

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6637884号
(P6637884)

(45) 発行日 令和2年1月29日(2020.1.29)

(24) 登録日 令和1年12月27日(2019.12.27)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/551	(2006.01)
A 6 1 P 43/00	(2006.01)
A 6 1 P 35/00	(2006.01)
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)
A 6 1 K 31/497	(2006.01)

A 6 1 K	31/551	43/00	35/00	43/00	31/5377
1	1	1	1	1	1

請求項の数 7 (全 16 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2016-528821 (P2016-528821)
(86) (22) 出願日	平成26年11月7日(2014.11.7)
(65) 公表番号	特表2016-535756 (P2016-535756A)
(43) 公表日	平成28年11月17日(2016.11.17)
(86) 國際出願番号	PCT/US2014/064549
(87) 國際公開番号	W02015/070020
(87) 國際公開日	平成27年5月14日(2015.5.14)
審査請求日	平成29年10月31日(2017.10.31)
(31) 優先権主張番号	61/901, 908
(32) 優先日	平成25年11月8日(2013.11.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

(73) 特許権者	511071555 ダーナーファーバー キャンサー インスティュート, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02115-5450, ボストン, ブルックライン アヴェニュー 450
(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(72) 発明者	ブラドナー, ジェームス, イー. アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02493、ウェストン、バックスキンドライブ 6

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】プロモドメインおよびエクストラターミナル(BET)タンパク質インヒビターを使用するがんのための併用療法

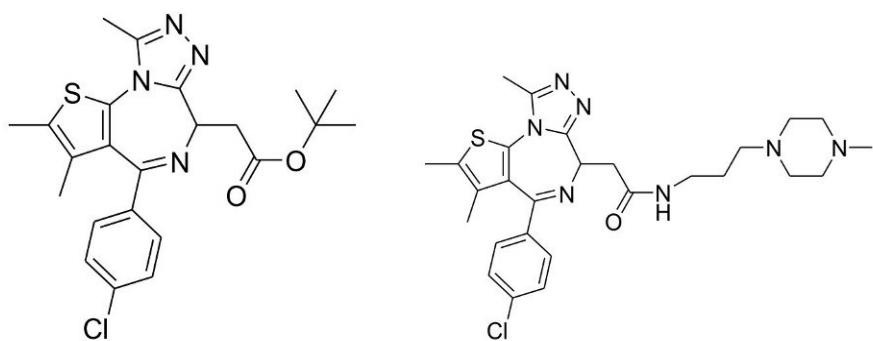
(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象においてびまん性大細胞型B細胞リンパ腫を処置するための治療剤であって、

J Q 1 または J Q 3 5

【化 1】



10

J Q 1

J Q 3 5

20

から選択されるプロモドメインインヒビターである第一の剤を、
A B T 2 6 3 および A B T 1 9 9 からなる群から選択される第二の剤と組み合わせて含む

、
前記治療剤。

【請求項 2】

プロモドメインインヒビターが、第二の剤と別々に投与される、請求項 1 に記載の治療剤。

【請求項 3】

対象が哺乳動物であり、好ましくは対象がヒト患者である、請求項 1 または 2 に記載の治療剤。

10

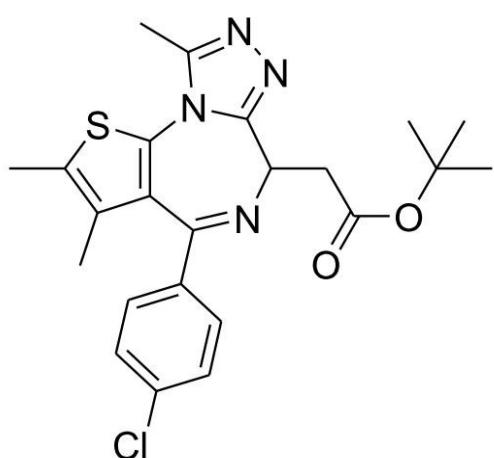
【請求項 4】

追加の抗新生物療法と共に用いられるための、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の治療剤であって、追加の抗新生物療法が、手術、放射線療法、化学療法、遺伝子療法、D N A 療法、ウイルス療法、R N A 療法、アジュバント療法、免疫療法またはそれらの組み合わせである、前記治療剤。

【請求項 5】

プロモドメインインヒビターが、下記構造式：

【化 2】



20

30

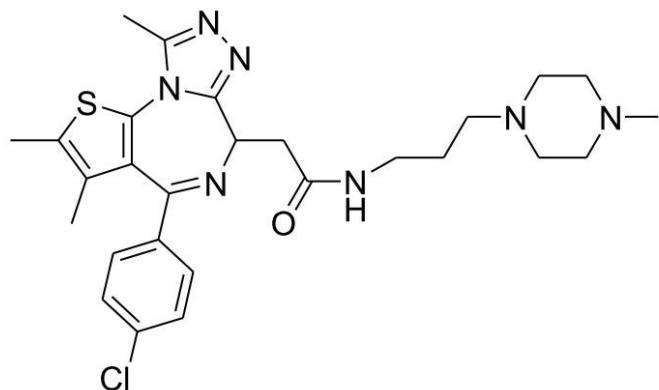
により表される、

請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 6】

プロモドメインインヒビターが、下記構造式：

【化3】



10

により表される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の治療剤。

【請求項 7】

第二の剤が、 A B T 1 9 9 である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の治療剤。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

この出願は、2013年11月8日に出願された米国仮出願シリアル番号61/901,908の、35 U.S.C. § 119 (e)の下の利益を主張し、その内容は参照により本明細書にその全体において組み込まれる。

政府支援

この発明は、国立衛生研究所によって授与された助成金番号CA122794、CA140594、CA137181、CA137008、CA147940、CA137008-01、1U01CA141576の下、およびLung SPOREによって授与された助成金番号P50CA090578の下の政府支援によってなされた。政府は発明に所定の権利を有する。

30

【背景技術】

【0002】

発明の背景

群としてのがんは、各年で全死亡のおよそ13%を占め、その最も一般的なものは、肺がん(1.4百万人死亡)、胃がん(740,000人死亡)、肝がん(700,000人死亡)、大腸がん(610,000人死亡)、および乳がん(460,000人死亡)である。最も一般的な3つの小児がんは、白血病(34%)、脳腫瘍(23%)、およびリンパ腫(12%)である。小児がんの割合は、1975~2002の間で米国において毎年0.6%増加し、欧州において1978と1997との間で毎年1.1%増加している。これにより、浸潤がんは先進国における主要な死因となっており、発展途上国においては第二の主要な死因となっている。

