(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-506829
(P2022-506829A)
(43)公表日　令和4年1月17日(2022.1.17)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/527(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/527		４Ｃ０５０
Ａ６１Ｋ	*31/357(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/357		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04		４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全54頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-524438(P2021-524438)
(86)(22)出願日　令和1年11月12日(2019.11.12)
(85)翻訳文提出日　令和3年7月7日(2021.7.7)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/061010
(87)国際公開番号　WO2020/097625
(87)国際公開日　令和2年5月14日(2020.5.14)
(31)優先権主張番号　62/758,388
(32)優先日　平成30年11月9日(2018.11.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　513102268
ジー１、セラピューティクス、インコーポレイテッド
Ｇ１　ＴＨＥＲＡＰＥＵＴＩＣＳ，　ＩＮＣ．
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、７００、パーク、オフィシズ、ドライブ、スイート２００
(74)代理人　100091487
弁理士　中村 行孝
(74)代理人　100120031
弁理士　宮嶋 学
(74)代理人　100120617
弁理士　浅野 真理
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　エリブリンと選択的ＣＤＫ４／６阻害剤との組合せを使用する癌の処置のための治療レジメン

(57)【要約】
本発明は、エリブリンおよび選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を併用して癌を処置する方法および組成物を提供し、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリン療法の有効性を低下させることなく、骨髄抑制および／または骨髄切除に対するエリブリンの効果を低下させる。

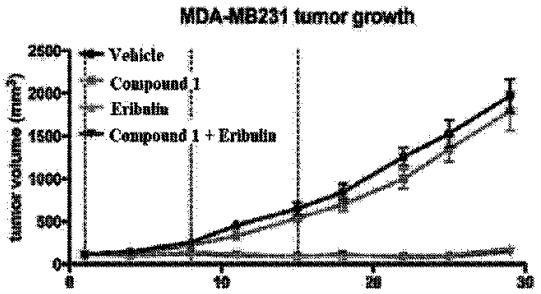
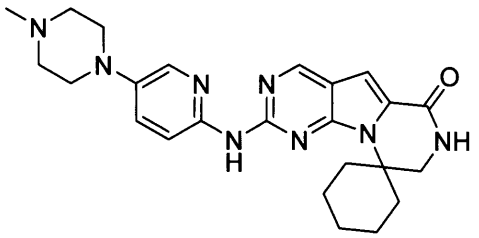
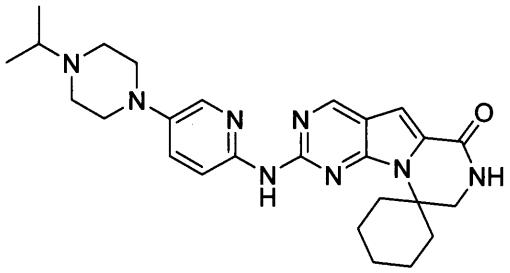


Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、
【化１】



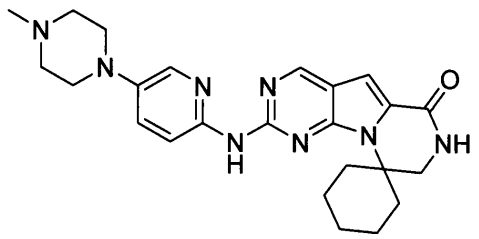
（化合物１）もしくは



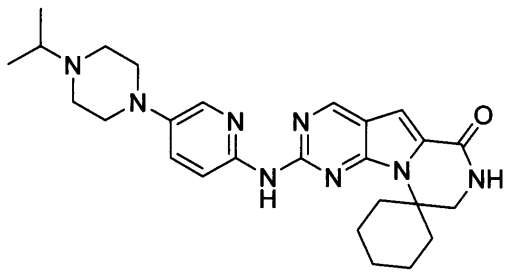
（化合物２）

またはそれらの薬学上許容可能な塩から選択される、前記方法。
【請求項２】
前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項６】
前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項７】
前記癌がＣＤＫ４／６複製非依存性癌である、請求項１または２に記載の方法。

【請求項８】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が２回投与され、そのうち、第１回目の投与が前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約２４時間以内である、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物１またはその薬学上許容可能な塩である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
癌の処置が行われているヒトにおいて造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）を保護する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、
【化２】



（化合物１）もしくは

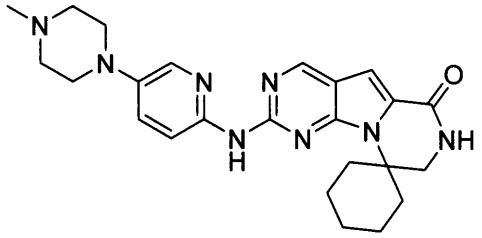


（化合物２）

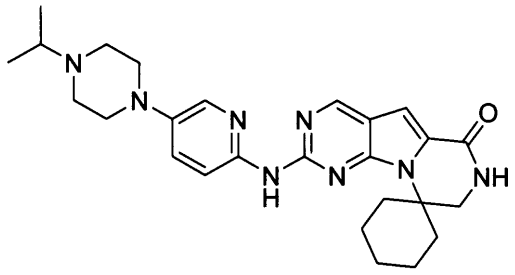
またはそれらの薬学上許容可能な塩から選択される、前記方法。
【請求項１４】
前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項１３に記載の方法。

【請求項１５】
前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項１３または１４に記載の方法。
【請求項１６】
前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項１３または１４に記載の方法。
【請求項１８】
前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項１３または１４に記載の方法。
【請求項１９】
前記癌がＣＤＫ４／６複製非依存性癌である、請求項１３または１４に記載の方法。
【請求項２０】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項１３～１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が２回投与され、そのうち、第１回目の投与がエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約２４時間以内である、請求項１３～２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物１またはその薬学上許容可能な塩である、請求項１３～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項１３～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２４】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項１３～２１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、

【化３】



（化合物１）もしくは



（化合物２）

またはそれらの薬学上許容可能な塩から選択される、前記方法。

【請求項２６】

前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項２５に記載の方法。

【請求項２７】

前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項２５または２６に記載の方法。

【請求項２８】

前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項２７に記載の方法。

【請求項２９】

前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項２５または２６に記載の方法。

【請求項３０】

前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項２５または２６に記載の方法。

【請求項３１】

前記癌がＣＤＫ４／６複製非依存性癌である、請求項２５または２６に記載の方法。

【請求項３２】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項２５～３１のいずれか一項に記載の方法。

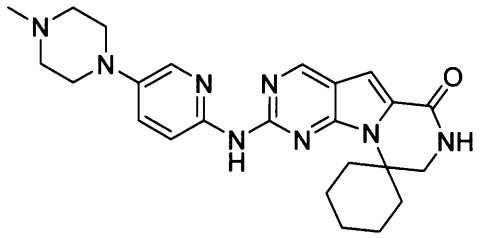
【請求項３３】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が２回投与され、そのうち、第１回目の投与がエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約２４時間以内である、請求項２５～３２のいずれか一項に記載の方法。

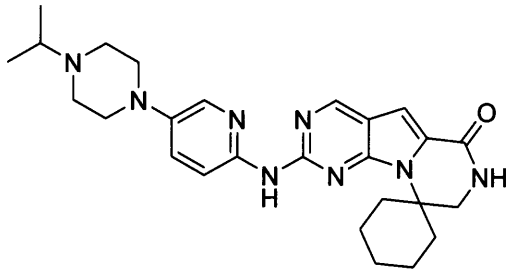
【請求項３４】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物１またはその薬学上許容可能な塩である、請求項２５～３３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３５】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項２５～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項２５～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
癌の処置が行われているヒトにおいて造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）を保護する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、
【化４】



（化合物１）もしくは

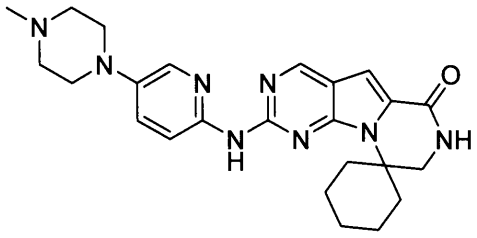


（化合物２）

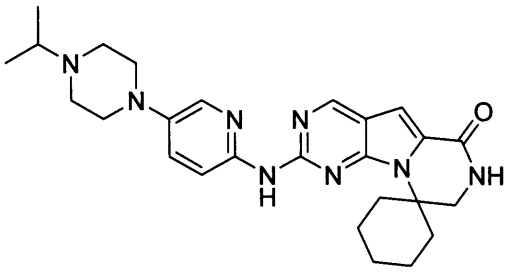
またはそれらの薬学上許容可能な塩から選択される、前記方法。
【請求項３８】
前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項３７または３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（

ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項３７または３８に記載の方法。
【請求項４２】
前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項３７または３８に記載の方法。
【請求項４３】
前記癌がＣＤＫ４／６複製非依存性癌である、請求項３７または３８に記載の方法。
【請求項４４】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項３７～４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が２回投与され、そのうち、第１回目の投与が前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約２４時間以内である、請求項３７～４４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４６】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物１またはその薬学上許容可能な塩である、請求項３７～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４７】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項３７～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４８】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項３７～４５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１～２１日目に少なくとも１日１回投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、

【化５】



（化合物１）もしくは



（化合物２）

またはそれらの薬学上許容可能な塩から選択される、前記方法。

【請求項５０】

前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項４９に記載の方法。

【請求項５１】

前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項４９または５０に記載の方法。

【請求項５２】

前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項５１に記載の方法。

【請求項５３】

前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項４９または５０に記載の方法。

【請求項５４】

前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項４９または５０に記載の方法。

【請求項５５】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項４９～５４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項５６】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤および前記エリブリンが同時投与される、請求項４９～５４のいずれか一項に記載の方法。

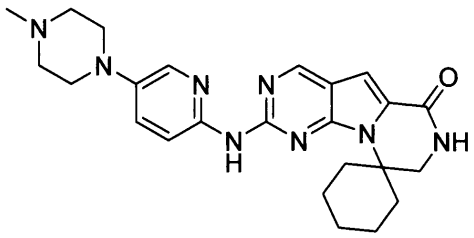
【請求項５７】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項４９～５６のいずれか一項に記載の方法。

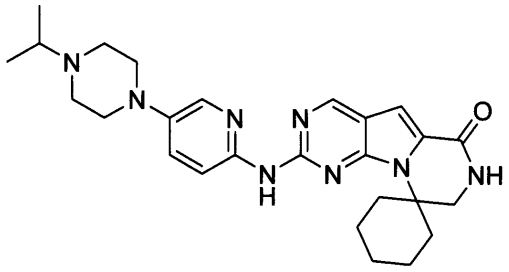
【請求項５８】

前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項４９～５７のいずれ

か一項に記載の方法。
【請求項５９】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１～２８日目に少なくとも１日１回投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、
【化６】



（化合物１）もしくは



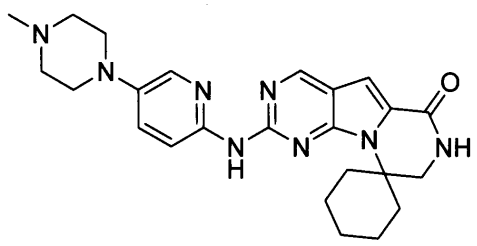
（化合物２）

またはそれらの薬学上許容可能な塩である、前記方法。
【請求項６０】
前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項５９に記載の方法。
【請求項６１】
前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項５９または６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項５９または６０に記載の方法。
【請求項６４】
前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項５９または６０に記載の方法。

【請求項６５】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約４時間以内に、前記ヒトに投与される、請求項５９～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤および前記エリブリンが同時投与される、請求項５９～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２またはその薬学上許容可能な塩である、請求項５９～６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項５９～６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が化合物２の二塩酸塩である、請求項５９～６８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
前記方法が、抗ホルモン剤の投与をさらに含んでなり、
前記抗ホルモン剤が、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬から選択される、請求項４、１６、２８、４０、５２および６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
前記抗ホルモン剤が、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される、請求項７０に記載の方法。
【請求項７２】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与される、前記方法。
【請求項７３】
癌の処置が行われているヒトにおいて造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）を保護する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与される、前

記方法。
【請求項７４】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与される、前記方法。
【請求項７５】
癌の処置が行われているヒトにおいて造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）を保護する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与される、前記方法。
【請求項７６】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２１日間の化学療法サイクルの１日目および８日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の化学療法サイクルの１～２１日目に少なくとも１日１回投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、前記エリブリンの投与前４時間以内に投与される、前記方法。
【請求項７７】
ヒトにおいて癌を処置する方法であって、
前記方法は、以下の工程：
有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を前記ヒトに投与する工程；および
有効量のエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を前記ヒトに投与する工程
を含んでなり、
前記エリブリンは、２８日間の化学療法サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与され、
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の化学療法サイクルの１～２８日目に少なくとも１日１回投与される、前記方法。
【請求項７８】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が、

