

(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2009-532503

(P2009-532503A)

(43) 公表日 平成21年9月10日 (2009.9.10)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/437 (2006.01)	A 6 1 K 31/437	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/132 (2006.01)	A 6 1 K 31/132	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 45 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2009-504469 (P2009-504469)
(86) (22) 出願日 平成19年4月5日 (2007.4.5)
(85) 翻訳文提出日 平成20年12月3日 (2008.12.3)
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/066010
(87) 国際公開番号 W02007/124252
(87) 国際公開日 平成19年11月1日 (2007.11.1)
(31) 優先権主張番号 60/789,400
(32) 優先日 平成18年4月5日 (2006.4.5)
(33) 優先権主張国 米国 (US)

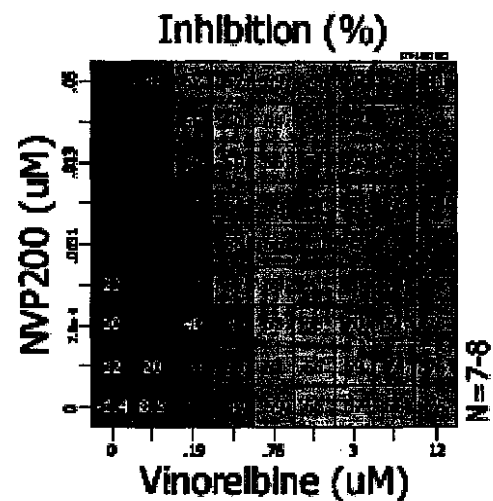
(71) 出願人 597011463
ノバルティス アクチエンゲゼルシャフト
スイス国、4056 バーゼル、リヒトシ
ュトラーセ 35
(74) 代理人 100081422
弁理士 田中 光雄
(74) 代理人 100101454
弁理士 山田 卓二
(74) 代理人 100067035
弁理士 岩崎 光隆
(74) 代理人 100062144
弁理士 青山 葆

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を処置するための治療剤の組合せ

(57) 【要約】

増殖性疾患の予防または処置のための同時、併用、個別または逐次使用のための、mTOR阻害剤化合物と1種以上の薬学的活性剤の組合せ剤。



【特許請求の範囲】

【請求項1】

増殖性疾患の予防または処置における、同時、併用、個別または逐次使用のための、

(a) mTOR阻害剤化合物；ならびに

(b) i. ステロイド；

ii. アデノシンキナーゼ阻害剤；

iii. アジュバント；

iv. 副腎皮質アンタゴニスト；

v. AKT経路阻害剤；

vi. アルキル化剤；

vii. 血管形成阻害剤；

viii. 抗アンドロゲン；

ix. 抗エストロゲン；

x. 抗高カルシウム血症剤；

xi. 代謝拮抗剤；

xii. アポトーシス誘導剤；

xiii. オーロラキナーゼ阻害剤；

xiv. ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤；

xv. カルシニューリン阻害剤；

xvi. CaMKキナーゼII阻害剤；

xvii. CD45チロシンホスファターゼ阻害剤；

xviii. CDC25ホスファターゼ阻害剤；

xix. CHKキナーゼ阻害剤；

xx. ゲニステイン、オロモウシン（olomucine）および／またはチルホスチンを調節するための制御剤；

xxi. シクロオキシゲナーゼ阻害剤；

xxii. cRAFキナーゼ阻害剤；

xxiii. サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；

xxiv. システインプロテアーゼ阻害剤；

xxv. DNA挿入剤；

xxvi. DNA鎖破壊剤；

xxvii. E3リガーゼ阻害剤；

xxviii. 内分泌ホルモン；

xxix. 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；

xxx. EGFR、PDGFRチロシンキナーゼ阻害剤；

xxxi. ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

xxxii. Flk-1キナーゼ阻害剤；

xxxiii. グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）阻害剤；

xxxiv. ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤；

xxxv. HSP90阻害剤；

xxxvi. I-κB-αキナーゼ阻害剤（IKK）；

xxxvii. インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤；

xxxviii. c-Jun N末端キナーゼ（JNK）キナーゼ阻害剤；

xxxix. 微小管結合剤；

xl. マイトジェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼ阻害剤；

xli. MDM2阻害剤；

xlii. MEK阻害剤；

xliiii. マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤（MMP）阻害剤；

xliv. NGFRチロシンキナーゼ阻害剤；

10

20

30

40

50

x l v. S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、 p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤；
 x l v i. p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤；
 x l v i i. P D G F R チロシンキナーゼ阻害剤；
 x l v i i i. ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤；
 x l i x. ホスファターゼ阻害剤；
 l. 白金物質；
 l i. P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロ
 シンホスファターゼ阻害剤；
 l i i. P K C 阻害剤および P K C δ キナーゼ阻害剤；
 l i i i. ポリアミン合成阻害剤；
 l i v. プロテオソーム阻害剤；
 l v. P T P 1 B 阻害剤；
 l v i. S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤； S y k チロシンキナーゼ阻害剤；お
 よび、 J A K - 2 および / または J A K - 3 チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質
 チロシンキナーゼ阻害剤；
 l v i i. レチノイド；
 l v i i i. R N A ポリメラーゼ I I 伸張阻害剤；
 l i x. セリン / スレオニンキナーゼ阻害剤；
 l x. ステロール生合成阻害剤；
 l x i. トポイソメラーゼ阻害剤；
 l x i i. V E G F R チロシンキナーゼ阻害剤；
 l x i i i. ゴナドレリンアゴニスト、
 l x i v. 細胞分化過程を誘導する化合物；
 l x v. ビスホスホネート；
 l x v i. ヘパラナーゼ阻害剤；
 l x v i i. 生物学的反応修飾剤；
 l x v i i i. テロメラーゼ阻害剤；
 l x i x. カテコール - O - メチルトランスフェラーゼの阻害剤；
 l x x. 白血球受容体に対する免疫抑制性モノクローナル抗体；
 l x x i. ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体；
 l x x i i. 成長ホルモン受容体アンタゴニスト；
 l x x i i i. 白血病 (A M L) 処置に有用なモノクローナル抗体；
 l x x i v. 癌胎児性抗原 (C E A) に対する抗体、
 l x x v. ホスホジエステラーゼ阻害剤、
 l x x v i. 癌ワクチン、
 l x x v i i. キネシン紡錘体タンパク質 (K S P) の阻害剤、
 l x x v i i i. 腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻
 害剤、
 l x x i x. 合成非ステロイド系エストロゲン、
 l x x x. 細胞毒性抗新生物剤、
 l x x x i. C T L A 4 の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組
 換え結合分子
 からなる群から選択される 1 種以上の薬学的活性剤、の組合せ剤。

【請求項 2】

前記 1 種以上の薬学的活性剤が、 i. ないし l x i i. から選択される、請求項 1 記載の組合せ剤。

【請求項 3】

前記 1 種以上の薬学的活性剤が、ステロイド；アルキル化剤；代謝拮抗剤；微小管結合剤；ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤；白金物質；ポリアミン合成阻害剤； S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；トポイソメラーゼ阻害剤；および、それら

10

20

30

40

50

の混合物からなる群から選択される、請求項 1 または 2 に記載の組合せ剤。

【請求項 4】

前記 1 種以上の薬学的活性剤が、プレドニゾン、チオテパ；N 1，N 1 2－ジエチルス
ペルミン 4 H C 1、8－フェニル－2－（モルホリン－4－イル）－クロメン－4－オン
、1 H－ピラゾロ－[3，4－d]ピリミジン－4－アミン、3－（4－クロロフェニル
）－1－（1，1－ジメチルエチル）－（9 C I）、シタラビン；クラドリビン；硫酸ビ
ンデシン；ビノレルビン；カルボプラチン；塩酸イダルビシン；および、塩酸ミトキサ
ントロン、ならびにそれらの混合物からなる群から選択される、請求項 1 に記載の組合せ剤。

【請求項 5】

請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の組合せ剤を含む医薬組成物。

10

【請求項 6】

請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の組合せ剤を含む販売用パッケージ。

【請求項 7】

前記単位投与量形態が固定した組合せ剤である、請求項 6 に記載の販売用パッケージ。

【請求項 8】

哺乳動物における増殖性疾患または持続的血管形成と関係するか、もしくはそれにより
引き起こされる疾患の予防または処置のための薬剤の製造を目的とした、請求項 1 から 7
のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物または販売用パッケージ。

【請求項 9】

請求項 1 から 4 のいずれか一項記載の組合せ剤、請求項 5 に記載の医薬組成物、または請
求項 6 もしくは 7 に記載の販売用パッケージを含む、増殖性疾患の予防法または処置法。

20

【請求項 10】

前記増殖性疾患が、卵巣癌、肺癌腫および黒色腫から選択される、請求項 1 から 9 のい
ずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【請求項 11】

前記 m T O R 阻害剤化合物が、ラパマイシン、40－O－アルキル－ラパマイシン誘導
体、40－O－ヒドロキシアルキル－ラパマイシン誘導体、40－O－アルコキシアルキ
ル－ラパマイシン誘導体、32－デオキソ－ラパマイシン、および 32－ヒドロキシ－ラ
パマイシン誘導体、16－O－置換ラパマイシン誘導体、40 位の酸素基でアシル化され
るラパマイシン誘導体、40 位でヘテロシクリルにより置換されるラパマイシン誘導体、
ならびに 40－O－ホスホ－含有ラパマイシン誘導体からなる群から選択される、請求項
1 から 10 のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または
方法。

30

【請求項 12】

前記 m T O R 阻害剤化合物が、40－O－（2－ヒドロキシ）－エチル－ラパマイシン
、C C I 7 7 9、A B T 5 7 8、または A P 2 3 5 7 3 からなる群から選択される、請求
項 1 から 11 のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用ま
たは方法。

【請求項 13】

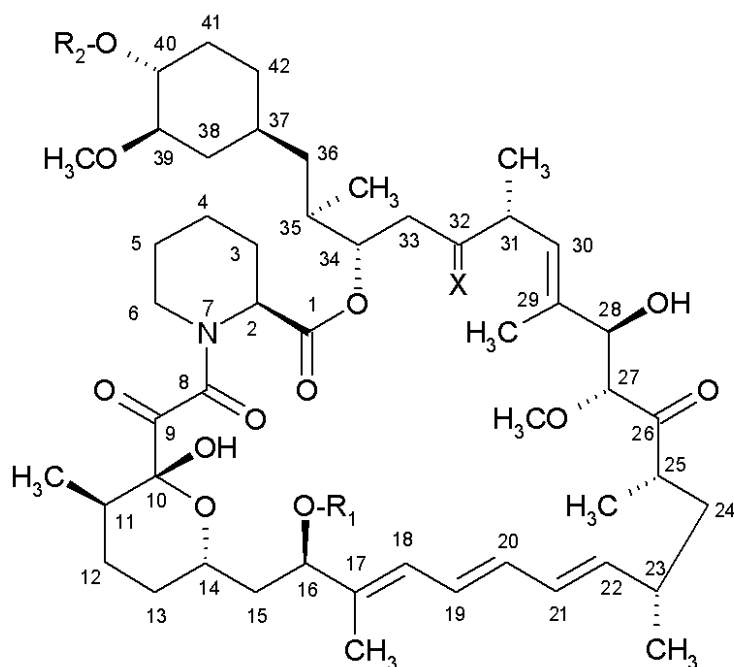
前記 m T O R 阻害剤化合物が 40－O－（2－ヒドロキシ）－エチル－ラパマイシンで
ある、請求項 1 から 12 のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ
、使用または方法。

40

【請求項 14】

前記 m T O R 阻害剤化合物が、式

【化 1】



I

10

20

〔式中、 R_1 は、 CH_3 または $C_3 - 6$ アルキニルであり、
 R_2 は、 H または $-CH_2-CH_2-OH$ であり、
 X は、 $=O$ 、 (H, H) または (H, OH) である。

ただし、 X が $=O$ であり、 R_1 が CH_3 であるとき、 R_2 は H 以外である。〕

で示される化合物である、請求項 1 から 11 のいずれか一項記載の組合せ剤、医薬組成物、販売用パッケージ、使用または方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、mTOR 阻害剤および 1 種以上の薬学的活性剤を含む組合せ剤；該組合せ剤を含む医薬組成物；該組合せ剤を含む処置法；該組合せ剤の製造方法；ならびに、該組合せ剤を含む販売用パッケージに関する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

ラパマイシンおよびラパマイシン誘導体は、mTOR 活性の阻害剤であり、多様な生物学的活性を示す。活性成分の種々の組合せが、抗腫瘍作用を増大し得ることも公知である。故に、ラパマイシンおよびラパマイシン誘導体、とりわけ 4-O-（2-ヒドロキシエチル）ラパマイシンの新規組合せ剤が引き続き必要とされている。

【発明の開示】

40

【0003】

発明の概要

1 つの局面において、本発明は、
 (a) mTOR 阻害剤；ならびに
 (b) 1 種以上の薬学的活性剤
 を含む、組合せ剤を提供する。

【0004】

別の局面において、本発明はさらに、
 (a) mTOR 阻害剤；
 (b) 薬学的活性剤；および

50

(c) 薬学的に許容される担体を含む、医薬組成物を提供する。

【0005】

別の局面において、本発明はさらに、同時、併用、個別または連続使用のための、
(a) mTOR阻害剤の製剤；および
(b) 薬学的活性剤の製剤を含む、販売用パッケージまたは製品を提供する。

【0006】

組合せパートナー (a) および (b) を、1 個の合した単位投与量形態または 2 個の個別単位投与量形態で、共に、逐次に (one after the other)、または個別に投与することができる。該単位投与量形態はまた、固定した組合せ剤であり得る。

10

【0007】

本発明の組合せ剤には、mTOR阻害剤化合物および 1 種以上の薬学的活性剤が、同一剤形中に存在する固定した組合せ剤；mTOR阻害剤化合物および 1 種以上の薬学的活性剤が、同一パッケージ中に、例えば併用投与についての指示書と共に供される、別個の剤形中に存在する、キット；ならびに、mTOR阻害剤化合物および 1 種以上の薬学的活性剤が、別個にパッケージされ、同時投与または連続投与のための指示書が供される、自由な組合せ剤、が含まれる。

【0008】

別の局面において、本発明は、販売用パッケージまたは製品である、
— mTOR阻害剤化合物および 1 種以上の薬学的活性剤、併用投与のための指示書を含む、医薬パッケージ；
— mTOR阻害剤化合物、1 種以上の薬学的活性剤との併用投与のための指示書を含む、医薬パッケージ；
— 1 種以上の薬学的活性剤、mTOR阻害剤化合物との併用投与のための指示書を含む、医薬パッケージ；
を提供する。

20

【0009】

別の局面において、本発明は、哺乳動物、特にヒトにおける、増殖性疾患、または持続的な血管形成と関係するか、またはそれにより引き起こされる疾患を、
(a) mTOR阻害剤；および
(b) 1 種以上の薬学的活性剤を含む組合せ剤を用いて、予防または処置する方法を提供する。

30

【0010】

別の局面において、本発明は、哺乳動における、増殖性疾患、または持続的な血管形成と関係するか、またはそれにより引き起こされる疾患を予防または処置するための医薬の製造を目的とした、本発明の組合せ剤、医薬組成物、または販売用パッケージの使用を提供する。

【0011】

図面の簡単な説明

40

図 1 は、A549 細胞における、40-O-(2-ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤について、81-ポイント 9×9 用量マトリックス (dose matrix) として阻害 % を示す。

【0012】

図 2 は、A549 細胞における、40-O-(2-ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤の、Loewe 相加モデル (Loewe additivity model) と比較した各用量ポイントの相乗性を示す。

【0013】

図 3 は、A549 における、40-O-(2-ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤の 30 % 阻害でのアイソボログラム (isobologram) 曲線を

50

示す。

【0014】

図4は、A549における、40-O-(2-ヒドロキシエチル)ラパマイシンおよび8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オンを含む組合せ剤について、81-ポイント 9×9用量マトリックスとして阻害%を示す。

【0015】

図5は、A549細胞における、40-O-(2-ヒドロキシエチル)ラパマイシンおよび8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オンを含む組合せ剤の、ロエベ付加モデルと比較した各用量ポイントの相乗性を示す。

【0016】

図6は、A549細胞における、40-O-(2-ヒドロキシエチル)ラパマイシンおよび8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オンを含む組合せ剤の25%阻害でのアイソボログラム曲線を示す。

【0017】

発明の詳細な説明

I. mTOR阻害剤

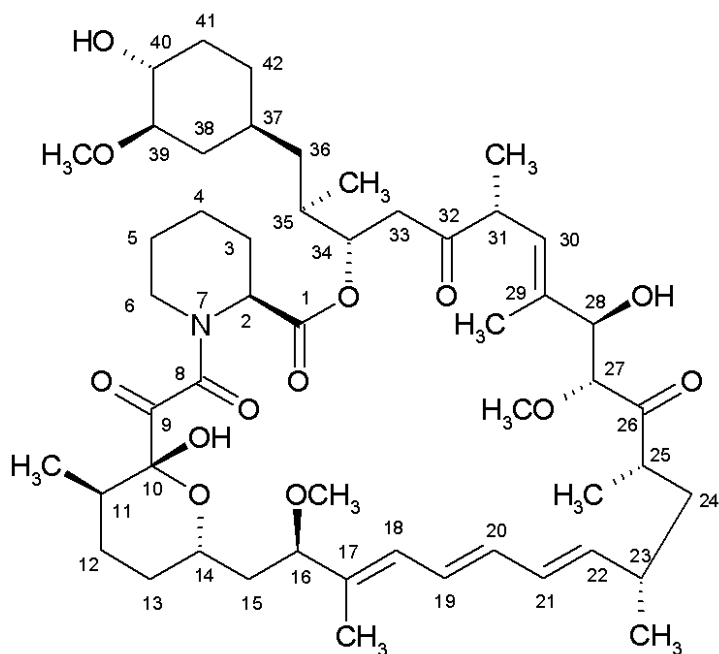
該阻害剤の詳細な説明

本明細書で用いる用語“mTOR阻害剤”には、mTORキナーゼファミリーのメンバーの活性を標的とし/阻害する化合物、タンパク質または抗体が含まれるが、それらに限定されない。

【0018】

mTOR活性の阻害剤には、例えば、式

【化1】



RAPA

で示されるラパマイシンならびにラパマイシン誘導体、例えば、

40-O-置換ラパマイシン誘導体、例えば

40-O-アルキル-ラパマイシン誘導体、例えば40-O-ヒドロキシアリール-ラパマイシン誘導体、例えば40-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシン(エベロリムス)、

