬組成物、ならびに、任意に、溶解または凍結乾燥形態での別のがん治療剤の有効量を含む医薬組成物を各々含有する別個のアンブルを例えば含み得る。

40

【0044】

化合物 A および Her 2 インヒビターと組み合わせることができるがん治療剤は、本発明によると、以下の剤の 1 種または 2 種以上、しかし好ましくは 1 種を含み得る：

【0045】

- アルトレタミン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、ダカルバジン、イホスファミド、インプロスルファントシル酸塩、ロムスチン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、ニムス

50

チン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、トレオスルファン、メクロレタミン、カルボコン、アパジコン、ホテムスチン、グルフォスファミド、パリフォスファミド、ピポブroman、トロフォスファミド、ウラムスチンなどのアルキル化剤；

【0046】

- カルボプラチン、シスプラチン、エプタプラチン、ミリプラチン水和物、オキサリプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、サトラプラチンなどの白金化合物；

【0047】

- アムルピシン、ピサントレン、デシタピン、ミトキサントロン、プロカルバジン、トラベクテジン、クロファラビン、アムサクリン、プロスタリシン、ピクサントロン、ラロムスチンなどのDNA変性剤；

10

【0048】

- エトポシド、イリノテカン、ラゾキサン、ソブゾキサン、テニボシド、トポテカン、アモナフィド、ベロテカン、エリプチニウムアセタート、ボレロキシンなどのトポイソメラーゼインヒビター；

【0049】

- カバジタキセル、ドセタキセル、エル布林、イキサベピロン、バクリタキセル、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピノレルピン、ピンデシン、ピンフルニン、フォスプレタプリン、タセタキセルなどの微小管変性剤；

20

【0050】

- アスパラギナーゼ、アザシチジン、レボホリナートカルシウム、カペシタピン、クラドリピン、シタラビン、エノシタピン、フロクスリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、ゲムシタピン、メルカプトプリン、メトトレキサート、ネララビン、ペメトレキセド、プラトトレキサート、アザチオプリン、チオグアニン、カルモファー、ドキシフルリジン、エラシタラビン、ラルチトレキセド、サパシタピン、テガファー、トリメトレキサートなどの代謝拮抗剤；

【0051】

- プレオマイシン、ダクチノマイシン、ドキシソルピシン、エピルピシン、イダルピシン、レバミゾール、ミルテフォシン、マイトマイシンC、ロミデプシン、ストレプトゾシン、バルルピシン、ジノスタチン、ゾルピシン、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、プリカマイシン、アクラルピシン、ペプロマイシン、ピラルピシンなどの抗がん抗体；

30

【0052】

- アバレリクス、アピラテロン、ピカルタミド、ブセレリン、カルステロン、クロロトリアニセン、デガレリクス、デキサメタゾン、エストラジオール、フルオコルトロン、フルオキシメステロン、フルタミド、フルベストラント、ゴセレリン、ヒストレリン、リユープロレリン、メゲストロール、ミトタン、ナファレリン、ナンドロロン、ニルタミド、オクトレオチド、プレドニゾロン、ラロキシフェン、タモキシフェン、甲状腺刺激ホルモンアルファ、トレミフェン、トリロスタン、トリプトレリン、ジエチルスシルベストロール、アコルピフェン、ダナゾール、デスロレリン、エピチオスタノール、オルテロネル、エンザルタミドなどのホルモン/アンタゴニスト；

40

【0053】

- アミノグルテチミド、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、レトロゾール、テストラクトン、フォルメスタンなどのアロマターゼインヒビター；

【0054】

- クリゾチニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、イマチニブ、ラバチニブ、ニロチニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブ、ボスチニブ、ゲフィチニブ、アキシチニブ、アフアチニブ、アリセルチニブ、ダブラフェニブ、ダコミチニブ、ジナシクリブ、ドビチニブ、エンザスタウリン、ニンテダニブ、レンパチニブ、リニファニブ、リンシチニブ、マシチニブ、ミドスタウリン、モテサニブ、ネラチニブ、オランチニブ、ペリホシン、ボナチニブ、ラドチニブ、

50

リゴセルチブ、チピファルニブ、チバンチニブ、チボザニブ、トラメチニブ、ピマセルチブ、プリバニブアラニネート、セジラニブ、アパチニブ、カボザンチニブ S - マレート、カルフィルゾミブ、イブルチニブ、イコチニブなどの小分子キナーゼインヒビター；

