

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-509278

(P2025-509278A)

(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 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 2 0 6
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/519	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全51頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2024-553365(P2024-553365)	(71)出願人	520117994
(86)(22)出願日	令和5年3月7日(2023.3.7)		デバイオファーム インターナショナル
(85)翻訳文提出日	令和6年10月25日(2024.10.25)		エス・エー・
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/055751		スイス国, ローザンヌ 1 0 0 6, チェ
(87)国際公開番号	WO2023/170065		ミン メシドール 5 - 7, フォーラム “
(87)国際公開日	令和5年9月14日(2023.9.14)		アプレ - ドゥマン”
(31)優先権主張番号	22160556.1	(74)代理人	110004381
(32)優先日	令和4年3月7日(2022.3.7)		弁理士法人I T O H
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)	(72)発明者	ロドリゴ イメディオ, エステバン
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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)	(72)発明者	スペイン王国 2 8 0 3 4 マドリード, カージェ イスラ グラシオサ 2 7
	最終頁に続く	(72)発明者	ピゴット, ルーク
		(72)発明者	スイス連邦 1 0 0 9 ビュリー, シュマン ドゥ モンティリエ 1 8
		(72)発明者	ベロン, アンネ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 小細胞肺癌を治療する方法

(57)【要約】

W E 1 阻害剤を用いた小細胞肺癌 (S C L C) を処置する方法が提供される。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

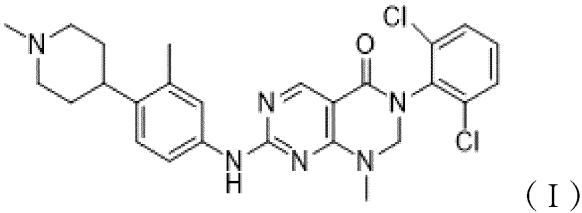
【請求項 1】

それが必要な患者における小細胞肺癌（SCLC）の処置で用いるためのWEE1阻害剤。

【請求項 2】

以下の式（I）：

【化 1】



10

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む、請求項 1 に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 3】

カルボプラチン及び/又はエトポシドと併用される、請求項 1 又は 2 に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 4】

カルボプラチン及びエトポシドと併用される、請求項 3 に記載のWEE1阻害剤。

20

【請求項 5】

SCLCが、初回又は以前のSCLC治療後に再発又は進行していた、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 6】

前記SCLCが、

- a) 標準的な白金系療法の最終投与から45日以上、又は
 - b) 標準的な白金系療法の最終投与から90日以上、
- 再発又は進行していた、請求項 5 に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 7】

患者が、以前にいかなるSCLC処置も受けていない、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

30

【請求項 8】

経口投与される、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 9】

- a) 21日サイクルの第1、2及び3日目、又は
 - b) 21日サイクルの第1、2、3日目及び8、9、10日目に投与される、
- 請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

【請求項 10】

以下の：

- a) 処置日あたり150 ~ 720 mgの範囲の用量若しくは処置日あたり100 ~ 520 mgの範囲の用量で、及び/又は
- b) を、処置日に単回用量で投与することを含む、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

40

【請求項 11】

以下の：

- a) WEE1阻害剤が、各処置日のほぼ同じ時間に投与され、及び/又は
- b) WEE1阻害剤を、絶食後、好ましくは4時間投与し、及び/又は
- c) WEE1阻害剤投与は絶食後、好ましくは2時間である、

請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載のWEE1阻害剤。

50

【請求項 1 2】

エトポシドが注入投与される、請求項 3 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 3】

エトポシドが以下の：

- a) 2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目、並びに / 又は
 - b) 一注入当たり $70 \sim 100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の範囲、好ましくは $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量、
- で投与される、請求項 1 2 に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 4】

エトポシドが経口投与される、請求項 3 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤 10

【請求項 1 5】

エトポシドが以下の：

- a) 2 1 日サイクルの第 1 ~ 5 日目に $100 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の範囲の用量、又は
 - b) 3 ~ 4 週間毎の第 1 ~ 5 日目に $100 \sim 200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の範囲の用量、又は
 - c) 3 ~ 4 週間毎の第 1、3 及び 5 日目に $200 \text{ mg} / \text{m}^2 / \text{日}$ の用量、
- で投与される、請求項 1 4 に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 6】

カルボプラチンが以下の：

- a) カルバート式に従って、 $2 \sim 6 \text{ mg} / \text{ml} \times \text{分}$ 、好ましくは $5 \text{ mg} / \text{ml} \times \text{分}$ の範囲 20
- の A U C に対応する用量による注入により、及び / 又は
- b) 2 1 日サイクルの第 1 日目に、
- 投与される、請求項 3 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 7】

W E E 1 阻害剤の処置日に、エトポシド及び / 又はカルボプラチンの投与の前に投与される、請求項 3 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 8】

W E E 1 阻害剤処置日に、以下の：

- a) エトポシド投与が、W E E 1 阻害剤投与の約 5 分 ~ 1 時間後に開始され、及び / 又は
 - b) カルボプラチン投与は、W E E 1 阻害剤投与の約 5 分 ~ 1 時間後、又はエトポシド投 30
- 与終了後に開始される、
- 請求項 3 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 1 9】

1、2、3、4、5、6 又はそれ以上のサイクルにわたって投与される、請求項 9 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の W E E 1 阻害剤。

【請求項 2 0】

それが必要な患者における小細胞肺癌 (S C L C) の処置で用いるための式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、請求項 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載されているように用いられる、医薬組成物。

【請求項 2 1】

それが必要な患者における小細胞肺癌 (S C L C) の処置で用いるための式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を含むキットであって、請求項 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載されているように用いられる、キット。 40

【請求項 2 2】

それが必要な患者における小細胞肺癌 (S C L C) の処置で用いるためのエトポシド、又はその薬学的に許容される塩であって、エトポシドが式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、かつ、場合によっては、カルボプラチンと併用され、好ましくは、請求項 3 ~ 1 9 のいずれか一項に記載されているように用いられる、エトポシド、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 3】

それが必要な患者における小細胞肺癌（SCLC）の処置で用いるためのカルボプラチンであって、式（I）で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、かつ、場合によっては、エトポシド、又はその薬学的に許容される塩と併用され、好ましくは、請求項3～19のいずれか一項に記載されているように用いられる、カルボプラチン。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、小細胞肺癌（SCLC）の治療に関する。より具体的には、本発明は、それが必要な患者における小細胞肺癌（SCLC）の処置するためのWEE1阻害剤の使用に関する。

【背景技術】

【0002】

肺癌は、2020年に約220万件が新たに診断され、かつ、180万件が死亡した、世界で最も一般的な癌であり、癌で発生率が第2位及び最も一般的な癌関連死亡率に相当する。世界保健機関（WHO）は、肺癌を生物学、治療法、及び予後に基づき、2つの主要なクラス：小細胞肺癌（SCLC）及び非小細胞肺癌（NSCLC）に分類する。

SCLCは、新たに診断された肺癌の約15%を占める。SCLCは、短い倍加時間、高い増殖画分、及び広範な転移の早期発生を伴う侵襲性の高悪性度神経内分泌腫瘍であり、極めて不良な生存転帰の一因となる。診断時に、SCLCを有する患者の約3分の1は、限局性疾患（LD-SCLC）であり同側胸部、縦隔、及び鎖骨上結節に限定された腫瘍があり、一方、患者の3分の2は、より広範な広範性疾患（ED-SCLC）を有し、さらに予後が悪い。LD-SCLCと診断された患者の生存期間中央値は2年未満であり、一方、ED-SCLCと診断された患者の生存期間中央値は1年未満である。

【0003】

併用化学療法は、現在、ED-SCLCの標準的な第一選択療法と考えられている。手術及び/又は化学放射線療法はLD-SCLCの標準的な選択肢である。シスプラチン又はカルボプラチン等の白金薬物を含む白金系の化学療法は、エトポシド又はイリノテカン等の他の薬剤と併用して、4～6ヶ月の期間の最も一般的な化学療法レジメンである。より最近、免疫療法（例えば、アテゾリズマブ、デュルバルマブ）が、標準的な化学療法と併用して、ある患者の第一選択療法の一部として組み込まれる場合があり、潜在的な標準治療の1つとなりうる。残念ながら、第一選択化学療法に対する初期の高い奏効率にもかかわらず、患者は一般に第一選択療法に対して進行又は再発する（約90%の再発率）ため、長期生存はまれである。

【0004】

第二選択療法、すなわち第一選択療法後に再発又は進行するSCLC患者が利用可能な治療選択肢は、標準的な第一選択白金系の化学療法からの失敗時期により変化する。治療中に、又は白金療法の最終投与後90日以内にSCLCが再発、回帰又は進行する患者の第二選択での治療選択肢は限られている。当該患者は、トポテカン、lurbinectedin（2022年2月現在、米国では米国食品医薬品局の加速承認の下でのみ入手可能）、時にはCAV（シクロホスファミド、アドリアマイシンとしても知られるドキソルピシン、ピンクリスチン）治療等の他の化学療法、及び潜在的に免疫療法を受けることができる。白金療法の最終投与後90日を超えてSCLCが再発、回帰又は進行する患者は、白金系の化学療法処置による再チャレンジに加えて、上記の治療選択肢から利益を得ることができる。第二選択療法を用いても、再発したSCLCを有する患者の生存は限られたままである。

【0005】

SCLCはまた、高い変異負荷及びゲノム不安定性を提示し得る。WEE1チロシンキナーゼは、DNA損傷時に活性化され、G2-M及びS期細胞周期チェックポイントを調節する。遺伝子改変及び/又はDNA損傷剤の併用等により、DNA修復経路におけるWEE1を阻害すると、癌細胞の有糸分裂が破局し、かつ、アポトーシスがもたらされて、

10

20

30

40

50

癌治療のための魅力的なアプローチが提供される。しかしながら、SCLCの異なる患者集団における予備データは、例えばオラパリブと併用したWEE1阻害剤adavoser tibの抗腫瘍性活性が限定的であることが示される（非特許文献1）、又は白金難治性SCLCにおいてカルボプラチンとの併用（非特許文献2）である。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0006】

【非特許文献1】Li B et al, Abstract 1785P, ESMO 2020 - Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4) : S974 - S987. 10.1016/annonc/annonc290

10

【非特許文献2】BAL TIC study, Arm B, NCT02937818

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

SCLC疾患及び患者集団の当該態様、並びに利用可能な現在の標準治療の成功が限られていることから、SCLCのための新しい治療の開発のための医学的な要望が強調されてきた。

【課題を解決するための手段】

【0008】

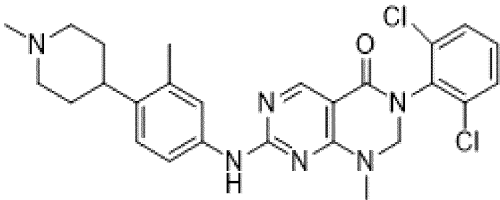
本発明は、それが必要な患者における小細胞肺がん（SCLC）の処置又はその医薬の調製で用いるためのWEE1阻害剤並びにそれが必要な患者におけるSCLCの治療方法であって、治療有効量のWEE1阻害剤を投与することを含む方法に関する。

20

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、以下の式（I）：

【0009】

【化1】



(I)

30

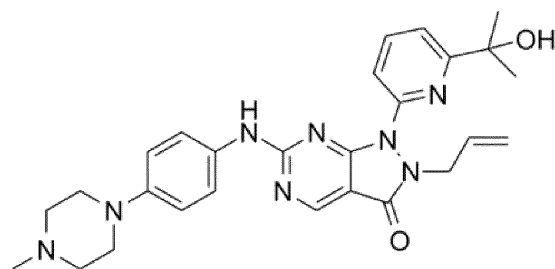
で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩である。

【0010】

他の態様では、WEE1阻害剤は、国際公開第2018/090939号、同第2022/155202号、同第2022/256680号、同第2013/126656号及び同第2008/153207号（これらは各々参照により本明細書に完全に援用される）に記載されているいかなる化合物である。具体的には、WEE1阻害剤は、以下の式：

【0011】

【化2】



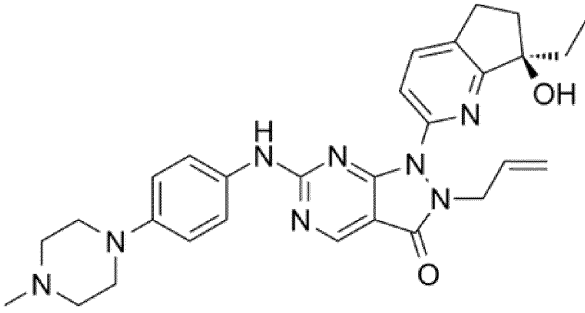
40

AZD-1775 (adavoser tib) ;

【0012】

50

【化3】

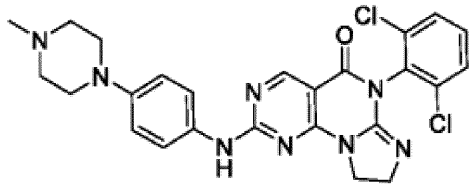


10

Zn - C3 (azenosertib) ;

【0013】

【化4】

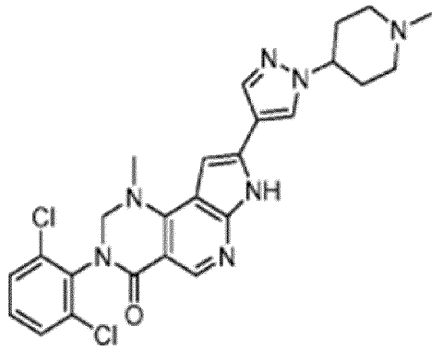


20

IMP7068 (国際公開第2018/090939号に記載) ;

【0014】

【化5】

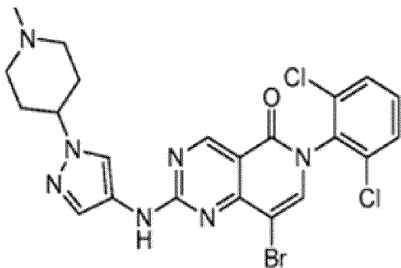


30

STC - 8123 (国際公開第2022/155202号に記載) ;

【0015】

【化6】



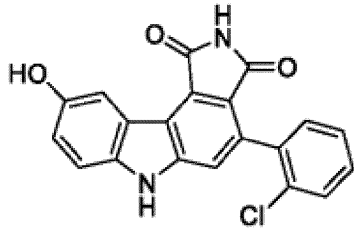
40

ATRN - W1051 (国際公開第2022/256680号に記載)

【0016】

50

【化7】

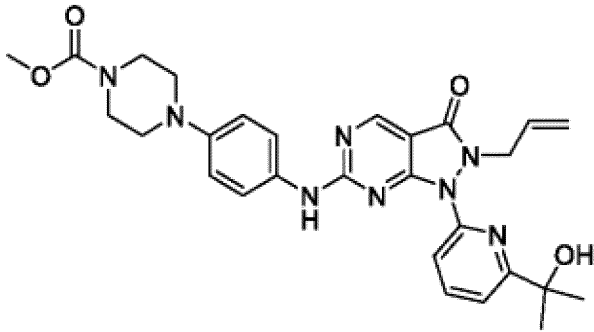


PD0407824 ;

【0017】

10

【化8】

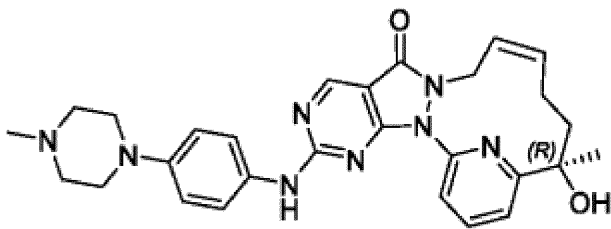


20

CJM061 ;

【0018】

【化9】

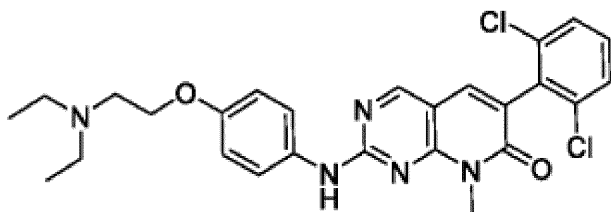


30

SC0191 ;

【0019】

【化10】

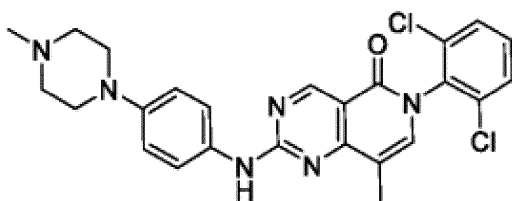


40

PD0166285 ;

【0020】

【化11】

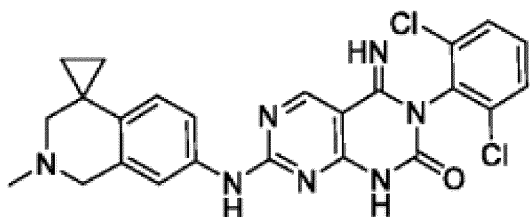


50

(国際公開第2013/126656号に記載)、又は

【0021】

【化12】



10

(国際公開第2008/153207号に記載)

