

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-500906  
(P2023-500906A)

(43)公表日 令和5年1月11日(2023.1.11)

(51)国際特許分類	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 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全39頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2022-526062(P2022-526062)	(71)出願人	513246469
(86)(22)出願日	令和2年11月6日(2020.11.6)		インサーム(インスティテュ ナショナル
(85)翻訳文提出日	令和4年7月4日(2022.7.4)		ドゥ ラ サンテ エ ドゥ ラ ルシエルシ
(86)国際出願番号	PCT/EP2020/081309		エ メディカル)
(87)国際公開番号	WO2021/089791		INSERM( INSTITUT NA
(87)国際公開日	令和3年5月14日(2021.5.14)		TIONAL DE LA SANTE ET
(31)優先権主張番号	19208154.5		DE LA RECHERCHE MED
(32)優先日	令和1年11月8日(2019.11.8)		ICALE)
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)		フランス国 エフ - 7 5 0 1 3 パリ リ
			ユ・ド・トルビアック 1 0 1
(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,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(71)出願人	510139564
			ユニヴェルシテ ポール サバティエ ト
			ゥールーズ トロワ
			フランス共和国 エフ - 3 1 0 6 2 トゥ
			ールーズ セデックス 9 , ルート ドゥ
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 キナーゼ阻害剤に対する獲得抵抗性を有するがんの処置方法

(57)【要約】

キナーゼ阻害剤に対する抵抗性は、有効ながん患者の処置に対する最大の障害の例となっている。本発明者らは、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害が様々な発癌の場合において上述の抵抗性の発生を抑止することができるということをここで示している。特に、本発明者らは、複数のEGFR突然変異細胞株においてエルロチニブと組み合わせたファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤(すなわちチピファルニブ)の効力を*in vitro*において測定した。本発明者らは、上述の組合せがすべての薬剤耐性細胞を効果的に排除し、抵抗性クローンの発生を十分に抑止することを示した。興味深い点として、ALK転座肺がん細胞又はBRAF突然変異黒色腫細胞などの他の発癌モデルにおいて、同様の結果を観察した。したがって、本発明は、キナーゼ阻害剤に対する獲得抵抗性を有するがんの処置のためのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の使用に関する。

【選択図】なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

処置を必要とする対象におけるがんを処置する方法であって、キナーゼ阻害剤とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とを含む治療上有効な組合せを前記対象に投与することを含む方法。

## 【請求項 2】

対象においてキナーゼ阻害剤に対して抵抗性のあるがんの発症を遅延及び/又は抑止する方法であって、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を組み合わせて治療有効量の前記キナーゼ阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## 【請求項 3】

処置を必要とする対象におけるキナーゼ阻害剤に対して抵抗性のあるがんを処置する方法であって、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## 【請求項 4】

がん罹患する対象において投与したキナーゼ阻害剤に対する抵抗性を抑止する方法であって、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を前記対象に投与することを含む方法。

## 【請求項 5】

がん持続生残 ( p e r s i s t e r ) 細胞の増殖を阻害又は抑止することによって、がん再発及び/又はキナーゼ阻害剤による治療に対する獲得抵抗性の発生を抑止又は遅延するためのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の使用。

## 【請求項 6】

前記キナーゼ阻害剤は、EGFRファミリー、ALK、B-Raf、MEK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、IGF1R、c-Met、JAKファミリー、PDGFR及び、RET、AXL、c-KIT、TrkA、TrkB、TrkC、ROS1、BTK、並びにSykからなるリストより選択される1つ又は複数の標的を標的とする阻害剤である、請求項1～5のいずれか1項に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記キナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ブリグチニブ、カネルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ペリチニブ、ロシレチニブ、イコチニブ、AZD3759、AZ5104 (CAS番号1421373-98-9)、ポジオチニブ、WZ4002、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、TSR-011、CEP-37440、エンサルチニブ、ベムラフェニブ、ダブルフェニブ、レゴラフェニブ、PLX4720、コビメチニブ、トラメチニブ、ピニメチニブ、セルメチニブ、PD-325901、CI-1040、PD035901、U0126、TAK-733、レンパチニブ、Debio-1347、ドビチニブ、BLU9931、ソラフェニブ、スニチニブ、レスタウルチニブ、タンデュチニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ボナチニブ、イブルチニブ、リンシチニブ、NVP-AEW541、BMS-536924、AG-1024、GSK1838705A、BMS-754807、PQ401、ZD3463、NT157、ピクロポドフィリン (PPP)、チバンチニブ、JNJ-38877605、PF-04217903、フォレチニブ (GSK1363089)、メレスチニブ、ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、セルデュラチニブ、ガンドチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、PF-04965842、ウパダシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブ、イマチニブ、バゾパチニブ、テラチニブ、ボスチニブ、ニロチニブ、カボザンチニブ、ベムセンチニブ、アムパチニブ、ギルテリチニブ (ASP2215)、グレサチニブ (MGCD265)、SGI-7079、ラロトレクチニブ、RXDX-102、アルチラチニブ、LOXO-195、シトラパチニブ、TPX-0005、DS-6051b、ホスタマチニブ、エントスプレチニブ、及びTAK-659からなる群より選択される、請求項6に記載

10

20

30

40

50

載の方法。

【請求項 8】

前記キナーゼ阻害剤は、EGFR、ALK、及びB-Raf、特に、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、パネタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ブリグチニブ、カネルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ペリチニブ、ロシレチニブ、イコチニブ、AZD3759、AZ5104 (CAS番号1421373-98-9)、ポジオチニブ、WZ4002、クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ロルラチニブ、TSR-011、CEP-37440、エンサルチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、レゴラフェニブ、及びPLX4720からなる群より選択されるタンパク質キナーゼ阻害剤、からなる群より選択される、請求項6に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記キナーゼ阻害剤は、EGFR阻害剤、特に、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、パネタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ブリグチニブ、カネルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ペリチニブ、ロシレチニブ、イコチニブ、AZD3759、AZ5104 (CAS番号1421373-98-9)、ポジオチニブ、及びWZ4002からなる群より選択されるEGFR阻害剤である、請求項6に記載の方法。

【請求項 10】

前記対象は、EGFR突然変異がん、ALK突然変異がん、RAS突然変異がん、又はRAF突然変異がん罹患している、請求項1～9のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 11】

前記がんは、白血病、リンパ腫、肉腫、黒色腫、並びに頭頸部、腎臓、卵巣、脾臓、前立腺、甲状腺、肺、食道、乳房、膀胱、脳、結腸直腸、肝臓、及び子宮頸部のがんからなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項 12】

前記対象は、非小細胞肺癌に罹患している、請求項10に記載の方法。

【請求項 13】

前記キナーゼ阻害剤がEGFR阻害剤である場合、前記がんは、好ましくは、肺癌、特に非小細胞肺癌、脾臓がん、乳がん、特に早期乳がん、甲状腺がん、特に甲状腺髄様がん、結腸直腸がん、特に転移性又は進行性結腸直腸がん、頭頸部の扁平上皮癌、及び神経膠腫からなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記キナーゼ阻害剤がALK阻害剤である場合、前記がんは、好ましくは、非小細胞肺癌である、請求項10に記載の方法。

【請求項 15】

前記キナーゼ阻害剤がB-Raf阻害剤である場合、前記がんは、好ましくは、黒色腫、肺癌、結腸直腸がん、及び消化管間質がんからなる群より選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項 16】

前記ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤はチピファルニブである、請求項1～15のいずれか1項に記載の方法。

40

【請求項 17】

特にがんの処置に使用するための、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とキナーゼ阻害剤とを含む医薬組成物又はキット(パーツキット)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医学、特に腫瘍学の分野のものである。

【背景技術】

50

## 【 0 0 0 2 】

肺がんは、世界的にがんによる死亡の主要な原因である。転移性非小細胞肺癌（NSCLC）は、近年、つまり、標的治療の開発につながるEGFR突然変異などの発がん遺伝子ドライバーの同定、及び免疫チェックポイント阻害剤の開発につながるがん免疫サイクルの理解という、2つの連続のブレークスルーによって恩恵を受けている。

## 【 0 0 0 3 】

エルロチニブ又はゲフィチニブなどの第1世代のEGFR-チロシンキナーゼ阻害剤（EGFR-TKI）は、EGFR活性化突然変異保持NSCLCの有効な治療である<sup>2</sup>。しかしながら、70%の応答率にもかかわらず、患者は通例、薬剤抵抗性の発生によって12か月の時間中央値で再発する。獲得抵抗性の機序は、EGFR<sup>T790M</sup>突然変異、MET<sup>3</sup>又はHER2<sup>4</sup>を含むバイパス経路の活性化、上皮間葉転換（EMT）<sup>5</sup>、及び小細胞肺癌への転換<sup>6</sup>、など<sup>7</sup>を含む。また、これらの抵抗性は、EGFRの下流の増殖/生存経路、主にPI3K/AKT、MEK/ERK、又はSTAT<sup>8、9</sup>の再活性化によって媒介され得る。初期には、再発時の腫瘍に見受けられるさらなる遺伝子変異を標的とすることが抵抗性の問題を解決し得ると考えられた。しかしながら、腫瘍間及び腫瘍内の突然変異の不均一性がこの方策を無効なものとした。実際に、T790Mゲートキーパー突然変異を効果的に標的とする第3世代のEGFR-TKIのオシメルチニブで処置した患者もまた、新しい抵抗性機序（例えばEGFR-C797S/G突然変異）の出現により、再発する<sup>10</sup>。

## 【 0 0 0 4 】

近年の*in vitro*研究では、EGFR-TKI抵抗性の発症が、一般に想定されるような既存の抵抗性サブクローンの薬剤選択から説明できないだけでなく、スローサイクリング状態に入ることによって初期に処置に抵抗する薬剤耐性細胞（DTC）の小集団からも新たに生じ得るということを示唆している<sup>11</sup>。これらの細胞の一部は、やがて細胞周期に再度入り、最終的に、増殖能力を十分に回復可能にする遺伝子変異を得ることができる<sup>12、13</sup>。DTCは、基本的に、EGFR突然変異PC9肺細胞株において記載されており、これは、(i)大部分の細胞の死亡をもたらす、1µMのEGFR-TKI（この細胞株のIC50の50~100倍であり、患者の血中濃度に対応する用量）による最初の5日の処置時における強力な初期応答、(ii)残存するDTCの存在に対応する数日/数週の遅延時間がその後観察されるという、*in vitro*において患者に表れる主要な段階を再現している。これらの細胞は、CD133又はCD24としてのがん幹細胞マーカーを発現する低増殖細胞として記載され、遺伝子型変異なくエピジェネティックリプログラミングを受けており<sup>11、14</sup>、(iii)処置の数週間後、これらの細胞の一部が、EGFR<sup>T790M</sup>抵抗性突然変異（第1世代EGFR-TKI処置の場合）又は他の遺伝子変異などの新たな遺伝子改変を得ることができる<sup>12、13</sup>。

## 【 0 0 0 5 】

他の研究では、NSCLCにおいて、また転移性黒色腫<sup>15</sup>、膠芽腫<sup>16</sup>、又は急性骨髄性白血病<sup>17</sup>などの他のがんにおいても、いくつかの抗がん治療に対して生じる、微小残存病変（MRD）とも呼ばれる同様の細胞状態の存在を示している。それにもかかわらず、この特定の状態は、さほど特性が明らかになっていないままであり、腫瘍細胞がどの分子機構によってDTC状態に進化するか、これらのDTCがどのように抵抗性突然変異を生じるか、及びこれらの細胞が患者においてどの程度抵抗性を高め得るかについて、未だ知られていない。したがって、これらのDTCの標的化は、EGFR-TKIに対する二次的抵抗性の発生を防ぐ、新しく有望なアプローチとなると考えられる。しかしながら、新しい治療方法開発の必要条件となる、この特定の状態における正確な*in vivo*の表現型及び分子の特徴が未だ得られていない。

## 【 発明の概要 】

## 【 0 0 0 6 】

特許請求の範囲によって規定されるように、本発明は、キナーゼ阻害剤に対する獲得抵抗性を有するがんの処置のための方法、医薬組成物、及びキットに関する。

10

20

30

40

50

## 【図面の簡単な説明】

## 【0007】

【図1】図1は、GGTiではなくFTiが、複数のTKI感受性モデルにおいて再発を抑制することを示す。GFP形質導入EGFR突然変異細胞株を、FTi（チピファルニブ、 $1\mu\text{M}$ ）、GGTi（GGTi-298、 $1\mu\text{M}$ ）、若しくはTatC3（ $2\mu\text{g}/\text{ml}$ ）（A～C）、又は $0.1\mu\text{M}$ のチピファルニブ（D～F）あり又はなしで、 $1\mu\text{M}$ のエルロチニブで処置し、応答及び再発を蛍光検出によって追跡した（G～H）。GFP形質導入したH3122（ALK転座NSCLC細胞株）又はA375（BRAF突然変異黒色腫細胞株）を、それぞれアレクチニブ（ $2\mu\text{M}$ ）又はペムラフェニブ（ $5\mu\text{M}$ ）と組み合わせたチピファルニブ $0.1\mu\text{M}$ によって処置し、応答及び再発を蛍光検出によっ

10

【図2】図2は、以下のとおりである。（A）示される処置の際の腫瘍体積の変化を示す。（B）良好な応答における腫瘍サイズ対ベースラインの変化を示す（45日）。（C）カプラン・マイヤー無増悪生存プロットを示す。（D）カプラン・マイヤー全生存プロットを示す。（E）処置時におけるマウスの身体サイズの変化を示す。

## 【発明を実施するための形態】

## 【0008】

本発明の第1の目的は、処置を必要とする対象におけるがんを処置する方法に関し、該方法は、キナーゼ阻害剤とファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とを含む治療上有効な組合せを対象に投与することを含む。

20

## 【0009】

本発明のさらなる目的は、対象においてキナーゼ阻害剤に対して抵抗性のあるがんの発症を遅延及び/又は抑制する方法に関し、該方法は、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を組み合わせる治療有効量のキナーゼ阻害剤を対象に投与することを含む。

