

(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2018-511642

(P2018-511642A)

(43) 公表日 平成30年4月26日(2018.4.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/343 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/343	4 C 0 8 5
<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 39/395 (2006.01)</b>	A 6 1 K 39/395 N	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/7068 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7068	
<b>A 6 1 K 31/4402 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4402	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 46 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2017-554375 (P2017-554375)	(71) 出願人	510055334
(86) (22) 出願日	平成28年4月18日 (2016.4.18)		ボストン バイオメディカル, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成29年11月30日 (2017.11.30)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02139, ケンブリッジ, メモリアルドライブ 640
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/028179	(74) 代理人	100114775
(87) 国際公開番号	W02016/168858		弁理士 高岡 亮一
(87) 国際公開日	平成28年10月20日 (2016.10.20)	(74) 代理人	100121511
(31) 優先権主張番号	62/149,349		弁理士 小田 直
(32) 優先日	平成27年4月17日 (2015.4.17)	(74) 代理人	100202751
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 岩堀 明代
		(74) 代理人	100191086
			弁理士 高橋 香元

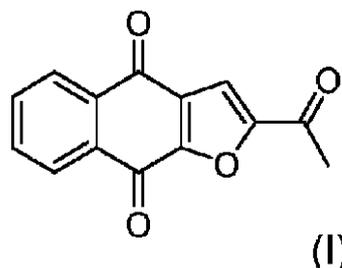
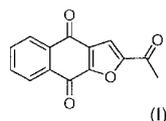
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を治療するための方法

## (57) 【要約】

式(I)の少なくとも1種類の化合物、ならびにパニツムマブ、セツキシマブ、カペシタピン、CAPOX、レゴラフェニブ、およびFOLFOXから選択される少なくとも1種類の追加の抗癌療法を投与することを含む方法、ならびにこれらを含むキット。

## 【化1】



【選択図】 なし

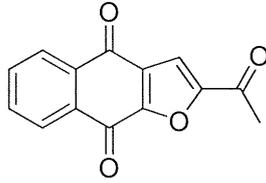
## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験体における癌を治療するための方法であって、少なくとも 1 種類の前抗 E G F R 療法で癌が進行した被験体に、

式 ( I ) :

## 【化 1】



( I )

10

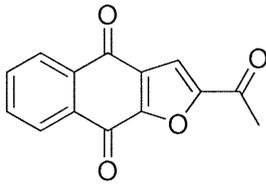
の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量、ならびに  
 パニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から  
 選択される少なくとも 1 種類のパニツムマブ化合物の治療有効量、または  
 セツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から  
 選択される少なくとも 1 種類のセツキシマブ化合物の治療有効量  
 を投与することを含む、方法。

## 【請求項 2】

20

被験体を抗 E G F R 療法に対して再感受性化するための方法であって、少なくとも 1 種類  
 の抗 E G F R 療法で癌が進行した被験体に、式 ( I ) :

## 【化 2】



( I )

30

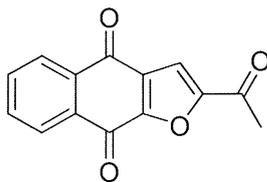
の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量を投与する、方法。

## 【請求項 3】

被験体において同時に ( i ) 生存および / または自己再生癌幹細胞を阻害、低下、およ  
 び / または減少させ、( i i ) 異種癌細胞の生存および / または増殖を阻害、低下、およ  
 び / または減少させる方法であって、それを必要とする被験体に、

式 ( I ) :

## 【化 3】



( I )

40

の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量、ならびに

( a ) パニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和  
 物から選択される少なくとも 1 種類のパニツムマブ化合物の治療有効量、

( b ) セツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和  
 物から選択される少なくとも 1 種類のセツキシマブ化合物の治療有効量、

( c ) カベシタピン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和

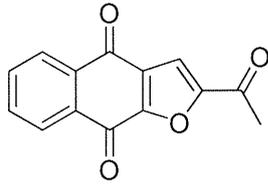
50

物から選択される少なくとも1種類のカペシタビン化合物の治療有効量、  
 (d) レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒  
 和物から選択される少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物の治療有効量、または  
 (e) FOLFOXの治療上有効な処方計画  
 を投与することを含む、方法。

【請求項4】

被験体における癌を治療するための方法であって、少なくとも1種類の前カペシタビン  
 療法で癌が進行した被検体に、  
 式(I)：

【化4】



(I)

10

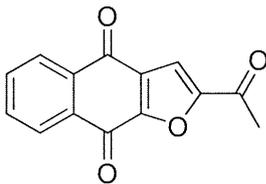
の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびに  
 カペシタビン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から  
 選択される少なくとも1種類のカペシタビン化合物の治療有効量  
 を投与することを含む、方法。

20

【請求項5】

被験体をカペシタビン療法に対して再感受性化するための方法であって、少なくとも1  
 種類の前カペシタビン療法で癌が進行した被験体に、式(I)：

【化5】



(I)

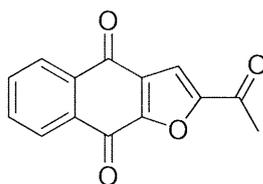
30

の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【請求項6】

被験体における癌を治療するための方法であって、少なくとも1種類の前レゴラフェニ  
 ブ療法で癌が進行した被検体に、  
 式(I)：

【化6】



(I)

40

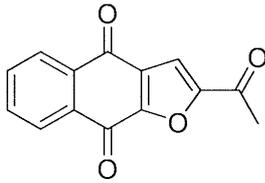
の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびに  
 レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物か  
 ら選択される少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物の治療有効量  
 を投与することを含む、方法。

【請求項7】

50

被験体をレゴラフェニブ療法に対して再感受性化するための方法であって、少なくとも 1 種類の前レゴラフェニブ療法で癌が進行した被験体に、式 (I) :

【化 7】



(I)

10

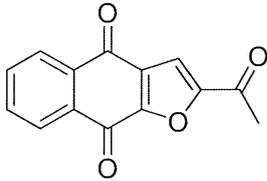
の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量を投与する、方法。

【請求項 8】

被験体における癌を治療するための方法であって、少なくとも 1 種類の前 FOLFEX 療法で癌が進行した被験体に、

式 (I) :

【化 8】



(I)

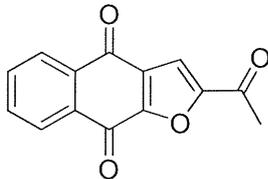
20

の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量、および FOLFEX の治療上有効な処方計画を投与することを含む、方法。

【請求項 9】

被験体を FOLFEX 療法に対して再感受性化するための方法であって、少なくとも 1 種類の前 FOLFEX 療法で癌が進行した被験体に、式 (I) :

【化 9】



(I)

30

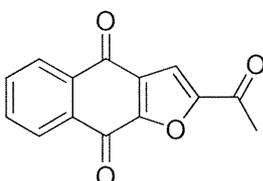
の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量を投与する、方法。

40

【請求項 10】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、式 (I)

【化 10】



(I)

を有する化合物、プロドラッグ、誘導體、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩

50

、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される、請求項 1 ~ 9 および 23 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、カペシタビン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタビン化合物の治療有効量、ならびにオキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のオキサリプラチン化合物の治療有効量とともに投与される、請求項 3 または 23 に記載の方法。

【請求項 12】

オキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のオキサリプラチン化合物の治療有効量を投与することをさらに含む、請求項 4 に記載の方法。

10

【請求項 13】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、FOLFEX の治療上有効な処方計画および少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤の治療有効量とともに投与される、請求項 3 または 23 に記載の方法。

【請求項 14】

少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤の治療有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 15】

前記少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤が、ベバシズマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される、請求項 13 または 14 に記載の方法。

20

【請求項 16】

前記被験体の癌が異常な Stat3 経路と関連する、請求項 1、2、または 4 ~ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 17】

前記分化した腫瘍細胞が異常な Stat3 経路と関連する癌由来である、請求項 3、23、または 24 に記載の方法。

【請求項 18】

異常な Stat3 と関連する前記癌が、結腸腺癌、直腸腺癌、胃食道接合部腺癌、胃腺癌、膵臓腺癌、食道腺癌、胆管癌、肝細胞癌、および結腸直腸癌から選択される、請求項 16 または 17 に記載の方法。

30

【請求項 19】

異常な Stat3 経路と関連する前記癌が、進行、転移性、切除不能、または再発性である、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、1日に約 480 mg、約 960 mg、または約 1000 mg の用量で投与される、請求項 1 ~ 9 および 23 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 21】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、分割された用量で投与される、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 22】

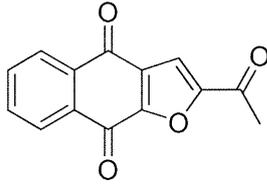
式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が、約 240 mg の用量を 1日に 2回、約 480 mg の用量を 1日に 2回、または約 500 mg の用量を 1日に 2回投与される、請求項 1 ~ 9 および 23 ~ 24 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 23】

被験体における癌を治療する方法であって、それを必要とする被験体に、式 (I) :

50

## 【化 1 1】



(I)

の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量、ならびに

(a) パニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のパニツムマブ化合物の治療有効量、

(b) セツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のセツキシマブ化合物の治療有効量、

(c) カペシタビン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタビン化合物の治療有効量、

(d) レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のレゴラフェニブ化合物の治療有効量、または

(e) F O L F O X の治療上有効な処方計画

を投与することを含む、方法。

## 【請求項 24】

前記癌が進行、転移性、切除不能、再発性、および/または難治性である、請求項 2 3 に記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本出願は、2015年4月17日出願、米国特許仮出願第62/149,349号のU.S.C. § 119下での優先権を主張し、その内容が参考として本明細書に援用される。

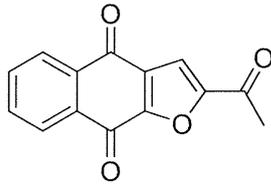
## 【0002】

本明細書では、式 (I) の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量を、(i) パニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のパニツムマブ化合物、(ii) セツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のセツキシマブ化合物、(iii) 任意に少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤と併用して、ロイコボリン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のロイコボリン化合物、オキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のオキサリプラチン化合物、ならびに 5 - フルオロウラシル、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類の 5 - フルオロウラシル化合物 (成分の組み合わせは以後、「F O L F O X」と呼ぶ)、(iv) オキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のオキサリプラチン化合物と任意に組み合わせられた、カペシタビン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタビン化合物 (成分の組み合わせは以後、「C A P O X」と呼ぶ)、または (v) レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のレゴラフェニブ化合物の、治療有効量と併用して含む組み合わせを、被験体に投与することを含む方法が開示される。

## 【0003】

式 (I) の少なくとも 1 種類の化合物は、式 (I) を有する化合物、

## 【化 1】



(I)

10

プロドラッグ、誘導體、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される。

## 【背景技術】

## 【0004】

米国単独での癌死亡者は年ごとに数十万人を数える。手術、放射線療法、および化学療法による癌の特定な型の治療における進歩に関わらず、多くのタイプの癌は基本的に治すことができない。効果的な治療が特定の癌に利用できるまでさえ、このような治療の副作用が重篤であり、生活の質に著しい低下をもたらし得る。

## 【発明の概要】

## 【発明が解決しようとする課題】

20

## 【0005】

ほとんどの従来の化学療法剤は、特に進行した固形腫瘍を有する患者にとって、毒性および限定された効能を有する。従来の化学療法剤は癌性細胞だけでなく非癌性細胞にも損傷をもたらす。このような化学療法剤化合物の治療指標（すなわち、癌細胞と正常細胞の間を区別する治療能力の評価）は極めて低いものであり得る。しばしば、癌細胞を殺すのに効果的な化学療法剤の用量は正常細胞も殺し、これらは特に頻りに細胞分裂を行っている正常細胞（上皮細胞および骨髄細胞など）である。正常細胞が治療による影響を受けるとき、脱毛、造血の抑制、および吐き気のような副作用が生じ得る。患者の健康全般によっては、このような副作用は化学療法の投与を妨げ得、または少なくとも、患者にとって極めて不快で不安であり、癌患者の残りの生活の質を著しく低下させ得る。腫瘍退縮によって化学療法に反応する癌患者にとってさえ、癌はしばしば直ちに再燃して進行し、化学療法に対する最初の反応後より多い転移を形成する。このような再発性癌は化学療法剤に対して高い耐性または難治性となる。後述するように、癌幹細胞（CSC）または高い幹細胞性を有する癌細胞（高幹細胞性癌細胞）は、速い腫瘍再発、およびさらなる従来の化学療法に対する耐性に関与する。

30

## 【0006】

CSCは、次の4つの特性を有すると考えられている。

1. 幹細胞性 - 本明細書で使用されるとき、幹細胞性は自己再生して癌細胞に分化する能力を意味する（Gupta PBら, Nat. Med. 2009; 15(9): 1010 - 1012）。CSCは全癌細胞集団の少ない部分のみであるが（Clarke MF, Biol. Blood Marrow Transplant. 2009; 11(2 suppl 2): 14 - 16）、これらは腫瘍を大きくする癌細胞の異種系統を生じることができる（Guptaら 2009）。さらにCSCは別の部位に移動する能力を有し、このときその幹細胞性特性、それによるこれらの部位での腫瘍の再増殖を維持する（Jordan CTら, N. Engl. J. Med. 2006; 355(12): 1253 - 1261）。

40

2. 異常なシグナル化経路 - CSC幹細胞性はシグナル化経路の下方調節と関連し、腫瘍を再増殖させて遠位部位に移動するこれらの能力に関与し得る。正常な幹細胞では、幹細胞性シグナル化経路はしっかりと制御されて遺伝的に完全である。これに反し、CSCにおける幹細胞性シグナル化経路は下方調節され、これらの細胞を自己再生させて癌細胞

50

に分化させることができる (A j a n i ら 2 0 1 5 を参照する)。幹細胞性シグナル化経路の下方調節は化学療法および放射線療法に対する C S C 耐性ならびに癌の再発および転移に関与する。C S C における幹細胞性の誘発および維持に含まれる例示的な幹細胞性シグナル化経路には、J A K / S T A T、W n t /  $\beta$ -カテニン、ヘッジホッグ、N o t c h、および N a n o g が含まれる (B o m a n B M ら, J . C l i n . O n c o l . 2 0 0 8 ; 2 6 ( 1 7 ) : 2 8 2 8 - 2 8 3 8)。

