

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509613

(P2025-509613A)

(43)公表日 令和7年4月11日(2025.4.11)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 38/07 (2006.01)	A 6 1 K 38/07	4 C 0 7 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/357(2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/336(2006.01)	A 6 1 K 31/336	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2024-554864(P2024-554864)	(71)出願人 515280399 シンデブルックス, インコーポレイティド
(86)(22)出願日 令和5年3月16日(2023.3.16)	
(85)翻訳文提出日 令和6年11月12日(2024.11.12)	
(86)国際出願番号 PCT/US2023/064550	アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0
(87)国際公開番号 WO2023/178255	2 1 4 2, ケンブリッジ, ワン プロードウェイ, フォーティーンズ フロア
(87)国際公開日 令和5年9月21日(2023.9.21)	
(31)優先権主張番号 63/320,347	(74)代理人 100099759 弁理士 青木 篤
(32)優先日 令和4年3月16日(2022.3.16)	(74)代理人 100123582 弁理士 三橋 真二
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100117019 弁理士 渡辺 陽一
(31)優先権主張番号 63/340,726	(74)代理人 100141977 弁理士 中島 勝
(32)優先日 令和4年5月11日(2022.5.11)	(74)代理人 100138210
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	
(81)指定国・地域 AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ)	

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がん治療のためのMetAP2阻害剤を含む組み合わせ

(57)【要約】

本開示は、がんの治療のためのMetAP2阻害剤を含む組み合わせ医薬を提供する。

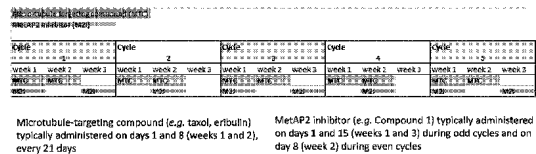


FIG. 1

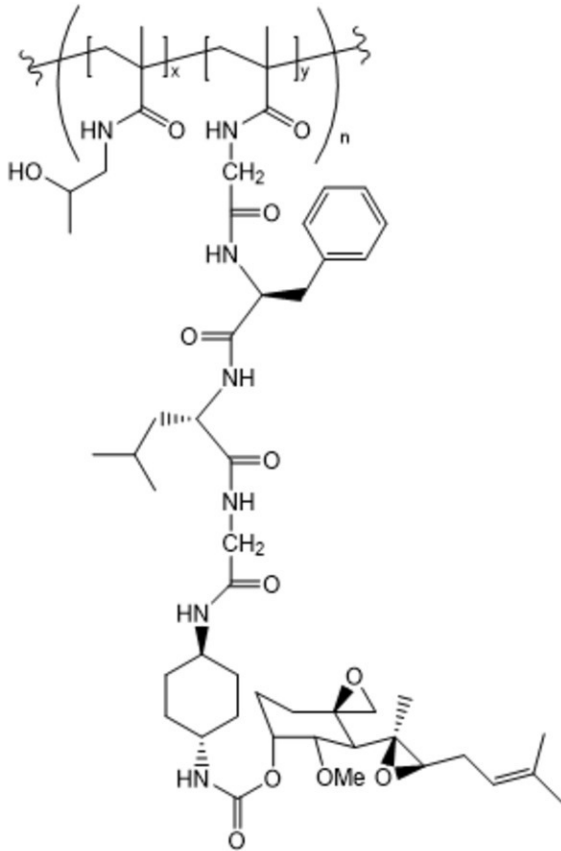
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びエリブリン又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせであって、

前記 M e t A P 2 阻害剤が、

【化 1】



10

20

30

(化合物 1)

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中、x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、x の y に対する割合が約 11 : 1 である、組み合わせ。

【請求項 2】

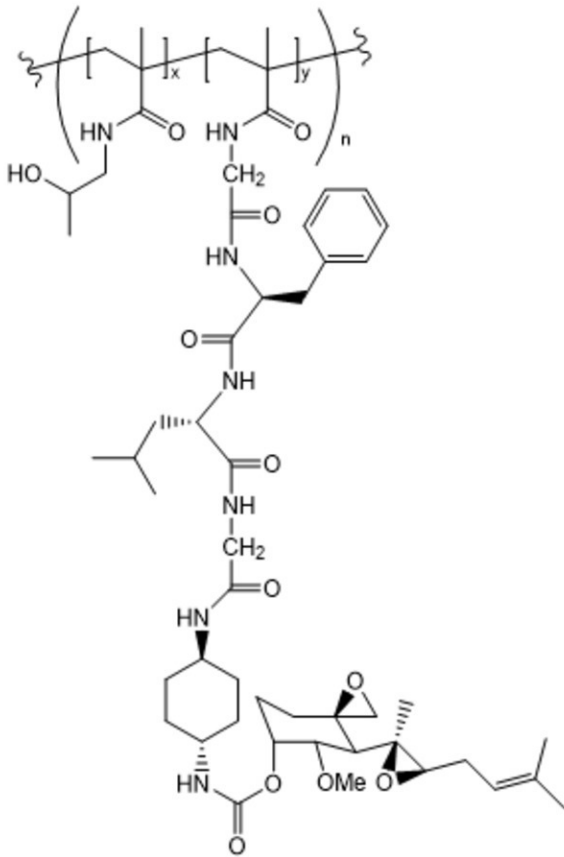
がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量のエリブリン又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、

40

前記 M e t A P 2 阻害剤が、

50

【化 2】



(化合物 1)

10

20

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、

30

方法。

【請求項 3】

前記少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び前記エリブリン又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、請求項 1 又は 2 に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 4】

前記エリブリンがエリブリンメシレートである、請求項 1 ~ 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 5】

前記エリブリンが、

- i) 約 $1.4 \text{ mg} / \text{m}^2$;
- ii) 約 $1.1 \text{ mg} / \text{m}^2$; 又は
- iii) 約 $0.7 \text{ mg} / \text{m}^2$;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

前記 MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 $49 \text{ mg} / \text{m}^2$;
- ii) 約 $36 \text{ mg} / \text{m}^2$; 又は
- iii) 約 $65 \text{ mg} / \text{m}^2$; 又は
- iv) 約 $27 \text{ mg} / \text{m}^2$;

40

50

の量で前記対象に投与される（ためのものである）、
請求項 1～4 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 6】

- 前記 M e t A P 2 阻害剤が、
i) 14 日ごとに 1 回 (Q 1 4 D) ;
i i) 7 日ごとに 1 回 (Q 7 D) ; 又は
i i i) 21 日ごとに 1 回 (Q 2 1 D) ;

投与される（ためのものである）、
請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 7】

前記エリブリンが、21 日サイクルの 1 日目及び 5 日目～11 日目の間（5 日目及び 11 日目も含む）の 1 日に投与され（るためのものであり）、好ましくは、前記エリブリン又はエリブリンメシレートが、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与される（ためのものである）、請求項 1～6 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

10

【請求項 8】

前記エリブリン、及び前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に第 1 の 21 日サイクルで投与され、次いで第 2 の 21 日サイクルで投与され（るためのものであり）、

前記第 1 の 21 日サイクルが、

i) 前記第 1 の 21 日サイクルの 1 日目及び 15 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに

i i) 前記第 1 の 21 日サイクルの 1 日目及び 5 日目～11 日目の間（5 日目及び 11 日目も含む）の 1 日、好ましくは 8 日目に、前記エリブリンを投与すること；

を含み、

前記第 2 の 21 日サイクルが、

i) 前記第 2 の 21 日サイクルの 8 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに

i i) 前記第 2 の 21 日サイクルの 1 日目及び 5 日目～11 日目の間（5 日目及び 11 日目も含む）の 1 日、好ましくは 8 日目に、前記エリブリンを投与すること；

を含む、

請求項 1～7 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

20

30

【請求項 9】

前記エリブリン、及び前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に 21 日サイクルで投与され（るためのものであり）、

前記 21 日サイクルが、

i) 前記 21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤もしくはその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに

i i) 前記 21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に、前記エリブリンを投与すること；

又は

i) 前記 21 日サイクルの間に 1 回、前記 M e t A P 2 阻害剤を投与すること；並びに

i i) 前記 21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に、前記エリブリンを投与すること；

を含む、

請求項 1～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

40

【請求項 10】

前記対象が、

i) 乳がんを有し、好ましくは、前記乳がんがトリプルネガティブ乳がんであり、好ましくは、前記トリプルネガティブ乳がんが転移性であり；

i i) 以下の

a) 約 30 kg / m² 以上の B M I ; 及び

50

b) 約 5.5% 超の HbA1c 値；
のうち少なくとも 1 つを有し；並びに / 又は

iii) 前記がんのために少なくとも 1 ラインの治療を以前に受けたことがある、
請求項 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

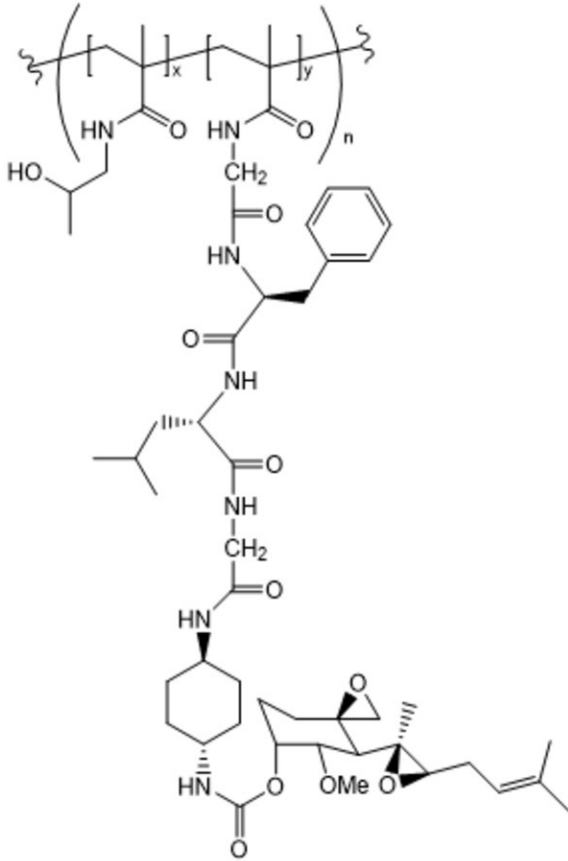
【請求項 11】

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又は
その薬学的に許容される塩、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及びアル
ペリシブ又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせであって、

前記 MetAP2 阻害剤が、

【化 3】

10



20

30

(化合物 1)

であり、

式中、x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、n が 1 ~ 約
100 の範囲内であり、好ましくは、x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲
内であり、好ましくは、x の y に対する割合が約 11 : 1 である、
組み合わせ。

40

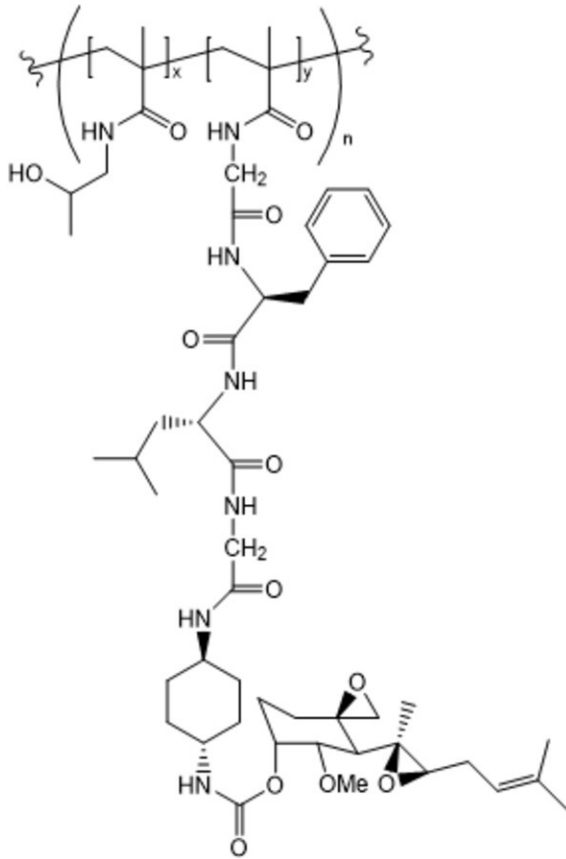
【請求項 12】

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少な
くとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容
される塩、少なくとも 1 種の治療的有効量のフルベストラント又はその薬学的に許容され
る塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量のアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩
を投与することを含み、

前記 MetAP2 阻害剤が、

50

【化 4】



(化合物 1)

であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 1 : 1 である、

方法。

【請求項 13】

前記少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩、及び前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、請求項 1 ~ 12 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 14】

前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 300 mg ;
- ii) 約 250 mg ; 又は
- iii) 約 200 mg ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 500 mg ; 又は
- ii) 約 250 mg ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

前記 MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 49 mg / m² ;
- ii) 約 36 mg / m² ;

10

20

30

40

50

i i i) 約 $65 \text{ mg} / \text{m}^2$; 又は

i v) 約 $27 \text{ mg} / \text{m}^2$;

の量で前記対象に投与される(ためのものである)、

請求項 1 ~ 13 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 15】

前記 M e t A P 2 阻害剤が、14日ごとに1回(Q14D)投与され(るためのものであり)、

前記アルペリシブ阻害剤が、1日1回(QD)投与され(るためのものであり)、

前記フルベストラントが、14日ごとに1回(Q14D)投与され(るためのものであり)、

10

好ましくは、前記フルベストラントの3回目の投与後、前記フルベストラントが、28日ごとに1回(Q28D)投与される(ためのものである)、

請求項 1 ~ 14 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 16】

前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩、及び前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に第1の28日で投与され、次いで第2の21日サイクルで投与され(るためのものであり)、

前記第1の28日サイクルが、

i) 前記第1の28日サイクルの1日目及び15日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

20

i i) 前記第1の28日サイクルの1日目及び15日目に、前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに

i i i) 前記第1の28日サイクルの15 ~ 28日目のそれぞれにおいて、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

を含み、

前記第2の21日サイクルが、

i) 前記第2の28日サイクルの1日目及び15日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

i i) 前記第2の28日サイクルの1日目に、前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに

30

i i i) 前記第2の28日サイクルの1 ~ 28日目のそれぞれにおいて、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

を含む、

請求項 1 ~ 15 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

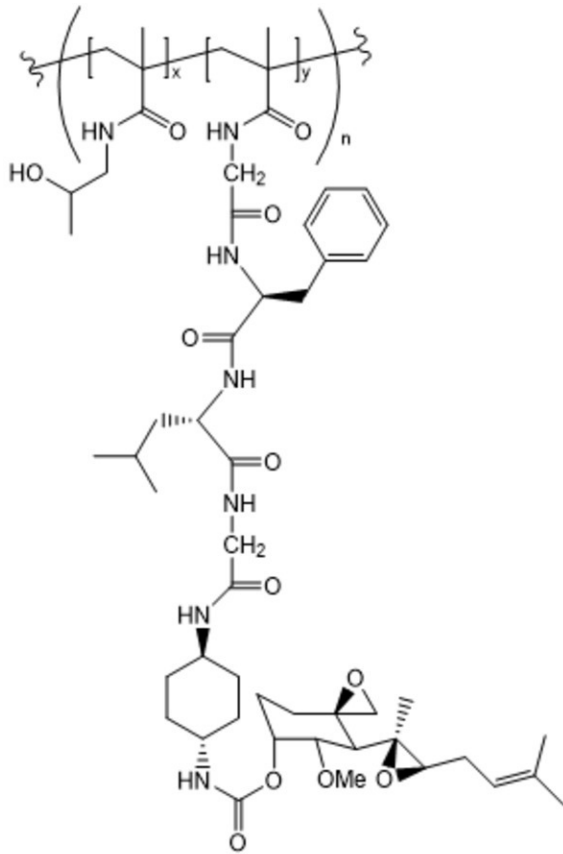
【請求項 17】

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも1つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせであって、

前記 M e t A P 2 阻害剤が、

40

【化 5】



10

20

(化合物 1)

であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、
組み合わせ。

30

【請求項 18】

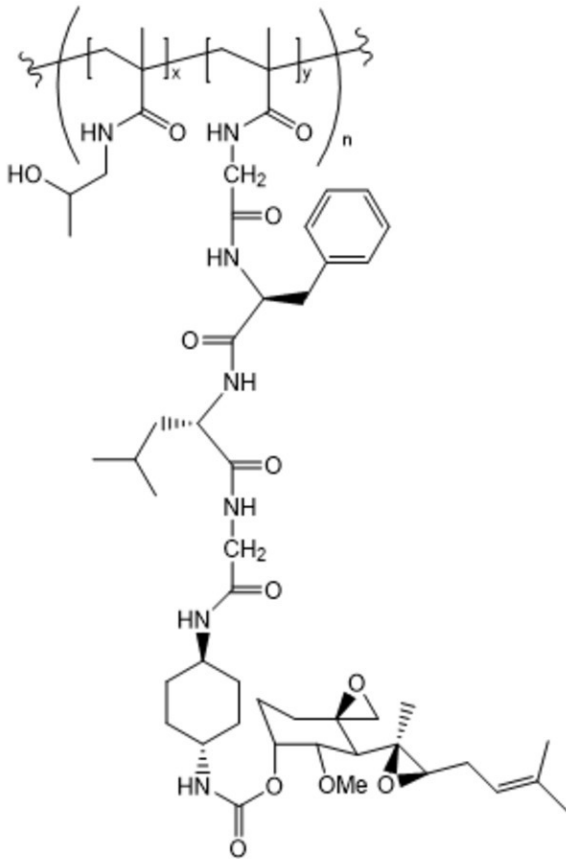
がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量のイナボリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することを含み、

前記 MetAP2 阻害剤が、

40

50

【化 6】



(化合物 1)

10

20

であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 1 : 1 である、

30

方法。

【請求項 19】

前記イナポリシブが、

- i) 約 3 mg ;
- ii) 約 6 mg ;
- iii) 約 9 mg ; 又は
- iv) 約 12 mg ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

40

前記 MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 49 mg / m² ;
- ii) 約 36 mg / m² ; 又は
- iii) 約 65 mg / m² ;

の量で前記対象に投与される(ためのものである)、

請求項 1 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 20】

前記 MetAP2 阻害剤が、4 日ごとに 1 回 (Q4D) 投与され(るためのものであり)、

前記イナポリシブが、1 日 1 回投与される(ためのものである)、

50

請求項 1 ~ 19 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 2 1】

前記対象が乳がんを有し、好ましくは、前記乳がんが HR + HER2 - 乳がんであり、好ましくは、前記乳がんが再発乳がんである、請求項 1 ~ 20 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 2 2】

好ましくは、前記乳がんが、

i) ネオアジュバント及び / 又はアジュバント内分泌療法の完了から約 12 ヶ月超経過した時点の疾患進行によって特徴付けられ；

ii) 前記対象が、少なくとも 1 つの CDK4 / 6 阻害剤と組み合わせた少なくとも 1 つの内分泌療法で治療されている間に、又は治療された後に、進行性であることが同定される；

請求項 1 ~ 21 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 2 3】

前記対象が、

i) 少なくとも 1 つの CDK4 / 6 阻害剤と組み合わせた少なくとも 1 つの内分泌療法によって以前に治療されており、好ましくは、前記対象が少なくとも約 12 ヶ月間、少なくとも 1 つの CDK4 / 6 阻害剤と組み合わせた少なくとも 1 つの内分泌療法によって治療されており；

ii) 少なくとも 1 つの PIK3CA 変異を有しており；

iii) 閉経後の女性であり；並びに / 又は

iv) 以下の

a) 約 5.5% ~ 約 6.4% の HbA1c 値；

b) 約 100 mg / dL (5.6 mmol / L) 超、かつ約 140 mg / dL (7.7 mmol / L) 未満の空腹時血漿グルコース (FPG) 値；

c) 約 20 kg / m² 超のボディマス指数 (BMI)；

d) 約 1.8 超の、インスリン抵抗性の恒常性モデル評価 (HOMA-IR) スコア；

e) 約 30 kg / m² 以上の BMI；及び

f) 約 5.5% 超の HbA1c 値；

のうち 1 つを有する；

請求項 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【請求項 2 4】

前記対象が、少なくとも 1 つの代謝機能障害を有し、前記の少なくとも 1 つの代謝機能障害が、内臓脂肪過多、脂質異常症、肥満 (BMI > 30)、レプチン高値、アディポネクチン低値、高いレプチン - アディポネクチン比、空腹時インスリン高値、慢性炎症を伴う空腹時インスリン高値、インスリン抵抗性、空腹時高血糖、高 HbA1c、又はこれらのいずれかの組み合わせである、請求項 1 ~ 23 のいずれか 1 項に記載の使用のための組み合わせ、又は方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2022年3月16日に出願された米国仮出願第 63 / 320347 号及び 2022年5月11日に出願された米国仮出願第 63 / 340726 号の優先権及びその利益を主張するものである。前述の各特許出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

乳がんは、米国人女性の間で最も多く診断されるがんであり、がん関連死において 2 番

10

20

30

40

50

目に多い原因となっている。乳がん治療薬の進歩にもかかわらず、特定の亜型の乳がん及び特定の亜集団の乳がん患者は依然として治療に対して抵抗性であり、死亡率が高い。

【0003】

例えば、トリプルネガティブ乳がん（TNBC）は、臨床的に分類された浸潤性乳がんの4つのサブタイプの1つであり、乳がん症例全体の10～20%を占めるが、他の乳がんサブタイプよりも高い侵襲性を示す。TNBCは、エストロゲン受容体（ER）及びプロゲステロン受容体（PR）の表現型が陰性であり、ヒト上皮成長因子受容体2（HER2）の遺伝子増幅/タンパク質過剰発現を欠く。TNBCのこのような特異的な特徴は、TNBC患者がホルモン療法、又は腫瘍形成性HER2経路を標的とする治療から利益を得られないことを意味する。その代わりに、再発及び/又は転移性疾患を有するTNBC患者の治療は細胞毒性化学療法に依存しており、再発又は遠隔転移の診断の時点からの生存期間中央値は約13ヵ月である。したがって、当技術分野では、TNBCの治療のための改良された組成物及び方法が緊急に必要とされている。

10

【0004】

別の例として、乳がんの多くの症例ではPIK3CA遺伝子に変異が見られる。これらのPIK3CA遺伝子変異を有する乳がんは、より侵襲性が高い場合が多く、死亡率の上昇につながる。PIK3CA遺伝子産物であるPI3Kを特異的に標的とする、あるいはそれを汎PI3Kアイソフォーム標的化治療の一部として標的とする、いくつかの治療薬（コバンリシブなど）が、PIK3CA変異を有する患者において臨床的に有用であることが示されているが、これらの治療薬は、高血糖症及び高インスリン血症などの危険な副作用を誘発し、それが臨床におけるこれらの薬物の有効性を限定的なものにしている。したがって、当技術分野では、既存のPI3K阻害剤の危険な副作用を緩和する組成物及び方法を含む、PIK3CA遺伝子変異を有する乳がんの治療のための、改善された組成物及び方法が緊急に必要とされている。

20

【0005】

本開示は、乳がんの治療のためのMetAP2阻害剤を含む組み合わせを提供する。

【発明の概要】

【0006】

本開示は、対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びエリブリン又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。

30

【0007】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のエリブリン又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0008】

本開示は、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供し、方法は、エリブリン又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。

40

【0009】

本開示は、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、エリブリン又はその薬学的に許容される塩を提供し、方法は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。

【0010】

本開示は、対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。

【0011】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対

50

象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1種の治療的有効量のフルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0012】

本開示は、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供し、方法は、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。

【0013】

本開示は、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩を提供し、方法は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。

【0014】

本開示は、対象におけるがんを治療する方法において使用するための、アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を提供し、方法は、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びフルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。

【0015】

上記態様のいずれか、又は本明細書に記載されている他の態様を、いずれかの他の態様と組み合わせることができる。

【0016】

別段の定義がない限り、本明細書で使用されるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般的に理解するものと同じ意味を有する。本明細書において、文脈上明らかにそうでない場合を除き、単数形は複数形も包含する。例えば、「a」、「an」、及び「the」という用語は単数又は複数であると理解され、「又は」という用語は包括的であると理解される。例として、「要素(an element)」とは1つ以上の要素のことを意味する。本明細書全体を通して、「含む(comprising)」という語、又は「含む(comprises)」もしくは「含む(comprising)」などの変形は、記述された要素、整数、もしくは工程、又は要素、整数、もしくは工程のグループを含むことを意味するが、いずれの他の要素、整数、もしくは工程、又は要素、整数、もしくは工程のグループも除外することは意味しないと理解される。「約」とは、記述された値の10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%、0.05%、又は0.01%以内と理解できる。文脈から明らかでない場合を除き、本明細書で提供される数値はすべて、「約」という用語で修飾される。

【0017】

本開示の実施又は試験においては、本明細書に記載されたものと類似の、又は均等な方法及び材料を使用することができるが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で言及されるすべての刊行物、特許出願、特許、及びその他の引用文献は、参照によりその全体が援用されたものとする。本明細書で引用された文献が、特許請求された本発明の先行技術であると認めるものではない。矛盾が生じた場合は、定義を含め、本明細書が優先されるものとする。また、材料、方法、及び実施例は単なる例示であり、限定を意図するものではない。本開示の他の特徴及び利点が、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0018】

以下の詳細な説明を添付の図面と併せることにより、上記の特徴及びさらなる特徴がより明確に理解されるであろう。

10

20

30

40

50

- 【図 1】図 1 は、本開示の投与計画の概略図である。
- 【図 2】図 2 は、本開示の投与計画の概略図である。
- 【図 3】図 3 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍体積のグラフである。
- 【図 4】図 4 は、ビヒクル対照又は $2 / \text{mg} / \text{kg}$ のエリブリンで治療した個々の動物における、腫瘍体積のグラフである。
- 【図 5】図 5 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍体積を示す一連のグラフである。
- 【図 6】図 6 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍体積を示す一連のグラフである。
- 【図 7】図 7 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍体積を示す一連のグラフである。
- 【図 8】図 8 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍増殖阻害を示す一連のチャートである。
- 【図 9】図 9 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、体重及び体重変化を示す一連のグラフである。
- 【図 10】図 10 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスの生存率を示すグラフである。
- 【図 11】図 11 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスの生存率を示す一連のグラフである。
- 【図 12】図 12 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、脂肪組織量を示すグラフである。
- 【図 13】図 13 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、レプチン値を示すグラフである。
- 【図 14】図 14 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、血漿アディポネクチン値を示すグラフである。
- 【図 15】図 15 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスから単離された血漿試料における、レプチン / アディポネクチン比 (LAR) を示すグラフである。
- 【図 16】図 16 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、血漿インスリン値を示すグラフである。
- 【図 17】図 17 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、血漿 SFRP1 値を示すグラフである。
- 【図 18】図 18 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、血漿インターロイキン値を示す一連のグラフである。
- 【図 19】図 19 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスから単離された血漿試料における、血漿造血成長因子 (G-CSF 及び M-CSF) 値を示す一連のグラフである。
- 【図 20】図 20 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスから単離された血漿試料における、FABP4 及びレジスチンの値を示す一連のグラフである。
- 【図 21】図 21 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、血漿 FGF-21 値を示すグラフである。
- 【図 22】図 22 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、ALP、ALT、及び AST 値を示す一連のグラフである。
- 【図 23】図 23 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、コレステロール値を示すグラフである。
- 【図 24】図 24 は、各種治療群におけるビリルビン値を示すグラフである。
- 【図 25】図 25 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、クレアチンキナーゼ値を示すグラフである。
- 【図 26】図 26 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、アルブミン値を示すグラフである。

10

20

30

40

50

【図 27】図 27 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、グロブリン値を示すグラフである。

【図 28】図 28 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、アルブミン - グロブリン比 (A G R) を示すグラフである。

【図 29】図 29 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、赤血球 (R B C) 値及びヘマトクリット (H C T) 値を示す一連のグラフである。

【図 30】図 30 は、各種治療群におけるヘモグロビン (H g b) 値を示すグラフである。

【図 31】図 31 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、白血球 (W B C) 値及び単球値を示す一連のグラフである。

【図 32】図 32 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、リンパ球値及び好中球値を示す一連のグラフである。

【図 33】図 33 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、腫瘍体積及び腫瘍体積変化を示す一連のグラフである。

【図 34】図 34 は、本開示の様々な組み合わせで治療したマウスにおける、体重及び体重変化を示す一連のグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0019】