## 【0010】

本明細書において使用するように、「キナーゼ阻害剤に対して抵抗性」という用語は、非常に幅広い文脈において、細胞の増殖を阻害する、細胞を殺傷する、又は1つ以上の細胞機能を阻害する少なくとも1つのキナーゼ阻害剤の有効性の低下、及び、細胞の増殖を阻害する、細胞を殺傷する、又は1つ以上の細胞機能を阻害するように設計された物質への曝露において、細胞が生存できることを指すように使用される。細胞が示す抵抗性は、例えば該物質にそれまでに曝露させることによって獲得され得る、又は、固有若しくは自然のものであり得る。細胞が示す抵抗性は、物質が細胞に対して完全に無効になるということから完全であり得る、又は物質の有効性を低下させるということから部分的であり得る。したがって、「抵抗性のある」という用語は、疾患が発症又は進行前に治癒したかどうかとは無関係な、がんの頻回の発症、又はがんの進行を指す。

30

## 【0011】

本発明のさらなる目的は、処置を必要とする対象におけるキナーゼ阻害剤に対して抵抗性のあるがんを処置する方法に関し、該方法は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を対象に投与することを含む。

## 【0012】

本発明のさらなる目的は、がん罹患する対象において投与したキナーゼ阻害剤に対する抵抗性を抑制する方法に関し、該方法は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を対象に投与することを含む。

40

## 【0013】

本発明のさらなる目的は、がん罹患する対象に処置レジメンの一部として投与したキナーゼ阻害剤の効力を高める方法に関し、該方法は、キナーゼ阻害剤を組み合わせた薬学的有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を対象に投与することを含む。

## 【0014】

本発明のさらなる目的は、がん持続生残（*persistenter*）細胞の増殖又はがん持続生残細胞のコロニー形成を阻害又は抑制することによって、がん再発及び/又はキナー

50

ゼ阻害剤による治療に対する獲得抵抗性の発生を抑止若しくは遅延するためのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤の使用に関する。さらに、がん持続生残細胞に対するこの効果により、がん処置に対する完全な応答を得ることができ得る。実際に、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、がん持続生残細胞を除くことができ得る。また、これは、がん持続生残細胞集団を取り除く若しくは減少させる、並びに/又は、がん再発及び/若しくはがん処置に対する獲得抵抗性の発生を抑止若しくは遅延させる方法に関し、該方法は、治療有効量のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を投与することを含み、これによって、がん持続生残細胞集団を取り除く又は減少させる。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、「持続生残」腫瘍生細胞を標的とすることに有用であり得るので、特にキナーゼ阻害剤との組合せ治療の文脈において、薬剤抵抗性クローンの発生を防ぐことができる。

10

**【0015】**

本明細書において使用するように、「持続生残細胞」、「持続生残がん細胞」、「薬剤耐性持続生残」、及び「DTP」という用語は、抗がん標的治療処置、特にキナーゼ阻害剤による処置において生存性を維持するがん細胞の小分集団を指すために用いられる。より具体的には、これは、IC50よりも100倍高い濃度で使用されるときの高濃度のキナーゼ阻害剤処置に耐性を有するがん細胞を指す。これらの細胞は低増殖性であり、ほぼ静止状態である。したがって、本発明のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、薬剤耐性増殖持続生残を根絶することに特に適する。本明細書において使用するように、「薬剤耐性増殖持続生残」、又は「薬剤耐性細胞」という用語は、本明細書において使用する

20

**【0016】**

本明細書において使用するように、「再発」という用語は、初期の応答（例えば完全な応答又は部分的な応答）期間後のがんの再出現を指す。初期の応答期間は、所定のしきい値より低く、例えば20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、又は1%より低く低下する、がん細胞のレベルに関与し得る。再出現は、初期の応答期間は、所定のしきい値を超えて、例えば20%、15%、10%、5%、4%、3%、2%、又は1%を超えて上昇する、がん細胞のレベルに関与し得る。より一般に、応答（例えば完全な応答又は部分的な応答）は、検出可能なMRD（微小残存病変）がないことに関与し得る。一部の

30

**【0017】**

本明細書において使用するように、「キナーゼ阻害剤」という用語は、当該技術分野において現在知られる又は今後同定される任意の化合物を指し、対象に投与した際に、対象のがん細胞におけるキナーゼ経路を阻害する任意の化学成分を含む。一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤は有機低分子である。キナーゼ阻害剤は、低分子量阻害剤、抗体又は抗体フラグメント、アンチセンスコンストラクト、低分子阻害性RNA（すなわちdsRNAによるRNA干渉、RNAi）、及びリボザイムを含むがこれらに限定されない。キナーゼ阻害剤は、典型的に有機低分子である。この用語は、生物学的高分子（例えば、タンパク質、核酸など）を除くものである。好ましい有機低分子は、2000Da以下、最も好ましくは約1000Da以下のサイズの範囲である。

40

**【0018】**

本発明において、キナーゼ阻害剤はがんを処置するためのキナーゼ阻害剤である。特に、キナーゼは、チロシンキナーゼ、セリン/スレオニンキナーゼ、又は二重特異性を有するキナーゼとすることができる。特定の態様において、キナーゼ阻害剤は、がん処置時の獲得抵抗性に関連することが知られる。極めて特定の態様において、キナーゼ阻害剤は、キナーゼ阻害剤によるがんの処置時における持続生残がん細胞の出現に関連する。

**【0019】**

一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤は、EGFRファミリー、ALK、B-Ra

50

f、MEK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FLT3、IGF1R、c-Met、JAKファミリー、PDGFR 及び、RET、AXL、c-KIT、TrkA、TrkB、TrkC、ROS1、BTK、並びにSykのキナーゼのいずれか1つを標的とし得る。

【0020】

一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤は、受容体型チロシンキナーゼ、特にEGFRファミリー、ALK、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、c-Met、RET、IGF1R、PDGFR 及び、c-KIT、FLT3、AXL、TrkA、TrkB、TrkC、並びにROS1からなる群より選択されるものを標的とする阻害剤である。

10

【0021】

一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤は、EGFR、ALK、B-Raf、MEK、c-Met、JAK、PDGFR 及び、RET、並びにBTKからなる群より選択されるチロシンキナーゼを標的とする阻害剤である。例えば、ALKに進化的及び構造的に関連するチロシンキナーゼの群は、RET、ROS1、AXL、及びTrkファミリーキナーゼである。

【0022】

EGFRキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたEGFRキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Expert Opinion on Therapeutic Patents Dec 2002, Vol.12, No.12, Pages 1903-1907; Kane, Expert Opinion on Therapeutic Patents Feb 2006, Vol.16, No.2, Pages 147-164; Traxler, Expert Opinion on Therapeutic Patents Dec 1998, Vol.8, No.12, Pages 1599-1625; Singh et al, Mini Rev Med Chem. 2016; 16(14): 1134-66; Cheng et al, Curr Med Chem. 2016; 23(29): 3343-3359; Milik et al, Eur J Med Chem. 2017 Dec 15; 142: 131-151; Murtuza et al, Cancer Res. 2019 Feb 15; 79(4): 689-698; Tan et al, Onco Targets Ther. 2019 Jan 18; 12: 635-645; Roskoski, Pharmacol Res. 2019 Jan; 139: 395-411; Mountzios, Ann Transl Med. 2018 Apr; 6(8): 140; Tan et al, Mol Cancer. 2018 Feb 19; 17(1): 29)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19010295号、国際公開第19034075号、国際公開第18129645号、国際公開第18108064号、国際公開第18050052号、国際公開第18121758号、国際公開第18218963号、国際公開第17114383号、国際公開第17049992号、国際公開第17008761号、国際公開第17015363号、国際公開第17016463号、国際公開第17117680号、国際公開第17205459号、国際公開第16112847号、国際公開第16054987号、国際公開第16070816号、国際公開第16079763号、国際公開第16125186号、国際公開第16123706号、国際公開第16050165号、国際公開第15081822号、国際公開第12167415号、国際公開第13138495号、国際公開第10129053号、国際公開第10076764号、国際公開第09143389号、国際公開第05065687号、国際公開第05018677号、国際公開第05027972号、国際公開第04011461号、国際公開第0134574号などの特許出願においてもEGFRキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。EGFRキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

20

30

40

【0023】

50

ALKキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたALKキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており (Beardslee et al, J Adv Pract Oncol. 2018 Jan-Feb; 9(1): 94-101; Pacenta et al, Drug Des Devel Ther. 2018 Oct 23; 12: 3549-3561; Spagnuolo et al, Expert Opin Emerg Drugs. 2018 Sep; 23(3): 231-241; Peters et al, Curr Treat Options Oncol. 2018 May 28; 19(7): 37; Goldings et al, Mol Cancer. 2018 Feb 19; 17(1): 52; Karachaliou et al, Expert Opin Investig Drugs. 2017 Jun; 26(6): 713-722; Liu et al, Curr Med Chem. 2017; 24(6): 590-613; Crescenzo et al, Curr Opin Pharmacol. 2015 Aug; 23: 39-44; Sgambato et al, Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Jan; 18(1): 71-80; Michellys et al, Bioorg Med Chem Lett. 2016 Feb 1; 26(3): 1090-1096; Straughan et al, Curr Drug Targets. 2016; 17(6): 739-45)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第04080980号、国際公開第05016894号、国際公開第05009389号、国際公開第09117097号、国際公開第09143389号、国際公開第09132202号、国際公開第10085597号、国際公開第10143664号、国際公開第11138751号、国際公開第12037155号、国際公開第12017239号、国際公開第12023597号、国際公開第13013308号、国際公開第14193932号、国際公開第15031666号、国際公開第15127629号、国際公開第15180685号、国際公開第15194764号、国際公開第17076355号、国際公開第18001251号、国際公開第18044767号、国際公開第18094134号、国際公開第18127184号などの特許出願においてもALKキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。ALKキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0024】

B-Rafキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたB-Rafキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており (Tsai et al, PNAS February 26, 2008 105(8)3041-3046, Garnett and Marais, 2004 Cancer cell, Volume 6, Issue 4, Pages 313-319; Wilmott et al 2012, Cancer Therapy: Clinical, Volume 18, Issue 5; Fujimura et al, Expert Opin Investig Drugs. 2019 Feb; 28(2): 143-148, Trojaniello et al, Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Mar; 12(3): 259-266; Kakadia et al, Onco Targets Ther. 2018 Oct 17; 11: 7095-7107; Roskoski, Pharmacol Res. 2018 Sep; 135: 239-258; Eroglu et al, Ther Adv Med Oncol. 2016 Jan; 8(1): 48-56)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第14164648号、国際公開第14164648号、国際公開第14206343号、国際公開第13040515号、国際公開第11147764号、国際公開第11047238号、国際公開第11025968号、国際公開第11025951号、国際公開第11025938号、国際公開第11025965号、国際公開第11090738号、国際公開第09143389号、国際公開第09111280号、国際公開第09111279号、国際公開第09111278号、国際公開第09111277号、国際公開第08



068507号、国際公開第08020203号、国際公開第07119055号、国際公開第07113558号、国際公開第07071963号、国際公開第07113557号、国際公開第06079791号、国際公開第06067446号、国際公開第06040568号、国際公開第06024836号、国際公開第06024834号、国際公開第06003378号、国際公開第05123696号などの特許出願においてもB-Rafキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。ALKキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0025】

キナーゼ阻害剤は、MEK（分裂促進因子活性化プロテインキナーゼキナーゼ、また、MAP2K、MP2K、MAPKK、MAPK/ERKキナーゼ、JNK-活性化キナーゼ、c-Jun N末端キナーゼキナーゼ（JNKK）、ストレス活性化プロテインキナーゼキナーゼ（SAPKK）；UniprotKB-Q02750（MP2K1）、P36507（MP2K2）、P46734（MP2K3）、P45985（MP2K4）、Q13163（MP2K5）、P52564（MP2K6）、O14733（MP2K7）としても知られる）を標的とし得る。好ましくは、キナーゼ阻害剤は、MEK-1（MAP2K1、MP2K1、MAPKK1又はMKK1としても知られる）及び/又はMEK-2（MAP2K2、MP2K2、MAPKK2又はMKK2としても知られる）を標的とする。MEK-1及びMEK-2の両方が、MAPK/ERKカスケードにおいて特異的に機能する。MEKキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたMEKキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Kakadia et al, *Oncotargets Ther.* 2018 Oct 17; 11:7095-7107; Steeb et al, *Eur J Cancer.* 2018 Nov; 103:41-51; Sarkisian and Davar, *Drug Des Devel Ther.* 2018 Aug 20; 12:2553-2565; Roskoski, *Pharmacol Res.* 2018 Sep; 135:239-258; Eroglu et al, *Ther Adv Med Oncol.* 2016 Jan; 8(1):48-56）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第15022662号、国際公開第15058589号、国際公開第14009319号、国際公開第14204263号、国際公開第13107283号、国際公開第13136249号、国際公開第13136254号、国際公開第12095505号、国際公開第12059041号、国際公開第11047238号、国際公開第11047055号、国際公開第11054828号、国際公開第10017051号、国際公開第10108652号、国際公開第10121646号、国際公開第10145197号、国際公開第09129246号、国際公開第09018238号、国際公開第09153554号、国際公開第09018233号、国際公開第09013462号、国際公開第09093008号、国際公開第08089459号、国際公開第07014011号、国際公開第07044515号、国際公開第07071951号、国際公開第07022529号、国際公開第07044084号、国際公開第07088345号、国際公開第07121481号、国際公開第07123936号、国際公開第06011466号、国際公開第06011466号、国際公開第06056427号、国際公開第06058752号、国際公開第06133417号、国際公開第05023251号、国際公開第05028426号、国際公開第05051906号、国際公開第05051300号、国際公開第05051301号、国際公開第05051302号、国際公開第05023759号、国際公開第04005284号、国際公開第03077855号、国際公開第03077914号、国際公開第02069960号、国際公開第0168619号、国際公開第0176570号、国際公開第0041994号、国際公開第0042022号、国際公開第0042003号、国際公開第0042002号、国際公開第0056706号、国際公開第0068201号、国際公開第9901426号などの特許出願においてもMEKキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。MEKキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

