

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6716585号

(P6716585)

(45) 発行日 令和2年7月1日(2020.7.1)

(24) 登録日 令和2年6月12日(2020.6.12)

(51) Int.Cl.

F 1

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 35/04 (2006.01)

A 6 1 P 35/04

A 6 1 K 31/437 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 2 1

請求項の数 16 (全 33 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2017-543330 (P2017-543330)
 (86) (22) 出願日 平成27年11月6日(2015.11.6)
 (65) 公表番号 特表2017-533963 (P2017-533963A)
 (43) 公表日 平成29年11月16日(2017.11.16)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2015/059526
 (87) 国際公開番号 W02016/073884
 (87) 国際公開日 平成28年5月12日(2016.5.12)
 審査請求日 平成30年11月5日(2018.11.5)
 (31) 優先権主張番号 62/077,127
 (32) 優先日 平成26年11月7日(2014.11.7)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 62/119,540
 (32) 優先日 平成27年2月23日(2015.2.23)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(73) 特許権者 519060232
 エイアイ・セラピューティクス・インコー
 ポレーテッド
 アメリカ合衆国コネチカット州06437
 , ギルフォード, オールド・ウィットフィ
 ールド・ストリート 530
 (74) 代理人 100140109
 弁理士 小野 新次郎
 (74) 代理人 100118902
 弁理士 山本 修
 (74) 代理人 100106208
 弁理士 宮前 徹
 (74) 代理人 100120112
 弁理士 中西 基晴

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 結腸直腸癌の処置に使用するためのアピリモド

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

療法有効量のアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩を含む、結腸直腸癌を処置
 する必要がある対象において結腸直腸癌を処置する方法における使用のための組成物。

【請求項 2】

アピリモドがアピリモド・ジメシレートである、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

結腸直腸癌が難治性または転移性である、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

組成物が経口剤形または静脈内投与に適した剤形である、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項
 に記載の組成物。

【請求項 5】

結腸直腸癌が、世界保健機関の T N M 病期分類システムにより規定される I I I 期また
 は I V 期結腸直腸癌である、請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

前記方法が、少なくとも 1 種類の追加の有効薬剤を投与することをさらに含む、請求項
 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

少なくとも 1 種類の追加の有効薬剤が、プロテインキナーゼ阻害剤、P D - 1 / P D L
 - 1 経路阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド代謝

10

20

阻害剤、アルキル化剤、インターカレート剤、チューブリン結合剤、およびその組合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記少なくとも 1 種類の追加の有効薬剤が、ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5 - フルオロウラシル、ペンブロリズマブ (Keytruda (商標))、アベルマブ、アテゾリズマブ (MPDL3280A)、ニボルマブ (BMS-936558)、ピジリズマブ (MK-3475)、MSB0010718C、MED14736、およびその組合わせからなる群から選択される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記有効薬剤がベムラフェニブ又はレゴラフェニブである、請求項 8 に記載の組成物であって、癌が難治性または転移性の結腸直腸癌であってよい、前記組成物。

【請求項 10】

請求項 1 に記載の組成物であって、アピリモド・ジメシレートと、プロテインキナーゼ阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、および BRAF 阻害剤のうちの 1 種類以上とを含む、前記組成物。

【請求項 11】

ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5 - フルオロウラシルのうち 1 種類以上を含む、請求項 10 に記載の組成物であって、

ベムラフェニブを含んでもよい、前記組成物。

【請求項 12】

さらに、オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン、ピンドロールおよびリスペリドンのうち 1 種類以上を含む、請求項 10 又は 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

請求項 1 に記載の組成物であって、

- a) 当該組成物がアピリモド・ジメシレートおよびベムラフェニブを含む、
- b) 前記対象が難治性または転移性の癌を有し、当該組成物がアピリモド・ジメシレートおよびレゴラフェニブを含む、
- c) 当該組成物がアピリモド・ジメシレートと、オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン、ピンドロールおよびリスペリドンのうち 1 種類以上とを含む、又は
- d) 当該組成物が、アピリモド・ジメシレートおよびキャリアーを含む、前記組成物。

【請求項 14】

結腸直腸癌細胞においてアポトーシスを誘発または増強するための方法において使用するための、アピリモド・ジメシレートを含む組成物であって、当該方法が、当該組成物と当該細胞を接触させることを含む、前記組成物。

【請求項 15】

アピリモドおよびベムラフェニブを含む併用療法で処置するためのヒト結腸直腸癌患者を同定するための指標を提供するための方法であって、対象の癌の生体試料を V600E BRAF タンパク質変異、V600K BRAF タンパク質変異、またはその遺伝学的同等物のうち 1 以上についてアッセイすることを含み、その際、これらの変異のいずれかが、アピリモドおよびベムラフェニブを含む併用療法で処置するための患者を同定するための指標としての役割を果たす、前記方法。

【請求項 16】

結腸直腸癌をアピリモド処置に対して感受性であると同定するための方法であって、生検試料などの癌の試料における SNX10 遺伝子の発現をアッセイすることを含み、その際、高い SNX10 遺伝子発現はその結腸直腸癌がアピリモド処置に対して感受性であることを示す、前記方法。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

[01] 本出願は、U.S. Pat. App. Ser. No. 62/077,127, 2014年11月7日出願、U.S. Pat. App. Ser. No. 62/115,228, 2015年2月12日出願、およびU.S. Pat. App. Ser. No. 62/119,540, 2015年2月23日出願に基づく優先権を主張し、それらの内容を完全に本明細書に援用する。

【0002】

発明の分野

[02] 本発明は、アピリモド(apilimod)を含む組成物、およびそれを結腸直腸癌(color ectal cancer)の処置に使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

[03] 結腸直腸癌は依然として重大な健康問題である。世界的にそれは3番目に最も多い癌であり、全症例の10%を占める。2012年には1400万の新たな症例があり、694,000人が結腸直腸癌で死亡した。米国における5年生存率はほぼ65%であり、より有効な療法のニーズが際立っている。

【0004】

[04] 結腸直腸癌の処置には外科処置、放射線療法、化学療法、および標的療法の、ある組合わせを含めることができる。結腸壁内に限定された癌は外科処置で治癒できる。しかし、多くの場合、癌がいったん転移すると、それを完全に摘除または治癒することは不可能である。転移の場所および大きさに応じて、処置は化学療法、外科処置、遺伝子療法、免疫療法、放射線療法、およびこれらの組合わせを伴うことができる。結腸直腸癌について、より効果的な処置選択肢に対するニーズが依然としてある。本発明はこのニーズに対処する。

【発明の概要】

【0005】

[05] 本発明は、一部は、他の療法に対して抵抗性である結腸直腸癌細胞を含めた結腸直腸癌細胞において、かつさらに特定の化学療法剤との併用において、アピリモドが細胞毒性の高い薬剤であるという予想外の知見に基づく。

【0006】

[06] 一側面において、本開示は、処置の必要がある対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、療法有効量のアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を含む組成物を提供する。複数の態様において、アピリモドはアピリモド・ジメシレートである。複数の態様において、結腸直腸癌は難治性または転移性である。複数の態様において、結腸直腸癌は世界保健機関(World Health Organization)のTNM病期分類システムにより規定されるIII期またはIV期結腸直腸癌である。複数の態様において、組成物は経口剤形または静脈内投与に適した剤形である。

【0007】

[07] 複数の態様において、組成物はさらに少なくとも1種類の追加の有効薬剤を含む。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は療法剤もしくは非療法剤またはその組合わせである。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、プロテインキナーゼ阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、アルキル化剤、インターカレート剤、チューブリン結合剤、BRAF阻害剤、およびその組合わせからなる群から選択される療法剤である。複数の態様において、療法剤は、ベムラフェニブ(vemurafenib)、オキサリプラチン(oxaliplatin)、レゴラフェニブ(regorafenib)、イリノテカン(irinotecan)、5-フルオロウラシル、およびその組合わせからなる群から選択される。一態様において、療法剤は、ベムラフェニブまた

10

20

30

40

50

はレゴラフェニブである。

【 0 0 0 8 】

[08] 複数の態様において、組成物はさらにアピリモドの1以上の副作用を改善するために選択された非療法剤を含む。複数の態様において、非療法剤はオンダンセトロン(ondansetron)、グラニセトロン(granisetron)、ドラセトロン(dolasetron)およびパロノセトロン(palonosetron)からなる群から、またはピンドロール(pindolol)およびリスペリドン(risperidone)から選択される。

【 0 0 0 9 】

[09] 一側面において、本開示は、処置の必要がある対象において結腸直腸癌を処置するための方法であって、療法有効量のアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を対象に投与することを含む方法を提供する。複数の態様において、アピリモドはアピリモド・ジメシレートである。

10

【 0 0 1 0 】

[10] 複数の態様において、本方法はさらに、少なくとも1種類の追加の有効薬剤を対象に投与することを含む。少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、療法剤もしくは非療法剤またはその組合わせであってもよい。少なくとも1種類の追加の有効薬剤をアピリモドとの単一剤形で、または別個の剤形で投与することができる。

【 0 0 1 1 】

[11] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は療法剤である。複数の態様において、療法剤はB - R a f 酵素阻害剤である。複数の態様において、療法剤は、ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5 - フルオロウラシルである。

20

【 0 0 1 2 】

[12] 複数の態様において、本方法は、結腸直腸癌の処置のための併用療法計画でアピリモドとベムラフェニブと一緒に投与することを含む。複数の態様において、結腸直腸癌は後期結腸直腸癌である。一態様において、後期結腸直腸癌はベムラフェニブ単独に対して耐性である。

【 0 0 1 3 】

[13] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、アルキル化剤、インターカレート剤、チューブリン結合剤、PD - 1 / PDL - 1 経路阻害剤、およびその組合わせから選択される。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ベムラフェニブ、5 - フルオロウラシル(Fluoroplex(登録商標))、イリノテカン(Camptostar(登録商標))、カペシタビン(capecitabine)(Xeloda(登録商標))、オキサリプラチン(Eloxatin(登録商標))およびレゴラフェニブ(Stivarga(登録商標))、ならびにその組合わせから選択される療法剤である。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ベバシズマブ(bevacizumab)(Avastin(登録商標))、ラムシルマブ(ramucirumab)(Cyramza(登録商標))、セツキシマブ(cetuximab)(ErbiteX(登録商標))、パニツムマブ(panitumumab)(Vecibix(登録商標))、イピリムマブ(ipilimumab)(Yervoy(登録商標))、ペンブロリズマブ(pembrolizumab)(Keytruda(商標))、ダブラフェニブ(dabrafenib)(Tafinlar(商標))、ベムラフェニブ(Zelboraf(商標))、トラメチニブ(trametinib)(Mekinist(商標))、Zviv - Aflibercept(Zaltrap(登録商標))、ニボルマブ(nivolumab)(Opdivo(登録商標))、およびその組合わせから選択される療法剤である。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、PD - 1 / PDL - 1 経路阻害剤である。複数の態様において、PD - 1 / PDL - 1 経路阻害剤は、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アベルマブ(avelumab)、アテゾリズマブ(atezolizumab)(MPDL3280A)、ニボルマブ(BMS - 936558)、ピジリズマブ(pidilizumab)(MK - 3475)、MSB0010718C、およびMEDI4736から選

30

40

50

択される。

【0014】

[14] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤はアピリモドの1以上の副作用を改善するために選択された非療法剤である。一態様において、非療法剤はオンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンおよびパロノセトロンからなる群から選択される。複数の態様において、非療法剤はピンドロールおよびリスペリドンからなる群から選択される。

【0015】

[15] 複数の態様において、アピリモドはいずれか適切な剤形で投与できる。一態様において、アピリモドは経口剤形で投与される。他の態様において、剤形は静脈内投与に適する。一態様において、剤形が静脈内投与に適する場合、投与は単回注射または点滴バッグによる。

【0016】

[16] 本明細書に記載する方法の複数の態様において、対象はヒト結腸直腸癌患者である。一態様において、本明細書に記載する方法による処置を必要とするヒト結腸直腸癌患者は後期、悪性または転移性の結腸直腸癌を伴う者である。複数の態様において、処置を必要とするヒト結腸直腸癌患者は、その癌が標準化学療法計画に対して抵抗性である者である。複数の態様において、処置を必要とするヒト結腸直腸癌患者は、その結腸直腸癌が標準化学療法計画による処置の後に再発した者である。

【0017】

[17] 複数の態様において、標準化学療法計画は免疫療法計画または標的療法計画を含む。複数の態様において、免疫療法計画は、抗-CTLA4抗体(たとえば、イピリムマブ); PD-1/PDL-1経路阻害剤(たとえば、ペンブロリズマブ(Keytruda)、MSB0010718C、MED14736、MPDL3280A、BMS-936558)、ニボルマブ(Opdivo)、ピジリズマブ、AMP-224、およびインターロイキン-2(IL-2、アルデスロイキン(aldesleukin)、Proleukin)からなる群から選択される1種類以上の療法剤を含む。複数の態様において、標的療法計画は、BRAF阻害剤(たとえば、ダブラフェニブ(Tafinlar)、ソラフェニブ(sorafenib)(Nexavar)およびベムラフェニブ(Zelboraf)、MEK阻害剤(たとえば、トラメチニブ(Mekinist))、およびKIT阻害剤(たとえば、ダサチニブ(dasatinib)(Sprycel)、イマチニブ(Gleevec)、およびニロチニブ(Tasigna))からなる群から選択される1種類以上の療法剤を含む。複数の態様において、PD-1/PDL-1経路阻害剤は、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アベルマブ、アテゾリズマブ(MPD3280A)、ニボルマブ(BMS-936558)、ピジリズマブ(MK-3475)、MSB0010718C、およびMED14736から選択される。

