

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6800750号
(P6800750)

(45) 発行日 令和2年12月16日 (2020. 12. 16)

(24) 登録日 令和2年11月27日 (2020. 11. 27)

(51) Int. Cl.	F I	
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 K 31/343 (2006. 01)	A 6 1 K 31/343	
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519	
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 1 1
請求項の数 6 (全 82 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2016-531935 (P2016-531935)	(73) 特許権者	515255733
(86) (22) 出願日	平成26年8月1日 (2014. 8. 1)		ファーマサイクリックス エルエルシー
(65) 公表番号	特表2016-529245 (P2016-529245A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(43) 公表日	平成28年9月23日 (2016. 9. 23)		085, サニーベイル, イースト アーク
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/049459		エス アベニュー 995
(87) 国際公開番号	W02015/017812	(74) 代理人	100082072
(87) 国際公開日	平成27年2月5日 (2015. 2. 5)		弁理士 清原 義博
審査請求日	平成29年7月28日 (2017. 7. 28)	(72) 発明者	バラスブラマニアン, スリラム
審判番号	不服2019-3093 (P2019-3093/J1)		アメリカ合衆国 94070 カリフォル
審判請求日	平成31年3月5日 (2019. 3. 5)		ニア州 サンカルロス ハワード・アベニ
(31) 優先権主張番号	61/861, 853		ュー 1623
(32) 優先日	平成25年8月2日 (2013. 8. 2)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 固形腫瘍の処置方法

(57) 【特許請求の範囲】

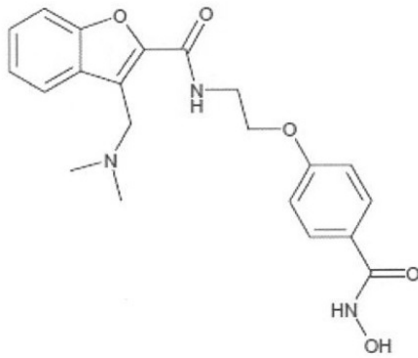
【請求項 1】

非小細胞肺癌の処置に使用するための、

治療上有効な量の A C K 阻害剤、治療上有効な量の H D A C 阻害剤、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、組成物であって、

前記 H D A C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェノキシ] エチル } - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット)

【化 1】



10

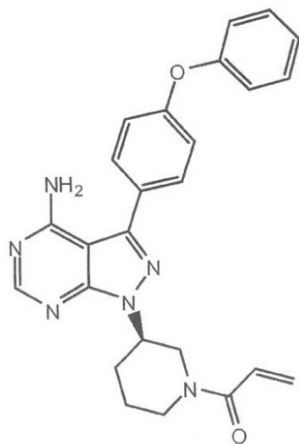
アベキシノスタット

であり、且つ

前記 A C K 阻害剤は、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ)

【化 2】

20



30

イブルチニブ

である組成物。

【請求項 2】

前記組成物は固形剤形の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記組成物はカプセルの形態である、請求項 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記組成物は溶液の形態である、請求項 1 に記載の組成物。

40

【請求項 5】

前記組成物は静脈内投与用の溶液の形態である、請求項 4 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記組成物は 1 4 0 m g のイブルチニブを含む、請求項 1 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

< 相互参照 >

本出願は、2013年8月2日に出願された米国仮特許出願第61/861,853号の利益を主張し、該出願は、その全体において参照により本明細書に組み込まれる。

50

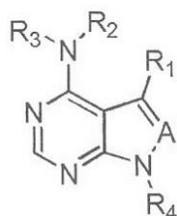
【発明の概要】

【0002】

本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量の A C K 阻害剤化合物、治療上有効な量の H D A C 阻害剤化合物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、組成物が開示される。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤化合物は B T K 阻害剤である。幾つかの実施形態において、B T K 阻害剤は不可逆 B T K 阻害剤である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤は式 (A) の化合物であり：

【0003】

【化1】



式(A)

10

式中

A は独立して、N 又は C R₅ から選択され；

20

R₁ は、H、L₂ - (置換又は非置換のアルキル)、L₂ - (置換又は非置換のシクロアルキル)、L₂ - (置換又は非置換のアルケニル)、L₂ - (置換又は非置換のシクロアルケニル)、L₂ - (置換又は非置換の複素環)、L₂ - (置換又は非置換のヘテロアリール)、又は L₂ - (置換又は非置換のアリール) であり、ここで、L₂ は、単結合、O、S、- S (= O)、- S (= O)₂、C (= O)、- (置換又は非置換の C₁ - C₆ アルキル)、又は - (置換又は非置換の C₂ - C₆ アルケニル) であり；

R₂ と R₃ は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；

R₄ は L₃ - X - L₄ - G であり、ここで

L₃ は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

30

X は、随意であり、存在する場合、単結合、O、- C (= O)、S、- S (= O)、- S (= O)₂、- NH、- NR₉、- NH C (O)、- C (O) NH、- NR₉ C (O)、- C (O) NR₉、- S (= O)₂ NH、- N H S (= O)₂、- S (= O)₂ NR₉、- NR₉ S (= O)₂、- O C (O) NH、- NH C (O) O、- O C (O) NR₉、- NR₉ C (O) O、- CH = NO、- ON = CH、- NR₁₀ C (O) NR₁₀、ヘテロアリール、アリール、- NR₁₀ C (= NR₁₁) NR₁₀、- NR₁₀ C (= NR₁₁)、- C (= NR₁₁) NR₁₀、- O C (= NR₁₁)、又は - C (= NR₁₁) O であり；

L₄ は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

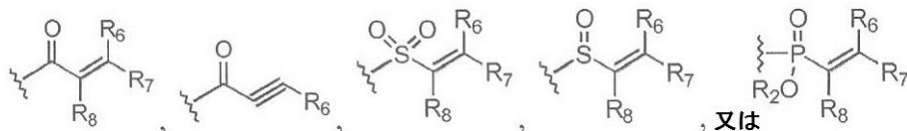
40

又は、共に得られた L₃、X、及び L₄ は、窒素含有複素環を形成し；

G は

【0004】

【化 2】



であり、式中、R₆、R₇、及びR₈は独立して、H、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

R₅は、H、ハロゲン、-L₆-（置換又は非置換のC₁-C₃アルキル）、-L₆-（置換又は非置換のC₂-C₄アルケニル）、-L₆-（置換又は非置換のヘテロアリール）、又は-L₆-（置換又は非置換のアリール）であり、ここで、L₆は、単結合、O、S、-S(=O)、S(=O)₂、NH、C(O)、-NHC(O)O-、-OC(O)NH、-NHC(O)、又は-C(O)NHであり；

各R₉は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、及び置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から選択され；

各R₁₀は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

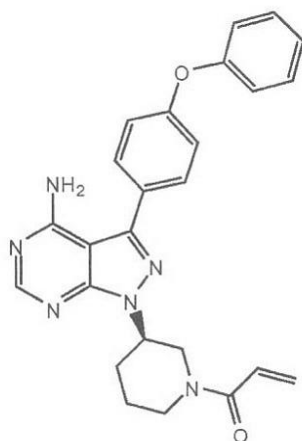
2つのR₁₀基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

R₉とR₁₀は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

各R₁₁は独立して、H、-S(=O)₂R₈、-S(=O)₂NH₂、-C(O)R₈、-CN、-NO₂、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロポ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。

【0005】

【化 3】



イブルチニブ

【0006】

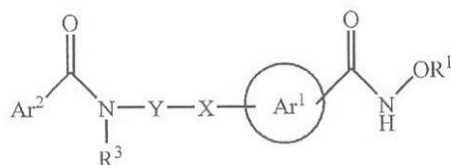
幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3

265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(Peking University)、RN486(Hoffmann-La Roche)、又はHM71224(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の化合物であり：

【0007】

【化4】

10



式(B)

式中：

R¹ は水素又はアルキルであり；

Xは-O-、-NR²-、又は-S(O)_nであり、ここでnは0-2であり、R²は水素又はアルキルであり；

20

Yは、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

Ar¹はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記Ar¹は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された1又は2の基で随意に置換され；

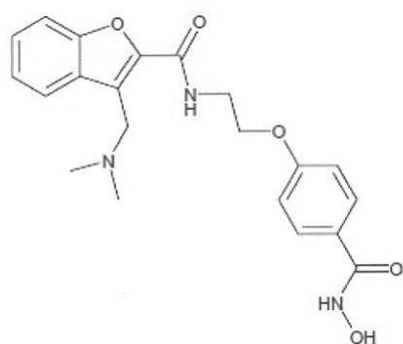
R³は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及び

30

Ar²は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-{2-[4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(即ち、PCI-24781/アベキシノスタット(abexinostat))である。

【0008】

【化5】



アベキシノスタット

40

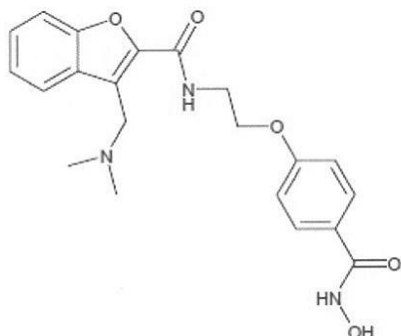
50

【 0 0 0 9 】

幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット)

【 0 0 1 0 】

【化 6】



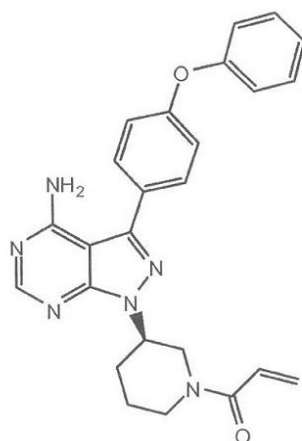
アベキシノスタット

であり、及び、

A C K 阻害剤は、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ)

【 0 0 1 1 】

【化 7】



イブルチニブ

である。

【 0 0 1 2 】

幾つかの実施形態において、組成物は固形剤形の形態である。幾つかの実施形態において、組成物はカプセルの形態である。幾つかの実施形態において、組成物は溶液の形態である。幾つかの実施形態において、組成物は静脈内投与用の溶液の形態である。幾つかの実施形態において、組成物は 1 4 0 m g のイブルチニブを含む。幾つかの実施形態において、組成物は固形腫瘍の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組成物は肉腫又は癌腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組成物は肉腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組成物は癌腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉腫；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液

10

20

30

40

50

様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性（myxoinflammatory）繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；腔癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巢癌である。幾つかの実施形態において、卵巢癌は上皮性卵巢癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、アベキシノスタット単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又は60%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、アベキシノスタット単独の投与よりも50%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、イブルチニブ単独の投与よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、又は35%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、イブルチニブ単独の投与よりも25%効果的である。

【0013】

本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量のACK阻害剤化合物と、治療上有効な量のHDAC阻害剤化合物との組み合わせが開示される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は不可逆BTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は式（A）の化合物であり：

【0014】

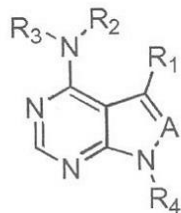
10

20

30

40

【化 8】



式(A)

式中

Aは独立して、N又はC R₅から選択され；

R₁は、H、L₂-（置換又は非置換のアルキル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルキル）、L₂-（置換又は非置換のアルケニル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルケニル）、L₂-（置換又は非置換の複素環）、L₂-（置換又は非置換のヘテロアリール）、又はL₂-（置換又は非置換のアリール）であり、ここで、L₂は、単結合、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-（置換又は非置換のC₁-C₆アルキル）、又は-（置換又は非置換のC₂-C₆アルケニル）であり；

R₂とR₃は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；
R₄はL₃-X-L₄-Gであり、ここで

L₃は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

Xは、随意であり、存在する場合、単結合、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH、-NHC(O)O、-OC(O)NR₉、-NR₉C(O)O、-CH=NO、-ON=CH、-NR₁₀C(O)NR₁₀、ヘテロアリール、アリール、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀、-NR₁₀C(=NR₁₁)、-C(=NR₁₁)NR₁₀、-OC(=NR₁₁)、又は-C(=NR₁₁)Oであり；

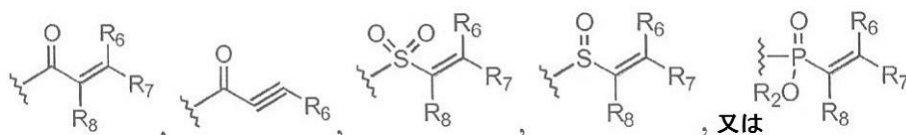
L₄は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

又は、共に得られたL₃、X、及びL₄は、窒素含有複素環を形成し；

Gは、

【0015】

【化 9】



であり、ここで、R₆、R₇、及びR₈は独立して、H、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

R₅は、H、ハロゲン、-L₆-（置換又は非置換のC₁-C₃アルキル）、-L₆-（置換又は非置換のC₂-C₄アルケニル）、-L₆-（置換又は非置換のヘテロアリール）、又は-L₆-（置換又は非置換のアリール）であり、ここで、L₆は、単結合、O、S、-S(=O)、S(=O)₂、NH、C(O)、-NHC(O)O、-OC(O)NH、-NHC(O)、又は-C(O)NHであり；

10

20

30

40

50

各 R_9 は、H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から独立して選択され；

各 R_{10} は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

2つの R_{10} 基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

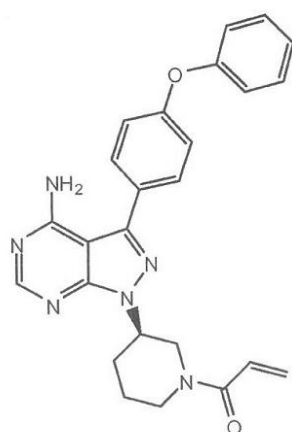
R_9 と R_{10} は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

各 R_{11} は独立して、H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパン-2-オン(即ち、PCI-32765/イブルチニブ)である。

10

【0016】

【化10】



イブルチニブ

20

【0017】

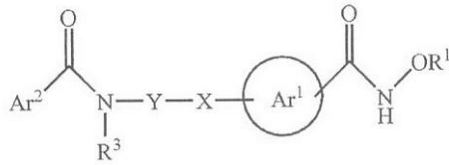
幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(Peking University)、RN486(Hoffmann-La Roche)、又はHM71224(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の化合物であり：

30

40

【0018】

【化 1 1】



式(B)

式中：

R^1 は水素又はアルキルであり；

X は $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、又は $-S(O)_n$ であり、ここで n は $0-2$ であり、 R^2 は水素又はアルキルであり；

Y は、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

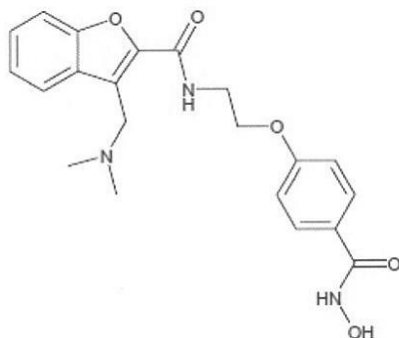
Ar^1 はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記 Ar^1 は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された 1 又は 2 の基で随意に置換され；

R^3 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及び

Ar^2 は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。幾つかの実施形態において、HDA C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェノキシ] エチル } - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、PCI - 24781 / アベキシノスタット) である。

【0019】

【化 1 2】



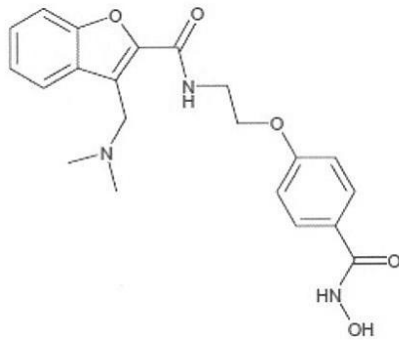
アベキシノスタット

【0020】

幾つかの実施形態において、HDA C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェノキシ] エチル } - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、PCI - 24781 / アベキシノスタット)

【0021】

【化 1 3】



10

アベキシノスタット

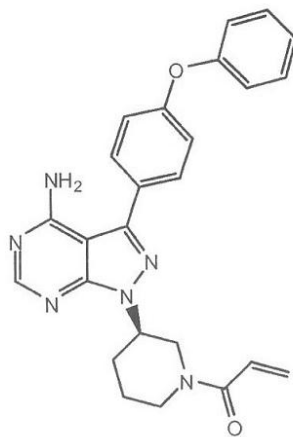
であり、及び、

A C K 阻害剤は、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ)

【 0 0 2 2 】

【化 1 4】

20



イブルチニブ

30

である。

【 0 0 2 3 】

幾つかの実施形態において、組み合わせは固形剤形で投与される。幾つかの実施形態において、組み合わせはカプセルで投与される。幾つかの実施形態において、組み合わせは溶液で投与される。幾つかの実施形態において、組み合わせは静脈内投与用の溶液で投与される。幾つかの実施形態において、組み合わせは 1 4 0 m g のイブルチニブを。幾つかの実施形態において、組み合わせは固形腫瘍の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組み合わせは、肉腫又は癌腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組み合わせは肉腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、組み合わせは癌腫の処置に使用するものである。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫 (M F H) ；骨の悪性線維性組織球腫 (M F H) ；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；

40

50

粘液炎症性繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET / 骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；腔癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巢癌である。幾つかの実施形態において、卵巢癌は上皮性卵巢癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、アベキシノスタット単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又は60%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、アベキシノスタット単独の投与よりも50%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、イブルチニブ単独の投与よりも5%、10%、15%、20%、25%、30%、又は35%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせは、イブルチニブ単独の投与よりも25%効果的である。幾つかの実施形態において、組み合わせは、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、組み合わせは同時に又は連続して投与される。

【0024】

本明細書には、特定の実施形態において、固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、ACK阻害剤化合物とHDAC阻害剤化合物を、必要とする個体に同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765 / イブルチニブ）である。

【0025】

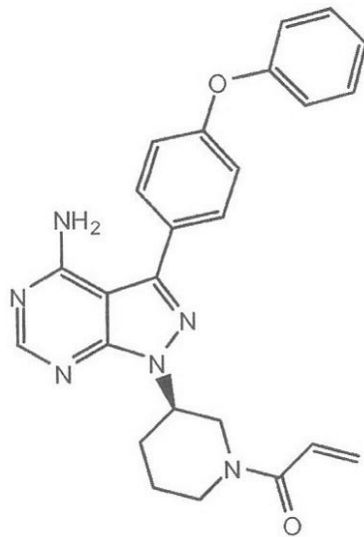
10

20

30

40

【化 15】



イブルチニブ

10

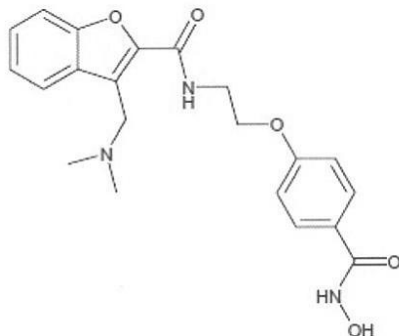
【0026】

幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ) メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル) フェノキシ] エチル } - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット) である。

20

【0027】

【化 16】



アベキシノスタット

30

【0028】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は膵臓癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巣癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤と H D A C 阻害剤の同時投与は、H D A C 阻害剤単独の投与よりも 5 0 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤と H D A C 阻害剤の同時投与は、A C K 阻害剤単独の投与よりも 2 5 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤と H D A C 阻害剤は、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤と H D A C 阻害剤は同時に又は連続して投与される。

40

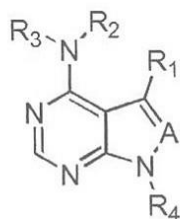
【0029】

50

本明細書には、特定の実施形態において、固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、A C K阻害剤化合物とH D A C阻害剤化合物を、必要とする個体に同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、A C K阻害剤化合物はB T K阻害剤である。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤は不可逆B T K阻害剤である。幾つかの実施形態において、A C K阻害剤は式(A)の化合物であり：

【0030】

【化17】



式(A)

式中

Aは独立して、N又はC R₅から選択され；

R₁は、H、L₂-（置換又は非置換のアルキル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルキル）、L₂-（置換又は非置換のアルケニル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルケニル）、L₂-（置換又は非置換の複素環）、L₂-（置換又は非置換のヘテロアリール）、又はL₂-（置換又は非置換のアリール）であり、ここで、L₂は、単結合、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-（置換又は非置換のC₁-C₆アルキル）、又は-（置換又は非置換のC₂-C₆アルケニル）であり；

R₂とR₃は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；

R₄はL₃-X-L₄-Gであり、ここで

L₃は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

Xは、随意であり、存在する場合、単結合、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH、-NHC(O)O、-OC(O)NR₉、-NR₉C(O)O、-CH=NO、-ON=CH、-NR₁₀C(O)NR₁₀、ヘテロアリール、アリール、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀、-NR₁₀C(=NR₁₁)、-C(=NR₁₁)NR₁₀、-OC(=NR₁₁)、又は-C(=NR₁₁)Oであり；

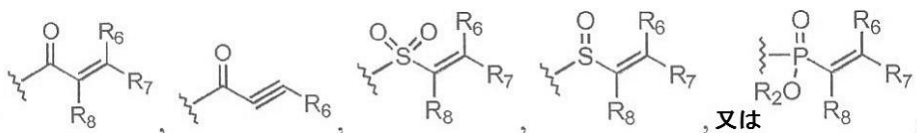
L₄は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

又は、共に得られたL₃、X、及びL₄は、窒素含有複素環を形成し；

Gは

【0031】

【化18】



であり、式中、R₆、R₇、及びR₈は独立して、H、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シ

10

20

30

40

50

クロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

R_5 は、H、ハロゲン、 $-L_6-$ （置換又は非置換の C_1-C_3 アルキル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換の C_2-C_4 アルケニル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換のヘテロアリール）、又は $-L_6-$ （置換又は非置換のアリール）であり、ここで、 L_6 は、単結合、O、S、 $-S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、 $C(O)$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、又は $-C(O)NH$ であり；

各 R_9 は、H、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から独立して選択され；

各 R_{10} は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

2つの R_{10} 基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

R_9 と R_{10} は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

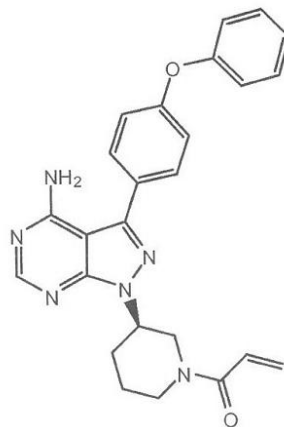
各 R_{11} は独立して、H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。

【0032】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。

【0033】

【化19】



イブルチニブ

【0034】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、又はHM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Lim

10

20

30

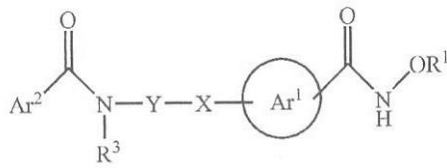
40

50

ited)である。幾つかの実施形態において、HDA C阻害剤は式(B)の化合物であり：

【0035】

【化20】



式(B)

10

【0036】

式中：

R¹ は水素又はアルキルであり；

Xは - O - 、 - NR² - 、又は - S(O)_n であり、ここでnは0 - 2であり、R² は水素又はアルキルであり；

Yは、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

Ar¹ はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記Ar¹ は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された1又は2の基で随意に置換され；

20

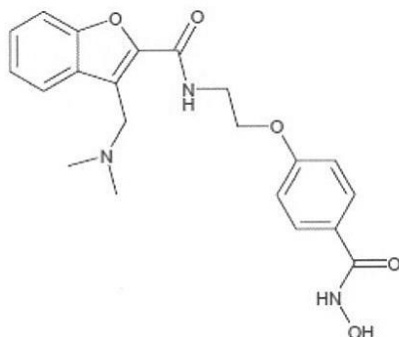
R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及び

Ar² は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。幾つかの実施形態において、HDA C阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - {2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド(即ち、PCI - 24781 / アベキシノスタット)である。

30

【0037】

【化21】



アベキシノスタット

40

【0038】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感

50

覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性纖維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髓芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巢癌である。幾つかの実施形態において、卵巢癌は上皮性卵巢癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤の同時投与は、H D A C 阻害剤単独の投与よりも、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、又は60 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤の同時投与は、H D A C 阻害剤単独の投与よりも50 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤の同時投与は、A C K 阻害剤単独の投与よりも、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、又は35 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤の同時投与は、A C K 阻害剤単独の投与よりも25 % 効果的である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤は、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤とH D A C 阻害剤は同時に又は連続して投与される。