10

20

30

40

50

## 【0026】

キナーゼ阻害剤は、FGFR（線維芽細胞増殖因子受容体、UniprotKB-P11362（FGFR1）、P21802（FGFR2）、P22607（FGFR3）、P22455（FGFR4））を標的とし得る。FGFRキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたFGFRキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Kato, *Int J Mol Med*. 2016 Jul; 38(1): 3-15; Rizvi and Borad, *J Gastrointest Oncol*. 2016 Oct; 7(5): 789-796; Tan et al, *Oncotargets Ther*. 2019 Jan 18; 12: 635-645, Shen et al, *J Hematol Oncol*. 2018 Sep 19; 11(1): 120; Porta et al, *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017 May; 113: 256-267; Cheng et al, *Eur J Med Chem*. 2017 Jan 27; 126: 476-490）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19034075号、国際公開第19034076号、国際公開第19001419号、国際公開第18028438号、国際公開第18049781号、国際公開第18121650号、国際公開第18153373号、国際公開第18010514号、国際公開第17028816号、国際公開第17070708号、国際公開第16091849号、国際公開第16134320号、国際公開第16054483号、国際公開第15059668号、国際公開第14007951号、国際公開第14026125号、国際公開第14129477号、国際公開第14162039号、国際公開第14172644号、国際公開第13108809号、国際公開第13129369号、国際公開第13144339号、国際公開第13179033号、国際公開第13053983号、国際公開第12008563号、国際公開第12008564号、国際公開第12047699号、国際公開第09153592号、国際公開第08078091号、国際公開第08075068号、国際公開第06112479号、国際公開第04056822号などの特許出願においてもFGFRキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。FGFRキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。FGFRキナーゼ阻害剤は、選択的な1つ又は複数のFGFRファミリーメンバー、特にFGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4から選択されるメンバーとすることができる。

## 【0027】

キナーゼ阻害剤は、FLT3（受容体型チロシンプロテインキナーゼFLT3、また、FLサイトカイン受容体、胎児肝キナーゼ-2（FLK-2）、Fms-様チロシンキナーゼ3（FLT-3）、幹細胞チロシンキナーゼ1（STK-1）、又はCD抗原：CD135；UniprotKB-P36888としても知られる）を標的とし得る。FLT3キナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたFLT3キナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Stone, *Best Pract Res Clin Hematol*. 2018 Dec; 31(4): 401-404; Wu et al, *J Hematol Oncol*. 2018 Dec 4; 11(1): 133; Short et al, *Ther Adv Hematol*. 2019 Feb 15; 10: 2040620719827310; Elshoury et al, *Expert Rev Anticancer Ther*. 2019 Mar; 19(3): 273-286; Zhi et al, *Eur J Med Chem*. 2018 Jul 15; 155: 303-315; Tiong IS, Wei AH, *Genes Chromosomes Cancer*. 2019 Mar 12, Gallogly and Lazarus, *J Blood Med*. 2016 Apr 19; 7: 73-83; Pitoia and Jerkovich, *Drug Des Devel Ther*. 2016 Mar 11; 10: 1119-31）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19034538号、国際公開第17148440号、国際公開第15056683号、国際公開第13170671号、国際公開第

13124869号、国際公開第13142382号、国際公開第13157540号、国際公開第11086085号、国際公開第09095399号、国際公開第09143389号、国際公開第08111441号、国際公開第08046802号、国際公開第06020145号、国際公開第06106437号、国際公開第06135719号などの特許出願においてもXXキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。FLT3キナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0028】

キナーゼ阻害剤は、IGF1R（インスリン様増殖因子1受容体、またインスリン様増殖因子I受容体（IGF-I受容体）又はCD抗原：CD221；UniprotKB-P08069又はC9J5X1としても知られる）を標的とし得る。IGF1Rキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたIGF1Rキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Quet al, Oncotarget. 2017 Apr 25; 8(17): 29501-29518; Chen et al, Curr Top Med Chem. 2017 Nov 20; 17(28): 3099-3130）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第16082713号、国際公開第08076415号、国際公開第08000922号、国際公開第08076143号、国際公開第07121279号、国際公開第07083017号、国際公開第07075554号、国際公開第06080450号、国際公開第05095399号、国際公開第05097800号、国際公開第05037836号、国際公開第02092599号などの特許出願においてもIGF1Rキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。IGF1Rキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0029】

キナーゼ阻害剤は、c-Met（肝細胞増殖因子受容体、また、HGF/SF受容体、癌原遺伝子c-Met、分散因子受容体又はチロシンプロテインキナーゼMet；UniprotKB-P08581としても知られる）を標的とし得る。c-Metキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたc-Metキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Zhang et al, Expert Opin Ther Pat. 2019 Jan; 29(1): 25-41; Gozdzik-Spychalska et al, Curr Treat Options Oncol. 2014 Dec; 15(4): 670-82; Bahrami et al, J Cell Physiol. 2017 Oct; 232(10): 2657-2673; Zhang et al, Eur J Med Chem. 2016 Jan 27; 108: 495-504; Qi et al, World J Gastroenterol. 2015 May 14; 21(18): 5445-53）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第18153293号、国際公開第18187355号、国際公開第14000713号、国際公開第14032498号、国際公開第14067417号、国際公開第14180182号、国際公開第1307089号、国際公開第13107285号、国際公開第13149581号、国際公開第12006960号、国際公開第12015677号、国際公開第12034055号、国際公開第12048258号、国際公開第12075683号、国際公開第11039527号、国際公開第11079142号、国際公開第11121223号、国際公開第11143646号、国際公開第11149878号、国際公開第10007317号、国際公開第10007316号、国際公開第10007318号、国際公開第10019899号、国際公開第10059668号、国際公開第10089508号、国際公開第10089509号、国際公開第09143389号、国際公開第09143211号、国際公開第09056692号、国際公開第09093049号、国際公開第09068955号、国際公開第13013308号、国際公開第08023698号、国際公開第08008310号、国際公開第08102870号、国際公開第07036630号、国際公開

10

20

30

40

50

第07066185号、国際公開第07023768号、国際公開第07002254号、国際公開第07002258号、国際公開第07111904号、国際公開第06104161号、国際公開第05082854号、国際公開第05082855号、国際公開第0160814号などの特許出願においてもc-Metキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。c-Metキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0030】

キナーゼ阻害剤は、JAK(チロシンプロテインキナーゼJAK2、また、ヤヌスキナーゼ2、UniprotKB-O60674としても知られる)を標的とし得る。JAKキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたJAKキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Heret al, Expert Opin Ther Pat. 2019 Feb; 29(2): 137-149; Hobbs et al, Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Aug; 31(4): 613-626; Senkevitch and Durum, Cytokine. 2017 Oct; 98: 33-41; Leroy and Constantinescu, Leukemia. 2017 May; 31(5): 1023-1038; Jin et al, Pathol Oncol Res. 2019 Jan 31)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19034153号、国際公開第18215389号、国際公開第18215390号、国際公開第18204238号、国際公開第17006968号、国際公開第17079205号、国際公開第17091544号、国際公開第17097224号、国際公開第17129116号、国際公開第17140254号、国際公開第17215630号、国際公開第16027195号、国際公開第16032209号、国際公開第16116025号、国際公開第16173484号、国際公開第16191524号、国際公開第16192563号、国際公開第15174376号、国際公開第15039612号、国際公開第14111037号、国際公開第14123167号、国際公開第14146492号、国際公開第14186706号、国際公開第13091539号、国際公開第13188184号、国際公開第11076419号、国際公開第10085597号、国際公開第10051549号、国際公開第10083283号、国際公開第10135621号、国際公開第10142752号、国際公開第10149769号、国際公開第11003065号、国際公開第09132202号、国際公開第09143389号、国際公開第09062258号、国際公開第09114512号、国際公開第09145856号、国際公開第09155565号、国際公開第09155551号、国際公開第08047831号、国際公開第08109943号、国際公開第08116139号、国際公開第08157207号、国際公開第07070514号、国際公開第07084557号、国際公開第07117494号、国際公開第07007919号、国際公開第06034116号、国際公開第06056399号、国際公開第06069080号、国際公開第05095400号、国際公開第04058753号、国際公開第04041789号、国際公開第04041814号、国際公開第04041810号、国際公開第03101989号、国際公開第0152892号などの特許出願においてもJAKキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。JAKキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0031】

キナーゼ阻害剤は、PDGFR(血小板由来増殖因子受容体、また、血小板由来増殖因子受容体、CD140抗原様ファミリーメンバー、UniprotKB-P16234(PGFRA)、P09619(PGFRB)としても知られる)を標的とし得る。PDGFRキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたPDGFRキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Roskoski, Pharmacol Res. 2018 Mar; 129: 65-83; Andrick and Gandhi, Ann Pharmacother. 2017 Dec; 51(12): 1090-1098; Kh 50

alique and Banerjee, Expert Opin Investig Drugs. 2017 Sep; 26(9): 1073-1081; Miyamoto et al, Jpn J Clin Oncol. 2018 Jun 1; 48(6): 503-513; Gallogly and Lazarus, J Blood Med. 2016 Apr 19; 7: 73-83; Pitoia and Jerkovich, Drug Des Devel Ther. 2016 Mar 11; 10: 1119-31; Chen and Chen, Drug Des Devel Ther. 2015 Feb 9; 9: 773-9)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第11119894号、国際公開第08016192号、国際公開第07004749号、国際公開第03077892号、国際公開第03077892号、国際公開第0164200号、国際公開第0125238号、国際公開第0172711号、国際公開第0172758号、国際公開第9957117号、及び国際公開第9928304号などの特許出願においてもPDGFRキナーゼ阻害剤を公開しており、PDGFRキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0032】

キナーゼ阻害剤は、RET(癌原遺伝子チロシンプロテインキナーゼ受容体Ret、また、カドヘリンファミリーメンバー12、又は癌原遺伝子c-Ret; UniprotKB-P07949としても知られる)を標的とし得る。RETキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたRETキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Roskoski and Sadeghi-Nejad, Pharmacol Res. 2018 Feb; 128: 1-17; Zschaebitz and Gruellich; Recent Results Cancer Res. 2018; 211: 187-198; Gruellich, Recent Results Cancer Res. 2018; 211: 67-75; Pitoia and Jerkovich, Drug Des Devel Ther. 2016 Mar 11; 10: 1119-31)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第18071454号、国際公開第18136663号、国際公開第18136661号、国際公開第18071447号、国際公開第18060714号、国際公開第18022761号、国際公開第18017983号、国際公開第17146116号、国際公開第17161269号、国際公開第17146116号、国際公開第17043550号、国際公開第17011776号、国際公開第17026718号、国際公開第14050781号、国際公開第07136103号、国際公開第06130673号などの特許出願においてもRETキナーゼ阻害剤を公開しており、RETキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0033】

キナーゼ阻害剤は、AXL(チロシンプロテインキナーゼ受容体UFO、また、AXL発癌遺伝子、UniprotKB-P30530としても知られる)を標的とし得る。AXLキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたAXLキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Myers et al, J Med Chem. 2016 Apr 28; 59(8): 3593-608; Gruellich, Recent Results Cancer Res. 2018; 211: 67-75)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第18121228号、国際公開第17059280号、国際公開第17028797号、国際公開第16166250号、国際公開第16104617号、国際公開第16097918号、国際公開第16006706号、国際公開第15143692号、国際公開第15119122号、国際公開第15100117号、国際公開第15068767号、国際公開第15017607号、国際公開第15012298号、国際公開第13115280号、国際公開第13074633号、国際公開第12135800号、国際公開第12028332号、国際公開第10090764号、国際公開第10083465号、国際公開第10005876号、国際公開第10005879号、国際公開第09127417

号、国際公開第09054864号、国際公開第08128072号、国際公開第08098139号、国際公開第08083353号、国際公開第08083357号、国際公開第08083354号、国際公開第08083356号、国際公開第08083367号、国際公開第08080134号、国際公開第08045978号、国際公開第07030680号などの特許出願においてもAXLキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。AXLキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0034】

キナーゼ阻害剤は、c-KIT(マスト/幹細胞増殖因子受容体Kit、また、限局性白皮形質(Piebald trait)タンパク質(PBT)、癌原遺伝子c-Kit、チロシンプロテインキナーゼKit、又はp145c-Kit;UniprotKB-P10721としても知られる)を標的とし得る。c-KITキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたc-KITキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Abbaspour Babaei et al, Drug Des Devel Ther. 2016 Aug 1; 10: 2443-59, Zschaebitz and Gruelllich; Recent Results Cancer Res. 2018; 211: 187-198; Miyamoto et al, Jpn J Clin Oncol. 2018 Jun 1; 48(6): 503-513; Chen et al, Curr Top Med Chem. 2017 Nov 20; 17(28): 3099-3130; Gallogly and Lazarus, J Blood Med. 2016 Apr 19; 7: 73-83; Pitoia and Jerkovich, Drug Des Devel Ther. 2016 Mar 11; 10: 1119-31, Chen and Chen, Drug Des Devel Ther. 2015 Feb 9; 9: 773-9)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19034128号、国際公開第18112136号、国際公開第18112140号、国際公開第17167182号、国際公開第17121444号、国際公開第14202763号、国際公開第13033116号、国際公開第13033203号、国際公開第13033167号、国際公開第13033070号、国際公開第13014170号、国際公開第09105712号、国際公開第08011080号、国際公開第08005877号、国際公開第07124369号、国際公開第07092403号、国際公開第07038669号、国際公開第07026251号、国際公開第06106437号、国際公開第06135719号、国際公開第06060381号、国際公開第05073225号、国際公開第05021531号、国際公開第05021537号、国際公開第05021544号、国際公開第04080462号、国際公開第04014903号、国際公開第03035049号、国際公開第03002114号、国際公開第03003006号、国際公開第03004006号などの特許出願においてもc-KITキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。c-KITキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0035】

キナーゼ阻害剤は、Trk(トロポミオシン受容体キナーゼ、また、高親和性神経成長因子受容体、神経栄養性チロシンキナーゼ受容体、又はTRKトランスフォーミングチロシンキナーゼタンパク質;UniprotKB-P04629(Trk1)、Q16620(Trk2)、Q16288(Trk3)としても知られる)を標的とし得る。Trkキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたTrkキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Bhangoo and Sigal, Curr Oncol Rep. 2019 Feb 4; 21(2): 14, Pacenta and Macy, Drug Des Devel Ther. 2018 Oct 23; 12: 3549-3561; Cocco et al, Nat Rev Clin Oncol. 2018 Dec; 15(12): 731-747; Lange and Lo, Cancers

