

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-538730

(P2024-538730A)

(43)公表日 令和6年10月23日(2024.10.23)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/4965(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

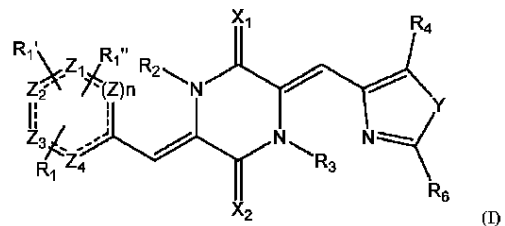
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全41頁)

(21)出願番号	特願2024-521109(P2024-521109)	(71)出願人	517282078 ビヨンドスプリング ファーマシューテ イカルズ, インコーポレイテッド アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 932 フローラム パーク キャンパス ドライブ 100
(86)(22)出願日	令和4年10月6日(2022.10.6)	(74)代理人	110002860 弁理士法人秀和特許事務所
(85)翻訳文提出日	令和6年6月4日(2024.6.4)	(72)発明者	ロイド, ジョージ ケネス アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 932 フローラム パーク キャンパス ドライブ 100
(86)国際出願番号	PCT/US2022/077702	(72)発明者	モハンラル, ラモーン アメリカ合衆国 ニュージャージー 07 932 フローラム パーク キャンパス ドライブ 100
(87)国際公開番号	WO2023/060200		
(87)国際公開日	令和5年4月13日(2023.4.13)		
(31)優先権主張番号	63/253,332		
(32)優先日	令和3年10月7日(2021.10.7)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		
(81)指定国・地域	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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 がん及び腫瘍を治療するための方法

(57)【要約】

本明細書に開示されるのは、がん又は腫瘍に関連する疾患又は病気を治療、予防又は改善する方法である。幾つかの実施形態は、がん細胞の増殖を阻害する方法に関する。幾つかの実施形態は、がん細胞においてアポトーシスを誘導する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、式(I)で示される化合物を必要とする対象に投与することを含む。

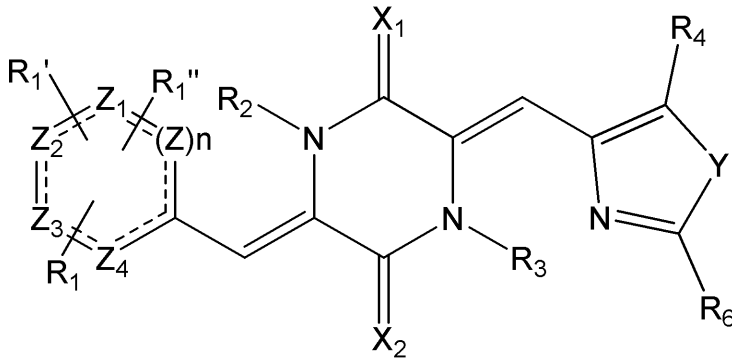


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記方法が、単剤療法としての式 (I) で示される化合物

## 【化 1】



## (I)

又はその医薬的に許容できる塩を前記対象に投与することを含み、式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>6</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

R、R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、互いに共有結合されている、又は互いに共有結合されていない、のどちらかであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

mは、0、1又は2の整数であり；

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、別々に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択され；

Yは、NR<sub>5</sub>、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基か

10

20

30

40

50

らなる群から選択され；

0でない場合の各別々のnについてのZ、並びにZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及びZ<sub>4</sub>は、それぞれ別々に、炭素原子、硫黄原子、窒素原子及び酸素原子から選択され；

破線の結合は、単結合又は二重結合のどちらでもよく、

ここで、前記がんが、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される、方法。

【請求項2】

前記がんが、胃がんである、請求項1に記載の方法。

【請求項3】

前記がんが、小細胞肺がんである、請求項1に記載の方法。

10

【請求項4】

前記がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項1に記載の方法。

【請求項5】

前記式(I)で示される化合物が、約5mg/m<sup>2</sup>～150mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項6】

前記式(I)で示される化合物が、約10mg/m<sup>2</sup>～50mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

【請求項7】

前記式(I)で示される化合物が、約20mg/m<sup>2</sup>～30mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～4のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項8】

前記式(I)で示される化合物が、約20mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項9】

前記式(I)で示される化合物が、約30mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～7のいずれか1項に記載の方法。

【請求項10】

前記式(I)で示される化合物が、約40mg/m<sup>2</sup>の用量で投与される、請求項1～6のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項11】

前記式(I)で示される化合物が、14日の投薬サイクルの1日目に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項12】

前記式(I)で示される化合物が、21日の投薬サイクルの1日目に投与される、請求項1～10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項13】

前記式(I)で示される化合物が、プリナブリン、(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d<sub>5</sub>)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d<sub>5</sub>)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン-d)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d<sub>5</sub>)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニルメチレン)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2, 5-ジオン；(3Z, 6Z)-3-(フェニル-2, 3, 4, 5, 6-d<sub>5</sub>)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,

40

50

5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 4 - フルオロ - ( フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d 4 ) ) - メチレン - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 4 - フルオロ - ( フェニル - 2 , 3 , 5 , 6 - d 4 ) ) - メチレン - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 3 - フルオロベンジリデン ) - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 3 - ベンゾイルベンジリデン ) - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 3 - ( 4 - フルオロベンゾイル ) ベンジリデン ) - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 3 - ( 4 - メトキシベンゾイル ) ベンジリデン ) - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン ; ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ( 3 - ( トリフルオロメチエンジデン ( trifluoromethylenziden ) ) ) - 6 - ( ( 5 - ( tert - ブチル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ) メチレン - d ) ピペラジン - 2 , 5 - ジオン、及びそれらの医薬的に許容できる塩から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

## 【請求項 14】

20

式 ( I ) で示される化合物が、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である、請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記がんが、腫瘍を含み、前記腫瘍の質量が、約 50% ~ 約 100% 低減される、請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 16】

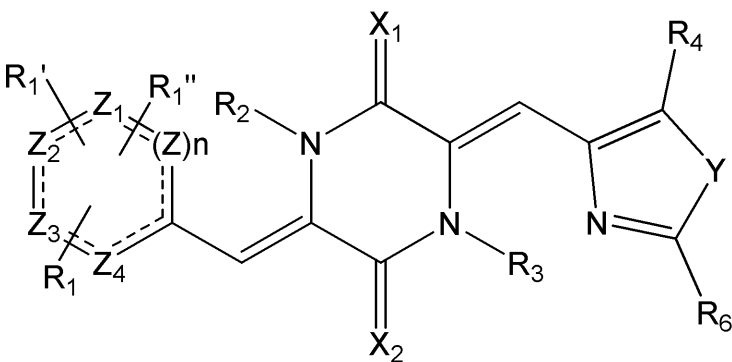
前記腫瘍の質量が、約 50% ~ 約 70% 低減される、請求項 15 に記載の方法。

## 【請求項 17】

対象の進行がんを停止又は逆行させる方法であって、前記方法が、単剤療法としての式 ( I ) で示される化合物

30

## 【化 2】



40

## ( I )

又はその医薬的に許容できる塩を投与することを含み、式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、及び R<sub>6</sub> は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルキル、不飽和 C<sub>1</sub> ~ C<sub>24</sub> アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びに

50

カルボニル -  $\text{CH}_2\text{CO} - \text{R}_7$  からなる群から選択され、ここで  $\text{R}_7$  は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキル、不飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

$\text{R}_1'$  及び  $\text{R}_1''$  は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキル、不飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-\text{CO}-\text{O}-\text{R}_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル -  $\text{CH}_2\text{CO} - \text{R}_7$  からなる群から選択され、ここで  $\text{R}_7$  は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルキル、不飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{24}$  アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

$\text{R}$ 、 $\text{R}_1'$  及び  $\text{R}_1''$  は、互いに共有結合されている、又は互いに共有結合されていない、のどちらかであり；

$\text{R}_2$ 、 $\text{R}_3$  及び  $\text{R}_5$  は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルキル、不飽和  $\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$  アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

$m$  は、0、1 又は 2 の整数であり；

$\text{X}_1$  及び  $\text{X}_2$  は、別々に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択され；

$\text{Y}$  は、 $\text{NR}_5$ 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群から選択され；

0 でない場合の各別々の  $n$  についての  $\text{Z}$ 、並びに  $\text{Z}_1$ 、 $\text{Z}_2$ 、 $\text{Z}_3$  及び  $\text{Z}_4$  は、それぞれ別々に、炭素原子、硫黄原子、窒素原子及び酸素原子から選択され；

破線の結合は、単結合又は二重結合のどちらでもよく、

ここで、前記がんが、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される、方法。

【請求項 18】

前記がんが、胃がんである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記がんが、小細胞肺がんである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記がんが、トリプルネガティブ乳がんである、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 21】

前記式 (I) で示される化合物が、約  $5 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 150 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 22】

前記式 (I) で示される化合物が、約  $10 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 50 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 23】

前記式 (I) で示される化合物が、約  $20 \text{ mg} / \text{m}^2 \sim 30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 24】

前記式 (I) で示される化合物が、約  $20 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

- 【請求項 25】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 26】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $40 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 17 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 27】  
前記式 (I) で示される化合物が、14 日の投薬サイクルの 1 日目に投与される、請求項 17 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 28】 10  
前記式 (I) で示される化合物が、21 日の投薬サイクルの 1 日目に投与される、請求項 17 ~ 26 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 29】  
式 (I) で示される化合物が、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である、請求項 17 ~ 28 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 30】  
前記がんが、腫瘍を含み、前記腫瘍の質量が、約 50% ~ 約 100% 低減される、請求項 17 ~ 29 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 31】 20  
前記腫瘍の質量が、約 50% ~ 約 70% 低減される、請求項 30 に記載の方法。
- 【請求項 32】  
がん細胞の増殖を阻害する方法であって、前記方法が、  
前記がん細胞を、他の化学療法剤の存在しないプリナブリンの有効量と接触させること  
、を含み、  
前記がん細胞が、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択されるがんのものである、方法。
- 【請求項 33】  
前記がん細胞が、胃がんである、請求項 32 に記載の方法。
- 【請求項 34】 30  
前記がん細胞が、小細胞肺がんである、請求項 32 に記載の方法。
- 【請求項 35】  
前記がん細胞が、トリプルネガティブ乳がんである、請求項 32 に記載の方法。
- 【請求項 36】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $5 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~  $150 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 37】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $10 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 38】 40  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $20 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 39】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $20 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 40】  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $30 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。
- 【請求項 41】 50  
前記式 (I) で示される化合物が、約  $40 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 32 ~ 35 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 2】

前記式 ( I ) で示される化合物が、14日の投薬サイクルの1日目に投与される、請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 3】

前記式 ( I ) で示される化合物が、21日の投薬サイクルの1日目に投与される、請求項 3 2 ~ 4 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 4】

式 ( I ) で示される化合物が、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である、請求項 3 2 ~ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 5】

前記がん細胞が、腫瘍細胞を含み、前記腫瘍細胞の質量が、約 5 0 % ~ 約 1 0 0 % 低減される、請求項 3 2 ~ 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【請求項 4 6】

前記腫瘍細胞の質量が、約 5 0 % ~ 約 7 0 % 低減される、請求項 4 5 に記載の方法。

## 【請求項 4 7】

がん細胞においてアポトーシスを導入する方法であって、前記方法が、

前記がん細胞を、他の化学療法剤の存在しないプリナブリンの有効量と接触させること

を含み、

前記がんが、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される、方法。

## 【請求項 4 8】

前記式 ( I ) で示される化合物が、約  $10 \text{ mg} / \text{m}^2$  ~  $50 \text{ mg} / \text{m}^2$  の用量で投与される、請求項 4 7 に記載の方法。

## 【請求項 4 9】

前記がん細胞が、腫瘍細胞を含み、前記腫瘍細胞の質量が、約 5 0 % ~ 約 1 0 0 % 低減される、請求項 4 7 又は 4 8 に記載の方法。

## 【請求項 5 0】

前記式 ( I ) で示される化合物が、21日の投薬サイクルの1日目に投与される、請求項 4 7 ~ 4 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

関連出願の相互参照

本特許出願は、2021年10月7日出願の米国特許仮出願第 6 3 / 2 5 3 , 3 3 2 号の優先権の利益を主張するものである。前述の出願のすべてが、すべての目的のために全体として参照により本明細書に完全に援用される。

## 【0002】

開示の分野

本開示は、化学及び薬品の分野に関する。より詳細には、本開示はプリナブリンを含有する組成物、及び治療におけるその使用に関する。

## 【背景技術】

## 【0003】

胃がん ( Gastric cancer ) は、悪性腫瘍細胞が胃の内膜に形成する疾患である。胃がん ( Stomach cancer ) 又は胃がん ( gastric cancer ) は、胃の任意の部分に発生し得て、胃の至る所へ、そして他の臓器へ、特に食道、肺、及び肝臓へ転移する場合がある。胃がんは、世界で4番目に多いがんであり、2002年には930,000例が診断されている。加えて、それは死亡率の高い疾患であり ( 約 8 0 0 , 0 0 0 / 年 ) 、世界で肺がんに次いで2番目に多いがん死亡原因となっている。

10

20

30

40

50

## 【0004】

小細胞肺癌（SCLC）は、顕微鏡下で観察された場合のがん細胞のサイズに従って命名されており、非小細胞肺癌（NSCLC）と識別されなければならない。SCLCは、すべての肺癌の約10%～15%を占める（American Cancer Society, 2015a）。

## 【0005】

両肺がん（SCLC及びNSCLC）は、男性及び女性の両方で2番目に多いがんである。肺がんは、がん死亡の主たる原因であり、約25%を占める。したがって、毎年、大腸がん、乳がん及び前立腺がんを合わせた数より多くの人々が、肺がんによって死亡している。さらに、肺がんはすべての新しいがんの約13%（180万例より多い）を占める。肺がんは、主に高齢者に生じる。診断時の平均年齢は、約70歳である。全症例の2%未満が、45歳未満の人々で診断されている。SCLCの治療及び予後は、診断されたがん病期に大きく依存する。臨床結果に基づくSCLCの病期分類が、病理学的病期分類より一般的である。臨床病期分類には、健康診断、様々な画像テスト、及び生検の結果が利用される。American Cancer Societyにより導入されたデータに従えば、5年相対生存率は、病期Iが31%、病期IIが19%、病期IIIが8%、及び病期IVが2%を占める。

10

## 【0006】

エストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体（PR）発現、並びにヒト上皮成長因子受容体2（HER2）増幅を欠くトリプルネガティブ乳がん（TNBC）の患者の治療は、疾患の不均一性及び明確な分子ターゲットが存在しないことから困難であった（Pegram MD, et al. J Clin Oncol. 1998; 16(8):2659-2671; Wiggans RG, et al. Cancer Chemother Pharmacol. 1979; 3(1):45-48; Carey LA, et al. Clin Cancer Res. 2007; 13(8):2329-2334）。TNBCは、全乳がんの10%～20%を構成し、若い患者ほど多く罹患し、アフリカ・アメリカ系の女性における有病率がより高い（Morris GJ, et al. Cancer. 2007; 110(4):876-884）。TNBC腫瘍は一般に、サイズがより大きく、より高グレードであり、診断時にリンパ節転移を有し、生物学的によりアグレッシブである（Haffty BG, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(36):5652-5657）。TNBC患者は、術前（ネオアジュバント）化学療法へのより高率の臨床応答を有するにもかかわらず、他の乳がんサブタイプの女性より高率で明確な再発及び悪い予後を有する（Haffty BG, et al. J Clin Oncol. 2006; 24(36):5652-5657; Dent R, et al. Clin Cancer Res. 2007; 13(15 pt 1):4429-4434）。転移TNBCの女性の30%未満が5年生存し、それらのほぼ全員が、治療の頼みの綱であるアジュバント化学療法にもかかわらずその疾患で死亡する（Dent R, et al. Clin Cancer Res. 2007; 13(15 pt 1):4429-4434）。

20

30

40

## 【0007】

そのため、これら及び他の侵襲型がんへの効果的治療を開発することが、依然として必要とされている。

## 【発明の概要】

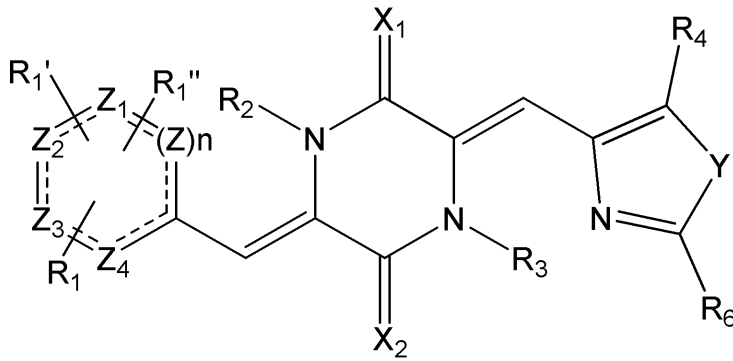
## 【課題を解決するための手段】

## 【0008】

幾つかの態様は、必要とする対象においてがんを治療する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、単剤療法としての式（I）で示される化合物

50

## 【化1】



10

## (I)

又はその医薬的に許容できる塩を対象に投与することを含み、式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>6</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

20

R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

30

R、R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、互いに共有結合されている、又は互いに共有結合されていない、のどちらかであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>12</sub>アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

40

mは、0、1又は2の整数であり；

X<sub>1</sub>及びX<sub>2</sub>は、別々に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択され；

Yは、NR<sub>5</sub>、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群から選択され；

0でない場合の各別々のnについてのZ、並びにZ<sub>1</sub>、Z<sub>2</sub>、Z<sub>3</sub>及びZ<sub>4</sub>は、それぞれ別々に、炭素原子、硫黄原子、窒素原子及び酸素原子から選択され；

破線の結合は、単結合又は二重結合のどちらでもよく、

50

ここで、該がんは、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される。

【0009】

幾つかの実施形態において、該がんは、胃がんである。幾つかの実施形態において、該がんは、小細胞肺がんである。幾つかの実施形態において、該がんは、トリプルネガティブ乳がんである。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約5 mg / m<sup>2</sup> ~ 150 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、30 mg / m<sup>2</sup>を超える用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約40 mg / m<sup>2</sup>の用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、14日の投薬サイクルの1日目に投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、21日の投薬サイクルの1日目に投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリン、(3Z, 6Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d<sub>5</sub>) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d<sub>5</sub>) - メチレン - d - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (フェニルメチレン - d) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d<sub>5</sub>) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (フェニルメチレン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (フェニル - 2, 3, 4, 5, 6 - d<sub>5</sub>) - メチレン - d - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (4 - フルオロ - (フェニル - 2, 3, 5, 6 - d<sub>4</sub>)) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (4 - フルオロ - (フェニル - 2, 3, 5, 6 - d<sub>4</sub>)) - メチレン - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - フルオロベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - ベンゾイルベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - (4 - フルオロベンゾイル)ベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - (4 - メトキシベンゾイル)ベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - メトキシベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン; (3Z, 6Z) - 3 - (3 - (トリフルオロメチエンジデン(trifluoromethylenzene)) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン、及びそれらの医薬的に許容できる塩から選択される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である。幾つかの実施形態において、該がんは、腫瘍を含み、該腫瘍の質量は、約50% ~ 約100%低減される。幾つかの実施形態において、該腫瘍の質量は、約50% ~ 約70%低減される。

