

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-503589

(P2014-503589A)

(43) 公表日 平成26年2月13日 (2014. 2. 13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 35 頁)		

(21) 出願番号 特願2013-551318 (P2013-551318)
 (86) (22) 出願日 平成24年1月26日 (2012. 1. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成25年9月24日 (2013. 9. 24)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/022638
 (87) 国際公開番号 W02012/103276
 (87) 国際公開日 平成24年8月2日 (2012. 8. 2)
 (31) 優先権主張番号 61/436, 435
 (32) 優先日 平成23年1月26日 (2011. 1. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 513188125
 グラクソスミスクライン、インテレクチュ
 アル、プロパティ、リミテッド
 GLAXOSMITHKLINE INT
 ELLECTUAL PROPERTY
 LIMITED
 イギリス国ミドルセックス、ブレントフォ
 ード、グレート、ウエスト、ロード、98
 O
 (71) 出願人 500039463
 ボード・オブ・リージェンツ、ザ・ユニバ
 ーシテイ・オブ・テキサス・システム
 アメリカ合衆国、テキサス・78701、
 オースティン、ウエスト・セブンス・スト
 リート・201

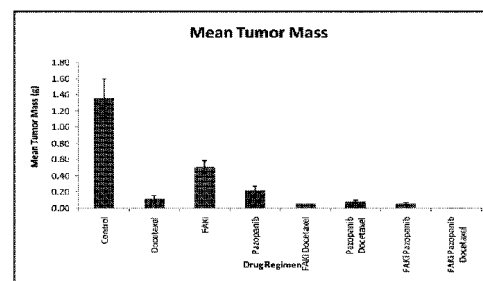
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組合せ

(57) 【要約】

本発明は、ヒト女性における卵巣癌の治療方法、およびそのような治療に有用である医薬的組合せに関する。詳細には、この方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、所望に応じて 1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 2 0 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 1 3 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 1 3 { (2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート } とを、それを必要とするヒトに投与することを含む、卵巣癌の治療方法に関する。

Figure 1

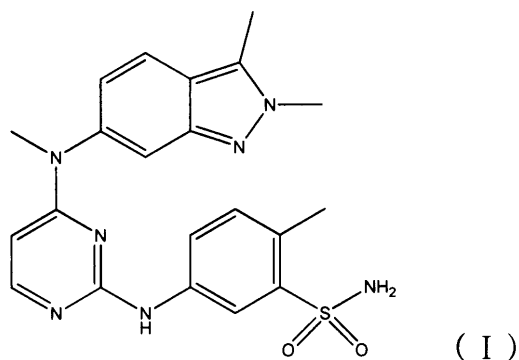


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(i) 構造 (I) の化合物：

【化 1】

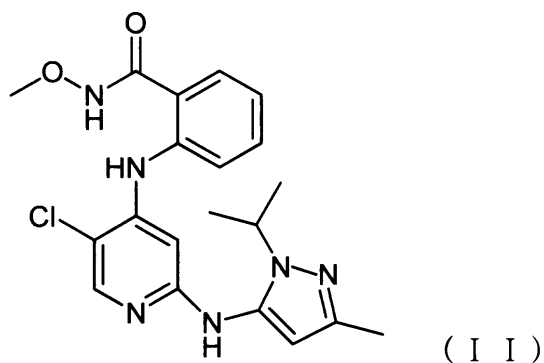


10

またはその薬学的に許容される塩；および、

(i i) 構造 (I I) の化合物：

【化 2】



20

またはその薬学的に許容される塩、
を含んでなる組合せ。

30

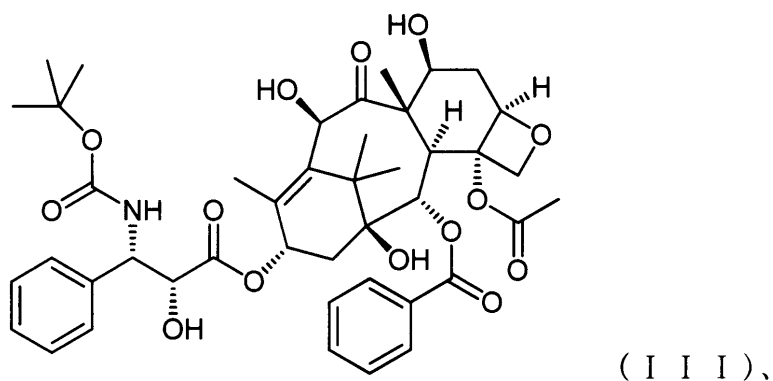
【請求項 2】

構造 (I) の前記化合物が、一塩酸塩の形態である、請求項 1 に記載の組合せ。

【請求項 3】

構造 (I I I) の化合物：

【化 3】



40

をさらに含んでなる、請求項 1 または 2 に記載の組合せ。

【請求項 4】

50

請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組合せを、1 もしくは複数の薬学的に許容されるキャリアと共に含んでなる、組合せキット。

【請求項 5】

構造 (I) の化合物の量が、100 mg ~ 800 mg の量であり、前記量が、1 つ以上の錠剤として 1 日 1 回投与され、構造 (II) の化合物の量が、100 mg ~ 800 mg の量であり、前記量が、1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 6】

構造 (III) の化合物の量が、5 mg / m² ~ 200 mg / m² の量であり、前記量が、1 週間に 1 回投与される、請求項 2 ~ 5 のいずれか一項に記載の組合せ。

10

【請求項 7】

卵巣癌の治療のための 1 もしくは複数の医薬の製造における、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の組合せの使用。

【請求項 8】

卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行うための、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、前記組合せは、指定された期間以内に投与され、および、ここで、前記組合せは、継続時間にわたって投与される方法。

20

【請求項 9】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg であり、前記量が、1 日 1 回投与される、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg であり、前記量が、1 日 1 回投与される、請求項 8 または 9 に記載の方法。

30

【請求項 11】

組合せが、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート} をさらに含んでなる、請求項 8 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート} の量が、5 mg / m² ~ 200 mg / m² であり、前記量が、1 週間に 1 回投与される、請求項 11 に記載の方法。

40

【請求項 13】

指定された期間が、約 1 ~ 約 12 時間以内である、請求項 8 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

継続時間が、連続する 1 ~ 30 日間である、請求項 8 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 15】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態である、請求項 8 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

10 卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行うための、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、前記組合せの前記化合物は、順次に投与される方法。

【請求項 17】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg であり、前記量が、1 日 1 回投与される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

20 2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg であり、前記量が、1 日 1 回投与される、請求項 16 または 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記組合せが、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エボキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}をさらに含んでなる、請求項 16 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

30 1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エボキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}の量が、5 mg / m² ~ 200 mg / m² であり、前記量が、1 週間に 1 回投与される、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

40 5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩が、連続する 1 ~ 30 日間投与され、続いて、所望に応じて、1 ~ 14 日間の休薬日を置いてよく、続いて、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩が、1 ~ 30 日間投与される、請求項 16 ~ 20 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 22】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態である、請求項 16 ~ 21 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

50 卵巣癌の治療に用いるための、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチ

ル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる組合せ。

【請求項 24】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 23 に記載の組合せ。

【請求項 25】

2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 23 または 24 に記載の組合せ。

10

【請求項 26】

前記組合せが、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エボキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2R, 3S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}をさらに含んでなる、請求項 23 ~ 25 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 27】

1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エボキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2R, 3S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}の量が、5 mg / m² ~ 200 mg / m² であり、前記量が、1 週間に 1 回投与される、請求項 26 に記載の組合せ。

20

【請求項 28】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態である、請求項 23 ~ 27 のいずれか一項に記載の組合せ。

【請求項 29】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せを含んでなる医薬組成物。

30

【請求項 30】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 29 に記載の医薬組成物。

【請求項 31】

2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 29 または 30 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 32】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態である、請求項 29 ~ 31 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 33】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ]

50

2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる組合せキット。

【請求項 3 4】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 3 3 に記載の組合せキット。

【請求項 3 5】

2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の組合せキット。

【請求項 3 6】

前記組合せが、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}をさらに含んでなる、請求項 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の組合せキット。

【請求項 3 7】

1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}の量が、5 mg / m² ~ 200 mg / m² である、請求項 3 6 に記載の組合せキット。

【請求項 3 8】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態である、請求項 3 3 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組合せキット。

【請求項 3 9】

卵巣癌の治療のための医薬の製造における、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、および 2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩を含んでなる組合せの使用。

【請求項 4 0】

5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 3 9 に記載の組合せの使用。

【請求項 4 1】

2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩の量が、約 100 mg ~ 約 800 mg である、請求項 3 9 または 4 0 に記載の組合せの使用。

【請求項 4 2】

前記組合せが、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエー

10

20

30

40

50

ト 1 3 { (2 R , 3 S) 3 [(t e r t ブトキシカルボニル) アミノ] 2
ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート } をさらに含んでなる、請求項 3 9 ~ 4 1 のい
ずれか一項に記載の組合せの使用。

【請求項 4 3】

1 , 7 , 1 0 トリヒドロキシ 9 オキソ 5 , 2 0 エポキシタキサ 1 1
エン 2 , 4 , 1 3 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 1 3 { (2 R , 3 S) 3 [(t e r t ブトキシカルボニル) アミノ] 2 ヒドロキシ 3
フェニルプロパノエート } の量が、 $5 \text{ mg / m}^2 \sim 200 \text{ mg / m}^2$ である、請求項 4
2 に記載の組合せの使用。

【請求項 4 4】

5 [[4 [(2 , 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ]
2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドが、一塩酸塩の形態
である、請求項 3 9 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の組合せの使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、哺乳類における癌の治療方法、およびそのような治療に有用である組合せに
関する。詳細には、この方法は、VEGFR 阻害剤、および接着斑キナーゼ阻害剤、およ
び/または微小管阻害剤を含んでなる新規な組合せ、それを含んでなる医薬組成物、なら
びに癌の治療においてそのような組合せを用いる方法に関する。

【背景技術】

【0002】

一般的に、癌は、細胞分裂、分化、およびアポトーシス細胞死を制御する正常プロセス
の調節解除に起因する。アポトーシス（プログラム細胞死）は、胚発生、ならびに神経変
性疾患、循環器疾患および癌などの種々の疾患の病理発生において非常に重要な役割を担
っている。アポトーシスのキナーゼ調節が関与する最も一般的に研究されている経路の 1
つは、細胞表面の成長因子受容体から核への細胞シグナル伝達である（Crews and Erikso
n, Cell, 74:215-17, 1993）。

