

(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2017-500307

(P2017-500307A)

(43) 公表日 平成29年1月5日(2017. 1. 5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 7 6
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	4 C 0 8 5
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 9/20 (2006.01)	A 6 1 K 9/20	4 H 0 4 5
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
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2016-538556 (P2016-538556)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成26年12月11日 (2014. 12. 11)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成28年8月10日 (2016. 8. 10)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセル
(86) 国際出願番号	PCT/IB2014/066814		3 5
(87) 国際公開番号	W02015/087279	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成27年6月18日 (2015. 6. 18)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/915, 041	(74) 代理人	100095360
(32) 優先日	平成25年12月12日 (2013. 12. 12)		弁理士 片山 英二
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100120134
(31) 優先権主張番号	62/004, 579		弁理士 大森 規雄
(32) 優先日	平成26年5月29日 (2014. 5. 29)	(74) 代理人	100104282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんの処置のためのトラメチニブ、パニツムマブおよびダブラフェニブの組合せ

(57) 【要約】

B-Raf阻害剤、具体的にはN- { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチル - エチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドまたは医薬的に許容されるその塩、および／またはMEK阻害剤であるN- { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) 6 , 8 - ジメチル ; - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミドまたは医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含む新規な組合せ、それらを含む医薬組成物、ならびにMEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が有益となる状態、例えばがんの処置における、

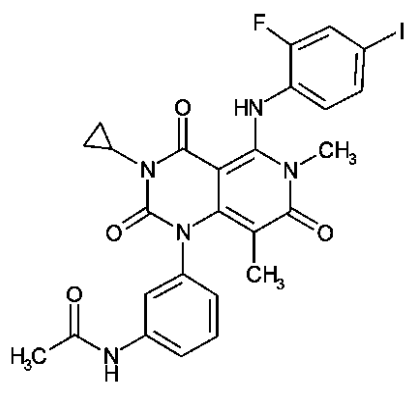
こうした組合せおよび組成物を使用する方法。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 構造 (I) の化合物

【化 1】



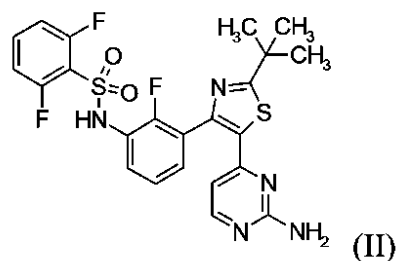
10

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、

(ii) パニツムマブを含む組合せであって、場合により

(ii) 構造 (II) の化合物

【化 2】



20

または医薬的に許容されるその塩
を含む、組合せ。

【請求項 2】

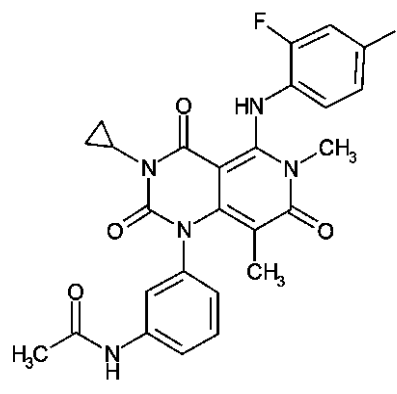
30

化合物 (I) が、ジメチルスルホキシド溶媒和物の形態にあり、化合物 (II) がメタ
ンスルホン酸塩の形態にある、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 3】

(i) 構造 (I) の化合物

【化 3】



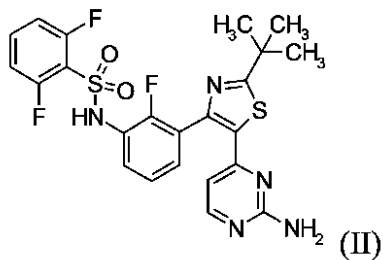
40

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および
(ii) パニツムマブ
を含む、組合せ。

【請求項 4】

50

(i) 構造 (I I) の化合物
【化 4】



10

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および

(i i) パニツムマブ

を含む、組合せ。

【請求項 5】

請求項 1 ～ 4 に記載の組合せを、医薬的に許容される担体（複数可）と一緒に含む組合せキット。

【請求項 6】

前記構造 I の化合物、または存在する場合、医薬的に許容されるその塩または溶媒和物が、経口投与に適した錠剤の形態で供給される、請求項 5 に記載の組合せキット。

【請求項 7】

前記構造 I I の化合物、または存在する場合、医薬的に許容されるその塩が、経口投与に適したカプセル剤の形態で供給される、請求項 5 または請求項 6 に記載の組合せキット。

20

【請求項 8】

パニツムマブが、I V 投与に適した形態で供給される、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の組合せキット。

【請求項 9】

パニツムマブが、皮下投与に適した形態で供給される、請求項 5 ～ 7 のいずれか一項に記載の組合せキット。

【請求項 10】

がんの処置のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 9 のいずれかに記載の組合せの使用。

30

【請求項 11】

治療に使用するための、請求項 1 ～ 9 に記載の組合せ。

【請求項 12】

がんの処置において使用するための、請求項 1 ～ 9 に記載の組合せ。

【請求項 13】

請求項 1 ～ 9 に記載の組合せを、医薬的に許容される賦形剤または担体と一緒に含む医薬組成物。

【請求項 14】

治療有効量の請求項 1 の組合せの投与を含む、それを必要としているヒトにおいてがんを処置する方法。

40

【請求項 15】

パニツムマブが、約 6 m g / k g の量で投与される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

パニツムマブが、約 6 m g / k g の量で投与され、60 分間にわたる静脈内注入として投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

パニツムマブが、構造 I の化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および構造 I I の化合物または医薬的に許容されるその塩と併用投与される、請求項 14

50

～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記がんが、頭部および頸部のがん、乳がん、肺がん、結腸がん、卵巣がん、前立腺がん、神経膠腫、神経膠芽腫、星状細胞腫、多型性神経膠芽腫、パナヤーンゾナナ症候群、カウデン病、レルミットーダクロス病、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、腎臓がん、肝臓がん、黒色腫、膵臓がん、肉腫、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺、リンパ芽球T細胞白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、AML、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞型白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫 巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、鼻咽頭がん、頬がん、口腔がん、GIST（消化管間質腫瘍）、および精巣がんから選択される、請求項14～17のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項19】

化合物（I）が、ジメチルスルホキシド溶媒和物の形態にあり、化合物（II）がメタンスルホン酸塩の形態にある、請求項14～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

パニツムマブが、約6mg/kgの量で投与され、2週間毎に60分間にわたる静脈内注入として投与される、請求項15に記載の方法。

20

【請求項21】

前記組合せが、構造（I）の化合物、または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、およびパニツムマブからなる、請求項14に記載の方法。

【請求項22】

N-〔3-〔3-シクロプロピル-5-（2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ）-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-1-イル〕フェニル〕アセトアミドジメチルスルホキシドと、パニツムマブとの、治療有効量の組合せを含む、がんの処置に使用するための組合せまたは組合せキットであって、場合によりN-〔3-〔5-（2-アミノ-4-ピリミジニル）-2-（1, 1-ジメチルエチル）-1, 3-チアゾール-4-イル〕-2-フルオロフェニル〕-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネートを含み、

30

前記組合せが、ある指定期間内に投与され、

前記組合せが、ある継続期間にわたり投与される、

組合せまたは組合せキット。

【請求項23】

N-〔3-〔3-シクロプロピル-5-（2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ）-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピリド〔4, 3-d〕ピリミジン-1-イル〕フェニル〕アセトアミドジメチルスルホキシドの量が、約0.25mg～約9mgから選択され、かつその量が、1日1回投与され、N-〔3-〔5-（2-アミノ-4-ピリミジニル）-2-（1, 1-ジメチルエチル）-1, 3-チアゾール-4-イル〕-2-フルオロフェニル〕-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネートが存在する場合、その量が約80mg～約220mgから選択され、かつその量が、1回または複数の用量で1日2回投与され、パニツムマブの量が14日毎に投与される約6mg/kgから選択される、請求項22に記載の組合せまたは組合せキット。

40

【請求項24】

N-〔3-〔3-シクロプロピル-5-（2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ

50

)-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドジメチルスルホキシド、および存在する場合、N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル)-2- (1, 1-ジメチルエチル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネートが7日間連続して投与され、パニツムマブがこの7日の間に1回投与され、場合により繰り返し投与の周期が1回または複数続く、請求項23に記載の組合せまたは組合せキット。

【請求項25】

N- {3- [3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドジメチルスルホキシドとパニツムマブとの、治療有効量の組合せを含む、がんの処置に使用するための組合せまたは組合せキットであって、

前記組合せが、ある指定期間内に投与され、

前記組合せが、ある継続期間にわたり投与される、

組合せまたは組合せキット。

【請求項26】

N- {3- [3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドジメチルスルホキシドの量が約0.25 mg ~ 約9 mg から選択され、かつその量が1日1回投与され、パニツムマブの量が、14日毎に投与される約6 mg / kg から選択される、請求項25に記載の組合せまたは組合せキット。

【請求項27】

N- {3- [3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドジメチルスルホキシドが14日間連続して投与され、パニツムマブがこの14日の間に1回投与され、場合により繰り返し投与の周期が1回または複数続く、請求項26に記載の組合せまたは組合せキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、哺乳動物におけるがんを処置する方法、およびそのような処置において有用な組合せ（併用（combination））に関する。特に、B-R a f 阻害剤、具体的にはN- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル)-2- (1, 1-ジメチルエチル)-1, 3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドまたは医薬的に許容されるその塩、および／またはMEK阻害剤であるN- {3- [3-シクロプロピル-5- (2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)-6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2 H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドまたは医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、およびパニツムマブ（V e c t i b i x）を含む新規な組合せ、それらを含む医薬組成物、ならびにMEKおよび／またはB-R a f および／またはEGFRの阻害が有益となる状態、例えばがんの処置における、こうした組合せおよび組成物を使用する方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

がんを含む過剰増殖性障害の有効な処置は、腫瘍学分野における終わることのない目標

10

20

30

40

50

である。一般に、がんは、細胞分裂、分化、およびアポトーシス細胞死を制御する正常な過程の調節解除に起因しており、無制限の成長、局所拡大、および全身性転移が起こる可能性を有する、悪性細胞の増殖を特徴としている。正常な過程の調節解除には、シグナル伝達経路における異常、および正常細胞に見られるものとは異なる因子に対する応答が含まれる。

【0003】

酵素の重要な大きなファミリーは、タンパク質キナーゼ酵素のファミリーである。現在、約500種の様々な既知タンパク質キナーゼが存在している。タンパク質キナーゼは、 $ATP-Mg^{2+}$ 複合体の γ -ホスフェートがアミノ酸側鎖に移動することにより、様々なタンパク質中の前記アミノ酸側鎖のリン酸化反応を触媒する働きをする。これらの酵素は、細胞内部の大部分のシグナル伝達過程を制御しており、それによって、タンパク質中のセリン、トレオニンおよびチロシン残基のヒドロキシル基の可逆的なリン酸化反応により、細胞機能、成長、分化、および破壊（アポトーシス）を支配している。タンパク質キナーゼは、シグナル伝達、転写調節、細胞運動、および細胞分裂を含む、多くの細胞機能の重要な調節因子であるという研究が示されている。いくつかの発がん遺伝子も、タンパク質キナーゼをコードすることが示されており、発がんにおいて、キナーゼがある役割を果たすことが示唆される。これらの過程は、多くの場合、複合体がかみ合う経路により高度に調節されており、この場合、各キナーゼ自体が、1種または複数のキナーゼによって調節されることになる。したがって、異常な、または不適当なタンパク質キナーゼ活性は、良性および悪性の増殖性障害、ならびに免疫系および神経系の不適切な活性化に起因する疾患を含む、こうした異常なキナーゼ活性に関連する疾患状態が高まる一因となる恐れがある。それらの生理的関連性、多様性および遍在性のために、タンパク質キナーゼは、生化学的研究および医療研究における、最も重要で幅広い研究対象となる酵素ファミリーの1つとなっている。

【0004】

酵素のタンパク質キナーゼファミリーは、それらがリン酸化するアミノ酸残基に基づいて、2つの主なサブファミリー、すなわちタンパク質チロシンキナーゼとタンパク質セリン／トレオニンキナーゼに通常、分類される。タンパク質セリン／トレオニンキナーゼ（PSTK）には、環状AMPおよび環状GMP依存性タンパク質キナーゼ、カルシウムおよびリン脂質依存性タンパク質キナーゼ、カルシウムおよびカルモジュリン依存性タンパク質キナーゼ、カゼインキナーゼ、細胞分裂周期タンパク質キナーゼなどが含まれる。これらのキナーゼは、通常、細胞質であるか、または恐らくタンパク質をアンカーすることにより、細胞の粒子フラクションに結合している。異常なタンパク質セリン／トレオニンキナーゼ活性が関節リウマチ、乾癬、敗血症ショック、骨損失、多数のがん、および他の増殖性疾患などのいくつかの病変において関与しているか、または疑いが持たれている。したがって、セリン／トレオニンキナーゼ、およびそれらがその一部となっているシグナル伝達経路は、薬物設計の重要な標的である。チロシンキナーゼは、チロシン残基をリン酸化する。チロシンキナーゼは、細胞調節においても同時に重要な役割を果たしている。これらのキナーゼには、上皮成長因子受容体、インスリン受容体、血小板由来成長因子受容体などを含む、成長因子およびホルモンなどの分子に対するいくつかの受容体が含まれる。研究によって、多くのチロシンキナーゼが、細胞の外側に位置している受容体ドメインおよびその内部のそれらのキナーゼドメインを有する膜貫通タンパク質であるということが示されている。同様に、チロシンキナーゼのモジュレーターを特定するための多くの研究も進行中である。

【0005】

受容体チロシンキナーゼ（RTK）は、細胞成長、増殖および分化を支配するそれら自体を含めた様々なタンパク質におけるある種のチロシルアミノ酸残基のリン酸化反応を触媒する。

【0006】

いくつかのRTKの下流には、いくつかのシグナル伝達経路があり、それらの中にはR

10

20

30

40

50

a s - R a f - M E K - E R K キナーゼ経路がある。成長因子、ホルモン、サイトカインなどに応答する R a s G T P アーゼタンパク質の活性化により、R a f キナーゼのリン酸化反応および活性化が刺激されるものと、現在、理解されている。次に、これらのキナーゼは、細胞内タンパク質キナーゼ M E K 1 および M E K 2 をリン酸化して活性化し、ひいては、他のタンパク質キナーゼである E R K 1 および 2 をリン酸化して活性化する。分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ (M A P K) 経路、または細胞質カスケードとしても知られているこのシグナル伝達経路は、成長シグナルに対する細胞応答を媒介する。その最終的な機能は、細胞膜における受容体活性と、細胞増殖、分化、および生存を支配する細胞質標的または核標的の修飾とをリンクさせることである。

【 0 0 0 7 】

この経路の構成的活性化は、細胞形質転換を引き起こすのに十分である。異常な受容体チロシンキナーゼ活性化、R a s 変異、または R a f 変異による M A P キナーゼ経路の調節解除された活性化が、ヒトがんにおいて頻繁に見いだされており、異常成長の制御を決定する主な因子となっている。ヒト悪性腫瘍では、R a s 変異は一般的なものであり、がんの約 3 0 % において特定されている。G T P アーゼタンパク質 (グアノシン三リン酸をグアノシン二リン酸に変換するタンパク質) の R a s ファミリーは、活性化された成長因子受容体から下流の細胞内パートナーにシグナルを中継する。活性な膜結合型 R a s によって動員される標的の中で傑出したものは、セリン / トレオニンタンパク質キナーゼの R a f ファミリーである。R a f ファミリーは、R a s の下流エフェクターとして作用する、3 種の関連 (relatted) キナーゼ (A - 、 B - および C - R a f) から構成される。R a s 媒介性 R a f 活性化は、ひいては、M E K 1 および M E K 2 (M A P / E R K キナーゼ 1 および 2) の活性化を引き起こし、ひいては、チロシン - 1 8 5 およびトレオニン - 1 8 3 上で E R K 1 および E R K 2 (細胞外シグナル調節キナーゼ 1 および 2) をリン酸化する。活性化された E R K 1 および E R K 2 は転座して細胞核内で蓄積し、ここでそれらは、細胞成長および生存を制御する転写因子を含む、様々な基質をリン酸化することができる。ヒトがんの発生における R a s / R a f / M E K / E R K 経路の重要性を考慮に入れると、シグナル伝達カスケードのキナーゼ構成要素は、がんおよび他の増殖性疾患における、疾患進行のモジュレートに対する潜在的に重要な標的として融合する (merge)

。

【 0 0 0 8 】

M E K 1 および M E K 2 は、様々な M A P キナーゼのトレオニンおよびチロシン残基をリン酸化する、デュアル特異性キナーゼ (M E K 1 - 7) の大きなファミリーメンバーである。M E K 1 および M E K 2 は、別個の遺伝子によってコードされるが、それらは C 末端の触媒キナーゼドメインと大部分の N 末端調節領域内部の両方で、高い相同性 (8 0 %) を共有している。M E K 1 および M E K 2 の発がん性形態は、ヒトがんにおいて見いだされていないが、M E K の構成的活性化により細胞形質転換がもたらされることが示されている。R a f に加えて、M E K は、同様に、他の発がん遺伝子 (oncogene) によっても活性化され得る。これまで、M E K 1 および M E K 2 の知られている基質は、E R K 1 および E R K 2 だけである。この特殊な基質特異性は、チロシンとトレオニン残基の両方をリン酸化する特有の能力の他に、多くの細胞外シグナルを M A P K 経路に統合することを可能にするシグナル伝達カスケードの要所に、M E K 1 および M E K 2 を配置させる。

【 0 0 0 9 】

したがって、M A P K キナーゼ経路 (例えば、M E K) のタンパク質の阻害剤は、増殖性疾患または侵襲性疾患の封じ込めおよび / または処置に使用するための、抗増殖剤、アポトーシス促進剤、および抗侵襲剤として、両方とも価値あるべきものと認識されてきた。

。

【 0 0 1 0 】

さらに、M E K の阻害活性を有する化合物は、E R K 1 / 2 活性および細胞増殖の抑制を効果的に誘発すること (The Journal of Biological Chemistry, vol. 276, No. 4 pp. 2686-2692, 2001) も知られており、該化合物が、腫瘍発生および / またはがんなどの望

10

20

30

40

50

ましくない細胞増殖によって引き起こされる疾患に対して効果を示すことが期待されている。

【0011】

M A P K経路の持続的かつ構成的活性化をもたらして、最終的に細胞分裂および細胞生存を高めることができる、様々なR a s G T PアーゼおよびB－R a f キナーゼにおける変異が特定されてきた。この結果として、これらの変異は、広範囲のヒトがんの定着、発症および進行と強くリンクしている。シグナル伝達における、R a f キナーゼの生物学的役割、具体的にはB－R a f の生物学的役割は、Davies, H., et al., Nature (2002) 9:1-6、Garnett, M.J. & Marais, R., Cancer Cell (2004) 6:313-319、Zebisch, A. & Tropmair, J., Cell. Mol. Life Sci. (2006) 63:1314-1330、Midgley, R.S. & Kerr, D.J., Crit. Rev. Onc/Hematol. (2002) 44:109-120、Smith, R.A., et al., Curr. Top. Med. Chem. (2006) 6:1071-1089、およびDownward, J., Nat. Rev. Cancer (2003) 3:11-22に記載されている。 10

【0012】

M A P K経路のシグナル伝達を活性化するB－R a f キナーゼの天然に発生する変異は、ヒト黒色腫（上記のDavies (2002)）および甲状腺がん（Cohen et al J. Nat. Cancer Inst. (2003) 95(8) 625-627、およびKimura et al Cancer Res. (2003) 63(7) 1454-1457）では大きな割合で、またより低いが、以下において、依然として有意な頻度で見いだされている。

