

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-519736

(P2017-519736A)

(43) 公表日 平成29年7月20日(2017.7.20)

(51) Int.Cl.

A61K 31/4184 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

F 1

A 61 K 31/4184
A 61 P 43/00 1 2 1
A 61 K 45/00
A 61 K 31/5377
A 61 K 31/404

テーマコード(参考)

4 C 0 8 4
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号

特願2016-569664 (P2016-569664)

(86) (22) 出願日

平成27年5月26日 (2015.5.26)

(85) 翻訳文提出日

平成29年1月17日 (2017.1.17)

(86) 国際出願番号

PCT/EP2015/061569

(87) 国際公開番号

W02015/181154

(87) 国際公開日

平成27年12月3日 (2015.12.3)

(31) 優先権主張番号

1409488.2

(32) 優先日

平成26年5月28日 (2014.5.28)

(33) 優先権主張国

英国(GB)

(71) 出願人

599108792
ユーローセルティーク エス. エイ.
ルクセンブルグ国 エル-2350 ルク
センブルグ、リュ ジャン ピレ、1

(74) 代理人

100108453

弁理士 村山 靖彦

(74) 代理人

100110364

弁理士 実広 信哉

(74) 代理人

100133400

弁理士 阿部 達彦

(72) 発明者

トマス・ヨーク・メーリング
スイス・CH-4052・バーゼル・ゼー
フォーゲルシュトラーセ・30

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及びアルキル化ヒストンデアセチラーゼインヒビター融合分子EDO-S101を含む医薬組合せ、並びに癌の処置におけるその使用

(57) 【要約】

本発明は、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組合せ、両方とも前記組合せを含む医薬組成物及びキット、癌の処置における使用のための組合せ、組成物、又はキット、並びに有効量の前記組合せ、組成物、又はキットをそれを必要とする患者に投与する工程を含む、前記患者における癌を処置する方法を対象とする。

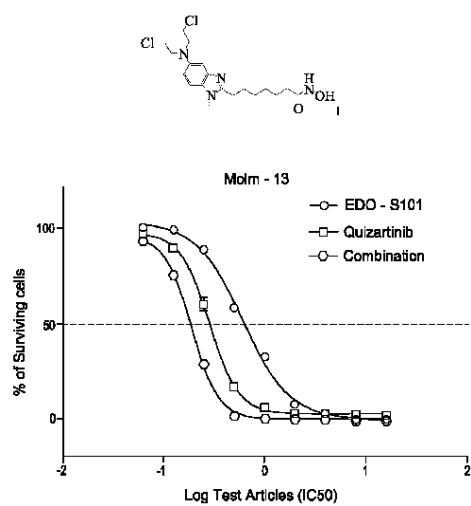


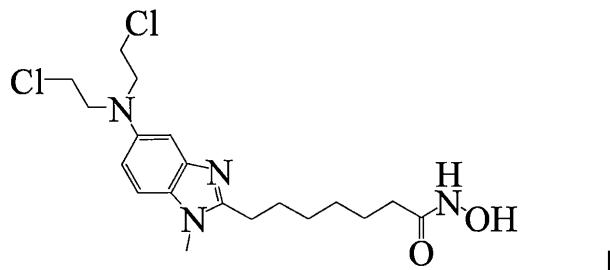
Figure 4

【特許請求の範囲】

【請求項1】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組合せ物：

【化1】



10

【請求項2】

式Iの化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、又は酢酸塩である、請求項1に記載の組合せ物。

20

【請求項3】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが、FMS-関連チロシンキナーゼ3(FLT3/STK1)、コロニー刺激因子1受容体(CSF-1R)、幹細胞因子受容体(SCFR)、及び血小板由来成長因子受容体(PDGFR)から選択される、クラスIIIチロシン受容体キナーゼのインヒビターである、請求項1又は請求項2に記載の組合せ物。

20

【請求項4】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが、キザルチニブ、スニチニブ、リニファニブ、フォレチニブ、スタウロスピリン、及びタンズチニブからなる群から選択される、FMS関連チロシンキナーゼ3(FLT3)インヒビターである、請求項1から3のいずれか一項に記載の組合せ物。

30

【請求項5】

FLT3インヒビターがキザルチニブである、請求項4に記載の組合せ物。

【請求項6】

1つ又は複数の追加の薬学的に活性な薬剤を更に含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項7】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、同時、逐次的、又は別々の投与に適合される、請求項1から6のいずれか一項に記載の組合せ物。

40

【請求項8】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、同時投与に適合される、請求項7に記載の組合せ物。

【請求項9】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:2000から2000:1までである、請求項1から8のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項10】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:2000から1:100までである、請求項9に記載の組合せ

50

物。

【請求項 1 1】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:1000から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 1 2】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:900から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 1 3】

式Iの化合物又はその酢酸塩及びキザルチニブを含み、前記組合せ物中のキザルチニブ対式Iの化合物又はその酢酸塩のモル比が1:900から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 1 4】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターがキザルチニブであり、キザルチニブ及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩が相乗的な組合せである、請求項1から13のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 1 5】

薬学的に許容される希釈剤又は担体、及び請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物を含む医薬組成物。

【請求項 1 6】

請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物、及び場合により、患者を処置するための指示書を含むキット。

【請求項 1 7】

癌の処置における使用のための、請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物、請求項15に記載の組成物、又は請求項16に記載のキット。

【請求項 1 8】

前記癌が血液癌及び乳癌から選択される、請求項17に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 1 9】

前記血液癌が、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病から選択される、請求項18に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 2 0】

前記白血病が、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、大顆粒リンパ球性白血病、及びT細胞急性リンパ芽球性白血病から選択される、請求項19に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 2 1】

前記白血病が急性骨髓性白血病(AML)である、請求項20に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 2 2】

前記多発性骨髄腫が、活動型骨髄腫、形質細胞腫、軽鎖骨髄腫、及び非分泌型骨髄腫から選択される、請求項19に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 2 3】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項19に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 2 4】

前記乳癌が、低クローディン腫瘍、基底細胞様腫瘍、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)陽性腫瘍、管腔A腫瘍、及び管腔B腫瘍から選択される、請求項18に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、請求項18に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 26】

前記癌の処置において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、同時に、逐次的に、又は別々に投与する、請求項17から25のいずれか一項に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 27】

前記癌の処置において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を同時に投与する、請求項26に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

10

【請求項 28】

前記処置において、患者の体重1kgあたり10から100mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項17から27のいずれか一項に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 29】

前記処置において、患者の体重1kgあたり40から80mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項28に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

20

【請求項 30】

前記処置において、患者の体重1kgあたり0.01から1mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与する、請求項17から29のいずれか一項に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 31】

患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与する、請求項30に記載の使用のための組合せ物、組成物、又はキット。

【請求項 32】

請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物、請求項15に記載の組成物、又は請求項16に記載のキットをそれを必要とする患者に投与する工程を含む、前記患者における癌を処置する方法。

30

【請求項 33】

前記癌が血液癌及び乳癌から選択される、請求項32に記載の方法。

【請求項 34】

前記血液癌が、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項 35】

前記白血病が、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、大顆粒リンパ球性白血病、及びT細胞急性リンパ球性白血病から選択される、請求項34に記載の方法。

40

【請求項 36】

前記白血病が急性骨髓性白血病(AML)である、請求項35に記載の方法。

【請求項 37】

前記多発性骨髄腫が、活動型骨髄腫、形質細胞腫、軽鎖骨髄腫、及び非分泌型骨髄腫から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項 38】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項34に記載の方法。

【請求項 39】

前記乳癌が、低クローディン腫瘍、基底細胞様腫瘍、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)

50

陽性腫瘍、管腔A腫瘍、及び管腔B腫瘍から選択される、請求項33に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、請求項33に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記方法において、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを、同時に、逐次的に、又は別々に投与する、請求項32から40のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記方法において、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを同時に投与する、請求項41に記載の方法。 10

【請求項 4 3】

患者の体重1kgあたり10から100mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項32から42のいずれか一項に記載の方法。
。

【請求項 4 4】

患者の体重1kgあたり40から80mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項43に記載の方法。

【請求項 4 5】

患者の体重1kgあたり0.01から1mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを、それを必要とする患者に投与する、請求項32から44のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 4 6】

患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを、それを必要とする患者に投与する、請求項45に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、血液癌及び乳癌等の癌の処置において有用である組合せに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

癌は、最も生命を奪かす疾患の一つである。癌は、身体の一部における細胞が制御できない増殖を起こす状態である。米国癌学会からの最近のデータによると、米国では2014年に、新たな癌が167万症例存在すると推定される。癌は、米国では2番目の死因であり(心疾患に次ぐ2番目)、2014年には585000人を超える生命が奪われるであろう。実際、米国に住む全男性の50%及び全女性の33%が、一生の間に何らかのタイプの癌を発症すると推定される。したがって、癌は主な公衆衛生上の重荷となり、米国においてはかなりの費用となる。これらの数値は世界中殆どの国々にまたがる随所に反映されるが、癌のタイプ及び癌を発症する集団の相対的比率は、遺伝及び食事を含めた多くの様々な要因に応じて変動する。 30