(Basel). 2018 Apr 4; 10(4); Rolfo et al, Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24(11): 1493-500)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第18199166号、国際公開第18079759号、国際公開第17135399号、国際公開第17087778号、国際公開第17006953号、国際公開第16164286号、国際公開第16161572号、国際公開第16116900号、国際公開第16036796号、国際公開第16021629号、国際公開第15200341号、国際公開第15175788号、国際公開第15143653号、国際公開第15148350号、国際公開第15148344号、国際公開第15143654号、国際公開第15148373号、国際公開第15148354号、国際公開第15143652号、国際公開第15089139号、国際公開第15039334号、国際公開第15042085号、国際公開第15039333号、国際公開第15017533号、国際公開第14129431号、国際公開第14105958号、国際公開第14078417号、国際公開第14078408号、国際公開第14078378号、国際公開第14078372号、国際公開第14078331号、国際公開第14078328号、国際公開第14078325号、国際公開第14078322号、国際公開第14078323号、国際公開第13183578号、国際公開第13176970号、国際公開第13161919号、国際公開第13088257号、国際公開第13088256号、国際公開第13009582号、国際公開第12158413号、国際公開第12137089号、国際公開第12116217号、国際公開第12034091号、国際公開第12037155号、国際公開第11006074号、国際公開第10048314号、国際公開第10033941号、国際公開第09054468号、国際公開第08135785号、国際公開第07123269号、国際公開第06135719号、国際公開第06123113号、国際公開第06087538号、国際公開第06087530号、国際公開第06082392号、国際公開第05049033号、国際公開第03027111号などの特許出願においてもTrkキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。Trkキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

10

20

30

40

50

#### 【0036】

キナーゼ阻害剤は、ROS1(癌原遺伝子チロシンタンパク質キナーゼROS、また、癌原遺伝子c-Ros、癌原遺伝子c-Ros-1、受容体型チロシンキナーゼc-ros発癌遺伝子1、及びc-Ros受容体型チロシンキナーゼ; UniprotKB-P08922としても知られる)を標的とし得る。ROS1キナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたROS1キナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Lin and Shaw, J Thorac Oncol. 2017 Nov; 12(11): 1611-1625; Facchinetti et al, Cancer Treat Rev. 2017 Apr; 55: 83-95; Rolfo et al, Expert Opin Investig Drugs. 2015; 24(11): 1493-500, Yang and Gong, Expert Rev Clin Pharmacol. 2019 Mar; 12(3): 173-178, Liu et al, Ther Clin Risk Manag. 2018 Jul 20; 14: 1247-1252; Sgambato et al, Expert Rev Anticancer Ther. 2018 Jan; 18(1): 71-80)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第13183578号、国際公開第13180183号、国際公開第13158859号、国際公開第12037155号、国際公開第12005299号、国際公開第14141129号、国際公開第15144801号、国際公開第15144799号、国際公開第18170381号などの特許出願においてもROS1キナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。ROS1キナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【 0 0 3 7 】

キナーゼ阻害剤は、BTK（チロシンプロテインキナーゼBTK、また、無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ（ATK）、前駆B細胞キナーゼ（BPK）及びブルトン型チロシンキナーゼ；UniprotKB-Q06187としても知られる）を標的とし得る。BTKキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたBTKキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており（Kim HO, Arch Pharm Res. 2019 Feb; 42(2): 171-181; Liang et al, Eur J Med Chem. 2018 May 10; 151: 315-326, Aw and Brown, Drugs Aging. 2017 Jul; 34(7): 509-527; Wu et al, Oncotarget. 2017 Jan 24; 8(4): 7201-7207, Wu et al, J Hematol Oncol. 2016 Sep 2; 9(1): 80）、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第18002958号、国際公開第18001331号、国際公開第18009017号、国際公開第18035080号、国際公開第18088780号、国際公開第18090792号、国際公開第18095398号、国際公開第18133151号、国際公開第18145525号、国際公開第18154131号、国際公開第18175512号、国際公開第18192536号、国際公開第18192532号、国際公開第18196757号、国際公開第18208132号、国際公開第18233655号、国際公開第19034009号、国際公開第17007987号、国際公開第17046604号、国際公開第17066014号、国際公開第17077507号、国際公開第17123695号、国際公開第17127371号、国際公開第17128917号、国際公開第17190048号、国際公開第17106429号、国際公開第16019233号、国際公開第16057500号、国際公開第16065222号、国際公開第16066726号、国際公開第16106628号、国際公開第16106626号、国際公開第16106629号、国際公開第16109215号、国際公開第16106627号、国際公開第16106623号、国際公開第16106624号、国際公開第16106652号、国際公開第16112637号、国際公開第16161571号、国際公開第16161570号、国際公開第16196776号、国際公開第16196840号、国際公開第16192074号、国際公開第16210165号、国際公開第16109220号、国際公開第15017502号、国際公開第15002894号、国際公開第15022926号、国際公開第15048689号、国際公開第15048662号、国際公開第15061247号、国際公開第15084998号、国際公開第15095102号、国際公開第15095099号、国際公開第15116485号、国際公開第15169233号、国際公開第15165279号、国際公開第15132799号、国際公開第15039612号、国際公開第14104757号、国際公開第14113932号、国際公開第14114185号、国際公開第14113942号、国際公開第14116504号、国際公開第14130693号、国際公開第14164558号、国際公開第14151620号、国際公開第14152114号、国際公開第14161799号、国際公開第14187319号、国際公開第14210255号、国際公開第14005217号、国際公開第14025976号、国際公開第14039899号、国際公開第14055928号、国際公開第14055934号、国際公開第14068527号、国際公開第14078578号、国際公開第14082598号、国際公開第14082598号、国際公開第13067264号、国際公開第13081016号、国際公開第13102059号、国際公開第13116382号、国際公開第13148603号、国際公開第13152135号、国際公開第13185084号、国際公開第13067277号、国際公開第13067274号、国際公開第13059738号、国際公開第13010869号、国際公開第13010380号、国際公開第13010868号、国際公開第12170976号、国際公開第12135801号、国際公開第12021444号、国際公開第11153514号、国際公開第11152351号、国際公開第11029043号、国際公開第11029046

10

20

30

40

50



号、国際公開第10126960号、国際公開第10056875号、国際公開第10009342号、国際公開第09156284号、国際公開第09098144号、国際公開第09053269号、国際公開第08121742号、国際公開第08039218号、国際公開第9954286号などの特許出願においてもBTKキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。BTKキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0038】

キナーゼ阻害剤は、Syk(チロシンプロテインキナーゼSYK、また、脾臓チロシンキナーゼ、p72-Syk;UniprotKB-P43405としても知られる)を標的とし得る。Sykキナーゼ阻害剤は周知である。例えば、そうしたSykキナーゼ阻害剤を公開している記事が掲載されており(Bartaula-Brevik et al, Expert Opin Investig Drugs. 2018 Apr; 27(4): 377-387; Liu and Mamorska-Dyga, J Hematol Oncol. 2017; 10: 145, Geahlen, Trends Pharmacol Sci. 2014 Aug; 35(8): 414-22; Norman Expert Opin Ther Pat. 2014 May; 24(5): 573-95)、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。例えば、網羅せずに、国際公開第19034153号、国際公開第18053189号、国際公開第18053190号、国際公開第18108083号、国際公開第18228475号、国際公開第17046302号、国際公開第16010809号、国際公開第15138273号、国際公開第15140051号、国際公開第15140054号、国際公開第15140055号、国際公開第15144614号、国際公開第15017610号、国際公開第15061369号、国際公開第15094997号、国際公開第15095444号、国際公開第15095445号、国際公開第15100217号、国際公開第14051654号、国際公開第14048065号、国際公開第14060371号、国際公開第14064134号、国際公開第14074422号、国際公開第14086032号、国際公開第14093191号、国際公開第14100314号、国際公開第14176210号、国際公開第14176216号、国際公開第14023385号、国際公開第14027300号、国際公開第14031438号、国際公開第14029732号、国際公開第14045029号、国際公開第13192125号、国際公開第13192128号、国際公開第13192098号、国際公開第13192088号、国際公開第13047813号、国際公開第13052391号、国際公開第13052394号、国際公開第13052393号、国際公開第13064445号、国際公開第13099041号、国際公開第13104573号、国際公開第13104575号、国際公開第13109882号、国際公開第13124026号、国際公開第13126132号、国際公開第13124025号、国際公開第12002577号、国際公開第12025187号、国際公開第12025186号、国際公開第12061418号、国際公開第12123311号、国際公開第12123312号、国際公開第12130780号、国際公開第12151137号、国際公開第12154519号、国際公開第12154520号、国際公開第12154518号、国際公開第12167423号、国際公開第12167733号、国際公開第11086085号、国際公開第11014795号、国際公開第11014515号、国際公開第11075515号、国際公開第11075560号、国際公開第11079051号、国際公開第11092128号、国際公開第11112995号、国際公開第11117160号、国際公開第11134971号、国際公開第11144584号、国際公開第11144585号、国際公開第10068257号、国際公開第10068258号、国際公開第10097248号、国際公開第10147898号、国際公開第09131687号、国際公開第09136995号、国際公開第09145856号、国際公開第09031011号、国際公開第08033798号、国際公開第07129226号、国際公開第07042298号、国際公開第07042299号、国際公開第07028445号、国際公開第07009681

10

20

30

40

50

号、国際公開第07009681号、国際公開第07085540号、国際公開第06093247号、国際公開第05033316号、国際公開第05026158号、国際公開第03063794号、国際公開第03057695号、国際公開第0183485号、国際公開第0147922号、国際公開第0109134号、国際公開第0075113号などの特許出願においてもS y kキナーゼ阻害剤を公開しており、これらの公開は言及することによって本明細書に援用される。S y kキナーゼ阻害剤の特定の例は以下の表に開示する。

【0039】

極めて特定の態様において、キナーゼ阻害剤は、以下の表において選択することができる。

10

20

30

40

50

【表 1】

標的	種類	薬剤
EGFR	チロシン	ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ブリグチニブ、カネルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ペリチニブ、ロシレチニブ、イコチニブ、AZD3759、AZ5104、ボジオチニブ、WZ4002
ALK	チロシン	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、ブリグチニブ、ロルラチニブ、TSR-011、CEP-37440、エンサルチニブ
B-Raf	セリン／スレオニン	ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、レゴラフェニブ、PLX4720
MEK1／2	二重特異性	コビメチニブ、トラメチニブ、ビニメチニブ、セルメチニブ、PD-325901、CI-1040、PD035901、U0126、TAK-733
FGFR1、FGFR2、FGFR3、及びFGFR4を含むFGFRファミリー	チロシン	レンバチニブ (FGFR1/2/3/4) ; Debi-1347及びドビチニブ (FGFR 1/2/3) ; BLU9931 (FGFR4) ; レゴラフェニブ
FLT3	チロシン	ソラフェニブ、スニチニブ、レスタウルチニブ、タンデュチニブ、キザルチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ポナチニブ、イブルチニブ
IGF1R	チロシン	リンシチニブ、NVP-AEW541、BMS-536924、AG-1024、GSK1838705A、BMS-754807、PQ401、ZD3463、NT157、ピクロポドフィリン (PPP)
c-Met	チロシン	チバンチニブ、JNJ-38877605、PF-04217903、フォレチニブ (GSK 1363089)、メレスチニブ

10

20

30

40

50

JAK	チロシン	ルキソリチニブ、トファシチニブ、オクラシチニブ、バリシチニブ、フィルゴチニブ、セルデュラチニブ、ガンドチニブ、レスタウルチニブ、モメロチニブ、パクリチニブ、PF-04965842、ウパダシチニブ、ペフィシチニブ、フェドラチニブ	
PDGFR $\alpha/\beta$	チロシン	イマチニブ、レゴラフェニブ、スニチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、テラチニブ、ボスチニブ、ニロチニブ、ポナチニブ、レンバチニブ	10
RET	チロシン	カボザンチニブ、バンデタニブ、レンバチニブ	
AXL	チロシン	ベムセンチニブ、アムバチニブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブ、ギルテリチニブ (ASP 2215)、グレサチニブ (MGCD265)、SGI-7079	
TrkA、 TrkB、 TrkC	チロシン	ラロトレクチニブ、エヌトレクチニブ、RXDX-102、アルチラチニブ、LOXO-195、シトラバチニブ	20
ROS1	チロシン	クリゾチニブ、エヌトレクチニブ、ロルラチニブ、セリチニブ、カボザンチニブ、TPX-0005、DS-6051b	
BTK	チロシン	イブルチニブ、アカラブルチニブ、GS-4059、スペブルチニブ、BGB-3111、HM7122	
Syk	チロシン	ホスタマチニブ、エントスプレチニブ、セルデュラチニブ、TAK-659	30

## 【0040】

一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤はEGFR阻害剤である。例えば、これは、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、アファチニブ、オシメルチニブ、ネラチニブ、ダコミチニブ、ブリグチニブ、カネルチニブ、ナコチニブ、ナザルチニブ、ペリチニブ、ロシレチニブ、及びイコチニブからなる群より選択することができる。

## 【0041】

一部の実施形態において、対象は、MAPK経路の活性増加を示すがん（すなわち「MAPK経路の活性化に関連するがん」）に罹患している。本明細書において使用するように、発現又は活性の増加は、参照発現レベル又は参照活性レベルに対して、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも100%、少なくとも200%、少なくとも300%以上である発現レベル又は活性レベルとして理解される。MAPK経路における所定の成分の発現レベルが増加するかどうかを判定する方法は、当該技術分野において周知であり、対応する成分のmRNAレベルの判定に基づく方法（例えば、ノーザンブロット、及びRT-PCRなど）、及び対応する成分のタンパク質レベルの判定に基づく方法（例えば、ELISA、ウエスタンブロットなど）を含む。MAPK経路における1つ以上の成分の活性が増加するかどうか

10

20

30

40

50

を判定する方法は、様々な成分の活性の判定に基づき、当業者に広く知られている。MAPK経路の活性を判定する適切な方法は、例えば、リン酸化ERK(MAPK)タンパク質の検出及びリン酸化ERKのERKに対する比率を含む。

【0042】

一部の実施形態において、対象は、MAPK経路に関与するタンパク質における少なくとも1つの突然変異の存在によって特徴づけられるがん罹患する。典型的に、上述のがんは、チロシンキナーゼ受容体(例えばFGFR1、FGFR2、FGFR3、EGFR、HER2、IGF-1R、cMETなど)、BRAF、RAS、RAF、CCND1、CDK4、MAP2K1、MAP2K2、NRAS、KRAS、HRAS、PTEN、PIK3CA、及びP16における少なくとも1つの突然変異によって特徴づけられる。

