

(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2016-501221

(P2016-501221A)

(43) 公表日 平成28年1月18日(2016.1.18)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/436 (2006.01)	A 6 1 K 31/436	
A 6 1 P 15/00 (2006.01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 24 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2015-545145 (P2015-545145)	(71) 出願人	504389991
(86) (22) 出願日	平成25年11月25日 (2013.11.25)		ノバルティス アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成27年7月27日 (2015.7.27)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ
(86) 国際出願番号	PCT/US2013/071659		3 5
(87) 国際公開番号	W02014/085318	(74) 代理人	100092783
(87) 国際公開日	平成26年6月5日 (2014.6.5)		弁理士 小林 浩
(31) 優先権主張番号	61/730,661	(74) 代理人	100120134
(32) 優先日	平成24年11月28日 (2012.11.28)		弁理士 大森 規雄
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100162617
			弁理士 大賀 沙央里
		(74) 代理人	100104282
			弁理士 鈴木 康仁

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 併用療法

(57) 【要約】

本発明は、(1) C D K 阻害剤またはその薬学的に許容される塩である第1の薬剤、および(2) m T O R 阻害剤またはその薬学的に許容される塩である第2の薬剤を含む医薬的な組合せに関する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

サイクリン依存性キナーゼ 4 またはサイクリン依存性キナーゼ 6 (CDK 4 / 6) 阻害剤である第 1 の薬剤、および mTOR 阻害剤である第 2 の薬剤を含む組合せを使用する、ER + 乳癌の治療方法。

【請求項 2】

前記薬剤が、同時に、別個に、または逐次的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

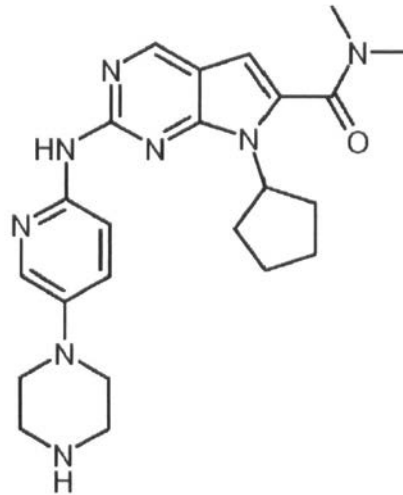
【請求項 3】

前記 CDK 阻害剤が、CDK 4 / 6 阻害剤である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 CDK 4 / 6 阻害剤が、下式 A :

【化 5】



(A)

によって表される化合物 A、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記 mTOR 阻害剤が、エベロリムスである、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 6】

サイクリン依存性キナーゼ 4 またはサイクリン依存性キナーゼ 6 (CDK 4 / 6) 阻害剤である第 1 の薬剤、および mTOR 阻害剤である第 2 の薬剤を含む組合せを使用する、悪性ラブドイド腫瘍の治療方法。

【請求項 7】

前記薬剤が、同時に、別個に、または逐次的に投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 CDK 阻害剤が、CDK 4 / 6 阻害剤である、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 CDK 4 / 6 阻害剤が、下式 A :

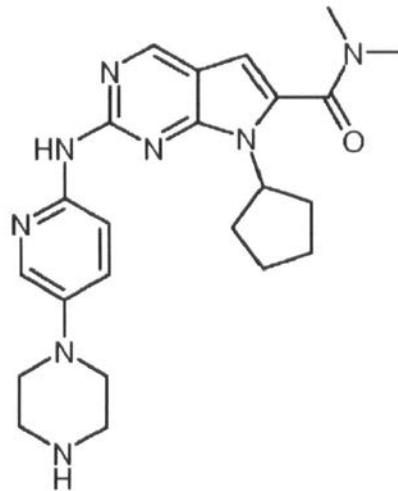
10

20

30

40

【化 6】



(A)

10

によって表される化合物 A、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 10】

20

前記 m T O R 阻害剤が、エベロリムスである、請求項 6 または 7 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、癌を治療するための C D K 阻害剤および哺乳類ラパマイシン標的 (m T O R) 阻害剤を含む医薬的な組合せ、癌の治療におけるこのような組合せの使用、ならびにこのような治療を必要とする前記動物に有効用量の C D K 阻害剤および m T O R 阻害剤を投与することを含む、癌を患うヒトをはじめとする温血動物の治療方法に関する。

30

【背景技術】

【0002】

C D K 阻害剤

腫瘍の発症は、C D K およびそれらの調節因子の遺伝子変異および調節低下と密接に関連し、C D K の阻害剤が有用な抗癌治療剤であり得ることを示唆している。実際、初期の結果は、形質転換されたおよび正常な細胞が、例えばサイクリン D / C D K 4 / 6 に対するそれらの要求を異にすること、ならびに通常の細胞障害薬および細胞分裂阻害薬で観察される一般的な宿主毒性のない新規な抗悪性腫瘍剤を開発できる可能性があることを示唆している。

【0003】

C D K の機能は、例えば、網膜芽細胞腫タンパク質、ラミン、ヒストン H 1、および有糸分裂紡錘体の構成要素をはじめとする特定のタンパク質をリン酸化し、かつそれにより活性化または不活化することである。C D K で仲介される触媒ステップは、A T P から高分子酵素基質へのリン酸基転移反応を含む。いくつかの化合物群 (例えば、Fischer, P. M. Curr. Opin. Drug Discovery Dev. 2001, 4, 623-634) は、C D K 特異的 A T P 拮抗作用による抗増殖特性を有することが見出された。

40

【0004】

分子レベルで、C D K / サイクリン複合体の活性の仲介は、一連の刺激性および阻害性リン酸化、または脱リン酸化事象を必要とする。C D K のリン酸化は、一群の C D K 活性化キナーゼ (C A K) および / または w e e 1、M y t 1 および M i k 1 などのキナーゼによって実施される。脱リン酸化は、c d c 2 5 (a および c)、p p 2 a、または K A

50

Pなどのホスファターゼによって実施される。

【0005】

CDK/サイクリン複合体の活性は、内在性細胞タンパク質性阻害剤の2つのファミリー：Kip/Cipファミリー、またはINKファミリーによってさらに調節され得る。INKタンパク質は、CDK4およびCDK6に特異的に結合する。p16^{ink4} (MTS1としても知られる)は、多数の原発性癌で突然変異または欠失される潜在的腫瘍抑制遺伝子である。Kip/Cipファミリーは、p21^{Cip1}、Waf1、p27^{Kip1}、およびp57^{Kip2}などのタンパク質を含有し、ここで、p21は、p53によって誘発され、CDK2/サイクリン(E/A)複合体を不活化できる。異常に低いp27発現レベルが、乳房、結腸および前立腺癌で観察されている。逆に、固形腫瘍におけるサイクリンEの過剰発現は、患者の劣悪な予後と相関することが示されている。サイクリンD1の過剰発現は、食道、乳房、扁平上皮、および非小細胞肺癌と関連していた。

