

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-524292

(P2018-524292A)

(43) 公表日 平成30年8月30日(2018.8.30)

(51) Int.Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1 4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 32 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-562988 (P2017-562988)	(71) 出願人	500287639 ミレニアム ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド M I L L E N N I U M P H A R M A C E U T I C A L S, I N C. アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, ランズダウン ストリート 40
(86) (22) 出願日	平成28年7月20日 (2016. 7. 20)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成29年12月4日 (2017. 12. 4)	(74) 代理人	100181674 弁理士 飯田 貴敏
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/043041	(74) 代理人	100181641 弁理士 石川 大輔
(87) 國際公開番号	W02017/015316		
(87) 國際公開日	平成29年1月26日 (2017. 1. 26)		
(31) 優先権主張番号	62/195, 103		
(32) 優先日	平成27年7月21日 (2015. 7. 21)		
(33) 優先権主張國	米国 (US)		

最終頁に続く

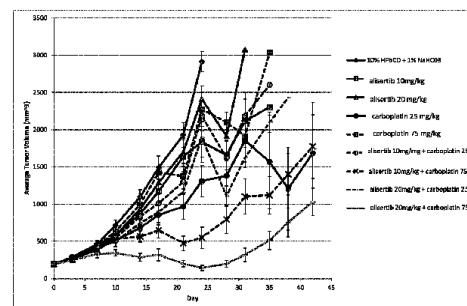
(54) 【発明の名称】オーロラキナーゼインヒビターと化学療法剤の投与

## (57) 【要約】

がんの治療が必要な患者のがんの治療方法を開示する。この方法は、上記のような患者に、4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼビン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸のようなオーロラキナーゼインヒビターまたはその製薬学的に許容可能な塩をプラチナと組み合わせて投与することを含む。上記のがん治療で使用する医薬も開示する。前記がんは、小細胞肺がんまたは胃がんであり得る。

【選択図】図 1

Figure 1: Evaluating the anti-tumor activity of alsterib and carboplatin in the NCI-H446 xenograft model.



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

がんの治療方法であって、がんの治療が必要な患者に、4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチントを組み合わせて投与することを含み、前記がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである前記方法。

**【請求項 2】**

前記がんが、小細胞肺がんまたは胃がんである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

前記がんが、小細胞肺がんである、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 4】**

前記プラチントが、シスプラチント、カルボプラチント、オキサリプラチント、サトラプラチント、ピコプラチント、ネダプラチントまたはトリプラチントである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 5】**

前記プラチントが、シスプラチントまたはカルボプラチントである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 6】**

前記プラチントが、シスプラチントである、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 7】**

28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に、4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩を1日に2回投与する、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 8】**

4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩を1回の投与当たり約 15 mg ~ 約 50 mg 投与する、請求項 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 9】**

4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩を1回の投与当たり約 25 mg 投与する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 10】**

4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩を1回の投与当たり約 30 mg 投与する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 11】**

4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩を1回の投与当たり約 40 mg 投与する、請求項 1 ~ 8 のいずれかに記載の方法。

**【請求項 12】**

前記プラチントを28日のスケジュールの1日目に投与する、請求項 1 ~ 11 のいずれか1項に記載の方法。

**【請求項 13】**

10

20

30

40

50

前記プラチナを28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する、請求項1～11のいずれか1項に記載の方法。

【請求項14】

前記プラチナが、シスプラチナである、請求項1～13のいずれか1項に記載の方法。

【請求項15】

前記シスプラチナを1回の投与当たり約75mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>投与する、請求項14に記載の方法。

【請求項16】

前記シスプラチナを1回の投与当たり約50mg/m<sup>2</sup>～約70mg/m<sup>2</sup>投与する、請求項14に記載の方法。

10

【請求項17】

前記シスプラチナを1回の投与当たり約25mg/m<sup>2</sup>～約50mg/m<sup>2</sup>投与する、請求項14に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権

本願は、2015年7月21日に提出された米国特許仮出願第62/195,103号に基づく利益を主張するものであり、この仮出願の全体は、参照により、本明細書に援用される。

20

【0002】

本開示は、腫瘍学と、がんの治療方法に関する。具体的には、本開示は、オーロラキナーゼインヒビターを1つ以上の化学療法剤と組み合わせて投与することによって、様々ながんを治療する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

がんは、米国では2番目に多い死因であり、世界的には、死亡原因の8分の1を占める(American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2014)。2014年には、米国で少なくとも1,665,540人が新たにがんと診断されるとAmerican Cancer Societyは予測しており、米国人の585,720人、つまり1日におよそ1,600人ががんで死亡すると予測されている。固体腫瘍を治療するのに現在利用可能なパラダイムとしては、化学療法、ホルモン療法、標的薬剤と生物学的薬剤の使用(単剤または併用としてのいずれか)のような全身治療を挙げてよい。これらの治療は、手術または放射線療法などの局所治療と組み合わせて行うことができる。これらの抗がんパラダイムは、治癒状況において、アジュvant治療もしくはネオアジュvant治療として、または転移状況において、生存期間を延長するための緩和ケースとして、また、症状と副作用への対処を補助するために使用できる。血液がんでは、特定のがんにおいて、化学療法及び/または放射線に加えて、幹細胞移植も選択肢となり得る。医学の進歩により、がんの生存率が向上してきたが、依然として、新規かつより有効な治療に対するニーズが存在する。

30

【0004】

がんは、無制御な細胞増殖によって特徴付けられる。無制御な細胞増殖は、細胞の分裂、分化及びアポトーシス細胞死を制御する正常プロセスの調節異常に起因する。有糸分裂は、一連の複雑な事象によって染色体を確実に2つの娘細胞に分離させる細胞周期ステージである。有糸分裂の進行は、大部分が、タンパク質分解と、有糸分裂キナーゼによって媒介されるリン酸化事象とによって調節される。オーロラキナーゼファミリーメンバー(例えば、オーロラA、オーロラB)は、中心体分離、纺錐体動態、纺錐体形成チェックポイント、染色体整列/分離及び細胞質分裂の調節を通じて、有糸分裂の進行を調節する。オーロラキナーゼの過剰発現及び/または増幅は、結腸腫瘍及び乳房の腫瘍を含むいくつかのタイプの腫瘍の形成に関連付けられている。さらに、腫瘍細胞においてオーロラキナ

40

50

ーゼが阻害されると、有糸分裂が停止し、アポトーシスが生じることから、これらのキナーゼが、がん療法の重要な標的であることが示唆されている。

がん治療において有益な効果をもたらす新たな組み合わせの治療剤は、生活の質を高く保ちながら、患者の寿命を延ばす目的において望ましい。さらに、新たな組み合わせの治療剤により、それらの治療剤単独の場合と比べて、効果を高めることができる。これは特に、そのがんが、現在利用可能な治療レジメンに対する耐性があるか、または現在利用可能な治療レジメンに不応であり得る場合に当てはまる。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】American Cancer Society, Cancer Facts and Figures, 2014

10

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

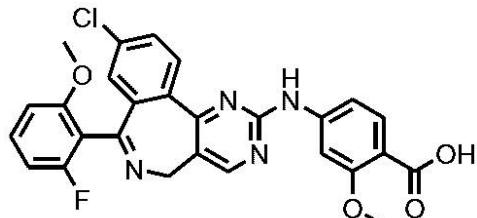
一態様では、本開示は、がんの治療方法であって、がんの治療が必要な患者に、オーロラキナーゼインヒビターとプラチナを組み合わせて投与することを含む方法に関する。

【0007】

いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターは、下記の式(I)の4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンザゼピン-2-イル]アミノ]-2-メトキシ安息香酸(アリセルチブ(MLN8237))またはその製薬学的に許容可能な塩である。

20

【化1】



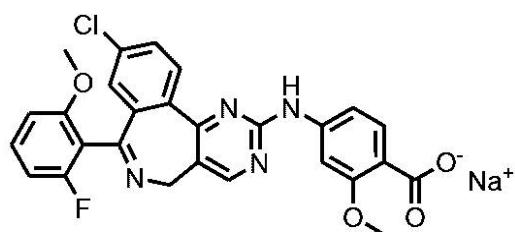
(I)

30

【0008】

いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターは、下記の式(II)のナトリウム4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンザゼピン-2-イル]アミノ]-2-メトキシベンゾエートまたはその結晶体である。

【化2】



(II)

40

【0009】

一態様では、本開示は、がんの治療方法であって、がんの治療が必要な患者に、4-[9-クロロ-7-(2-フルオロ-6-メトキシフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンザゼピン-2-イル]アミノ]-2-メトキシ安息香酸またはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチナとを組み合わせて投与することを含み、そのがんが、乳

50

がん、小細胞肺がんまたは胃がんである方法に関する。

【0010】

一態様では、本開示は、がんの治療が必要な対象のがんを治療する際に用いる医薬を含むキットに関する。このキットは、オーロラキナーゼインヒビターを含む医薬と、そのオーロラキナーゼインヒビターとプラチナを投与するための説明書とを含み、またはそのキットは、プラチナを含む医薬と、そのプラチナとオーロラキナーゼインヒビターを投与するための説明書とを含む。本開示のキットは、オーロラキナーゼインヒビターを含む医薬と、プラチナを含む医薬の両方と、そのオーロラキナーゼインヒビターとプラチナを投与するための説明書とを含むことができる。

【0011】

一態様では、本開示は、がんの治療が必要な対象のがんを治療する際に用いる医薬に関する。この医薬は、オーロラキナーゼインヒビターとプラチナを含む。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】異種移植モデルNCI-H82におけるアリセルチブとカルボプラチナの抗腫瘍活性を示している。

【図2】異種移植モデルNCI-H82におけるアリセルチブとシスプラチナの抗腫瘍活性を示している。

【図3】異種移植モデルNCI-69におけるアリセルチブとシスプラチナの抗腫瘍活性を示している。

【発明を実施するための形態】

【0013】

定義と略語

AUC 血漿濃度対時間曲線下面積

BSA 体表面積

CR 完全奏効

MTD 最大耐用量

IV 静脈内

IP 腹腔内

PR 部分奏功

BIW 週に2回

QD 1日に1回

Q ~ごと

NSCLC 非小細胞肺がん

SCLC 小細胞肺がん

【0014】

本明細書で使用する場合、「がん」という用語は、無制御な細胞増殖、異常調節された細胞増殖、細胞分化の低下、周囲組織に浸潤する不適当な能力及び/または異所で新たに成長する能力によって特徴付けられる細胞障害を指す。「がん」という用語には、固形腫瘍と血液腫瘍が含まれる。「がん」という用語には、皮膚、組織、器官、骨、軟骨、血液及び脈管の疾患が含まれる。「がん」という用語にはさらに、原発がんと転移がんが含まれる。