3 . 従来療法に対する耐性 - エビデンスは C S C が従来化学療法および放射線療法に耐性を有することを示唆する。このような耐性の基礎となる詳細なメカニズムは十分理解されていないが、腫瘍微小環境を伴う C S C の幹細胞性経路 (B o m a n ら 2 0 0 8 を参照する) およびシグナル化経路の異常調節 (B o r o v s k i T . ら, C a n c e r R e s . 2 0 1 1 ; 7 1 ( 3 ) : 6 3 4 - 6 3 9) がこのような耐性に関与している可能性がある。

4 . 腫瘍の再発および転移に関与する能力 - 化学療法および放射線は腫瘍におけるほとんどの細胞を殺し得るが、C S C は従来療法に耐性であり、根絶されない C S C は原発部位または遠位部位のいずれかで腫瘍の再増殖または再発をもたらし得る (J o r d a n ら 2 0 0 6 を参照)。前述のように、C S C は異なる部位に移動する能力を獲得し、これらの部位で微小環境との相互作用を通して幹細胞性を維持する可能性があり、転移腫瘍増殖を可能にする (B o m a n ら 2 0 0 8 参照)。

#### 【0007】

転写因子であるシグナル伝達性転写因子 3 (本明細書では S t a t 3 と呼ぶ) は S t a t ファミリーのメンバーであり、サイトカイン/増殖因子に反応して活性化されて増殖、生存、および他の生物学的過程を促進する潜在的転写因子である。S t a t 3 は癌遺伝子であり、限定されないが、例えばヤヌスキナーゼ (J A K)、S r c ファミリーキナーゼ、E G F R、A b l、K D R、c - M e t、および H e r 2 を含む増殖因子受容体チロシンキナーゼによって仲介される主要なチロシン残基のリン酸化によって活性化され得る。Y u , H . S t a t 3 : L i n k i n g o n c o g e n e s i s w i t h t u m o r i m m u n e e v a s i o n i n A A C R 2 0 0 8 A n n u a l M e e t i n g (A A C R 2 0 0 8 年、年次会議における発癌と腫瘍免疫回避の関連), 2 0 0 8 . サンディエゴ、カリフォルニア州。チロシンリン酸化では、リン酸化された S t a t 3 (p S t a t 3) はホモダイマーを形成して核に移動し、ここで標的遺伝子のプロモーターにおける特異的 D N A 反応エレメントと結合し、遺伝子発現を誘発する。P e d r a n z i n i , L . ら, J . C l i n . I n v e s t . , 2 0 0 4 . 1 1 4 ( 5 ) : p . 6 1 9 - 2 2 .

#### 【0008】

正常細胞では、S t a t 3 活性化は一時的でしっかり制御されており、例えば 3 0 分から数時間継続する。しかし、S t a t 3 はすべての主な癌腫ならびにいくつかの血液腫瘍を含む広い範囲の様々なヒト癌において異常な活性であることが認められている。持続的に活性な S t a t 3 が、乳癌、肺癌、結腸直腸癌 (C R C)、卵巣癌、肝細胞癌腫、多発性骨髄腫などの半数以上、頭頸部癌の 9 5 % 以上で発生する。S t a t 3 は癌進行において多くの役割を演じており、癌細胞の薬物耐性に関する主要なメカニズムの一つであると考えられている。有力な転写調節因子として、S t a t 3 は細胞サイクル、細胞生存、発癌、腫瘍浸潤、および転移に含まれる B c l - x 1、c - M y c、サイクリン D 1、V e g f、M M P - 2、およびサバイリンのような遺伝子を標的にする。C a t l e t t - F a l c o n e , R ら, I m m u n i t y , 1 9 9 9 . 1 0 ( 1 ) : p . 1 0 5 - 1 5、B r o m b e r g , J . F . ら, C e l l , 1 9 9 9 . 9 8 ( 3 ) : p . 2 9 5 - 3 0 3、K a n d a , N . ら, O n c o g e n e , 2 0 0 4 . 2 3 ( 2 8 ) : p . 4 9 2 1 - 2 9、S c h l e t t e , E . J . ら, J C l i n O n c o l , 2 0 0 4 . 2 2 ( 9 ) : p . 1 6 8 2 - 8 8、N i u , G . ら, O n c o g e n e , 2 0 0 2 . 2 1 ( 1 3 ) : p . 2 0 0 0 - 0 8、X i e , T . X . ら, O n c o g e n e , 2 0 0 4 . 2 3 ( 2 0 ) : p . 3 5 5 0 - 6 0。これはまた、腫瘍免疫監視および免疫細胞補充の主要な負

10

20

30

40

50

調節因子である。Kortylewski, M.ら, Nat. Med., 2005. 11 (12) : p. 1314 - 21、Burdelya, L.ら, J. Immunol., 2005. 174 (7) : p. 3925 - 31、およびWang, T.ら, Nat. Med., 2004. 10 (1) : p. 48 - 54。

【0009】

アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、Stat3の機能阻害型、および/またはチロシンキナーゼ活性の標的化阻害を用いたStat3シグナル化の抑止は、癌細胞増殖停止、アポトーシス、および転移頻度の低下をインビトロおよび/またはインビボの両方でもたらす。Pedranzini, L.ら, J. Clin. Invest., 2004. 114 (5) : p. 619 - 22、Bromberg, J. F.ら, Cell, 1999. 98 (3) : p. 295 - 303、Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11 (6) : p. 595 - 96、およびZhang, L.ら, Cancer Res, 2007. 67 (12) : p. 5859 - 64。

10

【0010】

さらに、Stat3は癌の広範なスペクトルにわたって、CSCの生存および自己再生能力における役割を演じている可能性がある。従ってCSCに対して活性を有する薬剤は癌患者にとって大いに要望であり得る (Boman, B. M.ら, J. Clin. Oncol. 2008. 26 (17) : p. 2795 - 99)。

【0011】

前述のように、CSCは癌細胞 (固形腫瘍または血液癌で認められる) の亜集団であり、幹細胞と通常関連する特性を有する。これらの細胞は化学療法による非幹性通常癌細胞の減少後、より速く増殖でき、化学療法後の速い再燃におけるメカニズムであり得る。非腫瘍原性である大部分の癌細胞とは対照的に、CSCは腫瘍原性 (腫瘍形成性) である。ヒト急性骨髄性白血病において、これらの細胞頻度は10,000個中1個未満である。Bonnet, D.およびJ. E. Dick, Nat. Med., 1997. 3 (7) : p. 730 - 37。このような細胞がほとんどすべての腫瘍型に存在するというエビデンスが増加している。しかし、癌細胞株が組織培養での増殖に特異的に適応する癌細胞の亜集団から選択されると、これらの細胞株の生物学的および機能的特性は劇的に変化する可能性がある。従って、すべての癌細胞株がCSCを含むわけではない。

20

【0012】

CSCは自己再生および複数の細胞型に分化する能力のような幹細胞特性を有する。これらは別の集団として腫瘍中で存続し、これらが、腫瘍塊の大部分を形成して表現型として疾患を特徴付ける分化した細胞を生じる。CSCは発癌、癌転移、癌再発、および再燃に基本的に関与することが実証されている。CSCはまた、例えば腫瘍開始細胞、癌幹様細胞、幹様癌細胞、高腫瘍原性細胞、または超悪性細胞とも呼ばれる。

30

【0013】

CSCは従来化学療法に本来耐性であり、これらが腫瘍細胞の大部分を殺す従来化学療法によって後に残されることを意味する。そのため、CSCの存在は癌の治療および療法といくつかの密接な関係を有する。これらは、例えば、疾患特定、選択的薬剤標的、癌転移および再発の予防、化学療法および/または放射線療法に難治性の癌の治療、化学療法または放射線療法に本来的に耐性である癌の治療、ならびに癌との戦いにおける新規戦略の開発を含む。

40

【0014】

癌治療の効能は、試験の初期段階では、しばしばこれらが死滅させる腫瘍塊の量によって測定される。CSCは腫瘍細胞集団の非常に小さい割合を形成し、これらが分化した後代とは著しく異なる生物学的特性を有するため、腫瘍塊の測定は幹細胞に特異的に作用する薬剤は選択していない可能性がある。実際、CSCは放射線耐性であり、化学療法剤および標的化薬剤に難治性である。正常な体性幹細胞は化学療法剤に本来耐性である - これらは薬剤を排出する様々なポンプ (例えば、多剤耐性タンパク質ポンプ)、高いDNA修復能力を有し、遅い細胞交替速度 (化学療法剤は速い複製の細胞を本来標的にする) を有

50

している。CSCは正常幹細胞の変異した片割れであり、これらが治療で生き残れることを可能にする同様な機能も有し得る。言い換えると、従来の化学療法は、新しい細胞を生じることができない大部分の腫瘍を形成する分化した（または分化している）細胞を殺す。腫瘍を生じたCSC集団は触れられないまま疾患を再燃させる可能性がある。さらに化学療法剤による治療は、化学療法耐性CSCのみを残す可能性があり、そのため後から続く腫瘍も化学療法に耐性である可能性がある。癌幹細胞は放射線療法（XRT）に耐性であることも実証されている。Hambardezyanら, *Cancer Cell*, 2006.10(6): p.454-56、およびBaumann, M.ら, *Nat. Rev. Cancer*, 2008.8(7): p.545-54。

#### 【0015】

生残するCSCは腫瘍を再集合化させて再燃を引き起こすことができるため、CSCに対する戦略を含む抗癌療法は大いに有望である。Jones RJら, *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96(8): 583-585。CSC経路を標的化することによって、活動的で切除不能な腫瘍および難治性または再発性癌を有する患者を治療、ならびに腫瘍転移および再発を防止することが可能であり得る。従って、CSC経路を標的化する特異的療法の開発は、癌患者、特に転移疾患を有するこれらの患者の生存および生活の質を向上し得る。この未開発の可能性を解き明かすことは、CSC自己再生および生残に選択的に重要である経路の特定および検証を含む可能性がある。癌および胚幹細胞または成体幹細胞における腫瘍形成の根底にある複数の経路は過去に解明されているが、癌幹細胞の自己再生および生残の経路は未だに明らかでない。

#### 【0016】

CSCの特定および分離の方法が報告されている。使用される方法は主にCSCが薬剤を排出する能力を利用する、あるいは癌幹細胞と関連する表面マーカーの発現に基づいている。

#### 【0017】

例えば、CSCは多くの化学療法剤に耐性であり、CSCがABC G2 (BCRP-1) および他のATP結合カセット(ABC)スーパーファミリーメンバーのような薬剤排出ポンプをほとんど至る所で過剰発現するということは、驚くにはあたらない。Ho, M.ら, *Cancer Res.*, 2007.67(10): p.4827-33、Wang, J.ら, *Cancer Res.*, 2007.67(8): p.3716-24、Haraguchi, N.ら, *Stem Cells*, 2006.24(3): p.506-13、Doyle, L.A.およびD.D.Ross., *Oncogene*, 2003.22(47): p.7340-58、Alvi, A.J.ら, *Breast Cancer Res.*, 2003.5(1): p.R1-R8、Frank, N.Y.ら, *Cancer Res.*, 2005.65(10): p.4320-33、ならびにSchattton, T.ら, *Nature*, 2008.451(7176): p.345-49。従って、本来は造血および白血病幹細胞を多量化するのに使用されるサイドポピュレーション(SP)技術が、CSCを特定および分離するためにも使用された。Kondo, T.ら, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2004.101(3): p.781-86。最初にGoode llらによって報告されたこの技術は、Hoechst 33342のような蛍光色素の特異的ABCトランスポーター依存性排出を利用して、CSCが豊富な細胞集団を限定する。Doyle, L.A.およびD.D.Ross., *Oncogene*, 2003.22(47): p.7340-58、ならびにGoode ll, M.A.ら, *J. Exp. Med.* 1996.183(4) p.1797-806。特に、SPはベラパミルを用いて薬剤排出を阻止することによって明らかにされ、この時点で色素がもはやSPからポンプアウトされない。

#### 【0018】

取り組みはまた、CSCを腫瘍の大部分から区別する特異的マーカーを発見することに焦点を当てている。正常な成体幹細胞と本来関連しているマーカーは、CSCマーカーでもあり、CSCの高い腫瘍原性によって共分離されることが認められている。CSCによ

10

20

30

40

50

って一般的に発現される表面マーカーにはCD44、CD133、およびCD166が含まれる。Al-Hajj, M.ら, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2003. 100(7): p. 3983-88、Collins, A.T.ら, Cancer Res., 2005. 65(23): p. 10946-51、Li, C.ら, Cancer Res., 2007. 67(3): p. 1030-37、Ma, S.ら, Gastroenterology, 2007. 132(7): p. 2542-56、Ricci-Vitiani, L.ら, Nature, 2007. 445(7123): p. 111-15、Singh, S. K.ら, Cancer Res., 2003. 63(18): p. 5821-28、およびBleau, A.M.ら, Neurosurg. Focus, 2008. 24(3-4): p. E28。これらの表面マーカーの特異的な発現に主に基づいた腫瘍細胞の分類は、現在報告されている高い腫瘍原性CSCの大部分で説明されている。従って、これらの表面マーカーは、癌細胞株および大部分の腫瘍組織からのCSCの特定および分離について検証されている。

10

**【0019】**

miRNA(非対称RNA二本鎖)を用いることによって、有力なStat3選択的サイレンシングが高幹細胞性癌細胞で達成されている。このStat3サイレンシングは癌細胞幹細胞性の下方調節、および/または高幹細胞性癌細胞の生存および自己再生の阻害をもたらす得る。

**【0020】**

さらに、幹細胞性遺伝子の高発現量を有する患者は、臨床試験で式(I)の化合物による治療後に延長された全生存期間を示している。

20

**【0021】**

いくつかの実施形態では、式(I)の少なくとも1種類の化合物はCSC増殖および生存の阻害剤である。米国特許番号8,877,803号により、式(I)の化合物はStat3経路活性を $\sim 0.25 \mu\text{M}$ の細胞IC<sub>50</sub>によって阻害する。式(I)の少なくとも1種類の化合物は、米国特許番号8,877,803号の例えば例13によって合成することができる。いくつかの実施形態では、式(I)の少なくとも1種類の化合物は癌を治療する方法で使用される。PCT特許出願番号PCT/US2014/033566号、例6により、式(I)の少なくとも1種類の化合物は進行した癌を有する患者における臨床試験を提起するために選択された。米国特許番号8,877,803号およびPCT特許出願番号PCT/US2014/033566号の開示が本明細書にその全体として参考によって組み込まれている。