10

【0006】

増殖している細胞の細胞周期を協調させかつ推進する上でのCDKおよびそれらの関連タンパク質の中心的役割を上記で概説した。CDKが鍵となる役割を演じる一部の生化学的経路についても説明した。一般にはCDKまたは特定のCDKを標的にした治療学を使用して、癌などの増殖性障害を治療するための単剤療法の開発は、それゆえ、潜在的に極めて望ましい。したがって、ヒトの疾患を治療するための新規な治療薬を見出す必要性が継続的に存在する。

20

【0007】

mTOR阻害剤

mTORは、細胞の細胞質中に主として見出されるキナーゼタンパク質である。それは、細胞増殖、血管新生、および細胞代謝に関連する多くの生物学的過程の中心的な調節因子として作用する。mTORは、その効果を主として、リボソームを含みかつタンパク質合成の責任を負う、細胞の翻訳機構を活性化または遮断することによって発揮する。mTORは、いくつかの細胞シグナル伝達経路のための鍵となる細胞内集合点である。mTORは、その調節機能を、細胞中でmTORから上流に位置するこれらの経路を通して伝達される活性化または抑制シグナルに応答して実施する。これらの多用なシグナル伝達経路は、種々の増殖因子(血管内皮増殖因子(VEGF)、血小板由来増殖因子(PDGF)、上皮増殖因子(EGF)、インスリン様増殖因子1(IGF-1)を含む)、ホルモン(エストロゲン、プロゲステロン)、および栄養素(グルコース、アミノ酸)もしくは酸素の存在または不在によって活性化される。多くの異なるタイプの癌を患う患者では、これらのシグナル伝達経路の1つ以上が、異常に活性化され、調節の低下した細胞増殖、腫瘍血管新生、および異常な細胞代謝をもたらす。

30

【0008】

癌の患者のための多くの治療選択肢にもかかわらず、有効かつ安全な治療薬に対する必要性、および併用療法におけるそれらの優先的使用に対する必要性が相変わらず存在する。

【発明の概要】

【0009】

本発明は、(1)CDK阻害剤またはその薬学的に許容される塩である第1の薬剤、および(2)mTORを阻害する第2の薬剤、またはその薬学的に許容される塩を含む医薬的な組合せに関する。より具体的には、本発明は、該組合せを使用する、固形腫瘍および血液学的悪性腫瘍の治療に関する。本発明は、また、癌、例えば、ER+乳癌、ラブドイド腫瘍のような過剰増殖性疾患の管理における、その組合せの使用に関する。

40

【0010】

このような組合せは、癌を治療するために、同時に、別個に、または逐次に使用することができる。

【0011】

一実施形態において、CDK阻害剤は、CDK4/6阻害剤である。

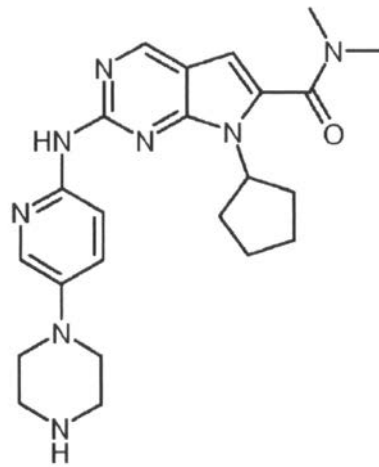
50

【 0 0 1 2 】

C D K 4 / 6 阻害剤は、例えば、下式 A :

【 0 0 1 3 】

【 化 1 】



(A)

10

により表される化合物 A、またはその薬学的に許容される塩（複数可）であり得る。

20

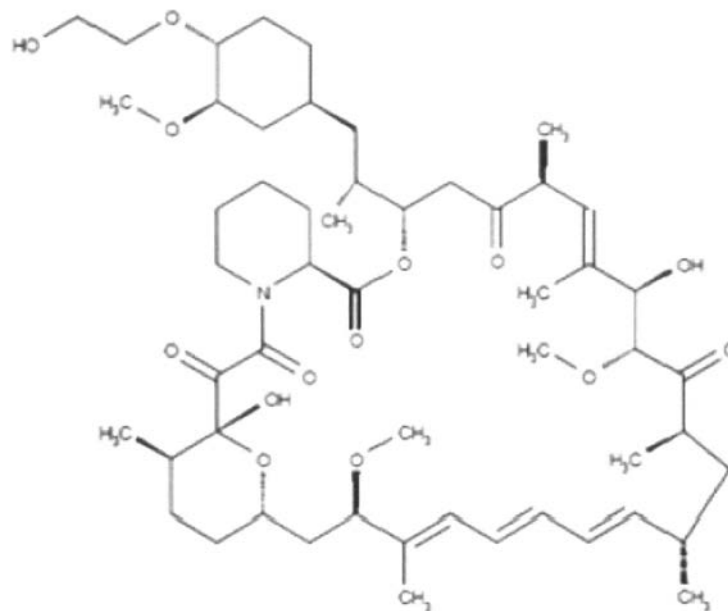
【 0 0 1 4 】

別の実施形態において、mTOR阻害剤は、エベロリムス（以後、化合物 B と呼ぶ）であり、エベロリムスは、((1 R , 9 S , 1 2 S , 1 5 R , 1 6 E , 1 8 R , 1 9 R , 2 1 R , 2 3 S , 2 4 E , 2 6 E , 2 8 E , 3 0 S , 3 2 S , 3 5 R) - 1 , 1 8 - ジヒドロキシ - 1 2 - { (1 R) - 2 - [(1 S , 3 R , 4 R) - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 3 - メトキシシクロヘキシル] - 1 - メチルエチル } - 1 9 , 3 0 - ジメトキシ - 1 5 , 1 7 , 2 1 , 2 3 , 2 9 , 3 5 - ヘキサメチル - 1 1 , 3 6 - ジオキサ - 4 - アザ - トリシクロ [3 0 . 3 . 1 . 0 4 , 9] ヘキサトリアコンタ - 1 6 , 2 4 , 2 6 , 2 8 - テトラエン - 2 , 3 , 1 0 , 1 4 , 2 0 - ペンタオン) の化学名を有し、次の構造 :