【0018】

[18] 複数の態様において、本方法は、アピリモドおよび結腸直腸癌の処置のための化学療法計画を含む併用療法を用いて結腸直腸癌を処置する方法である。一態様において、アピリモドを化学療法計画に対する補助療法として投与する。複数の態様において、化学療法計画は、悪性または転移性結腸直腸癌の処置のためのダカルバジン(dacarbazine)、テモゾロミド(temozolomide)、Nab-パクリタキセル(Nab-paclitaxel)、カルムスチン(carmustine)、シスプラチン(cisplatin)、カルボプラチン(carboplatin)、およびビンブラスチン(vinblastine)のうち1種類以上を含む。複数の態様において、化学療法計画は、転移性結腸直腸癌のためのベムラフェニブ、ダブラフェニブおよびトラメチニブのうち1種類以上を含む。一態様において、化学療法計画は高用量インターロイキン-2およびイピリムマブのうち1種類以上を含む。

【0019】

[19] 一態様において、本開示は結腸直腸癌細胞においてオートファジーまたはアポトーシスを誘発または増強するための方法を提供する。この態様によれば、結腸直腸癌細胞

10

20

30

40

50

はインビトロまたはインビボにあってよい。一態様において、結腸直腸癌細胞はインビトロにある。一態様において、結腸直腸癌細胞は哺乳動物対象のインビボにある。一態様において、結腸直腸癌細胞は後期結腸直腸癌である。一態様において、結腸直腸癌細胞は転移性細胞または転移した細胞である。複数の態様において、結腸直腸癌細胞はBRAF変異表現型をもつ。複数の態様において、BRAF変異表現型はヒトBRAFのV600EまたはV600K変異を特徴とする。

【0020】

【20】 本開示はまた、結腸直腸癌細胞においてオートファジーまたはアポトーシスを誘発または増強するための方法であって、アピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を含む組成物と細胞を接触させることを含む方法を提供する。複数の態様において、アピリモドはアピリモド・ジメシレートである。

10

【0021】

【21】 本開示はまた、アピリモド組成物およびベムラフェニブを含む併用療法で処置するためのヒト結腸直腸癌患者を同定するための方法であって、対象の癌の生体試料をV600EBRAFタンパク質変異、V600KBRAFタンパク質変異、またはその遺伝学的同等物のうち1以上についてアッセイし、その際、これらの変異のいずれかを有する対象をアピリモドおよびベムラフェニブを含む併用療法で処置するための患者と同定することを含む方法を提供する。

【0022】

20

【22】 本開示はまた、アピリモド処置に対して感受性である結腸直腸癌を同定するための方法であって、癌由来の癌細胞の試料、たとえば生検試料をSNX10遺伝子の発現についてアッセイすることを含む方法を提供し、その際、癌細胞の試料における高いSNX10発現レベルはその細胞がアピリモドに対して感受性であることの指標となる。複数の態様において、SNX10遺伝子発現レベルは基準細胞系のSNX10遺伝子発現レベルと対比して「高い」と言われる。たとえば、生検試料においてCOLO205細胞のものより高いSNX10遺伝子発現レベルは、アピリモドに対する感受性の指標とする目的に関して「高い」とみなされる。

【図面の簡単な説明】

【0023】

30

【図1】 【23】 図1：HCT116細胞におけるLAM-002（アピリモド・ジメシレート）+オキサリプラチンの組み合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組み合わせ指数(combination index)(CI)-対-フラクション効果(fraction effect)のグラフ。

【図2】 【24】 図2：HCT116細胞におけるLAM-002+レゴラフェニブの組み合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組み合わせ指数(CI)-対-フラクション効果のグラフ。

【図3】 【25】 図3：PKO細胞におけるLAM-002+レゴラフェニブの組み合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組み合わせ指数(CI)-対-フラクション効果のグラフ。

40

【図4】 【26】 図4：HCT116細胞におけるLAM-002+イリノテカンの組み合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組み合わせ指数(CI)-対-フラクション効果のグラフ。

【図5】 【27】 図5：HCT116細胞におけるLAM-002+5-フルオロウラシルの組み合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組み合わせ指数(CI)-対-フラ

50

クション効果のグラフ。

【図6】[28] 図6：HCT 116細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

【図7】[29] 図7：PKO細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

【図8】[30] 図8：HT-29細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

10

【図9】[31] 図9：HCT-15細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

【図10】[32] 図10：SW1116細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

20

【図11】[33] 図11：SW480細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

【図12】[34] 図12：SW620細胞におけるLAM-002+ベムラフェニブの組合わせ（5日間のアッセイ）。A，細胞生存率（%）を示す棒グラフ；B，ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀における相乗性決定を示す、組合わせ指数（CI）-対-フラクション効果のグラフ。

【発明を実施するための形態】

30

【0024】

[35] 本開示は、下記のような処置を必要とする対象、好ましくはヒト対象において、結腸直腸癌を処置するためのアピリモドの使用に関連する組成物および方法を提供する。本発明は、一般に、多数の結腸直腸癌細胞系を含むある範囲の癌細胞に対するアピリモドの予想外の細胞毒性の知見に基づく、アピリモドの新規使用に関する。さらに、本発明は、アピリモドおよび少なくとも1種類の追加の療法剤を用いる併用療法に基づく、結腸直腸癌処置に対する新規療法を提供する。本明細書に記載する併用療法は、たとえば抗癌剤を含めた他の療法剤と併用した場合に相乗効果をもたらすことができるアピリモドの特異な細胞毒性を利用する。

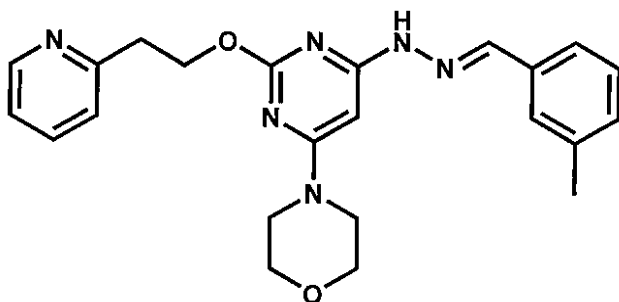
【0025】

40

[36] 本開示全体を通して用いる用語“アピリモド”は、アピリモドそのもの（遊離塩基）を表わすことができ、あるいは後記のようにアピリモドの医薬的に許容できる塩類、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログまたは誘導体を含むことができる。本明細書に記載する結腸直腸癌を処置するための方法の態様において、アピリモドはアピリモド・ジメシレートである。アピリモド遊離塩基の構造を式Iに示す。

【0026】

【化 1】



(I)

10

【0027】

[37] アピリモドの IUPAC 名は、(E)-4-(6-(2-(3-メチルベンジリデン)ヒドラジニル)-2-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)ピリミジン-4-イル)モルホリン)であり、CAS 番号は 541550-19-0 である。

【0028】

[38] アピリモドは、たとえば U.S. Patent No. 7,923,557 および 7,863,270、ならびに WO 2006/128129 に記載された方法に従って製造できる。

[39] 本明細書中で用いる用語“医薬的に許容できる塩”は、たとえばアピリモド組成物の酸性基および塩基性基から形成される塩である。具体的な塩類には下記のものが含まれるが、それらに限定されない：硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、クロリド、プロミド、ヨージド、硝酸塩、硫酸水素塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ベシル酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルカロン酸塩、サッカリン酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（たとえば、1,1'-メチレン-ビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）。

20

【0029】

[40] 用語“医薬的に許容できる塩”は、酸性官能基、たとえばカルボン酸官能基をもつアピリモド組成物と医薬的に許容できる無機塩基または有機塩基から製造される塩をも表わす。

30

【0030】

[41] 用語“医薬的に許容できる塩”は、塩基性官能基、たとえばアミノ官能基をもつアピリモド組成物と医薬的に許容できる無機酸または有機酸から製造される塩をも表わす。

【0031】

[42] 本明細書に記載する化合物の塩類は、親化合物から、一般的な化学的方法、たとえば下記に記載された方法により合成できる：Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, P. Hemrich Stahl (Editor), Camille G. Wermuth (Editor), ISBN: 3-90639-026-8, August 2002。一般に、そのような塩類は、親化合物と適宜な酸を水中もしくは有機溶媒中、または両者の混合物中で反応させることにより製造できる。

40

【0032】

[43] 本明細書に記載する化合物のある塩形を、当業者に周知の方法により遊離塩基に、また所望により他の塩形に変換できる。たとえば、遊離塩基はアミン固定相を収容したカラム（たとえば、Strata-NH₂ カラム）に塩溶液を通すことにより形成できる。あるいは、水中の塩溶液を炭酸水素ナトリウムで処理して塩を分解し、遊離塩基を析出させることができる。次いでその遊離塩基を常法により他の酸と結合させることができる。

【0033】

[44] 本明細書中で用いる用語“多型”は、本発明化合物（たとえば、アピリモド）ま

50

たはその複合体の固体結晶形態を意味する。同一化合物の異なる多型は異なる物理的、化学的および/または分光分析特性を示す可能性がある。異なる物理的特性には、安定性（たとえば、熱または光に対するもの）、圧縮適性および密度（配合および製品製造において重要）、および溶解速度（それは生物学的利用能に影響を及ぼす可能性がある）が含まれるが、これらに限定されない。安定性の相異は下記の変化から生じる可能性がある：化学反応性（たとえば、酸化較差；それによって、剤形はある多型から構成される場合に他の多型から構成される場合より急速に変色する）もしくは機械的特性（たとえば、動態力学的に好ましい多型がより熱力学的に安定な多型に変換するのに伴って、錠剤は貯蔵に際して崩壊する）または両者（たとえば、ある多型の錠剤は高湿度ではより分解しやすい）。多型の異なる物理的特性は、それらの加工に影響を及ぼす可能性がある。たとえば、ある多型は、たとえばその粒子の形状または粒度分布のため、他の多型より溶媒和物を形成する傾向がより大きく、あるいは濾過または洗浄して不純物を除くのがより困難である可能性がある。

10

【0034】

[45] 本明細書中で用いる用語“水和物”は、本発明化合物（たとえば、アピリモド）またはその塩が、さらに非共有結合分子間力により結合した化学量論的量または非-化学量論的量の水を含むものを意味する。

【0035】

[46] 本明細書中で用いる用語“包接化合物”は、空間（たとえば、チャンネル）を含む結晶格子の形態の本発明化合物（たとえば、アピリモド）またはその塩が、内部にトラップされたゲスト分子（たとえば、溶媒または水）をもつものを意味する。

20

【0036】

[47] 本明細書中で用いる用語“プロドラッグ”は、本明細書に記載する化合物（たとえば、アピリモド）の誘導体であって、生物学的条件下で（インビトロまたはインビボで）加水分解、酸化または他の様式で反応して本発明の化合物を供給できるものを意味する。プロドラッグは生物学的条件下でのそのような反応に際して初めて活性になる場合があり、あるいはそれらはそれらの未反応形態で活性をもつ場合がある。本発明において考慮されるプロドラッグの例には、本明細書に記載する化合物（たとえば、アピリモド）のアナログまたは誘導体であって、生加水分解性(biohydrolyzable)部分、たとえば生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド、および生加水分解性ホスフェートアナログが含まれるが、これらに限定されない。プロドラッグの他の例には、本明細書に開示するいずれかの式の化合物の誘導体であって、-NO、-NO₂、-ONO、または-ONO₂部分を含むものが含まれる。プロドラッグは、一般に、周知の方法、たとえばBurger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery (1995) 172-178, 949-982 (Manfred E. Wolff ed., 5th ed)に記載されたものを用いて製造できる。

30

【0037】

[48] 本明細書中で用いる用語“溶媒和物”または“医薬的に許容できる溶媒和物”は、本明細書に記載する化合物の1つ（たとえば、アピリモド）への1個以上の溶媒分子の会合から形成された溶媒和物である。溶媒和物という用語には、水和物（たとえば、半-水和物、1水和物、2水和物、3水和物、4水和物など）が含まれる。

40

【0038】

[49] 本明細書中で用いる用語“アナログ”は、構造的には他と類似するけれども組成においてわずかに異なる化学物質を表わす（1個の原子が異なる元素の原子により置き換えられた場合、または特定の官能基が存在する場合、または1つの官能基が他の官能基により置き換えられた場合のように）。よって、アナログは、機能および外観においては基準化合物と類似または同等であるけれども構造または由来においてはそうでない化合物である。本明細書中で用いる用語“誘導体”は、共通のコア構造をもち、本明細書に記載する種々の基で置換された化合物を表わす。

【0039】

50

結腸直腸癌

[50] 結腸直腸癌(colorectal cancer) (結腸癌(colon cancer)、直腸癌(rectal cancer)、または腸癌(bowel cancer)としても知られる)は、結腸または直腸における癌の発現である。結腸癌はT N M病期分類システムに従って病期判定される。T N Mシステムは最も広く用いられている癌病期分類システムのひとつであり、国際対癌連合(Union for International Cancer Control) (U I C C) および対癌米国合同委員会(American Joint Committee on Cancer) (A J C C) により採用されている。T N Mシステムは、原発腫瘍のサイズおよび/または範囲(extent) (区域(reach)) (T)、近接リンパ節への拡散の量(N)、ならびに身体他の部分への癌細胞の拡散により形成された転移または続発性腫瘍の存在(M)に基づく。原発腫瘍のサイズおよび/または範囲ならびに癌拡散の程度を示すために、それぞれの文字に数字が加えられる。