【0055】

- メトキサレン、ポルフィマーナトリウム、タラボルフィン、テモボルフィンなどの光増感剤；

【0056】

- アレムツズマブ、ベシレソマブ、ブレンツキシマブベドチン、セツキシマブ、デノスマブ、イピリムマブ、オフアツムマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ペルツズマブ、カツマキシマブ、エロツズマブ、エブラツズマブ、ファルレツズマブ、モガムリズマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、オビヌツマブ、オカラツズマブ、オレゴボマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、シルツキシマブ、トシリズマブ、ザルツムマブ、ザノリムマブ、マツズマブ、ダロツズマブ、オナルツズマブ、ラコツモバブ、タバルマブなどの抗体；

【0057】

- アルデスロイキン、インターフェロン、インターフェロン 2 a、インターフェロン 2 b、タソネルミン、テセロイキン、オブレルベキンなどのサイトカイン；

【0058】

- デニロイキンジフチトクス、イブリツモマブチウキセタン、イオベンゲアン I 1 2 3、プレドニムスチン、トラスツズマブエムタンシン、エストラムスチン、ゲムツズマブ、オゾガマイシン、アフリベルセプト、シントレデキンベストトクス、エドトレオチド、イノツズマブ、オゾガマイシン、ナブツモマブエスタフェナトクス、オボルツズマブモナトクス、テクネチウム (9 9 m T c) アルシツモマブ、ピンタフォリデなどの薬剤コンジュゲート；

【0059】

- シプロイセル、ピテスペン、エメブピムト - S、オンコ V A X 4、リンドベピムト、トロ V a x などのワクチン；

【0060】

- アリトレチノイン、ベキサロテン、ボルテゾミブ、エベロリムス、イバンドロン酸、イミキモド、レナリドマイド、レンチナン、メチロシン、ミファミルチド、パミドロン酸、ペガスパルガーゼ、ペントスタチン、シプロイセル、シゾフィラン、タミバロテン、テムシロリムス、サリドマイド、トレチノイン、ビスモデギブ、ゾレドロン酸、ポリノスタット、セレコキシブ、シレンジチド、エンチノスタット、エタニダゾール、ガネテスピブ、イドロノキシル、イニパリブ、イクサゾミブ、ロニダミン、ニモラゾール、パノピノスタット、ペレチノイン、プリチデプシン、ポマリドマイド、プロコダゾール、リダフォロリムス、タキニモド、テロトリストアット、チマルファシン、チラバザミン、トセドスタット、トラベデルセン、ウベニメクス、パルスボダール、ゲンジシン、ピシバニル、レオリシン、レタスピマイシンヒドロクロリド、トレバナニブ、ビルリジンなどのその他の剤。

【0061】

化合物 A および Her 2 インヒビターのとくに好ましい組合せのパートナーは、MM - 1 2 1 (HRG 1 (ニューレグリン - 1 型 I ポリペプチド) の Her 3 への結合を特異的に阻止する完全ヒト化抗 Her 3 抗体)、MM - 1 1 1 (2 種の異なる標的タンパク質、Er b B 2 および Er b B 3 へ結合する二重特異性抗体)、または U 3 - 1 2 8 7 (最初のヒト化 Her 3 モノクローナル抗体である AMG 8 8 8) などの Her 3 インヒビター、あるいは、WO 2 0 1 1 / 1 4 4 7 4 9 に記載の Her 3 ナノ抗体である。

【0062】

本発明の化合物および化合物の混合物を、任意の所望される好適な方法を介する投与、例えば、経口 (頬側または舌下を含む)、直腸、経鼻、局所 (頬側、舌下または経皮を含む)、膈または非経口 (皮下、筋肉内、静脈内または皮内を含む) 方法によるものために適合することができる。かかる医薬は、医薬の分野において知られる全てのプロセスを

10

20

30

40

50

用いて、例えば、活性成分を賦形剤（単数または複数）またはアジュバント（単数または複数）と組み合わせることによって、調製できる。

【0063】

経口投与のために適合される化合物および化合物の混合物は、例えば、カプセルまたは錠剤；粉末または顆粒；水性または非水性液中の溶液または懸濁液；食用発泡体または発泡体食品；または水中油液体エマルジョンまたは油中水液体エマルジョンなどの別個の単位として投与することができる。

【0064】

したがって、例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合において、化合物または化合物の混合物を、経口的な、無毒性の、かつ医薬的に許容し得る不活性な賦形剤、例えばエタノール、グリセロール、水などと組み合わせることができる。粉末を、化合物を好適な微細な大きさに粉碎し、これを同様にして粉碎した医薬賦形剤、例えば食用炭水化物など、例えばデンプンまたはマンニトールなどと混合することによって製造する。風味剤、防腐剤、分散剤および色素が、同時に存在してもよい。