【0 0 0 3】

数十年の間、外科手術、化学療法、及び放射線が、様々な癌に対する確立された処置であった。患者は通常、自身の疾患のタイプ及び程度に応じてこれらの処置の組合せを受ける。しかし、外科的処置(すなわち、患部組織の除去)が不可能である場合は、化学療法が癌患者にとって最も重要な選択肢である。外科手術は、乳房、結腸、及び皮膚等のある部位に位置する腫瘍を除去する上でときに有効であるが、背骨等の他の領域に位置する腫瘍の処置にも、血液及び造血組織(例えば、骨髄)の癌を含む散在性の血液癌の処置にも用いることができない。これらには、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病が含まれる。放射線治療は、生存組織の電離放射線への曝露を伴い、曝露された細胞の死滅又は細胞に対する損傷を引き起こす。放射線治療の副作用は急性且つ一時的であり得るが、その他は不可逆的であり得る。化学療法は、細胞の複製又は細胞の代謝の破壊を伴う。化学療法は、乳 40

房、肺、及び精巣の癌の処置において最もよく用いられる。この癌処置が失敗する主因の1つは、癌細胞による薬物耐性の発症であり、疾患の再発又は更に死亡をまねき得る重大な問題である。よって、より効果的な癌処置が必要とされている。

【0004】

多発性骨髄腫は、重大且つ高まりつつある問題である。多発性骨髄腫は形質細胞に生じる癌である。正常な形質細胞は、感染と戦うための免疫グロブリンを生成する。骨髄腫では形質細胞が異常となり、制御できないほど増殖し、パラプロテインとしても知られ、有用な機能のない1タイプの抗体だけを放出する。パラプロテインは骨髄に蓄積し、血流中を循環する傾向があり、尿中にも検出され得る。これは、骨髄細胞が成人では通常活性である、身体の複数の部位に罹患する(よって「多発性」骨髄腫である)。多発性骨髄腫(又は骨髄腫とも呼ばれる)の主形態は活動型骨髄腫、形質細胞腫、軽鎖骨髄腫、及び非分泌型骨髄腫である。2011年の米国における骨髄腫の新規症例数は、1年あたりに男女100000人あたり6.1人であり、5年を超える生存率のパーセント値は45%であった。2014年の米国における新規症例数は24000を超え(全癌症例数の1.4%)、2014年の死亡数は11000人を超える(全癌症例の1.9%)と推定される。

10

【0005】

WO-A-2010/085377では、式Iの化合物が、多発性骨髄腫細胞系に対して優れた*in vitro*活性を有することが示され、活性はベンダムスチンが示す活性より35~100倍大きい範囲であった。

20

【0006】

白血病は、「芽球」と呼ばれる未熟な白血球細胞の異常な増大を特徴とする、一タイプの血液又は骨髄の癌である。身体は、感染と戦うための正常で機能的な白血球細胞を生成する代わりに、これらの非機能的な芽球を多数生成する。白血病は、一連の疾患を網羅する広義の語である。ひいては、白血病は、血液、骨髄、及びリンパ系に罹患する疾患の更に広範な群の一部であり、これらは全て血液の新生物としても知られている。最も一般的な形態は、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、及び慢性骨髄性白血病(CML)であり、あまり一般的ではない形態には、ヘアリー細胞白血病(HCL)、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、大顆粒リンパ球性白血病、及びT細胞急性リンパ芽球性が含まれる。2014年の米国における新たな症例数は52000を超え(米国における新たな癌全ての3.1%)、死亡は24000人を超える(米国における癌死亡数全ての4.1%)と推定される。5年を超える生存率のパーセント値は現在57.2%であり、多くの他の癌よりも著しく低い数値であり、急性骨髄性白血病に対する5年を超える生存率は特に低く、わずか20%である。

30

【0007】

リンパ腫はリンパ系の癌である。リンパ腫には2つの主なタイプがあり、すなわちホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫である。

【0008】

非ホジキンリンパ腫は、より一般的な形態のリンパ腫である。リンパ系は身体中に及び、したがって非ホジキンリンパ腫は身体の殆ど全ての部分に見出すことができる。非ホジキンリンパ腫患者では、患者の白血球(リンパ球)に異常分裂するものがある。これらの白血球には正常細胞のように、いかなる休止時間もなく、連続的に分裂を始め、したがって非常に多くが生成される。これらの白血球は、通常のように、自然に死滅しない。これらの細胞は、完全に成熟する前に分裂を始め、したがって正常の白血球のように感染と戦うことができない。異常なリンパ球は全て、リンパ節、又は骨髄若しくは脾臓等の他の場所で収集を始める。次いで、これらは成長して腫瘍になり、リンパ系又はこれらが成長している臓器の内部で問題を起こし始める。例えば、リンパ腫が甲状腺で始まる場合、これは甲状腺ホルモンの正常な生成に影響を及ぼし得る。非ホジキンリンパ腫には多くの異なるタイプがある。これらはいくつかの異なる方法で分類することができる。1方法は罹患する細胞のタイプによる。非ホジキンリンパ腫では、B細胞及びT細胞の2タイプのリンパ球が影響を受け得る。これはB細胞リンパ腫又はT細胞リンパ腫と分類される。非ホジキンリ

40

50

ンパ腫を有するヒトの殆どがB細胞リンパ腫を有する。T細胞リンパ腫は、10代及び若年成人においてより一般的である。

【0009】

ホジキンリンパ腫の細胞は顕微鏡下で特別な外観を呈する。これらの細胞はリードシュテルンベルグ細胞と呼ばれる。非ホジキンリンパ腫にはリードシュテルンベルグ細胞がない。ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫は異なる2疾患であるため、医師が、これらの細胞間の違いを見分けることができるのが重要である。ホジキンリンパ腫では、癌になつたのはリンパ節における細胞である。

【0010】

2009年に、非ホジキンリンパ腫患者に対する5年を超える%生存率は63%であり、同期間にわたるホジキンリンパ腫患者に対する生存率は83%であった。

【0011】

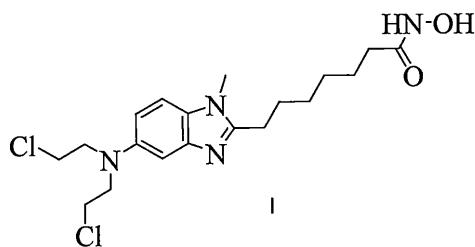
乳癌は、乳房の組織に形成する癌である。乳癌の最も一般的なタイプは乳管癌であり、これは乳管(乳汁を乳房の小葉から乳頭まで運搬する薄い管)の内壁において始まる。別の一タイプの乳癌は小葉癌であり、これは乳房の小葉(乳腺)において始まる。乳癌は、低クローディン腫瘍(claudin-low tumors)、基底細胞様腫瘍(basal-like tumors)、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)陽性腫瘍、管腔A腫瘍、及び管腔B腫瘍の亜群に分類することができる。浸潤性乳癌は、乳管又は小葉における始まった場所から周囲の正常な組織に広がった乳癌である。乳癌は男性及び女性の両方に生じるが、男性の乳癌は稀である。2014年に、女性約23300及び男性2400の新たな症例が存在し、女性の死亡は4000人、男性の死亡は400人を少々超えると推定される。

【0012】

乳癌を有する女性100人毎におよそ15人が、トリプルネガティブ乳癌を有し、すなわち、エストロゲンネガティブであり、プロゲステロンネガティブであり、且つHER2ネガティブである。再発性のトリプルネガティブ乳癌は、生物学的に高悪性度であり、薬物耐性を速やかに発症し、分子標的がないため、医学的必要性が非常に満たされていない状態である。現在まで、化学療法が依然として、進行したトリプルネガティブ乳癌に対する治療の標準であり、全生存の中央値は低い。WO-A-2010/085377では、以下の式Iの化合物が開示されている。これはHDAC経路を潜在的に阻害する、クラスで第1の二重機能的アルキル化-HDAC融合分子である。

【0013】

【化1】



【0014】

生物学的アッセイにより、式Iの化合物はHDAC酵素を潜在的に阻害することが示され(HDAC1のIC₅₀は9nM)、多発性骨髄腫細胞系に対して優れたin vitro活性を有することが示された。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】WO-A-2010/085377

10

20

30

40

50

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Chouら、Adv. Enzyme Regul.、22巻、27～55頁(1984年)

【非特許文献2】E. W. Martin「Remington's Pharmaceutical Sciences」

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0017】

乳癌、及び多発性骨髄腫、リンパ腫、又は白血病等の血液癌の処置を含めた、より有効な癌処置が必要とされている。現在、これらの状態は多くのヒトに罹患し、長期間の予後の中央値はこれらの状態の多くでは良好ではない。

