(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-518897
(P2025-518897A)
(43)公表日　令和7年6月19日(2025.6.19)

(51)国際特許分類			FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/69*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/69		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｋ	*31/17*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/17		
Ａ６１Ｋ	*45/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全28頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572241(P2024-572241)
(86)(22)出願日　令和5年6月7日(2023.6.7)
(85)翻訳文提出日　令和7年2月5日(2025.2.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/024759
(87)国際公開番号　WO2023/239821
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　63/366,004
(32)優先日　令和4年6月7日(2022.6.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,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
最終頁に続く

(71)出願人　521400268
ランタン ファルマ インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 ７５２０１ テキサス、ダラス、マッキニー アベニュー １９２０、セブンス フロア
(74)代理人　110000855
弁理士法人浅村特許事務所
(72)発明者　バティア、キショー
アメリカ合衆国 ７５２０１ テキサス、ダラス、マッキニー アベニュー １９２０、セブンス フロア
(72)発明者　チョウ、ジャンリー
アメリカ合衆国 ７５２０１ テキサス、ダラス、マッキニー アベニュー １９２０、セブンス フロア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　アシルフルベンとイブルチニブ又はボルテゾミブとの併用によるがんの治療

(57)【要約】
がんを治療する方法は、治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のボルテゾミブ、イブルチニブ又はそれらの類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩との併用を含む。その組成物及びキットが本明細書に含まれる。がんは、ボルテゾミブ及び／又はイブルチニブに対して不応性であり得る。

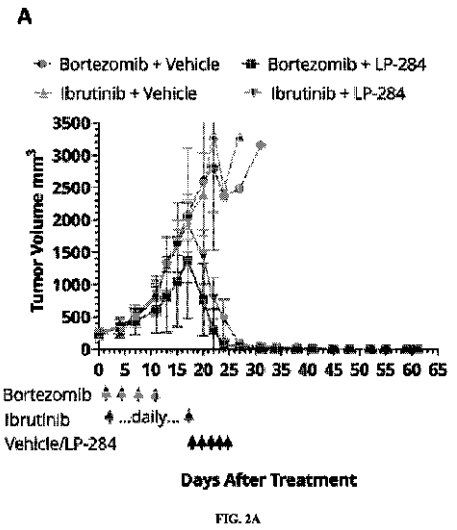
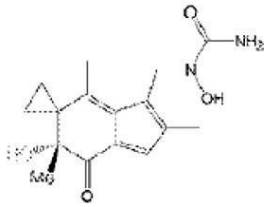
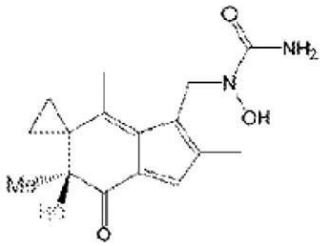


FIG. 2A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
がんを治療する方法であって、前記方法が、治療を必要とする対象に、
ａ．治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、
ｂ．治療有効量のボルテゾミブ又はその類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩と、を含む組み合わせを投与することを含み、
前記対象が、再発性がん及び／又は不応性がんを有し、前記対象が、以前にボルテゾミブで治療されたことがあり、前記対象が、前記がんがボルテゾミブに対して不応性かつ耐性になった後に前記組み合わせで治療される、方法。
【請求項２】
前記対象が、ボルテゾミブによる治療の中止後、約１ヶ月を超えた後に再発していた、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記イルジン類似体が、アシルフルベンである、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記イルジン類似体が、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンである、請求項１に記載の方法。
【請求項５】
前記イルジン類似体が、以下の構造を有する、請求項１に記載の方法。
【化１】

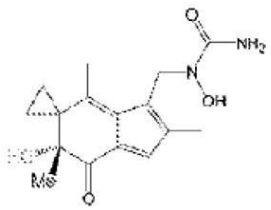


【請求項６】
前記イルジン類似体が、以下の構造を有する、請求項１に記載の方法。
【化２】



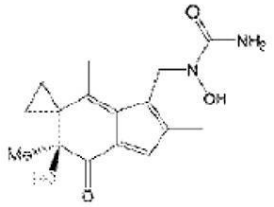
【請求項７】
前記イルジン類似体が、イロフルベンである、請求項１に記載の方法。
【請求項８】
前記ボルテゾミブが、少なくとも２ラウンドのボルテゾミブ治療の後に、投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項９】
前記ボルテゾミブ又はその薬学的に許容される塩、溶媒和物、若しくは水和物と、前記イルジン又はイルジン類似体とが、別個、同時、又は連続的な使用又は投与のためのものである、請求項１に記載の方法。
【請求項１０】
前記ボルテゾミブが、毎日１６０～４４０ｍｇの用量で投与される、請求項１に記載の

方法。
【請求項１１】
前記活性薬剤が、別個に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１２】
前記活性薬剤が、毎日投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１３】
前記活性薬剤が、連続的に投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１４】
前記活性薬剤が、共製剤として投与される、請求項１に記載の方法。
【請求項１５】
イルジン又はその類似体の投与が、ボルテゾミブの投与前、投与中、又は投与後である、請求項１に記載の方法。
【請求項１６】
前記方法が、前記イルジン及び／又は前記ボルテゾミブの投与の前、それらの間、又はそれらの後に、前記対象に放射線療法、化学療法を行うこと、手術を実施することを更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項１７】
前記がんが、ＭＣＬである、請求項１に記載の方法。
【請求項１８】
前記対象が、動物である、請求項１に記載の方法。
【請求項１９】
前記対象又は哺乳動物が、ヒトである、請求項１に記載の方法。
【請求項２０】
ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンによる治療前、治療後、又は治療中に、前記対象を放射線療法に供することを更に含む、請求項２又は３に記載の方法。
【請求項２１】
シスプラチン、パクリタキセル、及び他の利用可能な療法からなる群から選択される追加の治療薬剤を投与することを更に含む、請求項１に記載の方法。
【請求項２２】
前記がんが、固形腫瘍を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項２３】
前記がんが、リンパ腫、白血病又は黒色腫である、請求項１に記載の方法。
【請求項２４】
治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のイブルチニブ又はその類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩と、を含む、医薬組成物。
【請求項２５】
前記イルジン類似体が、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンである、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化３】

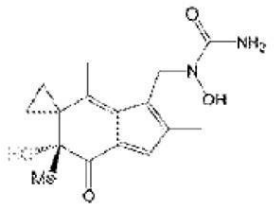


を有する、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２７】

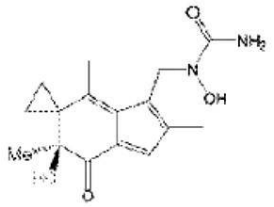
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化４】



を有する、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２８】
前記イルジン類似体が、イロフルベンである、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のイブルチニブ又はその類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩とを含む、対象におけるがんを治療するためのキットであって、前記対象が、再発性がん及び／又は不応性がんを有し、前記対象が、以前に前記イブルチニブで治療されたことがあり、前記対象が、前記がんがイブルチニブに対して不応性かつ耐性になった後に組み合わせで治療される、キット。
【請求項３０】
前記イルジン類似体が、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンである、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化５】

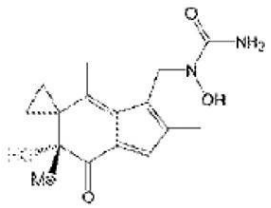


を有する、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
前記イルジン類似体が、イロフルベンである、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化６】

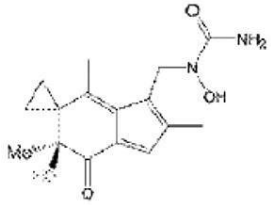


を有する、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
がんを治療する方法であって、前記方法が、治療を必要とする対象に、
治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、

治療有効量のイブルチニブ又はその類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩と、を含む活性薬剤の組み合わせを投与することを含み、
前記対象が、再発性がん及び／又は不応性がんを有し、前記対象が、以前にイブルチニブで治療されたことがあり、前記対象が、前記がんがイブルチニブに対して不適応かつ耐性になった後に前記組み合わせで治療される、方法。
【請求項３５】
前記イルジン類似体が、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンである、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化７】



を有する、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
前記イルジン類似体が、イロフルベンである、請求項３０に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
前記イルジン類似体が、以下の構造：
【化８】



を有する、請求項３０に記載の医薬組成物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本出願は、がん治療に関し、より具体的には、本出願は、イブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ、又はそれらの誘導体を含む併用療法を使用するがん治療に関する。より具体的には、併用治療を使用して、以前にイブルチニブ及び／又はボルテゾミブで治療された不応性又は再発性の対象であるがんを治療することができる。
【背景技術】
【０００２】
がんは、人における最も一般的な死因の１つである。進行がんを有する患者のための治療戦略の発展は、全生存期間を著しく改善した。しかしながら、抗がん試薬に対する耐性は避けられず、進行がんの予後は依然として悪い。薬物輸送体に対する変化、アポトーシスの抑制、ミトコンドリア変化、ＤＮＡ損傷修復の促進、オートファジー、上皮間葉転換、及びがん幹細胞（cancer stem cell、ＣＳＣ）を含む、がん薬物耐性のいくつかの潜在的な原因が存在する。機序を考慮する適切な戦略が、がんを治癒するために必要である。
【０００３】
がんのための併用療法治療が、より一般的になってきたのは、複数の手段で疾患を攻撃

することの利点が認識されてきたためでもある。多くの有効な併用療法治療が、過去数十年にわたって明らかにされてきており、がんに起因する毎年の死亡者数が引き続き多いことを考慮すると、抗がん治療に使用するための有効な治療レジメンを明らかにすることが引き続き必要とされている。

【０００４】

したがって、がんを治療するための改善された方法に対する必要性が常に存在する。

【発明の概要】

【０００５】

本出願は、イルジン又はイルジン類似体（例えば、アシルフルベン）と、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブ（又はそれらの誘導体）との併用による、対象におけるがんの治療が、アシルフルベン又はイブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ治療のいずれか単独によって提供される効果よりも大きい効果を有するという発見を開示している。

