

(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2005-511663  
(P2005-511663A)

(43) 公表日 平成17年4月28日(2005.4.28)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

**A61K 31/4545**  
**A61K 31/282**  
**A61K 31/337**  
**A61K 31/7068**  
**A61K 33/24**

F 1

A 61 K 31/4545  
A 61 K 31/282  
A 61 K 31/337  
A 61 K 31/7068  
A 61 K 33/24

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6  
4 C 2 0 6

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 50 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2003-548949 (P2003-548949)	(71) 出願人	596129215 シェーリング コーポレイション Scherling Corporation アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 033-0530, ケニルワース, ギャロ ッピング ヒル ロード 2000
(86) (22) 出願日	平成14年11月25日 (2002.11.25)	(74) 代理人	100078282 弁理士 山本 秀策
(85) 翻訳文提出日	平成16年5月27日 (2004.5.27)	(74) 代理人	100062409 弁理士 安村 高明
(86) 國際出願番号	PCT/US2002/037954	(74) 代理人	100113413 弁理士 森下 夏樹
(87) 國際公開番号	W02003/047697		
(87) 國際公開日	平成15年6月12日 (2003.6.12)		
(31) 優先権主張番号	60/334,411		
(32) 優先日	平成13年11月30日 (2001.11.30)		
(33) 優先権主張国	米国(US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】癌に対する医薬の製造のための、他の抗腫瘍性剤と組み合わせたファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターの使用

## (57) 【要約】

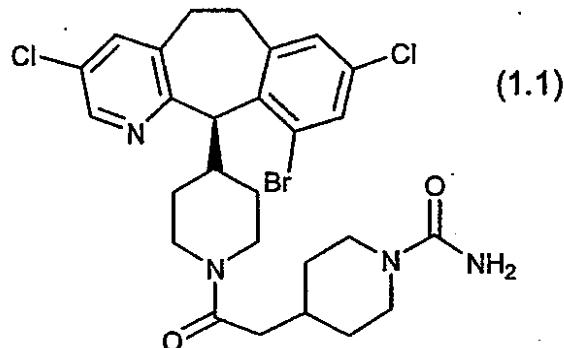
癌を処置するための医薬の製造のための FPT インヒビターの使用が、開示される。この処置は、治療有効量の医薬および治療有効量の 1 種以上の抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する、処置される癌としては、非小細胞肺癌、CML、AML、非ホジキンリンパ腫および多発性骨髄腫が挙げられる。本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の FPT インヒビターおよび以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1) 抗体である EGFR インヒビター、(2) 低分子である EGFR インヒビター、(3) 抗体である VEGF インヒビター、および(4) 低分子である VEGF インヒビター。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

癌を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化 1】



10

の F P T インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の該医薬および以下から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤の投与を包含する：

- ( 1 ) タキサン；
- ( 2 ) 白金配位化合物；
- ( 3 ) 抗体である E G F インヒビター；
- ( 4 ) 低分子である E G F インヒビター；
- ( 5 ) 抗体である V E G F インヒビター；
- ( 6 ) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- ( 7 ) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；
- ( 8 ) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- ( 9 ) エポシロン；
- ( 10 ) トポイソメラーゼインヒビター；
- ( 11 ) ピンカルカルカロイド類；
- ( 12 ) V 3 インテグリンのインヒビターである抗体；
- ( 13 ) V 3 インテグリンの低分子インヒビター；
- ( 14 ) 葉状アンタゴニスト；
- ( 15 ) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- ( 16 ) アントラサイクリン；
- ( 17 ) 生物製剤；
- ( 18 ) サリドマイド（または関連イミド）；および
- ( 19 ) グリベック。

20

30

30

40

## 【請求項 2】

2 種の抗腫瘍性剤が使用される、請求項 1 に記載の使用であって、ここで一方の抗腫瘍性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である、使用。

## 【請求項 3】

前記タキサンが、パクリタキセルまたはドセタキセルから選択され、そして前記白金配位化合物が、カルボプラチニまたはシスプラチニから選択される、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 4】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチニである、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 5】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチニである、請求項 2 に記載の使用。

## 【請求項 6】

50

前記タキサンがドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 7】

前記タキサンがドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチンである、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 8】

請求項 2 に記載の使用であって、前記タキサンは、1サイクルあたり3週間毎に1回、約150mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与されるカルボプラチンである、使用。

10

【請求項 9】

請求項 2 に記載の使用であって、前記タキサンは、1サイクルあたり3週間毎に1回、約50mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり3週間毎に1回、約60mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるシスプラチンである、使用。

【請求項 10】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与される、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 11】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、請求項 10 に記載の使用。

20

【請求項 12】

前記処置が1サイクルあたり1～4週間なされる、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 13】

非小細胞肺癌を処置する、請求項 2 に記載の使用。

【請求項 14】

2種の抗腫瘍性剤を使用する請求項 1 に記載の使用であって、ここで、一方の抗腫瘍性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が抗体であるEGFインヒビターである、使用。

30

【請求項 15】

前記タキサンがパクリタキセルであり、そして前記EGFインヒビターがハーセプチンである、請求項 14 に記載の使用。

【請求項 16】

2種の抗腫瘍性剤を使用する請求項 1 に記載の使用であって、一方の抗腫瘍性剤が抗ヌクレオシド誘導体であり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である、使用。

【請求項 17】

前記抗ヌクレオシド誘導体がゲムシタビンであり、そして前記白金配位化合物がシスプラチンである、請求項 16 に記載の使用。

【請求項 18】

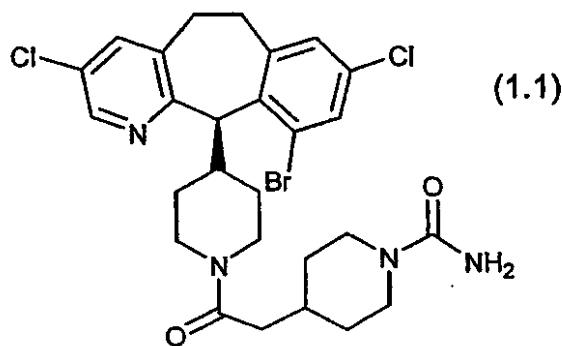
前記抗ヌクレオシド誘導体がゲムシタビンであり、そして前記白金配位化合物がカルボプラチンである、請求項 16 に記載の使用。

40

【請求項 19】

非小細胞肺癌を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化2】



10

の F P T インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- ( a ) 該医薬；
- ( b ) カルボプラチニン；および
- ( c ) パクリタキセル。

## 【請求項 20】

前記 F P T インヒビターは 1 日に 2 回投与され、前記カルボプラチニンは 1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回投与され、そして前記パクリタキセルは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回投与され、前記処置が 1 サイクルあたり 1 ~ 4 週間なされる、請求項 19 に記載の使用。  
20

## 【請求項 21】

前記 F P T インヒビターは 1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与され、前記カルボプラチニンは 1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 5 ~ 約 8 の A U C を提供する量で投与され、そして前記パクリタキセルは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 150 ~ 約 300 mg / m<sup>2</sup> で投与され、そしてここで該カルボプラチニンおよび該パクリタキセルは同じ日に投与される、請求項 20 に記載の使用。

## 【請求項 22】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 21 に記載の使用。  
30

## 【請求項 23】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与される、請求項 22 に記載の使用。

## 【請求項 24】

請求項 19 に記載の使用であって、ここで；  
 ( 1 ) 前記 F P T インヒビターは、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与され；  
 ( 2 ) 前記カルボプラチニンは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 6 の A U C を提供する量で投与され；そして  
 ( 3 ) 前記パクリタキセルは、1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 175 mg / m<sup>2</sup> の量で投与される、  
40  
使用。

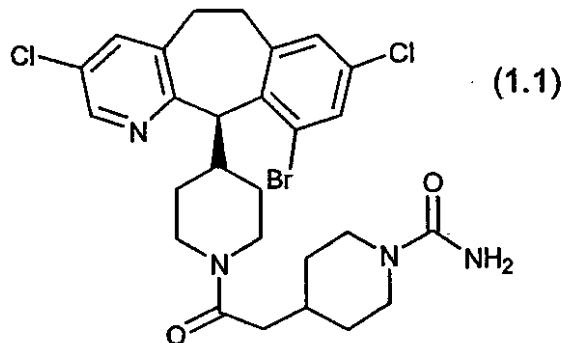
## 【請求項 25】

前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは同じ日に投与される、請求項 24 に記載の使用。

## 【請求項 26】

非小細胞肺癌を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化3】



10

の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；
- (b) シスプラチニン；および
- (c) ゲムシタビン。

## 【請求項 27】

前記 FPT インヒビターは 1 日に 2 回投与され、そして前記シスプラチニンは 1 サイクルあたり 3 週間または 4 週間毎に 1 回投与され、そして前記ゲムシタビンは、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、前記処置が 1 サイクルあたり 1 ~ 7 週間なされる、請求項 26 に記載の使用。

20

## 【請求項 28】

前記 FPT インヒビターは 1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与され、前記シスプラチニンは 1 サイクルあたり 3 週間または 4 週間毎に 1 回、約 60 ~ 約 100 mg / m<sup>2</sup> の量で投与され、そして前記ゲムシタビンは、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 750 ~ 約 1250 mg / m<sup>2</sup> の量で投与される、請求項 27 に記載の使用。

## 【請求項 29】

前記 FPT インヒビターは、1 日に 2 回、約 75 ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 28 に記載の使用。

## 【請求項 30】

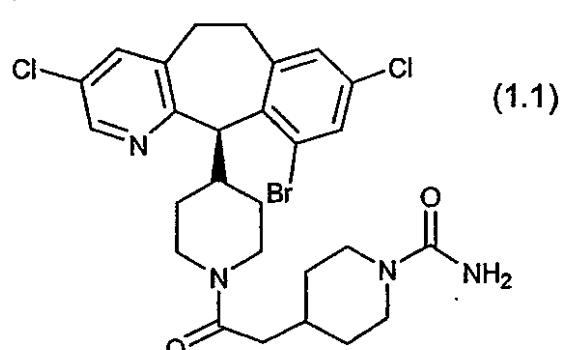
前記 FPT インヒビターは、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与される、請求項 29 に記載の使用。

30

## 【請求項 31】

非小細胞肺癌を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化4】



40

の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；
- (b) カルボプラチニン；および
- (c) ゲムシタビン。

## 【請求項 32】

前記 FPT インヒビターは 1 日に 2 回投与され、前記カルボプラチニンは 1 サイクルあた

50

り 3 週間毎に 1 回投与され、そして前記ゲムシタピンは、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、前記処置が 1 サイクルあたり 1 ~ 7 週間なされる、請求項 3 1 に記載の使用。

【請求項 3 3】

前記 F P T インヒビターは 1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与され、前記カルボプラチニンは 1 サイクルあたり 3 週間毎に 1 回、約 5 ~ 約 8 の A U C を提供する量で投与され、そして前記ゲムシタピンは、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 750 ~ 約 1250 mg / m<sup>2</sup> の量で投与される、請求項 3 2 に記載の使用。

【請求項 3 4】

前記 F P T インヒビターは、1 日に 2 回、約 75 ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 3 3 に記載の使用。

10

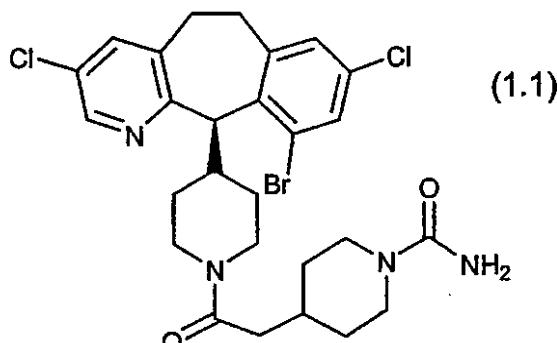
【請求項 3 5】

前記 F P T インヒビターは、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与される、請求項 3 4 に記載の使用。

【請求項 3 6】

癌を処置するための医薬の製造のための以下：

【化 5】



20

の F P T インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

( a ) 該医薬；ならびに

( b ) 以下から選択される抗腫瘍性剤：

- ( 1 ) 抗体である E G F インヒビター；
- ( 2 ) 低分子である E G F インヒビター；
- ( 3 ) 抗体である V E G F インヒビター；または
- ( 4 ) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター。

30

【請求項 3 7】

前記抗腫瘍性剤が以下から選択される請求項 3 6 に記載の使用：ハーセプチニン、セツキシマブ、ターセバ、イレッサ、ベバシツマブ、I M C - 1 C 1 1 、S U 5 4 1 6 または S U 6 8 8 。

【請求項 3 8】

前記 F P T インヒビターは 1 日に 2 回投与され、前記抗体である抗腫瘍性剤は、1 サイクルあたり 1 週間に 1 回投与され、そして前記低分子である抗腫瘍性剤は毎日投与され、前記処置が 1 サイクルあたり 1 ~ 4 週間なされる、請求項 3 7 に記載の使用。

40

【請求項 3 9】

前記 F P T インヒビターは 1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与され、そして前記抗体である抗腫瘍性剤は 1 サイクルあたり 1 週間に 1 回、約 2 ~ 約 10 mg / m<sup>2</sup> の量で投与され、そして前記低分子である抗腫瘍性剤は、約 50 ~ 約 2400 mg / m<sup>2</sup> の量で投与される、請求項 3 8 に記載の使用。

【請求項 4 0】

前記 F P T インヒビターが、1 日に 2 回、約 75 ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 3 9 に記載の使用。

【請求項 4 1】

50

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項40に記載の使用。

【請求項42】

請求項2に記載の使用であって、前記タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回、約150mg/m<sup>2</sup>～約300mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるパクリタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与されるカルボプラチニンである、使用。

【請求項43】

請求項2に記載の使用であって、前記タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回、約50mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるドセタキセルであり、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回、約60mg/m<sup>2</sup>～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与されるシスプラチニンである、使用。

