

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-508548

(P2025-508548A)

(43)公表日 令和7年3月26日(2025.3.26)

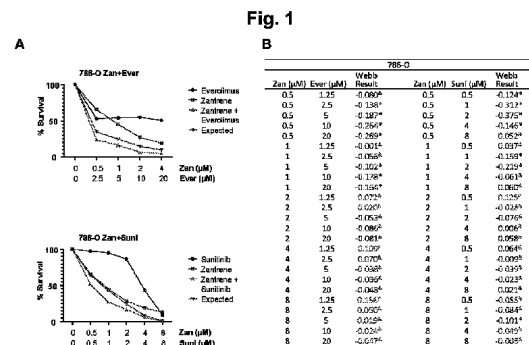
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4178(2006.01)	A 6 1 K	31/4178	4 C 0 8 4	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 6	
A 6 1 K	31/403(2006.01)	A 6 1 K	31/403		
A 6 1 K	31/44 (2006.01)	A 6 1 K	31/44		
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全44頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-553212(P2024-553212)	(71)出願人	524189018		
(86)(22)出願日	令和5年3月9日(2023.3.9)		レース オンコロジー リミテッド		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月25日(2024.10.25)		オーストラリア国 ニューサウスウェー		
(86)国際出願番号	PCT/AU2023/050163		ルズ州 2 0 0 0 シドニー マクアリー		
(87)国際公開番号	WO2023/168491		プレイス 1 エル3 6		
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)	(74)代理人	100120891		
(31)優先権主張番号	2022900578		弁理士 林 一好		
(32)優先日	令和4年3月9日(2022.3.9)	(74)代理人	100165157		
(33)優先権主張国・地域又は機関	オーストラリア(AU)		弁理士 芝 哲央		
(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	(74)代理人	100205659		
	最終頁に続く		弁理士 齋藤 拓也		
		(74)代理人	100126000		
			弁理士 岩池 満		
		(74)代理人	100185269		
			弁理士 小菅 一弘		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 淡明細胞型腎細胞癌の治療

(57)【要約】

本発明は、ccRCC及び他のVHL（－）癌を有する患者を治療する方法を提供し、本方法は、患者に、治療有効量のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量の、ピサントレン又はその誘導体又はピサントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤とを投与することを含む。本発明は、また、ccRCC及び他のVHL（－）癌を治療するための医薬組成物及びキット、並びにccRCC及び他のVHL（－）癌を治療するための医薬品の製造におけるこのような組成物の使用を提供する。

【選択図】 図1



10

20

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

c c R C C 又は他の V H L (-) 癌を有する患者を治療する方法であって、前記患者に、治療有効量のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量の、ビスアントレン又はその誘導体又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも 1 種の第 2 剤とを投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、D D R 1、D D R 2、R E T 及び R I P K 2 のうちの 1 つ以上を阻害する、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、
- (c) カボザンチニブ、
- (d) エベロリムス、
- (e) ソラフェニブ、
- (f) スニチニブ、
- (g) テムシロリムス、
- (h) マイトマイシン C、
- (i) アキシチニブ、
- (j) チボザニブ、及び
- (k) ベルズチファン

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、及び
- (c) カボザンチニブ

からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記第 2 剤は、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記患者に、治療有効量の 1 種のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量のビスアントレン又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

c c R C C を治療し、任意に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性 c c R C C を治療することを含む、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

c c R C C 又は他の V H L (-) 癌を治療するための少なくとも 1 種の追加の治療剤を投与することを更に含む、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記追加の治療剤は、チェックポイント阻害剤薬又は免疫調節剤である、請求項 9 に記載の方法。

【請求項 11】

少なくとも 1 種の前記追加の治療剤は、

- (a) アテゾリズマブ、
- (b) アベルマブ、
- (c) ペバシズマブ、
- (d) セミプリマブ、
- (e) ドスタリマブ、
- (f) デュルバルマブ、
- (g) インターロイキン-2、
- (h) イピリムマブ、
- (i) ニボルマブ、
- (j) ペムブロリズマブ、及び
- (k) プロロイキン

10

からなる群から選択される、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記患者への前記第 2 剤の投与の前、同時又は後に、前記患者に少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤を投与することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤と前記第 2 剤は、同時に前記患者に投与され、任意に、単一の組成物で投与される、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 14】

前記治療は、少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ又は前記第 2 剤が単独で投与される方法と比較して、c c R C C 及び他の V H L (-) 癌に対して相乗的効果を有する、請求項 1～13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤の投与量は、前記第 2 剤を投与せずに同じ目標結果を達成するために投与される場合の少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤の必要な投与量より少なくとも 25 % 低い、請求項 1～14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

少なくとも 1 種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビサントレン又はその誘導体、又はビサントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む第 2 剤と、を含む、c c R C C 又は他の V H L (-) 癌を治療するための医薬組成物。

30

【請求項 17】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 18】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、V E G F R 1、V E G F R 2、V E G F R 3、D D R 1、D D R 2、R E T 及び R I P K 2 のうちの 1 つ以上を阻害する、請求項 17 に記載の組成物。

40

【請求項 19】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、
- (c) カボザンチニブ、
- (d) エベロリムス、
- (e) ソラフェニブ、
- (f) スニチニブ、
- (g) テムシロリムス、
- (h) マイトマイシン C

50

- (i) アキシチニブ、
- (j) チボザニブ、及び
- (k) ベルズチファン

からなる群から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

【請求項 20】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、及び
- (c) カボザンチニブ

からなる群から選択される、請求項 16 に記載の組成物。

10

【請求項 21】

c c R C C 又は他の V H L (－) 癌を治療するための少なくとも 1 種の追加の治療剤を更に含む、請求項 16 ～ 20 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 22】

前記追加の治療剤は、チェックポイント阻害剤薬又は免疫調節剤である、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

少なくとも 1 種の前記追加の治療剤は、

- (a) アテゾリズマブ、
- (b) アベルマブ、
- (c) ベバシズマブ、
- (d) セミブリマブ、
- (e) ドスタリマブ、
- (f) デュルバルマブ、
- (g) インターロイキン－2、
- (h) イピリムマブ、
- (i) ニボルマブ、
- (j) ペムブロリズマブ、及び
- (k) プロロイキン

からなる群から選択される、請求項 22 に記載の組成物。

20

30

【請求項 24】

前記第 2 剤は、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩である、請求項 16 ～ 23 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 25】

治療有効量の 1 種のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量のビスアントレン又はその薬学的に許容される塩と、を含む、請求項 16 ～ 24 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 26】

c c R C C を治療し、任意に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性 c c R C C を治療するためのものである、請求項 16 ～ 25 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 27】

少なくとも 1 種の前記プロテインキナーゼ又は前記第 2 剤が単独で投与される場合と比較して、c c R C C 又は他の V H L (－) 癌に対して相乗活性を有する、請求項 16 のいずれか一項に記載の組成物。

40

【請求項 28】

請求項 16 ～ 26 のいずれか一項に記載の組成物の、患者の c c R C C 及び他の V H L (－) 癌を治療するための医薬品の製造における使用。

【請求項 29】

前記医薬品は、c c R C C を治療し、任意に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性 c c R C C を治療するためのものである、請求項 28 に記載の使用。

【請求項 30】

50

前記医薬品は、1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩と、を含む、請求項28又は29に記載の使用。

【請求項31】

少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビスアントレン又はその誘導体、又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤と、を含む、ccRCC又は他のVHL（-）癌を治療するためのキット。

【請求項32】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である、請求項31に記載のキット。

【請求項33】

前記プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、DDR1、DDR2、RET及びRIPK2のうちの1つ以上を阻害する、請求項31又は32に記載のキット。

【請求項34】

少なくとも1種の前記追加の治療剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、
- (c) カボザンチニブ、
- (d) エベロリムス、
- (e) ソラフェニブ、
- (f) スニチニブ、
- (g) テムシロリムス、
- (h) マイトマイシンC
- (i) アキシチニブ、
- (j) チボザニブ、及び
- (k) ベルズチファン

からなる群から選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項35】

少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、及び
- (c) カボザンチニブ

からなる群から選択される、請求項31に記載のキット。

【請求項36】

前記第2剤は、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩である、請求項31～35のいずれか一項に記載のキット。

【請求項37】

1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩と、を含む、請求項31～36のいずれか一項に記載のキット。

【請求項38】

ccRCC又は他のVHL（-）癌を治療するための少なくとも1種の追加の治療剤を更に含む、請求項31～37のいずれか一項に記載のキット。

【請求項39】

前記追加の治療剤は、チェックポイント阻害剤薬又は免疫調節剤である、請求項38に記載のキット。

【請求項40】

少なくとも1種の前記追加の治療剤は、

- (a) アテゾリズマブ、
- (b) アベルマブ、
- (c) ベバシズマブ、

- (d) セミブリマブ、
- (e) ドスタリマブ、
- (f) デュルバルマブ、
- (g) インターロイキン-2、
- (h) イビリムマブ、
- (i) ニボルマブ、
- (j) ペムブロリズマブ、及び
- (k) プロロイキン

からなる群から選択される、請求項39に記載のキット。

【請求項41】

ccRCCを治療し、任意に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療するためのものである、請求項31～40のいずれか一項に記載のキット。

【請求項42】

患者への前記第2剤の投与の前、同時又は後に、前記患者に少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤を投与するための使用説明書を含む、請求項31～41のいずれか一項に記載のキット。

【請求項43】

少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤と前記第2剤を同時に患者に投与するための使用説明書を含む、請求項31～42のいずれか一項に記載のキット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ビサントレンとプロテインキナーゼ阻害剤とを組み合わせ使用して淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)及び不活性なフォン・ヒッペル・リンドウ(VHL)腫瘍抑制遺伝子を有する他の癌を治療することに関する。本発明は、また、この治療のための医薬組成物及びキット、並びにこのような治療のための医薬品の製造におけるこのような組成物の使用を開示する。

【背景技術】

【0002】

腎臓癌は、最もよく見られる10種類の癌のうちの1つである。腎細胞癌(RCC)は、全ての新しい癌の3.8%を占める。腎細胞癌(RCC)の約80～85%は、淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)である。残りの15%～20%は、多様な組織学的亜型群を有する非淡明細胞型RCCであり、各亜型は、異なる分子プロファイルを有する。American Cancer Society(アメリカがん協会)によれば、腎臓癌を発症する生涯リスクは、男性で47人に1人、女性で82人に1人である。

【0003】

喫煙と肥満は、RCCの発症の既定の危険因子である。RCCのいくつかの遺伝性の型も存在し、フォン・ヒッペル・リンドウ(von Hippel-Lindau、VHL)症は、最もよく見られる。VHL症は、個体をccRCC及び様々な他の癌に罹りやすくさせる、VHL遺伝子における常染色体優性変異により引き起こされる。VHL機能喪失は、散発性ccRCCに重要であることも示されている。多くの研究は、90%以上の散発性ccRCCにおけるVHL機能喪失変化VHL(-)が対立遺伝子欠失、変異及びプロモーターのメチル化により引き起こされることを報告している。

【0004】

米国では、2019年に腎臓癌の新たな症例は約65,000例であり、死亡は15,000例であった。進行した疾患を抱える患者でも無症状であることが多く、約20%の患者が診断時に転移性疾患を患っている。5年生存の最も重要な予後決定因子は、腫瘍ステージ、悪性度、腫瘍の局所範囲、局所リンパ節転移の存在、及び転移性疾患提示時のエビデンスである。RCCは、主に肺、リンパ節、骨、肝臓、副腎及び脳に転移する。転移性ccRCCの5年生存率は12%と低い。

10

20

30

40

50

【0005】

手術は、ステージⅠ～ⅢのccRCCの治療の第一選択であり、まず、腫瘍縮小腎摘出術を行い、次に、転移性疾患の治療に一般的に使用される全身療法を行う。RCCは、細胞傷害性化学療法又は放射線療法に高くは反応しない。標的療法は、ますます多くのRCC患者に利益をもたらしている。近年、血管内皮細胞増殖因子(VEGF)結合モノクローナル抗体(ベバシズマブ)、VEGF受容体に対して強い活性を有する経口チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、アキシチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ及びチボザニブ)、哺乳類のラパマイシン標的阻害剤(エベロリムス及びテムシロリムス)などの標的薬剤は、近年、新しい代替療法を提供した。

【0006】

ほとんどのccRCC腫瘍細胞は、ccRCC腫瘍細胞が免疫攻撃から逃げることに役立つPD-L1を細胞膜上で発現する。免疫チェックポイント阻害剤、PD-1阻害又はPD-L1阻害は、この経路を遮断し、免疫系の「オフスイッチ」を解放し、細胞傷害性T細胞の腫瘍細胞を死滅させる能力を高める。CTLA-4阻害は、免疫プライミングフェーズにおいて自己反応性T細胞を停止させることにより、エフェクターT細胞の活性化及び増殖をサポートする。FDAは、2種のPD-1阻害剤(ニボルマブ及びペムブロリズマブ)、1種のPD-L1阻害剤(アベルマブ)、1種のCTLA-4阻害剤(イピリムマブ)をccRCCに使用することを承認した。潜在的な考慮の他のPD-1/PD-L1免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、ドスタリマブ及びデュルバルマブを含む。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

これらの新しい治療選択肢にもかかわらず、多くの患者は、薬物耐性又はバイパス経路の進展により疾患進行を示している。したがって、ccRCC及び他のVHL(-)癌を治療するために、新しい薬物、薬物の新しい組み合わせ、又は新しい併用薬物治療が必要となる。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、ビスアントレンとプロテインキナーゼ阻害剤とを組み合わせることで、よりccRCC又は他のVHL(-)癌を治療するための新しいパラダイムを提供する。これは、ccRCC又は他のVHL(-)癌を有する患者、特にプロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを有する患者の臨床結果を向上させる新しい治療の需要を満たす。

【0009】

ビスアントレンは、DNAインターカレート、トポイソメラーゼ、脂肪量と肥満に関連するタンパク質(fat mass and obesity-associated protein, FTO)の阻害、及び免疫系の活性化を含む複数の作用機序を有する抗腫瘍剤である。

【0010】

驚くべきことに、これらの研究の経過を通して、ビスアントレンとその薬学的に許容される塩は、淡明細胞型腎細胞癌の癌細胞に対してプロテインキナーゼ阻害剤と相乗的に作用することが分かった。

【0011】

したがって、本発明の一態様は、ccRCC又は他のVHL(-)癌を有する患者を治療する方法を提供し、前記方法は、前記患者に、治療有効量の、チロシンキナーゼ阻害剤であってもよいプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量の、ビスアントレン又はその誘導体又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤とを投与することを含む。

【0012】

特定の実施形態によれば、前記プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGF

10

20

30

40

50

R2、VEGFR3、DDR1、DDR2、RET及びRIPK2のうちの1つ以上を阻害する。特定の実施形態によれば、前記プロテインキナーゼ阻害剤は、mTORを阻害する。

【0013】

特定の実施形態によれば、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、
- (c) カボザンチニブ、
- (d) エベロリムス、
- (e) ソラフェニブ、
- (f) スニチニブ、
- (g) テムシロリムス、
- (h) マイトマイシンC、
- (i) アキシチニブ、
- (j) チボザニブ、及び
- (k) ベルズチファン