10

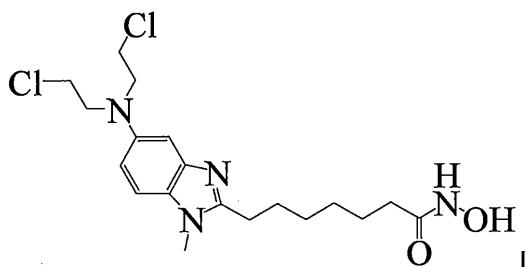
【課題を解決するための手段】

【0018】

本発明の第1の態様において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組合せを提供する:

【0019】

【化2】



20

【0020】

本発明者らは、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びキザルチニブ等のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せは、血液癌(例えば、白血病、リンパ腫、及び多発性骨髄腫)、並びに乳癌等の癌の処置において特に有効であり、したがってこれらは、癌に対するより有効な処置を見出すという問題に取り組む努力の中で極めて有望であることを見出した。

30

【0021】

本発明の第2の態様において、薬学的に許容される希釈剤又は担体、及び本発明の第1の態様による組合せを含む医薬組成物を提供する。

【0022】

本発明の第3の態様において、本発明の第1の態様による組合せ、及び場合により患者を処置するための指示書を含むキットを提供する。

40

【0023】

本発明の第4の態様において、血液癌及び乳癌等の癌の処置における使用のための、本発明の第1、第2、又は第3の態様による組合せ、組成物、又はキットを提供する。

【0024】

本発明の第5の態様において、本発明の第1、第2、又は第3の態様による組合せ、組成物、又はキットを、それを必要とする患者に投与する工程を含む、前記患者における癌を処置する方法を提供する。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】単一化合物試験(EDO-S101対シスプラチン、及びキザルチニブ対シスプラチン)において、各試験化合物に対するlogIC50に対して、in vitroのMV-4-11急性骨髓性白血病細胞の生存%を対照の%としてプロットしたものを見せる図である。

50

【図2】単一化合物試験において、並びにまた組合せに対して(EDO-S101、キザルチニブ、及びこれらの組合せ)、各試験化合物に対するlogIC50に対して、in vitroのMV-4-11急性骨髓性白血病細胞の生存%を対照の%としてプロットしたものを示す図である。

【図3】単一化合物試験(EDO-S101対シスプラチン、並びにキザルチニブ及びEDO-S101対キザルチニブ)において、各試験化合物に対するlogIC50に対して、in vitroのMoIm-13急性骨髓性白血病細胞の生存%を対照の%としてプロットしたものを示す図である。

【図4】単一化合物試験において、並びにまた組合せに対して(EDO-S101、キザルチニブ、及びこれらの組合せ)、各試験化合物に対するlogIC50に対して、in vitroのMoIm-13急性骨髓性白血病細胞の生存%を対照の%としてプロットしたものを示す図である。

【発明を実施するための形態】

10

【0026】

本開示において、数々の一般用語及び句を用いるが、これらは以下の通り解釈されたい。
。

【0027】

「動物」には、ヒト、非ヒト哺乳動物(例えば、イヌ、ネコ、ウサギ、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、シカ等)、及び非哺乳動物(例えば、トリ等)が含まれる。

【0028】

「薬学的に許容される塩」は、上記に規定した通り薬学的に許容され、所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。このような塩には、無機酸と形成される酸付加塩、又は有機酸と形成される酸付加塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、存在する酸性プロトンが無機塩基又は有機塩基と反応することができる場合に形成され得る塩基付加塩も含まれる。一般的にこのような塩は、例えば、遊離の酸又は塩基の形態のこれらの化合物を、水中又は有機溶媒中又は二者の混合液中、理論量の好適な塩基又は酸と反応させることによって調製される。一般的に、エーテル、酢酸エチル、エタノール、イソプロパノール、又はアセトニトリル等の非水性媒体が好ましい。酸付加塩の例には、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の鉱酸付加塩、例えば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、サリチル酸塩、トシリ酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、リンゴ酸塩、マンデル酸塩、メタンスルホン酸塩、及びp-トルエンスルホン酸塩等の有機酸付加塩が含まれる。アルカリ付加塩の例には、例えば、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びアンモニウム塩等の無機塩、並びに例えば、エチレンジアミン、エタノールアミン、N,N-ジアルキレンエタノールアミン、トリエタノールアミン、及び塩基性アミノ酸塩等の有機アルカリ塩が含まれる。

20

【0029】

驚くべきことに、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びキザルチニブ等のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せは、多発性骨髄腫、白血病、及びリンパ腫等の血液癌、並びに乳癌を含めた癌の処置において特に有効であり、したがってこれらは、癌に対してより有効な処置を見出すという問題に取り組む努力の中で極めて有望であることが見出された。

30

【0030】

30

本発明の組合せにおいて、式Iの化合物の薬学的に許容される塩は、好ましくは、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、又は酢酸塩であってよく、より好ましくは酢酸塩であってよい。

40

【0031】

本発明の組合せにおいて、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが、FMS関連チロシンキナーゼ3(FLT3/STK1)、コロニー刺激因子1受容体(CSF-1R)、幹細胞因子受容体(SCFR)、及び血小板由来成長因子受容体(PDGFR)から選択される、クラスIIIチロシン受容

50

体キナーゼのインヒビターであるのが好ましい。

【0032】

好ましくは、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターは、キザルチニブ、スニチニブ、リニファニブ、フォレチニブ、スタウロスポリン、及びタンズチニブからなる群から選択される、FMS関連チロシンキナーゼ3(FLT3)インヒビターであり、より好ましくはキザルチニブである。

【0033】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを含む本発明の更に好ましい組合せにおいて、前記組合せは、1つ又は複数の追加の薬学的に活性な薬剤を更に含むことができる。特に適切な薬学的に活性な薬剤は、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターに対して異なる作用様式を有する抗腫瘍薬、例えば、ニトロソ尿素(nitrosurea)、エチレンイミン、スルホン酸アルキル、ヒドラジン、及びトリアジン等のアルキル化剤、並びにプラチナベースの薬剤;植物アルカロイド、タキサン、ピンカアルカロイド;抗腫瘍性抗生物質、例えば、クロモマイシン、アントラサイクリン、並びに種々の抗生物質、例えば、マイトマイシン及びブレオマイシン;葉酸拮抗薬、ピリミジン拮抗薬、プリン拮抗薬、及びアデノシンデアミナーゼインヒビター等の代謝拮抗薬;デキサメタゾン等のグルココルチコイド;ボルテゾミブ及びカルフィルゾミブ等のプロテアソームインヒビター;トポイソメラーゼインヒビター、例えば、トポイソメラーゼIインヒビター、トポイソメラーゼIIインヒビター、種々の抗悪性腫瘍薬、例えば、リボヌクレオチドレダクターゼインヒビター、副腎皮質ステロイドインヒビター、微小管阻害薬、及びレチノイド;プロテインキナーゼ;熱ショックタンパク質、ポリ-ADP(アデノシンニリン酸)-リボースポリメラーゼ(PARP)、低酸素誘導因子(HIF)、プロテアソーム、Wnt/Hedgehog/Notchシグナル伝達タンパク質、TNF-アルファ、マトリクスメタロプロテイナーゼ、ファルネシルトランスクエラーゼ、アポトーシス経路、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ(HAT)、及びメチルトランスフェラーゼ;ホルモン療法、血管破壊薬(vascular disrupting agent)、遺伝子治療、RNAi癌治療、化学予防薬(chemoprotective agent)、抗体コンジュゲート、インターロイキン-2等の癌免疫療法、癌ワクチン又はモノクローナル抗体;並びに好ましくはDNA損傷薬、代謝拮抗薬、トポイソメラーゼインヒビター、微小管阻害薬、グルココルチコイド、プロテアソームインヒビター、EGFRインヒビター、HER2インヒビター、VEGFR2インヒビター、BRAFインヒビター、Bcr-Ab1インヒビター、PDGFRインヒビター、ALKインヒビター、PLKインヒビター、METインヒビター、エピジェネティック薬(epigenetic agent)、HSP90インヒビター、PARPインヒビター、CHKインヒビター、アロマターゼインヒビター、エストロゲン受容体アンタゴニスト、及びVEGF、HER2、EGFR、CD50、CD20、CD30、CD33等を標的化する抗体である。

【0034】

本発明の組合せの一実施形態において、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せは、同時、逐次的、又は別々の投与に適合される。式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、同時投与に適合されるのが好ましい。

【0035】

本発明の組合せの一実施形態において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターはキザルチニブであり、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩は、

【0036】

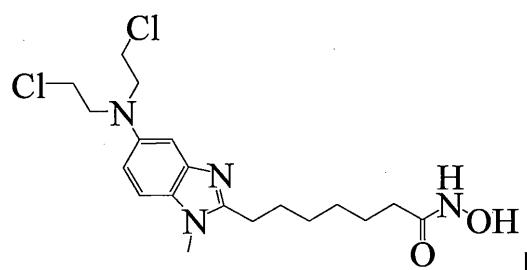
10

20

30

40

【化3】



10

【0037】

又はその酢酸塩である。

【0038】

本発明の組合せ中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比は、典型的に1:2000から2000:1までである。好ましくは、前記組合せ中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比は1:2000から1:100までであり、より好ましくは、前記組合せ中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比は1:1000から1:500までであり、最も好ましくは1:900から1:500まで、例えば、1:900、1:800、1:700、1:600、又は1:500である。