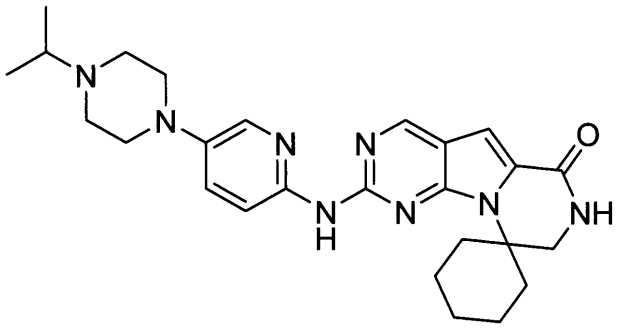
【化７】



（化合物１）

またはその薬学上許容可能な塩、

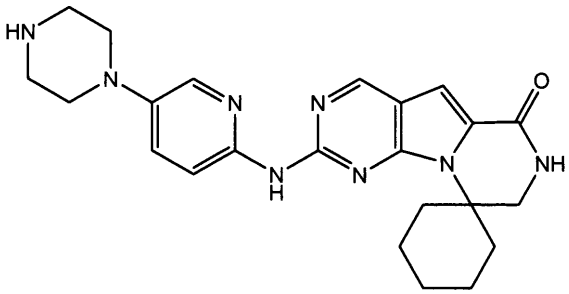
【化８】



（化合物２）

またはその薬学上許容可能な塩、

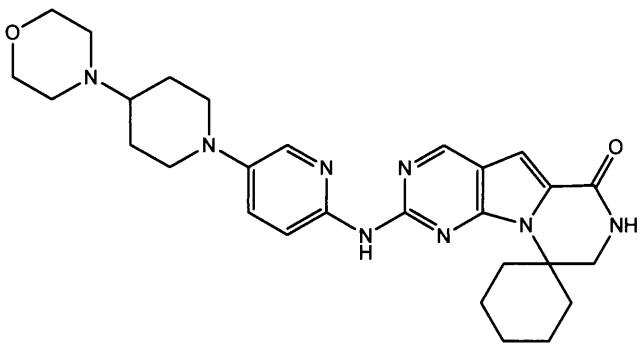
【化９】



（化合物３）

またはその薬学上許容可能な塩、

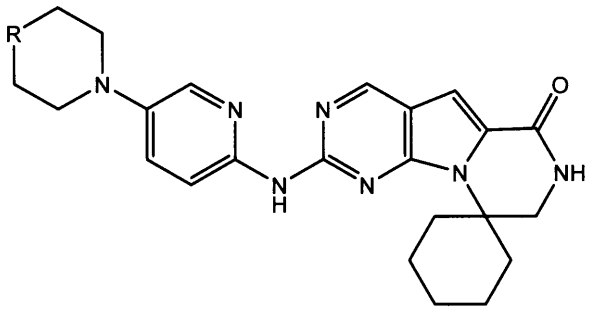
【化１０】



（化合物４）

またはその薬学上許容可能な塩、

【化１１】

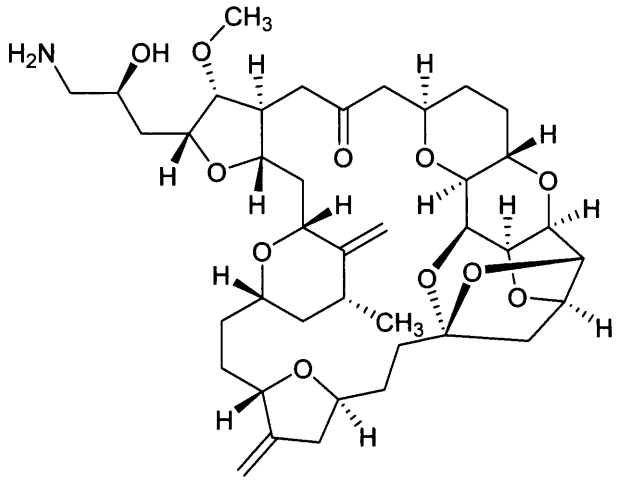


（化合物５）

[式中、
Ｒは、Ｃ（Ｈ）Ｘ、ＮＸ、Ｃ（Ｈ）ＹまたはＣ（Ｘ）$_2$であり、
Ｘは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチルおよびシクロペンチルを含む、直線、分岐または環状のＣ$_1$～Ｃ$_5$アルキル基であり、
Ｙは、ＮＲ$_1$Ｒ$_2$であり、ここで、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、独立してＸであるか、あるいは、Ｒ$_1$およびＲ$_2$は、一緒になって、１個または２個のヘテロ原子（Ｎ、ＯまたはＳ）を含むブリッジを形成するアルキル基であり、
２個のＸ基は、一緒になって、アルキルブリッジまたは１個もしくは２個のヘテロ原子（Ｎ、ＳもしくはＯ）を含むブリッジを形成して、スピロ化合物を形成してもよい。]
またはその薬学上許容可能な塩、
パルボシクリブ、
アベマシクリブ、
リボシクリブ、および、
ＳＨＲ６３９０
から選択される、請求項７２～７７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
前記エリブリンの薬学上許容可能な塩がメシル酸エリブリンである、請求項７２～７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
前記癌が、乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫または尿路上皮細胞癌から選択される、請求項７２～７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記乳癌が、転移性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン応答性癌から選択される、請求項８０に記載の方法。
【請求項８２】
前記癌がＣＤＫ４／６複製依存性癌である、請求項７２～７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８３】
前記癌がＲｂ陽性癌である、請求項７２～７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
前記癌がＣＤＫ４／６複製非依存性癌である、請求項７２～７８のいずれか一項に記載の

方法。
【請求項８５】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が、前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約３０分以内に、前記ヒトに投与される、請求項７２～８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
前記選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩が２回投与され、そのうち、第１回目の投与が前記エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前約２４時間以内である、請求項７２～７５または７８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
前記方法が、抗ホルモン剤の投与をさらに含んでなり、
前記抗ホルモン剤が、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬から選択される、請求項８１に記載の方法。
【請求項８８】
前記抗ホルモン剤が、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される、請求項８７に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の記載
本出願は、２０１８年１１月９日に提出された米国仮特許出願第６２／７５８，３８８号に関連し、優先権を主張し、その仮特許出願の内容全体は参照により本明細書に組み込まれる。
【０００２】
発明の分野
本発明は、エリブリンと選択的ＣＤＫ４／６阻害剤との組合せにより癌を処置するための治療レジメンおよび治療組成物を提供する。選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリン療法の有効性を低下させることなく、骨髄抑制および／または骨髄破壊に対するエリブリンの効果を低下させる。
【背景技術】
【０００３】
エリブリンは、ハリコンドリア属の海綿から単離された化合物である天然生成物ハリコンドリンＢの合成誘導体である抗腫瘍剤である。エリブリンは以下の化学構造：

【化１】



を有する。

【０００４】

エリブリンは、微小管のプラス（＋）端のセントロメアキャップに結合し、非生産的なチューブリン凝集体を形成することによって微小管の成長を抑制する微小管動態阻害剤である。エリブリンは微小管の短縮には影響を与えない。エリブリンの作用メカニズムは、その他の臨床的に重要なチューブリン標的薬とは異なる。ビンカアルカロイド、例えば、ビンクリスチンおよびビンブラスチンは、微小管のプラス端および側面に結合し、チューブリン凝集体の濃度を低下させ、微小管を小さくする。タキサン、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセルは、微小管の重合を促進し、微小管の構造を維持し、紡錘体を阻害する。また、エポチロン、例えば、イキサベピロンは、タキサンと同様のメカニズムを通じて微小管の重合を誘導する。さらに、エリブリンは、細胞障害性や有糸分裂阻害メカニズムを超える効果、例えば、腫瘍灌流の増加および低酸素症の減少につながる血管リモデリング；上皮間葉転換の逆転；および転移能の低下につながる遊走能および浸潤能の低下を示す。エリブリンは通常、メシル酸塩として静脈内投与される。

【０００５】

メシル酸エリブリンは、アントラサイクリン系およびタキサン系の化学療法を含む、既に少なくとも２種の後期疾患に対する化学療法レジメンを受けた転移性乳癌患者の処置のためにアメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認されている。メシル酸エリブリンはまた、既にアントラサイクリンベースの化学療法を受けた患者における手術不能な脂肪肉腫の処置のためにも米国ＦＤＡによって承認されている。エリブリンは現在、様々な癌および固形腫瘍、例えば、非小細胞性肺癌；前立腺癌；再発性／難治性横紋筋肉腫；非横紋筋肉腫性軟部肉腫；ユーイング肉腫；血管肉腫；類上皮型血管内皮腫；および転移性尿路上皮細胞癌に対しても研究されている。

【０００６】

しかしながら、エリブリン化学療法の主な副作用の１つは、造血細胞の重度の血液毒性であり、骨髄抑制、場合によっては骨髄除去を引き起こす。通常、エリブリンが投与され、骨髄抑制を経験している患者は、好中球減少症を示す。例えば、エリブリンを投与されている患者は、グレード３を超える好中球減少症の発生率が約５７％である。絶対好中球数（ＡＮＣ）が１，０００／ｍｍ^{3}未満を示す患者は、多くの場合、遅延投与(delayed dosing)、投薬「ホリデー」（dosing “holiday”)または処置の中止を受ける。エリブリンは一般的に再発性疾患を有する患者に投与されるため、これらの処置の遅延はエリブリン療法の転帰に悪影響を与える可能性がある。

【０００７】

ＷＯ２０１９／０１７４９７（Ｅｉｓａｉ Ｒ＆Ｄ Ｍａｎａｇｅｍｅｎｔ Ｃｏ．，Ｌ

ＴＤ．）には、サイクリン依存性キナーゼ４／６（ＣＤＫ４／６）阻害剤と併用してエリブリンを投与することにより特定の癌を処置する方法であって、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前、投与中または投与後の処置プロトコル中の一定期間、積極的に保留される方法が記載されている。例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前、投与中または投与後に１日または２日以上保留されるか、あるいは、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前、投与中または投与後に２日間保留される。したがって、例えば、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４～４８時間以内に投与されない場合があり、および／またはＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与後の約２４時間以内に投与されない場合がある。記載されているように、ＣＤＫ４／６阻害剤を保留する理由は、２種の薬剤への同時曝露が細胞周期に基づく拮抗作用をもたらす可能性があることである。エリブリンの抗有糸分裂活性は、ＣＤＫ４／６阻害剤（例えば、パルボシクリブ）がそのＣＤＫ４／６阻害活性を発揮するＧ１／Ｓ細胞周期チェックポイントに細胞が達するのを阻害し、Ｇ１／Ｓチェックポイントにおけるサイクリン依存性キナーゼ４／６阻害活性は、エリブリンがその抗有糸分裂活性を発揮する有糸分裂に細胞が達するのを阻害する。このような拮抗作用を防ぐために、「ＣＤＫ４／６阻害剤ホリデー」が提案されている。しかしながら、この「ＣＤＫ４／６ホリデー」では、エリブリンの使用に伴う内在する毒性を防ぐことができない場合がある。

【０００８】

したがって、標的となる癌または腫瘍の処置において効果的であることが証明されつつ、有毒な副作用を軽減する新しいエリブリン化学療法レジメンが明確に必要とされている。

【発明の概要】

【０００９】

本発明は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えばメシル酸エリブリン、および本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を併用して癌を処置する方法であって、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前、例えば、エリブリンの投与前約２４時間以内に投与される、方法を提供する。エリブリンの投与前に本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を適時に投与すると、そうでなければエリブリン単剤療法の骨髄抑制効果を受けるであろうＣＤＫ４／６複製依存性の健康な細胞（例えば、血液細胞系統）が保護され、一方で、標的癌細胞に対するエリブリンの有糸分裂阻害効果に悪影響を及ぼさないことが見出された。本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤の投与は、エリブリンを投与されている対象において、ＣＤＫ４／６複製依存性の血液細胞（例えば、造血幹細胞および造血前駆細胞（まとめてＨＳＰＣと呼ばれる））に対するこれらのエリブリン毒性の影響を減少させ、骨髄保護効果を提供する。本明細書に記載の方法は、細胞周期のＧ１期で細胞を停止させ、図２Ａ、２Ｂおよび３に例示されるように、健康な細胞をエリブリンの毒性作用に対して耐性にするが、驚くことに、図１および４に例示されているように、ＣＤＫ４／６複製依存性癌を含む癌細胞に対するエリブリンの有効性への拮抗作用を示さない。

【００１０】

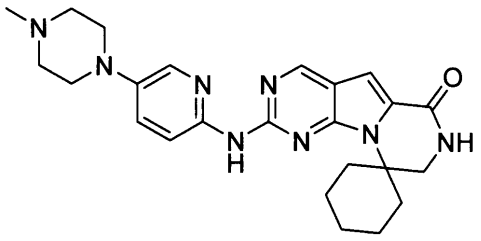
本明細書に記載の治療レジメンにＣＤＫ４／６阻害剤を組み込むことにより、エリブリン療法は、有毒な副作用による用量の低減または療法の中止を必要とせずに、より長期間継続可能である。加えて、特定のレジメンでは、本明細書に記載のエリブリンおよびＣＤＫ４／６阻害剤の組合せを投与すると、図４に示すように驚くべき相乗効果が得られる。さらに、エリブリンを含む本明細書に記載の処置計画にＣＤＫ４／６阻害剤を組み込むことにより、宿主免疫エフェクター細胞を保護し、免疫枯渇を低減し、天然のリンパ球による攻撃を通じて追加の抗癌効果を提供することができる。

【００１１】

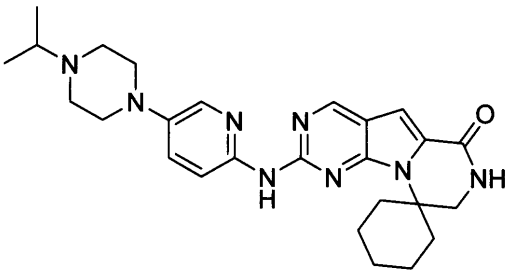
一態様において、対象、典型的にはヒトにおいて癌を処置するための方法であって、方法は、エリブリンを対照に投与することと組み合わせて、有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内、例えば、エリブリンの投与の２０時間前、１８時間前、１６時間前、１４