【0039】

本明細書には、特定の実施形態において、固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、H D A X 阻害剤化合物と、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロブ - 2 - エン - 1 - オン（即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ）である。

【0040】

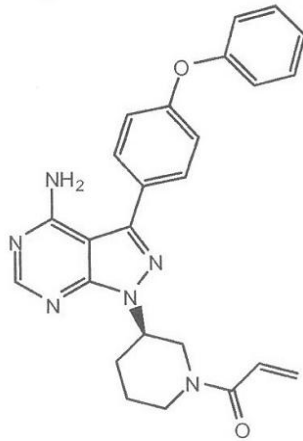
10

20

30

40

【化 2 2】



イブプロフェン

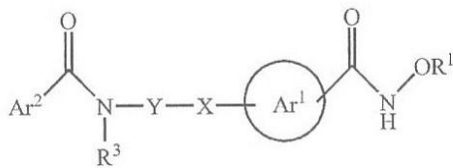
10

【0041】

幾つかの実施形態において、HDA C 阻害剤は式 (B) の化合物であり：

【0042】

【化 2 3】



式(B)

20

式中：

R^1 は水素又はアルキルであり；

X は $-O-$ 、 $-NR^2-$ 、又は $-S(O)_n$ であり、ここで n は 0 - 2 であり、 R^2 は水素又はアルキルであり；

Y は、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

30

Ar^1 はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記 Ar^1 は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された 1 又は 2 の基で随意に置換され；

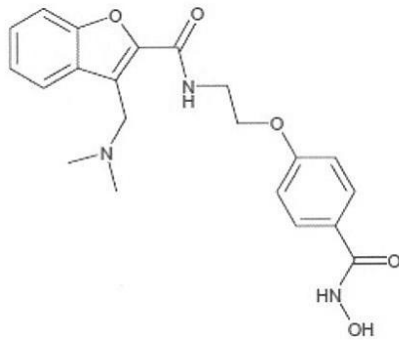
R^3 は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及び

Ar^2 は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。幾つかの実施形態において、HDA C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - {2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット) である。

40

【0043】

【化 2 4】



10

アベキシノスタット

【0044】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巣癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；膣癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巣癌である。幾つかの実施形態において、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDAC阻害剤の同時投与は、HDAC阻害剤単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又

20

30

40

50

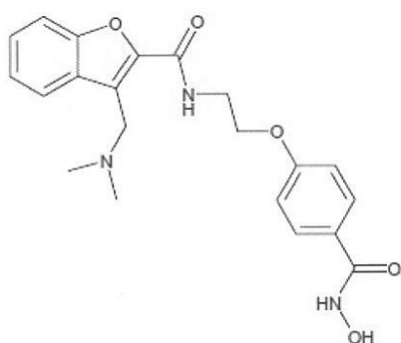
は60%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDA C阻害剤の同時投与は、HDA C阻害剤単独の投与よりも50%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDA C阻害剤の同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、又は35%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDA C阻害剤の同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも25%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDA C阻害剤は、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、イブルチニブとHDA C阻害剤は同時に又は連続して投与される。

【0045】

本明細書には、特定の実施形態において、固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、ACK阻害剤化合物と、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-{2-[4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(即ち、PCI-24781/アベキシノスタット)を、必要とする個体に同時投与する工程を含む。

【0046】

【化25】



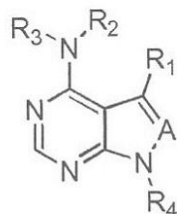
アベキシノスタット

【0047】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は不可逆BTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は式(A)の化合物であり：

【0048】

【化26】



式(A)

式中

Aは独立して、N又はCR₅から選択され；

R₁は、H、L₂-(置換又は非置換のアルキル)、L₂-(置換又は非置換のシクロアルキル)、L₂-(置換又は非置換のアルケニル)、L₂-(置換又は非置換のシクロアルケニル)、L₂-(置換又は非置換の複素環)、L₂-(置換又は非置換のヘテロアリール)、又はL₂-(置換又は非置換のアリール)であり、ここで、L₂は、単結合、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-(置換又は非置換のC₁-C₆アルキル)、又は-(置換又は非置換のC₂-C₆アルケニル)であり；

10

20

30

40

50

R_2 と R_3 は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；
 R_4 は $L_3 - X - L_4 - G$ であり、ここで

L_3 は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

X は、随意であり、存在する場合、単結合、O、 $-C(=O)$ 、S、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-NH$ 、 $-NR_9$ 、 $-NHC(O)$ 、 $-C(O)NH$ 、 $-NR_9C(O)$ 、 $-C(O)NR_9$ 、 $-S(=O)_2NH$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-S(=O)_2NR_9$ 、 $-NR_9S(=O)_2$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NR_9$ 、 $-NR_9C(O)O$ 、 $-CH=NO$ 、 $-ON=CH$ 、 $-NR_{10}C(O)NR_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=NR_{11})$ 、 $-C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-OC(=NR_{11})$ 、又は $-C(=NR_{11})O$ であり；

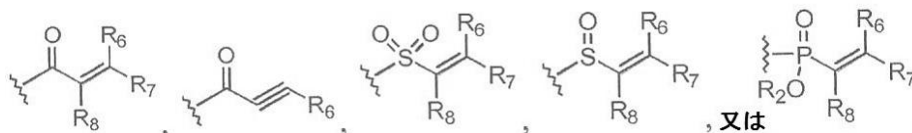
L_4 は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

又は、共に得られた L_3 、 X 、及び L_4 は、窒素含有複素環を形成し；

G は

【0049】

【化27】



であり、式中、 R_6 、 R_7 、及び R_8 は独立して、H、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

R_5 は、H、ハロゲン、 $-L_6-$ （置換又は非置換の $C_1 - C_3$ アルキル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換の $C_2 - C_4$ アルケニル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換のヘテロアリール）、又は $-L_6-$ （置換又は非置換のアリール）であり、ここで、 L_6 は、単結合、O、S、 $-S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、 $C(O)$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、又は $-C(O)NH$ であり；

各 R_9 は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、及び置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から選択され；

各 R_{10} は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

2つの R_{10} 基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

R_9 と R_{10} は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

各 R_{11} は独立して、H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。

【0050】

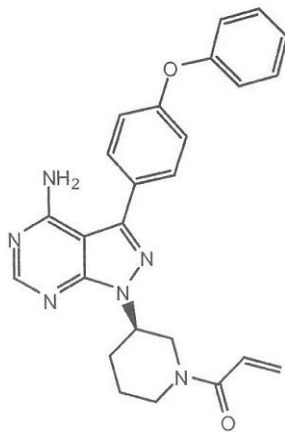
10

20

30

40

【化 28】



イブプロフェン

10

【0051】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、又は HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) である。幾つかの実施形態においては、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫 (MFH)；骨の悪性線維性組織球腫 (MFH)；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET / 骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌 (CUP)；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巣癌；膵臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形

20

30

40

50

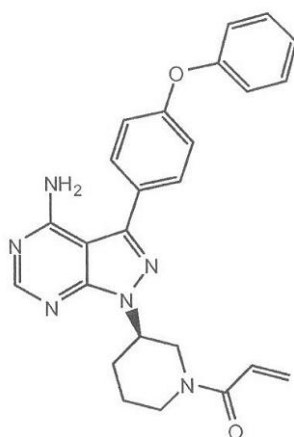
態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は膵臓癌である。幾つかの実施形態において、膵臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巣癌である。幾つかの実施形態において、卵巣癌は上皮性卵巣癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとA C K阻害剤の同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、又は60 %効果的である。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとA C K阻害剤の同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも50 %効果的である。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとA C K阻害剤の同時投与は、A C K阻害剤単独の投与よりも、5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、又は35 %効果的である。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとH D A C阻害剤の同時投与は、A C K阻害剤単独の投与よりも25 %効果的である。幾つかの実施形態において、A C K阻害剤とアベキシノスタットは、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、A C K阻害剤とアベキシノスタットは同時に又は連続して投与される。

【0052】

本明細書には、特定の実施形態において、固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン(即ち、P C I - 32765ノイブルチニブ)

【0053】

【化29】



イブルチニブ

と、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - {2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド(即ち、P C I - 24781 / アベキシノスタット)

【0054】

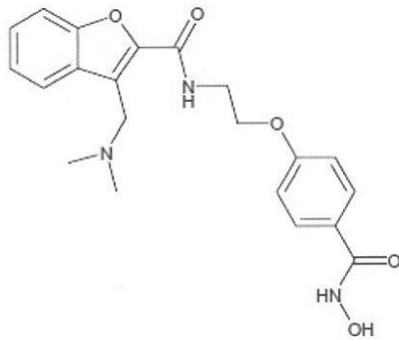
10

20

30

40

【化 30】



アベキシノスタット

との組み合わせを、必要とする個体に同時投与する工程を含む。

【0055】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。幾つかの実施形態において、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カポジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、又は小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；又は外陰癌から選択される。幾つかの実施形態において、癌腫は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態において、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態において、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は卵巢癌である。幾つかの実施形態において、卵巢癌は上皮性卵巢癌である。幾つかの実施形態において、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも、

10

20

30

40

50

5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、35 %、40 %、45 %、50 %、55 %、又は60 %効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも50 %効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも5 %、10 %、15 %、20 %、25 %、30 %、又は35 %効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも25 %効果的である。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとイブルチニブは、統合剤形又は別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、アベキシノスタットとイブルチニブは同時に又は連続して投与される。

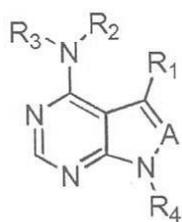
【0056】

10

本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量のACK阻害剤化合物、治療上有効な量のHDAC阻害剤化合物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、組成物が開示される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は不可逆BTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は式(A)の化合物であり：

【0057】

【化31】



式(A)

20

式中

Aは独立して、N又はCR₅から選択され；

R₁は、H、L₂-（置換又は非置換のアルキル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルキル）、L₂-（置換又は非置換のアルケニル）、L₂-（置換又は非置換のシクロアルケニル）、L₂-（置換又は非置換の複素環）、L₂-（置換又は非置換のヘテロアリール）、又はL₂-（置換又は非置換のアリール）であり、ここで、L₂は、単結合、O、S、-S(=O)、-S(=O)₂、C(=O)、-（置換又は非置換のC₁-C₆アルキル）、又は-（置換又は非置換のC₂-C₆アルケニル）であり；

30

R₂とR₃は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；R₄はL₃-X-L₄-Gであり、ここで

L₃は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

Xは、随意であり、存在する場合、単結合、O、-C(=O)、S、-S(=O)、-S(=O)₂、-NH、-NR₉、-NHC(O)、-C(O)NH、-NR₉C(O)、-C(O)NR₉、-S(=O)₂NH、-NHS(=O)₂、-S(=O)₂NR₉、-NR₉S(=O)₂、-OC(O)NH、-NHC(O)O、-OC(O)NR₉、-NR₉C(O)O、-CH=NO、-ON=CH、-NR₁₀C(O)NR₁₀、ヘテロアリール、アリール、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀、-NR₁₀C(=NR₁₁)、-C(=NR₁₁)NR₁₀、-OC(=NR₁₁)、又は-C(=NR₁₁)Oであり；

40

L₄は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

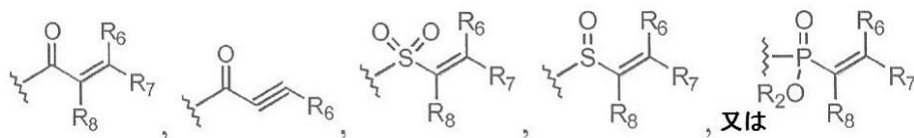
50

又は、共に得られた L_3 、 X 、及び L_4 は、窒素含有複素環を形成し；

G は

【 0 0 5 8 】

【 化 3 2 】



であり、式中、 R_6 、 R_7 、及び R_8 は独立して、 H 、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

10

R_5 は、 H 、ハロゲン、 $-L_6-$ （置換又は非置換の C_1-C_3 アルキル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換の C_2-C_4 アルケニル）、 $-L_6-$ （置換又は非置換のヘテロアリール）、又は $-L_6-$ （置換又は非置換のアリール）であり、ここで、 L_6 は、単結合、 O 、 S 、 $-S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 NH 、 $C(O)$ 、 $-NHC(O)O-$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、又は $-C(O)NH$ であり；

各 R_9 は、 H 、置換又は非置換の低級アルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から独立して選択され；

各 R_{10} は独立して、 H 、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

20

2つの R_{10} 基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

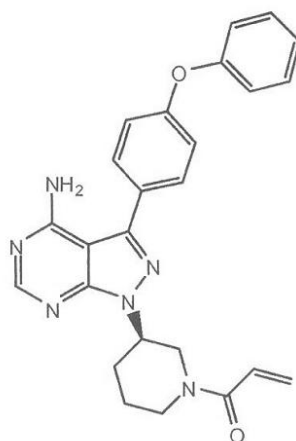
R_9 と R_{10} は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

各 R_{11} は独立して、 H 、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、 $(R)-1-(3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル))-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン$ （即ち、PCI-32765 / イブルチニブ）である。

【 0 0 5 9 】

【 化 3 3 】

30



イブルチニブ

40

【 0 0 6 0 】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、B

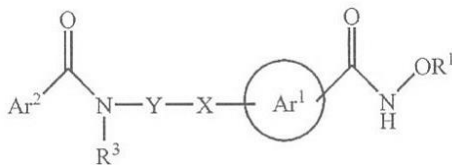
50

MS - 509744 (Bristol - Myers Squibb)、CGI - 1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA - 056、GDC - 0834 (Genentech)、HY - 11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574 - 61 - 5、AG - F - 54930でもある)、ONO - 4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO - WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS - 123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann - La Roche)、又は HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の化合物であり：

10

【0061】

【化34】



式(B)

20

式中：

R¹ は水素又はアルキルであり；X は - O - 、 - NR² - 、又は - S(O)_n であり、ここで n は 0 - 2 であり、R² は水素又はアルキルであり；

Y は、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

Ar¹ はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記 Ar¹ は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された 1 又は 2 の基で随意に置換され；

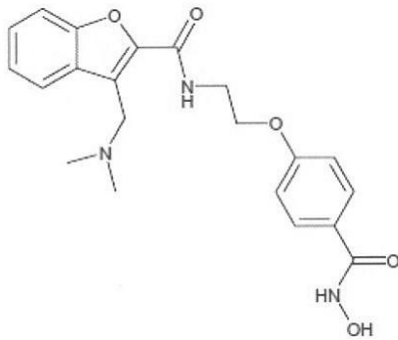
30

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及びAr² は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - {2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、PCI - 24781 / アベキシノスタット) である。

【0062】

40

【化 3 5】



10

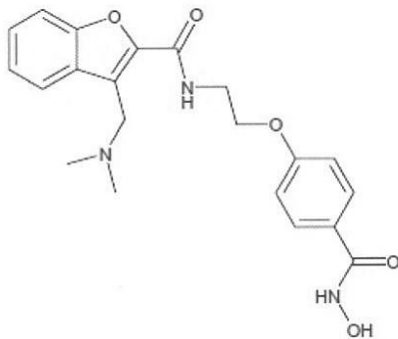
アベキシノスタット

【 0 0 6 3】

幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、PCI - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット)

【 0 0 6 4】

【化 3 6】



20

アベキシノスタット

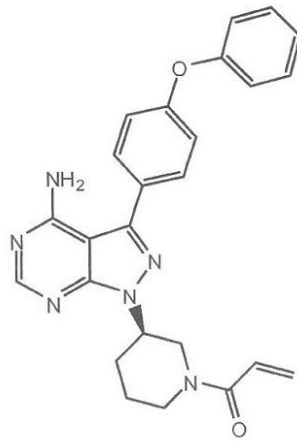
30

であり、及び

ACK阻害剤は、(R) - 1 - (3 - (4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン1 - イル)ピペリジン - 1 - イル)プロプ - 2 - エン - 1 - オン (即ち、PCI - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ)

【 0 0 6 5】

【化 3 7】



イブルチニブ

10

である。

【 0 0 6 6 】

幾つかの実施形態において、組成物は固形剤形の形態である。幾つかの実施形態において、組成物はカプセルの形態である。幾つかの実施形態において、組成物は溶液の形態である。幾つかの実施形態において、組成物は静脈内投与用の溶液の形態である。幾つかの実施形態において、組成物は 140 mg のイブルチニブを含む。

20

【 0 0 6 7 】

本明細書に記載される方法及び組成物の、他の目的、特徴、利点は、後述する詳細な説明から明らかになるだろう。しかしながら、発明の詳細な説明と特定の実例は、具体的な実施形態を示すものであるが、説明のためだけに与えられたものである。本明細書に使用されるセクションの表題は、構成上の目的だけのためであり、記載された主題を制限すると解釈されるものではない。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 8 】

【図 1】対照、及び、薬物処置した（アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタット＋イブルチニブ）Gr g 1 トランスジェニック・マウスに関する、肺表面上の腫瘍の平均数の実例である。左にある棒は、2 カ月から始めて 4 週間処置されたマウス（3 カ月のサンプル）を示し、真ん中にある棒は、5 カ月から始めて 4 週間処置されたマウス（6 カ月のサンプル）を示す。6 カ月目のサンプルについて平均 1 mm 以上の腫瘍も示される。

30

【図 2】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の 4 週後の 3 カ月目の、Gr g 1 トランスジェニック・マウスあたりの表面の腫瘍の数の実例である。

【図 3】3 カ月目の Gr g 1 トランスジェニック・マウスの腫瘍切片の実例である。腫瘍切片は、対照マウス（A、B）、アベキシノスタットで処置したマウス（C、D）、及びイブルチニブで処置したマウス（E、F）のものである。A、C、E にある矢印は腫瘍を指し示す。左のカラムにある画像の本来の倍率は 50 倍であり、右のカラムの倍率は 400 倍であった。

40

【図 4】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の 4 週後の 6 カ月目の、Gr g 1 トランスジェニック・マウスあたりの表面の腫瘍の数の実例である。

【図 5】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の 4 週後の Gr g 1 トランスジェニック・マウスに関する、6 カ月目での組織切片の腫瘍直径の実例である。各カラムは 1 つのマウス・サンプルを表わし、そのマウス・サンプルに関する切除したスライド（slides）中にある個々の腫瘍

50

の大きさは、カラム中で与えられる。グラフ中の各棒は1つの腫瘍の直径を表わし、棒の各グループは1匹のマウスを表わす。4匹のマウスが対照群から分析され、2匹のマウスが薬物処置した群の各々について分析された。

【図6】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の4週後のG r g 1トランスジェニック・マウスの、6カ月目のサンプルにおける1mm以上の腫瘍の数の実例である。表の中の数と、グラフ中の棒はそれぞれ、1匹のマウスについて>1mmの腫瘍の数を表わす。各処置群に関して1匹のマウス当たりの大きな腫瘍の平均数は、各群について、表の下の方の列と右端の棒に示される。

【図7】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の4週後の、6カ月目のG r g 1トランスジェニック・マウスの、全体の左肺の葉(lobes)の実例である。3つの大きな腫瘍と1つの小さな腫瘍は、対照サンプル(A)において視認でき；中型及び小さな腫瘍は、アベキシノスタットで処置した(B)、イブルチニブで処置した(C)、及びアベキシノスタット+イブルチニブで処置した(D)サンプルにおいて視認できる。

【図8】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の4週後の、3カ月目のG r g 1トランスジェニック・マウスの、全体の肺葉の実例である。4つの大きな腫瘍は、対照サンプル(A)において視認でき；1つの小さな腫瘍は、アベキシノスタットで処置した(B)及びイブルチニブで処置した(C)サンプルにおいて視認でき、アベキシノスタット+イブルチニブで処置した(D)サンプルにおいて腫瘍は視認できない。

【図9】アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの6カ月の切片における、腫瘍直径に対する効果を例証する表である。第1の棒は対照である。第2の棒は、アベキシノスタット単独で処置した後の結果を示す。第3の棒は、イブルチニブ単独で処置した後の結果を示す。第4の棒は、アベキシノスタットとイブルチニブで処置した後の結果を示す。処置群と比較して、対象には多くの大きな腫瘍があった。興味深いことに、イブルチニブで処置した切片には小さな腫瘍は無く、ほんの1つの大きな腫瘍があった。

【図10】アベキシノスタット、イブルチニブ、又はアベキシノスタットとイブルチニブとの組み合わせによる処置の4週後の、6カ月目のG r g 1トランスジェニック・マウスの肺組織の切片の実例である。組織切片において、対照マウスの腫瘍は、リンパ球浸潤(L)、壊死(N)、及び多くのアポトーシスのマクロファージ(図8のA及びB)を示す。アベキシノスタットで処置したマウスの腫瘍は、リンパ球浸潤、壊死、及びアポトーシス細胞(図8のCとD)を伴う大面積を有する。イブルチニブで処置したマウスの腫瘍は、リンパ球浸潤を有するが、対照、及び、アベキシノスタットで処置したマウスで見られたアポトーシスのマクロファージ(図8のEとF)は見られなかった。アベキシノスタット+イブルチニブで処置したマウスの腫瘍は、リンパ球浸潤とマクロファージを有しているが、多くのアポトーシスのマクロファージ(図8のGとH)は有していなかった。

【図11】MDAP-MB-453細胞(乳癌)、DL D-1細胞(結腸直腸腺癌)、NCI-H460細胞(大細胞肺癌)、A549細胞(肺癌)、及びLNCaP細胞(前立腺癌)における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果を例証する表である。この組み合わせは、MDAP-MB-453細胞について相乗性、DL D-1細胞について弱い相乗性、NCI-H460細胞について相加性を示し、及びA549とLNCaP細胞について付加的作用が無いことを示した。

【図12】MDAP-MB-453細胞(乳癌)における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果の実例である。24781はアベキシノスタットであり、32765はイブルチニブである。CI値<1は相乗性を示し、CI値=1は相加性を示し、CI値>1は拮抗性(antagonist)を示す。

【図13】DL D-1細胞(結腸直腸腺癌)における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果の実例である。24781はアベキシノスタットであり、32765はイブルチニブである。CI値<1は相乗性を示し、CI値=1は相加性を示し、CI値>1は拮抗性を示す。

10

20

30

40

50

【図 1 4】NCI - H 4 6 0 細胞（大細胞肺癌）における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果の実例である。2 4 7 8 1 はアベキシノスタットであり、3 2 7 6 5 はイブルチニブである。CI 値 < 1 は相乗性を示し、CI 値 = 1 は相加性を示し、CI 値 > 1 は拮抗性を示す。

【図 1 5】A 5 4 9 細胞（肺癌）における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果の実例である。2 4 7 8 1 はアベキシノスタットであり、3 2 7 6 5 はイブルチニブである。

【図 1 6】LNCaP 細胞（前立腺癌）における、アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせの効果の実例である。2 4 7 8 1 はアベキシノスタットであり、3 2 7 6 5 はイブルチニブである。

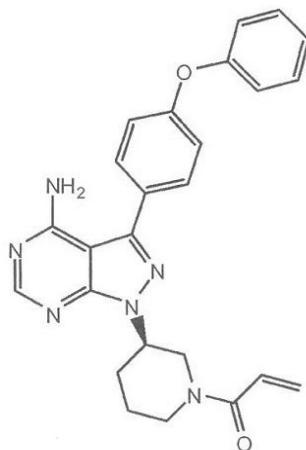
【発明を実施するための形態】

【0 0 6 9】

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆 BTK 阻害剤といった、BTK 阻害剤）と、HDAC 阻害剤化合物とを同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ACK 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆 BTK 阻害剤といった、BTK 阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、ACK 阻害剤化合物は、（R）- 1 - （3 - （4 - アミノ - 3 - （4 - フェノキシフェニル） - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル）ピペリジン - 1 - イル）プロプ - 2 - エン - 1 - オン（即ち、PCI - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ）である。