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩であってよい。

本発明による使用及び方法の特に好ましい態様では、WEE1阻害剤は、式(I)で表される化合物又は薬学的に許容されるその塩である。

本発明による使用又は方法の同じ又は他の態様では、WEE1阻害剤は、カルボプラチン及び/又はエトポシドと併用される。WEE1阻害剤はまた、カルボプラチン及びエトポシドと併用され得る。

【0022】

本発明による使用又は方法のある態様では、SCLCが、初回又は以前のSCLC治療後に再発又は進行していた。例えば、前記SCLCが、標準的な白金系療法 of 最終投与から45日以上に再発又は進行していたか、又は標準的な白金系療法 of 最終投与から90日以上に再発又は進行していた。

20

本発明による使用又は方法のある態様では、患者が、以前にいかなるSCLC処置も受けていない。

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は経口投与される。

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、21日サイクルの第1、2及び3日目、又は21日サイクルの第1、2、3日目及び8、9、10日目に投与される。

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、処置日あたり150~720mgの範囲の用量で投与される。例えば、WEE1阻害剤は、若しくは処置日あたり100~520mgの範囲の用量で投与されてよい。

30

【0023】

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、各処置日のほぼ同じ時間に投与され、例えば、各処置日の同じ時間±約60分、好ましくは±60分に投与される。

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、絶食後、好ましくは4時間投与される。同じ又は他の態様では、WEE1阻害剤投与は絶食後、好ましくは2時間であってよい。

【0024】

40

本発明による使用又は方法のある態様では、エトポシドが注入投与される。例えば、エトポシドが、21日サイクルの第1、2及び3日目に投与される。注入投与される場合、エトポシドは、一注入当たり70~100mg/m²の範囲、好ましくは100mg/m²の用量で投与され得る。

本発明による使用又は方法のある態様では、エトポシドが21日サイクルの第1~5日目に100~200mg/m²/日の範囲の用量で投与される。経口投与される場合、エトポシドはまた、3~4週間毎の第1~5日目に100~200mg/m²/日の範囲の用量、又は3~4週間毎の第1、3及び5日目に200mg/m²/日の用量、で投与される。

本発明による使用又は方法のある態様では、カルボプラチンは、例えば、カルバート式に

50

従って、 $2 \sim 6 \text{ mg/ml} \times \text{分}$ 、好ましくは $5 \text{ mg/ml} \times \text{分}$ の範囲のAUCに対応する用量による注入により投与される。カルボプラチンは、21日サイクルの第1日目に投与され得る。

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤の投与は、WEE1阻害剤の処置日に、エトポシド及び/又はカルボプラチンの投与の前に投与される。例えば、WEE1阻害剤処置日に、エトポシド投与が、WEE1阻害剤投与の約5分～1時間後に開始される。例えば、WEE1阻害剤処置日に、カルボプラチン投与は、WEE1阻害剤投与の約5分～1時間後、又はエトポシド投与終了後に開始される。

【0025】

本発明による使用又は方法のある態様では、WEE1阻害剤は、1、2、3、4、5、6又はそれ以上のサイクルにわたって投与される。

10

【0026】

本発明はまた、それが必要な患者における小細胞肺癌(SCLC)の処置で用いるための、又はそのための医薬の調製で用いるための、WEE1阻害剤、特に式(I)で表される化合物を含む医薬組成物に関する。

本発明はまた、それが必要な患者における小細胞肺癌(SCLC)の処置で用いるための、又はそのための医薬の調製で用いるための、WEE1阻害剤、特に式(I)で表される化合物を含むキットに関する。ある実施形態では、キットは、WEE1阻害剤、特に式(I)で表される化合物並びに特に本明細書に記載される使用及び方法に従ってSCLCを処置する際に用いるための説明書を含む。

20

本発明はまた、それが必要な患者における小細胞肺癌(SCLC)の処置で用いるための、又はそのための医薬の調製で用いるためのエトポシド又はその薬学的に許容される塩に関し、ここで、エトポシドが式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、かつ、場合によっては、カルボプラチンと併用され、好ましくは、使用は本明細書にさらに記載されている通りである。

本発明はまた、それが必要な患者における小細胞肺癌(SCLC)の処置で用いるための、又はそのための医薬の調製で用いるためのカルボプラチン又はその薬学的に許容される塩に関し、ここで、カルボプラチンは、式(I)で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、かつ、場合によっては、エトポシド、又はその薬学的に許容される塩と併用され、好ましくは、使用は本明細書にさらに記載されている通りである。

30

以下、本発明の実施形態を図面に基づいて説明する。

【図面の簡単な説明】

【0027】

【図1】実施例1に記載されるインビトロアッセイにおける式(I)で表される化合物($0 \sim 10 \mu\text{M}$)とカルボプラチン($0 \sim 300 \mu\text{M}$)との間の用量範囲にわたるBliss相乗スコアを示す図である。

【図2】式(I)で表される化合物を単独投与又はカルボプラチンと併用投与する実施例2に記載されるCDXインビボモデルにおける各処置群についての時間関数としての平均腫瘍体積を示す図である。

【図3】式(I)で表される化合物を単独投与又はエトポシドと併用投与する実施例2に記載されるCDXインビボモデルにおける各処置群についての時間関数としての平均腫瘍体積を示す図である。

40

【図4】式(I)で表される化合物を単独投与、エトポシドと併用投与、又はカルボプラチン及びエトポシドと併用投与する実施例2に記載されるCDXインビボモデルにおける各処置群についての時間関数としての平均腫瘍体積を示す図である。

【図5】式(I)で表される化合物を単独投与又はカルボプラチンと併用投与する実施例3に記載されるCDXインビボモデルにおける各処置群についての時間関数としての平均腫瘍体積を示す図である。

【図6】式(I)で表される化合物を単独投与又はエトポシドと併用投与する実施例4に記載されるPDXインビボモデルにおける各処置群についての時間関数としての平均腫瘍

50

体積を示す図である。

【図 7】実施例 5 b に記載される臨床試験の用量漸増 (D E) 及び拡大パートにおける、式 (I) で表される化合物、カルボプラチン及びエトポシドの 3 剤併用の投与スケジュールを示す試験図である。

【図 8】実施例 6 に記載されるような 5 つの S C L C オルガノイドモデルにおける式 (I) で表される化合物とカルボプラチン / エトポシドとの間の用量範囲にわたる B l i s s 相乗スコアを示す図である。

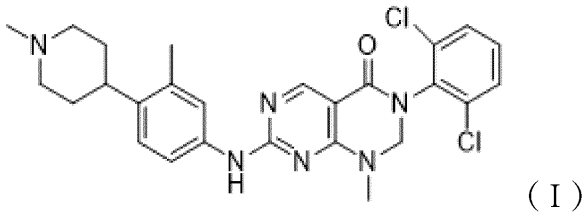
【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 8 】

本発明は、それが必要な患者における S C L C 治療で用いる W E E 1 阻害剤に関する。ある実施形態では、本発明は、それが必要な患者における S C L C 治療における、以下の式 (I) :

【 0 0 2 9 】

【化 1 3 】



で表される化合物式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩の使用に関する。

本発明はまた、式 (I) で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩を用いてそれが必要な患者における S C L C 治療のための方法、並びに本明細書に記載されている併用治療を含む方法に関する。S C L C の治療における W E E 1 阻害剤の使用のいかなる開示も、S C L C の治療方法に関連するものとして理解され得、逆もまた同様である。

【 0 0 3 0 】

式 (I) で表される化合物は、インビトロでカルボプラチン及びエトポシドと相乗作用し、細胞死を有意に誘導することが見出された。インビボでは、式 (I) で表される化合物は、単独療法で、カルボプラチン若しくはエトポシドのいずれかと併用して、又はカルボプラチン及びエトポシドの両方と併用して、S C L C 腫瘍増殖阻害を有意に改善するのに有効である。例えば、式 (I) で表される化合物は、インビボでの S C L C の P D X モデル及び C D X モデルにおいて、エトポシド及びカルボプラチンの腫瘍増殖阻害効果を有意に改善した。また、カルボプラチン、エトポシド及び式 (I) で表される化合物の三剤併用は、カルボプラチン及びエトポシド処置単独又は式 (I) で表される化合物とカルボプラチン若しくはエトポシドのいずれかとの二剤併用と比較した場合、腫瘍応答が有意に改善された。式 (I) で表される化合物はまた、単独療法又は併用のいずれかで十分に許容された。

【 0 0 3 1 】

《定義》

本発明をより容易に理解できるように、特定の用語を以下に具体的に定義する。本明細書の他の箇所で明示的に定義されない限り、本明細書で用いられる全ての他の技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解される意味である。

添付の特許請求の範囲を含めて本明細書で用いられる「 a 」、「 a n 」、及び「 t h e 」 (原文) 等の単語の単数形は、文脈が明らかに明示的に異なる限り、それらの対応する複数も言及する。

実施形態では用語「含む (c o m p r i s i n g) 」が用いられる場合は常に、用語「からなる (c o n s i s t i n g o f) 」及び / 又は「から本質的になる (c o n s i s t i n g e s s e n t i a l l y o f) 」という他の類似の実施形態も提供されるこ

10

20

30

40

50

とが理解される。

本明細書で「A及び/又はB」等の記載において本明細書で用いられる用語「及び/又は」は、「A及びB」、「A又はB」、「A」、及び「B」の両方を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び/又はC」等の記載で用いられる用語「及び/又は」は、以下の：A又はC；A又はB；A及びC；AとB、BとC、A（単独）、B（単独）、C（単独）の実施形態を各々包含することが意図される。

【0032】

本明細書で用いられる用語「WEE1阻害剤」は、例えば、ADP-GLOキナーゼアッセイにおいて $< 10\text{ nM}$ のIC50又は酵素プロファイリングアッセイにおいて $< 100\text{ nM}$ のIC50で、WEE1キナーゼの活性を阻害する化合物をいう。

10

【0033】

式(I)で表される化合物に言及する場合に本明細書で用いられる記載「薬学的に許容される塩」は、無機酸又は有機酸を含む薬学的に許容される非毒性の酸から調製される塩をいう。例えば、第四級塩、酢酸塩、炭酸塩、カルバミン酸塩、スルホン酸塩、強無機酸等の酸から誘導される許容される塩である。一般に、薬学的に許容される塩は、化合物の溶解性又は加水分解特性を改変するために、又は持続放出製剤において用いられ得る。本明細書で用いられる用語「式(I)で表される化合物」への言及は、別段の記載がない限り、薬学的に許容される塩も含むことを意味することが理解されるであろう。

【0034】

本明細書で用いられる用語「対象」は、特定の処置のレシピエントとなるべき、ヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むがこれらに限定されないいかなる動物（例えば、哺乳動物）をいう。一般に、用語「対象」及び「患者」は、ヒト対象に関して本明細書で互換的に用いられる。

20

【0035】

本明細書で用いられる用語1つ以上のさらなる治療剤「との併用」投与は、同時（同期）及びいかなる順序での連続投与を含む。

本明細書で用いられる用語「治療すること」又は「治療」又は「治療するために」又は「緩和すること」又は「緩和するために」等は、診断された病態、障害又は疾患の症状を治癒する、減速する、軽減する、及び/又はその進行若しくは重症度を停止若しくは逆転させる治療手段をいう。したがって、治療が必要な者には、既に障害と診断された者、又は障害を有する疑いのある者が含まれる。ある実施形態では、患者が以下の1つ以上を示す場合、対象は本発明の方法により癌について首尾よく「治療」される：癌細胞数の減少又は完全な非存在；腫瘍サイズ又は腫瘍量の減少；末梢器官への癌細胞浸潤の阻害又は非存在；腫瘍転移の阻害又は非存在；腫瘍増殖の阻害又は非存在；特定の癌に関連する1つ以上の症状の緩和；罹患率及び死亡率の低下；生活の質の改善；腫瘍の腫瘍形成能、腫瘍形成頻度、又は腫瘍形成能力の低下；腫瘍中の癌幹細胞の数又は頻度の低下；非腫瘍形成状態への腫瘍形成細胞の分化；並びに完全奏効（CR）、部分奏効（PR）の機会の増加、疾患を制御する（例えば、CR、PR、安定疾患SD）機会の増加、進行せず、かつ疾患なくより長期生存する機会の増加、進行性疾患（PD）に至る機会の減少、及び進行に至る時間の増加があげられる。患者の群又は集団について集合的に、成功治療（処置）により、エンドポイント、例えば、全奏効率（ORR）、最良全奏（BOR）、奏効期間（DOR）、疾患制御率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、無増悪期間（TTP）又はそれらのいかなる組み合わせが高められる。

30

40

本明細書で用いられる用語「SCLC治療」は、FDA若しくはEMA等の少なくとも1つの保健当局に承認された、又はSCLCを治療するための臨床試験調査下にあるいかなる治療又は療法をいう。「初回SCLC治療」は、SCLCと診断された所与の患者に投与される最初のSCLC治療をいう。「以前の」又は「以前のSCLC治療（処置）」は、本発明による方法よりも前にSCLCと診断された所与の患者に投与される1つ以上のSCLC治療（処置）をいう。

本明細書で用いられる用語「標準的な白金系の（化学）療法」は、SCLCのための現在

50

の標準治療（例えば、第一選択）療法、すなわち、シスプラチン又はカルボプラチン等の白金薬を、これらのレジメンのために一般的に用いられる他の薬物、例えば、エトポシド又はイリノテカンと併用したものをいう。このような「標準的な白金系の療法」はまた、例えば、免疫療法等のさらなる薬剤を用いた以前の第一選択療法が用いられている場合、第二選択療法として用いられ得る。

【0036】

SCLC又はそれに罹患している患者に言及する場合に本明細書で用いられる用語「再発する」、「再発すること」等は、改善、安定化又は疾患の不在の期間後の疾患及び/又は疾患の徴候及び症状の悪化を意味する。

SCLC又はそれに罹患している患者に言及する場合に本明細書で用いられる用語「進行」又は「進行する」は、成長している既存の病変に起因して、及び/又は新たな病変の出現に起因して、癌が悪化する場合を意味する。

本明細書で用いられる用語「処置日」又は「WEE1阻害剤処置日」は、WEE1阻害剤が本発明の方法により投与される日をいう。

【0037】

本明細書で用いられる用語「治療有効量」は、対象又は患者における疾患又は障害を「処置する」のに有効な薬物量をいう。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞数を減少させ；腫瘍サイズ又は腫瘍量を減少させ；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、ある特定の実施形態では停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、ある特定の実施形態では停止させる）；腫瘍成長をある程度まで阻害し；癌に関連する症状の1つ以上をある程度まで緩和し；及び/又は、全奏効率（ORR）、最良全奏（BOR）、奏効期間（DOR）、疾患制御率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、完全奏効（CR）率、部分奏効（PR）率、又は場合によっては安定疾患（SD）率の増加、進行性疾患（PD）の減少、腫瘍進行までの時間（TTP）の増加、又はそれらのいかなる組み合わせ等の好ましい応答をもたらすことができる。本明細書の定義「治療」を参照されたい。

【0038】

ある実施形態では、「WEE1治療有効量」、「カルボプラチン治療有効量」、又は「エトポシド治療有効量」等の、単独療法において用いられる場合の用語である所与の薬物の「治療有効量」は、許容される安全性プロファイルを維持しつつ、対象又は患者における疾患又は障害を「処置する」のに有効な薬物量をいう。ある態様では、WEE1阻害剤及びカルボプラチンを併用投与する場合、その治療有効量は各々「WEE1カルボ併用治療有効量」及び「カルボプラチン併用治療有効量」という場合がある。ある態様では、WEE1阻害剤及びエトポシドを併用投与する場合、その治療有効量は各々「WEE1阻害剤エトポシド併用治療有効量」及び「エトポシド併用治療有効量」という場合がある。ある態様では、WEE1阻害剤、カルボプラチン及びエトポシドを併用投与する場合、その治療有効量は各々「WEE1三重併用治療有効量」、「カルボプラチン三重併用治療有効量」及び「エトポシド三重併用治療有効量」という場合がある。WEE1阻害剤が式（I）で表される化合物である場合、単独療法として投与される場合の式（I）で表される化合物の「WEE1治療有効量」は、「WEE1カルボ併用治療有効量」とは異なってよく、「WEE1エトポ併用治療有効量」とは異なってよく、各々また併用される場合の式（I）で表される化合物の「WEE1三重併用治療有効量」とも異なってよい。カルボプラチン及びエトポシドの治療有効量にも、それらが単独療法で用いられるか、式（I）で表される化合物と併用されるか、又は三重併用されるかに応じて、同様に考慮される。同様に考慮する事項は、他のWEE1阻害剤又はその併用にも適用される。癌の場合、薬物の治療有効量は、癌細胞数を減少させ；腫瘍サイズ又は腫瘍量を減少させ；末梢器官への癌細胞浸潤を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、ある特定の実施形態では停止させる）；腫瘍転移を阻害し（すなわち、ある程度まで遅らせ、ある特定の実施形態では停止させる）；腫瘍成長をある程度まで阻害し；癌に関連する症状の1つ以上をある程度まで緩和し；及び/又は、全奏効率（ORR）、最良全奏（BOR）、奏効期間（DOR）、疾

10

20

30

40

50

患制御率（DCR）、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）、完全奏効（CR）率、部分奏効（PR）率、又は場合によっては安定疾患（SD）率の増加、進行性疾患（PD）の減少、腫瘍進行までの時間（TTP）の増加、又はそれらのいかなる組み合わせ等の好ましい応答をもたらすことができる。本明細書の定義「治療」を参照されたい。