時間前、１２時間前、１０時間前、８時間前、６時間前、４時間前、２時間前、１時間前または３０分前に対象に投与する、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１～５、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブ、またはＳＨＲ６３９０から選択される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグから選択される。化合物１および化合物２は下記式：

【化２】



（化合物１）および



（化合物２）

を有する。

【００１２】

いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＣＤＫ４／６複製依存性癌を有する。いくつかの実施形態において、対象は、ＣＤＫ４／６複製非依存性癌を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。

【００１３】

特定の実施形態において、癌は、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン反応性癌（例えば、ホルモン反応性乳癌）からなる群から選択される乳癌である。

【００１４】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の治療レジメンにおいて追加の薬剤を投与することができる。例えば、抗ホルモン剤を対象に投与することができる。抗ホルモン剤は一般に、ホルモン受容体陽性の癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌および前立腺癌に使用される。本発明において使用するための抗ホルモン剤には、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬を含むがこれらに限定されないエストロゲン阻害剤；選択的アンドロゲン受容体調節薬；選択的アンドロゲン受容体分解薬；完全なアンドロゲン受容体分解薬；または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬または完全なアンドロゲン拮抗薬が含まれるが、これらに限定されない。

【００１５】
いくつかの実施形態において、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与され、本明細書に記載のＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約２４時間前、約１６時間前、約１２時間前、約８時間前、約４時間前、約３時間前、約２時間前、約１時間前または約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に化合物１もしくは化合物２またはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンの投与の約２４時間前に、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩の第１回目の用量が投与され、化合物１または化合物２の第２回目の用量は、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は、切除不能または転移性脂肪肉腫を有しており、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。

【００１６】
一態様では、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与中の対象、典型的にはヒトにおいて造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）を保護する方法であって、方法はエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤はエリブリンの投与前の約２４時間以内に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１および化合物２あるいはそれらの薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体またはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性である。いくつかの実施形態において、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンの投与の約２４時間前に、化合物１もしくは化合物２またはその薬学上許容可能な塩の第１回目の用量が投与され、化合物１または化合物２の第２回目の用量は、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は切除不能または転移性脂肪肉腫を有し、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。

【００１７】

一態様では、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与中の対象、典型的にはヒトにおける血液細胞の骨髄保護（myelopreservation）のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１および化合物２あるいはそれらの薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体またはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性である。いくつかの実施形態において、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に化合物１もしくは化合物２またはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンの投与の約２４時間前に、化合物１もしくは化合物２またはその薬学上許容可能な塩の第１回目の用量が投与され、化合物１または化合物２の第２回目の用量は、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は切除不能または転移性脂肪肉腫を有し、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。

【００１８】

一態様では、エリブリンが投与されている対象、典型的にはヒトにおいて骨髄抑制または骨髄除去を低減する方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤はエリブリンの投与前の約２４時間以内に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグから選択される。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態において、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンの投与の約２４時間前に、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩の第１回目の用量が投与され、化合物１または化合物２の第２回目の用量は、エリブリンの投与前

の約４時間以内、例えば、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は切除不能または転移性脂肪肉腫を有し、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。

【００１９】

別の態様では、対象、典型的にはヒトにおけるＲｂ陽性の癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤はエリブリンの投与前の約２４時間以内に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１、化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍、例えば、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態において、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与と同時または投与前、例えば、投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩が投与される。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンの投与の約２４時間前に、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩の第１回目の用量が投与され、化合物１または化合物２の第２回目の用量は、エリブリンの投与前の約４時間以内に投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は切除不能または転移性脂肪肉腫を有し、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。

【００２０】

代わりの実施形態において、対象、典型的にはヒトにおける癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の処置サイクルの１～２１日目に少なくとも１日１回投与され、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えば、メシル酸エリブリン）が投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製非依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態におい

て、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えばメシル酸エリブリン）の投与と同時または投与前、例えば、投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）が投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は、切除不能または転移性脂肪肉腫を有しており、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種または２種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【００２１】

代わりの実施形態において、対象、典型的にはヒトにおける癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えば、メシル酸エリブリン）と組み合わせてまたは交互に、本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の処置サイクルの１～２８日目に少なくとも１日１回投与され、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１である。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製非依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍を有する。いくつかの実施形態において、対象は、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌から選択される癌を有する。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えばメシル酸エリブリン）の投与と同時または投与前、例えば、投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）が投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は、切除不能または転移性脂肪肉腫を有しており、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンか

ら選択される。

【図面の簡単な説明】

【００２２】

【図１】図ｌは、ＭＤ－ＭＢ－２３１担持マウス異種移植モデルに対する３週間の化合物１（１００ｍｇ／ｋｇ、ＩＰ）；エリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ）；化合物１（１００ｍｇ／ｋｇ、ＩＰ）およびエリブリン（１００ｍｇ／ｋｇ、ＩＶ）；またはビヒクルによる処置の、腫瘍成長に対する効果を示す線グラフである。ここで、化合物１は、エリブリンの３０分前に投与された。グラフは、経時的な平均腫瘍体積を表す。ｙ軸は、立方ミリメートルで測定された腫瘍体積である。ｘ軸は、日数で測定された時間である。点線は毎週の処置日を表す。エラーバーは、平均の標準誤差を表す。

【図２Ａ】図２Ａは、化合物１により処置されたＭＣＦ７腫瘍担持マウスからの処置後４時間、１２時間、２４時間および４８時間におけるＥｄＵ陽性ＭＣＦ７腫瘍細胞対Ｅｄｕ陽性Ｌｉｎ－骨髄細胞のパーセンテージを示すグラフである。ＭＣＦ７腫瘍細胞は各タイムポイントにおいて左側にあり、Ｌｉｎ－骨髄細胞は各タイムポイントにおいて右側にある。

【図２Ｂ】図２Ｂは、化合物１により処置されたＭＣＦ７腫瘍担持マウスからの処置後４時間、１２時間、２４時間および４８時間におけるＥｄＵ陽性ＭＣＦ７腫瘍細胞対Ｅｄｕ陽性Ｌｉｎ－骨髄細胞のパーセンテージをベースラインに対して正規化したグラフである。ＭＣＦ７腫瘍細胞は各タイムポイントにおいて左側にあり、Ｌｉｎ－骨髄細胞は各タイムポイントにおいて右側にある。

【図３】図３は、細胞周期のフローサイトメトリー分析を使用して調べた造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）、全骨髄およびＰＤＸ腫瘍細胞のベースライン増殖速度における差を示すグラフである。棒グラフは、細胞周期のＳ／Ｇ２／Ｍ期における細胞の平均パーセンテージを示す。

【図４】図４は、ＭＤ－ＭＢ－２３１担持マウス異種移植モデルに対する化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０、２８日間毎日投与）；エリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０、３週間ごとに投与）；化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０、２８日間毎日投与）およびエリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０、３週間ごとに投与）；およびビヒクル（ＩＰ、ｎ＝１０、３週間ごとに投与）による処置の、腫瘍成長に対する効果を示す線グラフである。グラフは、経時的な平均腫瘍体積を表す。ｙ軸は、立方ミリメートルで測定された腫瘍体積である。ｘ軸は、日数において測定された時間である。点線は毎週の処置日を表す。エラーバーは、平均の標準誤差を表す。

【発明を実施するための形態】

【００２３】

定義

標準的な命名法を使用して、化合物を記載する。別段の定義がない限り、本明細書で使用するすべての技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同一の意味を有する。

【００２４】

「ａ」および「ａｎ」という用語は、数量の制限を示すのではなく、参照される事項の少なくとも１の存在を示す。「または」という用語は「および／または」を意味する。値の範囲の記載は、本明細書で特に示されない限り、範囲内にあるそれぞれ別個の値を別個に参照する簡略化された方法としての役目を果たすことを単に意図し、それぞれ別個の値は、本明細書で別個に記載されているかのように本明細書に組み込まれる。すべての範囲の端点は範囲内に含まれ、別個に組み合わせることができる。本明細書に記載のすべての方法は、本明細書に別段の指示がない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、適切な順序で実行可能である。例または例示的な言葉（例えば、「など」）の使用は、本発明をよりよく説明することを単に意図しており、別段の請求がない限り、本発明の範囲に制限を課さない。別段の定義がない限り、本明細書で使用される技術用語および科学用語は、本発明が属する当業者によって一般に理解されるのと同一の意味を有する。

【００２５】
非限定的な実施形態において、化合物１、化合物２またはエリブリンは、同位体の天然存在比を超える量で、すなわち、富化された量で、原子の少なくとも１個の所望の同位体置換を有する形態において使用され得る。同位体は、原子番号は同一であるが、質量数が相違する原子、すなわち、プロトンの数は同一であるが、中性子の数が相違する原子である。
【００２６】
本発明で使用するために化合物１、化合物２またはエリブリンに組み込み可能な同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素および硫黄の同位体、例えば、２Ｈ、３Ｈ、１１Ｃ、１３Ｃ、１４Ｃ、１５Ｎおよび３５Ｓが含まれる。非限定的な一実施形態において、同位体標識された化合物は、代謝研究（１４Ｃを使用して）、反応速度論研究（例えば、２Ｈおよび３Ｈを使用して）、検出またはイメージング技術（例えば、薬物または基質の組織分布アッセイを含む、陽電子放射断層撮影（ＰＥＴ）または単一光子放射型コンピュータ断層撮影（ＳＰＥＣＴ））または患者の放射線処置において使用され得る。同位体標識された本発明の化合物およびそのプロドラッグは、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬に置き換えることによって、スキームまたは以下に記載されている実施例および調製に開示される手順を実行することにより、調製可能である。
【００２７】
一般的な例として、そしてこれらに限定されないが、水素の同位体、例えば、重水素（２Ｈ）およびトリチウム（３Ｈ）は、記載された構造において、所望の結果を達成する任意の箇所に使用され得る。あるいは、または、加えて、炭素の同位体、例えば、１３Ｃおよび１４Ｃを使用することができる。
【００２８】
同位体置換、例えば、重水素置換は、部分的でもまたは完全でもよい。部分的重水素置換とは、少なくとも１個の水素が重水素で置換されていることを意味する。特定の実施形態において、分子は、対象とする任意の場所において同位体で９０％以上、９５％以上または９９％以上富化される。非限定的な一実施形態において、重水素は、所望の場所において９０％、９５％または９９％富化される。
【００２９】
本発明において使用するための化合物１、化合物２またはエリブリンは、溶媒（水を含む）と溶媒和物を形成し得る。したがって、非限定的な一実施形態において、本発明は、化合物の溶媒和物形態を含む。用語「溶媒和物」は、本発明の化合物（その塩を含む）と１または複数の溶媒分子との分子複合体を指す。溶媒の非限定的な例は、水、エタノール、ジメチルスルホキシド、アセトンおよびその他の一般有機溶媒である。用語「水和物」は、本発明の化合物および水を含んでなる分子複合体を指す。本発明の薬学上許容可能な溶媒和物は、溶媒が同位体置換されていてよい溶媒和物、例えば、Ｄ２Ｏ、ｄ６－アセトン、ｄ６－ＤＭＳＯを含む。溶媒和物は液体形態または固体形態であり得る。
【００３０】
本明細書で一般的に企図されるように、造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）という用語は、長期造血幹細胞（ＬＴ－ＨＳＣ）、短期造血幹細胞（ＳＴ－ＨＳＣ）、造血前駆細胞（ＨＰＣ）、多能性前駆細胞（ＭＰＰ）、オリゴデンドロサイトプレ前駆細胞（ＯＰＰ）、単球前駆細胞、顆粒球前駆細胞、骨髄系共通前駆細胞（ＣＭＰ）、リンパ系共通前駆細胞（ＣＬＰ）、顆粒球－単球前駆細胞（ＧＭＰ）、顆粒球前駆細胞、単球前駆細胞および巨核球－赤芽球前駆細胞（ＭＥＰ）、巨核球前駆細胞、赤血球前駆細胞、ＨＳＣ／ＭＰＰ（ＣＤ４５ｄｉｍ／ＣＤ３４＋／ＣＤ３８－）、ＯＰＰ（ＣＤ４５ｄｉｍ／ＣＤ３４＋／ＣＤ３８＋）、単球前駆細胞（ＣＤ４５＋／ＣＤ１４＋／ＣＤ１１ｂ＋）、顆粒球前駆細胞（ＣＤ４５＋／ＣＤ１４－／ＣＤ１１ｂ＋）、赤血球前駆細胞（ＣＤ４５－／ＣＤ７１＋）および巨核球前駆細胞（ＣＤ４５＋／ＣＤ６１＋）を含むが、これらに限定されない。
【００３１】
処置される対象は一般にヒト対象であるが、本明細書に記載の方法はその他の動物、例え

ば、哺乳動物種および脊椎動物種に対しても有効であると理解されるべきである。より詳しくは、対象という用語には、アッセイで使用される動物、例えば、マウス、ラット、サル、イヌ、ブタおよびウサギを含むが、これらに限定されない前臨床試験において使用される動物；ならびに飼育されているブタ類（ブタおよび去勢ブタ）、反芻動物、ウマ、家禽、ネコ、ウシ、ネズミ、イヌなどが含まれる。

【００３２】

「剤形」は、有効薬剤の投与単位を意味する。剤形の例には、錠剤、カプセル剤、注射剤、懸濁液剤、液体剤、乳濁液剤、インプラント剤、粒子剤、球体剤、クリーム剤、軟膏剤、坐剤、吸入可能な形態、経皮形態、バッカル剤、舌下剤、局所剤、ゲル剤、粘膜剤などが含まれる。「剤形」はまた、インプラント、例えば眼インプラント（optical implant）を含み得る。

