

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6232463号
(P6232463)

(45) 発行日 平成29年11月15日(2017.11.15)

(24) 登録日 平成29年10月27日(2017.10.27)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709 ZMD
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436
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 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T
請求項の数 61 外国語出願 (全 31 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2016-80252 (P2016-80252)	(73) 特許権者	309040701
(22) 出願日	平成28年4月13日(2016.4.13)		ワイス・エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2012-179873 (P2012-179873) の分割		アメリカ合衆国10017ニューヨーク州 ニューヨーク市 イースト・フォーティ セカンド・ストリート235
原出願日	平成18年11月2日(2006.11.2)	(74) 代理人	100078282
(65) 公開番号	特開2016-128524 (P2016-128524A)		弁理士 山本 秀策
(43) 公開日	平成28年7月14日(2016.7.14)	(74) 代理人	100113413
審査請求日	平成28年4月13日(2016.4.13)		弁理士 森下 夏樹
(31) 優先権主張番号	60/733,562	(72) 発明者	ローレンス ムーア
(32) 優先日	平成17年11月4日(2005.11.4)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 O 2458, ニュートン, サンセット ロ ード 30
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	60/837,509		
(32) 優先日	平成18年8月14日(2006.8.14)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 mTORインヒビター、ハーセプチン、および/またはHK1-272の抗悪性腫瘍性組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

処置を必要とする患者においてHER2の過剰発現または増殖に関連する非小細胞肺癌または乳癌を処置するための医薬であって、以下：

i) CCI-779 (テムシロリムス)、ラパマイシン (シロリムス)、42-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン (エベロリムス)、またはその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択されるmTORインヒビター；および

ii) (E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-プテナミド (HK1-272)、またはその薬学的に許容可能な塩

を含む活性成分の組み合わせを含み、該組み合わせの該活性成分は、該患者に対して、同時に、別々に、連続的に、または、時差的なレジメンにおいて提供される、医薬。

【請求項2】

前記mTORインヒビターがCCI-779 (テムシロリムス)である、請求項1に記載の医薬。

【請求項3】

前記活性成分の組み合わせが、ハーセプチン (トラスツズマブ)をさらに含む、請求項1または2に記載の医薬。

【請求項4】

前記組み合わせが、1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤、1つまたはそれ以上

の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤、1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤、イマチニブ、1つまたはそれ以上のEGFRインヒビター、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方におけるセリン/トレオニンおよびレセプターチロシキナーゼを標的にするマルチ-キナーゼインヒビター、またはインターフェロンをさらに含む、請求項1～3のいずれかに記載の医薬。

【請求項5】

請求項4に記載の医薬であって、

i) 前記1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ、マイトマイシン、ブスルファン、ロムスチン、カルムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、オキサリプラチン、シスプラチンまたはカルボプラチンを含む；

ii) 前記1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤が、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、チオグアニン、シタラビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、カペシタビン、タキサン、ペントスタチン、トリメトレキサールまたはクラドリピンを含む；あるいは

iii) 前記1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤が、ロイコボリンまたはレボホリナートを含む、

医薬。

【請求項6】

前記1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤がタキサンである、請求項4または5に記載の医薬。

【請求項7】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項6に記載の医薬。

【請求項8】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項6に記載の医薬。

【請求項9】

前記活性成分の組み合わせが前記医薬における唯一の活性成分である、請求項1～8のいずれかに記載の医薬。

【請求項10】

1つまたはそれ以上の前記活性成分が治療上有効な量以下で提供される、請求項1～9のいずれかに記載の医薬。

【請求項11】

前記乳癌が転移性乳癌である、請求項1～10のいずれかに記載の医薬。

【請求項12】

前記組み合わせの前記活性成分が、以下の投与経路：経口、エアロゾルとして、非経口、腹腔内、経皮、または、坐剤として、のうち1つまたはそれ以上に適切な処方物で前記患者に提供されることを特徴とする、請求項1～11のいずれかに記載の医薬。

【請求項13】

前記活性成分が、同じ投与経路を用いて、または、異なる投与経路を用いて前記患者に投与されることを特徴とする、請求項1～12のいずれかに記載の医薬。

【請求項14】

前記活性成分が、医薬パックまたはキットに含有される、請求項1～13のいずれかに記載の医薬。

【請求項15】

前記活性成分の組み合わせが静脈内送達されることを特徴とする、請求項1～11または13～14のいずれかに記載の医薬。

【請求項16】

前記活性成分の組み合わせが経口送達されることを特徴とする、請求項1～11または13～14のいずれかに記載の医薬。

【請求項17】

10

20

30

40

50

処置を必要とする患者における非小細胞肺癌または乳癌の処置において、同時に、別々に、または、連続的に使用するための併用製剤であって、以下：

i) C C I - 7 7 9 (テムシロリムス)、ラパマイシン(シロリムス)、4 2 - O - (2 - ヒドロキシ)エチルラパマイシン(エベロリムス)、またはその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択されるm T O Rインヒビターの有効量；および

i i) (E) - N - { 4 - [3 - クロロ - 4 - (2 - ピリジニルメトキシ) アニリノ] - 3 - シアノ - 7 - エトキシ - 6 - キノリニル } - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - プテナミド、またはその薬学的に許容可能な塩の有効量を含む活性成分の組み合わせを含む、併用製剤。

【請求項 1 8】

前記m T O RインヒビターがC C I - 7 7 9 (テムシロリムス)である、請求項 1 7 に記載の併用製剤。

【請求項 1 9】

前記組み合わせが、1 つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤、1 つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤、1 つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤、イマチニブ、1 つまたはそれ以上のE G F Rインヒビター、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方におけるセリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを標的にするマルチ - キナーゼインヒビター、またはインターフェロンをさらに含む、請求項 1 7 または 1 8 に記載の併用製剤。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 に記載の併用製剤であって、

i) 前記1 つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ、マイトマイシン、ブスルファン、ロムスチン、カルムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、オキサリプラチン、シスプラチンまたはカルボプラチンを含む；

i i) 前記1 つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤が、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、チオグアニン、シタラビン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、カペシタビン、タキサン、ペントスタチン、トリメトレキサールまたはクラドリピンを含む；あるいは

i i i) 前記1 つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤が、ロイコボリンまたはレボホリナートを含む、併用製剤。

【請求項 2 1】

前記1 つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤がタキサンである、請求項 1 9 または 2 0 に記載の併用製剤。

【請求項 2 2】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 2 1 に記載の併用製剤。

【請求項 2 3】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項 2 1 に記載の併用製剤。

【請求項 2 4】

前記乳癌が転移性乳癌である、請求項 1 7 ~ 2 3 のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項 2 5】

前記活性成分の組み合わせが前記併用製剤における唯一の活性成分である、請求項 1 7 ~ 2 4 のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項 2 6】

1 つまたはそれ以上の前記活性成分が治療上有効な量以下で提供される、請求項 1 7 ~ 2 5 のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項 2 7】

前記組み合わせの前記活性成分が、以下の投与経路：経口、エアロゾルとして、非経口、

10

20

30

40

50

腹腔内、経皮、または、坐剤として、のうち1つまたはそれ以上に適切な処方物で前記患者に提供されることを特徴とする、請求項17～26のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項28】

前記活性成分が、同じ投与経路を用いて、または、異なる投与経路を用いて前記患者に投与されることを特徴とする、請求項17～27のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項29】

前記活性成分が、医薬パックまたはキットに含有される、請求項17～28のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項30】

前記活性成分の組み合わせが静脈内送達されることを特徴とする、請求項17～26または28～29のいずれかに記載の併用製剤。

10

【請求項31】

前記活性成分の組み合わせが経口送達されることを特徴とする、請求項17～26または28～29のいずれかに記載の併用製剤。

【請求項32】

患者における非小細胞肺癌または乳癌の処置に有用な医薬組成物であって、以下：

i) 単位剤形中の、CCI-779(テムシロリムス)、ラパマイシン(シロリムス)、42-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン(エベロリムス)、またはその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択される、mTORインヒビターの少なくとも1単位；および

20

ii) 単位剤形中の、(E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテナミド、またはその薬学的に許容可能な塩の少なくとも1単位を含む活性成分の組み合わせを含み、該医薬組成物はさらに、少なくとも1つの薬学的に許容可能なキャリアを含む、医薬組成物。

【請求項33】

前記mTORインヒビターがCCI-779(テムシロリムス)である、請求項32に記載の医薬組成物。

【請求項34】

前記組み合わせが、1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤、1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤、1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤、イマチニブ、1つまたはそれ以上のEGFRインヒビター、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方におけるセリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを標的にするマルチ-キナーゼインヒビター、またはインターフェロンをさらに含む、請求項32または33に記載の医薬組成物。

30

【請求項35】

請求項34に記載の医薬組成物であって、

i) 前記1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ、マイトマイシン、ブスルファン、ロムスチン、カルムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、オキサリプラチン、シスプラチンまたはカルボプラチンを含む；

40

ii) 前記1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤が、5-フルオロウラシル、フロクスウリジン、チオグアニン、シタラビン、フルダラビン、6-メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタビン、カペシタビン、タキサン、ペントスタチン、トリメトレキサールまたはクラドリピンを含む；あるいは

iii) 前記1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤が、ロイコボリンまたはレボホリナートを含む、

医薬組成物。

【請求項36】

前記1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤がタキサンである、請求項34または

50

35に記載の医薬組成物。

【請求項37】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項38】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項36に記載の医薬組成物。

【請求項39】

前記乳癌が転移性乳癌である、請求項32～38のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項40】

前記活性成分の組み合わせが前記医薬組成物における唯一の活性成分である、請求項32～39のいずれかに記載の医薬組成物。

10

【請求項41】

1つまたはそれ以上の前記活性成分が治療上有効な量以下で提供される、請求項32～40のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項42】

前記組み合わせの前記活性成分が、以下の投与経路：経口、エアロゾルとして、非経口、腹腔内、経皮、または、坐剤として、のうち1つまたはそれ以上に適切な処方物で前記患者に提供されることを特徴とする、請求項32～41のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項43】

前記活性成分が、同じ投与経路を用いて、または、異なる投与経路を用いて前記患者に投与されることを特徴とする、請求項32～42のいずれかに記載の医薬組成物。

20

【請求項44】

前記活性成分が、医薬パックまたはキットに含有される、請求項32～43のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項45】

前記活性成分の組み合わせが静脈内送達されることを特徴とする、請求項32～41または43～44のいずれかに記載の医薬組成物。

【請求項46】

前記活性成分の組み合わせが経口送達されることを特徴とする、請求項32～41または43～44のいずれかに記載の医薬組成物。

30

【請求項47】

1個体の患者のための抗非小細胞肺癌処置または抗乳癌処置の治療単位を含有する医薬パックであって、以下：

i) 単位剤形中の、CCI-779(テムシロリムス)、ラパマイシン(シロリムス)、42-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン(エベロリムス)、またはその薬学的に許容可能な塩からなる群より選択される、mTORインヒビターの少なくとも1単位；および

ii) 単位剤形中の、(E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-プテナミド、またはその薬学的に許容可能な塩の少なくとも1単位を含む活性成分の組み合わせを含み、該医薬パックの該活性成分は、該患者に対して、同時に、別々に、連続的に、または、時差的なレジメンにおいて提供される、医薬パック。

40

【請求項48】

前記mTORインヒビターがCCI-779(テムシロリムス)である、請求項47に記載の医薬パック。

【請求項49】

前記組み合わせが、1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤、1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤、1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤、イマチニブ、1つまたはそれ以上のEGFRインヒビター、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方におけるセリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを標的にするマルチ-キナーゼイ

50

ンヒビター、またはインターフェロンをさらに含む、請求項 4 7 または 4 8 に記載の医薬パック。

【請求項 5 0】

請求項 4 9 に記載の医薬パックであって、

i) 前記 1 つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ、マイトマイシン、ブスルファン、ロムスチン、カルムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、オキサリプラチン、シスプラチンまたはカルボプラチンを含む；

i i) 前記 1 つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤が、5 - フルオロウラシル、フロクスウリジン、チオグアニン、シタラビン、フルダラビン、6 - メルカプトプリン、メトトレキサート、ゲムシタピン、カペシタピン、タキサン、ペントスタチン、トリメトレキサテルまたはクラドリピンを含む；あるいは

i i i) 前記 1 つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤が、ロイコホリンまたはレボホリナートを含む、