【0 0 7 0】

【化 3 8】



イブルチニブ

幾つかの実施形態において、ACK 阻害剤は、AVL - 2 6 3 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL - 2 9 2 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL - 2 9 1 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS - 4 8 8 5 1 6 (Bristol - Myers Squibb)、BMS - 5 0 9 7 4 4 (Bristol - Myers Squibb)、CGI - 1 7 4 6 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA - 0 5 6、GDC - 0 8 3 4 (Genentech)、HY - 1 1 0 6 6 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574 - 61 - 5、AG - F - 5 4 9 3 0 でもある)、ONO - 4 0 5 9 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO - WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS - 1 2 3 (Peking University)、RN486 (Hoffmann - La Roche)、又は HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limi

10

20

30

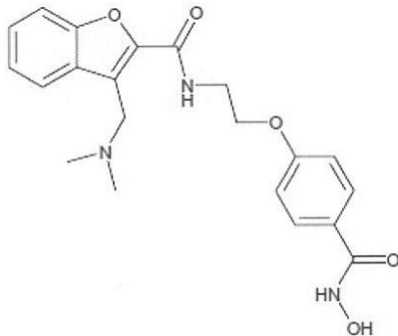
40

50

t e d) である。幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は式 (B) の化合物であり：幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は、3 - [(ジメチルアミノ)メチル] - N - { 2 - [4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド (即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット) である。

【 0 0 7 1 】

【 化 3 9 】



アベキシノスタット

【 0 0 7 2 】

< 特定の専門用語 >

前述の一般的な記載及び以下の詳細な記載は、典型的且つ例示的なものにすぎず、請求された任意の内容を限定するものでない、ことが理解される。本出願において、単数形の使用は、特に別記しない限り複数を含む。明細書と添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、及び「the」は、他にその内容が明確に指示しない限り、複数の指示標的を含むということを留意しなければならない。本出願において、「又は」の使用は、特に明記しない限り、「及び/又は」を意味する。更に、用語「含んでいる (i n c l u d i n g) 」の使用は、「含む (i n c l u d e) 」、「含む (i n c l u d e s) 」、及び「含まれる (i n c l u d e d) 」といった他の形態と同じく、制限はない。

【 0 0 7 3 】

本明細書で使用されるように、「A C K」及び「アクセス可能なシステインキナーゼ」は、同義語である。それらは、アクセス可能なシステイン残基を備えたキナーゼを意味する。A C K は、B T K、I T K、B m x / E T K、T E C、E F G R、H E R 4、H E R 4、L C K、B L K、C - s r c、F G R、F y n、H C K、L y n、Y E S、A B L、B r k、C S K、F E R、J A K 3、S Y K を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、A C K は H E R 4 である。

【 0 0 7 4 】

本明細書で使用されるように、「改善」は、化合物又は組成物の投与に起因するか或いは関連し得る、恒久的、一時的、永続的、或いは瞬間的な、固形腫瘍の重症度の緩和、発現の遅延、増殖の遅延、転移の遅延、又は持続時間の短縮の何れかを指す。

【 0 0 7 5 】

本明細書で使用されるように、用語「ブルトン型チロシンキナーゼ」は、例えば米国特許第 6 , 3 2 6 , 4 6 9 号 (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . N P 0 0 0 0 5 2) に開示されるように、ホモ・サピエンスのブルトン型チロシンキナーゼを指す。

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されるように、用語「ブルトン型チロシンキナーゼ同族体」は、例えば、マウス (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . A A B 4 7 2 4 6)、イヌ (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . X P _ 5 4 9 1 3 9)、ラット (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . N P _ 0 0 1 0 0 7 7 9 9)、ニワトリ (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . N P _ 9 8 9 5 6 4)、又はゼブラフィッシュ (G e n B a n k A c c e s s i o n N o . X P _ 6 9 8 1 1 7) のブルトン型チロシンキ

10

20

30

40

50

ナーゼのオルソログと、ブルトン型チロシンキナーゼの1以上の基質（例えば、アミノ酸シーケンス「AVLESEELYSARQ」を有しているペプチド基質）へのキナーゼ活性を示す、前述のオルソログの何れかの融合タンパク質と、を指す。

【0077】

用語「HER4」は、「V - e r b - 赤芽球性白血病ウイルス性癌同族体4」として知られるERBB4としても知られ、(a)上皮成長因子受容体サブファミリーのメンバーである受容体チロシンキナーゼをコード化する核酸シーケンス、又は(b)そのタンパク質を意味する。ヒトHER4遺伝子を含む核酸シーケンスに関して、GenBank Accession No. NM_001042599を参照。ヒトのHER4タンパク質を含むアミノ酸シーケンスに関して、GenBank Accession No. NP_001036064を参照。

10

【0078】

用語「同時投与」などは、本明細書に使用されるように、一人の患者へのACK阻害剤化合物とHDAC阻害剤化合物の投与を包含し、且つ、同じ又は異なる投与経路、同じ又は異なる剤形、及び同じ又は異なる投与時間で、薬剤が投与される処置レジメンを含むように意図されている。

【0079】

本明細書に使用されるように、用語「同族のシステイン」は、本明細書に定義されるように、ブルトン型チロシンキナーゼのシステイン481と同族の配列位置内に見出されるシステイン残基を指す。例えば、システイン482は、ブルトン型チロシンキナーゼのラット・オルソログの同族のシステインであり；システイン479は、ニワトリ・オルソログの同族のシステインであり；及び、システイン481は、ゼブラフィッシュ・オルソログの同族のシステインである。別の例において、TXKの同族のシステイン、ブルトン型チロシンに關係するTecキナーゼファミリーのメンバーは、システイン350である。

20

【0080】

本明細書に使用されるように、用語「不可逆Btk阻害剤」は、Btkのアミノ酸残基との共有結合を形成することができるBtkの阻害剤を指す。1つの実施形態において、Btkの不可逆阻害剤は、Btkのシステイン残基との共有結合を形成することができ；特定の実施形態において、図7に示されるように、不可逆阻害剤は、Btkのシステイン481残基（或いはその同族体）、又は別のチロシンキナーゼの同族の対応する位置のシステイン残基との共有結合を形成することができる。

30

【0081】

本明細書で使用されるように、用語「pERK」は、市販の光特異抗体（例えば、Cell Signaling Technologies #4377）によって検知されるような、Thr202/Tyr204でリン酸化された、ERK1及びERK2を指す。

【0082】

用語「個体」、「患者」、及び「被験体」は、互換的に使用される。それらは、処置又は観察の対象である哺乳動物（例えばヒト）を指す。この用語は、医療従事者（例えば医師、医師助手、看護師、用務員、ホスピス・ケア職員）の監督を要求するものと解釈されるべきではない。

40

【0083】

用語「処置する(treat)」、「処置すること(treating)」、又は「処置(treatment)」は、本明細書で使用されるように、固形腫瘍の重症度の緩和、固形腫瘍の発現の遅延、固形腫瘍の増殖の遅延、固形腫瘍の細胞の転移の遅延、固形腫瘍の持続時間の短縮、固形腫瘍の進行の阻止、固形腫瘍の退行の誘発、固形腫瘍により引き起こされる疾病の軽減、又は固形腫瘍の結果生じる症状の停止を含む。用語「処置する」、「処置すること」、又は「処置」は、予防的及び/又は治療上の処置を含むが、これらに限定されない。

【0084】

50

< 治療方法 >

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ＡＣＫ阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆ＢＴＫ阻害剤といった、ＢＴＫ阻害剤）と、ＨＤＡＣ阻害剤化合物とを同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ＡＣＫ阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆ＢＴＫ阻害剤といった、ＢＴＫ阻害剤）は、式（Ａ）の化合物である。幾つかの実施形態において、ＡＣＫ阻害剤化合物は、（Ｒ）-１-（３-（４-アミノ-３-（４-フェノキシフェニル）-１Ｈ-ピラゾロ[３，４-ｄ]ピリミジン-１-イル）ピペリジン-１-イル）プロプ-２-エン-１-オン（即ち、ＰＣＩ-３２７６５／イブルチニブ）である。幾つかの実施形態において、ＡＣＫ阻害剤は、ＡＶＬ-２６３（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐ 10
 ｏｒａｔｉｏｎ）、ＡＶＬ-２９２（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇ
 ｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＡＶＬ-２９１（Ａｖｉｌａ Ｔｈｅｒａｐｅｕ
 ｔｉｃｓ／Ｃｅｌｇｅｎｅ Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ）、ＢＭＳ-４８８５１６（Ｂｒｉ
 ｓｔｏｌ-Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、ＢＭＳ-５０９７４４（Ｂｒｉｓｔｏｌ-Ｍｙ
 ｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ）、ＣＧＩ-１７４６（ＣＧＩ Ｐｈａｒｍａ／Ｇｉｌｅａｄ Ｓ
 ｃｉｅｎｃｅｓ）、ＣＴＡ-０５６、ＧＤＣ-０８３４（Ｇｅｎｅｔｅｃｈ）、ＨＹ-１
 １０６６（ＣＴＫ４Ｉ７８９１、ＨＭＳ３２６５Ｇ２１、ＨＭＳ３２６５Ｇ２２、ＨＭＳ
 ３２６５Ｈ２１、ＨＭＳ３２６５Ｈ２２、４３９５７４-６１-５、ＡＧ-Ｆ-５４９３
 ０でもある）、ＯＮＯ-４０５９（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ.,
 Ｌｔｄ.）、ＯＮＯ-ＷＧ３７（Ｏｎｏ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏ., Ｌ 20
 ｔｄ.）、ＰＬＳ-１２３（Ｐｅｋｉｎｇ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ）、ＲＮ４８６（Ｈ
 ｏｆｆｍａｎｎ-Ｌａ Ｒｏｃｈｅ）、又はＨＭ７１２２４（Ｈａｎｍｉ Ｐｈａｒｍ
 ａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｃｏｍｐａｎｙ Ｌｉｍｉｔｅｄ）である。幾つかの実施形態において、
 ＨＤＡＣ阻害剤は式（Ｂ）の化合物であり：幾つかの実施形態において、ＨＤＡＣ阻
 害剤は、３-〔（ジメチルアミノ）メチル〕-Ｎ-〔２-〔４-（ヒドロキシカルバモイル）
 フェノキシ〕エチル〕-１-ベンゾフラン-２-カルボキサミド（即ち、ＰＣＩ-２４
 ７８１／アベキシノスタット）である。

【００８５】

< 固形腫瘍 >

本明細書で使用されるように、「固形腫瘍」は、細胞の異常増殖又は分裂（即ち、新形成）から結果として生じる、異常な多くの組織である。固形腫瘍は、液体領域の不足を特徴とする。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は良性である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は悪性（即ち、癌）である。 30

【００８６】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫又は癌腫である。

【００８７】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肉腫である。肉腫は、硬骨、軟骨、脂肪、筋肉、血管、又は他の結合組織或いは支持組織の癌である。肉腫は、限定されないが、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類 40
 上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラ
 ブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨格外骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細
 胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉
 腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）；骨の悪性線維性組織球腫（ＭＦＨ）
 ；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症
 性繊維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血
 管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；Ｐ
 ＮＥＴ／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性
 線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫を含む。

【００８８】

10

20

30

40

50

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は癌腫である。癌腫は、上皮細胞中で始まる癌である。癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、小細胞癌に分類される。限定されないが、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；脳腫瘍；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌（例えば、基底細胞癌、扁平上皮癌、悪性黒色腫）；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；又は外陰癌を含む。

【0089】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は乳癌である。幾つかの実施形態において、乳癌は、浸潤性腺管癌（例えば、トリプルネガティブ乳癌）、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。

10

【0090】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は脾臓癌である。幾つかの実施形態において、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。

【0091】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は結腸直腸癌である。幾つかの実施形態において、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は、例えば、家族性腺腫性ポリポシスに関連する結腸ポリープである。

【0092】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は膀胱癌である。幾つかの実施形態において、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。

20

【0093】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、肺癌は大細胞肺癌である。

【0094】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は前立腺癌である。幾つかの実施形態において、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。

【0095】

30

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は卵巢癌（例えば、上皮性卵巢癌）である。

【0096】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍は胆管癌である。幾つかの実施形態において、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。

【0097】

<相乗効果>

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）と、HDAC阻害剤化合物とを同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物は、（R）-1-（3-（4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sc

40

50

iences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、又はHM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の化合物である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-{2-[4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド(即ち、PCI-24781/アベキシノスタット)である。

10

【0098】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、固形腫瘍の処置に関する相乗効果(例えば、腫瘍の数、腫瘍の増殖/大きさ、腫瘍の転移の減少)を結果としてもたらす。

【0099】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、HDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又は60%効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、HDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)単独の投与よりも50%効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、HDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)単独の投与よりも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、又は1.6倍効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、HDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)単独の投与よりも1.5倍効果的である。

20

【0100】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、又は35%効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)単独の投与よりも25%効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)単独の投与よりも1.1倍、1.15倍、1.2倍、又は1.3倍効果的である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)とHDAC阻害剤(例えばアベキシノスタット)の同時投与は、ACK阻害剤(例えばイブルチニブ)単独の投与よりも1.25倍効果的である。

30

40

【0101】

幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、又は60%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも50%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも1.1倍、1.2倍、1.3倍、1.4倍、1.5倍、又は1.6倍効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、アベキシノスタット単独の投与よりも1.5

50

倍効果的である。

【0102】

幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも、5%、10%、15%、20%、25%、30%、又は35%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも25%効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも1.1倍、1.15倍、1.2倍、1.25倍、又は1.3倍効果的である。幾つかの実施形態において、イブルチニブとアベキシノスタットの同時投与は、イブルチニブ単独の投与よりも1.25倍効果的である。

10

【0103】

<投与>

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）と、HDAC阻害剤化合物とを同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物は、（R）-1-（3-（4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、又はHM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式（B）の化合物である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3-[(ジメチルアミノ)メチル]-N-{2-[4-(ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド（即ち、PCI-24781/アベキシノスタット）である。

20

30

【0104】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤は、同じ組成物で投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤は、同じ組成物で投与されない。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤は、異なる経路で投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤は、同時に又は連続して投与される。

40

【0105】

同時の場合、多数の治療剤は、単一の統合形態で、又は複数の形態で（ほんの一例ではあるが、単一のピル又は二つの別個のピルとして）、随意に提供される。幾つかの実施形

50

態において、治療薬の1つは複数回用量で与えられ、又は、その両方が複数回用量として与えられる。同時でない場合、複数回用量間のタイミングは、約0週以上乃至約4週未満である。

【0106】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、組み合わせた剤形で、又は、ほぼ同時の投与を意図した別個の剤形で投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、2工程の投与を要求するレジメンによって投与される治療用化合物と共に、連続して投与される。幾つかの実施形態において、2工程の投与レジメンは、活性薬剤の連続投与、又は、別個の活性剤の間隔が空いた投与を要求する。複数の投与工程間の時間は、医薬品の性能、可溶性、バイオアベイラビリティ、血漿半減期、及び速動性などの、各々の医薬品の特性に依存して、数分から数時間までに及ぶ。幾つかの実施形態において、標的分子濃度の日周期の変化は、最適な投与間隔を決定する。

【0107】

本明細書に記載される、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、固形腫瘍の進行前、進行中、又は進行後に投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、予防薬として使用され、且つ、固形腫瘍を進行する傾向のある被験体に連続して投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、固形腫瘍の進行中、又はその後で可能な限り早急に、個体に投与される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物の投与は、症状の発症の最初の48時間以内に、症状の発症の最初の6時間以内に、又は症状の発症の3時間以内に開始される。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物の最初の投与は、例えば静脈注射、ボラス注入、5分乃至約5時間にわたる注入、ピル、カプセル剤、経皮パッチ、口腔送達など、又はそれらの組み合わせといった、任意の経路を介して行われる。ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、疾患の発症が検出又は疑われた後で実施可能である限り早急に、及び、例えば約1カ月乃至約3カ月、疾患の処置に必要な長期間、投与されねばならない。処置の長さは、各被験体ごとに異なる場合があり、この長さは既知の分類基準を使用して決定することができる。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、少なくとも2週間、約1カ月乃至約5年、又は約1カ月乃至約3年間、投与される。

【0108】

治療上有効な量は、疾患の重症度及び経過、以前の治療、患者の健康状態、体重、及び薬物に対する反応、及び処置を行う医師の判断に依存する。予防的に有効な量は、患者の容態、体重、疾患の重症度及び経過、以前の治療、薬物に対する反応、及び処置を行う医師の判断に依存する。

【0109】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、例えば1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、又は3日おきのよう、定期的に患者に投与される。他の実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物は、例えば、1日2回、その後1日1回、その後1日3回；又は毎週最初の2日；又は1週目の1日目、2日目、及び3日目といった、断続的な期間で患者に投与される。幾つかの実施形態において、断続的な投薬

は標準の投薬と同様に効果的である。更なる又は代替的な実施形態において、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）と H D A C 阻害剤化合物は、患者が特定の症状、例えば、疼痛の発症、熱の発症、炎症の発症、又は皮膚障害の発症を示す場合に限り、投与される。各化合物の投薬スケジュールは、他のものに依存するか、或いは依存しないこともある。

【0110】

患者の疾病が改善しない場合、医者の判断に基づき、化合物の投与は、常習的に、即ち、患者の疾患の兆候を寛解させる、又はさもなくば制御又は制限するために、患者の寿命全体の間などを含む長期間、投与される。

【0111】

患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与が連続的に与えられ得；代替的に、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、又は一時的に中止され得る（即ち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日と1年の間（ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む）で異なり得る。休薬期間中の用量の減少は、10% - 100%（ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%を含む）であり得る。

【0112】

一旦患者の疾病の改善が生じると、必要ならば維持レジメンが施される。後に、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）と H D A C 阻害剤化合物の、投与量又は投与の頻度、或いはその両方は、個体の疾病の改善が保持されるレベルにまで、症状の機能として減らされ得る。しかし、個体は、任意の症状の再発後、断続的な処置を長期的に必要とする。

【0113】

A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）と H D A C 阻害剤化合物の量は、特定の化合物、疾患及びその重症度、処置が必要とされている被験体又は宿主のアイデンティティ（例えば体重）などの要因次第で異なり、例えば投与される特定の薬剤、投与経路、処置される固形腫瘍、及び処置される被験体又は宿主を含む、症例を取り囲む特定の環境に従い決定される。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に利用される用量は典型的に、各化合物の1日につき0.02 - 500 mg、又は1日につき1 - 1500 mg の範囲である。各化合物の所望の用量は、単回投与で、又は、同時に（或いは短時間にわたって）、或いは適切な間隔（例えば1日に2回、3回、4回、或いはそれ以上のサブ用量）で投与される分割用量で、都合よく提供され得る。

【0114】

幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤（例えば、イブルチニブ等の不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）の量は、300 mg / 日乃至1000 mg / 日である。幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤化合物の量は、420 mg / 日乃至840 mg / 日である。幾つかの実施形態において、不可逆 B t k 阻害剤の量は、約420 mg / 日、約560 mg / 日、又は約840 mg / 日である。幾つかの実施形態において、不可逆 B t k 阻害剤の量は、約420 mg / 日である。

【0115】

幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤（例えばアベキシノスタット）は4日連続で投与され、その後、3日連続でH D A C 阻害剤（例えばアベキシノスタット）は投与されない。

【0116】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）と H D A C 阻害剤化合物は

10

20

30

40

50

、個別であるか、或いは、正確な投与量の単一投与に適切な単位剤形に組み合わせられ得る。単位剤形において、製剤は、適量の1又は両方の化合物を含む単位用量に分割される。単位投与量は、製剤の離散量を含むパッケージの形態でもよい。制限のない例は、包装された錠剤又はカプセル、及びバイアル又はアンプルの中にある粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回用量の再密閉できない容器に包装され得る。代替的に、複数回用量用の再密閉可能な容器が使用され、この場合、組成物中に保存剤を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、追加の保存料を備えた、単位剤形（アンプルを含むが、これに限定されない）、又は複数回用量容器に入れて提供され得る。

【0117】

医療専門家が様々な要因に従って投薬レジメンを決定することが理解される。これらの要因は、被験体の年齢、体重、性別、食事、及び病状と同様に、被験体が患う固形腫瘍、転移の程度も含む。

【0118】

<化合物>

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物を同時投与する工程を含む。

【0119】

標準の化学用語の定義は、「Carey and Sundberg "ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4TH ED." Vols. A (2000) and B (2001), Plenum Press, New York」を含む参考資料に見出される。特に指示がない限り、当業者の考え得る範囲内で、質量分析、NMR、HPLC、タンパク質化学、生化学、組換えDNA技術、及び薬理学の従来の方法が、使用される。特定の定義が与えられなければ、本明細書に記載される分析化学、有機合成化学、医薬、及び薬化学と組み合わせて利用した命名法、及び、それらの検査法並びに技術は、当業者に既知のものである。標準的な技術は、化学合成、化学分析、医薬の製剤と処方と送達、患者の治療に、随意に使用される。標準的な技術は、組換えDNA、オリゴヌクレオチド合成、組織の培養と形質転換（例えばエレクトロポレーション、リポフェクション）に、随意に使用される。反応及び精製技術は、文書化された方法、又は本明細書に記載されているものを用いて、行なわれる。

【0120】

本明細書に記載される方法及び組成物は、本明細書に記載される特定の方法、プロトコル、細胞株、構成物、及び試薬に制限されず、そのようなものは随意に変わり得ることが理解される。また、本明細書で使用された用語は、特定の実施形態のみについて記述するためのものであり、且つ、添付の請求項によってのみ限定されることとなる、本明細書に記載の方法と組成物の範囲を限定することは意図されていない、ということが理解される。

【0121】

別段の定めがない限り、複合部分（即ち、部分の複数連鎖）に使用された用語は、左から右又は右から左に等しく読まれるべきものである。例えば、アルキレンシクロアルキレン基は、アルキレン基とこれに続くシクロアルキレン基、又は、シクロアルキレン基とこれに続くアルキレン基、の両方を指す。

【0122】

基に付けられる接尾辞「エン（ene）」は、前記基が二端遊離基であることを示す。ほんの一例として、メチレンは、メチル基の二端遊離基であり、即ち、「-CH₂-」基である。そして、エチレンは、エチル基の二端遊離基であり、即ち、「-CH₂CH₂-」である。

【0123】

「アルキル」基は、脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、「飽和アルキル」基を含んでおり、それは、任意のアルケン又はアルキンの部分を包含しないことを意味する。

10

20

30

40

50

アルキル部分はまた、「不飽和アルキル」部分を含んでおり、それは、少なくとも1つのアルケン又はアルキン部分を包含することを意味する。「アルケン」部分は、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有している基を指し、「アルキン」部分は、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を有している基を指す。アルキル部分は、飽和であろうと不飽和であろうと、分岐鎖、直鎖、又は環状の部分を含む。構造によって、アルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ちアルキレン基）を含み、「低級アルキル」の場合、1乃至6の炭素原子を有している。

【0124】

本明細書で使用されるように、 $C_1 - C_x$ は、 $C_1 - C_2$ 、 $C_1 - C_3$. . . $C_1 - C_x$ を含む。

10

【0125】

「アルキル」部分は、1～10の炭素原子を随意に有する（本明細書ではいかなる場合も、「1～10」などの数的範囲は、指定された範囲の各々の整数を指し；例えば、「1～10の炭素原子」は、アルキル基が1の炭素原子、2の炭素原子、3の炭素原子、及び最大10個の炭素原子を含む部分から選択されることを意味するが、本定義はまた、数の範囲が指定されない用語「アルキル」の出現をカバーする）。本明細書に記載される化合物のアルキル基は、「 $C_1 - C_4$ アルキル」、又は同様の表示で指定することができる。ほんの一例として、「 $C_1 - C_4$ アルキル」は、1～4の炭素原子がアルキル鎖の中にあることを示し、即ち、アルキル鎖は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*iso*-ブチル、*sec*-ブチル、及び*t*-ブチルの中から選択される。故に、 $C_1 - C_4$ アルキルは、 $C_1 - C_2$ アルキル及び $C_1 - C_3$ アルキルを含む。アルキル基は随意に、置換されるか又は置換されない。典型的なアルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ターシャリ・ブチル、ペンチル、ヘキシル、エテニル、プロペニル、ブテニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどを含むが、これらに限定されない。