【０００６】

本出願の一態様は、がんを治療するための併用療法を含む。実施形態では、本療法は、イルジン又はイルジン類似体（例えば、アシルフルベン）と、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブとを含む活性薬剤の組み合わせを投与することを含む。本方法は、治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のイブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ又はそれらの類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩とを有する活性薬剤の組み合わせを、治療を必要とする対象に投与することを含む。対象は、再発性がん及び／又は不応性がんを有し得る。対象は、以前にイブルチニブ及び／又はボルテゾミブで治療されたことがあってもよい。対象は、がんがイブルチニブ及び／又はボルテゾミブに対して不応性でかつ耐性になった後に、併用で治療されたことがあってもよい。

【０００７】

一態様は、対象が、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブによる治療の中止後、約１ヶ月、２ヶ月、３ヶ月、４ヶ月、又はそれ以上を超えた後に再発していた、方法を含む。

【０００８】

別の態様は、イルジン類似体がアシルフルベンである方法を含む。

【０００９】

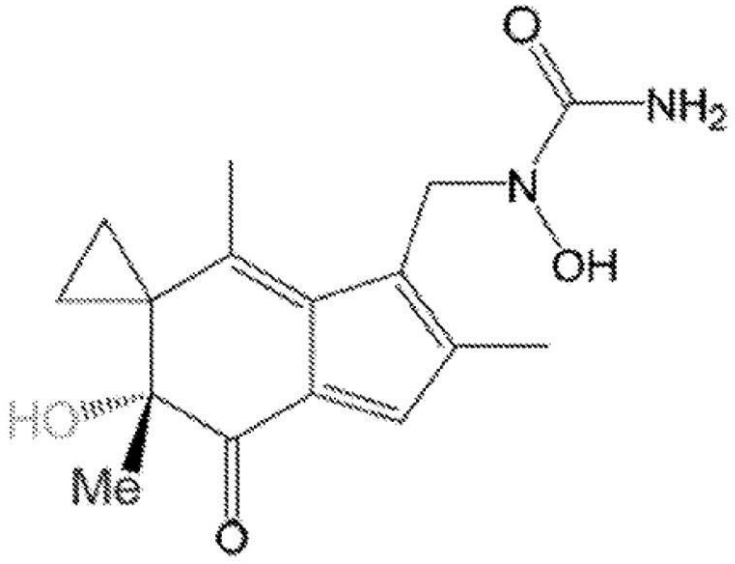
別の態様は、イルジン類似体がヒドロキシウレアメチルアシルフルベンである方法を含む。

【００１０】

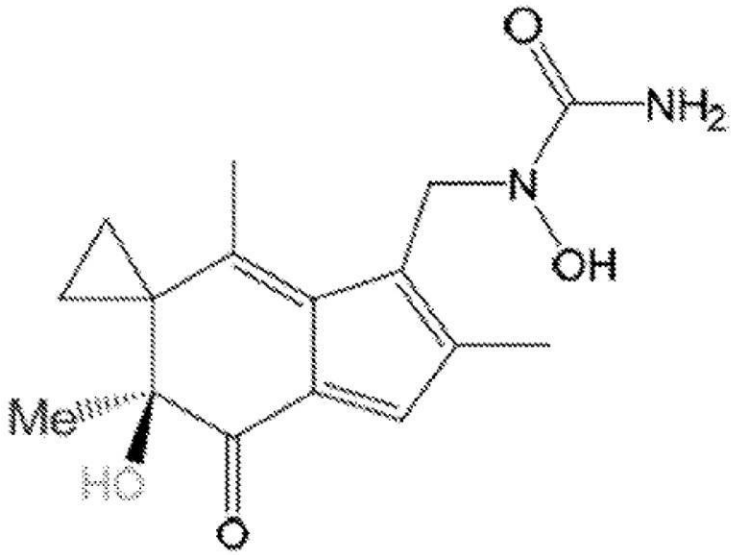
別の態様は、イルジン類似体が以下の構造を有する方法を含む。

【００１１】

【化１】



【００１２】
別の態様は、イルジン類似体が以下の構造を有する方法を含む。
【００１３】
【化２】



【００１４】
別の態様は、イルジン類似体がイロフルベンである方法を含む。
【００１５】
本出願の別の態様は、主に以前イブルチニブ及び／又はボルテゾミブで治療されたことがある人に、イルジン又はイルジン類似体（例えば、アシルフルベン）と、イブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ又はそれらの薬学的に許容される塩とを含み、薬学的に好適な担体又は賦形剤と混合された、がんを治療又は予防する用量の医薬組成物を提供する。医薬組成物はまた、他の治療薬剤又は治療様式と併用して、同時に、連続的に、又は交互に投与され得る。
【００１６】
本出願の別の態様は、（＋）－ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンであるアシルフルベンを含む療法を含む。
【００１７】
本出願の別の態様は、固形腫瘍及び血液悪性腫瘍を含み得るがんの治療を含む。腫瘍、例えば、限定されないが、過形成疾患又は新生物疾患、例えば、乳がん、結腸がん、直腸がん、子宮内膜がん、胃がん、前立腺がん又は脳がん、中皮腫、卵巣がん、肺がん又は膵臓がんを含む、がん腫、肉腫、又は混合型がんを療法の標的とすることができる。
【図面の簡単な説明】
【００１８】
【図１】がん細胞が、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブによる治療の数日後に不応性になり、再発することを示す。
【図２Ａ】腫瘍体積がＬＰ－２８４治療群において急速に減少したことを示す。
【図２Ｂ】ビヒクル／対照治療に切り替えた後のマウスにおける大きな腫瘍（上）、及びＬＰ－２８４治療に切り替えた後のマウスにおけるほぼ完全な腫瘍退縮（下）を示す代表的な写真を示す。
【図２Ｃ】ＬＰ－２８４で救われた群の生存期間の延長を立証するカプラン－マイヤー生存曲線を示す。
【発明を実施するための形態】
【００１９】
本出願は、固形がん及び血液がんを治療するための併用療法を提供する。実施形態では

、本療法は、主に、例えば、再発性がん又は不応性がんを有し、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブで治療されたことがある人に、イルジン又はイルジン類似体（例えば、アシルフルベン）と、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブとを含む組み合わせを投与することを含む。他の実施形態では、本療法は、他の療法の組み合わせを投与することを含む。他の実施形態では、併用療法を使用して、固形がん（例えば、肺がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、直腸がん、及び膀胱がん）、神経膠芽腫及び非定型奇形腫瘍ラブドイド、並びに腎細胞がん）の生化学的発生又は再発を治療することができる。他の実施形態では、本療法は、アシルフルベン（例えば、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベン）又はその塩と、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブとが患者に治療有効量で投与される、血液がんの生化学的発生及び再発を治療するために使用することができる併用療法を含む。特定の実施形態では、併用は、マントル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、ＭＣＬ）及びダブルヒットリンパ腫（double-hit lymphoma、ＤＨＬ）などのリンパ腫の治療を提供することができる。多発性骨髄腫（multiple myeloma、ＭＭ）では、骨髄における形質細胞の過剰成長は、正常な血液形成細胞を排除し得る。

【００２０】

イルジン又はアシルフルベン

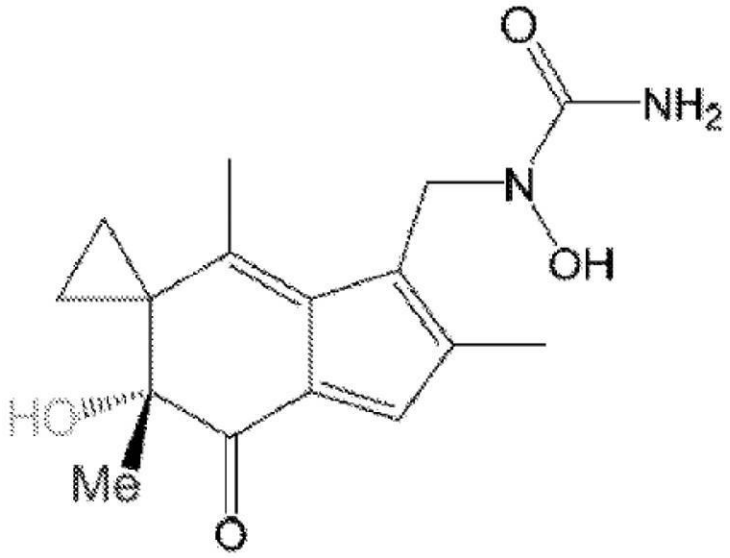
一実施形態では、本出願は、イルジン又はイルジン類似体（例えば、アシルフルベン）の使用を含む。アシルフルベンは、ジャック・オ・ランタンキノコ（Omphalotus olearius）から抽出することができる天然産物であるイルジンの細胞傷害性半合成誘導体の一クラスである。酸による処理（逆プリンス反応）によってセスキテルペンイルジンＳから誘導されるアシルフルベンは、イルジンＳよりも、チオールに対してはるかに反応性が低い。

【００２１】

一実施例では、アシルフルベンは、（－）－ヒドロキシウレアメチルアシルフルベン（Ｌａｎｔｅｒｎ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ．のＬＰ－１８４と呼称される）であり、これは光を負にシフトさせ、以下に示される。