【0019】

32-デオキソラパマイシン誘導体および32-ヒドロキシラパマイシン誘導体、例えば32-デオキソラパマイシン、

16-O-置換ラパマイシン誘導体、例えば16-ペント-2-イニルオキシ-32-デオキソラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32(SまたはR)-ジヒドロラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32(SまたはR)-ジヒドロ-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、

40位の酸素基にてアシル化されるラパマイシン誘導体、例えば40-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-プロピオン酸メチル]-ラパマイシン(CCI779としても公知)、

ヘテロシクリルにより40位にて置換されるラパマイシン誘導体、例えば40-エピー(テトラゾリル)-ラパマイシン(ABT578としても公知)、

例えばWO9802441またはWO0114387に記載の、いわゆるラパログ、例えば40-O-ホスホ含有ラパマイシン誘導体、例えば40-O-ジメチルホスフィニルラパマイシン(AP23573を含む)、ならびに

40-O-アルコキシアルキルラパマイシン誘導体、例えば商品名バイオリムス(バイオリムスA9の下に開示される化合物(40-O-(2-エトキシ)-エチルラパマイシンを含む)、および商品名TAF-A-93、AP23464、AP23675またはAP23841の下に開示される化合物；

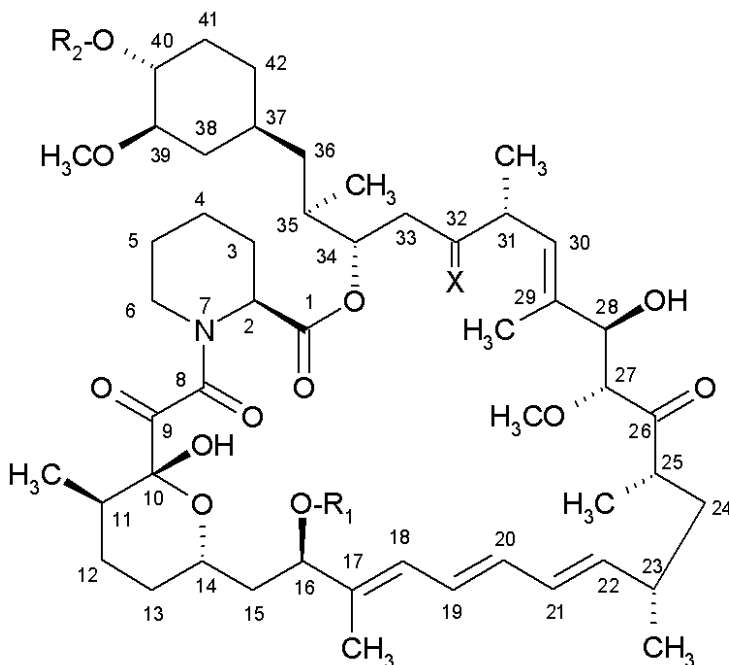
好ましくは、40-O-(2-ヒドロキシ)-エチルラパマイシン、CCI779、ABT578またはAP23573、

より好ましくは、40-O-(2-ヒドロキシ)-エチルラパマイシン(エベロリムス)、が含まれる。

【0020】

本発明の1つの態様において、ラパマイシン誘導体の好ましい群は、式

【化2】



[式中、

R_1 は、 CH_3 または C_{3-6} アルキニルであり、

R_2 は、 H または $-CH_2-CH_2-OH$ であり、そして

X は、 $=O$ 、 (H, H) または (H, OH) である。

ただし、 X が $=O$ であり、 R_1 が CH_3 であるとき、 R_2 は H 以外である。]

で示される化合物を含む。

【0021】

好ましい化合物は、32-デオキソラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-

3 2-デオキシラパマイシン、1 6-ペント-2-イニルオキシ-3 2 (S)-ジヒドロ-ラパマイシン、1 6-ペント-2-イニルオキシ-3 2 (S)-ジヒドロ-4 0-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンであり、より好ましくは、4 0-O-(2-ヒドロキシ)-エチル-ラパマイシンである。

【0 0 2 2】

式 I の化合物は、例えばマクロフィリン 1 2 (FK 5 0 6 結合タンパク質または FKBP 1 2 としても公知) と結合して観察される活性に基づいて、例えば、急性同種移植片拒絶反応の処置において、免疫抑制剤として、ならびに、特に固形腫瘍、とりわけ進行性固形腫瘍の癌化学療法に有用とせしめる強力な抗増殖性特性を有するとして、有用であることが見出されている。

10

【0 0 2 3】

I I. 薬学的活性剤

用語“薬学的活性剤”は、様々な作用機序を有する多くの薬学的活性剤を含む幅広いものである。これらのいくつかと mTOR 阻害剤の組合せ剤は、癌治療における改善をもたらし得る。一般的に、薬学的活性剤は、作用機序に従って分類される。市販薬の多くは、様々な腫瘍の発生経路の代謝拮抗剤であるか、または腫瘍細胞の DNA と反応する。また、トポイソメラーゼ I およびトポイソメラーゼ II のような酵素を阻害する薬剤、または抗分裂剤 (antimiotic agent) もある。

【0 0 2 4】

用語“薬学的活性剤”は、とりわけ mTOR 阻害剤以外の何れかの薬学的活性剤を意味する。それらには、

20

i. ステロイド；

ii. アデノシンキナーゼ阻害剤；

iii. アジュバント；

iv. 副腎皮質アンタゴニスト；

v. AKT 経路阻害剤；

vi. アルキル化剤；

vii. 血管形成阻害剤；

viii. 抗アンドロゲン；

ix. 抗エストロゲン；

30

x. 抗高カルシウム血症剤；

xi. 代謝拮抗剤；

xii. アポトーシス誘導剤；

xiii. オーロラキナーゼ阻害剤；

xiv. プルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤；

xv. カルシニューリン阻害剤；

xvi. CaM キナーゼ II 阻害剤；

xvii. CD 4 5 チロシンホスファターゼ阻害剤；

xviii. CDC 2 5 ホスファターゼ阻害剤；

xix. CHK キナーゼ阻害剤；

40

xx. ゲニステイン、オロモウシン (olomucine) および／またはチルホスチンを調節するための制御剤；

xxi. シクロオキシゲナーゼ阻害剤；

xxii. cRAF キナーゼ阻害剤；

xxiii. サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；

xxiv. システインプロテアーゼ阻害剤；

xxv. DNA 挿入剤；

xxvi. DNA 鎖破壊剤；

xxvii. E3 リガーゼ阻害剤；

xxviii. 内分泌ホルモン；

50

x x i x. 上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；

x x x. E G F R、P D G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；

x x x i. ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；

x x x i i. F l k - 1 キナーゼ阻害剤；

【 0 0 2 5 】

x x x i i i. グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3 (G S K 3) 阻害剤；

x x x i v. ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤；

x x x v. H S P 9 0 阻害剤；

x x x v i. I - κ B - α キナーゼ阻害剤 (I K K) ；

10

x x x v i i. インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤；

x x x v i i i. c - J u n N末端キナーゼ (J N K) キナーゼ阻害剤；

x x x i x. 微小管結合剤；

x l. マイトジェン活性化タンパク質 (M A P) キナーゼ阻害剤；

x l i. M D M 2 阻害剤；

x l i i. M E K 阻害剤；

x l i i i. マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤 (M M P) 阻害剤；

x l i v. N G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；

x l v. S A P K 2 / p 3 8 キナーゼ阻害剤を含む、p 3 8 M A P キナーゼ阻害剤；

20

x l v i. p 5 6 チロシンキナーゼ阻害剤；

x l v i i. P D G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；

x l v i i i. ホスファチジルイノシトール 3 - キナーゼ阻害剤；

x l i x. ホスファターゼ阻害剤；

l. 白金物質；

l i. P P 1 および P P 2 阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤；

l i i. P K C 阻害剤および P K C δ キナーゼ阻害剤；

l i i i. ポリアミン合成阻害剤；

l i v. プロテオソーム阻害剤；

l v. P T P 1 B 阻害剤；

30

l v i. S R C ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；S y k チロシンキナーゼ阻害剤；および、J A K - 2 および / または J A K - 3 チロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；

l v i i. レチノイド；

l v i i i. R N A ポリメラーゼ I I 伸張阻害剤；

l i x. セリン / スレオニンキナーゼ阻害剤；

l x. ステロール生合成阻害剤；

l x i. トポイソメラーゼ阻害剤；

l x i i. V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤；

40

l x i i i. ゴナドレリンアゴニスト、

l x i v. 細胞分化過程を誘導する化合物；

l x v. ビスホスホネート；

l x v i. ヘパラナーゼ阻害剤；

l x v i i. 生物学的反応修飾剤；

l x v i i i. テロメラーゼ阻害剤；

l x i x. カテコール O - メチルトランスフェラーゼの阻害剤；

l x x. 白血球受容体に対する免疫抑制性モノクローナル抗体；

l x x i. ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体；

l x x i i. 成長ホルモン受容体アンタゴニスト；

l x x i i i. 白血病 (A M L) 処置に有用なモノクローナル抗体；

50

l x x i v . 癌胎児性抗原 (C E A) に対する抗体、
 l x x v . ホスホジエステラーゼ阻害剤、
 l x x v i . 癌ワクチン、
 l x x v i i . キネシン紡錘体タンパク質 (K S P) の阻害剤、
 l x x v i i i . 腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻害剤、
 l x x i x . 合成非ステロイド系エストロゲン、
 l x x x . 細胞毒性抗新生物剤、
 l x x x i . C T L A 4 の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組み換え結合分子

10

が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 6 】

本明細書で用いる用語“ステロイド”はプレドニゾンに関する。

本明細書で用いる用語“アデノシンキナーゼ阻害剤”は、核酸塩基、ヌクレオシド、ヌクレオチドおよび核酸代謝を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。アデノシンキナーゼ阻害剤の例には、7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - アミン、5 - ヨード - 7 - β - D - リボフラノシル - (9 C 1) としても公知の、5 - ヨードツベルシジン (lodotubercidin) が含まれる。

【 0 0 2 7 】

本明細書で用いる用語“アジュバント”は、5 - F U - T S 結合を増強する化合物、ならびにアルカリホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物を意味する。アジュバントの例には、ロイコボリンおよびレバミソールが含まれるが、これらに限定されない。

20

【 0 0 2 8 】

本明細書で用いる用語“副腎皮質アンタゴニスト”は、副腎皮質の活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物、ならびにコルチコステロイドの末梢代謝を変化させ、1 7 - ヒドロキシコルチコステロイドの減少をもたらす化合物に関する。副腎皮質アンタゴニストの例には、ミトタンが含まれるが、これに限定されない。

【 0 0 2 9 】

本明細書で用いる用語“ A K T 経路阻害剤 ”は、細胞増殖を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。タンパク質キナーゼ B (P K B) 、セリン / スレオニンキナーゼとしても公知の A k t は、糖尿病に関係するいくつかのシグナル伝達経路において重要な酵素である。細胞における A k t の主な役割は、増殖因子により仲介される細胞生存を促進すること、およびアポトーシスによる細胞死を阻止することである。 A K T 経路阻害剤の標的には、 P i 3 K / A K T が含まれるが、これに限定されない。 A K T 経路阻害剤の例には、3 H - ビス [1] ベンゾピラノ [3 , 4 - b : 6 ' , 5 ' - e] ピラン - 7 (7 a H) - オン、1 3 , 1 3 a - ジヒドロ - 9 , 1 0 - ジメトキシ - 3 , 3 - ジメチル - (7 a S , 1 3 a S) としても公知のデグエリン ; ならびに、1 , 4 , 5 , 6 , 8 - ペンタアザアセナフチレン - 3 - アミン、1 , 5 - ジヒドロ - 5 - メチル - 1 - β - D - リボフラノシルおよび K P 3 7 2 - 1 (Q L T 3 9 4) としても公知のトリシリピン (Trciribine) 、が含まれるが、これらに限定されない。

30

40

【 0 0 3 0 】

本明細書で用いる用語“アルキル化剤”は、DNAのアルキル化を引き起こし、DNA分子の破壊ならびに二本鎖の架橋をもたらす、それによりDNA複製およびRNAの転写を阻害する、化合物に関する。アルキル化剤の例には、クロラムブシル、クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、エストラムスチン ; カルムスチン、ホテムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン (streptozotocin , S T Z) 、 B C N U のようなニトロソウレア ; G l i a d e l ; ダカルバジン、例えば塩酸塩の形態のメクロレタミン、例えば塩酸塩の形態のプロカルバジン、チオテパ、テモゾロミド、窒素マスタード、マイトマイシン、アルトレタミン、ブスルファン、エストラムスチン、ウラムスチ

50

ンが含まれるが、これらに限定されない。シクロホスファミドは、例えば、商品名シクロスチン（登録商標）の下で、例えば市販される形態で投与され得る；イホスファミドはHOLOXAN（登録商標）として投与され、テモゾロミドはTEMODAR（登録商標）として投与され、窒素マスタードはMUSTARGEN（登録商標）として投与され、エストラムスチンはEMYCT（登録商標）として投与され、ストレプトゾシンはZANOSAR（登録商標）として投与され得る。

【0031】

本明細書で用いる用語“血管形成阻害剤”は、新しい血管形成を標的とし、減少させる、または阻害する化合物に関する。血管形成阻害剤の標的には、メチオニン アミノペプチダーゼ-2（MetAP-2）、マクロファージ炎症性タンパク質-1（MIP-1アルファ）、CCCL5、TGF-ベータ、リポキシゲナーゼ、シクロオキシゲナーゼ、およびトポイソメラーゼが含まれるが、これらに限定されない。血管形成阻害剤の間接的な標的には、p21、p53、CDK2、およびコラーゲン合成酵素が含まれるが、これらに限定されない。血管形成阻害剤の例には、2, 4, 6, 8-デカテトラエン二酸、モノ（3R, 4S, 5S, 6R）-5-メトキシ-4-[(2R, 3R)-2-メチル-3-(3-メチル-2-ブテニル)オキシラニル]-1-オキサスピロ[2.5]オクター-6-イル]エステル、(2E, 4E, 6E, 8E)-(9CI)として公知のフマギリン；1, 4-ナフタレンジオン、5, 8-ジヒドロキシ-2-[(1R)-1-ヒドロキシ-4-メチル-3-ペンテニル]-（9CI）としても公知のシコニン；安息香酸、2-[[3-(3, 4-ジメトキシフェニル)-1-オキソ-2-プロペニル]アミノ]-（9CI）としても公知のトラニラスト；ウルソール酸；スラミン；ならびに、サリドマイドが含まれるが、これらに限定されない。

【0032】

本明細書で用いる用語“抗アンドロゲン”は、正常および悪性前立腺組織の増殖を刺激する副腎および精巣由来のアンドロゲンの作用を阻害する化合物に関する。抗アンドロゲンの例には、ニルタミド；例えば、米国特許第4636505号に記載の通り剤形され得るピカルタミド（CASODEX）が含まれるが、これらに限定されない。

【0033】

本明細書で用いる用語“抗エストロゲン”は、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果をアンタゴナイズする化合物に関する。抗エストロゲンの例には、例えばアタメスタン、エキセメスタン、フォルメスタン、アミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾール、レトロゾール、トレミフェン；ピカルタミド；フルタミド；タモキシフェン、クエン酸タモキシフェン；タモキシフェン；フルベストラント；ラロキシフェン、塩酸ラロキシフェンが含まれるが、これらに限定されない。タモキシフェンは、例えばNOLVADEX（登録商標）として市販される形態で；そして、塩酸ラロキシフェンは、EVIISTA（登録商標）として市販される形態で投与され得る。フルベストラントは、米国特許第4659516号に記載の通りに剤形され得て、FASLODEX（登録商標）として市販される。抗エストロゲンである薬学的活性剤を含む本発明の組合せ剤は、特に、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳癌の処置に有用である。

【0034】

本明細書で用いる用語“抗高カルシウム血症剤”は、高カルシウム血症の処置に用いられる化合物を意味する。抗高カルシウム血症剤の例には、硝酸ガリウム（III）水和物；および、パミドロン酸ナトリウムが含まれるが、これらに限定されない。

【0035】

本明細書で用いる用語“代謝拮抗剤”は、DNAの合成を阻止または中断して、細胞死をもたらす化合物に関する。代謝拮抗剤の例には、DNA脱メチル化剤および葉酸アンタゴニスト、例えばメトトレキサート、ペメトレキセド（permetrexed）、Alimta（登録商標）、ラルチトレキセド；プリン、例えば6-メルカプトプリン、クラドリビン、クロファラビン；フルダラビン、チオグアニン（チオグアニン）、6-チオグアニン、ネ

10

20

30

40

50

ララビン（化合物506）、チアゾフリン（イノシンーリン酸デヒドロゲナーゼおよびグアノシン三リン酸プールを阻害する）、ペントスタチン（デオキシコホルマイシン）；シタラビン；フロクスウリジン（Flexuridine）；フルオロウラシル；5-フルオロウラシル（5-FU）、フロクスウリジン（5-FUR）、カペシタビン；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；ヒドロキシウレア（例えばHydrea（登録商標））；DNA脱メチル化剤、例えば5-アザシチジン（Vidaza（登録商標））およびデシタビン；フルオロメチレンデオキシシチジン（FmdC）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、トロキサシタビン（L-異性体シトシン類似体）、エダトレキサートが含まれるが、これらに限定されない。カペシタビンおよびゲムシタビンは、例えば、商品名XELODA（登録商標）およびGEMZAR（登録商標）の下で投与され得る。

10

【0036】

本明細書で用いる用語“アポトーシス誘導剤”は、細胞における、その死を導く正常な一連の事象を誘導する化合物に関する。本発明のアポトーシス誘導剤は、哺乳動物のX染色体連鎖アポトーシス阻害タンパク質であるXIAPを選択的に誘導し得る。本発明のアポトーシス誘導剤は、BCL-xLを下方制御し得る。アポトーシス誘導剤の例には、エタノール、2-[[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]アミノ]-(9CI)；ガンボグ酸；2,5-シクロヘキサジエン-1,4-ジオン、2,5-ジヒドロキシ-3-ウンデシル-(9CI)としても公知のエンペリン；および、三酸化ヒ素（TRIS ENOX（登録商標））が含まれるが、これらに限定されない。

【0037】

本明細書で用いる用語“オーロラキナーゼ阻害剤”は、有糸分裂チェックポイントから後期分裂までのG2/Mチェックポイントから細胞周期の後期を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。オーロラキナーゼ阻害剤の例には、メタニミダミド、N'-[1-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)-4-シアノ-1H-ピラゾール-5-イル]-N,N-ジメチル-としても公知のBinucleine 2が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0038】