40

キナーゼインヒビターおよび抗アポトーシス剤を含む多数の抗がん薬が開発されている。しかしながら、患者に対するそれらの毒性は、主要な問題であり続けている。例えば、ダサチニブおよびエルロチニブなどのキナーゼインヒビターは、がんの処置に使用されるが、それらの有害効果は深刻な問題として残っている。ダサチニブは、肺の動脈における異常な高血圧(肺高血圧症、PAH)という稀だが深刻な症状の危険性を増加させる一方、深刻な胃腸管、皮膚、および眼の障害がエルロチニブを服用する患者に観察されている。さらに、キナーゼインヒビターの臨床的有効性は、薬剤耐性の発達によって限定される

50

。したがって、現在の抗がん薬の限定を緩和する新規かつ有効な治療戦略を同定する必要性がある。

【発明の概要】

【0003】

発明の概要

本発明は、プロモドメインおよびエクストラターミナル（B E T）タンパク質インヒビターと所定の化学療法薬との組み合わせが、新生物を有する対象の処置に特に効果的であるという予期せぬ発見に少なくとも部分的に基づく。したがって、本開示は、新生物を処置する改善された方法を提供する。発明のいくつかの側面によれば、本方法は、J Q 1 および / またはそのアナログを、M K 2 2 0 6、ダサチニブ、A Z D 6 2 4 4、クリゾチニブ、C Y T 3 8 7、ラバチニブ、フラボピリドール、y - 2 7 6 3 2、エルロチニブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラバチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択されるキナーゼインヒビターと組み合わせ、新生物を処置するために有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む。

【0004】

いくつかの態様において、キナーゼインヒビターは、クリゾチニブ、C Y T 3 8 7、ラバチニブ、およびフラボピリドールからなる群から選択される。いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、キナーゼインヒビターと別々に、連続的に、または同時に投与される。

発明のいくつかの側面により、J Q 1 および / またはそのアナログを抗アポトーシス剤と組み合わせて、新生物を処置するために有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、新生物を処置する方法が提供される。いくつかの態様において、抗アポトーシス剤は、A B T 2 6 3、A B T 1 9 9、A B T 7 3 7、およびオバトクラックスからなる群から選択される。いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、抗アポトーシス剤と別々に、連続的に、または同時に投与される。

【0005】

発明のいくつかの側面により、J Q 1 および / またはそのアナログを、ビンクリスチン、エトポシド、1 7 - A A G、アドルシル、ベルケイド、S A H A、ドキシル、ゲムシタビン、A Z D 2 2 8 1、D B Z、イホスファミド、レブリミド、プレドニゾン、リツキシマブ、ベバシズマブ、ペガブタニブ、およびラニビズマブからなる群から選択される抗新生物剤と組み合わせて、新生物を処置する有効な量で、それを必要とする対象に投与することを含む、新生物を処置する方法が提供される。いくつかの態様において、抗新生物剤は、ベルケイドまたはゲムシタビンである。いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、抗新生物剤と別々に、連続的に、または同時に投与される。

発明のいくつかの側面により、J Q 1 および / またはそのアナログの有効量を、テムシロリムスまたはB E Z 2 3 5と組み合わせ、それを必要とする対象に投与することを含み、ここでテムシロリムスまたはB E Z 2 3 5はそれが単独で抗悪性腫瘍効果を有しない用量で投与される、新生物を処置する方法が提供される。いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、テムシロリムスまたはB E Z 2 3 5と別々に、連続的に、または同時に投与される。

【0006】

以下の態様は、特記しない限り、本明細書に記述された発明の様々な側面に平等に適用する。

いくつかの態様において、対象は哺乳動物である。いくつかの態様において、対象はヒト患者である。いくつかの態様において、対象は、肺がん、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫を含むリンパ腫、前立腺がん、基底細胞癌、胆道がん、膀胱がん、骨がん、脳がん、C N Sがん、乳がん、子宮頸がん、絨毛癌、大腸がん、直腸がん、結合組織がん、消化器系のがん、子宮内膜がん、食道がん、眼がん、頭頸部のがん、

10

20

30

40

50

胃のがん (gastric cancer) 、上皮内新生物、腎臓がん、喉頭がん、白血病、肝がん、肺がん、血液新生物、メラノーマ、ミエローマ、神経芽細胞腫、口腔がん、卵巣がん、膀がん、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、直腸のがん (rectal cancer) 、腎がん、呼吸器系のがん、肉腫、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および泌尿器系のがんからなる群から選択される新生物を有する。いくつかの態様において、新生物は肺がんである。いくつかの態様において、新生物はびまん性大細胞型B細胞リンパ腫である。いくつかの態様において、新生物はバーキットリンパ腫である。

【0007】

いくつかの態様において、対象は追加の抗新生物療法でさらに処置される。いくつかの態様において、追加の抗新生物療法は、手術、放射線療法、化学療法、遺伝子療法、DNA療法、ウイルス療法、RNA療法、アジュバント療法、免疫療法またはそれらの組み合わせである。いくつかの態様において、JQ1および/またはそのアナログはJQ1である。

発明のいくつかの側面により、医薬組成物が提供される。これらの組成物は、JQ1またはそのアナログの有効量、ならびにMK2206、ダサチニブ、AZD6244、クリゾチニブ、CYT387、ラパチニブ、フラボピリドール、y-27632、エルロチニブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択されるキナーゼインヒビターを含む。

【0008】

発明のいくつかの側面により、JQ1またはそのアナログを含有する容器、ならびにMK2206、ダサチニブ、AZD6244、クリゾチニブ、CYT387、ラパチニブ、フラボピリドール、y-27632、エルロチニブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択されるキナーゼインヒビターを含有する容器を含有する包装を含むキットが提供される。

発明の特定の態様の詳細が本明細書に記述される。発明の他の特徴、対象、および利点は、詳細な説明、図、例、および特許請求の範囲から明らかであろう。

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】図1は、キナーゼインヒビターとJQ1との間の相乗効果を実証するアイソボログラムを示す。XおよびY軸を接続する1~1の線より下の点は「相乗的」であり、線に近い点は「相加的」であり、それよりも上の点は拮抗的である。

【図2】図2は、抗アポトーシス剤とJQ1との間の相乗効果を表すアイソボログラムを示す。

【図3】図3は、抗新生物剤とJQ1との間の相乗効果を表すアイソボログラムを示す。

【図4】図4は、テムシロリムスまたはBEZ235とJQ1との間の相加的効果を表すアイソボログラムを示す。

【図5】図5は、単剤の用量応答曲線を示す。

【0010】

発明の詳細な説明

本発明は、プロモドメインおよびエクストラターミナル (BET) タンパク質インヒビターと所定の化学療法薬との組み合わせが新生物を有する対象の処置に特に効果的であるという驚くべき発見に少なくとも部分的に基づく。下記の例において実証されているとおり、BETプロモドメインインヒビターのチエノ-トリアゾロ-1,4-ジアゼピン (JQ1) ならびに特定のキナーゼインヒビターおよび抗アポトーシス剤などの所定の化学療