【0039】

本明細書で用いられる用語「RECIST v1.1」又は「RECIST 1.1基準」は、“New response evaluation criteria in solid tumours, Revised RECIST guideline (version 1.1)” set out in Eisenhauer E. A. et al., European Journal of Cancer 45 (2009) 228 - 247をいう。当該RECISTガイドラインは、将来改訂版が発行される場合があることを理解されたい。

本明細書で用いられる用語、臨床試験における「無増悪生存期間」（PFS）は、登録、最初の投与又は無作為化から、疾患進行又はいかなる原因による死亡のいずれかが最初に発生するまでの時間をいう。PFSは、一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定され、一般に、カプラン・マイヤー法を用いて要約される。

本明細書で用いられる用語、臨床試験における「腫瘍進行までの時間」（TTP）は、登録、最初の投与又は無作為化から疾患進行までの時間をいう。TTPは、一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語、臨床試験における「完全奏効」又は「完全寛解」又は「CR」は、処置に応答した腫瘍の検出可能な証拠がないことを示す。これは、必ずしも癌が治癒したことを意味するわけではない。SCLC等の固形腫瘍における完全奏効は、一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語、臨床試験における「部分奏効」又は「PR」は、RECIST 1.1基準に従った治療に応答した、1つ以上の腫瘍若しくは病変のサイズ若しくは体積、又は体内の癌の程度の減少をいう。

本明細書で用いられる用語、臨床試験における「安定疾患」又は「SD」は、進行又は再発のない疾患をいう。安定疾患では、部分奏効とみなすのに十分な腫瘍縮小も、試験中の最小合計直径を基準として進行性疾患とみなすのに十分な腫瘍増加もない。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

【0040】

本明細書で用いられる用語、臨床試験又は研究における「進行性疾患」又は「PD」は、1つ以上の新病変若しくは腫瘍の出現、並びに/又は既存の標的及び/若しくは非標的病変の明白な進行、並びに/又は研究上の最小合計を基準として（これは、研究上で最小である場合、基線合計を含む）、標的病変の直径の合計の少なくとも20%の増加をいう。20%の相対的増加に加えて、合計はまた、少なくとも5の絶対的増加を示さなければならない。（注：1つ以上の新しい病変の出現も進行とみなす）。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

【0041】

本明細書で用いられる用語「奏効率」は、治療に対して部分的又は完全に奏効する、研究、臨床試験又は治療群における対象の比率をいう。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語「全奏効」又は「奏効」は、所与の評価点での、研究、臨床試験又は治療群における所与の患者の治療に対する奏効をいう。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語「最良総合効果」は、基線評価（登録、処置の開始又は無作為化）から疾患進行/再発（処置開始以来記録された最小測定値を進行性疾患の参照として採用する）又はいかなる原因による死亡までの、研究、臨床試験又は処置群における所与の患者について記録された最良の効果をいう。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語「疾患制御率」は、研究、臨床試験又は治療群において、治療的介入に対して完全奏効、部分奏効又は安定疾患を達成した患者の比率をいう。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

本明細書で用いられる用語「奏効期間」(DOR)は、より早期の奏効(PR又はそれより良好)から疾患進行又はいかなる原因による死亡までの時間をいう。一般に、RECIST 1.1基準を用いて測定される。

【0042】

本明細書で用いられる用語臨床試験における「全生存期間」(OS)は、患者登録、最初の処置投与又は無作為化から、いかなる原因による死亡又は最後に生存が知られた日に中止されるまでの時間をいう。OSの改善には、ナীব又は未処置の個体又は患者と比較した余命の延長があげられる。全生存期間は、患者が、例えば、無作為化又は最初の処置の時点から、1年、5年等の規定された期間生存したままである状況をいう。

10

本明細書で用いられる用語「医薬製剤」又は「医薬組成物」は、活性成分の生物学的活性を有効とさせるような形態であり、製剤が投与される対象に対して許容できないほど毒性であるさらなる成分を含有しない調製物をいう。

本明細書で用いられる用語「経口剤形」は、経口投与に適した医薬組成物のいかなる形態をいう。

【0043】

治療方法

本発明の一実施形態では、WEE1阻害剤は、単独療法でSCLCの処置に用いられる。

20

本発明の他の実施形態では、WEE1阻害剤は、カルボプラチンと併用してSCLCの処置に用いられる。

本発明のさらに他の実施形態では、WEE1阻害剤は、エトポシドと併用してSCLCの処置に用いられる。

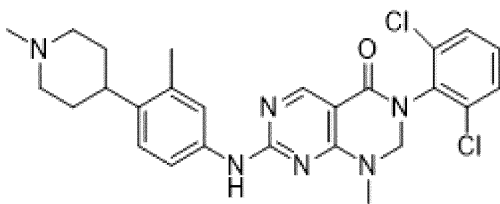
本発明のさらに他の実施形態では、WEE1阻害剤は、カルボプラチン及びエトポシドと併用して、SCLCの処置のために用いられる。

本明細書に記載される本発明の実施形態のいずれか1では、WEE1阻害剤は、以下の式(I)：

【0044】

【化14】

30



(I)

で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩であってよい。

本発明の方法のある実施形態では、SCLCが、初回又は以前のSCLC治療後に再発又は進行していた。本発明の方法のある実施形態では、SCLCは、以前のSCLC治療後に再発又は進行していた。

40

より具体的な実施態様では、SCLCが標準的な白金系療法の最終投与から45日以上再発又は進行していた。

他のより具体的な実施態様では、SCLCが標準的な白金系療法の最終投与から90日以上再発又は進行していた。

さらに他のより具体的な実施態様では、SCLCが標準的な白金系療法の最終投与から180日以上再発又は進行していた。

代替的な実施形態では、患者が、以前にいかなるSCLC処置も受けていない。

ある実施形態では、本発明による治療方法は、例えばRECIST v1.1により評価されるような、SCLCにおける抗腫瘍活性(例えばORR、BOR、DOR及び/又はD

50

C R) 及び / 又は事象発生までの時間 (例えば P F S 及び / 又は O S) が長引く有利な特性を示し、例えば白金系化学療法による再負荷と比較して、安全性プロファイルが許容され、患者の生活の質に有害な影響を及ぼさない。

【 0 0 4 5 】

投与量、スケジュール及び投与経路

W E E 1 阻害剤

本発明の方法では、W E E 1 阻害剤は、意図される目的のために治療有効量で用いられる。当該量は、例えば、W E E 1 阻害剤が単独療法で用いられるか、又はエトポシド、カルボプラチン若しくはその両方と併用されるかに応じて変動し得る。

ある実施形態では、W E E 1 治療有効量、W E E 1 カルボ併用治療有効量、W E E 1 エトポ併用治療有効量又はW E E 1 三重併用し治療有効量を投与することができる。 10

以下で用いられる用語「約」は、± 1 0 % の示された値からの偏差を記載する。個々の値は、記載された値のいずれかの間の範囲を記載するものとして理解され得る。

【 0 0 4 6 】

W E E 1 阻害剤は、一般に、処置日あたり約 1 0 ~ 約 1 0 0 0 m g の遊離塩基、好ましくは処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の範囲の用量で投与され得る。

W E E 1 阻害剤が式 (I) で表される化合物である本発明の実施形態では、当該式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり約 3 0 ~ 約 1 0 0 0 m g の遊離塩基の範囲、好ましくは約 9 0 ~ 約 7 2 0 m g 、又は約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の範囲、さらにより好ましくは一処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 5 2 0 m g の遊離塩基の範囲の用量で投与すること 20

例えば、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり約 3 0 、約 6 0 、約 7 5 、約 9 0 、約 1 0 0 、約 1 2 0 、約 1 3 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 2 2 0 、約 2 5 0 、約 2 6 0 、約 3 0 0 、約 3 2 0 、約 3 5 0 、約 3 6 0 、約 4 0 0 、約 4 2 0 、約 4 5 0 、約 4 6 0 、約 5 0 0 、約 5 2 0 、約 5 5 0 、約 6 0 0 、約 6 2 0 、約 6 5 0 、約 7 0 0 、約 7 2 0 、約 7 5 0 、約 8 0 0 、約 8 2 0 、約 8 5 0 、約 9 0 0 、約 9 2 0 、約 9 5 0 又は約 1 0 0 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。好ましくは、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり、3 0 、6 0 、7 5 、9 0 、1 0 0 、1 2 0 、1 3 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 2 0 、2 5 0 、2 6 0 、3 0 0 、3 2 0 、3 5 0 、3 6 0 、4 0 0 、4 2 0 、4 5 0 、4 6 0 、5 0 0 、5 2 0 、5 5 0 、6 0 0 、6 2 0 、6 5 0 、7 0 0 、7 2 0 、7 5 0 、8 0 0 、8 2 0 、8 5 0 、9 0 0 、9 2 0 、9 5 0 又は 1 0 0 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。 30

より具体的な実施形態では、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり約 3 0 、約 6 0 、約 7 5 、約 9 0 、約 1 0 0 、約 1 2 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 2 5 0 、約 2 6 0 、約 3 0 0 、約 3 5 0 、約 3 6 0 、約 4 0 0 、約 4 5 0 、約 4 6 0 、約 5 0 0 、約 5 2 0 、約 5 5 0 又は約 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。好ましくは、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり、3 0 、6 0 、7 5 、9 0 、1 0 0 、1 2 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 5 0 、2 6 0 、3 0 0 、3 5 0 、3 6 0 、4 0 0 、4 5 0 、4 6 0 、5 0 0 、5 2 0 、5 5 0 又は 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。

他の具体的な実施形態では、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり約 1 0 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 2 5 0 、約 3 0 0 、約 3 5 0 、約 4 0 0 、約 4 5 0 、約 5 0 0 、約 5 2 0 、約 5 5 0 、約 6 0 0 、約 6 2 0 、約 6 5 0 、約 7 0 0 、約 7 2 0 、約 7 5 0 、約 8 0 0 、約 8 2 0 、約 8 5 0 、約 9 0 0 、約 9 2 0 、約 9 5 0 又は約 1 0 0 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。より具体的な実施形態では、式 (I) で表される化合物は、一処置日あたり約 1 0 0 、約 1 5 0 、約 2 0 0 、約 3 0 0 、約 4 0 0 又は約 5 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され得る。 40

W E E 1 阻害剤が式 (I) で表される化合物である本発明の好ましい実施形態では、当該式 (I) で表される化合物は、処置 1 日当たり、遊離塩基 1 0 0 ~ 1 0 0 0 m g の範囲、好ましくは遊離塩基 1 5 0 ~ 7 2 0 m g の範囲の用量で投与することができる。例えば、式 (I) で表される化合物は、処置日あたり 1 0 0 、1 5 0 、2 0 0 、2 5 0 、3 0 0 、 50

350、400、450、500、520、550、600、620、650、700、720、750、800、820、850、900、920、950又は1000mgの遊離塩基の用量で投与され得る。より具体的な実施形態では、式(I)で表される化合物は、処置日あたり100、150、200、300、400、520又は720mgの遊離塩基の用量で投与され得る。

本発明のある実施形態では、WEE1阻害剤は、経口投与される。

本発明のある実施形態では、WEE1阻害剤は、処置日あたり単回用量(QD)として、又は処置日あたり2回用量(BID)で投与される。

【0047】

ある実施形態では、WEE1阻害剤は、21日サイクルの第1、2及び3日目に投与される。本発明の他の実施形態では、WEE1阻害剤は、21日サイクルの第1、2、3日目及び8、9、10日目に投与される。ある実施形態では、WEE1阻害剤、特に式(I)で表される化合物が21日サイクルの第1、2、3日目及び8、9、10日目に投与される場合、場合によっては、WEE1阻害剤、特に式(I)で表される化合物を、その後の21日サイクルの第1、2及び3日目にのみ投与することができる。この投与日数の変更は、特に、患者が第1、2、3日目及び8、9、10日目の投与で副作用を発症する場合に有利であり得る。

10

ある実施形態では、WEE1阻害剤は、21日サイクルの第1、2及び3日目に上記の処置日あたりの用量で投与することができる。ある実施形態では、WEE1阻害剤は、21日サイクルの第1、2、3日目及び8、9、10日目に上記の処置日あたりの用量で投与することができる。

20

これらの実施形態では、WEE1阻害剤は、1、2、3、4、5、6又はそれ以上のサイクルにわたって投与されてよい。一般に、いかなる連続サイクル間も中断される、すなわち、前の21日サイクルの翌日が連続サイクルの初日であってよい。ある態様では、式(I)で表される化合物等のWEE1阻害剤による処置は、疾患の進行、許容できない毒性、患者の停止決定、医師の決定による中断、その後の抗新生物処置の開始、臨床試験の終了、又は死亡まで継続し得る。

【0048】

本発明のある実施形態では、WEE1阻害剤は、例えば所与のサイクルにおいて、各治療日のほぼ同じ時間に、例えば各治療日の同じ時間±約60分、好ましくは±60分に投与される。より具体的な実施形態では、WEE1阻害剤は、朝、例えば、午前5時から正午の間に投与される。

30

本発明のある実施形態では、WEE1阻害剤は、患者の絶食後、好ましくは少なくとも4時間投与される。同じ又は他の実施形態では、絶食は、好ましくは少なくとも2時間のWEE1阻害剤の投与後である。

本発明による使用及び方法の代替の態様では、WEE1阻害剤は、摂食状態で投与される。

本発明による使用又は方法のさらに他の代替的な態様では、WEE1阻害剤は、患者の食物状態に関係なく投与される。

【0049】

40

エトポシド

本発明の方法のある実施形態では、エトポシドは、意図される目的のために治療有効量で用いられる。当該量は、例えば、WEE1阻害剤のみと併用されるか、又はWEE1阻害剤及びカルボプラチンと併用されるかに応じて変動し得る。

ある実施形態では、エトポシドの治療有効量、エトポシドの併用治療有効量又はエトポシドの三重併用治療有効量が投与され得る。

ある実施形態では、エトポシドは、WEE1阻害剤と同日に、例えば、WEE1阻害剤の21日サイクルの同日に、又は以下に定義されるような異なるスケジュールで投与され得る。

【0050】

50

本発明のある実施形態では、エトポシドは、静脈内（IV）注入で投与される。より具体的な実施形態では、エトポシドは、21日サイクルの第1、2及び3日目に投与される。IV注入で投与される場合、エトポシドは、注入あたり70～100mg/m²の範囲の用量、好ましくは100mg/m²で投与され得る。

【0051】

本発明の代替の実施形態では、エトポシドは、経口投与される。より具体的な実施形態では、エトポシドは、21日サイクルの第1～5日目に100～200mg/m²/日の範囲の用量で投与することができる。代替のより具体的な実施形態では、エトポシドは、3～4週間毎の第1～5日目に100～200mg/m²/日、又は3～4週間毎の第1、3及び5日目に200mg/m²/日の用量で投与される。

10

ある実施形態では、投与されるエトポシドの量を処置日あたりのmgで表すことが所望され得る。当該実施形態では、1日用量は、示されたmg/m²/日及び患者の体表面積（BSA）に基づいて計算され得る。BSAは、当業者に公知の方法、例えばDu Bois法（例えば、Dubois D, Dubois EF. A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med. 1916; 17: 863-871を参照）又はMosteller式（例えば、Mosteller RD. Simplified calculation of body-surface area. N Engl J Med 1987; 317: 1098を参照）。

20

当然ながら、ある実施形態では、エトポシドは、薬学的に受容可能な塩（例えば、リン酸エトポシドであるがこれに限定されない）の形態で用いられ得る。当該実施形態では、遊離塩基の指標である、本明細書における投与量、量又は濃度のエトポシドの指標は、それぞれの塩の分子量を考慮して適当に適合させることができる。

【0052】

カルボプラチン

本発明の方法のある実施形態では、カルボプラチンは、意図される目的のために治療有効量で用いられる。当該量は、例えば、WEE1阻害剤のみと併用されるか、又はWEE1阻害剤及びエトポシドと併用されるかに応じて変動し得る。

ある実施形態では、カルボプラチンの治療有効量、カルボプラチンの併用治療有効量、又はカルボプラチンの三重の併用治療有効量を投与することができる。

30

本発明のある実施形態では、カルボプラチンは、静脈内（IV）注入で投与される。より具体的な実施形態では、カルボプラチンは、21日サイクルの第1日目に投与される。

【0053】

ある実施形態では、カルボプラチンは、カルバート式に従って、2～6mg/ml×分、好ましくは5mg/ml×分の範囲のAUCに対応する用量によりIV注入で投与される。カルバート式を用いると一般的に最適なカルボプラチン投与量が決定されるため、当業者によって容易に決定され得る。カルボプラチンの骨髄毒性及び臨床的効能は、糸球体濾過量（GFR）と相関する薬物のクリアランスと逆相関するため、患者の体表面積のみに基づく投薬と比較すると、GFRを考慮することによってこの薬剤の投与量がより正確になる。GFR、すなわちカルボプラチンのクリアランスは、身体領域に関係なく各患者で異なる。その結果、カルボプラチンの投与量が体表面積に基づいて与えられる場合、ある患者は、他の患者よりも全身曝露（血漿濃度/時間曲線下面積（AUC）として表される）が高くなる。AUCの高さは毒性の増加と相関するため、治療のリスクが高まるが、AUCが低い場合、治療効能は低下する。これは、個々の投薬戦略が最適なAUCを得るために有利であり得ることを示す。カルバート式を用いると、カルボプラチン用量を正確に計算して標的AUCを得ることができる。