医薬パック。

【請求項 5 1】

前記 1 つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤がタキサンである、請求項 4 9 または 5 0 に記載の医薬パック。

【請求項 5 2】

前記タキサンがパクリタキセルまたはドセタキセルである、請求項 5 1 に記載の医薬パック。

【請求項 5 3】

前記タキサンがパクリタキセルである、請求項 5 1 に記載の医薬パック。

【請求項 5 4】

前記乳癌が転移性乳癌である、請求項 4 7 ~ 5 3 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 5 5】

前記活性成分の組み合わせが前記医薬パックにおける唯一の活性成分である、請求項 4 7 ~ 5 4 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 5 6】

1 つまたはそれ以上の前記活性成分が治療上有効な量以下で提供される、請求項 4 7 ~ 5 5 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 5 7】

前記組み合わせの前記活性成分が、以下の投与経路：経口、エアロゾルとして、非経口、腹腔内、経皮、または、坐剤として、のうち 1 つまたはそれ以上に適切な処方物で前記患者に提供されることを特徴とする、請求項 4 7 ~ 5 6 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 5 8】

前記活性成分が、同じ投与経路を用いて、または、異なる投与経路を用いて前記患者に投与されることを特徴とする、請求項 4 7 ~ 5 7 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 5 9】

前記活性成分が、医薬パックまたはキットに含有されることを特徴とする、請求項 4 7 ~ 5 8 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 6 0】

前記活性成分の組み合わせが静脈内送達されることを特徴とする、請求項 4 7 ~ 5 6 または 5 8 ~ 5 9 のいずれかに記載の医薬パック。

【請求項 6 1】

前記活性成分の組み合わせが経口送達されることを特徴とする、請求項 4 7 ~ 5 6 または 5 8 ~ 5 9 のいずれかに記載の医薬パック。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

10

20

30

40

50

発明の背景

本発明は、HER2の過剰発現または増幅に関連する新生物の処置のための、mTORインヒビターおよび/またはHKI-272とのハーセプチン(herceptin)の組み合わせの使用に関する。

【背景技術】

【0002】

CCI-779は、インビトロおよびインビボの両方のモデルで腫瘍増殖に対して有意な阻害性の効果を実証するラパマイシンのエステルである、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸とのラパマイシン42-エステルである。この化合物は現在、テムシロリムス(temsirolimus)という名称で一般に公知である。テムシロリムスを含むラパマイシンのヒドロキシエステルの調製および使用は、特許文献1および特許文献2に記載される。

10

【0003】

テムシロリムスは、細胞傷害性特性とは反対に、細胞分裂停止特性を示し、そして腫瘍の進行の時間、または腫瘍再発の時間を遅らせ得る。テムシロリムスはシロリムス(sirrolimus)の作用機序と類似である作用機序を有すると考えられる。テムシロリムスは、酵素mTOR(ラパマイシンの哺乳動物の標的、FKBP12-ラパマイシン関連タンパク質[FRAP]としても公知)を阻害する細胞質タンパク質FKBPと結合してそれとの複合体を形成する。mTORのキナーゼ活性の阻害は、サイトカイン刺激性細胞増殖、細胞周期のG1期を調節するいくつかの重要なタンパク質のmRNAの翻訳、およびIL-2誘導性転写を含む、種々のシグナル伝達経路を阻害して、G1からSへの細胞周期の進行の阻害をもたらす。G1-S期ブロックを生じるテムシロリムスの作用機序は、抗癌剤については新規である。

20

【0004】

転移性乳癌(metastatic breast cancer)(MBC)は標準的な治療では本質的に不治であり、そしてMBCを有する患者は、転移の考証後約2年という平均生存期間を有する。結果として、処置の目標は、クオリティーオブライフ(生活の質)を維持する(または、特定の場合には改善する)ように試みながら、患者の症状を改善することである。長期間の生存は、特にher-2発癌遺伝子の過剰発現または増幅を有する乳癌において、依然として明らかな目標である。

30

【0005】

ハーセプチン(登録商標)(トラスツズマブ(Trastuzumab))は、HER2タンパク質過剰発現転移性乳癌のFDAの承認した治療用モノクローナル抗体である。マウスモノクローナル抗体が記載されている(特許文献3を参照のこと)。その文献に記載されるマウスMAb4D5分子は、免疫原性を低下させることおよびそれがヒトエフェクター機能を支持することを可能にすることによって、その臨床的な有効性を改良しようとしてヒト化されている。特許文献4。後者の文献は、特許文献5に記載される全長ヒト化抗体huMAb4D5-8を含む凍結乾燥された処方物の開発を記載している。ハーセプチンは現在、HER2を過剰発現する転移性乳癌の処置について、(1)1つまたはそれ以上の化学療法レジメンによる転移性乳癌の以前の処置後の単一の薬剤として、そして(2)それらの転移性乳癌に対する以前の化学療法なしのこのような患者でパクリタキセルと組み合わせて、FDAによって承認されている。さらに、タキサンのアジュバントまたはネオアジュバントの化学療法に対するハーセプチンの追加は、乳癌の初期段階の患者を改善するという証明がある。

40

HKI-272、(E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-プテナミドは、乳癌および他のHER-2-依存性の癌の処置のための有望な抗癌薬として記載されている。これはまたEGFRキナーゼも同様の力価で阻害するので、HKI-272は、HER-2およびEGFRの両方を過剰発現する腫瘍を処置するのに有用であり得、そして特定のEGFRまたはHER-2アンタゴニストよりも有効である。S

50

. K. Rabindran et al., 「Antitumor Activity of HKI-272, an Orally Active, Irreversible Inhibitor of the HER-2 Tyrosine Kinase」、Cancer Research 64, 3958-3965, June 1, 2004. 特許文献6；特許文献7を参照のこと。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】米国特許第5,362,718号明細書

【特許文献2】米国特許第6,277,983号明細書

10

【特許文献3】米国特許第5,705,151号明細書

【特許文献4】国際公開第92/22653号

【特許文献5】国際公開第92/22653号

【特許文献6】米国特許第6,288,082号明細書

【特許文献7】米国特許第6,297,258号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

必要なものは、改良された抗悪性腫瘍治療である。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

20

(項目1)

処置に必要な哺乳動物においてHER2の過剰発現または増幅に関連する新生物を処置する方法であって、ハーセプチンおよびmTORインヒビターおよび/またはHKI-272を含む活性成分の組み合わせの有効量を前記哺乳動物に提供することを含む、前記方法。

(項目2)

前記組み合わせがHKI-272を含む、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記1つまたはそれ以上の活性成分が、治療上有効な量以下で提供される、項目1または2に記載の方法。

30

(項目4)

処置に必要な哺乳動物においてHER2の過剰発現または増幅に関連する新生物を処置する方法であって、ラパマイシンおよびHKI-272を含む組み合わせの有効量を前記哺乳動物に提供することを含む、前記方法。

(項目5)

前記新生物が、細気管支肺胞上皮癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、骨髄腫、前立腺癌、頭頸部癌、または移行上皮癌；子宮頸部の小細胞および大細胞の神経内分泌癌からなる群より選択される、項目1から4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記組み合わせが、1つまたはそれ以上の抗悪性腫瘍アルキル化剤、1つまたはそれ以上の代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤、1つまたはそれ以上の生化学的免疫修飾剤、イマチニブ、1つまたはそれ以上のEGFRインヒビター、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方におけるセリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを標的にするマルチ-キナーゼインヒビター、またはインターフェロンからなる群より選択される別の活性成分をさらに含む、項目1から5のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目7)

前記抗悪性腫瘍剤が、メクロレタミン、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファラン、クロラムブシル、チオテパ、マイトマイシン、ブスルファン、ロムスチン、カルムスチン、プロカルバジン、テモゾロミド、オキサリプラチン、シスプラチンおよびカルボプラチンからなる群より選択される、項目6に記載の方法。

50

(項目 8)

前記代謝拮抗性抗悪性腫瘍剤が、5 - フルオロウラシル；フロクスウリジン；チオグアニン；シタラビン；フルダラビン；6 - メルカプトプリン；メトトレキサート；ゲムシタビン；カペシタビン；タキサン；ペントスタチン；トリメトレキサテル；およびクラドリピンからなる群より選択される、項目 7 に記載の方法。

(項目 9)

前記生化学的修飾剤が、ロイコボリンおよびレボホリナートからなる群より選択される、項目 7 に記載の方法。

(項目 10)

前記組み合わせがタキサンをさらに含む、項目 9 に記載の方法。

10

(項目 11)

前記ラパマイシンがラパマイシンである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記ラパマイシンが 42 - O - (2 - ヒドロキシ) エチルラパマイシンである、項目 1 から 10 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記新生物が、転移性乳癌である、項目 1 から 12 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 14)

ハーセプチンを用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるラパマイシンの使用、またはラパマイシンを用いるレジメンで投与可能な医薬の調製におけるハーセプチンの使用であって、前記レジメンが場合によりさらに H K I - 272 を含む、前記使用。

20

(項目 15)

H K I - 272 を用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるラパマイシンの使用、またはラパマイシンを用いるレジメンで投与可能な医薬の調製における H K I - 272 の使用であって、前記レジメンが場合によりさらにハーセプチンを含む、前記使用。

(項目 16)

H K I - 272 を用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるハーセプチンの使用、または H K I - 272 を用いるレジメンで投与可能な医薬の調製におけるハーセプチンの使用であって、前記レジメンが場合によりさらに m T O R インヒビターを含む、前記使用。

30

(項目 17)

前記医薬が、細気管支肺胞上皮癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、骨髄腫、前立腺癌、頭頸部癌、または移行上皮癌；子宮頸部の小細胞および大細胞の神経内分泌癌からなる群より選択される、新生物の処置のためのものである、項目 14 から 16 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 18)

前記ラパマイシンがラパマイシンである、項目 14 から 17 のいずれか一項に記載の使用。

40

(項目 19)

前記ラパマイシンが 42 - O - (2 - ヒドロキシ) エチルラパマイシンである、項目 14 から 17 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 20)

前記医薬が、転移性乳癌の処置のためのものである、項目 14 から 19 のいずれか一項に記載の使用。

(項目 21)

H E R 2 の過剰発現または増幅に関連する乳癌の処置のためのレジメンであって、前記方法は、

50

ハーセプチンのある投薬量を送達することと；
mTORインヒビターおよびHKI - 272からなる群より選択される少なくとも1つ
のさらなる化合物のある用量を送達することを含む、前記レジメン。

(項目22)

ラパマイシンmTORインヒビターが静脈内に送達される、項目21に記載のレジメン
。

(項目23)

前記ラパマイシンが毎週送達される、項目21に記載のレジメン。

(項目24)

前記ラパマイシンが経口的に送達される、項目21に記載のレジメン。

10

(項目25)

前記ラパマイシンが毎週送達される、項目21に記載のレジメン。

(項目26)

前記ハーセプチンが静脈内に送達される、項目21に記載のレジメン。

(項目27)

前記ハーセプチンが少なくとも1週間のオフの後に少なくとも2週間送達される、項目
21に記載のレジメン。

(項目28)

前記ハーセプチンが4週間送達され、続いて2週間オフにされる、項目21に記載のレ
ジメン。

20

(項目29)

前記ハーセプチンが3~4週間ごとに1回送達される、項目21に記載のレジメン。

(項目30)

前記ラパマイシンがラパマイシンである、項目21に記載のレジメン。

(項目31)

前記ラパマイシンがテムシロリムスである、項目30に記載のレジメン。

(項目32)

前記HKI - 272が経口的に送達される、項目21に記載のレジメン。

(項目33)

哺乳動物において新生物の処置における同時、別々または連続的な使用のための併用製
剤としてテムシロリムスおよびハーセプチンを含有する、生成物。

30

(項目34)

哺乳動物において新生物の処置における同時、別々または連続的な使用のための併用製
剤としてラパマイシンおよびHKI - 272を含有する、生成物。

(項目35)