【0010】

幾つかの態様は、対象の進行がんを停止又は逆行させる方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、単剤療法としての式(I)で示される化合物

10

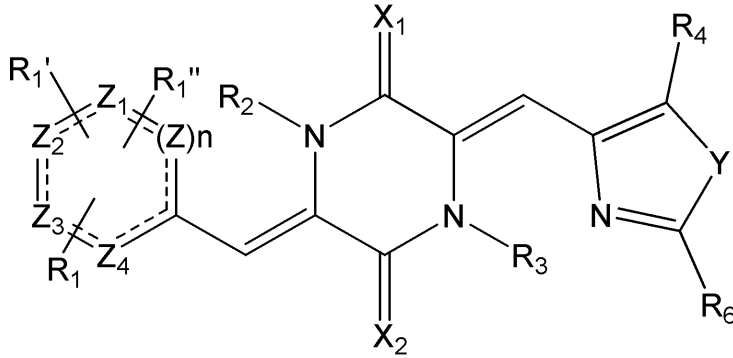
20

30

40

50

## 【化 2】



10

## ( I )

又はその医薬的に許容できる塩を投与することを含み、式中、

$R_1$ 、 $R_4$ 、及び $R_6$ は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル- $CH_2CO-R_7$ からなる群から選択され、ここで $R_7$ は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

20

$R_1'$ 及び $R_1''$ は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、 $-CO-O-R_7$ 、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル- $CH_2CO-R_7$ からなる群から選択され、ここで $R_7$ は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルキル、不飽和 $C_1 \sim C_{24}$ アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

30

$R$ 、 $R_1'$ 及び $R_1''$ は、互いに共有結合されている、又は互いに共有結合されていない、のどちらかであり；

$R_2$ 、 $R_3$ 及び $R_5$ は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルキル、不飽和 $C_1 \sim C_{12}$ アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

40

$m$ は、0、1又は2の整数であり；

$X_1$ 及び $X_2$ は、別々に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択され；

$Y$ は、 $NR_5$ 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群から選択され；

0でない場合の各別々の $n$ についての $Z$ 、並びに $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$ 及び $Z_4$ は、それぞれ別々に、炭素原子、硫黄原子、窒素原子及び酸素原子から選択され；

破線の結合は、単結合又は二重結合のどちらでもよく、

50

ここで、該がんは、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される。

【0011】

幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である。

【0012】

幾つかの態様は、がん細胞の増殖を阻害する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、がん細胞を、他の化学療法剤の存在しないプリナブリンの有効量と接触させることを含み、該がん細胞は、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択されるがんのものである。

10

【0013】

幾つかの態様は、がん細胞においてアポトーシスを誘導する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、がん細胞を、他の化学療法剤の存在しないプリナブリンの有効量と接触させることを含み、該がんは、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される。

【図面の簡単な説明】

【0014】

【図1】クローン形成法においてプリナブリン-水和物の有効性を示したグラフである。

【図2】絶対IC<sub>70</sub>の順に並べられた試験のIC<sub>70</sub>値を示したヒートマップである。

【図3】プリナブリン-水和物及び小細胞肺がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

20

【図4】プリナブリン-水和物及び胃がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

【図5】プリナブリン-水和物及びトリプルネガティブ乳がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

【図6】クローン形成法でのプリナブリン-水和物の有効性をIC<sub>50</sub>値で示したグラフである。

【図7】クローン形成法でのプリナブリン-水和物の有効性をIC<sub>70</sub>値で示したグラフである。

【図8】絶対IC<sub>50</sub>の順に並べられた試験のIC<sub>50</sub>値を示したヒートマップである。

30

【図9】絶対IC<sub>70</sub>の順に並べられた試験のIC<sub>70</sub>値を示したヒートマップである。

【図10】プリナブリン-水和物及び小細胞肺がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

【図11】プリナブリン-水和物及び胃がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

【図12】プリナブリン-水和物及びトリプルネガティブ乳がんの濃度-効果曲線を示した折れ線グラフである。

【図13A】プリナブリンで得られたIC<sub>50</sub>/IC<sub>70</sub>値を示したヒートマップである。

【図13B】図13Aのヒートマップの続きである。

40

【図14A】プリナブリンで得られたT/C値を示したヒートマップである。

【図14B】図14Aのヒートマップの続きである。

【発明を実施するための形態】

【0015】

本開示は、がん又は腫瘍を治療するための方法を提供する。幾つかの実施形態は、非限定的に、小細胞肺がん、胃がん、及びトリプルネガティブ乳がんをはじめとするがん又は腫瘍を治療するためにプリナブリンを使用することに関する。幾つかの実施形態において、本明細書に提供された方法は、非限定的に、小細胞肺がん、胃がん、及びトリプルネガティブ乳がんをはじめとするがん又は腫瘍を治療すること、その進行を遅延させること、その再発を予防すること、又はその症状を緩和すること、において有用である。幾つかの

50

実施形態において、式 ( I ) で示される化合物は、プリナブリンである。プリナブリンの ( 3 Z , 6 Z ) - 3 - ベンジリデン - 6 - { [ 5 - ( 2 - メチル - 2 - プロパニル ) - 1 H - イミダゾール - 4 - イル ] メチレン } - 2 , 5 - ピペラジンジオンは、天然化合物のフェニラヒスチンの合成類縁体である。本明細書に記載されたとおり、驚くべきことに、プリナブリンが非限定的に小細胞肺がん、胃がん、及びトリプルネガティブ乳がんをはじめとするがん又は腫瘍に対して単剤療法として効果的になる可能性が発見された。

【 0 0 1 6 】

本開示を詳述する前に、本開示は当然のことながら変動し得るので、記載された特有の実施形態に限定されないことを理解されたい。同じく、本開示の範囲は、添付の特許請求の範囲のみにより限定されるため、本明細書で用いられる用語法が、特有の実施形態のみを記載することを目的とし、限定することを意図するものではないことを理解されたい。

10

【 0 0 1 7 】

値の範囲が提供される場合、文脈で他に明確に指示されていない下限の単位の 1 0 倍までの各介入値、その範囲の上限と下限の間、及びその述べられた範囲内の任意の他の述べられた値又は介入値が本開示に包含されることが、理解される。これらのより小さな範囲の上限及び下限は、独立して、より小さな範囲内に含まれてもよく、また本開示に包含され、述べられた範囲内における任意の、具体的に除外される限界の対象となる。述べられた範囲が、その限界の一方又は両方を含む場合、それらの含まれる限界のどちらか又は両方を除外した範囲もまた、本開示に含まれる。

【 0 0 1 8 】

本明細書に列挙された方法は、論理的に可能である列挙された事象の任意の順序、及び事象の列挙された順序で実行されてもよい。

20

【 0 0 1 9 】

他に定義されない限り、本明細書で用いられるすべての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載されたものと類似又は同等の任意の方法及び材料もまた、本開示の実施又は試行で用いられ得るが、好ましい方法及び材料が、ここに記載される。

【 0 0 2 0 】

本明細書で言及されたすべての刊行物は、刊行物が関連で引用される方法及び / 又は材料を開示及び記載するために、参照により本明細書に援用される。

30

【 0 0 2 1 】

本明細書及び添付の特許請求の範囲で用いられる単数形の「 1 つの ( a ) 」、「 1 つの ( a n ) 」及び「その ( t h e ) 」は、文脈で他に明確に指示されない限り、複数の対象を包含することが、留意されなければならない。さらに、特許請求の範囲が任意の選択的要素を除外するように立案され得ることが、留意される。そのためこの言明は、特許請求の範囲の要素の列挙に関連して「単に」、「唯一の」及び同様のもののような除外用語法の使用、又は「負の」限界の使用のための先行詞として働くものとする。

【 0 0 2 2 】

本明細書で議論された刊行物は、単に本出願の出願日以前のそれらの開示のために提供される。本明細書内のいずれも、本開示が先行の開示のおかげでそのような刊行物に先行する権利を与えられないことの認証と解釈されてはならない。さらに、提供された発行日は、実際の発行日と異なる場合があり、実際の発行日は、独立して確認される必要があり得る。

40

【 0 0 2 3 】

定義

他に定義されない限り、本明細書で用いられるすべての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野の当業者により共通して理解されるものと同じ意味を有する。すべての特許、出願、発行された出願、及びの他の刊行物は、全体として参照により援用される。本明細書の用語に複数の定義が存在する場合、他に述べられない限り、この段落での定義を優先する。

50

## 【0024】

用語「薬剤」は、本明細書において、化合物、化合物の混合物、生体高分子、又は生物学的材料から作製された抽出物を表すために用いられる。

## 【0025】

本明細書で用いられる用語「改善する」は、特有の病気に特徴的な症状又は臨床徴候の程度、重症度、頻度、及び/又は確率の任意の低減をいう。

## 【0026】

用語「がん」、「新生物」、及び「がん腫」は、細胞増殖の制御の著しい損失を特徴とする異常な増殖表現型を呈するような、相対的に自立的な増殖を呈する細胞をいうために本明細書において互換的に用いられる。一般に、本出願における検出又は治療に該当する細胞としては、前がん（例えば、良性）、悪性、前転移、転移、及び非転移細胞が挙げられる。がん細胞の検出が、特に該当する。

10

## 【0027】

用語「医薬的に許容できる担体」又は「医薬的に許容できる賦形剤」は、あらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌及び抗真菌剤、等張及び吸収遅延剤、並びに同様のものを包含する。医薬活性物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当該技術分野で周知である。任意の従来媒体又は薬剤が、有効成分と不適合である場合を除き、治療組成物中のその使用が企図される。加えて、当該技術分野で共通して用いられるような様々なアジュバントが、含まれてもよい。医薬組成物中の様々な成分の含有のための検討事項は、例えば、Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Pressに記載されており、該文献は、全体として参照により本明細書に援用される。医薬的に許容できる賦形剤は、単糖類又は単糖類誘導体であり得る。

20

## 【0028】

本明細書で用いられる用語「対象」は、ヒト又は非ヒト哺乳動物、例えば、犬、猫、マウス、ラット、雌牛、羊、豚、山羊、非ヒト霊長類、又は鳥、例えば鶏、及び任意の他の脊椎動物又は無脊椎動物を意味する。

## 【0029】

用語「哺乳動物」は、通常の生物学的意味で用いられる。したがって哺乳動物としては、具体的には、サル（チンパンジー、類人猿、猿）及びヒト、畜牛、馬、羊、山羊、ブタ、ウサギ、犬、猫、げっ歯類、ラット、マウス、モルモット、又は同様のものが挙げられるが、これらに限定されない。

30

## 【0030】

本明細書で用いられる用語「有効量」又は「治療有効量」は、疾患又は病気の症状の1つ又は複数がある程度まで緩和するのに、又はその発病の確率を低減するのに効果的であり、疾患又は病気を治癒することを包含し得る治療薬の量をいう。

## 【0031】

本明細書で用いられる用語「治療する」、「治療」、又は「治療すること」は、予防及び/又は治療目的のために化合物又は医薬組成物を対象に投与することをいう。用語「予防的治療」は、疾患又は病気の症状をまだ呈していないが、特有の疾患又は病気に罹り易い、又はさもなければそのリスクのある対象を治療することをいい、それによりその治療は、患者が疾患又は病気を発症する確率を低減する。用語「治療的処置」は、疾患又は病気に既に罹患している対象に治療を施すことをいう。

40

## 【0032】

本明細書で用いられる用語「化学療法剤」は、転移又は新生物の増殖を低減する、予防する、軽減する、限定する、及び/又は遅延させる薬剤、或いは新生物の壊死若しくはアポトーシス、又は任意の他の機構により直接、新生物細胞を殺傷する薬剤、或いはさもなければ新生物疾患を有する対象において転移又は新生物の増殖を低減する、予防する、軽減する、限定する、及び/又は遅延させるために医薬有効量で用いられ得る薬剤をいう。

50

化学療法剤としては、例えば、フルオロピリミジン；ピリミジンヌクレオシド；プリンヌクレオシド；葉酸代謝拮抗剤；白金系薬剤；アントラサイクリン/アントラセンジオン；エピドフィロトキシン；カンプトテシン；ホルモン；ホルモン複合体；抗ホルモン；酵素；タンパク質；ペプチド及びポリクローナル及び/又はモノクローナル抗体；ピンカアルカロイド；タキサン；エポチロン；微小管阻害薬；アルキル化剤；代謝抑制剤；トポイソメラーゼ阻害剤；抗ウイルス薬；並びに様々な他の細胞障害及び細胞増殖抑制剤が挙げられるが、これらに限定されない。

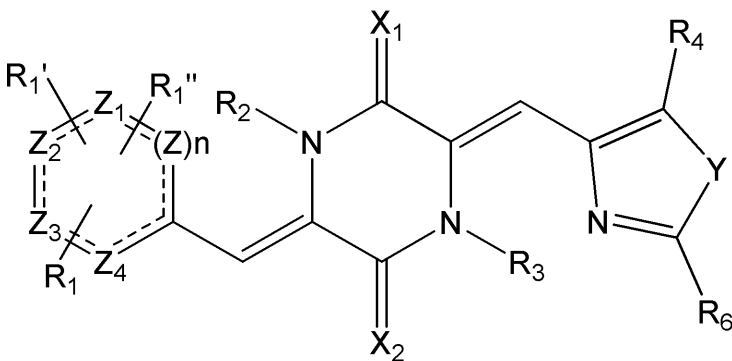
【0033】

化合物

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されたがん又は腫瘍を治療するための化合物及び治療組成物は、式(I)：

10

【化3】



20

(I)

により表される化合物を包含し、式中、

R<sub>1</sub>、R<sub>4</sub>、及びR<sub>6</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

30

R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、それぞれ独立して、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基、ヒドロキシ、カルボキシ、-CO-O-R<sub>7</sub>、シアノ、アルキルチオ、ポリハロゲン化アルキルを含むハロゲン化アルキル、ハロゲン化カルボニル、並びにカルボニル-CH<sub>2</sub>CO-R<sub>7</sub>からなる群から選択され、ここでR<sub>7</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、及び飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルキル、不飽和C<sub>1</sub>~C<sub>24</sub>アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ、アジド、置換ニトロ、フェニル、及び置換フェニル基から選択され；

40

R、R<sub>1</sub>'及びR<sub>1</sub>''は、互いに共有結合されている、又は互いに共有結合されていない、のどちらかであり；

R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>5</sub>は、それぞれ別々に、水素原子、重水素原子、ハロゲン原子、及び

50

飽和  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、不飽和  $C_1 \sim C_{12}$  アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アミノ、置換アミノ、ニトロ及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

$m$  は、0、1 又は 2 の整数であり；

$X_1$  及び  $X_2$  は、別々に、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群から選択され；

$Y$  は、 $NR_5$ 、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基及び置換メチレン基からなる群から選択され；

0 でない場合の各別々の  $n$  についての  $Z$ 、並びに  $Z_1$ 、 $Z_2$ 、 $Z_3$  及び  $Z_4$  は、それぞれ別々に、炭素原子、硫黄原子、窒素原子及び酸素原子から選択され；破線の結合は、単結合又は二重結合のどちらでもよい。

10

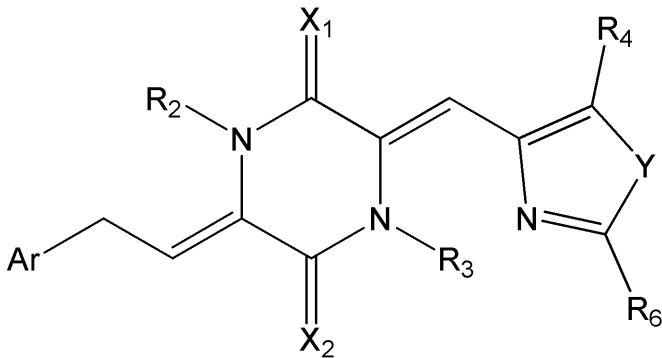
【0034】

式 (I) で示される化合物は、全体として参照により本明細書に援用される米国特許第 7,064,201 号及び同第 7,919,497 号に詳述された方法及び手順により即座に調製され得る。

【0035】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載された化合物は、式 (II)：

【化 4】



20

(II)

により表されるデヒドロフェニラヒスチンであって、式中、

$R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ別々に、水素原子；ハロゲン原子；以下の残基の一置換、多置換若しくは非置換の直鎖若しくは分枝鎖変種： $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、 $C_1 \sim C_{12}$  アルケニル、アシル、及びアルコキシ；並びに以下の残基の一置換、多置換若しくは非置換変種：シクロアルキル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アミノ、ニトロ及びスルホニルからなる群から選択されるか；又は  $R_2$  は、 $Ar$  への結合であり；

$R_4$  及び  $R_6$  は、それぞれ別々に、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；以下の残基の一置換、多置換又は非置換の直鎖又は分枝鎖変種： $C_1 \sim C_{24}$  アルキル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルケニル、 $C_2 \sim C_{24}$  アルキニル、アルコキシ、アシル、アリールアルキル、ヘテロアリールアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、エステル、アリールアルコキシ、アルコキシ、及びアルキルチオ；以下の残基の一置換、多置換又は非置換変種：アシルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリール、ヘテロアリール、アリールオキシ、アリールカルボニル、ヘテロシクロアルキル、カルボニル、アミノ、アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシル、チオ、アルキルチオ、アリールチオ、チオオキシスルホニル、チオフェン、カルボキシ、及びシアノからなる群から選択され；

30

40

$X_1$  及び  $X_2$  は、別々に、 $R_5$  基で置換された酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子からなる群から選択され；

$R_5$  は、水素原子、ハロゲン原子、並びに飽和  $C_1 \sim C_{12}$  アルキル、不飽和  $C_1 \sim C_{12}$  アルケニル、アシル、シクロアルキル、アルコキシ、シクロアルコキシ、アリール、

50

置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、アミノ、置換アミノ、ニトロ、及び置換ニトロ基、スルホニル及び置換スルホニル基からなる群から選択され；

Yは、NR<sub>5</sub>、酸素原子、硫黄原子、酸化硫黄原子、メチレン基、及び置換メチレン基からなる群から選択され；

nは、0、1、2、3、又は4であり；

Arは、単環～3環の間の環を含む環式又は多環式アリアル又はヘテロアリアル環系であり、ここで

前記系の各環は、別々に、5員環、6員環、7員環、又は8員環であり；

前記系の各環は、酸素、硫黄、及び窒素からなる群から選択されるヘテロ原子を0、1、2、3、又は4個含み；

前記系の各環は、水素；ハロゲン；ヒドロキシル；以下の残基の一置換、多置換又は非置換の直鎖又は分枝鎖変種：C<sub>1</sub>～C<sub>24</sub>アルキル、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルケニル、C<sub>2</sub>～C<sub>24</sub>アルキニル、アルコキシ、アシル、アリアルアルキル、ヘテロアリアルアルキル、アルキルオキシカルボニルオキシ、エステル、アリアルアルコキシ、アルコキシ、及びアルキルチオ；以下の残基の一置換、多置換又は非置換変種：アシルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルコキシ、アリアル、ヘテロアリアル、アリアルオキシ、アリアルカルボニル、ヘテロシクロアルキル、カルボニル、アミノ、アミノカルボニル、アミド、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、アジド、フェニル、ヒドロキシル、チオ、アルキルチオ、アリアルチオ、チオフエン、オキシスルホニル、スルホニル、カルボキシ、及びシアノ；並びにジオキソール、ジチオール、オキサチオール、ジオキシン、ジチイン、及びオキサチインからなる群から選択される場合により置換された縮合環からなる群から選択される1つ又は複数の置換基で場合により置換される。

