

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6195384号
(P6195384)

(45) 発行日 平成29年9月13日 (2017.9.13)

(24) 登録日 平成29年8月25日 (2017.8.25)

(51) Int. Cl.

F I

A 6 1 K 31/4406 (2006.01)

A 6 1 K 31/4406 ZMD

A 6 1 K 31/566 (2006.01)

A 6 1 K 31/566

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 38 (全 42 頁)

(21) 出願番号 特願2014-528678 (P2014-528678)
 (86) (22) 出願日 平成24年8月31日 (2012.8.31)
 (65) 公表番号 特表2014-525465 (P2014-525465A)
 (43) 公表日 平成26年9月29日 (2014.9.29)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/053551
 (87) 国際公開番号 W02013/033656
 (87) 国際公開日 平成25年3月7日 (2013.3.7)
 審査請求日 平成27年8月27日 (2015.8.27)
 (31) 優先権主張番号 61/530, 873
 (32) 優先日 平成23年9月2日 (2011.9.2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/532, 534
 (32) 優先日 平成23年9月8日 (2011.9.8)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 514054683
 シンダックス ファーマシューティカルズ
 , インク.
 アメリカ合衆国 02451 マサチュー
 セッツ州 ウォルサム スイート 110
 トッテン・ボンド・ロード 400
 (74) 代理人 100082072
 弁理士 清原 義博
 (72) 発明者 グッデナウ, ロバート
 アメリカ合衆国 92672 カリフォル
 ニア州 サンクレメンテ カル・アメーノ
 38

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 乳癌の処置方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

乳癌の処置のための併用療法に使用するための薬剤の製造におけるエンチノスタットの使用であって、前記処置のための使用は、エンチノスタットとエキセメスタンとを含む併用療法を続けて施すことを含み、15日間の併用療法の適用後の患者のタンパク質リジンアセチル化のレベルが、併用療法の適用前のタンパク質リジンアセチル化のレベルと比べて増加することを特徴とする、使用。

【請求項 2】

前記増加が約25%、約50%、約75%、約100%、約125%、又は約150%である、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

タンパク質リジンアセチル化レベルが、B細胞、T細胞、又は単球から選択される組織サンプルから得られることを特徴とする、請求項1又は2に記載の使用。

【請求項 4】

エキセメスタンが毎日投与されることを特徴とする、請求項1-3の何れか1項に記載の使用。

【請求項 5】

エンチノスタットが28日間のサイクルで7日毎に投与されることを特徴とする、請求項1-4の何れか1項に記載の使用。

【請求項 6】

併用療法が、28日間のサイクルで7日毎のエンチノスタットの経口投与、及び毎日のエキセメスタンの経口投与を含むことを特徴とする、請求項1 - 5の何れか1項に記載の使用。

【請求項7】

治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定することを1回より多く行なうことをさらに含む、請求項1 - 6の何れか1項に記載の使用。

【請求項8】

治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定することを1回行うことをさらに含む、請求項1 - 6の何れか1項に記載の使用。

【請求項9】

乳癌の処置のための併用療法に使用するための薬剤の製造におけるエンチノスタットの使用であって、前記処置のための使用は、治療開始から15日後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルを、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較することによって、エンチノスタットとエキセメスタンとを含む更なる併用療法のための患者を選択することを含み、ここで、治療開始から15日後に測定したタンパク質リジンアセチル化レベルの増加は、患者が更なる治療から恩恵を受けることを示すことを特徴とする、使用。

【請求項10】

治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルが1回より多く測定されることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項11】

前記増加が約10%から約500%までであることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項12】

前記増加が約10%から約400%までであることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項13】

前記増加が約10%から約300%までであることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項14】

前記増加が約10%から約200%までであることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項15】

前記増加が約10%から約100%までであることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項16】

前記増加が約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、又は約60%であることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項17】

組織サンプルが、B細胞、T細胞、又は単球から選択されることを特徴とする、請求項9に記載の使用。

【請求項18】

アロマターゼ阻害剤の以前の処置に抵抗性を表わす乳癌の処置のための併用療法に使用するための薬剤の製造におけるエンチノスタットの使用であって、該処置のための使用は、エンチノスタットとエキセメスタンとを含む併用療法を患者に施すことを含み、ここで、患者は、アロマターゼ阻害剤による以前の処置中に6か月より多くの間、完全寛解、部分寛解、又は安定した疾患を示さず、前記併用療法から15日後のタンパク質リジンアセチル化レベルを測定することをさらに含むことを特徴とする、使用。

【請求項19】

アジュバント療法として与えられる、以前の非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤の完

10

20

30

40

50

了の6か月目又は6か月以内の処置中に、患者が再発したことを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項20】

以前の非ステロイド性のアロマトーゼ阻害剤での処置の少なくとも3か月後に、患者が進行性の疾患を示したことを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項21】

乳癌がER-陽性であることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項22】

エンチノスタットとエキセメスタンが、順番に又は同時の何れかで連続して投与されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

10

【請求項23】

エンチノスタットとエキセメスタンが同時に投与されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項24】

エキセメスタンが最初に投与されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項25】

エキセメスタンが毎日投与され、エンチノスタットが周期的に投与されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項26】

エンチノスタットが毎週投与され、エキセメスタンが毎日投与されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

20

【請求項27】

エンチノスタットが、治療の継続したエキセメスタンの過程に導入されることを特徴とする、請求項18に記載の使用。

【請求項28】

エンチノスタットとエキセメスタンとの組み合わせ、及び剤形の投与のための説明書を含むことを特徴とする、請求項1-27の何れか1つに記載の使用のためのキット。

【請求項29】

7つのエキセメスタンの剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むことを特徴とする、請求項28に記載のキット。

30

【請求項30】

14のエキセメスタンの剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むことを特徴とする、請求項28に記載のキット。

【請求項31】

28のエキセメスタンの剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むことを特徴とする、請求項28に記載のキット。

【請求項32】

56のエキセメスタンの剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むことを特徴とする、請求項28に記載のキット。

【請求項33】

エンチノスタットとエキセメスタンとの組み合わせに加えて1つ以上の治療を被験体に施すことを更に含むことを特徴とする、請求項18に記載の使用。

40

【請求項34】

1つ以上の治療が、放射線治療、化学療法、幹細胞移植による高用量化学療法、及びモノクローナル抗体療法のうちの1つ以上を含むことを特徴とする、請求項33に記載の使用。

【請求項35】

放射線治療が内的及び/又は外的の放射線療法を含むことを特徴とする、請求項33に記載の使用。

【請求項36】

50

化学療法が、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル、ラパチニブ、カペシタビン、トラスツズマブ、ペバシズマブ、ゲムシタピン、エリブリン、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルのうちの 1 つ以上を被験体に投与することを含むことを特徴とする、請求項 33 に記載の使用。

【請求項 37】

前記増加が約 25%、約 50%、約 75%、約 100%、約 125%、又は約 150% である、請求項 9 に記載の使用。

【請求項 38】

5 mg のエンチノスタットが投与される、請求項 1 - 27、33 - 37 の何れか 1 項に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は、2011年12月7日出願の米国仮特許出願第61/568,110号；2011年11月12日出願の米国仮特許出願第61/628,999号；2011年9月8日出願の米国仮特許出願第61/532,534号；及び2011年9月2日出願の米国仮特許出願第61/530,873号の有益性を主張するものであって、これらはその全体において引用により本明細書に組み込まれる。

【0002】

<技術分野>

本発明は、HDAC阻害剤及びアロマターゼ阻害剤の投与に基づく乳癌の処置方法に関連する。

【背景技術】

【0003】

癌、腫瘍、腫瘍関連の障害、及び腫瘍疾患状態は重篤であり、頻繁に生命を脅かす疾病である。急速に増殖する細胞増殖を特徴とする、これら疾患及び障害は、その処置に効果的な治療剤の識別に向けられる研究努力の対象であり続けている。そのような薬剤は、患者の生存を延長し、腫瘍に関連した急速に増殖する細胞増殖を阻害する、又は、腫瘍の退行に影響する。

【0004】

一般的に、外科手術と放射線治療は、局所的に制限されると考えられる癌の処置のために考慮される、第1モダリティであり、最良の予後を提供する。特定の癌の化学療法処置は典型的に、失望的な生存率をもたらすが、それでも延命効果を提供する。例えば、乳癌の患者において、レトロゾール、アナストロゾール、又はエキセメスタンの使用などの、アロマターゼ阻害剤の化学療法レジメンが、利用される。患者がアロマターゼ阻害剤の処置に反応しなければ、付加的な従来の処置は、制限された有益性を提供する。

【0005】

早期及び後期の乳癌の処置用の様々なアロマターゼ阻害剤が受け入れられているにもかかわらず、大半の治療剤のように、その使用から副作用が生じる。例えば、共通の副作用は、ほてり、血管拡張、及び吐き気を含む。より気掛かりなのは、腫瘍の処置用のアロマターゼ阻害剤の利用が最初に腫瘍の大きさを縮め得る一方で、腫瘍は最終的に拡大し、とりわけ、抵抗性の進行を示すという見解が強まっていることである。広く用いられているアロマターゼ阻害剤であるレトロゾールは、その使用は癌に効果があるが、全く知られていない他の要因のため、腫瘍は抵抗性と発達を進行するという点で、癌の処置に使用されている治療剤の代表的な型であり得る。

【0006】

HDAC阻害剤は、クロマチンの再構築及び遺伝子発現調節を通じて、血液及び固体の悪性腫瘍の分化及びアポトーシスを促進する、新たな種類の治療剤である。様々なHDAC阻害剤が識別され、ベンズアミド（エンチノスタット）、短鎖脂肪酸（即ち、ナトリウ

10

20

30

40

50

ムフェニル酪酸)；ヒドロキサム酸(即ち、ヒドロキサム酸サブエロイルアニリド及びトリコスタチンA)；2-アミノ-8-オキソ-9,10-エポキシ-デカノイル部分(即ち、トラボキシシンA)を含む、及び2-アミノ-8-オキソ-9,10-エポキシ-デカノイル部分(即ち、FK228)の無い環式ペプチドを含む環状テトラペプチドを含む。エンチノスタット(Syndax Pharmaceuticals, Inc.)は、固形腫瘍及び血液の癌の多数の型において臨床試験を受ける、ベンズアミドHDAC阻害剤である。エンチノスタットは、急速に吸収され、約100時間の半減期を有し；ヒストンアセチル化における変化は、エンチノスタットの投与後数週間、残存した。

【0007】

故に、必要とされるのは、薬剤の効力を増加させ、従来の処置に典型的に関連する副作用を減少及び/又は除去することができる治療上の組み合わせにおいて見出される相乗効果を利用する、癌に対する組成物及び/又は処置方法である。

【発明の概要】

【0008】

1つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、(i)エンチノスタット-アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程、(ii)エンチノスタット-アロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、(iii)エンチノスタット-アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用後にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程、(iv)エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法の適用後のタンパク質リジンアセチル化のレベルを、エンチノスタット-アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前のタンパク質リジンアセチル化のレベルと比較する工程、及び(v)エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法の適用後のタンパク質リジンアセチル化のレベルが、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前のタンパク質リジンアセチル化のレベルより大きい場合、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法による処置を続ける工程を含む。

【0009】

1つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、(i)エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、及び(ii)治療前のタンパク質リジンアセチル化レベルと比較して、前記治療中のタンパク質リジンアセチル化レベルの変化を測定する工程を含む。

【0010】

1つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、(i)タンパク質リジンアセチル化の適用前のレベルを測定する工程、(ii)エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、及び(iii)治療中にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程を含む。

【0011】

別の実施形態は、前記治療中のタンパク質リジンアセチル化レベルの変化を測定する工程が、治療の約2日後、治療の約5日後、治療の約7日後、治療の約15日後、又は治療の約21日後に行われる方法を提供する。

【0012】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルが、B細胞、T細胞、又は単球から選択される組織サンプルから得られる方法を提供する。

【0013】

別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がアナスロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンであり、毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが28日間のサイクルで7日毎に投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法が、28日間のサイクルで7日毎のエンチノス

10

20

30

40

50

タットの経口投与、及び毎日のエキセメスタンの経口投与を含む方法を提供する。

【0014】

別の実施形態は、治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定する工程が、1回より多く行なわれる方法を提供する。別の実施形態は、治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定する工程が、1回行われる方法を提供する。

【0015】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中に増加する場合に、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。

【0016】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中の第1週の間に増加する場合、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中の第1週及び第2週の間に増加する場合、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。

10

【0017】

1つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルを、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較する工程を含む。

【0018】

1つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルを、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較する工程を含み、ここで、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルの増加は、患者が更なる治療から恩恵を受けることを示す。

20

【0019】

別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルが1回より多く測定される方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルの増加が1週間生じる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルが、2日目、8日目、及び15日目に測定される方法を提供する。

30

【0020】

別の実施形態は、増加が約10%から約500%までである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約400%までである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約300%までである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約200%までである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約100%までである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、又は約60%である方法を提供する。別の実施形態は、増加が約25%、約50%、約75%、約100%、約125%、又は約150%である方法を提供する。

【0021】

別の実施形態は、組織サンプルが、B細胞、T細胞、又は単球から選択される方法を提供する。

40

【0022】

別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始の少なくとも2日後に得られる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始後の2日目と28日目の間に得られる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始の2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、7日後、8日後、9日後、10日後、11日後、12日後、13日後、14日後、又は15日後に得られる方法を提供する。

【0023】

50

1つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプル中のタンパク質リジンアセチル化レベルのパーセント変化を、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較する工程を含み、ここで、約5%乃至約50%の、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルのパーセント減少は、患者が更なる治療から恩恵を受けないことを示す。

【0024】

1つの実施形態は、アロマターゼ阻害剤の治療前に抵抗性を表わす乳癌の処置方法を提供し、該方法は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤を含む組み合わせを患者に投与する工程を含み、ここで、患者は、アロマターゼ阻害剤による前処置中に6か月より多くの間、完全寛解、部分寛解、又は安定した疾患を示さなかった。

10

【0025】

別の実施形態は、アジュバント療法として与えられる、以前の非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤の完了の6か月目又は6カ月以内の処置中に、患者が再発した方法を提供する。

【0026】

別の実施形態は、以前の非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤での処置の少なくとも3か月後に、患者が進行性の疾患を示した方法を提供する。

【0027】

別の実施形態は、乳癌がER - 陽性である方法を提供する。

20

【0028】

別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がレトロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がアナストロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がエキセメスタンである方法を提供する。

【0029】

別の実施形態は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤が、順番又は同時の何れかで連続して投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤が同時に投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が最初に投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が毎日投与され、エンチノスタットが周期的に投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが毎週投与され、アロマターゼ阻害剤が毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが、治療の継続したアロマターゼ阻害剤の過程に導入される方法を提供する。

30

【0030】

1つの実施形態は、アロマターゼ阻害剤に抵抗性のある乳癌を処置するためのキットを提供し、該キットは、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤の組み合わせ、及び剤形の投与のための説明書を含む。

【0031】

別の実施形態は、7つのアロマターゼ阻害剤の剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、14のアロマターゼ阻害剤の剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、28のアロマターゼ阻害剤の剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、56のアロマターゼ阻害剤の剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。

40

【0032】

別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がレトロゾールであるキットを提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がアナストロゾールであるキットを提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンであるキットを提供する。

50

【 0 0 3 3 】

別の実施形態は、エンチノスタットと、レトロゾール、アナストロゾール、又はエキセメスタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグから成る群から選択されたアロマターゼ阻害剤の組み合わせを加えた1つ以上の治療を被験体に施す工程を更に含む方法を提供する。

【 0 0 3 4 】

別の実施形態は、1つ以上の治療が、放射線治療、化学療法、幹細胞移植による高用量化学療法、及びモノクローナル抗体療法の1つ以上を含む方法を提供する。別の実施形態は、放射線治療が内的及び/又は外的の放射線療法を含む方法を提供する。別の実施形態は、化学療法が、ドキソルピシン、シクロホスファミド、パクリタキセル、ラパチニブ、カペシタビン、トラスツズマブ、ペバシズマブ、ゲムシタビン、エリブリン、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの1つ以上を被験体に投与する工程を含む方法を提供する。

10

【 0 0 3 5 】

< 引用による組み込み >

本明細書に記載される全ての出版物、特許、及び特許出願は、あたかも個々の出版物、特許、又は特許出願が引用によって組み込まれるよう具体的且つ個別に示されるかのように、同じ程度まで引用により本明細書に組み込まれる。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 3 6 】

20

本発明の新規な特徴は、特に、添付の特許請求の範囲内に明記される。本発明の特徴及び利点のより良い理解は、本発明の原理が利用される、具体例を明記する後述の詳細な説明、及び以下の添付図面を参照することによって得られる。