本明細書で用いる用語“ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤（BTK阻害剤）”は、ヒトおよびマウスB細胞発生を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。BTK阻害剤の例には、トレイック酸が含まれるが、これに限定されない。

30

【0039】

本明細書で用いる用語“カルシニューリン阻害剤”は、T細胞活性化経路を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。カルシニューリン阻害剤の標的には、タンパク質ホスファターゼ2Bが含まれる。カルシニューリン阻害剤の例には、シクロプロパンカルボン酸、3-(2,2-ジクロロエチル)-2,2-ジメチル-、シアノ(3-フェノキシフェニル)メチルエステルとしても公知のシペルメトリン；シクロプロパンカルボキシ酸、3-(2,2-ジプロモエチル)-2,2-ジメチル-(S)-シアノ(3-フェノキシフェニル)メチルエステル、(1R,3R)としても公知のデルタメトリン；ベンゼン酢酸、4-クロロ- α -(1-メチルエチル)-、シアノ(3-フェノキシフェニル)メチルエステルとしても公知のフェンバレレート；および、チルホスチン8が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0040】

本明細書で用いる用語“CaMKキナーゼII阻害剤”は、CaMKキナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。CaMKキナーゼは、ホスホリラーゼキナーゼ、ミオシン軽鎖キナーゼ、およびCaMKキナーゼI-IVを含む構造的に関係する酵素のファミリーを構成する。よく研究されている多機能酵素の一つであるCaMKキナーゼIIは、神経シナプスにて高濃度で見出され、脳内のある領域において、全タンパク質含量の2%までを構成し得る。CaMKキナーゼIIの活性化は、脊椎動物の神経系において記憶および学習プロセスに関係している。CaMKキナーゼII阻害剤の標的には、CaMKキナーゼIIが含まれる。CaMKキナーゼII阻害剤の例には、5-イソキノリンスルホン

50

酸、4-[(2S)-2-[(5-イソキノリニルスルホニル)メチルアミノ]-3-オキソ-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]フェニルエステル；および、ベンゼンスルホンアミド、N-[2-[[[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニル]メチル]アミノ]メチル]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシが含まれるが、これらに限定されない。

【0041】

本明細書で用いる用語“CD45チロシンホスファターゼ阻害剤”は、様々な炎症性および免疫性障害の処置に役立つ、Srcファミリータンパク質-チロシンキナーゼ上のpTy残基の脱リン酸化制御を標的とし、減少させる、または阻害する化合物に関する。CD45チロシンホスファターゼ阻害剤の例には、ホスホン酸、[[2-(4-ブロモフェノキシ)-5-ニトロフェニル]ヒドロキシメチル]-(9C1)が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0042】

本明細書で用いる用語“CDC25ホスファターゼ阻害剤”は、腫瘍において、過剰発現した脱リン酸化サイクリン依存性キナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。CDC25ホスファターゼ阻害剤の例には、1,4-ナフタレンジオン、2,3-ビス[(2-ヒドロキシエチル)チオ]-が含まれる。

【0043】

本明細書で用いる用語“CHKキナーゼ阻害剤”は、抗アポトーシスタンパク質Bcl-2の過剰発現を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。CHKキナーゼ阻害剤の標的は、CHK1および/またはCHK2である。CHKキナーゼ阻害剤の例には、デブロモヒメニアルジシンが含まれるが、これに限定されない。

20

【0044】

“ゲニステイン、オロモウシンおよび/またはチルホスチンを調節するための制御剤”の例には、4H-1-ベンゾピラン-4-オン、7-ヒドロキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)-(9C1)としても公知のダイゼイン；イソーオロモウシン、およびチルホスチン1が含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

本明細書で用いる用語“シクロオキシゲナーゼ阻害剤”は、例えば、Cox-2阻害剤を含むが、これに限定されない。本明細書で用いる用語“COX-2阻害剤”は、酵素cox-2(シクロオキシゲナーゼ-2)を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。COX-2阻害剤の例には、1H-インドール-3-アセトアミド、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)-；5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ(CELEBREX)、ロフェコキシブ(VIOXX(登録商標))、エトリコキシブ、バルデコキシブ；または、5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブ；ならびに、セレコキシブが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0046】

本明細書で用いる用語“cRAFキナーゼ阻害剤”は、TNFにより誘導されるE-セレクチンおよび血管接着分子-1の上方制御を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。RAFキナーゼは、細胞分化、増殖、およびアポトーシスにおいて、細胞外シグナル調節キナーゼとして重要な役割を果たす。cRAFキナーゼ阻害剤の標的には、RAF1が含まれるが、これに限定されない。cRAFキナーゼ阻害剤の例には、3-(3,5-ジブロモ-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ヨード-1,3-ジヒドインドール-2-オン；および、ベンズアミド、3-(ジメチルアミノ)-N-[3-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メチルフェニル]が含まれるが、これらに限定されない。RAFキナーゼ阻害剤には、例えばWO2005028444またはWO0009495に記載の化合物が含まれる。

40

【0047】

50

本明細書で用いる用語“サイクリン依存性キナーゼ阻害剤”は、哺乳動物の細胞周期の調節において役割を果たすサイクリン依存性キナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。細胞周期進行は、サイクリン依存性キナーゼ（Cdk）およびサイクリンの活性化および続く不活性化を含む一連の事象により制御される。Cdkは、その調節サブユニットであるサイクリンに結合することにより活性なヘテロ二量体複合体を形成する、セリン／スレオニンキナーゼ群である。サイクリン依存性キナーゼ阻害剤の標的の例には、CDK、AHR、CDK1、CDK2、CDK5、CDK4／6、GSK3ベータ、およびERKが含まれるが、これらに限定されない。サイクリン依存性キナーゼ阻害剤の例には、N9-イソプロピル-オロモウシン；オロモウシン；安息香酸、2-クロロ-4-[[2-[[（1R）-1-（ヒドロキシメチル）-2-メチルプロピル]アミノ]-9-（1-メチルエチル）-9H-プリン-6-イル]アミノ]-としても公知のプルバラノールB；ロスコビチン（Roascovitine）；2H-インドール-2-オン、3-（1,3-ジヒドロ-3-オキソ-2H-インドール-2-イリデン）-1,3-ジヒドロ-としても公知のインディルビン；インドロ[3,2-d][1]ベンズアゼピン-6（5H）-オン、9-プロモ-7,12-ジヒドロ-としても公知のケンパウロン；1-ブタノール、2-[[6-[(3-クロロフェニル)アミノ]-9-（1-メチルエチル）-9H-プリン-2-イル]アミノ]-3-メチル-、（2R）-としても公知のプルバラノールA；および、インディルビン-3'-モノオキシムが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0048】

20

本明細書で用いる用語“システインプロテアーゼ阻害剤”は、哺乳動物の細胞ターンオーバーおよびアポトーシスにおいて重要な役割を果たすシステインプロテアーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。システインプロテアーゼ阻害剤の例には、4-モルホリンカルボキサミド、N-[(1S)-3-フルオロ-2-オキソ-1-（2-フェニルエチル）プロピル]アミノ]-2-オキソ-1-（フェニルメチル）エチル]-が含まれるが、これらに限定されない。

【0049】

本明細書で用いる用語“DNA挿入剤”は、DNAに結合し、DNA、RNA、およびタンパク質合成を阻害する化合物に関する。DNA挿入剤の例には、プリカマイシンおよびダクチノマイシンが含まれるが、これらに限定されない。

30

【0050】

本明細書で用いる用語“DNA鎖破壊剤”は、DNA鎖切断を引き起こし、DNA合成の阻害、RNAおよびタンパク質合成の阻害をもたらす化合物に関する。DNA鎖破壊剤の例には、ブレオマイシンが含まれるが、これに限定されない。

【0051】

本明細書で用いる用語“E3リガーゼ阻害剤”は、ユビキチン鎖のタンパク質への移入（それにより、プロテオソームにおいて該タンパク質を分解する）を阻害するE3リガーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。E3リガーゼ阻害剤の例には、N-（（3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル）プロピオニル）スルファニルアミドが含まれるが、これに限定されない。

40

【0052】

本明細書で用いる用語“内分泌ホルモン”は、男性（オス）におけるホルモンの抑制を引き起こす下垂体腺に主に作用する化合物に関する（正味の効果は、去勢レベルにテストステロンを低下させる。）。女性（メス）において、卵巣エストロゲンおよびアンドロゲン合成の両方を阻害する。内分泌ホルモンの例には、リュープロリドおよびメゲストロールおよび酢酸メゲストロールが含まれるが、これらに限定されない。

【0053】

本明細書で用いる用語“上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物”は、受容体チロシンキナーゼの上皮細胞増殖因子ファミリー（EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4のホモまたはヘテロ二量体）の活性を標的

50

とし、低下させる、または阻害する化合物に関し、例えば、上皮細胞増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物は、とりわけEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB2、ErbB3およびErbB4を阻害するか、またはEGFもしくはEGF関連リガンドに結合する化合物、タンパク質または抗体であり、特に、一般的かつ具体的にWO97/02266に開示される化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えばEP0564409、WO99/03854、EP0520722、EP0566226、EP0787722、EP0837063、米国特許番号第5,747,498号、WO98/10767、WO97/30034、WO97/49688、WO97/38983の化合物、およびとりわけWO96/30347の、例えばCP358774として公知の化合物、WO96/33980の、例えば化合物ZD1839；ならびに、WO95/03283の、例えば化合物ZM105180、例えばトラスツマブ（HERCEPTIN（登録商標））、セツキシマブ、イレッサ、OSI-774、CI1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、およびWO03/013541に開示される7H-ピロロー[2,3-d]ピリミジン誘導体、エルロチニブならびにゲフィチニブである。エルロチニブは、例えばTARCEVA（登録商標）として市販される形態で、ゲフィチニブはIRESSA（登録商標）として市販される形態で投与され得る（ABX-EGFRを含む上皮細胞増殖因子受容体に対するヒトモノクローナル抗体である。）。EGFRキナーゼ阻害剤の標的には、グアニル酸シクラーゼ（GC-C）およびHER2が含まれるが、これらに限定されない。EGFRキナーゼ阻害剤の他の例には、チルホスチン23、チルホスチン25、チルホスチン47、チルホスチン51およびチルホスチンAG825が含まれるが、これらに限定されない。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の標的には、EGFR、PTKおよびチューブリンが含まれる。EGFRチロシンキナーゼ阻害剤の他の例には、2-プロパンアミド、2-シアノ-3-（3,4-ジヒドロキシフェニル）-N-フェニル-（2E）-；チルホスチンAg1478；ラベンダスティンA；および、3-ピリジンアセトニトリル、 α -[（3,5-ジクロロフェニル）メチレン]-、（ α Z）-（9Cl）が含まれるが、これらに限定されない。EGFR、PDGFRチロシンキナーゼ阻害剤には、チルホスチン46が含まれるが、これに限定されない。

【0054】

本明細書で用いる用語“ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤”は、癌において通常異常に活性なRasタンパク質を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の標的には、RASが含まれるが、これに限定されない。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の例には、 α -ヒドロキシファルネシルホスホン酸；ブタン酸、2-[[（2S）-2-[[（2S,3S）-2-[[（2R）-2-アミノ-3-メルカプトプロピル]アミノ]-3-メチルペンチル]オキシ]-1-オキソ-3-フェニルプロピル]アミノ]-4-（メチルスルホニル）-、1-メチルエチルエステル、（2S）；マニュマイシンA；L-744、832またはDK8G557、ティピファニブ（R115777）、SCH66336（ロナファルニブ）、およびBMS-214662が含まれるが、これらに限定されない。

【0055】

本明細書で用いる用語“Flk-1キナーゼ阻害剤”は、Flk-1チロシンキナーゼ活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。Flk-1キナーゼ阻害剤の標的には、KDRが含まれるが、これに限定されない。Flk-1キナーゼ阻害剤の例には、2-プロパンアミド、2-シアノ-3-[4-ヒドロキシ-3,5-ビス（1-メチルエチル）フェニル]-N-（3-フェニルプロピル）-、（2E）が含まれるが、これらに限定されない。

【0056】

本明細書で用いる用語“グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）阻害剤”は、グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）を標的とし、低下させる、または阻害す

10

20

30

40

50

る化合物に関する。高度に保存された、ユビキタスに発現するセリン／スレオニンタンパク質キナーゼであるグリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK-3；タウタンパク質キナーゼI）は、多数の細胞過程のシグナル伝達カスケードに関係し、それは、タンパク質合成、細胞増殖、細胞分化、微小管重合／脱重合、およびアポトーシスを含む様々な一連の細胞機能の調節に関係することが示されているタンパク質キナーゼである。GSK3阻害剤の例には、インディルビン-3'-モノオキシムが含まれるが、これに限定されない。

【0057】

本明細書で用いる用語“ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤”は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖活性を有する化合物に関する。これには、WO02/22577に開示の化合物、とりわけN-ヒドロキシ-3-[4-[[(2-ヒドロキシエチル)[2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミド、およびN-ヒドロキシ-3-[4-[[[2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロパンアミド、およびそれらの薬学的に許容される塩が含まれるが、これらに限定されない。それにはさらに、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）；[4-(2-アミノフェニルカルバモイル)-ベンジル]-カルバミン酸ピリジン-3-イルメチルエステルおよびその誘導体；酪酸、ピロキサミド、トリコスタチンA、オキサムフラチン、アピシジン、デブシペプチド；デブデシンおよびトラボキシシンが含まれる。他の例には、デブデシン；トラボキシシン、環状テトラペプチド（シクロ-[プロリル-アリニル（alanyl）-アラニル-2-アミノ-8-オキソ-9,10-エポキシデカノイル]）であるHCトキシシン；フェニル酪酸ナトリウム、スベロイルビス-ヒドロキサム酸、トリコスタチンA、BMS-27275、ピロキサミド、FR-901228およびバルプロ酸が含まれる。

【0058】

本明細書で用いる用語“HSP90阻害剤”は、HSP90の内因性ATPase活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路によりHSP90クライアントタンパク質を分解する、標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。HSP90阻害剤の可能性のある間接的標的には、FLT3、BCR-ABL、CHK1、CYP3A5*3および／またはNQ01*2が含まれる。HSP90の内因性ATPase活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物は、とりわけ、HSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えば17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン（17AAG）、ゲルダナマイシン誘導体；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコールおよびHDAC阻害剤である。HSP90阻害剤の他の例には、ゲルダナマイシン、17-デメトキシ-17-(2-プロペニルアミノ)-(9Cl)；および、ゲルダナマイシンが含まれる。ニロチニブは、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤の例である。

【0059】

本明細書で用いる用語“I-κB-αキナーゼ阻害剤（IKK）”は、NF-κBを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。IKK阻害剤の例には、2-プロペンニトリル、3-[(4-メチルフェニル)スルホニル]-、(2E)が含まれるが、これらに限定されない。

【0060】

本明細書で用いる用語“インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤”は、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ、微小管結合タンパク質、およびS6キナーゼの活性を調節する化合物に関する。インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤の例には、ヒドロキシル-2-ナフタレニルメチルホスホン酸およびLY294002が含まれるが、これに限定されない。

【0061】

本明細書で用いる用語“c-Jun N末端キナーゼ（JNK）キナーゼ阻害剤”は、

10

20

30

40

50

J u n N末端キナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。セリンを標的としタンパク質キナーゼであるJ u n N末端キナーゼ（J N K）は、c - J u nおよびA T F 2のリン酸化および活性化に関与し、代謝、増殖、細胞分化、およびアポトーシスにおいて重要な役割を果たす。J N Kキナーゼ阻害剤の標的には、D N M Tが含まれるが、これに限定されない。J N Kキナーゼ阻害剤の例には、ピラゾランスロンおよび／またはエピガロカテキン没食子酸塩が含まれるが、これらに限定されない。

【0062】

本明細書で用いる用語“微小管結合剤”は、分裂期および間期細胞機能に必須の微小管ネットワークを破壊することにより作用する化合物に関する。微小管結合剤の例には、ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン；ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；ビノレルビン；タキサン類、例えばドセタキセル；パクリタキセル；ディスコデルモライド；コルヒチン（cochicine）ならびにエポチロンおよびその誘導体、例えば、エポチロンBまたはその誘導体が含まれるが、これらに限定されない。パクリタキセルは、タキソール（登録商標）として；ドセタキセルは、タキソテール（登録商標）として；硫酸ビンブラスチンは、V I N B L A S T I N R . P（登録商標）として；そして、硫酸ビンクリスチンは、F A R M I S T I N（登録商標）として市販される。また、パクリタキセルの一般的形態ならびにパクリタキセルの種々の投与量形態が含まれる。パクリタキセルの一般的形態には、塩酸ベタキシロールが含まれるが、これに限定されない。パクリタキセルの種々の投与量形態には、ナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルであるA B R A X A N E（登録商標）；O N X O L（登録商標）；C Y T O T A X（登録商標）として市販される。ディスコデルモライドを、例えば、米国特許番号第5, 0 1 0, 0 9 9号に開示の通りに得ることができる。また、米国特許番号第6, 1 9 4, 1 8 1号、W O 9 8 / 1 0 1 2 1、W O 9 8 / 2 5 9 2 9、W O 9 8 / 0 8 8 4 9、W O 9 9 / 4 3 6 5 3、W O 9 8 / 2 2 4 6 1およびW O 0 0 / 3 1 2 4 7に記載される、エポチロン(epotholine)誘導体が包含される。とりわけ好ましいのは、エポチロン(epotholine) Aおよび／またはBである。

【0063】

本明細書で用いる用語“マイトージェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼ阻害剤”は、マイトージェン活性化タンパク質を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。マイトージェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼは、様々な細胞外刺激に応答して活性化され、細胞表面から核へのシグナル伝達を仲介するタンパク質セリン／スレオニンキナーゼ群である。それらは、炎症、アポトーシスによる細胞死、発癌性形質転換、腫瘍細胞侵襲、および転移を含む、いくつかの生理的および病理学的細胞現象を制御する。MAPキナーゼ阻害剤の例には、ベンゼンスルホンアミド、N - [2 - [[3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペニル] メチル] アミノ] メチル] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メトキシーが含まれるが、これらに限定されない。

【0064】

本明細書で用いる用語“MDM2阻害剤”は、MDM2とp53腫瘍抑制因子の相互作用を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。MDM2阻害剤の例には、t r a n s - 4 - ヨード、4' - ボラニル - カルコンが含まれるが、これらに限定されない。