【請求項44】

前記処置される癌がCMLであり、そして前記抗腫瘍性剤がグリベックおよびインターフェロンである、請求項1に記載の使用。

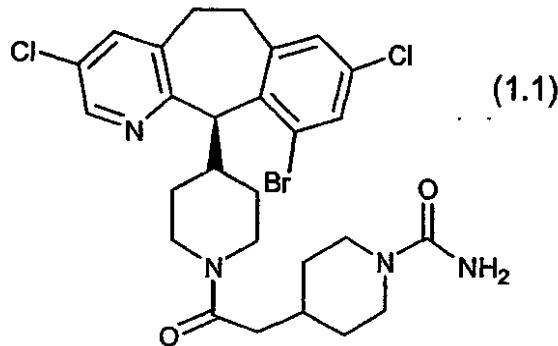
【請求項45】

前記処置される癌が、CMLであり、そして前記抗腫瘍性剤がグリベックおよびペゲ化インターフェロンである、請求項1に記載の使用。

【請求項46】

AMLを処置するための医薬の製造のための以下：

【化6】



のFPTインヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；および
- (b) 抗腫瘍性ヌクレオシド。

【請求項47】

前記抗ヌクレオシド誘導体がシタラビンである、請求項46に記載の使用。

【請求項48】

治療有効量のアントラサイクリンの投与をさらに含む、請求項46に記載の使用。

【請求項49】

治療有効量のアントラサイクリンの投与をさらに含む、請求項47に記載の使用。

【請求項50】

非ホジキンリンパ腫を処置するための医薬の製造のための以下：

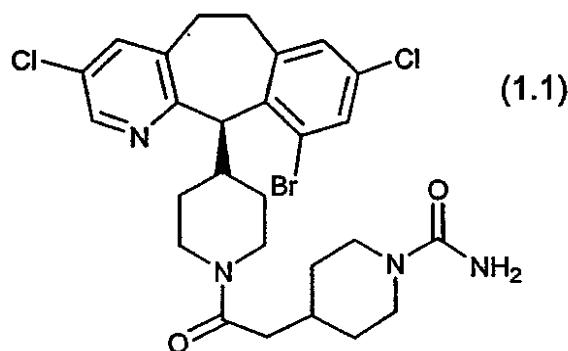
10

20

30

40

## 【化7】



の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；および
- (b) リツキシマブ。

## 【請求項 5 1】

治療有効量の抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体の投与をさらに含む、請求項 5 0 に記載の使用。

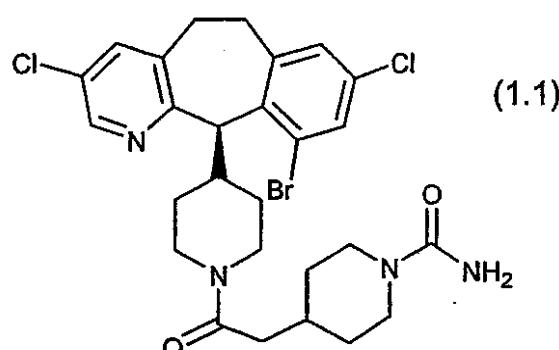
## 【請求項 5 2】

前記抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体がフルダラビンである、請求項 5 1 に記載の使用。

## 【請求項 5 3】

非ホジキンリンパ腫を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化8】



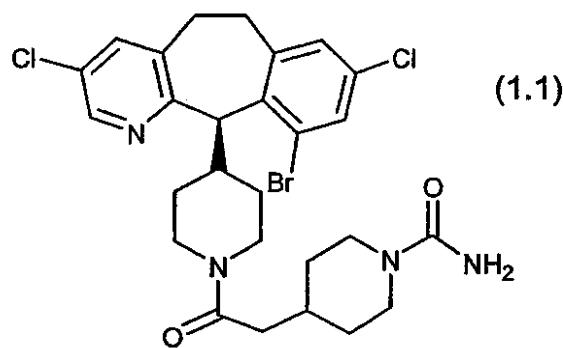
の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；および
- (b) ゲナセンス。

## 【請求項 5 4】

多発性骨髄腫を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化9】



の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

40

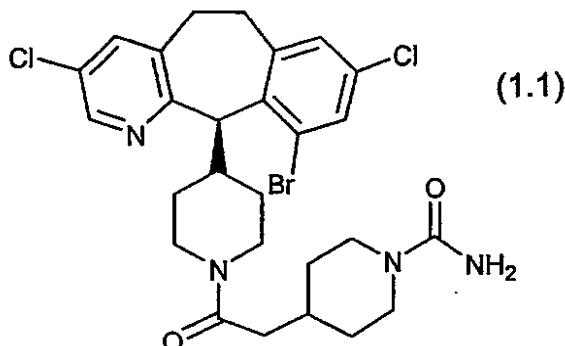
50

- (a) 該医薬；および  
(b) プロテオソームインヒビター。

## 【請求項 5 5】

多発性骨髄腫を処置するための医薬の製造のための以下：

## 【化 1 0】



10

の F P T インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；および  
(b) サリドマイドまたは関連イミド。

## 【請求項 5 6】

サロドマイドが投与される、請求項 5 5 に記載の使用。

20

## 【請求項 5 7】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与される、請求項 4 4 に記載の使用。

## 【請求項 5 8】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 5 7 に記載の使用。

## 【請求項 5 9】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 mg の量で投与される、請求項 5 8 に記載の使用。

## 【請求項 6 0】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与される、請求項 4 5 に記載の使用。

30

## 【請求項 6 1】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 6 0 に記載の使用。

## 【請求項 6 2】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 mg の量で投与される、請求項 6 1 に記載の使用。

## 【請求項 6 3】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与される、請求項 4 7 に記載の使用。

40

## 【請求項 6 4】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される、請求項 6 3 に記載の使用。

## 【請求項 6 5】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 mg の量で投与される、請求項 6 4 に記載の使用。

## 【請求項 6 6】

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与される、請求項 4 9 に記載の使用。

50

**【請求項 6 7】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 m g ~ 約 125 m g の量で投与される、請求項 6 6 に記載の使用。

**【請求項 6 8】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 m g の量で投与される、請求項 6 7 に記載の使用。

**【請求項 6 9】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 m g ~ 約 200 m g の量で投与される、請求項 5 2 に記載の使用。

**【請求項 7 0】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 m g ~ 約 125 m g の量で投与される、請求項 6 9 に記載の使用。

**【請求項 7 1】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 m g の量で投与される、請求項 7 0 に記載の使用。

**【請求項 7 2】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 m g ~ 約 200 m g の量で投与される、請求項 5 3 に記載の使用。

**【請求項 7 3】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 m g ~ 約 125 m g の量で投与される、請求項 7 2 に記載の使用。

**【請求項 7 4】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 m g の量で投与される、請求項 7 3 に記載の使用。

**【請求項 7 5】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 m g ~ 約 200 m g の量で投与される、請求項 5 4 に記載の使用。

**【請求項 7 6】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 m g ~ 約 125 m g の量で投与される、請求項 7 5 に記載の使用。

**【請求項 7 7】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 m g の量で投与される、請求項 7 6 に記載の使用。

**【請求項 7 8】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 50 m g ~ 約 200 m g の量で投与される、請求項 5 6 に記載の使用。

**【請求項 7 9】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 75 m g ~ 約 125 m g の量で投与される、請求項 7 8 に記載の使用。

**【請求項 8 0】**

前記 F P T インヒビターが、1日に2回、約 100 m g の量で投与される、請求項 7 9 に記載の使用。

**【請求項 8 1】**

頭部および頸部の扁平上皮細胞癌を処置するための医薬の製造のための以下の式：

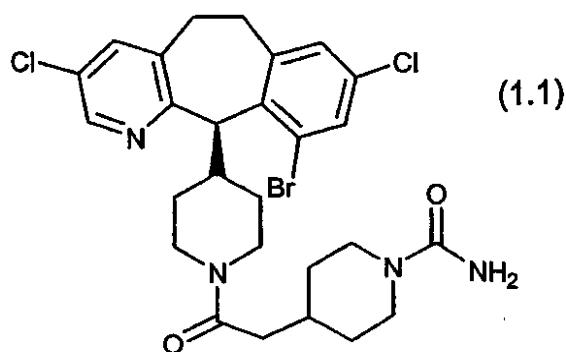
10

20

30

40

## 【化11】



10

の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；ならびに
- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤：

  - (1) タキサン；
  - (2) 白金配位化合物；および
  - (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体。

## 【請求項 8 2】

前記 FPT インヒビターが、1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与される 20  
、請求項 8 1 に記載の使用。

## 【請求項 8 3】

前記 FPT インヒビターが、1 日に 2 回、約 75 mg ~ 約 125 mg の量で投与される  
、請求項 8 2 に記載の使用。

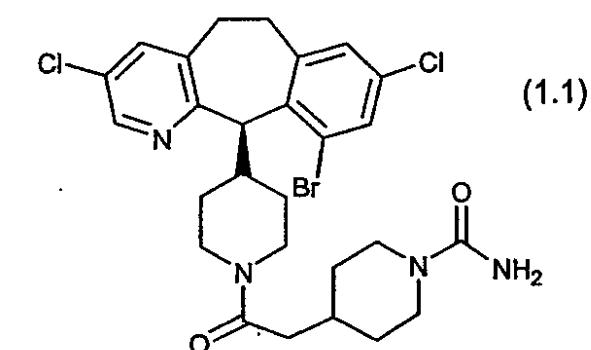
## 【請求項 8 4】

前記 FPT インヒビターが、1 日に 2 回、約 100 mg の量で投与される、請求項 8 3  
に記載の使用。

## 【請求項 8 5】

非小細胞肺癌を処置するための医薬の製造のための以下の式：

## 【化12】



30

の FPT インヒビターの使用であって、該処置は、治療有効量の以下の投与を包含する：

- (a) 該医薬；
- (b) カルボプラチニン；および
- (c) ドセタキセル。

## 【請求項 8 6】

請求項 8 5 に記載の使用であって、ここで；

(1) 前記 FPT インヒビターは、1 日に 2 回、約 50 mg ~ 約 200 mg の量で投与  
され；

(2) 前記 ドセタキセルは、3 週間毎に 1 回、約 50 mg / m<sup>2</sup> ~ 約 100 mg / m<sup>2</sup>  
の量で投与され；そして

40

50

(3) 前記カルボプラチンは、3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与される、  
使用。

#### 【請求項 8 7】

請求項86に記載の使用であって、前記ドセタキセルは、3週間に1回、約75mg/m<sup>2</sup>の量で投与され、そして前記カルボプラチンは、3週間に1回、約6のAUCを提供する量で投与される、使用。

#### 【請求項 8 8】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約75mg～約125mgの量で投与される、  
請求項87に記載の使用。

#### 【請求項 8 9】

前記FPTインヒビターが、1日に2回、約100mgの量で投与される、請求項87  
に記載の使用。

#### 【発明の詳細な説明】

##### 【技術分野】

##### 【0001】

###### （背景）

WO98/54966（1998年12月10日公開）は、抗腫瘍性剤である化合物およびプレニル-タンパク質トランスフェラーゼのインヒビター（例えば、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビター）である化合物からなる群より選択される、少なくとも2つの治療剤を投与することにより癌を処置する方法を開示する。

###### 【背景技術】

##### 【0002】

ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ（FPT）インヒビターは、当該分野で公知であり、例えば、米国特許第5,874,442号（1999年2月23日発行）を参照のこと。抗腫瘍性剤および/または放射線治療と共にFPTインヒビターを投与することにより、増殖性疾患（例えば、癌）を処置する方法もまた公知であり、例えば、米国特許第6,096,757号（2000年8月1日発行）を参照のこと。

##### 【0003】

Shihら、「The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo」（Cancer Chemother. Pharmacol. (2000) 46: 387-393）は、特定の癌細胞株に対する、SCH66336とパクリタキセルとの併用の研究、およびSCH66336とドセタキセルとの併用の研究を開示する。

##### 【0004】

WO01/45740（2001年6月28日公開）は、癌（乳癌）の処置方法を開示し、この方法は、選択的エストロゲンレセプター・モジュレーター（SERM）および少なくとも1種のファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（FTI）を投与する工程を包含する。FTI-277が、例示されるFTIである。

##### 【0005】

WEBサイトhttp://www.osip.com/press/pr/07-25-01は、OSI Pharmaceuticalのプレスリリースを開示する。このプレスリリースは、非小細胞肺癌の処置のための、カルボプラチン（Paraplatin（登録商標））およびパクリタキセル（Taxol（登録商標））と併用するTaxoceva（TM）（OSI-774）の使用を評価するフェーズII臨床試験の開始を発表する。

##### 【0006】

WEBサイトhttp://cancertrials.nci.nih.gov/t

pes / lung / iressa12100.html (2000年12月14日に掲示)は、NCIの臨床試験データベースから、進行した(病期ⅢIBおよびⅣ)非小細胞肺癌についての公開臨床試験の以下のリストを開示する:

(1) 病期ⅢIBおよびⅣの非小細胞肺癌を有する化学療法未経験の患者における、ゲムシタビン(gemcitabine)およびシスプラチニンと併用したZD1839(IRESSA、上皮増殖因子インヒビター)のフェーズⅢ無作為化研究; および  
 (2) 病期ⅢIBおよびⅣの非小細胞肺癌を有する化学療法未経験の患者における、パクリタキセルおよびカルボプラチニンと併用したZD1839(IRESSA、上皮増殖因子インヒビター)のフェーズⅢ無作為化研究。

## 【0007】

WO 01/56552(2001年8月9日公開)は、進行した乳癌を処置するための薬学的組成物の調製のためのFPTインヒビターの使用を開示する。このFPTインヒビターは、進行した乳癌のための1つ以上の他の処置、特に、内分泌治療(例えば、エストロゲンレセプターアンタゴニスト(例えば、タモキシフェン)または選択的エストロゲンレセプターモジュレーターまたはアロマターゼインヒビター)と組み合わせて使用され得る。使用され得るほかの抗癌剤としては、特に、白金配位化合物(例えば、シスプラチニンまたはカルボプラチニン)、タキサン類(例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)、抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、ゲムシタビン)、およびHER2抗体(例えば、トラスツマブ(trastuzumab))が挙げられる。