10

【0043】

一部の実施形態において、対象はEGFR突然変異がん罹患している。本明細書において使用するように、「EGFR」という用語は当該技術分野におけるその一般的な意味を有し、上皮増殖因子受容体を指す。EGFRは、細胞外タンパク質リガンドの上皮増殖因子ファミリー(EGFファミリー)メンバーの受容体である周知の膜貫通タンパク質である。上皮増殖因子受容体は、近縁な関係にある4つの受容体型チロシンキナーゼ、EGFR(ErbB-1)、HER2/neu(ErbB-2)、Her3(ErbB-3)、及びHer4(ErbB-4)のサブファミリーを含むErbBファミリーの受容体のメンバーである。本明細書において使用するように、「EGFR突然変異がん」という表現は、がん細胞がEGFRにおける活性化突然変異を含むがんを指す。EGFRにおける数多くの突然変異が知られており、L858R、T790M、及びC797Sを典型的に含む。

20

【0044】

一部の実施形態において、対象はALK突然変異がん罹患している。本明細書において使用するように、「ALK」という用語は当該技術分野におけるその一般的な意味を有し、細胞増殖に関与する未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)を指す。ALK遺伝子及びタンパク質の突然変異した(変化した)形態は、神経芽細胞腫、非小細胞肺癌、及び未分化大細胞リンパ腫を含むいくつかの種類のがんにおいて見受けられる。これらの変化は、がん細胞の増殖を増加させ得る。本明細書において使用するように、「ALK突然変異がん」という表現は、がん細胞がALKにおける活性化突然変異を含むがんを指す。ALKにおける数多くの突然変異が知られている。ALK突然変異は周知であり、再編成(ALK-R)、増幅(ALK-A)、及び点突然変異の3つの種類のALK突然変異が存在する。C1156Y、L1196M、G1269A、F1174L、1151Tins、L1152R、S1206Y、I1171T、G1202、D1203N、及びV1180Lを含む、薬剤抵抗性を与える複数の点突然変異が同定されている。

30

【0045】

一部の実施形態において、対象はRAS突然変異がん罹患している。本明細書において使用するように、「RAS」という用語はRASファミリーのタンパク質の任意のメンバー、又はその突然変異体に相当する。Rasファミリータンパク質は、HRAS、KRAS、及びNRAS、並びにDIRAS1;DIRAS2;DIRAS3;ERAS;GEM;MRAS;NKIRAS1;NKIRAS2;NRAS;RALA;RALB;RAP1A;RAP1B;RAP2A;RAP2B;RAP2C;RASD1;RASD2;RASL10A;RASL10B;RASL11A;RASL11B;RASL12;REM1;REM2;REERG;REERGL;RRAD;RRAS;RRAS2というこのサブファミリーの他のメンバーも含むが、これらに限定されない(Wennerberg et al., The Ras superfamily at a glance, J. Cell. Sci., 2005, 118(Pt 5), 843-846)。したがって、「突然変異RASがん」という表現は、がん細胞がRasタンパク質における活性化突然変異を含むがんを指す。特に、対象はNRAS突然変異がん罹患している。NRASにおける数多くの突然変異が知られており、Q61R、Q61K、Q61H、Q61

40

50

L、Q61N、Q61E、Q61P、A146T、A146P、又はA146Vを典型的に含む。

【0046】

一部の実施形態において、対象はRAF突然変異がん罹患している。本明細書において使用するように、「RAF」という用語はRafファミリーのタンパク質の任意のメンバー、又はその突然変異体に相当する。RAFファミリータンパク質は、A-RAF、B-RAF、及びC-RAFを含むが、これらに限定されない。したがって、「突然変異RAFがん」という表現は、がん細胞がRafタンパク質における活性化突然変異を含むがんを指す。特に、対象はBRAF突然変異がん罹患している。BRAFにおける数多くの突然変異が知られている。特に、V600E突然変異が知られている。見つかった他の変異は、R461I、I462S、G463E、G463V、G465A、G465E、G465V、G468A、G468E、N580S、E585K、D593V、F594L、G595R、L596V、T598I、V599D、V599E、V599K、V599R、V600E、A727Vであり、これらの突然変異の大部分は、Nロープのグリシンリッチループ並びに活性化セグメント及び隣接領域の2つの領域にまとまって生じる。当該技術分野で知られるように、複数のPCR及び/又はシーケンシングに基づく方法が、MAPK経路における突然変異の検出に使用されることが知られており、Brose他、Cancer Research 62:6997-7000(2002)、Solit他、Cancer Research 70(14):5901-5911(1010)、Xu他、Cancer research 63:4561-4567(2003)、及び米国特許第7,745,128号明細書を含むが、これらに限定されない複数の研究記事及び米国特許、並びに複数の市販のキット(Dxs Diagnostic Innovations、Applied Biosystems、及びQuest diagnostics参照)に示されている。

【0047】

また、以下を含むがこれらに限定されない種々のがんも、本発明の範囲に包含される。癌腫、例えば、膀胱癌(進行性及び転移性膀胱がんを含む)、乳癌、結腸癌(結腸直腸がんを含む)、腎臓癌、肝臓癌、肺癌(小細胞肺癌及び非小細胞肺癌及び肺腺癌を含む)、卵巣癌、前立腺癌、精巣癌、泌尿生殖器癌、リンパ系がん、直腸癌、喉頭癌、膵臓癌(膵外分泌癌を含む)、食道癌、胃癌、胆嚢癌、子宮頸癌、甲状腺癌、及び皮膚癌(扁平上皮癌を含む)；リンパ球系列の造血器腫瘍、例えば、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫(皮膚T細胞リンパ腫若しくは末梢性T細胞リンパ腫を含む)、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリーセルリンパ腫、組織球性リンパ腫、及びパーキットリンパ腫；骨髄細胞系列の造血器腫瘍、例えば、急性及び慢性の骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、骨髄性白血病、及び前骨髄球性白血病；中枢及び末梢神経系の腫瘍、例えば、星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、及びシュワン細胞腫；間葉起源の腫瘍、例えば、線維肉腫、横紋筋肉腫、及び骨肉腫；他の腫瘍、例えば、黒色腫、色素性乾皮症、角化棘細胞腫、セミノーマ、甲状腺濾胞がん、及び奇形癌；黒色腫、切除不能なステージIII又はIVの悪性黒色腫、扁平上皮細胞癌、小細胞肺癌、非小細胞肺癌、神経膠腫、消化器がん、腎臓がん、卵巣がん、肝臓がん、結腸直腸がん、子宮内膜がん、腎臓がん、前立腺がん、甲状腺がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、多形神経膠芽腫、子宮頸がん、胃がん、膀胱がん、肝細胞癌、乳がん、結腸癌、及び頭頸部がん、網膜芽腫、胃がん、胚細胞腫瘍、骨がん、骨腫瘍、骨の成人悪性線維性組織球腫；骨の小児悪性線維性組織球腫、肉腫、小児肉腫；骨髄異形成症候群；神経芽細胞腫；精巢性胚細胞腫瘍、眼球内黒色腫、骨髄異形成症候群；骨髄異形成/骨髄増殖性疾患、滑膜肉腫。

【0048】

一部の実施形態において、がんは固形腫瘍である。例えば、がんは、肉腫及び骨肉腫、例えば、カボジ肉腫、AIDS関連カボジ肉腫、黒色腫、特にブドウ膜黒色腫、並びに頭頸部、腎臓、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺、肺、食道、乳房、特にトリプルネガティブ乳

がん（TNBC）、膀胱、結腸直腸、肝臓及び胆管、子宮、虫垂、及び子宮頸部のがん、精巣がん、消化器がん、並びに子宮内膜及び腹膜のがんであり得る。好ましくは、がんは、肉腫、黒色腫、特に、ブドウ膜黒色腫、並びに頭頸部、腎臓、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺、肺、食道、乳房、特に（TNBC）、膀胱、結腸直腸、肝臓、子宮頸部のがん、並びに子宮内膜及び腹膜のがんであり得る。

【0049】

一部の実施形態において、がんは、白血病、リンパ腫、肉腫、黒色腫、並びに頭頸部、腎臓、卵巣、膵臓、前立腺、甲状腺、肺、食道、乳房、膀胱、脳、結腸直腸、肝臓、及び子宮頸部のがんからなる群より選択することができる。

【0050】

一部の実施形態において、がんは、肺がん、特に非小細胞肺がん、白血病、特に急性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、リンパ腫、特に末梢性T細胞リンパ腫、慢性骨髄性白血病、頭頸部の扁平上皮癌、BRAF突然変異を伴う進行性黒色腫、結腸直腸がん、消化管間質腫瘍、乳がん、特にHER2+乳がん、甲状腺がん、特に進行性甲状腺髄様がん、腎臓がん、特に腎細胞癌、前立腺がん、神経膠腫、膵臓がん、特に膵神経内分泌がん、多発性骨髄腫、及び肝臓がん、特に肝細胞癌からなる群より選択することができる。

【0051】

特に、対象は肺がん罹患している。本明細書において使用するように、「肺がん」という用語は当該技術分野におけるその一般的な意味を有し、一部の場合に転移につながる制御が利かなくなった細胞増殖に関与する肺の組織における疾患を指す。大多数の原発性肺がんは、上皮細胞に由来する肺の癌腫である。肺がんの主な種類は、小細胞肺癌（SCLC）及び非小細胞肺癌（NSCLC）である。特定の実施形態において、対象は非小細胞肺がん罹患している。本明細書において使用するように、「非小細胞肺がん」という用語は、非小細胞肺癌（NSCLC）としても知られ、小細胞肺癌（SCLC）以外の上皮性肺がんを指す。腺癌、肺扁平上皮癌、及び大細胞肺癌の3つの主なサブタイプが存在する。他のあまり一般的でない種類の非小細胞肺がんは、多形性、カルチノイド腫瘍、唾液腺癌、及び未分類の癌腫を含む。腺癌は、肺がんの約40%を占め、喫煙したことのないひとにおいて最も一般的な種類の肺がんである。扁平上皮癌は、肺がんの約25%を占めている。肺の扁平上皮癌は、女性よりも男性においてより一般的であり、他の種類の肺がんよりも、タバコの喫煙歴にさらにより大きく相関する。肺の扁平上皮癌には少なくとも4つのバリエーション（乳頭型、小細胞型、明細胞型、及び類基底型）が存在する。大細胞肺癌は、肺におけるがん化上皮細胞に由来する、不均一な悪性新生物の群である。大細胞肺癌は、小細胞癌、扁平上皮癌、又は腺癌の光学顕微鏡的特徴を有しない癌腫である。NSCLCは、腫瘍-リンパ節-転移（TNM）ステージ分類システムを使用して分類することができる。Spira J & Etinger, D. S. Multidisciplinary management of lung cancer, *N Engl J Med*, 350:382 - (2004) (以下Spira); Greene F L, Page D L, Fleming I D, Fritz A G, Balch C M, Haller D G, 他 (eds). *AJCC Cancer Staging Manual*. 6th edition. New York: Springer-Verlag, 2002:167 - 77 (以下Greene); Sobin L H, Wittekind C H (eds). *International Union Against Cancer. TNM classification of malignant tumours*. 6th edition. New York: Wiley-Liss (2002) (以下Sobin)が参照される。したがって、一部の実施形態において、肺がんは、前述のステージのいずれか（例えば、潜在性、ステージ0、ステージIA、ステージIB、ステージIIA、ステージIIB、ステージIIIA、ステージIIIB、又はステージIV）に層別化することができる。より具体的には、対象は、上述のようなEGFR突然変異NSCLC又はALK突然変異NSCLCに罹患している。

【0052】

10

20

30

40

50

特に、対象は、黒色腫、特に転移性黒色腫に罹患している。本明細書において使用するように、「黒色腫」は、皮膚及び他の器官のメラノサイト系から生じる腫瘍の増殖によって特徴づけられる病態を指す。大部分のメラノサイトは皮膚に生じるが、髄膜、消化管、リンパ節、及び眼においても見受けられる。黒色腫は、皮膚に発生すると、皮膚黒色腫と呼ばれる。また、黒色腫は眼にも発生し得、眼球又は眼球内黒色腫と呼ばれる。黒色腫は、髄膜、消化管、リンパ節、又はメラノサイトが見受けられる他の領域にはまれに発生する。40～60%の黒色腫は、活性化突然変異BRAFを保有する。

#### 【0053】

一部の実施形態において、キナーゼ阻害剤がEGFR阻害剤である場合、がんは、好ましくは、肺がん、特に非小細胞肺がん、膵臓がん、乳がん、特に早期乳がん、甲状腺がん、特に甲状腺髄様がん、結腸直腸がん、特に転移性又は進行性結腸直腸がん、頭頸部の扁平上皮癌、及び神経膠腫からなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がALK阻害剤である場合、がんは、好ましくは、非小細胞肺がんである。キナーゼ阻害剤がBRAF阻害剤である場合、がんは、好ましくは、黒色腫、肺がん、結腸直腸がん、及び消化管間質がんからなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がMEK阻害剤である場合、がんは、好ましくは、黒色腫又は肺がんである。キナーゼ阻害剤がFGFR阻害剤である場合、がんは、好ましくは、甲状腺癌、結腸直腸がん、及び消化管間質がんからなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がFLT3阻害剤である場合、がんは、好ましくは、腎臓がん、膵臓がん、特に膵神経内分泌腫瘍、消化管間質がん、多発性骨髄腫、前立腺がん、白血病、例えば急性骨髄性白血病及び慢性リンパ球性白血病、並びにリンパ腫からなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がJAK阻害剤である場合、がんは、好ましくは、リンパ腫、特に末梢性T細胞リンパ腫、骨髄増殖性新生物、多発性骨髄腫、膵臓がん、及び前立腺がんからなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がPDGFR阻害剤である場合、がんは、好ましくは、白血病、例えばフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病、消化管間質がん、骨髄異形成及び骨髄増殖症候群、結腸直腸がん、腎臓がん、膵臓がん、特に膵神経内分泌腫瘍、肝臓がん、乳がん、並びに甲状腺癌からなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がRET阻害剤である場合、がんは、好ましくは、腎臓がん、又は甲状腺がん、例えば甲状腺髄様がんである。キナーゼ阻害剤がAXL阻害剤である場合、がんは、好ましくは、白血病、特に急性白血病、例えば急性骨髄性白血病又はフィラデルフィア染色体陽性慢性骨髄性白血病、腎臓がん、及び肺がん、例えばNSCLCからなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がTrk阻害剤である場合、がんは、好ましくは、転移性固形がんである。キナーゼ阻害剤がROS1阻害剤である場合、がんは、好ましくは、肺がん、例えばNSCLC、及び腎臓がんからなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がBTK阻害剤である場合、がんは、好ましくは、B細胞がん、例えば慢性リンパ球性白血病(CLL)、及び非ホジキンリンパ腫からなる群より選択される。キナーゼ阻害剤がSyk阻害剤である場合、がんは、好ましくは、リンパ腫、特に末梢性T細胞リンパ腫である。