からなる群から選択される。

10

【0014】

特定の実施形態によれば、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤は、

- (a) パゾパニブ、
- (b) レンバチニブ、及び
- (c) カボザンチニブ

からなる群から選択される。

20

【0015】

特定の実施形態によれば、前記第2剤は、ピサントレン又はその薬学的に許容される塩である。

【0016】

特定の実施形態によれば、前記方法は、前記患者に、治療有効量の1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量のピサントレン又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

30

【0017】

特定の実施形態によれば、前記方法は、プロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療することを含む。

【0018】

前記方法は、患者の癌のVHL変異及びエピジェネティック状態を決定することを更に含んでもよい。VHL変異及びエピジェネティック状態は、治療の進歩のマーカーとして、治療の開始の前に、又は代替的に治療中に決定されてもよい。癌のVHL変異及びエピジェネティック状態は、次世代シーケンシング、RT-PCR、VHLに対する適切な抗体を用いるELISAアッセイ、RNAハイブリダイゼーションアッセイ、又は任意の他の従来技術に知られている方法により決定されてもよい。

40

【0019】

特定の実施形態によれば、前記方法は、ccRCC又は他のVHL(−)癌を治療するために、少なくとも1種の追加の治療剤、任意に、チェックポイント阻害剤薬又は免疫調節剤を投与することを更に含んでもよい。少なくとも1種の前記追加の治療剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、ベバシズマブ、セミプリマブ、ドスタリマブ、デュルバルマブ、インターロイキン-2、イピリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、及びプロロイキンからなる群から選択される。

【0020】

特定の実施形態によれば、前記方法は、前記患者への前記第2剤の投与の前、同時又は後に、前記患者に少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤を投与することを含む

50

でもよい。

【0021】

他の実施形態によれば、前記方法は、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤と前記第2剤とを同時に前記患者に投与し、任意に、単一の組成物で投与することを含んでもよい。

【0022】

特定の実施形態によれば、前記治療は、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ又は前記第2剤が単独で投与される方法と比較して、ccRCC及び他のVHL（-）癌に対して相乗的効果を有する。特定の実施形態では、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤の投与量は、前記第2剤を投与せずに同じ目標結果を達成する場合の少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤の必要な投与量より少なくとも20%低い。

10

【0023】

本発明の別の態様は、上述したような治療方法の実施形態によりccRCC又は他のVHL（-）癌を治療するための医薬組成物を提供し、前記組成物は、上述したようにチロシンキナーゼ阻害剤であってもよい、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、上述したようにビスアントレン又はその誘導体又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む第2剤と、を含む。前記組成物は、上述したように、活性剤を更にも含んでもよい。

【0024】

本発明の別の態様は、患者のccRCC及び他のVHL（-）癌、任意に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療するための医薬品の製造における上述した本発明に係る組成物の使用を提供する。

20

【0025】

本発明のまた別の態様は、上述したような本発明の方法の実施形態によりccRCC又は他のVHL（-）癌、任意にプロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療するためのキットを提供し、前記キットは、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤、任意に、上述したように、チロシンキナーゼ阻害剤と、上述したようにビスアントレン又はその誘導体又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤と、を含む。本発明に係るキットは、前記患者への前記第2剤の投与の前、同時又は後に、前記患者に少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤を投与するための使用説明書を含む。代替的には、本発明に係るキットは、前記患者に、少なくとも1種の前記プロテインキナーゼ阻害剤と前記第2剤とを同時に投与するための使用説明書を含んでもよい。

30

【図面の簡単な説明】

【0026】

明細書、添付の特許請求の範囲及び添付の図面を参照しながら、以下の発明をよりよく理解されるようになり、用語「Zan」又は「Zantrene」は、ビスアントレンの代替用語である。

【0027】

【図1】786-O細胞におけるビスアントレン-エベロリムス又はビスアントレン-スニチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のエベロリムス、スニチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、当該ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

40

【図2】786-O細胞におけるビスアントレン-ソラフェニブ又はビスアントレン-パゾパニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のソ

50

ラフェニブ、パゾパニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（赤色）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（緑色）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（黄色）を示す。

【図3】786-O細胞におけるビスアントレンーレンバチニブ又はビスアントレンーカボザンチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A)は、示されるように、異なる投与量範囲のレンバチニブ、カボザンチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図4】Caki-1細胞におけるビスアントレンーエベロリムス又はビスアントレンースニチニブの薬物併用のWebb分析を示す。示されるように、異なる投与量範囲のエベロリムス、スニチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図5】Caki-1細胞におけるビスアントレンーソラフェニブ又はビスアントレンーパゾパニブの薬物併用のWebb分析を示す。A)は、示されるように、異なる投与量範囲のソラフェニブ、パゾパニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図6】Caki-1細胞におけるビスアントレンーレンバチニブ又はビスアントレンーカボザンチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A)は、示されるように、異なる投与量範囲のレンバチニブ、カボザンチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図7】Caki-2細胞におけるビスアントレンーエベロリムス又はビスアントレンースニチニブの薬物併用のWebb分析を示す。示されるように、異なる投与量範囲のエベロリムス、スニチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb

10

20

30

40

50

b分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図8】Caki-2細胞におけるビスアントレン-ソラフェニブ又はビスアントレン-パゾパニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のソラフェニブ、パゾパニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

10

【図9】Caki-2細胞におけるビスアントレン-レンバチニブ又はビスアントレン-カボザンチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のレンバチニブ、カボザンチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

20

【図10】RCC4 EV細胞におけるビスアントレン-エベロリムス又はビスアントレン-スニチニブの薬物併用のWebb分析を示す。示されるように、異なる投与量範囲のエベロリムス、スニチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

【図11】RCC4 EV細胞におけるビスアントレン-ソラフェニブ又はビスアントレン-パゾパニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のソラフェニブ、パゾパニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

30

【図12】RCC4 EV細胞におけるビスアントレン-レンバチニブ又はビスアントレン-カボザンチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A）は、示されるように、異なる投与量範囲のレンバチニブ、カボザンチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B）は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果（*）を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的（&）を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的（#）を示す。

40

【図13】RCC4 VHL細胞におけるビスアントレン-エベロリムス又はビスアントレン-スニチニブの薬物併用のWebb分析を示す。示されるように、異なる投与量範囲のエベロリムス、スニチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬

50

物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果(*)を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的(&)を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的(#)を示す。

【図14】RCC4 VHL細胞におけるビスアントレンーソラフェニブ又はビスアントレンーパゾパニブの薬物併用のWebb分析を示す。A)は、示されるように、異なる投与量範囲のソラフェニブ、パゾパニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果(*)を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的(&)を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的(#)を示す。

【図15】RCC4 VHL細胞におけるビスアントレンーレンバチニブ又はビスアントレンーカボザンチニブの薬物併用のWebb分析を示す。A)は、示されるように、異なる投与量範囲のレンバチニブ、カボザンチニブとZantreneとを併用する場合の細胞生存率である。各薬物の単独及び併用の実験データを示す。「期待値」は、Webbの方法を使用して計算され、薬物併用が相加的である場合の期待値を示す。したがって、このラインの下の実験値は、いずれも相乗的であると考えられる。当該ラインにあるか又は近接するものは相加的であり、ラインの上のものは相殺的である。B)は、測定された全ての薬物併用投与量のWebb分析であり、 < -0.1 の結果は、相乗効果(*)を示し、 $-0.1 \sim 0.1$ の結果は、相加的(&)を示し、 > 0.1 の結果は、相殺的(#)を示す。

【図16】ccRCC及び他のVHL(-)癌の治療抵抗性を克服するためのビスアントレンと標的薬剤又は化学療法剤を示す。

【図17】ccRCC及び他のVHL(-)癌の免疫療法耐性を克服するためのビスアントレンとチェックポイント阻害剤併用試験デザインを示す。

【図18】ビスアントレン感受性と同質腎臓癌細胞株RCC4 EV(VHL(-)変異体)及びRCC4 VHL(VHLレスキュー株)のVHL状態との関連付けを示す。(A)は、t-検定を使用して比較したVHL状態に基づくIC₅₀値である。(B)は、RCC4同質細胞株対のZantrene感受性の直接比較である。平均±SEM、n=3である。

【図19】コロニー形成アッセイを使用して評価した、ビスアントレン感受性とVHL状態との関連付けを示す。(A)は、VHL変異体と野生型細胞株との間で比較されるIC₅₀値である。NS、有意でない、対応のないt-検定。(B)は、RCC4 EVとRCC4 VHLレスキュー細胞株について観察されたコロニーである。n=4、*p<0.05、対応のあるt-検定。

【発明を実施するための形態】

【0028】

定義

本明細書で使用される場合、「治療する」とは、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を達成するために対象(被験者)／患者、組織又は細胞に影響を与えることを意味し、ある病状を阻害し、即ち、その発展を遅らせるか若しくは阻止すること、又は病状の影響を緩和若しくは改善し、即ち、病状の影響の逆転若しくは軽減を引き起こすことを含む。

【0029】

本明細書で使用される場合、「予防する」とは、病状が、その病状を有するリスクがある可能性のある細胞、組織又は対象に発生することを防ぐことを意味するが、必ずしも病状が最終的に発症しないことを意味するわけではなく、又は対象が最終的に病状を発症し

10

20

30

40

50

ないことを意味するわけではない。予防することは、細胞、組織又は対象の病状の発症を遅らせることを含む。

【0030】

本明細書で使用される場合、用語「対象」又は「患者」は、哺乳類を指す。哺乳類は、ヒト又は非ヒトであってもよい。非ヒトの例は、霊長類、家畜動物（例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ）、ペット（例えば、イヌ、ネコ）、実験室試験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモット、ハムスター）、捕獲野生動物（例えば、キツネ、シカ）を含む。典型的に、哺乳類は、ヒト又は非ヒト霊長類である。より典型的に、哺乳類は、ヒトである。

【0031】

用語「組成物」は、賦形剤又は担体とともに医薬品有効成分（例えば、「プロテインキナーゼ阻害剤」、及び「ピサントレン又はピサントレンの誘導体又はピサントレン若しくはピサントレンの心臓保護誘導体の薬学的に許容される塩を含む第2剤」）を含む組成物及び製剤を含み、また、担体を有する組成物及び製剤を含む。医薬組成物において、賦形剤又は担体は、「薬学的に許容される」ものであり、これは、生物学的又は他の面で望ましくないものではないことを意味し、即ち、当該材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又は、材料を含む組成物の他のいずれの成分とも有害に相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物に組み込まれてもよい。また、補足有効成分が組成物に組み込まれてもよい。

【0032】

本明細書では、例えば、「薬学的に許容される塩」又は「薬学的に許容される賦形剤若しくは担体」の記述における「薬学的に許容される」は、生物学的又は他の面で望ましくないものではない材料を意味し、即ち、当該材料は、望ましくない生物学的効果を引き起こすことなく、又は、材料を含む組成物の他のいずれの成分とも有害に相互作用することなく、患者に投与される医薬組成物に組み込まれてもよい。

【0033】

用語「有効量」又は「治療有効量」とは、所望の治療反応を生じさせるのに十分な医薬品有効成分の量を指す。具体的な有効量又は治療有効量は、治療される特定の病状、対象の年齢、体重、一般的な健康状態、身体の状態、性別及び食事、治療期間、併用療法（存在する場合）の性質、及び特定の病状の重症度などの因子に応じて変化する。

【0034】

本明細書で使用される場合、「担体」は、滑沢剤、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤、緩衝剤、酸化防止剤、並びに増粘剤及び粘性増強剤などの物理安定剤を含む他の安定剤、着色剤、香味剤及び甘味剤を含む、当技術分野で知られている他の医薬品賦形剤を含み得る任意及び全ての溶媒、分散媒、ビヒクル、コーティング、希釈剤、充填剤、担体溶液、懸濁液、コロイド、及び成形剤及び結合剤を含む。医薬品有効成分におけるこのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野でよく知られている。任意の従来の媒体又は薬剤が活性成分に適合しないものではない限り、治療用組成物に使用することが考えられる。

【0035】

本明細書で使用される場合、「投与」、「投与し」又は「投与する」は、1つ以上の薬剤を対象に投薬、適用又は提供することを指す。投与は、当技術分野で知られている複数の方法のいずれかを使用して実施することができる。例えば、本明細書で使用される「投与する」は、注入（静脈内投与（i.v.））、非経口投与を介して行われることを意味する。「非経口」とは、静脈内投与、皮下投与、筋内投与を意味する。

【0036】

発明の詳細な説明

本開示は、治療有効量のピサントレンとプロテインキナーゼ阻害剤、特にチロシンキナーゼ阻害剤（「TKI」）とを併用して投与することを含む、ccRCC又は他のVHL（一）癌、特にプロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療する方法に関する。

10

20

30

40

50

【0037】

プロテインキナーゼ阻害剤

プロテインキナーゼは、標的タンパク質、及び典型的にはシグナル伝達経路にある他の標的上のヒドロキシル基を有するアミノ酸、即ち、セリン、スレオニン及びチロシン、の側鎖をリン酸化する酵素タンパク質である。実際に、複数のシグナル伝達経路は、プロテインキナーゼのカスケードを含む。多くの場合、このリン酸化は、標的タンパク質の構造変化をもたらし、これは、次に、標的タンパク質の活性の活性化若しくは阻害、又はその物理的性質の変化（これにより相互作用を調節する）をもたらす可能性がある。したがって、タンパク質リン酸化及び脱リン酸化イベントは、特定の生理的経路を活性化又は阻害する可能性がある。例えば、特定のタンパク質又は経路の構成的発現又は調節されない活性を引き起こす変異などによる、このようなシグナル伝達の調節異常は、癌に関与し、及び／又は癌の生存を可能にすることができる。様々なプロテインキナーゼ、例えば、（幾つか例を挙げると）EGFR、VEGFR、HER、ALK、RAS及びRAFの発現及び／又は活性の調節異常は、ccRCC細胞を含む様々な腫瘍細胞の成長、増殖、運動性及び生存の増加に関連する。

10

【0038】

当技術分野で知られているプロテインキナーゼの範囲は非常に広い。実際に、ヒトゲノムは、518種のプロテインキナーゼ遺伝子を含むことが知られている。非常に多くのプロテインキナーゼがccRCCを含む癌に関連していることが知られているが、これは、プロテインキナーゼがシグナル伝達経路と、成長、特に血管新生、及び膜貫通シグナル伝達に関連する経路の活性化又は阻害とに関連するため、不思議ではない。

20

【0039】

癌、特にccRCCなどの腎臓癌に関連するプロテインキナーゼは、例えば、とりわけ、チロシンキナーゼ、セリン／スレオニンキナーゼ、サイクリン依存性キナーゼ、オーロラキナーゼ、mTOR、分裂促進因子活性化プロテインキナーゼを含み、これらは、例えば、AATK、ABL1、AKT2、ALK、AURKA、AXL、CHK2、DDR1、DDR2、EML4-ALK、EPHA2、EPHA5、ERBB2、EGFR、FIP1L1-PDGfra、FTL3、HER、HIF、KIT、MET、p21Cip1、p27Kip1、PDGFR、PKD1、RET、網膜芽細胞腫タンパク質（RB）、RIPK2、SCH1、VEGFR1、VEGFR2及びVEGFR3などのキナーゼを含んでもよい。