## 【0008】

WO 01/62234(2001年8月30日公開)は、短縮された1~5日の投薬スケジュールにわたる、ファルネシルトランスフェラーゼインヒビターの不連続な投与により、乳房腫瘍を処置するための処置方法および投薬レジメンを開示する。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターが、1~5日の期間にわたって投与され、次いで少なくとも2週間処置をしないレジメンが開示される。以前の研究において、ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターが、一日に2回の投薬スケジュールとして投与された場合に乳房腫瘍の成長を阻害することが示されたことが開示される。ファルネシルタンパク質トランスフェラーゼインヒビターの、1~5日間の1日1回用量での投与が、1~少なくとも21日間持続する、腫瘍増殖の顕著な抑制を生じたことがさらに開示される。FTIが、以下のような1種以上のほかの抗癌剤と組み合わせて使用され得ることも開示される:白金配位化合物(例えば、シスプラチニンまたはカルボプラチニン)、タキサン化合物(例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)、抗腫瘍性ヌクレオチド誘導体(例えば、ゲムシタビン)、HER2抗体(例えば、トラスツマブ)、およびエストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(例えば、タモキシフェン)。

## 【0009】

WO 01/64199(2001年9月7日公開)は、癌の処置において有用な、特定のFPTインヒビターと、タキサン化合物(例えば、パクリタキセルまたはドセタキセル)との併用を開示する。

## 【発明の開示】

## 【課題を解決するための手段】

## 【0010】

当業者は、より有効な癌処置を提供する、化合物の特定の組み合わせを見出すことに興味を持ち続けている。癌患者の生存率の増加を生じる、化合物の特定の組み合わせを使用する癌の処置方法は、当該分野に歓迎される寄与をもたらす。本発明は、このような寄与を提供する。

## 【0011】

## (発明の要旨)

本発明は、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビターおよび治療有効量の、以下からなる群から選択される

10

20

30

40

50

少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1) タキサン、(2) 白金配位化合物、(3) 抗体である上皮増殖因子(EGF)インヒビター、(4) 低分子であるEGFインヒビター、(5) 抗体である脈管内皮増殖因子(VEGF)インヒビター、(6) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター、(7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(SERM)、(8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体、(9) エボシロン(epothilone)、(10) トポイソメラーゼインヒビター、(11) ピンカアルカロイド類、(12) V3インテグリンのインヒビターである抗体；(13) V3インテグリンのインヒビターである低分子、；(14) 葉酸アンタゴニスト；(15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；(16) アントラサイクリン類；(17) 生物製剤；(18) サリドマイド(または関連するイミド)；および(19) グリベック。  
10

## 【0012】

本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビターおよび以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤を投与する工程を包含する：(1) 抗体であるEGFインヒビター、(2) 低分子であるEGFインヒビター、(3) 抗体であるVEGFインヒビター、および(4) 低分子であるVEGFインヒビター。放射線治療はまた、上記の併用治療と共に使用され得る。すなわち、FPTインヒビターと抗腫瘍性剤とを共に使用する上記方法はまた、治療有効量の放射線の施与を包含し得る。  
20

## 【0013】

本発明はまた、白血病の処置を必要とする患者において白血病(例えば、急性骨髄性白血病(AML)、および慢性骨髄性白血病(CML))を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1) CMLを処置するためのグリベックおよびインターフェロン；(2) CMLを処置するためのグリベックおよびペグ化インターフェロン；(3) AMLを処置するための抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)；または(4) AMLを処置するための、アントラサイクリンと併用して抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、Ara-C)、を投与する工程を包含する。  
30

## 【0014】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1) 生物製剤(例えば、リツキサン(Rituxan))；(2) 生物製剤(例えば、リツキサン)および抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、フルダラビン(Fladarabine))；または(3) ゲナセンス(Genasense)(BCL-2に対してアンチセンス)、を投与する工程を包含する。  
30

## 【0015】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量のFPTインヒビター、ならびに：(1) プロテオソームインヒビター(例えば、MilleniumからのPS-341)；または(2) サリドマイド(または関連イミド)、を投与する工程を包含する。  
40

## 【0016】

## (発明の詳細な説明)

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「AUC」は、「濃度曲線下面積(Area Under the Curve)」を意味する。

## 【0017】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「有効量」は、治療有効量を意味する。例えば、この量の化合物(または薬物)、または放射線は、以下を生じる：(a) 癌により引き起こされる1つ以上の症状の低減、緩和または消失、(b) 肿瘍サイズの減少、(c) 肿瘍の排除、および/あるいは(d) 肿瘍の長期の疾患安定化(成長の停止)。例えば、肺癌(例えば、非小細胞肺癌)の処置において、治療有効量は、咳、息切れおよび/または疼痛を緩和するかまたは排除する量である。また、例えば、F50

P T インヒビターの治療有効量は、ファルネシル化の減少をもたらす量である。ファルネシル化の減少は、当該分野で周知の技術を使用して、P r e l a m i n A および H D J - 2 ( D N A J - 2 ) のような薬力学的マーカーにより決定され得る。

【 0 0 1 8 】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、句「異なる抗腫瘍性剤」において使用される場合の用語「異なる」は、これらの薬剤が、同じ化合物でも同じ構造でもないことを意味する。好ましくは、句「異なる抗腫瘍性剤」において使用される場合の用語「異なる」は、同じクラスの抗腫瘍性剤由来ではないことを意味する。例えば、一方の抗腫瘍性剤がタキサンであり、そして他方の抗腫瘍性剤が白金配位化合物である。

【 0 0 1 9 】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、抗腫瘍性剤に関連して擁護「化合物」は、抗体である薬剤を含む。

【 0 0 2 0 】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「連続的に」は、1つが他に続くことを意味する。

【 0 0 2 1 】

本明細書中で使用される場合、そうでないと示されない限り、用語「同時に」は、同じ時点であることを意味する。

【 0 0 2 2 】

本明細書中で記載される場合、そうでないと示されない限り、特定の期間（例えば、週に一回、または3週ごとに1回など）における薬物または化合物の使用は、処置サイクル1回あたりである。

【 0 0 2 3 】

本発明の方法は、癌の処置のための薬物（化合物）の併用（c o m b i n a t i o n）の使用に関する。すなわち、本発明は、癌の処置のための併用治療に関する。当業者は、薬物が、一般的に、薬学的組成物として個々に投与されると理解する。1種より多くの薬物を含む薬学的組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【 0 0 2 4 】

抗腫瘍性剤は、通常、熟練した臨床医に容易に利用可能な投薬形態で投与され、そして一般的に、それらの通常指定された量（例えば、医師用卓上参考書、第55版、2001年に記載される量、またはその薬剤の使用について製造者の文献に記載される量）で投与される。

【 0 0 2 5 】

例えば、F P T インヒビターは、カプセルとして経口投与され得、そして抗腫瘍性剤は、静脈内に、通常I V 液剤として、投与され得る。1種より多くの薬物を含む薬学的組成物の使用は、本発明の範囲内である。

【 0 0 2 6 】

本発明に使用されるF P T インヒビターは、以下の式：

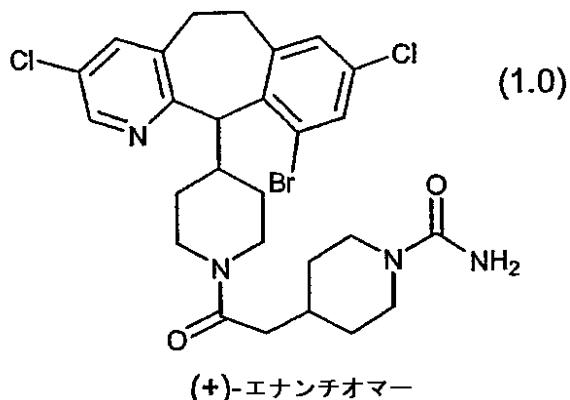
【 0 0 2 7 】

10

20

30

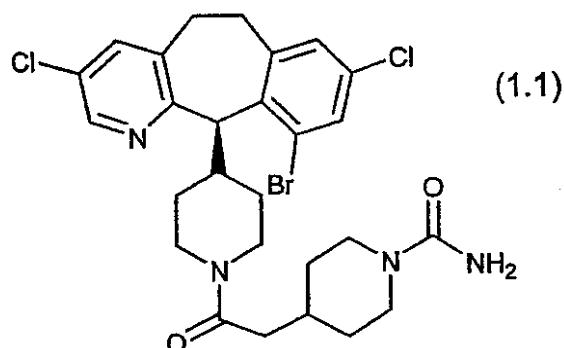
【化13】



の化合物であり、  
この化合物はまた、以下の式：

【0028】

【化14】



によって表され得：

これは、((11R)4[2[4-(3,10-ジブロモ-8-クロロ-6,11-ジヒドロ-5H-ベンゾ[5,6]シクロヘpta[1,2-b]ピリジン-11イル)]-1-ピペラジニル]-2-オキソエチル]-1-ピペリジンカルボキシアミド)である。この化合物は、1999年2月23日に発行された米国特許第5,874,442号および1999年7月1日に公開されたWO99/32118に記載され、これらの開示は、本明細書中に参考として援用される。

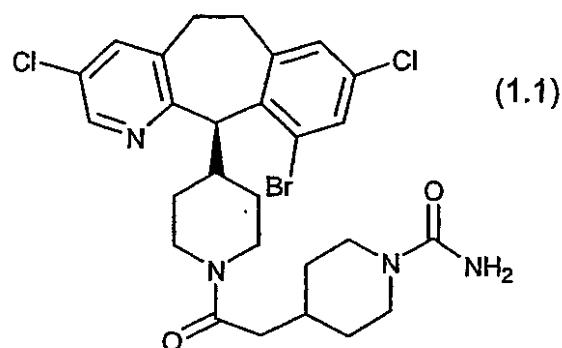
【0029】

本発明は、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 以下の式：

【0030】

【化15】



10

20

30

40

50

の F P T インヒビター；ならびに

- ( b ) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- ( 1 ) タキサン；
- ( 2 ) 白金配位化合物；
- ( 3 ) 抗体である E G F インヒビター；
- ( 4 ) 低分子である E G F インヒビター；
- ( 5 ) 抗体である V E G F インヒビター；
- ( 6 ) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- ( 7 ) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；
- ( 8 ) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- ( 9 ) エポシロン；
- ( 10 ) トポイソメラーゼインヒビター；
- ( 11 ) ピンカアルカロイド類；
- ( 12 ) V 3 インテグリンのインヒビターである抗体；
- ( 13 ) V 3 インテグリンの低分子インヒビター；
- ( 14 ) 葉状アンタゴニスト；
- ( 15 ) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- ( 16 ) アントラサイクリン；
- ( 17 ) 生物製剤；
- ( 18 ) サリドマイド（または関連イミド）；および
- ( 19 ) グリベック。

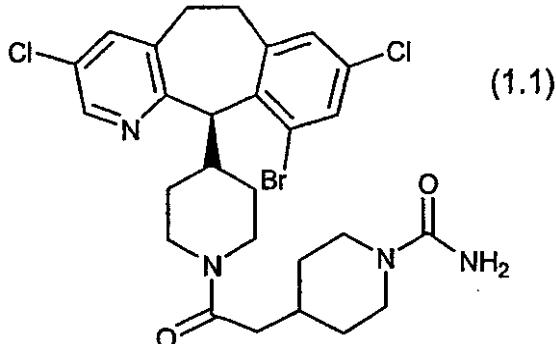
【 0 0 3 1 】

本発明はまた、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- ( a ) 以下の式：

【 0 0 3 2 】

【 化 1 6 】



の F P T インヒビター；ならびに

- ( b ) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- ( 1 ) タキサン；
- ( 2 ) 白金配位化合物；
- ( 3 ) 抗体である E G F インヒビター；
- ( 4 ) 低分子である E G F インヒビター；
- ( 5 ) 抗体である V E G F インヒビター；
- ( 6 ) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- ( 7 ) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；
- ( 8 ) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- ( 9 ) エポシロン；

10

20

30

40

50

- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ピンカアルカロイド類；
- (12) V 3 インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) V 3 インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；
- (17) 生物製剤；および
- (18) サリドマイド（または関連イミド）。

【0033】

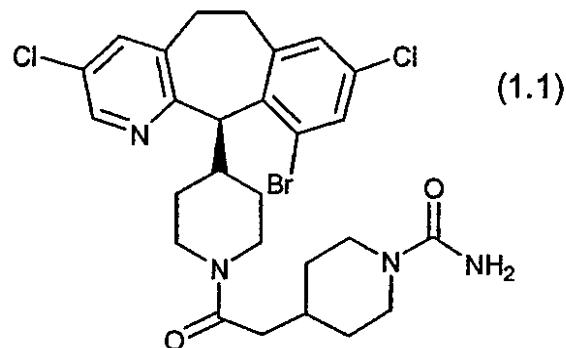
10

本発明はまた、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0034】

【化17】



20

の F P T インヒビター；ならびに

- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗体である E G F インヒビター；
- (4) 低分子である E G F インヒビター；
- (5) 抗体である V E G F インヒビター；
- (6) 低分子である V E G F キナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エボシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ピンカアルカロイド類；
- (12) V 3 インテグリンのインヒビターである抗体；
- (13) V 3 インテグリンの低分子インヒビター；
- (14) 葉状アンタゴニスト；
- (15) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター；
- (16) アントラサイクリン；および
- (17) 生物製剤。

30

【0035】

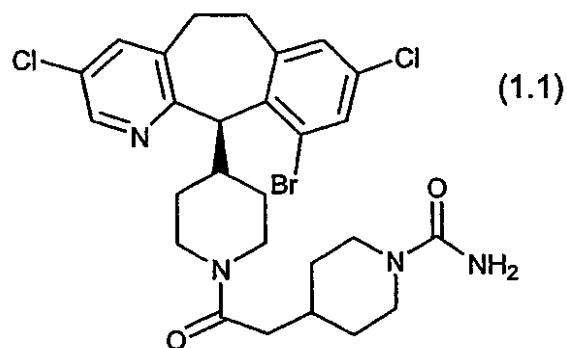
本発明はまた、癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0036】