20

【0126】

用語「アルケニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が、芳香族基の一部でない二重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルケニル基は、原子- $C(R) = C(R) - R$ から始まり、*R*は、同じ又は異なるアルケニル基の残りの部分を指す。アルケニル部分は随意に、分枝鎖、直鎖、又は環式（その場合、「シクロアルケニル」基としても知られる）である。構造によって、アルケニル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アルケニレン基）を含む。アルケニル基は、随意に置換される。アルケニル基の制限しない例は、 $-CH=CH_2$ 、 $-C(CH_3)=CH_2$ 、 $-CH=CHCH_3$ 、 $-C(CH_3)=CHCH_3$ を含む。アルケニレン基は、 $-CH=CH-$ 、 $-C(CH_3)=CH-$ 、 $-CH=CHCH_2-$ 、 $-CH=CHCH_2CH_2-$ 、及び $-C(CH_3)=CHCH_2-$ を含むが、これらに限定されない。アルケニル基は随意に、2～10の炭素を有し、「低級アルケニル」の場合、2～6の炭素原子を有する。

30

【0127】

用語「アルキニル」は、アルキル基の最初の2つの原子が三重結合を形成する、一種のアルキル基を指す。つまり、アルキニル基は、原子- $C \equiv C - R$ から始まり、*R*は、同じ又は異なる、アルキニル基の残りの部分を指す。アルキニル部分の「*R*」部分は、分枝鎖、直鎖、又は環式であり得る。構造によって、アルキニル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、アルキニレン基）を含む。アルキニル基は、随意に置換される。アルキニル基の制限しない例は、 $-C \equiv CH$ 、 $-C \equiv CCH_3$ 、 $-C \equiv CCH_2CH_3$ 、 $-C \equiv C-$ 、及び $-C \equiv CCH_2-$ を含むが、これらに限定されない。アルキニル基は、2～10の炭素を有し、「低級アルキニル」の場合、2～6の炭素原子を有する。

40

【0128】

「アルコキシ」基は、(アルキル)O-基を指し、アルキルは本明細書に定義される通りである。

【0129】

50

「ヒドロキシアルキル」は、少なくとも1つの水酸基で置換される、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを指す。ヒドロキシアルキルの制限しない例は、ヒドロキシメチル、2 - ヒドロキシエチル、2 - ヒドロキシプロピル、3 - ヒドロキシプロピル、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピル、2 - ヒドロキシブチル、3 - ヒドロキシブチル、4 - ヒドロキシブチル、2, 3 - ジヒドロキシプロピル、1 - (ヒドロキシメチル) - 2 - ヒドロキシエチル、2, 3 - ジヒドロキシブチル、3, 4 - ジヒドロキシブチル、及び2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - ヒドロキシプロピルを含むが、これらに制限されない、

【0130】

「アルコキシアルキル」は、本明細書で定義されるように、アルコキシ基によって置換された、本明細書で定義されるようなアルキルラジカルを指す。

10

【0131】

用語「アルキルアミン」は、 $-N(アルキル)_xH_y$ 基を指し、ここで、 x と y とは、 $x = 1$ 、 $y = 1$ 、及び $x = 2$ 、 $y = 0$ の中から選択される。 $x = 2$ の場合、取り付けられるN原子と一緒に得られたアルキル基は、随意に環式の環構造を形成する。

【0132】

「アルキルアミノアルキル」は、アルキルアミンで置換された、本明細書で定義されるようなアルキルラジカルを指す。

【0133】

「ヒドロキシアルキルアミノアルキル」は、本明細書で定義されるアルキルアミン及びアルキルヒドロキシで置換された、本明細書で定義されるアルキルラジカルを指す。

20

【0134】

「アルコキシアルキルアミノアルキル」は、本明細書で定義されるように、アルキルアミンで置換され、且つアルキルアルコキシによって置換された、本明細書で定義されるアルキルラジカルを指す。

【0135】

「アミド」は、式 $-C(O)NHR$ 又は $-NHC(O)R$ を備えた化学部分であり、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合される）、及びヘテロ脂環式（環炭素を介して結合される）から選択される。幾つかの実施形態において、アミド部分は、アミノ酸又はペプチド分子と、本明細書に記載される化合物との間にリンケージを形成し、それによりプロドラッグを形成する。本明細書に記載される化合物上のアミン、又はカルボキシル側鎖は、アミノ化され得る。前記アミドを作る手順及び特定の基は、文献「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」等の情報源に見られ、この開示は参照により本明細書に組み込まれる。

30

【0136】

用語「エステル」は、式 $-COOR$ を備えた化学部分を指し、ここで、 R は、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール（環炭素を介して結合される）、及びヘテロ脂環式（環炭素を介して結合される）の中から選択される。本明細書に記載される化合物上の任意のヒドロキシ又はカルボキシル側鎖は、エステル化され得る。前記エステルを作る手順及び特定の基は、文献「Greene and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999」等の情報源に見られ、この開示は参照により本明細書に組み込まれる。

40

【0137】

本明細書に使用されるように、用語「環」は、任意の共有結合性閉構造を指す。環は、例えば、炭素環（例えば、アリール及びシクロアルキル）、複素環（例えば、ヘテロアリール及び非芳香族複素環）、芳香族化合物（例えば、アリール及びヘテロアリール）、及び非芳香族化合物（例えば、シクロアルキル及び非芳香族複素環）を含む。環は随意に置

50

換され得る。環は単環式又は多環式でもよい。

【0138】

本明細書に使用されるように、用語「環系」は、1以上の環を指す。

【0139】

用語「員環」は任意の環式構造を包含できる。用語「員」は、環を構築する骨格原子の数の表示を意味する。故に、例えば、シクロヘキシル、ピリジン、ピラン、及びチオピランは、6員環であり、シクロペンチル、ピロール、フラン、及びチオフエンは、5員環である。

【0140】

用語「縮合」は、2つ以上の環が1つ以上の結合を共有する構造を指す。

10

【0141】

用語「炭素環式の」又は「炭素環」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である、環を指す。炭素環は、アリアルとシクロアルキルを含む。この用語は故に、炭素環を、環のバックボーン (backbone) が、炭素とは異なる少なくとも1つの原子 (即ちヘテロ原子) を包含している複素環 (「複素環式の」) と区別する。複素環は、ヘテロアリアルとヘテロシクロアルキルを含む。炭素環と複素環は、随意に置換され得る。

【0142】

用語「芳香族」は、 $4n + 2$ 電子を含む、非局在化された π - 電子系を有する平面環を指し、ここで、 n は整数である。芳香環は、5、6、7、8、9、又は9より多い原子から形成され得る。芳香族は、随意に置換され得る。用語「芳香族」は、炭素環式アリアル (例えばフェニル) 及び複素環式アリアル (又は「ヘテロアリアル」或いは「ヘテロ芳香族」) 基 (例えばピリジン) の両方を含む。この用語は、単環式、又は融合多環式 (即ち、近接する対となる炭素原子を共有する環) の基を含む。

20

【0143】

本明細書で使用されるように、用語「アリアル」は、環を形成する原子の各々が炭素原子である芳香環を表す。アリアル環は、5、6、7、8、9、又は9より多い炭素原子によって、形成され得る。アリアル基は、随意に置換され得る。アリアル基の例は、フェニル、ナフタレニル、フェナントレニル、アントラセラニル、フルオレニル、及びインデニルを含むが、これらに限定されない。構造により、アリアル基は、モノラジカル又はジラジカル (即ち、アリーレン基) となり得る。

30

【0144】

「アリアルオキシ」基は、(アリアル)O - 基を指し、ここで、アリアルは本明細書に定義される通りである。

【0145】

本明細書で使用される用語「カルボニル」は、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、及び $-C(S)-$ から成る基から選択される部分を含有する基を指し、これは、限定されないが、少なくとも1つのケトン基、及び/又は少なくとも1つのアルデヒド基、及び/又は少なくとも1つのエステル基、及び/又は少なくとも1つのカルボン酸基、及び/又は少なくとも1つのチオエステル基を包含する。前記カルボニル基は、ケトン、アルデヒド、カルボン酸、エステル、及びチオエステルを含む。幾つかの実施形態において、前記基は、分枝鎖、直鎖、又は管式の分子の一部である。

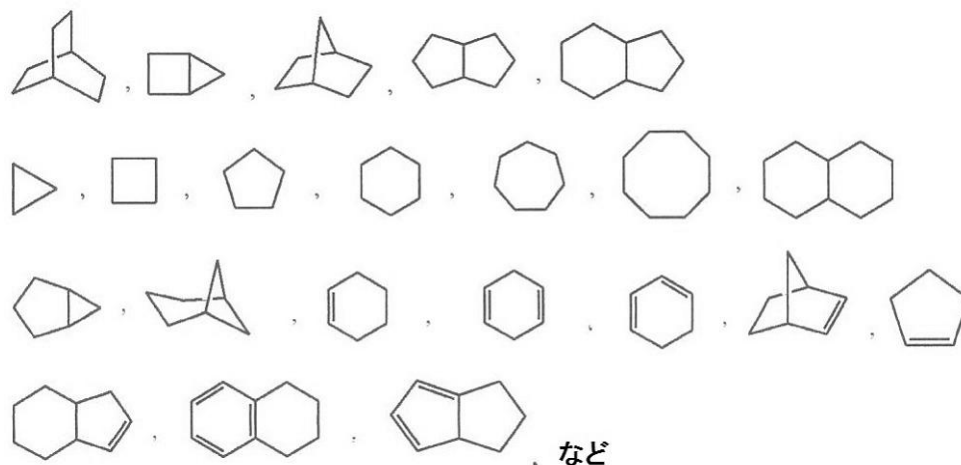
40

【0146】

用語「シクロアルキル」は、炭素と水素のみを包含しており、随意に飽和、一部不飽和、完全不飽和である、単環式又は多環式のラジカルを指す。シクロアルキル基は、3 ~ 10の環状原子を有する基を含む。シクロアルキル基の実例は、以下の部分を含む：

【0147】

【化 4 0】



10

構造によって、シクロアルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ちシクロアルキレン基）の何れかであり、「低級シクロアルキル」の場合、3～8の炭素原子を有する。

【0148】

「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル基で置換された、本明細書に定義されるようなアルキルラジカルを意味する。制限しないシクロアルキルアルキル基は、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチルな

20

【0149】

用語「複素環」は、O、S、及びNから各々が選択された1～4のヘテロ原子を包含しているヘテロ芳香族及びヘテロ脂環式の基を指し、ここで、各複素環基は、前記基の環が2つの隣接したO又はS原子を包含していないという条件で、その環系の中に4～10の原子を有している。本明細書において、複素環中の炭素原子の数が示される（例えばC₁-C₆複素環式化合物）場合は常に、少なくとも1つの他の原子（ヘテロ原子）は、環の中になければならない。「C₁-C₆複素環」のような表示は、環の中の炭素原子の数のみを指し、環の中の原子の総数を指さない。ヘテロ環式の環は環の中に追加のヘテロ原子を有し得る、ことが理解される。「4～6員環複素環」のような表示は、環の中に包含されている原子の総数を指す（即ち、4、5又は6員環であり、その中で、少なくとも1つの原子が炭素原子であり、少なくとも1つの原子がヘテロ原子であり、残りの2～4の原子が炭素原子又はヘテロ原子である）。2以上のヘテロ原子を有している複素環において、それらの2以上のヘテロ原子は、互いに同じ又は異なるものであり得る。複素環は随意に置換され得る。複素環への結合は、ヘテロ原子において、又は、炭素原子を介して行われ得る。非芳香族複素環式基は、その環系内に4つの原子しか有していない基を含むが、芳香族複素環式基は、その環系内に少なくとも5つの原子を有していなければならない。複素環式基は、ベンゾ融合した環系を含む。4員環複素環式基の例は、アゼチジニル（アゼチジン由来）である。5員環複素環式基の例は、チアゾリルである。6員環複素環式基の例は、ピロリジニルであり、10員環複素環式基の例は、キノリニルである。非芳香族複素環式基の例は、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアセピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピロリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキサソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、及び、キノリジニルである。芳香族複素環式基の例は

30

40

50

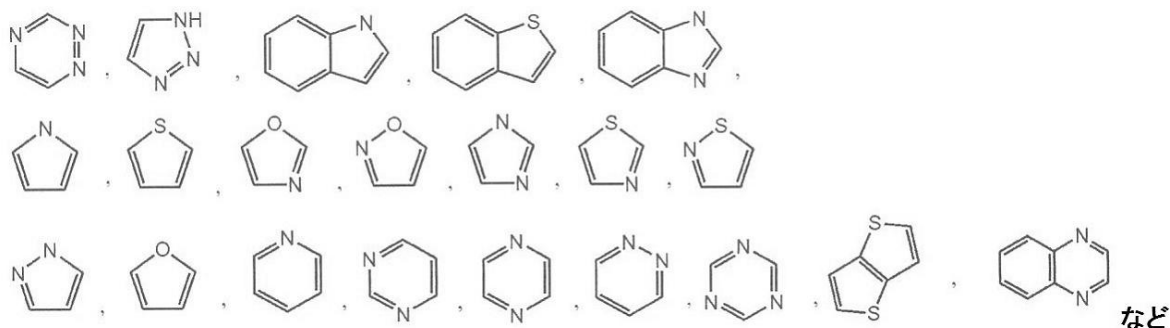
、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフエニル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、及びフロピリジニルである。上述の基由来の、前述の基は、それらが可能な場合には、随意にC - 付加又はN - 付加である。例えば、ピロール由来の基は、ピロール - 1 - イル (N - 付加) 又はピロール - 3 - イル (C - 付加) を含む。更に、イミダゾール由来の基は、イミダゾール - 1 - イル又はイミダゾール - 3 - イル (両方ともN - 付加)、又はイミダゾール - 2 - イル、イミダゾール - 4 - イル、又はイミダゾール - 5 - イル (全てC - 付加) を含む。複素環基は、ベンゾ融合環系と、ピロリジン - 2 - オンなどの1又は2のオキソ (= O) 部分で置換された環系とを含む。構造により、複素環基は、モノラジカル又はジラジカル (即ち、ヘテロシクレン基) となり得る。

【0150】

用語「ヘテロアリール」、又は代替的に、「複素芳香族」は、窒素、酸素、及び硫黄から選択される1以上の環状ヘテロ原子を含む芳香族基を指す。N含有「ヘテロ芳香族」又は「ヘテロアリール」部分は、環の骨格原子の少なくとも1つが窒素原子である芳香族基を指す。ヘテロアリール基の実例は、以下の部分を含む：

【0151】

【化41】



構造により、ヘテロアリール基は、モノラジカル又はジラジカル (即ち、ヘテロアリーレン基) となり得る。

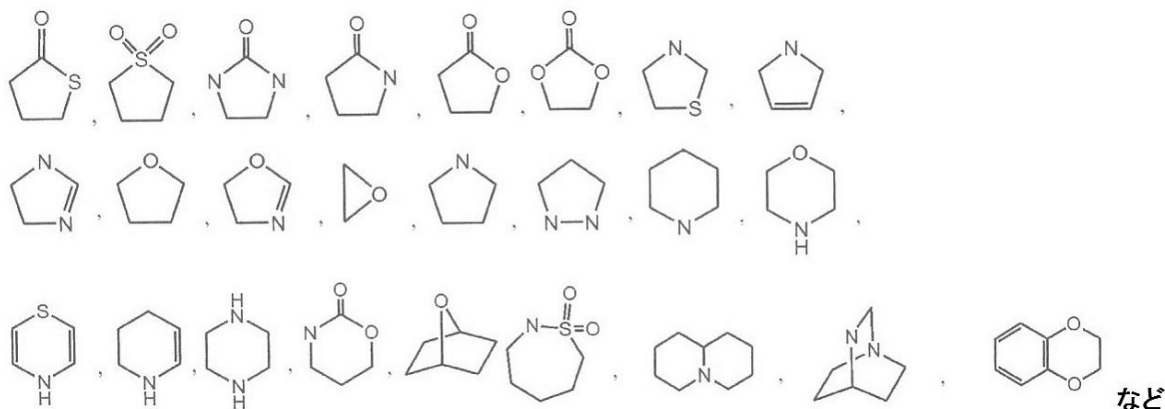
【0152】

本明細書で使用されるように、用語「非芳香族複素環」、「ヘテロシクロアルキル」、又は「ヘテロ脂環式」は、非芳香環を指し、ここで、環を形成する1以上の原子は、ヘテロ原子である。「非芳香族の複素環」又は「ヘテロシクロアルキル」基は、窒素、酸素、及び硫黄から選択された少なくとも1つのヘテロ原子を含むシクロアルキル基を指す。幾つかの実施形態において、ラジカルは、アリール又はヘテロアリールと融合する。ヘテロシクロアルキル環は、3、4、5、6、7、8、9、又は9より多くの原子によって形成され得る。ヘテロシクロアルキル環は随意に置換され得る。特定の実施形態において、非芳香族の複素環式化合物は、例えば、オキソ含有基及びチオ含有基のような、1以上のカルボニル基又はチオカルボニル基を包含する。ヘテロシクロアルキルの例は、ラクタム、ラク톤、環式イミド、環式チオイミド、環式カルバマート、テトラヒドロチオピラン、4H - ピラン、テトラヒドロピラン、ピペリジン、1,3 - ジオキシン、1,3 - ジオキサン、1,4 - ジオキシン、1,4 - ジオキサン、ピペラジン、1,3 - オキサチアン、1,4 - オキサチン、1,4 - オキサチアン、テトラヒドロ - 1,4 - チアジン、2H - 1,2 - オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、モルホリン、トリオキサン、ヘキサヒドロ - 1,3,5 - トリアジン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフ

ラン、ピロリン、ピロリジン、ピロリドン、ピロリジオン、ピラゾリン、ピラゾリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、1,3-ジオキソール、1,3-ジオキソラン、1,3-ジチオール、1,3-ジチオラン、イソキサゾリン、イソキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、及び、1,3-オキサチオランを含むが、これらに限定されない。非芳香族ヘテロ環としても称される、ヘテロシクロアルキル基の実例は、以下のものを含む：

【0153】

【化42】



10

20

用語「ヘテロ脂環式」はまた、限定されないが単糖類、二糖類、及びオリゴ糖を含む、炭水化物の環状形態を全て含む。構造により、ヘテロシクロアルキル基は、モノラジカル又はジラジカル（即ち、ヘテロシクロアルキレン基）となり得る。

【0154】

用語「ハロ」、又は代替的に、「ハロゲン」、或いは「ハライド」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードを意味する。

【0155】

用語「ハロアルキル」は、少なくとも1つの水素がハロゲン原子に置き換えられたアルキル構造を指す。2以上の水素原子がハロゲン原子に置き換えられる特定の実施形態において、ハロゲン原子は互いに全て同じである。2以上の水素原子がハロゲン原子に置き換えられる他の実施形態において、ハロゲン原子は互いに全てが同じではない。

30

【0156】

本明細書で使用されるように、用語「フルオロアルキル」は、少なくとも1つの水素がフッ素原子に置き換えられるアルキル基を指す。フルオロアルキル基の例は、 $-CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CH_2CH_2CF_3$ などを含むが、これらに限定されない。

【0157】

本明細書に使用されるように、用語「ヘテロアルキル」は、1以上の骨格鎖の原子がヘテロ原子（例えば酸素、窒素、硫黄、シリコン、リン、又はそれらの組み合わせ）である、随意に置換されたアルキルラジカルを指す。ヘテロ原子は、ヘテロアルキル基の任意の内部の位置、又はヘテロアルキル基が分子の残部に付けられている位置に置かれる。例は、 $-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_3$ 、 $-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_3$ 、 $-CH_2-S-CH_2-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)-CH_3$ 、 $-CH_2-CH_2-S(O)_2-CH_3$ 、 $-CH=CH-O-CH_3$ 、 $-Si(CH_3)_3$ 、 $-CH_2-CH=N-OCH_3$ 、及び $-CH=CH-N(CH_3)-CH_3$ を含むが、これらに限定されない。加えて、幾つかの実施形態において、2つまでのヘテロ原子は、一例として、 $-CH_2-NH-OCH_3$ 及び $-CH_2-O-Si(CH_3)_3$ のように、連続している。

40

【0158】

50

用語「ヘテロ原子」は、炭素又は水素以外の原子を指す。ヘテロ原子は、典型的には酸素、硫黄、窒素、シリコン、及びリンの中から独立して選択されるが、これらの原子に限定されない。2以上のヘテロ原子が存在する実施形態において、2以上のヘテロ原子は、互いに全て同じであり得るか、又は、2以上のヘテロ原子のうちの幾つか又は全ては、他のものと各々異なるものであり得る。

【0159】

用語「単結合 (bond)」又は「単結合 (single bond)」は、単結合により連結された原子がより大きな部分構造の一部であると考えられる場合、二つの原子又は二つの部分間の化学結合を指す。

【0160】

用語「部分」は、分子の特定のセグメント又は官能基を表す。化学部分は大抵、分子に埋め込まれた、又は分子に付加された化学実体 (chemical entities) と認識される。

【0161】

「チオアルコキシ」基又は「アルキルチオ」基は、-S-アルキル基を指す。

【0162】

「SH」基はまた、チオール基又はスルフヒドリル基として表される。

【0163】

用語「随意に置換した」又は「置換した」は、参照の基が、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロ脂環式、ヒドロキシ、アルコキシ、アリールオキシ、アルキルチオ、アリールチオ、アルキルスルホキシド、アリールスルホキシド、アルキルスルホン、アリールスルホン、シアノ、ハロ、アシル、ニトロ、ハロアルキル、フルオロアルキル、アミノ（一置換及び二置換のアミノ基を含む）、及びそれらの保護誘導体から、個別に及び独立して選択される、1以上の追加の基で置換され得る、ことを意味する。一例として、随意的置換基は $L_s R_s$ でもよく、ここで、各 L_s は、単結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-（置換又は非置換の C_1-C_6 アルキル）、又は-（置換又は非置換の C_2-C_6 アルケニル）から独立して選択され、各 R_s は、H、（環又は非置換の C_1-C_4 アルキル）、（置換又は非置換の C_3-C_6 シクロアルキル）、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから独立して選択される。上記の置換基の保護誘導体を形成する保護基は、上記の「Greene and Wuts」等の情報源に見出される。

【0164】

<ACK阻害剤化合物>

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物を同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の化合物である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3-[（ジメチルアミノ）メチル]-N-{2-[4-（ヒドロキシカルバモイル）フェノキシ]エチル}-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド（即ち、PCI-24781/アベキシノスタット）である。

【0165】

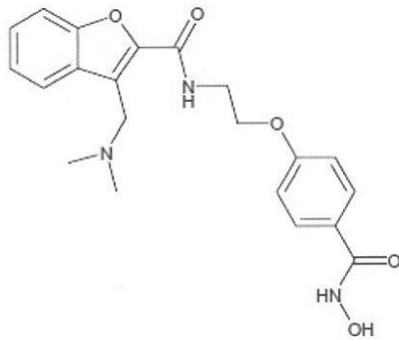
10

20

30

40

【化 4 3】



10

アベキシノスタット

【 0 1 6 6 】

本明細書に記載される A C K 阻害剤化合物は、該阻害剤化合物上でマイケル・アクセプター部分との共有結合を形成することができるアクセス可能なシステインを有するキナーゼに、選択的である。幾つかの実施形態において、システイン残基は、不可逆阻害剤の結合部位の部分がキナーゼに結合する場合、アクセス可能であり、又はアクセス可能になる。つまり、不可逆阻害剤の結合部位の部分は、A C K の活性部位に結合し、不可逆阻害剤のマイケル・アクセプター部分は、アクセス（1つの実施形態において、結合工程は、A C K 内の構造変化に繋がり、故にシステインを曝露する）を獲得するか、或いはさもなくば、A C K のシステイン残基に曝露され；その結果、共有結合は、システイン残基の「S」と不可逆阻害剤のマイケル・アクセプターとの間に形成される。結果的に、不可逆阻害剤の結合部位の部分は結合されたままであるか、又はさもなくば A C K の活性部位を遮断する。

20

【 0 1 6 7 】

1つの実施形態において、A C K は、B t k、B t k の同族体、又は、B t k 中のシステイン 4 8 1 のアミノ酸シーケンス位置に同族である、アミノ酸シーケンス位置にシステイン残基を有するチロシンキナーゼ、である。幾つかの実施形態において、A C K は H E R 4 である。本明細書に記載される阻害剤化合物は、マイケル・アクセプター部分、結合部位の部分、及びリンカーを含み、前記リンカーは、結合部位の部分とマイケル・アクセプター部分とを結合する（及び、幾つかの実施形態において、リンカーの構造は立体構造を提供し、又はさもなくば、特定の A C K のために不可逆阻害剤の選択性を改善するように、マイケル・アクセプター部分を配向する）。