40

カルボプラチンの投与量を決定するため、以下に示すカルバート式を用いてよい。

用量（mg）= 標的AUC（mg/ml×分）× [GFR * ml/分 + 25ml/分]

* GFRは糸球体濾過量であり、これは例えばコッククロフト・ゴールの式を用いてク

50

レアチニンクリアランスを計算することにより推定することができる。クレアチニンクリアランス (CrCl) を推定するためのコッククロフト・ゴルト式は以下の：

$CrCl$ (男性) = ([140 - 年齢] × 体重 (kg)) / (血清クレアチニン × 72)
通りである。

GFR はまた、2021 の CKD / EPI クレアチニン式を用いて推定され得る。

単一の式として表現される。

$eGFR_{cr} = 142 \times \frac{Scr}{1.012^{age}} \times \frac{1.21}{\max(Scr/1.012^{age}, 1) - 1.200}$
× 0.9938 年齢 × 1.012 [女性の場合]

ここで

Scr = 標準化血清クレアチニン (mg/dL)

= 0.7 (雌) 又は 0.9 (雄)

= 0.241 (女性) 又は 0.302 (男性)

$\min(Scr/1.012^{age})$ は、 $Scr/1.012^{age}$ の最小値、すなわち 1.0 である。

$\max(Scr/1.012^{age})$ は、 $Scr/1.012^{age}$ の最大値であり、1.0

年齢 (歳)

係数 1.012 は女性被験者にのみ適用される。

2021 の CKD / EPI クレアチニン方程式は、例えば、National Kidney Foundation のインターネットページに記載され、さらなる情報は、Levey AS, et al., Ann Intern Med. 2009; 150 (9) : 604 - 612; Levey AS, Stevens LA., Am J Kidney Dis. 2010; 55 (4) : 622 - 627; Matsushita K, et al., Am J Kidney Dis. 2010; 55 (4) : 648 - 659; White SL, et al., Am J Kidney Dis. 2010; 55 (4) : 660 - 670; 及び Becker BN, et al., Am J Kidney Dis. 2009; 55 (1) : 8 - 10 から引用される。

カルボプラチンが 2 ~ 3 mg/ml × 分の範囲の AUC に対応する用量で投与される実施形態では、カルボプラチンは、21 日サイクルで毎週など、より頻繁なスケジュールで投与され得る。例えば、カルボプラチンは、21 日サイクルの第 1 日目、8 日目及び 15 日目に 2 ~ 3 mg/ml × 分の範囲の AUC に対応する用量で投与され得る。

【0054】
WEE1 阻害剤を含む併用治療
WEE1 阻害剤がエトポシド及び / 又はカルボプラチンと併用される本発明のある実施形態では、WEE1 阻害剤は、WEE1 阻害剤の処置日に、エトポシド及び / 又はカルボプラチンの投与の前に投与される。

ある実施形態では、WEE1 阻害剤処置日に、エトポシド投与が、WEE1 阻害剤投与の約 5 分 ~ 1 時間後、好ましくは約 5 ~ 30 分後、さらに好ましくは約 5 ~ 15 分後に開始される。

本発明のある実施形態では、WEE1 阻害剤処置日に、カルボプラチン投与は、WEE1 阻害剤投与の約 5 分 ~ 1 時間後、又はエトポシド投与終了後、好ましくは約 5 ~ 30 分後に開始される。

【0055】
いくつかの組み合わせによる実施形態では、デキサメタゾン及び / 又はグラニセトロンは、いかなる処置剤の投与の前に制吐予防として投与され得る。例えば、デキサメタゾン及び / 又はグラニセトロンは、WEE1 阻害剤の投与前に、各サイクルの第 1 日目、2 日目及び 3 日目に投与され得る。

本発明のある実施形態では、WEE1 阻害剤とカルボプラチン若しくはエトポシドのいずれか又は両方との併用は、SCLC 治療に相乗効果を示す。

上記のいかなる組み合わせによる実施形態でも、WEE1 阻害剤は、式 (I) で表される化合物であってよい。特に、ある実施形態では、式 (I) で表される化合物とカルボプラチン又はエトポシドのいずれかとの併用により、安全性プロファイルが許容され、かつ、

10

40

50

SCLCの治療に相乗効果が示される。また、ある実施形態では、式(I)で表される化合物とカルボプラチン及びエトポシドとの三剤併により、安全性プロファイルが許容され、かつ、SCLCの治療に相乗効果が示される。

【0056】

以下で用いられる用語「約」は±10%の示された値からの偏差を記載する。個々の値は、記載された値のいずれかの間を記載するものとして理解され得る。

WEE1阻害剤が式(I)で表される化合物である本発明による使用又は方法の以下の全態様では、式(I)で表される化合物の投与される用量は、処置日あたり、約30~約1000mgの遊離塩基、好ましくは約90~720mg、又は約100~約720mgの遊離塩基、さらにより好ましくは約100~約520mgの遊離塩基の範囲である。

10

例えば、式(I)で表される化合物は、一処置日あたり約30、約60、約75、約90、約100、約120、約130、約150、約200、約220、約250、約260、約300、約320、約350、約360、約400、約420、約450、約460、約500、約520、約550、約600、約620、約650、約700、約720、約750、約800、約820、約850、約900、約920、約950又は約1000mgの遊離塩基の用量で投与され得る。好ましくは、式(I)で表される化合物は、一処置日あたり、30、60、75、90、100、120、130、150、200、220、250、260、300、320、350、360、400、420、450、460、500、520、550、600、620、650、700、720、750、800、820、850、900、920、950又は1000mgの遊離塩基の用量で

20

【0057】

WEE1阻害剤が式(I)で表される化合物である、本発明による使用又は方法の以下のすべての態様では、式(I)で表される化合物は、好ましくは、一処置日あたり約30、約60、約75、約90、約100、約120、約150、約200、約250、約260、約300、約350、約360、約400、約450、約460、約500、約520、約550又は約720mgの遊離塩基の用量で投与することができる。好ましくは、式(I)で表される化合物は、一処置日あたり、30、60、75、90、100、120、150、200、250、260、300、350、360、400、450、460、500、520、550又は720mgの遊離塩基の用量で投与され得る。

30

WEE1阻害剤が式(I)で表される化合物である、本発明による使用又は方法の以下のすべての態様では、式(I)で表される化合物は、さらにより好ましくは、処置日あたり約100、約150、約200、約250、約300、約350、約400、約450、約500、約520、約550、約600、約620、約650、約700、約720、約750、約800、約820、約850、約900、約920、約950又は約1000mgの遊離塩基の用量で投与され得る。より具体的な実施形態では、式(I)で表される化合物は、一処置日あたり約100、約150、約200、約300、約400、約520又は約720mgの遊離塩基の用量で投与され得る。さらにより具体的な実施形態では、式(I)で表される化合物は、一処置日あたり約100、約150、約200、約300、約400又は約520mgの遊離塩基の用量で投与され得る。

40

WEE1阻害剤が式(I)で表される化合物である、本発明による使用又は方法の以下のすべての態様では、式(I)で表される化合物は、特に好ましくは、処置日あたり、100~1000mgの範囲の遊離塩基、好ましくは150~720mgの範囲の遊離塩基の用量で投与され得る。例えば、式(I)で表される化合物は、処置日あたり100、150、200、250、300、350、400、450、500、520、550、600、620、650、700、720、750、800、820、850、900、920、950又は1000mgの遊離塩基の用量で投与され得る。より具体的な実施形態では、式(I)で表される化合物は、処置日あたり100、150、200、300、400、520又は720mgの遊離塩基の用量で投与され得る。さらにより具体的な実施形態では、式(I)で表される化合物は、処置日あたり100、150、200、300、

50

400又は520mgの遊離塩基の用量で投与され得る。

【0058】

本発明による使用又は方法のある態様では、エトポシドとの併用治療スケジュール又はレジメンは、以下の代替項目又は補足項目：

a) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与されるWEE1阻害剤を、21日サイクルの第1、2及び3日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与するエトポシドと併用し；

b) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、好ましくは静脈内(IV)注入で、21日サイクルの第1、2及び3日目に投与するエトポシドと併用し；

c) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与されるWEE1阻害剤を、21日サイクルの第1、2及び3日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与するエトポシドと併用投与し、ここで、

WEE1阻害剤は、処置日あたり約10~1000mg、好ましくは約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され；

d) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物であって、好ましくは静脈内(IV)注入で、21日サイクルの第1、2及び3日目に投与されるエトポシドと併用投与し、ここで、式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され；

e) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシドとの併用であって、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、

エトポシドは、注入1回あたり70~100mg/m²の範囲の用量、好ましくは100mg/m²の用量で投与され；

f) 21日サイクルの第1日目、2日目及び3日目、又は21日サイクルの第1日目、2日目、3日目及び8日目、9日目、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1日目~5日目に好ましくは経口投与されるエトポシドとの併用；

g) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物を、21日周期の第1~5日目に、好ましくは経口的に投与されるエトポシドと併用投与し、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され；

h) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1~5日目に好ましくは経口投与されるエトポシドとの併用投与であって、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、

エトポシドは、100~200mg/m²/日の範囲の用量で投与され；

i) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、好ましくは経口で、3~4週間毎に第1~5日目に100~200mg/m²/日、又は3~4週間毎に第1、3及び5日目に200mg/m²/日の用量で投与されるエトポシドとの併用投与であって、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与される；

のように定義することができる。

【0059】

10

20

30

40

50

本発明による使用又は方法のある態様では、カルボプラチンとの併用治療スケジュール又はレジメンは、以下の：

- p) 21日サイクルの第1日目、2日目及び3日目に、又は21日サイクルの第1日目、2日目、3日目及び8日目、9日目、10日目に投与されるWEE1阻害剤と21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与、；
- q) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与；
- r) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与されるWEE1阻害剤と21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与であって、ここで、
WEE1阻害剤は、処置日あたり約10~1000mg、好ましくは約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され；
- s) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、
式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与される；
- t) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、
式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、
エトポシドは、1回の注入あたり70~100mg/m²、好ましくは100mg/m²の用量で投与される；
- u) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、
式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、
カルボプラチンは、カルパート式に従って、2~6mg/ml×分の範囲のAUC(曲線下面積)に対応する用量で投与され；
- v) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド及び21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、
式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、
エトポシドは、1回の注入あたり70~100mg/m²、好ましくは100mg/m²の用量で投与される；
カルボプラチンは、カルパート式で2~3mg/ml×分の範囲のAUCに対応する用量で投与される；
- w) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド及び21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、
式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100~約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、
カルボプラチンは、カルパート式で2~3mg/ml×分の範囲のAUCに対応する用

10

20

30

40

50

量で投与される；

x) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド及び21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与であって、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100～約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、

エトポシドは、1回の注入あたり70～100mg/m²、好ましくは100mg/m²の用量で投与される；

カルボプラチンは、カルバート式で2～3mg/ml×分の範囲のAUCに対応する用量で投与される；

のように定義することができる。

【0060】

本発明による使用又は方法のある態様では、静脈内(IV)注入で投与される場合のエトポシド及びカルボプラチンを用いる三重併用治療スケジュール又はレジメンは、以下の代替項目又は補足項目：

y) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与されるWEE1阻害剤を、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与；

z) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物と、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンとの併用投与；

aa) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与されるWEE1阻害剤を、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与することを含み、ここで、

WEE1阻害剤は、処置日あたり約10～1000mg、好ましくは約100～約720mgの遊離塩基の用量で投与され；

bb) 21日サイクルの第1、2及び3日目に、又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物を、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に、好ましくは静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100～約720mgの遊離塩基の用量で投与される；

cc) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物を、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

式(I)で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約100～約720mgの遊離塩基の用量で投与され、かつ、

エトポシドは、注入1回あたり70～100mg/m²の範囲の用量、好ましくは100mg/m²の用量で投与される；

dd) 21日サイクルの第1、2及び3日目又は21日サイクルの第1、2、3及び8、9、10日目に投与される式(I)で表される化合物を、21日サイクルの第1、2及び3日目に静脈内(IV)注入で投与されるエトポシド、並びに21日サイクルの第1日目に静脈内(IV)注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

10

20

30

40

50

式 (I) で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され；かつ、

カルボプラチンは、カルバート式に従って、2 ~ 6 m g / m l x 分、好ましくは 5 m g / m l x 分の範囲の A U C (曲線下面積) に対応する用量で投与され；

e e) 2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目又は 2 1 日サイクルの第 1、2、3 及び 8、9、1 0 日目に投与される式 (I) で表される化合物を 2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるエトポシド、並びに 2 1 日サイクルの第 1 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

式 (I) で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され、

エトポシドは、注入 1 回当たり 7 0 ~ 1 0 0 m g / m ² の範囲、好ましくは 1 0 0 m g / m ² の用量で投与され、かつ、

カルボプラチンは、カルバート式に従って、2 ~ 6 m g / m l x 分、好ましくは 5 m g / m l x 分の範囲の A U C (曲線下面積) に対応する用量で投与される；

f f) 2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目又は 2 1 日サイクルの第 1、2、3 及び 8、9、1 0 日目に投与される式 (I) で表される化合物を、2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるエトポシド、並びに 2 1 日サイクルの第 1 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

式 (I) で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され、かつ、

カルボプラチンは、カルバート式に従って、2 ~ 3 m g / m l x 分の範囲の A U C に対応する用量で投与され；

g g) 2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目又は 2 1 日サイクルの第 1、2、3 及び 8、9、1 0 日目に投与される式 (I) で表される化合物を、2 1 日サイクルの第 1、2 及び 3 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるエトポシド、並びに 2 1 日サイクルの第 1 日目に静脈内 (I V) 注入で投与されるカルボプラチンと併用投与し、ここで、

式 (I) で表される化合物は、本明細書に定義される用量で、好ましくは、処置日あたり約 1 0 0 ~ 約 7 2 0 m g の遊離塩基の用量で投与され；

エトポシドは、注入 1 回当たり 7 0 ~ 1 0 0 m g / m ² の範囲、好ましくは 1 0 0 m g / m ² の用量で投与され、かつ、

カルボプラチンは、カルバート式に従って、2 ~ 3 m g / m l x 分の範囲の A U C に対応する用量で投与される；

のように定義することができる。

【 0 0 6 1 】

式 (I) の化合物の代わりに他の W E E 1 阻害剤を用いてもよい。したがって、ある実施形態では、併用治療スケジュールまたはレジメンは実施形態 a) ~ g g) のいずれかに従うが、実施形態 a)、c)、j)、l)、p)、r)、y) 及び a a) に例示されるように、式 (I) の化合物の代わりに W E E 1 阻害剤 (いかなる W E E 1 阻害剤、特に上記で指定された特定の W E E 1 阻害剤) が用いられる。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施態様 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、ここで S C L C は、最初の S C L C 治療後に再発又は進行していた (第二選択治療) 。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施態様 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、ここで、S C L C は、以前の S C L C 治療後に再発又は進行していた。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、S C L C は、標準的な白金系の療法の最終投与から 4 5 日以上再発又は進行していた。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施態様 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、ここで、S C L C が、標準的な白金系の療法の最終投与から 9 0 日以上再発又は進行していた。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれ

10

20

30

40

50

れか1つに従い、SCLCは、標準的な白金系の療法の最終投与から180日以上再発又は進行していた。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、患者は、いかなる以前のSCLC処置(第一選択処置)も受けたことがない。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、SCLCにおいて抗腫瘍活性(例えば、RECISTv1.1に従って評価されるようなORR、BOR、DOR及び/又はDCR)及び/又は事象発生までの時間(例えば、RECISTv1.1に従って評価されるようなPFS及び/又はOS)を増加させることにおいて有利な特性を示し、例えば白金系化学療法による再負荷と比較して、安全性プロファイルが許容され、患者の生活の質に有害な影響を及ぼさない。 10

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、治療日あたり単回用量(QD)として、又は治療日あたり2回用量(BID)で投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、21日サイクルの第1日目、2日目及び3日目に投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、21日サイクルの1、2、3日目及び8、9、10日目に投与される。 20

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、1、2、3、4、5、6回又はそれ以上の21日サイクルにわたって投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、各治療日のほぼ同じ時間、例えば、同じ時間±約60分、好ましくは±60分に、例えば所与のサイクルで投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、朝、例えば5時から正午の間に投与される。 30

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤、例えば式(I)で表される化合物は、患者が絶食した後、好ましくは少なくとも4時間投与されるか、又は摂食状態で投与される。同じ又は他の実施形態では、絶食は、好ましくは少なくとも2時間のWEE1阻害剤の投与後である。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、エトポシド及び/又はカルボプラチンがWEE1阻害剤治療日に投与される場合、WEE1阻害剤の投与は、前記WEE1阻害剤治療日のエトポシド及び/又はカルボプラチンの投与に先行する。

ある実施形態では、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、併用治療スケジュール又はレジメンは、WEE1阻害剤治療日に、エトポシドが前記WEE1阻害剤治療日に投与される場合、エトポシド投与が、WEE1阻害剤投与の約5分~1時間後、好ましくは約5~30分後、さらに好ましくは約5~15分後に開始される。 40