10

【 0 0 4 0 】

[51] 結腸と直腸の両方の癌において、特定の症例では外科処置に加えて化学療法を採用できる。結腸および直腸の癌の管理に化学療法を加える決断は病期に依存し、外科処置単独が標準治療である初期(IおよびII)と比較して、後期、たとえばIII期およびIV期についてはより一般的である。III期およびIV期結腸癌(癌がリンパ節または遠隔臓器へ拡散している癌)については、フルオロウラシル、カペシタビンまたはオキサリプラチン化学療法が標準治療である。

【 0 0 4 1 】

[52] 癌が広範に転移しており、または切除できないならば、処置は対症的である。採用される一般的な化学療法投薬には、カペシタビン、フルオロウラシル、イリノテカン、およびオキサリプラチンを含めることができる。抗血管形成薬、たとえばベバシズマブ(bevacizumab)、または上皮成長因子受容体阻害剤、たとえばセツキシマブおよびパニツムマブも使用できる。

20

【 0 0 4 2 】

処置方法

[53] 本発明は、療法有効量の本発明のアピリモド組成物を対象に投与することにより処置の必要がある対象において結腸直腸癌を処置するための方法を提供し、その組成物はアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を含む。一態様において、アピリモド組成物はアピリモド遊離塩基またはアピリモド・ジメシレートを含む。本発明はさらに、結腸直腸癌の処置に有用な医薬の調製のためのアピリモド組成物の使用を提供する。

30

【 0 0 4 3 】

[54] 本明細書に記載する方法に関して、対象に投与するアピリモド組成物の量は療法有効量である。用語“療法有効量”は、処置される対象において結腸直腸癌を処置し、その症状を軽減し、重症度を低減し、または安定化し、または退縮させ、あるいは他の療法、たとえばベムラフェニブの療法効果を増強または改善するのに十分な量を表わす。

【 0 0 4 4 】

[55] 本明細書に記載する方法によれば、“必要とする対象”は結腸直腸癌を伴う対象である。一側面において、対象は悪性結腸直腸癌または後期結腸直腸癌を伴うヒト患者である。これに関して、“期”は癌の臨床病期を表わす。たとえば、0~2期結腸直腸癌または3期もしくは4期結腸直腸癌。一態様において、対象は3期または4期結腸直腸癌を伴うヒト患者である。処置を必要とする対象は、現在利用できる療法に対して“不応性”または“難治性”の対象である可能性もある；たとえば、その対象の癌はベムラフェニブによる、またはオキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5-フルオロウラシルのうち1種類以上による処置に対して抵抗性または難治性の可能性がある。複数の態様において、処置を必要とする対象はヒトB R A FのV 6 0 0 EまたはV 6 0 0 K変異を特徴とする癌を伴う者である。本開示に関して、用語“不応性”および“難治性”は、標準医療における臨床応答に関する定義によれば、療法に対する対象の応答が臨床的に有意でないことを表わす。

40

50

【 0 0 4 5 】

併用療法

[56] 本発明はまた、併用療法を含む方法を提供する。本明細書中で用いる“併用療法(combination therapy)”または“共療法(co-therapy)”は、アピリモド組成物と追加の有効薬剤との共作用からの有益な効果を得ることを意図した特定の処置計画の一部として、療法有効量のアピリモド組成物を少なくとも1種類の追加の療法剤と共に投与することを含む。“併用療法”は、意図または予測しなかった有益な効果を偶発的または恣意的に生じる2種類以上の療法化合物を別個の単剤療法計画の一部として投与することを含まないものとする。

【 0 0 4 6 】

[57] 一態様において、本方法は、アピリモドおよび結腸直腸癌を処置するための化学療法計画を含む併用療法を用いて結腸直腸癌を処置する方法である。一態様において、化学療法計画はベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、または5-フルオロウラシルのうち1種類以上を含む。

【 0 0 4 7 】

[58] 少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、療法剤、たとえば抗癌剤もしくは癌化学療法剤、または非療法剤、およびその組合わせであってもよい。療法剤に関して、組合わせの有益な効果には療法有効化合物の組合わせから生じる薬物動態的または薬力学的な共作用が含まれるが、これらに限定されない。非療法剤に関して、組合わせの有益な効果は組合わせ中の療法有効化合物に関連する毒性、副作用、または有害事象の緩和に関する可能性がある。

【 0 0 4 8 】

[59] 一態様において、少なくとも1種類の追加薬剤は、アピリモド組成物の1以上の副作用、すなわち吐き気、嘔吐、頭痛、めまい(dizziness)、立ちくらみ(lightheadedness)、眠気(drowsiness)およびストレスのいずれかから選択される1以上の副作用を緩和する非療法剤である。この態様の一側面において、非療法剤はセロトニン受容体(5-ヒドロキシトリプタミン受容体または5-HT受容体としても知られる)のアンタゴニストである。一側面において、非療法剤は5-HT₃または5-HT_{1A}受容体のアンタゴニストである。一側面において、非療法剤はオンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンおよびパロノセトロンからなる群から選択される。他の側面において、非療法剤はピン

【 0 0 4 9 】

[60] 一態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は療法剤である。一態様において、療法剤は抗癌剤である。複数の態様において、抗癌剤はベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、または5-フルオロウラシル、およびその組合わせである。複数の態様において、抗癌剤はベムラフェニブまたはレゴラフェニブである。

【 0 0 5 0 】

[61] 複数の態様において、アピリモドを含む組成物を少なくとも1種類の追加の有効薬剤と一緒に単一剤形で、または別個の剤形で投与する。一態様において、剤形は経口剤形である。他の態様において、剤形は静脈内投与に適している。

【 0 0 5 1 】

[62] 一態様において、抗癌剤は結腸直腸癌の処置に使用するために承認された薬物である。そのような薬物の限定ではない例には、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、および5-フルオロウラシルが含まれる。

【 0 0 5 2 】

[63] 複数の態様において、抗癌剤はベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、および5-フルオロウラシルから選択される。

[64] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加薬剤は、モノクローナル抗体、たとえばアレムツズマブ(alemtuzumab)、ベバシズマブ、カツマキシマブ(catumaxomab)、セ

10

20

30

40

50

ツキシマブ(cetuximab)、エドレコロマブ(edrecolomab)、ゲムツツマブ(gemtuzumab)、オフアツムマブ、パニツムマブ(panitumumab)、リツキシマブ、トラスツツマブ(trastuzumab)、エクリズマブ(eculizumab)、エファリズマブ(efalizumab)、mur o m a b - C D 3、ナタリズマブ(natalizumab)、アダリムマブ(adalimumab)、アフエリモマブ(afelimomab)、セルトリズマブ ペゴル(certolizumab pegol)、ゴリムマブ(golimumab)、インフリキシマブ(infliximab)、バシリキシマブ(basiliximab)、カナキヌマブ(canakinumab)、ダクリズマブ(daclizumab)、メボリズマブ(mepolizumab)、トシリズマブ(tocilizumab)、ウステキヌマブ(ustekinumab)、イブリツモマブ チウキセタン(ibritumomab tiuxetan)、トシツモマブ、アバゴボマブ(abagovomab)、アデカツムマブ(adecatumumab)、アレムツツマブ、抗 - C D 3 0 モノクローナル抗体 X m a b 2 5 1 3、抗 - M E T モノクローナル抗体 M e t M a b、アポリズマブ(apolizumab)、アボマブ(apomab)、アルシツモマブ(arcitumomab)、バシリキシマブ、二重特異性抗体 2 B 1、ブリナツモマブ(blinatumomab)、ブレンツキシマブ ベドチン(brentuximab vedotin)、カプロマブ ペンデチド(capromab pendetide)、シクスツムマブ(cixutumumab)、クラウドキシマブ(claudiximab)、コナツムマブ(conatumumab)、ダセツズマブ(dacetuzumab)、デノスマブ(denosumab)、エクリズマブ、エブラツツマブ(epratuzumab)、エルツマキシマブ(ertumaxomab)、エトラシズマブ(etaracizumab)、フィギツムマブ(figitumumab)、フレソリムマブ(fresolimumab)、ガリキシマブ(galiximab)、ガニツムマブ(ganitumab)、ゲムツツマブ オゾガマイシン(gemtuzumab ozogamicin)、グレムバツムマブ(glembatumumab)、イブリツモマブ、イノツズマブ オゾガマイシン(inotuzumab ozogamicin)、イピリムマブ、レキサツムマブ(lexatumumab)、リンツズマブ(lintuzumab)、リンツズマブ、ルカツムマブ(lucatumumab)、マパツムマブ(mapatumumab)、マツズマブ(matuzumab)、ミラツズマブ(milatuzumab)、モノクローナル抗体 C C 4 9、ネシツムマブ(necitumumab)、ニモツズマブ(nimotuzumab)、オフアツムマブ、オレゴボマブ(oregovomab)、ベルツズマブ(pertuzumab)、ラマクリマブ(ramacurimab)、ラニビズマブ(ranibizumab)、シプリズマブ(siplizumab)、ソネブシズマブ(sonepcizumab)、タネズマブ(tanezumab)、トシツモマブ、トラスツツマブ、トレメリムマブ(tremelimumab)、ツコツズマブ セルモロイキン(tucotuzumab celmoleukin)、ベルツズマブ(veltuzumab)、ビシリズマブ(visilizumab)、ボロシキシマブ(volociximab)、およびザルツムマブ(zalutumumab)である。

【 0 0 5 3 】

[65] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加阻害剤はB R A F阻害剤、M E K阻害剤、P D - 1 / P D - L 1阻害剤、またはチェックポイント阻害剤である。複数の態様において、P D - 1 / P D L - 1経路阻害剤はペンブロリズマブ(K e y t r u d a)、アベルマブ、アテゾリズマブ(M P D L 3 2 8 0 A)、ニボルマブ(B M S - 9 3 6 5 5 8)、ピジリズマブ(M K - 3 4 7 5)、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、およびM E D I 4 7 3 6から選択される。

【 0 0 5 4 】

[66] 併用療法に関して、アピリモドの投与は1種類以上の追加の有効薬剤と同時またはその投与後であってもよい。他の態様において、併用療法の異なる成分の投与は異なる頻度であってもよい。1種類以上の追加薬剤を、本発明化合物の投与の前(たとえば、5分前、15分前、30分前、45分前、1時間前、2時間前、4時間前、6時間前、12時間前、24時間前、48時間前、72時間前、96時間前、1週間前、2週間前、3週間前、4週間前、5週間前、6週間前、8週間前、または12週間前)、それと同時に、またはその後(たとえば、5分後、15分後、30分後、45分後、1時間後、2時間後、4時間後、6時間後、12時間後、24時間後、48時間後、72時間後、96時間後、1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、8週間後、または12週間後)に投与することができる。

【 0 0 5 5 】

[67] より詳細に本明細書に記載するように、1種類以上の追加の有効薬剤をアピリモドとの共投与のために単一剤形中に配合することができる。1種類以上の追加の有効薬剤

を、本発明の化合物を含む剤形とは別個に投与することができる。アピリモド組成物とは別個に追加の有効薬剤を投与する場合、それはアピリモド組成物と同一または異なる投与経路によるものであってよい。

【0056】

[68] 好ましくは、アピリモドを1種類以上の追加薬剤と組み合わせて投与することにより、処置される対象において相乗的応答が得られる。これに関して、用語“相乗的”は、組合わせの有効性がいずれかの単剤療法のための相加効果より有効であることを表わす。本発明による併用療法の相乗効果によって、組合わせ中の少なくとも1種類の薬剤を、その組合わせ以外のその用量および/または頻度と比較してより低い投与量および/またはより少ない投与頻度で使用する。組合わせのさらに他の有益な効果は、組合わせ中のいずれかの療法を単独で使用する（単剤療法とも呼ばれる）に関連する有害または目的外の副作用が回避または低減されることに現われる可能性がある。

10

【0057】

[69] “併用療法”は、本発明の化合物を非薬物療法（たとえば、外科処置または放射線処置）とのさらなる組合わせで投与することをも含む。併用療法がさらに非薬物処置を含む場合、療法用化合物と非薬物処置の組合わせの共作用からの有益な効果が達成される限り、非薬物処置はいずれか適切な時点で実施できる。たとえば、適切な場合、療法用化合物の投与から非薬物処置を時間的におそらく数日または数週間ずらした場合にもなお、有益な効果が達成される。

【0058】

20

[70] 本明細書に記載するいずれかの方法によれば、アピリモド、たとえばアピリモド・ジメシレートの治療有効量は、約0.001mg/kgから約1000mg/kgまで、約0.01mg/kgから約100mg/kgまで、約10mg/kgから約250mg/kgまで、約0.1mg/kgから約15mg/kgまでの範囲；または範囲の下限が0.001mg/kg～900mg/kgのいずれかの量であり、範囲の上限が0.1mg/kg～1000mg/kgのいずれかの量であるいずれかの範囲であってもよい（たとえば、0.005mg/kg～200mg/kg、0.5mg/kg～20mg/kg）。当業者に認識されるように、有効量は処置される疾患、投与経路、賦形剤の使用、および他の療法処置との共使用、たとえば他の薬剤の使用の可能性によっても変動するであろう。たとえば、U.S. Patent No. 7,863,270を参照；本明細書に援用する。

30

【0059】

[71] より具体的な側面において、アピリモド、たとえばアピリモド・ジメシレートを30～1000mg/日（たとえば、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、125、150、175、200、225、250、275、または300mg/日）、少なくとも1週間（たとえば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、36、48、またはそれ以上の週間）の投与計画で投与する。好ましくは、アピリモドを100～1000mg/日、4または16週間の投与計画で投与する。あるいは、または続いて、アピリモドを100mg～300mg、1日2回、8週間または所望により52週間の投与計画で投与する。あるいは、または続いて、アピリモドを50mg～1000mg、1日2回、8週間または所望により52週間の投与計画で投与する。