10

【0065】

カプセルを、上記のように粉末混合物を調製し、成形したゼラチン殻をそれで充填することによって製造する。流動促進剤および潤滑剤、例えば固体形態での高度に分散性のケイ酸、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムまたはポリエチレングリコールなどを、充填操作の前に粉末混合物に添加することができる。崩壊剤または可溶化剤、例えば寒天、炭酸カルシウムまたは炭酸ナトリウムなどを、同様に加えて、カプセルを服用した後の化合物または化合物の混合物の有効性を改善することができる。

20

【0066】

さらに、所望により、または所要に応じて、好適な結合剤、潤滑剤および崩壊剤ならびに色素を、同様に混合物中に組み込むことができる。好適な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖類、例えばグルコースまたはベータ-ラクトース、トウモロコシから製造された甘味剤、天然および合成ゴム、例えばアカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ろうなどが含まれる。これらの投与形態において用いられる潤滑剤には、オレイン酸ナトリウム、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウムなどが含まれる。崩壊剤には、限定されずに、デンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、キサントガムなどが含まれる。

30

【0067】

錠剤を、例えば粉末混合物を調製し、混合物を顆粒化または乾燥圧縮し、潤滑剤および崩壊剤を添加し、混合物全体を圧縮して錠剤を得ることによって処方する。粉末混合物を、好適な方法で粉碎した化合物を上記のように希釈剤または塩基と、および任意に結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチンまたはポリビニルピロリドン、溶解遅延剤、例えばパラフィン、吸収促進剤、例えば第四級塩および/または吸収剤、例えばベントナイト、カオリンまたはリン酸二カルシウムと混合することによって調製する。粉末混合物を、それを結合剤、例えばシロップ、デンプンペースト、アカシア粘液またはセルロースの溶液またはポリマー材料で湿潤させ、それをふるいを通して押圧することによって顆粒化することができる。顆粒化の代替として、粉末混合物を、打錠機に通し、不均一な形状の塊を得、それを崩壊させて、顆粒を形成することができる。

40

【0068】

顆粒を、ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルクまたは鉱油を添加することによって潤滑化して、錠剤流延型への粘着を防止することができる。次に、潤滑化した混合物を圧縮して、錠剤を得る。本発明の化合物および化合物の混合物をまた、自由流動の不活性賦形剤と組み合わせ、次に直接圧縮して、顆粒化または乾燥圧縮工程を行わずに錠剤を得ることができる。セラック密封層、糖またはポリマー材料の層およびろうの光沢層からなる透明な、または不透明な保護層が、存在してもよい。色素を、これらのコーティングに加えて、異なる投与単位間を区別することができるようにすることができる。

50

【0069】

経口液体、例えば溶液、シロップおよびエリキシル剤を、投与単位の形態で調製し、したがって所定量が予め特定された量の化合物を含むようにすることができる。シロップを、化合物および化合物の混合物を水性溶液に好適な風味剤と共に溶解することによって調製することができ、一方エリキシル剤を、無毒性アルコール性ビヒクルを用いて調製する。懸濁液を、化合物を無毒性ビヒクル中に分散させることによって処方することができる。可溶化剤および乳化剤、例えばエトキシ化イソステアリルアルコール類およびポリオキシエチレンソルビトールエーテル類、防腐剤、風味添加剤、例えばペパーミント油もしくは天然甘味剤もしくはサッカリン、または他の人工甘味料などを、同様に添加することができる。

10

【0070】

経口投与用の投与単位処方物を、所望により、マイクロカプセル中にカプセル封入することができる。処方物をまた、放出が延長されるかまたは遅延されるように、例えば粒子状材料をポリマー、ろうなどの中にコーティングするかまたは包埋することによって調製することができる。

【0071】

本発明の化合物および化合物の混合物ならびにそれらの塩および溶媒和物をまた、リポソーム送達系、例えば小さな単層小胞 (small unilamellar vesicles)、大きな単層小胞 (large unilamellar vesicles)、および多層小胞 (multilamellar vesicles) の形態で投与することができる。リポソームを、種々のリン脂質、例えばコレステロール、ステア