【００２２】

【化３】

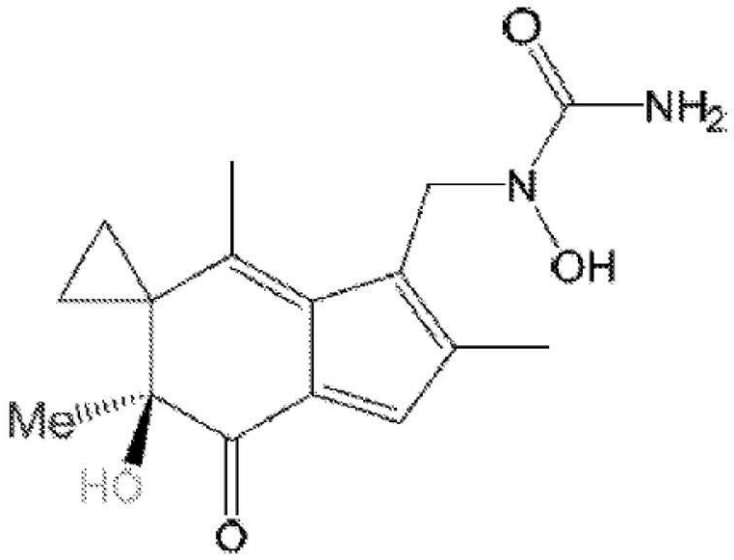


【００２３】

別の実施例では、アシルフルベンは、（＋）－ヒドロキシウレアメチルアシルフルベン（Ｌａｎｔｅｒｎ　Ｐｈａｒｍａ　Ｉｎｃ．のＬＰ－２８４と呼称される）であり、これは光を正にシフトさせ、以下に示される。

【００２４】

【化４】



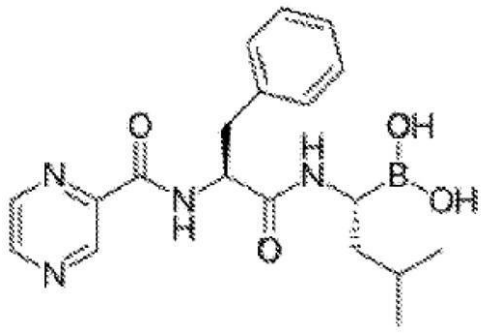
【００２５】
（＋）－ヒドロキシウレアメチルアシルフルベン及び（－）－ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンは、エナンチオマーであり、現在では公知である。

【００２６】
別の実施例では、アシルフルベンは、イロフルベンである。

【００２７】
ボルテゾミブ
ボルテゾミブは、抗腫瘍剤と呼ばれる薬剤のクラスに属する。これはがん細胞を殺すことによって作用する。ボルテゾミブは、とりわけベルケイドの商品名で販売されており、多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫を治療するために使用される抗がん薬である。

【００２８】
ボルテゾミブ（［（１Ｒ）－３－メチル－１－（｛（２Ｓ）－３－フェニル－２－［（ピラジン－２－イルカルボニル）アミノ］プロパノイル｝アミノ）ブチル］ボロン酸）は、以下に示す構造を有するプロテアソーム阻害剤である。ボルテゾミブは、Ｊａｎｓｓｅｎから入手することができる。「ボルテゾミブ」という用語は、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、及び水和物を含む。

【００２９】
【化５】



【００３０】
ボルテゾミブの安定な液体医薬組成物は、国際公開第２０１６／１６６６５３号に記載されており、任意のそのような組成物を、本発明の方法、組成物及び使用において使用することができる。

【００３１】

いくつかの実施形態では、ボルテゾミブを含む組成物は、溶解又は可溶化形態のボルテゾミブを含む「すぐに使用できる」製剤であり、そのままで又は静脈内希釈剤で更に希釈して使用されることが意図される。好ましい実施形態では、ボルテゾミブを含む医薬組成物は、非経口投与（例えば、注射又は注入）のために製剤化される。

【００３２】

ボルテゾミブは、任意の好適な薬学的形態で投与され得る。例えば、ボルテゾミブは、ボルテゾミブ、又はその塩、溶媒和物、若しくは水和物を、薬理学的に（又は薬学的に）許容される賦形剤と一緒に含む医薬組成物として提供され得る。

【００３３】

好適な溶媒は、限定されないが、グリセリン、エタノール、ｎ－プロパノール、ｎ－ブタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、炭酸ジメチル、アセトニトリル、ジクロロメタン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサン、ジメチルアセトアミド（dimethylacetamide、ＤＭＡ）、ジメチルスルホキシド（dimethyl sulfoxide、ＤＭＳＯ）、Ｎ－メチル－２－ピロリドン（N-methyl-2-pyrrolidone、ＮＭＰ）、１，３－ジメチル－２－イミダゾリジノン（1,3-dimethyl-2-imidazolidinone、ＤＭＩ）、アセトン、テトラヒドロフラン（tetrahydrofuran、ＴＨＦ）、ジメチルホルムアミド（dimethylformamide、ＤＭＦ）、炭酸プロピレン（propylene carbonate、ＰＣ）、ジメチルイソソルビド、水、及びそれらの混合物などの水性及び非水性溶媒から選択することができる。好ましい溶媒はエタノール、グリセリン及び水である。

【００３４】

本発明における使用のためのボルテゾミブ製剤は、糖及びアミノ酸などの安定剤を含んでもよい。好適な安定剤としては、グルコース、トレハロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、アルギニン、グリシン、プロリン、メチオニン、リジンなどが挙げられる。

【００３５】

本発明における使用のためのボルテゾミブ製剤は、キレート剤を含んでもよい。好適なキレート剤としては、ＤＯＴＡ（１，４，７，１０－テトラアザシクロドデカン－１，４，７，１０－テトラ酢酸）、ＤＴＰＡ（diethylene triaminepentaacetic acid、ジエチレントリアミンペンタ酢酸）、ＥＤＴＡ（Ethylenediaminetetraacetic acid、エチレンジアミン四酢酸）、ＯＤＤＡ（１，４，１０，１３－テトラオキサ－７，１６－ジアザシクロオクタデカン－７）、ＴＴＴＡ（1,7,13-triaza-4,10,16-trioxacyclooctadecane-N,N',N”-triacetate、１，７，１３－トリアザ－４，１０，１６－トリオキサシクロオクタデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－トリアセテート）、ＤＯＴＲＰ（テトラエチレングリコール－１，５，９－トリアザシクロドデカン－Ｎ，Ｎ’，Ｎ’’－トリス（メチレンホスホン酸））、ＥＧＴＡ（ethylene glycol-bis(P-aminoethyl ether)-tetraacetic acid、エチレングリコール－ビス（Ｐ－アミノエチルエーテル）－テトラ酢酸）などが挙げられる。

【００３６】

本発明における使用のためのボルテゾミブ製剤はまた、１つ以上の抗酸化剤を含んでもよい。好適な抗酸化剤としては、限定されないが、モノチオグリセロール、アスコルビン酸、亜硫酸水素ナトリウム、二亜硫酸ナトリウム、Ｌ－システイン、チオグリコール酸、クエン酸、酒石酸、リン酸、グルコン酸、チオジプロピオン酸などが挙げられる。最も好ましい抗酸化剤は、モノチオグリセロールである。

【００３７】

がんの治療のための、ボルテゾミブと追加の薬物との組み合わせの投与の最も好ましい態様は、皮下注射又は静脈注射の形態でのボルテゾミブである。

【００３８】

本発明に従って使用されるボルテゾミブ注射剤は、好ましくは、水溶性ボロン酸エステルの形態である。最も好ましいエステルは、マンニトールボロン酸エステルである。

【００３９】
ボロン酸エステル製剤、好ましくはマンニトールエステルは、典型的には滅菌乾燥粉末製剤の形態である。粉末は、典型的には凍結乾燥粉末である。粉末は、投与前に滅菌水、典型的には滅菌等張性水溶性塩化ナトリウム溶液に溶解される。
【００４０】
本発明における使用のためのボルテゾミブ製剤は、必要に応じて、他の薬学的に許容されるアジュバント（例えば、緩衝剤、ｐＨ調整剤、防腐剤、等張性調節剤など）を含み得る。上記に列挙された溶媒、安定剤、キレート剤、及び抗酸化剤のリストはまた、特に明記されない限り、本明細書に記載される他の細胞傷害性剤を含む医薬組成物においても使用され得る。
【００４１】
上記のボルテゾミブベースの製剤は、好ましくはマンニトールを含み得、窒素雰囲気下の注射バイアル内で、又は予め充填されたシリンジ内で提供され得る。
【００４２】
イブルチニブ及びその薬学的に許容される塩を含むブルトン型チロシンキナーゼ（Bruton's tyrosine kinase、ＢＴＫ）阻害剤化合物
いくつかの実施形態では、本明細書に記載されるＢｔｋ阻害剤化合物は、Ｂｔｋにおけるシステイン４８１のアミノ酸配列位置に相同であるチロシンキナーゼのアミノ酸配列位置にシステイン残基を有するＢｔｋ及びキナーゼに対して選択的である。Ｂｔｋ阻害剤化合物は、（例えば、マイケル反応を介して）ＢｔｋのＣｙｓ４８１と共有結合を形成することができる。
【００４３】
いくつかの実施形態では、Ｂｔｋ阻害剤は、（Ｒ）－１－（３－（４－アミノ－３－（４－フェノキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル）ピペリジン－１－イル）プロパ－２－エン－１－オン（すなわち、ＰＣＩ－３２７６５／イブルチニブ）である。
【００４４】
別の実施形態は、治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のイブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ、又はそれらの類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩とを有する医薬組成物を含む。イルジン類似体は、ヒドロキシウレアメチルアシルフルベンであり得る。
【００４５】
別の実施形態では、対象においてがんを治療するためのキットは、治療有効量のイルジン若しくはそのイルジン類似体、それらの誘導体又は薬学的に許容される塩と、治療有効量のイブルチニブ及び／若しくはボルテゾミブ、又はそれらの類似体、誘導体、若しくは薬学的に許容される塩と、を含む。
【００４６】
別の実施形態では、第２の治療薬は、カンプトテシン誘導体、パクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンＢ、５－ＦＵ、ゲムシタビン、オキサリプラチン、シスプラチナム、カルボプラチン、メルファラン、ダカルバジン、テモゾロミド、ドキソルビシン、イマチニブ、エルロチニブ、ベバシズマブ、セツキシマブ及びＲａｆキナーゼ阻害剤から選択される、１つ以上の化学療法剤である。
【００４７】
別の実施形態では、第２の治療薬は、パクリタキセル又はシスプラチナムから選択される１つ以上の化学療法剤である。
【００４８】
「併用療法」という用語は、他の生物学的に活性な成分及び非薬物療法（例えば、手術又は放射線治療）と更に組み合わせた、上述の治療薬剤の投与を含むことができるか、又は含む。併用療法が非薬物治療を更に含む場合、非薬物治療は、治療薬剤と非薬物治療との組み合わせの同時作用からの有益な効果が達成される限り、任意の好適なときに行われ

