(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-535913
(P2024-535913A)
(43)公表日　令和6年10月2日(2024.10.2)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/675 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		４Ｃ０８５
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*39/395 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｕ	

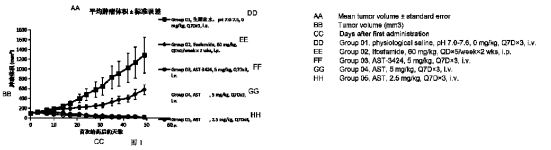
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全170頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-518869(P2024-518869)
(86)(22)出願日　令和4年9月23日(2022.9.23)
(85)翻訳文提出日　令和6年5月24日(2024.5.24)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/120817
(87)国際公開番号　WO2023/046060
(87)国際公開日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(31)優先権主張番号　202111130589.3
(32)優先日　令和3年9月26日(2021.9.26)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　517319271
アセンタウィッツ ファーマシューティカルズ リミテッド
中華人民共和国、５１８１２２ グァンドン、シェンジェン、ピンシャン ディストリクト、ケンジ ストリート、ジンシャ コミュニティ、ジンフイ ロード ナンバー１４、バイオメディカル イノヴェイション インダストリアル パーク、ビルディング１０、フロア１０、ルーム１００３
(74)代理人　110000970
弁理士法人 楓国際特許事務所
(72)発明者　デュアン ジャンーシン
中華人民共和国、５１８１１８ グァン
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＫＲＡＳ変異を有するがん患者の治療

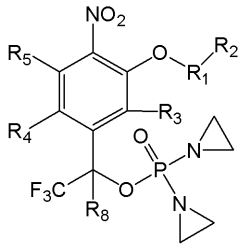
(57)【要約】
ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための方法、ならびに医薬用途。



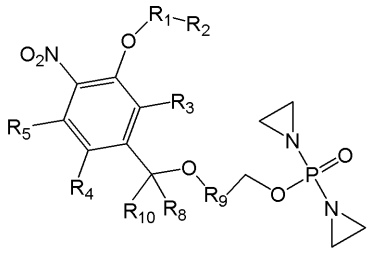
10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法。
【請求項２】
前記化合物が、構造式１／２／３／４／５／６、およびその塩、エステル、溶媒和物、同位体異性体から選択される請求項１に記載の治療法であって、
【化１】

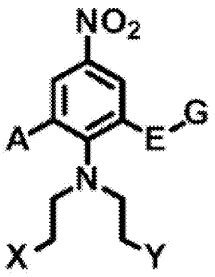


（１）



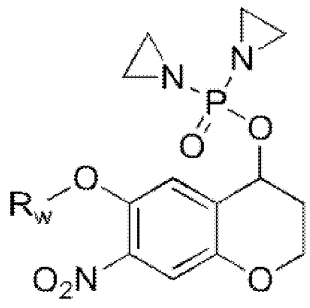
（２）、

式中、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ８、Ｒ９およびＲ１０の定義は、国際公開第２０２０２２８６８５号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２の請求項に記載されており、
【化２】



（３）、

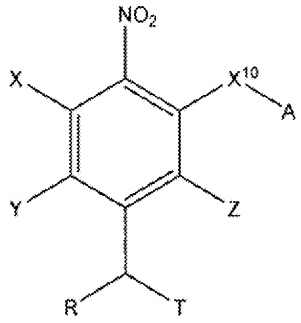
式中、Ａ、Ｅ、Ｇ、ＸおよびＹの定義は、国際公開第２０１９１９０３３１号である特許出願ＰＣＴ／ＮＺ２０１９／０５００３０（中国特許出願公開第１１１９１８８６４号である中国特許出願第２０１９８００２３４２３６号に対応）の請求項に記載されており、
【化３】



（４）、

式中、Ｒwの定義は、国際公開第２０２１０６８９５２号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０２８１の請求項に記載されており、

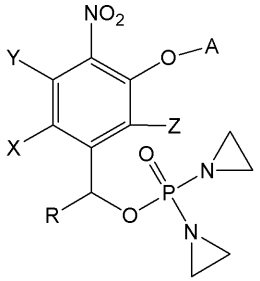
【化４】



（５）、

式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ、Ｔ、ＡおよびＸ^{10}の定義は、国際公開第２０１７０８７４２８号である特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８１３６２１４号である中国特許出願第２０１６８００２００１３２号に対応）の請求項に記載されており、

【化５】



（６）、

式中、

Ａは、置換または非置換のＣ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、ビアリールもしくは置換ビアリール、５～１５員ヘテロアリール、または－Ｎ＝ＣＲ^{1}Ｒ^{2}であり、ここで、置換基は、ハロゲノ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）－Ｏ－、－ＣＯ$_2$Ｈおよびそれらの塩、－ＯＲ^{100}、ＣＯ$_2$Ｒ^{100}、－ＣＯＮＲ^{101}Ｒ^{102}、－ＮＲ^{101}Ｒ^{102}、－ＮＲ^{100}ＳＯ$_2$Ｒ^{100}、－ＳＯ$_2$Ｒ^{100}、－ＳＯ$_2$ＮＲ^{101}Ｒ^{102}、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、ならびにＣ$_3$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリルからなる群から選択され、

式中、Ｒ^{100}、Ｒ^{101}およびＲ^{102}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、もしくはＣ$_6$～Ｃ$_{12}$アリールであり、または、Ｒ^{101}およびＲ^{102}は、それらが連結している窒素原子と共に、５～７員ヘテロ環を形成し、

上記において、アルキル基およびアリール基は、それぞれ１～３個のハロゲノ基または１～３個のＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基で置換されており、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ独立して、フェニルまたはメチルであり、

Ｘ、ＹおよびＺは、それぞれ独立して、水素またはハロゲノであり、

Ｒは、水素、またはＣ$_1$～Ｃ$_6$のアルキルもしくはハロゲン置換アルキルである、

治療法。

【請求項３】

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、卵管がん、原発性腹膜がん、胃がん、前立腺がん、肝臓がん、結腸がん、直腸がん、肺がんおよび膀胱がんからなる群から選択される、請求項１に記載の治療法。

【請求項４】

前記ＫＲＡＳ変異が、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｖ変異およびＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異からなる群から選択され、

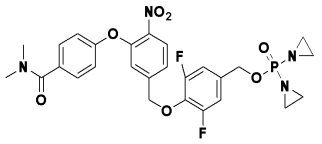
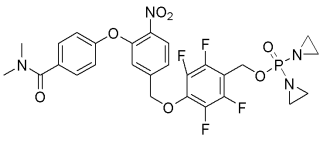
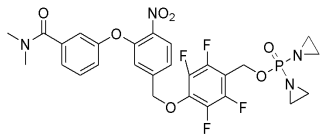
前記ＫＲＡＳ変異が、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異から選択されることが好ましい、

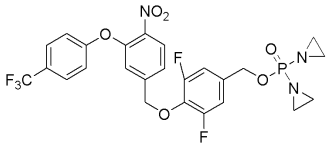
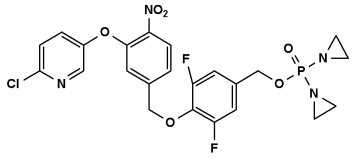
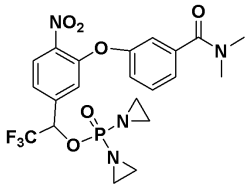
請求項１または２に記載の治療法。

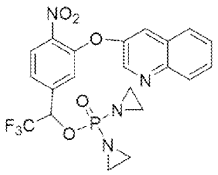
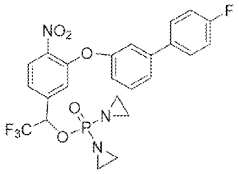
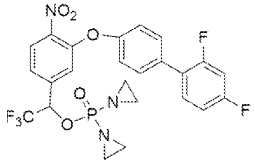
【請求項５】

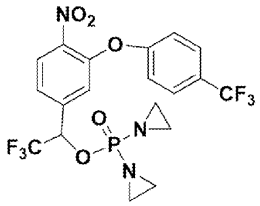
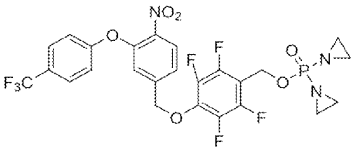
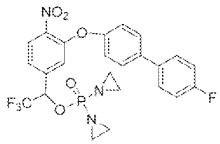
前記変異の腫瘍変異負荷（Ｔｕｍｏｒ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｌｏａｄ　（ｂｕｒｄｅｎ）：ＴＭＢ）レベルが中程度である、請求項４に記載の治療法。
【請求項６】
前記他の治療薬が、ＫＲＡＳ阻害剤および免疫療法薬からなる群から選択され、前記ＫＲＡＳ阻害剤は、ソトラシブ（ＡＭＧ５１０）、アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）、ＧＤＣ６０３６、ＬＹ３４９９４４６、ＪＮＪ７４６９９１５７（ＡＲＳ３２４８）およびＤ－１５５３からなる群から選択され、前記免疫療法薬は、ＰＤ－１モノクローナル抗体およびＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項１または２に記載の治療法。
【請求項７】
請求項２に記載の治療法であって、前記式（１）および前記式（２）の化合物が、

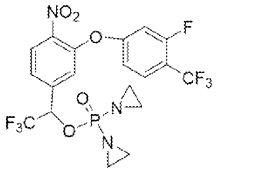
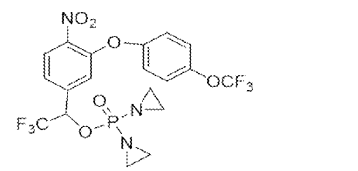
【化６】

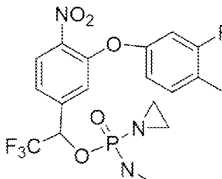
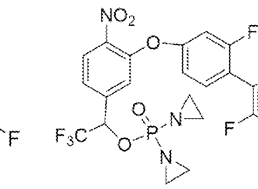
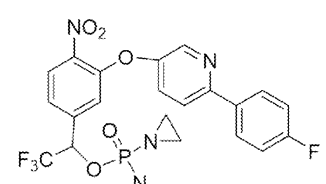

、

、



、

、


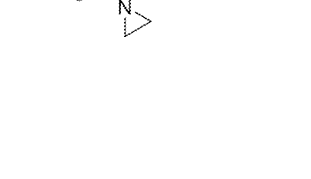

、

、


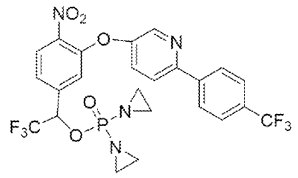
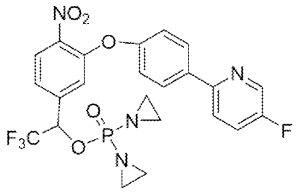
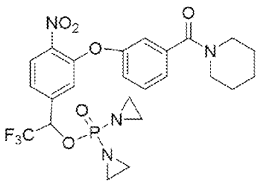
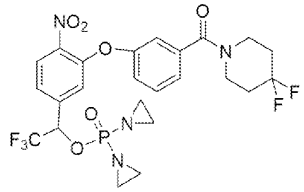
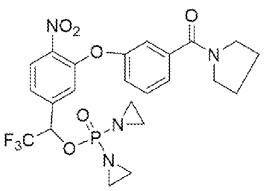
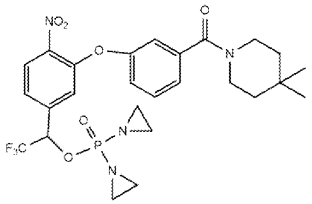
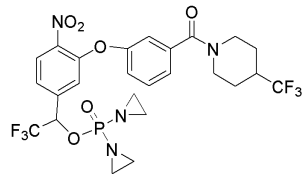
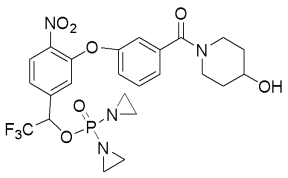
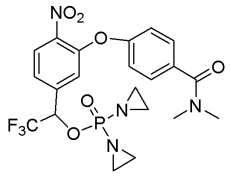
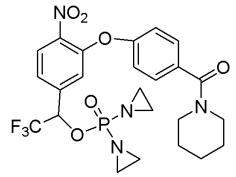
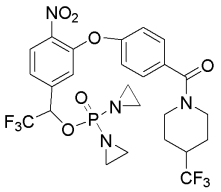
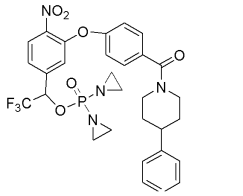
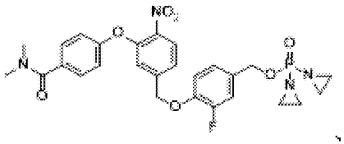
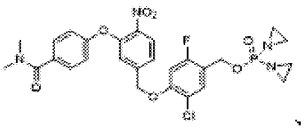
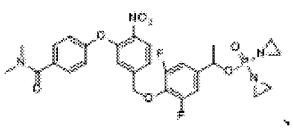
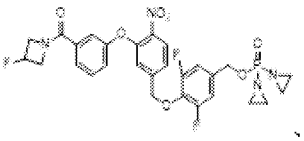
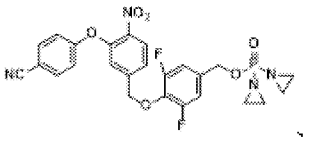
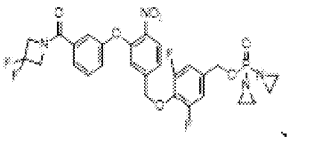
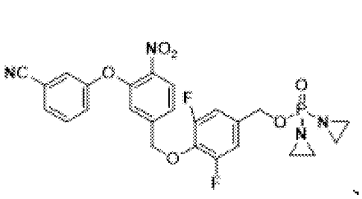
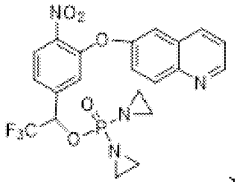
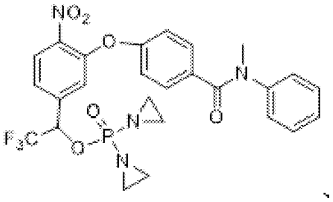