哺乳動物において新生物の処置における同時、別々または連続的な使用のための併用製
剤としてハーセプチンおよびHKI - 272を含有する、生成物。

(項目36)

1個体の哺乳動物の抗悪性腫瘍処置の治療単位(course)を含有する医薬パック
であって、前記パックが(a)少なくとも1単位のテムシロリムス、および(b)少なく
とも1単位のハーセプチンを単位剤形に含有する、前記医薬パック。

40

(項目37)

1個体の哺乳動物の抗悪性腫瘍処置の治療単位を含有する医薬パックであって、前記パ
ックが(a)少なくとも1単位のラパマイシン、および(b)少なくとも1単位のHKI
- 272を単位剤形に含有する、前記医薬パック。

(項目38)

1個体の哺乳動物の抗悪性腫瘍処置の治療単位を含有する医薬パックであって、前記パ
ックが(a)少なくとも1単位のハーセプチン、および(b)少なくとも1単位のHKI
- 272を単位剤形に含有する、前記医薬パック。

(項目39)

50

哺乳動物における新生物を処置するのに有用な医薬組成物であって、前記組成物が (a) 少なくとも 1 単位のテムシロリムス、および (b) 少なくとも 1 単位のハーセプチンを単位剤形に含み、そして少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアを含む、前記組成物。

(項目 4 0)

哺乳動物における新生物を処置するのに有用な医薬組成物であって、前記組成物が (a) 少なくとも 1 単位のラパマイシン、および (b) 少なくとも 1 単位の H K I - 2 7 2 を単位剤形に含み、そして少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアを含む、前記組成物。

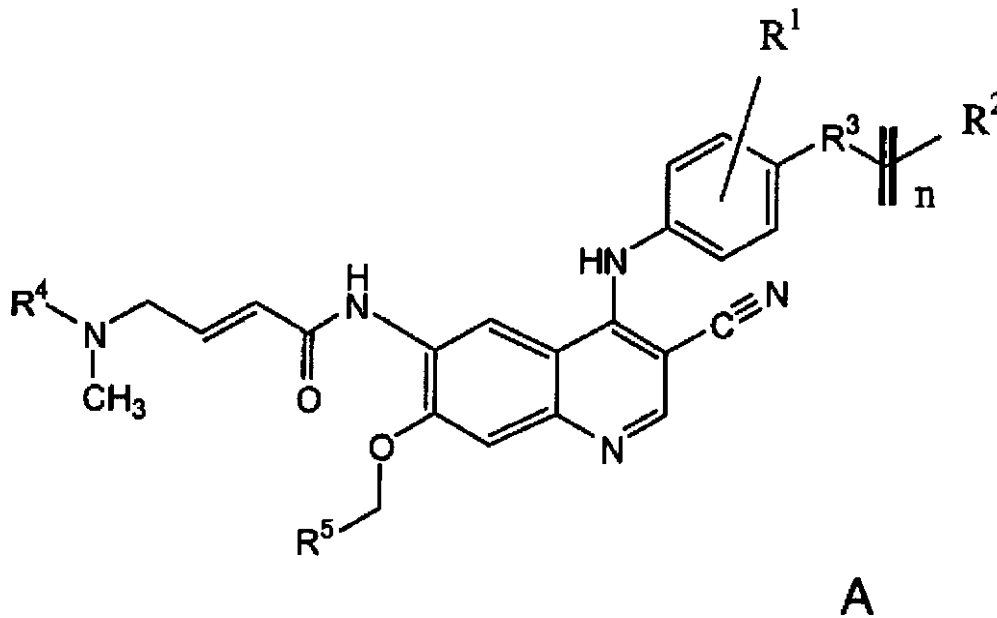
(項目 4 1)

哺乳動物における新生物を処置するのに有用な医薬組成物であって、前記組成物が (a) 少なくとも 1 単位のハーセプチン、および (b) 少なくとも 1 単位の H K I - 2 7 2 を単位剤形に含み、そして少なくとも 1 つの薬学的に許容可能なキャリアを含む、前記組成物。

(項目 4 2)

ハーセプチンを用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるラパマイシンの使用、またはラパマイシンを用いるレジメンで投与可能な医薬の調製におけるハーセプチンの使用であって、前記レジメンが場合によりさらに式 A

【化 1】



A

を有する化合物であって、

式中、 R_1 がハロゲンであり；

R_2 がピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾールまたはフェニルであって、最大 3 つまでの置換基で場合により置換され；

R_3 が - O - または - S - であり；

R_4 がメチルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ であり；

R_5 がエチルまたはメチルであり；かつ

n が 0 もしくは 1 である化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を含む、前記使用。

(項目 4 3)

式 A を有する化合物 (項目 1 4 に図示されかつ規定される) もしくはその薬学的に許容可能な塩を用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるラパマイシンの使用、またはラパマイシンを用いるレジメンで投与可能な医薬の調製における式 A を有する

化合物（項目 1 4 に図示されかつ規定される）もしくはその薬学的に許容可能な塩の使用であって、前記レジメンが場合によりさらにハーセプチンを含む、前記使用。

（項目 4 4）

式 A を有する化合物（項目 1 4 に図示されかつ規定される）もしくはその薬学的に許容可能な塩を用いるレジメンで投与可能な抗悪性腫瘍医薬の調製におけるハーセプチンの使用、または式 A を有する化合物（項目 1 4 に図示されかつ規定される）もしくはその薬学的に許容可能な塩を用いるレジメンで投与可能な医薬の調製におけるハーセプチンの使用であって、前記レジメンが場合によりさらに m T O R インヒビターを含む、前記使用。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 】

【図 1】3次元の等高線図であって、平面は 0 % で相加的な相互作用を示し、そしてピークおよび谷は、それぞれ、B T 4 7 4 [H E R - 2 + (増幅) ; A T C C H T B - 2 0] 細胞におけるハーセプチンと H K I - 2 7 2 との間の相乗作用または拮抗作用の領域を示す。

【図 2】3次元の等高線図であって、平面は 0 % で相加的な相互作用を示し、そしてピークおよび谷は、M C F - 7 [H E R - 2 - , E G F R - ; 腺癌 ; A T C C H T B 2 2] 細胞におけるハーセプチンと H K I - 2 7 2 との間の相乗作用または拮抗作用の領域を示す。

【図 3】3次元の等高線図であって、平面は 0 % で相加的な相互作用を示し、そしてピークおよび谷は、M D A - M B - 3 6 1 [H E R - 2 + (非増幅) ; 腺癌 ; A T C C H T B 2 7] 細胞におけるハーセプチンと H K I - 2 7 2 との間の相乗作用または拮抗作用の領域を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

発明の詳細な説明

本発明は、新生物の処置におけるハーセプチン、m T O R インヒビターおよび/または H K I - 2 7 2 を含む組み合わせ（併用）の使用を提供する。従って、本発明は、ハーセプチンと m T O R インヒビターとの併用使用、ハーセプチンと H K I - 2 7 2 との併用使用、m T O R インヒビターと H K I - 2 7 2 との併用使用、またはハーセプチンと m T O R インヒビターおよび H K I - 2 7 2 との併用使用を提供する。本発明はさらに、ハーセプチンを哺乳動物において新生物を処置するのにおける同時、別々または連続的な使用のために処方された m T O R インヒビターおよび/または H K I - 2 7 2 と組み合わせる含有する生成物を提供する。本発明はまた、乳癌の初期段階のアジュバントおよび/またはネオアジュバント療法として有用である。以下の詳細な説明は、テムシロリムスを例示する。しかし、他の m T O R インヒビターが、本明細書に記載される方法、組み合わせおよび生成物においてテムシロリムスについて置き換えられてもよい。

これらの方法、組み合わせおよび生成物は、H E R 2 の過剰発現または増幅に関連する種々の新生物の処置に有用であり、この新生物としては、例えば、細気管支肺胞上皮癌および非小細胞肺癌を含む肺癌、乳癌、前立腺癌、骨髄腫、頭頸部癌、または移行上皮癌；子宮頸部の小細胞および大細胞の神経内分泌癌が挙げられる。

【 0 0 1 0 】

一つの実施形態では、テムシロリムスおよびハーセプチンの組み合わせは特に、転移性乳癌の処置によく適している。別の実施形態では、ハーセプチンおよび m T O R インヒビターおよび/または H K I - 2 7 2 の組み合わせが、乳房、腎臓、膀胱、口、喉頭、食道、胃、結腸、卵巣および肺)、ならびに多発性嚢胞腎疾患の処置によく適している。

【 0 0 1 1 】

本明細書において用いる場合、m T O R インヒビターという用語は、G 1 から S 期への細胞周期の進行をブロックすることにより細胞複製を阻害する、化合物もしくはリガンド、またはその薬学的に許容可能な塩を意味する。この用語は、中性の三環系化合物ラパマイシン（シロリムス）および他のラパマイシン化合物を含み、これには、例えば、ラパ

10

20

30

40

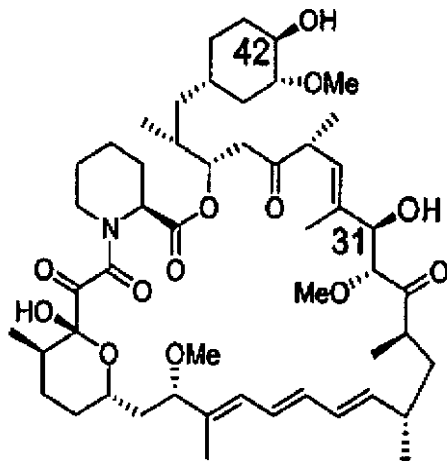
50

イシン誘導体、ラパマイシンアナログ、mTOR活性を阻害する他のマクロライド化合物、ならびに「ラパマイシン (rapamycin)」という用語の下の定義内に含まれる全ての化合物が挙げられる。これらとしては、「ラパマイシン」と構造類似性を有する化合物、例えば、治療の利点を増強するために改変されている類似の大環状構造を有する化合物が挙げられる。FK-506も、本発明の方法で用いられ得る。

【0012】

本明細書において用いる場合、ラパマイシンという用語は、下に示されるような基礎的なラパマイシン核を含有する、あるクラスの免疫抑制性の化合物を規定する。

【化2】



10

20

本発明のラパマイシンは、ラパマイシン核の誘導体として化学的にまたは生物学的に改変されているが、免疫抑制性の特性は依然として保持している化合物を含む。従って、ラパマイシンという用語は、ラパマイシン、ならびにラパマイシンのエステル、エーテル、カルバメート、オキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミン、ならびにラパマイシン核上の官能基が、例えば、還元または酸化を通じて改変されているラパマイシンを含む。また、ラパマイシンという用語には、ラパマイシンの薬学的に許容可能な塩も含まれる。

30

【0013】

ラパマイシンという用語はまた、全てが参照によって本明細書に組み込まれる、以下の特許に記載されるようなラパマイシンの42-および/または31-エステルおよびエーテルを含む。アルキルエステル(米国特許第4,316,885号);アミノアルキルエステル(米国特許第4,650,803号);フッ素化エステル(米国特許第5,100,883号);アミドエステル(米国特許第5,118,677号);カルバメートエステル(米国特許第5,118,678号);シリルエステル(米国特許第5,120,842号);アミノジエステル(米国特許第5,162,333号);スルホン酸塩および硫酸エステル(米国特許第5,177,203号);エステル(米国特許第5,221,670号);アルコキシエステル(米国特許第5,233,036号);O-アリーール、-アルキル、-アルケニル、および-アルキニルエーテル(米国特許第5,258,389号);炭酸エステル(米国特許第5,260,300号);アリーールカルボニルおよびアルコキシカルボニルカルバメート(米国特許第5,262,423号);カルバメート(carbamates)(米国特許第5,302,584号);ヒドロキシエステル(米国特許第5,362,718号);ヒンダードエステル(米国特許第5,385,908号);複素環式エステル(米国特許第5,385,909号);gem-二置換エステル(米国特許第5,385,910号);アミノアルカノイックエステル(amino alkanolic esters)(米国特許第5,389,639号);ホスホリルカルバメートエステル(phosphoryl carbamate esters)(米国特