【0065】

本明細書で用いる用語“MEK阻害剤”は、MAPキナーゼであるMEKのキナーゼ活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。MEK阻害剤の標的には、ERKが含まれるが、これに限定されない。MEK阻害剤の間接的標的には、サイクリンD1が含まれるが、これに限定されない。MEK阻害剤の例には、例えばソラフェニブ、例えばN e x a v a r（登録商標）（ソラフェニブトシル酸塩）、ブタンジニトリル、ビス [アミノ [2 - アミノフェニル) チオ] メチレン] が含まれるが、これらに限定されない。

【0066】

本明細書で用いる用語“MMP阻害剤”は、腫瘍の周りの組織構造の喪失を促進し、腫瘍増殖、血管形成、および転移を促進することを伴う、酵素MMP-2およびMMP-9を含むポリペプチド結合の加水分解を選択的に触媒するプロテアーゼ酵素のクラスを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。MMP阻害剤の標的には、ポリペプチドデホルミラーゼが含まれるが、これに限定されない。MMP阻害剤の例には、ブタンジアミド、N4-ヒドロキシ-N1-[(1S)-1-[[(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-1-ピロリジニル]カルボニル]-2-メチルプロピル]-2-ペンチル-、(2R)としても公知のアクチノニン；エピガロカテキン没食子酸塩；コラーゲンペプチド模倣体および非ペプチド模倣体阻害剤；テトラサイクリン誘導体、例えば、ヒドロキサメート・ペプチド模倣体阻害剤であるバチマスタット；および、その経口利用可能な類似体であるマリマスタット、プリノマスタット、メタスタット、ネオバスタット、タノマスタット、TAA211、MMI270B、BMS-279251、BAY12-9566、またはAAJ996が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0067】

本明細書で用いる用語“NGFRチロシンキナーゼ阻害剤”は、神経増殖因子依存性p140^{ck}チロシンリン酸化を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。NGFRチロシンキナーゼ阻害剤の標的には、HER2、FLK1、FAK、TrkA、および／またはTrkCが含まれるが、これらに限定されない。間接的標的は、RAF1の発現を阻害する。NGFRチロシンキナーゼ阻害剤の例には、チルホスチンAG879が含まれるが、これに限定されない。

20

【0068】

本明細書で用いる用語“p38MAPキナーゼ阻害剤”は、MAPKファミリーメンバーであるp38-MAPKを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。MAPKファミリーメンバーは、チロシンおよびスレオニン残基のリン酸化により活性化されるセリン／スレオニンキナーゼである。このキナーゼは、アポトーシスおよび炎症性反応のような重要な細胞応答の調節に関与すると考えられる、多くの細胞ストレスおよび炎症性刺激によりリン酸化および活性化される。p38MAPキナーゼ阻害剤の例には、フェノール、4-[4-(4-フルオロフェニル)-5-(4-ピリジニル)-1H-イミダゾール-2-イル]が含まれるが、これらに限定されない。SAPK2/p38キナーゼ阻害剤の例には、ベンズアミド、3-(ジメチルアミノ)-N-[3-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メチルフェニル]が含まれるが、これらに限定されない。

30

【0069】

本明細書で用いる用語“p56チロシンキナーゼ阻害剤”は、T細胞増殖および活性化に重要なリンパ系特異的srcファミリーチロシンキナーゼである酵素であるp56チロシンキナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。p56チロシンキナーゼ阻害剤の標的には、Lckが含まれるが、これに限定されない。Lckは、CD4、CD8の細胞質内ドメイン、およびIL-2受容体のベータ鎖と結合し、TCRにより仲介されるT細胞活性化の初期段階に関与すると考えられる。p56チロシンキナーゼ阻害剤の例には、2-アントラセンカルボキシアルデヒド、9,10-ジヒドロ-3-ヒドロキシ-1-メトキシ-9,10-ジオキソとしても公知のダムナカントール、および／またはチルホスチン46が含まれるが、これらに限定されない。

40

【0070】

本明細書で用いる用語“PDGFRチロシンキナーゼ阻害剤”は、C-kit受容体チロシンキナーゼ(PDGFRファミリーの一部)の活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物であって、例えばc-KIT受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物、とりわけc-KIT受容体を阻害する化合物に関する。PDGFは、正常細胞における細胞増殖、走化性、および生存の調節、ならびに癌、アテローム性動脈硬化症、および線維症のような様々な疾患状態において中心的役割を果たす。PDGFファミリーは、二量体イソ型(PDGF-AA、PDGF-B

50

B、PDGF-AB、PDGF-CC、およびPDGF-DD) からなり、それらは、2 個の受容体チロシンキナーゼとそれぞれ結合して細胞効果を発揮する。PDGFR- α および PDGFR- β は、それぞれ 170 および 180 kDa の分子量を有する。PDGFR チロシンキナーゼ阻害剤の標的の例には、PDGFR、FLT3 および/または c-KIT が含まれるが、これらに限定されない。PDGFR チロシンキナーゼ阻害剤の例には、チルホスチン AG1296；チルホスチン 9；1, 3-ブタジエン-1, 1, 3-トリカルボニトリル、2-アミノ-4-(1H-インドール-5-イル)；イマチニブおよび IRESSA が含まれるが、これらに限定されない。

【0071】

本明細書で用いる用語“ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤”は、PI3-キナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。PI3-キナーゼ活性は、インスリン、血小板由来増殖因子、インシュリン様増殖因子、上皮細胞増殖因子、コロニー刺激因子、および肝細胞増殖因子を含む多数のホルモン刺激および増殖因子刺激に応答して増大することが示され、細胞増殖および形質転換に関係するプロセスに関与する。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤の標的の例には、Pi3K が含まれるが、これに限定されない。ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤の例には、3H-フロ[4, 3, 2-デ]インデノ[4, 5-h]-2-ベンゾピラン-3, 6, 9-トリオン、11-(アセチルオキシ)-1, 6b, 7, 8, 9a, 10, 11, 11b-オクタヒドロ-1-(メトキシメチル)-9a, 11b-ジメチル-、(1S, 6bR, 9aS, 11R, 11bR) としても公知のワートマニン；8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン；および/または、ケルセチン、例えばケルセチン二水和物が含まれるが、これらに限定されない。

【0072】

本明細書で用いる用語“ホスファターゼ阻害剤”は、ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。ホスファターゼは、ホスホリル基を除去し、タンパク質をその元の脱リン酸化状態に戻す。故に、リン酸化-脱リン酸化サイクルは、分子の“オン-オフ”スイッチと見なされ得る。ホスファターゼ阻害剤の例には、カンタリド酸；カンタリジン；および、L-ロイシンアミド、N-[4-(2-カルボキシエチニル)ベンゾイル]グリシル-L- α -グルタミル-、(E) が含まれるが、これらに限定されない。

【0073】

本明細書で用いる用語“白金物質”は、白金を含み、DNA 分子の鎖間架橋形成によって DNA 合成を阻止する化合物に関する。白金物質の例には、カルボプラチン；シスプラチン；オキサリプラチン；シスプラスチン；サトラプラチン、および ZD0473、BBR3464 のような白金物質が含まれるが、これらに限定されない。カルボプラチンは、例えば CARBOPLAT (登録商標) として、例えば市販される形態で；および、オキサリプラチンは ELOXATIN (登録商標) として、投与され得る。

【0074】

本明細書で用いる用語“タンパク質ホスファターゼ阻害剤”は、タンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。本明細書で用いる用語“PP1 または PP2 阻害剤”は、Ser/Thr タンパク質ホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。PP1 を含むタイプ I ホスファターゼを、インヒビター-1 (I-1) およびインヒビター-2 (I-2) として公知の2種の熱安定性タンパク質により阻害することができる。それらは、ホスホリラーゼキナーゼの□-サブユニットを優先的に脱リン酸化する。タイプ II ホスファターゼは、ホスファターゼの自発的に活性なクラス (PP2A)、 Ca^{2+} 依存性クラス (PP2B)、および Mg^{2+} 依存性クラス (PP2C) に分類される。PP1 および PP2A 阻害剤の例には、カンタリド酸、および/またはカンタリジンが含まれるが、これらに限定されない。本明細書で用いる用語“チロシンホスファターゼ阻害剤”は、チロシンホスファターゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。タンパク質チロシンホスファターゼ (

P T P) は、比較的最近、ホスファターゼファミリーに加えられる。それらは、タンパク質のリン酸化チロシン残基からリン酸基を除去する。P T Pは、異なる構造的特徴を示し、細胞増殖、分化、細胞接着および運動性、および細胞骨格機能の制御に重要な役割を果たす。チロシンホスファターゼ阻害剤の標的の例には、アルカリホスファターゼ (A L P)、ヘパラナーゼ、P T P a s e、および／または前立腺酸性ホスファターゼが含まれるが、これらに限定されない。チロシンホスファターゼ阻害剤の例には、シュウ酸 L - P - プロモテトラミゾール；2 (5 H) - フラノン、4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (1 - オキソヘキサデシル) -、(5 R) - (9 C 1)；および、ベンジルホスホン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0075】

本明細書で用いる用語“P K C 阻害剤”は、プロテインキナーゼ C ならびにそのイソ酵素を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。ユビキタスに存在するリン脂質依存性酵素であるプロテインキナーゼ C (P K C) は、細胞増殖、分化、およびアポトーシスに関係するシグナル伝達に参与する。P K C 阻害剤の標的の例には、M A P K および／または N F - カップ B が含まれるが、これらに限定されない。P K C 阻害剤の例には、1 - H - ピロロ - 2, 5 - ジオン、3 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (1 H - インドール - 3 - イル)；ビスインドリルマレイミド I X；4 - オクタデセン - 1, 3 - ジオール、2 - アミノ -、(2 S, 3 R, 4 E) としても公知のスフィンゴシン；9, 13 - エポキシ - 1 H, 9 H - ジインドロ [1, 2, 3 - g h : 3', 2', 1' - l m] ピロロ [3, 4 - j] [1, 7] ベンゾジアゾニン - 1 - オン、2, 3, 10, 11, 12, 13 - ヘキサヒドロ - 10 - メトキシ - 9 - メチル - 11 - (メチルアミノ) -、(9 S, 10 R, 11 R, 13 R) としても公知のスタウロスポリン；チルホスチン 51；および、フェナントロ [1, 10, 9, 8 - o p q r a] ペリレン - 7, 14 - ジオン、1, 3, 4, 6, 8, 13 - ヘキサヒドロキシ - 10, 11 - ジメチル -、立体異性体 U C N - 01、サフィンゴール、B A Y 43 - 9006、ブリオスタチン 1、ペリホシンとしても公知のヒペリシン；イルモフォジン (ilmofosine)；R O 318220、R O 320432；G O 6976；I s i s 3521；および、L Y 333531 / L Y 379196 が含まれるが、これらに限定されない。

【0076】

本明細書で用いる用語“P K C δ キナーゼ阻害剤”は、P K C の δ イソ酵素を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。該 δ イソ酵素は、従来の P K C イソ酵素であり、C a ²⁺ 依存性である。P K C δ キナーゼ阻害剤の例には、2 - プロペン - 1 - オン、1 - [6 - [(3 - アセチル - 2, 4, 6 - トリヒドロキシ - 5 - メチルフェニル) メチル] - 5, 7 - ジヒドロキシ - 2, 2 - ジメチル - 2 H - 1 - ベンゾピラン - 8 - イル] - 3 - フェニル -、(2 E) としても公知のロツテルリンが含まれるが、これらに限定されない。

【0077】

本明細書で用いる用語“ポリアミン合成阻害剤”は、ポリアミンであるスペルミジン を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。該ポリアミンであるスペルミジン およびスペルミンは、細胞増殖に極めて重要であるが、それらの正確な作用機序は不明確である。腫瘍細胞は、生合成酵素の増加した活性および高度のポリアミンプールに反映される変化したポリアミン恒常性を有する。ポリアミン合成阻害剤の例には、(-) - 2 - ジフルオロメチルオルニチンとしても公知の D M F O；N 1, N 12 - ジエチルスペルミン 4 H C 1 が含まれるが、これらに限定されない。

【0078】

本明細書で用いる用語“プロテオソーム阻害剤”は、プロテオソームを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。プロテオソーム阻害剤の標的の例には、O (2) (-) - 生成 N A D P H オキシダーゼ、N F - カップ B、および／またはファルネシルトランスフェラーゼ、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ I が含まれるが、これらに限

10

20

30

40

50

定されない。プロテオソーム阻害剤の例には、アクラシノマイシン A；グリオトキシシン；P S-341；M L N 341；ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））が含まれるが、これらに限定されない。

【0079】

本明細書で用いる用語“PTP1B阻害剤”は、PTP1B、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。PTP1B阻害剤の例には、L-ロイシニアミド、N-[4-(2-カルボキシエチル)ベンゾイル]グリシル-L- α -グルタミル、(E)が含まれるが、これらに限定されない。

【0080】

本明細書で用いる用語“タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤”は、タンパク質チロシンキナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。タンパク質チロシンキナーゼ (PTK) は、細胞増殖、分化、代謝、移動、および生存の制御に重要な役割を果たす。それらは、受容体型 PTK および非受容体型 PTK として分類される。受容体型 PTK は、膜貫通領域を有する単一のポリペプチド鎖を含む。この領域の細胞外末端は、高親和性のリガンド結合ドメインを含み、該細胞内末端は、触媒コアおよび調節配列を含む。チロシンキナーゼ阻害剤の標的の例には、ERK1、ERK2、ブルトンのチロシンキナーゼ (Btk)、JAK2、ERK1/2、PDGFR、および/または FLT3 が含まれるが、これらに限定されない。間接的標的の例には、TNF α 、NO、PGE2、IRAK、iNOS、ICAM-1、および/または E-セレクトインが含まれるが、これらに限定されない。チロシンキナーゼ阻害剤の例には、チルホスチン AG126；チルホスチン Ag1288；チルホスチン Ag1295；ゲルダナマイシン；および、ゲニステインが含まれるが、これらに限定されない。

【0081】

非受容体型チロシンキナーゼには、Src、Tec、JAK、Fes、Abl、FAK、Csk、および Syk ファミリーのメンバーが含まれる。それらは、細胞質ならびに核内に位置する。それらは、異なるキナーゼ制御、基質のリン酸化、および機能を示す。これらのキナーゼの脱制御はまた、いくつかのヒト疾患に関係する。

【0082】

本明細書で用いる用語“SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤”は、SRC を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。SRC ファミリーチロシンキナーゼ阻害剤の例には、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、1-(1,1-ジメチルエチル)-3-(1-ナフタレニル)としても公知の PP1；および、1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、3-(4-クロロフェニル)-1-(1,1-ジメチルエチル)としても公知の PP2 が含まれるが、これらに限定されない。

【0083】

本明細書で用いる用語“Sykチロシンキナーゼ阻害剤”は、Syk を標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。Sykチロシンキナーゼ阻害剤の標的の例には、Syk、STAT3、および/または STAT5 が含まれるが、これらに限定されない。Sykチロシンキナーゼ阻害剤の例には、1,2-ベンゼンジオール、4-[(1E)-2-(3,5-ジヒドロキシフェニル)エチル]としても公知のピシアタンノールが含まれるが、これに限定されない。

【0084】

本明細書で用いる用語“Janus (JAK-2 および/または JAK-3) チロシンキナーゼ阻害剤”は、Janus チロシンキナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物に関する。Janus チロシンキナーゼ阻害剤は、抗血栓性、抗アレルギー性および免疫抑制特性を有する抗白血病薬を示す。JAK-2 および/または JAK-3 チロシンキナーゼ阻害剤の標的には、JAK2、JAK3、STAT3 が含まれるが、これらに限定されない。JAK-2 および/または JAK-3 チロシンキナーゼ阻害剤の間接的標的には、CDK2 が含まれるが、これに限定されない。JAK-2 および/または JAK-3 チロシンキナーゼ阻害剤の例には、チルホスチン AG490；および、2-ナフ

チルビニルケトンが含まれるが、これらに限定されない。

【0085】

c-Ablファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物、例えばPD180970；AG957；または、NSC680410を標的とし、低下させる、または阻害する化合物。

【0086】

本明細書で用いる用語“レチノイド”は、レチノイド依存性受容体を標的とし、低下させる、または阻害する化合物を意味する。例には、イソトレチノイン、トレチノイン、アリトレチノイン、ベキサロテン（例えばイソトレチノイン（13-シス-レチノイン酸）のようなDNA上のレチノイン酸反応性エレメントと相互作用する物質が含まれる。）が含まれるが、これらに限定されない。

10

【0087】

本明細書で用いる用語“RNAポリメラーゼII伸張阻害剤”は、CHO細胞においてインスリンにより刺激される核および細胞質p70S6キナーゼを標的とし、低下させる、または阻害する化合物；カゼインキナーゼIIに依存し得る、RNAポリメラーゼII転写を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；ならびに、ウシ卵母細胞において胚胞破壊を標的とし、減少する、または阻害する化合物に関する。RNAポリメラーゼII伸張阻害剤の例には、5, 6-ジクロロ-1-ベーター-D-リボフラノシルベンゾイミダゾールが含まれるが、これに限定されない。

【0088】

本明細書で用いる用語“セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤”は、セリン／スレオニンキナーゼを阻害する化合物に関する。セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤の標的の例には、dsRNA依存性プロテインキナーゼ（PKR）が含まれるが、これに限定されない。セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤の間接的標的の例には、MCP-1、NF-κB、eIF2α、COX2、RANTES、IL8、CYP2A5、IGF-1、CYP2B1、CYP2B2、CYP2H1、ALAS-1、HIF-1、エリスロポエチン、および／またはCYP1A1が含まれるが、これらに限定されない。セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤の例には、1H-プリン-2-アミンとしても公知の2-アミノプリンが含まれるが、これに限定されない。

20

【0089】

本明細書で用いる用語“ステロール生合成阻害剤”は、コレステロールのようなステロールの生合成を阻害する化合物に関する。ステロール生合成阻害剤の標的の例には、スクアレンエポキシダーゼ、およびCYP2D6が含まれるが、これらに限定されない。ステロール生合成阻害剤の例には、テルビナフィン（terbinadine）が含まれるが、これに限定されない。