【化７】

10

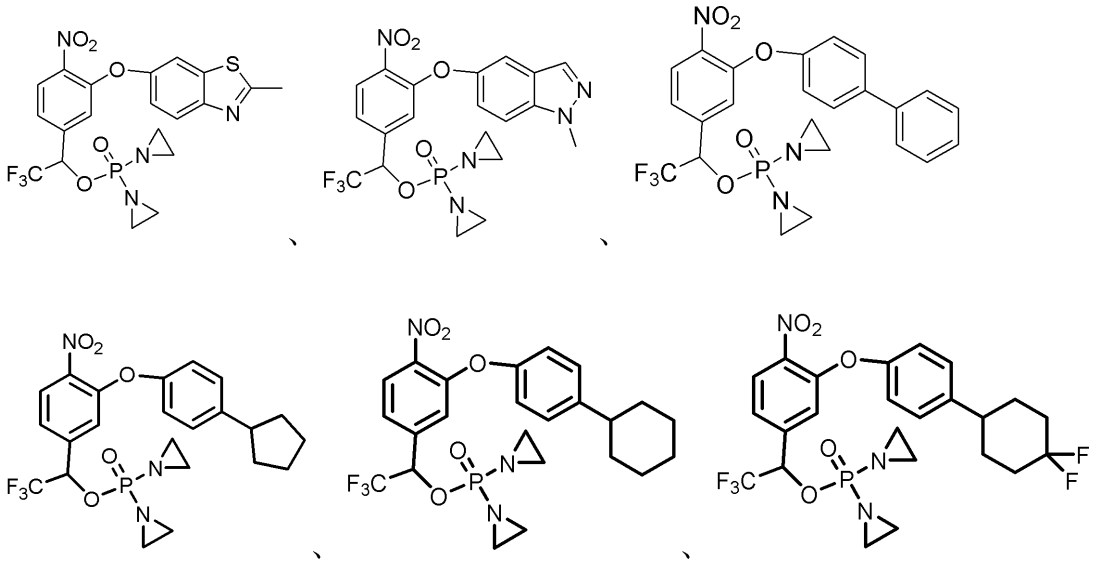
20

30

40

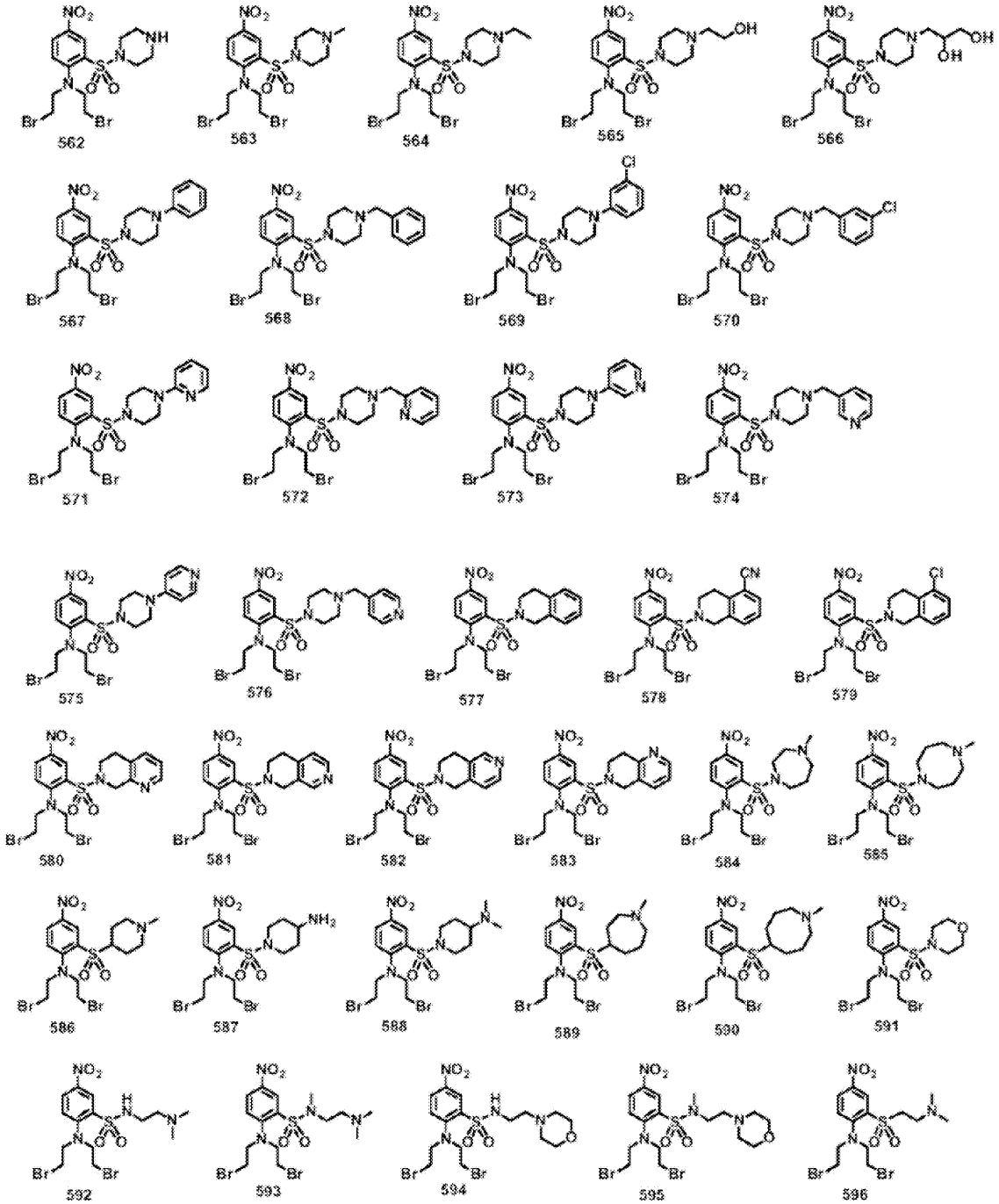
50

【化８】

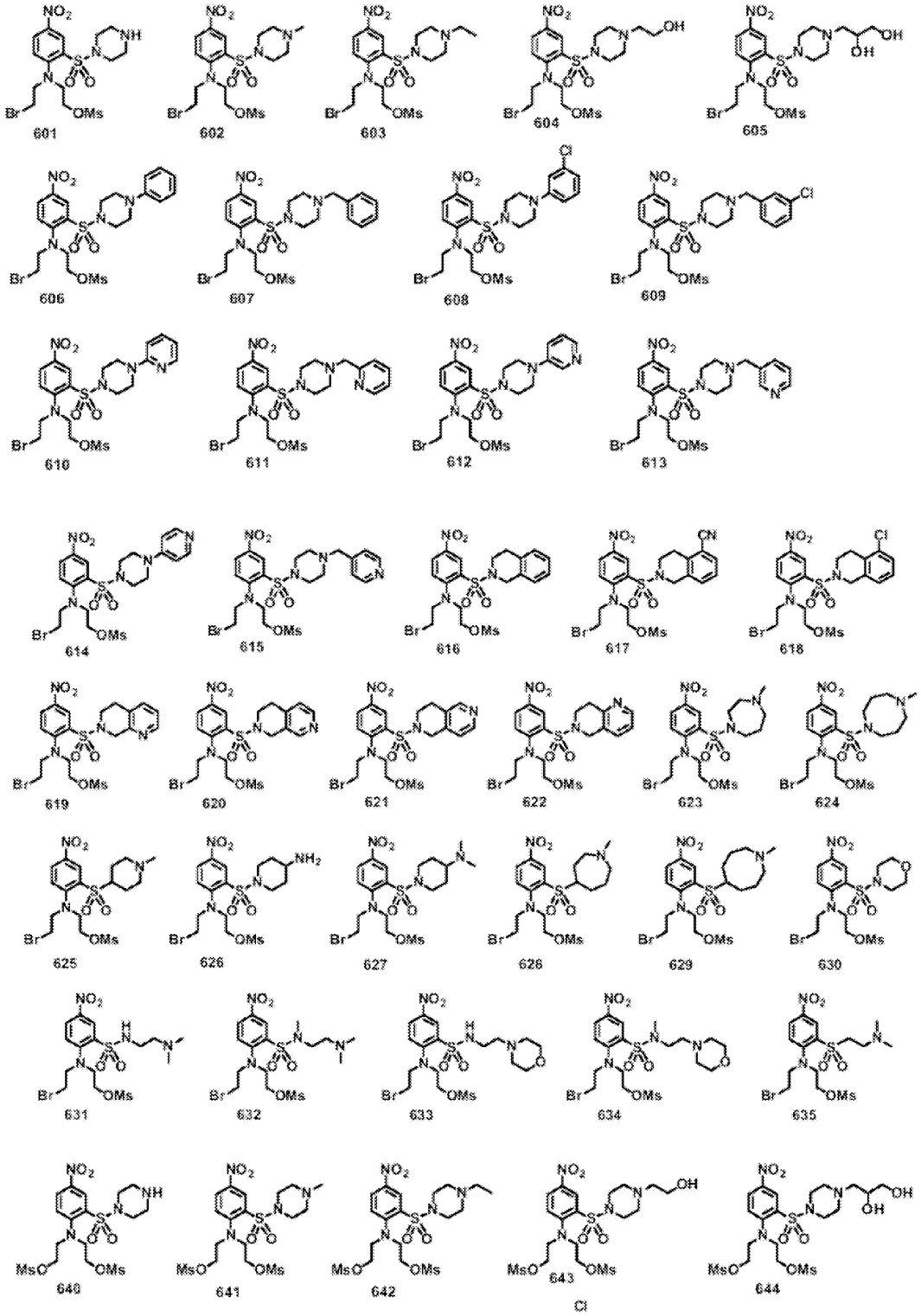


からなる群から選択され、
前記式（３）の化合物が、

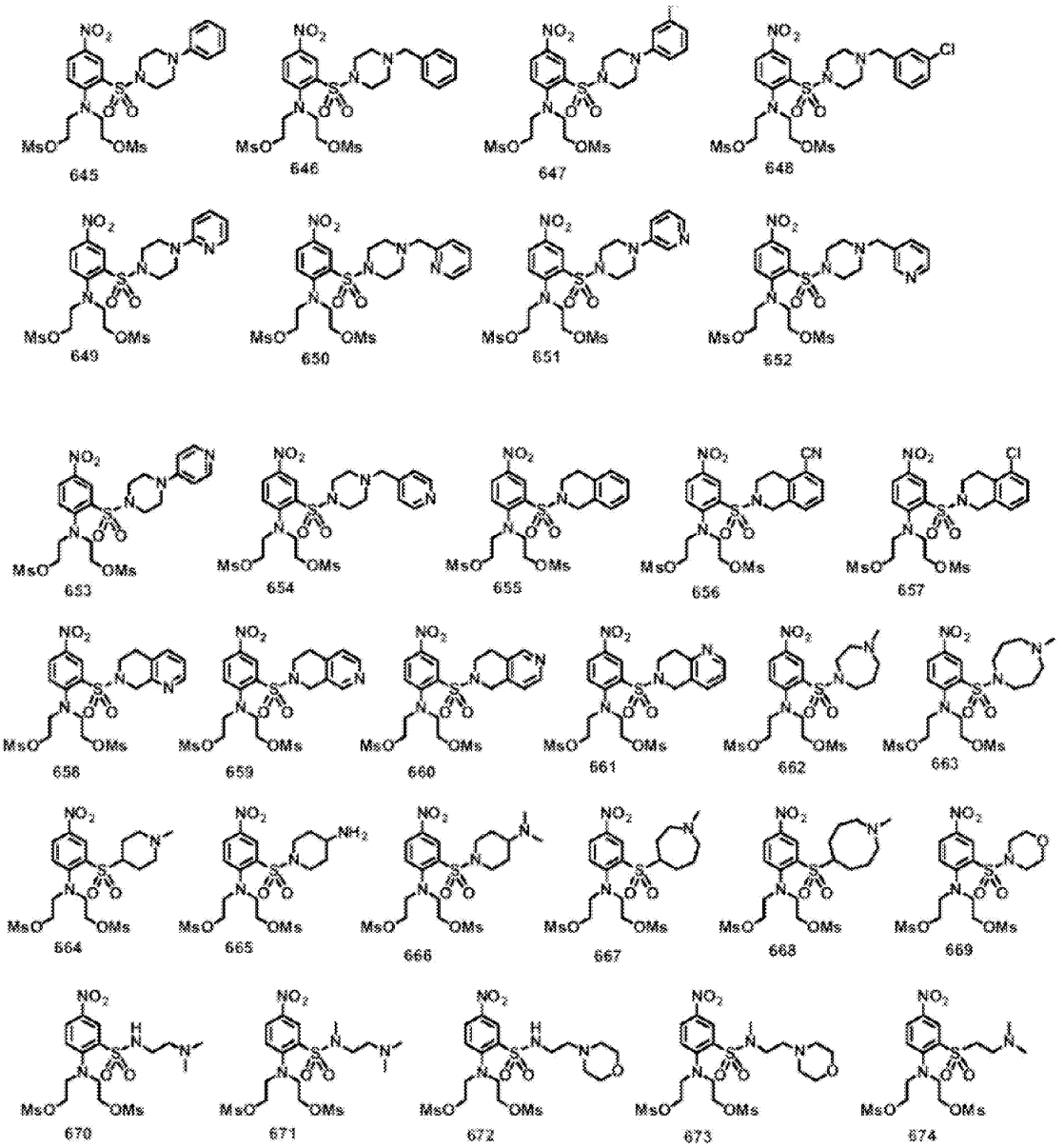
【化９】


562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596

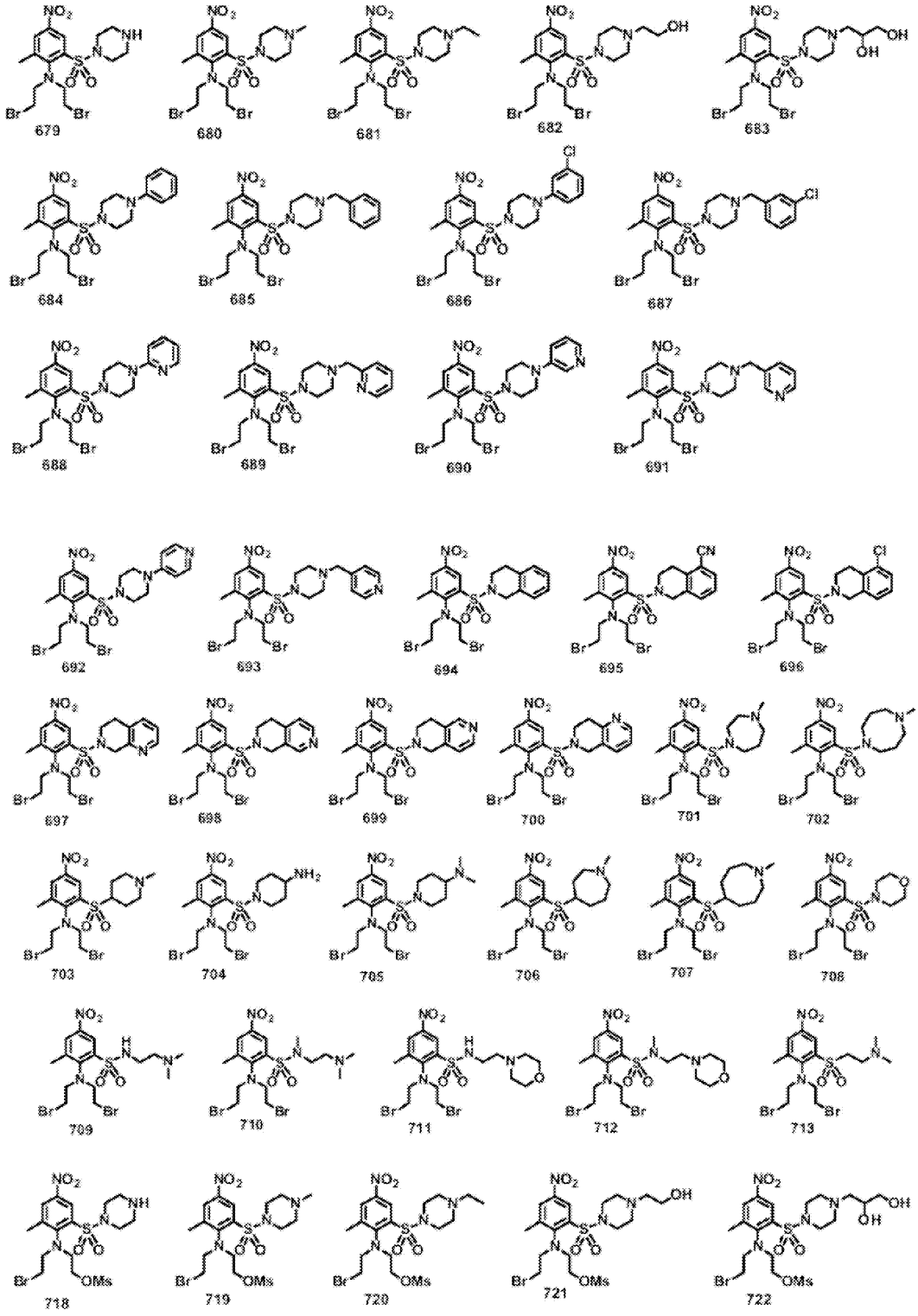
【化１０】


601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
640
641
642
643
644
Cl

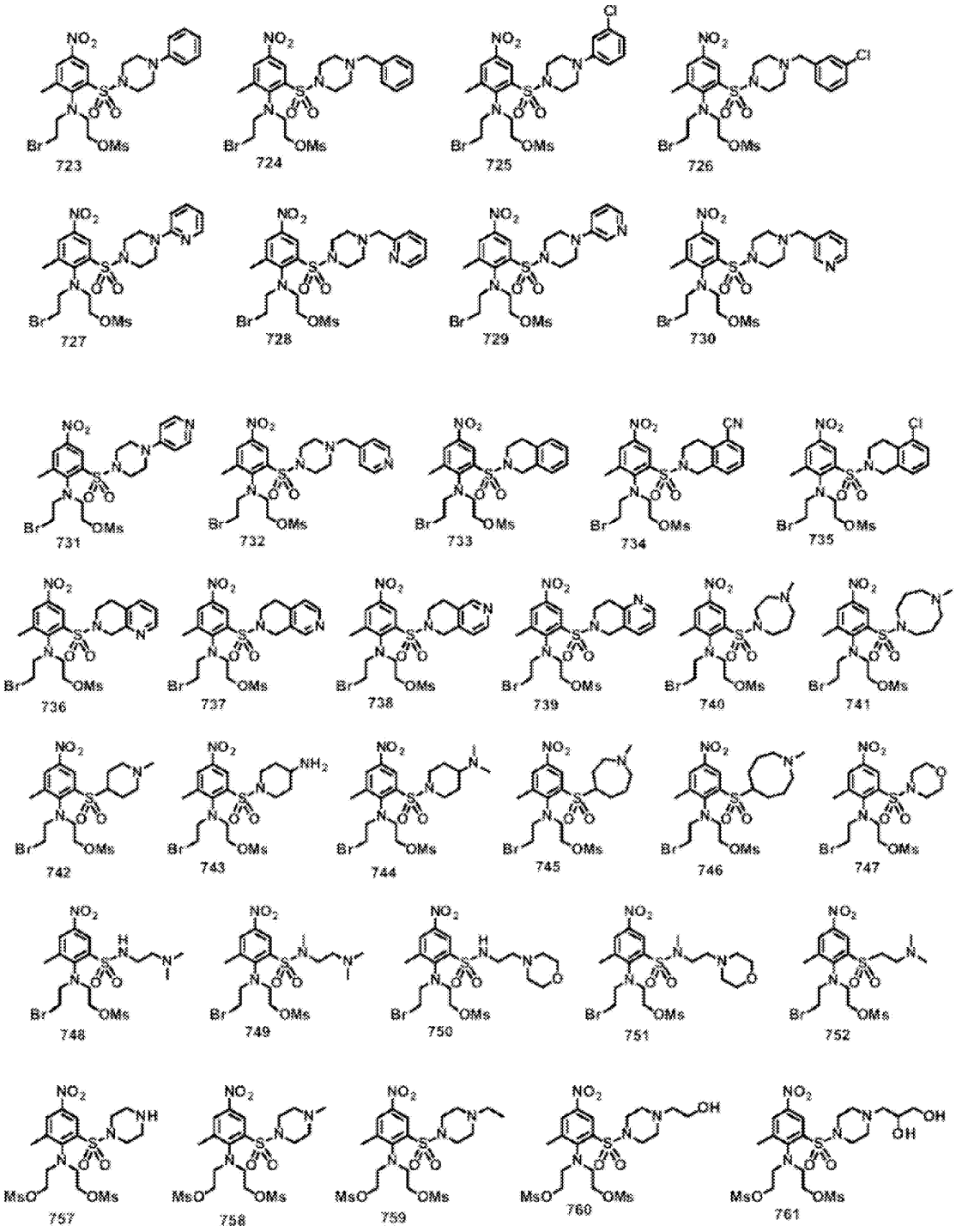
【化１１】


645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674

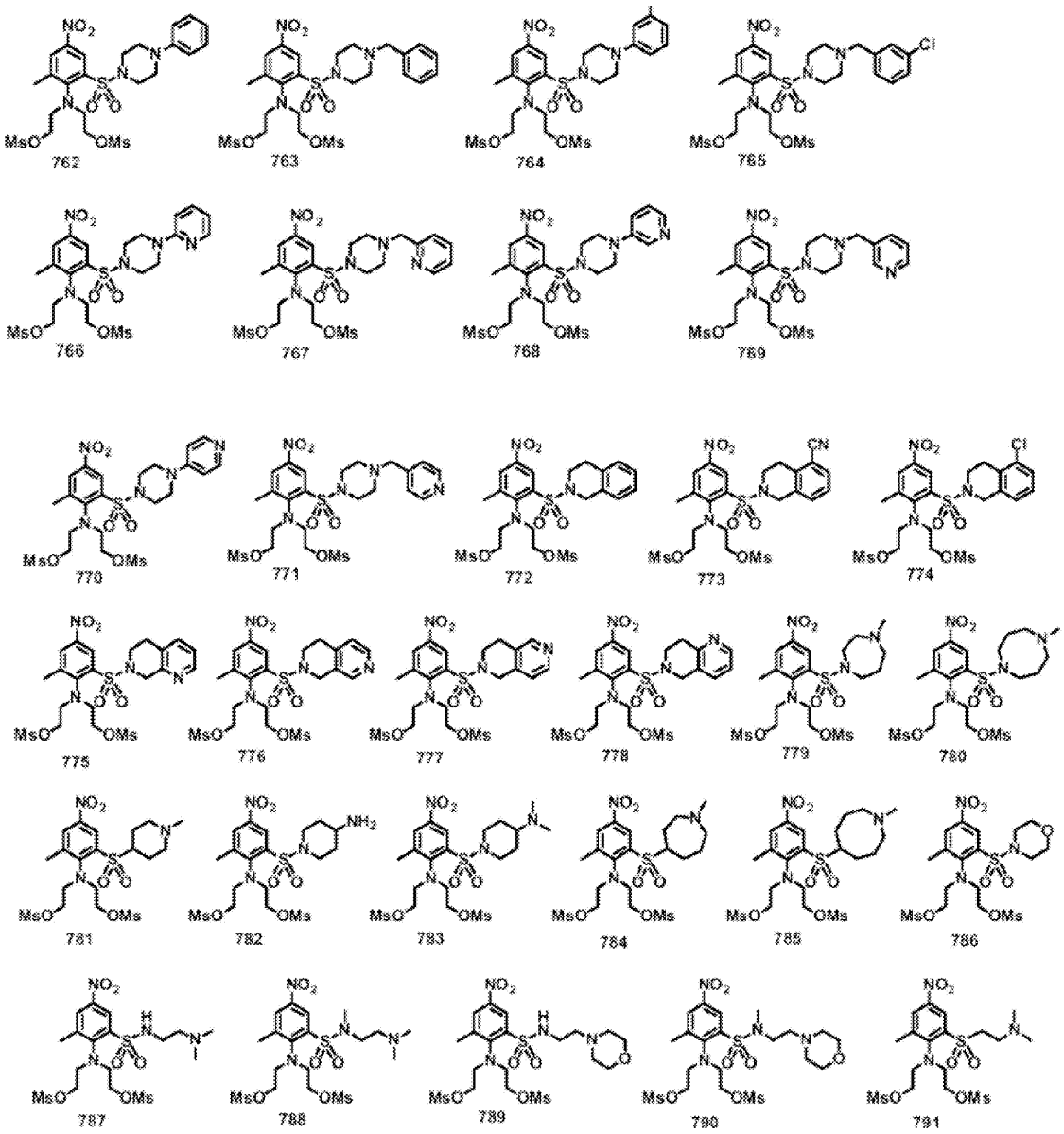
【化１２】


679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
718
719
720
721
722

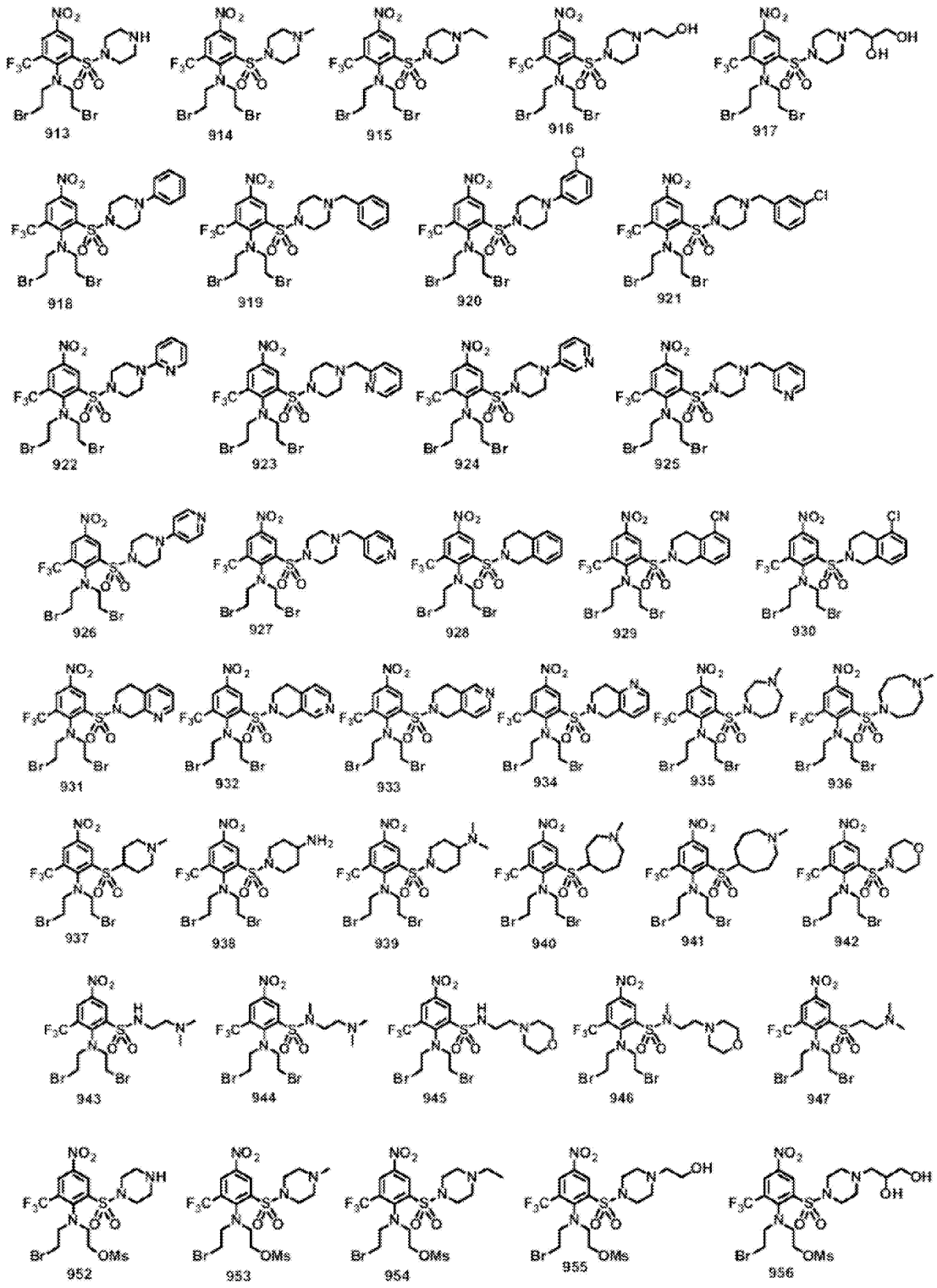
【化１３】


723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
757
758
759
760
761

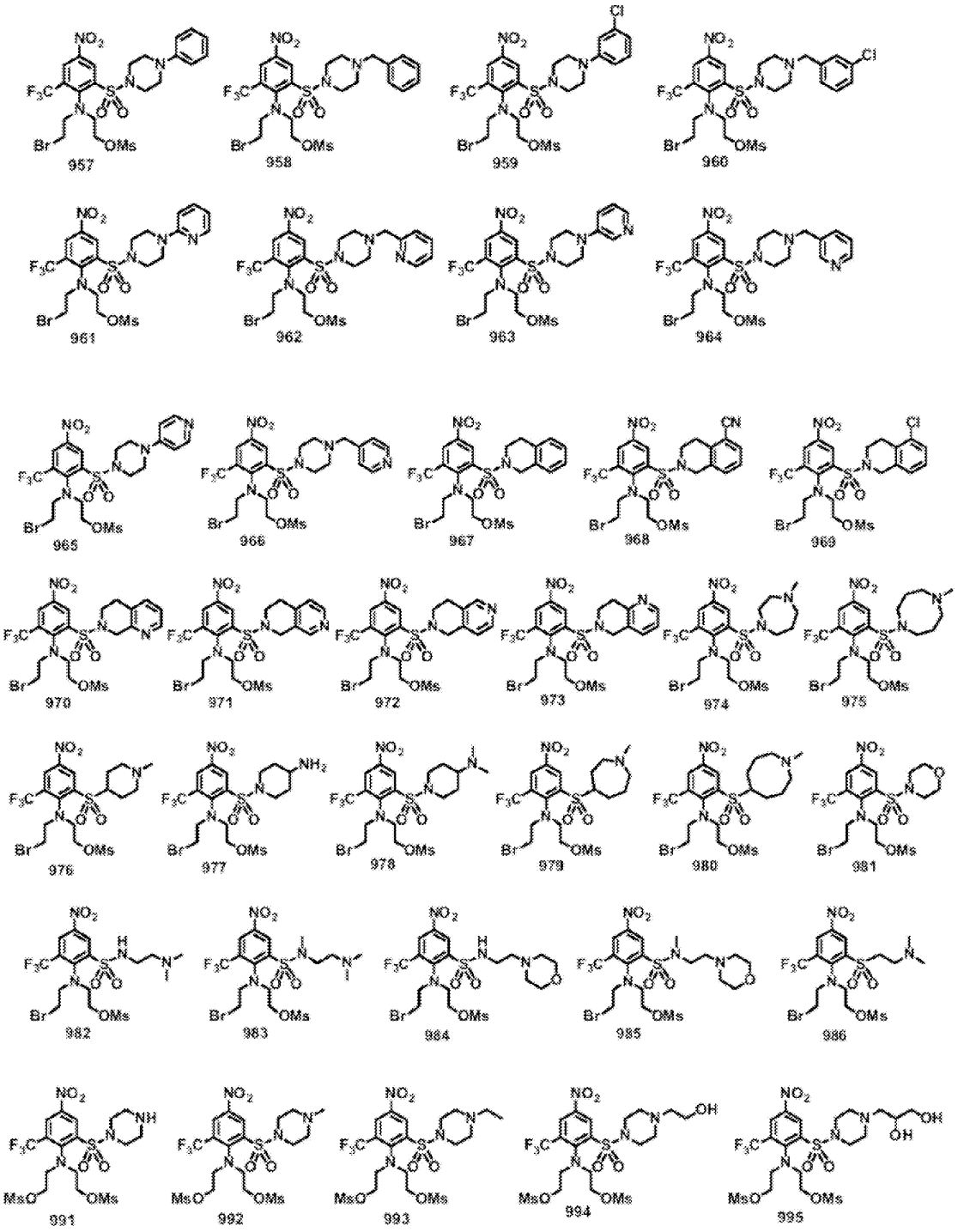
【化１４】


762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791

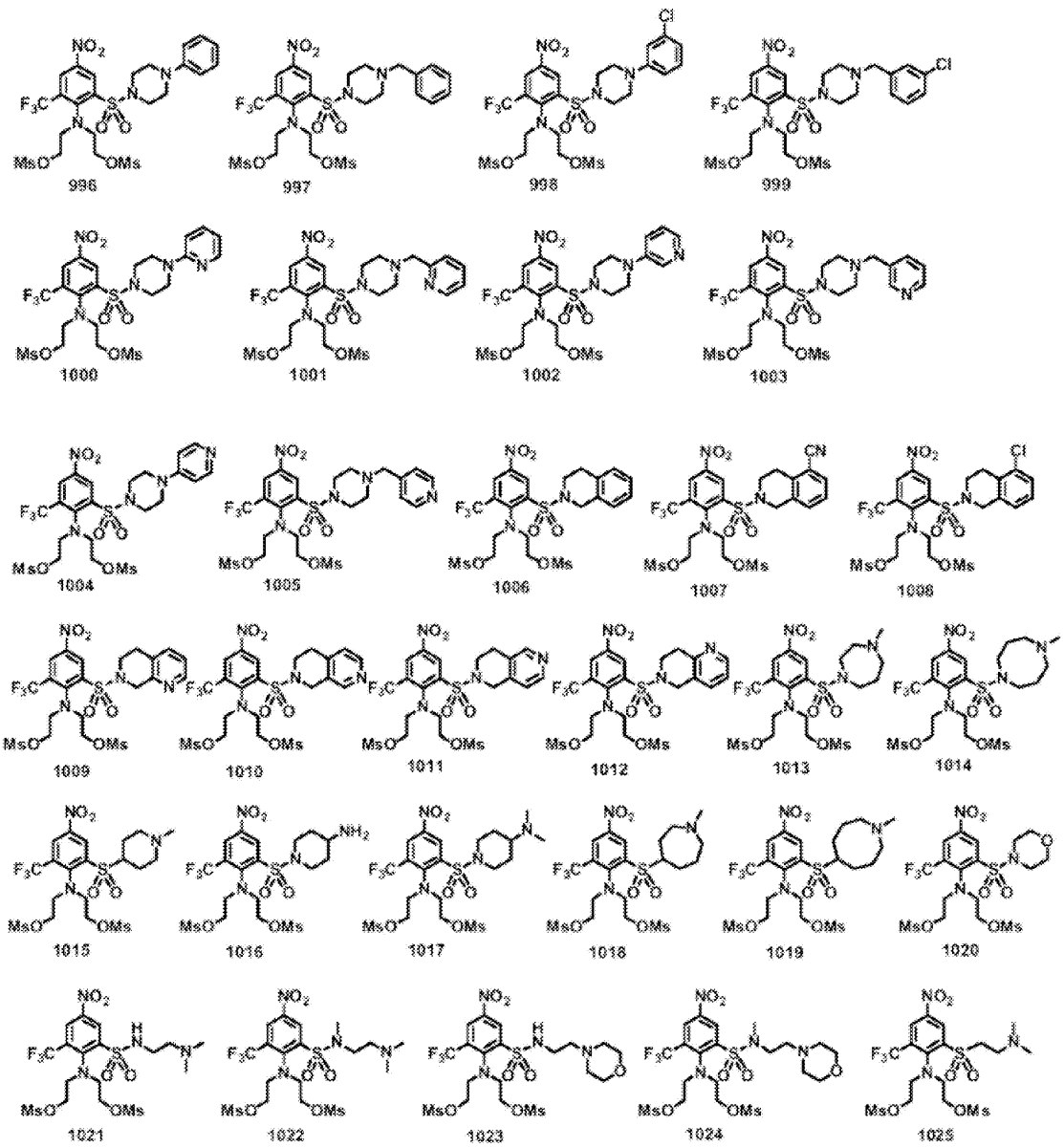
【化１５】


913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
952
953
954
955
956

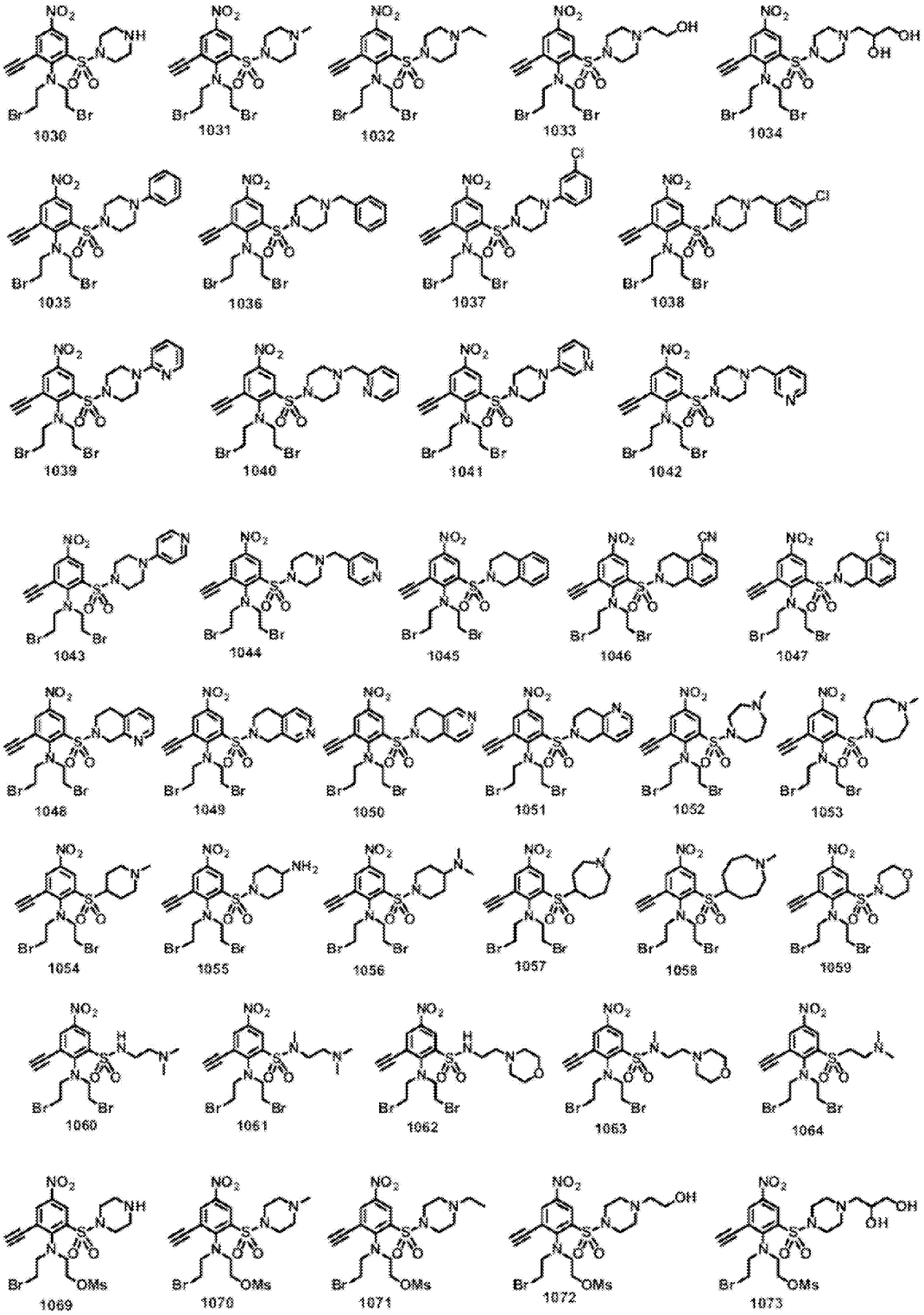
【化１６】


957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
991
992
993
994
995

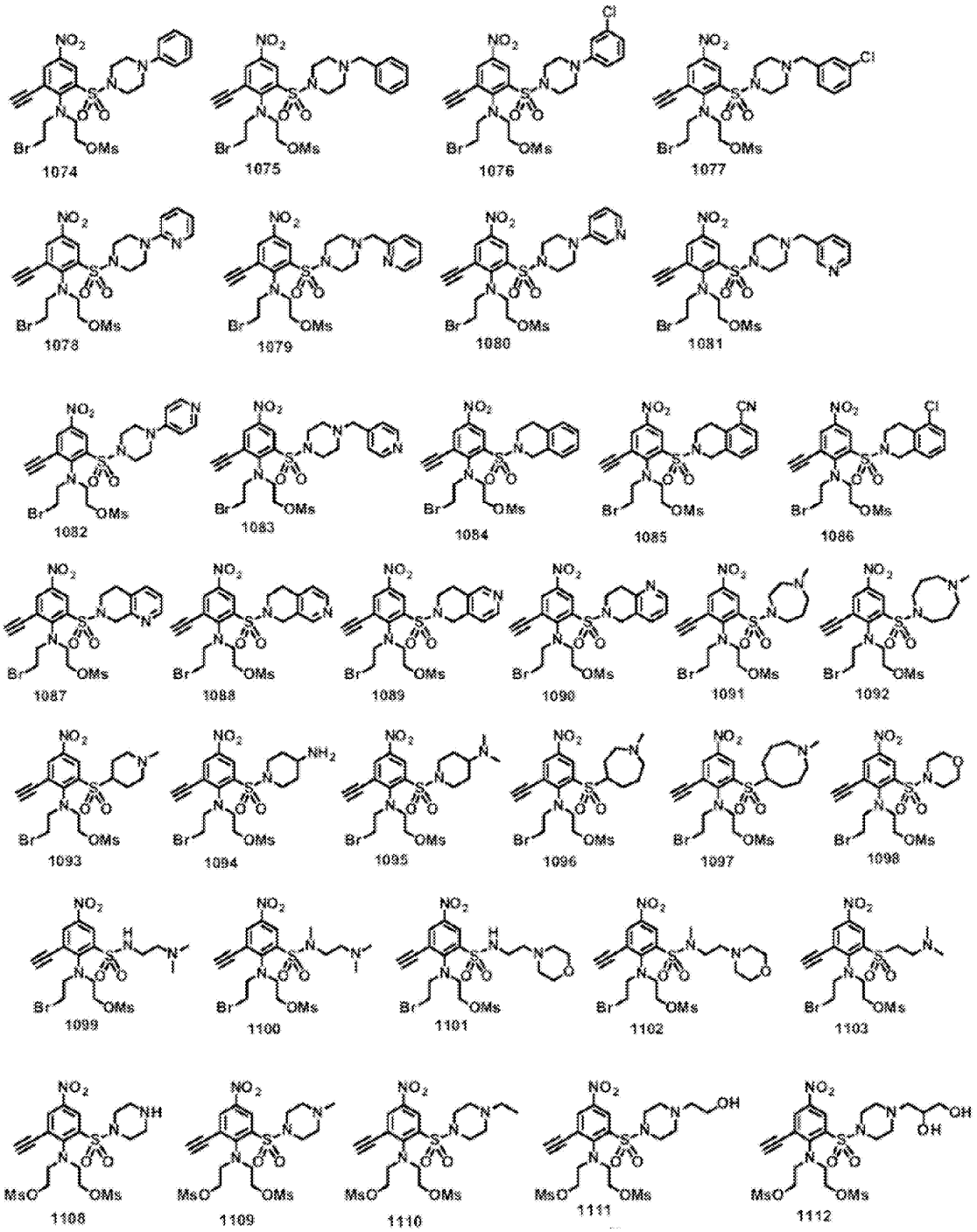
【化１７】


996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025

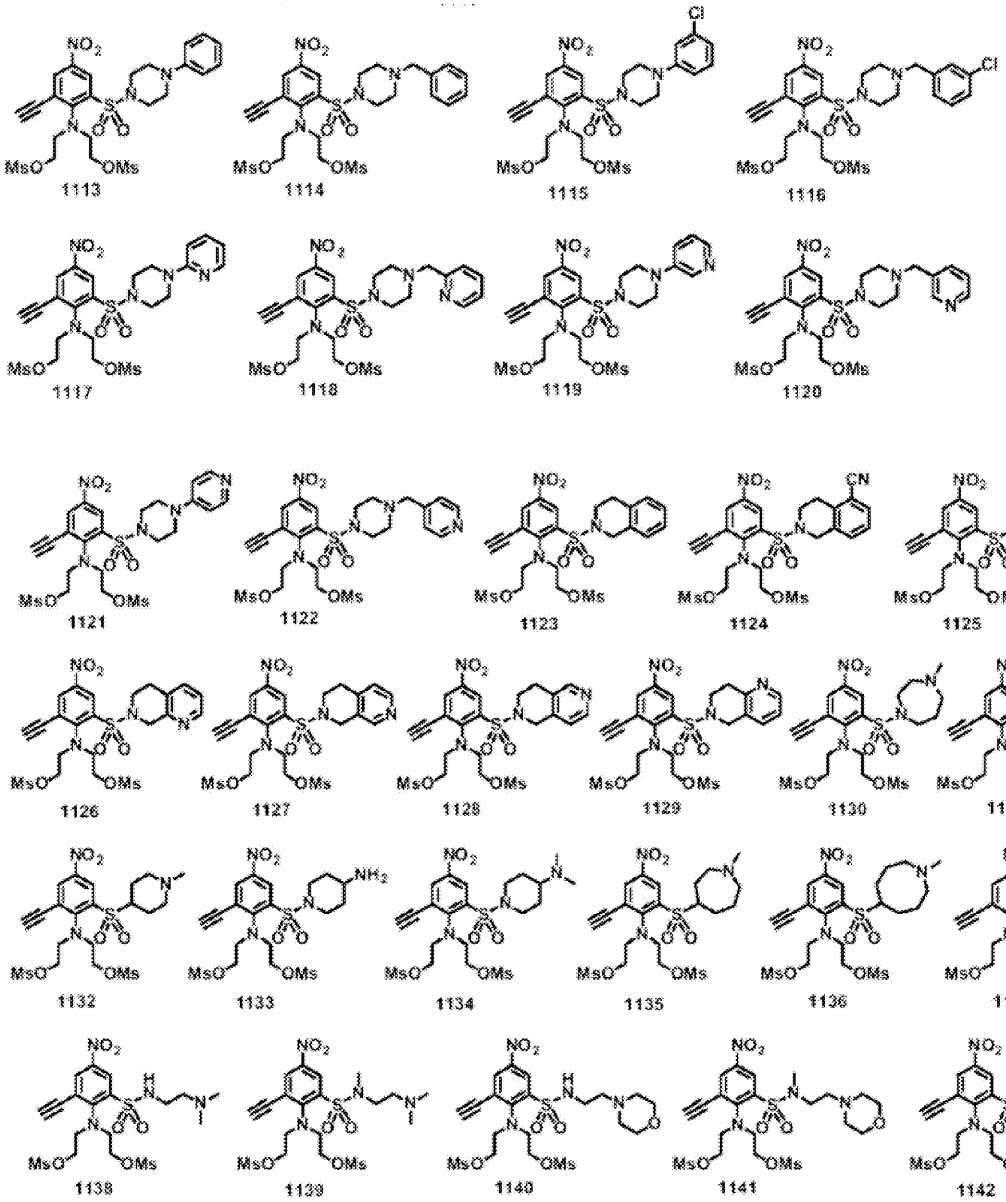
【化１８】


1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1069
1070
1071
1072
1073

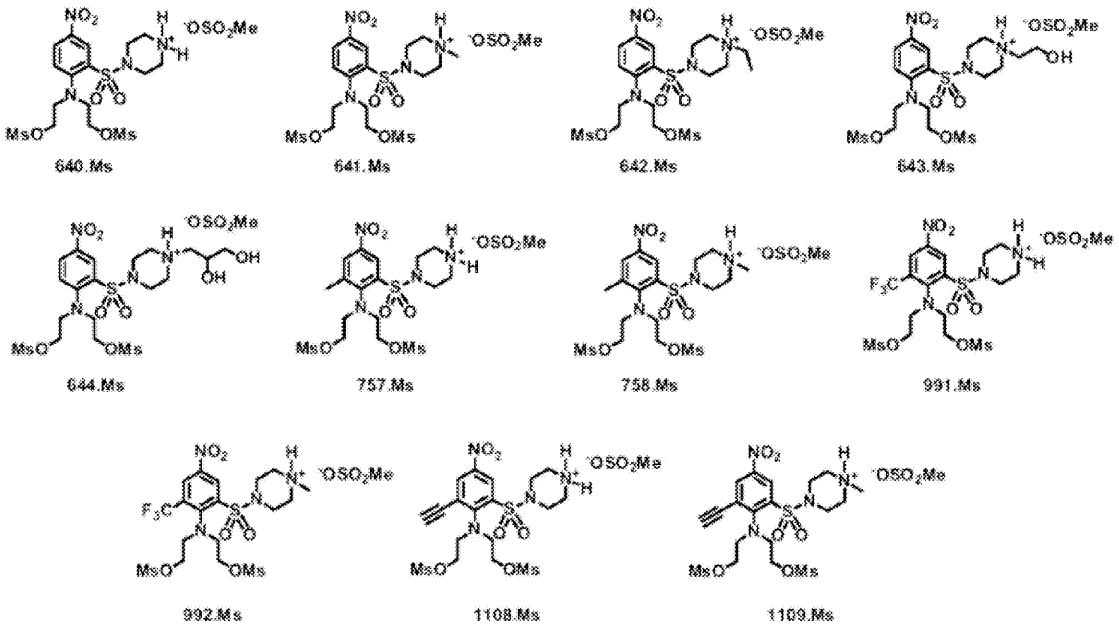
【化１９】


1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1108
1109
1110
1111
1112

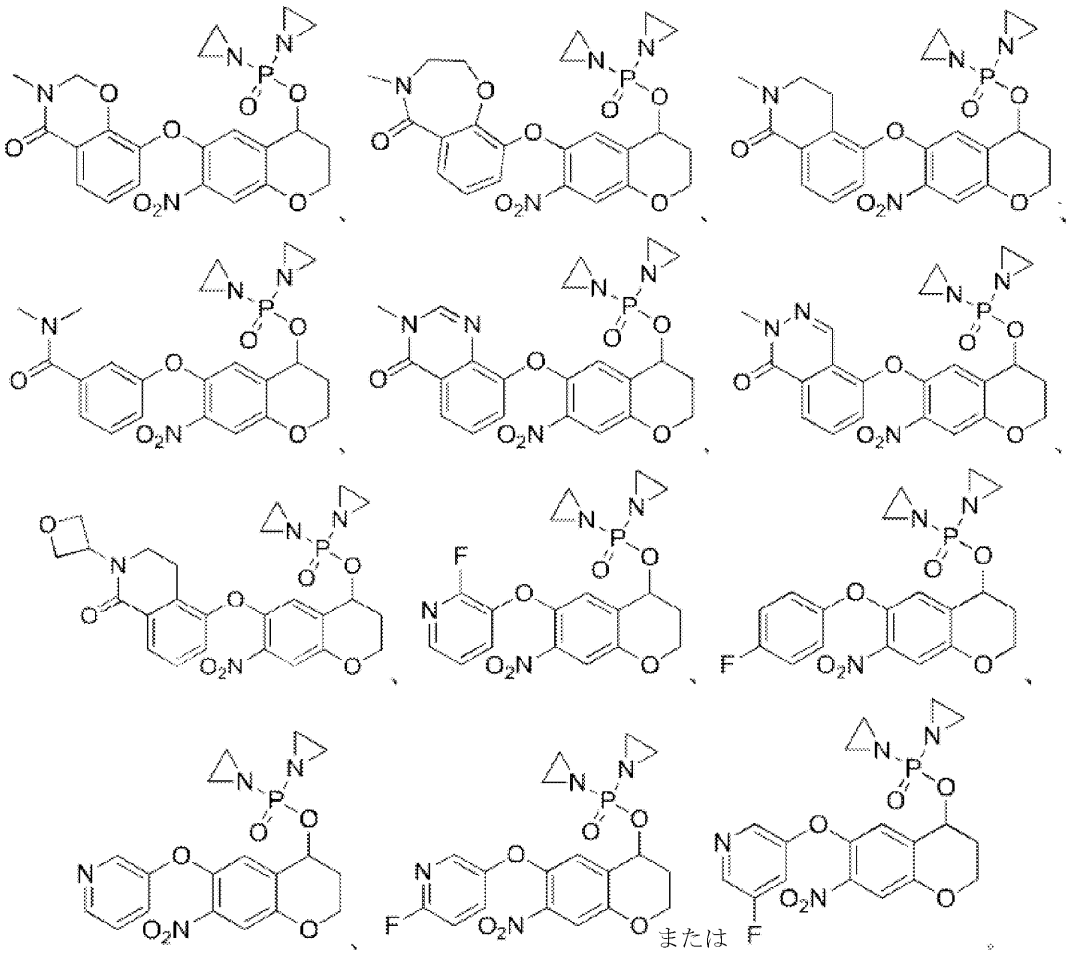
【化２０】


1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142

【化２１】

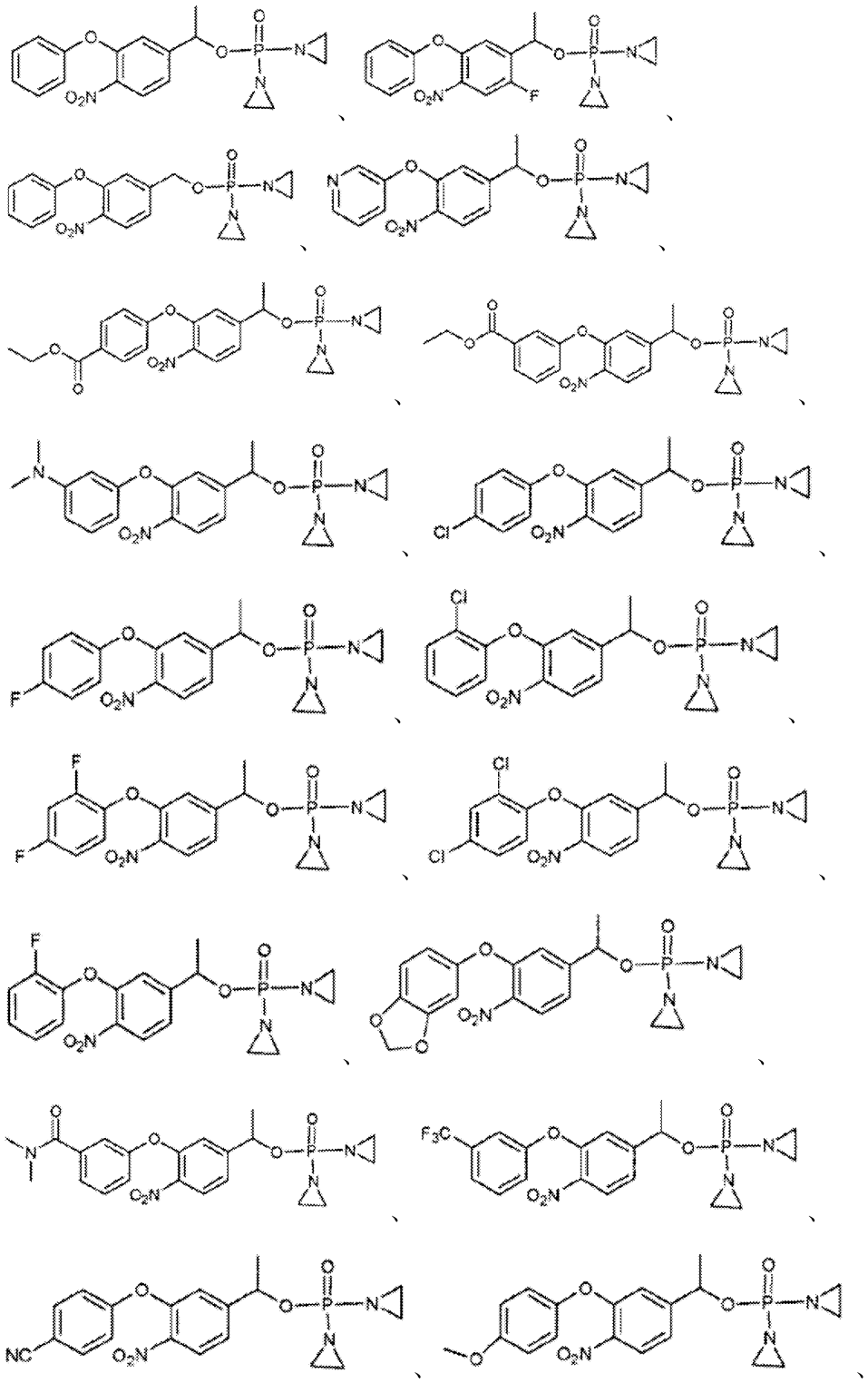

640.Ms
641.Ms
642.Ms
643.Ms
644.Ms
757.Ms
758.Ms
991.Ms
992.Ms
1108.Ms
1109.Ms

からなる群から選択され、
前記式（４）の化合物が、
【化２２】

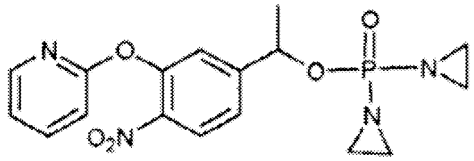
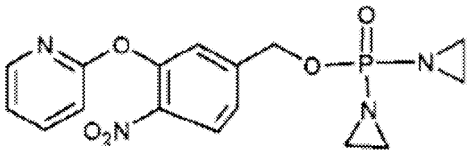
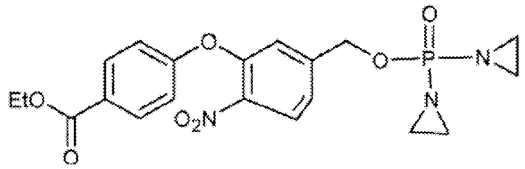
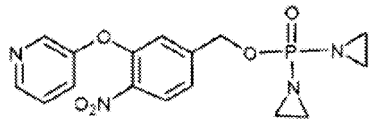
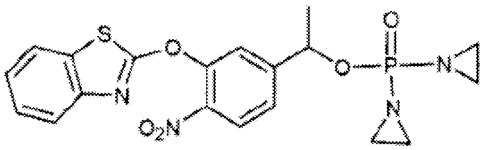
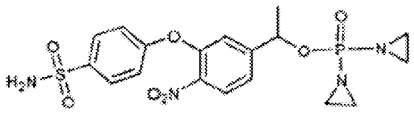
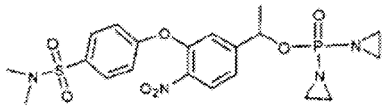
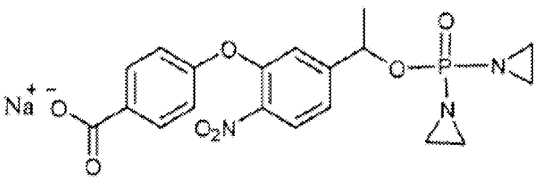
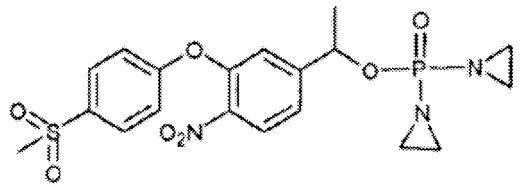
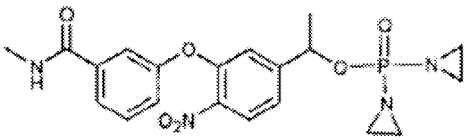
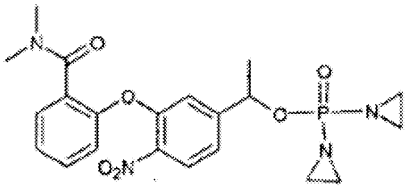
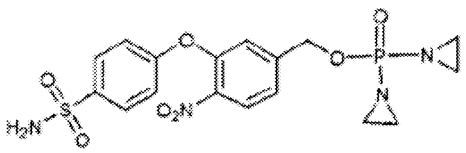