20

【0072】

本発明の化合物および化合物の混合物をまた、化合物分子が結合する個別のキャリアとしてモノクローナル抗体を用いて送達することができる。化合物および化合物の混合物をまた、標的化された医薬キャリアとしての可溶性ポリマーに結合させることができる。かかるポリマーは、パルミトイル残基により置換されたポリビニルピロリドン、ピランコポリマー、ポリヒドロキシプロピルメタクリルアミドフェノール、ポリヒドロキシエチルアスパラタミドフェノールまたはポリエチレンオキシドポリリジンを包含し得る。化合物をさらに、医薬の調節された放出を達成するのに好適な生分解性ポリマーの群、例えばポリ乳酸、ポリ-ε-プロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル類

30

【0073】

経皮的投与のために適合される化合物および化合物の混合物を、レシピエントの表皮との長期間の、密接な接触のための独立した硬膏剤として投与することができる。したがって、例えば、活性成分を、Pharmaceutical Res. 1986; 3 (6): 318に一般的に記載されているように、イオン泳動により硬膏剤から送達することができる。

【0074】

局所投与のために適合される化合物および化合物の混合物を、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアゾールまたは油として処方することができる。

40

【0075】

目または他の外部組織、例えば口および皮膚の処置のために、処方物を、好ましくは、局所用軟膏またはクリームとして適用する。軟膏を施与するための処方物の場合において、化合物または化合物の混合物を、パラフィン系または水混和性クリームベースのいずれかと共に用いることができる。代替的に、化合物または化合物の混合物を、水中油クリームベースまたは油中水ベースを有するクリームを得るために処方することができる。

【0076】

眼への局所適用のために適合される化合物および化合物の混合物には、活性成分が好適なキャリア、特に水性溶媒で溶解または懸濁される点眼薬が含まれる。

50

【0077】

口腔内の局所適用のために適合される化合物および化合物の混合物には、トローチ剤、芳香錠およびマウスウォッシュが包含される。

【0078】

直腸投与のために適合される化合物および化合物の混合物は、坐薬または浣腸の形態で投与することができる。

【0079】

キャリア物質が固体である経鼻投与のために適合される化合物および化合物の混合物は、例えば、20～500ミクロンの範囲の粒径を有する粗い粉末を含み、これは、嗅ぎタバコが摂取される様式、すなわち、鼻の近辺にある粉末を含有する容器から鼻孔を介する迅速な吸入により、投与される。キャリア物質としての液体を有する経鼻スプレーまたは点鼻薬としての投与に好適な処方物は、水または油中の活性成分溶液を包含する。

10

【0080】

吸入による投与のために適合される化合物および化合物の混合物は、微細な粒子状ダストまたはミストを包含し、これは、エアゾール、噴霧器または吸入器を有する種々のタイプの加圧ディスペンサーによって発生し得る。

【0081】

膈内投与のために適合される化合物および化合物の混合物を、ペッサリー、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレー処方物として投与することができる。

【0082】

非経口投与のために適合される化合物および化合物の混合物は、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質を含む水性および非水性の無菌注射溶液であって、それによって処方物が処置されるべきレシピエントの血液と等張になるもの；ならびに懸濁媒体および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁液を含む。処方物を、単一用量または複数用量の容器、例えば密封したアンプルおよびバイアルにおいて投与し、使用が必要の直前に無菌のキャリア液体、例えば注射用水を添加することしか必要としないようにフリーズドライした（凍結乾燥）状態で貯蔵することができる。レシピに従って調製される注射溶液および懸濁液を、無菌の粉末、顆粒および錠剤から調製することができる。

20

【0083】

上記で特定の述べた構成成分に加えて、本発明の医薬はまた、医薬処方物の特定のタイプに関して当該分野において普通である他の剤を含むことができることは、言うまでもない；したがって、例えば、経口投与に好適な化合物または化合物の混合物は、風味剤を含み得る。

30

【0084】

本発明の化合物または化合物の混合物の治療的に有効な量は、例えば、レシピエントの年齢および体重、処置が必要である正確な状態およびその重篤度、処方物の性質および投与の方法を含む多くの要因に依存し、最終的には、処置する医師または獣医師によって決定される。しかしながら、本発明による疾患の処置のためのAPIの有効量は、一般的に、1日あたり0.1～100mg/レシピエント（哺乳動物）の体重1kgの範囲内、とくに典型的には1日あたり1～10mg/体重1kgの範囲内である。よって、体重が70kgである成体の哺乳動物についての1日あたりの実際の量は、通常は70～700mgであり、ここで、この量を、1日あたり個別の用量として、またはより通常は1日あたり一連の部分用量（例えば2回分、3回分、4回分、5回分もしくは6回分など）で投与し、したがって合計の1日総用量が同一であるようにすることができる。塩もしくは溶媒和物の、またはこの生理学的な機能的誘導体の有効量を、本発明の化合物および化合物の混合物自体の有効量の比として決定することができる。