30

**【課題を解決するための手段】****【0022】**

本発明者らは驚くべきことに、式(I)の少なくとも1種類の化合物が、被験体が少なくとも1種類の前療法に対して耐性または非反応性が現れている、または現れ始めているときでさえ、少なくとも1種類の前療法に対して被験体を再感受性化し得ることを発見した。少なくとも1種類の前療法は、抗EGFR(内皮増殖因子受容体)療法、セツキシマブ療法、FOLFOLX療法、カペシタビン療法、およびレゴラフェニブ療法から選択することができる。

40

**【0023】**

例えば、本発明者らは驚くべきことに、式(I)の少なくとも1種類の化合物とパニツムマブの治療組み合わせは、前抗EGFR療法に失敗した癌のある種のタイプを有する患者に抗腫瘍活性を生じることを発見している。

**【0024】**

いくつかの実施形態では、本明細書において被験体を抗EGFR療法に対して再感受性化する方法が開示される。

**【0025】**

いくつかの実施形態では、本明細書において(i)癌幹細胞の生存および/または自己再生、および/または(ii)異種癌細胞の増殖を、同時に阻害、低下、および/または

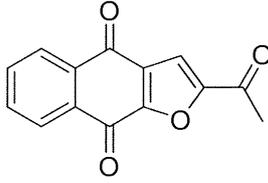
50

減少させるための方法が開示される。

【0026】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、それを必要とする被験体に、式(I)：

【化2】



(I)

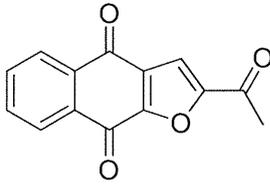
10

を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびにパニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のパニツムマブ化合物の治療有効量を投与することを含む。

【0027】

いくつかの実施形態では、本明細書においてそれを必要とする被験体に、式(I)：

【化3】



(I)

20

を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびにセツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のセツキシマブ化合物の治療有効量を投与することを含む方法が提供される。

30

【0028】

本発明者らはまた驚くべきことに、式(I)の少なくとも1種類の化合物およびFOLFFOXの治療組み合わせは、前FOLFFOX療法に失敗している癌のある種のタイプを有する患者に抗腫瘍活性をもたらすことを発見している。

【0029】

いくつかの実施形態では、本明細書において被験体をFOLFFOX療法に対して再感受性化するための方法が開示される。

【0030】

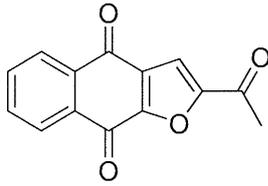
いくつかの実施形態では、本明細書において(i)癌幹細胞の生存および/または自己再生、および/または(ii)異種癌細胞の増殖を、同時に阻害、低下、および/または減少させるための方法が開示される。

40

【0031】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、それを必要とする被験体に、式(I)：

## 【化4】



(I)

を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびにFOLFLOXの治療上有効な処方計画、および任意に、例えばベパシズマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の血管新生阻害剤を投与することを含む。

10

## 【0032】

本発明者らはまた、式(I)の少なくとも1種類の化合物とカペシタピンの治療組み合わせは、オキサリプラチンの併用または無併用で、癌のある種のタイプを有する患者に抗腫瘍活性をもたらすことを発見している。

## 【0033】

いくつかの実施形態では、本明細書において被験体をカペシタピン療法に対して再感受性化するための方法が開示される。

20

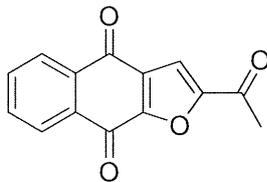
## 【0034】

いくつかの実施形態では、本明細書において(i)癌幹細胞の生存および/または自己再生、および/または(ii)異種癌細胞の増殖を、同時に阻害、低下、および/または減少させるための方法が開示される。

## 【0035】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、それを必要とする被験体に、式(I)：

## 【化5】



(I)

を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の化合物の治療有効量、カペシタピンの治療有効量、ならびに任意にオキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物を投与することを含む。

30

## 【0036】

本発明者らはまた、式(I)の少なくとも1種類の化合物とレゴラフェニブの治療組み合わせは、癌のある種のタイプを有する患者に抗腫瘍活性をもたらすことを発見している。

40

## 【0037】

いくつかの実施形態では、本明細書において被験体をレゴラフェニブ療法に対して再感受性化するための方法が開示される。

## 【0038】

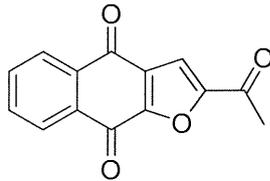
いくつかの実施形態では、本明細書において(i)癌幹細胞の生存および/または自己再生、および/または(ii)異種癌細胞の増殖を、同時に阻害、低下、および/または減少させるための方法が開示される。

50

## 【0039】

いくつかの実施形態では、これらの方法は、それを必要とする被験体に、式(I)：

## 【化6】



(I)

10

を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の化合物の治療有効量、ならびにレゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物の治療有効量を投与することを含む。

## 【0040】

いくつかの実施形態では、前述の方法のいずれかの癌は、結腸直腸癌（例えば、K-Ras野生型）、食道癌、食道腺癌、胃食道接合部癌、胃食道腺癌、軟骨肉腫、結腸直腸癌、直腸腺癌、結腸腺癌、膵臓腺癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、メラノーマ、胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、副腎皮質癌、胆管癌、および肝細胞癌から選択される。

20

## 【0041】

いくつかの実施形態では、キットが開示され、(1)式(I)の少なくとも1種類の化合物、(2)(a)パニツムマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のパニツムマブ化合物、(b)セツキシマブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のセツキシマブ化合物、(c)ロイコボリン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のロイコボリン化合物、5-フルオロウラシル、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の5-フルオロウラシル化合物、少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物またはその医薬品として許容可能な塩およびこれらのいずれかの溶媒和物、ならびに任意に少なくとも1種類の血管新生阻害剤、(d)カペシタピン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のカペシタピン化合物、ならびに任意にオキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物、または(e)レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物、ならびに(3)投与および/または使用のための取扱説明書を含む。

30

## 【0042】

本開示の態様および実施形態は次の詳細な説明から示され、あるいは容易に明らかにされる。前述の全般的な説明および下記に詳細される説明は例示として説明としてだけのものであり、特許請求を制限することは意図されていないと理解されるべきである。

40

## 【図面の簡単な説明】

## 【0043】

【図1】癌におけるStat3経路を示す図である。

【図2】癌幹細胞の特異的および従来の癌療法を示す図である。

【図3】従来療法を用いた治療後に癌幹細胞および癌幹細胞性特性による再燃および転移の開始を示す図である。

【図4(A)】FaDu細胞株における - カテニン、Nanog、Smc、およびSox2量に対するそれぞれ2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、ス

50

ニチニブ、ゲムシタピン、およびカルボプラチンの治療の効果を示す図である。

【図4(B)】FaDu細胞株における - カテニン、NanoG、Smo、およびSox2量に対するそれぞれ2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、スニチニブ、ゲムシタピン、およびカルボプラチンの治療の効果を示す図である。

【図4(C)】FaDu細胞株における - カテニン、NanoG、Smo、およびSox2量に対するそれぞれ2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、スニチニブ、ゲムシタピン、およびカルボプラチンの治療の効果を示す図である。

【図4(D)】FaDu細胞株における - カテニン、NanoG、Smo、およびSox2量に対するそれぞれ2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン、スニチニブ、ゲムシタピン、およびカルボプラチンの治療の効果を示す図である。

【図5】ヌードマウスのヒト結腸癌異種移植腫瘍(SW480)における癌幹細胞性バイオマーカーp - Stat3および - カテニンのタンパク質量に対する2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの治療の効果を示す図である。

【図6】癌異種移植腫瘍モデルにおける癌幹細胞性バイオマーカーp - Stat3および - カテニンのタンパク質量での治療の効果を示す図である。

【図7】癌幹細胞における2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンと5 - フルオロウラシルの併用の、加算した効果よりも大きいことを示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書で使用される用語の定義を次に示す。ここで群または用語として示される最初の定義は、他に指示がない限り、本明細書全体を通して個別にその群または用語あるいは別の群の一部として適用する。

【0045】

用語「約」が数字の範囲と結びつけて使用されるとき、これはこれらの数値の上および下で境界を広げることによってその範囲を修正する。一般的に、用語「約」は本明細書では、数値を表示値の20%、10%、5%、または1%の変動で上および下に修正するために使用される。いくつかの実施形態では、用語「約」は数値を表示値の10%の変動で表示値の上および下に修正するために使用される。いくつかの実施形態では、用語「約」は数値を表示値の5%の変動で表示値の上および下に修正するために使用される。いくつかの実施形態では、用語「約」は数値を表示値の1%の変動で表示値の上および下に修正するために使用される。

【0046】

用語「投与する」、「投与している」、または「投与」は本明細書ではこれらの最も広い意味で使用される。これらの用語は本明細書で説明される化合物または医薬組成物を被験体に導入するあらゆる方法を意味し、化合物を被験体に全身、局所、またはその位置で導入することを含むことができる。このため、組成物(化合物を含有または非含有のいずれでも)から被験体に導入される本開示の化合物は、これらの用語に包含される。これらの用語が用語「全身的」または「全身に」とともに使用されるとき、これらは血流における化合物または組成物のインピボでの全身吸収、または蓄積、それに続く全身にわたる分布を意味する。

【0047】

用語「被験体」は一般的には本明細書で説明される化合物または医薬組成物を投与することができる生物を意味する。被験体は哺乳動物または哺乳動物細胞であることができ、ヒトまたはヒト細胞を含む。また本用語は細胞またはドナーあるいは当該細胞のレシピエントを含む生物を意味する。様々な実施形態において、用語「被験体」はあらゆる動物(例、哺乳動物)を意味し、ヒト、哺乳動物、非哺乳動物に限定されないが、非ヒト霊長類、マウス、ウサギ、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウマ、ウシ、ニワトリ、両生類、および爬虫類などを含み、本明細書で説明される化合物または医薬組成物のレシピエントであるべきである。状況によっては、用語「被験体」と「患者」はヒト被験体に関して本明細書では置き換え可能で使用される。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 4 8 】

用語「効果的な量」および「治療有効量」は、下記で示されるように、限定されないが、疾患治療を含む意図した結果を実施するのに十分である、本明細書で説明される化合物または医薬組成物の量を意味する。いくつかの実施形態では、「治療有効量」は、癌細胞の検出可能な死滅あるいは増殖または拡張の阻害、腫瘍のサイズまたは数、および/または癌のレベル、病期、進行および/または重篤度の他の測定で効果的な量である。いくつかの実施形態では、「治療有効量」は全身、局所、またはその位置（例えば、被検体においてその位置で産生される化合物の量）で投与される量を意味する。治療有効量は、意図された適用（インビトロまたはインビボ）、または被験者の体重および年齢、疾患状態の重篤度、投与方法などの治療される被験体および疾患の状態に応じて変わり得、このことは従来技術の当業者によって容易に判断され得る。また本用語は、細胞移動の低下などの標的細胞における特定の反応を誘発する用量に適用される。特定の用量は、例えば、特定の医薬組成物、被験体およびその年齢ならびに現在の健康状態または健康状態のリスク、従うべき投与処方計画、疾患の重篤度、他の薬剤との併用投与の有無、投与の時機、投与される組織、およびこれが送達される身体的送達系に応じて変化し得る。

10

## 【 0 0 4 9 】

本明細書で使用されるとき、用語「治療」、「治療している」、「改善している」、および「促進する」は置き換え可能で使用され得る。これらの用語は、限定されないが、治療効果および/または予防効果を含む効果的または所望の結果を得るための方法を意味する。治療効果によって、治療される根底にある疾患の根絶または改善を意味する。また、治療効果は根底にある疾患と関連する生理学的症状の1つ以上の根絶または改善によって達成され、改善が被験体で観察されるが、それにも関わらず、被験体は依然として根底にある疾患を有し得る。予防効果では、医薬組成物は特定疾患を発症するリスクを有する被験体、またはこの疾患の診断がなされていないとしても疾患の生理学的症状の1つ以上を報告している被験体に投与することができる。

20

## 【 0 0 5 0 】

被験体における用語「癌」は、制御不能な増殖、不死、転移可能性、速い成長および増殖速度、ならびに特定の形態学的特徴などの癌発生細胞に一般的な特性を有する細胞の存在を意味する。しばしば、癌細胞は腫瘍または塊の形態であるが、このような細胞は被験体に単独で存在し得、あるいは白血病細胞またはリンパ腫細胞のような独立した細胞として血流中で循環し得る。本明細書で使用される癌の例には、限定されないが、肺癌、膵臓癌、骨癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚または眼球内黒色腫、乳癌、子宮癌、卵巣癌、結腸癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、胃癌、消化器癌、胃または胃食道接合部（GEJ）腺癌、副腎皮質癌、肝細胞癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道癌、胃食道接合部癌、胃食道腺癌、軟骨肉腫、結腸直腸腺癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、ユーイング肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、膀胱癌、精巣癌、尿管癌、腎盂癌、中皮腫、肝細胞癌、胆道癌、腎臓癌、腎細胞癌、慢性または急性白血病、リンパ球性リンパ腫、中枢神経系（CNS）の新生物、脊髄軸腫瘍、脳幹神経膠腫、多形性グリア芽腫、星状細胞腫、シュワン腫、上衣腫、髄芽腫、髄膜腫、扁平上皮細胞癌、下垂体腺腫を含み、上記癌のいずれかの難治性型、または上記癌の1種類以上の組み合わせを含む。例示した癌のいくつかは全般的用語に含まれ、本用語に含まれる。例えば、泌尿器科癌は全般的用語であり、膀胱癌、前立腺癌、腎臓癌、精巣癌などを含み、肝胆道癌は別の全般的用語であり、肝臓癌（これ自体が全般的用語であり、肝細胞癌または胆管細胞癌を含む）、胆嚢癌、胆道癌、または膵臓癌を含む。泌尿器科癌および肝胆道癌の両方は本開示によって考慮され、用語「癌」に含まれる。

30

40

## 【 0 0 5 1 】

また、用語「癌」には「固形腫瘍」が含まれる。本明細書で使用されるとき、用語「固形腫瘍」は肉腫、癌腫、およびリンパ腫のような異常な腫瘍塊を形成する、癌などのこれらの状態を意味する。固形腫瘍の例には、限定されないが、非小細胞肺癌（NSCLC）、神経内分泌腫瘍、胸腺種、線維腫、転移性結腸直腸癌（mCRC）などが含まれる。い

