明　細　書

発明の名称 ：

テモゾロミドと変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤の組み合わせ医薬

技術分野

[0001] 本発明は、優れた抗腫瘍作用を有するテモゾロミドと変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤の組み合わせ医薬に関する。

背景技術

[0002] テモゾロミドは、アルキル化剤に分類される抗腫瘍剤であり、脳腫瘍、特に神経膠腫の治療剤として用いられている。脳腫瘍治療においては、投与された薬剤が血液脳関門を通過する必要があるが、体幹部腫瘍に用いられる抗がん剤の多くが血液脳関門を通過できないため、脳腫瘍に効果を示す薬剤は極めて少ない。テモゾロミドは、最も悪性度の高い神経膠腫である膠芽腫を初めとして、種々の悪性神経膠腫で有効性を示す薬剤である。

[0003] グレードＩＩおよびグレードＩＩＩの悪性神経膠腫は、膠芽腫に比べると腫瘍増殖スピードが遅く、初発診断時からの予後は比較的長い。これら低悪性度の神経膠腫に対しても、外科的摘出術後に再発を抑える目的で放射線治療または化学放射線療法が行われることが一般的だが、正常脳内に浸潤した微小ながん細胞を根絶することはできず、いずれ再発する。再発時にはより悪性度の高い腫瘍に変化することも多く、再発後の予後は膠芽腫同様に極めて悪い。テモゾロミドは初回治療または再発時治療に用いられるが、アルキル化剤であるため、用量依存的な二次がんの発症リスクを有していることが報告されており、長期間大量に投与することは適切ではないことが考えられる（非特許文献１）。

[0004] イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（ＩＤＨｓ：ｉｓｏｃｉｔｒａｔｅ　ｄｅｈｙｄｒｏｇｅｎａｓｅｓ）はイソクエン酸をα－ケトグルタル酸（α－ｋｅｔｏｇｌｕｔａｒａｔｅ：α－ＫＧ）へ変換する代謝酵素であり、ＩＤＨ１、ＩＤＨ２およびＩＤＨ３の３種が存在する。ＩＤＨ１とＩＤＨ２はニコ

チンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（ｎｉｃｏｔｉｎａｍｉｄｅ ａｄｅｎｉｎｅ ｄｉｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ ｐｈｏｓｐｈａｔｅ：ＮＡＤＰ＋）を補酵素として用い、反応過程で還元型のＮＡＤＰＨを産生する。ＩＤＨ３はニコチンアミドアデニンジヌクレオチド（ｎｉｃｏｔｉｎａｍｉｄｅ ａｄｅｎｉｎｅ ｄｉｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ：ＮＡＤ＋）を補酵素として用い、ＴＣＡサイクル（ｔｒｉｃａｒｂｏｘｙｌｉｃ ａｃｉｄ ｃｙｃｌｅ）を構成している。

[0005] ＩＤＨ１遺伝子の点変異は、神経膠腫のような脳腫瘍、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性腫瘍、末梢性Ｔ細胞性リンパ腫、軟骨肉腫、骨肉腫、胆管癌、原始神経外胚葉腫瘍、Ｂリンパ芽球性リンパ腫、悪性黒色腫、前立腺癌、大腸癌、甲状腺癌などの腫瘍で認められ、中でも、アルギニン１３２残基（Ｒ１３２）のミスセンス変異、例えばヒスチジンへの置換（Ｒ１３２Ｈ）やシステインへの置換（Ｒ１３２Ｃ）が高頻度に認められる。変異型ＩＤＨ１酵素は、本来のＩＤＨ１酵素としての活性が低下しており、新たにα－ＫＧを２－ヒドロキシグルタル酸（２－ｈｙｄｒｏｘｙｇｌｕｔａｒａｔｅ：２－ＨＧ）へ変換する機能を獲得する。実際に、ＩＤＨ１遺伝子変異を有する腫瘍細胞では２－ＨＧ量の顕著な上昇を認める。高濃度の２－ＨＧは、ＤＮＡやヒストンの脱メチル化酵素などのα－ＫＧ依存性ジオキシゲナーゼを阻害することが知られており、その結果、細胞内でＤＮＡメチル化の亢進などのエピジェネティックな変化が起こり、腫瘍の進展に大きな影響を及ぼすと考えられている。変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤としては、例えば、（２Ｅ）－３－（１－｛［５－（２－フルオロプロパン－２－イル）－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）－１，２－オキサゾール－４－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）プロプ－２－エン酸（特許文献１）、Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂ（特許文献２）、ＡＧ－８８１、ＢＡＹ１４３６０３２、ＩＤＨ３０５、ＦＴ－２１０２、ＬＹ３４１０７３８等の化合物、またはそれら化合物の製薬上許容される塩等が知られている。

先行技術文献

特許文献

[0006] 特許文献1：ＷＯ２０１６／０５２６９７

特許文献2：ＷＯ２０１３／１０７２９１

非特許文献

[0007] 非特許文献1：Ｍｏｍｏｔａ　Ｓ，ｅｔ．ａｌ．，Ｎｅｕｒｏ　Ｏｎｃｏｌ．１５：１４４５－１４５０，（２０１３）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明の課題は、抗腫瘍作用を低下させずにテモゾロミドの投与量を削減することができる、ＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんに対して優れた効果を有する組み合わせ医薬を提供することである。