10

20

30

40

50

法剤の治療有効性が、組み合わせて投与されたときに相乗効果を示すことが見出された。したがって、J Q 1 および / またはそのアナログと、所定のキナーゼインヒビター、抗アポトーシス剤および他の特定の抗新生物剤との組み合わせは、新生物の処置において個々の治療剤の相加的効果よりも効果的である。

【 0 0 1 1 】

本明細書に記載の治療剤の組み合わせの相乗的効果は、新生物を有する対象に対して、1 以上の治療剤（単数または複数）のより低い投与量の使用および / または剤（単数または複数）のより少ない頻度の投与を可能にする。1 以上の治療剤（単数または複数）のより低い投与量を利用する能力、および / または、より低い頻度で治療剤（単数または複数）を投与する能力は、新生物の処置における療法の有効性を低減することなく、剤（単数または複数）の対象に対する投与に関連した毒性を低減させる。さらに、相乗的効果は、新生物の予防、管理、または処置における剤の改善された有効性をもたらす。最終的に、本明細書に記載された治療剤の組み合わせの相乗的効果は、いずれかの治療剤単独の使用と関連した有害または望ましくない副作用を回避または低減することを助ける。

10

【 0 0 1 2 】

本発明は、J Q 1 および / またはそのアナログと、所定のキナーゼインヒビター、抗アポトーシス剤および他の特定の抗新生物剤との相乗的な組み合わせを使用する、新生物を処置するための方法を提供する。本明細書で使用されるとおり、新生物は、異常に増殖する細胞および / または組織が存在するヒトまたは動物の疾患状態を意味する。新生物は、良性、潜在的な悪性（前がん）、または悪性（がん）であり得る。

20

本明細書に記載された組み合わせで処置され得るがんの例は、 固形腫瘍および血液がんを含むが、これらに限定されない。 固形腫瘍は、 乳房、膀胱、骨、脳、中枢および末梢神経系、大腸、結合組織、内分泌腺（例えば、甲状腺および副腎皮質）、食道、子宮内膜、生殖細胞、頭頸部、腎臓、肝、肺、喉頭および下咽頭、中皮腫、筋肉、卵巣、臍臓、陰茎、前立腺、直腸、腎、小腸、軟組織、精巣、胃、皮膚、尿管、腫、ならびに外陰の腫瘍によって例示される。 網膜芽細胞腫およびウイルムス腫瘍によって例示される遺伝性のがんもまた含まれる。さらに、前記臓器における原発性腫瘍ならびに遠隔の臓器における対応する二次性腫瘍（「腫瘍転移」）が含まれる。

【 0 0 1 3 】

血液がんは、高悪性度形態および低悪性度形態の白血病およびリンパ腫、すなわちびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、非ホジキン疾患、慢性および急性骨髓性白血病（C M L / A M L）、急性リンパ芽球性白血病（A L L）、慢性リンパ球性白血病（C L L）、ホジキン疾患、バーキットリンパ腫、多発性ミエローマ、ならびに T 細胞リンパ腫によって例示される。骨髓異形成症候群、血漿細胞新生物、腫瘍隨伴症候群、原発部位不明のがんならびに A I D S 関連の悪性腫瘍もまた含まれる。

30

本明細書に記載された組み合わせで処置され得る良性新生物の例は、良性軟組織腫瘍、骨腫瘍、脳および脊椎腫瘍、眼瞼および眼窩腫瘍、肉芽腫、脂肪腫、髄膜腫、多発性内分泌新生物、鼻ポリープ、下垂体腫瘍、プロラクチノーマ、偽脳腫瘍、脂漏性角化症、胃ポリープ、甲状腺結節、臍臓の囊胞性新生物、血管腫、声帯結節、ポリープ、および囊胞、キャッスルマン疾患、慢性毛巣疾患、皮膚線維腫、皮脂囊胞、化膿性肉芽腫、および若年性ポリポーシス症候群を含むが、これらに限定されない。

40

【 0 0 1 4 】

B E T（プロモドメインおよびエクストラターミナル）タンパク質は、4 7 のプロモドメイン含有タンパク質のより大きいファミリーのサブセットを構成する、4 つの密接に関連したプロモドメイン含有タンパク質（B R D 2、B R D 3、B R D 4、および B R D T）である。プロモドメインは、プロモドメイン含有タンパク質をヒストンに対して標的化し、それによってクロマチン構造および機能に影響を及ぼすアセチル - リジン結合ポケットである。B E T タンパク質プロモドメインのクロマチンに対する結合は遺伝子発現を制御し、その結合の低分子阻害は遺伝子発現に選択的な効果を生じさせる。B E T プロモドメインの低分子阻害は、血液悪性腫瘍および 固形腫瘍の広範囲にわたる腫瘍細胞の選択的

50

な殺傷をもたらす。当該技術分野において知られた B E T プロモドメインインヒビターの非限定的な例は、US 2013/0184264に記載されている J Q 1 およびそのアナログを含み、その開示は参照によって本明細書に取り込まれる。したがって、いくつかの態様において、本発明の方法、医薬組成物およびキットは、US 2013/0184264に記載された B E T プロモドメインインヒビターを含み、参照によって本明細書に取り込まれる。本発明は、かかる化合物の薬学的に許容可能な塩をさらに包含する。いくつかの態様において、本発明の方法、医薬組成物およびキットは、J Q 1 またはその薬学的に許容可能な塩を含む。

【 0 0 1 5 】

本明細書で使用される「キナーゼ」は、A T P からタンパク質およびペプチドにおける S e r / T h r または T y r の側鎖上のヒドロキシリル基への - ホスファートの転移を触媒し、様々な重要な細胞機能、そのおそらく最も顕著なものはシグナル伝達、分化および増殖である、の制御に緊密に関与する、酵素の大きなクラスを指す。約 2 , 0 0 0 と推定される異なるタンパク質キナーゼがヒト体内に存在し、これらの各々は特定のタンパク質 / ペプチド基質をリン酸化するが、それらはすべて高度に保存されたポケット内で同じ第二の基質である A T P に結合する。既知の癌遺伝子産物の約 5 0 % はタンパク質チロシンキナーゼ P T K であり、それらのキナーゼ活性が細胞形質転換をもたらすことが示されている。

【 0 0 1 6 】

いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、M K 2 2 0 6 、ダサチニブ、A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ)、クリゾチニブ、C Y T 3 8 7 、ラパチニブ、フラボピリドール、y - 2 7 6 3 2 、エルロチニブ、アファチニブ、アキシチニブ、ボスチニブ、セツキシマブ、フォスタマチニブ、ゲフィチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムラフェニブからなる群から選択されるキナーゼインヒビターと組み合わせて、新生物を処置するために有効な量で投与される。いくつかの態様において、キナーゼインヒビターは、M K 2 2 0 6 、ダサチニブ、A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ)、クリゾチニブ、C Y T 3 8 7 、ラパチニブ、およびフラボピリドールからなる群から選択される。