30

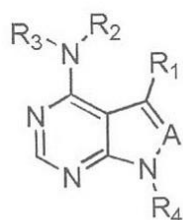
【 0 1 6 8 】

幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤は式（A）の化合物、及び、その薬学的に活性な代謝物、薬学的に許容可能な溶媒和物、薬学的に許容可能な塩、又は薬学的に許容可能なプロドラッグであり：

【 0 1 6 9 】

【化 4 4】

40



式(A)

式中

A は独立して、N 又は C R₅ から選択され；

50

R_1 は、H、 L_2 - (置換又は非置換のアルキル)、 L_2 - (置換又は非置換のシクロアルキル)、 L_2 - (置換又は非置換のアルケニル)、 L_2 - (置換又は非置換のシクロアルケニル)、 L_2 - (置換又は非置換の複素環)、 L_2 - (置換又は非置換のヘテロアリール)、又は L_2 - (置換又は非置換のアリール)であり、ここで、 L_2 は、単結合、O、S、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $C(=O)$ 、 $-$ (置換又は非置換の $C_1 - C_6$ アルキル)、又は $-$ (置換又は非置換の $C_2 - C_6$ アルケニル)であり；

R_2 と R_3 は独立して、H、低級アルキル、及び置換した低級アルキルから選択され；

R_4 は $L_3 - X - L_4 - G$ であり、ここで

L_3 は、随意であり、存在する場合、単結合、随意的置換又は非置換のアルキル、随意的置換又は非置換のシクロアルキル、随意的置換又は非置換のアルケニル、随意的置換又は非置換のアルキニルであり；

10

X は、随意であり、存在する場合、単結合、O、 $-C(=O)$ 、S、 $-S(=O)$ 、 $-S(=O)_2$ 、 $-NH$ 、 $-NR_9$ 、 $-NHC(O)$ 、 $-C(O)NH$ 、 $-NR_9C(O)$ 、 $-C(O)NR_9$ 、 $-S(=O)_2NH$ 、 $-NHS(=O)_2$ 、 $-S(=O)_2NR_9$ 、 $-NR_9S(=O)_2$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NR_9$ 、 $-NR_9C(O)O$ 、 $-CH=NO$ 、 $-ON=CH$ 、 $-NR_{10}C(O)NR_{10}$ 、ヘテロアリール、アリール、 $-NR_{10}C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-NR_{10}C(=NR_{11})$ 、 $-C(=NR_{11})NR_{10}$ 、 $-OC(=NR_{11})$ 、又は $-C(=NR_{11})O$ であり；

L_4 は、随意であり、存在する場合、単結合、置換又は非置換のアルキル、置換又は非置換のシクロアルキル、置換又は非置換のアルケニル、置換又は非置換のアルキニル、置換又は非置換のアリール、置換又は非置換のヘテロアリール、置換又は非置換の複素環であり；

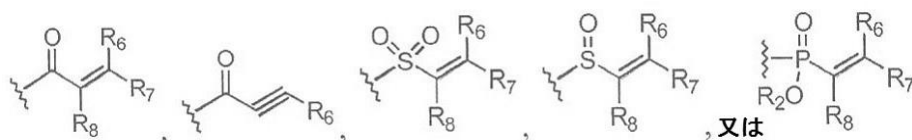
20

又は、共に得られた L_3 、X、及び L_4 は、窒素含有複素環を形成し；

G は

【0170】

【化45】



30

であり、式中、 R_6 、 R_7 、及び R_8 は独立して、H、低級アルキル又は置換した低級アルキル、低級ヘテロアルキル又は置換した低級ヘテロアルキル、置換又は非置換の低級シクロアルキル、及び置換又は非置換の低級ヘテロシクロアルキルの中から選択され；

R_5 は、H、ハロゲン、 $-L_6$ - (置換又は非置換の $C_1 - C_3$ アルキル)、 $-L_6$ - (置換又は非置換の $C_2 - C_4$ アルケニル)、 $-L_6$ - (置換又は非置換のヘテロアリール)、又は $-L_6$ - (置換又は非置換のアリール)であり、ここで、 L_6 は、単結合、O、S、 $-S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、NH、 $C(O)$ 、 $-NHC(O)O$ 、 $-OC(O)NH$ 、 $-NHC(O)$ 、又は $-C(O)NH$ であり；

各 R_9 は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、及び置換又は非置換の低級シクロアルキルの中から選択され；

40

各 R_{10} は独立して、H、置換又は非置換の低級アルキル、或いは置換又は非置換の低級シクロアルキルであり；又は

2つの R_{10} 基は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

R_9 と R_{10} は共に、5、6、7、又は8員環の複素環を形成することができ；又は

各 R_{11} は独立して、H、 $-S(=O)_2R_8$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ヘテロアリール、又はヘテロアルキルから選択される。

【0171】

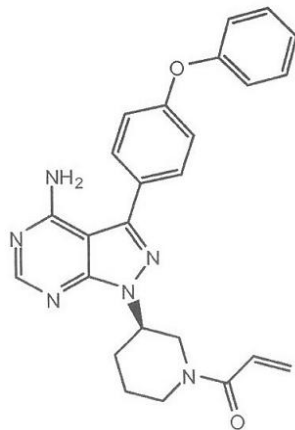
幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、 $R) - 1 - (3 - (4 - \text{アミノ} - 3 - (4 - \text{フェノキシフェニル}) - 1H - \text{ピラゾロ}[3,4-d] \text{ピリミジン} - 1 - \text{イル}) \text{ピペ}$

50

リジン - 1 - イル) プロブ - 2 - エン - 1 - オン (即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ) である。

【 0 1 7 2 】

【 化 4 6 】



イブルチニブ

【 0 1 7 3 】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL - 263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL - 292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL - 291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS - 488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS - 509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI - 1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA - 056、GDC - 0834 (Genentech)、HY - 11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574 - 61 - 5、AG - F - 54930でもある)、ONO - 4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO - WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS - 123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann - La Roche)、又は HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) である。

【 0 1 7 4 】

幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、4 - (tert - ブチル) - N - (2 - メチル - 3 - (4 - メチル - 6 - ((4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) アミノ) - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) フェニル) ベンズアミド (CGI - 1746) ; 7 - ベンジル - 1 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾ [4,5 - g] キノキサリン - 6 (5H) - オン (CTA - 056) ; (R) - N - (3 - (6 - (4 - (1,4 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) フェニルアミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソ - 4,5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 4,5,6,7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (GDC - 0834) ; 6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 2 - (2 - ヒドロキシメチル - 3 - {1 - メチル - 5 - [5 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - 6 - オキソ - 1,6 - ジヒドロ - ピリジン - 3 - イル} - フェニル) - 2H - イソキノリン - 1 - オン (RN - 486) ; N - [5 - [5 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - カルボニル) - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル] スルファニル - 1,3 - チアゾール - 2 - イル] - 4 - [(3,3 - ジメチルブタン - 2 - イルアミノ) メチル] ベンズアミド (BMS - 509744、HY - 11092) ; 又は N - (5 - ((5 - (4 - アセチルピペラジ

10

20

30

40

50

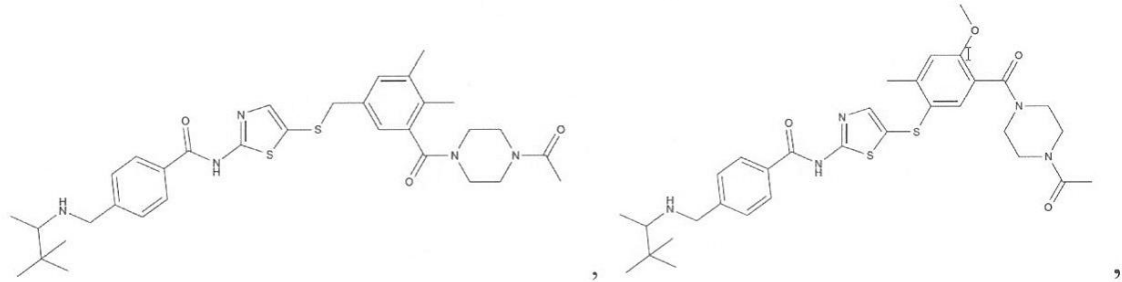
ン - 1 - カルボニル) - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル)チオ)チアゾール - 2 - イ
 ル) - 4 - ((3 - メチルブタン - 2 - イル)アミノ)メチル)ベンズアミド(HY 1
 1066)である。

【0175】

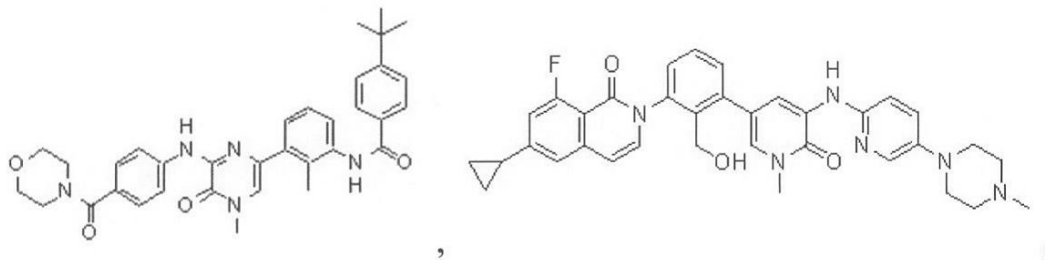
幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、

【0176】

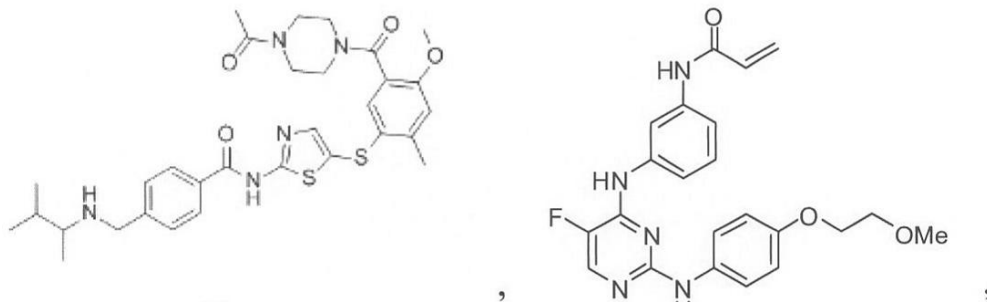
【化47】



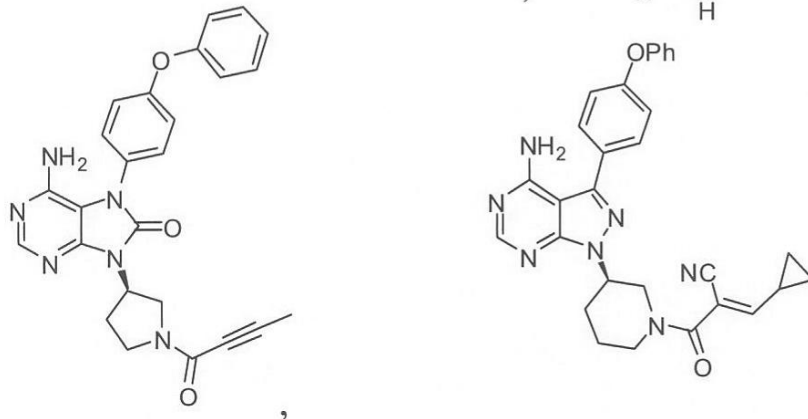
10



20



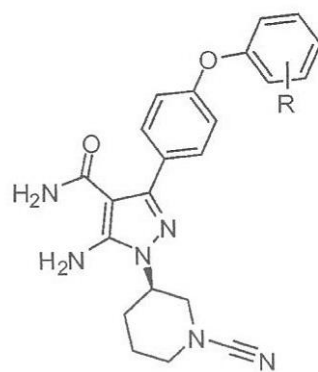
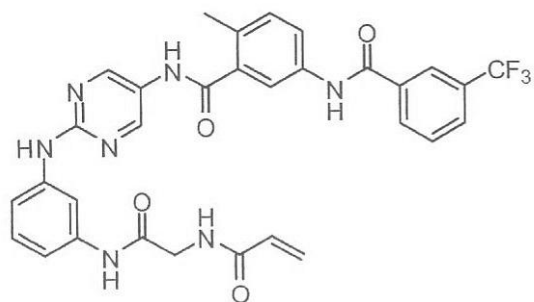
30



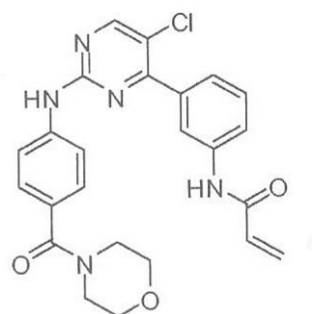
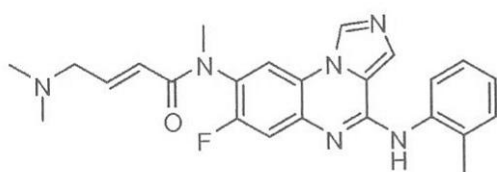
40

【0177】

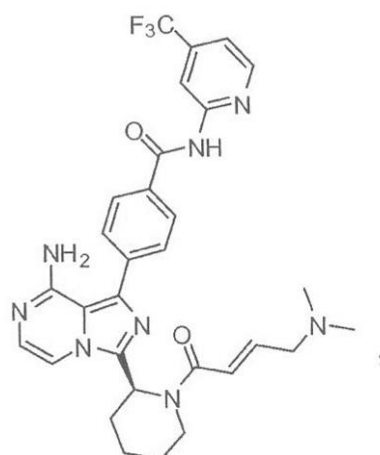
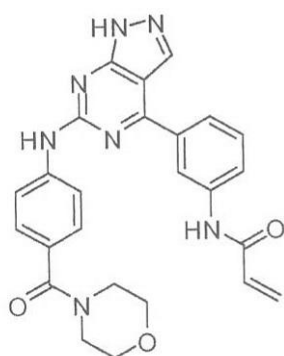
【化 4 8】



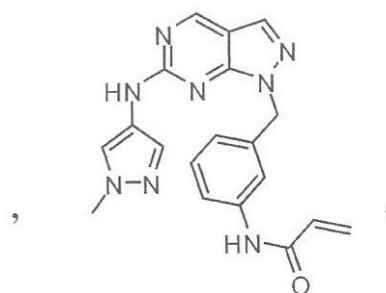
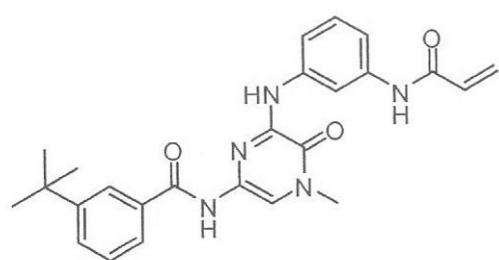
10



20



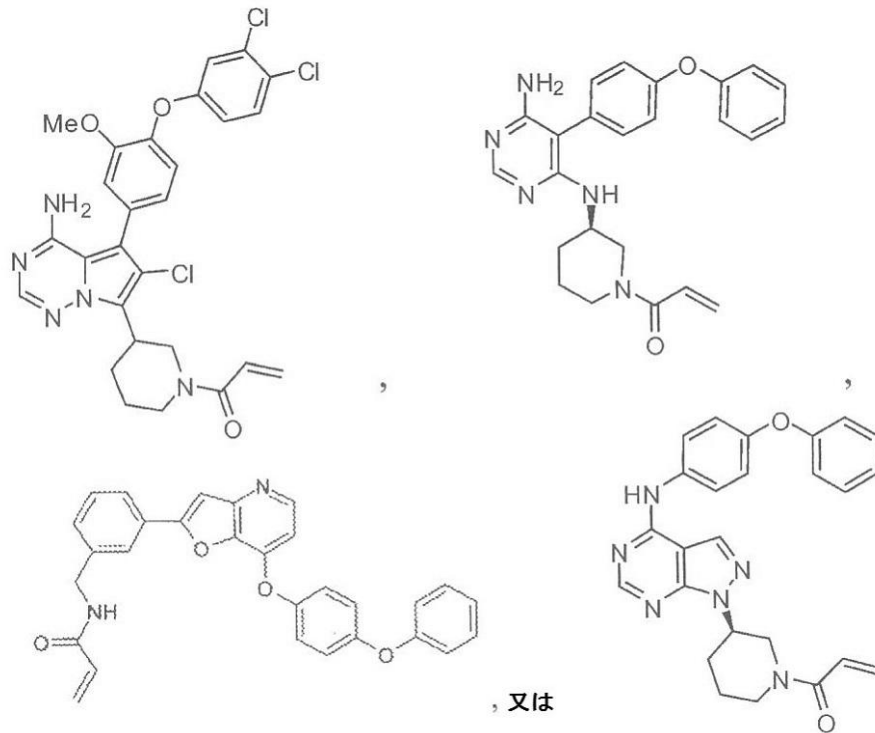
30



40

【 0 1 7 8】

【化 4 9】



である。

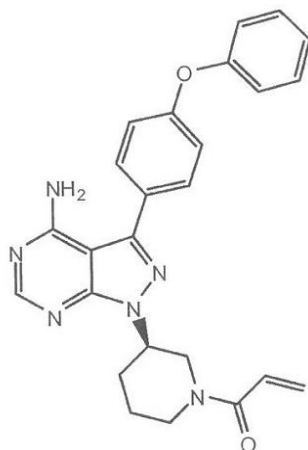
【 0 1 7 9 】

< H D A C 阻害剤化合物 >

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）と H D A C 阻害剤化合物を同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤化合物は、（R）- 1 - （3 - （4 - アミノ - 3 - （4 - フェノキシフェニル） - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル）ピペリジン - 1 - イル）プロプ - 2 - エン - 1 - オン（即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ）である。

【 0 1 8 0 】

【化 5 0】



イブルチニブ

幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤は、A V L - 2 6 3 (A v i l a T h e r a p e u t i c s / C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、A V L - 2 9 2 (A v i l a T h e r a p e u t i c s / C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、A V L

10

20

30

40

50

- 291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、BMS - 488516 (Bristol - Myers Squibb)、BMS - 509744 (Bristol - Myers Squibb)、CGI - 1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA - 056、GDC - 0834 (Genentech)、HY - 11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574 - 61 - 5、AG - F - 54930でもある)、ONO - 4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO - WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS - 123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann - La Roche)、又はHM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited)である。

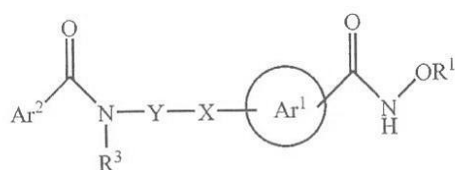
10

【0181】

幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式(B)の構造、及び、個々の立体異性体、個々の幾何異性体、又はそれらの混合物；又はその薬学的に許容可能な塩を有し；

【0182】

【化51】



20

式(B)

式中：

R¹ は水素又はアルキルであり；

Xは - O - 、 - NR² - 、又は - S(O)_n であり、ここでnは0 - 2であり、R² は水素又はアルキルであり；

Yは、シクロアルキルで随意に置換したアルキレン、随意に置換したフェニル、アルキルチオ、アルキルスルフィニル、アルキルスルホニル、随意に置換したフェニルアルキルチオ、随意に置換したフェニルアルキルスルホニル、ヒドロキシ、又は随意に置換したフェノキシであり；

30

Ar¹ はフェニレン又はヘテロアリーレンであり、前記Ar¹ は、アルキル、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロアルコキシ、又はハロアルキルから独立して選択された1又は2の基で随意に置換され；

R³ は、水素、アルキル、ヒドロキシアルキル、又は随意に置換したフェニルであり；及び

Ar² は、アリール、アラルキル、アラルケニル、ヘテロアリール、ヘテロアラルキル、ヘテロアラルケニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクロアルキル、又はヘテロシクロアルキルアルキルである。

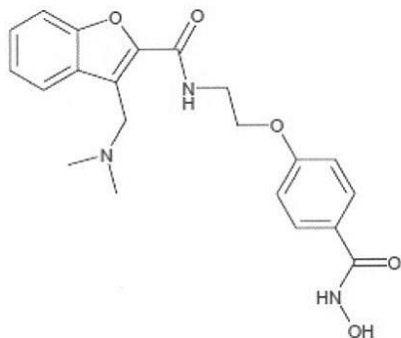
【0183】

40

幾つかの実施形態において、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤は、3 - ((ジメチルアミノ)メチル) - N - (2 - (4 - (ヒドロキシカルバモイル)フェノキシ)エチル) - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド(即ち、PCI - 24781 / アベキシノスタット)である。

【0184】

【化 5 2】



アベキシノスタット

【 0 1 8 5 】

< 医薬組成物 / 製剤 >

本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量の A C K 阻害剤化合物、及び / 又は治療上有効な量の H D A C 阻害剤化合物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、組成物が開示される。更に本明細書には、特定の実施形態において、治療上有効な量の A C K 阻害剤化合物、治療上有効な量の H D A C 阻害剤化合物、及び薬学的に許容可能な賦形剤を含む、組成物が開示される。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤化合物は、（R）- 1 - （3 - （4 - アミノ - 3 - （4 - フェノキシフェニル）- 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル）ピペリジン - 1 - イル）プロプ - 2 - エン - 1 - オン（即ち、P C I - 3 2 7 6 5 / イブルチニブ）である。幾つかの実施形態において、A C K 阻害剤は、A V L - 2 6 3（Avila Therapeutics / Celgene Corporation）、A V L - 2 9 2（Avila Therapeutics / Celgene Corporation）、A V L - 2 9 1（Avila Therapeutics / Celgene Corporation）、B M S - 4 8 8 5 1 6（Bristol - Myers Squibb）、B M S - 5 0 9 7 4 4（Bristol - Myers Squibb）、C G I - 1 7 4 6（CGI Pharma / Gilead Sciences）、C T A - 0 5 6、G D C - 0 8 3 4（Genentech）、H Y - 1 1 0 6 6（C T K 4 I 7 8 9 1、H M S 3 2 6 5 G 2 1、H M S 3 2 6 5 G 2 2、H M S 3 2 6 5 H 2 1、H M S 3 2 6 5 H 2 2、4 3 9 5 7 4 - 6 1 - 5、A G - F - 5 4 9 3 0 でもある）、O N O - 4 0 5 9（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、O N O - W G 3 7（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、P L S - 1 2 3（Peking University）、R N 4 8 6（Hoffmann - La Roche）、又は H M 7 1 2 2 4（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）である。幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は式（B）の化合物である。幾つかの実施形態において、H D A C 阻害剤は、3 - [（ジメチルアミノ）メチル] - N - { 2 - [4 - （ヒドロキシカルバモイル）フェノキシ]エチル} - 1 - ベンゾフラン - 2 - カルボキサミド（即ち、P C I - 2 4 7 8 1 / アベキシノスタット）である。

【 0 1 8 6 】

A C K 阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆 B T K 阻害剤といった、B T K 阻害剤）及び / 又は H D A C 阻害剤化合物の医薬組成物は、活性化合物の、薬学的に使用され得る調製物への処理を促進する、賦形剤及び助剤を含む、1 以上の生理的に許容可能な担体を使用する従来の様式で処方される。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載される医薬組成物の要約は、例えば、Remingtonの、文献「The Science and Practice of Pharmacy, N

10

20

30

40

50

ineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)」、文献「Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975」、文献「Lieberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N.Y., 1980」、及び文献「Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)」に見出される。

10

【0187】

医薬組成物は、本明細書で使用されるように、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）及び/又はHDAC阻害剤化合物と、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁化剤、増粘剤、及び/又は賦形剤などの他の化学成分との混合物を指す。

【0188】

医薬組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、又は圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で随意に製造される。

【0189】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口（例えば静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、経皮投与経路を含むが、これらに限定されない任意の適切な投与経路によって、投与される。

20

【0190】

本明細書に記載される医薬組成物は、水性経口分散剤、液体、ゲル剤、シロップ剤、エリキシル剤、スラリー、懸濁液等を含むがこれらに限定されない、処置される個体による経口摂取に適切な剤形、固体の経口投薬形態、エアロゾル剤、制御放出製剤、速溶解製剤、沸騰性の製剤、凍結乾燥された製剤、錠剤、散剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子の製剤、及び即時混合放出と制御放出の製剤に処方される。幾つかの実施形態において、組成物はカプセルに処方される。幾つかの実施形態において、組成物は溶液（例えば、IV投与用）に処方される。