課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、課題を解決すべく、鋭意検討を行った。その結果、テモゾロミドと変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を組み合わせることで、抗腫瘍作用を低下させずにテモゾロミドの投与量を削減することができることを見出し、本発明を完成するに至った。本発明は、次の（１）～（３２）に関する。

[0010] （１）テモゾロミドと組み合わせて投与されることを特徴とする、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を含有する、がんの治療に用いられる医薬組成物。

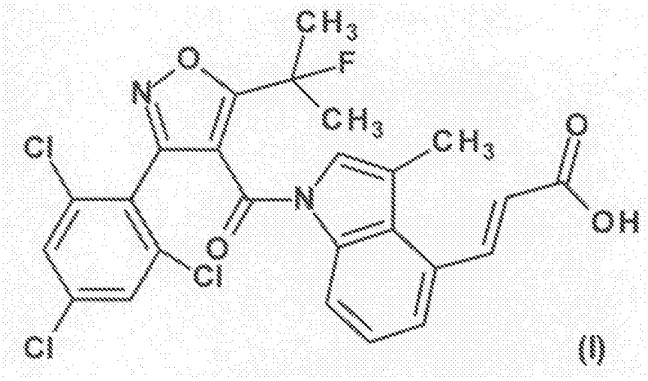
（２）テモゾロミドと、同時に、または異時に投与されることを特徴とする（１）に記載の医薬組成物。

（３）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[0011]

[化1]



[0012] （ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、（１）または（２）に記載の医薬組成物。

（４）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、（１）から（３）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（５）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、（１）から（３）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（６）がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、（１）から（５）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（７）がんが脳腫瘍である、（１）から（６）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（８）脳腫瘍が神経膠腫である、（７）に記載の医薬組成物。

（９）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与されることを特徴とする、がんの治療に用いられる医薬組成物。

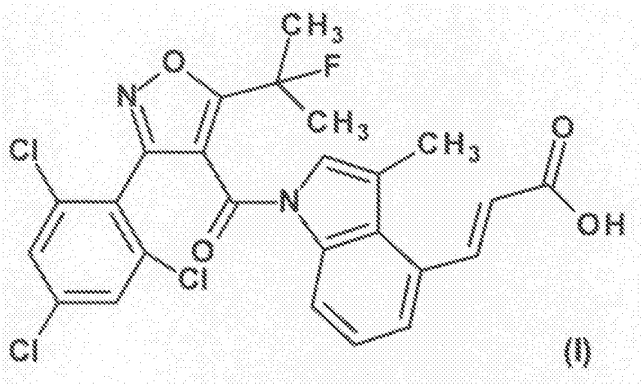
（１０）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤およびテモゾロミドが同時に、または異

時に投与されることを特徴とする（９）に記載の医薬組成物。

（１１）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[0013] [化2]



[0014] （ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、（９）または（１０）に記載の医薬組成物。

（１２）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、（９）から（１１）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（１３）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、（９）から（１１）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（１４）がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、（９）から（１３）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（１５）がんが脳腫瘍である、（９）から（１４）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（１６）脳腫瘍が神経膠腫である、（１５）に記載の医薬組成物。

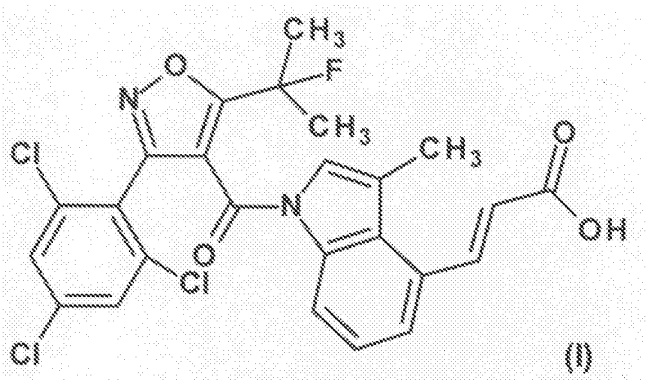
（１７）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与することを特徴とする、がんの治療方法。

（１８）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤およびテモゾロミドを同時に、または異時に投与することを特徴とする（１７）に記載のがんの治療方法。

（１９）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[0015] [化3]



[0016] （ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉｉ）ＬＹ３４１０７３８またはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、（１７）または（１８）に記載のがんの治療方法。

（２０）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、（１７）から（１９）のいずれか１つに記載のがんの治療方法。

（２１）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、（１７）から（２０）のいずれか１つに記載のがんの治療方法。

（２２）がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、（１７）から（２

１）のいずれか１つに記載のがんの治療方法。

（２３）がんが脳腫瘍である、（１７）から（２２）のいずれか１つに記載のがんの治療方法。

（２４）脳腫瘍が神経膠腫である、（２３）に記載のがんの治療方法。

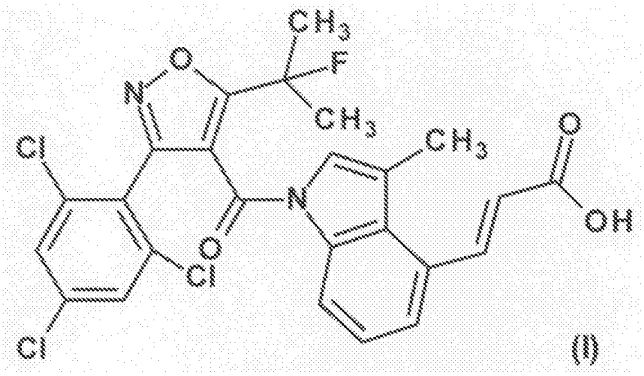
（２５）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドとを含有する、がんの治療に用いられる医薬組成物。