【 0 0 1 7 】

下記の例に示されるとおり、M K 2 2 0 6 、ダサチニブ、A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ)、およびクリゾチニブを含む多くのキナーゼインヒビターは、J Q 1 と組み合わせて投与されたときに相乗的応答を与えた。理論に束縛されることは望まないが、キナーゼは互いを活性化させ、次いでシグナルが転写因子によって作用される核において終了する同様な経路を活性化させる。J Q 1 は多くの転写因子の重要なアダプターである B R D 4 を標的とすることから、本明細書に記載されたデータに鑑みると、本明細書に記載されたキナーゼインヒビターが J Q 1 と組み合わせて投与されるとき、相乗的応答が期待される。

いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、抗アポトーシス剤と組み合わせて投与される。本明細書で使用される抗アポトーシス剤は、アポトーシスを阻害する剤である。かかる剤は、有機または無機の低分子であり得る。それは天然の核酸またはペプチドであってもよい。抗アポトーシス剤の非限定的な例は、A B T 2 6 3 、A B T 1 9 9 、A B T 7 3 7 、A B T 7 3 7 、およびオバトクラックスを含む。

【 0 0 1 8 】

理論に束縛されることは望まないが、J Q 1 は G 1 停止を強く誘起する一方、抗アポトーシスインヒビターは細胞を完全な細胞死に押しやるものと仮定される。したがって、抗アポトーシス剤が J Q 1 と組み合わせて投与されるとき、相乗的応答が期待される。

いくつかの態様において、J Q 1 および / またはそのアナログは、ビンクリスチン、エトポシド、1 7 - A A G 、アドルシリル、ベルケイド、S A H A 、ドキシリル、ゲムシタビン、A Z D 2 2 8 1 (オラパリブ)、D B Z 、イホスファミド、レブリミド (レナリドマイド)、プレドニゾン、リツキシマブ、ベバシズマブ、ペガブタニブ、およびラニビズマブからなる群から選択される抗新生物剤と組み合わせて新生物を処置する有効な量で投与さ

10

20

30

40

50

れる。いくつかの態様において、抗新生物剤は、ピンクリスチン、エトポシド、17-AAG、アドルシリル、ベルケイドおよびゲムシタビンからなる群から選択される。

【0019】

理論に束縛されることは望まないが、DNA複製を標的とする化合物がJQ1との相乗的応答を実証したことから（例えば、エトポシドなどのトポイソメラーゼインヒビター）、ドキシリル、AZD2281、およびイホスファミドなどのDNA複製を標的とする他の化合物もまたJQ1と組み合わせて投与されたとき相乗的応答を示すことが期待されると仮定される。

いくつかの態様において、JQ1および/またはそのアナログは、テムシロリムスまたはBEZ235と組み合わせて投与され、ここでテムシロリムスまたはBEZ235はそれが単独で抗悪性腫瘍効果を有しない用量で投与される。下記の例で実証されたとおり、テムシロリムスおよびBEZ235はそれらが単独で効果を有しない用量でJQ1の効果を増加させた。テムシロリムスの推奨される用量は25mgであり、週に1回、30~60分間にわたってIV点滴される。したがって、いくつかの態様において、テムシロリムスは、JQ1とともに20mg、15mg、10mgまたは5mg/週間の用量で投与され、いくつかの態様において、週に1回、30~60分間にわたってIV点滴される。いくつかの態様において、BEZ235は、JQ1とともに1日1回、50mg；100mg；150mg；200mg；250mg；300mg；350mg；400mg；450mg；500mg；650mg；700mg；750mg；または800mgの用量で経口投与される。

【0020】

本明細書で使用される用語「組み合わせて」は、1よりも多い治療剤の使用を指す。用語「組み合わせて」の使用は、治療剤が新生物を有する対象に投与される順番を制限しない。JQ1またはそのアナログなどの第一の治療剤は、本明細書に記載されたキナーゼインヒビター、抗アポトーシス剤または抗新生物剤などの第二の治療剤の、新生物を有する対象に対する投与の前（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間前）に、同時に、またはその後（例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、または12週間後）に投与され得る。したがって、JQ1および/またはそのアナログは、本明細書に記載されたキナーゼインヒビター、抗アポトーシス剤または抗新生物剤などの第二の治療剤と別々に、連続的に、または同時に投与され得る。

【0021】

投与が企図された「対象」は、ヒト；ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および/またはイヌなどの商業的に関連した哺乳動物ならびに鳥（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および/またはシチメンチョウなどの商業的に関連した鳥）を含むが、これらに限定されない。処置を必要とする対象は、新生物を有することが確認された対象であり、すなわち、対象は（例えば、当該技術分野においてよく知られた方法を使用して）医師によって新生物を有することが診断されている。いくつかの態様において、処置を必要とする対象は、新生物を示す1以上の症状を呈する対象などの、新生物を有するか、または発症させることが疑われる対象である。用語「処置を必要とする対象」は、かつて新生物を有したが、その症状が改善している人々をさらに含む。新生物の1以上の症状または臨床的特徴は、腫瘍の種類および場所に依存する。例えば、肺腫瘍は、咳、息切れ、または胸痛を引き起こし得る。大腸の腫瘍は、体重減少、下痢、便秘、鉄欠乏性貧血、および糞便中の血液を引き起こし得る。以下の症状は、ほとんどの腫瘍とともに生じる：悪寒、倦怠感、発熱、食欲不振、不調、寝汗、および体重減少。

【0022】

本明細書で使用される用語「投与する（administer）」、「投与する（administering）」、または「投与（administration）」は、1以上の治療剤を移植、吸収、摂取、注射

10

20

30

40

50

、または吸入することを指す。

本明細書で使用される用語「処置」、「処置する (treat)」、および「処置する (treating)」は、新生物の発症を後進させるか、緩和するか、遅延させるか、または新生物の進行を阻害することを指す。いくつかの態様において、処置は、1以上の徵候または症状が発症するか、または観察された後に施されてもよい。他の態様において、処置は、新生物の徵候または症状の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、症状の発症の前に、（例えば、症状の履歴に鑑みて、および／または遺伝または他の感受性因子に鑑みて）感受性の個人に施されてもよい。処置は、例えば、再発を遅延するか、または再発を防ぐために、症状が解消された後も続けられてもよい。