40

## 【化18】



10

の FPT インヒビター；ならびに

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；

(1) タキサン；

(2) 白金配位化合物；

(3) 抗体である EGFR インヒビター；

(4) 低分子である EGFR インヒビター；

(5) 抗体である VEGFR インヒビター；

(6) 低分子である VEGF キナーゼインヒビター；

(7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；

(8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；

(9) エポシロン；

(10) トポイソメラーゼインヒビター；

(11) ピンカルカルカロイド類；

(12) V3 インテグリンのインヒビターである抗体；および

(13) V3 インテグリンの低分子インヒビター。

## 【0037】

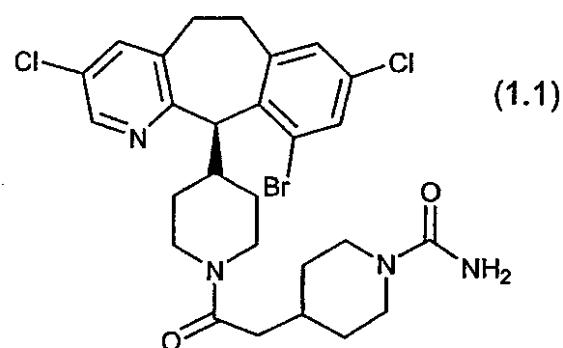
本発明はまた、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

30

(a) 以下の式：

## 【0038】

## 【化19】



40

の FPT インヒビター；ならびに

(b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；

(1) タキサン；

(2) 白金配位化合物；

(3) 抗体である EGFR インヒビター；

(4) 低分子である EGFR インヒビター；

(5) 抗体である VEGFR インヒビター；

50

- (6) 低分子である VEGF キナーゼインヒビター；
- (7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子；
- (8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (9) エボシロン；
- (10) トポイソメラーゼインヒビター；
- (11) ピンカアルカロイド類；
- (12) V<sub>3</sub> インテグリンのインヒビターである抗体；および
- (13) V<sub>3</sub> インテグリンの低分子インヒビター。

【0039】

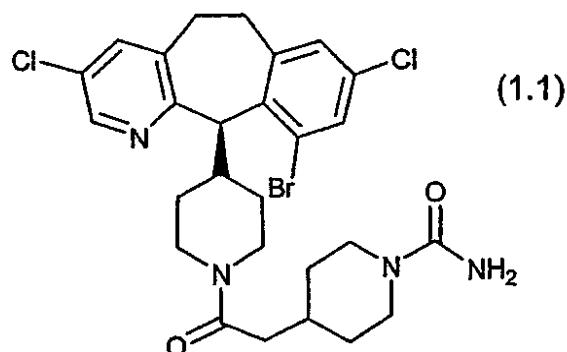
10

本発明はまた、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0040】

【化20】



20

の FPT インヒビター；ならびに

- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；
- (2) 白金配位化合物；
- (3) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体；
- (4) トポイソメラーゼインヒビター；および
- (5) ピンカアルカロイド類。

30

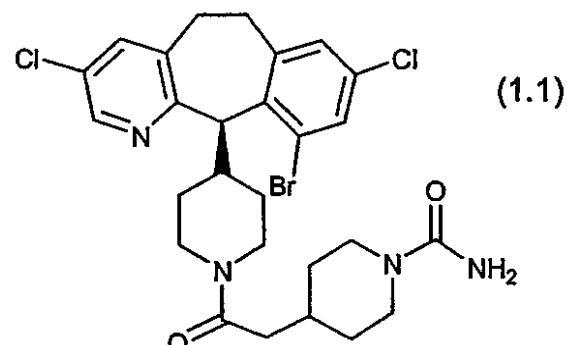
【0041】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0042】

【化21】



40

の FPT インヒビター；

- (b) カルボプラチニン；および

50

(c) パクリタキセル。

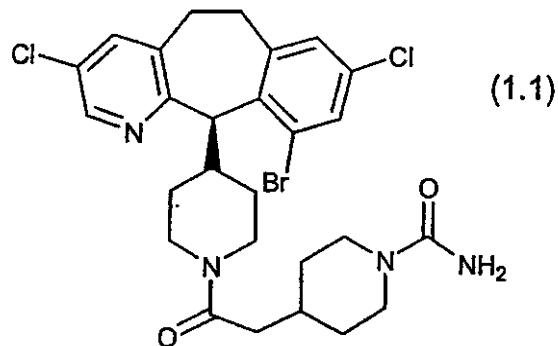
〔 0 0 4 3 〕

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式 :

【 0 0 4 4 】

## 【化 2 2】



10

## の F P T インヒビター；

( b ) シスプラチン ; および

( c ) ゲムシタビン。

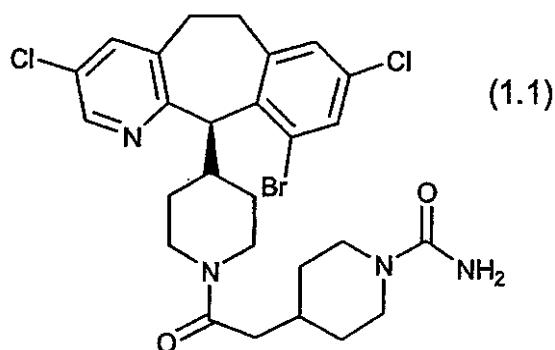
【 0 0 4 5 】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式 :

【 0 0 4 6 】

【化 2 3】



30

## の F P T インヒビター；

( b ) カルボプラチン ; および

( c ) ドセタキセル。

【 0 0 4 7 】

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

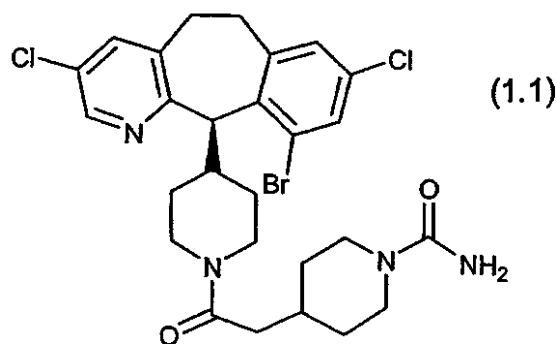
( a ) 以下の式 :

【 0 0 4 8 】

40

本発明はまた、非小細胞肺癌の処置を必要とする患者において、非小細胞肺癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

【化24】



10

の FPT インヒビター；

- (b) カルボプラチニン；および
- (c) ゲムシタビン。

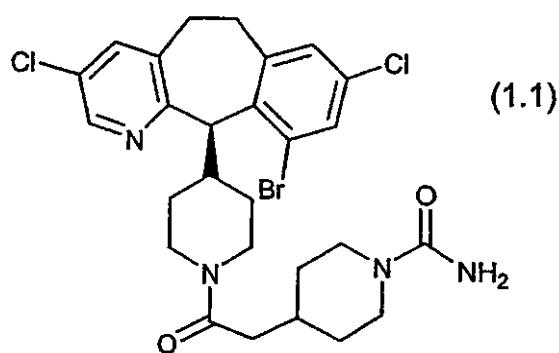
【0049】

本発明はまた、癌の処置を必要とする患者において、癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0050】

【化25】



20

30

の FPT インヒビター；ならびに

- (b) 以下からなる群から選択される抗腫瘍性剤；
- (1) 抗体である EGFR インヒビター；
- (2) 低分子である EGFR インヒビター；
- (3) 抗体である VEGF インヒビター；および
- (4) 低分子である VEGF キナーゼインヒビター。

【0051】

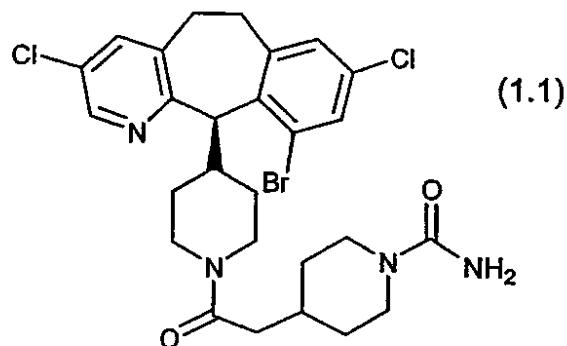
本発明はまた、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌の処置を必要とする患者において、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

【0052】

40

## 【化26】



10

の FPT インヒビター；ならびに

- (b) 以下からなる群から選択される 1 種以上の抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；および
- (2) 白金配位化合物。

## 【0053】

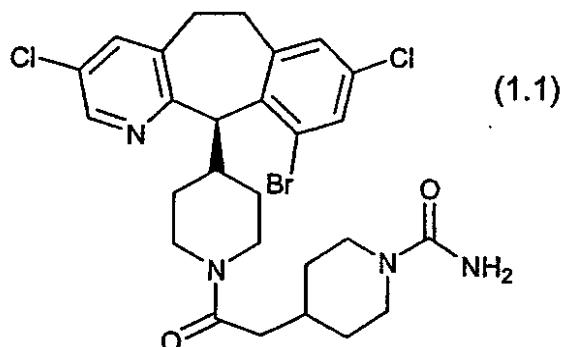
本発明は、頭部および頸部の扁平上皮細胞の癌の処置を必要とする患者において、頭部および頸部の扁平上皮癌細胞の癌を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

20

## 【0054】

## 【化27】



30

の FPT インヒビター；ならびに

- (b) 以下からなる群から選択される少なくとも 2 種の異なる抗腫瘍性剤；
- (1) タキサン；および
- (2) 白金配位化合物；および
- (3) 抗腫瘍ヌクレオシド誘導体（例えば、5-フルオロウラシル）。

## 【0055】

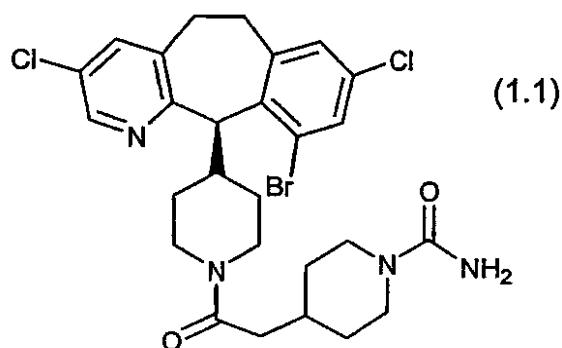
本発明はまた、CML の処置を必要とする患者において、CML を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (a) 以下の式：

40

## 【0056】

## 【化28】



10

の F P T インヒビター；

( b ) グリベック；および

( c ) インターフェロン（例えば、イントロン - A）。

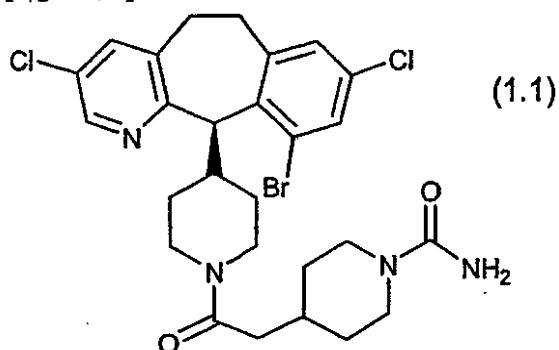
## 【0057】

本発明はまた、CMLの処置を必要とする患者において、CMLを処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

## 【0058】

## 【化29】



20

の F P T インヒビター；

( b ) グリベック；および

( c ) ペグ化 (p e g y l a t e d) インターフェロン（例えば、P e g - イントロン およびペガシス (P e g a s y s) ）。

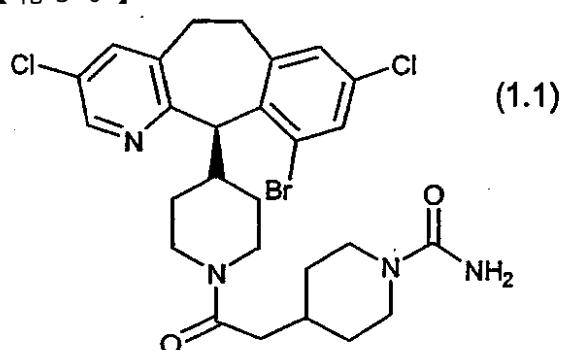
## 【0059】

本発明はまた、AMLの処置を必要とする患者において、を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

## 【0060】

## 【化30】



40

50

の F P T インヒビター；および

( b ) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、シスタラビン（すなわち、Ara-C））。

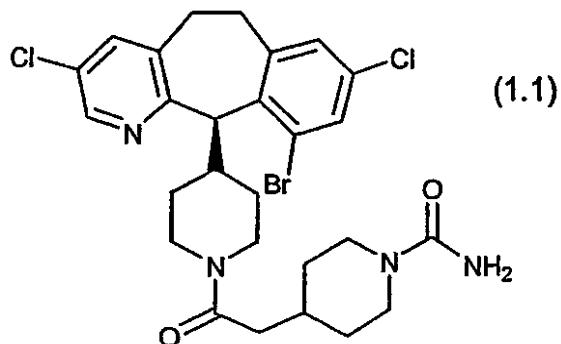
【 0 0 6 1 】

本発明はまた、A M L 処置を必要とする患者において、A M L を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

【 0 0 6 2 】

【化 3 1】



の F P T インヒビター；

( b ) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体（例えば、シスタラビン（すなわち、Ara-C））；および

( c ) アントラサイクリン。

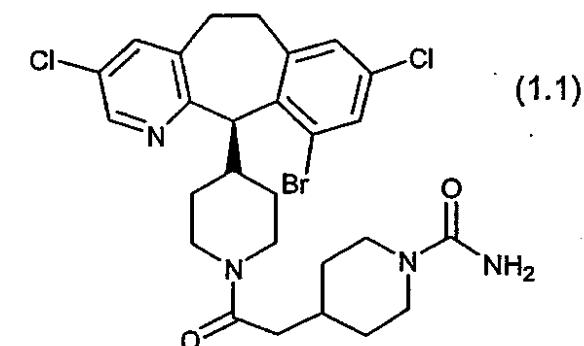
【 0 0 6 3 】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