10

20

#### 【0036】

式(II)で示される化合物は、全体として参照により本明細書に援用される米国特許第7,064,201号及び同第7,919,497号に詳述された方法及び手順により即座に調製され得る。

#### 【0037】

幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリン、(3Z,6Z)-3-(フェニル-2,3,4,5,6-d<sub>5</sub>)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(フェニル-2,3,4,5,6-d<sub>5</sub>)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(フェニルメチレン-d)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(フェニル-2,3,4,5,6-d<sub>5</sub>)-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(フェニルメチレン)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(フェニル-2,3,4,5,6-d<sub>5</sub>)-メチレン-d-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(4-フルオロ-(フェニル-2,3,5,6-d<sub>4</sub>))-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(4-フルオロ-(フェニル-2,3,5,6-d<sub>4</sub>))-メチレン-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(3-フルオロベンジリデン)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン；(3Z,6Z)-3-(3-ベンゾイルベンジリデン)-6-((5-(tert-ブチル)-1H-イミダゾール-4-イル)メチレン-d)ピペラジン-2,5-ジオン

30

40

50

ン；(3Z, 6Z) - 3 - (3 - (4 - フルオロベンゾイル)ベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン；(3Z, 6Z) - 3 - (3 - (4 - メトキシベンゾイル)ベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン；(3Z, 6Z) - 3 - (3 - メトキシベンジリデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン；(3Z, 6Z) - 3 - (3 - (トリフルオロメチエンジデン) - 6 - ((5 - (tert - ブチル) - 1H - イミダゾール - 4 - イル)メチレン - d)ピペラジン - 2, 5 - ジオン；及びそれらの医薬的に許容できる塩から選択される。

【0038】

10

幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリンである。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリンー水和物である。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリンの塩形態である。プリナブリンは、全体として参照により本明細書に援用される米国特許第7, 064, 201号及び同第7, 919, 497号に詳述された方法及び手順により即座に調製される。

【0039】

使用及び治療方法

複数の態様において、本開示は、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)又はその医薬的に許容できる塩を単剤療法として投与することにより、対象のがん又は腫瘍を治療、予防、又は改善するための方法及び治療組成物を提供する。幾つかの実施形態において、該がん又は腫瘍は、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択される。幾つかの実施形態において、該がん又は腫瘍は、胃がんである。幾つかの実施形態において、該がん又は腫瘍は、小細胞肺癌である。幾つかの実施形態において、該がん又は腫瘍は、トリプルネガティブ乳がんである。

20

【0040】

幾つかの実施形態において、該方法は、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)を約 $5\text{ mg/m}^2 \sim 150\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することを含む。幾つかの実施形態において、該方法は、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)を約 $10\text{ mg/m}^2 \sim 50\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することを含む。幾つかの実施形態において、該方法は、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)を約 $20\text{ mg/m}^2 \sim 30\text{ mg/m}^2$ の用量で投与することを含む。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)は、 $20\text{ mg/m}^2$ を超える用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)は、 $30\text{ mg/m}^2$ を超える用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)は、約 $40\text{ mg/m}^2$ の用量で投与される。幾つかの実施形態において、プリナブリンは、約 $30\text{ mg} \sim 40\text{ mg}$ の用量で投与される。幾つかの実施形態において、プリナブリンは、約 $40\text{ mg}$ の用量で投与される。

30

【0041】

幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)は、14日の投薬サイクルの1日目に投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物(例えば、プリナブリン)は、21日の投薬サイクルの1日目に投与される。

40

【0042】

幾つかの実施形態は、対象の進行がんを停止又は逆行させる方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、式(I)で示される化合物を対象に投与することを含む。幾つかの実施形態において、該がん細胞は、胃がん、小細胞肺癌、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択されるがんのものである。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である。

【0043】

50

幾つかの態様は、がん細胞の増殖を阻害する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、がん細胞を対象への式（I）で示される化合物と接触させることを含む。幾つかの実施形態において、該がん細胞は、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択されるがんのものである。幾つかの実施形態において、式（I）で示される化合物は、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である。

【0044】

幾つかの態様は、がん細胞においてアポトーシスを誘導する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、がん細胞を対象への式（I）で示される化合物と接触させることを含む。幾つかの実施形態において、該がん細胞は、胃がん、小細胞肺がん、骨肉腫、膀胱がん、及びトリプルネガティブ乳がんから選択されるがんのものである。幾つかの実施形態において、式（I）で示される化合物は、プリナブリン又はその医薬的に許容できる塩である。

10

【0045】

幾つかの実施形態は、がんの進行を阻害する方法に関する。幾つかの実施形態において、該方法は、プリナブリンの有効量を必要とする対象に投与することを含む。

【0046】

投与

本明細書に記載された医薬組成物の投与は、非限定的に、経口、舌下、口腔、皮下、静脈内、鼻内、腫瘍内、局所、経皮、皮内、腹腔内、筋肉内、肺内、腔内、直腸、又は眼内をはじめとする、類似の有用性を提供する薬剤のための許容される投与様式のいずれかを介し得る。経口及び非経口投与が、好まし実施形態の対象となる適応症を治療するのに慣例的である。

20

【0047】

本明細書に記載された組成物は、単位投与剤形で提供されてもよい。本明細書で用いられる「単位投与剤形」は、適正診療規範（good medical practice）に従った動物、好ましくは哺乳動物対象への単一用量での投与に適した化合物又は組成物の量を含む組成物である。しかし、単一又は単位投与剤形の調製は、投与剤形が1日1回又は治療過程あたり1回投与されることを示唆するものではない。そのような投与剤形は、1日1回、2回、3回以上投与されることが企図され、ある期間（例えば、約30分から約2～6時間まで）にわたり輸液として投与されても、又は連続輸液として投与されてもよく、治療過程の間に1回より多く与えられてもよいが、単回投与が、具体的に除外されない。当業者は、製剤が治療過程全体を具体的に企図せず、そのような決定は製剤よりむしろ治療の当業者に委ねられることを認識するであろう。

30

【0048】

先に記載されたとおり有用な組成物は、種々の投与経路のための、例えば、経口、舌下、口腔、鼻内、直腸、局所（経皮及び皮内など）、眼内、脳内、頭蓋内、クモ膜下、動脈内、静脈内、筋肉内、又は他の非経口投与経路のための種々の適切な形態のいずれかでもよい。当業者は、経口及び鼻内組成物が吸入により投与され、利用可能な方法論を利用して作製される組成物を包含することを認識するであろう。望ましい特定の投与経路に応じて、当該技術分野で周知の種々の医薬的に許容できる担体が、用いられてもよい。医薬的に許容できる担体としては、例えば、固体又は液体充填剤、希釈剤、ヒドロトロプ（hydrotropies）、界面活性剤、及びカプセル化物質が挙げられる。該化合物又は組成物の阻害活性を実質的に妨害しない任意選択による医薬活性材料が、含まれてもよい。該化合物又は組成物と併せて用いられる担体の量は、該化合物の単位用量あたりに投与のための実践的な材料量を提供するのに充分である。本明細書に記載された方法において有用な投与剤形を作製するための技術及び組成が、以下の参考資料に記載され、それらのすべてが、参照により本明細書に援用される：Modern Pharmaceuticals, 4th Ed., Chapters 9及び10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989);

40

50

及び *Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004)*。

【0049】

錠剤、カプセル（例えば、固形ジェルカプセル及び液体ジェルカプセル）、顆粒及び原薬粉末のような固体剤形をはじめとする様々な経口投与剤形が、用いられ得る。錠剤は、圧縮され得る、錠剤研和物（*compressed, tablet triturates*）であり得る、腸溶性コーティングされ得る、糖衣され得る、フィルムコーティングされ得る、又は多重圧縮（*multiple-compressed*）され得て、適切な結合剤、滑沢剤、希釈剤、崩壊剤、着色剤、香味剤、流動誘発剤、及び溶融剤（*melting agent*）を含有する。液体経口投与剤形としては、適切な溶媒、防腐剤、乳

10

【0050】

経口投与のための単位投与剤形の調製に適した医薬的に許容できる担体は、当該技術分野で周知である。錠剤は、典型的には炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、マンニトール、ラクトース及びセルロースなどの不活性希釈剤；デンプン、ゼラチン及びスクロースなどの結合剤；デンプン、アルギン酸及びクロスカルメロースなどの崩壊剤；ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸及びタルクなどの滑沢剤、としての従来 of 医薬適合性アジュバントを含む。二酸化ケイ素などの滑剤が、粉末混合物の流動特性を改善するために用いられ得る。FD&C 染色剤などの着色剤が、外観のために添加され得る。アスパルテーム、サッカリン、メントール、ペパーミント、及び果汁フレーバなどの甘味剤及び香味剤が、チュワブル錠のための有用なアジュバントである。カプセルは、典型的には先に開示された1種又は複数の固体希釈剤を含む。担体成分の選択は、重大でない風味、経費、及び貯蔵安定性のような二次的検討事項に依存し、当業者により即座に行われ得る。

20

【0051】

経口組成物としては、液体溶液、エマルジョン、懸濁液及び同様のものも挙げられる。そのような組成物の調製に適した医薬的に許容できる担体は、当該技術分野で周知である。シロップ、エリキシル、エマルジョン及び懸濁液のための担体の典型的成分としては、エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、液体スクロース、ソルビトール及び水が挙げられる。懸濁液の場合、典型的な懸濁剤としては、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、AVICEL RC-591、トラガカント及びアルギン酸ナトリウムが挙げられ；典型的な湿潤剤としては、レシチン及びポリソルベート80が挙げられ；典型的な防腐剤としては、メチルパラベン及び安息香酸ナトリウムが挙げられる。経口液体組成物はまた、先に開示された甘味剤、香味剤及び着色剤などの1種又は複数の成分を含有してもよい。

30

【0052】

そのような組成物はまた、対象組成物が所望の局所適用の付近の消化管内で、又は所望の作用を延長するために様々な時間に放出されるように、従来の方法により、典型的にはpH又は時間依存性コーティングを用いて、コーティングされてもよい。そのような投与剤形としては、典型的には酢酸フタル酸セルロース、ポリ酢酸フタル酸ビニル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、Eudragitコーティング、ワックス及びシエラクのうちの1種又は複数が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0053】

本明細書に記載された組成物は、追加の薬物活性物質を場合により含んでもよい。

【0054】

対象化合物の全身送達を達成するのに有用な他の組成物としては、舌下、口腔及び鼻内投与剤形が挙げられる。そのような組成物は、典型的にはスクロース、ソルビトール及びマンニトールなどの可溶性充填物質；並びにアラビアゴム、微結晶セルロース、カルボキ

50

シメチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの結合剤のうちの1種又は複数を含む。先に開示された滑剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、抗酸化剤及び香味剤もまた、含まれてよい。

【0055】

局所眼科使用のために配合される液体組成物は、目に局所投与され得るように配合される。快適性が、可能な限り最大にされてもよいが、時には、配合剤の検討事項（例えば、薬物安定性）が、最適なほどの快適性を必要としない場合がある。快適性が、最大になり得ない場合、液体は、局所眼科使用の患者に忍容性であるように配合されてもよい。加えて、眼科的に許容できる液体が、単回使用のために包装される、又は反復使用での汚染を予防するための防腐剤を含有する、のどちらでもよい。

10

【0056】

眼科適用の場合、溶液又は医薬は多くの場合、生理食塩水溶液を主なビヒクルとして用いて調製される。眼科溶液は、好ましくは適正な緩衝系で快適なpHを維持されてもよい。配合剤はまた、従来の医薬的に許容できる防腐剤、安定化剤及び界面活性剤を含有してもよい。

【0057】

本明細書で開示された医薬組成物中で用いられ得る防腐剤としては、塩化ベンザルコニウム、PHMB、クロロブタノール、チメロサル、酢酸フェニル水銀、及び硝酸フェニル水銀が挙げられるが、これらに限定されない。有用な界面活性剤は、例えばTween 80である。同様に様々な有用なビヒクルが、本明細書に開示された眼科調製物中で用いられてもよい。これらのビヒクルとしては、ポリビニルアルコール、ポビドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポロキサマー、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース及び精製水が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0058】

必要に応じて、又は利便性のために、等張化剤が、添加されてもよい。それらには、塩、特に塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトール及びグリセリン、又は任意の他の適切な眼科的に許容できる等張化剤が挙げられるが、これらに限定されない。

【0059】

得られた調製物が、眼科的に許容できる限り、pHを調整するための様々な緩衝剤及び手段が、用いられてもよい。多くの組成物で、pHは、4~9の間であろう。したがって緩衝剤としては、酢酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤及びホウ酸緩衝剤が挙げられる。必要に応じてこれらの配合物のpHを調整するために、酸又は塩基が、用いられてもよい。

30

【0060】

眼科的に許容できる抗酸化剤としては、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化されたヒドロキシアニソール及びブチル化されたヒドロキシルエンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0061】

眼科調製物中に含まれ得る他の賦形剤成分は、キレート化剤である。有用なキレート化剤は、エデト酸二ナトリウムであるが、他のキレート化剤が、代わりに、又はそれと併せて用いられてもよい。

40

【0062】

局所使用の場合、本明細書で開示された組成物を含有するクリーム、軟膏、ジェル、溶液又は懸濁液などが、用いられる。局所配合物は一般に、医薬担体、共溶媒、乳化剤、浸透促進剤、防腐剤系、及び皮膚軟化剤で構成されてもよい。

【0063】

静脈内投与の場合、本明細書に記載された組成物は、生理食塩水又はデキストロース溶液などの医薬的に許容できる希釈剤に溶解又は分散されてもよい。非限定的にNaOH、炭酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、HCl、及びクエン酸をはじめとする適切な賦形剤が、所望のpHを実現するために含まれてもよい。様々な実施形態において、最終組成物の

50

pHは、2～8、又は好ましくは4～7の範囲内である。抗酸化賦形剤としては、重亜硫酸ナトリウム、アセトン重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドナトリウム、スルホキシル酸塩、チオ尿素、及びEDTAを挙げることができる。幾つかの実施形態において、静脈内送達に用いられる賦形剤としては、Kolliphor HS 15（ポリオキシ15ヒドロキシステアリン酸塩又はSolutol HS-15）、プロピレングリコール及び5%デキストロス水（D5W）を挙げることができる。最終的な静脈内組成物中で見出される適切な賦形剤の他の非限定的例としては、リン酸ナトリウム又はカリウム、クエン酸、酒石酸、ゼラチン、並びにデキストロール、マンニトール、及びデキストランなどの炭水化物を挙げることができる。さらなる許容できる賦形剤は、Powell, et al., Compendium of Excipients for Parenteral Formulations, PDA J Pharm Sci and Tech 1998, 52 238-311、及びNema et al., Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions, PDA J Pharm Sci and Tech 2011, 65 287-332に記載されており、それらは両者とも、全体として参照により本明細書に援用される。静菌性又は静真菌性溶液を実現するために、非限定的に、硝酸フェニル水銀、チメロサル、塩化ベンゼトニウム、塩化ベンザルコニウム、フェノール、クレゾール、及びクロロブタノールをはじめとする抗菌剤もまた、含まれてよい。幾つかの実施形態において、0.08 mg/ml～0.2 mg/mlプリナブリンを実現するために、プリナブリンが、少なくとも200 mlのD5Wを含有する遮光バッグに添加される。幾つかの実施形態において、プリナブリン生薬40 mgが、取り出され、プロピレングリコール6.0 gに添加され、その後、D5W 200 mlに添加された。幾つかの実施形態において、プリナブリンは、濃縮溶液（プロピレングリコール/ポリオキシ15ヒドロキシステアリン酸塩 60:40 (wt:wt)中の4 mg/mlプリナブリン）である。幾つかの実施形態において、濃縮溶液中のプリナブリンは、D5W注射に添加される（例えば、1:10希釈レベル又は1:20希釈レベル）。

10

20

30

40

50

#### 【0064】

静脈内投与のための組成物が、投与前の短期間のうちに滅菌水、生理食塩水又は水中のデキストロスなどの適切な希釈剤で再構成されるもう1種の固体の形態で看護者に提供されてもよい。他の実施形態において、該組成物は、即座に非経口投与することが可能な溶液中で提供される。さらなる他の実施形態において、該組成物は、投与前にさらに希釈される溶液中で提供される。本明細書に記載された化合物と別の薬剤との組合せを投与することを含む実施形態において、該組合せは、混合物として看護者に提供されてもよく、又は看護者が、2種の薬剤を投与前に混合してもよく、又は2種の薬剤が、別々に投与されてもよい。

#### 【0065】

本明細書に記載された活性化化合物の実際の用量は、特異的な化合物及び治療される病気に依存し；適正な用量の選択は、十分に当業者の知識の範囲内である。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約1 mg/m<sup>2</sup>～約50 mg/m<sup>2</sup>の範囲内の用量で投与されてもよい。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約1～50 mg/m<sup>2</sup>体表面積の範囲内の用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約1～2、1～3、1～4、1～5、1～6、1～7、1～8、1～9、1～10、1～11、1～12、1～13、1～13.75、1～14、1～15、1～16、1～17、1～18、1～19、1～20、1～22.5、1～25、1～27.5、1～30、1.5～2、1.5～3、1.5～4、1.5～5、1.5～6、1.5～7、1.5～8、1.5～9、1.5～10、1.5～11、1.5～12、1.5～13、1.5～13.75、1.5～14、1.5～15、1.5～16、1.5～17、1.5～18、1.5～19、1.5～20、1.5～22.5、1.5～25、1.5～27.5、1.5～30、2.5～2、2.5～3、2.5～4、2