【0015】

本明細書で使用する場合、「臨床上有効な量」とは、患者に適切に投与したときに、(a)治療する障害もしくは疾患の状態の重症度の、検出可能な低下をもたらすか、(b)その疾患もしくは障害の患者における症状を改善もしくは緩和するか、または(c)治療する障害もしくは疾患の状態の進行を遅延もしくは防止するか、さもなければ、治療する障害もしくは疾患の状態を安定化させるかもしくはその安定状態を延長する(例えば、がんのさらなる腫瘍成長を防止する)のに十分である治療用物質の量を意味する。

【0016】

10

20

30

40

50

2つ以上の治療用物質を投与するときには、「臨床上有効な総量」とは、各治療用物質の個々の量の和であって、いずれかの数の個々の治療用物質の個々の量が「臨床上有効な量」の定義を満たさなくても、併せると「臨床上有効な量」の定義を満たす量を意味する。例えば、10mgのAは臨上有効な量ではなく、20mgのBは臨上有効な量ではないが、10mgのAと20mgのBを併せて投与すると、「臨上有効な量」の定義に列挙されている成果の少なくとも1つが実現する場合には、10mgのAと20mgのBの和は、「臨上有効な総量」とみなされる。

#### 【0017】

いずれの形態または組成物においても、投与量（複数可）または臨上有効な（総）量は、(i) BSA（例えばmg/m<sup>2</sup>）または(ii) 量（例えばmg）のいずれかに基づく、患者1人当たりの治療用物質（複数可）の量（複数可）として表すことができる。10

#### 【0018】

本明細書で使用する場合、「患者」は、疾患、障害もしくは状態と診断されたか、疾患、障害もしくは状態の症状を示しているか、または別段に疾患、障害もしくは状態に苦しめられているヒトを意味する。

#### 【0019】

本明細書で使用する場合、「体表面積」（BSA）は、例えば下記のような標準的なノモグラムを用いて算出する。

#### 【数1】

$$\text{BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Ht (cm)} \times \text{Wt (kg)}}{3600}}$$
20

または

#### 【数2】

$$\text{BSA} = \sqrt{\frac{\text{Ht (in)} \times \text{Wt (lb)}}{3131}}$$

#### 【0020】

本明細書で使用する場合、カルボプラチニンの用量は、体表面積（mg/m<sup>2</sup>）に基づく、より一般的な用量計算ではなく、濃度対時間曲線下面積（AUC、mg/mL×分）による、GFR（糸球体過量）の推定値と、所望の薬剤暴露レベルに基づいている。所望の目標AUC（典型的には、5mg/mL×分～7mg/mL×分の間で変化する）と推定GFRに関連して、カルバートの式を用いることによって、カルボプラチニンの用量を算出する。30

カルボプラチニン総投与量（mg）=目標AUC × (推定クリアランス + 25)

体重または腎機能は変化する可能性があるので、カルボプラチニンの各投与クールの前に、この計算を繰り返す必要がある。

#### 【0021】

GFRの推定は、コッククロフト-ゴールトの式（Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron. 1976; 16(1): 31-41）による、クリアランスの算出に基づく。40

男性の場合：

クリアランス = (140 - 年齢 [歳] × 体重 [kg]) / 72 × (血清クリアランス [mg/dL])

女性の場合：

クリアランス = 0.85 (140 - 年齢 [歳] × 体重 [kg]) / 72 × (血清クリアランス [mg/dL])

10

20

30

40

50

## 【0022】

本明細書で使用する場合、「含む（incude）」、「～のような」、「例えは」など（及びこれらの変形表現、例えは、「含む（includes）」、「含む（including）」、「例」）といった例示の用語は、別段の定めのない限り、非限定的なものとして意図されている。すなわち、明示的に別段の記載がない限り、上記のような用語は、「ただし、これらに限らない」を暗示するように意図されており、例えは、「～を含む」とは、「～が挙げられるが、これらに限らない」を意味する。

## 【0023】

別段の記載のない限り、本明細書に示されている構造は、同位体に富む1つ以上の原子が存在する点のみで異なる化学物質を含むことを意味する。例えは、水素原子が重水素またはトリチウムに置き換えられているか、または炭素原子が<sup>13</sup>Cまたは<sup>14</sup>C濃縮炭素に置き換えられている点以外は、本開示の構造を有する化学物質は、本発明の範囲内である。

10

## 【0024】

立体化学的配置が示されていない限りは、本明細書に示されている構造は、その構造のすべての立体化学的形態、すなわち、各不斉中心に関するR配置及びS配置を含むことを意味する。したがって、別段に示されていない限り、単一の立体化学的異性体に加えて、本発明の化学物質のエナンチオマー混合物、ラセミ混合物及びジアステレオマー混合物も、本発明の範囲内である。化合物に関して立体化学的配置が示されているときには、その化合物のジアステレオマーまたはエナンチオマー過剰率は、少なくとも99.0%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%または99.9%である。

20

## 【0025】

## 詳細な説明

いくつかの実施形態では、本開示は、オーロラキナーゼインヒビターまたはその製薬学的に許容可能な塩とプラチンとを組み合わせて患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法に関する。

## 【0026】

いくつかの実施形態では、本開示は、オーロラキナーゼインヒビターまたはその製薬学的に許容可能な塩とプラチンとを組み合わせたものを患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法であって、そのがんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである方法に関する。

30

## 【0027】

本開示の方法では、オーロラキナーゼの酵素活性を阻害できる化合物を用いてよい。具体的には、オーロラキナーゼインヒビターとしては、本明細書に記載されている化合物に加えて、例えは、WO05/111039、US2005/0256102、US2007/0185087、WO08/021038、US2008/0045501、WO08/063525、US2008/0167292、WO07/113212、EP1644376、US2005/0032839、WO05/005427、WO06/070192、WO06/070198、WO06/070202、WO06/070195、WO06/003440、WO05/002576、WO05/002552、WO04/071507、WO04/058781、WO06/055528、WO06/05561、WO05/118544、WO05/013996、WO06/036266、US2006/0160874、US2007/0142368、WO04/043953、WO07/132220、WO07/132221、WO07/132228、WO04/00833及びWO07/056164に開示されている化合物が挙げられる。これらの化合物の溶媒和体と水和体も、本開示の方法で用いるのに適する。これらの化合物のうちのいずれかの製薬学的に許容可能な塩と、そのような塩の溶媒和体と水和体も、本開示の方法で用いるのに適する。有機合成の当業者に周知の多くの方法で、これらのオーロラキナーゼインヒビターを調製でき、その方法としては、上記の参照文献に詳細に説明されている合成方法が挙げられるが、これらに限らない。

40

50

## 【0028】

いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターは、低分子量化合物である。具体的には、オーロラキナーゼインヒビターとしては、本明細書に記載されている化合物に加えて、例えば、U S 2 0 0 8 / 0 0 4 5 5 0 1、U S 7 , 5 7 2 , 7 8 4、W O 0 5 / 1 1 1 0 3 9、W O 0 8 / 0 2 1 0 3 8、U S 7 , 7 1 8 , 6 4 8、W O 0 8 / 0 6 3 5 2 5、U S 2 0 0 8 / 0 1 6 7 2 9 2、U S 8 , 0 2 6 , 2 4 6、W O 1 0 / 1 3 4 9 6 5、U S 2 0 1 0 / 0 3 1 0 6 5 1、W O 1 1 / 0 1 4 2 4 8、U S 2 0 1 1 / 0 0 3 9 8 2 6 及び U S 2 0 1 1 / 0 2 4 5 2 3 4（これらはそれぞれ、参照により、その全体が本明細書に援用される）に開示されている化合物、ナトリウム 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート、K W - 2 4 4 9 ( K y o w a )、E N M D - 2 0 7 6 ( E n t r e M e d ) 及び M K - 5 1 0 8 ( V e r t e x / M e r c k ) が挙げられる。いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターは、オーロラAキナーゼインヒビターである。

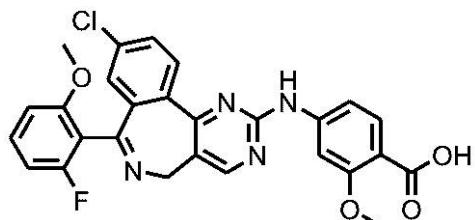
## 【0029】

オーロラAキナーゼインヒビターは、オーロラAキナーゼに選択的に結合したり、及び / またはオーロラAキナーゼを阻害したりする能力について、インピトロまたはインピボでアッセイできる。インピトロアッセイとしては、オーロラAキナーゼが基質タンパク質またはペプチドをリン酸化する能力の選択的阻害を割り出すアッセイが挙げられる。代替的なインピトロアッセイは、本開示の化合物がオーロラAキナーゼに選択的に結合する能力を定量する。インヒビターの選択的結合は、結合前にインヒビターを放射性標識して、インヒビター / オーロラAキナーゼ複合体を単離し、結合した放射性標識の量を割り出すことによって測定してよい。あるいは、インヒビターの選択的結合は、既知の放射性リガンドに結合するオーロラAキナーゼとともに、新しいインヒビターをインキュベートする競合実験を行うことによって割り出してもよい。オーロラAキナーゼ活性によって媒介される細胞機能または生理機能に、本開示の化合物が作用する能力をアッセイすることもできる。オーロラBキナーゼよりもオーロラAキナーゼに対する選択性が高いことを評価するために、オーロラAキナーゼとの関連で上記したアッセイと類似のアッセイを用いて、インヒビターがオーロラBキナーゼに選択的に結合したり、及び / またはオーロラBキナーゼを阻害したりする能力をインピトロ及びインピボでアッセイすることもできる。オーロラBキナーゼの阻害なしに、オーロラAキナーゼをインヒビターが阻害する能力を、p H i s H 3 の免疫蛍光検出によって、インピトロ及びインピボでアッセイできる。（ P r o c . N a t l . A c a d . S c i . ( 2 0 0 7 ) 1 0 4 , 4 1 0 6 ）。これらの活性をそれぞれアッセイすることは、当該技術分野において既知である。