50

くつかの実施形態では、固形腫瘍疾患には腺腫、扁平上皮癌、大細胞癌などが含まれる。

【0052】

いくつかの実施形態では、癌は結腸直腸癌（例えば、K-Ras野生型）である。いくつかの実施形態では、癌は結腸腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は直腸腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃食道接合部（GEJ）腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は膵臓腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胆管癌である。いくつかの実施形態では、癌は食道腺癌である。いくつかの実施形態では、癌は肝細胞癌である。

【0053】

用語「進行する」、「進行した」、および「進行」は、（1）進行性疾患（PD）の前療法（例えば、化学療法）に対する反応、（2）前療法（例えば、化学療法）による治療後の1つ以上の新規病変の出現、および（3）標的病変の直径の合計が、対照として試験における最小合計（これはベースラインの合計が試験において最小の場合、ベースラインの合計を含める）に対して、少なくとも5%（例えば、10%、20%）増加、の少なくとも1つを意味する。

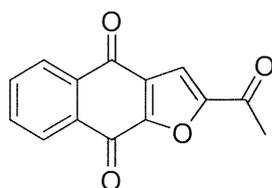
【0054】

本明細書で使用されるとき、「再感受性化」は、以前に前療法（例えば、化学療法）処方計画に耐性、非反応性、または多少反応性だった被験者を、その前療法（例えば、化学療法）処方計画に感受性、反応性、またはさらに反応性にすることを意味する。

【0055】

本明細書で使用されるとき、用語「式（I）の少なくとも1種類の化合物」は、式（I）を有する化合物、

【化7】



(I)

プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の化合物を意味する。

【0056】

いくつかの実施形態では、式（I）を有する化合物のプロドラッグおよび誘導体はStat3阻害剤である。式（I）を有する化合物のプロドラッグの非限定例は、米国付与前公開番号2012/0252763号に化合物番号4011および4012として記載されているリン酸エステルおよびリン酸ジエステル、また、米国特許番号9,150,530号に記載されている適切な化合物である。式（I）を有する化合物の誘導体の非限定例は、米国特許番号8,877,803号開示されている誘導体を含む。米国付与前公開番号2012/0252763号ならびに米国特許番号9,150,530号および8,877,803号の開示が本明細書に参考によって組み込まれている。

【0057】

次に示される式（I）を有する化合物は、

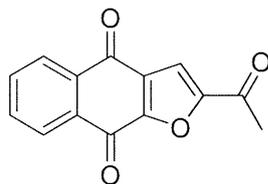
10

20

30

40

## 【化 8】



(I)

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン、ナパブカシン、または B B I 6 0 8 としても知られ、これらの互変異性体を含み得る。

10

## 【 0 0 5 8 】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを調製する適切な方法は、その結晶型および追加的な癌幹細胞性阻害剤を含め、W O 2 0 0 9 / 0 3 6 0 9 9、W O 2 0 0 9 / 0 3 6 1 0 1、W O 2 0 1 1 / 1 1 6 3 9 8、W O 2 0 1 1 / 1 1 6 3 9 9、および W O 2 0 1 4 / 1 6 9 0 7 8 として公開された共同 P C T 出願に記載されており、各出願の内容は本明細書に参考によって組み込まれている。

## 【 0 0 5 9 】

用語「塩」は、本明細書で使用されるとき、無機および/または有機の酸および塩基によって形成される酸および/または塩基塩を含む。本明細書で使用されるとき、用語「医薬品として許容可能な塩」は、確実な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレ르기ー反応、および/または同様な事象を伴わずに被験体の組織と接触して使用するのに適しており、正当な効果/リスク比で均衡化されている、これらの塩を意味する。医薬品として許容可能な塩は従来技術で良く知られている。例えば、B e r g e r は、J . P h a r m a c e u t i c a l S c i e n c e s ( 1 9 7 7 ) 6 6 : 1 - 1 9 で医薬品として許容可能な塩を詳細に説明している。

20

## 【 0 0 6 0 】

医薬品として許容可能な塩は、無機または有機酸によって生成され得る。適切な無機酸の非限定例には、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、および過塩素酸が含まれる。適切な有機酸の非限定例には、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、およびマロン酸が含まれる。適切な医薬品として許容可能な塩の他の非限定例には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ベシル酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2 - ヒドロキシ - エタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2 - ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3 - フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、および吉草酸塩が含まれる。いくつかの実施形態では、塩を生じ得る有機酸には、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、乳酸、トリフルオロ酢酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、およびサリチル酸が含まれる。

30

40

## 【 0 0 6 1 】

塩は開示される化合物の分離および精製の際にその場で、または別々に、この化合物を適切な塩基または酸とそれぞれ反応させることなどによって調製し得る。塩基から得られる医薬品として許容可能な塩の非限定例には、アルカリ金属、アルカリ土金属、アンモニウム、および  $N^+ (C_{1-4} \text{アルキル})_4$  塩が含まれる。適切なアルカリまたはアルカリ

50

土金属塩の非限定例には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、およびアルミニウム塩が含まれる。さらに、適切な医薬品として許容可能な塩の非限定例には、必要に応じて、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウム、ならびにハロゲン化物、水酸化物、カルボン酸塩、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、低級アルキルスルホン酸塩、およびアリールスルホン酸塩などの対イオンを用いて形成されるアミンカチオンが含まれる。塩を生じ得る適切な有機塩基の非限定例には、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン、天然由来置換アミンを含む置換アミン、環状アミン、ならびにイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、およびエタノールアミンのような塩基性イオン交換樹脂が含まれる。いくつかの実施形態では、医薬品として許容可能な塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウム、およびマグネシウム塩から選択することができる。

10

**【0062】**

用語「溶媒和物」は、本開示の化合物の1つ以上の分子を1種類または複数の溶媒の1つ以上の分子とともに含む集合体を示す。本開示の化合物の溶媒和物は、例えば水和物を含む。

**【0063】**

本明細書で使用される用語「FOLFOLX」は、オキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物、5-フルオロウラシル、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類の5-フルオロウラシル化合物(5-FUとしても知られている)、フォリン酸(ロイコボリンとしても知られている)、レボフォリン酸(フォリン酸のレボアイソフォーム)、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のフォリン酸化合物を含む併用療法(例えば、化学療法)を意味する。本明細書で使用される用語「FOLFOLX」は、これらの成分に関するいずれの特定な量または投与処方計画に限定されることは意図されていない。むしろ、本明細書で使用される時、「FOLFOLX」は、あらゆる量および投与処方計画におけるこれらの成分のすべての組み合わせを含む。本明細書で使用される時、用語「FOLFOLX」のいずれの列挙も個別成分の列挙で置き換え得る。例えば、用語「FOLFOLX」は、「オキサリプラチン、オキサリプラチンの医薬品として許容可能な塩、オキサリプラチンの溶媒和物、およびオキサリプラチンの医薬品として許容可能な塩の溶媒和物から選択される少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物、5-フルオロウラシル、5-フルオロウラシルの医薬品として許容可能な塩、5-フルオロウラシルの溶媒和物、および5-フルオロウラシルの医薬品として許容可能な塩の溶媒和物から選択される少なくとも1種類の5-フルオロウラシル化合物、ならびにロイコボリン、レボフォリン酸、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のフォリン酸化合物」という表現で置き換えることができる。

20

30

**【0064】**

FOLFOLXの「治療上有効な処方計画」は、本明細書で使用される時、次に説明されるように、限定されないが、疾患治療を含む意図された結果をもたらすのに十分な投与処方計画に従って投与される、本明細書で定められるFOLFOLXの成分の治療有効量を意味する。いくつかの実施形態では、FOLFOLXの治療上有効な処方計画は、オキサリプラチンをロイコボリンとともに静脈内に、続いて5-FUを静脈内に投与することを含む。いくつかの実施形態では、FOLFOLXの治療上有効な処方計画は、オキサリプラチンを約50~約200mg/m<sup>2</sup>の量で、ロイコボリンの約200~約600mg/m<sup>2</sup>の量とともに静脈内に、続いて5-FUを約1200~約3600mg/m<sup>2</sup>の量で静脈内に投与することを含む。いくつかの実施形態では、FOLFOLXの治療上有効な処方計画は、オキサリプラチン約85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン約400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内に、続いて5-FUの約2400mg/m<sup>2</sup>を静脈内に投与することを含む。いくつかの実施形態では、FOLFOLXの治療上有効な処方計画は、オキサリプラチン85mg

40

50

$/m^2$  をロイコボリン  $400\text{ mg}/m^2$  とともに静脈内に、続いて 5 - FU を  $400\text{ mg}/m^2$  のボラス投与および 5 - FU を  $1200\text{ mg}/m^2$  /日 (46 ~ 48 時間で全量  $2400\text{ mg}/m^2$ ) で連続静脈注入によって投与することを含む。いくつかの実施形態では、FOLFOX の上記の治療上有効な処方計画は数日毎、例えば 7 日、14 日、または 21 日毎に繰り返される。いくつかの実施形態では、FOLFOX の治療上有効な処方計画は、1 日目にオキサリプラチン  $85\text{ mg}/m^2$  を静脈内注入およびロイコボリン  $200\text{ mg}/m^2$  を静脈内注入で別々のバッグから同時に 120 分かけて投与し、続いて 5 - FU の  $400\text{ mg}/m^2$  を 2 ~ 4 分かけて静脈内ボラス注入、続いて 5 - FU の  $600\text{ mg}/m^2$  を 500 mL の D5W (5% デキストロス液) 中で 22 時間連続静脈内注入し、2 日目にロイコボリン  $200\text{ mg}/m^2$  を 120 分かけて静脈内注入、続いて 5 - FU の  $400\text{ mg}/m^2$  を 2 ~ 4 分かけて静脈内ボラス注入、続いて 5 - FU の  $600\text{ mg}/m^2$  を 22 時間連続静脈内注入することを含む。いくつかの実施形態では、FOLFOX の治療上有効な処方計画は、1 ~ 2 日目にオキサリプラチン  $100\text{ mg}/m^2$  を 120 分かけて静脈内注入、同時にロイコボリン  $400\text{ mg}/m^2$  (またはレボロイコボリン  $200\text{ mg}/m^2$ ) を静脈内注入、続いて 5 - FU の  $400\text{ mg}/m^2$  を静脈内ボラス注入、続いて 46 時間かけて 5 - FU 注入し (最初の 2 サイクルは  $2400\text{ mg}/m^2$ 、毒性がない場合は  $3000\text{ mg}/m^2$  に増加)、3 ~ 14 日目は休止する。いくつかの実施形態では、FOLFOX は隔週で投与される。

10

## 【0065】

いくつかの実施形態では、パニツムマブは毎週投与される。いくつかの実施形態では、約  $6\text{ mg}/\text{kg}$  用量のパニツムマブが隔週で投与される。いくつかの実施形態では、約  $6\text{ mg}/\text{kg}$  用量のパニツムマブが 60 分かけて静脈注入として投与される。

20

## 【0066】

いくつかの実施形態では、セツキシマブは毎週投与される。いくつかの実施形態では、約  $250\text{ mg}/m^2$  用量のセツキシマブが毎週投与される。いくつかの実施形態では、約  $250\text{ mg}/m^2$  用量のセツキシマブが、60 分かけて静脈注入として投与される。いくつかの実施形態では、1 種類以上の初回用量が投与される。いくつかの実施形態では、 $400\text{ mg}/m^2$  の初回用量が投与される。いくつかの実施形態では、 $400\text{ mg}/m^2$  の初回用量が 120 分かけて静脈内注入として投与される。

30

## 【0067】

いくつかの実施形態では、カペシタピンは毎週投与される。いくつかの実施形態では、カペシタピンは 1 日に 2 回などの分割した用量で経口投与される。いくつかの実施形態では、カペシタピンは 1 日に 2 回 (BID)  $1000\text{ mg}/m^2$  の用量で 3 週毎に 2 回経口投与される。

## 【0068】

いくつかの実施形態では、カペシタピンはオキサリプラチンと併用して投与される。本明細書で使用される用語「CAPOX」は、カペシタピン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタピン化合物、ならびにオキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタピン化合物を含む併用療法 (例えば、化学療法) を意味する。本明細書で使用される用語「CAPOX」は、これらの成分のいずれかの特定の量または投与処方計画に限定されることは意図されていない。むしろ、本明細書で使用されるとき、「CAPOX」はあらゆる量および投与処方計画におけるこれらの成分のすべての組み合わせを含む。例えば、用語「CAPOX」は、「カペシタピン、カペシタピンの医薬品として許容可能な塩、カペシタピンの溶媒和物、およびカペシタピンの医薬品として許容可能な塩の溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタピン化合物、ならびにオキサリプラチン、オキサリプラチンの医薬品として許容可能な塩、オキサリプラチンの溶媒和物、およびオキサリプラチンの医薬品として許容可能な塩の溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のカペシタピン化合物」という表現で置き換えることができる。

40

50

## 【0069】

C A P O X の「治療上有効な処方計画」は、本明細書で使用されるとき、次に説明されるように、限定されないが、疾患治療を含む意図された結果をもたらすのに十分な投与処方計画に従って投与される本明細書で定められる C A P O X の成分の治療有効量を意味する。いくつかの実施形態では、C A P O X の治療上有効な処方計画は、3 週サイクルで、通常全部で 8 サイクルによって実施する。いくつかの実施形態では、カペシタピンは 1 日 2 回で 2 週間経口投与され、一方、オキサリプラチンはこのサイクルの 1 日目に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、次のサイクル前に 1 週間の休止期間がある。いくつかの実施形態では、C A P O X の治療上有効な処方計画は、カペシタピン  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  1 日 2 回の経口およびオキサリプラチン  $130 \text{ mg} / \text{m}^2$  の静脈内の投与を含む。いくつかの実施形態では、C A P O X の治療上有効な処方計画は、カペシタピン  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  1 日 2 回の 1 4 日間連続した経口投与、およびオキサリプラチン  $130 \text{ mg} / \text{m}^2$  の数日毎、例えば 2 1 日毎の静脈内投与を含む。いくつかの実施形態では、治療上有効な処方計画は 2 1 日毎に繰り返す。カペシタピンが 1 日に 2 回  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  用量で耐容性である場合、投与量は最初のサイクル後に耐容されるとき、1 日に 2 回  $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$  用量に増加し得る。

