

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2021-512921  
(P2021-512921A)

(43) 公表日 令和3年5月20日 (2021.5.20)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/437 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/437	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00	1 2 1
<b>A 6 1 K 31/4188 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4188	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 38 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-542862 (P2020-542862)  
 (86) (22) 出願日 平成31年2月11日 (2019.2.11)  
 (85) 翻訳文提出日 令和2年10月6日 (2020.10.6)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2019/017430  
 (87) 国際公開番号 WO2019/157423  
 (87) 国際公開日 令和1年8月15日 (2019.8.15)  
 (31) 優先権主張番号 62/629,579  
 (32) 優先日 平成30年2月12日 (2018.2.12)  
 (33) 優先権主張国・地域又は機関  
 米国 (US)

(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  
 (74) 代理人 100149076  
 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

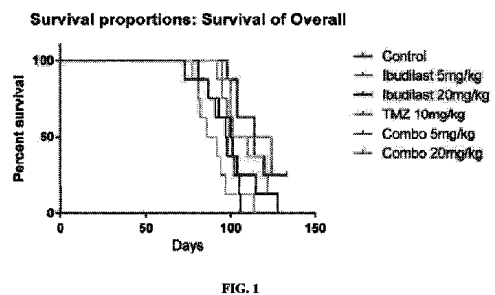
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌療法に対するイブジラストおよび第二の薬剤を使用した方法ならびに投与レジメン

(57) 【要約】

イブジラスト(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)またはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤の投与により、膠芽腫または再発性膠芽腫、およびその関連症状を治療するための方法、ならびに投与レジメン。

【選択図】 図1



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

膠芽腫と診断された患者、または再発性膠芽腫を罹患した患者を治療する方法であって、  
治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤を前記患者に投与することを含み、

イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、約 20 ~ 約 40 日持続する投与サイクルを随意に繰り返す間に投与され、

かつ前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、各投与サイクルの最初の約 3 ~ 約 7 日のみの間に投与される、方法。

10

**【請求項 2】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、テモゾロミド (TMZ)、カルムスチン、ペバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン (エポチロン B)、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス (PVS-RIPO)、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである、方法。

**【請求項 3】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、テモゾロミド (TMZ) である、方法。

20

**【請求項 4】**

請求項 1 に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも 3 連続する投与サイクルに対して投与される、方法。

**【請求項 5】**

請求項 1 に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも 6 連続する投与サイクルに対して投与される、方法。

**【請求項 6】**

請求項 1 に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも 12 連続する投与サイクルに対して投与される、方法。

30

**【請求項 7】**

請求項 1 に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも 24 連続する投与サイクルに対して投与される、方法。

**【請求項 8】**

請求項 1 に記載の方法であって、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、方法。

**【請求項 9】**

請求項 1 に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩が、投与サイクルの毎日に投与される、方法。

40

**【請求項 10】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記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 0.1 mg ~ 720 mg である、方法。

**【請求項 11】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記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 30 mg ~ 200 mg である、方法。

**【請求項 12】**

請求項 1 に記載の方法であって、前記治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許

50

容可能な塩が、1日当たり約60mg、または1日当たり約100mgである、方法。

【請求項13】

請求項1に記載の方法であって、前記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2等用量を超えて前記患者に投与される、方法。

【請求項14】

請求項1に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、 $0.1\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 720\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される、方法。

【請求項15】

請求項1に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、 $50\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 250\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される、方法。

10

【請求項16】

請求項1に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、約 $100\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、約 $150\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、または約 $200\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される、方法。

【請求項17】

請求項1に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、

前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第一投与サイクルの間に約 $150\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で、第二投与サイクルの間に約 $100\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、約 $150\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、または約 $200\text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与され、

20

かつ任意の後続の投与サイクル中に、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、前記第二投与サイクルの投与量と等しい投与量で投与される、方法。

【請求項18】

請求項17に記載の方法であって、前記少なくとも一つ以上の他の治療剤がTMZであり、かつTMZが経口投与される、方法。

【請求項19】

請求項1に記載の方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および前記少なくとも一つ以上の他の治療剤が、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、イブジラストが、最初の二つの投与サイクルの間に1日当たり約60mgの投与量で投与される、方法。

30

【請求項20】

請求項1に記載の方法であって、膠芽腫が古典的な膠芽腫、前神経膠芽腫、間葉系型膠芽腫、または神経膠芽腫である、方法。

【請求項21】

請求項1に記載の方法であって、膠芽腫が古典的な膠芽腫である、方法。

【請求項22】

請求項1に記載の方法であって、前記患者が、上皮成長因子受容体(EGFR)遺伝子の余分なコピーを持つか、または異常に高レベルのEGFRを発現する、方法。

【請求項23】

請求項1に記載の方法であって、前記患者が染色体10のヘテロ接合性を欠く、方法。

40

【請求項24】

請求項1に記載の方法であって、前記患者が染色体7の増幅を示す、方法。

【請求項25】

請求項1に記載の方法であって、前記患者が、TP53、PDGFRA、IDH1、PTEN、およびNF1からなる群から選択される突然変異型遺伝子を有する、方法。

【請求項26】

請求項1に記載の方法であって、前記患者が、NEFL、GABRA1、SYT1、またはSLC12A5を発現する、方法。

【請求項27】

50

請求項 1 に記載の方法であって、前記患者がメチル化 M G M T を発現する、方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

関連出願との相互参照

本出願は、2018年2月12日に提出された米国仮特許出願第62/629,579号の優先権の利益を主張するものであり、参照によりここにその全体を組み込まれる。

【0002】

小分子イブジラスト(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)は、マクロファージ阻害因子(MIF)の阻害剤(Chora, PNAS-USA 2010 June 107:11313~8)であり、環状ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)3A、4、10A1および11A1の選択的阻害剤(Gibsonら, Eur. J. Pharmacol. 538:39~42, 2006)であり、Toll様受容体4(TLR4)拮抗活性(Yangら, Cell Death and Disease (2016)7, e2234; doi:10.1038/cddis.2016.140)を有する。イブジラストは、CNS(Sanftnerら, Xenobiotica 2009 39:964~977)に良好に分布し、臨床的に関係する血漿濃度またはCNS濃度において、イブジラストはマクロファージ遊走阻害因子(MIF)および二次的に、PDE 3、4、10および11を選択的に阻害する。イブジラストはまた、ロイコトリエンD4拮抗薬、抗炎症薬、PAF拮抗薬、および血管拡張薬として作用する(Thompson Current Drug Reports)。イブジラストは、推定上グリア細胞の活性化を抑制することによって、哺乳類の中枢神経系に神経保護役割を果たすと考えられている(Mizunoら, Neuropharmacology 46:404~411, 2004)。

【0003】

イブジラストは、虚血性脳卒中または気管支喘息に関連する症状を軽減するために日本で広く使用されてきた。最近の臨床試験では、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検討されている(News. Medical. Net; Pharmaceutical News, 2005年8月2日)。本公報において開示されているように、この臨床試験は「再発寛解型MS」を治療することを期待されていた、しかしながら、進行型多発性硬化症に関する記述はない。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として開示されており、これは一般的に、進行型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ている。米国特許出願公開第20060160843号は、断続的および短期的な痛み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する痛みではない。しかしながら、米国特許第9,314,452号は、イブジラストを、進行性神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症の治療として、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としてのイブジラストを開示している。

【発明の概要】

【0004】

別の態様では、膠芽腫と診断された患者、または再発性膠芽腫に罹患している患者を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤を、患者に投与することを含み、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、約20~約40日続く投与サイクルを随意に繰り返す間に投与され、また、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、各投与サイクルの最初の約3~約7日間のみ投与される、方法が、本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド(TMZ)、カルムスチン、ベパシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、

ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン（エポチロンB）、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス（PVS-RIPO）、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド（TMZ）である。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも3連続する投与サイクルに対して投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも6連続する投与サイクルに対して投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも12連続する投与サイクルに対して投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも24連続する投与サイクルに対して投与される。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、投与サイクルの毎日に投与される。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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30mg~200mgである。いくつかの実施形態では、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日当たり約60mg、または1日当たり約100mgである。いくつかの実施形態では、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等用量を超えて患者に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、0.1mg/(m<sup>2</sup>・日)~720mg/(m<sup>2</sup>・日)の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、50mg/(m<sup>2</sup>・日)~250mg/(m<sup>2</sup>・日)の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、約100mg/(m<sup>2</sup>・日)、約150mg/(m<sup>2</sup>・日)、または約200mg/(m<sup>2</sup>・日)の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第一投与サイクルの間に約150mg/(m<sup>2</sup>・日)の投与量で、第二投与サイクルの間に約100mg/(m<sup>2</sup>・日)、約150mg/(m<sup>2</sup>・日)、または約200mg/(m<sup>2</sup>・日)の投与量で投与され、かつ任意の後続の投与サイクル中に、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第二投与サイクルの投与量と等しい投与量で投与される。さらなる実施形態では、TMZは経口投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、イブジラストは、最初の二つの投与サイクルの間に1日当たり約60mgの投与量で投与される。いくつかの実施形態では、膠芽腫が古典的な膠芽腫、前神経膠芽腫、間葉系型膠芽腫、または神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、膠芽腫は古典的な膠芽腫である。いくつかの実施形態では、患者は上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の余分なコピーを持つか、または異常に高レベルのEGFRを発現する。いくつかの実施形態では、患者は染色体10のヘテロ接合性を欠いている。いくつかの実施形態では、患者は染色体7の増幅を示す。いくつかの実施形態では、患者は、TP53、PDGFRA、IDH1、PTEN、およびNF1からなる群から選択される突然変異型遺伝子を有する。いくつかの実施形態では、患者は、NEFL、GABRA1、SYT1、またはSLC12A5を発現する。いくつかの実施形態では、患者はメチル化MGMTを発現する。

#### 【0005】

別の態様では、膠芽腫に罹患しているか、または膠芽腫と診断された患者を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、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ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、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ヶ月間投与され

る。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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30mg~200mgである。いくつかの実施形態では、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30mg~720mgである。いくつかの実施形態では、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60mg~600mgである。いくつかの実施形態では、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100mg~480mgである。いくつかの実施形態では、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、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/日からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回投与として投与されるか、あるいは2回、3回、または4回に分割して投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも一つの追加療法を含む併用療法の一部として投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法は、放射線療法、一つ以上の他の治療剤、または電界療法のうちの一つ以上を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が癌における有用性を有することが認められている、および/または公知である。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ペバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミプサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン(エポチロンB)、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス(PVS-RIPO)、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミドである。テモゾロミド(TMZ)の投与レジメンが当該技術分野で開示されている(参照:Wellerら、Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? Neuro-Oncology 15(1):4~27(2013)、参照によりその全体が本明細書に援用される)。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、低用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50~100mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに21日間である。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50~100mg/m<sup>2</sup>、70日ごとに42日間である。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、高用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約150~200mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに5日間である。いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは同時に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは続けて投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストが最初に、続いてTMZが投与される。いくつかの実施形態では、TMZが最初に、続いてイブジラストが投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストが毎日投与され、一方でTMZが定期的に投与される(例えば、1日おきに、週2回、毎週、隔週など)。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法はラキニモドを含む。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つの追加療法は両方とも間断なく投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は間断なく投与され、および少なくとも一つの追加療法は定期的に投与される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 6 】