【００３３】

いくつかの実施形態において、「ＣＤＫ４／６複製依存性癌」という用語は、複製もしくは増殖のためにＣＤＫ４／６の活性を必要とするか、または選択的ＣＤＫ４／６阻害剤の活性によって成長が阻害され得る癌または細胞増殖障害を指す。このようなタイプの癌および障害は、機能的な網膜芽細胞腫タンパク質の存在（例えば、それが示す細胞を有する）を特徴とし得る。このような癌および障害は、Ｒｂ陽性として分類される。

【００３４】

本明細書に記載の化合物の文脈で使用される「選択的ＣＤＫ４／６阻害剤」という用語は、標準的なリン酸化アッセイにおいて、同程度のＣＤＫ２活性に対する阻害に必要なＩＣ５０モル濃度に対して最大でも約１００分の１、２００分の１、３００分の１、４００分の１または５００分の１（または代わりの実施形態において、最大でも７５０分の１、１０００分の１、１５００分の１または２０００分の１）のＩＣ５０モル濃度において、ＣＤＫ４活性、ＣＤＫ６活性、またはＣＤＫ４およびＣＤＫ６の両方の活性を阻害する化合物を含む。

【００３５】

いくつかの実施形態において、「ＣＤＫ４／６複製非依存性癌」という用語は、複製のためにＣＤＫ４／６の活性を有意に必要としない癌を指す。このようなタイプの癌は、常にではないが、ＣＤＫ２活性レベルの上昇または網膜芽細胞腫腫瘍抑制タンパク質もしくは網膜芽細胞腫ファミリーメンバータンパク質（例えば、これらに限定されないがｐｌ０７およびｐｌ３０）の発現低下を特徴とすることが頻繁にある。ＣＤＫ２活性レベルの上昇または網膜芽細胞腫腫瘍抑制タンパク質もしくは網膜芽細胞腫ファミリーメンバータンパク質の発現の低下もしくは欠損は、例えば、正常細胞と比較して上昇または低下し得る。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ２活性レベルの上昇は、ＭＹＣプロトオンコジーン増幅または過剰発現に関連し得る（例えば、それに起因するか、または一緒に観察され得る）。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ２活性レベルの上昇は、サイクリンＥ１、サイクリンＥ２またはサイクリンＡの過剰発現と関連し得る。

【００３６】

本明細書で使用する「有効量」は、治療的または予防的利益を提供する量を意味する。

【００３７】

本明細書で使用する用語としての疾患を「処置する」とは、対象が経験する疾患または障害の少なくとも１種の徴候または症状の頻度または重症度を低減すること（すなわち、緩和的治療）、または疾患または障害の原因または影響を低減すること（すなわち、疾患修飾治療）を意味する。

【００３８】

本開示を通じて、本発明の様々な態様を範囲形式において提示することができる。範囲形式における記載は単に便宜上のものであり、本発明の範囲を制限するものとして解釈されるべきではないことを理解する必要がある。範囲の記載は、すべての可能なサブ範囲およびその範囲内の別個の数値を具体的に開示していると見なす必要がある。例えば、１～６などの範囲の記載は、サブ範囲（例えば、１～３、１～４、１～５、２～４、２～６、３

～６）ならびにその範囲内の別個の数字（例えば、１、２、２．７、３、４、５、５．３および６）を具体的に開示していると見なす必要がある。これは、範囲の幅に関係なく適用される。

【００３９】

本明細書で使用する場合、「医薬組成物」は、少なくとも１種の有効薬剤および少なくとも１種のその他の物質、例えば、担体を含んでなる組成物である。「医薬の組合せ」は、単一の剤形に組み合わせることができる少なくとも２種の有効薬剤の組合せ、またはそれらの有効薬剤が本明細書に記載のいずれかの障害を処置するために一緒に使用されるべきであるという説明書を添えて別個の投与形態で一緒に提供され得る少なくとも２種の有効薬剤の組合せである。

【００４０】

本明細書で使用する場合、「薬学上許容可能な塩」は、その親化合物が、その無機塩および有機塩、非毒性塩、酸または塩基付加塩を作製することによって修飾される、開示された化合物の誘導体である。本化合物の塩は、従来の化学的方法により、塩基性または酸性部分を含む親化合物から合成可能である。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸形態を化学量論量の適切な塩基（Ｎａ水酸化物、Ｃａ水酸化物、Ｍｇ水酸化物またはＫ水酸化物、炭酸塩、重炭酸塩など）と反応させることによって、またはこれらの化合物の遊離塩基形態を化学量論量の適切な酸と反応させることによって調製可能である。このような反応は、通常、水または有機溶媒、あるいはその２つの混合物中で行われる。実行可能な場合は、一般に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノールまたはアセトニトリルなどの非水性媒体が、一般的である。本発明の化合物の塩は、化合物および化合物塩の溶媒和物をさらに含む。

【００４１】

薬学上許容可能な塩の例には、塩基性残基（例えば、アミン）の無機酸塩または有機酸塩、酸性残基（例えば、カルボン酸）のアルカリ塩または有機塩などが含まれるが、これらに限定されない。薬学上許容可能な塩には、従来の非毒性塩、および、例えば非毒性の無機酸または有機酸から、形成された親化合物の第四級アンモニウム塩が含まれる。例えば、従来の非毒性酸性塩には、無機塩、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸などに由来する塩；有機酸、例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、メシル酸、エシル酸、ベシル酸、スルファニル酸、２－アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、ＨＯＯＣ－（ＣＨ$_2$）$_n$－ＣＯＯＨ（ｎは０～４）などから調製される塩、または同一の対イオンを生成する異なる酸を使用する塩が含まれる。追加の適切な塩のリストは、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., p. 1418 (1985)において見出されうる。

【００４２】

本発明の医薬組成物／医薬の組合せに適用される「担体」という用語は、有効化合物が提供される希釈剤、賦形剤またはビヒクルを指す。

【００４３】

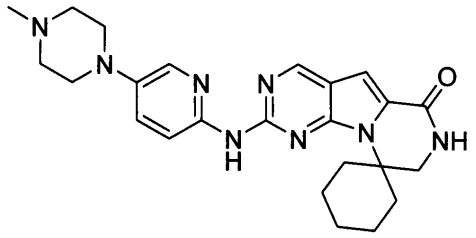
<u>選択的ＣＤＫ４／６阻害剤</u>

本発明において使用するための選択的ＣＤＫ４／６阻害剤には、化合物１もしくは化合物２またはそれらの薬学上許容可能な塩が含まれる。

【００４４】

トリラシクリブとして知られる化合物１、（２’－（（５－（４－メチルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－７’，８’－ジヒドロ－６’Ｈ－スピロ（シクロヘキサン－１，９’－ピラジノ（１’，２’：１，５）ピロロ（２，３－ｄ）ピリミジン）－６’－オン）は、以下の構造：

【化３】



を有する選択性の高いＣＤＫ４／６阻害剤である。

【００４５】

本明細書において提供されるように、化合物１またはその薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグは、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を含む治療計画において適切な担体中で投与される。化合物１は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第８，５９８，１８６号に記載されている。化合物１は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／０１３５８２０に記載されているように合成可能である。

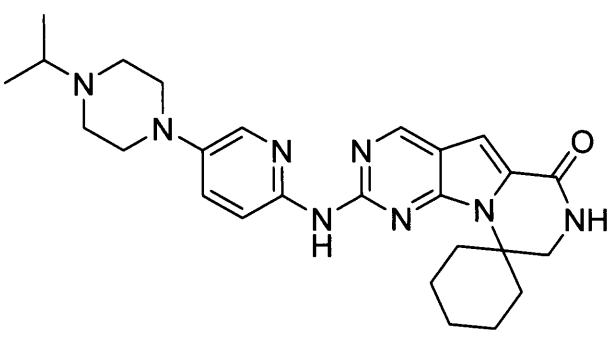
【００４６】

化合物１は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する前に、患者に対して静脈内投与することができる。いくつかの実施形態において、化合物１は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０～６０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、化合物１は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約２４時間前、例えば、約２２～２６時間前に１回投与され、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０～６０分以内に再度投与される。いくつかの実施形態において、投与される化合物１の用量は、約１８０～約２８０ｍｇ／ｍ^{2}である。例えば、用量は約１８０ｍｇ／ｍ^2、約１８５ｍｇ／ｍ^2、約１９０ｍｇ／ｍ^2、約１９５ｍｇ／ｍ^2、約２００ｍｇ／ｍ^2、約２０５ｍｇ／ｍ^2、約２１０ｍｇ／ｍ^2、約２１５ｍｇ／ｍ^2、約２２０ｍｇ／ｍ^2、約２２５ｍｇ／ｍ^2、約２３０ｍｇ／ｍ^2、約２３５ｍｇ／ｍ^2、約２４０ｍｇ／ｍ^2、約２４５ｍｇ／ｍ^2、約２５０ｍｇ／ｍ^2、約２５５ｍｇ／ｍ^2、約２６０ｍｇ／ｍ^2、約２６５ｍｇ／ｍ^2、約２７０ｍｇ／ｍ^2、約２７５ｍｇ／ｍ^{2}もしくは約２８０ｍｇ／ｍ^{2}または医療従事者によって望ましいと判断されるこれらの数値の間の任意の用量である。特定の実施形態において、用量は約２４０ｍｇ／ｍ^{2}である。

【００４７】

代わりの実施形態において、レロシクリブとして知られる化合物２またはその薬学上許容可能な塩が投与される。化合物２、（２’－（（５－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ピリジン－２－イル）アミノ）－７’，８’－ジヒドロ－６’Ｈ－スピロ［シクロヘキサン－１，９’－ピラジノ［１’，２’：１，５］ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン］－６’－オン）は、以下の化学構造：

【化４】



を有する。

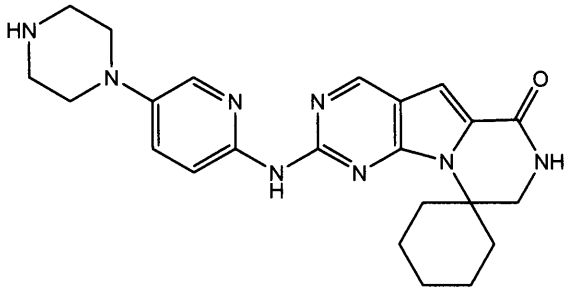
【００４８】

化合物２は経口または静脈内投与することができる。化合物２は、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１４／１４４３２５に以前から記載されているように調製することができる。一実施形態において、化合物２は、二塩酸塩として投与される。一実施形態において、形態Ｂは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１９／００６３９３に記載されている二塩酸塩の形態である。

【００４９】

本発明における使用のための別の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤には、以下の構造：

【化５】



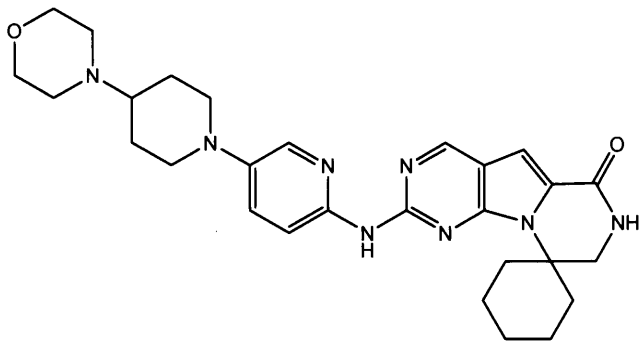
（化合物３）

またはその薬学上許容可能な塩を有するＣＤＫ４／６阻害剤が含まれる。化合物３は、経口または静脈内投与することができる。化合物３は、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１４／１４４３２５に以前から記載されているように調製することができる。

【００５０】

本発明における使用のための別の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、以下の構造：

【化６】



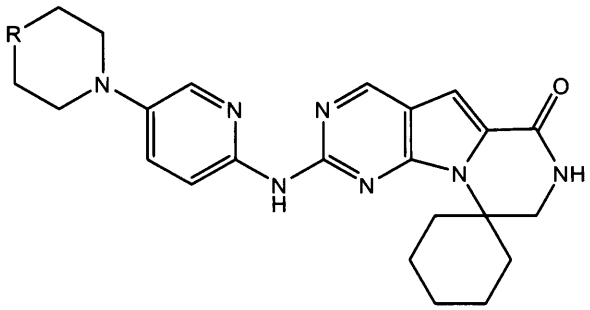
（化合物４）

またはその薬学上許容可能な塩を有するＣＤＫ４／６阻害剤が含まれる。化合物４は、経口または静脈内投与することができる。化合物４は、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１４／１４４３２５に以前から記載されているように調製することができる。

【００５１】

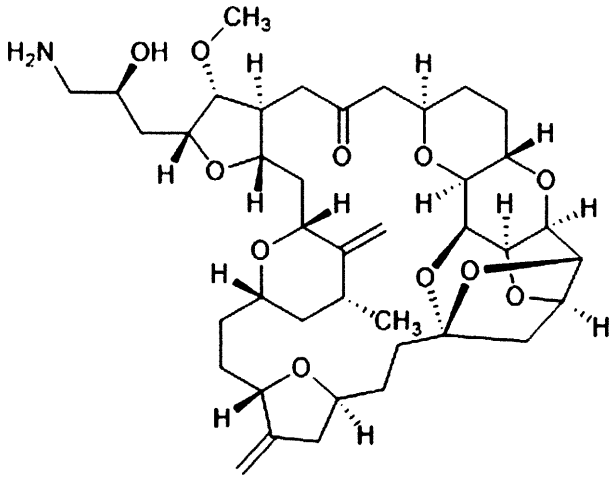
本発明における使用のための別の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤には、以下の構造：