詳細な説明

本開示は、特に、がんを治療するための、又は治療誘発性高血糖症を予防するための方法であって、それを必要とする対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも 1 つの追加の治療薬 (例えば、第 2 の治療薬、又は第 2 及び第 3 の治療薬) との組み合わせを投与することを含む、方法を提供する。

【0020】

本開示の組み合わせ及び方法

本開示は、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの P I 3 K 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの選択的エストロゲン受容体分解薬 (S E R D) を含む、併用療法を提供する。

【0021】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の上記併用療法を施すことを含む、方法を提供する。

【0022】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び / 又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び / 又は軽減の方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の上記併用療法を施すことを含む、方法を提供する。

【0023】

本開示は、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの P I 3 K 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの選択的エストロゲン受容体分解薬 (S E R D) を含む、医薬組成物を提供する。

【0024】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の上記医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0025】

10

20

30

40

50

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び／又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び／又は軽減の方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記医薬組成物を投与することを含み、方法を提供する。

【0026】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)を含む、キットを提供する。

【0027】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記キットを投与することを含み、方法を提供する。

【0028】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び／又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び／又は軽減の方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記キットを投与することを含み、方法を提供する。

【0029】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)を前記対象に投与することを含み、方法を提供する。

【0030】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び／又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び／又は軽減の方法であって、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの選択的エストロゲン受容体分解薬(SERD)を前記対象に投与することを含み、方法を提供する。

【0031】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【0032】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び／又は軽減を必要とする対象における前記予防及び／又は軽減のための薬物の製造における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【0033】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【0034】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び／又は軽減を必要とする対象における前記予防及び／又は軽減のための薬物の製造における、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はそ

10

20

30

40

50

の薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【0035】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩の、組み合わせを提供する。

【0036】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減のための薬物の製造において使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩の、組み合わせを提供する。

10

【0037】

本開示は、がんの治療における、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩、と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0038】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩、と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

20

【0039】

本開示は、がんの治療における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩、と組み合わせて使用するための、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

30

【0040】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩、と組み合わせて使用するための、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0041】

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩の、組み合わせを提供する。

40

【0042】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのSERD又はその薬学的に許容される塩の、組み合わせを提供する。

【0043】

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1つのPI3K阻害剤又はその薬学的

50

に許容される塩、及び少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のM e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つのP I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つのP I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つの本開示のM e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つの本開示のM e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのP I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。

【0044】

がんを治療する方法において使用するための、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つのP I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0045】

がんを治療する方法において使用するための、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つのM e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのS E R D又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0046】

がんを治療する方法において使用するための、S E R D又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つのP I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つのM e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、S E R D又はその薬学的に許容される塩。

【0047】

いくつかの態様では、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びS E R D又はその薬学的に許容される塩を、同じ投与経路で投与することができる。いくつかの態様では、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びS E R D又はその薬学的に許容される塩を、異なる投与経路で投与することができる。いくつかの態様では、前記3種組み合わせにおける3個の化合物のうち、2個を同じ投与経路で投与し、他の1個を異なる投与経路で投与することができる。

【0048】

いくつかの態様では、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びS E R D又はその薬学的に許容される塩を、同時に投与することができる。いくつかの態様では、前記3種組み合わせのうち、2個の化合物を同時に投与することができる。

【0049】

いくつかの態様では、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びS E R D又はその薬学的に許容される塩を、時間的に近接して投与することができる。

【0050】

いくつかの態様では、M e t A P 2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、P I 3 K阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びS E R D又はその薬学的に許容される塩を、任意の順番で投与することができる。

【0051】

10

20

30

40

50

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、併用療法を提供する。

【0052】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記併用療法を施すことを含む、方法を提供する。

【0053】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

10

【0054】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、治療を必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【0055】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、キットを提供する。

【0056】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記キットを投与することを含む、方法を提供する。

20

【0057】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0058】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

30

【0059】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【0060】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩との、組み合わせを提供する。

40

【0061】

本開示は、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0062】

本開示は、がんの治療における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0063】

50

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩との、組み合わせを提供する。

【0064】

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。

10

【0065】

がんを治療する方法において使用するための、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つの微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0066】

がんを治療する方法において使用するための、微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【0067】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を、同じ投与経路で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を、異なる投与経路で投与することができる。

【0068】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を、同時に投与することができる。

30

【0069】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を、時間的に近接して投与することができる。

【0070】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び微小管標的化合物又はその薬学的に許容される塩を、任意の順番で投与することができる。

【0071】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を含む、併用療法を提供する。

40

【0072】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記併用療法を施すことを含む、方法を提供する。

【0073】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び/又は軽減の方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記併用療法を施すことを含む、方法を提供する。

50

【 0 0 7 4 】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物を提供する。

【 0 0 7 5 】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、治療を必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び/又は軽減の方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記医薬組成物を投与することを含む、方法を提供する。

10

【 0 0 7 7 】

本開示は、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を含む、キットを提供する。

【 0 0 7 8 】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、それを必要とする前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記キットを投与することを含む、方法を提供する。

20

【 0 0 7 9 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における、前記予防及び/又は軽減の方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の上記キットを投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 8 0 】

本開示は、がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【 0 0 8 1 】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

30

【 0 0 8 2 】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【 0 0 8 3 】

本開示は、がんの治療のための薬物の製造における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩との組み合わせを提供する。

40

【 0 0 8 4 】

本開示は、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 8 5 】

本開示は、がんの治療における、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 8 6 】

50

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩との、組み合わせを提供する。

【0087】

本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。本開示は、がんの治療における使用のための、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を含む組み合わせであって、少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩をさらに含む、組み合わせを提供する。

10

【0088】

がんを治療する方法において使用するための、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0089】

がんを治療する方法において使用するための、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩であって、方法が、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、イナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩。

20

【0090】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を、同じ投与経路で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を、異なる投与経路で投与することができる。

【0091】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を、同時に投与することができる。

30

【0092】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を、時間的に近接して投与することができる。

【0093】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を、任意の順番で投与することができる。

40

【0094】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象で前記予防及び/又は軽減を行う方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの本開示のMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ(GDC-0077)又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。

【0095】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減のための薬物の製造における、少なくとも1つの本開示のMetAP2

50

阻害剤又はその薬学的に許容される塩の、イナボリシブ (G D C - 0 0 7 7) との組み合わせの使用を提供する。

【 0 0 9 6 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減のための薬物の製造における、イナボリシブ (G D C - 0 0 7 7) 又はその薬学的に許容される塩の、少なくとも1つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩との組み合わせの使用を提供する。

【 0 0 9 7 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において、イナボリシブ (G D C - 0 0 7 7) 又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、少なくとも1つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を提供する。

10

【 0 0 9 8 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において、少なくとも1つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用するための、イナボリシブ (G D C - 0 0 7 7) 又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【 0 0 9 9 】

本開示は、治療誘発性高血糖症の予防及び/又は軽減を必要とする対象における前記予防及び/又は軽減において使用するための、少なくとも1つの本開示の M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、イナボリシブ (G D C - 0 0 7 7) 又はその薬学的に許容される塩との、組み合わせを提供する。

20

【 0 1 0 0 】

M e t A P 2 阻害剤

本明細書に記載される M e t A P 2 阻害剤のいずれも、本明細書に記載されるキット、医薬組成物、使用、及び方法において用いることができる。

【 0 1 0 1 】

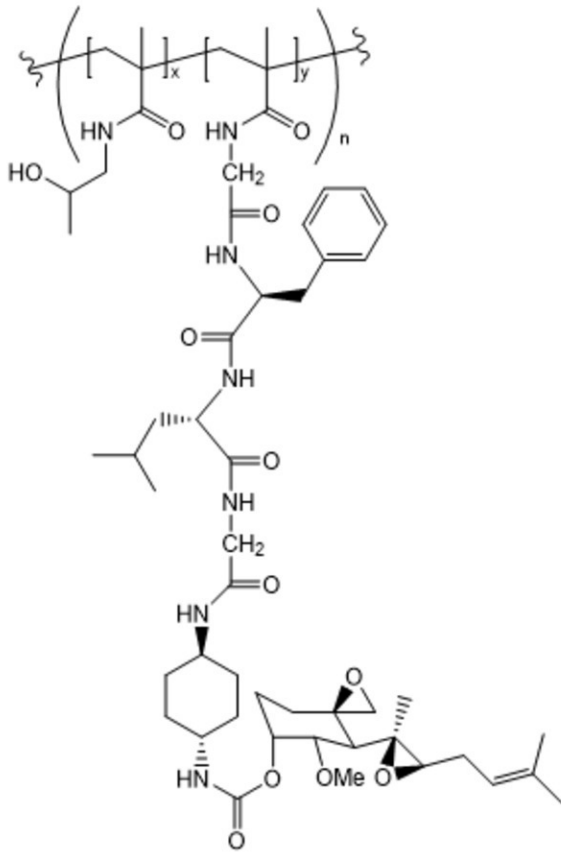
いくつかの態様では、M e t A P 2 阻害剤は、化合物 1、又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導體、塩、もしくはエステルであり得、化合物 1 は次のように表される：

30

40

50

【化 1】



10

20

(化合物 1)

[式中、 x は 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y は 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n は 1 ~ 約 100 の範囲内である]。

いくつかの態様では、 n は約 1 ~ 約 90 ; 約 1 ~ 約 80 ; 約 1 ~ 約 70 ; 約 1 ~ 約 60 ; 約 1 ~ 約 55 ; 又は約 1 ~ 約 50 の範囲内である。いくつかの態様では、 x の y に対する割合は、約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり得る。

30

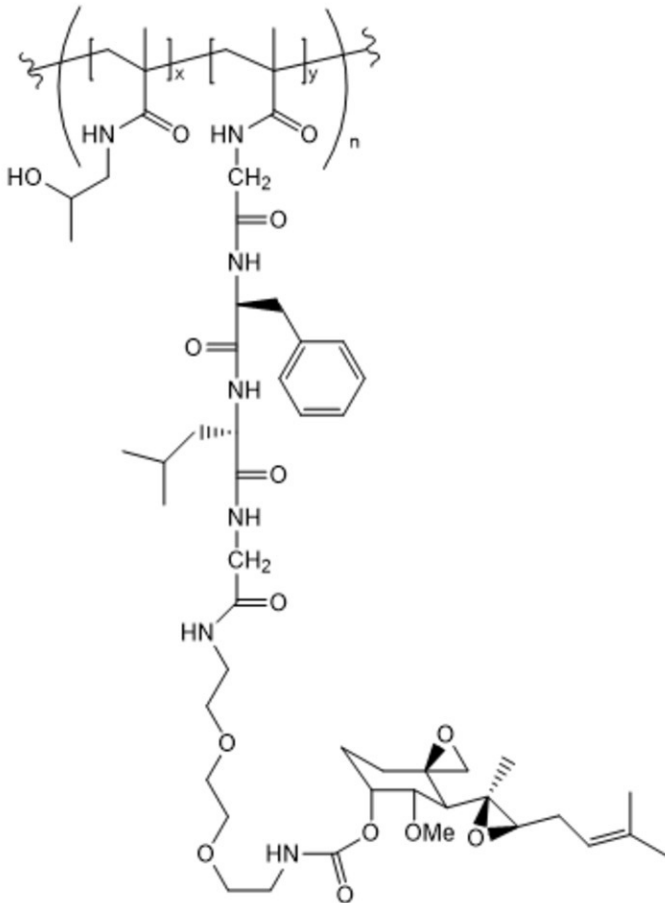
【 0 1 0 2 】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、化合物 2、又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導體、塩、もしくはエステルであり得、化合物 2 は、次のように表される：

40

50

【化 3】



(化合物 3)

[式中、 x は 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y は 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n は 1 ~ 約 100 の範囲内である]。 30

いくつかの態様では、 n は約 1 ~ 約 90 ; 約 1 ~ 約 80 ; 約 1 ~ 約 70 ; 約 1 ~ 約 60 ; 約 1 ~ 約 55 ; 又は約 1 ~ 約 50 の範囲内である。いくつかの態様では、 x の y に対する割合は、約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり得る。

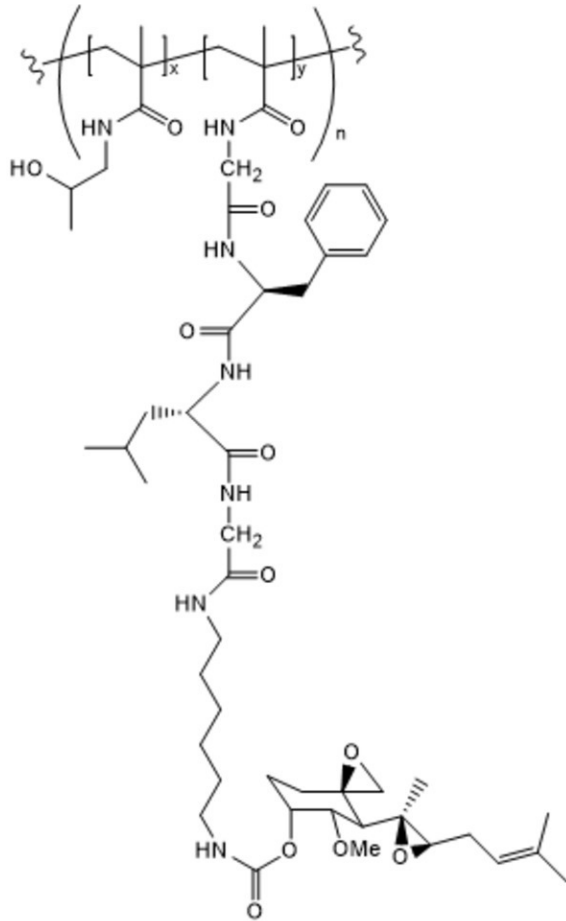
【 0 1 0 4】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、化合物 4、又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルであり得、化合物 4 は、次のように表される :

40

50

【化 4】



10

20

(化合物 4)

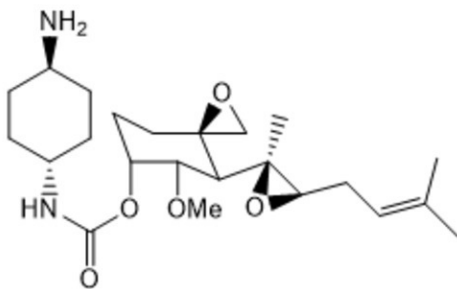
[式中、x は 1 ~ 約 450 の範囲内であり、y は 1 ~ 約 30 の範囲内であり、n は 1 ~ 約 100 の範囲内である]。 30

いくつかの態様では、n は約 1 ~ 約 90 ; 約 1 ~ 約 80 ; 約 1 ~ 約 70 ; 約 1 ~ 約 60 ; 約 1 ~ 約 55 ; 又は約 1 ~ 約 50 の範囲内である。いくつかの態様では、x の y に対する割合は、約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり得る。

【 0 1 0 5 】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

【化 5】



40

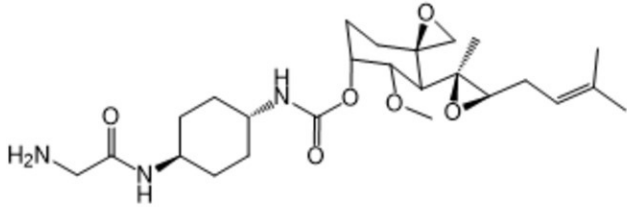
又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導體、塩、もしくはエステルである。

【 0 1 0 6 】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

50

【化6】



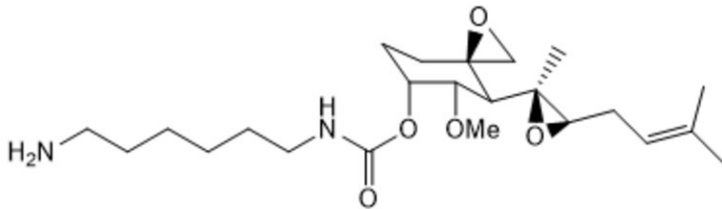
又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルである。

【0107】

10

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化7】



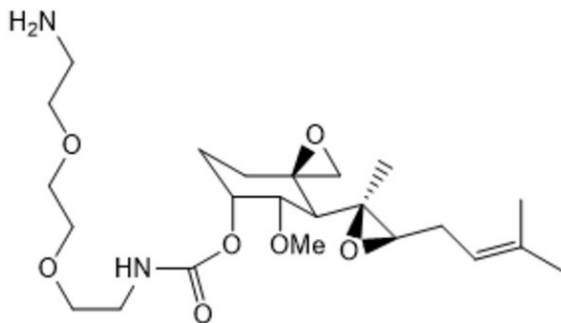
又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルである。

20

【0108】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化8】



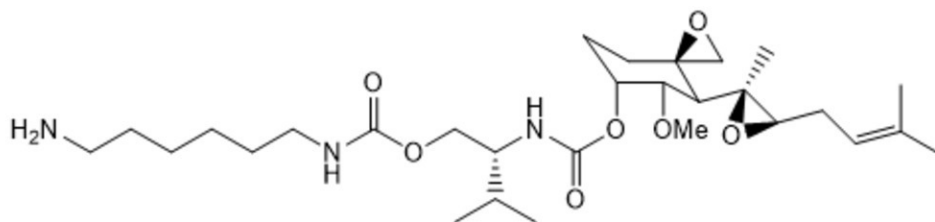
30

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルである。

【0109】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化9】



40

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルである。

【0110】

いくつかの態様において、MetAP2阻害剤は、*cis*-(3*a*R*S*, 9*b*R*S*)-7-(ベンゼンスルホニルアミノ)-1,3*a*,4,9*b*-テトラヒドロ-2*H*-フロ

50

イル)プロピル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テ
 トラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5
 - [2 ((Z) - 4 - ジエチルアミノブチル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ
] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸;
 (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [N - (4 - ジメチルアミノブチル) - N - メチル
 アミノ] - ベンゼンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプ
 ロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((S)
) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルカルバモイル) - メチル] - 4 - フルオロ - ベンゼ
 ンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロ
 メン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (1 - エチルアゼチジン - 3
 - イル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒ
 ドロ - シクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - {
 2 - [((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルカルバモイル) メチル] - 4 - フルオ
 ロベンゼンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ - シクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [2 - (ピロリジ
 ン - 1 - イル) - エチル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2,
 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S
 R) - 5 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロベ
 ンゼンスルホニル - アミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ - シクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a S, 7 b R) - 5 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロ
 リジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニル - アミノ] - 1, 1 a, 2
 , 7 b - テトラヒドロ - シクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R, 7 b
 S) - 5 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロベ
 ンゼンスルホニル - アミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ - シクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((S) - 1 - エチ
 ルピロリジン - 2 - イル) カルボニル - アミノメチル] - 4 - フルオロベンゼン - スルホ
 ニ
 ルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カル
 ボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (4 - ジメチルアミノブチルアミノ) -
 4 - フルオロベンゼンスルホニル - アミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロ
 プロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - ((S)
) - 1 - エチル - ピロリジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロベンゼンスルホニル - ア
 ミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン
 酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (3 - ジメチルアミノプロピルカルバモイル)
 ベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2 - { [N - ((S) - 1
 - エチル - ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルカルバモイル] メチル} - 4 - フルオロ
 - ベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2 - { [N - ((R) -
 1 - エチル - ピロリジン - 3 - イル) - N - メチルカルバモイル] メチル} - 4 - フルオ
 ロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [2 - ((S) -
 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) エチルアミノ] - ベンゼンスルホニル - アミノ} - 1
 , 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1
 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) エ
 チルアミノ] - ベンゼンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシク
 ロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (3
 - N, N, - ジエチルアミノプロピルアミノ) ベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a
 , 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S,
 7 b S R) - 5 - (2 - { [((R) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル -

10

20

30

40

50

アミノ]メチル} - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テ
 トラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5
 - { 2 - [(1 - エチルアゼチジン - 3 - イルメチル) アミノ] ベンゼン - スルホニルア
 ミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン
 酸; (1 a S, 7 b R) - 5 - [2 - ((Z) - 3 - ジエチルアミノプロブ - 1 - エニル
) ベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R, 7 b S) - 5 - [2 - ((Z) - 3 - ジエチルア
 ミノプロブ - 1 - エニル) ベンゼンスルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒ
 ドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2
 - { N - [((R) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル] - N - メチル - ア
 ミノメチル} - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラ
 ヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2
 - { N - [((S) - 1 - エチルピロリジン - 2 - イル) カルボニル] - N - メチルア
 ミノ - メチル} - 4 - フルオロベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テト
 ラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 -
 [2 - (4 - ジメチルアミノブチルアミノ) - 4 - フルオロベンゼンスルホニル - アミノ
] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸;
 (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルメチ
 ル) アミノ] - ベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロ
 プロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((S)
 - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルメチル) アミノ] - ベンゼンスルホニルアミノ }
 - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸;
 (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - (4 - エチル - 2 - オキソピペラジン - 1 - イルメ
 チル) - 4 - フルオロベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒド
 ロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 -
 (1 - エチルピペリジン - 4 - イルメチル) - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ
] - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸
 ; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [2 - (1 - エチルアゼチジン - 3 - イル) エチ
 ル] - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒド
 ロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 -
 [((S) - 1 - アザビシクロ [2 . 2 . 2] オクト - 3 - イル) アミノ] ベンゼンスル
 ホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4
 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((R) - 1 - アザビシクロ - [2 . 2 . 2]
 オクト - 3 - イル) アミノ] ベンゼンスルホニル - アミノ} - 1, 1 a, 2
 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b
 S R) - 5 - (2 - { [((S) - 1 - エチルピロリジン - 3 - カルボニル) アミノ] メ
 チル} - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ) - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒド
 ロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 -
 [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルアミノ) エチル] - 4 - フルオロ - ベ
 ンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] ク
 ロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - { 2 - [((R) - 1 - エチル
 ピロリジン - 3 - イル) アミノ] - ベンゼンスルホニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b -
 テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R)
 - 5 - { 2 - [((S) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル) アミノ] - ベンゼンスルホ
 ニルアミノ} - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 -
 カルボン酸; (1 a R S, 7 b S R) - 5 - (2 - { [((R) - 1 - エチルピロリジン
 - 3 - カルボニル) アミノ] - メチル}) - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ)
 - 1, 1 a, 2, 7 b - テトラヒドロ - シクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸;
 (1 a R S, 7 b S R) - 5 - [2 - ((Z) - 3 - ジエチルアミノ - 2 - メチルプロブ
 - 1 - エニル) - 4 - フルオロベンゼン - スルホニルアミノ] - 1, 1 a, 2, 7 b - テ

10

20

30

40

50

テトラヒドロシクロプロパ [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R S , 7 b S R) - 5
 - { 2 - [2 - ((R) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イル) エチルアミノ] - ベンゼン
 スルホニルアミノ } - 1 , 1 a , 2 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン
 - 4 - カルボン酸 ; (1 a R S , 7 b S R) - 5 - { 2 - [2 - ((S) - 1 - エチルピ
 ロリジン - 3 - イル) エチルアミノ] - ベンゼンスルホニル - アミノ } - 1 , 1 a , 2 ,
 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R , 7 b S
) - 5 - [2 - ((S) - 1 - エチルピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - 4 - フルオ
 ロ - ベンゼンスルホニルアミノ] - 1 , 1 a , 2 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R , 7 b S) - 5 - [2 - ((R) - 1 - エチル
 ピロリジン - 3 - イルオキシメチル) - 4 - フルオロ - ベンゼンスルホニルアミノ] - 1
 , 1 a , 2 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1
 a R , 7 b S) - 5 - [2 - (1 - エチルピペリジン - 3 - イルメチル) - 4 - フルオロ
 ベンゼン - スルホニルアミノ] - 1 , 1 a , 2 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ [c]
 クロメン - 4 - カルボン酸 ; (1 a R , 7 b S) - 5 - { 2 - [2 - ((R) - 1 - エチ
 ルピロリジン - 2 - イル) エチル] - 4 - フルオロベンゼンスルホニル - アミノ } - 1 ,
 1 a , 2 , 7 b - テトラヒドロシクロプロパ - [c] クロメン - 4 - カルボン酸 ; 及びそ
 れらの薬学的に許容される塩、立体異性体、エステル、及びプロドラッグ ; から選択する
 ことができる。

10

【 0 1 1 1 】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、

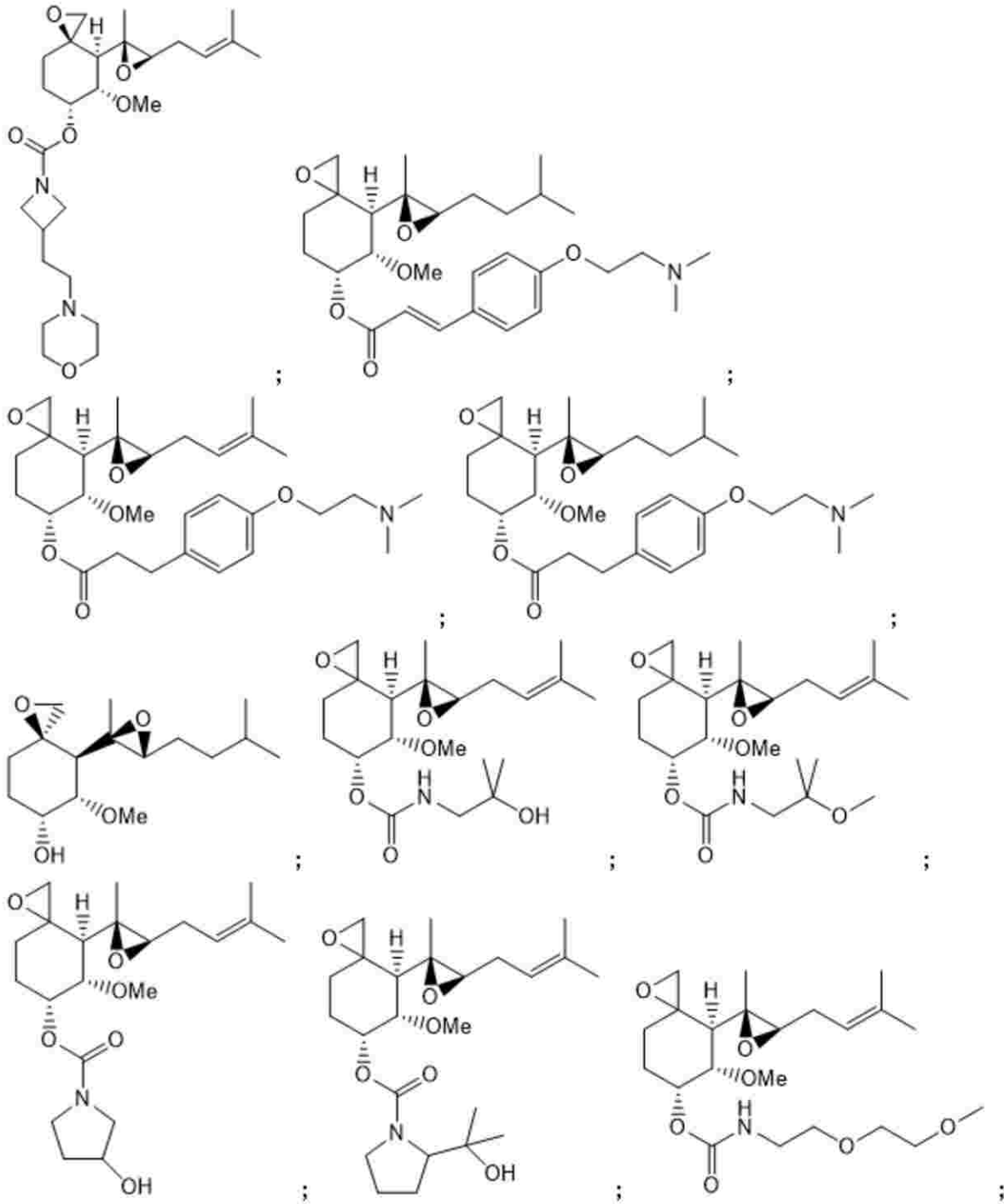
20

30

40

50

【化 1 0 - 1】



10

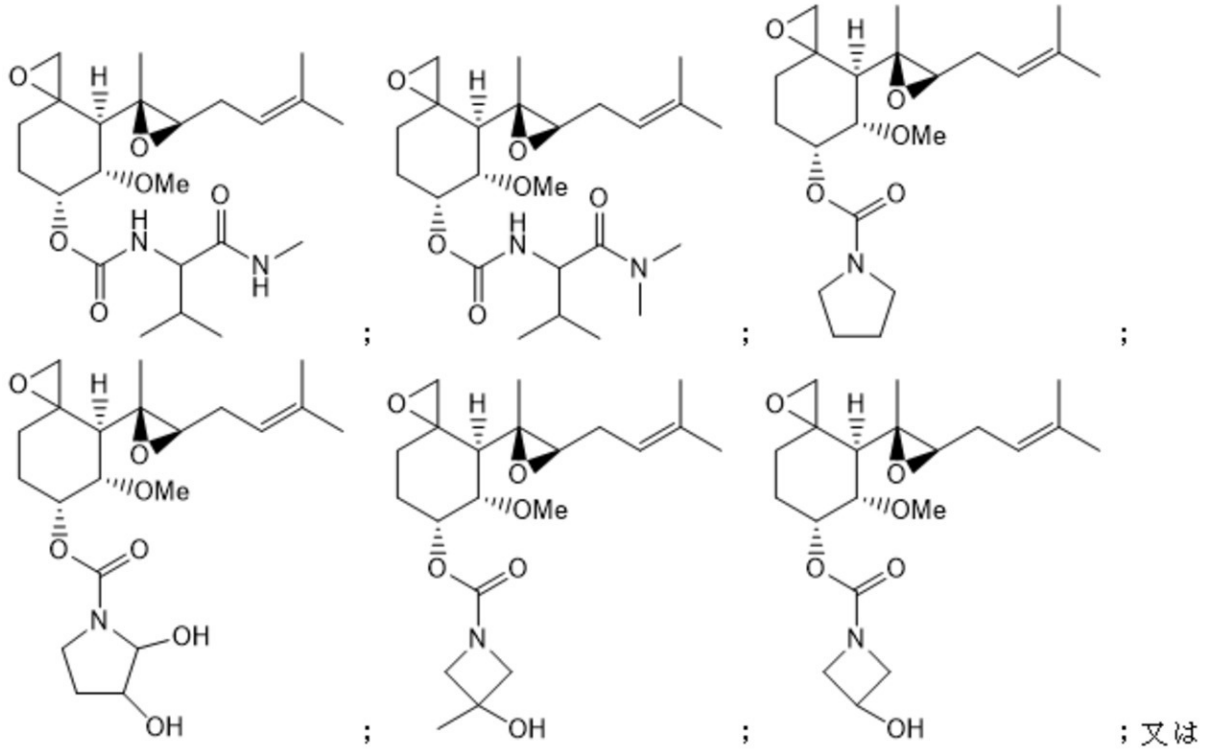
20

30

40

50

【化 1 0 - 2】



10

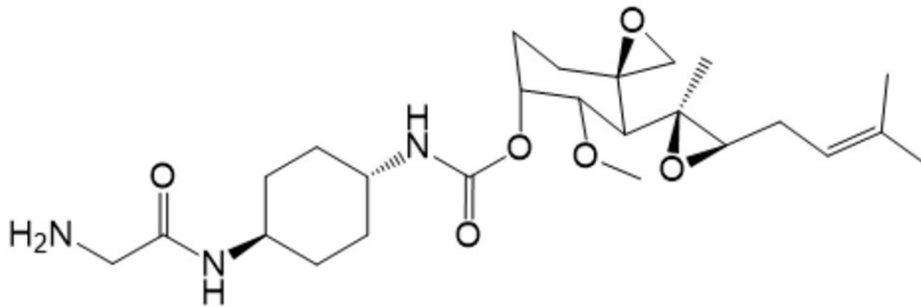
20

その薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルから選択することができる。

【0 1 1 2】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、

【化 1 1】



30

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルであり得る。

【0 1 1 3】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、皮下注射（SC）によって投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、中腹部（臍周囲部）への皮下注射によって投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤の皮下注射は、一定の注入速度で、約30～約45秒間の時間枠にわたる投与で行うことができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤の最大注入量は、約1.7ml未満である。