【0023】

10

「有効量」は、所望の生物学的応答を惹起する、すなわち、新生物を処置する充分な量を指す。この技術分野の当業者によって理解されるとおり、本明細書に記載された化合物の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、化合物の薬物動態、処置される症状、投与の方法、ならびに対象の年齢および健康などの因子に依存して変わり得る。有効量は、新生物と関連した1以上の症状を遅延し、低減し、阻害し、緩和し、または後進させるために必要な量を含むが、これらに限定されない。例えば、新生物の処置において、かかる用語は、腫瘍の大きさの低減を指してもよい。

化合物の有効量は、（投与の方法に依存して）1日または数日について1以上の用量の投与において約0.001mg/kg～約1000mg/kgにわたって変わり得る。所定の態様において、有効量は、約0.001mg/kg～約1000mg/kg、約0.01mg/kg～約750mg/kg、約0.1mg/kg～約500mg/kg、約1.0mg/kg～約250mg/kg、および約10.0mg/kg～約150mg/kgにわたって変わる。

20

【0024】

いくつかの態様において、対象は、1以上の追加の抗新生物療法でさらに処置される。例えば、対象は、手術、放射線療法、化学療法、遺伝子療法、DNA療法、ウイルス療法、RNA療法、アジュバント療法、免疫療法またはそれらの組み合わせを受けてもよい。

本明細書で提供される化合物は、経腸（例えば経口）、非経口、静脈内、筋肉内、動脈内、髄内、髄腔内、皮下、脳室内、経皮、皮内、肛門、腔内、腹腔内、（パウダー、軟膏、クリーム、および／または滴下などによる）局所、粘膜、鼻、頬、舌下を含む、任意の経路によって；気管内注入、気管支注入、および／または吸入によって；および／または経口スプレー、鼻スプレー、および／またはエアロゾルとして、投与され得る。特定の企図された経路は、経口投与、静脈内投与（例えば、全身の静脈内注射）、血液および／またはリンパ供給を介した広域投与、および／または患部に対する直接投与である。一般に、最も適した投与の経路は、剤の性質（例えば、消化管の環境中のその安定性）、および／または対象の症状（例えば、対象が経口投与に耐え得るかどうか）を含む様々な因子に依存するだろう。

30

【0025】

有効量を達成するために必要とされる化合物の正確な量は、例えば、対象の種、年齢、および一般的な症状、副作用または障害の重篤度、特定の化合物の同一性、投与の方法などに依存して、対象から対象にわたって変わるだろう。所望の投与量は、1日に3回、1日に2回、1日に1回、1日おき、2日おき、毎週、2週ごとに、3週ごとに、または4週ごとに送達され得る。所定の態様において、所望の投与量は、多重投与（例えば、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、またはより多くの投与）を使用して送達され得る。

40

所定の態様において、70kgの成人に対する1日に1回以上の投与のための化合物の有効量は、単位投与量形態当たり、約0.0001mg～約3000mg、約0.0001mg～約2000mg、約0.0001mg～約1000mg、約0.001mg～約1000mg、約0.01mg～約1000mg、約0.1mg～約1000mg、約1mg～約1000mg、約10mg～約1000mg、または

50

約100mg～約1000mgの化合物を含んでもよい。

所定の態様において、本明細書に提供される化合物は、所望の治療効果を得るために、1日1回以上、1日当たり、対象の体重の約0.001mg/kg～約100mg/kg、約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約0.1mg/kg～約40mg/kg、好ましくは約0.5mg/kg～約30mg/kg、約0.01mg/kg～約10mg/kg、約0.1mg/kg～約10mg/kg、およびより好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgを送達する充分な投与量レベルで投与され得る。

【0026】

本明細書に記載された用量範囲は、提供された医薬組成物の成人に対する投与のための指針を提供することが理解されるだろう。例えば、子供または若者に投与される量は、医師または当業者によって決定され得、成人に対して投与されるものよりも低いか、または同じであり得る。

本明細書に記載された医薬組成物は、薬理学の技術分野において知られた任意の方法によって調製され得る。一般的に、かかる調製方法は、JQ1またはそのアナログなどの活性成分を、担体または賦形剤、および/または1以上の他の副成分と会合させ、次いで、必要および/または所望の場合、産物を所望の单一または複数の用量単位に整形および/または包装するステップを含む。医薬組成物は、単一単位用量として、および/または複数の単一単位用量として、バルクで調製し、包装し、および/または販売され得る。本明細書で使用される「単位用量」は、活性成分のあらかじめ決められた量を含む医薬組成物の個別の量である。活性成分の量は、対象に投与されるであろう活性成分の投与量および/または例えば、かかる投与量の半分または3分の1などのかかる投与量の便利な分数に一般的に等しい。

【0027】

本発明の医薬調製物は、薬学的に許容可能な担体を含んでもよく、または薬学的に許容可能な担体中に希釈されてもよい。本明細書で使用される用語「薬学的に許容可能な担体」は、ヒト、またはイヌ、ネコまたはウマなどの他の哺乳動物に対する投与に好適である、1以上の適合性の充填剤、希釈剤または他のかかる物質を意味する。用語「担体」は、天然または合成の有機または無機成分を指し、活性成分は適用を促進するためにそれと組み合わされる。担体は、所望の医薬有効性または安定性を実質的に損なうであろう相互作用が存在しないように、本発明の調製物と互いに混合され得る。経口、皮下、静脈内、筋肉内などの処方に好適な担体は、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Paに見出され得る。

本発明は、以下の例によってさらに説明されるが、さらに限定するものとして解釈されるべきでは決してない。この出願を通じて引用された、(参考文献、発行された特許、公開された特許出願、および同時係属中の特許出願を含む)参照のすべての内容全体は、本明細書に参照によって明示的に取り込まれる。

【0028】

例

材料および方法

化合物をH2122ヒト肺がん株およびp53/kRas変異を含有するm855マウスGEM株に対してプロファイリングした。化合物をびまん性大細胞型B細胞リンパ腫細胞株OCI-Ly1、OCI-Ly3、OCI-Ly4、OCI-Ly7、S-DHL4、SU-DHL6、SU-DHL7、HBL1、K422、U2932およびTolledoに対して、ならびにバーキットリンパ腫細胞株RajiおよびCa46に対してもまたプロファイリングした。

Bioteck EL406を使用して、20～60,000細胞/mlを含有する50uLの細胞培地をwhite 384-well Nunc plate(Thermo)に分配した。次いで浮遊細胞は直ちに化合物を受ける一方、接着細胞株には化合物の添加の前に1時間を与えてプレートの表面に再接着させた。試験される化合物をDMSOに溶解させ、384 well compound storage plate(Greiner)上にアレイ化した。各化合物プレートは、1つの化合物につき、所与の細胞