40

【0060】

[72] 療法有効量のアピリモドを、1日1回、1日2～5回、最大で1日2回、または最大で1日3回、または最大で1日8回、投与することができる。一態様において、アピリモドを、1日3回、1日2回、1日1回、14日間のオン（投薬）（1日4回、1日3回、または1日2回、または1日1回）と7日間のオフ（休薬）で3週間のサイクル、最大で5または7日間のオン（1日4回、1日3回、または1日2回、または1日1回）と14～16日間のオフで3週間のサイクル、あるいは2日に1回、または1週間に1回、または2週間に1回、または3週間に1回、投与する。

【0061】

50

[73] 本明細書に記載する方法に関して用いる“対象(subject)”は、好ましくはヒト対象であるが、他の哺乳類を含むこともできる。哺乳類は、たとえばいずれかの哺乳類、たとえばヒト、霊長類、脊椎動物、鳥類、マウス、ラット、ニワトリ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであってもよい。用語“患者”はヒト対象を表わす。

【0062】

[74] 本発明は、本明細書に記載する結腸直腸癌の処置のための単剤療法をも提供する。本明細書中で用いる“単剤療法”は、単一の有効化合物（療法剤とも呼ぶ）、たとえばアピリモド、および複数の態様においてアピリモド・ジメシレート、処置の必要がある対象に投与することを表わす。

10

【0063】

[75] 本明細書中で用いる“処置(treatment)”、“処置すること(treating)”または“処置する(treat)”は、結腸直腸癌に対処する目的のための患者の管理およびケアを表わし、その癌の1以上の症状または合併症を軽減することを含み、それにはたとえば処置される対象における癌の増殖の遅延、転移の発生またはさらなる転移の遅延または阻止、および1以上の腫瘍の退縮の促進が含まれる。

【0064】

[76] 複数の態様において、本明細書に記載する組成物の投与は処置される癌の症状または合併症の排除をもたらすが、排除は要求されない。一態様において、症状の重症度が低減する。癌に関して、そのような症状には重症度または進行の臨床マーカーを含めることができ、それには腫瘍が増殖因子を分泌する、細胞外マトリックスを分解する、血管形成する、近位組織への接着を喪失する、または転移する程度、ならびに転移の数が含まれる。

20

【0065】

[77] 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、腫瘍のサイズの低減を生じることができる。腫瘍サイズの低減は“腫瘍退縮”とも呼ぶことができる。好ましくは、処置後に腫瘍サイズが処置前のそのサイズと比較して5%以上、低減する；より好ましくは、腫瘍サイズが10%以上、低減する；より好ましくは、20%以上、低減する；より好ましくは、30%以上、低減する；より好ましくは、40%以上、低減する；よりさらに好ましくは、50%以上、低減する；最も好ましくは、75%以上またはそれ以上、低減する。腫瘍のサイズはいずれか再現性のある測定手段で測定できる。腫瘍のサイズは腫瘍の直径として測定できる。

30

【0066】

[78] 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、腫瘍体積の低減を生じることができる。好ましくは、処置後に腫瘍体積が処置前のそのサイズと比較して5%以上、低減する；より好ましくは、腫瘍体積が10%以上、低減する；より好ましくは、20%以上、低減する；より好ましくは、30%以上、低減する；より好ましくは、40%以上、低減する；よりさらに好ましくは、50%以上、低減する；最も好ましくは、75%以上またはそれ以上、低減する。腫瘍体積はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。

40

【0067】

[79] 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、腫瘍の数の低減を生じることができる。好ましくは、処置後に腫瘍数が処置前の数と比較して5%以上、低減する；より好ましくは、腫瘍数が10%以上、低減する；より好ましくは、20%以上、低減する；より好ましくは、30%以上、低減する；より好ましくは、40%以上、低減する；よりさらに好ましくは、50%以上、低減する；最も好ましくは、75%以上またはそれ以上、低減する。腫瘍の数はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。腫瘍の数は肉眼または特定倍率で見える腫瘍を計数することにより測定できる。好ましくは、特定倍率は2x、3x、4x、5x、10x、または50xである。

【0068】

50

【80】 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、原発腫瘍部位から離れた他の組織または臓器における転移病巣の数の低減を生じることができる。好ましくは、処置後に転移病巣の数が処置前の数と比較して5%以上、低減する；より好ましくは、転移病巣の数が10%以上、低減する；より好ましくは、20%以上、低減する；より好ましくは、30%以上、低減する；より好ましくは、40%以上、低減する；よりさらに好ましくは、50%以上、低減する；最も好ましくは、75%以上またはそれ以上、低減する。転移病巣の数はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。転移病巣の数は肉眼または特定倍率で見える転移病巣を計数することにより測定できる。好ましくは、特定倍率は2x、3x、4x、5x、10x、または50xである。

【0069】

10

【81】 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、キャリアーのみを投与された集団と比較して処置した対象集団の平均生存時間の拡大を生じることができる。好ましくは、平均生存時間は30日より多く；より好ましくは60日より多く；より好ましくは90日より多く；最も好ましくは120日より多く、拡大する。ある集団の平均生存時間の拡大はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。ある集団の平均生存時間の拡大は、たとえばある集団について有効化合物による処置の開始後の平均生存長さを計算することにより測定できる。ある集団の平均生存時間の拡大は、たとえばある集団について有効化合物による第1ラウンドの処置の完了後の平均生存長さを計算することによっても測定できる。

【0070】

20

【82】 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、本明細書に記載するアピリモド組成物ではない薬物による単剤療法を受けた集団と比較して処置した対象集団の平均生存時間の拡大を生じることができる。好ましくは、平均生存時間は30日より多く；より好ましくは60日より多く；より好ましくは90日より多く；最も好ましくは120日より多く、拡大する。ある集団の平均生存時間の拡大はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。ある集団の平均生存時間の拡大は、たとえばある集団について有効化合物による処置の開始後の平均生存長さを計算することにより測定できる。ある集団の平均生存時間の拡大は、たとえばある集団について有効化合物による第1ラウンドの処置の完了後の平均生存長さを計算することによっても測定できる。

【0071】

30

【83】 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、キャリアーのみを投与された集団と比較して処置した対象集団の死亡率の低減を生じることができる。好ましくは、本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、非処置集団と比較して処置した対象集団の死亡率の低減を生じることができる。本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、アピリモド組成物ではない薬物による単剤療法を受けた集団と比較して処置した対象集団の死亡率の低減を生じることができる。好ましくは、死亡率は2%より大きく；より好ましくは5%より大きく；より好ましくは10%より大きく；最も好ましくは25%より大きく、低減する。処置した対象の集団の死亡率の低減はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。ある集団の死亡率の低減は、たとえばある集団について有効化合物による処置の開始後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を計算することにより測定できる。ある集団の死亡率の低減は、たとえばある集団について有効化合物による第1ラウンドの処置の完了後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を計算することによっても測定できる。

【0072】

40

【84】 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、腫瘍増殖速度の低減を生じることができる。好ましくは、処置後に腫瘍増殖速度が処置前の数と比較して少なくとも5%低減する；より好ましくは、腫瘍増殖速度が少なくとも10%低減する；より好ましくは、少なくとも20%低減する；より好ましくは、少なくとも30%低減する；より好ましくは、少なくとも40%低減する；より好ましくは、少なくとも50%低減する；よりさらに好ましくは、少なくとも50%低減する；最も好ましくは、少なくとも75%

50

低減する。腫瘍増殖速度はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。腫瘍増殖速度は単位時間当たりの腫瘍直径の変化により測定できる。一態様において、処置後に腫瘍増殖速度はほぼゼロの可能性があり、同じサイズを維持している、たとえば増殖が停止したと判定される。

【0073】

[85] 本明細書に記載する方法に従った結腸直腸癌の処置は、腫瘍の再増殖の低減を生じることができる。好ましくは、処置後に腫瘍の再増殖は5%未満である；より好ましくは、腫瘍の再増殖は10%未満；より好ましくは20%未満；より好ましくは30%未満；より好ましくは40%未満；より好ましくは50%未満；よりさらに好ましくは50%未満；最も好ましくは75%未満である。腫瘍の再増殖はいずれか再現性のある測定手段で測定できる。腫瘍の再増殖は、たとえば処置に伴って生じた、それ以前の腫瘍縮小の後の腫瘍直径の増大を測定することにより測定される。腫瘍の再増殖の低減は、処置を停止した後に腫瘍が再発しないことが指標となる。

【0074】

[86] 本明細書中で用いる用語“選択的に”は、ある集団において他の集団より高い頻度で起きる傾向があることを意味する。比較される集団は細胞集団であってもよい。好ましくは、本明細書に記載するアピリモド組成物は正常細胞と比較して過剰に増殖している細胞または異常に増殖している細胞に選択的に作用する。本明細書中で用いる“正常細胞”は、“細胞増殖性障害”の一部として分類できない細胞である。正常細胞は、不都合な状態または疾患の発現をもたらす可能性のある、無制御な増殖もしくは異常な増殖または両者を示さない。好ましくは、正常細胞は正常に機能している細胞周期チェックポイント制御機序を備えている。好ましくは、アピリモド組成物は、ある分子ターゲット（たとえば、ターゲットキナーゼ）を調節するけれども他の分子ターゲット（たとえば、非ターゲットキナーゼ）を有意には調節しないように選択的に作用する。本開示はまた、酵素、たとえばキナーゼの活性を選択的に阻害する方法を提供する。好ましくは、ある事象が集団Bと比較して集団Aにおいて2倍より多い頻度で起きれば、それは集団Bと対比して集団Aにおいて選択的に起きる。ある事象が集団Aにおいて5倍より多い頻度で起きれば、それは選択的に起きる。ある事象が集団Bと比較して集団Aにおいて10倍より多い頻度；より好ましくは50倍より多い頻度；よりさらに好ましくは100倍より多い頻度；最も好ましくは1000倍より多い頻度で起きれば、それは集団Aにおいて選択的に起きる。たとえば、罹患している細胞または過剰に増殖している細胞において正常細胞と比較して2倍より多い頻度で細胞死が起きれば、それは罹患している細胞または過剰に増殖している細胞において選択的に起きると言われるであろう。

【0075】

医薬組成物および配合物

[87] 本発明は、哺乳類、好ましくはヒトに使用するのに適した医薬的に許容できる医薬組成物であるアピリモド組成物を提供する。これに関して、組成物はさらに少なくとも1種類の医薬的に許容できる賦形剤またはキャリアーを含むことができ、その量は結腸直腸癌の処置のために有効である。

【0076】

[88] 一態様において、アピリモド組成物はアピリモド遊離塩基またはアピリモド・ジメシレートを含む。

[89] 一態様において、アピリモド組成物を少なくとも1種類の追加の有効薬剤と単一剤形中で組み合わせる。一態様において、組成物はさらに抗酸化剤を含む。

【0077】

[90] 一態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、アルキル化剤、インターカレート剤、チューブリン結合剤、PD-1/PDL-1経路阻害剤、コルチコステロイド、およびその組み合わせから選択される。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ベムラフェニブ、イブルチニブ、リツキシマブ、ドキシソルピシン、プレドニゾロン、ピンクリスチン、ベルケード、およびエベロリムス、ならびにその組み合わせ

からなる群から選択される療法剤である。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、および5-フルオロウラシルから選択される療法剤である。複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アベルマブ、アテゾリズマブ(MPDL3280A)、ニボルマブ(BMS-936558)、ピジリズマブ(MK-3475)、MSB0010718C、およびMED14736から選択される療法剤である。

【0078】

[91] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤はダカルバジン、テモゾロミド、Nab-パクリタキセル、カルムスチン、シスプラチン、カルボプラチン、ビンブラスチン、イピリムマブ、インターロイキン-2(IL-2, Proleukin)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、ダブラフェニブ(Tafinlar)、ベムラフェニブ(Zelboraf)、トラメチニブ(Mekinist)、ダサチニブ(Sprycel)、イマチニブ(Gleevec)、およびニロチニブ(Tasigna)、ならびにその組み合わせからなる群から選択される療法剤である。

10

【0079】

[92] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤はアピリモドの1以上の副作用を改善するために選択された非療法剤である。一態様において、非療法剤はオランダセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンおよびパロノセトロンからなる群から選択される。一態様において、非療法剤はピンドロールおよびリスペリドンからなる群から選択される。

20

【0080】

[93] 複数の態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、BRAFの阻害剤、Raf/MEK/ERK経路の阻害剤、mTOR経路の阻害剤、PI3K阻害剤、二重PI3K/mTOR阻害剤、SRC阻害剤、VEGF阻害剤、ヤヌスキナーゼ(Janus kinase)(JAK)阻害剤、Raf阻害剤、Erk阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、抗-有糸分裂剤、多剤耐性排出阻害剤(multi-drug resistance efflux inhibitor)、抗生物質、および療法用抗体から選択される。一態様において、少なくとも1種類の追加の有効薬剤は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(たとえば、ティピファルニブ(tipifarnib))、抗-有糸分裂剤(たとえば、ドセタキセル)、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤(たとえば、ボリノスタット(vorinostat))、および多剤耐性排出阻害剤から選択される。