40

50

許第5,391,730号);カルバメートエステル(米国特許第5,411,967号);カルバメートエステル(米国特許第5,434,260号);アミジノカルバメートエステル(米国特許第5,463,048号);カルバメートエステル(米国特許第5,480,988号);カルバメートエステル(米国特許第5,480,989号);カルバメートエステル(米国特許第5,489,680号);ヒンダードN-酸化物エステル(米国特許第5,491,231号);ビオチンエステル(米国特許第5,504,091号);O-アルキルエーテル(米国特許第5,665,772号);およびラパマイシンのPEGエステル(米国特許第5,780,462号)。これらのエステルおよびエーテルの調製は、上記で列挙される特許に開示される。

【0014】

ラパマイシンという用語の定義内にはさらに、27-エステルおよびラパマイシンのエーテルも含まれ、これは米国特許第5,256,790号に開示される。またC-27ケトンラパマイシンも開示され、これは、対応するアルコールに還元され、次に対応するエステルまたはエーテルに変換される。これらのエステルおよびエーテルの調製は、上記で列挙される特許に開示される。また、ラパマイシンのオキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンも米国特許第5,373,014号、同第5,378,836号、同第5,023,264号、および同第5,563,145号に開示される。これらのオキシム、ヒドラゾンおよびヒドロキシルアミンの調製は、上記列挙の特許に開示される。42-オキソラパマイシンの調製は、5,023,263に開示される。

【0015】

本明細書において用いる場合、CCI-779という用語は、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸(テムシロリムス)とのラパマイシン42-エステルを意味し、そしてそのプロドラッグ、誘導体、薬学的に許容可能な塩またはアナログを含む。

【0016】

ラパマイシンの例としては、例えば、ラパマイシン、32-デオキソラパマイシン、16-ペント-2-イニルオキシ-32-デオキソラパマイシン、16-ペント-2-イルイルオキシ-32(S)-ジヒドロ-ラパマイシン、16-ペント-2-イルイルオキシ-32(S)-ジヒドロ-o-40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、40-O-(2-ヒドロキシエチル)-ラパマイシン、3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸(CCI-779)とのラパマイシン42-エステル、40-[3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロパノエート]-ラパマイシン、またはその薬学的に許容可能な塩、米国特許第5,362,718号に開示されるもの、ABT578、または40-(テトラゾリル)-ラパマイシン、40-epi-(テトラゾリル)-ラパマイシン、例えば、国際特許公開第WO99/15530号に開示されるとおり、または国際特許公開第WO98/02441号および第WO01/14387号に開示されるラパマイシンアナログ、例えば、AP23573が挙げられる。別の実施形態では、化合物は、Certican(商標)(エベロリムス(everolimus)、2-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシン、Novartis, 米国特許第5,665,772号)である。

【0017】

本明細書において用いる場合、「HKI-272」とは、以下のコア

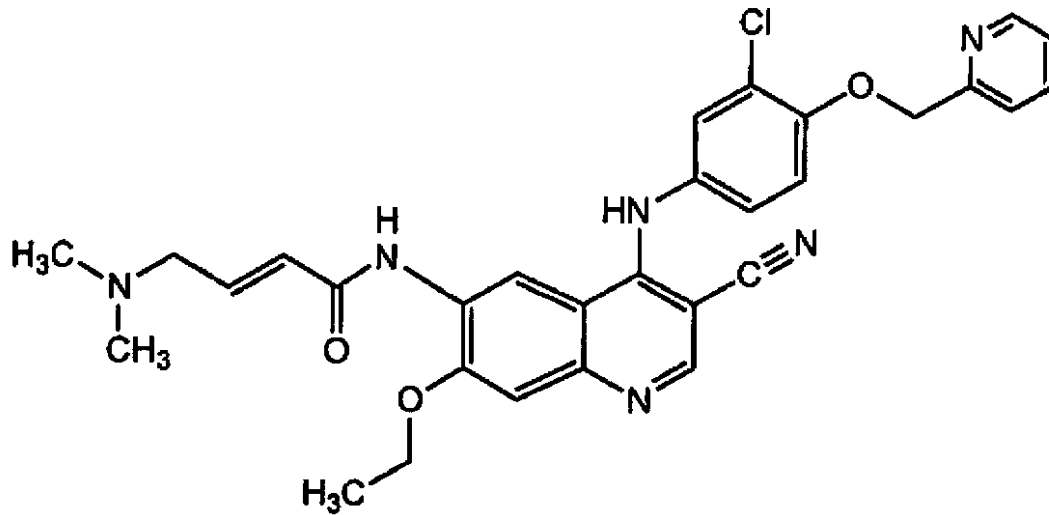
10

20

30

40

【化3】



10

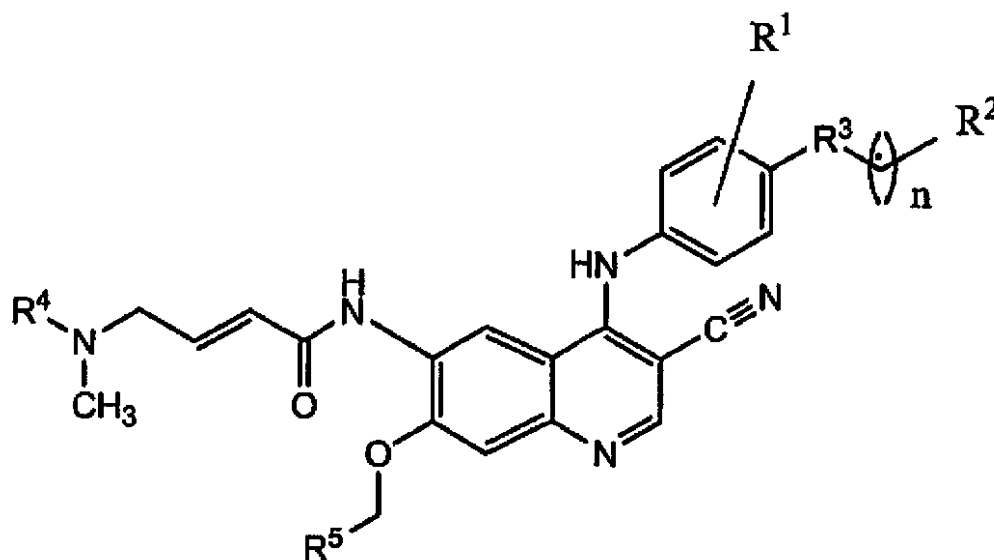
を有する化合物もしくはその誘導体、またはもしくはその薬学的に許容可能な塩をいう。適切な誘導体としては、例えば、エステル、エーテルまたはカルバメートを挙げることができる。このコア構造、HKI-272は、化学名(E)-N-{4-[3-クロロ-4-(2-ピリジニルメトキシ)アニリノ]-3-シアノ-7-エトキシ-6-キノリニル}-4-(ジメチルアミノ)-2-プテナミドを有する。

20

【0018】

一つの実施形態では、本発明はまた、以下の構造

【化4】



30

40

を有する置換3-シアノキノリンの使用を提供し、

式中、 R_1 はハロゲンであり；

R_2 はピリジニル、チオフェン、ピリミジン、チアゾールまたはフェニルであって、場合により最大3つまでの置換基で置換され；

R_3 は -O- または -S- であり；

R_4 はメチルまたは $CH_2CH_2OCH_3$ であり；

50

R₅ はエチルまたはメチルであり；そして
n は0または1である。

これらの化合物であって、HKI - 272 が一種である化合物は、強力なHER - 2 イ
ンヒビターとして作用する能力によって特徴付けられる。例えば、米国特許第6, 288
, 082号および米国特許第6, 297, 258号を参照のこと。これらの化合物および
それらの調製は、米国特許出願公開第2005/0059678号に詳細に記載される。
簡便のために、HKI - 272を本明細書を通じて用いる。しかし、上記で提供される構
造の化合物が、下に詳細に記載される、mTORインヒビターおよび/またはハーセプチ
ンと組み合わせて、HKI - 2
72と置換されてもよい。

10

【0019】

以下の標準的な薬理的試験手順は、ある化合物が本明細書に規定されるようなmTO
Rインヒビターであるか否かを決定するために用いられ得る。ラパマイシンのようなmT
ORインヒビターを用いる増殖因子刺激細胞の処置は、ウエスタンブロットによって証明
されるとおり、セリン389のリン酸化を完全にブロックし、従って、mTORインヒビ
ターについての良好なアッセイを構成する。従って、mTORインヒビターの存在下で培
養物中において増殖因子（例えばIGF1）によって刺激される細胞からの全細胞溶解物
は、p70s6Kのセリン389に特異的な抗体で標識され得るアクリルアミドゲル上の
バンドを示すことができないはずである。

【0020】

本発明の抗悪性腫瘍性の組み合わせで用いられるmTORインヒビターはラパマイシン
であることが好ましく、そしてより好ましくは、mTORインヒビターはラパマイシン、
テムシロリムス、または42-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシンである。42
-O-(2-ヒドロキシ)エチルラパマイシンの調製は、米国特許第5, 665, 772
号に記載される。

20

【0021】

テムシロリムスの調製は、米国特許第5, 362, 718号に記載される。テムシロリ
ムスの位置特異的な合成は、参照によって本明細書に組み込まれる、米国特許第6, 27
7, 983号に記載される。テムシロリムスの合成のためのさらに別の位置特異的な方法
は、2005年2月10日公開の米国特許出願公開第2005-0033046A1号（
2004年7月30日出願、出願番号10/903, 062）、およびその対応物、20
05年4月7日公開の、国際特許公開第WO2005/016935号に記載される。

30

【0022】

ハーセプチン、ならびにこれを作成および処方する方法が記載されている。例えば、米
国特許第6, 821, 515号；米国特許第6, 399, 063号および米国特許第6,
387, 371号を参照のこと。ハーセプチンは、Genentechから購入可能であ
る。本明細書において用いる場合、「ハーセプチン(herceptin)」という用語
は、トラスツズマブ、ならびにトラスツズマブの改変型、および誘導体を含む。「ハーセ
プチン」という用語は、Her-2レセプター上のトラスツズマブによって標的にされる
のと同じエピトープを標的にする薬剤を含む。このエピトープは、H. S. Cho
et al., Structure of the extracellular r
egion of HER2 alone and in complex with
the Herceptin Fab, Nature 421(2003), pp. 7
56-760から公知である。

40

【0023】

HKI - 272ならびにこれを作成および処方する方法が記載されている。例えば、米
国特許出願公開第2005/0059678号；米国特許第6, 002, 008号はまた
、本発明で用いられる置換3-キノリン化合物を調製するために用いられ得、そして参照
によって本明細書に組み込まれる。これらの文書に記載される方法に加えて、WO-96
33978およびWO-9633980は、これらの化合物の調製に有用である方法を記

50

載する。これらの方法は、特定のキナゾリンの調製を記載しているが、それらはまた、対応して置換される3-シアノキノリンの調製にも適用可能であって、参照によって本明細書に組み込まれる。

【0024】

本発明に従って用いられる場合、「処置」または「治療」(treatment)という用語は、mTORインヒビター、ハーセプチンおよび/またはHKI-272から選択される成分の二元または三元組み合わせの組み合わせ有効量を新生物を有する哺乳動物に提供することによって、この哺乳動物を処置することであって、腫瘍性疾患の進行、このような哺乳動物における腫瘍の増殖、腫瘍性疾患の根絶、哺乳動物の生存を延長するか、および/またはこの哺乳動物の寛解の目的での処置を意味する。

10

【0025】

本発明に従って用いられる場合、「提供する」(providing)という用語は、ハーセプチンおよび/またはHKI-272とともにmTORインヒビターを提供することに関して、mTORインヒビターをハーセプチンおよび/もしくはHKI-272と直接一緒に直接投与するか、または身体内で有効量のmTORインヒビターを形成するプロドラッグ、誘導体もしくはアナログを、ハーセプチンおよび/もしくはHKI-272と直接一緒に投与すること、または身体内で有効量のハーセプチンおよび/もしくはHKI-272を形成するプロドラッグ、誘導体もしくはアナログを投与することを意味する。