. 5 ~ 5、2 . 5 ~ 6、2 . 5 ~ 7、2 . 5 ~ 8、2 . 5 ~ 9、2 . 5 ~ 10、2 . 5 ~  
 11、2 . 5 ~ 12、2 . 5 ~ 13、2 . 5 ~ 13 . 75、2 . 5 ~ 14、2 . 5 ~ 15  
 、2 . 5 ~ 16、2 . 5 ~ 17、2 . 5 ~ 18、2 . 5 ~ 19、2 . 5 ~ 20、2 . 5 ~  
 22 . 5、2 . 5 ~ 25、2 . 5 ~ 27 . 5、2 . 5 ~ 30、2 . 5 ~ 7 . 5、3 ~ 4、  
 3 ~ 5、3 ~ 6、3 ~ 7、3 ~ 8、3 ~ 9、3 ~ 10、3 ~ 11、3 ~ 12、3 ~ 13、  
 3 ~ 13 . 75、3 ~ 14、3 ~ 15、3 ~ 16、3 ~ 17、3 ~ 18、3 ~ 19、3 ~  
 20、3 ~ 22 . 5、3 ~ 25、3 ~ 27 . 5、3 ~ 30、3 . 5 ~ 6 . 5、3 . 5 ~ 1  
 3 . 75、3 . 5 ~ 15、2 . 5 ~ 17 . 5、4 ~ 5、4 ~ 6、4 ~ 7、4 ~ 8、4 ~ 9  
 、4 ~ 10、4 ~ 11、4 ~ 12、4 ~ 13、4 ~ 13 . 75、4 ~ 14、4 ~ 15、4  
 ~ 16、4 ~ 17、4 ~ 18、4 ~ 19、4 ~ 20、4 ~ 22 . 5、4 ~ 25、4 ~ 27 10  
 . 5、4 ~ 30、5 ~ 6、5 ~ 7、5 ~ 8、5 ~ 9、5 ~ 10、5 ~ 11、5 ~ 12、5  
 ~ 13、5 ~ 13 . 75、5 ~ 14、5 ~ 15、5 ~ 16、5 ~ 17、5 ~ 18、5 ~ 1  
 9、5 ~ 20、5 ~ 22 . 5、5 ~ 25、5 ~ 27 . 5、5 ~ 30、6 ~ 7、6 ~ 8、6  
 ~ 9、6 ~ 10、6 ~ 11、6 ~ 12、6 ~ 13、6 ~ 13 . 75、6 ~ 14、6 ~ 15  
 、6 ~ 16、6 ~ 17、6 ~ 18、6 ~ 19、6 ~ 20、6 ~ 22 . 5、6 ~ 25、6 ~  
 27 . 5、6 ~ 30、7 ~ 8、7 ~ 9、7 ~ 10、7 ~ 11、7 ~ 12、7 ~ 13、7 ~  
 13 . 75、7 ~ 14、7 ~ 15、7 ~ 16、7 ~ 17、7 ~ 18、7 ~ 19、7 ~ 20  
 、7 ~ 22 . 5、7 ~ 25、7 ~ 27 . 5、7 ~ 30、7 . 5 ~ 12 . 5、7 . 5 ~ 13  
 . 5、7 . 5 ~ 15、8 ~ 9、8 ~ 10、8 ~ 11、8 ~ 12、8 ~ 13、8 ~ 13 . 7  
 5、8 ~ 14、8 ~ 15、8 ~ 16、8 ~ 17、8 ~ 18、8 ~ 19、8 ~ 20、8 ~ 2 20  
 2 . 5、8 ~ 25、8 ~ 27 . 5、8 ~ 30、9 ~ 10、9 ~ 11、9 ~ 12、9 ~ 13  
 、9 ~ 13 . 75、9 ~ 14、9 ~ 15、9 ~ 16、9 ~ 17、9 ~ 18、9 ~ 19、9  
 ~ 20、9 ~ 22 . 5、9 ~ 25、9 ~ 27 . 5、9 ~ 30、10 ~ 11、10 ~ 12、  
 10 ~ 13、10 ~ 13 . 75、10 ~ 14、10 ~ 15、10 ~ 16、10 ~ 17、1  
 0 ~ 18、10 ~ 19、10 ~ 20、10 ~ 22 . 5、10 ~ 25、10 ~ 27 . 5、1  
 0 ~ 30、11 . 5 ~ 15 . 5、12 . 5 ~ 14 . 5、7 . 5 ~ 22 . 5、8 . 5 ~ 32  
 . 5、9 . 5 ~ 15 . 5、15 . 5 ~ 24 . 5、5 ~ 35、17 . 5 ~ 22 . 5、22 .  
 5 ~ 32 . 5、25 ~ 35、25 . 5 ~ 34 . 5、27 . 5 ~ 32 . 5、2 ~ 20、2 .  
 5 ~ 22 . 5、9 . 5 ~ 21 . 5、10 ~ 50、15 ~ 50、20 ~ 50、25 ~ 50、  
 30 ~ 50、35 ~ 50、又は40 ~ 50 mg / m<sup>2</sup>体表面積の範囲内の用量で投与され 30  
 る。幾つかの実施形態において、式 ( I ) で示される化合物は、約0 . 5、1、1 . 5、  
 2、2 . 5、3、3 . 5、4、4 . 5、5、5 . 5、6、6 . 5、7、7 . 5、8、8 .  
 5、9、9 . 5、10、10 . 5、11、11 . 5、12、12 . 5、13、13 . 5、  
 14、14 . 5、15、15 . 5、16、16 . 5、17、17 . 5、18、18 . 5、  
 19、19 . 5、20、20 . 5、21、21 . 5、22、22 . 5、23、23 . 5、  
 24、24 . 5、25、25 . 5、26、26 . 5、27、27 . 5、28、28 . 5、  
 29、29 . 5、30、30 . 5、31、32、33、34、35、36、37、38、  
 39、40、45、50 mg / m<sup>2</sup>体表面積の用量で投与される。幾つかの実施形態にお  
 いて、式 ( I ) で示される化合物は、約0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、 40  
 4、4 . 5、5、5 . 5、6、6 . 5、7、7 . 5、8、8 . 5、9、9 . 5、10、1  
 0 . 5、11、11 . 5、12、12 . 5、13、13 . 5、14、14 . 5、15、1  
 5 . 5、16、16 . 5、17、17 . 5、18、18 . 5、19、19 . 5、20、2  
 0 . 5、21、21 . 5、22、22 . 5、23、23 . 5、24、24 . 5、25、2  
 5 . 5、26、26 . 5、27、27 . 5、28、28 . 5、29、29 . 5、30、3  
 0 . 5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、45、50 m  
 g / m<sup>2</sup>体表面積未満の用量で投与される。幾つかの実施形態において、式 ( I ) で示さ  
 れる化合物は、約0 . 5、1、1 . 5、2、2 . 5、3、3 . 5、4、4 . 5、5、5 .  
 5、6、6 . 5、7、7 . 5、8、8 . 5、9、9 . 5、10、10 . 5、11、11 .  
 5、12、12 . 5、13、13 . 5、14、14 . 5、15、15 . 5、16、16 .  
 5、17、17 . 5、18、18 . 5、19、19 . 5、20、20 . 5、21、21 . 50

5、22、22.5、23、23.5、24、24.5、25、25.5、26、26.5、27、27.5、28、28.5、29、29.5、30、30.5、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、41、42、43、44、45、46、47、48、49、50 mg/m<sup>2</sup>体表面積を超える用量で投与される。幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物は、約40 mg/m<sup>2</sup>体表面積の用量で投与される。

【0066】

幾つかの実施形態において、式(I)で示される化合物の用量は、約5 mg ~ 300 mg、5 mg ~ 200 mg、7.5 mg ~ 200 mg、10 mg ~ 100 mg、15 mg ~ 100 mg、20 mg ~ 100 mg、30 mg ~ 100 mg、40 mg ~ 100 mg、100 mg ~ 80 mg、15 mg ~ 80 mg、20 mg ~ 80 mg、30 mg ~ 80 mg、40 mg ~ 80 mg、10 mg ~ 60 mg、15 mg ~ 60 mg、20 mg ~ 60 mg、30 mg ~ 60 mg、又は約40 mg ~ 60 mgである。幾つかの実施形態において、投与される式(I)で示される化合物は、約20 mg ~ 60 mg、27 mg ~ 60 mg、20 mg ~ 45 mg又は27 mg ~ 45 mgである。幾つかの実施形態において、投与される式(I)で示される化合物は、約5 mg ~ 7.5 mg、5 mg ~ 9 mg、5 mg ~ 10 mg、5 mg ~ 12 mg、5 mg ~ 14 mg、5 mg ~ 15 mg、5 mg ~ 16 mg、5 mg ~ 18 mg、5 mg ~ 20 mg、5 mg ~ 22 mg、5 mg ~ 24 mg、5 mg ~ 26 mg、5 mg ~ 28 mg、5 mg ~ 30 mg、5 mg ~ 32 mg、5 mg ~ 34 mg、5 mg ~ 36 mg、5 mg ~ 38 mg、5 mg ~ 40 mg、5 mg ~ 42 mg、5 mg ~ 44 mg、5 mg ~ 46 mg、5 mg ~ 48 mg、5 mg ~ 50 mg、5 mg ~ 52 mg、5 mg ~ 54 mg、5 mg ~ 56 mg、5 mg ~ 58 mg、5 mg ~ 60 mg、7 mg ~ 7.7 mg、7 mg ~ 9 mg、7 mg ~ 10 mg、7 mg ~ 12 mg、7 mg ~ 14 mg、7 mg ~ 15 mg、7 mg ~ 16 mg、7 mg ~ 18 mg、7 mg ~ 20 mg、7 mg ~ 22 mg、7 mg ~ 24 mg、7 mg ~ 26 mg、7 mg ~ 28 mg、7 mg ~ 30 mg、7 mg ~ 32 mg、7 mg ~ 34 mg、7 mg ~ 36 mg、7 mg ~ 38 mg、7 mg ~ 40 mg、7 mg ~ 42 mg、7 mg ~ 44 mg、7 mg ~ 46 mg、7 mg ~ 48 mg、7 mg ~ 50 mg、7 mg ~ 52 mg、7 mg ~ 54 mg、7 mg ~ 56 mg、7 mg ~ 58 mg、7 mg ~ 60 mg、9 mg ~ 10 mg、9 mg ~ 12 mg、9 mg ~ 14 mg、9 mg ~ 15 mg、9 mg ~ 16 mg、9 mg ~ 18 mg、9 mg ~ 20 mg、9 mg ~ 22 mg、9 mg ~ 24 mg、9 mg ~ 26 mg、9 mg ~ 28 mg、9 mg ~ 30 mg、9 mg ~ 32 mg、9 mg ~ 34 mg、9 mg ~ 36 mg、9 mg ~ 38 mg、9 mg ~ 40 mg、9 mg ~ 42 mg、9 mg ~ 44 mg、9 mg ~ 46 mg、9 mg ~ 48 mg、9 mg ~ 50 mg、9 mg ~ 52 mg、9 mg ~ 54 mg、9 mg ~ 56 mg、9 mg ~ 58 mg、9 mg ~ 60 mg、10 mg ~ 12 mg、10 mg ~ 14 mg、10 mg ~ 15 mg、10 mg ~ 16 mg、10 mg ~ 18 mg、10 mg ~ 20 mg、10 mg ~ 22 mg、10 mg ~ 24 mg、10 mg ~ 26 mg、10 mg ~ 28 mg、10 mg ~ 30 mg、10 mg ~ 32 mg、10 mg ~ 34 mg、10 mg ~ 36 mg、10 mg ~ 38 mg、10 mg ~ 40 mg、10 mg ~ 42 mg、10 mg ~ 44 mg、10 mg ~ 46 mg、10 mg ~ 48 mg、10 mg ~ 50 mg、10 mg ~ 52 mg、10 mg ~ 54 mg、10 mg ~ 56 mg、10 mg ~ 58 mg、10 mg ~ 60 mg、12 mg ~ 14 mg、12 mg ~ 15 mg、12 mg ~ 16 mg、12 mg ~ 18 mg、12 mg ~ 20 mg、12 mg ~ 22 mg、12 mg ~ 24 mg、12 mg ~ 26 mg、12 mg ~ 28 mg、12 mg ~ 30 mg、12 mg ~ 32 mg、12 mg ~ 34 mg、12 mg ~ 36 mg、12 mg ~ 38 mg、12 mg ~ 40 mg、12 mg ~ 42 mg、12 mg ~ 44 mg、12 mg ~ 46 mg、12 mg ~ 48 mg、12 mg ~ 50 mg、12 mg ~ 52 mg、12 mg ~ 54 mg、12 mg ~ 56 mg、12 mg ~ 58 mg、12 mg ~ 60 mg、15 mg ~ 16 mg、15 mg ~ 18 mg、15 mg ~ 20 mg、15 mg ~ 22 mg、15 mg ~ 24 mg、15 mg ~ 26 mg、15 mg ~ 28 mg、15 mg ~ 30 mg、15 mg ~ 32 mg、15 mg ~ 34 mg、15 mg ~ 36 mg、

10

20

30

40

50

1 5 m g ~ 3 8 m g 、 1 5 m g ~ 4 0 m g 、 1 5 m g ~ 4 2 m g 、 1 5 m g ~ 4 4 m g 、  
 1 5 m g ~ 4 6 m g 、 1 5 m g ~ 4 8 m g 、 1 5 m g ~ 5 0 m g 、 1 5 m g ~ 5 2 m g 、  
 1 5 m g ~ 5 4 m g 、 1 5 m g ~ 5 6 m g 、 1 5 m g ~ 5 8 m g 、 1 5 m g ~ 6 0 m g 、  
 1 7 m g ~ 1 8 m g 、 1 7 m g ~ 2 0 m g 、 1 7 m g ~ 2 2 m g 、 1 7 m g ~ 2 4 m g 、  
 1 7 m g ~ 2 6 m g 、 1 7 m g ~ 2 8 m g 、 1 7 m g ~ 3 0 m g 、 1 7 m g ~ 3 2 m g 、  
 1 7 m g ~ 3 4 m g 、 1 7 m g ~ 3 6 m g 、 1 7 m g ~ 3 8 m g 、 1 7 m g ~ 4 0 m g 、  
 1 7 m g ~ 4 2 m g 、 1 7 m g ~ 4 4 m g 、 1 7 m g ~ 4 6 m g 、 1 7 m g ~ 4 8 m g 、  
 1 7 m g ~ 5 0 m g 、 1 7 m g ~ 5 2 m g 、 1 7 m g ~ 5 4 m g 、 1 7 m g ~ 5 6 m g 、  
 1 7 m g ~ 5 8 m g 、 1 7 m g ~ 6 0 m g 、 2 0 m g ~ 2 2 m g 、 2 0 m g ~ 2 4 m g 、  
 2 0 m g ~ 2 6 m g 、 2 0 m g ~ 2 8 m g 、 2 0 m g ~ 3 0 m g 、 2 0 m g ~ 3 2 m g 、 10  
 2 0 m g ~ 3 4 m g 、 2 0 m g ~ 3 6 m g 、 2 0 m g ~ 3 8 m g 、 2 0 m g ~ 4 0 m g 、  
 2 0 m g ~ 4 2 m g 、 2 0 m g ~ 4 4 m g 、 2 0 m g ~ 4 6 m g 、 2 0 m g ~ 4 8 m g 、  
 2 0 m g ~ 5 0 m g 、 2 0 m g ~ 5 2 m g 、 2 0 m g ~ 5 4 m g 、 2 0 m g ~ 5 6 m g 、  
 2 0 m g ~ 5 8 m g 、 2 0 m g ~ 6 0 m g 、 2 2 m g ~ 2 4 m g 、 2 2 m g ~ 2 6 m g 、  
 2 2 m g ~ 2 8 m g 、 2 2 m g ~ 3 0 m g 、 2 2 m g ~ 3 2 m g 、 2 2 m g ~ 3 4 m g 、  
 2 2 m g ~ 3 6 m g 、 2 2 m g ~ 3 8 m g 、 2 2 m g ~ 4 0 m g 、 2 2 m g ~ 4 2 m g 、  
 2 2 m g ~ 4 4 m g 、 2 2 m g ~ 4 6 m g 、 2 2 m g ~ 4 8 m g 、 2 2 m g ~ 5 0 m g 、  
 2 2 m g ~ 5 2 m g 、 2 2 m g ~ 5 4 m g 、 2 2 m g ~ 5 6 m g 、 2 2 m g ~ 5 8 m g 、  
 2 2 m g ~ 6 0 m g 、 2 5 m g ~ 2 6 m g 、 2 5 m g ~ 2 8 m g 、 2 5 m g ~ 3 0 m g 、  
 2 5 m g ~ 3 2 m g 、 2 5 m g ~ 3 4 m g 、 2 5 m g ~ 3 6 m g 、 2 5 m g ~ 3 8 m g 、 20  
 2 5 m g ~ 4 0 m g 、 2 5 m g ~ 4 2 m g 、 2 5 m g ~ 4 4 m g 、 2 5 m g ~ 4 6 m g 、  
 2 5 m g ~ 4 8 m g 、 2 5 m g ~ 5 0 m g 、 2 5 m g ~ 5 2 m g 、 2 5 m g ~ 5 4 m g 、  
 2 5 m g ~ 5 6 m g 、 2 5 m g ~ 5 8 m g 、 2 5 m g ~ 6 0 m g 、 2 7 m g ~ 2 8 m g 、  
 2 7 m g ~ 3 0 m g 、 2 7 m g ~ 3 2 m g 、 2 7 m g ~ 3 4 m g 、 2 7 m g ~ 3 6 m g 、  
 2 7 m g ~ 3 8 m g 、 2 7 m g ~ 4 0 m g 、 2 7 m g ~ 4 2 m g 、 2 7 m g ~ 4 4 m g 、  
 2 7 m g ~ 4 6 m g 、 2 7 m g ~ 4 8 m g 、 2 7 m g ~ 5 0 m g 、 2 7 m g ~ 5 2 m g 、  
 2 7 m g ~ 5 4 m g 、 2 7 m g ~ 5 6 m g 、 2 7 m g ~ 5 8 m g 、 2 7 m g ~ 6 0 m g 、  
 3 0 m g ~ 3 2 m g 、 3 0 m g ~ 3 4 m g 、 3 0 m g ~ 3 6 m g 、 3 0 m g ~ 3 8 m g 、  
 3 0 m g ~ 4 0 m g 、 3 0 m g ~ 4 2 m g 、 3 0 m g ~ 4 4 m g 、 3 0 m g ~ 4 6 m g 、  
 3 0 m g ~ 4 8 m g 、 3 0 m g ~ 5 0 m g 、 3 0 m g ~ 5 2 m g 、 3 0 m g ~ 5 4 m g 、 30  
 3 0 m g ~ 5 6 m g 、 3 0 m g ~ 5 8 m g 、 3 0 m g ~ 6 0 m g 、 3 3 m g ~ 3 4 m g 、  
 3 3 m g ~ 3 6 m g 、 3 3 m g ~ 3 8 m g 、 3 3 m g ~ 4 0 m g 、 3 3 m g ~ 4 2 m g 、  
 3 3 m g ~ 4 4 m g 、 3 3 m g ~ 4 6 m g 、 3 3 m g ~ 4 8 m g 、 3 3 m g ~ 5 0 m g 、  
 3 3 m g ~ 5 2 m g 、 3 3 m g ~ 5 4 m g 、 3 3 m g ~ 5 6 m g 、 3 3 m g ~ 5 8 m g 、  
 3 3 m g ~ 6 0 m g 、 3 6 m g ~ 3 8 m g 、 3 6 m g ~ 4 0 m g 、 3 6 m g ~ 4 2 m g 、  
 3 6 m g ~ 4 4 m g 、 3 6 m g ~ 4 6 m g 、 3 6 m g ~ 4 8 m g 、 3 6 m g ~ 5 0 m g 、  
 3 6 m g ~ 5 2 m g 、 3 6 m g ~ 5 4 m g 、 3 6 m g ~ 5 6 m g 、 3 6 m g ~ 5 8 m g 、  
 3 6 m g ~ 6 0 m g 、 4 0 m g ~ 4 2 m g 、 4 0 m g ~ 4 4 m g 、 4 0 m g ~ 4 6 m g 、  
 4 0 m g ~ 4 8 m g 、 4 0 m g ~ 5 0 m g 、 4 0 m g ~ 5 2 m g 、 4 0 m g ~ 5 4 m g 、  
 4 0 m g ~ 5 6 m g 、 4 0 m g ~ 5 8 m g 、 4 0 m g ~ 6 0 m g 、 4 3 m g ~ 4 6 m g 、 40  
 4 3 m g ~ 4 8 m g 、 4 3 m g ~ 5 0 m g 、 4 3 m g ~ 5 2 m g 、 4 3 m g ~ 5 4 m g 、  
 4 3 m g ~ 5 6 m g 、 4 3 m g ~ 5 8 m g 、 4 2 m g ~ 6 0 m g 、 4 5 m g ~ 4 8 m g 、  
 4 5 m g ~ 5 0 m g 、 4 5 m g ~ 5 2 m g 、 4 5 m g ~ 5 4 m g 、 4 5 m g ~ 5 6 m g 、  
 4 5 m g ~ 5 8 m g 、 4 5 m g ~ 6 0 m g 、 4 8 m g ~ 5 0 m g 、 4 8 m g ~ 5 2 m g 、  
 4 8 m g ~ 5 4 m g 、 4 8 m g ~ 5 6 m g 、 4 8 m g ~ 5 8 m g 、 4 8 m g ~ 6 0 m g 、  
 5 0 m g ~ 5 2 m g 、 5 0 m g ~ 5 4 m g 、 5 0 m g ~ 5 6 m g 、 5 0 m g ~ 5 8 m g 、  
 5 0 m g ~ 6 0 m g 、 5 2 m g ~ 5 4 m g 、 5 2 m g ~ 5 6 m g 、 5 2 m g ~ 5 8 m g 、  
 又は 5 2 m g ~ 6 0 m g である。幾つかの実施形態において、式 ( I ) で示される化合物  
 の用量は、約 5 m g 、約 1 0 m g 、約 1 2 . 5 m g 、約 1 3 . 5 m g 、約 1 5 m g 、約 1  
 7 . 5 m g 、約 2 0 m g 、約 2 2 . 5 m g 、約 2 5 m g 、約 2 7 m g 、約 3 0 m g 、約 4 50