40

【0085】

本発明の医薬調製物を、ヒト医学および獣医学における医薬として用いることができる。好適な賦形剤は、経腸（例えば経口）、非経口または局所投与に好適であり、新規化合物と反応しない有機または無機物質、例えば水、植物油、ベンジルアルコール、ポリエチ

50

レングリコール、ゼラチン、炭水化物、例えば、ラクトースまたはデンプン、ステアリン酸マグネシウム、タルクまたはワセリンである。経腸投与に好適なものは、特に、錠剤、コーティングされた錠剤、カプセル、シロップ、ジュース、ドロップまたは坐薬であり、非経口投与に好適なものは溶液、好ましくは油ベースまたは水性溶液、さらにまた懸濁液、エマルションまたはインプラントであり、局所適用に好適なものは、軟膏、クリームまたは粉末である。化合物および化合物の混合物をまた凍結乾燥し得、生じる凍結乾燥物は、例えば注射調製物の調製のために用い得る。

【0086】

記載の調製物は、滅菌され得、および/または潤滑剤、防腐剤、安定剤および/または湿潤剤、乳化剤、浸透圧を変化させる塩、緩衝物質、色素、風味剤および/またはアロマ物質などのアジュバントを含み得る。これらは、所望される場合には、1種または2種以上のさらなる活性成分、例えば1種または2種以上のビタミン類もまた含むことができる。

10

【0087】

例

以下の例は、医薬調製物に関する：

例 A 1：注射バイアル

3 l の再蒸留水中の 100 g の本発明の化合物または化合物の混合物と 5 g のリン酸水素二ナトリウムの溶液を、2 N の塩化水素を用いて pH 6.5 へ調節し、無菌濾過し、注射バイアルへ移動させ、凍結乾燥させ、無菌状態でシールする。各注射バイアルは、5 m g の活性成分を含有する。

20

【0088】

例 A 2：坐薬

20 g の本発明の化合物または化合物の混合物を 100 g の大豆レシチンおよび 140 g のココアバターで溶かし、型に流し込み、冷ます。各坐薬は、20 mg の活性成分を含有する。

【0089】

例 A 3：溶液

940 ml の再蒸留水中の 1 g の本発明の化合物または化合物の混合物、9.38 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ 、28.48 g の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ および 0.1 g の塩化ベンザルコニウム in から、溶液を調製する。pH を 6.8 に調節し、溶液を最大 1 l まで作製し、放射により消毒する。この溶液を、点眼薬の形態で用いることができる。

30

【0090】

例 A 4：軟膏

500 mg の本発明の化合物または化合物の混合物を、無菌条件下で、99.5 g のワセリンと混合する。

【0091】

例 A 5：錠剤

1 kg の本発明の化合物または化合物の混合物、4 kg のラクトース、1.2 kg のジャガイモデンプン、0.2 kg のタルクおよび 0.1 kg のステアリン酸マグネシウムをプレスして、各錠剤が 10 mg の活性成分を含有するような従来の様式で、錠剤を作製する。

40

【0092】

例 A 6：コーティングされた錠剤

錠剤を例 E と同様にプレスして、スクロース、ジャガイモデンプン、タルク、トラガントおよび色素のコーティングで、従来の様式で次いでコーティングする。

【0093】

例 A 7：カプセル

2 kg の本発明の化合物または化合物の混合物を、各カプセルが 20 mg の活性成分を

50

含有するような従来の様式で、ハードゼラチンカプセルに成形する。

【0094】

例 A 8 : アンブル

60 l の再蒸留水中の 1 kg の本発明の化合物または化合物の混合物の溶液を、アンブルに移動させ、無菌条件下で凍結乾燥させ、無菌条件下でシールする。各アンブルは、10 mg の活性成分を含有する。

【0095】

以下の例は、化合物 A および Her 2 インヒビターを用いる組合せ実験に関する。

例 B 1 : 9 つのヒト乳がん細胞株における化合物 A およびラパチニブの組合せ

細胞培養および成長阻害アッセイのための実験手順：

10 % FCS (PAN、ドイツ) を供給した 100 U / ml のペニシリン G および 100 μg / ml のストレプトマイシンの存在下で、細胞株を、供給元の推奨する培地で成長させた。