【0003】

血管新生のプロセスは、既存の脈管構造からの新しい血管の発達である。血管新生は、
本明細書において：(i) 内皮細胞の活性化；(ii) 血管透過性の上昇；(iii) そ
れに続く、一時的なフィブリンゲル細胞外基質の形成を引き起こす、基底膜の溶解および
血漿成分の血管外遊出；(iv) 内皮細胞の増殖および可動化；(v) 可動化された内皮
細胞の再構成による機能性毛細血管の形成；(vi) 毛細血管ループの形成；ならびに (v
i) 新しく形成された血管への基底膜の成膜および血管周囲細胞の動員、が関与するも
のとして定義される。正常な血管新生は、胚発生から成熟期にかけての組織成長の間は活
性であり、その後、成人期では比較的無活動の期間に入る。正常な血管新生はまた、創傷
治癒過程、および女性の生殖周期の特定の段階においても活性化される。不適切または病
理的な血管新生が、種々の網膜症、虚血性疾患、アテローム性動脈硬化症、慢性炎症性障
害、および癌を含むいくつかの疾患状態と関連付けられている。疾患状態における血管新
生の役割は、例えば、Fan et al., Trends in Pharmacol Sci. 16:54-66 ; Shawver et al
., DDT Vol. 2, No.2 February 1997 ; Folkmann, 1995, Nature Medicine 1:27-31にて考
察されている。

【0004】

癌において、固形腫瘍の成長は、血管新生に依存することが示されている。白血病の進
行、ならびに悪性腹水および胸水に関連する体液の蓄積も、血管新生促進因子が関与して
いる（Folkmann, J., J. Nat'l. Cancer Inst, 1990, 82, 4-6を参照）。

【0005】

血管新生プロセスの中心となるのは、血管内皮増殖因子（VEGF）、および血管内皮
増殖因子受容体（VEGFR）と称されるその受容体である。固形腫瘍の血管形成、造血

10

20

30

40

50

器癌の進行および血管透過性の調節において VEGF および VEGFR が果たす役割は、科学界において大きな注目を集めている。VEGF は、ポリペプチドであり、不適切または病理的な血管新生と関連付けられている (Pinedo, H. M. et al. The Oncologist, Vol. 5, No. 90001, 1-2, Apr. 2000)。VEGFR は、細胞の成長、分化、および生存の制御に關与するタンパク質中の特定のチロシン残基のリン酸化を触媒するタンパク質チロシンキナーゼ (PTK) である (A. F. Wilks, Progress in Growth Factor Research, 1990, 2, 97-111; S. A. Courtneidge, Dev. Suppl.1, 1993, 57-64; J. A. Cooper, Semin. Cell Biol., 1994, 5(6), 377-387; R. F. Paulson, Semin. Immunol. 1995, 7(4), 267-277; A. C. Chan, Curr. Opin. Immunol. 1996, 8(3), 394-401)。

【0006】

VEGF に対して、3つの PTK 受容体が識別されている: VEGFR1 (Flt1); VEGFR2 (Flk1 および KDR) および VEGFR3 (Flt4)。これらの受容体は、血管新生に關与し、シグナル伝達に關係している (Mustonen, T. et al. J. Cell. Biol. 1995: 129:895-898; Ferrara and Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G., The Oncologist, Vol. 5, No 90001, 3-10, Apr. 2000)。

【0007】

特に興味深いのは、VEGFR2 であり、これは、主として内皮細胞中で発現される膜貫通受容体 PTK である。VEGF による VEGFR2 の活性化は、腫瘍血管新生を開始する、シグナル伝達経路における不可欠な段階である。VEGF の発現は、腫瘍細胞にとって恒常的であり得るものであり、特定の刺激に應答して上方制御されることも可能である。そのような刺激の1つは低酸素であり、この場合、VEGF の発現は、腫瘍および関連する宿主組織の両方で上方制御される。VEGF リガンドは、その細胞外 VEGF 結合部位に結合することによって VEGFR2 を活性化する。このことにより、VEGFR の受容体二量体化、および VEGFR2 の細胞内キナーゼドメインにおけるチロシン残基の自己リン酸化が引き起こされる。キナーゼドメインは、リン酸を ATP からチロシン残基へ移すように作用し、こうして、VEGFR2 の下流のシグナル伝達タンパク質に対する結合部位が提供され、それは最終的には、血管新生へと繋がる (Ferrara and Davis-Smyth, Endocrine Reviews, 18(1):4-25, 1997; McMahon, G. The Oncologist, Vol. 5, No.90001, 3-10, Apr. 2000)。

【0008】

従って、VEGFR2 キナーゼドメインのアンタゴニズムは、チロシン残基のリン酸化を遮断し、血管新生の開始を妨害するように作用する。具体的には、VEGFR2 キナーゼドメインの ATP 結合部位での阻害は、ATP の結合を阻止し、チロシン残基のリン酸化を阻止する。VEGFR2 に關連する血管新生促進シグナル伝達経路のこのような妨害は、従って、腫瘍血管新生を阻害するはずであり、それによって、癌、または不適切な血管新生に關連するその他の障害の強力な治療が提供される。Votrient (パゾパニブ塩酸塩) は、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR) 1、VEGFR2、VEGFR3、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および、線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) 1 および 3、サイトカイン受容体 (Kit)、インターロイキン 2 受容体誘導 T 細胞キナーゼ (Itk)、白血球特異性タンパク質チロシンキナーゼ (Lck)、ならびに膜貫通糖タンパク質受容体チロシンキナーゼ (cFms) のマルチチロシンキナーゼ阻害剤であり、米国では進行腎細胞癌を有する患者の治療用として承認されている。パゾパニブ塩酸塩の化学名は、5-[[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミド塩酸塩である。

【0009】

チロシンキナーゼは、細胞増殖、細胞生存、および細胞遊走を含む多くの細胞プロセスの制御において重要な役割を果たしている。特定のチロシンキナーゼは、変異によって活性化された状態となるか、または多くのヒト癌において異常に発現されることが知られて

10

20

30

40

50

いる。例えば、上皮増殖因子受容体 (EGFR) は、乳癌、肺癌、脳癌、扁平上皮癌、胃癌、およびその他のヒト癌において、変異および / または過剰発現されることが分かっている。EGFR のチロシンキナーゼ活性の選択的阻害剤は、変異および / または過剰発現された EGFR を有する癌の治療において臨床的価値を持つことが示されている。従って、特定のチロシンキナーゼの選択的阻害剤は、癌などの増殖性疾患の治療に有用である。

【0010】

FAK (遺伝子 PTK2 によってコードされる) は、インテグリンおよび増殖因子受容体からのシグナルを統合する非受容体チロシンキナーゼである。FAK は、細胞の生存、成長、接着、遊走、および浸潤の制御において役割を有することが報告されている (McLean et al 2005, Nat Rev Cancer 20 5:505-515)。さらに、FAK は、複数のチロシン残基上でのリン酸化によって制御および活性化される。FAK mRNA および / またはタンパク質の過剰発現が、これらに限定されないが、乳癌、結腸癌、甲状腺癌、肺癌、卵巣癌、および前立腺癌を含むが ; これだけではなく、急性骨髄性白血病 (AML) などの白血病を含むがこれらに限定されない血液由来の癌も含む、多くのヒト固形腫瘍において報告されている (Owens et al. 1995, Cancer Research 55: 2752-2755 ; Agochiya et al. 1999, Oncogene 18: 5646-5653 ; Gabarro-Niecko et al. 2003, Cancer Metastasis Rev. 22:359-374 ; Recher et al. 2004, Cancer Research 64:3191-3197 ; Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.)。より重要なことには、リン酸化 FAK は、正常組織と比較して悪性組織において増加され (Grisaru-Granovsky et al. 2005, Int. J. Cancer 113: 372-378)、代表的な転移の予後マーカーであり得るという証拠が存在する。FAK 活性は、明らかに進行および転移ヒト癌と関連付けられている (Zhao and Guan, 28:35-49, 2009, Cancer Metastasis Rev.)。

【0011】

RNAi または FAK ドミナントネガティブの発現による FAK の除去は、ヒト乳およびメラノーマ細胞株の接着性の喪失ならびに細胞死を誘発し、卵巣癌細胞のドセタキセル媒介アポトーシスを増大させることが示されている (Beviglia et al 2003, Biochem J. 373:201-210, Smith et al. 2005, Melanoma Res. 15:357-362, Halder et al 2005, Clin. Cancer Res. 11:88298836)。しかしながら、正常ヒト線維芽細胞または不死化乳腺細胞 (MCFIOA) における FAK の阻害は、接着の喪失またはアポトーシスを引き起こさないことが見出された (Xu et al. 1996 Cell Growth and Diff 7:413-418)。同系ラットモデルにおいて、ドミナントネガティブ発現による FAK の阻害も、腫瘍成長を抑制し、乳腺癌細胞の肺転移を排除することが示されている (van Nimwegen et al 2005, Cancer Res. 65:4698-4706)。同様に、shRNA による FAK の阻害も、同系マウスモデルにおいて、肺転移を阻害し、死亡率を 40% 低下させた (Mittra et al 2006, Oncogene 25: 4429-4440)。この研究では、キナーゼ欠失 (kinase-dead) FAK ではなく野生型の一過性再発現が、shRNA 表現型を逆転させた。マウス 4T1 カルシノーマ細胞におけるドミナントネガティブ発現による FAK の阻害は、マウスにおける腫瘍成長および血管新生を低減した (Mittra et al 2006, Oncogene 25:5969-5984)。さらに、FAK 触媒活性の喪失 (キナーゼ欠失 FAK による FAK^{ΔI} 細胞の再構成) は、マウスにおける vSrc 腫瘍の成長を低下させ、血管新生を低減した。

【0012】

これまでの研究者らにより、ドセタキセル (TAXOTERE (商標)) およびその誘導体 (TAXOL (商標)、パクリタキセルなど) が、固形腫瘍およびその他の悪性腫瘍などの悪性新生物の治療に有用であることが示された。欧州特許 EP 0 2 5 3 7 3 8 号明細書および国際特許出願 WO 9 2 / 0 9 5 8 9 号には、ドセタキセルの調製方法が記載されている。一般的に、用量は、患者に応じて様々であるが、60 ~ 400 mg / m² のドセタキセルを含んでなる。通常は、ドセタキセルは、静脈内経路を介して、3 週間ごと、1 時間にわたる 60 ~ 100 mg / m² の用量で投与される (Textbook of Medical Oncology, Franco Cavelli et al., Martin Dunitz Ltd., p. 4623 (1997))。

【0013】

10

20

30

40

50

多くの臨床研究により、多くの種類の癌、特に乳癌の治療におけるドセタキセルの効果が確認されている。ドセタキセルの効果は、第一および第二選択治療の両方で示される。ドセタキセルの作用のメカニズムは、微小管構築の向上および細胞レベルでのチューブリン解重合の阻害を介するものであると考えられる。