【0013】

バレット（Barret）の腺癌（Garnett et al., Cancer Cell (2004) 6 313-319および Sommerer et al Oncogene (2004) 23(2) 554-558）、胆管癌（Zebisch et al., Cell. Mol. Life Sci. (2006) 63 1314-1330）、乳がん（上記のDavies (2002)）、子宮頸がん（Moreno-Bueno et al Clin. Cancer Res. (2006) 12(12) 3865-3866）、胆管細胞癌（Tannapfel et al Gut (2003) 52(5) 706-712）、神経膠芽腫（glioblastomas）、星状細胞腫および上衣腫などの一次C N S腫瘍を含む中枢神経系腫瘍（Knobbe et al Acta Neuropathol. (Berl.) (2004) 108(6) 467-470、上記のDavies (2002)および上記のGarnett et al., Cancer Cell (2004)）および二次C N S腫瘍（すなわち、中枢神経系外部に由来する腫瘍の中枢神経系への転移）、大腸結腸癌を含む結腸直腸がん（Yuen et al Cancer Res. (2002) 62(22) 6451-6455、上記のDavies (2002)、およびZebisch et al., Cell. Mol. Life Sci. (2006)）、胃がん（Lee et al Oncogene (2003) 22(44) 6942-6945）、頭部および頸部の扁平上皮癌を含む頭部および頸部の癌（Cohen et al J. Nat. Cancer Inst. (2003) 95(8) 625-627および Weber et al Oncogene (2003) 22(30) 4757-4759）、白血病を含む血液がん（上記のGarnett et al., Cancer Cell (2004)、特に急性リンパ芽球性白血病（上記のGarnett et al., Cancer Cell (2004)および Gustafsson et al Leukemia (2005) 19(2) 310-312）、急性骨髄性白血病（A M L）（Lee et al Leukemia (2004) 18(1) 170-172および Christiansen et al Leukemia (2005) 19(12) 2232-2240）、骨髄異形成症候群（上記のChristiansen et al Leukemia (2005)）および慢性骨髄性白血病（Mizuchi et al Biochem. Biophys. Res. Commun. (2005) 326(3) 645-651）、ホジキンリンパ腫（Figl et al Arch. Dermatol. (2007) 143(4) 495-499）、非ホジキンリンパ腫（Lee et al Br. J. Cancer (2003) 89(10) 1958-1960）、巨核芽球性白血病（Eychene et al Oncogene (1995) 10(6) 1159-1165）および多発性骨髄腫（Ng et al Br. J. Haematol. (2003) 123(4) 637-645）、原発性肝細胞癌（Garnett et al., Cancer Cell (2004)）、 30 40

小細胞肺がん（Pardo et al EMBO J. (2006) 25(13) 3078-3088）および非小細胞肺がん（上記のDavies (2002)）を含む、肺がん（Brose et al Cancer Res. (2002) 62(23) 6997-7000、上記のCohen et al J. Nat. Cancer Inst. (2003)および上記のDavies (2002)）、卵巣がん（Russell & McCluggage J. Pathol. (2004) 203(2) 617-619および上記のDavies (2002)）、子宮内膜がん（endometrial cancer）（上記のGarnett et al., Cancer Cell (2004)および上記のMoreno-Bueno et al Clin. Cancer Res. (2006)）、膵臓がん（Ishimura et al Cancer Lett. (2003) 199(2) 169-173）、下垂体腺腫（De Martino et 50

al J. Endocrinol. Invest. (2007) 30(1) RC1-3)、前立腺がん(Cho et al Int. J. Cancer (2006) 119(8) 1858-1862)、腎がん(Nagy et al Int. J. Cancer (2003) 106(6) 980-981)、肉腫(上記のDavies (2002))、および皮膚がん(Rodriguez-Viciana et al Science (2006) 311(5765) 1287-1290および上記のDavies (2002))。c-Rafの過剰発現は、AML(Zebisch et al., Cancer Res. (2006) 66(7) 3401-3408、およびZebisch (Cell. Mol. Life Sci. (2006))および赤白血病(Zebisch et al., Cell. Mol. Life Sci. (2006))にリンクしている。

【0014】

これらのがんにおけるRafファミリーキナーゼが果たす役割、ならびにB-Rafキナーゼ活性の阻害を選択的に標的とするものを含めた一連の前臨床剤および治療剤を用いた探索的研究(King A.J., et al., (2006) Cancer Res. 66:11100-11105)のおかげで、1種または複数のRafファミリーキナーゼの阻害剤が、こうしたがんまたはRafキナーゼに関連する他の状態の処置に有用であろうことが、一般に受け入れられている。

【0015】

B-Rafの変異は、心臓顔面皮膚症候群(cardio-facio cutaneous syndrome)(Rodriguez-Viciana et al Science (2006) 311(5765) 1287-1290)および多発性嚢胞腎(Nagao et al Kidney Int. (2003) 63(2) 427-437)を含む、他の状態にも関連している。

【0016】

上皮成長因子受容体(EGFR)は、上皮成長因子ファミリーのメンバーに対する細胞一表面受容体であり、上皮成長因子を含む特異的リガンドに結合することにより活性化される。活性化に際して、EGFRは不活性なモノマー形態からの変換を受けて、活性なホモダイマーとなる(Yarden et al Biochemistry, 26 (5) 1443-1451)。このホモダイマーにより、細胞内タンパク質チロシンキナーゼ活性が刺激される。その結果、EGFRのC末端ドメイン中のいくつかのチロシン残基がリン酸化される(Downward et al, Nature 311 (5985) 483-485)。このリン酸化により、下流の活性化が誘発されて、いくつかのシグナル伝達カスケードが、原理的にはMAPK、AktおよびJNK経路が開始され、最終的にDNA合成および細胞増殖が引き起こされる(Oda et al Mol.Syst. Biol. 1(1))。

【0017】

上皮成長因子受容体(EGFR)の過剰発現は、肺がん、肛門のがん、および神経膠芽腫(Walker et al, Hum. Pathol. 40(11) 1517-1527)を含むいくつかのがんに関係している。EGFRの阻害は、がんに対して有効であることを示すが、多くの患者に抵抗性が発現する(Jackman et al Clin. Cancer. Res. 15 (16) 5267-5273)。

【0018】

パニツムマブ(Vectibix)は、十分にヒトモノクローナル抗体であり、腫瘍細胞上のEGFRに特異的に結合する。パニツムマブ(Vectibix)がEGFRに結合すると、リン酸化反応、および受容体関連キナーゼの活性化が遮断され、細胞成長の阻害、アポトーシスの誘発、およびマトリックスメタロプロテイナーゼおよび血管内皮細胞成長因子の産生低下をもたらされる。

【0019】

パニツムマブは、がんに使用するために、米国食品医薬品局により承認されている。パニツムマブは、Amgenにより、Vectibix(登録商標)の商標名で市販されている。

【0020】

がんの処置において、最近の多くの進歩があるが、がんの影響に苦しむ個体の一層有効かつ／または先進的な処置が依然として必要とされている。本発明は、この必要性に対処するものである。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0021】

発明の要旨

本発明は、がんの処置における、B-R a f 阻害剤および／またはM E K 阻害剤、およびE G F R 阻害剤の組合せを対象とする。

【0022】

本発明は、各薬剤を単独で投与した場合の処置よりも利点があり、かつM E K 阻害剤とB-R A F 阻害剤との組合せによる処置によりも利点がある、治療剤の組合せを対象とする。特に、M E K 阻害剤であるN- { 3- [3-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ) 6, 8-ジメチル-2, 4, 7-トリオキソ-3, 4, 6, 7-テトラヒドロ-2H-ピリド [4, 3-d] ピリミジン-1-イル] フェニル} アセトアミドまたは医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、場合によりB-R a f 阻害剤であるN- { 3- [5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1, 1-ジメチルエチル)-1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドまたは医薬的に許容されるその塩、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含む薬物の組合せが記載されている。

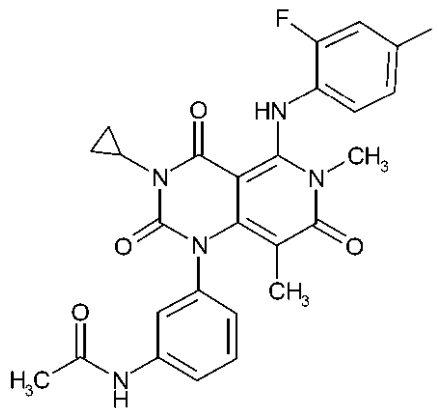
10

【0023】

本発明のM E K 阻害剤は、構造 (I)

【0024】

【化1】



20

I

30

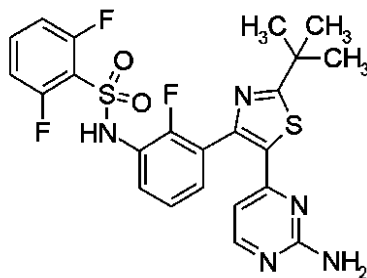
または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物（本明細書では、まとめて「化合物 A」と呼ぶ）によって表される。

【0025】

本発明のB-R a f 阻害剤は、構造 (I I)

【0026】

【化2】



40

II

または医薬的に許容されるその塩（本明細書では、まとめて「化合物 B」と呼ぶ）によって表される。

【0027】

50

パニツムマブ (Vectibix) は、ヒト EGFR に特異的に結合する、組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。パニツムマブは、1つの重鎖可変領域および軽鎖可変領域からなり、米国特許第6,235,883号に記載されている手順に従って作製することができる。米国特許第6,235,833号に開示されているパニツムマブの重鎖およびその適合する軽鎖の配列を以下に列挙する。

重鎖 8

v s g g s v s s g d y y w t w i r q s p g k g l e w i g h i y y s g n t n
y n p s l k s r l t i s i d t s k t q f s l k l s s v t a a d t a i y y
c v r d r v t g a f d i w g q g t m v t s s (配列番号 15)

10

軽鎖 8

t i t c q a s q d i s n y l n w y q q k p g k a p k l l i y d a s n l e t
g v p s r f s g s g s g t d f t f t i s s l q p e d i a t y f c q h f d
h l p l a f g g g t k v e i k r t v a a p s v f i f p p s d e q (配列番号 16)

【0028】

上の重鎖 8 および軽鎖 8 は、米国特許第6,235,833号における配列 37 および 38 に対応する。

20

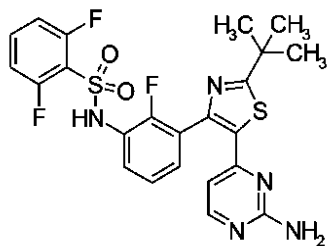
【0029】

本発明の第1の態様では、

(i) 構造 (II) の化合物

【0030】

【化3】



30

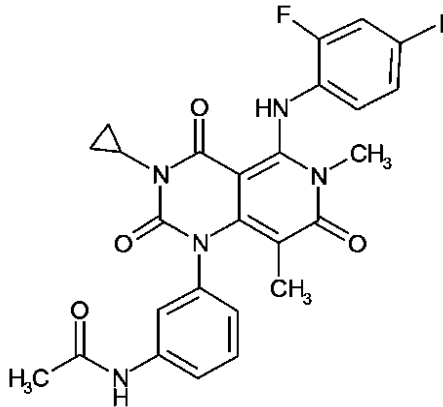
(II)

もしくは医薬的に許容されるその塩、および／または

(ii) 構造 (I) の化合物

【0031】

【化 4】



(I)

10

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および

(i i i) パニツムマブ (V e c t i b i x)

を含む、組合せが提供される。

【 0 0 3 2 】

本発明の別の態様では、N- { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート (methanesulfonate)、および／または N- { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) 6 , 8 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミドジメチルスルホキシド (溶媒和物)、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含む、組合せが提供される。

20

【 0 0 3 3 】

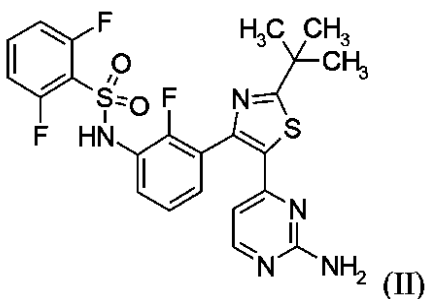
本発明の別の態様では、治療法に使用するための、

(i) 構造 (I I) の化合物

【 0 0 3 4 】

30

【化 5】



(II)

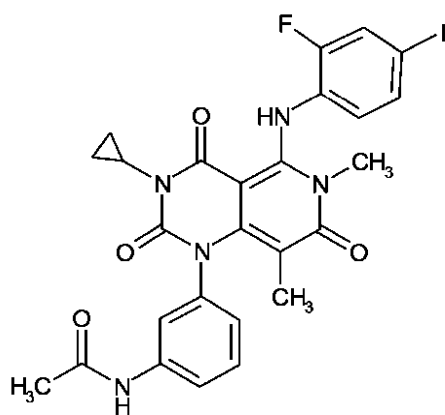
40

または医薬的に許容されるその塩、および／または

(i i) 構造 (I) の化合物

【 0 0 3 5 】

【化 6】



(I)

10

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および
 (iii) パニツムマブ (Vectibix)
 を含む、組合せが提供される。

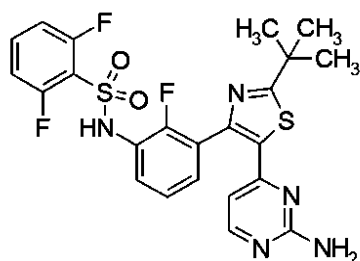
【0036】

本発明の別の態様では、がんの処置において使用するための、
 (i) 構造 (II) の化合物

【0037】

20

【化 7】



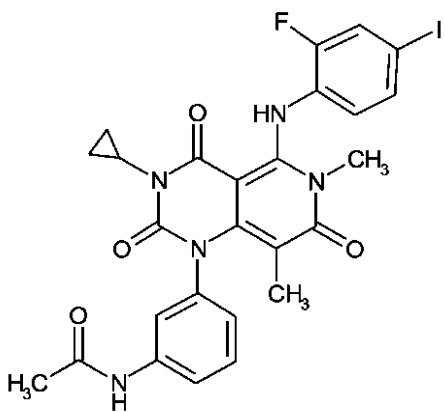
(II)

30

または医薬的に許容されるその塩、および／または
 (ii) 構造 (I) の化合物

【0038】

【化 8】



(I)

40

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および
 (iii) パニツムマブ (Vectibix)

50

を含む、組合せが提供される。

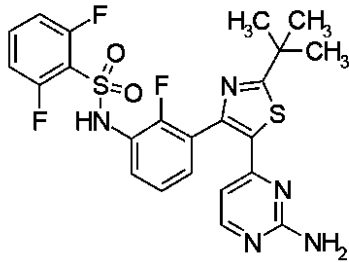
【0039】

本発明の別の態様では、

(i) 構造 (II) の化合物

【0040】

【化9】



10

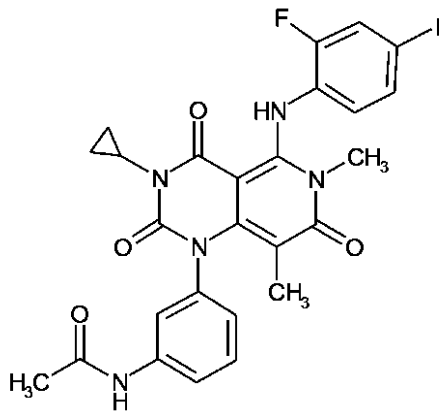
(II)

または医薬的に許容されるその塩、および／または

(ii) 構造 (I) の化合物

【0041】

【化10】



20

(I)

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および

(iii) パニツムマブ (Vectibix)

を、医薬的に許容される賦形剤または担体と一緒に含む、医薬組成物が提供される。

【0042】

別の態様では、がんを処置する組合せに使用するための医薬の製造における、

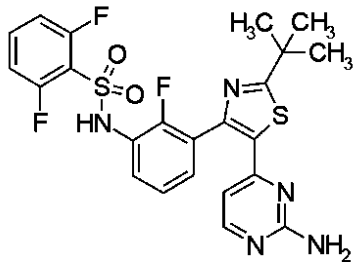
(i) 構造 (II) の化合物

【0043】

30

40

【化 1 1】



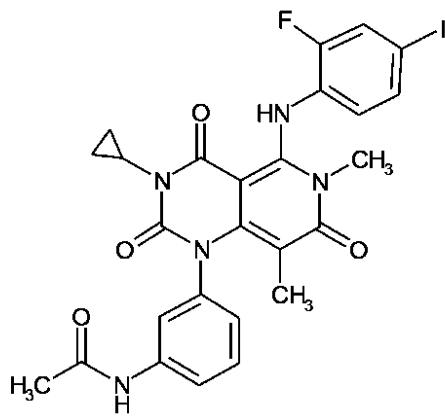
(II)

10

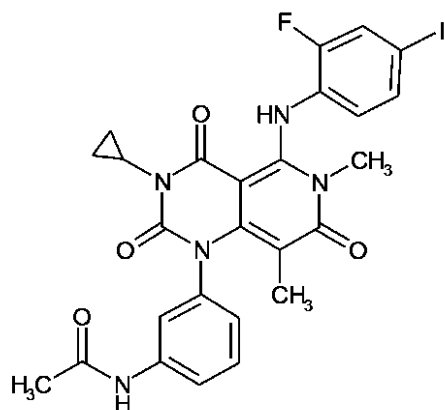
または医薬的に許容されるその塩、および／または
(i i) 構造 (I) の化合物

【 0 0 4 4】

【化 1 2】



【化 1 4】



(I)

10

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、および

(i i i) パニツムマブ (V e c t i b i x)

を投与するステップを含む、方法が提供される。

【 0 0 4 8 】

別の態様では、N - { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドもしくは医薬的に許容されるその塩、および/または N - { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) 6 , 8 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミドまたは医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) からなる、治療有効量の組合せを投与するステップを含む、それを必要としているヒトにおいてがんを処置する方法が提供される。

20

【 0 0 4 9 】

別の態様では、N - { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート、および/または N - { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨード - フェニルアミノ) 6 , 8 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミドジメチルスルホキシド溶媒和物、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) からなる、治療有効量の組合せを投与するステップを含む、それを必要としているヒトにおいてがんを処置する方法が提供される。

30

【 0 0 5 0 】

本発明の別の態様では、N - { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含む組合せが提供される。

40

【 0 0 5 1 】

別の態様では、N - { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 - ピリミジニル) - 2 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 , 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル } - 2 , 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) からなる、治療有効量の組合せを投与するステップを含む、それを必要としているヒトにおいてがんを処置する方法が提供される。

【 0 0 5 2 】

本発明のさらなる態様では、治療有効量の本発明の組合せを投与するステップを含む、それを必要としている哺乳動物においてがんを処置する方法であって、この組合せが、あ

50

る指定期間内およびある継続期間にわたり投与される、方法が提供される。

【図面の簡単な説明】

【0053】

【図1】図1は、ヒト腫瘍細胞系において、化合物A、化合物B、およびそれらとパニツムマブとの組合せによる、細胞成長阻害を図示しているグラフである。

【図2】図2は、化合物A、化合物Bおよびパニツムマブにより48時間、処置したHT29細胞におけるMAPKおよびPI3Kシグナル伝達、ならびにアポトーシスのウエスタンブロット解析を図示している図である。

【図3】図3は、C o - 0 1 2 および C o - 0 1 8 P D X における遺伝的バックグラウンドおよびベースラインタンパク質を図示している図である。