（２６）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を含有する医薬組成物とテモゾロミドを含有する医薬組成物との組み合わせである、がんの治療に用いられる医薬組成物。

（２７）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物もしくはその製薬学的に許容される塩、

[0017] [化4]



[0018] （ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂもしくはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１もしくはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２もしくはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５もしくはその製薬学的に許容される塩、

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２もしくはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉｉ）ＬＹ３４１０７３８もしくはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、（２５）または（２６）に記載の医薬組成物。

（２８）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物また

はその製薬学的に許容される塩である、（２５）から（２７）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（２９）変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、上記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、（２５）から（２７）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（３０）がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、（２５）から（２９）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（３１）がんが脳腫瘍である、（２５）から（３０）のいずれか１つに記載の医薬組成物。

（３２）脳腫瘍が神経膠腫である、（３１）に記載の医薬組成物。

発明の効果

[0019] 本発明により、テモゾロミドと変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を組み合わせることで、テモゾロミドの投与量を削減しつつ、抗腫瘍作用を増強し、ＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんに対して優れた効果を有する治療剤を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0020] [図1]各薬剤の単剤での抗腫瘍効果、および併用した際の抗腫瘍効果を示す。

発明を実施するための形態

[0021] 本発明の医薬組成物は、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とデモゾロミドが組み合わせて投与されることを特徴とする。本発明における「組み合わせての投与」には、有効成分である変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドとを、それぞれの単独製剤の形態で、同時にまたは異時に、同一経路または別経路にて投与することを包含する。また、各成分の投与回数は同一でも異なってもよい。したがって、本発明の医薬組成物は、２種の有効成分を１つの組成物中に含む合剤であってもよく、２種の有効成分を別々の組成物中に含む併用剤であってもよい。

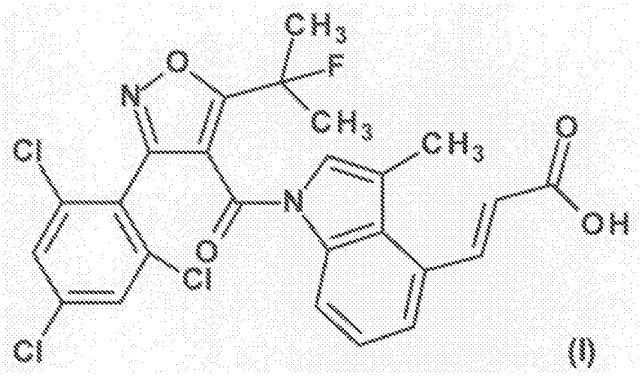
[0022] 本発明において「変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤」は、変異型ＩＤＨ１酵素の活性を阻害する化合物であれば特に制限はない。なお、変異型ＩＤＨ１酵素

の活性阻害の評価は、当業者であれば公知の手法（例えば、ＷＯ２０１６／０５２６９７に開示の、変異型ＩＤＨ１酵素による、２－オキソグルタル酸及びＮＡＤＰＨからのＤ－２－ヒドロキシグルタル酸及びＮＡＤＰ＋への変換反応に対する阻害効果を、ＷＳＴ－８アッセイで検出する方法）を用いて行なうことができる。

[0023] 本発明にかかる「変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤」としては、例えば、以下が挙げられる。

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[0024] [化5]



[0025] （ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖｉｉ）ＬＹ３４１０７３８またはその製薬学的に許容される塩。

[0026] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物は、（２Ｅ）－３－（１－｛［５－（２－フルオロプロパン－２－イル）－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）－１，２－オキサゾール－４－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）プロプ－２－エン酸とも呼ばれる。式（Ｉ）で示される化合物は、例えば、ＷＯ２０１６／０５２６９７に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１６／０５２６９７は参照によりす

べてが本明細書に組み込まれる。

[0027] 本発明の式（Ｉ）で示される化合物の製薬学的に許容される塩は、最も好ましくは、（２Ｅ）－３－（１－｛［５－（２－フルオロプロパン－２－イル）－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）－１，２－オキサゾール－４－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）プロプ－２－エン酸　ｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である（以下、「試験化合物」という）。別称としては、モノ（２－メチルプロパン－２－アンモニウム）（２Ｅ）－３－（１－｛［５－（２－フルオロプロパン－２－イル）－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）－１，２－オキサゾール－４－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）プロプ－２－エノエートとも呼ばれる。

[0028] 本発明において「Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂ」は、（２Ｓ）－Ｎ－［（１Ｓ）－１－（２－クロロフェニル）－２－［（３，３－ジフルオロジクロブチル）アミノ］－２－オキソエチル］－１－（４－シアノピリジン－２－イル）－Ｎ－（５－フルオロピリジン－３－イル）－５－オキソピロリジン－２－カルボキサミドである。Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂを有効成分として含む薬剤は、商品名「Ｔｉｂｓｏｖｏ」として販売されている。Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂは、例えば、ＷＯ２０１３／１０７２９１に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１３／１０７２９１は参照によりすべてが本明細書に組み込まれる。