【 0 0 1 4 】

癌の影響を受けている個体のより効果的な、および / またはより向上された治療を提供する新規な治療法が提供されることは有用であろう。

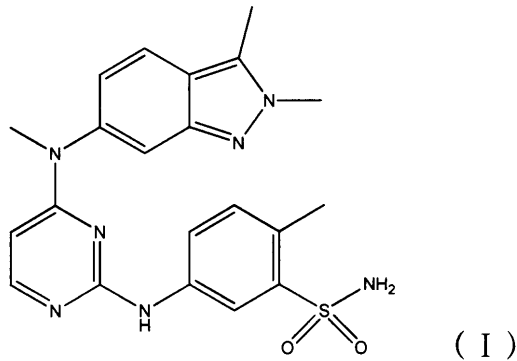
【 発 明 の 概 要 】

【 0 0 1 5 】

本発明の 1 つの実施形態は、

(i) 構造 (I) の化合物 :

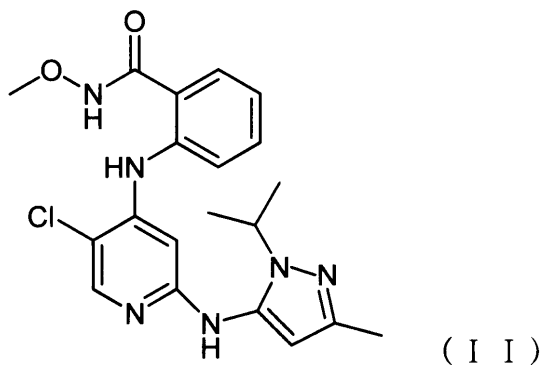
【 化 1 】



またはその薬学的に許容される塩 ; および、

(i i) 構造 (I I) の化合物 :

【 化 2 】



またはその薬学的に許容される塩、
を含む組合せを提供する。

【 0 0 1 6 】

本発明の別の実施形態は、

(i) 構造 (I) の化合物 :

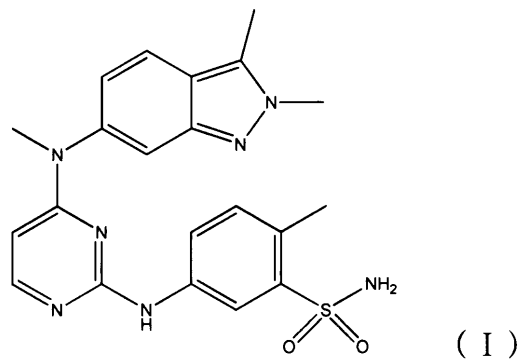
10

20

30

40

【化 3】

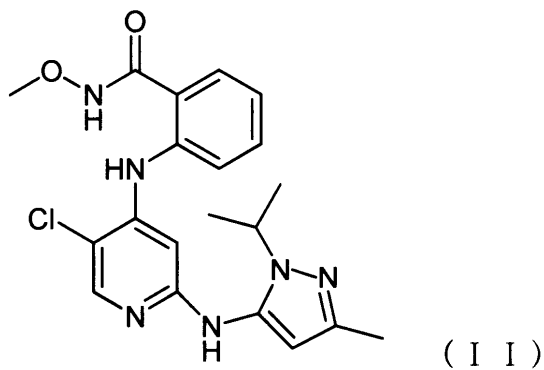


10

またはその薬学的に許容される塩；

(i i) 構造 (I I) の化合物：

【化 4】

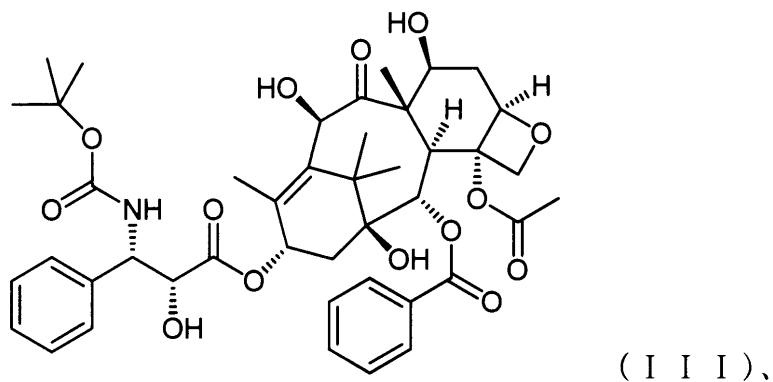


20

またはその薬学的に許容される塩；および、

(i i i) 構造 (I I I) の化合物：

【化 5】



30

40

を含む組合せを提供する。

【 0 0 1 7 】

本発明の 1 つの実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2 , 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなる。

50

【0018】

本発明の別の実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 1 1 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 { (2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなる。

10

【0019】

本発明の1つの実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、この組合せは、指定された期間 (specified period) 以内に投与され、およびここで、この組合せは、ある継続時間 (duration of time) にわたって投与される。

20

【0020】

本発明の別の実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 1 1 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 { (2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、この組合せは、指定された期間以内に投与され、およびここで、この組合せは、ある継続時間にわたって投与される。

30

【0021】

本発明の1つの実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、この組合せの化合物は、順次に投与される。

40

【0022】

本発明の別の実施形態は、卵巣癌の治療を、それを必要とするヒト女性において行う方法を提供し、その方法は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ]

50

4 ピリジニル)アミノ] N-メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1,7,10-トリヒドロキシ-9-オキソ-5,20-エポキシタキサ-11-エン-2,4,13-トリイル-4-アセテート-2-ベンゾエート-13-{(2R,3S)-3-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-ヒドロキシ-3-フェニルプロパノエート}との組合せの治療有効量をそのようなヒトに生体内投与することを含んでなり、ここで、この組合せの化合物は、順次に投与される。

【図面の簡単な説明】

【0023】

【図1】図1は、コントロール、パゾパニブ単剤療法、F A K 阻害剤単剤療法、ドセタキセル単剤療法、パゾパニブとF A K 阻害剤との組合せ、パゾパニブとドセタキセルとの組合せ、F A K 阻害剤とドセタキセルとの組合せ、およびパゾパニブとF A K 阻害剤とドセタキセルとの三剤組合せで処理した動物グループの腫瘍質量を示す。

10

【図2】図2は、コントロール、パゾパニブ単剤療法、F A K 阻害剤単剤療法、ドセタキセル単剤療法、パゾパニブとF A K 阻害剤との組合せ、パゾパニブとドセタキセルとの組合せ、F A K 阻害剤とドセタキセルとの組合せ、およびパゾパニブとF A K 阻害剤とドセタキセルとの三剤組合せで処理した動物グループの平均腹水体積を示す。

【図3】図3は、コントロール、パゾパニブ単剤療法、F A K 阻害剤単剤療法、ドセタキセル単剤療法、パゾパニブとF A K 阻害剤との組合せ、パゾパニブとドセタキセルとの組合せ、F A K 阻害剤とドセタキセルとの組合せ、およびパゾパニブとF A K 阻害剤とドセタキセルとの三剤組合せで処理した動物グループの平均腫瘍小結節数を示す。

20

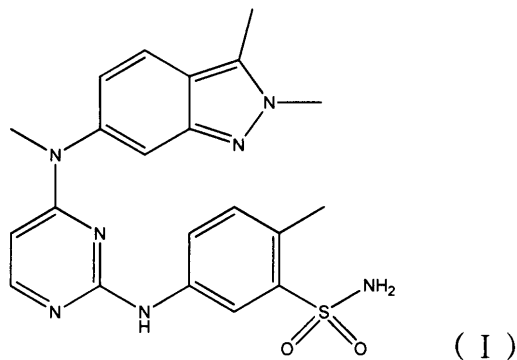
【発明の具体的説明】

【0024】

本発明は、抗腫瘍活性を示す組合せに関する。ある実施形態では、本方法は、

構造 I :

【化6】



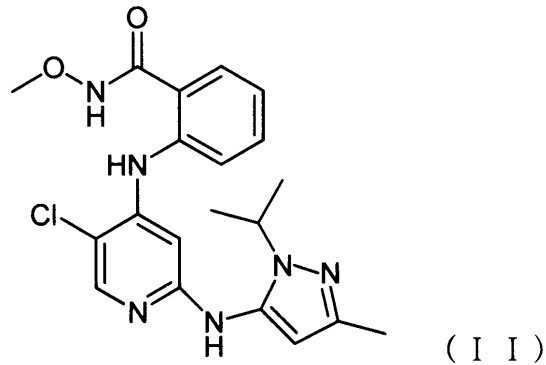
30

で表される化合物である5-[[4-[(2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)メチルアミノ]-2-ピリミジニル]アミノ]-2-メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩（以降、化合物A、またはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩）と；

40

構造 II :

【化 7】



10

で表される化合物である 2-[(5-クロロ-2-[[3-メチル-1-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]アミノ]-4-ピリジニル)アミノ]-N-メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩（以降、化合物 B、またはその薬学的に許容される塩）、

との共投与によって卵巣癌を治療する方法に関する。

【0025】

化合物 A は、その薬学的に許容される塩と共に、VEGFR 活性の阻害剤として、特に癌の治療において有用であるとして、その全開示事項が参照により本明細書に組み込まれる国際出願日 2001 年 12 月 19 日、国際公開番号 WO 02/059110 号および国際公開日 2002 年 8 月 1 日を有する国際出願番号 PCT/US 01/49367 号に開示および請求されており、化合物 A は、実施例 69 の化合物である。化合物 A は、国際出願番号 PCT/US 01/49367 号に記載のようにして調製することができる。

20

【0026】

適切には、化合物 A は、一塩酸塩の形態である。この塩の形態は、当業者であれば、国際出願日 2001 年 12 月 19 日を有する国際出願番号 PCT/US 01/49367 号の記載から調製することができる。

【0027】

化合物 A は、一塩酸塩として市販されている。化合物 A は、一般名パゾパニブ、商品名 Votrient（商標）として知られている。

30

【0028】

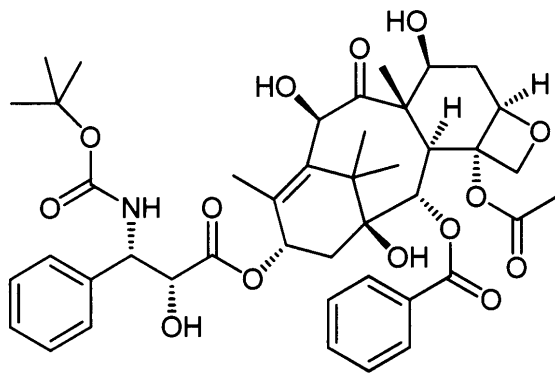
化合物 B は、その薬学的に許容される塩と共に、接着斑キナーゼの阻害剤として、特に癌の治療において有用であるとして、その全開示事項が参照により本明細書に組み込まれる、出願日が 2009 年 10 月 27 日である国際公開番号 WO 2010/062578 号に開示および請求されており、化合物 B は、実施例 41 の化合物である。化合物 B は、この特許出願に記載のようにして調製することができる。