別の態様では、再発性膠芽腫に罹患している患者を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与することを含む、方法が本明細書に提供される。いくつかの実施形態では、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ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、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ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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30mg~200mgである。いくつかの実施形態では、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30mg~720mgである。いくつかの実施形態では、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60mg~600mgである。いくつかの実施形態では、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100mg~480mgである。いくつかの実施形態では、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、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/日からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、治療有効量は、単回投与として投与されるか、あるいは2回、3回、または4回に分割して投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも一つの追加療法を含む併用療法の一部として投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法は、放射線療法、一つ以上の他の治療剤、または電界療法のうちの一つ以上を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が癌における有用性を有することが認められている、および公知である。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ペバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン(エポチロンB)、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス(PVS-RIPO)、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミドである。テモゾロミド(TMZ)の投与レジメンが当該技術分野で開示されている(参照:Wellerら、Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? Neuro-Oncology 15(1): 4~27(2013)、参照によりその全体が本明細書に援用される)。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、低用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50~100mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに21日間である。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50~100mg/m<sup>2</sup>、70日ごとに42日間である。いくつかの実施形態では、投与レジメンは、高用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約150~200mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに5日間である。いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは同時に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは続けて投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストが最初に、続いてTMZが投与される。いくつかの実施形態では、TMZが最初に、続いてイブジラストが投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストが毎日投与さ

10

20

30

40

50

れ、一方でT M Zが定期的に投与される（例えば、1日おきに、週2回、毎週、隔週など）。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法はラキニモドを含む。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つの追加療法は両方とも間断なく投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は間断なく投与され、および少なくとも一つの追加療法は定期的に投与される。

【図面の簡単な説明】

【0007】

【図1】図1は、マウス治療群（イブジラスト、テモゾロミド、またはイブジラストおよびテモゾロミド）、および治療後の対照群のパーセント生存のグラフを用いた説明である。

10

【図2】図2は、マウスのイブジラスト治療群、および治療後の対照群のパーセント生存のグラフを用いた説明である。

【図3】図3は、マウスのテモゾロミド治療群、および治療後の対照群のパーセント生存のグラフを用いた説明である。

【図4】図4は、マウスの治療併用群（イブジラストおよびテモゾロミド）、および治療後の対照群のパーセント生存を比較するグラフを用いた説明である。

【図5】図5は、マウス治療群（イブジラスト、テモゾロミド、またはイブジラストおよびテモゾロミド）、および対照群のパーセント生存のグラフを用いた説明である。

【図6】図6は、ヒト研究に対する評価スケジュールを示す表である。

20

【発明を実施するための形態】

【0008】

本開示の実施は、別途示されていない限り、当業分野の化学、生化学、および薬理学の従来的な方法を採用する。こうした技術は、文献内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オレンジブック ( FDA ' s Orange Book ) , Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics , J . Griffith Hardman , L . L . Limbird , A . Gilman , 11th Ed . , 2005 , The Merck Manual , 18th edition , 2007 , および The Merck Manual of Medical Information 2003を参照のこと。

30

【0009】

インターネット記事、FDAオレンジブック ( FDA Orange Book ) ( FDAのウェブサイト利用可能 )、書物、ハンドブック、ジャーナル記事、特許および特許出願を含む、本明細書に引用されるすべての刊行物は、上記であれ下記であれ、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

40

【0010】

定義

本開示を詳細に説明する前に、本開示は、添付の説明および図面から明らかであるように、特定の投与モード、患者集団などに限定されず、変更可能であることが理解されるべきである。

【0011】

本明細書および意図された特許請求の範囲で使用される場合、単数形「a」、「an」、および「the」は、文脈が別途明確に指示されない限り、複数の指示対象を含むこと

50

に留意されたい。したがって、例えば、「薬物」への言及は、単一の薬物だけでなく、同一または異なる薬物のうちの二つ以上を含み、「随意の賦形剤」への言及は、単一の随意の賦形剤だけでなく、同一または異なる随意の賦形剤のうちの二つ以上を指す、などである。

【0012】

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

【0013】

本明細書で使用される場合、「含むこと (comprising)」、または「含む (comprises)」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、他のものを除外しないことを意味することを意図する。「から本質的になる」とは、組成物および方法を定義するために使用される場合、記載された目的のための組み合わせに任意の本質的な有意性がある他の要素を除外することを意味する。したがって、本明細書に定義される要素から本質的に成る組成物は、特許請求される発明の基本的および新規な特性に実質的に影響を与えない他の材料または工程を除外しない。「から成る」は、他の成分の微量以上の要素、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。これらの移行用語のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲内である。実施形態が、これらの用語の一つ (例えば、「含むこと」) によって定義される場合、本開示は、当該実施形態について「から本質的に成る」、「から成る」などの代替的实施形態も含むことが理解されるべきである。

10

【0014】

20

「薬学的に許容可能な賦形剤または担体」とは、随意に本開示の組成物に含めることができ、かつ患者に有意な有害な毒性効果をもたらさない賦形剤を指す。

【0015】

「薬学的に許容可能な塩」には、限定されないが、アミノ酸塩、無機酸で調製された塩類、例えば塩化物塩、硫酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、臭化物塩、及び硝酸塩、または、前述のうちの任意の対応する無機酸形態から調整された塩類、例えば塩酸塩など、または有機酸で調整された塩類、例えば、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、エチルコハク酸塩、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、p-トルエンスルホン酸塩、パルモ酸塩 (palmoate)、サリチル酸塩、およびステアリン酸塩、ならびに、エストレート、グルセプテート、およびラクトビオン酸塩が挙げられる。薬学的に許容可能な陽イオンを含む同様に塩には、ナトリウム、カリウム、カルシウム、アルミニウム、リチウム、およびアンモニウム (置換アンモニウムを含む) が含まれるがこれらに限定されない。

30

【0016】

本明細書に記載される、「活性分子」または「活性薬剤」としては、インビボまたはインビトロで示され得る、何らかの薬理的な、しばしば有益な、効果を提供する任意の薬剤、薬物、化合物、物質の組成物、または混合物が含まれる。これには、食品、食品サプリメント、栄養素、栄養補助食品、薬物、ワクチン、抗体、ビタミン、およびその他の有益な薬剤が含まれる。本明細書で使用される場合、用語は、患者に局所的または全身的効果をもたらす任意の生理学的または薬理的活性物質をさらに含む。特定の実施形態では、活性分子または活性薬剤は、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。

40

【0017】

「実質的に」または「本質的に」は、ある所与の数量の、例えば、95%、96%、97%、98%、99%、またはそれ以上を、ほぼ完全にまたは完全に意味する。

【0018】

「随意的」または「随意に」とは、その後に記載された状況が発生してもよく、発生しなくてもよいことを意味し、そのため記述はその状況が発生している場合とそれが発生しない場合とを含む。

【0019】

50

「グリア細胞」とは、マイクログリア、アストロサイトおよびオリゴデンドロサイトとしても知られる中枢神経系の様々な細胞を指す。

【0020】

「対象」、「個体」または「患者」という用語は本明細書では互換的に使用され、脊椎動物、好ましくは哺乳動物を指す。哺乳動物としては、マウス、齧歯類、ラット、サル、ヒト、家畜、イヌ、ネコ、スポーツ動物、及び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場合、組成物または薬剤の「薬理的に有効な量」または「治療有効量」という用語は、進行性神経変性疾患の低減または反転など、望ましい応答を提供するための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、および全身状態、治療される状態の重症度、用いられる特定の一つの薬剤または複数の薬剤、投与モードなどによって、対象ごとに異なる。本明細書に提供される情報に基づいて、日常的な実験を使用して当業者が、任意の個別の事例で適切な「有効な」量を決定することができる。

10

【0022】

「約」という用語は当業者によって理解されるものとなり、それが使用される状況に応じてある程度変化するものとなる。当業者にとって明らかではない用語の使用がある場合、それが使用される文脈を考慮すると、「約」とは、特定用語のプラスまたはマイナス10%を意味するものとなる。例えば、いくつかの実施形態では、それは特定用語のプラスまたはマイナス5%を意味するものとなる。特定の範囲は、本明細書では「約」という用語に先導される数値で提示されている。「約」という用語は、本明細書で使用される場合、それが先導するまさにその数値のリテラルサポートを提供するため、ならびに用語が先導する数値の近くまたは近似の数値である数値を提供するために使用される。数値が、特別に記載された数値の近くであるかまたは近似であるかのどちらであるかを判定するにあたり、近くのまたは近似の記載されていない数値は、それが存在する文脈で、特別に記載された数値と実質的等量を提供する数値でありうる。

20

【0023】

値の範囲が提供される場合、その範囲の上限と下限との間の各中間の値 ( i n t e r v e n i n g v a l u e )、文脈で明確に指定されない限り下限の単位の10分の1まで、及び言及された範囲内の任意の他の言及された値または中間の値が、本発明内に包含されることが理解される。これらのより小さな範囲の上限および下限は、独立してより小さい範囲に含まれてもよく、また言及された範囲で任意の特に除外される境界値に従って、本発明内に包含される。言及された範囲が境界値の一つまたは両方を含む場合、それらの含まれる境界値のいずれかまたは両方を除外する範囲も本開示に含まれる。

30

【0024】

本明細書において使用される場合、「アストロサイト」という用語は、特定の細胞型を指す。

【0025】

本明細書で使用される場合、「多形神経膠芽腫」または「膠芽腫」、または「悪性神経膠腫」という用語は、当該技術分野において良好に理解される用語である。いくつかの実施形態では、「多形神経膠芽腫」または「膠芽腫」または「悪性神経膠腫」は本明細書において互換的に使用され、アストロサイトから生じる脳腫瘍を指す。いくつかの実施形態では、膠芽腫が古典的な膠芽腫、前神経膠芽腫、間葉系型膠芽腫、または神経膠芽腫である。いくつかの実施形態では、膠芽腫は古典的な膠芽腫である。

