

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6633744号
(P6633744)

(45) 発行日 令和2年1月22日 (2020.1.22)

(24) 登録日 令和1年12月20日 (2019.12.20)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/454 (2006.01)
A 6 1 K 31/517 (2006.01)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)
A 6 1 K 31/41 (2006.01)
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)

A 6 1 K 31/454
A 6 1 K 31/517
A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/41
A 6 1 K 31/4439

請求項の数 4 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2018-517275 (P2018-517275)
(86) (22) 出願日 平成28年9月28日 (2016.9.28)
(65) 公表番号 特表2018-530555 (P2018-530555A)
(43) 公表日 平成30年10月18日 (2018.10.18)
(86) 国際出願番号 PCT/CN2016/100642
(87) 国際公開番号 W02017/054739
(87) 国際公開日 平成29年4月6日 (2017.4.6)
審査請求日 平成30年7月3日 (2018.7.3)
(31) 優先権主張番号 201510631654.9
(32) 優先日 平成27年9月29日 (2015.9.29)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
中国 (CN)

(73) 特許権者 518109941
カンダ バイオファーマシューティカルズ
リミテッド
中華人民共和国 201203 シャンハ
イ プードン ニュー エリア ジャンジ
アン ハイテック パーク カイラン ロ
ード 780 スイート 818
(74) 代理人 110000578
名古屋国際特許業務法人
(72) 発明者 ジェ シャンシェン
中華人民共和国 201203 シャンハ
イ プードン ニュー エリア ジャンジ
アン ハイテック パーク カイラン ロ
ード 780 スイート 818

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 医薬組成物及びその応用

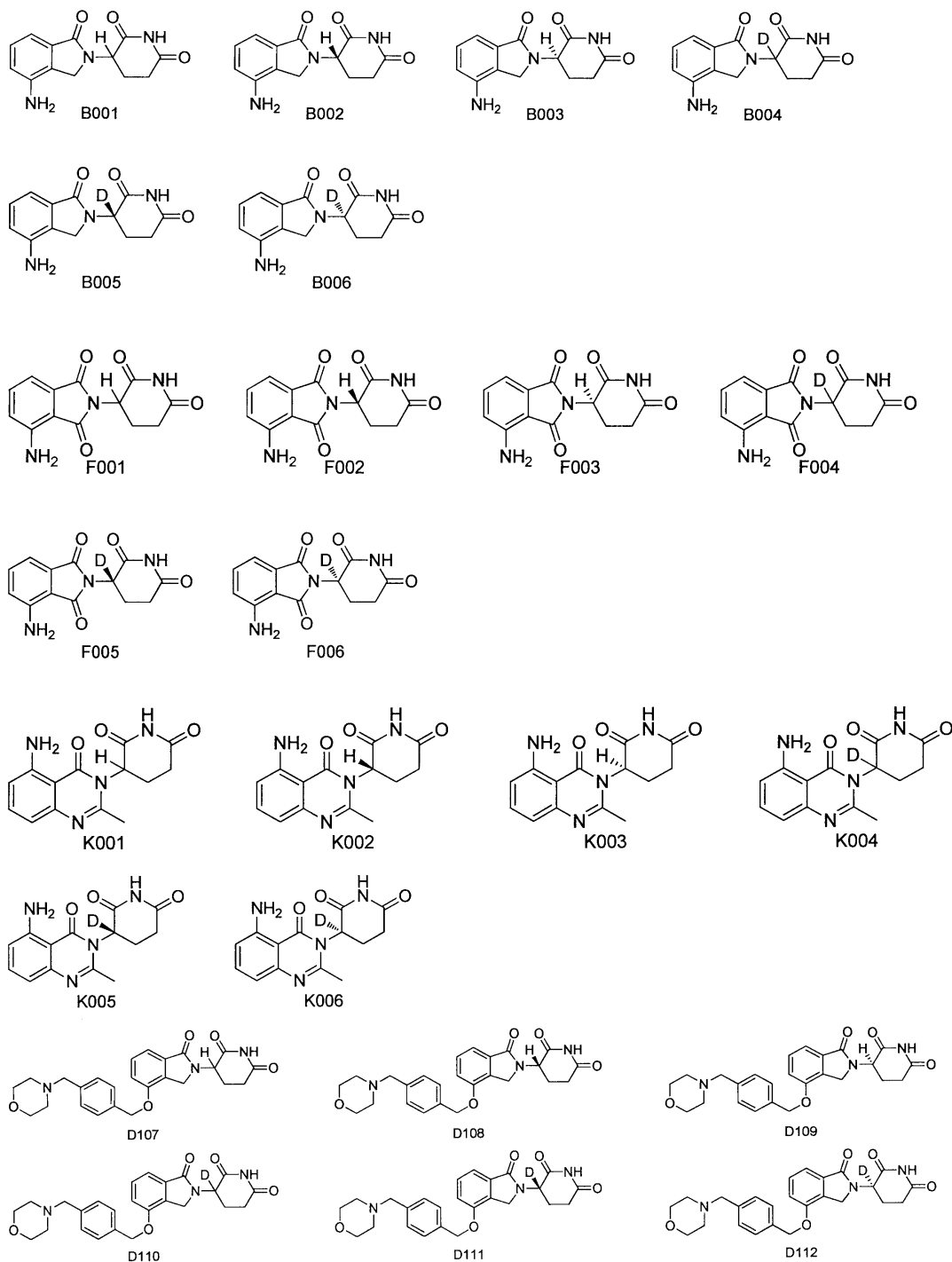
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、立体異性体、
又は同位体化合物からなる群から選ばれる一種、及びアンドロゲン受容体経路調節剤を含
み、

前記ベンゾヘテロ環化合物は、

【化 1】



からなる群から選ばれ、

前記アンドロゲン受容体経路調節剤は、エンザルタミド、ARN-509、ODM-201、ガレテロン、アピラテロンアセテート、エンザルタミドとアピラテロンアセテート、エンザルタミドとガレテロン、ARN-509とアピラテロンアセテート、ARN-509とガレテロンの群から選ばれ、

前記ベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤とは、以下の

(i) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とエンザルタミドとの組合せ、

10

20

30

40

50

(i i) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とARN-509との組合せ、

(i i i) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とガレテロンとの組合せ、

(i v) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とアピラテロンアセテートとの組合せ、

(v) K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、D 1 1 2、F 0 0 1、F 0 0 2、F 0 0 3、F 0 0 4、F 0 0 5、又はF 0 0 6とODM-201との組合せ、

(v i) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とエンザルタミドとアピラテロンアセテートとの組合せ、

(v i i) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とエンザルタミドとガレテロンとの組合せ、

(v i i i) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とARN-509とアピラテロンアセテートとの組合せ、或いは

(i x) B 0 0 1、B 0 0 2、B 0 0 3、B 0 0 4、B 0 0 5、B 0 0 6、K 0 0 1、K 0 0 2、K 0 0 3、K 0 0 4、K 0 0 5、K 0 0 6、D 1 0 7、D 1 0 8、D 1 0 9、D 1 1 0、D 1 1 1、又はD 1 1 2とARN-509とガレテロンとの組合せ、

の中から選択される、前立腺癌の予防又は治療のための医薬組成物。

【請求項2】

前記ベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤の組み合わせは、以下の

B 0 0 1とエンザルタミド、B 0 0 2とエンザルタミド、B 0 0 3とエンザルタミド、B 0 0 4とエンザルタミド、B 0 0 5とエンザルタミド、B 0 0 6とエンザルタミド、B 0 0 1とARN-509、B 0 0 2とARN-509、B 0 0 3とARN-509、B 0 0 4とARN-509、B 0 0 5とARN-509、B 0 0 6とARN-509、B 0 0 1とガレテロン、B 0 0 1とアピラテロンアセテート、B 0 0 1とODM-201、B 0 0 1とエンザルタミドとアピラテロンアセテート、B 0 0 1とエンザルタミドとガレテロン、B 0 0 1とARN-509とガレテロン、B 0 0 1とARN-509とアピラテロンアセテート、

K 0 0 1とエンザルタミド、K 0 0 1とARN-509、K 0 0 1とガレテロン、K 0 0 1とアピラテロンアセテート、K 0 0 1とODM-201、K 0 0 1とエンザルタミドとアピラテロンアセテート、K 0 0 1とARN-509とアピラテロンアセテート、K 0 0 1とエンザルタミドとガレテロン、K 0 0 1とARN-509とガレテロン、

D 1 0 7とエンザルタミド、D 1 0 7とARN-509、D 1 0 7とアピラテロンアセテート、D 1 0 7とガレテロン、D 1 0 8とODM-201、

F 0 0 1とODM-201、

のいずれかであることを特徴とする、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

前記医薬組成物は、更にホルモン系化合物を含み、

前記ホルモン系化合物はプレゾニソンであって、

前記ベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物との組み合わせは、

(i) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とエンザルタミドとプレドニゾン、

(ii) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とARN-509とプレドニゾン、

(iii) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とエンザルタミドとガレテロンとプレドニドン、

(iv) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とエンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニドン、

(v) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とガレテロンとプレドニドン、

(vi) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン

(vii) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とARN-509とガレテロンとプレドニドン、或いは

(viii) B001、B002、B003、B004、B005、B006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D107、D108、D109、D110、D111、又はD112とアビラテロンアセテートとプレドニゾンから選択される、請求項1又は2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記ベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物との組み合わせは、

(i) B001又はK001とエンザルタミドとプレドニゾン、

(ii) B001又はK001とARN-509とプレドニゾン、

(iii) B001又はK001とエンザルタミドとガレテロンとプレドニドン、

(iv) B001又はK001とエンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニドン、

(v) B001又はK001とガレテロンとプレドニドン、

(vi) B001又はK001とARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン

(vii) B001又はK001とARN-509とガレテロンとプレドニドン、或いは

(viii) B001又はK001とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、

から選択される、請求項3に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

本出願は、2015年9月29日の出願日の中国特許出願CN201510631654.9の優先権を主張する。本出願は、上述した中国特許出願の全ての内容を援用する。

【技術分野】

【0002】

本発明は、医薬組成物及びその応用に関する。

【背景技術】

【0003】

前立腺がんは、男性生殖系によく見られる悪性腫瘍である。世界保健機関の国際がん研究機関の2012年度の統計によると、全世界の新規診断前立腺がん患者が当年、新規がん症例の総数の約15%を占め、110万になり、世界中男性の二番目に多いがんになっている。アメリカの場合、前立腺がんは、罹患率が全ての悪性腫瘍に一位であり、死亡率が肺がんに次ぐ二位である。中国では、前立腺がん患者罹患率が西洋諸国より低い、最近、毎年段々多くなる傾向があり、男性の泌尿器系腫瘍の一位になり、且つ、末期で診断されることが多い。

10

【0004】

前立腺がん細胞の増殖は、テストステロンを含むアンドロゲンによるものである。そのため、前立腺がんへのターゲティング治療は、対策として、主にアンドロゲンの合成およびアンドロゲン受容体との結合を標的とする。例えば、アンドロゲンのその受容体への結合を競合的に阻害することによって最終的にアンドロゲン受容体経路を阻害し、更に去勢抵抗性前立腺がんを治療する効果を達成する小分子アンドロゲン受容体拮抗薬である治療前立腺がん薬エンザルタミド (Enzalutamide) は、2012年8月にて米国のFDAにより承認されている。

【0005】

20

エンザルタミド (Enzalutamide) は、臨床研究において、例えば無力症や疲労、腰背痛、下痢、関節痛、潮熱、組織腫脹、筋骨格痛、頭痛、上気道感染、めまい、圧縮脊髄および馬尾症候群、筋無力症、就眠困難、下気道感染、血尿、穿痛、不安及び高血圧等といった副作用も幾つかあった。

【0006】

ところで、がん治療の臨床において、治療効果を向上させるため、併用薬物、例えば前立腺がん治療のためのドセタキセルとプレドニゾンとの併用をよく利用している。但し、新たな併用治療計画を探すには、しばしば挫折を受け、典型的に、一例として、ドセタキセルとプレドニゾンとの併用により、前立腺がんを治療することができるが (Tannock et al. N. Eng. J. Med. (2004), 351, 1502-1512)、1000人以上の前立腺がん患者が関与したIIIステージの臨床研究において、ドセタキセル、プレドニゾン、レンドマイドの三つを併用した治療計画が失敗に終わった (Petrylak et al. Lancet Oncol. (2015) 16-4, 417-425)。同時に、多くのIIステージの臨床研究結果によれば、レンドマイドが前立腺がんを個別に治療する臨床効果があまり見られない (Xing et al. Asian Pac. J. Cancer Prev. (2015) 16-9, 3969-3972) ことを示す必要がある。よって、治療効果を向上させ、毒性副作用を下げるために抗前立腺がん薬 (エンザルタミド (Enzalutamide) などを含む) の併用薬物形態を探ることが当業界にとって早急な解決の待たれる技術的課題になる。

30

【発明の概要】

【0007】

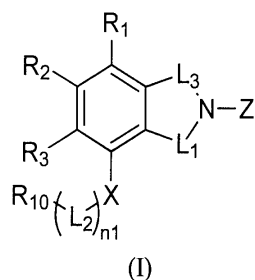
本発明の解決しようとする技術的課題は、既存の抗前立腺がん薬 (エンザルタミドなどを含む) の治療効果を向上させることである。

40

本発明の一面は、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグ、及びアンドロゲン受容体経路調節剤を含み、

【0008】

【化 1】



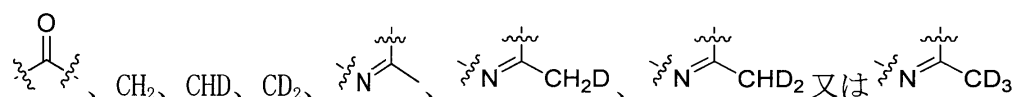
【0009】

10

一般式(I)中、n1が0又は1であり、
L₁とL₃が、独立して

【0010】

【化 2】



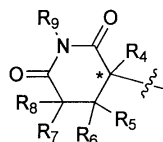
【0011】

であり、
L₂がCD₂、CHD又はCH₂であり、
XがNH、ND又はOであり、
R₁、R₂及びR₃が、独立してH又はDであり、
Zが

20

【0012】

【化 3】



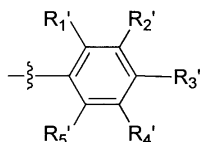
【0013】

30

であり、ここで、R₄がH、D、CH₃、CH₂D、CHD₂又はCD₃であり、R₅、R₆、R₇、R₈及びR₉が
独立して、H又はDであり、*で標識された炭素が不斉中心であり、
R₁₀がH、D又は

【0014】

【化 4】



【0015】

40

であり、ここで、R₁'、R₂'、R₃'、R₄'及びR₅'が独立してH、D、又は置換または非
置換の(C₁~C₁₂)アルキル基より選択され、

前記置換された(C₁~C₁₂)アルキル基における置換基は、D、(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアル
キル基、重水素化(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基、(C₁~C₁₂)アルキル基により置換
された(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基又は重水素化(C₁~C₁₂)アルキル基により置換さ
れた(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基の1つ又は複数より選択され、

前記置換された(C₁~C₁₂)アルキル基における置換基が複数である場合、前記置換基は
同一でも異なってもよく、

前記のそれぞれの基において、前記(C₂~C₂₀)のヘテロシクロアルキル基、前記重水素
化(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基、前記(C₁~C₁₂)アルキル基により置換された(C₂~C

50

20)ヘテロシクロアルキル基又は前記重水素化($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基により置換された($C_2 \sim C_{20}$)ヘテロシクロアルキル基における前記($C_2 \sim C_{20}$)ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、O、NおよびSの1つ又は複数より選択され、

一般式(I)中、 n_1 が0であり、XがNH又はNDであり、 L_1 が

【0016】

【化5】



【0017】

、 CH_2 、CHD又は CD_2 であり、 L_3 が

【0018】

【化6】



【0019】

である場合、 R_{10} がH又はDであり、

一般式(I)中、 n_1 が0であり、XがNH又はNDであり、 L_1 が

【0020】

【化7】

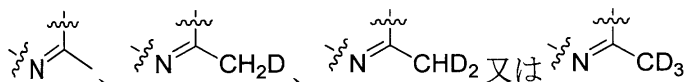


【0021】

であり、且つ L_3 が

【0022】

【化8】



【0023】

である場合、 R_{10} がH又はDであり、

一般式(I)中、 n_1 が1であり、 L_1 が CH_2 、CHD又は CD_2 であり、 L_3 が

【0024】

【化9】

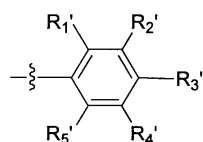


【0025】

である場合、 R_{10} が前記

【0026】

【化10】



【0027】

であり、

Dが重水素富化水素を表し、Hが非重水素富化水素を表し、

10

20

30

40

50

前記アンドロゲン受容体経路調節剤は、エンザルタミド、ARN-509、ODM-201、VT-464、オルテロネル、EPI-001、アンダリン、RD162、BMS-641988、CH5137291、フルタミド、ヒドロキシフルタミド、RU58642、LG120907、LG105、ガレテロン、スピロノラクトン、MK-2866、AZD3514、シプロテロンアセテート、ORM-15341、ビカルタミド (Bicalutamide)、ニルタミド (Nilutamide)、デガレリックス、ゴセレリンアセテート、ロイプロリドアセテート (Leuprolide acetate)、アビラテロン及びアビラテロンアセテート中の一種又は複数種であり、

前記アンドロゲン受容体経路調節剤は、以上の化合物から選択された一種の場合、ビカルタミド (Bicalutamide)、ニルタミド (Nilutamide)、ロイプロリドアセテート (Leuprolide acetate)、アビラテロン又はアビラテロンアセテートではない医薬組成物を提供

10

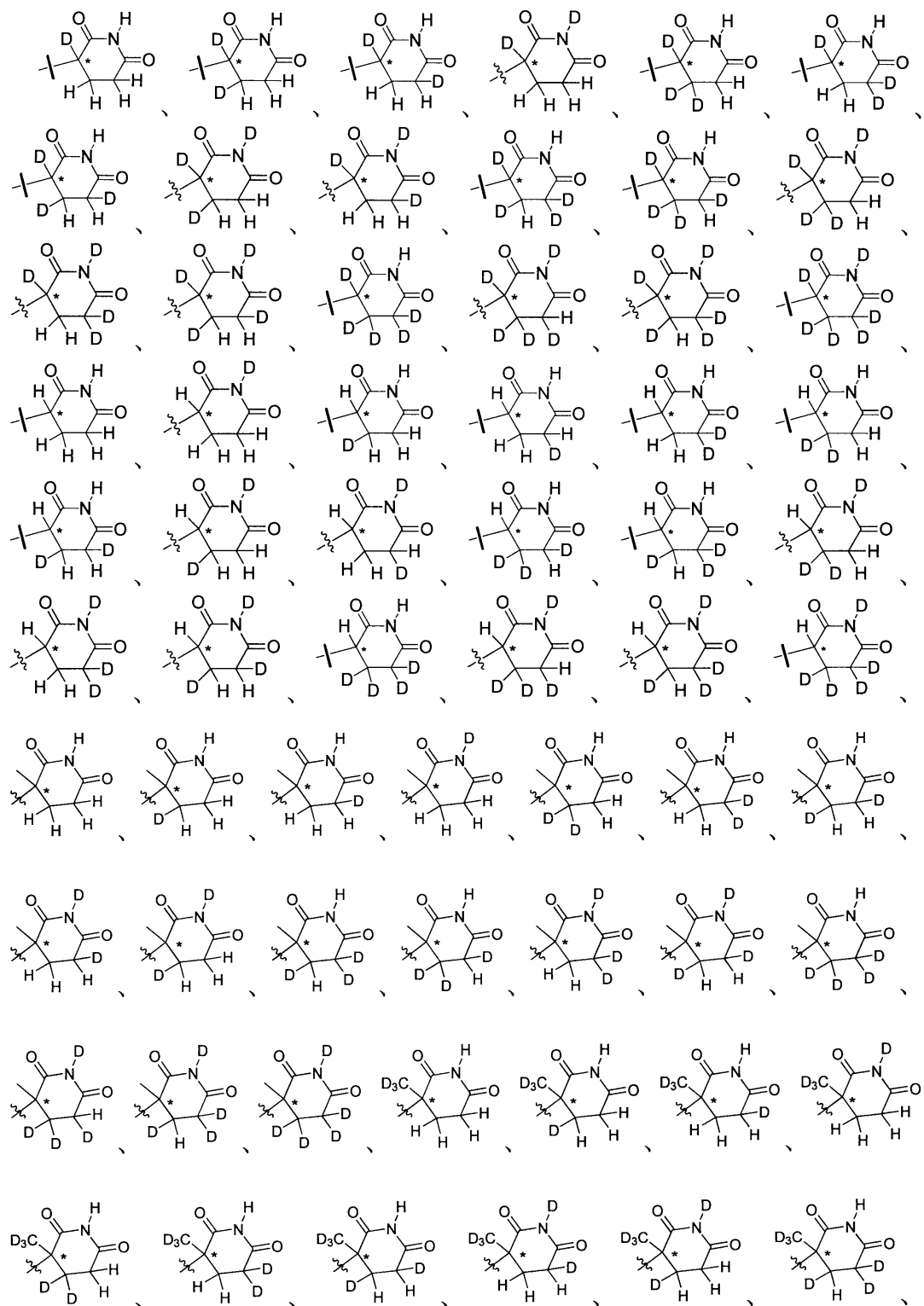
【0028】

本発明に記載の一般式(I)において、前記不斉中心は、アキラル炭素、(S)配置の炭素、(R)配置の炭素又はラセミ体が好ましい。

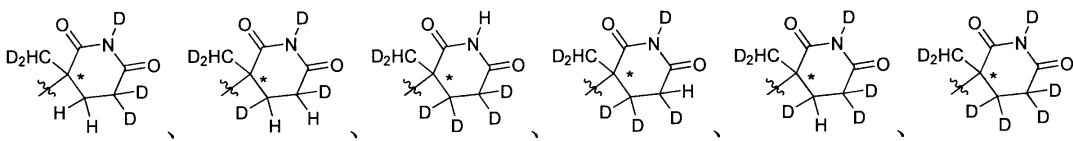
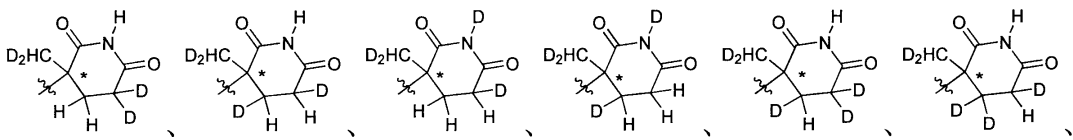
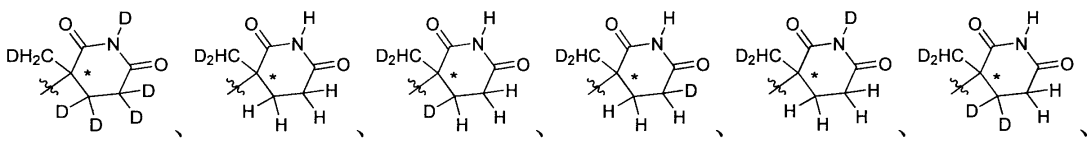
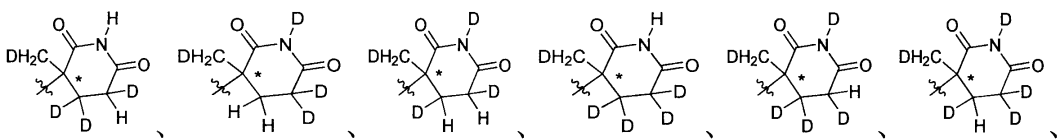
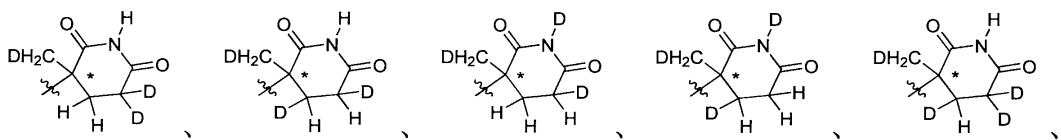
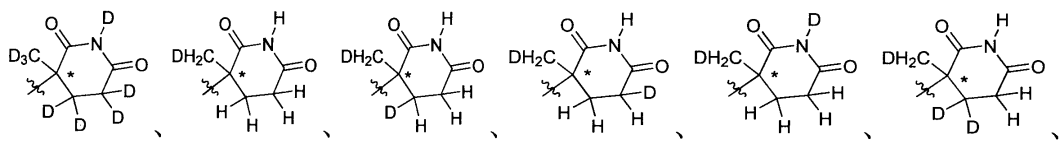
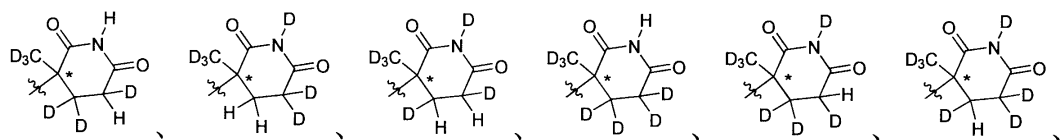
本発明に記載の一般式(I)において、前記Zは、

【0029】

【化 1 1】



【0 0 3 0】

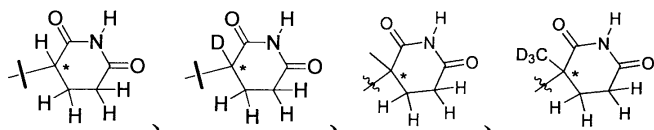


【0031】

のいずれかが好ましく、

【0032】

【化12】



【0033】

がより好ましく、ここで、*で標識された炭素は、不斉中心であり、前記不斉中心、HおよびDの定義のいずれも以上の通りである。

本発明に記載の一般式(I)において、前記(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基、前記重水素化(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基、前記(C₁~C₁₂)アルキル基により置換された(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基又は前記重水素化(C₁~C₁₂)アルキル基により置換された(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基において、前記(C₂~C₂₀)ヘテロシクロアルキル基は、ヘテロ原子がN又はOであるヘテロ原子数が1~2の(C₂~C₆)ヘテロシクロアルキル基が好ましい。前記(C₂~C₆)ヘテロシクロアルキル基は、モルホリニル基(例えば

【0034】

10

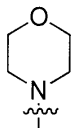
20

30

40

50

【化 1 3】



【0035】

)であることが好ましい。前記($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基により置換された($C_2 \sim C_{20}$)ヘテロシクロアルキル基又は前記重水素化($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基により置換された($C_2 \sim C_{20}$)ヘテロシクロアルキル基における前記($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基は、($C_1 \sim C_4$)アルキル基が好ましい。前記($C_1 \sim C_4$)アルキル基は、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、又はt-ブチル基が好ましい。

10

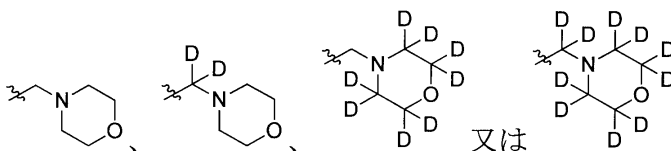
【0036】

本発明に記載の一般式(I)において、前記置換または非置換の($C_1 \sim C_{12}$)アルキル基は、置換または非置換の($C_1 \sim C_4$)アルキル基が好ましい。前記置換または非置換の($C_1 \sim C_4$)アルキル基は、置換または非置換のメチル基、置換または非置換のエチル基、置換または非置換のn-プロピル基、置換または非置換のイソプロピル基、置換または非置換のn-ブチル基、置換または非置換のイソブチル基、又は置換または非置換のt-ブチル基が好ましい。前記置換された($C_1 \sim C_4$)アルキル基は、