10

20

30

40

50

株について所与の化合物の I C 5 0 をおよそ中心とした 5 点の用量応答を受けた。

【 0 0 2 9 】

Janus MDT workstation (Perkin Elmer) 上の 1 0 0 n l の 3 8 4 または 9 6 ウエルピントランスマニホールド (pin transfer manifold) を使用して、化合物アレイをアッセイプレートに分配した。「前方」の化合物を直接固定し、「後進」の化合物プレートを後方に固定することによって、各化合物そのままの 4 組の 5 点用量応答に加え、全ての 5 かける 5 の化合物濃度の 8 レプリケートのセットを達成した。

化合物の添加後、細胞プレートを 3 7 のインキュベーター内で 7 2 h r インキュベートした。細胞生存率を製造業者のプロトコルにしたがって ATPlite (Perkin Elmer) を使用して評価した。データを、Chou-Talalay によって提示された半数有効原理 (median effect principle) を利用して CalcuSyn で分析し、GraphPad Prism software を使用して可視化した。評価した主要なパラメータは、組み合わせ指数および用量低減指数であった。

【 0 0 3 0 】

ATPlite アッセイ

Biotek EL406 を使用して、2 0 ~ 6 0 , 0 0 0 細胞 / m l を含有する 5 0 u L の細胞培地を white 384-well Nunc plate (Thermo) に分配した。プレーティング直後、D M S O に溶解した化合物を、Janus MDT workstation (Perkin Elmer) 上で 1 0 0 n l の 3 8 4 ウエルピントランスマニホールド (pin transfer manifold) を使用してプレートに分配した。384-well Greiner compound plate における D M S O ストック中の 1 0 点 4 組の用量応答で、ストックをアレイ化した。化合物の添加後、細胞プレートを 3 7 のインキュベーター内で 7 2 h r インキュベートした。細胞生存率を ATPlite (Perkin Elmer) を使用して評価し、データを GraphPad Prism Software を使用して分析した。

【 0 0 3 1 】

結果：

図 1 は、キナーゼインヒビターと J Q 1 との間の相乗効果を実証するアイソボログラムを示す。X および Y 軸を接続する 1 ~ 1 の線より下の点は「相乗的」であり、線に近い点は「相加的」であり、それよりも上の点は拮抗的である。

図 2 は、抗アポトーシス剤と J Q 1 との間の相乗効果を表すアイソボログラムを示す。

図 3 は、抗新生物剤と J Q 1 との間の相乗効果を表すアイソボログラムを示す。

図 4 は、テムシロリムスまたは B E Z 2 3 5 と J Q 1 との間の相加的効果を表すアイソボログラムを示す。

図 5 は、単剤についての用量応答曲線を示す。

【 0 0 3 2 】

【 表 1 】

表1:薬の組み合わせについての平均CI値

	DHL4	DHL6	DHL7	TOLED O	LY4	LY3	HELI	RAJI	CA46	L428
JQ1/ABT263	0.341778	0.947889	0.550889	0.605	0.492444	0.624778	0.448889	N/A	N/A	2.736778
JQ1/OBA	0.882111	1.227556	1.083111	0.783333	0.889	0.821111	0.882222	0.442333	0.669889	0.742222
JQ1/Flavo	0.373889	0.657333	0.373889	1.418111	0.510111	0.641586	0.868	1.225322	1.799	2.319222
Flavo/ABT263	0.496444	0.360222	1.429333	0.483778	N/A	1.430667	1.670667	N/A	N/A	N/A
Flavo/OBA	0.989889	0.969333	2.413333	0.692111	1.167889	0.32	1.599111	1.120222	0.768111	1.735333

【 0 0 3 3 】

均等物および範囲

特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、逆のことについて示されない限り、または文脈から他のことが明らかでない限り、1 または 1 よりも大きいものを意味してもよい。群の 1 以上のメンバー間の「または」を含むクレームまたは

10

20

30

40

50

記載は、群のメンバーの 1、1 よりも大きいもの、またはすべてが、逆のことについて示されない限り、または文脈から他のことが明らかでない限り、所与の物または方法に存在し、用いられ、または他の関連する場合に、満足されるものと考えられる。発明は、まさしく群の 1 のメンバーが所与の物または方法に存在し、用いられ、または関連する態様を含む。発明は、群のメンバーの 1 よりも大きいもの、またはすべてが、所与の物または方法に存在し、用いられ、または関連する態様を含む。

【 0 0 3 4 】

さらに、発明は、別のクレームに導入される、1 以上の列挙されたクレームからの 1 以上の限定、要素、節、および記述的な用語は、すべての変形、組み合わせ、および順列を包含する。例えば、別のクレームに従属する任意のクレームは、同じベースのクレームに従属する任意の他の特許請求の範囲に見出される 1 以上の限定を含むように改変されてよい。要素が例えばマーカッシュ群形式などの列挙として表される場合、要素の各サブ群もまた開示され、任意の要素（単数または複数）は群から除かれ得る。一般に、発明または発明の側面が、特定の要素および / または特徴を含むものとされる場合、該発明もしくは該発明の側面の所定の態様は、かかる要素および / または特徴からなる、またはかかる要素および / または特徴から本質的になると理解されるべきである。簡便のため、それらの態様は、本明細書ではこれらの言葉で特に記述されていない。用語「含む」および「含有する」は、オープンであり、追加の要素またはステップを含むことを可能にする意図があることにも留意されたい。範囲が与えられている場合、エンドポイントが含まれる。さらに、特に断りのない限り、または文脈および当業者の理解から明らかでない限り、範囲として表現される値は、発明の種々の態様において記載された範囲内の任意の特定の値またはサブ範囲を、文脈が明確に指示しない限り、範囲の下限の 10 分の 1 の単位まで想定することができる。

【 0 0 3 5 】

この出願は、様々な発行された特許、公開された特許出願、雑誌記事、および他の刊行物を参照し、そのすべては参考によって本明細書に取り込まれる。取り込まれた参考のいずれかと本明細書との間に矛盾が存在する場合、本明細書が支配する（control）ものとする。さらに、従来技術の範囲内にある本発明の任意の特定の態様は、任意の 1 以上のクレームから明示的に除かれ得る。かかる態様は、当業者に知られているものと考えられることから、本明細書に除外が明示的に記述されていない場合であっても、それらは除かれ得る。発明の任意の特定の態様は、任意の理由で、従来技術の存在に関連しようともしなくとも、任意の特許請求の範囲から除かれ得る。

当業者は、本明細書に記載された特定の態様に対する多くの均等物を、ルーチンに過ぎない実験を使用することにより、認識するか、または確かめることができるであろう。本明細書に記載された本態様の範囲は、上記明細書に限定されることを意図せず、むしろ、添付のクレームに記述されているとおりである。当業者は、この記載に対する様々な変化および改変が、本発明の精神または範囲から逸脱することなく、以下のクレームに定義されるとおり、なされてもよいことを理解するであろう。

