

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2024-528731

(P2024-528731A)

(43)公表日 令和6年7月30日(2024.7.30)

| | | |
|--------------------------|----------------|------------|
| (51)国際特許分類 | F I | テーマコード(参考) |
| A 6 1 K 31/437 (2006.01) | A 6 1 K 31/437 | 4 C 0 8 6 |
| A 6 1 P 27/02 (2006.01) | A 6 1 P 27/02 | |
| A 6 1 P 35/04 (2006.01) | A 6 1 P 35/04 | |

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全27頁)

| | | | |
|-------------------|---|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願2024-505211(P2024-505211) | (71)出願人 | 516020271 メディシノバ・インコーポレイテッド MediciNova, Inc. アメリカ合衆国、92037 カリフォルニア州、ラ・ホヤ、エグゼクティブ・スクエア 4275、スイート・300 |
| (86)(22)出願日 | 令和4年7月25日(2022.7.25) | (71)出願人 | 306018457 ザ・トラスティーズ・オブ・コロンビア・ユニバーシティ・イン・ザ・シティ・オブ・ニューヨーク アメリカ合衆国、ニューヨーク州 10027、ニューヨーク、ウェスト 116番 ストリート 535、ロー メモリアル ライブラリ 412 |
| (85)翻訳文提出日 | 令和6年3月14日(2024.3.14) | (74)代理人 | 100149076 |
| (86)国際出願番号 | PCT/US2022/038157 | | |
| (87)国際公開番号 | WO2023/009425 | | |
| (87)国際公開日 | 令和5年2月2日(2023.2.2) | | |
| (31)優先権主張番号 | 63/225,820 | | |
| (32)優先日 | 令和3年7月26日(2021.7.26) | | |
| (33)優先権主張国・地域又は機関 | 米国(US) | | |
| (81)指定国・地域 | AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, | | |

最終頁に続く

最終頁に続く

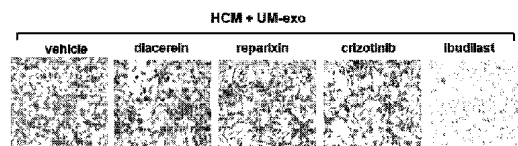
(54)【発明の名称】 眼癌転移を予防するためのイブジラスト

(57)【要約】

癌の転移の予防を必要とする患者において癌の転移を予防する方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む。

【選択図】 図1A

FIG. 1A



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

眼癌の転移の予防、改善、または最小化を必要とする患者において眼癌の転移を予防、改善、または最小化する方法であって、

治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を前記患者に投与すること、を含む、方法。

【請求項 2】

前記眼癌がブドウ膜黒色腫である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 3 か月間投与される、請求項 1 ~ 2 のいずれか一項に記載の方法。 10

【請求項 4】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 6 か月間投与される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 1 年間投与される、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 2 年間投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 7】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 1 日 1 回投与される、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

イブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、1 日当たり 0 . 1 m g ~ 7 2 0 m g である、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、少なくとも 3 0 m g / 日である、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。 30

【請求項 11】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、1 日当たり 3 0 m g ~ 2 0 0 m g である、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、1 日 6 0 m g ~ 6 0 0 m g である、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、1 日 1 0 0 m g ~ 4 8 0 m g である、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の方法。 40

【請求項 14】

前記治療有効量のイブジラストまたは前記その薬学的に許容可能な塩が、3 0 m g / 日、6 0 m g / 日、9 0 m g / 日、1 0 0 m g / 日、1 2 0 m g / 日、1 5 0 m g / 日、1 8 0 m g / 日、2 1 0 m g / 日、2 4 0 m g / 日、2 7 0 m g / 日、3 0 0 m g / 日、3 6 0 m g / 日、4 0 0 m g / 日、4 4 0 m g / 日、4 8 0 m g / 日、5 2 0 m g / 日、5 8 0 m g / 日、6 0 0 m g / 日、6 2 0 m g / 日、6 4 0 m g / 日、6 8 0 m g / 日、7 2 0 m g / 日から成る群から選択される、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記治療有効量が、単回用量として投与されるか、または 2 回、3 回、もしくは 4 回の 50

用量に分割される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

イブジラストが連続的に投与される、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2021年7月26日に提出された米国仮特許出願第63/225820号の優先権の利益を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

10

【0002】

イブジラストは、虚血性脳卒中または気管支喘息に伴う症状を緩和するために日本で広く使用されている。最近の臨床試験において、中枢神経系の炎症性疾患である多発性硬化症(MS)の治療におけるその使用が調査されている(Newspaper Medical News; Pharmaceutical News, 2 Aug. 2005)。本刊行物に開示の通り、この試験は「再発寛解型MS」を治療することが予想されたが、進行性多発性硬化症については言及されていない。米国特許第6,395,747号において、イブジラストは多発性硬化症の治療法として開示されていて、この多発性硬化症とは概して、進行性多発性硬化症ではなく、再発寛解型多発性硬化症を意味すると理解される。米国特許出願公開第20060160843号は、断続的および短期的な疼痛の治療のためのイブジラストを開示しているが、これは進行性神経変性疾患に関連する疼痛ではない。しかしながら、米国特許第9,314,452号は、進行性神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症の治療法としてのイブジラストを開示している。同様に、米国特許第8,138,201号は、一次性進行型多発性硬化症および/または二次性進行型多発性硬化症の治療法としてのイブジラストを開示している。

20

【0003】

多数の様々な適応症に対するイブジラストの使用がこれまでに報告されている一方で、発明者らの知る限り、患者における癌転移の予防におけるその使用は、これまでほとんど研究されてこなかった。

【発明の概要】

30

【0004】

本明細書に開示の、一つの態様における方法は、癌の転移の予防を必要とする患者において癌の転移を予防する方法であり、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む。

【0005】

本明細書に開示の、別の態様における方法は、癌の転移の改善を必要とする患者において癌の転移を改善する方法であり、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む。

【0006】

本明細書に開示の、別の態様における方法は、癌の転移の最小化を必要とする患者において癌の転移を最小化する方法であり、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む。

40

【0007】

一部の実施形態において、イブジラストは、一つ以上の追加の活性剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態において、一つ以上の追加の活性剤は、化学療法、免疫療法、エビジェネティック療法、または肝臓指向性治療から成る群から選択される。一部の実施形態において、一つ以上の追加の活性剤は、ICON-1、AU-011、ダカルバジン、インターフェロン、テモゾロミド、シスプラチン、タモキシフェン、トレオスルファン、ホテムスチン、クリゾチニブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、IMCgp100、グレムバツムマブ、セルメチニブ、

50

トラメチニブ、ソトラスタウリン、LXS196、AEB071、BYL719、ビニメチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、カルボプラチン、パクリタキセル、バルプロ酸、ポリノスタット、PLX51107、腫瘍浸潤リンパ球、グレムバツムマブベドンチン、エンチノスタットから成る群から選択される。一部の実施形態において、イブジラストは、手術、近接照射療法、荷電粒子放射線療法、レーザー療法、光線力学的療法、高周波アブレーション、定位放射線療法、肝臓動脈内注入、分離肝灌流、経皮肝灌流、予防的肝放射線療法から成る群から選択される一つ以上と組み合わせて投与される。一部の実施形態において、イブジラストはアジュバント療法として患者に投与される。一部の実施形態において、癌は、血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜の癌、または血管腫瘍から選択される循環系の癌、鼻腔および中耳の癌、副洞の癌、喉頭癌、気管の癌、気管支および肺の癌、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞（細気管支）癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、または中皮腫から選択される気道の癌、扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌、平滑筋肉腫、腺管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系の癌、腺癌、ウィルムス腫瘍（腎芽腫）、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、または脂肪腫から選択される尿生殖路の癌、肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作用性小腸ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、またはグルカゴノーマから選択される肝臓の癌、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、軟骨性外骨腫症（骨軟骨性外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫、または巨細胞腫瘍から選択される骨の癌、中枢神経悪性リンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起細胞腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、または肉腫から選択される神経系の癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰扁平上皮癌、外陰上皮内癌、外陰腺癌、外陰線維肉腫、外陰黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤癌、陰茎癌、前立腺癌、または精巣癌から選択される生殖系の癌、骨髄性、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、または非ホジキンリンパ腫から選択される血液系の癌、口唇癌、舌癌、歯肉癌、口腔底癌、口蓋癌、耳下腺癌、唾液腺癌、扁桃癌、中咽頭癌、上咽頭癌、梨状陥凹癌、または下咽頭癌から選択される口腔の癌、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、またはケロイド癌から選択される皮膚の癌、または副腎の癌、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織の癌、後腹膜および腹膜の癌、眼癌、眼球内黒色腫、付属器の癌、乳癌、頭頸部癌、肛門癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、内分泌腺および関連構造の癌、リンパ節の二次的および特定不能な悪性新生物、呼吸器系および消化器系の二次悪性新生物、または他の部位の二次悪性新生物から選択される癌である。一部の実施形態において、癌は眼癌である。一部の実施形態において、眼癌はぶどう膜黒色腫である。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも3か月間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも6か月間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1年間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも2年間投与される。一部の実施形態に