【0037】

【化 1 4】

20



【0038】

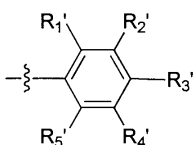
が好ましい。

一般式(I)中、前記

【0039】

【化 1 5】

30



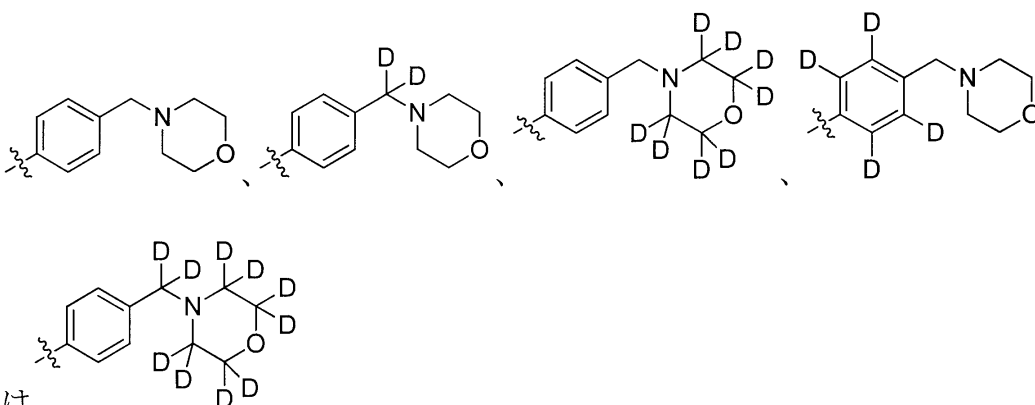
【0040】

は、

【0041】

【化 1 6】

40



【0042】

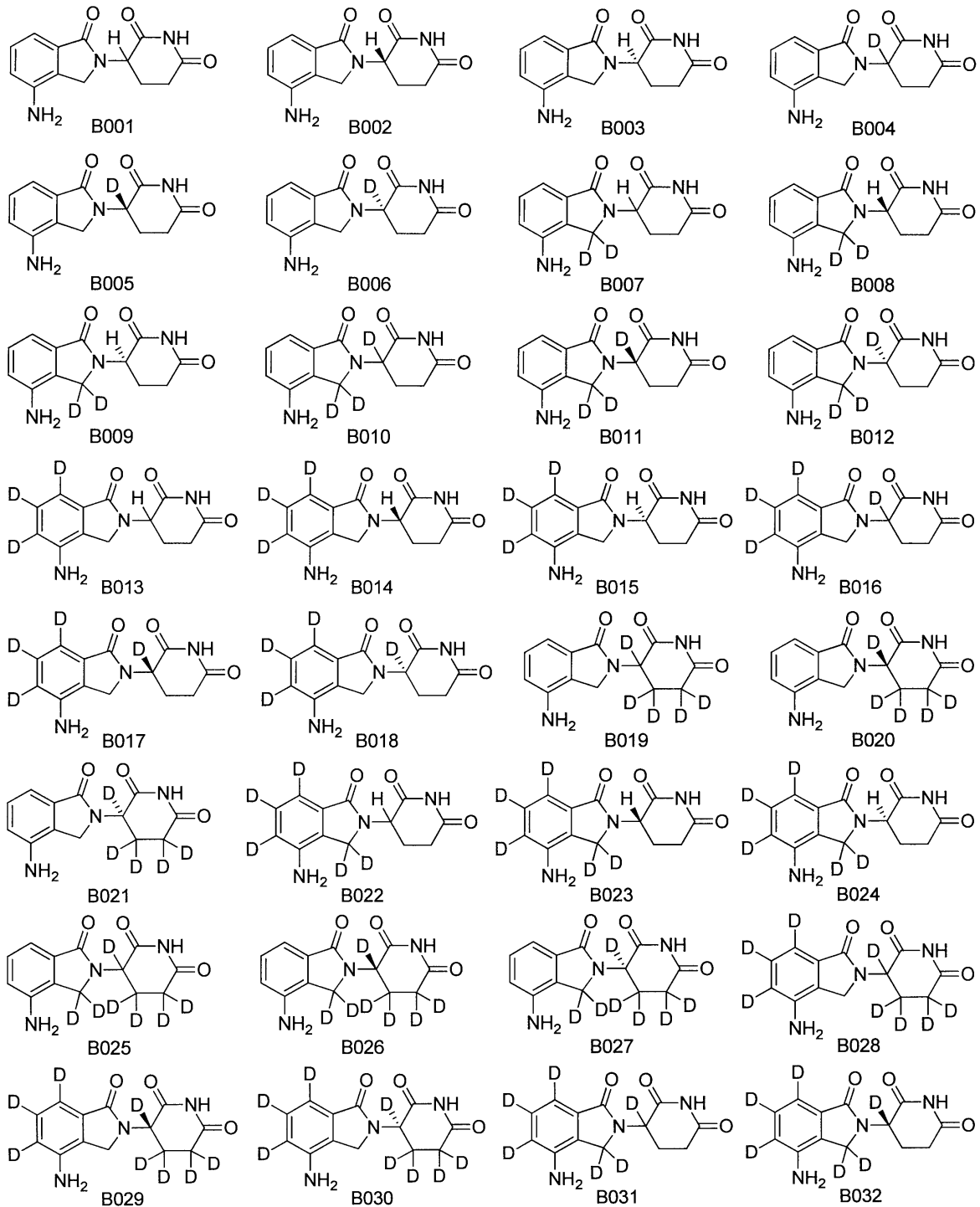
50

が好ましい。

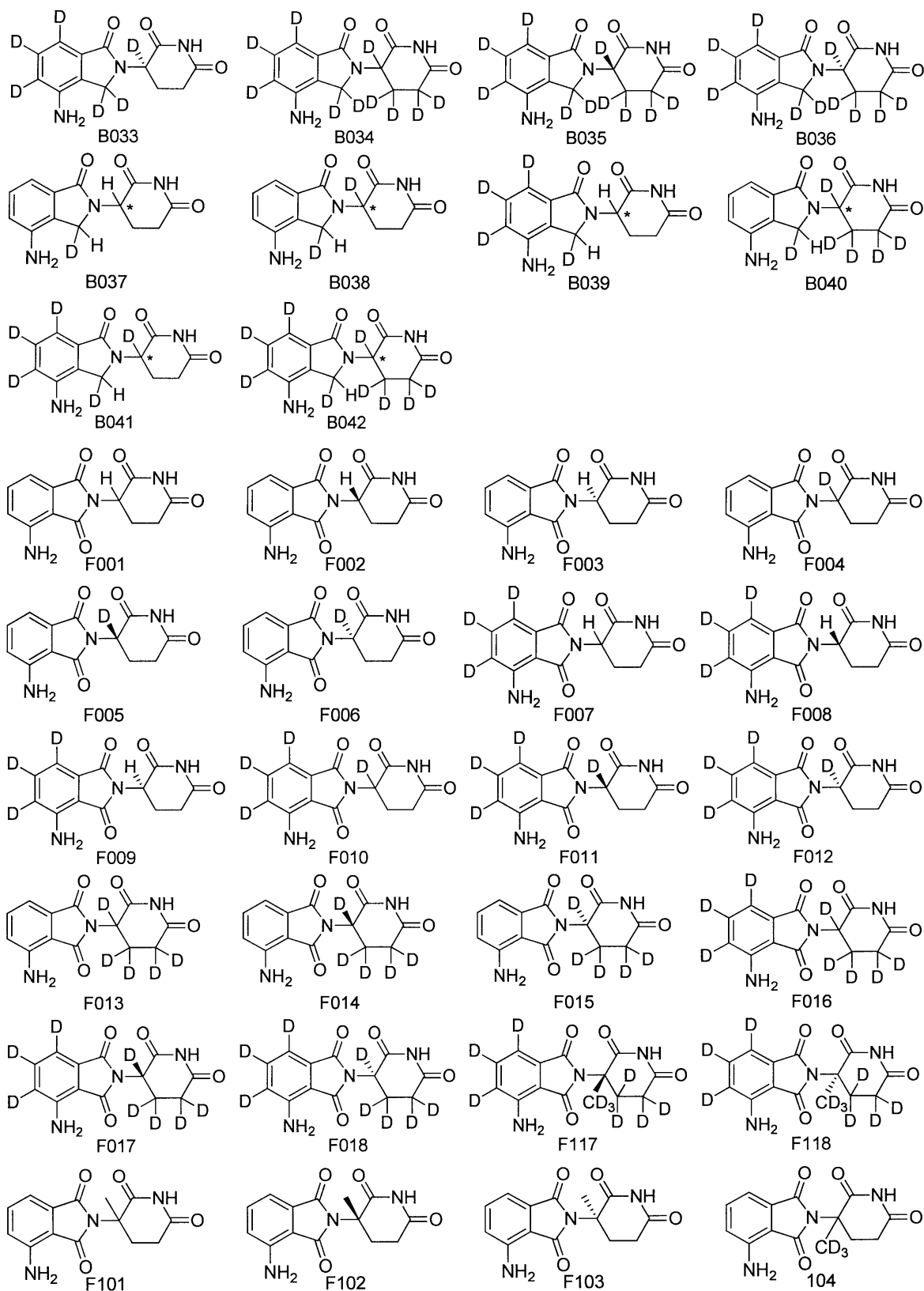
本発明における一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物は、

【0043】

【化17】



【0044】

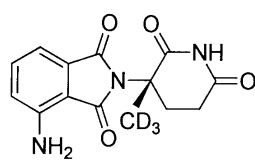


10

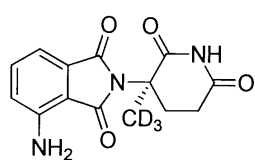
20

30

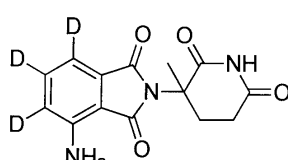
40



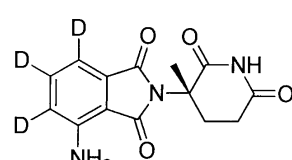
F105



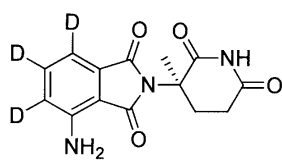
F106



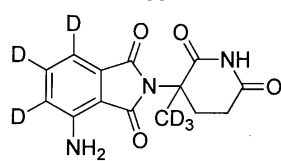
F107



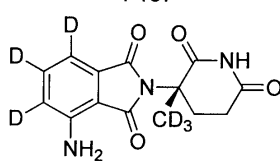
F108



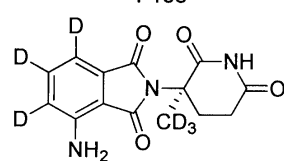
F109



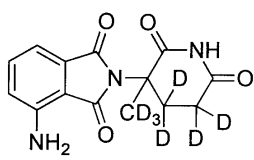
F110



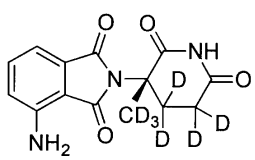
F111



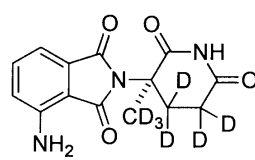
F112



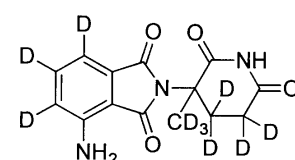
F113



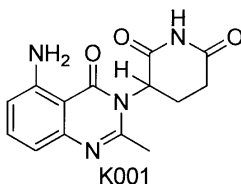
F114



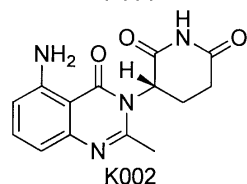
F115



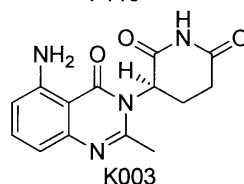
F116



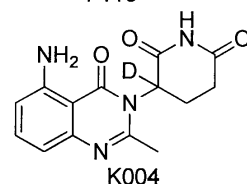
K001



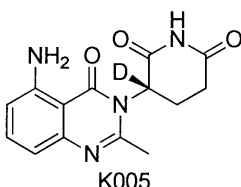
K002



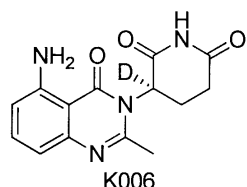
K003



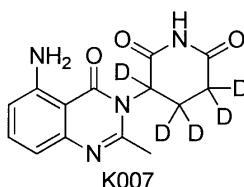
K004



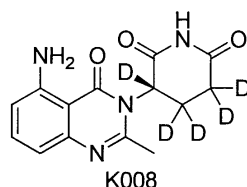
K005



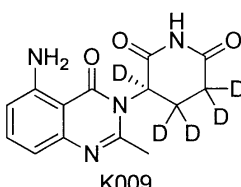
K006



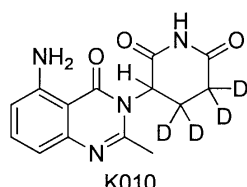
K007



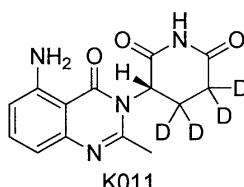
K008



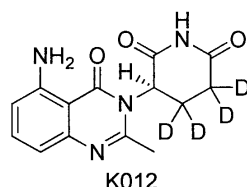
K009



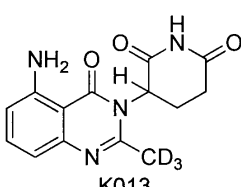
K010



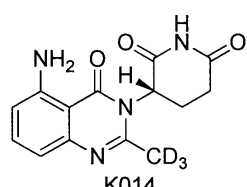
K011



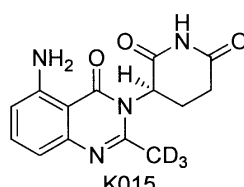
K012



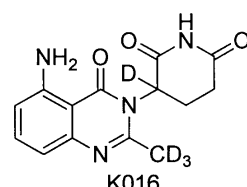
K013



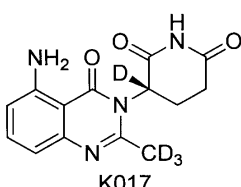
K014



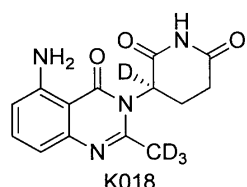
K015



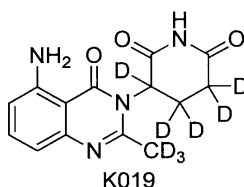
K016



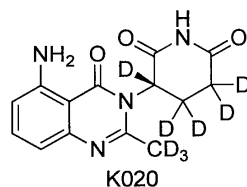
K017



K018



K019



K020

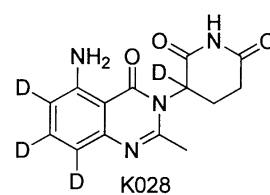
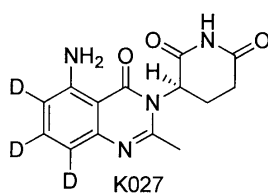
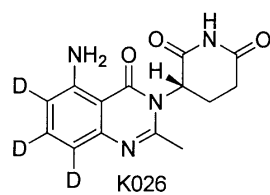
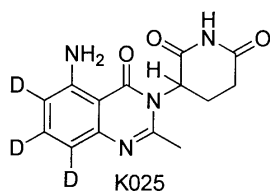
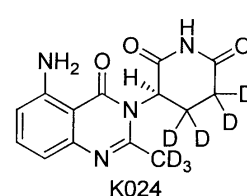
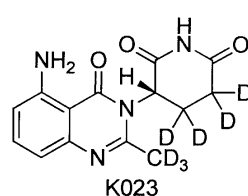
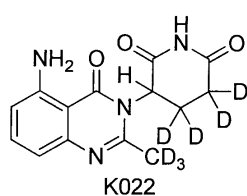
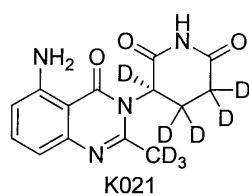
【 0 0 4 6 】

10

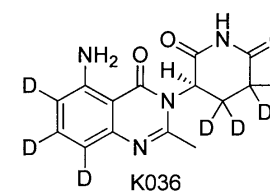
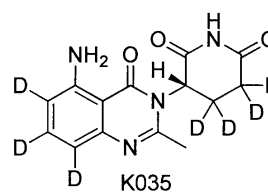
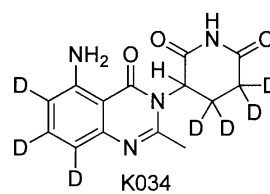
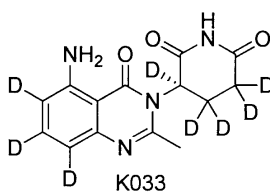
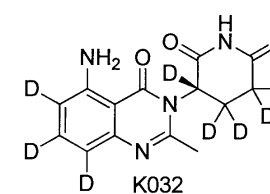
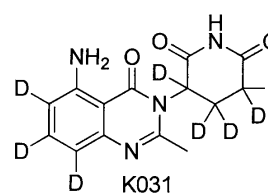
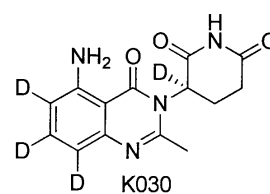
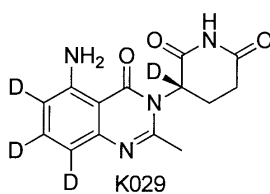
20

30

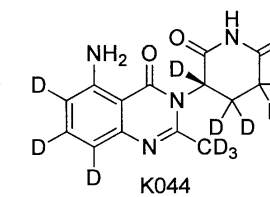
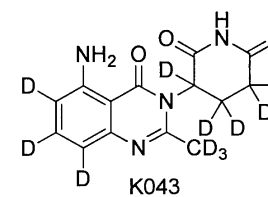
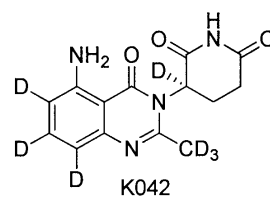
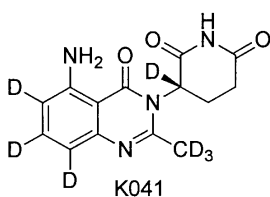
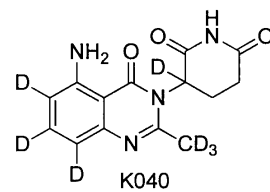
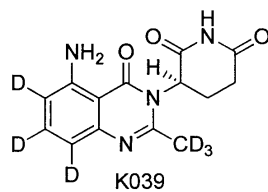
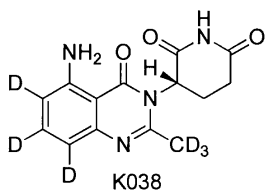
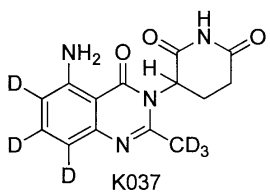
40



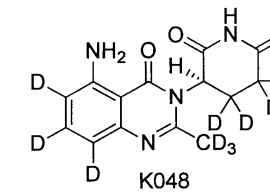
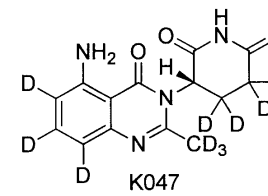
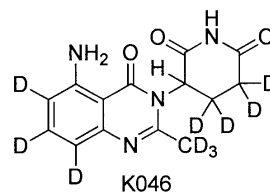
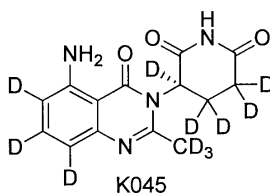
10



20

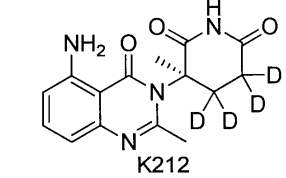
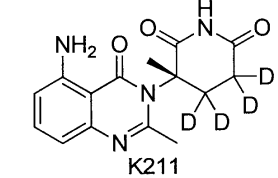
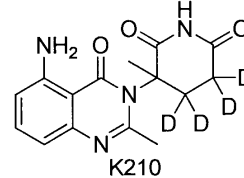
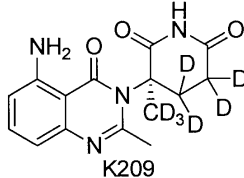
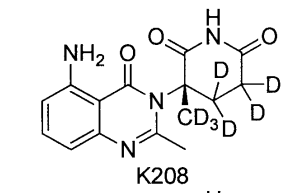
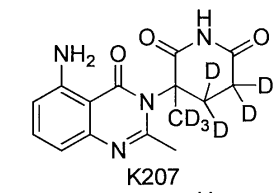
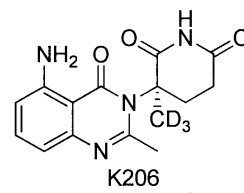
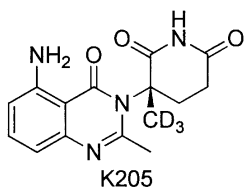
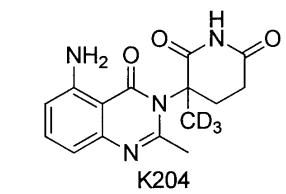
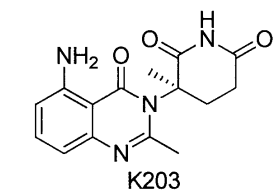
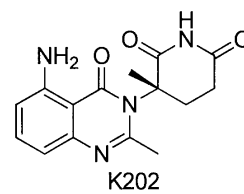
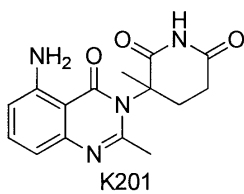
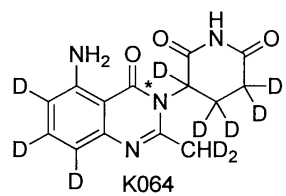
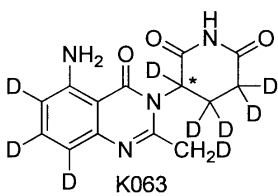
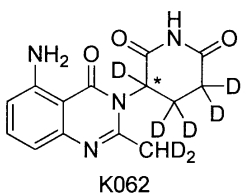
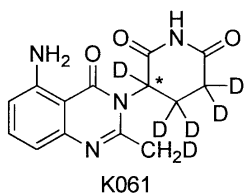
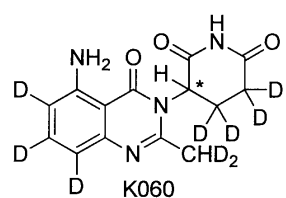
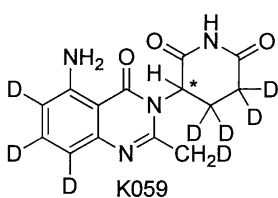
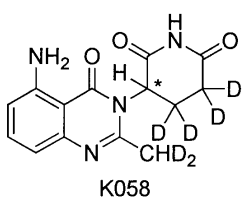
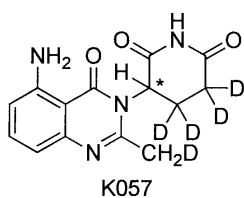
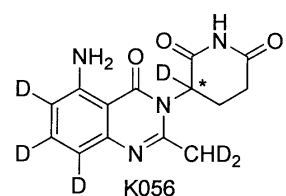
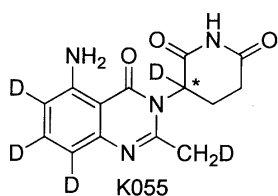
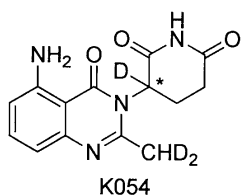
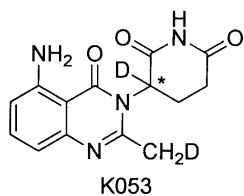
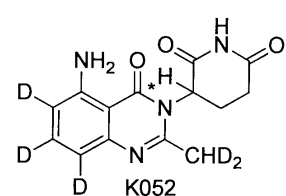
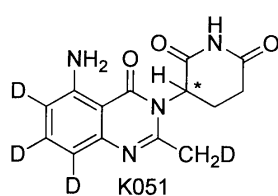
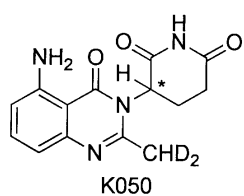
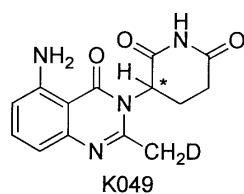