30

【0090】

用語“トポイソメラーゼ阻害剤”は、トポイソメラーゼI阻害剤およびトポイソメラーゼII阻害剤を含む。トポイソメラーゼI阻害剤の例には、トポテカン、ギマテカン（gimatecan）、イリノテカン、カンプトテシン（camptothecin）およびその類似体、9-ニトロカンプトテシンおよび高分子カンプトテシン結合PNU-166148（WO99/17804の化合物A1）；10-ヒドロキシカンプトテシン酢酸塩；エトポシド；塩酸イダルビシン；塩酸イリノテカン；テニポシド；トポテカン、塩酸トポテカン；ドキシソルビシン；エピルビシン、塩酸エピルビシン；4'-エピドキシソルビシン、ミトキサントロン、塩酸ミトキサントロン；ダウノルビシン、塩酸ダウノルビシン、バルルビシンおよびダサチニブ（BMS-354825）が含まれるが、これらに限定されない。イリノテカンは、例えば商品名CAMPTOSAR（登録商標）の下で、例えば市販される形態で、投与され得る。トポテカンは、例えば商品名HYCAMTIN（登録商標）の下で、例えば市販される形態で、投与され得る。

40

【0091】

本明細書で用いる用語“トポイソメラーゼII阻害剤”には、リボソーム製剤、例えば

50

C A E L Y X (登録商標)を含むドキソルビシン、リボソーム製剤、例えばD A U N O S O M E (登録商標)を含むダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン (n e m o r u b i c i n) のようなアントラサイクリン類；アントラキノン類 トキサントロンおよびロソキサントロン；ならびに、ポドフィロトキシシン類 エトポシドおよびテニポシドが含まれるが、これらに限定されない。エトポシドは、E T O P O P H O S (登録商標)として；テニポシドは、V M 2 6 - B R I S T O L (登録商標)として；ドキソルビシンは、A D R I B L A S T I N (登録商標)またはアドリアマイシン (登録商標)として；エピルビシンは、F A R M O R U B I C I N (登録商標)として；イダルビシンは、Z A V E D O S (登録商標)として；そして、ミトキサントロンはN O V A N T R O N (登録商標)として市販される。

10

【0092】

本明細書で用いる用語“V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤”は、正常および病的血管形成の調節に係る公知の血管新生増殖因子およびサイトカインを標的とし、低下させる、および／または阻害する化合物に関する。V E G Fファミリー (V E G F - A、V E G F - B、V E G F - C、V E G F - D) およびそれらの対応する受容体チロシンキナーゼ [V E G F R - 1 (F l t - 1)、V E G F R - 2 (F l k - 1、K D R) およびV E G F R - 3 (F l t - 4)] は、血管新生およびリンパ脈管新生過程の多数の局面を制御する主要な不可欠の役割を果たす。V E G F Rチロシンキナーゼ阻害剤の例には、3 - (4 - ジメチルアミノベンジリデニル) - 2 - インドリノンが含まれるが、これに限定されない。

20

【0093】

V E G F Rの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物は、とりわけV E G F受容体チロシンキナーゼを阻害するか、V E G F受容体を阻害するか、またはV E G Fの結合を阻害する化合物、タンパク質または抗体であって、特にW O 9 8 3 5 9 5 8 に一般的かつ具体的に記載の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体、例えば、1 - (4 - クロロアニリノ) - 4 - (4 - ピリジルメチル) フタラジンまたはその薬学的に許容される塩、例えばコハク酸塩、またはW O 0 0 0 9 4 9 5、W O 0 0 2 7 8 2 0、W O 0 0 5 9 5 0 9、W O 9 8 1 1 2 2 3、W O 0 0 2 7 8 1 9 およびE P 0 7 6 9 9 4 7 に記載の化合物、タンパク質またはモノクローナル抗体；例えばM. Prewett et al in Cancer Research 59 (1999) 5209-5218、F. Yuan et al in Proc. Natl. Acad. Sci. USA, vol. 93, pp. 14765-14770, Dec. 1996、Z. Zhu et al in Cancer Res. 58,1998,3209-3214、およびJ. Mordenti et al in Toxicologic Pathology, Vol. 27, no. 1, pp 14-21,1999に記載のもの；W O 0 0 3 7 5 0 2 およびW O 9 4 1 0 2 0 2 に記載のもの；M. S. O' Reilly et al, Cell 79,1994,315-328に記載の、アンジオスタチン；M. S. O' Reilly et al, Cell 88,1997,277-285に記載の、エンドスタチン；アントラニル酸アミド；Z D 4 1 9 0；Z D 6 4 7 4 (バンデタニブ)；S U 5 4 1 6；S U 6 6 6 8、A Z D 2 1 7 1 (レセンチン (Recentin) (登録商標))；または、抗V E G F抗体、例えば抗V E G F - アルファ抗体であるラニビズマブ (tanibizumab) (ルーセンティス (登録商標))、または抗V E G F受容体抗体、例えばR h u M a b (ベバシズマブ、アバスチン (登録商標))である。抗体とは、無傷のモノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2種の無傷の抗体から形成される多特異的抗体、および抗体断片 (それらが所望の生物学的活性を示す限り。)を意味する。V E G F - R 2阻害剤の例には、例えばアクシチニブが含まれる。

30

40

【0094】

用語“ゴナドレリンアゴニスト”には、例えば、アバレリクス、ゴセレリン、酢酸ゴセレリン (Z O L A D E X (登録商標)) のような化合物が含まれる。

【0095】

用語“細胞分化過程を誘導する化合物”には、レチノイン酸、アルファー、ガンマーもしくはベータートコフェロール、またはアルファー、ガンマーもしくはベータートコトリエノールのような化合物が含まれる。

50

【0096】

用語“ビスホスホネート”には、エチドロン酸、クロドロン酸、チルドロン酸、パミドロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロン酸およびゾレドロン酸が含まれるが、これらに限定されない。

【0097】

用語“ヘパラーゼ阻害剤”は、P I - 88を含むが、これに限定されない、硫酸ヘパラーゼ分解を阻止する化合物である。

【0098】

用語“生物学的反応修飾剤”には、リンホカインまたはインターフェロン、例えばインターフェロンアルファが含まれるが、これらに限定されない。

10

【0099】

用語“テロメラーゼ阻害剤”には、テロメスタチンを含むが、これに限定されない、テロメラーゼ活性の阻害剤が含まれる。テロメラーゼは、テロメラーゼ活性が最も悪性の細胞に存在するため、抗癌剤探索の標的として高い関心を集めている。

【0100】

用語“カテコール-O-メチルトランスフェラーゼのメディエーター、例えば阻害剤”には、エンタカポンが含まれるが、これに限定されない。

【0101】

用語“免疫抑制性モノクローナル抗体、例えば白血球受容体またはそのリガンドに対するモノクローナル”には、

20

—CD20に対する抗体、例えばリツキシマブ（リツキサン（登録商標））、¹¹¹Inまたは⁹⁰Yと共役したイブリツモマブチウキタセン（Zevalin（登録商標））、¹³¹Iトシツモマブ（tositumumab）（Bexxar（登録商標））、オフアツムマブ、オクレリツマブ、hA20（Immunomedics）、

—CD22に対する抗体、例えばエピラツズマブ、イノチズマブ（inotizumab）オゾガマイシン（CMC544）、CAT-3888、

—CD33に対する抗体、例えばゲムツズマブ（Mylotarg（登録商標））、

—CD52に対する抗体、例えばアレムツズマブ（Campath-I（登録商標））、

—CD11aに対する抗体、例えばエファリズマブ（Raptiva（登録商標））、および

30

—CD3に対する抗体、例えばビシリズマブが含まれるが、これらに限定されない。

【0102】

用語“ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体”には、オクトレオチド（サンドスタチン（登録商標）またはサンドスタチンLAR（登録商標））が含まれるが、これに限定されない。

【0103】

用語“成長ホルモン受容体アンタゴニスト”には、ペグビソマント、フィルグラスチムまたはペグフィルグラスチム、またはインターフェロンアルファが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0104】

用語“白血病（AML）処置に有用なモノクローナル抗体”には、アレムツズマブ（Campath（登録商標））、リツキシマブ／リツキサン（登録商標）、ゲムツズマブ、（オゾガマイシン、マイロターグ（登録商標））、エピラツズマブが含まれるが、これらに限定されない。

【0105】

用語“癌胎児性抗原（CEA）に対する抗体”には、ラベツズマブ（lapetuzumab）、例えばラベツズマブーイットリウム90、KSB-303、MFEC P1、MFE-23が含まれるが、これらに限定されない。

【0106】

50

用語“ホスホジエステラーゼ阻害剤”には、アナグレライド（アグリリン（登録商標））、ザグリッド（登録商標））が含まれるが、これに限定されない。

【0107】

用語“癌ワクチン”には、癌処置／予防に有用なワクチンが含まれ、MDX-1379が含まれるが、これに限定されない。

【0108】

用語“キネシン紡錘体タンパク質（KSP）の阻害剤”には、イスピネシブが含まれるが、これに限定されない。

【0109】

用語“腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻害剤”には、スニチニブ（SU11248）が含まれるが、これに限定されない。

【0110】

用語“合成非ステロイド系エストロゲン”には、ジエチルスチルベストロール（DES、Stillboestrol（登録商標）））が含まれるが、これに限定されない。

【0111】

用語“細胞毒性抗新生物”には、アルトレタミン、アムサクリン、アスパラギナーゼ（Elspar（登録商標））、ペガスパルガーゼ（PEG-L-アスパラギナーゼ、オンキヤスパー（登録商標））、デニロイキンジフチトクス（オンタック（登録商標））およびマソプロコールが含まれるが、これらに限定されない。

【0112】

用語“CTLA4の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組み換え結合分子、または抗CTLA4剤”には、例えば、非CTLA4タンパク質配列と結合したCTLA4の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体、例えば、LEA29Y（ベラタセプト）を含むが、これに限定されない、CTLA4 Ig（例えば、ATCC 68629に指定される）またはその変異体；イピリムマブ、チシリムマブを含むが、これらに限定されない、抗CTLA4剤、が含まれる。

【0113】

特許出願または科学文献を、特にそれぞれの化合物請求項および明細書中実施例の最終生成物に関して記載するそれぞれの場合において、最終生成物、医薬品および特許請求の範囲の目的は、これらの文献を参照することにより本明細書中に包含することである。同様に、それに記載される、対応する立体異性体、ならびに対応する結晶修飾体、例えば溶媒和物および多形が包含される。本明細書中に記載の組合せ中活性成分として用いる化合物を、引用文献それぞれに記載のとおり製造し、投与することができる。

【0114】

コード番号、一般名または商品名により同定される活性物質の構造は、標準概論“The Merck Index”の現行版から、またはデータベースから、例えばPatents International、例えば、IMS World Publicationsまたは上記および下記の文献から入手可能である。その対応する内容は、参照により本明細書中に包含させる。

【0115】

成分（a）および（b）の言及は、何れかの活性物質の薬学的に許容される塩も包含することを意味することが理解され得る。成分（a）および／または（b）により包含される活性物質が、例えば少なくとも1つの塩基性中心を有するとき、それらは酸付加塩を形成し得る。対応する酸付加塩はまた、要すれば、さらに塩基性中心を有するように形成し得る。酸性基、例えばCOOHを有する活性物質は、塩基と塩を形成し得る。成分（a）および／または（b）またはその薬学的に許容される塩を含む活性物質はまた、水和物のような溶媒和物または結晶化に用いる溶媒由来の他の溶媒和物の形成に用い得る。エポチロンBは、最も好ましい組合せパートナー（a）である。40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシンは、最も好ましい組合せパートナー（a）である。

【0116】

III. 組合せ剤

10

20

30

40

50

本発明は、

(a) mTOR阻害剤化合物；ならびに

(b) 薬学的活性剤、の組合せ剤に関する。

【0117】

好ましい態様において、本発明は、

(a) mTOR阻害剤化合物；ならびに

(b) ステロイド、アデノシンキナーゼ阻害剤；アジュバント；副腎皮質アンタゴニスト；AKT経路阻害剤；アルキル化剤；血管形成阻害剤；抗アンドロゲン；抗エストロゲン；抗高カルシウム血症剤；代謝拮抗剤；アポトーシス誘導剤；オーロラキナーゼ阻害剤；ブルトンのチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤；カルシニューリン阻害剤；CaMKキナーゼII阻害剤；CD45チロシンホスファターゼ阻害剤；CDC25ホスファターゼ阻害剤；CHKキナーゼ阻害剤；ゲニステイン、オロモウシンおよび／またはチルホスチンを調節するための制御剤；シクロオキシゲナーゼ阻害剤；cRAFキナーゼ阻害剤；サイクリン依存性キナーゼ阻害剤；システインプロテアーゼ阻害剤；DNA挿入剤；DNA鎖崩壊剤；E3リガーゼ阻害剤；内分泌ホルモン；上皮細胞増殖因子ファミリーの活性を標的とし、低下させる、または阻害する化合物；EGFR、PDGFRチロシンキナーゼ阻害剤；ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；Fln-1キナーゼ阻害剤；グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3（GSK3）阻害剤；ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤；HSP90阻害剤；I-κB-αキナーゼ阻害剤（IKK）；インスリン受容体チロシンキナーゼ阻害剤；c-Jun N末端キナーゼ（JNK）阻害剤；微小管結合剤；マイトジェン活性化タンパク質（MAP）キナーゼ阻害剤；MDM2阻害剤；MEK阻害剤；マトリクスメタロプロテイナーゼ（MMP）阻害剤；NGFRチロシンキナーゼ阻害剤；SAPK2/p38キナーゼ阻害剤を含む、p38MAPキナーゼ阻害剤；p56チロシンキナーゼ阻害剤；PDGFRチロシンキナーゼ阻害剤；ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤；ホスファターゼ阻害剤；白金物質；PP1およびPP2阻害剤を含むタンパク質ホスファターゼ阻害剤、ならびにチロシンホスファターゼ阻害剤；PKC阻害剤およびPKCδキナーゼ阻害剤；ポリアミン合成阻害剤；プロテオソーム阻害剤；PTP1B阻害剤；SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤を含む、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤；Sykチロシンキナーゼ阻害剤；ならびに、JAK-2および／またはJAK-3チロシンキナーゼ阻害剤；レチノイド；RNAポリメラーゼII伸張阻害剤；セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤；ステロール生合成阻害剤；トポイソメラーゼ阻害剤；ならびに、VEGFRチロシンキナーゼ阻害剤；ゴナドレリンアゴニスト；細胞分化過程を誘導する化合物；ビスホスホネート；ヘパラナーゼ阻害剤；生物学的反応修飾剤；テロメラーゼ阻害剤；カテコール-O-メチルトランスフェラーゼの阻害剤のようなメディエーター；白血球受容体に対する免疫抑制性モノクローナル抗体、例えばモノクローナル抗体；ソマトスタチンまたはソマトスタチン類似体；成長ホルモン受容体アンタゴニスト；白血病（AML）処置に有用なモノクローナル抗体；癌胎児性抗原（CEA）に対する抗体；ホスホジエステラーゼ阻害剤；癌ワクチン；キネシン紡錘体タンパク質（KSP）の阻害剤；腫瘍増殖および血管形成と関係する多数の受容体チロシンキナーゼの阻害剤；合成非ステロイド系エストロゲン；細胞毒性抗新生物剤；CTLA4の細胞外ドメインの少なくとも一部またはその変異体を有する組み換え結合分子、からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【0118】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) mTOR阻害剤化合物；ならびに

(b) プレドニゾン、5-ヨードツベルシジン；ロイコボリン；レバミソール；ミトタン；デグエリン；トリシリピン；KP372-1（QLT394）、クロラムブシル；クロルメチン、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファラン、エストラムスチン；カルムスチン；ホテムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ストレプトゾトシンプロカルバジン；塩酸プロカルバジン、メクロレタミン、塩酸メクロレタミン、チオテパ；テモ

ゾロミド；マイトマイシン；アルトレタミン；ブスルファン；ニトロソウレア；エストラムスチン、ウラムスチン、G l i a d e l；窒素マスタード、フマギリン；シコニン；トラニラスト；ウルソール酸；スラミン；ベンガミド、T N P-470、サリドマイド、ニルタミド；ピカルタミド；トレミフェン；レトロゾール；テストラクトン；アナストロゾール；ピカルタミド；フルタミド；タモキシフェン、クエン酸タモキシフェン；エキセメスタン；フルベストラン；ラロキシフェン；塩酸ラロキシフェン；アタメスタン、フォルメスタン、アミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、ケトコナゾール、ボロゾール、ファドロゾール、硝酸ガリウム（I I I）水和物；パミドロン酸ナトリウム；6-メルカプトプリン；シタラビン；フルダラビン；フロクスウリジン（Flexuridine）；フルオロウラシル；5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、カ
 10
 ペシタビン；ラルチトレキセド；メトトレキサート；クラドリビン；ゲムシタビン；塩酸ゲムシタビン；チオグアニン6-チオグアニン、フルオロウラシル；5-フルオロウラシル（5-FU）、ヒドロキシウレア；5-アザシチジン、デシタビン；エダトレキサート；P e r m e t r e x e d、ペメトレキサド、クロファラビン；ネララビン（nelarabine）
 20
 ）、チアゾフリン、ペントスタチン、デオキシコホルマイシン；フルオロメチレンデオキシシチジン（FmdC）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、トロキサシタビン、エタノール、2-[[[3-(2,3-ジクロロフェノキシ)プロピル]アミノ]；ガンボグ酸；エンペリン；三酸化ヒ素；B i n u c l e i n e 2；テレック酸；シペルメトリン；デルタメトリン；フェンバレレート；チルホスチン8；5-イソキノリンスルホン酸、4-[(2S)-2-[(5-イソキノリニルスルホニル)メチルアミノ]-3-オキソ-3-(4-フェニル-1-ピペラジニル)プロピル]フェニルエステル；ベンゼンスルホンアミド、N-[2-[[[3-(4-クロロフェニル)-2-プロペニル]メチル]アミノ]メチル]フェニル]-N-(2-ヒドロキシエチル)-4-メトキシ；ホスホン酸、[[2-(4-プロモフェノキシ)-5-ニトロフェニル]ヒドロキシメチル]；1,4-ナフタレンジオン、2,3-ビス[(2-ヒドロキシエチル)チオ]；デブromoヒメニアルジシン；ダイゼイン；イソオロモウシン、チルホスチン1、1H-インドール-3-アセトアミド、1-(4-クロロベンゾイル)-5-メトキシ-2-メチル-N-(2-フェニルエチル)；5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、セレコキシブ、ロフェコキシブ、エトリコキシブ、バルデコキシブ；5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニ
 30
 リノ)-フェニル酢酸、ルミラコキシブ；3-(3,5-ジブromo-4-ヒドロキシベンジリデン)-5-ヨード-1,3-ジヒドロインドール-2-オン；および、ベンズアミド、3-(ジメチルアミノ)-N-[3-[(4-ヒドロキシベンゾイル)アミノ]-4-メチルフェニル]；N9-イソプロピル-オロモウシン；オロモウシン；プルバラノールB、ロスコピチン；インディルビン、ケンパウロン、プルバラノールA、インディルビン-3'-モノオキシム、4-モルホリンカルボキサミド、N-[(1S)-3-フルオロ-2-オキソ-1-(2-フェニルエチル)プロピル]アミノ]-2-オキソ-1-(フェニルメチル)エチル、プリカマイシン；ダクチノマイシン；ブレオマイシン；