【化７】



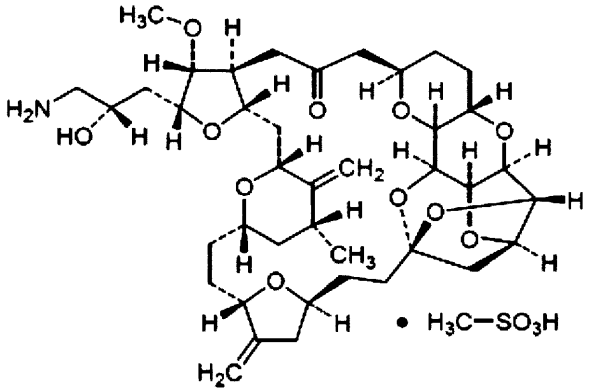
（化合物５）

［式中、
Ｒは、Ｃ（Ｈ）Ｘ、ＮＸ、Ｃ（Ｈ）ＹまたはＣ（Ｘ）２であり、
Ｘは、メチル、エチル、プロピル、シクロプロピル、イソプロピル、ブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔｅｒｔ－ブチル、イソブチル、シクロブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、ｓｅｃ－ペンチルおよびシクロペンチルを含む、直線、分岐または環状のＣ１～Ｃ５アルキル基であり、
Ｙは、ＮＲ１Ｒ２であり、ここで、Ｒ１およびＲ２は、独立してＸであるか、あるいは、Ｒ１およびＲ２は、一緒になって、１個または２個のヘテロ原子（Ｎ、ＯまたはＳ）を含むブリッジを形成するアルキル基であり、
２個のＸ基は、一緒になって、アルキルブリッジまたは１個もしくは２個のヘテロ原子（Ｎ、ＳもしくはＯ）を含むブリッジを形成して、スピロ化合物を形成してもよい。］
またはその薬学上許容可能な塩を有するＣＤＫ４／６阻害剤が含まれる。化合物５は、経口または静脈内投与することができる。化合物５は、参照により本明細書に組み込まれるＷＯ２０１４／１４４３２５に以前から記載されているように調製することができる。
【００５２】
さらに別の代わりの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、パルボシクリブ、アベマシクリブ、リボシクリブまたはＳＨＲ６３９０から選択される。
【００５３】
<u>エリブリン</u>
エリブリンは、海綿動物であるＨａｌｉｃｈｏｎｄｒｉａ　ｏｋａｄａｉから単離された生成物であるハリコンドリンＢの合成類似体である。エリブリンは以下の構造：
【化８】



を有する。
【００５４】

メシル酸エリブリンは、以下の構造式：
【化９】



を有する。メシル酸エリブリンの化学名は、１１，１５：１８，２１：２４，２８トリエポキシ－７，９－エタノ－ｌ２，１５－メタノ－９Ｈ，ｌ５Ｈ－フロ［３，２－ｉ］フロ［２’，３’：５，６］ピラノ［４，３－ｂ］［１，４］ジオキサシクロペンタコシン－５（４Ｈ）－オン，２－［（２Ｓ）－３アミノ－２－ヒドロキシプロピル］ヘキサコサヒドロ－３－メトキシ－２６－メチル－２０，２７－ビス（メチレン）－，（２Ｒ，３Ｒ，３ａＳ，７Ｒ，８ａＳ，９Ｓ，１０ａＲ，１１Ｓ，ｌ２Ｒ，ｌ３ａＲ，ｌ３ｂＳ，ｌ５Ｓ，ｌ８Ｓ，２ｌＳ，２４Ｓ，２６Ｒ，２８Ｒ，２９ａＳ）－，メタンスルホン酸（塩）である。その分子量は８２６．０（遊離塩基の場合は７２９．９）である。実験式はＣ４０Ｈ５９ＮＯ１１・ＣＨ４Ｏ３Ｓである。

【００５５】
エリブリンの合成方法は、例えば、米国特許第６，２１４，８６５号；米国特許第７，９８２，０６０号；米国特許第８，３５０，０６７号；および米国特許第８，０９３，４１０号に記載されており、これらのそれぞれは、参照により本明細書に組み込まれる。メシル酸エリブリンは市販されており、Ｈａｌａｖｅｎ（商標）として販売されている。

【００５６】
Ｈａｌａｖｅｎ（商標）は、転移性疾患の処置のために既に少なくとも２種の化学療法レジメンを受けたことがある転移性乳癌患者の処置に適応される。以前の療法は、補助療法または転移した状態の療法のいずれかにおいてアントラサイクリンおよびタキサンを含んでいる必要がある。Ｈａｌａｖｅｎ（商標）は、以前にアントラサイクリンを含むレジメンを受けた切除不能または転移性脂肪肉腫を有する患者の処置にも適応される。

【００５７】
抗ホルモン剤
いくつかの実施形態において、本明細書に記載の治療レジメンにおいて追加の薬剤を投与することができる。例えば、抗ホルモン剤を対象に投与することができる。抗ホルモン剤は一般に、ホルモン受容体陽性の癌、例えば、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌および前立腺癌に使用される。

【００５８】
本発明において使用するための抗ホルモン剤には、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬を含むがこれらに限定されないエストロゲン阻害剤；選択的アンドロゲン受容体調節薬；選択的アンドロゲン受容体分解薬；完全なアンドロゲン受容体分解薬；または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬または完全なアンドロゲン拮抗薬が含まれるが、これらに限定されない。

【００５９】
ラロキシフェンおよびタモキシフェンのような部分的な抗エストロゲンは、いくつかのエ

ストロゲン様効果、例えば、子宮増殖に対するエストロゲン様刺激、そして場合によっては、実際に腫瘍の成長を刺激する、乳癌進行中のエストロゲン様作用を保持する。対照的に、完全な抗エストロゲンであるフルベストラントは、子宮に対するエストロゲン様作用がなく、タモキシフェン耐性腫瘍に効果的である。抗エストロゲン化合物の非限定的な例は、アストラゼネカに付与されたＷＯ２０１４／１９１７６、Ｏｌｅｍａ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓに付与されたＷＯ２０１３／０９０９２１、ＷＯ２０１４／２０３１２９、ＷＯ２０１４／２０３１３２およびＵＳ２０１３／０１７８４４５、ならびに米国特許第９，０７８，８７１号、米国特許第８，８５３，４２３号および米国特許第８，７０３，８１０号、加えて、米国特許出願第２０１５／０００５２８６号、ＷＯ２０１４／２０５１３６およびＷＯ２０１４／２０５１３８において提供される。

【００６０】

抗エストロゲン化合物の追加の非限定的な例には、ＳＥＲＭＳ、例えば、アノルドリン、バゼドキシフェン、ブロパレストリオール、クロロトリアニセン、クエン酸クロミフェン、シクロフェニル、ラソフォキシフェン、オルメロキシフェン、ラロキシフェン、タモキシフェン、トレミフェンおよびフルベストラント；アロマターゼ阻害剤、例えば、アミノグルテチミド、テストラクトン、アナストロゾール、エキセメスタン、ファドロゾール、フォルメスタンおよびレトロゾール；抗ゴナドトロピン、例えば、リュープロレリン、セトロレリックス、アリルエストレノール、酢酸クロロマジノン、酢酸シプロテロン、酢酸デルマジノン、ジドロゲステロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸ノメゲストロール、酢酸ノルエチステロン、プロゲステロンおよびスピロノラクトンが含まれる。本発明に従って使用することができるその他のエストロゲン性リガンドは、米国特許第４，４１８，０６８号；米国特許第５，４７８；８４７号；米国特許第５，３９３，７６３号；および米国特許第５，４５７、１１７号、ＷＯ２０１１／１５６５１８、米国特許第８，４５５，５３４号および米国特許第８，２９９，１１２号、米国特許第９，０７８，８７１号；米国特許第８，８５３，４２３号；米国特許第８，７０３，８１０号；ＵＳ２０１５／０００５２８６；およびＷＯ２０１４／２０５１３８、ＵＳ２０１６／０１７５２８９、ＵＳ２０１５／０２５８０８０、ＷＯ２０１４／１９１７２６、ＷＯ２０１２／０８４７１１；ＷＯ２００２／０１３８０２；ＷＯ２００２／００４４１８；ＷＯ２００２／００３９９２；ＷＯ２００２／００３９９１；ＷＯ２００２／００３９９０；ＷＯ２００２／００３９８９；ＷＯ２００２／００３９８８；ＷＯ２００２／００３９８６；ＷＯ２００２／００３９７７；ＷＯ２００２／００３９７６；ＷＯ２００２／００３９７５；ＷＯ２００６／０７８８３４；ＵＳ６８２１９８９；ＵＳ２００２／０１２８２７６；ＵＳ６７７７４２４；ＵＳ２００２／００１６３４０；ＵＳ６３２６３９２；ＵＳ６７５６４０１；ＵＳ２００２／００１３３２７；ＵＳ６５１２００２；ＵＳ６６３２８３４；ＵＳ２００１／００５６０９９；ＵＳ６５８３１７０；ＵＳ６４７９５３５；ＷＯ１９９９／０２４０２７；ＵＳ６００５１０２；ＥＰ０８０２１８４；ＵＳ５９９８４０２；ＵＳ５７８０４９７、ＵＳ５８８０１３７、ＷＯ２０１２／０４８０５８およびＷＯ２００７／０８７６８４に記載されている。本発明で使用するための追加のＳＥＲＤには、ＷＯ２０１７／１００７１２、ＷＯ２０１７／１００７１５、ＵＳ２０１７／０１６６５５０またはＵＳ２０１７／０１６６５５１に記載されているＳＥＲＤが含まれる。

【００６１】

抗アンドロゲン化合物の非限定的な例は、ＷＯ２０１１／１５６５１８および米国特許第８，４５５，５３４号および米国特許第８，２９９，１１２号において提供されている。抗アンドロゲン化合物の追加の非限定的な例には、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、酢酸アビラテロンおよびシメチジンが含まれる。

【００６２】

<u>医薬組成物および剤形</u>

本明細書に記載の方法において使用するための本明細書に記載の有効化合物またはその塩

、同位体類似体もしくはプロドラッグは、所望の治療結果を達成する任意の適切なアプローチを使用して、有効量で対象に投与することができる。投与される有効化合物の量およびタイミングは、当然ながら、処置される対象、主治医の指示、曝露の時間経過、投与方法、特定の有効化合物の薬物動態特性、および処方する医師の判断に依存する。したがって、宿主間の変動性のために、以下に示す投与量はガイドラインであり、医師は、有効化合物の用量を漸増して、医師が宿主に適切であると考える処置を達成することができる。所望の処置の程度を検討する際に、医師は、様々な要因、例えば、宿主の年齢および体重、基礎疾患の存在ならびにその他の疾患の存在のバランスをとることができる。選択的ＣＤＫ４／６阻害剤、例えば、化合物１の一般的な投与量は、その全体が本明細書に組み込まれるＷＯ２０１６／１２６８８９に以前から記載されている。

【００６３】

医薬組成物は、任意の薬学的に有用な形態、例えば、ピル、注射もしくは注入溶液、カプセル、錠剤、シロップ、乾燥粉末、吸入製剤、坐剤、バッカルもしくは舌下製剤、または非経口製剤として調合することができる。いくつかの剤形、例えば、錠剤およびカプセルは、有効成分の適切な量、例えば、所望の目的を達成するための有効量を含む適切なサイズの単位用量に分割される。

【００６４】

本明細書に記載の任意の有効化合物の治療上有効な投与量は、患者の状態、サイズおよび年齢、ならびに送達経路に応じて、医療従事者によって決定される。非限定的な一実施形態において、約０．１～約２００ｍｇ／ｋｇの投与量は治療効果を有し、すべての重量は、塩が使用される場合を含めて、有効化合物の重量に基づいて計算される。いくつかの実施形態において、投与量は、最大約１０ｎＭ、最大約５０ｎＭ、最大約１００ｎＭ、最大約２００ｎＭ、最大約３００ｎＭ、最大約４００ｎＭ、最大約５００ｎＭ、最大約６００ｎＭ、最大約７００ｎＭ、最大約８００ｎＭ、最大約９００ｎＭ、最大約１μＭ、最大約５μＭ、最大約１０μＭ、最大約２０μＭ、最大約３０μＭまたは最大約４０μＭの有効化合物の血清濃度を提供するために必要な化合物量であり得る。

【００６５】

特定の実施形態において、医薬組成物は、単位剤形において約０．１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約８００ｍｇまたは約２００ｍｇ～約６００ｍｇの有効化合物および任意選択で約０．１ｍｇ～約２０００ｍｇ、約１０ｍｇ～約１０００ｍｇ、約１００ｍｇ～約８００ｍｇまたは約２００ｍｇ～約６００ｍｇの追加の有効薬剤を含む。剤形の例は、少なくとも５ｍｇ、少なくとも１０ｍｇ、少なくとも１５ｍｇ、少なくとも２０ｍｇ、少なくとも２５ｍｇ、少なくとも５０ｍｇ、少なくとも１００ｍｇ、少なくとも２００ｍｇ、少なくとも２５０ｍｇ、少なくとも３００ｍｇ、少なくとも４００ｍｇ、少なくとも５００ｍｇ、少なくとも６００ｍｇ、少なくとも７００ｍｇまたは少なくとも７５０ｍｇの有効化合物またはその塩である。医薬組成物はまた、所望の結果を達成する比率において、有効化合物および追加の有効薬剤のモル比を含み得る。