【0026】

mTORインヒビター(例えば、テムシロリムス)、ハーセプチンおよび/またはHKI-272の組み合わせの使用はまた、各々の薬剤の組み合わせの使用であって、1つ、2つまたは3つ全ての薬剤が、治療上有効な用量以下で用いられる使用を提供する。治療上有効な用量以下は、本明細書の教示の観点から、当業者によって容易に決定され得る。一つの実施形態では、治療上有効な用量以下とは、本発明の併用レジメンで用いられる場合、単独で用いられる場合に有効である用量と比較して、低用量で有効である用量である。本発明はさらに、1つまたはそれ以上の活性薬剤を本発明の併用において、治療量を上回る量で、すなわち、単独で用いられる場合よりも組み合わせにおいてより高い用量で用いさせる。この実施形態では、他の活性薬剤を、治療量で用いても、または治療量以下で用いてもよい。

20

【0027】

本発明の併用は、キットのパーツの形態であってもよい。従って、本発明は、新生物の処置に必要な哺乳動物における新生物の処置のための同時、別々または連続的な送達のための併用製剤(combined preparation)としてmTORインヒビター、ハーセプチンおよび/またはHKI-272を含有する生成物を含む。一つの実施形態では、生成物は、テムシロリムスおよびハーセプチンを、新生物の処置に必要な哺乳動物において新生物を処置する際の同時、別々または連続的な使用のための併用製剤として含有する。場合により、生成物はさらに、HKI-272を含有する。HKI-272は、例えば、経口送達のために、別々に処方されてもよい。別の実施形態では、生成物は、テムシロリムスおよびHKI-272を、その必要な哺乳動物における新生物での同時、別々または連続的な使用のための併用製剤として含有する。場合により、生成物はさらに、ハーセプチンを含有する。さらに別の実施形態では、生成物は、ハーセプチンおよびHKI-272を含有する。場合により、生成物はさらに、mTORインヒビターを含有する。一つの実施形態では、新生物は転移性乳癌である。

30

40

【0028】

一つの実施形態では、医薬パック(pharmaceutical pack)は、1個体の哺乳動物のための新生物の処置の治療単位(course)を含有し、ここで、パックは、mTORインヒビターの単位を単位剤形中に、そしてハーセプチンの単位を単位剤形中に、場合によりさらにHKI-272の単位と組み合わせる単位剤形に含有する。別の実施形態では、医薬パックは、1個体の哺乳動物のための新生物の処置の治療単位を含有し、ここで、パックは、mTORインヒビターの単位を単位剤形中に、そしてHKI

50

- 272の単位を単位剤形中に、場合によりさらにハーセプチンの単位と組み合わせて単位剤形中に含有する。さらに別の実施形態では、医薬パックは、1個体の哺乳動物のための新生物の処置の治療単位を含有し、ここで、パックは、ハーセプチンの単位を単位剤形中に、そしてHKI-272の単位を単位剤形中に、場合によりさらにmTORインヒビターの単位と組み合わせて単位剤形中に含有する。一つの実施形態では、本明細書に記載されるような医薬パックは、1個体の哺乳動物のための転移性乳癌の処置の治療単位を含有する。

【0029】

組成物の投与は、経口、静脈内、呼吸器（例えば、鼻腔または気管支内）、注入（*infusion*）、非経口（*i.v.* 以外、例えば、病巣内、腹腔内および皮下注射）、腹腔内、経皮（身体の表面、ならびに上皮および粘膜組織を含む身体通過の内層を横切る全ての投与を含む）、および腔（子宮内投与を含む）であってもよい。リポソーム媒介性送達；局所、鼻腔、舌下、尿道、クモ膜下腔内、眼または耳の送達、移植片、直腸的、鼻腔内のような他の投与経路も実行可能である。

10

【0030】

本発明の成分は、同じ経路を介して送達され得るが、本発明による生成物またはパックは、ハーセプチンまたはKH I - 272の経路とは異なる経路による送達のために、テムシロリムスのようなラパマイシンを含有してもよく、例えば、1つまたはそれ以上の成分が経口的に送達され得るが、他の1つまたはそれ以上が静脈内に投与されてもよい。一つの実施形態では、テムシロリムスは、経口送達のために調製され、HK I - 272は、経口送達のために調製され、そしてハーセプチンは、静脈内送達のために調製される。別の実施形態では、テムシロリムスおよびハーセプチンは両方とも、静脈内送達のために調製される。さらに別の実施形態では、全ての成分が経口送達のために調製される。場合により、他の活性成分が、mTORインヒビター（例えば、テムシロリムス）またはハーセプチンと同じかまたは異なる経路によって送達されてもよい。他の改変体は、当業者に明白であり、そして本発明の範囲内と考えられる。

20

【0031】

ハーセプチンを加えたmTORインヒビターの組み合わせは、HK I - 272の不在下で投与され得る。一つの実施形態では、これらは、このレジメンで利用される唯一の活性な抗悪性腫瘍剤である。別の実施形態では、mTORインヒビター/ハーセプチンの組み合わせは、HK I - 272と組み合わせて投与される。

30

【0032】

HK I - 272を加えたmTORインヒビターの組み合わせが、ハーセプチンの不在下で投与され得る。別の実施形態では、mTORインヒビター/HK I - 272の組み合わせが、ハーセプチンと組み合わせて投与される。一つの実施形態では、これらの2元および三元の組み合わせが、このレジメンで利用される唯一の活性な抗悪性腫瘍剤である。別の実施形態では、これらの2元および三元の組み合わせは、他の活性な薬剤とさらに組み合わせて利用されてもよい。

【0033】

HK I - 272を加えたハーセプチンの組み合わせが、mTORインヒビターの不在下で投与されてもよい。別の実施形態では、ハーセプチン/HK I - 272の組み合わせが、mTORインヒビターと組み合わせて投与される。一つの実施形態では、これらの2元および三元の組み合わせは、このレジメンで利用される唯一の活性な抗悪性腫瘍剤である。別の実施形態では、これらの2元および三元の組み合わせは、他の活性な薬剤とさらに組み合わせて利用されてもよい。

40

【0034】

腫瘍治療にとって代表的であるとおり、投薬レジメンは、疾患の重篤度、疾患に対する応答、毒性に関する任意の処置、患者の年齢および健康状態を含む多数の要因に基づいて、処置医師によって綿密にモニターされる。投薬レジメンは、投与経路次第で変化することが予想される。

50

【 0 0 3 5 】

mTORインヒビター（例えば、テムシロリムス）の最初の静脈内（i.v.）注入投薬量は、毎週の投薬レジメンで投与される場合、約5～約175mg、または約5～約25mgであることが計画される。本発明において有用なmTORの経口投薬は、10mg/週～250mg/週、約20mg/週～約150mg/週、約25mg/週～約100mg/週、または約30mg/週～約75mg/週であることが計画される。ラパマイシンについては、計画された経口用量は、0.1mg/日～25mg/日である。正確な用量は、処置されるべき個々の被験体での経験に基づいて投薬医師によって決定される。

【 0 0 3 6 】

他の投薬レジメンおよびバリエーションが予測可能であり、医師のガイダンスを通じて決定される。mTORインヒビターは、静脈内（i.v.）注入によって、または経口的に、好ましくは錠剤またはカプセルの形態で投与されることが好ましい。

10

【 0 0 3 7 】

ハーセプチンについては、単一用量および複数用量が意図される。一つの実施形態では、ハーセプチンの単回負荷用量は、90分の静脈内注入として、1日目に約4～5mg/kg、続いて8日目に開始して1週あたり約2mg/kgの範囲で投与される。代表的には、3週が1サイクルである。1～2週、1～3週がサイクルの間に提供されてもよい。ハーセプチンはまた、3～4週間ごとに1回6mg/kgの用量で与えられてもよい。さらに、ハーセプチンはまた、維持療法として化学療法の完了後に与えられてもよい。

【 0 0 3 8 】

HKI-272については、本発明の化合物は、単位用量の形態であることが所望される。適切な単位用量の形態としては、錠剤、カプセル、および小袋（sachets）またはバイアル中の粉末が挙げられる。このような単位用量の形態は、本発明の化合物の0.1～300mg、そして好ましくは2～100mgを含有してもよい。それよりさらに好ましい単位剤形は、本発明の化合物の5～50mgを含有する。本発明の化合物は、約0.01～100mg/kgの用量範囲、または好ましくは0.1～10mg/kgの用量範囲で投与され得る。一つの実施形態では、化合物は、1日に1～6回、それより通常は1日に1～4回、経口投与される。あるいは、化合物は、別の適切な経路、例えば、静脈内を通じて投与されてもよい。さらに別の実施形態では、化合物は、1週間に1回投与される。特定の状況では、HKI-272を用いる投薬は、処置の治療単位の間、短期間（例えば、1、2または3週）遅延されても、または中断されてもよい。このような遅延または中断は、処置の治療単位の間、1回またはそれ以上行ってもよい。有効量は、当業者に公知であり；化合物の形態にも依存する。当業者は、経験的な活性試験を慣用的に行って、バイオアッセイにおける化合物の生物活性を決定し、これによってどのような投薬量を与えるかを決定し得る。

20

【 0 0 3 9 】

これらのレジメンは、所望のとおり反復されても、または変更されてもよい。他の投薬レジメンおよび改変体は予測可能であり、医師のガイダンスを通じて決定される。

【 0 0 4 0 】

例えば、一つの実施形態では、レジメンは、タキサン、例えば、ドセタキセルおよびパクリタキセル [例えば、卵白ナノ粒子（albumen nanoparticles）に結合されたパクリタキセルの懸濁物であって、Abraxaneとして入手可能] の投与をさらに含む。パクリタキセルはまた、毎週のスケジュールで、毎週、1時間にわたって投与される60～100mg/m²の用量で、または2～3の毎週の用量、続いて、1週の休薬で投与されてもよい。一つの実施形態では、パクリタキセルは静脈内に、3時間にわたって、175mg/m²の用量で、場合により、その後シスプラチンを75mg/m²の用量で；またはパクリタキセルを静脈内に135mg/m²の用量で24時間にわたって、場合により、引き続きシスプラチンを75mg/m²の用量で投与する。癌の治療を以前に処置された患者では、パクリタキセルは、数回の用量およびスケジュールで注射されてもよい。しかし、最適のレジメンはまだ明確ではない。推奨されるレジメンは

40

50

、3週ごとに3時間にわたって静脈内投与されるパクリタキセル135 mg/m²または175 mg/m²である。これらの用量は必要に応じてまたは所望の場合変更されてもよい。

【0041】

さらに他の活性薬剤が、mTORインヒビターおよびハーセプチンと組み合わせて含まれてもよく、これには、例えば、化学療法剤、例えば、アルキル化剤；ホルモン剤（すなわち、エストラムスチン、タモキシフェン、トレミフェン、アナストロゾールまたはレトロゾール）；抗生物質（すなわち、プリカマイシン、プレオマイシン、ミトキサントロン、イダルビシン、ダクチノマイシン、マイトマイシンまたはダウノルビシン）；有糸分裂阻害剤（すなわち、ビンブラスチン、ピンクリスチン、テニポシド、またはビノレルビン、Navelbineとして入手可能）；トポイソメラーゼインヒビター（すなわち、トポテカン、イリノテカン、エトポシドまたはドキシソルビシン、例えば、CAELYXまたはDoxil、ペグ化リポソームドキシソルビシン塩酸塩）；および他の薬剤（すなわち、ヒドロキシ尿素、アルトレタミン（altretamine）、リツキシマブ、パクリタキセル、ドセタキセル、L-アスパラギナーゼ、またはゲムツズマブオゾガマイシン）；生化学的修飾剤（biochemical modulating agents）、イマチブ（imatinib）、EGFRインヒビター、例えば、EKB-569または他のマルチキナーゼインヒビター、例えば、セリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方において標的にするもの、あるいは免疫修飾剤（すなわち、インターフェロン、IL-2、またはBCG）が挙げられる。適切なインターフェロンの例としては、インターフェロン、インターフェロン、インターフェロンおよびそれらの混合物が挙げられる。