【0096】

細胞の増殖および処理を、96 ウェルマイクロタイタープレートで実施した。トリプシン処理により対数期培養物から採取した細胞を、190 μl の培地に最適な播種密度で播種した。各細胞株のための最適な播種密度を決定して、実験期間中の対数成長を確実にした。抗がん剤なしで成長する全ての細胞は、目視検査によって決定されるように、処置の終わりまで準コンフルエントであった。DMSO 中の化合物希釈を、96 ウェルの剛性 PCR プレートで実施した。次いで化合物を RPMI 培地で 1 : 50 に希釈した。24 時間の予備成長期間の後に 190 μl の細胞を、10 μl の化合物含有培地 (0.1 % の最終 DMSO 濃度をもたらす) と混合することによって処置した。細胞を 37 °C で 72 時間生育させた。さらに、すべての実験は、24 時間の回復期間の直後に測定のために処理された細胞を含む数枚のプレートを含んでいた。これらのプレートは、処理前、時間ゼロで存在した細胞数に関する情報を含み、細胞毒性および / または成長阻害効果を計算するのに役立った。処置後、細胞を 10 % TCA の添加により沈殿させた。固定の前に、培地を、[Pauwels et al., 2003] に記載されるように吸引した。4 °C で 1 時間インキュベートした後、プレートを 400 μl の脱イオン水で 2 回洗浄した。次いで細胞を 100 μl の 0.08 % wt / v SRB で染色した。プレートを少なくとも 30 分間放置し、1 % 酢酸で 6 回洗浄して、結合していない染色を除去した [Vichai and Kirtikara, 2006]。プレートを室温で乾燥させ、結合した SRB を 100 μl の 10 mM トリス塩基で可溶化した。光学密度の測定を、Victor 2 プレートリーダー (Perkin Elmer、ドイツ) 上で 560 nm で実施した。

【0097】

実験計画：

in vitro の組合せ研究の前に、個別の剤の活性を、80 細胞株のパネルを用いて調査した。この濃度範囲は、特定の細胞株の濃度範囲を選択するための指針を提供した。この組み合わせを、96 ウェルプレート中で、該濃度のラパチニブのマトリックスと該濃度の化合物 A とを組み合わせることによって試験した。剤は同時に細胞へ添加された。

【0098】

用いた化合物の濃度を以下の表に列挙する：

10

20

30

40

【表 1】

化合物の濃度 (Mol [M])	
ラパチニブ	化合物A
0.00E+00	0.000E+00
2.50E-07	1.000E-07
5.00E-07	2.000E-07
1.00E-06	4.000E-07
2.00E-06	8.000E-07
4.00E-06	1.600E-06
8.00E-06	3.200E-06

10

【0099】

化合物 A のラパチニブとの対の組み合わせを、6 × 6 マトリックスを用いて全ての細胞株において試験した。スクリーニングは、潜在的な相乗的組合せを決定するために設計された。6 × 6 マトリックスの全部および / または一部を用いて研究を設計した。

【0100】

相乗効果を計算するための方法は、[Berenbaum, 1989] から見つけることができる。以下のパラメータが計算され、

$$i = \text{測定値}_i - \text{理論値}_i$$

式中、 $i = [1 . . n]$ は用いられるマトリックスの値の一つであり、理論値 i は、Bliss Independence 方法 [Berenbaum, 1989] について記載されたように計算される。

【0101】

ベクトル和は以下のように決定され、

【数 1】

$$\text{ベクトル和} = \sum_{i=1}^n \text{サイン}(\text{効果}_i) \text{効果}_i^2$$

30

【数 2】

$$\text{ベクトル和平均} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n \text{効果}_i = \text{平均値}(\text{効果}_i)$$

【0102】

平均値 - 0.5 未満は強力な相乗効果を示唆する：(- 0.5、 - 0.02] - 相乗効果、(- 0.02、 0.02) - ゼロ効果 (additivism)、(0.02、 0.5) - 潜在的な拮抗作用、および 0.5 より上 - 強力な拮抗作用。

【0103】

文献

M.C. Berenbaum. What is synergy? Pharmacol Reviews, 41:93-141, 1989.

Bea Pauwels, Annelies E. C. Korst, Christel M. J. de Pooter, Greet G. O. Pattyn, Hilde A. J. Lambrechts, Marc F. D. Baay, Filip Lardon, and Jan B. Vermorcken. Comparison of the sulforhodamine b assay and the clonogenic assay for in vitro chemoradiation studies. Cancer chemotherapy and pharmacology, 51:221-226, Mar 2003.

Vanicha Vichai and Kanyawim Kirtikara. Sulforhodamine b colorimetric assay for cytotoxicity screening. Nature protocols, 1:1112-1116, Aug 2006.