30

【0081】

[94] 一態様において、mTOR阻害剤は、ラパマイシン(rapamycin)(シロリムス(sirrolimus)とも呼ばれる)、エベロリムス、テムシロリムス、リダホロリムス(ridaforolimus)、ウミロリムス(umirolimus)、ゾタロリムス(zotarolimus)、AZD8055、INK128、WYE-132、Torin-1、ピラゾロピリミジンアナログPP242、PP30、PP487、PP121、KU0063794、KU-BMCL-200908069-1、Wyeth-BMCL-200910075-9b、INK-128、XL388、AZD8055、P2281、およびP529からなる群から選択される。たとえば、Liu et al. Drug Disc. Today Ther. Strateg., 6(2): 47-55 (2009)を参照。

40

【0082】

[95] 一態様において、mTOR阻害剤は、trans-4-[4-アミノ-5-(7-メトキシ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]シクロヘキサンカルボン酸(OSI-027としても知られる)、ならびにそのいずれかの塩類、溶媒和物、水和物、および他の物理的形態(結晶質または非晶質)である。参照:US 2007/0112005。OSI-027はUS 2007/0112005に従って製造でき、それを本明細書に援用する。一態様において、mTOR阻害剤はOXA-01である。たとえば、WO 2013152342 A1を参照。

【0083】

50

[96] 一態様において、P I 3 K 阻害剤は、G S - 1 1 0 1 (イデラリシブ(Idelalisib))、G D C 0 9 4 1 (ピクチリシブ(Pictilisib))、L Y 2 9 4 0 0 2、B K M 1 2 0 (ブパルリシブ(Buparlisib))、P I - 1 0 3、T G X - 2 2 1、I C - 8 7 1 1 4、X L 1 4 7、Z S T K 4 7 4、B Y L 7 1 9、A S - 6 0 5 2 4 0、P I K - 7 5、3 - メチルアデニン、A 6 6、P I K - 9 3、P I K - 9 0、A Z D 6 4 8 2、I P I - 1 4 5 (ドゥベリシブ(Duvelisib))、T G 1 0 0 - 1 1 5、A S - 2 5 2 4 2 4、P I K 2 9 4、A S - 6 0 4 8 5 0、G S K 2 6 3 6 7 7 1、B A Y 8 0 - 6 9 4 6 (コパンリシブ(Copanlisib))、C H 5 1 3 2 7 9 9、C A Y 1 0 5 0 5、P I K - 2 9 3、T G 1 0 0 7 1 3、C Z C 2 4 8 3 2 および H S - 1 7 3 からなる群から選択される。

【 0 0 8 4 】

10

[97] 一態様において、二重 P I 3 K / m T O R 阻害剤は、G D C - 0 9 4、W A Y - 0 0 1、W Y E - 3 5 4、W A Y - 6 0 0、W Y E - 6 8 7、W y e t h - B M C L - 2 0 0 9 1 0 0 7 5 - 1 6 b、W y e t h - B M C L - 2 0 0 9 1 0 0 9 6 - 2 7、K U 0 0 6 3 7 9 4 および K U B M C L - 2 0 0 9 0 8 0 6 9 - 5、N V P - B E Z 2 3 5、X L - 7 6 5、P F - 0 4 6 9 1 5 0 2、G D C - 0 9 8 0 (アピトリシブ(Apitolisib))、G S K 1 0 5 9 6 1 5、P F - 0 5 2 1 2 3 8 4、B G T 2 2 6、P K I - 4 0 2、V S - 5 5 8 ならびに G S K 2 1 2 6 4 5 8 からなる群から選択される。たとえば、Liu et al. Drug Disc. Today Ther. Strateg., 6(2): 47-55 (2009)を参照、本明細書に援用する。

【 0 0 8 5 】

20

[98] 一態様において、m T O R 経路阻害剤は、m T O R 経路のタンパク質(またはタンパク質をコードする核酸)に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド(たとえば、抗体またはそのフラグメント)または核酸(たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ロケット核酸、またはアプタマー)である。たとえば、そのポリペプチドまたは核酸は下記のを阻害する：m T O R 複合体 1 (mTOR Complex 1) (m T O R C 1)、m T O R の調節関連タンパク質(regulatory-associated protein of mTOR) (R a p t o r)、哺乳類致死性 S E C 1 3 タンパク質 8 (mammalian lethal with SEC13 protein 8) (M L S T 8)、4 0 k D a のプロリンリッチ A k t 基質(proline-rich Akt substrate of 40 kDa) (P R A S 4 0)、D E P ドメイン含有 m T O R 相互作用タンパク質(DEP domain-containing mTOR-interacting protein) (D E P T O R)、m T O R 複合体 2 (mTOR Complex 2) (m T O R C 2)、m T O R のラパマイシン非感受性コンパニオン(rapamycin-insensitive companion of mTOR) (R I C T O R)、G タンパク質ベータサブユニット様(G protein beta subunit-like) (G L)、哺乳類ストレス活性化プロテインキナーゼ相互作用タンパク質 1 (mammalian stress-activated protein kinase interacting protein 1) (m S I N 1)、パキシリン(paxillin)、R h o A、R a s 関連 C 3 ボツリヌス毒素基質 1 (Ras-related C3 botulinum toxin substrate 1) (R a c 1)、細胞分裂制御タンパク質 4 2 ホモログ(Cell division control protein 42 homolog) (C d c 4 2)、プロテインキナーゼ C (protein kinase C) (P K C)、セリン/トレオニンプロテインキナーゼ A k t、ホスホイノシチド 3 - キナーゼ(phosphoinositide 3-kinase) (P I 3 K)、p 7 0 S 6 K、R a s、および/または真核細胞翻訳開始因子 4 E (e I F 4 E) - 結合タンパク質(eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E)-binding proteins) (4 E B P 類)、あるいはこれらのタンパク質のうちの 1 つをコードする核酸。

30

40

【 0 0 8 6 】

[99] 一態様において、S R C 阻害剤は、ボスチニブ(bosutinib)、サラカチニブ(saracatinib)、ダサチニブ、ポナチニブ(ponatinib)、K X 2 - 3 9 1、X L - 2 2 8、T G 1 0 0 4 3 5 / T G 1 0 0 8 5 5、および D C C 2 0 3 6 からなる群から選択される。たとえば、Puls et al. Oncologist. 2011 May; 16(5): 566-578を参照。一態様において、S R C 阻害剤は、S R C タンパク質または S R C タンパク質をコードする核酸に結合して

50

その発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ロケット核酸、またはアプタマー）である。

【0087】

[100] 一態様において、VEGF阻害剤は、ベバシズマブ、スニチニブ(sunitinib)、パゾパニブ(pazopanib)、アキシチニブ(axitinib)、ソラフェニブ(sorafenib)、レゴラフェニブ、レンバチニブ(lenvatinib)、およびモテサニブ(motesanib)から選択される。一態様において、VEGF阻害剤は、VEGFタンパク質、VEGF受容体タンパク質、またはこれらのタンパク質のうちの1つをコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ(morpholino)、ロケット核酸、またはアプタマー）である。たとえば、VEGF阻害剤は可溶性VEGF受容体（たとえば、可溶性VEGF-C/D受容体(sVEGFR-3)）である。

10

【0088】

[101] 一態様において、JAK阻害剤は、ファシチニブ(facitinib)、ルキシソリチニブ(ruxolitinib)、バリシチニブ(baricitinib)、CYT387(CAS番号1056634-68-4)、レスタウルチニブ(lestaurtinib)、パクリチニブ(pacritinib)、およびTG101348(CAS番号936091-26-8)から選択される。一態様において、JAK阻害剤は、JAK（たとえば、JAK1、JAK2、JAK3、またはTYK2）またはJAKタンパク質をコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロケット核酸、またはアプタマー）である。

20

【0089】

[102] 一態様において、Raf阻害剤は、PLX4032(ベムラフェニブ)、ソラフェニブ、PLX-4720、GSK2118436(ダブラフェニブ)、GDC-0879、RAF265、AZ628、NVP-BHG712、SB90885、ZM336372、GW5074、TAK-632、CEP-32496およびLGX818(エンコラフェニブ(Encorafenib))から選択される。一態様において、Raf阻害剤は、Raf（たとえば、A-Raf、B-Raf、C-Raf）またはRafタンパク質をコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロケット核酸、またはアプタマー）である。一態様において、MEK阻害剤は、AZD6244(セルメチニブ(Selumetinib))、PD0325901、GSK1120212(トラメチニブ(Trametinib))、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119(ラファメチニブ(Rafametinib))、PD98059、BIX02189、MEK162(ビニメチニブ(Binimetinib))、AS-703026(ピマセルチブ(Pimasertib))、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733およびPD318088から選択される。一態様において、MEK阻害剤は、MEK（たとえば、MEK-1、MEK-2）またはMEKタンパク質をコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロケット核酸、またはアプタマー）である。

30

40

【0090】

[103] 一態様において、Akt阻害剤は、MK-2206、KRX-0401(ペリホシン(perifosine))、GSK690693、GDC-0068(イパタセルチブ(Ipatasertib))、AZD5363、CCT128930、A-674563、PHT-427から選

50

扱われる。一態様において、Akt阻害剤は、Akt（たとえば、Akt-1、Akt-2、Akt-3）またはAktタンパク質をコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロケット核酸、またはアプタマー）である。

【0091】

[104] 一態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、LB42708またはティピファルニブから選択される。一態様において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼまたはファルネシルトランスフェラーゼタンパク質をコードする核酸に結合してその発現レベルまたは活性を阻害するポリペプチド（たとえば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（たとえば、二本鎖低分子干渉RNA、ショートヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロケット核酸、またはアプタマー）である。一態様において、ヒストン調節型阻害剤(histone modulating inhibitor)は、アナカルジン酸(anacardic acid)、C646、MG149（ヒストンアセチルトランスフェラーゼ）、GSK J4 Hc1（ヒストンデメチラーゼ）、GSK343（EZH2に対して活性）、BI X 01294（ヒストンメチルトランスフェラーゼ）、MK0683（ポリノスタット(Vorinostat)）、MS275（エンチノスタット(Entinostat)）、LBH589（パノビノスタット(Panobinstat)）、トリコスタチン(Trichostatin) A、MGCD0103（モセチノスタット(Mocet inostat)）、タスキニモド(Tasquinimod)、TMP269、ネクスチュラスタット(Nextura stat) A、RG2833、PD X 101（ベリノスタット(Belinostat)）から選択される。

【0092】

[105] 一態様において、抗-有糸分裂剤は、グリセオフルビン(Griseofulvin)、酒石酸ビノレルビン(vinorelbine tartrate)、パクリタキセル、ドセタキセル、ピンクリスチン、ピンブラスチン、エポチロン(Epothilone) A、エポチロンB、ABT-751、CYT997（レキシブリン(Lexibulin)）、酒石酸ビンフルニン(vinflunine tartrate)、フォスブレタブリン(Fosbretabulin)、GSK461364、ON-01910（リゴセルチブ(Rigosertib)）、RO3280、BI2536、NMS-P937、BI 6727（ボラセルチブ(Volasertib)）、HMN-214およびMLN0905から選択される。

【0093】

[106] 一態様において、ポリエーテル系抗生物質は、モネンシンナトリウム(sodium monensin)、ニゲリシン(nigericin)、バリノマイシン(valinomycin)、サリノマイシン(salinomycin)から選択される。

【0094】

[107] “医薬組成物”は、本明細書に記載する化合物を、対象に投与するのに適した医薬的に許容できる形態で含有する配合物である。本明細書中で用いる句“医薬的に許容できる”は、堅実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしに、妥当なリスク・ベネフィット比に相応して、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに適した化合物、物質、組成物、キャリアー、および/または剤形を表わす。

【0095】

[108] “医薬的に許容できる賦形剤”は、医薬組成物を調製するのに有用な、一般的に安全、無毒性であり、かつ生物学的にも他の点でも不都合でない賦形剤を意味し、動物医療用にもヒトの医療用にも許容できる賦形剤を含む。医薬的に許容できる賦形剤の例には、限定ではなく、無菌の液体である水、緩衝塩類、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）、油類、界面活性剤、懸濁化剤、炭水化物（たとえば、グルコース、ラクトース、スクロースまたはデキストラン）、抗酸化剤（たとえば、アスコルビン酸またはグルタチオン）、キレート化剤、低分子量タンパク質、またはその適切な混合物が含まれる。

【0096】

10

20

30

40

50

【109】 医薬組成物はバルクまたは単位剤形で供給できる。投与の容易さおよび投与量の均一性のために、医薬組成物を単位剤形で配合することが特に有利である。本明細書中で用いる用語“単位剤形”は、処置される対象のための単位投与量として適した物理的に分離した単位を表わす；各単位は、目的とする療法効果を生じるように計算された前決定量の有効化合物を必要な医薬用キャリアーと共に含有する。本発明の単位剤形についての詳細は、有効化合物の独自の特性および達成すべき特定の療法効果によって支配され、それらに直接依存する。単位剤形は、アンプル、バイアル、坐剤、糖衣丸、錠剤、カプセル剤、I Vバッグ、またはエアゾールインヘラーにおける1回の圧出であってもよい。

【0097】

【110】 療法適用に際して、投与量は、選択した投与量に影響を及ぼす他の要因のうち、特に薬剤、レシipient患者の年齢、体重、および臨床状態、ならびにその療法を施す臨床医または専門医の経験および判断に応じて変動する。一般に、用量は療法有効量であるべきである。投与量は $\text{mg} / \text{kg} / \text{日}$ の測定単位で提示できる（その用量は患者の体重 kg 、体表面積 m^2 、および年齢に合わせることができる）。医薬組成物の有効量は、臨床医または資格をもつ他の観察者が認めるような客観的に同定できる改善をもたらすものである。たとえば、障害、疾患または状態の症状の軽減。本明細書中で用いる用語“有効投与量”は、対象または細胞において目的とする生物学的効果を生じる医薬組成物の量を表わす。