からなる群から選択され、
前記式（５）の化合物が、

【化２３】

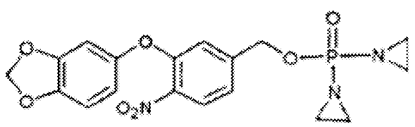
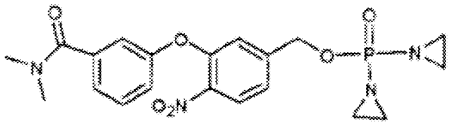
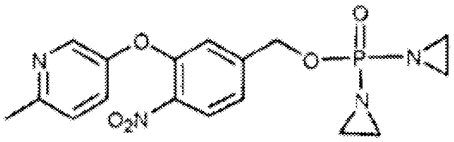
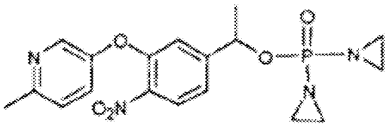
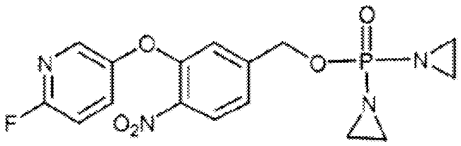
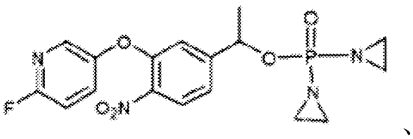
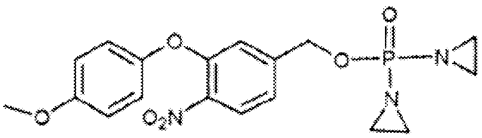
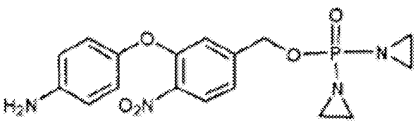
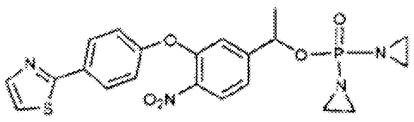
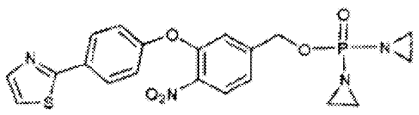
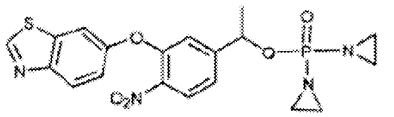
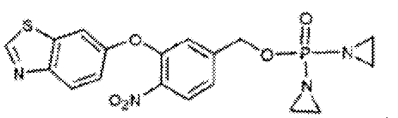
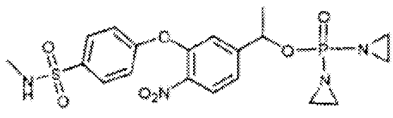
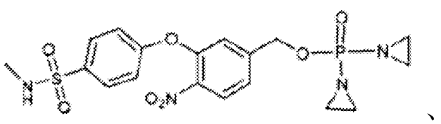
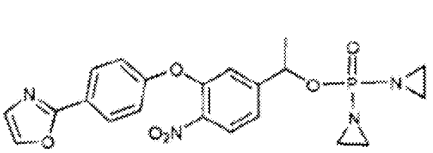
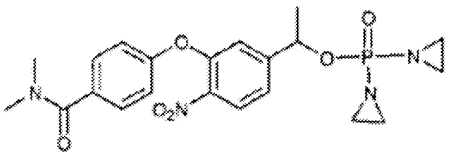
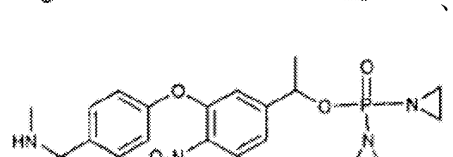
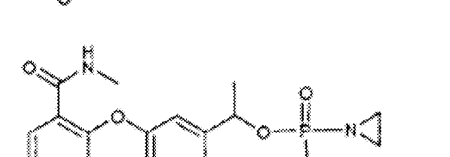
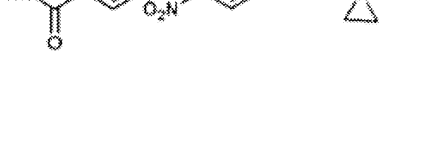


【化２４】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

50

【化２５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

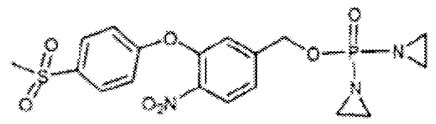
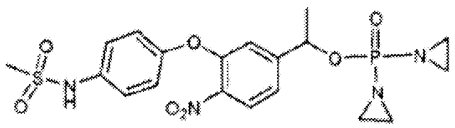
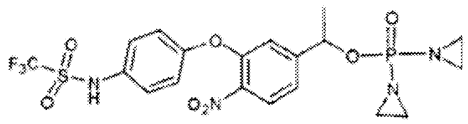
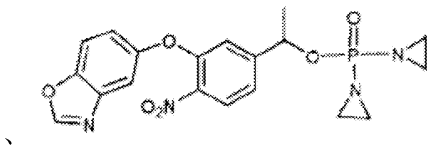
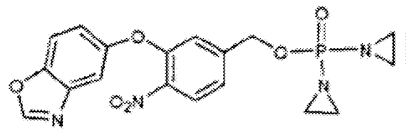
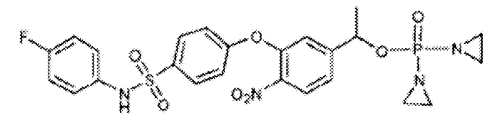
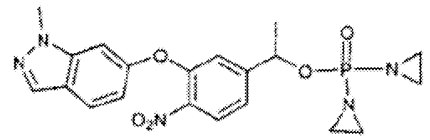
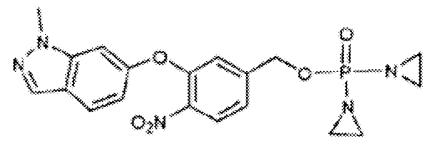
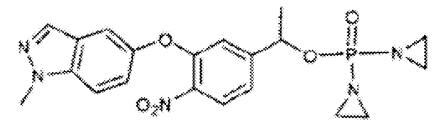
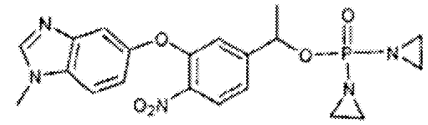
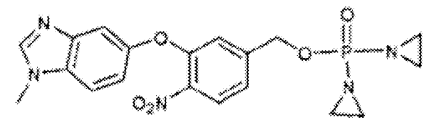
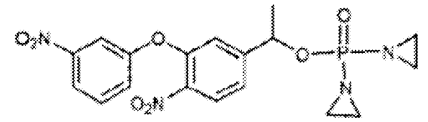
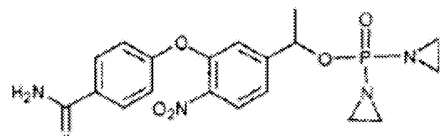
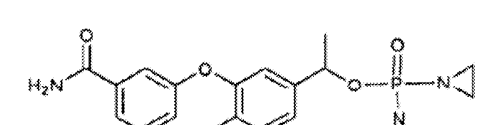
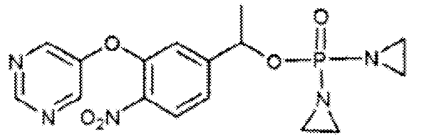
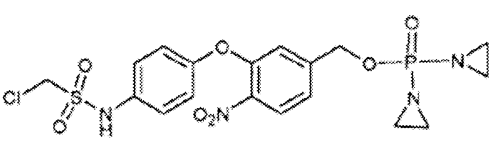
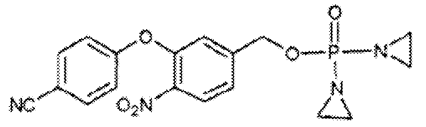
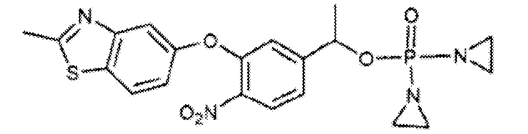
、

、

、

、

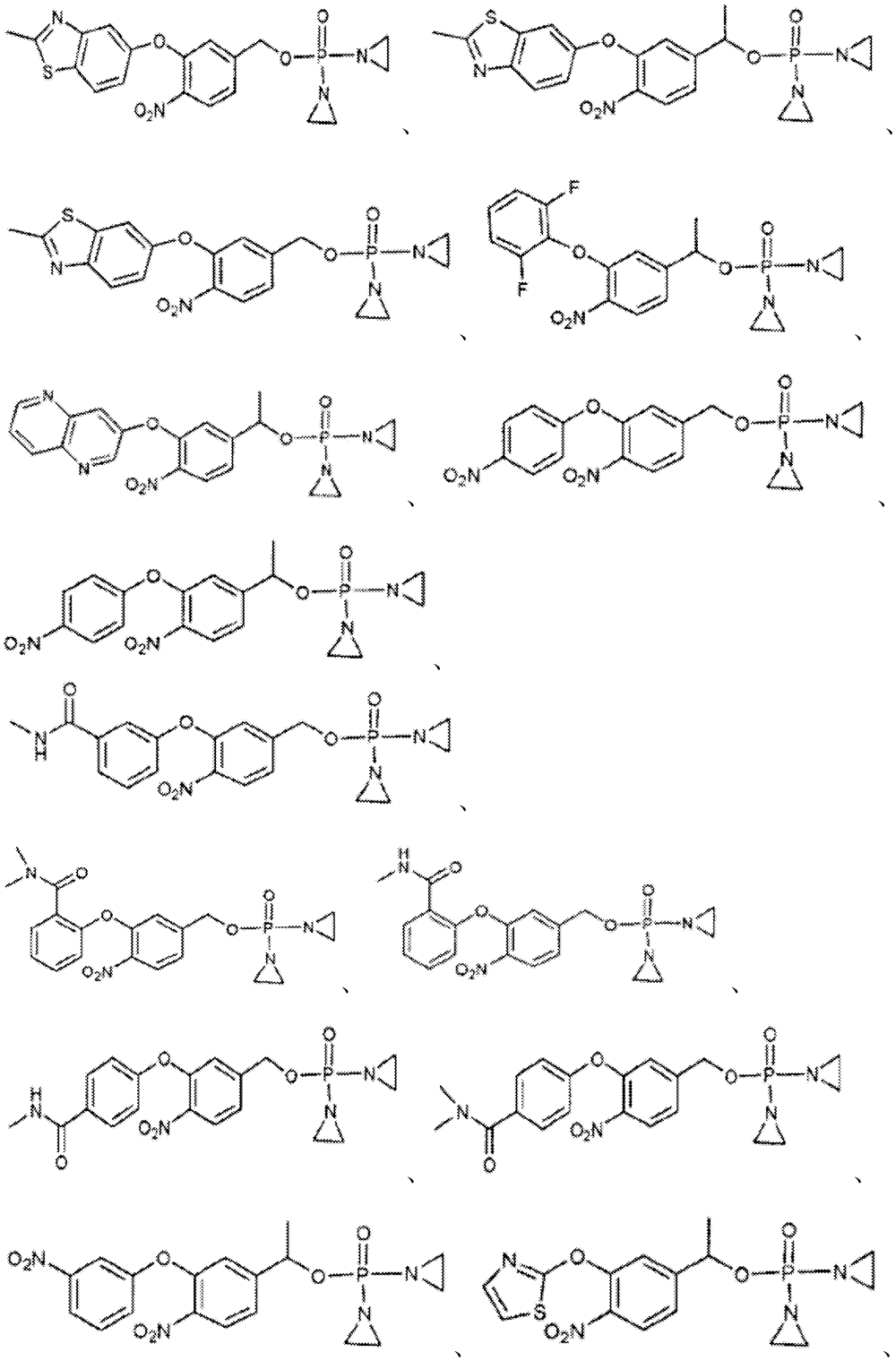
【化２６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

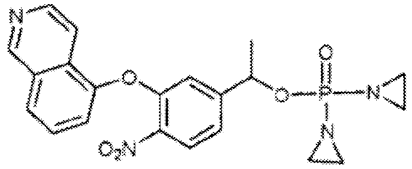
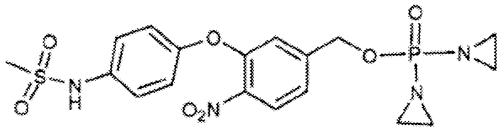
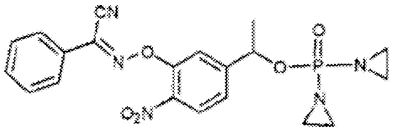
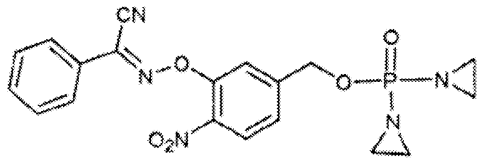
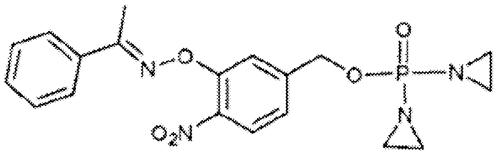
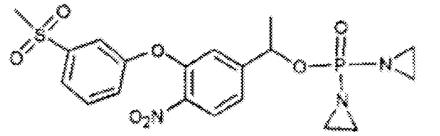
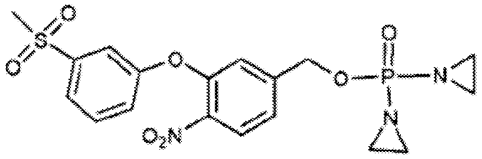
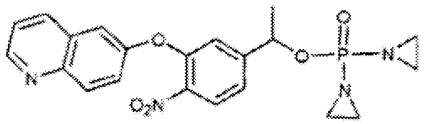
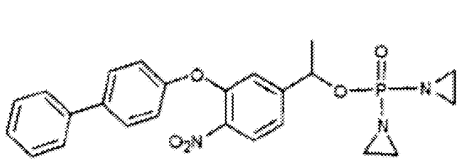
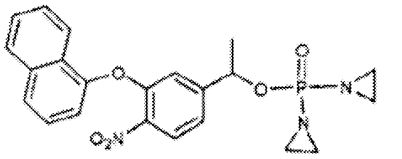
、

、

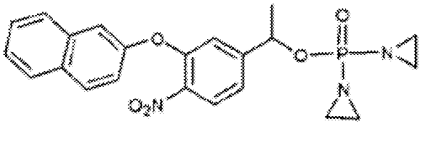
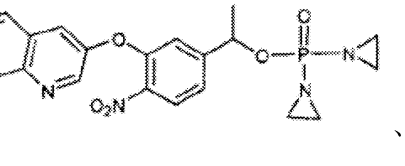
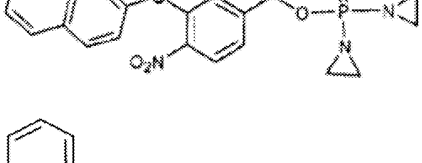
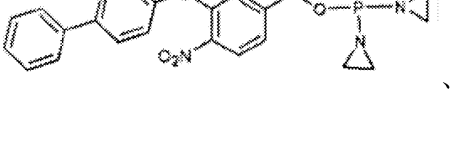
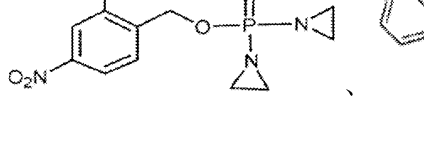
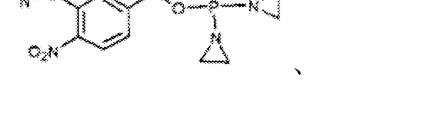
【化２７】



【化２８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

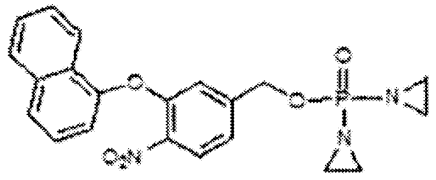
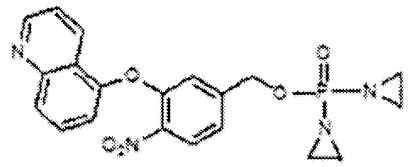
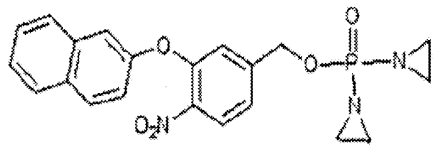
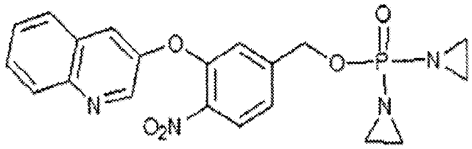
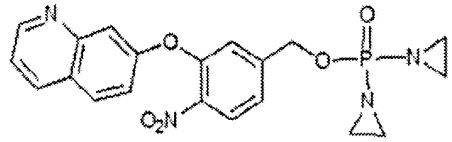
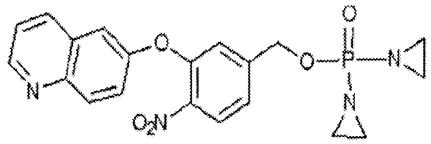
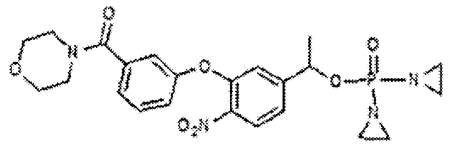
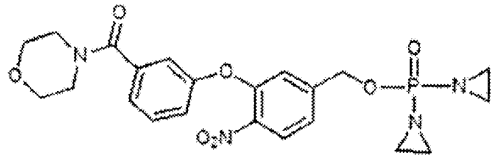
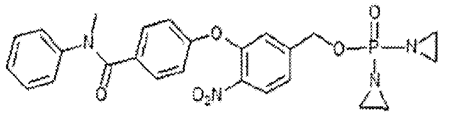
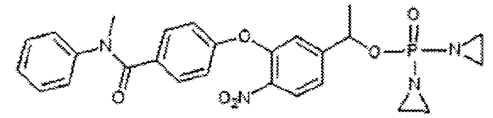
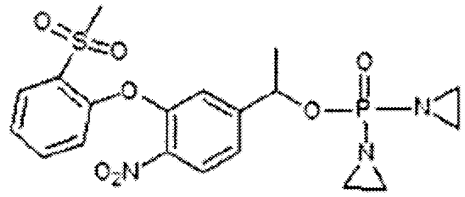
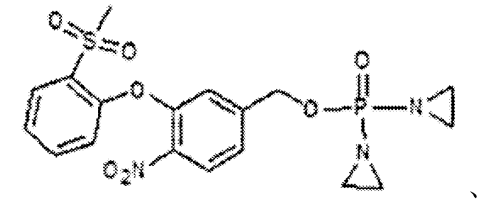
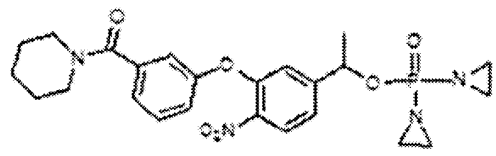
、

、

、

、

、

、

、

、

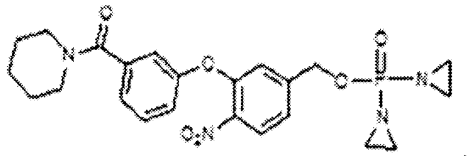
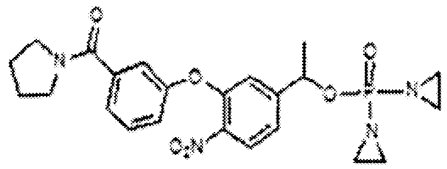
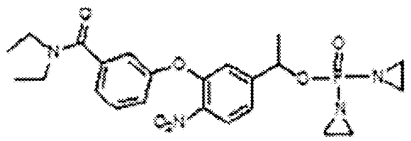
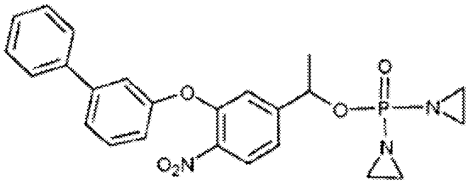
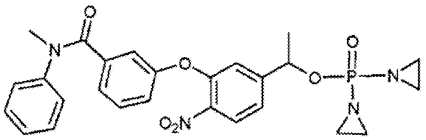
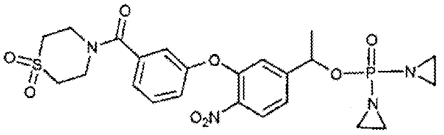
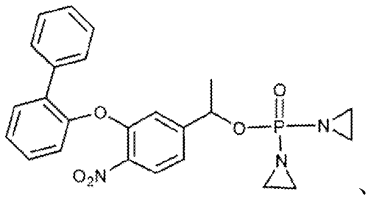
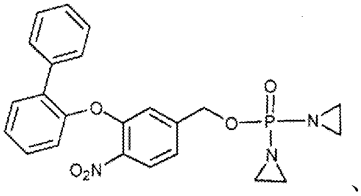
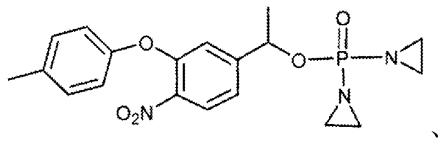
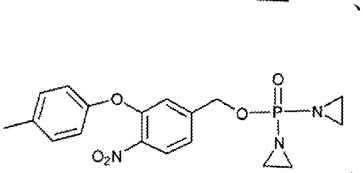
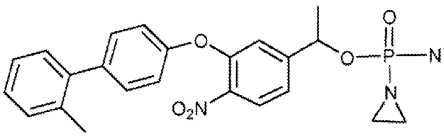
、

、

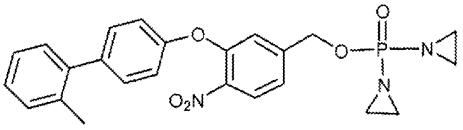
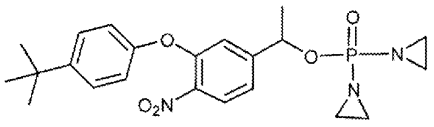
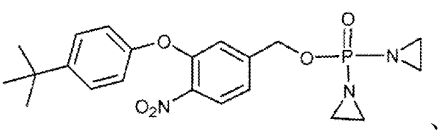
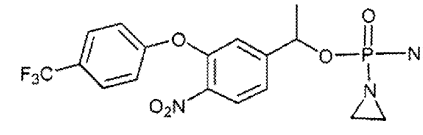
【化２９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

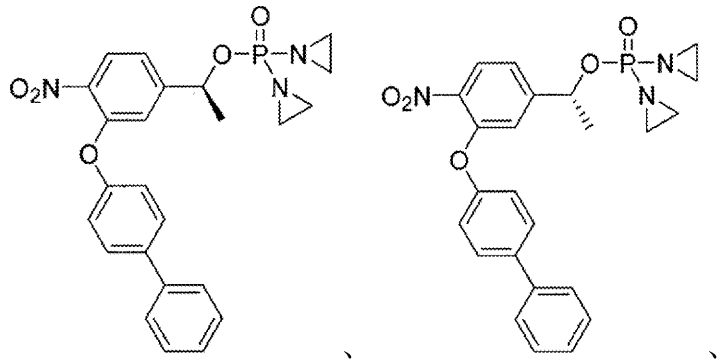
、

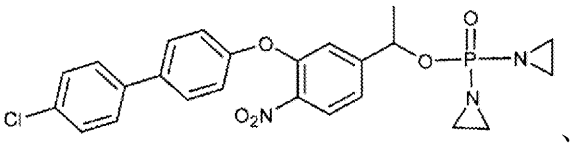
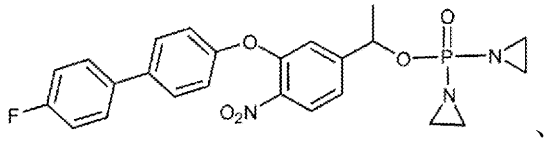
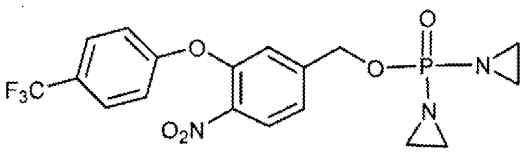
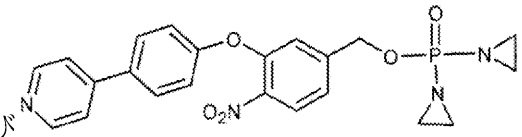
、

、

、

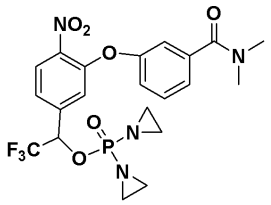
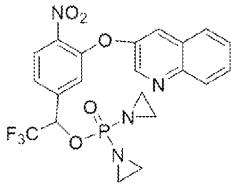
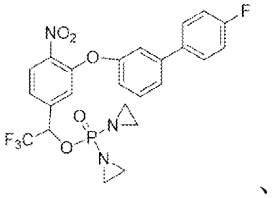
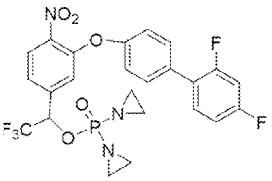
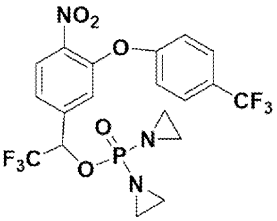
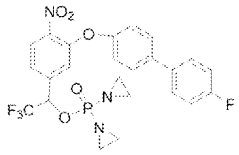
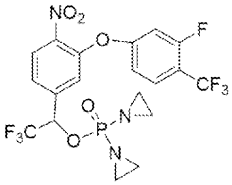
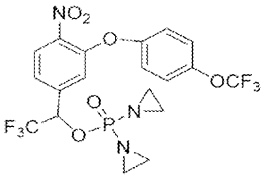
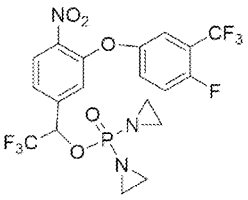
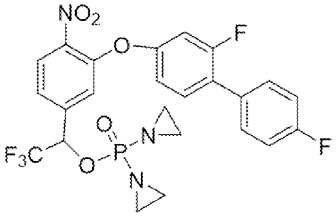
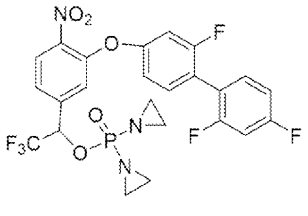
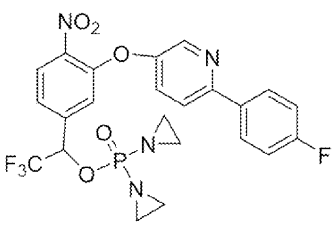
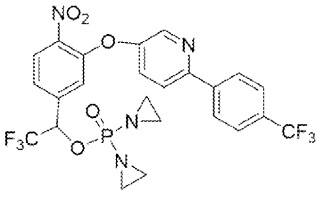
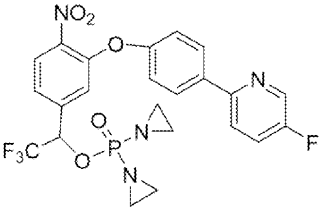
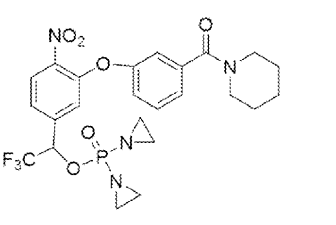
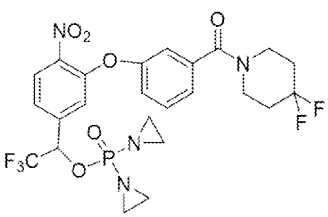
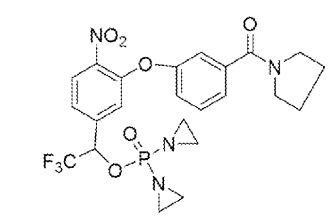
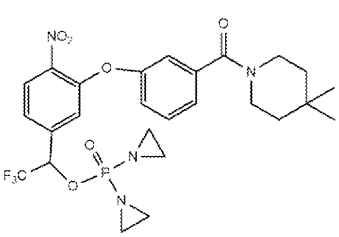
【化３１】


、

、

、

、

および


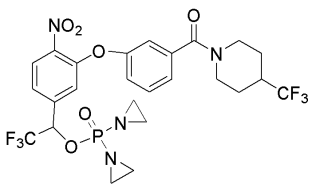
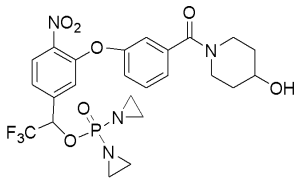
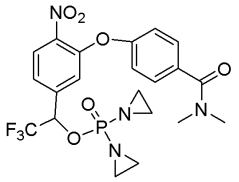
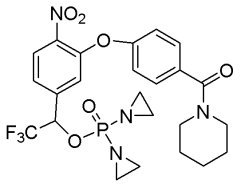
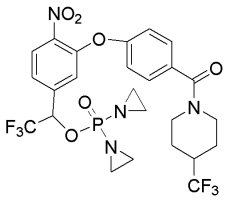
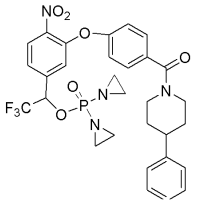
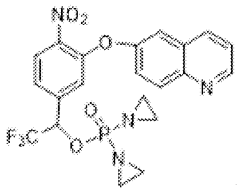
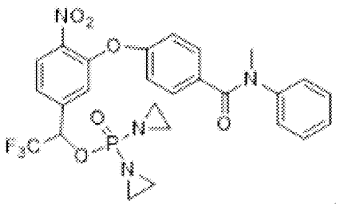
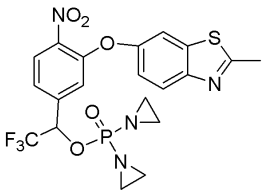
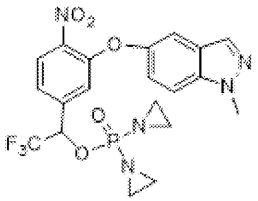
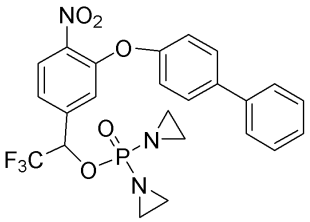
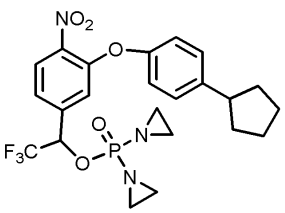
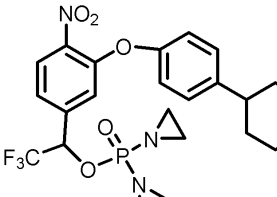
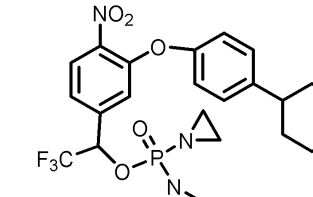
からなる群から選択され、
前記式（６）の化合物が、

【化３２】


、

、

、

、

、

、













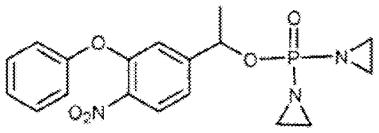
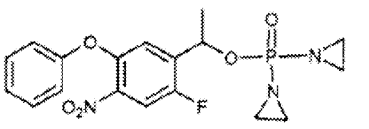
50

【化３３】

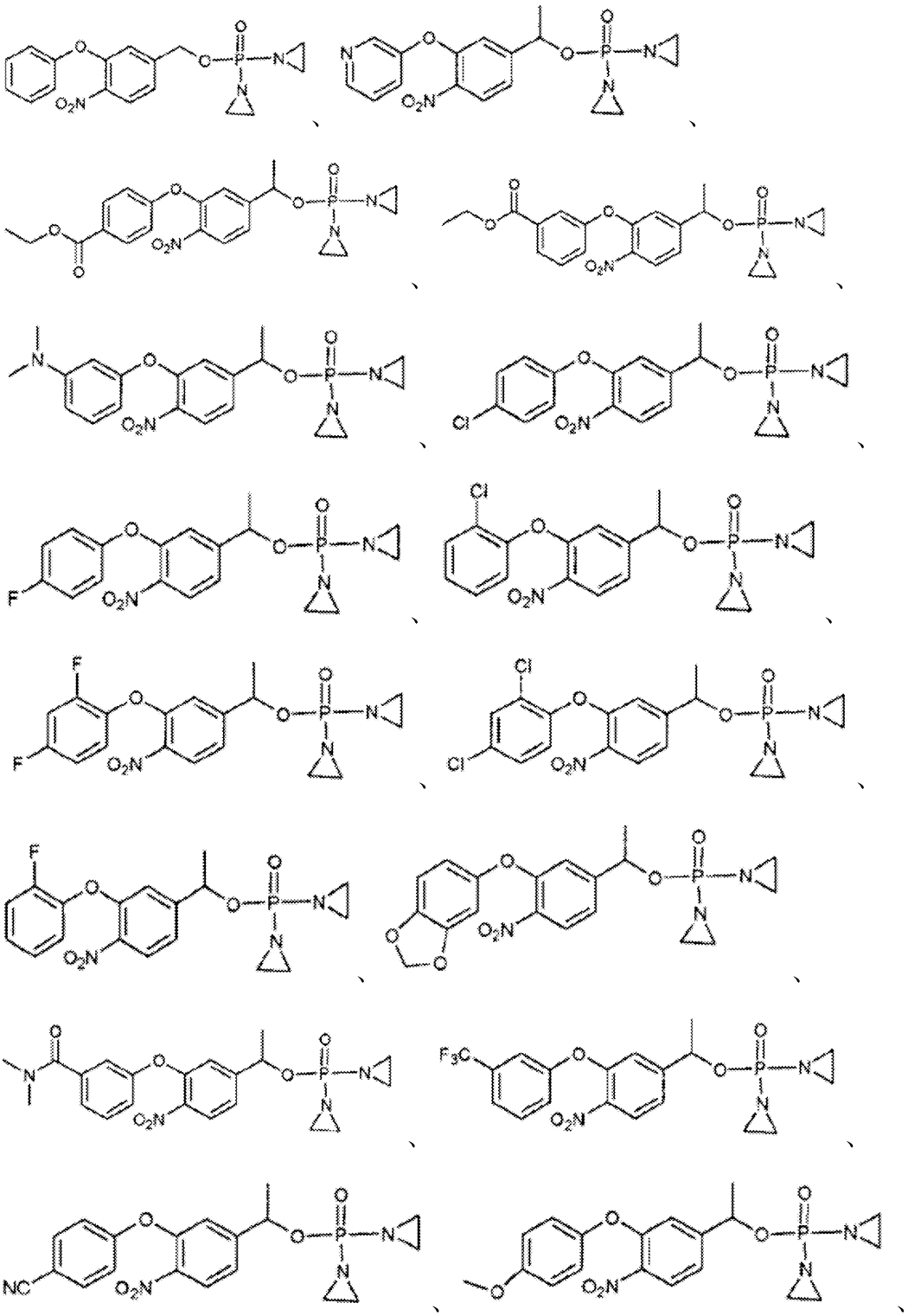

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

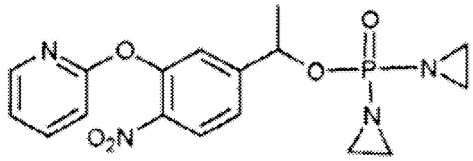
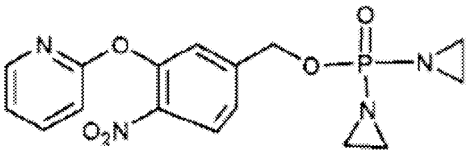
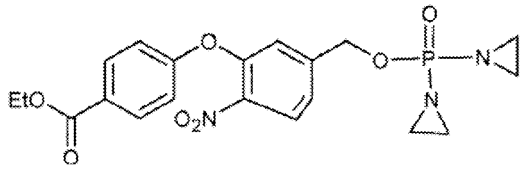
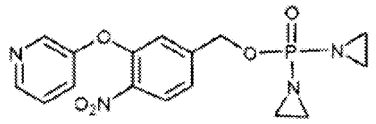
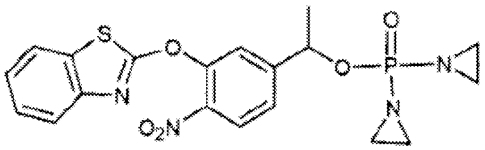
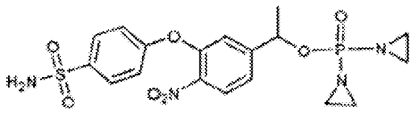
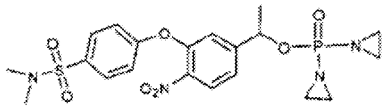
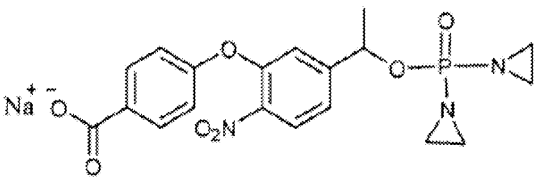
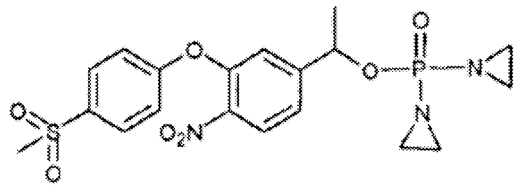
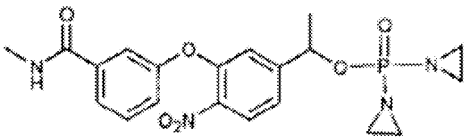
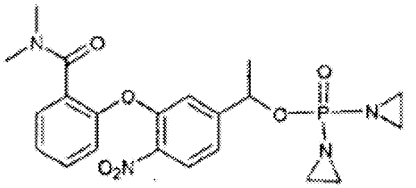
、