30

【0040】

上述したようなキナーゼは、一次標的を有してもよいが、他の標的／部位をリン酸化してもよいことに留意することが重要である。例えば、チロシンキナーゼは、セリン及び／又はスレオニンヒドロキシル部位をリン酸化してもよい。同様に、セリン／スレオニンキナーゼは、チロシンヒドロキシル部位をリン酸化してもよい。同様に、キナーゼは、主に1つのタンパク質を標的にすることができるが、他のタンパク質をリン酸化することもできる。したがって、チロシンキナーゼは、特定のタンパク質（通常、受容体）上のチロシンヒドロキシル基を主に標的としてもよい、又は標的とすることに知られてもよいが、セリン及び／又はスレオニン及び／又は他のタンパク質上のヒドロキシル部位をリン酸化することもできてよい。当技術分野で知られているように、標的の特異性のこの変動性は、プロテインキナーゼという背景において本明細書に組み込まれる。

40

【0041】

2001年にFDAの承認を得た最初の合理的に設計されたプロテインキナーゼ阻害剤であるイマチニブを含む、様々な癌の治療のために様々なプロテインキナーゼ阻害剤が開発されている。それ以来、プロテインキナーゼ阻害剤は、例えば、幾つか例を挙げると、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ラパチニブ、オシメルチニブ、オルムチニブ、ロルラチニブ、カプマチニブ、テポチニブ、セルベルカチニブ、プラルセチニブ、セルメチニブ、トラメチニブ、アフアチニブ、イブルチニブ、ダブラフェニブ、ボナチニブ、ボスチニブ、ラドチニブ、イデラリシブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、

50

ルキシロチニブ、オルムチニブ、マイトマイシンC、テムシロリムス、エベロリムス、アキシチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、パゾパニブ、及びチボザニブである。

【0042】

ccRCCを治療するために現在承認されているプロテインキナーゼ阻害剤は、例えば、テムシロリムス、アキシチニブ、ベルズチファン、カボザンチニブ、エベロリムス、レンバチニブ、マイトマイシンC、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブ及びチボザニブを含む。

【0043】

アキシチニブ、カボザンチニブ、パゾパニブ、ソラフェニブ、スニチニブは、VEGFRファミリーなどの標的を含む小分子チロシンキナーゼ阻害剤である。ベルズチファンは、低酸素誘導因子(HIF)-2アルファ(HIF-2α)の阻害剤である。エベロリムス及びテムシロリムスは、哺乳類のラパマイシン標的(mammalian target of rapamycin, mTOR)複合体の阻害剤である。レンバチニブは、VEGFR1、2及び3、並びに線維芽細胞増殖因子受容体(FGFR)1、2、3及び4、血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)アルファ、c-Kit、RETがん原遺伝子に作用するマルチキナーゼ阻害剤である。マイトマイシンCは、強力なDNA架橋化学療法剤である。チボザニブは、VEGFR1、2及び3に作用するマルチキナーゼ阻害剤である。

【0044】

プロテインキナーゼのVEGFRファミリーに加えて、レンバチニブ、カボザンチニブ及びパゾパニブの共通の標的は、DDR1及びDDR2(ジスコイジンドメイン受容体1及び2)、RET(「REarranged during Transfection(トランスフェクション再編成)」)及びRIPK2(受容体共役タンパク質セリン/スレオニンキナーゼ2)を含む。また、RETは、スニチニブとアキシチニブのターゲットとして特定され、AXLとMETは、追加のカボザンチニブターゲットとして特定された。

【0045】

プロテインキナーゼ阻害剤は、ccRCC及び他のVHL(-)癌を含む様々な癌の治療に成功したことにもかかわらず、多くの患者が薬物耐性又はバイパス経路の進展により疾患進行を示した。

【0046】

本研究は、ccRCCと他のVHL(-)癌の治療に使用されるビサントレンとプロテインキナーゼ阻害剤との間には驚くべき相乗効果があることを示した。このような相乗効果は、耐性の進展を解消するのではないとしても、少なくとも耐性の進展を逆転又は軽減するのに役立つことが期待されており、プロテインキナーゼ阻害剤及び/又はビサントレンの投与量を低下させ、それによっていかなる副作用も低減することができる追加の利点をもたらすことも期待されている。

【0047】

ビサントレン及びその誘導体又は類似体、並びに薬学的に許容される塩

ビサントレンは、免疫学的特性を有し、これは、その幾つかの活性の原因である可能性があり、この薬剤を組み合わせたの超らせん形成における有用なツールにする可能性があり、DNA関連タンパク質に関連する鎖切断を引き起こす。これは、酵素トポイソメラーゼIIの阻害に起因し、複製においてDNAのコイリングを緩和する。この薬物は、経口、静脈内(i.v.)、腹腔内(i.p.)又は皮下(s.c.)では不活性であるが、結腸26、ルイス(Lewis)肺、リッジウェイ(Ridgway)骨肉腫、B16、リーバerman(Lieberman)形質細胞、P388又はL1210の癌細胞を使用した癌モデルにおいて効果的であることが見出された。684例の患者からのコロニー形成アッセイの活性は、乳腺、小細胞肺、大細胞肺、扁平上皮細胞肺、卵巣、脾臓、腎臓、副腎、頭頸部、肉腫、胃、リンパ腫、メラノーマ腫瘍細胞に見られたが、結腸直腸癌には見られなかった。重要なことには、アドリマイシン及びミトキサントロンとの交差耐性が

ないことが見出された。ビスアントレンによる治療後に、及びその後4週間において、P 8 1 5（肥満細胞腫）腫瘍細胞の培養において細胞増殖抑制の抗増殖活性を有する腹腔滲出液からマクロファージを分離することができた。また、ビスアントレンにより活性化されたマクロファージからの上清も、腫瘍細胞培養において保護性細胞増殖抑制効果を有する。さらなる研究により、ビスアントレンで活性化され、E L - 4 リンパ腫を有するマウスに養子移入されたマクロファージの生存期間中央値が2倍以上増加し、群の中の10匹のマウスのうち7匹が治癒したことが分かった。活性化されたマクロファージの反復投与は、単回投与よりも効果的であった。ビスアントレンは、脂肪量と肥満に関連するタンパク質（FTO）であるRNA N 6 -メチルアデノシン（m 6 A）デメチラーゼの強力な阻害剤（IC₅₀ 142 nM）（Su, R., Dong, L., Li, Y., Gao, M., Han, L., Wunderlich, M. ら（2020）、「Targeting FTO Suppresses Cancer Stem Cell Maintenance and Immune Evasion」、Cancer Cell、38（1）：79-96. e11）としてを含む、直接的な細胞傷害性作用とゲノム及び免疫学的作用方法を有する珍しい薬物である。

10

【0048】

ビスアントレンの化学名は、9, 10-アントラセンジカルボキシアルデヒドビス〔（4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル）ヒドラジン〕二塩酸塩であり、最初にはアントラサイクリン化学療法剤に分類された。本明細書で使用される場合、用語「ビスアントレン」は、ビスアントレン、又はビスアントレン二塩酸塩だけでなく、二塩酸塩若しくは別の特定の薬理学的に適合する塩形態を具体的に示されない限り、任意の薬理学的に適合する塩形態を指す。典型的には、ビスアントレンの薬理学的に適合する塩は、大部分の薬理学的応用についてはビスアントレン二塩酸塩である。これらは、DNAの螺旋内にインターカレートする共鳴芳香環構造に基づく平面構造を有する薬物であり、おそらくは酵素トポイソメラーゼIIへの阻害作用に起因して、複製を含む様々な機能を破壊する。他のアントラサイクリンと同様に、コロニー形成アッセイで腫瘍細胞を死滅させ、DNAにインターカレートすることでDNAとRNAの合成を阻害できることが見出された。ビスアントレンの主な化学療法機序は、変化に影響を与えるA-Tの豊富な領域を優先的に結合することである。

20

【0049】

最近の研究によると、R. Su. ら（2020）の「Targeting FTO Suppresses Cancer Stem Cell Maintenance and Immune Evasion」、Cancer Cell、38（1）：79-96. e11に記載されるように、ビスアントレンは、FTO RNAデメチラーゼの酵素阻害を介して免疫チェックポイント遺伝子発現及び免疫回避を抑制することが確認された。

30

【0050】

また、ビスアントレンは、非免疫学的テロメア効果を達成することが見出された。ビスアントレンは、4つのグアニンが折り畳みによって会合したG-四重鎖と呼ばれる部位でDNAに結合する。G-四重鎖の安定化は、テロメアーテロメラーゼ相互作用に干渉して、テロメラーゼ結合タンパク質の置換を含む様々な方法でテロメラーゼの活性を阻害する。トポイソメラーゼIIの阻害レベルは必ずしも細胞傷害性の有効性と相関していないため、代替機序がビスアントレンの作用において役割を果たす可能性がある。抗テロメラーゼ活性を高めるために、ビスアントレンの類似体が製造されたが、これらの類似体については、以下に更に説明する。ヒトメラノーマ（SK-Mel5）及び結腸癌（LoVo）腫瘍細胞は、これらの薬物の存在下で増殖能を失うことが観察された。アポトーシスは観察されなかった。しかし、不死性の喪失は見られ、処理された細胞は再び老化、熟成、死亡の能力を獲得した。

40

【0051】

前述したように、DNAインターカレータとしてのビスアントレンの活性に関連する直接

50

的な抗腫瘍効果に加え、ビスアントレンは、また、免疫増強を含む他の作用機序を有する。これらの機序は、(i)～(v)に記載される。(i) N. R. Westら(2011)、「Tumor-Infiltrating Lymphocytes Predict Response to Anthracycline-Based Chemotherapy in Estrogen-Resistant Breast Cancer」、Breast Canc. Res. 13: R126において、腫瘍浸潤リンパ球のレベルがアントラサイクリン系薬物投与への反応と相関し、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)に関連するマーカーには、CD19、CD3D、CD48、GZMB、LCK、MS4A1、PRF1及びSELLが含まれると結論づけており、(ii) L. Zitvogelら(2008)、「Immunological Aspects of Cancer Chemotherapy」、Nature Rev. Immunol. 8: 59-73において、DNA損傷、例えば、ビスアントレンなどのインターカレート剤による損傷がATM依存的及びCHK1依存的(ただしp53非依存的)に腫瘍細胞上のNKG2Dリガンドの発現を誘導し、NKG2DがNK細胞、NK T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞及び静止(マウスにおいて)及び／又は活性化(ヒトにおいて)CD8+T細胞の腫瘍免疫監視に関与する活性化受容体であることが記載されており、アントラサイクリン系薬物が免疫賦活剤として機能し、特にIL-12と併用することができ、これらの薬物がまたHMGB1の放出を促進し、T細胞を活性化することも記載されており、(iii) D. V. Kryskoら(2011)、「TLR2 and TLR9 Are Sensors of Apoptosis in a Mouse Model of Doxorubicin-Induced Acute Inflammation」、Cell Death Different. 18: 1316-1325において、アントラサイクリン系抗生物質が、MyD88、TLR2及びTLR9によって媒介される免疫刺激特性を有する免疫原性形態のアポトーシスを誘導することが記載されており、(iv) C. Ferraroら(2000)、「Anthracyclines Trigger Apoptosis of Both G0-G1 and Cycling Peripheral Blood Lymphocytes and Induce Massive Deletion of Mature T and B Cells」、Cancer Res. 60: 1901-1907において、アントラサイクリンがアポトーシス及びセラミド産生を誘導し、静止及び周期細胞のカスパーゼ-3を活性化し、誘導されたアポトーシスがCD95-L/CD95及びTNF/TNF-Rとは無関係であることが記載されており、(v) K. Leeら(2009)、「Anthracycline Chemotherapy Inhibits HIF-1 Transcriptional Activity and Tumor-Induced Mobilization of Circulating Angiogenic Cells」、Proc. Natl. Acad. Sci. USA 106: 2353-2358において、アントラサイクリン系抗生物質に別の抗腫瘍機序、即ちHIF-1媒介遺伝子転写の阻害が提供され、この阻害は、次には血管新生に必要なVEGFの転写を阻害し、HIF-1はまた、転移性癌細胞において観察される高レベルのグルコース摂取及びリン酸化に必要なグルコーストランスポーターGLUT1並びにヘキソキナーゼHK1及びHK2と、ピルビン酸塩をミトコンドリアからシャントさせて、乳酸産生を増加させるピルビン酸デヒドロゲナーゼキナーゼ1(PDK1)とをコードする遺伝子の転写を活性化し、免疫組織化学的結果に基づくHIF-1 α 過剰発現を有する患者は、アントラサイクリン系抗生物質による治療の良好な候補となると示唆されることが記載されている。

【0052】

幾つかの臨床試験では、ヒトにおけるビスアントレンの薬物動態を研究した。260mg/m²で90分注入した患者に対して行った試験では、二相性の消失において、初期相半減期が65±15分であり、終末相半減期が1142±226分であり、定常状態分布容積(Vdss)が1845L/m²である。この試験における血漿クリアランスは、735mL/分/m²であり、投与量の11.3%は24時間のうちに不変のまま尿から排泄

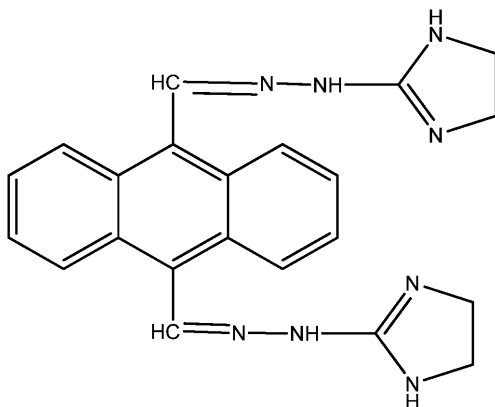
された。別の試験では、 $80 \sim 250 \text{ mg/m}^2$ の投与量を評価し、初期相半減期と終末相半減期は、それぞれ 0.6 時間と 24.7 時間であり、クリアランスは、 $1045.5 \pm 51.0 \text{ mL/kg/時間}$ であり、計算された分布容積は $42.1 \pm 5.9 \text{ L/kg}$ であった。この試験において、 96 時間にわたって尿中に投与量の $3.4 \pm 1.1\%$ しか見出されなかった。他の3つの単回投与試験では、三相性の消失が報告されており、1つの試験では、 $t_{1/2\alpha}$ 、 β 、 γ がそれぞれ 3.44 分、 1.33 時間及び 26.13 時間であり、もう1つの試験では、それぞれ 3 分、 1 時間及び 8 時間であり、最後の試験では、示されたクリアランスがそれぞれ 0.1 時間、 1.9 時間及び 43.9 時間であった。1つの報告において、大きい分布容積(687 L/m^2)は、後続デポ効果を有する薬物の組織隔離と解釈された。 72 時間の注入試験では、 56 mg/m^2 の投与量で $12 \pm 6 \text{ ng/mL}$ の血漿濃度が観察され、 260 mg/m^2 の投与量で $55 \pm 8 \text{ ng/mL}$ の血漿濃度が得られた。この試験では、血漿クリアランスが $1306 \pm 179 \text{ mL/分/m}^2$ であり、 24 時間の尿中排泄が投与量の 4.6% であった。最後に、別の試験では、5日間の 60 分注入計画により、 $t_{1/2\alpha}$ 及び β はそれぞれ 0.9 時間と 9.7 時間であり、投与量の 7.1% が尿から排泄された。

10

【0053】

ビスアントレン二塩酸塩の構造は、式(I)に示される。

【化1】



• 2HCl

20

(I)