[0029] 本発明において「ＡＧ８８１」は、６－（６－クロロピリジン－２－イル）－２－Ｎ，４－Ｎ－ビス［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンである。ＡＧ－８８１は、Ｖｏｒａｓｉｄｅｎｉｂとも呼ばれる。ＡＧ－８８１は、例えば、ＷＯ２０１５／００３６４０に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１５／００３６４０は参照によりすべてが本明細書に組み込まれる。

[0030] 本発明において「ＢＡＹ１４３６０３２」は、３－（２－（（４－（トリ

フルオロメトキシ）フェニル）アミノ）－１－（（１Ｒ，５Ｒ）－３，３，５－トリメチルシクロヘキシル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）プロパン酸である。ＢＡＹ１４３６０３２は、例えば、ＷＯ２０１５／１２１２１０およびＷＯ２０１７／０１６９９２に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１５／１２１２１０およびＷＯ２０１７／０１６９９２は参照によりすべてが本明細書に組み込まれる。

[0031] 本発明において「ＩＤＨ３０５」は、（Ｒ）－４－（（Ｓ）－１－フルオロエチル）－３－（２－（（（Ｓ）－１－（４－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［３，４’－ビピリジン］－６－イル）エチル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキサゾリン－２－オンである。ＩＤＨ３０５は、例えば、ＷＯ２０１４／１４１１０４に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１４／１４１１０４は参照によりすべてが本明細書に組み込まれる。

[0032] 本発明において「ＦＴ２１０２」は、例えば、ＷＯ２０１６／０４４７８７に記載の方法にしたがって製造することができる。ＷＯ２０１６／０４４７８７は参照によりすべてが本明細書に組み込まれる。

[0033] 本発明において「ＬＹ３４１０７３８」は、日本、米国等で臨床試験がおこなわれている薬剤である（臨床研究情報ポータルサイト臨床研究実施計画番号：ｊＲＣＴ２０３１２００１７８、ＣｌｉｎｉｃａｌＴｒｉａｌｓ．ｇｏｖ　Ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ：ＮＣＴ０４６０３００１）。

[0034] 本発明において「製薬学的に許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬組成物として使用され得る塩をいう。酸性の置換基を有する化合物は、塩基と反応させることにより塩とすることができる。例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩、鉄塩等の金属塩；アンモニウム塩のような無機塩；ｔｅｒｔ－ブチルアミン塩、ｔｅｒｔ－オクチルアミン塩、ジベンジルアミン塩、モルホリン塩、グルコサミン塩、フェニルグリシンアルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、Ｎ－メチルグル

カミン塩、グアニジン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン塩、クロロプロカイン塩、プロカイン塩、ジエタノールアミン塩、Ｎ－ベンジルフェネチルアミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン塩のようなアミン塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩が挙げられるが、これらに制限されない。

[0035] 塩基性の置換基を有する化合物は、酸と反応させることにより塩とすることができる。例えば、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩のような無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のようなC_1－C_6アルキルスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマール酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、アジピン酸塩、マレイン酸塩のような有機酸塩；および、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0036] 本発明における、

（ｉ）上記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉｉ）ＬＹ３４１０７３８またはその製薬学的に許容される塩は、大気中に放置したり、または、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。

[0037] 本発明における、

（ｉ）上記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉ）Ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉｉ）ＬＹ３４１０７３８またはその製薬学的に許容される塩は、溶媒中に放置されたり、または、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、そのような溶媒和物も本発明に包含される。

[0038] 本明細書において、「がん」とは全ての悪性腫瘍を意味する。

[0039] 本明細書において、「神経膠腫」とは、脳腫瘍の中でも、脳神経細胞の支持組織である神経膠細胞から発生する脳腫瘍を意味する。神経膠腫はグリオーマ（ｇｌｉｏｍａ）とも呼ばれる。

[0040] 神経膠腫は、病理診断により分類することができる。例えば、脳腫瘍取扱い規約第３版（金原出版株式会社）においては、ＷＨＯ分類第４版（ＷＨＯ２００７）に基づいて分類している。主な分類としては、Ａ． 星細胞系腫瘍（Ａｓｔｒｏｃｙｔｉｃ ｔｕｍｏｒｓ）：毛様細胞性星細胞腫（Ｐｉｌｏｃｙｔｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、毛様類粘液性星細胞腫（Ｐｉｌｏｍｙｘｏｉｄ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、上衣下巨細胞性星細胞腫（Ｓｕｂｅｐｅｎｄｙｍａｌ ｇｉａｎｔ ｃｅｌｌ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、多形黄色星細胞腫（ｐｌｅｏｍｏｒｐｈｉｃ ｘａｎｔｈｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、びまん性星細胞腫（Ｄｉｆｆｕｓｅ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、原線維性星細胞腫（Ｆｉｂｒｉｌｌａｒｙ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、肥胖性星細胞腫（Ｇｅｍｉｓｔｏｃｙｔｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、原形質性星細胞腫（Ｐｒｏｔｏｐｌａｓｍｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、退形成性星細胞腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、膠芽腫（Ｇｌｉｏｂｌａｓｔｏｍａ）、巨細胞膠芽腫（Ｇｉａｎｔ