【0098】

【111】 たとえば、単位剤形は1ナノグラム～2ミリグラム、もしくは0.1ミリグラム～2グラム；または10ミリグラムから1グラムまで、または50ミリグラムから500ミリグラムまで、または1マイクログラムから20ミリグラムまで；または1マイクログラムから10ミリグラムまで；または0.1ミリグラムから2ミリグラムまでを含むことができる。

【0099】

【112】 医薬組成物は、いずれか希望する経路（たとえば、肺、吸入、鼻内、経口、口腔、舌下、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸膜腔内、クモ膜下、経皮、経粘膜、直腸など）による投与のためのいずれか適切な形態をとることができる（たとえば、液体、エアゾール剤、液剤、吸入剤、ミスト剤(mist)、スプレー剤；または固体、散剤、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、パッチ剤など）。たとえば、本発明の医薬組成物は、吸入または吹入によるエアゾール投与（口または鼻を通した）のための水溶液または粉末の形態；経口投与のための錠剤またはカプセル剤の形態；直接注射によるかまたは静脈内注入用の無菌注入液への添加による投与に適した無菌水性液剤または分散液剤の形態；あるいは経皮または経粘膜投与のためのローション剤、クリーム剤、発泡剤、パッチ剤、懸濁液剤、液剤、または坐剤の形態であってもよい。

【0100】

【113】 医薬組成物は経口用として許容できる剤形の形態であってもよく、それにはカプセル剤、錠剤、口腔剤形、トローチ剤、ロゼンジ、および乳剤、水性懸濁液剤、分散液剤または液剤の形態の経口液体が含まれるが、これらに限定されない。カプセル剤は、本発明の化合物と、不活性な増量剤および/または希釈剤、たとえば医薬的に許容できるデンプン（たとえば、トウモロコシ、バレイショまたはタピオカのデンプン）、糖類、人工甘味料、粉末状のセルロース、たとえば結晶質および微結晶質セルロース、穀粉、ゼラチン、ガムなどとの混合物を収容することができる。経口用錠剤の場合、慣用されるキャリアーには、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが含まれる。滑沢剤、たとえばステアリン酸マグネシウムも添加できる。カプセル剤の形態での経口投与のために、有用な希釈剤にはラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが含まれる。水性懸濁液剤および/または乳剤を経口投与する場合、乳化剤および/または懸濁化剤と混和した油相に本発明化合物を懸濁または溶解することができる。所望により、ある甘味料および/または矯味矯臭剤および/または着色剤を添加してもよい。

【0101】

[114] 医薬組成物は錠剤の形態であってもよい。錠剤は、単位量の本発明化合物を、不活性な希釈剤またはキャリアー、たとえば糖または糖アルコール、たとえばラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトールと一緒に含むことができる。錠剤はさらに非糖由来の希釈剤、たとえば炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウム、またはセルロースもしくはその誘導体、たとえばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびデンプン、たとえばトウモロコシデンプンを含むことができる。錠剤はさらに、結合剤および造粒剤、たとえばポリビニルピロリドン、崩壊剤（たとえば膨潤性の架橋ポリマー、たとえば架橋カルボキシメチルセルロース）、滑沢剤（たとえば、ステアレート）、保存剤（たとえば、パラベン類）、抗酸化剤（たとえば、BHT）、緩衝剤（たとえば、リン酸緩衝液またはクエン酸緩衝液）、および発泡剤、たとえばシトレート/バイカーボネート混合物を含むことができる。

10

【0102】

[115] 錠剤はコーティング錠であってもよい。コーティングは、保護膜コーティング（たとえば、ろうまたはワニス）、または有効薬剤の放出を制御するためにデザインされた、たとえば遅延放出（摂取後の前決定した遅滞時間後に有効薬剤を放出）もしくは胃腸管内の特定位置での放出のためのコーティングであってもよい。後者は、たとえば腸溶膜コーティング、たとえば商品名 E u d r a g i t（登録商標）で販売されているものを用いて達成できる。

【0103】

[116] 錠剤配合物は一般的な圧縮法、湿式造粒法または乾式造粒法により調製でき、医薬的に許容できる希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、表面改質剤（界面活性剤を含む）、懸濁化剤または安定剤を使用し、それにはステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アラビアゴム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥デンプンおよび粉末糖が含まれるが、これらに限定されない。好ましい表面改質剤には、非イオンおよびアニオン表面改質剤が含まれる。表面改質剤の代表例には、ポロキサマー 188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール(cetomacrogol)系乳化

20

30

【0104】

[117] 医薬組成物はハードまたはソフトゼラチンカプセル剤の形態であってもよい。この配合によれば、本発明の化合物は固体、半固体または液体の形態であってもよい。

[118] 医薬組成物は、非経口投与に適した無菌の水性液剤または分散液剤であってもよい。本明細書中で用いる非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液包内、胸骨内、クモ膜下、病巣内および頭蓋内への注射法または注入法を含む。

40

【0105】

[119] 医薬組成物は、直接注射による、または静脈内注入用の無菌注入液への添加による投与のいずれかに適した、無菌の水性液剤または分散液剤の形態であってもよく、水、エタノール、ポリオール（たとえば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、その適切な混合物、または1種類以上の植物油を含有する溶媒または分散媒を含む。遊離塩基または医薬的に許容できる塩としての本発明化合物の液剤または懸濁液剤は、適切に界面活性剤と混合した水中に調製できる。適切な界面活性剤の例を後記に挙げる。分散液剤も、たとえばグリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中におけるその混合物中に調製できる。

【0106】

50

【120】 本発明の方法に使用するための医薬組成物は、配合物中に存在するいずれかのキャリアーまたは希釈剤（たとえば、ラクトースまたはマンニトール）のほかに、さらに1種類以上の添加剤を含むことができる。この1種類以上の添加剤は、1種類以上の界面活性剤を含むかまたはそれからなることができる。界面活性剤は一般に1以上の長い脂肪族鎖、たとえば脂肪酸をもち、それによりそれらは細胞の脂質構造中へ直接挿入されて薬物の透過および吸収を増強することができる。界面活性剤の相対的な親水性および疎水性を特徴づけるために一般に用いられる経験的パラメーターは、親水性 - 疎水性バランス（“HLB”値）である。より低いHLB値をもつ界面活性剤はより疎水性であって油中においてより大きな溶解度をもち、一方、より高いHLB値をもつ界面活性剤はより親水性であって水溶液中においてより大きな溶解度をもつ。よって、親水性界面活性剤は一般に約10より大きいHLB値をもつ化合物であるとみなされ、疎水性界面活性剤は一般に約10より小さいHLB値をもつものである。しかし、多くの界面活性剤についてHLB値はHLB値を決定するために選択する経験的方法に応じて約8HLB単位も異なる可能性があるので、これらのHLB値は指標にすぎない。

10

【0107】

【121】 本発明の組成物中に使用する界面活性剤には、下記のものが含まれる：ポリエチレングリコール（PEG）- 脂肪酸ならびにPEG - 脂肪酸モノおよびジエステル、PEGグリセロールエステル、アルコール - 油エステル交換生成物、ポリグリセリル脂肪酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ステロールおよびステロール誘導体、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、糖およびその誘導体、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリオキシエチレン - ポリオキシプロピレン（POE - POP）ブロックコポリマー、ソルビタン脂肪酸エステル、イオン性界面活性剤、脂溶性ビタミンおよびそれらの塩類、水溶性ビタミンおよびそれらの両親媒性誘導体、アミノ酸およびそれらの塩類、ならびに有機酸およびそれらのエステルおよび無水物。

20

【0108】

【122】 本発明はまた、本発明の方法に使用するための医薬組成物を含むパッケージングおよびキットを提供する。キットは、ボトル、バイアル、アンプル、プリスターパック、および注射器からなる群から選択される1以上の容器を含むことができる。キットはさらに、本発明の疾患、状態または障害を治療および/または防止する際に使用するための1以上の指示、1以上の注射器、1以上のアプリケーションター、または本発明の医薬組成物を再構成するのに適した無菌溶液を含むことができる。

30

【0109】

【123】 本明細書中で用いるすべてのパーセントおよび比率は、別に指示しない限り、重量による。本発明の他の特徴および利点は種々の例から明らかである。提示した例は、本発明を実施するのに有用な種々の成分および方法を示す。それらの例は特許請求の範囲に示す発明を限定しない。本開示に基づいて、当業者は本発明を実施するのに有用な他の成分および方法を同定および利用できる。

【実施例】

【0110】

実施例1：アピリモドは多様な結腸癌細胞系の増殖を阻害する

40

【124】 結腸癌細胞系HCT116（BRA F野生型）およびHT-29（BRA F変異型，V600E）細胞をDMEM（Corning）中で増殖させ、RKO（BRA F変異型，V600E）をMEM（Corning）中で増殖させ、HCT-15（BRA F野生型）、SW1116（BRA F野生型）、SW480（BRA F野生型）およびSW620（BRA F野生型）をRPMI-1640（Corning）中で増殖させ、10% FBS（Sigma Aldrich F2442-500ML，ロット12D370）およびペニシリン/ストレプトマイシン（100x）（Cellgro Ref 30-002）を補充した。薬物試験のために、HCT116、HT-29、RKO、HCT-15、SW1116、SW480およびSW620細胞を、それぞれウェル当たり

50

750、8000、300、480、1600、2000、および2000個の密度で、96ウェル・プレートに最終体積50μL中において播種した。

【0111】

[125] これらの試験に用いたアピリモドはアピリモド・ジメシレートであった。用語“LAM-002”はアピリモド・ジメシレートを表わす。

[126] 単剤処理試験のために、播種の24時間後に細胞をアピリモド単独（最終濃度0.5~10000nM；3倍希釈および合計10種類の希釈液）で、またはベムラフェニブ（最終濃度56.6~30000nM；2倍希釈および合計10種類の希釈液）、レゴラフェニブ、オキサリプラチン、5-フルオロウラシルまたはイリノテカン（すべての薬物を最終濃度2.5~50000nMでスクリーニングした；3倍希釈および合計10種類の希釈液）のうちの1種類で処理した。すべての薬物希釈液を2×原液として作成し、50μLを適宜なウェルに添加した。細胞を120時間処理した後、CellTiter Glo（登録商標）（Promega）を用いて生存率を査定し、その際、非処理細胞の相対発光を100%生存率に設定し、各薬物濃度を非処理細胞に対するパーセントとして表わした。GraphPad Prism（GraphPad Software, Inc）を用いてEC₅₀値を決定した。要約すると、生データをlog変換し、次いで非線形回帰（曲線あてはめ）を用いて解析し、その際、データは制約条件付きであった（下=0，上=100）。

【0112】

[127] アピリモドと、ベムラフェニブ、レゴラフェニブ、オキサリプラチン、5-フルオロウラシルまたはイリノテカンそれぞれとの相乗性を決定するために、HCT116、HT-29、RKO、HCT-15、SW1116、SW480、およびSW620細胞を前記に概説したように播種した。24時間後、細胞をアピリモド・ジメシレート単独（最終濃度2~250nM；2倍希釈および合計8種類の希釈液）で、ベムラフェニブ単独（最終濃度234~30000nM；2倍希釈および合計8種類の希釈液）で、オキサリプラチン、イリノテカン、5-フルオロウラシルもしくはレゴラフェニブ単独（すべてについて、最終濃度195~25000nM；2倍希釈および合計8種類の希釈液）で、または各濃度のアピリモド・ジメシレートと各濃度のベムラフェニブ、オキサリプラチン、イリノテカン、5-フルオロウラシルもしくはレゴラフェニブとの組み合わせ（8×8のマトリックス）で処理した。細胞を120時間処理した後、CellTiter Glo（登録商標）（Promega）を用いて生存率を査定し、その際、非処理細胞の相対発光を100%生存率に設定し、各薬物濃度を非処理細胞に対するパーセントとして表わした。

【0113】

[128] 棒グラフは、細胞生存率に対する単一濃度のアピリモド、単一濃度のベムラフェニブの効果、および薬物組み合わせの効果（単一薬剤濃度で）を示す。予想値（アピリモドについての生存率にベムラフェニブの生存率を掛けたもの）を計算して示す。

【0114】

[129] 相乗性の計算のために、CalcuSyn（バージョン2.11, Biosoft）を用い、Chou et al. (Chou TC, Talalay P. Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Adv Enzyme Regul 1984; 22:27-55)が定義した組み合わせ指数（CI）を決定した。本発明者らは、臨床的に達成可能な範囲内であって、かつフラクション効果（Fa）が0.75より大きい（すなわち、薬物組み合わせによる細胞生存率の低減が75%より大きい）CI値の査定に解析を限定した。CI-対-フラクション効果のグラフを示し（データ点を‘x’により表わす，ラインは95%信頼区間を示す）、その際、CI値>1を生じる薬物組み合わせは拮抗的、CI=1は相加的、CI<1は相乗的である。さらに、ED₅₀、ED₇₅およびED₉₀におけるCI値をアピリモドおよびベムラフェニブについて示す。オキサリプラチン、イリノテカン、レゴラフェニブ、および5-フルオロウラシルと組み合わせたアピリモドで処理した細胞に、同じ方法を適用した。

【 0 1 1 5 】

[130] この方法を用いて、アピリモドはHCT116細胞においてオキサリプラチン、イリノテカン、レゴラフェニブ、および5-フルオロウラシルそれぞれと相乗的に作用することが見出された。アピリモドはRKO細胞においてもレゴラフェニブと相乗活性を示した。アピリモドはHCT116、HT-29、RKO、HCT-15、SW1116、SW480、およびSW620細胞においてベムラフェニブと相乗的であることも見出された。これらのデータは、結腸癌細胞に対してアピリモドが単独で作用でき、かつ他の抗癌剤と相乗的に作用できることを立証する。さらに、これらのデータは、アピリモドとベムラフェニブの組み合わせが、野生型BRAFをもつ細胞においても、標準療法に対してしばしば耐性である変異型BRAF(V600E)を宿した細胞においても、相乗活性を示すことを示す。

10

【 0 1 1 6 】

【表1】

表 1: 結腸直腸癌細胞におけるアピリモドとベムラフェニブの相乗性
(5日間のアッセイ).