および

、

、

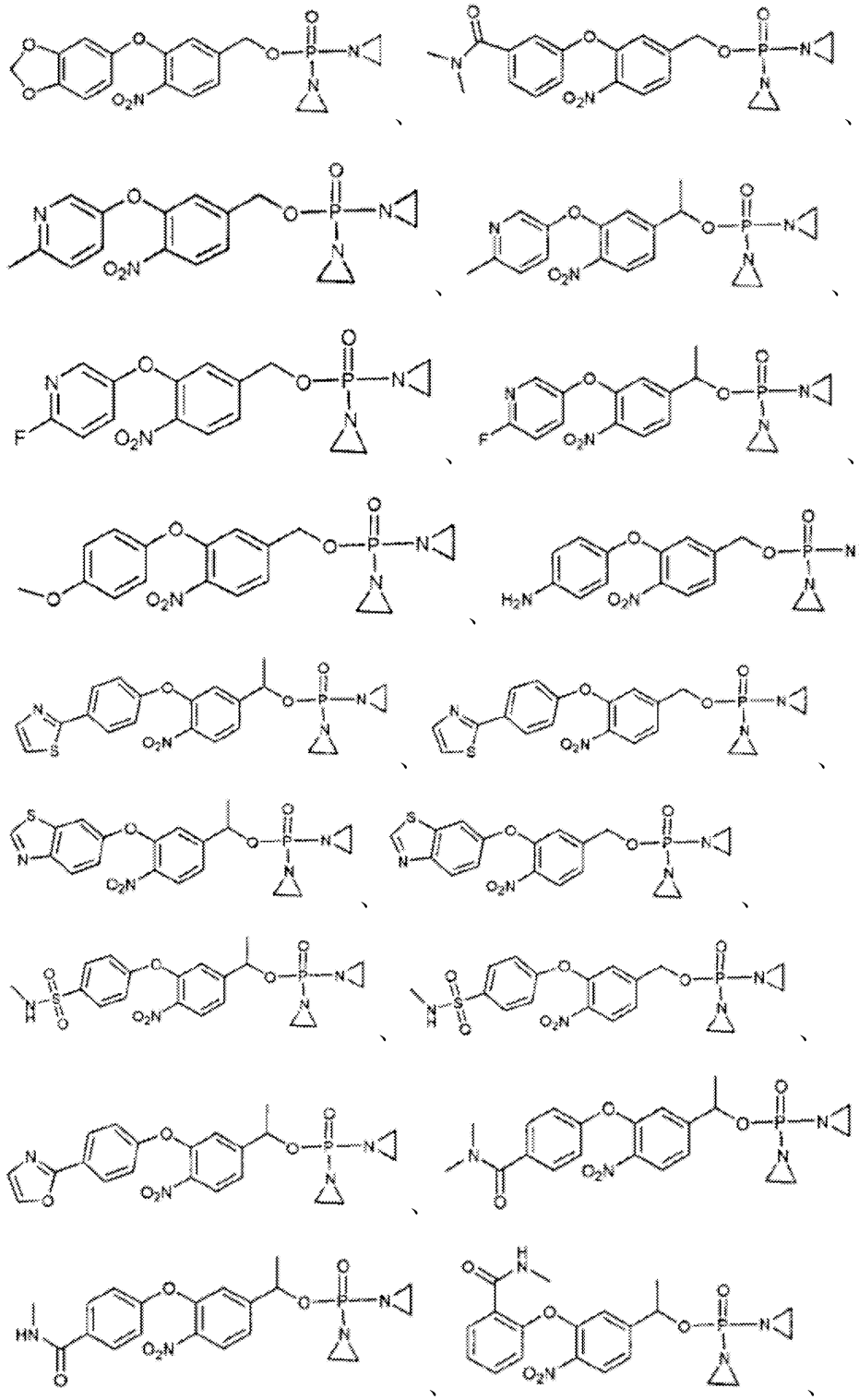
【化３４】



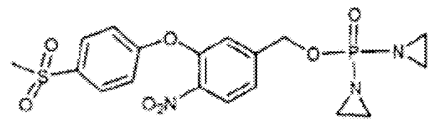
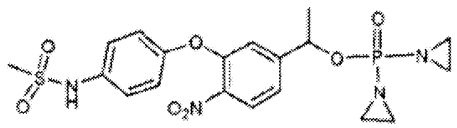
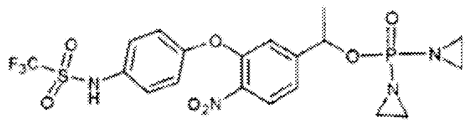
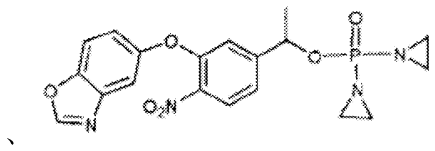
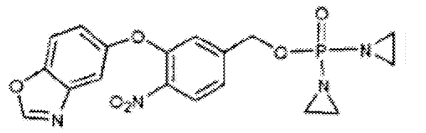
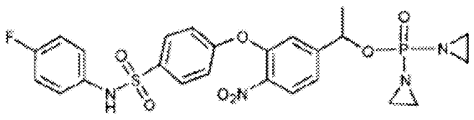
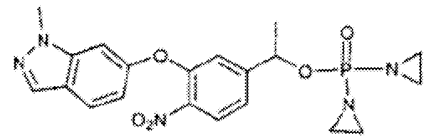
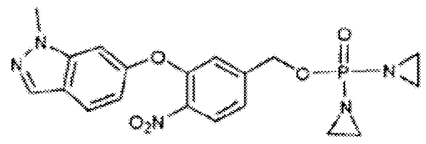
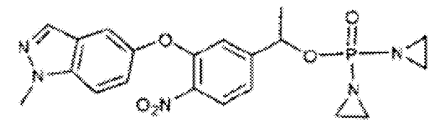
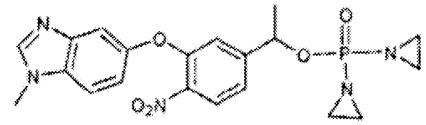
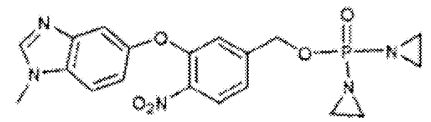
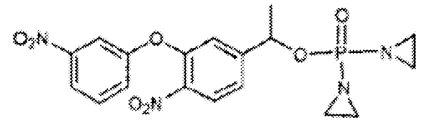
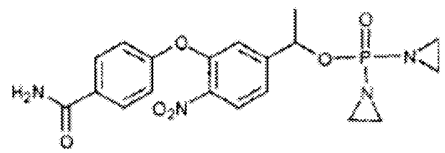
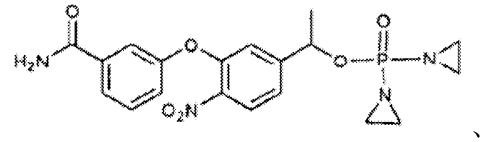
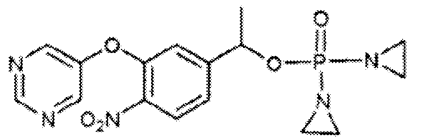
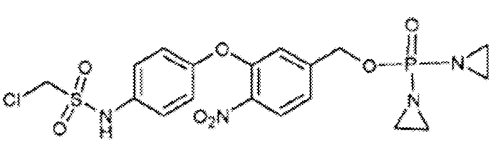
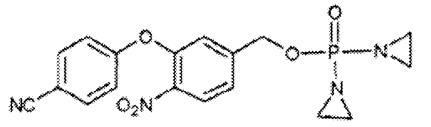
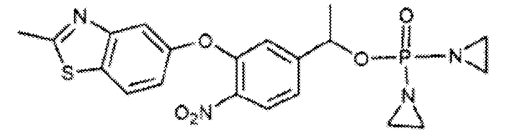
【化３５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化３６】



【化３７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

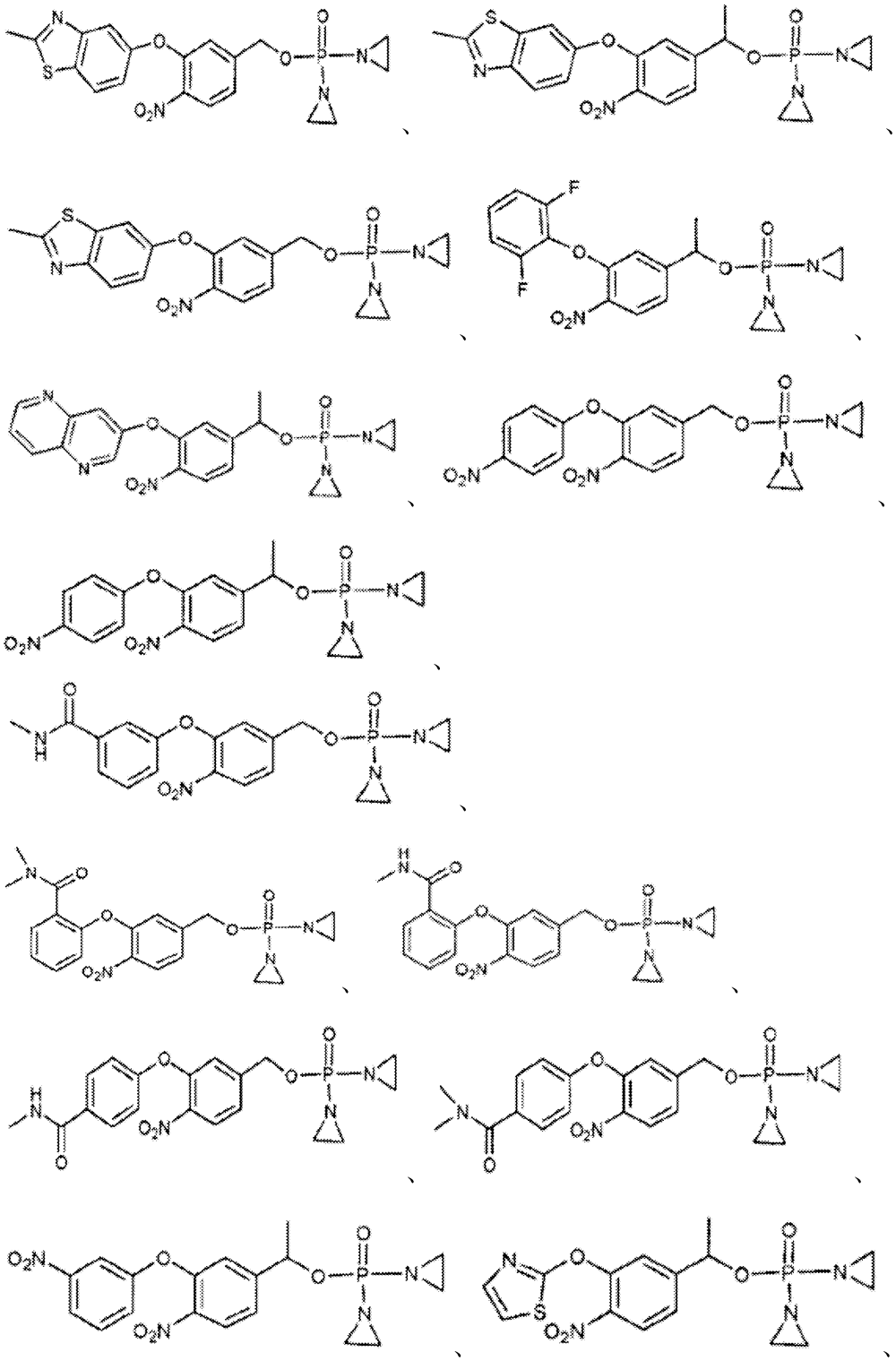
、

、

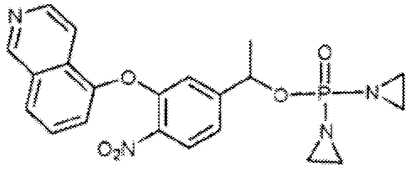
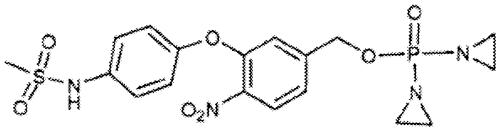
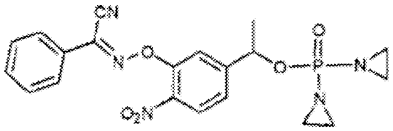
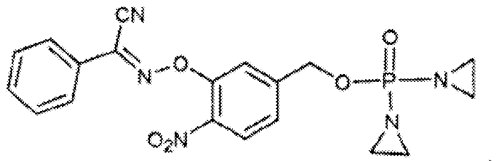
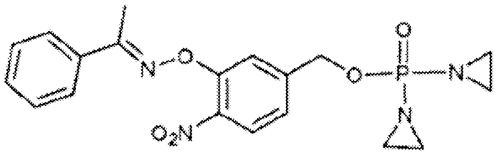
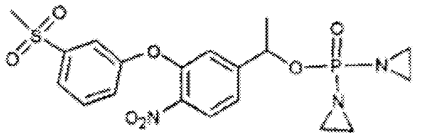
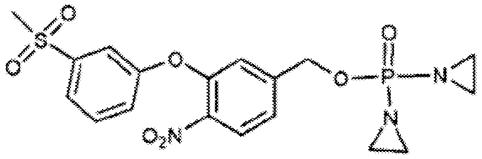
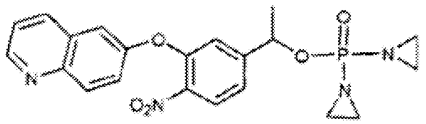
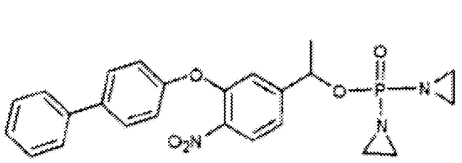
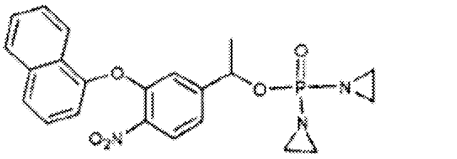
、

、

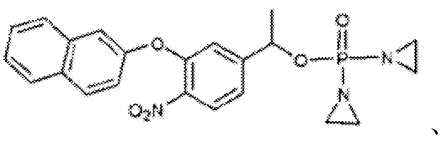
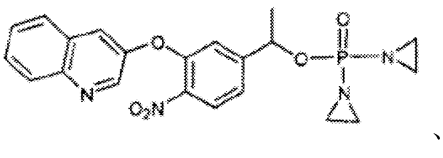
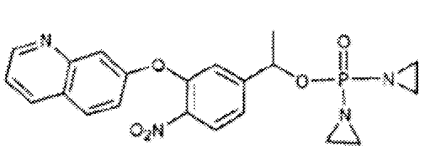
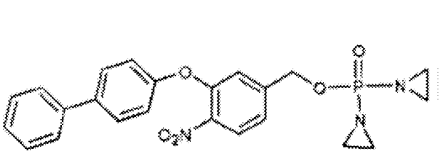
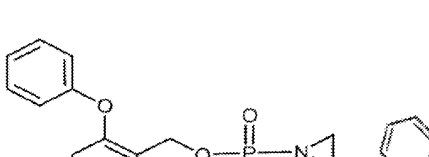
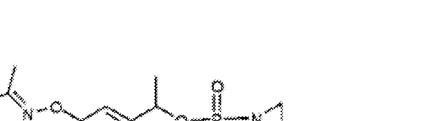
【化３８】

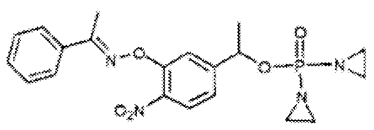


【化３９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

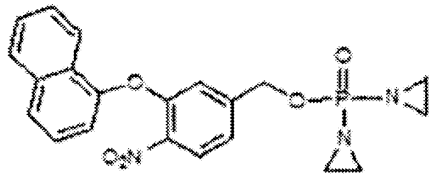
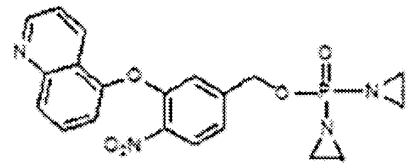
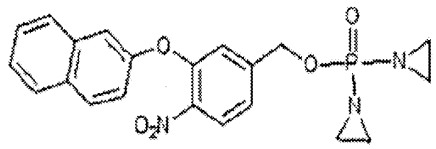
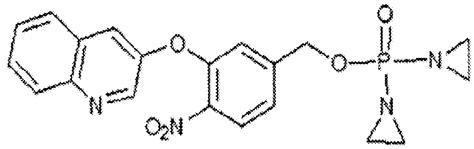
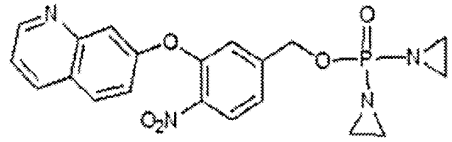
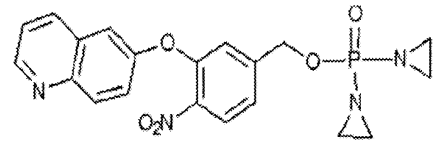
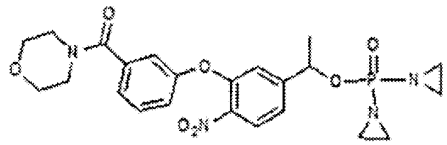
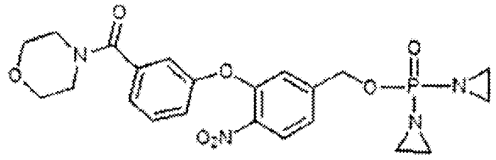
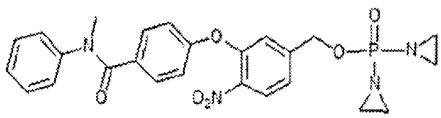
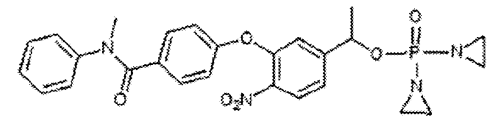
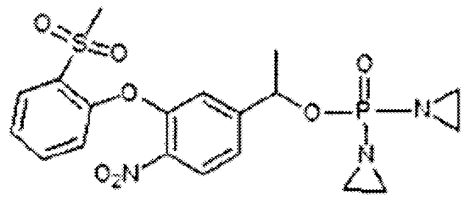
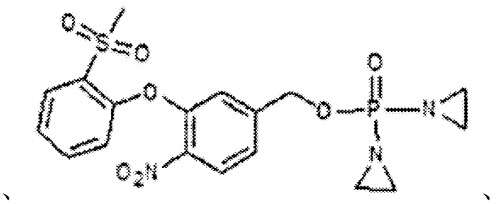
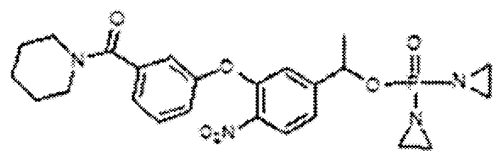
20

30

40

50

【化４０】

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、

10

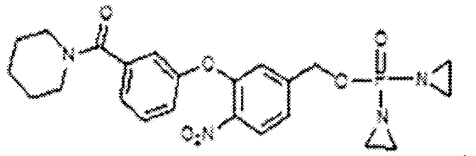
20

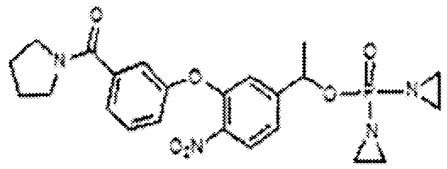
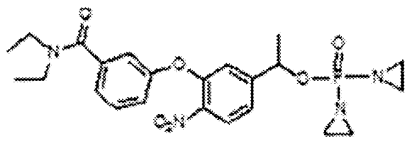
30

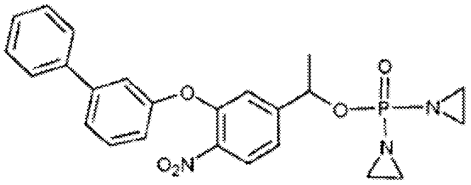
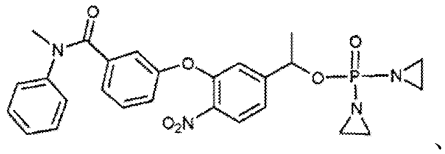
40

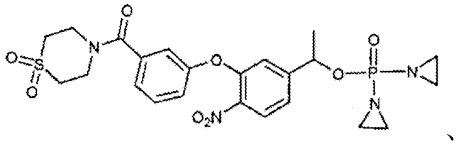
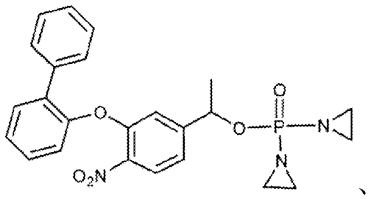
50

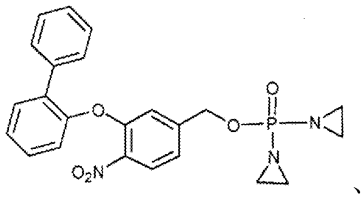
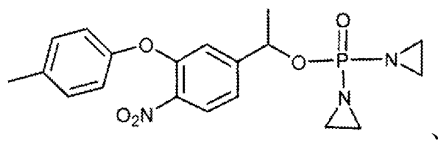
【化４１】

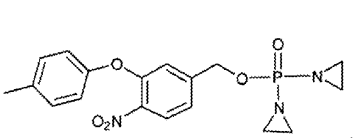
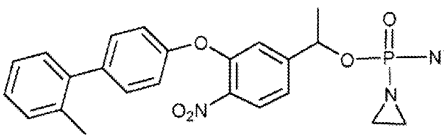
、

、、

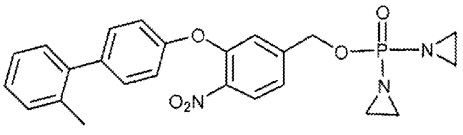
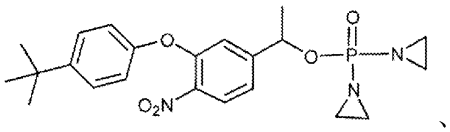
、、

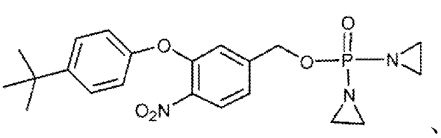
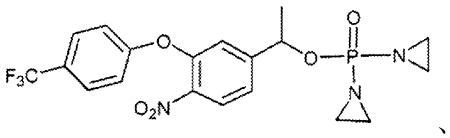
、、

、、

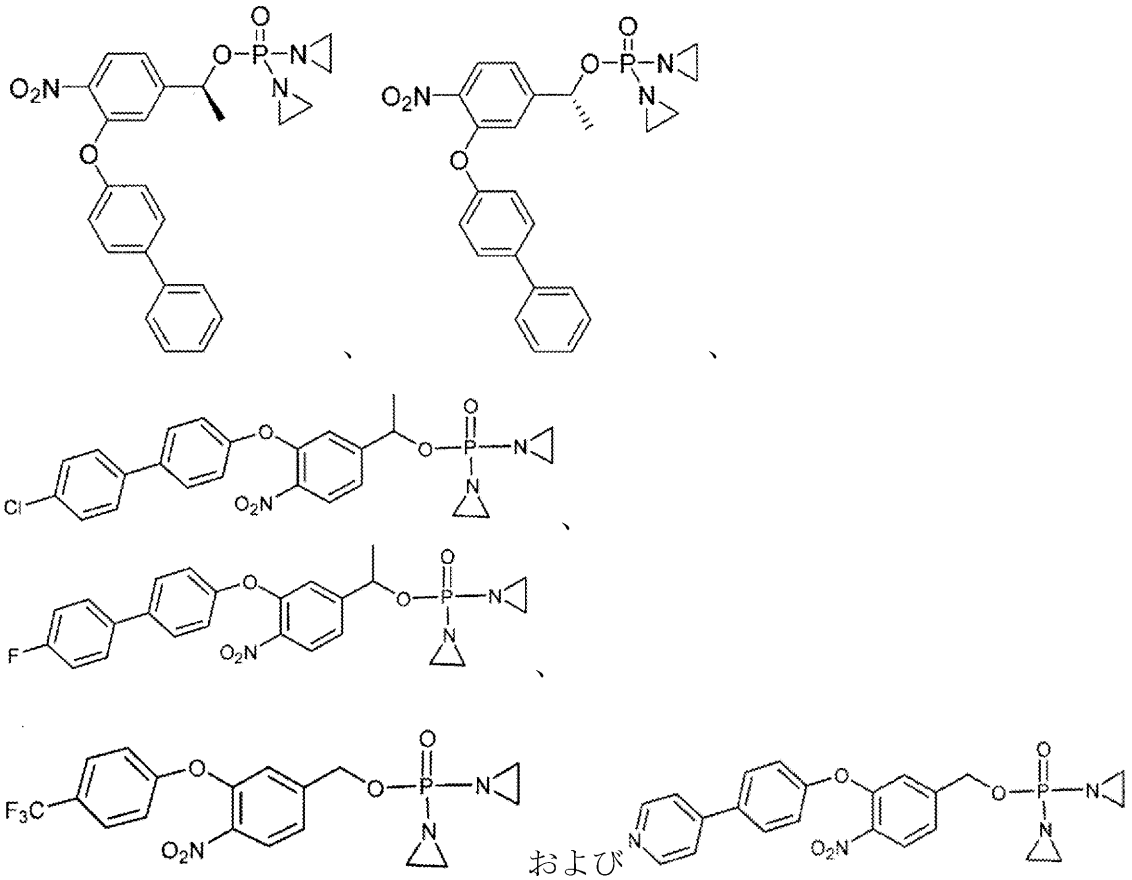
、、

、、

、、

、、

【化４２】



からなる群から選択される、治療法。

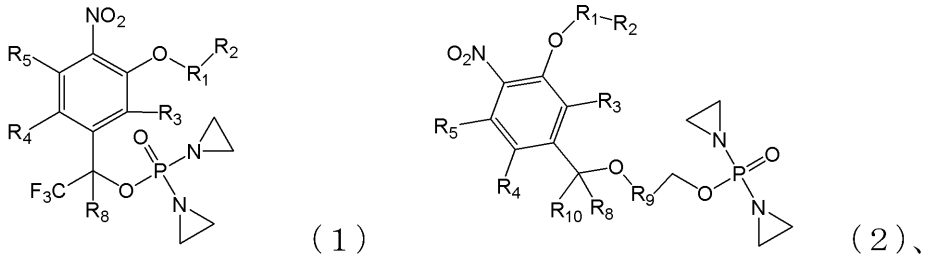
【請求項８】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であり、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用される、化合物の医薬用途。

【請求項９】

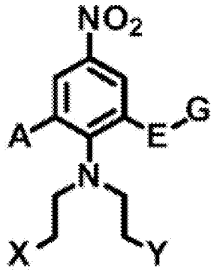
請求項８に記載の医薬用途であって、前記化合物が、構造式１／２／３／４／５／６、およびその塩、エステル、溶媒和物、同位体異性体から選択され、

【化４３】



式中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_8、R_9およびR_{10}の定義は、国際公開第２０２０２２８６８５号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２の請求項に記載されており、

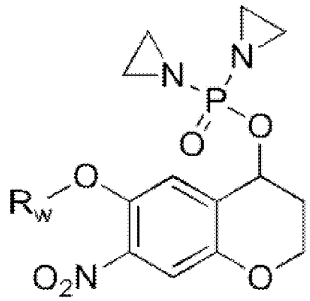
【化４４】



（３）、

式中、Ａ、Ｅ、Ｇ、ＸおよびＹの定義は、国際公開第２０１９１９０３３１号である特許出願ＰＣＴ／ＮＺ２０１９／０５００３０（中国特許出願公開第１１１９１８８６４号である中国特許出願第２０１９８００２３４２３６号に対応）の請求項に記載されており、

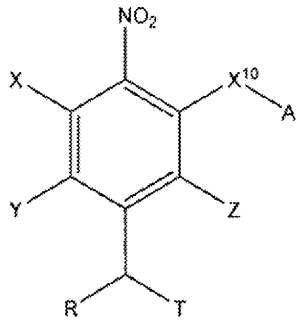
【化４５】



（４）、

式中、R_Wの定義は、国際公開第２０２１０６８９５２号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０２８１の請求項に記載されており、

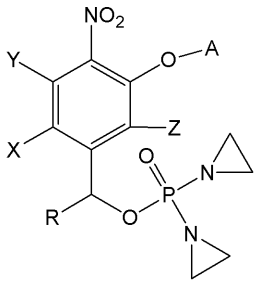
【化４６】



（５）、

式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ、Ｔ、ＡおよびＸ^{10}の定義は、国際公開第２０１７０８７４２８号である特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８１３６２１４号である中国特許出願第２０１６８００２００１３２号に対応）の請求項に記載されており、

【化４７】



（６）、

式中、

Ａは、置換または非置換のＣ６～Ｃ１０アリール、ビアリールもしくは置換ビアリール、５～１５員ヘテロアリール、または－Ｎ＝ＣＲ１Ｒ２であり、ここで、置換基は、ハロゲノ、－ＣＮ、－ＮＯ２、－Ｏ－（ＣＨ２）－Ｏ－、－ＣＯ２Ｈおよびそれらの塩、－ＯＲ１００、ＣＯ２Ｒ１００、－ＣＯＮＲ１０１Ｒ１０２、－ＮＲ１０１Ｒ１０２、－ＮＲ１００ＳＯ２Ｒ１００、－ＳＯ２Ｒ１００、－ＳＯ２ＮＲ１０１Ｒ１０２、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ならびにＣ３～Ｃ１０ヘテロシクリルからなる群から選択され、

式中、Ｒ１００、Ｒ１０１およびＲ１０２は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル、もしくはＣ６～Ｃ１２アリールであり、または、Ｒ１０１およびＲ１０２は、それらが連結している窒素原子と共に、５～７員ヘテロ環を形成し、

上記において、アルキル基およびアリール基は、それぞれ１～３個のハロゲノ基または１～３個のＣ１～Ｃ６アルキル基で置換されており、

Ｒ１およびＲ２は、それぞれ独立して、フェニルまたはメチルであり、

Ｘ、ＹおよびＺは、それぞれ独立して、水素またはハロゲノであり、

Ｒは、水素、またはＣ１～Ｃ６のアルキルもしくはハロゲン置換アルキルである、

化合物の医薬用途。

【請求項１０】

前記がんが、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、卵管がん、原発性腹膜がん、胃がん、前立腺がん、肝臓がん、結腸がん、直腸がん、肺がんおよび膀胱がんからなる群から選択される、請求項８に記載の医薬用途。

【請求項１１】

前記ＫＲＡＳ変異が、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｖ変異およびＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異からなる群から選択され、

前記ＫＲＡＳ変異が、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異から選択されることが好ましい、

請求８または９に記載の医薬用途。

【請求項１２】

前記変異の腫瘍変異負荷（Ｔｕｍｏｒ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｌｏａｄ　（ｂｕｒｄｅｎ）：ＴＭＢ）レベルが中程度である、請求項１１に記載の医薬用途。

【請求項１３】

前記他の治療薬が、ＫＲＡＳ阻害剤および免疫療法薬からなる群から選択され、前記ＫＲＡＳ阻害剤は、ソトラシブ（ＡＭＧ５１０）、アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）、ＧＤＣ６０３６、ＬＹ３４９９４４６、ＪＮＪ７４６９９１５７（ＡＲＳ３２４８）およびＤ－１５５３からなる群から選択され、前記免疫療法薬は、ＰＤ－１モノクローナル抗体およびＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体からなる群から選択される、請求項８または９に記載の医薬用途。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本発明は、がんの治療法、特にＫＲＡＳ変異を有するがん患者の治療法に関する。

【背景技術】

【０００２】

ＫＲＡＳ遺伝子の正式名称は、カーステンラット肉腫（Ｋｉｒｓｔｅｎ　ｒａｔｓａｒｃｏｍａ）ウイルスがん遺伝子相同体である。ＫＲＡＳ遺伝子がコードするタンパク質は、ＲＡＳタンパク質スーパーファミリーに属する小さなＧＴＰアーゼである。ＲＡＳ遺伝子としては、次の３種類の遺伝子、ＫＲＡＳ、ＮＲＡＳ、およびＨＲＡＳが挙げられる。これらの遺伝子がコードするタンパク質がＧＴＰアーゼであり、細胞の増殖および生存を調節する経路の分子スイッチとして作用する。現在のＣＯＳＭＩＣデータに基づくと、ＫＲＡＳは上記３つの遺伝子のうちで最も多く変異を受けた遺伝子（２２％）であり、次にＮＲＡＳ（８％）、最後にＨＲＡＳ（３％）が続く。ＫＲＡＳ遺伝子はヒトのがんに著しく影響を及ぼし、全がん患者の約３０％、例えば膵臓がんの９０％、結腸がんの５０％、肺がんの２５％にＫＲＡＳ変異が見られる。非小細胞肺がんでは、ＫＲＡＳ遺伝子変異が

症例の２０～３０％を占め、主に肺腺がんにおいて見られ、肺扁平上皮がんではまれである。ＫＲＡＳ遺伝子変異は主にコドンの１２、１３および６１番目に集中しており、コドンの１２番目の変異が全変異の８０％超を占め、例えば、Ｇ１２Ａ、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、Ｇ１２Ｒ、Ｇ１２ＳおよびＧ１２Ｖが挙げられる。ＫＲＡＳ遺伝子が活性化される最も一般的な方法は点変異で、ＫＲＡＳ変異の９５％は主にエクソン２のコドン１２（＞８０％）およびコドン１３で生じる。一般的な変異の形態には、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異（全ＫＲＡＳ変異の１３％を占める）、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｖ（２０％）およびＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ（２９％）変異がある（Ｌｏｏｎｇ ＨＨＦ、Ｄｕ Ｎ、Ｃｈｅｎｇ Ｃ、Ｌｉｎ Ｈ、Ｇｕｏ Ｊ、Ｌｉｎ Ｇ、Ｌｉ Ｍ、Ｊｉａｎｇ Ｔ、Ｓｈｉ Ｚ、Ｃｕｉ Ｙ、Ｊｉｎ Ｘ、Ｙａｏ Ｊ、Ｘｉｎｇ Ｙ、Ｙａｏ Ｍ、Ｗａｎｇ Ｋ、Ｍｏｋ ＴＳＫ、Ｌｉｕ Ｌ．ＫＲＡＳ Ｇ１２Ｃ ｍｕｔａｔｉｏｎｓ ｉｎ Ａｓｉａ：Ａ ｌａｎｄｓｃａｐｅ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ １１，９５１ Ｃｈｉｎｅｓｅ ｔｕｍｏｒ ｓａｍｐｌｅｓ．Ｔｒａｎｓｌ Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０２０．ｄｏｉ：１０．２１０３７／ｔｌｃｒ－２０－４５５）。

【０００３】

ＫＲＡＳ遺伝子のＧ１２Ｃ変異は、その変異体がシステイン残基を有する（１２番目のグリシンがシステインに変化している）ため、前臨床活性を有する共有結合阻害剤の設計に使用されている。例えば、ＡＭＧ－５１０（臨床開発における最初のＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ阻害剤）およびＭＲＴＸ８４９は、強力な抗腫瘍活性を示している。

【０００４】

２０２１年５月２９日、業界で「革新的な抗がん剤」として知られ、ＫＲＡＳ変異に対して有効であるソトラシブ（ＡＭＧ－５１０、ルマケラス）が、以前に少なくとも１回の全身療法を受けたことがありＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異を有する非小細胞肺がん患者の治療に向けて、ＦＤＡによって承認された。ＡＭＧ５１０は、変異体サブタイプＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃのために特別に設計されており、高い選択性を有する。ＡＭＧ５１０は、６０００個超のタンパク質のＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃに特異的に結合し、それを閉じ込めて不活性化することができる。

【０００５】

２０２１年６月２４日、米国食品医薬品局（Ｆｏｏｄ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ａｄｍｉｎｉｓｔｒａｔｉｏｎ：ＦＤＡ）は、以前に全身療法を受けたことがあり、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異がある非小細胞肺がん（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ：ＮＳＣＬＣ）の患者の治療に向けて、アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）の画期的治療薬指定を承認した。この薬物は、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異体専用に最適化された経口阻害剤である。ＭＲＴＸ８４９は、不活性状態のＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃに不可逆的かつ選択的に結合し、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃが細胞成長シグナルを送るのを防止し、がん細胞死を引き起こすことにより、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異がある非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）および結腸直腸がん（ｃｏｌｏｒｅｃｔａｌ ｃａｎｃｅｒ：ＣＲＣ）ならびにその他の固形腫瘍の治療において、予備的ヒト臨床試験で実証されているように、有望な安全性および抗がん活性を示している。

【０００６】

しかし、ＫＲＡＳ変異でより広範なＧ１２Ｄサブタイプに対する薬物は市販されていない。

【発明の概要】

【０００７】

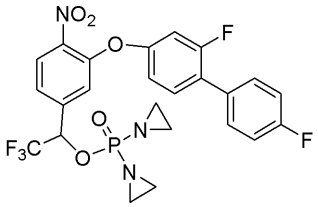
ＡＳＴ－３４２４（ＯＢＩ－３４２４）は、アルド・ケトレダクターゼ１Ｃ３（ａｌｄｏ－ｋｅｔｏ ｒｅｄｕｃｔａｓｅ １Ｃ３：ＡＫＲ１Ｃ３）の過剰発現を標的とするファースト・イン・クラスのＤＮＡアルキル化がん治療薬であり、ＡＫＲ１Ｃ３を過剰発現しているがんを選択的に標的とし、ＡＫＲ１Ｃ３酵素の存在下で、強力なＤＮＡアルキル化剤を選択的に放出する。この選択的な活性化モードにより、ＡＳＴ－３４２４は従来のアルキル化剤（シクロホスファミドおよびイホスファミドなど）と区別される。ＡＫＲ１

Ｃ３の過剰発現は、肝細胞がん（ｈｅｐａｔｏｃｅｌｌｕｌａｒ ｃａｎｃｅｒ：ＨＣＣ）、去勢抵抗性前立腺がん（ｃａｓｔｒａｔｉｏｎ－ｒｅｓｉｓｔａｎｔ ｐｒｏｓｔａｔｅ ｃａｎｃｅｒ：ＣＲＰＣ）、Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ｃｅｌｌ ａｃｕｔｅ ｌｙｍｐｈｏｂｌａｓｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ：Ｔ－ＡＬＬ）など、治療抵抗性および難治性の広範囲のがんに見られる。ＡＫＲ１Ｃ３は、最大１５種の固形腫瘍および血液腫瘍で高度に発現される。現在、この薬物は中国と米国で第ＩＩ相臨床試験中である（米国ＯＢＩ－３４２４－ＮＣＴ０３５９２２６４－第ＩＩ相、去勢前立腺がんおよび肝臓がん；米国ＯＢＩ－３４２４－ＮＣＴ０４３１５３２４－第ＩＩ相、Ｔリンパ芽球性急性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）；中国ＡＳＴ－３４２４－ＣＴＲ２０１９１３９９－第ＩＩ相、固形腫瘍；中国ＡＳＴ－３４２４－ＣＴＲ２０２０１９１５－第ＩＩ相、Ｔリンパ球性急性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）およびＢリンパ球性急性白血病（Ｂ－ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｉｃ ａｃｕｔｅ ｌｅｕｋｅｍｉａ：Ｂ－ＡＬＬ））。

【０００８】

ＡＳＴ－３４２４および化合物

【化１】



（以下、ＡＳＴと呼ぶ）は、この薬物および同様の薬物に関する動物インビボモデル研究において、ＡＫＲ１Ｃ３の発現が高いＫＲＡＳ変異体Ｇ１２Ｄサブタイプ腫瘍モデルに対して良好な治療有効性を有することが見出されている。