【0119】

N-((3,3,3-トリフルオロ-2-トリフルオロメチル)プロピオニル)スルファ
 40
 ニルアミド；リユープロリド；メゲストロール、酢酸メゲストロール；ラパチニブ、トシル酸ラパチニブ；パニツズマブ、トラスツマブ、セツキシマブ、イレッサ、O S I-774、C I 1033、E K B-569、G W-2016、7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン、バタナリブ（vatanalib）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ザルツムマブ（zalutumumab）、チルホスチン23、チルホスチン25、チルホスチン47、チルホスチン51およびチルホスチンA G 825、2-プロペンアミド、2-シアノ-3-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-フェニル、(2E)；チルホスチンA g 1478；ラベ
 50
 ンダステインA；3-ピリジンアセトニトリル、 α -[(3,5-ジクロロフェニル)メチレン]-、(α Z)、チルホスチン46、ヒドロキシファルネシルホスホン酸；ブタン酸、2-[[[(2S)-2-[[[(2S,3S)-2-[[[(2R)-2-アミノ-3-

メルカプトプロピル] アミノ] - 3 - メチルペンチル] オキシ] - 1 - オキソ - 3 - フェニルプロピル] アミノ] - 4 - (メチルスルホニル) 1 - メチルエチルエステル、(2 S) ; マニユマイシン A ; L - 7 4 4 , 8 3 2 , D K 8 G 5 5 7 、 ティピファニブ、ロナファルニブ、BMS - 2 1 4 6 6 2 、 2 - プロペンアミド、2 - シアノ - 3 - [4 - ヒドロキシ - 3 , 5 - ビス (1 - メチルエチル) フェニル] - N - (3 - フェニルプロピル) - 、 (2 E) ; インディルビン - 3 ' - モノオキシム ; N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[(2 - ヒドロキシエチル) [2 - (1 H - インドール - 3 - イル) エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、N - ヒドロキシ - 3 - [4 - [[[2 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 3 - イル) - エチル] - アミノ] メチル] フェニル] - 2 E - 2 - プロペンアミド、スベロイルアニリドヒドロキサム酸 ; [4 - (2 - アミノ - フェニルカルバモイル) - ベンジル] - カルバミン酸 ピリジン - 3 - イルメチルエステルおよびその誘導体 ; 酪酸、ピロキサミド、オキサムフラチン、アピシジン、デブシペプチド ; トラボキシチン、デブデシン ; トラボキシチン、環状テトラペプチド (シクロ - [プロリル - アリニル (alynyl) - アラニル - 2 - アミノ - 8 - オキソ - 9 , 1 0 - エポキシデカノイル]) ; H C トキシチン、フェニル酪酸ナトリウム、スベロイルビス - ヒドロキサム酸、トリコスタチン A 、 BMS - 2 7 2 7 5 、 ピロキサミド、FR - 9 0 1 2 2 8 、 バルプロ酸、ゲルダナマイシン、ゲルダナマイシン誘導体 ; 1 7 - アリルアミノ、1 7 - デメトキシゲルダナマイシン (1 7 A A G) 、 1 7 - デメトキシ - 1 7 - (2 - プロペニルアミノ) - ゲルダナマイシン、ラディシコール、ニロチニブ、2 - プロペンニトリル、3 - [(4 - メチルフェニル) スルホニル] - (2 E) 、 ヒドロキシル - 2 - ナフタレニルメチルホスホン酸 ; L Y 2 9 4 0 0 2 、 ピラゾールアントロン ; エピガロカテキン没食子酸 ; ビンブラスチン、硫酸ビンブラスチン ; ビンクリスチン、硫酸ビンクリスチン ; ビンデシン ; ビノレルビン ; ドセタキセル ; パクリタキセル ; ディスコデルモライド ; コルヒチン (cochicine) およびエボチロンおよびそれらの誘導体、エボチロン B またはその誘導体 ; ベンゼンスルホンアミド、N - [2 - [[[3 - (4 - クロロフェニル) - 2 - プロペニル] メチル] アミノ] メチル] フェニル] - N - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - メトキシ ; トランス - 4 - ヨード、4 ' - ボラニル - カルコン ; ソラフェニブ、トシル酸ソラフェニブ、ブタンジニトリル、ビス [アミノ [2 - アミノフェニル) チオ] メチレン] 、 アクチノニン、エピガロカテキン没食子酸 ; パチマスタット ; マリマスタット、プリノマスタット、メタスタット、ネオバスタット、タノマスタット、TAA 2 1 1 、 MMI 2 7 0 B 、 BMS - 2 7 9 2 5 1 、 BAY 1 2 - 9 5 6 6 、 AAJ 9 9 6 、 MMI 2 7 0 B ; チルホスチン AG 8 7 9 ; フェノール、4 - [4 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (4 - ピリジニル) - 1 H - イミダゾール - 2 - イル] ; ベンズアミド、3 - (ジメチルアミノ) - N - [3 - [(4 - ヒドロキシベンゾイル) アミノ] - 4 - メチルフェニル] ; 2 - アントラセンカルボキシアルデヒド、9 , 1 0 - ジヒドロ - 3 - ヒドロキシ - 1 メトキシ - 9 , 1 0 - ジオキソ、チルホスチン 4 6 ; チルホスチン AG 1 2 9 6 ; チルホスチン 9 ; 1 , 3 - ブタジエン - 1 , 1 , 3 - トリカルボニトリル、2 - アミノ - 4 - (1 H - インドール - 5 - イル) ; イマチニブ、IRESSA (登録商標) 、 ワートマニン、ケルセチン、ケルセンチン脱水和物、カンタリド酸 ; カンタリジン ; および、L - ロイシンアミド、N - [4 - (2 - カルボキシエチニル) ベンゾイル] グリシル - L - α - グルタミル - 、 (E) 、カルボプラチン ; シスプラチン ; オキサリプラチン ; シスブラスチン ; 【 0 1 2 0 】

サトラプラチン Z D 0 4 7 3 、 BBR 3 4 6 4 、 L - P - プロモテトラミゾールシュウ酸塩 ; 2 (5 H) - フラノン、4 - ヒドロキシ - 5 - (ヒドロキシメチル) - 3 - (1 - オキソヘキサデシル) - 、 (5 R) 、 ベンジルホスホン酸 ; 1 - H - ピロロ - 2 , 5 - ジオン、3 - [1 - [3 - (ジメチルアミノ) プロピル] - 1 H - インドール - 3 - イル] - 4 - (1 H - インドール - 3 - イル) ; ビスインドリルマレイミド IX ; スフィンゴシン、スタウロスポリン、チルホスチン 5 1 ; ヒペリシン、UCN - 0 1 、 サフィンゴール、BAY 4 3 - 9 0 0 6 、 プリオスタチン 1 、 ペリホシン ; イルモフォシン ; RO 3 1 8 2 2 0 、 RO 3 2 0 4 3 2 ; GO 6 9 7 6 ; I s i s 3 5 2 1 ; LY 3 3 3 5 3 1 / LY

379196、ロツテルリン；DMFO；アクラシノマイシンA；グリオトキシシン；PS-341；MLN341；ボルテゾミブ、ベルケイド（登録商標）；L-ロイシニアミド、N-[4-(2-カルボキシエテニル)ベンゾイル]グリシル-L- α -グルタミル、(E)；チルホスチンAG126；チルホスチンAg1288；チルホスチンAg1295；ゲルダナマイシン；ゲニステイン、PP1；PP2；ピシアタンノール、チルホスチンAG490；2-ナフチルビニルケトン；PD180970；AG957；NSC680410、イソトレチノイン、トレチノイン、アリトレチノイン、ベキサロテン、イソトレチノイン（13-シス-レチノイン酸）、5, 6-ジクロロ-1-ベータ-D-リボフラノシルベンゾイミダゾール；2-アミノプリン；テルビナフィン（terbinadine）；ギマテカン（gimatecan）、イリノテカン、カンプトテシン（camptothecin）10、9-ニトロカンプトテシンPNU-166148、10-ヒドロキシカンプトテシン酢酸塩；エトボシド；イダルビシン、塩酸イダルビシン；イリノテカン、塩酸イリノテカン；テニボシド；トポテカン、塩酸トポテカン；ドキシソルビシン；エピルビシン、塩酸エピルビシン；4'-エピドキシソルビシン、ミトキサントロン、塩酸ミトキサントロン；ダウノルビシン、塩酸ダウノルビシン、バルルビシン、ダサチニブ、BMS-354825、ドキシソルビシン、CAELYX（登録商標）、DAUNOSOME（登録商標）、ネモルビシン（nemorubicin）；ミトキサントロン；ロソキサントロン；エトボシド；テニボシド；3-(4-ジメチルアミノベンジリデニル)-2-インドリノン、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジン、アンジオスタチン、ZD4190 20；ZD6474、バンデタニブ；SU5416；SU6668、AZD2171、Recentin（登録商標）；ラニビズマブ（tanibizumab）、ベバシズマブ、アバスチン（登録商標）、アバレリクス、ゴセレリン、酢酸ゴセレリン、レチノイン酸、アルファー、ガンマーもしくはベータートコフェロール、またはアルファー、ガンマーもしくはベータートコトリエノール、エチドロン、クロドロン、チルドロン、パミドロン、アレンドロン、イバンドロン、リセドロンおよびゾレドロン酸、PI-88、インターフェロンアルファ、テロメスタチン、エンタカボン、リツキシマブ、 ^{111}In または ^{90}Y と共役したイブリツモマブチウキタセン、 ^{131}I トシツモマブ（tositumumab）、オフアツムマブ、オクレリツマブ、ImmunomedicsからのhA20、エピラツズマブ、イノチズマブ（inotizumab）オゾガマイシン、CAT-3888、ゲムツズマブ、アレムツズマブ、エファリズマブ、ビシリズマブ、オクトレオチド、サンドスタチン（登録商標）、サンドスタチンLAR（登録商標）、ペグビソマント、フィルグラスチムまたはペグフィルグラスチム、アレムツズマブ、エピラツズマブ、ラペツズマブ、lapetuzumab-イットリウム90、KSB-303、MFEC P1、MFE-23、アナグレライド、MDX-1379、イスピネシブ、スニチニブ、ジエチルスチルベストロール、アルトレタミン、アムサクリン、アスパラギナーゼ、ペガスバルガーゼ、デニロイキンジフチトクス、マソプロコール、LEA29Y、ベラタセプト；イピリムマブならびにチシリムマブからなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【0121】

好ましい態様において、本発明は、

(a) 式IのmTOR阻害剤化合物；ならびに

40

(b) ステロイド、アルキル化剤；代謝拮抗剤；微小管結合剤；ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤；白金物質；ポリアミン合成酵素阻害剤；SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；および、トポイソメラーゼ阻害剤、からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【0122】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) 式IのmTOR阻害剤化合物；ならびに

(b) プレドニゾン、チオテパ；N1, N12-ジエチルスベルミン4HCl、8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン、1H-ピラゾロ-[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン、3-(4-クロロフェニル)-1-(1, 1-ジメチル

50

エチル) - (9CI)、シタラビン；クラドリビン；硫酸ビンデシン；ビノレルビン；カルボプラチン；塩酸イダルビシン；および、塩酸ミトキサントロン、からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

【0123】

好ましい態様において、本発明は、

(a) 40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン；ならびに

(b) ステロイド、アルキル化剤；代謝拮抗剤；微小管結合剤；ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ阻害剤；白金物質；ポリアミン合成酵素阻害剤；SRCファミリーチロシンキナーゼ阻害剤；および、トポイソメラーゼ阻害剤からなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

10

【0124】

別の好ましい態様において、本発明は、

(a) 40-O-(2-ヒドロキシエチル)ラパマイシン；ならびに

(b) プレドニゾン、チオテバ；N1, N12-ジエチルスベルミン4HCl、8-フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン、1H-ピラゾロー[3, 4-d]ピリミジン-4-アミン、3-(4-クロロフェニル)-1-(1, 1-ジメチルエチル)-(9CI)、シタラビン；クラドリビン；硫酸ビンデシン；ビノレルビン；カルボプラチン；塩酸イダルビシン；および、塩酸ミトキサントロンからなる群から選択される1種以上の薬学的活性剤、を含む組合せ剤を提供する。

20

【0125】

成分(a)および(b)の組合せ剤、これらの2種の成分を投与することを含む温血動物の処置方法、同時、個別または連続使用のための、これらの2種の成分を含む医薬組成物、増殖性疾患の進行の遅延または処置のための、もしくはこれらの目的のための製剤の製造のための、組合せ剤の使用、またはかかる成分(a)および(b)の組合せ剤を含む市販製品は、すべて上記に記載または定義される通り、下記の「本発明の組合せ剤」にも記載され得る(この用語は、これらの態様のそれぞれに言及するように、適当なとき、この用語を置換可能である。))。

【0126】

別の局面において、本発明は、本発明により提供される組合せ剤の使用を提供する。

【0127】

30

IV. 投与

同時投与を、例えば2個以上の活性成分を有する1個の固定した組合せ剤の形態で行うか、または独立して剤形される2個以上の活性成分を同時に投与することにより行うことができる。連続使用(投与)は、好ましくは、ある時点で組合せ剤の1個(またはそれ以上)の成分を投与し、異なる時点で他の成分を投与すること、すなわち好ましくは、該組合せが、単一の化合物を独立して投与するよりも良好な効果を示す(とりわけ相乗効果を示す)ように長期的に時間差の方法で投与することを意味する。個別使用(投与)は、好ましくは、異なる時間点でそれぞれ独立して組合せ剤の成分を投与することを意味し、好ましくは、成分(a)および(b)を、両方の化合物の測定可能な血中レベルの重なりが、重複して(同時に)存在しないように投与することを意味する。

40

【0128】

また、2個以上の組合せ剤を、好ましくは組合せ剤の成分-薬物が、その組合せ剤の成分-薬物を、長い間隔で独立して用いたため、それらの治療効果への、とりわけ好ましくは、相乗効果への相互影響が見られないときに見られる効果を超える共同的治療効果を示すように、連続、個別および同時投与することができる。

【0129】

本明細書で用いる用語“進行の遅延”は、処置すべき疾患の最初の徴候または再発の前段階または初期にある患者に対する組合せ剤の投与を意味し、ここで患者は、例えば対応する疾患の前段階にあると診断されるか、または、例えば、医学的処置中または事故に起因する状態の、対応する疾患を発症しそうな状況下の状態にある。

50

【0130】

用語“共同的に治療的に活性”または“共同的に治療的に有効”は、化合物を、好ましくは、処置すべき温血動物、とりわけヒトにおいて、それらが（好ましくは、相乗的な）相互作用（共同的治療効果）を未だ示すような間隔で、個別に（長期的に時間差の方法、とりわけ特定の順序の方法で）与えることができることを意味する。上記の場合かどうかは、とりわけ、両方の化合物が、少なくとも任意の間隔内に処置すべきヒトの血中に存在することを示す血中レベルに従い決定され得る。

【0131】

“薬学的に有効”は、好ましくは、治療的に有効であるか、または広い意味で、増殖性疾患の進行に対して予防的にも有効である量に関する。

【0132】

V. 販売用パッケージ

本明細書で用いる用語“販売用パッケージ”または“製品”または“医薬パッケージ”は、とりわけ、上記に定義の成分（a）および（b）が、独立して、または異なる量の成分（a）および（b）を有する異なる固定した組合せ剤の使用により、すなわち同時または異なる時点での使用により、投薬され得るという意味で、“複数部分のキット”を定義する。さらに、これらの用語は、活性成分として成分（a）および（b）を、増殖性疾患の進行の遅延または処置における、その同時使用、連続（長期的に時間差の、時間内に特定の順序で、優先的な）使用、または（あまり好ましくない）個別使用のための説明書と共に含む（とりわけ、組み合わせる含む）販売用パッケージを包含する。次に、複数部分のキットの部分、例えば、同時にまたは、異なる時間点で、かつ複数部分のキットの各部分について等しいかまたは異なる間隔で長期的に時間差で投与することができる。非常に好ましくは、該間隔は、複数部分の併用において処置される疾患に対する効果が、組み合わせパートナー（a）および（b）のいずれか1個のみの使用により得られ得る効果よりも大きい（標準方法により決定され得る）ように選択される。組み合わせ製剤（combined preparation）で投与されるべき全量の、組み合わせパートナー（b）に対する組み合わせパートナー（a）の比は、例えば、処置すべき患者の下位集団の必要性または一人の患者の必要性（異なる必要性は、特定の疾患、患者の年齢、性別、体重などに起因し得る。）に対応するために、変化し得る。好ましくは、少なくとも1個の有益な効果、例えば、組み合わせパートナー（a）および（b）の効果の相互増強、特に付加効果以上が得られ、それ故に、組合せ剤なしに個々の薬物のみを用いる処置の場合に許容できるよりも、組み合わせた薬物のそれぞれをより低用量で用いて、さらなる有利な効果、例えば副作用が少ないか、または組み合わせパートナー（成分）（a）および（b）の一方または両方の非有効投与量での合わせた治療効果、および好ましくは組み合わせパートナー（a）および（b）の非常に強い相乗作用をもたらすことができる。

【0133】

成分（a）および（b）の組合せ剤ならびに販売用パッケージの使用の場合、両方とも、同時、連続および個別使用のあらゆる組み合わせがまた可能であり、そのことは、成分（a）および（b）を、ある時点で同時に投与し、次いでより低い宿主毒性を有する一方の成分を、後の時点で長期的に（例えば、1日用量投与を3から4週間以上）かつその後他方の成分を投与するか、またはさらに後の時点で（最適な抗腫瘍効果のためのその後の薬物組み合わせ治療コースで）両成分の組合せ剤を投与することができることなどを意味する。

【0134】

本発明の組合せ剤は、他の処置、例えば増殖性疾患の予防または処置に常用されるような、外科的介入、加温療法および／または放射線療法との組み合わせを適用することもできる。