40

【0026】

本明細書で使用される場合、「治療」または「治療する」という用語は、以下を含む患者における疾患または状態または関連障害の任意の治療を意味する：

・疾患または状態を阻害すること、すなわち、癌における悪液質などの臨床症状の発生を停止または抑制すること、および/または

50

・疾患または状態を軽減すること、すなわち、臨床症状の退行を引き起こすこと、例えば、全生存期間を増加させるか、または腫瘍量を減少させること。

【0027】

いくつかの態様では、治療するという用語は、臨床転帰の改善を指す。「臨床転帰」という用語は、治療に対する患者の反応に関する任意の臨床観察または測定を指す。臨床転帰の非限定的な例としては、腫瘍応答（TR）、全生存期間（OS）、無増悪生存期間（PFS）、無病生存、腫瘍再発までの時間（TTR）、腫瘍進行までの時間（TTP）、相対リスク（RR）、毒性または副作用が挙げられる。「全生存期間」（OS）は、未処置または未治療の個体または患者と比較して、寿命の延長を意味する。「無増悪生存期間」（PFS）または「腫瘍進行までの時間」（TTP）は、癌が増殖しない治療の間および治療後の時間の長さを示す。無増悪生存期間には、患者が完全奏功または部分奏功を経験した時間の量、ならびに患者が安定を経験した時間の量が含まれる。本明細書において使用されるように、および国立癌研究所により定義されるように、「腫瘍再発」とは、通常は癌が検出できなかった期間の後に再発した（戻ってきた）癌である。この癌は、元の（原発性の）腫瘍と同じ場所に戻ることも、または身体の別の場所に戻ることもある。それは、再発癌とも呼ばれる。「腫瘍再発までの時間」（TTR）は、癌の診断日から、最初の再発の日付まで、死亡の日付まで、または患者が最後に接触した時点でいかなる腫瘍再発も無かった場合に最後に接触するまでと定義される。患者が再発しなかった場合、死亡時または最後の追跡調査時にTTRが検閲され削除された。統計および数学的疫学における「相対リスク」（RR）は、曝露に対する事象の（または疾患の発症の）リスクを指す。相対リスクは、曝露した群において発生する事象の可能性の、非曝露群に対する比である。

10

20

【0028】

膠芽腫としても知られる多形神経膠芽腫（GBM）、または再発性膠芽腫を「治療」または「治療すること」は、膠芽腫の発症を停止する、または膠芽腫の症状もしくは症状（複数）を後退させる、および/または膠芽腫、もしくは再発性膠芽腫を罹患している患者の臨床転帰の改善を含む。臨床転帰の改善の非限定的な例としては、より長い生存時間、腫瘍サイズの減少、腫瘍サイズの非増大、および/または神経症状の悪化の欠如が挙げられる。神経症状の非限定的な例としては、二重視覚、嘔吐、食欲喪失、気分や性格の変化、思考能力と学習能力の変化、発作、言語障害および認知機能障害が挙げられる。

30

【0029】

本開示の他のオブジェクト、特徴および利点は、以下の詳細な説明から明らかになる。しかしながら、本開示の特定の実施形態を示す一方で、詳細な説明および具体的な実施例は、本開示の精神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となるため、例示のみの方法によって与えられることが理解されるべきである。

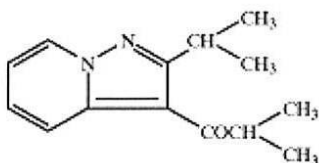
【0030】

イブジラスト

膠芽腫または再発性膠芽腫の治療のための本開示の方法は、分子、イブジラストの投与に基づく。イブジラストは、下記の構造を有する小分子薬物（230.3の分子量）である。

40

【化1】



【0031】

イブジラストはまた、ChemBank ID 3227、CAS# 50847-11-5、およびBeilstein Handbook Reference No. 5-

50

24-03-00396に見出される。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、様々な化学名で知られている。イブジラストの他の同義語には、Ibudilastum(ラテン語)、BRN 0656579、KC-404、およびMN-166が含まれる。その商標名はKetast(登録商標)である。本明細書において言及されるように、イブジラストは、投与のためのその意図された製剤での使用に適切な、あらゆるその薬学的に許容可能な塩形態、プロドラッグ形態(例えば、対応するケタール)、溶媒和物、およびこれに類するものを含むことを意味する。

10

#### 【0032】

イブジラストは、マクロファージ阻害因子(MIF)の阻害剤である。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及び11A1の選択的阻害剤(Gibsonら、Eur. J. Pharmacol. 538:39~42、2006)であり、またロイコトリエンD4及びPAF拮抗作用を有することが報告されてもいる。そのプロファイルには、他のPDE阻害剤および抗炎症剤と比較して、有効な抗炎症性および独特性が見られる。PDEは、3'-炭素上のリン酸エステル結合の加水分解を触媒して、対応する5'-ヌクレオチドのーリン酸塩を得る。したがって、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トランスミッタの細胞外受容体は第二のメッセンジャーとして環状ヌクレオチドを利用するため、PDEはこれらの細胞外信号に対する細胞性応答も調節する。PDEには少なくとも8つのクラスがある:  $Ca^{2+}$ /カルモジュリン依存性PDE(PDE1); cGMP-刺激型PDE(PDE2); cGMP-阻害性PDE(PDE3); cAMP-特異的PDE(PDE4); cGMP-結合性PDE(PDE5); 光受容体PDE(PDE6); 高親和性、cAMP-特異的PDE(PDE7); および高親和性cGMP-特異的PDE(PDE9)。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役目を果たし、炎症促進性媒介物質および向神経活性媒介物質の両方の放出の抑制をもたらす。イブジラストは、炎症促進性サイトカイン(IL-1、TNF-)の産生を抑制する場合もあり、抗炎症性サイトカイン(IL-4、IL-10)の産生を増強する場合がある。前述に関連する参考文献には以下が含まれる: Obernolte、R.、ら(1993) "The cDNA of a human lymphocyte cyclic-AMP phosphodiesterase (PDE IV) reveals a multigene family" Gene 129:239-247; Rile、G.、ら(2001) "Potentiation of ibudilast inhibition of platelet aggregation in the presence of endothelial cells" Thromb. Res. 102:239~246; Souness、J.E.、ら(1994) "Possible role of cyclic AMP phosphodiesterases in the actions of ibudilast on eosinophil thromboxane generation and airways smooth muscle tone" Br. J. Pharmacol. 111:1081-1088; Suzumura、A.、ら(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.、ら(2001) "Ibudilast attenuates astrocyte apoptosis via cyclic GMP signaling pathway in an in vitro reperfusion model" Br. J. Pharmacol. 13

20

30

40

50

3 : 8 4 1 ~ 8 4 8。

【 0 0 3 3 】

膠芽腫を治療するためのロリプラム ( P D E 4 阻害剤 ) の使用が示唆されてきた。Chenら、Cancer Biol. Ther. 2002, 1 ( 3 ) : 268 ~ 276を参照のこと。ロリプラムは細胞アッセイ研究および動物モデル研究において、肯定的な結果を示したが、ロリプラムは、中枢神経系 ( C N S ) への浸透が不十分なため、ヒトでの膠芽腫治療のための優れた候補ではない。一方、イブジラストは良好なCNS浸透を示す。(Sanftnerら、Xenobiotica 2009 39 : 964 ~ 977)。

【 0 0 3 4 】

いかなる特定の理論にも束縛されることなく、膠芽腫を治療するためのイブジラストの有効性は、そのMIF阻害活性によるものではなくむしろ、イブジラストのMIF阻害活性と併せて、またはイブジラストのMIF阻害活性に関わらず、他の公知または未知の標的 ( 例えば、限定されるものではないが、一つ以上のPDEおよび/またはTLR4など ) とのイブジラストの相互作用によるものでありうる。

10

【 0 0 3 5 】

前述したように、任意の一つ以上の本明細書に記載される薬物、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混合物、プロドラッグ、薬学的に許容可能な塩形態、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。

20

【 0 0 3 6 】

投与方法

上述したように、本開示は、膠芽腫と診断されたか、または再発性膠芽腫に罹患している、ヒト患者を含む、患者を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む、方法を対象とする。このような投与は、添付の実施例に示されるように、患者が経験する膠芽腫または再発性膠芽腫の量を減少させること、すなわち、膠芽腫、または再発性膠芽腫の大幅な弱毒化または反転さえも生じさせることに有効である。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、毎日約0.1mg ~ 720mgの範囲、毎日約30mg ~ 720mgの範囲、毎日約60mg ~ 600mgの範囲、または毎日約100mg ~ 480mgの範囲の、毎日の投与量で投与される。

30

【 0 0 3 7 】

本開示の方法は、特定の例では、イブジラストをその患者に投与する前に、膠芽腫または再発性膠芽腫を経験している患者を選択する工程を含みうる。

【 0 0 3 8 】

イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩はまた、少なくとも一つの追加療法を含む併用療法の一部として投与されてもよい。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法は、放射線療法、一つ以上の他の治療剤、または電界療法のうちの一つ以上を含む。

40

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つの追加療法は両方とも間断なく投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は間断なく投与され、および少なくとも一つの追加療法は定期的に投与される。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が癌における有用性を有することが認められている、および公知である。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が、ホスホジエステラーゼ - 3 阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が、ホスホジエステラーゼ - 4 阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、マクロファージ阻害因子阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上

50

の他の治療剤は、ラキニモドを含む。好ましい実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、イブジラストとは異なる作用機序を有する。

【0041】

一つ以上の他の治療剤の非限定的な例には、テモゾロミド、カルムスチン、ベバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン（エポチロンB）、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス（PVS-RIPO）、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせが挙げられる。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミドを含む。

【0042】

膠芽腫、または再発性膠芽腫の治療に対するイブジラストベースの治療剤の送達の好ましい方法は、全身のおよび局所的送達を含む。このような投与経路としては、経口、動脈内、髄腔内、脊髄内、筋肉内、腹腔内、鼻腔内、及び吸入経路が挙げられるがこれらに限定されない。

【0043】

より具体的には、本開示のイブジラストベースの製剤は、経口、直腸、鼻腔、局所的（経皮、エアロゾル、口腔および舌下を含む）、腔腔、非経口（皮下、静脈内、筋肉内、および皮内を含む）、髄腔内、および肺を含むがこれに限定されない、任意の適切な経路によって治療用に投与されうる。いくつかの実施形態では、イブジラストベースの製剤は、経口投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストベースの製剤は、注入を介して投与される。好ましい経路は、レシピエントの状態および年齢、治療されている特定の症候群、ならびに用いられる薬物の特定の組み合わせによって変化する。

【0044】

いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、注入を介して投与される。

【0045】

二つ以上の活性薬剤を含むとき、本開示のイブジラスト組成物は、膠芽腫、または再発性膠芽腫の治療に有効なイブジラストと少なくとも一つの追加的活性薬剤と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うる。患者は多くの場合、治療持続期間にわたりしばしば1日複数回、複数のピルまたは投与剤形を使用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。あるいは、あまり好ましくはないが、本開示の組み合わせを別個の投与剤形として投与する。本開示の治療組成物を含む薬物が別個の投与剤形として投与され、かつ同時投与が必要である場合、イブジラストおよび各追加的活性薬剤は、同時に、順次任意の順序で投与されてもよく、または別個に投与されてもよい。