30

【0054】

ビスアントレン二塩酸塩は、三環式芳香族化合物であり、化学名が9,10-アントラセンジカルボキシアルデヒドビス[(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)ヒドラジン]二塩酸塩である。ビスアントレン二塩酸塩は、分子式が $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_8 \cdot 2\text{HCl}$ であり、分子量が 471.4 である。アルキルイミダゾール側鎖は、非常に塩基性であり、生理的pHで正電荷を帯電する。これは、DNA中の負電荷を有するリボースリン酸基への静電引力を促進すると考えられる。

【0055】

ビスアントレンは、典型的には、中枢であれ末梢であれ静脈内投与される。

40

【0056】

ビスアントレン又はその誘導体若しくは類似体の投与に好適に使用される様々な製剤が当技術分野で知られている。Desaiらの米国特許第4,784,845号は、(i)疎水性薬物(即ち、ビスアントレン又はその誘導体若しくは類似体)、(ii)ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)又はブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)を実質的に含まない油性賦形剤又は油相、(iii)補助界面活性剤又は乳化剤、(iv)補助界面活性剤又は補助乳化剤、及び(v)補助溶媒としてのベンジルアルコールを含む、疎水性薬物を送達するための組成物を開示する。Desaiらの米国特許第4,816,247号は、(i)疎水性薬物(例えば、ビスアントレン又はその誘導体若しくは類似体)、(ii)BHT又はBHAを含まない、(a)天然に存在する植物油及び(b)半合成のモノグリ

50

セリド、ジグリセリド及びトリグリセリドからなる群から選択される薬学的に許容される油性ビヒクル又は油、(iii)界面活性剤又は乳化剤、(iv)補助界面活性剤又は乳化剤、(v)疎水性薬物が塩基性である場合、 $C_6 \sim C_{20}$ 飽和又は不飽和脂肪酸、及び疎水性薬物が酸性である場合、薬学的に許容される芳香族アミンから選択されるイオンペア形成剤、並びに(vi)水を含む、疎水性薬物を静脈内、筋肉内又は関節内経路で送達するための組成物を開示する。Lawterらの米国特許第5,000,886号及びLawterらの米国特許第5,143,661号は、マイクロカプセルを含む、ビサントレン又はその誘導体若しくは類似体などの医薬品を送達するための組成物であって、マイクロカプセルは、揮発性シリコン流体である硬化剤を含む、組成物を開示する。Murdochらの米国特許第5,070,082号、Murdochらの米国特許第5,077,282号及びMurdochらの米国特許第5,077,283号は、ホスホロアミド酸の塩である、ビサントレン及び誘導体及び類似体を含む難溶性疎水性薬物のプロドラッグ形態を開示する。Murdochらの米国特許第5,116,827号及びMurdochらの米国特許第5,212,291号は、キノリンカルボン酸誘導体である、ビサントレン及び誘導体及び類似体を含む難溶性疎水性薬物のプロドラッグ形態を開示する。Tsouの米国特許第5,378,456号は、ジビニルエーテルマレイン酸(MVE)コポリマーと共役又は混合されるビサントレン又はその誘導体若しくは類似体などのアントラセン抗腫瘍剤を含有する組成物を含む。Tsouの米国特許第5,609,867号は、ビサントレンのポリマー1,4-ビス誘導体と、ビサントレンと二無水物などの別のモノマーとのコポリマーを開示する。

10

20

【0057】

本明細書に記載された方法及び組成物は、ビサントレンそのものの代わりに、ビサントレンの誘導体又は類似体を使用することができる。ビサントレンの誘導体又は類似体は、Garnerらの米国特許第10,500,19号及び米国特許第10,548,876号に記載される。

【0058】

c c R C C 及び他のVHL(-)癌を治療する方法

驚くべきことに、本研究は、プロテインキナーゼ阻害剤及びビサントレン(又はその薬学的に許容される塩)がc c R C C細胞株に相乗的に作用することを示している。本発明に係る方法及び組成物において、実質的に同じ活性を有するビサントレン誘導体も、プロ

30

【0059】

したがって、本発明の一態様は、c c R C C又は他のVHL(-)癌、特にプロテインキナーゼ阻害剤耐性c c R C Cを有する患者を治療する方法を提供し、当該方法は、患者に、治療有効量の、チロシンキナーゼ阻害剤などのプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量の、ビサントレン又はその誘導体又はビサントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤とを投与することを含む。

【0060】

プロテインキナーゼ阻害剤は、c c R C C及び他のVHL(-)癌に関連する1つ以上の潜在的なプロテインキナーゼ標的を阻害することができる。特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は阻害する。特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、DDR1、DDR2、RET及びRIPK2のうちの少なくとも1つ以上を阻害する。特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3のうちの少なくとも1つ以上を阻害する。

40

【0061】

特定の実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、カボザニブ、エベロリムス、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、マイトマイシンC、アキシチニブ、チボザニブ、及びベルズチファンからなる群から選択される。

50

【0062】

具体的な実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、マイトマイシンC、アキシチニブ、チボザニブ、及びベルズチファンからなる群から選択される。

【0063】

本発明のより具体的な実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、アキシチニブ、及びチボザニブからなる群から選択される。

【0064】

本発明の更により具体的な実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、及びカボザンチニブからなる群から選択される。

10

【0065】

代替的な実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、テムシロリムス及びエベロリムスから任意に選択されるmTORの阻害剤である。

【0066】

本発明の具体的な実施形態によれば、第2剤は、ビスアントレン又はその薬学的に許容される塩である。

【0067】

特定の実施形態によれば、ビスアントレンは、以下に更に説明されるように、薬物化合物として、又は医薬組成物の成分として投与することができる。

20

【0068】

特定の具体的な実施形態によれば、当該方法は、上記患者に、治療有効量の1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量のビスアントレン又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含む。

【0069】

本発明の医薬組成物及び医薬品は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、ボーラス投与など）を含むがこれらに限定されない標準的な経腸若しくは非経口経路によって、又は例えば局所、経口、舌下、経鼻、経肺、耳、直腸若しくは腔内投与経路によって、対象に投与されてもよい。幾つかの実施形態では、本発明に係る医薬組成物は、対象に単独で、又は他の医薬組成物と併用して投与されてもよい。後者の場合、投与は同時若しくは逐次的であってもよく、又は医薬組成物の投与は互いに独立してもよい。

30

【0070】

特定の実施形態では、ビスアントレン（又は誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）は、筋肉内、皮下及び／又は皮内注射により、中枢であれ末梢であれ静脈内投与される。

【0071】

一般的に、本発明の医薬組成物及び医薬品は、投与経路及び対象の身体的特徴（健康状態を含む）に適合する方式、かつ所望の効果（即ち、治療の有効性及び／又は予防性）を誘導する方法で投与することができる。例えば、適切な投与量は、対象の身体的特徴（例えば、年齢、体重、性別）、組成物又は医薬品が単剤として使用されるか否か、治療されている疾患又は障害の進行（即ち、病理学的状態）、及び当業者には容易に明らかになる他の要因を含むがこれらに限定されない、様々な要因に依存してもよい。

40

【0072】

化学療法剤の適切な投与量、投与頻度、投与期間及び投与経路は、当技術分野で知られている。図16によって示唆されるように、ビスアントレン、ビスアントレンの誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩は、プロテインキナーゼ阻害剤と同じ医薬組成物中で投与されてもよく、プロテインキナーゼ阻害剤とは別の組成物中で同時に又は異なる時間に投与されてもよい。ビスアントレン、ビスアントレンの誘導体、又はビスアントレン若しくはビスアントレンの誘導体の薬学的に許容される塩は、プロテインキナーゼ阻害剤とは異なる時間に投与される場合、プロテインキナーゼ阻害剤の前若しくは後、及び／又は異なる時間に、

50

異なる時間及び／又は頻度スキームに従って投与することができる。当業者は、対象の年齢、体重及び性別、対象の活性剤副作用に対する感受性、遺伝子マーカー、活性剤の投与量、対象の過去の活性剤使用歴、及び心臓、肝臓又は腎臓機能などの他の薬物動態パラメータなどの変数に基づいて、適切な投与スケジュールを決定することができる。

【0073】

本明細書において提供される方法及び組成物は、心臓毒性などの副作用のリスクにより投与スキームを著しく変更することなく、対象がより頻繁に治療を受けることを可能にする。プロテインキナーゼ阻害剤、ビスアントレン、ビスアントレンの誘導体、又はビスアントレン若しくはビスアントレンの誘導体の薬学的に許容される塩の投与量は、対象に1日1回又は複数回投与するものであってもよい。幾つかの場合、化学療法剤の1日投与量は、ビス

10

【0074】

本明細書に記載された医薬組成物は、患者に1日1回又は複数回投与されてもよい。幾つかの場合、医薬組成物は、患者に1日1回投与されてもよい。幾つかの場合、医薬組成物は、患者に1日に少なくとも2回、3回、4回、5回又は6回投与されてもよい。例えば、医薬組成物は、患者に1日3回投与されてもよい。

【0075】

本明細書に記載された方法では、ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）の適切な投与量は、当業者によって決定することができる。選択された投与量レベルは、投与されている活性剤の量、投与経路、投与時間、使用されている特定の化合物の排泄率、病状の重症度、対象に影響を与える他の健康注意事項、及び対象の肝臓及び腎臓機能の状態を含む様々な薬物動態学的要因に依存する。また、選択された投与量レベルは、治療期間、使用される特定の治療剤と併用される他の薬物、化合物、及び／又は材料、並びに治療されている対象の年齢、体重、病状、一般的な健康状態、既往病歴及び同様の要因にも依存する。最適投与量を決定する方法は、当技術分野で、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy、Mack Publishing Co.、第20版、2000年、及びGilmanら（編）、（1990）、「Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics」、Pergamon Pressに記載される。所定の病状セットに対する最適投与量は、当業者によって、薬物の実験データを考慮して従来の投与量決定試験を使用して決定することができる。

20

30

【0076】

特定の実施形態によれば、ビスアントレンの投与は、約0.1mg/m²/日～約400mg/m²/日、例えば、約0.2mg/m²/日～約300mg/m²/日、約0.5mg/m²/日～約200mg/m²/日、約0.5mg/m²/日～約100mg/m²/日、約0.5mg/m²/日～約50mg/m²/日、約0.5mg/m²/日～約30mg/m²/日、約0.5mg/m²/日～約20mg/m²/日、約1.0mg/m²/日～約10mg/m²/日、約1.0mg/m²/日～約8mg/m²/日、約1mg/m²/日、約2mg/m²/日、約3mg/m²/日、約4mg/m²/日、約5mg/m²/日、約6mg/m²/日、約7mg/m²/日、又は約10mg/m²/日の投与量で実行される。幾つかの実施形態では、ビスアントレンは、例えば、1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、21日間、28日間、35日間、42日間、49日間、56日間若しくは63日間の期間にわたって、毎日又は毎週、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回投与される。特定の実施形態では、ビスアントレンは、28日間の期間にわたって1回又は複数回、任意に1日又は1週に1回又は複数回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、約20～50mg/m²/28日間の投与量で投与される。ビスアントレンの薬学的に許容される塩又はその誘導体若しくは薬学的に許容される塩の投与は

40

50

、同様の投与割合で実行され、モル当量に対して調整することができる。

【0077】

プロテインキナーゼ阻害剤の投与スキームは、特定のプロテインキナーゼ阻害剤に依存し、ccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するためを含め、公知のプロテインキナーゼ阻害剤について公開されている。また、所与のプロテインキナーゼ阻害剤の適切な投与量は、当業者によって、ビスアントレンに関する上記公知のアプローチ及び技術を使用して容易に決定することができる。

【0078】

特定の実施形態によれば、ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）がプロテインキナーゼ阻害剤とともに投与された場合に観察される相乗的生物活性の結果として、このプロテインキナーゼ阻害剤の所与の投与割合に対して、治療結果をより効果的に達成することができる。ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）のこのような生物活性は、通常の投与量で心臓毒性などの有害な副作用を有する可能性があるプロテインキナーゼ阻害剤の使用又は使用拡大を可能にすることもある。

【0079】

代替的には、ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）と併用して投与される場合、プロテインキナーゼ阻害剤は、比較的持続的な治療効果を維持しながら、通常投与よりも低い投与量で患者に長期間投与することができる。これは、心臓毒性などの有害な副作用を有する活性剤にとって特に重要である。したがって、本発明に係る方法の特定の実施形態では、ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体又はそれらの薬学的に許容される塩）と併用して投与される場合、プロテインキナーゼ阻害剤は、単独投与時のプロテインキナーゼ阻害剤の推奨投与割合よりも明らかに低い割合で投与することができ、例えば、単独投与時のプロテインキナーゼ阻害剤の投与割合よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%又は70%低い割合で投与することができる。

【0080】

追加の活性剤

プログラム細胞死1リガンド1（programmed cell death 1 ligand 1、PDL1）及びその受容体プログラム細胞死1（programmed cell death 1、PD1）は、免疫細胞の活性化を調節する。チェックポイント阻害剤は、免疫細胞が腫瘍を破壊できるように、この調節を抑制するのに役立つことができる。1つの新興の戦略は、チェックポイント阻害剤と、プロテインキナーゼ阻害剤、特に、VEGFR及び血管新生に関する他のキナーゼを標的とするプロテインキナーゼ阻害剤とを組み合わせることであり、その基本原理は、血管新生が免疫抑制環境の構築において重要であることである。公知のチェックポイント阻害剤は、PD1又はPDL1を標的とする抗体を含む。

【0081】

FDAは、2種のPD-1阻害剤（ニボルマブ及びペムブロリズマブ）、1種のPD-L1阻害剤（アベルマブ）、1種のCTLA-4阻害剤（イピリムマブ）をccRCCに使用することを承認した。潜在的な考慮の他のPD-1/PD-L1免疫チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、ペバシズマブ、センプリマブ、ドスタリマブ及びデュルバルマブを含む。

【0082】

また、幾つかの研究によると、プロテインキナーゼ阻害剤自体が腫瘍に対する免疫応答を刺激することができ、これにより、チェックポイント阻害剤と組み合わせると、相乗的応答を引き起こす可能性がある。

【0083】

同様に、インターロイキン-2（アルデスロイキン／プロロイキン（登録商標））、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b（及びペグインターフ

10

20

30

40

50

ェロンアルファ-2b)、及び顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)を含む、免疫細胞の成熟、成長及び活性化を調節するサイトカインなどの免疫調節剤は、免疫刺激による様々な癌の治療薬として承認されている。インターロイキン-2(又は組換えヒトバージョンのアルデスロイキン/プロロイキン(登録商標))は、RCCの治療薬として承認されている。

【0084】

したがって、本発明に係る方法は、ccRCC又は他のVHL(-)癌を治療するための少なくとも1種の追加の治療剤を投与することを更に含む。

【0085】

特定の実施形態によれば、追加の治療剤は、上述したようなものなどのチェックポイント阻害剤又は免疫調節剤である。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、ペバシズマブ、セミプリマブ、ドスタリマブ及びデュルバルマブを含む群から選択されるチェックポイント阻害剤、又はインターロイキン-2(アルデスロイキン/プロロイキン(登録商標))、インターフェロンアルファ-2a、インターフェロンアルファ-2b(及びペグインターフェロンアルファ-2b)及びGM-CSFから選択される免疫調節剤を含む。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ及びイピリムマブを含む群から選択されるチェックポイント阻害剤を含む。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、インターロイキン-2(アルデスロイキン/プロロイキン(登録商標))を含む。