## 【0030】

いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターは、下記の式 ( I ) の 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシ安息香酸（アリセルチブ（M L N 8 2 3 7 ））またはその製薬学的に許容可能な塩である。

## 【化3】



(I)

## 【0031】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の製薬学的に許容可能な塩は、下記の式 ( II ) の

10

20

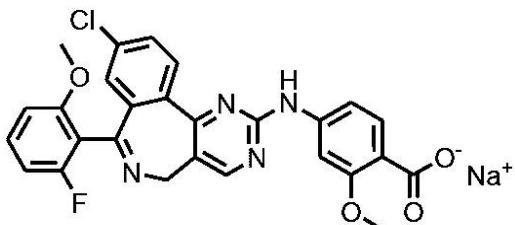
30

40

50

ナトリウム 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエートまたはその結晶体である。

【化 4】



10

( I I )

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、式( I I )の化合物は、ナトリウム 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエートである。いくつかの実施形態では、式( I I )の化合物は、ナトリウム 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート水和物である。いくつかの実施形態では、式( I I )の化合物は、U S 2 0 0 8 / 0 1 6 7 2 9 2 、 U S 8 , 0 2 6 , 2 4 6 及び U S 2 0 1 1 / 0 2 4 5 2 3 4 (これらはそれぞれ、参照により、その全体が本明細書に援用される)に記載されているようなナトリウム 4 - { [ 9 - クロロ - 7 - ( 2 - フルオロ - 6 - メトキシフェニル ) - 5 H - ピリミド [ 5 , 4 - d ] [ 2 ] ベンザゼピン - 2 - イル ] アミノ } - 2 - メトキシベンゾエート多形形態 2 である。

20

【 0 0 3 3 】

化学療法剤を含む白金(「プラチン」)としては、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチン及びトリプラチンのような薬剤が挙げられる。化学療法剤を含む白金は、1付加体、鎖間架橋、鎖内架橋またはDNAタンパク質架橋でDNAを架橋させる。得られた架橋によって、がん細胞におけるDNAの修復及び/またはDNAの合成が阻害される。これらの薬剤は、アルキル基を有さないにもかかわらず、アルキル化様薬剤として説明される場合もある。シスプラチンは、最初に発見されたとともに、1978年に米国食品医薬品局に最初に認可された化合物含有白金であった。カルボプラチンは、1980年代に導入されたものであり、卵巣がんと肺がんにおいて、シスプラチンよりも副作用が弱いことが示されている(Hartman and Lipp, Exper. Opin. Pharmacother. 2003, 4 (6) 889 - 901)。

30

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、プラチンは、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、サトラプラチン、ピコプラチン、ネダプラチンまたはトリプラチンである。いくつかの実施形態では、プラチンは、ネダプラチン、シスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチンである。いくつかの実施形態では、プラチンは、シスプラチン、カルボプラチンまたはオキサリプラチンである。いくつかの実施形態では、プラチンは、シスプラチンまたはカルボプラチンである。いくつかの実施形態では、プラチンは、カルボプラチンである。

40

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、本開示は、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチンとを組み合わせて患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法に関する。

【 0 0 3 6 】

別の態様では、本開示は、がんの治療のために、アリセルチブまたは製薬学的に許容可

50

能な塩をプラチナと組み合わせて用いることに関する。

【0037】

別の態様では、本開示は、がんを治療する際に用いる医薬の製造に、アリセルチブまたは製薬学的に許容可能な塩をプラチナと組み合わせて用いることに関する。

【0038】

別の態様では、本開示は、がんを治療するための医薬の製造に、アリセルチブまたは製薬学的に許容可能な塩を用いることであって、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩をプラチナとともに投与することに関する。

【0039】

別の態様では、本開示は、がんを治療するためのキットであって、少なくとも1回用量のアリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩を含む少なくとも1つの医薬と、少なくとも1回用量のプラチナを含む少なくとも1つの医薬を含み、さらに、がんの治療が必要と認められた対象を治療するために、それらの医薬を投与するための投与説明書を含むキットに関する。

【0040】

アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、単一剤形または別個の剤形で、プラチナと組み合わせて投与できる。一実施形態では、別個の剤形として投与するときには、プラチナは、アリセルチブの投与前、アリセルチブの投与と同時またはアリセルチブの投与後に投与できる。いくつかの実施形態では、別個の剤形として投与するときには、プラチナの前に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩を1用量以上投与してよい。いくつかの実施形態では、プラチナは、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の投与前に投与する。本明細書で使用する場合、アリセルチブとプラチナの「併用」投与とは、当業者であれば分かるように、これらの2つの薬剤を同時または順次投与することのみならず、1治療サイクル中に両方の化合物を投与することも指す。アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩をプラチナと組み合わせて投与するときには、臨上有効な総量を投与する。

【0041】

オーロラキナーゼインヒビターは、当業者に知られているいすれかの方法によって投与できる。例えば、オーロラキナーゼインヒビターは、第2の組成物、いくつかの実施形態では、オーロラキナーゼインヒビターと製薬学的に許容可能な担体（本明細書に記載されているようなもの）との医薬組成物の形態で投与できる。一態様では、この医薬組成物は、経口投与に適する。いくつかの実施形態では、この医薬組成物は、経口投与用の錠剤（腸溶性被覆錠など）である。このような錠剤は、U S 2 0 1 0 / 0 3 1 0 6 5 1に記載されており、この特許は、参照により、その全体が本明細書に援用される。いくつかの他の実施形態では、この医薬組成物は、経口投与用の液体剤形である。このような液体剤形は、U S 2 0 1 1 / 0 0 3 9 8 2 6に記載されており、この特許は、参照により本明細書に援用される。いくつかの実施形態では、これらの組成物は任意に応じて、1つ以上の追加の治療剤をさらに含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、プラチナは、静脈内（I V）投与する。

【0043】

いくつかの実施形態では、本開示は、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチナと、さらなる治療剤とを組み合わせて患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法に関する。

【0044】

いくつかの実施形態では、このさらなる治療剤は、タキサンである。タキサンは、T a x u s 属の植物（イチイ）によって産生されるジテルペンである。タキサンは、この天然源から初めて発見され、単離されたが、現在では大半が、合成的な方法または半合成的な方法によって生成される。タキサンがその作用を及ぼす原則的な機構は、細胞分裂中の微小管機能を妨げ、それによって、がん細胞の有効な成長と分裂を防止するものである。タ

10

20

30

40

50

キサン薬剤としては、パクリタキセル、ドセタキセル及びナブパクリタキセルが挙げられる。いくつかの実施形態では、タキサンは、パクリタキセルである。いくつかの実施形態では、タキサンは、ドセタキセルである。

#### 【0045】

いくつかの実施形態では、本開示は、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチンと、パクリタキセルとを組み合わせて患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法に関する。いくつかの実施形態では、本開示は、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、ドセタキセルとを組み合わせて患者に投与することによって、患者のがんを治療する方法に関する。

#### 【0046】

いくつかの実施形態では、がんは、固体腫瘍である。固体腫瘍の非限定的な例としては、膵がん、膀胱がん（浸潤性膀胱がんを含む）、結腸直腸がん、甲状腺がん、胃がん、乳がん（転移性乳がんを含む）、前立腺がん（アンドロゲン依存性前立腺がんとアンドロゲン非依存性前立腺がんを含む）、腎臓がん（例えば、転移性腎細胞癌を含む）、肝臓がん（例えば、肝細胞がんと肝内胆管を含む）、肺及び気管支がん（非小細胞肺がん（NSCLC）、扁平上皮肺がん、細気管支肺胞上皮癌（BAC）、肺腺癌及び小細胞肺がん（SCLC）を含む）、卵巣がん（例えば、進行性上皮性がんと原発性腹膜がんを含む）、子宮頸がん、子宮がん（例えば、子宮体がんと子宮頸がんを含む）、子宮体がん、食道がん、頭頸部がん（例えば、頭頸部扁平上皮細胞癌、鼻咽腔がん、口腔がん及び咽頭がんを含む）、メラノーマ、神経内分泌がん（転移性神経内分泌腫瘍を含む）、脳腫瘍（例えば、グリオーマ／神経膠肉腫、退形成乏突起神経膠腫、成人多形性膠芽腫及び成人退形成星性細胞腫を含む）、神経内分泌がん（転移性神経内分泌腫を含む）、骨がん、胃食道接合部がん、ならびに軟部肉腫が挙げられる。

10

20

30

40

#### 【0047】

いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、卵巣がん、肺がん、前立腺がん、胃がんまたは頭頸部がんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、結腸直腸がん、卵巣がん、胃がんまたは肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、乳がん、胃がんまたは小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、胃がんまたは小細胞肺がんである。

#### 【0048】

いくつかの実施形態では、がんは、肺がんである。肺がんには、小細胞肺がん（SCLC）、非小細胞肺がん（NSCLC）（扁平上皮NSCLCを含む）、細気管支肺胞上皮癌（BAC）及び腺癌のような様々なサブタイプが含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、小細胞肺がんである。いくつかの実施形態では、がんは、非小細胞肺がんである。

#### 【0049】

いくつかの実施形態では、がんは、乳がんである。乳がんには、ルミナルA、ルミナルB、トリプルネガティブ（basal-like）及びHER-2タイプのような様々なサブタイプが含まれる。いくつかの実施形態では、がんは、トリプルネガティブ乳がんである。

#### 【0050】

いくつかの実施形態では、がんは、卵巣がんである。卵巣がんには、上皮性がん、胚細胞がん及び性索間質性がんのような様々なサブタイプが含まれる。原発性腹膜癌は、骨盤と腹部の内層で生じる関連がんである。いくつかの実施形態では、がんは、上皮性卵巣がんである。