【0046】

投与量

治療用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、ならびに組成物中に含まれる各活性薬剤の有効性および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、および全身状態、ならびに治療される状態の重症度、医療専門家の判断、および投与される特定の組み合わせによって異なる。

【0047】

治療有効量は、当業者によって決定されることができ、それぞれの特定の事例の要件に合わせて調節される。一般的に、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は、単回投与量として、または複数回投与量としてのいずれかとして投与される、1日の総投与量で、約0.1mg/日~720mg/日、約30~720mg/日、約60~600mg/日、または約100~480mg/日の範囲であり、またはより好ましくは、約1~240mg/日、約30~240mg/日、約30~200mg/日、約30~120mg/日、約1~120mg/日、約50~150mg/日、約60~150m

10

20

30

40

50

g / 日、約 60 ~ 120 mg / 日、または約 60 ~ 100 mg / 日の量である。いくつかの実施形態では、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、単回投与量として、または複数回投与量としてのいずれかとして投与される。いくつかの実施形態では、複数回投与量には、1 日当たり 2 回、3 回、または 4 回の用量が含まれる。

【0048】

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

10

【0049】

いくつかの実施形態では、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 90 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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。

20

30

【0050】

投与量、および治療される正確な状態に応じて、投与は、1 日から数日、数週、数ヶ月、および数年にもわたる時間経過の間、1 日 1 回、2 回、3 回、または 4 回であってもよく、さらには患者の生存期間でさえありうる。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 ヶ月間、1 ~ 6 ヶ月間、1 ~ 52 週間、1 ~ 24 ヶ月またはそれ以上の期間持続する。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、3 ヶ月以下の間投与される。いくつかの実施形態では、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 ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、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 ヶ月間投与される。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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 年間投与される。

40

【0051】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、約 20 ~ 約 40 日持続する繰り返し投与サイクルの間に投与される。これには、約 20 ~ 約 35 日、約 20 ~ 約 30 日、約 25 ~ 約 35 日、および約 25 ~ 約 40 日持続するサイクルが含まれる。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、または 40 日持続する繰り返し投与サイクル中

50

に投与される。

【0052】

いくつかの実施形態では、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、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24以上の繰り返し投与サイクル中に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24以上の繰り返し投与サイクル中に投与される。

【0053】

いくつかの実施形態では、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、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24以上連続する投与サイクル中に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24以上連続する投与サイクル中に投与される。

10

【0054】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、投与サイクルの毎日の間に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、投与サイクルの毎日の間に投与されない。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、投与サイクルの1日おきの間に投与される。

20

【0055】

いくつかの実施形態では、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日当たり単回投与量で投与される。いくつかの実施形態では、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投与量で投与される。いくつかの実施形態では、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投与量で投与される。いくつかの実施形態では、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投与量で投与される。いくつかの実施形態では、各投与量は、患者に投与されるイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩の量において等しい。いくつかの実施形態では、各投与量は、患者に投与されるイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩の量において等しくない。

30

【0056】

いくつかの実施形態では、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。いくつかの実施形態では、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。

【0057】

いくつかの実施形態では、イブジラストは、少なくとも一つの追加療法を含む併用療法の一部として投与される。いくつかの実施形態では、追加療法は、放射線療法、一つ以上の他の治療剤、または電界療法のうちの一つ以上を含む。いくつかの実施形態では、追加療法は、一つ以上の他の治療剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が癌における有用性を有することが公知である。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ペバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン（エポチロンB）、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス（PVS-RIPO）、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。

40

【0058】

いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、 $0.1 \text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 720 \text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、 $50 \text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 250 \text{ mg} / (\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の

50

投与量で投与される。

【0059】

いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、約100 mg / (m<sup>2</sup> · 日)、約150 mg / (m<sup>2</sup> · 日)、または約200 mg / (m<sup>2</sup> · 日)の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、約0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、15、20、25、30、35、40、45、50、60、70、80、90、100、120、125、140、150、160、175、180、200、220、225、240、250、260、275、280、300、320、325、340、350、360、375、380、400、420、425、440、450、460、475、480、500、520、525、540、550、560、575、580、600、620、625、640、650、660、675、680、700、または720 mg / (m<sup>2</sup> · 日)の投与量で投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、同じ投与量で投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、異なる投与量で投与される。

10

【0060】

いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、投与サイクルの毎日の間に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、投与サイクルの特定の日のみの間に投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、投与サイクルの最初の約3～約7日のみの間に投与される。これには、投与サイクルの3、4、5、6、または7日の間の投与が含まれる。

20

【0061】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第一投与サイクルの間に約150 mg / (m<sup>2</sup> · 日)の投与量で、第二投与サイクルの間に約100 mg / (m<sup>2</sup> · 日)、約150 mg / (m<sup>2</sup> · 日)、または約200 mg / (m<sup>2</sup> · 日)の投与量で投与され、かつ任意の後続の投与サイクル中に、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第二投与サイクルの投与量と等しい投与量で投与される。

30

【0062】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、イブジラストは、最初の二つの投与サイクルの間に1日当たり約60 mgの投与量で投与される。

【0063】

いくつかの実施形態では、一つ以上の治療剤は、テモゾロミド(TMZ)である。膠芽腫の治療におけるTMZの投与レジメンが当該技術分野で開示されている(参照: Wellerら、Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? Neuro-Oncology 15(1): 4~27(2013)、参照によりその全体が本明細書に援用される)。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、TMZ投与は定期的である。いくつかの実施形態では、TMZは、TMZが特定期間投与され、その後特定期間TMZを投与されないという繰返サイクルで投与される。

【0065】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、低用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50~100 mg / m<sup>2</sup>、28日ごとに21日間である。

50

これには、50、51、52、53、54、55、56、57、58、59、60、61、62、63、64、65、66、67、68、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、79、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98、99、または100 mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに21日間が含まれる。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約50～100 mg/m<sup>2</sup>、70日ごとに42日間である。

【0066】

いくつかの実施形態では、投与レジメンは、高用量TMZレジメンである。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約150～200 mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに5日間である。いくつかの実施形態では、TMZ用量は約100～200 mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに5日間である。これには、100、101、102、103、104、105、106、107、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、147、148、149、150、151、152、153、154、155、156、157、158、159、160、161、162、163、164、165、166、167、168、169、170、171、172、173、174、175、176、177、178、179、180、181、182、183、184、185、186、187、188、189、190、190、191、192、193、194、195、196、197、198、199、または200 mg/m<sup>2</sup>、28日ごとに5日間が含まれる。

10

20

【0067】

いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは同時に投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストおよびTMZは続けて投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストが最初に、続いてTMZが投与される。いくつかの実施形態では、TMZが最初に、続いてイブジラストが投与される。

【0068】

いくつかの実施形態では、イブジラストが毎日投与され、一方でTMZが定期的に（例えば、1日おきに、週2回、毎週、隔週など）、または上記で議論されたような繰返サイクルにおいて投与される。

30

【0069】

実際には、本開示または活性薬剤の任意の所与の組成物の単位用量は、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、または日常的な方法を使用して実験的に決定することができる。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。

【0070】

膠芽腫または再発性膠芽腫の治療

40

上述のように、一態様では、本開示は、膠芽腫を患っているか、または膠芽腫と診断された患者、あるいは再発性膠芽腫を患っているか、または再発性膠芽腫と診断された患者、を治療する方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む、方法を提供する。

【0071】

いくつかの実施形態では、患者はヒト患者である。いくつかの実施形態では、患者は上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の余分なコピーを持つか、または異常に高レベルのEGFRを発現する。いくつかの実施形態では、異常に高レベルのEGFRとは、癌のない個体のEGFRのより低レベルに対する、癌患者のEGFRのより高いレベルを指す。いくつかの実施形態では、患者は染色体10のヘテロ接合性を欠いている。いくつかの実

50

施形態では、患者は染色体7の増幅を示す。いくつかの実施形態では、患者は、TP53、PDGFR A、IDH1、PTEN、およびNF1からなる群から選択される突然変異型遺伝子を有する。いくつかの実施形態では、患者は、NEFL、GABRA1、SYT1、またはSLC12A5を発現する。

【0072】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、少なくとも一つの追加療法を含む併用療法の一部として投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法は、放射線療法、一つ以上の他の治療剤、または電界療法のうちの一つ以上を含む。

【0073】

いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が癌における有用性を有することが認められている、または公知である。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド、カルムスチン、ペバシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン(エポチロンB)、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス(PVS-RIPO)、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。

【0074】

いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミドである。テモゾロミド(TMZ)の投与レジメンが当該技術分野で開示されている(参照:Wellerら、Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma - are we there yet? Neuro-Oncology 15(1):4~27(2013)、参照によりその全体が本明細書に援用される)。

【0075】

いくつかの実施形態では、少なくとも一つの追加療法はラキニモドを含む。

【0076】

いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つの追加療法は両方とも間断なく投与される。いくつかの実施形態では、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は間断なく投与され、および少なくとも一つの追加療法は定期的に投与される。

【0077】

動物モデル

膠芽腫または再発性膠芽腫の治療に対するイブジラストの能力は、当該技術分野で公知の標準的な膠芽腫モデルのいずれかによって評価することができる。このようなモデルの例は、Animal Models of Neurological Disease: Neurodegenerative Diseases (Neuromethods)、Alan A. Boulton、Glen B. Baker、およびRoger F. Butterworthによる(1992); Handbook of Laboratory Animal Science, Second Edition: Volumes I~III (Handbook of Laboratory Animal Science)、Jann Hau(編集者)、Jr.、Gerald L. Van Hoosier(編集者)による。(2004); Animal Models of Movement Disorders、Mark LeDoux(編集者)による、(2005); および Animal Models of Cognitive Impairment (Frontiers in Neuroscience)(2006)、Edward D. Levin(編集者)、Jerry J. Buccafusco(編集者)による、に記載されている。

【0078】

製剤

イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を含むことに加えて、本開示の治療製剤

10

20

30

40

50

は、以下に記載されるように、随意に一つ以上の追加的成分を含有してもよい。

【0079】

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、膠芽腫または再発性膠芽腫を治療するための本開示の組成物は、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む。例示的な賦形剤としては、限定されないが、ポリエチレングリコール（PEG）、硬化ヒマシ油（HCO）、クレモホル、炭水化物、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン）、無機塩類、抗菌剤、抗酸化剤、結合剤/充填剤、界面活性剤、滑沢剤（例えば、カルシウムまたはステアリン酸マグネシウムなど）、タルクなどの流動促進剤、崩壊剤、希釈剤、緩衝剤、酸、塩基、フィルムコート、その組み合わせ、などが挙げられる。