【0086】

これらの追加の治療剤の適切な投与量、投与頻度、投与期間及び投与経路は、当技術分野で知られている。図17によって示唆されるように、これらの追加の治療剤は、ビスアントレン又はビスアントレンの誘導体若しくは類似体と同時に、又はビスアントレン、ビスアントレンの誘導体若しくは類似体とは異なる時間に投与することができる。追加の治療剤は、ビスアントレン又はビスアントレンの誘導体若しくは類似体とは異なる時間に投与される場合、ビスアントレン又はビスアントレンの誘導体若しくは類似体の前若しくは後、及び/又は異なる時間に投与することができ、異なる時間及び/又は頻度スキームに従って投与することができる。同様に、これらの追加の治療剤は、ビスアントレンの考慮とは独立して、プロテインキナーゼ阻害剤と同時に、又はプロテインキナーゼ阻害剤とは異なる時間に投与されてもよい。追加の治療剤は、プロテインキナーゼ阻害剤とは異なる時間に投与される場合、プロテインキナーゼ阻害剤の前若しくは後、及び/又は異なる時間に投与することができ、異なる時間及び/又は頻度スキームに従って投与することができる。当業者は、患者の年齢、体重及び性別、癌の重症度、以下に更に説明される遺伝子マーカー、及び肝臓及び腎臓機能の薬物動態パラメータなどの変数に基づいて、適切な投与スケジュールを決定することができる。

【0087】

図16は、ccRCC及び他のVHL(-)癌の治療耐性を克服するためのビスアントレンと標的薬剤併用試験デザインの論理的实施例を示す。

【0088】

図17は、ccRCC及び他のVHL(-)癌の免疫療法耐性を克服するためのビスアントレンとチェックポイント阻害剤併用試験デザインの論理的实施例を示す。

【0089】

ccRCC及び他のVHL(-)癌を治療するための医薬組成物

また、本発明は、上述したような少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビスアントレン又はその誘導体、又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む第2剤と、を含む、ccRCC又は他のVHL(-)癌を治療するための医薬組成物を提供する。上述したように、本発明の組成物は、チェックポイント阻害剤及び免疫調節剤から選択される追加の治療剤を含んでもよい。

【0090】

特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3、DDR1、DDR2、RET及びRIPK2のうちの少なくとも1つ以上を阻害する。特定の実施形態によれば、プロテインキナーゼ阻害剤は、VEGFR1、VEGFR2、VEGFR3のうちの少なくとも1つ以上を阻害する。

【0091】

特定の実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、カボザンチニブ、エベロリムス、ソラフェニブ、スニチニブ、テムシロリムス、マイトマイシンC、アキシチニブ、チボザニブ、及びベルズチファンからなる群から選択される。

【0092】

本発明の具体的な実施形態によれば、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤は、パゾパニブ、レンバチニブ、及びカボザンチニブからなる群から選択される。

【0093】

本発明の具体的な実施形態によれば、第2剤は、ピサントレン又はその薬学的に許容される塩である。

【0094】

本発明の特定の具体的な実施形態によれば、当該組成物は、治療有効量の1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、治療有効量のピサントレン又はその薬学的に許容される塩とを含んでもよい。

【0095】

本発明に係る組成物は、ccRCC又は他のVHL（-）癌の治療のための少なくとも1種の追加の治療剤の投与を更に含んでもよい。

【0096】

特定の実施形態によれば、追加の治療剤は、上述したようなものなどのチェックポイント阻害剤又は免疫調節剤である。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ、イピリムマブ、アテゾリズマブ、バシズマブ、センプリマブ、ドスタリマブ及びデュルバルマブを含む群から選択されるチェックポイント阻害剤、又はインターロイキン-2（アルデスロイキン／プロロイキン（登録商標））、インターフェロナルファ-2a、インターフェロナルファ-2b（及びペグインターフェロナルファ-2b）及びGM-CSFから選択される免疫調節剤を含む。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アベルマブ及びイピリムマブを含む群から選択されるチェックポイント阻害剤を含む。特定の実施形態によれば、少なくとも1種の追加の治療剤は、インターロイキン-2（アルデスロイキン／プロロイキン（登録商標））を含む。

【0097】

本発明に係る組成物は、当技術分野で知られているように、任意の経路で、この経路に適した形態で投与されてもよい。したがって、本発明に係る組成物は、注射（例えば、静脈内、皮下、筋肉内、ボラス投与など）を含む経腸若しくは非経口経路による、又は例えば局所、経口、舌下、経鼻、経肺、耳、直腸若しくは腔内投与経路による投与に適してもよい。

【0098】

典型的には、本明細書に記載された医薬組成物は、少なくとも1種の薬学的に許容される担体又は賦形剤及び／又は希釈剤を含む。医薬組成物及び医薬品を調製するために、不活性で薬学的に許容される担体は、固体又は液体のいずれかであってもよい。液体形態製剤は、溶液、懸濁液、及びエマルション、例えば、非経口注射用の水又は水-プロピレングリコール溶液を含む。経口投与又は注射投与のために使用する直前に液体形態製剤に変換することを意図した、錠剤、又は凍結乾燥製剤を含む非結晶質若しくは結晶性粉末などの固体形態製剤も含む。このような液体形態は、溶液、懸濁液及びエマルションを含む。薬学的に許容される担体及び様々な組成物の製造方法の例は、例えば、「Reming t

10

20

30

40

50

on: The Science and Practice of Pharmacy」、Mack Publishing Co.、第20版、2000年、及びGilmanら(編)、(1990)、「Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics」、Pergamon Pressに見出されてもよい。

【0099】

薬学的に許容される担体及び賦形剤は、

- (i) 液体担体、
- (ii) 等張剤、
- (iii) 湿潤剤又は乳化剤、
- (iv) 防腐剤、
- (v) 緩衝剤、
- (vi) 酸性化剤、
- (vii) 酸化防止剤、
- (viii) アルカリ化剤、
- (ix) 担体剤、
- (x) キレート剤、
- (xi) 着色剤、
- (xii) 錯化剤、
- (xiii) 溶媒、
- (xiv) 懸濁剤及び／又は増粘剤、
- (xv) 油、
- (xvi) 浸透促進剤、
- (xvii) ポリマー、
- (xviii) 硬化剤、
- (xix) タンパク質、
- (xx) 炭水化物、
- (xxi) 充填剤、及び
- (xxii) 滑沢剤

10

20

を含む。

30

【0100】

当技術分野で知られている、他の薬学的に許容される担体及び賦形剤が使用されてもよい。

【0101】

担体、希釈剤、賦形剤及びアジュバントは、組成物又は医薬品の他の成分との適合性の点で「許容される」ものでなければならず、一般的に、その対象に無害である。薬学的に許容される担体又は希釈剤の非限定的な例は、脱塩水又は蒸留水；生理食塩水；植物油、例えば、落花生油、サフラワー油、オリーブ油、綿実油、トウモロコシ油；ゴマ油、例えば、落花生油、サフラワー油、オリーブ油、綿実油、トウモロコシ油、ゴマ油、ラッカセイ油又はココナッツ油；メチルポリシロキサン、フェニルポリシロキサン及びメチルフェニルポリソルボキサンなどのポリシロキサンを含むシリコーン油；揮発性シリコーン；鉱物油、例えば、流動パラフィン、軟質パラフィン又はスクワラン；セルロース誘導体、例えば、メチルセルロース、エチルセルロース、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ナトリウム又はヒドロキシプロピルメチルセルロース；低級アルカノール、例えば、エタノール又はイソプロパノール；低級アラルカノール、例えば、エタノール又はイソプロパノール；低級アラルカノール；低級ポリアルキレングリコール又は低級アルキレングリコール、例えば、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、エチレングリコール、プロピレングリコール、1，3-ブチレングリコール又はグリセリン；脂肪酸エステル、例えば、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル又はオレイン酸エチル；ポリビニルピロリドン；寒天；トラガカントゴム又はアカシアゴム

40

50

、並びにワセリンである。典型的に、担体は、組成物、ワクチン又は医薬品の約10重量%～約99.9重量%を構成するであろう。

【0102】

注射可能な溶液又は懸濁液として投与するために、非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は担体は、リンゲル溶液、等張生理食塩水、リン酸緩衝生理食塩水、エタノール及び1,2プロピレングリコールを含むことができる。非経口的に投与可能な医薬組成物及び医薬品の調製方法は、当業者には明らかであり、例えば、「Remington: The Science and Practice of Pharmacy」、Mack Publishing Co.、第20版、2000年、Gilmanら(編)、(1990)、「Goodman And Gilman's: The Pharmacological Bases of Therapeutics」、Pergamon Pressにより詳細に記載されている。

10

【0103】

経口投与のために、適切な担体、希釈剤、賦形剤及びアジュバントの幾つかの例としては、落花生油、流動パラフィン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アカシアゴム、トラガカントゴム、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、ゼラチン及びレシチンが挙げられる。また、これらの経口製剤は、適切な香味剤及び着色剤を含有してもよい。カプセル形態で使用する場合、カプセルは、崩壊を遅延させるモノステアリン酸グリセリル又はステアリン酸グリセリルなどの化合物でコーティングすることができる。

20

【0104】

経口投与用の固体形態は、ヒト及び動物用医薬実践に許容される結合剤、甘味剤、崩壊剤、希釈剤、香味剤、コーティング剤、防腐剤、滑沢剤及び／又は時間遅延剤を含有してもよい。適切な結合剤は、アカシアゴム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガカントゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロース又はポリエチレングリコールを含む。適切な甘味剤は、スクロース、ラクトース、グルコース、アスパルテーム又はサッカリンを含む。適切な崩壊剤は、コーンスターチ、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン、グアーガム、キサンタンガム、ベントナイト、アルギン酸又は寒天を含む。適切な希釈剤は、ラクトース、ソルビトール、マンニトール、デキストロース、カオリン、セルロース、炭酸カルシウム、ケイ酸カルシウム又はリン酸ニカルシウムを含む。適切な香味剤は、ペパーミント油、ウィンターグリーンの油、サクランボ、オレンジ又はラズベリーの香味剤を含む。適切なコーティング剤は、アクリル酸及び／又はメタクリル酸及び／又はそれらのエステルポリマー又はコポリマー、ワックス、脂肪アルコール、ゼイン、シェラック又はグルテンを含む。適切な防腐剤は、安息香酸ナトリウム、ビタミンE、アルファートコフェロール、アスコルビン酸、メチルパラベン、プロピルパラベン又は亜硫酸水素ナトリウムを含む。適切な滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、オレイン酸ナトリウム、塩化ナトリウム又はタルク(滑石)を含む。適切な時間遅延剤は、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリルを含む。

30

【0105】

経口投与用の液体形態は、上記の薬剤に加えて、液体担体を含有することができる。適切な液体担体は、水、オリーブ油、落花生油、ゴマ油、ヒマワリ油、サフラワー油、ラッカセイ油、ココナッツ油などの油、流動パラフィン、エチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、グリセロール、脂肪アルコール、トリグリセリド又はそれらの混合物を含む。

40

【0106】

経口投与用の懸濁液は更に、分散剤及び／又は懸濁剤を含んでもよい。適切な懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、アルギン酸ナトリウム又はアセチルアルコールを含む。適切な分散剤は、レシチン、ステアリン酸などの脂肪酸のポリオキシエチレンエステル、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトール若しくはジオレイン酸ポリオキ

50

シエチレンソルビトール、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビトール若しくはジステアリン酸ポリオキシエチレンソルビトール又はモノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビトール若しくはジラウリン酸ポリオキシエチレンソルビトール、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン若しくはジオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン若しくはジステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン又はモノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン若しくはジラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタンなどを含む。

【0107】

特定の実施形態では、医薬組成物は、リポソームを含んでもよい。ビスアントレン又はその心臓保護誘導体に適したリポソーム製剤は、 $0.01 \sim 100 \mu\text{M}$ のサイズ範囲の小さな単層リポソーム又は多層リポソーム、及び約50～95%のリポソーム封入ビスアントレンを含み、水素添加大豆ホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルグリセロール、及び天然若しくは合成由来脂質のコレステロールからなり、水溶液中では、凍結乾燥形態から注射可能なリポソーム懸濁液に再構成することができる。組成物は、凍結乾燥したビスアントレン／リポソーム組成物をリポソーム濃縮物に再構成し、次にメラノーマの治療のための非経口投与のために濃縮物を希釈することにより調製される。

【0108】

また別の実施形態では、医薬組成物は、 β -シクロデキストリンとの複合体を含んでもよい。ビスアントレン、ビスアントレンの治療活性誘導体、又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩に適したリポソーム製剤は、水溶液中に形成された複合体を含み、該複合体は、凍結乾燥形態から注射可能な懸濁液に再構成することができる。1つのこのような組成物は、凍結乾燥したビスアントレン／ β -シクロデキストリン組成物を濃縮物に再構成し、次に非経口投与のために濃縮物を希釈することにより調製される。 β -シクロデキストリン複合体及びこの複合体の調製方法は、当技術分野で知られており、例えば、Rot hmanの国際公開第2019/073296号に記載されている。

【0109】

ビスアントレン、ビスアントレンの治療活性誘導体、又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩の投与に好適に使用される様々な製剤が当技術分野で知られている。Desaiらの米国特許第4,784,845号は、(i)疎水性薬物(即ち、ビスアントレン又はその心臓保護誘導体)、(ii)ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)又はブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)を実質的に含まない油性賦形剤又は油相、(iii)補助界面活性剤又は乳化剤、(iv)補助界面活性剤又は補助乳化剤、及び(v)補助溶媒としてのベンジルアルコールを含む、疎水性薬物を送達するための組成物を開示する。Desaiらの米国特許第4,816,247号は、(i)疎水性薬物(例えば、ビスアントレン又はその心臓保護誘導体若しくは類似体)、(ii)BHT又はBHAを含まない、(a)天然に存在する植物油及び(b)半合成のモノグリセリド、ジグリセリド及びトリグリセリドからなる群から選択される薬学的に許容される油性ビヒクル又は油、(iii)界面活性剤又は乳化剤、(iv)補助界面活性剤又は乳化剤、(v)疎水性薬物が塩基性である場合、 $C_6 \sim C_{20}$ 飽和又は不飽和脂肪酸、及び疎水性薬物が酸性である場合、薬学的に許容される芳香族アミンから選択されるイオンペア形成剤、並びに(vi)水を含む、疎水性薬物を静脈内、筋肉内又は関節内経路で送達するための組成物を開示する。

【0110】

特定の実施形態によれば、本発明に係る組成物は、約 $0.1 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim$ 約 $100 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、例えば、約 $0.2 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim$ 約 $50 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $0.5 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim$ 約 $20 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $1.0 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim$ 約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $1.0 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日} \sim$ 約 $8 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $1 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $2 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $3 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $4 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $5 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $6 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、約 $7 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ 、又は約 $10 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の投与量でのビスアントレンの投与に適してもよい。幾つかの実施形態では、本発明に係る組成物は、例えば、1日間、2日

間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、8日間、9日間、10日間、11日間、12日間、13日間、14日間、21日間、28日間、35日間、42日間、49日間、56日間若しくは63日間の期間にわたって、1日又は1週に1回又は複数回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回のビスアントレンの投与に適してもよい。特定の実施形態では、本発明に係る組成物は、28日間の期間にわたって、任意に1日又は1週に1回又は複数回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、約20～50mg/m²/28日間の投与量でのビスアントレンの投与に適してもよい。ビスアントレンの薬学的に許容される塩又はその治療活性誘導体若しくは薬学的に許容される塩を含む、本発明に係る組成物は、同様の投与割合で送達することに適し、モル当量に対して調整することができる。