#### 【0051】

いくつかの実施形態では、がんは、前立腺がんである。前立腺がんには、アンドロゲン依存性前立腺がん、アンドロゲン非依存性前立腺がん及び腺癌が含まれる。

#### 【0052】

いくつかの実施形態では、がんは、胃がんである。腺癌は、最も一般的なタイプの胃が

50

んである。他の胃がんとしては、消化管カルチノイド腫、消化管間質腫瘍及びリンパ腫を挙げてよい。

【0053】

いくつかの実施形態では、がんは、食道がんである。最も一般的なタイプの食道がんは、扁平上皮細胞癌と腺癌である。胃食道がんは、食道が胃と接合する点で発症する関連がんである。

【0054】

いくつかの実施形態では、がんは、結腸直腸がんである。腺癌は、最も一般的なタイプの結腸直腸がんである。他の結腸直腸がんとしては、消化管カルチノイド腫、消化管間質腫瘍及び扁平上皮細胞癌を挙げてよい。

10

【0055】

いくつかの実施形態では、がんは、頭頸部がんである。頭頸部がんは、頭頸部領域に発生するがんであり、このがんは、鼻腔、洞、唇、口、唾液腺、咽頭または喉頭のような区域に見られることがある。頭頸部がんの90%は、扁平上皮細胞癌（S C C H N）であり、この癌は、上記の領域の粘膜内層（上皮）から生じる。

【0056】

いくつかの実施形態では、がんは、血液がんである。いくつかの実施形態では、がんは、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫または非ホジキンリンパ腫である。

20

【0057】

いくつかの実施形態では、がんは、再発したものである。一態様では、再発がんは、ある期間、がんが検出できなかった後に再発したがんである。

【0058】

いくつかの実施形態では、がんは、難治性である。一態様では、難治性がんは、がん治療に応答しないので、耐性がんとしても知られている。いくつかの実施形態では、がんは、プラチナ耐性のものである。いくつかの実施形態では、がんは、プラチナによる治療に応答しない。いくつかの実施形態では、がんは、プラチナ耐性再発がんである。いくつかの実施形態では、患者は、プラチナを含むレジメンに不応となっている。いくつかの実施形態では、腫瘍は、切除不能である。一態様では、切除不能な腫瘍は、手術によって除去することができない。いくつかの実施形態では、がんは、過去に処置していないものである。いくつかの実施形態では、がんは、局所進行するものである。一態様では、「局所進行」とは、ある程度の範囲に及んでいるものの、1つの区域に留まったままであるがんを指す。いくつかのケースでは、「局所進行」とは、広がってはいないが、近隣の器官または組織に浸潤しているため、手術のみでは除去するのが難しくなっている小さい腫瘍を指すことができる。いくつかの実施形態では、がんは、転移性である。一態様では、転移がんは、がんが発生した身体部分（原発部位）から他の身体部分に広がったがんである。

30

【0059】

いくつかの実施形態では、がんは、オーロラキナーゼに媒介される障害である。いくつかの実施形態では、がんは、オーロラAキナーゼに媒介される障害である。

【0060】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、4週間のサイクル（例えば、28日）で3日投与したら4日空けるサイクルで3週間投与する。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のサイクルで投与し、その際、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のサイクルのうちの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目、及び17日に投与する。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のサイクルにおいて1日に2回投与し、この場合、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のサイクルの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日に投与する。

40

【0061】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の1日当た

50

りの好適な投与量は概して、1回投与、分割投与または多回投与において、1日当たり約20mg～約120mgの範囲であることができる。アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の1日当たりの他の好適な投与量は概して、1回投与、分割投与または多回投与において、1日当たり約30mg～約90mgの範囲であることができる。アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の1日当たりの他の好適な投与量は概して、1回投与、分割投与または多回投与において、1日当たり約40mg～約80mgの範囲であることができる。

#### 【0062】

いくつかの実施形態では、この好適な投与量は、1日2回で1回当たり約10mg～約50mgである。いくつかの実施形態では、好適な投与量は、1日2回で1回当たり約15mg～約50mgである。いくつかの他の実施形態では、好適な投与量は、1日2回で1回当たり約25mg～約40mgである。特定の他の実施形態では、好適な投与量は、1日2回で1回当たり約10mg、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mgまたは約60mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約15mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約20mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約25mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約30mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約35mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約40mgである。いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩の好適な投与量は、1日2回で1回当たり約50mgである。

10

20

30

40

50

#### 【0063】

いくつかの実施形態では、プラチンは、21日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、プラチンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、プラチンは、21日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。いくつかの実施形態では、プラチンは、28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。

#### 【0064】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、21日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目に投与するカルボプラチンの量は、AUC6（上記のカルバートの算出法に従って算出）である。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目に投与するカルボプラチンの量は、AUC5である。

#### 【0065】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日目に投与するカルボプラチンの量は、AUC6である（上記のカルバートの算出法に従って算出）。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日目に投与するカルボプラチンの量は、AUC5である。

#### 【0066】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、21日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与するカルボプラチンの量は、AUC2～6である。

#### 【0067】

いくつかの実施形態では、カルボプラチンは、28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日

目、8日目及び15日目の各日に投与するカルボプラチニンの量は、AUC 2~6である。

【0068】

いくつかの実施形態では、シスプラチニンは、21日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目に投与するシスプラチニンの量は、約75mg/m<sup>2</sup>~約100mg/m<sup>2</sup>である。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目に投与するシスプラチニンの量は、約50mg/m<sup>2</sup>~約70mg/m<sup>2</sup>である。

【0069】

いくつかの実施形態では、シスプラチニンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日目に投与するシスプラチニンの量は、約75mg/m<sup>2</sup>~約100mg/m<sup>2</sup>である。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日目に投与するシスプラチニンの量は、約50mg/m<sup>2</sup>~約70mg/m<sup>2</sup>である。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、シスプラチニンは、21日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。いくつかの実施形態では、21日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与するシスプラチニンの量は、約25mg/m<sup>2</sup>~約50mg/m<sup>2</sup>である。

【0071】

いくつかの実施形態では、シスプラチニンは、28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。いくつかの実施形態では、28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与するシスプラチニンの量は、約25mg/m<sup>2</sup>~約50mg/m<sup>2</sup>である。

20

【0072】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に投与し、プラチニンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。

【0073】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に投与し、プラチニンは、28日のスケジュールの1日目、8日目及び15日目の各日に投与する。

30

【0074】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に投与し、カルボプラチニンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。

【0075】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に投与し、シスプラチニンは、28日のスケジュールの1日目に投与する。

40

【0076】

いくつかの実施形態では、がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、カルボプラチニンまたはシスプラチニンとを組み合わせて投与することを含む。

【0077】

いくつかの実施形態では、がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能

50

な塩と、シスプラチンとを組み合わせて投与することを含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、がんが小細胞肺がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、シスプラチンとを組み合わせて投与することを含む。

【0079】

いくつかの実施形態では、がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチントとを組み合わせて投与することを含み、その際、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に、1日に2回投与し、プラチントは、28日のスケジュールの1日目に投与する。  
10

【0080】

いくつかの実施形態では、がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチントとを組み合わせて投与することを含み、その際、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に、1日に2回、1回の投与当たり約15mg～約50mg投与し、プラチントは、28日のスケジュールの1日目に、約50mg/mm<sup>2</sup>～約70mg/mm<sup>2</sup>投与する。  
20

【0081】

いくつかの実施形態では、がんが、乳がん、小細胞肺がんまたは胃がんである場合、本開示の方法は、がんの治療が必要な患者に、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、シスプラチントとを組み合わせて投与することを含み、その際、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩は、28日のスケジュールの1日目、2日目、3日目、8日目、9日目、10日目、15日目、16日目及び17日目の各日に、1日に2回、1回の投与当たり約15mg～約50mg投与し、シスプラチントは、28日のスケジュールの1日目に、約50mg/mm<sup>2</sup>～約70mg/mm<sup>2</sup>投与する。  
20

【0082】

治療用物質、医薬組成物

本明細書に記載されている治療剤のいずれも、製薬学的に許容可能な塩の形態であることができる。いくつかの実施形態では、このような塩は、無機または有機の酸または塩基に由来する。好適な塩を検討するには、例えば、Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, 1-19 and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed., A. Gennaro (ed.), Lippincott Williams & Wilkins (2000)を参照のこと。  
30

【0083】

好適な酸付加塩の例としては、アセテート、アジペート、アルギネート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、バイサルフェート、ブチレート、シトレイト、カンフォレート、カンファースルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンスルホネート、スマレート、グルコヘプトネート、グリセロフオスフェート、ヘミサルフェート、ヘブタノエート、ヘキサノエート、ヒドロクロライド、ヒドロプロマイド、ヒドロヨーダイド、2-ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、マレエート、メタンスルホネート、2-ナフタレンスルホネート、ニコチネート、オキサレート、パモエート、ペクチネート、ペルサルフェート、3-フェニル-プロピオネート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、サクシネート、タートレート、チオシアネート、トシレート及びウンデカノエートが挙げられる。  
40

【0084】

好適な塩基付加塩の例としては、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（ナトリウム塩及び

カリウム塩など)、アルカリ土類金属塩(カルシウム塩及びマグネシウム塩など)、有機塩基との塩(ジシクロヘキシルアミン塩、N-メチル-D-グルカミンなど)、アミノ酸との塩(アルギニン、リジンなど)などが挙げられる。

#### 【0085】

例えれば、Bergの文献には、アニオンのアセテート、ベシレート(ベンゼンスルホネート)、ベンゾエート、バイカーボネート、バイタートレート、プロマイド、カルシウムエデテート(エチレンジアミンテトラアセテート)、カンシレート(カンファースルホネート)、カーボネート、クロライド、シトレート、ジヒドロクロライド、エデテート(エチレンジアミンテトラアセテート)、エジシレート(1,2-エタンジスルホネート)、エストレート(ラウリルサルフェート)、エシレート(エタンスルホネート)、フマレート、グルセブテート(グルコヘプトネート)、グルコネート、グルタメート、グリコリルアルサニレート(グリコールアミドフェニルアルソネート)、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン(N,N'-ジ(デヒドロアビエチル)エチレンジアミン)、ヒドロプロマイド、ヒドロクロライド、ヒドロキシナフトエート、ヨーダイド、イセチオネート(2-ヒドロキシエタンスルホネート)、ラクテート、ラクトビオネート、マレート、マレート、マンデレート、メシレート(メタンスルホネート)、メチルプロマイド、メチルニトレート、メチルサルフェート、ムケート、ナプシレート(2-ナフタレンスルホネート)、ニトレート、パモエート(エンボネート)、パントテネート、フォスフェート/ジフォスフェート、ポリガラクツロネート、サリシレート、ステアレート、サブアセテート、サクシネート、サルフェート、タンネート、タートレート、テオクレート(8-クロロテオフィリネート)及びトリエチオダイド、有機カチオンのベンザチン(N,N'-ジベンジルエチレンジアミン)、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)及びプロカイン、ならびに金属カチオンのアルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛というFDA認可済みの市販の塩が列挙されている。  
10