【 0 0 1 5 】

30

【 化 2 】



40

50

によって表される。

【0016】

本発明は、さらに、癌の治療で使用するための前記の医薬的な組合せ（複数可）に関する。

【0017】

本発明は、さらに、必要とする温血動物、好ましくはヒトに、前記の医薬的な組合せ（複数可）を、一緒にして治療上有効な量で投与することを含む、癌の治療方法に関する。

【0018】

本発明によれば、医薬的な組合せ（複数可）中の化合物は、単一の医薬組成物として、別個の組成物として、または逐次的に、のいずれかで投与することができる。

10

【0019】

本発明は、さらに、医薬的な組合せを含むキットに関する。

【図面の簡単な説明】

【0020】

【図1】ER+乳癌細胞株、T-47Dにおける組合せ研究を示す図である。この組合せに関する相乗作用スコアは、すべての場合に、化合物Aおよび化合物Bでの共治療が相乗的増殖阻害をもたらしたことを示す。

【図2】ER+乳癌細胞株、MCF-7における組合せ研究を示す図である。この組合せに関する相乗作用スコアは、すべての場合に、化合物Aおよび化合物Bでの共治療が相乗的増殖阻害をもたらしたことを示す。

20

【図3】ラブドイド腫瘍細胞株A204における組合せ研究を示す図である。この組合せに関する相乗作用スコアは、すべての場合に、化合物Aおよび化合物Bでの共治療が相乗的増殖阻害をもたらしたことを示す。

【図4】ラブドイド腫瘍細胞株G401における組合せ研究を示す図である。この組合せに関する相乗作用スコアは、すべての場合に、化合物Aおよび化合物Bでの共治療が相乗的増殖阻害をもたらしたことを示す。

【図5】MCF7腫瘍異種移植片モデルにおけるインビボでの化合物Aと化合物Bとの組合せの効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0021】

以下の一般的定義は、本発明のより完全な理解のために提供される：

30

【0022】

「組合せ」は、組合せ投与のための、1つの単位剤形での配合剤、または非固定の組合せ（または要素のキット）のいずれかを指し、ここで、化合物および組合せパートナー（例えば、後に説明するような、「治療薬」または「補助薬」とも呼ばれるもう1つの薬物）は、同時刻に独立的に、または時間間隔内に個別に投与することができ、特にこれらの時間間隔は、組合せパートナーが、協同的効果、例えば相乗効果を示すことを可能にする。本明細書中で利用される用語「組合せ投与」などは、それを必要とする単一対象（例えば、患者）への、選択された組合せパートナーの投与を包含することを意味し、薬剤が必ずしも同一の投与経路で、または同時に投与されとは限らない治療レジメンを含むと解釈される。用語「配合剤」は、有効成分、例えば、式Aの化合物および組合せパートナーが、双方とも単一の実体または調剤の形態で同時に患者に投与されることを意味する。用語「非固定の組合せ」または「要素のキット」は、有効成分、例えば、式Aの化合物および組合せパートナーが、双方とも、別々の実体として、同時に、共に、または特定の時間的制約なしで逐次に、のいずれかで患者に投与されることを意味し、ここで、このような投与は、患者の体内で2種の化合物の治療有効レベルを提供する。

40

【0023】

「治療」は、予防的および治療的処置（限定はされないが、対症的、治癒的、症状緩和、症状低減の処置を含む）ならびに癌性疾患または障害の進行の遅延を包含する。用語「予防的」は、癌の発病または再発の防止を意味する。用語「進行の遅延」は、本明細書中

50

で使用する場合、治療すべき癌の前段階または早期状態にある患者への組合せの投与を意味し、この患者は、該当する癌の前形態と診断されるか、および/または、該当する癌が発症すると思われる状態にあると診断される、患者である。

【0024】

「医薬製剤」または「医薬組成物」は、温血動物、例えばヒトに投与する予定の少なくとも1種の治療薬を含有する混合物または溶液を指す。

【0025】

「併用投与する」、「併用投与」または「組合せ投与」などは、単一患者への選択した治療薬の投与を包含することを意味し、薬剤が、必ずしも同一の投与経路により、または同時に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことを意味する。

10

【0026】

「薬学的に許容される」は、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、および妥当な利益/リスク比に見合ったその他の問題となる副作用なしに、健全な医学的判断の範囲内で、哺乳動物、特にヒトの組織との接触に適している化合物、材料、組成物、および/または剤形を指す。

【0027】

「治療的に有効」とは、好ましくは、癌の進行に対して、治療的にまたはより広い意味で予防的にも有効である治療薬の量に関する。

【0028】

「一緒にして治療上有効な」は、治療薬を、それらの治療薬が治療予定の温血動物、特にヒトにおいて、好ましくはなお（好ましくは相乗的）相互作用を示すような時間間隔で別個に（時間をずらした方式、特に順序を一定にした方式で）付与できることを意味する。これに該当するかどうかは、とりわけ、双方の化合物が、治療予定のヒトの血中に少なくとも特定の時間間隔中に存在することを示す血中レベルを追跡することによって判定することができる。

20

【0029】

「単一医薬組成物」は、有効量の双方の治療薬を患者に送達するように製剤化された単一の担体またはビヒクルを指す。単一のビヒクルは、有効量の各薬剤を薬学的に許容される担体または賦形剤と一緒に送達するように設計される。一部の実施形態においてビヒクルは、錠剤、カプセル剤、丸剤、または貼付剤である。他の実施形態において、ビヒクルは、溶液または懸濁液である。

30

【0030】

「用量範囲」は、指定薬剤量の許容される変化の上限および下限を指す。典型的には、指定範囲内の任意用量の治療薬を、治療を受けている患者に投与することができる。

【0031】

「対象」、「患者」、または「温血動物」は、動物を含むと解釈される。対象の例には、哺乳動物、例えば、ヒト、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、および遺伝子導入非ヒト動物が含まれる。特定の実施形態において、対象は、ヒト、例えば、脳腫瘍疾患に罹患している、罹患する危険にさらされている、または潜在的に罹患し得るヒトである。とりわけ好ましくは、対象または温血動物はヒトである。

40

【0032】

用語「約」または「ほぼ」は、通常、示された値または範囲の20%以内、より好ましくは10%以内、最も好ましくはさらに5%以内を意味する。あるいは、特に生物学的系において、用語「約」は、約対数（すなわちマグニチュードの桁）内の、好ましくは示された値の2倍以内を意味する。

【0033】

本発明は、(1)CDK阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および(2)mTOR阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む医薬的な組合せに関する。