10

## 【0070】

いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは毎日投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは 1 日に 1 回投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは約  $100 \sim 200 \text{ mg}$  の用量で経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは  $120 \text{ mg}$  の用量で経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは  $160 \text{ mg}$  の用量で経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは  $40 \text{ mg}$  錠剤 4 錠の分割用量で投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブは低脂肪食とともに経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブの治療上有効な処方計画は 4 週サイクルを含み、各サイクルではレゴラフェニブは連続した 7、1 4、または 2 1 日間で 1 日 1 回経口投与される。いくつかの実施形態では、レゴラフェニブの治療上有効な処方計画は 4 週サイクルを含み、各サイクルではレゴラフェニブは連続した 2 1 日間で 1 日 1 回経口投与される。

20

## 【0071】

いくつかの実施形態では、式 ( I ) の化合物は F O L F O X および少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤とともに投与することができる。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 種類の血管新生阻害剤は、ベバシズマブおよびその医薬品として許容可能な塩から選択される。いくつかの実施形態では、ベバシズマブ (例えば、 $5 \text{ mg} / \text{kg}$ ) は、フォリン酸 (またはロイコポリンカルシウム)、および / またはフルオロウラシル、および / またはオキサリプラチンの注入後に静脈内投与される。いくつかの実施形態では、ベバシズマブは隔週で投与される。

30

## 【0072】

本明細書で開示される少なくとも 1 種類の化合物は医薬組成物の形態であり得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は式 ( I ) の少なくとも 1 種類の化合物および少なくとも 1 種類の医薬品として許容可能な担体を含み得る。いくつかの実施形態では、医薬組成物は 1 種類以上の化合物および少なくとも 1 種類の医薬品として許容可能な担体を含み得、ここで 1 種類以上の化合物は、被験体において式 ( I ) の化合物ならびにその医薬品として許容可能な塩および溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類の化合物に転化されることができる (すなわち、プロドラッグ)。

40

## 【0073】

本明細書で使用される用語「担体」は、含有されて、対象医薬化合物を体の 1 つの器官または部分から体の別の器官または部分に運搬または輸送することができる、例えば液体または固体増量剤、希釈剤、添加剤、溶媒、またはカプセル化剤などのような、医薬品として許容可能な物質、組成物、または賦形剤を意味する。各担体は製剤における他の原料

50

と適合性があり、患者に有害でないという意味で「許容可能」でなければならない。医薬品として許容可能な担体、担体、および/または希釈剤の非限定例には、ラクトース、グルコース、およびスクロースのような糖、トウモロコシデンプンおよびジャガイモデンプンのようなデンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、および酢酸セルロースのようなセルロースおよびその誘導体、粉末トラガカント、モルト、ゼラチン、タルク、カカオバターおよび坐薬ワックスのような賦形剤、ピーナツオイル、綿実オイル、ベニバナオイル、ゴマオイル、オリーブオイル、コーンオイル、およびダイズオイルのようなオイル、プロピレングリコールのようなグリコール、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールのようなポリオール、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルのようなエステル、寒天、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムのような緩衝化剤、アルギン酸、発熱物質を含まない水、等張性生理食塩水、リンゲル溶液、エチルアルコール、リン酸緩衝液、および医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が含まれる。湿潤剤、乳化剤、ならびにラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、およびポリエチレンオキシド - ポリプロピレンオキシドコポリマーのような界面活性剤、同様に着色剤、放出剤、コーティング剤、甘味料、香料と香料、保存剤、および抗酸化剤も組成物に含むことができる。

10

20

30

40

50

**【0074】**

いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約160~約1500mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約160~約1000mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約300~約700mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約700~約1200mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約800~約1100mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約850~約1050mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は約960~約1000mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物の全量は1日1回投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日約480mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日約960mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日約1000mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物の全量は、1日に2回(BID)またはそれ以上などの、1日に2回以上に分割された用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日に2回、約80~約750mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日に2回、約80~約500mgの量で投与され得る。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日に2回、約240mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日に2回、約480mgの用量で投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は1日に2回、約500mgの用量で投与される。

**【0075】**

経口投与に適している本明細書で開示される医薬組成物は、カプセル、カシェ、ピル、錠剤、菱形錠剤(通常、スクロースおよびアカシアまたはトラガントである香味ベースを使用)、粉末、顆粒、水性または非水性液体の溶液、水性または非水性液体の懸濁液、水中油エマルジョン、油中水エマルジョン、エリキシル、シロップ、トローチ(ゼラチン、グリセリン、スクロース、および/またはアカシアのような不活性ベースを使用)、および/またはマウスウォッシュの剤形であることができ、それぞれは本開示の少なくとも1種類の化合物の所定量を含む。

**【0076】**

本明細書で開示される医薬組成物はボーラス、舐剤、またはペーストとして投与し得る。

**【0077】**

経口投与用の固体投与剤形（カプセル、錠剤、ピル、糖衣錠、粉末、顆粒など）は、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムのような１種類以上の医薬品として許容可能な担体、および／またはデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、および／またはケイ酸のような充填剤または増量剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、および／またはアカシアなどの結合剤、グリセロールなどの保湿剤、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、炭酸ナトリウム、およびグリコール酸デンプンナトリウムなどの崩壊剤、パラフィンなどの溶解遅延剤、第四級アンモニア化合物などの吸収促進剤、例えばセチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、およびポリエチレンオキシド - ポリプロピレンオキシドコポリマーなどの湿潤剤、カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの界面活性剤、ならびに着色剤のいずれかと混合され得る。カプセル、錠剤、およびピルの場合、医薬組成物は緩衝化剤も含み得る。同様なタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの添加剤を用いて、ソフトおよびハード充填ゼラチンカプセルにおける充填剤として使用され得る。

10

20

30

40

50

**【 0 0 7 8 】**

経口投与用の液体投与剤形は、医薬品として許容可能なエマルション、マイクロエマルション、溶液、懸濁液、シロップ、およびエリキシルを含み得る。有効成分に加えて液体投与剤形は従来技術で一般的に使用されている不活性希釈剤を含むことができ、例えば水または他の溶媒、可溶化剤、および乳化剤などであり、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、オイル（特に綿実オイル、ピーナッツオイル、コーンオイル、胚芽オイル、オリーブオイル、カスターオイル、およびゴマオイル）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物などが挙げられる。さらに、ヒドロキシプロピル - シクロデキストリンなどのシクロデキストリンを使用して化合物を溶解することができる。

**【 0 0 7 9 】**

医薬組成物はまた、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味料、香味剤、着色剤、香料、および保存剤を含むことができる。懸濁液は本開示による１種類以上の化合物に加えて懸濁化剤を含むことができ、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微細結晶セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、およびトラガカント、ならびにこれらの混合物などが挙げられる。

**【 0 0 8 0 】**

本明細書で開示される医薬組成物は、直腸または腔投与のために坐薬とすることができ、本開示による１種類以上の化合物を、例えばココアバター、ポリエチレングリコール、坐薬ワックス、またはサリチル酸を含む１種類以上の適切な非刺激性添加剤または担体とともに混合して調製することができ、室温では固体だが体温で液体であり、従って直腸または腔で融解して本開示の医薬有効成分を放出する。腔投与に適した医薬組成物は、従来技術で適切であることが知られている担体を含むペッサリー、タンポン、クリーム、ジェル、ペースト、フォーム、またはスプレー製剤も含み得る。

**【 0 0 8 1 】**

本開示の医薬組成物または医薬錠剤の局所または経皮投与のための投与剤形には、粉末、スプレー、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ジェル、溶液、パッチ、および吸入剤を含むことができる。医薬組成物または医薬錠剤は、無菌条件下で、医薬品として許容可能な担体、および必要とされ得る保存剤、緩衝剤、または高圧ガスとともに混合することができる。

**【 0 0 8 2 】**

軟膏、ペースト、クリーム、およびジェルは、本開示の医薬組成物または医薬錠剤に加えて、動物および植物脂肪、オイル、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、ならびに酸化亜鉛、またはこれらの混合物などの添加剤を含むことができる。

【0083】

粉末およびスプレーは、本開示の医薬組成物または医薬錠剤に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物を含むことができる。さらに、スプレーはクロロフルオロヒドロカーボンのような一般的な高圧ガス、ならびにブタンおよびプロパンのような揮発性非置換炭化水素を含むことができる。

【0084】

眼科製剤、眼用軟膏、粉末、溶液なども本開示の範囲内であると解釈される。

【0085】

非経口投与に適した組成物は、少なくとも1種類の医薬品として許容可能な無菌等張性水性または非水性溶液、分散、懸濁液またはエマルジョン、あるいは使用直前に無菌注射用水または分散に再構成され得る無菌粉末を含むことができ、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、製剤を意図されたレシピエントの血液と等張にする溶質、懸濁化剤、または増粘剤を含むことができる。

【0086】

様々な実施形態では、本明細書で説明される組成物は、式(I)の化合物およびその医薬品として許容可能な塩および溶媒和物から選択される少なくとも1種類の化合物および1種類以上の界面活性剤を含む。いくつかの実施形態では、界面活性剤はラウリル硫酸ナトリウム(SLS)、ドデシル硫酸ナトリウム(SDS)、または1種類以上のポリオキシシルグリセリドである。例えば、ポリオキシシルグリセリドはラウロイルポリオキシシルグリセリド(Gelucireと呼ぶこともある)またはリノレオイルポリオキシグリセリド(Labrafilと呼ばれることもある)であることができる。このような組成物の例はPCT特許出願番号PCT/US2014/033566号に示されており、その内容は本明細書にその全体が組み込まれている。

【0087】

前述のように、本明細書で開示される方法は、被験体における異常なStat3経路活性と関連する少なくとも1つの障害を治療し得る。異常なStat3経路活性は、リン酸化Stat3(pStat3)の発現またはその代替となる上流または下流調節物質の発現によって特定することができる。

【0088】

Stat3経路は、IL-6のようなサイトカインに反応して、あるいはEGFR、JAK、Ab1、KDR、c-Met、Src、およびHer2のようなチロシンキナーゼによって活性化され得る。Stat3の下流エフェクターには、限定されないが、Bcl-x1、c-Myc、サイクリンD1、Vegf、MMP-2、およびサバイピンが含まれる。Stat3経路は表1に示すように、幅広い様々な癌で異常な活性であることが認められている。持続的に活性なStat3経路は、乳癌、肺癌、肝細胞癌、多発性骨髄腫の半数以上、頭頸部癌の95%以上で発生し得る。Stat3経路の抑制は、癌細胞増殖停止、アポトーシス、および転移頻度の低下を、インビトロおよび/またはインビボの両方でもたらす。

10

20

30

40

## 【表 1】

表 1

疾患			
腫瘍学的疾患	固形腫瘍	<i>Breast Cancer</i> (Watson, C. J. and W. R. Miller. Br. J. Cancer, 1995. 71(4): p. 840-44)	
		<i>Head and Neck Cancer</i> (SCCHN) (Song, J. I. and J. R. Grandis. Oncogene, 2000. 19(21): p. 2489-95)	
		<i>Lung Cancer</i> (Song, L., et al. Oncogene, 2003. 22(27): p. 4150-65)	10
		<i>Ovarian Cancer</i> (Savarese, T. M., et al. Cytokine, 2002. 17(6): p. 324-34)	
		<i>Pancreatic Cancer</i> (Toyonaga, T., et al. Cancer Lett., 2003. 201(1): p. 107-16)	
		<i>Colorectal carcinoma</i> (Corvinus, F. M., et al. Neoplasia, 2005. 7(6): p. 545-55)	20
		<i>Prostate Cancer</i> (Gao, B., et al. FEBS Lett., 2001. 488(3): p. 179-84)	
		<i>Renal Cell carcinoma</i> (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Melanoma</i> (Carson, W. E. Clin. Cancer Res., 1998. 4(9): p. 2219-28)	
		<i>Hepatocellular carcinomas</i> (Darnell, J. E. Nat. Med., 2005. 11(6): p. 595-96)	30
		<i>Cervical Cancer</i> (Chen, C. L., et al. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99)	
		<i>Endometrial Cancer</i> (Chen, C. L., et al. Br. J. Cancer, 2007. 96(4): p. 591-99)	
		<i>Sarcomas</i> (Lai, R., et al. J. Pathol., 2006. 208(5): p. 624-32; and )	
		<i>Brain Tumors</i> (Punjabi, A. S., et al. J. Virol., 2007. 81(5): p. 2449-58)	40

		<i>Gastric Cancers</i> (Kanda, N., et al. <i>Oncogene</i> , 2004. 23(28): p. 4921-29)	
	血液腫瘍	<i>Multiple Myeloma</i> (Puthier, D., et al. <i>Eur. J. Immunol.</i> , 1999. 29(12): p. 3945-50)	
	白血病	<i>HTLV-I-dependent Leukemia</i> (Migone, T. S., et al. <i>Science</i> , 1995. 269(5220): p. 79-81)	10
		<i>Chronic Myelogenous Leukemia</i> (Buettner, R., et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> , 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Acute Myelogenous Leukemia</i> (Spiekermann, K., et al. <i>Eur. J. Haematol.</i> , 2001. 67(2): p. 63-71)	
		<i>Large Granular Lymphocyte Leukemia</i> (Epling-Burnette, P. K., et al. <i>J. Clin. Invest.</i> , 2001. 107(3): p. 351-62)	20
	リンパ腫	<i>EBV-related/Burkitt's</i> (Weber-Nordt, R. M., et al. <i>Blood</i> , 1996. 88(3): p. 809-16)	
		<i>Mycosis Fungoides</i> (Buettner, R., et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> , 2002. 8(4): p. 945-54)	30
		<i>HSV Saimiri-dependent (T-cell)</i> (Buettner, R., et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> , 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Cutaneous T-cell Lymphoma</i> (Sommer, V. H., et al. <i>Leukemia</i> , 2004. 18(7): p. 1288-95)	40

		<i>Hodgkin's Diseases</i> (Buettner, R., et al. <i>Clin. Cancer Res.</i> , 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Anaplastic Large-cell Lymphoma</i> (Lai, R., et al. <i>Am. J. Pathol.</i> , 2004. 164(6): p. 2251-58)	