【 図 1 】 第 2 相臨床試験の概要を提供する。

【 図 2 】 第 2 相臨床試験に関する包含基準の概要を提供する。

【 図 3 】 第 2 相臨床試験に登録された患者集団の概要を提供する。

【 図 4 】 第 2 相臨床試験に登録された患者集団の詳細な解析を提供する。

【 図 5 】 第 2 相臨床試験中の無増悪生存率の概要を提供する。

【 図 6 】 第 2 相臨床試験中のサブグループに従った、有益性の解析を提供する。

【 図 7 】 第 2 相臨床試験中に観察された反応の腫瘍の容積及び型における変化の解析を提供する。

30

【 図 8 】 第 2 相臨床試験中に観察された粗生存率の概要を提供する。

【 図 9 】 第 2 相臨床試験中に観察された有害事象の概要を提供する。

【 図 1 0 】 第 2 相臨床試験の一般的な概要を提供する。

【 図 1 1 】 タンパク質リジンアセチル化への導入を提供する。

【 図 1 2 】 確証的な第 2 相試験の研究の概要を提供する。

【 図 1 3 】 確証的な第 2 相試験の中間結果の概要を提供する。

【 図 1 4 】 確証的な第 2 相試験の中間結果の概要を提供する。

【 図 1 5 】 確証的な第 2 相試験の中間結果の概要を提供する。

【 図 1 6 】 第 2 相試験におけるタンパク質リジンアセチル化の変化を測定するために行なわれた薬力学的解析の概要を提供する。

40

【 図 1 7 】 第 2 相試験におけるバイオマーカー患者集団と全体的な患者集団との比較を提供する。

【 図 1 8 】 P F S とアセチル化レベルのパーセント変化との比較を提供する。

【 図 1 9 】 第 2 相試験の各処置群 (t r e a t m e n t a r m) における、P F S と、アセチル化レベルのパーセント変化との比較を提供する。

【 図 2 0 】 解析がB細胞により行なわれる場合の、第2相試験の各処置群における、P F S と、アセチル化レベルのパーセント変化との比較を提供する。

【 図 2 1 】 有害事象対アセチル化状態の概要を提供する。

【 図 2 2 】 有害事象対アセチル化状態の概要を提供する。

50

【図 2 3】中間バイオマーカー研究の概要を提供する。

【図 2 4】第 2 相試験における主要評価項目のための解析を提供する。

【図 2 5】第 2 相試験の薬力学的解析部分におけるサンプルの投薬及び集合に関するタイムラインを提供する。

【図 2 6】アセチル化の変化対 P F S による処置グループのプロットを提供する。

【図 2 7】3 つの異なる組織型における 2 つの処置群に関する、アセチル化の変化の概要を提供する。

【図 2 8】第 2 相試験の各処置群における、P F S と、アセチル化レベルのパーセント変化との比較を提供する。

【図 2 9】解析が B 細胞により行なわれる場合の、第 2 相試験の各処置群における、P F S と、アセチル化レベルのパーセント変化との比較を提供する。 10

【図 3 0】臨床的な有益性がアセチル化レベルに関連することを示す。

【図 3 1】アセチル化の動向が処置に対する応答者を区別することを示す。

【図 3 2】アセチル化レベルの維持が陽性の臨床的結果を得るのに重要であることを示す。

【図 3 3】タンパク質リジンアセチル化が、より長い無病生存に繋がると実証した研究の概要を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本明細書には、H D A C 阻害剤及びアロマターゼ阻害剤の投与に基づいた、癌の処置方法が提供される。方法は、組み合わせが 1 つ以上の治療剤又は治療で補われる処置を更に含み得る。処置方法は、処置中に観察されたタンパク質リジンアセチル化のレベルに基づいた患者の選択を組み込み得る。 20

【0038】

本明細書で説明される開示の理解を促進するため、多くの用語を以下に定義する。

【0039】

本明細書で使用されるように、「異常細胞増殖」は、正常細胞の異常増殖及び異常細胞の増殖を含む、通常の調節機構（例えば、接触阻害の損失）から独立した細胞増殖を指す。

【0040】

本明細書に記載されるように、「新形成」は、自律的増殖と体細胞突然変異により正常細胞を区別する細胞の、異常な、無秩序の、且つ混乱した増殖である。腫瘍細胞が増殖して分割すると、それらは、子孫細胞に遺伝子突然変異及び増殖の特徴を伝える。新生物、又は腫瘍は、腫瘍細胞の蓄積である。幾つかの実施形態において、腫瘍は良性又は悪性であり得る。 30

【0041】

「転移」は、本明細書に使用されるように、リンパ管又は血管を介する腫瘍細胞の伝搬を指す。転移は、漿膜腔、又は蜘蛛膜下腔或いは他の腔を通じた直接の拡張による腫瘍細胞の移動も指す。転移のプロセスを通じて、身体の他の領域への腫瘍細胞移動によって、最初の発生部位から離れた領域に新生物が確立される。 40

【0042】

本明細書で考察されるように、「血管新生」は腫瘍形成と転移において顕著である。血管新生因子は、横紋筋肉腫、網膜芽細胞腫、ユーイング肉腫、神経芽腫、及び骨肉腫などの様々な固形腫瘍に関連すると見出された。腫瘍は、栄養素を提供し且つ細胞の廃棄物を取り除くために血液供給なしでは拡大することができない。血管新生が重要である腫瘍は、腎細胞癌、肝細胞癌、及び聴神経腫などの良性腫瘍、並びに神経線維腫などの固形腫瘍を含む。血管新生は、白血病などの血液由来の (b l o o d - b o r n) 腫瘍に関連してきた。血管新生は、白血病を生じさせる骨髄の異常において役割を果たすと信じられている。血管新生の予防は、腫瘍の存在のため、癌の腫瘍の増殖及び被験体に結果として生じる損傷を止めることができる。 50

【 0 0 4 3 】

用語「被験体」は、限定されないが、霊長類（例えば、ヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、又はマウスを含む動物を指す。用語「被験体」及び「患者」は、例えば、ヒト被験体などの哺乳動物被験体を参照する際に、本明細書で互換的に使用される。

【 0 0 4 4 】

用語「処置する (t r e a t)」、「処置すること (t r e a t i n g)」、及び「処置 (t r e a t m e n t)」は、障害、疾患、又は疾病；或いは障害、疾患又は疾病に関連する症状の1つ以上の軽減又は抑止；或いは、障害、疾患、又は疾病自体の原因（複数）の軽減又は根絶を含むことを意味する。

10

【 0 0 4 5 】

用語「治療上効果的な量」は、投与された時、処置される障害、疾患、又は疾病の症状の1以上の進行を予防する、又はある程度軽減するのに十分な化合物の量を指す。用語「治療上効果的な量」はまた、研究者、獣医、医者、又は臨床医によって求められている細胞、組織、系、動物、又はヒトの生物学的又は医学的反応を誘発するのに十分な化合物の量を指す。

【 0 0 4 6 】

用語「薬学的に許容可能な担体」、「薬学的に許容可能な賦形剤」、「生理的に許容可能な担体」、又は「生理的に許容可能な賦形剤」は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、容剤、又はカプセル化物質等の、薬学的に許容可能な物質、組成物、又はビヒクルを指す。各構成要素は、医薬製剤の他の成分に適合可能であるという意味では、「薬学的に許容可能」でなければならない。それはまた、合理的なベネフィット・リスク比と相応している、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応、免疫原性、又は他の問題或いは合併症のないヒト及び動物の組織又は臓器に接触させる使用に適していなければならない。Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition; Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2005; Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Edition; Rowe et al., Eds., The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association: 2005; Handbook of Pharmaceutical Additives, 3rd Edition; Ash and Ash Eds., Gower Publishing Company: 2007; Pharmaceutical Preformulation and Formulation, Gibson Ed., CRC Press LLC: Boca Raton, FL, 2004)を参照。

20

30

【 0 0 4 7 】

用語「医薬組成物」は、本明細書に開示される化合物と、希釈剤又は担体等の他の化学成分との混合物を指す。医薬組成物は、生体への化合物の投与を促進する。化合物を投与する複数の技術は当該技術分野に存在し、限定されないが、経口投与、注入、エアロゾル投与、非経口投与、及び局所投与を含む。医薬組成物はまた、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、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、サリチル酸などの無機酸又は有機酸と化合物を反応させることにより得ることが出来る。

40

【 0 0 4 8 】

< 乳癌の処置方法 >

1つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、(i) エンチノスタット - アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程、(i i) エンチノスタット - アロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、(i i i) エンチノスタット - アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用後にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程、(i v) エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併

50

用療法の適用後のタンパク質リジンアセチル化のレベルを、エンチノスタット - アロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前のタンパク質リジンアセチル化のレベルと比較する工程、及び (v) エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法の適用後のタンパク質リジンアセチル化のレベルが、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法の適用前のタンパク質リジンアセチル化のレベルより大きい場合、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法による処置を続ける工程を含む。

【 0 0 4 9 】

1 つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、 (i) エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、及び (i i) 治療前のタンパク質リジンアセチル化レベルと比較して、前記治療中のタンパク質リジンアセチル化レベルの変化を測定する工程を含む。

10

【 0 0 5 0 】

1 つの実施形態は、患者の乳癌の処置方法を提供し、該方法は、 (i) タンパク質リジンアセチル化の適用前のレベルを測定する工程、 (i i) エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法を施す工程、及び (i i i) 治療中にタンパク質リジンアセチル化のレベルを測定する工程を含む。

【 0 0 5 1 】

別の実施形態は、前記治療中のタンパク質リジンアセチル化レベルの変化を測定する工程は、治療の約 2 日後、治療の約 5 日後、治療の約 7 日後、治療の約 1 5 日後、又は治療の約 2 1 日後に行われる方法を提供する。

20

【 0 0 5 2 】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルが、B 細胞、T 細胞、又は単球から選択される組織サンプルから得られる方法を提供する。

【 0 0 5 3 】

別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がアナスロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がレトロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンであり、毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが 2 8 日間のサイクルで 7 日毎に投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法が、2 8 日間のサイクルで 7 日毎のエンチノスタットの経口投与、及び毎日のエキセメスタンの経口投与を含む方法を提供する。

30

【 0 0 5 4 】

別の実施形態は、治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定する工程が、1 回より多く行なわれる方法を提供する。別の実施形態は、治療中にタンパク質リジンアセチル化レベルを測定する工程が、1 回行われる方法を提供する。

【 0 0 5 5 】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中に増加する場合に、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。

【 0 0 5 6 】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中の第 1 週の間に増加する場合、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。

40

【 0 0 5 7 】

別の実施形態は、タンパク質リジンアセチル化レベルのレベルが治療中の第 1 週及び第 2 週の間に増加する場合、更なる処置のため患者を選択する工程を更に含む方法を提供する。

【 0 0 5 8 】

1 つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルを、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベル

50

と比較する工程を含む。

【 0 0 5 9 】

1つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルを、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較する工程を含み、ここで、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルの増加は、患者が更なる治療から恩恵を受けることを示す。

【 0 0 6 0 】

別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルが1回より多く測定される方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルの増加が1週間生じる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルが、2日目、8日目、及び15日目に測定される方法を提供する。

10

【 0 0 6 1 】

別の実施形態は、増加が約10%から約500%まである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約400%まである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約300%まである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約200%まである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%から約100%まである方法を提供する。別の実施形態は、増加が約10%、約20%、約30%、約40%、約50%、又は約60%である方法を提供する。別の実施形態は、増加が約25%、約50%、約75%、約100%、約125%、又は約150%である方法を提供する。

20

【 0 0 6 2 】

別の実施形態は、組織サンプルが、B細胞、T細胞、又は単球から選択される方法を提供する。

【 0 0 6 3 】

別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始の少なくとも2日後に得られる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始後の2日目と28日目の間に得られる方法を提供する。別の実施形態は、治療開始後に得た組織サンプルが、治療開始の2日後、3日後、4日後、5日後、6日後、7日後、8日後、9日後、10日後、11日後、12日後、13日後、14日後、又は15日後に得られる方法を提供する。

30

【 0 0 6 4 】

1つの実施形態は、更なるエンチノスタットアロマターゼ阻害剤の併用療法のため患者を選択する方法を提供し、該方法は、治療開始後に得た組織サンプルにおけるタンパク質リジンアセチル化レベルのパーセント変化を、治療開始前に測定されるタンパク質リジンアセチル化レベルと比較する工程を含み、ここで、約5%乃至約50%の、治療開始後のタンパク質リジンアセチル化レベルのパーセント減少は、患者が更なる治療から恩恵を受けないことを示す。

【 0 0 6 5 】

1つの実施形態は、アロマターゼ阻害剤の治療前に抵抗性を表わす乳癌の処置方法を提供し、該方法は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤を含む組み合わせを患者に投与する工程を含み、ここで、患者は、アロマターゼ阻害剤による前処置中に6か月より多くの間、完全寛解、部分寛解、又は安定した疾患を示さなかった。

40

【 0 0 6 6 】

別の実施形態は、アジュバント療法として与えられる、以前の非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤の完了の6か月目又は6か月以内の処置中に、患者が再発した方法を提供する。

【 0 0 6 7 】

別の実施形態は、以前の非ステロイド性のアロマターゼ阻害剤での処置の少なくとも3か月後に、患者が進行性の疾患を示した方法を提供する。

50

【 0 0 6 8 】

別の実施形態は、乳癌が E R - 陽性である方法を提供する。

【 0 0 6 9 】

別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がレトロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がアナストロゾールである方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットと組み合わせて投与されるアロマターゼ阻害剤がエキセメスタンである方法を提供する。

【 0 0 7 0 】

別の実施形態は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤が、順番又は同時の何れかで連続して投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤が同時に投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が最初に投与される方法を提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤が毎日投与され、エンチノスタットが周期的に投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが毎週投与され、アロマターゼ阻害剤が毎日投与される方法を提供する。別の実施形態は、エンチノスタットが、治療の継続したアロマターゼ阻害剤の過程に導入される方法を提供する。

10

【 0 0 7 1 】

1つの実施形態は、アロマターゼ阻害剤に抵抗性のある乳癌を処置するためのキットを提供し、該キットは、エンチノスタットとアロマターゼ阻害剤の組み合わせ、及び剤形の投与のための説明書を含む。

20

【 0 0 7 2 】

別の実施形態は、7つのアロマターゼ阻害剤の剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、14のアロマターゼ阻害剤の剤形につき1つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、28のアロマターゼ阻害剤の剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。別の実施形態は、56のアロマターゼ阻害剤の剤形につき4つのエンチノスタット剤形を含むキットを提供する。

【 0 0 7 3 】

別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がレトロゾールであるキットを提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がアナストロゾールであるキットを提供する。別の実施形態は、アロマターゼ阻害剤がエキセメスタンであるキットを提供する。

30

【 0 0 7 4 】

別の実施形態は、エンチノスタットと、レトロゾール、アナストロゾール、又はエキセメスタン、或いはそれらの薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、又はプロドラッグから成る群から選択されたアロマターゼ阻害剤の組み合わせを加えた1つ以上の治療を被験体に施す工程を更に含む方法を提供する。

【 0 0 7 5 】

別の実施形態は、1つ以上の治療が、放射線治療、化学療法、幹細胞移植による高用量化学療法、及びモノクローナル抗体療法の1つ以上を含む方法を提供する。別の実施形態は、放射線治療が内的及び/又は外的の放射線療法を含む方法を提供する。別の実施形態は、化学療法が、ドキソルビシン、シクロホスファミド、パクリタキセル、ラパチニブ、カペシタビン、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ゲムシタビン、エリブリン、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの1つ以上を被験体に投与する工程を含む方法を提供する。

40

【 0 0 7 6 】

< ヒストン脱アセチル化酵素 >

H D A C は、3つのクラス(クラス I、II、及び III) にグループ分けした少なくとも18の酵素を含むファミリーである。クラス I の H D A C は、限定されないが、H A D C 1、2、3、及び8を含む。クラス I の H D A C は、核の中で見出すことができ、

50

転写調節抑制因子に関与すると考えられる。クラスⅠⅠのHDACは、限定されないが、HDAC 4、5、6、7、及び9を含み、細胞質と核の両方の中で見出すことができる。クラスⅠⅠⅠのHDACは、NAD依存性タンパク質であると考えられ、限定されないが、タンパク質のサーチュインファミリーのメンバーを含む。サーチュインタンパク質の制限しない例はSIRT1-7を含む。本明細書で使用されるように、用語「選択的なHDAC」は、3つのHDACのクラス全てと相互作用しないHDAC阻害剤を指す。

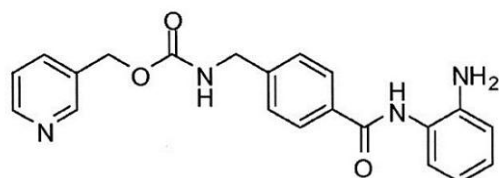
【0077】

<HDAC阻害剤>

HDAC阻害剤は、pan HDAC阻害剤と選択的なHDAC阻害剤に広く分けることができる。既知のHDAC阻害剤の大きな構造多様性が存在するが、それらは共通の特徴：酵素活性部位と相互作用する部分、及び活性部位に通じる経路の内部に位置する側鎖を共有する。これは、ヒドロキサマート基が活性部位と相互作用すると考えられる場合、SAHAなどのヒドロキサマートと共に見ることができる。デブシペプチドの場合、ジスルフィド結合の細胞内の減少が、4-炭素アルケニル鎖に付けられた遊離チオール基（活性部位と相互作用する）を作ると信じられている。HDAC阻害剤間の違いは、活性部位に対する経路の対向端部にあるHDAC経路の縁と相互作用するという点である。この相互作用は、SAHAなどのpan-HDAC阻害剤とデブシペプチドなどの選択的なHDAC阻害剤の間のHDAC選択性において、少なくとも部分的に幾つか観察された違いからなると考えられる、HDAC阻害剤と経路の縁の間のである。特に好ましいHDAC阻害剤はエンチノスタットである。エンチノスタットは、化学名N-(2-アミノフェニル)-4-[N-(ピリジン-3-イル)メトキシカルボニルアミノ-メチル]-ベンズアミド及び以下に示される化学構造を有する。

【0078】

【化1】



エンチノスタットの化学構造

【0079】

<アロマターゼ>

エストロゲンは、女性ホルモンの1つであり、身体に多くの機能を有する。乳癌腫瘍の約80%が、エストロゲン受容体を過剰発現させ、エストロゲンの存在に対し正に反応することが見出された。閉経後の女性において、卵胞ホルモン生産は減少し、血漿エストロゲンレベルは、更年期前の女性よりも一般的に低い。

【0080】

閉経後の女性におけるエストロゲンの残留源(residual source)は、アロマターゼによって触媒される、アンドロゲンからのエストロゲンの合成である。アロマターゼ活性の阻害は、エストロゲンのレベルの減少、及び故に、エストロゲンの存在に対し正に反応する乳癌腫瘍の増殖の減少を引き起こすはずである。アロマターゼは、シトクロムP450ファミリーの酵素及びCYP19遺伝子の生成物である。アロマターゼの化学的機能は、テストステロンをエストラジオールに変換し、アンドロステンジオンをエストロンに変換することである。

【0081】

<アロマターゼ阻害剤>

アロマターゼ阻害剤は、酵素アロマターゼがアンドロゲンをエストロゲンに変えること

を阻止することにより、身体のエストロゲンを減少させる。初期の乳癌の処置のため、特定のアロマターゼ阻害剤は、タモキシフェンの代わりに、又はタモキシフェンの2年以上後に、アジュバント療法として使用され得る。転移性乳癌の処置のため、アロマターゼ阻害剤は、それらをタモキシフェンによるホルモン療法と比較するために臨床試験において試験されている。

【0082】

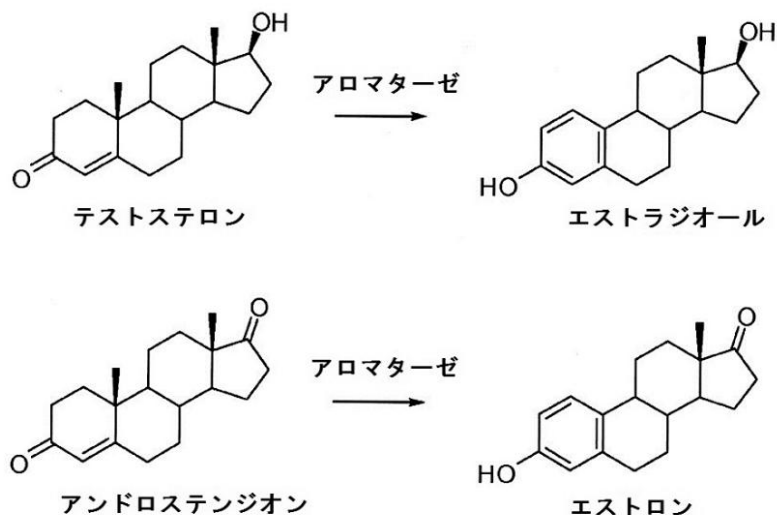
本明細書に記載されるように、「アロマターゼ阻害剤」はアロマターゼ酵素の活性を阻害する分子である。アロマターゼの阻害剤である化合物は、例えば、 $1, 2-^3\text{H}$ アンドロステンジオンのエストロンへの変換の阻害を測定する、標準的な薬理試験手順などの方法を使用して、当業者によって容易に識別することができる。

【0083】

簡潔に、マイクロソーム分画は、「Thompson and Siiteri (J. Biol. Chem., Vol. 249, p. 5364 (1974))」に記載されるような方法により、ヒト胎盤から調製される。そうして得られるマイクロソームの調製物は、凍結乾燥され、 -40°C で保存される。ヒト胎盤のマイクロソームは $1, 2-^3\text{H}$ アンドロステンジオンに加えられ、 37°C で20分間インキュベートされる。ラベル付けした基質の芳香族化の量は、インキュベーション培地への $^3\text{H}_2\text{O}$ の損失によって検知される。基質は、クロロホルム抽出によって取り除かれ、その後、懸濁液中のチャコールへ吸収される。チャコールは、遠心分離によって取り除かれ、ステロイド遊離培地は液体シンチレーション計数器中で数えられる。組成物は、マイクロソームの追加前にインキュベーション培地にそれらを加えることにより、アロマターゼ阻害活性に関して試験される。組成物と共に、及び組成物なしで得られた相対的なcpmは、エストロンに対するアンドロステンジオンの芳香族化のパーセント阻害を計算するために使用される。 IC_{50} 値は、エストロンに対するアンドロステンジオンの芳香族化が制御値の50%に減らされる、試験組成物の濃度として図表で測定することが出来る。

【0084】

【化2】



【0085】

皮下脂肪は、アロマターゼ活性の主要部位であり、血漿エストロゲンレベルが、体容量指数と関連することが示唆されてきた (Longcope et al., Metabolism 1986, 35, 235-7)。閉経期では、血漿エストロゲンレベルが、約 110 pg/mL から約 7 pg/mL の十分に低いレベルにまで落ちることが示唆されてきた。しかし、閉経後の女性において、エストラジオールの内部腫瘍の濃度は、恐らくは腫瘍内のアロマターゼ活性のため、血漿におけるより約10倍高いことが見出された。

【 0 0 8 6 】

乳癌のための処置選択としてのアロマターゼの阻害は、幾つかの成果と共に研究された。現在、3つのアロマターゼ阻害剤が、閉経後の女性において様々な段階で、乳癌の処置のため米国で売買するために承認されている。レトロゾール (Femara (登録商標)) は、タモキシフェンの処置前に5年を伴う閉経後の女性の早期乳癌の拡張したアジュバント処置、ホルモン受容体陽性の (又は未知の) 局所的に進行性又は転移性の乳癌を持つ閉経後の女性の処置、及び疾患進行の後に抗エストロゲン療法を受ける閉経後の女性の進行性乳癌の処置を含む、様々な処置選択に関して示される。

【 0 0 8 7 】

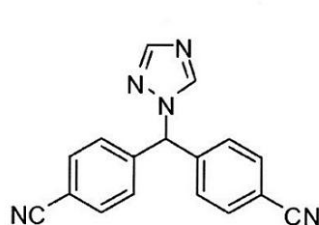
アナストロゾール (Arimidex (登録商標)) は、ホルモン受容体 - (+) 早期乳癌を持つ閉経後の女性のアジュバント処置、ホルモン受容体陽性の (又は未知の) 局所的に進行性又は転移性の乳癌を持つ閉経後の女性の第一線処置、及び疾患進行の後にタモキシフェン治療を受ける閉経後の女性の進行性乳癌の処置を含む、様々な処置選択に関して示される。

【 0 0 8 8 】

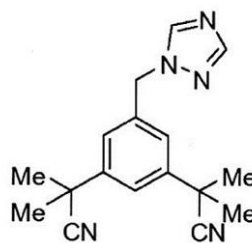
エキセメスタン (Aromasin (登録商標)) は、2 - 3年のタモキシフェン処置を受けた、エストロゲン受容体 - (+) 早期乳癌を持つ閉経後の女性のアジュバント処置、及び、疾患進行の後にタモキシフェン治療を受ける閉経後の女性の進行性乳癌の処置を含む、様々な処置選択に関して示される。

【 0 0 8 9 】

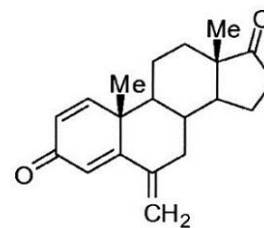
【 化 3 】



レトロゾール



アナストロゾール



エキセメスタン

【 0 0 9 0 】

これら薬物は、2つのクラスに分類される：(タイプ1)エキセメスタンはステロイド化学構造に基づき、(タイプ2)レトロゾールとアナストロゾールは非ステロイド性の化学構造に基づく。臨床試験は、レトロゾールが高度なER (+) 疾患の処置においてタモキシフェンより優れていることを示した。早期の疾患において、アナストロゾールによるアジュバント療法は、再発の危険性を減少させる際に、タモキシフェンによる治療より優れていると思われる。最近の臨床試験結果は、乳癌処置のための医療の標準として、タモキシフェンに取ってかわるアロマターゼ阻害剤につながった。

【 0 0 9 1 】

< 乳癌 >

今日、アメリカの女性の間で、乳癌は最も頻繁に診断された癌であり続けている。アメリカにおいて8人の女性のうち1人は、乳癌を進行させる危険性がある。年齢、家族歴、食事、及び遺伝因子が、乳癌に対する危険因子であると確認された。乳癌は女性の間の死亡の第2の主な原因である。

【 0 0 9 2 】

< H E R 2 / 神経鞘 (n e u) 陽性乳癌 >

H E R 2 / 神経鞘の過剰発現に関連する癌は、乳癌、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、胃癌、唾液腺癌、膵臓癌、結腸直腸癌、経口癌、及び肺非小細胞癌を含む。乳癌は、抗H E R 2 / 神経鞘の処置の焦点であった。

【 0 0 9 3 】

乳癌のおよそ25 - 30パーセントは、H E R 2 / 神経鞘遺伝子の増幅、又はそのタン

パク質生成物の過剰発現を有している。乳癌におけるこの受容体の過剰発現は、疾患再発の増加及びひどい予後に関係する。

【0094】

< ホルモン陽性の癌 >

多くの乳癌が、ホルモンエストロゲンの増殖を必要とする。閉経期の女性において、エストロゲンの主な源は、アンドロゲンのエストロゲンへの転換を介する。上述のように、このプロセスは、アロマターゼ酵素によって行なわれる。

【0095】

< 三種陰性の乳癌 >

癌がエストロゲン受容体陰性、プロゲステロン受容体陰性、及びHER2陰性である三種陰性の乳癌の処置において、本明細書に記載される組成物及び治療は、他の治療剤と組み合わせられ得る。そのような薬剤は、ほんの一例であるが、セツキシマブ、パクリタキセル、ドセタキセル、タキサン製剤、例えば、Abraxane（登録商標）（ABI-007）、パクリタキセル-クレモホルエル、パクリタキセルポリグルメックス、及びパクリタキセルを注入可能なエマルジョン（PIE）を含む。HER2過剰発現と関連する癌が存在するが、HER2発現の定量化に利用される試験における技術的な制限のために発見されない場合、これらの組み合わせは有利な場合がある。

【0096】

ホルモン療法は、エストロゲン受容体陽性（ER+）乳癌（BC）の処置の中心的支柱である。臨床的活性、及びホルモン剤の全体的な好ましい副作用プロファイル並びに耐容性の両方のために、医療の標準は典型的に、抵抗性及び/又は内臓クリーゼの何れかの進行が化学療法への切り換えを必要とするまでの、ホルモン剤の配列を含む。閉経後の女性において、アロマターゼ阻害剤（AI）は、内因性エストロゲン合成を妨げることにより機能する、好ましいクラスの抗エストロゲン治療である。エキセメスタンは、非ステロイド性のAI、NSAI上での進行後の転移性療法において実証された効果によりアロマターゼ酵素に不可逆的に結合し、且つ不活性化する、ステロイド性のAI；即ち、レトロゾール、アナストロゾールである（Chia S, Gradishar W, Mauriac L, et al: Double-blind, randomized placebo controlled trial of fulvestrant compared with exemestane after prior nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in postmenopausal women with hormone receptor-positive, advanced breast cancer: results from EFECT. J Clin Oncol 26:1664-1670, 2008）。

【0097】

進行性のBCにおけるホルモン療法に対する抵抗性の発達は、重大な負荷を表わす。抵抗性の推定上の構造は、エストロゲン非依存性増殖、低いエストロゲン濃度に対する過敏性、サイクリンD1過剰発現、構成的の核因子カッパB（NF κ B）活性化、成長因子シグナル経路のアップレギュレーション、及びエストロゲン受容体アルファ（ER α ）発現のダウンレギュレーションを含む。これらの経路と構造は、治療的介入のための潜在的な標的を提供する。エンチノスタットは、クラス1のHDACへの高特異性、及び毎週の投薬を可能にする独特な薬理学的特性を有する、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）の新規な経口阻害剤である。HDAC阻害は、活性の代用の潜在的な薬力学的マーカーとして機能する腫瘍と末梢血赤血球において、高いタンパク質リジンアセチル化を引き起こす。エンチノスタットのクラス1特異性は、アメリカ合衆国（US）食品医薬品局（FDA）に承認されたHDAC阻害剤（HDACi）ボリノスタット（vorinostat）（Zolinza（登録商標））及びロミデプシン（Istodax（登録商標））とは異なる。臨床前に、エンチノスタットは、エストロゲン非依存性成長因子シグナル経路のダウンレギュレーション、ER α レベルの標準化、及びアロマターゼ酵素レベルにおける増加

10

20

30

40

50

の結果として、ER 陽性の腫瘍増殖の阻害及びホルモン感受性の回復を実証した。(Sabnis GJ, Goloubeva O, Chumsri S, et al: Functional activation of the estrogen receptor - and aromatase by the HDAC inhibitor entinostat sensitizes ER-negative tumors to letrozole. Cancer Res 71:1893-903, 2011; Sabnis GJ, Kazi A, Goloubeva O, Brodie AMH. HDAC Inhibitor Entinostat Restores Responsiveness of Letrozole Resistant MCF-7Ca Xenografts to AIs through Modulation of Her 2. Presented at the 33rd Annual San Antonio Breast Cancer Symposium, San Antonio, TX, December 8-12, 2010)。本明細書に記載される特定の臨床試験の結果は、ER+乳癌におけるエンチノスタットとエキセメスタンの組み合わせが、ホルモン療法抵抗性の構造を阻害し、それにより、エキセメスタンによる抗エストロゲン治療に細胞を感作することを実証する。

【0098】

<更なる治療>

本明細書に開示される治療と組み合わせて有利に利用され得る、乳癌に利用可能な付加的な処置は、限定されないが、放射線治療、化学療法、抗体療法、及びアジュバント療法としてチロシンキナーゼ阻害剤を含む。

【0099】

放射線治療は、癌細胞を死滅させる又はそれらの増殖を維持するため、高エネルギーのX線又は他のタイプの放射線を使用する癌処置である。化学療法は、細胞を死滅させること、又はそれらの分裂を止めることの何れかにより、癌細胞の増殖を止めるための薬物を使用する癌処置である。化学療法が口によって得られる、又は血管或いは筋肉へ注入される場合、薬物は血流に侵入し、身体の全体にわたって癌細胞に到達することができる(全身化学療法)。化学療法が脊椎、臓器、又は腹部などの体腔に直接施される場合、薬剤は主として、それらの領域にある癌細胞に影響を及ぼす(局所的化学療法)。化学療法が与えられる方法は、処置されている癌のタイプ及び段階に依存する。

【0100】

異なる化学療法剤は、乳癌の処置に関して当該技術分野において既知である。乳癌の処置に使用される細胞毒性薬剤(Cytotoxic agents)は、ドキソルビシン、シクロホスファミド、メトトレキサート、5-フルオロウラシル、マイトマイシンC、ミトキサントロン、パクリタキセル、タキサン製剤(ほんの一例として、Abraxane(登録商標)(ABI-007)、パクリタキセル-クレモホルEL、パクリタキセルポリグルメックス、及びパクリタキセル注入可能なエマルジョン(PIE)など)、ゲムシタビン、ドセタキセル、カベシタビン、及びエピルビシンを含む。

【0101】

乳癌に対する他の化学療法は、ベンダムスチン、カルボプラチン(例えば、Paraplatin(登録商標))、カルムスチン(例えば、BCNU(登録商標))、クロラムブシル(例えば、Leukeran(登録商標))、シスプラチン(例えば、Platinol(登録商標))、シクロホスファミド注入薬(例えば、Cytoxan(登録商標))、経口用シクロホスファミド(例えば、Cytoxan(登録商標))、ダカルバジン(例えば、DTIC(登録商標))、イホスファミド(例えば、ifex(登録商標))、ロムスチン(例えば、CCNU(登録商標))、メクロレタミン(例えば、ナイトロジェンマスタード、Mustargen(登録商標))、メルファラン(例えば、Alkeran(登録商標))、プロカルバジン(例えば、Matulane(登録商標))、ブレオマイシン(例えば、Blenoxane(登録商標))、ドキソルビシン(例えば、Adriamycin(登録商標))、Rubex(登録商標))、エピルビシン、イダ

10

20

30

40

50

ルピシン（例えば、Idamycin（登録商標））、ミトキサントロン（例えば、Novantrone（登録商標））、ゲムシタピン（例えば、Gemzar（登録商標））、経口用メルカプトプリン（例えば、Purinethol（登録商標））、メトトレキサート、ペントスタチンIV（例えば、Nipent（登録商標））、経口用チオグアニン（例えば、Lanvis（登録商標））、経口用エトポシド（例えば、VP-16、VePesid（登録商標）、Etopophos）-エトポシドIV（例えば、VP-16、VePesid（登録商標）、Etopophos）、ビンブラスチン（例えば、Velban（登録商標））、ピンクリスチン（例えば、Oncovin（登録商標））、ピノレルピン（例えば、Navelbine（登録商標））、デキサメタゾン（例えば、Decadron（登録商標））、メチルプレドニゾロン（例えば、Medrol（登録商標））、及びプレドニゾン（例えば、Deltasone（登録商標））の1以上による処置を含む。

10

【0102】

モノクローナル抗体療法は、単一型の免疫系細胞から、研究所で作られた抗体を使用する癌処置である。これら抗体は、癌細胞上の物質、又は癌細胞が増殖するのを支援する通常の物質を識別することができる。抗体は、物質に付着し、癌細胞を死滅させ、癌細胞の増殖を阻止し、又はそれらの拡散を防ぐ。モノクローナル抗体は点滴により与えられる。それらは単独で使用され得、又は癌細胞へ薬物、毒素、又は放射性物質を直接運ぶために使用され得る。モノクローナル抗体も、アジュバント療法として化学療法と組み合わせて使用される。

20

【0103】

トラスツズマブ（Herceptin（登録商標））は、乳癌細胞に増殖信号を送信する成長因子タンパク質HER2の効果を阻止するモノクローナル抗体である。

【0104】

トラスツズマブは、単一の薬剤として臨床反応を引き起こし、及び、進行性のHER2陽性の乳癌のための化学療法に加えられた場合、生存を向上させる。しかし、幾つかの患者はトラスツズマブに反応せず、結局、臨床的抵抗性を発達させる。内因性及び後天性のトラスツズマブ抵抗性の構造は、ほとんど理解されていない。抵抗性に関連した遺伝及びタンパク質の変調を描写するために株化細胞ベースの方法を利用した1つの研究が報告された（D. Tripathy et al Journal of Clinical Oncology, 2005 Vol 23, No 16S, 3121）。これら研究者は、インビトロの抵抗性が文書化されるまで、トラスツズマブの存在下で連続的に継代された2つのHER2陽性の乳癌細胞株（BT474及びSKBR3）を研究した。抵抗性細胞株は12か月後に出現し、トラスツズマブの欠如下で3倍より早い成長速度を示した。トラスツズマブ曝露の後、G₀/G₁期停止は、抵抗性細胞（84対68%）とS期におけるより少数の細胞（3対14%）と比較して感受性であると観察された。抵抗性細胞株は、感受性細胞と比較して、ケモカイン受容体CXCR4及び有糸分裂チェックポイントレギュレーターのアップレギュレーション、及びPTENのダウンレギュレーションと同様に、トラスツズマブによる遺伝子発現における、より少ない変化を示した。

30

【0105】

本明細書に開示された組成物及び治療と有利に組み合わせられ得る、追加の実例となる処置は、単独で、又はカペシタピン、ドセタキセル、エピルピシン、エポチロンA、B、又はD、酢酸ゴセレリン、パクリタキセル、パミドロネート、ベバシズマブ、又はトラスツズマブと組み合わせて、限定されないがラパチニブを含む薬剤の投与に限定することなくこれを含み得る。

40

【0106】

幾つかの実施形態において、更なる治療は、ドキソルピシン、シクロホスファミド、パクリタキセル、ラパチニブ、カペシタピン、トラスツズマブ、ベバシズマブ、ゲムシタピン、エリブリン、又はナノ粒子アルブミン結合パクリタキセルの1つ以上を被験体に投与する工程を含む化学療法を含む。

50

【 0 1 0 7 】

< 経口製剤 >

本明細書に記載される医薬品活性成分を含む経口製剤は、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、パステル剤、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、果粒剤、混合散剤、発泡性又は非発泡性の粉末剤又は果粒剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液、ウェーファー、スプリンクル (sprinkles)、エリキシル剤、シロップ剤、パッカル形態、及び経口液体を含む、任意の慣例通りに使用された経口剤形を含み得る。カプセル剤は、薬学的に許容可能なデンプン (例えば、トウモロコシ、ジャガイモ、又はタピオカのデンプン)、糖、人工甘味料、結晶性及び微結晶性セルロースなどの粉末セルロース、小麦粉、ゼラチン、ゴムなどの不活性充填剤及び/又は希釈剤と活性化化合物との混合物を含み得る。有用な錠剤製剤は、従来の圧縮、湿式造粒法又は乾式造粒法によって作られ、限定されないが、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、結晶セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アカシアゴム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥したデンプン、及び粉糖を含む、薬学的に許容可能な希釈剤、結合剤、潤滑剤、崩壊剤、表面変性剤 (界面活性剤を含む)、懸濁化剤又は安定化剤を利用し得る。幾つかの実施形態において、表面変性剤は、非イオン性及び陰イオン性の表面変性剤を含む。例えば、表面変性剤は、限定されないが、ポロキサマー 188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化剤、ソルビタンエステル、コロイド状二酸化ケイ素、リン酸塩、硫酸ドデシルナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、及びトリエタノールアミンを含む。本明細書における経口製剤は、活性化化合物の吸収を変更するために標準的な遅延放出又は時間放出の製剤を利用し得る。経口製剤はまた、必要に応じて適切な可溶化剤又は乳化剤を含む、水又は果汁の中の活性成分の投与から成り得る。

【 0 1 0 8 】

< 経口投与 >

本明細書に記載されるように、本明細書に記載される併用療法は、同時に与えることができる、又は、スタガードレジメン (staggered regimen) において与えることができ、エンチノスタットは、アロマターゼ阻害剤よりも化学療法の間異なる時間で与えられる。この時間の差は、数分、数時間、数日、数週間、又は2つの化合物の投与の間より長く変動し得る。それ故、期間の組み合わせは必ずしも、同時に又は単一の用量として投与されることを意味しないが、構成成分の各々は、所望の治療期間中に投与される。薬剤も、異なる経路によって投与され得る。化学療法レジメンには典型的であるように、一連の化学療法は、数週間後に繰り返され、2つの化合物の投与のため同じタイムフレームに従い、又は患者の反応に基づいて修飾され得る。

【 0 1 0 9 】

他の実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、経口投与のため固体、半固体、又は液体の剤形で提供され得る。本明細書で提供されるように、経口投与はまた、パッカル、舌側、及び舌下の投与を含む。適切な経口剤形は、限定されないが、錠剤、カプセル剤、丸剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、パステル剤、カシェ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、果粒剤、混合散剤、発泡性又は非発泡性の粉末剤又は果粒剤、溶液、エマルジョン、懸濁液、溶液、ウェーファー、スプリンクル、エリキシル剤、及びシロップを含む。活性成分に加えて、医薬組成物は、限定されないが、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、潤滑剤、流動促進剤 (glidant)、着色剤、染料移行阻害剤、甘味料、及び香味料を含む、1以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤を含み得る。

【 0 1 1 0 】

結合剤又はグラニュレーター (granulators) は、圧縮の後に確実に無傷のままにするため、錠剤に粘着性を与える。適切な結合剤又はグラニュレーターは、限定さ

10

20

30

40

50

れないが、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及び予めゼラチンで覆われたデンプン（例えば、STARCH 1500）などのデンプン；ゼラチン；スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、及びラクトースなどの糖；アカシア、アルギン酸、アルギン酸塩、アイルランドゴケの抽出物、Panwarゴム、ghattigoム、isabgol husksの粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン（PVP）、Veegum、カラマツarabogalactan、トラガント粉末、及びグアーガムなどの天然及び合成のゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース（HEC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105（FMC Corp., Marcus Hook, PA）などの微結晶性セルロース；及びそれらの混合物を含む。適切な充填剤は、限定されないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶性セルロース、粉末セルロース、デキストラート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、予めゼラチンで覆われたデンプン、及びそれらの混合物を含む。結合剤又は充填剤は、本明細書で提供される医薬組成物において約50乃至約99重量%までで存在し得る。

10

【0111】

適切な希釈剤は、限定されないが、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、イノシトール、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥したデンプン、及び粉糖を含む。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどの特定の希釈剤は、十分な量で存在する時、口の中で噛み砕くのを許容する幾つかの圧縮錠剤に特性を与えることができる。そのような圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。

20

【0112】

適切な崩壊剤は、限定されないが、寒天；ベントナイト；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木製品；天然スポンジ；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガム及びVeegum HVなどのゴム；シトラスパルプ；クロスカルメロースなどの架橋結合セルロース；クロスボリドンなどの架橋結合ポリマー；架橋結合デンプン；炭酸カルシウム；ナトリウムデンプングリコラートなどの微結晶性セルロース；ポラクリリン（polacrilin）カリウム；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及び予めゼラチンで覆われたデンプンなどのデンプン；粘土；アライン（aligns）；及びそれらの混合物を含む。本明細書で提供される医薬組成物における崩壊剤の量は、製剤のタイプに基づいて変わり、当業者に容易に識別可能である。本明細書で提供される医薬組成物は、崩壊剤の約0.5乃至約15重量%まで、又は約1乃至約5重量%までを含み得る。

30

【0113】

適切な潤滑剤は、限定されないが、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセリン及びポリエチレングリコール（PEG）などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；落花生油、綿実油、ヒマワリ油、胡麻油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油などの硬化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；セキショウシ；AEROSIL（登録商標）200（W. R. Grace Co., Baltimore, MD）及びCAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, MA）などのシリカ又はシリカゲル；及びそれらの混合物を含む。本明細書で提供される医薬組成物は、潤滑剤の約0.1乃至約5重量%を含み得る。

40

【0114】

適切な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL（登録商標）（Cabot Co. of Boston, MA）、及びアスベストの無いタルクを含む

50

。着色剤は、承認され、認証された、水溶性FD&C色素、及びアルミナ白上で懸濁される水不溶性FD&C色素、及びレーキ顔料、並びにそれらの混合物を含む。レーキ顔料は、重金属の水和酸化物への水溶性色素の吸着による組み合わせであり、色素の不溶性形態をもたらす。着香料は、果実などの植物から抽出された天然香味料、及びペパーミント並びにサリチル酸メチルなどの、心地よい味をもたらす化合物の合成混合物を含む。甘味料は、スクロース、ラクトース、マンニトール、シロップ剤、グリセリン、並びにサッカリン及びアスパルテムなどの人工甘味料を含む。適切な乳化剤は、ゼラチン、アカシア、トラガカント、ベントナイト、及び、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレアート80(TWEEN(登録商標)80)、及びトリエタノールアミンオレアートなどの界面活性剤を含む。懸濁化剤と分散剤は、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ペクチン、トラガカント、Veegum、アカシア、ナトリウムカルボメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む。保存剤は、グリセリン、メチル、及びプロピルパラベン、安息香酸(benzoic acid)、安息香酸ナトリウム及びアルコールを含む。湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレアート、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルを含む。溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップを含む。乳剤において利用される非水性の液体の例は、鉱油及び綿実油を含む。有機酸はクエン酸及び酒石酸を含む。二酸化炭素の源は、重炭酸ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含む。

10

20

【0115】

多くの担体及び賦形剤は、同じ製剤の中でさえ、様々な機能を果たし得ることを理解されたい。

【0116】

更なる実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、湿製錠剤、チュアブルロゼンジ、速溶錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶コーティング錠剤、糖衣錠剤、或いはフィルムコーティング錠剤として提供され得る。腸溶性錠剤は、胃酸の作用に耐えるが、内部で溶ける又は崩壊する物質で覆われた圧縮錠剤であり、それにより、胃の酸性環境から活性成分を保護する。腸溶コーティングは、限定されないが、脂肪酸、脂肪(サリチル酸フェニル)、ろう、セラック、アンモニア化セラック、及び酢酸フタル酸セルロースを含む。糖衣錠は、糖衣に囲まれた圧縮錠剤であり、それは、不愉快な味又は臭いを隠す際に、及び酸化から錠剤を保護する際に有益であり得る。フィルムコーティング錠剤は、水溶性の物質の薄い層又はフィルムで覆われた圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、限定されないが、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含む。フィルムコーティングは糖衣と同じ一般的な特徴を与える。多重圧縮錠剤は、1より多くの圧縮サイクルによって作られた圧縮錠剤であり、層を成した錠剤、及びプレスコーティング錠剤又は有核錠を含む。

30

【0117】

錠剤の剤形は、単独で、又は、結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、潤滑剤、希釈剤、及び/又は着色剤を含む、1以上の本明細書に記載される担体又は賦形剤と組み合わせ、粉末状、結晶状、又は顆粒状の形態で、活性成分から調製され得る。着香料及び甘味料は、咀嚼錠とロゼンジの組成において特に役立つ。

40

【0118】

本明細書で提供される医薬組成物は、柔カプセル剤又は硬カプセル剤として提供され得、それは、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから作ることができる。乾燥充填カプセル(dry-filled capsule)(DFC)としても知られる硬ゼラチンカプセル剤は、2つのセクションから成り、その1つが他方の上を滑り、故に、活性成分を完全に包む。軟カプセル剤(SEC)は、ゼラチン殻などの柔軟で球状の殻であり、それは、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオール

50

付加によって可塑化される。柔軟なゼラチン殻は、微生物の増殖を防ぐため防腐剤を含み得る。適切な保存剤は、メチルパラベン及びプロピルパラベン、並びにソルビン酸を含む、本明細書に記載されるようなものである。本明細書で提供される液体、半固体、及び固体の剤形は、カプセルの中に閉じ込められ得る。適切な液体及び半固体の剤形は、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリド中に溶液及び懸濁液を含む。このような溶液を含むカプセルは、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；及び第4,410,545号に記載されるように調製することができる。カプセルは、活性成分の溶解を修飾又は持続するために、当業者に知られるようにコーティングされることもある。

【0119】

他の実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、エマルジョン、溶液、懸濁液、エリキシル剤、及びシロップ剤を含む、液体及び半固体の剤形で提供され得る。エマルジョンは二相系であり、そこでは、1つの液体が、水中油型又は油中水型であり得る別の液体を通じて小さな小球の形態で分散する。エマルジョンは、薬学的に許容可能な非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び防腐剤を含み得る。懸濁液は、薬学的に許容可能な懸濁化剤及び防腐剤を含み得る。アルコール性水溶液は、低級アルキルアルデヒドのジ（低級アルキル）アセタールなどの薬学的に許容可能なアセタール（用語「低級」は、1～6の炭素原子を有するアルキルを意味する）（例えばアセトアルデヒドジエチルアセタール）；及び、プロピレングリコール並びにエタノールなどの1つ以上のヒドロキシル基を有する水混和性の溶媒を含む。エリキシル剤は、透明で、甘くなった、水アルコール性の溶液である。シロップ剤は、糖（例えば、スクロース）の濃縮水溶液であり、防腐剤も含み得る。液体剤形に関して、例えば、ポリエチレングリコール中の溶液は、投与のため都合良く測定されるのに十分な量の薬学的に許容可能な液体担体（例えば、水）で希釈され得る。

【0120】

他の有用な液体及び半固体の剤形は、本明細書で提供される活性成分、及び、限定されないが、1,2-ジメトキシメタン、ダイグライム、トリグライム、テトラグライム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテルを含むジアルキル化したモノ-又はポリ-アルキレングリコールを含み、ここで、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す。これら製剤は、ブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、プロピルガラート、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、ケファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、重亜硫酸塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバマートなどの1つ以上の酸化防止剤を更に含む。

【0121】

経口投与用の本明細書で提供される医薬組成物も、リポソーム、ミセル、微粒子、又はナノシステムの形態で提供され得る。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載されるように調製することができる。

【0122】

他の実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、液体の剤形へと再構成されるため、非発泡性又は発泡性の、果粒剤及び粉末剤として提供され得る。非発泡性の顆粒剤又は粉末剤に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤を含み得る。発泡性の顆粒剤又は粉末剤に使用される薬学的に許容可能な担体及び賦形剤は、有機酸、及び二酸化炭素の源を含み得る。

【0123】

着色料及び着香料は、上記の剤形の全てにおいて使用され得る。

【0124】

本明細書で提供される医薬組成物は、遅延放出、持続放出、パルス放出、制御放出、ターゲット放出、及びプログラム放出の形態を含む、即時放出又は放出修飾（*modified*

10

20

30

40

50

ed release) の製剤として処方され得る。

【0125】

更なる実施形態において、本明細書で提供される医薬組成物は、所望の治療効果を損なわない他の活性成分と、又は所望の作用を補足する物質と共に共同処方され得る。

【実施例】

【0126】

実施例 1 a

非ステロイド性アロマターゼ阻害剤での処置時に進行する、局所的に再発性または転移性のエストロゲン受容体陽性の乳癌を有する閉経後の女性における、エンチノスタットとエキセメスタンの、およびエンチノスタットのないエキセメスタンの、第 2 相の、無作為化した、二重盲検の研究。

【0127】

この研究の目的は、進行性乳癌の処置において、エキセメスタンと併用したエンチノスタットの安全性および有効性を評価することである。

【0128】

主要評価項目は、無作為化の日付から測定された無増悪生存率 (PFS) の期間によって決定されるように、エキセメスタン単独の有効性を、エキセメスタンおよびエンチノスタットでの有効性と比較することである。

【0129】

副次的評価項目は、奏効率 (ORR) と臨床的有用率 (CBR) を比較し、有害事象および臨床安全性パラメーターによって測定されるようにエキセメスタンと併用したエンチノスタットの安全性および耐性を評価することである。

【0130】

研究設計

【0131】

【表 1】

群 (Arm)	割り当てられた介入
1: 実験 エキセメスタン(アロマシン(Aromasin))25mg 毎日 + エンチノスタット5mg PO 1回/週 介入: <ul style="list-style-type: none"> 薬物:エンチノスタット 薬物:エキセメスタン 	薬物:エンチノスタット SNDX-275 5mg 錠剤 PO 1回/週 薬物:エキセメスタン エキセメスタン25mg PO QD 他の名称:アロマシン
2: プラセボの対照患者 (Placebo Comparator) エキセメスタン(アロマシン)25mg 毎日 + プラセボ PO 1回/週 介入:薬物:エキセメスタン	薬物:エキセメスタン エキセメスタン25mg PO QD 他の名称:アロマシン

【0132】

適格基準

研究に適格な年齢: 18 歳以上

研究に適格な性別: 女性

健常人の受諾 (Accepts Healthy Volunteers): なし

【0133】

包含基準:

- 閉経後の女性患者
- 組織学的にまたは細胞学的に確認された ER + 乳癌
- AI による前処置での再発または進行

- ・ 転移性疾患は測定可能でなければならない
- ・ 非標的の患部で姑息的放射線を受ける患者は、登録前に、処置の終了に続いて、2週間の休薬期間を有さなければならない。
- ・ 患者は、先行するA Iの開始前に受けている限り、第一選択治療の一部としての1回の先行する化学療法を有した。
- ・ E C O G パフォーマンスステータス：0 対 1
- ・ 臨床パラメーター：a) ヘモグロビン 9 . 0 m g / d L ; 血小板 1 0 0 . 0 × 1 0 9 / L ; 造血成長因子の使用のないA N C 1 . 5 × 1 0 9 / L、b) 研究機関 (i n s t i t u t i o n) にとって、正常の上限の2 . 5 倍未満のクレアチニン、c) 研究機関にとって、正常の上限の2 . 5 倍未満のA S T およびA L T
- ・ 同意書を理解する且つ著名し、研究手順に従うことができる

【0134】

除外基準：

- ・ 補助療法において患者に対する12か月未満の後の非ステロイド性のA Iによる処置での再発。
- ・ 転移性疾患の患者に対する最近のA Iの3か月未満の処置後の進行性の疾患
- ・ 急速に進行する、生命を脅かす転移
- ・ 測定可能な患部に対する任意の姑息的放射線治療
- ・ S N D X - 2 7 5 またはバルプロ酸を含む任意の他のH D A C 阻害剤での以前の処置
- ・ 試験薬のベンズアミドまたは不活性の成分に対するアレルギー
- ・ エキセメスタンの任意の活性または不活性の成分に対するアレルギーの病歴
- ・ 十分な研究処置のコンプライアンスを除外する任意の付随する病状
- ・ 患者は、現在、別の試験薬の研究に登録されている（または試験薬の投与の30日前までに完了した）。
- ・ 患者は、現在、バルプロ酸、ゾリンザ（ポリノスタット）または任意の他のH D A C 阻害剤またはD N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤での処置または任意の全身性の抗癌処置（リュプロンを除く）を受けている。

【0135】

図1は、処置の群に対する服薬スケジュールを示す第2相臨床試験の概要を提供する。

【0136】

図2は、許容可能な前処置を詳述する第2相臨床試験の包含基準の概要を提供する。

【0137】

図3は、第2相臨床試験に登録された患者集団の概要を提供する。

【0138】

図4は、第2相臨床試験に登録された患者集団の詳細な解析を提供する。

【0139】

図5は、第2相臨床試験中の無増悪生存率の概要を提供する。プラセボ群（エキセメスタン単独）は、2 . 3 か月の中央値のP F Sを有し、処置群（エキセメスタンおよびエンチノスタット）は、4 . 3 か月の中央値のP F Sを有した。

【0140】

図6は、第2相臨床試験中のサブグループに従う有益性の解析を提供する。ホルモン耐性の患者は、最も大きな有益性を示した。

【0141】

図7は、第2相臨床試験中に観察された腫瘍容積の変化および反応の種類の解析を提供する。

【0142】

図8は、第2相臨床試験中に観察された粗生存率の概要を提供する。

【0143】

図9は、第2相臨床試験で観察された有害事象の概要を提供する。エキセメスタンとエ

10

20

30

40

50

ンチノスタットの組み合わせは、十分に耐性があった。

【0144】

図10は、第2相臨床試験の一般的な概要を提供する。

【0145】

実施例1aに記載される臨床試験は、非ステロイド性アロマターゼ阻害剤のアナストロゾールまたはレトロゾールでの処置時に進行する、局所的に再発性または転移性のエストロゲン受容体陽性の乳癌を有する130の閉経後の女性における、エンチノスタットとエキセメスタンの、およびエンチノスタットのないエキセメスタンの、多施設の、無作為化した、二重盲検の、プラセボ対照の、第2相試験であった。研究の主要評価項目は、無増悪生存率であった。他の評価項目は、奏効率(ORR)、臨床的有用率(CBR)、粗生存率(OS)、および安全性および耐性を含んだ。すべての患者は、事前のホルモン療法(1の事前の一連の療法(prior line) 42%; >1の事前の一連の療法 prior line 58%)を受け、33%は、進行性乳癌の処置において事前の化学療法を受けた。十分にバランスのとれた群でのこの研究の結果は、以下を含んだ:

- ・ 包括解析の個体群において、無増悪生存率は、エキセメスタンとプラセボよりも、エキセメスタンとエンチノスタットの方が著しく長かった(先を見越して片側検定(1-sided) $p < 0.10$ として定義された)(それぞれ、4.28対2.27か月; ハザード比(HR) = 0.73; $p = 0.06$);
- ・ 包括解析の個体群において、18か月の追跡期間中央値を有して、粗生存率は、エキセメスタンとプラセボよりも、エキセメスタンとエンチノスタットの方が著しく長かった(それぞれ、26.94対20.33か月; ハザード比(HR) = 0.56; $p = 0.027$);
- ・ タンパク質のアセチル化データ($n = 27$)を有するエンチノスタットでの患者の亜群では、中央値のPFSは、タンパク質リジンの高アセチル化を示す患者において6か月以上増加した;
- ・ エキセメスタンと組み合わせたエンチノスタットは、疲労、胃腸障害および血液の異常から成る、最も頻繁な有害事象(AE)に十分に耐性があった; および

- ・ 重度のAEの割合は、エキセメスタンとエンチノスタット(13%)、およびエキセメスタンとプラセボ(12%)に対して類似していた。

【0146】

研究は、ホルモン療法のエキセメスタンとともにエンチノスタットを受けた患者が、エキセメスタンを単独で受けた患者よりも悪くなるそれらの疾患なしでより長く生きたことを示した。エキセメスタンと組み合わせたエンチノスタットは、無増悪生存率を延長させ、疾患進行のリスクを27%減少させ、およびエストロゲン受容体陽性の転移性乳癌を有する閉経後の女性に対する粗生存率の改善を示した。エンチノスタットの有効性の薬理的測定のために評価された患者の亜群において、この研究は、陽性の臨床結果を有するタンパク質リジンの高アセチル化の証拠を実証した。

【0147】

実施例1b

局所的に再発性または転移性のエストロゲン受容体陽性の乳癌を有する130人の患者における、エンチノスタットとエキセメスタンの、およびエンチノスタットのないエキセメスタンの、実施例1aに記載される研究、即ち、多施設の、無作為化した、二重盲検の、プラセボ対照、第2相試験の、23か月の患者のフォローアップにおいて、エキセメスタンとエンチノスタットでの患者の中央値の粗生存率は、エキセメスタンとプラセボに関する19.8か月に対して26.9か月に達した。これは、これらの患者に対する死のリスクの42%の減少($p = 0.04$)を表わす。この研究からの早期のデータは、エキセメスタンとエンチノスタットでのほぼ2倍の無増悪生存率(PFS)(4.3対2.3か月)および中央値のPFSが8.5か月に達したこれらの患者の亜群の同定を実証した。

。

【0148】

結論として、2年間のフォローアップ後、エンチノスタットとエキセメスタンによって処置された患者は、さらに7か月の粗生存率から恩恵を得た。この研究は、無増悪生存率の利点（4.3か月対2.3か月）だけでなく、優れた安全性および耐性の特性と合わせて、この治療から有益性の証拠を提供するこの組み合わせに関する無増悪生存率の利点を示す。23か月のフォローアップからのデータの最重要点は、以下を含む：

- ・ 粗生存率：エキセメスタン＋エンチノスタットに対する26.9か月対エキセメスタン＋プラセボに対する19.8か月 $HR = 0.58$ （95%CI：0.34, 0.97） $p = 0.04$ ；

- ・ 無増悪生存率：エキセメスタン＋エンチノスタットに対する4.3か月対エキセメスタン＋プラセボに対する2.3か月 $HR = 0.73$ （95%CI：0.49, 1.09） $p = 0.06$ ； < 0.10 として先を見越して定義された、片側検定の有意性；

- ・ 増加したタンパク質のアセチル化を有する患者の亜群におけるエキセメスタン＋エンチノスタットに対する8.5か月対アセチル化を有さなかった患者（non acetylators）における2.8か月の無増悪生存率 $HR = 0.32$ （95%CI：0.13, 0.79）；

- ・ ホルモン耐性対ホルモン感受性の患者における改善された無増悪生存率の傾向；および

- ・ エンチノスタットと組み合わせたエキセメスタンは、疲労、胃腸障害および血液の異常から成る最も頻繁な有害事象に十分に耐性があった。

【0149】

実施例1C：

< 確証的な第2相試験 >

主要評価項目は無増悪生存率（PFS）であった。末梢血単核細胞を、エンチノスタット活性のバイオマーカーとしてタンパク質リジンのアセチル化の評価のための周期1の投与前および投与後の患者の亜群に集めた（図11）。

【0150】

< 患者及び方法 >

研究設計：これは、NSAIでのときに進行した、局所的に進行性または転移性のBCを有する患者内のエキセメスタン＋エンチノスタットの、第2相の、無作為化した、二重盲検の、プラセボ対照の試験であった（図12）。130の患者を、北米、中央ヨーロッパ、およびロシアの38の場所で2008年6月と2010年7月の間に登録した。すべての患者が同意書を提供した。患者を、エキセメスタン＋エンチノスタット（EE； $n = 64$ ）またはエキセメスタン＋プラセボ（EP； $n = 66$ ）に対して、ブロック別無作為化のスキームを使用して、1：1の比率で無作為化した。無作為化を、1）事前のNSAIの処置療法（療法／転移性）；2）骨のみの転移（はい／いいえ）；および3）地理的地域（北アメリカ／中央ヨーロッパおよびロシア）によって階層化した。無作為化のスケジュールを、独立した統計サービスのプロバイダーが準備し、維持した。プロトコルは、測定できない疾患を有する患者のおよそ20%の登録を可能にした。1日1回の口腔（PO）によるエキセメスタン25mg＋週1回のPOによるエンチノスタット5mgまたはプラセボでの処置が、進行性の疾患（PD）または受け入れがたい毒性まで継続した。

【0151】

適格性：現在疾患の再発または進行を経験している一方で、NSAIを受けている、ER＋BCを有する閉経後の女性が適格であった。患者は、1）少なくとも12か月の間施された補助のNSAI処置後に再発した、または2）転移性／進行性の処置において少なくとも3か月の間施されたNSAIの処置後に進行した。転移性療法における1の事前の一連の化学療法は、もし最近のNSAIの前に与えられる場合に許可された。研究処置を始める4週間までに、患者は少なくとも1つの測定可能な患部（従来の技術によって20mm、またはスパイラル・コンピュータ断層撮影[CT]スキャンによって10mm）を有し、あるいは骨のみの転移、磁気共鳴画像法（MRI）または陽電子放射断層撮

影法 (P E T) - C T によって確認された陽性の骨スキャンを有していなければならなかった。さらなる条件は、米国東海岸がん臨床試験グループ (E C O G) の 0 または 1 の一般状態；十分な血液のパラメーター；および正常の上限の < 2 . 5 倍のクレアチニン、アスパラギン酸トランスアミナーゼ、およびアラニントランスアミナーゼ、を含んだ。事前のフルベストラント、エキセメスタン、エンチノスタット、または任意の他の H D A C i を有する患者を除外した。

【 0 1 5 2 】

手順および処置：処置サイクルは 2 8 日間の長さであった。患者を、サイクル (C) 1 の間の 1 日目 (D 1)、D 8 および D 1 5 に、およびすべての後のサイクルの D 1 に評価した。末梢血サンプルを、C 1 の D 1、8 または 1 5 に、投与前および投与後の患者の亜群において採取した。患者 / 疾患の反応評価を、C 2 の D 2 2 に、およびその後 1 サイクルおきに行った。研究処置を完了した後に、患者は粗生存率および続く治療の評価のために処置後のフォローアップに入った。患者は、死亡するまで、同意が撤回されるまで、またはスポンサーによって研究が閉鎖されるまで追跡された。

10

【 0 1 5 3 】

評価：

安全性評価：安全性を、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events、バージョン 3 . 0 を使用する有害事象 (A E)、心電図、血液学および血清学の化学検査、E C O G パフォーマンスステータス、および生命徴候によって評価した。

20

【 0 1 5 4 】

有効性評価：疾患を、固形がんの治療効果判定のためのガイドライン (R E C I S T)、バージョン 1 . 0 を使用して評価した。濃淡強調 C T スキャンを、ベースライン、1 2 か月間で 1 サイクルおきに、およびその後 3 サイクルおきに得た。P D を、適切な方法で、骨スキャンおよび臨床症状によっても評価した。

【 0 1 5 5 】

評価項目：主要評価項目は、無作為化から文書化された P D または任意の原因による死亡までの月の数として定義された、P F S であった。副次的評価項目は、全体的な寛解 (O R ; 完全寛解 [C R] + 部分寛解 [P R]) および臨床的有用率 (C B R ; 6 か月間の O R + 安定した疾患 [S D]) を含んだ。粗生存率 (O S) は試験的な評価項目であった。予め定義されたサブグループは、N S A I 感受性の：進行性の処置において先行する N S A I 治療時に 6 か月間 C R、P R または S D を有した患者、または補助療法において N S A I の完了の少なくとも 1 年後に再発した患者、および N S A I 耐性の：他のすべての患者を含んだ。

30

【 0 1 5 6 】

試験的な薬物動態：P F S との関連性を調査するために、タンパク質リジンのアセチル化を、C 1 の D 1、D 8、および D 1 5 に、処置の前および処置の後に採取した末梢血単核細胞 (P B M C ; C D 1 9 + B 細胞、C D 3 + T 細胞、および C D 1 4 + 単球) において、多パラメーターのフローサイトメトリーによって測定した。

【 0 1 5 7 】

統計的方法：

40

C h i a らは、P D または N S A I 後の再発を示す進行性の B C の処置においてエキセメスタンによる 3 . 7 か月の中央値の P F S を報告した。エキセメスタンにエンチノスタットを加えることによって、0 . 6 2 の標的のハザード比 (H R) に対応して、2 . 3 か月 (すなわち、3 . 7 乃至 6 . 0 か月) 中央値の P F S が増加すると仮定した。P F S の主要な解析のために、8 0 % の力を有する H R、0 . 1 0 の片側検定の有意水準、およびログラंक検定の改善などを検出するために、合計 7 7 の進行事象が必要とされた。8 5 % の力のために合計 9 2 の事象が必要とされ、および 9 0 % の力のために 1 1 2 の事象に必要とされた。この研究のために選ばれた初期のタイプ 1 および 2 のエラー率および標的にした処置効果の規模は、第 2 相のスクリーニング試験に対して、R u b e n s t e i

50

n, et al, および Korn, et al によって提案されたものと一致している (Rubinstein LV, Korn EL, Freidlin B, et al: Design issues of randomized Phase 2 trials and a proposal for Phase 2 screening trials. J Clin Oncol 23:7199-7206, 2005; Korn EL, Arbuck SG, Pluda JM, et al: Clinical trial designs for cytostatic agents: are new approaches needed? J Clin Oncol 19:265-272, 2001)。

【0158】

PFSを、 Kaplan-Meier法を使用して記述的に要約し、2012年3月時点で116の進行事象に基づいて報告した。HRを、階層化したコックス比例ハザードモデルから推定し、プラセボは、計算における参照として機能する。グループ間の主要な推論の比較を、3つの無作為化因子によって階層化された、ロジック検定を使用して行った。PDの文書化の前に死亡した患者に対して、死亡の日をPDの日として使用した。PFSの期間は、非プロトコルで定義された抗癌療法を始めた、フォローアップを受けなかった、またはPDの文書化を有していなかった患者のための最後の疾患評価で右側に打ち切られた(right-censored)。一変数のモデルにおけるエンチノスタットの処置に起因するPFSとOSに対する減少したハザード比が、患者、疾患、および前処置に関連する要因となった後でも存在したがどうかを測定するために、多変数のコックスモデルを使用した。有効性の解析を、すべての無作為化された患者として定義される、包括解析の個体群を使用して行った。すべての報告されたp値は、片側検定であり、0.10の有意水準を使用して評価される。

【0159】

安全性解析を、安全性の個体群(Safety Population)(1投与量のエンチノスタット/プラセボを受けたすべての患者)を使用して行った。安全性を、独立したデータ安全性モニタリング委員会が評価した。OSに対する処理後のフォローアップが継続しているため、すべての参加する研究者および患者は、割り当てられた研究処置に対して盲検のままである。

【0160】

PBMCにおけるベースラインからのタンパク質リジンのアセチル化の変化度とのPFSの関連性を、コックス比例ハザードモデルを使用して、患者の亜群の試験的な、事後の解析として評価した。すべての3つの細胞型(B細胞、T細胞、単球)の解析を、結果の統一性のために、および今後の研究の分析のための最適な細胞型の選択の助けとするために行った。

【0161】

結果：

患者特性：合計130の患者を、64をEEに、および66をEPに無作為化した(図3および12)。処置グループは、内臓疾患(53%のEE対67%のEP)、初期のBC診断以来の期間の中央値(7.9年のEE対4.6年のEP)、および進行性のBCの診断以来の期間の中央値(それぞれ、19.5対17.2か月)を例外として、十分にバランスがとれていた。

【0162】

無作為化された130の患者のうち、85(EE=45、EP=40)は、NSAI感受性(1が補助のNSAIの後に進行し、84が転移性のNSAIの後に進行した)の研究で明示された定義を満たし(評価項目を参照)、45(EE=19、EP=26)は、NSAI耐性(18が補助のNSAIの後に進行し、27が転移性のNSAIの後に進行した)であった。

【0163】

有効性：ITTの個体群では、中央値のPFSは、EEに対して4.3か月対EPに対

10

20

30

40

50

して2.3か月であり、 $HR = 0.73$ ；95% CI $0.50, 1.07$ ； $p = 0.055$ （予め明示された設計基準によると有意）であった。EEを支持するPFSの有益性は、獲得抵抗性（NSAI感受性； $HR = 0.85$ ； $n = 85$ ）および一次抵抗性（NSAI耐性； $HR = 0.47$ ； $n = 45$ ）を有する患者を含む、予後の重要なすべてのサブグループにわたって一貫していた。ORおよびCBRは、EEおよびEPに対して類似していた（それぞれ、OR：6.3%および4.6%；それぞれ、CBR：28.1%および25.8%）。中央値のOSは、28.1か月（EE）および19.8か月（EP）； $HR = 0.59$ ； CI $0.36, 0.97$ ；死亡率がEEに対して42%およびEPに対して65%である、 $p = 0.018$ であった。多変量解析は、EE対EPに対する好都合なPFSおよびOSの結果が、内臓疾患および進行性のBCの診断の期間を含む、ベースラインの要因のために調節されたときに保存されたことを示した。

10

【0164】

安全性：合計129の患者（EE = 63、EP = 66）が、安全性の個体群にいた。1のEE患者が、処置を受ける前に研究から身を引いた。EPと比較して、EEは、試験薬の関連性に関係なく、AE（95%対85%）、Grade（G）3のAE（44%対23%）、G4のAE（6%対3%）、用量変更につながるAE（35%対6%）、および研究の中止につながるAE（11%対2%）のより高い比率を有した。大多数のEEの用量変更につながるAEは、好中球減少症（14%）、血小板減少（14%）および疲労（6%）を含んだ。EEの研究の中止につながるAEは、悪心嘔吐（ $n = 2$ ）、好中球減少症（ $n = 1$ ）、四肢の悪化・弱まり（ $n = 1$ ）、低酸素および放射線肺炎（ $n = 1$ ）、疲労（ $n = 1$ ）、および粘膜炎（ $n = 1$ ）を含んだ。EPにおいて、1の患者は、疲労、貧血症、血小板減少および白血球減少症が原因で中止した。エンチノスタットのAE特性は、以前の臨床的な経験と一致していた。EEグループで生じる最も頻繁な（ $> 15\%$ の患者）AEは、疲労、吐き気、好中球減少症、末梢性浮腫、嘔吐、貧血症、呼吸困難、血小板減少、減量、下痢、および疼痛であった。好中球減少症は、エンチノスタットに最も一般的に起因した（19の事例のうち13；68%）。重度のAE（EE = 16%およびEP = 12%）の事例は類似していた。4（6%）のEE患者が、各々、疲労、白血球減少症、好中球減少症、および高カルシウム血症を含む、G4 AEを経験した。1つの致命的なAEが、各処置群で生じ；EE群の事象は、PDに関連すると考えられた。

20

【0165】

バイオマーカー解析：サイクル1の処置前および処置後のサンプルを、図16に示されるように、49の患者（EE = 27、EP = 22）の亜群で得た。ベースライン特性は、全体的な研究の個体群と一致していた（図17）。EEの患者における高アセチル化は、試験されたすべての細胞型にわたって一貫していた、延長された中央値のPFSに関係し（図18）：低アセチル化患者に対して8.5対2.7か月（ $HR = 0.32$ 、95%の CI $0.13, 0.79$ ）（B細胞）；低アセチル化患者に対して6.6対3.6か月（ $HR = 0.44$ 、95%の CI $0.18, 1.08$ ）（T細胞）；および低アセチル化患者に対して6.2対3.6か月（ $HR = 0.50$ 、95%の CI $0.21, 1.20$ ）（単球）であった。アセチル化の評価に使用される時点での血漿のエンチノスタット濃度は、一般的に、エンチノスタット濃度およびアセチル化状態の間の相関性を妨げる、アッセイ検出限界（ $< 0.5 \text{ ng/mL}$ ）以下であった。ベースラインからのアセチル化のパーセント変化を、得られた最後のサンプルに基づいて測定した。その後、アセチル化の変化度を、非モデルに基づいた手法を使用して、「高」（すなわち、中央値より上または「高アセチル化患者」）および「低」（すなわち、中央値より下）のサブグループへと二分化し：全体的な分布の50パーセンタイル値（中央値）より高いまたはそれに等しいベースラインからの変化を有する患者を、「高」のグループに割り当て；50パーセンタイル値未満の変化を有する患者を、「低」のグループに割り当てた。解析のための切点（50パーセンタイル値）を、先験的に測定したが、初期の研究からの結果に基づいていなかった。

30

40

【0166】

50

無増悪生存率は、エンチノスタットの高アセチル化のグループにおいて最も高いと分かった（図19）。B細胞解析に関して図20に示されるように、EEの高いアセチル化患者は、EPの高いアセチル化患者に対して8.5対1.9、EEの低いアセチル化患者に対して2.7、およびEPの低いアセチル化患者に対して1.8のPFSに関係した。類似した結果が、T細胞および単球の解析で見られた。

【0167】

有害事象に対するアセチル化状態の解析を、図21および22に提供する。

【0168】

図25は、エンチノスタットとエキセメスタンのためのタイムライン、およびアセチル化解析のためにサンプルを得るタイミングを提供する。図26は、アセチル化レベルに対するPFSの変化の解析を提供する。図27は、単球、B細胞およびT細胞組織のタイプに対する前処理のレベルからのタンパク質リジンのアセチル化の平均のパーセント変化を示す。図28は、単球、B細胞およびT細胞組織のタイプに対する処置コホートによるPFSのカプラン・マイヤーのプロットを提供する。PFSは、EEの高いアセチル化患者に対して最も高いと分かった。図29は、B細胞の組織サンプルに対する処置コホートによるPFSのカプラン・マイヤーのプロットを提供し、PFSは、EEの高いアセチル化患者に対して最も高いと分かった。図30は、EEとEPのコホートに対するPFS対パーセント変化の解析を提供する。図31は、臨床結果に関する処置の間のアセチル化の傾向の解析を提供する。最初の投薬後のアセチル化レベルを維持するまたは増加させる患者は、より大きな臨床効果を得た。図32は、処置の間のアセチル化レベルの維持が、臨床効果の鍵であり、2週間の治療後に応答者を識別することが可能であることを示す。図33は、タンパク質リジンのアセチル化が、より長い無病生存率に関連するという発見の概要を提供する。

【0169】

結論として、エキセメスタンにエンチノスタットを加えることで、NSAIによる処置後に進行したER+の進行性のBCを有する閉経後の女性においてPFSおよびOSが延長した。この研究の重要な発見は、EE対EPで観察されたOSの効果であった（28.1対19.8か月；HR 0.59 [95%のCI 0.36, 0.97] $p = 0.018$ ）。これらの結果は、抗エストロゲン治療に対する後成的な治療（すなわち、エンチノスタット）の付加が、特にホルモン陽性の疾患において、BC内の抵抗経路を標的とすることに對する有効な手法であることを初めて実証した。エンチノスタットは、ホルモン療法に毒性を加えたが、この患者集団に対して許容可能な安全性の特性を有すると感じられた。より重要なことに、および初めて、エンチノスタット誘発性のタンパク質リジンのアセチル化および改善された臨床結果とHDAC阻害との関連性は、患者の亜群において実証された。

【0170】

実施例2

背景：有望な症状発現前のデータおよび広範囲な臨床実験にもかかわらず、クラス（class）としてのヒストン脱アセチル化酵素阻害剤（HDACi）は、単一の薬剤として、または組み合わせて、固形腫瘍中の有意な活性を実証しなかった。HDACiが有効であると分かった指標（あるいは処置）、例えば皮膚または末梢T細胞性リンパ腫においてさえ、結果とアセチル化との間で見出される相関性がないため、効果的であろうこれらの患者を未だに識別することができない。

【0171】

閉経後の乳癌患者（ $n = 130$ ）においてHDACiのエンチノスタットとの、およびエンチノスタットのないエキセメスタンの最近完了した無作為化した第2相プラセボ対照試験である、ENCORE-301からの患者サンプルの薬理的（PD）解析は、改善された臨床結果とともにHDACi誘発性のリジン高アセチル化の関連性を実証している。

【0172】

10

20

30

40

50

方法：タンパク質リジンのアセチル化を、エキセメスタン＋エンチノスタット（ＥＥ）またはエキセメスタン＋プラセボ（ＥＰ）によって処置された患者からサイクル１の前処理、Ｄ１、Ｄ８、およびＤ１５に受けたサンプルからの多パラメーターのフローサイトメトリーによって、循環するＢ細胞（Ｂ）、Ｔ細胞（Ｔ）および単球（Ｍ）において測定する。パーセント変化を、計算し、無増悪生存率（ＰＦＳ）結果のデータと関連付けた。処置群と無関係の高アセチル化を、各々の細胞型に対する計算された中央値のパーセント変化より大きいパーセント変化の増加として定義する。

【０１７３】

結果：処置前および処置後のサンプルを、４９の患者（ＥＥ＝２７；ＥＰ＝２２）の亜群で得る。この亜群におけるベースライン特性の調査は、これらが全体の個体群と一致しているようであることを示す。ＥＥ対ＥＰにおけるすべての細胞型にわたる高アセチル化は、延長した中央値のＰＦＳに關係する（Ｂ：８．５４か月対１．９２　ＨＲ＝０．２４（９５％のＣＩ　０．０８１，０．６９０）；Ｔ：６．５７対１．７７　ＨＲ＝０．２４（９５％のＣＩ　０．０８７，０．６４０）；Ｍ：６．２１対１．８７　ＨＲ＝０．５０（９５％のＣＩ　０．２１１，１．２０３））。粗生存率における事前の傾向も、ＥＥの高アセチル化グループを支持している。エンチノスタットの血漿濃度の測定のために取られたサンプルは、ＰＤ解析に使用されるＤ８とＤ１５の時点でのエンチノスタットレベルが、一般的に、アセチル化の増加とエンチノスタット濃度との間の相関性を妨げるアッセイ検出限界（＜０．５　ｎｇ／ｍＬ）以下であることを示している。４９の患者バイオマーカーの患者の亜群におけるＥＮＣＯＲＥ－３０１の安全性の個体群（ｎ＝１２９）での処置間の１０％以上の差を有する有害事象の特徴は、血小板減少の発生が、ＥＥグループにおける高アセチル化に關係し得るが、疲労を含む他のＡＥの発生が、高アセチル化に關係しないようであることを示している。

【０１７４】

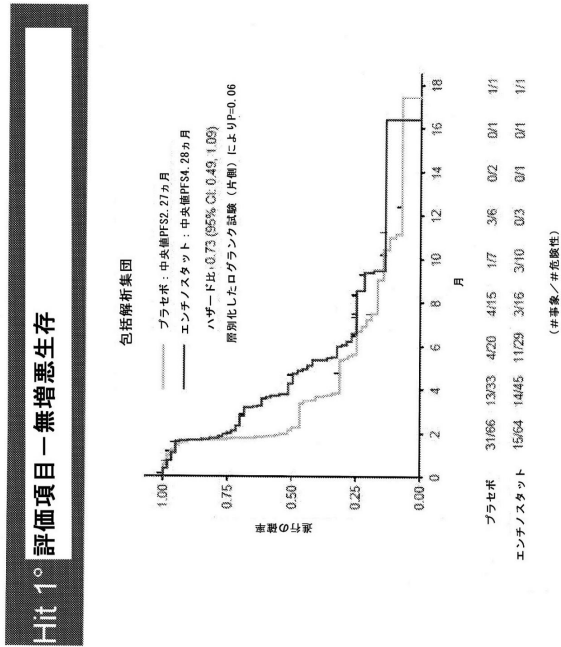
結論：これらのデータは、ＨＤＡＣｉ誘発性のタンパク質リジンの高アセチル化と臨床結果との明確な関連性を初めて提供している。無作為化した、対照試験設計、ＥＮＣＯＲＥ－３０１の陽性結果、および全体的なタンパク質リジンのアセチル化の変化の測定を可能にする感受性の薬理学的アッセイを含む、この関連性を実証することの成功には、いくつかの要因が寄与し得る。ＥＮＣＯＲＥ－３０１の全体的な陽性結果（中央値のＰＦＳ　ＥＥ対ＥＰ　４．２８対２．２７か月　ＨＲ　０．７３（９５％のＣＩ　０．４９，１．０９）；および１８か月のＥＥ対ＥＰ　２６．９対２０．３か月　ＨＲ　０．５６（９５％のＣＩ　０．３１，１．０２）の中央値のフォローアップでのＯＳ）と組み合わせて、これらのデータは、固形腫瘍に対する後成的な治療の拡張への潜在的な突破口の証拠を提供している。

10

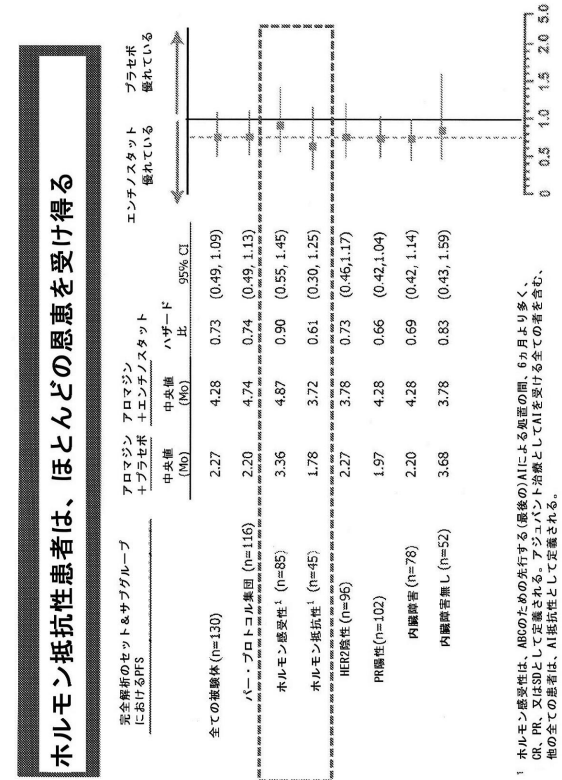
20

30

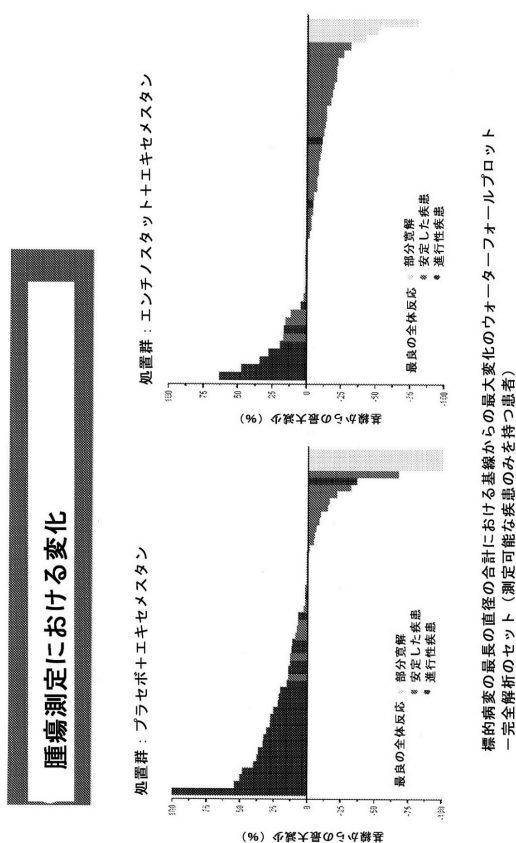
【 図 5 】



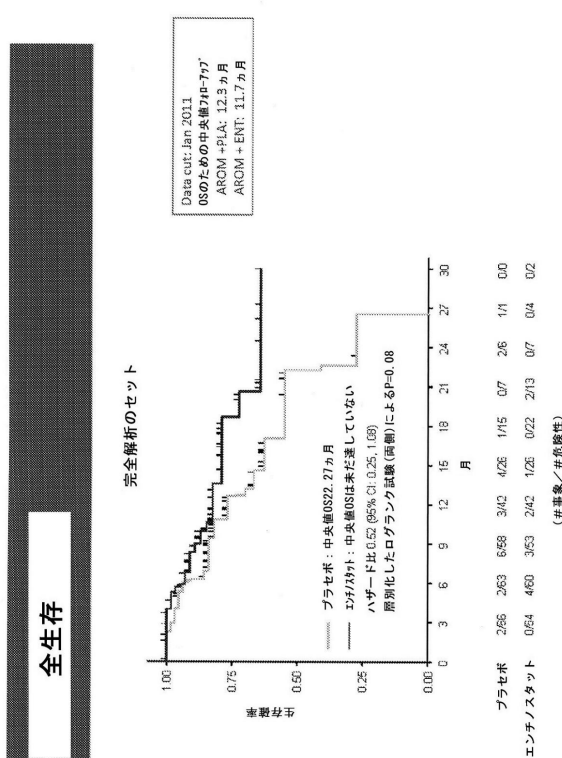
【 図 6 】



【圖 7】

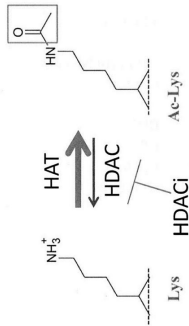


【 図 8 】



ENCORE 301 – バイオマーカークの導入

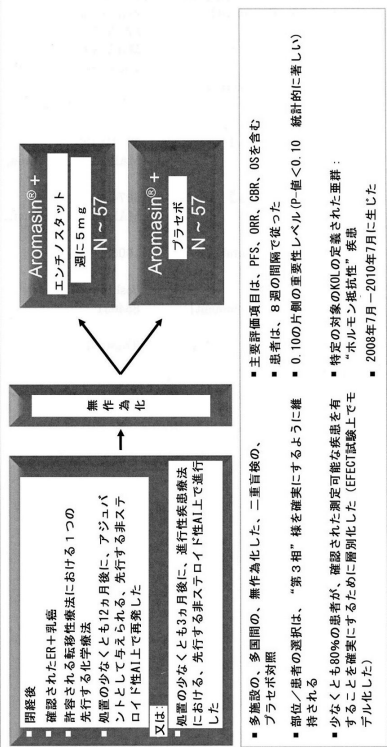
- HDAC阻害剤は、ヒストン上のリジン及び作用の機構として多くの他のタンパク質の過剰アセチル化を誘発する。



- 現在まで、臨床結果のバイオマーカークとして過剰アセチル化の有用性を実証する、不十分な制御されたデータが存在する。
- HDAC阻置によるタンパク質リジンアセチル化における基線からのより大きな%増加は、そのように増加しない患者に関する疾患進行の低い危険性に関連するであろう。

ENCORE-301: 確証的な第2相試験

仮説: エンチノスタットは、ホルモン療法に対する抵抗性の機構を阻害し、アロマターゼ阻害剤に対して腫瘍を感作する。



最も頻繁な有害事象

アロマジン+エンチノスタットは、許容可能な安全性特性を有する

有害事象 ¹	AROM + PLA (N=66)				AROM+ ENI (N=63)			
	Any	G3	G4		Any	G3	G4	
疲労	17 (26%)	2 (3%)	-		29 (46%)	7 (11%)	1 (2%)	
吐き気	10 (15%)	1 (2%)	-		25 (40%)	3 (5%)	-	
体重減少	12 (18%)	-	-		11 (17%)	-	-	
貧血症 ²	8 (12%)	1 (2%)	1 (2%)		12 (19%)	1 (2%)	-	
胃腸痛	11 (17%)	1 (2%)	-		9 (14%)	-	-	
呼吸困難	7 (11%)	-	-		12 (19%)	2 (3%)	-	
関節痛	11 (17%)	-	-		7 (11%)	1 (2%)	-	
下痢	8 (12%)	1 (2%)	-		10 (16%)	-	-	
便秘	10 (15%)	1 (2%)	-		6 (10%)	-	-	
好中球減少症 ^{2,3}	0 (0%)	-	-		16 (25%)	7 (11%)	1 (2%)	
周囲の浮腫	3 (5%)	-	-		13 (21%)	-	-	
嘔吐	3 (5%)	-	-		13 (21%)	3 (5%)	-	
血中尿酸減少症 ²	4 (6%)	-	1 (2%)		11 (17%)	-	-	
疼痛	4 (6%)	1 (2%)	-		10 (16%)	1 (2%)	-	

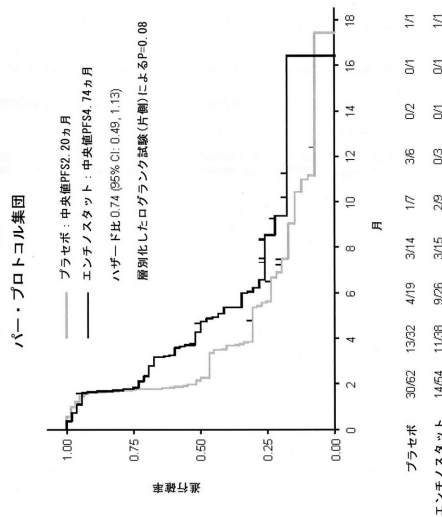
¹ 何れの群も >15% で生じる；安全性集団：処置の原因にかかわらず、処置により現れる有害事象
² 組み合わせた WdOHA の好ましい期間で構成される

概要

- 十分に実行された試験
- 患者集団は効果を反映する
- 主要な評価項目を満たす
- 好まれるホルモン抵抗性
- 奨励される早期の生存データ
- 一般的に十分に耐えた

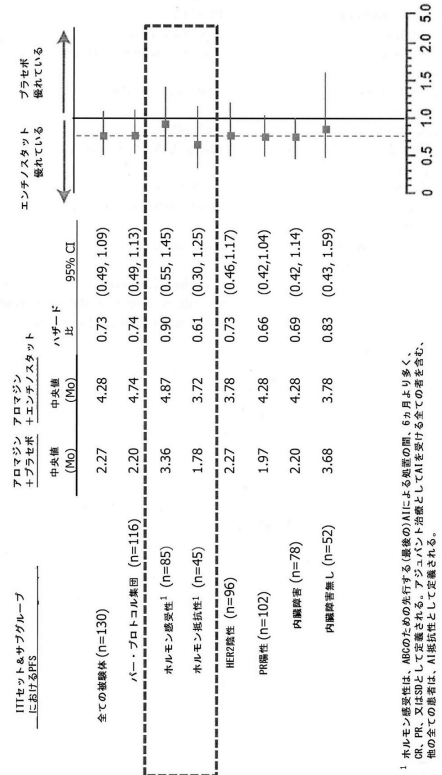
【 図 1 3 】

1。主要評価項目：倍增される無増悪生存



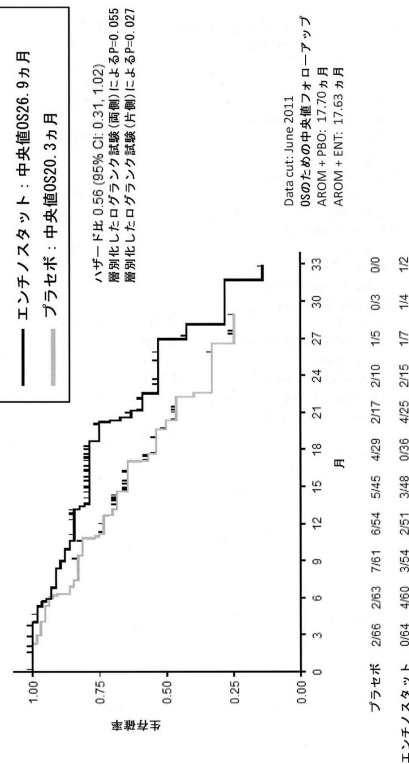
【 図 1 4 】

ホルモン抵抗性患者は、ほとんどの恩恵を受け得る



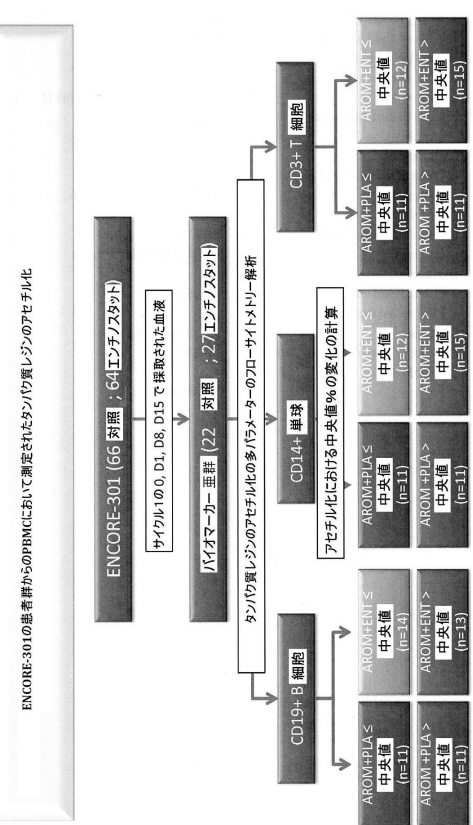
【 図 1 5 】

更新された生存データ (ITT)

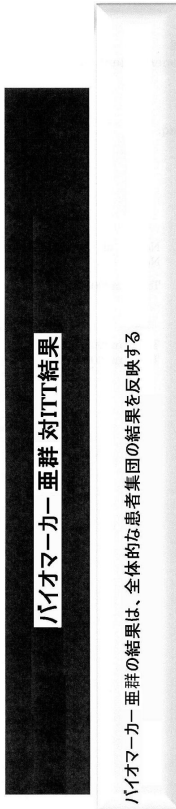


【 図 1 6 】

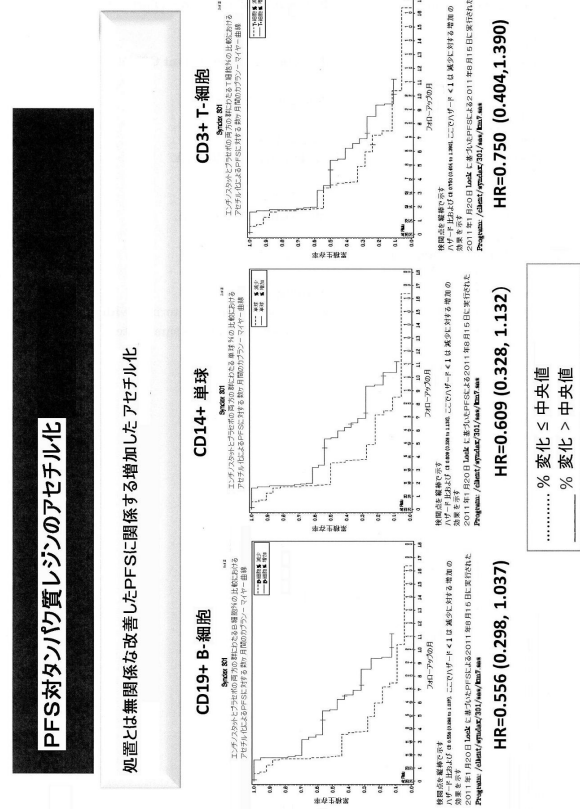
藥力学的解析



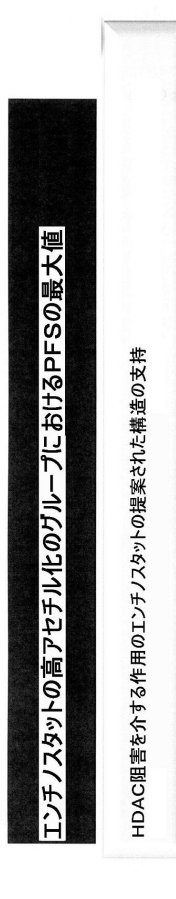
【図 17】



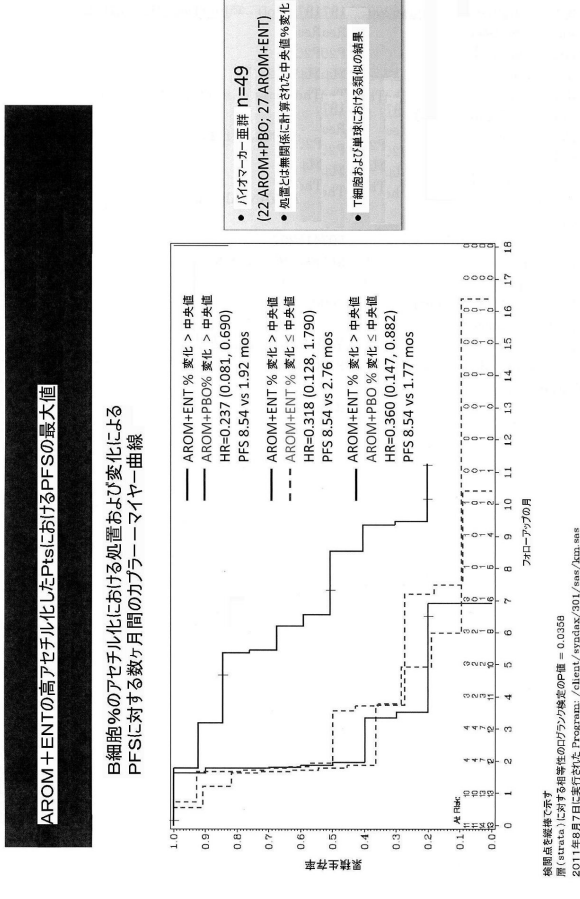
【図 18】



【図 19】



【図 20】



【図 2 3】

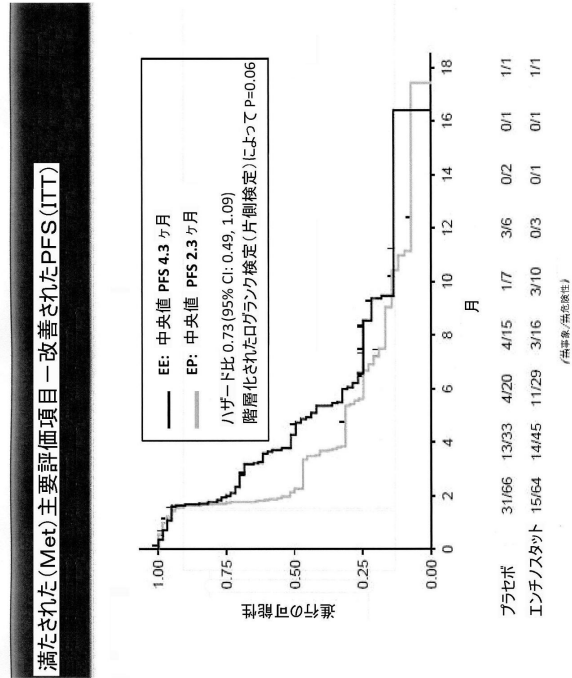
要約

- AROM+ENTの高アセチル化のグループで見られる最大の処置効果
 - 中央値PFS>6ヶ月
 - さらなるフォローアップが必要であるが、OSの傾向はPFSの有効性と一致している
- ベースライン特性の解析は、AROM+ENTの増加と AROM+ENTの減少のグループ間の差が、2つのグループ間のベースラインの不均衡が原因であるという証拠を明らかにしなかった
- データは、HDACの阻害を介する、作用—増加したタンパク質レジンのアセチル化のHDACの構造を支持する。
- AROM+ENTを受ける乳癌患者の初期の薬力学的解析が、最も有効であろうと予測される患者を選択するために使用される。

【図 2 1】

10%でのAE 安全性の個体群に おける処置間の差異	AROM+ ENT					
	B-細胞(%)		T-細胞 (%)		単球 (%)	
	減少 N=14	増加 N=13	減少 N=12	増加 N=15	減少 N=12	増加 N=15
疲労	11 (79%)	9 (69%)	9 (75%)	11 (73%)	9 (75%)	11 (73%)
吐き気	9 (64%)	5 (38%)	9 (64%)	5 (38%)	7 (58%)	7 (47%)
好中球減少症のグループ	3 (21%)	5 (38%)	3 (25%)	5 (33%)	4 (33%)	4 (27%)
末梢浮腫	3 (21%)	4 (31%)	3 (25%)	4 (27%)	3 (25%)	4 (27%)
嘔吐	3 (21%)	2 (15%)	1 (8%)	4 (27%)	0	5 (33%)
血小板減少症のグループ	1 (7%)	6 (46%)	1 (8%)	6 (40%)	0	7 (47%)
上記のいずれか	12 (86%)	12 (92%)	10 (83%)	14 (93%)	10 (83%)	14 (93%)

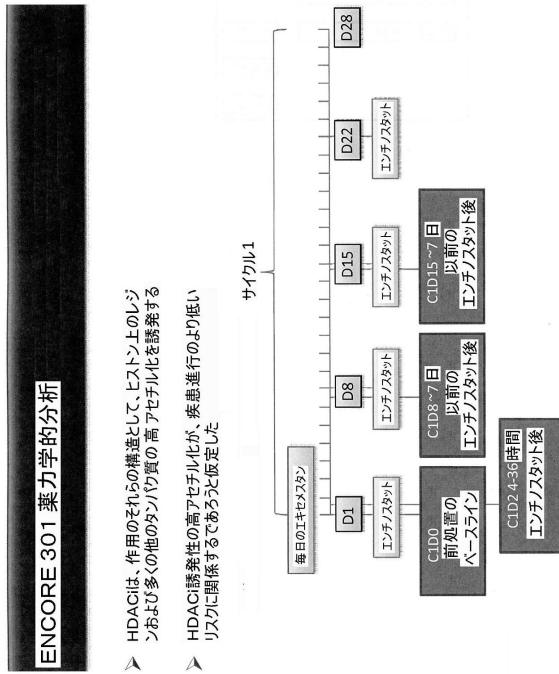
【図 2 4】



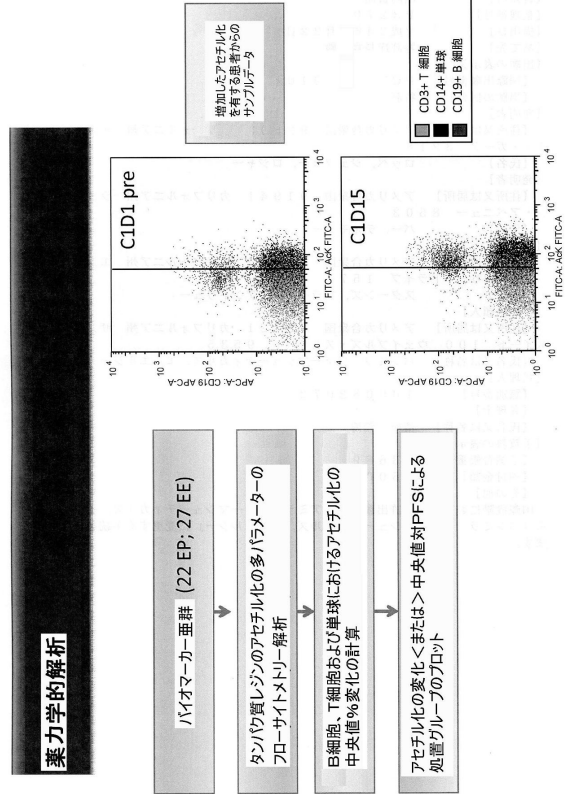
【図 2 2】

10%でのAE 安全性の個体群に おける処置間の差異	AROM+ ENT					
	B-細胞(%)		T-細胞 (%)		単球 (%)	
	減少 N=14	増加 N=13	減少 N=12	増加 N=15	減少 N=12	増加 N=15
疲労	8 (57%)	6 (46%)	6 (50%)	8 (53%)	7 (58%)	7 (47%)
吐き気	7 (50%)	2 (15%)	5 (42%)	4 (27%)	4 (33%)	5 (33%)
好中球減少症のグループ	0	1 (8%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)
末梢浮腫	1 (7%)	1 (8%)	1 (8%)	1 (7%)	1 (8%)	1 (7%)
嘔吐	3 (21%)	1 (8%)	1 (8%)	3 (20%)	0	4 (27%)
血小板減少症のグループ	0 (7%)	1 (8%)	0	1 (7%)	0	1 (7%)
上記のいずれか	10 (71%)	9 (69%)	8 (67%)	11 (73%)	8 (67%)	11 (73%)

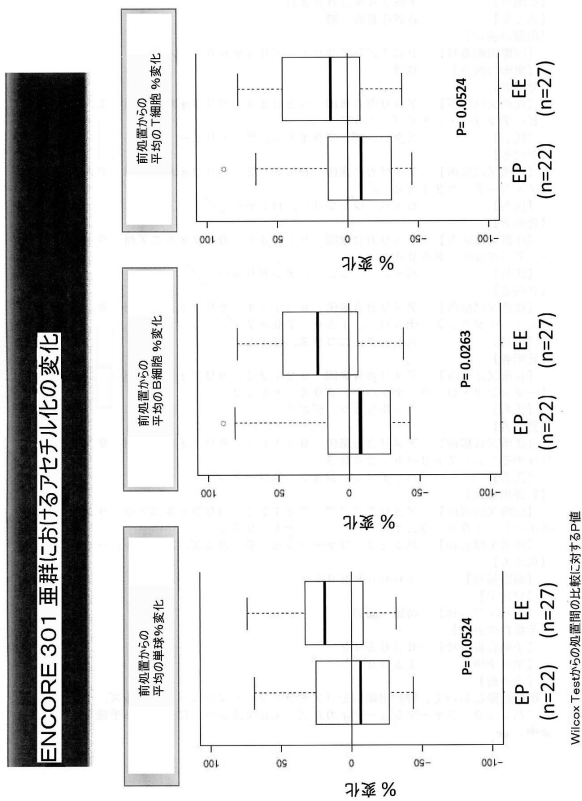
【図 25】



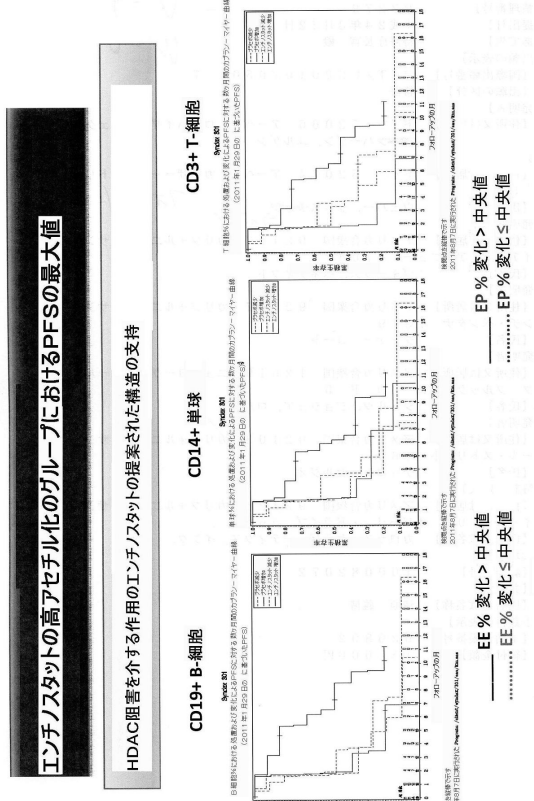
【図 26】



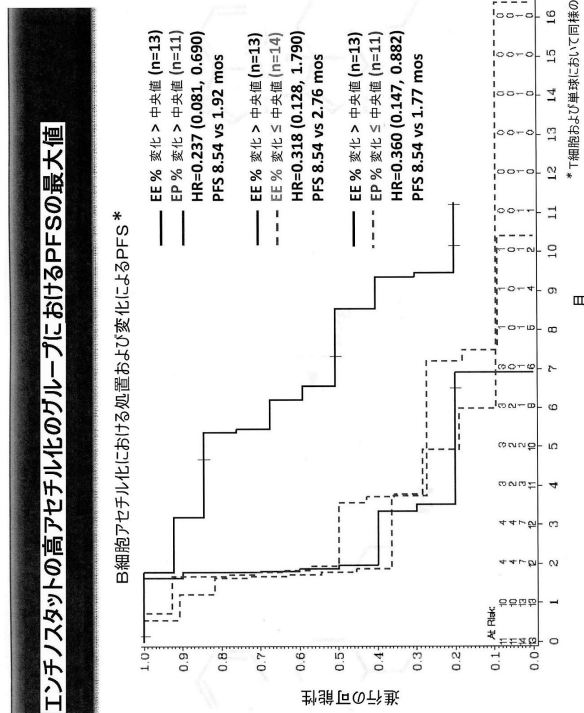
【図 27】



【図 28】

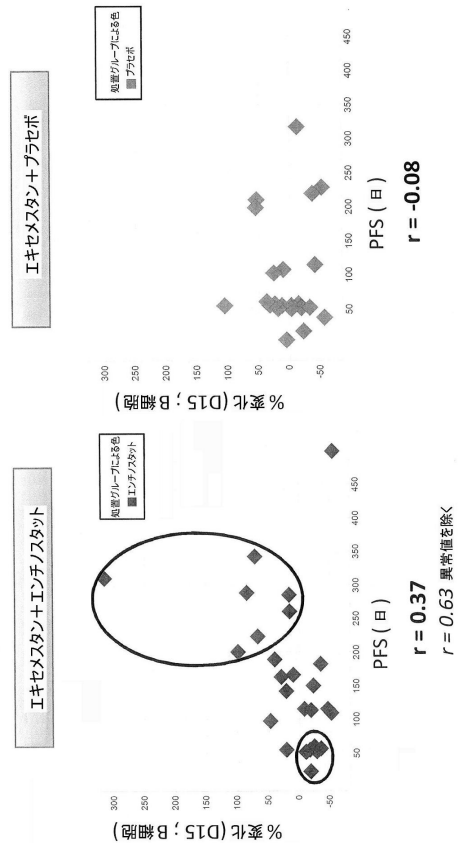


【図 29】



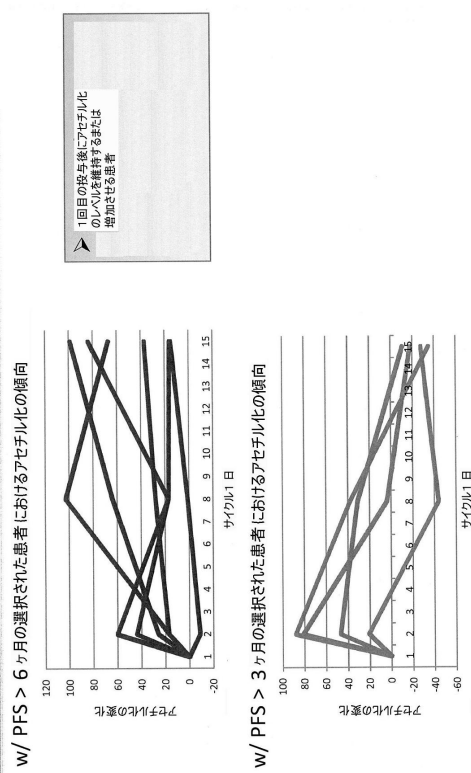
【図 30】

アセチル化レベルに関係する臨床効果



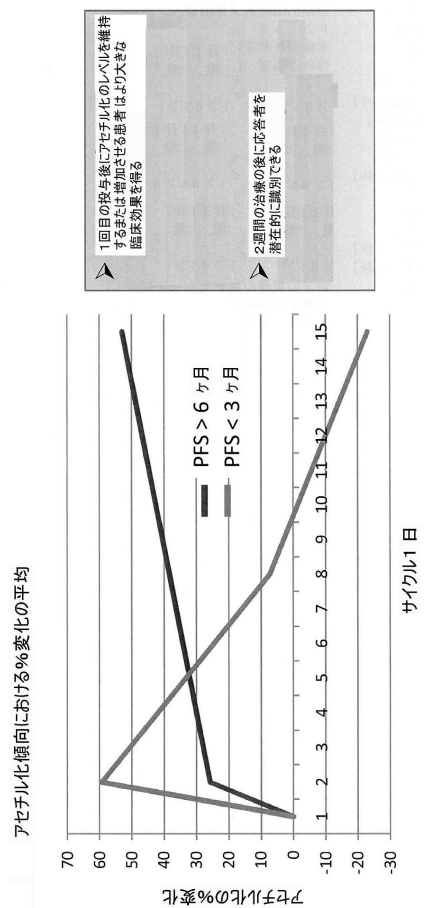
【図 31】

アセチル化傾向は応答を識別する



【図 32】

臨床効果によって重要なアセチル化レベルの維持



乳癌における進行性の後成的な治療

乳癌における後成的な治療による第1の陽性の、対照研究

- より長い無病生存率に関連したタンパク質シグナルのアセチル化
- 増加した毒性に関係しない高アセチル化
- 発見は、エンチノスタットの分化した薬理学に関連し得る
- データは、エンチノスタットの第1または第2の投与後に臨床的な利得が決定され得ると示唆している。
- 第3相試験で計画される結果の確認

フロントページの続き

- (31)優先権主張番号 61/628,999
(32)優先日 平成23年11月12日(2011.11.12)
(33)優先権主張国 米国(US)
(31)優先権主張番号 61/568,110
(32)優先日 平成23年12月7日(2011.12.7)
(33)優先権主張国 米国(US)

前置審査

- (72)発明者 オルデントリッヒ, ピーター
アメリカ合衆国 9 2 1 3 0 カリフォルニア州 サンディエゴ グレイソン・ドライブ 4 0 4
3

審査官 小堀 麻子

- (56)参考文献 J Clin Oncol 2010 ASCO Annual Meeting Abstracts, 2 0 1 0 年, Vol.28, No.15_suppl, Abstract No.1052
Molecular Cancer Theapeutics, 2 0 0 9 年, Vol.8, Abstract No.B206
Clin Cancer Res, 2 0 0 9 年, Vol.15, No.12, p.3958-3969
Pubmed Abstract PMID:16866608, URL, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16866608>
乳癌の臨床, 2 0 1 0 年, Vol.25, No.2, p235-242

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
A 6 1 K 3 1 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)