20

【0039】

本発明の1つの特に好ましい組合せは、式Iの化合物又はその酢酸塩及びキザルチニブを含み、前記組合せ中のキザルチニブ対式Iの化合物又はその酢酸塩のモル比は、1:900から1:500まで、例えば、1:900、1:800、1:700、1:600、又は1:500である。

【0040】

驚くべきことに、キザルチニブ及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組合せの多くは相乗的な組合せであることが見出された。換言すると、組合せの効力はCaICusynソフトウェア(biosoft社、Ferguson、MO、USA)で測定したが、このソフトウェアは、Chou Talay法(Chouら、Adv. Enzyme Regul.、22巻、27～55頁(1984年))に基づき、以下の解釈で組合せ指数(CI)を算出する：

30

CI >1:アンタゴニスト効果、CI=1:相加効果、及びCI<1相乗効果。

【0041】

キザルチニブ、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む本発明の二重組合せの多くでは、CIは1未満であることが見出され、相乗効果が指摘される。

【0042】

本発明の第2の態様による医薬組成物は、薬学的に許容される希釈剤又は担体、及び本発明の第1の態様による組合せを含む。第2の発明の好ましい組成物には、上記に記載し、例示した、本発明の好ましい組合せを含む組成物が含まれる。

40

【0043】

本発明の第2の態様による医薬組成物の薬学的に許容される希釈剤又は担体は、本発明の組合せの活性薬剤の担体として作用し、前記組合せ中に存在する活性薬剤を妨害しない、あらゆる適切な分散剤、賦形剤、補助剤、又は他の材料であってよい。典型的な薬学的に許容される担体及び希釈剤の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に見出すことができ、これらには水、食塩水、デキストロース溶液、血清溶液、リンゲル溶液、ポリエチレングリコール(例えば、PEG400)、界面活性剤(例えば、Cremophor)、環状多糖(例えば、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン又はスルホブチルエーテル-β-シクロデキストリン)、ポリマー、リポソーム、ミセル、ナノ粒子等が含まれる。

【0044】

50

本発明の第3の態様において、本発明の第1の態様による組合せ、及び場合により、患者を処置するための指示書を含むキットを提供する。典型的に、キットは、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを、患者を処置するための指示書と一緒に含むことができる。各活性薬剤は、適切な容器中に提供することができる。キットは、例えば、式Iの化合物若しくは薬学的に許容されるその塩及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、又はこれらの組合せのための送達系を更に含むことができる。

【0045】

指示書は、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、処置中の特定の状態、その状態の段階、使用する特定の化合物の活性; 使用する特定の組合せ; 患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事; 投与時間、投与経路、及び使用する特定の化合物の排泄速度; 処置の期間; 使用する特定の化合物と組み合わせて、又は同時期に用いる薬物; 並びに医薬の技術分野ではよく知られている同様の因子等の変数にしたがって、同時、逐次的、又は別々に投与することを助言し得る。

10

【0046】

本発明の第3の態様による好ましいキットには、上記に記載し、例示した、本発明の好ましい組合せを含むものが含まれる。

【0047】

本発明の第4の態様において、癌の処置における使用のための、本発明の第1、第2、又は第3の態様による組合せ、組成物、又はキットを提供する。

20

【0048】

本発明の第5の態様において、それを必要とする患者に、本発明の第1、第2、又は第3の態様による組合せ、組成物、又はキットを投与する工程を含む、前記患者における癌を処置する方法を提供する。

【0049】

本発明の組合せ、組成物、及びキットは、*in vitro*及び*in vivo*の両方で広範囲の腫瘍細胞型に対して極めて活性であることが見出された。本発明のこれら二重の組合せ、並びに本発明の組成物及びキットにおける組合せが示す抗腫瘍活性は、多くの場合、単なる相加を超えて、大幅に1未満の組合せ指数CIを示し、これらの組合せに対する相乗性が指摘される。この驚くべき所見は、癌の処置における本発明の組合せ、組成物、及びキットの特定の有効性を更に支持するものである。

30

【0050】

本発明の組合せ、組成物、及びキットによって処置することができる癌の例には、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病等の血液癌、乳癌、肺癌、結腸直腸癌、前立腺癌、精巣癌、脾臓癌、肝臓癌、胃癌、胆道癌、食道癌、消化管間質腫瘍、子宮頸癌、卵巣癌、子宮癌、腎臓癌、メラノーマ、基底細胞癌、扁平上皮癌、膀胱癌、肉腫、中皮腫、胸腺腫、骨髄異形成症候群、神経膠芽腫、並びに骨髄増殖性疾患が含まれる。特に、本発明の組合せ、組成物、及びキットは、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病等の血液癌、並びに乳癌に対して有効である。

40

【0051】

本発明の第4の態様による癌の処置、又は本発明の第5の態様による処置の方法における使用のための、組合せ、組成物、又はキットの一実施形態において、癌は、血液癌及び乳癌から選択される。

【0052】

本発明の組合せ、組成物、又はキットが血液癌の処置における使用のためである場合、これは、好ましくは、多発性骨髄腫(例えば、活動型骨髄腫、形質細胞腫、軽鎖骨髄腫、又は非分泌型骨髄腫)、リンパ腫(例えば、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫)、及び白血病[急性リンパ芽球性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、全形態とも、再発及び抵抗性の段階を含めた全ての段階において処置できる、骨

50

髓芽球性白血病、急性前骨髓球性白血病、急性骨髓单球性白血病、急性单球性白血病、急性赤白血病、及び急性巨核球性白血病を含む)、慢性骨髓性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、大顆粒リンパ球性白血病、又はT細胞急性リンパ芽球性白血病]から選択することができる。急性骨髓性白血病(AML)の処置における使用のための組合せが特に好ましい。

【0053】

本発明の組合せ、組成物、又はキットが、乳癌の処置における使用のためである場合、乳癌は、典型的に、低クローディン腫瘍、基底細胞様腫瘍、ヒト上皮成長因子2受容体(HER2)陽性腫瘍、管腔A腫瘍、及び管腔B腫瘍から選択することができ、好ましくはトリプルネガティブ乳癌である。

10

【0054】

本発明による癌の処置における使用のための組合せ、組成物、又はキット、及び本発明による癌を処置する方法の好ましい一実施形態において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、同時に、逐次的に、又は別々に投与する。より好ましくは、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を同時に投与する。

【0055】

本発明による癌の処置における使用のための組合せ、組成物、又はキット、及び癌を処置する方法において、典型的に、患者の体重1kgあたり10から100mgの用量範囲の、好ましくは体重1kgあたり40から80mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する。典型的に、患者の体重1kgあたり0.01から1mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与し、好ましくは、患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与する。

20

【0056】

本発明による組合せ、組成物、又はキットの治療有効量は、あらゆる医学的処置に適用できる理にかなった損益比で、処置する対象に対して本発明の第4及び第5の態様による治療効果を付与する組合せ、組成物、又はキットの量である。治療効果は、他覚的(すなわち、いくつかの試験若しくはマーカーによって測定できる)でも、又は自覚的(すなわち、対象が効果の指標を与え、若しくは効果を感じる)でもよい。本発明による組合せ、組成物、又はキットの有効量は、組合せ中に、患者の体重1kgあたり10から100mgの用量範囲(例えば、体重1kgあたり40から80mg、例えば、体重1kgあたり40、50、60、70、若しくは80mg)の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩が含まれ、患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲(例えば、患者の体重1kgあたり0.1、0.15、0.2、又は0.25mg)のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが投与されるものであると考えられる。

30

【0057】

有効量は、投与経路、及び他の活性薬剤との同時利用の可能性に応じて変動する。しかし、本発明の組合せ、組成物、及びキットの合計一日利用量は、担当の医師が、健全な医学上の判断の範囲内で決定することを理解されよう。あらゆる特定の患者に対する特定の治療有効用量レベルは、処置中の障害及び障害の重症度; 使用する特定の化合物の活性; 使用する特定の組成物; 患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事; 投与時間、投与経路、及び使用する特定の化合物の排泄速度; 処置の期間; 使用する特定の化合物と組み合わせて、又は同時期に用いる薬物; 並びに医学の技術分野ではよく知られている同様の因子を含めた多様な因子による。

40

【0058】

本発明はまた、癌を処置するための、例えば、血液癌又は乳癌を処置するための医薬の製造における、本発明の第1、第2、又は第3の態様による組合せ、組成物、又はキットの使用を対象とする。