40

【0 1 1 4】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約4日ごと（Q4D）に投与することができる。

【0 1 1 5】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、1日ごとに約1回（QD）、2日ごとに

50

約1回(Q2D)、3日ごとに約1回(Q3D)、4日ごとに約1回(Q4D)、5日ごとに約1回(Q5D)、6日ごとに約1回(Q6D)、7日ごとに約1回(Q7D)、8日ごとに約1回(Q8D)、9日ごとに約1回(Q9D)、10日ごとに約1回(Q10D)、11日ごとに約1回(Q11D)、12日ごとに約1回(Q12D)、13日ごとに約1回(Q13D)、14日ごとに約1回(Q14D)、又は15日ごとに約1回(Q15D)投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、7日ごとに約1回(Q7D)投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、14日ごとに約1回(Q14D)投与することができる。

【0116】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約1mg/m²、又は約2mg/m²、又は約3mg/m²、又は約4mg/m²、又は約5mg/m²、又は約6mg/m²、又は約7mg/m²、又は約8mg/m²、又は約9mg/m²、又は約10mg/m²、又は約11mg/m²、又は約12mg/m²、又は約13mg/m²、又は約14mg/m²、又は約15mg/m²、又は約16mg/m²、又は約17mg/m²、又は約18mg/m²、又は約19mg/m²、又は約20mg/m²、又は約21mg/m²、又は約22mg/m²、又は約23mg/m²、又は約24mg/m²、又は約25mg/m²、又は約26mg/m²、又は約27mg/m²、又は約28mg/m²、又は約29mg/m²、又は約30mg/m²、又は約31mg/m²、又は約32mg/m²、又は約33mg/m²、又は約34mg/m²、又は約35mg/m²、又は約36mg/m²、又は約37mg/m²、又は約38mg/m²、又は約39mg/m²、又は約40mg/m²、又は約41mg/m²、又は約42mg/m²、又は約43mg/m²、又は約44mg/m²、又は約45mg/m²、又は約46mg/m²、又は約47mg/m²、又は約48mg/m²、又は約49mg/m²、又は約50mg/m²、又は約51mg/m²、又は約52mg/m²、又は約53mg/m²、又は約54mg/m²、又は約55mg/m²、又は約56mg/m²、又は約57mg/m²、又は約58mg/m²、又は約59mg/m²、又は約60mg/m²、又は約61mg/m²、又は約62mg/m²、又は約63mg/m²、又は約64mg/m²、又は約65mg/m²、又は約66mg/m²、又は約67mg/m²、又は約68mg/m²、又は約69mg/m²、又は約70mg/m²、又は約81mg/m²、又は約82mg/m²、又は約83mg/m²、又は約84mg/m²、又は約85mg/m²、又は約86mg/m²、又は約87mg/m²、又は約88mg/m²、又は約89mg/m²、又は約90mg/m²、又は約91mg/m²、又は約92mg/m²、又は約93mg/m²、又は約94mg/m²、又は約95mg/m²、又は約96mg/m²、又は約97mg/m²、又は約98mg/m²、又は約99mg/m²、又は約100mg/m²の量で投与することができる。

【0117】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約49mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約36mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約65mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約27mg/m²の量で投与することができる。

【0118】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約49mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約39mg/m²～約59mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約44mg/m²～約54mg/m²の量で投与することができる。

【0119】

いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約36mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約26mg/m²～約49mg/m²の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2阻害剤は、約31

0 mg、又は約 40 mg、又は約 50 mg、又は約 60 mg、又は約 70 mg、又は約 80 mg、又は約 90 mg、又は約 100 mg、又は約 110 mg、又は約 120 mg、又は約 130 mg、又は約 140 mg、又は約 150 mg、又は約 160 mg、又は約 170 mg、又は約 180 mg、又は約 190 mg、又は約 200 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 80 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 70 mg ~ 約 90 mg の量で投与することができる。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤は、約 75 mg ~ 約 85 mg の量で投与することができる。

【0126】

いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療的有効量は、約 10 mg、又は約 20 mg、又は約 30 mg、又は約 40 mg、又は約 50 mg、又は約 60 mg、又は約 70 mg、又は約 80 mg、又は約 90 mg、又は約 100 mg、又は約 110 mg、又は約 120 mg、又は約 130 mg、又は約 140 mg、又は約 150 mg、又は約 160 mg、又は約 170 mg、又は約 180 mg、又は約 190 mg、又は約 200 mg であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療的有効量は、約 80 mg であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療的有効量は、約 70 mg ~ 約 90 mg であり得る。いくつかの態様では、MetAP2 阻害剤の治療的有効量は、約 75 mg ~ 約 85 mg であり得る。

【0127】

選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD)

本明細書に記載される選択的エストロゲン受容体分解薬 (SERD) のいずれも、本明細書に記載されるキット、医薬組成物、使用、及び方法において用いることができる。

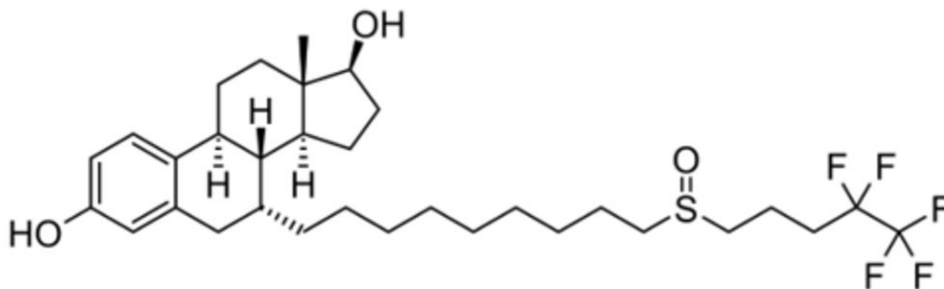
【0128】

当業者が理解するように、SERD は、エストロゲン受容体 (ER) に結合し、ER の分解とそれによる下方制御を引き起こす化合物である。

【0129】

いくつかの態様では、SERD はフルベストラント：

【化12】



又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導体、塩、もしくはエステルであり得る。当業者が理解するように、フルベストラントは、次の名称のいずれか1つによって識別される場合があると理解される：7-[9-[(4,4,5,5,5-ペントフルオロペンチル)スルフィニル]ノニル]エストラジオール、7-[9-[(4,4,5,5,5-ペントフルオロペンチル)-スルフィニル]ノニル]エストラ-1,3,5(10)-トリエン-3,17-ジオール、ICI-182780、ZD-182780、及びZD-9238。当業者が理解するように、フルベストラントは、CAS番号129453-61-8として識別される場合がある。

【0130】

いくつかの態様では、フルベストラントは、筋肉内投与することができる。

【0131】

いくつかの態様では、フルベストラントは、約 75 mg、又は約 100 mg、又は約 1

25 mg、又は約150 mg、又は約175 mg、又は約200 mg、又は約225 mg、又は約250 mg、又は約275 mg、又は約300 mg、又は約325 mg、又は約350 mg、又は約375 mg、又は約400 mg、又は約425 mg、又は約450 mg、又は約500 mg、又は約525 mg、又は約550 mg、又は約575 mg、又は約600 mg、又は約625 mg、又は約650 mg、又は約675 mg、又は約700 mgの量で投与することができる。

【0132】

いくつかの態様では、フルベストラントは、約500 mgの量で投与することができる。フルベストラントが約500 mgの量で投与される態様においては、その量を、約250 mgのフルベストラントの2回の筋肉内注射によって投与することができる。

10

【0133】

いくつかの態様では、フルベストラントは、約250 mgの量で投与することができる。フルベストラントが約250 mgの量で投与される態様においては、その量を、約250 mgのフルベストラントの単回の筋肉内注射によって投与することができる。

【0134】

いくつかの態様では、フルベストラントの治療的有効量は、本明細書に記載されるフルベストラント量のいずれかであり得る。

【0135】

いくつかの態様では、約250 mgの量のフルベストラントを筋肉内注射として投与することができる、その際の注射の容量は約5 mlであり、注射は約1～約2分間の時間に行われて行われる。

20

【0136】

いくつかの態様では、フルベストラントは、医薬組成物として投与することができ、その医薬組成物は、アルコール、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジルのうち少なくとも1つを共溶媒として含む。いくつかの態様では、フルベストラントは、医薬組成物として投与することができ、その医薬組成物は、ヒマシ油を共溶媒及び放出速度調整剤として含む。

【0137】

いくつかの態様では、フルベストラントを2週間ごとに約1回投与することができる。いくつかの態様では、フルベストラントを2週間ごとに約1回、約1ヶ月間にわたって投与し、その後、毎月1回投与することができる。

30

【0138】

フルベストラントの限定されない投与計画には、1日目、15日目、29日目にフルベストラントのある量（例えば、約500 mg又は約250 mg）を投与し、その後毎月1回投与することが含まれ得る。

【0139】

いくつかの態様では、SERDは、ブリラネストラント (brilanestrant)、エラセストラント (elacestrant)、ジレデストラント (Giredestrant)、アムセネストラント (Amcenestrant; SAR439859)、AZD9833、リントデストラント (Rintodestrant)、LSZ102、LY3484356、エラセストラント (Elacestrant)、ZN-c5、D-0502、SHR9549、及び当技術分野で公知の他の任意のSERDから選択することができる。

40

【0140】

PI3K阻害剤

本明細書に記載されるPI3K阻害剤のいずれも、本明細書に記載されるキット、医薬組成物、使用、及び方法において用いることができる。

【0141】

当業者が理解するように、PI3K阻害剤は、1つ以上のホスホイノシチド 3-キナーゼ酵素に結合してそれを阻害する化合物である。いくつかの態様では、PI3K阻害剤

50

量で投与することができる。

【0149】

いくつかの態様では、アルペリシブの治療的有効量は、本明細書に記載されるアルペリシブ量のいずれかであり得る。

【0150】

いくつかの態様では、アルペリシブは、医薬組成物として投与することができ、その医薬組成物は、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、及びデンプングリコール酸ナトリウムのうちの少なくとも1つを含む。いくつかの態様では、アルペリシブは、医薬組成物として投与することができ、その医薬組成物は、ヒプロメロース、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、微結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、マクロゴール/ポリエチレングリコール(PEG)4000、タルク、及び二酸化チタンのうちの少なくとも1つを含む。

10

【0151】

いくつかの態様では、アルペリシブは、錠剤として投与することができ、その錠剤は、アルペリシブの、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、マクロゴール/ポリエチレングリコール(PEG)4000、タルク、及び二酸化チタンとの組み合わせを含み、また、錠剤は、ヒプロメロース、黒色酸化鉄、赤色酸化鉄、マクロゴール/ポリエチレングリコール(PEG)4000、タルク、及び二酸化チタンを含むフィルムコーティングを有する。いくつかの態様では、錠剤は、約50mgのアルペリシブを含むことができる。いくつかの態様では、錠剤は、約150mgのアルペリシブを含むことができる。いくつかの態様では、錠剤は、約200mgのアルペリシブを含むことができる。

20

【0152】

いくつかの態様では、アルペリシブは、少なくとも1種の抗ヒスタミン剤と組み合わせて投与することができる。当業者が理解するように、抗ヒスタミン剤は、アルペリシブへの曝露から生じる皮膚刺激又は発疹を最小限に抑える手段として、アルペリシブと組み合わせて投与することができる。したがって、本開示のいずれの方法も、対象に少なくとも1種の抗ヒスタミン剤を投与することをさらに含むことができる。

【0153】

いくつかの態様では、アルペリシブは、アルペリシブ誘発性高血糖症を治療する手段としての、メトホルミン、インスリン、SGLT2阻害剤、インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤など)、又はそれらの任意の組み合わせと組み合わせて、投与することができる。したがって、本開示のいずれの方法も、メトホルミン、インスリン、SGLT2阻害剤、インスリン抵抗性改善薬(チアゾリジンジオン、ジペプチジルペプチダーゼ-4阻害剤など)、又はそれらの任意の組み合わせを投与することをさらに含む得る。

30

【0154】

いくつかの態様では、PI3K阻害剤は、ピチリシブ、Ly294002、PI-103、ZSTK-474、アルペリシブ、AS-605240、PIK-75、A66、ボクスタリシブ(voxtalisisib)、PIK90、PF-04691502、AZD6482、アピトリシブ、GSK1059615、BGT226、フィメピノスタット(fimepinostat)、CH5132799、PKI-402、TG100713、VS-5584、KU-0060648、GNE-477、レニオリシブ(leniolisisib)、SF2523、AZD8835、AZD8186、PF-4989216、HS-173、コパンリシブ(copanlisisib)、イデラリシブ(idelalisisib)、ブパルリシブ(buparlisisib)、イナボリシブ、パキサリシブ(paxalisisib)、リゴセルチブ(rigosertib)、ビミラリシブ(bimiralisisib)、CUDC-908、ダクトリシブ(dactolisisib)、GDC-0326、ゲダトリシブ(gedatolisisib)、オミパリシブ(omipalisisib)、ピチリシブ(pictilisisib)、HHCYH-33、men-1611、ピララリシブ(pilaralisisib)、セラベリシブ(serabelisisib);

40

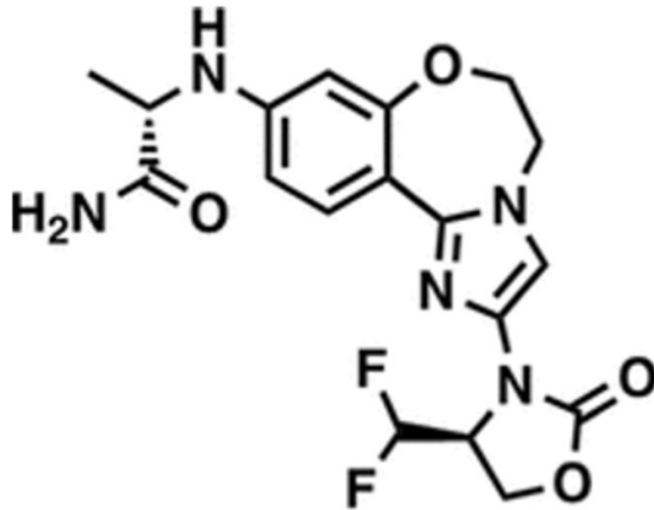
50

TAK - 117)、GNE - 477、テセリシブ (teselisib)、TL - 117、HEC - 68498、RLY - 2608、又は当技術分野で公知の他の任意のPI3K阻害剤から選択することができる。

【0155】

当業者によって理解される、イナボリシブ (GDC - 0077) の構造：

【化14】



10

20

(Hanan et al. Discovery of GDC-0077 [Inavolisib], a Highly Selective Inhibitor and Degradator of Mutant PI3K, Journal of Medicinal Chemistry, 2022, 65, 24, 16589-16621を参照；参照により、その全体がすべての目的に対して援用されるものとする)。

【0156】

いくつかの態様では、イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩は、静脈内投与することができる。

30

【0157】

いくつかの態様では、イナボリシブは、経口投与することができる。

【0158】

いくつかの態様では、イナボリシブは、約0.5mg、又は約1mg、又は約1.5mg、又は約2mg、又は約2.5mg、又は約3mg、又は約3.5mg、又は約4mg、又は約4.5mg、又は約5mg、又は約5.5mg、又は約6mg、又は約6.5mg、又は約7mg、又は約7.5mg、又は約8mg、又は約8.5mg、又は約9mg、又は約9.5mg、又は約10mg、又は約10.5mg、又は約11mg、又は約11.5mg、又は約12mg、又は約12.5mg、又は約13mg、又は約13.5mg、又は約14mg、又は約14.5mg、又は約15mg、又は約15.5mg、又は約16mg、又は約16.5mg、又は約17mg、又は約17.5mg、又は約18mg、又は約18.5mg、又は約19mg、又は約19.5mg、又は約20mgの量で投与することができる。

40

【0159】

いくつかの態様では、イナボリシブの治療的有効量は、本明細書に記載されるイナボリシブ量のいずれかであり得る。

【0160】

いくつかの態様では、イナボリシブは、週に約1回、週に約2回、週に約3回、週に約4回、週に約5回、週に約6回投与することができる。いくつかの態様では、イナボリシ

50

ブは、連日投与することができる。いくつかの態様では、イナポリシブは、28日サイクルの1～28日目に連日投与することができる。

【0161】

微小管標的化合物

本明細書に記載される微小管標的化合物のいずれも、本明細書に記載されるキット、医薬組成物、使用、及び方法において用いることができる。

【0162】

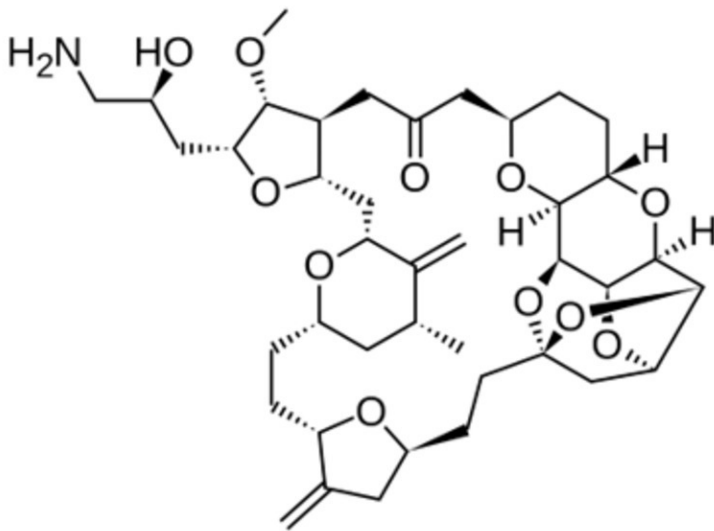
当業者が理解するように、微小管標的化合物（当技術分野では微小管標的化剤とも呼ばれる）は、直接的又は間接的に微小管の動態を調節し、それによって、細胞周期の進行、有糸分裂、代謝、細胞シグナル伝達、細胞内輸送などを含むがこれらに限定されない、様々な細胞機能を調節する化合物である。

10

【0163】

いくつかの態様では、微小管標的化合物は、エリブリン：

【化15】



20

又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導體、塩、もしくはエステルである。当業者が理解するように、エリブリンは、次の名称のいずれか1つによって識別される場合があると理解される：E7389、ER-086526、NSC-707389、及び2-(3-アミノ-2-ヒドロキシプロピル)ヘキサコサヒドロ-3-メトキシ-26-メチル-20,27-ビス(メチレン)11,15-18,21-24,28-トリエポキシ-7,9-エタノ-12,15-メタノ-9H,15H-フロ(3,2-i)フロ(2',3'-5,6)ピラノ(4,3-b)(1,4)ジオキサシクロペンタコシン-5-(4H)-オン。当業者が理解するように、エリブリンは、CAS番号253128-41-5として識別される場合がある。

30

【0164】

いくつかの態様では、微小管標的化合物は、エリブリンのメシル酸塩(mesy late salt of eribulin)(エリブリンメシレート(eribulin mesylate))であり得る。

40

【0165】

いくつかの態様では、エリブリン又はその薬学的に許容される塩、類似体、誘導體、塩、もしくはエステルは、静脈内投与することができる。

【0166】

いくつかの態様では、エリブリンメシレートは、静脈内投与することができる。

【0167】

いくつかの態様では、エリブリンは、約0.1mg/m²、又は約0.2mg/m²、

50

又は約 0.3 mg/m²、又は約 0.4 mg/m²、又は約 0.5 mg/m²、又は約 0.6 mg/m²、又は約 0.7 mg/m²、又は約 0.8 mg/m²、又は約 0.9 mg/m²、又は約 1.0 mg/m²、又は約 1.1 mg/m²、又は約 1.2 mg/m²、又は約 1.3 mg/m²、又は約 1.4 mg/m²、又は約 1.5 mg/m²、又は約 1.6 mg/m²、又は約 1.7 mg/m²、又は約 1.8 mg/m²、又は約 1.9 mg/m²、又は約 2.0 mg/m²、又は約 2.1 mg/m²、又は約 2.2 mg/m²、又は約 2.3 mg/m²、又は約 2.4 mg/m²、又は約 2.5 mg/m²、又は約 2.6 mg/m²、又は約 2.7 mg/m²、又は約 2.8 mg/m²、又は約 2.9 mg/m²、又は約 3.0 mg/m² の量で投与することができる。

【0168】

いくつかの態様では、エリブリンメシレートは、約 0.1 mg/m²、又は約 0.2 mg/m²、又は約 0.3 mg/m²、又は約 0.4 mg/m²、又は約 0.5 mg/m²、又は約 0.6 mg/m²、又は約 0.7 mg/m²、又は約 0.8 mg/m²、又は約 0.9 mg/m²、又は約 1.0 mg/m²、又は約 1.1 mg/m²、又は約 1.2 mg/m²、又は約 1.3 mg/m²、又は約 1.4 mg/m²、又は約 1.5 mg/m²、又は約 1.6 mg/m²、又は約 1.7 mg/m²、又は約 1.8 mg/m²、又は約 1.9 mg/m²、又は約 2.0 mg/m²、又は約 2.1 mg/m²、又は約 2.2 mg/m²、又は約 2.3 mg/m²、又は約 2.4 mg/m²、又は約 2.5 mg/m²、又は約 2.6 mg/m²、又は約 2.7 mg/m²、又は約 2.8 mg/m²、又は約 2.9 mg/m²、又は約 3.0 mg/m² の量で投与することができる。

【0169】

いくつかの態様では、エリブリンは、約 1.4 mg/m² の量で投与することができる。いくつかの態様では、エリブリンは、約 1.1 mg/m² の量で投与することができる。いくつかの態様では、エリブリンは、約 0.7 mg/m² の量で投与することができる。

【0170】

いくつかの態様では、エリブリンメシレートは、約 1.4 mg/m² の量で投与することができる。いくつかの態様では、エリブリンメシレートは、約 1.1 mg/m² の量で投与することができる。いくつかの態様では、エリブリンメシレートは、約 0.7 mg/m² の量で投与することができる。

【0171】

いくつかの態様では、ある量のエリブリン又はエリブリンメシレートが対象に静脈内投与される場合、その量のエリブリン又はエリブリンメシレートを、約 2 分間～約 5 分間の時間にわたって投与することができる。

【0172】

いくつかの態様では、エリブリンの治療的有効量は、本明細書に記載されるエリブリン量のいずれかであり得る。

【0173】

いくつかの態様では、エリブリン又はエリブリンメシレートは、週に約 1 回投与することができる。いくつかの態様では、エリブリン又はエリブリンメシレートは、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与することができる。

【0174】

いくつかの態様では、エリブリン又はエリブリンメシレートは、医薬組成物として投与ことができ、その医薬組成物は、約 5 : 95 の割合でエタノール及び水をさらに含む。いくつかの態様では、エリブリン又はエリブリンメシレートの濃度は、医薬組成物中で約 0.5 mg/ml であり得る。

【0175】

いくつかの態様では、微小管標的化合物は、パクリタキセル、ドセタキセル、ビンクリスチン、ビンピアスチン (vinbinaustin)、ノコダゾール、エポチロン、ナベルピン、及び当技術分野で公知の他の任意の微小管標的化合物から選択することができる。

10

20

30

40

50

る。

【0176】

治療対象及びがん

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は動物である。いくつかの態様では、動物は哺乳類であり得る。いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象はヒトである。

【0177】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は18歳以上のヒトである。いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は18歳未満のヒトである。

【0178】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は閉経後の女性である。

【0179】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象はがんを有する。いくつかの態様では、がんは、対象内に存在する少なくとも1つの腫瘍によって特徴付けられる。