【 0 0 6 4 】

【化 3 2】



の F P T インヒビター；および

( b ) リツキシマブ（リツキサン）。

【 0 0 6 5 】

本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

【 0 0 6 6 】

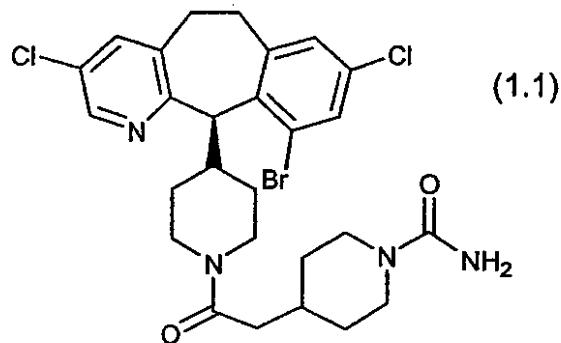
10

20

30

40

## 【化33】



10

の FPT インヒビター；

(b) リツキシマブ (リツキサン)；および  
(c) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体 (例えば、フルダラビン (すなわち、F - ar a - A) )。

## 【0067】

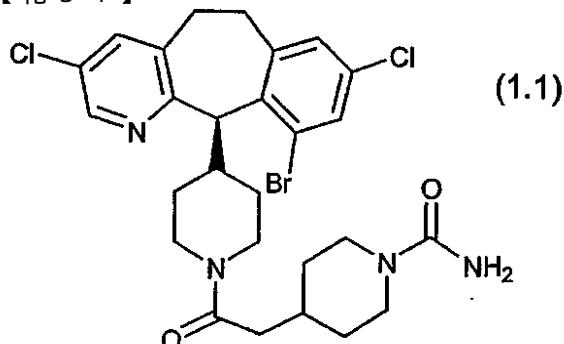
本発明はまた、非ホジキンリンパ腫の処置を必要とする患者において、非ホジキンリンパ腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 以下の式：

20

## 【0068】

## 【化34】



30

の FPT インヒビター；および

(b) ゲナセンス (BCL-2 に対するアンチセンス)。

## 【0069】

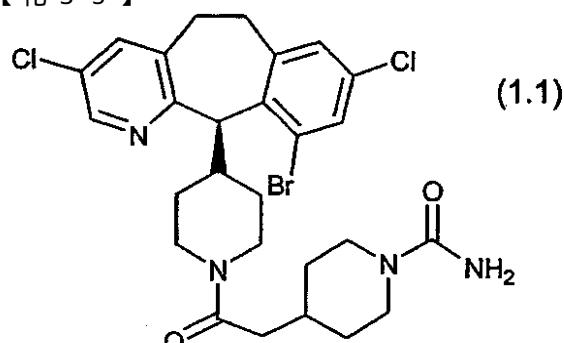
本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

(a) 以下の式：

40

## 【0070】

## 【化35】



50

の F P T インヒビター；および

( b ) プロテオソームインヒビター(例えば、P S - 3 4 1 ( M i l l e n i u m ) )

。

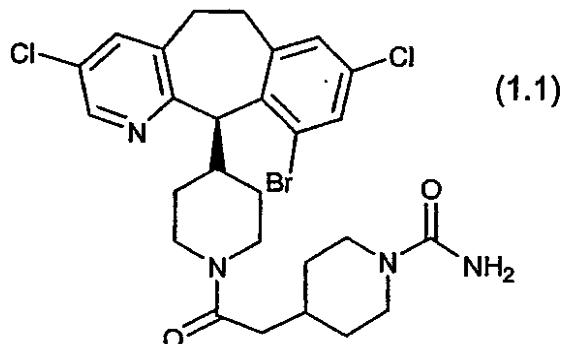
【 0 0 7 1 】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

【 0 0 7 2 】

【 化 3 6 】



の F P T インヒビター；および

( b ) サリドマイドまたは関連イミド。

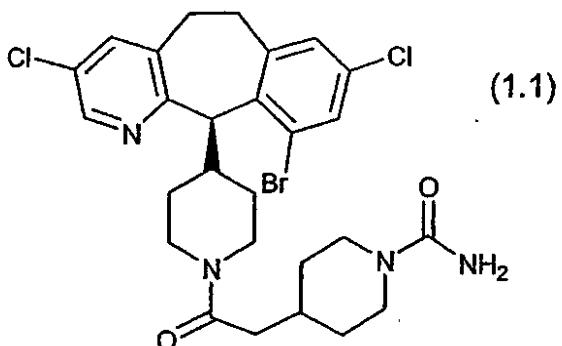
【 0 0 7 3 】

本発明はまた、多発性骨髄腫の処置を必要とする患者において、多発性骨髄腫を処置する方法を提供し、この方法は、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

( a ) 以下の式：

【 0 0 7 4 】

【 化 3 7 】



の F P T インヒビター；および

( b ) サリドマイド。

【 0 0 7 5 】

本発明はまた、本明細書中に記載される癌、特に上記の癌を処置する方法に関する。ここで、F P T インヒビターの投与に加えて、抗腫瘍性剤放射線治療もまた、この処置サイクルの前、この処置サイクルの間、またはこの処置サイクルの後に投与される。

【 0 0 7 6 】

F P T インヒビターおよび抗腫瘍性剤は、治療有効用量で投与され、臨床学的に受容可能な結果(例えば、腫瘍の症状の低減または排除)を得る。従って、F P T インヒビターおよび抗腫瘍性剤は、治療プロトコルにおいて、同時にかまたは連続的に投与され得る。抗腫瘍性剤の投与は、当該分野すでに知られている処置プロトコルに従ってなされ得る。

【 0 0 7 7 】

10

20

30

40

50

F P T インヒビターおよび抗腫瘍性剤は、通常1～7週間続き、代表的には6～12回繰り返される、処置プロトコルにおいて投与される。一般に、この処置プロトコルは、1～4週間続く。1～3週間の処置プロトコルもまた、使用され得る。1～2週間の処置プロトコルもまた、使用され得る。この処置プロトコルまたは処置サイクルの間、F P T インヒビターは、毎日投与されるが、抗腫瘍性剤は、1週間に1回以上投与される。一般に、F P T インヒビターは、毎日（すなわち、1日に1回）、好ましくは、1日に2回投与され得、そして抗腫瘍性剤は、1週間に1回または3週間毎に1回投与される。例えば、タキサン（例えば、パクリタキセル（すなわち、Taxol（登録商標））またはドセタキセル（すなわち、Taxotere（登録商標）））は、1週間に1回または3週間毎に1回投与され得る。

10

## 【0078】

しかし、当業者は、その処置プロトコルが、患者の要求に従って変更され得ることを理解する。従って、本発明の方法において使用される化合物（薬物）の組み合わせは、上記プロトコルのバリエーションで投与され得る。例えば、F P T インヒビターは、処置サイクルの間に連続的ではなく不連続的に投与され得る。従って、例えば、その処置サイクルの間に、F P T インヒビターは、1週間毎日投与され得、次いで、1週間中断され得る。この投与が、治療サイクルの間繰り返される。または、F P T インヒビターは、2週間毎日投与され得、1週間中断され得る。この投与が、治療サイクルの間繰り返される。従って、F P T インヒビターは、そのサイクルの間、1週間以上毎日投与され得、そしてそのサイクルの間、1週間以上中断され得る。この投与パターンが、この治療サイクルの間繰り返される。この不連続的処置はまた、全週ではなく日数に基づき得る。例えば、1～6日間毎日投薬され、1～6日間投薬されない。このパターンが、この処置プロトコルの間繰り返される。F P T インヒビターを投薬しない日数（または週）は、F P T インヒビターを投薬する日数（または週）と同じである必要はない。通常、不連続的投薬プロトコルが使用される場合、F P T インヒビターを投薬する日数または週数は、F P T インヒビターを投薬しない日数または週数と、少なくとも同じであるかまたはそれよりも多い。

20

## 【0079】

抗腫瘍性剤は、ボーラス注入または連続注入によって与えられ得る。抗腫瘍性剤は、処置サイクルの間、毎日～毎週1回、または2週間毎に1回、または3週間毎に1回、または4週間毎に1回、与えられ得る。処置サイクルの間、毎日投与される場合、この毎日の投薬は、処置サイクルの週数にわたり不連続的であり得る。例えば、1週間（または何日も）投薬され、1週間（または何日も）投薬されない。このパターンが、処置サイクルの間繰り返される。

30

## 【0080】

F P T インヒビターは、好ましくは、固体投薬形態、より好ましくは、カプセルとして経口投与され、一方、全体の治療学的に有効な1日用量は、1日あたり、1～4分割用量、または1～2分割用量で投与され得、一般に、その治療学的に有効な用量は、1日に1回または2回、好ましくは、1日に2回与えられる。F P T インヒビターは、1日あたり約50～約400mgの量で投与され得、そして1日あたり約50～約300mgの量で投与され得る。F P T インヒビターは、一般に、1日に2回、約50～約350mg、通常は1日に2回、50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される。

40

## 【0081】

患者が、治療サイクルの終了後に応答しているかまたは安定である場合、この治療サイクルは、熟練した臨床医の判断に従って繰り返され得る。この治療サイクルの終了時に、患者は、処置プロトコルにおいて投与された用量と同じ用量にてF P T インヒビターを受け続け得るか、またはその用量が1日に2回、200mg未満であった場合、この用量は、1日に2回、200mgに上昇され得る。この維持用量は、患者がその用量を進行するまでかまたはもはやその用量に耐性であり得なくなるまで、続けられ得る（この場合、こ

50

の用量は減少され、そして患者は、その減少された用量で続けられ得る)。

【0082】

F P T インヒビターとともに使用される抗腫瘍性剤は、処置サイクルの間、それらが通常処方される投薬量で投与される(すなわち、抗腫瘍性剤は、これらの薬物の投与についての実施の標準に従って投与される)。例えば、以下である:(a)タキサンについて、約30～約300mg/m<sup>2</sup>;(b)シスプラチニについて、約30～約100mg/m<sup>2</sup>;(c)カルボプラチニについて、約2～約8のAUC;(d)抗体であるEGFインヒビターについて、約2～約4mg/m<sup>2</sup>;(e)低分子であるEGFインヒビターについて、約50～約500mg/m<sup>2</sup>;(f)抗体であるVEGFキナーゼインヒビターについて、約1～約10mg/m<sup>2</sup>;(g)低分子であるVEGFインヒビターについて、約50～約2400mg/m<sup>2</sup>;(h)SERMについて、約1～約20mg;(i)抗腫瘍ヌクレオシドである5-フルオロウラシル、ゲムシタビン(Gemcitabine)およびカペシタビン(Capcitabine)について、約500～約1250mg/m<sup>2</sup>;(j)抗腫瘍ヌクレオシドシタラビン(Ara-C)について、3～4週間毎に7～10日間、100～200mg/m<sup>2</sup>/日、ならびに難治性の白血病およびリンパ腫について、高用量(すなわち、3～4週間毎4～8回用量について、12時間毎に1時間、1～3g/m<sup>2</sup>);(k)抗腫瘍ヌクレオシドフルダラビン(F-ara-A)について、3～4週間毎に10～25mg/m<sup>2</sup>/日;(l)抗腫瘍ヌクレオシドシタビンについて、最大8サイクルの間、6週間毎に3日間、30～75mg/m<sup>2</sup>;(m)抗腫瘍ヌクレオシドシクロデオキシアデノシン(CdA、2-CdA)について、3～4週間毎に7日間まで、連続注入として、0.05～0.1mg/kg/日;(n)エポシロン(epothilone)について、約1～約100mg/m<sup>2</sup>;(o)トポイソメラーゼインヒビターについて、約1～約350mg/m<sup>2</sup>;(p)ビンカアルカロイド類について、約1～約50mg/m<sup>2</sup>;(q)葉状アンタゴニストメトトレキサート(MTX)について、経口で20～60mg/m<sup>2</sup>、3～4週間毎にIVまたはIM(中間用量レジメンは、3～4週間毎に60分間にわたり、80～250mg/m<sup>2</sup>IVであり、そして高用量レジメンは、250～1000mg/m<sup>2</sup>IVであり、これは3～4週間毎にロイコボリンとともに与えられる);(r)葉状アンタゴニストプレメトレキシド(Premetrexed)(Alimta)について、3週間毎に、300～600mg/m<sup>2</sup>(1日に10分間のIV注入);(s)リボヌクレオチドレダクターゼインヒビターヒドロキシウレア(HU)について、20～50mg/kg/日(血球数を下げる必要がある場合);(t)白金配位(coordinator)化合物オキサリプラチニ(エロキサチニ(Eloxatin))について、3～4週間毎に50～100mg/m<sup>2</sup>(好ましくは、固体腫瘍(例えば、非小細胞肺癌、結腸直腸癌および卵巣癌)のために使用される);(u)アントラサイクリニ(anthracycline)ダウノルビシンについて、3～4週間毎に3～5日間、10～50mg/m<sup>2</sup>/日IV;(v)アントラサイクリンドキソリビシン(アドリアマイシン)について、3～4週間毎に1～4日間にわたって、50～100mg/m<sup>2</sup>IVの連続注入、または毎週、10～40mg/m<sup>2</sup>IV;(w)アントラサイクリンイダルビシンについて、3～4週間毎の10～20分間にわたる緩やかなIV注入として、1～3日間にわたって毎日、10～30mg/m<sup>2</sup>;(x)生物学的インターフェロン(インtron-A、Roferon)について、1週間に3回、5,000,000～20,000,000IU;(y)生物学的ペグ化(pegylated)インターフェロン(Peg-インtron、ペガシス(Pegasys))について、3～4μg/kg/日(長期皮下)(再発または活性の損失まで);ならびに(z)生物学的リツキシマブ(Rituximab)(リツキサン(Rituxan))(非ホジキンリンパ腫に対して使用される抗体)について、6ヶ月、4～8週間にわたり毎週、200～400mg/m<sup>2</sup>IV。