【0059】

本発明の組合せ、組成物、又はキットの投与形態の適切な例には、制限なく、経口、局

50

所、非経口、舌下、直腸、腔、眼、及び鼻腔内が含まれる。非経口投与には、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内の注射又は注入の技術が含まれる。組合せ、組成物、及びキットを非経口投与するのが好ましい。本発明の組合せ、組成物、及びキットは、組合せ、組成物、又はキットを動物、好ましくはヒトに投与した時に、本発明の組合せ又は組成物が、生体利用可能であるように製剤化することができる。組成物は、1つ又は複数の用量単位の形態をとることができ、例えば、錠剤は单一の用量単位であってよく、エアロゾル形態の本発明の組合せ又は組成物の容器は、複数の用量単位を収容することができる。

【0060】

本発明の組合せをキットの形態において提供するのが好ましい。典型的に、キットは、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを含む。ある実施形態において、キットは、1つ又は複数の送達系、例えば、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩、又はこれらの組合せ、及びキットを用いるための指導(例えば、対象を処置するための指示書)を含むことができる。これらの指導/指示書は、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩の組合せを、処置中の特定の状態、その状態の段階、使用する特定の化合物の活性; 使用する特定の組合せ; 患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別、及び食事; 投与時間、投与経路、及び使用する特定の化合物の排泄速度; 処置の期間; 使用する特定の化合物と組み合わせて、又は同時期に用いる薬物; 並びに医学の技術分野ではよく知られている同様の因子等の変数にしたがって、同時に、逐次的に、又は別々に投与することを助言し得る。

10

20

30

【0061】

薬学的に許容される希釈剤又は担体は粒子性であってよく、したがって、組成物は、錠剤又は散剤等の形態である。担体は液体であってよく、組合せ、組成物、又はキットは、例えば、経口用シロップ剤又は注射用液剤である。加えて、吸入投与等において有用なエアロゾル組成物を提供するように、担体は気体であってよい。このような薬学的担体は、石油、動物、植物、又は合成起源のものを含めた、水又は油等の液体、例えば、ラッカセイ油、ダイズ油、鉛油、ゴマ油等であってよい。担体は、食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンのり、タルク、ケラチン、コロイドシリカ、尿素等であってよい。加えて、佐剤(auxiliary agent)、安定化剤、増粘剤、滑沢剤、及び着色剤を用いることができる。一実施形態において、動物に投与する場合、本発明の組合せ、組成物、又はキット、及び薬学的に許容される担体は無菌である。本発明の組合せ、組成物、又はキットを静脈内投与する場合、好ましい担体は水である。食塩水溶液及びデキストロース水溶液及びグリセリン溶液も、特に注射用溶液剤に、液体の担体として用いることができる。適切な薬学的担体にはまた、賦形剤、例えば、デンプン、グルコース、ラクトース、ショ糖、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸ナトリウム、グリセリンモノステアレート、タルク、塩化ナトリウム、脱脂粉乳、グリセリン、プロピレングリコール、水、エタノール等も含まれる。本発明の組成物は、所望により、少量の湿潤剤若しくは乳化剤、又はpH緩衝化剤も含むことができる。

30

【0062】

経口投与を意図する場合、組合せ、組成物、又はキットは固体又は液体の形態であってよく、この場合、半固体、半流動体、懸濁剤、及びゲル形態が、固体又は液体いずれかとして本明細書にみなされる形態内に含まれる。

40

【0063】

経口投与用の固体組成物として、組合せ、組成物、又はキットは、散剤、顆粒剤、圧縮錠剤、丸剤、カプセル剤、チューインガム剤、ウエハー剤等の形態に製剤化することができる。このような固体組成物は、典型的に、活性薬剤を全て含む单一の錠剤として、又は各々が本発明の組合せの单一の活性薬剤を含む数々の別々の固体組成物として(キットの場合)のいずれかで、1つ又は複数の不活性な希釈剤を含む。加えて、以下の1つ又は複数が存在することができる:結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶性セルロース、又はゼラチン;賦形剤、例えば、デンプン、ラクトース、又

50

はデキストリン、崩壊剤、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、コーンスターチ等;滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム;流動促進剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素;甘味剤、例えば、ショ糖又はサッカリン;香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、又はオレンジ香味料;及び着色剤。

【0064】

組合せ、組成物、又はキットがカプセル剤の形態(例えば、ゼラチンカプセル)である場合、これは、上記のタイプの材料に加えて、液体の担体、例えば、ポリエチレングリコール、シクロデキストリン、又は脂肪油を含むことができる。

【0065】

組合せ、組成物、又はキットは、液体の形態、例えば、エリキシリル剤、シロップ剤、溶液剤、乳剤、又は懸濁剤であってよい。液体は、経口投与に、又は注射による送達に有用であり得る。経口投与を意図する場合、組合せ、組成物、又はキットは、1つ又は複数の甘味剤、保存剤、色素/着色剤、及び香味増強剤を含むことができる。注射による投与のための組合せ又は組成物中に、1つ又は複数の界面活性剤、保存剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、バッファー、安定化剤、及び等張化剤も含まれていてよい。

【0066】

好ましい投与経路は、それだけには限定されないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、鼻腔内、脳内、脳室内、くも膜下腔内、膣内、又は経皮を含む非経口投与である。好ましい投与様式は開業医の裁量にまかされ、一部には医学的状態の部位(例えば、癌の部位)による。より好ましい一実施形態において、本発明の組合せ、組成物、及びキットを静脈内投与する。

【0067】

本発明の液体の組合せ及び組成物は、これらが溶液剤であっても、懸濁剤等であっても、又は他の同様の形態であっても、以下の1つ又は複数も含むことができる:無菌の希釈剤、例えば、注射用水、食塩水溶液、好ましくは生理学的食塩水、リングル溶液、等張の塩化ナトリウム、合成モノグリセリド又はジグリセリド等の不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、又は他の溶媒;ベンジルアルコール又はメチルパラベン等の抗菌剤;並びに塩化ナトリウム又はデキストロース等の稠度を調整するための薬剤。非経口の組合せ又は組成物は、ガラス、プラスチック、又は他の材料で作られている、アンプル、使い捨てシリンジ、又は複数用量バイアル中に封入されていてもよい。好ましい補助剤は生理学的食塩水である。

【0068】

投与には(例えば、静脈内)、組合せ又は組成物は、典型的に、患者の体重1kgあたり10から100mgまでの、好ましくは患者の体重1kgあたり40から80mgの用量範囲の式Iの化合物又はその塩を含むことができる。典型的に、組合せ又は組成物は、患者の体重1kgあたり0.1から1mgまでの、好ましくは患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを含むことができる。

【0069】

本発明の組合せは、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩の組合せが、同時、逐次的、又は別々の投与に適合されるように製剤化することができる。これらを同時に投与するのが好ましい。

【0070】

本発明の組合せ、組成物、又はキットは、あらゆる便利な経路により、例えば、注入又はボーラス注射により、上皮又は粘膜皮膚の内壁を介した吸収により、投与することができる。

【0071】

特定の実施形態において、本発明の1つ又は複数の組合せ、組成物、又はキットを投与し、或いは組合せ、組成物、又はキットを、処置を必要とする領域に局所的に投与するのが望ましいことがある。一実施形態において、投与は、癌、腫瘍、又は新生物の部位(若しくは以前の部位)、或いは新生物発生前の組織に直接注射することによってもよい。

10

20

30

40

50

【0072】

例えば、吸入器若しくはネブライザーを用い、エアロゾル化剤と製剤化することにより、又は炭化フッ素若しくは合成肺サーファクタント中の還流により、肺投与も使用することができる。ある実施形態において、本発明の組合せ、組成物、又はキット、又は組成物は、トリグリセリド等の伝統的な結合剤及び担体とともに坐剤として製剤化することができる。

【0073】

本発明の組合せ、組成物、又はキットは、溶液剤、懸濁剤、乳剤、錠剤、丸剤、ペレット剤、カプセル剤、液剤を含むカプセル剤、散剤、徐放製剤、坐剤、乳剤、エアロゾル剤、噴霧剤、懸濁剤の形態、又は使用に適するあらゆる他の形態をとることができる。適切な製剤上の担体の他の例は、E. W. Martinによる「Remington's Pharmaceutical Sciences」に記載されている。10

【0074】

医薬組合せ、組成物、又はキットは、製薬の技術分野ではよく知られている方法を用いて調製することができる。例えば、注射により投与しようとする組成物は、溶液を形成させるように本発明の組合せ又は組成物を水と組み合わせることによって調製することができる。界面活性剤を加えて均一な溶液又は懸濁液の形成を促進してもよい。

【0075】

本発明の組合せ、組成物、及びキットは、癌の処置において特に有効である。本発明の組合せ、組成物、及びキットは、*in vitro*及び*in vivo*の両方で、広範な腫瘍細胞型に対して極めて活性であることが示されており、そのため、血液癌及び乳癌等の癌の処置において使用するための開発が特に注目を集めている。20

