

(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2018-511643

(P2018-511643A)

(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 6
<b>A 6 1 K 31/337 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/337	
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	
<b>A 6 1 P 43/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
<b>A 6 1 P 17/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 43/00 1 2 3	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 37 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2017-554403 (P2017-554403)  
 (86) (22) 出願日 平成28年4月18日 (2016.4.18)  
 (85) 翻訳文提出日 平成29年11月30日 (2017.11.30)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2016/028177  
 (87) 国際公開番号 W02016/168856  
 (87) 国際公開日 平成28年10月20日 (2016.10.20)  
 (31) 優先権主張番号 62/149,349  
 (32) 優先日 平成27年4月17日 (2015.4.17)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 62/280,947  
 (32) 優先日 平成28年1月20日 (2016.1.20)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 510055334  
 ボストン バイオメディカル, インコー  
 ポレイテッド  
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02  
 139, ケンブリッジ, メモリアル  
 ドライブ 640  
 (74) 代理人 100114775  
 弁理士 高岡 亮一  
 (74) 代理人 100121511  
 弁理士 小田 直  
 (74) 代理人 100202751  
 弁理士 岩堀 明代  
 (74) 代理人 100191086  
 弁理士 高橋 香元

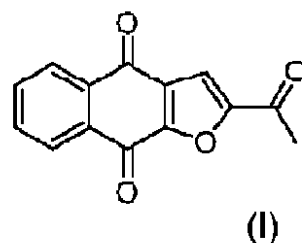
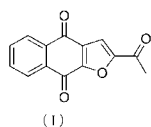
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌を治療するための方法

## (57) 【要約】

少なくとも1種類のバクリタキセル化合物および式 (I) の少なくとも1種類の化合物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】



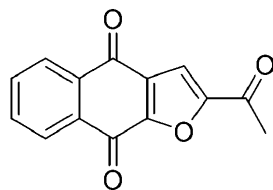
【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

被験体における肺癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、メラノーマ、小細胞肺癌、または胆管癌を治療するための方法であって、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  
パクリタキセル、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 種類のパクリタキセル化合物の治療有効量を投与することを含み、  
ここで少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物が毎週投与される、方法。

## 【請求項 2】

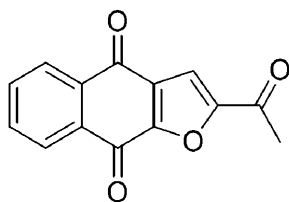
前記癌が少なくとも 1 種類の前タキサン化学療法処方計画で進行した、請求項 1 に記載の方法。

20

## 【請求項 3】

被験体をパクリタキセル化学療法処方計画に対して再感受性化するための方法であって、肺癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、メラノーマ、小細胞肺癌、または胆管癌が前タキサン化学療法で進行した被験体に、  
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ことを含む、方法。

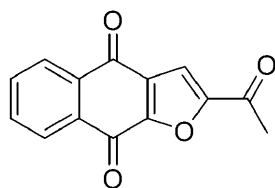
## 【請求項 4】

被験体において同時に (i) 癌幹細胞の生存および / または自己再生を阻害、低下、および / または減少させ、(ii) 肺癌、乳癌、卵巣癌、膵臓癌、メラノーマ、小細胞肺癌、および胆管癌から選択される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、

40

(i) 式 (I)

## 【化 3】



(I)

の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量、ならびに

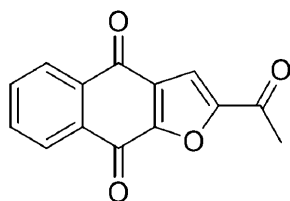
50

( i i ) パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量を投与することを含む、方法。

【請求項 5】

被験体における癌再燃を予防する方法であって、被験体に、  
式 ( I ) :

【化 4】



(I)

10

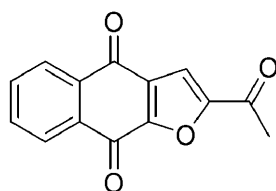
の少なくとも１種類の化合物の治療有効量、ならびに  
パクリタキセル、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも１種類のパクリタキセル化合物の治療有効量を投与することを含み、  
ここで、少なくとも１種類のパクリタキセル化合物が毎週投与される、方法。

【請求項 6】

20

式 ( I ) の前記少なくとも１種類の化合物が、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、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 7】

前記癌が膵臓癌である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記膵臓癌が転移性膵臓腺癌である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記癌が乳癌である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記乳癌が進行したトリプルネガティブ乳癌である、請求項 9 に記載の方法。

40

【請求項 11】

前記癌が卵巣癌である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記卵巣癌がプラチナ耐性卵巣癌である、請求項 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記癌が肺癌である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記癌が非小細胞肺癌である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

式 ( I ) の前記少なくとも１種類の化合物が１日あたり約 480 mg の用量で投与され

50

る、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

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 15 に記載の方法。

【請求項 17】

式 (I) の前記少なくとも 1 種類の化合物が 1 日あたり 2 回、約 240 mg、約 480 mg、または約 500 mg の用量で投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物が約 80 mg / m<sup>2</sup> 注入として投与される、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 19】

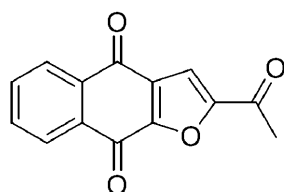
前記癌が進行、転移性、切除不能、または再発性である、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 20】

パクリタキセル、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 種類のパクリタキセル化合物、ならびに

式 (I) :

【化 6】



(I)

20

の少なくとも 1 種類の化合物を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本出願は、2015 年 4 月 17 日出願、米国特許仮出願第 62 / 149,349 号および 2016 年 1 月 20 日出願、米国特許仮出願第 62 / 280,947 号の 35 U.S.C. § 119 下での優先権を主張し、各出願の内容が参考として本明細書に援用される。

【0002】

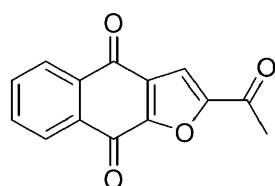
本明細書では、式 (I) の少なくとも 1 種類の化合物の治療有効量を、パクリタキセル、その医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して含む組み合わせを、被験体に投与することを含む方法が開示される。

【0003】

式 (I) の少なくとも 1 種類の化合物は、式 (I)

40

【化 1】



(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。

50

## 【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ときでさえ、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】

## 【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、これらは特に頻繁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。

## 【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（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）。

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に分化させることができる（Ajaniら 2015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CSC耐性ならびに癌の再発および転移に関与する。CSC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、JAK/STAT、Wnt/ - カテニン、ヘッジホッグ、Notch、およびNanogが含まれる（Boman BMら, J. Clin. Oncol. 2008; 26(17): 2828 - 2838）。

3. 従来療法に対する耐性 - エビデンスはCSCが従来の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CSCの幹細胞性経路（Bomanら 2008を参照する）およびシグナル化経路の異常調節（Borovskii T.ら, Cancer Res. 2011; 71(3): 634 - 639）がこのような耐性に関与している可能性がある。

10

20

30

40

50

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、CSCは従来療法に耐性であり、根絶されないCSC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(Jordanら2006を参照)。前述のように、CSC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(Bomanら2008参照)。

#### 【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Stat3と呼ぶ)はStat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。Stat3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(JAK)、Srcファミリーキナーゼ、EGFR、Abl、KDR、c-Met、およびHer2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。Yu, H. Stat3: Linking oncogenesis with tumor immune evasion in AACR 2008 Annual Meeting (AACR 2008年、年次会議における発癌と腫瘍免疫回避の関連), 2008. 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Stat3(pStat3)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DNA反応エレメントと結合し、遺伝子発現を誘発する。Pedranzini, L.ら, J. Clin. Invest., 2004. 114(5): p. 619 - 22。

10

20

#### 【0008】

正常細胞では、Stat3活性化は一時的でしっかり制御されており、例えば30分から数時間継続する。しかし、Stat3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Stat3が、乳癌、肺癌、結腸直腸癌(CRC)、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95%以上で発生する。Stat3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1つであると考えられている。有力な転写調節因子として、Stat3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Bcl-x1、c-Myc、サイクリンD1、Vegf、MMP-2、およびサバイビンのような遺伝子を標的にする。Cattlett-Falcone, R.ら, Immunity, 1999. 10(1): p. 105 - 15、Bromberg, J. F.ら, Cell, 1999. 98(3): p. 295 - 303、Kanda, N.ら, Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921 - 29、Schlette, E. J.ら, J. Clin. Oncol., 2004. 22(9): p. 1682 - 88、Niu, G.ら, Oncogene, 2002. 21(13): p. 2000 - 08、Xie, T. X.ら, Oncogene, 2004. 23(20): p. 3550 - 60。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。

30

40

#### 【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

50

Res, 2007, 67(12): p. 5859 - 64。

【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。

10

【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。

20

【0013】

CSCは従来の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の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。

30

【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。Hambardzumyanら, Cancer Cell, 2006, 10(6): p. 454 - 56、およびBaumann, M.ら, Nat. Rev. Cancer, 2008, 8(7): p. 545 - 54。

40

【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. C

50

ancer 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. 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Goode11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Goode11, 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よって焦点を当てている。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

10

20

30

40

50



の C S C の特定および分離について検証されている。

【 0 0 1 9 】

a i R N A ( 非対称 R N A 二本鎖 ) を用いることによって、有力な S t a t 3 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 S t a t 3 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し得る。

【 0 0 2 0 】

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 C S C 増殖および生存の阻害剤である。米国特許番号 8 , 8 7 7 , 8 0 3 号により、式 ( I ) の化合物は S t a t 3 経路活性を  $\sim 0.25 \mu M$  の細胞 I C <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 , 8 7 7 , 8 0 3 号の例えば例 1 3 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。P C T 特許出願番号 P T C / U S 2 0 1 4 / 0 3 3 5 6 6 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 , 8 7 7 , 8 0 3 号および P C T 特許出願番号 P C T / U S 2 0 1 4 / 0 3 3 5 6 6 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。

10

【課題を解決するための手段】

【 0 0 2 1 】

本発明者らは驚くべきことに、S t a t 3 の高発現量を有する患者は、臨床試験において式 ( I ) の少なくとも 1 種類の化合物による治療後に延長された全生存期間を示すことを発見した。このため、治療前に癌患者、少なくとも C R C 患者で認められる p S t a t 3 の量が高いほど、式 ( I ) の化合物を含む治療の投与で全生存期間 ( O S ) は向上する。

20

【 0 0 2 2 】

本発明者らはまた驚くべきことに、式 ( I ) の少なくとも 1 種類の化合物と少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物の治療組み合わせは、前タキサン治療で進行した癌のある種のタイプを有する被験者に抗腫瘍活性を生じることを発見している。

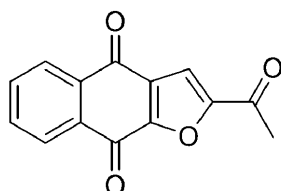
【 0 0 2 3 】

いくつかの実施形態では、本明細書において少なくとも 1 種類の前タキサン処方計画で進行していた癌を治療するための方法が開示され、それを必要とする被験体に、式 ( I )

30

:

【化 2】



(I)

40

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、ならびにパクリタキセル、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 種類のパクリタキセル化合物の治療有効量を投与することを含む。

【 0 0 2 4 】

式 ( I ) の少なくとも 1 種類の化合物および少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物は、被験体に同時におよび / または連続して投与され得る。

【 0 0 2 5 】

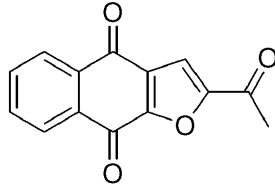
50

式 ( I ) の少なくとも 1 種類の化合物は、単回または分割した用量で毎日投与され得る。少なくとも 1 種類のパクリタキセル化合物は毎週投与され得る。

【 0 0 2 6 】

いくつかの実施形態では、本明細書において被験体を少なくとも 1 種類の前治療計画に対して再感受性化するための方法が開示され、それを必要とする被験体に、式 ( I ) :

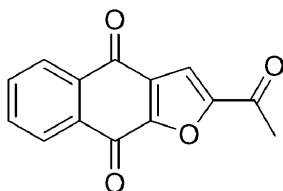
【 化 3 】



(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を投与することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 種類の前治療計画は化学療法処方計画から選択される。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 種類の前治療計画はタキサン化学療法処方計画から選択される。いくつかの実施形態では、本明細書において被験体をタキサン化学療法処方計画に対して再感受性化するための方法が開示され、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を投与することを含む。

【 0 0 2 7 】

いくつかの実施形態では、キットが開示され、( 1 ) 式 ( 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、( 2 ) パクリタキセル、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 種類のパクリタキセル化合物を、投与および / または使用のための取扱説明書とともに含む。

【 0 0 2 8 】

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。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 2 9 】

【 図 1 】 S t a t 3 経路を示す図である。

【 図 2 】 癌における S t a t 3 経路を示す図である。

【 図 3 】 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 4 】 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。

10

20

30

40

50

【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 - S t a t 3 および  $\beta$  - 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】膵臓腺腫癌幹細胞 (Panc - 1) における癌幹細胞性バイオマーカー p S t a t 3 および  $\beta$  - 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、パクリタキセル、および 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンとパクリタキセルの併用のインビトロでの効果を示す図である。

【図 7】ヒト肺癌異種移植、A549、マウスモデルにおける代謝腫瘍容積に対する 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン (napabucasin) とパクリタキセルの併用が加算的效果よりも大きいことを示す図である。

10

【図 8】2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンおよびパクリタキセルで治療された進行した膵臓癌を有する評価可能なタキサン未処置患者 (N = 19) における標的病変の変化率 (最大反応) を示す図である。

【図 9】2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンおよびパクリタキセルで治療された進行した膵臓癌を有する、すべての患者 (N = 41) の無増悪生存期間 (PFS) 中央値および全生存期間 (OS) 中央値、ならびに各個別患者の治療期間および P E C I S T による無増悪期間を示す図である。

【図 10 A】2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンおよびパクリタキセルで治療された進行した膵臓癌を有するすべてのタキサン未処置患者 (N = 23) の無増悪生存期間 (PFS) (図 10 A) および全生存期間 (OS) (図 10 B) を示す図である。

20

【図 10 B】2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンおよびパクリタキセルで治療された進行した膵臓癌を有するすべてのタキサン未処置患者 (N = 23) の無増悪生存期間 (PFS) (図 10 A) および全生存期間 (OS) (図 10 B) を示す図である。

【図 11 A】例示的な治療を受ける前および受けた 16 週後の患者の C T スキャンを示す図である。

【図 11 B】例示的な治療を受ける前および受けた 16 週後の患者の C T スキャンを示す図である。

【発明を実施するための形態】

30

【0030】

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。

【0031】

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。

40

【0032】

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

50

る化合物または組成物のインビボでの全身吸収、または蓄積、それに続く全身にわたる分布を意味する。

【0033】

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

【0034】

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。

20

【0035】

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。

30

【0036】

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、腹膜癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸腺癌、肛門部癌、胃癌、胃癌、消化器癌、胃腺癌、副腎皮質癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、陰癌、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、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、

40

50

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な用語であり、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。

#### 【００３７】

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。

#### 【００３８】

いくつかの実施形態では、癌は胃腺癌、胃食道接合部（GEJ）腺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、すなわち試験でエストロゲン受容体（ER-）、プロゲステロン受容体（PR-）、およびHER2（HER2-）が陰性である乳癌）、卵巣癌、プラチナ耐性卵巣癌（PROC）、膵臓腺癌、メラノーマ、小細胞肺癌、および胆管癌から選択される。いくつかの実施形態では、癌は小細胞肺癌（NSCLC）、乳癌、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）、卵巣癌、プラチナ耐性卵巣癌（PROC）、膵臓腺癌、メラノーマ、小細胞肺癌、および胆管癌から選択される。いくつかの実施形態では、癌はプラチナ耐性卵巣癌、トリプルネガティブ乳癌、および非小細胞肺癌から選択される。いくつかの実施形態では、癌はプラチナ耐性卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌はトリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌は胃腺癌ではない。いくつかの実施形態では、癌は胃食道接合部腺癌あるいは胃腺癌ではない。

#### 【００３９】

本明細書で使用される用語「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。

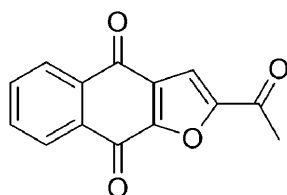
#### 【００４０】

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。

#### 【００４１】

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）

#### 【化５】



(I)

10

20

30

40

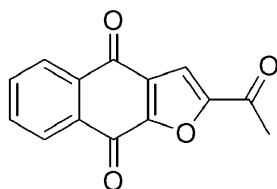
を有する化合物、プロドラッグ、誘導体、これらのいずれかの医薬品として許容可能な塩、およびこれらのいずれかの溶媒和物から選択される化合物を意味する。いくつかの実施形態では、式(I)を有する化合物のプロドラッグおよび誘導体はStat3阻害剤である。式(I)を有する化合物のプロドラッグの非限定例は、米国付与前公開番号2012/0252763号に化合物番号4011および4012として記載されているリン酸エステルおよびリン酸ジエステル、また、米国特許番号9,150,530号に記載されている適切な化合物である。式(I)を有する化合物の誘導体の非限定例は、米国特許番号8,977,803号開示されている誘導体を含む。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8,977,803号の開示が本明細書に参考によってその全体が組み込まれている。

10

## 【0042】

次に示される式(I)

## 【化6】



(I)

20

を有する化合物は、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BBI608としても知られ、これらの互変異性体を含み得る。

## 【0043】

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、WO2009/036099、WO2009/036101、WO2011/116398、WO2011/116399、およびWO2014/169078として公開された共同PCT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。

## 【0044】

30

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、アレルギー反応、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、Bergeらは、J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66: 1-19で医薬品として許容可能な塩を詳細に説明している。

## 【0045】

40

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

50

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。

#### 【0046】

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、およびアリア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。

#### 【0047】

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。

#### 【0048】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種類のバクリタキセル化合物は、静脈内注入として週に1回投与される。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類のバクリタキセル化合物は4週毎に3回、週に約80 mg / m<sup>2</sup>投与される。

#### 【0049】

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)。

#### 【0050】

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、

10

20

30

40

50

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、香味料と香料、保存剤、および抗酸化剤も組成物に含むことができる。

10

#### 【0051】

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。

20

30

#### 【0052】

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、ビル、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、水中油エマルション、油中水エマルション、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。

40

#### 【0053】

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

#### 【0054】

経口投与用の固体投与剤形(カプセル、錠剤、ビル、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

50



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、およびビルの場合、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

#### 【0055】

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ジョン、マイクロエマルジョン、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。

20

#### 【0056】

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。

#### 【0057】

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化合物を放出する。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。

30

#### 【0058】

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、または高压ガスとともに混合することができる。

40

#### 【0059】

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。

#### 【0060】

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

50

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。

【0061】

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。

【0062】

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ション、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。

10

【0063】

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<sup>TM</sup>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<sup>TM</sup>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。

20

【0064】

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。

【0065】

Stat3経路は、IL-6などの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などの1種類以上の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、およびサバイビンが含まれる。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。

30

【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)
		<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)
		<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)
		<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)
		<i>Gastric Cancers</i> (Kanda, N., et al. Oncogene, 2004. 23(28): p. 4921-29)
	血液腫瘍	<i>Multiple Myeloma</i> (Puthier, D., et al. Eur. J. Immunol., 1999. 29(12): p. 3945-50)

10

20

30

40

	白血病	<i>HTLV-1-dependent Leukemia</i> (Migone, T. S., et al. Science, 1995. 269(5220): p. 79-81)	10
		<i>Chronic Myelogenous Leukemia</i> (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Acute Myelogenous Leukemia</i> (Spiekermann, K., et al. Eur. J. Haematol., 2001. 67(2): p. 63-71)	
		<i>Large Granular Lymphocyte Leukemia</i> (Epling-Burnette, P. K., et al. J. Clin. Invest., 2001. 107(3): p. 351-62)	
	リンパ腫	<i>EBV-related/Burkitt's</i> (Weber-Nordt, R. M., et al. Blood, 1996. 88(3): p. 809-16)	20
		<i>Mycosis Fungoides</i> (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>HSV Saimiri-dependent</i> (T-cell) (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Cutaneous T-cell Lymphoma</i> (Sommer, V. H., et al. Leukemia, 2004. 18(7): p. 1288-95)	30
		<i>Hodgkin's Diseases</i> (Buettner, R., et al. Clin. Cancer Res., 2002. 8(4): p. 945-54)	
		<i>Anaplastic Large-cell Lymphoma</i> (Lai, R., et al. Am. J. Pathol., 2004. 164(6): p. 2251-58)	

## 【 0 0 6 6 】

いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の障害は、胃癌、胃食道接合部腺癌、結腸直腸癌、膵臓腺癌、乳癌、卵巣癌、卵管癌、腹膜癌、頭頸部癌、メラノーマ、胆管癌、および肺癌のような、異常なStatt3経路活性と関連する癌から選択され得る。

## 【 0 0 6 7 】

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CSC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

10

20

30

40

50

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、カボジ肉腫、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CSCの微小集団を意味する。

【0068】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して投与することを含む。

10

【0069】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して投与することを含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

20

【0070】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、式(I)の少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

30

【0071】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、式(I)の少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

【0072】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量と併用して投与することを含む。様々な実施形態では、式(I)の少なくとも1種類の化合物は医薬組成物に含まれる。

40

【0073】

いくつかの実施形態では、癌は胃および胃食道腺癌、進行した胃および胃食道接合部腺癌、結腸直腸腺癌、乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、メラノーマ、肺癌、胆管癌、ならびに膵臓癌から選択され得る。いくつかの実施形態では、癌は乳癌、卵巣癌、頭頸部癌、メラノーマ、肺癌、胆管癌、および膵臓癌から選択され得る。いくつかの実施形態では、癌は胃または胃食道接合物腺癌ではない。いくつかの実施形態では、癌は転移性膵臓腺癌である。

50

いくつかの実施形態では、癌は進行したトリプルネガティブ乳癌である。いくつかの実施形態では、癌は進行した非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態では、癌はプラチナ耐性卵巣癌である。いくつかの実施形態では、癌は胆管癌である。

【0074】

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Stat3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。

【0075】

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、パクリタキセル、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種類のパクリタキセル化合物の治療有効量、および式(I)の少なくとも1種類の化合物を投与することを含む。

【0076】

例 1

癌幹細胞マーカーに対する式(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、癌異種移植モデルにおいてパクリタキセルの併用または無併用で試験した。

【0077】

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200 mm<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 - ジオンで、例えば強制経口投与による50 mg / kg (1日2回) (n = 3 / 群)によって、あるいは2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンとパクリタキセルの併用で処置した。腫瘍を初回投与の24時間後に収集した。

【0078】

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、正常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10 mMクエン酸ナトリウム(pH 6.0)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 - STAT3 (ウサギ、Cell Signaling, 1:100)、 - カテニン (マウス、Santa Cruz, 1:400)によって4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。スライドをDAPI添加したProLong封入剤(Invitrogen)で封入後、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。

【0079】

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 - 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、パクリタキセル単独は幹細胞マーカーの染色を高める結果をもたらし、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。

【0080】

例 2

2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの効果をヒト肺癌異種移植(A549)モデルで試験した。ヒト肺癌細胞をマウスに埋め込み、得られる腫瘍を所定のサイズまで増殖させた。マウスを賦形剤の経口処置、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン(100 mg / kg、毎日、経口)、パクリタキセル(10.0 mg / kg、3日毎、静注)、または2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオン(100 mg / kg、毎日、経口)とパクリタキセル(10.0 mg / kg、

10

20

30

40

50

3日毎、静注)の併用によって処置した。腫瘍サイズをモニタリングした。

#### 【0081】

図7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 (napubucasin) 単独およびパクリタキセル (taxol) 単独の両方は対照と比べて代謝腫瘍容積を低下させた。図7に示すように、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンのパクリタキセルとの併用は、両剤単独の加算的效果よりも代謝腫瘍容積に大きな効果を有した。このため、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンとパクリタキセルの併用は、ヒト肺癌異種移植モデルにおける代謝腫瘍容積に驚くべき効果を有した。

#### 【0082】

10

##### 例3

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 - ジオンのパクリタキセルと併用した効果を、複数療法で前治療された転移性膵臓腺癌を有する患者において、第Ib / II相延長試験で試験して、本明細書で開示される併用の安全性、耐容性、および予備的抗癌活性を評価した。

#### 【0083】

オープンラベル第Ib相用量漸増試験において、パクリタキセルと併用した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、および推奨される第二相用量(RP2D)を、進行した固形腫瘍を有する成人患者で評価した。

#### 【0084】

20

第二相臨床試験では患者を疾患特異的コホートに割り当てて、パクリタキセルと併用した2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの予備的抗癌活性を判断した。

#### 【0085】

各コホートセットにおけるサンプルサイズ40を90%CI(信頼区間)の±10~14%の範囲で設定し、60~80%の疾患制御率(DCR)を仮定した。

#### 【0086】

全体で、複数療法で前治療された膵臓腺癌を有する38~82歳の患者41名を第Ib / II相延長試験に割り当てた(表2を参照)。表3に示すように、これらの患者は、FOLFIRINOX(71%)、ゲムシタビン/ナブパクリタキセル(44%)、または両方(37%)の中央値2次療法で前治療を受けた。ほとんどの患者はゲムシタビン/ナブパクリタキセルおよび/またはFOLFIRINOX治療に失敗していた。全体として、前療法にはゲムシタビン(90%)、チミジル酸合成酵素阻害剤(例、フルオロウラシル(5-FU)およびカペシタビン)(81%)、プラチナ(76%)、イリノテカン(73%)、およびタキサン(44%)が含まれた。

30

#### 【表2】

表2

患者背景 (N = 41)									
年齢			カルノフスキー			人種			
				N	%		N	%	
中央値	65	歳	90%	20	49%	白人	33	80%	
範囲	38 - 82	歳	80%	15	37%	黒人	5	12%	
			70%	4	10%	アジア人	1	2%	
性別	N	%				その他	2	5%	
女性	19	46%	ECOG	N	%				
男性	22	54%	1	2	5%				

40

【表 3】

表3

		前治療 (N = 41)	
前手術	N %	癌の前治療	N %
癌のなんらかの手術	22 54%	FOLFIRINOX	29 71%
ウィップル法	12 29%	ゲムシタビン+ナブパクリタキセル	18 44%
他の膵臓切除	5 12%	FOLFIRINOX & ゲムシタビン+ナブパクリタキセル 両方	15 37%
他の切除	10 24%	いずれかのゲムシタビン	37 90%
		いずれかの5-FU	33 80%
前処置計画	N %	ゲムシタビン+5-FU	29 71%
1次	14 34%	プラチナ	31 76%
2次	16 39%	イリノテカン	30 73%
3次以上	11 27%	ゲムシタビン単独療法	6 15%
		エルロチニブ	2 5%
前タキサン	N %		
なし	23 56%		
あり	18 44%		

10

## 【0087】

20

評価可能な患者31名は、パクリタキセルと併用して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回経口投与をパクリタキセルとともに受けた。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480mgまたは500mgの1日2回の開始用量で、毎週1時間かけた静脈注入で4週毎に3回投与される80mg / m<sup>2</sup>のパクリタキセルと併用して投与した。腫瘍縮小効果を「固形腫瘍の効果判定規準」( Response Evaluation Criteria in Solid Tumors ) ( RECIST 1.1 ) を用いて8週毎に評価した。

## 【0088】

30

抗癌活性が、複数療法で前治療された転移性膵臓腺癌を有する患者で認められた ( 図8、図9、および図10を参照 )。さらに、多くの患者が「PECI STによる」進行後、良好に治療を継続した。例えば、表4に示すように、評価可能な患者 ( N = 31 ) は6%奏効率 ( 部分奏効 ( PR ) + 全奏効 ( CR ) ) を有した。この同群は48%の疾患制御率 ( 安定疾患 ( SD ) + ( PR ) + ( CR ) ) を有した。評価可能なタキサン未処置患者 ( N = 19 ) は11%の奏効率、63%の疾患制御率 ( 図8も参照 ) を有し、4名の患者はCA19 - 9の50%を超える低下を認めた。さらに、評価可能なタキサン未処置患者の16%は24週間無増悪だった。全体 ( 治療意図 ( ITT )、N = 41 ) では、無増悪生存期間中央値 ( mPFS ) は約10週であり、全生存期間中央値 ( mOS ) は24週だった ( 例えば、図9を参照 )。タキサン未処置患者 ( ITT、N = 23 ) では、mPFSは約16週でありmOSは約30週だった ( 例えば、表5および図10を参照 )。比較すると、毎週パクリタキセル単独で既に治療された進行膵臓腺癌を有する患者のmOSは、過去に約17.5週であると報告された ( Oettleら, Anticancer Drugs , 11 : 635 - 638 ( 2000 ) )。

40



【表 4】

表4

評価した全患者 (N = 31*)					
コホート	N	前療法平均	奏効率 ORR, %	疾患制御率 DCR, %	疾患制御 24週以上 DCR24, %
全体	31	2.0	6%	48%	16%
タキサン未処置	19	1.6	11%	63%	16%

\* 患者8名は早期疾患関連症状を有し、患者2名は試験調査前に同意を取り下げた。

【表 5】

表5

全患者一治療意図 (N = 41)					
コホート	N	前療法平均	奏効率 ORR, %	疾患制御率 DCR, %	疾患制御 24週以上 DCR24, %
全体	41	2.0	5%	37%	12%
タキサン未処置	23	1.6	9%	52%	13%

## 【0089】

この試験は、週1回のパクリタキセルと併用した2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 480 mg または 500 mg 1日2回 ) は、進行した膵臓腺癌を有する患者において安全で耐容性であり効果的に抗腫瘍活性を促進し、奏効、CA19 - 9改善、疾患制御の延長、ならびに驚くべき無憎悪生存および全生存を含んだことを示す。

## 【0090】

この試験はさらに、週1回のパクリタキセルと併用した2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオン ( 480 mg または 500 mg 1日2回 ) は、タキサン未処置患者で効果的に抗腫瘍活性を促進し、この前治療集団における顕著な永続的な疾患制御および全生存期間の延長を促進した。

## 【0091】

2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンとパクリタキセルの併用は十分耐容された。表6に示すように、重度3の胃腸有害事象は下痢 ( N = 2 , 4 . 9 % ) 、腹痛 ( N = 2 , 4 . 9 % ) 、および吐き気 ( N = 1 , 2 . 4 % ) を含んだ。これらの事象は速やかに回復可能だった。

【表 6】

表6

プロトコル療法と関連した有害事象		(N = 41)					
系	事象内容	重度1		重度2		重度3	
		数	%	数	%	数	%
胃食道	下痢	27	65.9%	12	29.3%	2	4.9%
	吐き気	18	43.9%	4	9.8%	1	2.4%
	腹痛	11	26.8%	6	14.6%	2	4.9%
	嘔吐	7	17.1%	3	7.3%	0	0.0%
	鼓脹	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	口腔粘膜炎	0	0.0%	0	0.0%	1	2.4%
全身	疲労	11	26.8%	7	17.1%	0	0.0%
	四肢浮腫	4	9.8%	0	0.0%	0	0.0%
	リンパ球数低下	0	0.0%	1	2.4%	1	2.4%
	クレアチニン増加	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	AST増加	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	ALT増加	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	発熱	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%
	インフルエンザ様症状	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%
代謝・栄養	食欲不振	8	19.5%	3	7.3%	0	0.0%
	脱水	1	2.4%	2	4.9%	0	0.0%
	低マグネシウム血症	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
	低カリウム血症	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
	低アルブミン血症	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
腎臓および泌尿	尿変色	4	9.8%	0	0.0%	0	0.0%
	蛋白尿	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
血液	貧血	1	2.4%	2	4.9%	1	2.4%
	白血球数減少	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
精神神経	めまい	1	2.4%	1	2.4%	0	0.0%
	末梢性運動ニューロパチー	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
皮膚	斑点状紅疹発疹	2	4.9%	0	0.0%	0	0.0%
傷害	転落	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
筋骨格	関節痛	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
血管	低血圧	1	2.4%	0	0.0%	0	0.0%
その他	結膜炎、他に特定されない	0	0.0%	1	2.4%	0	0.0%

## 【0092】

まとめると、開示される併用療法は効果的な抗癌活性を付与し、推奨される2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの第2相用量(P R 2 D)は480 mg 1日2回だったことを示した。

## 【0093】

## 例 4

前全身療法(前タキサンを含む)で進行した転移性トリプルネガティブ乳癌(TNBC)を有する患者におけるパクリタキセルと併用した2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンの効果を、第I b / II相試験で試験して、併用の安全性、耐容性、および予備的抗癌活性を評価した。

## 【0094】

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回経口投与をパクリタキセルとともに受けた。例えば、2 - アセチルナフト[2, 3 - b]フラン - 4, 9 - ジオンを480 mg 1日2回の用量で、4週毎に3回静脈内注入として週に1回80 mg / m<sup>2</sup>投与されたパクリタキセルと併用して投与した。

## 【0095】

10

20

30

40

50

サンプルサイズ40を90%CI(信頼区間)の $\pm 10 \sim 14\%$ の範囲で設定し、60~80%の疾患制御率(DCR)を仮定した。この例では、DCRは少なくとも8週間の安定疾患(SD)、あるいはRECIST1.1による部分奏効(PR)または完全奏効(CR)を有する患者の割合だった。

【0096】

割り当てられた患者35名が中央値4次の前療法を受け、タキサンを基本とした前処方計画で進行した患者33名(94%)を含んだ。

【0097】

2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンのパクリタキセルとの併用は、TNBCを有する患者における抗癌活性を示した。評価可能な患者(N=32)では、例えば、疾患制御率(DCR)は63%および総奏効率(ORR)は19%だった。

10

【0098】

治療意図集団(N=35)では、無増悪生存期間中央値(mPFS)は10.6週および全生存期間中央値(mOS)は37週だった。

【0099】

2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンと週1回のパクリタキセルの併用は、用量制限する毒性を伴わずに十分耐容された。この療法はまた、単独療法としての各処方計画と同様な安全性プロファイルを示した。重度3の有害事象は速やかに回復可能であり、下痢(N=3)、ならびに吐き気、嘔吐、食欲不振、腹痛、および疲労(それぞれN=1)を含んだ。

20

【0100】

このデータは2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンと週1回のパクリタキセルの併用が安全で耐容性であり、驚くべきことに、タキサンを基本とした処方計画による治療後の進行していた複数療法で前治療されたTNBCを有する患者で抗癌活性の有望な徴候を生じた。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、これらの患者がタキサンを基本とした処方計画に耐性を現わしていた、または現わし始めていたときでさえ、患者をパクリタキセル治療に対して再感受性化するものと考えられた。

【0101】

さらに患者を検査して、癌幹細胞バイオマーカーが治療結果の予測値だったかどうか測定した。癌幹細胞マーカーpS t a t 3が陽性だった患者は、パクリタキセルと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンによって治療されたとき、pS t a t 3が陰性だった患者と比べて長い無増悪生存期間(PFS)中央値および全生存期間(OS)中央値を示した。いかなる特定の理論にも制限されることなく、pS t a t 3は延長された生存期間に対する予測的バイオマーカーとして作用したと考えられる。

30

【0102】

例5

上皮性卵巣癌、卵管癌、または腹膜癌を有する患者におけるパクリタキセルと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの効果を、第Ib/Ia試験で試験して、併用の安全性、耐容性、および予備的抗癌活性を評価した。パクリタキセルと併用した2-アセチルナフト[2, 3-b]フラン-4, 9-ジオンの推奨された第二相用量(RP2D)延長試験は、プラチナ耐性卵巣癌(PROC)を有する患者を含んだ。この試験は、タキサンを基本とした前処方計画で進行し、プラチナ療法に対して耐性または難治性だった進行した上皮性卵巣癌、卵管癌、または腹膜癌を有する患者を割り当てた。

40

【0103】

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回経口投与をパクリタキセルとともに受けた。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240mg~480mg 1日2回の用量で、4週毎に3回静脈内注入として週に1回80mg/m<sup>2</sup>投与されたパクリタキセルと併用して投与した。

50

## 【0104】

サンプルサイズ40を90%CI(信頼区間)の±10~14%の範囲で設定し、60~80%の疾患制御率(DCR)を仮定した。この例では、DCRは少なくとも8週間の安定疾患(SD)、あるいはRECIST1.1による部分奏効(PR)または完全奏効(CR)を有する患者の割合だった。

## 【0105】

全体で、患者56名が中央値4次の前療法後に割り当てられ、前タキサン(パクリタキセルのみが92%、ドセタキセルのみが4%、パクリタキセルおよびドセタキセルが4%)を含んだ。

## 【0106】

抗癌活性が認められ、評価可能な患者(N=40)は68%DCRを有した。さらに患者の40%が腫瘍退縮を認め、総奏効率(ORR)(PR+CR)は25%であり、CRの患者1名を含んだ。評価前に、2名の患者が神経障害によって、6名が他の有害事象、5名が悪化、2名が非遵守、および1名が心筋梗塞(関連なし)によって除外された。

## 【0107】

治療意図(ITT)患者(N=56)において、DCRが48%および総奏効率は18%だった。さらに、非憎悪生存期間中央値(mPFS)は15週であり、全生存期間中央値(mOS)は38週だった。

## 【0108】

2次療法まで行われた患者(N=11)では、総奏効率は45%だった。

## 【0109】

2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンとパクリタキセルの併用は、用量制限する毒性を伴わずに十分耐容され、安全性プロファイルは単独療法としての各処方計画と同様だった。重度3の有害事象には、速やかに回復可能である下痢(18%)、嘔吐(7%)、腹痛(7%)、吐き気(5%)、脱水(<4%)、および疲労(<4%)が含まれた。重度3の有害事象を有する患者の80%が用量を低下して試験を継続した。

## 【0110】

さらに、本臨床試験の患者のうち、顕著な肝臓転移、重度の腹水、および2000のCA-125値を有する1名(図11A)は、8週で28%退縮および16週で49%退縮(図11B)、ならびに16週で102のCA-125値を示した。

## 【0111】

従って、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンは1日2回の240~480mg用量で安全に週1回のパクリタキセルと併用され、抗癌活性を促進した。具体的には、開示される併用は、複数療法で前治療された卵巢癌を有する患者における許容可能な耐容性を示し、驚くべきことに、タキサンを基本とした前処方計画で進行していた複数療法で前治療されたPROCを有する患者が含まれた。さらに、全奏効および部分奏効、永続的疾患制御、延長された無憎悪生存期間および全生存期間が認められた。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、これらの患者がタキサンを基本とした処方計画に耐性を現わしていた、または現わし始めていたときでさえ、患者をパクリタキセル治療に対して再感受性化するものと考えられた。

## 【0112】

## 例6

パクリタキセルと併用した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的に評価した。進行した固形腫瘍を有する患者における第Ib相用量漸増試験では、2-アセチルナフト[2,3-b]フラン-4,9-ジオンと週1回のパクリタキセルの併用は十分に耐容された。疾患特異的コホートに対する第II相増量には、進行した複数療法で前治療された転移性非小細胞肺癌(NSCLC)を有する患者を含んだ。

## 【0113】

10

20

30

40

50

前全身療法で進行していた転移性扁平上皮または非扁平上皮NSCLCを有する患者を割り当てて、2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンと週 1 回のパクリタキセルの併用の安全性、耐容性、および予備的抗癌活性を評価した。

【 0 1 1 4 】

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 回経口投与をパクリタキセルとともに受けた。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 回の開始用量で、4 週毎に 3 回静脈内注入として週に 1 回 8 0 m g / m<sup>2</sup> 投与されたパクリタキセルと併用して投与した。

【 0 1 1 5 】

サンプルサイズ 4 0 を 9 0 % C I ( 信頼区間 ) の  $\pm 1 0 \sim 1 4$  % の範囲で設定し、6 0 ~ 8 0 % の疾患制御率 ( D C R ) を仮定した。この例では、D C R は少なくとも 8 週間の安定疾患 ( S D )、あるいは R E C I S T 1 . 1 による部分奏効 ( P R ) または完全奏効 ( C R ) を有する患者の割合だった。

【 0 1 1 6 】

この試験では、患者 2 7 名が割り当てられ、中央値 3 次の前全身治療を有した。割り当てた患者の 2 6 名 ( 9 6 % ) がタキサンを基本とした前処方計画を受けていた。これらの患者すべてが前タキサン療法で進行していた。

【 0 1 1 7 】

本明細書で開示される併用治療は抗癌活性を示した。評価可能な患者 ( N = 1 9 ) では、D C R は 7 9 % だった。さらに患者の 3 7 % が腫瘍退縮を認め、部分奏効 ( P R ) は 1 6 % だった。

【 0 1 1 8 】

評価可能な非扁平上皮患者 ( N = 1 5 ) では、D C R は 8 7 % だった。腫瘍退縮が患者の 4 7 % で生じ、P R は 2 0 % だった。

【 0 1 1 9 】

全体として、D C R は治療意図 ( I T T ) 患者 ( N = 2 7 ) において 5 6 % だった。腫瘍退縮が患者の 2 6 % で生じ、P R は 1 1 % だった。無増悪生存期間中央値 ( m P F S ) は 1 6 週であり、全生存期間中央値 ( m O S ) は 3 4 週だった。

【 0 1 2 0 】

非扁平上皮患者 ( 治療意図 ( I T T ) 、 N = 2 2 ) では、m P F S は 1 7 週であり、m O S は 3 7 週だった。

【 0 1 2 1 】

本明細書で開示される併用治療は十分耐容された。関連する重度 3 の有害事象は、下痢 ( N = 1 ) および低ナトリウム血症 ( N = 1 ) を含み、速やかに回復可能だった。

【 0 1 2 2 】

要約すると、パクリタキセルと併用した 2 4 0 m g 1 日 2 回の開始用量での 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生じた。具体的には、奏効、腫瘍退縮、永続的疾患制御、延長された無増悪生存期間および全生存期間が、複数療法で前治療された NSCLC を有する患者で認められた。従って、これらの結果はタキサン難治性患者におけるパクリタキセルと併用した 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、および抗癌活性を実証した。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、これらの患者がタキサンを基本とした処方計画に耐性を現わしていた、または現わし始めていたときでさえ、患者をパクリタキセル治療に対して再感受性化するものと考えられた。

【 0 1 2 3 】

さらに患者を検査して、癌幹細胞バイオマーカーが治療結果の予測値だったかどうか測定した。癌幹細胞マーカー p S t a t 3 が陽性だった患者は、パクリタキセルと併用した 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンによって治療されたとき、p S t a t 3 が陰性だった患者と比べて長い生存期間 ( O S ) を一貫して示した。いかなる

10

20

30

40

50

特定な理論にも制限されることなく、p S t a t 3 は延長された生存期間に対する予測的バイオマーカーとして作用したと考えられる。

【 0 1 2 4 】

例 7

メラノーマ、小細胞肺癌、または胆管癌を有する患者におけるパクリタキセルと併用した 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの効果を、第 I b / I I 相試験で試験して、併用の安全性、耐容性、および予備的抗癌活性を評価した。パクリタキセルと併用した 2 - アセチルナフト [ 2 , 3 - b ] フラン - 4 , 9 - ジオンの推奨された第二相用量 ( R P 2 D ) 延長試験は、これらの癌を有する患者を含んだ。この試験は進行したメラノーマ、小細胞肺癌、または胆管癌を有する患者を割り当てた。

10

【 0 1 2 5 】

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 回経口投与をパクリタキセルとともに受けた。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 2 4 0 ~ 4 8 0 m g 1 日 2 回の用量で、4 週毎に 3 回静脈内注入として週に 1 回 8 0 m g / m <sup>2</sup> 投与されたパクリタキセルと併用して投与した。

【 0 1 2 6 】

サンプルサイズ 4 0 を 9 0 % C I ( 信頼区間 ) の  $\pm 1 0 \sim 1 4 \%$  の範囲で設定し、6 0 ~ 8 0 % の疾患制御率 ( D C R ) を仮定した。この例では、D C R は少なくとも 8 週間の安定疾患 ( S D )、あるいは R E C I S T 1 . 1 による部分奏効 ( P R ) または完全奏効 ( C R ) を有する患者の割合だった。

20

【 0 1 2 7 】

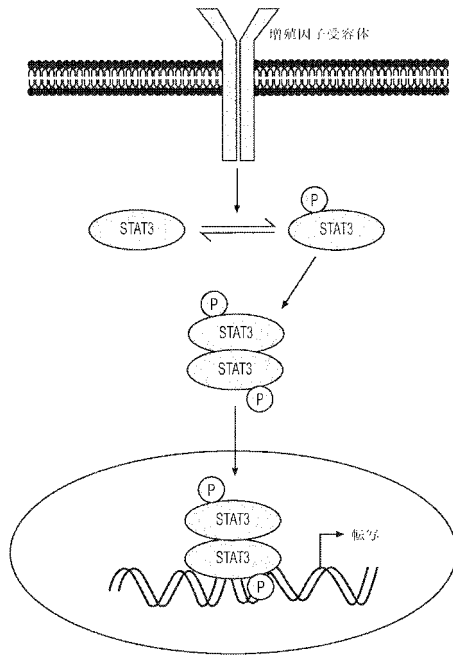
メラノーマ、小細胞肺癌、および胆管癌を有する患者は、それぞれ 7 3 %、3 8 %、および 4 1 % の評価可能な D C R を示し、メラノーマおよび小細胞肺癌を有する患者はそれぞれ 9 % および 1 4 % の評価可能な O R R を示した。小細胞肺癌を有する患者のなかで、評価可能な患者の 2 9 % が退縮を示した。

【 0 1 2 8 】

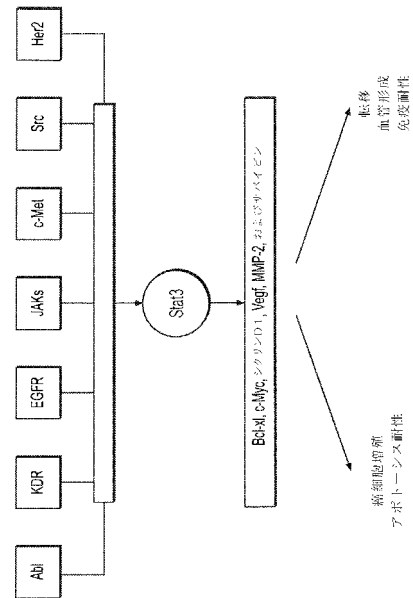
本開示の多くの特徴および利点は詳細な明細書から明らかであり、このため添付の請求項によって本開示の真の精神および範囲内にある本開示のこのようなすべての特徴および利点を網羅することが意図されている。さらに、多くの修正および変更が従来技術の当業者に容易に生じるであろうが、本開示を図示され説明された正確な解釈および実施に制限することは望ましくなく、従って、すべての適切な修正および均等物は見直しされて、本開示の範囲内にある。

30

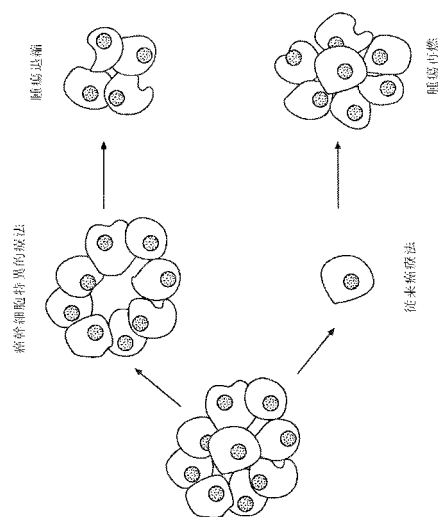
【図 1】



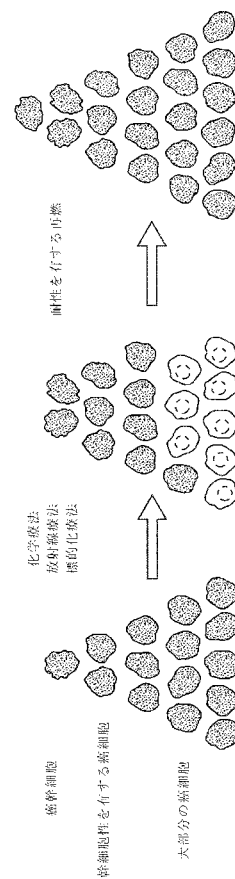
【図 2】



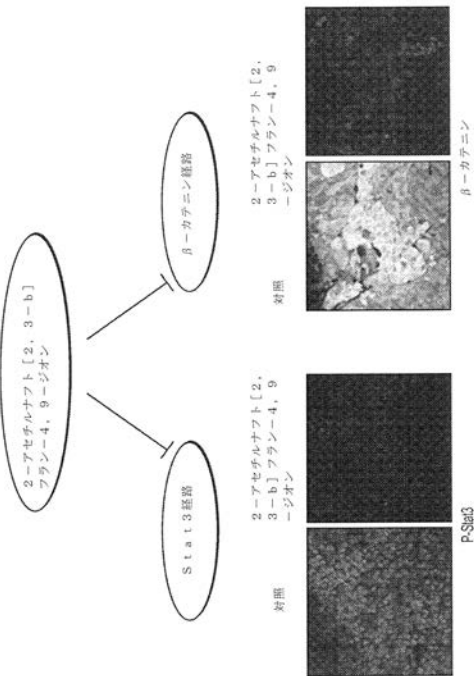
【図 3】



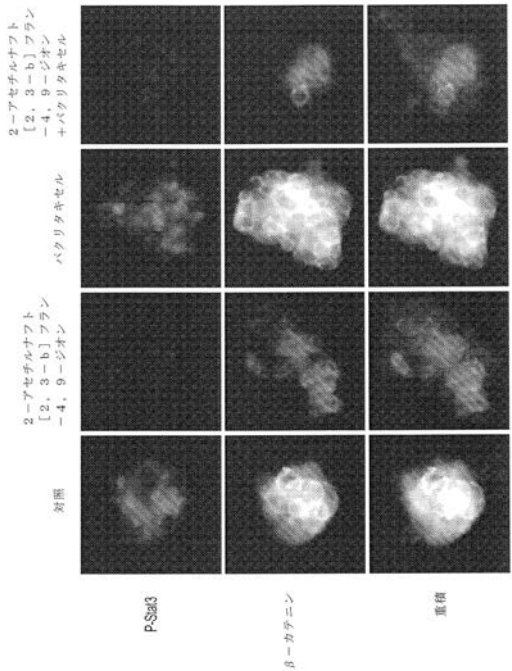
【図 4】



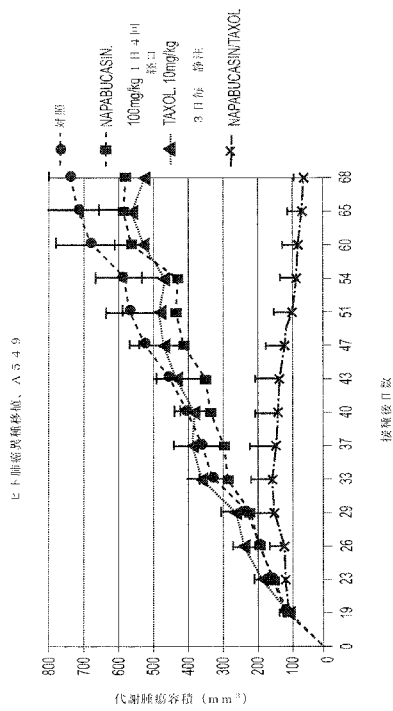
【図 5】



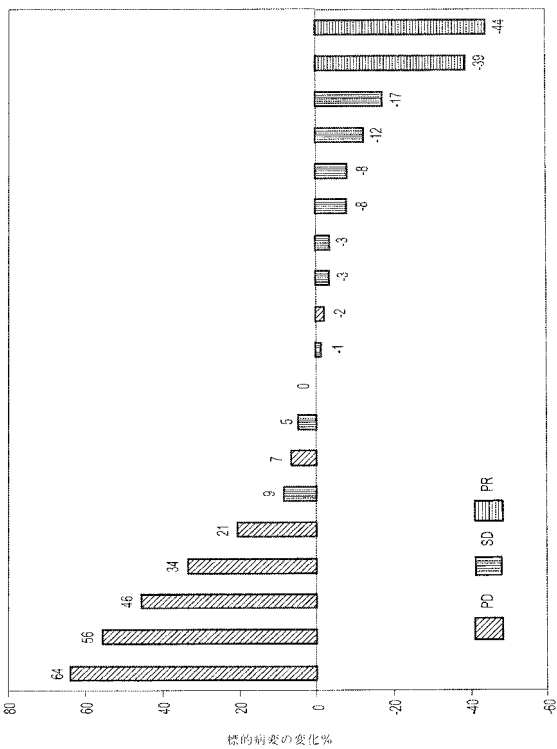
【図 6】



【図 7】

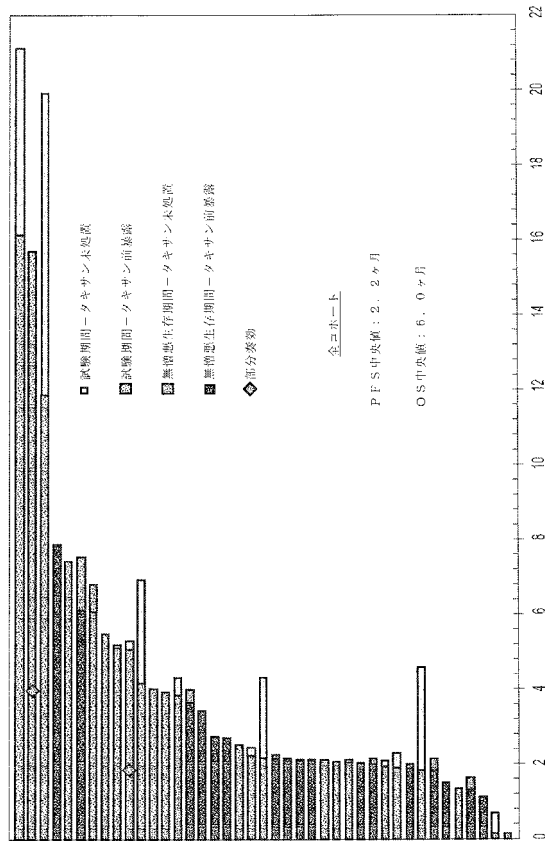


【図 8】

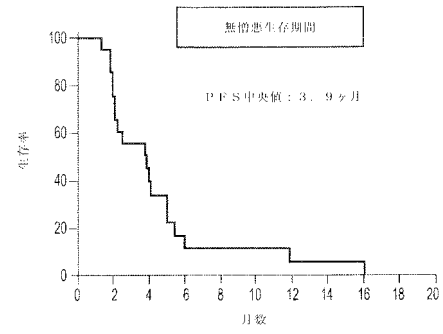




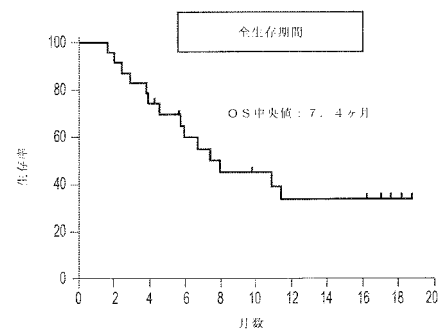
【図 9】



【図 10 A】



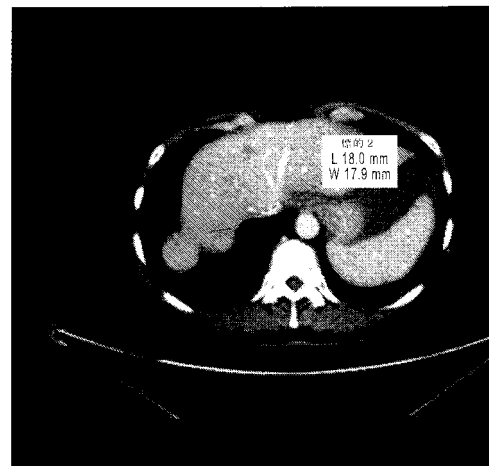
【図 10 B】



【図 11 A】



【図 11 B】



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2016/028177

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/343 A61K39/395 A61P35/00 A61K31/337  
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	4,6,7,9, 11,13, 14,19
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 ----- -/-	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ 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

5 July 2016

Date of mailing of the international search report

20/07/2016

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Damiani, Federica

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2016/028177

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	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 -----	1,4,6,9, 11,17-19
X	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 -----	3,6,7,9, 11,13,19
Y		1-20
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 -----	1-20

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2016/028177

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 5938072 B2	22-06-2016
		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	

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード ( 参考 )
<b>A 6 1 P 15/00 (2006.01)</b>		A 6 1 P 17/00	
<b>A 6 1 P 1/16 (2006.01)</b>		A 6 1 P 15/00	
<b>A 6 1 P 1/18 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/16	
<b>A 6 1 P 35/04 (2006.01)</b>		A 6 1 P 1/18	
		A 6 1 P 35/04	

(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 , ウェイ

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 0 1 7 7 8 , ウェイランド , 1 9 ブラック オーク ストリート

(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 ヒトロン , マシュー , ジェイ .

アメリカ合衆国 , マサチューセッツ州 0 2 1 3 2 , ウェスト ロックスベリー , 1 2 5 コーリー ストリート

(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

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BA02 BA05 MA13 MA16 MA22 MA23 MA28 MA31  
MA32 MA34 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA59 MA60  
MA66 NA05 NA15 ZA75 ZA81 ZA89 ZB26 ZC75