0 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、又は約 200 mg を超える。幾つかの実施形態において、式 (I) で示される化合物の用量は、約 5 mg、約 10 mg、約 12.5 mg、約 13.5 mg、約 15 mg、約 17.5 mg、約 20 mg、約 22.5 mg、約 25 mg、約 27 mg、約 30 mg、約 40 mg、約 50 mg、約 60 mg、約 70 mg、約 80 mg、約 90 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、又は約 200 mg 未満である。

#### 【0067】

幾つかの実施形態において、治療計画は、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、又は8週間に1回の式 (I) で示される化合物の投与を含む。幾つかの実施形態において、治療計画は、1週間に2回、2週間に2回、3週間に2回、4週間に2回、5週間に2回、6週間に2回、7週間に2回、又は8週間に2回の式 (I) で示される化合物の投与を含む。幾つかの実施形態において、治療計画は、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルで1週間に1回の式 (I) で示される化合物の投与を含む。幾つかの実施形態において、治療計画は、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、7週間、又は8週間の治療サイクルで1週間に2回の式 (I) で示される化合物の投与を含む。幾つかの実施形態において、治療計画は、21日の治療サイクルの1日目、8日目及び15日目の式 (I) で示される化合物の投与を含む。

10

#### 【0068】

レジメンが、臨床的に忍容性がある限り、治療サイクルが、反復され得る。幾つかの実施形態において、式 (I) で示される化合物の治療サイクルは、n回反復され、ここでnは、2~30の範囲内の整数である。幾つかの実施形態において、nは、2、3、4、5、6、7、8、9、又は10である。幾つかの実施形態において、新しい治療サイクルが、過去の治療サイクルの完了直後に行われ得る。幾つかの実施形態において、新しい治療サイクルが、過去の治療サイクルの完了後に一定期間をおいて行われ得る。幾つかの実施形態において、新しい治療サイクルが、過去の治療サイクルの完了の1週間後、2週間後、3週間後、4週間後、5週間後、6週間後、又は7週間後に行われ得る。

20

#### 【実施例】

#### 【0069】

本開示をさらに例示するために、以下の実施例が含まれる。実施例は、もちろん本開示を具体的に限定するものと解釈されるべきでない。特許請求の範囲の範囲内でのこれらの実施例の変形は、当業者の権限の範囲内であり、本明細書に記載されて特許請求の範囲に示された本開示の範囲に含まれると見なされる。読者は、本開示及び当該技術分野の技能を把握した当業者が網羅的な実施例を用いずに本開示を調製及び使用し得ることを認識するであろう。

30

#### 【0070】

##### 実施例 1

本試験において、プリナブリンは、半固形培地での腫瘍細胞の接着非依存性増殖及びエクスピボコロニー形成を阻害する能力について特徴づけられた。該化合物は、96ウェル形式の3Dクロン形成法と、リードアウトとしての画像解析に基づくコロニーカウントと、を利用して、すべての主要ながんタイプを代表する93の当初計画された腫瘍異種移植片のうち87において検討された。このアッセイを利用することにより、試験化合物は、半固形培地での腫瘍細胞の接着非依存性増殖及びエクスピボコロニー形成を阻害する能力について評価された。

40

#### 【0071】

プリナブリンのマスターストック溶液が、該化合物をDMSOに9.9mMの濃度で溶解することにより調製された。作業ストック溶液が、マスターストック溶液をDMSOで0.99mM(最大テスト濃度の330倍)に希釈することにより調製された。マスターストック及び作業ストックの少量のアリコートが、-20℃で貯蔵された。各実験日に、

50

作業ストックのアリコートが、処理前及び処理中に室温で使用及び貯蔵された。液体取扱いステップはすべて、Tecan Freedom EVO 200 ロボティックプラットフォームを用いて実施された。最初に、作業ストック溶液の系列希釈が、DMSOで実施された。その後、DMSO希釈物が、中間希釈プレート内で細胞培養培地（20%（v/v）ウシ胎仔血清及び50 µg/ml ゲンタマイシンを補充されたIMDM）中に1:2希釈された。最後に、中間希釈プレートから採取された10 µlが、140 µl/ウェルの最終アッセイプレートに移された。こうしてDMSO作業ストックが、1:330希釈され、アッセイ内のDMSO濃度は、すべてのウェルで0.3% v/vとなった。

#### 【0072】

プリナブリンが、複数のがんタイプを代表する87のPDXモデルで検討された。腫瘍は、NMRInu/nuマウスにおいて皮下異種移植片として継代された。腫瘍体積400~1000 mm<sup>3</sup>の時点で、関連のSOP、並びにFELASA及びGV-SOLASにより発行された関連の動物福祉ガイドラインに従い、腫瘍担持マウスが安楽死され、腫瘍が滅菌条件下で速やかに回収された。腫瘍は、機械的に細分化され、次にRPMI 1640培地（Life Technologies）中のコラゲナーゼIV型（41 U/ml）、DNase I（125 U/ml）、ヒアルロニダーゼIII型（100 U/ml）及びディスパーゼI（1 U/ml）からなる酵素カクテルと共に37 °Cで60~120分間インキュベートされた。細胞は、100 µm及び40 µmメッシュサイズのシーブス（セルストレナ、BD Falcon（商標））に通され、RPMI 1640培地（Biocrom）で洗浄された。生存可能細胞のパーセンテージが、トリパンブルー色素排除法を利用してノイバウエル血球計算盤で測定された。細胞のアリコートが、凍結され、液体窒素の気相中で貯蔵された。各実験日に、腫瘍細胞の凍結アリコートが、解凍され、アッセイプレートの調製に用いられた。

#### 【0073】

クローン形成法が、超低接着プレートを用いて96ウェルプレート形式で実行された。各テストのために、細胞が、先に記載されたとおり調製され、アッセイプレートが、以下のとおり調製された：各テストウェルは、腫瘍細胞（50 µl）を含む半固形培地層と、テスト化合物（100 µl）を含む、又は含まない第二の培地上清層と、を含有した。細胞層は、ウェルあたり2.5~12.5 × 10<sup>3</sup>腫瘍細胞からなり、それが50 µl/ウェル細胞培養培地（20%（v/v）ウシ胎仔血清、50 µg/ml ゲンタマイシン及び0.4%（w/v）寒天を補充されたIMDM）中で0日目（d0）に播種された。24時間後に、軟寒天層が、寒天を含まない同じ培養培地90 µlで覆われた。播種の7日後に、テスト化合物又は対照培地10 µlが、添加され、細胞上に24時間放置された。各96ウェルプレートは、6つのDMSO処理対照ウェルと、2組ずつ9種の濃度の薬物処理ウェルと、を含んだ。24時間のインキュベーション時間の後、上清（寒天を含まない培地90 µl + 化合物/対照10 µl）が、薬物不含培地に交換され、試験終了までインキュベートされた。培養物が、加湿雰囲気下、37 °C及び7.5% CO<sub>2</sub>で合計13日間インキュベートされ、倒立顕微鏡を用いてコロニーの増殖を綿密にモニタリングされた。この期間内に、エクスピボ腫瘍の増殖が、50 µmを超える直径（2000 µm<sup>2</sup>を超える面積）のコロニー形成に導いた。最大量ビヒクル（Max vehicle）処理ウェルでの最大コロニー形成の時点で、活力のあるコロニーが、2-（4-ヨードフェニル）-3-（4-ニトロフェニル）-5-フェニルテトラゾリウムクロリド（INT、1 mg/ml、25 µl/ウェル）の滅菌水溶液で48時間染色されて、コロニーカウントが、自動画像解析システム（Bioreader 5000 V-alpha、BIO-SYS GmbH）で実施された。

#### 【0074】

半固形培地において足場非依存的に増殖する可能性を有する細胞のエクスピボコロニー形成を阻害するプリナブリンの能力が、3Dクローン形成法を利用して様々な組織型の87のPDXモデルで調査された。結果が図1に、そして図2の絶対及び相対IC<sub>70</sub>値のヒートマップ表示に要約される。小細胞肺癌、胃がん、及びトリプルネガティブ乳がん

の濃度 - 効果曲線が、図 3 ~ 5 に示される。

【 0 0 7 5 】

プリナブリンは、ほぼすべての細胞株において腫瘍コロニー形成を濃度依存的に阻害し、図 3 ~ 5 に示されるようなシグモイド濃度 - 効果曲線が得られ、幾何平均絶対  $IC_{70}$  値は  $0.166 \mu M$  であった。テストされたすべての腫瘍モデルで、87のうち40のモデルが、プリナブリンに対して感受性があり、すべてのモデルに対比して感受性モデルでは6.8倍差の絶対  $IC_{70}$  となった(表 1)。

【 0 0 7 6 】

【表 1】

表 1

感受性腫瘍*	相対 $IC_{70}$ に基づく場合	絶対 $IC_{70}$ に基づく場合
数	23/87	40/87
パーセンテージ	26%	46%
感受性腫瘍*の $IC_{70}$ の倍率差		
全腫瘍への対比	4.6	6.8

\* 全モデルの  $IC_{70}$  の幾何平均に対する感受性腫瘍の  $IC_{50}$  の幾何平均

【 0 0 7 7 】

幾何平均の絶対  $IC_{70}$  値に基づく最大感受性の組織型は、小細胞肺癌(幾何平均絶対  $IC_{70} = 0.035 \mu M$ ;  $n = 7$ )、膀胱がん(幾何平均絶対  $IC_{70} = 0.038 \mu M$ ;  $n = 9$ )、及び軟部組織肉腫(幾何平均絶対  $IC_{70} = 0.057 \mu M$ ;  $n = 10$ )であった。

【 0 0 7 8 】

総括すると、最大応答性モデルは、B X F 1 2 5 8、B X F 2 2 1 1、B X F 2 7 7 5、及び S X F S 6 2 7 で、絶対  $IC_{70}$  は  $3 n M$  であり、メラノーマモデルが最大耐性モデルで、幾何平均絶対  $IC_{70}$  が  $1.105 \mu M$  であることが、観察された( $n = 19$ )。

【 0 0 7 9 】

実施例 2

本試験は、主要ながんタイプを代表する71の当初計画された患者由来異種移植片(PDX)モデルのうち68モデルにおいてエキスピボでの抗がん活性についてプリナブリンを検討した。実験は、96ウェル形式の3Dクローン形成法と、リードアウトとしての画像解析に基づくコロニーカウントと、を利用して実施された。このアッセイを利用することにより、試験化合物が、半固形培地での腫瘍細胞の接着非依存性増殖及びエキスピボコロニー形成を阻害する能力について評価された。

【 0 0 8 0 】

プリナブリンのマスターストック溶液が、該化合物をDMSOに9.9mMの濃度で溶解することにより調製された。作業ストック溶液が、マスターストック溶液をDMSOで0.99mM(最大テスト濃度の330倍)の濃度に希釈することにより調製された。マスターストック及び作業ストックの少量のアリコートが、 $-20^{\circ}C$  で貯蔵された。各実験日に、作業ストックのアリコートが、治療前及び治療中に室温で使用及び貯蔵された。液体取り扱いステップはすべて、Tecan Freedom EVO 200口ボティクプラットフォームを用いて実施された。最初に、作業ストック溶液の系列希釈が、DMSOで実施された。その後、DMSO希釈物が、中間希釈プレート内で細胞培養培地(20%(v/v)ウシ胎仔血清及び $50 \mu g/ml$  ゲンタマイシンを補充されたIMDM)に1:22希釈された。最後に、中間希釈プレートから採取された $10 \mu l$  が、 $140 \mu l$  /ウェルの最終アッセイプレートに移された。こうしてDMSO作業ストックが、1:330希釈され、アッセイ内のDMSO濃度は、すべてのウェルで0.3% v/vとなった。

10

20

30

40

50

## 【0081】

プリナブリンが、複数のがんタイプを代表する68のPDXモデルで検討された。腫瘍は、NMRI nu/nuマウスに皮下異種移植片として継代された。腫瘍体積400~1000mm<sup>3</sup>の時点で、関連のSOP、並びにFELASA及びGV-SOLASにより発行された関連の動物福祉ガイドラインに従い、腫瘍担持マウスが、安楽死され、腫瘍が、滅菌条件下で速やかに回収された。腫瘍は、機械的に細分化され、次にRPMI1640培地(Life Technologies)中のコラゲナーゼIV型(41U/ml)、DNaseI(125U/ml)、ヒアルロニダーゼIII型(100U/ml)及びディスパーゼII(1U/ml)からなる酵素カクテルと共に37℃で60~120分間インキュベートされた。細胞は、100µm及び40µmメッシュサイズのシーブス(セルストレーナ、BD Falcon(商標))に通され、RPMI1640培地(Biochrom)で洗浄された。生存可能細胞のパーセンテージが、トリパンブルー色素排除法を利用してノイバウエル血球計算盤で測定された。細胞のアリコートが、凍結され、液体窒素の気相中で貯蔵された。各実験日に、腫瘍細胞の凍結アリコートが、解凍され、アッセイプレートの調製に用いられた。

10

## 【0082】

クローン形成法が、超低接着プレートを用いて96ウェルプレート形式で実行された。各テストのために、細胞が、先に記載されたとおり調製され(6.6節)、アッセイプレートが、以下のとおり調製された:各テストウェルは、腫瘍細胞(50µl)を含む半固形培地層と、テスト化合物(100µl)を含む、又は含まない第二の培地上清層と、を含有した。細胞層は、ウェルあたり2.5~12.5×10<sup>3</sup>腫瘍細胞からなり、それが50µl/ウェル細胞培養培地(20%(v/v)ウシ胎仔血清、50µg/mlゲンタマイシン及び0.4%(w/v)寒天を補充されたIMDM)中で0日目(d0)に播種された。24時間後に、軟寒天層が、寒天を含まない同じ培養培地90µlで覆われた。播種の7日後に、テスト化合物又は対照培地10µlが、添加され、細胞上に24時間放置された。各96ウェルプレートは、6つのDMSO処理対照ウェルと、2組ずつ9種の濃度の薬物処理ウェルと、を含んだ。24時間のインキュベーション時間の後、上清(寒天を含まない培地90µl+化合物/対照10µl)が、薬物不含培地に交換され、試験終了までインキュベートされた。培養物が、加湿雰囲気下、37℃及び7.5%CO<sub>2</sub>で合計13日間インキュベートされ、倒立顕微鏡を用いてコロニーの増殖を綿密にモニタリングされた。この期間内に、エクスピボ腫瘍の増殖が、50µmを超える直径(2000µm<sup>2</sup>を超える面積)のコロニー形成に導いた。最大量ビヒクル処理ウェルでの最大コロニー形成の時点で、活力のあるコロニーが、2-(4-ヨードフェニル)-3-(4-ニトロフェニル)-5-フェニルテトラゾリウムクロリド(INT、1mg/ml、25µl/ウェル)の滅菌水溶液で48時間染色されて、コロニーカウントが、自動画像解析システム(Bioreader 5000 V-alpha、BIO-SYS GmbH)で実施された。

20

30

## 【0083】

半固形培地において足場非依存的に増殖する可能性を有する細胞のエクスピボコロニー形成を阻害するプリナブリンの能力が、3Dクローン形成法を利用して様々な組織型の68のPDXモデルで調査された。結果は、散布図としてのIC<sub>50</sub>及びIC<sub>70</sub>(それぞれ図6及び図7)、並びに絶対及び相対IC値(それぞれ図8及び図9)のヒートマップに基づいて表される。個々の結果、即ち、相対及び絶対IC<sub>50</sub>/IC<sub>70</sub>値(図13A及び13B)、並びにT/C値を含有する濃度応答表が、決定された(図14A及び図14B)。小細胞肺癌、胃がん、及びトリプルネガティブ乳がんの濃度応答曲線が、それぞれ図10~12に示される。

40

## 【0084】

プリナブリンは、図10、図11、及び図12に示されたとおり、ほぼすべての細胞株において腫瘍コロニー形成を濃度依存的に阻害し、シグモイド濃度-効果曲線をもたらした。細胞が2日目~3日目に処理された実施例1で得られた濃度-効果曲線に比較して、

50

本試験での7日目～8日目の処理は、より高い最小平坦域と、 $IC_{50}$ 及び $IC_{70}$ 値の増加に導いた。しかし、小細胞肺癌モデルは、実施例1及び実施例2の両試験において最大感受性モデルであることが観察された。

## 【0085】

プリナブリンは、腫瘍コロニー形成を阻害し、幾何平均絶対 $IC_{50}$ 値が $0.6 \mu M$ であった(図6及び図9)。絶対 $IC_{50}$ に基づく、68の腫瘍モデルのうち24モデルが、プリナブリンに対して感受性があり、全モデルに対比して感受性モデルでは10.7倍差の絶対 $IC_{50}$ であった(表2)。

## 【0086】

## 【表2】

表2

感受性腫瘍*	相対 $IC_{50}$ に基づく場合	絶対 $IC_{50}$ に基づく場合
数	34/68	24/68
パーセンテージ	50%	35%
感受性腫瘍*の $IC_{50}$ の倍率差		
全腫瘍への対比	3.4	10.7

\* 全モデルの $IC_{50}$ の幾何平均に対する感受性腫瘍の $IC_{50}$ の幾何平均

## 【0087】

幾何平均絶対 $IC_{50}$ 値に基づく最大感受性組織型(図6)は、小細胞肺癌(幾何平均絶対 $IC_{50} = 0.074 \mu M$ ;  $n = 7$ )、骨肉腫(幾何平均絶対 $IC_{50} = 0.117 \mu M$ ;  $n = 3$ )、胃がん(アジア人、幾何平均絶対 $IC_{50} = 0.166 \mu M$ ;  $n = 3$ )、及び中枢神経系がん(幾何平均絶対 $IC_{50} = 0.426 \mu M$ ;  $n = 6$ )であった。総括すると、絶対 $IC_{50}$ に基づく最大応答モデル(図8)は、小細胞肺癌モデルLXF52156(絶対 $IC_{50} = 0.007 \mu M$ )及びLXF5650(絶対 $IC_{50} = 0.022 \mu M$ )、骨肉腫モデルSXF01186(絶対 $IC_{50} = 0.019 \mu M$ )、並びに(アジア人の)胃がんモデルGXA3067(絶対 $IC_{50} = 0.026 \mu M$ )であった。メラノーマモデル(幾何平均絶対 $IC_{50} = 1.367 \mu M$ ;  $n = 9$ )、Her2陽性乳がんモデル(幾何平均絶対 $IC_{50} = 2.252 \mu M$ ;  $n = 6$ )、及び軟部組織肉腫モデル(幾何平均絶対 $IC_{50} = 2.584 \mu M$ ;  $n = 8$ )が、最大耐性腫瘍タイプであることが観察された。