得る。例えば、適切な場合では、非薬物治療が治療薬剤の投与から一時的に（おそらく数日又は更に数週間若しくは数ヶ月）除去される場合にでも、有益な効果が達成される。

【００４９】

別の態様では、本明細書における組成物若しくは併用療法、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、放射線療法と組み合わせて投与されてもよい。放射線療法はまた、多剤療法の一部として、本発明の組成物及び本明細書に記載される別の化学療法剤と組み合わせて投与され得る。

【００５０】

併用療法は、２つ以上の薬剤、例えば、アシルフルベン、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブと、１つ以上の他の治療薬剤とを投与することによって達成することができ、それらの各々は、別個に製剤化され、投与されるか、又は２つ以上の薬剤を単一の製剤で投与することによって達成することができる。他の組み合わせもまた、併用療法に包含される。例えば、２つの薬剤を一緒に製剤化し、第３の薬剤を含有する別個の製剤と併せて投与することができる。併用療法における２つ以上の薬剤は同時に投与され得るが、それらは同時である必要はない。例えば、第１の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与は、数分、数時間、数日、又は数週間、第２の薬剤（又は薬剤の組み合わせ）の投与に先行し得る。したがって、２つ以上の薬剤は、互いに数分以内に、又は互いに１、２、３、６、９、１２、１５、１８若しくは２４時間以内に、又は互いに１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１２、１４日以内に、又は互いに２、３、４、５、６、７、８、９若しくは１０週間以内に投与することができる。場合によっては、更に長い間隔が可能である。多くの場合、併用療法で使用される２つ以上の薬剤が患者の体内に同時に存在することが望ましいが、そうである必要はない。

【００５１】

併用療法の方法は、化合物又は他の治療薬剤の併用の効果が、単剤としての化合物又は他の治療薬剤のいずれかの投与から生じる効果の合計よりも大きい、相乗効果をもたらし得るか、又はもたらすべきである。相乗効果はまた、化合物又は他の治療薬剤のいずれかを単剤として投与することによって達成することができない効果であってもよい。相乗効果としては、腫瘍サイズを減少させること、腫瘍成長を阻害すること、又は対象の生存を増加させることによって、がんを治療する効果が挙げられ得るが、これらに限定されない。相乗効果はまた、がん細胞生存を減少させること、がん細胞死を誘導すること、及びがん細胞成長を阻害又は遅延させることを含み得る。

【００５２】

治療有効用量は、当業者によって認識されるように、治療される疾患、疾患の重症度、投与経路、患者の年齢及び全身健康状態、賦形剤の使用、他の薬剤の使用などの他の治療的処置との併用の可能性、並びに治療する医師の判断に応じて変わり得る。例えば、有効用量を選択するためのガイダンスは、アシルフルベン又はヒドロキシウレアメチルアシルフルベンの処方情報又はその雑誌の考察を参照することによって決定することができる。

【００５３】

「有効量」という用語とは、本明細書で使用する場合、疾患又は障害の少なくとも１つ以上の症状を軽減するために必要な薬剤の量を指し、所望の効果を実現するのに十分な薬理学的組成物の量に関する。したがって、用語「治療有効量」とは、典型的な対象に投与されると、特定の効果を実現するのに十分である薬剤の量を指す。有効量は、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブの阻害に応答する疾患の症状を低下させるのに十分な量であり得る。がん療法の場合、インビボでの有効性は、例えば、生存期間、疾患進行までの時間（time to disease progression、ＴＴＰ）、応答率（response rate、ＲＲ）、応答期間、及び／又は生活の質を評価することによって測定することができる。有効量は、当業者によって認識されるように、投与経路、賦形剤の使用、及び他の薬剤との併用に応じて変化し得る。様々な状況における有効量はまた、本明細書において使用する場合、疾患の症状の発症を遅延させる、疾患症状の経過を変化させる（例えば、限定されないが、疾患の症状の進行を遅らせる）、又は疾患の症状を反転させるのに十分な量も含む。した

がって、正確な「有効量」を指定することは一般に現実可能ではない。しかしながら、いずれの所与の場合においても、適切な「有効量」は、型通りの実験だけを使用して、当業者によって決定することができる。

【００５４】

本明細書に記載される方法による薬剤の投与の投薬量範囲は、例えば、薬剤の形態、その効力、及び本明細書に記載される状態の症状、マーカー又は指標が低減することが望ましい程度、例えば、腫瘍成長に対して望ましい低下率に依存する。投薬量は、有害な副作用を引き起こすほど多くあるべきではない。一般に、投薬量は、患者の年齢、状態、及び性別に応じて様々となり得、当業者によって決定することができる。投薬量は、いかなる合併症の事象も個々の医師によってやはり調節可能である。

【００５５】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、特定された疾患若しくは状態を治療、改善若しくは予防するための、又は検出可能な治療効果若しくは阻害効果を示すための薬学的薬剤の量を指す。効果は、当該技術分野で既知の任意のアッセイ方法によって検出することができる。対象に対する正確な有効量は、対象の体重、サイズ、及び健康、状態の性質及び程度、並びに投与のために選択される治療薬又は治療薬の組み合わせに依存するであろう。所与の状況に対する治療有効量は、臨床医の技量及び判断の範囲内にある型通りの実験によって決定することができる。好ましい態様では、治療される疾患又は状態は、がんである。別の態様では、治療される疾患又は状態は、細胞増殖性障害である。

【００５６】

例えば、本明細書に記載される状態の治療における、又は本明細書に記載される応答を誘導するための（例えば、固形がん又は血液がん）、本明細書に記載される薬剤の有効性は、熟練した臨床医によって決定することができる。しかしながら、本明細書に記載される状態の徴候又は症状の１つ以上が有益に変化し、他の臨床的に許容される症状が好転する、若しくは改善さえする、又は所望の応答が、例えば、本明細書に記載される方法による治療後に少なくとも１０％誘導される場合、治療は、この用語が本明細書で使用される場合、「有効な治療」と考えられる。例えば、有効性は、本明細書に記載される方法により治療される状態のマーカー、指標、症状及び／若しくは出現率、又は任意の他の測定可能な適切なパラメータ、例えば腫瘍サイズ及び／若しくは成長速度を測定することによって評価することができる。有効性はまた、入院又は医療介入の必要性によって評価されるように、個体が悪化しないこと（すなわち、疾患の進行が止められていること）によっても測定することができる。これらの指標を測定する方法は、当業者に既知である、及び／又は本明細書に記載されている。治療は、個体又は動物（いくつかの非限定的な例としては、ヒト又は動物を含む）における疾患のいかなる治療をも含み、（１）疾患を阻害すること、例えば、症状（例えば、疼痛若しくは炎症）の悪化を予防すること、又は（２）疾患の重症度を軽減すること、例えば、症状の後退を引き起こすことを含む。疾患の治療のための有効量は、それを必要とする対象に投与した場合、その用語がその疾患に対して本明細書に定義されるような有効な治療をもたらすのに十分な量であることを意味する。薬剤の有効性は、状態の物理的な指標又は所望の応答を評価することによって判定することができる。このようなパラメータのいずれか１つ、又はパラメータの任意の組み合わせを測定することにより、投与及び／又は治療の有効性をモニタリングすることは、当業者の能力の範囲内に十分ある。有効性は、本明細書に記載される状態の動物モデルにおいて、例えば、マウスモデルにおける血液がんの治療において評価することができる。実験動物モデルを使用する場合、治療の有効性は、マーカーの統計学的に有意な変化、例えば、腫瘍サイズ及び／又は腫瘍成長速度が観察される場合に立証される。いくつかの実施形態では、ヒドロキシウレアメチル－アシルフルベン、アシルフルベン、イロフルベン、又はそれらの薬学的に許容される塩の治療有効量は、０．５ｍｇ／日、１ｍｇ／日、２．５ｍｇ／日、５ｍｇ／日、１０ｍｇ／日、２０ｍｇ／日、３０ｍｇ／日、６０ｍｇ／日、９０ｍｇ／日、１２０ｍｇ／日、１５０ｍｇ／日、１８０ｍｇ／日、２１０ｍｇ／日、２４０ｍ

ｇ／日、２７０ｍｇ／日、３００ｍｇ／日、３６０ｍｇ／日、４００ｍｇ／日、４４０ｍｇ／日、４８０ｍｇ／日、５２０ｍｇ／日、５８０ｍｇ／日、６００ｍｇ／日、６２０ｍｇ／日、６４０ｍｇ／日、６８０ｍｇ／日及び７２０ｍｇ／日からなる群から選択される。

【００５７】

投与用量は、必要とする個体の要求に対して調節されるべきである。例えば、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブの投与さる投薬量は、１～１２０ｍｇ（親化合物に関して）、好ましくは１～８０ｍｇ（親化合物に関して）であり、投与頻度は、１日２回（ＢＩＤ）であり、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブの投与される投薬量は、１～１２０～２４０ｍｇ（親化合物に関して）、好ましくは６０～１２０ｍｇ（親化合物に関して）であり、投与頻度は、１日１回（ＱＤ）である。場合によっては、上述の投薬量範囲の下限を適用することがより好適であるが、他の場合には、有害な副作用を引き起こすことなく、より高い投薬量を使用することができる。

【００５８】

イブルチニブの典型的な用量は、治療される医学的状態に応じて変化する。ほとんどの場合、成人患者の開始用量は、１日１回４２０ｍｇであるが、小児患者に対しては、身長及び体重に応じて１６０～４４０ｍｇの範囲であり得る。しかしながら、用量は、個々の患者の応答及び耐性に基づいて調整され得る。