ｃｅｌｌ ｇｌｉｏｂｌａｓｔｏｍａ）、膠肉腫（Ｇｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、大脳膠腫症（Ｇｌｉｏｍａｔｏｓｉｓ ｃｅｒｅｂｒｉ）、Ｂ．乏突起膠細胞系腫瘍（Ｏｌｉｇｏｄｅｎｄｒｏｇｌｉａｌ ｔｕｍｏｕｒｓ）：乏突起膠腫（Ｏｌｉｇｏｄｅｎｄｒｏｇｌｉｏｍａ）、退形成性乏突起膠腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、乏突起星細胞腫（Ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、退形成性乏突起星細胞腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、Ｃ．上衣系腫瘍（Ｅｐｅｎｄｙｍａｌ ｔｕｍｏｒｓ）：上衣下腫（Ｓｕｂｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）、粘液乳頭状上衣腫（Ｍｙｘｏｐａｐｉｌｌａｒｙ ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）、上衣腫（Ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）、細胞性上衣腫（Ｃｅｌｌｕｌａｒ）、乳頭状上衣腫（Ｐａｐｉｌｌａｒｙ）、明細胞上衣腫（Ｃｌｅａｒ ｃｅｌｌ）、伸長細胞性上衣腫（Ｔａｎｙｃｙｔｉｃ）、退形成上衣腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）などがあげられる。

[0041] また、臨床的悪性度に応じて４段階のグレード（ＷＨＯ Ｇｒａｄｅ）に分類される。グレードＩは、例えば、上衣下巨細胞性星細胞腫（Ｓｕｂｅｐｅｎｄｙｍａｌ ｇｉａｎｔ ｃｅｌｌ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、毛様細胞性星細胞腫（Ｐｉｌｏｃｙｔｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、上衣下腫（Ｓｕｂｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）、粘液乳頭状上衣腫（Ｍｙｘｏｐａｐｉｌｌａｒｙ ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）等があげられる。グレードＩＩは、例えば、毛様類粘液性星細胞腫（Ｐｉｌｏｍｙｘｏｉｄ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、びまん性星細胞腫（Ｄｉｆｆｕｓｅ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、多形黄色星細胞腫（ｐｌｅｏｍｏｒｐｈｉｃ ｘａｎｔｈｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、乏突起膠腫（Ｏｌｉｇｏｄｅｎｄｒｏｇｌｉｏｍａ）、乏突起星細胞腫（Ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、上衣腫（Ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）等があげられる。グレードＩＩＩは、例えば、退形成性星細胞腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、退形成性乏突起星細胞腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、退形成

性乏突起膠腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ　ｏｌｉｇｏａｓｔｒｏｃｙｔｏｍａ）、退形成上衣腫（Ａｎａｐｌａｓｔｉｃ　ｅｐｅｎｄｙｍｏｍａ）等があげられる。グレードＩＶは、例えば、膠芽腫（Ｇｌｉｏｂｌａｓｔｏｍａ）、巨細胞膠芽腫（Ｇｉａｎｔ　ｃｅｌｌ　ｇｌｉｏｂｌａｓｔｏｍａ）、膠肉腫（Ｇｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）等があげられる。

[0042] 神経膠腫におけるＩＤＨ１遺伝子変異は、原発性膠芽腫では低頻度だが、ＷＨＯグレードＩＩおよびグレードＩＩＩの神経膠腫並びに続発性膠芽腫では約８割と高頻度に認められる。また、ＩＤＨ１遺伝子変異を有する神経膠腫において、ＩＤＨ１の変異は初期段階で起こることが明らかとなり、腫瘍の発生とその後の遺伝子異常の蓄積に重要な役割を果たしていると考えられている。

[0043] 本発明における「変異型ＩＤＨ１」における変異としては、例えば、ＩＤＨ１の１３２番目のアルギニン（以下Ｒ１３２のように表記する）の変異、９７番目のグリシン（以下Ｇ９７のように表記する）の変異、１００番目のアルギニン（以下Ｒ１００のように表記する）の変異、１３３番目のヒスチジン（以下Ｈ１３３のように表記する）の変異、１３４番目のアラニン（以下Ａ１３４のように表記する）の変異が挙げられるが、これらに制限されない。また、Ｒ１３２の変異としては、例えば、ヒスチジンへの変異（Ｒ１３２Ｈ）、シトシンへの変異（Ｒ１３２Ｃ）、ロイシンへの変異（Ｒ１３２Ｌ）、セリンへの変異（Ｒ１３２Ｓ）、グリシンへの変異（Ｒ１３２Ｇ）、バリンへの変異（Ｒ１３２Ｖ）が挙げられるが、これらに制限されない。本発明の式（Ｉ）で示される化合物、またはその製薬学的に許容される塩は、特にＩＤＨ１のＲ１３２変異体の阻害剤として好適である。