【0029】

他の実施形態では、本方法は、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、化合物 B またはその薬学的に許容される塩と、構造 I I I :

40

【化 8】



(I I I)

10

で表される化合物である 1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20
 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベン
 ゾエート 13 { (2R, 3S) 3 [(tert ブトキシカルボニル) アミノ]
 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート } (以降、化合物 C)、
 との共投与によって卵巣癌を治療する方法に関する。

【0030】

化合物 C は、特に癌の治療における微小管阻害剤として、その全開示事項が参照により
 本明細書に組み込まれる 1987 年 7 月 14 日出願された米国特許第 4, 814, 470
 号明細書に開示され、請求される。化合物 C は、米国特許第 4, 814, 470 号明細書
 に記載のようにして調製することができる。

20

【0031】

化合物 C は、一般名ドセタキセル、商品名 Taxotere (商標) として知られてい
 る。

【0032】

本発明の組合せの治療有効量の投与は、組合せが、成分化合物の治療有効量を個々に投
 与した場合と比較して、以下の改善された特性の 1 つ以上： i) 最活性単一剤よりも大き
 い抗癌効果、ii) 相乗効果的または高相乗効果的抗癌活性、iii) 副作用プロファイルが
 低減され、抗癌活性が向上される投与プロトコル、iv) 毒性効果プロファイルの低
 減、v) 治療ウィンドウの拡大、および / または vi) 成分化合物の一方もしくは両方の
 生体利用度の増加、を提供するという点で、個々の成分化合物よりも有利である。

30

【0033】

本発明の化合物は、1 つ以上のキラル原子を含有していてよく、または、それ以外では
 、2 つのエナンチオマーとして存在することが可能であってもよい。従って、本発明の化
 合物は、エナンチオマーの混合物、ならびに精製されたエナンチオマー、またはエナンチ
 オマー的に濃縮された混合物を含む。また、すべての互変異性体および互変異性体の混合
 物が、化合物 A およびその薬学的に許容される塩、化合物 B およびその薬学的に許容され
 る塩、ならびに化合物 C の範囲内に含まれることも理解される。

40

【0034】

本発明の化合物は、溶質 (本発明では、化合物 A もしくはその塩、化合物 B もしくはそ
 の塩、および / または化合物 C) および溶媒によって形成される様々な化学量論の複合体
 であると理解される溶媒和物を形成してよい。本発明の目的のためのそのような溶媒は、
 溶質の生物活性に干渉してはならない。適切な溶媒の例としては、これらに限定されない
 が、水、メタノール、エタノール、および酢酸が挙げられる。適切には、用いられる溶媒
 は、薬学的に許容される溶媒である。適切には、用いられる溶媒は、水である。

【0035】

本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、当業者によって容易に調製される。

【0036】

50

また、化合物 A もしくはその薬学的に許容される塩、および / または化合物 B もしくはその薬学的に許容される塩が、プロドラッグとして投与される本発明の組合せを用いた卵巣癌を治療する方法も、本明細書にて考慮される。本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、当業者によって容易に調製される。

【 0 0 3 7 】

加えて、化合物 A もしくはその薬学的に許容される塩、化合物 B もしくはその薬学的に許容される塩、および / または化合物 C が、プロドラッグとして投与される本発明の組合せを用いた卵巣癌を治療する方法も、本明細書にて考慮される。本発明の化合物の薬学的に許容されるプロドラッグは、当業者によって容易に調製される。

【 0 0 3 8 】

投与プロトコルについて言及される場合、「日」、「1 日あたり」などの用語は、夜中の 1 2 時から始まって次の夜中の 1 2 時に終わる 1 暦日内の時間を意味する。

【 0 0 3 9 】

本明細書で用いられる場合、「治療する」の用語およびその派生語は、治療的治療法を意味する。特定の病状に関連して、治療するとは：(1) その病状の生物学的発現の 1 つ以上の病状の寛解、(2) (a) 病状に繋がる、もしくはその原因である生物学的カスケードにおける 1 つ以上のポイントへの干渉、または (b) 病状の生物学的発現の 1 つ以上への干渉、(3) 病状もしくはその治療に関連する症状、影響、または副作用の 1 つ以上の軽減、または (4) 病状、もしくは病状の生物学的発現の 1 つ以上の進行の遅延を意味する。

【 0 0 4 0 】

予防的治療法も、それに関して考慮される。当業者であれば、「予防」が、絶対的な用語でないことは理解されるであろう。医学において、「予防」とは、病状もしくはその生物学的発現の可能性または重篤度を実質的に減少させるために、または、そのような病状もしくはその生物学的発現の開始を遅延させるために、薬物を予防的に投与することを意味するものと理解される。予防的治療法は、例えば、対象が卵巣癌の強い家族歴を有する場合、または対象が発癌物質に曝露した場合など、対象が卵巣癌を発症する高いリスクを有すると見なされる場合に適切である。

【 0 0 4 1 】

本明細書で用いられる場合、「有効量」の用語は、例えば研究者または医師が求める、組織、系、動物、もしくはヒトの生物学的または医学的応答を誘発する薬物、または医薬剤の量を意味する。さらに、「治療有効量」の用語は、そのような量を受けていない対応する対象と比較した場合に、疾患、障害、もしくは副作用の改善された治療、治癒、予防、もしくは寛解、または、疾患もしくは障害の進行速度の低下という結果をもたらすいかなる量をも意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能の向上に有効である量も含む。

【 0 0 4 2 】

「組合せ」の用語、およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩、およびある実施形態ではさらに追加して化合物 C、の治療有効量の同時投与、またはいずれかの方法による別々の順次投与のいずれかを意味する。好ましくは、投与が同時でない場合、これらの化合物は、互いに近接した時間で投与される。さらに、化合物が同じ剤形で投与されるかどうかは問題ではなく、例えば、一方の化合物は、局所投与されてよく、他方の化合物は、経口投与されてよい。適切には、化合物 A および B が、経口投与され、化合物 C が、静脈内または腹腔内経路を介して投与される。

【 0 0 4 3 】

本明細書で用いられる場合、「組合せキット」の用語は、本発明に従う、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩、およびある実施形態ではさらに追加して化合物 C の投与に用いられる 1 もしくは複数の医薬組成物を意味する。化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬

10

20

30

40

50

学的に許容される塩が同時に投与される場合、組合せキットは、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩を、錠剤などの単一の医薬組成物中に、または、別々の医薬組成物中に含有してよく、ある実施形態では、さらに追加して化合物 C を、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態で含有してよい。化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩が同時に投与されない場合、組合せキットは、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩を、別々の医薬組成物中に含有し、ある実施形態では、さらに追加して化合物 C を、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態で含有することになる。組合せキットは、化合物 A またはその薬学的に許容される塩、および化合物 B またはその薬学的に許容される塩を、単一のパッケージ内の別々の医薬組成物中に、または別々のパッケージ内の別々の医薬組成物中に含んでいてよく、ある実施形態では、さらに化合物 C を、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態で含んでなってもよい。

10

【0044】

1つの態様では、以下の成分：薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 A またはその薬学的に許容される塩；ならびに、薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 B またはその薬学的に許容される塩を含んでなる組合せキットが提供される。

【0045】

本発明の1つの実施形態では、組合せキットは、以下の成分：薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 A またはその薬学的に許容される塩；ならびに、薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 B またはその薬学的に許容される塩を含んでなり、ここで、これらの成分は、順次の、別々の、および/または同時の投与に適する形態で提供される。

20

【0046】

1つの実施形態では、組合せキットは、薬学的に許容されるキャリアと会合した化合物 A またはその薬学的に許容される塩を含んでなる第一の容器と；薬学的に許容されるキャリアと会合した化合物 B またはその薬学的に許容される塩を含んでなる第二の容器と、前記第一および第二の容器を収容するための容器手段とを含んでなる。

【0047】

別の態様では、以下の成分：薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 A またはその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 B またはその薬学的に許容される塩と、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態での化合物 C とを含んでなる組合せキットが提供される。

30

【0048】

本発明の1つの実施形態では、組合せキットは、以下の成分：薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 A またはその薬学的に許容される塩と；薬学的に許容されるキャリアと会合した、化合物 B またはその薬学的に許容される塩と、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態での化合物 C とを含み、ここで、これらの成分は、順次の、別々の、および/または同時の投与に適する形態で提供される。

40

【0049】

1つの実施形態では、組合せキットは、薬学的に許容されるキャリアと会合した化合物 A またはその薬学的に許容される塩を含む第一の容器と；薬学的に許容されるキャリアと会合した化合物 B またはその薬学的に許容される塩を含む第二の容器と、希釈および投与が可能である濃縮された形態などの静脈内または腹腔内投与に適する形態での化合物 C を含む第三の容器と、前記第一、第二、および第三の容器を収容するための容器手段とを含んでなる。

【0050】

「組合せキット」はまた、用量および投与の指示書などの指示書と共に提供されてもよ

50

い。そのような用量および投与の指示書は、薬物製品ラベルを例とする医師へ提供される種類のものであってよく、またはそれらは、患者への指示書などの医師によって提供される種類のものであってよい。

【0051】

本明細書で用いられる場合、「化合物 A²」の用語は、化合物 A またはその薬学的に許容される塩を意味する。

【0052】

本明細書で用いられる場合、「化合物 B²」の用語は、化合物 B またはその薬学的に許容される塩を意味する。

【0053】

本発明に従うある実施形態では、本発明の組合せは、「指定された期間」以内に投与される。

【0054】

化合物 A² および化合物 B² の組合せが、化合物 C なしで投与される場合、「指定された期間」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A² および化合物 B² の一方、ならびに化合物 A² および化合物 B² の他方の投与の間の時間間隔を意味する。特に断りのない限り、指定された期間は、同時投与を含んでよい。化合物 A² および化合物 B² が 1 日 1 回投与される場合、指定された期間は、1 日の間の化合物 A² および化合物 B² の投与のタイミングを意味する。本発明の化合物の一方または両方が 1 日 2 回以上投与される場合、指定された期間は、特定の日の各化合物の第一の投与に基づいて算出される。指定期間の算出の際に、特定の日の間の第一の投与に続く本発明の化合物のすべての投与が考慮されるわけではない。

【0055】

指定された期間は、様々な長さの時間であってよい。例えば、化合物 A² および化合物 B² は、互いに、約 24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 時間以内に投与されてよく、その場合、指定された期間は、それぞれ、約 24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 時間となる。本明細書で用いられる場合、化合物 A² および化合物 B² の約 45 分未満の間隔での投与は、同時投与と見なされる。