細胞系	BRAF 状態	EC50 (nM)
HCT116	野生型	10
HCT-15	野生型	15
SW1116	野生型	12
SW480	野生型	24
SW620	野生型	9
RKO	変異型 (V600E)	52
HT-29	変異型 (V600E)	19

20

30

【 0 1 1 7 】

実施例 2 : 結腸癌系統におけるLAM-002 応答についてのバイオマーカーとしてのSNX10 発現

[131] SNX10 は、LAM-002 に対する耐性を付与する遺伝子を同定するために実施されたハイスループットスクリーニングで同定された、細胞内トラフィッキングに参与する遺伝子である。SNX10 の遺伝的アブレーション(genetic ablation)は、LAM-002 処理に対する耐性を付与した。これは、SNX10 の過剰発現がLAM-002 に対する感受性を誘導することを示唆した。この仮説を確認するために、種々の結腸癌系統においてSNX10 の発現レベルとLAM-002 感受性の相関性を調べた。

40

【 0 1 1 8 】

[132] 発現プロファイルを公開データベースCCLE(Barretina, Caponigro, Stransky et al. The Cancer Cell Line Encyclopedia enables predictive modelling of anti cancer drug sensitivity. Nature. 2012 Mar 28;483(7391):603-7)およびCOSMIC(Forbes SA1, Beare D2, Gunasekaran P2, et al. COSMIC: exploring the world's knowledge of somatic mutations in human cancer. Nucleic Acids Res. 2015 Jan;43(Database issue):D805-11)から入手した。R 統計学的パッケージ(R statistical package) (R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ISBN 3-900051-07-0)を、発現の正規化および相関分析のために用いた。

50

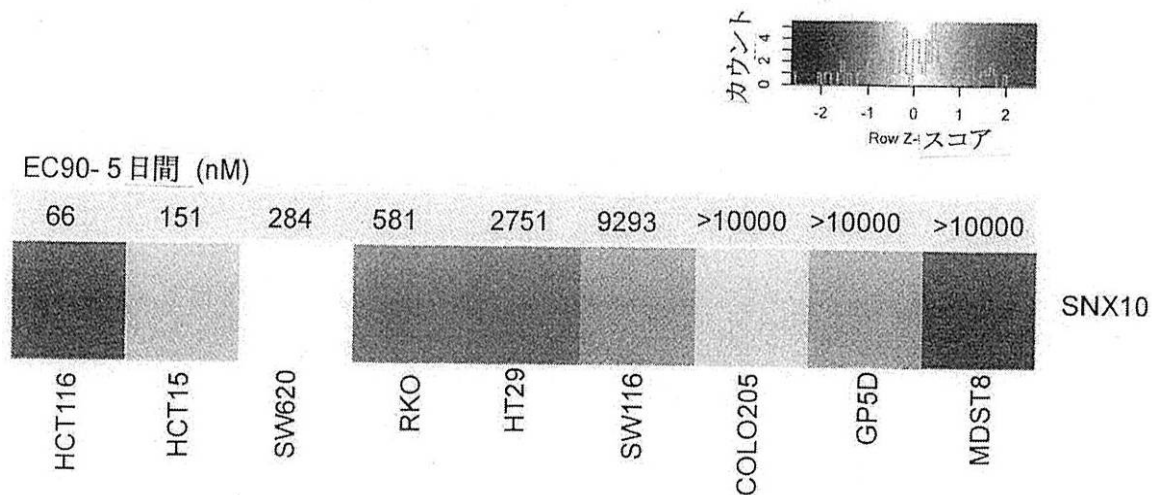
【 0 1 1 9 】

[133] 結腸癌細胞系におけるLAM-002感受性を決定するために、EC₅₀決定について前記に述べた10ポイント用量応答を用いてEC₉₀を計算した。それらの結果によりSNX10発現とLAM-002感受性の相関性が明らかになり、それによれば、より高いレベルのSNX10を発現している結腸癌細胞はLAM-002に対して最も感受性である(表2)。これらの所見は、結腸癌細胞におけるLAM-002感受性についての予測バイオマーカーとしてのSNX10発現を支持する。

【 0 1 2 0 】

【表2】

表 2: EC90 および SNX10 の遺伝子発現



以下に、出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

[請求項1]

処置の必要がある対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、療法有効量のアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を含む、前記組成物。

[請求項2]

アピリモドがアピリモド・ジメシレートである、請求項1に記載の組成物。

[請求項3]

結腸直腸癌が難治性または転移性である、請求項1または2に記載の組成物。

[請求項4]

組成物が経口剤形または静脈内投与に適した剤形である、請求項1～3のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項5]

結腸直腸癌が、世界保健機関のTNM病期分類システムにより規定されるIII期またはIV期結腸直腸癌である、請求項1～4のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項6]

さらに、少なくとも1種類の追加の有効薬剤を含む、請求項1～5のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項7]

少なくとも1種類の追加の有効薬剤が療法剤もしくは非療法剤またはその組合わせである、請求項1～6のいずれか1項に記載の組成物。

[請求項8]

少なくとも1種類の追加の有効薬剤が、プロテインキナーゼ阻害剤、PD-1/PDL-1経路阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、アルキル化剤、インターカレート剤、チューブリン結合剤、およびその組合わせからなる群から選択される療法剤である、請求項7に記載の組成物。

[請求項 9]

療法剤が、ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5 - フルオロウラシル、ペンブロリズマブ (Key t r u d a (商 標))、アベルマブ、アテゾリズマブ (M P D L 3 2 8 0 A)、ニボルマブ (B M S - 9 3 6 5 5 8)、ピジリズマブ (M K - 3 4 7 5)、M S B 0 0 1 0 7 1 8 C、M E D I 4 7 3 6、およびその組合わせからなる群から選択される、請求項 8 に記載の組成物。

[請求項 10]

療法剤がベムラフェニブである、請求項 9 に記載の組成物。

[請求項 11]

療法剤がレゴラフェニブである、請求項 9 に記載の組成物。

10

[請求項 12]

癌が難治性または転移性の結腸直腸癌である、請求項 10 または 11 に記載の組成物。

[請求項 13]

組成物がさらに、アピリモドの 1 以上の副作用を改善するために選択された非療法剤を含む、請求項 9 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項 14]

少なくとも 1 種類の追加薬剤が、アピリモドの 1 以上の副作用を改善するために選択された非療法剤である、請求項 1 ~ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項 15]

非療法剤が、オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロンおよびパロノセトロンからなる群から選択される、請求項 13 または 14 に記載の組成物。

20

[請求項 16]

非療法剤が、ピンドロールおよびリスペリドンからなる群から選択される、請求項 13 または 14 に記載の組成物。

[請求項 17]

対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、アピリモド・ジメシレート、ならびにプロテインキナーゼ阻害剤、白金ベースの抗新生物剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、および B R A F 阻害剤のうち 1 種類以上を含む組成物。

[請求項 18]

組成物が、ベムラフェニブ、オキサリプラチン、レゴラフェニブ、イリノテカン、5 - フルオロウラシルのうち 1 種類以上を含む、請求項 17 に記載の組成物。

30

[請求項 19]

組成物がベムラフェニブを含む、請求項 18 に記載の組成物。

[請求項 20]

組成物がさらに、オンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン、ピンドロールおよびリスペリドンのうち 1 種類以上を含む、請求項 17 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の組成物。

[請求項 21]

難治性または転移性の癌を伴う対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、アピリモド・ジメシレートおよびベムラフェニブを含む、前記組成物。

40

[請求項 22]

難治性または転移性の癌を伴う対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、アピリモド・ジメシレートおよびレゴラフェニブを含む、前記組成物。

[請求項 23]

対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、アピリモド・ジメシレート、ならびにオンダンセトロン、グラニセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン、ピンドロールおよびリスペリドンのうち 1 種類以上を含む、前記組成物。

[請求項 24]

対象において結腸直腸癌を処置するための組成物であって、アピリモド・ジメシレートおよびキャリアーを含む、前記組成物。

50

[請求項 25]

結腸直腸癌細胞においてオートファジーまたはアポトーシスを誘発または増強するための方法であって、アピリモド・ジメシレートを含む組成物と細胞を接触させることを含む、前記方法。

[請求項 26]

アピリモドおよびベムラフェニブを含む併用療法で処置するためのヒト結腸直腸癌患者を同定するための方法であって、対象の癌の生体試料を V 6 0 0 E B R A F タンパク質変異、V 6 0 0 K B R A F タンパク質変異、またはその遺伝学的同等物のうち 1 以上についてアッセイし、その際、これらの変異のいずれかを有する対象をアピリモドおよびベムラフェニブを含む併用療法で処置するための患者と同定することを含む、前記方法。

10

[請求項 27]

処置の必要がある対象において結腸直腸癌を処置するための方法であって、療法有効量のアピリモド、またはその医薬的に許容できる塩、溶媒和物、包接化合物、水和物、多型、プロドラッグ、アナログもしくは誘導体を対象に投与することを含む、前記方法。

[請求項 28]

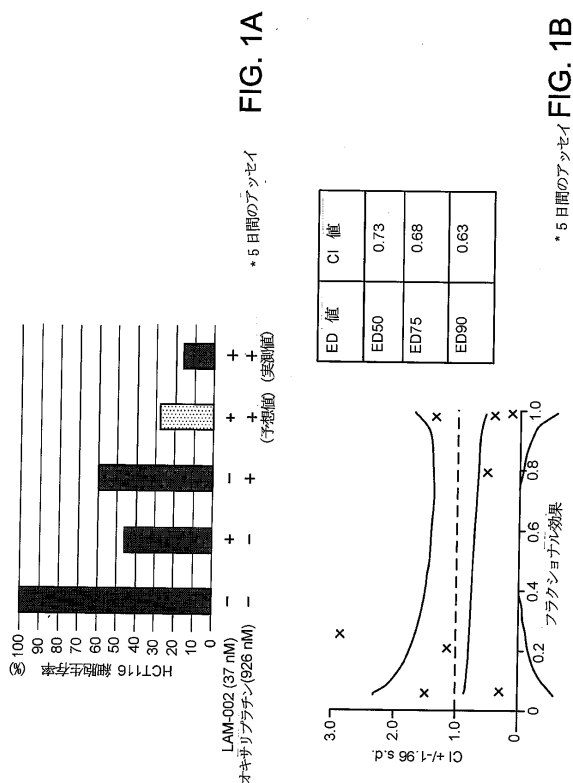
アピリモドがアピリモド・ジメシレートである、請求項 27 に記載の方法。

[請求項 29]

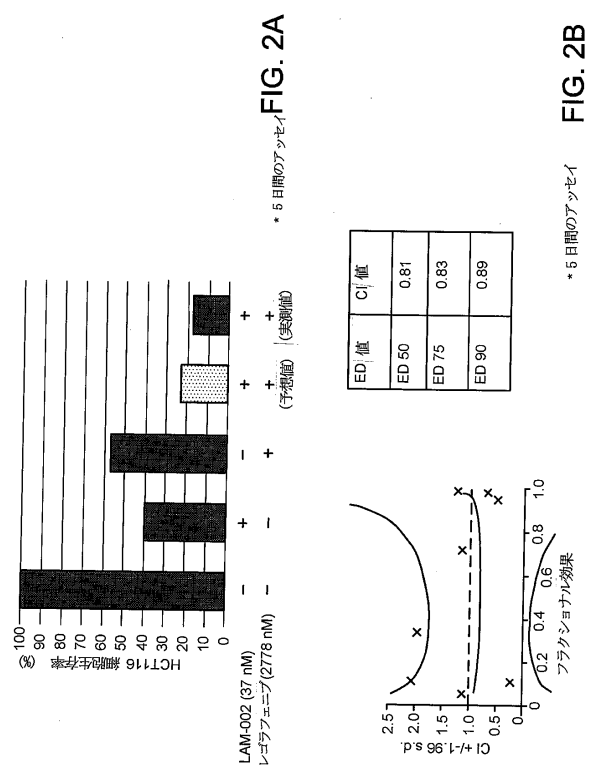
結腸直腸癌をアピリモド処置に対して感受性であると同定するための方法であって、生検試料などの癌の試料における S N X 1 0 遺伝子の発現をアッセイすることを含み、その際、高い S N X 1 0 遺伝子発現はその結腸直腸癌がアピリモド処置に対して感受性であることの指標となる、前記方法。