【００５９】

「治療する」という用語が使用され、治療的処置及び予防的処置（発症の可能性を低減させる）の両方を含む。両方の用語は、疾患（例えば、本明細書に記述される疾患又は障害）の発症又は進行を低減、抑制、減弱、縮小、停止、又は安定化させること、疾患の重症度を軽減すること、又は疾患に関連する症状を改善することを意味する。

【００６０】

ボルテゾミブの典型的な用量は、治療される医学的状態及び患者の体重に依存する。多発性骨髄腫及びマントル細胞リンパ腫について、推奨される用量は、１．３ｍｇ／ｍ２を週に２回、２週間であり、続いて１０日間の休止期間である。この２１日間のサイクルを最大８サイクル繰り返す。しかしながら、投薬量は、治療に対する個体の応答及び耐性に基づいて調整され得る。

【００６１】

医薬組成物は、投与のための説明書と一緒に、容器、パック、又はディスペンサに含まれ得る。

【００６２】

本発明の組成物は、更に塩を形成することができる。本発明の組成物は、１分子当たり１つより多い塩、例えばモノ塩、ジ塩、トリ塩を形成することができる。これらの形態の全てもまた、特許請求される本発明の範囲内であると考えられる。

【００６３】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」とは、親化合物がその酸性塩又は塩基性塩を作製することによって改変されている、本発明の化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、塩基性残基（例えば、アミン）の鉱酸塩又は有機酸塩、酸性残基（例えば、カルボン酸）のアルカリ塩又は有機塩などが挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容される塩としては、例えば、非毒性無機酸又は有機酸から形成される親化合物の従来の非毒性塩又は四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、このような慣用的な非毒性の塩には、以下に限定されないが、２－アセトキシ安息香酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、炭酸水素塩、炭酸塩、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、１，２－エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリルアルサニル（glycollyarsanilic）酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバミン酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マン

デル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクツロン酸、プロピオン酸、サリチル酸（salicyclic）、ステアリン酸、セバスチン酸（subacetic）、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び一般に生じるアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される、無機酸及び有機酸から誘導されるものが挙げられる。

【００６４】

薬学的に許容される塩の他の例としては、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルビン酸、マロン酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、４－クロロベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－トルエンスルホン酸、カンフルスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］－オクター２－エン－１－カルボン酸、３－フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、三級ブチル酢酸、ムコン酸などが挙げられる。本発明はまた、親化合物中の酸性プロトンが金属イオン（例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、又はアルミニウムイオン）によって置換されか、又はエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、Ｎ－メチルグルカミンなどの有機塩基と配位結合するかのいずれかの場合に形成される塩を包含する。

【００６５】

薬学的に許容される塩への全ての言及は、同じ塩の溶媒付加形態（溶媒和物）を含むことが理解されるべきである。

【００６６】

本明細書で使用される場合、「選択的に」という用語は、１つの集団において別の集団よりも高い頻度で生じる傾向があることを意味する。比較される集団は、細胞集団であり得る。好ましくは、ある事象が、集団Ｂと比較して集団Ａにおいて２倍よりも高い頻度で発生する場合、集団Ｂに対して集団Ａにおいて選択的に発生する。ある事象は、集団Ａにおいて５倍よりも高い頻度で発生する場合、選択的に発生する。ある事象は、集団Ｂと比較して集団Ａにおいて１０倍よりも高い頻度で発生する場合、より好ましくは、５０倍より高い頻度で発生する場合、更により好ましくは、１００倍より高い頻度で発生する場合、最も好ましくは、１０００倍より高い頻度で発生する場合、選択的に発生する。例えば、細胞死は、正常細胞と比較して、がん細胞において２倍を超えて頻繁に起こる場合、がん細胞において選択的に起こると言われる。

【００６７】

組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、経口、経鼻、経皮、肺、吸入、口腔、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸、胸膜内、髄腔内及び非経口で投与される。一実施形態では、化合物は、経口投与される。当業者は、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

【００６８】

化合物を利用する投薬レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的状態、治療される状態の重症度、投与経路、患者の腎機能及び肝機能、並びに用いられる特定の化合物又はその塩を含む種々の要因に従って選択される。通常の熟練した医師又は獣医は、状態の進行を予防し、逆行させ、又は停止させるのに必要な薬物の有効量を容易に決定及び処方することができる。

【００６９】

本発明の開示された化合物の製剤化及び投与のための技術は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９．ｓｕｐ．ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏ．，Ｅａｓｔｏｎ，Ｐａ．（１９９５）に見出され得る。一実施形態では、本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体又は希釈剤と組み合わせて薬学的調製物中で使用される。好適な薬学的に許容される担体としては、不活性固体充填剤又は希釈剤及び滅菌水溶液若しくは有機溶液が挙げられる。化合物は、このような医薬組成物中に、本明細書に記載される範囲内の所望の投薬量を提供するのに十分な量で存在する

。
【００７０】
本明細書で使用される全ての割合及び比率は、別段の指示がない限り、重量基準である。本発明の他の特徴及び利点は、異なる例から明らかである。提供される例は、本発明を実施するのに有用な異なる構成要素及び方法論を例解する。例は、特許請求される発明を限定しない。本開示に基づいて、当業者は、本発明を実施するのに有用な他の成分及び方法論を特定し、用いることができる。
【００７１】
本明細書で使用される場合、「それを必要とする対象」は、前がん状態を有する対象である。好ましくは、それを必要とする対象は、がんを有する。「対象」は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、霊長類、鳥類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ又はブタであり得る。好ましくは、哺乳動物は、ヒトである。本発明の対象には、がん若しくは前がん状態と診断されているか、がん若しくは前がん状態の症状を有するか、又はがん若しくは前がん状態を発症するリスクがある任意のヒト対象が含まれる。
【００７２】
それを必要とする対象は、不応性がん又は耐性がんを有し得る。「不応性がん又は耐性がん」は、治療に応答しないがんを意味する。がんは、治療の開始時に耐性であってもよく、治療中に耐性になってもよい。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、直近の療法での寛解後のがん再発を有する。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、がん治療のための全ての既知の有効な療法を受け、失敗した。いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、以前に少なくとも１つの療法を受けた。特定の実施形態では、以前の療法は、単剤療法である。特定の実施形態では、以前の療法は、併用療法である。
【００７３】
「再発性がん」は、以前に治療を受けたことがあり、その治療の結果、対象が完全に又は部分的に回復していた（すなわち、対象が寛解状態にあると言われる）が、治療の中止後にがんが再び起こった又は悪化した、がんである。別の言い方をすれば、再発性がんとは、治療が有効であって、かつ対象が完全に又は部分的に回復した期間の後に、治療に対して耐性になったがんである。典型的には、多発性骨髄腫を有する患者において、耐性がありかつ不応性の疾患の発症は、複数ラウンドの治療の後に起こる。更に、イブルチニブは、がん細胞が薬物の作用機序を迂回する変異を発達させた又は代替シグナル伝達経路を変化させたとき、不応性になり得、治療耐性をもたらす。これは、治療の様々な段階で起こり得、治療されるがんのタイプ及び薬物に対する患者の個々の応答に応じて変化し得る。
【００７４】
いくつかの実施形態では、それを必要とする対象は、以前の療法の結果として続発性がんを有し得る。「続発性がん」は、化学療法などの以前の発がん療法に起因して、又はその結果として生じるがんを意味する。
【００７５】
がんは、ほとんど任意の徴候又は症状を引き起こし得る疾患群である。徴候及び症状は、がんがどこにあるか、がんのサイズ、及びがんがどの程度近くの器官又は構造に影響を及ぼすかに依存する。がんが広がる（転移する）場合、症状は、身体の異なる部分に現れ得る。
【００７６】
がんを治療することで、腫瘍のサイズを減少させることができる。腫瘍のサイズの減少はまた、「腫瘍退縮」とも称されることがある。好ましくは、治療後、腫瘍サイズは、治療前のそのサイズに対して、５％以上減少し、より好ましくは、腫瘍サイズは、１０％以上減少し、より好ましくは、２０％以上減少し、より好ましくは、３０％以上減少し、より好ましくは、４０％以上減少し、更により好ましくは、５０％以上減少し、最も好まし

くは、７５％以上減少する。腫瘍のサイズは、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。腫瘍のサイズは、腫瘍の直径として測定されてもよい。

【００７７】

がんを治療することで、腫瘍の数及びサイズが低下する。好ましくは、治療後、腫瘍の数又はサイズは、治療前の数に対して、５％以上減少し、より好ましくは、腫瘍の数又はサイズは、１０％以上減少し、より好ましくは、２０％以上減少し、より好ましくは、３０％以上減少し、より好ましくは、４０％以上減少し、更により好ましくは、５０％以上減少し、最も好ましくは、７５％より大きく減少する。腫瘍の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。腫瘍の数は、裸眼に目視可能な、又は特定の倍率で、腫瘍を計数することによって測定され得る。好ましくは、特定の倍率は、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、又は５０倍である。

【００７８】

がんを治療することで、原発腫瘍部位から離れた他の組織又は器官における転移性病変の数の低下をもたらし得る。好ましくは、治療後に、転移性病変の数は、治療前の数に対して、５％以上減少し、より好ましくは、転移性病変の数は、１０％以上減少し、より好ましくは、２０％以上減少し、より好ましくは、３０％以上減少し、より好ましくは、４０％以上減少し、更により好ましくは、５０％以上減少し、最も好ましくは、７５％より大きく減少する。転移性病変の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。転移性病変の数は、裸眼で目視可能な、又は特定の倍率で、転移性病変を計数することによって測定され得る。好ましくは、特定の倍率は、２倍、３倍、４倍、５倍、１０倍、又は５０倍である。

【００７９】

がんを治療することで、担体を単独で受ける集団と比較して、治療された対象の集団の平均生存期間が増大し得る。好ましくは、平均生存期間は、３０日を超えて、より好ましくは、６０日を超えて、より好ましくは、９０日を超えて、最も好ましくは、１２０日を超えて、増大する。集団の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてもよい。集団の平均生存期間の増大は、例えば、活性化合物による治療の開始後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。集団の平均生存期間の増大はまた、例えば、活性化合物による治療の第１のラウンドの完了後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。