【0042】

一つの実施形態では、mTORインヒビターおよびハーセプチンの組み合わせは、抗悪性腫瘍アルキル化剤、例えば、米国第2002-0198137A1号に記載されるものとさらに組み合わせられてもよい。抗悪性腫瘍アルキル化剤は、それらの構造または反応部分に応じて、いくつかのカテゴリにおおまかに分類され、カテゴリとしては、ナイトロジェンマスタード、例えば、MUSTARGEN（メクロレタミン）、シクロホスファミド、イフォスファミド、メルファランおよびクロラムブシル；アジジンおよびエポキシド、例えば、チオテパ、マイトマイシンC、ジアンヒドロガラクトール、およびジプロモズルシトール；アルキルスルフィン酸塩、例えば、ブスルファン；ニトロソウレア、例えば、ビスクロロエチルニトロソウレア（BCNU）、シクロヘキシル-クロロエチルニトロソウレア（CCNU）、およびメチルシクロヘキシルクロロエチルニトロソウレア（MeCCNU）；ヒドラジンおよびトリアジン誘導体、例えば、プロカルバジン、ダカルバジン、およびテモゾロミド；ストレプトゾイン、メルファラン、クロラムブシル、カルムスチン、メトクロレタミン、ロムスチン）および白金化合物が挙げられる。白金化合物は、グアニンおよびアデニン残基のN7位置で優先的に反応して種々の単官能性および二官能性の付加物を形成する白金含有薬剤である。（Johnson S W, Stevenson J P, O'Dwyer P J. Cisplatin and Its Analogues. In Cancer Principles & Practice of Oncology 6th Edition ed. DeVita V T, Hellman S, Rosenberg S A. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2001. p. 378）。これらの化合物としては、シスプラチン、カルボプラチン、白金IV化合物および多核白金錯体が挙げられる。

【0043】

以下は、本発明のアルキル化剤の代表的な例である。メクロレタミンは注射用として市販されている（MUSTARGEN）。シクロホスファミドは注射用（シクロホスファミド、凍結乾燥CYTOXAN、またはNEOSAR）として、そして経口錠剤で（シクロホスファミドまたはCYTOXAN）市販されている。イフォスファミドは注射用として

10

20

30

40

50

市販されている (I F E X)。メルファランは注射用として (A L K E R A N)、そして経口錠剤で (A L K E R A N) 市販されている。クロラムブシルは経口錠剤で市販されている (L E U K E R A N)。チオテパは、注射用として市販されている (チオテパまたは T H I O P L E X)。マイトマイシンは、注射用として市販されている (マイトマイシンまたは M U T A M Y C I N)。ブスルファンは注射用として (B U S U L F E X)、そして経口錠剤として (M Y L E R A N) 市販されている。ロムスチン (C C N U) は、経口カプセルで市販されている (C E E N U)。カルムスチン (B C N U) は、頭蓋内移植片として (G L I A D E L)、そして注射用として (B I C N U) 市販されている。プロカルバジンは経口カプセルで市販されている (M A T U L A N E)。テモゾロミドは経口カプセルで市販されている (T E M O D A R)。シスプラチンは、注射用として市販されている (シスプラチン、 P L A T I N O L、または P L A T I N O L - A Q)。カルボプラチンは、注射用として市販されている (P A R A P L A T I N)。オキシプラチンは E L O X A T I N として市販されている。

【 0 0 4 4 】

別の実施形態では、本発明の組み合わせはさらに、例えば、米国特許出願公開第 2 0 0 5 - 0 1 8 7 1 8 4 A 1 号または米国特許出願公開第 2 0 0 2 - 0 1 8 3 2 3 9 A 1 号に記載されるように、抗悪性腫瘍性代謝拮抗剤での処置を含んでもよい。本発明に従って用いられる場合、「代謝拮抗剤」 (a n t i m e t a b o l i t e) という用語は、DNA または RNA 合成をもたらす生化学的経路において重要な天然の中間体 (代謝物) に構造的に類似である物質であって、その経路において宿主によって用いられるが、その経路の完了 (すなわち、DNA または RNA の合成) を阻害するように作用する物質を意味する。より詳細には、代謝拮抗剤は代表的には、(1) DNA または RNA 合成において重要な酵素の触媒性または調節性の部位について代謝物と競合するか、または (2) DNA もしくは RNA に通常組みこまれている代謝物についての置換、およびそのことによる、複製を支持できない DNA もしくは RNA の産生によって機能する。代謝拮抗剤の主なカテゴリーとしては、(1) ジヒドロ葉酸還元酵素 (D H F R) のインヒビターである、葉酸アナログ; (2) 天然のプリン (アデニンまたはグアニン) を模倣するが、構造的には異なり、そのため、DNA または RNA の核プロセッシングを競合的にまたは不可逆的に阻害する、プリンアナログ; ならびに (3) 天然のピリミジン (シトシン、チミジンおよびウラシル) を模倣するが、構造的には異なり、そのため、DNA または RNA の核プロセッシングを競合的にまたは不可逆的に阻害する、ピリミジンアナログが挙げられる。

【 0 0 4 5 】

以下は、本発明の代謝拮抗剤の代表的な例である。5 - フルオロウラシル (5 - F U ; 5 - フルオロ - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ピリミジンジオン) は、局所用クリーム (F L U O R O P L E X または E F U D E X)、局所用溶液 (F L U O R O P L E X または E F U D E X) で、そして 5 0 m g / m L の 5 - フルオロウラシルを含有する注射用として (A D R U C I L または フルオロウラシル) 購入可能である。フロクスウリジン (2 ' - デオキシ - 5 - フルオロウリジン) は、1 バイアルあたり 5 0 0 m g のフロクスウリジン (f l o x u r a d i n e) を含有する注射用として市販されている (F U D R または フロクスウリジン (f l o x u r a d i n e))。チオグアニン (2 - アミノ - 1 , 7 - ジヒドロ - 6 - H - プリン - 6 - チオン) は、4 0 m g の経口錠剤で市販されている (チオグアニン (t h i o g u a n i n e))。シタラピン (4 - アミノ - 1 - D - アラビノフラノシル - 2 (1 H) - ピリミジノン) は、1 0 m g / m L のシタラピン (D E P O C Y T) を含有する注射用リポソーム剤として、または 1 バイアルあたり 1 m g ~ 1 g または 2 0 m g / m L を含有する注射用液として市販されている (シタラピンまたは C Y T O S A R - U)。フルダラピン (9 - H - プリン - 6 - アミン , 2 - フルオロ - 9 - (5 - O - ホスホノ - D - アラビノフラノシル) は、1 バイアルあたり 5 0 m g を含有する注射用液体として市販されている (F L U D A R A)。6 - メルカプトプリン (1 , 7 - ジヒドロ - 6 H - プリン - 6 - チオン) は、5 0 m g の経口錠剤中で市販されている (P U R I N E T H O L)。メトトレキサート (M T X ; N - [4 - [[(2 , 4 - ジアミノ -

10

20

30

40

50

6 - プテリジニル)メチル]メチルアミノ]ベンゾイル]-L-グルタミン酸)は、2.5 ~ 25 mg/mLおよび20 mg ~ 1 g/バイアルを含有する注射用液として(メトトレキサートナトリウムまたはF O L E X)、そして2.5 mgの経口錠剤中で(メトトレキサートナトリウム)で市販される。ゲムシタピン(2'-デオキシ-2', 2'-ジフルオロシチジナー塩酸塩(異性体))は、1バイアルあたり200 mg ~ 1 gを含有する注射用液として市販されている(G E M Z A R)。カペシタピン(5'-デオキシ-5-フルオロ-N-[(ベンチルオキシ)カルボニル]-シチジン)は、150または500 mgの経口錠剤として市販されている(X E L O D A)。ペントスタチン((R)-3-(2-デオキシ-D-エリスロ-ペンフラノシル)-3, 6, 7, -8-テトラヒドロイミダゾ[4, 5-d][1, 3]ジアゼピン-8-オール)は、1バイアルあたり10 mgを含有する注射用液として市販されている(N I P E N T)。トリメトレキサート(2, 4-ジアミノ-5-メチル-6-[(3, 4, 5-トリメトキシアニリノ)メチル]キナゾリンモノ-D-グルクロネート)は、1バイアルあたり25 ~ 200 mgを含有する注射用液体として市販されている(N E U T R E X I N)。クラドリピン(c l a d r i b i n e)(2-クロロ-6-アミノ-9-(2-デオキシ-D-エリスロペン-フラノシル)プリン)は、1 mg/mLを含有する注射用液体として市販されている(L E U S T A T I N)。

10

【0046】

「生化学的修飾剤(biochemical modulating agent)」という用語は、周知であり、かつ、当業者には、抗癌治療への補助剤であって、その抗癌性腫瘍作用を強化するように機能し、そして活性薬剤の副作用を相殺する補助剤として与えられる薬剤、例えば、代謝拮抗剤として理解される。ロイコボリンおよびレボホリナート(levofolinate)は代表的には、メトトレキサートおよび5-FU治療のための生化学的修飾剤として用いられる。ロイコボリン(5-ホルミル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ葉酸)は5 ~ 10 mg/mLまたは1バイアルあたり50 ~ 350 mgを含有する注射用液として(ロイコボリンカルシウムまたはW E L L C O V O R I N)、そして5 ~ 25 mgの経口錠剤として(ロイコボリンカルシウム)市販されている。レボホリナート(5-ホルミルテトラヒドロ葉酸の薬学的に活性な異性体)は、25 ~ 75 mgのレボホリナートを含有する注射用として(I S O V O R I N)、または2.5 ~ 7.5 mgの経口錠剤として(I S O V O R I N)市販されている。

20

30

【0047】

別の実施形態では、本発明の組み合わせはさらに、キナーゼインヒビターのうちから選択される活性薬剤を含む。特に所望されるのは、腫瘍細胞および腫瘍脈管構造の両方において、セリン/トレオニンおよびレセプターチロシンキナーゼを標的にするマルチ-キナーゼインヒビターである。適切なキナーゼインヒビターの例は、S o r a f e n i b (B A Y 43-9006、Bayer、N E X A V A Rとして市販されている)であって、これは、FDAにより転移性腎細胞癌についてファスト・トラック(F a s t T r a c k)の状態とされている。別の適切なファルネシルトランスフェラーゼインヒビターは、Z a r n e s t r a (R 115777、ティピファルニブ(t i p i f a r n i b))である。さらに別の化合物は、スニチニブ(s u n t i n i b)(S U T E N T)である。R a s / R a f / M E Kおよび/またはM A Pキナーゼを標的にする、さらに他の適切な化合物としては、例えば、アバスチン、I S I S 5132、およびM E Kインヒビター、例えば、C I - 1040またはP D 0325901が挙げられる。

40

【0048】

本明細書に記載されるとおり、治療上有効な量以下のハーセプチンおよびテムシロリムスを用いて、組み合わせで投与される場合に治療効果を達成してもよい。例えば、ハーセプチンは、テムシロリムスと一緒に与えられる場合は、5 ~ 50%より下、10 ~ 25%より下、または15 ~ 20%より下の用量で与えられてもよい。例えば、得られたハーセプチンの用量は、約8 ~ 40 mg、または約8 ~ 30 mg、または8 ~ 25 mgであって、治療上有効な量以下のハーセプチンは、ハーセプチン処置の副作用を軽減するこ

50

とが期待される。本発明はさらに、活性薬剤の1つまたはそれ以上を本発明の組み合わせで提供し、治療量を上回る量で、すなわち、単独で用いる場合よりも組み合わせでは高用量で用いられる。この実施形態では、他の活性薬剤が、治療量でまたは治療量以下で用いられてもよい。