## 【0088】

プリナブリンは、腫瘍コロニー形成を阻害し、幾何平均絶対 $IC_{70}$ 値が $1.78 \mu M$ であった(図7及び図9)。絶対 $IC_{70}$ に基づく、68の腫瘍モデルのうち9モデルが、プリナブリンに対して感受性があり、全モデルに対比して感受性モデルでは27.1倍差の絶対 $IC_{70}$ であった(表3)。

## 【0089】

## 【表3】

表3

感受性腫瘍*	相対 $IC_{70}$ に基づく場合	絶対 $IC_{70}$ に基づく場合
数	27/68	9/68
パーセンテージ	40%	13%
感受性腫瘍*の $IC_{70}$ の倍率差		
全腫瘍への対比	4.6	27.1

\* 全モデルの $IC_{70}$ の幾何平均に対する感受性腫瘍の $IC_{70}$ の幾何平均

10

20

30

40

50

【0090】

幾何平均絶対IC<sub>70</sub>値に基づく最大感受性組織型(図7)は、胃がん(アジア人、幾何平均絶対IC<sub>70</sub> = 0.319 μM; n = 3)、小細胞肺癌(幾何平均絶対IC<sub>70</sub> = 0.385 μM; n = 7)、骨肉腫(幾何平均絶対IC<sub>70</sub> = 0.624 μM; n = 3)、及び中枢神経系がん(幾何平均絶対IC<sub>70</sub> = 1.521 μM; n = 6)であった。総括すると、絶対IC<sub>70</sub>に基づく最大応答モデル(図9)は、小細胞肺癌モデルLXFS2156(絶対IC<sub>70</sub> = 0.015 μM)、LXFS1129(絶対IC<sub>70</sub> = 0.032 μM)及びLXFS650(絶対IC<sub>70</sub> = 0.032 μM)、並びに骨肉腫モデルSXFO1186(絶対IC<sub>70</sub> = 0.027 μM)であった。トリプルネガティブ乳がん(MAXFTN)もまた、プリナブリンに対して感受性があることが観察された(図7参照)。軟部組織肉腫モデル(n = 8)、Her2陽性乳がんモデル(n = 6)、メラノーマモデル(n = 9)、膀胱がんモデル(n = 6)、及び胃がんモデル(白人、n = 3)が最大耐性腫瘍タイプで、幾何平均絶対IC<sub>70</sub>値が3 μMを超えることが、観察された。

10

20

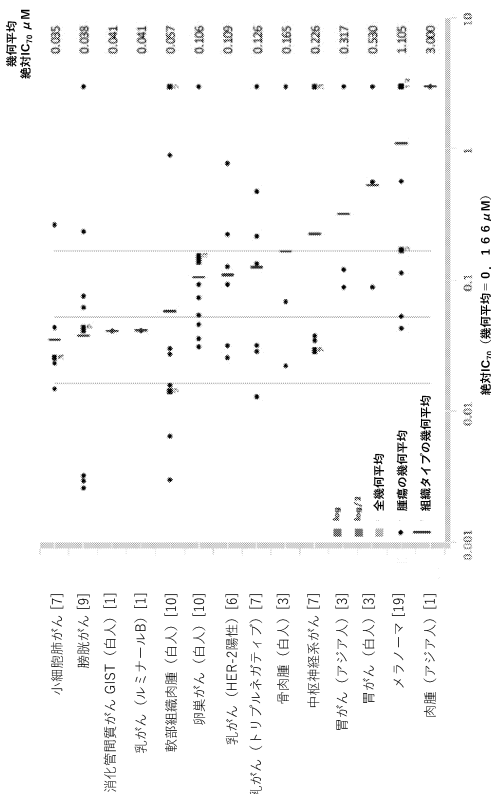
30

40

50

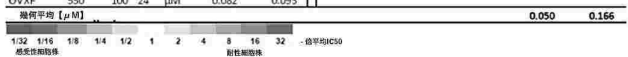
【図面】

【図1】

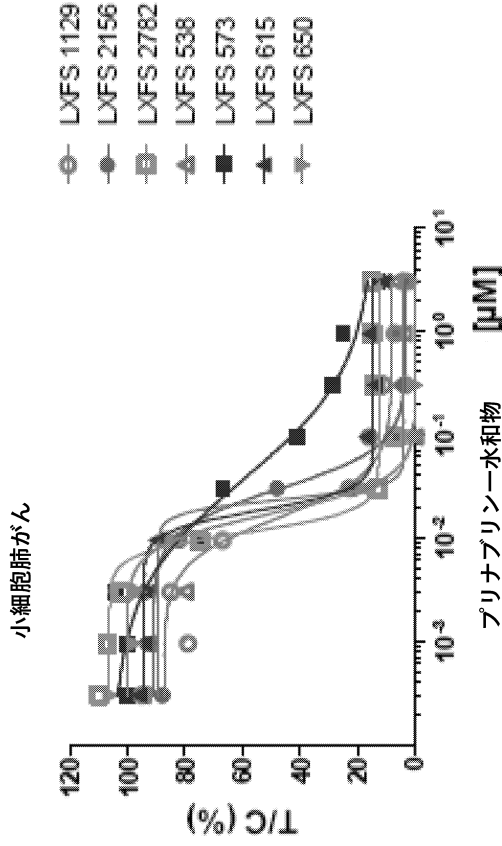


【図2】

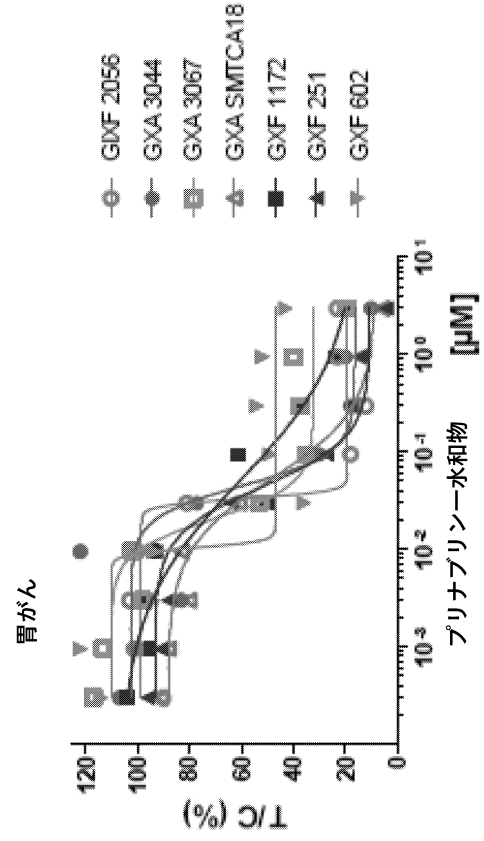
プリナブリン-水和物 阻害モルフィン				プリナブリン-水和物 阻害モルフィン					
最大 (%)	最小 (%)	単位	相対 IC70	絶対 IC70	最大 (%)	最小 (%)	単位	相対 IC70	絶対 IC70
BXF	1258	89 13 μM	0.003	0.003	MEXF	2095	105 28 μM	0.037	0.113
BXF	2211	91 6 μM	0.005	0.001	GXA	SMTCA18	88 7 μM	0.110	0.121
BXF	2775	71 0 μM	0.003	0.003	MAXFHER	1322	99 18 μM	0.081	0.127
SXFS	627	87 12 μM	0.003	0.002	MAXFTN	508	97 2 μM	0.132	0.133
SXFS	463	93 5 μM	0.006	0.006	OVXF	OV-003	97 16 μM	0.111	0.137
MAXFTN	574	111 21 μM	0.007	0.013	OVXF	OV-027	99 18 μM	0.091	0.145
SXFS	1407	94 9 μM	0.013	0.014	OVXF	1353	99 21 μM	0.096	0.154
SXFS	2174	101 28 μM	0.012	0.014	MEXF	1870	94 18 μM	0.123	0.168
LXFS	2782	106 13 μM	0.013	0.015	MEXF	462	103 26 μM	0.058	0.171
SXFS	2406	96 17 μM	0.014	0.016	MAXFTN	MX1	96 20 μM	0.134	0.216
SXFO	678	117 6 μM	0.016	0.022	MAXFHER	2500	95 26 μM	0.083	0.224
LXFS	650	100 0 μM	0.023	0.023	BXF	1228	107 10 μM	0.159	0.234
LXFS	1129	88 8 μM	0.024	0.026	LXFS	573	104 13 μM	0.117	0.264
LXFS	538	90 4 μM	0.026	0.026	MAXFTN	BR5	103 2 μM	0.419	0.474
LXFS	615	94 15 μM	0.023	0.026	GXF	1172	105 12 μM	0.204	0.563
MAXFHER	BR64	107 10 μM	0.021	0.026	MEXF	1792	92 17 μM	0.231	0.567
SXFS	2152	83 6 μM	0.028	0.027	MAXFHER	2499	105 19 μM	0.283	0.779
CNXF	2601	106 8 μM	0.022	0.028	SXFS	117	121 26 μM	0.045	0.894
MAXFTN	1384	105 2 μM	0.027	0.029	BXF	439	102 42 μM	0.065	3.000
CNXF	2615	85 15 μM	0.028	0.030	CNXF	2600	98 38 μM	0.033	3.000
SXFS	1937	95 17 μM	0.025	0.030	CNXF	2622	117 25 μM	0.408	3.000
OVXF	1544	103 10 μM	0.027	0.031	CNXF	498	93 30 μM	0.125	3.000
MAXFHER	1162	100 15 μM	0.023	0.032	GXA	3067	110 32 μM	0.028	3.000
MAXFTN	449	91 10 μM	0.031	0.032	GXF	602	109 47 μM	0.011	3.000
CNXF	2708	94 28 μM	0.014	0.035	MAXFTN	BR120	98 39 μM	0.607	3.000
OVXF	2437	95 15 μM	0.034	0.036	MEXF	1539	99 48 μM	0.022	3.000
CNXF	2613	95 24 μM	0.033	0.038	MEXF	1732	96 63 μM	0.045	3.000
BXF	1036	83 2 μM	0.043	0.041	MEXF	1737	104 56 μM	0.163	3.000
GXF	2056	98 19 μM	0.037	0.041	MEXF	1765	μM	3.000	3.000
MAXFLB	713	90 27 μM	0.021	0.041	MEXF	2050	105 35 μM	0.141	3.000
MEXF	2098	114 18 μM	0.037	0.043	MEXF	2104	110 51 μM	0.082	3.000
BXF	2770	84 4 μM	0.047	0.044	MEXF	2106	118 54 μM	0.039	3.000
LXFS	2156	90 3 μM	0.044	0.044	MEXF	274	100 45 μM	0.091	3.000
OVXF	OV-028	93 7 μM	0.044	0.046	MEXF	2822	μM	3.000	3.000
MEXF	622	87 19 μM	0.034	0.053	MEXF	535	102 33 μM	0.031	3.000
OVXF	1023	100 8 μM	0.049	0.054	MEXF	566	97 37 μM	0.051	3.000
BXF	1352	101 19 μM	0.051	0.062	MEXF	672	101 68 μM	0.11	3.000
SXFO	1186	99 1 μM	0.068	0.068	MEXF	989	μM	3.000	3.000
OVXF	899	82 27 μM	0.031	0.073	OVXF	1993	111 46 μM	0.038	3.000
BXF	1218	98 24 μM	0.047	0.076	SXA	SMTCA95	106 2 μM	3.000	3.000
GXA	3044	102 16 μM	0.064	0.088	SXFO	1549	103 49 μM	0.211	3.000
GXF	251	93 10 μM	0.074	0.088	SXFS	1301	105 33 μM	0.040	3.000
MAXFHER	2690	100 12 μM	0.069	0.093	SXFS	174	94 39 μM	0.122	3.000
OVXF	550	100 24 μM	0.082	0.093					



【 図 3 】



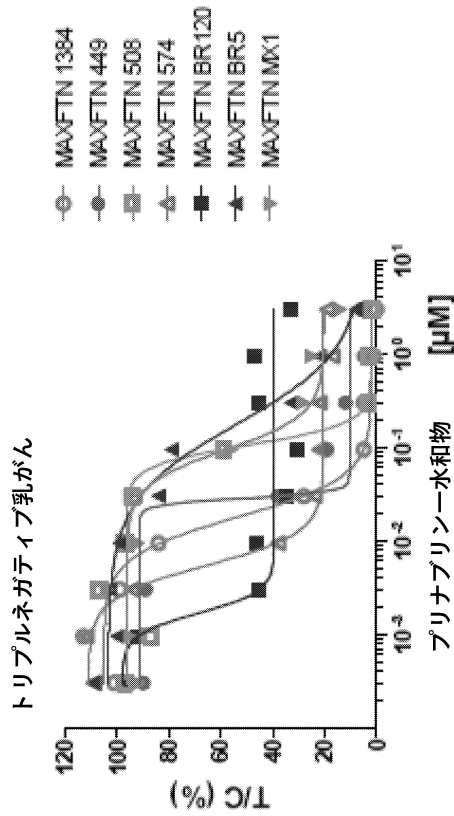
【 図 4 】



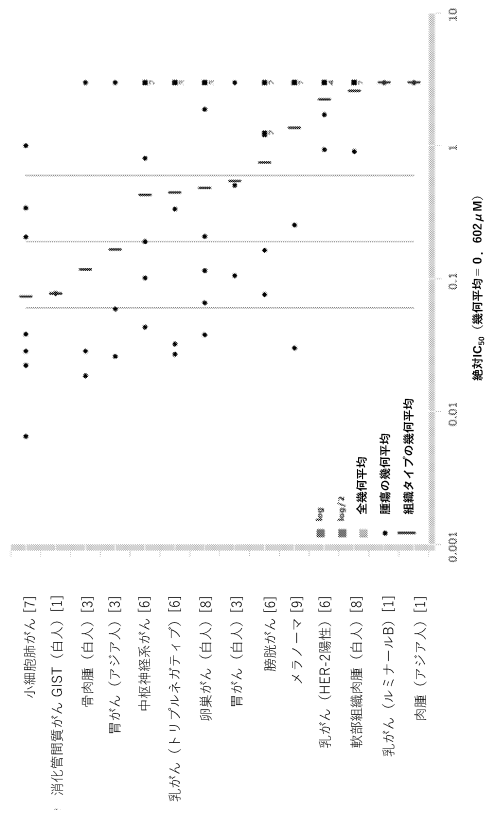
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】

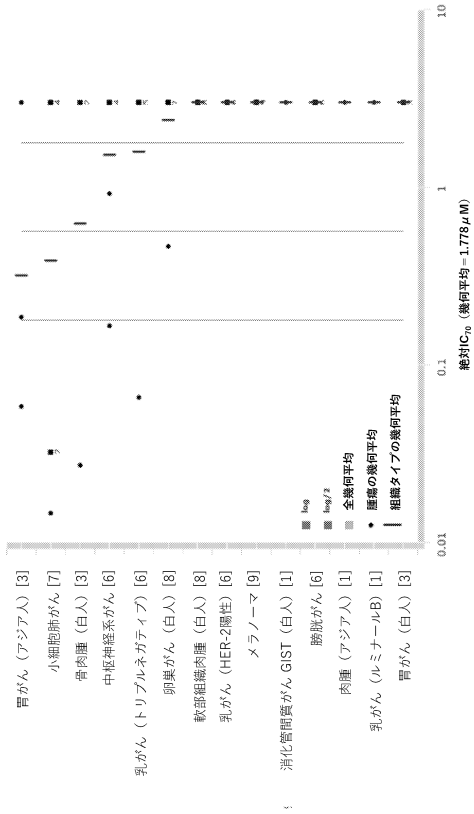


30

40

50

【 図 7 】



【 図 8 】

プリナプリリン-水和物 腫瘍モデル	最大 (%)	最小 (%)	単位	絶対 IC70	絶対 IC70	プリナプリリン-水和物 腫瘍モデル	最大 (%)	最小 (%)	単位	絶対 IC70	絶対 IC70
LXFS	2156	105	2 μM	0.005	0.007	OVXF	OV-003	104	13 μM	0.251	1.885
SXFO	1186	95	26 μM	0.018	0.019	BXF	2770	98	39 μM	0.081	> 3.000
LXFS	650	95	17 μM	0.021	0.022	BXF	439	93	5 μM	> 0.000	> 3.000
GKA	3067	106	8 μM	0.023	0.026	CNXF	2613	94	9 μM	0.019	> 3.000
MAXFTN	508	95	24 μM	0.02	0.027	CNXF	498	96	17 μM	0.088	> 3.000
SXFO	678	99	21 μM	0.015	0.023	GXA	3044	109	47 μM	0.028	> 3.000
LXFS	1129	100	15 μM	0.008	0.029	GXA	1172	100	0 μM	0.028	> 3.000
MEXF	2098	106	28 μM	0.033	0.030	MAXFHER	1322	87	19 μM	0.057	> 3.000
MAXFTN	449	95	15 μM	0.018	0.032	MAXFHER	2498	85	15 μM	> 0.205	> 3.000
LXFS	615	103	10 μM	0.033	0.038	MAXFHER	2500	84	4 μM	0.029	> 3.000
OVXF	550	103	26 μM	0.016	0.038	MAXFHER	2690	90	3 μM	0.043	> 3.000
CNXF	2601	111	21 μM	0.026	0.043	MAXFLB	713	83	2 μM	0.025	> 3.000
GKA	SMTCAR6	88	8 μM	0.043	0.059	MAXFTN	1384	102	33 μM	0.094	> 3.000
OVXF	1023	100	12 μM	0.026	0.066	MAXFTN	574	110	32 μM	0.058	> 3.000
BXF	1036	91	6 μM	0.027	0.076	MAXFTN	NM1	98	19 μM	> 0.330	> 3.000
GXF	2056	94	28 μM	0.066	0.078	MEXF	1870	114	18 μM	> 0.000	> 3.000
CNXF	2708	101	28 μM	0.04	0.101	MEXF	2106	98	24 μM	0.029	> 3.000
GXF	251	107	10 μM	0.070	0.105	MEXF	274	98	38 μM	> 0.000	> 3.000
OVXF	OV-027	97	37 μM	0.042	0.115	MEXF	535	101	19 μM	> 0.000	> 3.000
BXF	2211	71	0 μM	0.081	0.164	MEXF	622	93	10 μM	0.020	> 3.000
LXFS	2782	94	15 μM	0.027	0.207	MEXF	672	99	10 μM	> 0.000	> 3.000
OVXF	1353	105	33 μM	0.374	0.208	OVXF	2993	102	16 μM	> 0.000	> 3.000
MEXF	2104	100	8 μM	0.051	0.254	OVXF	869	121	26 μM	0.013	> 3.000
MAXFTN	865	99	7 μM	0.267	0.384	OVXF	OV-028	99	18 μM	0.032	> 3.000
LXFS	573	90	4 μM	0.088	0.341	SXA	SMTCAR6	99	18 μM	0.013	> 3.000
GXF	602	83	6 μM	0.075	0.305	SXFO	1649	100	24 μM	0.163	> 3.000
CNXF	2622	117	6 μM	0.45	0.808	SXFS	1301	102	42 μM	0.248	> 3.000
SXFS	2406	97	2 μM	0.086	0.908	SXFS	1407	97	16 μM	0.011	> 3.000
MAXFHER	8664	95	10 μM	0.082	0.937	SXFS	174	105	12 μM	0.166	> 3.000
LXFS	538	90	27 μM	0.461	1.034	SXFS	1937	94	18 μM	0.082	> 3.000
BXF	2775	87	12 μM	0.112	1.219	SXFS	2152	100	45 μM	0.031	> 3.000
SXF	1228	88	13 μM	0.021	1.249	SXFS	463	107	10 μM	> 0.000	> 3.000
MAXFHER	1162	82	27 μM	0.184	1.719	SXFS	627	96	20 μM	0.034	> 3.000