10

20

30

40

50

において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1日1回投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり0.1mg~720mgである。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも30mg/日である。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日60mg~600mgである。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日100mg~480mgである。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、30mg/日、60mg/日、90mg/日、100mg/日、120mg/日、150mg/日、180mg/日、210mg/日、240mg/日、270mg/日、300mg/日、360mg/日、400mg/日、440mg/日、480mg/日、520mg/日、580mg/日、600mg/日、620mg/日、640mg/日、680mg/日、720mg/日から成る群から選択される。一部の実施形態において、治療有効量は、単回用量として投与されるか、または2回、3回、もしくは4回の用量に分割される。一部の実施形態において、イブジラストは継続的に投与される。

10

【図面の簡単な説明】

【0008】

20

【図1A】図1Aは、溶媒(DMSO)、10μMのジアセレイン、1.0μMのレパリキシン、0.25μMのクリゾチニブまたは25μMのイブジラストの存在下で、Omm1.3細胞を肝細胞馴化培地およびブドウ膜黒色腫エキソソーム(HCM+UM-エキソ)で刺激した、トランスウェル遊走アッセイの結果を図示する。

【図1B】図1Bは、トランスウェル遊走アッセイからの顕微鏡下で遊走した細胞数を図示し、各条件に対する三つのフィールドである。実験を±s.d、p<0.001で3回繰り返した。

【図1C】図1Cは、スクラッチアッセイにおけるOmm1.3細胞を図示し、スクラッチの後、対照HCMで、またはUMエキソソームに曝露された肝細胞のHCMで、25μMのイブジラストとともに、または25μMのイブジラストなしで細胞をインキュベートした。倍率10倍の顕微鏡下で、ゼロ時点または48時間後に画像を撮影した。

30

【図2A】図2Aは、転移性UMマウスモデルでのイブジラストの評価における、腹部領域の各マウスの生物発光強度(眼の生物発光を除く)を定量化したものを図示する。イブジラスト治療と溶媒を比較して、±SEM、p<0.05で、各コホートについて平均を計算した。

【図2B】図2Bは、転移性UMマウスモデルに由来するH&E染色マウス肝臓切片の代表的な画像を図示する。

【発明を実施するための形態】

【0009】

本開示の実施は、別段の指示がない限り、当技術分野の技術範囲内の化学、生化学、薬理学の従来の方法を採用する。こうした技法は文献で完全に説明されている。例えば、A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition); Morrison and Boyd, Organic Chemistry (Allyn and Bacon, Inc., current addition); J. March, Advanced Organic Chemistry (McGraw Hill, current addition); Remington: The Science and Practice of Pharmacy, A. Gennaro, Ed., 20th Ed.; FDA's Orange Book, Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of

40

50

Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005, The Merck Manual, 18th edition, 2007, and The Merck Manual of Medical Information 2003を参照のこと。

【0010】

インターネット記事、FDAオレンジブック（FDAのウェブサイトで入手可能）、書籍、ハンドブック、ジャーナル記事、特許、特許出願を含む、本明細書に引用されるすべての刊行物は、上記または下記にかかわらず、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0011】

定義

本開示を詳細に説明する前に、本開示は、添付の説明から明らかになる通り、変化する場合がある特定の投与モード、患者集団などに限定されないことが理解されるべきである。

【0012】

本明細書および意図される特許請求の範囲で使用される単数形「a」、「an」、「the」は、文脈によって別途明確に示されない限り、複数の指示対象を含むことを留意しなければならない。それ故に、例えば「薬物」への言及は、単一の薬物だけでなく、同じまたは異なる二つ以上の薬物を含んだり、「任意選択的な賦形剤」への言及は、単一の任意選択的な賦形剤だけでなく、同じまたは異なる任意選択的な二つ以上の賦形剤に言及したりなどする。

20

【0013】

本開示の説明および特許請求において、以下の用語は、以下に記載の定義に従って使用される。

【0014】

本明細書で使用される「含む」という用語は、組成物および方法が、列挙された要素を含むが、他の要素を除外しないことを意味することが意図されている。組成物および方法を定義するために使用される「から本質的に成る」とは、記載された目的での組み合わせにとって非常に重要な他の要素を除外することを意味するものとする。それ故に、本明細書に定義される要素から本質的に成る組成物は、特許請求される本発明の基本的かつ新規の特徴（複数可）に実質的に影響しない他の材料または工程を除外しないことになる。「から成る」とは、微量元素を超える他の成分、および実質的な方法工程を除外することを意味するものとする。これらそれぞれの転換用語によって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。一実施形態がこれらの用語（例えば「含む」）のうちの一つによって定義される場合、本開示はまた、前述の実施形態で「から本質的に成る」および「から成る」など、代替的な実施形態を含むことが理解されるべきである。

30

【0015】

「薬学的に許容可能な賦形剤または担体」は、本開示の組成物に随意に含まれてもよい、かつ患者に有意な毒性効果を引き起こさない賦形剤を指す。

40

【0016】

「薬学的に許容可能な塩」には、アミノ酸塩、無機酸で調製された塩（例えば塩化物、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化物、硝酸塩など）、または前述のいずれかに対応する無機酸形態から調製された塩（例えば塩酸塩など）、または有機酸で調製された塩（リンゴ酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、エチルコハク酸、クエン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、メタンスルホン酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、パラ-トルエンスルホン酸塩、パルミチン酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩など）のほか、エストラート塩、グルセプター塩、ラクチオナート塩が含まれるが、これらに限定されない。同様に、薬学的に許容可能なカチオンを含有する塩としては、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、アンモニウム（置換アンモニウムを含む）が

50

挙げられるが、これらに限定されない。

【0017】

本明細書に記載の「活性分子」または「活性剤」は、インビボまたはインビトロで実証されることができる、幾らかの薬理的な（しばしば有益な）効果を提供する任意の薬剤、薬物、化合物、物質の組成、または混合物を含む。これには、食品、栄養補助食品、栄養素、栄養補助食品、薬物、ワクチン、抗体、ビタミン、他の有益な薬剤が含まれる。本明細書で使用されるこれらの用語は、患者において局所的または全身的效果を生じさせる任意の生理学的または薬理的に活性な物質をさらに含む。特定の実施形態において、活性分子または活性剤は、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を含みうる。

【0018】

「実質的に」または「本質的に」は、ほぼ完全にまたは完全に、例えば所与の量の95%以上を意味する。

【0019】

「任意」または「随意に」は、後に記述される状況が起こる場合があるか、起こらない場合があることを意味するため、説明は、状況が発生する場合と、状況が発生しない場合とを含む。

【0020】

「対象」、「個人」、または「患者」という用語は、本明細書で互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を指す。哺乳類としては、マウス、齧歯類、ラット、サル、ヒト、家畜、イヌ、ネコ、競技動物、ペットが挙げられるが、これらに限定されない。

【0021】

本明細書に提供される組成物または薬剤の「薬理的有効量」または「治療有効量」という用語は、癌転移の予防などの所望の応答を提供するために、非毒性であるが十分な量の組成物または薬剤を指す。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、全身状態、治療される状態の重症度、用いられる特定の薬物（複数可）、投与方法などに応じて、対象によって異なる。任意の個々の事例における適切な「有効」量は、本明細書に提供される情報に基づいて、ルーチンの実験を使用して当業者によって決定されうる。

【0022】

本明細書で使用される「癌の転移を予防する」という用語は、患者における癌転移を治療、改善、最小化することのうちの一つ以上を含む。一部の実施形態において、予防することは、患者における癌転移の不在につながる。一部の実施形態において、予防することは、患者における癌転移の最小化につながる。一部の実施形態において、予防することは、患者における癌転移の不在または最小化につながる。

【0023】

「約」という用語は、当業者によって理解され、使用される文脈に応じて幾らか変化する。使用される文脈を考慮すると、当業者に明確でない用語の使用がある場合、「約」は、特定の用語の最大±10%を意味する。例えば、一部の実施形態において、特定の用語のプラスまたはマイナス5%を意味する。特定の範囲が本明細書に提示されていて、数値には「約」という用語が先行する。「約」という用語は本明細書において、この用語が先行する正確な数字だけでなく、この用語が先行する数字に近いが、またはそれとほぼ同じである数字についても、文字通りに支持するように使用される。数字が具体的に列挙された数字に近いが、またはそれとほぼ同じである数字であるかを判定する際に、近いまたは近似する未列挙の数字は、それが提示される文脈において、具体的に列挙された数字の実質的な等価物を提供する数字であってもよい。

【0024】

本開示の他の目的、特徴、利点は、以下の詳細な説明から明らかになるであろう。しかしながら、詳細な説明および特定の実施例は、本開示の特定の実施形態を示す一方で、本開示の趣旨および範囲内の様々な変更および修正が、この詳細な説明から当業者に明らかになるため、例示のみを目的として与えられることが理解されるべきである。