【０００９】

本出願は、これらの実験結果に基づき、以下のがん治療方法および当該化合物類の医薬用途を提供する。

【００１０】

ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法。

【００１１】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用される、化合物の医薬用途。

【００１２】

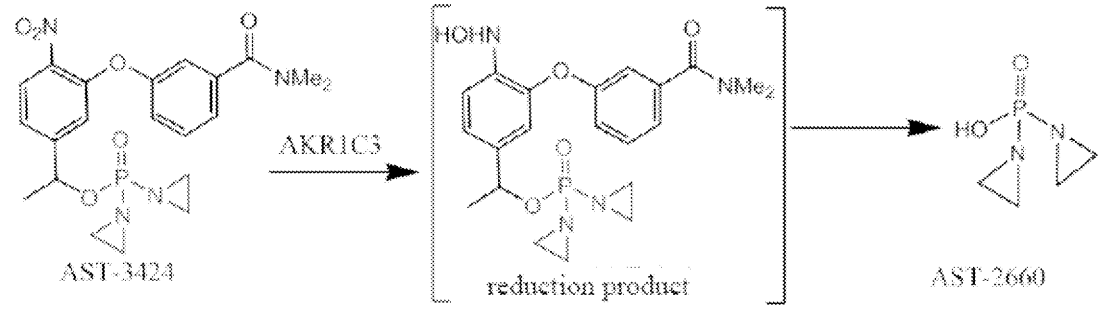
ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物とは、その化合物がプロドラッグであり、そのプロドラッグ分子がＡＫＲ１Ｃ３酵素と反応して、細胞傷害性ＤＮＡアルキル化剤を反応直後に放出することを意味する。

【００１３】

具体的には、ＡＳＴ－３４２４を例にとると、アルド・ケトレダクターゼＡＫＲ１Ｃ３特異的基質である上記化合物は、ＡＫＲ１Ｃ３の発現が高いがん細胞でのみ迅速かつ有効に還元され得、それによって細胞傷害性ＤＮＡアルキル化剤ＡＳＴ－２６６０が放出され、ＡＳＴ－２６６０がＤＮＡと架橋し、その後がん細胞死がもたらされる。

【００１４】

【化２】

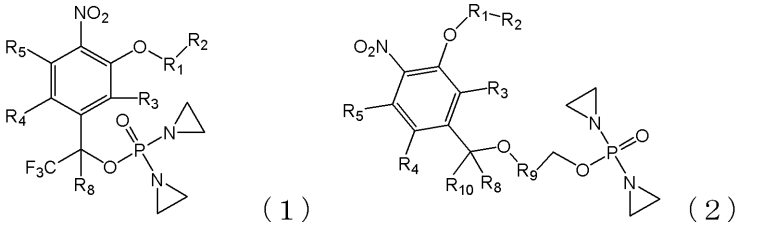


【００１５】

ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法であって、前記化合物は、構造式（１）または（２）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、治療法。

【００１６】

【化３】



（１）　（２）

【００１７】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用され、構造式（１）または（２）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、化合物の医薬用途。

【００１８】

式中、R_1、R_2、R_3、R_4、R_5、R_8、R_9およびR_{10}の定義は、国際公開第２０２０２２８６８５号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２の請求項に記載されている。

【００１９】

具体的には、上記の基は以下のように定義される。

【００２０】

式中、

R_1は、C_6～C_{10}のアリールまたはＺ置換アリール、４～１５員のヘテロ環またはＺ置換ヘテロ環、５～１５員のヘテロアリールまたはＺ置換ヘテロアリール、７～１５員の縮合環またはＺ置換縮合環であり、

R_2は、水素、ハロゲン原子、シアノまたはイソシアノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アミノ、ＯＴｓ、ＯＭＳ、C_1～C_6のアルキルもしくはＺ置換アルキル、C_2～C_6のアルケニルもしくはＺ置換アルケニル、C_2～C_6のアルキニルもしくはＺ置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルもしくはＺ置換シクロアルキル、C_6～C_{10}のアリールもしくはＺ置換アリール、４～１５員のヘテロ環もしくはＺ置換ヘテロ環、５～１５員のヘテロアリールもしくはＺ置換ヘテロアリール、炭素原子１～６個を有するエーテル、もしくは炭素原子１～６個を有するＺ置換アルコキシ、－ＣＯＮR^6R^7、－$SO_2N R^6R^7$、－SO_2R^6、－ＯＣＯＯ－R^6、－ＣＯＯR^6、－NR^6COR^7、－ＯＣＯR^6、－$NR^6SO_2R^7$、もしくは－$NR^6SO_2NR^6R^7$であり、または、R^2は、

それが結合している基R^1の原子と共に、７～１５員の縮合環もしくはＺ置換縮合環を形成し、

R_3は水素、ハロゲン、シアノもしくはイソシアノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アミノ、ＯＴｓ、ＯＬＣＭＳ、C_1～C_6のアルキルもしくはＺ置換アルキル、C_2～C_6のアルケニルもしくはＺ置換アルケニル、C_2～C_6のアルキニルもしくはＺ置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルもしくはＺ置換シクロアルキル、C_6～C_{10}のアリールもしくはＺ置換アリール、４～１５員のヘテロ環もしくはＺ置換ヘテロ環、５～１５員のヘテロアリールもしくはＺ置換ヘテロアリール、C_1～C_6アルコキシもしくはＺ置換C_1～C_6アルコキシ、－ＣＯＮR^6R^7、－$SO_2NR^6R^7$、－SO_2R^6、－ＯＣＯ－R^6、－ＯＣＯＯ－R^6、－ＣＯＯR^6、－NR^6COR^7、－ＯＣＯR^6、または－$NR^6SO_2R^7$であり、

R_4およびR_5は、それぞれ独立して、水素、ハロゲン原子、シアノもしくはイソシアノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アミノ、ＯＴｓ、ＯＬＣＭＳ、C_1～C_6のアルキルもしくはＺ置換アルキル、C_2～C_6のアルケニルもしくはＺ置換アルケニル、C_2～C_6のアルキニルもしくはＺ置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルもしくはＺ置換シクロアルキル、C_6～C_{10}のアリールもしくはＺ置換アリール、４～１５員のヘテロ環もしくはＺ置換ヘテロ環、５～１５員のヘテロアリールもしくはＺ置換ヘテロアリール、C_1～C_6アルコキシもしくはＺ置換C_1～C_6アルコキシ、－ＣＯＮR^6R^7、－$SO_2NR^6R^7$、－SO_2R^6、－ＯＣＯＯ－R^6、－ＣＯＯR^6、－NR^6COR^6、－ＯＣＯR^6、もしくは－$NR^6SO_2R^7$であり、または、R^4およびR^5は、それらが結合しているベンゼン環の原子と共に、７～１５員の縮合環またはＺ置換縮合環を形成し、

R_6およびR_7は、それぞれ独立して、水素、シアノもしくはイソシアノ、C_1～C_6のアルキルもしくはＺ置換アルキル、C_2～C_6のアルケニルもしくはＺ置換アルケニル、C_2～C_6のアルキニルもしくはＺ置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルもしくはＺ置換シクロアルキル、C_6～C_{10}のアリールもしくはＺ置換アリール、４～１５員のヘテロ環もしくはＺ置換ヘテロ環、５～１５員のヘテロアリールもしくはＺ置換ヘテロアリール、C_1～C_6アルコキシもしくはＺ置換C_1～C_6アルコキシであり、または、R^6およびR^7は、それらが結合している原子と共に、５～７員ヘテロシクリルもしくは５～７員Ｚ置換ヘテロシクリルを形成し、

R_8およびR_{10}は、それぞれ独立して、水素、重水素、アリールまたはＺ置換アリール、C_1～C_6のアルキルまたはＺ置換アルキル、C_2～C_6のアルケニルまたはＺ置換アルケニル、C_2～C_6のアルキニルまたはＺ置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルまたはＺ置換シクロアルキルであり、R^8およびR^{10}のうちの少なくとも１つは水素または重水素でなければならず、

R_9は、少なくとも１つのフッ素原子もしくはニトロ基で置換されたC_6～C_{10}置換アリール、少なくとも１つのフッ素原子もしくはニトロ基で置換された４～１５員置換ヘテロ環、または、少なくとも１つのフッ素原子もしくはニトロ基で置換された５～１５員置換ヘテロアリールであり、

置換基Ｚは、ハロゲン原子、シアノもしくはイソシアノ、ヒドロキシ、スルフヒドリル、アミノ、ＯＴｓ、ＯＭＳ、C_1～C_3のアルキルもしくは置換アルキル、C_1～C_3のアルコキシもしく置換アルコキシ、C_2～C_3のアルケニルもしくは置換アルケニル、C_2～C_3のアルキニルもしくは置換アルキニル、C_3～C_8のシクロアルキルもしくは置換シクロアルキル、芳香環、ヘテロ環、ヘテロ芳香環および縮合環、または、置換の芳香環、ヘテロ環、ヘテロ芳香環および縮合環であり、置換のパターンは一置換または二置換であり、

R_9のC_6～C_{10}置換アリール、４～１５員置換ヘテロ環または５～１５員置換ヘテロアリールの置換基は、ハロゲン原子、ニトロ、シアノもしくはイソシアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1～C_3のアルキルもしくはアルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルもしくはベンゼン環、置換ベンゼン環、C_1～C_3のアルコキシもしくはハロゲ

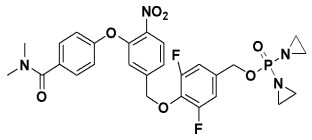
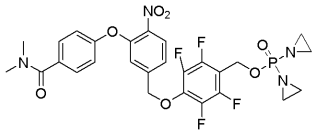
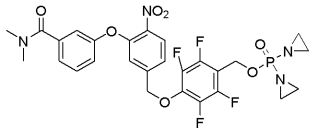
ン原子置換アルコキシである。

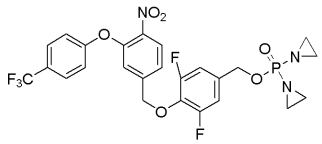
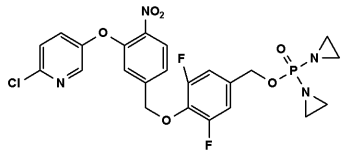
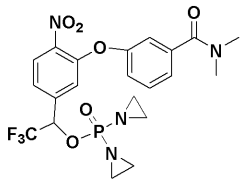
【００２１】

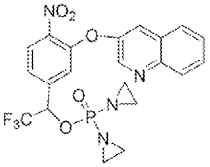
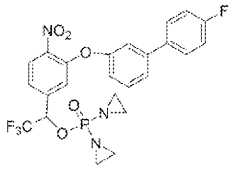
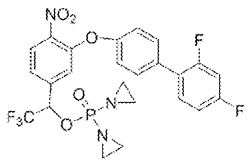
具体的には、式（１）および式（２）の化合物は、以下からなる群から選択される。

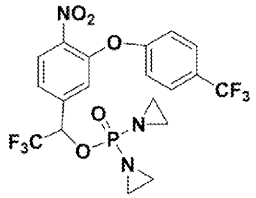
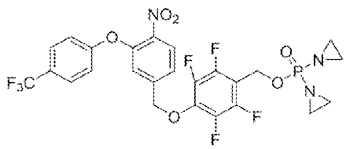
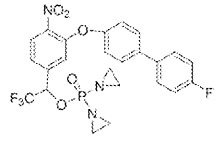
【００２２】

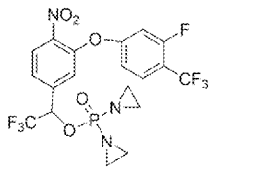
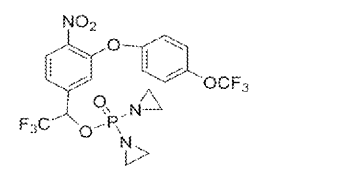
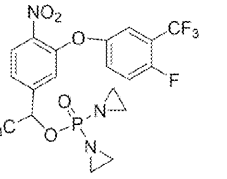
【化４】


、

、


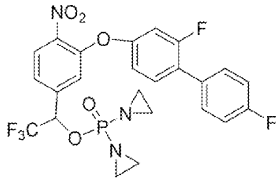
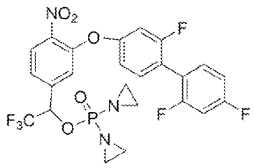
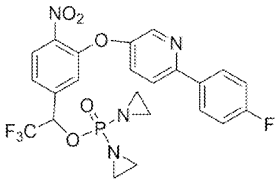
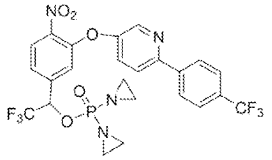
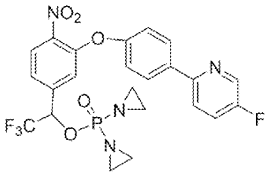
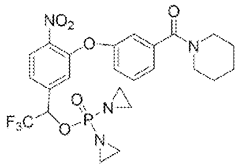
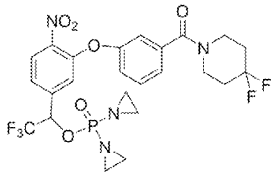
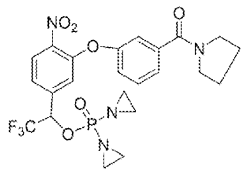
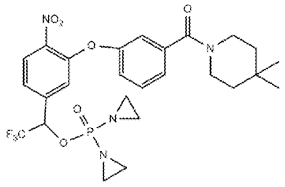
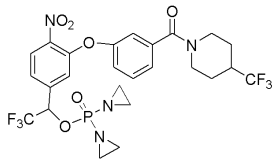
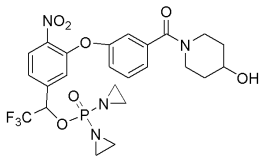
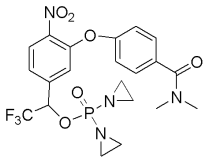
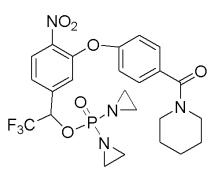
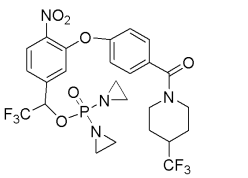
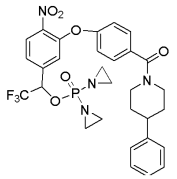
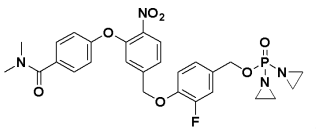
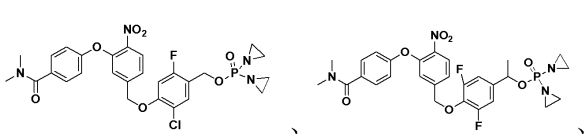

、

、



、

、


【化５】

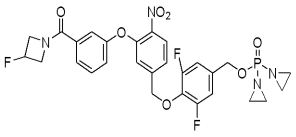
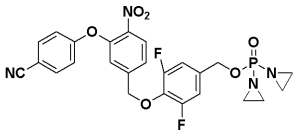
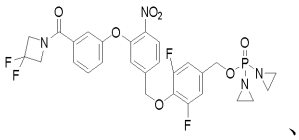
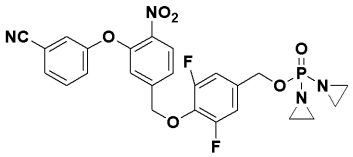
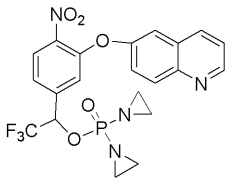
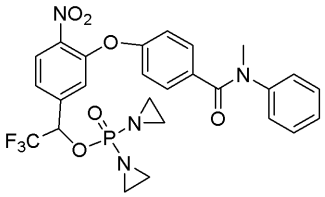
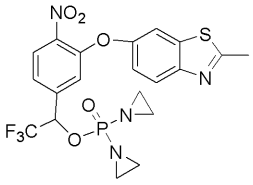
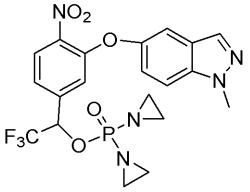
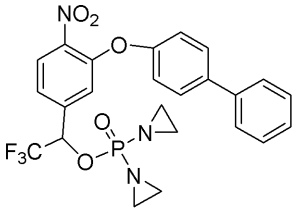
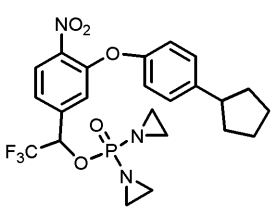
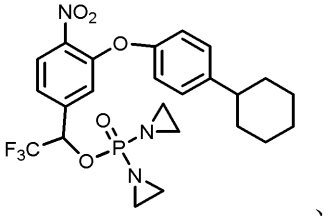


















、

、

、

【化６】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【００２３】

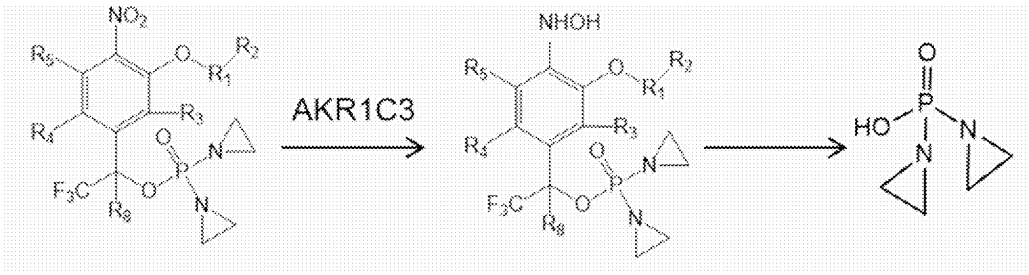
各基の具体的な定義および意味、ならびに各化合物の調製方法およびスペクトルデータは、国際公開第２０２０２２８６８５号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

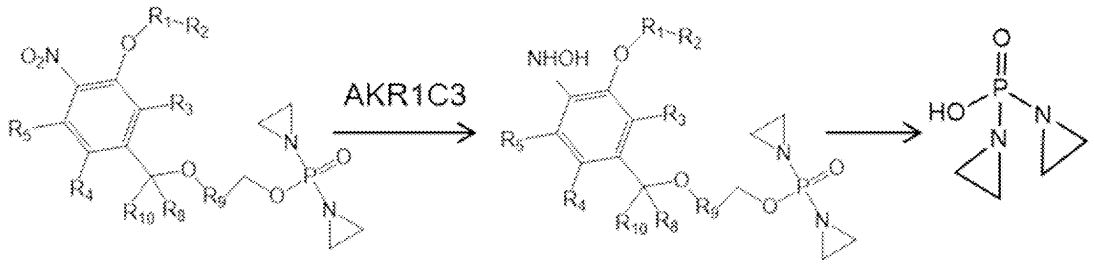
【００２４】

明らかに、構造式（１）または（２）の化合物は、ＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴと同様にＡＳＴ－２６６０のプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３酵素により活性化されてＡＳＴ－２６６０（アルキル化剤）を形成し、抗がん効力を示し得る。

【００２５】

【化７】



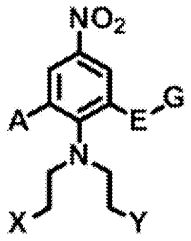


【００２６】

ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法であって、前記化合物は、構造式（３）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、治療法。

【００２７】

【化８】

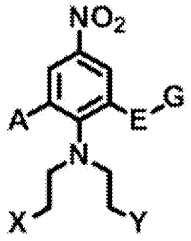


（３）

【００２８】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用され、構造式（３）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択され、

【化９】



（３）

式中、Ａ、Ｅ、Ｇ、ＸおよびＹの定義は、国際公開第２０１９１９０３３１号である特許出願ＰＣＴ／ＮＺ２０１９／０５００３０（中国特許出願公開第１１１９１８８６４号である中国特許出願第２０１９８００２３４２３６号に対応）の請求項に記載されている、化合物の医薬用途。

【００２９】

具体的には、上記の基は以下のように定義される。

【００３０】

式中、

Ａは、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルケニル、Ｃ１～Ｃ６アルキニル、ＣＦＨ２、ＣＦ２Ｈ、ＣＦ３、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＣＦ３、ＣＯＲ、またはＣＯＮ（Ｒ）２であり、

Ｅは、ＳＯまたはＳＯ２であり、

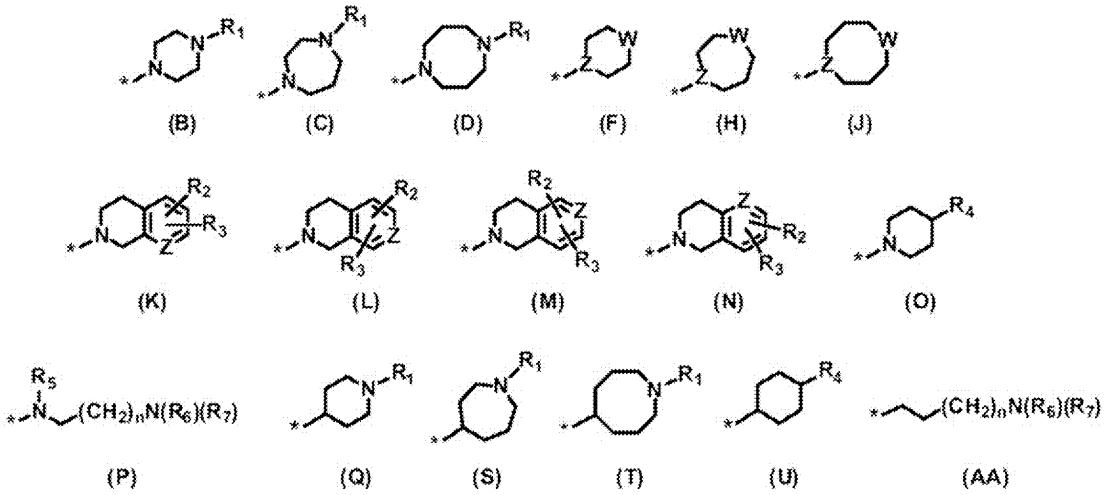
Ｘは、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、またはＯＳＯ２Ｒであり、

Ｙは、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、またはＯＳＯ２Ｒであり、

各Ｒは、独立して、ＨまたはＣ１～Ｃ６アルキルであり、

Ｇは、式（Ｂ）～（ＡＡ）からなる群から選択されるラジカル基であり、

【化１０】



式中、

Ｒ１は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、ＣＨ２（ＣＨ２）ｎＯＨ、ＣＨ２ＣＨ（ＯＨ）ＣＨ２ＯＨ、フェニル、ピリジル、ベンジル、またはピリジルメチルであり、ただし、Ｒ１がフェニル、ピリジル、ベンジル、またはピリジルメチルの場合、Ｒ１は、置換可能な任意の位置で、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルケニル、Ｃ１～Ｃ６アルキニル、ＯＲ６、Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＣＦＨ２、ＣＦ２Ｈ、ＣＦ３、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＣＦ３、ＣＯＲ６、ＣＯＮ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＳＯＲ６、ＳＯＮ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＳＯ２Ｒ６、ＳＯ２Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＣＮ、またはＮＯ２で置換されてもよく、

Ｒ２およびＲ３は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｃ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルケニル、Ｃ１～Ｃ６アルキニル、ＯＲ６、Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＣＦＨ２、ＣＦ２Ｈ、ＣＦ３、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、ＯＣＦ３、ＣＯＲ６、ＣＯＮ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＳＯＲ６、ＳＯＮ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＳＯ２Ｒ６、ＳＯ２Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＣＮ、またはＮＯ２であり、

Ｒ４は、Ｎ（Ｒ６）（Ｒ７）、ＯＨ、ＯＣＨ２（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ６）（Ｒ７）、またはＣＨ２（ＣＨ２）ｎＮ（Ｒ６）（Ｒ７）であり、