【0180】

「がん」及び「がん性」という用語は、典型的には無秩序な細胞増殖によって特徴づけられる、哺乳類における生理的状態のことを指す、又は説明するものである。この定義には、良性及び悪性がんが含まれる。がんの例としては、がん腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、及び胚細胞腫瘍などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。このようながんのより具体的な例としては、副腎皮質がん、膀胱尿路上皮がん、乳房浸潤がん、子宮頸部扁平上皮がん、子宮頸管内腺がん、胆管がん、結腸腺がん、リンパ性新生物びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、食道がん、多形膠芽腫、頭頸部扁平上皮がん、嫌色素性腎がん、腎臓腎明細胞がん、腎臓腎乳頭細胞がん、急性骨髄性白血病、脳低悪性度神経膠腫、肝臓肝細胞がん、肺腺がん、肺扁平上皮がん、中皮腫、卵巣漿液性嚢胞腺がん、膵臓腺がん、褐色細胞腫、傍神経節腫、前立腺腺がん、直腸腺がん、肉腫、皮膚黒色腫、胃腺がん、精巣胚細胞腫瘍、甲状腺がん、胸腺腫、子宮がん肉腫、ブドウ膜黒色腫が挙げられる。その他の例としては、乳がん、肺がん、リンパ腫、黒色腫、肝がん、結腸直腸がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん、又は胃がんなどが挙げられる。がんのさらなる例としては、神経内分泌がん、非小細胞肺がん（NSCLC）、小細胞肺がん、甲状腺がん、子宮内膜がん、胆管がん、食道がん、肛門がん、唾液腺がん、外陰部がん、子宮頸がん、急性リンパ芽球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、副腎腫瘍、肛門がん、胆管がん、膀胱がん、骨がん、腸がん、脳腫瘍、乳がん、原発不明がん（CUP）、骨に広がったがん、脳に広がったがん、肝臓に広がったがん、肺に広がったがん、カルチノイド、子宮頸がん、小児がん、慢性リンパ球性白血病（CLL）、クロム（Chromosome）骨髄性白血病（CML）、結腸直腸がん、耳のがん、子宮内膜がん、眼がん、濾胞性樹状細胞肉腫、胆嚢がん、胃がん（Gastric cancer）、食道胃接合部がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性疾患（GIT）、有毛細胞性白血病、頭頸部がん、ホジキンリンパ腫、カボジ肉腫、腎がん、喉頭がん、白血病、形成性胃組織炎、肝がん、肺がん、リンパ腫、悪性神経鞘腫、縦隔胚細胞腫瘍、黒色腫皮膚がん、男性のがん、メルケル細胞皮膚がん、中皮腫、奇胎妊娠、口及び中咽頭がん、骨髄腫、鼻及び副鼻腔がん、上咽頭がん、神経芽腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫（NHL）、食道がん、卵巣がん、膵がん、陰茎がん、存続絨毛症及び絨毛がん、褐色細胞腫、前立腺がん、腹膜偽粘液腫、直腸がん、網膜芽細胞腫、唾液腺がん、二次がん、印環細胞がん、皮膚がん、小腸がん、軟部組織肉腫、胃がん（Stomach cancer）、T細胞小児非ホジキンリンパ腫（NHL）、精巣がん、胸腺がん、甲状腺がん、舌がん、扁桃腺がん、副腎腫瘍、子宮がん（Uterine cancer）、膣がん、外陰部がん、ウィルムス腫瘍、子宮がん（Womb cancer）、及び婦人科がんが挙げられる。がんの例としてはまた、血液悪性腫瘍、リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、末梢T細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、クロム（Chromosome）リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、胆道がん、肝細胞がん、結腸直腸

10

20

30

40

50

がん、乳がん、肺がん、非小細胞肺がん、卵巣がん、甲状腺がん、腎細胞がん、膵がん、膀胱がん、皮膚がん、悪性黒色腫、メルケル細胞がん、ぶどう膜黒色腫、又は多形膠芽腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0181】

いくつかの態様では、がんは、がん腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、白血病、脳腫瘍、乳がん、血液がん、骨がん、肺がん、皮膚がん、肝がん、卵巣がん、膀胱がん、腎がん (renal cancer)、腎がん (kidney cancer)、胃がん (gastric cancer)、甲状腺がん、膵がん、食道がん、前立腺がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん (stomach cancer)、軟部組織がん、喉頭がん、小腸がん、精巣がん、肛門がん、外陰部がん、関節がん、口腔がん、咽頭がん、又は結腸直腸がんである。

10

【0182】

いくつかの態様では、がんは乳がんである。

【0183】

いくつかの態様では、乳がんは進行性乳がんである。

【0184】

いくつかの態様では、乳がんは転移性乳がんである。本明細書で使用する「転移性乳がん」とは、ステージIII又はIVの乳がんであり、肝臓、脳、骨などを含むがこれらに限定されない身体の他の部分に広がったものをいう。

【0185】

いくつかの態様では、乳がんはヒト上皮成長因子2 (HER2) 陰性乳がんである。

20

【0186】

いくつかの態様では、乳がんはホルモン受容体 (HR) 陽性乳がんである。

【0187】

いくつかの態様では、乳がんはHR陽性/HER2陰性 (HR+HER2-) 乳がんである。

【0188】

いくつかの態様では、乳がんはトリプルネガティブ乳がんである。いくつかの態様では、乳がんはトリプルネガティブ転移性乳がんである。

【0189】

いくつかの態様では、当業者が理解するように、対象からの試料が約10%未満のエストロゲン及びプロゲステロン受容体染色、並びに0~1+のHER2免疫組織化学 (IHC) スコアを示す場合に、対象はトリプルネガティブ乳がんを有すると同定され得る。

30

【0190】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象はHR+HER2-乳がんを有する閉経後の女性である。

【0191】

いくつかの態様では、乳がんはルミナルA乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんはルミナルB乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんはトリプルネガティブ又は基底様乳がんであり得る。いくつかの態様では、乳がんはHER2が豊富な (HER2-enriched) 乳がんであり得る。

40

【0192】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、乳がん及び少なくとも1つのPIK3CA変異を有する。

【0193】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、HR+HER2-乳がんを有する閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有する。

【0194】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は再発乳がんを有し、対象は、ネ

50

オアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法によって、以前に治療されている対象である。いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、再発HR+HER2-乳がんを有する閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有し、対象は、ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法によって、以前に治療されている対象である。いくつかの態様では、再発乳がんは、ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法の完了から約12ヶ月超経過した時点の疾患進行(progressive disease more than about 12 months from)によって特徴づけられる。

【0195】

内分泌療法の非限定的な例としては、アナストロゾール(Anastrozole; Arimidex)、エキセメスタン(Exemestane; Aromasin)、フルベストラント(Fulvestrant; Faslodex)、ゴセレリン(Goserelin; Zoladex)、レトロゾール(Letrozole; Femara)、酢酸ロイプロリド(Leuprolide acetate; Eligard、Fensolvi、Lupron)、メゲストロール(Megestrol; Megace ES)、タモキシフェン(Tamoxifen; Nolvadex、Soltamox)、トレミフェン(Toremifene; Fareston)などが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0196】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は再発乳がんを有し、対象は少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって、以前に治療されている対象である。いくつかの態様では、対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって、少なくとも約12カ月間治療された対象であり得る。

20

【0197】

CDK4/6阻害剤の非限定的な例としては、パルボシクリブ(palbociclib)、アベマシクリブ(abemaciclib)、リボシクリブ(ribociclib)、トリラシクリブ(trilaciclib)、SHR-6390、FCN-437c、レロシクリブ(lerociclib)、ミルシクリブ(milciclib)、PF-06873600、XZP-3287、ゾチラシクリブ(zotiraciclib)、BEET-209、BPI-16350、CS-3002、ファドラシクリブ(fadraciclib)、HS-10342、ON-123300、PF-06842874、TQ-05510、BPI-1178、JS-101、NUV-422、AU-294、CCT-68127、ETH-155008、HEC-80797、JRP-890、JS-104、NEOS-518、PF-07104091、PF-07220060、RMC-4550、SRX-3177、VS-2370、VS-2370、又はそれらの薬学的に許容される塩が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0198】

したがって、いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、再発HR+HER2-乳がんを有する閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有し、対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって、以前に治療されている対象である。したがって、いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、再発HR+HER2-乳がんを有する閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有し、対象は、ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法によって以前に治療されており、再発乳がんは、ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法の完了から約12ヶ月超経過した時点の病態進行によって特徴付けられ、対象は、少なくとも1つの内分泌療法と少なくとも1つのCDK4/6阻害剤との組み合わせでさらに治療された対象である。いくつかの態様では、前記の少なくとも1つの内分泌療法と少なくとも1つのCDK4/6阻害剤との組み合わせによるさらなる

40

50

治療は、少なくとも約12カ月間、対象に投与を行う治療であり得る。

【0199】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって治療中に進行性であることが同定された乳がんを有する。したがって、いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって治療中に進行性であることが同定されたHR+HER2-乳がんを有する、閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有する。いくつかの態様では、対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって、少なくとも約12カ月間治療された対象であり得る。

10

【0200】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって治療された後に進行性であることが同定された乳がんを有する。したがって、いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって治療された後に進行性であることが同定されたHR+HER2-乳がんを有する、閉経後の女性であり、前記治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも1つのPIK3CA変異を有する。いくつかの態様では、対象は、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法によって、少なくとも約12カ月間治療された対象であり得る。

20

【0201】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は高血糖症のリスクがある対象である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.7%~約6.4%である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%~約6.4%である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、空腹時血漿グルコース(FPG)値が約100mg/dL(5.6mmol/L)超、かつ約140mg/dL(7.7mmol/L)未満である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.7%~約6.4%であり、空腹時血漿グルコース(FPG)値が約100mg/dL(5.6mmol/L)超、かつ約140mg/dL(7.7mmol/L)未満である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%~約6.4%であり、空腹時血漿グルコース(FPG)値が約100mg/dL(5.6mmol/L)超、かつ約140mg/dL(7.7mmol/L)未満である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.7%~約6.4%であり、空腹時血漿グルコース(FPG)値が約140mg/dL(7.7mmol/L)未満である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%~約6.4%であり、空腹時血漿グルコース(FPG)値が約140mg/dL(7.7mmol/L)未満である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%超である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%以上(greater than or equal to)である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.6%超である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、空腹時血糖値が約100mg/dL超である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約5.5%超であり、及び/又は空腹時血糖値が約100mg/dL超である。いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、HbA1c値が約39mmol/mol~約47mmol/molである。

30

40

【0202】

いくつかの態様では、対象は、HbA1c値が約5.5%超である。

【0203】

50

いくつかの態様では、高血糖症のリスクがある対象は、インスリン抵抗性の恒常性モデル評価 (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance; HOMA-IR) スコアが約 1.8 超である。当業者が理解するように、HOMA-IR スコアは次のように計算される：空腹時血清インスリン ($\mu\text{U}/\text{ml}$) \times 空腹時血漿グルコース (mmol/L) / 22.5 (Matthews et al. Diabetologia, 1985, 28(7) を参照；参照により、その全体がすべての目的に対して援用されるものとする)。

【0204】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、ボディマス指数 (BMI) が約 $20\text{kg}/\text{m}^2$ 超である。いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、ボディマス指数 (BMI) が約 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上 (greater than or equal to) である。

10

【0205】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、トリプルネガティブ転移性乳がんを有し、i) 約 $30\text{kg}/\text{m}^2$ 以上の BMI；及び ii) 約 5.5% 超の HbA1c 値；のうちの少なくとも 1 つを有する。いくつかの態様では、対象は、転移性乳がんに対して少なくとも 1 ラインの治療を以前に受けたことがある。いくつかの態様では、対象は、転移性乳がんに対して少なくとも 2 ラインの治療を以前に受けたことがある。

【0206】

いくつかの態様では、治療又は予防を必要とする対象は、少なくとも 1 つの代謝機能障害を有する。いくつかの態様では、前記の少なくとも 1 つの代謝機能障害は、内臓脂肪過多、脂質異常症、肥満 (BMI 30)、レプチン高値、アディポネクチン低値、高いレプチン-アディポネクチン比、空腹時インスリン高値、慢性炎症を伴う空腹時インスリン高値、インスリン抵抗性、空腹時高血糖、高 HbA1c、又はこれらのいずれかの組み合わせであり得る。

20

【0207】

投与計画

MetAP2 阻害剤と微小管標的化化合物との組み合わせを対象に投与する本開示の方法のいくつかの態様では、対象に MetAP2 阻害剤を 14 日ごと (Q14D) に投与することができ、微小管標的化化合物を、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与することができる。言い換えると、微小管標的化化合物を、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与することができ、MetAP2 阻害剤を、奇数サイクル (例えば、第 1 サイクル、第 3 サイクル、第 5 サイクルなど) の 1 日目及び 15 日目、並びに偶数サイクル (例えば、第 2 サイクル、第 4 サイクル、第 6 サイクルなど) の 8 日目に投与することができる。この投与計画の概略図を図 1 に示す。

30

【0208】

MetAP2 阻害剤と微小管標的化化合物との組み合わせを対象に投与する本開示の方法のいくつかの態様では、MetAP2 阻害剤及び微小管標的化化合物を 21 日サイクルで投与することができ、その 21 日サイクルは、MetAP2 阻害剤及び微小管標的化化合物の両方を対象に 7 日ごとに 1 回 (Q7D)、2 週間投与し、その後、MetAP2 阻害剤及び微小管標的化化合物を 1 週間投与しないことを含む。したがって、非限定的な例では、MetAP2 阻害剤及び微小管標的化化合物を、21 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与することができる。

40

【0209】

MetAP2 阻害剤と微小管標的化化合物との組み合わせを対象に投与する本開示の方法のいくつかの態様では、MetAP2 阻害剤及び微小管標的化化合物を 21 日サイクルで投与することができ、その 21 日サイクルは、MetAP2 阻害剤を 21 日ごとに 1 回 (Q21D) 投与すること、及び微小管標的化化合物を 7 日ごとに 1 回 (Q7D)、2 週間投与し、その後、微小管標的化化合物を 1 週間投与しないことを含む。したがって、非限定的な一例においては、MetAP2 阻害剤を 21 日サイクルの 1 日目に投与すること

50

ができ、微小管標的化化合物を21日サイクルの1日目及び8日目に投与することができる。他の非限定的な一例においては、MetAP2阻害剤を21日サイクルの間に少なくとも1回投与することができ、微小管標的化化合物を21日サイクルの1日目及び8日目に投与することができる。

【0210】

MetAP2阻害剤と微小管標的化化合物との組み合わせを対象に投与する本開示の方法のいくつかの態様では、対象に、MetAP2阻害剤を14日ごとに(Q14D)投与することができ、微小管標的化化合物を21日サイクルの1日目と、5日目～11日目の間(5日目及び11日目も含む)の1日とに投与することができる。言い換えると、微小管標的化化合物を、21日サイクルの21日サイクルの1日目と、5日目～11日目の間(5日目及び11日目も含む)の1日とに投与することができ、MetAP2阻害剤を、奇数サイクル(例えば、第1サイクル、第3サイクル、第5サイクルなど)の1日目及び15日目、並びに偶数サイクル(例えば、第2サイクル、第4サイクル、第6サイクルなど)の8日目に投与することができる。

10

【0211】

対象にMetAP2阻害剤、SERD、及びPI3K阻害剤の組み合わせを投与する本開示の方法のいくつかの態様では、対象に、MetAP2阻害剤及びSERD阻害剤を、14日間の前治療フェーズにわたって投与し、その後、PI3K阻害剤の投与を15日目に開始することができる。

【0212】

対象にMetAP2阻害剤、PI3K阻害剤、及びSERDの組み合わせを投与する本開示の方法のいくつかの態様では、MetAP2阻害剤を、28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与することができ、SERDを、前記28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与することができ、PI3K阻害剤を、前記サイクルの15日目から開始して1日1回(QD)投与することができる。言い換えると、MetAP2阻害剤を、前記28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、SERDを、前記28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、PI3K阻害剤を、前記28日サイクルの15～28日目に投与することができる。先の3剤併用療法の1つの28日サイクルの完了後、以降の28日サイクルを実施することができ、これらのサイクルでは、MetAP2阻害剤を、新たな28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与し、SERDを、前記の新たな28日サイクルの1日目から開始して28日ごと(Q28D)に1回投与し、アルペリシブを、前記の新たな28日サイクルの1日目から開始して1日1回(QD)投与する。言い換えると、2回目以降のサイクルにおいて、MetAP2阻害剤を、28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、SERDを、28日サイクルの1日目に投与することができ、アルペリシブを、28日サイクルの1～28日目に投与することができる。これらの投与計画の概略図を図2に示す。

20

30

【0213】

対象にMetAP2阻害剤、PI3K阻害剤、及びSERDの組み合わせを投与する本開示の方法のいくつかの態様では、MetAP2阻害剤を、28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与することができ、SERDを、前記28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与することができ、PI3K阻害剤を、前記サイクルの1日目から開始して1日1回(QD)投与することができる。言い換えると、MetAP2阻害剤を、前記28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、SERDを、前記28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、PI3K阻害剤を、前記28日サイクルの1～28日目に投与することができる。先の3剤併用療法の1つの28日サイクルの完了後、以降の28日サイクルを実施することができ、これらのサイクルでは、MetAP2阻害剤を、新たな28日サイクルの1日目から開始して14日ごと(Q14D)に対象に投与し、SERDを、前記の新たな28日サイクルの1日目から開始して28日ごと(Q28D)に1回投与し、アルペ

40

50

リシブを、前記の新たな28日サイクルの1日目から開始して1日1回(QD)投与する。言い換えると、2回目以降のサイクルにおいて、MetAP2阻害剤を、28日サイクルの1日目及び15日目に投与することができ、SERDを、28日サイクルの1日目に投与することができ、アルペリシブを、28日サイクルの1~28日目に投与することができる。これらの投与計画の概略図を図2に示す。

【0214】

一般的な定義

本開示の特定の化合物は、特定の幾何異性体又は立体異性体の形態で存在し得る。本開示は、シス-及びトランス-異性体、R-及びS-エナンチオマー、ジアステレオマー、(D)-異性体、(L)-異性体、それらのラセミ混合物、及びそれらの他の混合物を含む、すべてのそのような化合物を企図するものであり、これらは本開示の範囲内である。追加の不斉炭素原子が、アルキル基などの置換基中に存在してもよい。このような異性体及びそれらの混合物はすべて、本開示に含まれることを意図している。示されているいずれの特定の異性体も、単なる例示にすぎない(例えば、トランス-異性体が例示された場合、シス-異性体も含まれる)。

10

【0215】

例えば、本開示の化合物の特定のエナンチオマーが所望される場合、それを不斉合成又はキラル補助剤による誘導によって調製してもよく、得られたジアステレオマー混合物を分離し、補助基を切断することで純粋な所望のエナンチオマーが提供される。あるいは、分子がアミノ基などの塩基性官能基、又はカルボキシル基などの酸性官能基を含む場合、適切な光学活性酸又は塩基を用いてジアステレオマー塩を形成し、次いで、このようにして形成されたジアステレオマーを、当技術分野で周知の分別晶出又はクロマトグラフィー手段によって分離し、その後、純粋なエナンチオマーを回収する。

20

【0216】

本明細書において、化合物の構造式は、便宜上特定の異性体を表す場合があるが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素原子による光学異性体、立体異性体、互変異性体、及び同種のものなどの、すべての異性体を含む。さらに、式で表される化合物には結晶多形が存在することがある。なお、いかなる結晶形、結晶形混合物、又はその無水物もしくは水和物も、本開示の範囲に含まれるものとする。さらに、生体内での本化合物の分解により生成する、いわゆる代謝物も、本開示の範囲に含まれる。

30

【0217】

「異性体性」とは、分子式は同じだが、原子の結合の順番、又は空間内の原子の配列が異なる化合物のことを意味する。空間内の原子の配列が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像ではない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は、「エナンチオマー」、又は場合によっては光学異性体と呼ばれる。キラリティが互いに逆の個々のエナンチオマー形態を等量含む混合物は、「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0218】

4つの非同ーな置換基と結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

【0219】

「キラル異性体」とは、少なくとも1つのキラル中心を持つ化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして、又は複数のジアステレオマーの混合物(「ジアステレオマー混合物」と呼ばれる)として、存在する場合がある。キラル中心が1つ存在する場合、立体異性体はそのキラル中心の絶対配置(R又はS)によって特徴づけられる。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の、空間における配置のことを指す。考慮対象のキラル中心に結合した置換基は、カーン、インゴルド、及びプレローグの「順位則」に従って順位付けされる(Cahn et al., Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1

40

50

951 (London), 612; Cahn et al., *Experientia* 1956, 12, 81; Cahn, *J. Chem. Educ.* 1964, 41, 116)。

【0220】

「幾何異性体」とは、二重結合の周囲の回転が妨げられることによって存在するジアステレオマーを意味する。これらの配置はシス及びトランス、又はZ及びEという接頭辞によって名称が区別される。これらの接頭辞は、カーン-インゴルド-プレログ則に従い、基が分子内の二重結合の同じ側に存在するか反対側に存在するかを示している。

【0221】

さらに、本開示で議論される構造及びその他の化合物には、そのアトロプ(atropi) 10
c)異性体がすべて含まれる。「アトロプ異性体」は、2つの異性体の原子が空間内で異なる配置をしている立体異性体の一種である。アトロプ異性体は、中心となる結合の周囲において大型の基が回転を妨げられることによって起こる、回転制限によって存在する。このようなアトロプ異性体は、典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィ技術の最近の進歩の結果、場合によっては2つのアトロプ異性体の混合物を分離することが可能になっている。

【0222】

「互変異性体」とは、平衡状態で存在し、ある異性体形態から別の異性体形態へ容易に変換される2つ以上の構造異性体の1つである。この変換の結果として、隣接した共役二重結合の切り換えを伴う水素原子のフォーマルな移動(formal migration) 20
(formal migration)が起こる。互変異性体は、溶液中で互変異性体セットの混合物として存在する。固体形態では、通常は1つの互変異性体が優勢である。互変異性化が可能な溶液中では、互変異性体の化学平衡に到達する。互変異性体の正確な割合はいくつかの因子に依存し、そのような因子には、温度、溶媒、及びpHが含まれる。互変異性化による相互変換が可能な互変異性体という概念は、互変異性と呼ばれる。

【0223】

様々な種類の互変異性があり得るが、それらのうち、一般的に見られるのは2つである。ケト-エノール互変異性では、電子と水素原子の同時シフトが起こる。環-鎖互変異性は、糖鎖分子内のアルデヒド基(-CHO)が、同じ分子中のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応し、グルコースが示すような環状(リング状)の形態を与える結果として生じる。 30

【0224】

一般的な互変異性のペアとして、次のものがある：ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環内(例えば、グアニン、チミン、及びシトシンなどの核酸塩基内)のアミド-イミド酸互変異性、アミン-エナミン、及びエナミン-エナミン。

【0225】

本開示の化合物は、異なる互変異性体として示されてもよいことを理解されたい。また、化合物が互変異性の形態を有する場合、あらゆる互変異性の形態が本開示の範囲に含まれることが意図されており、化合物の名称によってどの互変異性体の形態も排除されるものではないことを理解すべきである。 40

【0226】

「結晶多形体」、「多形体」又は「結晶形」という用語は、化合物(又はその塩もしくは溶媒和物)が各種の異なった結晶充填配置で結晶化でき、そのすべてが同じ元素組成を有する結晶構造を意味する。結晶形が異なれば、通常、X線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学的及び電気的特性、安定性、並びに溶解性が異なる。再結晶化溶媒、結晶化の速度、保存温度、及び他の要因によって、1つの結晶形が優性になる場合がある。化合物の結晶多形体は、異なる条件下で結晶化を行うことによって調製することができる。

【0227】

さらに、本開示の化合物、例えば化合物の塩は、水和物もしくは未水和物(無水物)の 50

形態で、又は他の溶媒分子との溶媒和物として、存在し得る。水和物の非限定的な例としては、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例としては、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

【0228】

「溶媒和物」とは、化学量論量又は非化学量論量の溶媒を含む溶媒添加形態を意味する。化合物の中には、結晶性固体の状態である一定のモル比の溶媒分子をトラップすることで溶媒和物を形成する傾向を有するものがある。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコラートである。水和物は、1分子以上の水と1分子の物質との組み合わせにおいて、水がH₂Oとしての分子状態を保持している場合に形成される。

10

【0229】

本明細書で使用される「類似体」という用語は、他の化合物と構造的に類似しているが、組成がわずかに異なる（1つの原子が異なる元素の原子で置換されている場合、特定の官能基が存在する場合、又は1つの官能基が別の官能基で置換されている場合におけるような）化合物のことを指す。したがって、類似体は、機能及び外観が参照化合物に類似又は匹敵するが、構造又は起源については類似又は匹敵しない、化合物である。

【0230】

本明細書で定義される「誘導体」という用語は、共通のコア構造を有し、本明細書に記載されるように様々な基で置換された化合物のことを指す。

【0231】

「生物学的等価体」という用語は、1個の原子又は原子群を、別のよく似た原子又は原子群で置き換えることによって得られる化合物のことを指す。生物学的に等価な置換の目的は、生物学的特性が親化合物に類似した新たな化合物を創出することである。生物学的に等価な置換は、物理化学的な、又はトポロジ的なものであってよい。カルボン酸生物学的等価体の例としては、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネート、及びホスホネートなどが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照のこと。

20

【0232】

女性は、以下の基準のいずれかを用いて「閉経後」と定義することができる：i) 45歳以上で2年を超えて月経がないこと；ii) 子宮摘出及び卵巣摘出なしに、2年を超えて無月経で、卵巣刺激ホルモン値が閉経後の範囲内であると評価されること；及び/又はiii) 卵巣摘出を伴う子宮摘出後。

30

【0233】

本明細書で使用される「時間的近接性」という用語は、一方の治療薬（例えば、本明細書に開示されるMetAP2阻害剤化合物）の投与が、他方の治療薬（例えば、パルボシクリブ）の投与の前又は後の期間に行われ、前記投与が、前記の一方の治療薬の治療効果と前記の他方の治療薬の治療効果とが重なるように行われることを指す。いくつかの実施形態では、前記の一方の治療薬の治療効果は、前記の他方の治療薬の治療効果と完全に重なる。いくつかの実施形態では、「時間的近接性」とは、一方の治療薬の投与が、他方の治療薬の投与の前又は後の期間に行われ、前記投与が、前記の一方の治療薬と前記の他方の治療薬との間で相乗効果を奏するように行われることを意味する。「時間的近接性」は様々な要因で異なる場合があり、それら要因の例としては、限定されるものではないが、治療薬が投与される対象の年齢、性別、体重、遺伝的背景、病状、病歴、及び治療歴；治療又は改善すべき疾患又は状態；達成すべき治療成績；治療薬の投与量、投与頻度、及び投与期間；治療薬の薬物動態学及び薬力学；並びに治療薬が投与される経路などが挙げられる。いくつかの実施形態において、「時間的近接性」とは、15分以内、30分以内、1時間以内、2時間以内、4時間以内、6時間以内、8時間以内、12時間以内、18時間以内、24時間以内、36時間以内、2日以内、3日以内、4日以内、5日以内、6日以内、1週間以内、2週間以内、3週間以内、4週間以内、6週間以内、又は8週間以内

40

50

のことを意味する。いくつかの実施形態では、1つの治療薬の複数回投与を、別の治療薬の単回投与に時間的に近接して行うことができる。いくつかの実施形態では、時間的近接性は、治療サイクル中に、又は投与レジメン内で、変化し得る。

【0234】

薬剤又は化合物の「有効量」及び「治療的有效量」という用語は最も広い意味で使用され、無毒性であるが、所望の効果又は利益を提供するのに十分な量の活性薬剤又は化合物のことを指す。

【0235】

「利益」という用語は最も広い意味で使用され、任意の望ましい効果のことを指し、本明細書で定義される臨床的利益のことを具体的に包含する。臨床的利益は、様々な評価項目を評価することによって測定することができ、その評価項目の例として、疾患進行の減速及び完全停止を含む、疾患進行のある程度までの抑制；疾患エピソード及び/又は症状の数の減少；病変サイズの減少；隣接する周囲の臓器及び/又は組織への疾患細胞の浸潤の抑制（すなわち、減少、減速、又は完全停止）；疾患の広がりへの抑制（すなわち、減少、減速、又は完全停止）；自己免疫反応の低下（その結果として、必須ではないが、病変の退縮又は消失）；障害に関連する1つ以上の症状の、ある程度までの緩和；治療後の無病期間、例えば無増悪生存期間の延長；全生存期間の増加；高い奏効率；及び/又は治療後の任意の時点での死亡率の減少；が挙げられる。

10

【0236】

本明細書で使用される「薬学的に許容される」という用語は、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題もしくは合併症なしに、妥当な利益/リスク比に見合っ、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに好適な、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、担体、及び/又は剤形のことを指す。

20

【0237】

本明細書で使用される「併用療法」又は「共治療 (co-therapy)」という用語は、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、もしくは溶媒和物、及び少なくとも第2の薬剤を、これら治療薬の相互作用に由来する有益な効果を提供することを意図した特定の治療レジメンの一部として、投与することを含む。この併用による有益な効果としては、限定されるものではないが、治療薬の併用の結果生じる薬物動態学的又は薬力学的な相互作用が挙げられる。

30

【0238】

本開示はまた、本明細書に記載の任意の化合物を、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤又は担体と組み合わせて含む、医薬組成物も提供すると理解される。

【0239】

特に断りのない限り、いずれの治療方法の説明も、本明細書に記載したような治療又は予防を提供するための化合物の使用、及びこのような状態を治療又は予防するための薬物を調製するための化合物の使用を含むと理解される。治療には、げっ歯類及びその他の疾患モデルを含む、ヒト又は非ヒト動物の治療が含まれる。