【0135】

VI. 医薬組成物および製品

本発明の医薬組成物は、常套方法で製造することができ、ヒトを含む哺乳動物に対する

10

20

30

40

50

経口または経直腸のような経腸投与、および非経腸投与に適し、とりわけ経腸または非経腸適用に適する治療的有効量の微小管活性剤および少なくとも１個の薬学的活性剤のみを含むか、または１個以上の薬学的に許容される担体との組合せを含む。

【０１３６】

該医薬組成物は、約０．００００２ないし約１００％、とりわけ（例えば、すぐに使用できる注入希釈液の場合）０．０００１ないし０．０２％、または（例えば、注射または注入濃縮物、またはとりわけ非経腸製剤の場合）約０．１％ないし約９５％、好ましくは約１％ないし約９０％、より好ましくは約２０％ないし約６０％の本発明の活性成分（それぞれの場合で重量比）を含む。本発明の医薬組成物は、アンプル、バイアル、糖衣錠、錠剤、輸液バックまたはカプセルの形態のような、例えば単位用量形態であり得る。

10

【０１３７】

本発明の製剤に用いる組み合わせパートナーのそれぞれの有効投与量は、用いる特定の化合物または医薬組成物、投与方法、処置すべき状態、処置すべき状態の重症度に依存して変化し得る。通常の技術を有する医師、臨床医または獣医師は、状態の予防、処置または進行の阻止に必要とされる活性成分それぞれの有効量を容易に決定することができる。

【０１３８】

しかしながら、一般的に、大型の哺乳動物、例えばヒトにおける満足のいく結果が、例えば、１日４回までの分割用量で投与される、
一約０．０００１ｇないし約１．５ｇ、例えば０．００１ｇないし１．５ｇ；
一約０．００１ｍｇ／ｋｇ体重ないし約２０ｍｇ／ｋｇ体重、例えば０．０１ｍｇ／ｋｇ
体重ないし２０ｍｇ／ｋｇ体重
の範囲を含む指定された一日投与量でもたらされる。

20

【０１３９】

本発明の組合せ剤において、ラパマイシンまたはラパマイシン誘導体は、適当に、例えば本発明の化合物について既知の投与量で、何らかの投与経路、例えば経腸的、例えば経口的、または非経腸的投与により、投与することができる。例えば、エベロリムスを、例えば経口的に、０．１ｍｇから１５ｍｇまで、例えば０．１ｍｇないし１０ｍｇ、例えば０．１ｍｇ、０．２５ｍｇ、０．５ｍｇ、０．７５ｍｇ、１ｍｇ、２．５ｍｇ、５ｍｇ、または１０ｍｇ、より好ましくは０．５ｍｇないし１０ｍｇの投与量で、例えば錠剤の形態（分散可能な）で；例えば、固体分散体の形態でエベロリムスを含んで投与可能である。
例えば一週間の投与量は、例えば処置すべき疾患によって、７０ｍｇまで、例えば１０
ないし７０ｍｇ、例えば３０ないし５０ｍｇ含まれ得る。

30

【０１４０】

経腸または非経腸投与のための併用療法のための医薬品は、例えば、糖衣錠、カプセルまたは坐薬、さらにアンプルのような単位投与量形態である。他に特記しない限り、これらの製剤を、常套方法、例えば、常套的混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥工程の手段により製造する。必要な有効量が、複数の投与量単位の投与により達成され得るため、各投与量形態の個々の用量中に含まれる組み合わせパートナーの単位含量が、それ自体で有効量を構成する必要がないことが、理解され得る。当業者は、適当な薬学的に有効量の組合せ成分を決定する能力を有する。

40

【０１４１】

好ましくは、化合物またはその薬学的に許容される塩は、錠剤、カプセルまたはシロップの形態の経口製剤として；または、適当なとき非経腸注入剤として投与される。

【０１４２】

経口投与のための組成物の製造において、何らかの薬学的に許容される媒体、例えば水、グリコール、油、アルコール、香味剤、防腐剤、着色剤を用いることができる。薬学的に許容される担体には、デンプン類、糖類、微結晶セルロース類、希釈剤、造粒剤、滑剤、結合剤、崩壊剤が含まれる。

【０１４３】

活性成分の溶液、およびまた懸濁液、とりわけ等張水溶液または懸濁液は、可能ならば

50

、例えば活性成分を単独で、または薬学的に許容される担体、例えばマンニトールと共に含む凍結乾燥組成物の場合に、使用前に製造されるべきそのような溶液または懸濁液について、活性成分の非経腸投与のために有用である。医薬組成物は滅菌可能であり、そして／または賦形剤、例えば防腐剤、安定化剤、湿潤剤および／または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調整用塩および／または緩衝剤を含んでよく、それ自体公知の方法で、例えば慣用の溶解または凍結乾燥工程の手段により製造される。溶液または懸濁液は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デキストラン、ポリビニルピロリドンまたはゼラチンのような増粘剤を含み得る。油中懸濁液は、油成分として、注射用に慣用の、植物油、合成油または半合成油を含む。

【0144】

等張剤は、当分野で既知のいずれか、例えばマンニトール、デキストロース、グルコースおよび塩化ナトリウムから選択され得る。注入製剤を、水性媒体で希釈してよい。希釈剤として用いる水性媒体の量は、注入溶液中の活性成分の所望の濃度により選択される。注入溶液は、静脈内投与されるべき製剤に一般的に用いられる他の賦形剤、例えば抗酸化剤を含み得る。

【0145】

本発明はさらに、とりわけ、上記に定義の組み合わせパートナー（a）および（b）が、独立して、または異なる量の組み合わせパートナー（a）および（b）を有する異なる固定した組合せ剤の使用により、すなわち同時または異なる時点での使用により投与され得るという意味で、“複数部分のキット”を定義する、本明細書で用いる“組み合わせ製剤”に関する。複数部分のキットの部分を、例えば、同時にまたは、異なる時間点で、かつ複数部分のキットの各部分について等しいかまたは異なる間隔で長期的に時間差で投与することができる。組み合わせ製剤で投与されるべき全量の、組み合わせパートナー（b）に対する組み合わせパートナー（a）の比は、例えば、処置すべき患者の下位集団の必要性または一人の患者の必要性（患者が経験する何らかの副作用の重症度に基づく）に対応するために、変化し得る。

【0146】

等張剤は、当分野で既知のいずれか、例えばマンニトール、デキストロース、グルコースおよび塩化ナトリウムから選択され得る。注入製剤を、水性媒体で希釈してよい。希釈剤として用いる水性媒体の量は、注入溶液中の活性成分の所望の濃度に従って選択される。注入溶液は、静脈内投与されるべき製剤に一般的に用いられる他の賦形剤、例えば抗酸化剤を含み得る。

【0147】

本発明はさらに、とりわけ、上記に定義の組み合わせパートナー（a）および（b）が、独立して、または異なる量の組み合わせパートナー（a）および（b）を有する異なる固定した組合せ剤の使用により、すなわち同時または異なる時点での使用により投与され得るという意味で、“複数部分のキット”を定義する、本明細書で用いる“組み合わせ製剤”に関する。複数部分のキットの部分を、例えば、同時にまたは、異なる時間点で、かつ複数部分のキットの各部分について等しいかまたは異なる間隔で長期的に時間差で投与することができる。組み合わせ製剤で投与されるべき全量の、組み合わせパートナー（b）に対する組み合わせパートナー（a）の比は、例えば、処置すべき患者の下位集団の必要性または一人の患者の必要性（患者が経験する何らかの副作用の重症度に基づく）に対応するために、変化し得る。

【0148】

本発明は、とりわけ、
（a）mTOR阻害剤の1種以上の単位投与量形態；ならびに
（b）薬学的活性剤の1個以上の単位投与量形態
を含む組み合わせ製剤に関する。

【0149】

VII. 処置すべき疾患

10

20

30

40

50

本発明の組成物は、増殖性疾患または持続的血管形成と関係するか、もしくはそれにより引き起こされる疾患の処置に有用である。

【0150】

増殖性疾患とは、主に腫瘍疾患（または癌）（および／または、何らかの転移）である。本発明の組成物は、特に、乳癌、泌尿生殖器癌、肺癌、消化管癌、類表皮癌、黒色腫、神経膠腫、卵巣癌、膵臓癌、神経芽腫、頭頸部癌または膀胱癌、またはより広い意味では、腎臓癌、脳腫瘍（brain cancer）または胃癌である腫瘍の処置に有用である。

【0151】

特に、本発明の組成物は、特に、

（i）乳房腫瘍；肺腫瘍、例えば、小細胞または非小細胞肺癌腫；黒色腫；または

（ii）他の化学療法剤での処置に難治性の増殖性疾患；または

（iii）多剤耐性のために他の化学療法剤での処置に難治性である腫瘍の処置に有用である。

【0152】

腫瘍、腫瘍疾患、癌腫または癌を記載するとき、腫瘍および／または転移の位置がどこでも、原発臓器または組織の転移および／または何らかの他の位置の転移もまた、それに変わってまたはそれに加えて意図される。

【0153】

本発明の組成物は、正常細胞よりも急速に増殖する細胞、特にヒト癌細胞、例えば癌性腫瘍に選択的に毒性またはより高い毒性であり、該化合物は、顕著な抗増殖性効果を有し、分化、例えば細胞周期停止およびアポトーシスを促進する。

【0154】

本発明を下記の実施例により説明する。

下記の実施例は、相乗効果を示す40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシンを含む組合せ剤を説明する。全ての組合せ剤を、3種の、この共同研究の一部として異なる細胞株：非小細胞肺癌腫のモデルであるA549；卵巣癌のモデルであるSKOV-3；および、悪性黒色腫のモデルであるSKMEL-28で試験した。

【0155】

一例は、A549細胞における、40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシンとピノレルピンで観察された相乗効果である。この組合せにおいて、最大効果の増加が、単剤のみの効果と比較して観察された。

【0156】

別の例は、A549細胞における、40-O-（2-ヒドロキシエチル）ラパマイシンと8-フェニル-2-（モルホリン-4-イル）-クロメン-4-オンで観察された相乗効果である。40-O-（2-ヒドロキシエチル）-ラパマイシンの添加により、8-フェニル-2-（モルホリン-4-イル）-クロメン-4-オンの顕著な有効性のシフトが存在した。

【0157】

全ての組合せ剤を、試験のために同様の方法で製造した。

【実施例】

【0158】

アッセイ条件およびプロトコール

1日目：細胞調製

細胞を、T-175フラスコ中、完全培地（RPMI-1640、10% FBS、1% Penn/Strep）中、37℃および5% CO₂ 下で培養した。細胞を0.25%トリプシンで短時間処理してフラスコから取り出した。トリプシンを培地で不活性化し、細胞数を適当に合わせた。その後、細胞を、マルチドロップを用いて384ウェルマイクロタイタープレート（35 μL）に1500（A549）または3,000（SKOV-3、SKMEL-28）細胞／ウェルで播種し、16-24時間後に一般的スクリーニングのために化合物を添加した。播種したプレートを一晩インキュベートし（37℃／5%

10

20

30

40

50

CO₂)、回復および再付着させた。

【0159】

2日目：化合物添加

希釈プレートを、非細胞培養処理ポリプロピレンの384ウェルプレート中、ウェル当たり100 μLの完全培地で調製した。化合物を、Mini-Trakを用いて1:101希釈で希釈プレートに添加し(1 μL添加)、次いで混合した。単剤の用量反応曲線について、希釈プレートからのアリコート5 μLをアッセイプレートに添加し、11ポイントの用量反応曲線を作製した(最終容量40 μL)。最終希釈は、全溶媒濃度~0.1%で、~1:808であった。組合せマトリックスに関して、直交的に滴定した(orthogonally-titrated)マスタープレートの希釈プレートからのアリコート4.5 μLを同じアッセイプレートに添加して、用量反応マトリックスを作製した(最終容量44 μL)。各化合物の最終希釈は、~1:988であり、全溶媒濃度は、~0.2%であった。化合物添加後、プレートを37℃/5%CO₂で72時間インキュベートした。

【0160】

5日目：細胞生存率の測定

完全培地中5%CellTiter-Blue (Promega) 生存判別色素の溶液を、マルチドロップまたは384ウェルピペッターを用いてアッセイプレートに添加した。2.5%の最終色素濃度になるように適量な量を添加した。生存反応を、37℃/5%CO₂にて、細胞タイプによって4ないし6時間インキュベートして、生存判別色素を減少させた。プレートを1時間室温まで冷却し、その後540 nmで励起してWallac Victor-Vプレートリーダーで590 nmの蛍光強度を読んだ。

【0161】

【表1】

表 III: 細胞株、培地および試薬			
	供給源	カタログ番号	ロット番号
細胞株			
A549	ATCC	CCL-185	3449902
SKMEL-28	ATCC	HTB-72	348832
SKOV-3	ATCC	HTB-77	3898710
培地および試薬			
基本培地 : RPMI-1640 [†]	ATCC	30-2001	
ペニシリン/ ストレプトマイシン	Cellgro	30-002-CI	30002098
ウシ胎仔血清	Gibco	16000-044	1127751
トリプシン-EDTA (0.25%)	Cellgro	25-053-CI	25053103
L-グルタミン	Gibco	25030-081	11150
Celltiter-Blue 生存判別色素	Promega	G8081	200719

[†] 基本培地に10% FBS、ペニシリン/ストレプトマイシン(1:100)を添加して完全培地を作製する。ATCC培地を受領後3ヶ月以内に用いるとき、L-グルタミンを添加する必要はない。

【0162】

QC (quality control:品質管理) 基準

初代プレートのQC状態

cHTSプレートフォーマットは、自動化品質管理として用いられる陽性および陰性のプレート内対照ウェル群を含む。全てのアッセイプレートに、LIMシステムにより自動的にQC値を付し、次いでデータを収集する。自動化品質管理の判定を、標準係数 $Z = 1 - 3 \left(\frac{V + U}{V - U} \right)$ [式中、V、Uは、平均ビヒクル(処理)および培地(非処理)対照レベルであり、 $\frac{V + U}{V - U}$ は、対応する標準偏差概算値である。]を用いてプレート内対照を用いて計算したZ係数に基づき作製する。Z係数閾値を、3つのクラスのプレート群に実験的に設定する：自動的に許容される($Z > 0.6$)、自動的に拒絶される($Z < 0.4$)、および視覚的に評価される必要がある未決定プレート($0.4 < Z$

< 0.6)。必要ならば、許容されるプレートのQC状態を、プレート品質、移入対照 (transfer control) または他の二次QC基準の視覚的検査に基づき拒絶される状態に再配置し得る。自動的にまたは視覚的検査により拒絶されるプレートを、さらなる分析から除き、それを繰り返す。

【0163】

移入対照

陽性対照化合物 (ゲンチアナ・バイオレット) は、全てのマスタープレート上に含まれる。これは、研究者が、アッセイプレート中、両方のカラムおよび横列のマスタープレートからの化合物移入を確認するための、スクリーニングのための視覚的チェックを提供する。

10

【0164】

二次QC

二次QCには、下記：プレート品質および移入対照の視覚的検査、データスパイクの標示、および細胞系について単剤の適当な挙動のチェック、を含むデータ品質の付加的マニュアルチェックが含まれる。許容されないプレート勾配を示す一次QCからの許容される状態を有するプレートを、拒絶状態に調整し、繰り返し用に取り置く。プレートはまた、一時的に悪いウェル、またはそのすぐ隣 (同様の処理クラス内) とは非常に異なるデータ値を有する“スパイク”について視覚的検査を行う。これらのデータスパイクを、データベース中で標識しておき、その後の分析から除く。最後に、過去の経験と不整合の単剤活性を含む用量反応マトリックスを、拒絶状態に印付けし、繰り返し用に取り置く。カットオフ閾値が達成されないデータブロックをデータベース中で標識し、必要であればその後の分析から除いて、繰り返し用に取り置く。

20

【0165】

抗増殖性活性の測定

効果の測定は、アラマーブルー生存性アッセイを用いて、未処理レベル (ビヒクルのみ) と比較して細胞生存性の障害であった。未処理および処理レベルのUおよびTについて、部分障害 $I = 1 - T/U$ を計算した。該障害は、未処理レベルの0%から $T = 0$ のときの100%までの範囲である。

【0166】

各処理レベルTを、プレート全体に配した未処理対照ウェル間で、中央アラマーブルーレベル (および、上記のそれと関連する不確実性) を見出すことにより各プレートについて決定した、未処理の中央レベル $U \pm \sigma_U$ と比較した。標準誤差伝搬ルールを適用して、概算した標準誤差 $\sigma_I \sim (\sigma_U/U) \sqrt{1-I}$ であるIを表す。

30

【0167】

誤差評価は、複製組合せブロックと__分、~3%の最小限に仮定した断片的な不確実性との間の変動を説明するためにさらに増大した。故に、障害について、標準誤差概算値は、 $\sigma_I \sim \sqrt{(\sigma_U/U)^2 (1-I) + \sigma_{rep}^2 + \sigma_{min}^2}$ となる。

【0168】

中央値および誤差評価

中央値を、偶発的な異常値のコンセンサスへの影響を減少させるために平均値よりも使用した。中央値は、異常値に対してよりロバストであるが、それらは、~30%以上の偏差をもたらす統計ノイズにより感受性である。標準偏差を、中央絶対偏差 (MAD) から概算し、正規分布について、サンプル偏差は $\sigma_{dat} \sim 1.5 MAD$ である。従って、中央値自体の標準誤差は、 $\sigma_{med} \sim \sigma_{dat} / \sqrt{N-1}$ (既知のNデータ値) である。

40

【0169】

単剤投与量曲線

単剤活性を、式 $I = I_{max} / [1 + (C/EC50)^\sigma]$ のシグモイド関数を下記のシンプレックス・アルゴリズムを用いる最小二乗法最小化にフィッティングすることにより特徴付ける。ここで、Cは濃度であり、EC50は50%阻害効果を示す濃度であり、

50

そして σ は、シグモイド性 (sigmoidicity) である。各フィットパラメーターの不確実性を、減少したカイ二乗 χ^2 の変化が、1 未満であるか、または最小値が 1 を超えるとき、減少した χ^2 の最小値未満である範囲から、少なく概算した σ I 誤差を考慮して、概算した。最適濃度を実現するため、EC50 を決定し、それぞれの提案された増殖アッセイの最大効果レベルとした。384 ウェルプレートを用いて、デュプリケートの用量応答曲線を、用量比 $f = 2$ 、3、または 4 の 3-7 桁にわたる 12 段階希釈で得た。

【0170】

最適濃度の選択

本発明者らは、単剤曲線データを、組合せスクリーニングに用いるために各化合物の連続希釈を定義するために用いる。本発明者らは、単剤曲線のシグモイド性によって、2、3 または 4 の希釈係数 f を用いて、フィットした EC50 に近い中心濃度を有する 5 種の用量レベルを選択し得る。検出可能な単剤活性を有さない化合物について、本発明者らは、 $f = 4$ を用いて達成可能な最大濃度から始め得る。