10

【図4】図4は、C o - 0 1 2 P D X モデルにおける、パニツムマブとダブラフェニブ（化合物B）、およびダブラフェニブプラストラメチニブ（化合物A）の組合せの抗腫瘍効力を図示しているグラフである。

【図5】図5は、C o - 0 1 8 P D X モデルにおける、パニツムマブとダブラフェニブ（化合物B）、プラストラメチニブ（化合物A）の組合せの抗腫瘍効力を図示しているグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0054】

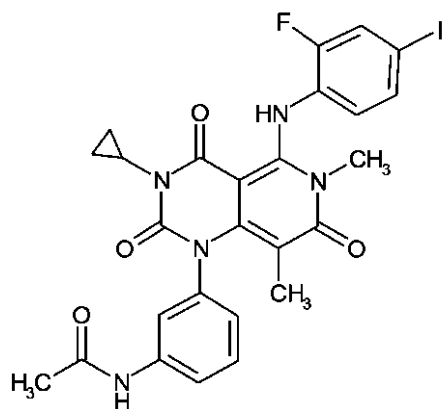
発明の詳細な説明

本明細書で使用する場合、MEK阻害剤であるN- { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニルアミノ) 6 , 8 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 2 H - ピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 - イル] フェニル } アセトアミド、または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物は、構造 (I) の化合物

20

【0055】

【化15】



(I)

30

または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物によって表される。便宜上、可能な化合物および塩または溶媒和物の群は、まとめて化合物Aと呼ばれ、化合物Aの言及は、その化合物または医薬的に許容されるその塩もしくは溶媒和物のいずれかを代替的に指すことを意味する。

40

【0056】

命名規則に応じて、構造 (I) の化合物は、N - { 3 - [3 - シクロプロピル - 5 - (2 - フルオロ - 4 - ヨードフェニル) アミノ] - 6 , 8 - ジメチル - 2 , 4 , 7 - トリオキソ - 3 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジン - 1 (2 H) - イル] フェニル } アセトアミドと好適に呼ばれることもある。

【0057】

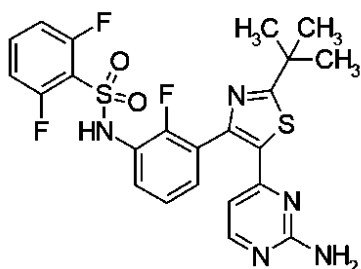
本明細書で使用する場合、BRaf阻害剤であるN- { 3 - [5 - (2 - アミノ - 4 -

50

ピリミジニル) - 2 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1, 3 - チアゾール - 4 - イル] - 2 - フルオロフェニル} - 2, 6 - ジフルオロベンゼンスルホンアミドまたは医薬的に許容されるその塩は、構造 (I I) の化合物

【0058】

【化16】



(II)

10

または医薬的に許容されるその塩によって表される。便宜上、可能な化合物および塩の群は、まとめて化合物 B として呼ばれ、化合物 B の言及は、その化合物または医薬的に許容されるその塩のいずれかを代替的に指すことを意味する。

【0059】

パニツムマブ (Vectibix) は、ヒト EGFR に特異的に結合する、組換えヒト IgG2 モノクローナル抗体である。パニツムマブは、1 つの重鎖可変領域および軽鎖可変領域からなり、米国特許第 6, 235, 883 号に記載されている手順に従って作製することができる。

20

【0060】

本明細書で使用する場合、用語「本発明の組合せ」とは、BRA F 阻害剤、および／または MEK 阻害剤、および EGFR 阻害剤、好適には化合物 A、化合物 B およびパニツムマブを含む組合せを指す。本発明の代替的な実施形態では、「本発明の組合せ」は、BRA F 阻害剤および EGFR 阻害剤、好適には化合物 B およびパニツムマブを含む組合せを指す。

【0061】

本明細書で使用する場合、用語「新生物」とは、細胞または組織の異常成長を指し、良性すなわち非がん性成長、および悪性すなわちがん性成長を含むことが理解される。「新生物性の」という用語は、新生物を意味するか、またはそれに関連する。

30

【0062】

本明細書で使用する場合、用語「薬剤」とは、組織、系、動物、哺乳動物、ヒト、または他の対象において望ましい効果を生じる物質を意味するものと理解される。したがって、用語「抗新生物剤」とは、組織、系、動物、哺乳動物、ヒト、または他の対象において抗新生物効果を生じる物質を意味するものと理解される。「薬剤」は、単一の化合物であってもよく、または 2 種以上の化合物の組合せもしくは組成物であってもよいものと理解される。

40

【0063】

本明細書で使用する「処置する (治療する (treating))」およびその派生語とは、治療的療法を意味する。具体的な状態を参照すると、処置とは、(1) その状態、またはその状態の 1 種または複数の生物学的徴候を寛解させること、(2) (a) その状態に至らしめるか、またはその原因となる生物学的カスケードにおける 1 つまたは複数の点、あるいは (b) その状態の 1 種または複数の生物学的徴候を妨害すること、(3) その状態に関連する症状、影響もしくは副作用の 1 つまたは複数、またはその状態もしくはその処置に関連する症状、影響もしくは副作用の 1 つまたは複数を経和すること、あるいは (4) その状態またはその状態の 1 種または複数の生物学的徴候の進行を遅延させることを意味する。

【0064】

50

本明細書で使用する場合、「予防」とは、ある状態もしくはその生物学的徴候の可能性または重症度を実質的に低下させるため、またはこうした状態もしくはその生物学的徴候の発症を遅延させるための薬物の予防的投与を指すものと理解される。当業者は、「予防」が絶対的な用語ではないことを認識するであろう。予防的治療法は、例えば、対象ががんの強い家族歴を有する場合、対象が高レベルの放射線に暴露した場合、または対象が発がん性物質に暴露した場合など、対象ががんを発症するリスクが高いと考えられる場合、適したものとなる。

【0065】

本明細書で使用する場合、「有効量」という用語は、例えば、研究者または臨床医によって求められている組織、系、動物またはヒトの生物学的または医療的応答を誘発することになる薬物あるいは医薬剤 (pharmaceutical agent) の量を意味する。さらに、「治療有効量」という用語は、そのような量を摂取しない対応する対象と比較すると、疾患、障害、または副作用の処置、治癒、予防、または寛解が改善する、あるいは疾患または障害の進行速度が低下する任意の量を意味する。この用語はまた、正常な生理学的機能を増強するために有効な量もその範囲内に含む。

【0066】

治療有効量の本発明の組合せの投与は、治療有効量の構成要素の化合物の個別投与と比べた場合、該組合せが、以下の、i) 最も活発な単剤よりも大きな抗がん効果、i i) 相乗的または高度に相乗的な抗がん活性、i i i) 副作用プロファイルの低減を伴う、抗がん活性の増強を実現する投与プロトコル、i v) 毒性作用プロファイルの低減、v) 治療可能時間の増加、またはv i) 1つまたは複数の構成要素の化合物の生体利用率の向上という特性の1種または複数の改善を実現するという点で、個々の構成要素の化合物よりも利点がある。

【0067】

化合物Aおよび／またはBは、1個または複数のキラル原子を含有し得るか、またはそうでなければ鏡像異性体として存在することができる。したがって、本発明の化合物には、鏡像異性体の混合物、および精製されている鏡像異性体、または鏡像異性体に富む混合物が含まれる。さらに、化合物Aおよび化合物Bの範囲内には、互変異性体のすべて、および互変異性体の混合物が含まれることが理解される。

【0068】

さらに、化合物AおよびBは、個々または両方が溶媒和物として提供されてもよいことが理解される。本明細書で使用する場合、用語「溶媒和物」とは、本発明における溶質、式(I)もしくは(I I)の化合物、またはそれらの塩および溶媒によって形成されている様々な化学量論の複合体を指す。本発明のためのそのような溶媒は、溶質の生物活性を妨害しないことがある。適切な溶媒の例には、以下に限定されないが、水、メタノール、ジメチルスルホキシド、エタノール、および酢酸が含まれる。一実施形態では、使用される溶媒は、医薬的に許容される溶媒である。好適な医薬的に許容される溶媒の例は、非限定的に、水、エタノールおよび酢酸を含む。別の実施形態では、使用される溶媒は水である。

【0069】

化合物AおよびBは、2種以上の形態で結晶化する能力、すなわち知られている多形という特性を有することがあり、こうした多形形態(「多形体」)は、化合物AおよびBの範囲内にあると理解される。多形は一般に、温度もしくは圧力、またはそれらの両方の変化に対する反応として起こり得るものであり、結晶化過程における変動にも起因し得る。多形体は、X線回折パターン、溶解度、および融点などの当技術分野で公知の様々な物理特性によって区別することができる。

【0070】

その開示の全体が、参照により本明細書に組み込まれている、国際出願日が2005年6月10日、国際公開番号WO2005/121142、および国際公開日が2005年12月22日を有する国際出願番号PCT/JP2005/011082に、特にがんの

10

20

30

40

50

処置におけるMEK活性阻害剤として有用なものとして、化合物Aが医薬的に許容されるその塩および溶媒和物と共に開示され、かつ特許請求されている。化合物Bは、実施例4-1の化合物である。化合物Bは、国際出願番号PCT/JP2005/011082に記載されている通り、調製することができる。化合物Bは、その開示の全体が参照により本明細書に組み込まれている、2006年1月19日に公開された、米国特許公開番号US2006/0014768に記載されている通り調製することができる。

【0071】

好適には、化合物Aは、ジメチルスルホキシド溶媒和物の形態にある。好適には、化合物Bは、ナトリウム塩の形態にある。好適には、化合物Bは、水和物、酢酸、エタノール、ニトロメタン、クロロベンゼン、1-ペンタンシ (pentanci)、イソプロピルアルコール、エチレングリコール、および3-メチル-1-ブタノールから選択される溶媒和物の形態にある。これらの溶媒和物および塩形態は、国際出願番号PCT/JP2005/011082または米国特許公開番号US2006/0014768における記載から、当業者により調製することができる。

【0072】

PCT特許出願PCT/US09/42682に、特にながの処置におけるBRaf活性阻害剤として有用なものとして、化合物Bが、医薬的に許容されるその塩と共に開示され、かつ特許請求されている。化合物Bは、本出願の実施例58a~58eによって例示されている。PCT出願は、公開WO2009/137391として2009年11月12日に公開され、参照により本明細書に組み込まれている。

【0073】

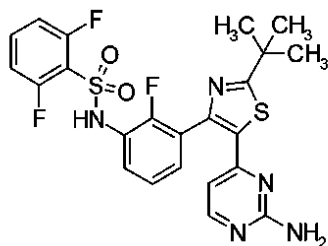
より特には、化合物Bは、以下の方法に従って調製することができる。

【0074】

方法1：化合物B（第1の結晶形態）-N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【0075】

【化17】



【0076】

N- {3- [5- (2-クロロ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (196 mg、0.364 mmol) およびメタノール中のアンモニア7M (8 ml、56.0 mmol) の懸濁液を封管中、90℃で24時間加熱した。この反応物をDCMにより希釈し、シリカゲルを加えて濃縮した。100% DCMから1:1 [DCM: (9:1のEtOAc: MeOH)] を用いて溶出させて、シリカゲル上で粗組成物をクロマトグラフィーにかけた。きれいなフラクションを濃縮すると、粗生成物が得られた。この粗生成物を逆相HPLC (両方に0.1% TFAを含む、アセトニトリル: 水のグラジエント) により再精製した。合わせたきれいなフラクションを濃縮し、次にDCMと飽和NaHCO₃との間に分配した。DCM層を分離して、Na₂SO₄により脱水した。表題化合物であるN- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドが得られた (94 mg、収率47%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.83 (s, 1H), 7.93 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.55

- 7.70 (m, 1H), 7.35 - 7.43 (m, 1H), 7.31 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.27 (m, 3H), 6.70 (s, 2H), 5.79 (d, J=5.13 Hz, 1H), 1.35 (s, 9H)。MS (ESI) : 519.9 [M+H]⁺。

【0077】

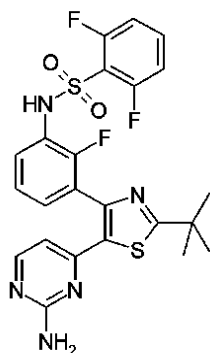
方法2：化合物B（代替結晶形態）-N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド 2 mLのバイアル中、室温で、N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド（実施例58aに従って調製することができる）19.6 mgを500 Lの酢酸エチルと混合した。このスラリーを0～40℃の間で、48時間、温度サイクルにかけた。得られたスラリーを室温まで冷却し、固体を吸引ろ過により集めた。この固体をラマン、PXRD、DSC/TGA解析によって分析し、これにより結晶形態は、上の実施例58aから得られた結晶形態とは異なることを示した。

【0078】

方法3：化合物B（代替の結晶形態、大規模回分）-N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【0079】

【化18】

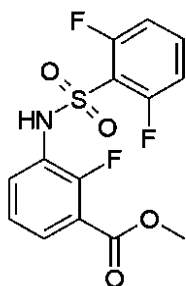


【0080】

工程A：3- { [(2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル] アミノ } -2-フルオロ安息香酸メチル

【0081】

【化19】



【0082】

3-アミノ-2-フルオロ安息香酸メチル（50 g、1当量）、次いでジクロロメタン（250 mL、5体積）を反応器に投入した。内容物を攪拌し、約15℃まで冷却し、ピリジン（26.2 mL、1.1当量）を加えた。ピリジンの添加後、この反応器の内容物を約15℃に調節し、塩化2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル（39.7 mL、1.

0 当量) の添加を滴下漏斗により開始した。添加中の温度を < 25 °C に維持した。添加の完了後、反応器の内容物を 20 ~ 25 °C に温め、一晚保持した。酢酸エチル (150 mL) を加え、蒸留によりジクロロメタンを除去した。一旦蒸留が完了すると、次に、この反応混合物を酢酸エチル (5 体積) によりもう 1 回希釈し、濃縮した。この反応混合物を酢酸エチル (10 体積) および水 (4 体積) により希釈し、この内容物を、固体がすべて溶解するまで攪拌しながら 50 ~ 55 °C に加熱した。層ができ、分離した。この有機層を水 (4 体積) により希釈し、内容物を 20 ~ 30 分間 50 ~ 55 °C に加熱した。層ができ、次に分離して、酢酸エチル層を約 3 体積まで減圧下で溶媒蒸発させた。酢酸エチル (5 体積) を加え、再度、約 3 体積になるまで減圧下で溶媒蒸発させた。次に、シクロヘキサン (9 体積) を反応器に加え、内容物を 30 分間加熱して還流し、次に 0 °C に冷却した。固体をろ過して、シクロヘキサン (2 × 100 mL) によりすすいだ。固体を一晚、空気乾燥すると、3- { [(2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル] アミノ } -2-フルオロ安息香酸メチル (94.1 g、91%) が得られた。

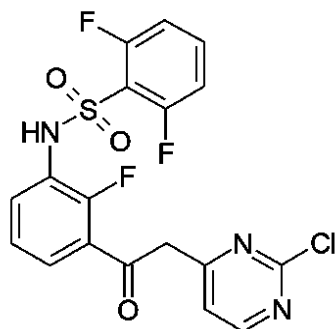
10

【0083】

工程 B: N- { 3- [(2-クロロ-4-ピリミジニル) アセチル] -2-フルオロフェニル } -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【0084】

【化20】



20

【0085】

上記のステップ A に従って一般に調製される、3- { [(2, 6-ジフルオロフェニル) スルホニル] アミノ } -2-フルオロ安息香酸メチル (490 g、1 当量) を THF (2.45 L、5 体積) に溶解して攪拌し、0 ~ 3 °C に冷却した。この反応混合物に、1 M リチウムビス (トリメチルシリル) アミドの THF (5.25 L、3.7 当量) 溶液を投入し、次いで THF (2.45 L、5 体積) 中の 2-クロロ-4-メチルピリミジン (238 g、1.3 当量) を加えた。次に、この反応物を 1 時間攪拌した。この反応を 4.5 M HCl (3.92 L、8 体積) によりクエンチした。水層 (下 (bottom) 層) を除去して廃棄した。有機層を減圧下で、約 2 L まで濃縮した。この反応混合物に IPAC (酢酸イソプロピル) (2.45 L) を加え、次にこれを約 2 L まで濃縮した。N₂ 下、IPAC (0.5 L) および MTBE (2.45 L) を加え、一晚攪拌した。固体をろ過した。固体および母液を一緒に戻して加え、数時間攪拌した。この固体をろ過し、MTBE (約 5 体積) により洗浄した。この固体を真空オーブンで、50 °C で一晚おいた。この固体を真空オーブンで、30 °C で週末にかけて乾燥すると、N- { 3- [(2-クロロ-4-ピリミジニル) アセチル] -2-フルオロフェニル } -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (479 g、72%) が得られた。

30

40

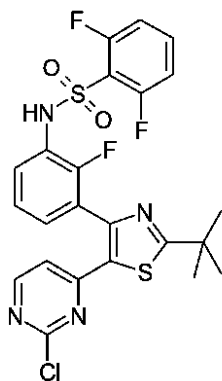
【0086】

工程 C: N- { 3- [5- (2-クロロ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル } -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

【0087】

50

【化 2 1】



10

【0088】

反応容器に、N- {3- [(2-クロロ-4-ピリミジニル) アセチル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (30 g、1当量)、続いてジクロロメタン (300 mL) を投入した。この反応物スラリーを約 10℃ に冷却し、N-ブモスクシンイミド (「NBS」) (12.09 g、1当量) を3つのほぼ等しい小分け分量で加え、各添加間に 10～15 分間攪拌した。最後の NBS を加えた後、この反応混合物を約 20℃ に温め、45 分間攪拌した。次に、この反応容器に水 (5 体積) を加え、この混合物を攪拌し、次に層を分離した。再度、ジクロロメタン層に水 (5 体積) を加え、この混合物を攪拌し、層を分離した。ジクロロメタン層を約 120 mL まで濃縮した。この反応混合物に酢酸エチル (7 体積) を加え、約 120 mL まで濃縮した。次に、この反応混合物にジメチルアセトアミド (270 mL) を加え、約 10℃ まで冷却した。この反応器の内容物に、2つの等しい小分け分量の 2, 2-ジメチルプロパンチオアミド (1.3 g、0.5 当量) を、添加間に約 5 分間の攪拌をしながら加えた。この反応物を 20～25℃ に温めた。45 分後、この容器の内容物を 75℃ に加熱し、1.75 時間保持した。次に、この反応混合物を 5℃ まで冷却し、温度を 30℃ 未満に維持しながら、水 (270 mL) をゆっくり投入した。次に、酢酸エチル (4 体積) を投入し、この混合物を攪拌し、層を分離した。水層に酢酸エチル (7 体積) を再度投入し、この内容物を攪拌して分離した。水層に酢酸エチル (7 体積) を再度投入し、内容物を攪拌して分離した。有機層を合わせ、水 (4 体積) により 4 回洗浄し、20～25℃ で一晩攪拌した。次に、この有機層を加熱および真空下で、120 mL になるまで濃縮した。次に、この容器の内容物を 50℃ に加熱し、ヘプタン (120 mL) をゆっくり加えた。ヘプタンの添加後、容器の内容物を加熱して還流し、次に 0℃ まで冷却して約 2 時間保持した。固体をろ過して、ヘプタン (2×2 体積) によりすすいだ。次に、この固体生成物を、真空下、30℃ で乾燥すると、N- {3- [5- (2-クロロ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (28.8 g、80%) が得られた。