【００８０】

がんの治療により、未治療対象の集団と比べ、治療対象の集団の平均生存期間の増大がもたらされ得る。好ましくは、平均生存期間は、３０日を超えて、より好ましくは、６０日を超えて、より好ましくは、９０日を超えて、最も好ましくは、１２０日を超えて、増大する。集団の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてもよい。集団の平均生存期間の増大は、例えば、活性化合物による治療の開始後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。集団の平均生存期間の増大はまた、例えば、活性化合物による治療の第１のラウンドの完了後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。

【００８１】

がんを治療することで、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物ではない薬物による単剤療法を受けている集団と比較して、治療対象の集団の平均生存期間の増大がもたらされ得る。好ましくは、平均生存期間は、３０日を超えて、より好ましくは、６０日を超えて、より好ましくは、９０日を超えて、最も好ましくは、１２０日を超えて、増大する。集団の平均生存期間の増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてもよい。集団の平均生存期間の増大は、例えば、活性化合物による治療の開始後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。集団の平均生存期間の増大はまた、例えば、活性化合物による治療の第１のラウンドの完了後に、集団に対して、生存の平均長さを計算することによって測定することができる。

【００８２】

がんを治療することで、担体を単独で受ける集団と比較して、治療対象の集団の致死率の低下がもたらされ得る。がんを治療することで、未治療の集団と比較して、治療対象の集団の致死率の低下がもたらされ得る。がんを治療することで、本発明の化合物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物ではない薬物による単剤療法を受けている集団と比較して、治療対象の集団の致死率の低下がもたらされ得る。好ましくは、致死率は、２％より大きく低下し、より好ましくは、５％より大きく低下し、より好ましくは、１０％より大きく低下し、最も好ましくは、２５％より大きく低下する。治療対象の集団の致死率の低下は、任意の再現可能な手段によって測定されてもよい。集団の致死率の低下は、例えば、活性化合物による治療の開始後に、集団に対して、単位時間当たりの疾患関連死の数平均を計算することによって測定することができる。集団の致死率の低下はまた、例えば、活性化合物による治療の第１のラウンドの完了後に、集団に対して、単位時間当たりの疾患関連死の平均の数を計算することによって測定することができる。

【００８３】

がんを治療することで、腫瘍成長速度の低下がもたらされ得る。好ましくは、治療後に、腫瘍成長速度は、治療前の数に対して、少なくとも５％低下し、より好ましくは、腫瘍成長速度は、少なくとも１０％減少し、より好ましくは、少なくとも２０％減少し、より好ましくは、少なくとも３０％減少し、より好ましくは、少なくとも４０％減少し、より好ましくは、少なくとも５０％減少し、更により好ましくは、少なくとも５０％減少し、最も好ましくは、少なくとも７５％減少する。腫瘍成長速度は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。腫瘍成長速度は、単位時間当たりの腫瘍の直径の変化により測定され得る。

【００８４】

がんを治療することで、腫瘍の再成長の低下がもたらされ得る。好ましくは、治療後に、腫瘍再成長は、５％未満であり、より好ましくは、腫瘍再成長は、１０％未満であり、より好ましくは、２０％未満であり、より好ましくは、３０％未満であり、より好ましくは、４０％未満であり、より好ましくは、５０％未満であり、更により好ましくは、５０％未満であり、最も好ましくは７５％未満である。腫瘍の再成長は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。腫瘍の再成長は、例えば、治療の後に続く以前の腫瘍収縮後の腫瘍の直径の増加を測定することによって測定される。腫瘍の再成長の低下は、治療が停止された後に腫瘍が再発生しないことによって示される。

【００８５】

細胞増殖性障害の治療又は予防は、細胞増殖の速度の低下をもたらし得る。好ましくは、治療後に、細胞増殖速度は、少なくとも５％減少し、より好ましくは、少なくとも１０％、より好ましくは、少なくとも２０％、より好ましくは、少なくとも３０％、より好ましくは、少なくとも４０％、より好ましくは、少なくとも５０％、更により好ましくは、少なくとも５０％、最も好ましくは、少なくとも７５％減少する。細胞増殖の速度は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。細胞増殖の速度は、例えば、単位時間当たりの組織試料中の分裂細胞の数を測定することによって測定される。

【００８６】

細胞増殖性障害の治療又は予防は、増殖細胞の割合の減少をもたらし得る。好ましくは、治療後に、増殖細胞の割合は、少なくとも５％減少し、より好ましくは、少なくとも１０％、より好ましくは、少なくとも２０％、より好ましくは、少なくとも３０％、より好ましくは、少なくとも４０％、より好ましくは、少なくとも５０％、更により好ましくは、少なくとも５０％、最も好ましくは少なくとも７５％である。増殖細胞の割合は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。好ましくは、増殖細胞の割合は、例えば、組織試料中の非分裂細胞の数に対する分裂細胞の数を定量することによって測定される。増殖細胞の割合は、分裂指数と同等であり得る。

【００８７】

細胞増殖性障害の治療又は予防は、細胞増殖の領域又はゾーンのサイズの低下をもたらし得る。好ましくは、治療後に、細胞増殖の領域又はゾーンのサイズは、治療前のそのサ

イズに対して、少なくとも５％減少し、より好ましくは、少なくとも１０％減少し、より好ましくは、少なくとも２０％減少し、より好ましくは、少なくとも３０％減少し、より好ましくは、少なくとも４０％減少し、より好ましくは、少なくとも５０％減少し、更により好ましくは、少なくとも５０％減少し、最も好ましくは、少なくとも７５％減少する。細胞増殖の領域又はゾーンのサイズは、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。細胞増殖の領域又はゾーンのサイズは、細胞増殖の領域又はゾーンの直径又は幅として測定され得る。

【００８８】

細胞増殖性障害の治療又は予防により、外観又は幾何形状の異常を有する細胞の数又は割合の低下がもたらされ得る。好ましくは、治療後に、異常な形態を有する細胞の数は、治療前のそのサイズに対して、少なくとも５％減少し、より好ましくは、少なくとも１０％減少し、より好ましくは、少なくとも２０％減少し、より好ましくは、少なくとも３０％減少し、より好ましくは、少なくとも４０％減少し、より好ましくは、少なくとも５０％減少し、更により好ましくは、少なくとも５０％減少し、最も好ましくは、少なくとも７５％減少する。異常な細胞の外観又は形態は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてもよい。異常細胞の幾何形状は、例えば、倒立組織培養顕微鏡を使用することによって測定することができる。異常細胞の幾何形状は、核多形成の形態をとり得る。

【００８９】

本発明の組成物を、それを必要とする細胞又は対象に投与することは、目的のタンパク質メチルトランスフェラーゼの活性の調節（すなわち、刺激又は阻害）をもたらし得る。

【００９０】

がん又は細胞増殖性障害を治療することで、細胞死を引き起こすことができ、好ましくは、細胞死は、集団における細胞数の少なくとも１０％の低下をもたらす。より好ましくは、細胞死は、少なくとも２０％の低下、より好ましくは、少なくとも３０％の低下、より好ましくは、少なくとも４０％の低下、より好ましくは、少なくとも５０％の低下、最も好ましくは、少なくとも７５％の低下を意味する。集団における細胞数は、任意の再現可能な手段によって測定されてもよい。集団中の細胞数は、蛍光活性化細胞選別（fluorescence activated cell sorting、ＦＡＣＳ）、免疫蛍光顕微鏡法及び光学顕微鏡法によって測定することができる。細胞死を測定する方法は、Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ．１００（５）：２６７４－８，２００３に示される通りである。一態様では、細胞死は、アポトーシスによって生じる。

【００９１】

好ましくは、有効量の本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物は、正常細胞に対して有意に細胞傷害性ではない。治療有効量の化合物は、治療有効量での化合物の投与が正常細胞の１０％を超える細胞死を誘導しない場合、正常細胞に対して有意に細胞傷害性ではない。治療有効量の化合物は、治療有効量での化合物の投与が正常細胞の１０％を超える細胞死を誘導しない場合、正常細胞の生存率に有意に影響しない。一態様では、細胞死は、アポトーシスによって生じる。

【００９２】

細胞を、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と接触させることで、がん細胞において、選択的に細胞死が誘導又は活性化され得る。それを必要とする対象に、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を投与することにより、がん細胞において、選択的に細胞死が誘導又は活性化され得る。細胞を、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物と接触させることで、細胞増殖性障害によって影響を受ける１つ以上の細胞において、選択的に細胞死が誘導され得る。好ましくは、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、それを必要とする対象に投与することで、細胞増殖性障害によって影響を受ける１つ以上の細胞において選択的に細胞死を誘導する。

【００９３】

本発明は、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物を、それ

を必要とする対象に投与することによって、がんを治療又は予防する方法であって、本発明の組成物、又はその薬学的に許容される塩若しくは溶媒和物の投与が、細胞周期の１つ以上の期（例えば、Ｇ１、Ｇ１／Ｓ、Ｇ２／Ｍ）における細胞の蓄積によるがん細胞増殖の予防、又は細胞老化の誘導、又は腫瘍細胞分化の促進、正常細胞における有意な量の細胞死を伴わない、細胞傷害性、壊死又はアポトーシスによるがん細胞における細胞死の促進、少なくとも２の治療指数を有する動物における抗腫瘍活性のうちの１つ以上をもたらす。本明細書で使用される場合、「治療指数」は、最大耐用量を有効用量で割ったものである。

【００９４】

「キット」という用語は、上で定義された組み合わせ相手が、独立して、又は識別された量の組み合わせ相手を有する異なる固定の組み合わせの使用によって、すなわち同時に又は異なる時点に、投与することができることを意味する。次いで、パーツのキットのパーツは、例えば、同時に、又は経時的にずらして、すなわち、パーツのキットの任意のパーツについて異なる時点で、等しい又は異なる時間間隔で投与することができる。組み合わせ調製物において投与される組み合わせ相手の総量の比は、変動し得る。組み合わせ相手は、同じ経路又は異なる経路によって投与することができる。