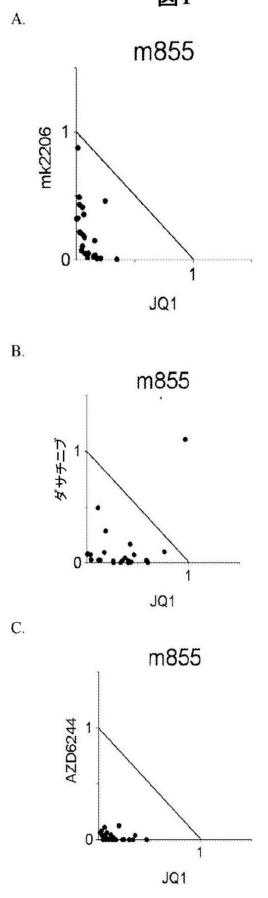
10

20

30

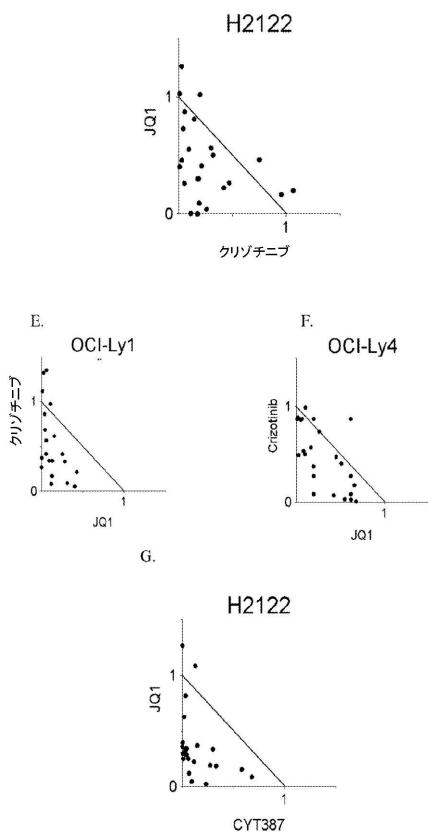
【図1-1】

図1

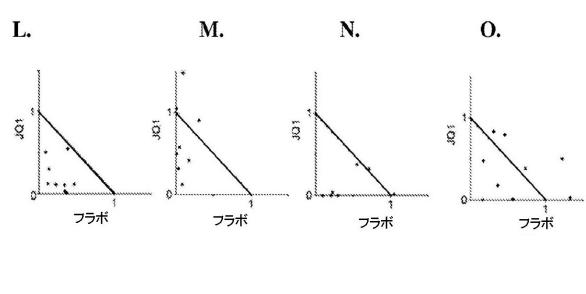
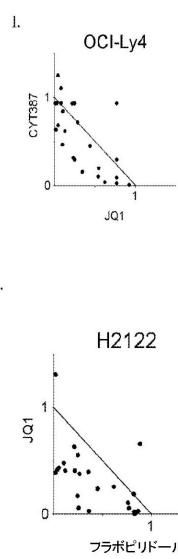
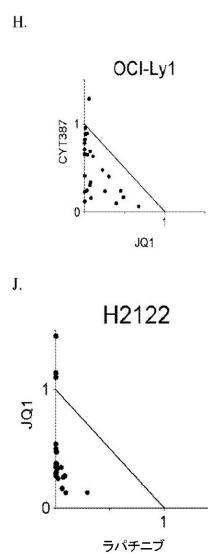


【図1-2】

D.

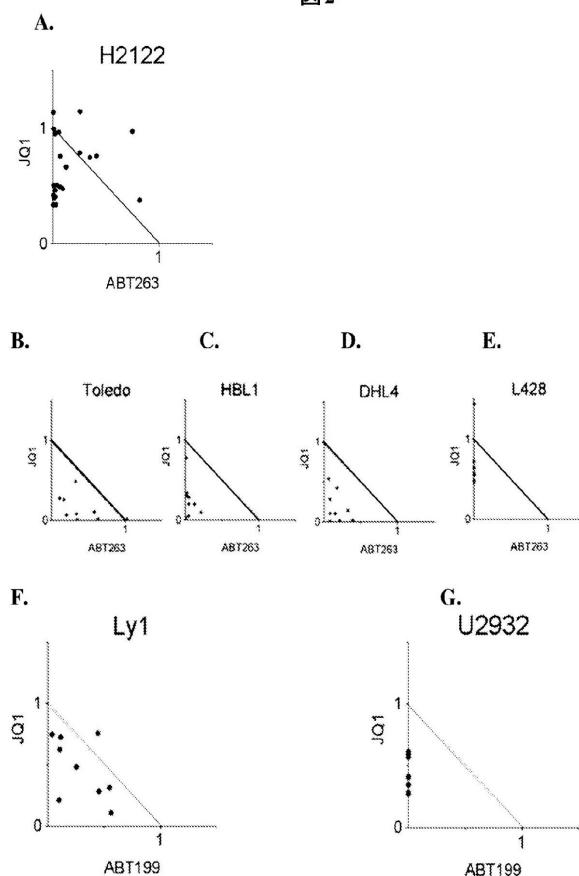


【図1-3】

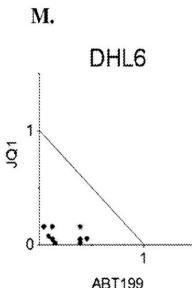
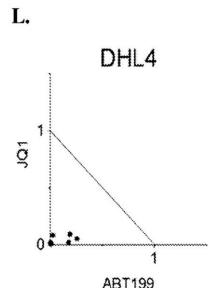
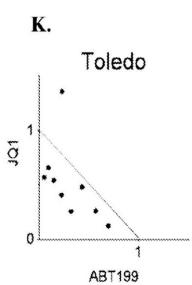
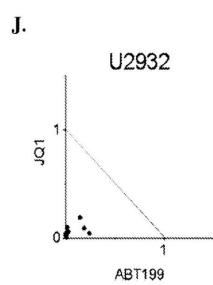
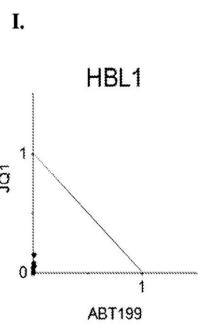
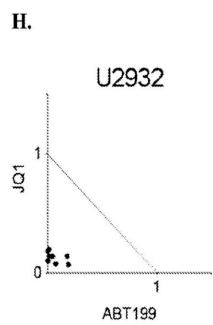