Ｒ５は、水素またはＣ１～Ｃ６アルキル基であり、

Ｒ６およびＲ７は、それぞれ独立して、ＨもしくはＣ１～６アルキルであり、または、Ｒ６およびＲ７は、置換もしくは非置換の５員もしくは６員のヘテロ環を共に形成し、

Ｚは、ＣＨまたはＮであり、

Ｗは、ＣＨ２、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ２であり、

ｎは０～６であり、

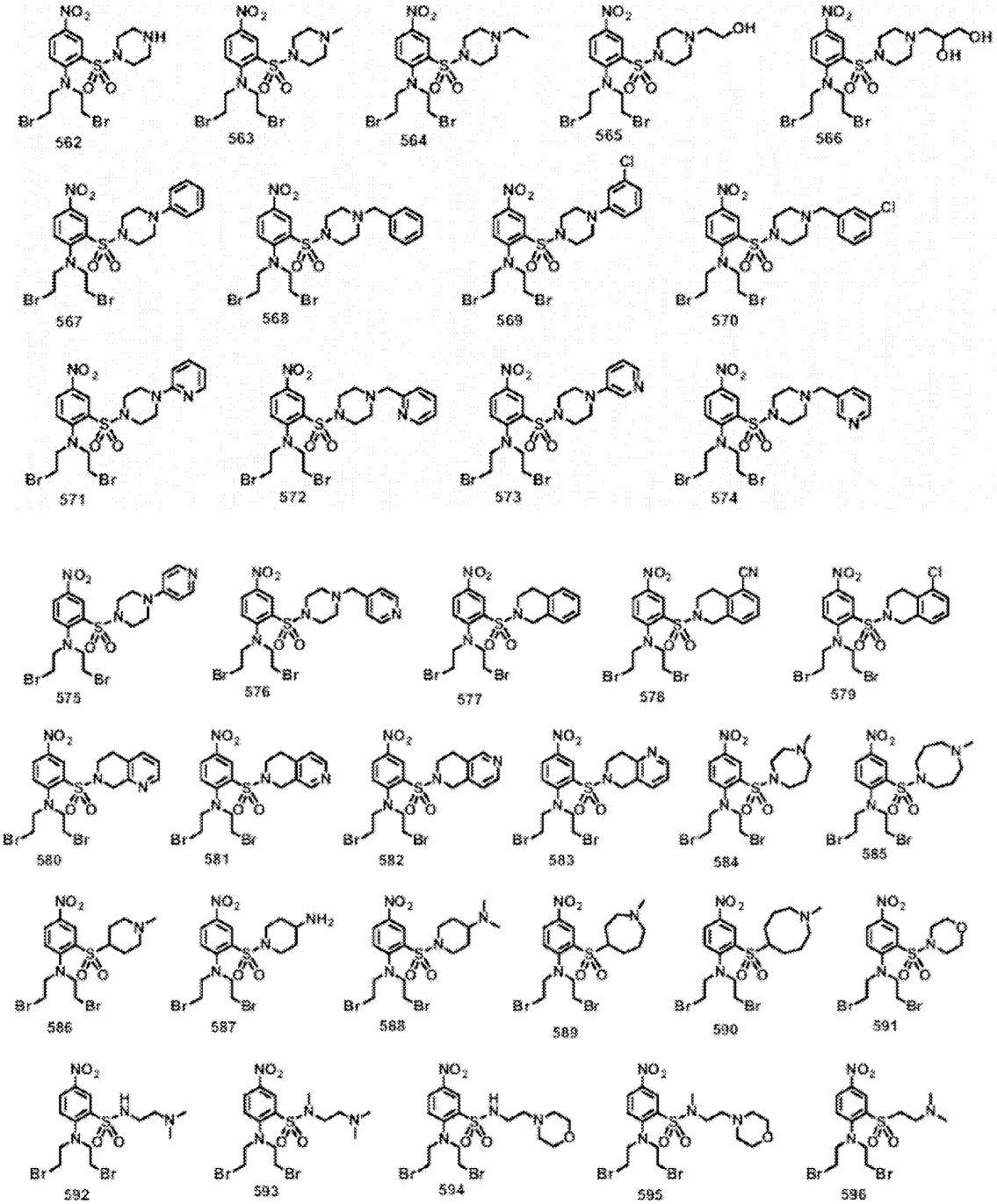
＊は、式（Ｉ）に連結する箇所を表す。

【００３１】

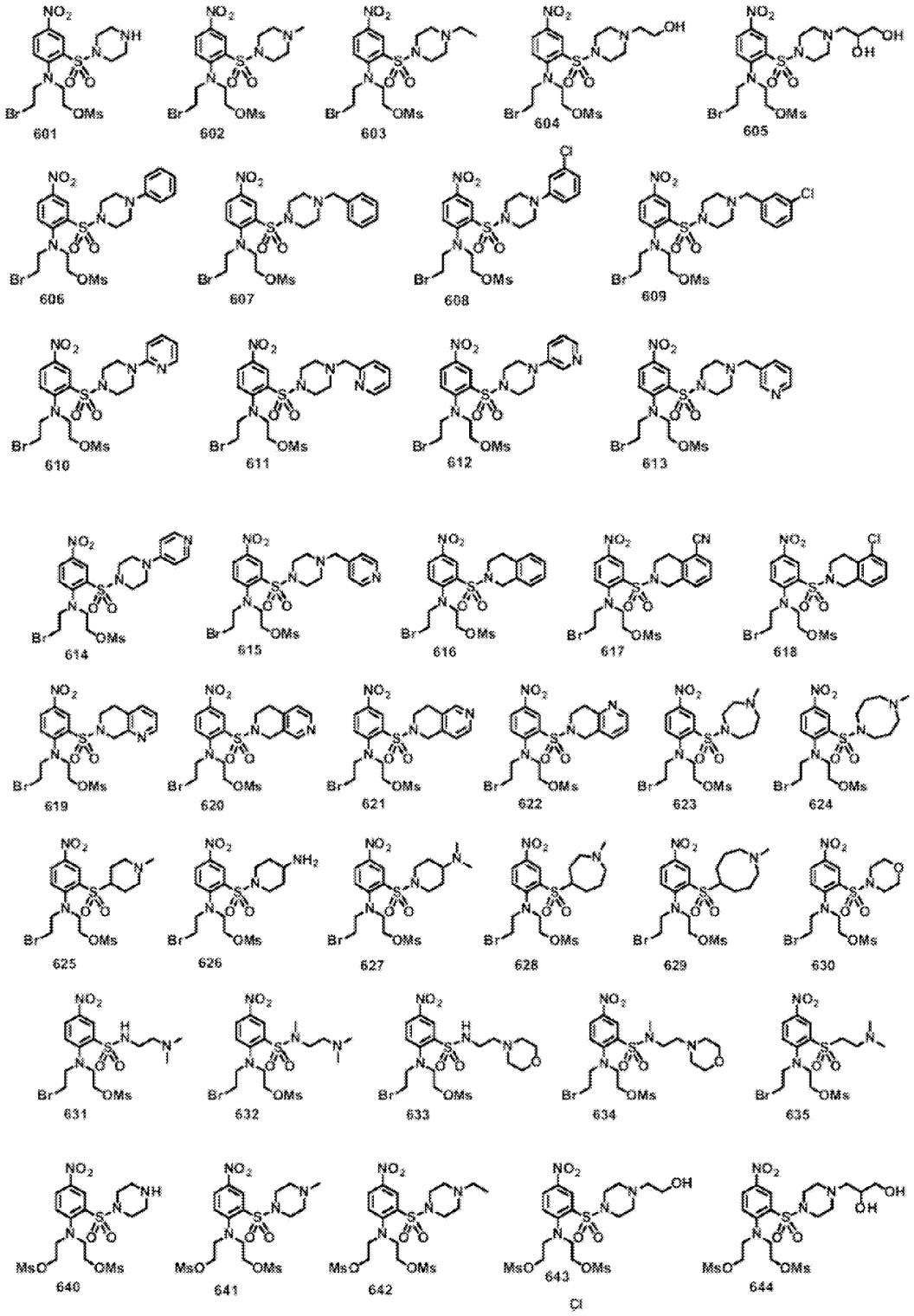
具体的には、式（３）の化合物は、以下からなる群から選択される。

【００３２】

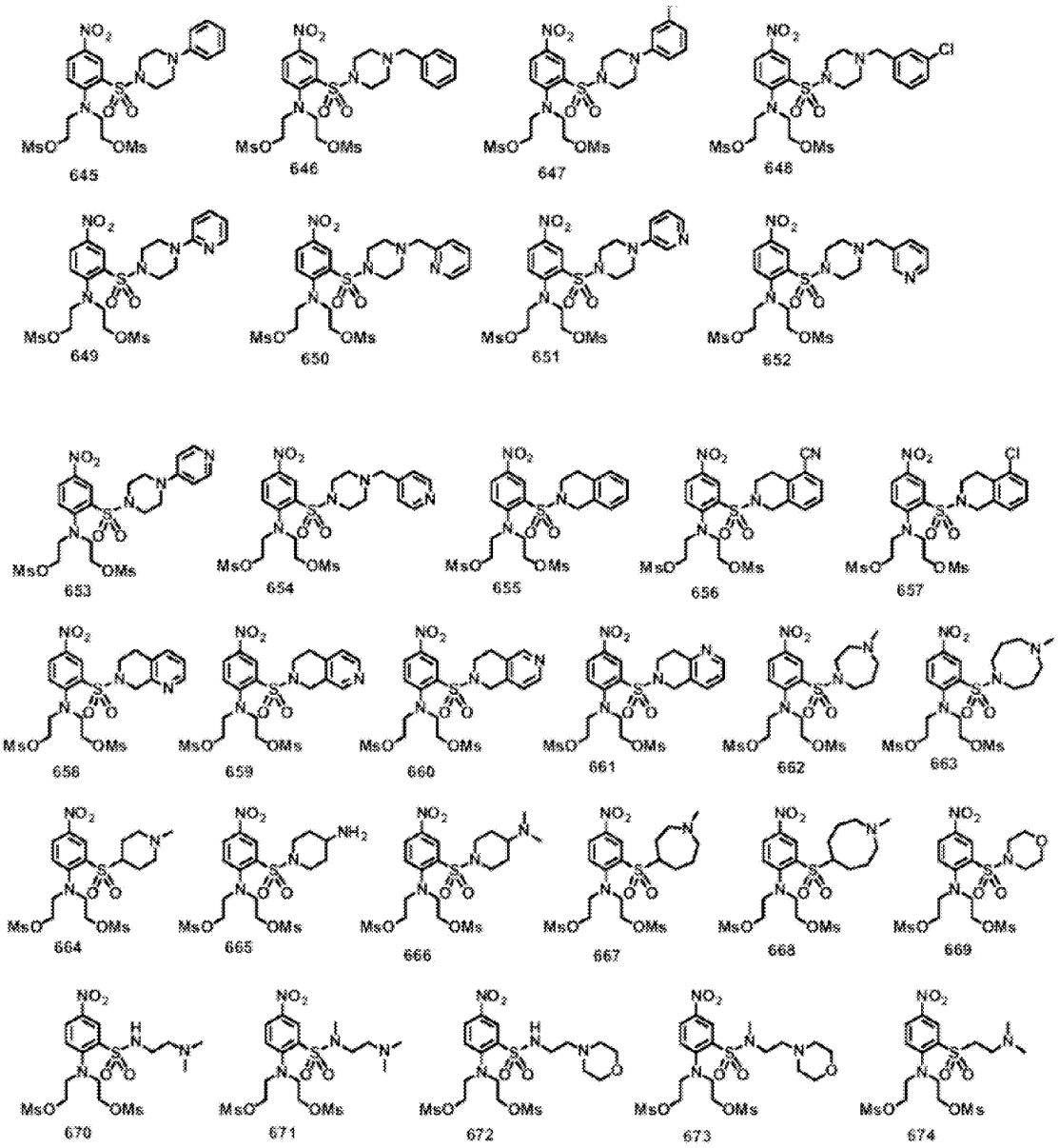
【化１１】


562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596

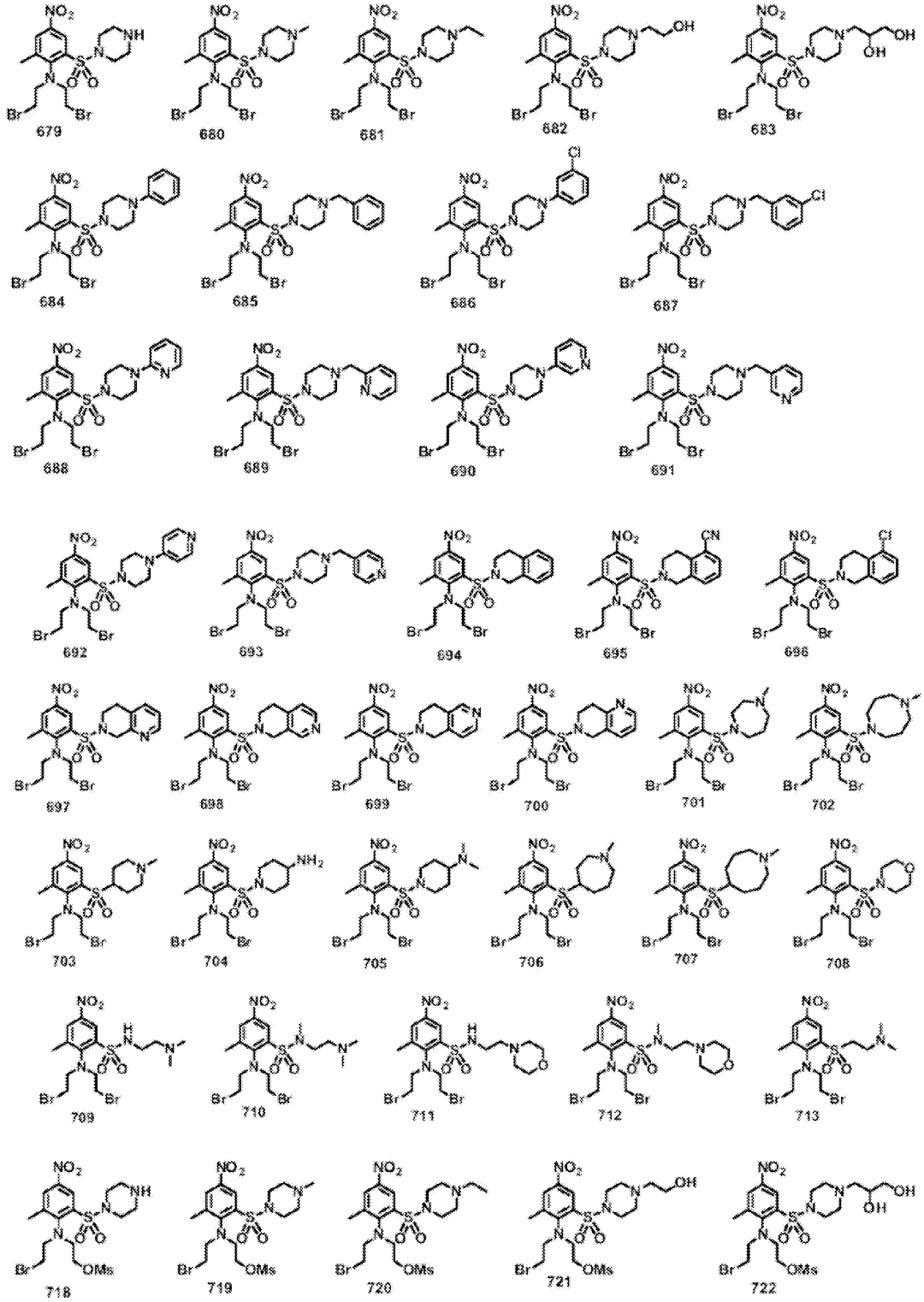
【化１２】


601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
640
641
642
643
644

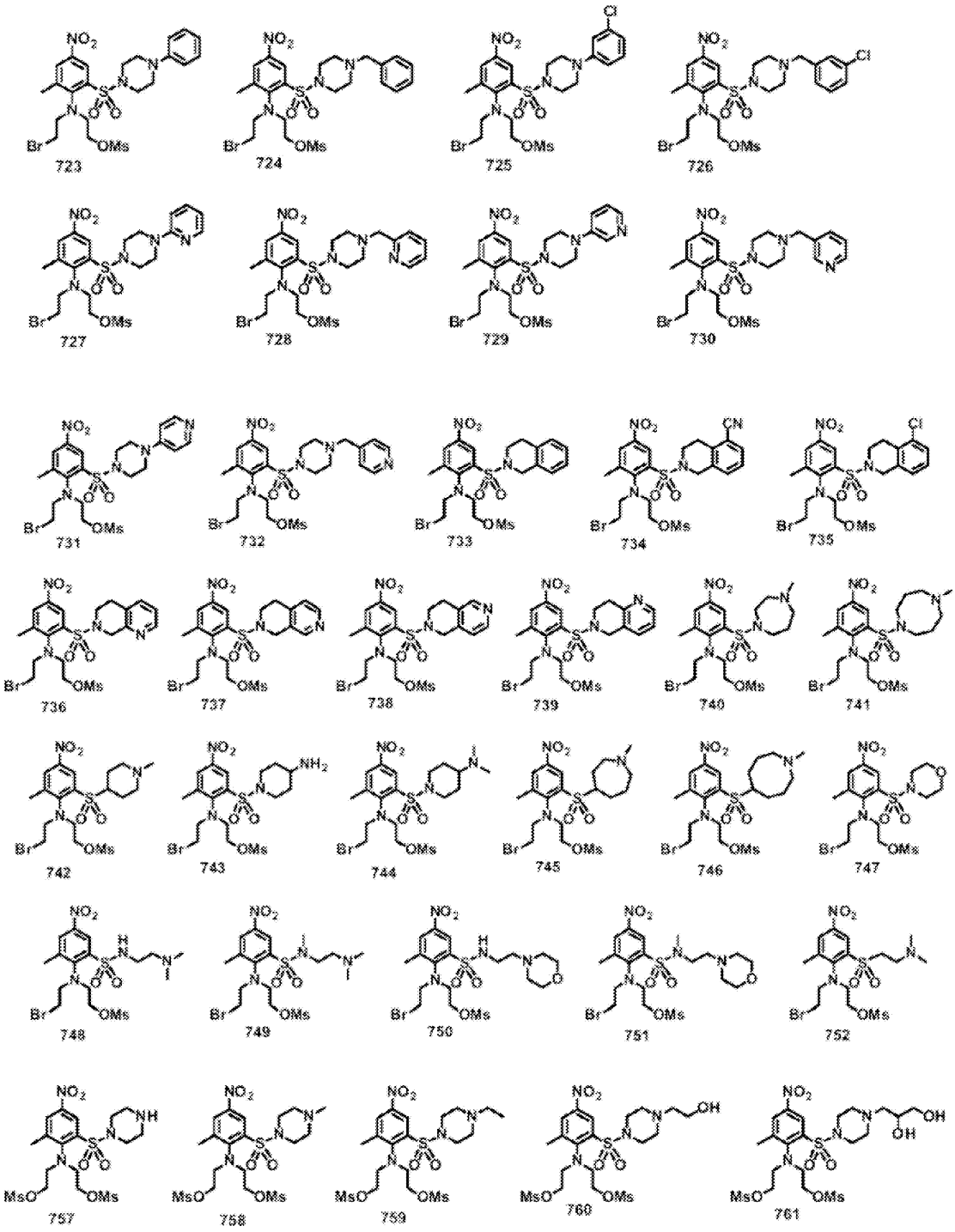
【化１３】


645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674

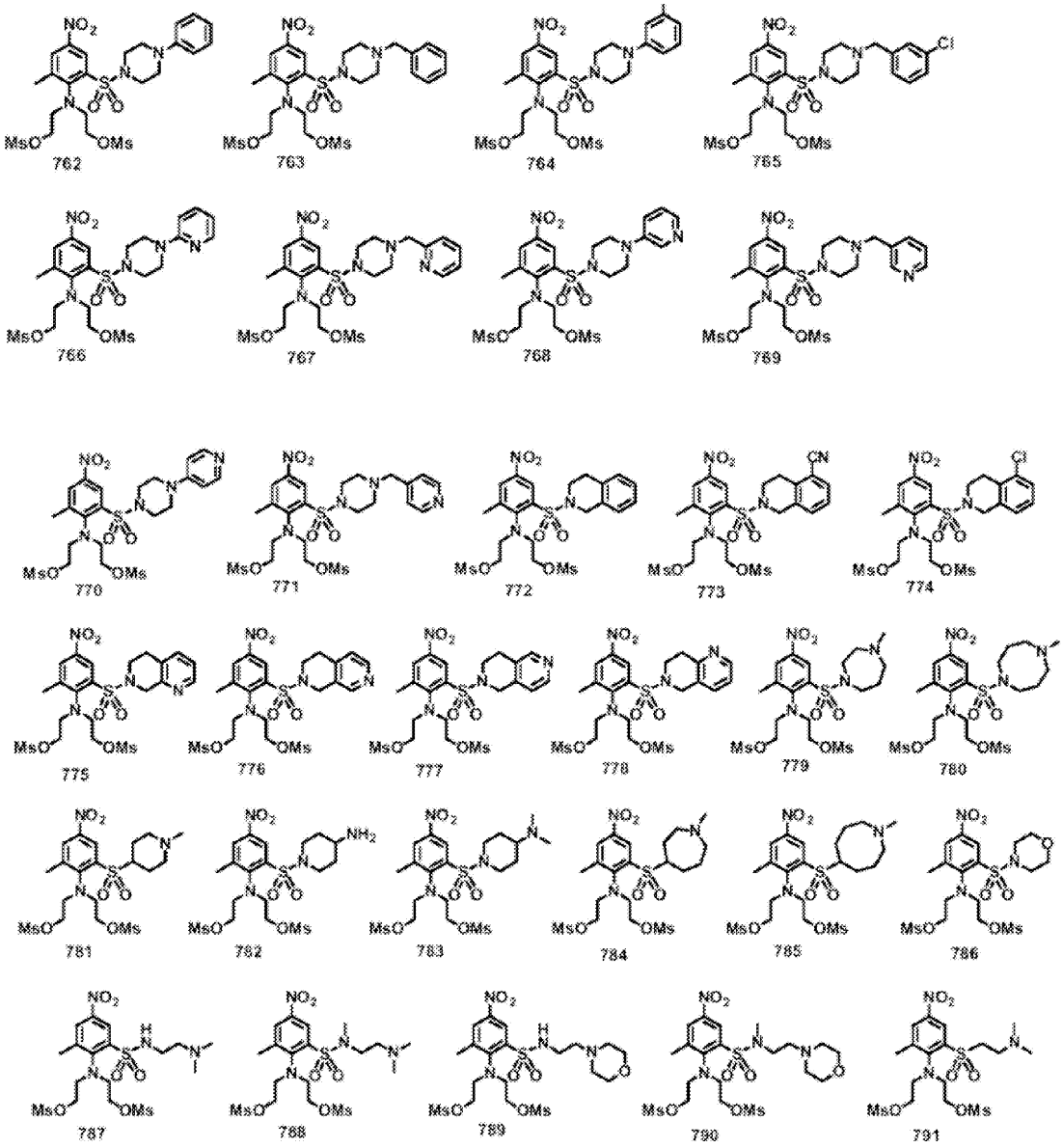
【化１４】


679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
718
719
720
721
722

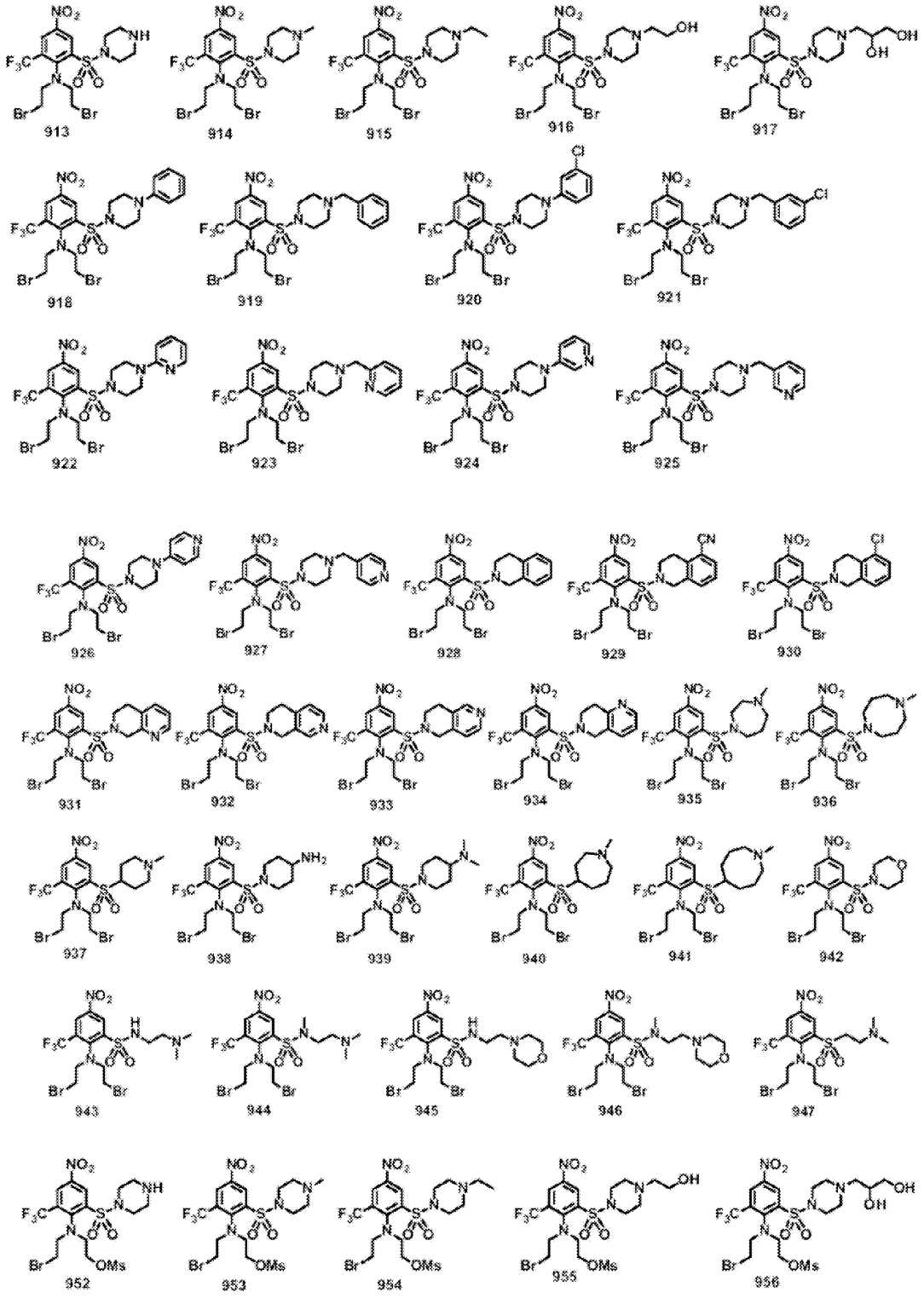
【化１５】


723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
757
758
759
760
761

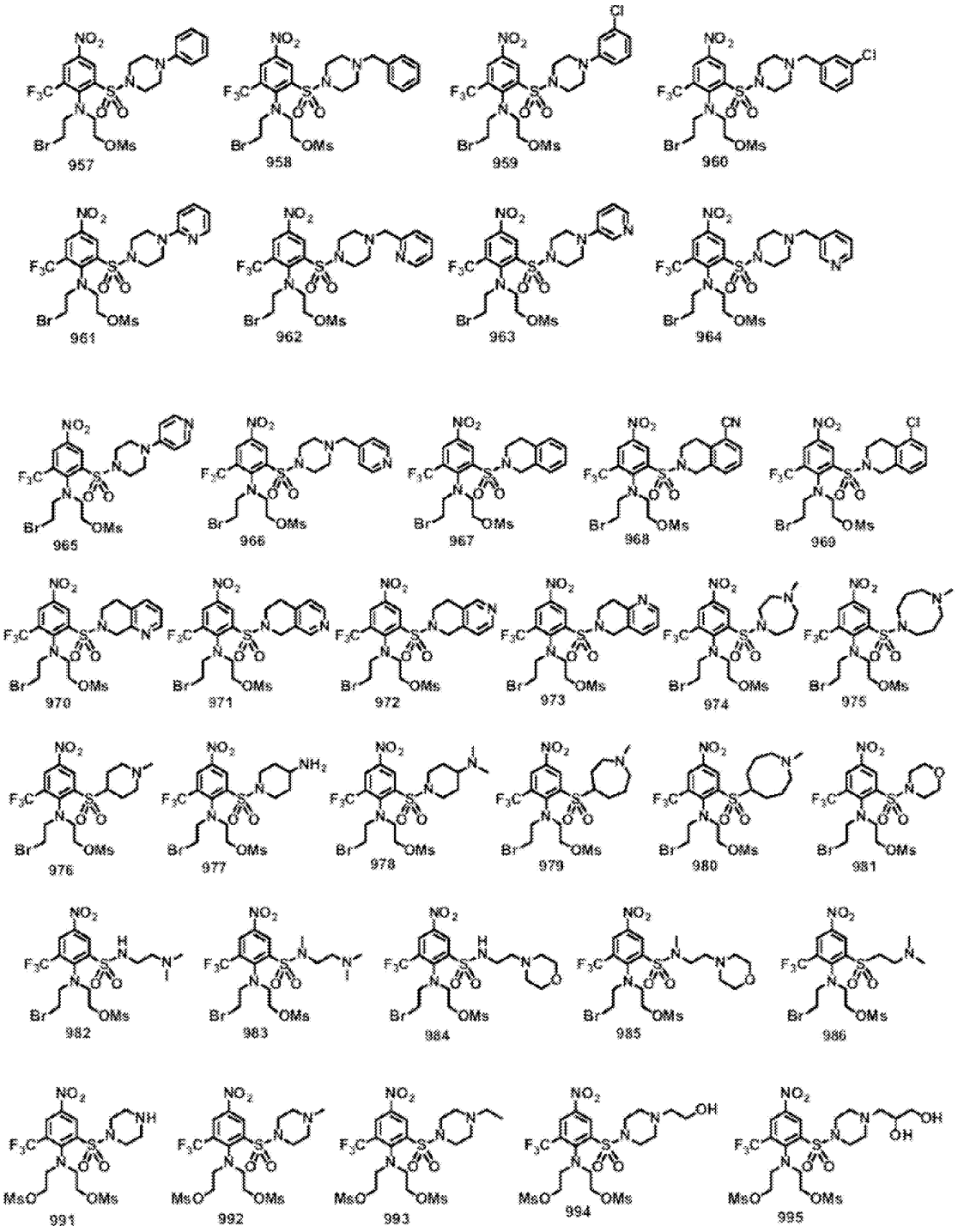
【化１６】


762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791

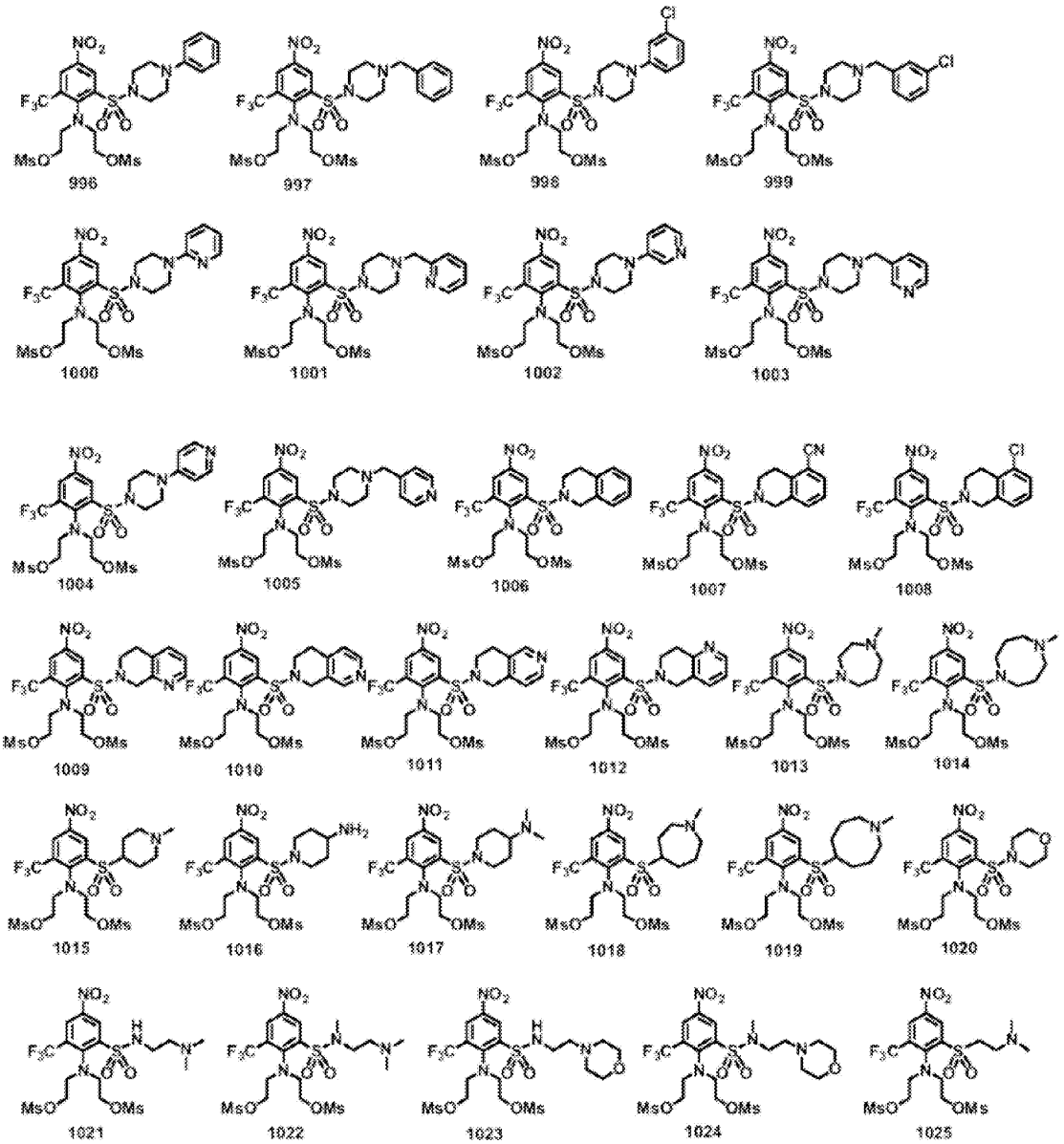
【化１７】


913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
952
953
954
955
956

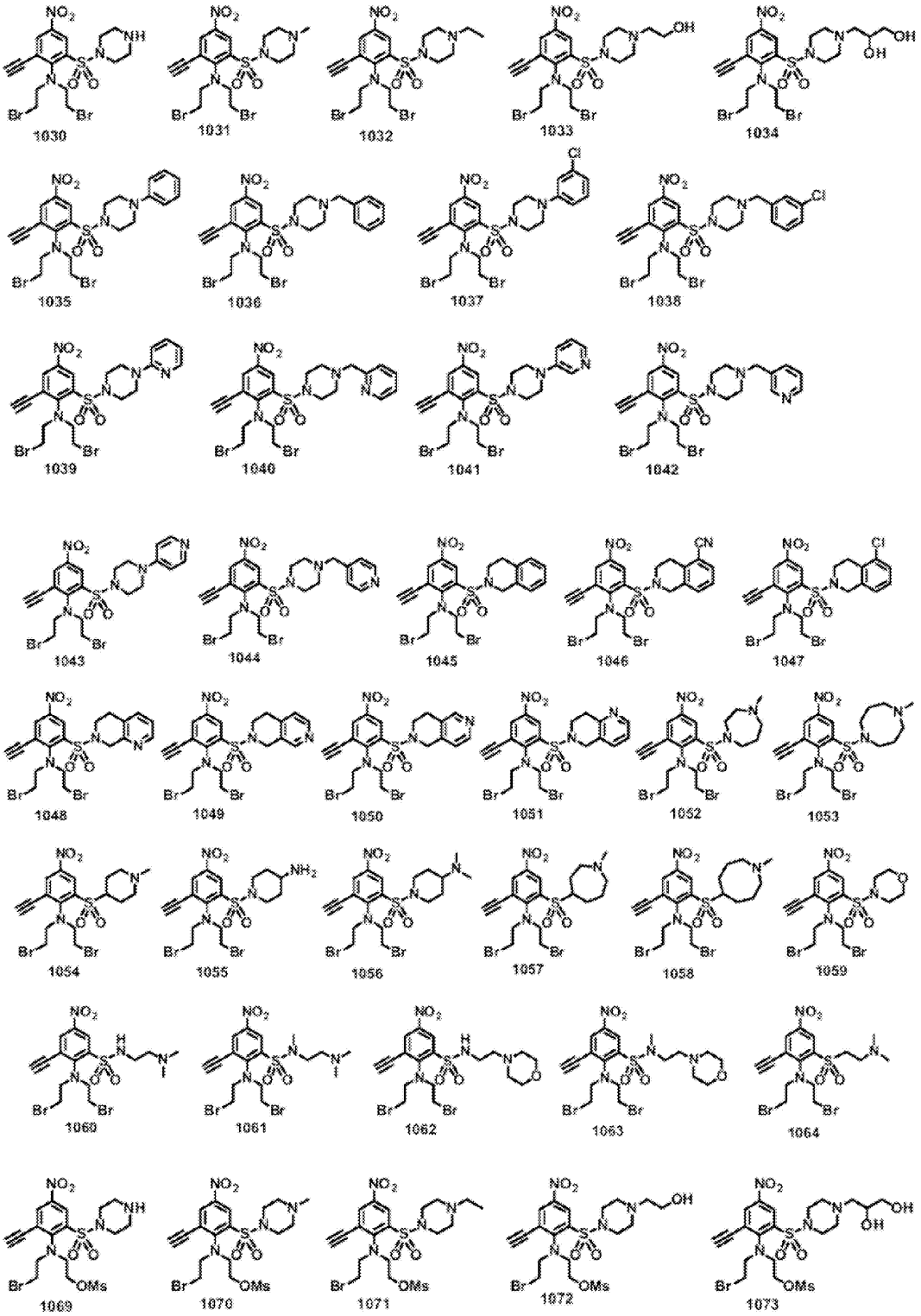
【化１８】


957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
991
992
993
994
995

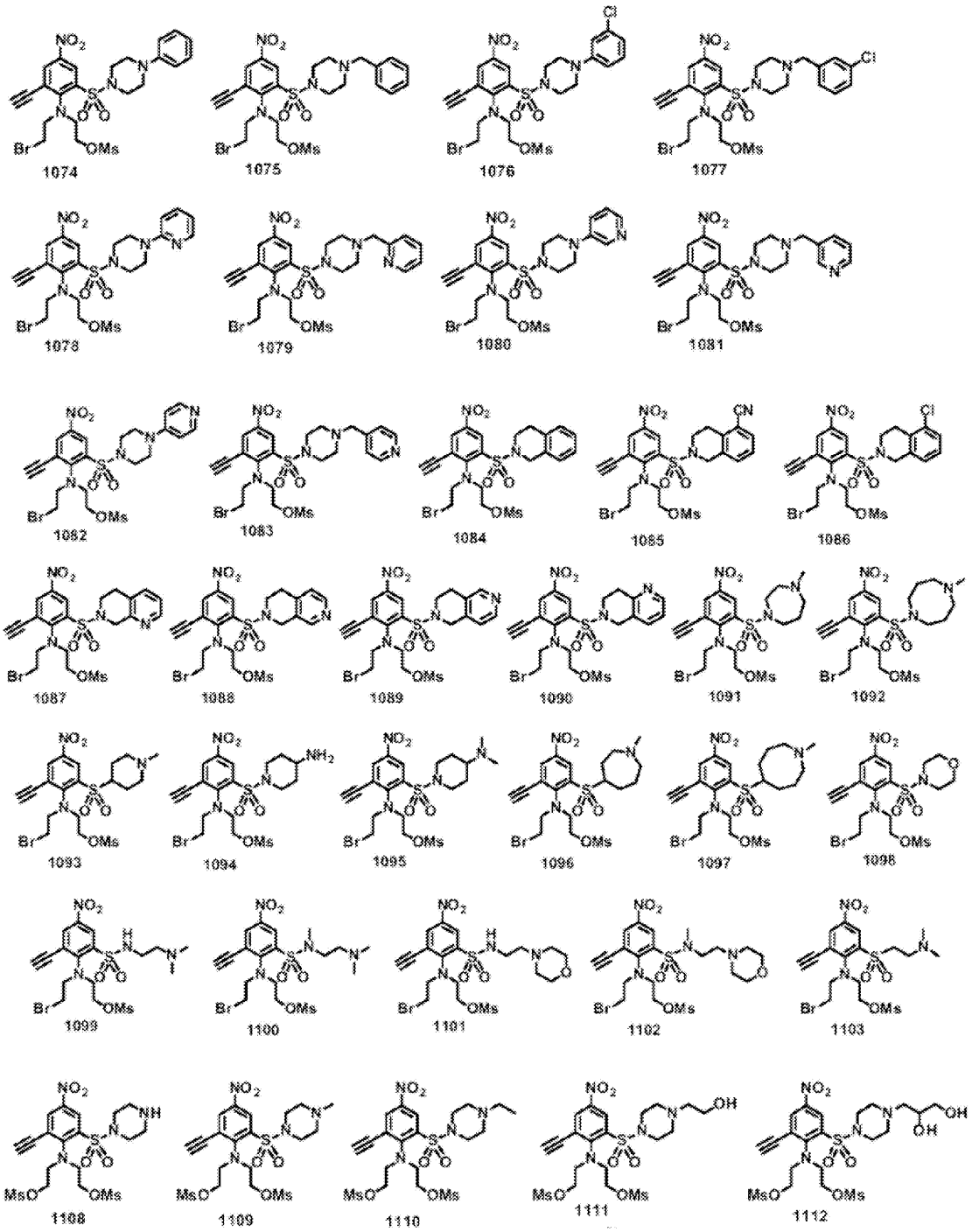
【化１９】


996
997
998
999
1000
1001
1002
1003
1004
1005
1006
1007
1008
1009
1010
1011
1012
1013
1014
1015
1016
1017
1018
1019
1020
1021
1022
1023
1024
1025

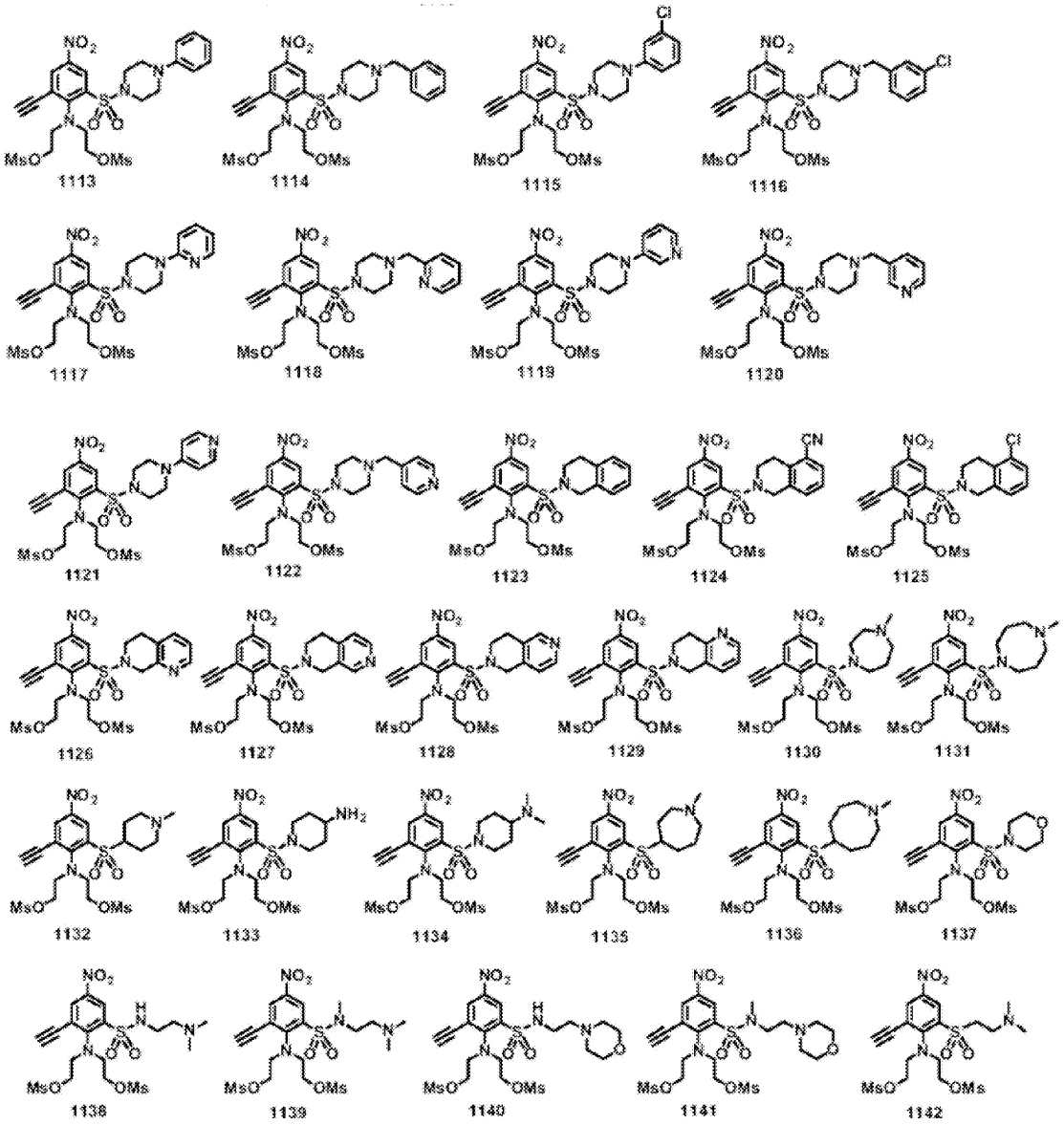
【化２０】


1030
1031
1032
1033
1034
1035
1036
1037
1038
1039
1040
1041
1042
1043
1044
1045
1046
1047
1048
1049
1050
1051
1052
1053
1054
1055
1056
1057
1058
1059
1060
1061
1062
1063
1064
1069
1070
1071
1072
1073

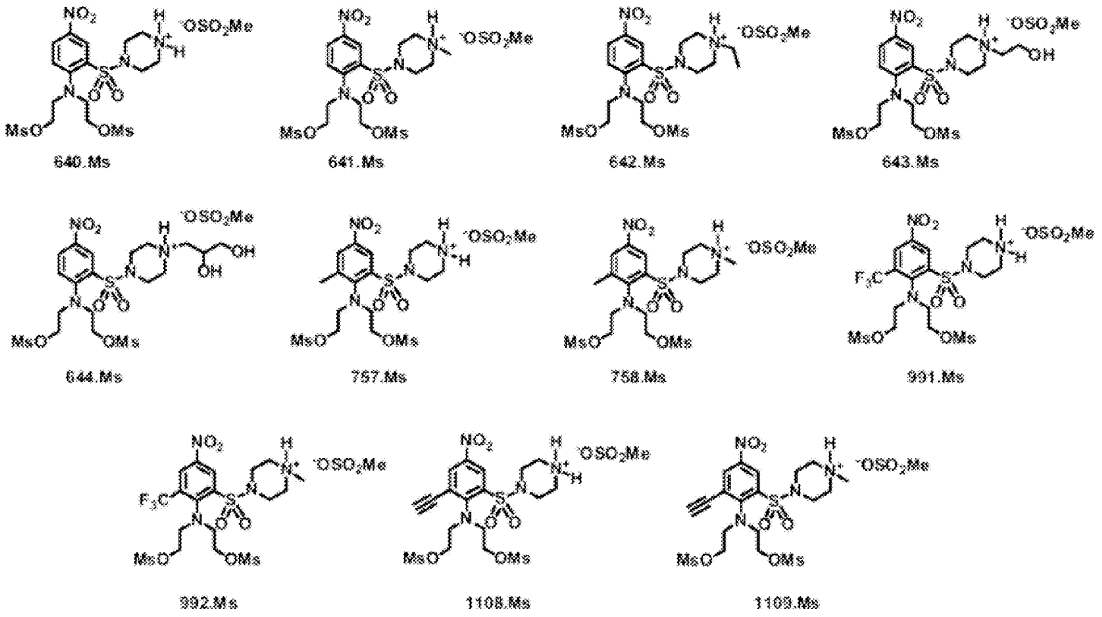
【化２１】


1074
1075
1076
1077
1078
1079
1080
1081
1082
1083
1084
1085
1086
1087
1088
1089
1090
1091
1092
1093
1094
1095
1096
1097
1098
1099
1100
1101
1102
1103
1108
1109
1110
1111
1112

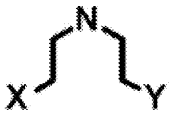
【化２２】


1113
1114
1115
1116
1117
1118
1119
1120
1121
1122
1123
1124
1125
1126
1127
1128
1129
1130
1131
1132
1133
1134
1135
1136
1137
1138
1139
1140
1141
1142

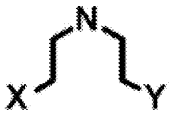
【化２３】


640.Ms
641.Ms
642.Ms
643.Ms
644.Ms
757.Ms
758.Ms
991.Ms
992.Ms
1108.Ms
1109.Ms

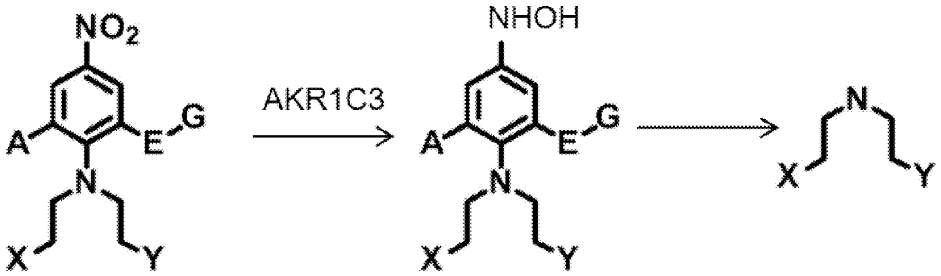
【００３３】
各基の具体的な定義および意味、ならびに各化合物の調製方法およびスペクトルデータは、国際公開第２０１９１９０３３１号である特許出願ＰＣＴ／ＮＺ２０１９／０５００３０（中国特許出願公開第１１１９１８８６４号である中国特許出願第２０１９８００２３４２３６号に対応）に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。
【００３４】
構造式（３）の化合物は、ＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴと同様に、ナイトロジェンマスタード類似体
【化２４】



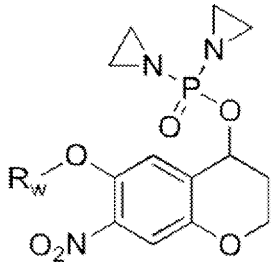
のプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３酵素により活性化されてナイトロジェンマスタード類似体
【化２５】



（ＤＮＡアルキル化剤）を形成し、抗がん効力を示し得る。
【００３５】
【化２６】



【００３６】
ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法であって、前記化合物は、構造式（４）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、治療法。
【００３７】
【化２７】

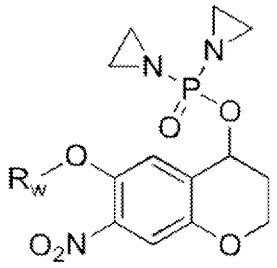


（４）

【００３８】
ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための単剤療法薬物

、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用され、構造式（４）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択され、

【化２８】



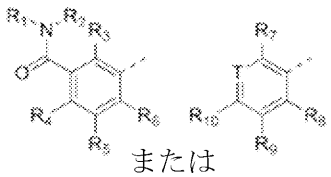
（４）

式中、Ｒｗの定義は、国際公開第２０２１０６８９５２号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０２８１の請求項に記載されている、化合物の医薬用途。具体的には、上記の基は以下のように定義される。