#### 【0086】

加えて、Bergの文献には、アニオンのアジペート、アルギネート、アミノサリシレート、アンヒドロメチレンシトレート、アレコリン、アスパルテート、バイサルフェート、ブチルプロマイド、カンフォレート、ジグルコネート、ジヒドロプロマイド、ジサクシネート、グリセロフォスフェート、ヘミサルフェート、ヒドロフルオリド、ヒドロヨーダイド、メチレンビス(サリシレート)、ナパジシレート(1,5-ナフタレンジスルホネート)、オキサレート、ペクチネート、ペルサルフェート、フェニルエチルバルビツレート、ピクレート、プロピオネート、チオシアネート、トシレート及びウンデカノエート、有機カチオンのベネタミン(N-ベンジルフェネチルアミン)、クレミゾール(1-p-クロロベンジル-2-ピロリジン-1'-イルメチルベンズイミダゾール)、ジエチルアミン、ピペラジン及びトロメタミン(トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン)、ならびに金属カチオンのバリウム及びビスマスというFDA未認可の市販の(米国外)塩が列挙されている。  
20

#### 【0087】

本明細書で使用する場合、「製薬学的に許容可能な担体」とは、被投与対象(ヒト)と適合するとともに、活性剤の活性を喪失させずに、活性剤を標的部位に送達するのに適する物質を指す。担体と関連する毒性または副作用がある場合には、好ましくは、その毒性または副作用は、活性剤の意図する用途のために、合理的なリスク/効果比と釣り合っている。  
40

#### 【0088】

本開示の方法で用いる医薬組成物は、当該技術分野において周知の方法(従来の造粒、混合、溶解、内包、凍結乾燥または乳化プロセスなど)によって製造できる。組成物は、様々な形態で生成でき、その形態としては、顆粒剤、沈殿物、微粒子、散剤(凍結乾燥散剤、回転乾燥散剤もしくは噴霧乾燥散剤を含む)、非晶質散剤、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、座剤、注射剤、乳剤、エリキシル剤、懸濁剤または液剤が挙げられる。製剤は、  
50

安定剤、pH調整剤、界面活性剤、可溶化剤、バイオアベイラビリティ調整剤及びこれらを組み合わせたものを含むことができる。

#### 【0089】

本開示の組成物で使用できる製薬学的に許容可能な担体としては、イオン交換体、アルミナ、アルミニウムステアレート、レシチン、血清タンパク質（ヒト血清アルブミンなど）、緩衝物質（フォスフェートまたはカーボネートなど）、グリシン、ソルビン酸、カリウムソルベート、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば、プロタミンサルフェート、ジナトリウム水素フォスフェート、カリウム水素フォスフェート、ナトリウムクロライド、亜鉛塩、コロイダルシリカ、マグネシウムトリシリケート、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ろう、ポリエチレン・ポリオキシプロピレンブロックポリマー、ポリエチレングリコール及び羊毛脂が挙げられる。10

#### 【0090】

これらの医薬組成物は、ヒトへの医薬的投与用に調合されている。このような組成物は、経口投与、非経口投与、吸入噴霧による投与、局所投与、直腸内投与、経鼻投与、口腔内投与、膣内投与または移植リザーバーを介した投与を行うことができる。本明細書で使用する場合、「非経口」という用語には、皮下、静脈内、腹腔内、筋内、関節内、滑液囊内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内及び頭蓋内注射または注入技法が含まれる。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、経口投与、静脈内投与または皮下投与を行う。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、経口投与する。いくつかの実施形態では、本開示の組成物は、静脈内投与する。これらの製剤は、短期作用型の製剤、速い放出型の製剤または長期作用型の製剤に設計できる。さらに、本開示の組成物は、全身的な手段ではなく、腫瘍部位での投与（例えば注射）のように、局所投与することができる。20

#### 【0091】

医薬製剤は、液体（油、水、アルコール及びこれらを組み合わせたものなど）を用いて、液体懸濁剤または液剤として調製できる。シクロデキストリンのような可溶化剤を含めることができる。経口または非経口投与用に、製薬学的に好適な界面活性剤、懸濁化剤または乳化剤を加えることができる。懸濁剤としては、油（ラッカセイ油、ゴマ油、綿実油、コーン油及びオリーブ油など）を挙げることができる。懸濁調製剤は、脂肪酸のエステル（エチルオレエート、イソプロピルミリストート、脂肪酸グリセリド及びアセチル化脂肪酸グリセリドなど）も含むことができる。懸濁製剤は、アルコール（エタノール、イソプロピルアルコール、ヘキサデシルアルコール、グリセロール及びプロピレングリコールなど）、エーテル（ポリ（エチレングリコール）など）、石油系炭化水素（鉱油及びワセリンなど）、ならびに水を含むことができる。30

#### 【0092】

これらの医薬組成物の滅菌注射剤形は、水性または油脂性の懸濁剤であることができる。これらの懸濁剤は、当該技術分野において既知の技法に従って、好適な分散剤または湿润剤と懸濁化剤とを用いて調合してよい。滅菌注射用調製剤は、非経口用として許容可能な無毒の希釈剤または溶剤中の滅菌注射液または懸濁剤、例えば、1,3-ブタンジオール溶液であることもできる。使用できる許容可能なビヒクルと溶剤はとりわけ、水、リンゲル液及び等張ナトリウムクロライド溶液である。加えて、溶剤または懸濁媒体としては、滅菌固定油が利便的に使用される。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含むいずれの無刺激固定油を用いることができる。注射剤の調製には、脂肪酸（オレイン酸及びそのグリセリド誘導体など）が有用であり、製薬学的に許容可能な天然の油（オリーブ油またはヒマシ油など）、特にそれらのポリオキシエチル化形態も有用である。これらの油剤または懸濁剤は、長鎖アルコール希釈剤または分散剤（カルボキシメチルセルロースなど）または乳剤及び懸濁剤を含む製薬学的に許容可能な剤形の製剤で広く用いられている類似の分散化剤も含むことができる。他の広く用いられている界面活性剤（ソルビタンアルキルエステル、例えばTweenまたはSpanなど）及び製薬学的に許容可能な固体、液体もしくはその他の剤形の製造の際に広く用いられている他の乳化剤ま4050

たはバイオアベイラビリティ向上剤も、調合目的で使用することができる。注射（ボーラス注射または持続注入など）による非経口投与用に、化合物を調合することができる。注射用の単位剤形は、アンプルまたは多投与量容器に入ったものであることができる。

#### 【0093】

これらの医薬組成物は、経口用として許容可能ないずれかの剤形（カプセル剤、錠剤、水性懸濁剤または液剤を含む）で経口投与できる。経口用に水性懸濁剤が求められる場合には、活性成分を乳化剤及び懸濁化剤と組み合わせる。所望の場合、特定の甘味剤、矯味矯臭剤または着色剤も加えることができる。カプセル形態の経口投与用では、有用な希釈剤としては、ラクトースと乾燥コーンスタークが挙げられる。経口用途用の錠剤のケースでは、一般的に用いられている担体としては、ラクトースとコーンスタークが挙げられる。典型的には、マグネシウムステアレートのような潤滑剤も加える。様々な目的、例えば、味を遮断するため、溶解もしくは吸収部位に作用させるため、または薬効を延長するために、コーティングを用いてよい。コーティングは、錠剤またはカプセル剤内の造粒粒子に施すことができる。

10

#### 【0094】

あるいは、これらの医薬組成物は、直腸投与用に、座剤の形態で投与できる。これらは、室温では固体であるが、直腸温度では液体であるので、直腸内で融解して薬剤を放出する好適な非刺激性賦形剤と薬剤を混合することによって調製できる。好適な物質としては、ココアバター、ミツロウ及びポリエチレングリコールが挙げられる。

20

#### 【0095】

これらの医薬組成物は、特に、治療標的に、局所塗布によって容易に到達可能な区域または器官が含まれるときに（眼、皮膚または下部消化管の疾患を含む）、局所投与することもできる。好適な局所製剤は、これらの区域または器官のそれぞれに合わせて、容易に調製される。

30

#### 【0096】

下部消化管に対する局所塗布は、直腸坐剤製剤（上記参照）または好適な注腸製剤で行ってよい。局所経皮パッチを用いることもできる。局所塗布用には、本開示の医薬組成物は、1つ以上の担体に懸濁または溶解した活性成分を含む好適な軟膏剤で調合できる。本開示の化合物の局所投与用担体としては、鉛油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水が挙げられる。あるいは、本開示の医薬組成物は、1つ以上の製薬学的に許容可能な担体に懸濁または溶解した活性成分（複数可）を含む好適なローション剤またはクリームで調合できる。好適な担体としては、鉛油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール及び水が挙げられる。

#### 【0097】

眼科用では、本開示の医薬組成物は、ベンジルアルコニウムクロライドのような保存剤を含むかまたは含まない状態のいずれかで、等張pH調整滅菌生理食塩水中の微粒化懸濁剤または好ましくは等張pH調整滅菌生理食塩水中の溶液として調合できる。あるいは、眼科用では、本開示の医薬組成物は、ワセリンのような軟膏剤に調合できる。

40

#### 【0098】

本開示の医薬組成物は、点鼻エアゾールまたは経鼻吸入によって投与することもできる。このような組成物は、医薬調合分野において周知の技法に従って調製し、ベンジルアルコールまたはその他の好適な保存剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び／またはその他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製できる。