【0034】

50

このような組合せは、癌を治療するための、同時、個別、または逐次使用のためであってもよい。

【0035】

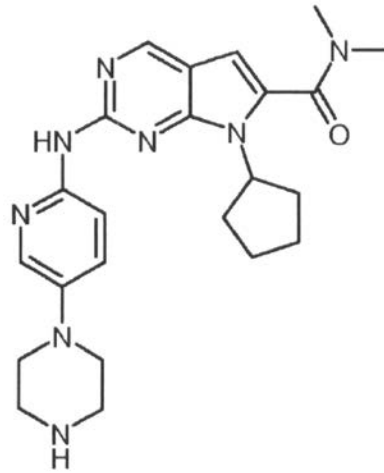
一実施形態において、CDK阻害剤は、CDK4/6阻害剤である。

【0036】

CDK4/6阻害剤は、例えば、下式A：

【0037】

【化3】



(A)

10

20

により表される化合物A、またはその薬学的に許容される塩（複数可）であり得る。

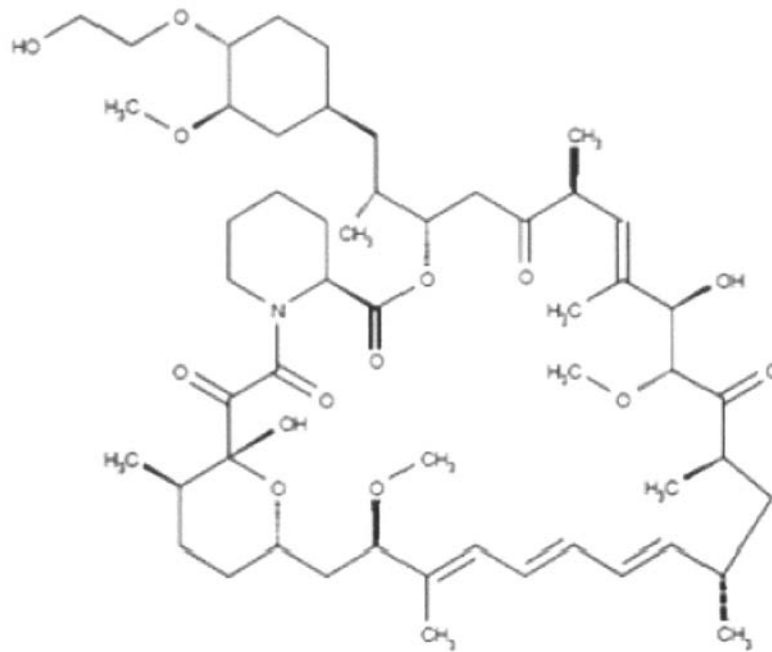
【0038】

mTOR阻害剤は、一実施形態において、エベロリムス（以後、化合物Bと呼ぶ）であり、エベロリムスは、（（1R, 9S, 12S, 15R, 16E, 18R, 19R, 21R, 23S, 24E, 26E, 28E, 30S, 32S, 35R）-1, 18-ジヒドロキシ-12-[(1R)-2-[(1S, 3R, 4R)-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-3-メトキシシクロヘキシル]-1-メチルエチル]-19, 30-ジメトキシ-15, 17, 21, 23, 29, 35-ヘキサメチル-11, 36-ジオキサ-4-アザトリシクロ[3.3.1.0.4, 9]ヘキサトリアコンタ-16, 24, 26, 28-テトラエン-2, 3, 10, 14, 20-ペンタオン）の化学名を有し、次の構造：

30

【0039】

【化 4】



10

20

によって表される。

【0040】

本発明は、さらに、癌の治療で使用するための前記の医薬的な組合せ（複数可）に関する。

【0041】

本発明は、さらに、必要とする温血動物、好ましくはヒトに、前記の医薬的な組合せ（複数可）を、一緒にして治療上有効な量で投与することを含む、癌の治療方法に関する。

【0042】

本発明によれば、医薬的な組合せ（複数可）中の化合物は、単一の医薬組成物として、別個の組成物として、または逐次的に、のいずれかで投与することができる。

30

【0043】

本発明は、さらに、医薬的な組合せを含むキットに関する。

【0044】

当業者は、化合物 A および B を合成することができる。具体的には、化合物 A は、国際公開第 2010/020675 号の実施例 74 として開示されている。

【0045】

同様に、それらの薬学的に許容される塩、対応するラセミ化合物、ジアステレオ異性体、エナンチオマー、互変異性体、ならびに存在するのであれば、上に開示されている化合物の対応する結晶改変体、例えば、そこに開示の溶媒和物、水和物および多形体を含む。本発明の組合せ中で有効成分として使用される化合物は、それぞれ引用文献中に記載のように調製し、投与することができる。また、前に示したような 2 種を超える個々の有効成分の組合せも本発明の範囲内にあり、すなわち、本発明の範囲内の医薬的な組合せは、3 種以上の有効成分を含むことができる。

40

【0046】

本発明の組合せ（複数可）は、該組合せを癌の治療にとってとりわけ有用にする有益な治療特性、例えば、相乗的相互作用、インビトロもしくはインビボで強力な抗増殖活性、および/またはインビトロもしくはインビボで強力な抗腫瘍応答を有すると考えられる。

【0047】

本発明の組合せで治療できる適切な癌としては、限定はされないが、肉腫、リンパ腫、

50

肺癌、気管支癌、前立腺癌、乳癌（breast；散発性乳癌およびカウデン病の患者を含む）、膵臓癌、消化管癌、結腸癌、直腸癌、結腸癌、結腸直腸アデノーマ、甲状腺癌、肝臓癌、肝内胆管癌、肝細胞癌、副腎癌、胃癌（stomach）、胃癌（gastric）、神経膠腫、神経膠芽腫、子宮内膜癌、黒色腫、腎臓癌、腎盂癌、膀胱癌、子宮体癌、子宮頸癌、膣癌、卵巣癌、多発性骨髄腫、食道癌、白血病、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性白血病、骨髄性白血病、脳の癌、脳腫瘍、口腔および咽頭癌、喉頭癌、小腸癌、非ホジキンリンパ腫、黒色腫、絨毛結腸アデノーマ、腫瘍形成、上皮性腫瘍形成、乳癌（mammary carcinoma）、基底細胞癌、扁平上皮癌、紫外線角化症、腫瘍性疾患（固形腫瘍を含む）、首または頭部の腫瘍、真性赤血球増加症、本態性多血小板血症、骨髄組織の過形成を伴う骨髄線維症、およびワルデンシュトレーム病が挙げられる。癌、腫瘍、腫瘍性疾患、肉腫、または癌について言及する場合、腫瘍および/または転移の部位がなんであれ、初発の臓器もしくは組織および/または任意のその他の部位での転移も、代わりにまたは付加的に包含される。