【0083】

グリベック(Gleevac)は、約200～約800mg/日の量で経口的に使用され得る。

10

20

30

40

50

## 【0084】

サリドマイド(および関連イミド)は、約200～約800mg/日の量で経口的に使用され得、そして連続的に投薬され得るかまたは再発もしくは毒性を生じるまで使用され得る。例えば、Mitsiadesら、「Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications」Blood, 99(12):4525-30, 2002年6月15日(その開示は、本明細書中で参考として援用される)を参照のこと。

## 【0085】

10 例えば、パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で、1週間に1回投与され得る。約60～約80mg/m<sup>2</sup>が、好ましい。別の例において、パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、約150～約250mg/m<sup>2</sup>の量で、3週間毎に1回投与され得る。約175～約225mg/m<sup>2</sup>が、好ましい。

## 【0086】

別の例において、ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、約10～約45mg/m<sup>2</sup>の量で1週間に1回投与され得る。別の例において、ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で、3週間毎に1回投与され得る。

## 【0087】

別の例において、シスプラチニンは、約20～約40mg/m<sup>2</sup>の量で、1週間に1回投与され得る。別の例において、シスプラチニンは、約60～約100mg/m<sup>2</sup>の量で、3週間毎に1回投与され得る。

## 【0088】

別の例において、カルボプラチニンは、約2～約3のAUCを提供する量で、1週間に1回投与され得る。別の例において、カルボプラチニンは、約5～約8のAUCを提供する量で、3週間毎に1回投与され得る。

## 【0089】

従って、(例えば、非小細胞肺癌を処置する)1つの実施形態において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、1週間に1回、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。約60～約80mg/m<sup>2</sup>が、好ましい；そして、

(3) カルボプラチニンは、1週間に1回、約2～約3のAUCを提供する量で投与される。

## 【0090】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する)別の例において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、1週間に1回、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。約60～約80mg/m<sup>2</sup>が、好ましい；そして、

(3) シスプラチニンは、1週間に1回、約20～約40mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。

## 【0091】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する)別の例において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され

10

20

30

40

50

、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、1週間に1回、約10～約45mg/m<sup>2</sup>の量で投与される；そして、

(3) カルボプラチニンは、1週間に1回、約2～約3のAUCを提供する量で投与される。

#### 【0092】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する)別の例において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される。 10

#### 【0093】

(2) ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、1週間に1回、約10～約45mg/m<sup>2</sup>の量で投与される；そして、

(3) シスプラチニンは、1週間に1回、約20～約40mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。 11

#### 【0094】

従って、(例えば、非小細胞肺癌を処置する)1つの実施形態において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される； 20

(2) パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、3週間毎に1回、約150～約250mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。約175～約225mg/m<sup>2</sup>が好ましく、175mg/m<sup>2</sup>が最も好ましい；そして、

(3) カルボプラチニンは、3週間毎に1回、約5～約8(好ましくは、6)のAUCを提供する量で投与される。 21

#### 【0095】

非小細胞肺癌を処置する好ましい実施形態において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、100mgの量で投与される；

(2) パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、3週間毎に1回、175mg/m<sup>2</sup>の量で投与される；そして、 30

(3) カルボプラチニンは、3週間毎に1回、6のAUCを提供する量で投与される。 31

#### 【0096】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する)別の例において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される； 32

(2) パクリタキセル(例えば、Taxol(登録商標))は、3週間毎に1回、約150～約250mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。約175～約225mg/m<sup>2</sup>が、好ましい；そして、

(3) シスプラチニンは、3週間毎に1回、約60～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。 40

#### 【0097】

(例えば、非小細胞肺癌を処置する)別の例において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；

(2) ドセタキセル(例えば、Taxotere(登録商標))は、3週間毎に1回、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される；そして、

(3) カルボプラチニンは、3週間毎に1回、約5～約8のAUCを提供する量で投与される。 50

## 【0098】

(例えは、非小細胞肺癌を処置する)別の例において:

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される。;

(2) ドセタキセル(例えは、Taxotere(登録商標))は、3週間毎に1回、約50～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される;そして、

(3) シスプラチニは、3週間毎に1回、約60～約100mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。

## 【0099】

FPTインヒビター、ドセタキセルおよびカルボプラチニを使用して非小細胞肺癌を処置する実施例において:

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgの量が投与される;

(2) ドセタキセル(例えは、Taxotere(登録商標))は、3週間毎に1回、約75mg/m<sup>2</sup>の量で投与される;そして、

(3) カルボプラチニは、3週間毎に1回、約6のAUCを提供する量で投与される。

## 【0100】

上記例において、ドセタキセル(例えは、Taxotere(登録商標))およびシスプラチニ、ドセタキセル(例えは、Taxotere(登録商標))およびカルボプラチニ、パクリタキセル(例えは、Taxol(登録商標))およびカルボプラチニ、またはパクリタキセル(例えは、Taxol(登録商標))およびシスプラチニは、好ましくは、同日に投与される。

## 【0101】

別の例(例えは、CML)において:

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約100mg～約200mgの量で投与される;

(2) グリベックは、経口的に、約400～約800mg/日の量で投与される;そして、

(3) インターフェロン(イントロン-A)は、1週間に3回、約5,000,000～約20,000,000IUの量で投与される。

## 【0102】

別の例(例えは、CML)において:

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約100mg～約200mgの量で投与される;

(2) グリベックは、経口的に、約400～約800mg/日の量で投与される;そして、

(3) ペグ化インターフェロン(Peg-イントロンまたはペガシス(Pegasys))は、約3～約6μg/kg/日の量で投与される。

## 【0103】

別の例(例えは、非ホジキンリンパ腫)において:

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される;そして、

(2) ゲナセンス(Genasense)(BCL-2に対してアンチセンス)は、3～4週間毎に5～7日間、約2～約5mg/kg/日(例えは、3mg/kg/日)の用量で、連続IV注入として投与される。

## 【0104】

別の例(例えは、多発性骨髄腫)において:

10

20

30

40

50

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；そして、

(2) プロテオソームインヒビター（例えば、PS-341-Millenium）は、1週間休憩期間を空けた、連続した2週間で毎週2回、約1.5mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。

#### 【0105】

別の例（例えば、多発性骨髄腫）において：

(1) FPTインヒビターは、1日に2回、約50mg～約200mgの量で投与され、好ましくは、1日に2回、約75mg～約125mgが投与され、そして最も好ましくは、1日に2回、約100mgが投与される；そして、

(2) サリドマイド（または関連イミド）は、約200～約800mg/日の量で経口投与される。この投薬は、再発または毒性が生じるまで継続される。

#### 【0106】

患者が、治療サイクルの終了後に応答しているかまたは安定である場合、この治療サイクルは、熟練した臨床医の判断に従って繰り返され得る。この治療サイクルの終了時に、患者は、処置プロトコルにおいて投与された用量と同じ用量にてFPTインヒビターを受け続けられ得るか、またはその用量が1日に2回、200mg未満であった場合、この用量は、1日に2回、200mgに上昇され得る。この維持用量は、患者がその用量を進行するまでかまたはもはやその用量に耐性であり得なくなるまで、受けられ得る（この場合、この用量は低下され得、そして患者は、その低下された用量で受けられ得る）。

#### 【0107】

本発明の方法において処置され得る癌としては、以下が挙げられるがこれらの限定されない：肺癌（例えば、非小細胞肺癌）、頭部および/または頸部の癌（例えば、頭部または頸部の扁平上皮細胞癌）、卵巣癌、乳癌、膀胱癌、ならびに前立腺癌。

#### 【0108】

本発明の方法によって処置され得る癌は、以下である：結腸直腸癌、膵臓癌、甲状腺小胞癌、未分化甲状腺癌腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄形成異常症候群（myelodysplastic syndrome (MDS)）、CMML（慢性骨髄単球性白血病）、AML、ALL（急性リンパ性白血病（例えば、ALL PH+））、CML、骨髄腫（例えば、多発性骨髄腫）、間葉起源の癌（例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫）、黒色腫、奇形癌、神経芽細胞腫、神経膠腫、腎臓癌腫およびヘパトーム。

#### 【0109】

FPTインヒビターと組み合わせて使用され得る抗腫瘍性剤は、以下である：

(1) タキセン（例えば、パクリタキセル（Taxol（登録商標））および/またはドセタキセル（例えば、Taxotere（登録商標）））；

(2) 白金配位化合物（例えば、カルボプラチニン、シスプラチニンおよびオキサリプラチニン（例えば、エロキサチニン）；

(3) 以下のような、抗体であるEGFインヒビター：HER2抗体（例えば、トラストツマブ（trastuzumab）（Herceptin（登録商標））、Genentech, Inc.）、セツキシマブ（Cetuximab）（Erbitux, IMC-C225, IMclone Systems）、EMD 72000（Merck KGaA）、抗EGFRモノクローナル抗体ABX（Abgenix）、TheracIM-h-R3（Center of molecular Immunology）、モノクローナル抗体425（Merck KGaA）、モノクローナル抗体ICR-62（ICR, Sutton, England）；Herzyme（Elan Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals）、PKI 166（Novartis）、EKB 569（Wyeth-Ayerst）、GW 572016（GlaxoSmithKline）、C1 1033（Pfizer Global Research and Development）

10

20

30

40

50

ent)、トラスツマブマイタンシノイド結合体(Trastuzumab-maytan sinoid conjugate)(Genentech, Inc.)、ミツモマブ(Mitumomab)(Imclone Systems and Merck KGaA)およびMelvax II(Imclone Systems and Merck KGaA);

(4) 低分子であるEGFインヒビター(例えば、ターセバ(Tarcerva)(TM)(OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.)、およびイレッサ(Iressa)(ZD 1839, AstraZeneca);

(5) 抗体であるVEGF(例えば、ベバシツマブ(Bevacizumab)(Genentech, Inc.)、およびIMC-1C11(Imclone Systems)、DC 101(Imclone Systems製のKDR VEGFレセプター2);

(6) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター(例えば、SU 5416およびSU 6688(両方とも、Sugen, Inc.製));

(7) エストロゲンレセプターアンタゴニストまたは選択的エストロゲンレセプター調節因子(SERM)(例えば、タモキシフェン、イドキシフェン(Iodoxyfene)、ラロキシフェン、トランス-2,3-ヒドロラロキシフェン、レボメロキシフェン(Levormeloxifene)、ドロロキシフェン(Droloxoifene)、MDL 103,323、およびアコルビフェン(Acolbifene)(Scherwing Corp.));

(8) 抗腫瘍性ヌクレオシド誘導体(例えば、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン(Capécitabine)、シタラビン(Ara-C)、フルダラビン(F-Ara-A)、デシタビン、およびクロロデオキシアデノシン(CdA、2-CdA));

(9) エポシロン(例えば、BMS-247550(Bristol-Myers Squibb)、およびEPO906(Novartis Pharmaceuticals));

(10) トポイソメラーゼインヒビター(例えば、トポテカン(Topotecan)(Glaxo SmithKline)、およびカンプトサル(Camptosar)(Pharmacia));

(11) ピンカルカロイド類(例えば、ナベルビン(Navelbine)(Anavar and Fabre, France)、ピンクリスチンおよびピンプラスチン);

(12) V3インテグリンのインヒビターである抗体(例えば、LM-609(Clinical Cancer Research、第6巻、3056-3061頁、2000年8月を参照のこと(この開示は、本明細書中で参考として援用される));

(13) 葉状アンタゴニスト(例えば、メトレキサート(MTX)、およびプレメトレキシド(Alimta));

(14) リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター(例えば、ヒドロキシウレア(HU));

(15) アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン、ドキソルビシン(Adriamycin)、およびイダルビシン(Idarubicin));ならびに、

(16) 生物製剤(例えば、インターフェロン(例えば、イントロン-Aおよびロフェロン(Roferon))、ペグ化インターフェロン(例えば、Peg-イントロンおよびペガシス)、およびリツキシマブ(リツキサン、非ホジキンリンパ腫の処置のために使用される抗体));

#### 【0110】

好ましい抗腫瘍性剤は、以下から選択される:パクリタキセル、ドセタキセル、カルボプラチニン、シスプラチニン、ゲムシタビン、タモキシフェン、ハーセプチン、セツキシマブ、ターセバ、イレッサ、ベバシツマブ、ナベルビン、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。最も好ましい抗腫瘍性薬剤は、以下から選択される:パクタキセル、

10

20

30

40

50

ドセタキセル、カルボプラチニン、シスプラチニン、ナベルビン、ゲムシタビンまたはハーセプチニン。

【0111】

一般に、1つ以上の抗腫瘍性薬剤が、本発明の方法において使用される場合、抗腫瘍性薬剤は、それらの標準的な用量形態で、同じ日の同時かまたは連続的にかのいずれかで投与される。例えば、抗腫瘍性薬剤は、通常、静脈内に、好ましくは当前記分野で周知のIV溶液（例えば、等張食塩水（0.9% NaCl）またはデキストロース溶液（例えば、5%デキストロース））を使用するIV点滴によって投与される。

【0112】

2つ以上の抗腫瘍性薬剤が使用される場合、その抗腫瘍性薬剤は、一般的に同じ日に投与される；しかし、当業者は、抗腫瘍性薬剤が、異なる日または異なる週に投与され得ることを理解する。熟練した臨床医は、その薬剤の製造会社が推奨する用量スケジュールに従って、抗腫瘍性薬剤を投与し得、そして患者の必要性に従って（例えば、処置に対する患者の応答に基づいて）、スケジュールを調製し得る。例えば、肺癌を処置するために、ゲムシタビンが白金配位化合物（例えば、シスプラチニン）と組み合わせて使用される場合、ゲムシタビンおよびシスプラチニンの両方は、処置サイクルの1日目の同じ日に与えられ、次いでゲムシタビンは、8日目に単独で与えられ、15日目に再度単独で与えられる。