## 【0089】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの疾患は結腸直腸癌のような異常なStat3経路活性と関連する癌から選択され得る。

## 【0090】

最近の研究はCSCが腫瘍を再生できることを明らかにしている。これらのCSCは、継続する悪性増殖、癌転移、再発、および癌薬物耐性と機能的に関連していることが発表されている。CSCおよびこれらの分化した後代は、著しく異なる生物学的特性を有するものと考えられる。これらは腫瘍において区別可能で存続するが、まれな集団である。従来の癌薬剤スクリーニングは腫瘍塊の量の測定に依存し、従って幹細胞に特異的に作用する薬剤を特定し得ていない。実際、CSCは標準的な化学療法に耐性であり、標準的な化学療法治療後に豊富であり、難治性癌および再発をもたらすことができることが明らかにされている。CSCは放射線療法に耐性であることも実証されている。Baumann, M.ら, Nat. Rev. Cancer, 2008. 8(7): p. 545-54。CSCが分離されて報告された癌タイプには、乳癌、頭部癌、頸部癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、結腸直腸癌、前立腺癌、メラノーマ、多発性骨髄腫、カポジ肉腫、ユーイング肉腫、肝臓癌、髄芽腫、脳腫瘍、および白血病が含まれる。Stat3はCSC生存および自己再生因子として特定されている。従って、Stat3阻害剤はCSCを死滅させ、および/またはCSC自己再生を阻害し得る。いくつかの実施形態により、癌幹細胞または複数の癌幹細胞は、自己再生能力を有して腫瘍原性である癌幹細胞の微小集団を意味する。

10

## 【0091】

本明細書では、CSC生存および/または自己再生を阻害、低下、および/または減少させる方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物を含む少なくとも1種類の医薬組成物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。また、本明細書では、CSC生存および/または自己再生を阻害、低下、および/または減少させる方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。

20

## 【0092】

本明細書ではまた、被験体における従来の化学療法および/または標的化療法に難治性である少なくとも1種類の癌を治療する方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

30

## 【0093】

本明細書では、手術、腫瘍学的療法(例えば、化学療法)、および/または放射線療法に失敗している被験体における再発性癌を治療する方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

## 【0094】

本明細書ではまた、被験体における癌転移を治療または予防する方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

40

## 【0095】

本明細書では被験体における癌を治療する方法が開示され、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量を、少なくとも1種類の追加抗癌療法と併用して投与することを含む。

## 【0096】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の追加抗癌療法は、パニツムマブおよび/またはその医薬品として許容可能な塩または溶媒和物から選択される少なくとも1種類のパニツムマブ化合物の治療有効量である。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の追加抗癌療法は、セツキシマブおよび/またはその医薬品として許容可能な塩または溶媒

50

和物から選択される少なくとも1種類のセツキシマブ化合物の治療有効量である。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の追加抗癌療法は、治療有効量の血管新生阻害剤（例えば、ペバシズマブ）と併用または無併用での、治療上有効な処方計画FOLFFOXである。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の追加抗癌療法は、オキサリプラチン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物の治療有効量と併用または無併用での、カペシタビン、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のカペシタビン化合物の治療有効量である。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の追加抗癌療法は、レゴラフェニブ、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物の治療有効量である。

10

## 【0097】

いくつかの実施形態では、癌は、結腸直腸癌（例えば、K-Ras野生型）、食道癌、食道腺癌、胃食道接合部癌、胃食道腺癌、軟骨肉腫、結腸直腸腺癌、直腸腺癌、結腸腺癌、膵臓腺癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、メラノーマ、胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、副腎皮質癌、胆管癌、または肝細胞癌から選択される。

## 【0098】

いくつかの実施形態では、癌は進行性であり得る。いくつかの実施形態では、癌は難治性であり得る。いくつかの実施形態では、癌は再発性であり得る。いくつかの実施形態では、癌は転移性であり得る。いくつかの実施形態では、癌はSt t 3の過剰発現と関連し得る。いくつかの実施形態では、癌は核 - カテニン局在化と関連し得る。

20

## 【0099】

例

本明細書で開示される方法は、それを必要とする被験体に、式(I)の少なくとも1種類の化合物の治療有効量、および(i)少なくとも1種類のパニツムマブ化合物、(ii)少なくとも1種類のセツキシマブ化合物、(iii)少なくとも1種類の血管新生阻害剤と併用または無併用でFOLFFOX、(iv)少なくとも1種類のオキサリプラチン化合物と併用または無併用で少なくとも1種類のカペシタビン化合物、および(v)少なくとも1種類のレゴラフェニブ化合物から選択される少なくとも1種類の追加抗癌療法を投与することを含む。

30

## 【0100】

例1

抗EGFR療法での進行後に転移性結腸直腸癌(mCRC)を有する患者において、パニツムマブと併用した式(I)の化合物である2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を、フェーズIb/IIオープンラベル、多施設試験で試験して、併用の安全性、および予備的な抗癌活性を評価した。

## 【0101】

患者6名における用量制限した毒性(DLT)のクリアランス後、18名以上の患者を割り当てた。2015年4月分に割り当てられた患者24名全員は2次療法を超えて、そして12/24(50%)名は3次療法を超えて前治療された。

40

## 【0102】

進行したK-Ras野生型mCRCを有する患者は、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを1日に2回の経口投与をパニツムマブとともに受けた。具体的には、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを1日に2回480mgまたは500mgの用量で、パニツムマブの隔週6mg/kgと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。

## 【0103】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンとパニツムマブによる併用は、抗癌活性を示した。例えば、疾患制御(安定疾患(SD)+部分奏効(PR))が、抗EGFR未処置患者の9名中4名(44.4%)で認められた。これらの患者では、9

50

名中2名(22%)がPR(35.5%および33.3%退縮)、2名がSDを有した。  
【0104】

驚くべきことに、疾患制御(SDのみ)が抗EGFR(セツキシマブ)療法に失敗していた患者15名中8名(53.3%)で認められ、そのうち2名は退縮(12.9%および6.8%)を伴うSDを有した。いかなる特定の理論にも制限されることなく、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの存在は、患者がパニツムマブ治療に耐性を現わしていた、または現わし始めたときでさえ、患者をパニツムマブ治療に対して再感受性化するものと考えられた。

【0105】

無憎悪生存期間中央値(mPFS)は、抗EGFR未処置患者および以前に暴露された患者でそれぞれ9週および16.4週だった。

【0106】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンと隔週のパニツムマブの併用は、十分耐容された。最大耐容用量(MTD)は評価されず、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンは全用量のパニツムマブと併用で与えられた。この療法はまた安全性プロファイルが単独療法としての各処方計画と同様であることを示した。最も一般的な有害事象には、重度1~2の下痢、腹部痙攣、吐き気、嘔吐が含まれた。重度3の低カリウム血症および脱水症状が患者2名で発生した。重大な薬理動態的相互作用は認められなかった。

【0107】

このフェーズIb/II試験は、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンと隔週パニツムマブが全用量で安全に併用することができることを示した。抗EGFR未処置患者における反応率は、抗EGFR単独療法で過去に報告されている患者よりも顕著に高かった。さらに、予備的抗癌活性を促進することが、前抗EGFR暴露に関わらず、K-Ras野生型mCRC患者で認められた。

【0108】

この試験が継続され、表2~4における更新された結果は、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの480mgの1日2回と同様な観察を示した。

【表2】

表2

反応率(評価可能)			
併用	患者	DCR	ORR
パニツムマブ + 2-アセチルナフト[2,3-b]フラン -4,9-ジオン	N=47	51.1%	6.4%

【表3】

表3

単剤	過去のDCR (mCRCを有する評価可能な患者)
パニツムマブ	30~40% (K-Ras 野生型)

10

20

30

40

## 【表 4】

表4

反応率 (ITT)			
	患者	DCR	ORR
パニツムマブ + 2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン -4, 9-ジオン	N=71	33.8%	4.2%

10

## 【表 5】

表5

	評価可能な患者	DCR (SD + PR)	コメント
抗EGFR 未処置	N = 18	55.5% (10/18)	7 SD + 3 PR
抗EGFR 暴露を含む	N = 35	48.6% (17/35)	16 SD + 1 PR
抗EGFR 暴露および進行	N = 15	53.3% (8/15)	8 SD

20

## 【0109】

2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンとパニツムマブの併用を受けた評価可能な患者 (N = 47) では、DCR は 51.1% および奏効率 (ORR) は 6.4% だった (表 2 を参照)。これに反し、パニツムマブにおける過去の DCR は、K - R a s 野生型 m C R C 患者において 30 ~ 40% だった (表 3 を参照)。

## 【0110】

同様に、治療意図集団 (ITT) では、パニツムマブと併用した 2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンにおける反応率を調査した。2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンとパニツムマブの併用は、33.8% の DCR および 4.2% の奏効率をもたらした (表 4 を参照)。

30

## 【0111】

表 5 に示すように、併用は前抗 E G F R 療法で進行していた抗 E G F R 暴露患者でも有効であることを証明した。例えば、疾患制御率 (DCR) (安定疾患 (SD) + 部分奏効 (PR)) は当該患者の 35 名中 17 名 (48.6%) で認められた。

## 【0112】

別の試験では、進行した K - R a s 野生型 m C R C を有する患者は、2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンの 1 日 2 回経口投与をセツキシマブとともに受けた。具体的には、2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンを 1 日に 2 回 480 mg または 500 mg の用量で、セツキシマブの初回用量として 120 分かけた 400 mg / m<sup>2</sup>、ついでその後のサイクルで毎週 60 分かけた 250 mg / m<sup>2</sup> の静脈内投与と併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。

40

## 【0113】

2 - アセチルナフト [2, 3 - b] フラン - 4, 9 - ジオンとセツキシマブの併用は抗癌活性を示した。例えば、評価可能な患者における疾患制御率 (DCR) および奏効率 (ORR) は、それぞれ 44.4% および 11.1% で認められ、治療意図集団 (ITT) における疾患制御率 (DCR) および奏効率 (ORR) はそれぞれ 31.3% および 6.4% だった (表 5 を参照)。

50

2%で認められた。これに反し、セツキシマブの従来DCRは30~40%である。

【0114】

例2

進行したmCRCを有する患者において、カペシタビンと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの効果を調査した。

【0115】

すべての患者がカペシタビンと併用して2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンを毎日2回経口投与された。特に、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンを480mg 1日2回の用量でカペシタビンと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。カペシタビンは1000mg/m<sup>2</sup>を毎日2回、3週毎に8~21日、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。

10

【0116】

2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンとカペシタビンの併用は、評価可能な患者(N=52)で50%のDCRおよび5.8%のORRを示した。これに反し、カペシタビンの過去のDCRは15%だった(表6と7を比較)。

【表6】

表6

反応率(評価可能)			
併用	患者	DCR	ORR
カペシタビン + 2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン -4, 9-ジオン	N = 52	50.0%	5.8%

20

【表7】

表7

単剤	過去のDCR(mCRCを有する評価可能患者)
カペシタビン	15%

30

【0117】

同様に、治療意図集団(ITT)では、カペシタビンと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンにおける反応率を調査した(表8を参照)。2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンとカペシタビンの併用は、33.8%のDCRおよび3.9%のORRを示した。

40

## 【表 8】

表8

反応率 (ITT)			
	患者	DCR	ORR
カペシタビン + 2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン -4, 9-ジオン	N=77	33.8%	3.9%

10

## 【0118】

## 例 3

C A P O X 処方計画の一部としてカペシタビンと併用した 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの安全性、耐容性、および予備的抗腫瘍活性を、結腸腺癌を有する成人患者で調査した。

## 【0119】

2 ~ 4 次療法によって前治療された 4 2 ~ 7 3 歳の患者 8 名が 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを C A P O X とともに受けた。患者は 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの 1 日 2 回の継続的な経口投与を受けた。例えば、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを 2 4 0 m g 1 日 2 回または 4 8 0 m g 1 日 2 回の用量で C A P O X と併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。C A P O X は経口 (カペシタビン) および静脈内 (オキサリプラチン) で投与した。カペシタビンは 8 5 0 m g / m<sup>2</sup> を毎日 2 回、連続した 1 4 日間、2 1 日毎に繰り返し、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは 1 3 0 m g / m<sup>2</sup> を静脈内投与し、その後 2 1 日毎に繰り返した。カペシタビンが 1 日 2 回 8 5 0 m g / m<sup>2</sup> 用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに 1 日 2 回 1 0 0 0 m g / m<sup>2</sup> に増加した。

20

## 【0120】

腫瘍縮小効果を「固形腫瘍の効果判定規準」( Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ) ( R E C I S T 1 . 1 ) を用いて 8 週毎に評価した。

30

## 【0121】

この試験は、2 4 0 m g を 1 日 2 回または 4 8 0 m g を 1 日 2 回で投与された 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンは安全に C A P O X と併用できることを示した。例えば、表 9 に示すように、多くの患者が安定疾患 ( S D ) を有した。

## 【0122】

## 例 4

C A P O X 処方計画の一部としてカペシタビンと併用した 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの効果を、胃および胃食道接合部 ( G E J ) 腺癌を有する成人患者で評価した。

40

## 【0123】

0 次または 4 次療法によって前治療された 5 5 歳および 7 1 歳の患者 2 名が 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの 1 日 2 回の経口投与を C A P O X とともに受けた。例えば、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを 2 4 0 m g 1 日 2 回の用量で C A P O X と併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。C A P O X は経口 (カペシタビン) および静脈内 (オキサリプラチン) で投与した。カペシタビンは 8 5 0 m g / m<sup>2</sup> を毎日 2 回、連続した 1 4 日間、2 1 日毎に繰り返して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の

50

中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは  $130 \text{ mg} / \text{m}^2$  を静脈内投与し、その後21日毎に繰り返した。カペシタピンが1日2回  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日2回  $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$  に増加した。

【0124】

抗癌活性がこの処方計画によって認められた。例えば、患者1名は安定疾患(SD)を有した(表9を参照)。

【表9】

表9 (「BBI608」=2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオン)

患者	BBI608 (mg)		診断	化学療法バックボ ーン	前反応	前療法	最善の反応
0068	240	1日2回	胃腺癌	CAPOX	適用なし	4次	SD
0207	240	1日2回	胃腺癌	CAPOX	適用なし	0次	保留

10

【0125】

例5

CAPOX処方計画の一部としてカペシタピンと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの効果を、膵臓腺癌を有する成人患者で評価した。

20

【0126】

1~3次療法によって前治療された55~78歳の患者9名が2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの1日2回の経口投与をCAPOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンを  $240 \text{ mg}$  1日2回または  $480 \text{ mg}$  1日2回の用量でCAPOXと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。CAPOXは経口(カペシタピン)および静脈内(オキサリプラチン)で投与した。カペシタピンは  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  を毎日2回、連続した14日間、21日毎に繰り返して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは静脈内投与し、その後21日毎に繰り返した。カペシタピンが1日2回  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日2回  $1000 \text{ mg} / \text{m}^2$  に増加した。

30

【0127】

抗癌活性がこの処方計画によって認められた。例えば、患者3名は安定疾患(SD)を有した。

【0128】

例6

CAPOX処方計画の一部としてカペシタピンと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの効果を、食道腺癌を有する成人患者で評価した。