20

30

【0089】

工程 D: N- {3- [5- (2-アミノ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド

40

1 ガロンの加圧反応器中、上記の工程 C に従って調製した、N- {3- [5- (2-クロロ-4-ピリミジニル) -2- (1, 1-ジメチルエチル) -1, 3-チアゾール-4-イル] -2-フルオロフェニル} -2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド (120 g) と水酸化アンモニウム (28～30%、2.4 L、20 体積) の混合物を、密封した加圧反応器中で 98～103℃ に加熱し、この温度で 2 時間攪拌した。反応物を室温 (20℃) までゆっくり冷却し、一晩攪拌した。固体をろ過して、最少量の母液で洗浄し、真空下で乾燥した。この固体を EtOAc (15 体積) / 水 (2 体積) の混合物に加え、60～70℃ に加熱して完全に溶解させて、水層を除去して廃棄した。EtOAc 層に水

50

(1体積)を投入し、水性HClにより約pH5.4~5.5に中和して、水(1体積)を加えた。60~70℃で水層を除去して、廃棄した。有機層を60~70℃で水(1体積)により洗浄し、水層を除去して廃棄した。有機層を60℃でろ過し、濃縮して3体積にした。EtOAc(6体積)をこの混合物に投入し、加熱して72℃で10分間攪拌し、次に、20℃まで冷却して一晚攪拌した。EtOAcを真空蒸留により除去して反応混合物を約3体積まで濃縮した。この反応混合物を約65~70℃で約30分間維持した。ヘプタンスラリー中の、上記の実施例58bにおいて調製したもの(および実施例58bの手順によって調製可能である)と同じ結晶形態を有する生成物の結晶を投入した。ヘプタン(9体積)を65~70℃でゆっくり加えた。このスラリーを65~70℃で2~3時間攪拌し、次に0~5℃までゆっくりと冷却した。この生成物をろ過し、EtOAc/ヘプタン(3/1 v/v、4体積)により洗浄し、真空下、45℃で乾燥すると、N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(102.3g、88%)が得られた。

10

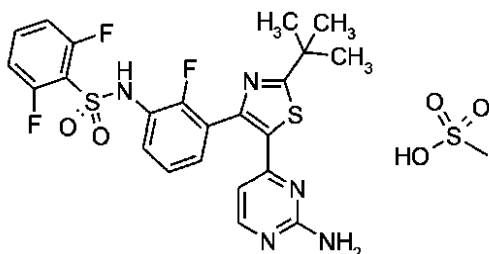
【0090】

方法4：化合物B(メシル酸塩)-N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート

【0091】

【化22】

20



N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(204mg、0.393mmol)のイソプロパノール(2mL)溶液に、メタンスルホン酸(0.131mL、0.393mmol)を加え、この溶液を室温で3時間攪拌した。白色沈殿物が形成し、スラリーをろ過して、ジエチルエーテルによりすすぐと、表題生成物が白色結晶の固体として得られた(210mg、収率83%)。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.85 (s, 1H) 7.92 - 8.05 (m, 1H) 7.56 - 7.72 (m, 1H) 6.91 - 7.50 (m, 7H) 5.83 - 5.98 (m, 1H) 2.18 - 2.32 (m, 3H) 1.36 (s, 9H)。MS(ESI): 520.0 [M+H]⁺。

30

【0092】

方法5：化合物B(代替のメシレート塩の実施形態)-N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート

40

N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド(実施例58aに従って調製することができる)(2.37g、4.56mmol)を事前ろ過済みアセトニトリル(5.25体積、12.4mL)と混合した。あらかじめろ過したH₂O(0.75当量、1.78mL)中のメタンスルホン酸(1.1当量、5.02mmol、0.48g)を20℃で加えた。低速攪拌を維持しながら、得られた混合物の温度を50~60℃に上げた。混合物の温度が一旦、50~60℃に到達すると、N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-

50

ジメチルエチル) - 1, 3-チアゾール-4-イル] - 2-フルオロフェニル} - 2, 6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネートの種スラリー (事前ろ過済みアセトニトリルの 0.2 体積量中、1.0 % w/w のスラリー) を加え、固体が沈殿しないよう十分速い速度で攪拌しながら、この混合物を 50 ~ 60 °C で 2 時間、熟成した。次に、この混合物を 0.25 °C / 分で 0 ~ 5 °C まで冷却し、0 ~ 5 °C で 6 時間保持した。この混合物をろ過して、湿潤ケーキを事前ろ過済みアセトニトリルにより 2 回洗浄した。第 1 の洗液は、14.2 ml (6 体積) の事前ろ過済みアセトニトリルからなり、第 2 の洗液は、9.5 ml (4 体積) の事前ろ過済みアセトニトリルからなる。湿潤固体を真空中、50 °C で乾燥すると、2.39 g の生成物が得られた (収率 85.1 %)。

【0093】

通常、本発明の塩は、医薬的に許容される塩である。用語「医薬的に許容される塩」に包含される塩は、本発明の化合物の非毒性塩を指す。本発明の化合物の塩は、本発明の化合物中の置換基上の窒素に由来する酸付加塩を含むことができる。代表的な塩には以下の塩、すなわち、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、硫酸水素塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カルシウムエデト酸塩、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプチン酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニル酸塩、ヘキシルレゾルシン酸塩 (hexylresorcinate)、ヒドラバミン塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエ酸塩、ヨウ化物、イセチオン酸塩、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルプロミド、硝酸メチル、硫酸メチル、マレイン酸-カリウム塩、ムチン酸塩、ナプシル酸塩、硝酸塩、N-メチルグルカミン、シュウ酸塩、パモ酸塩 (エンボン酸塩)、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、カリウム塩、サリチル酸塩、ナトリウム塩、ステアリン酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、トリメチルアンモニウム塩、および吉草酸塩が含まれる。医薬的に許容されない他の塩は、本発明の化合物の調製に有用なことがあり、これらは、本発明のさらなる態様を形成する。塩は、当業者によって容易に調製することができる。

【0094】

治療に使用するため、化合物 A および B は、原料化学品として投与してもよいことが可能であるが、医薬組成物として活性成分を提供することが可能である。したがって、本発明はさらに、化合物 A および / または化合物 B、および 1 種もしくは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤または添加剤を含む、医薬組成物を提供する。化合物 A および B は、上記の通りである。担体、賦形剤、または添加剤は、製剤の他の成分と共存可能である、医薬製剤とすることができる、およびそのレシピエントに有害でないという意味において、許容されなければならない。本発明の別の態様によれば、化合物 A および / または化合物 B を、1 種または複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、または添加剤と混合するステップを含む、医薬組成物を調製する方法も提供される。利用される医薬組成物のこうした要素は、個別の医薬組合せ中で提供されてもよく、または 1 つの医薬組成物中に一緒に製剤化されていてもよい。したがって、本発明はさらに、医薬組成物の組合せであって、その組合せの 1 つが、化合物 A および 1 種もしくは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、または添加剤、ならびに化合物 B および 1 種もしくは複数の医薬的に許容される担体、賦形剤、または添加剤を含有している医薬組成物を含む、組合せを提供する。

【0095】

化合物 B および / または化合物 A および パニツムマブが、本明細書に記載されている任意の組合せに利用することができる。

【0096】

医薬組成物は、単位用量あたり所定量の活性成分を含有している単位用量形態で提供することができる。当業者に公知の通り、用量あたりの活性成分の量は、処置される状態、投与経路、ならびに患者の年齢、体重および状態に依存することになる。好ましい単位

10

20

30

40

50

投与量組成物は、活性成分の1日用量または部分用量（sub-dose）、またはその適切な分割分量を含有しているものである。さらに、そのような医薬組成物は、製薬分野において周知の、いかなる方法によっても調製することができる。

【0097】

化合物AおよびBは、任意の適切な経路によって投与することができる。適切な経路には、経口、直腸、経鼻、局所（口腔および舌下を含む）、経膈、および非経口（皮下、筋肉内、静脈内（intravenous）、経皮、髄膜下、および硬膜外）が含まれる。好ましい経路は、例えば、組合せのレシピエントの状態および処置されるがんにより、変わり得ることが理解されよう。投与される薬剤のそれぞれが、同一または異なる経路によって投与されてもよいこと、ならびに化合物Aおよび化合物Bが、一緒に、または個別の医薬組成物中に配合されていてもよいことも理解されよう。パニツムマブ（Vectibix）は、静脈にゆっくりと注射することにより投与される。

10

【0098】

経口投与向けの医薬組成物は、カプセル剤または錠剤などの個別の単位、散剤または顆粒剤、水性もしくは非水性液中の溶液剤または懸濁剤、食用の発泡剤またはホイップ剤、あるいは水中油型の液状エマルジョン剤または油中水型の液状エマルジョン剤として提供することができる。

【0099】

例えば、錠剤またはカプセル剤の形態の経口投与の場合、活性薬物の構成要素は、エタノール、グリセロール、水などの、医薬的に許容される経口の非毒性不活性担体と混合することができる。散剤は、該化合物を適切な微粉サイズに粉碎し、食用の炭水化物（例えば、デンプンまたはマンニトールとして）などの同様の粉碎医薬用担体と混合することによって調製される。着香剤、保存剤、分散剤、および着色剤も存在することができる。

20

【0100】

カプセル剤は、上記の通り粉末混合物を調製し、成形ゼラチンシースに充填することにより作製される。充填操作の前に、流動促進剤および滑沢剤（コロイド状シリカ、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、または固体のポリエチレングリコールなど）を粉末混合物に加えることができる。カプセル剤が摂取される際に、医薬の利用率を改善するために、崩壊剤または可溶化剤（寒天、炭酸カルシウム、または炭酸ナトリウムなど）を加えることもできる。

30

【0101】

さらに、所望される場合または必要な場合、適切な結合剤、滑沢剤、崩壊剤、および着色剤も造粒してもよく、粉末混合物を錠剤機に通してもよく、結果は、不完全に形成されたスラッグが顆粒に粉碎されることになる。この顆粒剤は、滑沢化し、混合物に配合することができる。適切な結合剤には、デンプン、ゼラチン、天然糖（グルコースまたはベクターラクトースなど）、コーンシロップ、天然および合成ガム（アカシア、トラガカントまたはアルギン酸ナトリウムなど）、カルボキシメチルセルロース、ポリエチレングリコール、ワックスなどが含まれる。これらの剤形に使用される滑沢剤には、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、非限定的に、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。錠剤は、例えば、粉末混合物の調製、造粒またはスラッグ化、滑沢剤および崩壊剤の添加、および錠剤への圧縮により製剤化される。粉末混合物は、適切に粉碎された化合物と、上記の賦形剤または基剤、および場合により結合剤（カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、またはポリビニルピロリドンなど）、溶解遅延剤（パラフィンなど）、吸収促進剤（第四級塩）、および／または吸収剤（ベントナイト、カオリン、またはリン酸二カルシウムなど）とを混合することにより調製される。結合剤（シロップ、デンプンペースト、アカシア粘質物、またはセルロースもしくはポリマー物質の溶液など）を用いて湿らせて、ふるいに押し通すことにより、粉末混合物を造粒することができる。ステアリン酸、ステアリン酸塩、タルク、または鉱物油の添加により、錠剤成形ダイへの付着を防止するた

40

50

めの代替法として。次に、滑沢化された混合物は、圧縮されて錠剤になる。本発明の化合物は、自由流動性不活性担体と混合して、造粒工程またはスラッグ化工程を経由しないで、直接、錠剤に圧縮することもできる。シェラックのシールコーティング (sealing coat)、糖またはポリマー材のコーティング、およびワックスの艶出しコーティングからなる、澄明または不透明な保護コーティングを施すことができる。これらのコーティング剤に色素を加えて、異なる単位用量を区別することができる。

【0102】

経口液剤 (溶液剤、シロップ剤、およびエリキシル剤など) は、所与の分量が所定量の化合物を含むよう、投与量の単位形態で調製することができる。シロップ剤は、適切に風味付けした水溶液中に化合物を溶解させることにより調製することができる一方、エリキシル剤は、非毒性のアルコール性ビヒクルを用いることにより調製される。懸濁剤は、非毒性ビヒクル中に化合物を分散することにより製剤化することができる。可溶化剤および乳化剤 (エトキシ化イソステアリアルアルコールおよびポリオキシエチレンソルビトールエーテルなど)、保存剤、香料添加物 (ペパーミント油、または天然甘味剤もしくはサッカリンもしくは他の人工甘味剤) などを加えることもできる。

【0103】

適宜、経口投与向け組成物をマイクロカプセル化することができる。この組成物はまた、例えば、ポリマー、ワックスなどの中に、粒子状物質をコーティングまたは組み込むことによって、放出を延長または持続するように調製することもできる。

【0104】

本発明による使用のための薬剤は、小さな単層ベシクル、大きな単層ベシクル、および多層ベシクルなどの、リポソーム送達システムの形態で投与することもできる。リポソームは、コレステロール、ステアリアルアミンまたはホスファチジルコリンなどの様々なリン脂質から形成することができる。

【0105】

本発明による使用のための薬剤は、化合物分子が結合する個々の担体として、モノクローナル抗体の使用によって送達することもできる。本化合物も、標的設定可能な薬物担体として、可溶性ポリマーに結合することもできる。そのようなポリマーは、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ルトアミドフェノール、またはパルミトイル残基により置換されているポリエチレンオキシドポリリシンを含むことができる。さらに、本化合物は、薬物の放出制御を実現するのに有用な生分解性ポリマーに分類されるもの、例えば、ポリ乳酸、ポリイブシロンカプロラクトン、ポリヒドロキシ酪酸、ポリオルトエステル、ポリアセタール、ポリジヒドロピラン、ポリシアノアクリレート、およびヒドロゲルの架橋化または両親媒性のブロックコポリマーに結合することができる。

【0106】

経皮投与向け医薬組成物は、長期間、レシピエントの表皮と密着した接触を維持することを意図した、個別のパッチ剤として提供することができる。例えば、Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) に一般的に記載されている通り、活性成分はイオントフォーレーシスによってパッチ剤から送達することができる。

【0107】

局所投与向け医薬組成物は、軟膏剤、クリーム剤、懸濁剤、ローション剤、散剤、溶液剤、ペースト剤、ゲル剤、スプレー剤、エアロゾル剤、または油剤として製剤化することができる。

【0108】

眼または他の外部組織、例えば口腔および皮膚の処置の場合、本組成物は、好ましくは、局所用軟膏剤またはクリーム剤として塗布される。軟膏剤に製剤化する場合、活性成分はパラフィンまたは水-混和性の軟膏基剤のいずれかと一緒に使用することができる。あるいは、活性成分は水中油型クリーム基剤または油中水型基剤を用いて、クリーム剤に製剤化することができる。

10

20

30

40

50

【0109】

眼への局所投与向け医薬組成物には、活性成分が適切な担体、とりわけ水性溶媒に溶解または懸濁している点眼剤が含まれる。

【0110】

口腔内への局所投与向け医薬組成物には、ロゼンジ剤、パステル剤、および口腔洗浄剤が含まれる。

【0111】

直腸投与向け医薬組成物は、坐薬または浣腸剤として提供されてもよい。

【0112】

担体が固体である、経鼻投与向け医薬組成物には、例えば、20～500ミクロンの粒子サイズを有する粗い粗散剤が含まれ、これは、すなわち、鼻に近づけて保持される散剤の容器から嗅剤が鼻腔を介して急速吸入されることにより摂取される形式で投与される。鼻腔用スプレー剤または点鼻剤として投与するための、担体が液体である適切な組成物には、活性成分の水性または油性溶液剤が含まれる。

10

【0113】

吸入による投与向け医薬組成物には、微粒子粉末剤または微粒子ミスト剤が含まれ、それは様々なタイプの定量加圧エアロゾル、ネブライザー、または吸入器により発生させることができる。

【0114】

腔内投与向け医薬組成物は、ペッサリー剤、タンポン剤、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、フォーム剤、またはスプレー組成物として提供することができる。

20

【0115】

非経口投与向け医薬組成物には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象のレシピエントの血液と等張にする溶質を含み得る水性および非水性の無菌注射溶液剤、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の無菌懸濁剤が含まれる。本組成物は、単位用量または多回用量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアル中で提供されてもよく、使用の直前に無菌の液体担体（例えば注射用の水）の添加しか必要としない冷凍乾燥（凍結乾燥）状態で保管することができる。即時調製注射溶液剤および懸濁剤は、無菌散剤、顆粒剤、および錠剤から調製することができる。

【0116】

特に上記の成分に加えて、本組成物は、対象としている製剤のタイプを考慮に入れると、当技術分野に慣用的な他の薬剤を含むことができる（例えば経口投与に適したものは、着香剤を含むことができる）ことを理解すべきである。

30

【0117】

化合物AおよびBは、両方の化合物を含む単一の医薬組成物中で同時に投与することにより、本発明による組合せ中で使用することができる。あるいは、本組合せは、各々が化合物AおよびBの1つを含む、個別の医薬組成物中で、逐次的に投与してもよく、この場合、例えば、化合物Aまたは化合物Bが、最初に、もう一方は2番目に投与される。こうした逐次投与は、時間が接近していてもよく（例えば、同時）、または時間が離れていてもよい。さらに、化合物が同じ剤形で投与される場合、例えば、一方が局所投与されることがあること、および他方が経口投与されることがあることは、問題ではない。好適には、両方の化合物が経口投与される。

40

【0118】

したがって、一実施形態では、1回または複数の用量の化合物Aが、1回または複数の用量の化合物Bおよび1回または複数の用量のパニツムマブ（Vectibix）と同時にまたは個別に投与される。

【0119】

一実施形態では、1回または複数の用量の化合物Aが、1回または複数の用量のパニツムマブ（Vectibix）と同時にまたは個別に投与される。

【0120】

50

一実施形態では、1回または複数の用量の化合物Bが、1回または複数の用量のパニツムマブ (V e c t i b i x) と同時にまたは個別に投与される。

【0121】

一実施形態では、多回用量の化合物Aが、多回用量の化合物Bおよび多回用量のパニツムマブ (V e c t i b i x) と同時にまたは個別に投与される。

【0122】

一実施形態では、多回用量の化合物Aが、1回用量の化合物Bおよび1回用量のパニツムマブ (V e c t i b i x) と同時にまたは個別に投与される。

【0123】

一実施形態では、1回用量の化合物Aが、多回用量の化合物Bおよび1回用量のパニツムマブ (E r b i t u x) と同時にまたは個別に投与される。

10

【0124】

一実施形態では、1回または複数の用量の化合物Aが、1回用量のパニツムマブ (E r b i t u x) と同時にまたは個別に投与される。

【0125】

すべての上記の実施形態において、化合物Aが最初に投与され得る、または化合物Bが最初に投与され得る、またはパニツムマブ (V e c t i b i x) が最初に投与され得る。

【0126】

本組合せは、組合せキットとして提供されてもよい。本明細書で使用する用語「組合せキット」または「キットオブパーツ」とは、本発明による化合物B、化合物A、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を投与するために使用される医薬組成物または組成物を意味する。化合物AおよびBが同時に投与される場合、本組合せキットは、単一の医薬組成物中、または錠剤およびバイアル中のパニツムマブ (V e c t i b i x) などの単一の医薬組成物もしくは個別の医薬組成物中に、化合物Aおよび化合物Bを含有することができる。化合物AおよびBが同時に投与されない場合、本組合せキットは、化合物B、および化合物Aを個別の医薬組成物中に、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含有することになり、この場合、化合物Aおよび化合物Bのどちらか一方が単一の包装物中に存在するか、または化合物Aおよび化合物Bは、個別の医薬組成物中で個別の包装物中に存在する。

20

【0127】

30

一態様では、構成要素、すなわち

医薬的に許容される賦形剤および担体を伴う化合物A、医薬的に許容される賦形剤および担体を伴う化合物B、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含むキットオブパーツが提供される。

【0128】

本発明の一実施形態では、以下の構成要素、すなわち

医薬的に許容される賦形剤または担体を伴う化合物A、

医薬的に許容される賦形剤または担体を伴う化合物B (存在する場合)、

およびパニツムマブ (V e c t i b i x)