10

【0048】

特定の実施形態において、癌は、乳癌である。特に、癌は、ホルモン受容体陽性、PIK3CAの突然変異、またはこれらの組合せのどれかを有する乳癌である。より具体的には、癌は、エストロゲン受容体陽性（+）乳癌である。

【0049】

さらなる実施形態において、癌は、ホルモン療法（例えば、エストロゲンまたはプロゲステロン）での治療に抵抗性のホルモン受容体陽性（+）乳癌である。「ホルモン療法での治療に抵抗性の」癌は、以前のホルモン療法での治療に順調に应答しないか、あるいはホルモン療法に順調に应答した後に再発するもしくは繰り返す、癌または腫瘍を指す。癌または腫瘍は、治療の初期段階で抵抗性または不応性である可能性があり、あるいはそれは、治療中に抵抗性または不応性になる可能性がある。

20

【0050】

別の実施形態において、癌は、ラブドイド腫瘍、特に悪性ラブドイド腫瘍である。

【0051】

癌を標的とするまたは予防することにおいて一緒にして治療上有効である量の、本発明の各治療薬を含む医薬組成物を提供することが、本発明の1つの目的である。

【0052】

本発明によれば、本発明の組成物中の薬剤は、単一の医薬組成物中で一緒に、2つまたは3つの別々の単位剤形中で別々に、または逐次に投与することができる。また単位剤形は配合剤であってもよい。

30

【0053】

薬剤の別々の投与のための、または配合剤（すなわち、少なくとも2種の治療薬を含む単一のガレヌス組成物）での投与のための本発明による医薬組成物は、それ自体公知の方法で調製することができ、ヒトなどの哺乳動物（温血動物）を含む対象への経口または直腸などの経腸、局所、および非経口投与に適した組成物であり、治療有効量の少なくとも1種の薬理的に有効な組合せパートナーを例えば前に示したように単独で、または経腸もしくは非経口適用に特に適した1種以上の薬学的に許容される担体または希釈剤と組み合わせる。適切な医薬組成物は、例えば、約0.1%～約99.9%、好ましくは約1%～約60%の有効成分（複数可）を含有する。

40

【0054】

経腸または非経口投与のための併用療法用医薬組成物は、例えば、糖衣錠、錠剤、カプセル剤もしくは坐剤、アンプル剤、注射用溶液剤、または注射用懸濁液剤などの単位剤形の組成物である。局所投与は、例えば、皮膚または眼のために、例えば、ローション、ゲル、軟膏またはクリームで、または経鼻もしくは坐剤の形態で存在する、特記しない限り、これらの形態は、それ自体公知の方法で、例えば、従来混合、造粒、糖衣、溶解または凍結乾燥法によって調製される。各剤形の個々の用量中に含有される各薬剤の単位含有量は、複数の単位用量を投与することによって必要有効量を達成することができる

50

ので、それ自体で有効量を構成する必要はないことを認識されたい。

【0055】

医薬組成物は、1種以上の薬学的に許容される担体または希釈剤を含むことができ、一方または双方の組合せパートナーを薬学的に許容される担体または希釈剤と混合することによる従来法で製造することができる。薬学的に許容される希釈剤の例には、限定はされないが、乳糖、デキストロース、マンニトール、および/またはグリセロール、および/または滑沢剤、および/またはポリエチレングリコールが含まれる。薬学的に許容される結合剤の例には、限定はされないが、ケイ酸マグネシウムアルミニウム、デンプン（トウモロコシ、小麦または米のデンプンなど）、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドンが含まれ、所望であれば、薬学的に許容される崩壊剤は、限定はされないが、デンプン、寒天、アルギン酸もしくはその塩（アルギン酸ナトリウムなど）、および/または沸騰性混合物、または吸着剤、染料、風味剤、および甘味剤を含む。また、本発明の化合物を非経口的に投与できる組成物の形態、または点滴用溶液の形態で使用することも可能である。医薬組成物は、滅菌することができ、かつ/または賦形剤、例えば、保存剤、安定剤、湿潤化化合物、および/または乳化剤、可溶化剤、浸透圧調節用塩類、および/または緩衝剤を含むことができる。

10

【0056】

詳細には、本発明の組合せの治療有効量の各組合せパートナーは、同時にまたは逐次に、任意の順序で投与することができ、成分は、別々に、または配合剤として投与することができる。例えば、本発明による癌を予防または治療する方法は、(i)第1の薬剤を遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で投与すること、および(ii)第2の薬剤を遊離形態または薬学的に許容される塩の形態で、同時にまたは任意の順序で逐次に、一緒にして治療上有効な量での、好ましくは相乗的有効量での、例えば、本明細書に記載の量に対応する毎日または間欠的用量で投与することを含むことができる。本発明の組合せの個々の組合せパートナーは、治療過程中的異なる時点で別々に、または分割されたもしくは単一の組合せ形態で共に投与することができる。さらに、用語「投与すること」は、また、インピボで組合せパートナー自体に変わる組合せパートナーのプロドラッグの使用も包含する。本発明は、したがって、同時または交互治療のすべてのこのようなレジメンを包含すると理解されたい。用語「投与すること」は、それに合うように解釈されたい。

20

30

【0057】

本発明の組合せ中で採用される組合せパートナー薬剤のそれぞれの有効用量は、採用される個々の化合物または医薬組成物、投与方式、治療されている状態、治療されている状態の重症度に応じて変わる可能性がある。したがって、本発明の組合せの投薬レジメンは、患者の種類、種、年齢、体重、性別、および医学的状态、治療すべき状態の重症度、投与経路、患者の腎および肝機能、ならびに採用される個々の化合物を含む種々の要因により選択される。通常、技能を有する医師、臨床医または獣医師は、状態の進行を予防、逆転または阻止するのに必要とされる薬物の有効量を、容易に決定し処方することができる。有効性をもたらす範囲内の薬物濃度を最善の正確さで達成するには、標的部位に対する薬物利用能の動力学に基づくレジメンを必要とする。このことは、薬物の分布、平衡、および排泄に関する考察を必要とする。

40

【0058】

さらなる利点は、より少ない用量の有効成分の本発明の組合せを使用できること、例えば、しばしば投薬量がより少なくなるだけでなく、より少ない頻度で適用されること、または副作用の発生率を減少させるために使用し得ることである。このことは、治療予定の患者の希望および要求に一致している。