#### 【0099】

いくつかの実施形態では、本開示の方法はさらに、抗がん剤を投与することを含む。本明細書で使用する場合、「抗がん剤」という用語は、がんを治療する目的で、がんの対象に投与するいずれかの薬剤を指す。さらなる抗がん剤の投与には、本開示の組み合わせの

50

薬剤と同時または順次に投与することが含まれる。あるいは、さらなる抗がん剤は、本開示の組み合わせの薬剤と組み合わせて、患者に投与する1つの組成物にすることができる。

### 【0100】

抗がん剤の非限定的な例としては、DNA障害性化学療法剤、例えば、トポイソメラーゼIインヒビター（例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン及びこれらの類似体または代謝物）、トポイソメラーゼIIインヒビター（例えば、エトポシド及びテニポシド）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン及びイダルビシン）、アルキル化剤（例えば、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、チオテバ、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシン、デカルバジン、メトレキセート、ペメトレキセド、マイトマイシンC及びシクロホスファミド）、DNAインターラーカー、DNAインターラーカー及びフリーラジカル生成剤（ブレオマイシンなど）、ならびにスクレオシド模倣剤（例えば、5-フルオロウラシル、カベシチビン、フルダラビン、シタラビン、メルカブトブリン、チオグアニン、ペントスタチン及びヒドロキシウレア）が挙げられる。細胞の複製を妨げる化学療法剤としては、ビンクリスチン、ビンプラスチン及び関連する類似体、サリドマイド、レナリドマイド及び関連する類似体（例えば、CC-5013及びCC-4047）、タンパク質チロシンキナーゼインヒビター（例えば、イマチニブメシレート、エルロトニブ、クリゾチニブ及びゲフィチニブ）、プロテアソームインヒビター（例えば、ボルテゾミブ）、NF-Bインヒビター（I-Bキナーゼのインヒビターを含む）、がんにおいて過剰発現したタンパク質に結合することによって、細胞の複製をダウンレギュレートする抗体（例えば、トラスツズマブ、パニツムマブ、リツキシマブ、セツキシマブ及びベバシズマブ）、ならびにがんにおいてアップレギュレートするか、過剰発現するかもしくは活性化することが知られており、その阻害によって細胞の複製がダウンレギュレートされるタンパク質または酵素の他のインヒビターが挙げられる。

10

20

30

40

### 【0101】

#### キット

いくつかの実施形態では、本明細書に記載されているアリセルチブまたはプラチンは、キットに含めるように製造できる。「キット」は、少なくとも1つの試薬または化学療法剤を含むいずれかの製品（例えば、パッケージまたは容器）である。本開示の方法で用いるキットは、オーロラキナーゼインヒビター（アリセルチブなど）またはその製薬学的に許容可能な塩を含むことができる。いくつかの実施形態では、このキットは、プラチンをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、本開示のキットは、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、カルボプラチンとを含むことができる。いくつかの実施形態では、本開示のキットは、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、シスプラチンとを含むことができる。

### 【0102】

いくつかの実施形態では、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩と、プラチントを含むキットは、別の要素または試薬をさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、キット内の試薬は、投与のために、アリセルチブまたはその製薬学的に許容可能な塩を調製するための希釈剤であることができる。いくつかの実施形態では、キット内の試薬は、投与のために、プラチントを調製するための希釈剤であることができる。いくつかの実施形態では、キット内の要素は、アリセルチブとプラチントを組み合わせたものを混合するための容器であることができる。いくつかの実施形態では、本開示のキットは、そのキットの各治療成分の投与量を計算するための説明書を含むことができる。いくつかの実施形態では、この説明書は、カルパートの式を含むことができる。

### 【0103】

本開示への理解をさらに深めるために、下記の実施例を示す。これらの実施例は、例示的なものに過ぎず、本開示の範囲を限定するようにはまったく意図されていない。

#### 【実施例】

50

## 【0104】

## 略記

h	時間	
m i n	分	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
U P L C	超高速液体クロマトグラフィー	
N M R	核磁気共鳴法	
T H F	テトラヒドロフラン	
W F I	注射用水	
T G I	腫瘍成長の阻害	10
m g	ミリグラム	
m m <sup>3</sup>	立方ミリメートル	
H P B C D	2 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリン	
S C	皮下	
S D	開始日	

## 【0105】

## 実施例1：インビボの腫瘍効能モデル

## 【0106】

## 異種移植モデル

NCI-H82 1 : 12ゲージのトロカールニードルを用いて、小細胞肺腫瘍NCI-H82の断片30~40mg（インビボ継代で増殖させたもの）を雌の無胸腺NCrnu/nuマウス（5週齢、マサチューセッツ州ウィルミントンのCharles River Laboratories）の右脇腹の区域にSC移植した。処置開始前に、腫瘍の体積を100~245mm<sup>3</sup>まで到達させた。十分な数のマウスに移植して、処置開始日（腫瘍の移植から13日目。SD、すなわち0日目とした）に、体積の範囲が可能な限り狭い腫瘍を試験用に選択するようにした。適切な体積範囲内の腫瘍を持つこれらの選択済みのマウスを9つの処置グループとコントロールグループ（n=10/グループ）に無作為に分け、処置初日の腫瘍体積の中央値が可能な限り近くなるようにした（206~219mm<sup>3</sup>）。

## 【0107】

NCI-H82 2 : 12ゲージのトロカールニードルを用いて、小細胞肺腫瘍NCI-H82の断片30~40mg（インビボ継代で増殖させたもの）を雌の無胸腺NCrnu/nuマウス（5週齢、マサチューセッツ州ウィルミントンのCharles River Laboratories）の右脇腹の区域にSC移植した。処置開始前に、腫瘍の体積を100~245mm<sup>3</sup>まで到達させた。十分な数のマウスに移植して、処置開始日（腫瘍の移植から14日目。SD、すなわち0日目とした）に、体積の範囲が可能な限り狭い腫瘍を試験用に選択するようにした。適切な体積範囲内の腫瘍を持つこれらの選択済みのマウスを9つの処置グループとコントロールグループ（n=10/グループ）に無作為に分け、処置初日の腫瘍体積の中央値が可能な限り近くなるようにした（196~198mm<sup>3</sup>）。

## 【0108】

NCI-H69 : 12ゲージのトロカールニードルを用いて、小細胞肺腫瘍NCI-H69の断片30~40mg（インビボ継代で増殖させたもの）を雌の無胸腺NCrnu/nuマウス（6週齢、メリーランド州フレデリックのCharles River Laboratories）の右脇腹の区域にSC移植した。処置開始前に、腫瘍の体積を100~245mm<sup>3</sup>まで到達させた。十分な数のマウスに移植して、処置開始日（腫瘍の移植から24日目。SD、すなわち0日目とした）に、体積の範囲が可能な限り狭い腫瘍を試験用に選択するようにした。適切な体積範囲内の腫瘍を持つこれらの選択済みのマウスを9つの処置グループとコントロールグループ（n=10/グループ）に無作為に分け、処置初日の腫瘍体積の中央値が可能な限り近くなるようにした（169~174mm<sup>3</sup>）。

<sup>3</sup> )。

【 0 1 0 9 】

試験薬剤 :

【 0 1 1 0 】

注射用水 ( W F I ) 中の 2 0 % H P B C D の体積の半分をアリセルチブ粉末に加えてから、ボルテックスによって混合して、1 分超音波処理することによって、アリセルチブの懸濁液 8 m g / m L を毎週調合した。この懸濁液を W F I 中の 2 % ナトリウムバイカーボネート ( N a H C O <sub>3</sub> ) で 4 m g / m L まで希釈した。アリセルチブビヒクルの最終組成物は、W F I 中の 1 0 % H P B C D / 1 % N a H C O <sub>3</sub> であった。低投与量では、この 4 m g / m L 溶液を完全ビヒクルで 2 m g / m L まで希釈した。投与期間中、アリセルチブ投与製剤は、褐色ビンに室温で保存した。いずれのアリセルチブ注射剤も、マウスの正確な体重に基づき、各処置日に、0 . 0 5 m L / 体重 1 0 g という注射体積を用いて投与した。

10

【 0 1 1 1 】

カルボプラチン ( H o s p i r a , I n c . ) のストック溶液 1 0 m g / m L を生理食塩水で各処置日に希釈した。カルボプラチン注射剤は、マウスの正確な体重に基づき、各処置日に、0 . 1 0 m L / 体重 1 0 g という注射体積を用いて投与した。

【 0 1 1 2 】

シスプラチン ( シスプラチン注射剤、P C H P H A M A C H E M I E ) のストック溶液 1 m g / m L を各処置日に、生理食塩水で 0 . 8 m g / m L 及び 0 . 4 m g / m L まで希釈した。シスプラチン注射剤は、マウスの正確な体重に基づき、各処置日に、0 . 0 5 m L / 体重 1 0 g という注射体積を用いて投与した。

20

【 0 1 1 3 】

腫瘍の測定 :

【 0 1 1 4 】

ノギスを用いて、腫瘍を週に 2 回測定した。標準的な手順  $V = W^2 \times L / 2$  を用いて、腫瘍体積を算出した。腫瘍体積の中央値が、N C I - H 8 2 1 では約 2 0 6 ~ 2 1 9 mm <sup>3</sup> 、N C I - H 8 2 2 では 1 9 6 ~ 1 9 8 mm <sup>3</sup> または N C I - H 6 9 では 1 6 9 ~ 1 7 4 mm <sup>3</sup> に達したら、マウスを、下記の表に記載されているように n = 1 0 / アームのグループに無作為に分け、表 1 a 、 2 a 及び 3 a に記載されているように、ビヒクル、アリセルチブまたは薬剤 ( シスプラチンもしくはカルボプラチン ) 、あるいはアリセルチブと上記薬剤のうちの 1 つを組み合わせたものを様々な投与量及びスケジュールで注射した。調査期間中、腫瘍のサイズと体重を 1 週間に 2 回ほど測定した。腫瘍体積が体重の 1 0 % に達したか、または処置グループまたはコントロールグループの平均腫瘍体積が約 2 0 0 0 mm <sup>3</sup> に達したら、マウスを安樂死させる。いくつかの調査においては、投与期間後も、腫瘍の成長を引き続きモニタリングした。処置開始日から調査の 2 0 日目または 2 1 日目の腫瘍体積が表 1 a 、 2 a 及び 3 a に示されている。平均腫瘍体積は、図 1 、 2 及び 3 に、選択した調査の選択したアームについて、時間の関数として報告されている。