【0049】

組み合わせで用いられるmTORインヒビター、ハーセプチン、HKI-272または他の活性化化合物、および本発明の生成物は、任意の適切な方式で処方され得る。例えば、組み合わせで有用なmTORインヒビター（および場合により、他の活性化化合物）および本発明の生成物を含有する経口処方物は、任意の従来用いられる経口型を含み得、これには、錠剤、カプセル、口腔型、トローチ、トローチ剤（lozenge）および経口の液体、懸濁物または溶液が挙げられる。カプセルは、活性化化合物と不活性な充填剤および/または希釈液、例えば、薬学的に許容可能なデンプン（例えば、コーン、ジャガイモまたはタピオカのデンプン）、糖、人工甘味料、粉末セルロース、例えば、結晶性および微結晶性セルロース、小麦粉、ゼラチン、ゴムなどとの混合物を含有してもよい。有用な錠剤処方物は、従来の圧縮、湿式造粒法または乾式造粒法によって作製されてもよく、そして薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面修飾剤（surface modifying agents）（界面活性剤を含む）、懸濁剤または安定化剤（これには、限定はしないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アカシア・ゴム、キサントラン・ガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、滑石、乾燥デンプンおよび粉末の糖が挙げられる）を利用してもよい。好ましい表面修飾剤としては、非イオン性および陰イオン性の表面修飾剤が挙げられる。表面修飾剤の代表的な例としては、限定はしないが、ポロキサマー188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス（cetomacrogol emulsifying wax）、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウム・マグネシウム、およびトリエタノールアミンが挙げられる。本明細書における経口処方物は、標準的な遅延型または徐放性の処方物を利用して、活性化化合物の吸収を変更し得る。経口処方物はまた、必要に応じて適切な可溶化剤または乳化剤を含有する、水または果実のジュース中で活性成分を投与することからなってもよい。3-ヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)-2-メチルプロピオン酸とのラパマイシン42-エステルのための好ましい経口処方物は、2004年4月22日公開の、米国特許出願公開第2004/0077677A1号に記載される。

【0050】

ある場合には、化合物をエアロゾルの形態で気道に直接投与することが所望され得る。

【0051】

化合物はまた、非経口的にまたは腹腔内に投与されてもよい。これらの活性化化合物の溶液または懸濁液は、遊離の塩基または薬理的に許容可能な塩として、ヒドロキシ-プロピルセルロースのような界面活性剤と適切に混合された水中で調製されてもよい。分散はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよび油中でのそれらの混合物中で調製されてもよい。貯蔵および使用の通常の条件下で、これらの調製物は、微生物の増殖を妨げるための防腐剤を含有する。

【0052】

注射用の用途に適切な医薬形態としては、滅菌注射溶液または分散剤の即時調製のための、滅菌水溶液または分散剤および滅菌粉末が挙げられる。全ての場合に、この形態は、無菌でなければならず、そして容易にシリンジに入れられる程度まで液体でなければならない。製造および貯蔵の条件下で安定でなければならず、そして細菌および真菌のような微生物の混入作用に対して保護されなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノ

10

20

30

40

50

ール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコール）、その適切な混合物、および植物油を含有する溶媒または分散培地であってもよい。3 - ヒドロキシ - 2 - (ヒドロキシメチル) - 2 - メチルプロピオン酸とのラパマイシン 42 - エステルについての好ましい注射用処方物は、2004年8月26日公開の、米国特許出願公開第2004/0167152A1号に記載される。

【0053】

本開示の目的のために、経皮投与は、上皮および粘膜組織を含む、体表および身体通過の内層を横切る全ての投与を含むことが理解される。このような投与は、本発明の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を用いて、ローション、クリーム、泡状物、パッチ、懸濁液、溶液および坐剤（直腸および膣）で行われてもよい。

10

【0054】

経皮投与は、活性化化合物、およびこの活性化化合物に対して不活性であり、皮膚に対して毒性ではなく、皮膚を介した血流への全身的吸収へのこの薬剤の送達を可能にするキャリアを含有する、経皮パッチの使用を通じて達成され得る。キャリアは、クリームおよび軟膏、ペースト、ゲルおよび閉塞性デバイスのような多数の形態をとってもよい。クリームおよび軟膏は、水中油型または油中水型のいずれかの粘稠の液体または半固体のエマルジョンであってもよい。活性成分を含有する石油または親水性石油に分散された吸収性の粉末からなるペーストも適切であり得る。種々の閉塞性デバイス、例えば、活性成分を含有するリザーバを覆う半透過性膜（キャリアを有するか若しくは有さない）、または活性成分を含有するマトリックスが、活性成分を血流に放出するために用いられてもよい。他の閉塞性デバイスが文献に公知である。

20

【0055】

坐剤処方物は、坐剤の融点を変更するためのワックスの添加の有無とともに、ココアバター、およびグリセリンを含む伝統的な物質から作製されてもよい。水溶性の坐剤の基剤、例えば、種々の分子量のポリエチレングリコールも用いられてもよい。

【0056】

本発明において用いられる場合、併用レジメンは、同時に用いられてもよいし、または時差的な（staggered）レジメンにおいて、化学療法の治療単位の間ハーセプチンよりも種々の時点で与えられるmTORインヒビターとともに与えられてもよい。時間差は、少なくとも2つの薬剤の投与の間、数分、数時間、数日、数週またはより長くにわたってもよい。従って、組み合わせ（または組み合わされた）（併用）という用語は、同時に投与されることも単位用量であることも意味する必要はなく、各々の成分が所望の処置期間の間に投与されることを意味する。薬剤はまた、種々の経路で投与されてもよい。

30

【0057】

医薬パック/キット： 本発明は、単位剤形中に1つ、1～4つ、またはそれ以上の単位のmTORインヒビター（例えば、テムシロリムス）を、そして場合により、1つ、1～4つ、またはそれ以上の単位のハーセプチン、そして場合により別の活性薬剤を有する1つまたはそれ以上の容器を含む、1個体の哺乳動物のための抗悪性腫瘍処置の治療単位を含有する生成物または医薬パックを含む。

【0058】

別の実施形態では、医薬パックは、単位剤形中に1単位のラパマイシンを有する容器であって、1単位のハーセプチンを有する容器、かつ場合により、別の活性薬剤を有する容器を含む、1個体の哺乳動物のための抗悪性腫瘍処置の治療単位を含有する。別の実施形態では、ラパマイシンは、ラパマイシン、またはラパマイシンのエステル（42 - エステルを含む、エーテル（42 - エーテルを含む）、オキシム、ヒドラゾンまたはヒドロキシルアミンである。別の実施形態では、ラパマイシンは、42 - O - (2 - ヒドロキシ)エチルラパマイシンである。

40

【0059】

別の実施形態では、ラパマイシンはテムシロリムスであり、パックは、本明細書に記載の成分とともに1つ、1～4つ、またはそれ以上の単位のテムシロリムスを含む1つまた

50

はそれ以上の容器を含む。

【0060】

いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、即時投与できる形態のパックである。他の実施形態では、本発明の組成物は、パック中の濃縮型であり、場合により、投与の最終溶液を作製するために必要な希釈剤を備える。さらに他の実施形態では、生成物は、本発明に有用な化合物を固体型で、そして場合により、本発明において有用な化合物のための適切な溶媒またはキャリアを含む別の容器を含有する。

【0061】

さらに他の実施形態では、上記のパック/キットは、他の成分、例えば、生成物の希釈、混合および/または投与のための説明書、他の容器、シリンジ、ニードルなどを含む。他のこのようなパック/キットの構成要素は当業者に容易に明らかである。

10

【0062】

以下の実施例は、本発明の併用を例示する。例えば、成分の処方、送達の経路、および投薬における変更または改変は、当業者に公知の理由についてなされてもよいということが容易に理解される。

【実施例】

【0063】

実施例1：新生物の処置におけるテムシロリムス(CCI-779)およびハーセプチンの併用レジメン

投薬は、月1の日1に開始して、下に示される用量で、毎週、静脈内(IV)テムシロリムスおよびハーセプチン(IV)を用いる。

20

【0064】

テムシロリムスおよびハーセプチンは、同時に、継続的に、または別の日に投与されてもよい。

【0065】

テムシロリムスは、直列のフィルターおよび自動分注ポンプを用いて30分間にわたって毎週IV投与される。場合により、抗ヒスタミン(ジフェンヒドラミン、25~50mgをIVまたは等価)は、テムシロリムス注入の約30分前に投与される。

【0066】

ハーセプチンの負荷用量は、90分の期間にわたって毎週IV投与される。毎週の用量であって、代表的には負荷用量の半分の量である用量が投与される。例えば、4mg/kgの負荷用量には代表的には、毎週2mg/kgの用量が続く。これらの量は、調節されてもよい。一つの実施形態では、負荷用量は必要なく、処置の治療単位全体にわたって同じ用量が投与される。

30

【表1】

ハーセプチン (mg/kg)	テムシロリムス用量 (mg)
2	15
4	25
6	50

40

【0067】

テムシロリムスおよび/またはハーセプチンについての用量調節および/または遅延が可能である。例えば、処置は、テムシロリムスの毎週の用量を用いて、6ヶ月間、本明細

50

書で記載されるとおり継続されてもよい。ハーセプチンは、毎週の基準で、1サイクルの間、例えば3週間提供されてもよい。代表的には、サイクルの間2～3週が与えられる。

【0068】

特定の状況では、テムシロリムスの投薬は、このレジメンの間、短期間（例えば、1、2または3週）遅らせられてもまたは停止されてもよい。同様に、ハーセプチンでの処置のサイクルは、1週またはそれ以上まで短縮されても、1週またはそれ以上まで長くされてもよく、またはサイクルの間の期間は遅らせても排除されてもよい。このような遅延または中断は、処置の治療単位の間、1回またはそれ以上生じてもよい。

【0069】

実施例2：新生物の処置におけるHKI-272およびテムシロリムス（CCI-779）の併用レジメンの使用

10

投薬は、月1の日1に開始して、下に示される用量で、毎日HKI-272および毎週、静脈内（IV）テムシロリムスを用いる。

【0070】

月1、日1に、HKI-272は、テムシロリムスの前に経口投与される。テムシロリムスは、HKI-272の後に、好ましくは30分以内に投与される。

【0071】

テムシロリムスは、直列のフィルターおよび自動分注ポンプを用いて毎週、30分の期間にわたってIV投与される。場合により、抗ヒスタミン（ジフェンヒドラミン、25～50 mg IVまたは等価）を、テムシロリムス注入の約30分前に投与する。

20

【0072】

その後、HKI-272は、経口的に、食物とともに毎日1回、好ましくは朝に摂取される。

【表2】

HKI-272 (mg)	テムシロリムス用量 (mg)
80	15
160	25
240	50

30

【0073】

HKI-272およびテムシロリムスについての用量調節および/または遅延が可能である。例えば、処置は、本明細書で記載されるとおり、6ヶ月間、HKI-272の毎日の用量、およびテムシロリムスの毎週の用量を用いて継続されてもよい。しかし、特定の状況では、1つまたは両方の薬物を用いる投薬は、処置のレジメン治療単位の間、短期間（例えば、1、2または3週）遅らせられてもまたは中断されてもよい。このような遅延または中断は、処置の治療単位の間、1回またはそれ以上生じてもよい。

40

【0074】

実施例3：新生物の処置におけるHKI-272、テムシロリムス（CCI-779）およびハーセプチンの併用レジメンの使用

投薬は、月1の日1に開始して、下に示される用量で、毎日HKI-272および毎週、静脈内（IV）テムシロリムスおよびハーセプチン（IV）を用いる。

【0075】

月1、日1に、HKI-272は、テムシロリムスの前に経口投与される。テムシロリ

50

ムスおよびハーセプチンは、HKI-272の後に、好ましくは30分以内に投与される。

【0076】

テムシロリムスは、直列のフィルターおよび自動分注ポンプを用いて毎週30分の期間にわたってIV投与される。場合により、抗ヒスタミン（ジフェンヒドラミン、25~50 mg IVまたは等価）は、テムシロリムス注入の約30分前に投与される。

【0077】

ハーセプチン負荷用量は、90分の間隔にわたって毎週IV投与される。毎週の用量であって、代表的には負荷用量の半分の量である用量が投与される。例えば、4 mg/kgの負荷用量には代表的には、毎週2 mg/kgの用量が続く。これらの量は、調節されてもよい。一つの実施形態では、負荷用量は必要なく、処置の治療単位全体にわたって同じ用量が投与される。