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、WEE1阻害剤治療日にカルボプラチン及び/又はエトポシドが投与される場合、カルボプラチン投与は、WEE1阻害剤投与の約5分~1時間後、又はエトポシド投与の終了後、好ましくは約5~30分後に開始される。

ある実施形態では、実施形態a)~gg)のいずれか1つに従い、併用治療スケジュール又はレジメンは、デキサメタゾン及び/又はグラニセトロンが、いかなる治療剤の投与前に制吐予防として投与され得る。例えば、デキサメタゾン及び/又はグラニセトロンは、 50

W E E 1 阻害剤の投与前に、各サイクルの 1 日目、2 日目及び 3 日目に投与され得る。
ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、W E E 1 阻害剤、例えば式 (I) で表される化合物は、経口投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、式 (I) で表される化合物は、本明細書に記載されるカプセルによって経口投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、W E E 1 阻害剤、例えば式 (I) で表される化合物は、治療日あたり 1 0 0 ~ 5 2 0 m g の遊離塩基の投与量で経口投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、W E E 1 阻害剤、例えば式 (I) で表される化合物は、空腹時に経口投与される。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ e) 又は p) ~ x) のいずれか 1 つに従い、W E E 1 阻害剤治療日に、エトポシドが前記 W E E 1 阻害剤治療日に投与される場合、エトポシドは、W E E 1 阻害剤、例えば式 (I) で表される化合物の投与の 5 ~ 1 5 分後に開始する注入で、1 0 0 m g / m ² の用量で投与され、注入期間は 3 0 分 ~ 1 時間である。

ある実施形態では、三重併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 p) ~ x) のいずれか 1 つに従い、カルボプラチンは、エトポシド注入の終了後 3 0 分以内に開始する注入で、A U C 5 m g / m L ・分に基づく用量で投与され、カルボプラチンの注入期間は、3 0 分 ~ 1 時間である。

ある実施形態では、併用治療スケジュール又はレジメンは、実施形態 a) ~ g g) のいずれか 1 つに従い、治療期間は、疾患の進行、許容されない毒性、又は参加者の離脱のいずれかまでである。

ある実施形態では、処置される患者は、実施例 5 a 及び / 又は 5 b において特定される包含基準及び / 又は除外基準のうちの一つ以上によって特徴付けられる。

【 0 0 6 2 】

医薬組成物

経口投与に適した本発明の医薬組成物 (経口剤形) は、固体又は液体の形態で提供され得る。適当な固体経口剤形には、カプセル、錠剤、粉末又は顆粒などが含まれ、それぞれが所定量の活性成分を含有する。適当な液体経口剤形には、溶液、エマルジョン又は懸濁液が含まれる。本発明の医薬組成物はまた、徐放性製剤の形態であってよい。

【 0 0 6 3 】

担体又は希釈剤として一般に用いられるいかなる不活性成分、例えば、ガム、デンプン、糖、セルロース系材料、アクリレート、又はそれらの混合物などを、本発明の固体経口製剤中の薬学的に許容される賦形剤として用いることができる。好ましい希釈剤としては、例えば、微結晶性セルロース、無水ラクトースが挙げられる。組成物は、崩壊剤 (例えば、クロスカルメロースナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム) 及び滑沢剤 (例えば、ステアリン酸マグネシウム) をさらに含んでよく、結合剤 (例えば、ヒドロキシプロピルセルロース) 、流動促進剤 (例えば、二酸化ケイ素) 、緩衝剤 (例えば、クエン酸) 、界面活性剤 (例えば、t w e e n 8 0) 、可溶化剤 (例えば、シクロデキストリン) 、可塑剤 (例えば、トリアセチン) 、乳化剤 (例えば、ラウリル硫酸ナトリウム) 、安定剤 (例えば、ポビドン、アスコルビン酸) 、増粘剤 (例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース) 、甘味料 (例えば、スクロース) 、フィルム形成剤 (例えば、セルロース系の系、ポリマー) 、着色剤 (例えば、酸化鉄) 、香味剤又はそれらのいかなる併用から選択される 1 つ以上の添加剤をさらに含んでもよい。

【 0 0 6 4 】

本発明の経口医薬組成物は、いかなる薬学的方法によっても調製され得るが、全ての方法は、活性成分を、1 つ以上の必要な成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般

10

20

30

40

50

に、組成物は、活性成分を液体担体又は微細に分割された固体担体又はその両方と均一かつ密接に混合し、次いで、必要に応じて、生成物を所望の体裁に成形することによって調製される。例えば、錠剤は、いかなる1つ以上の補助成分と共に、圧縮又は成形することによって調製され得る。圧縮錠剤は、適当な機械で、粉末又は顆粒等の自由流動形態の活性成分を、場合により結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、界面活性剤又は分散剤と混合して圧縮することによって調製することができる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を、適当な機械で成形することによって作製することができる。

【0065】

W E E 1 阻害剤

本発明のある実施形態では、W E E 1 阻害剤は、経口剤形である医薬組成物中に製剤化される。より具体的な実施形態では、W E E 1 阻害剤は、錠剤又はカプセル剤（粉末又はミニ錠剤を含み得る）等の固体経口剤形の形態である。カプセルは、軟カプセル又は硬カプセルであり得る。 10

例えば、W E E 1 阻害剤は、各ミニ錠剤が10mgの活性成分を含有するミニ錠剤を含む硬ゼラチンカプセル等のカプセルに製剤化される。ある実施形態では、W E E 1 阻害剤は、式(I)で表される化合物である。以下のカプセル強度が利用可能であり得る：20、30、60、100、130、150及び200mgの活性成分（遊離塩基）。中間のカプセル強度は、他の用量レベルをカバーするように容易に製造することができる。

【0066】

ある実施形態では、固体経口剤形は、ブリスター及び/又はボトルに包装される。ある実施形態では、1、2、3、4、5又は6つの単位剤形が、W E E 1 阻害剤の摂取あたりに投与される。好ましくは、1つ又は2つの単位剤形（複数可）が、W E E 1 阻害剤の摂取あたりに投与される。 20

例えば、ミニ錠剤を含有するカプセルとして製剤化される場合、各ミニ錠剤中の賦形剤は、微結晶性セルロース、無水ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、無水コロイド状シリカ及びステアリン酸マグネシウムを含み得る。代替の賦形剤を経口剤形で用いてよい。

【0067】

エトポシド

本発明のある実施形態では、エトポシドは、注入用の濃縮溶液である医薬組成物中に製剤化される。より具体的な実施形態では、エトポシドは、注入用の20mg/ml濃縮溶液の形態であり、その結果、各5mlバイアルは、100mgのエトポシドを含み、各10mlバイアルは、200mgのエトポシドを含み、各12.5mlバイアルは、250mgのエトポシドを含み、各20mlバイアルは、400mgのエトポシドを含み、各25mlバイアルは、500mgのエトポシドを含み、そして各50mlバイアルは、1000mgのエトポシドを含む。 30

例えば、注入用の20mg/mlエトポシド濃縮溶液は、ベンジルアルコール及び無水エタノール（既知の効果を有する賦形剤）を含む。

注入実施形態のための濃縮エトポシド溶液において、賦形剤の完全なリストは、無水クエン酸、ベンジルアルコール、ポリソルベート80、マクロゴール300、及び無水エタノールを含み得る。代替の賦形剤は、生物学的に同等である溶液中で用いられ得る。 40

【0068】

本発明の他の実施形態では、エトポシドは、経口剤形である医薬組成物に製剤化される。より具体的な実施形態では、エトポシドを含有する医薬組成物は、ソフトカプセルである。例えば、各カプセルは、50mgのエトポシド、並びにパラヒドロキシ安息香酸エチルナトリウム（E215）及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルナトリウム（E217）（公知の効果を有する賦形剤）を含有し得る。代替の賦形剤は、生物学的に同等である経口剤形で用いられ得る。

ソフトエトポシドカプセルの実施形態では、カプセルは、クエン酸、無水（E330）、マクロゴール400（E1521）、グリセロール（85%）（E422）及び水（精製 50

されたもの)を含有し得る。カプセルシェルは、グリセロール(85%) (E422)、ゼラチン(E441)、パラヒドロキシ安息香酸エチルナトリウム(E215)、パラヒドロキシ安息香酸プロピルナトリウム(E217)、二酸化チタン(E171)及びベンガラ(E172)を含有し得る。代替の賦形剤は、生物学的に同等である経口剤形で用いられ得る。

【0069】

本発明のある実施形態では、固体経口剤形等の経口剤形は、活性成分として式(I)で表される化合物及びエトポシドの両方を組み込んでよい。

当然ながら、ある実施形態では、エトポシドは、薬学的に受容可能な塩(例えば、リン酸エトポシドであるが、これに限定されない)の形態で用いられ得る。当該実施形態では、遊離塩基の指標である、本明細書における投与量、量又は濃度のエトポシドの指標は、それぞれの塩の分子量を考慮して適当に適合させることができる。

【0070】

カルボプラチン

本発明のある実施形態では、カルボプラチンは、静脈内(IV)注入用の溶液として製剤化される。より具体的な実施形態では、当該溶液は、注入用のカルボプラチン10mg/ml溶液である。

例えば、注入用溶液は、カルボプラチン及び注射用水を含み得る。

使用時に、注入用のカルボプラチン溶液をグルコース5%でさらに希釈し、静脈内注入として投与することができる。あるいは、注入用のカルボプラチン溶液を、0.9%塩化ナトリウムでさらに希釈し、静脈内注入として投与することができる。

本開示の実施形態は、以下の非限定的な実施例を参照することによって、さらに定義され、例示され得る。例えば、記載された材料及び方法に対する多くの改変又は変更が、本開示の範囲から逸脱することなく実施され得ることは、当業者に明らかである。

【実施例1】

【0071】

SCLC細胞株NCI-H446におけるカルボプラチンと併用した式(I)で表される化合物のインビトロ相乗効果

NCI-H446腫瘍細胞を、96ウェルプレートに5000細胞/90µlの密度でプレートイングした。細胞を、式(I)で表される化合物及び/又はカルボプラチンで、単独で、又は9つの異なる用量(式(I)で表される化合物については10µM及びカルボプラチンについては300µMで開始する3倍連続希釈)と併用して、72時間処理した。次いで、Cell Titer - Glo生存率アッセイによって生存率を評価し、Bliss相乗作用法(例えば、Foucqquier et al., 2015, Pharma Res Per, 3(3), 2015, e00149, doi: 10.1002/prp.2.149; 元の参考文献Bliss C.I., Annals of Applied Biology, Volume 26, Issue 3, August 1939, Pages 585-615)を用いて各用量での薬物の併用の相乗作用を計算し、ここで、スコア>5は、併用の相乗作用を実証する。

これらのインビトロ研究は、式(I)で表される化合物が、カルボプラチンとの併用しにおいて、広範囲の用量にわたって、強力な相乗的抗腫瘍活性(腫瘍細胞死の増加)をもたらすことを実証する(図1)。

同様の相乗作用が、エトポシドを用いてインビトロでも観察された。

【実施例2】

【0072】

NCI-H1048細胞株由来異種移植片(CDX)モデルにおけるインビボ効能及び耐容性

雌Balb/cヌードマウスに、 5×10^6 個のNCI-H1048 SCLC腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍体積が約100~150mm³に達したときに動物を無作為化した

10

20

30

40

50

。動物を、ビヒクル（0.5%メチルセルロース、1% Tween 80 P.O.及び生理食塩水 I.V.）、0.5%メチルセルロース及び1% Tween 80中の懸濁液として製剤化された式（I）で表される化合物（30 mg/kg QD、P.O.）、カルボプラチン（50 mg/kg QW、I.V.）又はエトポシド（25 mg/kg又は12.5 mg/kg QW、I.P.）で処置し、21日サイクルにわたって、単独投与又は併用投与した（二重併用研究では1群あたり8匹の動物；三重併用研究では1群あたり10匹の動物）。併用アームでは、式（I）で表される化合物を化学療法の前2時間前に投与した。腫瘍増殖を、キャリパー測定によって週2回モニターし、腫瘍体積を、式 $V = (L \times W \times W) / 2$ （式中、Vは腫瘍体積であり、Lは腫瘍の長さ（最長の腫瘍寸法）であり、Wは腫瘍の幅（Lに対して垂直な最長の腫瘍寸法）である）を用いて計算した。定期的なモニタリングの間、動物を、運動性、食物及び水の消費、週3回の体重増加/減少、眼/毛の艶消し、及びいかなる他の異常等の行動に対する腫瘍増殖及び処置のいかなる効果も確認した。死亡率及び観察された臨床徴候を個々の動物について記録した。

試験中、有意な体重減少は観察されず、単独療法、カルボプラチンとの併用、エトポシドとの併用、又は三重併用としての式（I）で表される化合物の投与が十分に許容されたことが示された。

このNCI-H1048腫瘍モデルの反復において、式（I）で表される化合物による単剤（単剤療法）処置は、54%までの中等度であるが有意な腫瘍増殖阻害（TGI）をもたらした（ $p = 0.016$ ；例えば、図2及び3を参照されたい）。式（I）で表される化合物とカルボプラチン（図2）又はエトポシド（図3）のいずれかとの併用治療は、ビヒクル対照と比較して、それぞれ約68%（ $p = 0.0026$ ）及び78%（ $p = 0.00015$ ）のTGIで有意な抗腫瘍活性をもたらした。

さらに、式（I）で表される化合物、カルボプラチン（50 mg/kg）及びエトポシド（12.5 mg/kg）でのNCI-H1048腫瘍の処置はまた、有意な抗腫瘍活性をもたらし、ビヒクルコントロールと比較して72%のTGI（ $p < 0.0001$ ）及びカルボプラチンとエトポシドとの併用して処置した腫瘍と比較した場合に44%のTGIを生じ、従って、標準治療カルボプラチン+エトポシド処置と比較して、3種の併用し（式（I）で表される化合物、カルボプラチン及びエトポシド）の抗腫瘍活性における有意な改善を実証した（ $p = 0.0043$ ）（図4）。

したがって、カルボプラチン、エトポシド及び式（I）で表される化合物の三剤併用により、十分に許容され、カルボプラチン及びエトポシド処置単独又は二剤併用と比較した場合、腫瘍応答は有意に改善された。

【実施例3】

【0073】

NCI-H446 CDXモデルにおけるインビボ効能及び耐容性

雌Balb/cヌードマウスに、 5×10^6 個のNCI-H446 SCLC腫瘍細胞を皮下接種した。腫瘍体積が約100~150 mm³に達したときに動物を無作為化した。動物を、ビヒクル（0.5%メチルセルロース、1% Tween 80 P.O.及び生理食塩水 I.V.）、0.5%メチルセルロース及び1% Tween 80中の懸濁液として製剤化された式（I）で表される化合物（30 mg/kg QD、週3日連続、P.O.）、又はカルボプラチン（50 mg/kg QW、I.V.）で処置し、単独投与又は併用投与で16日サイクルにわたって投与した（1群あたり5匹の動物）。併用アームでは、式（I）で表される化合物を化学療法の前2時間前に投与した。腫瘍増殖を、キャリパー測定によって週2回モニターし、腫瘍体積を、式 $V = (L \times W \times W) / 2$ （式中、Vは腫瘍体積であり、Lは腫瘍の長さ（最長の腫瘍寸法）であり、Wは腫瘍の幅（Lに対して垂直な最長の腫瘍寸法）である）を用いて計算した。定期的なモニタリングの間、動物を、運動性、食物及び水の消費、週3回の体重増加/減少、眼/毛の艶消し、及びいかなる他の異常等の行動に対する腫瘍増殖及び処置のいかなる効果も確認した。死亡率及び観察された臨床徴候を個々の動物について記録した。

試験中、有意な体重減少は観察されず、式（I）で表される化合物とカルボプラチンとの

併用投与により良好な耐容性が示された。

このNCI-H446モデルにおいて、単独療法における式(I)で表される化合物又はカルボプラチンのいずれかによる処置は、ビヒクルと比較して有意なTGI効果をもたらさなかった。しかしながら、式(I)で表される化合物とカルボプラチン処置の併用は、ビヒクルと比較して67%の統計的に有意なTGIをもたらした($p = 0.028$)。(図5)。

【実施例4】

【0074】

SC6患者由来異種移植片(PDX)モデルにおけるインビボ効能及び耐容性

雌無胸腺ヌードマウスに、SC6 PDX腫瘍からの腫瘍断片を皮下接種した。腫瘍体積が約60~200mm³に達したときに動物を無作為化した。動物を、ビヒクル(0.5%メチルセルロース、1%Tween 80 P.O.及び生理食塩水I.V.)、0.5%メチルセルロース及び1%Tween 80中の懸濁液として製剤化された式(I)で表される化合物(30mg/kg QD、P.O.)、カルボプラチン(25mg/kg QW、I.P.)又はエトポシド(6mg/kg QD [3don/4doff]、I.P.)で処置し、21日サイクルにわたって単独投与又は併用投与した(1群あたり7匹の動物)。併用アームでは、式(I)で表される化合物を化学療法の2時間前に投与した。腫瘍増殖を、キャリパー測定によって週2回モニターし、腫瘍体積を、式 $V = (L \times W \times W) / 2$ (式中、Vは腫瘍体積であり、Lは腫瘍の長さ(最長の腫瘍寸法)であり、Wは腫瘍の幅(Lに対して垂直な最長の腫瘍寸法)である)を用いて計算した。定期的なモニタリングの間、動物を、運動性、食物及び水の消費、週3回の体重増加/減少、眼/毛の艶消し、及びいかなる他の異常等の行動に対する腫瘍増殖及び処置のいかなる効果も確認した。死亡率及び観察された臨床徴候を個々の動物について記録した。