【００３９】

Ｒｗは

【化２９】



または

であり、

R_1は、Ｈ、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、４～６員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、もしくはフェニルであり、$C_{1\sim6}$アルキル、$C_{3\sim6}$シクロアルキル、４～６員ヘテロシクロアルキル、５～６員ヘテロアリール、およびフェニルは、１、２もしくは３個のR^aで置換されてもよく、

各R^aは、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、$C_{1\sim3}$アルコキシもしくは$C_{1\sim3}$アルキルであり、

R_2は、Ｈもしくは$C_{1\sim6}$アルキルであり、

または、R_1およびR_2は、それらが連結しているＮ原子と共に４～６員ヘテロシクロアルキルを形成し、４～６員ヘテロシクロアルキルは、１、２もしくは３個のR^bで置換されてもよく、

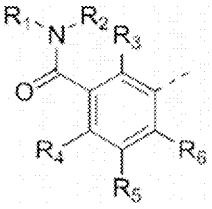
各R^bは、独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、－ＯＨ、$-NH_2$、$-OCH_3$、$-OCH_2CH_3$、$-CH_3$、もしくは$-CH_2CH_3$であり、

R_3は、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＯＨ、$-NH_2$、$C_{1\sim3}$アルコキシ、もしくは$C_{1\sim3}$アルキルであり、

または、R_2とR_3とは共に連結して、

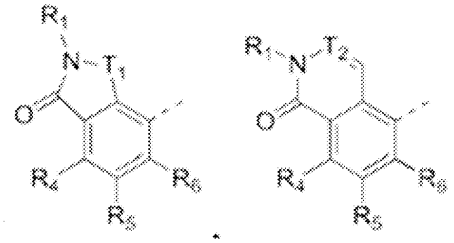
構造単位

【化３０】



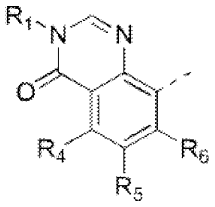
が

【化３１】



または

【化３２】



になり、

T_1は、－（CR^cR^d）$_m$または－（CR^cR^d）$_n$－Ｏ－であり、

ｍは、１、２または３であり、

ｎは、１または２であり、

T_2は、ＮまたはＣＨであり、

R^cおよびR^dは、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、$C_{1\sim3}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルコキシであり、

R_4、R_5およびR_6は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、$C_{1\sim3}$アルキル、または$C_{1\sim3}$アルコキシであり、

Ｔは、ＮまたはＣＨであり、

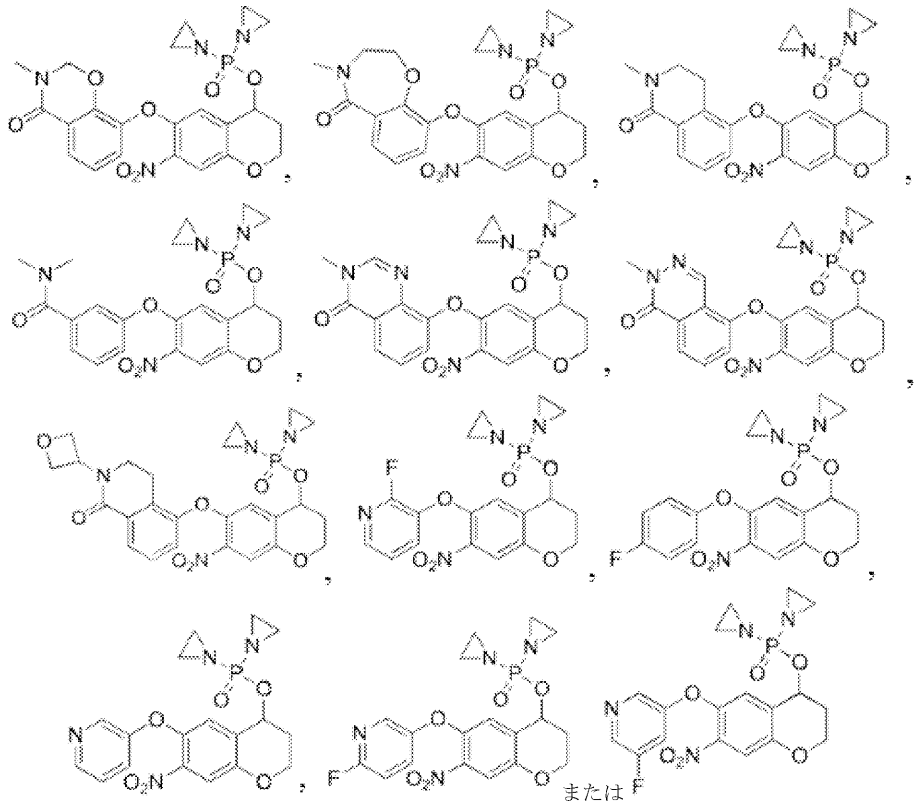
R_7およびR_8は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩであり、

R_9およびR_{10}は、それぞれ独立して、Ｈ、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、Ｉ、－ＣＮ、または、Ｎ、－Ｏ－および－Ｓ－から独立して選択されたヘテロ原子をそれぞれが１、２、３または４個含有する４～６員ヘテロシクロアルキルおよび５～６員ヘテロアリールである。

【００４０】

具体的には、式（４）の化合物は、

【化３３】



からなる群から選択される。

【００４１】

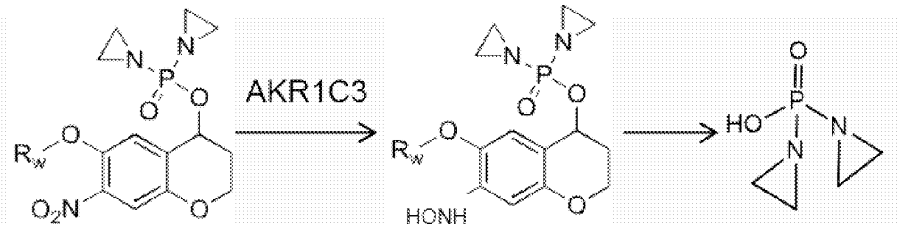
各基の定義および意味、ならびに各化合物の調製方法およびスペクトルデータは、国際公開第２０２１０６８９５２号である特許出願ＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０２８１に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００４２】

明らかに、構造式（３）の化合物は、ＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴと同様にＡＳＴ－２６６０のプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３酵素により活性化されてＡＳＴ－２６６０（ＤＮＡアルキル化剤）を形成し、抗がん効力を示し得る。

【００４３】

【化３４】

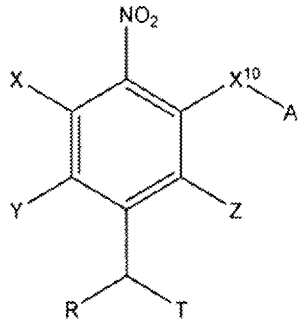


【００４４】

ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法であって、前記化合物は、構造式（５）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、治療法。

【００４５】

【化３５】

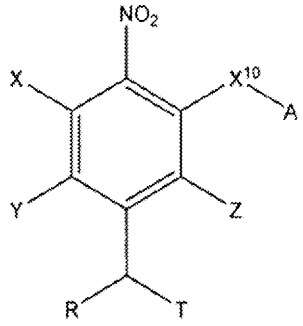


（５）

【００４６】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用され、構造式（５）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択され、

【化３６】



（５）

式中、Ｘ、Ｙ、Ｚ、Ｒ、Ｔ、ＡおよびＸ^{10}の定義は、国際公開第２０１７０８７４２８号である特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８１３６２１４号である中国特許出願第２０１６８００２００１３２号に対応）の請求項に記載されている、化合物の医薬用途。

【００４７】

具体的には、上記の基は以下のように定義される。

【００４８】

Ｘ^{10}は、Ｏ、Ｓ、ＳＯ、またはＳＯ$_2$であり、

Ａは、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、５～１５員ヘテロアリール、または－Ｎ＝ＣＲ^{1}Ｒ^{2}であり、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、４～１５員ヘテロ環、エーテル、－ＣＯＮＲ^{13}Ｒ^{14}、または－ＮＲ^{13}ＣＯＲ^{14}であり、

Ｘ、ＹおよびＺは、それぞれ独立して、水素、ＣＮ、ハロゲノ、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、４～１５員ヘテロ環、エーテル、－ＣＯＮＲ^{13}Ｒ^{14}、または－ＮＲ^{13}ＣＯＲ^{14}であり、

Ｒは、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、４～１５員ヘテロ環、エーテル、－ＣＯＮＲ^{13}Ｒ^{14}、または－ＮＲ^{13}ＣＯＲ^{14}であり、

Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキル、Ｃ$_6$～Ｃ$_{10}$アリール、４～１５員ヘテロ環、またはエーテルであり、

Ｔは、－Ｏ－Ｐ（Ｚ^1）部分に結合した１つまたは複数のＺ^5－Ｘ^5－Ｙ^{5}部分を含む

ホスホロアミダートアルキル化剤を含み、式中、Z^5は、窒素、硫黄もしくは酸素などのヘテロ原子であり、X^5は置換もしくは非置換のエチレンであり、Y^5はハロゲノもしくは別の脱離基であり、または、$Z^5-X^5-Y^5$は共にアジリジニル（NCH_2CH_2）部分を形成し、Z^1はOまたはSであり、

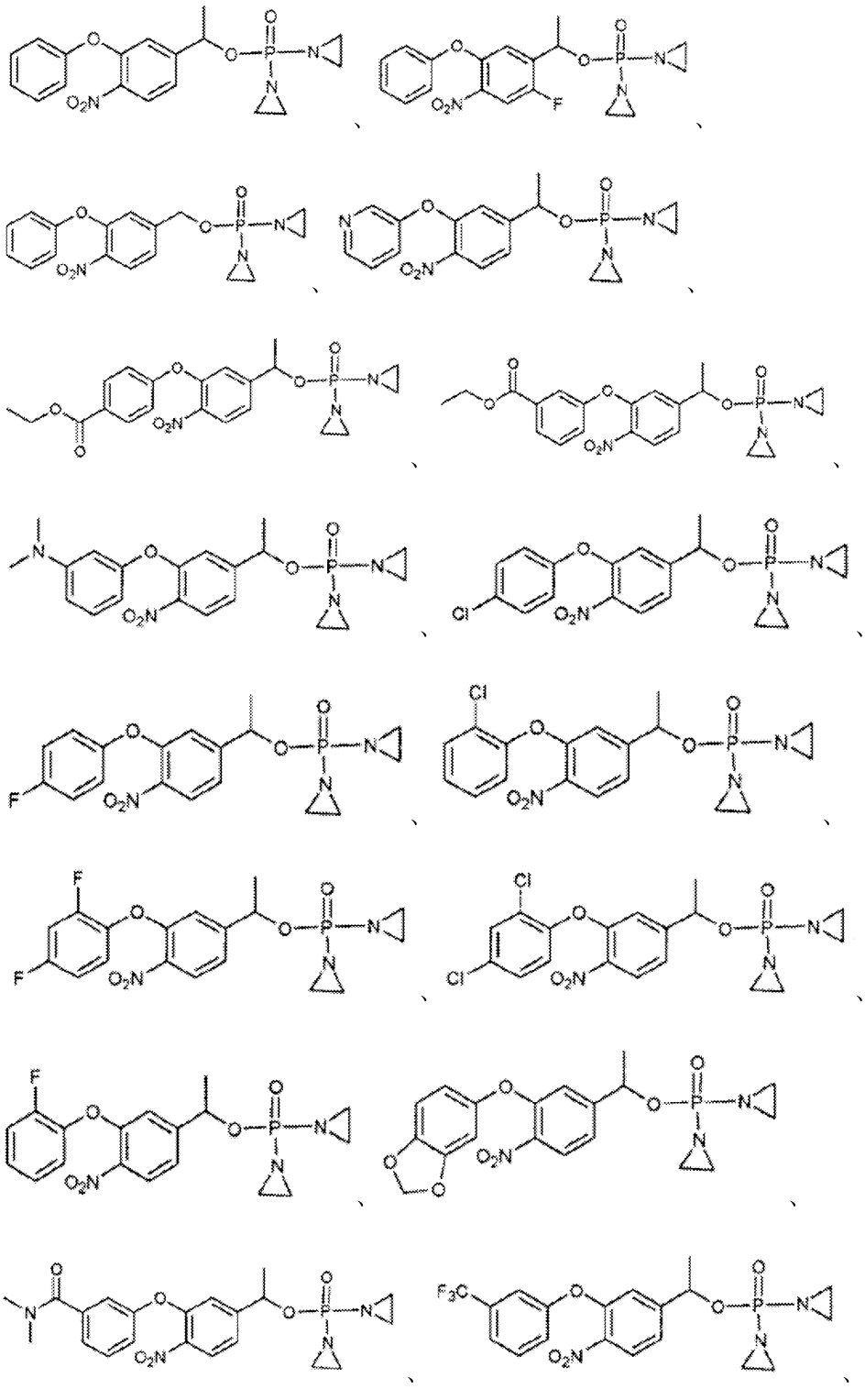
上記において、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、アリール基、ヘテロ環基、ヘテロアリール基、およびエーテル基は、置換または非置換である。

【００４９】

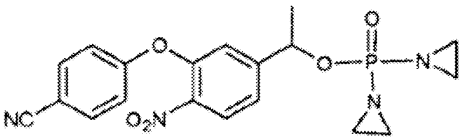
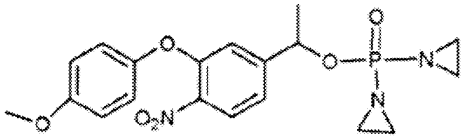
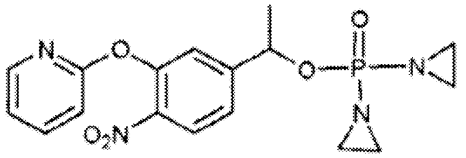
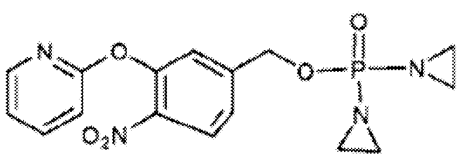
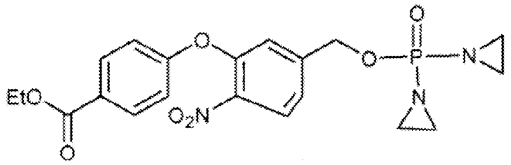
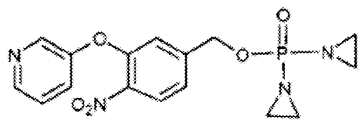
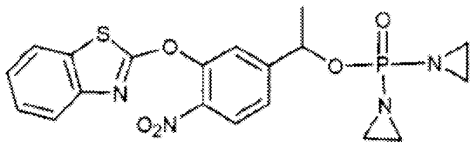
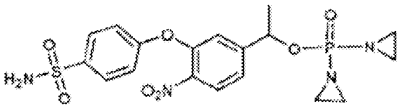
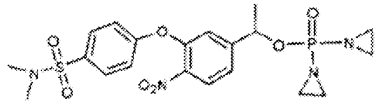
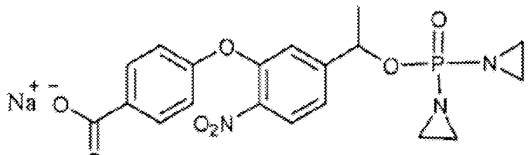
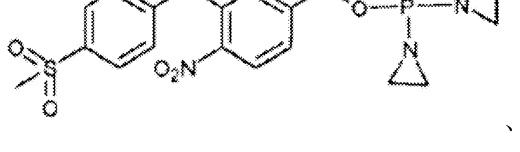
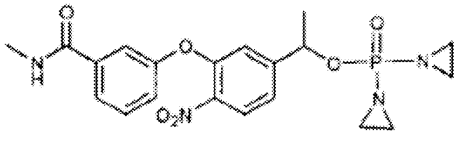
具体的には、式（５）の化合物は以下からなる群から選択される。

【００５０】

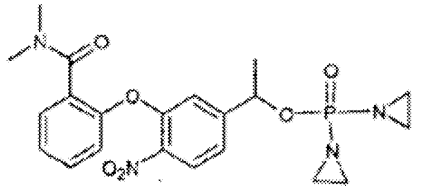
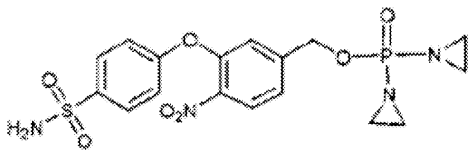
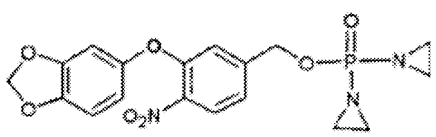
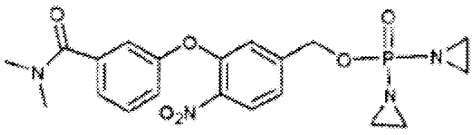
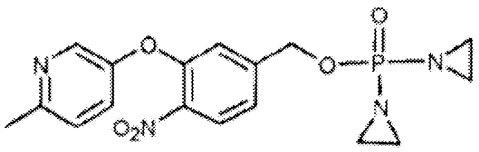
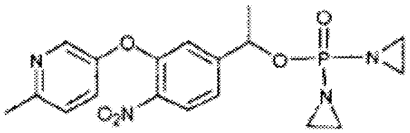
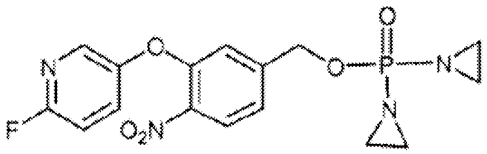
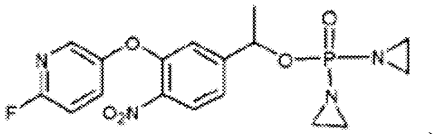
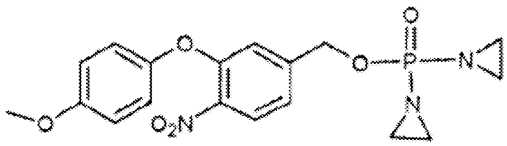
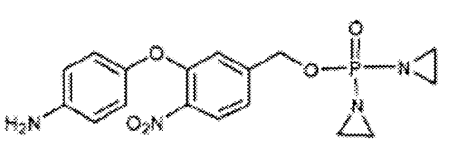
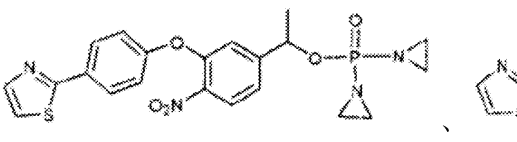
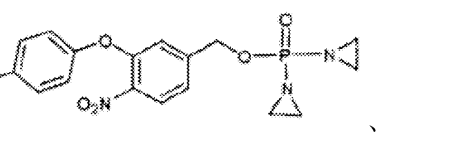
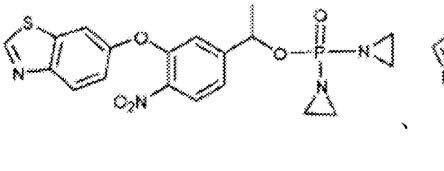
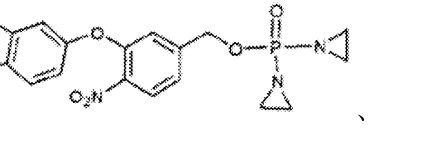
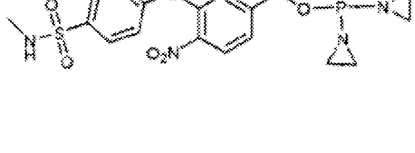
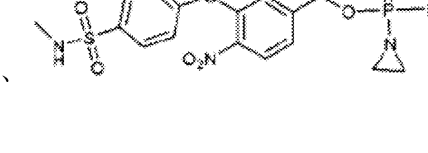
【化３７】



【化３８】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

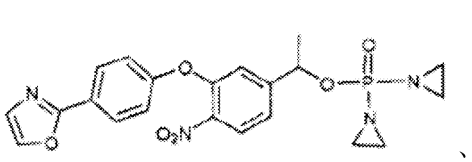
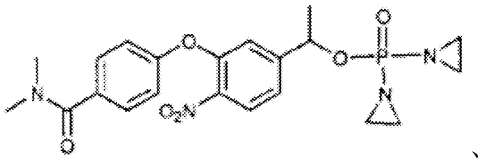
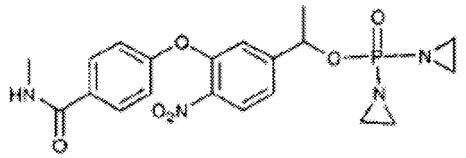
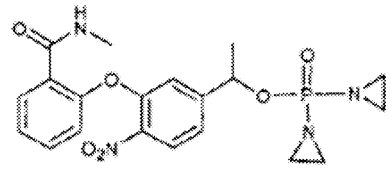
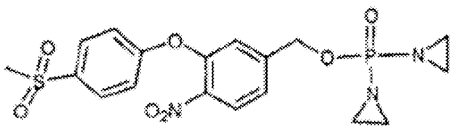
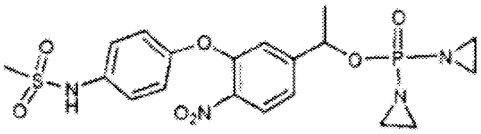
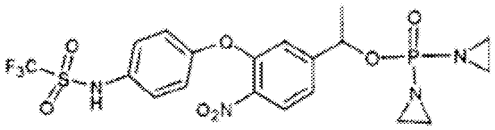
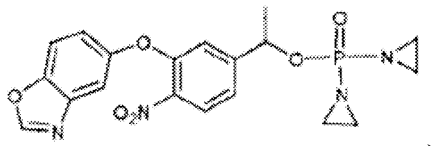
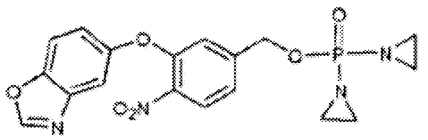
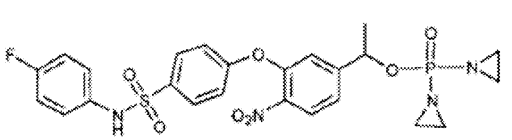
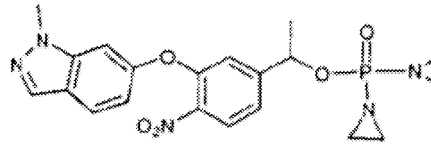
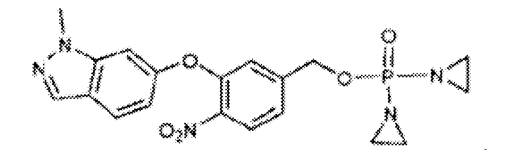
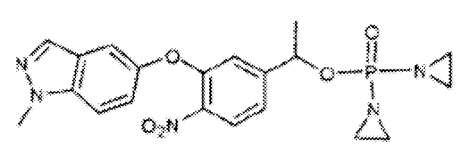
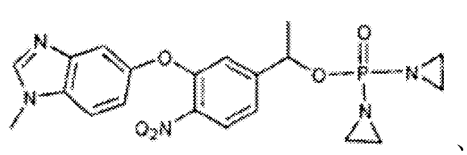
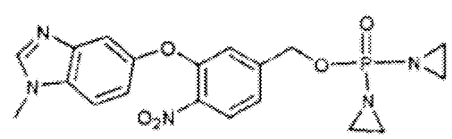
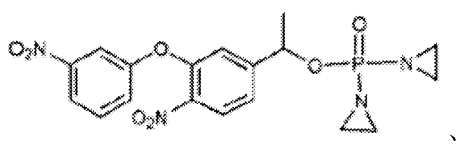
【化３９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化４０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

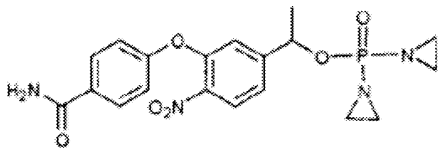
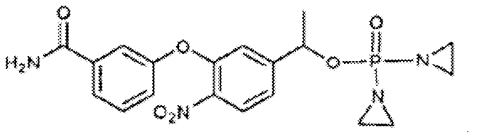
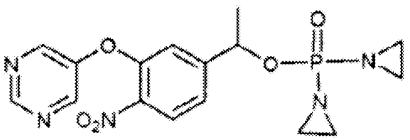
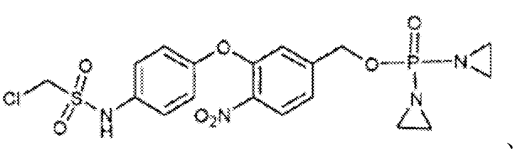
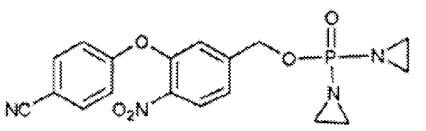
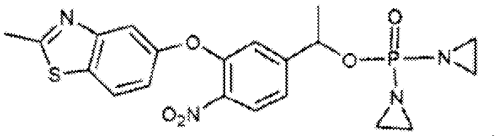
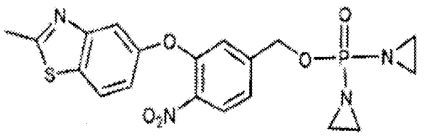
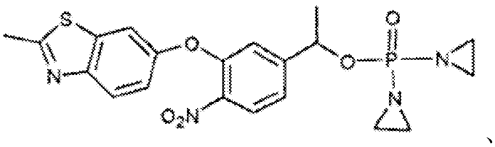
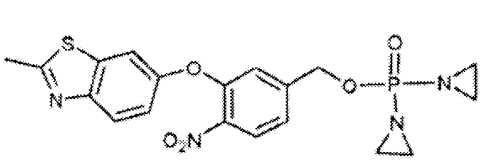
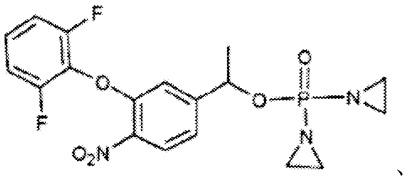
、

、

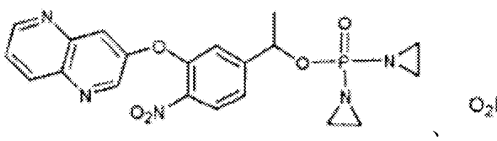
、

50

【化４１】

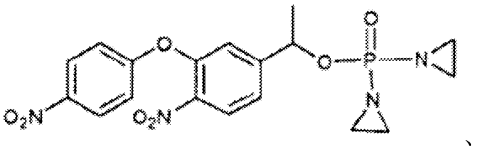

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

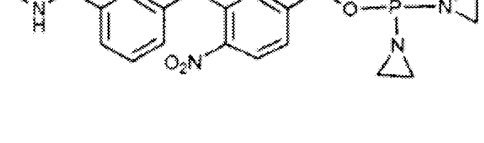
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

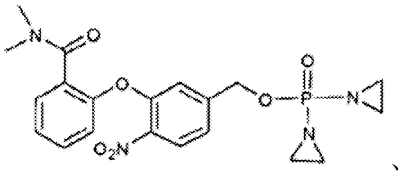
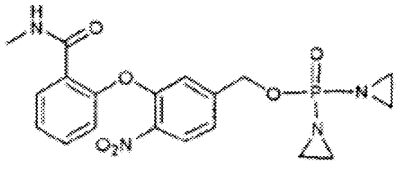
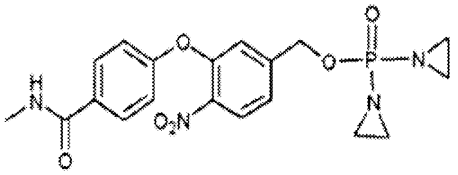
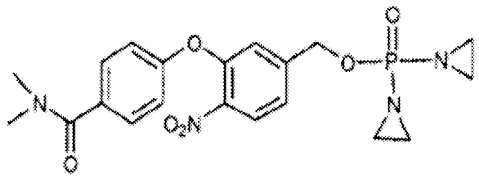
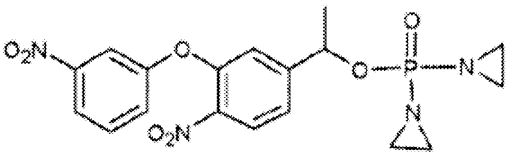
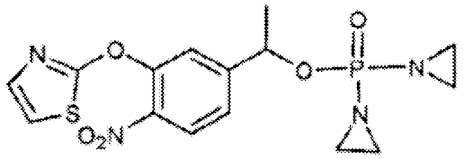
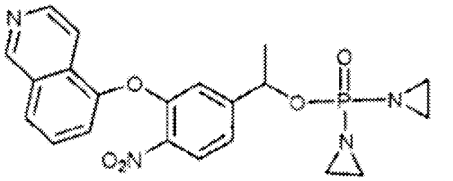
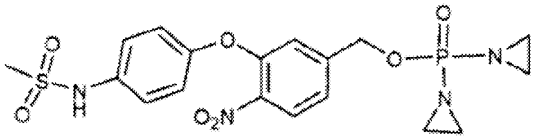
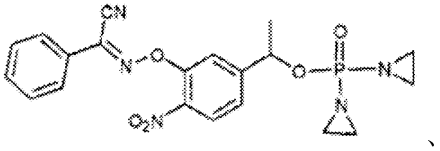
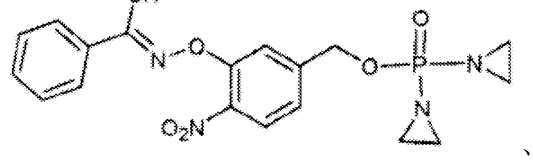
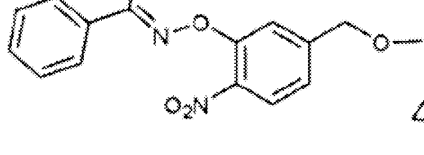
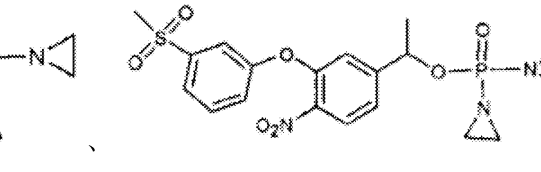
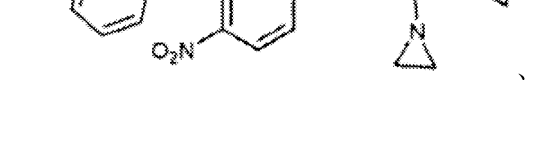
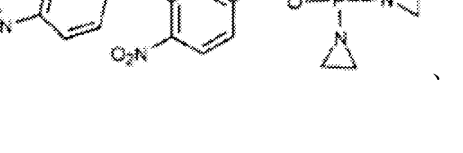
、

、

、

、

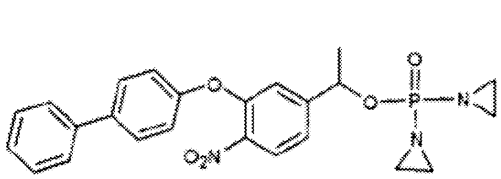
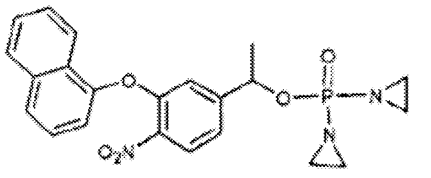
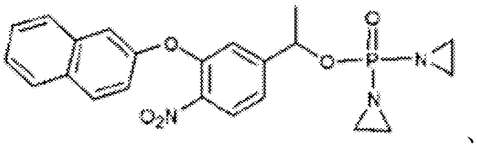
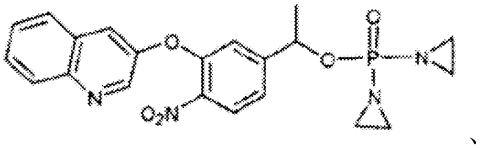
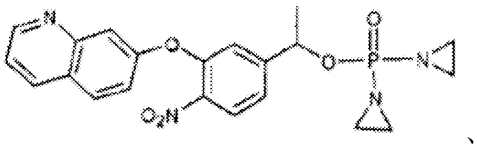
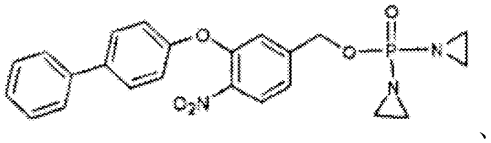
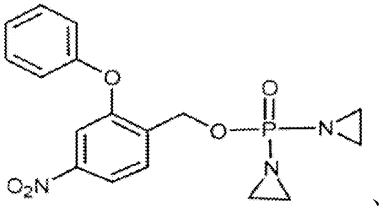
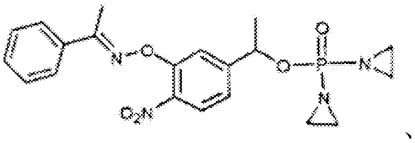
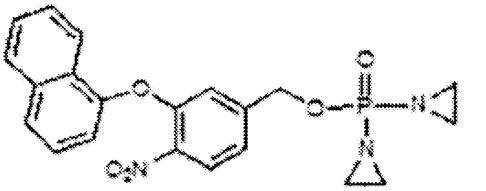
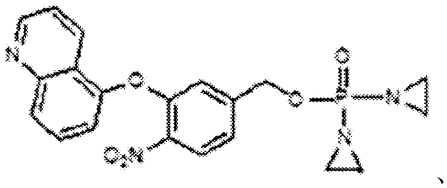
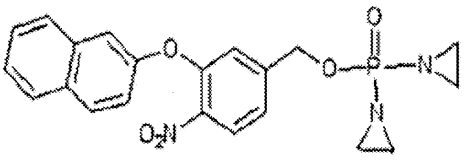
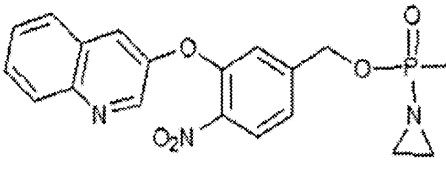
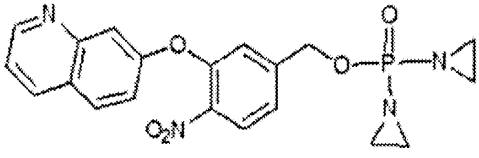
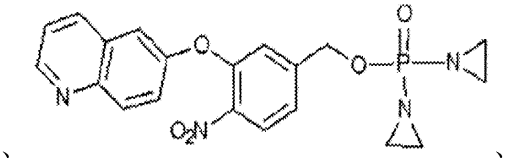
【化４２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

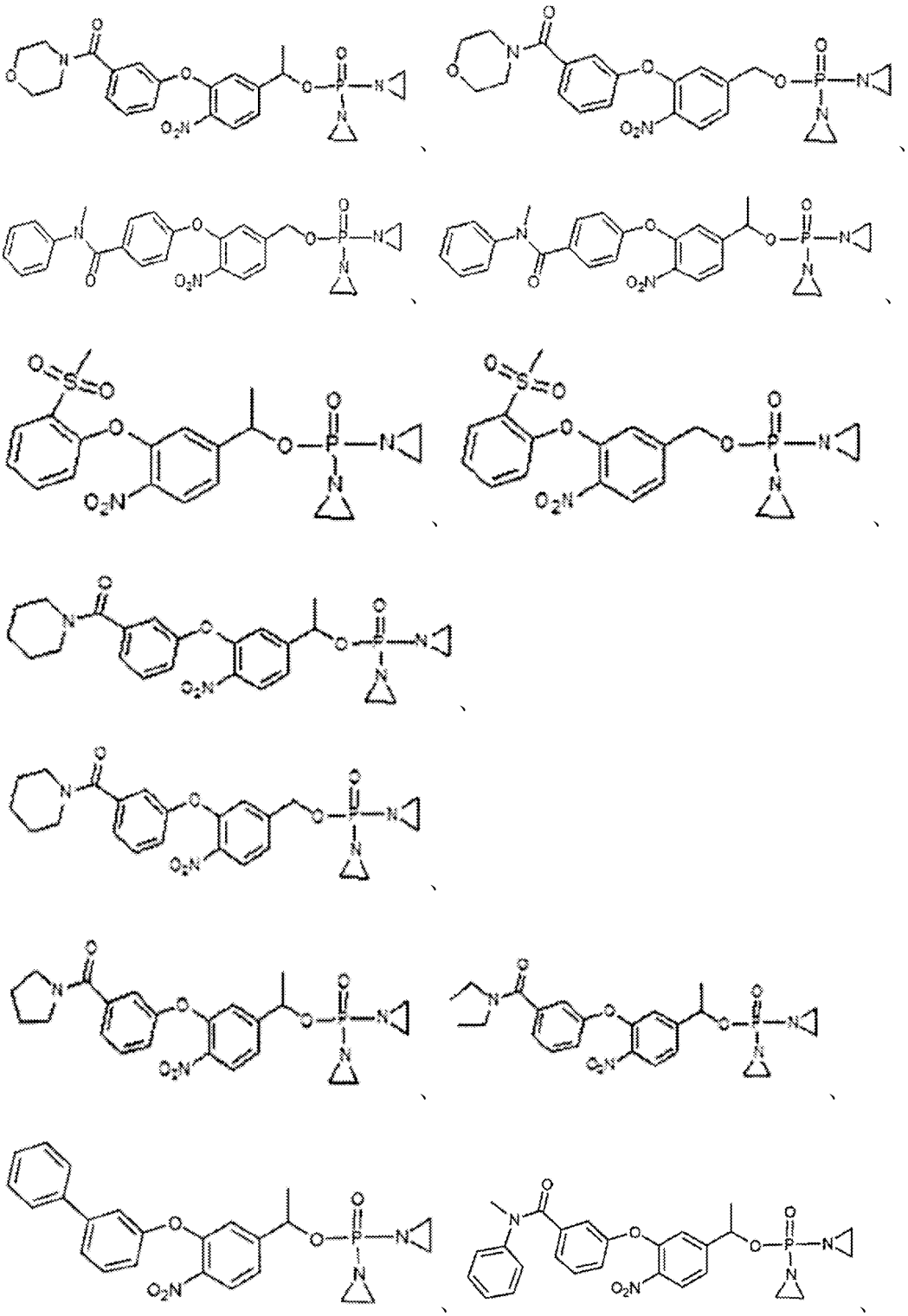
【化４３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