30

【0191】

本明細書に記載される薬学的な固形剤形は随意に、本明細書に記載の化合物、及び、互換性をもつ担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味料、甘味剤、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、湿潤剤、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、加湿剤、抗起泡剤、酸化防止剤、防腐剤、又はそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含む。

【0192】

また別の態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの、標準のコーティング手順を使用して、フィルムコーティングが組成物の周囲に提供される。幾つかの実施形態において、組成物は粒子（例えばカプセルによる投与用）に処方され、粒子の幾つか又は全てはコーティングされる。幾つかの実施形態において、組成物は粒子（例えばカプセルによる投与用）に処方され、粒子の幾つか又は全てはマイクロカプセル化される。幾つかの実施形態において、組成物は粒子（例えばカプセルによる投与用）に処方され、粒子の幾つか又は全ては、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

40

【0193】

幾つかの実施形態において、医薬組成物は、各単位剤形におけるACK阻害剤（例えば、イブルチニブなどの不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）の量が1つ当たり約140mgであるように処方される。

50

【0194】

<キット/製造品>

本明細書には、固形腫瘍を処置する方法が記載され、該方法は、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物を同時投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）は、式（A）の化合物である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤化合物は、（R）-1-（3-（4-アミノ-3-（4-フェノキシフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）ピペリジン-1-イル）プロプ-2-エン-1-オン（即ち、PCI-32765/イブルチニブ）である。幾つかの実施形態において、ACK阻害剤は、AVL-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930でもある）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、又はHM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は式（B）の化合物である。幾つかの実施形態において、HDAC阻害剤は、3-〔（ジメチルアミノ）メチル〕-N-〔2-〔4-（ヒドロキシカルバモイル）フェノキシ〕エチル〕-1-ベンゾフラン-2-カルボキサミド（即ち、PCI-24781/アベキシノスタット）である。

10

20

【0195】

本明細書に記載される治療用途における使用のために、キット及び製造品も本明細書に記載される。幾つかの実施形態において、前記キットは、バイアル、チューブなどの1以上の容器を収容するため区分化される運搬装置、パッケージ、又は容器を備え、容器の各々は、本明細書に記載される方法で使用される別個の要素の一つを含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管を含む。容器は、ガラス又はプラスチックのような様々な材料から形成され得る。

30

【0196】

本明細書で提供される製造品は、パッケージ材料を含む。医薬包装材料としては、ブリスターパック、瓶、チューブ、吸入器、ポンプ、バッグ、バイアル、容器、注射器、瓶、及び選択された製剤、及び、投与及び処置の意図した様式に適切な、任意の包装材料が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される化合物と組成物の多数の製剤は、Btkの阻害により利益を受け、又は、Btkが症状或いは原因の媒介物質又は寄与体である、任意の疾患のための様々な処置であるとして、考慮される。

40

【0197】

例えば、容器は、不可逆BTK阻害剤化合物とHDAC阻害剤化合物の1つ又は両方を含んでもよい。容器は随意に、無菌のアクセスポートを有する（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能な栓を有する静脈注射用溶液バッグ又はバイアルである）。このようなキットは、本明細書に記載される方法でのその使用に関する、識別用の（identifying）解説書、又はラベル、或いは説明書を有する化合物を随意に含む。

【0198】

キットは典型的に、本明細書に記載される化合物の使用のための商業的な態様及びユー

50

ザの態様から望ましい、1以上の様々な材料（例えば、随意に濃縮形式である試薬、及び／又はデバイス）を各々が備えた、1以上の追加の容器を含む。このような材料の制限しない例としては、緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、注射器；使用の内容及び／又は説明を表示した運搬装置、パッケージ、容器、バイアル及び／又はチューブのラベル、並びに、使用の説明書を備えた添付文書が含まれるが、これらに限定されない。1セットの説明書も典型的に含まれる。

【0199】

幾つかの実施形態において、ラベルは包装容器の上にあるか、又は包装容器に付随する。ラベルを形成する文字、数字、又は他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、又は刻まれる場合、ラベルは容器上に取り付けられ得る。例えば添付文書として、容器も保持するレセプタクル又は運搬装置内に存在する場合、ラベルは容器に付随し得る。ラベルは、内容物が特異的な治療用途に使用されることを示すために使用され得る。ラベルはまた、例えば、本明細書に記載される方法での内容物の使用のための指示を示すことができる。

10

【0200】

特定の実施形態において、ACK阻害剤化合物（例えば、イブルチニブ等の不可逆BTK阻害剤といった、BTK阻害剤）とHDAC阻害剤化合物の1つ又は両方を含む医薬組成物は、1以上の単位剤形を包含し得るパック又はディスペンサ装置において提供される。パックは、例えば、プリスターパックなどの金属又はプラスチックの箔を包含し得る。パック又はディスペンサ装置は、投与のための説明書が付随され得る。パック又はディスペンサはまた、製薬の製造、使用、又は販売を規制する政府機関によって規定された形式で包装容器に付随した通知が添えられることもあり、その通知は、ヒト又は動物への投与のため薬物の形態に関する、機関による承認を反映する。このような通知書は、例えば、処方薬又は承認された生成物の挿入物に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルであり得る。適合性の医薬担体において処方された、本明細書に提供される化合物を含む組成物も、調製され、適切な容器に入れられ、及び、示された疾病の処置に関するラベルを付けられ得る。

20

【実施例】

【0201】

以下の具体的であり且つ限定されない実施例は、単に例示的なものとして解釈されるべきであり、方法はどうかであれ、本開示を制限するものではない。

30

【0202】

<実施例1>

この実験の目的は、非小細胞肺癌のマウス・モデルにおける腫瘍成長に対する、2つの薬物の効果を評価することである。

【0203】

試験される2つの薬物は、アベキシノスタット（PCI-24781）とイブルチニブ（PCI-32765）であった。

【0204】

Grg1トランスジェニック・マウスを用いて、薬物を評価した。Grg1トランスジェニック・マウスは、グルコ関連遺伝子1（Grg1）を過剰発現する。マウスは、ヒト非小細胞肺癌に類似する肺腫瘍を進行させる。腫瘍は1カ月齢で始まり、8カ月齢までに侵襲性腺癌へと進行する。2カ月齢のマウス又は5歳のマウスに薬物を投与し、マウスを4週間処置した。前者の群は3カ月のサンプルとして表わされ、後者は6カ月のサンプルとして表される。

40

【0205】

<概要>

2乃至3カ月齢のマウスの薬物処置は、対照群と比較して腫瘍数を減らした。アベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせは、腫瘍数を75%減らした。

【0206】

50

5乃至6カ月間のアベキシノスタットとイブルチニブの組み合わせにより、大きな腫瘍はこれ以上なかった。

【0207】

<方法>

a. マウス

マウスを収容して、適用可能な標準業務手順書と、Canadian Animal Care Committeeの基準に従って処置した。

【0208】

マウスを飼育し、CD1のバックグラウンド上で二重トランスジェニック (Gr g 1 / Creレコンビナーゼ) マウスを生じさせた。4つの群のメスの二重トランスジェニック・マウスを確立した：

10

【0209】

群1 - 対照 (処置なし、PBS、又は担体を含む水の注入、及び薬物なし)

【0210】

群2 - アベキシノスタットで処置

【0211】

群3 - イブルチニブで処置

【0212】

群4 - アベキシノスタット + イブルチニブで処置

【0213】

20

各群における少なくとも8匹のマウスを2カ月齢で処置し、各群における8匹のマウスを5カ月齢で処置した。処置を4週続け、マウスを3カ月及び6カ月目に屠殺した。それ故、サンプルを、3カ月のサンプル又は6カ月のサンプルと称する。

【0214】

b. 薬物製剤と投与量

毎週5日間、1日2回、腹腔内 (i. p.) 注入によりアベキシノスタットを投与した。マウスの重さを量り、1 mg / mlの溶液の体重1グラム当たり6 µlを注入した。投与量は12 mg / kg BIDであった。

【0215】

~ 22 mg / kg / 日の投与のために、飲料水の中で供給することにより、イブルチニブを投与した。

30

【0216】

マウスを4週間処置した。処置後、マウスを安楽死させた、肺組織を検査した。

【0217】

薬物を以下のように調製し、投与した：

【0218】

アベキシノスタット

製剤：バイアル中の粉末ストックにDMSOを加えて、200 mg / mlの溶液を作る。100 µlの分量に分ける。2週おきに、必要とされるように、100 µlの分量を溶かし、900 µlの滅菌水を加える。20 mg / mlの20 µlの分量に分ける。4でこのストックを保存する。

40

【0219】

投与量

冷蔵庫中の20 mg / mlのストックの20 µl；滅菌水において1 mg / mlの濃度で注入する。注入の日に、380 µlの滅菌水又はPBSを加え、均一に混合するためによくピペティングする、徹底的に混合する。1日2回、体重1 g当たり6 µlを注入する。

【0220】

イブルチニブ

製剤：イブルチニブの10倍濃縮液の100 ml。1対9で濃縮液を水と希釈する。1

50

0 倍と 1 倍の希釈液の両方を、室温で保存することができる。P C I - 3 2 7 6 5 は、室温 (2 2) で 6 週後、この製剤中で > 9 9 % 安定している。

【 0 2 2 1 】

投与量

水を飲むことで投与される；平均消費量は、 $\sim 4 \text{ mL} / \text{日} / \text{マウス}$ であり、これは、 $\sim 22 \text{ mg} / \text{kg} / \text{日}$ の最終用量に相当する。故に、 $4 \text{ mL} \times 4 \text{ 匹のマウス} = 16 \text{ mL} / \text{日} \times 7 \text{ 日} = 1 \text{ 週当たり } 140 \text{ mL}$

【 0 2 2 2 】

c . 定量化

腫瘍の定量化のために、肺表面上の合計の視認できる腫瘍を、解剖顕微鏡を使用して数えた。加えて、左肺葉を 4 % P F A で固定し、パラフィンを埋め込み、 $5 \mu \text{m}$ の切片を、2 つのレベルにおいて $100 \mu \text{m}$ のために得た。第 1 のレベルは肺表面の $30 \mu \text{m}$ より下で始まり、第 2 のレベルは肺表面の $130 \mu \text{m}$ より下で始まった。代替のスライドを H & E 染色した。また、解剖顕微鏡を使用して腫瘍を検出し、数えた。倒立顕微鏡とレチクルを使用して、腫瘍直径を測定した。

【 0 2 2 3 】

右肺葉をスナップ凍結し (s n a p - f r o z e n)、DNA 又はタンパク質分析のために保存した。

【 0 2 2 4 】

d . 血液サンプル

6 カ月齢のマウスについて、血液サンプルを E D T A チューブの中に採取し、末梢血単核細胞 (P B M C) と血漿を、以下のように調製され、凍結し、保存した：

【 0 2 2 5 】

1 . 最小 $500 \mu \text{L}$ の血液を E D T A チューブに引き抜いた。

【 0 2 2 6 】

2 . 血液を 1.5 mL のエッペンドルフ (e p p e n d o r t) チューブに移し、 $350 \times g$ で 5 分間遠心分離して、血漿と細胞を分離する。

【 0 2 2 7 】

3 . 上清 / 血漿を保存する。

【 0 2 2 8 】

4 . ペレットに 1 mL の I X R B C 溶解用緩衝液 (L y s i s B u f f e r) (S i g m a # R 7 7 5 7) を加える。

【 0 2 2 9 】

5 . 溶解溶液を加えた直後に各チューブを優しく撹拌する。

【 0 2 3 0 】

6 . 5 分間、室温でインキュベートして、光を遮る。

【 0 2 3 1 】

7 . $350 \times g$ で 2 分間遠心分離する。

【 0 2 3 2 】

8 . ペレットを妨害することなく上清を吸引する。

【 0 2 3 3 】

9 . サンプルに対し 1 mL の P B S で 1 回ペレットを洗浄し、 $350 \times g$ で 2 分間遠心分離する。

【 0 2 3 4 】

10 . ペレットを妨害することなく上清を吸引する。

【 0 2 3 5 】

11 . - 80 で P B M C ペレットを凍結する。

【 0 2 3 6 】

< 結果 >

a . 3 カ月齢

10

20

30

40

50

3 カ月で視認できる表面腫瘍の総数は、4 週間の処置後、表に示され、図 2 の棒グラフに対応する。表の中の数字はそれぞれ、1 匹のマウスの腫瘍の数字を表わす。各処置に関する 1 匹のマウス当たりの腫瘍の平均数を、各群に関して表の下の方の列と右端の棒に示す。対照群について、腫瘍の平均数は 5 . 9 (n = 10) であった。アベキシノスタットで処置したマウスについて、平均腫瘍数は 3 . 0 (n = 10) であり、イブルチニブで処置したマウスについては 2 . 6 (n = 8) であり、両方の薬物で処置したものについては 1 . 4 (n = 11) であった。

【 0 2 3 7 】

左肺葉を区分し、及び代替のスライドを H & E 染色することにより、各処置群における 4 匹のマウスについて 3 カ月のサンプルの腫瘍を更に分析した。腫瘍組織学を図 3 に提示し、画像は全てディスク上で利用可能である。

【 0 2 3 8 】

腫瘍は、400 μ m 未満の癌腫である。腫瘍組織学は、処置したマウスと対照マウスにおいて同様に思われる。

【 0 2 3 9 】

b . 6 カ月齢

6 カ月で視認できる表面腫瘍の総数は、4 週間の処置後、表に示され、図 4 の棒グラフに対応する。表の中の数字はそれぞれ、1 匹のマウスの腫瘍の数字を表わす。各処置に関する 1 匹のマウス当たりの腫瘍の平均数を、各群に関して下の列と右端の棒に示す。対照群について、腫瘍の平均数は 7 . 8 (n = 8) であった。アベキシノスタットで処置したマウスについて、平均腫瘍数は 4 . 6 (n = 8) であり、イブルチニブで処置したマウスについては 7 . 6 (n = 5) であり、両方の薬物で処置したものについては 8 . 4 (n = 5) であった。

【 0 2 4 0 】

6 カ月齢のマウスの視認可能な表面腫瘍の数はかなり変動し、処置群の間の動向を示さなかった。

【 0 2 4 1 】

左肺葉を区分し、及び代替のスライドを H & E 染色することにより、各群における 2 乃至 4 匹のマウスについて腫瘍を更に分析した。6 カ月のサンプルにおけるマウスの腫瘍負荷を測定し比較するために、組織切片の腫瘍直径を測定した。切片中の腫瘍数と各腫瘍の大きさを、図 5 の棒グラフに相当する表に記録する。表の各カラムとグラフの棒のグループは、1 匹のマウスあたりの腫瘍サイズを示す。

【 0 2 4 2 】

処置されたマウスには、対照マウスより少数の大きな腫瘍があった。各マウスについて直径 1 mm 以上の腫瘍の数を図 6 に示す。対照マウスには、1 匹のマウス当たり平均 1 . 5 の大きな腫瘍があり、アベキシノスタット及びイブルチニブで処置したマウスには、1 匹のマウス当たり平均 0 . 5 の大きな腫瘍があり、アベキシノスタット + イブルチニブで処置したマウスは、1 匹のマウス当たりの大きな腫瘍が 0 であった。

【 0 2 4 3 】

対照及び処置したマウスからの全体の左肺葉の画像を図 7 に示し、腫瘍組織学を示す組織切片を図 8 に示す。

【 0 2 4 4 】

< 結論 >

データ分析により、アベキシノスタットとイブルチニブは、2 乃至 3 カ月処置したマウスの腫瘍数を大幅に減らし、これら薬物は相乗的に作用するように思われることが明らかとなる。各薬物単独での減少は 50 - 60 % であり、薬物が一緒に使用されると 75 % であった。薬物は腫瘍数を減らす、腫瘍は、3 カ月目において処置サンプルと対照サンプルとの間で形態学的に類似したように思われる。

【 0 2 4 5 】

6 カ月目に、腫瘍数は変動するが、処置したマウスにおいて、大きな腫瘍 (1 mm 以上

10

20

30

40

50

）の数は、はるかに少ない。薬物はまた、大きな腫瘍の数を減らすこの段階で、相乗的に作用するように思われる。対照及び処置されたマウス用の腫瘍はリンパ球浸潤を有する。しかし、アベキシノスタットを受けるマウスの腫瘍には、多くのアポトーシス細胞がある。イブルチニブを受けるマウスの腫瘍は、対照及びアベキシノスタットで処置したマウスに見られた多くのアポトーシスのマクロファージを欠いており、対照サンプルよりも腫瘍壊死が少ない。

【 0 2 4 6 】

< 実施例 2 : 膵臓癌のための臨床試験 >

研究タイプ : 介入

【 0 2 4 7 】

研究設計 : 割当 : 無作為化しない

【 0 2 4 8 】

エンドポイント分類 : 安全性 / 有効性の研究

【 0 2 4 9 】

介入モデル : 単一の群の割当

【 0 2 5 0 】

マスキング : 非盲検

【 0 2 5 1 】

第 1 の目的 : 処置

【 0 2 5 2 】

第 1 評価項目 : 進行した膵臓癌を患う患者における、イブルチニブとアベキシノスタットに関連した反応率の評価

【 0 2 5 3 】

第 2 評価項目 : 進行した膵臓癌を患う患者における、イブルチニブとアベキシノスタットの副作用の評価

【 0 2 5 4 】

< 詳述 >

4 日連続して、1 日 3 回イブルチニブ (1 4 0 m g / 用量) で、及び 1 日 1 回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3 日間アベキシノスタットを使用しない (サイクルは 7 日である) 。各サイクルの 1 日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6 週目、1 2 週目、その後 9 週ごとに行う。以下の 1 つが生じるまで患者の処置を継続する : 疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

【 0 2 5 5 】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢 : 1 8 歳以上

【 0 2 5 6 】

研究の資格を持つ性別 : 両方

【 0 2 5 7 】

健康なボランティアの受け入れ : 無し

【 0 2 5 8 】

< 包含基準 >

転移性の膵臓癌 (膵臓の内分泌腫瘍は除く)

【 0 2 5 9 】

測定可能な疾患を患う患者のみ

【 0 2 6 0 】

E C O G パフォーマンスステータスは、1 未満か又は 1 に等しい

【 0 2 6 1 】

平均余命 > 1 2 週

【 0 2 6 2 】

インフォームドコンセントに署名している

10

20

30

40

50

【 0 2 6 3 】

ゲムシタピンを包含するレジメンによる、転移性疾患の一次治療に失敗したか、或いはそれに耐性が無い。患者は、転移性疾患のための1つの以前のレジメンに加えて、アジュバント療法を受けていてもよい。

【 0 2 6 4 】

以前の化学療法の完了から > 4 週が経過していなければならない、患者は任意の関連する毒性から回復していなければならない。

【 0 2 6 5 】

任意の臨床試験用医薬品研究における関与から > 4 週が経過していなければならない。

【 0 2 6 6 】

臨床検査値：ANC > 1,500/mm³；ヘモグロビン > 9.0 g/dl；血小板 > 100,000/mm³；SGOT < 正常上限の2.5倍；又は、肝転移の証拠がある場合、< 正常上限の5倍；アルカリフォスファターゼ < 正常上限の2.5倍；又は、肝転移の証拠がある場合、< 正常上限の5倍；全ビリルビン < 正常上限の1.5倍；クレアチニン・クリアランス > 50 cc/min (Cockcroft-Gaultによるか、又は、24時間の採尿から判定されるように)。

【 0 2 6 7 】

< 除外基準 >

転移性疾患のための1より多くの以前の化学療法処置レジメン

【 0 2 6 8 】

臨床的に明白な中枢神経系 (CNS) 転移又は脳軟膜転移癌

【 0 2 6 9 】

臨床的に有意な心臓病 (例えば、過去12カ月以内に、薬物又は心臓発作により十分に制御されない、鬱血性心不全、徴候的な冠動脈疾患、及び心律動異常)。

【 0 2 7 0 】

完全に回復していない、研究処置の最初の4週間以内の大手術。

【 0 2 7 1 】

CNSの転移 (CNSの転移が > 3カ月間安定していない限り) の証拠、又は、制御されない発作、中枢神経系障害の履歴

【 0 2 7 2 】

制御されない重度の医療疾患又は精神病

【 0 2 7 3 】

女性は、妊娠していたり、乳を分泌してはならない。

【 0 2 7 4 】

同時の放射線治療

【 0 2 7 5 】

他の活性な悪性腫瘍

【 0 2 7 6 】

カプセルを呑み込むことができない

【 0 2 7 7 】

上部消化管の物理的な保全を欠くか、又は吸収不良症候群を有する患者

【 0 2 7 8 】

< 実施例3：結腸癌 >

研究タイプ：介入

【 0 2 7 9 】

研究設計：割当：無作為化

【 0 2 8 0 】

エンドポイント分類：効能の研究

【 0 2 8 1 】

介入モデル：並列の割当

10

20

30

40

50

【 0 2 8 2 】

マスキング：二重盲検（被験体、研究者）

【 0 2 8 3 】

第 1 評価項目：イブルチニブとアベキシノスタットによる治療後の無病生存率

【 0 2 8 4 】

第 2 評価項目：任意の原因による死によって評価されるような生存率

【 0 2 8 5 】

< 詳述 >

4 日連続して、1 日 3 回イブルチニブ（140 mg / 用量）で、及び 1 日 1 回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3 日間アベキシノスタットを使用しない（サイクルは 7 日である）。各サイクルの 1 日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6 週目、12 週目、その後 9 週ごとに行う。以下の 1 つが生じるまで患者の処置を継続する：疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

10

【 0 2 8 6 】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢：18 歳以上

【 0 2 8 7 】

研究の資格を持つ性別：両方

【 0 2 8 8 】

健康なボランティアの受け入れ：無し

20

【 0 2 8 9 】

包含基準：

【 0 2 9 0 】

患者は、研究されることを承諾しなければならず、連邦及び制度上のガイドラインに準拠する、IRB に承認された同意書に署名し、日付をつけねばならない。

【 0 2 9 1 】

術後 29 日目に始まり、術後 50 日目に終わる、3 週間の間隔の間、無作為化が生じなければならない。

【 0 2 9 2 】

腫瘍の遠位の範囲は、内視鏡検査上の肛門縁から ≥ 12 cm でなければならず；患者が内視鏡検査の候補でない場合、腫瘍の遠位の範囲は、外科手術の診察によって判定されるように肛門縁から ≥ 12 cm でなければならず。

30

【 0 2 9 3 】

患者は、開腹術、又は、腹腔鏡的に支援された結腸切除により、腫瘍の総括的に完全な全体の切除（治癒的切除）を受けていなければならない；最初に減圧的な人工肛門形成術を提供し、後に決定的な外科的切除を有する手順を提供するために、2 段階の外科手術を受けた患者は、資格がある。

【 0 2 9 4 】

患者は、以下の基準の 1 つを満たす、結腸の腺癌を組織学的に確認しなければならない：第 2 期の癌腫（T3, 4 N0 M0）；腫瘍は固有筋を通過して、漿膜下組織、或いは、非腹膜化した結腸周囲又は直腸周囲の組織（T3）に侵入する；又は、臓器又は構造に直接侵入し、及び/又は内臓腹膜（T4）を穿孔する；第 3 期の癌腫（任意の T N1, 2 M0）；腫瘍は、領域リンパ節の関与により、任意の深さに侵入した。

40

【 0 2 9 5 】

下記条件が全て満たされる場合、原発腫瘍からの直接の拡張により隣接した構造（例えば膀胱、小腸、卵巣等）に関連した T4 腫瘍を患う患者は、資格がある：隣接した構造の全て又は一部は、原発腫瘍と共に一括して取り除かれた；外科医の意見において、おおざっぱに目に見える腫瘍は全て完全に切除された（「治癒的切除」）；病理学者による組織学的評価は、切除された標本の縁が悪性細胞に侵されていることを確認する；及び、局所放射線治療は利用されない。

50

【0296】

1より多くの同期の第1期の結腸腫瘍を患う患者は、資格がある；（病期分類は、更に進行した原発腫瘍に基づく）

【0297】

患者は、0又は1のECOGパフォーマンスステータスを有していなければならない。

【0298】

無作為化の時に、術後の絶対的な顆粒球数（AGC）は、 $\geq 1500 / \text{mm}^3$ （又は、調査者の意見において、標準の民族差又は人種差を表わす場合、 $< 1500 / \text{mm}^3$ ）