このPDXモデルにおいて、式(I)で表される化合物及びエトポシドの併用治療の直後に、いくらかの一過性の体重減少が観察されたが、全ての動物は、迅速に回復し、研究を継続し、評価可能であり、このことは、この併用投与により十分に許容されたことが実証された。

SCLCのこのSC6 PDXモデルにおいて、エトポシドと併用した式(I)で表される化合物は、ビヒクル対照と比較して、7日目に34%及び11日目に61%の観察可能なTGIを誘導した($p = 0.012$)。併用群では、4/7のマウスが処置の終了時(21日目)に最大腫瘍体積の倫理的基準未満のままであったが、他の全ての群の全てのマウスはこの基準に達しており、もはや試験に参加しなかった(図6)。

【実施例5】

【0075】

実施例5a：式(I)で表される化合物(試験薬)を含む第1相臨床試験

臨床試験は、以前の標準的な白金系の療法後に再発又は進行したSCLCを有する成人参加者におけるカルボプラチン及びエトポシドと併用した式(I)で表される化合物(試験薬)の多施設非盲検非無作為化非制御用量漸増試験、続いて以前の標準的な白金系の療法後に再発又は進行したSCLCを有する成人参加者における拡張である。

臨床試験デザインは2つの部分から構成される。

パート1：21日サイクルの第1日目から3日目までのエトポシド(静脈内[IV]注入)及び1日目のカルボプラチン(IV注入)と併用して、1日目から3日目まで及び8日目から10日目までに与えられる試験薬の経口1日1回投薬の用量漸増。パート1の試験集団は、組織学的又は細胞学的に確認された小細胞肺癌(SCLC)を有する成人参加者からなり、これは、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低45日後に再発又は進行した。用量レベル1(DL1)での試験薬開始用量は、カルボプラチンと併用した試験薬を含む101試験において安全であることが見出された試験薬の最高用量よりも少なくとも1用量レベル低い。

パート2で用いられる最大耐用量(MTD)及び/又は推奨される第2相用量(RP2D)は、安全性モニタリング委員会(SMC)の推奨に基づいて決定される。

パート2：パート1のMTD及び/又はRP2DがSMCによって支持された後に、増殖が開始する。パート2の試験集団は、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有する成人参加者からなり、これは、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後に再発又は進行した。参加者は、エトポシド及びカルボプラチンと併用して、MTD及び/又はRP2Dの試験薬で処置される。参加者は、研究の終了まで、安全性、抗腫瘍活性及び生存状態について追跡される。

パート1及びパート2で処置サイクルは21日と定義される。

【0076】

臨床試験の主要目的及びエンドポイントは以下を含む。

【0077】

【表1】

10

主目的	エンドポイント
パート1-用量漸増	
エトポシド及びカルボプラチンと併用した試験薬の推奨用量（RP2D及び/又はMTD）を特定すること。	-DLTの発生率、累積安全性、並びにPKデータ、検査値の変化、バイタルサイン、及びECGを含むがこれらに限定されない利用可能なデータ。
パート2-拡張	
カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の試験薬の安全性及び忍容性を特徴付けること。	-重篤な有害事象（SAE）の発生率、治療下で発現した有害事象（TEAE）の発生率及び重症度、並びに臨床検査値異常、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events（NCI-CTCAE）基準に従って等級分け。 -有害事象（AE）及び検査所見の異常による治療の中断及び治療の変更の発生率 -バイタルサイン、心電図（ECG）、心エコー図、及び米国東海岸癌臨床試験グループ（ECOG）のパフォーマンスステータス（PS）の変化

20

30

臨床試験の二次目的及びエンドポイントには、以下が含まれる。

【0078】

40

50

【表 2】

第2の目的	エンドポイント
パート1－用量漸増	
カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の試験薬の安全性及び忍容性を特徴付けること。	<ul style="list-style-type: none"> － SAEの発生率、TEAEの発生率及び重症度、並びに検査異常、NCI-CTCAE基準に従って等級分け。 － AE及び検査所見の異常による治療の中断及び治療の変更の発生。 － バイタルサイン、ECG、心エコー図及びECOG PSの変化
C1D3投与及び第1サイクルの最終投与後のエトポシド及びカルボプラチンと併用した試験薬の薬物動態(PK)プロファイルを決定すること。	試験薬のPKパラメーター： <ul style="list-style-type: none"> － 最大血漿濃度 (Cmax) － Cmaxまでの時間 (tmax) － 24時間にわたる曲線下面積 (AUC_{24h})、最後の測定可能な濃度まで (AUC_{last})、無限大まで (AUC_{inf}) － 見かけの終末相半減期 (t_{1/2}) － 見かけの全身クリアランス (CL/F) － 見かけの分布容積 (Vd/F) － サイクル1の終わりのトラフ濃度 (Ctrough_{サイクル1}) － 適当と考えられる他のもの
試験薬及びカルボプラチンと併用したエトポシドのPKプロファイルを決定すること。	－ エトポシドのPKパラメーター：Cmax、AUC _{0-24h} 、AUC _{0-46h} 、AUC _{inf} 、CL、Vd及びt _{1/2} 。
試験薬及びエトポシドと併用したカルボプラチンのPKプロファイルを決定すること。	－ カルボプラチンのPKパラメーター：Cmax、AUC _{inf} 、CL、Vd及びt _{1/2} 。
・以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低45日後に再発又は進行したSCLCを有する参加者において、カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の試験薬物の予備的な抗腫瘍活性を調査すること。	－ RECIST (固形腫瘍における奏効評価基準) バージョン1.1基準による腫瘍奏効：最良総合効果 (BOR)、総合効果率 (ORR)、疾患制御率 (DCR)、奏効期間 (DOR) － 無増悪生存期間 (PFS)
パート2－拡張	
・以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後に再発又は進行したSCLCを有する参加者において、カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の試験薬の予備的効能を調査すること。	－ RECISTバージョン1.1基準に従った腫瘍応答： <ul style="list-style-type: none"> － ORR、DCR、DOR、及びBOR － PFS － OS
エトポシド及びカルボプラチンと併用したMTD及び/又はRP2Dでの試験薬のPKを確認すること。	－ 試験薬のPKパラメーター (Cmax、Ctrough、AUC、累積AUC及び適当と考えられる他のPKパラメーター)

10

20

30

40

この臨床試験の試験集団は以下の通りである。

パート1 (用量漸増) : 組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有し、以前の標準的な白金系の療法の最後の用量から最低45日後に再発又は進行した成人参加者 (18歳以上)。

パート2 (拡張) : 組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有し、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後に再発又は進行した成人参加者 (18歳)。

【0079】

この臨床試験のための包含基準は以下を含む。

組織学的又は細胞学的に確認されたSCLC

50

非出血性腫瘍

以前の白金系の化学療法（カルボプラチン及び／又はシスプラチン）

パート1（用量漸増）：以前の標準的な白金系の療法の最後の用量から最低45日後の再発又は進行

パート2（拡張）：以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後の再発又は進行

RECIST 1.1による測定可能な疾患

保管された腫瘍サンプルが入手可能でない限り、腫瘍生検を受けることができ、かつ、腫瘍生検を受ける意思がある。

ECOGパフォーマンススコア0～1

治験責任医師の最良の判断で少なくとも3ヶ月の平均余命

以下のものに対して適当な値：

骨髄：好中球絶対数（ANC） $1500/\mu\text{L}$ 、血小板 $100,000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 9g/dL 又は 5.6mmol/L 、及び試験治療開始の最後の2週間以内に輸血なし；

肝臓生化学：AST及びALT $2.5\times$ 正常上限（ULN）又は肝臓転移を有する参加者について $5\times$ ULN；血清総ビリルビン 1.5 ULN及び直接／間接ビリルビンULN；アルカリホスファターゼ（ALP） $<2.5\times$ ULN又は肝臓転移を有する参加者について $5\times$ ULN；

腎機能：クレアチニンクリアランス計算値 50ml/分 （分）（慢性腎疾患疫学共同研究〔CKD-EPI〕式によって決定される）；

凝固状態：国際標準化比（INR）又はプロトロンビン時間 $1.5\times$ ULN；活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT） $1.5\times$ ULN。

【0080】

この臨床試験の除外基準には以下が含まれる：

参加者が化学療法を伴わない1ラインの事前免疫療法を受けていない限り、広範なSCLC疾患のための1ラインを超える療法による事前処置。この場合、2つの治療ラインが許容される（ラインの1つは白金系の化学療法である必要がある）。

調査用薬剤又は医療機器の現在の使用。

外科的に処置された表在性膀胱癌、非浸潤性乳管癌又は他の非浸潤性癌腫、及び非黒色腫皮膚癌（基底細胞／扁平上皮細胞皮膚癌）を除いて、過去6ヶ月間に治療を必要とする活動性の第2の悪性腫瘍の病歴。

経口投与された薬物の吸収に影響を及ぼし得る臨床的に有意な胃腸異常（例えば、潰瘍性疾患、胃腸機能不全、制御されない悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸若しくは胃全摘の主要な切除、又は炎症性大腸疾患）。

臨床的に有意である（例えば、症候性である）と考えられる間質性肺疾患（ILD）のX線写真所見。

抗生物質又は抗ウイルス剤の全身的使用を必要とする既知の感染。

試験処置の最初の投与前28日以内の生又は生弱毒化ワクチンによる免疫化。

妊娠又は授乳。

経口薬を嚥下することができないか、又はその意思がない。

以前の処置による未解決のAE又は毒性>グレード1。注：補充療法によって制御されるグレード2の脱毛症又は内分泌障害（例えば、免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能低下症）を有する参加者は、例外であり、試験に適格であり得る。

試験薬、エトポシド若しくはカルボプラチン、又は試験薬、エトポシド若しくはカルボプラチンの製剤中に見出される賦形剤のいずれかに対する過敏症。

【0081】

この臨床試験で使用した試験薬は以下の通りである。

試験薬は、硬ゼラチンカプセルに含まれる 10mg のミニ錠剤として製剤化される。試験薬は、空腹時に経口摂取される（すなわち、参加者は、摂取前4時間〔h〕及び摂取後2

10

20

30

40

50

時間 [h] 絶食しなければならない [水のみが許容される])。パート 1 について、DL 1 での開始用量は、カルボプラチンと併用した試験薬を含む 101 試験において安全であることが見出された試験薬の最高用量よりも少なくとも 1 用量レベル低い。

エトポシドは、IV 注入用の溶液のための濃縮物である。参加者は、各サイクル中に 3 日間連続して、すなわち、1 日目、2 日目及び 3 日目にエトポシドを受ける。エトポシド注入は、 $100 \text{ mg} / \text{m}^2$ の用量での試験薬物の朝の投与の 5 ~ 15 分後に開始し、注入期間は 30 分 ~ 1 時間である。

カルボプラチンは、IV 注入用の溶液のための濃縮物である。参加者は、各サイクルの 1 日目にカルボプラチンを受ける。カルボプラチン注入は、 $\text{AUC } 5 \text{ mg} / \text{mL} \cdot \text{分}$ に基づく用量でエトポシド注入の終了後 30 分以内に開始する。注入期間は 30 分 ~ 1 時間である。

10

【 0082 】

各参加者の治療期間は、疾患の進行、許容できない毒性、参加者離脱、治験責任医師の決定による中止、又は試験の終了のいずれかまでである。試験の全体の終了は、主分析のためのデータカットオフ時、すなわち、最後に登録された参加者が 12 ヶ月の治療を受けたとき、又は最後の試験中の参加者が中止したときのいずれか早い方に起こる。

およそ 54 人の評価可能な患者が臨床試験に登録されていると推定される。

【 0083 】

実施例 5 b : 式 (I) で表される化合物 (本明細書では試験薬) を含む第 1 相臨床試験

以前の標準的な白金系の療法後に再発又は進行した小細胞肺癌を有する成人参加者においてカルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬の安全性及び予備的抗腫瘍活性を評価するために、2 つのパート、用量漸増及び拡張からなる第 1 相非盲検多施設試験である臨床試験を行う。

20

パート 1 (用量漸増) :

21 日サイクルの第 1 日目から 3 日目まで及び 8 日目から 10 日目までの試験薬の経口 1 日 1 回投薬の用量漸増と、1 日目から 3 日目までのエトポシド (静脈内 [IV] 注入) 及び 1 日目のカルボプラチン (IV 注入) との併用。パート 1 の試験集団は、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低 45 日後に再発又は進行した、組織学的又は細胞学的に確認された小細胞肺癌 (SCLC) を有する成人参加者からなる。用量レベル 1 (DL 1) での試験薬開始用量は、カルボプラチンと併用した試験薬を含む 101 試験から入手可能なデータに基づいて 200 mg である。参加者は、同じ用量レベルで処置される少なくとも 3 人の参加者からなるコホートに登録される。

30

パート 1 の間、エトポシド及びカルボプラチンと併用した試験薬用量漸増に関する用量推奨が、安全性モニタリング委員会 (SMC) によってなされる。パート 2 で用いられる最大耐用量 (MTD) 及び / 又は推奨される第 2 相用量 (RP2D) は、SMC 推奨に基づいて決定される。

パート 2 (拡張) :

パート 1 の RP2D が SMC によって裏書きされた後に、拡張が開始する。パート 2 の試験集団は、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低 90 日後に再発又は進行した、組織学的又は細胞学的に確認された SCLC を有する成人参加者からなる。参加者は、エトポシド及びカルボプラチンと併用して、RP2D は試験薬で処置される。

40

パート 2 では、参加者は、安全性フォローアップ訪問が行われるまで安全性について (及びその後、試験終了 (EOS) まですべての重篤な有害事象 [SAE] 及び関連する AE について)、及び疾患進行まで抗腫瘍活性について追跡される。生存状態の追跡調査は、同意の撤回、死亡、又は研究の終了のいずれかが最初に起こるまで実施される。さらに、生活の質を、EOT 訪問までの研究の経過にわたって評価する。

パート 1 及びパート 2 の両方において、処置サイクルは 21 日と定義される。

この実施例 5 b の表及び本文中で用いられる略語 :

AE = 有害事象。

AUC = 濃度対時間曲線下面積。

50

AUC ₂₄ = 24時間までの曲線下面積。	
AUC _{inf} = 無限大までの曲線下面積。	
AUC _{last} = 最後の測定可能な濃度までの曲線下面積；BOR = 最良の全体応答。	
CL/F = 見かけの全身クリアランス。	
C _{max} = 最大血漿濃度；CR = 完全奏効；	
CSF = 脳脊髄液。	
C _{trough} = トラフ血漿濃度；CV = 変動係数。	
DCR = 疾患制御率；	
DMET = 薬物代謝酵素及び輸送体。	
DOR = 応答の持続時間；	10
DLT = 用量制限毒性。	
ECG = 心電図。	
ECOG = 東部共同腫瘍学グループ。	
EOT = 処置の終了。	
FACT - G = 癌治療の機能評価一般。	
FACT - L = 癌治療肺の機能評価。	
NCI - CTC AE 5.0 = 有害事象のための国立癌研究所共通用語規準、バージョン5.0。	
OR = 客観的応答	
ORR = 客観的奏効率；	20
OS = 全生存期間。	
PFS = 無増悪生存期間；	
PK = 薬物動態（複数可）；	
PR = 部分奏効。	
PS = パフォーマンスステータス。	
QoL = 生活の質	
RECIST 1.1 = 固形腫瘍における奏効評価基準、バージョン1.1；	
RP2D = 推奨される第2相用量；	
SCLC = 小細胞肺癌。	
SD = 標準偏差	30
TEAE = 処置により発生した有害事象。	
T _{1/2} = 見かけの終末相半減期	
t _{max} = C _{max} までの時間；	
TOI = 試験結果指数。	
V _d = 分布の体積；	
V _d /F = 見かけのV _d	

臨床試験の主要目的及び評価項目（エンドポイントを含む）は、以下を含む。

【0084】

【表 3】

課題	推定量	参考文献#
主な目的		
パート1-用量漸増		
<p>推奨用量（RP2D）を特定し、カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬の安全性及び忍容性を特徴付けること。</p>	<p>エンドポイント：DLTの発生率</p> <p>集団：以前の標準的な白金系の療法後に再発又は進行した、組織学的又は細胞学的に確認されたSCLCを有する成人参加者。</p> <p>処置：この実施例5bでさらに定義されるカルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬。</p> <p>集団レベルの要約尺度：用量の関数としてのDLT率</p> <p><u>注：RP2Dを同定するために、二次エンドポイント及び探索的エンドポイントからの他の利用可能なデータ（例えば、PKデータ、抗腫瘍活性データ）を考慮に入れることができる。</u></p>	1
	<p>エンドポイント：</p> <p>TEAE、重篤なTEAE、死亡に至るTEAE、並びに処置中止及び/又は用量変更に至るTEAEの発生率及び重症度を、NCI-CTCAE 5.0に従って等級付けした。</p> <p>NCI-CTCAE 5.0に基づく実験室パラメーター及び関連する重症度。</p> <p>TEAE及び検査所見の異常による治療の中断及び治療の変更の発生率。</p> <p>バイタルサイン、ECG、心エコー図、及びECOG P Sのパラメーターの基線からの変化。</p> <p>集団：参考文献#1を参照のこと。</p> <p>処置：カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬</p> <p>集団レベルの要約尺度：</p> <p>TEAEの発生率について：事象の数、事象を有する参加者の数、少なくとも1つの事象を有する参加者の比率。・重症度について：重症度の分布。</p> <p>基線からの検査値の変化について：・検査値異常を有する参加者の比率及び検査値異常についての等級分けの分布。</p> <p>治療の中断と治療の変更の比率</p> <p>バイタルサイン、ECG、心エコー図、及びECOG P Sのパラメーターの基線からの変化。</p>	2
	<p><u>注：RP2Dを同定するために、二次エンドポイント及び探索的エンドポイントからの他の利用可能なデータ（例え</u></p>	40