【0111】

プロテインキナーゼ阻害剤の投与スキームは、特定のプロテインキナーゼ阻害剤に依存し、ccRCCを治療するためを含め、公知のプロテインキナーゼ阻害剤について公開されている。また、所与のプロテインキナーゼ阻害剤の適切な投与量は、当業者によって、ビスアントレンに関する上記公知のアプローチ及び技術を使用して容易に決定することができる。本発明に係る組成物は、プロテインキナーゼをそれらの推奨投与割合又は以下に記載される異なる投与割合で含有するように調製することができる。

【0112】

特定の実施形態によれば、ビスアントレン（又はビスアントレンの誘導体、又はそれらの薬学的に許容される塩）がプロテインキナーゼ阻害剤とともに投与された場合に観察される相乗的生物活性の結果として、本発明に係る組成物におけるプロテインキナーゼの投与量は、患者に単独で投与する場合の投与量よりも低くてもよい。これは、心臓毒性などの有害な副作用を有する活性剤にとって特に重要である。したがって、本発明に係る組成物の特定の実施形態では、プロテインキナーゼ阻害剤は、単独で投与される場合のそのプロテインキナーゼ阻害剤の推奨投与割合よりも顕著に低い投与量で、例えば、単独投与時のプロテインキナーゼ阻害剤の投与割合よりも少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%又は70%低い割合で含まれてもよい。

【0113】

同様に、本発明に係る組成物が、チェックポイント阻害剤及び／又は免疫調節剤である追加の治療剤を含む場合、この追加の治療剤は、ccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するためのその公知の推奨割合で、又は、成分間の相乗効果が決定された場合にはより低い割合でさえ当該組成物に含まれてもよい。

【0114】

ccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するための医薬品を製造するための組成物の使用

本発明は、患者のccRCC又は他のVHL（-）癌、特に、プロテインキナーゼ阻害剤耐性ccRCCを治療するための医薬品の製造における、本発明に係る組成物の使用も提供する。

【0115】

プロテインキナーゼ阻害剤、ビスアントレン、ビスアントレン誘導体及びその塩、並びに任意の追加の治療剤としてのチェックポイント阻害剤及び免疫調節剤、並びに全ての活性物質の投与量／投与、剤形及び他の成分を含む、このような製造のパラメータは上記で説明されている。

【0116】

ccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するためのキット

本発明は、少なくとも1種のプロテインキナーゼ阻害剤と、ビスアントレン又はその誘導体、又はビスアントレン若しくはその誘導体の薬学的に許容される塩を含む少なくとも1種の第2剤と、を含む、ccRCC又は他のVHL（-）癌、特に、プロテインキナーゼ耐性ccRCCを治療するためのキットも提供する。

【0117】

プロテインキナーゼ阻害剤、ビスアントレン、ビスアントレン誘導体及びその塩、並びに任

10

20

30

40

50

意の追加の治療剤としてのチェックポイント阻害剤及び免疫調節剤、並びに全ての活性物質の投与量／投与、剤形及び他の成分を含む、このようなキットのパラメータは上記で説明されている。

【0118】

幾つかの場合、キットは、バイアル、チューブ、針、包装又は他の材料も含んでもよい。

【0119】

本明細書に記載された活性剤のうちの1つ以上の単位投与量、通常、注射可能な投与量を有するキットが提供される。このようなキットは、単位投与量を有する容器、疾患の治療における薬物の使用及び付随的な利点を記述する情報添付文書、並びに任意で組成物を送達するための器具又は装置を含んでもよい。

10

【0120】

キットは、組成物の投与に適した任意の装置を更に含んでもよい。例えば、キットは、静脈内投与に適した針を含んでもよい。

【0121】

幾つかの場合、キットは、使用説明書を備えてもよい。使用説明書は、キットに提供されるか、又は、電子的にアクセスされてもよい。使用説明書は、本開示の組成物の使用方法に関する情報を提供してもよい。使用説明書は、本開示の装置の使用法に関する情報を更に提供してもよい。使用説明書は、本開示の方法の実行方法に関する情報を提供してもよい。幾つかの場合、使用説明書は、投与情報を提供してもよい。使用説明書は、作用機序、薬物処方、不良リスク、禁忌症などの薬物情報を提供してもよい。幾つかの場合、キットは、医師又は医療従事者によって購入され、診療所又は病院で投与するために使用される。幾つかの場合、キットは、実験室によって購入され、候補化合物をスクリーニングするために使用される。

20

【0122】

次に、比較データを含む以下の例を参照しながら、本発明の好ましい形態を例としてのみ説明するが、これらの例は、本発明の範囲又は精神を制限するものと決してみなすべきではない。

【実施例】

【0123】

30

実施例1 細胞生存率アッセイ及び分析

細胞生存率は、レザズリン代謝活性アッセイを使用して測定した。細胞を96ウェルマイクロタイタープレートの二重ウェルに 1×10^3 細胞／ウェル（786-O、RCC4 EV、RCC4 VHL）又は 3×10^3 細胞／ウェル（Caki-1、Caki-2）で播種し、24時間培養した。

【0124】

Zantrene（ピサントレン二塩酸塩）をジメチルスルホキシド（DMSO）中20mMで又は5%Captisol溶液中15mMで再構成した。エベロリムス（RAD001）、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、レンバチニブ（メシラート）、カボザンチニブ（BMS-907351）をDMSO中17.2mM（レンバチニブ）又は100mM（全ての他のもの）で再構成した。

40

【0125】

次に、薬物を培地中に希釈し、ウェルに添加し、細胞をさらなる72時間培養した。

【0126】

ヒト腎臓細胞株を37℃で5%CO₂の加湿室で下記表1に示した培地中に培養した。

【0127】

【表 1】

表 1 腎臓細胞株の細胞培養培地及びサプリメント

細胞株	培地	サプリメント
786-O	RPMI-1640 (Gluta MAXを有する)	10%のウシ胎児血清 (FBS)、20mMのHEPES、 1mMのピルビン酸ナトリウム
Caki-1、 Caki-2	マッコイの5A	10%のFBS、2mMのL-グルタミン
RCC4 EV、 RCC4 VHL	DMEM (高グルコース)	10%のFBS、2mMのL-グルタミン、20mMの HEPES

10

【0128】

蛍光生存率染料レサズリンを使用して生存率を測定した (Ex 544 nm、Em 590 nm、0.6 mMのレサズリン、78 μMのメチレンブルー、1 mMのヘキサシアノ鉄酸カリウム (III)、1 mMのヘキサシアノ鉄酸カリウム (II) 三水和物 (Sigma-Aldrich) をPBSに溶解する [3])。レサズリンは、代謝活性細胞によって赤色蛍光レゾルフィンに代謝される。FLUOstar OPTIMAプレートリーダー (BMG Lab Technologies) 上で、544 nm励起 / 590 nm発光下で、レサズリン溶液 (1:10、v/v) を添加してから5時間後に蛍光を測定した。Graphpad Prism 9ソフトウェアを使用してグラフを生成した。Prism 9を使用した三次スプライン-LOWESS回帰分析により薬物IC50値を測定した。各細胞株と各薬物との併用に対して、少なくとも3回の独立した反復実験を行った。データを平均値±標準誤差 (SEM) として表す。各細胞株の培養条件は以下の通りである。

20

【0129】

コロニー形成アッセイ - コロニー形成アッセイを使用してZantreneで処理した細胞のコロニー形成能を測定した。RCC4 EVとRCC4 VHL細胞を1000細胞/ウェルで6ウェルプレートに播種し、24時間付着させた。ピサントレンを培地中に希釈し、ウェルに添加し、細胞を96時間培養した。薬物含有培地を除去し、新鮮な培地 (薬物を含まない) で置換し、さらなる96時間培養して細胞コロニーを形成させた。終点で、培地をウェルから除去し、細胞を冷PBSで2回洗浄した。細胞を氷上で氷冷メタノールで10分間固定し、次に、直ちに室温でクリスタルバイオレット溶液 (PBS中で0.5%のクリスタルバイオレット、25%のメタノール) で染色した。余分なクリスタルバイオレット溶液を洗い流し、Chemidoc MPイメージングシステム (Bio-Rad) 上でプレートの写真をキャプチャした。ImageJ [Schneider C. A. ら (2012)、"NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis", Nat Methods 9 (7): 671-675] のために、ColonyAreaプラグイン [Guzman C. ら (2014)、"ColonyArea: an ImageJ plugin to automatically quantify colony formation in clonogenic assays", PLoS One, 9 (3): e92444] を使用して画像を分析し、Prism 9を使用してコロニー充填のウェル面積百分率を測定し、未処理細胞の%で表した。各細胞株に対して4回の独立した反復実験を行った。データを平均値±SEMで表す。

30

40

【0130】

相乗効果分析 - 薬物併用治療について、Webbのfractional product method (分率積法) (Webb J (1963)、"Effect of more than one inhibitor", Hochster E. R.、Quastel J. (編)、"Enzymes and metabolic inhibitors", Academic Press: New York 収載) と、Chou-Talalay法 (併用指数、combination index、CI) (C

50

hou T-C. _ (2020)、「Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies」、Pharmacological Reviews、58 (3) : 621-681」と、SynergyFinder 2.0ソフトウェア (Ianevski A、Giri AK、Aittokallio T (2020) : 「SynergyFinder 2.0: visual analytics of multi-drug combination synergies」、Nucleic Acids Res.、48 (W1) : W488-W493) を使用するBLISS相乗効果法 (Bliss (1939) 「CI: The toxicity of poisons applied jointly」、Ann App Biol、26 : 585-615) と、を含む3つの異なる相乗効果分析を行った。以下に各方法の詳細を提供する。

【0131】

Webbのfractional product method: Webbは、1963年に (Web J (1963)、「Effect of more than one inhibitor」、Hochster E. R.、Quastel J. (編)、「Enzymes and metabolic inhibitors」、Academic Press: New York 収載)、後に「fractional product (分率積)」法と呼ばれる (Chou T-C. (2020)、「Theoretical Basis, Experimental Design, and Computerized Simulation of Synergism and Antagonism in Drug Combination Studies」、Pharmacological Reviews、58 (3) : 621-681) 方法を紹介した。それは、それぞれの薬物単独効果のfractional productを使用して、2つの薬物の期待相加効果を推定し、即ち、

$$1 - Fa (\text{薬物1} + \text{薬物2}) = (1 - Fa \text{薬物1}) \times (1 - Fa \text{薬物2})$$

Fa = 小数で表した、影響を受ける細胞の分率

【0132】

観察されたFa (薬物1 + 薬物2) 値が期待Fa (薬物1 + 薬物2) 値よりも大きいという結果は、相乗効果を表し、観察されたFa (薬物1 + 薬物2) 値が期待値よりも低いという結果は、相殺作用を表す。したがって、Webbの方法は、各薬物の特定の投与量での効果を考慮しているが、投与量-応答曲線全体の形状を考慮していない [10]。結果は、以下と見なされる。

結果値 < -0.1 は、相乗効果を表す。

結果値が -0.1 ~ 0.1 にあることは、相加効果を表す。

結果値 > 0.1 は、相殺作用を表す。

【0133】

Chou-Talalay法: 1984年に、Chou及びTalalayは、これまで最も広く使用されてきた相乗効果評価方法 (Chou TC及びTalalay P (1984)、「Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. Advances in enzyme regulation」、1984、22: 27-55) を提案した。Chou及びTalalayは、ヘンダーソン・ハッセルバルヒ (Henderson-Hasselbalch)、ミカエリス・メンテン (Michaelis-Menten)、スキャッチャード (Scatchard)、ヒル (Hill) の方程式を使用して、「半有効」方程式を導き出し、入力された投与量と対応する投与効果を使用して、投与量-応答曲線の半有効投与量とシグモイド性をモデル化した。Chou及びTalalayはまた、2つの化合物間の相乗効果の程度を評価するために「併

用指数（C I）」という用語を作成し、以下のように定義した。

【数 1】

$$CI = \frac{1}{DRI_{\text{薬物A}}} + \frac{1}{DRI_{\text{薬物B}}}$$

式中、

D R I = 薬物減少指数、又は薬物 B の存在によって達成される薬物 A の投与量の倍数減少。

C I が 0.9 未満であることは、相乗効果を表す。

C I が 0.9 ～ 1.1 であることは、相加相互作用を表す。

C I が 1.1 以上であることは、相殺作用を表す。

【0134】

任意の F a の C I は、半有効方程式を使用して推定することができる。

【0135】

C h o u T a l l a l a y 及び W e b b 方法の両方は、広く使用されている堅実な相乗効果測定法である。C h o u T a l l a l a y 法は、より複雑なモデルと考えられるが、2つの薬物の併用に一定の投与量比を使用することを提案する。したがって、この仮定を満たさない場合、W e b b の方法を使用することを提案する。

【0136】

B l i s s 法：S y n e r g y F i n d e r（バージョン 2.0）は、多薬物（2種以上の薬物）の併用分析データに対話的に分析し可視化するためのスタンドアローンウェブアプリケーションである（I a n e v s k i A、G i r i A K、A i t t o k a l l i o T（2020）：「S y n e r g y F i n d e r 2.0：v i s u a l a n a l y t i c s o f m u l t i - d r u g c o m b i n a t i o n s y n e r g i e s」、N u c l e i c A c i d s R e s .、48（W1）：W488－W493）。観察された薬物併用応答と期待応答とを比較することにより、併用相乗効果又は相殺作用の程度を定量化し、薬物間の相互作用がないと仮定した基準モデルを使用して計算する。S y n e r g y F i n d e r において、B l i s s モデルを使用した。このモデルは、薬物が独立して作用するかのように、相乗効果の程度を単一薬物の倍数（乗算）効果として定量化する。この独立性モデルは、2つの薬物が独立してその効果を奏し、独立イベントの確率に基づいて期待併用効果を計算することができる確率論的なプロセスを仮定している。相乗効果スコアは、以下の通りである。

－10未満：2つの薬物間の相互作用が相殺的である可能性が高い。

－10～10：2つの薬物間の相互作用が相加的である可能性が高い。

10超：2つの薬物間の相互作用が相乗的である可能性が高い。

【0137】

実施例 2 Z a n t r e n e と現在使用されているプロテインキナーゼ阻害剤の併用併用薬物治療の効果を測定するために、3つの異なる方法を使用した。W e b b 分析方法により、786－O細胞株中の z a n t r e n e とプロテインキナーゼ阻害剤の多剤薬物投与量の相乗効果が明らかになった（図 1～3）。z a n t r e n e とレンバチニブ、カボザンチニブ及びパゾパニブとの併用の相乗効果が最も高いことが観察された。また、スニチニブ、ソラフェニブ及びエベロリムスの投与量の相乗効果も観察され、ほとんどは低用量においてであることが多かった。他の 4 つの細胞株においても同様の結果が観察され、レンバチニブ及びカボザンチニブ、次いでパゾパニブと、一貫して z a n t r e n e との相乗効果が最も高い（図 4～15）。

【0138】

B l i s s 法を使用した分析も同様に、全ての 5 つの細胞株において、z a n t r e n e とレンバチニブ及びパゾパニブが全体的な相乗的効果を有することを明らかにした（表 2）。この方法は、エベロリムスが全ての 5 つの細胞株において相乗的であり、カボザン