[0044] 典型的なヒト由来の野生型ＩＤＨ１のアミノ酸配列は、ＧｅｎｅｂａｎｋのＮＰ＿００５８８７．２やＵｎｉｐｒｏｔＫＢのＯ７５８７４に記載されている。

[0045] ＩＤＨ１遺伝子変異が存在しているかは、患者の被検組織（例えば、採血、生検等により採取）をウエスタンブロット、ＥＬＩＳＡ、ＤＮＡチップ、

ＦＩＳＨアッセイ、組織免疫染色、その他公知の遺伝子解析法｛例えば、サンガーシーケンス解析、次世代ＤＮＡシーケンシング解析（ＮＧＳ）、ＰＣＲ、ＬＣＲ（Ｌｉｇａｓｅ ｃｈａｉｎ ｒｅａｃｔｉｏｎ）、ＳＤＡ（Ｓｔｒａｎｄ ｄｉｓｐｌａｃｅｍｅｎｔ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）、ＮＡＳＢＡ（Ｎｕｃｌｅｉｃ ａｃｉｄ ｓｅｑｕｅｎｃｅ－ｂａｓｅｄ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）、ＩＣＡＮ（Ｉｓｏｔｈｅｒｍａｌ ａｎｄ ｃｈｉｎｅｒｉｃ ｐｒｉｍｅｒ－ｉｎｉｔｉａｔｅｄ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）、ＬＡＭＰ法（Ｌｏｏｐ－ｍｅｄｉａｔｅｄ ｉｓｏｔｈｅｒｎａｌ ａｍｐｌｉｆｉｃａｔｉｏｎ）等｝等を用いた解析、病理学的手法等公知の方法を用いて確認することができる。

[0046] 本明細書における、「テモゾロミド」（ｔｅｍｏｚｏｌｏｍｉｄｅ）は、アルキル化剤に分類される抗がん剤であり、３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロミダゾ［５，１－ｄ］［１，２，３，５］テトラジン－８－カルボキサミドとも呼ばれる。商品名「テモダール」（ｔｅｍｏｄａｒ）として世界各国で使用されている。

[0047] 本明細書における、「アルキル化剤」とは、がん細胞のＤＮＡをアルキル化し細胞増殖を妨げることにより抗がん剤として作用する物質をいう。

[0048] 本発明は、テモゾロミドおよび変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤に加えて、他の抗腫瘍剤や他の治療法（例えば、放射線療法、免疫療法）と併用してもよい。

[0049] 本発明において、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤および／またはテモゾロミドを医薬組成物として調製する場合、用いられる製薬学的に許容される担体としては、例えば、滅菌水や生理食塩水、植物油、溶剤、基剤、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、芳香剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤、希釈剤、等張化剤、無痛化剤、増量剤、崩壊剤、緩衝剤、コーティング剤、滑沢剤、着色剤、甘味剤、粘稠剤、矯味矯臭剤、溶解補助剤あるいはその他の添加剤などが挙げられるが、これらに制限されない。本発明の化合物もしくはその製薬学的に許容される塩は、治療目的などに応じて、錠剤、

散剤、顆粒剤、カプセル剤、液剤などの各種形態とすることができる。また、例えば、リポソーム送達系の形態で投与することもできる。当該リポソームには、治療上の有用な特性を増進する上記補助部分（例えば、抗体やリガンドなど）を付加することもできる。

[0050] 本発明はまた、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与することを特徴とする、がんの治療方法に関する。

[0051] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与する対象となる「患者」は、がんを罹患している個体のみならず、がんの治療中又は治療後の個体（例えば、がんを再発するおそれのある個体）を含む。

[0052] 患者への投与は、経口的な投与でも非経口的な投与でも可能である。非経口的な投与としては、例えば、静脈投与、動脈投与、筋肉内投与、胸腔内投与、腹腔内投与、標的部位（例えば、腫瘍）への直接投与などが挙げられる。

[0053] 投与量は、目的の疾患を治療するのに有効な量であれば特に制限はなく、患者の年齢、体重、症状、健康状態、疾患の進行状況などに応じて、適宜選択すればよい。投与頻度としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、１日あたりの投与量を、１日に１回で投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよい。本発明の薬剤をヒトに投与する場合、各有効成分の投与量の範囲は、１日当たり、通常、約０．０１ｍｇ／ｋｇ体重～約５００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．１ｍｇ／ｋｇ体重～約１００ｍｇ／ｋｇ体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、１日あたり１回、あるいは２～４回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すことが好ましい。また、本発明において、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤と組合せて投与することにより、テモゾロミドの用量を、通常使用する場合（単独で投与する場合）と比して、好ましくは１／５～４／５、より好ましくは１／４～３／４、さらに好ましくは１／３～２／３、より好ましくは１／２程度（例えば、２／５～３／５、１／２）に抑えることができる。

[0054] 本発明において「治療」には、がんからの完全な回復のみならず、がんの

進行の抑制（がん組織の増殖の抑制、がん組織の減少等）、がんの発生の抑制（二次がんの発生の抑制、がんの再発の抑制等）、がんに関する症状の緩和が含まれる。

[0055] また、本発明の組成物は、上述の医薬組成物の態様のみならず、試薬としても用いることができる。本発明において、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤および／またはテモゾロミドを試薬として調製する場合、必要に応じて、滅菌水や生理食塩水、緩衝剤、保存剤など、試薬として許容される他の成分を含むことができる。当該試薬は、目的に応じた対象（例えば、細胞やその分画物、組織、実験動物など）に、目的に応じた投与量で投与して、例えば、変異型ＩＤＨ１を阻害し、２－ＨＧの産生を阻害し、また、腫瘍の増殖を抑制することができる。