【0129】

0~3次療法によって前治療された58~82歳の患者4名が2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの1日2回の経口投与をCAPOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンを  $240 \text{ mg}$  1日2回または  $480 \text{ mg}$  1日2回の用量でCAPOXと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。CAPOXは経口(カペシタピン)および静脈内(オキサリプラチン)で投与した。カペシタピンは  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  を毎日2回、連続した14日間、21日毎に繰り返して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは  $130 \text{ mg} / \text{m}^2$  を静脈内投与し、その後21日毎に繰り返した。カペシタピンが1日2回  $850 \text{ mg} / \text{m}^2$  用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日2回  $10$

40

50

00 mg / m<sup>2</sup> に増加した。

【0130】

抗癌活性がこの処方計画によって認められた。例えば、患者1名は安定疾患（SD）を有した（表10を参照）。

【表10】

表10（「BBI608」=2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオン）

患者	BBI608 (mg)		診断	化学療法バック ボーン	前療法	最善の反応
0012	240	1日2回	食道腺癌	CAPOX	0次	PR; 50% 退縮
0145	240	1日2回	食道腺癌	CAPOX	1次	未評価
0250	240	1日2回	食道腺癌	CAPOX	3次	保留
0021	480	1日2回	食道腺癌	CAPOX	0次	SD; 24% 退縮

10

【0131】

例7

CAPOX 処方計画の一部としてカペシタピンと併用した2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンの効果を、胆管癌を有する成人患者で評価した。

20

【0132】

1~3次療法によって前治療された51~77歳の患者8名が2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンの1日2回の経口投与をCAPOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンを240 mg 1日2回または480 mg 1日2回の用量でCAPOXと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。CAPOXは経口（カペシタピン）および静脈内（オキサリプラチン）で投与した。カペシタピンは850 mg / m<sup>2</sup>を毎日2回、連続した14日間、21日毎に繰り返して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは130 mg / m<sup>2</sup>を静脈内投与し、その後21日毎に繰り返した。カペシタピンが1日2回850 mg / m<sup>2</sup>用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日2回1000 mg / m<sup>2</sup>に増加した。

30

【0133】

抗癌活性がこの処方計画によって認められた。例えば、患者2名は腫瘍退縮を伴う部分奏効（PR）を有し、患者1名は安定疾患（SD）を有した。

【0134】

例8

CAPOX 処方計画の一部としてカペシタピンと併用した2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンの効果を、肝細胞癌を有する成人患者で評価した。

【0135】

0~3次療法によって前治療された21~69歳の患者4名が2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンの1日2回の経口投与をCAPOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト [2, 3-b] フラン-4, 9-ジオンを240 mg 1日2回または480 mg 1日2回の用量でCAPOXと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。CAPOXは経口（カペシタピン）および静脈内（オキサリプラチン）で投与した。カペシタピンは850 mg / m<sup>2</sup>を毎日2回、連続した14日間、21日毎に繰り返して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで経口投与した。オキサリプラチンは130 mg / m<sup>2</sup>を静脈内投与し、その後21日毎に繰り返した。カペシタピンが1日2回850 mg / m<sup>2</sup>用量で耐容性である場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日2回1000 mg / m<sup>2</sup>に増加した。

40

50

00 mg / m<sup>2</sup> に増加した。

【0136】

抗癌活性がこの処方計画によって認められた。例えば、患者1名は部分奏効（PR）を有した。

【0137】

例9

結腸腺癌および直腸腺癌を有する患者において、レゴラフェニブと併用した2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの効果を調査した。

【0138】

本試験の患者は36 ~ 82歳であり、少なくとも2次療法によって前治療された。

10

【0139】

これらの患者は2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンをレゴラフェニブとともに1日に2回受けた。例えば、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを240 mg 1日2回または480 mg 1日2回の用量で、低脂肪食とともに1日1回120 mgの用量で28日毎に21日間継続して経口投与されるレゴラフェニブと併用して、あるいは疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。レゴラフェニブが最初のサイクルで耐容された場合、投与量を最初のサイクル後に耐容されたときに1日1回160 mgに増加した。

【0140】

表15に示すように、疾患制御（安定疾患（SD））が多くの患者で認められた。このため、レゴラフェニブを伴う1日2回の2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンは抗癌活性をもたらした。

20

【0141】

例10

ベバシズマブの併用または無併用で、FOLFFOXと併用した2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの安全性、耐容性、および予備的抗腫瘍活性を、結腸腺癌または直腸腺癌を有する成人患者で調査した。

【0142】

例10a

0 ~ 5次療法によって前治療された40 ~ 77歳の患者が、ベバシズマブを伴わずにFOLFFOXと併用して2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを受けた。患者は2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの1日2回の継続的な経口投与を受けた。例えば、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンを240 mg 1日2回または480 mg 1日2回の用量でFOLFFOXと併用して、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。オキサリプラチン85 mg / m<sup>2</sup>をロイコボリン400 mg / m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5 - FUの400 mg / m<sup>2</sup>ポラスをオキサリプラチン / ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5 - FUを1200 mg / m<sup>2</sup> / 日（46 ~ 48時間かけて全2400 mg / m<sup>2</sup>）を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

30

40

【0143】

腫瘍縮小効果を「固形腫瘍の効果判定規準」（Response Evaluation Criteria in Solid Tumors）（RECIST1.1）を用いて8週毎に評価した。

【0144】

この試験は、240 mgを1日2回または480 mgを1日2回で投与された2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンがFOLFFOXと安全に併用できることを示した。驚くべきことに、表16に示すように、抗癌活性が前FOLFFOX療法に失敗していた患者で認められた。いかなる特定の理論にも制限されることなく、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの存在は、患者がFOLFFOX治療に耐

50

性を現わしていた、または現わし始めていたときでさえ、患者をFOLFFOX処方計画に対して再感受性化するものと考えられた。

【0145】

例10b

0～6次療法によって前治療された24～79歳の患者がFOLFFOXおよびペバシズマブと併用して2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを受けた。患者は2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを240mg1日2回または480mg1日2回の用量で、1日2回の継続的な経口投与を受けた。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46～48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。ペバシズマブ5mg/kgをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後に、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで投与した。

10

【0146】

腫瘍縮小効果を「固形腫瘍の効果判定規準」(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)(RECIST1.1)を用いて8週毎に評価した。

【0147】

この試験は、240mgを1日2回または480mgを1日2回で投与された2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンがFOLFFOXおよびペバシズマブと安全に併用できることを示した。例えば、多くの患者が部分奏効(PR)または安定疾患(SD)を示した。

20

【0148】

例11

FOLFFOXと併用した2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を、胃および胃食道接合部(GEJ)腺癌を有する成人患者で評価した。

【0149】

0～4次療法によって前治療された45～78歳の患者が2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回の経口投与をFOLFFOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを240mg1日2回または480mg1日2回の用量でFOLFFOXと併用して投与した。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46～48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

30

【0150】

抗癌活性がこの処方計画で認められた。例えば、多くの患者が部分奏効(PR)または安定疾患(SD)を有した。

40

【0151】

例12

FOLFFOXと併用した2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を、臨床試験において膵臓腺癌を有する成人患者で調査した。

【0152】

この試験では、52～79歳の患者が2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回の経口投与をFOLFFOXとともに受けた。具体的には、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを240mg1日2回の用量でFOLFFOXと併用して投与した。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg

50

/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46~48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

【0153】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回とFOLFFOXの併用は、多くの患者において部分奏効(PR)または安定疾患(SD)をもたらし、抗癌活性をこの併用で確立した。

【0154】

例13

FOLFFOXと併用した2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を、食道腺癌を有する成人患者で評価した。

【0155】

1次療法によって前治療された64~71歳の患者が2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回の経口投与をFOLFFOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを240mg1日2回の用量でFOLFFOXと併用して投与した。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46~48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

【0156】

抗癌活性がこの処方計画で認められた。例えば、多くの患者が部分奏効(PR)または安定疾患(SD)を有した(表20を参照)。

【0157】

この併用療法は患者3名中1名に安定疾患(SD)をもたらし、抗癌活性をこの併用で確立した。

【0158】

例14

FOLFFOXと併用した2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を、胆管癌を有する成人患者で調査した(表21を参照)。

【0159】

6次療法まで前治療された44~76歳の患者が2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回の経口投与をFOLFFOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンを240mg1日2回または480mg1日2回の用量でFOLFFOXと併用して投与した。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46~48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

【0160】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの1日2回とFOLFFOXの併用は、多くの患者において安定疾患(SD)をもたらし、抗癌活性をこの併用で確立した。

【0161】

例15

FOLFFOXと併用した2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの

10

20

30

40

50

効果を、臨床試験において肝細胞癌を有する成人患者で評価した。

【0162】

1次および4次療法によって前治療されたそれぞれ64および29歳の患者が2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの1日2回の経口投与をFOLFOXとともに受けた。例えば、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンを240mg 1日2回の用量でFOLFOXと併用して投与した。オキサリプラチン85mg/m<sup>2</sup>をロイコボリン400mg/m<sup>2</sup>とともに静脈内投与した。5-FUの400mg/m<sup>2</sup>ポースをオキサリプラチン/ロイコボリン注入後直ちに静脈内投与し、続いて5-FUの1200mg/m<sup>2</sup>/日(46~48時間かけて全2400mg/m<sup>2</sup>)を連続静脈内注入した。この処方計画をその後14日毎、あるいは、疾患の進行、容認できない毒性、または他の中断基準に達するまで繰り返した。

10

【0163】

表10に示すように、この併用は両患者に安定疾患(SD)をもたらし、抗癌活性をこの併用で確立した。

【表11】

表10 (「BBI608」=2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオン)

患者	BBI608 (mg)		診断	化学療法バックボーン	前療法	最善の反応
0089	240	1日2回	肝細胞癌	FOLFOX	1次	SD; 9% 退縮
0121	240	1日2回	肝細胞癌	FOLFOX	4次	SD; 9% 退縮

20

【0164】

例16

2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる治療後の遺伝子発現における変化を、癌幹細胞PCRアレイを用いて評価した。癌幹細胞増殖および自己再生に關与するNanog、Ax1、Atm、Bmi-1のような多数の分子マーカーおよび遺伝子が、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる治療で下方調節されたことが認められた(表23を参照)。

30

【0165】

Faduスフェア培養をDMSO(対照)または2mMの2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによって6時間処理した。RNAを分離して逆転写し、得られるcDNAを、qPCR癌幹細胞アレイを用いて分析した。グリセルアルデヒド3-リン酸デヒドロゲナーゼ(GAPDH)をハウスキーピング遺伝子として使用してデータを基準化した。表23のデータは、対照処理サンプルに対して基準化して、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる処理によって下方調節された遺伝子のいくつかを示す。

【0166】

2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる処理は複数の自己再生経路に阻害をもたらしたが、2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの効果を、次に幹細胞性遺伝子発現について化学療法剤および標的化療法剤と比べた。2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる幹細胞性の高い癌細胞の処置は、自己再生遺伝子である -カテニン、Nanog、Smo、およびSox2の発現低下をもたらした。図4(A)~(D)はDMSOで24時間処理されたFadu癌幹細胞を示し、(i)2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオン(2mM)(図4(A))、(ii)スニチニブ(20mM)(図4(B))、(iii)ゲムシタピン(2mM)(図4(C))、(iv)カルボプラチン(32mM)(図4(D))である。まとめると、これらの結果は2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによる処理が癌幹細胞の増殖および自己再生に關与する分子マーカーおよび遺

40

50

伝子の発現を低下したことを示した。スニチニブ、ゲムシタピン、およびカルボプラチン、ならびに5-FU、イリノテカン、レゴラフェニブ、およびオキサリプラチンを含む他の治療剤は、特定の場合にCSC遺伝子発現の増加を生じた。

【表12】

表23

遺伝子	変化%	遺伝子	変化%	遺伝子	変化%
NANOG	-93.34	YAP1	-47.45	FLOT2	-29.19
KLF17	-90.18	BMI1	-47.40	CHEK1	-28.88
CD34	-88.18	NOTCH1	-46.24	B2M	-27.69
UN28A	-87.52	ATXN1	-45.26	MUC1	-27.42
POU5F1	-77.31	ERBB2	-43.81	CD24	-26.46
PECAM1	-70.26	SIRT1	-43.35	NFKB1	-25.54
ATM	-68.65	WEE1	-42.86	ACTB	-24.49
MERTK	-65.78	FGFR2	-41.18	EPCAM	-22.87
NOTCH2	-64.37	DDR1	-38.59	STAT3	-22.87
LATS1	-60.75	GSK3B	-38.06	TWIST2	-21.59
ITGA2	-60.71	ENG	-37.62	PLAUR	-20.64
SMO	-55.56	DACH1	-36.55	EGF	-19.07
TGFBR1	-53.34	ALCAM	-36.13	ALDH1A1	-18.18
MAML1	-52.82	HDAC1	-36.10	RPLPO	-17.48
WWC1	-51.64	CD44	-35.44	TAZ	-15.09
ITGA6	-54.63	HPRT1	-33.81	JAG1	-14.24
ITGB1	-50.45	IKBKB	-32.11	ID1	-12.68
AXL	-48.50	DNMT1	-32.09	ITGA4	-11.52
KITLG	-47.99	ETFA	-31.12	IL8	-7.62
JAK2	-47.94	FOXP1	-29.76	MYC	-3.91

10

20

30

## 【0167】

癌幹細胞マーカーに対する2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの効果を癌異種移植モデルにおいて、イリノテカンの添加および無添加でも検査した。ヒト癌細胞を5~7週齢の雌無胸腺ヌードマウスの右脇腹で皮下に埋め込んだ。腫瘍サイズが200mm<sup>3</sup>に達したとき、マウスを2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン、イリノテカン、または2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンとイリノテカンの併用で処置した。腫瘍を最初の投与後に収集した。

40

## 【0168】

収集した組織を3.7%中性緩衝化ホルムアルデヒドで4、一昼夜固定した。パラフィンで包埋し、約5ミクロンに切断し、正帯電スライドに加えた。熱処理してパラフィンを除いた後、腫瘍または対照組織を加えたスライドを10mMクエン酸ナトリウム(pH6.0)中で10分間インキュベーションした。抗原回復後、スライドを第一抗体P-S