【0171】

組合せ用量マトリックスおよび参照モデル

c H T S スクリーニングにより、0 を含む一連の濃度で、2 個の単剤の全ての対組合せを含む用量マトリックスを作製する。各用量マトリックスは、組み合わせ効果の参照として使用される単剤曲線の内在コピー (internal copies) を含む。複製用量マトリックスを、対応するデータ点を中央値にすることにより結合することができ、濃度シリーズが異なるとき、対応する値を双線形補間を用いることで見出す。標準誤差を、上記の式を用いて各阻害値について計算した。組合せ効果を、各データ点の阻害を、単剤曲線から導かれた組合せ参照モデルのそれと比較して、最も迅速に特徴付けた。3 つのモデルが、一般的に用いられる：(1) 最高の単剤モデル $I H S A (C X, C Y) = \max (I X, I Y)$ は、単一の参照モデルである (ここで、 $C X$, Y は、 X および Y 化合物の濃度であり、 $I X$, Y は、 $C X$, Y での単剤の阻害である。)；(2) Bliss 独立モデル $I B l i s s (C X, C Y) = I X + I Y - I X I Y$ は、独立して競合する阻害剤についての統計的期待値を示す；そして、(3) Loewe 相加モデル、ここで、 $I L o e w e (C X, C Y)$ は、 $(C X / E C X) + (C Y / E C Y) = 1$ を満たす阻害であり、 $E C X$, Y は、単剤曲線について $I L o e w e$ での有効濃度である。Loewe 相加モデルは、 X および Y が同じ化合物であるとき生じる組合せ反応を表すとき、相乗作用の一般に許容される参照である [4]。I H S A および I B l i s s は両方とも、 $I X$, Y を容易に計算するが、 $I L o e w e$ の決定には、補間および数値複素根検出を必要とする。

【0172】

9 × 9 再検定のための組合せの選択

高分解能 9 × 9 用量マトリックスを用いてアッセイを繰り返すための所望の腫瘍学的組合せ剤を選択するため、3 つの重要な検討事項が評価される：(1) 加法モデル以上の顕著な相乗効果；(2) 相乗効果が生じるときの実質的な活性；および、(3) シフティングの十分な可能性。 $S = \log f X \log f Y - I$ データ (I データ - $I L o e w e$) により“相乗スコア (synergy score)”を用いて、全ての非単剤濃度ペアを総和した (式中、 $\log f X$, Y は、各単剤に用いた希釈係数の自然対数である。)。これは、測定値と、高阻害に偏り、様々な希釈係数について補正した Loewe 相加応答表面の間の容積を効率よく計算する。この容量スコアは、組合せ剤の全体の相乗効果または拮抗効果に重点を置き、故に、範囲外のデータスパイクの影響を最小化し、広範囲の濃度でロバスト性相乗効果および高効果レベルを有する組合せ剤を同定する。 S は、最も相乗的な組合せに陽性であり、拮抗作用に対して陰性である。相乗作用および拮抗作用の両方が異なる濃度で存在する場合において、荷重係数 (weighting favor) は、高阻害レベルで効果を有する。不確実性 σS を、 I データ値および標準誤差伝搬についての測定誤差を基に、各相乗スコアについて計算する。相乗スコアを用いて、その誤差を、適当な選択カットオフ値と定義する。例えば、 $S > 2$ S を有する組合せは、正規分布と仮定して ~95% 信頼性で有意である。また、シフトの十分な可能性を得られるように、該組合せインデックスである

、選択した効果レベルでの $CI = (CX/ECX) + (CY/ECY)$ を、有用な相乗効果を示すのに十分小さくする。現在使用されている臨床的組合せ剤について観測したインビトロCI測定値 ($CI \sim 0.5 - 0.7$) を、カットオフ値を設定する指針として用いることができる。

【0173】

下記の表は、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンと最大の相乗効果を示す組合せのリストである。

【表2】

組合せ	相乗スコア	細胞株	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+N -[1-シクロヘキシル-2-オキソ-2-(6-フェネチル-オクタヒドロ-ピロロ[2,3-c]ピリジン-1-イル-エチル)-2-メチルアミノ-プロピオンアミド	2.550	SKOV3	10
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+N 1, N12-ジエチルスペルミン4HCl	0.901	SKMEL28	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+8 -フェニル-2-(モルホリン-4-イル)-クロメン-4-オン	1.217	SKMEL28	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+チ オテパ	0.779	A549	20
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+カ ルボプラチン+ビノレルビン	1.475	A549	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+硫 酸ビンデシン	1.315	A549	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+塩 酸ミトキサントロン+プレドニゾン	0.996	SKMEL28 およびA549	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+1 H-ピラゾロ-[3,4-d]ピリミジン-4-アミン、 3-(4-クロロフェニル)-1-(1,1-ジメチルエ チル)-(9CI)	0.974	A549	30
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+塩 酸イダルビシン	0.953	A549	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+ク ラドリビン	0.872	SKMEL28 およびA549	
40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン+シ タラビン	0.940	A549	
10-ヒドロキシカンプトテシン	1.268	A549	
カルボプラチン+ドセタキセル	1.054	A549	
ビノレルビン	0.887	SKOV3 A549	40
硫酸ビンクリスチン	2.351	SKME28	
スタウロスポリン	0.983	SKOV3	

【図面の簡単な説明】

【0174】

【図1】A549細胞における、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤について、81-ポイント 9×9用量マトリックス (dose matrix) として阻害%を示す。

【図 2】 A 5 4 9 細胞における、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤の、Loewe相加モデル (Loewe additivity model) と比較した各用量ポイントの相乗性を示す。

【図 3】 A 5 4 9 における、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよびビノレルビンを含む組合せ剤の 3 0 % 阻害でのアイソボログラム (isobologram) 曲線を示す。

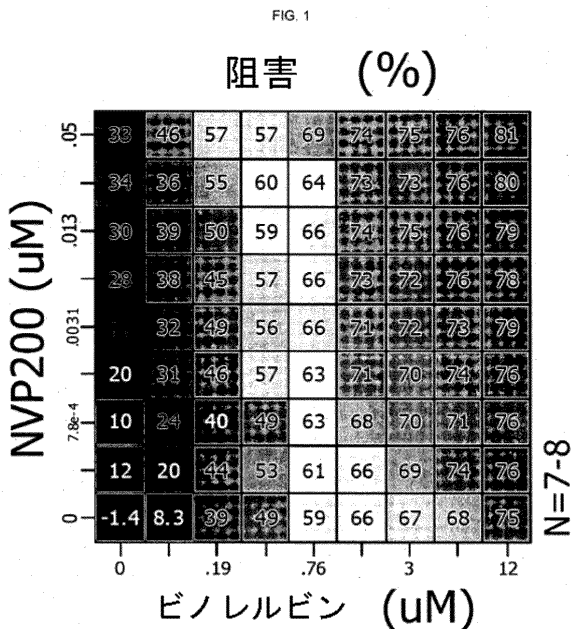
【図 4】 A 5 4 9 における、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよび 8 - フェニル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - クロメン - 4 - オンを含む組合せ剤について、8 1 - ポイント 9 × 9 用量マトリックスとして阻害 % を示す。

【図 5】 A 5 4 9 細胞における、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよび 8 - フェニル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - クロメン - 4 - オンを含む組合せ剤の、ロエベ付加モデルと比較した各用量ポイントの相乗性を示す。

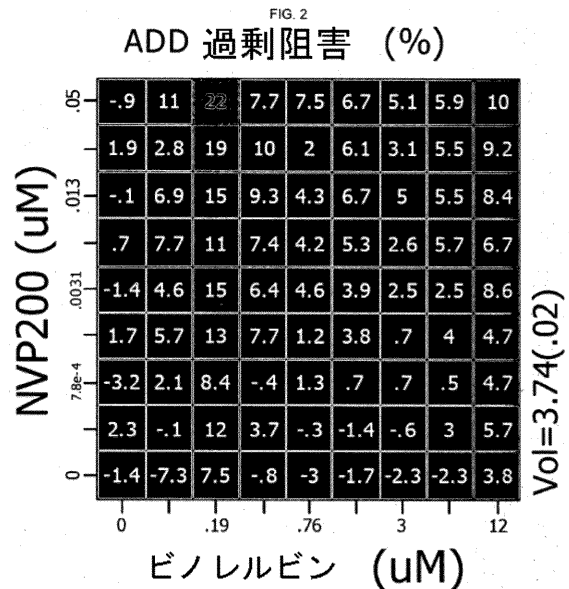
【図 6】 A 5 4 9 細胞における、4 0 - O - (2 - ヒドロキシエチル) ラパマイシンおよび 8 - フェニル - 2 - (モルホリン - 4 - イル) - クロメン - 4 - オンを含む組合せ剤の 2 5 % 阻害でのアイソボログラム曲線を示す。

10

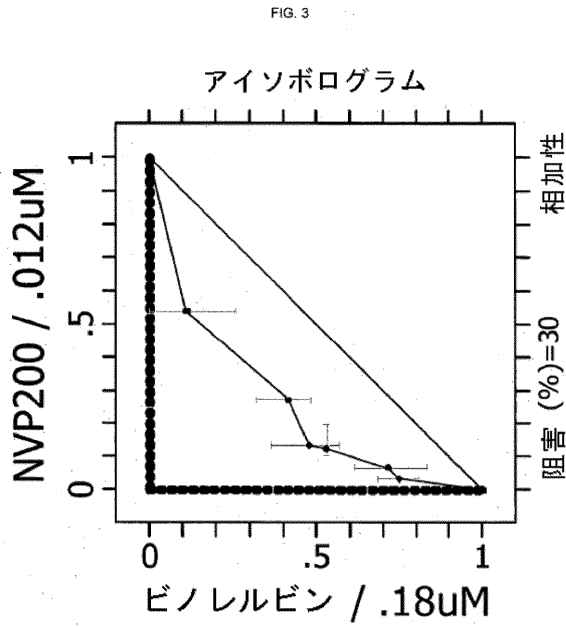
【図 1】



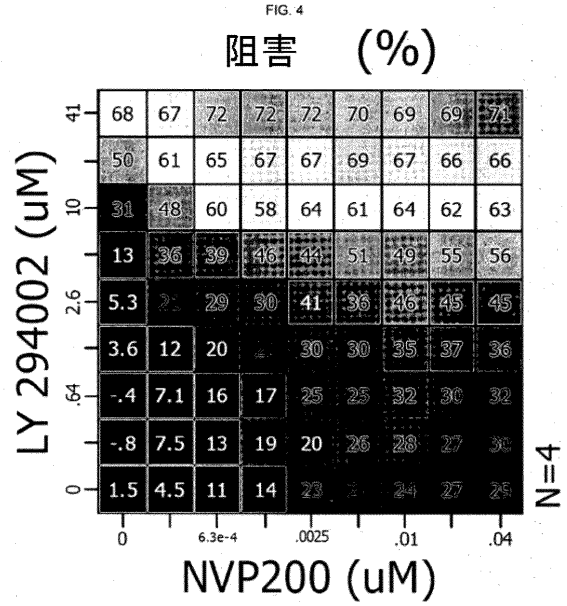
【図 2】



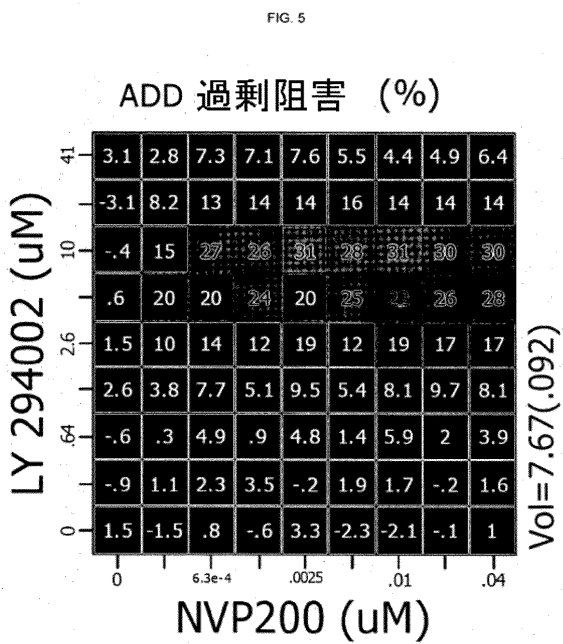
【図 3】



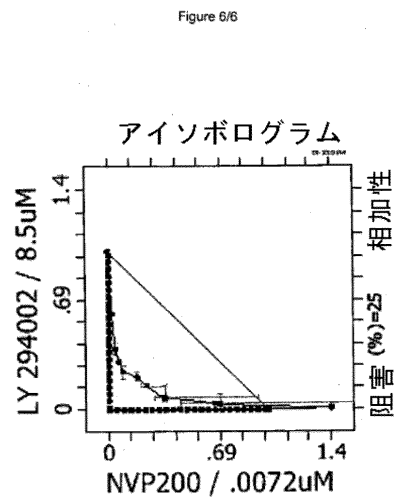
【図 4】



【図 5】



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/066010

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER				
INV.	A61K31/132	A61K31/136	A61K31/282	A61K31/436
	A61K31/475	A61K31/5375	A61K31/573	A61K31/675
	A61K31/7068	A61K31/7076	A61K45/06	A61P35/00
				A61K31/437
				A61K31/704
				A61P35/02
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)				
A61K A61P				
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)				
EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages			Relevant to claim No.
X	WO 02/098416 A (WYETH CORP [US]) 12 December 2002 (2002-12-12) abstract page 1, line 3 - line 11 page 3, line 1 - line 12 page 8, line 28 - page 11, line 5 page 13, line 28 - page 14, line 9 claims 1-48			1-14
P, X	WO 2006/039414 A (ARIAD GENE THERAPEUTICS INC [US]; BEDROSIAN CAMILLE L [US]) 13 April 2006 (2006-04-13) page 2, line 20 - line 29 page 2, line 35 page 3, line 19 - line 26 claims 1-14			1-14
----- -/-				
☒ 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 "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. "Z" document member of the same patent family				
Date of the actual completion of the international search			Date of mailing of the international search report	
4 February 2008			31/03/2008	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016			Authorized officer Taylor, Mark	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2007/066010

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	WO 2006/065780 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SIGMA TAU IND FARMACEUTI) 22 June 2006 (2006-06-22) abstract page 2 page 6, line 20 - line 26 page 13, line 7 - line 14 example 11 claims 1-22	1-14
E	WO 2007/056118 A (WYETH CORP [US]; MOORE LAURENCE [US]; ZACHARCHUK CHARLES [US]; RABINDR) 18 May 2007 (2007-05-18) abstract page 3, line 11 - line 22 page 4, line 3 - page 6, line 12 examples 1-3 page 27, line 13 - line 21 claims 1-44	1-14
A	RECHER, C; DOS SANTOS, C; DEMUR, C; PAYRASTRE, B: "mTOR, a new therapeutic target in acute myeloid leukemia" CELL CYCLE, vol. 4, no. 11, 2005, pages 1538-1547, XP002467483 the whole document	1-14
E	WO 2007/057457 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; MARKS PETER WAYNE [US]; L) 24 May 2007 (2007-05-24) abstract page 1, line 3 - page 3, line 8 page 9, line 29 - page 10, line 22 page 12, line 28 - page 14, line 27 page 16, line 25 - page 31, line 31 page 32, line 5 - page 34, line 11 page 37, line 7 claims 1-12	1-14
E	WO 2007/106503 A (OSI PHARM INC; BUCK ELIZABETH A [US]; GRIFFIN GRAEME [US]; BARR SHARON) 20 September 2007 (2007-09-20) abstract paragraph [0019] - paragraph [0024] paragraph [0546] - paragraph [0559] claims 1-64	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2007/066010

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02098416 A	12-12-2002	BR 0210101 A	08-06-2004
		CA 2447732 A1	12-12-2002
		CN 1646120 A	27-07-2005
		EP 1392286 A2	03-03-2004
		HU 0400006 A2	28-04-2004
		JP 2004532883 T	28-10-2004
		MX PA03010907 A	17-02-2004
		NO 20035317 A	22-12-2003
		NZ 529877 A	19-12-2003
		PL 367267 A1	21-02-2005
WO 2006039414 A	13-04-2006	AU 2005292033 A1	13-04-2006
		CA 2581372 A1	13-04-2006
		EP 1809276 A2	25-07-2007
WO 2006065780 A	22-06-2006	AU 2005316652 A1	22-06-2006
		CA 2589521 A1	22-06-2006
		CN 101080227 A	28-11-2007
		EP 1827437 A2	05-09-2007
		KR 20070091286 A	10-09-2007
WO 2007056118 A	18-05-2007	AR 057854 A1	19-12-2007
WO 2007057457 A	24-05-2007	NONE	
WO 2007106503 A	20-09-2007	US 2007280928 A1	06-12-2007

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/675 (2006.01)	A 6 1 K 31/675	
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/573 (2006.01)	A 6 1 K 31/573	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LS,MW,MZ,NA,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,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MT,NL,PL,PT,RO,SE,SI,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,BH,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KM,KN,KP,KR,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PG,PH,PL,PT,RO,RS,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,SV,SY,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 グレゴリー・バーク

アメリカ合衆国 0 7 8 6 9 ニュージャージー州ランドルフ、ヘリテイジ・コート 6 1 番

(72)発明者 ハイディ・ラネ

スイス、ツェーハー 4 1 0 5 ビールーベンケン、ヤコブスヴェーク 2 2 番

(72)発明者 ロナルド・リチャード・リンナーツ

アメリカ合衆国 0 7 8 2 1 ニュージャージー州アンドーバー、インディアン・トレイル 4 2 番

(72)発明者 リチャード・ウィリアム・ベルサーチ

アメリカ合衆国 0 7 4 6 5 ニュージャージー州ワナクエ、タウンゼンド・ロード 6 9 番

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA20 MA02 NA14 ZA36 ZB21 ZB26 ZC03 ZC08 ZC10
ZC11 ZC20 ZC21 ZC23
4C086 AA01 AA02 BA02 BC73 CB05 CB06 CB20 CB22 DA10 DA38
EA10 EA17 EA18 GA02 GA12 MA02 MA04 NA14 ZA36 ZB21
ZB26 ZC03 ZC08 ZC10 ZC11 ZC20 ZC21 ZC23
4C206 AA01 AA02 FA01 MA02 MA04 NA14