【0025】

10

20

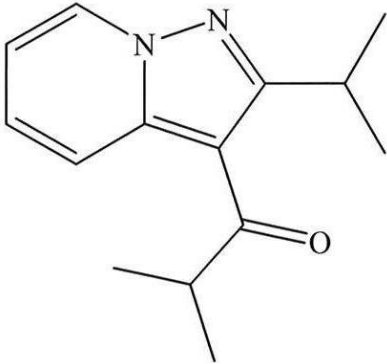
30

40

50

本開示の方法は、分子であるイブジラストの投与に基づく。イブジラストは、次式で示される構造を有する小分子薬物（分子量 230.3）である。

【化 1】



10

【0026】

イブジラストはまた、ChemBank ID 3227、CAS # 50847-11-5、および Beilstein Handbook Reference No. 5-24-03-00396 にも見いだされる。その分子式は、 $C_{14}H_{18}N_2O$ に対応する。イブジラストはまた、2-メチル-1-(2-(1-メチルエチル)ピラゾロ(1,5-a)ピリジン-3-イル)1-プロパノン、3-イソブチリル-2-イソプロピルピラゾロ(1,5-a)ピリジン、および 1-(2-イソプロピル-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-2-メチル-プロパン-1-オンを含む様々な化学名でも知られている。イブジラストの他の同義語としては、Ibuditastum (ラテン語)、BRN 0656579、KC-404、MN-166 が挙げられる。そのブランド名は Ketas (登録商標) である。本明細書で言及される通り、イブジラストは、投与のために意図されるその製剤での使用に適切な通りに、あらゆるその薬学的に許容可能な塩の形態、プロドラッグの形態（例えば、対応するケタール、オキシム、オキシム誘導体、ヒドラゾン、または半カルバゾン）、溶媒和物などを含むことを意味する。

20

【0027】

イブジラストはまた、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ (PDE) 3A、4、10A1、11A1 の選択的阻害剤であり (Gibson et al., Eur J Pharmacol 538: 39-42, 2006)、tol1 様の受容体-4 (TLR4) アンタゴニスト活性を有し (Yang et al., Cell Death and Disease (2016) 7, e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140)、ロイコトリエン D4 および PAF アンタゴニスト活性を有することが報告されている。そのプロファイルは、他の PDE 阻害剤および抗炎症剤と比較して、効果的に抗炎症性でありかつ固有なものあると思われる。PDE は、3'-炭素上のホスホエステル結合の加水分解を触媒して、対応する 5'-ヌクレオチドリン酸塩を産生する。それ故に、それらは環状ヌクレオチドの細胞濃度を調節する。多くのホルモンおよび神経伝達物質の細胞外受容体は、環状ヌクレオチドを二次メッセンジャーとして利用するため、PDE はまた、これらの細胞外シグナルに対する細胞応答を調節する。PDE には少なくとも 8 つの以下のクラスがある: Ca^{2+} / カルモジュリン依存性 PDE (PDE 1)、cGMP 刺激 PDE (PDE 2)、cGMP 阻害 PDE (PDE 3)、cAMP 特異的 PDE (PDE 4)、cGMP 結合 PDE (PDE 5)、光受容体 PDE (PDE 6)、高親和性の cAMP 特異的 PDE (PDE 7)、高親和性の cGMP 特異的 PDE (PDE 9)。イブジラストは、炎症細胞（例えばグリア細胞）への作用を介して炎症を抑制するように作用し、炎症促進性メディエータと神経活性メディエータの両方の放出の抑制をもたらす。イブジラストはまた、炎症促進性サイトカイン (IL-1s、TNF-) の産生を抑制してもよく、抗炎症性サイトカイン (IL-4、IL-10) の産生を増強してもよい。前述に関連する参考文献には以下が含まれる。Ober

30

40

50

nolte, R., et al. (1993) "The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE IV) reveals a multigene family" Gene 129: 239-247; Rile, G., et al. (2001) "Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells" Thromb. Res. 102: 239-246; Souness, J. E., et al. (1994) "Possible role of cyclic AMP phosphodiesterase in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone" Br. J. Pharmacol. 111: 1081-1088; Suzumura, A., et al. (1999) "Ibudilast suppresses TNF.alpha. production by glial cells functioning mainly as type III phosphodiesterase inhibitor in CNS" Brain Res. 837: 203-212; Takuma, K., et al. (2001) "Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model" Br. J. Pharmacol. 133: 841-848. CNSの癌の治療に関して、イブジラストは良好なCNS浸透を示す。(Sanftner et al Xenobiotica 2009 39: 964-977)。

【0028】

イブジラストはまた、マクロファージ阻害因子(MIF)のp-ヒドキシフェニルピルビン酸塩(HPP)互変異性酵素活性のアロステリック阻害剤であり(Choi et al., PNAS-USA, 2010 June 107: 11313-8)、それによってMIFの触媒機能および走化性機能を阻害する。発明者らは予想外に、イブジラストがMIFの血漿レベルも低下させることを見いだした。MIFのアロステリック阻害と血漿中のMIF濃度との間には既知の関連性がないため、MIF血漿レベルのこうした減少は予想外である。しかしながら、MIFは、CD44またはケモカイン受容体CXCR2およびCXCR4との複合体におけるCD74の活性化を介した細胞内シグナル伝達に参与するため、イブジラストによるMIF阻害とMIF血漿レベルの減少の両方は、MIFの炎症促進性作用を最小化することができる。

【0029】

前述の通り、本明細書に記載の薬物のうちのいずれか一つ以上(特にイブジラスト)への言及は、該当する場合、あらゆるエナンチオマー、ラセミ混合物を含むエナンチオマーの混合物、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩の形態、水和物(例えば一水和物、二水和物など)、溶媒和物、異なる物理的形態(例えば結晶性固体、非晶質固体)、代謝産物などを包含することを意味する。

【0030】

治療および投与方法

上述の通り、一つの態様において、本開示は、癌の転移の予防を必要とする患者において癌の転移を予防する方法を対象とし、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む、それから本質的に成る、またはそれから成る。

【0031】

別の態様において、癌の転移の改善を必要とする患者において癌の転移を改善する方法が本明細書に提供されていて、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む、それから本質的に成る、またはそれから成る。

【0032】

10

20

30

40

50

別の態様において、癌の転移の最小化を必要とする患者において癌の転移を最小化する方法が本明細書に提供されていて、方法は、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与することを含む、それから本質的に成る、またはそれから成る。

【0033】

一部の実施形態において、イブジラストは、一つ以上の追加の活性剤と組み合わせて投与される。一つ以上の追加の活性剤は、化学療法、免疫療法、エピジェネティック療法、または肝臓指向性治療から成る群から選択されてもよい。化学療法の非限定的な例としては、ダカルバジンとインターフェロン - の併用、シスプラチンとタモキシフェンとスニチニブとの併用、ホテムスチンが挙げられる。免疫療法の非限定的な例としては、抗CTLA-4療法、抗PD-L1療法、または抗PD-1療法などの免疫チェックポイント阻害剤、腫瘍浸潤リンパ球(TIL)、グレムバツムマブベドチンなどの抗体-薬物コンジュゲート、IMCgp100などのT細胞リダイレクト療法が挙げられる。免疫療法には、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、イピリムマブとニボルマブの組み合わせ、樹状細胞ワクチンが含まれるが、これらに限定されない。エピジェネティック療法の非限定的な例としては、ポリノスタットまたはPEMDAC(ペムプロリズマブおよびエンチノスタット)などのヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、プロモドメインおよび末端外(BET)阻害剤(PLX51107など)が挙げられる。肝臓指向性治療の非限定的な例としては、分離肝灌流(IHP)および経皮肝灌流(PHP)が挙げられる。

10

【0034】

一部の実施形態において、一つ以上の追加の活性剤は、ICON-1、AU-011、ダカルバジン、インターフェロン - 、テモゾロミド、シスプラチン、タモキシフェン、トレオスルファン、ホテムスチン、クリゾチニブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムプロリズマブ、アテゾリズマブ、IMCgp100、グレムバツムマブ、セルメチニブ、トラメチニブ、ソトラスタウリン、LXS196、AEB071、BYL719、ピニメチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、カルボプラチン、パクリタキセル、バルプロ酸、ポリノスタット、PLX51107、腫瘍浸潤リンパ球、グレムバツムマブベドンチン、エンチノスタットから成る群から選択される。

20

【0035】

一部の実施形態において、イブジラストは、手術、近接照射療法、荷電粒子放射線療法、レーザー療法、光線力学的療法、高周波アブレーション、定位放射線療法、肝臓動脈内注入、分離肝灌流、経皮肝灌流、予防的肝放射線療法から成る群から選択される一つ以上と組み合わせて投与される。

30

【0036】

一部の実施形態において、イブジラストはアジュバント療法として患者に投与される。

【0037】

一部の実施形態において、癌は以下の通りである。

a. 血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜の癌、または血管腫瘍から選択される循環系の癌、

b. 鼻腔および中耳の癌、副洞の癌、喉頭癌、気管の癌、気管支および肺の癌、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞(細気管支)癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、または中皮腫から選択される気道の癌、

40

c. 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌、平滑筋肉腫、腺管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系の癌、

d. 腺癌、ウィルムス腫瘍(腎芽腫)、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、または脂肪腫から選択される尿生殖路の癌、