【００９５】

当業者は、本明細書で考察される既知の技術又は同等の技術の詳細な説明について一般的な参照テキストを参照することができる。これらのテキストは、もちろん、本発明の態様を作製又は使用する際にも参照することができる。

【実施例】

【００９６】

本明細書において開示されている本開示が一層効率的に理解され得るために、以下に実施例を提示する。これらの実施例は、例解目的に過ぎず、本開示を制限するものと決して解釈されるべきではないことが理解されるべきである。

【００９７】

実施例１

ＭＣＬ異種移植腫瘍の成長に対するＬＰ－２８４並びにイブルチニブ及び／又はボルテゾミブの効果を図１及び図２Ａに示す。ＪｅＫｏ－１　ＭＣＬ細胞株由来の異種移植マウス（ｎ＝８／治療群）を、グラフ内の矢印で示される日に、ビヒクル、ＬＰ－２８４（２ｍｇ／ｋｇ又は４ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ．）、ボルテゾミブ（１ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）、又はイブルチニブ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．）で治療した。腫瘍体積を、治療開始後２～４日毎に測定した。図１は、がん細胞が、治療の数日後に不応性になり、再発することを示す。低用量のＬＰ－２８４、イブルチニブ及び／又はボルテゾミブの治療は各々、最初に腫瘍における細胞成長を制御した後に、不応性がんをもたらした。

【００９８】

同じ研究における図２Ａ及び図２Ｃに示されるように、ＬＰ－２８４は、２０００ｍｍ３の大きさで、かつボルテゾミブ又はイブルチニブに対して不応性である、これらのリンパ腫をほぼ完全に除去することができる（図２Ａ）。プロテアソームサブユニットの変異及び調節異常、ＢＴＫ変異、上方調節されたＮＦ－ＫＢ及び細胞生存経路など、これら２つの薬物の多数の耐性機序が存在する。これらの結果は、ＬＰ－２８４治療が、ボルテゾミブ又はイブルチニブに対して不応性である患者の治療計画を回復することを示す。

【００９９】

実施例２

図２Ａ、図２Ｂ、及び図２Ｃは、ボルテゾミブ又はイブルチニブを伴ったＬＰ－２８４が、ボルテゾミブ不応性及びイブルチニブ不応性のＭＣＬ異種移植腫瘍を小さくすることを示す。ＪｅＫｏ－１　ＭＣＬ異種移植腫瘍は、図２Ａに示されるような投薬レジメン下でボルテゾミブ及びイブルチニブに対して不応性であり、１７日目に約２０００ｍｍ３の腫瘍体積をもたらした。２つの薬物を、１サイクルの４ｍｇ／ｋｇのＬＰ－２８４又はビヒクル（生理食塩水）で置き換えた。ボルテゾミブ及びイブルチニブ不応性マウスを、そ

れらのマウスの腫瘍サイズに基づいて、各々マウス４匹ずつの２つの群に階層化し、次いで、それらをＬＰ－２８４又はビヒクルによって治療した。ビヒクル治療した腫瘍は、全てのマウスが死亡するか、又は過剰な腫瘍サイズのために殺処分されるまで拡大し続けたが、１サイクルの４ｍｇ／ｋｇのＬＰ－２８４は、ほぼ完全な腫瘍退縮をもたらした（図２Ａ及び図２Ｂ）。加えて、ＬＰ－２８４は、これらのボルテゾミブ又はイブルチニブで前治療されて不応性の異種移植マウスにおいて、ビヒクルよりも約２倍長い生存期間（ｐ＜０．００１）をもたらした（図２Ｃ）。治療終了時（ｅｎｄ ｏｆ ｔｒｅａｔｍｅｎｔ、ＥＯＴ）の有意な体重減少は、治療群のいずれにおいても観察されなかった（片側Ｔ検定、ｐ＞０．０５）。

【０１００】

ＬＰ－２８４は、ボルテゾミブ及びイブルチニブ不応性のＭＣＬ異種移植マウスを救う。ＪｅＫｏ－１　ＭＣＬ細胞株由来の異種移植マウスを、腫瘍サイズが約２０００ｍｍ３に達した１６日目まで、ボルテゾミブ（１ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｐ．）又はイブルチニブ（５０ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．）によって治療した。次いで、各治療群を更に２つの小治療群（ｎ＝４／小治療群）に分割し、グラフ内の矢印で示されるように、一方の小治療群をビヒクルによって治療し、他方を４ｍｇ／ｋｇのＬＰ－２８４（ｉ．ｖ．）によって治療した。図２Ａは、腫瘍体積がＬＰ－２８４治療群において急速に減少したことを示す。図２Ｂは、ビヒクル治療に切り替えた後のマウスにおける大きな腫瘍（上）、及びＬＰ－２８４治療に切り替えた後のマウスにおけるほぼ完全な腫瘍退縮（下）を示す代表的な写真を示す。図２Ｃは、ＬＰ－２８４で救われた群の生存期間の延長を示すカプラン－マイヤー生存曲線を示す。

【０１０１】

方法論

インビボ動物研究

５週齢のＮＯＤ．ＳｃｉｄマウスをＥｎｖｉｇｏから調達した（品目１７００３Ｆ）。マウスにＴｅｋｌａｄ照射（滅菌）マウス食餌を与え、Ｅｎｖｉｇｏ（Ｉｎｄｉａｎａｐｏｌｉｓ，ＩＮ）からのＴｅｋｌａｄ照射（滅菌）トウモロコシ穂軸床敷を敷き詰めた。マウスを、Ａｎｉｍａｌ　Ｃａｒｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃ．（Ｃｅｎｔｅｎｎｉａｌ，ＣＯ）からの使い捨てケージ内の濾過空気供給を有するＯｐｔｉｍｉｃｅカルーセル滅菌区画内に収容した。合計１×１０^{7}個の細胞のＪｅＫｏ－１細胞を、２７グラム針を使用して各動物の右後側腹部に皮下注射した。ビヒクル（生理食塩水）、４ｍｇ／ｋｇ又は２ｍｇ／ｋｇのＬＰ－２８４を、１、３、５、７、９、１７、１９、２１、２３、２５日目に静脈注射として投与した。５０ｍｇ／ｋｇのイブルチニブを１～１６日目に毎日経口投与した。１ｍｇ／ｋｇのボルテゾミブを１、４、７、１０日目に腹腔内注射として投与した。イブルチニブ及びボルテゾミブ治療群は、１７、１９、２１、２３、２５日目に、静脈で、ビヒクル又は４ｍｇ／ｋｇのＬＰ－２８４で更に治療された。キャリパーを使用して腫瘍を二次元で測定し、次の式を用いて体積を計算した。

腫瘍体積（ｍｍ^{3}）＝ｗ２×ｌ／２

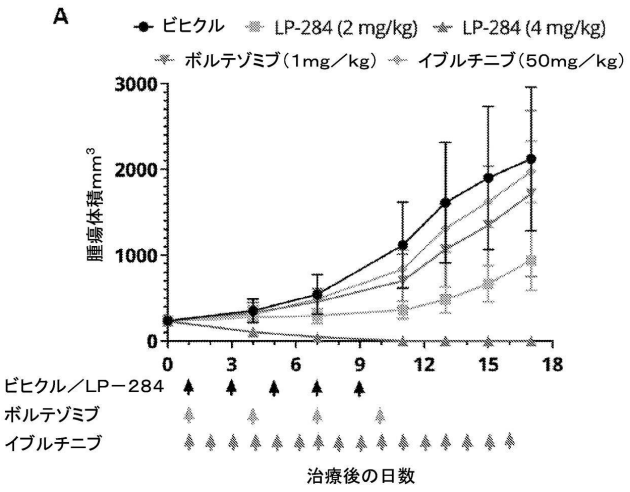
式中、ｗ＝腫瘍の幅、ｌ＝腫瘍の長さで、ｍｍ単位である。この研究のために、キャリパーを腫瘍縁部に位置合わせした（腫瘍はキャリパーで圧迫されなかった）。

【０１０２】

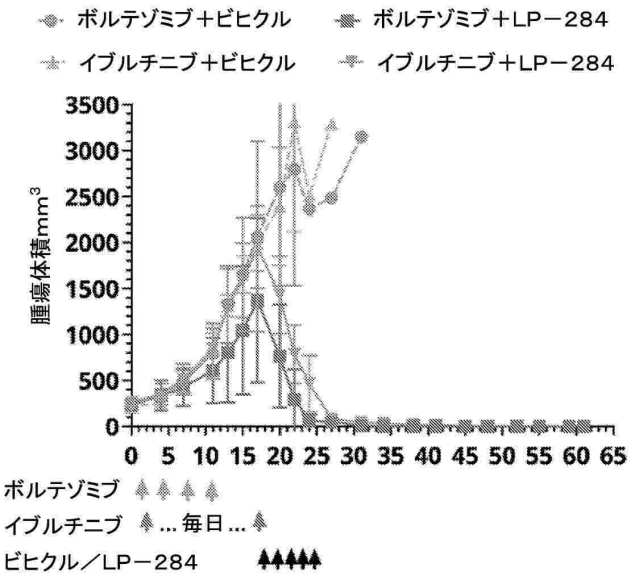
いくつかの例示的な態様及び実施形態を上で考察してきたが、当業者であれば、特定の変更、並べ替え、追加、及びそれらの部分的組み合わせを認識するであろう。したがって、以下の添付の特許請求の範囲及び以降の特許請求の範囲は、それらの真の趣旨及び範囲内にあるような全てのそのような変更、並べ替え、追加、及び部分的組み合わせを含むように解釈されることが意図される。

【図面】

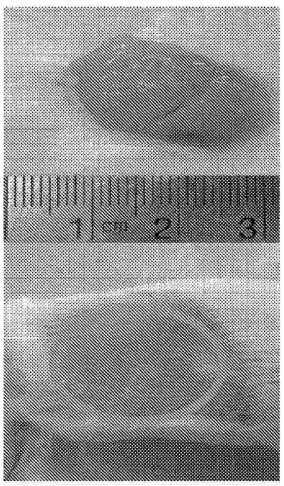
【図１】



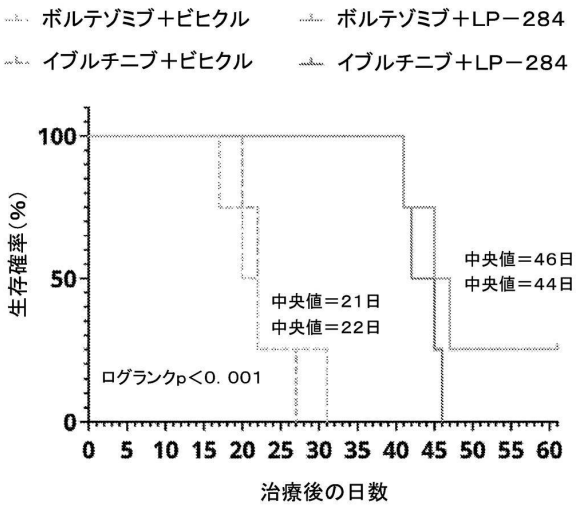
【図２Ａ】



【図２Ｂ】



【図２Ｃ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/024759

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - A61P 35/04; A61K 31/17, 45/06; A61P 35/02 (2023.01)
ADD.