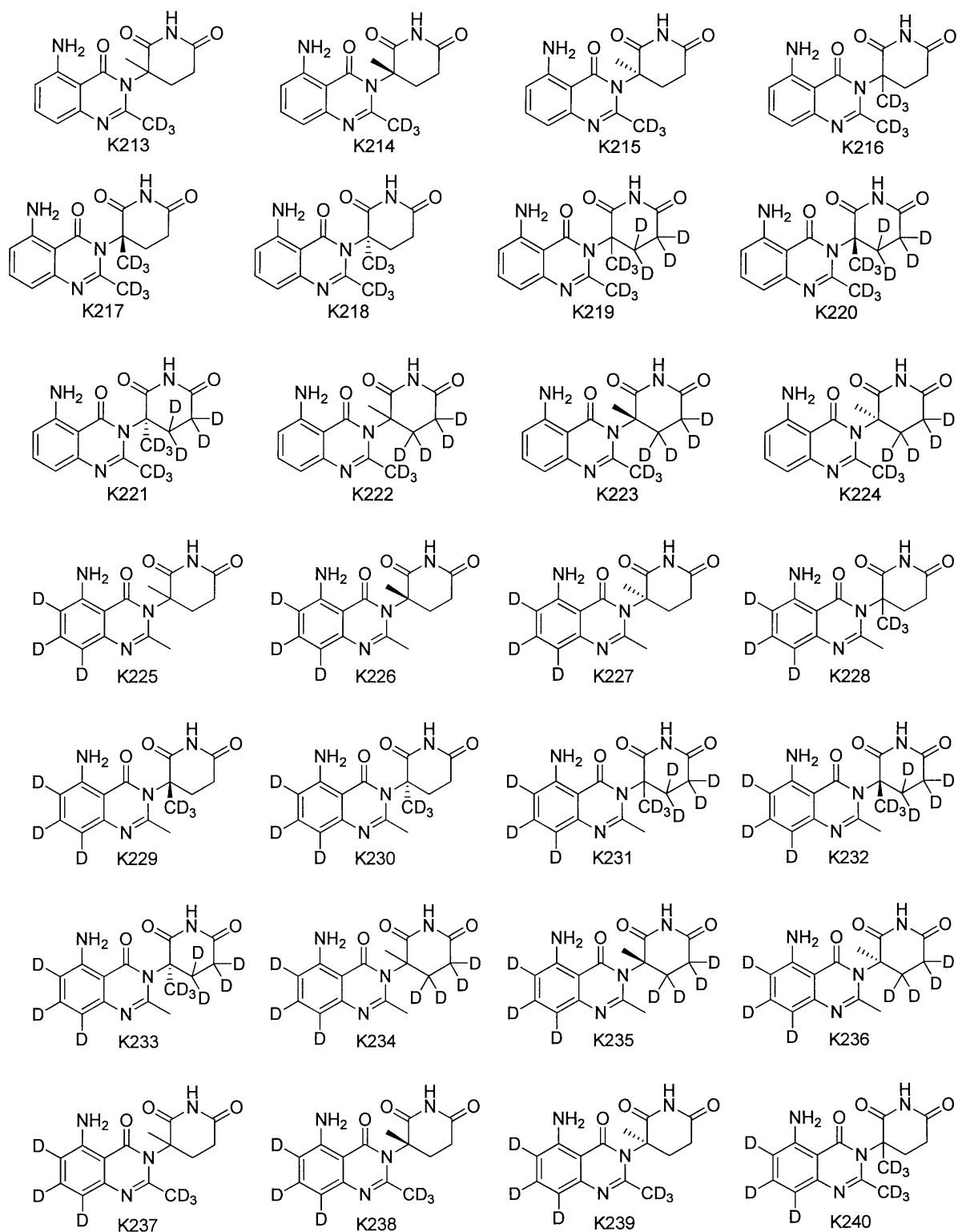
30



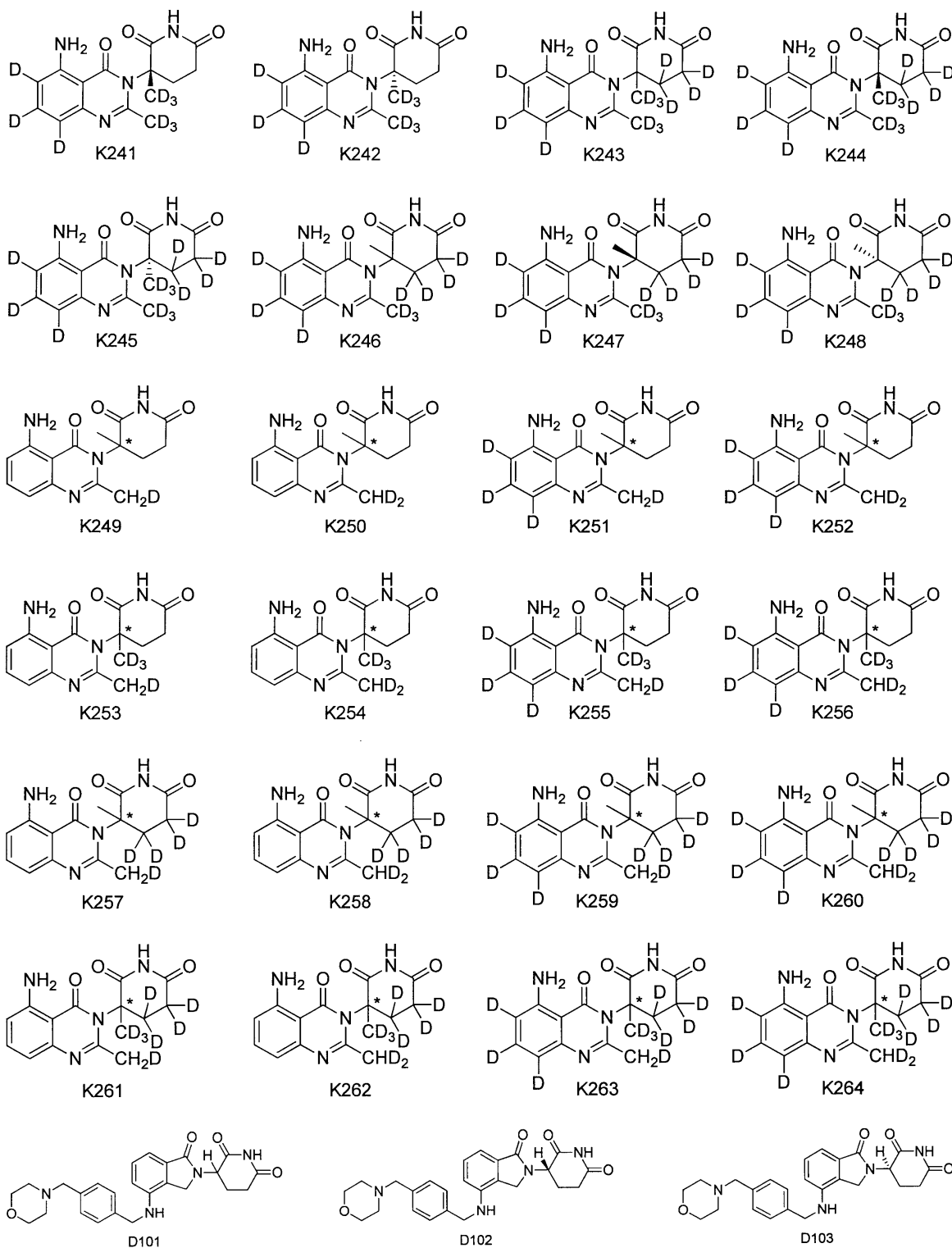
40

【 0 0 4 7 】

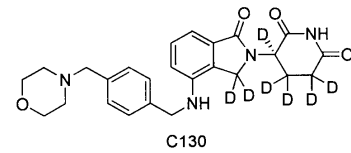
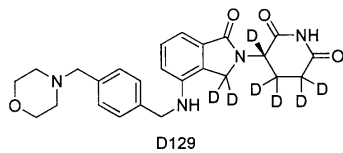
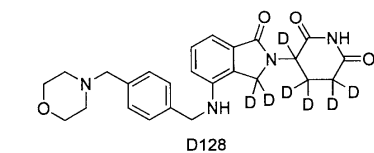
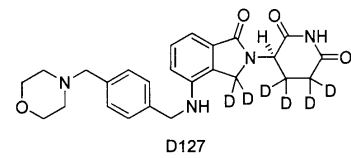
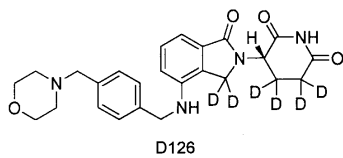
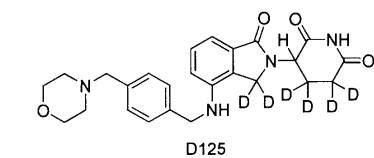
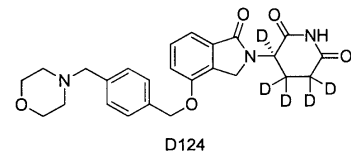
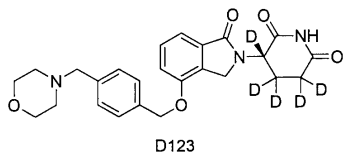
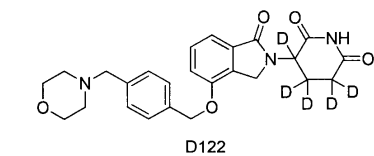
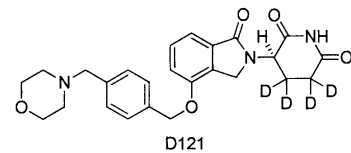
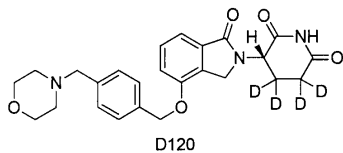
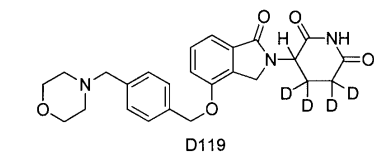
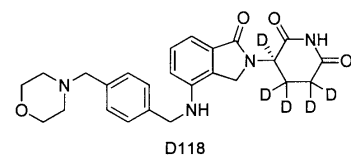
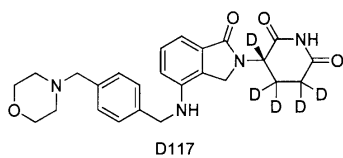
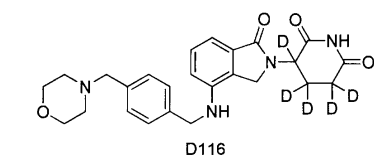
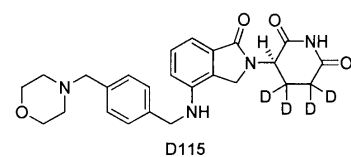
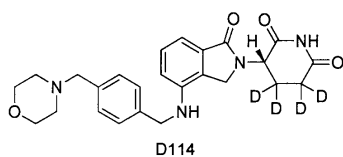
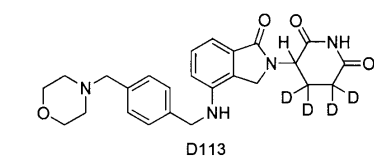
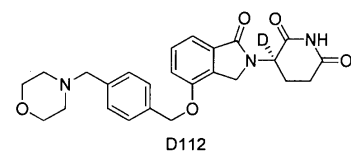
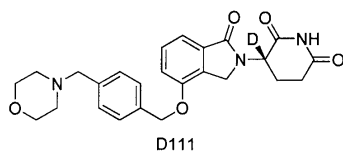
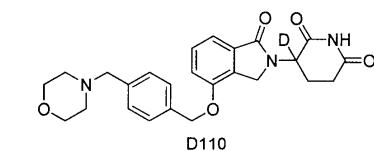
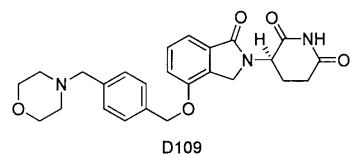
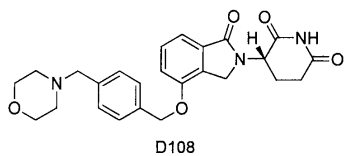
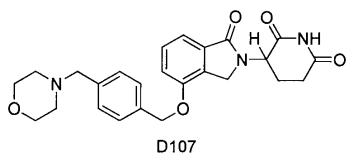
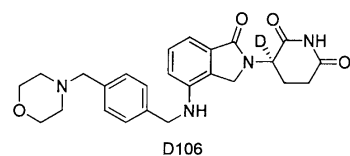
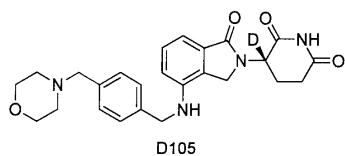
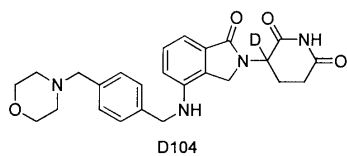


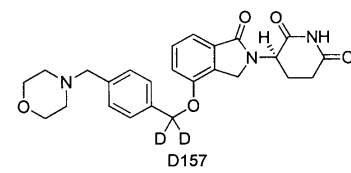
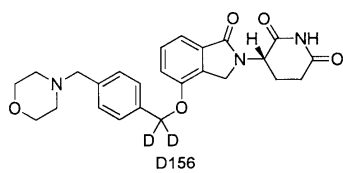
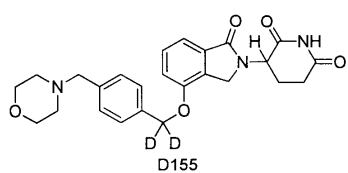
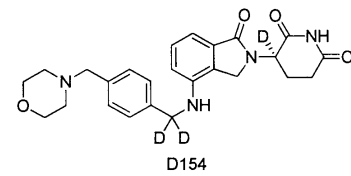
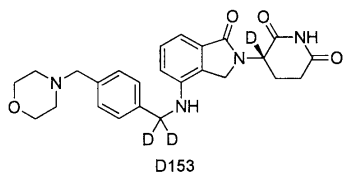
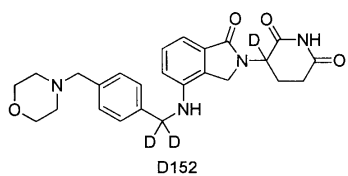
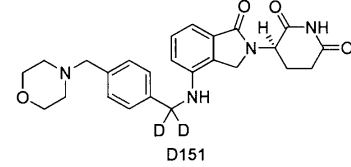
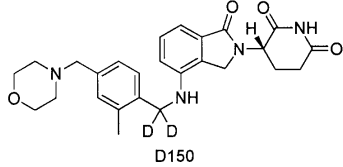
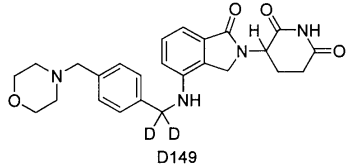
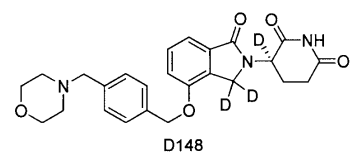
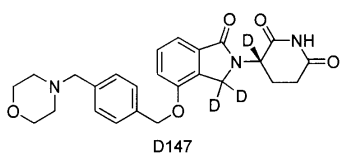
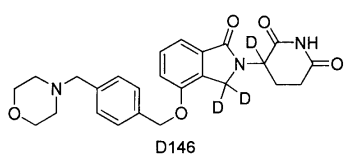
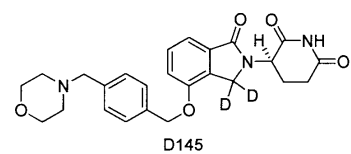
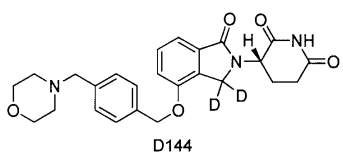
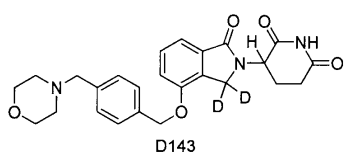
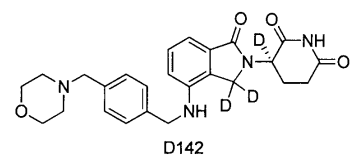
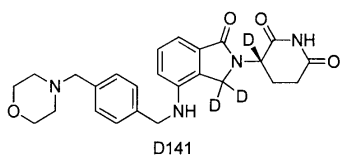
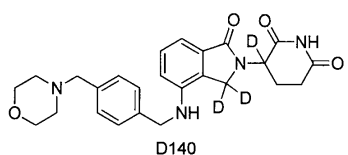
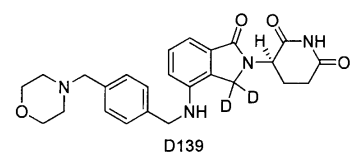
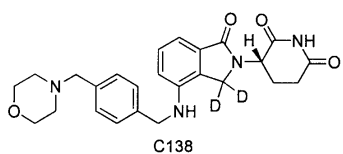
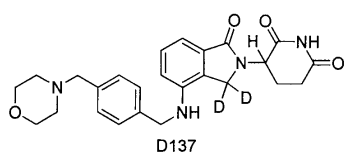
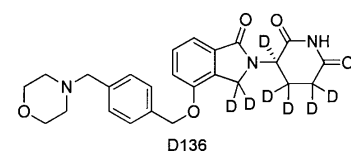
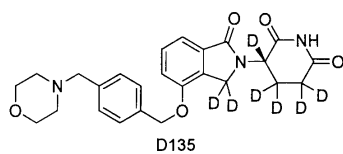
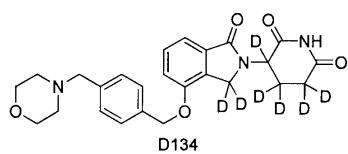
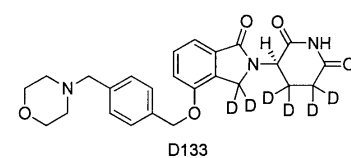
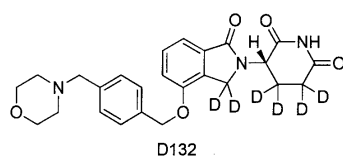
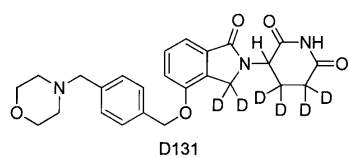


【 0 0 4 9 】



【 0 0 5 0 】





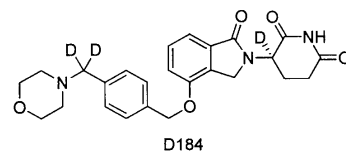
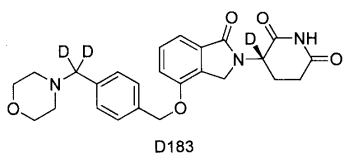
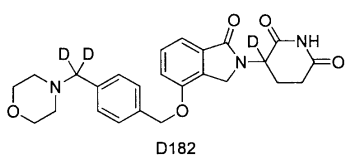
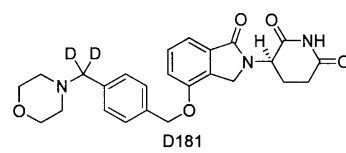
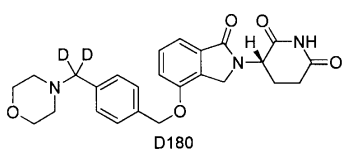
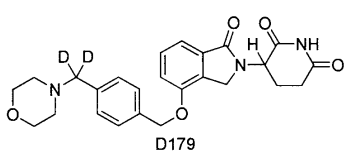
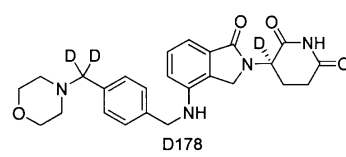
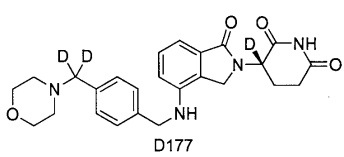
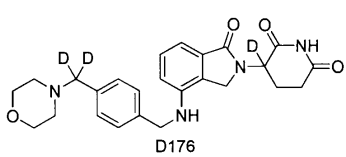
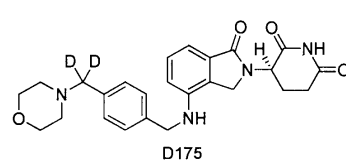
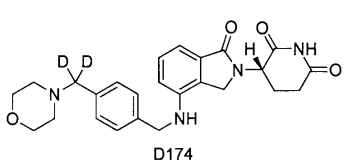
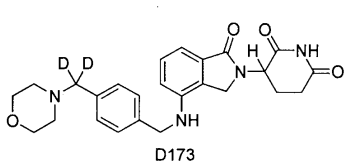
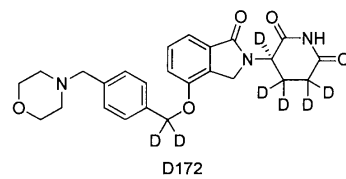
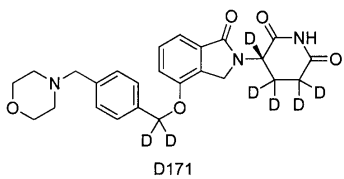
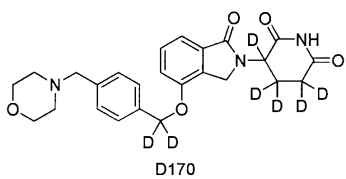
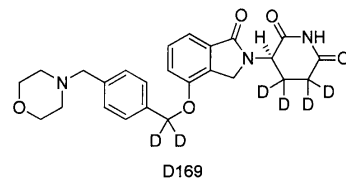
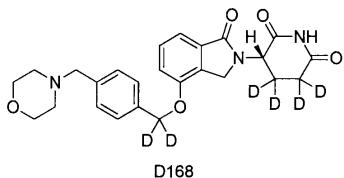
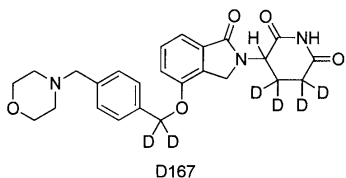
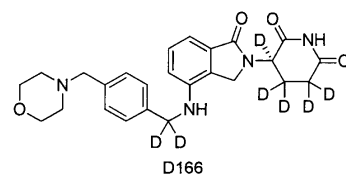
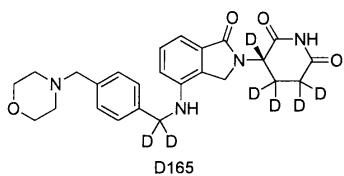
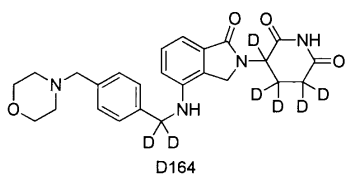
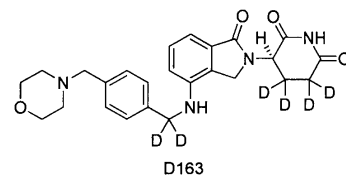
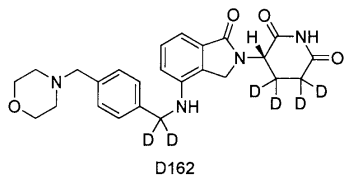
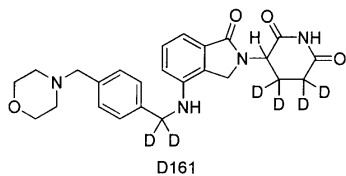
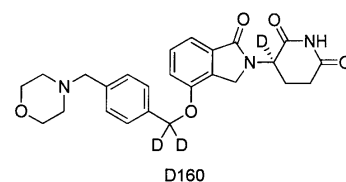
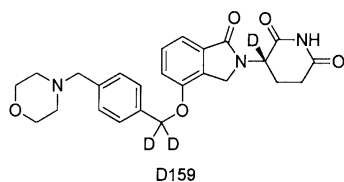
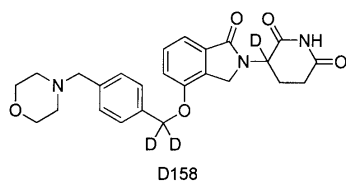
【 0 0 5 2 】

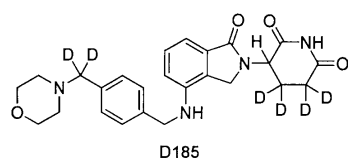
10

20

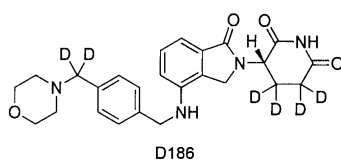
30

40

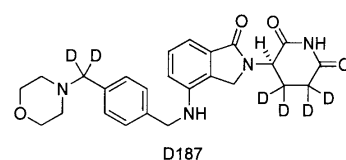




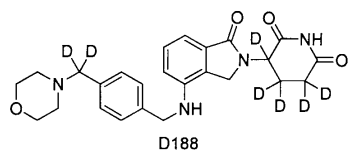
D185



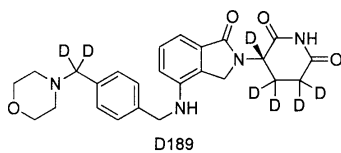
D186



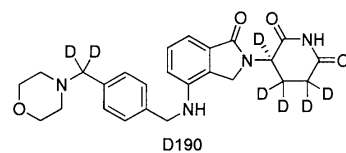
D187



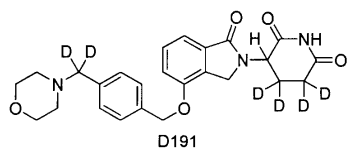
D188



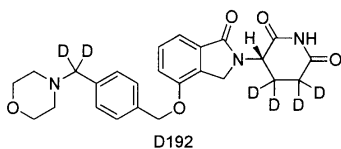
D189



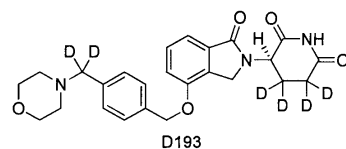
D190



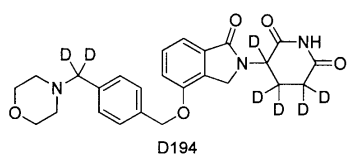
D191



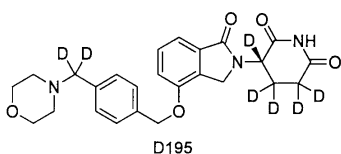
D192



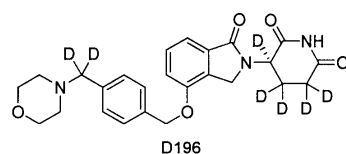
D193



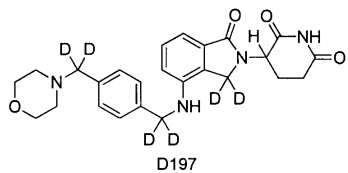
D194



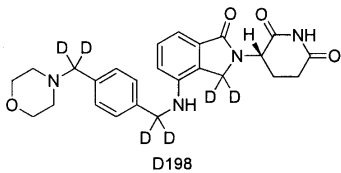
D195



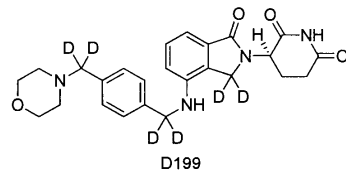
D196



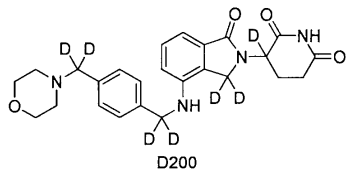
D197



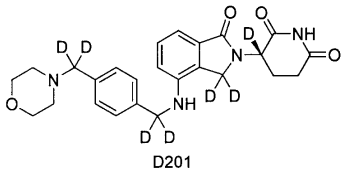
D198



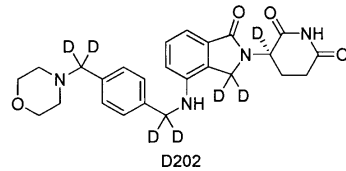
D199



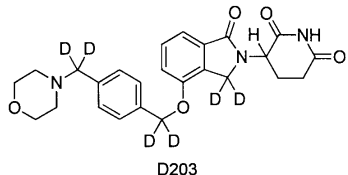
D200



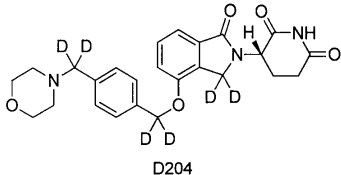
D201



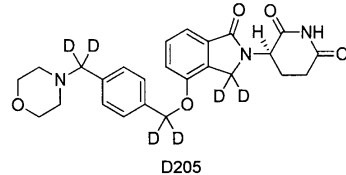
D202



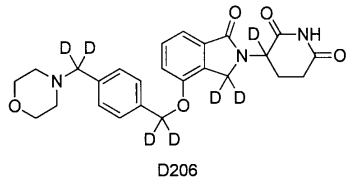
D203



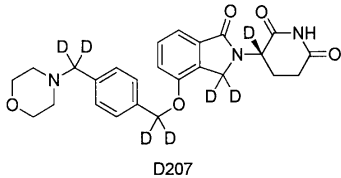
D204



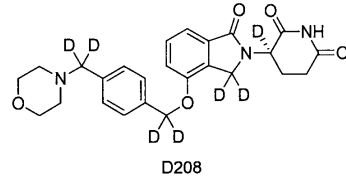
D205



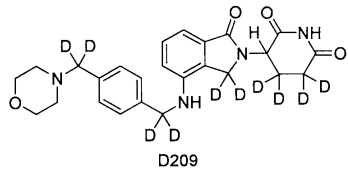
D206



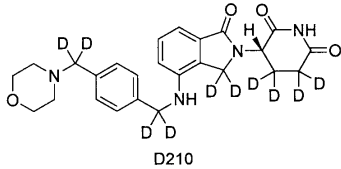
D207



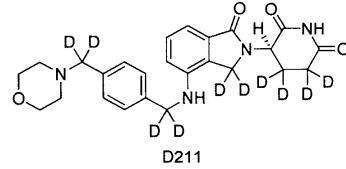
D208



D209



D210



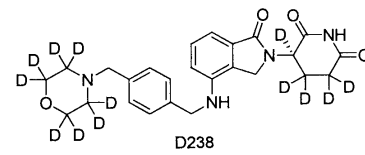
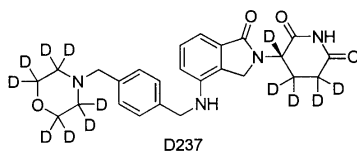
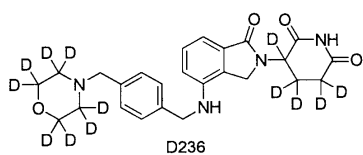
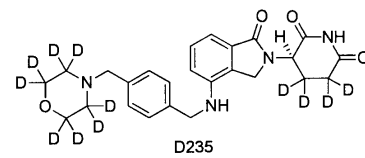
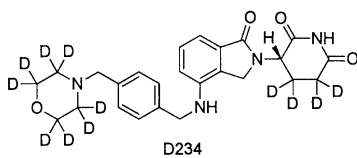
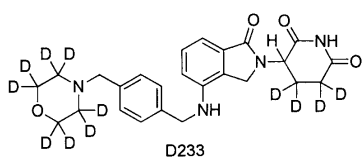
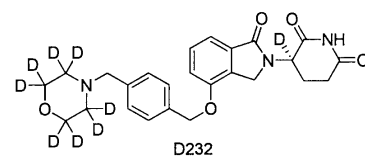
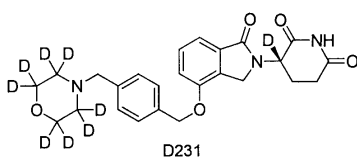
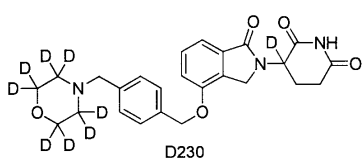
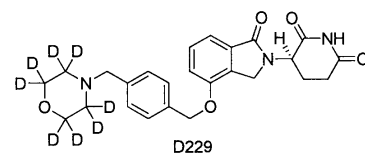
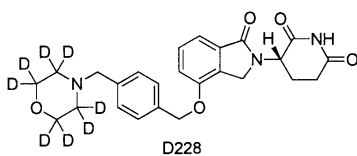
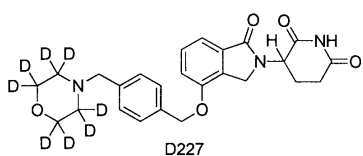
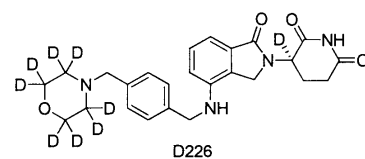
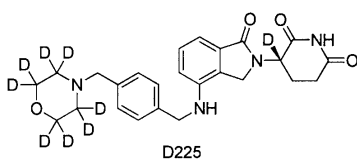
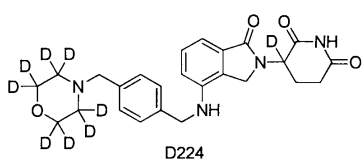
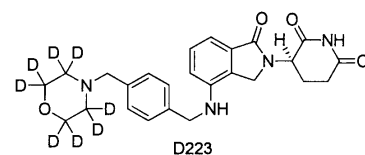
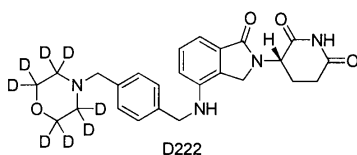
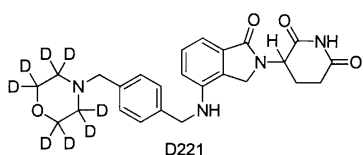
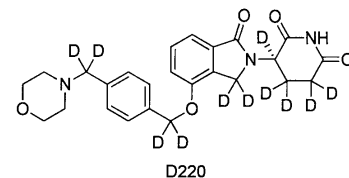
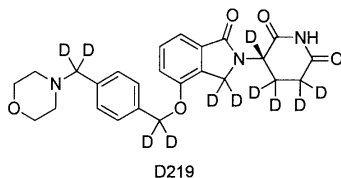
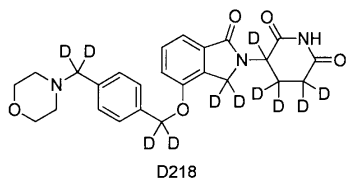
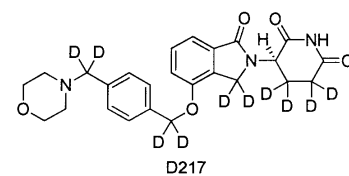
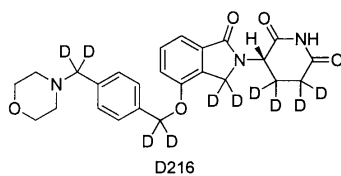
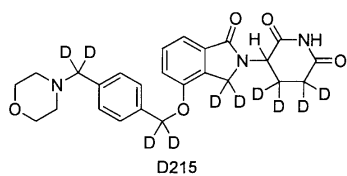
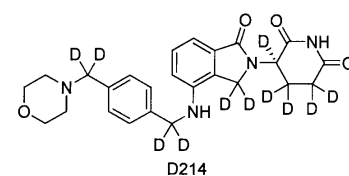
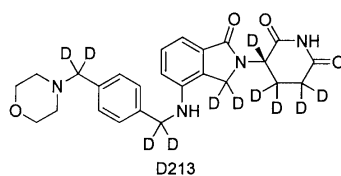
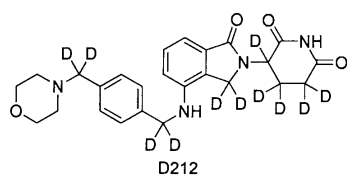
D211