実施例

[0056] 以下、実施例を挙げて、本発明をさらに詳細に説明するが、本発明の範囲はこれらに限定されるものではない。

[0057] （実施例）ＩＤＨ１　Ｒ１３２Ｈ変異を有するヒト患者由来膠芽腫Ａ１０７４移植マウスモデルにおける抗腫瘍活性の測定

ＮＳＧマウス（日本チャールズリバー株式会社）９６匹に対し、４ｍｍ大のピースに分けたＩＤＨ１　Ｒ１３２Ｈ変異を有するヒト患者由来膠芽腫Ａ１０７４を右腋窩部皮下に移植した。適宜、ノギスを用い腫瘤の計測を行い、腫瘍体積（mm^3）を（長径）×（短径）^{2}／２の計算式で計算して、腫瘤の増殖および薬効の確認に用いた。

[0058] 移植後２４日目に腫瘍体積により、飼料（ＣＲＦ－１（オリエンタル酵母工業株式会社））＋注射用水群、飼料＋テモゾロミド水溶液（０．７５ｍｇ／ｋｇ）群、飼料＋テモゾロミド水溶液（１．５ｍｇ／ｋｇ）群、試験化合物配合飼料（ＣＲＦ－１をベースに０．３４％（重量比）の割合で試験化合物を配合）＋注射用水群、試験化合物配合飼料＋テモゾロミド水溶液（０．７５ｍｇ／ｋｇ）群の計５群、各群１２例に群分けを行った。注射用水もしくはテモゾロミド水溶液は群分けから連続５日間経口で投与した。試験化合

物は、試験化合物配合飼料として４０日間投与した。なお、今回の試験に供した化合物（変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤）は、上述のとおり、（２Ｅ）－３－（１－｛［５－（２－フルオロプロパン－２－イル）－３－（２，４，６－トリクロロフェニル）－１，２－オキサゾール－４－イル］カルボニル｝－３－メチル－１Ｈ－インドール－４－イル）プロプ－２－エン酸　ｔｅｒｔ－ブチルアミン塩であり、ＷＯ２０１６／０５２６９７の［実施例１６８］に記載の方法にて合成し、用いた。

[0059] 腫瘍増殖抑制率（％）を以下の式で計算した。

腫瘍増殖抑制率（％）＝｛１－（各時点での各治療群の腫瘍体積）÷（飼料＋注射用水群の腫瘍体積）｝×１００。

[0060] 群分け後４０日間の間の腫瘍体積を表１および図１に示す。試験化合物とテモゾロミドとの併用により、テモゾロミドの投与量を削減しつつも、より強い腫瘍増殖抑制効果が認められた。

[0061] [表1]

「飼料＋注射用水」群に対するDay63の腫瘍増殖抑制率（％）	
飼料＋テモゾロミド水溶液（0.75mg/kg）	58%
飼料＋テモゾロミド水溶液（1.5mg/kg）	77%
試験化合物配合飼料＋注射用水	43%
試験化合物配合飼料＋テモゾロミド水溶液（0.75mg/kg）	81%

産業上の利用可能性

[0062] 以上説明したように、本発明によれば、テモゾロミドと変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を組み合わせることで、抗腫瘍作用を低下させずにテモゾロミドの投与量を削減することが可能となる。ひいては、テモゾロミド用量依存的な二次がんの発症リスクも抑え得る。そのため、本発明は、特に、ＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんに対して優れた効果を有する組み合わせ医薬として医療分野において利用可能である。

請求の範囲

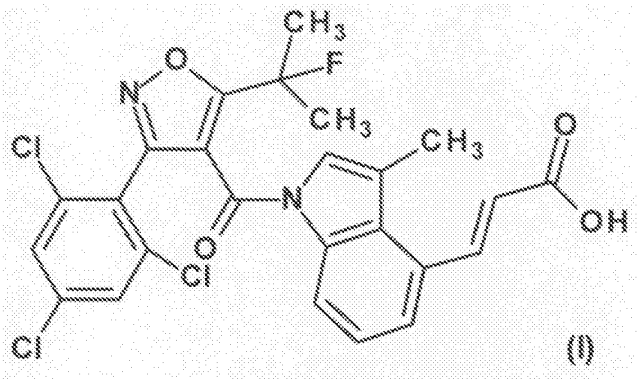
[請求項1] テモゾロミドと組み合わせて投与されることを特徴とする、変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤を含有する、がんの治療に用いられる医薬組成物。

[請求項2] テモゾロミドと、同時に、または異時に投与されることを特徴とする請求項１に記載の医薬組成物。

[請求項3] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[化1]



(I)

（ｉｉ）ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

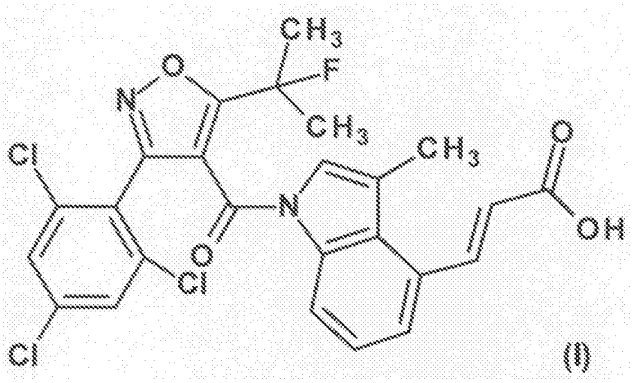
（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、請求項１または請求項２に記載の医薬組成物