50

e . 肝細胞腫（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作用性小腸ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、またはグルカゴノーマから選択される肝臓の癌、

f . 骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、軟骨性外骨腫症（骨軟骨性外骨腫症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫、または巨細胞腫瘍から選択される骨の癌、

g . 中枢神経悪性リンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫（松果体腫）、乏突起細胞腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、または肉腫から選択される神経系の癌、 10

h . 子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッチ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰扁平上皮癌、外陰上皮内癌、外陰腺癌、外陰線維肉腫、外陰黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管癌、胎盤癌、陰茎癌、前立腺癌、または精巣癌から選択される生殖系の癌、

i . 骨髄性、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、または非ホジキンリンパ腫から選択される血液系の癌、

j . 口唇癌、舌癌、歯肉癌、口腔底癌、口蓋癌、耳下腺癌、唾液腺癌、扁桃癌、中咽頭癌、上咽頭癌、梨状陥凹癌、または下咽頭癌から選択される口腔の癌、 20

k . 悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、またはケロイド癌から選択される皮膚の癌、または、

l . 副腎の癌、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織の癌、後腹膜および腹膜の癌、眼癌、眼球内黒色腫、付属器の癌、乳癌、頭頸部癌、肛門癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、内分泌腺および関連構造の癌、リンパ節の二次的および特定不能な悪性新生物、呼吸器系および消化器系の二次悪性新生物、または他の部位の二次悪性新生物から選択される癌。

【0038】

一部の実施形態において、癌は乳癌、前立腺癌、肝臓癌、結腸癌、子宮頸癌、子宮癌、卵巣癌、肺癌、頭頸部癌、膵臓癌、胃癌、または腎癌である。一部の実施形態において、癌は一つ以上の固形腫瘍である。

【0039】

一部の実施形態において、癌は眼癌である。一部の実施形態において、眼癌はぶどう膜黒色腫である。

【0040】

一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日約0.1mg~720mg、1日約30mg~200mg、1日約40mg~600mg、または1日約100mg~480mgの範囲の1日投与量で投与される。 40

【0041】

イブジラストの投与は、製剤を含むイブジラストの様々な送達方法を介して達成される。イブジラスト系治療製剤の好ましい送達方法には、全身送達および局所送達が含まれる。こうした投与経路としては、経口、動脈内、くも膜下腔内、脊髄内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、吸入経路が挙げられるが、これらに限定されない。

【0042】

より具体的に、本開示のイブジラスト系製剤は、経口、直腸、経鼻、局所（経皮、エアロゾル、頬側、舌下を含む）、腔内、非経口（皮下、静脈内、筋肉内、皮内を含む）、髄腔内、肺内を含むがこれらに限定されない、任意の適切な経路によって、療法のために投与されてもよい。一部の実施形態において、イブジラスト系製剤は、経口投与される。一 50

部の実施形態において、イブジラスト系製剤は、注射を介して投与される。好ましい経路は当然ながら、レシピエントの状態および年齢、治療される特定の症候群、用いられる薬物の特定の組み合わせによって変化する。

【0043】

一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、経口投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、注射を介して投与される。

【0044】

本開示のイブジラスト組成物は、二つ以上の活性剤を含む場合、イブジラストと少なくとも一つの追加の活性剤の組み合わせを含む単一の組み合わせ組成物として投与されてもよい。患者はしばしば、治療期間にわたり、複数のピルまたは剤形を（しばしば1日複数回）摂取することを嫌うため、患者のコンプライアンスおよび投与の容易さの観点から、このようなアプローチが好ましい。別の方法として、本開示の組み合わせは、別個の剤形として投与される。本開示の治療用組成物を含む薬物が別個の剤形として投与される、かつ同時投与が必要とされる場合、イブジラストおよび追加の活性剤の各々は、同時に、任意の順序で連続的に、または別々に投与されてもよい。

【0045】

用量

治療量は経験的に決定されることができ、治療される特定の状態、対象、および組成物中に含有された活性剤の各々の有効性と毒性によって変化する。投与される実際の用量は、対象の年齢、体重、全身状態、および治療される状態の重症度、医療従事者の判断、および投与される特定の組み合わせに応じて変化する。

【0046】

治療有効量は、当業者によって決定されることができ、各特定の事例の要件に合わせて調整される。一般に、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩の合計1日用量の範囲は、約0.1 mg / 日 ~ 720 mg / 日、約40 ~ 600 mg / 日、または約100 ~ 480 mg / 日であり、より好ましくは約1 ~ 240 mg / 日、約30 ~ 240 mg / 日、約30 ~ 200 mg / 日、約30 ~ 120 mg / 日、約1 ~ 120 mg / 日、約50 ~ 150 mg / 日、約60 ~ 150 mg / 日、約60 ~ 120 mg / 日、または約60 ~ 100 mg / 日の量で、単回用量または複数回用量のいずれかとして投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、約30 ~ 200 mg / 日であり、単回用量または複数回用量のいずれかとして投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、約60 ~ 600 mg / 日であり、単回用量または複数回用量のいずれかとして投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、約100 ~ 480 mg / 日であり、単回用量または複数回用量のいずれかとして投与される。一部の実施形態において、複数回用量は、1日当たり2回、3回、または4回の用量を含む。

【0047】

好ましい投与量には、約20 mg B I DまたはT I Dを超える投与量が含まれる。すなわち、好ましい投与量は、約30 mg / 日超、60 mg / 日超、90 mg / 日超、100 mg / 日超、120 mg / 日超、150 mg / 日超、180 mg / 日超、210 mg / 日超、240 mg / 日超、270 mg / 日超、300 mg / 日超、360 mg / 日超、400 mg / 日超、440 mg / 日超、480 mg / 日超、520 mg / 日超、580 mg / 日超、600 mg / 日超、620 mg / 日超、640 mg / 日超、680 mg / 日超、720 mg / 日超、またはそれ以上である。

【0048】

一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも30 mg / 日、少なくとも40 mg / 日、少なくとも50 mg / 日、少なくとも60 mg / 日、少なくとも70 mg / 日、少なくとも80 mg / 日、少なくとも9

10

20

30

40

50

0 mg / 日、少なくとも 100 mg / 日、少なくとも 110 mg / 日、少なくとも 120 mg / 日、少なくとも 130 mg / 日、少なくとも 140 mg / 日、少なくとも 150 mg / 日、少なくとも 160 mg / 日、少なくとも 170 mg / 日、少なくとも 180 mg / 日、少なくとも 190 mg / 日、少なくとも 200 mg / 日、少なくとも 225 mg / 日、少なくとも 250 mg / 日、少なくとも 275 mg / 日、少なくとも 300 mg / 日、少なくとも 325 mg / 日、少なくとも 350 mg / 日、少なくとも 375 mg / 日、少なくとも 400 mg / 日、少なくとも 425 mg / 日、少なくとも 450 mg / 日、少なくとも 475 mg / 日、少なくとも 500 mg / 日、少なくとも 525 mg / 日、少なくとも 550 mg / 日、少なくとも 575 mg / 日、少なくとも 600 mg / 日、少なくとも 625 mg / 日、少なくとも 650 mg / 日、少なくとも 675 mg / 日、少なくとも 700 mg / 日、または少なくとも 720 mg / 日である。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 60 mg / 日である。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも 100 mg / 日である。

10

【0049】

投与量および治療される正確な状態に応じて、投与は、1日～数日、数週間、数か月、さらには数年の時間的経過の間、1日1回、2回、3回、または4回とすることができ、さらには患者の生涯にわたるものであってもよい。例示的な投与レジメンは、少なくとも約1週間、約1～4週間、1～3か月、1～6か月、1～52週間、1～24か月、またはそれ以上の期間継続する。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、または30日間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、3か月未満にわたり投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも3か月間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも6か月間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、または12か月、またはそれ以上にわたり投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10年、またはそれ以上にわたり投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1年間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも2年間投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1回の単回用量として投与される。

20

30

【0050】

一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり単回の用量で投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり2回の用量で投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり3回の用量で投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり4回の用量で投与される。一部の実施形態において、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、継続的に投与される。

40

【0051】

一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1日1回投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも1日2回投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日1回投与される。一部の実施形態において、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日2回投与される。

【0052】

50

事実上、本開示の任意の所与の組成物または活性剤の単位用量は、臨床医の判断、患者のニーズなどに応じて、様々な投与スケジュールで投与されることができる。特定の投与スケジュールは、当業者に公知であるか、またはルーチンの方法を使用して実験的に決定されることができる。例示的な投与スケジュールとしては、限定されないが、1日5回、1日4回、1日3回、1日2回、1日1回、1日おき、週3回、週2回、週1回、月2回、月1回の投与などが挙げられる。

【0053】

製剤

イブジラストは、以下に記載の通り、一つ以上の追加の成分を随意に含有しうる製剤の組成物で投与されてもよい。

10

【0054】

賦形剤 / 担体

イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩に加えて、本開示の組成物は、一つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤または担体をさらに含んでもよい。例示的な賦形剤としては、ポリエチレングリコール (PEG)、PEG 400、(2-ヒドロキシプロピル)-β-D-シクロデキストリン、水素化ヒマシ油 (HCO)、クレモフォア、炭水化物、デンプン (例えばトウモロコシデンプン)、無機塩、抗菌剤、酸化防止剤、結合剤 / 充填剤、界面活性剤、潤滑剤 (例えばカルシウムまたはステアリン酸マグネシウム)、タルクなどの滑剤、崩壊剤、希釈剤、緩衝液、酸、塩基、フィルムコート、それらの組み合わせなどが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0055】

本開示の組成物は、糖、誘導体化糖 (アルジトールなど)、アルドン酸、エステル化糖、および / または糖ポリマーなどの一つ以上の炭水化物を含みうる。特定の炭水化物賦形剤としては、例えばフルクトース、マルトース、ガラクトース、グルコース、D-マンノース、ソルボースなどの単糖類、ラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオースなどの二糖類、ラフィノース、メレチトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンなどの多糖類、マンニトール、キシリトール、マルチトール、ラクチトール、キシリトール、ソルビトール (グルシトール)、ピラノシルソルビトール、ミオイノシトールなどのアルジトールが挙げられる。