10

20

30

40



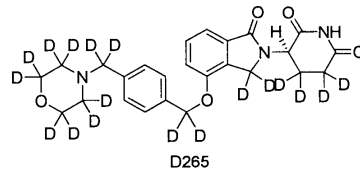
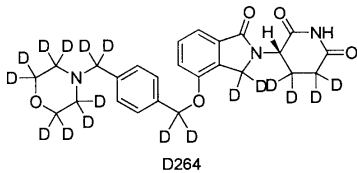
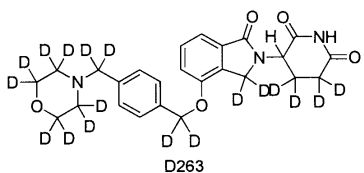
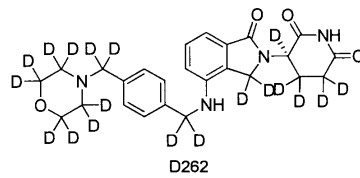
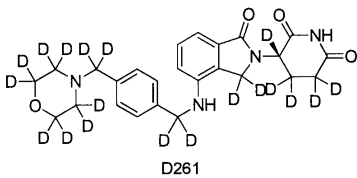
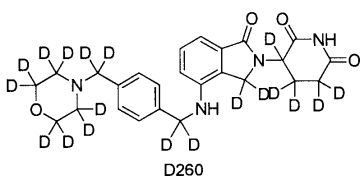
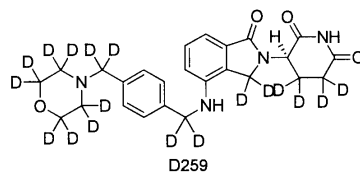
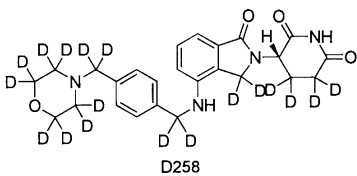
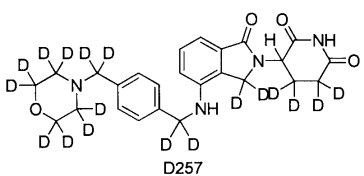
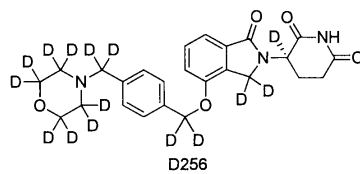
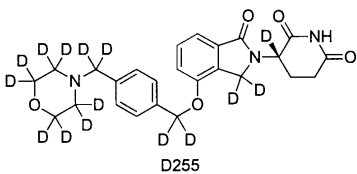
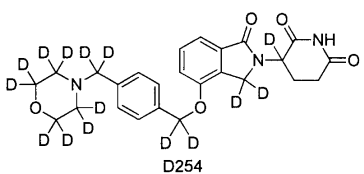
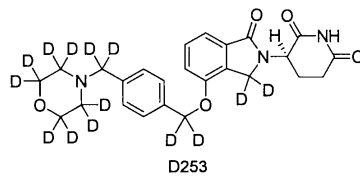
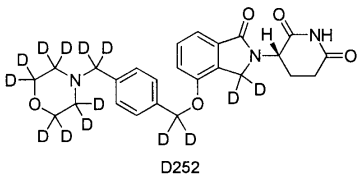
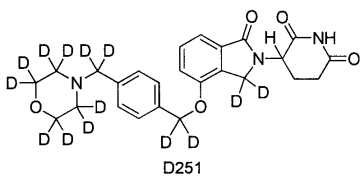
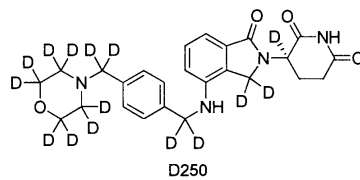
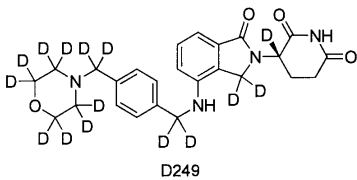
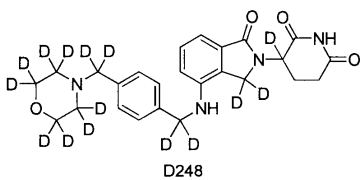
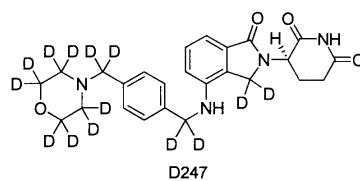
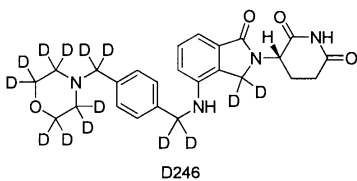
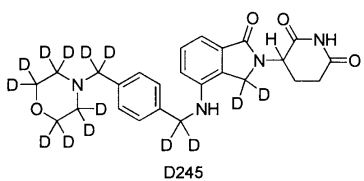
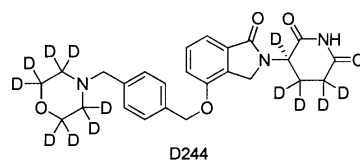
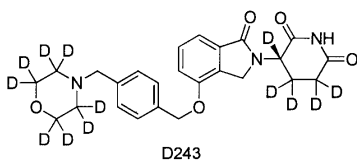
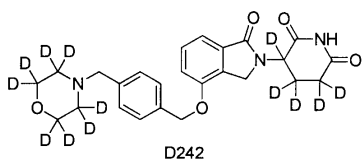
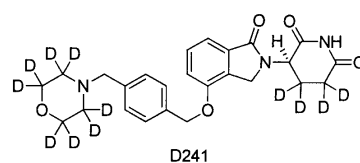
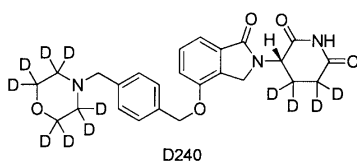
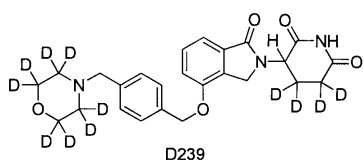
【 0 0 5 5 】

10

20

30

40



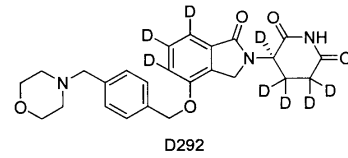
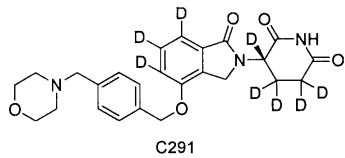
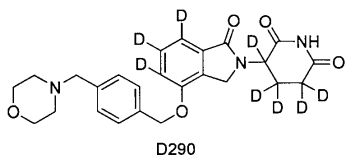
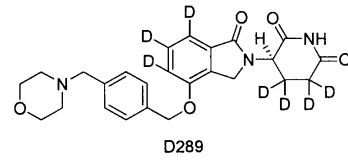
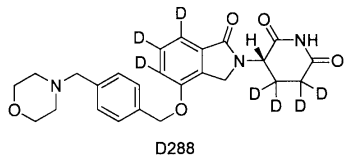
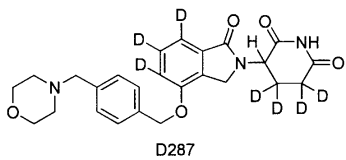
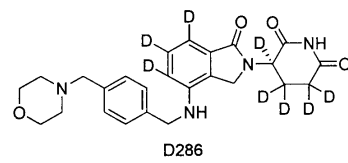
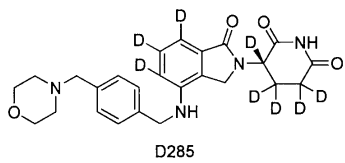
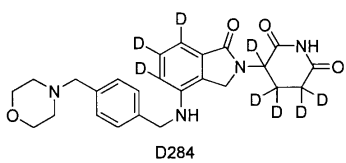
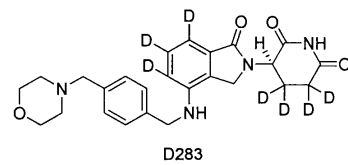
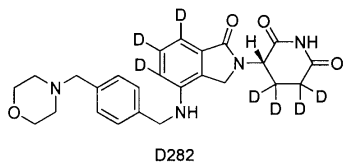
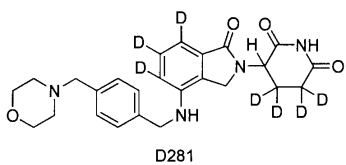
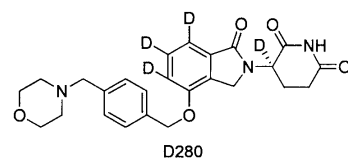
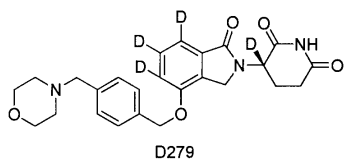
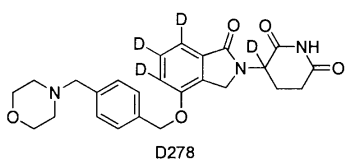
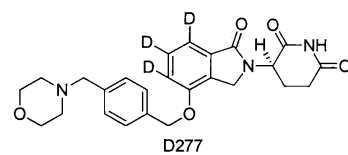
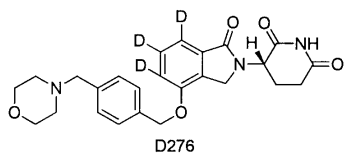
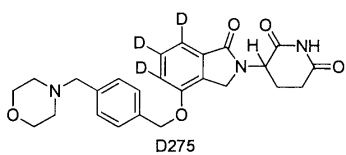
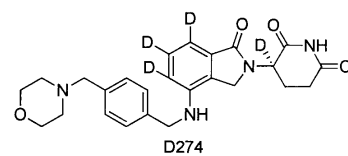
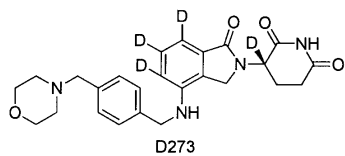
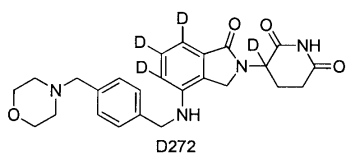
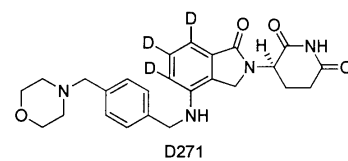
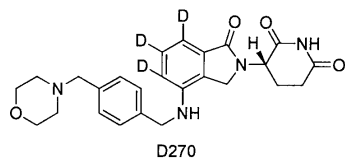
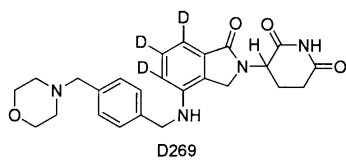
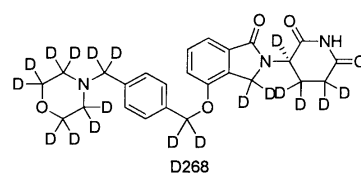
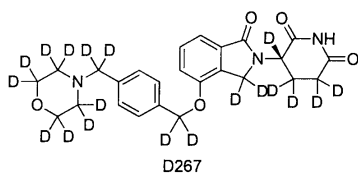
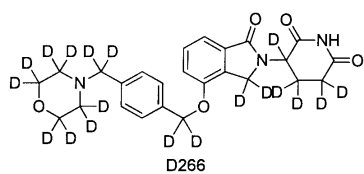
【 0 0 5 6 】

10

20

30

40



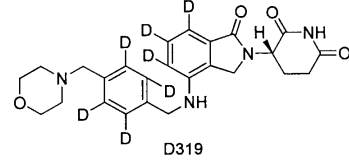
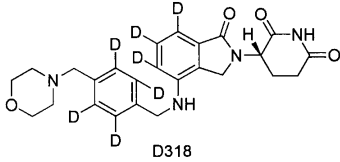
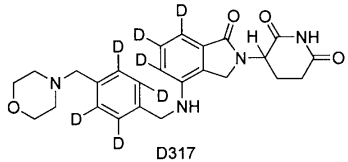
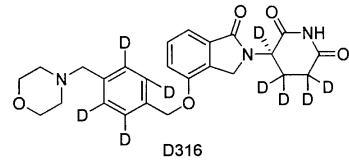
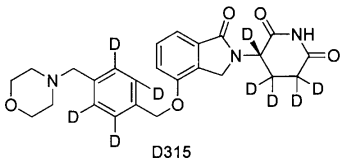
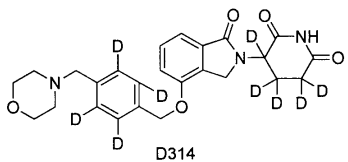
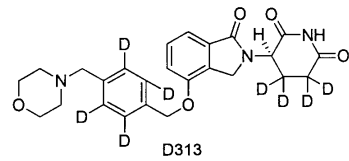
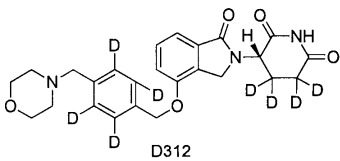
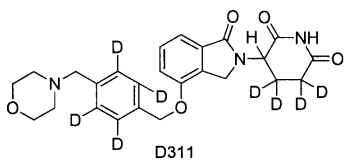
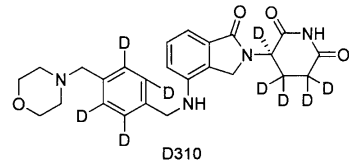
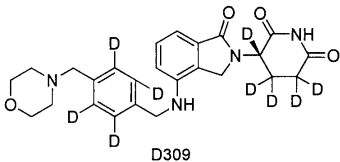
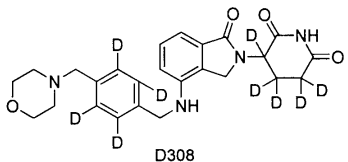
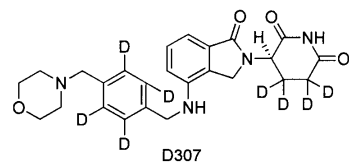
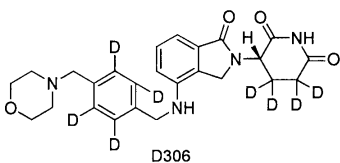
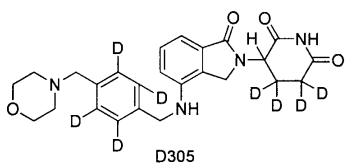
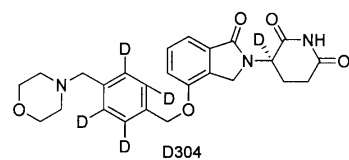
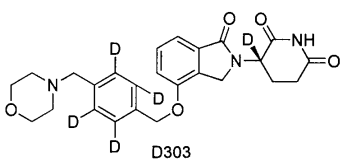
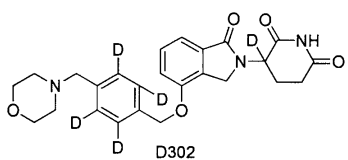
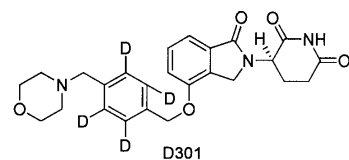
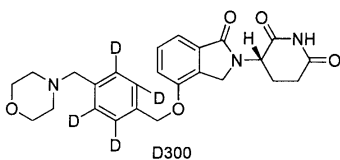
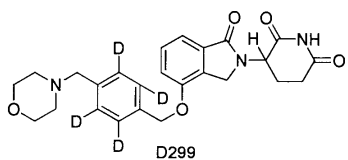
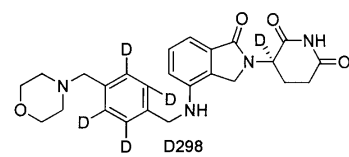
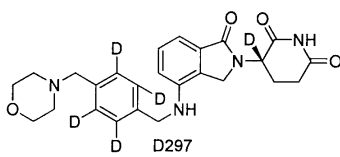
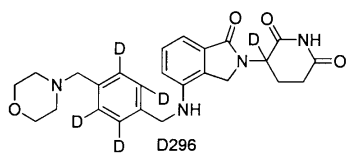
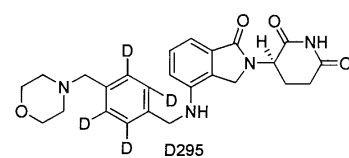
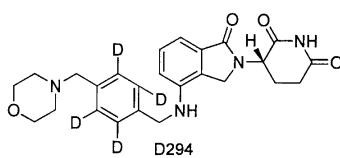
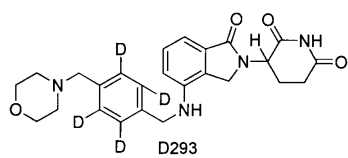
【 0 0 5 7 】

10

20

30

40



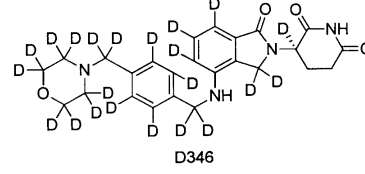
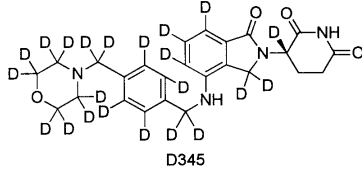
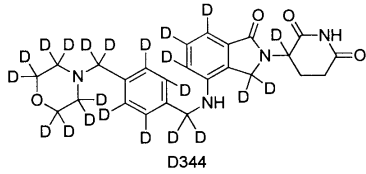
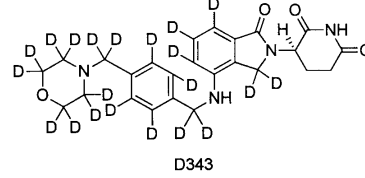
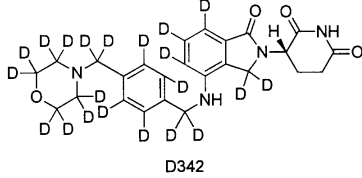
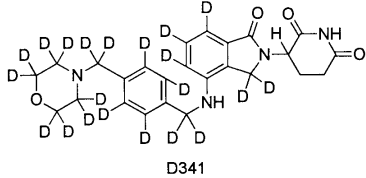
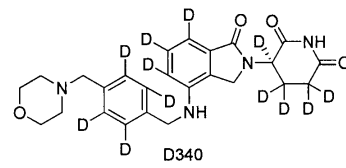
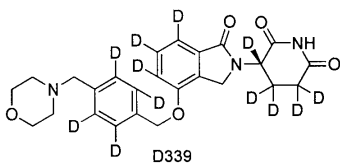
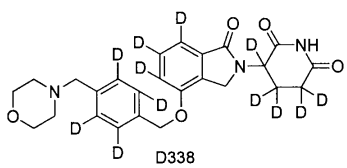
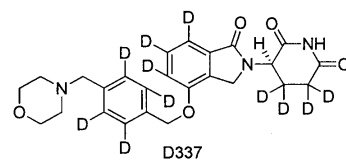
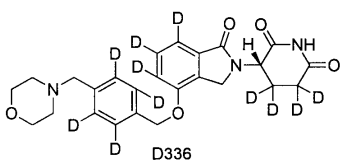
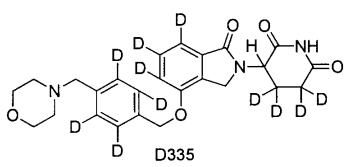
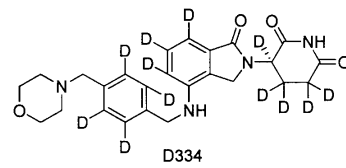
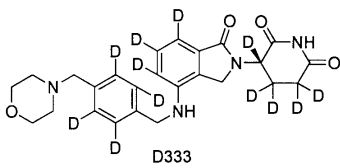
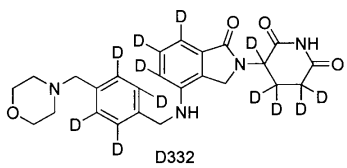
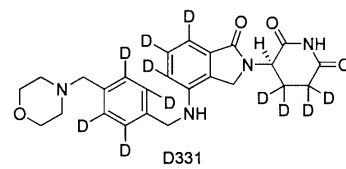
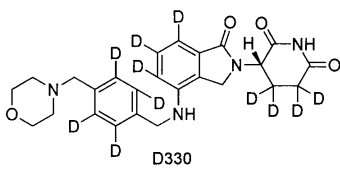
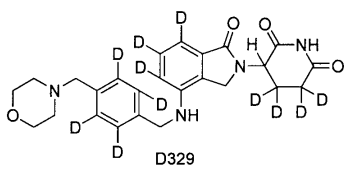
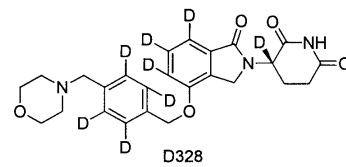
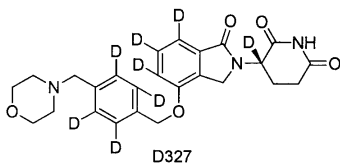
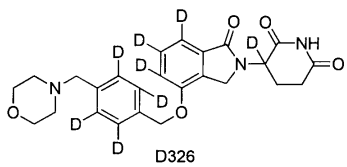
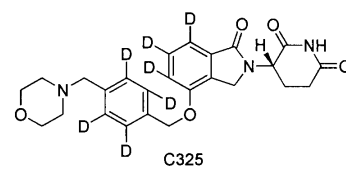
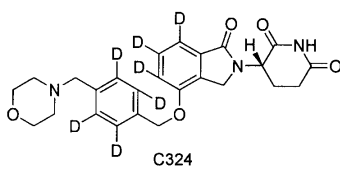
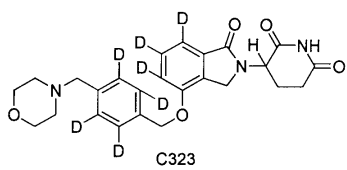
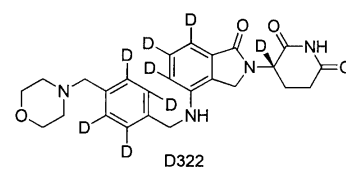
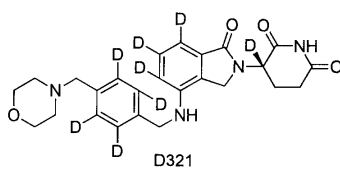
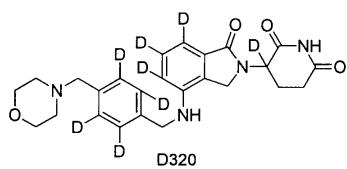
【 0 0 5 8 】