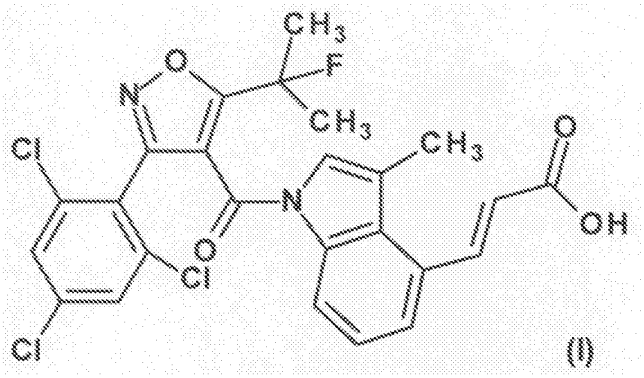
[請求項4] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、請求項１から３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[化2]



[請求項5] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、下記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、請求項１から３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[化3]



[請求項6] がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、請求項１から５のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項7] がんが脳腫瘍である、請求項１から６のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項8] 脳腫瘍が神経膠腫である、請求項７に記載の医薬組成物。

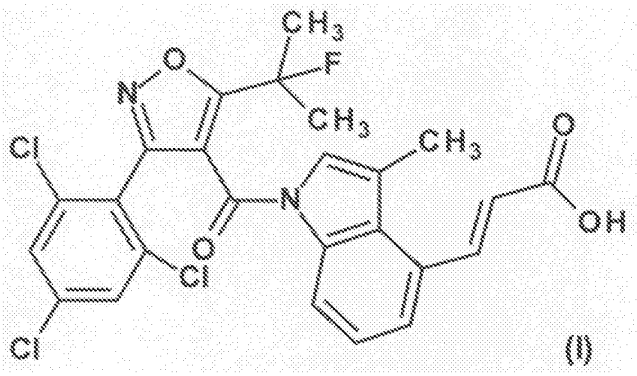
[請求項9] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与されることを特徴とする、がんの治療に用いられる医薬組成物。

[請求項10] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤およびテモゾロミドが同時に、または異時に投与されることを特徴とする請求項９に記載の医薬組成物。

[請求項11] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、

（ｉ）下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩、

[化4]



（ｉｉ）ｉｖｏｓｉｄｅｎｉｂまたはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｉｉ）ＡＧ－８８１またはその製薬学的に許容される塩、

（ｉｖ）ＢＡＹ１４３６０３２またはその製薬学的に許容される塩、

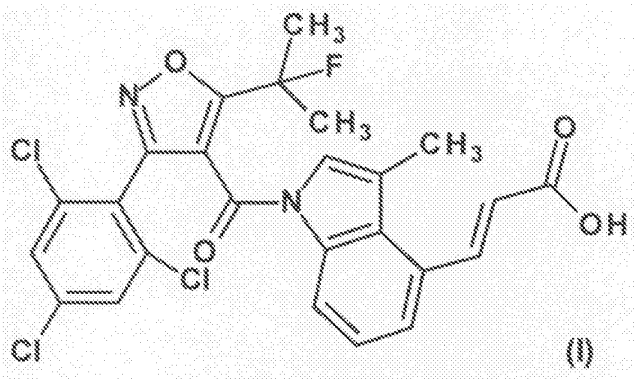
（ｖ）ＩＤＨ３０５またはその製薬学的に許容される塩、および

（ｖｉ）ＦＴ－２１０２またはその製薬学的に許容される塩、

のいずれか１種である、請求項９または請求項１０に記載の医薬組成物

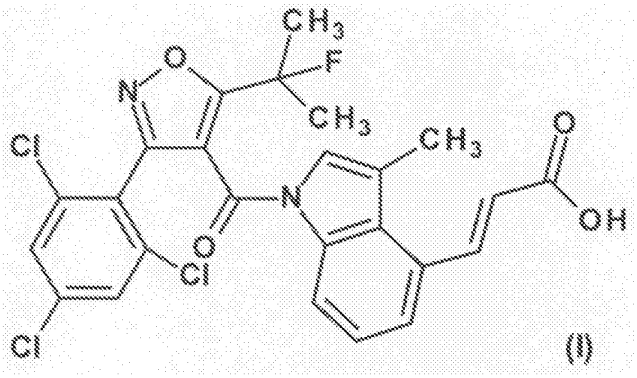
[請求項12] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、下記式（Ｉ）で示される化合物またはその製薬学的に許容される塩である、請求項９から１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[化5]



[請求項13] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤が、下記式（Ｉ）で示される化合物のｔｅｒｔ－ブチルアミン塩である、請求項９から１１のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[化6]



[請求項14] がんがＩＤＨ１遺伝子変異を有するがんである、請求項９から１３のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項15] がんが脳腫瘍である、請求項９から１４のいずれか１項に記載の医薬組成物。

[請求項16] 脳腫瘍が神経膠腫である、請求項１５に記載の医薬組成物。

[請求項17] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤とテモゾロミドを組み合わせて投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[請求項18] 変異型ＩＤＨ１酵素阻害剤およびテモゾロミドを同時に、または異時に投与することを特徴とする請求項１７に記載のがんの治療方法。