#### 【0054】

本明細書において使用するように、「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」という用語は、ファルネシル残基が基質に酵素的に触媒移動することを抑止する分子として、非常に幅広い意味で理解することができる。本明細書において、ファルネシル化される基質は、典型的に、長さが少なくとも4つのアミノ酸であるポリペプチドである。酵素的に触媒されてファルネシル化されるポリペプチドは、好ましくは、CAA<sub>n</sub>X配列モチーフを含み、ここで、Cはシステイン部分、Aは脂肪族アミノ酸部分、及びXはファルネシル化を触媒する酵素によって特定される他のアミノ酸部分に相当する。本明細書において使用するように、ファルネシル残基の酵素的な触媒移動は、ファルネシル残基が基質、好ましくはポリペプチドに移動する生化学的反応を表す。ファルネシル残基の基質への移動を触媒する酵素は、ファルネシルトランスフェラーゼと呼ばれる。この場合、典型的に、活性化ファルネソルを移動させる。活性化ファルネソルは、好ましくはファルネシル二リン酸(ファルネシルピロリン酸、FPP)である。典型的に、基質に相当するポリペプチドは、システイン部分においてファルネシル化される。したがって、チオールエステルを生じる



。「チオールエステル」及び「チオエステル」という用語は交換可能であり、 $R1-CO-S-R2$ 基を表し、ここで、チオールエステルはまた、エステル $R1-COH=S-R2$ の互変異性形態を含むことができる。好ましくは、ファルネシル化され得るシステイン部分は、タンパク質のC末端に近接して局在する。特に好ましくは、CAA<sub>n</sub>X配列モチーフのシステイン部分はファルネシル化され、ここで、Cはシステイン部分、Aは脂肪族アミノ酸部分、及びXはファルネシル化を触媒する酵素によって特定される他のアミノ酸部分に相当する。

【0055】

ファルネシル化を触媒する酵素は、好ましくは、ファルネシルトランスフェラーゼ (F T a s e) であり、これは、酵素分類番号EC2.5.1.X、より好ましくはEC2.5.1.29、EC2.5.1.58、又はEC2.5.1.59、さらにより好ましくはEC2.5.1.29又はEC2.5.1.58を有するプレニルトランスフェラーゼに相当する。酵素は、典型的に、1つ又は複数の亜鉛イオン ( $Zn^{2+}$ ) を結合する。また、ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼが、本発明の文脈において、ファルネシルトランスフェラーゼとして有効であり得、これは、この酵素も特定のポリペプチドをファルネシル化できるためである。

10

【0056】

酵素的に触媒されるファルネシル化を減速又は抑止できるすべての物質又はすべての分子成分が、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤となり得る。好ましくは、ファルネシル化速度を下げることは、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を添加しない同様の反応環境と比較して、作用部位において適切な濃度のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤を添加することによって、10%を超えて、より好ましくは25%を超えて、さらにより好ましくは50%を超えて、さらにより好ましくは75%を超えて、さらにより好ましくは80%を超えて、さらにより好ましくは90%を超えて、及び最も好ましくは95%を超えて減速することとして理解することができる。

20

【0057】

より重要な点として、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、RhoBのファルネシル化を阻害する。本明細書において使用するように、「RhoB」という用語は当該技術分野におけるその一般的な意味を有し、ヒトにおいてRHOB遺伝子によってコードされるタンパク質である、rasホモログ遺伝子ファミリーのメンバーBを指す。

30

【0058】

一部の実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、例えば、ファルネソール、ファルネシルリン酸、ファルネシルニリン酸、又は基質ペプチドの類似体などの代謝拮抗剤とすることができる。また、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ペプチド基質又はファルネシルニリン酸の結合ポケットに結合することができる異なる構造を有する分子とすることができる。あるいは、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、アロステリック阻害剤とすることができる。

【0059】

一部の実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は任意の分子構造を有することができる。例えば、これは、ペプチド性物質、ペプチド模倣剤、又は非ペプチド性低分子物質とすることができる。ペプチド性物質は、大部分がペプチドからなる。しかしながら、ペプチドは、他の分子構造、例えば、生物学的に適合する有機ポリマー (例えば、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリエチレンイミン (PEI)、ヒドロキシプロピルメタクリルアミド (HPMA)、脂質、アルキル部分、又は他のポリペプチドにコンジュゲートすることができる。ペプチド模倣剤は、分子構造がペプチドを模倣している物質である。ペプチド模倣剤は、例えば、ベータアミノ酸 (1アミノ酸)、ガンマアミノ酸 (アミノ酸)、又はD-アミノ酸を含むことができる、又は、これらから、若しくはこれらの複数のものの組合せから作製することができる。また、ペプチド模倣剤は、他の分子構造、例えば、生物学的に適合する有機ポリマーにコンジュゲートすることができる。また、ペプチド模倣剤は、レトロインバーズ型ペプチドとすることができる。低分子

40

50

物質は、1500Da未満、好ましくは1000Da未満、さらにより好ましくは500Da未満の分子量を有する分子である。また、低分子物質は、他の分子構造、例えば、生物学的に適合する有機ポリマーにコンジュゲートすることができる。

【0060】

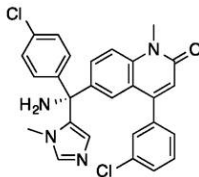
一部の実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、R11577 (Zarnestra、チピファルニブ (Tipifarnib))、SCH66336 (ロナファルニブ (Lanafarnib))、FTI-277、GGTI-298、BMS-214664、L-778、及びL-123からなる群より選択される。

【0061】

一部の実施形態において、本発明のファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤はチピファルニブである。本明細書において使用するように、「チピファルニブ」という用語は、Zarnestra (商標) (J&JPRD) という商品名でも知られており、以下に示す構造を有する、FTase阻害剤の(R)-6-[アミノ(4-クロロフェニル)(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]-4-(3-クロロフェニル)-1-メチル-2(1H)-キノリノン (R115777としても特定される) を指す。

10

【化1】



20

【0062】

本明細書において使用するように、「組合せ」という用語は、第1の薬剤を、さらなる(第2、第3などの)薬剤と共に提供するすべての投与形態を指すために用いられる。薬剤は、共に、別個に、又は連続して、及び任意の順で、投与することができる。組合せで投与される薬剤は、薬剤を送達する対象において生物学的活性を有する。したがって、本発明の文脈内において、組合せは少なくとも2つの異なる薬剤を含み、一方の薬剤が少なくともキナーゼ阻害剤であり、他方の薬剤がファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である。一部の場合において、本発明の組合せは、がん細胞、特にDTCの合成致死をもたらす。

30

【0063】

「治療有効量」とは、所望の治療結果を得るため、必要な投与量及び期間において有効な量を指す。薬剤の治療有効量は、個人の病状、年齢、性別、及び体重、薬剤が個人において所望の応答を誘発できることなどの要因に応じて変わり得る。また、治療有効量は、抗体又は抗体部分の任意の毒性又は有害な作用を治療的に有益な作用が上回るものである。薬剤の効果的な投与量及び投与レジメンは、処置する疾患又は状態によって決まり、当業者が決定することができる。当業者である医師は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定して処方することができる。例えば、医師は、所望の治療効果を達成するために必要とされるものよりも低いレベルで、医薬組成物中に使用する薬剤の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで投与量を次第に増加させることができる。一般に、本発明の組成物の適切な用量は、特定の投与レジメンにより治療効果を生じるのに有効な最も低い用量である化合物の量であり得る。そうした有効用量は一般に、上述の要因によって決まり得る。例えば、治療用途のための治療有効量は、疾患の進行を安定化できるということによって判定することができる。治療有効量の治療用化合物は、対象における腫瘍サイズを小さくする又はさもなくば症状を改善することができる。当業者は、そうした量を、対象のサイズ、対象の症状の重篤度、及び選択した特定の組成物又は投与経路などの要因に基づいて決定することができる。薬剤の治療有効量の例示的で非限定的な範囲は、約0.1~100mg/kg、例えば約0.1~50mg/kg、例えば約0.1~20mg/kg、例えば約0.1~10mg/kg、例えば約0.5、例えば約0.3、約1、約3

40

50

mg/kg、約5mg/kg、又は約8mg/kgである。本発明の抗体の治療有効量の例示的で非限定的な範囲は、0.02~100mg/kg、例えば約0.02~30mg/kg、例えば約0.05~10mg/kg、又は0.1~3mg/kg、例えば約0.5~2mg/kgである。投与は、例えば、静脈内、筋肉内、腹腔内、又は皮下でとすることができ、例えば標的部位の近位に投与することができる。上述の処置方法及び用途における投与レジメンは、最適な所望の応答（例えば治療応答）をもたらすように調整される。例えば、単回のボラスを投与してもよく、数回の分割用量を経時で投与してもよく、又は、治療状況の緊急事態が示されれば、用量を比例して減らす若しくは増加させてもよい。一部の実施形態において、処置効力は、治療時に、例えば所定の時点でモニタリングされる。非限定的な例として、本発明における処置は、処置開始後1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39又は40日目の少なくとも1日に、又はあるいは1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19又は20週目の少なくとも1週に、又はそれを任意に組み合わせて、1日あたり約0.1~100mg/kg、例えば、0.2、0.5、0.9、1.0、1.1、1.5、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、40、45、50、60、70、80、90又は100mg/kgの量の、本発明の薬剤の1日用量として、単回用量又は24、12、8、6、4、若しくは2時間毎に分割用量を使用して、又はそれを任意に組み合わせて使用して提供することができる。

#### 【0064】

典型的に、本発明の薬剤は、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物の形態で対象に投与される。この組成物に使用することができる薬学的に許容される担体は、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、植物性飽和脂肪酸の部分的なグリセリド混合物、水、塩又は電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン-ポリオキシプロピレン-ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂を含むが、これらに限定されない。対象への投与における使用では、組成物は、対象への投与のために製剤化し得る。本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレー、経局所、経直腸、経鼻、経口腔、経膈で、又は留置リザーバーを介して投与することができる。本明細書で使用されるものは、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝内、病変内、及び頭蓋内の注射又は注入技術を含む。本発明の組成物の滅菌注射剤形は、水性又は油性懸濁液とすることができる。これらの懸濁液は、適切な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野において既知の技術に従って製剤化することができる。また、滅菌注射調製物は、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌の注射可能な溶液又は懸濁液とすることができる。使用できる許容可能なビヒクル及び溶媒のなかには、水、リンゲル液、及び等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の固定油は、従来より、溶媒又は懸濁媒体として使用されている。この目的で、合成モノグリセリド又はジグリセリドを含む任意の刺激の少ない固定油を使用することができる。脂肪酸、例えばオレイン酸及びそのグリセリド誘導体は、オリーブ油又はヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油、特にそれらのポリオキシエチル化タイプと同様に、注射剤の調製に有用である。また、これらの油溶液又は懸濁液は、長鎖アルコール希釈剤又は分散剤、例えばエマルション及び懸濁液を含む薬学的に許容される投与剤形の製剤に一般的に使用されるカルボキシメチルセルロース若しくは同様の分散剤を含有することができる。また、Tween、Spanなどの他の一般的に使用される界面活性剤、及び薬学的に許容される固体、液体、又

は他の投与剤形の製造に一般的に使用される他の乳化剤又は生物学的利用能増強剤も、製剤の目的で使用することができる。本発明の組成物は、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液又は溶液を含むが、これらに限定されない、任意の経口に許容される投与剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトース及びコーンスターチを含む。また、滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムが、典型的に添加される。カプセル剤形での経口投与では、有用な希釈剤としては、例えばラクトースを含む。経口使用に水性懸濁液を必要とするとき、活性成分は乳化剤及び懸濁剤と組み合わせられる。望ましい場合、特定の甘味料、香味料、又は着色剤を添加することもできる。あるいは、本発明の組成物は、直腸投与のための坐剤の剤形で投与することができる。これらは、薬剤を、室温では固体であるが直腸温では液体であり、したがって直腸で融解して薬物を放出する適切な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製することができる。そうした材料としては、カカオバター、ミツロウ、及びポリエチレングリコールを含む。また、本発明の組成物は、特に、眼、皮膚、又は下部腸管の疾患を含む、局所の適用によって容易に到達可能である領域又は器官を処置の標的に含むとき、経局所で投与することができる。適切な局所用製剤は、これらの領域又は器官のそれぞれに対して容易に調製される。局所の適用では、組成物は、1つ以上の担体に懸濁又は溶解した活性成分を含有する適切な軟膏剤に製剤化することができる。本発明の化合物の局所投与のための担体は、鉱物油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックス及び水を含むが、これらに限定されない。あるいは、組成物は、1つ以上の薬学的に許容される担体に懸濁又は溶解した活性成分を含有する適切なローション剤又はクリーム剤に製剤化することができる。適切な担体は、鉱物油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルズワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水を含むが、これらに限定されない。下部腸管のための局所の適用は、直腸坐剤（上述を参照）又は適切な浣腸剤で行うことができる。また、貼付剤も使用することができる。また、本発明の組成物は、鼻エアロゾル又は吸入によって投与することができる。そうした組成物は、医薬製剤の分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコール若しくは他の適切な保存剤、生物学的利用能を増強させるための吸収促進剤、フルオロカーボン、及び/又は他の従来の可溶化剤若しくは分散剤を使用して、生理食塩水中の溶液として調製することができる。例えば、この発明の医薬組成物に存在する抗体は、100 mg (10 mL)又は500 mg (50 mL)の単回使用バイアルのいずれかにおいて10 mg/mLの濃度で提供することができる。製品は、9.0 mg/mLの塩化ナトリウム、7.35 mg/mLのクエン酸ナトリウム二水和物、0.7 mg/mLのポリソルベート80、及び滅菌注射用水中において静脈内投与用に製剤化する。pHは6.5に調整する。この発明の医薬組成物における抗体の例示の適切な投与量範囲は、約1 mg/m<sup>2</sup> ~ 500 mg/m<sup>2</sup>とすることができる。しかしながら、これらの計画は例示であり、臨床試験において決定する必要がある医薬組成物における特定の抗体の親和性及び許容性を考慮して、最適な計画及びレジメンを適応させることができるということが理解される。注射（例えば筋肉内、静脈内）のための本発明の医薬組成物は、滅菌バッファー水（例えば筋肉内では1 mL）、約1 ng ~ 約100 mg、例えば約50 ng ~ 約30 mg以上、好ましくは約5 mg ~ 約25 mgの本発明の阻害剤を含有するように調製することができる。