【0056】

化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の組合せが投与される場合、「指定された期間」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの 1 つの投与と、投与されるべき化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの最後のものの第一の投与との間の時間間隔を意味する。特に断りのない限り、指定された期間は、同時投与を含んでよい。化合物 A²、B²、および C が 1 日 1 回投与される場合、指定された期間は、1 日の間の化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の投与のタイミングを意味する。化合物 A²、B²、および C の 1 つ以上が 1 日 2 回以上投与される場合、指定された期間は、特定の日の各化合物の第一の投与に基づいて算出される。指定期間の算出の際に、特定の日の間の第一の投与に続く本発明の化合物のすべての投与が考慮されるわけではない。

【0057】

指定された期間は、様々な長さの時間であってよい。例えば、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C は、互いに、約 24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 時間以内に投与されてよく、その場合、指定された期間は、それぞれ、約 24、23、22、21、20、19、18、17、16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 時間となる。本明細書で用いられる場合、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の約 45 分未満の間隔での投与は、同時投与と見なされる。

【 0 0 5 8 】

適切には、本発明の組合せが、「指定された期間」の間に投与される場合、化合物はある「継続時間」の間に共投与されることになる。

【 0 0 5 9 】

化合物 A² および化合物 B² の組合せが、化合物 C なしで投与される場合、「継続時間」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A² および化合物 B² が、「指定された期間」以内に、示された連続する日数にわたって投与され、所望される場合は、それに続いて、ある連続する日数にわたって成分化合物のうちの一方のみが投与されてよいことを意味する。特に断りのない限り、本明細書で述べるすべての投与プロトコルにおいて、「継続時間」は、治療の開始時に始まって治療の終了時に終わる必要はなく、必要であることは、連続する日数にわたる両化合物の投与、および所望される場合に行ってよい連続する日数にわたる成分化合物の一方のみの投与、または示された投与プロトコルが、治療を進める過程の間のある時点で行われることのみである。

10

【 0 0 6 0 】

継続時間は、様々な長さの時間であってよい。例えば、化合物 A² および化合物 B² の両方が、治療を進める過程にて、指定された期間以内に、連続する少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されてよく、その場合、継続時間は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 となる。治療を進める過程の間に、両化合物が、指定された期間以内に、30 日を超える連続する日数にわたって投与される場合、この治療は、慢性治療と見なされ、卵巣癌の状態の再評価または患者の病状の変化などの変化イベントによってそのプロトコルの改変が正当なものとなるまで継続される。

20

【 0 0 6 1 】

様々な治療プロトコルが本発明の実施形態において考慮される。例えば、化合物 A² および B² が、指定された期間以内に、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間共投与され、続いて化合物 A² 単独が、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されてよく、その場合、継続時間は、少なくとも、化合物 A² および化合物 B² の両方が投与される連続する日数プラス化合物 A² 単独が投与される連続する日数となる（例：化合物 A² および化合物 B² の両方が連続する 6 日間投与され、続いて化合物 A² 単独が連続する 8 日間投与される場合、継続時間は、少なくとも連続する 14 日間となる）。

30

【 0 0 6 2 】

他の実施形態では、化合物 A² および化合物 B² の両方が、指定された期間以内に、特定の期間（certain time period）の間の連続するある日数にわたって投与され、化合物 A² が、その特定の期間の他の日に投与される。ある実施形態では、特定の期間は、n = 2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間であり、化合物 A² および化合物 B² の指定された期間以内での連続する投与の日数は、m = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、または 29 であり、化合物 A² の投与の日数は、n - m であり、ここで、n - m は少なくとも 1 である。例えば、化合物 A² および化合物 B² が、指定された期間以内に、14 日間の特定の期間の間の連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または 13 日間投与されてよく、その 14 日間の間に、化合物 A² が、それぞれ、それ

40

50

以外の 13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 日間投与される。この例では、 $n = 14$ 、 $m = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12$ 、または 13、および、それぞれ $n - m = 13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2$ 、または 1 である。化合物 A² および化合物 B² の両方が指定された期間以内に投与される連続する日は、特定の期間の間のいかなる時点であってもよい。従って、上述の例では、化合物 A² が単独で連続する 4 日間投与され、続いて化合物 A² および化合物 B² の両方が連続する 5 日間投与され、続いて化合物 A² が単独で連続する 5 日間投与されて、14 日間の特定の期間が完了し得る。

【0063】

化合物 A² 単独の投与と合わせた、指定された期間以内の化合物 A² および化合物 B² の両方の投与に関して治療プロトコルを記載してきたが、本発明の実施形態はまた、化合物 B² 単独の投与と合わせて、指定された期間以内に化合物 A² および化合物 B² の両方が投与される類似の治療プロトコルも含む。

10

【0064】

本発明の他の実施形態は、化合物 A² 単独の投与および化合物 B² 単独の投与と合わせた、化合物 A² および化合物 B² の両方の指定された期間以内での投与を含む。例えば、ある実施形態では、化合物 A² および化合物 B² の両方が、指定された期間以内に、特定の期間の間の連続するある日数にわたって投与され、化合物 A² が、その特定の期間のある日数にわたって単独で投与され、化合物 B² が、その特定の期間の他の日に単独で投与される。ある実施形態では、特定の期間は、 $n = 3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29$ 、または 30 日間であり、化合物 A² および化合物 B² の指定された期間以内での連続する投与の日数は、 $m = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27$ 、または 28 であり、特定の期間の間の化合物 A² の投与の日数は、 $p = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27$ 、または 28 であり、化合物 B² の投与の日数は、 $n - m - p$ であり、ここで、 $n - m - p$ は少なくとも 1 である。例えば、化合物 A² および化合物 B² の両方が、指定された期間以内に、14 日間の特定の期間の間の連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 日間投与されてよく、その 14 日間の間に、化合物 A² が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 日間投与され、化合物 B² が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または 12 日間投与される。この例では、 $n = 14$ 、 $m = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11$ 、または 12、 $p = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11$ 、または 12、および $n - m - p = 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11$ 、または 12 である。化合物 A² および化合物 B² の両方が指定された期間以内に投与される連続する日は、特定の期間の間のいかなる時点であってもよい。従って、上述の例では、化合物 A² が単独で連続する 4 日間投与され、続いて化合物 A² および化合物 B² の両方が連続する 5 日間投与され、続いて化合物 B² が単独で連続する 5 日間投与されて、14 日間の特定の期間が完了し得る。化合物 A² 単独の投与および化合物 B² 単独の投与は、連続する日数にわたって行われる必要はない。従って、上述の例では、化合物 A² が連続する 2 日間投与され、続いて化合物 B² が 1 日投与され、続いて化合物 A² および化合物 B² の両方が連続する 5 日間投与され、続いて化合物 A² が 1 日投与され、続いて化合物 B² が連続する 5 日間投与され得る。

20

30

40

【0065】

化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の組合せが投与される場合、「継続時間」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C が、「指定された期間」以内に、示された連続する日数の間投与され、所望される場合は、それに続いて、ある連続する日数の間、成分化合物のうちの 1 もしくは 2 つの

50

みが投与されてよいことを意味する。特に断りのない限り、本明細書で述べるすべての投与プロトコルにおいて、「継続時間」は、治療の開始時に始まって治療の終了時に終わる必要はなく、必要であることは、連続する日数にわたる化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の投与、および所望される場合に行ってよい連続する日数にわたる成分化合物のうちの 1 もしくは 2 つのみの投与、または示された投与プロトコルが、治療を進める過程の間のある時点で行われることのみである。

【0066】

継続時間は、様々な長さの時間であってよい。例えば、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C が、治療を進める過程にて、指定された期間以内に、連続する少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されてよく、その場合、継続時間は、それぞれ、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 となる。治療を進める過程の間に、この 3 つの化合物が、指定された期間以内に、30 日を超える連続する日数にわたって投与される場合、この治療は、慢性治療と見なされ、卵巣癌の状態の再評価または患者の病状の変化などの変化イベントによってそのプロトコルの改変が正当なものとなるまで継続される。

10

【0067】

様々な治療プロトコルが本発明の実施形態において考慮される。例えば、化合物 A²、B²、および C が、指定された期間以内に、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間共投与され、続いて化合物 A²、B²、および C のうちの 1 もしくは 2 つが、少なくとも 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されてよく、その場合、継続時間は、少なくとも、化合物 A²、B²、および C が投与される連続する日数プラス化合物 A²、B²、および C のうちの 1 もしくは 2 つが投与される連続する日数となる（例：化合物 A²、B²、および C が連続する 6 日間投与され、続いて化合物 A² 単独が連続する 8 日間投与される場合、継続時間は、少なくとも連続する 14 日間となり、化合物 A²、B²、および C が連続する 7 日間投与され、続いて化合物 A² および C が連続する 10 日間投与される場合、継続時間は、少なくとも連続する 17 日間となる）。

20

30

【0068】

他の実施形態では、化合物 A²、B²、および C が、指定された期間以内に、特定の期間の間の連続するある日数にわたって投与され、化合物 A²、B²、および C のうちの 1 もしくは 2 つが、その特定の期間の他の日に投与される。ある実施形態では、特定の期間は、 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29$ 、または 30 日間であり、化合物 A²、B²、および C の指定された期間以内での連続する投与の日数は、 $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28$ 、または 29 であり、化合物 A²、B²、および C のうちの 1 もしくは 2 つの投与の日数は、 $n - m$ であり、ここで、 $n - m$ は少なくとも 1 である。例えば、化合物 A²、B²、および C が、指定された期間以内に、14 日間の特定の期間の間の連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、または 13 日間投与されてよく、その 14 日間の間に、化合物 B² が、それぞれ、それ以外の 13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3、2、または 1 日間投与される。この例では、 $n = 14$ 、 $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12$ 、または 13、およびそれぞれ $n - m = 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2$ 、または 1 である。化

40

50

化合物 A²、B²、および C が指定された期間以内に投与される連続する日は、特定の期間の間のいかなる時点であってもよい。従って、上述の例では、化合物 B² が単独で連続する 4 日間投与され、続いて化合物 A²、B²、および C が連続する 5 日間投与され、続いて化合物 B² が単独で連続する 5 日間投与されて、14 日間の特定の期間が完了し得る。