【0299】

無作為化の時に、術後の血小板数は $\geq 100,000 / \text{mm}^3$ でなければならない

【0300】

ビリルビンは、その遅い共役によるジルベール病又は同様の症候群により、患者が慢性のグレード1のビリルビン上昇を有していない限り、研究所用に $\leq \text{ULN}$ でなければならない。

【0301】

アルカリフォスファターゼは、研究所用に $\leq \text{ULN}$ の2.5倍でなければならない。

【0302】

ASTは、研究所用に $\leq \text{ULN}$ の1.5倍でなければならない。ASTが $> \text{ULN}$ である場合、B型肝炎とC型肝炎に関する血清学試験が行われ、その結果が陰性でなければならない。

【0303】

血清クレアチニン = 研究所用に $\leq \text{ULN}$ の1.5倍

【0304】

< 1.0 の尿蛋白/クレアチニン（UPC）の比率；UPC比率 ≥ 1.0 を持つ患者は、24時間の採尿を受けなければならない、それは、適切な採取でなければならない、且つ、研究に参与するために24時間の採尿において $< 1 \text{ g m}$ のタンパク質を実証しなければならない。

【0305】

結腸直腸癌を含む、以前の悪性腫瘍を患う患者は、 ≥ 5 年間疾患が無く、医師により再発のリスクが低いと認められる場合に、資格がある；効果的に処置された皮膚の鱗状又は基底細胞癌、表皮内黒色腫、頸部の上皮内癌、又は結腸或いは直腸の上皮内癌を患う患者は、これらの疾病が無作為化前5年以内に診断されたとしても、資格がある。

【0306】

<除外基準>

18歳未満の患者

【0307】

腺癌以外の結腸腫瘍

【0308】

直腸腫瘍、即ち、患者が内視鏡検査の候補でない場合、内視鏡検査上で、又は外科手術の診断によって、肛門縁から $< 12 \text{ cm}$ に位置する腫瘍）

【0309】

切除されたとしても、単離し、遠く離れ、又は近接しない腹腔内転移

【0310】

この悪性腫瘍のために開始される任意の全身治療又は放射線治療

【0311】

研究に入る前6カ月以内の、第1期の結腸腫瘍と関係しない、任意の著しい出血

【0312】

重度の、又は癒えていない創傷、皮膚潰瘍、又は骨折

【0313】

10

20

30

40

50

活性であると内視鏡検査によって判定された胃十二指腸潰瘍

【0314】

以下のように定められる侵襲的処置：無作為化の前28日以内の主要な外科的処置、切開生検、又は著しい外傷；研究の間の主要な外科手術手順の必要性の予想；無作為化の前7日以内の、血液取出送入装置の配置を除く、コア生検又は他の重大でない手順

【0315】

> 150 / 90 mmHgとして定められる、制御されない血圧

【0316】

TIA又はCVAの履歴

【0317】

研究に入る前12カ月以内の動脈の血栓事象の履歴

【0318】

症候性の末梢血管疾患

【0319】

患者がワルファリンの治療線量上に無い限り、PT / INR > 1.5。そうである場合、以下の基準を登録のために満たさなければならない：被験体は、ワルファリンの安定した用量で範囲内のINR（通常、2と3の間）を有していなければならない；被験体は、高リスクの出血に関連する活性出血又は病理学的な疾病を患ってはならない

【0320】

併用されるハロゲン化した抗ウイルス剤

【0321】

無作為化の時に臨床的に著しい末梢性ニューロパシー（グレード2以上の知覚神経又は神経支配の毒性として、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 3.0 [CTCAE v3.0]に定められる）

【0322】

研究治療薬の何れかを妨げる、非悪性の全身性疾患（心臓血管、腎臓、肝臓など）；具体的に、以下の心臓の疾病が除外される：ニューヨーク心臓病学会の分類III又はIVの心臓病；研究に入る前12カ月以内の心筋梗塞の履歴；研究に入る前12カ月以内の不安定狭心症；及び症候性の不整脈

【0323】

慢性又は持続性のウイルス性肝炎或いは他の慢性肝炎の履歴

【0324】

調査者の意見において、患者が研究必要条件を満たすのを妨げる、精神医学傷害又は嗜癮障害、或いは他の疾病

【0325】

<実施例4：乳癌と卵巣癌>

研究タイプ：介入

【0326】

研究設計：割当：無作為化しない

【0327】

エンドポイント分類：安全試験

【0328】

介入モデル：単一の群の割当

【0329】

マスキング：非盲検

【0330】

第1の目的：処置

【0331】

第1評価項目：BRCA 1 / 2に関連する再発性乳癌と卵巣癌の患者において、イブ

10

20

30

40

50

ルチニブとアベキシノスタットの組み合わせの安全性と毒性を判定する

【0332】

第2評価項目：組み合わせの臨床的活性を評価する；

【0333】

<詳述>

4日連続して、1日3回イブルチニブ（140mg/用量）で、及び1日1回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3日間アベキシノスタットを使用しない（サイクルは7日である）。各サイクルの1日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6週目、12週目、その後9週ごとに行う。以下の1つが生じるまで患者の処置を継続する：疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

10

【0334】

<適格性>

研究の資格を持つ年齢：18歳以上

【0335】

研究の資格を持つ性別：両方

【0336】

健康なボランティアの受け入れ：無し

【0337】

<包含基準>

患者は、乳癌及び/又は上皮性卵巣癌、第1期の腹膜癌、及び/又は、転移性又は切除不能なNCIにおいて組織学的又は細胞学的に確認され、且つ、標準の救済策が存在せずもはや有効でない卵管癌を患っていないなければならない。

20

【0338】

同年齢集団1の患者は全て、測定可能な及び/又は評価可能な疾患を患っていないなければならない。

【0339】

拡張同年齢集団2における患者は、介入放射線医により判定されるように安全に生検可能（biopsiable）な疾患を患っていないなければならない、第1の必須の生検（他の2つの随意の生検）に同意しなければならない。

【0340】

局所的に進行した、切除可能でない疾患を患う乳癌患者は、標準治療により以前に処置されていないなければならない。

30

【0341】

以前の治療の数に制限はない。

【0342】

2以下のECOGパフォーマンスステータス（60%以上のKarnofsky）。

【0343】

3カ月を超える平均余命。

【0344】

患者は、以下のように定められる正常な臓器と骨髄の機能を有していないなければならない：10g/dL以上のヘモグロビン；3,000/mcL以上の白血球；1,500/mcL以上の好中球絶対数；100,000/mcL以上の血小板；ジルベール症候群が存在しない状態で正常上限（ULN）以下の総ビリルビン；ULNの2.5倍以下のAST（SGOT）/ALT（SGPT）；24時間の尿による、60mL/min以上のクレアニン・クリアランス；ULN以下の、補正され又はイオン化されたカルシウム；正常限界内のカリウム

40

【0345】

群Aに登録する患者に関する、文書化した有毒性のBRCA 1/2生殖細胞変異、又は、30%以上のBRCA PROスコア。

【0346】

50

散在性の漿液性上皮性卵巣癌の群（群B）に登録する患者について、陰性の家族歴（20%以下のBRCA PROスコア、又は陰性のBRCA 1/2変異原性試験）。

【0347】

トリプルネガティブ乳癌（ER- / PR- / Her2-）の群（群B）に登録する患者について、陰性の家族歴、及び/又は、10%以下のBRCA PROスコア、又は陰性のBRCA 1/2変異原性試験。

【0348】

<除外基準>

研究に入る前4週（ニトロソ尿素又はマイトマイシンのために6週）以内に、化学療法、生物学的治療、ホルモン療法（骨の健康のために承認されたラロキシフェン又はその他を除く）、又は放射線療法を行った患者。

10

【0349】

患者は、他の任意の治療薬を受けていないか、又は先の28日以内にそれらを摂取していてもよい。

【0350】

1年以内に診断された既知の脳転移を患う患者は、予後不良により、及び、他の有害事象の評価を困惑させる進行性の神経性機能不全を頻繁に進行させるので、この臨床試験から排除せねばならない。

【0351】

臨床的に著しい出血。

20

【0352】

カプセルを呑み込むことができない

【0353】

研究必要条件の遵守を制限する、進行中又は活性な感染症、症候性の鬱血性心不全、不安定狭心症、心不整脈、又は精神病/社会情勢を含むがこれらに限定されない、制御されない併発性の病気。

【0354】

妊娠しており且つ母乳を分泌する女性。

【0355】

AZD2281との薬物動態学的相互作用に関する潜在性により、併用抗レトロウイルス療法中のHIV陽性の患者は、不適當である。加えて、カルボプラチンなどの骨髄抑制療法で処置される場合、これらの患者には、致命的感染のリスクが増大する。

30

【0356】

過去28日以内の大手術。

【0357】

初期の治療を提示する、局所的に進行した胸壁腫瘍を患う患者、又は、局所の（乳房又は胸壁の中のみ）再発を患う患者のみが、この試験の資格を有さない。

【0358】

用量を増大した同齡集団における被験体について、過去5年以内の以前の湿潤性悪性腫瘍の履歴（外科的切除によって治癒される、非黒色腫性（melanomatous）皮膚癌、非侵襲性膀胱癌、第1期の子宮内膜癌、又は子宮頸癌を例外とする）。

40

【0359】

<実施例5：膀胱癌>

研究タイプ：介入

【0360】

研究設計：割当：無作為化

【0361】

第1の目的：イブルチニブとアベキシノスタットの組み合わせによる処置

【0362】

<目的>

50

I . イブルチニブとアベキシノスタットによる処置が、膀胱の低グレードの表面的な移行上皮癌を患う患者における経尿道的切除術の後に腫瘍再発を妨げるのに有効か否かを判定する。

【 0 3 6 3 】

II . この患者集団におけるこの薬物の長期使用に関連した毒性の発生率と重症度を判定する。

【 0 3 6 4 】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢： 1 8 歳以上

【 0 3 6 5 】

研究の資格を持つ性別：両方

【 0 3 6 6 】

健康なボランティアの受け入れ：無し

【 0 3 6 7 】

< 基準 >

疾患の特徴

膀胱の、組織学的に確認された低グレードの（グレード 1 又は 2 ）、表面的な（段階 T a 又は T 1 ）移行上皮癌（ T C C ）

【 0 3 6 8 】

新たに診断された又は再発性

【 0 3 6 9 】

視認できる腫瘍は全て、過去 1 2 週以内に切除されねばならない。

【 0 3 7 0 】

更なる手術、膀胱内の治療、又は全身治療を必要としないと期待される観察であると判定される、標準の臨床管理

【 0 3 7 1 】

以前の上部管の T C C が無い

【 0 3 7 2 】

グレード 3 の T C C 、高度異形成を含む上皮内癌、非 T C C 組織構造、又は T 2 以上の T C C の履歴が無い

【 0 3 7 3 】

初期の腫瘍切除の前、又はその時点で、上部尿路の併発が無い。

【 0 3 7 4 】

上部尿路腫瘍を取り除くための、過去 3 カ月以内の腹部 C T スキャン、 I V P 、又は逆行性腎盂造影

【 0 3 7 5 】

患者特性

妊婦、又は育児中でない

【 0 3 7 6 】

妊娠反応陰性

【 0 3 7 7 】

妊娠可能な患者は、有効な避妊法を使用しなければならない。

【 0 3 7 8 】

過去 5 年以内の以前の悪性腫瘍が無く、及び、頸部の非黒色腫性皮膚癌又は上皮内癌を除く同時発生的な悪性腫瘍が無い。

【 0 3 7 9 】

臨床的に著しい難聴が無い（即ち、難聴が日常生活に影響を与え、及び / 又は補聴器を着用している）。

【 0 3 8 0 】

他の著しい医療状態又は精神状態が無い

10

20

30

40

50

【 0 3 8 1 】

< 実施例 6 : 肺癌 >

研究タイプ : 介入

【 0 3 8 2 】

研究設計 : 割当 : 無作為化

【 0 3 8 3 】

エンドポイント分類 : 安全性 / 有効性の研究

【 0 3 8 4 】

マスキング : 二重盲検 (被験体、研究者)

【 0 3 8 5 】

第 1 の目的 : イブルチニブとアベキシノスタットによる処置

【 0 3 8 6 】

第 1 評価項目 : 免疫関連性の応答基準 (i r R C) 当たりの、非小細胞肺癌 (N S C L C) を患う参加者における免疫関連性の無増悪生存率 (i r P F S) [時間枠 : スクリーニング時に腫瘍を評価、24 週目まで 6 週毎に処置、12 週毎の維持は、(検閲した最大の到達 : 16 . 5 カ月の) 免疫関連性の進行性疾患 (i r P D) 又は死亡するまで続く]

【 0 3 8 7 】

i r P F S は、無作為化の日と、免疫関連性の進行性疾患 (i r P D) (新たな病変を含む、総全身腫瘍組織量において少なくとも 25 % の増加の変化率) 又は死亡の日との間の時間として、どちらが最初に生じたとしても、定められる。事後基線腫瘍評価が記録されていない患者に関して、i r P F S は無作為化で検閲される。報告された i r P D 無しで死亡する参加者は、死亡日に前進したと考慮される。生存しているか、又は i r P D が無い人に関して、i r P F S は、最後の評価可能な腫瘍評価の日に検閲される。独自の審査委員会が腫瘍評価を行った。

【 0 3 8 8 】

< 詳述 >

1 日 3 回イブルチニブ (140 m g / 用量) で、4 日連続で 1 日 1 回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3 日間アベキシノスタットを使用しない (サイクルは 7 日である) 。各サイクルの 1 日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6 週目、12 週目、その後 9 週ごとに行う。以下の 1 つが生じるまで患者の処置を継続する : 疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

【 0 3 8 9 】

< 包含基準 >

組織学的又は細胞学的に確認された肺癌 (段階 I I I b / I V の非小細胞肺癌又は進展期小細胞肺癌 [S C L C])

【 0 3 9 0 】

変更された世界保健機構の基準により定められるような、測定可能な腫瘍病変 (以前に照射した領域に位置していない限り)

【 0 3 9 1 】

研究に入る時の、1 未満の E C O G パフォーマンスステータス

【 0 3 9 2 】

処置と経過観察にアクセス可能

【 0 3 9 3 】

< 除外基準 >

脳転移

【 0 3 9 4 】

悪性胸水

【 0 3 9 5 】

自己免疫疾患

【 0 3 9 6 】

10

20

30

40

50

自己免疫由来の運動神経障害

【0397】

SCLC関連の腫瘍随伴症候群

【0398】

非黒色腫皮膚癌以外の任意の同時発生的な悪性腫瘍；頸部又は乳房の上皮内癌；又は、全身治療で処置した前立腺癌（以前の悪性腫瘍を患っているが、5年間の疾患の証拠が無い参加者は、研究に入ることを認められた）

【0399】

肺癌のための以前の全身治療。無作為化前少なくとも3週間よりも遅く実行された、以前の放射線治療又は局所領域の手術が許容される。

10

【0400】

既知のHIV又はB型或いはC型肝炎感染症

【0401】

免疫抑制剤及び/又は全身のコルチコステロイドの慢性的使用（癌、又は、癌に関連しない病気の処置において使用される）。しかし、前投与として、パクリタキセル注入、又は、免疫関連性の有害事象或いは副腎機能不全の処置に使用される場合、コルチコステロイドの使用が認められた。

【0402】

好中球絶対数 $<1,500/mm^3$ 、血小板数 $<100,000/mm^3$ 、又はヘモグロビンレベル $<9g/dL$ により定められる、不適切な血液学的機能。

20

【0403】

総ビリルビン・レベル $>$ 正常上限（ULN）の2.0倍、又は、肝転移がある場合には $>ULN$ の2.5倍、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ及びアラニンアミノトランスフェラーゼのレベル $>ULN$ の2.5倍、又は、肝転移がある場合には $>ULN$ の5倍により定められる、不適切な肝臓機能。

【0404】

血清クレアチニン・レベル $>ULN$ の2.5倍により定められる、不適切な腎機能

【0405】

50mL/min未満として定められる、不適切なクレアチニン・クリアランス

【0406】

30

<実施例7：前立腺癌>

研究タイプ：介入

【0407】

研究設計：エンドポイント分類：安全性/有効性の研究

【0408】

介入モデル：単一の群の割当

【0409】

マスキング：非盲検

【0410】

第1の目的：処置

40

【0411】

第1評価項目：アンドロゲン非依存性の非転移性前立腺癌における、アベキシノスタットとイブルチニブの治療によるPSA反応率[時間枠：3カ月までの間、平均6週ごと]

【0412】

第2評価項目：アベキシノスタットとイブルチニブで処置した、アンドロゲン非依存性の非転移性前立腺癌患者の粗生存率[時間枠：3カ月ごと]

【0413】

<詳述>

4日連続して、1日3回イブルチニブ（140mg/用量）で、及び1日1回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3日間アベキシノスタットを使用しない（サイクル

50

は7日である)。各サイクルの1日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6週目、12週目、その後9週ごとに行う。以下の1つが生じるまで患者の処置を継続する：疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

【0414】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢：18歳以上

【0415】

研究の資格を持つ性別：両方

【0416】

健康なボランティアの受け入れ：無し

10

【0417】

< 包含基準 >

前立腺腺癌の組織学的診断。

【0418】

腹部と骨盤の骨スキャン、胸部X線、CTスキャン、又はMRIなどの標準撮像時に視覚化されるような、骨/内臓転移の証拠が無い。

【0419】

アンドロゲン剥奪治療にもかかわらず、PSAのみの進行。PSA進行は、各判定の間、2週の最小間隔を伴う、3つの上昇水準として定められる。最後の判定は、1 ng / mlの最小値を有していなければならず、登録前2週以内に判定されねばならない。第2又は第3の確証的な値が以前の値未満である場合、リピート値(第4)が全ての以前の値よりも大きいと分かれば、患者にはまだ資格がある。

20

【0420】

患者が過去28日以内に抗アンドロゲンを受けていた場合、退薬期間(フルタミドでは28日、ピカルタミド又はニルタミドでは42日)の後のPSA進行が要求される。

【0421】

0-1のECOGパフォーマンスステータス。

【0422】

研究用又は市販の薬剤又は治療(LHRHアゴニストを除く)は、患者の悪性腫瘍を処置する目的により同時に投与されないこともある。LHRHアゴニストの患者は、LHRHアゴニスト治療の使用を持続しなければならない。ビスホスホネートは、処置を行う医師の分別に基づいて投与することができる。

30

【0423】

LHRHアナログ治療とステロイドを除き、以前の全身治療から、少なくとも4週が経過していなければならない。ステロイドが前立腺癌の治療に使用されている場合、これらはアバスチン治療を始める前に中止せねばならない。

【0424】

少なくとも6カ月の平均余命。

【0425】

Institutional Human Investigation Committeeにより承認される、書面のインフォームドコンセントを理解する能力、及びそれに署名する意思。

40

【0426】

被験体における避妊の有効な手段の使用。

【0427】

< 除外基準 >

研究及び/又は経過追跡の手順に従うことができない。

【0428】

不適当に制御された高血圧症(抗高血圧薬上で、収縮期血圧>150及び/又は拡張期血圧>100 mmHgとして定められる)。

50

【 0 4 2 9 】

高血圧性発症又は高血圧性脳障害の任意の以前の履歴。

【 0 4 3 0 】

ニューヨーク心臓病学会（ N Y H A ）のグレード I I 以上の鬱血性心不全

【 0 4 3 1 】

研究登録の前、過去 1 2 カ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症の履歴。

【 0 4 3 2 】

研究登録の前 6 カ月以内の脳卒中又は一過性脳乏血発作の履歴。

【 0 4 3 3 】

既知の C N S 疾患。

10

【 0 4 3 4 】

著しい血管疾患（例えば大動脈瘤、大動脈解離）。

【 0 4 3 5 】

症候性の末梢血管疾患

【 0 4 3 6 】

出血性素因又は凝血異常の証拠。

【 0 4 3 7 】

抗凝血薬を受ける患者は、少なくとも 4 週間治療を受け、且つ急性の血栓塞栓症の活性を有していない場合、許容される。

【 0 4 3 8 】

20

研究登録、又は、研究の経過中の主要な外科手術の必要が予測される前の 2 8 日以内の、主要な外科手術、直視下生検、又は著しい外傷。

【 0 4 3 9 】

研究登録前の 7 日以内の、血液取出送入装置の配置を除く、コア生検又は他の重大でない外科手術

【 0 4 4 0 】

研究登録前の 6 カ月以内の、腹フィステル、消化管穿孔、又は腹腔内膿瘍の履歴。

【 0 4 4 1 】

重度の癒えていない創傷、潰瘍、又は骨折。

【 0 4 4 2 】

30

次のものによって実証されるようなスクリーニング時のタンパク尿：尿蛋白：クレアチニン（ U P C ）比率 > スクリーニング時に 1 . 0

【 0 4 4 3 】

避妊の有効な手段の使用の拒絶。

【 0 4 4 4 】

既知の脳転移を患う患者は、予後不良により、及び、神経性並びに他の有害事象の評価を困惑させる進行性の神経性機能不全を頻繁に進行させるので、この臨床試験から排除せねばならない。

【 0 4 4 5 】

アバスチンと同様の化学物質又は生物学的組成物の化合物に起因する、アレルギー反応の履歴。

40

【 0 4 4 6 】

研究必要条件の遵守を制限する、進行中又は活性な感染症、症候性の鬱血性心不全、不安定狭心症、心不整脈、又は精神病 / 社会情勢を含むがこれらに限定されない、制御されない併発性の病気。

【 0 4 4 7 】

H I V 陽性の患者、又は、併用して抗レトロウイルス治療を受ける人などの、免疫不全を患う患者は、これらの患者におけるアバスチンに関する安全性データの不足により、研究から除外される。

【 0 4 4 8 】

50

< 実施例 8 : 胆管癌 >

研究タイプ：介入

【 0 4 4 9 】

研究設計：エンドポイント分類：安全性 / 有効性の研究

【 0 4 5 0 】

介入モデル：単一の群の割当

【 0 4 5 1 】

マスキング：非盲検

【 0 4 5 2 】

第 1 の目的：処置

10

【 0 4 5 3 】

第 1 評価項目：アベキシノスタットとイブルチニブの治療による、粗生存率 [時間枠：3 年]

【 0 4 5 4 】

第 2 評価項目：RECIST バージョン 1.1 の使用に基づき、完全寛解 (CR)、部分寛解 (PR)、安定した疾患 (SD)、又は進行性疾患 (PD) を患う患者の割合として定められる、反応率

【 0 4 5 5 】

< 詳述 >

4 日連続して、1 日 3 回イブルチニブ (140 mg / 用量) で、及び 1 日 1 回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3 日間アベキシノスタットを使用しない (サイクルは 7 日である)。各サイクルの 1 日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6 週目、12 週目、その後 9 週ごとに行う。以下の 1 つが生じるまで患者の処置を継続する：疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

20

【 0 4 5 6 】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢：18 歳以上

【 0 4 5 7 】

研究の資格を持つ性別：両方

【 0 4 5 8 】

健康なボランティアの受け入れ：無し

30

【 0 4 5 9 】

< 包含基準 >

手術、放射線治療、又は治癒的な意図を伴う集学的治療に適用可能でなく、且つ、白金の有無にかかわらずゲムシタピンなどの利用可能な化学療法に失敗したか、又はそれに適格でない、(肝内胆管癌、肝外原発性肝内胆管癌、肺門の胆管細胞癌、胆嚢又は肝臓被膜の列開に位置付けられる胆管細胞癌、及びファータール膨大部の癌腫などを含む) 任意のタイプの組織学的且つ細胞学的に証明された肝内胆管癌。

【 0 4 6 0 】

スキャン (例えば、コンピューター断層撮影 [CT]、磁気共鳴画像法 [MRI]) 上で進行を示したとして文書化される、局所の、局所的に進行した、又は転移性の疾患

40

【 0 4 6 1 】

少なくとも 1 次元で測定可能な標的病変を伴う固形腫瘍 (RECIST) 1.1 基準における反応評価基準に従う、測定可能な腫瘍

【 0 4 6 2 】

閉塞が局所療法によって制御されない限り、又は、胆樹が、正常上限 (ULN) の 1.5 未満のビリルビンの後の減少により内視鏡検査法又は経皮ステント挿入により減圧され得る、胆管閉塞の証拠が無い。