#### 【0065】

本発明のさらなる目的は、特にがんの処置に使用するための、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤とキナーゼ阻害剤とを含む医薬組成物又はキット（パーツキット）に関する。

#### 【0066】

「キット」、「製品」、又は「組合せ製剤」という用語は、本明細書において使用するように、上述で規定するような組合せのパートナーを、個別に、又は特定の量の組合せパートナーを含む様々な既定の組合せの使用によって、すなわち共に、又は様々な時点で服

10

20

30

40

50

用することができるという意味で、特に「パーツキット」を規定する。そして、パーツキットのパーツは、例えば、共に、又は、時間をずらして、すなわち、パーツキットの任意のパートにつき異なる時点且つ同じ又は異なる時間間隔で、投与することができる。組合せ製剤で投与する組合せパートナーの総量の比は、変わり得る。組合せパートナーは、同じ経路又は異なる経路で投与することができる。

【0067】

本発明を以下の図面及び実施例によってさらに記載する。しかしながら、これらの実施例及び図面は、本発明の範囲を限定するとしていかようにも解釈されるべきでない。

【実施例】

【0068】

*In vitro*

RAS関連GTPase RHOBが、EGFR-TKIにより処置したEGFR突然変異肺がん細胞におけるAKT経路を介する細胞死の抑止において中心的役割を有することを近年報告した<sup>18</sup>。高RHOB腫瘍レベルにより、EGFR-TKIで処置したEGFR活性化突然変異を有するNSCLC患者の早期の再発を予測することを見出した。また、これは、BRAf阻害剤のベムラフェニブで処置したBRAf突然変異黒色腫においても該当し<sup>19</sup>、RHOB経路が、DTC状態の獲得を誘導し得る受容体型チロシンキナーゼ(RTK)-ERK経路阻害と共通する適応機序であり得ることを示唆した。また、治療誘導性老化(TIS)の既知のプロセスにおけるいくつかの特徴を共有し<sup>20</sup>、いくつかの特定の特徴も示す、EGFR-TKI処置後の*In vitro*における薬剤耐性に関連した新しい表現型を同定した(データを示さず)。したがって、この表現型を「老化様」と呼ぶことにする。これらの観察結果は、十分に記載されているPC9、また、すべてがEGFR-TKIに初期の感受性を示すが、EGFR-TKIに対してDTCを生じることができることについては未だ特性評価されていないHCC827、HCC4006、H3255、及びHCC2935を含む、(バルク集団における潜在的な抵抗性サブクローンが存在しないように前もってクローニングした)EGFR突然変異肺細胞株群におけるDTC状態の広範な表現型特性評価から得られる。驚いたことに、これらの細胞株すべてが、EGFR-TKI処置(1µMのエルロチニブ又はオシメルチニブ)の数日後にDTCを生じさせることができたが、細胞分裂速度/細胞停止、又は増殖クローンの発生动態などの複数の重要なパラメータについて、細胞株間及び細胞株内の高変動性を観察した。例えば、PC9、HCC827、及びHCC4006は、エルロチニブの処置後に、増殖抵抗性クローンを生じさせることができたが、HCC2935及びH3225細胞株におけるエルロチニブ処置後に、抵抗性クローンを観察することはなかった(データを示さず)。

【0069】

これらの違いにもかかわらず、また、細胞株におけるDTC状態の共通の特徴が、TISプロセスと一致する、主に平坦で拡大した形態である、処置時の細胞形態再編成であることを観察した(データを示さず)。これらの形態学的変化をさらに調査し、TKI処置開始の数日後にアクチンストレスファイバー産生における強力な増加を観察した(データを示さず)。アクチン重合化は、GTPaseによって統制される、厳密に調節されたプロセスである。標的治療への抵抗性におけるRHOBの役割に対する知識から、このGTPaseが、EGFR-TKIに対するストレスファイバー産生の原因となり得るかどうかを評価した。まず、RHOBタンパク質発現及び活性が、すべての細胞株のDTCにおいて大きく増加するが、RHOA及びRHOCは強力に阻害されることを観察した(データを示さず)。また、RHOBのsiRNA特異的阻害、及びC3細胞外酵素(tatC3)を用いるRHO-GTPaseの薬理的阻害が、アクチンストレスファイバーの産生を強力に低下させるだけでなく、DTC生存を強力に低下させ、アクチン再構築と薬剤耐性との関連付けを示唆することを見出した(データを示さず)。

【0070】

RHOBには、臨床において適合する特定の阻害剤がないが、その活性は、そのプレニ

10

20

30

40

50

ル化状態（ファルネシル化又はゲラニルゲラニル化のいずれか）によって決まり、したがって、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤（FTi）又はゲラニルゲラニルトランスフェラーゼ阻害剤（GGTi）による標的とすることができる<sup>21-23</sup>。ゆえに、複数のEGFR突然変異細胞株（PC9、HCC827、及びHCC4006）においてエルロチニブと組み合わせたFTi又はGGTiの効力を*in vitro*において測定することを決めた。1  $\mu$ MのGGTI298との組合せは、抵抗性増殖クローンの発生を抑止しないが（図1A～図1C）、FTiのチピファルニブとの組合せは、1  $\mu$ M（図1A～図1C）、また、0.1  $\mu$ M（図1D～図1F）で使用したとき、すべての薬剤耐性細胞を効果的に排除し、抵抗性クローンの発生を十分に抑止した。興味深い点として、アレクチニブで処置したALK転座肺がん細胞（例えばH3122）（図1G）、又は、ベムラフェニブで処置したBRAF突然変異黒色腫細胞（A375）（図1H）などの他の発癌モデルにおいて、同様の結果を観察し、チピファルニブでの共処置が、（RTK）-ERK経路を標的とする他の標的治療を妨害し得ることを示唆した。

10

#### 【0071】

0.1  $\mu$ Mで単独で用いたチピファルニブは、PC9及びHCC827細胞の増殖においてほとんど効果を示さないか、効果がないが（データを示さず）、HCC4006（データを示さず）、A375、及びH3122においていくらかの細胞増殖抑制効果を示し、これは、チピファルニブを1  $\mu$ Mで用いたとき悪化した（データを示さず）。重要な点として、チピファルニブ（0.1  $\mu$ M）とエルロチニブ（1  $\mu$ M）との組合せが、数日間の処置後に残存するDTCがないことによって明らかにされるように完全な細胞死をもたらした（データを示さず）。興味深い点として、EGFR突然変異を有するNSCLC患者に対する標準的な第一選択処置として現在用いられる第3世代EGFR-TKIのオシメルチニブで、同じ結果を観察した（データを示さず）。

20

#### 【0072】

全体として、この*in vitro*のデータは、ファルネシルトランスフェラーゼ（ゲラニルゲラニルトランスフェラーゼではなく）阻害が様々な発癌の場合においてチロシナーゼ阻害剤への抵抗性の発生を抑止することができるということを強く示唆している。刺激的な点として、近年掲載されたI相の臨床試験は、エルロチニブとチピファルニブとの組合せが患者において十分に耐容性を示すことを報告しているが<sup>24</sup>、この研究がEGFR突然変異NSCLC患者において行われていないので、組合せの効率を示してはい

30

#### 【0073】

##### In vivo

これまでに記載されているEGFR L858R/T790M肺患者由来異種移植モデル（TP103、Pax Ares' lab、CNIO Madrid）を、6～8週齢のNSGマウス（Charles River）に皮下移植し、腫瘍を株化させ、サイズ（平均300～350 mm<sup>3</sup>）を対応させて、その後、マウスを、ビヒクル（n=3）、チピファルニブ（n=3）、オシメルチニブ（n=6）、及びオシメルチニブ+チピファルニブ（n=6）のグループに無作為に割り当てた。チピファルニブを、5日/週において1日2回、80 mg/Kgで経口強制投与によって投与し、オシメルチニブを、5日/週において1日1回、5 mg/Kgで経口強制投与によって投与した。腫瘍サイズを、腫瘍の長さ及び幅をノギスで測定することで測定し、腫瘍体積を、体積 = 0.5236 × 長さ × 幅<sup>2</sup>（mm）として計算し、マウスの体重を週に1回量った。Graph Pad Prism（Graph Padソフトウェア）を用いて、PFS及びOSプロットのために対応のない両側t検定又はマンテル-コックスを行った（図2A～図2E）。

40

#### 【0074】

##### 参考文献

本願において、種々の参考文献によって、本発明が属する技術の現状が記載されている。これらの参考文献の開示は、本明細書において言及によって本開示に援用される。

1. Fitzmaurice, C. et al. The Global Burd

50

- en of Cancer 2013. JAMA Oncol 1, 505-527, doi:10.1001/jamaoncol.2015.0735 (2015).
2. Rosell, R. et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 13, 239-246, doi:10.1016/S1470-2045(11)70393-X (2012). 10
3. Engelman, J. A. et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. Science 316, 1039-1043, doi:10.1126/science.1141478 (2007).
4. Takezawa, K. et al. HER2 amplification: a potential mechanism of acquired resistance to EGFR inhibition in EGFR-mutant lung cancers that lack the second-site EGFR T790M mutation. Cancer discovery 2, 922-933, doi:10.1158/2159-8290.CD-12-0108 (2012). 20
5. Thomson, S. et al. Epithelial to mesenchymal transition is a determinant of sensitivity of non-small-cell lung carcinoma cell lines and xenografts to epidermal growth factor receptor inhibition. Cancer research 65, 9455-9462, doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-1058 (2005).
6. Yu, H. A. et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers. Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research 19, 2240-2247, doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2246 (2013). 30
7. Calvayrac, O., Pradines, A., Pons, E., Mazieres, J. & Guibert, N. Molecular biomarkers for lung adenocarcinoma. The European respiratory journal 49, doi:10.1183/13993003.01734-2016 (2017). 40
8. Sequist, L. V. et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. Sci Transl Med 3, 75ra26, doi:10.1126/scitranslmed.3002003 (2011).
9. Niederst, M. J. & Engelman, J. A. Bypass mechanisms of resistance to receptor tyrosine kinase inhibition in lung cancer 50

- r. *Sci Signal* 6, re6, doi:10.1126/scisignal.2004652 (2013).
10. Thress, K. S. et al. Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nature medicine* 21, 560-562, doi:10.1038/nm.3854 (2015).
11. Sharma, S. V. et al. A chromatin-mediated reversible drug-tolerant state in cancer cell subpopulations. *Cell* 141, 69-80, doi:10.1016/j.cell.2010.02.027 (2010).
12. Hata, A. N. et al. Tumor cells can follow distinct evolutionary paths to become resistant to epidermal growth factor receptor inhibition. *Nature medicine* 22, 262-269, doi:10.1038/nm.4040 (2016).
13. Ramirez, M. et al. Diverse drug-resistance mechanisms can emerge from drug-tolerant cancer persister cells. *Nature communications* 7, 10690, doi:10.1038/ncomms10690 (2016).
14. Guler, G. D. et al. Repression of Stress-Induced LINE-1 Expression Protects Cancer Cell Subpopulations from Lethal Drug Exposure. *Cancer cell* 32, 221-237 e213, doi:10.1016/j.ccell.2017.07.002 (2017).
15. Fallahi-Sichani, M. et al. Adaptive resistance of melanoma cells to RAF inhibition via reversible induction of a slowly dividing de-differentiated state. *Molecular systems biology* 13, 905, doi:10.15252/msb.20166796 (2017).
16. Liao, B. B. et al. Adaptive Chromatin Remodeling Drives Glioblastoma Stem Cell Plasticity and Drug Tolerance. *Cell stem cell* 20, 233-246 e237, doi:10.1016/j.stem.2016.11.003 (2017).
17. Kesarwani, M. et al. Targeting c-FOS and DUSP1 abrogates intrinsic resistance to tyrosine-kinase inhibitor therapy in BCR-ABL-induced leukemia. *Nature medicine* 23, 472-482, doi:10.1038/nm.4310 (2017).
18. Calvayrac, O. et al. The RAS-related GTPase RHOB confers resistance to EGFR-tyrosine kinase inhibitors in non-small-cell lung cancer via an AKT-dependent mechanism. *EMBO molecular medicine* 9, 238-250, doi:10.15252/emmm.201606646 (2017).



19. Delmas, A. et al. The c-Jun/RHOB/AKT pathway confers resistance of BRAF-mutant melanoma cells to MAPK inhibitors. *Oncotarget* 6, 15250-15264, doi:10.18632/oncotarget.3888 (2015).

20. Ewald, J. A., Desotelle, J. A., Wilding, G. & Jarrard, D. F. Therapy-induced senescence in cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 102, 1536-1546, doi:10.1093/jnci/djq364 (2010).

21. Lebowitz, P. F., Davide, J. P. & Prendergast, G. C. Evidence that farnesyltransferase inhibitors suppress Ras transformation by interfering with Rho activity. *Mol Cell Biol* 15, 6613-6622, doi:10.1128/mcb.15.12.6613 (1995).

22. Chen, Z. et al. Both farnesylated and geranylgeranylated RhoB inhibit malignant transformation and suppress human tumor growth in nude mice. *J Biol Chem* 275, 17974-17978, doi:10.1074/jbc.C000145200 (2000).

23. Lebowitz, P. F. & Prendergast, G. C. Non-Ras targets of farnesyltransferase inhibitors: focus on Rho. *Oncogene* 17, 1439-1445, doi:10.1038/sj.onc.1202175 (1998).