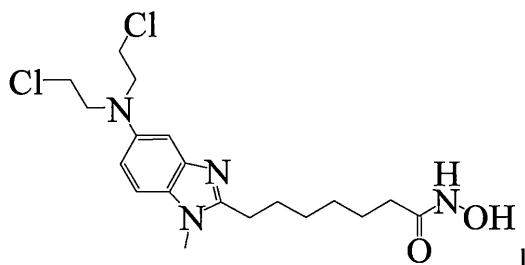
【実施例】

【0076】

以下の実施例において、以下の式Iを有する化合物を、EDO-S101と呼ぶ。

【0077】

【化4】



【0078】

(実施例1)*in vitro*のEDO-S101組合せ-急性骨髓性白血病細胞系MV-4-11

急性骨髓性白血病細胞系MV-4-11(ATCCより入手)を、10%ウシ胎児血清(FBS)を補った培地中、温度37℃、5%CO₂、及び湿度95%で培養した。培養培地はGIBCO社、USAより購入した。細胞を、96ウエルクリア黒平底ポリスチレン製TC処理マイクロプレート(Flat Clear Black Polystyrene TC-Treated Microplate)(カタログ番号3603、Corning(登録商標))にプレーティングした(plated out)。40

【0079】

試験した化合物は、EDO-S101及びキザルチニブ、並びに基準対照のシスプラチンであった。用いた装置は、EnVisionマルチラベルリーダー、PerkinElmer社(USA);CO₂水ジャケットインキュベータ(Water Jacketed Incubator)、Therma社(USA);倒立顕微鏡、Chongguang XDS-1B、Chongqomg Guandgian社(Chongqing、中華人民共和国)であった。

【0080】

10

20

30

40

50

細胞を、対数増殖期の間にそれぞれ収集し、血球計算機で計数した。細胞生存性は、トリパンブルー排除試験により98%を超える。

【0081】

単一薬物試験には、細胞の濃度を、10%FBSを補った培地で、細胞 4.44×10^4 個/mlに調整した。最終的な細胞密度が 4×10^3 細胞/ウェルになるよう、細胞懸濁液90μlを96ウェルプレートに加えた。好適な細胞密度を決定し、本発明の最初の試験の結果にしたがって調整した。

【0082】

翌日、薬物溶液10μl(10×)を調製し、各ウェル中に分配した(各薬物濃度に対して3つずつ)。72時間インキュベート後、CellTiter-Glo(登録商標)試薬100μlを各ウェルに加えた。内容物を、オービタルシェーカー上で2分間混合して細胞の溶解を誘発した。プレートを室温で10分間インキュベートして発光シグナルを安定化させた。最後に、EnVisionマルチラベルリーダーを用いて発光を記録した。10

【0083】

2つの薬物組合せを試験するために、細胞濃度を、10%FBSを補った培地で 5.00×10^4 /mlに調整した。最終的な細胞密度が 4×10^3 細胞/ウェルになるよう、細胞懸濁液80μlを96ウェルプレートに加えた。本発明者らの最初の試験の結果にしたがって、好適な細胞密度を決定し、調整した。

【0084】

翌日、各薬物溶液10μl(10×)を調製し、同時に各ウェル中に分配した(各濃度に対して3つずつ)。72時間インキュベート後、CellTiter-Glo(登録商標)試薬100μlを各ウェルに加えた。内容物を、オービタルシェーカー上で2分間混合して細胞の溶解を誘発した。プレートを室温で10分間インキュベートして発光シグナルを安定化させた。次いで、EnVisionマルチラベルリーダーを用いて発光を記録した。20

【0085】

GraphPad Prism5.0を用いて、データをグラフで表した。IC₅₀を算出するために、用量反応曲線を、非線形回帰モデルを用いてS字形用量反応に適合させた。生存率の式を以下に示し、IC₅₀をGraphPad Prism5.0により自動的に生成した。

$$\text{生存率}(\%) = (\text{Lum}_{\text{試験品}} - \text{Lum}_{\text{培地対照}}) / (\text{Lum}_{\text{処置なし}} - \text{Lum}_{\text{培地対照}}) \times 100\%$$

【0086】

化合物の相互作用を、多重薬物効果分析により算出し、Chou及びTalay(Chouら、Adv. Enzyme Regul.、22巻、27～55頁(1984年))により記載された方法にしたがって、各薬物の各薬物比率濃度の平均罹患分率(mean affected fraction)から、CalcuSynソフトウェアで中央値方程式原理(median equation principle)により行い、このソフトウェアは以下の解釈で組合せ指数(CI)を算出するものであった:

CI>1:アンタゴニスト効果、CI=1:相加効果、及びCI<1相乗効果。

【0087】

CIを、各薬物の各薬物比率濃度での平均罹患分率から算出した。

【0088】

図1において、試験薬物のlog濃度に対して生存細胞の%をプロットしたものにおいて(単一薬物試験)、対照のシスプラチン及びEDO-S101に対するIC₅₀値はそれぞれ0.9607及び0.6675であり、一方キザルチニブ及びシスプラチンに対するIC₅₀値はそれぞれ0.0008043及び1.256であった。40

【0089】

試験した薬物のlogIC₅₀に対して生存細胞の%をプロットしたものを示す図2は、EDO-S101及びキザルチニブの組合せに対する優れた組合せの活性を示す。これは以下のTable 1(表1)のCI値において確認される。

【0090】

【表1】

薬物	組合せ比	以下のCI値			以下のDRI値		
		ED50	ED75	ED90	ED50	ED75	ED90
EDO-S101 + キザルチニブ	1:0.00120494	1.07686	0.89385	0.76789	1.263 3.511	1.368 6.146	1.482 10.760

10

【0091】

CI値から見てとれる通り、EDO-S101及びキザルチニブの組合せは、急性骨髓性白血病MV-4-11細胞系に対する活性において相乗性を示す。

【0092】

(実施例2) *in vitro*のEDO-S101組合せ-急性骨髓性白血病細胞系MOLM-13

急性骨髓性白血病細胞系MOLM-13(ATCCより入手)を、10%FBSを補った培地中、温度37、5%CO₂、及び湿度95%で培養した。培養培地はGIBCO社、USAより購入した。細胞を、96ウエルクリア黒平底ポリスチレン製TC処理マイクロプレート(カタログ番号3603、Corning(登録商標))にプレーティングした。

20

【0093】

試験した化合物は、EDO-S101及びキザルチニブであり、並びに基準対照のシスプラチンであった。用いた装置は、EnVisionマルチラベルリーダー、PerkinElmer社(USA)、CO₂水ジャケットインキュベータ、Therma社(USA)、倒立顕微鏡、Chongguang XDS-1B、Chongqing Guandgian社(Chongqing、中華人民共和国)であった。

【0094】

細胞を、対数増殖期の間にそれぞれ収集し、血球計算機で計数した。細胞生存性は、トリパンブルー排除試験により98%を超える。

30

【0095】

単一薬物試験には、細胞濃度を、10%FBSを補った培地で細胞 4.44×10^4 個/mlに調整した。最終的な細胞密度が 4×10^3 細胞/ウエルになるよう、細胞懸濁液90μlを96ウエルプレートに加えた。好適な細胞密度を決定し、本発明者らの最初の試験の結果にしたがって調整した。

【0096】

翌日、薬物溶液10μl(10×)を調製し、各ウエル中に分配した(各薬物濃度に対して3つずつ)。72時間インキュベート後、CellTiter-Glo(登録商標)試薬100μlを各ウエルに加えた。内容物を、オービタルシェーカー上で2分間混合して細胞の溶解を誘発した。プレートを室温で10分間インキュベートして発光シグナルを安定化させた。最後に、EnVisionマルチラベルリーダーを用いて発光を記録した。

30

【0097】

2つの薬物組合せを試験するために、細胞濃度を、10%FBSを補った培地で 5.00×10^4 /mlに調整した。最終的な細胞密度が 4×10^3 細胞/ウエルになるように、細胞懸濁液80μlを96ウエルプレートに加えた。本発明者らの最初の試験の結果にしたがって、好適な細胞密度を決定し、調整した。

40

【0098】

翌日、各薬物溶液10μl(10×)を調製し、同時に各ウエル中に分配した(各薬物濃度に対して3つずつ)。72時間インキュベート後、CellTiter-Glo(登録商標)試薬100μlを各ウエルに加えた。内容物を、オービタルシェーカー上で2分間混合して細胞の溶解を誘発した。プレートを室温で10分間インキュベートして発光シグナルを安定化させた。次いで、EnVisionマルチラベルリーダーを用いて発光を記録した。

【0099】

50

GraphPad Prism5.0を用いて、データをグラフで表した。IC₅₀を算出するために、用量反応曲線を、非線形回帰モデルを用いてS字形用量反応に適合させた。生存率の式を以下に示し、IC₅₀をGraphPad Prism5.0により自動的に生成した。

$$\text{生存率}(\%) = (\text{Lum}_{\text{試験品}} - \text{Lum}_{\text{培地対照}}) / (\text{Lum}_{\text{処置なし}} - \text{Lum}_{\text{培地対照}}) \times 100\%$$