【0056】

また、本開示の組成物での使用に適するのは、グリコール酸デンプンナトリウムおよび直接圧縮可能な改質デンプンなどの、ジャガイモおよびトウモロコシ由来のデンプンである。

30

【0057】

さらなる代表的な賦形剤としては、クエン酸、塩化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸ナトリウム、硝酸カリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、二塩基性リン酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせなどの無機塩または緩衝剤が挙げられる。

【0058】

本開示の組成物はまた、一つ以上の酸化防止剤を含有してもよい。酸化防止剤を使用して酸化を防止し、それによって薬物 (複数可) または調製物の他の成分の劣化を防止する。本開示における使用に好適な酸化防止剤としては、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール、ブチル化ヒドロキシトルエン、次亜リン酸、モノチオグリセロール、没食子酸プロピル、重亜硫酸ナトリウム、ホルムアルデヒドスルホキシド酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびそれらの組み合わせが挙げられる。

40

【0059】

追加の例示的な賦形剤としては、ポリソルベート、例えば「Tween 20」および「Tween 80」などの界面活性剤、ならびに F 68 および F 88 などのプルロニック (両方とも BASF (ニュージャージー州マウントオリーブ) から入手可能)、ソルビタンエステル、脂質 (例えばレシチンおよび他のホスファチジルコリンなどのリン脂質、ならびにホスファチジルエタノールアミン)、脂肪酸および脂肪酸エステル、コレステロ

50

ールなどのステロイド、キレート剤（EDTA、亜鉛、他の好適なカチオン）が挙げられる。一部の実施形態において、界面活性剤は、ポリエトキシ化ヒマシ油誘導体（例えば Cremophor EL、Kolliphor ELP など）を含んでもよい。他の非限定的な賦形剤としては、アルコール（例えばエタノール）、プロピレングリコール、グリデロール、またはポリエチレングリコール（PEG）が挙げられる。

【0060】

さらに、本開示の組成物は、一つ以上の酸または塩基を随意に含んでもよい。使用できる酸の非限定的な例としては、塩酸、酢酸、リン酸、クエン酸、リンゴ酸、乳酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、硝酸、過塩素酸、リン酸、硫酸、フマル酸、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される酸が挙げられる。好適な塩基の非限定的な例としては、水酸化ナトリウム、酢酸ナトリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カリウム、酢酸アンモニウム、酢酸カリウム、リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、クエン酸ナトリウム、ギ酸ナトリウム、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、フマル酸カリウム、およびそれらの組み合わせから成る群から選択される塩基が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0061】

組成物中の任意の個々の賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性剤成分の投薬要件、および組成物の特定のニーズに応じて変化する。典型的に、任意の個々の賦形剤の最適量は、ルーチンの実験を通して、すなわち様々な量の賦形剤（低～高の範囲）を含有する組成物を調製することと、安定性および他のパラメータを調べることに、次いで有意な有害作用なしに最適な性能が達成される範囲を決定することによって決定される。

20

【0062】

しかしながら、賦形剤は概して、賦形剤の約1重量%～約99重量%、好ましくは約5重量%～約98重量%、より好ましくは約15重量%～約95重量%の量で組成物中に存在する。概して、本開示のイブジラスト組成物中に存在する賦形剤の量は、少なくとも約2重量%、5重量%、10重量%、15重量%、20重量%、25重量%、30重量%、35重量%、40重量%、45重量%、50重量%、55重量%、60重量%、65重量%、70重量%、75重量%、80重量%、85重量%、90重量%、またはさらに95重量%から選択される。

【0063】

これらの前述の薬学的賦形剤は他の賦形剤とともに、“Remington: The Science & Practice of Pharmacy,” 19th ed., Williams & Williams, (1995)、the “Physician’s Desk Reference”, 52. sup. nd ed., Medical Economics, Montvale, N.J. (1998)、および Kibbe, A. H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3. sup. rd Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000 に記載されている。

30

【0064】

持続性送達製剤

組成物は、安定性を改善し、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩の半減期を延長するために製剤化されることが好ましい。例えば、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、制御放出製剤または徐放性製剤で送達されてもよい。制御放出製剤または徐放性製剤は、リボソームなどの担体または溶媒、エチレンビニルアセテートコポリマーおよび Hytre1（登録商標）コポリマーなどの非吸収性不透過性ポリマー、ヒドロゲルなどの膨潤性ポリマー、またはコラーゲンなどの再吸収性ポリマー、および特定のポリ酸もしくは再吸収性縫合糸を作製するために使用されるポリエステルにイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を組み込むことによって調製される。さらに、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、粒子状担体に封入される、吸着される、または関連付けられることができる。粒子状担体の例としては、ポリメチルメタクリレートポリマ

40

50

ーに由来する担体、ならびにPLGとして知られるポリ(ラクチド)およびポリ(ラクチド-コ-グリコリド)に由来する微粒子が挙げられる。例えば、Jeffery et al., Pharm. Res. (1993) 10: 362-368、およびMcGeet et al., J. Microencap. (1996)を参照。

【0065】

この目的に適した徐放性ポリマーは当技術分野で公知であり、セルロースエーテルなどの疎水性ポリマーを含む。適切なセルロースエーテルの非限定的な例としては、エチルセルロース、酢酸セルロースなど、ポリビニルエステル(ポリ酢酸ビニル、ポリアクリル酸エステル、メタクリルポリマーおよびアクリレートポリマー(pH非依存性タイプ)など)、高分子量ポリビニルアルコールおよびワックス(脂肪酸およびグリセリド、メタクリル酸エステル中性ポリマー、ポリビニルアルコール-無水マレイン酸コポリマーなど)、エチルアクリレート-メチルメタクリレートコポリマー、アミノアルキルメタクリレートコポリマー、およびそれらの混合物を含む。

10

【0066】

送達の形態

本明細書に記載のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩組成物は、あらゆるタイプの製剤、特に全身投与または髄腔内投与に適した製剤を包含する。経口剤形としては、錠剤、トローチ剤、カプセル、シロップ、経口懸濁液、乳濁液、顆粒剤、ペレットが挙げられる。一部の実施形態において、経口投与剤形は錠剤である。一部の実施形態において、錠剤は徐放性錠剤である。一部の実施形態において、経口投与剤形はカプセルである。一部の実施形態において、カプセルは徐放性カプセルである。

20

【0067】

代替的な製剤としては、再構成されることができるエアロゾル、経皮パッチ、ゲル、クリーム、軟膏、座薬、粉末、または凍結乾燥物、ならびに液体が挙げられる。固体組成物を(例えば注射前に)再構成するための適切な希釈剤の例としては、注射用静菌水、水中5%のブドウ糖、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、生理食塩水、滅菌水、脱イオン水、およびそれらの組み合わせが挙げられる。液体医薬組成物に関しては、溶液および懸濁液が想定される。好ましくは、本開示のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩組成物は、経口投与に適したものである。

【0068】

ここで経口送達製剤に移ると、錠剤は、圧縮または成形によって、随意に一つ以上の副成分または添加剤を用いて作製されることができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒などの自由流動形態の活性成分を例えば適切な錠剤成形機で圧縮することによって調製され、結合剤(例えばポビドン、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤(例えばグリコール酸デンプンナトリウム、架橋ポビドン、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム)、および/または表面活性もしくは分散剤と随意に混合される。

30

【0069】

成形錠剤は、例えば不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を例えば適切なタブレット成形機で成形することによって作製される。錠剤は随意にコーティングまたはスコーティングされてもよく、例えば所望の放出プロファイルを提供するために、様々な割合でヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、活性成分の徐放性放出または制御放出を提供するように製剤化されてもよい。錠剤には、胃以外の腸の一部において放出を提供するために、薄膜、糖コーティング、または腸溶コーティングなどのコーティングが随意に提供されてもよい。錠剤およびカプセル製造のためのプロセス、機器、および委託製造者は、当該技術分野で周知である。

40

【0070】

口内での局所投与のための製剤には、概してスクロースおよびアカシアまたはトラガカントなどの風味付けされた塩基に活性成分を含むトローチ剤と、ゼラチンおよびグリセリンまたはスクロースおよびアカシアなどの不活性塩基に活性成分を含むパステル剤とが含

50

まれる。

【0071】

局所投与用の医薬組成物はまた、軟膏、クリーム、懸濁液、ローション、粉末、溶液、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル、または油として製剤化されてもよい。

【0072】

別の方法として、製剤は、パッチ（例えば経皮パッチ）、または活性成分、および随意に一つ以上の賦形剤もしくは希釈剤で含浸された包帯もしくは接着石膏などの被覆材の形態であってもよい。局所用製剤は、数例を挙げると、皮膚または影響を受ける他の領域を通じた成分（ジメチルスルホキシデムピサボロール、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピル、D-リモネンなど）の吸収または浸透を強化する化合物を追加的に含んでもよい。