【0069】

他の実施形態では、特定の期間は、 $n = 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29$ 、または 30 日間であり、化合物 A²、B²、および C の指定された期間以内での連続する投与の日数は、 $m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28$ 、または 29 であり、化合物 A²、B²、および C のうちの 1 つの投与の日数は、 $p = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28$ 、または 29 であり、化合物 A²、B²、および C のうちの 2 つの投与の日数は、 $q = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28$ 、または 29 であり、ここで、 p または q は、少なくとも 1 である。例えば、化合物 A²、B²、および C が、指定された期間以内に、14 日間の特定の期間の間の連続する 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12、または 13 日間投与されてよく、その 14 日間の間に、化合物 B² が、13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1、または 0 日間投与され、化合物 B² および C が、 $n - m - q$ 日間投与される。この例では、 $n = 14, m = 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12$ 、または 13、および $q = 13, 12, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1$ 、または 0 である。化合物 A²、B²、および C が指定された期間以内に投与される連続する日は、特定の期間の間のいかなる時点であってもよい。従って、上述の例では、化合物 B² が単独で連続する 4 日間投与され、続いて化合物 A²、B²、および C が連続する 6 日間投与され、続いて化合物 B² および C が連続する 4 日間投与されて、14 日間の特定の期間が完了し得る。

【0070】

本発明の治療プロトコルには、これらに限定されないが、化合物 A²、B²、および C のいずれかのサブセットの投与と合わせた（例：化合物 A² 単独と合わせた、化合物 B² 単独と合わせた、化合物 C 単独と合わせた、化合物 A² および化合物 B² と合わせた、化合物 A² および化合物 C と合わせた、化合物 B² および化合物 C と合わせた、またはこれらのいずれかの組合せと合わせた）、化合物 A²、B²、および C の指定された期間以内での投与が含まれることは理解されたい。

【0071】

これらの化合物が「指定された期間」の間に投与されない場合、それらは順次に投与される。

【0072】

化合物 A² および化合物 B² の組合せが、化合物 C なしで投与される場合、「順次投与」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A² および化合物 B² の一方が、1 日以上連続する日数にわたって投与され、化合物 A² および化合物 B² の他方が、1 日以上連続する日数にわたって続いて投与されることを意味する。また、化合物 A² および化合物 B² の一方および化合物 A² および化合物 B² の他方の順次投与の間に用いられる休薬日も、本明細書にて考慮される。本明細書で用いられる場合、休薬日とは、化合物 A² および化合物 B² の一方の投与後、化合物 A² および化合物 B² の他方の順次投与前の 1 日以上期間のことであり、この間、化合物 A² も化合物 B² も投与されない。休薬日は、様々な日数であってもよい。ある実施形態では、休薬日は、1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13、または 14 日間である。

【0073】

ある実施形態では、化合物 A² および化合物 B² の一方が、連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されて、続いて、所望に応じて 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間の休薬日が置かれてよく、続いて、化合物 A² および化合物 B² の他方が、連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与される。

【0074】

化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の組合せが投与される場合、「順次投与」の用語およびその派生語は、本明細書で用いられる場合、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの 1 もしくは 2 つが、1 日以上連続する日数にわたって投与され、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの他の 2 もしくは 1 つが、1 日以上連続する日数にわたって続いて投与され、それによって、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の各々が、指定された期間の間のある時点で投与されることを意味する。また、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの 1 もしくは 2 つおよび化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの他の 2 もしくは 1 つの順次投与の間に用いられる休薬日も、本明細書にて考慮され、それは、1 日以上連続する日数にわたって続いて投与され、それによって、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C の各々が、指定された期間の間のある時点で投与される。本明細書で用いられる場合、休薬日とは、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの 1 もしくは 2 つの投与後、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの他の 2 もしくは 1 つの順次投与前の 1 日以上期間のことであり、この間、化合物 A² も、化合物 B² も、化合物 C も投与されない。休薬日は、様々な日数であってよい。ある実施形態では、休薬日は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、または 14 日間である。

【0075】

ある実施形態では、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの 1 もしくは 2 つが、連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与されて、続いて、所望に応じて 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間の休薬日が置かれてよく、続いて、化合物 A²、化合物 B²、および化合物 C のうちの他の 2 もしくは 1 つが、連続する 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または 30 日間投与される。

【0076】

「指定された期間」の投与および「順次」の投与に続いて、繰り返し投与を行ってよく、または交互投与プロトコルを行ってもよく、および繰り返し投与または交互投与プロトコルの前に、休薬日を置いてよいことは理解される。

【0077】

本明細書で述べる治療プロトコルおよび計画は、任意の患者に対する治療プロトコル全体を含んでなるものであってよく、または別の選択肢として、その患者に対する治療プロトコル全体の一部分のみを含んでなるものであってもよいことは理解されたい。

【0078】

適切には、本発明に従う組合せの一部として投与される化合物 A² の量は、約 200、205、210、215、220、225、230、235、240、245、250、255、260、265、270、275、280、285、290、295、300、305、310、315、320、325、330、335、340、345、350、

10

20

30

40

50

355、360、365、370、375、380、385、390、395、400、
 405、410、415、420、425、430、435、440、445、450、
 455、460、465、470、475、480、485、490、495、500、
 505、510、515、520、525、530、535、540、545、550、
 555、560、565、570、575、580、585、590、595、または6
 00mgの下限から約150、155、160、165、170、175、180、18
 5、190、195、200、205、210、215、220、225、230、23
 5、240、245、250、255、260、265、270、275、280、28
 5、290、295、300、305、310、315、320、325、330、33
 5、340、345、350、355、360、365、370、375、380、38
 5、390、395、400、405、410、415、420、425、430、43
 5、440、445、450、455、460、465、470、475、480、48
 5、490、495、500、505、510、515、520、525、530、53
 5、540、545、550、555、560、565、570、575、580、58
 5、590、595、600、605、610、615、620、625、630、63
 5、640、645、650、655、660、665、670、675、680、68
 5、690、695、700、705、710、715、720、725、730、73
 5、740、745、750、755、760、765、770、775、780、78
 5、790、795、または800mgの上限までより選択される量である。本発明の実
 施形態は、上記に挙げた範囲内のいずれの数値をも含むことは理解されたい。ある実施形
 態では、化合物A²の選択された量が、1日あたり1または2回投与される。

10

20

【0079】

適切には、本発明に従う組合せの一部として投与される化合物B²の量は、約50、5
 5、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、11
 5、120、125、130、135、140、145、150、155、160、16
 5、170、175、180、185、190、195、200、205、210、21
 5、220、225、230、235、240、245、250、255、260、26
 5、270、275、280、285、290、295、300、305、310、31
 5、320、325、330、335、340、345、350、355、360、36
 5、370、375、380、385、390、395、400、405、410、41
 5、420、425、430、435、440、445、450、455、460、46
 5、470、475、480、485、490、495、500、505、510、51
 5、520、525、530、535、540、545、550、555、560、56
 5、570、575、580、585、590、595、600、605、610、61
 5、620、625、630、635、640、645、650、655、660、66
 5、670、675、680、685、690、695、700、705、710、71
 5、720、725、730、735、740、745、750、755、760、76
 5、770、775、780、785、790、795、800、805、810、81
 5、820、825、830、835、840、845、850、855、860、86
 5、870、875、880、885、890、895、900、905、910、91
 5、920、925、930、935、940、945、950、955、960、96
 5、970、975、980、985、990、995、1000、1005、1010
 、1015、1020、1025、1030、1035、1040、1045、1050
 、1055、1060、1065、1070、1075、1080、1085、1090
 、1095、1100、1105、1110、1115、1120、1125、1130
 、1135、1140、1145、1150、1155、1160、1165、1170
 、1175、1180、1185、1190、1195、1200、1205、1210
 、1215、1220、1225、1230、1235、1240、1245、1250
 、1255、1260、1265、1270、1275、1280、1285、1290
 、1295、または1300mgの下限から約150、155、160、165、170

30

40

50

、 175、180、185、190、195、200、205、210、215、220
、 225、230、235、240、245、250、255、260、265、270
、 275、280、285、290、295、300、305、310、315、320
、 325、330、335、340、345、350、355、360、365、370
、 375、380、385、390、395、400、405、410、415、420
、 425、430、435、440、445、450、455、460、465、470
、 475、480、485、490、495、500、505、510、515、520
、 525、530、535、540、545、550、555、560、565、570
、 575、580、585、590、595、600、605、610、615、620
、 625、630、635、640、645、650、655、660、665、670
、 675、680、685、690、695、700、705、710、715、720
、 725、730、735、740、745、750、755、760、765、770
、 775、780、785、790、795、800、805、810、815、820
、 825、830、835、840、845、850、855、860、865、870
、 875、880、885、890、895、900、905、910、915、920
、 925、930、935、940、945、950、955、960、965、970
、 975、980、985、990、995、1000、1005、1010、1015
、 1020、1025、1030、1035、1040、1045、1050、1055
、 1060、1065、1070、1075、1080、1085、1090、1095
、 1100、1105、1110、1115、1120、1125、1130、1135
、 1140、1145、1150、1155、1160、1165、1170、1175
、 1180、1185、1190、1195、1200、1205、1210、1215
、 1220、1225、1230、1235、1240、1245、1250、1255
、 1260、1265、1270、1275、1280、1285、1290、1295
、 1300、1305、1310、1315、1320、1325、1330、1335
、 1340、1345、1350、1355、1360、1365、1370、1375
、 1380、1385、1390、1395、1400、1405、1410、1415
、 1420、1425、1430、1435、1440、1445、1450、1455
、 1460、1465、1470、1475、1480、1485、1490、1495

10

20

30

、または1500mgの上限までより選択される量である。ある実施形態では、化合物B²の選択された量が、1日あたり1または2回投与される。

【0080】

適切には、本発明に従う組合せの一部として投与される化合物Cの量は、約5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、または100mg/m²の下限から約50、55、60、65、70、75、80、85、90、95、100、105、110、115、120、125、130、135、140、145、150、155、160、165、170、175、180、185、190、195、または200mg/m²の上限までより選択される量である。ある実施形態では、化合物Cの選択された量が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、または28日ごとに投与される。

40

【0081】

本明細書で用いられる場合、化合物A²、化合物B²、および化合物Cに対して指定される量はすべて、単位用量あたりの遊離または非塩化合物の投与される量として示される。

【0082】

本発明の方法はまた、卵巣癌治療のその他の治療方法と共に用いられてもよい。

【0083】

治療法に用いられる場合、本発明の組合せの治療有効量を、そのままの化学物質として投与し得ることも可能ではあるものの、この組合せを、1もしくは複数の医薬組成物とし

50

て提供することが好ましい。従って、本発明は、化合物 A² および / または化合物 B²、
ならびに 1 つ以上の薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物をさらに提供する。本
発明の組合せは、上述の通りである。キャリアは、製剤のその他の成分と適合性を有する
こと、医薬製剤化が可能であること、およびそのレシピエントにとって有害ではないこと
、という点で、許容されるものである必要がある。本発明の別の態様によると、化合物 A²
および / または化合物 B² を、1 つ以上の薬学的に許容されるキャリアと混合すること
を含む、医薬製剤を調製するためのプロセスも提供される。上記で示されるように、用い
られる医薬的組合せのそのような要素は、別々の医薬組成物として提供されてよく、また
は 1 つの医薬製剤として一緒に製剤されてもよい。