を含むキットオブパーツであり、これらの構成要素は、逐次、個別および／または同時投与に適した形態で提供される。

40

【0129】

一実施形態では、キットオブパーツは、

医薬的に許容される賦形剤担体を伴う化合物Aを含む第1の容器、および、医薬的に許容される賦形剤または担体を伴う化合物B (存在する場合) を含む第2の容器、およびパニツムマブ (V e c t i b i x) を含む第3の容器を含む。

【0130】

本組合せキットはまた、投与量および投与指示書などの指示書によって提供することもできる。こうした投与量および投与指示書は、例えば薬物製品ラベルにより医師に提示さ

50

れる種類のものとする事ができ、またはそれらは患者への指示書などの医者によって提供される種類のものとする事ができる。

【0131】

本発明で使用する用語「負荷用量 (loading dose)」は、例えば、薬物の血中濃度レベルを急速に上昇させるために対象に投与される、維持用量よりも多い投与量を有する化合物 A または化合物 B またはパニツムマブ (Vectibix) の単回用量または短期間レジメンを意味すると理解される。好適には、本明細書において使用するための短期間レジメンは、1~14日間、好適には1~7日間、好適には1~3日間、好適には3日間、好適には2日間、好適には1日間となろう。一部の実施形態では、「負荷用量」は、薬物の血中濃度を治療有効レベルに上昇させることができる。一部の実施形態では、「負荷用量」は、薬物の血中濃度を該薬物の維持用量と併せて治療有効レベルに上昇させることができる。この「負荷用量」は、1日1回投与されてもよく、または1日2回以上 (例えば、1日あたり最大4回) 投与することができる。好適には、「負荷用量」は、1日1回投与されることになろう。好適には、負荷用量は、維持用量の2~100倍、好適には2~10倍、好適には2~5倍、好適には2倍、好適には3倍、好適には4倍、好適には5倍の量となろう。好適には、負荷用量は、1~7日間、好適には1~5日間、好適には1~3日間、好適には1日間、好適には2日間、好適には3日間投与され、次いで、維持投与プロトコルとなろう。

10

【0132】

本発明で使用する用語「維持用量 (maintenance dose)」は、連続的に投与される (例えば、少なくとも2回) 用量であって、化合物の血中濃度レベルを治療有効レベルにまでゆっくり上昇させるか、またはこのような治療有効レベルを維持することを意図する用量を意味すると理解されよう。維持用量は、一般に、1日1回投与され、維持用量の1日用量は、負荷用量の1日用量の合計よりも少ない。

20

【0133】

好適には、「指定期間 (specified period)」内に本発明の組合せが投与される。

【0134】

本発明で使用する用語「指定期間」およびその派生語とは、本組合せの第1の化合物の投与と、本組合せの最後の化合物の投与との間の時間間隔を意味する。例えば、化合物 A が最初に投与され、化合物 B が2番目に、およびパニツムマブ (Vectibix) が3番目に投与される場合、化合物 A とパニツムマブ (Vectibix) の投与間の時間間隔が、指定期間である。本発明の一構成要素が、1日2回以上投与される場合、指定期間は、指定した日における各構成要素の最初の投与に基づいて算出される。指定期間を計算する場合、指定される日の間の最初のものの後になる本発明の化合物の投与はすべて考慮されない。

30

【0135】

好適には、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が「指定期間」内に投与されるが、同時には投与されない場合、それらの両方が、互いに約24時間以内に投与され、この場合、指定期間は約24時間になり、好適には、それらは互いに約12時間以内に投与され、この場合、指定期間は約12時間になり、好適には、それらは互いに約11時間以内に投与され、この場合、指定期間は約11時間になり、好適には、それらは互いに約10時間以内に投与され、この場合、指定期間は約10時間になり、好適には、それらは互いに約9時間以内に投与され、この場合、指定期間は約9時間になり、好適には、それらは互いに約8時間以内に投与され、この場合、指定期間は約8時間になり、好適には、それらは互いに約7時間以内に投与され、この場合、指定期間は約7時間になり、好適には、それらは互いに約6時間以内に投与され、この場合、指定期間は約6時間になり、好適には、それらは互いに約5時間以内に投与され、この場合、指定期間は約5時間になり、好適には、それらは互いに約4時間以内に投与され、この場合、指定期間は約4時間になり、好適には、それらは互いに約3時間以内に投与され、この場合、指定期間は約3時間になり、好適には、それらは互いに約2時間以内に投与さ

40

50

れ、この場合、指定期間は約 2 時間になり、好適には、それらは互いに約 1 時間以内に投与され、この場合、指定期間は約 1 時間になり、同時投与と見なされる。

【0136】

好適には、本発明の組合せが「指定期間」にわたり投与される場合、これらの化合物は、「継続期間 (duration of time)」にわたり併用投与 (co-administer) される。

【0137】

用語「継続期間」およびその派生語とは、化合物 A および化合物 B に関して本発明で使用する場合、化合物 A および場合により化合物 B が指定される連続日数にわたり投与され、場合によりその後、いくつかの連続日数にわたり投与され、後者の場合、構成要素の化合物の 1 つだけが投与されることを意味する。

10

【0138】

用語「継続期間」およびその派生語とは、パニツムマブ (Vectibix) に関して本明細書で使用する場合、パニツムマブ (Vectibix) は指定の連続する週の間、1 週間毎に約 1 回または、好適には 2 週間毎に約 1 回、投与されることを意味する。

【0139】

「指定期間」の投与に関して：

好適には、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) は、少なくとも 1 日間、指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 1 日間になり、好適には、処置の過程に、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が、少なくとも 3 日間連続して指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 3 日間になり、好適には、処置の過程に、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が、少なくとも 5 日間連続して指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 5 日間になり、好適には、処置の過程に、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が、少なくとも 7 日間連続して指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 7 日間になり、好適には、処置の過程に、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が、少なくとも 14 日間連続して指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 14 日間になり、好適には、処置の過程に、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) が、少なくとも 30 日間連続して指定期間内に投与され、この場合、継続期間は少なくとも 30 日間になろう。上記の指定期間のすべてにおいて、好適には、パニツムマブ (Vectibix) が、14 日毎に約 1 回投与される。

20

30

【0140】

好適には、構成要素が「指定期間」内に投与されない場合、それらは、逐次投与される。用語「逐次投与」およびその派生語とは、本明細書で使用する場合、化合物 A、場合により化合物 B、またはパニツムマブ (Vectibix) の組合せの第 1 の構成要素が 1 日または複数の連続する日数、投与され、次いで、該組合せ中の第 2 の構成要素の投与が、1 日または複数の連続する日数、投与され、次いで、該組合せ中の最後の構成要素の投与が、1 日または複数の連続する日数、投与される。さらに、本明細書では、化合物 A、場合により化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) の逐次投与中に、休薬期間が利用されることも考えられる。本明細書で使用する場合、休薬期間は、化合物 A、化合物 B、およびパニツムマブ (Vectibix) の 1 つまたは複数の逐次投与後、かつ本発明の他の構成要素の投与前の期間である。好適には、休薬期間は、1 日、2 日、3 日、4 日、5 日、6 日、7 日、8 日、9 日、10 日、11 日、12 日、13 日および 14 日から選択される期間となろう。

40

【0141】

逐次投与に関して：

好適には、化合物 B がシークエンスの最初に投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、化合物 A が投与され、次いで、パニツムマブ (Vectibix) が投与される。好適には、化合物 B が 1 ~ 30 日間連続して投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、次い

50

10

20

30

40

50

【 0 1 4 4 】

【 0 1 4 5 】

【 0 1 4 6 】

好適には、化合物 B がシークエンスの最初に投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、パニツムマブ (Vectibix) が投与され、次いで、化合物 A が投与される。好適には、化合物 B が 1 ~ 30 日間、連続して投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、次いでパニツムマブ (Vectibix) が 2 ~ 10 週間、2 週間毎に 1 回投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、化合物 A が 1 ~ 30 日間、連続して投与される。好適には、化合物 B が 1 ~ 21 日間、連続して投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、次いでパニツムマブ (Vectibix) が 2 ~ 10 週間、2 週間毎に 1 回投与され、任意選択の休薬期間が後に続き、化合物 A が 1 ~ 21 日間、連続して投与される。好適には、化合物

Bが1～14日間、連続して投与され、任意選択の休薬期間が続いて、次いでパニツムマブ（Vectibix）が2～10週間、2週間毎に1回投与され、任意選択の休薬期間が続いて、化合物Aが1～14日間、連続して投与される。好適には、化合物Bが14日間、連続して投与され、任意選択の休薬期間が続いて、次いでパニツムマブ（Vectibix）が2～10週間、2週間毎に1回投与され、任意選択の休薬期間が続いて、化合物Aが14日間、連続して投与される。好適には、化合物Bが7日間、連続して投与され、任意選択の休薬期間が続いて、次いでパニツムマブ（Vectibix）が2～10週間、2週間毎に1回投与され、任意選択の休薬期間が続いて、化合物Aが7日間、連続して投与される。

【0147】

上記の投与量の投与プロトコルにおいて、本発明の一実施形態では、化合物Bがパニツムマブ（Vectibix）と混合されることが、およびこのプロトコルが、化合物Bおよびパニツムマブ（Vectibix）の組合せにも適用されることが理解される。

【0148】

「指定期間」の投与および「逐次」投与に続いて、繰り返し投与を行うことができること、または代替投与プロトコルを行うことができること、および休薬期間が繰り返し投与または代替投与プロトコルに先行してもよいことが理解される。

【0149】

適切には、本発明による組合せの一部として投与される化合物Aの量（非塩／非溶媒和物の量の重量に対して）は、約0.125mg～約10mgから選択される量となり、好適には、その量は約0.25mg～約9mgから選択され、好適には、その量は約0.25mg～約8mgから選択され、好適には、その量は約0.5mg～約8mgから選択され、好適には、その量は約0.5mg～約7mgから選択され、好適には、その量は約1mg～約7mgから選択され、好適には、その量は約5mgとなろう。したがって、本発明による組合せの一部として投与される化合物Aの量は、約0.125mg、0.25mg、0.5mg、0.75mg、1mg、1.5mg、2mg、2.5mg、3mg、3.5mg、4mg、4.5mg、5mg、5.5mg、6mg、6.5mg、7mg、7.5mg、8mg、8.5mg、9mg、9.5mg、10mgとすることができる。

【0150】

好適には、化合物Aの選択量は、1日1～4回投与される。好適には、化合物Aの選択量は1日2回で投与される。好適には、化合物Aの選択量は1日1回投与される。好適には、化合物Aの投与は、負荷用量として開始されることになろう。好適には、この負荷用量は、維持用量の2～100倍、好適には2～10倍、好適には2～5倍、好適には2倍、好適には3倍、好適には4倍、好適には5倍の量となろう。好適には、負荷用量は、1～7日間、好適には1～5日間、好適には1～3日間、好適には1日間、好適には2日間、好適には3日間投与され、次いで、維持投与プロトコルとなろう。

【0151】

好適には、本発明による組合せの一部として投与される化合物Bの量（非塩／非溶媒和物の量の重量に対して）は、約10mg～約600mgから選択される量となろう。好適には、その量は約30mg～約300mgから選択され、好適には、その量は約30mg～約280mgから選択され、好適には、その量は約40mg～約260mgから選択され、好適には、その量は約60mg～約240mgから選択され、好適には、その量は約80mg～約220mgから選択され、好適には、その量は約90mg～約210mgから選択され、好適には、その量は約100mg～約200mgから選択され、好適には、その量は約110mg～約190mgから選択され、好適には、その量は約120mg～約180mgから選択され、好適には、その量は約130mg～約170mgから選択され、好適には、その量は約140mg～約160mgから選択され、好適には、その量は150mgになろう。したがって、本発明による組合せの一部として投与される化合物B

の量は、約10mg～約300mgから選択される量となろう。例えば、本発明による組合せの一部として投与される化合物Bの量は、好適には、10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、60mg、70mg、80mg、85mg、90mg、95mg、100mg、105mg、110mg、115mg、120mg、125mg、130mg、135mg、140mg、145mg、150mg、155mg、160mg、165mg、170mg、175mg、180mg、185mg、190mg、195mg、200mg、205mg、210mg、215mg、220mg、225mg、230mg、235mg、240mg、245mg、250mg、255mg、260mg、265mg、270mg、275mg、280mg、285mg、290mg、295mg、および300mgから選択される。好適には、化合物Bの選択量は、1日1～4回投与される。好適には、化合物Bの選択量は1日2回投与される。好適には、化合物Bの選択量は、1日1回投与される。

10

【0152】

好適には、化合物Bの投与は、負荷用量として開始されることになろう。好適には、負荷用量は、維持用量の2～100倍、好適には2～10倍、好適には2～5倍、好適には2倍、好適には3倍、好適には4倍、好適には5倍の量となろう。好適には、負荷用量は、1～7日間、好適には1～5日間、好適には1～3日間、好適には1日間、好適には2日間、好適には3日間投与され、次いで、維持投与プロトコルとなろう。

【0153】

パニツムマブ (Vectibix) は、2週間毎に2mg/kg～30mg/kg、好適には、2週間毎に3mg/kg～20mg/kg、好適には、2週間毎に5mg/kg～10mg/kg、好適には、2週間毎に6mg/kgの投与量で投与される。

20

【0154】

本発明の一実施形態は、少なくとも8週間の期間、好適には、少なくとも4週間の期間、好適には、少なくとも2週間の期間、好適には、少なくとも10日の期間、好適には、少なくとも7日の期間、1日1回投与される化合物A、場合により1日1回または2回投与される化合物B、および上記のプロトコルに従って投与されるパニツムマブの組合せを提供し、好適には、3つの化合物のすべてが、14日の各期間の最初の日に投与される。

【0155】

本明細書で使用する場合、化合物Aおよび化合物Bに関して指定される量はすべて、遊離または塩を形成していない化合物の量として示されている。

30

【0156】

処置方法

本発明の組合せは、MEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が有益となる、障害に利用性を有すると考えられている。

【0157】

したがって、本発明はまた、特にMEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が有益となる障害、特にがんの処置における治療に使用するための本発明の組合せも提供する。

【0158】

本発明のさらなる態様は、MEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が有益となる、障害の処置方法であって、本発明の組合せを投与するステップを含む方法を提供する。

40

【0159】

本発明のさらなる態様は、MEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が有益となる、障害の処置のための医薬の製造における、本発明の組合せの使用を提供する。

【0160】

通常、障害とは、MEKおよび／またはB-Rafおよび／またはEGFRの阻害が薬効を有するような、がんである。本発明の組合せによる処置に適したがんの例には、以下

50

に限定されるが、頭部および頸部、胸部、肺、結腸、卵巣、および前立腺がんの原発形態と転移形態の両方が含まれる。好適には、がんは、脳（神経膠腫（gliomas））、神経膠芽腫、星状細胞腫、多型性神経膠芽腫、バナヤーンゾナナ（Bannayan-Zonana）症候群、カウデン病、レルミットーダクロス病、乳がん、炎症性乳がん、ウィルムス腫瘍、ユーイング肉腫、横紋筋肉腫、上衣腫、髄芽腫、結腸、頭部および頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、卵巣、膵臓、前立腺、肉腫、骨肉腫、骨巨細胞腫、甲状腺、リンパ芽球T細胞白血病（thyroid, lymphoblastic T cell leukemia）、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、ヘアリー細胞白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病、AML、慢性好中球性白血病、急性リンパ芽球T細胞白血病、形質細胞腫、免疫芽球性大細胞型白血病、マントル細胞白血病、多発性骨髄腫 巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、急性巨核球性白血病、前骨髄球性白血病、赤白血病、悪性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、リンパ芽球性T細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、濾胞性リンパ腫、神経芽細胞腫、膀胱がん、尿路上皮がん（urothelial cancer）、肺がん、外陰がん、子宮頸がん、子宮内膜がん、腎がん、中皮腫、食道がん、唾液腺がん、肝細胞がん、胃がん、鼻咽頭がん（nasopharyngeal cancer）、頬がん、口腔がん、GIST（消化管間質腫瘍）、および精巣がんから選択される。

10

【0161】

さらに、処置されるがんの例には、バレットの腺癌、胆管癌、乳がん、子宮頸がん、胆管細胞癌、一次CNS腫瘍を含む中枢神経系腫瘍（神経膠芽腫、星状細胞腫（例えば、多型性神経膠芽腫）および上衣腫など）、および二次CNS腫瘍（すなわち、中枢神経系外部に由来する腫瘍の中枢神経系への転移）、大腸結腸癌を含む結腸直腸がん、胃がん、頭部および頸部の扁平上皮癌を含む頭部および頸部の癌、白血病およびリンパ腫を含む血液がん（急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、巨核芽球性白血病、多発性骨髄腫、および赤白血病など）、原発性肝細胞癌、小細胞肺がんおよび非小細胞肺がんを含む肺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、膵臓がん、下垂体腺腫、前立腺がん、腎がん、肉腫、黒色腫を含む皮膚がん、および甲状腺がんが含まれる。

20

【0162】

好適には、本発明は、脳（神経膠腫）、神経膠芽腫、星状細胞腫、多型性神経膠芽腫、バナヤーンゾナナ症候群、カウデン病、レルミットーダクロス病、胸部、結腸、頭部および頸部、腎臓、肺、肝臓、黒色腫、卵巣、膵臓、前立腺、肉腫および甲状腺から選択されるがんを処置する方法、またはその重症度を低下させる方法に関する。

30

【0163】

好適には、本発明は、卵巣、胸部、膵臓、および前立腺から選択されるがんを処置する方法、またはその重症度を低下させる方法に関する。

【0164】

好適には、本発明は、ヒトを含む哺乳動物における、前がん症候群を処置する方法またはその重症度を低下させる方法であって、該前がん症候群が、子宮頸部上皮内腫瘍、意義不明のモノクローナル免疫グロブリン血症（MGUS）、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血、子宮頸部病変、皮膚母斑（前黒色腫）、前立腺上皮内（管内）腫瘍（PIN）、非浸潤性乳管癌（DCIS）、結腸ポリープ、および重症な肝炎または肝硬変から選択される、方法に関する。

40

【0165】

好適には、本発明は、RafおよびKRASに関して野生型または変異体のどちらか一方、およびPI3K/Ptenに関して野生型または変異体のどちらか一方である、がんを処置する方法、またはその重症度を低下させる方法に関する。これには、患者の、Raf、KRAS、およびPI3K/PTENのいずれにも関して野生型、Raf、KRASおよびPI3K/PTENに関して変異体、Rafに関して変異体およびKRASとPI3K/PTENとに関して野生型、ならびにRafとKRASとに関して野生型およびPI3K/PTENに関して変異体が含まれる。

50

【0166】

化合物Bは、BRAF変異を含むがんに対して抗腫瘍効果を示すことが知られており、化合物Bおよびパニツムマブの組合せ、ならびに化合物A（MEKi）、化合物B、およびパニツムマブの組合せは、BRaf変異を含むがんの処置に適している。化合物Bは、BRAF変異のないがんを処置するには、それほど有効ではなく、化合物Aおよびパニツムマブの組合せは、BRAF変異のある、およびそれのないがんの処置に適している。

【0167】

化合物Aとパニツムマブの組合せ、および化合物Bとパニツムマブの組合せは、化合物A、化合物B、およびパニツムマブの組合せよりも低い毒性を示すことが期待される。化合物Aとパニツムマブの組合せ、および化合物Bとパニツムマブの組合せは、さらに本発明の好適な組合せである。