【0100】

化合物の相互作用を、多重薬物効果分析により算出し、Chou及びTalay(Chouら、Adv. Enzyme Regul.、22巻、27～55頁(1984年))により記載された方法にしたがって、各薬物の各薬物比率濃度の平均罹患分率から、CalcuSynソフトウェアで中央値方程式原理によりを行い、このソフトウェアは以下の解釈で組合せ指数(CI)を算出するものであった：

CI>1:アンタゴニスト効果、CI=1:相加効果、及びCI<1相乗効果

10

【0101】

CIを、各薬物の各薬物比率濃度の平均罹患分率から算出した。

【0102】

図3において、試験薬物のlog濃度に対して生存細胞の%をプロットしたものにおいて(単一薬物試験)、対照のシスプラチニン、EDO-S101、及びキザルチニブに対するIC₅₀値はそれぞれ1.151、及び0.7079、及び0.002112であり、異なる用量(1:2段階希釈)を用いたEDO-S101及びキザルチニブに対するIC₅₀値はそれぞれ1.720及び0.004546であった。

【0103】

試験した化合物に対するlogIC₅₀に対して生存細胞の%をプロットしたものと示す図4は、EDO-S101及びキザルチニブの組合せに対する優れた組合せの活性を示す。これは以下のTable 2(表2)のCI値において確認される。

20

【0104】

【表2】

薬物	組合せ比	以下の CI 値			以下の DRI 値		
		ED50	ED75	ED90	ED50	ED75	ED90
EDO-S101 + キザルチニブ	1:0.00264302	0.689	0.480	0.338	4.768 2.087	5.925 3.215	8.534 6.645

30

【0105】

CI値から見てとれる通り、EDO-S101及びキザルチニブの組合せは、急性骨髄性白血病MLM-13細胞系に対する活性において相乗性を示す。

【0106】

結論として、キザルチニブ等のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターと組合せの式Iの化合物(EDO-S101)は、急性骨髄性白血病に対して、in vitro及びin vivoの両方の作用において優れた活性を示すことが見てとれる。更に、これら組合せの活性は、驚くべきことに相乗的であることが見てとれる。これらの組合せは、白血病だけではなく、リンパ腫及び多発性骨髄腫等の他の血液状態の広範囲の血液癌に対して活性であることが予想される。本発明者らはまた、これらの組合せは、乳癌等の他の癌に対しても活性である可能性があると考える。

40

【0107】

結果として、本発明の式Iの化合物の、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターとの組合せは、癌、特に血液癌及び乳癌の処置において有用であると予想される。

【図1】

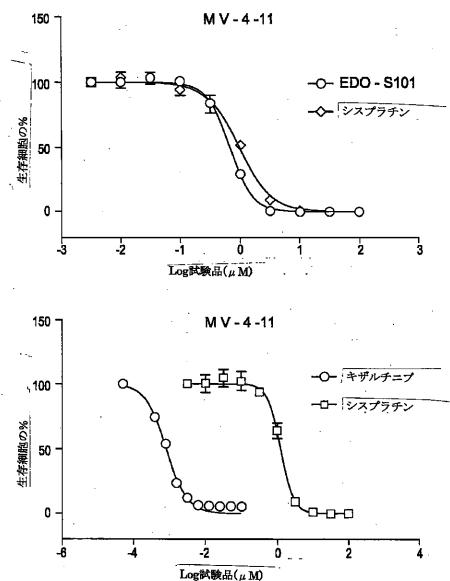


Figure 1

【図2】

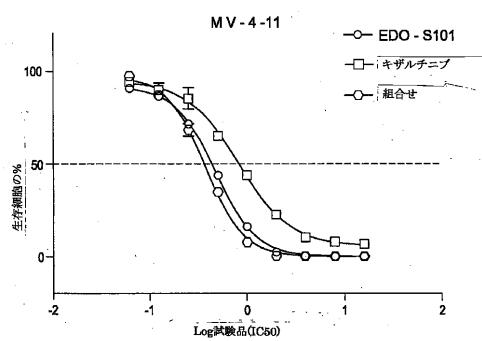


Figure 2

【図3】

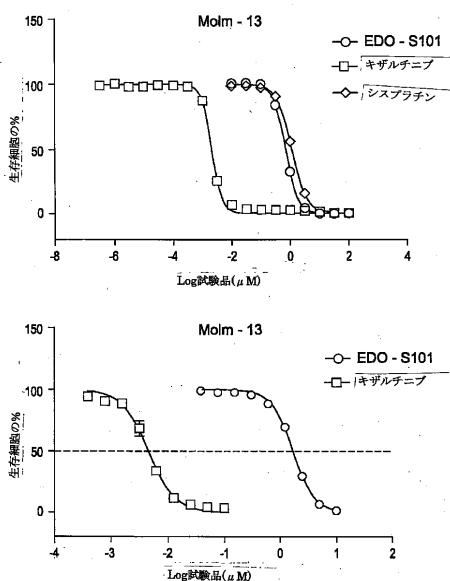


Figure 3

【図4】

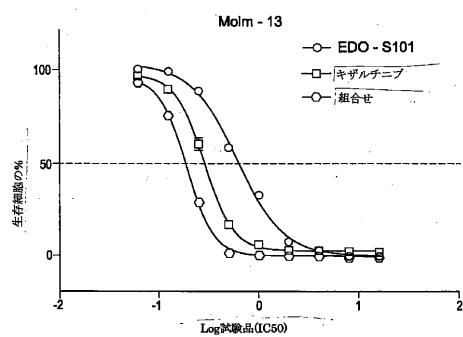
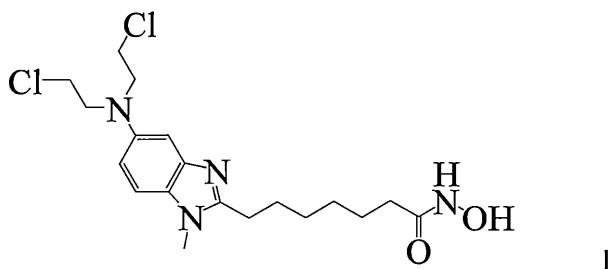


Figure 4

【手続補正書】**【提出日】**平成29年1月26日(2017.1.26)**【手続補正1】****【補正対象書類名】**特許請求の範囲**【補正対象項目名】**全文**【補正方法】**変更**【補正の内容】****【特許請求の範囲】****【請求項1】**

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター、及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を含む組合せ物：

【化1】**【請求項2】**

式Iの化合物の薬学的に許容される塩が、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、亜硫酸水素塩、スルファミン酸塩、硝酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロ酢酸塩、グルタミン酸塩、グルクロン酸塩、グルタル酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、トシリ酸塩、サリチル酸塩、乳酸塩、ナフタレンスルホン酸塩、又は酢酸塩である、請求項1に記載の組合せ物。

【請求項3】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが、FMS-関連チロシンキナーゼ3(FLT3/STK1)、コロニー刺激因子1受容体(CSF-1R)、幹細胞因子受容体(SCFR)、及び血小板由来成長因子受容体(PDGFR)から選択される、クラスIIIチロシン受容体キナーゼのインヒビターである、請求項1又は請求項2に記載の組合せ物。

【請求項4】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターが、キザルチニブ、スニチニブ、リニファニブ、フォレチニブ、スタウロスピリン、及びタンズチニブからなる群から選択される、FMS関連チロシンキナーゼ3(FLT3)インヒビターである、請求項1から3のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項5】

FLT3インヒビターがキザルチニブである、請求項4に記載の組合せ物。

【請求項6】

1つ又は複数の追加の薬学的に活性な薬剤を更に含む、請求項1から5のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項7】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、同時、逐次的、又は別々の投与に適合される、請求項1から6のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項8】

式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩及びクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターの組合せが、同時投与に適合される、請求項7に記載の組合せ物。

【請求項 9】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:2000から2000:1までである、請求項1から8のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 10】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:2000から1:100までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 11】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:1000から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 12】

前記組合せ物中のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター対式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩のモル比が1:900から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 13】

式Iの化合物又はその酢酸塩及びキザルチニブを含み、前記組合せ物中のキザルチニブ対式Iの化合物又はその酢酸塩のモル比が1:900から1:500までである、請求項9に記載の組合せ物。

【請求項 14】

クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターがキザルチニブであり、キザルチニブ及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩が相乗的な組合せである、請求項1から13のいずれか一項に記載の組合せ物。

【請求項 15】

薬学的に許容される希釈剤又は担体、及び請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物を含む医薬組成物。

【請求項 16】

請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物、及び場合により、患者を処置するための指示書を含むキット。

【請求項 17】

癌を処置するための医薬の製造における、請求項1から14のいずれか一項に記載の組合せ物、請求項15に記載の組成物、又は請求項16に記載のキットの使用。

【請求項 18】

前記癌が血液癌及び乳癌から選択される、請求項17に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 19】