【0240】

本明細書で使用される「対象」という用語は、「治療又は予防を必要とする対象」という用語と互換的であり、両者とも、疾患を有する対象、又は疾患を発症するリスクが高い対象のことを指す。「対象」には哺乳類が含まれる。哺乳類は、例えば、ヒト又は適切な非ヒト哺乳類、例として、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジ、又はブタであり得る。対象はまた、鳥又は家禽であり得る。一実施形態では、哺乳類はヒトである。

40

【0241】

本明細書で使用される「治療」又は「治療する」という用語は、疾患、状態、又は障害と闘う目的のための患者の管理及びケアを説明するものであり、疾患、状態、もしくは障害の、症状もしくは合併症を緩和するために、又は疾患、状態、もしくは障害を取り除くために、本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、もしくは溶媒和物を

50

投与することを含む。「治療する」という用語には、*in vitro*での、又は動物モデルにおける、細胞の治療も含まれる。

【0242】

本開示の化合物、又はその薬学的に許容される塩、多形体、もしくは溶媒和物は、関連する疾患、状態、もしくは障害を予防するために、又はこのような目的に適した候補を識別するために、使用可能であるか、又は使用してもよい。

【0243】

本明細書で使用される「予防」、「予防する」、又は「～に対する保護」という用語は、このような疾患、状態、又は障害の、症状又は合併症の発症を低減すること、又は取り除くことを表す。

【0244】

好ましい実施形態

実施形態 1

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、エリブリン又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ。

【0245】

実施形態 2

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、少なくとも1種の治療的有効量のエリブリン又はその薬学的に許容される塩とを投与することを含む、方法。

【0246】

実施形態 3

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、エリブリン又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0247】

実施形態 4

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、エリブリン又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、エリブリン又はその薬学的に許容される塩。

【0248】

実施形態 5

前記少なくとも1つのMetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び前記エリブリン又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、実施形態1の使用のための組み合わせ、実施形態2の方法、実施形態3の使用のためのMetAP2阻害剤、又は実施形態4の使用のためのエリブリン。

【0249】

実施形態 6

前記MetAP2阻害剤が、

10

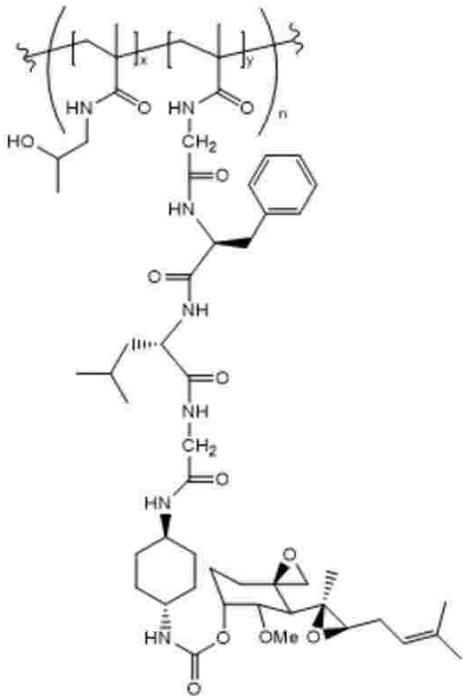
20

30

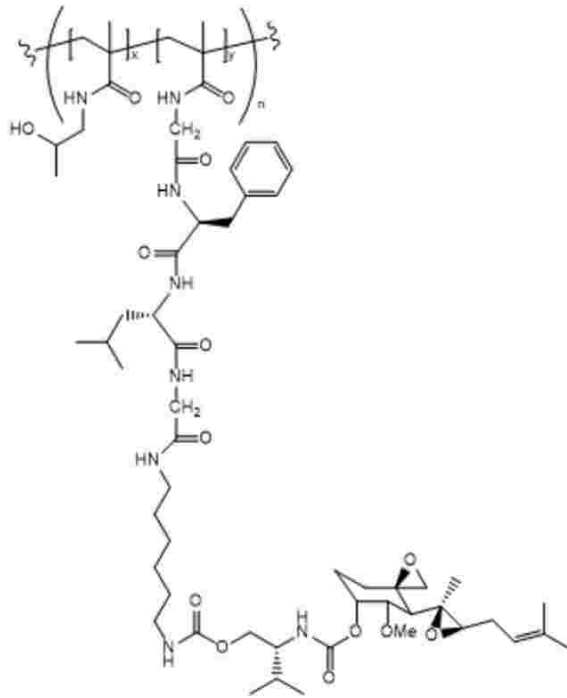
40

50

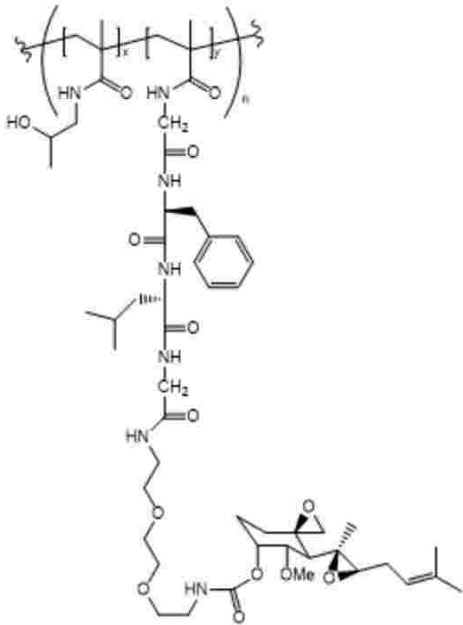
【化 1 6】



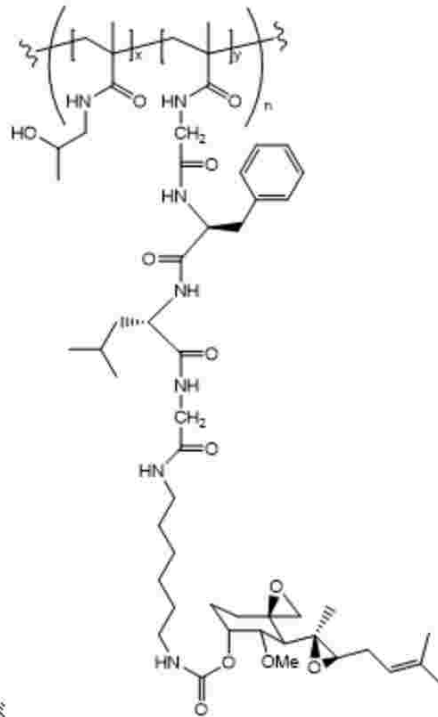
10



20



30



40

、及び

、又は

その薬学的に許容される塩から選択され、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、

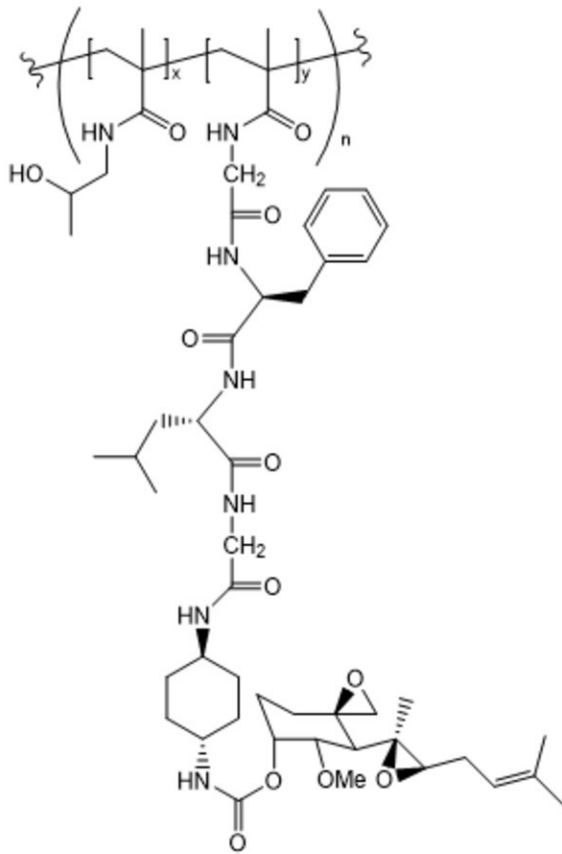
実施形態 1 もしくは 5 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 の方法、実施形態 3 もしくは 5 の使用のための MetAP2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 の使用のためのエリブリン。

【0250】

実施形態 7

50

前記 MetAP2 阻害剤が、
【化 17】



10

20

(化合物 1)

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、
実施形態 1 もしくは 5 ~ 6 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 6 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 6 の使用のための MetAP2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 6 の使用のためのエリブリン。

30

【0251】

実施形態 8

前記エリブリンがエリブリンメシレート (eribuilin mesylate) である、実施形態 1 もしくは 5 ~ 7 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 7 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 7 の使用のための MetAP2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 7 の使用のためのエリブリン。

40

【0252】

実施形態 9

前記エリブリン又はエリブリンメシレートが、

- i) 約 $1.4 \text{ mg} / \text{m}^2$;
- ii) 約 $1.1 \text{ mg} / \text{m}^2$; 又は
- iii) 約 $0.7 \text{ mg} / \text{m}^2$;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記エリブリン又はエリブリンメシレートが静脈内に投与される(ためのものである)、

50

実施形態 1 もしくは 5 ~ 8 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 8 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 8 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 8 の使用のためのエリブリン。

【 0 2 5 3 】

実施形態 1 0

前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

i) 約 4 9 m g / m ² ;

i i) 約 3 6 m g / m ² ; 又は

i i i) 約 6 5 m g / m ² ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

10

好ましくは、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が皮下投与される(ためのものである)、

実施形態 1 もしくは 5 ~ 9 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 9 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 9 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 9 の使用のためのエリブリン。

【 0 2 5 4 】

実施形態 1 1

前記 M e t A P 2 阻害剤が 1 4 日ごとに 1 回 (Q 1 4 D) 投与される(ためのものである)、実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 0 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 0 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 0 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 0 の使用のためのエリブリン。

20

【 0 2 5 5 】

実施形態 1 2

前記エリブリン又はエリブリンメシレートが、2 1 日サイクルの 1 日目と、5 日目 ~ 1 1 日目の間(5 日目及び 1 1 日目も含む)の 1 日とに投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記エリブリン又はエリブリンメシレートが 2 1 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与される(ためのものである)、

実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 1 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 1 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 1 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 1 の使用のためのエリブリン。

30

【 0 2 5 6 】

実施形態 1 3

前記エリブリン又はエリブリンメシレート、及び前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に第 1 の 2 1 日サイクルで投与され、次いで第 2 の 2 1 日サイクルで投与され(るためのものであり)、

前記第 1 の 2 1 日サイクルが、

i) 前記第 1 の 2 1 日サイクルの 1 日目及び 1 5 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること ; 並びに

i i) 前記第 1 の 2 1 日サイクルの 1 日目と、5 日目 ~ 1 1 日目の間(5 日目及び 1 1 日目も含む)の 1 日、好ましくは 8 日目とに、前記エリブリン又はエリブリンメシレートを投与すること ;

40

を含み、

前記第 2 の 2 1 日サイクルが、

i) 前記第 2 の 2 1 日サイクルの 8 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること ; 並びに

i i) 前記第 2 の 2 1 日サイクルの 1 日目と、5 日目 ~ 1 1 日目の間(5 日目及び 1 1 日目も含む)の 1 日、好ましくは 8 日目とに、前記エリブリン又はエリブリンメシレートを投与すること ;

を含む、

実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 2 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 0 の

50

方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 2 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 2 の使用のためのエリブリン。

【 0 2 5 7 】

実施形態 1 4

前記第 1 の 2 1 日サイクル及び前記第 2 の 2 1 日サイクルが、

i) 少なくとも 1 回反復される結果、2 1 日サイクルが少なくとも計 4 回行われる；

i i) 少なくとも 2 回反復される結果、2 1 日サイクルが少なくとも計 6 回行われる；

i i i) 少なくとも 3 回反復される結果、2 1 日サイクルが少なくとも計 8 回行われる

；

i v) 少なくとも 4 回反復される結果、2 1 日サイクルが少なくとも計 1 0 回行われる

10

；又は

v) 少なくとも 5 回反復される結果、2 1 日サイクルが少なくとも計 1 2 回行われる；

実施形態 1 3 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 2 の方法、実施形態 1 3 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 1 3 の使用のためのエリブリン。

【 0 2 5 8 】

実施形態 1 5

前記対象が乳がんを有し、好ましくは前記乳がんがトリプルネガティブ乳がんであり、好ましくは前記トリプルネガティブ乳がんが転移性である、実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 4 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 4 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 4 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 4 の使用のため

20

のエリブリン。

【 0 2 5 9 】

実施形態 1 6

前記対象が、

i) 約 3 0 k g / m ² 以上の B M I ；及び

i i) 約 5 . 5 % 超の H b A 1 c 値；

のうちの少なくとも 1 つを有する、

実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 5 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 5 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 5 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 5 の使用のためのエリブリン。

30

【 0 2 6 0 】

実施形態 1 7

前記対象が前記がんのために少なくとも 1 ラインの治療を以前に受けたことがある、実施形態 1 もしくは 5 ~ 1 6 の使用のための組み合わせ、実施形態 2 もしくは 5 ~ 1 6 の方法、実施形態 3 もしくは 5 ~ 1 6 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は実施形態 4 もしくは 5 ~ 1 6 の使用のためのエリブリン。

【 0 2 6 1 】

実施形態 1 8

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を含む、組み合わせ。

40

【 0 2 6 2 】

実施形態 1 9

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも 1 種の治療的有効量の少なくとも 1 つの M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、少なくとも 1 種の治療的有効量のフルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも 1 種の治療的有効量のアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【 0 2 6 3 】

実施形態 2 0

50

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【 0 2 6 4 】

実施形態 2 1

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、少なくとも1つのM e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びアルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、フルベストラント又はその薬学的に許容される塩。

10

【 0 2 6 5 】

実施形態 2 2

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、少なくとも1つのM e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及びフルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩。

【 0 2 6 6 】

実施形態 2 3

前記少なくとも1つのM e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩、及び前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、実施形態 1 8 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 9 の方法、実施形態 2 0 の使用のためのM e t A P 2 阻害剤、実施形態 2 1 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 2 2 の使用のためのアルペリシブ。

20

【 0 2 6 7 】

実施形態 2 4

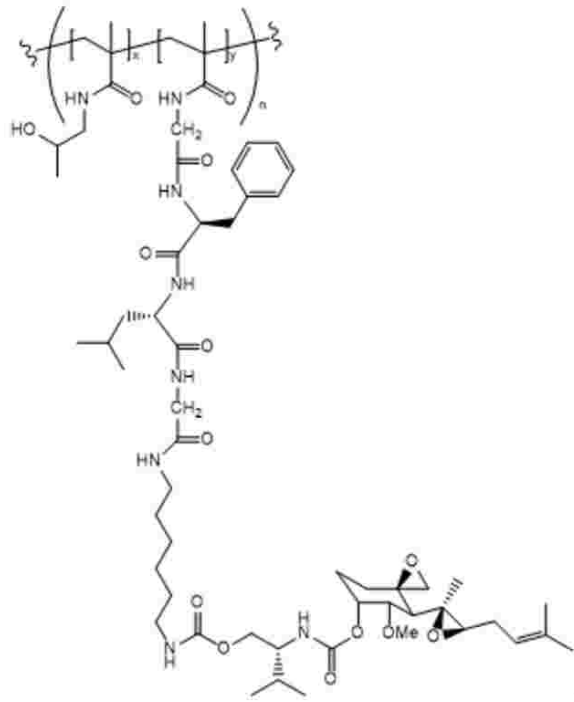
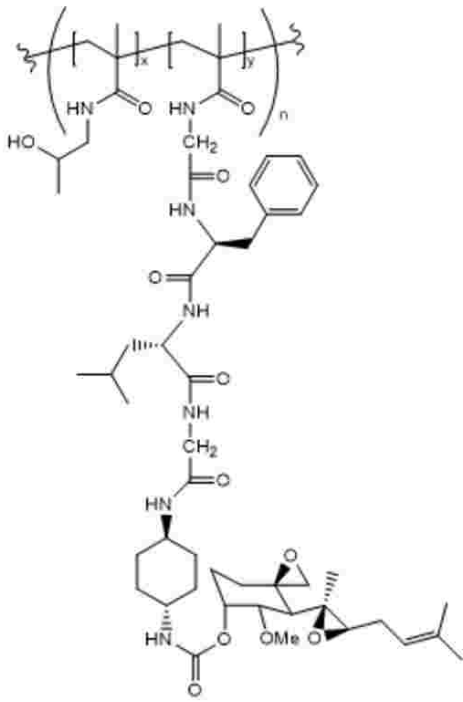
前記M e t A P 2 阻害剤が、

30

40

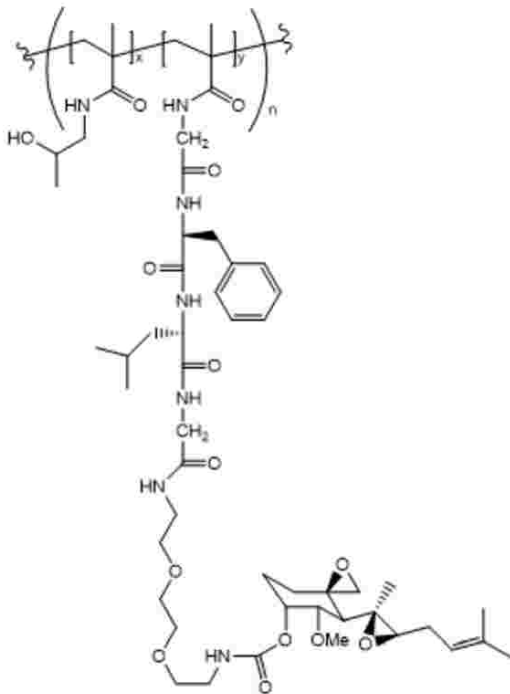
50

【化 1 8】

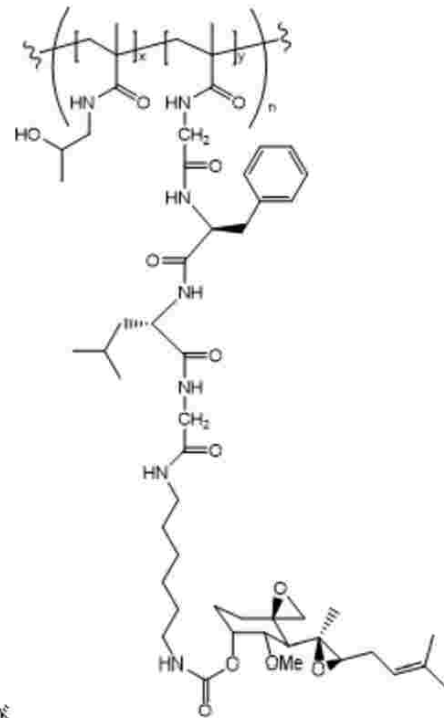


10

20



、及び



、又は

30

40

その薬学的に許容される塩から選択され、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、

実施形態 18 もしくは 22 の使用のための組み合わせ、実施形態 19 もしくは 22 の方法、実施形態 20 もしくは 22 の使用のための MetAP2 阻害剤、実施形態 21 もしくは 22 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 22 もしくは 22 の使用のためのアルペリシブ。

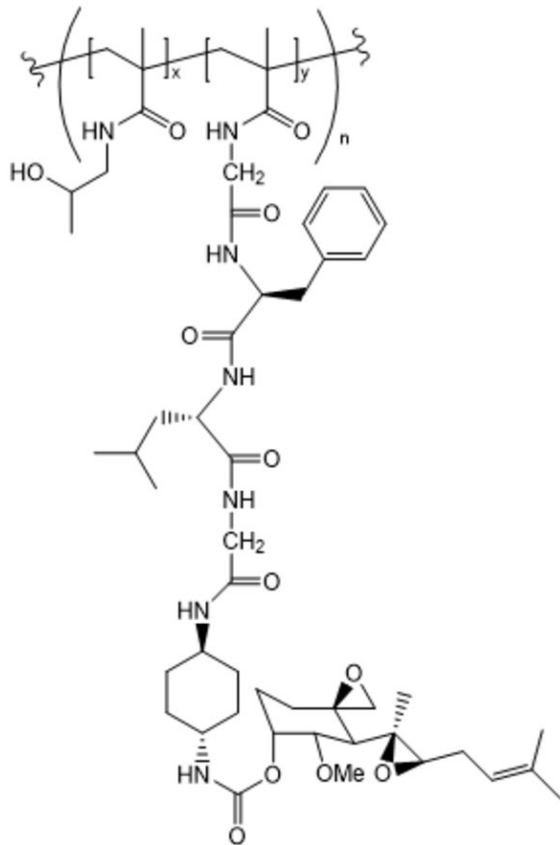
【0268】

50

実施形態 25

前記 MetAP2 阻害剤が、

【化 19】



(化合物 1)

であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、

実施形態 18 もしくは 23 ~ 24 の使用のための組み合わせ、実施形態 19 もしくは 23 ~ 24 の方法、実施形態 20 もしくは 23 ~ 24 の使用のための MetAP2 阻害剤、実施形態 21 もしくは 23 ~ 24 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 22 もしくは 23 ~ 24 の使用のためのアルペリシブ。

【0269】

実施形態 26

前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 300 mg ;
- ii) 約 250 mg ; 又は
- iii) 約 200 mg ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩が経口投与される(ためのものである)、

実施形態 18 もしくは 23 ~ 25 の使用のための組み合わせ、実施形態 19 もしくは 23 ~ 25 の方法、実施形態 20 もしくは 23 ~ 25 の使用のための MetAP2 阻害剤、実施形態 21 もしくは 23 ~ 25 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 22 もしくは 23 ~ 25 の使用のためのアルペリシブ。

【0270】

実施形態27

前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、

i) 約500mg; 又は

ii) 約250mg;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩が筋肉内投与される(ためのものである)、

実施形態18もしくは23~26の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23~26の方法、実施形態20もしくは23~26の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23~26の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23~26の使用のためのアルペリシブ。

10

【0271】

実施形態28

前記MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

i) 約49mg/m²;

ii) 約36mg/m²;

iii) 約65mg/m²; 又は

iv) 約27mg/m²

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記MetAP2阻害剤又はその薬学的に許容される塩が皮下投与される(ためのものである)、

実施形態18もしくは23~27の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23~27の方法、実施形態20もしくは23~27の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23~27の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23~27の使用のためのアルペリシブ。

20

【0272】

実施形態29

前記MetAP2阻害剤が14日ごとに1回(Q14D)投与される(ためのものである)、実施形態18もしくは23~28の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23~28の方法、実施形態20もしくは23~28の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23~28の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23~28の使用のためのアルペリシブ。

30

【0273】

実施形態30

前記アルペリシブ阻害剤が1日1回(QD)投与される(ためのものである)、実施形態18もしくは23~29の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23~29の方法、実施形態20もしくは23~29の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23~29の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23~29の使用のためのアルペリシブ。

40

【0274】

実施形態31

前記フルベストラントが、14日ごとに1回(Q14D)投与され(るためのものであり)、フルベストラントの3回目の投与後、前記フルベストラントが28日ごとに1回(Q28D)投与される(ためのものである)、実施形態18もしくは23~30の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23~30の方法、実施形態20もしくは23~30の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23~30の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23~30の使用のためのアルペリシブ。

【0275】

50

実施形態 3 2

前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩、及びフルベストラント又はその薬学的に許容される塩が、前記対象に第 1 の 2 8 日で投与され、次いで第 2 の 2 1 日サイクルで投与され(るためのものであり)、

前記第 1 の 2 8 日サイクルが、

i) 前記第 1 の 2 8 日サイクルの 1 日目及び 1 5 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

i i) 前記第 1 の 2 8 日サイクルの 1 日目及び 1 5 日目に、前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに、

i i i) 前記第 1 の 2 8 日サイクルの 1 5 ~ 2 8 日目のそれぞれにおいて、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

を含み、

前記第 2 の 2 1 日サイクルが、

i) 前記第 2 の 2 8 日サイクルの 1 日目及び 1 5 日目に、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

i i) 前記第 2 の 2 8 日サイクルの 1 日目に、前記フルベストラント又はその薬学的に許容される塩を投与すること；並びに、

i i i) 前記第 2 の 2 8 日サイクルの 1 ~ 2 8 日目のそれぞれにおいて、前記アルペリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与すること；

を含む、

実施形態 1 8 もしくは 2 3 ~ 3 1 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 9 もしくは 2 3 ~ 3 1 の方法、実施形態 2 0 もしくは 2 3 ~ 3 1 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、実施形態 2 1 もしくは 2 3 ~ 3 1 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 2 2 もしくは 2 3 ~ 3 1 の使用のためのアルペリシブ。

【 0 2 7 6 】

実施形態 3 3

前記第 2 の 2 8 日サイクルが、

i) 少なくとも 1 回反復される結果、2 8 日サイクルが少なくとも計 3 回行われる；

i i) 少なくとも 2 回反復される結果、2 8 日サイクルが少なくとも計 4 回行われる；

i i i) 少なくとも 3 回反復される結果、2 8 日サイクルが少なくとも計 5 回行われる

；

i v) 少なくとも 4 回反復される結果、2 8 日サイクルが少なくとも計 6 回行われる；

又は

v) 少なくとも 5 回反復される結果、2 8 日サイクルが少なくとも計 7 回行われる；

実施形態 1 8 もしくは 2 3 ~ 3 2 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 9 もしくは 2 3 ~ 3 2 の方法、実施形態 2 0 もしくは 2 3 ~ 3 2 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、実施形態 2 1 もしくは 2 3 ~ 3 2 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 2 2 もしくは 2 3 ~ 3 2 の使用のためのアルペリシブ。

【 0 2 7 7 】

実施形態 3 4

前記対象が乳がんを有し、好ましくは前記乳がんが H R + H E R 2 - 乳がんであり、好ましくは前記乳がんが再発乳がんである、実施形態 1 8 もしくは 2 3 ~ 3 3 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 9 もしくは 2 3 ~ 3 3 の方法、実施形態 2 0 もしくは 2 3 ~ 3 3 の使用のための M e t A P 2 阻害剤、実施形態 2 1 もしくは 2 3 ~ 3 3 の使用のためのフルベストラント、又は実施形態 2 2 もしくは 2 3 ~ 3 3 の使用のためのアルペリシブ。

【 0 2 7 8 】

実施形態 3 5

前記対象が少なくとも 1 つの P I K 3 C A 変異を有する、実施形態 1 8 もしくは 2 3 ~ 3 4 の使用のための組み合わせ、実施形態 1 9 もしくは 2 3 ~ 3 4 の方法、実施形態 2 0

10

20

30

40

50

もしくは23～34の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～34の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23～34の使用のためのアルペリシブ。

【0279】

実施形態36

前記対象が、ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法によって以前に治療されており、好ましくは、前記乳がんが、前記ネオアジュバント及び/又はアジュバント内分泌療法の完了から約12ヶ月超経過した時点の病態進行によって特徴付けられる、実施形態18もしくは23～35の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23～35の方法、実施形態20もしくは23～35の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～35の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23～35の使用のためのアルペリシブ。

10

【0280】

実施形態37

前記対象が、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた少なくとも1つの内分泌療法によって以前に治療されている、好ましくは、前記対象が少なくとも約12ヶ月間、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた少なくとも1つの内分泌療法によって治療されている、実施形態18もしくは23～36の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23～36の方法、実施形態20もしくは23～36の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～36の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23～36の使用のためのアルペリシブ。

20

【0281】

実施形態38

前記対象が、少なくとも1つのCDK4/6阻害剤と組み合わせた、少なくとも1つの内分泌療法で治療されている間に、又は治療された後に、前記乳がんが進行性であることが同定される、実施形態18もしくは23～37の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23～37の方法、実施形態20もしくは23～37の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～37の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23～37の使用のためのアルペリシブ。

30

【0282】

実施形態39

前記対象が閉経後の女性である、実施形態18もしくは23～38の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23～38の方法、実施形態20もしくは23～38の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～38の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは22～31の使用のためのアルペリシブ。