【0059】

薬剤の組合せは、同一の医薬製剤中で、または組合せパートナーを独立に投与できるという意味もしくは区別される量の組合せパートナーとの異なる固定の組合せを使用することにより投与されるという意味（すなわち、同時または異なる時点での使用）で、組合せ

50

製剤「要素のキット」の形態で、組み合わせることができる。次いで、要素のキットの要素を、例えば、同時に、または要素のキット中の任意の要素に関して、異なる時点で、等しいもしくは異なる時間間隔で時間的にずらして、投与することができる。

【0060】

本発明は、さらに、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩である第1の化合物、化合物Bまたはその薬学的に許容される塩である第2の化合物、および癌を治療するための使用方法を含む包装挿入物またはその他の貼り紙を含むキットに関する。

【0061】

以下の実施例は、上記の本発明を例示するが、それらは、いかなる意味でも本発明の範囲を限定することを意図しない。本発明の医薬的な組合せの有益な効果は、当業者にとってそれ自体公知のその他の試験モデルによって決定することもできる。

10

【実施例1】

【0062】

次の実験手順は、ER+乳癌またはラブroid腫瘍の治療における、化合物Aと化合物Bとの組合せの効力および抗増殖活性を立証するために実施される。

T-47DおよびMCF-7は、2種のER+乳癌細胞株である。

A204およびG401T-47Dは、2種のラブroid腫瘍細胞株である。

【0063】

化合物Aと化合物Bとの間の組合せに関する増殖阻害効果（阻害）および相乗効果測定（ADD過剰/Loewe過剰）の表面プロットが示される。「阻害」プロットにおいて、最左縦列および最下行のプロットは、それぞれ、化合物Aおよび化合物Bの単剤としての増殖阻害を示す。2種の化合物の組合せは、マトリックスフォーマットの状態で存在し、格子の各箇所は、XおよびY軸上の対応する箇所上に示された濃度の単剤を含有する。各箇所に関して達成された増殖阻害パーセントは、小さな箱内に数字で示され、着色して視覚的に描かれる。「過剰」プロットでは、各組合せ箇所での過剰増殖阻害が、数字でかつ視覚的に示され、数が大きくかつ色が明るいほど、より大きな相乗的活性を示す。0またはそれに近い数字は相加性を意味し、0未満の数字は拮抗領域を意味する。すべての計算および視覚的表示は、以前に、Leharら（Lehar J, Krueger AS, Avery W, et al (2009) Synergistic drug combinations tend to improve therapeutically relevant selectivity. Nat Biotechnol 27, 659-66.）中に記載されている。

20

30

【0064】

実施例1についての結果を図1~4に示す。この組合せに関する相乗作用スコアは、すべての場合に、化合物Aと化合物Bとの共治療は相乗的増殖阻害をもたらしたことを示す。

【実施例2】

【0065】

MCF-7細胞は、米国微生物系統保存機関（ATCC）から購入した。それらの細胞は、IMPACT V III PCRアッセイパネル（RADIL, MU Research Animal Diagnostic Laboratory, Columbia、ミズーリ州）においてマイコプラズマおよびウイルス汚染不含の試験済みであった。この実験に関し、それらの細胞は、10%熱不活化ウシ胎児血清を含有するEMEM培地（ATCC # 30-2003）中で培養され、18継代であった。この異種移植片試験では、Harlanからの雌性ヌードマウス（Hsd:無胸腺ヌード、Foxn1nu）を使用した。細胞埋め込みの3日前に、マウスは、肩甲骨の間に埋め込まれた17b-エストラジオールのペレット（0.18mg/ペレット、90日間放出）（Innovative research of America カタログ#NE-121）を受け入れた。腫瘍体積および体重を、実験の初めから終わりまで監視した。

40

【0066】

このMCF7実験において、75mg/kgの化合物Aでの単剤療法は、-9%のT/T0をもたらした。5mg/kgの化合物Bでの単剤療法は、-21%のT/T0を達成

50

した。化合物 A と化合物 B との組合せは、 - 49 % の T / T 0 を達成した。平均体重減少は、前記のすべての群で 8 % 未満であった。結果は、化合物 A と化合物 B との組合せが、ER +、PIK3CA 突然変異乳房腫瘍モデル MCF7 に対して、インビボでどちらの単剤療法にもまさるさらなる利益を提示することを示している。データは、関連する臨床設定における化合物 A および化合物 B の試験を支持している。