10

【0073】

乳濁液については、油性相は、既知の様態で既知の成分から構成されている。この相は、単に乳化剤（そうでなければエマルジェントとして知られる）を含んでもよい一方で、少なくとも一つの乳化剤と脂肪および/または油との混合物を含むことが望ましい。親水性乳化剤は、安定剤として働く親油性乳化剤と一緒に含まれることが好ましい。安定剤（複数可）を含む、または含まない乳化剤（複数可）は、いわゆる乳化剤を構成し、ワックスは油および/または脂肪と一緒に、クリーム配合物の油分散相を形成するいわゆる乳化軟膏ベースを構成する。例示的なエマルジェントおよび乳化安定剤としては、Twee n 60、Span 80、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

【0074】

直腸投与のための製剤は典型的に、例えばカカオバターまたはサリチル酸塩を含む好適な塩基を有する坐剤の形態である。

【0075】

腔内投与に適した製剤は概して、坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡剤、または噴霧剤の形態を取る。

【0076】

担体が固体である、鼻腔投与に適した製剤は、例えば約20～約500ミクロンの範囲の粒子サイズを有する粗粉末を含む。こうした製剤は典型的に、鼻腔を通じた、例えば鼻に近接して保持された粉末の容器からの急速な吸入によって投与される。別の方法として、経鼻送達のための製剤は、液体、例えば鼻内噴霧または点鼻薬の形態であってもよい。

30

【0077】

吸入のためのエアロゾル化可能な製剤は、乾燥粉末形態（例えば乾燥粉末吸入器による投与に好適）であってもよく、または別の方法として、例えば噴霧器で使用するための液体形態であってもよい。エアロゾル化溶液を送達するための噴霧器には、AERx（登録商標）（Aradigm）、Ultravent（登録商標）（Mallinckrodt）、Acorn II（登録商標）（Marquest Medical Products）が含まれる。本開示の組成物はまた、医薬的に不活性な液体噴射剤（例えばクロロフルオロカーボンまたはフルオロカーボン）中の本明細書に記載の通りの薬物の組み合わせの溶液または懸濁液を含有する、加圧式定量吸入器（MDI）（例えばベントリン（登録商標）定量吸入器）を使用して送達されてもよい。

40

【0078】

非経口投与に適した製剤には、注射に適した水性および非水性の等張性滅菌溶液、ならびに水性および非水性の滅菌懸濁液が含まれる。

【0079】

本開示の非経口製剤は随意に、単位用量または複数回用量の密封容器（例えばアンブルおよびバイアル）中に含有されていて、使用直前に、滅菌液体担体（例えば注射用水）の添加のみを必要とするフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保存されてもよい。即時の注射溶液および懸濁液は、前述のタイプの無菌粉末、顆粒、錠剤から調製されてもよい。

【0080】

50

本開示の製剤はまた、非徐放性製剤と比較した場合、薬物成分の各々が経時的にゆっくりと放出または吸収されるように、徐放性製剤であってもよい。持続性製剤は、活性剤のプロドラッグ形態、リボソームもしくはポリマーマトリックスなどの遅延放出薬物送達システム、ヒドロゲル、または活性剤へのポリエチレングリコールなどのポリマーの共有結合を採用してもよい。

【0081】

具体的に上述した成分に加えて、本開示の製剤は随意に、医薬技術分野で従来的な他の剤、および例えば経口投与形態に使用される特定のタイプの製剤を含んでもよく、経口投与のための組成物はまた、甘味料、増粘剤、または香味剤として追加の剤を含んでもよい。

10

【0082】

キット

また、本開示の少なくとも一つの組成物を含有するキットが本明細書に提供されていて、使用説明書が付属されている。

【0083】

一部の実施形態において、キットは、本明細書に記載の少なくとも一つの組み合わせ組成物を含有し、使用説明書が付属されている。例えば、薬物自体の各々が個々のまたは別個の剤形として投与される場合、キットは、本開示の組成物を構成する薬物の各々に加えて、イブジラストを含み、使用説明書が付属されている。薬物構成要素は、投与の説明書に沿って考慮された時に、包装が薬物構成要素の各々が投与される方法を明確に示す限り、投与に適した任意の様態で包装されてもよい。

20

【0084】

例えば、イブジラストおよび他の一つの活性剤を含む例示的なキットの場合、キットは、任意の適切な期間によって（日によってなど）組織化されてもよい。一例として、1日目に、代表的なキットは、イブジラストおよびその他の一つの活性剤の各々の単位投与量を含んでもよい。薬物の各々が1日2回投与される場合、キットは1日目に対応して、投与のタイミングに関する説明書に沿って、イブジラストおよびその他の一つの活性剤の各々の2列の単位投与形態を含有してもよい。別の方法として、一つ以上の薬物が、組み合わせの他の構成薬物と比較して投与される単位投与形態のタイミングまたは量が異なる場合、その旨が包装および説明書に反映されることになる。上述による様々な実施形態は、容易に想定される場合があり、当然ながら、イブジラストに加えて治療に用いられる薬物の特定の組み合わせ、それらの対応する剤形、推奨用量、意図される患者集団などに依存することになる。包装は、医薬品の包装に一般的に用いられる任意の形態であってもよく、異なる色、ラッピング包装、不正開封防止包装、プリスター包装、乾燥剤などの多くの特徴のうちの任意のものを利用してよい。

30

【0085】

本開示は好ましい特定の実施形態を用いて説明されてきたが、前述の説明ならびに以下の実施例は、本開示の範囲を例示すること、および本開示の範囲を限定しないことが意図されていることが理解されるべきである。本開示の範囲内の他の態様、利点、修正は、本開示が関連する当業者に明らかであろう。

40

【0086】

特許、公開された特許出願、書籍、ハンドブック、ジャーナル刊行物、またはFDA Orange Bookを含む、本出願で言及されるすべての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0087】

以下の実施例は、本開示の様々な実施形態を例示する目的で提供されていて、いかなる方法でも本開示を限定するよう意図されていない。当業者であれば、本開示が、目的を履行し、言及される目標と利点、ならびに本明細書に固有のそれらの目的、目標、利点を得るように良好に適合されていることを容易に理解するであろう。本実施例は本明細書に記載の方法とともに、実施形態を現時点で代表するものであり、かつ例示的なものであり、

50

本開示の範囲を制限するものとして意図されていない。当業者であれば、特許請求の範囲によって定義される本開示の精神内に包含される、本実施例中の変更および他の使用を思い付くであろう。

【実施例】

【0088】

実施例1：インビトロのブドウ膜黒色腫（UM）アッセイにおけるイブジラスト

【0089】

エキソソーム単離。エキソソームを、24時間にわたり無血清培地中に保たれたUM細胞株から単離した。培地を収集して、3,000×gでのスピンから開始する連続遠心分離工程にかけて、死細胞および細胞残渣を除去した。この工程からの上清を20,000×gで回転させて、微小胞および大型EVをペレット化する。最後に、この工程からの上清を100,000×gで遠心分離して、エキソソーム画分をペレット化する。

10

【0090】

トランスウェル遊走アッセイ。インビトロ遊走アッセイを、BioCoat Matrigel Invasionチャンバ（BD Biosciences）で、500μLの無血清培地に播種した5×10⁴のOmm1.3細胞を用いて行った。UM-エキソソームで処理された、または処理されていない肝細胞の馴化培地を、下部チャンバの化学誘引剤として使用した。溶媒（DMSO）、0.25μMのクリゾチニブ、または25μMのイブジラストで細胞を24時間処理した。遊走細胞を100%メタノール中で固定し、1%トルイジンブルーで染色した。染色された細胞の画像を顕微鏡を通して撮影し、三つのサンプルで細胞を計数することによって定量化した。

20

【0091】

創傷治癒アッセイ。Omm1.3およびMP41細胞を、滅菌200μLピペットチップで擦り取った。細胞をPBS中で洗浄し、UM-エキソで前処理した新鮮なRPMI 1640完全培地、または肝細胞馴化培地（HCM）と置き換えた。創傷領域の画像は、示された時点で逆位相差顕微鏡を使用して記録された。

【0092】

ジアセレイン、レパリキシン、クリゾチニブ、イブジラストを、遊走アッセイで評価した。図1Aに示す通り、大半の阻害剤は、UM-エキソソーム刺激肝細胞馴化培地（HCM）へのUM細胞遊走の遮断にほとんどまたは部分的にしか効果を有しなかった。対照的に、イブジラストは細胞遊走を劇的に阻害した。遊走細胞の定量化を図1Bにまとめている。さらに、イブジラストは、HCMおよびUM-エキソソーム（HCM+UM-エキソ）に曝露した時に、UM細胞株Omm1.3（図1C）およびMP41（データを示さず）の創傷治癒能力を抑制した。

30

【0093】

実施例2：転移性ブドウ膜黒色腫（UM）マウスモデルにおけるイブジラスト

【0094】

溶媒（PBS）、または100μLのPBS中の92.1.9細胞から単離された10μgのUMエキソソームを7日間にわたり、マウスに静脈内注射した。その後、GFP-Luc-Omm1.3細胞を、Surriga et al.（Mol. Cancer Ther., 2013, 12:2817-26）に記載の通り、マウスに眼窩後注入した。イブジラストを、10%v/vのポリオキシエチレン水素化ヒマシ油60（HCO60）を含有する生理食塩水中で1mg/mlの濃度に溶解した。1週間後、マウスを溶媒または7.5mg/kgのイブジラスト腹腔内投与で毎日処置し、転移の発生を監視した。すべてのマウスは、注射部位として眼に強いシグナルを示した。マウスを、ルシフェリン（Gold Biotechnology）を用いた発光について毎週モニタリングした。7週間後、肝臓および肺を収集し、発光について分析した。実験は、動物実験委員会（IACUC）承認のプロトコルの下で実施され、動物の適切なおよび人道的な使用に関する動物ガイドラインに従った。統計的有意性は、2試料の学生t検定によって決定された。