【図2-1】

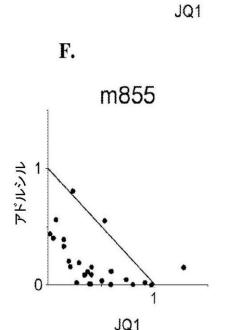
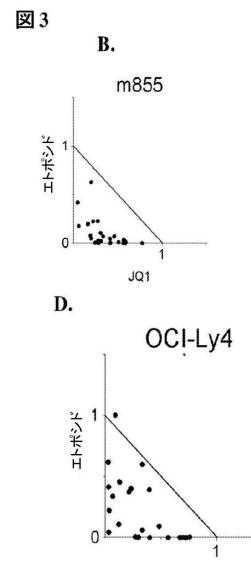
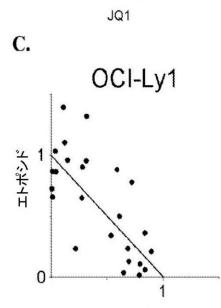
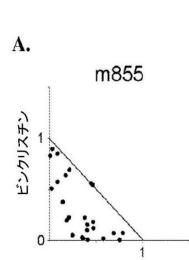
図2



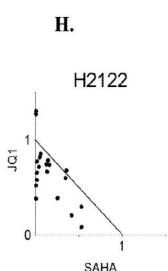
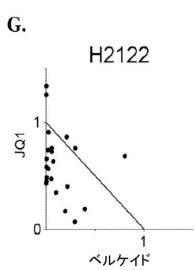
【図2-2】



【図3-1】



【図3-2】



【図4】

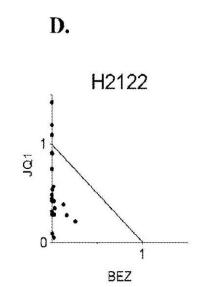
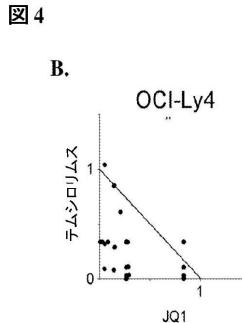
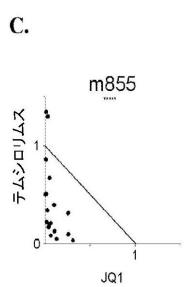
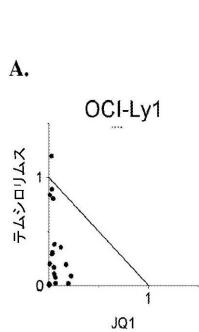


図4

【図5-1】

図5A

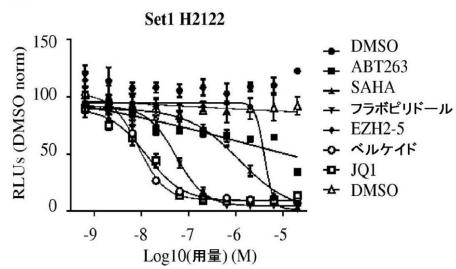


図5B

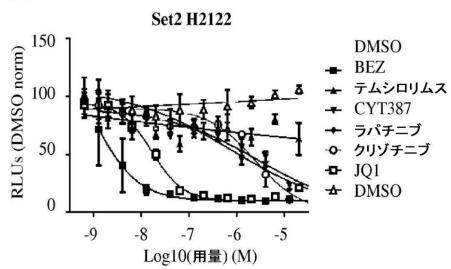
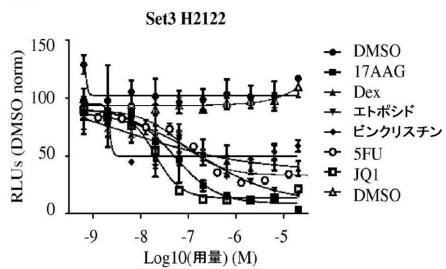


図5C



【図5-2】

図5D

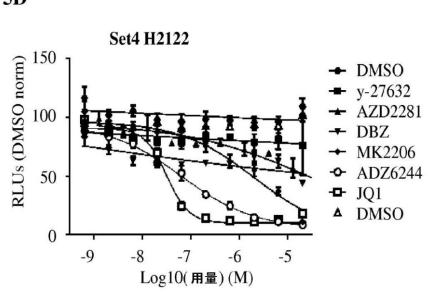
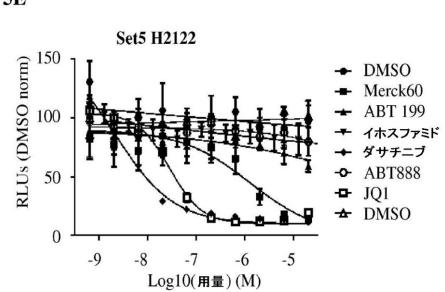


図5E



フロントページの続き

(51)Int.CI. F I
A 6 1 K 31/497

(72)発明者 マキューン,マイケル,アール.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02445、ブルックライン、エングルウッド アベニュー
- 3、アパートメント ジービー
(72)発明者 シップ,マーガレット,エー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02482、ウェルスレイ、ミドルセックス ストリート
3
(72)発明者 シャピュイ,ビヨルン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02130、ボストン、パークス ストリート 18、
#10
(72)発明者 ウォン,クアク,キン
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02474、アーリントン、コロンビア ロード 49
(72)発明者 チェン,ツァオ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02067、シャロン、ポンド ピュー サークル 22

審査官 長谷川 茜

(56)参考文献 特表2013-533213 (JP, A)
特表2013-532130 (JP, A)
国際公開第2012/075383 (WO, A1)
国際公開第2013/033420 (WO, A1)
CHRISTIN TSE. et al., ABT-263: A Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor
, Cancer Res, 2008年, Vol.68, No.9, 3421-3428
Oltersdorf et al., An inhibitor of Bcl-2 family proteins induces regression of solid tumours, Nature, 2005年 5月15日, Vol435, No.7042, 677-681
Vandenberg et al., ABT-199, a new Bcl-2-specific BH3 mimetic, has in vivo efficacy against aggressive Myc-driven mouse lymphomas without provoking thrombocytopenia, Blood, 2013年 3月21日, Vol.121, No.12, 2285-2288
Trudel et al., Preclinical studies of the pan-Bcl inhibitor obatoclax(GX015-070) in multiple myeloma, Blood, 2007年 6月15日, Vol.109, No.12, 5430-5438
MARTA CHESI. et al., Drug response in a genetically engineered mouse model of multiple myeloma is predictive of clinical efficacy, BLOOD, 2012年 7月12日, Vol.120, No.2, 376-385
JAKOB LOVEN. et al., Selective Inhibition of Tumor Oncogenes by Disruption of Super-Enhancers, Cell, 2013年 4月11日, Vol.153, 320-334

(58)調査した分野(Int.CI., DB名)

A 6 1 K 31 / 551
A 6 1 K 31 / 497
A 6 1 K 31 / 5377
A 6 1 P 35 / 00
A 6 1 P 43 / 00
JST Plus / JMED Plus / JST7580 (JDream III)
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)