10

20

30

40

50

【表 4】

第2の目的	推定量	参考文献#
パート1-用量漸増		
エトポシド及びカルボプラチンと併用した試験薬（及びその代謝産物N 3 2-デスメチル-試験薬）のPKを決定すること。	<p>エンドポイント：第1サイクルの3日目及び10日目の試験薬及びその代謝産物のPKプロファイル及びパラメーター。</p> <p>C_{max}</p> <p>t_{max}</p> <p>AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{inf}</p> <p>$t_{1/2}$</p> <p>CL/F</p> <p>Vd/F</p> <p>$C \sim C_1$</p> <p>集団：参考文献# 1を参照のこと。</p> <p>処置：カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬の投与がない場合、又は嘔吐若しくは禁止された薬物の同時投与等の事象がない場合、患者はPK評価について考慮されない場合がある。</p> <p>集団レベルの要約尺度：血漿濃度及びPKパラメーターの平均、幾何平均、中央値、SD、CV、最小、最大、及び幾何CV。</p>	4
試験薬及びカルボプラチンと併用したエトポシドのPKを決定すること。	<p>エンドポイント：エトポシドのPKプロファイル及びパラメーター、例えば、限定されるものではないが、C_{max}、AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{inf}、CL、Vd、及び$t_{1/2}$。</p> <p>・集団/治療の場合/集団レベルの要約尺度：参考文献# 4を参照されたい。</p>	5
試験薬及びエトポシドと併用したカルボプラチンのPKを決定すること。	<p>エンドポイント：カルボプラチンのPKプロファイル及びパラメーター、例えば、限定されないが、C_{max}、AUC_{24h}、AUC_{last}、AUC_{inf}、CL、Vd、及び$t_{1/2}$。</p> <p>・集団/治療の場合/集団レベルの要約尺度：参考文献# 4を参照されたい。</p>	6
カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の試験薬の予備的抗腫瘍活性を調べること。	<p>エンドポイント：RECIST 1.1基準に従った腫瘍応答：BOR、OR、疾患制御、DOR、及びPFS。</p> <p>集団：以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低45日後に再発又は進行したSCLCを有する参加者。</p> <p>処置：カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬。</p> <p>集団レベルの要約尺度： ORR及びDCRの推定値 BORの分布</p>	7

10

20

30

40

50

	事象発生時点のエンドポイント（DOR、PFS）のカプラン・マイヤー推定値	
パート2-拡張		
カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の推奨用量での試験薬のORRを評価すること。	<p>エンドポイント：OR、RECIST 1.1 基準に従って腫瘍応答（CR又はPR）として定義される。</p> <p>集団：以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後に再発又は進行したSCLCを有する参加者。</p> <p>処置：カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬</p> <p>集団レベルの要約尺度： ORRの推定</p>	8
カルボプラチン及びエトポシドと併用して投与した場合の推奨用量での試験薬の予備的抗腫瘍活性のさらなるパラメーターを調査すること。	<p>エンドポイント：RECIST 1.1 基準に従った腫瘍応答：BOR、DC、DOR、PFS、及びOS。</p> <p>集団：参考文献# 8を参照のこと。</p> <p>処置：カルボプラチン及びエトポシドと併用した試験薬</p> <p>集団レベルの要約尺度： DCRの推定 BORの分布 事象発生時点のエンドポイント（DOR、PFS、OS）のカプラン・マイヤー推定値</p>	9
エトポシド及びカルボプラチンと併用した推奨用量での試験薬（及びその代謝産物）のPKを確認すること。	<p>エンドポイント：試験薬及びその代謝産物のPKパラメーター（Cmax、C trough、AUC24hを含む）。</p> <p>集団/処置/集団レベルの要約測定/の場合：参考文献# 4を参照のこと。</p>	10

10

20

30

臨床試験の探索目的は以下を含む。

【0086】

40

50

【表 5】

探査目的	推定量	参考文献#	
パート 1 – 用量漸増及びパート 2 – 拡張			
試験薬（及びその代謝産物）の脳浸透を探索すること。	<u>エンドポイント：</u> 処置中の同じ時点（すなわち、サイクル 1 の 10 日目及び／又は C S F 試料を採取するときはいつでも）に採取した C S F 及び血漿試料中の試験薬（及びその代謝産物）の濃度。 C S F 及び血漿中の非結合試験薬濃度の比 <u>集団レベルの要約測定：C S F と血漿濃度との間の記述的分析及び比。</u>	11	10
試験薬（及びその代謝物）の血漿曝露と安全性及び抗腫瘍活性との間の関係を探索すること。	<u>エンドポイント：試験薬及びその代謝物の P K パラメーターに関連する安全性及び／又は抗腫瘍活性パラメーター。</u> <u>集団レベルの要約尺度：安全性及び／又は抗腫瘍活性パラメーターと P K パラメーターとの間の相関尺度及び／又は記述的分析。</u>	14	20
パート 2 – 拡張			
カルボプラチン及びエトポシドと併用して試験薬を受けている参加者の Q o L を評価すること。	<u>エンドポイント：</u> F A C T – G スコア、肺がんサブスケールスコア、T O I、及び F A C T – L 総スコア（別々に分析される）の基線からの変化。 F A C T – G スコア、肺がんサブスケールスコア、T O I、及び F A C T – L 総スコアにおける悪化までの時間（最初の悪化までの時間及び確認された悪化までの時間）（別々に分析される）。	15	30

この臨床試験の試験集団は以下の通りである：

パート 1（用量漸増）：以前の標準的な白金系の療法の最後の用量から最低 45 日後に再発又は進行した、組織学的又は細胞学的に確認された S C L C を有する成人参加者（18 歳以上）。 40

パート 2（拡張）：組織学的又は細胞学的に確認された S C L C を有し、以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低 90 日後に再発又は進行した成人参加者（18 歳以上）。

この臨床試験の包含基準は以下を含む。

組織学的又は細胞学的に確認された S C L C。

出血していない腫瘍。

以前の白金系の化学療法（カルボプラチン及び／又はシスプラチン）

パート 1（用量漸増）：以前の標準的な白金系の療法の最後の用量から最低 45 日後の 50

再発又は進行

パート2（拡大）：以前の標準的な白金系の療法の最終投与から最低90日後の再発又は進行

広範期（ES）SCLCに対しては、1回のみ事前の全身処置（すなわち、免疫療法を伴う又は伴わない白金系の化学療法）が許容される。例外：1回の以前のプラチナ系の化学療法処置に加えて、以前のlurbinectedinを単一療法として受けた参加者もまた、適格であると考えられる。

RECIST 1.1による測定可能な疾患。

保存された腫瘍サンプルが入手可能でない限り、腫瘍生検を受けることの意志及び能力

ECOGパフォーマンスステータス0～1

10

治験責任医師の最良の判断で少なくとも3ヶ月の平均余命

以下のものに対して適当な値：

骨髄：好中球絶対数（ANC） $1500/\mu\text{L}$ 、血小板 $100000/\mu\text{L}$ 、ヘモグロビン 9g/dL 又は 5.6mmol/L 、及び試験治療開始前の最後の2週間以内に輸血なし

肝臓生化学：アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $2.5\times$ 正常上限（ULN）、又は肝臓転移を有する参加者について $5\times$ ULN；血清総ビリルビン $1.5\times$ ULN；アルカリホスファターゼ（ALP） $<2.5\times$ ULN又は肝臓転移を有する参加者について $5\times$ ULN。

腎機能：クレアチンクリアランス計算値 50ml/分 （min）（慢性腎疾患疫学共同研究[CKD-EPI]式によって決定される）。

20

凝固状態：国際標準化比（INR）又はプロトロンビン時間 $1.5\times$ ULN；活性化部分トロンボプラスチン時間（aPTT） $1.5\times$ ULN

避妊の非常に有効な方法を実施することを望む。

【0087】

この臨床試験の除外基準には以下が含まれる：

試験治療の最初の投与前28日以内の試験薬又は医療機器の使用

試験治療の最初の投与前の過去2年間に積極的治療を必要とする他の悪性腫瘍の病歴（表在性膀胱癌、非浸潤性乳管癌又は他の非浸潤性癌腫、及び治癒を意図して治療された非黒色腫皮膚癌（基底細胞/扁平上皮細胞皮膚癌）を除く）

30

脳転移は、無症候性でなく、少なくとも1ヶ月間安定であり（プレドニゾンの最大ステロイド用量は 10mg/日 又はデキサメタゾンの最大ステロイド用量は 4mg/日 ）、研究処置の最初の投与前の最後の1ヶ月間に積極的な処置を必要としなかった

試験治療の最初の投与前6ヶ月以内の心筋梗塞又は脳卒中の病歴、ニューヨーク心臓協会（NYHA）クラスIIよりも高いうっ血性心不全、不安定狭心症、原因不明の再発性失神、治療を必要とする心不整脈、50歳前の心臓関連原因による突然死の既知の家族歴、又は以前の化学療法後に経験したいかなる心毒性

左心室駆出率（LVEF）55%未満

Fridericiaの式を使用した心拍数補正QT間隔（QTc）（QTcF） $>450\text{ms}$ 、先天性QT延長症候群の病歴、又は臨床的に有意な伝導異常、又はトルサード・ド・ポワント（TdP）のリスクを増加させ得るいかなる伝導異常

40

TdP/QTc延長の既知のリスクを有する薬物、又はプロトコルの禁止された薬物療法セクションに記載されているいかなる薬物（複数可）の併用。当該薬物が参加者によって用いられた場合、試験処置の最初の投与前に、薬物の少なくとも5半減期のウォッシュアウト期間が生じなければならない

シトクロムP450（CYP）3A4の阻害剤又は誘導剤、CYP2D6の強力な阻害剤である薬物又は生薬製品、又はプロトコルの禁止された薬物療法の項に記載されているいかなる薬物（プロトンポンプ阻害剤、H2受容体アンタゴニストなど）の併用。当該薬物が参加者によって用いられた場合、試験処置の最初の投与前に、薬物の少なくとも5半減期のウォッシュアウト期間が生じなければならない

50

経口投与された薬物の吸収に影響を及ぼし得る臨床的に有意な胃腸異常（例えば、潰瘍性疾患、胃腸機能不全、制御されない悪心、嘔吐、下痢、吸収不良症候群、小腸若しくは胃全摘の主要な切除、又は炎症性大腸疾患）

試験治療の第1の投与前4週間以内の大手術、又は試験治療の第1の投与時の外科的処置からの不完全な回復

高レベルの紫外線（UV）光への曝露、例えば、太陽光又は日光浴への職業上の曝露
X線写真所見は、大きな血管を伴う腫瘍の関与、又は出血のリスクが高いそれらからの境界の乏しさを示す

臨床的に有意（例えば、症候性）と考えられる間質性肺疾患（ILD）のX線写真
繰り返しの排液を必要とする、制御されない胸膜滲出液、心膜滲出液、又は腹水
抗生物質又は抗ウイルス剤の全身使用を必要とするいかなる感染

既知のC型肝炎ウイルス（HCV）、B型肝炎ウイルス（HBV）、又はヒト免疫不全ウイルス（HIV）感染。治癒した過去の感染を有する参加者を登録することができる

試験処置の最初の投与前28日以内の生又は生弱毒化ワクチンによる免疫化

経口薬を嚥下することができないか、又はその意思がない

試験治療の最初の投与前28日以内の、化学療法、モノクローナル抗体/生物製剤、又は治癒を意図した放射線療法。緩和照射（例えば、疼痛緩和のため）は、試験治療開始の1週間前まで許容される。

以前の処置による未解決のAE又は毒性>グレード1。注：補充療法によって制御される
グレード2の脱毛症又は内分泌障害（例えば、免疫チェックポイント阻害剤による甲状腺機能低下症）を有する参加者は、例外であり、試験に適格であり得る。

試験薬、エトポシド若しくはカルボプラチン、又は試験薬、エトポシド若しくはカルボプラチンの製剤中に見出される賦形剤のいずれかに対する過敏症。カルボプラチンに対する以前の過敏症が観察されたが、参加者について脱感作の成功が行われた場合、その参加者は、研究に適格であり得る。

いかなるWEE1阻害剤への事前曝露。

【0088】

この臨床試験で用いられる試験薬、用量及び投与様式は以下の通りである。

試験薬は、20、30、60、100、130、及び150mgの硬質ゼラチンカプセルとして製剤化される。カプセルは、異なる量の10mgの非被覆ミニ錠剤を含有する（賦形剤は以下の通りである。微結晶セルロース、無水ラクトース、ヒドロキシプロピルセルロース、デンプングリコール酸ナトリウム、無水コロイド状シリカ、及びステアリン酸マグネシウム）。中間のカプセル強度は、代替の用量レベルをカバーするために生成される。

参加者は、各21日サイクル（1日目、2日目、及び3日目、並びに8日目、9日目、及び10日目）の最初の2週間の間、1週間に3日連続して試験薬を受ける。試験薬は、空腹時に経口摂取される（すなわち、参加者は、摂取前少なくとも4時間及び摂取後2時間絶食していなければならない〔水のみ許容〕）。

パート1では、開始用量（DL1）は1日あたり200mgである。

【0089】

エトポシドは、IV注入用の溶液のための濃縮物である。参加者は、各サイクル中に3日間連続して、すなわち、1日目、2日目、及び3日目にエトポシドを受ける。エトポシド注入は、100mg/m²の用量での試験薬物の朝の投与の5～15分後に開始し、注入期間は30分～1時間である。

カルボプラチンは、IV注入用の溶液のための濃縮物である。参加者は、各サイクルの1日目にカルボプラチンを受ける。カルボプラチン注入は、AUC 5mg/mL・分に基づく用量で、エトポシド注入の終了後30分以内に開始する。注入期間は30分～1時間である。

各参加者の治療期間は、疾患の進行、許容できない毒性、参加者離脱、試験責任医師の決定による中止、死亡、又は研究の全終了までである。

10

20

30

40

50

約54人までの評価可能な参加者が研究に登録されると推定される。

【0090】

図7は、臨床試験の用量漸増（DE）及び拡大パートの両方における三剤併用の投与スケジュールを示す試験図を提供する。図7において、以下の略語を用いる：AE = 有害事象；C = サイクル；D = 日；DE = 用量漸増；DLT = 用量制限毒性；EOS = 試験の終了；EOT = 処置の終了；P.O. = 経口；SAE = 重篤な有害事象；SFU = 安全性経過観察。

図7において、脚注は以下を指定する。

- 1 進行性疾患 / 毒性まで
- 2 . SFU期間の終了後、参加者のEOSまで、全てのSAE（因果関係評価にかかわらず）及び治験責任医師の評価による試験処置に関連すると考えられるAEを収集する。
- 3 . 拡大部分のみの生存追跡。

サイクルは21日と定義される。

【実施例6】

【0091】

SCLCオルガノイドモデルにおける、単独療法としての、並びにカルボプラチン及びエトポシドと併用した式（I）で表される化合物の活性

16モデルからのSCLCオルガノイドを以下のように調製した。SCLCオルガノイドモデルを、各ウェルが2mlのオルガノイド培地を含有する6ウェルプレート中で増殖させた。オルガノイド播種の日、20µLの100×ディスプレイ溶液を各ウェルに添加し、プレートを37℃で30分間インキュベートした。オルガノイドを、予め湿らせた100µmフィルターに通して50mlプラスチックチューブに入れ、続いて、湿った20µmフィルターに通してさらに濾過した。マトリゲルを5% v/vの最終濃度まで添加し、40µLの細胞懸濁液をMultidropディスペンサーによって384ウェルプレートの各ウェルに添加した。

各オルガノイドモデルについて試験した処理は以下の通りであった。

- (a) 単独療法における式（I）で表される化合物
- (b) カルボプラチン及びエトポシド（5：1の比、単一処置と考えられる）、又は
- (c) カルボプラチン及びエトポシドと併用した式（I）で表される化合物

マトリックス形式で以下の濃度を用いる：0.047～1.5µMの6つの濃度の式（I）で表される化合物、0.156～5µMの6つの濃度のカルボプラチン、及び0.031～1µMの6つの濃度のエトポシド）。従って、カルボプラチン及びエトポシド処置（この実験では単一処置と考えられる）について、5：1の比を維持しながら、最低濃度のカルボプラチンを最低濃度のエトポシドと5：1の比で併用し、2番目に低い用量の両方の試薬を併用した。次いで、これらの併用を各々、単独（カルボプラチン/エトポシド処置）又は各濃度の式（I）で表される化合物とさらに併用した。