30

【 0 1 1 5 】

皮下異種移植モデルにおける腫瘍の成長に関する、併用効果の統計解析

40

【 0 1 1 6 】

処置開始日から、処置開始後 2 0 日目または 2 1 日目までの測定値は、下記の表に示されているように解析されている。いずれの腫瘍体積も、1 0 g <sub>1 0</sub> 変換前に 1 を加えた値となっている。各マウスにおいて、処置開始日の 1 0 g 腫瘍体積を処置開始以降の日の 1 0 g 腫瘍体積から減じる。台形公式を用いて、各マウスの曲線下面積 ( A U C ) を算出するのに、この差と時間との関係を用いる。処置グループのマウスを調査から早期に除外する場合には、それ以降のすべての時点に、最後に観察した腫瘍の値を繰り越す。薬剤 A と B を組み合わせた際の相乗効果スコアは、以下のように定める。

$$1 0 0 \times ( \text{平均} ( A U C _ { A B } ) - \text{平均} ( A U C _ { A } ) - \text{平均} ( A U C _ { B } ) + \text{平均} ( A U C _ { c t 1 } ) ) / \text{平均} ( A U C _ { c t 1 } )$$

50

式中、 $AUC_{A+B}$ は、併用グループのマウスのAUCの値、 $AUC_A$ は、AグループのマウスのAUCの値、 $AUC_B$ は、BグループのマウスのAUCの値、 $AUC_{control}$ は、コントロールグループのマウスのAUCの値である。相乗効果スコアの標準誤差は、マウス間におけるAUC値のばらつきに基づき算出する。両側t検定を用いて、相乗効果スコアがゼロと有意に異なるかを割り出す。P値が0.05を超える場合には、その組み合わせは、相加的とみなす。P値が0.05を下回り、相乗効果スコアが0未満である場合には、その組み合わせは、相乗的とみなす。P値が0.05を下回り、相乗効果スコアが0超であったが、その組み合わせの平均AUCが、2つの単剤処置における最低平均AUCよりも低かった場合には、その組み合わせは、半相加的であった。P値が0.05を下回り、相乗効果スコアが0超であり、その組み合わせの平均AUCが、単剤処置のうちの少なくとも1つの平均AUCを上回った場合には、その組み合わせは、拮抗的であった。

10

#### 【0117】

結果

#### 【0118】

上記の一般的な方法で記載したように行ったマウス異種移植モデルを用いて、アリセルチブとシスプラチン、及びアリセルチブとカルボプラチンのインビボ併用効果を評価した。各試験の詳細は、下記の表1a、2a及び3aに示されている。これらの結果は、上記の統計解析を用いて解析されており、組み合わせの区分は、下記の表1b、2b及び3bに示されている。

20

#### 【0119】

アリセルチブとカルボプラチン

#### 【0120】

異種移植モデルNCI-H82での試験1

#### 【0121】

小細胞肺腫瘍異種移植モデルNCI-H82において、すべてのグループに対して、腫瘍の移植（0日目）から13日目に処置を開始した。アリセルチブは、20mg/kg及び10mg/kgの投与量で、QD×21（21日連続で1日に1回）のスケジュールによってPO投与して試験した。カルボプラチンは、75mg/kg及び25mg/kgの投与量で、Q7D×3（週に1回、3週間）のスケジュールによってIP投与して試験した。併用処置グループでは、まずアリセルチブを投与してから、すぐにカルボプラチンを投与した。1グループは、処置グループにおけるアリセルチブの投与の際に用いたビヒクルを、QD×21のスケジュールでPO処置を受けるビヒクル処置コントロールグループ（グループ1）として機能させた。

30

#### 【0122】

アリセルチブとカルボプラチンとの併用アームは、相加から相乗の抗腫瘍効果を示した。この試験の処置グループは、表1aに示されている。この組み合わせの併用効果は、表1bに示されている。腫瘍成長曲線は、処置期間中に關して示されている（図1）。図1に示されているエラーバーは、平均の標準誤差（SEM）を示している。

#### 【0123】

## 【表1a】

表1a：異種移植モデルNCI-H82におけるカルボプラチントとアリセルチブの併用

試験 グループ	処置	投与レジメン	経路	21日目の腫瘍体積	21日目の腫瘍体積のSEM	グループのマウス数(21日目における数)
1	WFI中の10%H P B C D / 1%Na HCO3	QD × 21	PO	1805	124	8
2	アリセルチブ 20mg/kg	QD × 21	PO	1640	224	9
3	アリセルチブ 10mg/kg	QD × 21	PO	1701	186	9
4	カルボプラチン 75mg/kg	Q7D × 3	IP	965	169	10
5	カルボプラチン 25mg/kg	Q7D × 3	IP	1373	171	7
6	アリセルチブ 20mg/kg、カルボプラチン 75mg/kg	QD × 21、Q7D × 3	PO、IP	199	44	10
7	アリセルチブ 20mg/kg、カルボプラチン 25mg/kg	QD × 21、Q7D × 3	PO、IP	1166	180	10
8	アリセルチブ 10mg/kg、カルボプラチン 75mg/kg	QD × 21、Q7D × 3	PO、IP	472	96	10
9	アリセルチブ 10mg/kg、カルボプラチン 25mg/kg	QD × 21、Q7D × 3	PO、IP	1299	145	10

## 【表1 b】

表1 b：異種移植モデルNCI-H82におけるカルボプラチントアリセルチブのインビボ併用の区分

処置	相乗効果スコア	SEM	P値	区分
アリセルチブ10 mg/kg + カルボプラチント5mg/kg	-2.3	7.3	0.758	相加的
アリセルチブ10 mg/kg + カルボプラチント5mg/kg	-2.5	11.7	0.836	相加的
アリセルチブ20 mg/kg + カルボプラチント5mg/kg	-2.1	9.3	0.823	相加的
アリセルチブ20 mg/kg + カルボプラチント5mg/kg	-31.0	13.1	0.027	相乗的

10

20

30

40

## 【0125】

アリセルチブとシスプラチン

## 【0126】

異種移植モデルNCI-H82での試験2

## 【0127】

小細胞肺腫瘍異種移植モデルNCI-H82において、すべてのグループに対して、腫瘍移植（0日目）から14日目に処置を開始した。アリセルチブは、20mg/kg及び10mg/kgの投与量で、QD×21（21日連続で1日に1回）のスケジュールによってPO投与して試験した。シスプラチンは、4mg/kg及び2mg/kgの投与量で、Q4D×3（4日に1回、3回の注射）のスケジュールによってIP投与して試験した。併用処置グループでは、まずアリセルチブを投与してから、すぐにシスプラチンを投与した。1グループは、処置グループにおけるアリセルチブの投与の際に用いたビヒクルを、QD×21のスケジュールでPO処置を受けるビヒクル処置コントロールグループ（グループ1）として機能させた。

## 【0128】

アリセルチブとシスプラチントの併用アームは、相加から相乗の抗腫瘍効果を示した。この試験の処置グループは、表2aに示されている。この組み合わせの併用効果は、表2bに示されている。腫瘍成長曲線は、処置期間中に関連して示されている（図2）。図2に示されているエラーバーは、平均の標準誤差（SEM）を示している。

## 【0129】

【表2a】

表2a：異種移植モデルNCI-H82におけるシスプラチニンとアリセルチブの併用

試験 グループ	処置	投与レジメン	経路	20日目の腫瘍 体積	20日目の SEM腫瘍 体積	グループのマ ウス数 (20 日目における 数)
1	WF I 中の 10 % H P B C D / 1 % N a H C O 3	Q D × 2 1	P O	1 6 2 2	2 3 3	8
2	アリセルチブ 2 0 m g / k g	Q D × 2 1	P O	1 4 6 1	1 8 9	8
3	アリセルチブ 1 0 m g / k g	Q D × 2 1	P O	1 5 7 8	2 2 3	8
4	シスプラチニン 4 m g / k g	Q 4 D × 3	I P	1 2 7 0	1 8 2	8
5	シスプラチニン 2 m g / k g	Q 4 D × 3	I P	1 4 2 9	3 1 4	7
6	アリセルチブ 2 0 m g / k g、シスプラチニン 4 m g / k g	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	P O、 I P	2 8 7	9 2	1 0
7	アリセルチブ 2 0 m g / k g、シスプラチニン 2 m g / k g	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	P O、 I P	8 3 2	1 3 8	1 0
8	アリセルチブ 1 0 m g / k g、シスプラチニン 4 m g / k g	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	P O、 I P	5 5 3	1 6 9	1 0
9	アリセルチブ 1 0 m g / k g、シスプラチニン 2 m g / k g	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	P O、 I P	1 3 1 8	1 3 9	1 0

## 【表2 b】

表2 b：異種移植モデルNCI-H82におけるシスプラチニとアリセルチブのインビボ併用の区分

処置	相乗効果スコア	S E M	P 値	区分
アリセルチブ 2 0 mg / kg + シスプラチニ 4 mg / kg	-39.2	12.3	0.004	相乗的
アリセルチブ 2 0 mg / kg + シスプラチニ 2 mg / kg	-17.7	12.0	0.153	相加的
アリセルチブ 1 0 mg / kg + シスプラチニ 4 mg / kg	-28.1	14.7	0.067	相加的
アリセルチブ 1 0 mg / kg + シスプラチニ 2 mg / kg	-0.2	11.1	0.987	相加的

## 【0131】

異種移植モデルNCI-H69

## 【0132】

小細胞肺腫瘍異種移植モデルNCI-H69において、すべてのグループに対して、腫瘍の移植（0日目）から24日目に処置を開始した。アリセルチブは、20 mg / kg 及び10 mg / kg の投与量で、QD × 21のスケジュールによってPO投与して試験した。シスプラチニは、4 mg / kg 及び2 mg / kg の投与量で、Q4D × 3のスケジュールによってIP投与して試験した。併用処置グループでは、まずアリセルチブを投与してから、すぐにシスプラチニを投与した。1グループは、処置グループにおいてアリセルチブの投与で用いたビヒクルを、QD × 21のスケジュールでPO処置を受けるビヒクル処置コントロールグループ（グループ1）として機能させた。