【0084】

医薬製剤は、単位用量あたり所定量の活性成分を含有する単位剤形として提供されてよ
い。当業者には公知であるように、単位用量あたりの活性成分の量は、治療される病状、
投与経路、ならびに患者の年齢、体重、および状態に応じて異なる。好ましい単位用量製
剤は、活性成分の一日量もしくはサブ用量、またはその適切な一部分を含有するものであ
る。さらに、そのような医薬製剤は、製薬技術分野で公知のいかなる方法で調製されても
よい。

【0085】

化合物 A² および化合物 B² は、適切ないかなる経路によって投与されてもよい。適切
な経路としては、経口、直腸内、経鼻、局所（頬側および舌下を含む）、経膈、および非
経口（皮下、筋肉内、静脈内、皮内、くも膜下腔内、および硬膜外を含む）が挙げられる
。好ましい経路は、例えば、組合せのレシピエントの病状、および治療される卵巣癌の正
確な性質によって様々であり得ることは理解されるであろう。適切には、化合物 C は、静
脈内または腹腔内経路を介して投与される。また、投与される剤の各々は、同じまたは異
なる経路で投与されてよいこと、ならびに化合物 A² および化合物 B² は、医薬組成物 /
製剤として一緒に配合されてよいことも理解されるであろう。ある実施形態では、化合物
A²、化合物 B²、および、ある実施形態では化合物 C は、別々の医薬組成物として投与
される。他の実施形態では、化合物 A² および化合物 B² は、化合物 A² および化合物 B²
の両方を含む固定用量医薬組成物として投与され、ある実施形態では、化合物 C は、別
の医薬組成物として投与される。

【0086】

本発明の化合物または組合せは、カプセル、錠剤、または注射製剤などの都合の良い剤
形に組み込まれる。固体または液体の医薬キャリアが用いられる。固体キャリアとしては
、デンプン、ラクトース、硫酸カルシウム二水和物、白土、スクロース、タルク、ゼラチ
ン、カンテン、ペクチン、アラビアガム、ステアリン酸マグネシウム、およびステアリン
酸が挙げられる。液体キャリアとしては、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、生理食
塩水、および水が挙げられる。同様に、キャリアは、グリセリルモノステアレートまたは
グリセリルジステアレートなどの長期放出物質を、単独でまたはワックスと共に含んでよ
い。固体キャリアの量は、広く様々であるが、適切には、単位用量あたり約 0.05 mg
~ 約 1 g であってよい。液体キャリアが用いられる場合、製剤は、適切には、シロップ、
エリキシル、エマルジョン、軟質ゼラチンカプセル、アンプルなどの滅菌注射液、また
は水性もしくは非水性懸濁液の形態となる。

【0087】

例えば、錠剤またはカプセルの形態での経口投与の場合、活性薬物成分は、エタノール
、グリセロール、水など、経口用無毒性の薬学的に許容される不活性キャリアと組み合わ
せてよい。粉末は、化合物を適切な微小サイズに粉砕し、これをデンプンまたはマンニト
ールを例とする食用炭水化物などの同様に粉砕された医薬キャリアと混合することによ
って調製される。香味剤、保存剤、分散剤、および着色剤も存在してよい。

【0088】

上述の成分に加えて、製剤は、対象となる製剤の種類に関連する技術分野における従来
のその他の剤を含んでよいことは理解されるべきであり、例えば、経口投与に適するもの

10

20

30

40

50

としては、香味剤を挙げることができる。

【0089】

示したように、本発明の組合せ（化合物 B² と組み合わせた化合物 A²、またはある実施形態では、化合物 C と組み合わせた化合物 A² および化合物 B²）の治療有効量が、ヒト女性へ投与される。通常、投与される本発明の剤の治療有効量は、例えば、対象の年齢および体重、治療を要する正確な病状、病状の重篤度、製剤の性質、ならびに投与の経路を含む数多くの因子に応じて異なる。最終的には、治療有効量は、担当医師の判断によることになる。

【0090】

本発明は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる組合せを提供する。

10

【0091】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる、卵巣癌の治療に用いるための組合せも提供する。

20

【0092】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せを含んでなる医薬組成物も提供する。

30

【0093】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる組合せキットも提供する。

40

【0094】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩とを含んでなる組合せの、卵巣癌の治療のための医薬の製造における使用も提供する。

50

【0095】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル) メチルアミノ] 2 ピリミジニル] アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル] アミノ] 4 ピリジニル) アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩との組合せを、それを必要とするヒト女性に投与することを含んでなる、卵巣癌を治療する方法も

50

提供する。

【0096】

本発明は、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}とを含んでなる組合せを提供する。

10

【0097】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}をと含んでなる、卵巣癌の治療に用いるための組合せも提供する。

20

【0098】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}を含んでなる組合せキットも提供する。

30

【0099】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}とを含んでなる組合せの、卵巣癌の治療のための医薬の製造における使用も提供する。

40

【0100】

本発明はまた、5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドまたはその薬学的に許容される塩、適切には一塩酸塩と、2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N メトキシベンズアミドまたはその薬学的に許容される塩と、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R,

50

3 S) 3 [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}との組合せを、それを必要とするヒト女性に投与することを含んでなる、卵巣癌を治療する方法も提供する。

【0101】

以下の実施例は、単に説明することを意図するものであり、いかなる形であっても本発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0102】

実験の詳細

物質および方法：

薬物および試薬：

パゾパニブ塩酸塩、(5 [[4 [(2, 3 ジメチル 2 H インダゾール 6 イル)メチルアミノ] 2 ピリミジニル]アミノ] 2 メチルベンゼンスルホンアミドは、グラクソスミスクラインから入手可能である。パゾパニブ塩酸塩および2 [(5 クロロ 2 [[3 メチル 1 (1 メチルエチル) 1 H ピラゾール 5 イル]アミノ] 4 ピリジニル)アミノ] N-メトキシベンズアミド[「F A K 阻害剤」]は、グラクソスミスクラインより提供された。ドセタキセル、1, 7, 10 トリヒドロキシ 9 オキソ 5, 20 エポキシタキサ 11 エン 2, 4, 13 トリイル 4 アセテート 2 ベンゾエート 13 {(2 R, 3 S) 3 [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] 2 ヒドロキシ 3 フェニルプロパノエート}は、サノフィ アベンチス (Sanofi-Aventis)、ブリッジウォーター、ニュージャージー州から入手した。

【0103】

細胞株：

細胞株 Hey A 8 および SKOV 3 IP 1 (ヒト卵巣癌細胞株) は、MD アンダーソンがんセンターキャラクタライズドセルラインコア (MD Anderson Cancer Center Characterized Cell Line Core)、ヒューストン、テキサス州から入手した。

【0104】

生体外細胞傷害性：

4000 の Hey A 8 細胞および 4000 の SKOV 3 IP 1 細胞を、96 ウェルプレートに播種し、完全培地中にて 24 時間、続いて無血清培地中にて 24 時間インキュベートし、その後、F A K 阻害剤により 24、48、および 72 時間、漸増用量にて処理した。細胞生存率は、MTT (3 (4, 5 ジメチルチアゾール 2 イル) 2, 5 ジフェニルテトラゾリウムプロミド) アッセイによって測定した。15% MTT 溶液を、分析の 2 時間前に各ウェルに添加した。分析の時点にて、溶液を除去し、ジメチルスルホキシドを添加し、比色検出は、バイオテックインスツルメント (BioTek Instruments) μQuant を用いて、一次波長 570 nm にて行った。

【0105】

腫瘍異種移植モデル：

腫瘍細胞をヌードマウスに腹腔内注射した。第一の研究では、マウスに 1, 000, 000 の SKOV 3 IP 1 細胞を接種した。第二の研究では、マウスに 250, 000 の Hey A 8 細胞を接種した。接種の際、マウスを、経口胃管栄養法および腹腔内注射によって処理されるグループに無作為に分けた。動物のグループ分けは以下のように行った。終点の基準は、いずれかのグループの動物が瀕死状態となることとした。解体の際、動物を頸部脱臼により屠殺し、直ちに死体解剖を行った。腫瘍小結節をカウントし、塊状腫瘍の重量 (g) を記録した。腫瘍を 10% ホルマリン中にて固定し、採取したばかりの腫瘍を以後の分析のために急速冷凍した。

【0106】

組合せの研究

本研究の目的は、パゾパニブ、F A K 阻害剤、およびドセタキセルの単独ならびに組合

10

20

30

40

50

せによる各々の生体内効果を判定することとした。ヌードマウスに、上述のようにして腫瘍接種を行い、無作為に以下のようなグループに分けた。各阻害剤について以下の用量を用いた：F A K 阻害剤、75 mg / kg、経口、毎日；パゾパニブ、100 mg / kg、経口、毎日；ドセタキセル、35 μ g、I P、週1回。動物のグループ分けは以下の要領で行った：

- ・コントロール胃管栄養法
- ・F A K 阻害剤単独
- ・F A K 阻害剤、ドセタキセル
- ・F A K 阻害剤、パゾパニブ
- ・F A K 阻害剤、パゾパニブ、ドセタキセル
- ・パゾパニブ、ドセタキセル
- ・ドセタキセル単独
- ・パゾパニブ単独

10

終点の基準は、動物が瀕死の兆候を示すこととした。解体の際、動物を頸部脱臼により屠殺し、直ちに死体解剖を行った。腫瘍小結節をカウントし、塊状腫瘍の重量（g）を記録した。腫瘍を10%ホルマリン中にて固定し、採取したばかりの腫瘍を以後の分析のために急速冷凍した。

【0107】

統計解析

生体外（インビトロ）用量 応答、生体内（インビボ）腫瘍成長、および免疫組織化学的スコア付けを、平均±標準誤差として示す。統計的有意性は、スチューデントT検定によって評価し、 $P = 0.05$ を有意と見なした。統計解析は、マイクロソフトエクセル2007（マイクロソフト社、レッドモンド、ワシントン州）を用いて行った。

20

【0108】

結果：

薬物誘導生体外細胞傷害性

F A K 阻害剤は、SKOV3 Ip1細胞では1 μ M濃度にて、Hey A8細胞では10 μ Mにて、Y397におけるF A Kリン酸化（pF A K^{Y397}）のレベルを低下させる結果となった。F A K 阻害剤は、SKOV3 Ip1細胞において、浸潤の12.5%の低下（ $p < 0.001$ ）および遊走の54%の低下（ < 0.001 ）という結果を示した。