【００６６】

いくつかの実施形態において、投与される選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩であり、約１８０ｍｇ／ｍ^2～約２８０ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物１は、約１８０ｍｇ／ｍ^2、１８５ｍｇ／ｍ^2、１９０ｍｇ／ｍ^2、１９５ｍｇ／ｍ^2、２００ｍｇ／ｍ^2、２０５ｍｇ／ｍ^2、２１０ｍｇ／ｍ^2、２１５ｍｇ／ｍ^2、２２０ｍｇ／ｍ^2、２２５ｍｇ／ｍ^2、２３０ｍｇ／ｍ^2、２３５ｍｇ／ｍ^2、２４０ｍｇ／ｍ^2、２４５ｍｇ／ｍ^2、２５０ｍｇ／ｍ^2、２５５ｍｇ／ｍ^2、２６０ｍｇ／ｍ^2、２６５ｍｇ／ｍ^2、２７０ｍｇ／ｍ^2、２７５ｍｇ／ｍ^{2}または約２８０ｍｇ／ｍ^{2}で投与される。いくつかの実施形態において、化合物１は、約２００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物１は、約２４０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。

【００６７】

いくつかの実施形態において、投与される選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩であり、約１００ｍｇ～約２５０ｍｇの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物２は、約１００ｍｇ、１２５ｍｇ、１５０ｍｇ、１８０ｍｇ、１８５ｍｇ、１９０ｍｇ、１９５ｍｇ、２００ｍｇ、２０５ｍｇ、２１０ｍｇ、２１５ｍｇ、２２０ｍｇ、２２５ｍｇ、２３０ｍｇ、２３５ｍｇ、２４０ｍｇ、２４５ｍｇ、２５０ｍｇ、２５５ｍｇ、２６０ｍｇ、２６５ｍｇ、２７０ｍｇ、２７５ｍｇまたは約２８０ｍｇの投与量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物２は、約１５０ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物２は、約２００ｍｇの用量で投与される。いくつかの実施形態において、化合物２は、約２５０ｍｇの用量で投与される。

【００６８】

いくつかの実施形態において、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えば、メシル酸エリブリンは、２～５分にわたって約０．５～約１．５ｍｇ／ｍ^{2}の投与量で投与される。いくつかの実施形態において、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えば、メシル酸エリブリンは、約０．５ｍｇ／ｍ^2、０．７ｍｇ／ｍ^2、１．０ｍｇ／ｍ^2、１．１ｍｇ／ｍ^2、１．４ｍｇ／ｍ^{2}または約１．５ｍｇ／ｍ^{2}で投与される。いくつかの実施形態において、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えば、メシル酸エリブリンは、約０．７ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。いくつかの実施形態において、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えば、メシル酸エリブリンは、約１．１ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。いくつかの実施形態において、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩、例えば、メシル酸エリブリンは、約１．４ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。

【００６９】

本明細書に開示される化合物または本明細書に記載されるように使用される化合物は、経口、局所、非経口、吸入または噴霧、舌下、インプラント、経皮、頬側投与、直腸、静脈内、筋肉内、吸入、大動脈内、頭蓋内、皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下、または直腸、またはその他の手段により、従来の薬学上許容可能な担体を含む剤形において投与可能である。

【００７０】

医薬製剤は、任意の薬学上許容可能な担体中に、本明細書に記載の有効化合物またはその薬学上許容可能な塩を含んでなることができる。溶液が必要な場合、水溶性化合物または塩の担体として水が選択されることがある。水溶性化合物または塩に関して、有機ビヒクル、例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールまたはそれらの混合物が適切であり得る。後者の場合、有機ビヒクルはかなりの量の水を含むことができる。次いで、いずれの場合の溶液も、当業者に知られている適切な方法において、例えば、０．２２ミクロンのフィルターを通じて濾過することによって滅菌することができる。滅菌後、溶液は、適切な容器、例えば、パイロジェン除去されたガラスバイアルに分注することができる。調合は、オプションで無菌法によって行われる。次いで、滅菌済みのクロージャーをバイアルに配置することができ、必要に応じて、バイアルの内容物を凍結乾燥することができる。

【００７１】

担体には、賦形剤および希釈剤が含まれ、処置される患者への投与に適したものにするために、十分に高い純度および十分に低い毒性である必要がある。担体は不活性である場合もあれば、それ自体の薬学上の利点を有する場合もある。化合物と組み合わせて使用される担体の量は、化合物の単位用量あたりの投与のための実用的な量の材料を提供するのに十分である。

【００７２】

<u>癌または腫瘍の種類</u>

本明細書で企図されるように、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤またはその薬学上許容可能な塩とエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩とを併用した使用は、癌または腫瘍を有する対象の処置に使用され得る。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／

６複製依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態では、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製非依存性の癌または腫瘍である。

【００７３】

特定の実施形態において、本明細書に記載の方法を使用して、Ｒｂ陽性の癌を有する対象を処置することができる。いくつかの実施形態において、癌は、複製または増殖のためにＣＤＫ４／６の活性を必要とする、または選択的ＣＤＫ４／６阻害剤の活性によって増殖阻害され得る癌を指す、ＣＤＫ４／６複製依存性癌である。そのようなタイプの癌および障害は、機能的な網膜芽細胞腫タンパク質の存在を特徴とし得る（例えば、機能的な網膜芽細胞腫タンパク質の存在を示す細胞を有する）。このような癌および障害は、Ｒｂ陽性として分類される。

【００７４】

本明細書に記載の化合物の併用投与に適した標的癌には、Ｒｂ陽性：エストロゲン受容体陽性癌（ＥＲ＋）、ＨＥＲ２陰性進行性乳癌、レイトラインの転移性乳癌（late-line metastatic breast cancer）、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、肝癌、卵巣癌、神経膠芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌、網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、網膜芽細胞腫陽性膣癌、網膜芽細胞腫陽性卵巣癌、網膜芽細胞腫陽性肺癌、網膜芽細胞腫陽性気管支癌、結腸腺癌、直腸腺癌、中枢神経系胚細胞腫瘍、奇形腫、エストロゲン受容体陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、家族性精巣胚細胞腫瘍、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、男性乳癌、卵巣未熟奇形腫、卵巣成熟奇形腫、単胚葉性および高度限定型奇形腫、プロゲステロン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、再発性乳癌、再発性結腸癌、再発性性腺外胚細胞腫瘍、再発性性腺外非セミノーマ性胚細胞腫瘍、再発性性腺外セミノーマ、再発性悪性精巣胚細胞腫瘍、再発性黒色腫、再発性卵巣胚細胞腫瘍、再発性直腸癌、ステージＩＩＩ性腺外非セミノーマ性胚細胞腫瘍、ステージＩＩＩ性腺外セミノーマ、ステージＩＩＩ悪性精巣胚細胞腫瘍、ステージＩＩＩ卵巣胚細胞腫瘍、ステージＩＶ乳癌、ステージＩＶ結腸癌、ステージＩＶ性腺外非セミノーマ性胚細胞腫瘍、ステージＩＶ性腺外セミノーマ、ステージＩＶ黒色腫、ステージＩＶ卵巣胚細胞腫瘍、ステージＩＶ直腸癌、精巣未成熟奇形腫、精巣成熟奇形腫が含まれ得る。特定の実施形態において、標的癌には、エストロゲン受容体陽性乳癌、ＨＥＲ２陰性進行性乳癌、レイトラインの転移性乳癌、脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、肝臓癌、卵巣癌、神経膠芽細胞腫、難治性固形腫瘍、網膜芽細胞腫陽性乳癌、網膜芽細胞腫陽性子宮内膜癌、網膜芽細胞腫陽性膣癌、網膜芽細胞腫陽性卵巣癌、網膜芽細胞腫陽性肺癌、網膜芽細胞腫陽性気管支癌、転移性結腸直腸癌、ＣＤＫ４変異もしくは増幅を伴う転移性黒色腫またはシスプラチン不応性の切除不能な胚細胞腫瘍が含まれる。

【００７５】

いくつかの実施形態において、Ｒｂ陽性癌は、Ｒｂ陽性癌腫または肉腫、例えば、限定されるものではないが、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼内黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門領域の癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、膀胱癌、腎臓癌、尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）腫瘍、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹膠腫、下垂体腺腫または上述の癌の１腫または２腫以上の組合せから選択される。

【００７６】

いくつかの実施形態において、Ｒｂ陽性癌は、Ｒｂ陽性：線維肉腫、粘液肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、悪性線維性組織球腫、血管肉腫(hemangiosarcoma)、血管肉腫(angiosarcoma)、リンパ管肉腫、中皮腫、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、扁平上皮癌；類表皮腫、悪性皮膚付属器腫瘍、腺癌、肝細胞腫、肝細胞癌、腎細胞癌、副腎腫、胆管癌、移行上皮癌、絨毛癌、セミノーマ、胚細胞癌、退形成性神経膠腫；多形性膠芽腫、神経芽腫、髄芽細胞腫、悪性髄膜腫、悪性神経鞘腫、神経線維肉腫、副甲状腺癌、甲状腺髄様癌、気管支カルチノイド、クロム親和性細胞腫、膵島細胞癌、悪性カルチノイド、悪性傍神経節腫、黒色腫、メルケル細胞腫瘍、葉状嚢胞性肉腫、唾液腺癌、胸腺癌、膀胱癌およびウ

ィルムス腫瘍からなる群から選択される。

【００７７】

さらなる実施形態において、Ｒｂ陽性癌または障害には、血液障害または血液性悪性腫瘍、例えば、限定されるものではないが、骨髄系障害、リンパ系障害、白血病、リンパ腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性疾患（ＭＰＤ）、肥満細胞障害および骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）が含まれる。Ｔ細胞、Ｂ細胞および／またはＮＫ細胞の異常増殖は、広範囲の疾患、例えば、癌、増殖性障害および炎症性／免疫疾患を生じ得る。これらの障害のいずれかに罹患した宿主、例えば、ヒトは、症状の軽減（緩和性薬剤）または基礎疾患の軽減（疾患修飾性薬剤）を達成するために、本明細書に記載されるような有効量の組合せで処置可能である。

【００７８】

例としては、Ｔ細胞またはＮＫ細胞リンパ腫、例えば、限定されるものではないが、末梢性Ｔ細胞リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫、例えば、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）陽性未分化大細胞型リンパ腫、ＡＬＫ陰性未分化大細胞型リンパ腫もしくは原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚Ｔ細胞リンパ腫、例えば、菌状息肉腫、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫、原発性皮膚ＣＤ３０＋Ｔ細胞リンパ増殖性疾患；原発性皮膚急速進行性表皮向性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞リンパ腫；原発性皮膚γδＴ細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中細胞型ＣＤ４＋Ｔ細胞リンパ腫およびリンパ腫様丘疹症；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）；芽球性ＮＫ細胞リンパ腫；腸症型Ｔ細胞リンパ腫；肝脾γδＴ細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫、例えば、固形臓器または骨髄移植後に見られるリンパ腫；Ｔ細胞性前リンパ球性白血病；Ｔ細胞大顆粒リンパ球性白血病；ＮＫ細胞の慢性リンパ増殖性疾患；急速進行性ＮＫ細胞白血病；小児全身性ＥＢＶ＋Ｔ細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性ＥＢＶ感染に関連）；種痘様水疱様リンパ腫；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫；腸管症関連Ｔ細胞リンパ腫；肝脾Ｔ細胞リンパ腫；または皮下脂肪組織炎様Ｔ細胞リンパ腫が挙げられる。

【００７９】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、リンパ腫またはリンパ球性もしくは骨髄球性の増殖疾患もしくは異常を有する宿主、例えば、ヒトを処置するために使用することができる。例えば、本明細書に記載されるような方法は、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫を有する宿主に投与可能である。例えば、宿主は、非ホジキンリンパ腫、例えば、限定されるものではないが、ＡＩＤＳ関連リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；芽球性ＮＫ細胞リンパ腫；バーキットリンパ腫；バーキット様リンパ腫（小型非切れ込み核細胞性リンパ腫）；慢性リンパ性白血病／小細胞型リンパ球性リンパ腫；皮膚Ｔ細胞リンパ腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；腸管症型Ｔ細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；肝脾γδＴ細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻性Ｔ細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢性Ｔ細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；Ｔ細胞白血病；悪性移行リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫；またはワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症を有し得る。

【００８０】

あるいは、本明細書に記載の方法は、ホジキンリンパ腫、例えば、限定されるものではないが、結節硬化型古典型ホジキンリンパ腫（ＣＨＬ）；混合細胞型ＣＨＬ；リンパ球減少型ＣＨＬ；リンパ球豊富型ＣＨＬ；リンパ球優位型ホジキンリンパ腫；または結節性リンパ球優位型ＨＬを有する対象、例えば、ヒトを処置するために使用することができる。

【００８１】

あるいは、本明細書に記載の方法は、特定のＢ細胞リンパ腫または増殖性疾患、例えば、限定されるものではないが、多発性骨髄腫；びまん性大Ｂ細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（ＭＡＬＴ）；小細胞リンパ球性リンパ腫；縦隔大Ｂ細胞リンパ腫；節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＮＭＺＬ）；脾辺縁帯リンパ腫（ＳＭＺＬ）；血管内大Ｂ細胞リンパ腫；原発性滲出液リンパ腫；またはリンパ様肉芽腫症；Ｂ細胞性前リ