40

50

【 0 0 9 5 】

腹部領域においてのみ生物発光シグナル強度を測定することによって、UMエキソソーム処置マウスは、細胞注射後5週間以内に転移を生じ、その一方で転移のシグナルは溶媒対照マウスにおいて依然としてあまり大きくなかったことが見いだされた。さらに、イブジラストで処置されたエキソソーム教育群は、転移性拡散の阻害を示した。各群についての経時的な生物発光を定量化したものを図2Aに示す。代表的なマウスからの剖検画像は、UM-エキソソームで前処置されたマウスが、対照と比較して肺および肝臓においてより高い生物発光を有し、UM-エキソソームおよびイブジラスト処置動物の臓器では生物発光シグナルはなかったことを示す。三つのコホートすべてからの肝臓切片のH&E染色では、溶媒で処置されたUMエキソソーム誘導マウスで癌細胞クラスターの存在が検証されたが、イブジラストで処置されたUMエキソソーム誘導マウスの肝臓では検証されなかった(図2B)。

10

【 0 0 9 6 】

特定の実施形態

実施形態1. 癌の転移の予防を必要とする患者において癌の転移を予防する方法であって、方法が、

治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与すること、を含む、方法。

【 0 0 9 7 】

実施形態2. 癌の転移の改善を必要とする患者において癌の転移を改善する方法であって、方法が、

治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与すること、を含む、方法。

20

【 0 0 9 8 】

実施形態3. 癌の転移の最小化を必要とする患者において癌の転移を最小化する方法であって、方法が、

治療有効量のイブジラストまたはその薬学的な塩を患者に投与すること、を含む、方法。

【 0 0 9 9 】

実施形態4. イブジラストが、一つ以上の追加の活性剤と組み合わせて投与される、実施形態1~3のいずれか一つに記載の方法。

30

【 0 1 0 0 】

実施形態5. 一つ以上の追加の活性剤が、化学療法、免疫療法、エピジェネティック療法、および肝臓指向性治療から成る群から選択される、実施形態4に記載の方法。

【 0 1 0 1 】

実施形態6. 一つ以上の追加の活性剤が、ICON-1、AU-011、ダカルバジン、インターフェロン、テモゾロミド、シスプラチン、タモキシフェン、トレオスルファン、ホテムスチン、クリゾチニブ、イピリムマブ、トレメリムマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、アテゾリズマブ、IMCgp100、グレムバツムマブ、セルメチニブ、トラメチニブ、ソトラスタウリン、LXS196、AEB071、BYL719、ピニメチニブ、スニチニブ、カボザンチニブ、ソラフェニブ、カルボプラチン、パクリタキセル、バルプロ酸、ポリノスタット、PLX51107、腫瘍浸潤リンパ球、グレムバツムマブベドンチン、エンチノスタットから成る群から選択される、実施形態4に記載の方法。

40

【 0 1 0 2 】

実施形態7. イブジラストが、手術、近接照射療法、荷電粒子放射線療法、レーザー療法、光線力学的療法、高周波アブレーション、定位放射線療法、肝臓動脈内注入、分離肝灌流、経皮肝灌流、予防的肝放射線療法から成る群から選択される一つ以上と組み合わせて投与される、実施形態1~3のいずれか一つに記載の方法。

【 0 1 0 3 】

50

実施形態 8 . イブジラストがアジュバント療法として患者に投与される、実施形態 1 ~ 7 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 1 0 4 】

実施形態 9 . 癌が、

a . 血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫および奇形腫、縦隔および胸膜の癌、または血管腫瘍から選択される循環系の癌、

b . 鼻腔および中耳の癌、副洞の癌、喉頭癌、気管の癌、気管支および肺の癌、小細胞肺癌 (S C L C)、非小細胞肺癌 (N S C L C)、気管支原性癌、扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌、肺胞 (細気管支) 癌、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、または中皮腫から選択される気道の癌、

10

c . 扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫、癌、平滑筋肉腫、腺管癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、ピポーマ、腺癌、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、または平滑筋腫から選択される胃腸系の癌、

d . 腺癌、ウィルムス腫瘍 (腎芽腫)、リンパ腫、白血病、扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌、腺癌、前立腺の肉腫、精上皮腫、奇形腫、胚性癌腫、奇形癌腫、絨毛癌、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、または脂肪腫から選択される尿生殖路の癌、

e . 肝細胞腫 (肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作用性小腸ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、またはグルカゴノーマから選択される肝臓の癌、

20

f . 骨原性肉腫 (骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング骨肉腫、悪性リンパ腫 (細網肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫瘍脊索腫、軟骨性外骨腫症 (骨軟骨性外骨腫症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液性線維腫、類骨骨腫、または巨細胞腫瘍から選択される骨の癌、

g . 中枢神経悪性リンパ腫、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、星細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫 (松果体腫)、乏突起細胞腫、シュワン細胞腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、または肉腫から選択される神経系の癌、

h . 子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、分類不能癌、顆粒膜莢膜細胞腫、セルトリ・ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫、外陰扁平上皮癌、外陰上皮内癌、外陰腺癌、外陰線維肉腫、外陰黒色腫、腔明細胞癌、腔扁平上皮癌、腔ブドウ状肉腫 (胎児性横紋筋肉腫)、卵管癌、胎盤癌、陰茎癌、前立腺癌、または精巣癌から選択される生殖系の癌、

30

i . 骨髄性、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、または非ホジキンリンパ腫から選択される血液系の癌、

j . 口唇癌、舌癌、歯肉癌、口腔底癌、口蓋癌、耳下腺癌、唾液腺癌、扁桃癌、中咽頭癌、上咽頭癌、梨状陥凹癌、または下咽頭癌から選択される口腔の癌、

k . 悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、ほくろ異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、またはケロイド癌から選択される皮膚の癌、または

40

l . 副腎の癌、神経芽細胞腫、結合組織および軟組織の癌、後腹膜および腹膜の癌、眼癌、眼球内黒色腫、付属器の癌、乳癌、頭頸部癌、肛門癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎の癌、内分泌腺および関連構造の癌、リンパ節の二次的および特定不能な悪性新生物、呼吸器系および消化器系の二次悪性新生物、または他の部位の二次悪性新生物から選択される癌、である、実施形態 1 ~ 8 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 1 0 5 】

実施形態 10 . 癌が眼癌である、実施形態 1 ~ 9 のいずれか一つに記載の方法。

【 0 1 0 6 】

実施形態 11 . 前記眼癌がブドウ膜黒色腫である、実施形態 10 に記載の方法。

50

【0107】

実施形態12. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも3か月間投与される、実施形態1~11のいずれか一つに記載の方法。

【0108】

実施形態13. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも6カ月間投与される、実施形態1~11のいずれか一つに記載の方法。

【0109】

実施形態14. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも1年間投与される、実施形態1~11のいずれか一つに記載の方法。

【0110】

実施形態15. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも2年間投与される、実施形態1~11のいずれか一つに記載の方法。

【0111】

実施形態16. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも1日1回投与される、実施形態1~15のいずれか一つに記載の方法。

【0112】

実施形態17. イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、経口投与される、実施形態1~16のいずれか一つに記載の方法。

【0113】

実施形態18. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、1日当たり0.1mg~720mgである、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0114】

実施形態19. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、少なくとも30mg/日である、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0115】

実施形態20. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、1日当たり30mg~200mgである、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0116】

実施形態21. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、1日60mg~600mgである、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0117】

実施形態22. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、1日100mg~480mgである、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0118】

実施形態23. 治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、30mg/日、60mg/日、90mg/日、100mg/日、120mg/日、150mg/日、180mg/日、210mg/日、240mg/日、270mg/日、300mg/日、360mg/日、400mg/日、440mg/日、480mg/日、520mg/日、580mg/日、600mg/日、620mg/日、640mg/日、680mg/日、720mg/日から成る群から選択される、実施形態1~17のいずれか一つに記載の方法。

【0119】

実施形態24. 治療有効量が、単回用量として投与されるか、または2回、3回、もしくは4回の用量に分割される、実施形態1~23のいずれか一つに記載の方法。

【0120】

実施形態25. イブジラストが連続的に投与される、実施形態1~24のいずれか一つに記載の方法。

【0121】

等価物

本開示は特定の実施形態および任意の特徴によって具体的に開示されているものの、本

10

20

30

40

50

明細書に開示の具体化された本開示の修正、改善、変形は当業者によって利用されてもよいことと、こうした修正、改善、変形は、本開示の範囲内であると見なされることとが理解されるべきである。本明細書に提供された材料、方法、実施例は、特定の実施形態を代表するものであり、かつ例示的なものであり、本開示の範囲を制限するものとして意図されていない。

【0122】

本開示は本明細書において広く、かつ一般的に記載されている。一般開示に含まれるより狭い種およびサブ遺伝子の群のそれぞれはまた、本開示の一部を形成する。これには、切除された材料が本明細書に具体的に列挙されているか否かにかかわらず、属から任意の主題を除去するという条件または否定的な制限を伴う本開示の一般的な説明が含まれる。