30

【0109】

組合せの研究

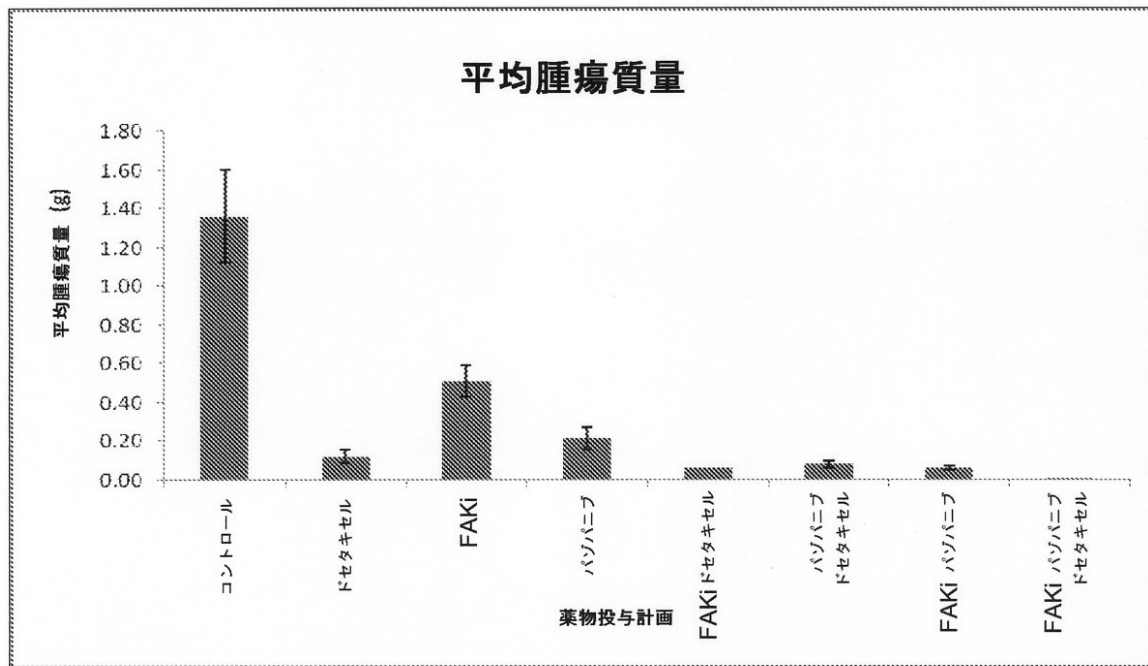
動物の屠殺した時点で、死体解剖を直ちに行った。腫瘍小結節をカウントし、塊状腫瘍の重量を測定した。腹水体積を、腹腔中への進入時に直接測定した。F A K 阻害剤による単剤療法は、コントロールと比較して、平均腫瘍重量が58%減少する結果となった（ $p = 0.038$ ）。F A K 阻害剤とパゾパニブとの組合せは、パゾパニブ単剤療法と比較して、平均腫瘍重量が71%減少する結果となった（ $p = 0.04$ ）。F A K 阻害剤とドセタキセルとの組合せは、ドセタキセル単剤療法と比較して、平均腫瘍重量が44%減少する結果となった（ $p = 0.17$ ）。F A K 阻害剤と、パゾパニブおよびドセタキセルとの三剤組合せは、全体として最大の平均腫瘍質量の減少をもたらし、コントロールと比較して99%、および二剤のみと比較して92%の減少であった（ $p = 0.001$ ）（図1）。腹水体積（図2）および腫瘍小結節の平均数（図3）についても同様の傾向が示された。パゾパニブによる処理は、MVDを49%減少させ（ $p < 0.01$ ）、これは、F A K 阻害剤との組合せにてさらに高められた（ $p < 0.01$ ）。

40

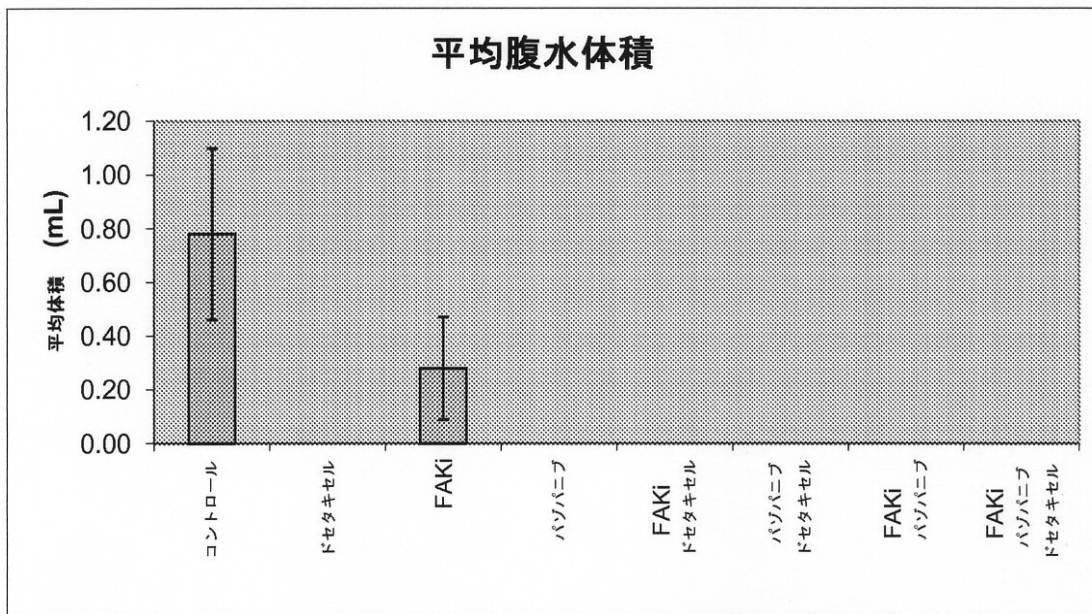
【0110】

本発明の好ましい実施形態を上記によって説明するものであるが、本発明が、本明細書で開示される教示内容に厳密に限定されるものではないこと、および以下の請求項の範囲に含まれるすべての改変に対する権利が留保されることは理解されたい。

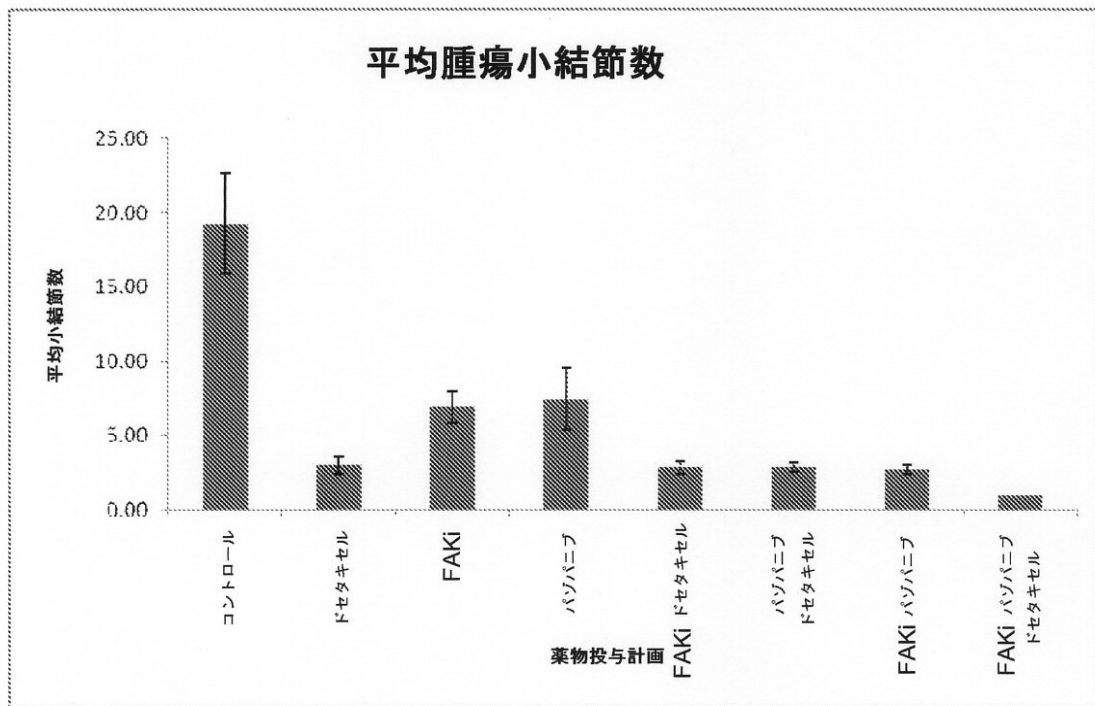
【図 1】



【図 2】



【 図 3 】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/022638

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4439 (2012.01) USPC - 514/341 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) IPC(8) - A61K 31/416, 31/4439, 31/508 (2012.01) USPC - 514/275, 341, 403 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, Orbit.com, Google Patents, Google Scholar		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/062578 A1 (ADAMS et al) 03 June 2010 (03.06.2010) entire document	1-3, 8, 10, 16, 18, 23, 25, 29, 31, 39, 41
Y		9, 17, 24, 30, 33-35, 40
Y	WO 2010/036796 A1 (LIU) 01 April 2010 (01.04.2010) entire document	9, 17, 24, 30, 34, 40
Y	WO 2009/153589 A1 (BARLAAM et al) 23 December 2009 (23.12.2009) entire document	33-35
A	WO 0081/15369A 2 (LIANG et al) 25 September 2008 (25.09.2008) entire document	8-10
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 April 2012		Date of mailing of the international search report 31 MAY 2012
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. 571-273-3201		Authorized officer: Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2012/022638

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.: 4-7, 11-15, 19-22, 26-28, 32, 36-38, 42-44
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.

フロントページの続き

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

(74)代理人 100117787
弁理士 勝沼 宏仁

(74)代理人 100107342
弁理士 横田 修孝

(74)代理人 100126099
弁理士 反町 洋

(74)代理人 100137497
弁理士 大森 未知子

(74)代理人 100176083
弁理士 松山 祐子

(72)発明者 クルト、アール・オージェ
アメリカ合衆国ペンシルバニア州、カレッジビル、サウス、カレッジビル、ロード、1250

(72)発明者 ジャスティン、ボッツフォード ミラー
アメリカ合衆国テキサス州、ヒューストン、アルメダ、ロード、5927、アパート、22205

(72)発明者 アニル、ケイ・スッド
アメリカ合衆国テキサス州、パーランド、レイカークレスト、ドライブ、2719

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA02 BC36 BC42 GA07 GA08 GA13 MA02 MA03
MA04 MA05 NA05 ZB26 ZC75