10

20

30

40

50

チニブが全ての細胞株において相乗的である（しかし、これはC a k i - 2細胞についてはわずかな相乗効果）ことを更に明らかにした。スニチニブとソラフェニブがわずかな相乗効果を有することが観察された（表2）。B l i s s分析はまた、薬物投与量の中で最も相乗的な領域のスコアを提供することができ、これは、全ての細胞株において試験した薬物の相乗効果の領域を示唆する（表3）。各投与量併用の個々のB l i s sスコアは、大部分の細胞株において相乗的である複数の投与量を更に明らかにした。

【0139】

【表2】

表2 B l i s s相乗効果分析により決定したビスアントレンー薬物併用の全体的な相乗効果スコア

薬物併用	786-0	Caki-1	Caki-2	RCC4-EV	RCC4-VHL
エベロリムス+Zantrene	18.15*	19.88*	15.45*	17.58*	17.74*
スニチニブ+Zantrene	12.26*	6.42&	5.26&	8.01&	5.21&
ソラフェニブ+Zantrene	10.40*	7.86&	5.07&	5.09&	4.41&
パゾパニブ+Zantrene	21.86*	16.24*	13.95*	22.34*	17.84*
レンバチニブ+Zantrene	24.49*	20.68*	17.93*	36.42*	29.32*
カボザンチニブ+Zantrene	18.07*	15.08*	8.64&	19.15*	15.21*

値>10は相乗的（*）と見なされ、-10~10の間の値は、相加的（&）と見なされ、-10未満の値は、相殺的（#）と見なされる。

【0140】

【表3】

表3 B l i s s相乗効果分析により決定したビスアントレンー薬物併用の最大相乗的領域スコア

薬物併用	786-0	Caki-1	Caki-2	RCC4-EV	RCC4-VHL
エベロリムス+Zantrene	27.12*	28.81*	23.00*	22.31*	27.52*
スニチニブ+Zantrene	24.37*	14.24*	15.73*	14.79*	12.97*
ソラフェニブ+Zantrene	23.69*	18.66*	11.54*	10.41*	12.14*
パゾパニブ+Zantrene	30.44*	22.50*	16.90*	26.02*	22.96*
レンバチニブ+Zantrene	35.02*	30.28*	21.24*	44.15*	36.05*
カボザンチニブ+Zantrene	30.13*	26.66*	18.54*	26.86*	24.50*

値>10は相乗的（*）と見なされ、-10~10の間の値は、相加的（&）と見なされ、-10未満の値は、相殺的（#）と見なされる。

【0141】

最後に、C h o u - T a l a l a y分析を使用して、z a n t r e n eと各抗R C C薬物の併用効果を定量化した。この分析の厳密度は、W e b b法又はB l i s s分析法より低く、大部分の投与量でのほとんど全ての組み合わせの相乗効果を確認した。2つの薬物のI C ₅₀での相乗効果スコアを考慮した場合、z a n t r e n eとスニチニブ、パゾパニブ、レンバチニブ及びカボザンチニブとの相乗効果を予測した（表4）。

【0142】

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4 Chou Talalay 分析により決定したビスアントレンー薬物併用の併用指数
ED₅₀

薬物併用	786-O	Caki-1	Caki-2	RCC-EV	RCC-VHL
エベロリムスーZantrene	0.35*	NA	0.27*	6.28E+11 [#]	6.17E+57 [#]
スニチニブーZantrene	0.76*	0.61*	0.67*	0.69*	0.69*
ソラフェニブーZantrene	0.75*	0.69*	0.92 ^{&}	0.83*	0.9*
パゾパニブーZantrene	0.51*	0.71*	0.56*	0.42*	0.44*
レンバチニブーZantrene	0.37*	0.61*	0.28*	0.3*	0.28*
カボザンチニブーZantrene	0.53*	0.5*	0.56*	0.52*	0.58*

10

Chou-Talalay 分析を使用して ED₅₀ から併用指数を計算した。相殺作用（[#]）、相加作用（[&]）、中程度の相乗効果（*）。

【0143】

zantrene とレンバチニブ、カボザンチニブ及びパゾパニブとは、試験した ccRCC 細胞において最も高い相乗効果を示した。これは、zantrene と相乗的致死性を持つこれらの薬物には共通の細胞標的があることを表してもよい。これらの薬物はすべて、血管新生を阻害する VEGFR 阻害剤である。内皮細胞上の VEGFR を阻害することに加えて、これらのマルチキナーゼ阻害剤は、腫瘍細胞による他のキナーゼの内因性阻害により腫瘍成長も阻害する。本発明者らのアッセイが腫瘍細胞のみからなるものであるから、zantrene で観察された相乗的細胞傷害性は、腫瘍細胞内のキナーゼ阻害によるものであることは間違いない。レンバチニブ、カボザンチニブ及びパゾパニブの共通の標的は、DDR2、DDR1、RET 及び RIPK2 を含む。RET もスニチニブの標的として確認された。Caki-1 細胞株は、カボザンチニブを含む幾つかの薬物を分析するために 4 細胞株プールに更に添加され、これは、更に、AXL と MET がカボザンチニブの標的であることを明らかにした。

20

【0144】

実施例 3 Zantrene は、淡明細胞型腎細胞癌を死滅させ、VHL（-）細胞への毒性がより大きい

30

実施例 2 に示された結果は、この併用で変異体 VHL（-）細胞（RCC4 EV 細胞）を処理する場合、VHL レスキュー株（RCC4 VHL）と比較して、ビスアントレンとプロテインキナーゼ阻害剤との相乗効果がより高いことを示す。表 5 及び図 18 に示すように、これらの結果は、ビスアントレンは全ての腎臓癌細胞株に毒性である（データは示さず）だけでなく、同質遺伝子レスキュー（VHL（+））RCC4 VHL 細胞と比較して、VHL（-）変異体細胞である RCC4 EV 細胞に対する毒性が驚くほど大きいことを示した、初期の観察と一致した。

【0145】

【表 5】

40

表 5 腎臓癌 RCC4 EV（VHL（-）、変異体/Mut）と VHL レスキュー

RCC4 VHL（野生型/WT）細胞株におけるビスアントレンの細胞傷害性 IC₅₀ 値

細胞株	腎臓細胞タイプ	VHL 状態	ビスアントレン IC ₅₀ (nM)
RCC4 EV	ccRCC	Mut	907
RCC4 VHL	ccRCC	Mut+WT	1170

【0146】

細胞死滅ではなく癌細胞成長に対する薬物の効果をより良く測定する実施例 1 に記載し

50

た長期コロニー形成細胞成長アッセイ（細胞コロニー形成）を使用して、RCC4 VHL細胞と比較して、RCC4 EV細胞のVHL損失とピサントレンとの間により高い致死性も観察された。

【0147】

ピサントレンに対するRCC4 EV（VHL変異体）細胞の感受性は、野生型VHLレスキュー細胞より有意に高かった（2.9倍）（表6及び図19）。

【0148】

【表6】

表6 腎臓RCC4 EV（VHL（-）、変異体/Mut）とVHLレスキューRCC4 VHL（野生型/WT）細胞株におけるZantreneのコロニー形成IC₅₀

細胞株	腎臓細胞タイプ	VHL状態	ピサントレンIC ₅₀ (nM)
RCC4 EV	ccRCC	Mut	167
RCC4 VHL	ccRCC	Mut+WT	483

10

【0149】

発明の効果

本発明は、DNAインターカレート、トポイソメラーゼの阻害、脂肪と肥満に関連するタンパク質（FTO）の阻害、及び免疫系の活性化を含む複数の作用機序を有する抗腫瘍剤であるピサントレンの投与によるccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するための新しいパラダイムを提供する。ピサントレンは、高い耐容性を有し、特に、幾つかの他のアントラセン誘導体に特有である心臓毒性に乏しい。ピサントレンは、ccRCC及び他のVHL（-）癌を治療するために使用される他の治療剤とともに使用することができる。

20

【0150】

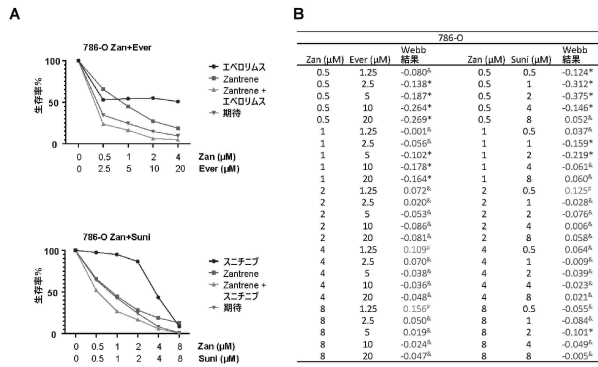
本明細書に例示的に記載される本発明は、本明細書で具体的に開示されていない任意の要素及び限定事項なしに適切に実施することができる。したがって、例えば、用語「含む（comprising）」、「含む（including）」、「含有する（containing）」などは、制限なしに広く読まれるべきである。本明細書で使用される場合、用語「含む」を特許請求の範囲において移行句として使用することは、移行句「本質的に～からなる（consisting essentially of）」又は「～からなる」が明示的に除外されない限り、それらの狭い移行句の使用を含むことを意図する。本発明が好ましい実施形態及び任意の特徴によって具体的に開示されているが、当業者であれば、本明細書に開示された本発明を修正及び変形することができ、これらの修正及び変形は、本明細書に開示された本発明の範囲内に含まれると考えられる。本発明は、本明細書において広く一般的に記載されている。全般的開示の範囲内に含まれるそれぞれのより狭い種（species）及び亜属集団（subgeneric grouping）もまた、本発明の一部を形成する。これは、除外された材料が本明細書で具体的に挙げられているか否かに関係なく、その属の任意対象を除くという条件又は否定的な限定を伴う本発明の一般的記載を含む。