10

20

30

40

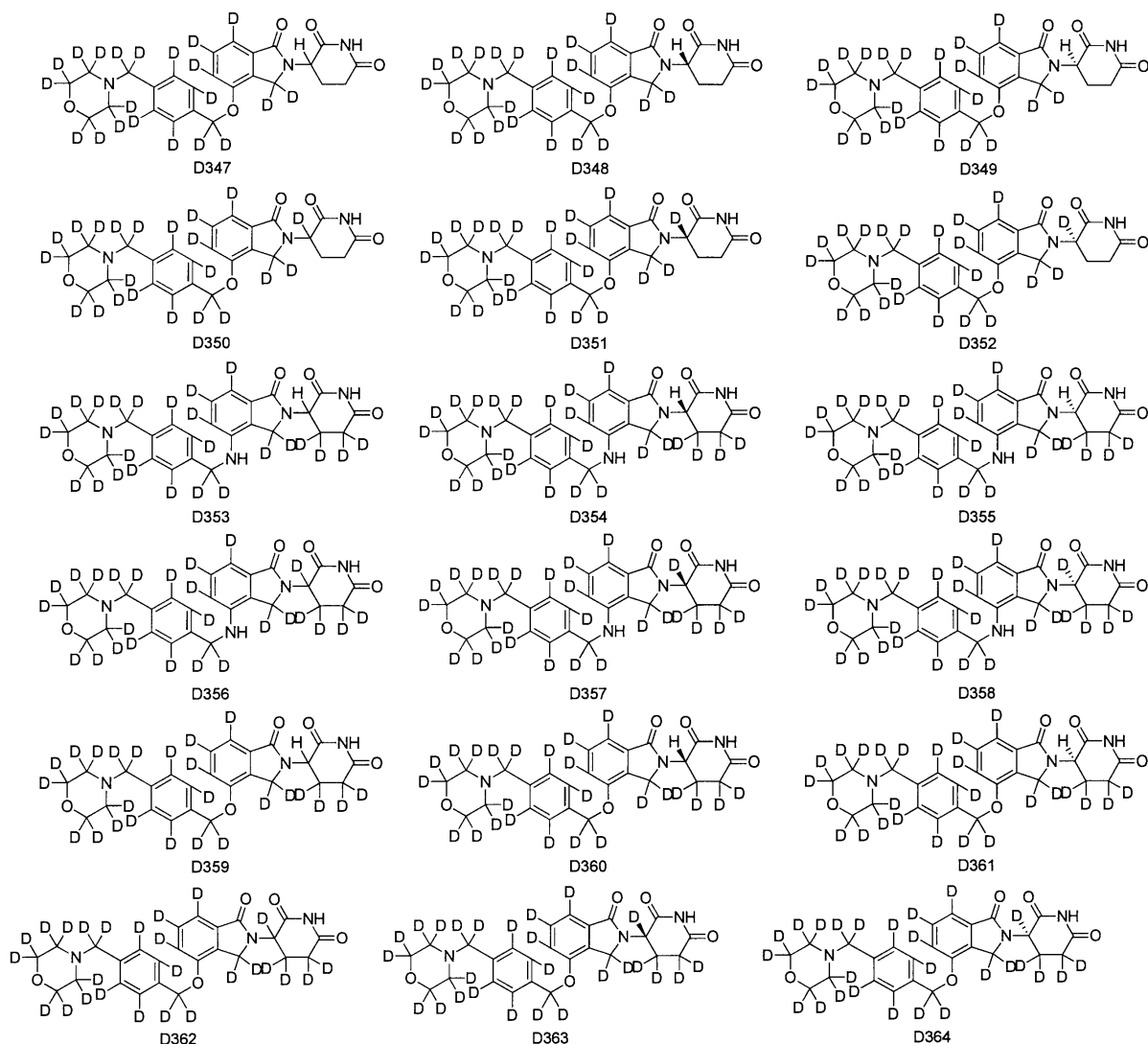


10

20

30

40



10

20

【0060】

のいずれかが好ましい。

本発明における一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物は、B001、B002、B003、B004、B005、B006、F001、F002、F003、F004、F005、F006、K001、K002、K003、K004、K005、K006、D101、D102、D103、D104、D105、D106、D107、D108、D109、D110、D111又はD112のいずれかがより好ましい。本発明における一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物は、B001、B002、B003、B004、B005、B006、F001、K001、D101、D107又はD108のいずれかが特に好ましい。

【0061】

本発明におけるいくつかの実施例において、本発明に述べたアンドロゲン受容体経路調節剤は、エンザルタミド、ARN-509、ガレテロン、ODM-201、ORM-15341、エンザルタミドとガレテロン、エンザルタミドとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとアビラテロン、エンザルタミドとODM-201、エンザルタミドとORM-15341、ARN-509とガレテロン、ARN-509とアビラテロンアセテート、ARN-509とアビラテロン、ARN-509とODM-201、ARN-509とORM-15341、ODM-201とガレテロン、ODM-201とアビラテロンアセテート、ODM-201とアビラテロン、ORM-15341とガレテロン、ORM-15341とアビラテロンアセテート、又はORM-15341とアビラテロンが好ましい。

【0062】

本発明におけるいくつかの実施例において、本発明における前記アンドロゲン受容体経路調節剤は、エンザルタミド、ARN-509、ガレテロン、ODM-201、エンザルタミドとガレテロン、エンザルタミドとアビラテロンアセテート、ARN-509とガレテロン、ARN-509とアビラ

30

40

50

テロンアセテート、ODM-201とエンザルタミド、ODM-201とARN-509、ODM-201とガレテロン、ODM-201とアビラテロン、又はODM-201とアビラテロンアセテートがより好ましい。

【0063】

本発明におけるいくつかの実施例において、前記医薬組成物における前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤の組み合わせは、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物がB001、B002、B003、B004、B005、B006、F001、K001、D101、D107又はD108より選択され、アンドロゲン受容体経路調節剤がエンザルタミド、ARN-509、ガレテロン、ODM-201、エンザルタミドとガレテロン、エンザルタミドとアビラテロンアセテート、ARN-509とガレテロン、ARN-509とアビラテロンアセテートより選択されることが好ましい。本発明に述べた医薬組成物において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤のより好ましい組み合わせは、B001とエンザルタミド、K001とエンザルタミド、D107とエンザルタミド、B001とARN-509、K001とARN-509、D107とARN-509、D108とARN-509、B001とガレテロン、K001とガレテロン、D107とガレテロン、D108とガレテロン、B001とODM-201、K001とODM-201、D108とODM-201、F001とODM-201、B002とエンザルタミド、B003とエンザルタミド、B004とエンザルタミド、B005とエンザルタミド、B006とエンザルタミド、B002とARN-509、B003とARN-509、B004とARN-509、B005とARN-509、B006とARN-509、D108とエンザルタミド、B001とエンザルタミドとARN-509、B001とエンザルタミドとガレテロン、B001とエンザルタミドとアビラテロンアセテート、B001とARN-509とアビラテロンアセテート、B001とARN-509とガレテロン、B001とガレテロンとアビラテロンアセテート、K001とエンザルタミドとARN-509、K001とエンザルタミドとガレテロン、K001とエンザルタミドとアビラテロンアセテート、K001とARN-509とアビラテロンアセテート、K001とARN-509とガレテロン、K001とガレテロンとアビラテロンアセテート、D101とエンザルタミドとARN-509、D101とエンザルタミドとガレテロン、D101とエンザルタミドとアビラテロンアセテート、D101とARN-509とアビラテロンアセテート、D101とARN-509とガレテロン、D101とガレテロンとアビラテロンアセテート、D108とエンザルタミドとARN-509、D108とエンザルタミドとガレテロン、D108とエンザルタミドとアビラテロンアセテート、D108とARN-509とアビラテロンアセテート、D108とARN-509とガレテロン、又はD108とガレテロンとアビラテロンアセテートである。

【0064】

本発明におけるいくつかの実施例において、前記医薬組成物は、更に、プレドニゾン、デキサメタゾン、デヒドロエピアンドロステロン、エピアンドロステロンおよびメゲストロールアセテート中の一種又は複数種が好ましいホルモン系化合物を有しても良い。そのため、前記医薬組成物は、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、アンドロゲン受容体経路調節剤、並びにホルモン系化合物を含む。前記アンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとデキサメタゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとデキサメタゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とデキサメタゾン、エンザルタミドとORM-15341とプレドニゾン、エンザルタミドとORM-15341とデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンとデキサメタゾン、ARN-509とデキサメタゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとデキサメタゾン、ARN-509とODM-201とプレドニゾン、ARN-509とODM-201とデキサメタゾン、ARN-509とORM-15341とプレドニゾン、ARN-509とORM-15341とデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンとデキサメタゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とデキサメタゾン

ン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とプレドニゾン、ORM-15341とデキサメタゾン、ORM-15341とガレテロンとプレドニゾン、ORM-15341とガレテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンとプレドニゾン、又はガレテロンとアビラテロンとデキサメタゾンが好ましい。

10

【0065】

本発明におけるいくつかのより好ましい実施例において、前記医薬組成物におけるアンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンがより好ましい。

20

【0066】

前記医薬組成物において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、および前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物の組み合わせは、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物がB001、K001、D101、D107又はD108より選択され、前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物の組み合わせはガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンより選択されることがより好ましい。

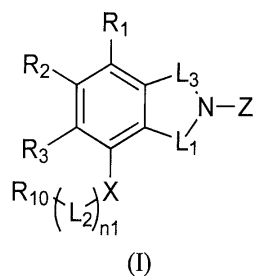
30

【0067】

本発明の更なる局面は、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグの、アンドロゲン受容体経路調節剤と共に前立腺がんの併用予防及び/又は治療をする薬物を製造するための用途を提供する。

【0068】

【化18】



40

【0069】

ここで、アンドロゲン受容体経路調節剤、n1、L1、L3、L2、X、R1、R2、R3、R10、Zは、定義が以上の通りである。

50

本発明のいくつかの好ましい実施例に係る前記用途において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物は、B001、B002、B003、B004、B005、B006、F001、K001、D101、D107又はD108より選択され、前記アンドロゲン受容体経路調節剤は、エンザルタミド、ARN-509、ガレテロン、ODM-201、エンザルタミドおよびガレテロン、エンザルタミドとアビラテロンアセテート、ARN-509とガレテロン、ARN-509とアビラテロンアセテート、ODM-201とエンザルタミド、ODM-201とARN-509、ODM-201とガレテロン、ODM-201とアビラテロン、又はODM-201とアビラテロンアセテートより選択される。

【0070】

本発明のいくつかの実施例において、更に、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグの、アンドロゲン受容体経路調節剤、及びプレドニゾン、デキサメタゾン、デヒドロエピアンドロステロン、エピアンドロステロンとメゲストロールアセテート中の一種又は複数種が好ましいホルモン系化合物と共に前立腺がんの併用予防及び/又は治療をする薬物を製造するための用途を提供する。本発明のいくつかの好ましい実施例における前記用途において、アンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとデキサメタゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとデキサメタゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とデキサメタゾン、エンザルタミドとORM-15341とプレドニゾン、エンザルタミドとORM-15341とデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンとデキサメタゾン、ARN-509とデキサメタゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとデキサメタゾン、ARN-509とODM-201とプレドニゾン、ARN-509とODM-201とデキサメタゾン、ARN-509とORM-15341とプレドニゾン、ARN-509とORM-15341とデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンとデキサメタゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とデキサメタゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とプレドニゾン、ORM-15341とデキサメタゾン、ORM-15341とガレテロンとプレドニゾン、ORM-15341とガレテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンとプレドニゾン、又はガレテロンとアビラテロンとデキサメタゾンが好ましい。

【0071】

本発明のいくつかのより好ましい実施例における前記用途において、アンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンがより好ましい。

【0072】

本発明のいくつかのより好ましい実施例における前記用途において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物は、B001、K001、D101、D107或はD108より選択され、前記アンドロゲン受容体経路調節剤と上述したホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンより選択される。

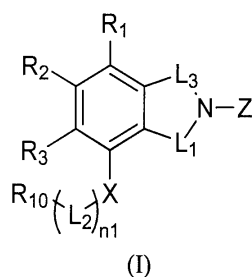
10

【0073】

本発明の更なる局面は、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグとアンドロゲン受容体経路調節剤を必要な患者に治療有効量で投与することを含み、

【0074】

【化19】



20

【0075】

ここで、アンドロゲン受容体経路調節剤、n1、L1、L3、L2、X、R1、R2、R3、R10、Zは、定義が以上の通りである前立腺がんの予防及び/又は治療の方法を提供する。

本発明のいくつかの好ましい実施例における前記前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物が、B001、B002、B003、B004、B005、B006、F001、K001、D101、D107またはD108より選択され、アンドロゲン受容体経路調節剤が、エンザルタミド、ARN-509、ガレテロン、ODM-201、エンザルタミドとガレテロン、エンザルタミドとアビラテロンアセテート、ARN-509とガレテロン、ARN-509とアビラテロンアセテート、ODM-201とエンザルタミド、ODM-201とARN-509、ODM-201とガレテロン、ODM-201とアビラテロン、ODM-201とアビラテロンアセテートより選択される。

30

【0076】

本発明のいくつかの実施例における前記前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、好ましくは、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグとアンドロゲン受容体経路調節剤、およびプレドニゾン、デキサメタゾン、デヒドロエピアンドロステロン、エピアンドロステロンとメゲストロールアセテート中の一種又は複数種が好ましいホルモン系化合物を、必要な患者に治療有効量で投与することを含む。前記前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、前記アンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとデキサメタゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとデキサメタゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とデキサメタゾン、エンザルタミドとORM-15341とプレドニゾン、エンザルタミドとORM-15341とデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、エンザルタミドとアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンとデキサメタゾン、ARN-50

40

50

9とデキサメタゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとデキサメタゾン、ARN-509とODM-201とプレドニゾン、ARN-509とODM-201とデキサメタゾン、ARN-509とORM-15341とプレドニゾン、ARN-509とORM-15341とデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ARN-509とアビラテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンとデキサメタゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とデキサメタゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とプレドニゾン、ORM-15341とデキサメタゾン、ORM-15341とガレテロンとプレドニゾン、ORM-15341とガレテロンとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ORM-15341とアビラテロンとプレドニゾン、ORM-15341とアビラテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ガレテロンとアビラテロンアセテートとデキサメタゾン、ガレテロンとアビラテロンとプレドニゾン、又はガレテロンとアビラテロンとデキサメタゾンが好ましい。

10

【0077】

本発明のいくつかのより好ましい実施例における前記前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、アンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンがより好ましい。

20

【0078】

前記前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物の組み合わせは、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物がB001、K001、D101、D107又はD108より選択され、前記アンドロゲン受容体経路調節剤と前記ホルモン系化合物の組み合わせは、ガレテロンとプレドニゾン、プレドニゾンとアビラテロンアセテート、エンザルタミドとプレドニゾン、ARN-509とプレドニゾン、エンザルタミドとガレテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ARN-509とガレテロンとプレドニゾン、ARN-509とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とプレドニゾン、ODM-201とガレテロンとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンアセテートとプレドニゾン、ODM-201とアビラテロンとプレドニゾン、エンザルタミドとODM-201とプレドニゾン、又はARN-509とODM-201とプレドニゾンより選択されることがより好ましい。

30

【0079】

本発明における前記医薬組成物、用途又は前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤のモル比は、当分野の慣行に従って選択されることができ、好ましくは1:0.0001~1:50であり、より好ましくは1:0.0005~1:30 (1:0.0005、1:0.0014、1:0.004、1:0.013、1:0.04、1:0.12、1:0.33、1:1、1:3、1:9、1:27) であり、特に好ましくは1:0.1~1:10である。

40

【0080】

本発明における前記医薬組成物、用途又は前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、前記一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤の用量は、特に限定されなく、当分野の慣行に従って選択されることができ、例えば、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物の用量が0.01~300 μ Mであってもよく、0.0

50

5~200 μM が好ましく、0.4~100 μM （例えば100.00 μM 、33.33 μM 、11.11 μM 、3.70 μM 、1.23 μM 、0.41 μM ）がより好ましく、アンドロゲン受容体経路調節剤の用量が0.01~100 μM であってもよく、0.05~50 μM が好ましく、0.05~30 μM がより好ましく、0.05~12 μM （例えば11.11 μM 、3.70 μM 、1.23 μM 、0.41 μM 、0.14 μM 、0.05 μM ）が更に好ましく、0.1~10 μM が特に好ましい。

【0081】

本発明における前記医薬組成物、用途又は前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、更にホルモン系化合物を含有する場合に、前記ホルモン系化合物の用量は、特に限定されなく、一般的に、以上のような一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤の相互作用に影響を与えないようにすればよく、前記ホル

10

【0082】

本発明における前記医薬組成物、用途又は前立腺がんの予防及び/又は治療の方法において、更にホルモン系化合物を含有する場合に、前記ホルモン系化合物の用量は、特に限定されなく、一般的に、以上のような一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物と前記アンドロゲン受容体経路調節剤の相互作用に影響を与えないようにすればよく、前記ホル

20

【0083】

本発明における前記医薬組成物は、注射(静脈内)、粘膜、経口投与(固体と液体製剤)、吸入、眼部、直腸、局所や非経口(注入、注射、埋め込み、皮下、静脈内、動脈内、筋肉内)投与方式を含む投与のための任意の形態で調製することができる。本発明の医薬組成物は、制御放出や遅延放出剤形であっても良い。固体経口投与製剤の実例としては、粉末、カプセル、カプレット、軟カプセル剤、丸剤および錠剤を含むが、これに限定されない。経口投与や経粘膜投与の液体製剤の実例としては、懸濁液、エマルジョン、エリキシル剤および溶液を含むが、これに限定されない。局所投与用製剤の実例としては、乳剤、ゲル剤、軟膏剤、クリーム、パッチ、ペースト、発泡剤、洗剤、ドロップ剤或いは血清製剤

30

【0084】

本発明における医薬組成物は、薬物生産分野において広く採用されている薬学的に許容可能な賦形剤を更に有しても良い。賦形剤は、主に安全性、安定性および機能性がある医薬組成物を提供するために使用され、また、活性成分が被験者へ投与した後に所望のレートで溶出されるようになり、或いは組成物が被験者へ投与した後に活性成分が有効に吸収されるようになる方法を提供する。賦形剤は、不活性充填剤であってもよく、又は、例えば該組成物全体のpH値を安定したり、組成物の活性成分の分解を防止するというある機能を提供することもできる。上述した薬学的に許容可能な賦形剤は、バインダー、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、充填剤、造粒剤、接着剤、崩壊剤、潤滑剤、粘着防止剤、流動促進剤、湿潤剤、ゲル化剤、吸収遅延剤、溶解阻害剤、補強剤、吸着剤、緩衝剤、キレート剤、防腐剤、着色剤、香味剤および甘味剤中の一種又は複数種を含んでも良い。薬学的に許容可能な担体は、投与に必要な製剤の形態に応じて多様な形態を採用することができ、例えば、液体経口投与製剤には、適切な担体および添加剤として、水、グリコール系、オイル系、アルコール系、調味剤、防腐剤、着色剤などを含んでいる。別の説明的な例として、固体経口投与製剤には、適切な担体および添加剤として、でんぷん、糖類、希釈剤、造粒剤

40

50

、潤滑剤、バインダー、崩壊剤などを含んでいる。薬学的に許容可能な担体や賦形剤は、一般的に、非毒性であるべきである。本発明の医薬組成物によれば、一種又は複数種の適切な担体/賦形剤を含んでも良い。賦形剤の量や種類は、必要に応じて変化する。当業者にとって、現在の開示内容によって、本発明の医薬組成物に添加される適当な担体/賦形剤を容易に特定することができる。

【0085】

本発明の医薬組成物は、開示された技術に基づき、当業者に知られているいずれかの方法で製造することができる。例えば、本発明の医薬組成物によれば、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、およびアンドロゲン受容体経路調節剤と、薬学的に許容可能な担体とを混合し、又は、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、アンドロゲン受容体経路調節剤およびホルモン系化合物と、薬学的に許容可能な担体とを混合させて、通常の薬物配合技術によって製造することができ、これらの技術は、通常の混合、溶解、造粒、乳化、粉碎、包封、包埋或いは凍結乾燥プロセスを含むが、これに限定されない。

10

【0086】

幾つかの実施例において、本発明の医薬組成物は、制御放出剤形に関わる。本明細書における「制御放出剤形」とは、医薬組成物における治療活性成分の放出レートが制御可能であり、又は、医薬組成物が投与された被験者における治療活性成分の放出部位を制御するように特定の遅延可能である剤形を指す。1種類の制御放出剤形は、持続放出剤(持続放出或遅延放出)や遅延放出剤(遅延放出)のような1種類の制御放出剤を含んでも良い。

20

【0087】

本明細書における用語「持続放出」と「遅延放出」とは、治療活性成分の医薬組成物から放出する時間が延長されることを示す。本明細書における用語「遅延放出」とは、被験者が投与を受けた後に組成物が被験者の体内の所望の環境に到達した後、又は、被験者が投与を受けた後に特定の時間を経過した後、治療活性成分が医薬組成物から特定の部位或所望の環境へ放出されることを指す。

【0088】

本明細書における用語「持続放出剤」と「遅延放出剤」とは、徐々に放出すると共に、放出の時間が長くなるように、治療活性成分の組成物からの放出を制御するための化合物又は添加剤を指す。持続或いは遅延放出剤は、被験者へ組成物を投与した後、治療活性成分を特定の時間で放出させる。

30

【0089】

本発明の医薬組成物の放出制御は、様々の条件によって実現でき、それらの条件はpH、温度、酵素、水、又はその他の生理条件や、化合物を含むが、これに限定されない。本発明の医薬組成物は、さらに、医薬組成物中の活性成分の放出を制御して、それを所望の一定時間内に組成物から徐々に連続して放出させ、活性成分が延長した時間内に治療や予防作用を奏することが可能である腸溶コーティングを含んでも良い。制御放出医薬組成物は、さらに、以下に開示された他の治療剤又は薬剤中の一種又は複数種を有しても良い。

40

【0090】

当業者は、開示された内容に基づきそれらの適切な制御放出製剤、持続・遅延放出剤を熟知することができる。制御放出組成物を提供するための本発明の医薬組成物に組み込むことができる制御放出剤の非限定的な実例として、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ゲル、浸透膜、パーティクル、リポソーム、マイクロスフェアおよびその組み合わせなどのポリマーを含んでも良い。本明細書に記載のいずれかの組成物は、例えば錠剤、カプセル、軟カプセルおよびカプレットのような制御放出製剤に適用することができる。

【0091】

本発明において、用語である活性成分とは、本発明に係る医薬組成物中の活性成分、即

50

ち、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、およびアンドロゲン受容体経路調節剤、又は、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、アンドロゲン受容体経路調節剤およびホルモン系化合物を指す。

【0092】

本発明の医薬組成物が、疾患、病気や病状の治療又は予防のために被験者に与えられる場合に、医薬組成物の活性成分は同一の経路又は異なる経路を介して投与することができる。本明細書に述べたいずれかの経路を介して投与することができ、経口投与、吸入、注射、眼部、粘膜、直腸、乳剤、リポソーム、長期埋め込み又は持続徐放方法を含むが、これに限定されない。具体的な投与経路は、治療剤自身や製剤、および予防又は治療する疾患、病気や病状によるものである。本開示内容に基づき、普通の当業者技術レベルで十分にその他の治療剤の投与経路を確定することができる。本発明の医薬組成物中の活性成分は被験者に、一定時間(投与周期)内に投与することができ、その後の一定時期は化合物を投与しない時期である(非投与周期)。投与周期と非投与周期は、所望の回数で繰り返してもよい。投与周期又は非投与周期の所望の長さおよび回数は治療や予防している疾患、病気や病状の種類及び/又は重症度の度合い、並びに被験者自体の性別、年齢、体重および他のパラメータ(例えば、被験者自体の生物学的、身体および生理状況など)によるものである。本発明における医薬組成物中の各活性成分は一定時間内に被験者に同時に与えられてもよく、一定時間内に被験者に前後順番に与えられてもよい。本書類の開示内容に基づき、普通の当業者レベルで十分に投与周期及び/又は非投与周期の適当な長さや回数を確定することができる。

10

20

【0093】

本明細書に記載の治療方法は、注射、経粘膜、経口投与、吸入、眼部、直腸、長期埋め込み、リポソーム、乳剤や持続放出方法を含むいずれかの適切な方法で医薬組成物を被験者に投与しても良い。

【0094】

当業者は、本発明の医薬組成物の治療又は予防有効量が要素によって異なり、特定の被験者に対して、例えば年齢、飲食、健康など、治療又は予防したい症状、疾患、病気や病状の重症度の度合い、併発症および種類、利用される製剤等によって異なることを認識することができる。本発明における開示内容によれば、当業者は、被験者において所望の生物学的応答や医学的応答を誘導するための被験者への治療又は予防有効量を容易に確定することができる。

30

【0095】

本発明の医薬組成物中の各活性成分の併用によれば、いずれの疾患、病気や病状の治療又は予防において相乗効果を達成することができる。

本明細書に上述したいずれかの方法において、本発明の医薬組成物を単独に使用してもよく、又は超音波治療法、放射線治療法(単に放療法という)或いは放射線免疫療法などを合わせて使用することができ、また、一種又は複数種の別の薬理学的活性を有する治療剤(以下、単に「他の治療剤」と称する)と併用して良い。他の治療剤の量や種類は、治療又は予防をする疾患、病気や病状、疾患、病気や病状の重症度の度合い、組成物を投与される被験者の要素、例えば年齢、体重、身体状況等、および投与経路などによるものである。本発明の実施例によれば、他の治療剤は、天然に存在する、半合成或いは合成による化合物であっても良い。別の実施例において、他の治療剤は、例えば合成による有機或無機分子等の小分子、又は例えば薬理学的活性を有するタンパク質や核酸等の大きな分子や生物分子であっても良い。別の実施例において、他の治療剤は、化学療法剤、抗血管新生薬(血管新生阻害剤ともいう)、免疫調節薬、免疫治療剤、モノクローン抗体、ポリクローン抗体およびキナーゼ阻害剤中の一種又は複数種であっても良い。

40

【0096】

化学療法剤(化学治療剤)は、化学合成薬剤である。化学療法剤は現在、腫瘍およびあ

50

る自己免疫疾患を治療する主要な薬剤であり、エピルビシン、ドキソルビシン、ダウノルビシン、マイトマイシン、フルオロウラシルデオキシリボヌクレオチド等がよく利用されている。

【0097】

抗血管新生薬は、誘発血管新生成長因子、成長因子受容体および下流シグナル伝達経路等を阻害することによって、新生血管の生成を阻害し、腫瘍の増殖および転移を阻害し、主に、血管内皮増殖阻害剤、受容体チロシンキナーゼ阻害剤、PI3K/AKT/mTOR経路阻害剤、VEGF-A、VEGF-Bおよび胎盤成長因子に働く組み換え融合タンパク質（例えばアフリベルセプト）、組み換えヒトエンドスタチン等を備える。

【0098】

免疫調節薬は、免疫機能を強化、促進および調節する薬物であり、免疫機能低下、ある二次免疫不全疾患およびある悪性腫瘍などに一定の作用がある。免疫調節薬の機能によれば、主に免疫阻害剤と免疫補強剤がある。前者は、抗炎症、抗自己免疫反応、抗アレルギー、抗移植拒絶反応および抗腫瘍に利用され、後者は、抗感染、抗アレルギーおよび抗腫瘍に利用されている。免疫阻害剤に属する薬物は、種類が沢山あり、代謝拮抗剤（シクロスポリンA、アザチオプリン、シクロホスファミド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスおよびミゾリビンなど）、グルココルチコイド、モノクローン抗体（抗TNF- α /受容体、抗IFN- γ 、抗CD25単一鎖抗体等）、細胞因子IFN- β 、IL-10およびTGF- β 、化学製剤（レフルノミドおよび5-HT3受容体拮抗薬）、非ステロイドシステム抗炎症薬、核酸系、スタチン系抗高脂血症薬、HMG補酵素A還元酵素阻害剤、植物系（
雷公藤、冬虫夏草抽出物FTY720、アルテミシニンおよびパプリン（

10

20

【0099】

【数1】

帕吠琳

【0100】

）等）及び他のバイオ製品（コレラ毒素B亜単位、sNTB-A-Fc融合タンパク質、CMV-Ikap paBa担体阻害剤およびB7-H1阻害剤など）を有する。免疫補強剤は、品種が沢山あり、細胞因子（インターフェロン α 、インターフェロン γ 、チモシンおよびチモペンチン、G-CSF/GM-CSF、IL-2、IL-12、組み換えヒトエリスロポエチン、表皮細胞成長因子、ケモカイン細胞間接着分子-1、血管細胞接着分子-1、P-セレクチン及びその他細胞間の接着分子等）、バイオ製品[IVIG、トランスファーファクター、免疫リボ核酸、細菌及びその抽出物（バチルス・カルメット-グエリン（BCG）及びその抽出物、脱脂脱糖脂マイコバクテリウムワクチン、他の細菌抽出物、低カルシウム反応V或V抗原LcrV、コレラ菌の生成物O₁₃₉およびミコバクテリウム等）、植物系薬物（多糖、サポニン及びその他の植物成分等）、化学製剤（レバミソール、シメチジン、ピドチモド、NS-398イミキモド、プロパゲルマニウム:Propagermaniumおよびリポソーム等）、微量栄養素（ビタミンA/C/D、微量元素鉄、亜鉛、セレン）およびその他（マクロライド系抗生物質、アミノフィリン）を有する。