24. Jazieh, K. et al. A phase I study of the farnesyltransferase inhibitor Tipifarnib in combination with the epidermal growth factor tyrosine kinase inhibitor Erlotinib in patients with advanced solid tumors. *Invest New Drugs* 37, 307-314, doi:10.1007/s10637-018-0662-1 (2019).

10

20

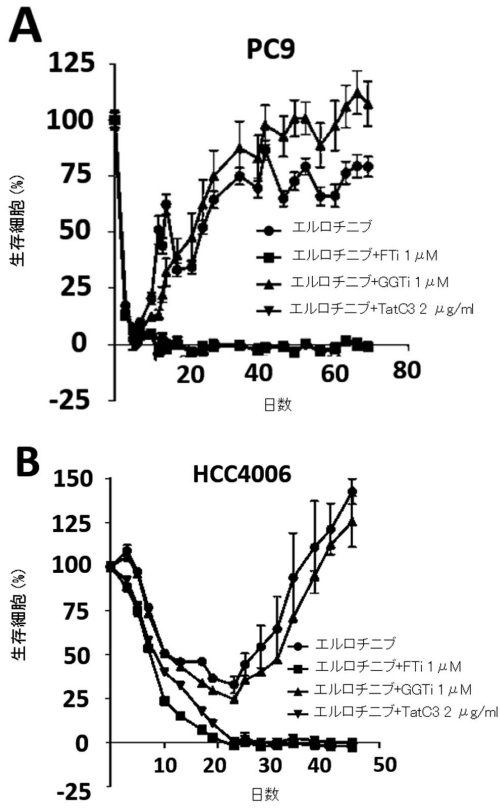
30

40

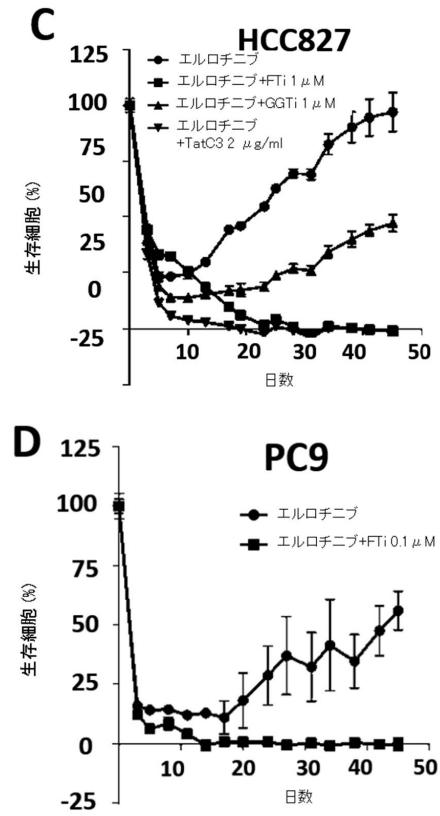
50

【 図 面 】

【 図 1 A - B 】



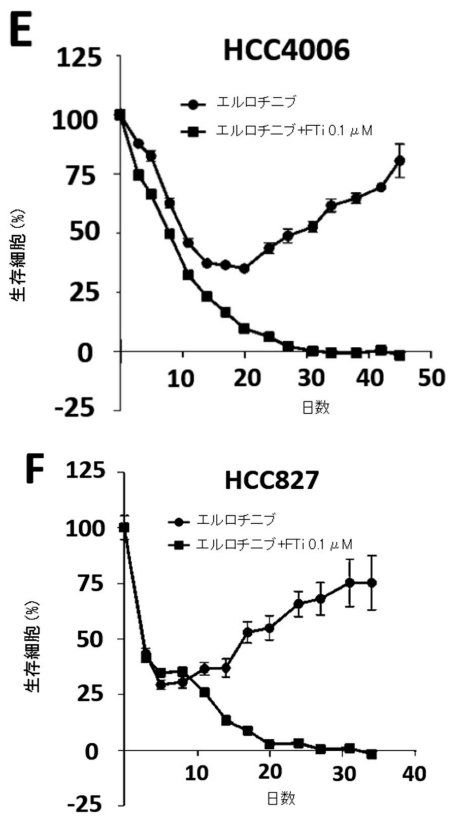
【 図 1 C - D 】



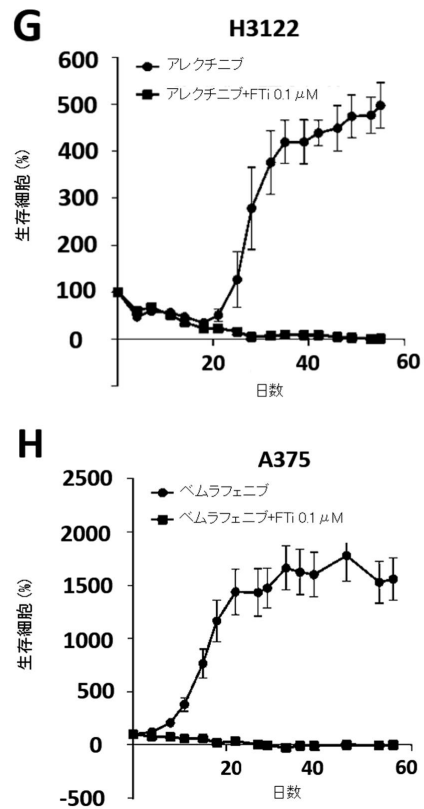
10

20

【 図 1 E - F 】



【 図 1 G - H 】

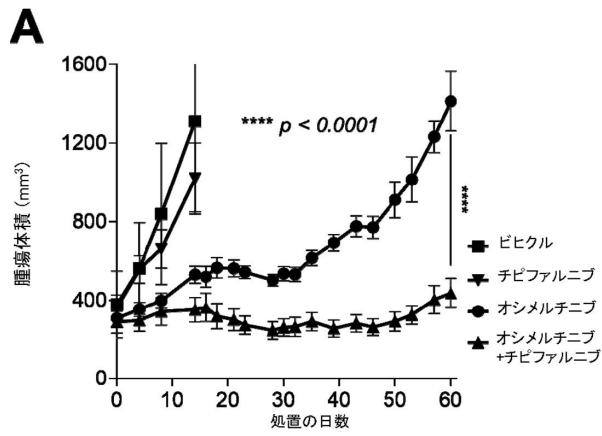


30

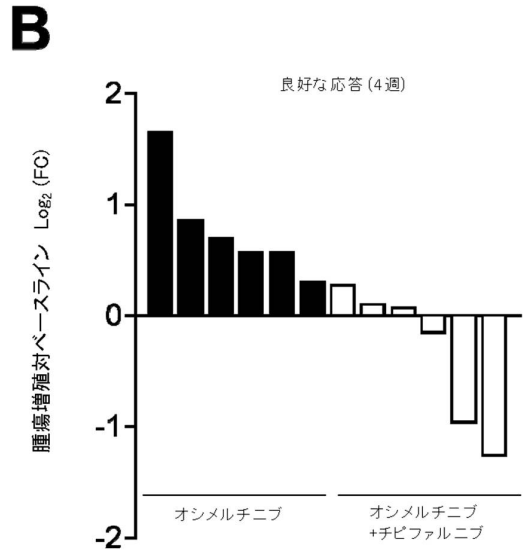
40

50

【 図 2 A 】

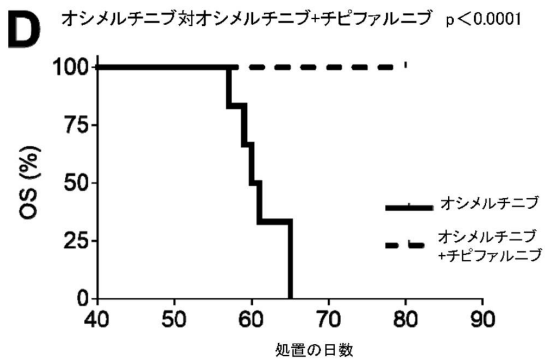
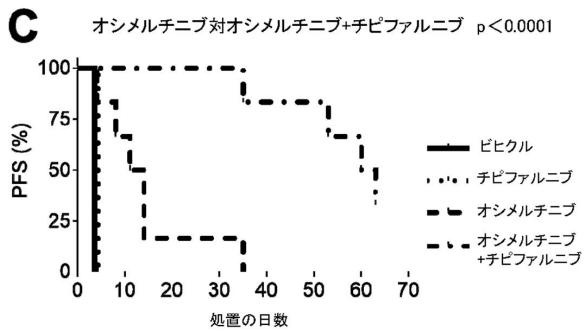


【 図 2 B 】

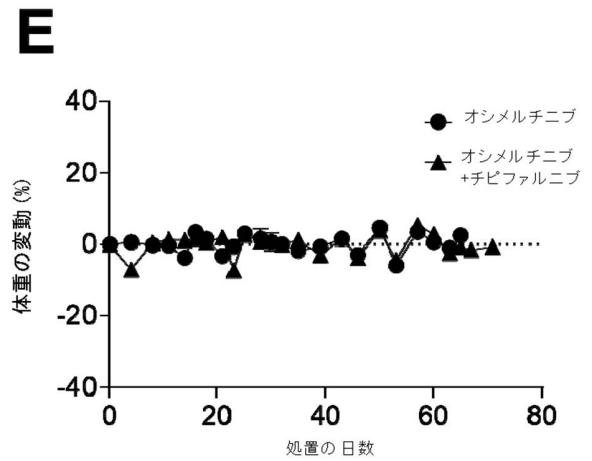


10

【 図 2 C - D 】



【 図 2 E 】



20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2020/081309

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
INV.	A61K31/4709 A61K31/517 A61K31/4706 A61K31/496 A61K31/5377 A61K31/675	A61K31/4184 A61K31/4985 A61K45/06
	A61K31/437 A61K31/506 A61P35/00	A61K31/4545 A61K31/519
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61P 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, EMBASE, CHEM ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/085518 A2 (KURA ONCOLOGY INC [US]) 11 May 2018 (2018-05-11) paragraphs [0009], [0199]; claims 1,12,30; examples 1-4 -----	3,5-11, 13,16
A	RUSSELL R HOOVER ET AL: "Overcoming STI571 resistance with the farnesyl transferase inhibitor SCH66336", BLOOD, vol. 100, no. 3, 1 August 2002 (2002-08-01), pages 1068-1071, XP055689481, US ISSN: 0006-4971, DOI: 10.1182/blood.V100.3.1068 abstract ----- -/--	1-17
<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 *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 *Z* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search  21 January 2021		Date of mailing of the international search report  02/02/2021
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  Allnutt, Sarah

10

20

30

40

1

50

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2020/081309
---

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GOTLIB J ET AL: "Abstract 3384: Tipifarnib (Zarnestra) and imatinib (Gleevec) combination therapy in patients with advanced chronic myelogenous leukemia (CML): preliminary results of a phase I study", BLOOD, THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 102, 1 January 2003 (2003-01-01), pages 909-910, XP009520159, ISSN: 0006-4971 the whole document -----	1-3,5-7, 16,17
X	WO 2006/135636 A2 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; BAUMANN CHRISTIAN ANDREW [US] ET AL.) 21 December 2006 (2006-12-21) page 226, paragraph 2; claim 1 -----	1,5,6, 16,17
X	GIOVANNI MARTINELLI ET AL: "Farnesyltransferase Inhibition in Hematologic Malignancies: The Clinical Experience With Tipifarnib", CLIN ADV HEMATOL ONCOL,, vol. 6, 1 May 2008 (2008-05-01), pages 303-310, XP009520143, page 308, column 1, paragraph 2 page 307, column 1, paragraph 3 - column 2, paragraph 1 -----	1,3,5-7, 16,17

10

20

30

40

1

50

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2020/081309

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018085518 A2	11-05-2018	AR 110031 A1	13-02-2019
		AU 2017353838 A1	23-05-2019
		BR 112019009000 A2	16-07-2019
		CA 3042747 A1	11-05-2018
		CN 110325212 A	11-10-2019
		EA 201991091 A1	29-11-2019
		EP 3534885 A2	11-09-2019
		JP 2019534290 A	28-11-2019
		KR 20190082247 A	09-07-2019
		PH 12019500927 A1	19-08-2019
		SG 11201903786U A	30-05-2019
		TW 201818965 A	01-06-2018
		US 2018187266 A1	05-07-2018
		WO 2018085518 A2	11-05-2018
WO 2006135636 A2	21-12-2006	AU 2006258046 A1	21-12-2006
		BR PI0611923 A2	20-01-2009
		CA 2611584 A1	21-12-2006
		CN 101242838 A	13-08-2008
		EP 1893206 A2	05-03-2008
		JP 2008545785 A	18-12-2008
		KR 20080019695 A	04-03-2008
		US 2006281771 A1	14-12-2006
		WO 2006135636 A2	21-12-2006

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/506	

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,N  
E,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,IT,JO,JP,K  
E,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,N  
G,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,  
TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T W E E N

2 . S P A N

ナルボンヌ 1 1 8

(71)出願人 517269518

アンスティチュ・クロディウス・ルゴー

INSTITUT CLAUDIUS REGAUD

フランス国、エフ - 3 1 1 0 0 トゥールーズ、アヴェニュー・イレーヌ・ジョリオ - キュリー 1

(74)代理人 100121728

弁理士 井関 勝守

(74)代理人 100165803

弁理士 金子 修平

(74)代理人 100170900

弁理士 大西 渉

(72)発明者 カルヴェラック, オリヴィエ

フランス国 3 1 0 3 7 - セエス 5 3 7 1 7 トゥールーズ セデックス1 アヴェニュー・ユベール・キュリアン 2 セエールセテ - ユ1037

(72)発明者 ファーヴル, ジル

フランス国 3 1 0 3 7 トゥールーズ アヴェニュー・ユベール・キュリアン 2 セエールセテ - ユ1037

(72)発明者 フィガロル, サラ

フランス国 3 1 0 3 7 - セエス 5 3 7 1 7 トゥールーズ セデックス1 アヴェニュー・ユベール・キュリアン 2 セエールセテ - ユ1037

F ターム (参考) 4C084 AA20 NA05 ZB261 ZB271 ZC202 ZC751

4C086 AA01 AA02 BC38 BC42 BC46 BC73 CB05 GA07 GA16 MA02

MA04 MA52 MA55 NA05 ZB26 ZB27 ZC20 ZC51