40

【0104】

例 B 2 : 乳がんの患者由来異種移植モデルにおける化合物 A およびトラスツズマブの組合

50

せ

5 - 7 週の間雌ヌード (Harlan; nu / nu) に、宿主動物から採取した、Her 2 + 患者由来の乳房モデル「CTG - 0033」(継代3、すなわちモデルを元の宿主から3回継代培養 / 増殖させた) の腫瘍断片を皮下移植した。宿主腫瘍が $1 - 1.5 \text{ cm}^3$ に達したとき、有効性試験のために使用する動物に再移植のために腫瘍を採取した。CTG - 0033 (継代4) 腫瘍が約 190 mm^3 に達したとき ; 動物を処置または対照群 (n = 10) に腫瘍体積によって無作為化し、投薬を0日目に開始した。処置はビヒクル (生理食塩水)、化合物 A 30 mg / kg QD (毎日) PO (経口あたり)、ハーセプチン (30 mg / kg 負荷用量および 15 mg / kg 維持用量) QW (毎週) IV (静脈内)、および化合物 A 30 mg / kg QD PO を、ハーセプチン 15 mg / kg QW IV と組み合わせたものだった。腫瘍体積を週に2回記録した。ビヒクル処置群は55日目に大きな腫瘍のために終了した。75日目に他の処置を中止し、処置を受けていないマウスを用いて、腫瘍を2ヶ月以上に亘って再度増殖させた。この実験では2匹の動物が死亡した。化合物 A 群の1匹の動物は、胃管栄養不良と思しきものにより9日目に死亡し、化合物 A + ハーセプチン群の他方は、人的ミスによって死亡した。

【0105】

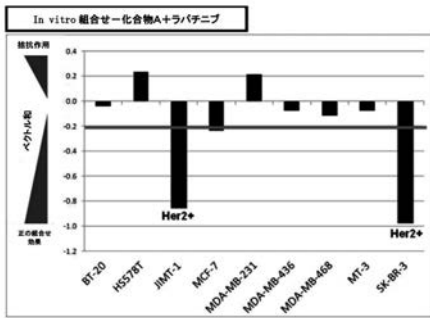
化合物 A 30 mg / kg (単独療法群) での処置は、50%の腫瘍退縮をもたらし、一方で、化合物 A + ハーセプチンでの処置は、55日目に78%の退縮をもたらした。ハーセプチンでの処置は、55日目に37%のT/Cをもたらした。化合物 A + ハーセプチンでの処置は、55日目の単剤ハーセプチンおよび化合物 A と比較して腫瘍成長を有意に阻害した ($P < .05$; 2ウェイRM - ANOVA ボンフェローニポストホックテスト)。ビヒクル群が停止している間、動物は75日目まで化合物 A、ハーセプチン、または化合物 A + ハーセプチンを継続して受け取り、腫瘍を再度増殖させた。76日目に、化合物 A での処置は、-66%の退縮をもたらした一方で、組合せ群は完全に退縮した (腫瘍体積は 40 mm^3 未満)。処置休止後の再成長期間の71日後に、化合物 A で処置された腫瘍のうち6つが再増殖したが、組合せ処置腫瘍はいずれも再増殖しなかった。化合物 A で処置した腫瘍と化合物およびハーセプチンと比較したこの採取用における差異は、統計的に有意であった (対数ランク和試験 $p < .05$)。組合せ群の全ての動物は、腫瘍が再成長しなかったため、治癒したものとした。

10

20

【 図 1 】

図 1



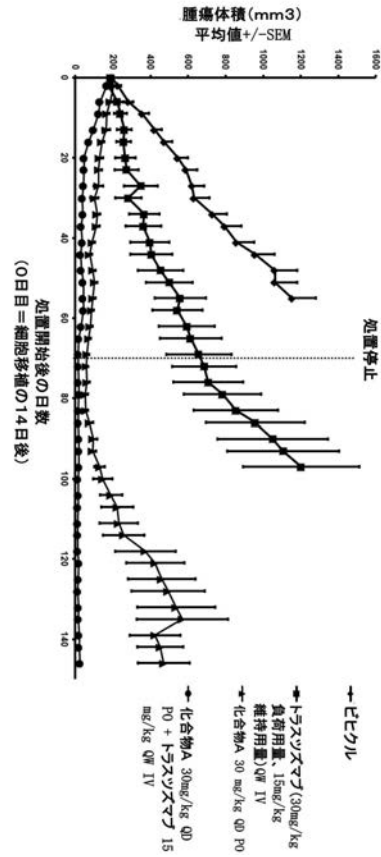
数種類のがん細胞株における化合物Aとラパチニブとの組合せによる効果の評価。

図1のための値:

起源	細胞株	ベクトル和
乳房	BT-20	-0.0401
乳房	HS578T	0.2342
乳房	JIMT-1	-0.8499
乳房	MCF-7	-0.2349
乳房	MDA-MB-231	0.2126
乳房	MDA-MB-436	-0.0763
乳房	MDA-MB-468	-0.1157
乳房	MT-3	-0.0745
乳房	SK-BR-3	-0.9705

【 図 2 】

図 2



ビヒカル

トラスツズマブ (30mg/kg 負荷用量、15mg/kg 維持用量) IV

化合物A 30 mg/kg QD PO

化合物A 30mg/kg QD PO + トラスツズマブ 15 mg/kg IV

処置停止

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/000525

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K39/395 A61K31/517 A61K45/06 A61P35/00 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 A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	C. GARCIA-GARCIA ET AL: "Dual mTORC1/2 and HER2 Blockade Results in Antitumor Activity in Preclinical Models of Breast Cancer Resistant to Anti-HER2 Therapy", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 18, no. 9, 8 March 2012 (2012-03-08), pages 2603-2612, XP055186072, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-2750 results, discussion; the whole document ----- -/--	1,3-9
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 April 2015		07/05/2015
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Venturini, Francesca

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2015/000525

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	A. VAZQUEZ-MARTIN ET AL: "Low-scale phosphoproteome analyses identify the mTOR effector p70 S6 kinase 1 as a specific biomarker of the dual-HER1/HER2 tyrosine kinase inhibitor lapatinib (Tykerb(R)) in human breast carcinoma cells", ANNALS OF ONCOLOGY, vol. 19, no. 6, 10 January 2008 (2008-01-10), pages 1097-1109, XP055186070, ISSN: 0923-7534, DOI: 10.1093/annonc/mdm589 the whole document	1-9
Y	WO 2012/069146 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; HUCK BAYARD R [US]; JONES REINALDO [US]; XIAO) 31 May 2012 (2012-05-31) cited in the application claims; examples	1-9
A,P	WO 2014/143612 A1 (MERCK PATENT GMBH [DE]; LAN RUOXI [US]; CHEN XIAOLING [US]; XIAO YUFAN) 18 September 2014 (2014-09-18)	1-9
A	US 2009/274693 A1 (GILMER TONA M [US] ET AL) 5 November 2009 (2009-11-05)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2015/000525

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 2012069146	A1	31-05-2012	AU 2011334173 A1	02-05-2013
			CA 2818706 A1	31-05-2012
			CL 2013001459 A1	27-12-2013
			CN 103228649 A	31-07-2013
			CO 6721019 A2	31-07-2013
			EA 201300610 A1	30-12-2013
			EP 2643313 A1	02-10-2013
			JP 2013544257 A	12-12-2013
			KR 20130130753 A	02-12-2013
			NZ 612224 A	30-01-2015
			PE 09662014 A1	06-08-2014
			SG 190318 A1	28-06-2013
			US 2013252942 A1	26-09-2013
			WO 2012069146 A1	31-05-2012

WO 2014143612	A1	18-09-2014	NONE	

US 2009274693	A1	05-11-2009	AR 071631 A1	30-06-2010
			AU 2009244453 A1	12-11-2009
			CA 2723699 A1	12-11-2009
			CN 102083824 A	01-06-2011
			EA 201071268 A1	30-06-2011
			EP 2274304 A1	19-01-2011
			JP 2011519941 A	14-07-2011
			KR 20110004462 A	13-01-2011
			PE 18322009 A1	25-12-2009
			SG 190623 A1	28-06-2013
			TW 201006829 A	16-02-2010
			US 2009274693 A1	05-11-2009
			US 2013142790 A1	06-06-2013
			US 2013150363 A1	13-06-2013
UY 31800 A	10-11-2009			
WO 2009137429 A1	12-11-2009			

フロントページの続き

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 ハック, バヤード, アール.

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 7 7 6、サドベリー、ウッドメア ドライブ 5 0

(72)発明者 ウィルカー, エリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 2 0、レキシントン、ハーディング ロード 6 4

(72)発明者 マシュル, アンドレアス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 8、ケンブリッジ、トロブリッジ ストリート
1 5

(72)発明者 カレータ, レミギウス

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 4 5 0、グロットン、ウィリー ロード 2 2 8

Fターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZB261 ZC412

4C085 AA14 CC23 EE03 EE06 FF24

4C086 AA01 AA02 BC46 GA02 GA07 MA02 MA04 NA05 ZB26 ZC41