10

【0080】

本開示の組成物は、例えば、糖、誘導体化された糖、例えばアルジトール、アルドン酸、エステル化糖、および/または糖ポリマーのうちの一つ以上の炭水化物を含み得る。特定の炭水化物賦形剤には、例えば、単糖類、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、および類似のものなど、二糖類、例えばラクトース、スクロース、トレハロース、セロビオース、および類似のものなど、多糖類、例えばラフィノース、メレジトース、マルトデキストリン、デキストラン、デンプンおよび類似のものなど、ならびにアルジトール、例えばマンニトール、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、および類似のものなどが挙げられる。

20

【0081】

本開示の組成物における使用に適しているのはまた、デンプングリコール酸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ベースのデンプンである。

【0082】

さらなる代表的な賦形剤には、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、リン酸ナトリウム一塩基性、リン酸ナトリウム二塩基性、およびその組み合わせなどの、無機塩または緩衝剤が含まれる。

【0083】

本開示の組成物は、一つ以上の抗酸化剤も含みうる。抗酸化剤を使用して酸化を防ぎ、それによって調製の薬物または他の成分の劣化が防止される。本開示で使用するための適切な抗酸化剤としては、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、ナトリウムホルムアルデヒドスルホキシレート、メタ重亜硫酸ナトリウム、およびその組み合わせが含まれる。

30

【0084】

追加的な例示的賦形剤には、ポリソルベートなどの界面活性剤、例えば「Tween 20」及び「Tween 80」、ならびにF68、およびF88など（両方ともBASF、マウントオリブ、ニュージャージー州から入手可能）のプルロニック（登録商標）、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、コレステロールなどのステロイド、ならびにEDTAなどのキレート剤、亜鉛及び他のこのような適切な陽イオンがある。

40

【0085】

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む。使用され得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、およびその組み合わせからなる群から選択される酸が挙げられる。適切な塩基の非限定的な例としては、限定されないが、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

50

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 (potassium fumarate)、およびその組み合わせからなる群から選択される塩基が挙げられる。

【0086】

組成物中の任意の個別の賦形剤の量は、賦形剤の役割、活性薬剤成分の投与量要件、および組成物の特定のニーズに応じて変化する。典型的には、任意の個別の賦形剤の最適量は、日常的な実験を通して、すなわち、様々な量の賦形剤（低から高の範囲にわたる）を含む組成物を調製すること、安定性およびその他のパラメータを調べることで、そして次に最適な性能が有意な悪影響を受けずに達成される範囲を決定することによって、決定される。

10

【0087】

しかしながら、一般的には、賦形剤は、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～約95重量%の量で組成物中に存在する。一般に、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、以下から選択される：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%。

20

【0088】

他の賦形剤と共にこれらの前述の医薬賦形剤は、“Remington: The Science & Practice of Pharmacy”, 19th ed., Williams & Williams, (1995)、the “Physician’s Desk Reference”, 52. sup. and 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。

【0089】

他の活性物質

本開示による製剤（またはキット）は、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、膠芽腫または再発性膠芽腫の治療に有効な一つ以上の他の治療活性薬剤を含有してもよい。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が、ホスホジエステラーゼ-3阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤が、ホスホジエステラーゼ-4阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、マクロファージ阻害因子阻害剤を含む。いくつかの実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、ラキニモドを含む。好ましい実施形態では、一つ以上の他の治療剤は、イブジラストとは異なる作用機序を有する。

30

【0090】

好ましくは、一つ以上の他の治療剤は、イブジラストとは異なる作用機序を有する治療剤である。このような活性成分は、FDAオレンジブック、Goodman & Gilman The Pharmacological Basis of Therapeutics, J. Griffith Hardman, L. L. Limbird, A. Gilman, 11th Ed., 2005、The Merck Manual, 18th edition, 2007、および The Merck Manual of Medical Information 2003に記載されていることを見出しうる。

40

【0091】

上記に提供される投与量は、単にガイドラインであることを意味し、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を用いた併用療法の間投与される二次的活性薬剤の正確な量は、当然のことながら、状況に応じて調整され、例えば、意図される患者の集団、治療

50

されるべき特定の進行性神経障害性疾患の症状または状態、投与された活性薬剤間の潜在的な相乗効果、およびこれに類するものなどの因子に依存し、本明細書に提供されるガイドランスに基づき当業者によって容易に決定される。

#### 【0092】

##### 持続的な送達製剤

組成物は、好ましくは、安定性を改善するために、かつ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させるために製剤化される。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、制御されたまたは徐放性の製剤で送達されうる。制御されたまたは徐放性の製剤は、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩を、例えば、リポソーム、非吸収性不浸透性ポリマー、例えばエチレン酢酸ビニルコポリマーおよびハイ  
10  
トレル(Hytrel)(登録商標)コポリマーなど、膨潤性ポリマー、例えばヒドロゲルなど、または吸収性ポリマー、例えばコラーゲンおよび吸収性縫合糸の作成に利用されるような特定のポリ酸またはポリエステルなどの、担体またはビヒクルに組み込むこと  
20  
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、カプセルに入れられ得る、粒子状の担体に吸着させ得る、またはそれに関連付けられ得る。粒子状の担体の例としては、ポリメチルメタクリレートポリマー由来のもの、ならびにポリ(ラクチド)および、PLGとして知られるポリ(ラクチド co-グリコリド)由来の微粒子が挙げられる。例えば、Jefferyら、Pharm. Res. (1993) 10: 362~368; およびMcGeeら、J. Microencap. (1996)を参照のこと。

#### 【0093】

この目的のために適切な徐放性ポリマーは当業界で公知であり、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、例えば酢酸ポリビニル、ポリアクリル酸エステル、メタクリル系およびアクリレートポリマー(pH独立型)など; 高分子量ポリビニルアルコールおよびワックス、例えば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; ならびにこれらの混合物が挙げられる。

#### 【0094】

##### 送達形態

本明細書に記載されるイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩の組成物は、全てのタイプの製剤、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。経口投与剤形には、錠剤、ロゼンジ、カプセル、シロップ、経口懸濁剤、乳剤、顆粒およびペレットが含まれる。いくつかの実施形態では、経口投与剤形は錠剤である。いくつかの実施形態では、錠剤は徐放性錠剤である。いくつかの実施形態では、経口投与剤形はカプセルである。いくつかの実施形態では、カプセルは徐放性カプセルである。

#### 【0095】

代替的製剤には、エアロゾル、経皮パッチ、ゲル、クリーム、軟膏、坐剤、粉末または再構成されうる凍結乾燥物、ならびに液体剤が含まれる。例えば注入の前に固体組成物を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%のデキストロース、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、およびその組み合わせを含む。液体医薬組成物に関して、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の組成物は、経口投与に適したものである。

#### 【0096】

ここで経口送達製剤に注目すると、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できる。圧縮された錠剤は、例えば、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、保存剤、崩壊剤(例えば、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポビドン、架橋ナトリ  
50

ウムカルボキシメチルセルロース)、および/または界面活性剤または分散剤と随意に混合された、粉末または顆粒など自由に流動する形態の活性成分を適切な錠剤成形機で圧縮することによって調製する。

【0097】

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適切な錠剤成形機で成形することによって作製する。錠剤は随意にコーティングされたり、または刻み目を入れられたりする場合があります、また望ましい放出プロファイルを提供するために様々な比率で、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロースを使用して、活性成分の遅い、または制御された放出を提供するように製剤されうる。錠剤には随意に、薄膜、糖コーティング、または腸溶性コーティングなどのコーティングが提供され、胃以外の腸の部分に放出を提供することができる。錠剤およびカプセル作製のためのプロセス、装置、およびツール(tool)製造業者は、当該技術分野で周知である。

10

【0098】

口内の局所投与のための製剤には、一般的にスクロースおよびアカシアまたはトラガントなどの風味付きの基剤中に活性成分を含むロゼンジ、ならびに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基剤中に活性成分を含む香錠が含まれる。

【0099】

局所投与のため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。

20

【0100】

あるいは、製剤は、パッチ(例えば、経皮パッチ)の形態であってもよく、または活性成分で、および随意に一つ以上の賦形剤または希釈剤で含浸された包帯または絆創膏などの外傷用医薬材料であってもよい。局所製剤はさらに、例えばいくつかの例としては、ジメチルスルホキシド・ピサボロール(dimethylsulfoxidembisabolol)、オレイン酸、ミリスチン酸イソプロピルおよびD-リモネンなどの、皮膚またはその他の患部を介しての成分の吸収または浸透を強化する化合物を含むことができる。

【0101】

乳剤の場合は、油相は、公知の方法で公知の成分から構成される。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)を含みうるが、少なくとも一つの乳化剤の脂肪および/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、安定剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれることが好ましい。全体として、安定剤を伴う、または安定剤を伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ろうを構成し、ろうは油および/または脂肪とともに、クリーム製剤の油性分散相を形成するいわゆる乳化剤の軟膏基剤を構成する。例示的なエマルジェントおよび乳化安定剤には、Tween 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ンおよびラウリル硫酸ナトリウムが含まれる。

30

【0102】

直腸投与のための製剤は、典型的には、例えばカカオ脂またはサリチル酸塩を含む適切な基剤を有する坐薬の形態である。

40

【0103】

膣投与に適した製剤は一般的に、坐薬、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、発泡体またはスプレーの形態を取る。

【0104】

担体が固体である場合の鼻の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持つ粗い粉末を含む。こうした製剤は、典型的には、例えば鼻に近接して保持されている粉末の容器から、鼻通路を介した急速な吸入によって投与される。あるいは、鼻送達用の製剤は、液体、例えば、鼻のスプレーまたは点鼻液などの液体の形態であってもよい。

50

## 【0105】

吸入用のエアロゾル化可能な製剤は、乾燥粉末の形態（例えば、乾燥粉末吸入器による投与に適した）であってもよく、または代替的に、例えばネブライザーで使用するために、液体形態であってもよい。エアロゾル化された溶液を送達するためのネブライザーは、AERx（登録商標）（Aradigm）、Ultravent（登録商標）（Mallinkrodt）、およびAcorn II（登録商標）（Marquest Medical Products）を含む。本開示の組成物はまた、薬学的に不活性な液体推進剤（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）に本明細書に記載される薬物の組み合わせの水溶液、または懸濁液を含有する、加圧式計量式吸入器（MDI）、例えばVentolin（登録商標）計量式吸入器、を使用して送達されてもよい。

10

## 【0106】

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

## 【0107】

本開示の非経口製剤は、単位用量または複数回用量密封容器、例えばアンプルおよびバイアルなど、に随意に含まれ、使用直前に、滅菌液体担体、例えば注入用の水、の添加のみを必要とする凍結乾燥（凍結乾燥（lyophilized））条件で保存されうる。即時注入溶液および懸濁液は、前述のタイプの滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製されうる。

20

## 【0108】

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徐々に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。徐放性製剤は、活性薬剤のプロドラッグ形態、リポソームまたはポリマーマトリクスなどの遅延放出性薬物送達システム、ヒドロゲル、あるいは、ポリエチレングリコールなどのポリマーの活性薬剤との共有結合を使用しうる。