【0283】

実施形態40

前記対象が、

i) 約5.7%～約6.4%のHbA1c値；

ii) 約100mg/dL(5.6mmol/L)超、かつ約140mg/dL(7.7mmol/L)未満の空腹時血漿グルコース(FPG)値；

40

iii) 約20kg/m²超のボディマス指数(BMI)；

iv) 約1.8超の、インスリン抵抗性の恒常性モデル評価(HOMA-IR)スコア

；

のうち少なくとも1つを有する、

実施形態18もしくは23～39の使用のための組み合わせ、実施形態19もしくは23～39の方法、実施形態20もしくは23～39の使用のためのMetAP2阻害剤、実施形態21もしくは23～39の使用のためのフルベストラント、又は実施形態22もしくは23～39の使用のためのアルペリシブ。

【0284】

50

実施形態 4 1

前記対象が、

- i) 約 30 kg / m² 以上の BMI ; 及び
- ii) 約 5 . 5 % 超の HbA1c 値 ;

のうちの少なくとも1つを有する、

実施形態 1 ~ 4 0 のいずれか1つの、使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のためのエリブリン、使用のためのフルベストラント、又は使用のためのアルペリシブ。

【0285】

実施形態 4 2

前記対象が、少なくとも1つの代謝機能障害を有し、前記の少なくとも1つの代謝機能障害が、内臓脂肪過多、脂質異常症、肥満 (BMI 30)、レプチン高値、アディポネクチン低値、高いレプチン - アディポネクチン比、空腹時インスリン高値、慢性炎症を伴う空腹時インスリン高値、インスリン抵抗性、空腹時高血糖、高 HbA1c、又はこれらのいずれかの組み合わせである、実施形態 1 ~ 4 1 のいずれか1つの、使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、使用のためのエリブリン、使用のためのフルベストラント、又は使用のためのアルペリシブ。

【0286】

実施形態 4 3

対象におけるがんの治療に使用するための、少なくとも1つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩と、イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩とを含む、組み合わせ。

【0287】

実施形態 4 4

がんの治療を必要とする対象においてがんを治療する方法であって、前記対象に、少なくとも1種の治療的有効量の少なくとも1つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び少なくとも1種の治療的有効量のイナボリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法。

【0288】

実施形態 4 5

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、 MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、 MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩。

【0289】

実施形態 4 6

対象におけるがんを治療する方法において使用するための、イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩であって、前記方法が、少なくとも1つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む、イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩。

【0290】

実施形態 4 7

前記少なくとも1つの MetAP2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩、及び前記イナボリシブ又はその薬学的に許容される塩が、同時に、又は時間的に近接して投与される、実施形態 1 ~ 4 6 のいずれか1つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【0291】

実施形態 4 8

前記 MetAP2 阻害剤が、

10

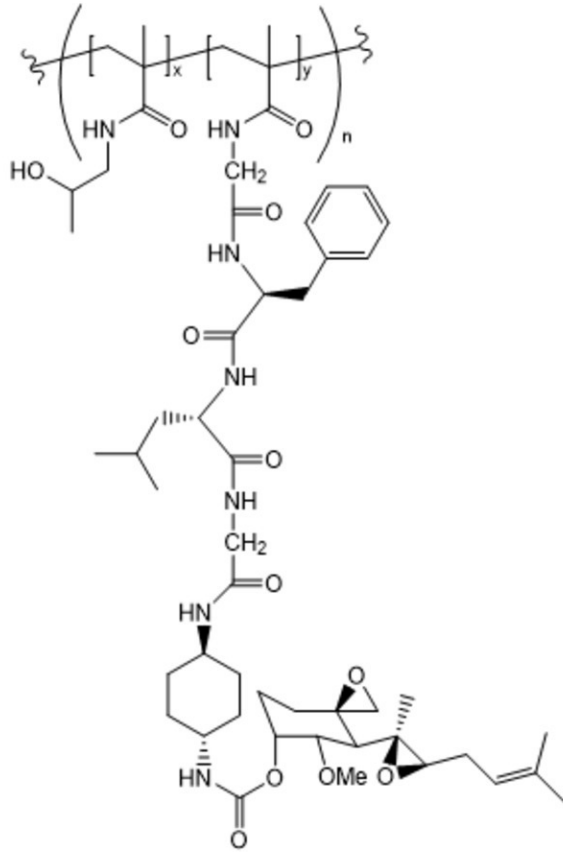
20

30

40

50

【化 2 1】



(化合物 1)

10

20

又はその薬学的に許容される塩であり、

式中、 x が 1 ~ 約 450 の範囲内であり、 y が 1 ~ 約 30 の範囲内であり、 n が 1 ~ 約 100 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 30 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲内であり、好ましくは、 x の y に対する割合が約 11 : 1 である、

実施形態 1 ~ 48 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【0293】

実施形態 50

前記イナボリシブが経口投与される(ためのものである)、実施形態 1 ~ 49 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【0294】

実施形態 51

前記イナボリシブが、

- i) 約 3 mg ;
- ii) 約 6 mg ;
- iii) 約 9 mg ; 又は
- iv) 約 12 mg ;

の量で前記対象に投与される(ためのものである)、

実施形態 1 ~ 50 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための MetAP2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【0295】

30

40

50

実施形態 5 2

前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が、

- i) 約 4 9 m g / m ² ;
- i i) 約 3 6 m g / m ² ; 又は
- i i i) 約 6 5 m g / m ² ;

の量で前記対象に投与され(るためのものであり)、

好ましくは、前記 M e t A P 2 阻害剤又はその薬学的に許容される塩が皮下投与される(ためのものである)、

実施形態 1 ~ 5 1 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

10

【 0 2 9 6 】

実施形態 5 3

前記 M e t A P 2 阻害剤が 4 日ごとに 1 回 (Q 4 D) 投与される(ためのものである)、実施形態 1 ~ 5 2 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【 0 2 9 7 】

実施形態 5 4

前記イナボリシブが 1 日 1 回投与される(ためのものである)、実施形態 1 ~ 5 3 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

20

【 0 2 9 8 】

実施形態 5 5

前記対象が乳がんを有し、好ましくは前記乳がんがトリプルネガティブ乳がんであり、好ましくは前記トリプルネガティブ乳がんが転移性である、実施形態 1 ~ 5 4 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【 0 2 9 9 】

実施形態 5 6

前記対象が、

- i) 約 3 0 k g / m ² 以上の B M I ; 及び
- i i) 約 5 . 5 % 超の H b A 1 c 値 ;

のうちの少なくとも 1 つを有する、

実施形態 1 ~ 5 5 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

30

【 0 3 0 0 】

実施形態 5 7

前記対象が前記がんのために少なくとも 1 ラインの治療を以前に受けたことがある、実施形態 1 ~ 5 6 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【 0 3 0 1 】

実施形態 5 8

前記対象が乳がんを有し、好ましくは前記乳がんが H R + H E R 2 - 乳がんであり、好ましくは前記乳がんが再発乳がんである、実施形態 1 ~ 5 7 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

40

【 0 3 0 2 】

実施形態 5 9

前記対象が少なくとも 1 つの P I K 3 C A 変異を有する、実施形態 1 ~ 5 8 のいずれか 1 つの使用のための組み合わせ、方法、使用のための M e t A P 2 阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

50

【0303】

実施形態60

前記対象が、

- i) 約 $30 \text{ kg} / \text{m}^2$ 以上のBMI；及び
- ii) 約 5.5% 超のHbA1c値；

のうちの少なくとも1つを有する、

使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【0304】

実施形態61

前記対象が、少なくとも1つの代謝機能障害を有し、前記の少なくとも1つの代謝機能障害が、内臓脂肪過多、脂質異常症、肥満 (BMI ≥ 30)、レプチン高値、アディポネクチン低値、高いレプチン - アディポネクチン比、空腹時インスリン高値、慢性炎症を伴う空腹時インスリン高値、インスリン抵抗性、空腹時高血糖、高HbA1c、又はこれらのいずれかの組み合わせである、実施形態1～60のいずれか1つの使用のための組み合わせ、方法、使用のためのMetAP2阻害剤、又は使用のためのイナボリシブ。

【実施例】

【0305】

実施例1 - CDK4/6阻害剤を用いた治療後の、転移性乳がん及びPIK3CA変異を有する、高血糖症のリスクがある閉経後の女性における、化合物1のアルペリシブ及びフルベストラントとの併用についての第1b/2相試験

以下の非限定的な実施例は、特定のHR+HER2-乳がん集団における化合物1、アルペリシブ、及びフルベストラントの組み合わせの抗腫瘍効果を評価するための、第1b/2相試験の説明である。本試験の非限定的な目標には、3種薬物の組み合わせ (アルペリシブ、フルベストラント、及び化合物1) の安全性を評価すること、化合物1をアルペリシブ及びフルベストラントと併用した際に、高血糖イベントの数及び深刻度が減少するかどうか、及び/又はアルペリシブ誘発性高血糖症のリスクがあると考えられる患者 (ベースラインのHbA1cが高いか、又はコントロールが良好な2型糖尿病) の高血糖症をコントロールするために必要な抗糖尿病薬の数が減少するかどうかを検証すること、並びに、試験集団における抗腫瘍効果と主要バイオマーカー及び生活の質の変化を予備評価することが含まれる。本試験集団は、組織学的及び/又は細胞学的にHR+、HER2-乳がんの進行又は転移が確認され、PIK3CA変異を有し、CDK4/6阻害剤を加えた内分泌療法途中又は後に進行が見られ、高血糖症のリスクがある (すなわち、HbA1cが5.7～6.4%の間 (5.7%及び6.4%も含む)、及び/又はHOMA-IRが1.8超である)、閉経後の成人女性を含む。

【0306】

最大52名までの患者を登録し、患者6名の用量漸増コホートから開始する。3剤併用療法の最大耐量 (MTD) が定義されたら、合計で最大20名までの患者がその用量で3剤併用療法を少なくとも2サイクル完了するまで、追加の患者登録を行う。3剤併用療法の安全性プロファイル及び/又は抗腫瘍効果をさらに評価し、また、最大耐量よりも可能な限り低い生物学的活性用量を同定するために、新たなコホートあたり20名の追加の患者を様々な用量に対して登録してもよい。

【0307】

計画されたエスカレーションスキームの開始時に、用量 $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ の化合物1 (単剤療法のMTDである $49 \text{ mg} / \text{m}^2$ より1回量少ない) と組み合わせ、アルペリシブ及びフルベストラントを、それぞれの表示に従った市販用量又は調整用量で投与する。最初の6名の患者の最初の2サイクルの安全性データの集計に基づき、2例以上の用量制限毒性 (DLT) がない場合、化合物1の用量を次のコホートで $49 \text{ mg} / \text{m}^2$ に増やしてもよい。 $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量で2例以上のDLTがあった場合、化合物1の用量を $27 \text{ mg} / \text{m}^2$ に減らしてもよく、必要に応じてアルペリシブの用量も調整してよい。フルベ

10

20

30

40

50

ストラントの用量は調整しない。化合物 1 の用量 $49 \text{ mg} / \text{m}^2$ がアルペリシブ及びフルベストラントとの併用において忍容性がないと判定された場合、現在及び将来の患者には化合物 1 を $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ で投与する。

【0308】

$49 \text{ mg} / \text{m}^2$ の投与量で化合物 1 の活性部分の薬物曝露が著しく低く ($C_{24} < 200 \text{ pg} / \text{mL}$)、かつ、バイオマーカー反応が乏しく(例えば、インスリン/レプチン/アディポネクチンがベースラインからほとんど/全く変化せず)、安全性プロファイルが良好である場合、化合物 1 を $65 \text{ mg} / \text{m}^2$ で投与する追加の患者コホートを登録してもよく、忍容性が認められれば、これが前記組み合わせの将来的な用量となる。

【0309】

患者は最大 7 サイクルまで 3 剤併用療法の試験を継続するものとし、それによって 3 剤併用療法の安全性及び忍容性を評価するとともに、初期有効性データ(すなわち、6 ヶ月間の 3 剤併用療法後の ORR 及び PFS)を取得する。担当の腫瘍専門医の判断により、安定病態などの臨床的利益が得られている場合、患者は最初の 7 サイクルを超えて 3 剤併用療法を継続することができる。

【0310】

本試験は、化合物 1 及びフルベストラントによる 14 日間の前治療フェーズをサイクル 1 の 1 日目 (C1D1) から開始し、その後、C1D15 にアルペリシブを追加することからなる。

【0311】

最初のコホートから開始して、サイクル 1 の 1 日目 (C1D1) に、患者に $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ の化合物 1 を皮下投与、及び 500 mg のフルベストラントを筋肉内投与する。サイクル 1 の 15 日目 (C1D15)、空腹時採血後から開始して、 $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ の化合物 1 を皮下投与し、 500 mg のフルベストラントを筋肉内投与した後、アルペリシブ 300 mg を 1 日 1 回 (QD)、経口投与 (PO) する(すなわち「3 剤併用療法」)。

【0312】

サイクル 2 (C2) 以降は、全患者に、 $36 \text{ mg} / \text{m}^2$ の化合物 1 を隔週 (Cx D1 及び Cx D15) で皮下投与 + 500 mg のフルベストラントを 28 日ごとに 1 回 (Cx D1) 筋肉内投与 + 300 mg のアルペリシブを 1 日 1 回経口投与する、3 剤併用療法を行う。

【0313】

上述したように、実験のいずれのサイクルにおいても、薬物動態及び安全性分析に応じて、化合物 1 の投与量を $49 \text{ mg} / \text{m}^2$ 及び $65 \text{ mg} / \text{m}^2$ に増やすか、又は $27 \text{ mg} / \text{m}^2$ に減らすことができる。

【0314】

アウトカム測定

主要アウトカム 1 : 化合物 1 をアルペリシブ及びフルベストラントと併用した際に、高血糖イベントの数及び深深度が減少するかどうか、及び/又はアルペリシブ誘発性高血糖症のリスクがあると考えられる患者(ベースラインの HbA1c が高いか、又はコントロールが良好な 2 型糖尿病)の高血糖症をコントロールするために必要な抗糖尿病薬の数が減少するかどうかの検証。このアウトカムを評価するために使用される基準は、空腹時血漿グルコースの測定値であり、主要有効性解析には、3 剤併用療法の最初の 4 サイクル中に少なくとも 1 回グレード 3 又は 4 の高血糖症を経験した患者の数及び割合が含まれる。

【0315】

主要アウトカム 2 : アルペリシブ、フルベストラント、及び化合物 1 の組み合わせによる抗腫瘍効果の予備評価。腫瘍反応を RECIST v1.1 の基準を用いて評価し、CR 及び PR からなる客観的奏効率 (ORR) を算出する。試験開始から 24 週以降の ORR、CR + PR + SD の CBR を算出する。

【0316】

その他の事前指定アウトカムの測定 : グルコースコントロールのために必要な抗糖尿病

10

20

30

40

50

薬の数及び種類、主要な空腹時代謝ホルモン（インスリン、レプチン、アディポネクチン）、インスリン抵抗性（HOMA-IRスコアを使用）、及びHbA1cの変化。血糖コントロールのために必要な抗糖尿病薬の数及び種類を評価し、それに加えて、主要な空腹時代謝ホルモン（インスリン、レプチン、アディポネクチン）、FPG、インスリン抵抗性（HOMA-IRスコアを使用）、及びHbA1cの変化を、ベースライン値との比較において、C5D15及び治療終了時に測定する。グルコース、インスリン、HbA1c、レプチン、アディポネクチン、アペリン、FGF21、及び脂質の血中濃度を、臨床化学検査室で測定する。その他の予備的なバイオマーカーとして、例えば、血管新生マーカーであるbFGF、VEGF（A、C、及びD）、炎症マーカーであるIL-5、IL-6、hs-CRP、GM-CSF、レジスチン、転移マーカーであるsFRP-1、sFRP-5、MetAP2マーカーであるサイクロフィリンA、並びにSHBG、及び血中循環腫瘍DNA（ctDNA）などを臨床化学検査室で測定する。

10

【0317】

適格性規準

1. 患者は、インフォームド・コンセントの時点で18歳以上の成人であり、治験に関連するあらゆる活動の前に、地域のガイドラインに従ってインフォームド・コンセントに署名している。

【0318】

2. 地域の検査室で組織学的及び/又は細胞学的にHR+、HER2-乳がんと確定診断された患者。

20

【0319】

3. 患者がPIK3CA変異状態を有することがFDA認可の試験を用いて同定されており、それがスクリーニング中に判定されたものであるか、あるいは、患者が前記変異を有すると以前に判定されており、その書面上の記録がある。

【0320】

4. 患者が、以下のカテゴリーのいずれかに該当する進行性（治癒的療法が不可能な局所再発（local regionally recurrent）、又は転移性）乳がんを有する：

（ネオ）アジュバント内分泌療法完了から12ヶ月超経過した時点の病態進行（PD）の証拠となる記録がある、転移性疾患に対する少なくとも12ヶ月間のCDK4/6阻害剤を加えた内分泌療法を1ライン行っている間又は行った後のPDの証拠となる記録がある、再発疾患。

30

新規に診断された進行性乳がんであって、少なくとも12ヶ月間のCDK4/6阻害剤を加えた内分泌療法を1ラインのみ行っている間又は行った後の再発疾患を有する（すなわち、PDの証拠となる記録がある）。

アロマターゼ阻害剤（AI）療法（すなわち、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン）を、CDK4/6阻害剤を用いた併用治療で少なくとも12ヶ月間行っている間又は行った後の、再発疾患又はPD。

【0321】

5. 患者が、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）（RECIST）v1.1による測定可能な疾患を有するか、又は評価可能な、主に溶解性の骨病変を少なくとも1つ有する。

40

【0322】

6. 患者の米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status）（ECOG-PS）が1以下である。

【0323】

7. 患者の空腹時血漿グルコース（FPG）検査値が、140mg/dL（7.7mmol/L）以下であり、HbA1cが5.7%以上かつ6.4%以下（それぞれ39mm

50

o 1 / m o l 及び 4 7 m m o l / m o l) である。両方の基準を満たさなければならない。

【 0 3 2 4 】

8 . 患者のボディマス指数 (B M I) が $2 0 \text{ kg / m}^2$ 以上である。

【 0 3 2 5 】

9 . 患者は閉経後である。閉経後とは以下のいずれかと定義される :

4 5 歳以上で 2 年を超えて月経がない。

子宮摘出及び卵巣摘出なしに、2 年を超えて無月経であり、研究前 (スクリーニング) 評価において卵巣刺激ホルモン値が閉経後の範囲内である。

卵巣摘出を伴う子宮摘出後である。子宮摘出又は卵巣摘出の記録については、実際の手術の医療記録で確認するか、又は超音波検査で確認しなければならない。卵巣摘出のみの場合は、閉経後の状態を確認するため、スクリーニング時に局所的にホルモン値評価 (卵巣刺激ホルモン、エストラジオール) を行う。卵巣機能抑制を受けている患者も適格である。

【 0 3 2 6 】

1 0 . 患者は、指定された絶食日に絶食状態 (8 時間超) で病院 / クリニックに到着することに同意し、その意思と能力がある。

【 0 3 2 7 】

1 1 . 患者は、以下の検査値によって定義される適切な骨髄及び臓器機能を有する (適格性については中央検査室で評価する) :

血小板数 $1 4 0 \times 1 0^9 / \text{L}$

肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼ (A L T) 及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (A S T) $< 2 . 5 \times$ 正常上限値 (U L N) 。患者が肝転移を有する場合、A L T 及び A S T $< 5 \times$ U L N 。

総ビリルビン $1 . 5 \times$ U L N 。ただし、ジルベール症候群の患者については総ビリルビン $3 . 0 \times$ U L N 、又は直接ビリルビン $1 . 5 \times$ U L N である場合のみ含めてもよい。

空腹時血清アミラーゼ $2 \times$ U L N

空腹時血清リパーゼ U L N

ヘモグロビン 9 g / d l

絶対好中球数 [A N C] $1 5 0 0 / \text{m L}$

クレアチンクリアランス $> 6 0 \text{ m L / 分}$ (コッククロフト・ゴールの式を使用)

アルブミン $> 3 . 5 \text{ g m / d L}$

【 0 3 2 8 】

実施例 2 - 転移性トリプルネガティブ乳がん及び代謝機能障害を有する患者を対象とした、化合物 1 とエリブリンメシレートとの組み合わせについての第 2 相試験

以下の非限定的な実施例は、特定のトリプルネガティブ乳がん集団における、化合物 1 とエリブリンメシレートとの組み合わせの抗腫瘍効果を評価するための、第 2 相試験の説明である。

【 0 3 2 9 】

概要 : 本実施例では、組織学的に確認されたホルモン受容体陰性、H E R 2 陰性 (すなわちトリプルネガティブ) 転移性乳がん及び併発した代謝機能障害を治療するための、化合物 1 とエリブリンメシレートとの組み合わせの使用を試験するための、プラセボ対照第 2 相無作為化比較試験について説明する。本試験には安全性導入期間 (s a f e t y r u n - i n p e r i o d) が含まれ、その期間中に、1 5 名の患者に $4 9 \text{ m g / m}^2$ の化合物 1 を 2 週間ごとに投与し、それと組み合わせてエリブリンメシレートを 2 1 日サイクルの 1 日目及び 8 日目に投与する。安全性を確認した後、4 0 名の追加の患者を、化合物 1 及びエリブリンメシレートの組み合わせの投与と、プラセボ及びエリブリンメシレートの組み合わせの投与とに無作為に割り当てる (2 : 1) 。本試験の主要目的は、生物学的有効性を予備評価することである。このアウトカムは、インスリン抵抗性の変化によつ

10

20

30

40

50

て評価される。本試験の副次的な目的としては、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、安全性及び忍容性、患者報告アウトカム、並びに代謝マーカー及び他のバイオマーカーの変化が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0330】

患者集団：トリプルネガティブ転移性乳がん（MBC）が組織学的に確認された男女であって、転移性疾患に対する治療が事前に最大2ラインまで行われ、ベースラインでの代謝機能障害（ベースラインでのヘモグロビンA1c > 5.5、及び/又はボディマス指数（BMI） 30 kg/m^2 ）を有する患者。

【0331】

設計：まず、安全性導入期間を行う。この期間には、最初に登録された15名の患者を、試験薬である化合物1とエリブリンメシレートとの組み合わせを投与する群に割り当てる。安全性が確認されたら、登録された次の40名の患者を、先に同定されたMTDである 49 mg/m^2 の化合物1を2週間ごとに投与することに組み合わせて標準用量のエリブリンメシレートを投与する群（試験群）と、プラセボ及びエリブリンメシレートの化学療法を行う群（対照群）とに無作為に割り当てる（2：1）。本試験の主要目的は、生物学的有効性を予備評価することである。このアウトカムは、インスリン抵抗性の変化によって評価される。本試験の副次的な目的としては、客観的奏効率（ORR）、無増悪生存期間（PFS）、奏効期間、安全性及び忍容性、患者報告アウトカム、並びに代謝マーカー及び他のバイオマーカーの変化が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0332】

治療計画：試験群及び対照群の両者の患者に対し、21日サイクルの1日目及び8日目に、標準用量 1.4 mg/m^2 のエリブリンメシレートを投与する。エリブリンメシレートの投与開始1週間前、患者に 49 mg/m^2 の化合物1又はプラセボの投与を開始し、その後、エリブリンメシレートをQ14Dベースで組み合わせる。化合物1とエリブリンメシレートとの組み合わせを用いた治療を、病態進行（PD）が起こるか、又は他の中止基準が満たされるまで継続する。化合物1の投与量は、PK及び安全性分析に応じて、 65 mg/m^2 に増やすか、又は 36 mg/m^2 に減らすことができる。

【0333】

適格性規準：

- ・男性又は女性。
- ・組織学的及び/又は細胞学的にトリプルネガティブ転移性乳がんと確定診断されており、その乳がんがエストロゲン及びプロゲステロン受容体染色<10%と定義され、また、HER2陰性がIHC0~1+と定義される（注：IHCが不明瞭な場合、FISHによる非増幅状態が許容される）。
- ・進行期（治癒的療法又は手術が不可能な局所再発）又は転移期であり、進行又は転移した状況下で最大2ラインまでの治療を受けている。
- ・HbA1c > 5.5及び/又はBMI 30 kg/m^2 と定義される代謝機能障害の証拠。
- ・固形がんの治療効果判定のためのガイドラインバージョン1.1（RECIST v1.1）による測定可能な疾患、又は少なくとも1つの評価可能な、主に溶解性の骨病変。
- ・米国東海岸がん臨床試験グループパフォーマンスステータス（ECOG-PS）が1以下である。
- ・インフォームド・コンセントの時点で18歳以上の成人であり、試験に関連するあらゆる活動の前に、地域のガイドラインに従って書面によるインフォームド・コンセントを提出している。
- ・以下の検査値によって定義される適切な骨髄及び臓器機能（適格性については中央検査室で評価する）：

・絶対好中球数（ANC） $1000 \mu\text{L}$

・血小板数 $140,000 \mu\text{L}$

10

20

30

40

50

- ・ヘモグロビン 9.0 g/dL
- ・「国立がん研究所（NCI）有害事象共通用語規準」（CTCAE）バージョン 5.0 によるカルシウム（血清アルブミンに対して補正）及びマグネシウムがグレード 1 以下であり、治験責任医師が臨床的に重要と判断していない。
- ・カリウムが、サプリメントによる補正の有無にかかわらず、正常範囲内である。
- ・肝転移がない場合、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST） 2.5 × 正常上限値（ULN）。患者が肝転移を有する場合、ALT 及び AST 5 × ULN。
- ・総ビリルビン 1.5 × ULN。ただし、ジルベール症候群の患者については総ビリルビン 3.0 × ULN、又は直接ビリルビン 1.5 × ULN である場合のみ含めてもよい。
- ・クレアチニン 1.5 mg/dL
- ・患者が試験の要件を満たす意思及び能力を有し、例えば、治療日に先立って絶食する能力があること。
- ・妊娠の可能性のある性的に活動的な女性の場合、バリア避妊法を用いる意思があること。
- ・性的に活動的な男性の場合、バリア避妊法を用いる意思があること。

【0334】

主要目的：本試験の主要評価項目は、化合物 1 とエリブリンメシレートとの組み合わせの生物学的有効性を評価することであり、その有効性は、治療のサイクル 4（すなわち約 12 週）以降のインスリン抵抗性スコア（HOMA-IR）の変化により定義される。このような評価は、サイクル 4 の 1 日目から 2 週間以内に行われる。少なくとも治療を 3 サイクル行った試験参加者を、主要評価項目の評価が可能であるとみなす。インスリン抵抗性の恒常性モデル評価（HOMA-IR）を用いてインスリン抵抗性を評価する。HOMA-IR は次のように算出する：空腹時血清インスリン（ $\mu\text{U}/\text{mL}$ ）×空腹時血漿グルコース（ mmol/L ）/ 22.5。

【0335】

副次的目的

安全性及び忍容性：治療中に発現した有害事象（TEAE）及び室内毒性の種類、頻度、及び深刻度。NCI CTCAE バージョン 5.0 による。

【0336】

3 ヶ月及び 6 ヶ月の ORR：奏効率を、RECIST v1.1 により以下のように評価する：

- ・部分奏効（PR）とは、標的病変の径の和が、ベースラインの径の和を基準として、少なくとも 30% 減少することである。
- ・完全奏効（CR）とは、すべての標的病変が消失することである。いずれの病的リンパ節（標的、非標的を問わず）も、短軸が 10 mm 未満に縮小している必要がある。
- ・安定病態（SD）とは、試験期間中の最小の径の和を基準として、PR とみなされる十分な縮小もなく、PD とみなされる十分な増大もない状態である。
- ・病態進行（PD）は、標的病変の径の和が、試験中の最小の和（ベースラインの和が試験中の最小である場合、それを含む）を基準として、20% 増加していることを要件とする。20% の相対的増加に加えて、和は少なくとも 5 mm の絶対的増加を示す必要がある。（注：1 つ以上の新たな病変の出現も進行とみなす）。
- ・奏効期間は、記録上の客観的腫瘍奏効が最初に起こった時点から、X 線写真上で進行が（RECIST v1.1 を用いた治験責任医師により）認められたか、又は試験中に何らかの理由で死亡したかの、いずれか早いほうの時点までの時間として定義される。

【0337】

3 ヶ月、6 ヶ月、及び中央値 PFS：PFS は、RECIST v1.1 を用いて評価され、治療の割り当ての時点から、疾患が進行したか、又は死亡したかのいずれか早いほうの時点までの時間として定義される。