50

TAT3 (ウサギ、Cell Signaling、1:100)、 $\beta$ -カテニン (マウス、Santa Cruz、1:400) によって4日間で1昼夜、ついでAlexa Fluor 蛍光色素-共役体第二抗体 (1:500、Invitrogen) で探査した。DAPIを加えたProLong封入剤 (Invitrogen) で封入後、スライドを20x対物レンズを備えたZeiss蛍光顕微鏡下で検査し、Zenソフトウェアで分析した。

【0169】

図5に示すように、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオン単独はp-Stat3および $\beta$ -カテニン幹細胞マーカーの両方の発現を劇的に低下させた。これに反し、図6に示すように、イリノテカン単独は幹細胞マーカーの染色を高める結果をもたらした。これは2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの添加によって弱められた。

10

【0170】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの癌幹細胞に対する効果も、米国付与前公開番号2012/0252763号、例3で開示されたものと同様な方法を用いることによって、5-フルオロウラシルの添加または無添加で検査した。

【0171】

図7に示すように、5-フルオロウラシル単独は癌幹細胞数の著しい増加 (対照細胞と比べて約3倍) をもたらしたが、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの添加によって弱められた。さらに、図7は5-フルオロウラシルと2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの併用による癌幹細胞に対する効果が、両薬剤単独の効果の合計よりも大きかったことを示した。このため、5-フルオロウラシルと2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンの併用は癌幹細胞増殖に対する加算的な効果よりも大きかった。

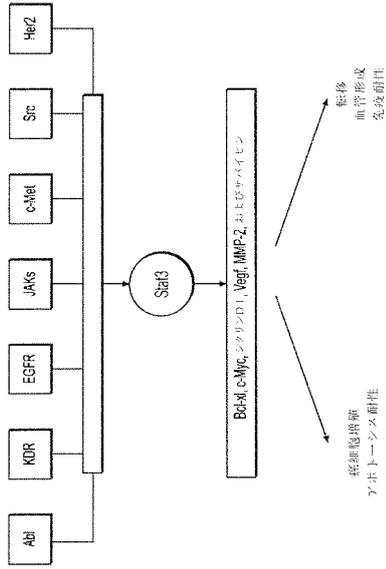
20

【0172】

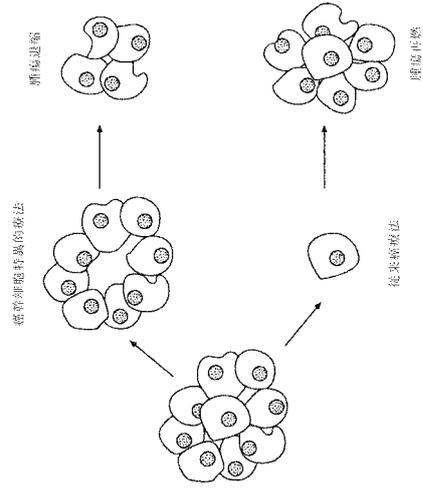
本開示の多くの特徴および利点は詳細な明細書から明らかであり、このため添付の請求項によって本開示の真の精神および範囲内にある本開示のこのようなすべての特徴および利点を網羅することが意図されている。さらに、多くの修正および変更が従来技術の当業者に容易に生じるであろうが、本開示を図示され説明された正確な解釈および実施に制限することは望ましくなく、従って、すべての適切な修正および均等物は見直しされて、本開示の範囲内にある。

30

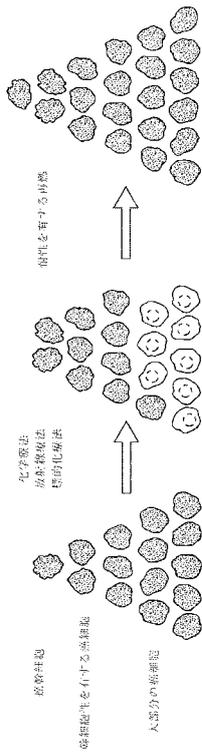
【 図 1 】



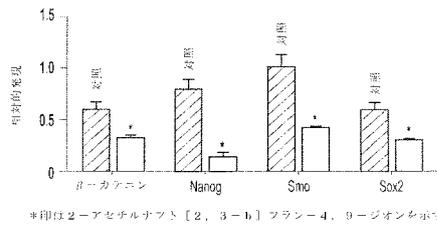
【 図 2 】



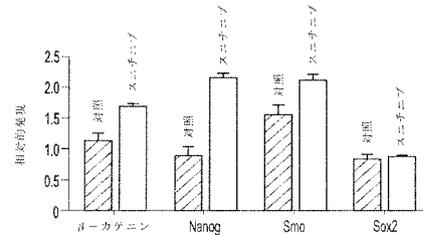
【 図 3 】



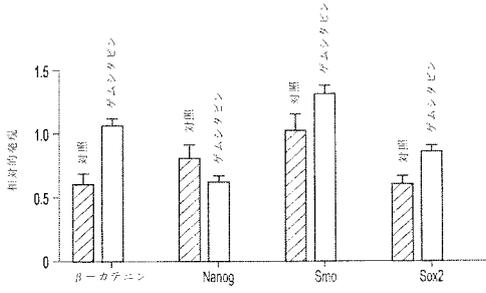
【 図 4 A 】



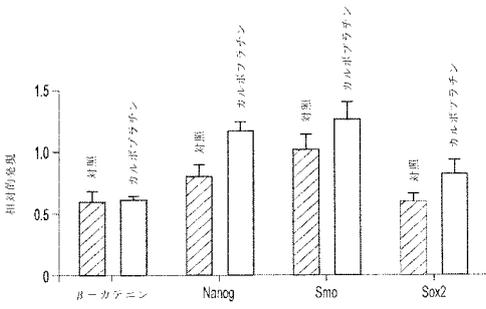
【 図 4 B 】



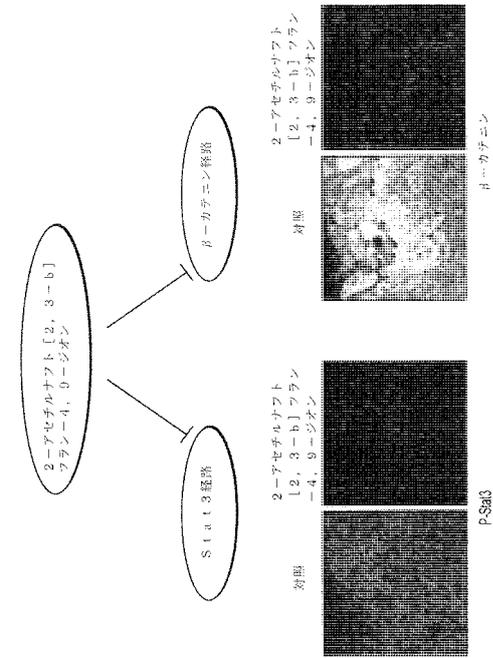
【 図 4 C 】



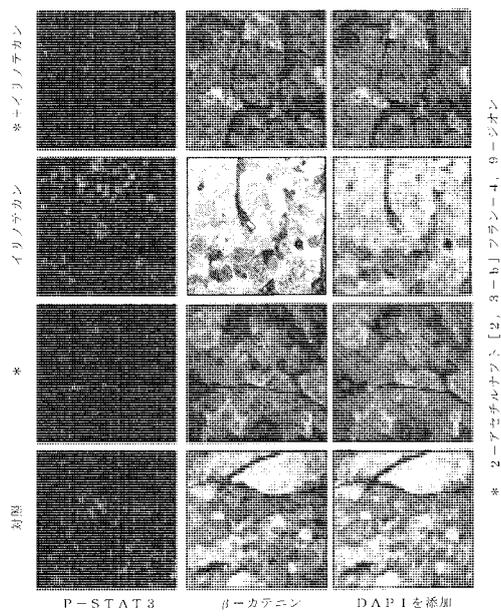
【 図 4 D 】



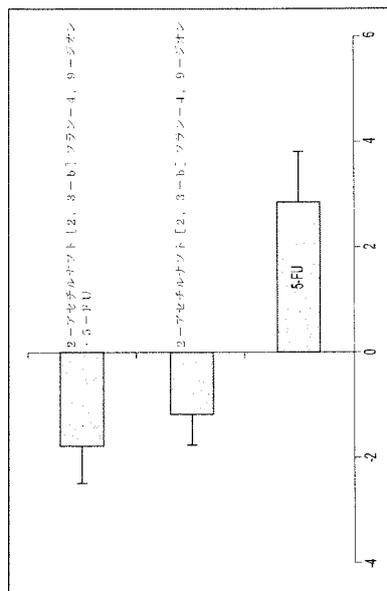
【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 】



※ 培養細胞 (対照と比較した変化比率)

## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2016/028179

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/343 A61K39/395 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		
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, CHEM ABS Data, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2009/036101 A1 (BOSTON BIOMEDICAL INC [US]; LI CHIANG JIA [US]; MIKULE KEITH [US]; LI) 19 March 2009 (2009-03-19) cited in the application	3,17-19, 23,24
Y	abstract page 5, paragraph 15 - page 7, paragraph 25 page 8, paragraph 31 page 18, paragraph 79 - paragraph 80 page 22, paragraph 98 - paragraph 99 page 24, paragraph 103 - paragraph 104 ----- -/--	1-24
<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 29 June 2016		Date of mailing of the international search report 20/07/2016
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Damiani, Federica

2

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

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/028179
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2014/169078 A2 (BOSTON BIOMEDICAL INC [US]; LI CHIANG J [US]; LI WEI [US]; LEGGETT DAV) 16 October 2014 (2014-10-16) cited in the application page 2, paragraph 8 - page 3 page 8, paragraph 27 - page 9, paragraph 29 claims -----	1-24
Y	WO 2013/166618 A1 (ZHOU SHAN HAIZHONGZHOU XINSHENG PHARMACEUTICALS CO LTD [CN]; JIANG ZHIW) 14 November 2013 (2013-11-14) abstract page 14 - page 15 claims 2-7 -----	1-24
X,P	Anonymous: "Boston Biomedical Data at ASCO 2015 Highlights Potential of Novel Investigational Cancer Stem Cell Pathway Inhibitors BBI608 and BBI503 in Multiple Cancer Types - Boston Biomedical", 1 June 2015 (2015-06-01), pages 1-5, XP055284244, Retrieved from the Internet: URL: <a href="http://www.bostonbiomedical.com/boston-biomedical-data-at-asco-2015-highlights-potential-of-novel-investigational-cancer-stem-cell-pathway-inhibitors-bbi608-and-bbi503-in-multiple-cancer-types/">http://www.bostonbiomedical.com/boston-biomedical-data-at-asco-2015-highlights-potential-of-novel-investigational-cancer-stem-cell-pathway-inhibitors-bbi608-and-bbi503-in-multiple-cancer-types/</a> [retrieved on 2016-06-28] the whole document -----	1-24
Y	US 2010/297118 A1 (MACDOUGALL JOHN [US] ET AL) 25 November 2010 (2010-11-25) claims 1, 6, 7, 28-34 -----	1-24

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/028179

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date			
WO 2009036101	A1	19-03-2009	CA 2736532 A1 19-03-2009			
			CA 2736563 A1 19-03-2009			
			CA 2736564 A1 19-03-2009			
			CA 2911990 A1 19-03-2009			
			CN 101854802 A 06-10-2010			
			CN 101854930 A 06-10-2010			
			CN 101854937 A 06-10-2010			
			CN 103288787 A 11-09-2013			
			CN 104586832 A 06-05-2015			
			DK 2190429 T3 30-05-2016			
			EP 2190429 A1 02-06-2010			
			EP 2194987 A2 16-06-2010			
			EP 2200431 A1 30-06-2010			
			ES 2569215 T3 09-05-2016			
			HK 1148906 A1 05-02-2016			
			HK 1148943 A1 15-11-2013			
			HR P20160430 T1 20-05-2016			
			JP 5688840 B2 25-03-2015			
			JP 5701603 B2 15-04-2015			
			JP 5872160 B2 01-03-2016			
			JP 5925849 B2 25-05-2016			
			JP 2010539095 A 16-12-2010			
			JP 2010539097 A 16-12-2010			
			JP 2010539098 A 16-12-2010			
			JP 2014221843 A 27-11-2014			
			JP 2014231522 A 11-12-2014			
			JP 2015034179 A 19-02-2015			
			JP 2015038151 A 26-02-2015			
			JP 2016034976 A 17-03-2016			
			JP 2016065101 A 28-04-2016			
			JP 2016094465 A 26-05-2016			
			US 2010310503 A1 09-12-2010			
			US 2011112180 A1 12-05-2011			
			US 2012252763 A1 04-10-2012			
			US 2015018410 A1 15-01-2015			
			WO 2009036059 A2 19-03-2009			
			WO 2009036099 A1 19-03-2009			
			WO 2009036101 A1 19-03-2009			
			WO 2014169078	A2	16-10-2014	AU 2014250940 A1 22-10-2015
						CA 2908380 A1 16-10-2014
EP 2983790 A2 17-02-2016						
JP 2016516776 A 09-06-2016						
KR 20150139955 A 14-12-2015						
SG 11201508358R A 27-11-2015						
US 2016030384 A1 04-02-2016						
WO 2014169078 A2 16-10-2014						
WO 2013166618	A1	14-11-2013	NONE			
US 2010297118	A1	25-11-2010	NONE			

## 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 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 1/16 (2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81) 指定国 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, 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, TZ, UA, UG, US

(72) 発明者 リー, チアン, ジェイ.  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 1, ケンブリッジ, 8 ミュージアム ウェイ

(72) 発明者 リー, ヨウジ  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 0 9 0, ウェストウッド, 1 4 2 ゲイ ストリート

(72) 発明者 ボロジャンスキー, ローラ  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 4 6, ブルックリン, # 6 0 2, 4 5 ロングウッド アベニュー

(72) 発明者 ガオ, ユアン  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 4 7 8, ベルモント, 2 3 カウディン ストリート

(72) 発明者 レジェット, デイビッド  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 8 6, ミルトン, 5 リンカーン ストリート

(72) 発明者 カースタイン, デイビッド, ピー.  
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 6 4, ノース リーディング, 2 2 アルゴンクイン ロード

F ターム(参考) 4C085 AA13 BB36 CC23 GG01 GG08  
 4C086 AA01 AA02 BA05 BC17 BC43 MA16 MA22 MA23 MA28 MA34  
 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA66 NA05 ZA66 ZA75  
 ZB26 ZC75  
 4C206 AA01 AA02 JB15 MA36 MA43 MA48 MA54 MA55 MA57 MA61  
 MA63 MA72 MA75 MA86 NA05 ZA66 ZA75 ZC75