20

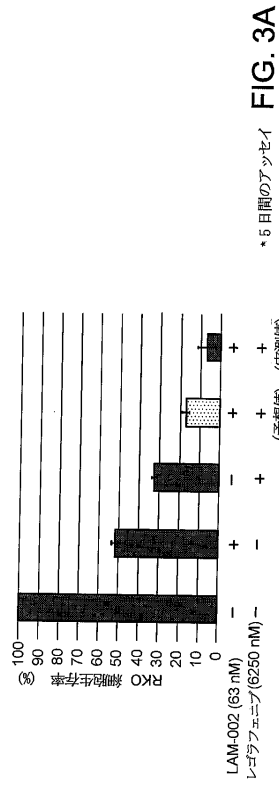
【 図 1 】



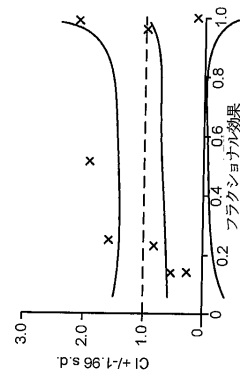
【 図 2 】



【図 3】

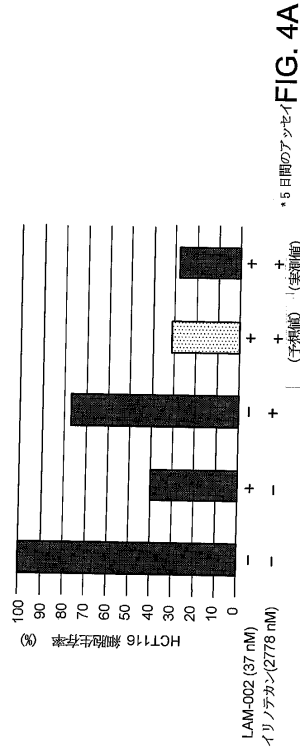


ED 値	CI 値
ED50	0.68
ED75	0.74
ED90	0.80

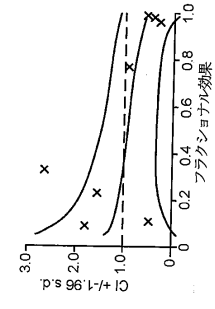


* 5 日間のアッセイ FIG. 3B

【図 4】

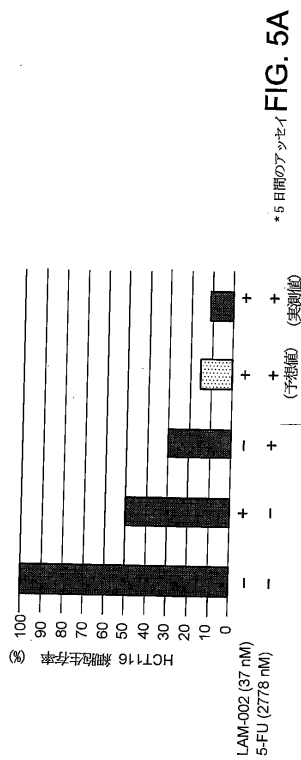


ED 値	CI 値
ED50	0.92
ED75	0.80
ED90	0.69

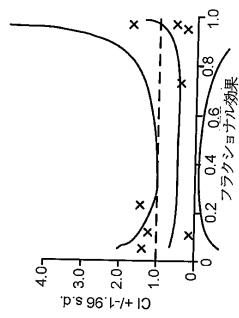


* 5 日間のアッセイ FIG. 4B

【図 5】

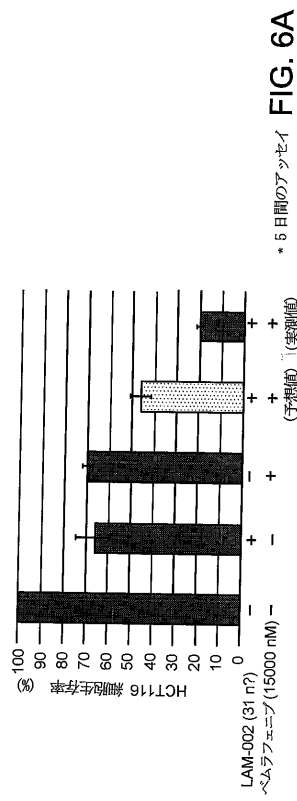


ED 値	CI 値
ED50	0.46
ED75	0.50
ED90	0.64

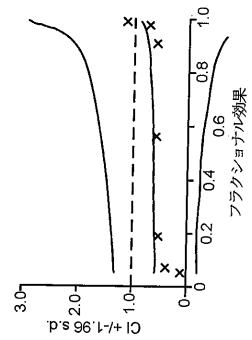


* 5 日間のアッセイ FIG. 5B

【図 6】

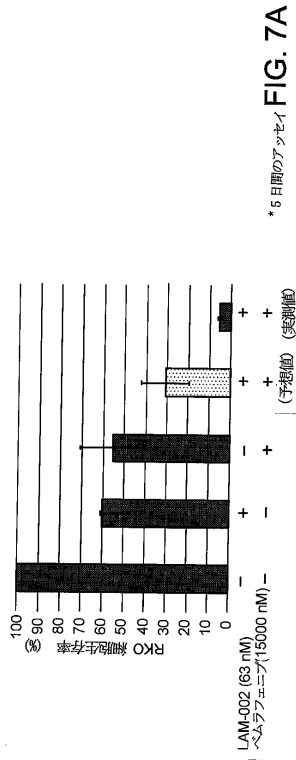


ED 値	CI 値
ED50	0.64
ED75	0.68
ED90	0.74



* 5 日間のアッセイ FIG. 6B

【図 7】



ED 値	CI 値
ED50	0.48
ED75	0.41
ED90	0.36

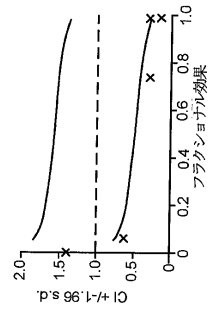
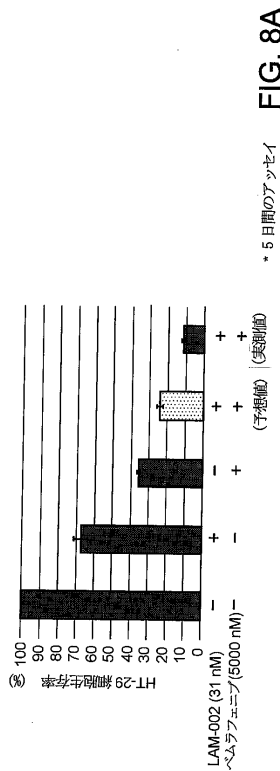


FIG. 7B

* 5 日間のアッセイ

【図 8】



ED 値	CI 値
ED50	0.51
ED75	0.44
ED90	0.53

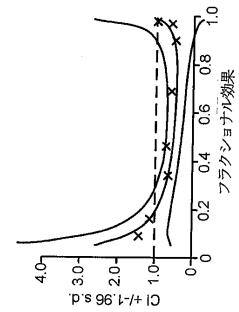
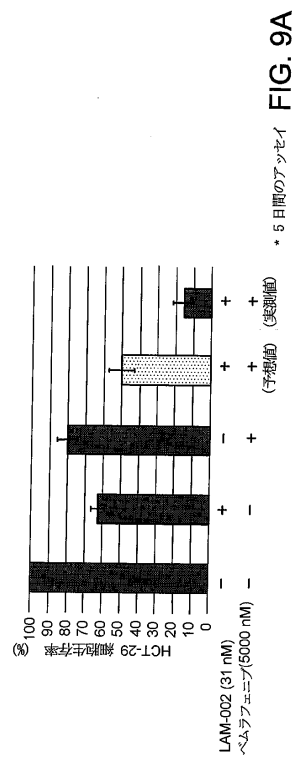


FIG. 8B

* 5 日間のアッセイ

【図 9】



ED 値	CI 値
ED50	0.46
ED75	0.41
ED90	0.37

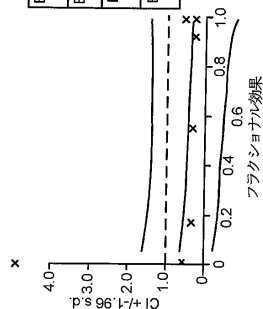
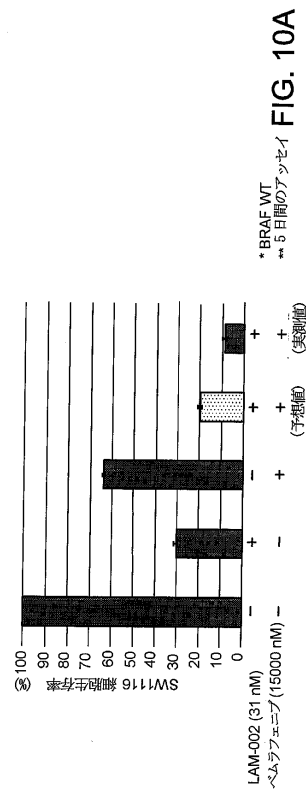


FIG. 9B

* 5 日間のアッセイ

【図 10】



ED 値	CI 値
ED50	0.90
ED75	0.85
ED90	0.80

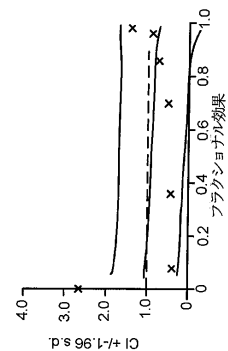
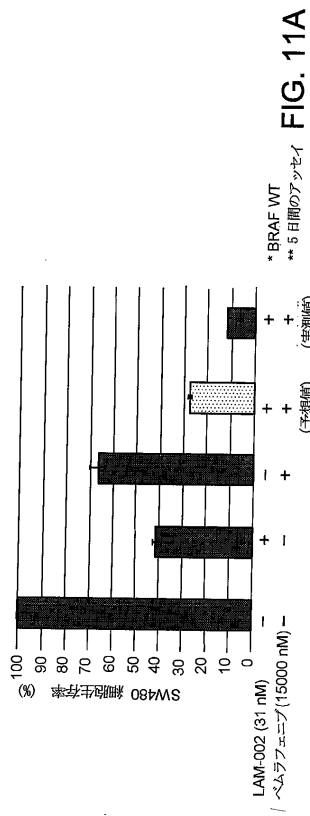


FIG. 10B

* BRAF WT
** 5 日間のアッセイ

【図 11】



ED 値	CI 値
ED50	0.94
ED75	0.86
ED90	0.79

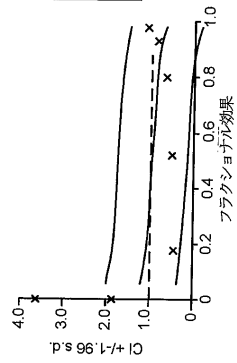
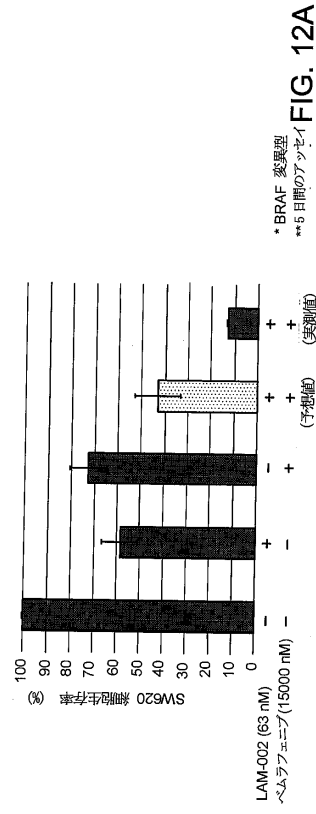


FIG. 11B

【図 12】



ED 値	CI 値
ED50	0.91
ED75	0.76
ED90	0.64

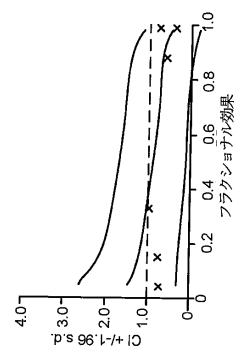


FIG. 12B

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K 33/243 (2019.01)		A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)		A 6 1 K 33/243	
A 6 1 K 31/4745 (2006.01)		A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)		A 6 1 K 31/4745	
A 6 1 K 39/395 (2006.01)		A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/4178 (2006.01)		A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/439 (2006.01)		A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)		A 6 1 K 31/439	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)		A 6 1 K 31/404	
		A 6 1 K 31/519	

(31)優先権主張番号 62/115,228

(32)優先日 平成27年2月12日(2015.2.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(74)代理人 100128750

弁理士 廣瀬 しのぶ

(72)発明者 ビーハリー, ニール

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 ゲイル, ソフィア

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 ランドレット, ショーン

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 ベケット, ボール

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 コンラッド, クリス

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 シュイ, ティエン

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, フラッグマーシュ・ロード 149

(72)発明者 ヘルナンデス, メアリー・レンズ

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 ロスバーク, ジョナサン・エム

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72)発明者 リチェンステイン, ヘンリ

アメリカ合衆国コネチカット州06437, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 国際公開第2006/128129(WO, A1)

BAIRD, A.-M. et al., IL-23R is epigenetically regulated and modulated by chemotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer, *Frontiers in Oncology*, 2013年 6月19日, Vol.3, Article 162, pp.1-9.

FENG LAN, IL-23/IL-23R: POTENTIAL MEDIATOR OF INTESTINAL TUMOR PROGRESSION FROM ADENOMATOUS POLYPS 以下備考, *INTERNATIONAL JOURNAL OF COLORECTAL DISEASE*, ドイツ, 2011年 5月 6日, VOL:26, NR:12, PAGE(S):1511 - 1518, TO COLORECTAL CARCINOMA, URL, <https://link.springer.com/article/10.1007/s00384-011-1232-6>

WANG, K. et al., Implications of anti-cytokine therapy in colorectal cancer and autoimmune diseases, *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2013年 4月 1日, Vol.72, Suppl.2, pp.ii100-ii103.

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 31/5377

A61K 31/404

A61K 31/4178

A61K 31/437

A61K 31/439

A61K 31/44

A61K 31/4745

A61K 31/513

A61K 31/519

A61K 33/243

A61K 39/395

A61P 35/00

A61P 35/04

A61P 43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)

Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)