## 【0109】

特に上述された成分に加えて、本開示の製剤は、医薬品技術分野において従来のなその他の薬剤、および例えば経口投与形態に用いられる特定のタイプの製剤を随意に含んでもよく、経口投与用組成物はまた、甘味料、増粘剤、または香味剤として追加的な薬剤を含んでもよい。

30

## 【0110】

キット

使用説明書を伴う、本開示の少なくとも一つの組み合わせ組成物を含むキットもまた、本明細書に提供される。

## 【0111】

例えば、それぞれの薬物自体が個別または別個の投与剤形として投与される場合、キットは、使用説明書と共に、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む。投与のための説明書とともに考慮された時、包装が薬物成分の各々の投与されるべき方法を明確に示す限り、薬物成分は投与に適した任意の方法で包装されうる。

## 【0112】

例えば、イブジラストおよびガバペンチンを含む例示的キットについては、キットは、日ごとなどの任意の適切な期間によって組織化されうる。一例としては、第1日目に対して、代表的キットはイブジラストおよびガバペンチン各々の単位投与量を含みうる。それぞれの薬物を1日2回投与する場合、キットは、第1日目に対応して、投与のタイミングの指示説明書とともに、イブジラストおよびガバペンチン各々の2列の単位投与剤形を含みうる。あるいは、薬物のうちの一つ以上が、組み合わせの他の薬物メンバーと比較して、投与されるべき単位投与剤形のタイミングまたは量において異なる場合、そのようなことは包装および指示説明書に反映される。上記による様々な実施形態は、簡単に想定されてもよく、また当然ながら、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、その対応する投与剤形、推奨投与量、意図される患者集団、およびこれに類する

40

50

ものに依存する。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、包装材料、不正開封防止機構が付いた包装、プリスターパック、乾燥剤 ( desiccant )、およびこれに類するものなどの多数の特徴のいずれかを利用してよい。

#### 【 0 1 1 3 】

本開示は、好ましい特定の実施形態と併せて説明されているが、前述の説明ならびに以下の実施例も、本開示の範囲を説明することを意図しており、限定することを意図してはいない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、利点および修正は、本開示が関連する当業者にとって明らかであろう。

#### 【 0 1 1 4 】

任意の特許、公開特許出願、書物、ハンドブック、ジャーナル刊行物、または F D A オレンジブックを含む、本出願で言及された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。

#### 【 0 1 1 5 】

以下の実施例は、本開示の様々な実施形態を説明する目的に対して与えられており、本開示をいかなる形式にも制限することを意図していない。当業者であれば、本開示は、それら本明細書に固有の目的、目標、および利点だけでなく、目的を実行するように、かつ述べられた目標および利点を取得するように、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、本明細書に記載される方法と共に、実施形態を現在代表するものであり、また例示であり、本開示の範囲に対する限界を意図するものではない。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変更および他の使用を、当業者は想定するであろう。

#### 【 実施例 】

#### 【 0 1 1 6 】

実施例 1 : 患者由来膠芽腫を有する B a l b / c ヌードマウスにおけるイブジラストおよびテモゾロミドの有効性

患者由来細胞株 R N 1 ( 2 μ L ) を B a l b / c ヌードマウスに頭蓋内注射した。R N 1 細胞株は、非メチル化 O ( 6 ) - メチルグアニン - D N A メチルトランスフェラーゼ ( M G M T ) であり、典型的には T M Z による治療に対し抵抗性であるという理由により、選択された。

#### 【 0 1 1 7 】

B a l b / c ヌードマウスが到着したら、それらは 1 0 日間にわたり新しい環境、および研究参加者に対して順応させられた。マウスは 4 匹の群で収容され、手順を受けていない限り、常に食品や水への自由アクセスが与えられた。

#### 【 0 1 1 8 】

個別のマウスは一意的な耳パンチ番号を介して識別された。標準的なナンバリングシステムが使用され、特定の耳パンチの場所がそれ自身の番号と関連付けられた。

#### 【 0 1 1 9 】

#### 腫瘍移植

生後 6 ~ 8 週間の b a l b / c ヌードマウスを使用した。解剖を除くすべての手順は、ラミナーフローキャビネット内で行われた。腫瘍を、W a k i m o t o H . ら ( 2 0 1 2 ) N e u r o O n c o l . 1 4 ( 2 ) : 1 3 2 ~ 4 4 に開示された手順に従って誘導した。B a l b / c ヌードマウスを秤量し、4 匹の群に保持した。マウスは原発性ヒト腫瘍細胞移植の 2 時間前に、鎮痛剤を投与された - マウスに、リマダイル ( R i m a d y l ) ( カルプロフェン ( C a r p r o f e n ) ) を 5 m g / k g 、皮下注射した。イソフルランの連続マスク吸入 ( 導入のための酸素 2 . 5 ~ 3 % 、 1 L / 分、および維持のための酸素 1 ~ 2 . 5 % 、 0 . 2 L / 分 ) を介して動物を麻酔した。麻酔の深さは、手順が開始される前に、つま先ピンチ反射 ( 脚を引く ) によって評価された ( 比較。モニタリングシート # 1 ) 。

#### 【 0 1 2 0 】

11番の外科用メスの刃を使用して、頭部の皮膚を矢状に切開した（およそ耳の高さから目の前まで）。この切開は、頭蓋骨の目印の識別を可能にし、および穿孔の障害になる皮膚の収縮を防ぐために十分な大きさであった。定位的フレーム（小動物定位的フレーム、David Kopf Instruments、ドイツ）を使用して、およそ目と耳との間で骨の上に側クランプを置くことによって、頭部を適所にしっかりと固定した。これらのクランプは、頭蓋骨が手順の間に移動（通常の呼吸による）しないように維持するように機能するだけでなく、収縮した皮膚を所定の位置に保ち、頭骨に到達可能であることを維持するよう機能した。

#### 【0121】

2mmのドリル穴は、プレグマの1mm前部分、1.5mm横方向、および3.0mm下の座標を使用して、右尾状核被殻で定位的に作成された。定位的装置の操作アームに接続されたマイクロインジェクタユニット（25ゲージの針を有する2µlハミルトン注射器を保持）を用いて、200,000個の原発性ヒト腫瘍細胞を含有する2µL溶液を、頭蓋骨表面から-3で背腹方向（DV）に注入し、線条体（右脳幹神経節）の横方向部分に細胞を堆積させた。すべての注入は、最適な柔組織コンプライアンスを確保するために10分間にわたって行われた。マイクロインジェクター針を格納し、頭蓋骨の穿孔孔を骨ろう（ジョンソン・エンド・ジョンソン）を用いて閉じ、頭蓋外腫瘍の増殖を防止した。皮膚は組織接着剤（Vetbond）を使用して閉じられた。眼の乾燥を避けるために、手順全体を通して、滅菌点眼目薬を（Systane）をマウスに施した。

10

#### 【0122】

移植手順の合計持続時間はおよそ35分であった。手術中の動物の体温の落下を防止するために、手順全体を、温度調節性加温パッド上で実施した。

20

#### 【0123】

手術後の動物を回復領域に移動させ、動物ボックス内の寝床に配置し、小動物用赤外線熱ランプを使用して温め、目覚めるまでモニタリングし、目覚めた時点で、ハウジングに戻した（比較。モニタリングシート#1）。温度調節性加温パッドは、手術から回復する間に滅菌環境でマウスを保持するために使用された動物ボックスの床を通してマウスを十分に暖かくすることができないため、温度調節性加温パッドの代わりに、熱ランプが使用された。マウスの温め過ぎを防止するために、ボックス内部の温度を標準温度計を使用してモニタリングした。

30

#### 【0124】

##### 治療

##### イブジラスト

二つの投与量のイブジラストをb a l b / cヌードマウスに投与した：5mg/kgおよび20mg/kg（両方とも100µLの総体積）。イブジラストの投与量は、多発性硬化症（MS）疾患の治療を見るラットに対する複数の動物研究から、および中心神経障害性疼痛のモデル（Ellisら、2014；Reagan-Shawら、2008）から推定された。イブジラストは毒性を示さず、胃管栄養法によって投与された。

#### 【0125】

##### テモゾロミド

腹腔内注射を介して、10mg/kgのテモゾロミド（TMZ）を、b a l b / cヌードマウスに投与した。

40

#### 【0126】

RN1（MGMT非メチル化GBM）を注入されたB a l b / cヌードマウス

以下のように5つの治療群を使用した：

- 1．胃管栄養法によるイブジラスト5mg/kg（n=8）
- 2．イブジラスト：胃管栄養法による20mg/kg（n=8）
- 3．組み合わせ1：イブジラスト（5mg/kg）+TMZ（10mg/kg）（n=8）
- 4．組み合わせ2：イブジラスト（20mg/kg）+TMZ（10mg/kg）（n=

50

8)

5. ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 を含有する対照生理食塩水 ; 100  $\mu$ L ) ( n = 8 )

【0127】

すべての治療群について ( 対照群を除く )、イブジラストは、およそ 59 日間 ( 最後の対照マウスが死亡するまで ) 胃管栄養法 ( 毎日 ) によって投与され、TMZ は腹腔内注射 ( 毎日 ) を介して 2 週間投与された。

【0128】

各治療群は 8 匹の動物を含有した。腫瘍増殖をモニタリングするために、各対照群からのおよそ 2 匹の動物を 40 日目、45 日目、50 日目、および 60 日目に人道的に安楽死させた。これは、磁気共鳴画像法 ( MRI ) がインビボの腫瘍を検出するのに十分に敏感ではないためであり、また、マウスを人道的に安楽死させ、脳を除去し、パラフィンで固定し、そして次に脳の薄片を作り、ヘマトキシリンおよびエオシン ( H & E ) で染色する以外に腫瘍の存在を検出する他の手段がないためであった。腫瘍が存在したことを確認すると、治療は直ちに開始された。

10

【0129】

組織は、終点で全動物から採取され、バイオマーカー分析が実施された。

【0130】

腫瘍移植のおよそ 43 日後、マウスをテモゾロミド ( 10 mg / kg ) 及び / 又はイブジラスト ( 5 mg / kg、または 20 mg / kg ) で治療した。ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 60 を含む生理食塩水溶液中のイブジラストを、胃管栄養法を使用して投与した ( 100  $\mu$ l 総体積 ) ( Fujimoto ら、1999 J Neuroimmunology 95 : 1 ~ 2 , 35 ~ 42 )。0.1%ジメチルスルホキシド ( DMSO、100  $\mu$ l 総体積 ) 中のテモゾロミドを、腹腔内注射 ( I . P . ) によって送達した。