30

【0101】

免疫治療は、所望の治療効果を達成するように、被験者の免疫反応を調節するものであり、免疫治療剤は、被験者に投与する際に、該被験者の免疫システムを調節することにより、最終的に、不利な免疫反応に関する症状を軽減したり、又は、必要な免疫反応の増加により現れる症状を軽減する薬剤である。

40

【0102】

モノクローン抗体とは、単一B細胞クローンで生成された十分に均一で特定のエピトープしか目標としない抗体である。

ポリクローン抗体とは、多種の抗原決定基を含む抗原免疫受容体であり、体の複数のB細胞クローンを刺激して、多種のエピトープに対する異なる抗体を生成することができる。

【0103】

50

生化学において、キナーゼは、高エネルギードナー分子（例えばATP）からリン酸基を特定の標的分子（基質）に転移する酵素であり、このような過程をリン酸化と言い、キナーゼ阻害剤は、キナーゼに結合してその活性を低下させる分子を指す。

【0104】

ホルモンは、正常な体のある組織から生成され、血液に拡散し、血液循環によって体の他の組織に輸送されることにより、特別の生理作用を発揮する化学物質である。ホルモン系化合物は、人工合成や、天然のホルモン系化学物質を有する。

【0105】

本発明に用いられる他の治療剤の実例として、オビヌツズマブ(obinutuzumab、Gazyva（登録商標））、ニボルマブ(nivolumab、opdivo（登録商標））、ペンブロ
10
リズマブ(pembrolizumab、keytruda（登録商標））、エロツズマブ(elotuzumab)、抗Her
2/neu抗体(例えば、トラスツズマブ(trastuzumab、商品名：

【0106】

【数2】

赫赛汀

【0107】

（登録商標））およびペルツズマブ(pertuzumab、商品名：OmnitargTM）、アブシキシマ
ブ(abciximab、商品名：ReoPro（登録商標））、リツキシマブ(rituximab、商品名：

【0108】

【数3】

美罗华

【0109】

（登録商標））、バシリキシマブ(basiliximab、商品名：

【0110】

【数4】

舒莱

【0111】

（登録商標））、パリビズマブ(palivizumab、商品名：Synagis（登録商標））、インフ
30
リキシマブ(infliximab、商品名：

【0112】

【数5】

类克

【0113】

（登録商標））、トラスツズマブ(Trastuzumab、商品名：

【0114】

【数6】

赫赛汀

【0115】

（登録商標））、アレムツズマブ(alemtuzumab、商品名：Campath（登録商標））、イブ
リツモマブチウキセタン(ibritumomab tiuxetan、商品名：Zevalin（登録商標））、アダ
リムマブ(adalimumab、商品名：

【0116】

【数7】

修美乐

【0117】

（登録商標））、オマリズマブ(omalizumab、商品名：Xolair（登録商標））、トシツモ
50

マブ-I-131(tositumomab-I-131、商品名：Bexxar（登録商標））、セツキシマブ(cetuximab、商品名：

【0118】

【数8】

愛必妥

【0119】

（登録商標））、ナタリズマブ(natalizumab、商品名：Tysabri（登録商標））、トシリズムマブ(tocilizumab、商品名：

【0120】

【数9】

雅美罗

【0121】

（登録商標））、パニツムマブ(panitumumab、商品名：Vectibix（登録商標））、ラニビズマブ(ranibizumab、商品名：

【0122】

【数10】

诺适得

【0123】

（登録商標））、エクリズマブ(eculizumab、商品名：Soliris（登録商標））、セソリズマブペゴール(certolizumab pegol、商品名：Cimzia（登録商標））、ゴリムマブ(golimumab、商品名：Simponi（登録商標））、カナキヌマブ(canakinumab、商品名：Ilaris（登録商標））、ウステキヌマブ(ustekinumab、商品名：Stelara（登録商標））、オフアツムマブ(ofatumumab、商品名：Arzerra（登録商標））、デノスマブ(denosumab、商品名：Prolixa（登録商標））、モタビズマブ(motavizumab、商品名：Numax（登録商標））、エドレコロマブ(edrecolomab、商品名：Panorex（登録商標））、ラキシバクマブ(raxibacumab、商品名：ABThrax（登録商標））、ベリムマブ(belumumab、商品名：Benlysta（登録商標））、イピリムマブ(ipilimumab、商品名：Yervoy（登録商標））、ブレンツキシマブベドチン(brentuximab vedotin、商品名：Adcetris（登録商標））、ペルツズマブ(pertuzumab、商品名：Perjeta（登録商標）或OmnitarTM）、トラスツズマブ(ado-Trastuzumab emtansine、商品名：adcyla（登録商標））、抗-CD40モノクローナル抗体、抗TNF- α 抗体およびVEGFR抗体(例えば、ベバシズマブ(bevacizumab、商品名：

【0124】

【数11】

安维汀TM

【0125】

）、Akt阻害剤、ALK阻害剤、AMPK阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、アルキル化化学治療剤、ナイトロジェンマスタード系(例えば、シクロホスファミド(Cyclophosphamide)、ジクロロメチルジエチルアミン(メクロレタミン：Mechlorethamine)、ナイトロジェンマスタード気(HN2)(商品名：Mustardgen)、ウラムスティーン(Uramustine)、ウラシルマスタード(uracil mustard)、メルファラン(Melphalan)、クロラムブシル(Chlorambucil)、イフォスファミド(Ifosfamide)およびベンダスチン(Bendamustine)、ニトロソ尿素系(例えばカルムスチン(Carmustine)、ロムスチン(Lomustine)およびストレプトゾシン(Streptozocin)、アルキルスルホネート(例えばブスルファン(Busulfan))、およびエチレンイミン系例えばチオテパ(Thiotepa)、白金に基づく化学療法剤(例えばシスプラチン(Cisplatin)、カルボプラチン(Carboplatin)、ネダプラチン(Nedaplatin)、オキサリプラチン(Oxaliplatin)、サトラプラチン(Satraplatin)およびトリプラチン四硝酸(Triplatin tetr

10

20

30

40

50

anitate)、プロカルバジン(Procarbazine)、ヘキサメチルメラミン(Altretamine)、ダカルバジン(Dacarbazine)、ミトゾロミド(Mitozolomide)およびテモゾロミド(Temozolomide)、APC阻害剤、アポトーシス遺伝子調節剤、アポトーシス調節剤、ATM/ATR阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、Axl阻害剤、Bcl-2阻害剤、BCR/ABL拮抗薬、bFGF阻害剤、BTK阻害剤、カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)、システインプロテアーゼ阻害剤、CAR-T、CDK阻害剤例えばpalbociclib、Chk阻害剤、c-Kit阻害剤、c-Met阻害剤、EGFR阻害剤、c-Myc阻害剤、C-RET阻害剤、CSF-1R阻害剤、細胞因子、DNA-PK阻害剤、ダイニン阻害剤、EGF受容体阻害剤、EGFR阻害剤、EGFR/ERBB阻害剤、エフリン受容体阻害剤、ERK阻害剤、エストロゲンアゴニスト、エストロゲン拮抗薬、FAK阻害剤、FGFR阻害剤、FLT3阻害剤、GF受容体拮抗薬、グルタチオン阻害剤、GSK-3阻害剤、ヒートショックタンパク質-90阻害剤(例えば17-AAG)、造血成長因子、HDAC阻害剤、上記のアンドロゲン受容体経路調節剤以外のアンドロゲン受容体経路調節剤、HER2阻害剤、HIF阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤(例えばSAHAおよびLAQ 824)、HSP阻害剤、IAP阻害剤、IGF-1R阻害剤、IκBキナーゼ阻害剤、インスリン様成長因子-1受容体阻害剤、インテグリン阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロン、インターロイキン、JAK阻害剤、JNK阻害剤、白血病抑制因子、白血球αインターフェロン、リゾホスファチジン酸アシルトランスフェラーゼ阻害剤、マトリリシン阻害剤、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤、Mdm2阻害剤、MEK阻害剤、MIF阻害剤、mTOR阻害剤、オリゴヌクレオチド、PI3K阻害剤(例えば、ウォルトマンニン)、p38 MAPK阻害剤、p53阻害剤、PAK阻害剤、PARP阻害剤、PDGFR阻害剤、PDK-1阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、ホスファターゼ阻害剤、Pim阻害剤、PKC阻害剤、PLK阻害剤、タンパク質Aに基づく免疫調節剤、プロテインキナーゼC阻害剤、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、RacGTPase阻害剤、Raf阻害剤、Rasファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、Ras阻害剤、Ras-GAP阻害剤、ROCK阻害剤、S6キナーゼ阻害剤、シグナル伝達阻害剤、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤、Src阻害剤、STAT阻害剤、サービピン阻害剤、Syk阻害剤、テロメラーゼ阻害剤、TNF-α阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、Trk受容体阻害剤、チロシンキナーゼ阻害剤、ウロキナーゼ受容体拮抗薬、血管内皮成長因子受容体キナーゼ阻害剤(例えば、PTK787)、VDA阻害剤、VEGFR阻害剤(例えば、flk-1特異性キナーゼ阻害剤、SU5416およびptk787/zk222584)、Wee1阻害剤、およびWntシグナル伝達経路阻害剤を含むが、これに限定されない。

【0126】

本発明に適切な他の具体的な治療剤は、アシビシン(acivicin)、アクラルビシン(aclarubicin)、塩酸アコダゾール(acodazole hydrochloride)、アクロニン(acronine)、アシルフルベン(acylfulvene)、アデシペノール(adecypenol)、アドゼレシン(adozelesin)、アルデスロイキン(aldesleukin)、ヘキサメチルメラミン(altretamine)、アンバムスティーン(ambamustine)、アンボマイシン(ambomycin)、酢酸アメタントロン(ametantone acetate)、アミドキシ(amidox)、アミフォスチン(amifostine)、アミノレブリン酸(aminolevulinic acid)、アムルビシン(amrubicin)、アムサクリン(amsacrine)、アナグレリド(anagrelide)、アナストロゾール、アンドログラフォリド(Andrographolide)、アンチアレックス(antarelix)、アントラマイシン(anthracycline)、抗背側化形態形成タンパク質-1(anti-dorsalizing morphogenetic protein-1)、アンチネオプラストン(antineoplaston)、アフジコリングリシン酸塩(aphidicolin glycinate)、アプリン酸(apurinic acid)、ara-CDP-DL-PTBA、アスパラギナーゼ(asparaginase)、アスペルリン(asperlin)、アスピリン(Aspirin)、アスラクリン(asulacrine)、アタメスタン(atamestane)、アトリムスチン(atrimustine)、アキシナスタチン1、アキシナスタチン2、アキシナスタチン3、シタラビン(azacitidine)、アゼセトロン(azasetron)、アザトキシン(azatoxin)、アザチロシン(azatyrosine)、アゼテパ(azetepa)、アゾトマイシン(azotomycin)、バラノール(balanol)、バティマスタット(batimastat)、ベンゾクロリン(benzochlorins)、ベンゾデパ(benzodepa)、ベンゾイルスタウロスポリン(benzoylstauroporine)、β-ラクタム誘導体(beta lactam derivatives)、β-アレチン(β-alethine)、ベタクラマイシンB(betaclamycin B)、ベタクラマイシン(betulinic acid)、ビカルタミド(bicalutamide)、塩酸ビアントレ

ン(bisantrene hydrochloride)、ビスアジリヂニルスペルミン(bisaziridinylspermine)、
 ビスジアミドジメシレート(bisnafide dimesylate)、ビストラテンA(bistratene A)、ビ
 ゼルシン(bizelesin)、硫酸ブレオマイシン(bleomycin sulfate)、ボルテゾミブ (bortez
 omib)、ゲムシタビン(gemcitabine)、ブレキナールナトリウム(brequinar sodium)、ブ
 レタイル (bretlate)、プロピリミン(bropirimine)、ブドチタン(budotitane)、ブスル
 ファン(busulfan)、チオニンスルホキシイミン(buthionine sulfoximine)、アクチノマイ
 シン(cactinomycin)、カルシポトリオール(calcipotriol)、カルホスチンC(calphostin C
)、カルステロン(calusterone)、カンプトセシン誘導体(camptothecin derivatives)、カ
 ペシタビン(capecitabine)、カラセミド(caracemide)、カルベタイマー(carbetimer)、カル
 ボプラチン(carboplatin)、カルボキサミド-アミノ-トリアゾール(carboxamide-amino-
 triazole)、カルボキシアミドトリアゾール(carboxyamidotriazole)、カルムスチン(carm
 ustine)、塩酸カルシン (carubicin hydrochloride)、カルゼレジン(carzelesin)、カス
 タノスペルミン(castanospermine)、セクロピンB(cecropin B)、セデフィンゴール(cedef
 ingol)、セレコキシブ(celecoxib)、セトロレリクス(cetrorelix)、クロラムブシル(chlo
 rambucil)、クロリン(chlorins)、クロロキノキサリンスルホンアミド(chloroquinoxalin
 e sulfonamide)、シカプロスト(cicaprost)、シロールマイシン (cirolemycin)、シスプ
 ラチン(cisplatin)、シス-ポルフィリン(cis-porphyrin)、クラドリビン(cladribine)、
 クロミフェン類似体(clomifene analogues)、クロトリマゾール(clotrimazole)、コリス
 マイシンA(collismycin A)、コリスマイシンB(collismycin B)、コンブレタスタチンA4(c
 ombretastatin A4)、コンブレタスタチン誘導体(combretastatin derivatives)、コナゲ
 ニン(conagenin)、クランベシジン(crambescidin)816、メシル酸クリスナトール(crisnat
 ol mesylate)、クリスナトール(crisnatol)、クリプトフィシン(cryptophycin)8、クリプ
 トフィシンA類似体(cryptophycin A analogues)、クラシン(curacin)A、シクロペンタア
 ントラキノン(cyclopentantraquinones)、シクロホスファミド(cyclophosphamide)、シ
 クロプラタム(cycloplatam)、シクロスポリン(cyclosporin)、シペマイシン(cypemycin)
 、シタラビンオクホスファート(cytarabine ocfosfate)、シタラビン(cytarabine)、部位
 スタチン(cytostatin)、ダカルバジン(dacarbazine)、ダクリキシマブ(dacliximab)、ダ
 クチノマイシン(dactinomycin)、塩酸ダウノルビシン(daunorubicin hydrochloride)、デ
 シタビン(decitabine)、デヒドロジデムニンB(dehydrodidemnin B)、デスロレリン(deslo
 relin)、デキシホスファミド(dexifosfamide)、オルマプラチン(ormaplatin)、デキシホル
 マプラチン(dexormaplatin)、デキストラゾキサラン(Dextrazoxane)、デキシベラパミル(de
 xverapamil)、メシル酸デザグアニン(dezaguanine mesylate)、デザグアニン(dezaguanin
 e)、ジアジコン(diaziquone)、ジデニンB(didemnin B)、ジドックス(didox)、ジエチルノ
 ルスペルミン(diethylnorspermine)、ジヒドロ-5-アザシチジン(dihydro-5-azacytidine)
 、9-ジヒドロタキソール(dihydrotaxol, 9-)-、ジオキサマイシン(dioxamycin)、ジフェ
 ニルスピロスチン(diphenyl spiromustine)、ドセタキセル(docetaxel)、ドコサノール(d
 ocosanol)、ドラセトロン(dolasetron)、ドキシフルリジン(doxifluridine)、塩酸ドキシ
 ルビシン(doxorubicin hydrochloride)、ドキシルビシン(doxorubicin)、ドキシサイクリ
 ン(doxycycline)、ドロロキシフェンクエン酸塩(droloxifene citrate)、ドロロキシフェ
 ン(droloxifene)、プロピオン酸ドロモスタノロン(dromostanolone propionate)、ドロナ
 ビノール(dronabinol)、デュアゾマイシン(duazomycin)、デュオカルマイシンSA(duocarm
 ycin SA)、エブセレン(ebselen)、エコムスチン(ecomustine)、エダトレキセート(edatre
 xate)、エデルフォシン(edelfosine)、エドレコロマブ(edrecolomab)、塩酸エフロルニチ
 ン(eflornithine hydrochloride)、エフロルニチン(eflornithine)、エレメン(elemene)
 、エロツズマブ (elotuzumab)、エルサミトルシン(elsamitrucin)、エミテフル(emitefu
 r)、エンロプラチン(enloplatin)、エンプロマート(enpromate)、エピプロピジン(epipro
 pidine)、塩酸エピルビシン(epirubicin hydrochloride)、エピルビシン(epirubicin)、
 エプリステライド(epristeride)、エルビタックス(erbitux)、エルブゾール(erbulozol
 e)、エソルビシン塩酸塩(esorubicin hydrochloride)、エストラムスチン誘導体(estramu
 stine derivatives)、エストラムスチンリン酸ナトリウム(estrामustine phosphate sodi

10

20

30

40

50

um)、エストラムスチン(estramustine)、エタネルセプト(etanercept)、エタニダゾール(etanidazole)、リン酸エトポシド(etoposide phosphate)、エトポシド(etoposide)、エトプリン(etoprine)、エキセメスタン(exemestane)、塩酸ファドロゾール(fadrozole hydrochloride)、ファドロゾール(fadrozole)、ファザラビン(fazarabine)、フェンレチニド(fenretinide)、フィルグラスチム(filgrastim)、フィナステリド(finasteride)、フラボピリドール(flavopiridol)、フレゼラスチン(flezelastine)、フロクスウリジン(floxuridine)、フルアステロン(fluasterone)、リン酸フルダラビン(fludarabine phosphate)、フルダラビン(fludarabine)、フルオロシタビン(fluorocitabine)、塩酸フルオロダウノルビシン(fluorodaunorubicin hydrochloride)、フルオロウラシル(fluorouracil)、ホルフェニメックス(forfenimex)、フォルメスタン(formestane)、フォスキドン(fosquidone)、ホストリエシンナトリウム(fostriecin sodium)、ホストリエシン(fostriecin)、ホテムスチン(fotemustine)、ガドリニウムテキサフィリン(gadolinium texaphyrin)、硝酸ガリウム(gallium nitrate)、ガロシタビン(galocitabine)、ガニレリクス(ganirelix)、塩酸ゲムシタビン(gemcitabine hydrochloride)、ゲムシタビン(gemcitabine)、およびヘプスルファム(hepsulfam)、ヘレグリン(heregulin)、ヘキサメチレンビスアセトアミド(hexamethylene bisacetamide)、ヒドロキシ尿素(hydroxyurea)、ヒペリシン(hypericin)、イバンドロン酸(ibandronic acid)、イブルチニブ(ibrutinib)、塩酸イダルビシン(idarubicin hydrochloride)、イダルビシン(idarubicin)、イドキシフェン(idoxifene)、イドラマントン(idramantone)、イフォスファミド(ifosfamide)、イルモフォシン(ilmofofosine)、イロマスタット(ilomastat)、イマチニブ(imatinib、商品名：Gleevec (登録商標))、イミキモド(imiquimod)、免疫刺激ペプチド(immunostimulant peptides)、ヨーベンゲアン(iobenguane)、ヨードドキシソルビシン(iododoxorubicin)、4-イボメアノール(ipomeanol, 4-)-、イプロプラチン(iproplatin)、塩酸イリノテカン(irinotecan hydrochloride)、イリノテカン(irinotecan)、イロプラクト(iroplact)、イルソグラジン(irsogladine)、イソベンガゾール(isobengazole)、イソホモハリコンドリン(isohomohalicondrin)B、イタセトロン(itasetron)、ジャスプラキノリド(jasplakinolide)、カハラリド(kahalalide)F、ラメラリン-Nトリアセテート(lamellarin-N triacetate)、ランレオチドアセテート(lanreotide acetate)、ランレオチド(lanreotide)、ラパチニブ(lapatinib、商品名：Tykerb (登録商標))、レイナマイシン(leinamycin)、レノグラスチム(lenograstim)、硫酸レンチナン(lentinan sulfate)、レプトルスタチン(leptolstatin)、レトロゾール(letrozole)、ロイプロリドアセテート(leuprolide acetate)、ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン(leuprolide+estrogen+progesterone)、ロイプロレリン(leuprorelin)、レバミソール(levamisole)、塩酸リアロゾール(liarozole hydrochloride)、リアロゾール(liarozole)、親油性二糖類ペプチド(lipophilic disaccharide peptide)、親油性白金類似体(lipophilic platinum analogues)、リソクリナミド(lissoclinamide)7、ロバプラチン(lobaplatin)、ロンブリシン(lombricine)、ロメトレキソールナトリウム(lometrexol sodium)、ロメトレキソール(lometrexol)、ロムスチン(lomustine)、ロニダミン(lonidamine)、塩酸ロソキサントロン(losoxantrone hydrochloride)、ロソキサントロン(losoxantrone)、ロキシリビン(loxoribine)、ルルトテカン(lurtotecan)、ルテチウムテキサフィリン(lutetium texaphyrin)、リソフィリン(lysofylline)、溶解性ペプチド(lytic peptide)、マイタンシン(maitansine)、アマノスタチン(Amannostatin)A、マリマスタート(marimastat)、マソプロコール(masoprocol)、マスピン(maspin)、メイタンシン(maytansine)、塩酸ナイトロジェンマスタード(mechlorethamine hydrochloride)、メゲストロールアセテート(megestrol acetate)、酢酸メレンゲストロール(melengestrol acetate)、メルファラン(melphalan)、メノガリル(menogaril)、メルバロン(merbarone)、メルカプトプリン(mercaptopurine)、メテレリン(meterelin)、メチオニナーゼ(methioninase)、メトトレキセートナトリウム(methotrexate sodium)、メトトレキセート(methotrexate)、メトクロプラミド(metoclopramide)、メトプリン(metoprine)、メツレデパ(meturedopa)、ミフェプリストン(mifepristone)、ミルテフォシン(miltefosine)、ミリモスチム(mirimostim)、ミンチドミド(mitindomide)、ミトカルシン(mitocarcin)、ミトクロミン(mit

ocromin)、ミトギリリン(mitogillin)、ミトグアゾン(mitoguazone)、ミトラクトール(mitolactol)、マイトマルシン(mitomalcin)、マイトマイシン誘導体(mitomycin derivatives)、マイトマイシン(mitomycin)、ミトナフィド(mitonafide)、ミトスパー(mitosper)、ミトタン(mitotane)、マイトトキシ線維芽細胞増殖因子-サポリンミトトキシ(n fibroblast growth factor-saporinmitotoxin)、ミトキサントロン塩酸塩(mitoxantrone hydrochloride)、ミトキサントロン(mitoxantrone)、モファロテン(mofarotene)、モルグラモスチム(molgramostim)、モピダモール(mopidamol)、マイカペルオキシド(mycaperoxide) B、ミコフェノール(mycophenolic acid)酸、ミリアポロン(myriaporone)、N-アセチルジナリン(N-acetyldinaline)、ナファレリン(nafarelin)、ナグレスチブ(nagrestip)、ナロキソン+ペンタゾシン(naloxone+pentazocine)、ナパビン(napavin)、ナフテルピン(naphterpin)、ナルトグラスチム(nartograstim)、ネダプラチン(nedaplatin)、ネモルビシン(nemorubicin)、ネリドロン(neridronic acid)酸、ニルタミド(nilutamide)、ニサマイシン(nisamycin)、ニトルリン(nitrullyn)、ニボルマブ(nivolumab、opdivo(登録商標))、ノコダゾール(nocodazole)、ノガラマイシン(nogalamycin)、06-ベンジルグアニン(06-benzylguanine)、オブリマーセン(oblimersen、商品名: Genasense(登録商標))、オクトレオチド(octreotide)、オキセノン(okicenone)、オナプリストン(onapristone)、オンダンセトロン(ondansetron)、オラシン(oracin)、オルマプラチン(ormaplatin)、オサテロン(osaterone)、オキサリプラチン(oxaliplatin)、オキサウノマイシン(oxaunomycin)、オキシスラン(oxisuran)、パクリタキセル(paclitaxel)、パクリタキセル誘導体(paclitaxel derivatives)、パラウアミン(palauamine)、パルボシクリブ(palbociclib)、パルミトイルリゾキシシン(palmitoylrhizoxin)、パミドロン(pamidronic acid)酸、パナキシトリオール(panaxytriol)、パノミフェン(panomifene)、パノビノスタット(panobinostat)、パラバクチン(parabactin)、パゼリプチン(pazelliptine)、ペガスパルガーゼ(pegaspargase)、ペルデシン(peldesine)、ペリオマイシン(peliomycin)、ペンブロリズマブ(pembrolizumab、keytruda(登録商標))、ペンタムスチン(pentamustine)、ポリ硫酸ベントサンナトリウム(pentosan polysulfate sodium)、ペントスタチン(pentostatin)、ペントロゾール(pentrozole)、硫酸ペプロマイシン(peplomycin sulfate)、ペルフルブロン(perflubron)、ペルフォスファミド(perfosfamide)、ペリリルアルコール(perillyl alcohol)、フェナジノマイシン(phenazinomycin)、フェニルアセテート(phenylacetate)、ピシバニール(picibanil)、塩酸ピロカルピン(pilocarpine hydrochloride)、ピボブロマン(pipobroman)、ピポスルファン(piposulfan)、ピラルビシン(pirarubicin)、ピリトレキシム(piritrexim)、塩酸ピロキサントロン(piroxantrone hydrochloride)、プラセチン(placetin)A、プラセチン(placetin)B、白金錯体(platinum complex)、プリカマイシン(plicamycin)、プロメスタン(plomestane)、ポルフィマーナトリウム(porfimer sodium)、ポルフィロマイシン(porfiromycin)、プレドニムスチン(prednimustine)、塩酸プロカルバジン(procarbazine hydrochloride)、プロピルビスアクリドン(propyl bis-acridone)、プロスタグランジン(prostaglandin)J2、塩酸プロマイシン(puromycin hydrochloride)、プロマイシン(puromycin)、プルプリン(purpurins)、ピラゾフリン(pyrazofurin)、ピラゾロアクリジン(pyrazoloacridine)、ラルチトレキシド(raltitrexed)、ラモセトロン(ramosetron)、ラパマイシン(rapamycin)、ラパマイシン誘導体(rapamycin derivatives)(例えば、エベロリムス(everolimus)、メリリムス(merilimus)、オルコロリムス(olcorolimus)、リダフォロリムス(ridaforolimus)、シロリムス(sirolimus)、テムシロリムス(temsirolimus、商品名: Torisel)、ウミロリムス(umirolimus)およびゾタロリムス(zotarolimus)、脱メチル化レテルリプチン(retelliptine demethylated)、レニウム Re 186 エチドロネ酸塩(rhenium Re 186 etidronate)、リゾキシシン(rhizoxin)、リボプリン(riboprime)、リボザイム(ribozymes)、RIIレチナミド(RII retinamide)、ロヒツキン(rohitukine)、ロムルチド(romurtide)、ロキニメツクス(roquinimex)、ルビギノン(rubiginone)B1、ルボキシル(ruboxyl)、塩酸サフィンゴール(safingol hydrochloride)、サフィンゴール(safingol)、サントピン(saintopin)、SarCNU、サルコフィトール(sarcophytol)A、サルグラモスチム(sargramo

stim)、Sdi1類似体(Sdi 1 mimetics)、セマキサニブ(semaxanib)、セムスチン(semustine)、シムトラジン(simtrazene)、シゾフラン(sizofuran)、ソブゾキサン(sobuzoxane)、ナトリウムボロカプテート(sodium borocaptate)、フェニル酢酸ナトリウム(sodium phenylacetate)、ソルベロール(solverol)、ソマトメジン結合タンパク質(somatomedin binding protein)、ソネルミン(sonermin)、スパルフォステートナトリウム(sparfosate sodium)、スパルホサート(sparfosate)、スパルソマイシン(sparsomycin)、スピカマイシン(spicamycin)D、スピロゲルマニウム塩酸塩(spirogermanium hydrochloride)、スピロムスチン(spiromustine)、スピロプラチン(spiroplatin)、スプレノペンチン(splenopentin)、スポンジスタチン(spongistatin)1、スクアラミン(squalamine)、スチピアミド(stipiamide)、ストレプトニグリン(streptonigrin)、ストレプトゾシン(streptozocin)、スルフィノシン(sulfinosine)、スロフェヌール(sulofenur)、スラディスタ(suradista)、スラミン(suramin)、スワインソニン(swainsonine)、タリソマイシン(talisomycin)、タリムスチン(tallimustine)、タモキシフェンメチオジド(tamoxifen methiodide)、タウロムスチン(tauromustine)、タキソテル(taxotere)、タザロテン(tazarotene)、テコガランナトリウム(tecogalan sodium)、テガフル(tegafur)、テルラピリリウム(tellurapyrylium)、テロキサントロン塩酸塩(teloxantrone hydrochloride)、テモポルフィン(temoporfin)、テニポシド(teniposide)、テロキシロン(teroxirone)、テストラクトン(testolactone)、テトラクロロデカオキシド(tetrachlorodecaoxide)、テトラゾミン(tetrazomine)、タリブラスチン(thaliblastine)、チアミブリン(thiamiprine)、チオコラリン(thiocoraline)、チオグアニン(thioguanine)、チオテパ(thiotepa)、トロンボポエチン模倣物(thrombopoietin mimetics)、トロンボポエチン(thrombopoietin)、チマルファシン(thymalfasin)、サイモトリナン(thymotrinan)、チアゾフリン(tiazofurin)、エチルエチオプルプリンすず(tin ethyl etiopurpurin)、チラパザミン(tirapazamine)、二塩化チタノセン(titanocene bichloride)、トプセンチン(topsentin)、トレミフェンクエン酸塩(toremifene citrate)、トレミフェン(toremifene)、酢酸トレストロン(trestolone acetate)、トレチノイン(tretinoin)、トリアセチルウリジン(triacetyluridine)、リン酸トリシリビン(triciribine phosphate)、トリシリビン(triciribine)、グルクロン酸トリメトレキサート(trimetrexate glucuronate)、トリメトレキサート(trimetrexate)、トリプトレリン(triptorelin)、トロピセトロン(tropisetron)、ツブゾール塩酸塩(tubulozole hydrochloride)、ツロステリド(turosteride)、チルホスチン(tryphostins)、ウベニメクス(ubenimex)、ウラシルマスタード(uracil mustard)、ウレデパ(uredepa)、バプレオチド(vapreotide)、バリオリン(variolin)B、ベラレソール(velaresol)、ベラミン(veramine)、ヴェルディン(verdins)、ベルテポルフィン(verteporfin)、硫酸ビンブラスチン(vinblastine sulfate)、硫酸ビンクリスチン(vincristine sulfate)、硫酸ビンデシン(vindesine sulfate)、ビンデシン(vindesine)、ビネピジン硫酸塩(vinepidine sulfate)、硫酸ビオシネート(vinglycinatate sulfate)、硫酸ビンロイロシン(vinleurosine sulfate)、酒石酸ビノレルビン(vinorelbine tartrate)、ビノレルビン(vinorelbine)、硫酸ビンロシジン(vinrosidine sulfate)、ビンキサリチン(vinxaltine)、硫酸ビンゾリジン(vinzolidine sulfate)、各種ビタミン(vitamin)、ビタキシン(vitaxin)、ボロゾール(vorozole)、ザノテロン(zanoterone)、ゼニプラチン(zeniplatin)、ジノスタチン(zinostatin)、5-エチニルウラシル(5-ethynyluracil)および塩酸ゾルビシン(zorubicin hydrochloride)を含むが、これに限定されない。