倍平均 [μM] 0.073 0.602

感受性腫瘍株 1 0.2 0.4 0.6 0.8 1 2 4 8 16 32 倍平均IC50 耐性腫瘍株

10

20

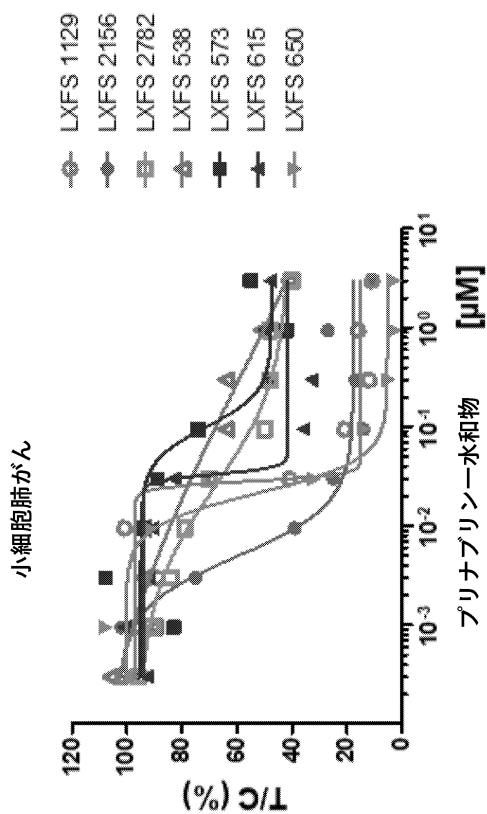
【 図 9 】

プリナプリリン-水和物 腫瘍モデル	最大 (%)	最小 (%)	単位	絶対 IC70	絶対 IC70	プリナプリリン-水和物 腫瘍モデル	最大 (%)	最小 (%)	単位	絶対 IC70	絶対 IC70
LXFS	2156	105	2 μM	0.008	0.015	MAXFHER	3R64	91	30 μM	0.121	> 3.000
SXFO	1186	95	26 μM	0.021	0.077	MAXFLB	713	83	2 μM	0.046	> 3.000
LXFS	1129	100	15 μM	0.03	0.032	MAXFTN	1384	102	33 μM	0.118	> 3.000
LXFS	650	95	17 μM	0.030	0.032	MAXFTN	449	95	15 μM	0.027	> 3.000
GKA	3067	106	8 μM	0.030	0.036	MAXFTN	574	110	32 μM	0.169	> 3.000
MAXFTN	508	95	24 μM	0.031	0.036	MAXFTN	395	93	7 μM	0.262	> 3.000
CNXF	2601	111	21 μM	0.036	0.046	MAXFTN	MX1	98	19 μM	> 0.000	> 3.000
GXA	SMTCAR6	88	8 μM	0.035	0.038	MEXF	1870	114	18 μM	> 0.000	> 3.000
OVXF	1023	100	12 μM	0.037	0.045	MEXF	2098	106	28 μM	0.085	> 3.000
CNXF	2615	106	13 μM	0.049	0.050	MEXF	2104	100	8 μM	0.107	> 3.000
BXF	1036	91	6 μM	0.049	0.057	MEXF	2105	98	24 μM	0.031	> 3.000
BXF	1228	89	13 μM	0.318	0.318	MEXF	274	98	38 μM	> 0.000	> 3.000
BXF	2211	71	0 μM	0.057	0.300	MEXF	535	101	19 μM	> 0.000	> 3.000
BXF	2770	98	39 μM	0.065	0.300	MEXF	622	93	10 μM	0.023	> 3.000
BXF	2775	87	12 μM	0.245	0.300	MEXF	672	99	1 μM	0.057	> 3.000
BXF	439	93	5 μM	> 3.000	0.300	MEXF	969	88	7 μM	> 0.000	> 3.000
CNXF	2613	94	9 μM	0.030	0.300	OVXF	1383	105	33 μM	0.100	> 3.000
CNXF	2622	117	6 μM	> 3.000	0.300	OVXF	1993	102	26 μM	0.232	> 3.000
CNXF	2708	101	28 μM	0.066	0.300	OVXF	550	103	26 μM	> 0.000	> 3.000
CNXF	488	96	17 μM	0.151	0.300	OVXF	899	121	26 μM	0.073	> 3.000
GXF	2056	94	28 μM	0.081	0.300	OVXF	OV-003	104	13 μM	0.358	> 3.000
GXA	3044	109	47 μM	0.031	0.300	OVXF	OV-077	97	37 μM	0.080	> 3.000
GXF	1172	100	10 μM	0.037	0.300	OVXF	OV-028	99	18 μM	0.066	> 3.000
GXF	251	107	10 μM	0.095	0.300	SXA	SMTCAR6	99	18 μM	0.021	> 3.000
GXF	602	83	6 μM	0.348	0.300	SXFO	1649	100	24 μM	0.454	> 3.000
LXFS	2782	94	15 μM	0.031	0.300	SXFO	678	99	21 μM	0.021	> 3.000
LXFS	538	90	27 μM	> 3.000	0.300	SXFS	1301	102	42 μM	1.309	> 3.000
LXFS	573	90	4 μM	0.139	0.300	SXFS	1407	97	16 μM	0.035	> 3.000
LXFS	615	103	10 μM	0.036	0.300	SXFS	174	105	12 μM	0.341	> 3.000
MAXFHER	1162	82	27 μM	0.059	0.300	SXFS	1937	94	18 μM	0.156	> 3.000
MAXFHER	1322	87	19 μM	0.076	0.300	SXFS	2152	100	45 μM	0.049	> 3.000
MAXFHER	2498	85	15 μM	0.473	0.300	SXFS	2406	97	2 μM	0.186	> 3.000
MAXFHER	2500	84	4 μM	0.089	0.300	SXFS	463	107	10 μM	> 0.000	> 3.000
MAXFHER	2600	90	3 μM	0.092	0.300	SXFS	627	96	20 μM	0.043	> 3.000

倍平均 [μM] 0.145 1.778

1 0.2 0.4 0.6 0.8 1 2 4 8 16 32 倍平均IC50 感受性腫瘍株 耐性腫瘍株

【 図 10 】

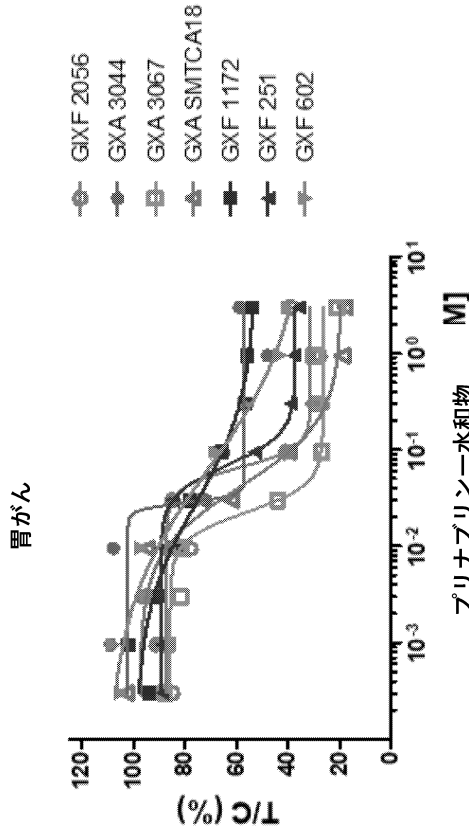


30

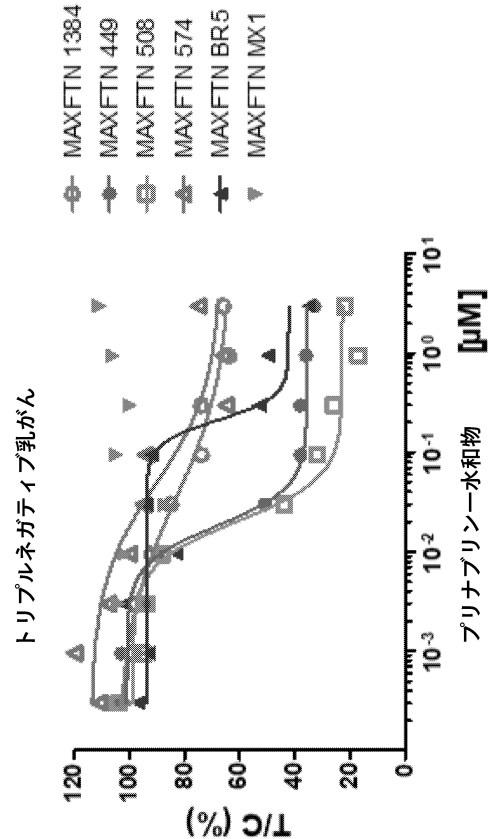
40

50

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



10

20

【 図 1 3 A 】

プリナブリン-水和物 経絡モデル	種別	型	実験番号	最大最小 (%)	単位	相対 IC50	相対 IC70	絶対 IC50	絶対 IC70	
BKF	1036	X	V0034_96_S_IA_BR-P2215070-3	98	39 μM	0.027	0.049	0.076	> 3.000	
BKF	1228	18N12	X	V0034_96_S_IA_BR-P2215070-6	120	30 μM	0.021	0.318	1.249	> 3.000
BKF	2211	15N8	X	V0035_96_S_IA_BR-P2214277-6	93	45 μM	0.031	0.057	0.164	> 3.000
BKF	2770	10N5	X	V0151_96_S_IA_BR-P2253219-6	114	69 μM	0.031	0.266	> 3.000	> 3.000
BKF	2775	6N1	X	V0036_96_S_IA_BR-P2215087-6	83	47 μM	0.112	0.045	1.219	> 3.000
BKF	439	13N3	X	V0037_96_S_IA_BR-P2216201-3	105	2 μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
CNXF	2601	9N2	X	V0037_96_S_IA_BR-P2216201-3	104	20 μM	0.026	0.056	0.043	0.166
CNXF	2613	8N3	X	V0152_96_S_IA_BR-P225364A-3	97	59 μM	0.019	0.030	> 3.000	> 3.000
CNXF	2615	8N3	X	V0125_96_S_IA_BR-P2243250-3	84	0 μM	0.353	1.429	0.190	0.920
CNXF	2622	7N3	X	V0039_96_S_IA_BR-P2216023-3	110	0 μM	0.45	> 3.000	0.809	> 3.000
CNXF	2708	12N3	X	V0039_96_S_IA_BR-P2216023-6	95	41 μM	0.04	0.056	0.101	> 3.000
CNXF	498	14N4	X	V0040_96_S_IA_BR-P221603A-3	103	51 μM	0.088	0.151	> 3.000	> 3.000
GXF	2056	7	X	V0125_96_S_IA_BR-P2243250-6	87	31 μM	0.066	0.081	0.078	> 3.000
GXA	3044	12N8	X	V0041_96_S_IA_BR-P2214863-3	102	57 μM	0.028	0.031	> 3.000	> 3.000
GXA	3067	8N3	X	V0126_96_S_IA_BR-P2242333-6	85	27 μM	0.023	0.030	0.026	0.028
GXA	SMTCA18	4	X	V0126_96_S_IA_BR-P2242333-3	97	18 μM	0.043	0.085	0.059	0.186
GXF	1172	6N2	X	V0043_96_S_IA_BR-P2216402-3	99	52 μM	0.028	0.087	> 3.000	> 3.000
GXF	251	9N2	X	V0127_96_S_IA_BR-P2243263-3	90	37 μM	0.070	0.095	0.105	> 3.000
GXF	602	13N5	X	V0152_96_S_IA_BR-P225364A-6	108	29 μM	0.075	0.348	0.505	> 3.000
LXFS	1129	11N6	X	V0035_96_S_IA_BR-P2214277-3	97	15 μM	0.028	0.03	0.029	0.012
LXFS	2156	6	X	V0128_96_S_IA_BR-P2243273-6	95	40 μM	0.005	0.008	0.007	0.015
LXFS	2782	9N1	X	V0044_96_S_IA_BR-P2222173-6	95	40 μM	0.027	0.083	0.207	> 3.000
LXFS	538	12N2	X	V0128_96_S_IA_BR-P2243273-6	111	0 μM	0.491	> 3.000	1.034	> 3.000
LXFS	573	15N4	X	V0045_96_S_IA_BR-P222222A-6	95	48 μM	0.098	0.139	0.341	> 3.000
LXFS	615	15N3	X	V0046_96_S_IA_BR-P2224809-3	95	42 μM	0.033	0.036	0.038	> 3.000
LXFS	650	7N2	X	V0046_96_S_IA_BR-P2224809-6	101	5 μM	0.021	0.030	0.024	0.029
MAXHER	1162	14N6	X	V0047_96_S_IA_BR-P2224113-3	96	40 μM	0.184	0.096	1.719	> 3.000
MAXHER	1322	10N3	X	V0047_96_S_IA_BR-P2224113-6	111	75 μM	0.057	0.275	> 3.000	> 3.000
MAXHER	2499	14N11	X	V0048_96_S_IA_BR-P2224614-3	110	2 μM	> 0.205	0.479	> 3.000	> 3.000
MAXHER	2500	18N6	X	V0048_96_S_IA_BR-P2224614-6	88	52 μM	0.029	0.089	> 3.000	> 3.000
MAXHER	2690	6N4	X	V0049_96_S_IA_BR-P222442A-3	102	59 μM	0.048	0.092	> 3.000	> 3.000
MAXHER	BR64	14N5	X	V0129_96_S_IA_BR-P224328A-6	114	42 μM	0.032	0.121	0.937	> 3.000
MAXFLB	713	6N3	X	V0051_96_S_IA_BR-P2224412-6	116	54 μM	0.025	0.046	> 3.000	> 3.000
MAXFTN	1384	13N3	X	V0052_96_S_IA_BR-P222429-6	103	63 μM	0.034	0.118	> 3.000	> 3.000
MAXFTN	449	15M5	X	V0052_96_S_IA_BR-P222429-3	101	36 μM	0.018	0.027	0.032	> 3.000
MAXFTN	508	19N3	X	V0053_96_S_IA_BR-P2224814-3	99	23 μM	0.02	0.031	0.027	0.026
MAXFTN	574	8N3	X	V0053_96_S_IA_BR-P2224814-6	112	66 μM	0.058	0.149	> 3.000	> 3.000
MAXFTN	BR5	11N3	X	V0049_96_S_IA_BR-P222442A-6	94	42 μM	0.207	0.262	0.334	> 3.000
MAXFTN	MX1	13N9	X	V0054_96_S_IA_BR-P2222009-3	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
MEF	1670	16N12	X	V0054_96_S_IA_BR-P2227009-6	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
MEF	2098	10	X	V0137_96_S_IA_BR-P222941A-3	84	30 μM	0.023	0.035	0.030	> 3.000
MEF	2104	14N4	X	V0055_96_S_IA_BR-P222220A-6	92	43 μM	0.051	0.107	0.254	> 3.000
MEF	2106	7N2	X	V0137_96_S_IA_BR-P223941A-6	91	65 μM	0.029	0.031	> 3.000	> 3.000
MEF	274	11N2	X	V0078_96_S_IA_BR-P223000-6	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
MEF	535	12N2	X	V0079_96_S_IA_BR-P221998-3	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
MEF	622	11N1	X	V0079_96_S_IA_BR-P221998-6	93	63 μM	0.020	0.023	> 3.000	> 3.000
MEF	672	6N2	X	V0138_96_S_IA_BR-P2238639-3	111	69 μM	0.004	0.017	> 3.000	> 3.000
MEF	989	9N2	X	V0080_96_S_IA_BR-P2223201-6	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
OVXF	1023	14N3	X	V0081_96_S_IA_BR-P223402-3	111	17 μM	0.026	0.007	0.066	0.465
OVXF	1353	14N4	X	V0081_96_S_IA_BR-P223402-6	79	12 μM	0.374	0.330	0.208	> 3.000
OVXF	1993	12N8	X	V0082_96_S_IA_BR-P2222191-3	85	0 μM	> 0.002	> 3.000	> 3.000	> 3.000
OVXF	550	15N3	X	V0153_96_S_IA_BR-P2253828-3	100	47 μM	0.016	0.021	0.038	> 3.000
OVXF	899	29N1	X	V0083_96_S_IA_BR-P2221030-3	104	60 μM	0.013	0.073	> 3.000	> 3.000
OVXF	OV-003	5N1	X	V0139_96_S_IA_BR-P2238243-3	101	31 μM	0.251	1.358	1.885	> 3.000
OVXF	OV-027	6N1	X	V0084_96_S_IA_BR-P2221047-3	96	38 μM	0.042	0.080	0.115	> 3.000
OVXF	OV-028	7N3	X	V0139_96_S_IA_BR-P2238243-6	107	52 μM	0.032	0.066	> 3.000	> 3.000

【 図 1 3 B 】

プリナブリン-水和物 経絡モデル	種別	型	実験番号	最大 (%)	最小 (%)	単位	相対 IC50	相対 IC70	絶対 IC50	絶対 IC70
SXA	SMTCA96	7N4	X	V0153_96_S_IA_BR-P2253828-6	97	62 μM	0.013	0.018	0.021	> 3.000
SXFO	1186	15N4	X	V0085_96_S_IA_BR-P2223425-6	80	26 μM	0.163	0.454	3.000	> 3.000
SXFO	1649	10N2	X	V0086_96_S_IA_BR-P2223603-3	96	46 μM	0.163	0.454	3.000	> 3.000
SXFO	678	8N5	X	V0086_96_S_IA_BR-P2223603-6	93	41 μM	0.015	0.021	0.026	> 3.000
SXFS	1301	4N2	X	V0073_96_S_IA_BR-P222622-3	100	43 μM	0.248	1.369	3.000	> 3.000
SXFS	1407	15N4	X	V0074_96_S_IA_BR-P222622-6	100	55 μM	0.011	0.015	3.000	> 3.000
SXFS	174	13N4	X	V0074_96_S_IA_BR-P2220800-3	100	69 μM	0.166	0.341	3.000	> 3.000
SXFS	1937	9N2	X	V0074_96_S_IA_BR-P2220800-6	103	67 μM	0.082	0.156	3.000	> 3.000
SXFS	2152	6	X	V0075_96_S_IA_BR-P2221001-3	106	56 μM	0.031	0.049	3.000	> 3.000
SXFS	2406	10N2	X	V0075_96_S_IA_BR-P2221001-6	97	45 μM	0.086	0.196	0.908	> 3.000
SXFS	463	10N3	X	V0076_96_S_IA_BR-P2221202-3	μM	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000	> 3.000
SXFS	627	10N2	X	V0076_96_S_IA_BR-P2221202-6	90	60 μM	0.034	0.043	3.000	> 3.000