## 【0133】

これらの投与量とスケジュールを用いた併用処置によって、相加的な併用効果が得られた。この試験の処置グループは、表3aに示されている。この試験におけるこの組み合わせの併用効果をスコア化し、その効果が、表3bに示されている。腫瘍成長曲線は、処置期間中に示されている（図3）。図3に示されているエラーバーは、平均の標準誤差（SEM）を示している。

## 【0134】

10

20

30

40

【表3a】

表3a：異種移植モデルNCI-H69におけるシスプラチニとアリセルチブの併用

試験 グループ	処置	投与レジ メン	経路	20日目 の腫瘍体 積	20日目 のSEM 腫瘍体積	グループの マウス数(2 0日目にお ける数)
1	WF I中の10 %HPBCD/ 1%NaHCO 3	Q D × 2 1	PO	848	112	10
2	アリセルチブ2 0mg/kg	Q D × 2 1	PO	149	22	10
3	アリセルチブ1 0mg/kg	Q D × 2 1	PO	374	57	10
4	シスプラチニ4 mg/kg	Q 4 D × 3	IP	300	45	10
5	シスプラチニ2 mg/kg	Q 4 D × 3	IP	604	87	10
6	アリセルチブ2 0mg/kg、 シスプラチニ4 mg/kg	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	PO、 IP	30	8	10
7	アリセルチブ2 0mg/kg、 シスプラチニ2 mg/kg	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	PO、 IP	57	9	10
8	アリセルチブ1 0mg/kg、 シスプラチニ4 mg/kg	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	PO、 IP	49	9	10
9	アリセルチブ1 0mg/kg、 シスプラチニ2 mg/kg	Q D × 2 1、Q 4 D × 3	PO、 IP	187	29	10

10

20

30

40

【0135】

## 【表3b】

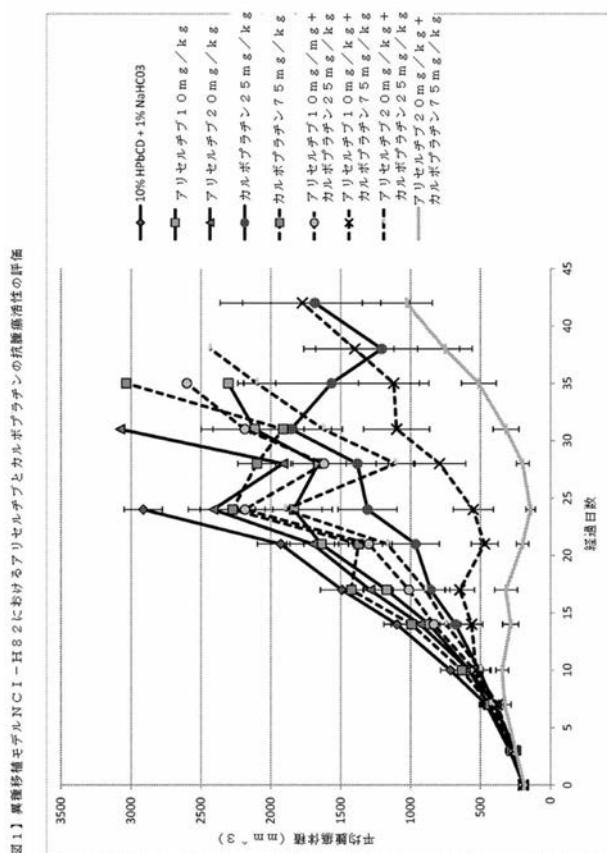
表3b：異種移植モデルNCI-H69におけるシスプラチニンとアリセルチブのインビボ併用の区分

処置	相乗効果スコア	SEM	P値	区分
アリセルチブ2 0 mg/kg + シスプラチニン4 mg/kg	-0.4	16.2	0.980	相加的
アリセルチブ2 0 mg/kg + シスプラチニン2 mg/kg	-4.5	12.9	0.731	相加的
アリセルチブ1 0 mg/kg + シスプラチニン4 mg/kg	-13.0	13.0	0.327	相加的
アリセルチブ1 0 mg/kg + シスプラチニン2 mg/kg	-13.9	12.5	0.275	相加的

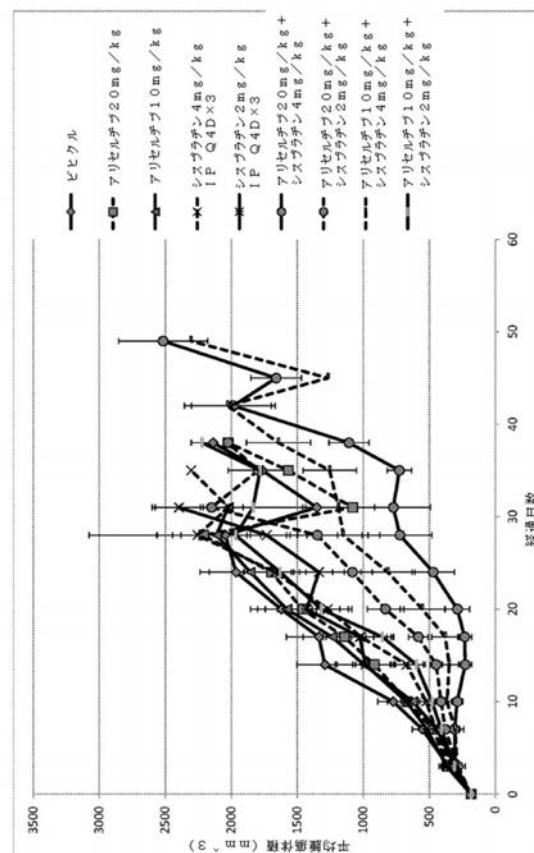
10

20

【図1】

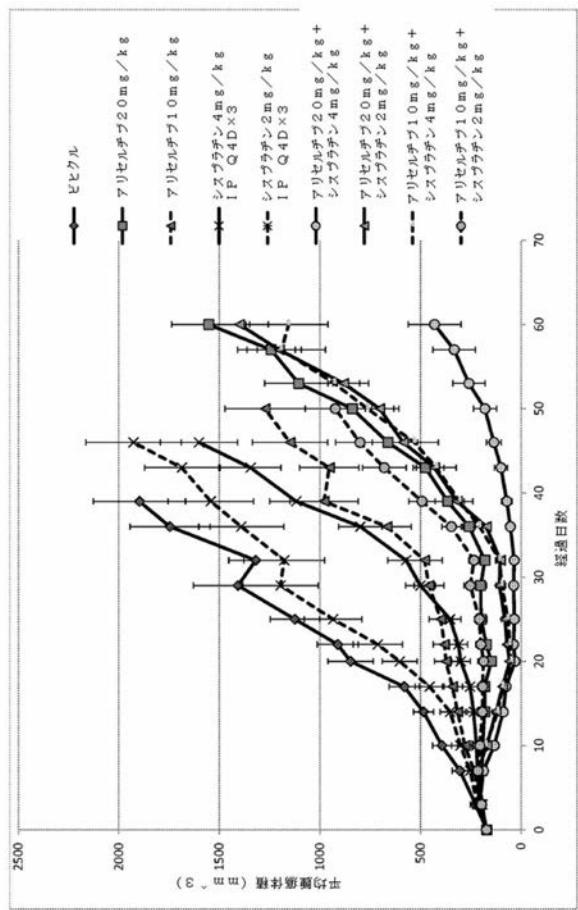


【図2】



【図3】

【図3】異種移植モデルNCI-H69におけるアリセルデブとシスプラチニの抗腫瘍活性の評価



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/043041						
<b>Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)</b>								
This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:								
1.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:						
2.	<input type="checkbox"/>	Claims Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:						
3.	<input checked="" type="checkbox"/>	Claims Nos.: 7-17 because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).						
<b>Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)</b>								
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:								
1.	<input type="checkbox"/>	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.						
2.	<input type="checkbox"/>	As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.						
3.	<input type="checkbox"/>	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:						
4.	<input type="checkbox"/>	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:						
<b>Remark on Protest</b> <table border="0"> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>No protest accompanied the payment of additional search fees.</td> </tr> </table>			<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.	<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.	<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.							
<input type="checkbox"/>	The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.							
<input type="checkbox"/>	No protest accompanied the payment of additional search fees.							

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2016/043041
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/55; A61K 31/519; A61K 31/551; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.01) CPC - A61K 31/55; A61K 31/519; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.08) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC(8) - A61K 31/55; A61K 31/519; A61K 31/551; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.01) CPC - A61K 31/55; A61K 31/519; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.08)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 435/375; 514/215; 540/578; IPC(8) - A61K 31/55; A61K 31/519; A61K 31/551; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.01); CPC - A61K 31/55; A61K 31/519; C07D 471/04; C07D 487/04 (2016.08) (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PatBase, PubChem, Google Patents, Google Scholar Search terms used: aurora inhibit 2-methoxybenzole 5H-pyrimido [5,4-d] [2]benzazepin cisplatin		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2014/0336180 A1 (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 13 November 2014 (13.11.2014) entire document	1-6
Y	US 2014/0046055 A1 (MILLENNIUM PHARMACEUTICALS INC) 13 February 2014 (13.02.2014) entire document	1-6
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input type="checkbox"/> See patent family annex.
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  29 August 2016	Date of mailing of the international search report  04 OCT 2016	
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 33/24 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 33/24	
	A 6 1 K 31/282	

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,D0,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US

(特許序注：以下のものは登録商標)

- 1 . T W E E N
- 2 . S p a n

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 エクセディ , ジェフリー エー .

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 5 9 , ニュートン , コモンウェルス アベニュー  
1 1 0 3

(72)発明者 チヤン , メンクン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 3 2 , ウォルポール , レキシントン ドライブ  
3 0

F ターム(参考) 4C084 AA19 NA05 ZA591 ZA661 ZA811 ZB261 ZC75

4C086 AA01 AA02 CB11 HA12 MA02 MA04 NA05 ZA59 ZA66 ZA81
ZB26 ZC20 ZC41 ZC75
4C206 AA01 AA02 JB16 JB17 MA02 MA04 MA17 NA05 ZA59 ZA66
ZA81 ZB26 ZC75