【0113】

従って、本発明の1つの実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0または1.1）、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0114】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0または1.1）、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記タキサンは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり1週間に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～4週間である。

【0115】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0または1.1）、タキサンおよび白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記タキサンは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして前記白金配位化合物は、1サイクルあたり3週間毎に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～3週間である。

【0116】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0または1.1）、パクリタキセルおよびカルボプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記パクリタキセルは、1サイクルあたり1週間に1回投与され、そして前記カルボプラチニンは、1サイクルあたり1週間に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～4週間である。

【0117】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に治療有効量のFPTインヒビター（1.0または1.1）、パクリタキセルおよびカルボプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記パクリタキセルは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与され、そして前記カルボプラチニンは、1サイクルあたり3週間毎に1回投与される。好ましくは、この処置は、1サイクルあたり1～3週間である。

【0118】

10

20

30

40

50

好ましくは、非小細胞肺癌は、上記の実施形態の方法で処置される。

【0119】

本発明の別の実施形態は、非小細胞肺癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置の必要性のある患者に毎日、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)を投与する工程、1サイクルあたり1週間に1回の治療有効量のカルボプラチニンを投与する工程、および1サイクルあたり1週間に1回の治療有効量のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここで、この処置は、1サイクルあたり1~4週間が与えられる。好ましくは、前記FPTインヒビターは、1日に2回投与される。好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そしてより好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、連続的に投与され、そして最も好ましくは、前記カルボプラチニンは、前記パクリタキセルの後に投与される。

10

【0120】

本発明の別の実施形態は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、毎日、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)を投与する工程、治療有効量のカルボプラチニンを1サイクルあたり3週間ごとに1回投与する工程、および治療有効量のパクリタキセルを1サイクルあたり3週間ごとに1回投与する工程を包含し、ここで、この処置は1~3週間の間与えられる。好ましくは、前記FPTインヒビターは、1日に2回、投与される。好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは同じ日に投与され、そしてより好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは連続的に投与され、そして最も好ましくは、前記カルボプラチニンは、前記パクリタキセルの後に投与される。

20

【0121】

本発明の好ましい実施形態は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、1日に2回、約50mg~約200mgのFPTインヒビター(1.0または1.1)を投与する工程、1サイクルあたり1週間に1回、約2~約8(好ましくは約2~約3)のAUCを提供するような量でカルボプラチニンを投与する工程、および1サイクルあたり1週間に1回、約60mg/m<sup>2</sup>~約300mg/m<sup>2</sup>(好ましくは、約50mg/m<sup>2</sup>~約100mg/m<sup>2</sup>、より好ましくは約60mg/m<sup>2</sup>~約80mg/m<sup>2</sup>)のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここでこの処置は1サイクルあたり1週間~4週間の間与えられる。より好ましい実施形態において、前記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg~約125mgの量で投与され、1日に2回、約100mgが好ましい。好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そして最も好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは連続的に投与され、そしてより好ましくは、前記カルボプラチニンは、前記パクリタキセルの後に投与される。

30

【0122】

別の好ましい実施形態において、本発明は、このような処置を必要とする患者における非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は、1日に2回、約50mg~約200mgのFPTインヒビター(1.0または1.1)を投与する工程、1サイクルあたり3週間ごとに1回、約2~約8(好ましくは約5~約8)のAUCを提供するための量でカルボプラチニンを投与する工程、1サイクルあたり3週間ごとに1回、約150mg/m<sup>2</sup>~約225mg/m<sup>2</sup>(好ましくは、約175mg/m<sup>2</sup>~約225mg/m<sup>2</sup>)のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここでこの処置は1~3週間の間与えられる。より好ましい実施形態において、前記FPTインヒビターは、1日に2回、約75mg~約125mgが投与され、1日に2回、約100mgが好ましい。好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そしてより好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、連続的に投与され、そして最も好ましくは、前記カルボプラチニンは、前記パクリタキセルの後に投与される。

40

【0123】

なにより好ましい実施形態において、本発明は、このような処置を必要とする患者にお

50

ける非小細胞肺癌を処置するための方法に関し、この方法は1日に2回、100mgのFPTインヒビター(1.0または1.1)を投与する工程、1サイクルあたり3週間ごとに1回、6のAUCを提供するような量でカルボプラチニンを投与する工程、および1サイクルあたり3週間ごとに1回、175mg/m<sup>2</sup>のパクリタキセルを投与する工程を包含し、ここでこの処置は、1~3週間の間与えられる。好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、同じ日に投与され、そしてより好ましくは、前記カルボプラチニンおよび前記パクリタキセルは、連続的に投与され、そして最も好ましくは、前記カルボプラチニンは、前記パクリタキセルの後に投与される。

#### 【0124】

本発明の他の実施形態は、上記実施形態において記載されるように、癌の処置の方法に10  
関し、パクリタキセルおよびカルボプラチニンを除いて、本方法において共に使用されるタキサンおよび白金配位化合物は、(1)ドセタキセル(Taxotere(登録商標))およびシスプラチニン；(2)パクリタキセルおよびシスプラチニン；および(3)ドセタキセルおよびカルボプラチニンである。本発明の方法において、シスプラチニンは、好ましくは約30mg/m<sup>2</sup>~約100mg/m<sup>2</sup>の量で使用される。本発明の方法において、ドセタキセルは、好ましくは約30mg/m<sup>2</sup>~約100mg/m<sup>2</sup>の量で使用される。

#### 【0125】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療が必要な患者に治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、タキサン、および抗体であるEGFインヒビターの治療有効量を投与する工程を包含する。好ましくは、使用されるタキサンは、パクリタキセルであり、好ましくは、EGFインヒビターは、HER2抗体(より好ましくは、ハーセプチニン)またはセツキシマブであり、最も好ましくは、ハーセプチニンが使用される。処置の長さ、ならびにFPTインヒビターおよびタキサンの量および投与は、上記される実施形態において記載される。抗体であるEGFインヒビターは、1回当たり一週間に一度投与され、好ましくは、タキサンと同じ日に投与され、そしてより好ましくは、タキサンと連続して投与される。例えば、ハーセプチニンは、約3~約5mg/m<sup>2</sup>(好ましくは、約4mg/m<sup>2</sup>)の負荷投与量で投与され、次いで、残りの処置回(通常、回は、1~4週間)について、一週間に1回、約2mg/m<sup>2</sup>の維持量で投与される。好ましくは、処置される癌は、乳癌である。

#### 【0126】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の以下を投与する工程を包含する：

- (1) FPTインヒビター(1.0または1.1)；
- (2) タキサン；および
- (3) 以下から選択される抗腫瘍薬剤：
  - (a) 低分子であるEGFインヒビター；
  - (b) 抗体であるVEGFインヒビター；または
  - (c) 低分子であるVEGFキナーゼインヒビター。

#### 【0127】

好ましくは、タキサン、パクリタキセル、またはドセタキセルが使用される。好ましくは、抗腫瘍薬剤は、以下から選択される：ターセバ、イレッサ、ベバシツマブ、SU5416またはSU6688から選択される。処置の長さ、ならびにFPTインヒビターおよびタキサンの量および投与は、上記実施形態に記載される通りである。抗体であるVEGFキナーゼは、通常、1回当たり一週間に一回与えられる。低分子であるEGFインヒビターおよびVEGFインヒビターは、通常、1回当たり一日に一回与えられる。好ましくは、抗体であるVEGFインヒビターは、タキサンと同じ日に与えられ、より好ましくは、タキサンと連続して与えられる。低分子であるEGFインヒビターまたは低分子であるVEGFインヒビターは、タキサンと同じ日に投与され、投与は、好ましくは、タキサンと連続的である。EGFキナーゼインヒビターまたはVEGFキナーゼインヒビターは、一般的に、約10~約500mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。好ましくは、処置される癌は40

10

20

30

40

50

、非肺小細胞癌である。

【0128】

別の実施形態において、本発明は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含する。

【0129】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、1回当たり一週間に一回与えられ、前記白金配位化合物は、1回当たり一週間に一回与えられる。処置は、1回当たり1~4週間の間であり得るが、処置は、好ましくは、1回当たり1~7週間の間である。

【0130】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、抗腫瘍ヌクレオシド誘導体、および白金配位化合物を投与する工程を包含し、ここで、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記抗腫瘍ヌクレオシド誘導体は、1回当たり一週間に一回与えられ、前記白金配位化合物は、1回当たり三週間おきに一回与えられる。処置は、1回当たり1~4週間の間であり得るが、処置は、好ましくは、1回当たり1~7週間の間である。

【0131】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、ゲムシタビン、およびシスプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記ゲムシタビンは、1回当たり一週間に一回与えられ、前記シスプラチニンは、1回当たり一週間に一回与えられる。好ましくは、処置は、1回当たり1~7週間の間である。

【0132】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、ゲムシタビン、およびシスプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記ゲムシタビンは、1回当たり一週間に一回与えられ、前記シスプラチニンは、1回当たり三週間おきに一回与えられる。好ましくは、処置は、1回当たり1~7週間の間である。

【0133】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、ゲムシタビン、およびカルボプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記ゲムシタビンは、1回当たり一週間に一回与えられ、前記カルボプラチニンは、1回当たり一週間に一回与えられる。好ましくは、処置は、1回当たり1~7週間の間である。

【0134】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する方法に関し、この方法は、このような治療を必要とする患者に、治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、ゲムシタビン、およびカルボプラチニンを投与する工程を包含する。好ましくは、前記FPTインヒビターは、毎日投与され、前記ゲムシタビンは、1回当たり一週間に一回与えられ、前記カルボプラチニンは、1回当たり三週間おきに一回与えられる。好ましくは、処置は、1回当たり1~7週間の間である。

【0135】

10

20

30

40

50

好ましくは、非小細胞肺癌を、上記される実施形態において、ゲムシタビンを使用する方法において処置される。

【0136】

ゲムシタビンを使用する上記実施形態において、FPTインヒビターおよび白金配位化合物は、タキサンを使用する実施形態について上記されるように投与される。ゲムシタビンは、約500～約1250mg/m<sup>2</sup>の量で投与される。ゲムシタビンは、好ましくは、白金配位化合物と同じ日に投与され、より好ましくは、白金配位化合物と連続して投与され、最も好ましくは、ゲムシタビンは、白金配位化合物の後に投与される。

【0137】

本発明の別の実施形態は、癌を処置する処置を必要とする患者において癌を処置する方法に關し、この方法は、FPTインヒビター(1.0または1.1)および以下から選択される抗腫瘍薬剤を投与する工程を包含する：(1)抗体であるEGFインヒビター、(2)低分子であるEGFインヒビター、(3)抗体であるVEGFインヒビター、および(4)低分子であるVEGFキナーゼインヒビター(全て上記される)。処置は、1回当たり1～7週間の間であり、一般的には、1回当たり1～4週間である。FPTインヒビターは、本発明の他の実施形態について上記されるのと同様の方法において投与される。低分子抗腫瘍薬剤は、通常毎日投与され、抗体抗腫瘍薬剤は、通常、1回当たり一週間に一回投与される。抗腫瘍薬剤は、好ましくは、以下から選択される：ハーセプチニン、セツキシマブ、ターセバ、イレッサ、ベバシツマブ、IMC-1C11、SU5416またはSU6688。好ましくは、非小細胞肺癌が、処置される。

10

20

30

40

50

【0138】

白金配位化合物および少なくとも1つの他の抗腫瘍薬剤が使用され、これらの薬物が連続的に投与される本発明の実施形態において、白金配位化合物は、一般的に、他の抗腫瘍薬剤が投与された後、投与される。

【0139】

本発明の他の実施形態は、患者に対する治療有効量の放射線を投与することに加えて、上記される実施形態において、FPTインヒビターおよび抗腫瘍薬剤を投与することを包含する。放射線は、当該分野で周知の技術およびプロトコルに従って施与される。

【0140】

本発明の別の実施形態は、少なくとも2つの異なる抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、薬学的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水(0.9%NaCl)またはデキストロース(例えば、5%デキストロース)である。

【0141】

本発明の別の実施形態は、FPTインヒビターおよび少なくとも2つの異なる抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、薬学的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水溶液(0.9%NaCl)またはデキストロース(例えば、5%デキストロース)である。

【0142】

本発明の別の実施形態は、FPTインヒビターおよび少なくとも1つの抗腫瘍薬剤および静脈内投与のための薬学的に受容可能なキャリアを含有する薬学的組成物に関する。好ましくは、薬学的に受容可能なキャリアは、等張性生理食塩水溶液(0.9%NaCl)またはデキストロース(例えば、5%デキストロース)である。

【0143】

当業者は、本発明の方法において使用される化合物(薬物)が、製造業者からの薬学的組成物(投薬形態)において熟練臨床医に利用可能であり、これらの組成物において使用されることを理解する。従って、上記される方法における化合物または化合物の分類の詳説は、特定の化合物または化合物の分類を含有する薬学的組成物の詳説に置き換えられる。例えば、このような処置が必要な患者に治療有効量のFPTインヒビター(1.0または1.1)、タキサン、および白金配位化合物を投与する工程を包含する癌の処置方法

に関する実施形態は、その範囲内に癌を処置する方法を包含し、この方法は、このような処置を必要とする患者に、治療有効量の、F P T インヒビター（1.0または1.1）を含有する薬学的組成物、タキサンを含有する薬学的組成物、および白金配位化合物を含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する。

【0144】

使用される実際の投薬量は、患者の要望および処置される状態の重篤度に依存して変化し得る。特定の状況に対して適切な投薬量の決定は、当業者の範囲内である。

【0145】

F P T インヒビターおよび抗腫瘍薬剤の量および投与頻度は、患者の年齢、状態および大きさならびに処置される癌の重篤度のような因子を考慮して、主治医（医師）の判断に従って、制御される。10