【0127】

1つの好ましい実施例において、他の治療剤は、ダラツムマブ(daratumumab)、エロツズマブ(elotuzumab)、パルボシクリブ(palbociclib)、パノビノスタット(panobinostat)、ニボルマブ(nivolumab)、ペンブロリズマブ(pembrolizumab)、ペメトレキセド(pemetrexed)、トポテカン(topotecan)、ドキシロビシン(doxorubicin)、ボルテゾミブ(bortezomib)、ゲムシタピン(gemcitabine)、ダカルバジン(dacarbazine)、クラリスロマイシン(biaxin)、ビンクリスチン(vincristine)、アザシチジン(azacitidine)、CAR-T、リツキシマブ(rituximab)、トラスツズマブ(trastuzumab)、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤

10

20

30

40

50

、HDAC 阻害剤、上述したアンドロゲン受容体経路調節剤以外のアンドロゲン受容体経路調節剤、ドセタキセル(docetaxel)、クロファラビン注射液、ウブリツキシマブ (Ublituximab)、ロミデプシン (romidepsin)、BTK 阻害剤、赤血球成長ホルモン、エルトロンボパグ (eltrombopag)、ミノサイクリンおよびメルファラン(melphalan)中の一種又は複数種より選択される。

【0128】

本発明は、さらに、以上のように医薬組成物の前立腺がんの予防又は治療用薬物を製造における応用を提供する。上記の前立腺がんは、好ましくは、去勢抵抗性前立腺がんである。

【0129】

本発明における上述した医薬組成物は、被験者に投与して前立腺がんの疾患、病気や病状を治療することができる。

本発明の1つの実施例において、上記の医薬組成物中の活性成分を被験者に同時に投与した。別の実施例において、上記の医薬組成物中の活性成分を順番に投与した。別の実施例において、上記の医薬組成物中の活性成分をそれぞれ単独で投与した。アンドロゲン受容体経路調節剤及び/又はホルモン系化合物は、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグの一種又は複数種を投与する前に、同時に、又はその後に投与することができる。

【0130】

幾つかの実施形態において、各被験者ごとに投与された化合物（ここでは、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグの一種又は複数種、アンドロゲン受容体経路調節剤又はホルモン系化合物を指す）中の治療又は予防有効量は、約0.005～約1000mg/日、約0.01～約500mg/日、約0.01～約250mg/日、約0.01～約100mg/日、約0.1～約100mg/日、約0.5～約100mg/日、約1～約100mg/日、約0.01～約50mg/日、約0.1～約50mg/日、約0.5～約50mg/日、約1～約50mg/日、約0.02～約25mg/日或いは約0.05～約10mg/日である。

【0131】

幾つかの実施形態において、治療又は予防有効量（ここで、一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物およびプロドラッグ中の一種又は複数種、アンドロゲン受容体経路調節剤又はホルモン系化合物の予防或治療有効量を指す）は、約0.01、約0.05、約0.1、約0.2、約0.3、約0.4、約0.5、約0.6、約0.8、約1、約2、約5、約10、約15、約20、約25、約30、約40、約45、約50、約60、約70、約80、約90、約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約550、約600、約650、約700、約750、約800、約850、約900或いは約1000mg/毎日/被験者である。

【0132】

別の実施例において、本発明の医薬組成物に、アンドロゲン受容体経路調節剤又はホルモン系化合物の治療又は予防有効量は、本発明の一般式(I)に基づく化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグを投与しない場合によりその有効量が低くても良い。

【0133】

本発明において、適用される化合物の量、治療又は予防有効量、剂量、開始剂量などのいずれもある一つの化合物の量を指し、例えば具体的なある一つの一般式(I)で示されるベンゾヘテロ環化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグ、具体的なある一つのアンドロゲン受容体経路調節剤或いは具体的なある一つのホルモン系化合物を指し、複数の化合物の組み合わせを指すことはない。

【0134】

本発明における方法に用いられるアンドロゲン受容体経路調節剤又はホルモン系化合物

10

20

30

40

50

の治療又は予防有効量は、当業者にとってよく知られているもので、また、投与ガイダンスは、本明細書に援用された特許と公開された特許出願及びWells et al, eds., Pharmacotherapy Handbook, 2nd Edition, Appleton and Lange, Stamford, Conn.(2000)、PDR Pharmacopoeia, Tarascon Pocket Pharmacopoeia 2000, Deluxe Edition, Tarascon Publishing, Loma Linda, Calif.(2000)およびその他の医学文献を参考することができ、ここで該文献の全文を引用した。但し、一般技術者レベルで完全にその他の治療剤の最適な有効剤量の範囲を確定することができる。

【0135】

本明細書に用いられる用語「アンドロゲン受容体経路調節剤」は、アンドロゲン阻害剤、アンドロゲン受容体阻害剤、アンドロゲン生合成阻害剤、およびその他のアンドロゲン受容体経路に影響を及ぼす薬物を含む。

10

【0136】

本明細書で使用されているように、具体的な塩、組成物、賦形剤などに対して「薬学的に許容可能な」を言及する際に、該塩、組成物、賦形剤等が一般的に無毒で、安全であることを意味し、また、被験者、好ましくは哺乳動物の被験者、より好ましくはヒト被験者に用いられることに適合する。

【0137】

本明細書に用いられる用語「薬学的に許容可能な塩」は、薬学的に許容可能な有機または無機塩を指す。例示的な塩は、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、琥珀酸塩、マレイン酸塩、ゲンチシネート (gentisinate)、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカレート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩およびパモ酸塩(即ち1-1-メチレン-ビス(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート))を含むが、これに限定されない。本発明に用いられる化合物は、各種のアミノ酸と薬学的に許容可能な塩を形成することができる。適切なアルカリ塩は、アルミニウム塩、カルシウム塩、リチウム塩、マグネシウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、亜鉛塩、ビスマスおよびジエタノールアミン塩を含むが、これに限定されない。薬学的に許容可能な塩に関する概要はHandbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camille G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002)を参照することができる。

20

30

【0138】

本明細書における用語「代謝物」は、薬物分子が体内で化学構造的な変化を経過した後生成された活性物質を指し、一般的には、該活性物質は上記した薬物分子の誘導体であり、それは化学的に修飾される可能性もある。

【0139】

本明細書における用語「結晶形(polymorph)」は、結晶化の際に、分子の格子空間における配列が異なることによって形成された一種又は複数種の結晶構造を指す。

本明細書における用語「共晶」は、それに一種又は複数種のAPI(活性薬物成分)分子と一種又は複数種のゲスト(或いは形成助剤)分子が存在する多成分系を指す。共晶において、単独にその純粋な産物の態様である(共晶と溶媒和物や水和物を区分するために)場合、API分子とゲスト(或いは形成助剤)分子のいずれも室温下に固体で存在する。このような特定の定義から、その中のAPI分子とゲスト分子の間にプロトン交換が顕著的または完全に発生した塩が除外された。共晶において、APIと形成助剤が水素結合を介して可能性がある他の非共有結合と相互作用を起こさせる。共晶自身は、水和物を含む溶媒和物を形成し得ることが目立つこととなる。ゲスト(或いは形成助剤)とは、他の生理的に許容可能な酸、塩基、非イオン性化合物を指す。

40

【0140】

本明細書における用語「溶媒和物」は、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な

50

塩、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグの1種の結晶の形態を指し、さらにそれは一種又は複数種の結晶構造に組み込まれた溶媒分子を含む。溶媒和物は、化学量論量または非化学量論量の溶媒を含むことができ、かつ、溶媒における溶媒分子は、順序的或いは非順序的な配列の態様で存在し得る。非化学量論量の溶媒分子を有する溶媒和物は、溶媒和物が少なくとも一つ(全部ではない)の溶媒分子を失って得られたものになる可能性がある。1つの特定の実施例において、溶媒和物は水和物であり、化合物の結晶形態がさらに水分子を含み、水分子を溶媒とすることを意味する。

【0141】

本明細書における用語「プロドラッグ」は、生物反応官能基を含む化合物の誘導体を指し、生物条件下で(体外または体内)、生物反応官能基が化合物から分解されたり、または他の方式で反応を行うことにより上記の化合物を提供することができる。通常、プロドラッグは非活性であり、又、少なくとも化合物自身よりも活性が低いので、上記の化合物から生物反応官能基が分解されてからこそその活性を発揮することができる。生物反応官能基は、生物条件下で加水分解または酸化することで上記の化合物を提供することができる。例えば、プロドラッグは、生物加水分解の可能な基を含んでも良い。生物加水分解可能な基の実例として、生物加水分解可能なリン酸塩、生物加水分解可能なエステル、生物加水分解可能なアミド、生物加水分解可能な炭酸エステル、生物加水分解可能なカーバメート、および生物加水分解可能なウレイドを含むが、これに限定されない。プロドラッグに関する概要は、例えば、J. Rautio et al., Nature Reviews Drug Discovery(2008) 7, 255-270 and Prodrugs: ChallengesおよびRewards(V. Stella et al. ed., Springer, 2007)を参照することができる。

【0142】

本発明の医薬組成物における一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグは、1つまたは複数の不斉中心(「立体異性体」)を含有することができる。本明細書における用語「立体異性体」とは、エナンチオマー、ジアステレオ異性体、エピマー(epimers)、エンド-エキソ異性体(endo-exo isomers)、アトロピン異性体(atropisomers)、位置異性体(regioisomers)、シス-とトランス-異性体等を含む全ての立体異性体を指す。本明細書の「立体異性体」は、上述した各種の立体異性体の「純粋な立体異性体」および「富化立体異性体」や「ラセミ体」も含む。これらの立体異性体は、不斉合成方法やキラル分離法(薄層クロマトグラフィー、スピンクロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、気相クロマトグラフィー、高圧液相クロマトグラフィー等を含むが、これに限定されない)により分離、精製および富化することができ、また、他のキラル化合物と結合(化学結合等)を形成したり、塩(物理結合等)を形成することによりキラル分離を行って得られる。本明細書の「純粋な立体異性体」とは、化合物に係る1種の立体異性体は、該化合物の他種の立体異性体に対し、質量含有量が95%より低くないことを指す。本明細書の「富化立体異性体」とは、化合物に係る1種の立体異性体は、該化合物の他種の立体異性体に対し、質量含有量が50%より低くないことを指す。本明細書の「ラセミ体」は、化合物に係る1種の立体異性体は、質量含有量が該化合物の他種の立体異性体と等しいことを指す。

【0143】

本明細書におけるDは重水素富化水素を表し、Hは非重水素富化水素を表す。「重水素富化」化合物とは、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物又はプロドラッグの化合物中のいずれの関連部位における重水素の存在度がその部位における自然存在度(0.0156%)より大きいことを指す。従って、「重水素富化」化合物において、その関連する部位におけるいずれの箇所の重水素の存在度がすべて0.0156%~100%範囲内に有り得る。重水素富化化合物の取得方法の実例として、重水素で水素を交換したり、又は重水素富化の出発物質で化合物を合成しても良い。

【0144】

当分野の通常の技術知識によれば、非重水素富化部位は、標記Hを省略しても良い。非

重水素富化とは、天然水素を指し、すなわち、H(水素やプロチウム)、D(^2H や重水素)およびT(^3H や三重水素)の同位体混合物の形態で存在するものである。

【0145】

本明細書に用いられる用語「同位体化合物」とは、本発明の一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、代謝物又はプロドラッグに含まれる1つまたは複数の天然または非天然存在度の原子同位体を指す。非天然存在度の原子同位体は、重水素(^2H 或D)、三重水素(^3H 或T)、ヨウ素-125(^{125}I)、リン-32(^{32}P)、炭素-13(^{13}C)或炭素-14(^{14}C)を含むが、これに限定されない。上述した同位体化合物は、治療或いは診断剤(即ち、体内現像剤)、又は研究道具として使用することができる。本発明の化合物の全ての同位体変体は、放射性を有するにも関わらず、いずれも本発明の範囲

10

【0146】

本明細書に用いられる用語「同位体富化」とは、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物、プロドラッグに1つ或いは複数の非天然存在度の原子同位体が含まれることを指す。「同位体富化」とは、一般式(I)の化合物、その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、結晶形、共晶、立体異性体、同位体化合物、代謝物、又はプロドラッグ化合物に少なくとも一つの非天然存在度の同位体原子が含まれることも指す。

【0147】

本明細書における用語「被験者」とは、本発明の実施例に基づき、該化合物または組成物を投与しようとする動物又は既に投与した動物のいずれかを指し、好ましくは哺乳動物であり、最も好ましくはヒトである。本明細書に用いられる用語「哺乳動物」は、いずれの哺乳動物を含む。哺乳動物の実例として、ウシ、ウマ、羊、豚、猫、犬、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、サル、ヒト等を含むが、これに限定されなく、最も好ましくはヒトである。

20

【0148】

1つの実施例において、「治療する」または「治療している」とは、疾患、病気、或いはそれらの少なくとも1つの識別可能な症状の改善、予防または逆転を指し、例えばがんや病気の症状を軽減・安定化することによって、がんを治療することを指す。別の実施例において、「治療する」または「治療している」は、治療している疾患や病気の少なくとも1つの測定可能な身体パラメータの改善、予防または逆転を指すが、哺乳動物に上記の疾患や病気が識別されない可能性もある。しかし、別の実施例において、「治療する」又は「治療している」とは、疾患や病気の進行を遅延させること、又は、体の例えば識別可能な症状を安定させること、又は生理学上の例えば体パラメータを安定させること、又は両者を兼ね備えることを指す。別の実施例において、「治療する」又は「治療している」とは、疾患や病気の発症を遅延させることを指す。

30

【0149】

幾つかの実施例において、医薬組成物は、予防対策として投与される。本明細書における「予防する」又は「予防している」とは、所与の疾患や病気を得るリスクを下げることを指す。実施例の好ましい態様において、指定される医薬組成物を予防対策として、被験者、例えばがんや自己免疫疾患の家族歴や傾向がある被験者に投与する。

40

【0150】

本明細書における「治療有効量」とは、組織系、動物やヒトに生物学的または医学的応答を起こさせる(研究員、獣医、医者や別の臨床医者が求めている)化合物や組成物の量を指し、それは治療している疾患や病気の症状を低減することを含むことができる。1つの好ましい実施例において、治療有効量は、がん、病気や期待されない血管関連病状を有効治療、改善治療又は予防する量を指す。

【0151】

用語「予防有効量」とは、被験者の病気発症を阻害することができる(研究員、獣医、医者や別の臨床医者が求めている)活性化化合物や薬剤の量を指す。化合物の予防有効量と

50

は、治療剤を単独で使用したり、又は他の治療活性化合物を併用して使用する量を指し、疾患、病気や病状を治療又は予防する際に治療に役立つ。

【0152】

本分野の常識を違反しない限り、上記したそれぞれの好ましい条件を任意的に組み合わせることにより、本発明のそれぞれの好適な例が得られる。

特に断らない限り、本明細書に用いられる用語の単数の形態である「1つ」又は「1種」は、複数の意味も含む。

【0153】

特に断らない限り、本明細書に用いられる「又は」や「と」とは「及び/又は」を指す。

10

本明細書において、様々な出版物、文章および特許を引用又は記述したがそれらの参考文献を引用又は記述したり、又はそれらの全体を本明細書に組み込んだりまたは議論したりすることは、その内容が本発明の従来技術の一部を構成することではなく、本発明の背景を説明するためである。

【0154】

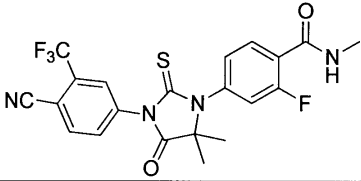
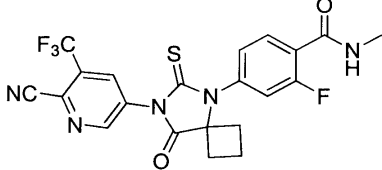
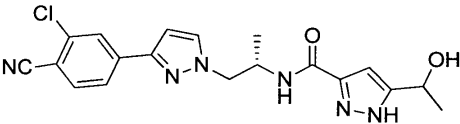
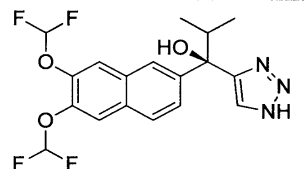
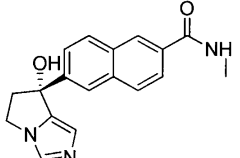
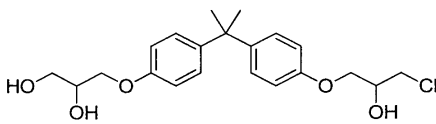
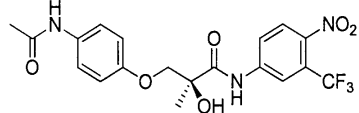
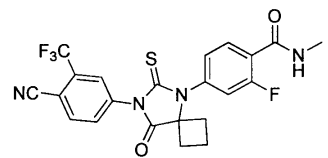
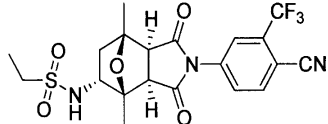
特に定義されていない限り、本明細書に用いられる全ての技術や科学用語は、本発明の属する分野の当業者が通常に理解している意味と同じである。そうでない場合に、ここで用いられる幾つかの用語は本明細書に設定された意味を有する。

【0155】

本発明において、上記のアンドロゲン受容体経路調節剤とホルモン系化合物の構造は以下の通りである。

20

【表 A】

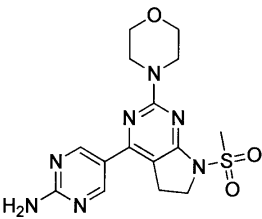
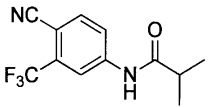
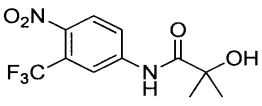
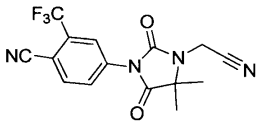
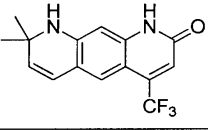
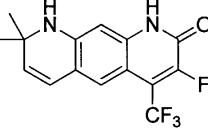
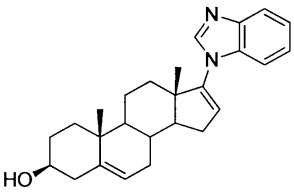
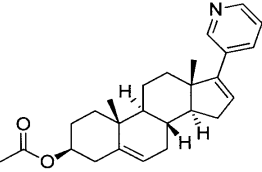
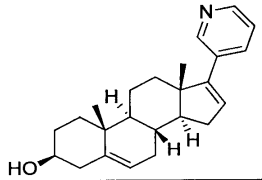
エンザルタミド (Enzalutamide)	
ARN-509 (Apalutamide)	
ODM-201 (BAY-1841788)	
VT-464	
オルテロネル (Orteronel 、 TAK-700)	
EPI-001	
アンダリン (Andarine 、 GTx-007)	
RD162	
BMS-641988	

10

20

30

40

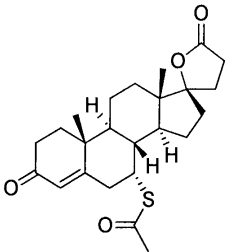
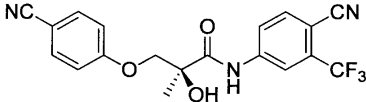
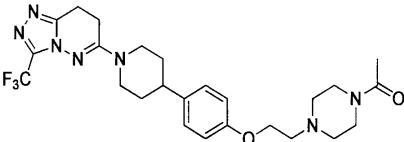
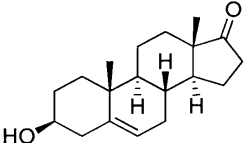
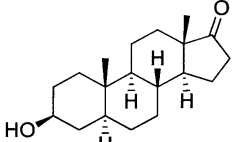
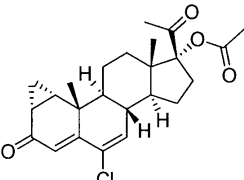
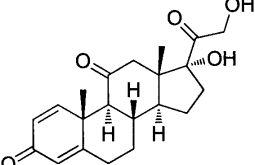
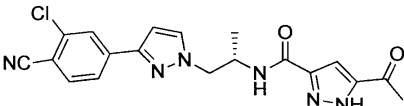
CH5137291	
フルタミド (Flutamide)	
ヒドロキシフルタミド (Hydroxyflutamide)	
RU58642	
LG120907	
LG105	
ガレテロン (Galeterone 、 TOK-001)	
アビラテロンアセテート (Abiraterone acetate)	
アビラテロン (Abiraterone)	

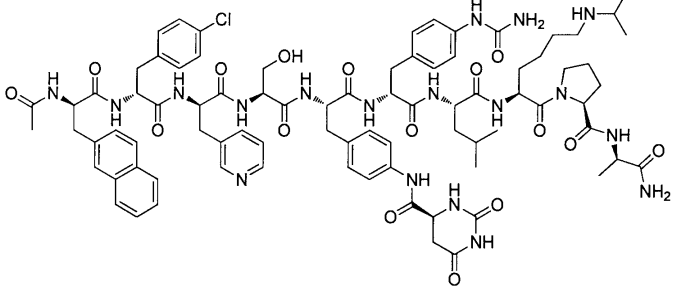
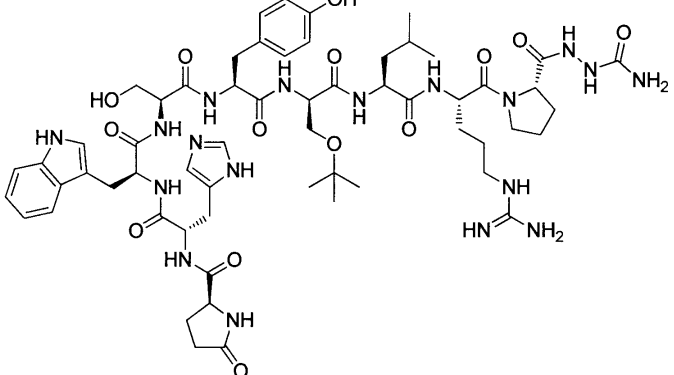
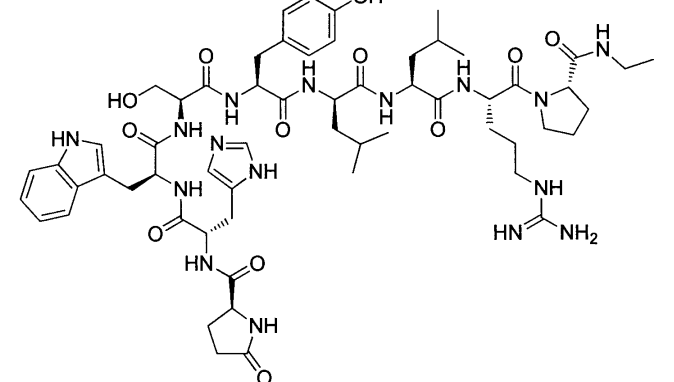
10

20

30

40

スピロノラクトン (Spironolactone)		
MK-2866 (GTx-024)		10
AZD3514		
デヒドロエピアンドロステ ロン (Dehydroepiandrosterone)		20
エピアンドロステロン (Epiandrosterone)		
シプロテロンアセテート (Cyproterone Acetate)		30
プレドニゾン (Prednisone)		
ORM-15341		40

デガレリックス (Degarelix)		10
ゴセレリンアセテート (Goserelin acetate)		20
ロイプロリドアセテート (Leuprolide acetate)		30

【0159】

本発明に用いられる試薬のいずれも市販で購入でき、本発明における式 (I) の化合物とアンドロゲン受容体経路調節剤は、市販で購入でき、又は、当業者は、本分野における周知の合成方法或いは公開された文献や特許に基づき容易に合成して取得でき、関する特許として、例えばW09803502、W02010056344、W02012079022、W02012015986、W02011100380、W02014116573、W02008039489、W02014110558、W02014039421、W02006124118等があり、以上の特許の全ての内容を本出願に引用した。