【 0 4 6 3 】

0 - 3 である、Eastern Cooperative Oncology Gro

50

up (E C O G) パフォーマンスステータス

【 0 4 6 4 】

> 3 カ月の生存が期待される

【 0 4 6 5 】

出産の可能性がある女性（即ち、更年期前であるか、又は外科的に不妊でない女性）は、研究の間、容認された避妊方法（禁欲、子宮内避妊器具 [R J D]、経口避妊薬、又は二重障壁装置）を使用しなければならず、処置開始前 1 週以内に、陰性の血清又は尿妊娠試験を受けねばならない。

【 0 4 6 6 】

不妊症の文書化が存在しない場合、受精可能な (F e r t i l e) 男性は、研究中、有効な避妊方法を実行しなければならない。 10

【 0 4 6 7 】

顆粒球数 $\geq 1500 / \text{mm}^3$

【 0 4 6 8 】

白血球 (W B C) ≥ 3500 細胞 / mm^3 、又は $\geq 3.5 \text{ bil} / \text{L}$

【 0 4 6 9 】

血小板数 $\geq 150,000$ 細胞 / mm^3 、又は $\geq 150 \text{ bil} / \text{L}$

【 0 4 7 0 】

好中球絶対数 (A N C) ≥ 1500 細胞 / mm^3 、又は $\geq 1.5 \text{ bil} / \text{L}$

【 0 4 7 1 】

ヘモグロビン $\geq 9 \text{ g} / \text{dL}$ 、又は $\geq 90 \text{ g} / \text{L}$

【 0 4 7 2 】

アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T / 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ [S G O T]) = < 標準の上部限界 (U N L) の 3 倍、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T / 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ [S G P T]) = < U N L の 3 倍 (肝転移がある場合、 = < U L N の 5 倍)

【 0 4 7 3 】

ビリルビン = < U L N の 1.5 倍

【 0 4 7 4 】

血清クレアチニン = < 2.0 mg / dL 又は 177 $\mu\text{mol} / \text{L}$

【 0 4 7 5 】

国際正常化比又は I N R は、 = < 1.5 でなければならない

【 0 4 7 6 】

最近 1 カ月以内の活性な感染症及び重篤感染症の証拠が無い

【 0 4 7 7 】

精神的に優秀であり、インフォームドコンセントのフォームを理解することができ、それに署名する意思がある

【 0 4 7 8 】

< 除外基準 >

癌のための他の標準又は研究の処置を受ける患者

【 0 4 7 9 】

患者の毒性のリスクを潜在的に増加させる、重度の内科的疾患

【 0 4 8 0 】

任意の活性な制御されない出血、及び、出血性素因（例えば、活性な消化性潰瘍性疾患）を患う任意の患者

【 0 4 8 1 】

妊婦、又は、避妊の確実な手段を使用しない出産の可能性がある女性

【 0 4 8 2 】

乳を分泌する女性

【 0 4 8 3 】

10

20

30

40

50

研究期間中に避妊方法を行おうとしない、受精可能な男性

【0484】

3カ月未満の平均余命。

【0485】

プロトコルの必要条件に従わないか、又は従うことができない

【0486】

中程度の労作を伴う呼吸困難；胸膜又は心膜の液貯留を患う患者

【0487】

症候性の鬱血性心不全、症候性の冠動脈疾患、症候性の狭心症、症候性の心筋梗塞、投薬を必要とする不整脈、又は症候性の鬱血性心不全を含むがこれらに限定されない、活性心疾患；また、登録前1年未満である心筋梗塞の履歴のある患者、又は、薬理学的な支援を必要とする以前の鬱血性心不全（登録前<1年）、又は、左心室駆出分画率（<50%）を持つ患者

10

【0488】

QT/補正QT時間（QTc）間隔の著しいベースライン延長（例えば、>470msのQTc間隔の提示を繰り返す）

【0489】

トルサード・ド・ポワントに関する付加的な危険因子の履歴（例えば、心不全、低カリウム血症、遺伝性QT延長症候群の家族歴）

【0490】

最近1カ月以内の活性な感染症又は重篤感染症の証拠

20

【0491】

既知のヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染症を患う患者

【0492】

手術を含む任意の種類の早急な待期療法の要求

【0493】

以前の6カ月以内に幹細胞サポートと共に化学療法レジメンを受けた患者

【0494】

以前の違法薬物中毒

【0495】

調査者の意見において、患者の安全性を損なうおそれがある、任意の疾病又は異常

30

【0496】

<実施例9：大細胞癌>

研究タイプ：介入

【0497】

研究設計：エンドポイント分類：安全性/有効性の研究

【0498】

介入モデル：単一の群の割当

【0499】

マスキング：非盲検

40

【0500】

第1の目的：処置

【0501】

第1評価項目：3カ月目での進行が無い被験体の割合。時間枠[時間枠：3カ月]

【0502】

第2評価項目：6カ月目での被験体の進行が無い割合[時間枠：6カ月]；全奏功率（ORR）は、3カ月目における、完全寛解（CR）又は部分寛解（PR）の最良の全体的な反応を持つ患者の割合である[時間枠：3カ月]；病害防除率（DCR）は、3カ月目（C4D21）における、CR又はPR或いは安定した疾患（SD）の最良の全体的な反応を持つ患者の割合である[時間枠：3カ月]；無増悪生存率[時間枠：約3-6カ月]

50

；粗生存率〔時間枠：推定 12 カ月〕

【0503】

< 詳述 >

4 日連続して、1 日 3 回イブルチニブ（140 mg / 用量）で、及び 1 日 1 回アベキシノスタットで患者を処置し、その後、3 日間アベキシノスタットを使用しない（サイクルは 7 日である）。各サイクルの 1 日目に、健康診断と血液研究を行う。腫瘍サイズの再評価を、6 週目、12 週目、その後 9 週ごとに行う。以下の 1 つが生じるまで患者の処置を継続する：疾患進行、更なる処置を妨げる病気、又は受け入れ難い有害事象。

【0504】

< 適格性 >

研究の資格を持つ年齢：18 歳以上

【0505】

研究の資格を持つ性別：両方

【0506】

健康なボランティアの受け入れ：無し

【0507】

< 包含基準 >

地域のガイドラインに従って得られた書面のインフォームドコンセント

【0508】

WHO の分類に従った、LC - NEC タイプの第 4 期肺癌の組織学的に確認された診断

：

- ・新しく診断された疾患の組織学的分析は、署名での同意から 8 週よりも古くてはならない。

- ・組織学的検査により再発を確認しなければならない。

- ・神経内分泌分化

【0509】

3 . 世界保健機関（WHO）パフォーマンスステータスのグレード < 1

【0510】

4 . 測定可能な疾患

【0511】

5 . 適切な骨髄機能

【0512】

6 . 適切な肝機能

【0513】

7 . 適切な腎機能

【0514】

< 除外基準 >

中枢神経系（CNS）転移の臨床的な証拠。

【0515】

SCLC 細胞の存在

【0516】

皮膚の不活性な基底又は扁平上皮癌、又は子宮頸上皮内癌、初期の乳癌（LCIS 及び DCIS）、及び前立腺癌（段階 T1a）を除く、3 年未満の別の原発性悪性腫瘍の履歴を持つ患者

【0517】

進行性肺癌の処置のための以前の化学療法、及び / 又は、任意の他の治療の副作用から回復していない（研究に入る少なくとも 1 年前に終了した場合、初期の第 I - III 期のアジュバント処置が許容される）

【0518】

研究処置を始める前 < 28 日の任意の治験薬による処置、又は、そのような治療の副作用

10

20

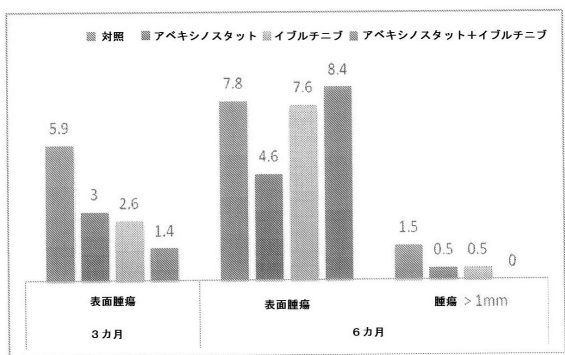
30

40

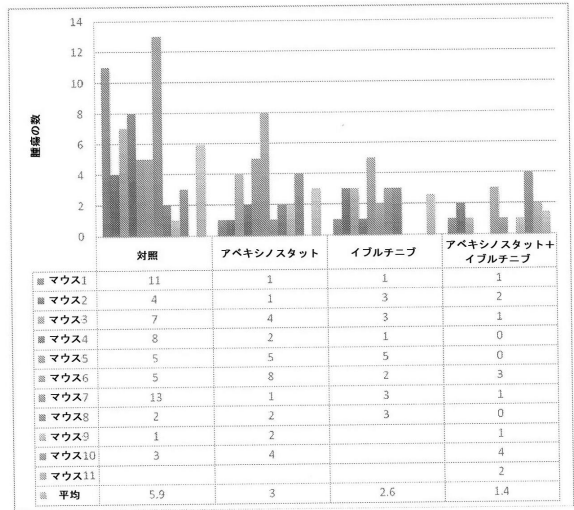
50

用から回復していない人。
【 0 5 1 9 】
妊娠しているか、又は乳を分泌する女性

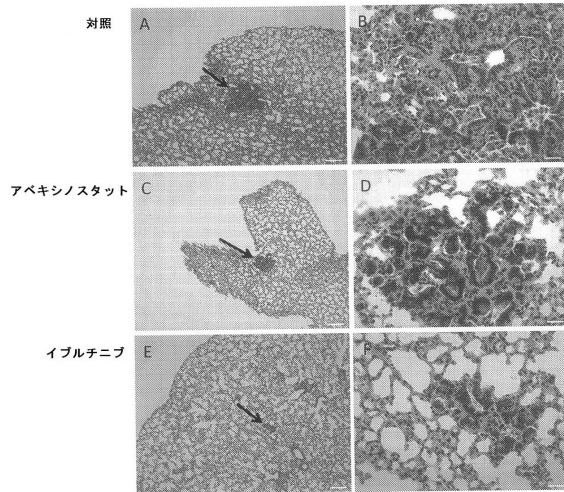
【 図 1 】



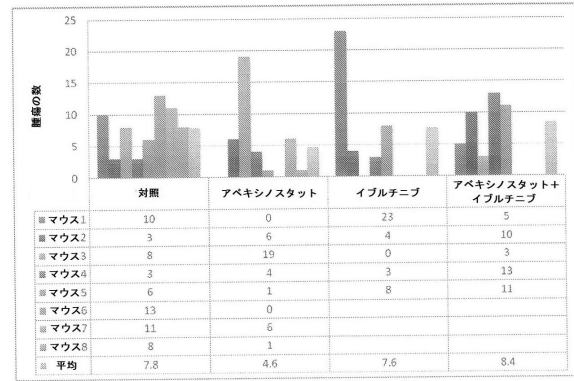
【 図 2 】



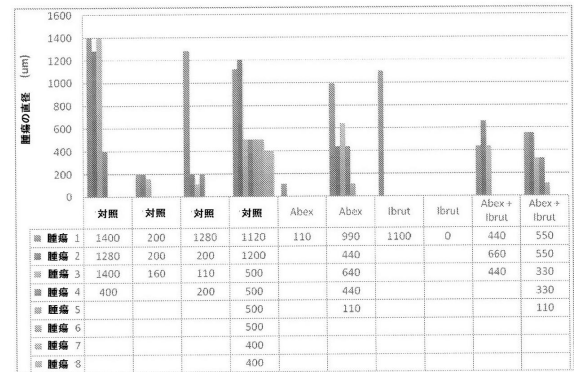
【図 3】



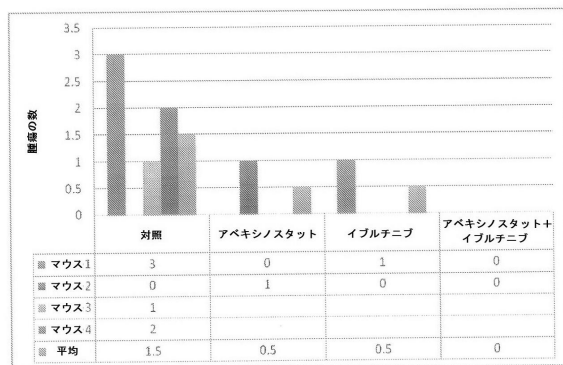
【図 4】



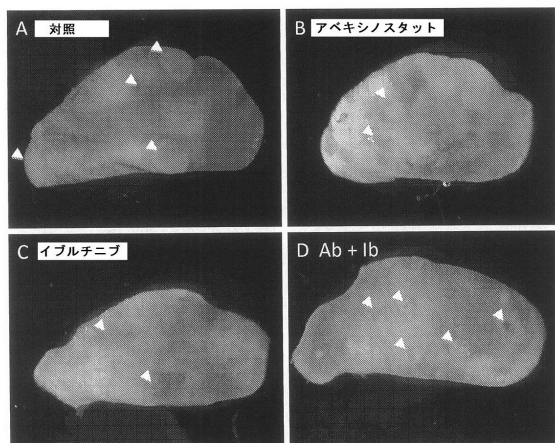
【図 5】



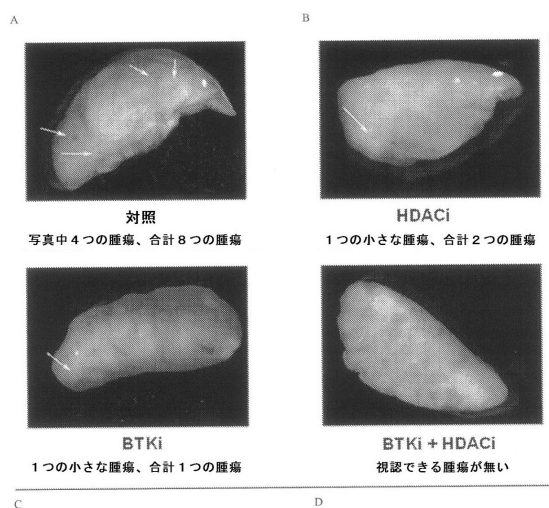
【図 6】



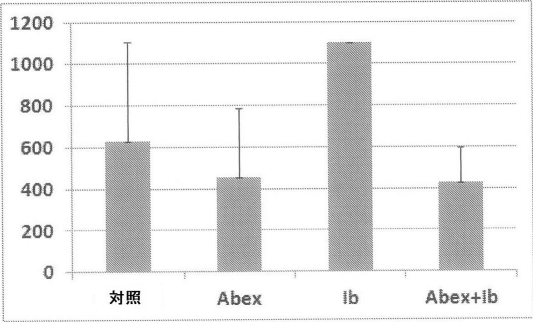
【図 7】



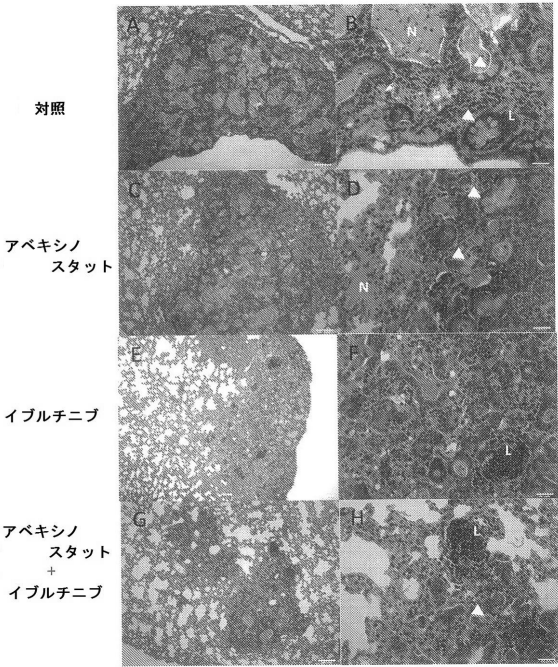
【図 8】



【図 9】



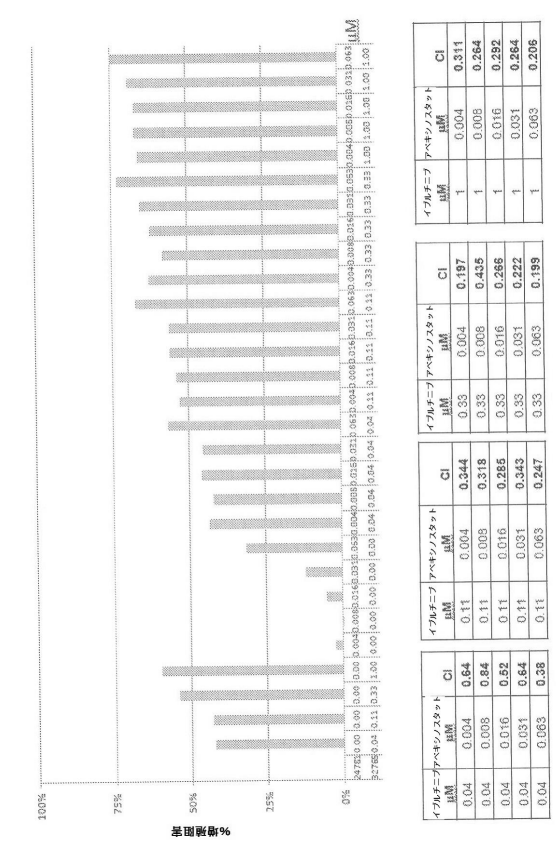
【図 10】



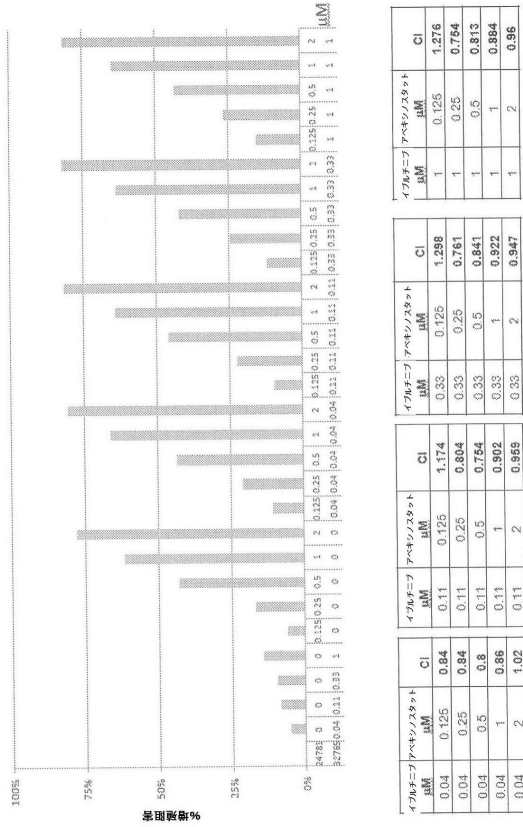
【図 11】

細胞株の名称	癌のタイプ	イブルチニブとアベキシノ スタットの組み合わせの効果
MDA-MB-453	乳癌	相乗性
DLD-1	結腸直腸腺癌	弱い相乗性
NCI-H460	肺	相加性
A549	肺	組み合わせた時に付加的作用は無い
LNCaP	前立腺癌	組み合わせた時に付加的作用は無い

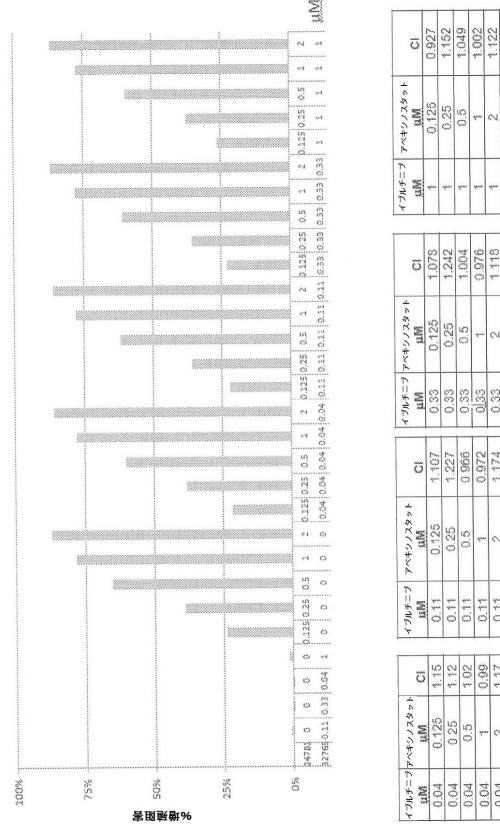
【図 12】



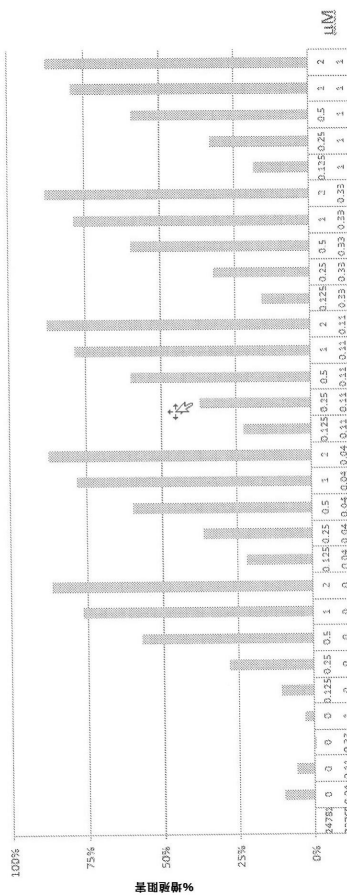
【 図 1 3 】



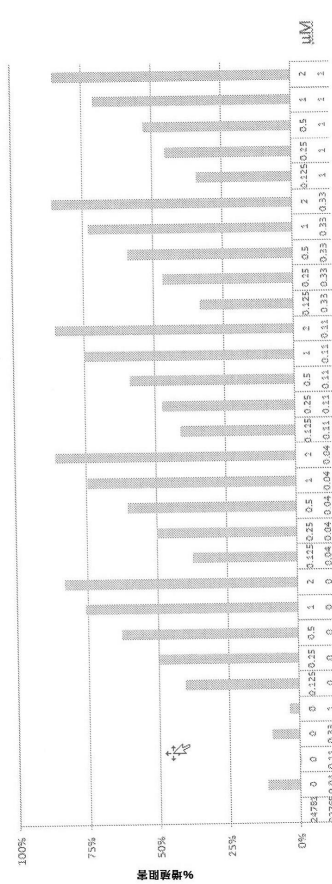
【 図 1 4 】



【 図 1 5 】



【 図 1 6 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P 43/00 1 2 1

合議体

審判長 滝口 尚良

審判官 渡邊 吉喜

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 米国特許出願公開第2013/0178483(US,A1)

特表2011-528376(JP,A)

Blood, 2012年, Vol. 120, No. 21, p1660, <URL: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/1660>>Journal of Cancer Therapy, 2013年 3月, Vol. 4, No. 3A, p485-491, <URL: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=28935>>Blood, 2012年, Vol. 120, No. 21, p55, <URL: <http://www.bloodjournal.org/content/120/21/55>>European Journal of Cancer, 2012年, Vol. 48, No. Suppl. 5, pS222, 916, <URL: [http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049\(12\)71545-9/abstract](http://www.ejcancer.com/article/S0959-8049(12)71545-9/abstract)>

Cancers, 2013年 7月, Vol. 5, No. 3, p919-942

World Journal of Gastroenterology, 2013年 2月, Vol. 19, No. 6, p813-828

Clinical Cancer Research, 2009年, Vol. 15, No. 10, p3472-3483

Cancer Research, 2010年, Vol. 70, No. 8 Suppl., Abstract No. 5260, doi:10.1158/1538-7445.AM10-5260, <URL: http://cancerres.aacrjournals.org/content/70/8_Supplement/5260.short>

Blood, 2012年, Vol. 119, No. 11, p2579-2589

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K31/00-45/08

CA(STN)、Biosis(STN)、

Medline(STN)、Embase(STN)、

JSTplus(JDream III)、

JMEDplus(JDream III)、

JST7580(JDream III)