20

【0131】

#### モニタリング

各動物の体重は、動物舎スタッフによる決められている日常的モニタリングに加えて、週 2 回測定された ( 比較。モニタリングシート # 2 )。

【0132】

動物において、神経機能低下の出現の前の週に、5 ~ 10% の体重減少が始まった。この特定時間で、神経機能低下が急速に発生する可能性があるため、動物は慎重にモニターされた ( 1 日 2 回 )。神経機能低下の典型的な兆候には、アーチ状の背を有する猫背の姿勢、連続的な回転行動、つま先立ちでの歩行、平衡の問題、閉じられた眼、活動亢進、および発作が含まれる。各動物に対して神経機能低下の採点を行った ( 比較。モニタリングシート # 3 )。

30

【0133】

#### 安楽死

痛み、苦痛または神経機能低下の兆候が見られた場合、動物は、二酸化炭素の漸進的過量吸入によって直ちに安楽死させた ( 比較。B. 7 )。動物はまた、体重の 20% 超が失われた場合にも直ちに安楽死させた。これらの徴候が観察されなかった場合、マウスは、腫瘍誘導後 260 日 ( 37 週間 ) 以内に二酸化炭素の漸進的過量投与によって安楽死させた。

40

【0134】

動物を安楽死させたとき、その脳を採取し、腫瘍を免疫組織化学的検査、分子分類、および細胞ストックの調製用に処理した。カプラン・マイヤー分析 ( Kaplan - Meier analysis ) を使用して、腫瘍誘導からの生存を推定した。

【0135】

#### 結果

すべての群では、イブジラスト単独の、またはテモゾロミドと組み合わせたイブジラストの治療は、忍容性良好であった。未治療のマウスの生存中央値は 100.5 日であった

50

。イブジラスト 5 mg / kg および T M Z 併用群の生存期間中央値は 1 1 4 日であった。イブジラスト 2 0 mg / kg および T M Z 併用群の生存期間中央値は 1 1 1 . 5 日であった。さらに、イブジラスト 5 mg / kg 群の 1 匹のマウスと、イブジラスト 2 0 mg / kg 群の 2 匹のマウスが、対照群において最も長い生存マウスよりも長く生存した。

#### 【 0 1 3 6 】

対照群のすべてのマウスは 1 0 5 日以内に死亡した ( 0 % 生存率 ) 。 1 0 5 日で、イブジラスト 5 mg / kg 群は 1 2 % の生存率 ( 8 匹のマウス中 1 匹 ) を示し、イブジラスト 2 0 mg / kg 群は、 2 5 % の生存率 ( 8 匹のマウス中 2 匹 ) を示し、イブジラスト 5 mg / kg 群および T M Z 併用群は、 6 5 . 5 % の生存率 ( 8 匹のマウス中 5 匹 ) を示し、またイブジラスト 2 0 mg / kg 群および T M Z 併用群は、 5 0 % の生存率 ( 8 匹のマウス中 4 匹 ) を示した ( 図 1 を参照 ) 。

10

#### 【 0 1 3 7 】

イブジラストの単剤療法で治療したマウスに対する生存時間中央値は、イブジラストの低用量 ( 5 mg / kg ) または高用量 ( 2 0 mg / kg ) のいずれかでの対照と有意差はなかった ( それぞれ、 8 9 日および 9 7 . 5 日 ) ( 図 2 参照 ) 。 対照マウスと比較した場合、 T M Z ( 1 0 / mg / kg ) での治療は生存優位性をもたらした ( 1 0 0 . 5 日対 1 0 5 . 5 日 ) ( L o g R a n k p = 0 . 0 5 4 7 ) ( 図 3 参照 ) 。 1 0 mg / kg T M Z と組み合わせられた場合、より高用量、 2 0 mg / kg のイブジラスト、で試験しても、イブジラストの低用量よりも有意に大きくはなかった。両方の併用群に対して有意な生存有意性が観察された ( イブジラスト 5 mg / kg と T M Z 、 およびイブジラスト 2 0 mg / kg と T M Z ) ( 図 4 参照 ) 。 T M Z と組み合わせた場合、二つのイブジラスト用量の間に有意差はなかった。図 5 は、イブジラスト ( 5 mg / kg ) 、 T M Z 単独、および併用治療 ( イブジラスト 5 mg / kg + T M Z 1 0 mg / kg ) と比較した対照マウスにおける生存割合を示す。

20

#### 【 0 1 3 8 】

これらの結果は、マウスの膠芽腫モデルにおいてイブジラストが陽性効果を有し、イブジラスト効果が用量依存的であることを示し ( 2 0 mg / kg は 5 mg / kg よりも効果的であった ) 、イブジラストが膠芽腫または再発性膠芽腫の治療に有効でありうることを示す。さらに、イブジラスト効果は、イブジラスト及び T M Z の組み合わせに対してより明らかであり、イブジラスト及び T M Z の組み合わせは、膠芽腫、又は再発性膠芽腫の治療に有効であり得ることを示唆した。

30

#### 【 0 1 3 9 】

実施例 2 : 患者由来膠芽腫を有する B a l b / c ノードマウスにおけるイブジラストおよびテモゾロミドの有効性

R N 1 細胞株の代わりに H W 1 細胞株を使用することを除き、実施例 1 と同じプロトコルが使用される。 H W 1 細胞株はメチル化 M G M T であり、かつ T M Z の極めて低レベルに対しても感受性である。

#### 【 0 1 4 0 】

実施例 1 に見られたのと同様の結果が示され、イブジラストおよび T M Z の組み合わせが膠芽腫または再発性膠芽腫の治療に有効でありうることを確認する。

40

#### 【 0 1 4 1 】

実施例 3 : ヒト研究 ( イブジラストのみ )

これは、補助療法としての、再発性のグレード 4 の膠芽腫を用いたイブジラストの安全性、忍容性および有効性を評価するための、単一施設、非盲検研究である。この研究の期間は 1 年である。 1 0 0 mg / 日までのイブジラストが、脳 M R I によって確認されたグレード 4 の再発性膠芽腫を有するヒト対象で、 5 2 週間にわたり 1 日 2 回経口投与される。最大 5 人までの患者が登録される。適格な対象は、年齢 1 8 歳以上の男性および女性からなる。この研究は、スクリーニングフェーズ、その後の治療フェーズ ( 5 2 週間 ) 、および追跡調査診察 ( 最終投与後 4 週間以内 ) からなる。

#### 【 0 1 4 2 】

50

有効性ポイント

主要有効性ポイントは、再発性膠芽腫に対する補助療法としてのイブジラストの安全性および忍容性を評価することである。二次的有効性ポイントは、再発性膠芽腫の補助療法としてのイブジラストの有効性に関するパイロットデータを得ることである。MRI（磁気共鳴画像法）を使用して、脳腫瘍サイズ（ $\text{cm}^2$ ）の変化を測定する。生存時間は、ステロイドによる救済治療を必要とする脳浮腫までの時間に加えて評価される。

【0143】

安全性評価項目

以下を有する対象の割合：

- ・治療下で発現した有害事象（TEAE）
- ・治療下で発現した重篤な有害事象（TESAE）
- ・治療下で発現した有害事象が原因となる治療の中断

10

【0144】

追加の安全性評価項目

臨床検査測定値（化学、血液学、尿検査）、バイタルサイン、および12誘導心電図（ECG）。

【0145】

スクリーニングフェーズ

スクリーニングフェーズの間、対象は、研究に対する適格性について評価される。以下の評価が実施される：以前の投薬治療の再検討を含む医療履歴、身長および体重を含む身体的検査、バイタルサイン、ならびに心電図。他の評価としては、臨床検査室、化学（肝臓酵素、ガンマ-グルタミルトランスフェラーゼなどを含む）、血液学、尿検査、および血清妊娠検査が含まれる。

20

包含基準

1. 年齢18歳以上
2. インフォームドコンセントフォームに署名する能力および意欲
3. グレード4 GBM（多形神経膠芽腫）、GBM、組織学的に確認された世界保健機関（WHO）基準
4. GBM細胞におけるマクロファージ阻害因子（MIF）/CD74の過剰発現を確認した
5. 外科的切除/減量、放射線化学療法、およびテモゾロミド化学療法後の再発または進行が記録されている。
6. スクリーニング前のMRI撮像による、測定可能なコントラスト強化型進行性または再発性GBM

30

除外基準

1. スクリーニングから2週間以内の、MRIまたはCTスキャンのいずれかによるグレード1を超える、急性頭蓋内出血または腫瘍内出血（出血の変化、点状の出血、またはヘモシデリンが回復した対象は研究に入る場合がある）
2. 対象を危険にさらす可能性のある、およびスクリーニング時における以下の臨床検査異常を有する任意の有意な臨床検査異常：
  - クレアチニン  $> 1.7 \text{ mg/dL}$
  - WBC  $< 3,000 \text{ mm}^3$
  - リンパ球  $< 800 \text{ mm}^3$
  - 血小板  $< 90,000 \text{ mm}^3$
3. スクリーニング前7日以内での  $1 \text{ mg/日}$  以上のクマジンを用いた抗凝固治療（低用量 [ $1 \text{ mg/日}$  以下] クマジン、ヘパリン、及び低分子量ヘパリンが許容される
4. 心臓の、不安定な代謝のまたは内分泌の障害、腎臓または肝臓疾患、腎臓結石の過去の病歴、高尿酸血症、高カルシウム血症、ミトコンドリア病、脂肪酸代謝の公知の障害、

40

50

ポルフィリン症、カルニチン欠損症、および膵炎を含む、追加的なリスクを呈しうる、任意の全身性疾患または不安定な医学的状態

5. 以下以外の非神経膠腫悪性腫瘍の病歴：

o 外科的に切除された非黒色腫皮膚癌または頸部の上皮内癌。

o 対象が、スクリーニング前の2年間に疾患のエビデンスを持たなかった場合の、2年以上前に診断された悪性腫瘍。

6. 薬物またはアルコールへの激しい依存、または治験責任医師の意見において研究要件の遵守を妨げるであろう任意の他の因子

7. ヒト免疫不全ウイルスまたはC型肝炎の病歴

8. 以前の療法に関連して有害事象共通用語基準（CTCAE）グレード2未満の毒性から回復していない

9. 妊娠または母乳で授乳中

10. 登録から1ヵ月以内の任意の治験薬の使用

【0146】

#### 治療フェーズ（52週間）

すべてのスクリーニング評価を完了し、すべての包含基準/除外基準を満たしている対象は再診を受け、治療第1日目に第一の用量を受ける。対象はMN-166 30mg BIDで開始される。最初の2週間の投与量は30mg BIDであり、その後、忍容性がある場合、50mg BIDまで漸増される。その後52週間、対象は定期的に再診を受ける（図2、評価スケジュールを参照されたい）。治療フェーズの間、安全性パラメータおよび有効性パラメータが評価され、併用薬が記録される。

【0147】

#### 個別の停止基準

イブジラストに関係すると考えられる3日を超えて連続するグレード2の吐き気および/または下痢、あるいは1日を超えるグレード3の吐き気および/または嘔吐という有害事象を経験した対象は、研究を中断される。さらに、イブジラストに関係すると考えられる1日を超えて持続するグレード3の腹痛という有害事象を経験した対象は、研究を中断される。