スクリーニングプレートを処理と共に5日間インキュベートした。全ての処理は、技術的な三連及び生物学的な複製で実施した。

プレートを、Multidropディスペンサーによりウェルあたり40µLのCTG3Dを添加し、5分間混合し、そして暗所室温で30分間インキュベートすることによって、発光Cell Titer Glow（CTG）シグナルについてアッセイした。次いで、発光シグナルをEnvisionプレートリーダーで測定した。

生存率及び阻害率を、各処理について以下のように計算した。

生存率（%）=（LumTest品 - LumMedium対照）/（LumVehicle対照 - LumMedium対照）×100%。

阻害率（%）= 100 - 生存率（%）

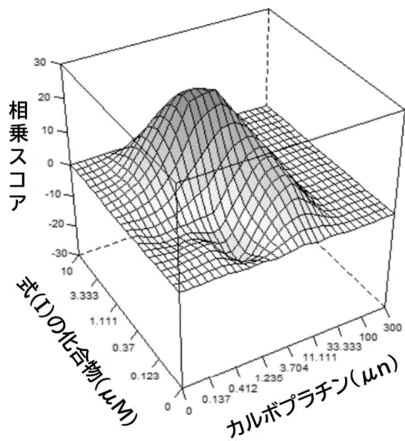
相乗作用の計算及びヒートマップの作成のために、Bliss独立モデルをSynergyFinder.org（Zheng, S.; Wang, W.; Aldahdooh, J.; Malyutina, A.; Shadbahr, T.; Tanoli Z; Pessia, A.; Jing, T. SynergyFinder Plus: Towards

Better Interpretation and Annotation of Drug Combination Screening Datasets. Genomics, Proteomics & Bioinformatics 2022. doi: 10.1016/j.gpb.2022.01.004) によって、カルボプラチン/エトポシドを式 (I) で表される化合物に対する単一処置とみなして、治療され得る。16モデルのうち9モデルが、式 (I) で表される化合物とカルボプラチン/エトポシド処置との間で5以上のプリスク相乗スコアを有した。相乗作用分析におけるbliss独立モデルの表面プロットを、これらのモデルのうち5つについて図8に提示し、非常に有意な相乗作用スコア > 10 である。

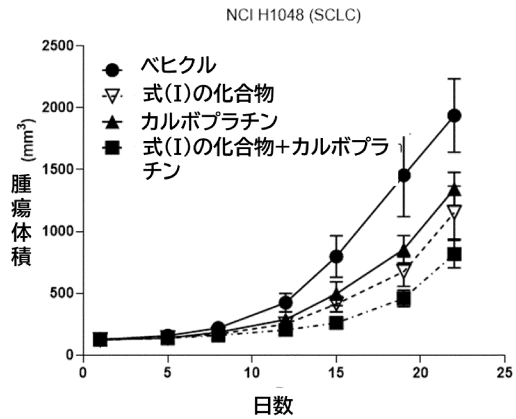
さらに、1.5 μM (ヒトにおいて達成される血漿濃度に対応する) より低いIC50値、及び1.5 μM (式 (I) で表される化合物について試験した最高用量) で60%より高い最大阻害率 (細胞死亡率) によって実証されるように、16個のSCLCオルガノイドのうち12個が、式 (I) で表される化合物単独 (すなわち、単独療法として) による処置に対して感受性であった。

【図面】

【図1】



【図2】



10

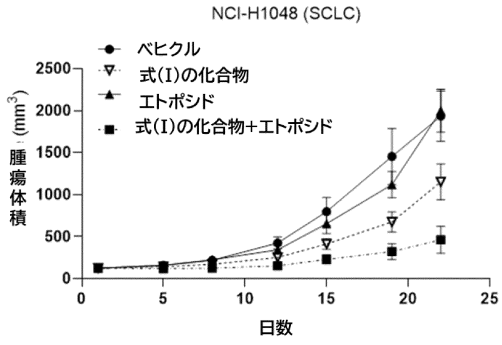
20

30

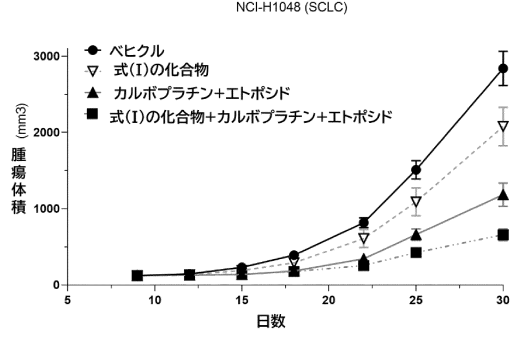
40

50

【 図 3 】

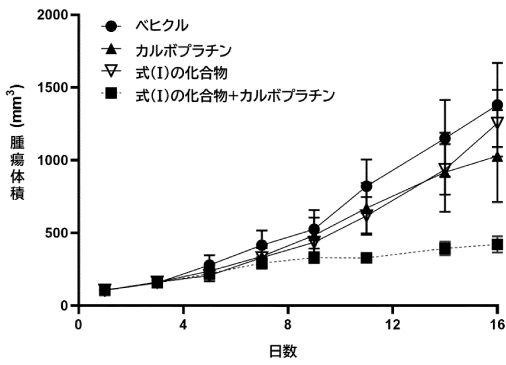


【 図 4 】

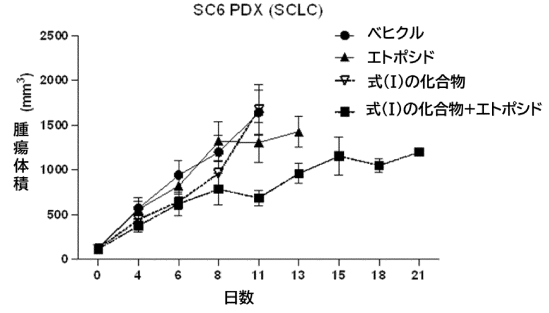


10

【 図 5 】



【 図 6 】

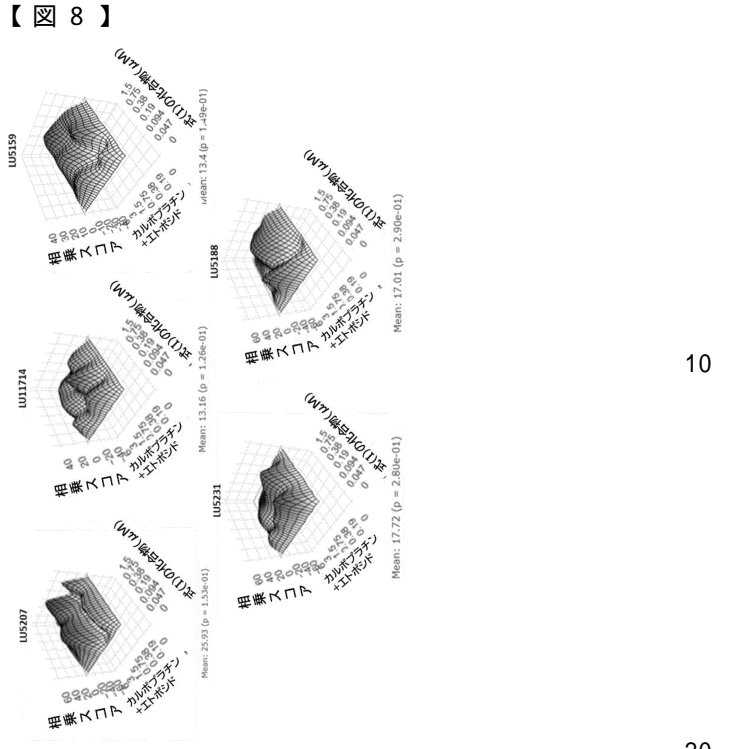
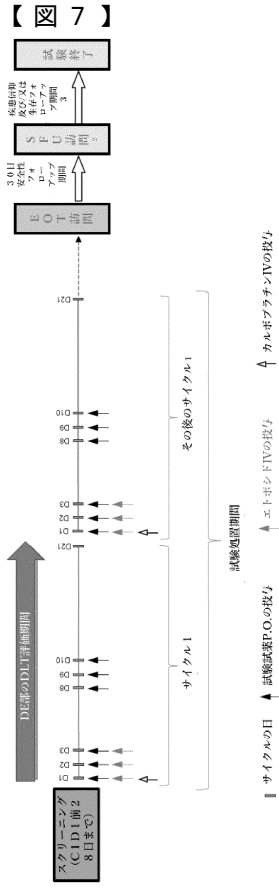


20

30

40

50



10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2023/055751
--

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/519	A61K31/555
	A61K31/7048	A61K45/06
	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, BIOSIS, EMBASE, FSTA		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Gelderblom H ET AL: "Debiopharm International FIRST-IN-HUMAN PHASE 1 STUDY OF A NOVEL ORAL WEE1 INHIBITOR (DEBIO 0123) IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN IN PATIENTS WITH ADVANCED SOLID TUMORS", 17 September 2020 (2020-09-17), XP055953985, Retrieved from the Internet: URL:https://www.debiopharm.com/drug-development/publications/first-in-human-phase-1-study-of-a-novel-oral-wee1-inhibitor-debio-0123-in-combination-with-carboplatin-in-patients-with-advanced-solidtumors/ [retrieved on 2022-08-23] the whole document figure 2	1-3, 8, 10, 11, 20, 21, 23
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention	
"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	Date of mailing of the international search report	
12 June 2023	21/06/2023	
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 Houyvet-Landriscina	

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

page 1 of 4

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2023/055751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>Peter Hofland ET AL: "Debio 0123, a Potent WEE1 Inhibitor, to be Assessed in First-in-human, Dose-escalation Study", , 6 March 2020 (2020-03-06), XP055954000, Retrieved from the Internet: URL:https://www.oncozine.com/debio-0123-a-potent-wee1-inhibitor-to-be-assessed-in-first-in-human-dose-escalation-study/ [retrieved on 2022-08-23] the whole document page 3</p>	1-23
Y	<p>----- HUANG PETER Q. ET AL: "Discovery of ZN-c3, a Highly Potent and Selective Wee1 Inhibitor Undergoing Evaluation in Clinical Trials for the Treatment of Cancer", JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 64, no. 17, 9 September 2021 (2021-09-09), pages 13004-13024, XP055948073, US ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c01121 page 13005; figure 1</p>	1-23
X	<p>----- Anonymous: "Study Record Versions History of Changes for Study: NCT02937818 A Phase II, Study to Determine the Preliminary Efficacy of Novel Combinations of Treatment in Patients With Platinum Refractory Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer", https://clinicaltrials.gov, 30 November 2021 (2021-11-30), pages 1-28, XP055954081, Retrieved from the Internet: URL:https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02937818?V_33=View#StudyPageTop [retrieved on 2022-08-23] the whole document</p>	1, 3, 5, 6, 8-11, 16, 19, 20, 23
Y	<p>----- WO 2018/162932 A1 (ALMAC DISCOVERY LTD [GB]) 13 September 2018 (2018-09-13) the whole document</p> <p>----- -/--</p>	1-23

10

20

30

40

1

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

page 2 of 4

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	O'dowd Colin ET AL: "ANTITUMOR ACTIVITY OF THE NOVEL ORAL HIGHLY SELECTIVE WEE1 INHIBITOR DEBIO 0123", , 2 April 2019 (2019-04-02), XP055953993, Retrieved from the Internet: URL:https://www.debiopharm.com/drug-development/publications/antitumor-activity-of-the-novel-oral-highly-selective-wee1-inhibitor-debio-0123/ [retrieved on 2022-08-23] the whole document	1-23
X	----- WO 2013/126656 A1 (ABBVIE INC [US]) 29 August 2013 (2013-08-29) cited in the application the whole document	1
X	----- EP 3 543 242 A1 (IMPACT THERAPEUTICS INC [CN]) 25 September 2019 (2019-09-25) cited in the application the whole document	1
X	----- LALLO ALICE ET AL: "The Combination of the PARP Inhibitor Olaparib and the WEE1 Inhibitor AZD1775 as a New Therapeutic Option for Small Cell Lung Cancer", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 24, no. 20, 25 June 2018 (2018-06-25) , pages 5153-5164, XP055875904, US ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-2805 Retrieved from the Internet: URL:https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/24/20/5153.full.pdf> the whole document	1,10
X,P	----- Piggott Luke ET AL: "THE WEE1 INHIBITOR DEBIO 0123 ENHANCES THE EFFICACY OF STANDARD OF CARE DNA DAMAGING AGENTS IN LUNG CANCER MODELS", , 12 April 2022 (2022-04-12), XP055953989, Retrieved from the Internet: URL:https://www.debiopharm.com/drug-development/publications/the-wee1-inhibitor-debio-0123-enhances-the-efficacy-of-standard-of-care-dna-damaging-agents-in-lung-cancer-models/ [retrieved on 2022-08-23] the whole document	1-23

10

20

30

40

-/--

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/055751

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2022/256680 A1 (ATRIN PHARMACEUTICALS [US]) 8 December 2022 (2022-12-08) cited in the application the whole document -----	1
X,P	WO 2022/155202 A1 (SCHROEDINGER INC [US]) 21 July 2022 (2022-07-21) cited in the application the whole document -----	1
E	WO 2023/093840 A1 (IMPACT THERAPEUTICS SHANGHAI INC [CN]) 1 June 2023 (2023-06-01) cited in the application the whole document -----	1
X,P	WO 2022/188802 A1 (IMPACT THERAPEUTICS SHANGHAI INC [CN]) 15 September 2022 (2022-09-15) cited in the application the whole document -----	1

10

20

30

40

1

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/055751

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date				
WO 2018162932	A1	13-09-2018	AU 2018231671 A1	26-09-2019			
			BR 112019018753 A2	07-04-2020			
			CA 3055874 A1	13-09-2018			
			CL 2019002557 A1	27-12-2019			
			CN 110603256 A	20-12-2019			
			DK 3592745 T3	18-10-2021			
			EA 201992137 A1	05-02-2020			
			EP 3592745 A1	15-01-2020			
			ES 2895365 T3	21-02-2022			
			HR P20211652 T1	04-02-2022			
			HU E056220 T2	28-02-2022			
			IL 269063 A	28-11-2019			
			JP 7244430 B2	22-03-2023			
			JP 2020510040 A	02-04-2020			
			KR 20190128673 A	18-11-2019			
			LT 3592745 T	10-11-2021			
			MA 47736 A	21-04-2021			
			PH 12019502049 A1	29-06-2020			
			PL 3592745 T3	03-01-2022			
			PT 3592745 T	20-10-2021			
			SA 519410093 B1	16-07-2022			
			SG 11201908114U A	30-10-2019			
			SI 3592745 T1	31-12-2021			
			UA 125093 C2	05-01-2022			
			US 2021128560 A1	06-05-2021			
			US 2022194947 A1	23-06-2022			
			WO 2018162932 A1	13-09-2018			
			WO 2013126656	A1	29-08-2013	CA 2864142 A1	29-08-2013
						CN 104271576 A	07-01-2015
EP 2817308 A1	31-12-2014						
ES 2606640 T3	24-03-2017						
JP 2015511245 A	16-04-2015						
US 2013225589 A1	29-08-2013						
WO 2013126656 A1	29-08-2013						
EP 3543242	A1	25-09-2019	AU 2017359844 A1	27-06-2019			
			CA 3043945 A1	24-05-2018			
			CN 109906227 A	18-06-2019			
			EP 3543242 A1	25-09-2019			
			JP 7240784 B2	16-03-2023			
			JP 2020502065 A	23-01-2020			
			KR 20190099209 A	26-08-2019			
			US 2019308984 A1	10-10-2019			
			US 2020385394 A1	10-12-2020			
			WO 2018090939 A1	24-05-2018			
WO 2022256680	A1	08-12-2022	NONE				
WO 2022155202	A1	21-07-2022	NONE				
WO 2023093840	A1	01-06-2023	NONE				
WO 2022188802	A1	15-09-2022	NONE				

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

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 31/305(2006.01)	A 6 1 K 31/305	
A 6 1 K 31/7048(2006.01)	A 6 1 K 31/7048	

,MC,ME,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,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,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,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,TH,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

(72)発明者	スイス連邦 1 0 0 9	ピュリー , シュマン ド ラ ブリュイエール 1 9
(72)発明者	ニコラス , ヴァレリー	
(72)発明者	スイス連邦 1 1 6 2	サン - ブレクス , シュマン ド ス - アラン 1 5
(72)発明者	ヴァスリン チェセックス , アンネ	
(72)発明者	スイス連邦 1 0 0 8	ピュリー , ルート ド ヌシャテル 1 0
(72)発明者	ダムストルップ , ラース	
(72)発明者	デンマーク王国 3 4 0 0	ヒレレズ , イェスパークヴァイ 1 0 0
(72)発明者	ザンナ , クラウディオ	
(72)発明者	フランス共和国 8 4 4 1 0	ベドアン , シュマン デ トレイユ 1 4 0
F ターム (参考)	4C084	AA17 AA19 AA22 MA52 NA05 NA14 ZA591 ZB261 ZB262 ZC201
	4C086	AA01 AA02 CB10 EA11 MA01 MA02 MA03 MA04 MA52 MA66
		NA14 ZA59 ZB26 ZC20
	4C206	AA01 AA02 JB16 MA02 MA03 MA04 MA72 NA05 ZA59 ZB26