【0146】

抗腫瘍薬剤は、当該分野で周知である治療プロトコルに従って投与され得る。抗腫瘍薬剤の投与が、処置される癌および抗腫瘍薬剤の疾患に対する公知の効果に依存して変化し得ることは、当業者に明らかである。また、熟練臨床医の知識に従って、治療プロトコル（例えば、投薬量および投与の回数）は、投与された治療剤の患者に対する観察された効果を考慮して変化され得、そして投与された治療剤に対する癌の観察された応答を考慮して変化され得る。

【0147】

初期投与は、当該分野で公知の確立されたプロトコルに従って作製され得、次いで、観察された効果に基づいて、投薬量、投与形態、および投与回数は、熟練臨床医によって改変され得る。20

【0148】

特定の抗腫瘍薬剤の選択は、主治医の診断および彼らの患者の状態の判断および適切な処置プロトコルに依存する。

【0149】

投与の順の決定および処置プロトコルの間の抗腫瘍薬剤の投与の繰り返し数は、処置される癌の評価および患者の状態の評価の後で、熟練医師の知識の十分範囲内にある。

【0150】

従って、経験および知識に従って、開業医は、処置が進行するにつれて、個々の患者の必要性に従う、抗腫瘍薬剤の投与のための各プロトコルを改変し得る。全てのこのような改変は、本発明の範囲内である。30

【0151】

処置が投与された投薬量で有効であるかどうかを判断する際に、臨床主治医は、患者の一般的幸福およびより的確な徵候（例えば、癌関連症状の軽減（例えば、疼痛、咳（肺癌について）、および呼吸困難（肺癌について））、腫瘍増殖の阻害、腫瘍の実際の減少、または転移の阻害）を考慮する。腫瘍のサイズは、放射線医学的研究（例えば、C A T スキヤンまたはM R I スキヤン）のような標準的方法によって測定され得、連続的測定を使用し、腫瘍の増殖が遅延されるか否か、またはさらに後退されるか否かを判断し得る。疾患関連症状の軽減（例えば、疼痛）および全状態における改善はまた、処置の有効性を補助するために使用され得る。40

【0152】

本発明は、上に示される特定の実施形態に関連して記載されるが、それらの多くの代替、改変およびバリエーションは、当業者に明らかである。全てのこのような代替、改変およびバリエーションは、本発明の意図および範囲内に含まれることが意図される。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/US 02/37954
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61P35/00 A61K31/4545		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61P A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>ANONYMOUS: "A Phase 3 Randomized Study of Lonafarnib in Combination With Paclitaxel and Carboplatin vs. Placebo in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer" INTERNET ARTICLE, 'Online! November 2002 (2002-11), XP002236230 Retrieved from the Internet: &lt;URL:<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>&gt; 'retrieved on 2003-03-19! abstract</p> <p>---</p> <p>-/-</p>	1-25, 42, 43, 85-89
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in 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 document 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  2 April 2003		Date of mailing of the international search report  01.08.03
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Skjöldebrand, C

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

In  original Application No  
PCT/US 02/37954

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	CAPONIGRO F: "FARNESYL TRANSFERASE INHIBITORS: A MAJOR BREAKTHROUGH IN ANTICANCER THERAPY? NAPLES, 12 APRIL 2002" ANTI-CANCER DRUGS, RAPID COMMUNICATIONS, OXFORD, GB, vol. 13, no. 8, September 2002 (2002-09), pages 891-897, XP009005437 ISSN: 0959-4973 page 893, column 1, paragraph 2 -page 894, column 1, paragraph 1 ---	1-25, 42, 43,85-89
P, X	HALUSKA P ET AL: "Farnesyl transferase inhibitors as anticancer agents" EUROPEAN JOURNAL OF CANCER, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 38, no. 13, September 2002 (2002-09), pages 1685-1700, XP004374136 ISSN: 0959-8049 paragraph '05.2! ---	1-25, 42, 43,85-89
P, X	WO 02 18368 A (SCHERING CORP ;PHARMACOPEIA INC (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) claims ---	1-25, 42, 43,85-89
P, X	WO 02 28381 A (DALEY GEORGE Q) 11 April 2002 (2002-04-11) claims ---	1-25, 42, 43,85-89
X	WO 01 64252 A (PALMER PETER ALBERT ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HORAK IVAN DAV) 7 September 2001 (2001-09-07) claims 10,11 ---	1-25, 42, 43,85-89
X	US 6 316 462 B1 (BISHOP WALTER R ET AL) 13 November 2001 (2001-11-13) claims ---	1-25, 42, 43,85-89
X	US 6 096 757 A (GIRIJAVALLABHAN VIYYOOR M ET AL) 1 August 2000 (2000-08-01) cited in the application claims ---	1-25, 42, 43,85-89
X	WO 99 32114 A (SCHERING CORP) 1 July 1999 (1999-07-01) claims ---	1-25, 42, 43,85-89
X	WO 01 56552 A (PALMER PETER ALBERT ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HORAK IVAN DAV) 9 August 2001 (2001-08-09) cited in the application page 25, line 17 page 26, line 13-15 ---	1-25, 42, 43,85-89
		-/-

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inte  
inal Application No  
PCT/US 02/37954

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01 62234 A (JANSSEN PHARMACEUTICA NV ;END DAVID WILLIAM (US)) 30 August 2001 (2001-08-30) cited in the application page 23, line 34,35 page 26, line 28-30 ---	1-25,42, 43,85-89
Y	COX A D: "FARNESYLTRANSFERASE INHIBITORS POTENTIAL ROLE IN THE TREATMENT OF CANCER" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, AT, vol. 61, no. 6, 2001, pages 723-732, XP008011358 ISSN: 0012-6667 page 728, column 1, paragraph 2 ---	1-25,42, 43,85-89
Y	SHI B_(A) M: "Enhanced efficacy of the farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 in combination with paclitaxel" PROCEEDINGS OF THE 90TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. PHILADELPHIA, PA, APRIL 10 - 14, 1999, PROCEEDINGS OF THE ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH, PHILADELPHIA, PA: AACR, US, vol. 40, 1999, page COMPLETED01 XP002102820 cited in the application abstract ---	1-25,42, 43,85-89
Y	SHI B ET AL: "THE FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITOR SCH66336 SYNERGIZES WITH TAXANES IN VITRO AND ENHANCES THEIR ANTITUMOR ACTIVITY IN VIVO" CANCER CHEMOTHERAPY AND PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, BERLIN, DE, vol. 46, no. 5, November 2000 (2000-11), pages 387-393, XP001008325 ISSN: 0344-5704 the whole document ---	1-25,42, 43,85-89
Y	KHURI F R ET AL: "Emerging therapies in non-small-cell lung cancer." ANNALS OF ONCOLOGY: OFFICIAL JOURNAL OF THE EUROPEAN SOCIETY FOR MEDICAL ONCOLOGY / ESMO. NETHERLANDS JUN 2001, vol. 12, no. 6, June 2001 (2001-06), pages 739-744, XP009008316 ISSN: 0923-7534 page 742, column 2, paragraph 2 -page 743, column 1, paragraph 1 ---	1-25,42, 43,85-89
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Int'l Application No PCT/US 02/37954
C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category <sup>a</sup>	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>ADJEI A A ET AL: "Synergy of the protein farnesyltransferase inhibitor SCH66336 and cisplatin in human cancer cell lines." CLINICAL CANCER RESEARCH: AN OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH. UNITED STATES MAY 2001, vol. 7, no. 5, May 2001 (2001-05), pages 1438-1445, XP001121352 ISSN: 1078-0432 abstract</p> <p>---</p> <p>KIM EDWARD S ET AL: "A phase I/II study of the farnesyl transferase inhibitor (FTI) SCH66336 with paclitaxel in patients with solid tumors." PROCEEDINGS OF THE AMERICAN ASSOCIATION FOR CANCER RESEARCH ANNUAL, vol. 42, March 2001 (2001-03), page 488 XP001121356 92nd Annual Meeting of the American Association for Cancer Research; New Orleans, LA, USA; March 24-28, 2001, March, 2001 ISSN: 0197-016X abstract</p> <p>---</p> <p>WO 01 64199 A (PALMER PETER ALBERT ;JANSSEN PHARMACEUTICA NV (BE); HORAK IVAN DAV) 7 September 2001 (2001-09-07) cited in the application the whole document</p> <p>---</p>	1-25,42, 43,85-89
A		1-25,42, 43,85-89

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US 02/37954

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.  Claims Nos.: 1, 2 (both in part) 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:  
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

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

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:  
1 (part), 2-25, 42-43, 85-89

## Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02 B7954

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 1, 2 (both in part)

Present claim 1 relate to an extremely large number of possible combinations of compounds. In fact, the claims contain so many options that a lack of clarity and conciseness within the meaning of Article 6 PCT arises to such an extent as to render a meaningful search of the claims impossible.

Claims 1 and 2, by using the functional definition "platinum coordinator compound" relates to a compound defined by reference to a desirable characteristic or property (lack of clarity, Article 6 PCT). The claims cover all compounds having this characteristic or property, but as no examples or embodiments are disclosed, the application provides no support within the meaning of Article 6 PCT and no disclosure within the meaning of Article 5 PCT for the claimed subject-matter. It is noted that also the antineoplastic agents 3-7, 10, 12-15 and 17 are defined in a similar functional manner (see however unity-objection).

In the present case, the claims 1 and 2 so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible. Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims where the "platinum coordinator compound" is Cisplatin or Carboplatin.

With regard to description page 6, there appears to be an error in formula 1.1, because on page 6, reference is made to SCH66336, having two bromine- and one chlorine-substituent. Documents relating to SCH66336 have therefore been cited as pertinent for the claims referring to formula 1.1.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02/37954

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 1. Claims: 1 (partly), 2-25, 42-43, 85-89

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with two antineoplastic agents, wherein one is taxane and the other is a platinum coordinator compound, for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer, including non small cell lung cancer.

## 2. Claims: 1 (partly), 26-35

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with two antineoplastic agents, wherein the first is a platinum coordinator compound selected from Cisplatin or Carboplatin, and the second is Gemcitabine, for the manufacture of a medicament for the treatment non small cell lung cancer.

## 3. Claims: 36-41

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with an antineoplastic agent selected from:

-EGF inhibitors being either antibodies or small molecules  
-VEGF inhibitors being either antibodies or small molecules  
for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer

## 4. Claims: 46-49, 63-68

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with an antitumour nucleoside for the manufacture of a medicament for the treatment of AML

## 5. Claims: 50-53, 69-74

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with a therapeutically effective amount of either Rituximab or Genasense, for the manufacture of a medicament for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma

## 6. Claims: 54-56, 75-80

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with a therapeutically effective amount of either a proteosome inhibitor or Thalidomide or related imid, for the manufacture of a medicament for the treatment of multiple myeloma

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No. PCT/US 02 87954

## FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

## 7. Claims: 1 (partly), 81-84

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with at least two different antineoplastic agents selected from:  
-taxane  
-platinum coordinator compound  
-antitumour nucleoside derivative  
for the manufacture of a medicament for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck

## 8. Claims: 1 (partly), 44, 45, 57-62

The use of an FTP inhibitor according to formula (1.1) in combination with Gleevec and interferon for the manufacture of a medicament for the treatment of CML

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int'l. Application No  
PCT/US 02/37954

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218368	A	07-03-2002	AU 8845101 A BR 0113675 A CA 2420673 A EP 1313725 A NO 20030918 A US 2002198216 A	13-03-2002 24-06-2003 07-03-2002 28-05-2003 29-04-2003 26-12-2002
WO 0228381	A	11-04-2002	AU 1142702 A AU 1186202 A CA 2424797 A EP 1322334 A WO 0228409 A US 2002077301 A US 2002128280 A	15-04-2002 15-04-2002 11-04-2002 02-07-2003 11-04-2002 20-06-2002 12-09-2002
WO 0164252	A	07-09-2001	AU 4416601 A CA 2397448 A EP 1261374 A	12-09-2001 07-09-2001 04-12-2002
US 6316462	B	13-11-2001	AU 4204100 A BR 0009670 A CA 2364675 A CN 1364084 T EP 1165078 A HU 0200773 A NO 20014897 A WO 0061145 A	14-11-2000 15-01-2002 19-10-2000 14-08-2002 02-01-2002 29-07-2002 10-12-2001 19-10-2000
US 6096757	A	01-08-2000	US 6333333 B	25-12-2001
WO 9932114	A	01-07-1999	AU 756762 B AU 1907299 A BR 9814419 A CA 2315693 A CN 1284875 T EP 1041985 A HU 0102473 A JP 2001526224 T NO 20003229 A SK 8982000 A ZA 9811734 A	23-01-2003 12-07-1999 10-10-2000 01-07-1999 21-02-2001 11-10-2000 28-01-2002 18-12-2001 22-08-2000 09-04-2001 21-06-1999
WO 0156552	A	09-08-2001	AU 3372601 A CA 2396865 A EP 1255537 A US 2003027839 A	14-08-2001 09-08-2001 13-11-2002 06-02-2003
WO 0162234	A	30-08-2001	AU 3176301 A CA 2397558 A EP 1267848 A	03-09-2001 30-08-2001 02-01-2003
WO 0164199	A	07-09-2001	AU 4647801 A CA 2397425 A EP 1265611 A	12-09-2001 07-09-2001 18-12-2002

## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 35/00	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW, ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI, GB,GD,GE,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MX,MZ,NO,NZ,PH,PL,PT,RO,RU,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM

(72)発明者 カットラー, デービッド エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 08057, モーレスタウン, マンズフィールド ドラ  
イブ 904

(72)発明者 メイヤーズ,マイケル エル.

アメリカ合衆国 ニューヨーク 10706, ハスティング - オン - ハドソン, サミット ス  
トリート 6

(72)発明者 パウム, チャールズ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07090, ウエストフィールド, チェダー テラス  
811

(72)発明者 ザッコネン, サラ エル.

アメリカ合衆国 ニュージャージー 07030, ホボ肯, マディソン ストリート 60  
1エー

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA02 BC17 GA08 GA12 HA12 MA02 MA04 NA05  
NA06 ZB26 ZC20 ZC75  
4C206 AA01 AA02 JB14 MA02 MA04 NA05 NA06 ZB26 ZC75