30

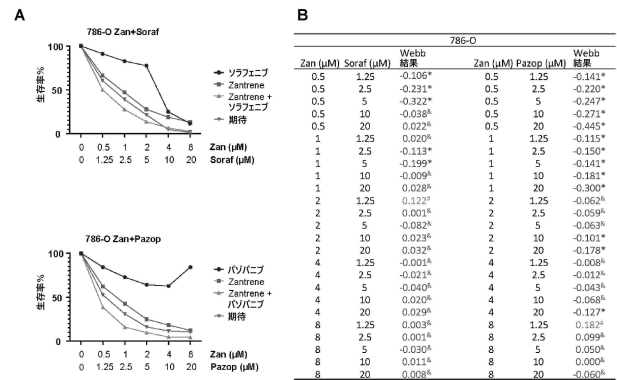
40

【図面】

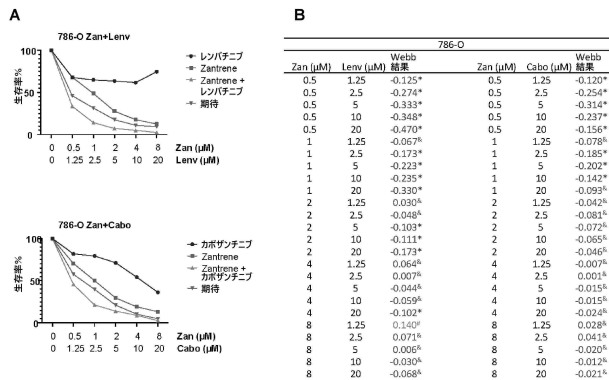
【図 1】



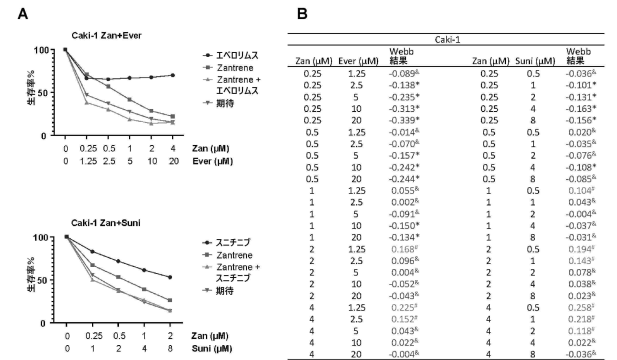
【図 2】



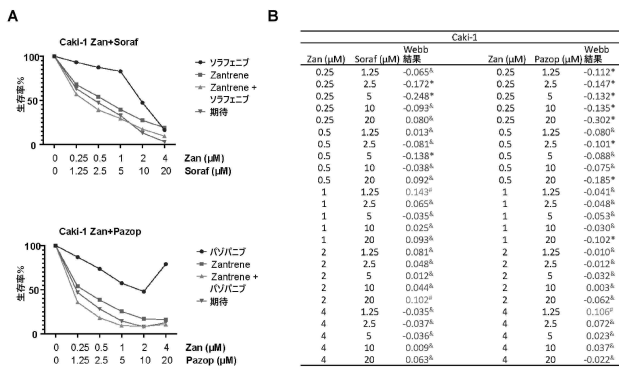
【図 3】



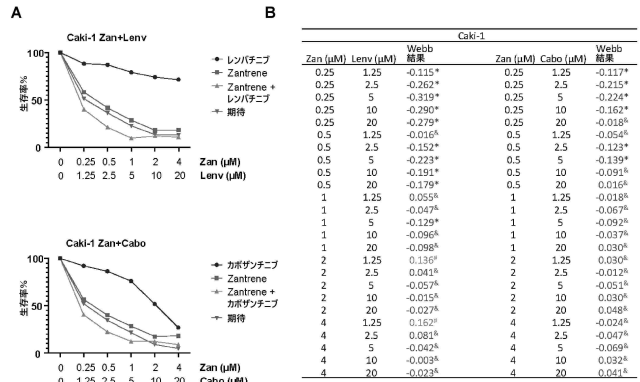
【図 4】



【図 5】



【図 6】



10

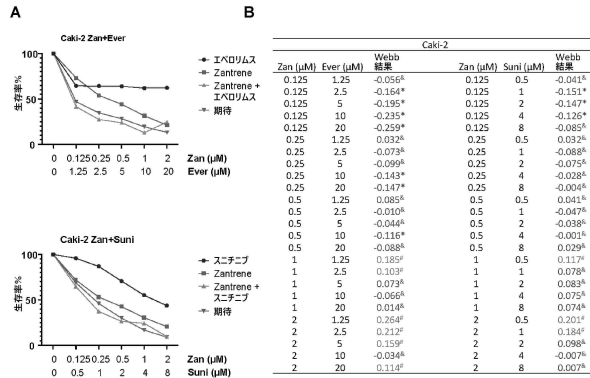
20

30

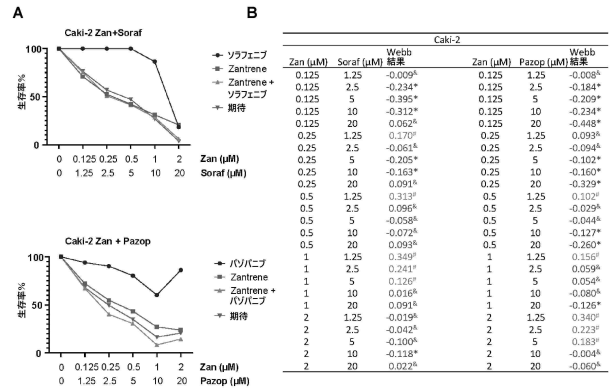
40

50

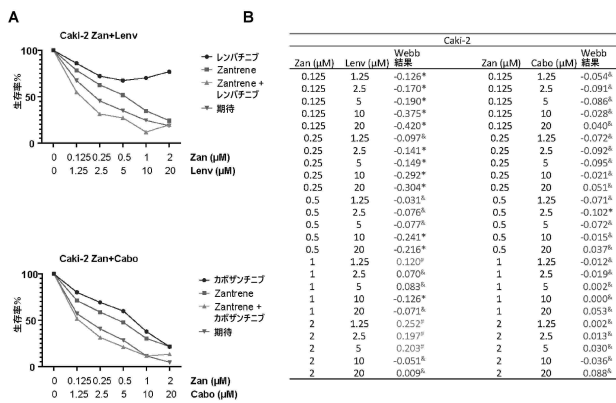
【図 7】



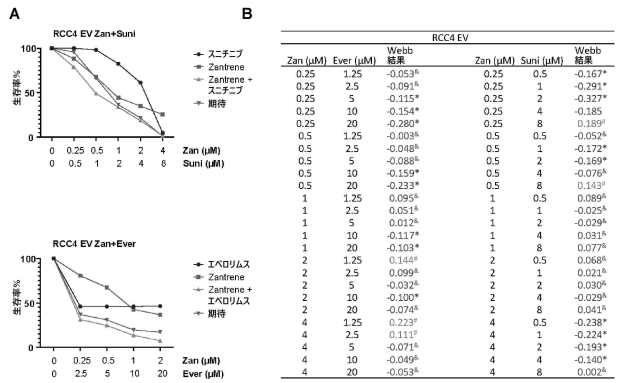
【図 8】



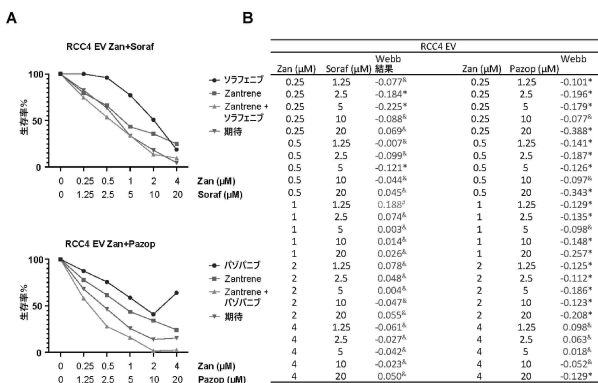
【図 9】



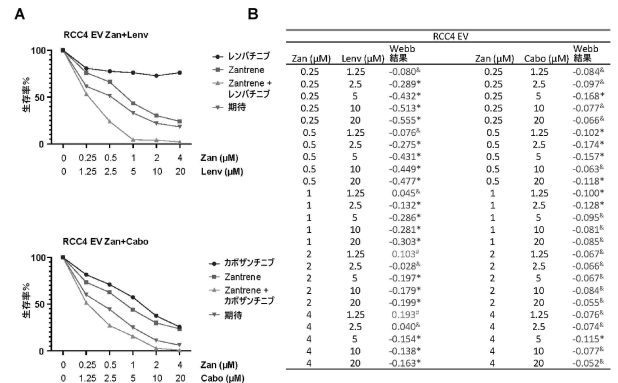
【図 10】



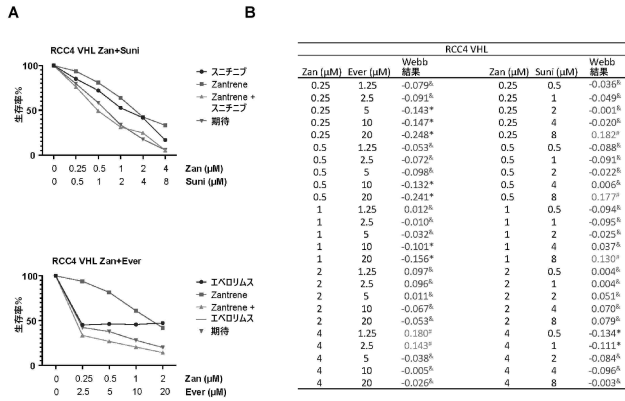
【図 11】



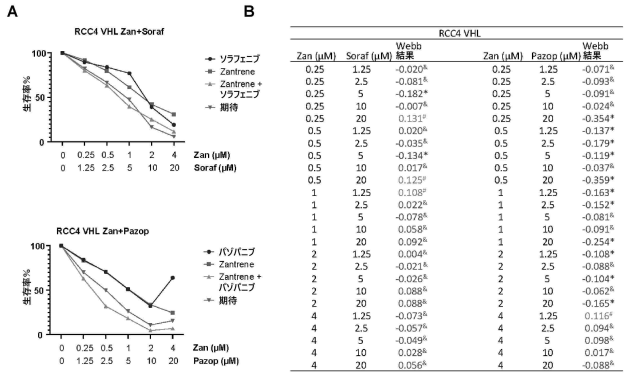
【図 12】



【図 13】

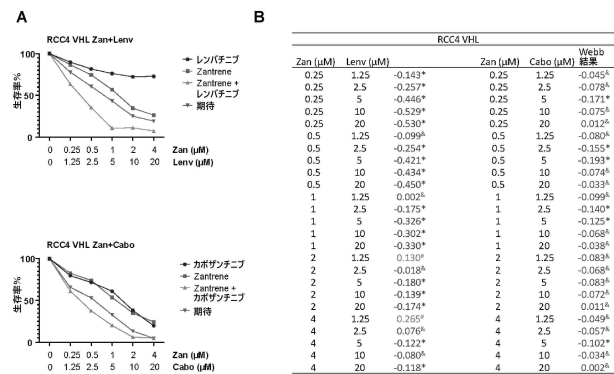


【図 14】

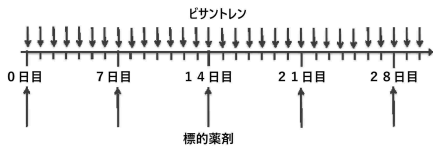


10

【図 15】

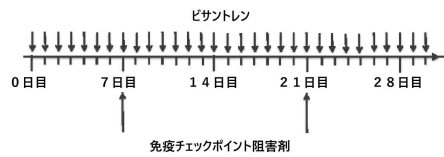


【図 16】

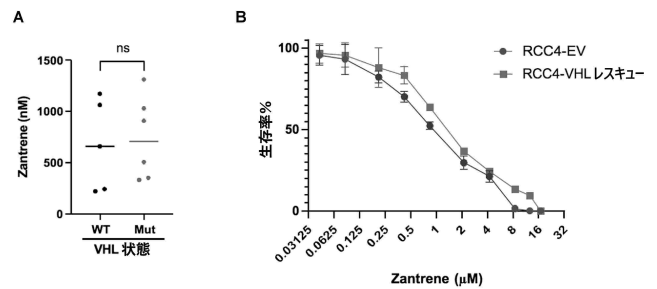


20

【図 17】



【図 18】

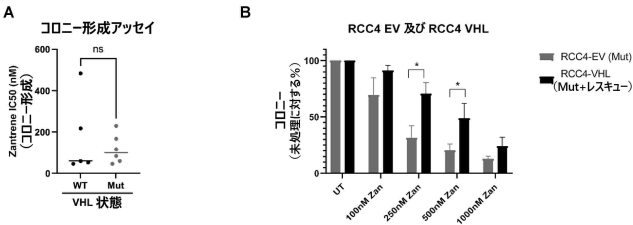


30

40

50

【図 19】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2023/050163
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/4178 (2006.01) A61K 31/404 (2006.01) A61K 31/436 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01) A61K 31/506 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)		
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)		
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 practicable, search terms used) REGISTRY NUMBERS: 78186-34-2, 159351-69-6, 341031-54-7, 557795-19-4, 284461-73-0, 444731-52-6, 635702-64-6, 857890-39-2, 849217-68-1, 1140909-48-3. PATENW, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS EMBASE keywords: BISANTRENE, EVEROLIMUS, SUNTINIB, SORAFENIB, LENVATINIB, PAZOPANIB, CABOZANTINIB, PROTEIN KINASE INHIBITOR, CLEAR CELL RENAL CELL CARCINOMA, RENAL CANCER, KIDNEY CANCER, PANCREATIC CANCER, ADRENAL CANCER; synonyms and related terms. ESPACENET keywords: BISANTRENE, PROTEIN KINASE INHIBITOR; synonyms and related terms. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICAL TRIALS REGISTER keywords: BISANTRENE. GOOGLE keywords: BISANTRENE, CLEAR CELL RENAL CELL CANCER, EVEROLIMUS, SUNTINIB, SORAFENIB, LENVATINIB. PUBMED, DODCB, DWPI, IP AUSTRALIA INTERNAL DATABASES: applicant/inventor names searched.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ 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 2 May 2023		Date of mailing of the international search report 02 May 2023
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Jacob Lambert AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6160 5367

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2023/050163
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2020072948 A1 (Race Oncology Ltd.) 09 April 2020 Abstract; [0082]; [0090]; [107]; [119].	1-43
X	WO 2015013581 A1 (Update Pharma Inc.) 29 January 2015 Abstract; [0207]; [0297]; [0449].	1-43
X	WO 2015013579 A1 (Update Pharma Inc.) 29 January 2015 Abstract; [0207]; [0297]; [0449].	1-43
A	C. Kallos, "Race for precision oncology: multiple pathways. Initiation of coverage", 2021, <i>Race Oncology Limited</i> . Available at: https://www.raceoncology.com/wp-content/uploads/2021/02/MST-Access-RAC-Initiation-18Feb21.pdf . Bisantrene in clear cell renal cell carcinoma; Exhibit 19.	1-43
A	G. Fountzilas, <i>et al.</i> ; "Sensitivity of human pancreatic carcinoma cell line (MIA PaCa-2) to bisantrene and theprubicin <i>in vitro</i> ", <i>In Vitro</i> , 1984, 20(9): 685-691. DOI: 10.1007/BF02618873. Summary; Results; Table 1.	1-43
A	S. Buti, <i>et al.</i> ; "Everolimus in the management of metastatic renal cell carcinoma: an evidence-based review of its place in therapy", <i>Core Evidence</i> , 2016, 11: 23-36. DOI: 10.2147/ce.s98687. Core evidence clinical impact summary for everolimus; Table 1.	1-43
A	J. P. Dutcher, <i>et al.</i> ; "On the Shoulders of Giants: The Evolution of Renal Cell Carcinoma Treatment-Cytokines, Targeted Therapy, and Immunotherapy", <i>American Society of Clinical Oncology Educational Book</i> , 2020, 40: 1-18. DOI: 10.1200/edbk_280817. Tables 3-5.	1-43
A	N. Matsubara, <i>et al.</i> ; "Lenvatinib in combination with everolimus in patients with advanced or metastatic renal cell carcinoma: A phase 1 study", <i>International Journal of Urology</i> , 2018, 25(11): 922-928. DOI: 10.1111/iju.13776. Patient characteristics; Antitumor activity; Table 3.	1-43
A	T. E. Hutson; "Targeted therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm", <i>Proceedings (Baylor University Medical Center)</i> , 2007, 20(3): 244-248. DOI: 10.1080/08998280.2007.11928297. Sunitinib; Sorafenib; Tables 1-2.	1-43
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2023/050163	
Information on patent family members			
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2020072948 A1	09 April 2020	WO 2020072948 A1	09 Apr 2020
		AU 2019355057 A1	27 May 2021
		CA 3115068 A1	09 Apr 2020
		CN 113365610 A	07 Sep 2021
		EP 3860575 A1	11 Aug 2021
		KR 20210092204 A	23 Jul 2021
		US 2021379021 A1	09 Dec 2021
WO 2015013581 A1	29 January 2015	WO 2015013581 A1	29 Jan 2015
		AU 2014293011 A1	17 Mar 2016
		AU 2014293013 A1	17 Mar 2016
		AU 2019272044 A1	19 Dec 2019
		AU 2021203863 A1	08 Jul 2021
		CA 2928568 A1	29 Jan 2015
		CA 2938626 A1	29 Jan 2015
		CN 105764501 A	13 Jul 2016
		CN 105764502 A	13 Jul 2016
		CN 112472699 A	12 Mar 2021
		EP 3024456 A1	01 Jun 2016
		EP 3024457 A1	01 Jun 2016
		KR 20160099081 A	19 Aug 2016
		KR 20160104612 A	05 Sep 2016
		US 2016166546 A1	16 Jun 2016
		US 9974774 B2	22 May 2018
		US 2016220537 A1	04 Aug 2016
		US 9993460 B2	12 Jun 2018
		US 2018256549 A1	13 Sep 2018
		US 10500192 B2	10 Dec 2019
		US 2019076404 A1	14 Mar 2019
		US 10548876 B2	04 Feb 2020
		US 2020163940 A1	28 May 2020
		US 11135201 B2	05 Oct 2021
		US 2020163939 A1	28 May 2020
US 11147800 B2	19 Oct 2021		
WO 2015013579 A1	29 Jan 2015		
WO 2015013579 A1	29 January 2015	WO 2015013579 A1	29 Jan 2015
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2023/050163	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		AU 2014293011 A1	17 Mar 2016
		AU 2014293013 A1	17 Mar 2016
		AU 2019272044 A1	19 Dec 2019
		AU 2021203863 A1	08 Jul 2021
		CA 2928568 A1	29 Jan 2015
		CA 2938626 A1	29 Jan 2015
		CN 105764501 A	13 Jul 2016
		CN 105764502 A	13 Jul 2016
		CN 112472699 A	12 Mar 2021
		EP 3024456 A1	01 Jun 2016
		EP 3024457 A1	01 Jun 2016
		KR 20160099081 A	19 Aug 2016
		KR 20160104612 A	05 Sep 2016
		US 2016166546 A1	16 Jun 2016
		US 9974774 B2	22 May 2018
		US 2016220537 A1	04 Aug 2016
		US 9993460 B2	12 Jun 2018
		US 2018256549 A1	13 Sep 2018
		US 10500192 B2	10 Dec 2019
		US 2019076404 A1	14 Mar 2019
		US 10548876 B2	04 Feb 2020
		US 2020163940 A1	28 May 2020
		US 11135201 B2	05 Oct 2021
		US 2020163939 A1	28 May 2020
		US 11147800 B2	19 Oct 2021
		WO 2015013581 A1	29 Jan 2015
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/47	(2006.01)	A 6 1 K	31/47	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/04	(2006.01)	A 6 1 P	35/04	
A 6 1 P	13/12	(2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/436	(2006.01)	A 6 1 K	31/436	

,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,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 ティレット ダニエル

オーストラリア国 ニューサウスウェールズ州 2025 ウラーラ ジョン ストリート 29

(72)発明者 ヴェリルズ ニコル マーガレット

オーストラリア国 ニューサウスウェールズ州 2291 ミアウェザー バーナー ストリート 37

(72)発明者 マレー ヘザー コンスタンス

オーストラリア国 ニューサウスウェールズ州 2280 パーモント ノース イーグルス ネスト クローズ 16

(72)発明者 ブジョゾフスキ ジョシュア ステファン シドニー

オーストラリア国 ニューサウスウェールズ州 2283 フェネル ベイ ブローラム アベニュー 27

F ターム (参考) 4C084 AA19 AA23 MA02 MA55 NA05 NA14 ZA811 ZB261 ZC511 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BC10 BC17 BC28 BC38 BC42 CB22 GA07 MA02
 MA04 MA55 NA05 NA14 ZA81 ZB26 ZC20 ZC51 ZC75