ンパ球性白血病；有毛細胞白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病；脾びまん性赤脾髄小型Ｂ細胞リンパ腫；有毛細胞白血病変種；リンパ形質細胞性リンパ腫；Ｈ鎖病、例えば、アルファ重鎖病、ガンマ重鎖病、ミュー重鎖病；形質細胞性骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；Ｔ細胞／組織豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；慢性炎症関連ＤＬＢＣＬ；高齢者のエプスタイン－バーウイルス（ＥＢＶ）＋ＤＬＢＣＬ；原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性下肢型皮膚ＤＬＢＣＬ；ＡＬＫ＋大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；血漿芽球性リンパ腫；ＨＨＶ８関連の多中心性に発生する大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；キャッスルマン病；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫の中間的特徴を伴う分類不能Ｂ細胞リンパ腫；またはびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫および古典型ホジキンリンパ腫の中間的特徴を伴う分類不能Ｂ細胞リンパ腫を処置するために使用することができる。

【００８２】

いくつかの実施形態において、本明細書に記載の方法は、白血病を処置するために使用することができる。例えば、対象は、リンパまたは骨髄起源の急性または慢性白血病、例えば、限定されるものではないが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）；有毛細胞白血病（ＨＣＬ）；急性前骨髄球性白血病（ＡＭＬの亜種）；大顆粒リンパ球性白血病；または成人Ｔ細胞慢性白血病に罹患している場合がある。いくつかの実施形態において、患者は、急性骨髄性白血病、例えば、未分化ＡＭＬ（Ｍ０）；骨髄芽球性白血病（Ｍ１；最末細胞成熟を伴うまたは伴わない）；骨髄芽球性白血病（Ｍ２；細胞成熟を伴う）；前骨髄球性白血病（Ｍ３またはＭ３突然変異［Ｍ３Ｖ］）；骨髄単球性白血病（好酸球増加を伴うＭ４またはＭ４突然変異［Ｍ４Ｅ］）；単球系白血病（Ｍ５）；赤白血病（Ｍ６）；または巨核芽球性白血病（Ｍ７）を有する。

【００８３】

ＣＤＫ４／６複製非依存性癌は、腫瘍種および標準的技術を使用する分子遺伝学に基づいて導出することができ、限定されるものではないが、ＣＤＫ１もしくはＣＤＫ２の活性の増強；網膜芽細胞腫腫瘍抑制因子タンパク質（Ｒｂ）の低下、欠損、もしくは不在；高レベルのＭＹＣ発現；サイクリンＥ（例えば、Ｅ１もしくはＥ２）の増加およびサイクリンＡの増加；またはＲｂ不活化タンパク質（例えば、ＨＰＶコードＥ７）の発現を含む群のうち１種または２種以上を特徴とし得る。このような癌は、限定されるものではないが、小細胞性肺癌；網膜芽細胞腫；子宮頸癌および特定の頭頸部癌のようなＨＰＶ陽性悪性腫瘍；ＭＹＣ増幅腫瘍、例えば、バーキットリンパ腫およびトリプルネガティブ乳癌；ある種の肉腫；ある種の非小細胞性肺癌；ある種の黒色腫；ある種の膵臓癌；ある種の白血病；ある種のリンパ腫；ある種の脳癌；ある種の結腸癌；ある種の前立腺癌；ある種の卵巣癌；ある種の子宮癌；ある種の甲状腺癌およびその他の内分泌組織癌；ある種の唾液腺癌；ある種の胸腺癌；ある種の腎臓癌；ある種の膀胱癌；およびある種の精巣癌を含み得る。

【００８４】

網膜芽細胞腫（Ｒｂ）腫瘍抑制タンパク質（Ｒｂ陽性）の存在または不在は、当業者に既知の任意の標準的アッセイ、例えば、限定されるものではないが、ウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ（酵素結合免疫吸着アッセイ）、ＩＨＣ（免疫組織化学）およびＦＡＣＳ（蛍光活性化細胞選別）によって決定することができる。アッセイの選択は、使用される組織、細胞株またはサロゲート組織サンプルによって異なる。例えば、ウエスタンブロットおよびＥＬＩＳＡは、ありとあらゆる種類の組織、細胞株またはサロゲート組織とともに使用可能であり、一方、ＩＨＣ法は、本発明の方法において使用される組織が腫瘍生検である場合により適当である。ＦＡＣＳ分析は、単一細胞、例えば、細胞株および単離された末梢血単核細胞の懸濁液であるサンプルに適用可能性が最も大きい。例えば、ＵＳ２００７０２１２７３６“Ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ Ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｙｃｌｅ Ａｎａｌｙｓｉｓ ａｓ ａ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｉｎｄｉｃａｔｏｒ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ”を参照されたい。あるいは、網膜芽細胞腫遺伝子の

状態の決定のために分子遺伝学的試験を使用してもよい。網膜芽細胞腫に関する分子遺学的試験としては、Lohmann and Gallie “Retinoblastoma. Gene Reviews” (2010): “A comprehensive, sensitive and economical approach for the detection of mutations in the RB1 gene in retinoblastoma” Journal of Genetics, 88(4), 517-527 (2009)に記載されるようなものが含まれる。

【００８５】

治療レジメン

いくつかの態様において、癌を有する対象、典型的にはヒトの処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたは薬学上許容可能な塩（例えば、メシル酸エリブリン）と併用してＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内に対象に投与される、方法が提供される。特定の実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１および化合物２から選択される。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば約３０分以内に投与される。

【００８６】

いくつかの態様において、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍を有し、現在、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおけるＨＳＰＣの保護のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内に対象に投与される、方法が提供される。その他の態様では、対象、典型的にはヒトにおけるＲｂ陰性の癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。特定の実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１および化合物２から選択される。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００８７】

いくつかの態様において、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける骨髄抑制または骨髄切除の予防または低減のための方法であって、方法は、リブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。特定の実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１および化合物２から選択される。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００８８】

いくつかの実施形態において、転移性乳癌を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を

対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリン薬およびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【００８９】

別の実施形態において、対象における転移性乳癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば投与の３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態では、対象における転移性乳癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、投与の３０分前に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリン薬およびタキサン薬を含む転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完

全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【００９０】

いくつかの実施形態において、乳癌を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。特定の実施形態において、癌は、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン反応性癌（例えば、ホルモン反応性乳癌）からなる群から選択される乳癌である。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリン薬およびタキサン薬を含む、疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【００９１】

別の実施形態において、対象における乳癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば投与の３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態では、対象における乳癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１

５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、投与の３０分前に投与される、方法が提供される。特定の実施形態において、癌は、トリプルネガティブ乳癌、トリプルポジティブ乳癌、ＨＥＲ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、非浸潤性乳管癌（ＯＣｉＳ）、浸潤性乳管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、乳頭のパジェット病、フィロデス腫瘍およびホルモン反応性癌（例えば、ホルモン反応性乳癌）からなる群から選択される乳癌である。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリン薬およびタキサン薬を含む疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【００９２】

いくつかの実施形態において、切除不能または転移性脂肪肉腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリンを含むレジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００９３】
別の実施形態において、対象における切除不能または転移性脂肪肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における切除不能または転移性脂肪肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、対象は、アントラサイクリンを含むレジメンを既に受けている。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【００９４】
いくつかの実施形態において、再発性または難治性の横紋筋肉腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００９５】
別の実施形態において、対象における再発性または難治性の横紋筋肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における再発性または難治性の横紋筋肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリ

ブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【００９６】

いくつかの実施形態において、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００９７】

別の実施形態において、対象における非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【００９８】

いくつかの実施形態において、ユーイング肉腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保

護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【００９９】

別の実施形態において、対象におけるユーイング肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象におけるユーイング肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１００】

いくつかの実施形態において、血管肉腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１

５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【０１０１】

別の実施形態において、対象における血管肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における血管肉腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、類上皮型血管内皮腫を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【０１０３】

別の実施形態において、対象における類上皮型血管内皮腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における類上皮型血管内皮腫の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、転移性尿路上皮細胞癌を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【０１０５】

別の実施形態において、対象における転移性尿路上皮細胞癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における転移性尿路上皮細胞癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学

上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、非小細胞性肺癌を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、または骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【０１０７】

別の実施形態において、対象における非小細胞性肺癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における非小細胞性肺癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、前立腺癌を有し、現在エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩による化学療法を受けている対象、典型的にはヒトにおける、ＨＳＰＣの保護、ま

たは骨髄抑制もしくは骨髄切除の予防もしくは低減のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して有効量の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を対象に投与する工程を含んでなり、エリブリンの投与前の約２４時間以内にＣＤＫ４／６阻害剤が対象に投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、化合物１または化合物２は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約４時間以内、例えば、約３０分以内に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に投与される。別の実施形態において、エリブリンは、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約２時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与前の約１時間以内に投与される。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、エリブリンの投与の約３０分前とに投与される。

【０１０９】

別の実施形態において、対象における前立腺癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される、方法が提供される。別の実施形態において、対象における前立腺癌の処置のための方法であって、方法は、以下の工程：２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩を投与する工程；ならびに、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目に選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩の投与の約３０分前に投与される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩である。別の実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩である。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の２つのタイムポイントにおいて投与される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、エリブリンの投与前の約２４時間以内と、エリブリンの投与前の約４時間以内、例えば、約３０分前とに投与される。

【０１１０】

代わりの実施形態において、対象、典型的にはヒトにおける癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩と併用して本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、２１日間の処置サイクルの１～２１日目に少なくとも１日１回投与され、対象には、２１日間の処置サイクルの１日目および８日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えば、メシル酸エリブリン）が投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１またはその薬学上許容可能な塩、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製非依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態におい

て、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍、例えば、限定されるものではないが、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌を有する。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えばメシル酸エリブリン）の投与と同時または投与前、例えば、投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）が投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は、切除不能または転移性脂肪肉腫を有しており、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種または２種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全なエストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【０１１１】

代わりの実施形態において、対象、典型的にはヒトにおける癌または腫瘍の処置のための方法であって、方法は、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えば、メシル酸エリブリン）と組み合わせてまたは交互に、本明細書に記載の選択的ＣＤＫ４／６阻害剤を投与する工程を含んでなり、ＣＤＫ４／６阻害剤は、２８日間の処置サイクルの１～２８日目に少なくとも１日１回投与され、対象には、２８日間の処置サイクルの１日目、８日目および１５日目にエリブリンまたはその薬学上許容可能な塩が投与される、方法が提供される。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物１である。いくつかの実施形態において、選択的ＣＤＫ４／６阻害剤は、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）、組成物、同位体類似体もしくはプロドラッグである。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、癌または腫瘍は、ＣＤＫ４／６複製非依存性の癌または腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、Ｒｂ陽性の癌または腫瘍、例えば、限定されるものではないが、転移性乳癌、切除不能／転移性脂肪肉腫、非小細胞性肺癌、前立腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、膀胱癌、骨肉腫、平滑肉腫、卵巣癌、子宮頸癌、結腸癌、頭頸部癌、肉腫、再発性／難治性横紋筋肉腫、非横紋筋肉腫性軟部組織肉腫、ユーイング肉腫、血管肉腫、類上皮型血管内皮腫および尿路上皮細胞癌有する。いくつかの実施形態において、対象には、エリブリンまたはその薬学上許容可能な塩（例えばメシル酸エリブリン）の投与と同時または投与前、例えば、投与前の約８時間以内、約７時間以内、約６時間以内、約５時間以内、約４時間以内、約３時間以内、約２時間以内、約１時間以内または約３０分以内に、化合物２またはその薬学上許容可能な塩（例えば、二塩酸塩）が投与される。いくつかの実施形態において、対象は転移性乳癌を有し、アントラサイクリンおよびタキサン薬を含む、転移性疾患の処置のための少なくとも２種の化学療法レジメンを受けている。別の実施形態において、対象は、切除不能または転移性脂肪肉腫を有しており、既にアントラサイクリンを含むレジメンを受けている。特定の実施形態において、本発明の方法はまた、１種または２種以上の追加の治療薬の投与を含み得る。いくつかの実施形態において、追加の治療薬は、抗ホルモン剤、例えば、ＳＥＲＭ（選択的エストロゲン受容体調節薬）、ＳＥＲＤ（選択的エストロゲン受容体分解薬）、完全な

エストロゲン受容体分解薬または別の形態の部分エストロゲン拮抗薬もしくは完全なエストロゲン拮抗薬、選択的アンドロゲン受容体調節薬、選択的アンドロゲン受容体分解薬、完全なアンドロゲン受容体分解薬、または別の形態の部分アンドロゲン拮抗薬もしくは完全なアンドロゲン拮抗薬である。いくつかの実施形態において、追加の抗ホルモン剤は、フルベストラント、タモキシフェン、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ゴセレリン、ロイプロリド、酢酸メゲストロールおよびトレミフェンから選択される。

【実施例】

【０１１２】

本発明の実験例

例１：化合物１は、ＣＤＫ４／６依存性細胞ベースの異種移植癌モデルにおけるエリブリン有効性を低下させない

ＣＤＫ４／６依存性の高い乳癌異種移植モデル（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１）を使用して、化合物１による一過性のＣＤＫ４／６阻害が意図した治療効果に拮抗するか否かを判定した。まず、ＭＤ－ＭＢ－２３１腫瘍担持マウスを化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝６～８）により２８日間毎日処置し、異種移植モデルのＣＤＫ４／６依存性を確認した。次いで、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍担持マウスを、化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ）の有無にかかわらず、エリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ）により３週間毎週処置し、化合物１を化学療法処置の３０分前に投与した。すべての実験において、腫瘍を測定し、腫瘍の体積を週に２回計算した。図１に示すように、化合物１の投与は、エリブリン療法単独と比較した場合、エリブリン療法に対して拮抗作用を示さなかった。したがって、化合物１は、エリブリンの意図された抗腫瘍効果に拮抗することなく、エリブリン療法中に造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）および免疫系機能を保護するために投与することができる。エリブリンと併用して使用した場合と同様の日程において投与した場合、化合物１単独では有意な抗腫瘍効果を示さなかった。