【0160】

本分野の常識を違反しない限り、上記のそれぞれの好ましい条件を任意的に組み合わせることにより、本発明のそれぞれの好適な例が得られる。

本発明の積極的且つ進歩的な効果は、本発明の医薬組成物により前立腺がん細胞の増殖を更に有効的に阻害することができることにある。

【発明を実施するための形態】

【0161】

効果実施例1 CTG細胞増殖実験：

インビトロ試験化合物とアンドロゲン受容体経路調節剤などの併用による前立腺がん細胞増殖の阻害効果。

【0162】

Vcap細胞(アンドロゲン受容体陽性前立腺がん細胞)(ATCC、製品カタログ番号CRL-2876)

に、試験B001、K001、D101、D107、D108、F001、B002、B003、B004、B005、B006等の化合物単剤、またはアンドロゲン受容体経路調節剤との併用による前立腺がん細胞増殖の阻害効果を試験した。実験は、具体的に、以下の通りである。1ウェルあたり 5×10^3 個でVcap細胞を、所定の培地を有する底が透明で壁が白い96-ウェル培養プレート(Corning、製品カタログ番号CLS3903)に接種し、37 °C、5% CO₂でインキュベーターに放置して培養を24時間行った。試験化合物およびアンドロゲン受容体経路調節剤を、DMSO(Sigma、製品カタログ番号276855)で150 mMの原液に配合し、培地で所望の濃度(DMSO最終濃度が0.2%)に希釈させた後、各ウェルに入れ、2ウェル/濃度で、37 °Cで5% CO₂のインキュベーターにおいて5日培養した。試験化合物を単剤で、又はそれぞれ他のアンドロゲン受容体経路調節剤との併用で使った。併用薬物は、エンザルタミド(康朴生物医薬テクノロジー(上海)有限会社)、ARN-509(Selleck、製品カタログ番号S2840)、アピラテロンアセテート(Selleck、製品カタログ番号S2246)、ガレテロン(Selleck、製品カタログ番号S2803)、ODM-201(康朴生物医薬テクノロジー(上海)有限会社)とプレドニゾン(Selleck、製品カタログ番号S1622)である。各薬物の濃度設定は、下記の試験結果テーブルに示した。その後、ウェルあたりにCellTiter-Glo(登録商標)細胞活性アッセイ試薬(Promega、製品カタログ番号G7570)を加え、振動試験機上10分間均一に混合させ、細胞溶解を誘導した。96ウェルプレートを、室温下10分間放置し、その発光信号を安定させた。白色の下地膜を培養プレートの底部に粘着させ、EnSpire測定板を使用した。Graphpad/PrismとCalculusynのソフトによりデータ処理をし、化合物ごとに平均細胞増殖阻害率、生存率や併用投与の相乗効果指数を算出し、具体的な試験結果を表1~10に示した。

【0163】

【表1】

表1. Vcap 細胞増殖阻害率：B001 とエンザルタミドの併用投与

		B001 (μM)						
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41	0.00
エンザ ルタミ ド (μM)	11.11	59.3%	59.0%	56.9%	55.4%	54.3%	52.5%	36.7%
	3.70	60.1%	61.3%	61.1%	59.6%	57.6%	55.1%	37.4%
	1.23	57.2%	56.7%	58.9%	57.1%	54.8%	52.6%	28.7%
	0.41	44.4%	52.0%	52.6%	50.2%	50.7%	48.1%	28.1%
	0.14	34.1%	39.4%	41.2%	39.8%	38.6%	37.9%	25.0%
	0.05	27.4%	32.1%	31.6%	30.0%	30.8%	30.2%	17.2%
	0.00	19.6%	22.0%	20.9%	21.4%	20.7%	18.7%	6.5%

【0164】

表1注釈：濃度の異なるB001 (0.41~100 μM) とエンザルタミド (0.05-11.11 μM) の単剤或いは併用でVcap細胞を5日処理し、細胞増殖阻害率(%)を測定した。併用投与は、例えば、B001単剤の場合(濃度が1.23 μM) Vcap細胞への阻害率が20.7%であり、エンザルタミド単剤の場合(濃度が1.23 μM) Vcap細胞への阻害率が28.7%であり、両者の併用の場合(1.23 μM B001と1.23 μMエンザルタミド) Vcap細胞への阻害率が54.8%になり、効果が顕著である。

【0165】

【表 2】

表 2. B001 とエンザルタミドの併用投与による相乗効果指数（表 1 における併用投与の実験データの相乗効果解析）

		B001 (μ M)					
		100.00	33.33	11.11	3.70	1.23	0.41
エンザ ルタミ ド (μ M)	11.11	0.012	0.012	0.02	0.028	0.035	0.053
	3.70	0.003	0.002	0.003	0.004	0.006	0.01
	1.23	0.002	0.002	0.001	0.002	0.004	0.006
	0.41	0.012	0.002	0.002	0.003	0.003	0.005
	0.14	0.043	0.012	0.008	0.011	0.015	0.017
	0.05	0.088	0.025	0.029	0.044	0.036	0.042

10

【0166】

併用投与の相乗効果指数への注釈：<0.1：かなり強い相乗効果、0.1-0.3：強い相乗効果、0.3-0.7：相乗効果、0.7-0.85：弱い相乗効果、0.85-0.90：やや相乗効果、0.90-1.10：近似相加効果、1.10-1.20：やや拮抗効果、1.20-1.45：弱い拮抗効果、1.45-3.3：拮抗効果、3.3-10：強い拮抗効果、>10：かなり強い拮抗効果。

【0167】

20

表2注釈：表1におけるB001とエンザルタミドの併用投与の試験データに対して相乗効果を解析し、表2のデータによると、両者の併用による強い相乗効果がある。

【0168】

【表 3】

表 3. Vcap 細胞生存率：試験化合物単剤、試験化合物とエンザルタミド、又は試験化合物と ARN-509 の併用投与

試験化合物	試験化合物単剤			1 μ M のエンザルタミドと併用			1 μ M の ARN-509 と併用		
	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M
エンザルタミド	52.3 %	54.0 %	74.5 %						
ARN-509	48.9 %	52.2 %	81.8 %						
B001	81.9 %	82.8 %	92.0 %	33.7 %	35.6 %	40.3 %	33.5 %	34.7 %	42.0 %
K001	61.4 %	65.8 %	85.1 %	35.1 %	36.4 %	42.4 %	33.5 %	36.0 %	43.6 %
D107	69.3 %	77.2 %	85.3 %	32.3 %	35.0 %	37.3 %	34.2 %	36.3 %	37.0 %

30

40

【0169】

表3注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mにすれば、B001、K001、D107、エンザルタミド、ARN-509それぞれの単剤の場合、細胞生存率はそれぞれが82.8%、65.8%、77.2%、54.0%、52.2%であり、効果が顕著である。1.0 μ MのB001、K001、或いはD107と1.0 μ Mのエンザルタミドそれぞれの併用の場合、細胞生存率は、それぞれが35.6%、36.4%、35.0%である。1.0 μ MのB001、K001或いはD107と1.0 μ MのARN-509それぞれの併用の場合、細胞生存率

50

は、それぞれが34.7%、36.0%、36.3%である。

【0170】

【表4】

表4. Vcap 細胞生存率：試験化合物単剤、試験化合物とガレテロン或いは試験化合物

アビラテロンアセテートとの併用投与

試験化合物	試験化合物単剤			1 μ M のガレテロンと併用			1 μ M のアビラテロンアセテートと併用		
試験化合物の濃度	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1 μ M	0.1 μ M
エンザルタミド	52.3 %	54.0 %	74.5 %	50.9 %	52.4 %	59.5 %	51.7 %	50.7 %	69.7 %
B001	81.9 %	82.8 %	92.0 %	42.8 %	43.3 %	51.1 %	62.9 %	68.0 %	78.5 %
K001	61.4 %	65.8 %	85.1 %	39.4 %	41.3 %	49.1 %	48.1 %	53.1 %	70.4 %
D107	69.3 %	77.2 %	85.3 %	40.0 %	42.4 %	43.9 %	59.6 %	61.7 %	66.0 %
ガレテロン	19.3 %	62.8 %	95.9 %	/	/	/	/	/	/
アビラテロンアセテート	31.4 %	91.7 %	106.3 %	/	/	/	/	/	/

【0171】

表4注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mにすれば、B001、K001、D107、ガレテロン、アビラテロンアセテートそれぞれの単剤の場合、細胞生存率は、それぞれが82.8%、65.8%、77.2%、62.8%、91.7%であり、効果が顕著である。1.0 μ MのB001、K001、或いはD107と1.0 μ Mのガレテロンそれぞれの併用の場合、細胞生存率は、それぞれが43.3%、41.3%、42.4%である。1.0 μ MのB001、K001或いはD107と1.0 μ Mのアビラテロンアセテートそれぞれの併用の場合、細胞生存率は、それぞれが68.0%、53.1%、61.7%。

【0172】

【表5】

表5. Vcap 細胞生存率：試験化合物単剤、試験化合物と ODM-201 の併用投与

試験化合物	試験化合物単剤			1 μ M の ODM-201 と併用		
試験化合物の濃度	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M
ODM-201	75.4 %	69.0 %	90.7 %			
K001	51.0 %	59.7 %	79.2 %	35.2 %	40.4 %	53.5 %
B001	72.3 %	75.3 %	87.7 %	37.5 %	41.4 %	52.7 %
D108	58.5 %	67.3 %	73.0 %	32.8 %	40.1 %	42.7 %
F001	55.7 %	59.9 %	79.7 %	37.3 %	40.9 %	49.4 %

【0173】

表5注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mにすれば、ODM-201、K001、B001、D108、F001それぞれの単剤の場合、細胞生存率は、それぞれが69.0%、59.7%、75.3%、67.3%、59.9%であり、効果が顕著である。1.0 μ MのK001、B001、D108或いはF001と1.0 μ MのODM-201それぞれの併用の場合、細胞生存率は、それぞれが40.4%、41.4%、40.1%、40.9%である。

【0174】

【表6】

表6 Vcap 細胞生存率：B001 がそれぞれエンザルタミド、ARN-509、プレドニゾン、ガレテロン、又はアビラテロンアセテートと併用投与

併用 薬物	B001	エンザルタミド			ARN-509			プレ ドニ ゾン	ガレテ ロン	アビラ テロン アセテ ート	細胞 生存 率
	1. 0μ M	10μ M	1. 0μ M	0. 1μ M	10μ M	1. 0μ M	0. 1μ M	1. 0μ M	1. 0μM	1. 0μM	
2-薬物併用		v						v			51. 8 %
			v					v			54. 5 %
				v				v			84. 6 %
		v							v		50. 9 %
			v						v		52. 4 %
				v					v		59. 5 %
		v								v	51. 7 %
			v							v	50. 7 %
				v						v	69. 7 %
					v			v			47. 4 %
						v		v			54. 3 %
							v	v			79. 6 %
					v				v		46. 5 %

【0175】

						v			v		50.8 %
							v		v		61.0 %
					v					v	46.6 %
						v				v	50.5 %
							v			v	68.9 %
3-薬物併用		v						v	v		52.6 %
			v					v	v		53.8 %
				v				v	v		55.4 %
		v						v		v	47.6 %
			v					v		v	49.2 %
				v				v		v	68.4 %
					v			v	v		47.5 %
						v		v	v		49.4 %
							v	v	v		59.7 %
					v			v		v	43.7 %
						v		v		v	47.4 %
							v	v		v	70.0 %
	v							v	v		42.3 %

10

20

30

40

	v							v		v	60.5 %
	v	v							v		33.2 %
	v		v						v		34.1 %
	v			v					v		36.7 %
	v	v								v	31.7 %
	v		v							v	34.8 %
	v			v						v	44.1 %
	v	v						v			33.3 %
	v		v					v			33.5 %
	v			v				v			55.6 %
	v				v				v		29.0 %
	v					v			v		30.8 %
	v						v		v		40.8 %
	v				v					v	29.7 %
	v					v				v	31.0 %
	v						v			v	41.1 %
	v				v			v			32.4 %
	v					v		v			30.2 %

10

20

30

40

	v						v	v			52.4 %
4-薬物併用	v	v						v	v		37.4 %
	v		v					v	v		33.4 %
	v			v				v	v		36.6 %
	v	v						v		v	36.8 %
	v		v					v		v	34.7 %
	v			v				v		v	42.2 %
	v				v			v	v		32.3 %
	v					v		v	v		32.9 %
	v						v	v	v		34.1 %
	v				v			v		v	31.1 %
	v					v		v		v	31.9 %
	v						v	v		v	42.4 %

10

20

30

【0178】

「v」は、この組み合わせに含まれる組成を指す。ブランクスペースは、この組成がないことを示す。以下、同様である。

表6注釈：併用投与は、例えば：1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が50.7%であり、効果が顕著である。1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とB001（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が34.8%まで下がった。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が49.2%である。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とB001（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が34.7%まで下がった。

40

【0179】

【表 7】

表 7. Vcap 細胞生存率 : K001 がそれぞれエンザルタミド、ARN-509、プレドニゾン、ガレテロン、又はアビラテロンアセテートと併用投与

併用薬物	K001	エンザルタミド			ARN-509			プレドニゾン	ガレテロン	アビラテロンアセテート	細胞生存率
	1.0μM	10μM	1.0μM	0.1μM	10μM	1.0μM	0.1μM	1.0μM	1.0μM	1.0μM	
2-薬物併用		v						v			51.8%
			v					v			54.5%
				v				v			84.6%
		v							v		50.9%
			v						v		52.4%
				v					v		59.5%
		v								v	51.7%
			v							v	50.7%
				v						v	69.7%
					v			v			47.4%
						v		v			54.3%
							v	v			79.6%
						v			v		46.5%

10

20

30

40

【0180】

						v			v		50.8 %
							v		v		61.0 %
					v					v	46.6 %
						v				v	50.5 %
							v			v	68.9 %
3-薬物併用		v						v	v		53.6 %
			v					v	v		50.5 %
				v				v	v		55.5 %
		v						v		v	49.2 %
			v					v		v	48.0 %
				v				v		v	67.1 %
					v			v	v		49.3 %
						v		v	v		48.1 %
							v	v	v		61.0 %
					v			v		v	46.9 %
						v		v		v	46.1 %
							v	v		v	73.3 %

10

20

30

40

	v							v	v		42.5 %
	v							v		v	52.4 %
	v	v							v		32.6 %
	v		v						v		32.8 %
	v			v					v		40.2 %
	v	v								v	33.0 %
	v		v							v	32.0 %
	v			v						v	44.2 %
	v	v						v			33.7 %
	v		v					v			33.0 %
	v			v				v			47.7 %
	v				v				v		31.1 %
	v					v			v		31.2 %
	v						v		v		35.9 %
	v				v					v	33.4 %
	v					v				v	30.5 %
	v						v			v	38.5 %
	v				v			v			34.1 %

10

20

30

40

【 0 1 8 2 】

	v					v		v			31.7 %
	v						v	v			43.7 %
4-薬物併用	v	v						v	v		36.7 %
	v		v					v	v		34.6 %
	v			v				v	v		36.8 %
	v	v						v		v	34.6 %
	v		v					v		v	35.0 %
	v			v				v		v	42.9 %
	v				v			v	v		31.7 %
	v					v		v	v		35.3 %
	v						v	v	v		37.3 %
	v				v			v		v	30.2 %
	v					v		v		v	33.4 %
	v						v	v		v	39.0 %

【0183】

表7注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が50.4%であり、効果が顕著である。1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とK001（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が32.0%まで下がった。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が48.0%である。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とK001（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が35.0%まで下がった。

【0184】

10

20

30

40

【表 8】

表 8. Vcap 細胞生存率 : D101 がそれぞれエンザルタミド、ARN-509、プレドニゾン、ガレテロン、又はアビラテロンアセテートと併用投与

併用薬物	D101	エンザルタミド				ARN-509			プレドニゾン	ガレテロン	アビラテロンアセテート	細胞生存率
	1.0μM	10μM	1.0μM	0.1μM	10μM	1.0μM	0.1μM	1.0μM	1.0μM	1.0μM		
2-薬物併用		v						v				51.8 %
			v					v				54.5 %
				v				v				84.6 %
		v							v			50.9 %
			v						v			52.4 %
				v					v			59.5 %
		v								v		51.7 %
			v							v		50.7 %
				v						v		69.7 %
					v			v				47.4 %
						v		v				54.3 %
							v	v				79.6 %
					v				v			46.5 %

【 0 1 8 5 】

						v			v		50.8 %
							v		v		61.0 %
					v					v	46.6 %
						v				v	50.5 %
							v			v	68.9 %
3-薬物併用		v						v	v		56.3 %
			v					v	v		54.3 %
				v				v	v		57.0 %
		v						v		v	52.8 %
			v					v		v	53.0 %
				v				v		v	73.6 %
					v			v	v		50.6 %
						v		v	v		53.6 %
							v	v	v		58.1 %
					v					v	47.1 %
						v				v	50.5 %
							v			v	75.1 %
	v							v	v		43.6 %

10

20

30

40

【 0 1 8 6 】

	v							v		v	59.2 %
	v	v							v		33.2 %
	v		v						v		33.1 %
	v			v					v		39.3 %
	v	v								v	34.1 %
	v		v							v	33.9 %
	v			v						v	50.1 %
	v	v						v			36.0 %
	v		v					v			34.8 %
	v			v				v			55.0 %
	v				v				v		30.3 %
	v					v			v		32.8 %
	v						v		v		37.1 %
	v				v					v	31.6 %
	v					v				v	32.5 %
	v						v			v	41.9 %
	v				v			v			33.9 %
	v					v		v			34.0 %

10

20

30

40

【 0 1 8 7 】

	v						v	v			49.2 %
4-薬物併用	v	v						v	v		36.5 %
	v		v					v	v		33.9 %
	v			v				v	v		38.4 %
	v	v						v		v	36.1 %
	v		v					v		v	33.8 %
	v			v				v		v	44.7 %
	v				v			v	v		30.9 %
	v					v		v	v		31.9 %
	v						v	v	v		34.1 %
	v				v			v		v	29.5 %
	v					v		v		v	31.2 %
	v						v	v		v	43.9 %

10

20

30

【0188】

表8注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が50.7%であり、効果が顕著である。1.0 μ Mのエンザルタミドとアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とD101（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が33.9%まで下がった。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が53.0%である。1.0 μ Mのエンザルタミドとプレドニゾン（1.0 μ M）とアビラテロンアセテート（1.0 μ M）とD101（1.0 μ M）の併用の場合、細胞生存率が33.8%まで下がった。

40

【0189】

【表 9】

表 9. Vcap 細胞生存率：試験化合物単剤、試験化合物とエンザルタミド或いは試験化合物と ARN-509 との併用投与

試験化合物	試験化合物単剤			1 μ M のエンザルタミドと併用			1 μ M の ARN-509 と併用		
	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M
試験化合物の濃度	M	M	M	M	M	M	M	M	M
B001	69.1%	74.8%	83.9%	38.4%	42.3%	52.1%	40.9%	42.6%	50.9%
B002	75.9%	79.8%	85.6%	43.1%	44.7%	53.9%	44.3%	44.7%	52.5%
B003	80.4%	81.3%	83.7%	44.2%	45.4%	53.5%	42.4%	46.5%	54.0%
B004	88.0%	88.4%	94.1%	51.1%	50.8%	60.4%	48.0%	51.2%	59.1%
B005	83.5%	85.0%	91.1%	46.5%	48.4%	56.5%	46.2%	47.6%	53.4%
B006	85.7%	89.7%	91.7%	48.3%	50.5%	61.2%	45.0%	51.7%	63.2%
エンザルタミド	58.4%	65.7%	85.9%	/	/	/	/	/	/
ARN-509	61.9%	70.4%	95.9%	/	/	/	/	/	/

【0190】

表9注釈：併用投与は、例えば、1.0 μ Mにすれば、エンザルタミド、ARN-509それぞれの単剤の場合、細胞生存率は、それぞれが65.7%、70.4%であり、効果が顕著である。エンザルタミド（1.0 μ M）それぞれが1.0 μ MのB001、B002、B003、B004、B005、B006と併用の場合、細胞生存率は、それぞれが42.3%、44.7%、45.4%、50.8%、48.4%、50.5%である。ARN-509（1.0 μ M）それぞれが1.0 μ MのB001、B002、B003、B004、B005、B006と併用の場合、細胞生存率は、それぞれが42.6%、44.7%、46.5%、51.2%、47.6%、51.7%である。

【0191】

10

20

30

【表 10】

表 10. Vcap 細胞生存率の比較：試験化合物単剤、試験化合物と B001 又は試験化合物と K001 の併用投与

試験化合物	試験化合物単剤			1 μ M の B001 と併用			1 μ M の K001 と併用		
	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M	10 μ M	1.0 μ M	0.1 μ M
B001	69.1 %	74.7 %	83.9 %	/	/	/	/	/	/
K001	66.1 %	73.8 %	91.2 %	/	/	/	/	/	/
プレドニゾン	99.4 %	99.7 %	99.1 %	73.8 %	78.7 %	87.6 %	68.0 %	74.2 %	91.5 %
アビラテロン	81.9 %	92.4 %	98.5 %	66.3 %	74.9 %	78.9 %	/	/	/
ビカルタミド	92.0 %	94.0 %	99.2 %	67.1 %	69.0 %	77.1 %	61.5 %	64.1 %	78.7 %
MK-2866	69.4 %	77.4 %	76.5 %	57.8 %	65.6 %	64.8 %	/	/	/
ARN-509	61.9 %	70.4 %	95.9 %	40.9 %	42.6 %	50.9 %	41.8 %	45.1 %	54.1 %
Dehydroepiandrosterone	100.4 %	102.4 %	101.2 %	85.9 %	90.6 %	90.7 %	/	/	/
Epiandrosterone	90.4 %	82.0 %	87.3 %	79.7 %	71.0 %	77.5 %	/	/	/
アビラテロンアセテート	60.5 %	97.0 %	96.1 %	66.9 %	70.5 %	79.8 %	/	/	/

【0192】

効果実施例2 PSA阻害率実験：

本実験は、実験用の化合物とエンザルタミドを併用することにより前立腺腫瘍細胞系VCap細胞を5日間処理した後、その上清PSA（即ち、前立腺原抗原）分泌レベルの変化を測定することを目的とする。

【0193】

0.5 μ Mのエンザルタミドを単独で、並びに濃度の異なる3つの実験用の化合物をそれぞれ0.5 μ Mのエンザルタミドとの併用でVCap細胞を5日間処理し、電気化学発光免疫分析法にて各処理群のPSAレベルを測定した。

【0194】

実験材料および方法

1、細胞系

【表 B】

腫瘍タイプ	細胞名称	培地	処理時間 (日)
前立腺がん	VCap	DMEM+10%FBS	5

10

20

30

40

50

【0195】

細胞培養条件：37°C、5%CO₂、95%湿度

2、試薬

- 1) DMEM培地(Thermo scientific、製品番号：SH30243.01)
- 2) FBS(ウシ胎仔血清)(Gibco、製品番号：10099-141)
- 3) 0.25%パンクレアチン-EDTA(Gibco、製品番号：25200-072)
- 4) DMSO(Sigma、製品番号：D2650)
- 5) 前立腺特異性抗原試薬 (Roche、製品番号：04641655190) (太倉市第一人民医院提供)

3、機器

10

- 1) 二酸化炭素インキュベーター：SANYO Electric Co., Ltd.(Japan).(Equipment ID:TAINC0490)
- 2) 顕微鏡：Chongguang XDS-1B, Chongqing Guangdian Corp.(Chongqing, P.R.China).(Equipment ID: TAMIC0130)
- 3) 冷蔵庫：ハイアール (Haier) Z16TXZ(China).(Equipment ID:TAREF0490)
- 4) 電子天秤：Mettlertoledo AL104.(Shanghai, China).(Equipment ID:TBBAL0560)
- 5) 全自動電気化学免疫分析器：Roche Cobas e601 (太倉市第一人民医院提供)

4、化合物のVCap細胞によるPSA分泌阻害率測定

細胞接種

指数増殖期にある細胞を採集し、生細胞をカウントした。上記の培地で、細胞懸濁液を 20
4.17×10⁴/mlに調節した。最終に細胞の濃度が5000細胞/ウェルになるまでに、96-ウェル細胞培養プレートに細胞懸濁液をウェルごとに120 μlずつ添加した。細胞を、37°C、5% CO₂のインキュベーターで一晩培養した。

【0196】

薬物投与処理

DMSOで、各実験用の化合物を10 mMの原液になるように溶解させた。原液とDMSOで4×系勾配希釈液を製造した。そして、培地でそれぞれ希釈し、10倍の希釈液を作成すると共に、エンザルタミドを10倍の溶液に配合した。各株の細胞各ウェルにエンザルタミドおよび等体積の実験用の化合物に対応する溶液をそれぞれ添加し、各薬物濃度にそれぞれ一つの重複ウェルを設置し、最終に測定した用いられたエンザルタミド濃度および実験用の化合物の濃度範囲は表11を参考する。各ウェルDMSOの最終濃度が0.2%である。37°C、5% CO₂のインキュベーターに置いて5日間培養した。 30

【0197】

検測

薬物を処理の5日後、それぞれ各ウェルにおける細胞の上清液を採集し、2000回転/分間で5分間遠心分離し、上清液をきれいなEP管に移液し、PSA測定を行った。

【0198】

5、データ分析

PSA阻害率計算式： $(1 - (V_{\text{試料}} / V_{\text{DMSO}})) \times 100\%$ 計算。但し、 $V_{\text{試料}}$ 、は薬物処理群のPSA読数であり、 V_{DMSO} は溶媒対照群のPSA平均値である。 40

【0199】

【表 1 1】

表 11 PSA 阻害率(%) : 0.5 μ M エンザルタミドの単独投与および濃度の異なる試験化合物との併用投与

試験化合物濃度 (μ M)	100	25	6.25	1.56	0.39	0.10	0.02	0.01
エンザルタミド (0.5 μ M) + K001	37.3%	50%	55.2%	52.7%	52.7%	55%	53%	50%
エンザルタミド (0.5 μ M) + B001	65.4%	63%	63.2%	63.9%	59.7%	50%	46.7%	43.6%
エンザルタミド (0.5 μ M) + D108	69.2%	60.3%	61.6%	57.9%	57.9%	57.2%	56.8%	56.1%
エンザルタミド (0.5 μ M) 単独の場合 PSA への阻害率が 30.7%である								

10

【0 2 0 0】

表11 注釈：0.5 μ M エンザルタミドを単独に使用する場合、PSAへの阻害率が30.7%であり、0.5 μ M エンザルタミドをそれぞれ0.1 μ M のK001、B001、D108と併用する場合、PSAへの阻害率が55%、50%、57.2%になり、併用投与することは単独投与することにより、その効果が明らかに向上されている。

20

【0 2 0 1】

以上は本発明の具体的な実施形態を記述したが、当業者は、それらはただ例示的な説明であり、本発明の原理や実質を逸脱しない前提の下で、それらの実施形態に対し様々な変更、修正をすることができることを理解すべきである。そのため、本発明の保護範囲は、添付した請求の範囲によって限定される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 K	31/4155 (2006.01)	A 6 1 K	31/4155
A 6 1 K	31/58 (2006.01)	A 6 1 K	31/58
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	13/08
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1

(72)発明者 リャオ ベイソン
中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン ニュー エリア ジャンジアン ハイテ
ック パーク カイラン ロード 780 スイート 818

(72)発明者 リ ウェンシャン
中華人民共和国 201203 シャンハイ プードン ニュー エリア ジャンジアン ハイテ
ック パーク カイラン ロード 780 スイート 818

審査官 古閑 一実

(56)参考文献 米国特許出願公開第2003/0045552 (US, A1)
米国特許出願公開第2011/0196150 (US, A1)
米国特許出願公開第2015/0080419 (US, A1)
米国特許出願公開第2012/0071554 (US, A1)
特表2012-502038 (JP, A)
特開2015-117185 (JP, A)
Endocrine-Related Cancer, 2015年 6月 1日, Vol.22, p.R87-R106

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 31/00-33/44
A 6 1 P 1/00-43/00
Caplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)