【0148】

#### 研究停止ルール

2人の対象がイブジラストに関係すると考えられるグレード4の有害事象を経験した場合、研究を停止する。

【0149】

#### 追跡調査フェーズ

研究を完了したすべての対象は、追跡調査のための再診を受け（最終投与から4週間以内）、有害事象状態を評価し、併用薬を記録する。

【0150】

#### 実施例4：ヒト研究（イブジラストおよびTMZ）

GBMは、28日間の投与サイクルのコースで、イブジラストおよびTMZを投与することにより治療される。TMZは、28日サイクルの1～5日目に（100、150または200mg/（m<sup>2</sup>\*日）の投与量で）投与される、または28日サイクルの1～21日目に（75mg/（m<sup>2</sup>\*日）の投与量で）投与される。治療は、連続サイクルを含む。

【0151】

イブジラストは、投与サイクル全体を通して同じ用量で投与される。可能な用量コホートは、1日当たり60mg（30mg b.i.d.）、または100mg（50mg 各b.i.d.）である。イブジラストは、1日当たり60mgの用量が良好に忍容されない場合、1日当たり40mg（20mg b.i.d.）の投与量で投与される。

【0152】

MDS C、調節性T細胞、およびCD4+T細胞の評価のために、治療前および治療後

10

20

30

40

50

に患者血液を採取する。

【0153】

患者の無増悪生存期間および全生存期間が評価される。

【0154】

均等物

本開示は特定の実施形態、および随意の特色によって具体的に開示されているが、本明細書に開示され、実施された本開示の修正、改善、および変形は、当業者によって用いられる場合があること、またかかる修正、改善および変形は、本開示の範囲内であるとみなされることが理解されるべきである。ここに提供される材料、方法、および実施例は、特定の実施形態を代表するものであり、また例示的であり、本開示の範囲に対する限界を意図するものではない。

10

【0155】

本開示は、本明細書で広く、一般的に説明されている。一般的な開示内に入るより狭い種および亜属の分類のそれぞれも、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記載されているかどうかにかかわらず、その部類から任意の主題を除去するという条件または否定的な限定を伴う、本開示の一般的な説明が含まれる。

【0156】

さらに、本開示の特徴または態様がマーカッシュ群にて記載されている場合には、それによって本開示がまた、マーカッシュ群の任意の個別のメンバーまたはメンバーのサブグループに関して記載されていることを、当業者は認識するものとなる。

20

【0157】

特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、本開示は代替のみならびに「および/または」を示す定義を指示するけれども、代替のみを示すと明示的に示唆していない限り、または代替が相互排他的でない限り、「および/または」を意味するために使用される。

【0158】

段落A．膠芽腫と診断された患者、または再発性膠芽腫を罹患した患者を治療する方法であって、

治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤を患者に投与することを含み、

30

イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤が、約20～約40日持続する投与サイクルを随意に繰り返す間に投与され、

かつ少なくとも一つ以上の他の治療剤が、各投与サイクルの最初の約3～約7日のみの間に投与される。

【0159】

段落B．段落Aの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、テモゾロミド（TMZ）、カルムスチン、ベパシズマブ、プロカルバジン、ヒドロキシウレア、イリノテカン、ロムスチン、ニモツズマブ、シロリムス、ミブサガルギン、カボザンチニブ、ロムスチン、オナルツズマブ、パツピロン（エポチロンB）、組換え腫瘍溶解性ポリオウイルス（PVS-RIPO）、または前述のうちの一つ以上の任意の組み合わせである。

40

【0160】

段落C．段落Aまたは段落Bの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、テモゾロミド（TMZ）である。

【0161】

段落D．段落A～Cのいずれか一つの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも3連続する投与サイクルに対して投与される。

【0162】

E．段落A～Dのいずれか一つの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも6連続する投与サイク

50

ルに対して投与される。

【0163】

F．段落A～Eのいずれか一つの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも12連続する投与サイクルに対して投与される。

【0164】

段落G．段落A～Fのいずれか一つの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも24連続する投与サイクルに対して投与される。

【0165】

段落H．段落A～Gのいずれか一つの方法であって、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。

【0166】

段落I．段落A～Hのいずれか一つの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、投与サイクルの毎日に投与される。

【0167】

段落J．段落A～Iのいずれか一つの方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり0.1mg～720mgである。

【0168】

段落K．段落A～Iのいずれか一つの方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり30mg～200mgである。

【0169】

L．段落A～Iのいずれか一つの方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり約60mg、または1日当たり約100mgである。

【0170】

段落M．段落A～Lのいずれか一つの方法であって、治療有効量のイブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩は、1日当たり2等用量を超えて患者に投与される。

【0171】

段落N．段落A～Mのいずれか一つの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、 $0.1\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 720\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される。

【0172】

段落O．段落A～Mのいずれか一つの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、 $50\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日}) \sim 250\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される。

【0173】

段落P．段落A～Mのいずれか一つの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤は、約 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、約 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、または約 $200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与される。

【0174】

段落Q．段落Aの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、

かつ少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第一投与サイクルの間に約 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で、第二投与サイクルの間に約 $100\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、約 $150\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ 、または約 $200\text{mg}/(\text{m}^2 \cdot \text{日})$ の投与量で投与され、

かつ任意の後続の投与サイクル中に、少なくとも一つ以上の他の治療剤が、第二投与サイクルの投与量と等しい投与量で投与される。

【0175】

段落R．段落Qの方法であって、少なくとも一つ以上の他の治療剤がTMZであり、TMZが経口投与される。

10

20

30

40

50

## 【0176】

段落S．段落Aの方法であって、イブジラストまたはその薬学的に許容可能な塩、および少なくとも一つ以上の他の治療剤は、少なくとも2連続する投与サイクルに対して投与され、イブジラストは、最初の二つの投与サイクルの間に1日当たり約60mgの投与量で投与される。

## 【0177】

段落T．段落A～Sのいずれか一つの方法であって、膠芽腫が古典的な膠芽腫、前神経膠芽腫、間葉系型膠芽腫、または神経膠芽腫である。

## 【0178】

段落U．段落A～Sのいずれか一つの方法であって、膠芽腫が古典的な膠芽腫である。

10

## 【0179】

段落V．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者は上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子の余分なコピーを持つか、または異常に高レベルのEGFRを発現する。

## 【0180】

段落W．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者が染色体10のヘテロ接合性を欠く。

## 【0181】

段落X．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者が染色体7の増幅を示す。

## 【0182】

段落Y．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者は、TP53、PDGFRA、IDH1、PTEN、およびNF1からなる群から選択される突然変異型遺伝子を有する。

20

## 【0183】

段落Z．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者がNEFL、GABRA1、SYT1、またはSLC12A5を発現する。

## 【0184】

段落AA．段落A～Uのいずれか一つの方法であって、患者がメチル化MGMTを発現する。



## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. <b>PCT/US2019/017430</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>A61K 31/4162(2006.01)i, A61K 31/495(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61P 35/00(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/4162; A61K 31/4174; A61K 31/4184; A61K 31/437; A61P 25/28; A61K 31/495; A61K 9/00; A61P 35/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS(KIPO internal) & Keywords: glioblastoma, ibudilast, temozolomide		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	“MediciNova announces positive results from a glioblastoma animal model study presented at the 2017 American Society of Clinical Oncology Annual Meeting in Chicago, Illinois.” Globe Newswire, 05 June 2017, pages 1-3 Retrieved from <URL: <a href="https://www.globenewswire.com/news-release/2017/06/05/1008294/0/en/MediciNova-Announces-Positive-Results-from-a-Glioblastoma-Animal-Model-Study-Presented-at-the-2017-American-Society-of-Clinical-Oncology-Annual-Meeting-in-Chicago-Illinois.html">https://www.globenewswire.com/news-release/2017/06/05/1008294/0/en/MediciNova-Announces-Positive-Results-from-a-Glioblastoma-Animal-Model-Study-Presented-at-the-2017-American-Society-of-Clinical-Oncology-Annual-Meeting-in-Chicago-Illinois.html</a> > See page 1.	1-27
X	“Abstract 2844: MIF/CD74 guided therapeutic strategy for relapsed glioblastoma patients.” Proceedings: AACR Annual Meeting 2014, 5-9 April 2014, San Diego, pages 1-4 Retrieved from <URL: <a href="http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/2844.short">http://cancerres.aacrjournals.org/content/74/19_Supplement/2844.short</a> > See abstract.	1-27
X	MCDONALD, K. L. et al. “P01.20 Treatment of recurrent glioblastoma with the cytokine inhibitor, ibudilast in combination with temozolomide.” Neuro-Oncology, 2017, Vol. 19, Suppl 3, page iii27 See abstract.	1-27
<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 "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 28 May 2019 (28.05.2019)		Date of mailing of the international search report <b>28 May 2019 (28.05.2019)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer LEE, Ki Cheul Telephone No. +82-42-481-3353

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/US2019/017430**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2016-0361298 A1 (GLOBAVIR BIOSCIENCES, INC.) 15 December 2016 See the whole document.	1-27
A	WO 2009-009529 A1 (MEDICINOVA, INC.) 15 January 2009 See the whole document.	1-27

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2019/017430**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016-0361298 A1	15/12/2016	WO 2016-201354 A1	15/12/2016
WO 2009-009529 A1	15/01/2009	EP 2187882 A1	26/05/2010
		EP 2187882 B1	09/01/2013
		EP 2567699 A1	13/03/2013
		JP 2010-533193 A	21/10/2010
		JP 2014-062118 A	10/04/2014
		JP 5468001 B2	09/04/2014
		US 2009-0062330 A1	05/03/2009
		US 2012-0214839 A1	23/08/2012
		US 2013-0217718 A1	22/08/2013
		US 2014-0171463 A1	19/06/2014
		US 2015-0011581 A1	08/01/2015
		US 2017-0014390 A1	19/01/2017
		US 2017-0020851 A1	26/01/2017
		US 8138201 B2	20/03/2012
		US 8338453 B2	25/12/2012
		US 9114136 B2	25/08/2015
		US 9314452 B2	19/04/2016

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. F I テーマコード (参考)  
**A 6 1 P 25/00 (2006.01) A 6 1 P 25/00**

(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, 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, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, 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, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . S P A N
- 2 . T w e e n

(74) 代理人 100144794

弁理士 大木 信人

(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 マクドナルド, ケリー

オーストラリア連邦 2 0 5 2 ニューサウスウェールズ州, シドニー, ザ ユニバーシティ オ  
 ブ サウス ウェールズ, ローウィ キャンサー リサーチ センター内

F ターム(参考) 4C084 AA19 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZB26 ZC75

4C086 AA01 AA02 CB05 MA02 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZB26  
 ZC75