10

【0168】

当技術分野において理解される、用語「野生型」とは、遺伝子修飾のない、天然集団において発生するポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列のことを指す。当技術分野においてやはり理解される通り、「変異体」には、野生型ポリペプチドまたはポリヌクレオチドにおいてそれぞれ見いだされる対応するアミノ酸または核酸に比べ、アミノ酸または核酸に少なくとも1つの修飾を有する、ポリペプチドまたはポリヌクレオチド配列が含まれる。変異体という用語には、一塩基多型（SNP）が含まれ、この場合、最も広く見いだされる（野生型）核酸鎖と比べて、1つの塩基対の差異が、核酸鎖の配列中に存在している。

20

【0169】

Rafに関して野生型または変異体の一方である、PI3K/Ptenに関して野生型または変異体の一方である、および野生型または変異体の一方であるがんが、公知の方法により特定される。

【0170】

例えば、野生型もしくは変異体のRafまたはPI3K/PTEIN腫瘍細胞は、DNA増幅法および配列決定法、以下に限定されないが、それぞれノーザンブロットおよびサザンブロットを含む、DNAおよびRNA検出法、ならびに／または様々なバイオチップおよびアレイ法により特定することができる。野生型および変異体ポリペプチドは、以下に限定されないが、ELISA、ウェスタンブロット、または免疫細胞化学などの免疫診断的技法を含む、様々な技法によって検出することができる。好適には、加ピロリン酸分解活性化重合（PAP）および／またはPCR法を使用することができる。Liu, Q et al; Human Mutation 23:426-436 (2004)。

30

【0171】

本発明の組合せは、単独で使用されてもよく、または1種または複数の他の治療剤と組み合わせて使用されてもよい。したがって、さらなる態様では、本発明は、本発明とさらなる治療剤（複数可）との組合せを含むさらなる組合せ、該組合せを含む組成物および医薬ならびに上記のさらなる組合せの使用、治療における、特にMEKおよび／またはキナーゼBおよび／またはEGFRの阻害に影響を受けやすい疾患の処置における組成物および医薬を提供する。

40

【0172】

実施形態では、本発明の組合せは、がん処置の他の治療法と共に使用されてもよい。特に、抗新生物治療では、他の化学療法剤、ホルモン剤、抗体剤、ならびに上記のもの以外の外科的および／または放射線処置との併用療法が考えられる。したがって、本発明による併用療法には、化合物A、任意選択の化合物Bおよびパニツムマブの投与、ならびに他の抗新生物剤を含む治療剤の任意選択使用が含まれる。薬剤のそのような組合せは、一緒にまたは個別に投与することができ、個別に投与する場合、これは同時に、または任意の順番で、接近した時間および離れた時間の両方で、逐次に行うことができる。一実施形態では、本医薬組合せには、化合物A、任意選択の化合物B、およびパニツムマブ、および場合により少なくとも1種の付加的な抗新生物剤が含まれる。

50

【0173】

一実施形態では、さらなる抗がん治療は、外科的および／または放射線治療である。

【0174】

一実施形態では、さらなる抗がん治療は、少なくとも1種の追加の抗新生物剤である。

【0175】

影響を受けやすい処置される腫瘍に対して活性を有する抗新生物剤は、組合せ中で利用することができる。有用な典型的な抗新生物剤には、以下に限定されないが、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドなどの抗微小管剤、白金配位錯体、ナイトロジェンマスタード、オキサアザホスホリン、アルキルスルホネート、ニトロソ尿素、およびトリアゼンなどのアルキル化剤、アントラサイクリン、アクチノマイシンおよびブレオマイシンなどの抗生剤、エピポドフィロトキシンなどのトポイソメラーゼ I 阻害剤、プリンおよびピリミジンアナログおよび抗葉酸化合物などの代謝拮抗薬、カンプトテシンなどのトポイソメラーゼ I 阻害剤、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシン血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、および細胞周期シグナル伝達阻害剤が含まれる。

【0176】

抗微小管剤または抗有糸分裂剤：抗微小管剤または抗有糸分裂剤は、細胞周期のM期すなわち有糸分裂期中、腫瘍細胞の微小管に対して活性な期特異的薬剤である。抗微小管剤の例には、以下に限定されないが、ジテルペノイドおよびビンカアルカロイドが含まれる。

【0177】

天然源由来のジテルペノイドは、細胞周期のG₂/M期に作用する期特異的抗がん剤である。ジテルペノイドは、微小管のβ-チューブリンサブユニットを、このタンパク質に結合することによって安定化すると考えられている。次に、有糸分裂の停止に伴い、このタンパク質の分解が阻害され、細胞死が続くように思われる。ジテルペノイドの例には、以下に限定されないが、パクリタキセルおよびそのアナログであるドセタキセルが含まれる。

【0178】

パクリタキセルである(2R, 3S)-N-ベンゾイル-3-フェニルイソセリンとの5β, 20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン4, 10-ジアセテート2-ベンゾエート13-エステルは、タイヘイヨウイチイの木であるセイヨウイチイ(*Taxus brevifolia*)から単離された天然のジテルペンの産生物であり、注射溶液剤のTAXOL(登録商標)として市販されている。それは、テルペンのタキサンファミリーのメンバーである。パクリタキセルは、米国で、難治性卵巣がんの処置(Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273, 1989)、および乳がんの処置(Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797, 1991)において臨床使用するために承認された。パクリタキセルは、皮膚における新生物(Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46)、ならびに頭部および頸部の癌(Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990)の処置に対する潜在的な候補である。この化合物はまた、嚢胞性腎臓疾患(Woo et al., Nature, 368:750, 1994)、肺がん、およびマラリアを処置する可能性も示す。パクリタキセルによる患者の処置は、閾値濃度(50 nM)よりも高い投与量の期間に関連する骨髄抑制(multiple cell lineages, Ignoff, R.J. et al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide, 1998)をもたらす(Kearns, C.M. et al., Seminars in Oncology, 3(6) p.16-23, 1995)。

【0179】

ドセタキセルである(2R, 3S)-N-カルボキシ-3-フェニルイソセリン, N-tert-ブチルエステルの5β-20-エポキシ-1, 2α, 4, 7β, 10β, 13α-ヘキサヒドロキシタキサ-11-エン-9-オン4-アセテート2-ベンゾエートとの13-エステルの三水和物は、注射溶液剤として、TAXOTERE(登録商標)とし

10

20

30

40

50

て市販されている。ドセタキセルは、乳がんの処置に適用される。ドセタキセルは、ヨーロッパイチョウの木の新葉から抽出される、天然の前駆体である 10-デアセチルバクタキセル III を使用して調製されるバクタキセル（その項目を参照）の半合成誘導体である。

【0180】

ビンカアルカロイドは、ツルニチニチソウを由来とする、期特異的抗新生物剤である。ビンカアルカロイドは、チューブリンに特異的に結合することにより、細胞周期の M 期（有糸分裂）において作用する。その結果、結合したチューブリン分子は、微小管内に重合することができない。有糸分裂が分裂中期に停止され、細胞死を次に伴うと考えられている。ビンカアルカロイドの例には、以下に限定されないが、ビンブラスチン、ビンクリスチン、およびビノレルビンが含まれる。

10

【0181】

ビンブラスチン、すなわち硫酸ビンカレウコブラスチンは、注射溶液剤として、VELBAN（登録商標）として市販されている。ビンブラスチンは、様々な固形腫瘍の第 2 選択療法として可能性ある効能を有するが、主として、精巣がん、ならびにホジキン病を含む様々なリンパ腫、ならびにリンパ芽球性リンパ腫および組織球性リンパ腫の処置において適用される。骨髄抑制は、ビンブラスチンの用量限定的な副作用である。

【0182】

ビンクリスチン、すなわち 22-オキソービンカレウコブラスチン硫酸塩は、注射溶液剤として、ONCOVIN（登録商標）として市販されている。ビンクリスチンは、急性白血病の処置に適用されており、ホジキンおよび非ホジキン悪性リンパ腫に対する処置レジメンにも使用されている。脱毛および神経学的影響が、ビンクリスチンの最も一般的な副作用であり、骨髄抑制および胃腸粘膜炎症の影響は、それほど起こらない。

20

【0183】

ビノレルビン、すなわちビノレルビン酒石酸塩（NAVELBINE（登録商標））の注射溶液剤として市販されている、3', 4'-ジデヒドロ-4'-デオキシ-C'-ノルビンカロイコブラスチン [R-(R*, R*)-2, 3-ジヒドロキシブタンジオエート (1:2) (塩)] は、半合成ビンカアルカロイドである。ビノレルビンは、様々な固形腫瘍、特に非小細胞肺癌、進行性乳がん、およびホルモン不応性前立腺がんの処置において、単剤として、またはシスプラチンなどの他の化学治療剤と組み合わせて適用される。骨髄抑制は、ビノレルビンの最も一般的な用量限定的な副作用である。

30

【0184】

白金配位錯体：白金配位錯体は、DNA と相互作用する非期特異的抗がん剤である。白金錯体は、腫瘍細胞に入り込み、アクア化 (aquation) を受けて、DNA と鎖内および鎖間架橋を形成し、腫瘍に対して生物学的な悪影響を引き起こす。白金配位錯体の例には、以下に限定されないが、オキサリプラチン、シスプラチン、およびカルボプラチンが含まれる。

【0185】

シスプラチン、すなわち cis-ジアンミンジクロロ白金は、注射溶液剤として、PLATINOL（登録商標）として市販されている。シスプラチンは、転移性睾丸がんおよび卵巣がん、ならびに進行性膀胱がんの処置において主に適用される。

40

【0186】

カルボプラチン、すなわちジアンミン [1, 1-シクロブタン-ジカルボキシレート (2-)-O, O'] 白金は、注射溶液剤として、PARAPLATIN（登録商標）として市販されている。カルボプラチンは、進行性卵巣癌の第 1 および第 2 選択処置において、主に適用されている。

【0187】

アルキル化剤：アルキル化剤は、非期特異的抗がん剤および強力な求電子剤である。通常、アルキル化剤は、リン酸エステル基、アミノ基、スルヒドリル基、ヒドロキシル基、カルボキシル基、およびイミダゾール基などの DNA 分子の求核性の部位による DNA へ

50

のアルキル化によって、共有結合を形成する。そのようなアルキル化により、核酸機能が攪乱され、細胞死に至る。アルキル化剤の例には、以下に限定されないが、シクロホスファミド、メルファラン、およびクロラムブシルなどのナイトロジェンマスタード、ブスルファンなどのスルホン酸アルキルエステル、カルムスチンなどのニトロソ尿素、およびダカルバジンなどのトリアゼンが含まれる。

【0188】

シクロホスファミド、すなわち2-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕テトラヒドロ-2H-1, 3, 2-オキサザホスホリン2-オキシド-水和物は、注射溶液剤または錠剤として、CYTOXAN(登録商標)として市販されている。シクロホスファミドは、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、および白血病の処置において、単剤として、または他の化学治療剤と組み合わせて適用される。

10

【0189】

メルファラン、すなわち4-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕-L-フェニルアラニン、注射溶液剤または錠剤として、ALKERAN(登録商標)として市販されている。メルファランは、多発性骨髄腫および卵巣の切除不可能な上皮性癌の対症処置に適用される。骨髄抑制は、メルファランの最も一般的な用量限定的な副作用である。

【0190】

クロラムブシル、すなわち4-〔ビス(2-クロロエチル)アミノ〕ベンゼンブタン酸は、LEUKERAN(登録商標)錠剤として市販されている。クロラムブシルは、リンパ肉腫、巨大濾胞性リンパ腫、およびホジキン病などの慢性リンパ性白血病および悪性リンパ腫の対症処置に適用される。

20

【0191】

ブスルファン、すなわち1, 4-ブタンジオールジメタンスルホネートは、MYLERAN(登録商標)錠剤として市販されている。ブスルファンは、慢性骨髄性白血病の対症処置に適用される。

【0192】

カルムスチン、すなわち1, 3-〔ビス(2-クロロエチル)-1-ニトロソ尿素は、バイアル入りの単一の凍結乾燥物としてBICNU(登録商標)として、市販されている。カルムスチンは、単剤として、または脳腫瘍、多発性骨髄腫、ホジキン病、および非ホジキンリンパ腫向けの他の薬剤と組み合わせて、対症処置に適用される。

30

【0193】

ダカルバジン、すなわち5-(3, 3-ジメチル-1-トリアゼノ)-イミダゾール-4-カルボキサミドは、バイアル入りの単一の物質として、DTIC-Dome(登録商標)として市販されている。ダカルバジンは、転移性悪性黒色腫の処置、およびホジキン病の第2選択処置のための他の薬剤と組み合わせて適用される。

【0194】

抗生物質の抗新生物剤：抗生物質の抗新生物剤は、DNAに結合またはインターカレートする非期特異的薬剤である。通常、そのような作用は、安定なDNA複合体またはDNA鎖の切断をもたらし、これにより、核酸の通常の機能が攪乱されて、細胞死に至る。抗生物質の抗新生物剤の例には、以下に限定されないが、ダクチノマイシンなどのアクチノマイシン、ダウノルビシンおよびドキシソルビシンなどのアントラサイクリン(anthracyclins)、およびブレオマイシンが含まれる。

40

【0195】

アクチノマイシンDとしても知られるダクチノマイシンは、COSMEGEN(登録商標)として、注射剤形で市販されている。ダクチノマイシンは、ウィルムス腫瘍および横紋筋肉腫の処置に適用される。

【0196】

ダウノルビシン、すなわち(8S-cis)-8-アセチル-10-〔(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソヘキソピラノシル)オキシ]-7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12-ナ

50

フタセンジオン塩酸塩は、リポソームの注射剤形として、DAUNOXOME（登録商標）として、または注射剤として、CERUBIDINE（登録商標）として市販されている。ダウノルビシンは、急性非リンパ球性白血病および進行性のHIV関連性カポジ肉腫の処置における、寛解導入に適用される。

【0197】

ドキシソルビシン、すなわち(8S, 10S) - 10 - [(3-アミノ-2, 3, 6-トリデオキシ- α -L-リキソ-ヘキソピラノシル)オキシ] - 8-グリコイル, 7, 8, 9, 10-テトラヒドロ-6, 8, 11-トリヒドロキシ-1-メトキシ-5, 12-ナフタセンジオン塩酸塩は、注射剤形として、RUBEX（登録商標）として、またはADRIAMYCIN RDF（登録商標）として市販されている。ドキシソルビシンは、急性リンパ芽球性白血病および急性骨髄芽球性白血病の処置に主に適用されるが、ある固形腫瘍およびリンパ腫の処置における有用な構成要素でもある。

10

【0198】

ブレオマイシン、すなわちストレプトマイセス・ベルティキルス (*Streptomyces verticillus*) の株から単離された細胞毒性グリコペプチド抗生物質の混合物は、BLENOXANE（登録商標）として市販されている。ブレオマイシンは、単剤としてまたは他の薬剤と組み合わせて、扁平上皮癌、リンパ腫、および睾丸癌の対症処置として適用される。

【0199】

トポイソメラーゼII阻害剤：トポイソメラーゼII阻害剤には、以下に限定されないが、エピポドフィロトキシンが含まれる。

20

【0200】

エピポドフィロトキシンは、マンドレイク植物に由来する、期特異的抗新生物剤である。エピポドフィロトキシンは、通常、トポイソメラーゼIIおよびDNAと三成分複合体を形成することにより、細胞周期のS期およびG₂期における細胞に作用し、DNA鎖の切断を引き起こす。鎖の切断が蓄積され、細胞死が後に続く。エピポドフィロトキシンの例には、以下に限定されないが、エトポシドおよびテニポシドが含まれる。

【0201】

エトポシド、すなわち4'-デメチル-エピポドフィロトキシン9 [4, 6-O-(R)-エチリデン- β -D-グルコピラノシド] は、注射溶液剤またはカプセル剤として、VePESID（登録商標）として市販されており、またVP-16として一般に公知である。エトポシドは、睾丸がんおよび非小細胞肺癌の処置において、単剤としてまたは他の化学療法剤と組み合わせて適用される。

30

【0202】

テニポシド、すなわち4'-デメチル-エピポドフィロトキシン9 [4, 6-O-(R)-テニリデン- β -D-グルコピラノシド] は、注射溶液剤として、VUMON（登録商標）として市販されており、またVM-26として一般に公知である。テニポシドは、小児における急性白血病の処置において、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。

【0203】

代謝拮抗新生物剤：代謝拮抗新生物剤は、DNA合成を阻害することによって、またはプリンもしくはピリミジン塩基合成を阻害することによって、細胞周期のS期（DNA合成）に作用し、これによりDNA合成を制限する、期特異的抗新生物剤である。その結果、S期が進まず、細胞死が後に続く。代謝拮抗新生物剤の例には、以下に限定されないが、フルオロウラシル、メトトレキセート、シタラビン、メルカプトプリン、チオグアニン、およびゲムシタビンが含まれる。

40

【0204】

5-フルオロウラシル、すなわち5-フルオロ-2, 4-(1H, 3H)ピリミジンジオンは、フルオロウラシルとして市販されている。5-フルオロウラシルの投与により、チミジル酸合成の障害が導かれ、やはりRNAとDNAの両方に取り込まれる。この結果は、通常、細胞死である。5-フルオロウラシルは、胸部、結腸、直腸、胃および脾臓の

50

癌の処置において、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。他のフルオロピリミジンアナログには、5-フルオロデオキシウリジン（フロクスウリジン）および5-フルオロデオキシウリジンモノホスフェートが含まれる。

【0205】

シタラビン、すなわち4-アミノ-1-β-D-アラビノフラノシル-2(1H)-ピリミジノンは、CYTOSAR-U（登録商標）として市販されており、Ara-Cとして一般に公知である。シタラビンは、成長中のDNA鎖へのシタラビンの末端取り込みによりDNA鎖の伸長が阻害されることによって、S期において細胞期特異性を示すと考えられている。シタラビンは、急性白血病の処置において、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。他のシチジンアナログには、5-アザシチジンおよび2',2'-ジフルオロデオキシシチジン（ゲムシタビン）が含まれる。

10

【0206】

メルカプトプリン、すなわち1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオン-水和物は、PURINETHOL（登録商標）として市販されている。メルカプトプリンは、現在のところいまだ特定されていない機序によりDNA合成を阻害することによって、S期において細胞期特異性を示す。メルカプトプリンは、急性白血病の処置において、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。有用なメルカプトプリンアナログは、アザチオプリンである。

【0207】

チオグアニン、すなわち2-アミノ-1,7-ジヒドロ-6H-プリン-6-チオンは、TABLOID（登録商標）として市販されている。チオグアニンは、現在のところいまだ特定されていない機序によりDNA合成を阻害することによって、S期において細胞期特異性を示す。チオグアニンは、急性白血病の処置において、単剤として、または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。他のプリンアナログには、ペントスタチン、エリスロヒドロキシノニルアデニン、フルダラビンホスフェート、およびクラドリビンが含まれる。

20

【0208】

ゲムシタビン、すなわち2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン-塩酸塩（β-異性体）は、GEMZAR（登録商標）として市販されている。ゲムシタビンは、S期において、およびG1/S境界を通る細胞の進行を阻止することにより細胞期特異性を示す。ゲムシタビンは、局所進行性非小細胞肺癌の処置においてシスプラチンと組み合わせて、および局所進行性膵臓がんの処置において単独で適用される。

30

【0209】

メトトレキセート、すなわちN-[4[[[2,4-ジアミノ-6-プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸は、メトトレキセートナトリウムとして市販されている。メトトレキセートは、プリンヌクレオチドおよびチミジル酸の合成に必要とされるジヒドロ葉酸レダクターゼ（dihydrofolic acid reductase）の阻害により、DNA合成、修復および/または複製を阻害することによって、S期において特異的に、細胞期作用を示す。メトトレキセートは、絨毛癌、髄膜白血病、非ホジキンリンパ腫、ならびに胸部、頭部、頸部、卵巣および膀胱の癌の処置において、単剤または他の化学療法剤と組み合わせて適用される。