前記血液癌が、多発性骨髄腫、リンパ腫、及び白血病から選択される、請求項18に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 20】

前記白血病が、急性リンパ球性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髓性白血病(AML)、慢性骨髓性白血病(CML)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、T細胞前リンパ球性白血病(T-PLL)、大顆粒リンパ球性白血病、及びT細胞急性リンパ芽球性白血病から選択される、請求項19に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 21】

前記白血病が急性骨髓性白血病(AML)である、請求項20に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 22】

前記多発性骨髄腫が、活動型骨髄腫、形質細胞腫、軽鎖骨髄腫、及び非分泌型骨髄腫から選択される、請求項19に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 3】

前記リンパ腫が、ホジキンリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫から選択される、請求項19に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 4】

前記乳癌が、低クローディン腫瘍、基底細胞様腫瘍、ヒト上皮成長因子受容体2(HER2)陽性腫瘍、管腔A腫瘍、及び管腔B腫瘍から選択される、請求項18に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 5】

前記乳癌がトリプルネガティブ乳癌である、請求項18に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 6】

前記癌の処置において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、同時に、逐次的に、又は別々に投与する、請求項17から25のいずれか一項に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 7】

前記癌の処置において、クラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビター及び式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を同時に投与する、請求項26に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 8】

前記処置において、患者の体重1kgあたり10から100mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項17から27のいずれか一項に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 2 9】

前記処置において、患者の体重1kgあたり40から80mgの用量範囲の式Iの化合物又は薬学的に許容されるその塩を、それを必要とする患者に投与する、請求項28に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 3 0】

前記処置において、患者の体重1kgあたり0.01から1mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与する、請求項17から29のいずれか一項に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【請求項 3 1】

患者の体重1kgあたり0.1から0.25mgの用量範囲のクラスIII受容体チロシンキナーゼインヒビターを投与する、請求項30に記載の組合せ物、組成物、又はキットの使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT										
International application No PCT/EP2015/061569										
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/404 A61K31/407 A61K31/416 A61K31/4184 A61K31/433 A61K31/4709 A61K31/517 A61P35/00 A61P35/02 A61K31/5377 ADD. <small>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC</small>										
B. FIELDS SEARCHED <small>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)</small> A61K A61P										
<small>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched</small>										
<small>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)</small> EPO-Internal, BIOSIS, WPI Data, EMBASE, FSTA										
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT										
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 2px;">X</td> <td style="padding: 2px;"> WO 2013/040286 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; NORTHLAKE BIOSCIENCES LLC [US]; CHEN YU [US]; Y) 21 March 2013 (2013-03-21) page 1, paragraph 3 - page 5, paragraph 5 page 22, paragraph 2 - page 25, paragraph 3 page 26, paragraph 4 ----- -/-/ </td> <td style="padding: 2px; vertical-align: top;"> 1-4, 6-8, 15-18, 26, 27, 32, 41, 42 </td> </tr> </tbody> </table>					Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2013/040286 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; NORTHLAKE BIOSCIENCES LLC [US]; CHEN YU [US]; Y) 21 March 2013 (2013-03-21) page 1, paragraph 3 - page 5, paragraph 5 page 22, paragraph 2 - page 25, paragraph 3 page 26, paragraph 4 ----- -/-/	1-4, 6-8, 15-18, 26, 27, 32, 41, 42
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.								
X	WO 2013/040286 A2 (EURO CELTIQUE SA [LU]; NORTHLAKE BIOSCIENCES LLC [US]; CHEN YU [US]; Y) 21 March 2013 (2013-03-21) page 1, paragraph 3 - page 5, paragraph 5 page 22, paragraph 2 - page 25, paragraph 3 page 26, paragraph 4 ----- -/-/	1-4, 6-8, 15-18, 26, 27, 32, 41, 42								
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.										
<small>* Special categories of cited documents :</small>										
<small>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</small>										
<small>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</small>										
<small>"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)</small>										
<small>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</small>										
<small>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</small>										
<small>"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</small>										
<small>"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</small>										
<small>"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</small>										
<small>"&" document member of the same patent family</small>										
<small>Date of the actual completion of the international search</small> 3 July 2015		<small>Date of mailing of the international search report</small> 14/07/2015								
<small>Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016</small>		<small>Authorized officer</small> Houyvet-Landriscina								

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/061569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SHAOYU YAN ET AL: "Abstract 2741: Synergistic inhibition of tumor growth and overcoming chemo-resistance by simultaneously targeting key components in DNA damage/repair, epigenetic, and putative cancer stem cell signaling pathways using novel dual-functional DNA-alkylating/HDAC inhibitor and tumor suppressor gene nano", CANCER RESEARCH, vol. 72, no. 8 Supplement, 15 April 2012 (2012-04-15), pages 2741-2741, XP055199507, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2012-2741 the whole document -----	1-46
A	WALID K RASHEED ET AL: "Histone deacetylase inhibitors in cancer therapy", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 16, no. 5, 1 May 2007 (2007-05-01), pages 659-678, XP055199693, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.16.5.659 the whole document -----	1-46
Y	SHIPLEY J L ET AL: "Acute myelogenous leukemia", EXPERIMENTAL HEMATOLOGY, ELSEVIER INC, US, vol. 37, no. 6, 1 June 2009 (2009-06-01), pages 649-658, XP026128692, ISSN: 0301-472X, DOI: 10.1016/J.EXPHEM.2009.04.002 [retrieved on 2009-05-20] the whole document -----	1-46
Y	KERSTIN MARIA KAMPA-SCHITTENHELM ET AL: "Quizartinib (AC220) is a potent second generation class III tyrosine kinase inhibitor that displays a distinct inhibition profile against mutant-FLT3, -PDGFRA and -KIT isoforms", MOLECULAR CANCER, BIOMED CENTRAL, LONDON, GB, vol. 12, no. 1, 7 March 2013 (2013-03-07), page 19, XP021145504, ISSN: 1476-4598, DOI: 10.1186/1476-4598-12-19 abstract -----	1-46
		-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2015/061569

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WANG E S ET AL: "Phase 1 trial of linifanib (ABT-869) in patients with refractory or relapsed acute myeloid leukemia", LEUKEMIA AND LYMPHOMA, INFORMA HEALTHCARE, US, vol. 53, no. 8, 1 August 2012 (2012-08-01), pages 1543-1551, XP009176722, ISSN: 1042-8194 abstract -----	1-46
Y	HEDGETHORNE K ET AL: "Foretinib: c-Met and VEGFR-2 inhibitor oncolytic", DRUGS OF THE FUTURE, PROUS SCIENCE, ES, vol. 35, no. 11, 1 November 2010 (2010-11-01), pages 893-901, XP008166536, ISSN: 0377-8282, DOI: 10.1358/DOF.2010.35.11.1529012 the whole document -----	1-46
Y	BARENSEN N ET AL: "Inhibition of TPA-Induced monocytic differentiation in THP-1 human monocytic leukemic cells by staurosporine, a potent protein kinase C inhibitor", LEUKEMIA RESEARCH, NEW YORK, NY, US, vol. 14, no. 5, 1 January 1990 (1990-01-01), pages 467-474, XP026297693, ISSN: 0145-2126, DOI: 10.1016/0145-2126(90)90034-7 [retrieved on 1990-01-01] abstract -----	1-46
Y	D. J. DEANGELO ET AL: "Phase 1 clinical results with tandutinib (MLN518), a novel FLT3 antagonist, in patients with acute myelogenous leukemia or high-risk myelodysplastic syndrome: safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics", BLOOD, vol. 108, no. 12, 1 December 2006 (2006-12-01), pages 3674-3681, XP055199576, ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood-2006-02-005702 abstract -----	1-46

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2015/061569

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2013040286	A2 21-03-2013	AR 087909 A1	23-04-2014
		AU 2012308453 A1	06-03-2014
		CA 2847842 A1	21-03-2013
		CL 2014000645 A1	03-10-2014
		CN 103826630 A	28-05-2014
		CO 6930367 A2	28-04-2014
		CR 20140134 A	15-05-2014
		DO P2014000048 A	30-06-2014
		EA 201490650 A1	30-06-2014
		EC SP14013239 A	31-07-2014
		EP 2758052 A2	30-07-2014
		JP 2014526512 A	06-10-2014
		KR 20140078619 A	25-06-2014
		PE 15522014 A1	08-11-2014
		TW 201316986 A	01-05-2013
		US 2015183747 A1	02-07-2015
		WO 2013040286 A2	21-03-2013

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/416 (2006.01)	A 6 1 K 31/416	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 K 31/553	

(81) 指定国 AP(BW,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,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

F ターム(参考) 4C084 AA19 AA22 AA23 NA05 ZA511 ZA811 ZB261 ZB271 ZC201 ZC202
 ZC751
 4C086 AA01 AA02 BC13 BC37 BC39 BC50 BC73 CB22 CB27 GA07
 GA12 GA13 GA14 MA02 MA03 MA04 MA05 NA05 ZA51 ZA81
 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75