【0338】

血中の代謝及び他のバイオマーカーの変化：ベースライン時、及び各サイクル毎に空腹時採血を行う。グルコース、インスリン、HbA1C、レプチン、アディポネクチン、アペリン、FGF21、及び脂質の血中濃度を、臨床化学検査室で測定する。その他の予備的なバイオマーカーとして、例えば、血管新生マーカーであるbFGF、VEGF(A、C、及びD)、炎症マーカーであるIL-5、IL-6、hs-CRP、GM-CSF、レジスチン、転移マーカーであるsFRP-1、sFRP-5、MetAP2マーカーであるサイクロフィリンA、並びにSHBG、及び血中循環腫瘍DNA(ctDNA)などを臨床化学検査室で測定する。

【0339】

体組成の変化：体組成をコンピューター断層撮影(CT)を用いて評価する。第3腰椎の高さでの脂肪及び筋肉の体積を、市販のソフトウェア(intuition、TeraRecon)を利用し、全身腫瘍組織量の評価のために実施されるCTスキャンを用いて解析する(ベースライン、3ヶ月ごと)。CTに基づく腰部筋量(L3上部の高さの30mm³)を2人の読影者が測定する。半自動化技術を用いて、体積スラブ(volume tric slabs)を骨格筋の存在に関して分析する。まず、-29及び150HUの減衰閾値を、画像ボリューム全体に適用する。平均減衰値が-29~150HUの範囲内のボクセルの色分けマップを生成する。非筋肉軟部組織(腹部骨盤内臓器、大血管、脊髄、及び骨髄の一部)を、同定された組織領域の周囲に関心領域を描くことにより、手動で除外する。平滑筋を含む臓器は、腸の蠕動運動中に筋肉量が増加するため除外する。骨格筋のみを含む一連の画像を生成し、それによって全身の骨格筋の体積計算を行う。皮下及び内臓脂肪組織の体積は、同じL3体積スラブから、intuitionを用いた同様の半自動化アプローチを用いて分割する。

【0340】

生活の質：QOLを、がん治療の機能評価-乳がん(Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast)(FACT-B)(バージョン4)スケールによって評価する。当業者が理解するように、FACT-Bには37項目が含まれ、それらはFACT-一般(FACT-G)スケールを構成する4つの主要サブスケール(身体的幸福(7項目)、機能的幸福(7項目)、感情的幸福(6項目)、及び社会的/家族的幸福(7項目))と、これらに加えて乳がんサブスケール(10項目)とに分けられる。これら5つのサブスケールを合計することにより、FACT-Bスコアが得られる(合計スコアは148)。FACT-Gスコア(乳がんサブスケールを除いた27項目;総スコアは108)もまた算出される。すべての項目は0~4のリカー尺度で評価され、以下の回答形式が用いられる：0=まったく~ではない、1=少し~である、2=やや~である、3=かなり~である、4=とても~である。回答者は、過去7日間に当てはまるように、各質問に回答するよう求められる。FACT-Bのスコアが高いほど、QOLが高いことを示す。

【0341】

血漿中濃度-時間(PK)：エリブリンメシレートと併用投与を行った場合の、化合物1、並びにその一次代謝物及びその他の代謝物のPKプロファイルを、試験群において以下のように収集する：最初の15名の患者については、化合物1投与3時間後(±10分)(C1D1)、化合物1投与24時間後(C1D2)、化合物1投与48時間後(C1D3)、化合物1投与前(C1D8)、化合物1投与前及び投与3時間後(C1D15)、化合物1投与前(C2D1)、及び化合物1投与前(C2D8)に試料を採取する。残る40名の患者については、化合物1投与3時間後(±10分)(C1D1)、化合物1投与前(C1D8)、化合物1投与前及び投与3時間後(C1D15)、化合物1投与前(C2D1)、及び化合物1投与前(C2D8)にPK試料を採取する。

【0342】

実施例3 - 化合物1とエリブリンメシレートとの組み合わせを用いた乳がんの治療
以下は、化合物1とエリブリンとの組み合わせを用いた、マウスモデルにおける乳がん

10

20

30

40

50

の治療を示す非限定的な実施例である。

【0343】

動物：110個体の雌C57BL/6JマウスをJackson Labs社から入手し、3個体/ケージで飼育した。6週齢から、腫瘍移植前の16週間、マウスに高脂肪・高シヨ糖食(D12451)を与えた。マウスは試験期間中、この飼料で飼育した。

【0344】

細胞培養：EO771細胞株をCH3 Biosystems社から入手し、10% FBS添加DMEMで培養した。当業者が理解するように、EO771細胞はトリプルネガティブ乳がんのモデルである。移植当日、細胞をリン酸緩衝生理食塩水(PBS)で洗浄し、トリプシン処理(0.25%トリプシンと共に37°Cで5分間インキュベート)によって採取した後、トリプシンを2倍量の完全培地で失活させた。採取した細胞を、18°Cで5分間、2500rpmの遠心分離でペレット化した。細胞がペレット化された後、上清を除去し、ペレットを30mLのPBS中に再懸濁した。細胞数及び生存率の計数後、細胞を18°Cで2500rpmにて5分間ペレット化し、50%PBS、50%マトリゲル中に1mL当たり 1×10^6 個(1×10^5 個/マウス)の最終濃度で再懸濁して移植に用いた。

10

【0345】

腫瘍細胞の移植：PBSとマトリゲルの混合物中のEO771細胞を、マウス1個体あたり100 μ Lの容量で第4乳腺に移植した。マウスは4%のイソフルラン及び1.2%の酸素で麻酔し、麻酔された状態で細胞を右下乳房脂肪パッドに注入した。

20

【0346】

腫瘍評価：細胞移植7日後より、すべての動物の体重を測定し、マークを付け、測定値記録用のUWAVE-Rと連動したワイヤレスミットヨUWAVE-Tデジタルノギスを用いて、週2回、腫瘍(長さ及び幅)を測定した。腫瘍体積を、Microsoft Office Excelソフトウェアを用いて計算する($(l * w^2) * \pi / 6$)。平均腫瘍体積が約100mm³に達した時点で、マウスを無作為に6個体ずつの治療群に分けた(腫瘍体積に基づく)。実際の平均腫瘍体積は118mm³/群であった。

【0347】

治療：9群のマウスを表Aに示すように治療した。体重を試験1日目から週2回記録し、試験期間中、腫瘍の測定値を体重と同じ日に取得した。第1群のマウスには、ビヒクル1(5%EtOH、95%水)をQ4Dで腹腔内(IP)投与し、ビヒクル(5%マンニトール水溶液)をQ4Dで皮下(SC)投与することにより、各ビヒクルを合計7回投与した。エリプリンメシレート投与したマウスは、2mg/kg用量の忍容性が低かったため、投与回数を変えながらQ4Dにて腹腔内投与した。化合物1を6mg/kg及び12mg/kg投与のマウスについては、Q4Dで皮下(SC)投与を行うことにより、合計7回の投与を行った。IP及びSCの投与容量は、すべて体重1kgあたり10mLで計算した。

30

【0348】

40

50

【表 1】

表 A

群番号	群 I D	各群のマウス個体数	用量 (mg/kg)	投与経路 / 頻度	投与回数	手順
1	ビヒクル	9	なし	SC/Q4D IP/Q4D	7	体重及び腫瘍体積 – 週 2 回 (B I W)
2	化合物 1	9	6	SC/Q4D	7	
3	化合物 1	9	12	SC/Q4D	7	
4	エリブリンメシル酸塩	9	1	IP/Q4D	7	
5	エリブリンメシル酸塩	9	2	IP/Q4D	5	
6	化合物 1+エリブリンメシル酸塩	9	6 1	SC/Q4D IP/Q4D	7 6	
7	化合物 1+エリブリンメシル酸塩	9	12 1	SC/Q4D IP/Q4D	7 6	
8	化合物 1+エリブリンメシル酸塩	9	6 2	SC/Q4D IP/Q4D	7 4	
9	化合物 1+エリブリンメシル酸塩	9	12 2	SC/Q4D IP/Q4D	7 4	

10

20

30

【0349】

図 3 は、試験期間中の各治療群における腫瘍体積のグラフである。治療群 5、7、及び 9 では、8 日目にエリブリンメシレートの投与は行われなかった。

【0350】

図 4 は、ビヒクル対照又は 2 / m g / k g のエリブリンメシレートで治療した個々の動物における、腫瘍体積のグラフである。図 4 に示すように、2 m g / k g エリブリンメシレートの I P / Q 4 D は忍容性が不十分であり、早期中止が複数回に及んだ。したがって、エリブリンメシレートの投与は 8 日目に中止され、11 日目に再開されたが、Q 7 D の投与計画とした。この変更は、治療群 8 及び 9 においても実施された。

40

【0351】

図 5 は、試験期間中の治療群 1 ~ 5 における腫瘍体積を示す一連のグラフである。

【0352】

図 6 は、試験期間中の治療群 1、2 ~ 4、6、及び 8 における腫瘍体積を示す一連のグラフである。

【0353】

図 7 は、試験期間中の治療群 1 ~ 3、5、7、及び 9 における腫瘍体積を示す一連のグラフである。

【0354】

図 8 は、試験 18 日目及び 22 日目の各種治療群における腫瘍増殖阻害を示す一連のチャートである。

50

【 0 3 5 5 】

図 9 は、試験期間中の各種治療群における体重及び体重変化を示す一連のグラフである。図 9 に示すように、ビヒクル群を含む全グループで体重が減少した。化合物 1 の群及びエリブリンメシレートの群（第 2 群～第 5 群）の体重減少は、ビヒクル群よりも大きかった。併用群の体重減少は、一貫してビヒクル群よりも大きかった。

【 0 3 5 6 】

図 10 は、試験期間中の各種治療群における生存率を示すグラフである。図 10 に示すように、12 mg / kg の化合物 1 と 1 mg / kg のエリブリンメシレートとの組み合わせは、ビヒクル群と比較して生存率を増加させた。

【 0 3 5 7 】

図 11 は、試験期間中の治療群 1～4、及び 8 における生存率を示す一連のグラフである。

【 0 3 5 8 】

図 12 は、各種治療群において測定された脂肪組織量を示すグラフである。図 12 に示すように、脂肪組織量の減少が治療群 5～8 において観察された。

【 0 3 5 9 】

図 13 は、各種治療群におけるレプチン値を示すグラフである。

【 0 3 6 0 】

図 14 は、各種治療群における血漿アディポネクチン値を示すグラフである。

【 0 3 6 1 】

図 15 は、各種治療群から単離された血漿試料における、レプチン / アディポネクチン比（LAR）を示すグラフである。

【 0 3 6 2 】

図 16 は、各種治療群における血漿インスリン値を示すグラフである。

【 0 3 6 3 】

図 17 は、各種治療群における血漿 SFRP1 値を示すグラフである。

【 0 3 6 4 】

図 18 は、各種治療群における血漿インターロイキン値を示す一連のグラフである。

【 0 3 6 5 】

図 19 は、各種治療群から単離された血漿試料における、血漿造血成長因子（G-CSF 及び M-CSF）値を示す一連のグラフである。

【 0 3 6 6 】

図 20 は、各種治療群から単離された血漿試料における、FABP4 及びレジスチンの値を示す一連のグラフである。

【 0 3 6 7 】

図 21 は、各種治療群における血漿 FGF-21 値を示すグラフである。

【 0 3 6 8 】

図 22 は、各種治療群における ALP、ALT、及び AST 値を示す一連のグラフである。

【 0 3 6 9 】

図 23 は、各種治療群におけるコレステロール値を示すグラフである。

【 0 3 7 0 】

図 24 は、各種治療群におけるビリルビン値を示すグラフである。

【 0 3 7 1 】

図 25 は、各種治療群におけるクレアチンキナーゼ値を示すグラフである。

【 0 3 7 2 】

図 26 は、各種治療群におけるアルブミン値を示すグラフである。

【 0 3 7 3 】

図 27 は、各種治療群におけるグロブリン値を示すグラフである。

【 0 3 7 4 】

10

20

30

40

50

図 28 は、各種治療群におけるアルブミン - グロブリン比 (A G R) を示すグラフである。

【 0 3 7 5 】

図 29 は、各種治療群における赤血球 (R B C) 値及びヘマトクリット (H C T) 値を示す一連のグラフである。

【 0 3 7 6 】

図 30 は、各種治療群におけるヘモグロビン (H g b) 値を示すグラフである。

【 0 3 7 7 】

図 31 は、各種治療群における白血球 (W B C) 値及び単球値を示す一連のグラフである。

【 0 3 7 8 】

図 32 は、各種治療群におけるリンパ球値及び好中球値を示す一連のグラフである。

【 0 3 7 9 】

理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例に記載された結果は、化合物 1 とエリブリンとの組み合わせが乳がんを含むがんの治療に使用できることを示している。

【 0 3 8 0 】

実施例 4 - 化合物 1 とイナボリシブとの組み合わせを用いた乳がんの治療

以下は、化合物 1 とイナボリシブとの組み合わせを用いた、マウスモデルにおける乳がんの治療を示す非限定的な実施例である。

【 0 3 8 1 】

動物：出産時に 6 週齢であった雌の N U / j マウスを入手し、1 ケージあたり 5 匹で最低 7 日間馴化させた。マウスは、試験期間中、オートクレーブ済みのケージで、オートクレーブ済みの水を与えて飼育した。動物には、餌 (照射済み固形飼料 2 9 2 0 X) 及び水を自由に与えた。動物は、1 2 時間の光サイクルで温度及び湿度が調節された部屋で飼育した。

【 0 3 8 2 】

細胞培養：M C F - 7 細胞を、1 0 % F B S を添加したダルベッコ改変イーグル培地 (D M E M) で培養した。

【 0 3 8 3 】

腫瘍細胞の移植：移植当日、細胞をリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) で 1 回洗浄した。洗浄後、細胞をペレット化し (5 分間、1 0 0 0 r p m、R T)、血球計数器で計数した。細胞を、マウスあたり 5×10^6 個となる濃度で適量の P B S 及びマトリゲル (1 : 1) 中に再懸濁した (移植まで氷上に保存)。細胞移植の 4 8 時間前に、1 7 - エストラジオールペレット (0 . 3 6 m g 6 0 日徐放ペレット) を各マウスの肩甲骨間に皮下移植した。乳腺細胞株 M C F - 7 を乳房脂肪パッドに注入した。その際、乳房脂肪パッドに確実に細胞を配置するために麻酔を使用する必要があった。マウスは、導入チャンパー内で 4 % イソフルラン及び 2 . 5 L / 分の O 2 の組み合わせを用いて麻酔した。深麻酔の達成後、動物を腹側を上にして置き、装着したノーズコーンを介して麻酔を維持した。その後、M C F - 7 細胞を、 5×10^6 個の細胞を含む $100 \mu l$ の容量で各マウスに注射した。あらゆる感染を防止するため、注射前に注射部位をアルコールを用いて洗浄した。

【 0 3 8 4 】

腫瘍評価：細胞移植の前に、すべての動物に耳標をつけた。細胞移植 5 日後より、測定値記録用の U W A V E - R と連動したワイヤレスミットヨ U W A V E - T デジタルノギスを用いて、週 2 回、腫瘍 (長さ \times 幅) を測定した。平均腫瘍体積が約 50 mm^3 ((長さ \times 幅²) / 6) に達した時点で、動物を、平均腫瘍体積で無作為に 1 5 個体ずつ 8 群に分けた。無作為化は全マウスの腫瘍体積によって評価した。無作為化は、各群の腫瘍の平均が同程度 (約 50 mm^3) になるように行われた。

【 0 3 8 5 】

治療：表 B に示すように、4 群のマウスを治療した。第 1 群のマウスには、ビヒクル対照を経口投与 (P O) した。イナボリシブは試験期間中、1 日 1 回 (Q D)、2 5 m g /

10

20

30

40

50

kg の量で経口投与 (P O) した。化合物 1 は試験期間中、4 日ごとに 1 回 (Q 4 D) 、8 mg / kg の量で皮下投与 (S C) した。P O 及び S C の投与容量は、すべて体重 1 kg あたり 10 mL で計算した。

【 0 3 8 6 】

【 表 2 】

表 B

群番号	群 I D	各群のマウス ス個体数	用量 (mg/kg)	投与経路／頻度
1	ビヒクル	15	なし	PO/QD
2	化合物 1	15	8	SC/Q4D
7	化合物 1 + イナボロシブ (I n a v o l o s i b)	15	8 25	SC/Q4D PO/Q4D
8	イナボロシブ	15	25	PO/QD

10

20

【 0 3 8 7 】

図 3 3 は、試験期間中の各治療群における腫瘍体積 (左図) 及び腫瘍体積変化 (右図) のグラフである。

【 0 3 8 8 】

試験 2 5 日目の各種治療群における腫瘍増殖阻害を表 C に示す。

【 表 3 】

治療	開始腫瘍体積 (mm ³)	2 5 日目の 腫瘍体積 (mm ³)	腫瘍増殖抑 制 (%)
ビヒクル	59	469	-
化合物 1 (8 mg / kg)	59	191	68
化合物 1 (8 mg / kg) + イナボロシブ (2 5 mg / kg)	59	92	92
イナボロシブ (2 5 mg / kg)	59	167	74

30

40

【 0 3 8 9 】

図 3 4 は、試験期間中の各種治療群における体重及び体重変化を示す一連のグラフである。図 3 4 に示すように、ビヒクル群を含む全グループで体重が減少した。化合物 1 及びイナボロシブ (第 2 群 ~ 第 5 群) の体重減少は、ビヒクル群よりも大きかった。併用群の体重減少は、一貫してビヒクル群よりも大きかった。

【 0 3 9 0 】

理論に拘束されることを望むものではないが、本実施例に記載された結果は、化合物 1

50

とイナボリシブとの組み合わせが、乳がんを含むがんの治療に使用できることを示している。

【 図 面 】

【 図 1 】

微小管種阻害剤(化合物(MTC)
MetAP2阻害剤(MZ1))

サイクル 1			サイクル 2			サイクル 3			サイクル 4			サイクル 5		
第1週	第2週	第3週	第1週	第2週	第3週	第1週	第2週	第3週	第1週	第2週	第3週	第1週	第2週	第3週
MTC	MTC	MZ1	MTC	MTC	MZ1	MTC	MTC	MZ1	MTC	MTC	MZ1	MTC	MTC	MZ1

微小管種阻害剤(タキソール、エリプリンなど)は、典型的には、各21日間の1日目及び8日目(第1週及び第2週)に投与される。

MetAP2阻害剤(化合物1など)は、典型的には、奇数サイクルの間の1日目及び15日目(第1週及び第3週)、並びに偶数サイクルの間の8日目(第2週)に投与される。

FIG. 1

【 図 2 】

エベキモスタット (evexomostat)、アルベリシブ、フルベストラントの典型的な投与計画

治療	期間	サイクル1				サイクル2、3、4など			
		1(前治療)				15	1	15	15
エベキモスタット	日					49	49	49	49
フルベストラント	mg/m ² Q14D, SC					500	500	500	500
アルベリシブ	mg, IM, Q14Dx3, その後 Q28D					300	300	300	300
	mg, PO, QD					300	300	300	300

FIG. 2

10

20

30

40

50

【 図 3 】

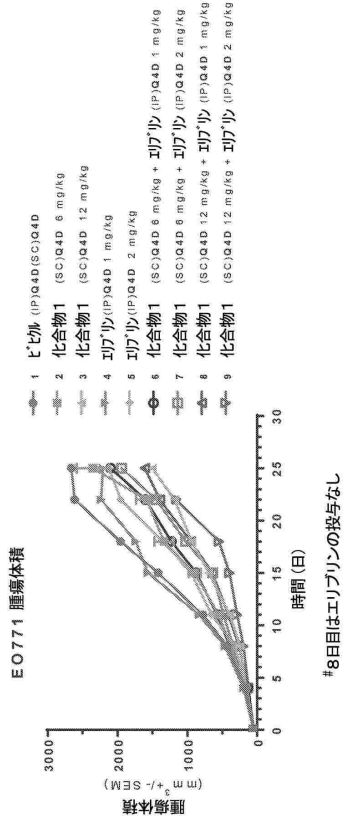


FIG. 3

【 図 4 】

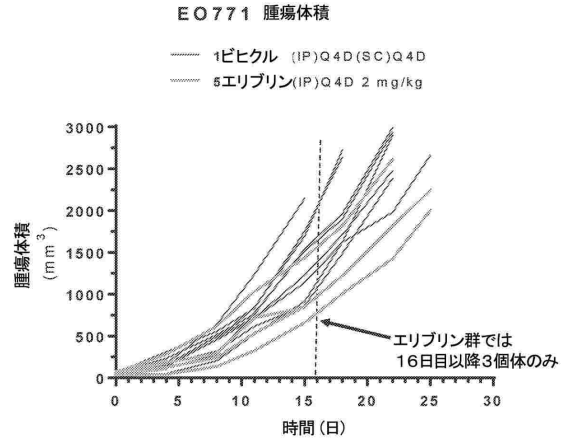


FIG. 4

10

20

【 図 5 】

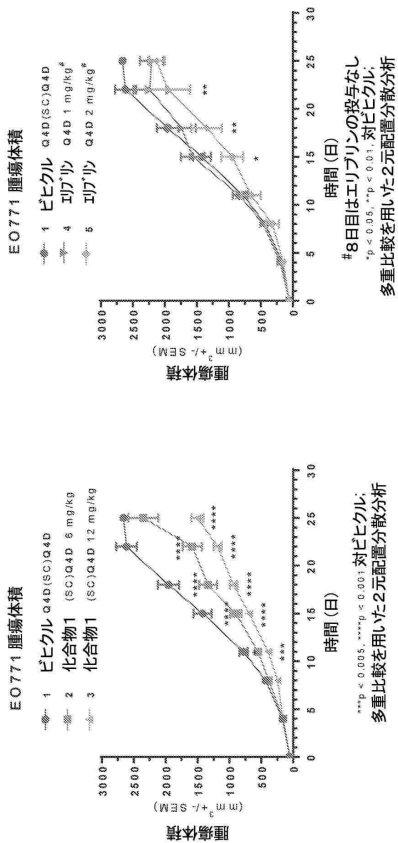


FIG. 5

【 図 6 】

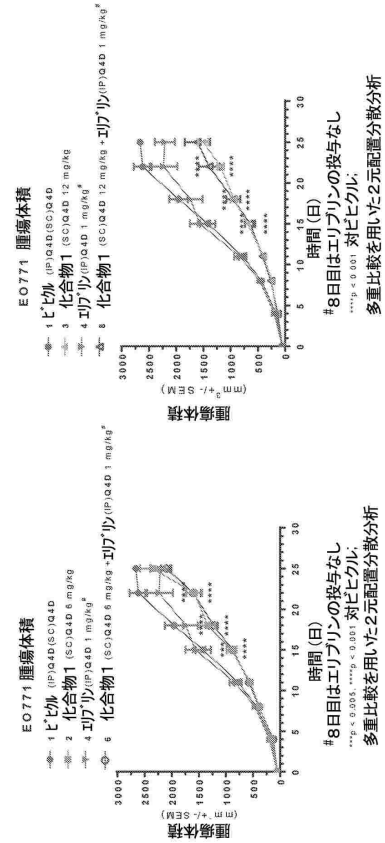


FIG. 6

30

40

50

【 図 7 】

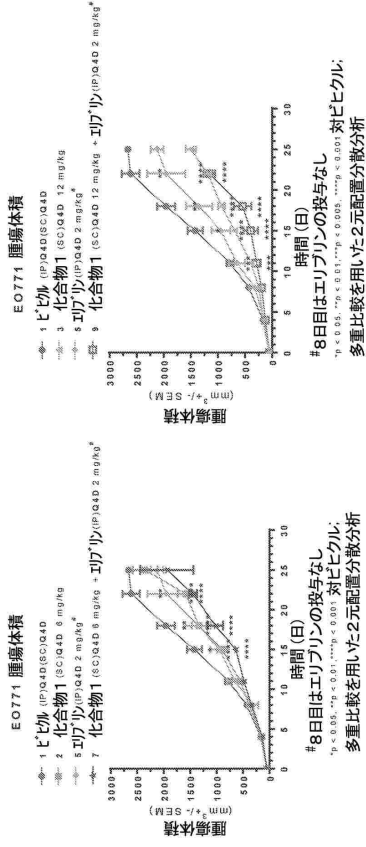


FIG. 7

【 図 8 】

$$\%TGI = (1 - \{Tt/T0 / Ct/CO\} / 1 - \{CO/Ct\}) \times 100$$

18日目						22日目					
ビヒル						ビヒル					
Co	Ct	Nt	To	Tt	TGI%	Co	Ct	Nt	To	Tt	TGI%
化合物1 .6 mg/kg	54.4	1336	54.4	1336	33	化合物1 .6 mg/kg	54.5	2615	54.4	1585	8
化合物1 .12 mg/kg	54.4	938	54.4	938	53	化合物1 .12 mg/kg	54.4	1187	54.4	1187	9
エアリス 1 mg/kg	54.4	1741	54.4	1741	5	化合物1 .12 mg/kg	54.4	2237	54.4	2237	4
エアリス 2 mg/kg	53.4	1116	53.4	1116	24	エアリス 2 mg/kg	53.4	1622	53.4	1622	3*
化合物1 (6) + エアリス (1)	54.4	1232	54.4	1232	8	化合物1 (6) + エアリス (1)	54.4	1601	54.4	1601	7
化合物1 (6) + エアリス (2)	54.5	1027	54.5	1027	3	化合物1 (6) + エアリス (2)	54.5	1447	54.5	1447	3
化合物1 (12) + エアリス (1)	54.5	953	54.5	953	7	化合物1 (12) + エアリス (1)	54.5	1396	54.5	1396	7
化合物1 (12) + エアリス (2)	54.3	549	54.3	549	3	化合物1 (12) + エアリス (2)	54.3	1163	54.3	1163	2