10

【0078】

その後、HKI-272は、経口的に、食物とともに毎日1回、好ましくは朝に摂取される。

【表3】

HKI-272 (mg)	ハーセプチン (mg/kg)	テムシロリムス用量 (mg)
80	2	15
160	4	25
240	6	50

20

【0079】

HKI-272、テムシロリムスおよび/またはハーセプチンについて用量調節および/または遅延が可能である。例えば、処置は、6ヶ月間、HKI-272の毎日の用量、およびテムシロリムスの毎週の用量を用いて、本明細書に記載されるとおり継続されてもよい。ハーセプチンは、毎週の基準で、1サイクルの間、例えば3週間提供されてもよい。代表的には、サイクルの間2~3週が与えられる。しかし、特定の状況では、HKI-272および/またはテムシロリムスの投薬は、レジメンまたは処置の治療単位の間、短期間（例えば、1、2または3週）遅らせてもまたは停止されてもよい。このような遅延または中断は、処置の治療単位の間、1回またはそれ以上生じてもよい。

30

【0080】

同様に、ハーセプチンでの処置のサイクルは、1週またはそれ以上短縮されても、1週またはそれ以上長くされてもよく、またはサイクルの間の期間は遅らせても排除されてもよい。このような遅延または中断は、処置の治療単位の間、1回またはそれ以上生じてもよい。

【0081】

実施例4：新生物の処置におけるHKI-272およびハーセプチンの併用レジメンの使用

40

ハーセプチンを加えたHKI-272の組み合わせの抗悪性腫瘍活性は、インビトロの標準的な薬学的な試験手順で確認される。以下は、用いられる手順および得られる結果を簡略に記載する。

【0082】

この組み合わせを、種々の遺伝子型の3つの乳癌細胞株で試験した。より詳細には、BT474 [HER-2+（増幅された）；ATCC HTB-20]は、HKI-272およびハーセプチンの両方について極めて感受性が高い。MDA-MB-361 [HER-2+（非増幅）；腺癌；ATCC HTB27]は、増幅のない低レベルのHER-2

50

を有し、かつハーセプチンおよびHKI-272の両方について感受性が低い。MCF-7 [HER-2⁺、EGFR⁺; 腺癌; ATCC HTB 22] は、HER-2を有さず、そしてハーセプチンおよびHKI-272の両方に耐性である。

【0083】

これらの各々の細胞株由来の細胞を、各々の薬物についてある範囲の濃度(0.0041、0.012、0.037、0.11、0.33、0.1、3 μg/mg)の存在下でインキュベートした。細胞は、10%のウシ胎仔血清(FBS、Life Technologies)および50 μg/mlのゲンタマイシン(Life Technologies)を補充した、RPMI 1640培地(Life Technologies, Inc., Gaithersburg, Md.)中で、7%のCO₂で37°Cで維持した。細胞を、5%のFBSおよび50 μg/mlのゲンタマイシンを含有する100 μlのRPMI 1640培地中で、96ウェルのマイクロタイターディッシュ(BT474細胞について12,000細胞/ウェル、MCF-7細胞について6000細胞/ウェルおよびMDA-MB-361細胞について10,000細胞/ウェル)の中にプレートして、37°Cで一晩インキュベートした。化合物の希釈は、同じ培地中で、2倍の最終濃度で調製し、そして100 μlの薬物希釈液を、細胞含有ウェルに添加した。

10

【0084】

1化合物の連続希釈は、第二の化合物の固定用量の存在下で調製した。あるいは、格子状希釈シリーズ(checkerboard dilution series)を使用した。細胞は、薬物の存在下で3日間培養した。未処置の細胞をコントロールとして含んだ。生存している細胞の割合は、タンパク質結合色素であるスルホローダミンB(SRB、Sigma-Aldrich, St. Louis, Mo.)を用いて決定した。細胞タンパク質は、50 μlの50%冷トリクロ酢酸の添加によって各々のウェル中で沈殿された。1時間後、プレートを水中で広範囲に洗浄して、乾燥した。SRB色素試薬(0.4%のSRBが1%酢酸に含まれる、1ウェルあたり80 μl)を添加して、プレートを10分間室温で維持した。次いで、プレートを1%の酢酸中で徹底的に洗浄して、乾燥した。細胞関連色素を、10 mMのTris(150 μl)に溶解し、その吸光度は、マイクロタイタープレートリーダー中において540 nmで読み取った。固定割合の増殖阻害を生じた化合物の濃度は、化合物の用量に対して細胞生存をプロットする(未処置細胞に対して)ことによって決定した。

20

30

【0085】

薬物相互作用を研究するためのモデルは、PrichardおよびShipman [Antiviral Research, 14:181-206 (1990); Prichard, MN et al., 1993. MacSynergy II. Version 1.0. User's manual. University of Michigan, Ann Arbor.]によって記載されている。これは、3次元モデルである。各々の薬物について1つ、そして生物学的効果についてが3番目。理論的な相加的相互作用は、加算性の異種部位モデル(dissimilar sites model of additivity)に基づいて、個々の用量応答曲線から算出される(Bliss非依存性)。算出された相加的な表面は、推測された細胞傷害性を示しており、この算出された相加的表面を、実験表面から差引きして、増強された毒性(相乗作用)または減少された毒性(拮抗作用)の領域を明らかにする。得られた表面は、相互作用が相加的である場合、算出された加算的表面を上回る0%阻害で水平面として現われる。この平面から逸脱するピークおよび谷は、それぞれ相乗作用および拮抗作用の指標である。Microsoft Excelに基づくソフトウェアであるMacSynergy IIを用いて、全ての計算を自動的に行った。この表計算ソフトは、理論的に相加的な相互作用を算出し、そして95%信頼水準で有意である相乗的または拮抗的な相互作用を位置決めして定量化する。その結果を3次元プロットとして、または等高線図としてプロットした。この場合、平面は0%で相加的相互作用を示し、そしてピークおよび谷は2つの薬物の間で、それぞれ、相乗作用または拮抗作用の領域を示している。

40

50

【 0 0 8 6 】

この研究の目的のために、P r i t c h a r dおよびS h i p m a nの方法を改変して、異なるレベルの統計学的な有意差（p値0.05、0.01、0.001）で、組み合わせの効果を決定することが可能になった。0.05というp値は有意とみなす。各々の実験内の統計学的な変動を推定する方法も改変した。変動は、全ての化合物の組み合わせにまたがって決定したが、元のバージョンでは、変動は、各々の化合物の組み合わせについて別々に見積もった。変動のより優れた推定は、改変されたアプローチで得られると考えられる。一般には、単一ポイントの相乗作用または拮抗作用は、相乗作用または拮抗作用のいずれかを示すものであるとはみなされない。従って、単一のポイントのピークまたは谷は、分析では無視される。さらに、1つの化合物の単一の濃度に沿ってのみ生じるピークまたは谷も、隣接し、側面にある濃度で相乗作用または拮抗作用が観察されない場合、無視される。最終的には、全ての実験は、少なくとも2回繰り返し、そして相乗作用および拮抗作用の決定は、全てのデータの試験によって行う。

10

【 0 0 8 7 】

図1～3は、単一のセットの実験からの結果を示す。MDA-MB-361細胞では、0.012 μg/mLの濃度のHKI-272について0.11～3 μg/mLのハーセプチンで、95%信頼水準で拮抗作用の領域が存在する。MCF7細胞では、0.11 μg/mLの濃度のHKI-272について0.037～0.33 μg/mLハーセプチンで95%の信頼水準で相乗作用の領域が存在する。BT474細胞については、0.11 μg/mLの濃度のHKI-272について0.33～1 μg/mLのハーセプチンで、95%の信頼水準で拮抗作用の領域が存在する。99%信頼水準で繰り返す場合、拮抗作用または相乗作用の統計学的に有意な領域は見出されなかった。上記の基準に基づいて、ハーセプチンおよびHKI-272の組み合わせは、全ての濃度にわたって相加的のみとみなされる。

20

【 0 0 8 8 】

複数の独立した実験由来のこれらの標準的な薬理的試験手順の結果によって、HKI-272の組み合わせが、統計学的に拮抗的でも相乗的でもないが、ある範囲の濃度を超えて相加的であるということが示される。これらのデータは、HER2+癌の処置での組み合わせの使用を支持する。これらの組み合わせは、少なくとも2つの活性な抗悪性腫瘍剤を含有するので、このような組み合わせの使用はまた、各々の薬剤の併用使用であって、薬剤の一方または両方が治療的に有効な用量以下で用いられ、それによって個々の化学療法剤に関連する毒性を低下させる使用を提供する。

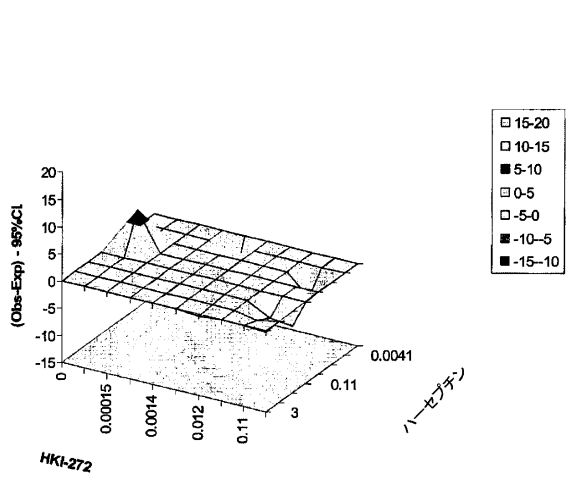
30

【 0 0 8 9 】

本明細書に引用される全ての特許、特許出版物、論文および他の文書は参照によって組み込まれる。改変は、本発明の範囲から逸脱することなく本明細書に記載される特定の実施形態になすことができるということが当業者には明らかである。

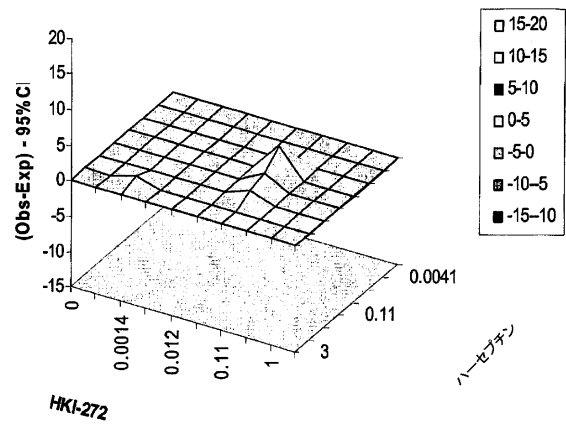
【 図 1 】

FIG. 1



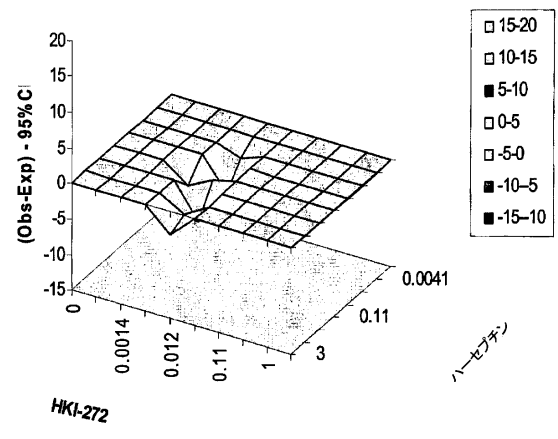
【 図 2 】

FIG. 2



【 図 3 】

FIG. 3



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 45/00 (2006.01) A 6 1 K 45/00
A 6 1 K 31/337 (2006.01) A 6 1 K 31/337

(72)発明者 チャールズ ツァハルチュク
アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 01886, ウェストフォード, アビー ロード 5
(72)発明者 スリダール クリシュナ ラピンドラン
アメリカ合衆国, ニューヨーク州 10977, チェストナッツ リッジ, パメラ ドライブ 2

審査官 天野 貴子

(56)参考文献 特表2004-532883(JP, A)
特表2004-525950(JP, A)
国際公開第2004/004644(WO, A2)
Cancer Research, 2004年, Vol.64, No.11, p.3958-3965

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 4 7 0 9
A 6 1 K 3 1 / 3 3 7
A 6 1 K 3 1 / 4 3 6
A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
A 6 1 K 4 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 4
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)