【 0067 】

実施例 2 についての結果を図 5 に示す。

【 図 1 】

ER+乳癌細胞株T-47Dにおける化合物Aと化合物Bとの組合せ

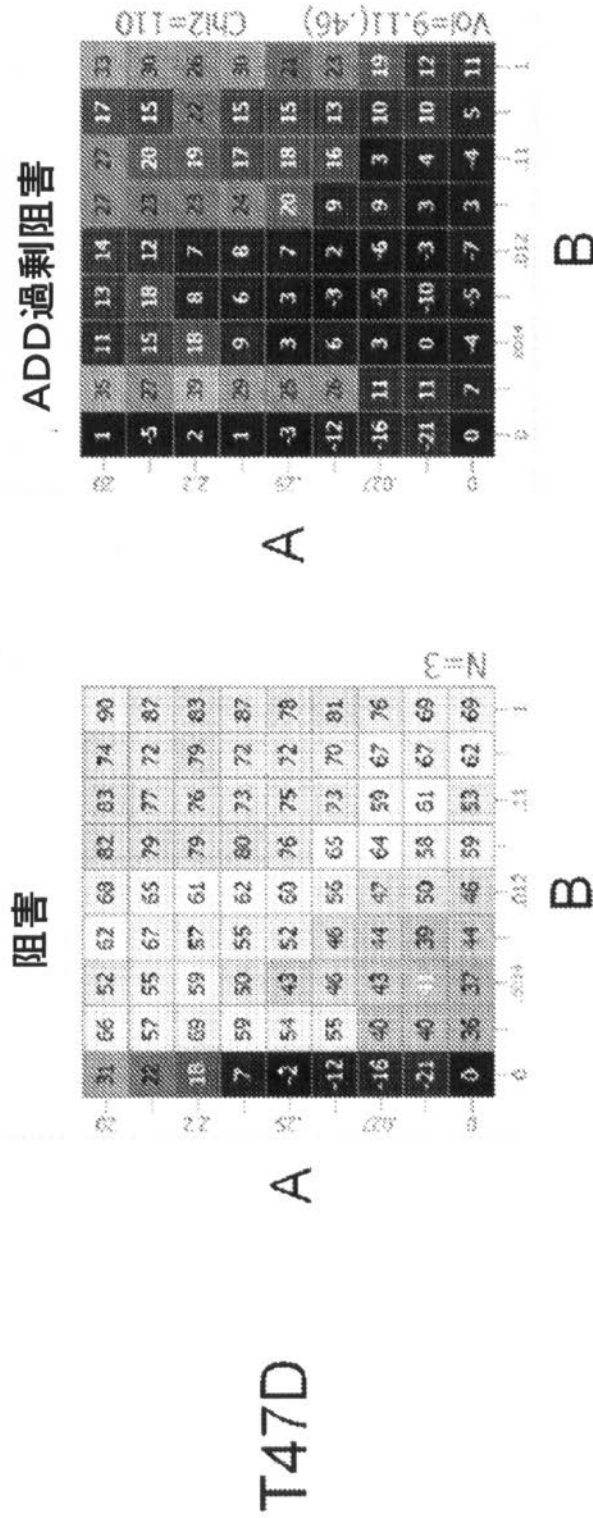


Figure 1

ラブドイド腫瘍細胞株A204における化合物Aと化合物Bとの組合せ

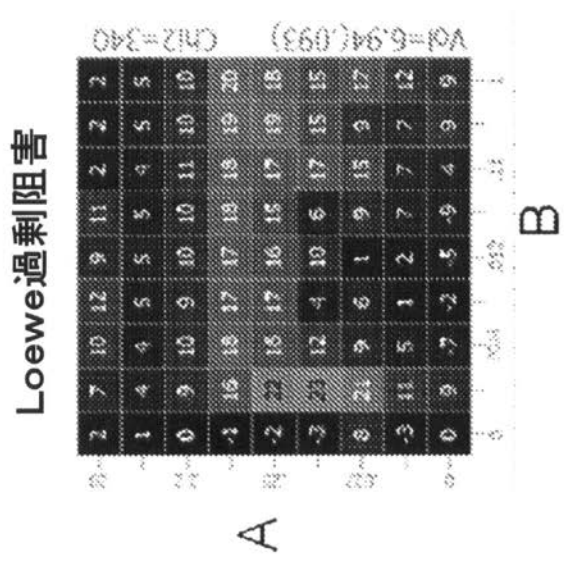
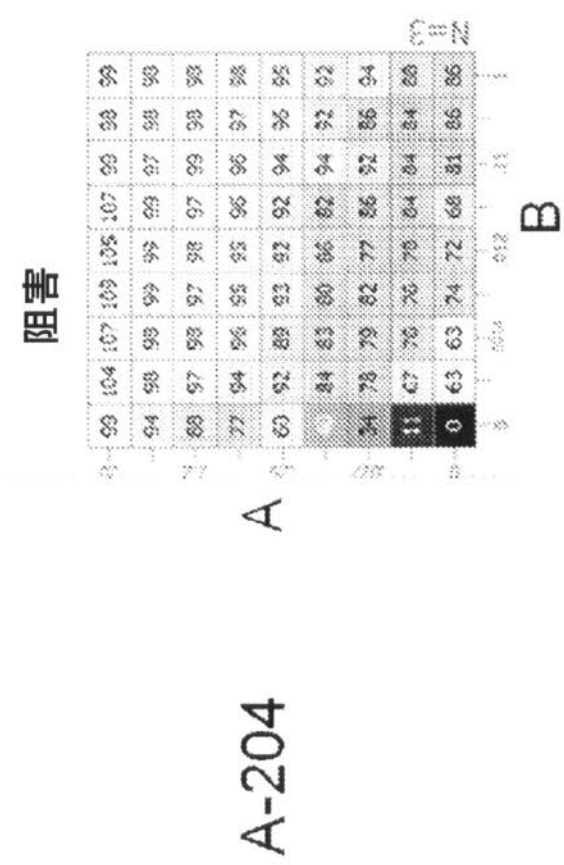