【０１１３】

例２：骨髄細胞およびＭＣＦ７腫瘍細胞の細胞周期動態の比較

ＭＣＦ７腫瘍担持マウスを化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ）またはビヒクル対照の単回投与により処置した。処置後４時間、１２時間、２４時間および４８時間において、動物に５－エチニル－２’－デオキシウリジン（ＥｄＵ；ＩＰ、２００ｇ）をパルス投与した。各動物からの腫瘍および大腿骨は、ＥｄＵ投与の４時間後に採取され、フローサイトメトリーによるＥｄＵ＋細胞の検出用の単一細胞懸濁液に処理された。骨髄中のＨＳＰＣは、系統マーカー（Ｍａｃ－１、Ｇｒ－１、Ｔｅｒ１１９、Ｂ２２０、ＣＤ４、ＣＤ８）が陰性の細胞集団として定義される。図２Ａに示すように、ＥｄＵ取り込みにより測定したベースラインにおけるサイクリングＭＣＦ７腫瘍細胞の平均パーセンテージ（１５．５７％）は、系統陰性（Ｌｉｎ－）骨髄におけるサイクリング細胞のパーセンテージ（４．１％）よりも有意に高い（ｐ＝ｌ．３７ｅ－ｌ３）。図２Ｂに示すように、ベースラインに対して正規化すると、両方の細胞型において最大の細胞周期阻害が、化合物１処置の２４時間後に見られ、両方の細胞型が処置後４８時間までに細胞周期に再び入ることが見られる。スチューデントのＴ検定を遂行し、パネルＡ中のベースラインにおける％ＥｄＵ＋細胞（腫瘍対骨髄）を比較した（＊＊＊＊ｐ≦０．０００ｌ）。

【０１１４】

化合物１投与後の骨髄細胞およびＭＣＦ７腫瘍細胞の細胞周期動態の直接比較は、２４時間を通じてベースラインにおける骨髄と比較して、増殖している腫瘍細胞の割合が有意に高いことを示す。化学療法処置は、細胞周期のＳ／Ｇ２／Ｍ期における細胞を殺すのに効果的である。化合物１は、造血幹細胞のほぼ普遍的なＧ１停止を維持し、一方で、腫瘍細胞のかなりの部分がＧ１チェックポイントを通過し（Ｓ／Ｇ２／Ｍ中に、図２Ａおよび２Ｂに示すように）、それによってエリブリンを含む化学療法の細胞毒性効果からの骨髄細胞対ＣＤＫ４／６依存性腫瘍細胞の選択的保護のための治療ウィンドウを生成する。

【０１１５】

例３：化合物１処置後の骨髄細胞対ＭＣＦ７腫瘍細胞の細胞周期動態の比較

化合物１がＣＤＫ４／６依存性腫瘍モデルで化学療法の有効性に拮抗しない理由の説明として、骨髄細胞および腫瘍細胞の間の細胞周期動態の違いをさらに評価するために、細胞周期のフローサイトメトリー分析を使用して、造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）、全骨髄およびＰＤＸ腫瘍細胞のベースライン増殖率における違いを試験した。図３における棒グラフは、細胞周期のＳ／Ｇ２／Ｍ期にある細胞の平均パーセンテージを示す。

【０１１６】

図３に示すように、マウスおよびヒトの両方からの全骨髄またはＨＳＰＣコンパートメントと比較した場合、サイクリングＰＤＸ腫瘍細胞（Ｓ／Ｇ２／Ｍの細胞）の割合が高くなっている。ＰＤＸモデルは、ヒト疾患をより忠実に再現することが示されているため（Ｄobrolecki et al. 2016）、これらの結果は、臨床に反映される可能性がある。最も低いベースラインの増殖は、ヒトの骨髄およびＨＳＰＣにおいて見られ、増殖細胞の割合の違いから観察された治療ウインドゥは、患者においてさらに大きい可能性があることを示唆する。

【０１１７】

例４：化合物１の毎日の投与は、ＣＤＫ４／６依存性細胞ベースの異種移植癌モデルにおける化学療法の有効性を低下させない

ＣＤＫ４／６依存性の高い乳癌異種移植モデル（ＭＤＡ－ＭＢ－２３１）を使用して、化合物１による継続的なＣＤＫ４／６阻害がエリブリンの意図された治療効果に拮抗するか否かを判定した。まず、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍担持マウスを化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０）により２８日間毎日処置し、異種移植モデルのＣＤＫ４／６依存性を確認した。次いで、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍担持マウスを３週間毎週エリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０）により処置した。次いで、ＭＤＡ－ＭＢ－２３１腫瘍担持マウスを化合物１（ＩＰ、１００ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０）により毎日処置し、かつ、エリブリン（ＩＶ、０．５ｍｇ／ｋｇ、ｎ＝１０）により３週間毎週処置し、化合物１は、１日目、８日目および１５日目において、化学療法処置の３０分前に投与された。すべての実験において、腫瘍を測定し、腫瘍の体積を週に２回計算した。投与日程を以下の表１に示す。図４に示すように、化合物１の連続投与は、エリブリン療法単独と比較した場合、エリブリン療法に相乗効果をもたらした。したがって、化合物１を投与して、エリブリンの意図された抗腫瘍効果に拮抗することなく、エリブリン療法中に造血幹および前駆細胞（ＨＳＰＣ）および免疫系機能を保護することができる。化合物１単独でも、毎日の日程で投与した場合、有意な抗腫瘍効果を示した。

【０１１８】

【表１】

表１

群	ｎ	処置レジメン１				処置レジメン２			
		薬剤	ｍｇ／ｋｇ	経路	日程	薬剤	ｍｇ／ｋｇ	経路	日程
１	１０	ビヒクル	－	ｉｐ	週１回×３	－	－	－	－
２	１０	Ｇ１Ｔ２８	１００	ｉｐ	１日１回×２８	－	－	－	－
３	１０	エリブリン	０．５	ｉｖ	週１回×３	－	－	－	－
４	１０	Ｇ１Ｔ２８	１００	ｉｐ	１日１回×２８	エリブリン	０．５	ｉｖ	週１回×３

表１は、試験の１日目を基点とする試験デザインを示す。
ビヒクル＝５０ｍＭクエン酸緩衝液　ｐＨ４．５

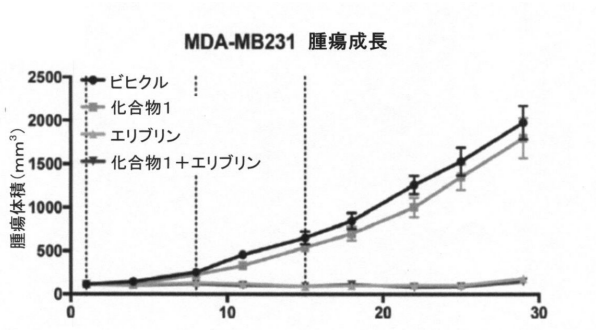
【０１１９】

本発明の実施形態に関して本明細書に記載した。本発明は、付属の実施例によって示される種々の実施形態に記載されている。しかしながら、本発明は、種々の形態で具現化することができ、本明細書に示される実施形態に限定されると解釈されるべきでない。本明細

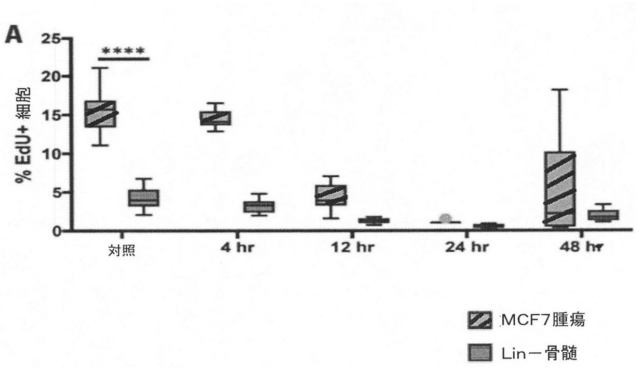
書の教示を鑑みて、当業者ならば所望の目的で本発明を改変することができ、そのような変形形態も本発明の範囲内にあると見なされる。

【図面】

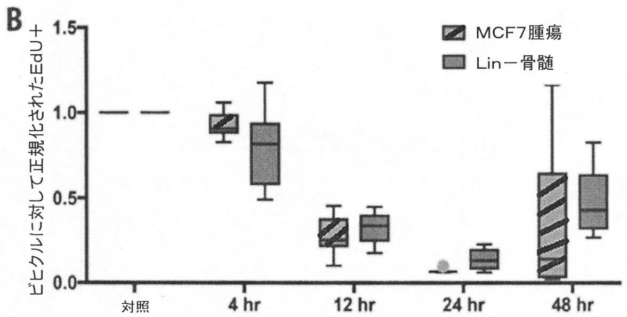
【図１】



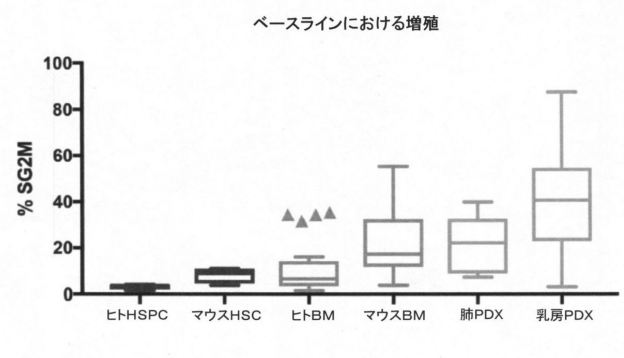
【図２Ａ】



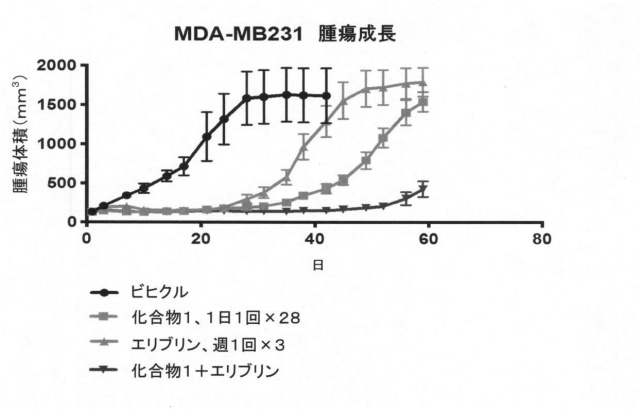
【図２Ｂ】



【図３】



【図４】


MDA-MB231 腫瘍成長
腫瘍体積（mm3）
2000
1500
1000
500
0
0
20
40
60
80
日
ビヒクル
化合物1、1日1回×28
エリブリン、週1回×3
化合物1＋エリブリン

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/61010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 47/48; C07K 16/40 (2019.01)
CPC - A61K 47/48646; A61K 47/6803; A61K 47/6849; A61K 47/6871; C07K 16/40

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016/0166536 A1 (NORTHWESTERN UNIVERSITY) 16 June 2016 (16.06.2016); abstract, para [0011]	1-4, 13-16, 25-28, 37-40, 49-52, 59-62, 70-77
A	US 2017/0071903 A1 (Eisai R&D Management Co., Ltd.) 16 March 2017 (16.03.2017); abstract, para [0010]	1-4, 13-16, 25-28, 37-40, 49-52, 59-62, 70-77
A	WO 2018/129387 A1 (G1 THERAPEUTICS, INC) 12 July 2018 (12.07.2018); abstract	1-4, 13-16, 25-28, 37-40, 49-52, 59-62, 70-77
X, P	WO 2018/208954 A2 (AILERON THERAPEUTICS, INC) 15 November 2018 (15.11.2018); entire document	1-4, 13-16, 25-28, 37-40, 49-52, 59-62, 70-77

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 January 2020	28 JAN 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Lee Young Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/61010

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 5-12, 17-24, 29-36, 41-48, 53-58, 63-69, 78-88
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/565(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/4196(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/565		
Ａ６１Ｋ	*31/568(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4196		
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/568		
Ａ６１Ｋ	*31/138(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573		
Ａ６１Ｋ	*38/08 (2019.01)*	Ａ６１Ｋ	31/138		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	38/08		
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
Ｃ０７Ｄ	*487/20 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506		
		Ｃ０７Ｄ	487/20		

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

(74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋
(74)代理人 100172557
弁理士 鈴木 啓靖
(72)発明者 ジェシカ、エイ．ソレンティノ
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、スイート、２００、パーク、オフィシズ、ドライブ、７００、ケアオブ、ジー１、セラピューティクス、インコーポレイテッド
(72)発明者 パトリック、ジョセフ、ロバーツ
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、スイート、２００、パーク、オフィシズ、ドライブ、７００、ケアオブ、ジー１、セラピューティクス、インコーポレイテッド
(72)発明者 ジェイ、コープランド、ストラム
アメリカ合衆国ノースカロライナ州、リサーチ、トライアングル、パーク、スイート、２００、パーク、オフィシズ、ドライブ、７００、ケアオブ、ジー１、セラピューティクス、インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C050 AA04 BB04 CC08 DD02 EE04 FF04 GG03 GG04 HH04
4C084 AA02 AA03 BA08 BA17 BA23 CA18 DB70 MA02 NA05 ZB26 ZC20 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC42 BC60 CA01 CB09 DA09 DA10 GA07 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC20 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA23 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC20 ZC75