相対IC50は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 相対IC70は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 絶対IC50は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 絶対IC70は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 相対IC50は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 相対IC70は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 絶対IC50は、最大-効果曲線の最大、最小平均値  
 絶対IC70は、最大-効果曲線の最大、最小平均値

10

20

30

40

50

【 1 4 A 】

アリアブリン-水化物 腫瘍モデル	種別	型	実験番号	薬物濃度 (μM) でのテスト/対照 (%)									
				0.0003	0.001	0.003	0.0095	0.3	0.95				
EXF	1036	10N5	X	V0034_96_S_1A_BR-P2215070-6	102	87	101	91	63	48	48	43	30
EXF	1228	10N12	X	V0004_96_S_1A_BR-P2215070-6	111	93	84	86	83	51	61	52	46
EXF	2211	15N8	X	V0035_96_S_1A_BR-P2214277-6	95	89	92	87	67	56	47	45	45
EXF	2770	10N5	X	V0151_96_S_1A_BR-P2215319-6	96	138	106	103	92	84	63	71	73
EXF	2775	6N1	X	V0036_96_S_1A_BR-P2215087-6	83	70	100	80	68	75	51	50	50
EXF	439	13N3	X	V0037_96_S_1A_BR-P2216001-3	100	97	100	92	87	81	73	70	63
CNFX	2601	9N2	X	V0037_96_S_1A_BR-P2216001-6	104	104	95	85	59	96	73	28	28
CNFX	2613	8N3	X	V0151_96_S_1A_BR-P2214863-3	91	93	108	88	70	64	60	56	57
CNFX	2615	8N3	X	V0125_96_S_1A_BR-P2214320-3	85	76	86	81	63	60	47	26	26
CNFX	2622	7N3	X	V0039_96_S_1A_BR-P2216023-3	115	90	92	87	78	73	62	53	31
CNFX	2708	12N3	X	V0039_96_S_1A_BR-P2216023-6	91	94	92	98	71	53	44	43	37
CNFX	498	14N4	X	V0040_96_S_1A_BR-P2216031-3	100	101	106	105	97	74	61	52	51
GXF	2056	7	X	V0125_96_S_1A_BR-P2214320-6	85	91	95	78	85	41	27	28	39
GXA	3044	12N8	X	V0041_96_S_1A_BR-P2214863-3	95	109	97	108	72	65	56	48	53
GXA	3067	8N3	X	V0126_96_S_1A_BR-P2214233-6	88	87	82	82	44	27	29	30	21
GXA	SMTCA18	4	X	V0126_96_S_1A_BR-P2214233-3	103	90	92	95	62	40	30	19	18
GXF	1172	6N2	X	V0043_96_S_1A_BR-P2216402-3	94	102	92	81	78	66	57	56	54
GXF	251	9N2	X	V0127_96_S_1A_BR-P2214367-3	89	89	91	89	85	53	39	38	36
GXF	602	13N5	X	V0152_96_S_1A_BR-P2215364-6	105	108	95	97	73	68	57	43	40
LXFS	1129	12N6	X	V0035_96_S_1A_BR-P2214277-3	101	97	89	101	61	21	12	18	11
LXFS	2156	6	X	V0128_96_S_1A_BR-P2214373-3	99	102	75	75	22	25	14	12	11
LXFS	2782	9N1	X	V0044_96_S_1A_BR-P2222123-6	96	91	84	79	70	50	48	48	40
LXFS	538	12N2	X	V0128_96_S_1A_BR-P2214373-6	106	90	94	94	70	64	64	51	41
LXFS	573	15N4	X	V0045_96_S_1A_BR-P2222124-6	98	83	108	94	89	74	48	42	55
LXFS	615	15N3	X	V0046_96_S_1A_BR-P2224009-3	93	101	92	91	83	36	33	50	48
LXFS	650	7N2	X	V0046_96_S_1A_BR-P2224009-6	98	108	93	92	32	11	3	3	3
MAXFHR	1162	14N6	X	V0047_96_S_1A_BR-P2224413-3	90	97	108	80	81	67	55	55	48
MAXFHR	1322	10N3	X	V0047_96_S_1A_BR-P2224413-6	106	113	119	104	106	82	66	81	77
MAXFHR	2499	14N11	X	V0048_96_S_1A_BR-P2224414-3	105	106	110	113	103	95	86	77	70
MAXFHR	2500	18N6	X	V0048_96_S_1A_BR-P2224414-6	81	96	82	75	72	59	59	58	51
MAXFHR	2650	6N4	X	V0049_96_S_1A_BR-P2224424-3	108	94	97	107	79	78	59	62	59
MAXFHR	8864	14N5	X	V0129_96_S_1A_BR-P2214284-6	112	106	104	94	73	70	55	51	45
MAXFLB	713	6N3	X	V0051_96_S_1A_BR-P2226412-6	115	116	112	106	77	68	50	64	47
MAXFTN	1384	13N3	X	V0052_96_S_1A_BR-P2226429-6	104	99	98	92	85	74	74	64	66
MAXFTN	449	15N5	X	V0052_96_S_1A_BR-P2226429-3	103	103	95	90	51	38	38	36	33
MAXFTN	508	19N3	X	V0053_96_S_1A_BR-P2226414-3	104	95	94	86	44	32	26	18	28
MAXFTN	574	8N3	X	V0053_96_S_1A_BR-P2226414-6	111	120	108	100	95	94	65	66	75
MAXFTN	885	11N3	X	V0049_96_S_1A_BR-P2224424-6	97	93	102	83	94	62	53	50	33
MAXFTN	MX01	13N9	X	V0054_96_S_1A_BR-P2227009-3	101	96	104	102	87	105	100	106	111
MAXFTN	MX17	16N12	X	V0054_96_S_1A_BR-P2227009-6	96	101	97	102	101	101	91	81	89
MAXFTN	2058	10	X	V0137_96_S_1A_BR-P2239141A-3	81	86	83	79	48	37	38	29	21
MAXFTN	2164	6N2	X	V0055_96_S_1A_BR-P2227204-6	92	84	97	88	72	60	53	39	46
MAXFTN	2106	7N2	X	V0137_96_S_1A_BR-P2239141A-6	95	81	97	93	75	56	64	67	72
MAXFTN	274	11N2	X	V0078_96_S_1A_BR-P2223000-6	104	97	93	96	95	87	78	83	84
MAXFTN	535	12N2	X	V0079_96_S_1A_BR-P2221998-6	96	94	97	96	85	90	92	101	79
MAXFTN	622	11N1	X	V0079_96_S_1A_BR-P2221998-3	93	93	93	93	66	60	64	65	61
MAXFTN	672	6N2	X	V0138_96_S_1A_BR-P2238939-3	105	94	95	86	75	80	69	67	79
MAXFTN	885	9N2	X	V0060_96_S_1A_BR-P2223201-6	84	92	85	76	75	78	82	95	92
OVXF	1023	14N3	X	V0081_96_S_1A_BR-P223402-3	110	107	82	89	62	42	30	26	28
OVXF	1353	14N4	X	V0081_96_S_1A_BR-P223402-6	74	80	77	76	59	56	47	42	28
OVXF	1993	12N8	X	V0082_96_S_1A_BR-P2223419-3	82	87	81	87	81	75	69	73	57
OVXF	350	15N3	X	V0153_96_S_1A_BR-P2238288-3	100	100	100	93	53	46	49	43	50
OVXF	899	29N1	X	V0083_96_S_1A_BR-P221030-3	99	98	90	82	77	78	61	67	64
OVXF	OV-003	5N1	X	V0139_96_S_1A_BR-P2238243-3	93	102	102	96	89	73	62	61	48
OVXF	OV-027	6N1	X	V0084_96_S_1A_BR-P221047-3	85	107	94	87	74	52	42	30	38
OVXF	OV-028	7N3	X	V0139_96_S_1A_BR-P2238243-6	102	108	110	94	81	62	61	48	53

【 1 4 B 】

アリアブリン-水化物 腫瘍モデル	種別	型	実験番号	薬物濃度 (μM) でのテスト/対照 (%)								
				0.0003	0.001	0.003	0.0095	0.3	0.95			
SXA	SMTCA96	7N4	X	V0152_96_S_1A_BR-P2238288-6	88	103	101	83	72	56	67	61
SXFO	1186	15N4	X	V0085_96_S_1A_BR-P223425-6	78	88	76	79	28	33	23	16
SXFO	1649	10N2	X	V0086_96_S_1A_BR-P223403-3	92	103	89	97	87	76	65	49
SXFO	678	8N5	X	V0086_96_S_1A_BR-P223403-6	87	100	92	80	47	46	48	44
SXFS	1301	4N2	X	V0073_96_S_1A_BR-P220622-3	96	102	90	97	88	71	73	64
SXFS	1407	15N4	X	V0073_96_S_1A_BR-P220622-6	102	99	98	84	58	47	50	59
SXFS	174	13N4	X	V0074_96_S_1A_BR-P220800-3	92	101	95	103	97	88	81	71
SXFS	1937	9N2	X	V0074_96_S_1A_BR-P220800-6	97	102	100	101	96	83	70	75
SXFS	2152	6	X	V0075_96_S_1A_BR-P221001-6	105	104	104	109	76	67	58	59
SXFS	2406	10N2	X	V0075_96_S_1A_BR-P221001-3	88	102	96	102	81	66	60	52
SXFS	463	10N3	X	V0076_96_S_1A_BR-P221202-3	92	98	100	89	83	87	85	86
SXFS	627	10N2	X	V0076_96_S_1A_BR-P221202-6	95	92	86	87	79	59	54	67

注: L: 腫瘍株; X: それをP.D.X. (腫瘍株由来細胞) のL.X. 腫瘍株由来細胞で調製

10

20

30

40

50

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2022/077702
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61K 31/496 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
PATENW, CAPLUS, MEDLINE, BIOSIS, EMBASE keywords: PLINABULIN, GASTRIC CANCER, LUNG CANCER, OSTEOSARCOMA, BLADDER CANCER, BREAST CANCER, GASTROINTESTINAL CANCER; synonyms and related terms. REGISTRY numbers: 714272-27-2. ESPACENET keywords: PLINABULIN, CANCER, GASTRIC CANCER, SMALL CELL LUNG CANCER, SCLC*, OSTEOSARCOMA, BLADDER CANCER, TRIPLE NEGATIVE BREAST CANCER, TNBC. U.S. NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE CLINICAL TRIALS REGISTER keywords: PLINABULIN, NPI-2358. PUBMED, DODCB, DWPI IP AUSTRALIA INTERNAL DATABASE: applicant/inventor names searched.		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex
* Special categories of cited documents:		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"D" document cited by the applicant in the international application	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"&" document member of the same patent family	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means		
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search 30 November 2022	Date of mailing of the international search report 30 November 2022	
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaaustralia.gov.au	Authorised officer Jacob Lambert AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6160 5367	

Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		<b>PCT/US2022/077702</b>
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	J. Malhotra, <i>et al.</i> ; "A phase I trial of plinabulin in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with relapsed small cell lung cancer (SCLC): Big Ten Cancer Research Consortium (BTCRC-LUN17-127) study". Meeting Abstract, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , May 2021, 39(5): 8570. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8570. Background; Methods.	1, 3, 5-17, 19, 21-32, 34, 36-50
X	L. B. Bertelsen, <i>et al.</i> ; "Vascular effects of plinabulin (NPI-2358) and the influence on tumour response when given alone or combined with radiation". <i>International Journal Radiation Biology</i> , Nov 2011, 87(11): 1126-1134. DOI: 10.3109/09553002.2011.605418. Abstract; Results; Figures 4-5.	1, 4-17, 20-32, 35-50
X	WO 2005077940 A1 (Nereus Pharmaceuticals, Inc.) 25 August 2005 Abstract; Example 9; MDA-231 Human Breast Tumor, Studies in the MDA-231 Human Breast Tumor Orthotopic Xenograft Model; Table 12.	1-50
X	WO 2020102244 A1 (Beyonspring Pharmaceuticals, Inc.) 22 May 2020 Abstract; Example 1; Table 3.	1, 3-17, 19-32, 34-50
X	WO 2016144635 A1 (Beyonspring Pharmaceuticals, Inc.) 15 March 2016 Abstract; Examples 1, 5-6; Table 2.	1-2, 5-18, 21-33, 36-50
X	WO 2020037285 A1 (Beyonspring Pharmaceuticals, Inc.) 20 February 2020 Abstract; Example 1.	1, 5-17, 21-32, 36-50
X	M. Natoli, <i>et al.</i> ; "Plinabulin, a Distinct Microtubule-Targeting Chemotherapy, Promotes M1-Like Macrophage Polarization and Anti-tumor Immunity". <i>Frontiers in Oncology</i> , Mar 2021, 3(11): 644608. DOI: 10.3389/fonc.2021.644608. Abstract; Plinabulin Treatment Leads to Shrinkage of MC38 Tumors and Intratumoral Accumulation of M1-Like TAMs; Figure 1, (B), (C).	1-2, 5-18, 21-33, 36-50
X	M. M. Mita, <i>et al.</i> ; "Phase 1 first-in-human trial of the vascular disrupting agent plinabulin (NPI-2358) in patients with solid tumors or lymphomas". <i>Clinical Cancer Research</i> , Dec 2010, 16(23):5892-5899. DOI: 10.1158/1078-0432.ccr-10-1096. Abstract; Table 1; Tumor response.	1-2, 4-18, 20-33, 35-50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/077702	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 2005077940 A1	25 August 2005	WO 2005077940 A1	25 Aug 2005
		AU 2003302721 A1	09 Jul 2004
		AU 2003302721 B2	08 Oct 2009
		AU 2005212399 A1	25 Aug 2005
		AU 2005212399 B2	22 Sep 2011
		BR 0313363 A	09 Aug 2005
		BR PI0506655 A	08 May 2007
		CA 2494049 A1	01 Jul 2004
		CA 2553630 A1	25 Aug 2005
		CN 1684955 A	19 Oct 2005
		CN 1934101 A	21 Mar 2007
		CN 1934101 B	12 Oct 2011
		CN 101633655 A	27 Jan 2010
		CN 101633655 B	30 Apr 2014
		CO 5721010 A2	31 Jan 2007
		EP 1529044 A2	11 May 2005
		EP 1529044 B1	03 Oct 2007
		EP 1711487 A1	18 Oct 2006
		EP 1926724 A1	04 Jun 2008
		HK 1078080 A1	03 Mar 2006
		HK 1084388 A1	28 Jul 2006
		IL 166628 A	30 Aug 2012
		JP 2006511534 A	06 Apr 2006
		JP 4616649 B2	19 Jan 2011
		JP 2007520565 A	26 Jul 2007
		KR 20050083610 A	26 Aug 2005
		KR 101049100 B1	15 Jul 2011
		KR 20110039500 A	18 Apr 2011
		KR 101184374 B1	20 Sep 2012
		KR 20060124743 A	05 Dec 2006
		KR 101228104 B1	01 Feb 2013
		MX PA05001217 A	16 May 2005

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/077702	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
		NZ 538433 A	29 Feb 2008
		NZ 548659 A	28 Jan 2011
		US 2005090667 A1	28 Apr 2005
		US 7064201 B2	20 Jun 2006
		US 2006217553 A1	28 Sep 2006
		US 7674903 B2	09 Mar 2010
		US 2007078138 A1	05 Apr 2007
		US 7919497 B2	05 Apr 2011
		US 2005197344 A1	08 Sep 2005
		US 7935704 B2	03 May 2011
		US 2006223823 A1	05 Oct 2006
		US 7956058 B2	07 Jun 2011
		US 2011245260 A1	06 Oct 2011
		US 8247552 B2	21 Aug 2012
		US 2012277251 A1	01 Nov 2012
		US 8618292 B2	31 Dec 2013
		US 2006223822 A1	05 Oct 2006
		WO 2004054498 A2	01 Jul 2004
		WO 2007035841 A1	29 Mar 2007
		ZA 200501616 B	30 Nov 2005
		ZA 200607151 B	30 Apr 2008
WO 2020102244 A1	22 May 2020	WO 2020102244 A1	22 May 2020
		AU 2019378779 A1	03 Jun 2021
		CA 3119768 A1	22 May 2020
		CN 113661253 A	16 Nov 2021
		EP 3880848 A1	22 Sep 2021
		JP 2022513038 A	07 Feb 2022
		KR 20210091744 A	22 Jul 2021
WO 2016144635 A1	15 March 2016	WO 2016144635 A1	15 Sep 2016
		AU 2016229294 A1	28 Sep 2017
		AU 2016229294 B2	04 Nov 2021
		AU 2021290270 A1	27 Jan 2022
		BR 112017018954 A2	15 May 2018
		CA 2978567 A1	15 Sep 2016
		CL 2017002241 A1	02 Apr 2018

Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.

Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)

10

20

30

40

50

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No.	
Information on patent family members		PCT/US2022/077702	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
<b>Patent Document/s Cited in Search Report</b>		<b>Patent Family Member/s</b>	
<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>	<b>Publication Number</b>	<b>Publication Date</b>
		CN 107530341 A	02 Jan 2018
		CN 107530341 B	01 Oct 2021
		EP 3265090 A1	10 Jan 2018
		HK 1249052 A1	26 Oct 2018
		HK 1250008 A1	23 Nov 2018
		JP 2018507249 A	15 Mar 2018
		JP 6769982 B2	14 Oct 2020
		KR 20170131491 A	29 Nov 2017
		MX 2017011374 A	23 Jan 2018
		MY 190034 A	22 Mar 2022
		RU 2017131430 A	09 Apr 2019
		SG 10202008673W A	29 Oct 2020
		SG 11201707127V A	28 Sep 2017
		US 2018036304 A1	08 Feb 2018
		US 10238650 B2	26 Mar 2019
		US 2019328727 A1	31 Oct 2019
		US 10668063 B2	02 Jun 2020
		US 2020289503 A1	17 Sep 2020
		US 11045467 B2	29 Jun 2021
		US 2021275524 A1	09 Sep 2021
WO 2020037285 A1	20 February 2020	WO 2020037285 A1	20 Feb 2020
		AU 2019320830 A1	25 Feb 2021
		CA 3109223 A1	20 Feb 2020
		CN 112638388 A	09 Apr 2021
		EP 3836930 A1	23 Jun 2021
		JP 2021534183 A	09 Dec 2021
		KR 20210047309 A	29 Apr 2021
		US 2021177952 A1	17 Jun 2021
<b>End of Annex</b>			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2019)			

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N  
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,  
CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,J  
M,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,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,ST,SV,SY,T  
H,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

ドライブ 1 0 0

(72)発明者 トンラ , ジェームス アール .

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 3 2 フローラム パーク キャンパス ドライブ 1 0 0

(72)発明者 ファン , ラン

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 7 9 3 2 フローラム パーク キャンパス ドライブ 1 0 0

F ターム ( 参考 ) 4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 NA14 ZB26