Figure 3

【 図 4 】

ラブドイド腫瘍細胞株G401における化合物Aと化合物Bとの組合せ

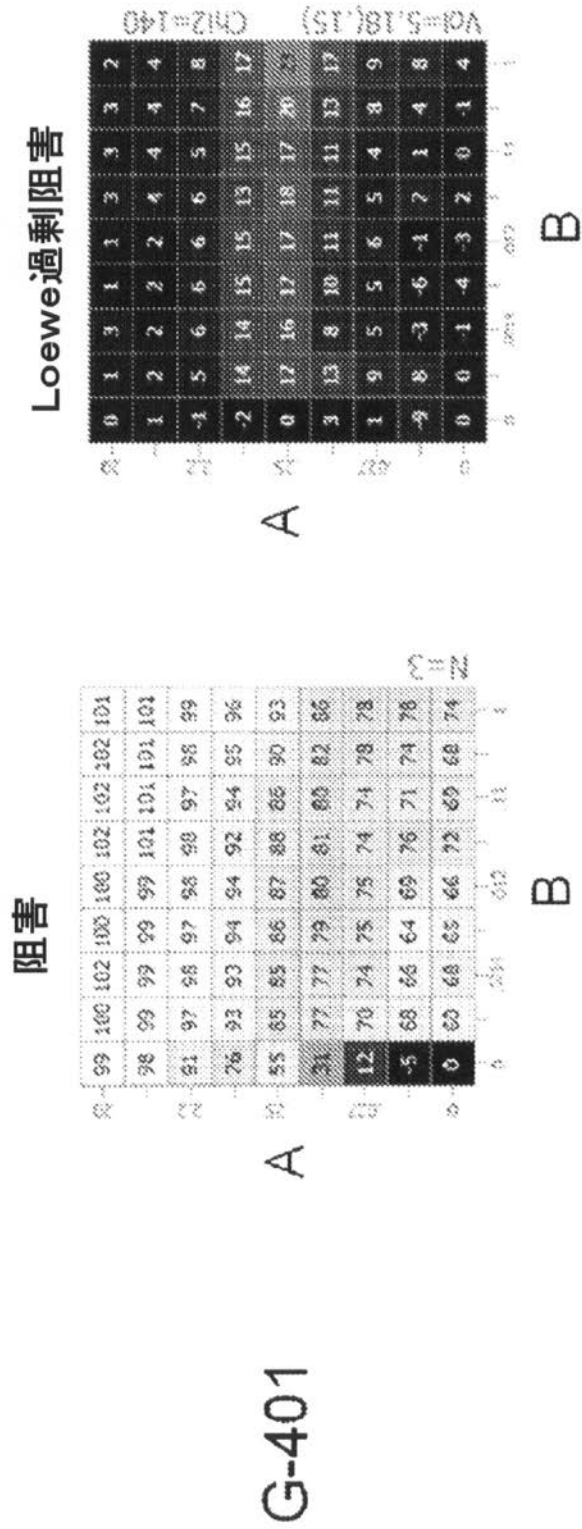


Figure 4

【 図 5 】

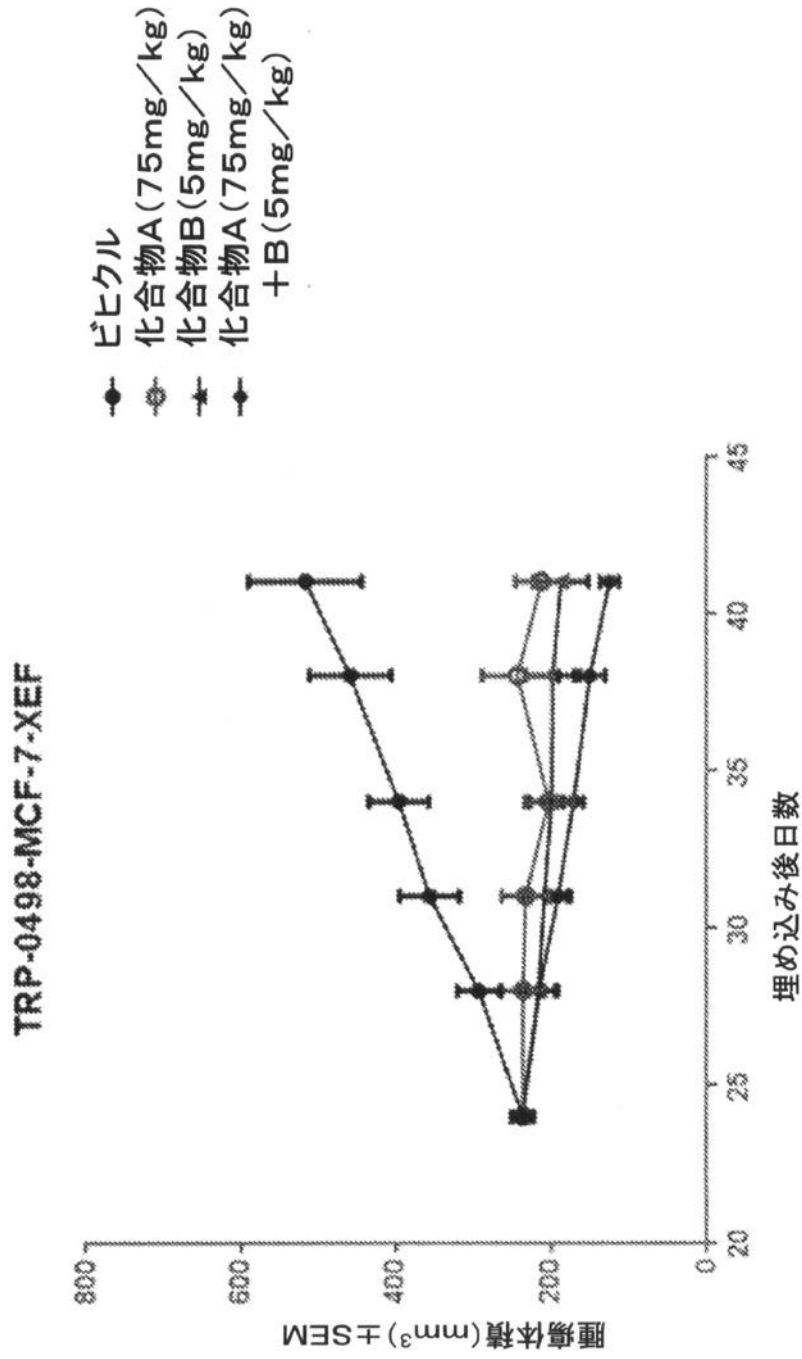


Figure 5

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2013/071659

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K45/06	A61K31/436 A61K31/519 A61P35/00
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
A61K A61P		
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, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/130232 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BORLAND MARIA [US]; BRAIN CHRISTOPHER THOMAS [US]; D) 20 October 2011 (2011-10-20) claims; example 11	1-5
Y	FINN RICHARD S ET AL: "PD 0332991, a selective cyclin D kinase 4/6 inhibitor, preferentially inhibits proliferation of luminal estrogen receptor-positive human breast cancer cell lines in vitro", BREAST CANCER RESEARCH, CURRENT SCIENCE, LONDON, GB, vol. 11, no. 5, 29 October 2009 (2009-10-29), page R77, XP021065288, ISSN: 1465-5411, DOI: 10.1186/BCR2419 abstract	1-5
----- -/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"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	
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date	"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	
"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)	"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	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"8" document member of the same patent family	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report	
5 February 2014	17/04/2014	
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 Zimmer, Barbara	

4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2013/071659

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>JOSÉ BASELGA ET AL: "Everolimus in Postmenopausal Hormone-Receptor-Positive Advanced Breast Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, WALTHAM, MA, US, vol. 366, no. 6, 9 February 2012 (2012-02-09), pages 520-529, XP002684647, ISSN: 0028-4793, DOI: 10.1056/NEJMOALL09653 [retrieved on 2011-12-07] page 520 -----</p>	1-5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2013/071659**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 8.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-5

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/US2013/071659

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-5

combination of a CDK4 or CDK6 inhibitor (pref. compound A)
with an mTOR inhibitor (pref. everolimus) for use in
treating ER+ breast cancer

2. claims: 6-10

combination of a CDK4 or CDK6 inhibitor (pref. compound A)
with an mTOR inhibitor (pref. everolimus) for use in
treating malignant rhabdoid tumor

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2013/071659

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011130232 A1	20-10-2011	AU 2011240735 A1	01-11-2012
		CA 2800327 A1	20-10-2011
		CN 102869358 A	09-01-2013
		EP 2558092 A1	20-02-2013
		JP 2013523885 A	17-06-2013
		KR 20130098151 A	04-09-2013
		US 2013035336 A1	07-02-2013
		WO 2011130232 A1	20-10-2011

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
	A 6 1 P 43/00 1 1 1	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, 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, LT, 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 ドシ, シバング
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

(72) 発明者 キム, スンキュ
 アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 1 2 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA20 NA05 NA14 ZA811 ZB261 ZC202 ZC751
 4C086 AA01 AA02 CB05 CB22 MA02 MA04 NA05 NA14 ZA81 ZB26
 ZC20 ZC75