40

【0210】

トポイソメラーゼI阻害剤：トポイソメラーゼI阻害剤として、カンプトテシンおよびカンプトテシン誘導体を含むカンプトテシンが入手可能であるか、または開発中である。カンプトテシンの細胞毒性活性は、そのトポイソメラーゼI阻害活性に関連すると考えられている。カンプトテシンの例には、以下に限定されないが、イリノテカン、トポテカン、および以下に記載する7-(4-メチルピペラジノ-メチレン)-10,11-エチレンジオキシ-20-カンプトテシンの様々な光学形態が含まれる。

【0211】

イリノテカンHC1、すなわち(4S)-4,11-ジエチル-4-ヒドロキシ-9-

50

〔(4-ピペリジノピペリジノ)カルボニルオキシ〕-1H-ピラノ〔3', 4', 6, 7〕インドリジノ〔1, 2-b〕キノリン-3, 14-(4H, 12H)-ジオン塩酸塩は、注射溶液剤のCAMPTOSAR（登録商標）として市販されている。イリノテカンはその活性代謝産物であるSN-38と共にトポイソメラーゼI-DNA複合体に結合するカンプトテシンの誘導体である。細胞毒性は、トポイソメラーゼI：DNA：イリノテカンまたはSN-38三成分複合体と複製酵素との相互作用によって引き起こされる修復不可能な二重鎖切断の結果として起こると考えられている。イリノテカンは、結腸または直腸の転移性がんの処置に適用される。

【0212】

トポテカンHCl、すなわち(S)-10-〔(ジメチルアミノ)メチル〕-4-エチル-4, 9-ジヒドロキシ-1H-ピラノ〔3', 4', 6, 7〕インドリジノ〔1, 2-b〕キノリン-3, 14-(4H, 12H)-ジオン塩酸塩は、注射溶液剤のHYCAMTIN（登録商標）として市販されている。トポテカンは、トポイソメラーゼI-DNA複合体に結合してDNA分子のねじれ歪みに応答するトポイソメラーゼIによって引き起こされる一本鎖切断の再ライゲーションを防ぐカンプトテシンの誘導体である。トポテカンは、卵巣の転移性癌および小細胞肺がんの第2選択処置に適用される。

【0213】

ホルモンおよびホルモンアナログ：ホルモンおよびホルモンアナログは、ホルモンと、がんの成長および／または成長の欠如との間に関係性のあるがんを処置するのに有用な化合物である。がん処置に有用なホルモンおよびホルモンアナログの例には、以下に限定されないが、小児における悪性リンパ腫および急性白血病の処置に有用なプレドニゾンおよびプレドニゾンなどの副腎皮質ステロイド、エストロゲン受容体を含む副腎皮質癌およびホルモン依存性乳癌の処置に有用な、アナストロゾール、レトラゾール、ボラゾール、およびエキセメスタンなどのアミノグルテチミドおよび他のアロマトラーゼ阻害剤、ホルモン依存性乳がんおよび子宮内膜癌の処置に有用な酢酸メゲストロールなどのプロゲステリン、前立腺癌および良性の前立腺肥大の処置に有用な、エストロゲン、アンドロゲン、ならびにフルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロンおよび、フィナステリドおよびデュタステリドなどの、5 α -レダクターゼなどの抗アンドロゲン剤、ホルモン依存性乳癌および他の発症しやすいがんの処置に有用な、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェンなどの抗エストロゲン剤、ならびに米国特許第5, 681, 835号、同第5, 877, 219号、および同第6, 207, 716号に記載されているものなどの選択的エストロゲン受容体モジュレーター（SERMS）、ならびに前立腺癌の処置のための黄体形成ホルモン（leutinizing hormone）（LH）および／または卵胞刺激ホルモン（FSH）の放出を刺激する生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）およびそのアナログ、例えば、酢酸ゴセレリンおよびルプロリドなどのLH/RHアゴニストおよびアンタゴニスト（antagonist）が含まれる。

【0214】

シグナル伝達経路阻害剤：シグナル伝達経路阻害剤は、細胞内の変化を誘発する化学過程を阻止または阻害する阻害剤である。本明細書で使用する場合、この変化は、細胞増殖または分化である。本発明において有用なシグナル伝達（transduction）経路阻害剤には、受容体チロシンキナーゼ、非受容体チロシンキナーゼ、SH2／SH3ドメイン遮断薬、セリン／トレオニンキナーゼ、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ、ミオイノシトールシグナル伝達、およびRas発がん遺伝子の阻害剤が含まれる。

【0215】

いくつかのタンパク質チロシンキナーゼは、細胞成長の調節に関与する様々なタンパク質において、特定のチロシル残基のリン酸化反応を触媒する。そのようなタンパク質チロシンキナーゼは、受容体または非受容体キナーゼとして、広く分類することができる。

【0216】

受容体チロシンキナーゼは、細胞外リガンド結合ドメイン、膜貫通ドメイン、およびチロシンキナーゼドメインを有する、膜貫通タンパク質である。受容体チロシンキナーゼは

10

20

30

40

50

、細胞成長の調節に関与しており、一般に成長因子受容体と称される。例えば、過剰発現または変異により、これらのキナーゼの多くの不適切または制御されない活性化、すなわち異常なキナーゼ成長因子受容体活性により、細胞成長が制御されないことが示されている。したがって、そのようなキナーゼの異常活性は、悪性の組織成長にリンクする。したがって、そのようなキナーゼの阻害剤は、がん処置方法を提供することができる。成長因子受容体には、例えば、上皮成長因子受容体 (EGFR)、血小板由来成長因子受容体 (PDGFR)、erbB2、erbB4、ret、血管内皮細胞成長因子受容体 (VEGFR)、免疫グロブリン様および上皮成長因子相同性ドメインを有するチロシンキナーゼ (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and epidermal growth factor homology domain) (TIE-2)、インスリン成長因子-I (IGFI) 受容体、マクロファージコロニー刺激因子 (cfms)、BTK、ckit、cmet、線維芽細胞成長因子 (FGF) 受容体、Trk 受容体 (TrkA、TrkB、および TrkC)、エフリン (eph) 受容体、および RET ががん原遺伝子が含まれる。成長受容体の阻害剤のいくつかは開発中であり、リガンドアンタゴニスト、抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、およびアンチセンスオリゴヌクレオチドを含む。成長因子受容体機能を阻害する成長因子受容体および薬剤は、例えば、Kath, John C., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818、Shawver et al DDT Vol 2, No. 2 February 1997、および Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul and Kerr, David, CRC press 1994, Londonにおいて記載されている。

【0217】

成長因子受容体キナーゼではないチロシンキナーゼは、非受容体チロシンキナーゼと称される。抗がん薬物の標的または潜在的な標的となる、本発明において有用な非受容体チロシンキナーゼには、cSrc、Lck、Fyn、Yes、Jak、cAbl、FAK (焦点接着キナーゼ)、ブルトン型チロシンキナーゼ、および Bcr-Abl が含まれる。非受容体チロシンキナーゼ機能を阻害する、このような非受容体キナーゼおよび薬剤は、Sinh, S. and Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80、および Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404において記載されている。

【0218】

SH2/SH3ドメイン遮断薬は、PI3-K p85サブユニット、Srcファミリーキナーゼ、アダプター分子 (Shc、Crk、Nck、Grb2)、および Ras-GAPを含む、様々な酵素またはアダプタータンパク質における、SH2またはSH3ドメイン結合を攪乱する薬剤である。抗がん薬の標的としてのSH2/SH3ドメインは、Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32において議論されている。

【0219】

Rafキナーゼ (rafk)、マイトジェンまたは細胞外調節キナーゼ (MEK)、および細胞外調節キナーゼ (ERK) の遮断薬を含む、MAPキナーゼカスケード遮断薬を含むセリン/トレオニンキナーゼの阻害剤、ならびにPKC (アルファ、ベータ、ガンマ、イプシロン、ミュー、ラムダ、イオタ、ゼータ) の遮断薬を含むタンパク質キナーゼCファミリーメンバーの遮断薬。Ikbキナーゼファミリー (IKKa、IKKb)、PKBファミリーキナーゼ、aktキナーゼのファミリーメンバー、およびTGFベータ受容体キナーゼ。こうしたセリン/トレオニンキナーゼおよびその阻害剤は、Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803、Brodt, P., Samani, A., and Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107、Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64、Philip, P.A., and Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27、Lackey, K. et al Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226、米国特許第6, 268, 391号、ならびにMartinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52に記載されている。

【0220】

P I 3-キナーゼ、A T M、D N A-P K、およびK uの遮断薬を含めたホスファチルイノシトール-3キナーゼのファミリーメンバーの阻害剤も本発明において有用である。このようなキナーゼは、Abraham, R.T. (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8、Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308、Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8、およびZ Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545において議論されている。

【0221】

ホスホリパーゼC遮断薬およびミオイノシトールアナログなどのミオイノシトールシグナル伝達阻害剤も本発明において有用である。このようなシグナル阻害剤は、Powis, G., and Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRCpress 1994, Londonに記載されている。 10

【0222】

別の群のシグナル伝達経路阻害剤は、R a s発がん遺伝子の阻害剤である。このような阻害剤には、ファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニル-ゲラニルトランスフェラーゼ、およびC A A Xプロテアーゼの阻害剤、ならびにアンチセンスオリゴヌクレオチド、リボザイムおよび免疫療法が含まれる。このような阻害剤は、野生型変異体r a sを含有する細胞においてr a s活性化を遮断し、これにより抗増殖剤として作用することが示されている。R a s発がん遺伝子の阻害は、Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8、Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102、およびBioChim. Biophys. Acta, (19899) 1423(3):19-30において議論されている。 20

【0223】

上記の通り、受容体キナーゼリガンド結合に対する抗体アンタゴニストは、シグナル伝達阻害剤としての役割も果たし得る。この群のシグナル伝達経路阻害剤には、受容体チロシンキナーゼの細胞外リガンド結合ドメインに対するヒト化抗体の使用が含まれる。例えばI m c l o n e C 2 2 5 E G F R特異的抗体 (Green, M.C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286を参照されたい)、H e r c e p t i n (登録商標) e r b B 2抗体 (Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer:erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183を参照されたい)、および2 C B V E G F R 2特異的抗体 (Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124を参照されたい)である。 30

【0224】

抗血管新生剤：非受容体M E K血管新生 (MEKngiogenesis) 阻害剤を含む抗血管新生剤も有用となり得る。血管内皮 (endothelial) 成長因子の作用を阻害するものなどの抗血管新生剤 (例えば、抗血管内皮細胞成長因子抗体であるベバシズマブ [A v a s t i n (商標)])、および他の機序によって働く化合物 (例えば、リノミド、インテグリン $\alpha v \beta$ 3機能の阻害剤、エンドスタチンおよびアンジオスタチン)。 40

【0225】

免疫療法剤：免疫療法レジメンにおいて使用される薬剤も、式 (I) の化合物と組み合わせ有用となり得る。例えば患者の腫瘍細胞の免疫原性を向上させるためのエキソビオおよびインビボ手法を含めた免疫療法による手法 (インターロイキン2、インターロイキン4、または顆粒球マクロファージコロニー刺激因子などのサイトカインを用いたトランスフェクションなど)、T細胞のアネルギーを低下させる手法、サイトカインによりトランスフェクトした樹状細胞などのトランスフェクト免疫細胞を使用する手法、サイトカインでトランスフェクトした腫瘍細胞系を使用する手法、および抗イディオタイプ抗体を使用する手法。 50

【0226】

アポトーシス促進剤：アポトーシス促進レジメンで使用される薬剤（例えば、bcl-2 アンチセンスオリゴヌクレオチド）も、本発明の組合せにおいて使用することができる。

【0227】

細胞周期シグナル伝達阻害剤：細胞周期シグナル伝達阻害剤は、細胞周期の制御に関与する分子を阻害する。サイクリン依存性キナーゼ（CDK）と呼ばれるタンパク質キナーゼのファミリー、およびそれらとサイクリンと呼ばれるタンパク質のファミリーとの相互作用は、真核細胞周期の進行を制御する。異なるサイクリン／CDK複合体の協調的な活性化および不活化は、細胞周期の正常な進行にとって必要である。細胞周期シグナル伝達の阻害剤がいくつか開発中である。例えば、CDK2、CDK4、およびCDK6を含めたサイクリン依存性キナーゼ、およびそれらに関する阻害剤の例は、例えば、Rosania et al., Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230に記載されている。

【0228】

一実施形態では、本発明の組合せは、式（I）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、ならびに抗微小管剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生剤、トポイソメラーゼII阻害剤、代謝拮抗剤、トポイソメラーゼI阻害剤、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路阻害剤、非受容体チロシンMEK血管新生阻害剤、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、および細胞周期シグナル伝達阻害剤から選択される少なくとも1つの抗新生物剤を含む。

【0229】

一実施形態では、本発明の組合せは、式Iの化合物またはその塩もしくは溶媒和物、ならびにジテルペノイドおよびビンカアルカロイドから選択される抗微小管剤である少なくとも1つの抗新生物剤を含む。

【0230】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤はジテルペノイドである。

【0231】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤は、ビンカアルカロイドである。

【0232】

一実施形態では、本発明の組合せは、式（I）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および白金配位錯体である少なくとも1つの抗新生物剤を含む。

【0233】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤はパクリタキセル、カルボプラチン、またはビノレルビンである。

【0234】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤はカルボプラチンである。

【0235】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤はビノレルビンである。

【0236】

さらなる実施形態では、この少なくとも1つの抗新生物剤はパクリタキセルである。

【0237】

一実施形態では、本発明の組合せは、式（I）の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、およびシグナル伝達経路阻害剤である少なくとも1つの抗新生物剤を含む。

【0238】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、成長因子受容体キナーゼVEGFR2、TIE2、PDGFR、BTK、erbB2、EGFR、IGFR-1、TrkA、TrkB、TrkC、またはc-fmsの阻害剤である。

【0239】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、セリン／トレオニンキナーゼ

r a f k、a k t、または P K C－ゼータの阻害剤である。

【0240】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、キナーゼの s r c ファミリーから選択される非受容体チロシンキナーゼの阻害剤である。

【0241】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、c－s r c の阻害剤である。

【0242】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼおよびゲラニルゲラニルトランスフェラーゼの阻害剤から選択される R a s 発がん遺伝子の阻害剤である。

【0243】

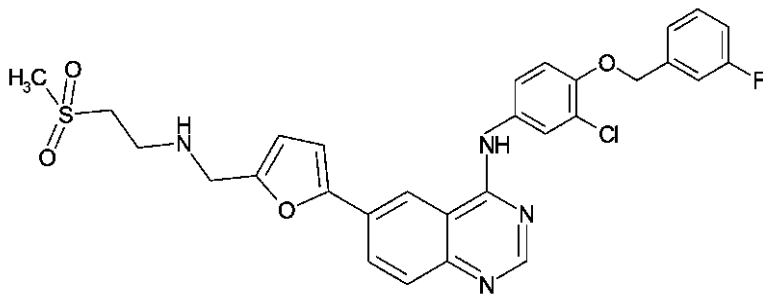
さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、P I 3 K からなる群から選択されるセリン／トレオニンキナーゼの阻害剤である。

【0244】

さらなる実施形態では、このシグナル伝達経路阻害剤は、二重 E G F r／e r b B 2 阻害剤、例えば N－{3－クロロ－4－[(3－フルオロベンジル)オキシ]フェニル}－6－[5－({[2－(メタンスルホニル)エチル]アミノ}メチル)－2－フリル]－4－キナゾリンアミン(下記の構造)である。

【0245】

【化23】



【0246】

一実施形態では、本発明の組合せは、式(I)の化合物またはその塩もしくは溶媒和物、および細胞周期シグナル伝達阻害剤である少なくとも1つの抗新生物剤を含む。

【0247】

さらなる実施形態では、細胞周期シグナル伝達阻害剤は、C D K 2、C D K 4 または C D K 6 の阻害剤である。

【0248】

一実施形態では、本発明の方法および使用における哺乳動物はヒトである。

【0249】

示される通り、治療有効量の本発明の組合せ(化合物A、任意選択の化合物B、およびパニツムマブ(V e c t i b i x))がヒトに投与される。通常、本発明の投与される薬剤の治療有効量は、例えば、対象の年齢および体重、処置を必要とする正確な状態、状態の重症度、製剤の特徴、ならびに投与経路を含む、いくつかの要因に依存することになる。結局のところ、治療有効量は、主治医の裁量となろう。

【0250】

本発明の組合せは、公知の手順に従って、有効性、有利な特性、および相乗特性が試験される。好適には、本発明の組合せは、一般的に、以下のコンビネーション細胞増殖アッセイに従って、有効性、有利な特性、および相乗特性が試験される。細胞は、384ウェルプレートにおいて、各細胞タイプに適した培養培地(10% F B S および 1% ペニシリン／ストレプトマイシンを補給)中、500個細胞／ウェルでプレート培養し、37℃、5% C O₂で一晩インキュベートする。細胞は、384ウェルプレート上の左から右に、

10

20

30

40

50

化合物 A の希釈液（化合物に応じて 1 ～ 20 mM から始めて、2 倍希釈液の 20 種の希釈液（化合物を含まないものも含む））を用いて、グリッド形式で処理し、また 384 ウェルプレート上の上部から下部に化合物 B（化合物に応じて 1 ～ 20 mM から始めて、2 倍希釈液の 20 種の希釈液（化合物を含まないものも含む））により処理し、またパニツムマブ（Vectibix）により処理し、さらに 72 時間、上記の通りインキュベートする。一部の例では、化合物は、時間差を設けて加え、インキュベート時間を最大 7 日まで延長することができる。細胞成長は、製造元のプロトコルに従い、Cell Titer Glo（登録商標）試薬を使用して測定し、シグナルは、0.5 秒の読取りとする蛍光モードに設定した、PerkinElmer EnVision（商標）リーダーで読み取る。データは、以下に記載されている通り解析する。

10

【0251】

結果は、 $t = 0$ の値の百分率として表し、化合物濃度に対してプロットする。 $t = 0$ の値を 100% に正規化し、化合物の添加時に存在している細胞数を表す。Microsoft 製の Excel ソフトウェアの IDBS XLfit プラグインを使用して、濃度に対する細胞生存率の 4- または 6- パラメータ曲線の当てはめを使用して、各化合物および/または化合物の組合せに関する細胞応答を決定し、細胞成長の 50% 阻害 (GI_{50}) に必要な濃度を決定する。バックグラウンド補正は、細胞不含のウェルからの値を差し引くことによって行う。各薬物組合せに関して、併用指数 (CI)、最良の単剤に対する超過 (Excess Over Highest Single Agent) (EOHSA)、および Bliss 超過 (Excess Over Bliss) (EOBliss) を、Chou and Talalay (1984) *Advances in Enzyme Regulation*, 22, 37 to 55、および Berenbaum, MC (1981) *Adv. Cancer Research*, 35, 269-335 において記載されている公知の方法に従って算出する。

20

【0252】

以下は、腫瘍細胞系において、化合物 A (MEKi-トラメチニブ)、化合物 B (BRAFi-ダブラフェニブ)、およびそれらとパニツムマブを使用する EGFR 阻害剤との組合せによるインビトロ細胞成長阻害を実証している。

【0253】

アッセイ 1

方法

細胞系および成長条件

30

ヒト結腸腫瘍系である、Colo-205、HT-29、RKO、SW1417、LS411N、およびヒト黒色腫系 A375 は、ATCC からのものであった。すべての系は、10% ウシ胎児血清 (FBS) を含有している RPMI 1640 培地中で培養した。