FIG. 8

10

20

【 図 9 】



FIG. 9

【 図 10 】

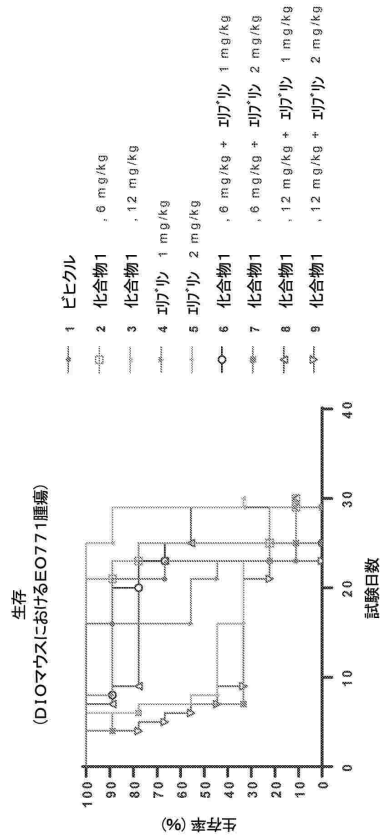


FIG. 10

30

40

50

【 図 1 1 】

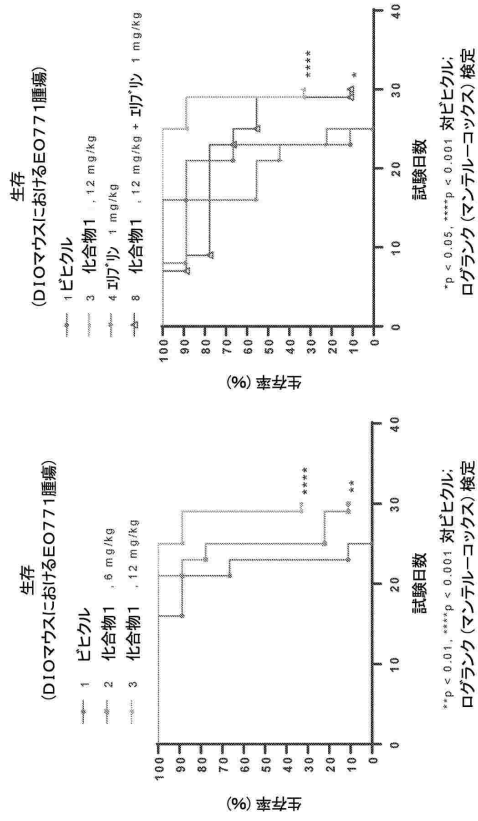


FIG. 11

【 図 1 2 】

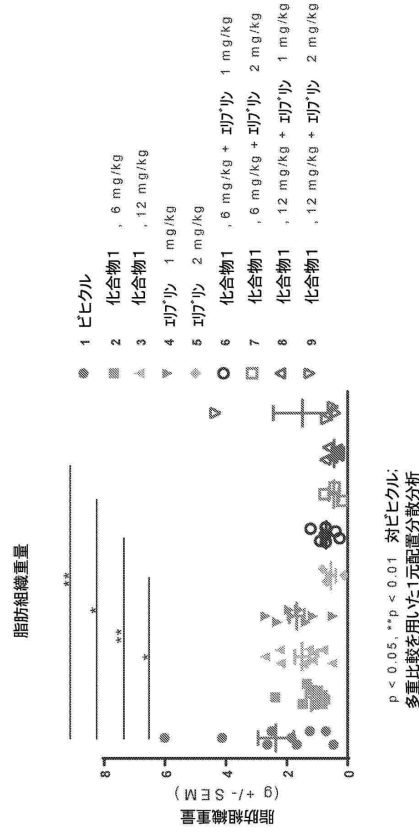


FIG. 12

【 図 1 3 】

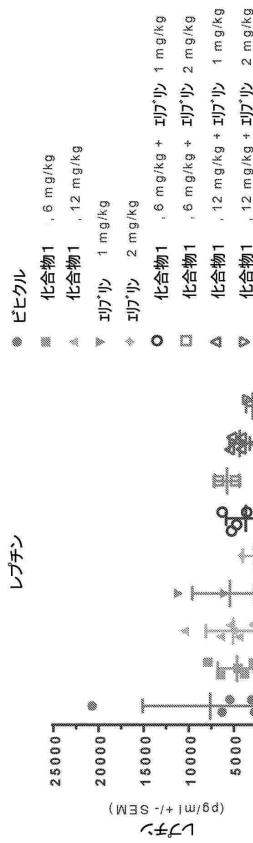


FIG. 13

【 図 1 4 】

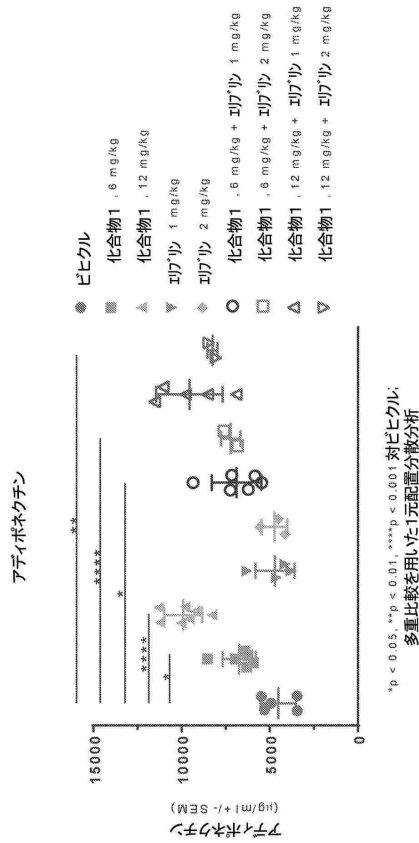


FIG. 14

【 図 1 5 】

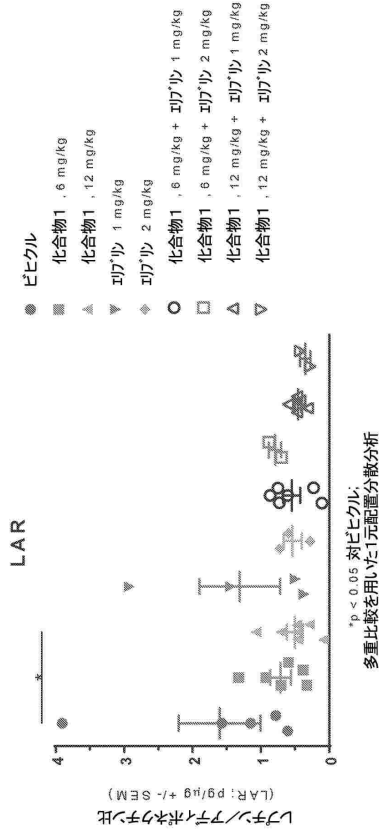


FIG. 15

【 図 1 6 】

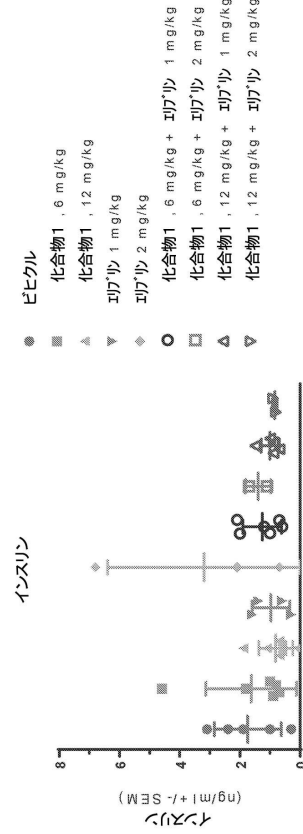


FIG. 16

【 図 1 7 】

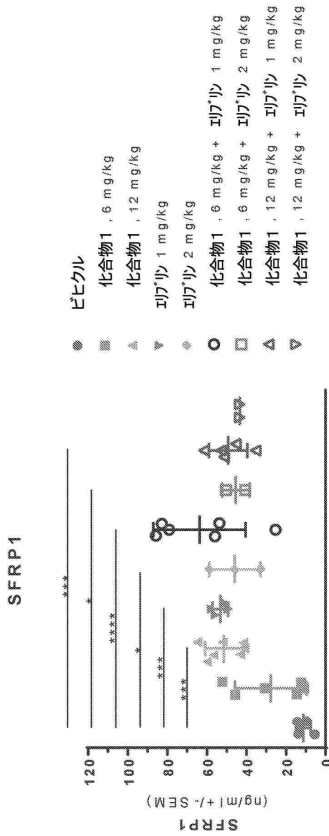


FIG. 17

【 図 1 8 】

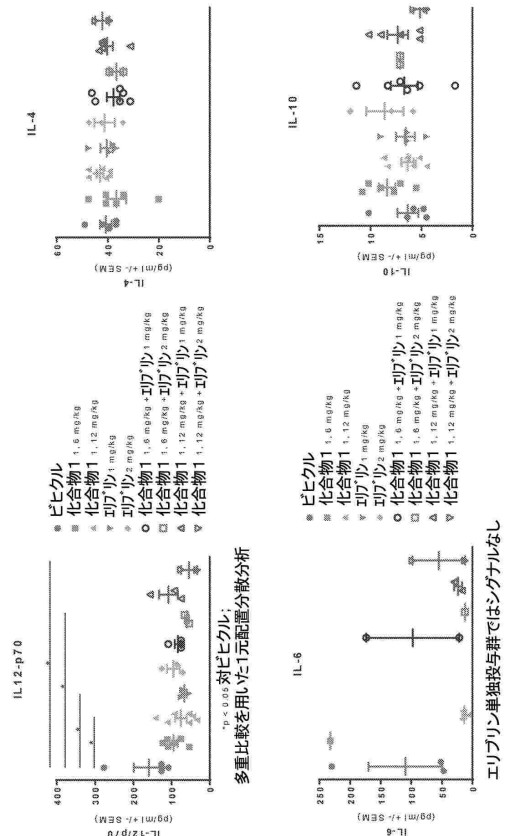


FIG. 18

10

20

30

40

50

【 図 1 9 】

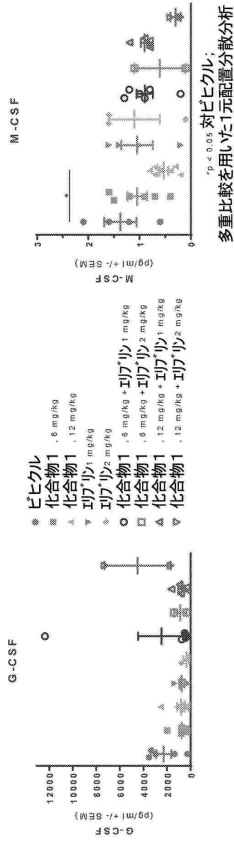


FIG. 19

【 図 2 0 】



FIG. 20

【 図 2 1 】

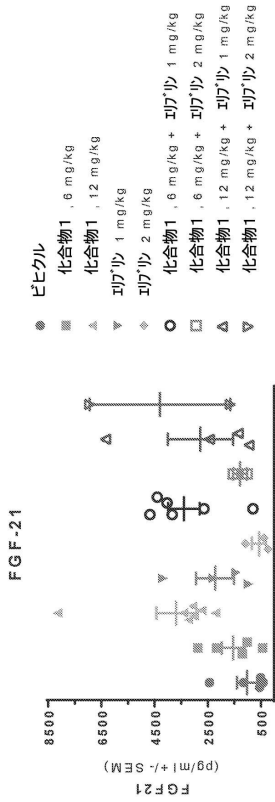


FIG. 21

【 図 2 2 】

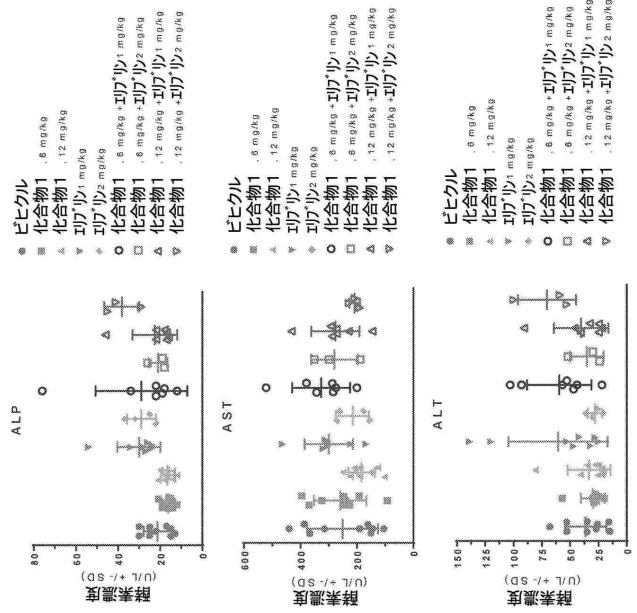


FIG. 22

10

20

30

40

50

【 図 2 3 】

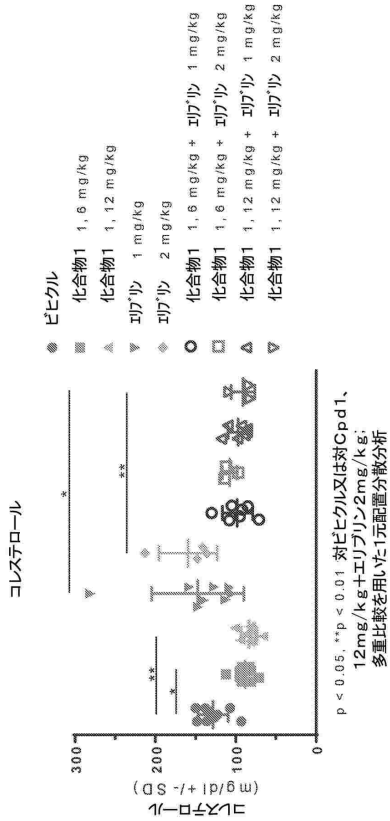


FIG. 23

【 図 2 4 】

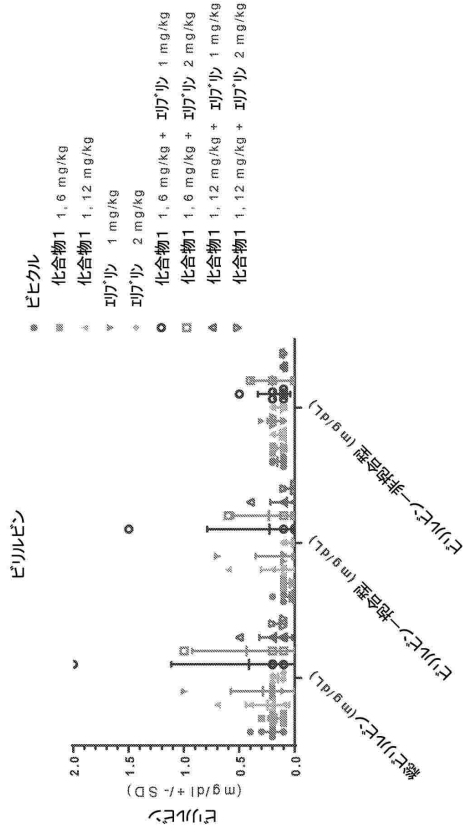


FIG. 24

【 図 2 5 】

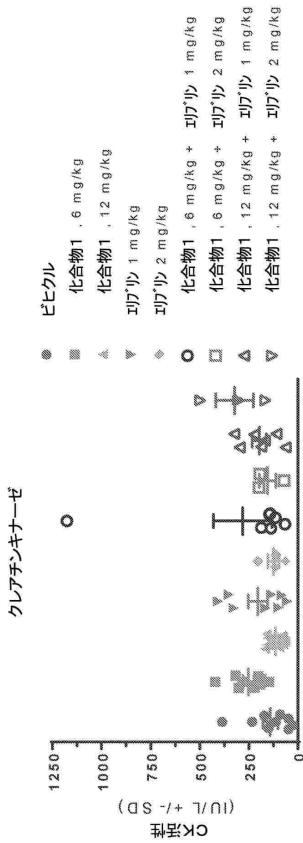


FIG. 25

【 図 2 6 】

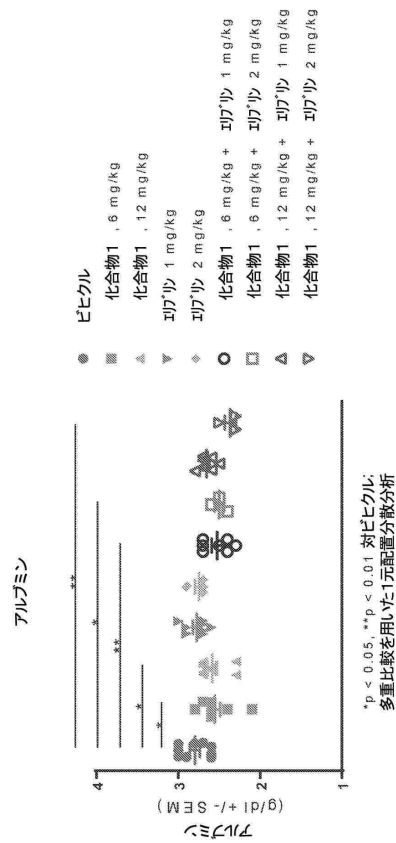


FIG. 26

10

20

30

40

50

【 図 27 】

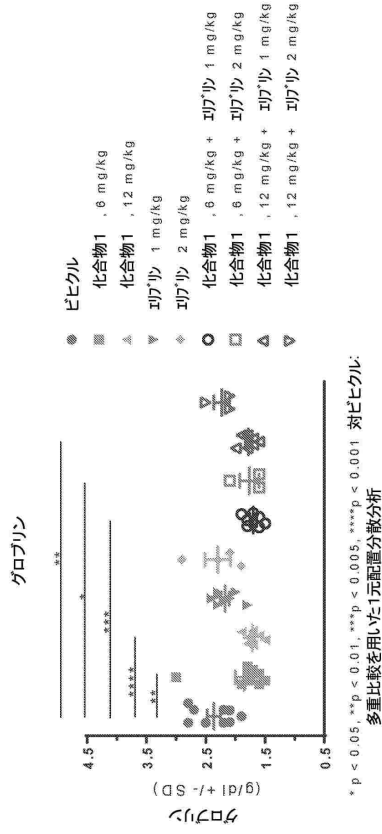


FIG. 27

【 図 28 】

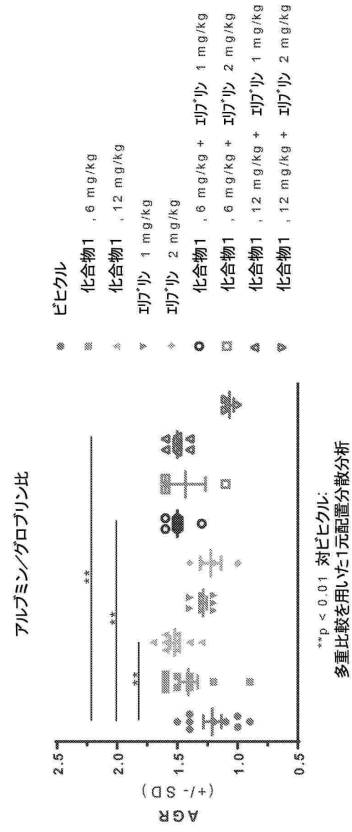


FIG. 28

【 図 29 】

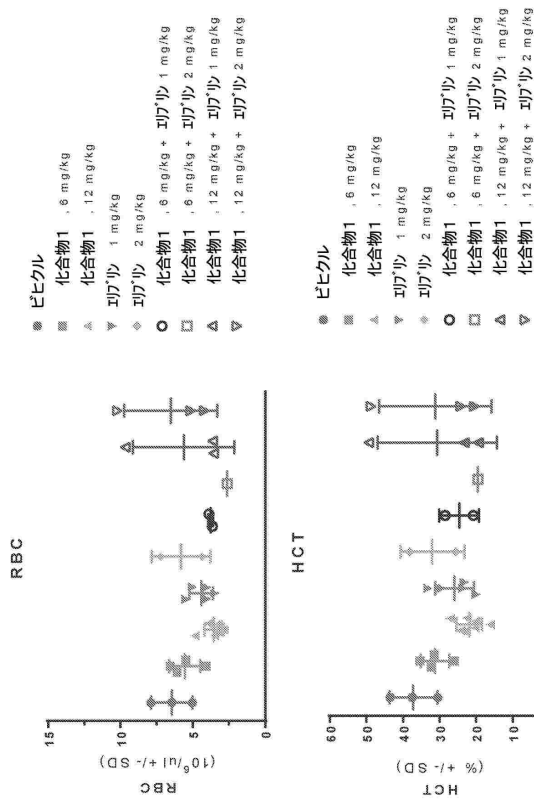


FIG. 29

【 図 30 】

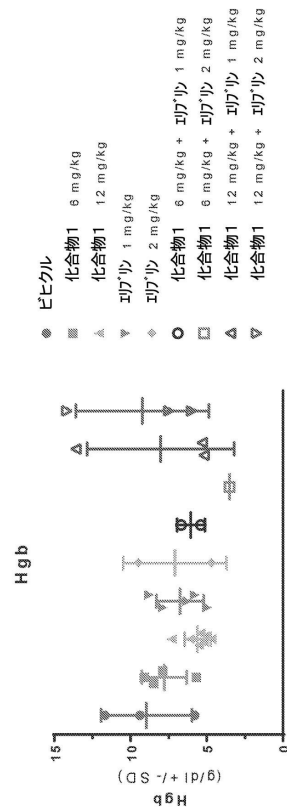


FIG. 30

10

20

30

40

50

【 図 3 1 】

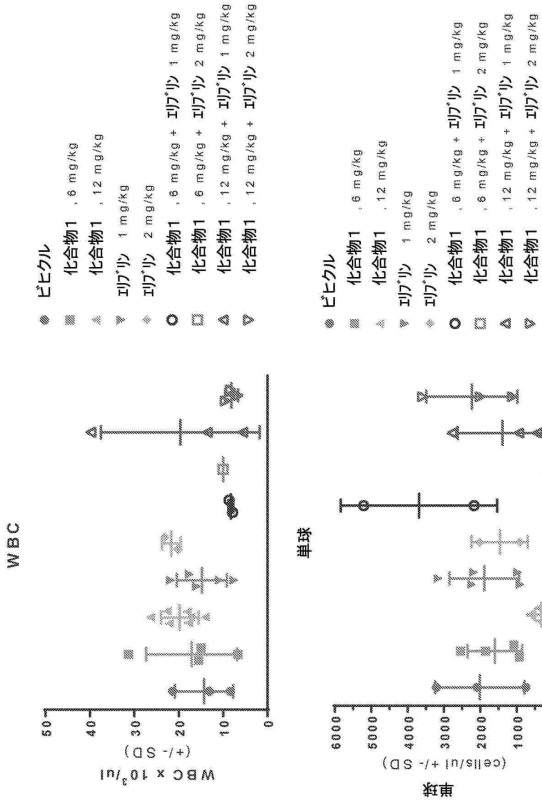


FIG. 31

【 図 3 2 】

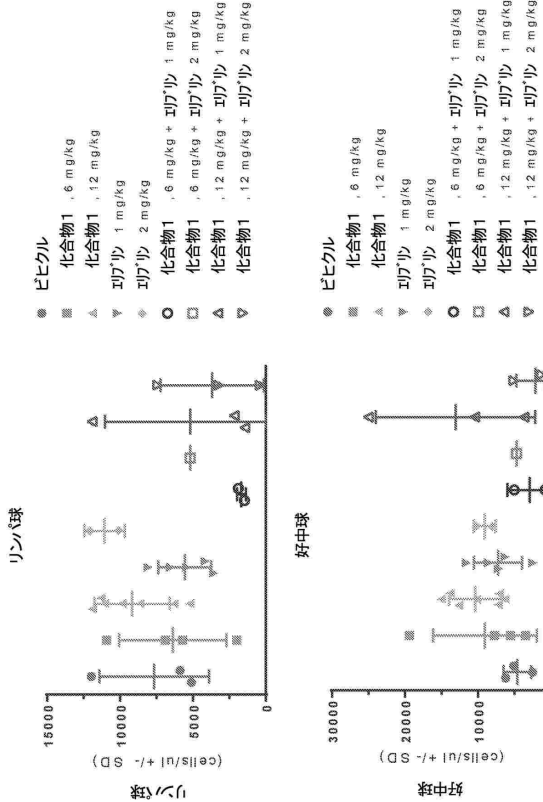


FIG. 32

【 図 3 3 】

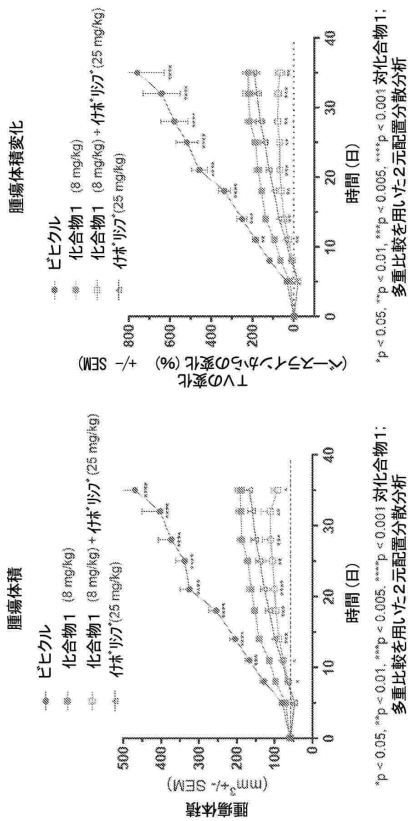


FIG. 33

【 図 3 4 】

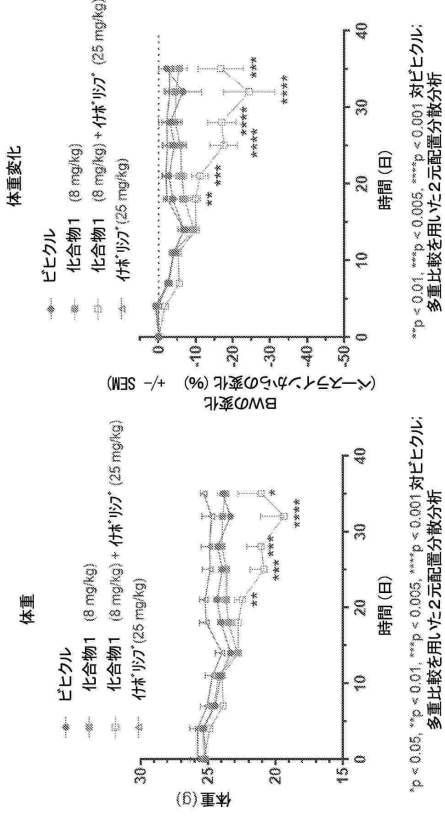


FIG. 34

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2023/064550
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV. A61K31/357 A61K31/4439 A61K31/553 A61K31/565 A61K47/65		
A61P35/00		
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P		
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) EPO-Internal, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2020/087077 A1 (SYNDEVRX INC [US]) 30 April 2020 (2020-04-30) Claim 1 4, 29, 30, 410 pages 118, 214 examples 3-6	1-10, 21-24
Y	US 2017/226080 A1 (HEINRICH TIMO [DE] ET AL) 10 August 2017 (2017-08-10) 4, 119, 120, 125	1-10, 21-24
<input 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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family	
"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 31 May 2023	Date of mailing of the international search report 31/07/2023	
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Albayrak, Timur	

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/064550

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

10

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

20

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

30

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
1-10 (completely); 21-24 (partially)

40

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2023/064550

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-10 (completely); 21-24 (partially)

A combination comprising the MetAP2 inhibitor "Compound 1" or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and eribulin or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a cancer.

All claims are limited to "Compound 1".

2. claims: 11-16 (completely); 21-24 (partially)

A combination comprising the MetAP2 inhibitor "Compound 1" or a pharmaceutically acceptable salt thereof, fulvestrant or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and alpelisib or a pharmaceutically acceptable salt thereof for use in treating a cancer.

All claims are limited to "Compound 1".

3. claims: 17-20 (completely); 21-24 (partially)

A combination comprising the MetAP2 inhibitor "Compound 1" or a pharmaceutically acceptable salt thereof and inavolisib or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in treating a cancer.

All claims are limited to "Compound 1".

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2023/064550

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2020087077 A1	30-04-2020	AU 2019366819 A1	03-06-2021
		CA 3117666 A1	30-04-2020
		CN 113453721 A	28-09-2021
		EP 3870231 A1	01-09-2021
		JP 2022512826 A	07-02-2022
		US 2020129457 A1	30-04-2020
		US 2023225996 A1	20-07-2023
		WO 2020087077 A1	30-04-2020
US 2017226080 A1	10-08-2017	AR 101414 A1	14-12-2016
		AU 2015299431 A1	16-03-2017
		BR 112017000730 A2	14-11-2017
		CA 2957154 A1	11-02-2016
		CN 106660989 A	10-05-2017
		DK 3177603 T3	14-01-2019
		EP 3177603 A1	14-06-2017
		ES 2708981 T3	12-04-2019
		HR P20190127 T1	22-03-2019
		HU E042064 T2	28-06-2019
		JP 6619420 B2	11-12-2019
		JP 2017523995 A	24-08-2017
		KR 20170032472 A	22-03-2017
		LT 3177603 T	11-02-2019
		NZ 728847 A	26-05-2023
		PL 3177603 T3	29-03-2019
		PT 3177603 T	06-02-2019
		RU 2017107089 A	07-09-2018
		SG 11201700832Y A	30-03-2017
		SI 3177603 T1	28-02-2019
		TR 201901348 T4	21-02-2019
		US 2017226080 A1	10-08-2017
		WO 2016020031 A1	11-02-2016
		ZA 201701575 B	19-12-2018

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/59 (2017.01)	A 6 1 K	47/59
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 K	31/565 (2006.01)	A 6 1 K	31/565
A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439
A 6 1 K	31/553 (2006.01)	A 6 1 K	31/553

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,D
E,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,S
M,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,
AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,
ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,L
A,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,P
H,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,
UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士 池田 達則

(74)代理人 100231902

弁理士 吉田 李花

(72)発明者 ブラッドリー ジェイ . カーバー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ブロードウェイ 1 , フロア 1
4 , シー / オー シンデブルックス, インコーポレイティド

(72)発明者 ジェイムズ シャナハン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ブロードウェイ 1 , フロア 1
4 , シー / オー シンデブルックス, インコーポレイティド

(72)発明者 ピーター コーネリウス

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ブロードウェイ 1 , フロア 1
4 , シー / オー シンデブルックス, インコーポレイティド

(72)発明者 ベンジャミン メイズ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 1 4 2 , ケンブリッジ, ブロードウェイ 1 , フロア 1
4 , シー / オー シンデブルックス, インコーポレイティド

F ターム (参考)

4C076 AA94 CC27 CC42 EE13 EE13A EE13M EE59 FF31
4C084 AA02 AA03 BA01 BA08 BA16 BA23 BA37 CA59 DC50 MA02
NA05 NA14 ZB261 ZB262 ZC751
4C086 AA01 AA02 BA02 BC69 BC82 CA01 CB22 DA09 GA02 GA07
GA08 GA10 GA14 GA16 MA02 MA03 MA04 NA05 ZB26 ZC75