10

【0123】

さらに、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群に関して記載されている場合、当業者であれば、本開示がまた、それによってマーカッシュ群の任意の個々の構成物または構成物の下位群に関して記載されていることを認識するであろう。

【0124】

特許請求の範囲における用語「または」の使用は、代替物のみを指すと明示的に示されない限り、「および/または」を意味するために使用されるか、または代替物は相互排他的であるものの、本開示は代替物および「および/または」のみを指す定義を支持する。

【0125】

当業者に理解される通り、あらゆる目的のために、特に書面による説明を提供するという点で、本明細書に開示のすべての範囲はまた、あらゆる可能な部分範囲。およびそれらの部分範囲の組み合わせを包含する。任意の列挙された範囲は、その同じ範囲が少なくとも等しい半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解されることを十分に説明し可能にするものとして容易に認識されることができる。非限定的な一例として、本明細書で論じる各範囲は、下側の三分の一、中間の三分の一、および上側の三分の一などに容易に分解されることができる。また、当業者によって理解される通り、「最大」、「少なくとも」、「より大きい」、「より小さい」などのすべての文言は、列挙された数を含み、その後、上述の通りの部分範囲に分解されることができる範囲を指す。最後に、当業者によって理解される通り、範囲は各個々の構成物を含む。

20

【0126】

他の実施形態は、以下の特許請求の範囲に記載されている。

30

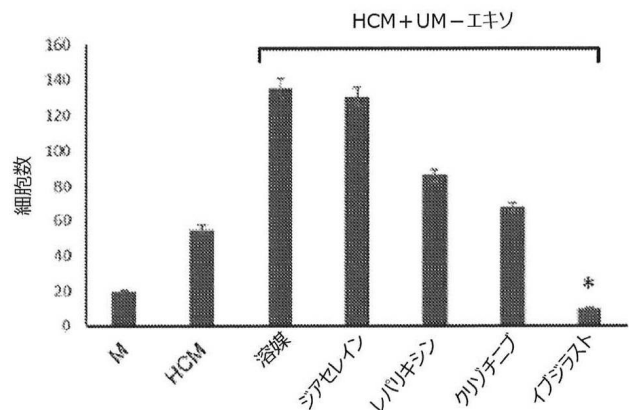
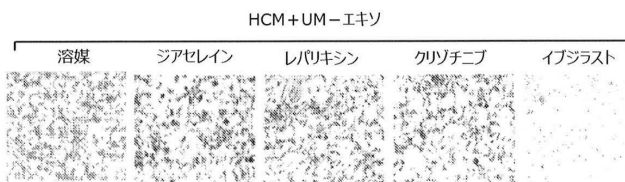
【図面】

【図1A】

【図1B】

図1A

図1B

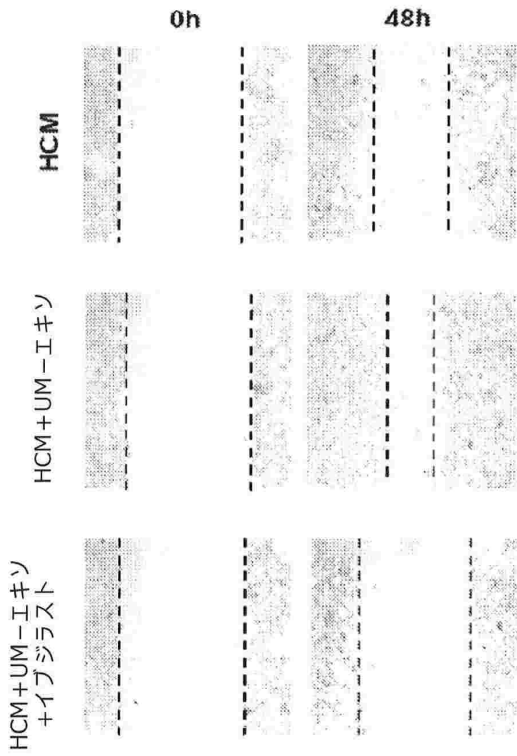


40

50

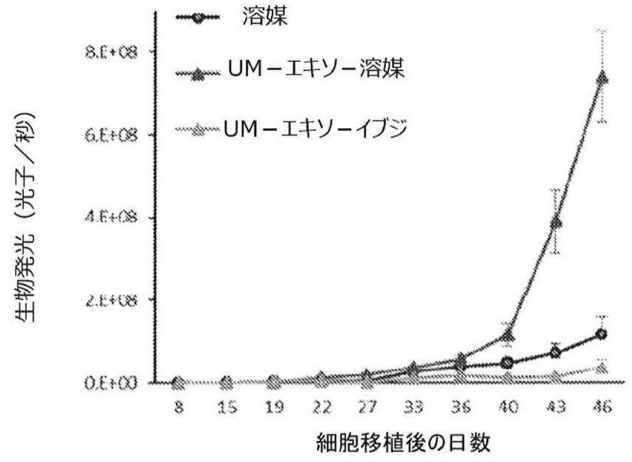
【 図 1 C 】

図 1C



【 図 2 A 】

図 2A

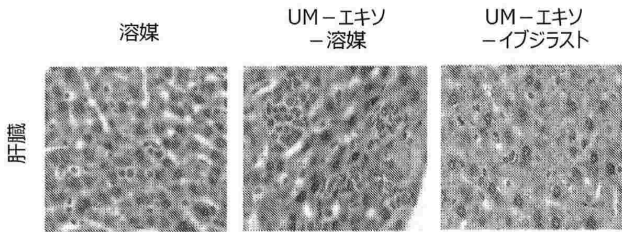


10

20

【 図 2 B 】

図 2B



30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/038157

| | | | | |
|--|--|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/437 A61P35/04 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, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data | | | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. | | |
| A | RICHARD D CARVAJAL ET AL: "Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects", BRITISH JOURNAL OF OPHTHALMOLOGY, vol. 101, no. 1, 29 August 2016 (2016-08-29), pages 38-44, XP55709536, GB ISSN: 0007-1161, DOI: 10.1136/bjophthalmol-2016-309034 the whole document <p style="text-align: center;">----- -/--</p> | 1-15 | | |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex. | | | | |
| * Special categories of cited documents : <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;"> "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td style="width: 50%;"> "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table> | | | "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "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) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed | "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 "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 "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 "&" document member of the same patent family | | | |
| Date of the actual completion of the international search | | Date of mailing of the international search report | | |
| 29 September 2022 | | 10/10/2022 | | |
| 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 Bazzanini, Rita | | |

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2022/038157

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
|--|--|-----------------------|
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| A | <p>SINGH MANNI ET AL: "Uveal Melanoma: A Review of the Literature", ONCOLOGY AND THERAPY, vol. 6, no. 1, 1 June 2018 (2018-06-01), pages 87-104, XP55966343, ISSN: 2366-1070, DOI: 10.1007/s40487-018-0056-8 Retrieved from the Internet: URL:https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40487-018-0056-8.pdf> [retrieved on 2022-09-29] abstract page 96, left-hand column, paragraph 2 - page 98, left-hand column, paragraph 4 -----</p> | 1-15 |
| A | <p>SCHULZ MICHAEL ET AL: "Microenvironmental Regulation of Tumor Progression and Therapeutic Response in Brain Metastasis", FRONTIERS IN IMMUNOLOGY, vol. 10, 24 July 2019 (2019-07-24), page 1713, XP55966348, DOI: 10.3389/fimmu.2019.01713 abstract page 5, left-hand column, lines 12-13 -----</p> | 1-15 |
| A | <p>ROLAN P ET AL: "Ibuprofen: a review of its pharmacology, efficacy and safety in respiratory and neurological disease", EXPERT OPIN PHARMACOTHER, ASHLEY PUBLICATIONS LTD, LONDON, UK, vol. 10, no. 17, 1 December 2009 (2009-12-01), pages 2897-2904, XP009131305, ISSN: 1465-6566, DOI: 10.1517/14656560903426189 abstract -----</p> | 1-15 |

10

20

30

40

フロントページの続き

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . S P A N

弁理士 梅田 慎介

(74)代理人 100119183

弁理士 松任谷 優子

(74)代理人 100173185

弁理士 森田 裕

(74)代理人 100162503

弁理士 今野 智介

(74)代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(74)代理人 100204582

弁理士 大栗 由美

(72)発明者 松田 和子

アメリカ合衆国 9 2 0 3 7 カリフォルニア州, ラ ホーヤ, エグゼクティブ スクエア 4 2 7 5
, スイート 3 0 0, メディシノバ, インコーポレイテッド内

(72)発明者 アンブロジーニ, グラツィア

アメリカ合衆国 1 1 1 0 5 ニューヨーク州, アストリア, トゥエンティエイス ストリート, 2
0 6 2

(72)発明者 シュヴァルツ, ゲーリー ケー.

アメリカ合衆国 1 0 5 1 0 ニューヨーク州, ブライアクリフ マナー, ヒドゥン オーク ロード
, 1 1

(72)発明者 ライ, アレックス ジェイ.

アメリカ合衆国 0 7 0 4 3 ニュージャージー州, モントクレア, ヤンタカー ブルック ロード
, 1 2 2

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 CB05 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA33 ZB26