【0254】

細胞成長阻害アッセイおよび組合せのデータ解析

細胞はすべて、細胞のプレート培養前に、最小 72 時間、培養した。細胞は、すべての細胞について、1 ウェルあたり 500 個の細胞で、10% FBS を含有している RPMI 培地からなる 96 ウェル組織培養プレート (NUNC 136102) 中でアッセイした。播種のおよそ 24 時間後に、3 nM の化合物 A を添加するかまたは添加しないで、化合物 B、または 10:1 のモル比となる一定のモル数の化合物 B と本明細書で使用する EGFR 阻害剤 (パニツムマブ) との組合せの 10 倍、3 倍段階希釈液に、細胞を暴露させた。細胞は、化合物の存在下で、7 日間インキュベートした。ATP レベルは、製造元のプロトコルに従って、Cell Titer Glo (登録商標) (Promega) を加えることにより決定した。手短に言えば、Cell Titer Glo (登録商標) を各プレートに加え、30 分間インキュベートし、次に、SpectraMax L プレートリーダーで、0.5 秒の積分時間で蛍光シグナルを読み取った。

40

【0255】

細胞成長の阻害は、7 日間、化合物、または化合物の組合せによる処置を行った後に見積もり、ビヒクル (DMSO) により処理した細胞とシグナルを比較した。細胞成長は、ビヒクル (DMSO) 処理対照ウェルに対して計算した。

50

【0256】

細胞シグナル伝達およびアポトーシスマーカーは、細胞を48時間、化合物により処置した後の、ウェスタンブロット解析により測定した。

【0257】

結果：

MEK阻害剤である化合物A、BRAF阻害剤である化合物B、およびそれらと本明細書で使用するEGFR阻害剤（パニツムマブ）との組合せによる細胞成長阻害の効果を、5BRAF V600E変異体ヒトCRC腫瘍細胞系であるColo-205、HT-29、RKO、SW1417、LS411N、およびA375黒色腫細胞系において決定した。図1に例示される通り、Colo205、HT-29、LS411NおよびA375系は、化合物Aと化合物Bの両方に対して単独では、感受性が高い。SW1417およびRKOは、化合物Aおよび化合物Bの単独には耐性がある。パニツムマブは単独では、6種の系すべてにおいて不活性であった。パニツムマブを加えると、3/5BRAF変異体CRC系であるHT-29、LS411N、およびSW1417において、化合物B単独、または化合物Aと化合物Bとの組合せにより感受性が向上し、かつ/または細胞成長阻害が増強した。細胞成長阻害感度の順序は、以下である。

EGFRi+化合物A+化合物B>化合物A+化合物B>化合物B単独、EGFRi+化合物A+化合物B>EGFRi+化合物B。対照的に、他の2種のCRC系（Colo-205およびRKO）、および黒色腫系（A375）は、3種のEGFRiすべてによる組合せの利益を全くまたはほとんど示さなかった。

【0258】

MAPKおよびPI3Kシグナル伝達およびアポトーシスは、細胞を48時間、化合物により処置した後の、ウェスタンブロット解析により測定した。図2に例示される通り、化合物Bに、または化合物Aと化合物Bとの組合せにEGFR阻害剤であるパニツムマブを加えると、ppERKの持続的抑制、およびcPARPにより測定されるより多くのアポトーシスがもたらされる。EGFR阻害剤であるパニツムマブ、化合物Aおよび化合物Bからなる3種を組み合わせると、HT29細胞において、MAPKおよびPI3Kシグナル伝達の尺度であるppERKおよびpS6の阻害、およびアポトーシスの尺度であるPARP切断を増加させるのに最も有効である。本化合物による処置によって、EGFRおよびホスホEGFRの発現レベルの顕著な変化は検出されなかった。

【0259】

アッセイ2

方法

BRAFV600E変異体CRCの患者に由来する腫瘍異種移植片モデル

雌のヌードマウスにおいて定着させた、C-012およびC-018 BRAFV600E CRCの患者に由来する腫瘍異種移植片（PDX）において、インビボでの抗腫瘍効力を評価した。腫瘍の成長は、一次腫瘍から取り出した、5回（C-012）または6回（C-018）のインビボでの継代である腫瘍断片を皮下に植え込むことにより開始させた。ダブラフェニブおよびトラメチニブは、28日間連続で1日1回（qd×28）、強制経口投与（p.o.）により、それぞれ30および1mg/kgで投与した。パニツムマブは、4週間で1週あたり2回（biwk×4）、30mg/kgで腹腔投与（i.p.）した。対照マウスは、経口ビヒクル（脱イオン水中、0.5%ヒドロキシプロピルメチルセルロース：0.2%Tween（登録商標）80）を摂取した。C-012腫瘍（平均体積、163~167mm³）およびC-018腫瘍（平均体積、119~123mm³）の定着したマウスの6つの群（n=8/群）において、1日目に投与を開始した。C-012およびC-018腫瘍がそれぞれ、500mm³および1000mm³体積のエンドポイントに到達するか、または60日目のどちらか早い方で、マウスを安楽死させた。効力は、薬物処置マウス対対照マウスにおける、腫瘍成長遅延（TGD）、平均時間対エンドポイント（TTE）の増加として、および生存曲線のログランク検定の比較から決定した。処置期間を当てはめたANOVAを使用して、対数変換し

た腫瘍体積を解析した。次に、当てはめた処置方法間の差異を、関連する未処理の p 値を用いて算出した。続いて、多重性のために、ステップダウン p 値調整を行った。調整した p 値 < 0.05 を有意とみなした。

【0260】

結果

ダブラフェニブ、ダブラフェニブおよびトラメチニブとパニツムマブとの組合せは、2つの BRAFV600E 変異体 CRC の患者に由来する腫瘍異種移植片 (PDX) において、抗腫瘍活性を増強する。

【0261】

パニツムマブ、ダブラフェニブ、ダブラフェニブとトラメチニブを単独または組み合わせた抗腫瘍作用は、雌のヌードマウスにおいて定着させた、2つの BRAFV600E CRC の患者に由来する腫瘍異種移植片 (PDX) において評価した。一方の PDX は、PIK3CA^{H1047R} 変異 (Co-018) を内在し、他方 (Co-012) は、PIK3CA の野生型であった。Co-012 および Co-018 腫瘍における、EGFR、ERK および AKT の遺伝的変異バックグラウンドおよびベースラインのホスホタンパク質および全タンパク質レベルを図 3 に示している。両方の腫瘍が、EGFR および pEGFR の高い発現レベル、および免疫組織化学 (IHC) により測定される MAPK AKT の活性化シグナル伝達経路を有している。

【0262】

図 4 に示されている通り、Co-012 PDX モデルでは、ダブラフェニブの単剤療法、およびダブラフェニブ/トラメチニブの組合せは、有意な腫瘍成長遅延 (TGD) を示さない一方、パニツムマブ単剤療法は、70% TGD、3/8 (38%) の 60 日生存体を示した。ダブラフェニブ/パニツムマブの 2 種の組合せは、108% TGD (p < 0.05 対ビヒクル、ダブラフェニブ単独、パニツムマブ単独)、および 7/8 (88%) の 60 日生存体であった。ダブラフェニブ/トラメチニブ/パニツムマブの 3 種の組合せは最も有効であり、108% TGD (p < 0.05 対ビヒクル、ダブラフェニブおよびトラメチニブの組合せ、パニツムマブ)、および 8/8 (100%) の 60 日生存体であった。図 5 に示されている通り、Co-018 モデルでは、ダブラフェニブの単剤療法、ダブラフェニブ/トラメチニブの組合せ、ダブラフェニブ/パニツムマブの組合せは、有意な腫瘍成長遅延 (TGD) を示さなかった。パニツムマブ単剤療法は、-38% TGD (p < 0.05 対ビヒクル) というビヒクル対照よりも短い生存を示した。ダブラフェニブ、トラメチニブおよびパニツムマブからなる 3 種の組合せだけが、92% TGD (p < 0.05 対他のすべての群)、および 4/7 (57%) の 63 日生存体となった。

【0263】

パニツムマブは、Co-012 および Co-018 モデルにおいて、ダブラフェニブ、またはダブラフェニブとトラメチニブとのどちらか一方の効力を有意に改善した。パニツムマブ、ダブラフェニブおよびトラメチニブからなる 3 種の組合せは、両方の PDX において非常に有効であり、Co-018 モデルにおいて、パニツムマブとダブラフェニブとの組合せ、またはダブラフェニブとトラメチニブとの組合せよりも効果的に腫瘍成長を遅延させる一方、ダブラフェニブおよびパニツムマブの単独は、ほとんどまたは全く活性を示さなかった。

【0264】

MAPK または EGFR シグナル伝達の阻害は、BRAF 変異体 CRC では限定的な活性を有する一方、MAPK シグナル伝達と EGFR との組合せ阻害は、有意な抗腫瘍活性を有しており、該 3 種の組合せが、BRAFV600E CRC の前臨床モデルにおいて最も有効である。

【0265】

上のデータは、パニツムマブとダブラフェニブ、およびダブラフェニブおよびトラメチニブとの組合せは、BRAFV600E 変異体 CRC PDX モデルにおいて抗腫瘍活性を増強すること、およびそれらの耐量では、パニツムマブ単独、ダブラフェニブ単独、ダ

10

20

30

40

50

ブラフェニブとトラメチニブとの組合せよりもかなり活性であることを示している。

【0266】

がんを処置する際に有利な治療利用性を決定するために、本発明の組合せを上のアッセイで試験する。

【0267】

以下の実施例は、例示のみを意図したものであり、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【0268】

実施例1—キット組成物

以下の表IおよびIIに示されている、スクロース、マイクロクリスタリンセルロース、ならびに発明した組合せの化合物AおよびBを、10%ゼラチン溶液と共に、示されている割合で個別に混合して造粒する。湿潤顆粒をふるいにかけて乾燥し、デンプン、タルクおよびステアリン酸と混合して、次に、ふるいにかけて、錠剤に圧縮する。パニツムマブのバイアル(vial)も、表IIIに示されているキットに含まれている。

【0269】

【表1】

表I

成分	量	
N-{3-[3-シクロプロピル-5-(2-フルオロ-4-ヨード-フェニルアミノ)6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロ-2H-ピリド[4,3-d]ピリミジン-1-イル]フェニル}アセトアミドジメチルスルホキシド(化合物Aのジメチルスルホキシド溶媒和物)	2mg	20
マイクロクリスタリンセルロース	300mg	
スクロース	4mg	
デンプン	2mg	
タルク	1mg	
ステアリン酸	0.5mg	30

【0270】

【表2】

表II

成分		
N-{3-[5-(2-アミノ-4-ピリミジニル)-2-(1,1-ジメチルエチル)-1,3-チアゾール-4-イル]-2-フルオロフェニル}-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミドメタンスルホネート(methanesulfonate) (化合物Bのメタンスルホン酸塩(methanesulfonate salt))	200mg	40
マイクロクリスタリンセルロース	200mg	
スクロース	10mg	
デンプン	40mg	
タルク	20mg	
ステアリン酸	5mg	

【0271】

表III

パニツムマブ 1mlあたり濃度20mgの20mlバイアル1個。

【0272】

10

20

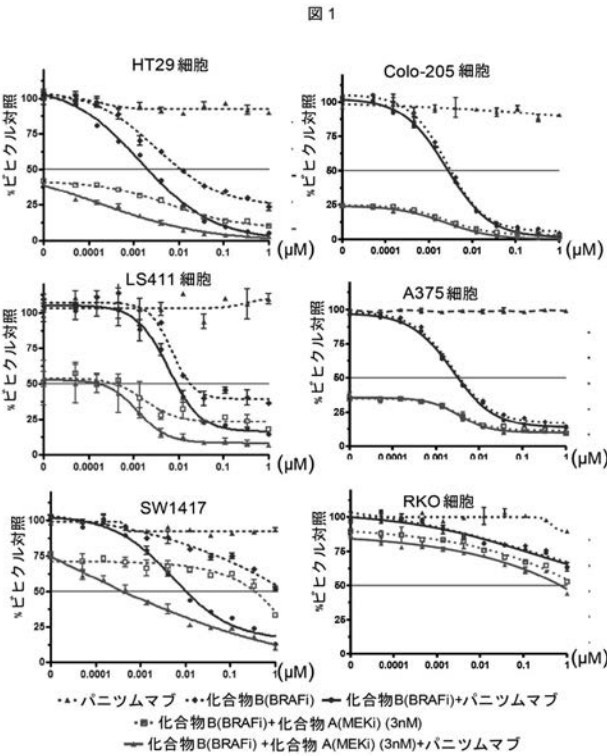
30

40

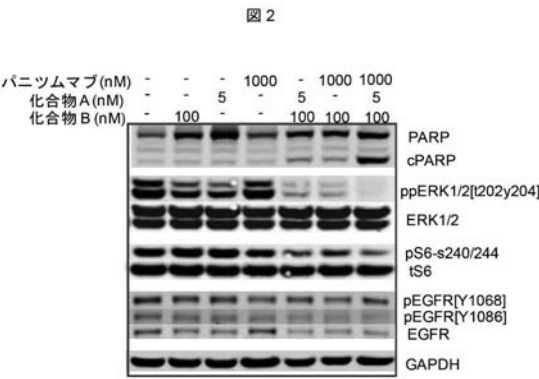
50

本発明の好ましい実施形態は、上記によって例示されているが、本発明は本明細書において開示されている正確な指示に限定するものではないこと、および以下の特許請求の範囲内に収まるすべての修正に対する権利が確保されていることを理解されたい。

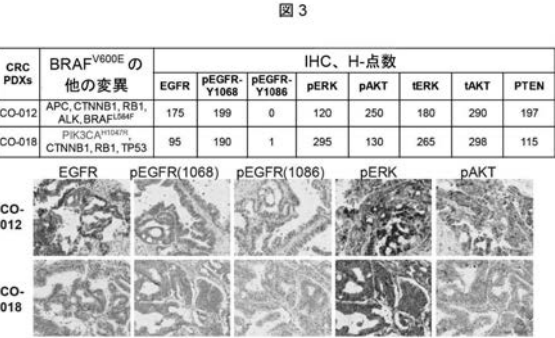
【 図 1 】



【 図 2 】

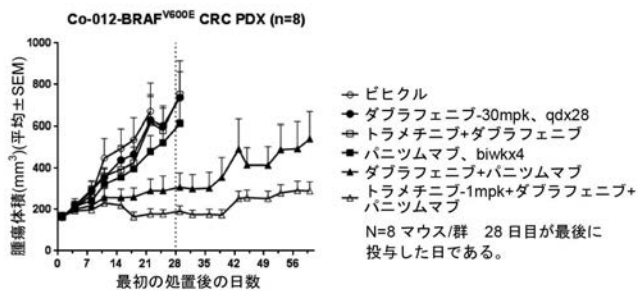


【 図 3 】



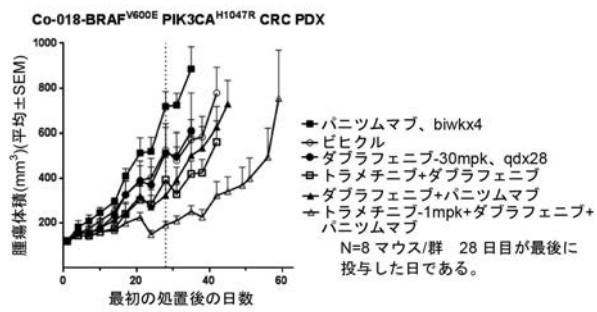
【図 4】

図 4



【図 5】

図 5



【配列表】

2017500307000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2014/066814

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/506 A61K31/519 A61K39/395 A61P35/00 A61P35/02 A61P35/04 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, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JAMES M LINDBERG ET AL: "Effect of trametinib in combination with panitumumab and trastuzumab on tumor growth in an orthotopic xenograft model of human pancreatic cancer", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY GASTROINTESTINAL CANCERS SYMPOSIUM AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 31, no. Suppl. 4, 24 January 2013 (2013-01-24), page 190, XP055183045, the whole document ----- -/--	1-3,5-27
☒ 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 15 April 2015		Date of mailing of the international search report 22/04/2015
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 Taylor, Mark

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/066814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J M LINDBERG ET AL: "Trametinib in Combination with Panitumumab and Trastuzumab Inhibits Tumor Growth in an Orthotopic Xenograft Model of Human Pancreatic Cancer Interleukin-1 as a Mediator of Angiogenesis in Pancreatic Adeno- carcinoma K", ANNALS OF SURGICAL ONCOLOGY, SUPPL. 1, vol. 20, no. 1, 1 February 2013 (2013-02-01), page S135, XP055182997, the whole document	1-3,5-27
Y	----- T PRICE ET AL: "A randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC)", EUROPEAN CANCER CONGRESS 2013: GASTROINTESTINAL MALIGNANCIES - COLORECTAL CANCER I, 27 September 2013 (2013-09-27), XP055183052, abstract	1-27
X,P	----- WO 2014/066606 A2 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]) 1 May 2014 (2014-05-01)	1-27
Y,P	abstract page 1, line 4 - line 14 page 7, line 1 - page 14, line 29 page 16, line 7 - page 17, line 2 page 42, line 9 - page 44, line 3 page 59, line 9 - page 61, line 9 claims 1-40	1-27
X,P	----- LIU LI ET AL: "Antitumor effects of dabrafenib, trametinib, and panitumumab as single agents and in combination in BRAF-mutant colorectal carcinoma (CRC) models.", J CLIN ONCOL (MEETING ABSTRACTS), vol. 32, no. 15 Suppl, 1 May 2014 (2014-05-01), page 3513, XP055183036, abstract	1-27
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2014/066814

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	JOHANNA C BENDELL ET AL: "Efficacy and tolerability in an open-label phase I/II study of MEK inhibitor trametinib (T), BRAF inhibitor dabrafenib (D), and anti-EGFR antibody panitumumab (P) in combination in patients (pts) with BRAF V600E mutated colorectal cancer (CRC).", JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY, vol. 32, no. 15 Suppl, 20 March 2014 (2014-03-20), page 3515, XP055183040, the whole document -----	1-27
X,P	Axel Hoos: "Combining Immunological and Targeted Agents -The Way Forward", 23 June 2014 (2014-06-23), XP055126079, Retrieved from the Internet: URL:http://www.winsymposium.org/wp-content/uploads/2014/06/L01.03-HOOS_AXEL.pdf [retrieved on 2014-07-01] the whole document -----	1-27
X,P	JAMES M. LINDBERG ET AL: "Co-Treatment with Panitumumab and Trastuzumab Augments Response to the MEK Inhibitor Trametinib in a Patient-Derived Xenograft Model of Pancreatic Cancer", NEOPLASIA, vol. 16, no. 7, 1 July 2014 (2014-07-01), pages 562-571, XP055182991, ISSN: 1476-5586, DOI: 10.1016/j.neo.2014.06.004 the whole document -----	1-3,5-27

Information on patent family members

PCT/IB2014/066814

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	T	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/48		
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/02		
C 0 7 K	5/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
C 0 7 K	16/28	(2006.01)	C 0 7 K	5/00		
C 1 2 N	15/09	(2006.01)	C 0 7 K	16/28		
			C 1 2 N	15/00	Z N A A	

(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 グレシヨック, ジョエル デービッド
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 0 8 7, ウェイン, グレーンジ ロード 3 7 8

(72)発明者 フース, アクセル
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 1 9 4 2 6, カレッジビル, サウス カレッジビル ロード
1 2 5 0

F ターム(参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 BB11 CC27
4C085 AA14 BB01 CC23 EE03 GG02 GG04
4C086 AA01 AA02 BC82 CB09 GA07 GA10 GA13 MA02 MA03 MA04
MA07 MA35 MA37 MA66 NA05 ZB26 ZB27
4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA21 CA40 DA76 EA20 EA22 FA74