CPC - INV. - A61P 35/04; A61K 31/17, 45/06; A61P 35/02 (2023.08)

ADD. - A61K 2121/00; C12Q 2600/106 (2023.08)

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)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0100197 A1 (ONCOLOGY) 12 April 2018 (12.04.2018) entire document	1-3, 8-11, 13, 15, 16, 18, 19, 21-23
Y		12, 14, 17
X	US 2022/0090208 A1 (THE UNIVERSITY OF CHICAGO) 24 March 2022 (24.03.2022) entire document	34
Y	US 2021/0154200 A1 (ONCOCEUTICS INC et al.) 27 May 2021 (27.05.2021) entire document	12, 14, 17
A	US 2021/0060022 A1 (INFINITY PHARMACEUTICALS INC.) 04 March 2021 (04.03.2021) entire document	1-3, 8-19, 21-23, 34
A	US 2009/0105200 A1 (KEEGAN et al.) 23 April 2009 (23.04.2009) entire document	1-3, 8-19, 21-23, 34
A	US 5,563,176 A (KELNER et al.) 08 October 1996 (08.10.1996) entire document	1-3, 8-19, 21-23, 34
E, X	ZHOU et al., LP-284, a small molecule acylfulvene, exerts potent antitumor activity in preclinical non-Hodgkin's lymphoma models and in cells deficient in DNA damage repair, Oncotarget, Vol. 14, 12 June 2023, Pgs. 597-611	1-3, 8-19, 21-23, 34

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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	Date of mailing of the international search report
26 September 2023	DEC 01 2023
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 Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/024759

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically: .

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

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

See extra sheet(s).

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-3, 8-19, 21-23, 34

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/024759

Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking

Form PCT/ISA/210 (extra sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/024759

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees need to be paid.

Group I+: claims 1-23 and 34-38 are drawn to methods of treating cancer.

Group II: claims 24-26 are drawn to pharmaceutical compositions.

Group III: claims 29-33 are drawn to kits.

The first invention of Group I+ is restricted to an illudin or an illudin analog thereof, specifically an illudin analog selected to be acylfulvene, and methods of treating cancer comprising the same. It is believed that claims 1-3, 8-19, 21-23, and 34 read on this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they read on the above embodiment.

Applicant is invited to elect additional illudins or an illudin analogs for each method to be searched in a specific combination by paying an additional fee for each set of election. An exemplary election would be an illudin or an illudin analog thereof, specifically an illudin analog selected to be HydroxyUreaMethylAcylfulvene, and methods of treating cancer comprising the same. Additional illudins or an illudin analogs will be searched upon the payment of additional fees. Applicants must specify the claims that read on any additional elected inventions. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which read on the first named invention if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined.

The inventions listed in Groups I+, II, and III do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1, because under PCT Rule 13.2 they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:.

The special technical features of Group I+, methods of treating cancer, are not present in Groups II and III; the special technical features of Group II, pharmaceutical compositions, are not present in Groups I+ and III; and the special technical features of Group III, kits, are not present in Groups I+ and II.

Groups I+ illudins or an illudin analogs do not share a significant structural element, requiring the selection of alternatives for the illudins or an illudin analogs where "the illudin analog is acylfulvene, HydroxyUreaMethylAcylfulvene, formula as shown in instant claim 5, formula as shown in instant claim 6, and irofulven".

Additionally, even if Groups I+, II, and III were considered to share the technical features of a method of treating cancer, the method comprises administering to a subject in need of treatment a combination comprising: a. a therapeutically effective amount of an illudin or an illudin analog thereof, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and b. a therapeutically effective amount of Bortezomib or an analog, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the subject has relapsed cancer and/or refractory cancer; and the subject has been treated previously with Bortezomib; and the subject is treated with the combination after the cancer is refractory and resistant to Bortezomib; and a method of treating cancer, the method comprises administering to a subject in need of treatment a combination of active agents comprising: a therapeutically effective amount of an illudin or an illudin analog thereof, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and a therapeutically effective amount of Ibrutinib or an analog, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wherein the subject has relapsed cancer and/or refractory cancer; and the subject has been treated previously with Ibrutinib; and the subject is treated with the combination after the cancer is refractory and resistant to Ibrutinib, these shared technical features do not represent a contribution over the prior art as disclosed by US 2009/0105200 A1 to Keegan et al. (hereinafter, "Keegan"), US 2021/0060022 A1 to Infinity Pharmaceuticals, Inc. (hereinafter, "Infinity"), and US 5,563,176 A to Kelner et al. (hereinafter, "Kelner").

Keegan teaches a method of treating cancer (Para. [0006], a treatment for proliferative diseases such as cancer and other neoplasms using a combination of romidepsin and a proteasome inhibitor (e.g. bortezomib)), the method comprises administering to a subject in need of treatment a combination comprising: b. a therapeutically effective amount of Bortezomib or an analog, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0007], a method of treating cancer in a subject (e.g., human) by administering therapeutically effective amounts of romidepsin and a proteasome inhibitor to the subject. In certain embodiments, the combination includes romidepsin and bortezomib), wherein the subject has relapsed cancer and/or refractory cancer (Para. [0006], inventive combination therapy has been found to be particularly useful in treating refractory and/or recurrent cancers (e.g., bortezomib-resistant cancers, steroid-resistant cancers)); and the subject has been treated previously with Bortezomib (Para. [0006], inventive combination therapy has been found to be particularly useful in treating refractory and/or recurrent cancers (e.g., bortezomib-resistant cancers, steroid-resistant cancers)); and the subject is treated with the combination after the cancer is refractory and resistant to Bortezomib (Para. [0007], a method of treating cancer in a subject (e.g., human) by administering therapeutically effective amounts of romidpesin and a proteasome inhibitor to the subject. In certain embodiments, the combination includes romidepsin and bortezomib; Para. [0006], inventive combination therapy has been found to be particularly useful in treating refractory and/or recurrent cancers (e.g., bortezomib-resistant cancers, steroid-resistant cancers)).

Infinity teaches a method of treating cancer (Para. [0033], provided herein is a method of treating or preventing cancer or hematologic disease), the method comprises administering to a subject in need of treatment a combination of active agents (Para. [0033], in a subject, comprising administering an effective amount of a PI3K modulator, e.g., a compound provided herein; Para. [0083], a PI3K modulator (e.g., one or more PI3K modulators described herein) are administered in combination with one or more than one additional therapeutic agent, such as a cancer therapeutic agent described herein) comprising: a therapeutically effective amount of Ibrutinib or an analog, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Para. [0522], a method of treating or managing cancer or hematologic malignancy comprising: administering a therapeutically effective amount of a compound provided herein ... and a therapeutically effective amount of a BTK inhibitor is disclosed. Exemplary BTK inhibitors include, but are not limited to, ibrutinib), wherein the subject has relapsed cancer and/or refractory cancer (Para. [0519], the cancer is relapsed after, or refractory to, the treatment by a BTK inhibitor such as, but not limited to, Ibrutinib); and the subject has been treated previously with Ibrutinib (Para. [0519], the cancer is relapsed after, or refractory to, the treatment by a BTK inhibitor such as, but not limited to, Ibrutinib); and the subject is treated with the combination after the cancer is refractory and resistant to Ibrutinib (Para. [0033], in a subject, comprising administering an effective amount of a PI3K modulator, e.g., a compound provided herein; Para. [0083], a PI3K modulator (e.g., one or more PI3K modulators described herein) are administered in combination with one or more than one additional therapeutic agent, such as a cancer therapeutic agent described herein; Para. [0519], the cancer is relapsed after, or refractory to, the treatment by a BTK inhibitor such as, but not

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/024759

limited to, ibrutinib).

Kelner teaches a method comprising administering a therapeutically effective amount of an illudin or an illudin analog thereof, derivative, or a pharmaceutically acceptable salt thereof (Col. 4, Lns. 11-15, the present invention also provides pharmaceutical compositions, such as pharmaceutical unit dosage forms, comprising an effective anti-neoplastic amount of one or more of the present illudin analogs in combination with a pharmaceutically-acceptable carrier; Col. 6, Lns. 41-43, compounds of the present invention can be formulated as pharmaceutical compositions and administered to a mammalian host, such as a human cancer patient).

The inventions listed in Groups I+, II, and III therefore lack unity under Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/337(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/337	
Ａ６１Ｋ	*33/243(2019.01)*	Ａ６１Ｋ	33/243	
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02	
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

Ｆターム（参考）
4C084 AA22 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA02 CB06 DA43 GA16 HA12 HA24 HA26 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75
4C206 AA01 AA02 HA29 KA04 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC75