

(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2019-524888

(P2019-524888A)

(43) 公表日 令和1年9月5日(2019.9.5)

(51) Int.Cl.

**A61K 31/47** (2006.01)  
**A61P 35/02** (2006.01)  
**A61P 43/00** (2006.01)

F 1

A 61 K 31/47  
A 61 P 35/02  
A 61 P 43/00

テーマコード(参考)

4 C 0 8 6

1 1 1

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 16 頁)

(21) 出願番号 特願2019-530367 (P2019-530367)  
(86) (22) 出願日 平成29年8月18日 (2017.8.18)  
(85) 翻訳文提出日 平成31年3月29日 (2019.3.29)  
(86) 國際出願番号 PCT/US2017/047578  
(87) 國際公開番号 WO2018/035446  
(87) 國際公開日 平成30年2月22日 (2018.2.22)  
(31) 優先権主張番号 62/376,749  
(32) 優先日 平成28年8月18日 (2016.8.18)  
(33) 優先権主張国・地域又は機関  
米国(US)

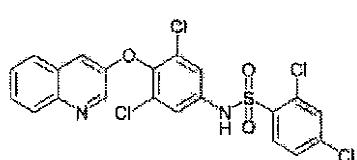
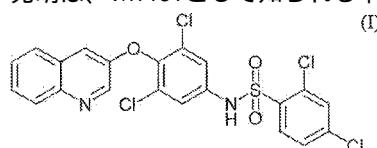
(71) 出願人 519052444  
インテクリン セラピューティクス イン  
コーポレイテッド  
アメリカ合衆国 94065 カリフォル  
ニア州 レッドウッド シティ ツイン  
ドルフィン ドライブ 333 スイート  
600  
(74) 代理人 100102978  
弁理士 清水 初志  
(74) 代理人 100102118  
弁理士 春名 雅夫  
(74) 代理人 100160923  
弁理士 山口 裕孝  
(74) 代理人 100119507  
弁理士 刑部 俊

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】血液がんの治療のためのPPAR $\gamma$ アゴニスト

## (57) 【要約】

本発明は、INT131として知られる下記式(I)：

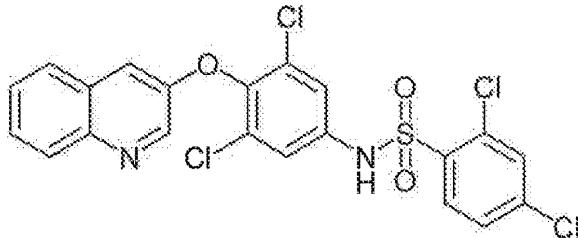


の化合物を用いる、白血病および骨髄腫を含む血液がん  
を治療する方法を提供する。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

式(1)：



10

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

## 【請求項2】

前記血液がんが白血病である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項2に記載の方法。

20

## 【請求項4】

前記血液がんが骨髄腫である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項5】

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項4に記載の方法。

## 【請求項6】

前記式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項1に記載の方法。

## 【請求項7】

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項1に記載の方法。

30

## 【請求項8】

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項7に記載の方法。

## 【請求項9】

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項8に記載の方法。

## 【請求項10】

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、請求項9に記載の方法。

## 【請求項11】

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項1に記載の方法。

## 【請求項12】

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項11に記載の方法。

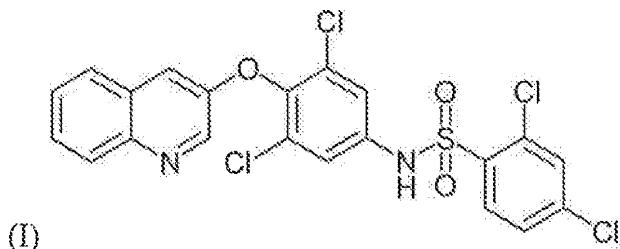
## 【請求項13】

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、請求項1に記載の方法。

40

## 【請求項14】

式(1)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における白血病の症状を治療する方法。

10

**【請求項 15】**

前記白血病が、急性骨髓性白血病、慢性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髓異形成症候群および骨髓増殖性疾患からなる群より選択される、請求項14に記載の方法。

**【請求項 16】**

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項21に記載の方法。

**【請求項 17】**

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項21に記載の方法。

**【請求項 18】**

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項17に記載の方法。

20

**【請求項 19】**

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項18に記載の方法。

**【請求項 20】**

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、請求項19に記載の方法。

**【請求項 21】**

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項21に記載の方法。

**【請求項 22】**

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項21に記載の方法。

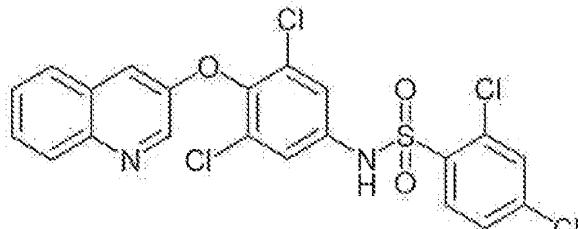
**【請求項 23】**

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、請求項21に記載の方法。

30

**【請求項 24】**

式(I)：



の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における骨髄腫の症状を治療する方法。

40

**【請求項 25】**

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項24に記載の方法。

**【請求項 26】**

前記式(I)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項42に記載の方法。

**【請求項 27】**

50

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項42に記載の方法。

**【請求項28】**

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項27に記載の方法。

**【請求項29】**

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項28に記載の方法。

**【請求項30】**

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、請求項29に記載の方法。

**【請求項31】**

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項42に記載の方法。 10

**【請求項32】**

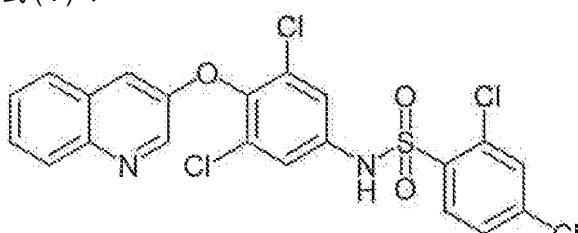
前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項31に記載の方法。

**【請求項33】**

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、請求項42に記載の方法。

**【請求項34】**

式(1)：



20

20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルを増加する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

**【請求項35】**

前記血液がんが白血病である、請求項34に記載の方法。 30

**【請求項36】**

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項35に記載の方法。

**【請求項37】**

前記血液がんが骨髄腫である、請求項34に記載の方法。

**【請求項38】**

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項37に記載の方法。

**【請求項39】**

前記式(1)の化合物がベシリ酸塩の形態である、請求項34に記載の方法。 40

**【請求項40】**

前記治療的有効量が、約0.1～約10ミリグラムである、請求項34に記載の方法。

**【請求項41】**

前記治療的有効量が、約1～約4ミリグラムである、請求項40に記載の方法。

**【請求項42】**

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項41に記載の方法。

**【請求項43】**

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、請求項42に記載の方法。

**【請求項44】**

40

50

前記薬学的組成物が、1日2回、毎日、1日おきに、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、または毎月、対象に投与される、請求項34に記載の方法。

**【請求項45】**

前記薬学的組成物が、毎日、対象に投与される、請求項44に記載の方法。

**【請求項46】**

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、請求項34に記載の方法。

**【請求項47】**

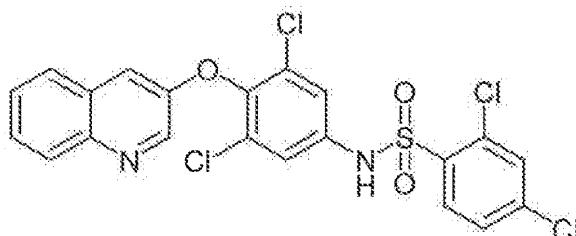
前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、請求項63に記載の方法。 10

**【請求項48】**

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、請求項47に記載の方法。

**【請求項49】**

約1～約4ミリグラムの式(1)：



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体を含む薬学的組成物を対象に毎日投与することによって、該対象における血清アディポネクチンレベルを増加する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫より選択される血液がんを治療する方法。

**【請求項50】**

前記血液がんが白血病である、請求項49に記載の方法。

**【請求項51】**

前記白血病が、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される、請求項50に記載の方法。 30

**【請求項52】**

前記血液がんが骨髄腫である、請求項49に記載の方法。

**【請求項53】**

前記骨髄腫が、多発性骨髄腫、限局性骨髄腫、形質細胞腫および髄外性骨髄腫からなる群より選択される、請求項52に記載の方法。

**【請求項54】**

前記式(1)の化合物がベシル酸塩の形態である、請求項49に記載の方法。

**【請求項55】**

前記治療的有効量が、約2～約3ミリグラムである、請求項49に記載の方法。 40

**【請求項56】**

前記治療的有効量が、約3ミリグラムである、請求項55に記載の方法。

**【請求項57】**

前記薬学的組成物が毎日、対象に投与され、かつ前記化合物の治療的有効量が約3ミリグラムである、請求項49に記載の方法。

**【請求項58】**

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約30%、少なくとも約68%、少なくとも約175%、または少なくとも約200%増加する、請求項63に記載の方法。

**【請求項59】**

50

前記対象におけるアディポネクチンレベルが、少なくとも約175%増加する、請求項58に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

発明の分野

本発明は、白血病および骨髄腫を含む血液がんの治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

発明の背景

血液がんは、機能障害を起こした血液細胞の過剰生産に起因する。血液がんには、白血病、リンパ腫および骨髄腫という3つの主なタイプがある。毎年、合衆国の170,000人を超える人々および世界中の700,000人の人々が、何らかの形態の血液がんであると診断されている。

【0003】

白血病は、ごく一般的に骨髄に存在する、白血球 (white blood cell) (「WBC」、すなわち、白血球 (leukocyte)) の前駆細胞に係るがんである。元来、白血病は悪性であり、正常な血液細胞の生産を阻害し様々な器官に容易に広がって機能低下および障害を引き起こし得る、奇形の白血球をもたらす。白血病には、罹患したWBCの種類および疾患が進行する速さによって分類し得るいくつかの種類がある。

【0004】

白血病は、特にリンパ系前駆細胞または骨髄系前駆細胞のいずれかに発症し、このためリンパ芽球性 (リンパ球性としても知られる) 白血病または骨髄性白血病のいずれかに命名されている。また白血病は、急速にまたはゆっくり進行し得るので、急性白血病または慢性白血病のいずれかに分類される。したがって、白血病には、急性骨髄性白血病 (「AML」)、慢性骨髄性白血病 (「CML」)、急性リンパ芽球性白血病 (「ALL」) および慢性リンパ性白血病 (「CLL」) として公知の4つの主なタイプがある。また、例えば有毛細胞白血病などの他の稀なタイプの白血病も存在する。さらに、例えば若年性白血病および成人性白血病など、患者の年齢に基づいて分類し得る。世界中では、毎年約352,000人が白血病と診断されている。このうち約62,000の人が合衆国に住んでいる。

【0005】

CLLは最も一般的な種類の白血病であり、60歳以上の人において非常に多く、40歳以下の人では稀である。CLLは異常なBリンパ球が過剰になった結果である。異常なBリンパ球は平均的なBリンパ球よりも長く生き、そのため時間とともに機能障害を起こしたBリンパ球が目立った数になるために、この積み上がりが起こる。この機能障害を起こしたBリンパ球は、感染症を防ぐことはなく、また貧血につながる赤血球の減少、血液凝固問題につながる血小板の減少、および深刻な感染症につながる正常WBCの減少をもたらす。

【0006】

ALLは、成人または子供で起こり得る。ALLは、異常Bリンパ球ではなく異常Bリンパ芽球の過剰生産の結果であるため、ALLはCLLとは異なっている。名称が意味するように、このリンパ芽球は、それ自身で分裂することができ、その結果異常Bリンパ芽球の数の急激な増加をもたらす。機能障害のBリンパ芽球が過剰となった結果は、CLLの場合と同様であるが、疾患の急速な進行速度のため、診断及び治療がなされない場合、罹患者は数ヶ月間しか生きられない。

【0007】

CLLのように、CMLは、ほとんどの場合成人において起こる。CMLは、好中球、好酸球、好塩基球およびそれらの前駆細胞を含む異常骨髄細胞が過剰となった結果である。CMLは、疲労、体重減少、目まい、発熱、頻繁な出血またはあざ、頻繁な感染症、寝汗および食欲不振を含む、他のタイプの白血病の症状と同様の症状を示す。

【0008】

10

20

30

40

50

AMLは、CMLのように、異常骨髓細胞が過剰となった結果である。ALLのように、AMLは機能障害細胞の急激な増殖のため急速に進行する。AMLに対する現在の治療の選択肢としては、経過観察、放射線療法、化学療法、抗体、幹細胞移植および外科手術が含まれる。これらの治療の選択肢は、他の種類の白血病にも適用可能である。

#### 【0009】

骨髓腫は、通常数日しか生存せず抗体を分泌するBリンパ球の特定の種類である、B形質細胞のがんである。骨髓腫には、主に、多発性骨髓腫およびまた限局性骨髓腫、形質細胞腫および髄外性骨髓腫を含む、発生場所によって特徴付けられるいくつかの種類がある。多発性骨髓腫は、いくつかの異なる部位で同時に発生するB形質細胞がんである。形質細胞腫は、特定の領域で腫瘍として発生するB形質細胞がんである。限局性骨髓腫は、特定の領域で発生するが、近隣領域のいくつかの部分を含むB形質細胞がんである。髄外性骨髓腫は、例えば皮膚、筋肉および肺などの、骨髓以外の領域で起こるB形質細胞がんである。

10

#### 【0010】

アディポネクチンは血流中を循環し、抗炎症特性、抗増殖特性、およびアポトーシス促進性の特性を含む、有益な効果を奏する (AKI HK et al., Role of adiponectin in chronic lymphocytic leukemia, Egyptian J Haematology, 2012, 37(4), 187-192 (非特許文献1))。血清アディポネクチンレベルは、AMLおよびALL患者においては、同様の年齢、性別および体格指数の非がん患者と比較して減少することから、可能性のある白血病バイオマーカーと考えられている (Aref S et al., Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia, Hematology, 2013 Jul, 18(4):198-203 (非特許文献2))。アディポネクチンは、CLLにおける抗血管新生因子であることも見いだされている (Molica S et al., Does adiponectin act as an antiangiogenic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia?, Adv Hematol. 2009, 2009:287974 (非特許文献3))。さらに、インターフェロンを用いるCMLの治療により、炎症性サイトカインが抑制され、かつアディポネクチンレベルが増加することが見いだされており、このことはアディポネクチンレベルが白血病のバイオマーカーになり得るだけでなく、治療にもなり得ることを示している (Ferit A, et al., Plasma Adiponectin Concentrations in Relation to Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myeloproliferative Diseases, Blood, 2004, 104(1), 4743 (非特許文献4))。

20

#### 【0011】

血清アディポネクチンレベルの減少は、太りすぎおよび肥満の人において多発性骨髓腫のリスクがより高いことと関係がある (Hofmann JN, et al., Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals, Cancer Res, 2016 Apr 1, 76(7), 1935-1941 (非特許文献5))。さらに、外因性アディポネクチンが、同じマウスモデルにおいて骨髓腫細胞死を誘導することが見いだされた (Fowler JA, et al., Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease, Blood, 2011 Nov 24, 118(22), 5872-5882 (非特許文献6))。

30

#### 【0012】

白血病および骨髓腫のための、様々な治療の選択肢および化学療法剤として使用が承認されている数多くの薬にもかかわらず、合衆国における5年生存率は、白血病の場合約60%、骨髓腫の場合約50%に過ぎない。すなわち、さらなる白血病治療の開発のニーズが当技術分野に存在する。

40

#### 【0013】

INT131 (CHS-131としても公知である)は、新規で、ファースト・イン・クラスの、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体ガンマ (PPAR $\gamma$ ) の選択的調節剤である。PPAR $\gamma$ は、ステロイド / 甲状腺 / レチノイド受容体スーパーファミリーに属する転写因子である。今まで、PPAR $\gamma$ アゴニストは、例えば肥満症、糖尿病および脂質異常症などの障害に対する治療剤である。

50

## 【0014】

INT131は、他のPPAR アゴニストとは構造的に異なっている。INT131は、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾンが有するTZD(グリタゾン)の足場を有していない。すなわち、INT131は、ヘリックス12と接触せずにAF2(転写活性化機能2)ヘリックスと結合している。その結果、INT131は、PPAR の機能を選択的に活性化している。

## 【0015】

PPAR タンパク質の機能は、差次的な補因子 / コリプレッサーの補充によって、リガンド依存的、補因子依存的に標的遺伝子の転写を制御することである。それらの複雑に組み合わさった化学メカニズムおよびINT131の特有の構造の結果、PPAR の選択的活性化の効果は、予測することが困難である。例えば、INT131を投与された対象はTZD誘導性有害事象がないことが示されている。したがって、INT131によって影響を受けた転写活性化は、他のPPAR アゴニストと異なっている。その結果、患者における他のPPAR アゴニストの効果から、INT131の有用性を予測することはできない。

10

## 【先行技術文献】

## 【非特許文献】

## 【0016】

【非特許文献1】Akl HK et al., Role of adiponectin in chronic lymphocytic leukemia, Egyptian J Haematology, 2012, 37(4), 187-192

20

【非特許文献2】Aref S et al., Impact of serum adiponectin and leptin levels in acute leukemia, Hematology, 2013 Jul, 18(4):198-203

【非特許文献3】Molica S et al., Does adiponectin act as an antiangiogenic factor in B-cell chronic lymphocytic leukemia?, Adv Hematol. 2009, 2009:287974

【非特許文献4】Ferit A, et al., Plasma Adiponectin Concentrations in Relation to Chronic Lymphocytic Leukemia and Chronic Myeloproliferative Diseases, Blood, 2004, 104(11), 4743

【非特許文献5】Hofmann JN, et al., Low Levels of Circulating Adiponectin Are Associated with Multiple Myeloma Risk in Overweight and Obese Individuals, Cancer Res, 2016 Apr 1, 76(7), 1935-1941

【非特許文献6】Fowler JA, et al., Host-derived adiponectin is tumor-suppressive and a novel therapeutic target for multiple myeloma and the associated bone disease, Blood, 2011 Nov 24, 118(22), 5872-5882

30

## 【発明の概要】

## 【0017】

PPAR アゴニストであるINT131( CHS-131としても公知である )が、白血病および骨髄腫を含む血液がんを治療するために有効であることが今般見いだされた。

## 【0018】

一つの局面では、本発明は、白血病または骨髄腫およびそれらの症状を治療する方法を提供する。本方法は、典型的には、米国特許第7,601,841号に記載される化合物INT131の治療的有効量を、それを必要とする対象に投与する工程を含む。INT131は、極度に制限された数のPPAR 経路の選択的活性化因子である点で、PPAR アゴニストの中で特有のものである。これらのINT131選択的経路のうちで、代謝経路は、ホルモンであるアディポネクチンによって制御される経路を含んでいる。

40

## 【0019】

この選択的活性化の結果、患者へのINT131の投与によって、他のPPAR アゴニストの投与と比べて、副作用の減少がもたらされる。例えば、INT131は、HbA1cレベルを減少させる点で45mgのピオグリタゾンと同様に有効であったが、INT131を服用した対象は、ピオグリタゾンを服用した対象よりも、浮腫の減少、体重増加、および血液希釈が見られた( De Paoli, et al. Diabetes Care. 2014 Jul;37(7):1918-23を参照されたい)。したがって、INT131は、副作用を制限しながら血液がんを治療するために投与し得る。副作用の制限は、薬を服用する対象の生活の質を維持するのに役立ち、対象における薬の服用の順守の

50

改善をもたらすため、有益である。

**【図面の簡単な説明】**

**【0020】**

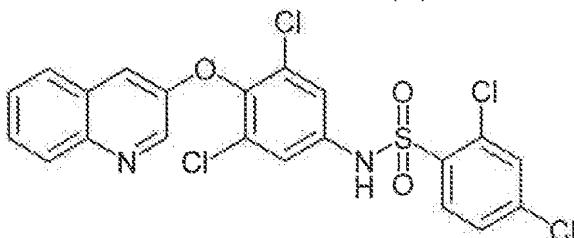
【図1】図1はINT131投与後のアディポネクチンレベルの棒グラフである。

**【発明を実施するための形態】**

**【0021】**

**発明の詳細な説明**

具体的には、下記化合物(I)：



10

が、白血病および骨髄腫を含む血液がんに対して、予測外に有効であることが見いだされた。当該化合物は、INT131およびCHS-131としても公知である。

**【0022】**

**定義**

「治療する」、「治療すること」、および「治療」という用語は、疾患および／またはそれに付随する症状を緩和するまたは抑制する方法を意味する。

20

**【0023】**

「治療的有効量」という用語は、治療される状態または障害の一つまたは複数の症状の進行をある程度防ぐか、またはある程度緩和するのに十分な、投与される化合物の量を意味する。

**【0024】**

本明細書において、「対象」という用語は、靈長類（例えばヒト）、ウシ、ヒツジ、ヤギ、ウマ、イヌ、ネコ、ウサギ、ラット、およびマウスなどを含むがそれに限定されない、例えば哺乳動物などの動物を含む、と定義される。好ましい態様では、対象はヒトである。

30

**【0025】**

「薬学的に許容される塩」という用語は、本明細書において記載される化合物に見いだされる特定の置換基に応じて、比較的非毒性の酸または塩基により調製される、活性化合物の塩を含むことが意図される。本発明の化合物が比較的酸性の官能基を含有している場合、このような化合物の中性形態を、十分な量の所望の塩基と、無溶媒または好適な不活性溶媒中で接触させることにより、塩基付加塩を得ることができる。薬学的に許容される塩基付加塩の例は、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩、有機アミノ塩、もしくはマグネシウム塩、または類似の塩を含む。本発明の化合物が比較的塩基性の官能基を含有している場合、このような化合物の中性形態を、十分な量の所望の酸に、無溶媒または好適な不活性溶媒中で接触させることにより、酸付加塩を得ることができる。薬学的に許容される酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、硝酸、炭酸、炭酸一水素酸、リン酸、リン酸一水素酸、リン酸二水素酸、硫酸、硫酸一水素酸、ヨウ化水素酸または亜リン酸などのような無機酸から誘導される塩、並びに酢酸、プロピオン酸、イソ酪酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、安息香酸、コハク酸、スペリン酸、フマル酸、マンデル酸、フタル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トリルスルホン酸、クエン酸、酒石酸、メタンスルホン酸などのような比較的非毒性の有機酸から誘導される塩を含む。同様に、アルギニン酸塩などのようなアミノ酸の塩、およびグルクロン酸またはガラクトノール酸(galactonic acid)などのような有機酸の塩も含まれる（例えば、Berge, S. M., et al., “Pharmaceutical Salts”, Journal of Pharmaceutical Science, 1977, 66, 1-19を参照されたい）。本発明のある具体的な化合物は、該化合物を塩基付加塩または酸付加塩のどちら

40

50

かに変換することができる、塩基性官能基および酸性官能基の両方を含有する。

【0026】

化合物の中性形態は、塩を塩基または酸と接触させて、従来の方法で親化合物を単離することにより生成し得る。化合物の親形態は、極性溶媒への溶解度のようなある種の物理特性の点で、様々な塩形態とは異なるが、それ以外は、塩は、本発明の目的で化合物の親形態と等価である。

【0027】

塩形態に加えて、本発明は、プロドラッグ形態にある化合物を提供する。本明細書において記載される化合物のプロドラッグは、生理的条件下で化学的变化を容易に受けて、本発明の化合物を与える化合物である。さらに、プロドラッグは、エクスピリオの環境において、化学的方法または生物化学的方法により、本発明の化合物に変換され得る。例えば、プロドラッグは、好適な酵素または化学試薬と一緒に経皮パッチリザーバーに入れられると、本発明の化合物にゆっくりと変換され得る。プロドラッグは、いくつかの状況において、親薬よりも投与が容易であり得るため、しばしば有用である。プロドラッグは、親薬が生物学的に利用可能でない場合においても、経口投与により生物学的に利用可能であり得る。プロドラッグは、親薬と比較して、薬理学的組成物において改善された溶解性も有し得る。例えば、プロドラッグの加水分解または酸化的活性化を利用するプロドラッグ誘導体など、多種多様のプロドラッグ誘導体が当技術分野で公知である。プロドラッグの例として、エステル（「プロドラッグ」）として投与され、その後代謝的に加水分解されてカルボン酸、すなわち、活性体となる本発明の化合物が挙げられるが、それに限定されるわけではない。更なる例としては、本発明の化合物のペプチジル誘導体を含む。

10

20

20

【0028】

本発明のある種の化合物は、水和物形態を含め、非溶媒和物形態で、および溶媒和物形態で存在することができる。一般に、溶媒和物形態は、非溶媒和物形態と等価であり、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明のある種の化合物は、複数の結晶形態またはアモルファス形態で存在することがある。一般に、物理形態のすべてが、本発明により企図されている使用に対して等価であり、本発明の範囲内にあることが意図されている。

【0029】

本発明のある種の化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し；ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、および個々の異性体は、本発明の範囲内に全て包含されることが意図されている。

30

【0030】

本発明の化合物はまた、このような化合物を構成する1個または複数個の原子において、同位体原子を非天然の割合で含んでもよい。例えば、本化合物は、トリチウム(<sup>3</sup>H)、ヨウ素125(<sup>125</sup>I)または炭素14(<sup>14</sup>C)といった放射活性同位体により放射標識されていてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変形体は、放射活性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図されている。

【0031】

発明の態様

40

PPAR を調節する公知化合物の新規な用途が今般見いだされた。

【0032】

本発明は、INT131またはその薬学的に許容される塩、そのプロドラッグもしくはその異性体の治療的有効量を含む薬学的組成物を対象に投与する工程を含む、それを必要とする対象における白血病および骨髄腫またはそれらの症状より選択される血液がんを治療する方法を、さらに対象とする。

【0033】

一態様において、白血病は、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、有毛細胞白血病、骨髄異形成症候群および骨髄増殖性疾患からなる群より選択される。

50

**【 0 0 3 4 】**

別の態様において、骨髓腫は、多発性骨髓腫（再発性または難治性の多発性骨髓腫を含む）、限局性骨髓腫、形質細胞腫および髄外性骨髓腫からなる群より選択される。

**【 0 0 3 5 】**

別の態様において、INT131はベシル酸塩の形態である。

**【 0 0 3 6 】**

別の態様において、治療的有効量は、約0.1～約10ミリグラムであり、好ましくは約0.5～約5ミリグラムであり、さらに好ましくは約1～約3ミリグラムである。別の態様において、治療的有効量は、少なくとも、約0.5ミリグラム、約1ミリグラム、約2ミリグラム、約3ミリグラム、約4ミリグラム、約5ミリグラム、約6ミリグラム、約7ミリグラム、約8ミリグラム、約9ミリグラムまたは約10ミリグラムである。10

**【 0 0 3 7 】**

別の態様において、INT131の治療的有効量を含む組成物は、1日2回、毎日、1日おき、1週間に3回、1週間に2回、毎週、隔週、1ヶ月に2回、毎月、および隔月を含むがそれに限定されるわけではない、ある間隔で、それを必要とする対象に投与される。

**【 0 0 3 8 】**

一態様において、INT131の投与により、プラセボまたは血液がんの標準治療と比較して、全生存期間が改善される。別の態様において、慢性リンパ性白血病に関する国際ワークショップ(IWCLL)にて変更された、腫瘍反応に関する、国立がん研究所が後援する作業部会(NCI-WG)ガイドライン(2008)にしたがった治療を示す全奏効率(ORR)が、INT131の投与によってもたらされる。別の態様において、INT131の投与により、プラセボまたは血液がんの標準治療と比較して、無増悪生存期間(PFS)の改善がもたらされる。20

**【 0 0 3 9 】**

一態様において、INT131の投与により、血液がんを有する対象におけるアディポネクチンレベルの増加がもたらされる。別の態様において、血液がんを有する対象へのINT131の投与により、アディポネクチンレベルの増加、および血液がんの治療がもたらされる。更なる別の態様において、血液がんを有する対象におけるアディポネクチンレベルが、対象へのINT131の投与によって増加した。更なる別の態様において、血液がんを有する対象は、INT131の投与によって治療され、該対象のアディポネクチンレベルが増加する。別の態様において、血液がんを有する対象は、アディポネクチンレベルを増加させることによって治療され、ここでアディポネクチンレベルは、INT131の投与によって増加される。30

**【 0 0 4 0 】**

別の態様において、INT131の治療的有効量を含む組成物は、対象に経口で投与される。更なる別の態様において、組成物は、米国公開公報第2013-0243865号に開示される組成物と実質的に同じであり、当該開示は、明示的に本明細書において参照として組み入れられる。

**【 実施例 】****【 0 0 4 1 】**実施例1

INT131は、アディポネクチンレベルが減少した患者における、アディポネクチンの強力なアップレギュレーターである40

方法

アディポネクチンレベルを測定する、ランダム化二重盲検プラセボ対照24週試験を実施した。試験は、2週間の導入期間、24週間の二重盲検治療期間および2週間のフォローアップ期間で行った。患者のアディポネクチンレベルが減少している疾患である2型糖尿病(TD2)を有する367人の対象をランダムに指定し、24週間、毎日、0.5、1、2もしくは3ミリグラム（「mg」）のINT131ベシル酸塩、45mgのピオグリタゾン、またはプラセボのいずれかを投与した。アディポネクチンレベルを測定するため、血液を0、2、6、12および24週に採血した。

**【 0 0 4 2 】**

10

20

30

40

50

当該試験の結果、INT131の投与量が1、2および3mgの場合、プラセボと比べて、HbA<sub>1c</sub>レベルの統計的に有意な減少を引き起こすことが示された。さらに、試験の結果、少なくとも、FDAで承認されたTD2の治療薬である45mgのピオグリタゾンだけでなく(DePaoli, et al. Diabetes Care 2014;37:1918-1923を参照されたい)、INT131の投与量が2および3mgの場合においても、HbA<sub>1c</sub>レベルが減少することが示された。すなわち、INT131の投与量が2および3mgの場合、TD2の治療に有効である。

#### 【0043】

##### アディポネクチンの結果

ベースライン(0週)において、アディポネクチンレベルの平均値は、ミリリッター当たり1.94マイクログラムであった(「 $\mu\text{g/mL}$ 」)。ベースラインおよび24週におけるアディポネクチンレベルの平均値、ならびにベースライン(0週)から24週までのアディポネクチンレベルの平均値変化を下記表1に示す。各グループにおいて試験されたサンプルの標準偏差を(括弧)中に記載している。ベースラインにおけるアディポネクチン値の平均値は、治療グループ間で類似していた。

#### 【0044】

(表1) アディポネクチン血清レベルの変化

アディポネクチン 平均値 ( $\mu\text{g/mL}$ )	プラセボ	0.5 mg INT131	1 mg INT131	2 mg INT131	3 mg INT131	45 mg ピオグリタゾン
n	56	56	59	60	60	57
0週	1.85 (1.153)	1.73 (1.190)	1.87 (1.217)	1.87 (1.098)	2.00 (1.215)	2.32 (2.185)
24週	1.9 (1.510)	2.28 (1.540)	3.15 (2.533)	5.14 (3.650)	5.83 (4.826)	5.28 (3.222)
平均値変化	0.05 (0.680)	0.56 (0.906)	1.28 (1.882)	3.27 (3.002)	3.83 (4.313)	2.96 (2.618)

#### 【0045】

INT131用量が1mg、2mgおよび3mgの場合とプラセボの場合との治療法比較は、統計的に有意であった( $p = 0.0109$ )。これは、INT131による治療によって、アディポネクチンレベルが減少している疾患(例えば、TD2)を患う患者において、統計的に有意なアディポネクチンレベルの増加がもたらされたことを示している。すなわち、INT131は、アディポネクチンレベルが減少している疾患(例えば血液がん)を有する患者を治療する場合に治療効果がある。

#### 【0046】

さらに、INT131用量が0.5mg、1mg、および3mgの場合とピオグリタゾン45mgの場合との治療法比較は、統計的に有意であった( $p = 0.0408$ )。すなわち、INT131によるアディポネクチンレベルの用量依存的な増加は、ピオグリタゾンに起因する増加とは独立したものである。

#### 【0047】

##### 結論

血清アディポネクチンに関する治療効果を評価し、選択的なPPAR調節剤としてのINT131およびピオグリタゾン45mgの相対的有効性のより直接的な比較が実施可能となった。LOCF(last observation carried forward、最後に観測された値で補完する方法)を用いたベースラインから24週までのアディポネクチンの平均値変化は、プラセボグループでは0.05  $\mu\text{g/mL}$ 、INT131 0.5mgグループでは0.56  $\mu\text{g/mL}$ 、INT131 1mgグループでは1.28  $\mu\text{g/mL}$ 、INT131 2mgグループでは3.27  $\mu\text{g/mL}$ 、INT131 3mgグループでは3.83  $\mu\text{g/mL}$ 、およびピオグリタゾン 45mgグループでは2.96  $\mu\text{g/mL}$ であった。すなわち、HbA<sub>1c</sub>に関する効果とは定量的に異なる方法では、ピオグリタゾン45mgとおおよそ等価であるINT131の用量は2mg～3mgであり、INT131の用量1mg～2mgは、アディポネクチンレベルを増加させるためのピオグリ

10

20

30

40

50

タゾン45mgと等価であった。

【0048】

驚くべきことに、INT131の2または3mgのいずれかでの投与により、少なくとも22倍の量のピオグリダゾンの投与と比較して、血清アディポネクチンレベルのより大きいアップレギュレーションがもたらされた。少ない量のINT131は、アディポネクチンレベルを増加させる他の薬剤と同様に、アディポネクチンレベルが減少している疾患を治療するのに少なくとも有効である。

【0049】

1、2、または3mgのINT131の投与によって、アディポネクチンレベルが減少している疾患を患っている患者が治療される。

10

【0050】

実施例2

INT131は、健常者においてアディポネクチンの強力なアップレギュレーターである方法

血清アディポネクチンレベルに関するINT131の効果を確認するため試験を実施した。30人の健常者をランダムに選択し、14日間、毎日、プラセボ、0.1mgのINT131、1mgのINT131、または4mgのINT131のいずれかを投与した。アディポネクチンレベルを測定するため、血液を1、4、8および14日に採血した。

【0051】

結果

20

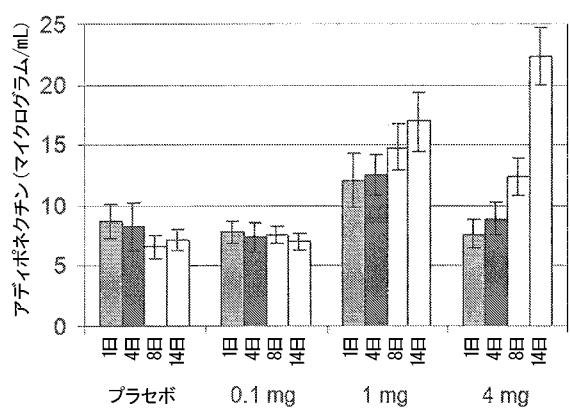
1日～14日にわたり、プラセボおよびINT131 0.1mgの投与では、血清アディポネクチンレベルに顕著な変化がなく、さらに、INT131 0.1mgの投与は、プラセボと比較して、アディポネクチンレベルの顕著な変化をもたらさなかった。図1を参照されたい。しかしながら、1mgまたは4mgのINT131の投与では、プラセボと比較して血清アディポネクチンレベルの顕著な変化をもたらし、かつ1日～14日にわたって顕著な変化があった。すなわち、INT131の投与により、健常な個人においてアディポネクチンをアップレギュレートすることができる。

【0052】

対象がTD2あるいはアディポネクチンレベルが減少した任意の疾患を患っているか否かにかかわらず、INT131は、アディポネクチンの強力なアップレギュレーターである。その結果、INT131は、全ての対象においてアディポネクチンレベルを増加させ、かつアディポネクチンレベルが減少している任意の疾患の治療に特に有用である。すなわち、血液がん（例えば、白血病および骨髄腫）を患っている個体はアディポネクチンレベルが減少しているため、INT131は、これらの疾患を治療するのに有効である。

30

【図1】



## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/47578
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A61K 31/7088, C07H 21/04, C12N 15/113, C12Q 1/68 (2017.01) CPC - C12Q 2600/136, C12Q 1/6883, C12N 15/1136, C12N 2310/316, C12N 2310/31, C12N 2310/313		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 8,003,665 B2 (Kruk et al.) 23 August 2011 (23.08.2011); col. 3, ln 9, 35-50, col 4, ln 1-5, 58-60, col 7, ln 5-8, col 15, ln 35-38, 41-42, col 16, ln 61-64	1-59
Y	Wang et al. "Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in malignant diseases" Critical Reviews in Oncology/Hematology. 18 January 2006 (18.01.2006) vol 58, pg. 1-14; pg. 9, left col, para 3	1-59
Y	Higgins et al. "The Development of INT131 as a Selective PPARgamma Modulator: Approach to a Safer Insulin Sensitizer" PPAR Research. 2008, vol 2008, pg. 1-9; pg. 6, figure 7	34-59
A	US 2015/0238478 A1 (Intekrin Therapeutics, Inc.) 27 August 2015 (27.08.2015); para [0021]	1-59
A	Lee et al. "Selective PPARgamma modulator INT131 normalizes insulin signaling defects and improves bone mass in diet-induced obese mice" Endocrinology and Metabolism. 03 January 2012 (03.01.2012) vol 302, pg. e552-e560; entire document	1-59
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* 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</p> <p>"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      "&amp;" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
09 October 2017 (09.10.2017)	03 NOV 2017	
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young <small>PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774</small>	

---

フロントページの続き

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100205707

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100114889

弁理士 五十嵐 義弘

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 マントゾロス クリストス

アメリカ合衆国 0 2 4 7 2 マサチューセッツ州 ウォータータウン クーリッジ アベニュー  
1 5 1 # 7 0 2

F ターム(参考) 4C086 AA01 AA02 BC28 GA14 MA01 MA04 NA14 ZB27 ZC02