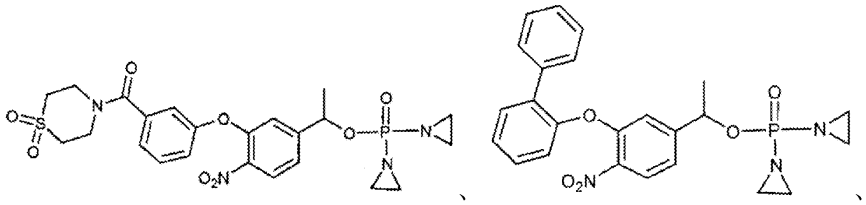
、

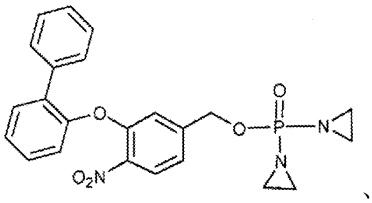
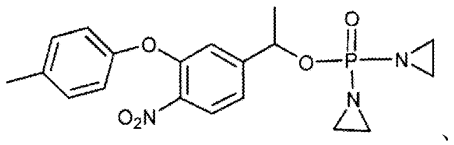
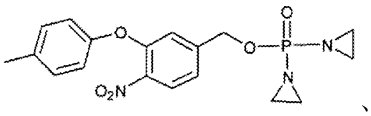
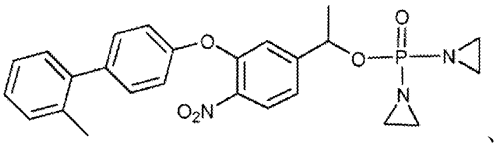
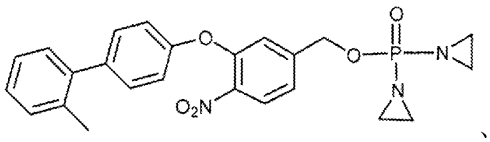
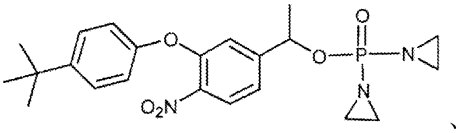
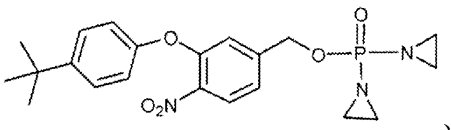
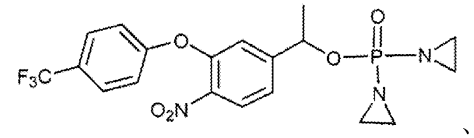
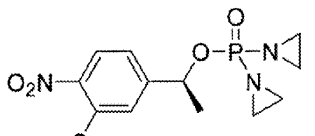
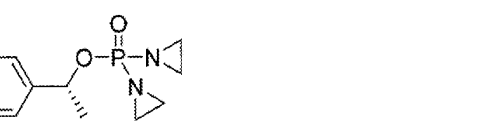
、

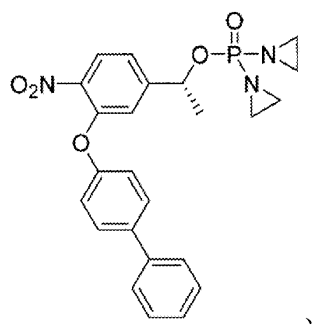
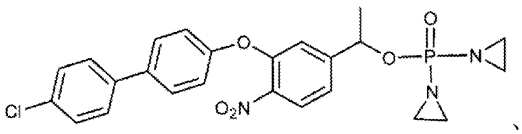
【化４４】



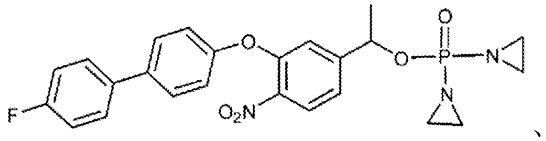
【化４５】


、

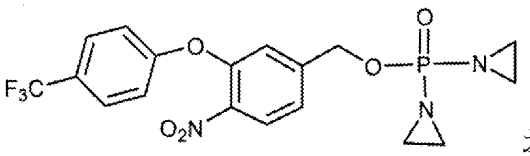
、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

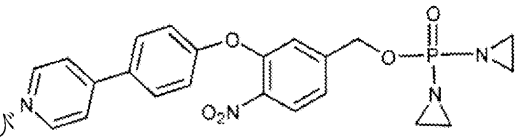
【化４６】



、



および



【００５１】

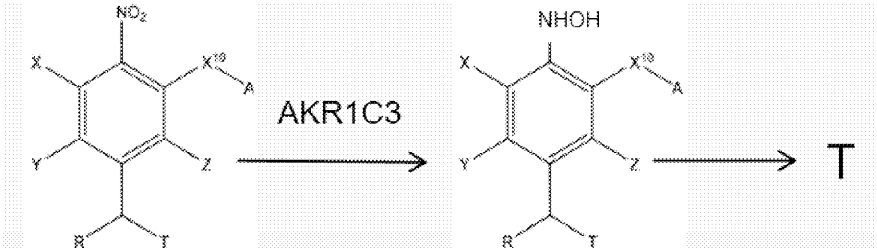
各基の具体的な定義および意味、ならびに各化合物の調製方法およびスペクトルデータは、国際公開第２０１７０８７４２８号である特許出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８１３６２１４号である中国特許出願第２０１６８００２００１３２号に対応）に記載されており、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００５２】

明らかに、構造式（５）の化合物は、ＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴと同様に、ホスホロアミダートアルキル化剤のプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３酵素によって活性化されてＴ（ホスホロアミダートアルキル化剤、ＡＳＴ－２６６０はホスホロアミダートアルキル化剤である）を形成し、抗がん効力を発揮し得る。

【００５３】

【化４７】

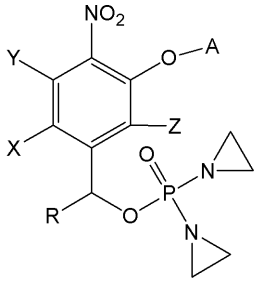


【００５４】

ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するために、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物を含有する薬物を単剤療法で、または他の治療薬と併用して使用する治療法であって、前記化合物は、構造式（６）、ならびにそれらの塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択される、治療法。

【００５５】

【化４８】



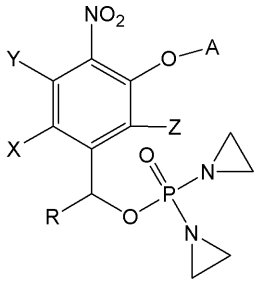
（６）

【００５６】

ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグ化合物の医薬用途であって、前記化合物は、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者を治療するための単剤療法薬物、または他の治療薬と併用される薬物の製造に使用され、構造式（６）、ならびにそれら

の塩、エステル、溶媒和物および同位体異性体から選択され、

【化４９】



（６）

式中、

Ａは、置換または非置換のＣ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリール、ビアリールもしくは置換ビアリール、５～１５員ヘテロアリール、または－Ｎ＝ＣＲ^{1}Ｒ^{2}であり、ここで、置換基は、ハロゲノ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）－Ｏ－、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、およびそれらの塩、－ＯＲ^{100}、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{100}、－ＣＯＮＲ^{101}Ｒ^{102}、－ＮＲ^{101}Ｒ^{102}、－ＮＲ^{100}ＳＯ$_{2}$Ｒ^{100}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{100}、－ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{101}Ｒ^{102}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルおよびＣ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリルからなる群から選択され、

式中、Ｒ^{100}、Ｒ^{101}およびＲ^{102}は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、もしくはＣ$_{6}$～Ｃ$_{12}$アリールであり、または、Ｒ^{101}およびＲ^{102}は、それらが連結している窒素原子と共に、５～７員ヘテロ環を形成し、

上記において、アルキル基およびアリール基は、それぞれ１～３個のハロゲノ基または１～３個のＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基で置換されており、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それぞれ独立して、フェニルまたはメチルであり、

Ｘ、ＹおよびＺは、それぞれ独立して、水素またはハロゲノであり、

Ｒは、水素、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$のアルキルもしくはハロゲン置換アルキルである、

化合物の医薬用途。

【００５７】

明らかに、前記「化合物」には、その化合物自体と併せて、その溶媒和物、塩、エステルまたは同位体異性体も含まれる。

【００５８】

基の前の「Ｃｘ～Ｃｙ」または「Ｃｘ～ｙ」は、その基に存在する炭素原子の数の範囲を指す。例えば、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルとは、少なくとも１個から６個までの炭素原子を有するアルキル基を指す。

【００５９】

「アルキル」とは、１～１０個の炭素原子、いくつかの実施形態では１～６個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。「Ｃｘ～ｙアルキル」とは、ｘ～ｙ個の炭素原子を有するアルキル基を指す。この用語には、（例として）メチル（ＣＨ$_{3}$－）、エチル（ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$－）、ｎ－プロピル（ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、イソプロピル（（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨ－）、ｎ－ブチル（ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、イソブチル（（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$ＣＨＣＨ$_{2}$－）、ｓｅｃ－ブチル（（ＣＨ$_{3}$）（ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$）ＣＨ－）、ｔ－ブチル（（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$Ｃ－）、ｎ－ペンチル（ＣＨ$_{3}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－）、およびネオペンチル（（ＣＨ$_{3}$）$_{3}$ＣＣＨ$_{2}$－）などの直鎖状および分枝状のヒドロカルビル基が含まれる。

【００６０】

「アリール」とは、６～１４個の炭素原子を有し、環ヘテロ原子を有さず、単環（例えばフェニル）または融合（縮合）多環（例えばナフチルまたはアントリル）を有する芳香族基を指す。環ヘテロ原子を有さない芳香環および非芳香環を有する縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む多環系について、「アリール」または「Ａｒ」という用語は、連結箇所が芳香族炭素原子にある場合に適用される（例えば、５，６，７，８テトラヒドロナフタレン－２－イルは、連結箇所が芳香族フェニル環の２位にあるため、アリール基で

ある）。「アリーレン」とは、適当な水素含有量を有する二価のアリールラジカルを指す。

【００６１】

「シクロアルキル」とは、３～１４個の炭素原子を有し、環ヘテロ原子がなく、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む単環または多環を有する飽和または部分的飽和の環状基を指す。環ヘテロ原子を有さない芳香環および非芳香環を有する多環系について、「シクロアルキル」という用語は、連結箇所が非芳香族炭素原子にある場合に適用される（例えば、５，６，７，８，－テトラヒドロナフタレン－５－イル）。「シクロアルキル」という用語には、シクロアルケニル基が含まれる。シクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチル、およびシクロヘキセニルが挙げられる。「シクロアルキレン」とは、適当な水素含有量を有する二価のシクロアルキルラジカルを指す。

【００６２】

「ハロゲノ」とは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードの１つまたは複数を指す。

【００６３】

「ヘテロアリール」とは、炭素原子１～１４個と、酸素、窒素および硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子１～６個とを有する芳香族基を指し、単環系（例えば、イミダゾリル－２－イルおよびイミダゾール－５－イル）ならびに多環系（例えば、イミダゾピリジル、ベンゾトリアゾリル、ベンズイミダゾール－２－イルおよびベンズイミダゾール－６－イル）が含まれる。芳香環および非芳香環を有する縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む多環系について、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも１つの環ヘテロ原子があり、連結箇所が芳香環の原子にある場合に適用される（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－６－イルおよび５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－３－イル）。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄の（１つまたは複数の）環原子は酸化されて、Ｎ－オキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフィニルまたはスルホニル部分を提供してもよい。ヘテロアリールという用語に含まれるものとしては、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾイミダゾリニル、カルバゾリル、ＮＨ－カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、ジチアジニル、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾピリジル、イミダゾリル、インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソキノリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾリル、ピリドイミダゾリル、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、およびキサンテニルが挙げられるが、これらに限定されない。「ヘテロアリーレン」とは、適当な水素含有量を有する二価のヘテロアリールラジカルを指す。

【００６４】

「ヘテロ環状」もしくは「ヘテロ環」、または「ヘテロシクロアルキル」もしくは「ヘテロシクリル」とは、炭素原子１～１４個と、窒素、硫黄または酸素からなる群から選択されるヘテロ原子１～６個とを有する飽和または部分飽和の環状基を指し、単環系、およ

び縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む多環系が含まれる。芳香環および／または非芳香環を有する多環系について、「ヘテロ環状」、「ヘテロ環」、「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクリル」という用語は、少なくとも１つの環ヘテロ原子があり、連結箇所が非芳香環の原子にある場合に適用される（例えば、１，２，３，４－テトラヒドロキノリン－３－イル、５，６，７，８－テトラヒドロキノリン－６－イルおよびデカヒドロキノリン－６－イル）。いくつかの実施形態では、本明細書におけるヘテロ環基は、３～１５員、４～１４員、５～１３員、７～１２または５～７員のヘテロ環である。いくつかの他の実施形態では、ヘテロ環は４個のヘテロ原子を含有する。いくつかの他の実施形態では、ヘテロ環は３個のヘテロ原子を含有する。いくつかの他の実施形態では、ヘテロ環は２個までのヘテロ原子を含有する。いくつかの実施形態では、ヘテロ環基の窒素および／または硫黄の（１つまたは複数の）原子は酸化されて、Ｎ－オキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフミル（ｓｕｌｆｍｙｌ）またはスルホニル部分を提供してもよい。ヘテロシクリルとしては、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、Ｎ－メチルピペリジン－３－イル、ピペラジニル、Ｎ－メチルピロリジン－３－イル、３－ピロリジニル、２－ピロリドン－１－イル、モルホリニル、およびピロリジニルが挙げられるが、これらに限定されない。炭素原子の数を示す接頭辞（例えば$C_{3\sim10}$）は、ヘテロシクリル基の部分において、ヘテロ原子の数を除いた炭素原子の総数を指す。二価のヘテロ環ラジカルは、水素含有量が適当に調整される。

【００６５】

「ビアリール」とは、ビフェニルやビピリジンなど、２つの芳香環がＣ－Ｃ単結合で連結した構造を指す。

【００６６】

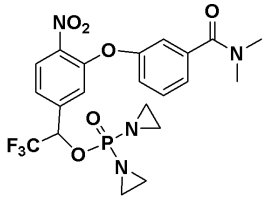
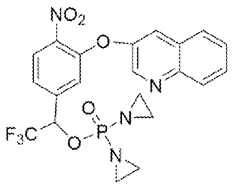
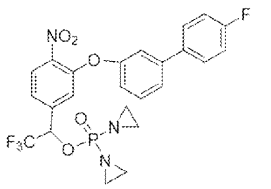
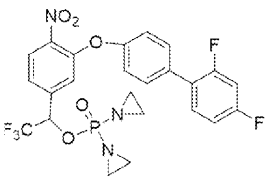
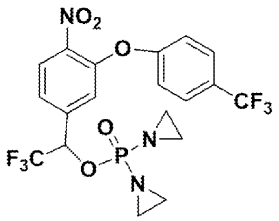
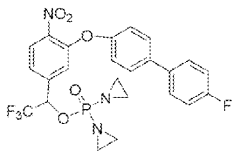
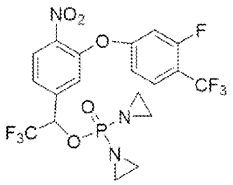
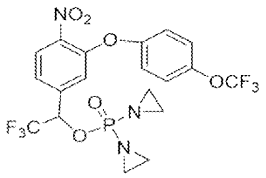
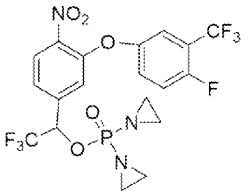
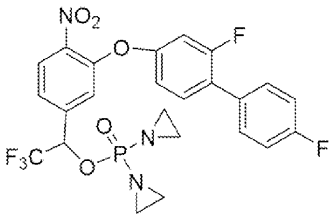
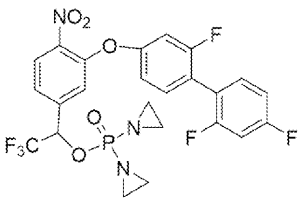
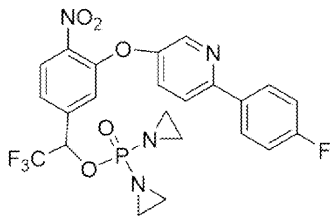
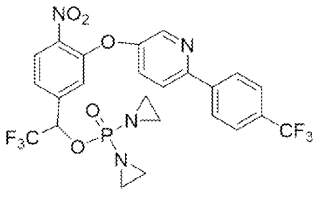
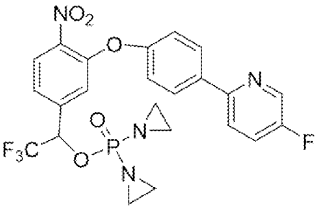
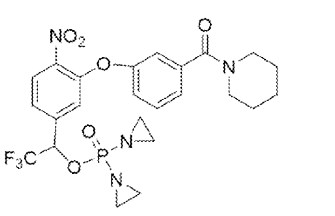
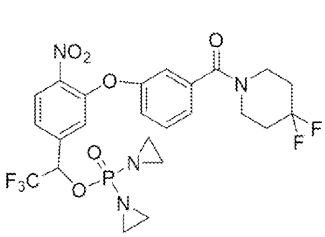
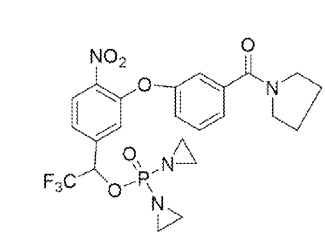
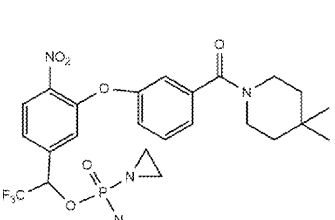
「置換されてもよい」という用語は、置換基または非置換基を指す。基は、１つまたは複数の置換基、例えば、１、２、３、４または５個の置換基で置換されてもよい。置換基は、オキソ、ハロゲノ、－ＣＮ、NO_2、$-N_2+$、$-CO_2R^{100}$、$-OR^{100}$、$-SR^{100}$、$-SOR^{100}$、$-SO_2R^{100}$、$-NR^{100}SO_2R^{100}$、$-NR^{101}R^{102}$、$-CONR^{101}R^{102}$、$-SO_2NR^{101}R^{102}$、$C_1\sim C_6$アルキル、$C_1\sim C_6$アルコキシ、$-CR^{100}=C(R^{100})_2$、$-CCR^{100}$、$C_3\sim C_{10}$シクロアルキル、$C_3\sim C_{10}$ヘテロシクリル、$C_6\sim C_{12}$アリールおよび$C_2\sim C_{12}$ヘテロアリール、または$-O-(CH_2)-O-$、$-O-(CH_2)_2-O-$などの二価置換基、ならびにそれらの１～４個のメチル置換型からなる群から選択されることが好ましく、式中、R^{100}、R^{101}およびR^{102}は、それぞれ独立して、水素もしくは$C_1\sim C_8$アルキル、$C_3\sim C_{12}$シクロアルキル、$C_3\sim C_{10}$ヘテロシクリル、$C_6\sim C_{12}$アリール、もしくは$C_2\sim C_{12}$ヘテロアリールであり、または、R^{100}およびR^{102}は、それらが連結している窒素原子と共に５～７員ヘテロ環を形成し、上記において、各アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、１～３個のハロゲノ基、１～３個の$C_1\sim C_6$アルキル基、１～３個の$C_1\sim C_6$ハロアルキル基、または１～３個の$C_1\sim C_6$アルコキシ基で置換されてもよい。置換基は、クロロ、フルオロ、$-OCH_3$、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、$-CO_2H$ならびにそれらの塩および$C_1\sim C_6$アルキルエステル、$CONMe_2$、$CONHMe$、$CONH_2$、$-SO_2Me$、$-SO_2NH_2$、$-SO_2NMe_2$、$-SO_2NHMe$、$-NHSO_2Me$、$-NHSO_2CF_3$、$-NHSO_2CH_2Cl$、$-NH_2$、$-OCF_3$、$-CF_3$および$-OCHF_2$からなる群から選択されることが好ましい。

【００６７】

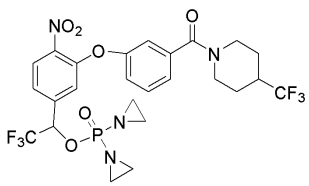
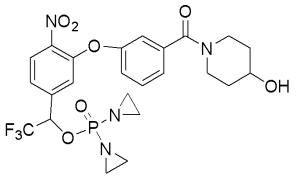
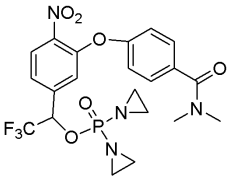
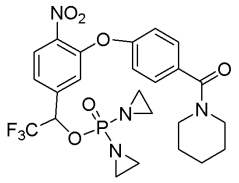
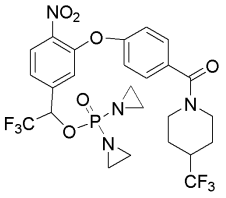
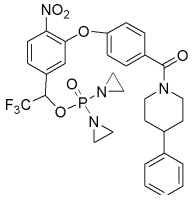
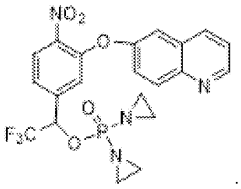
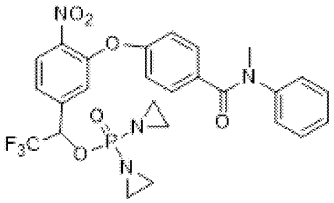
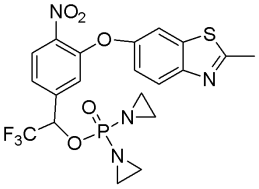
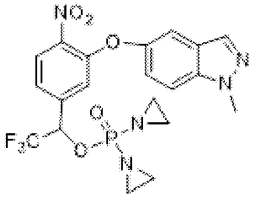
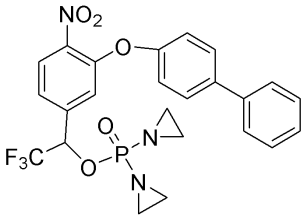
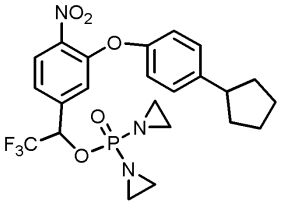
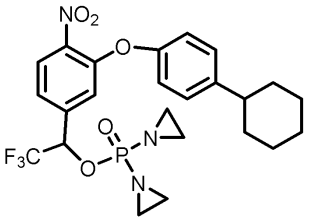
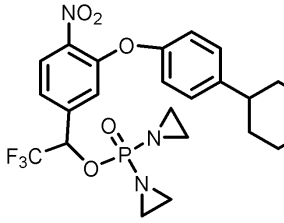
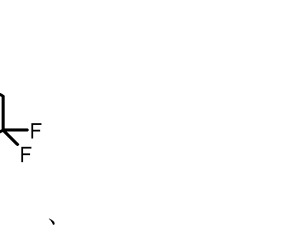
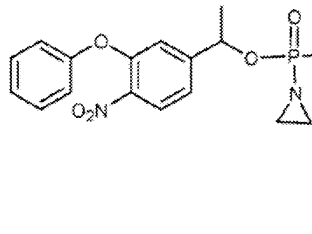
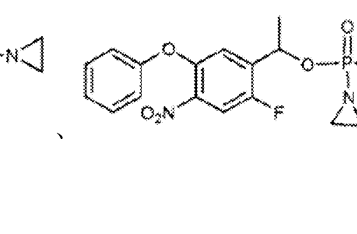
具体的には、式（６）の化合物は、以下からなる群から選択される。

【００６８】

【化５０】


、

、

、

、

、

、













【化５１】

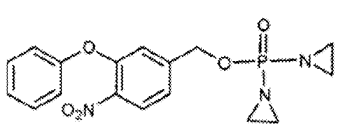
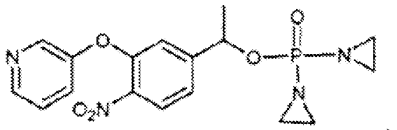
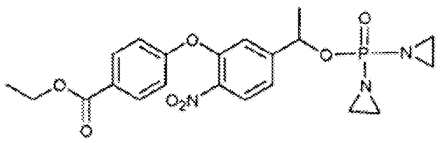
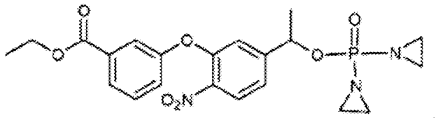
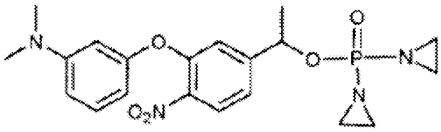
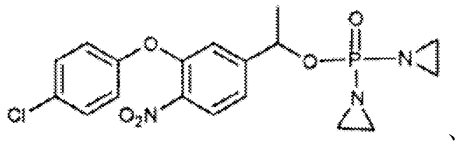
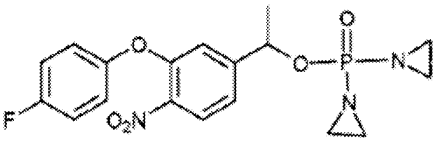
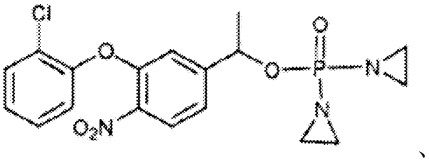
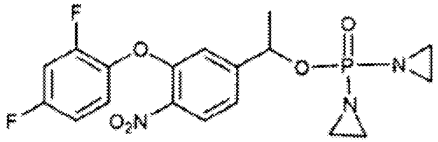
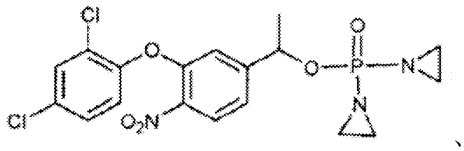
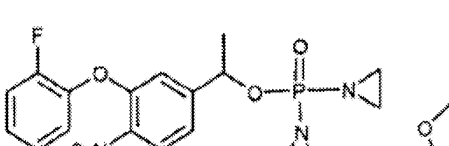
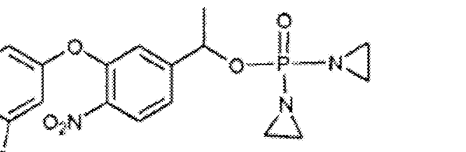

、

、





、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

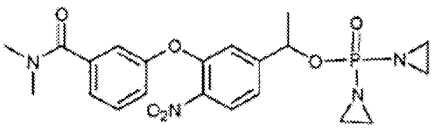
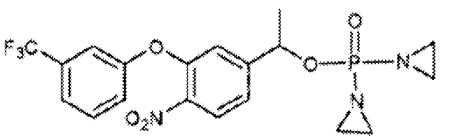
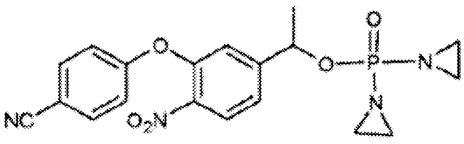
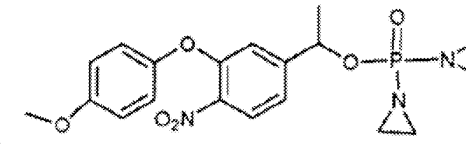
、

50

【化５２】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

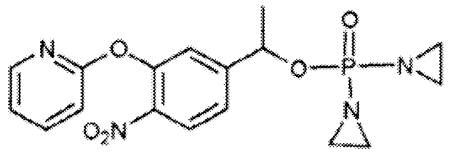
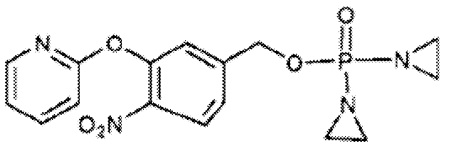
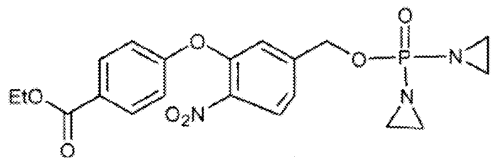
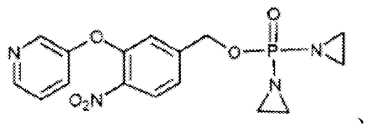
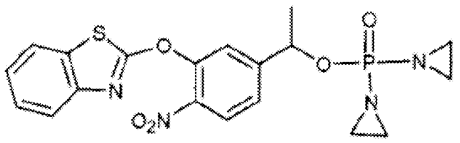
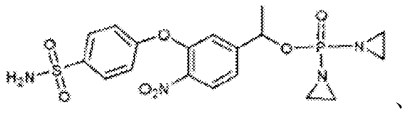
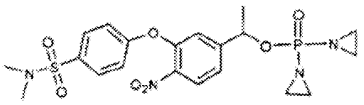
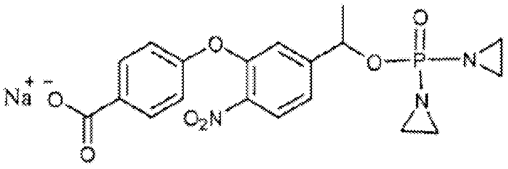
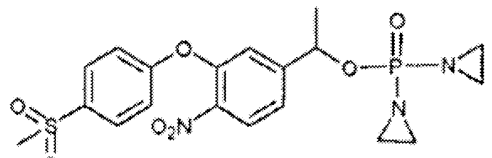
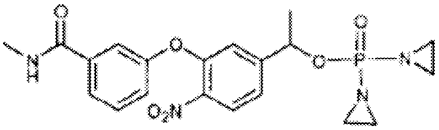
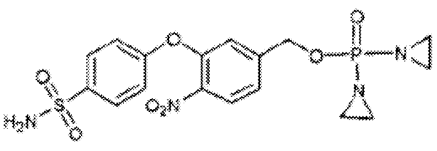
、

、

、

、

、

、

、

50

【化５３】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

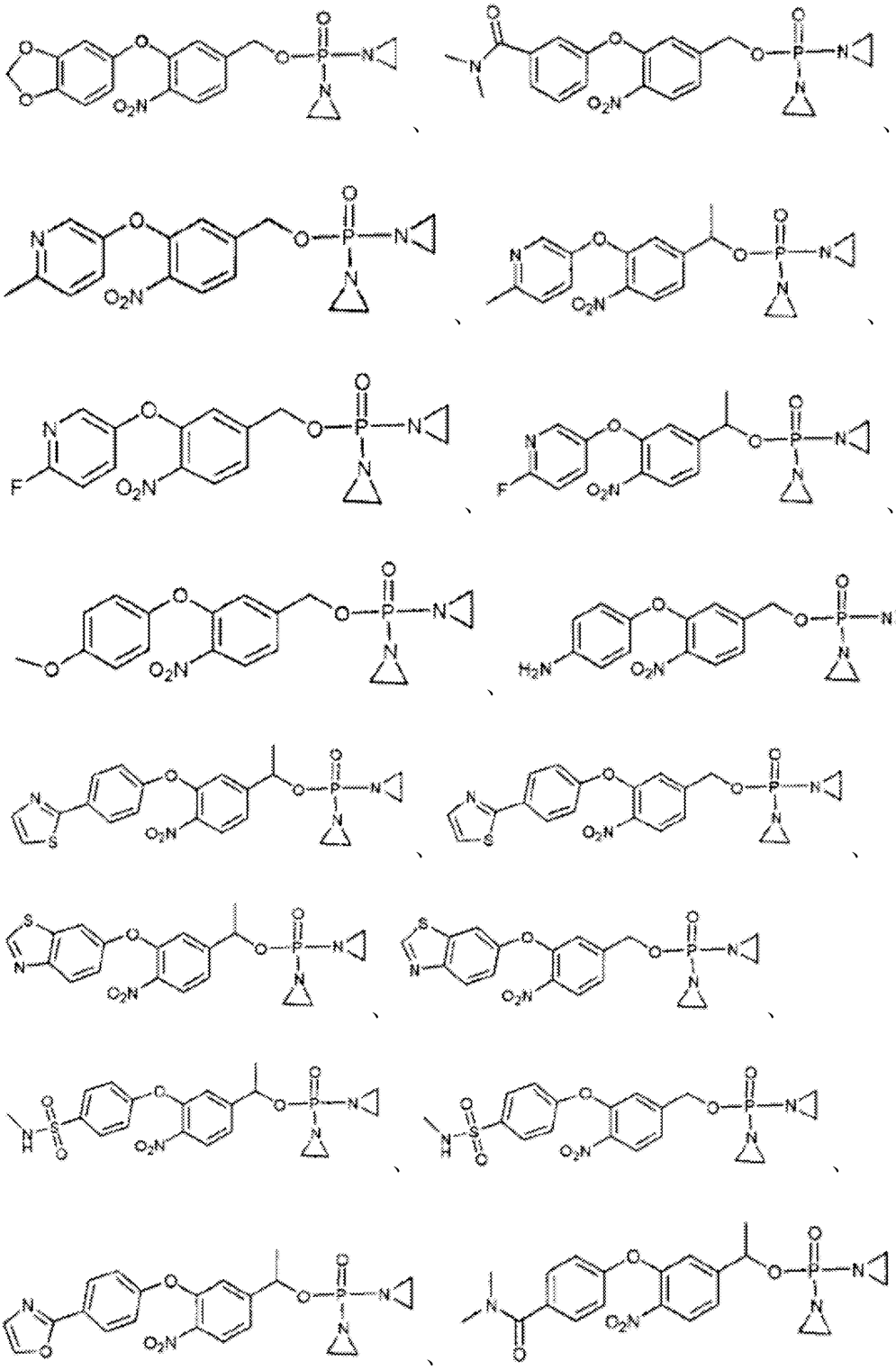
20

30

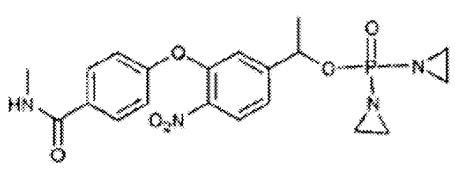
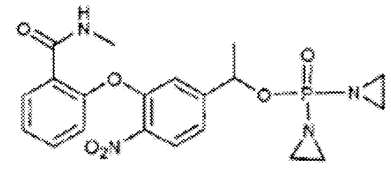
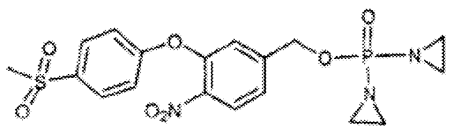
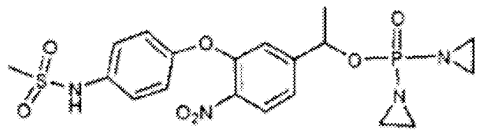
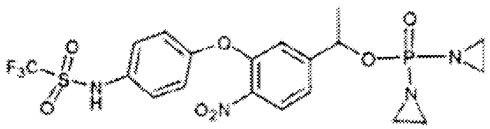
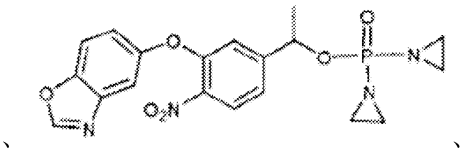
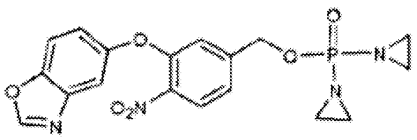
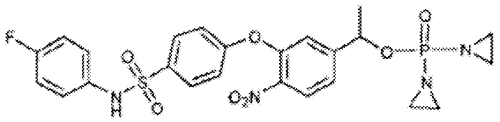
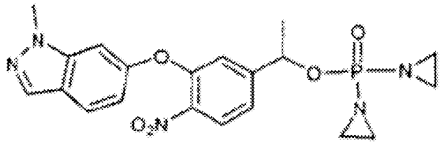
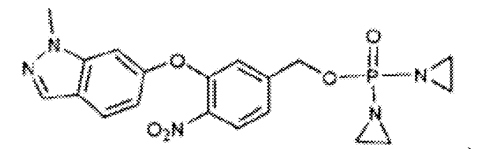
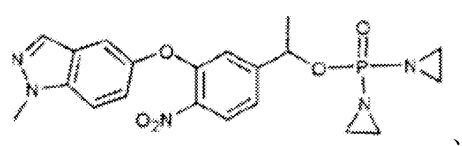
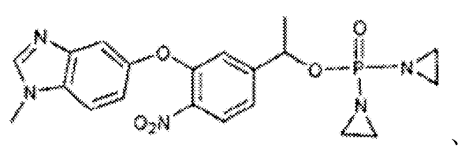
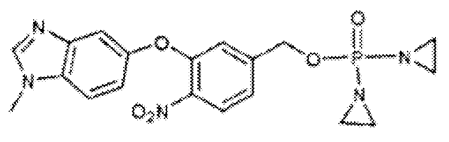
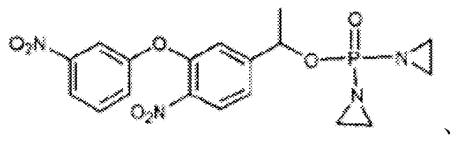
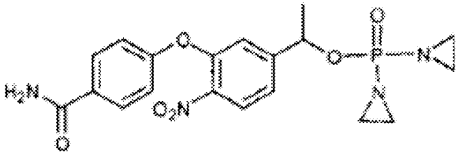
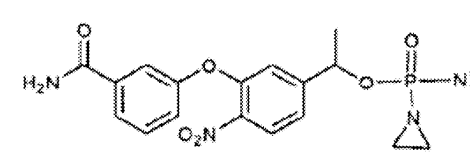
40

50

【化５４】



【化５５】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

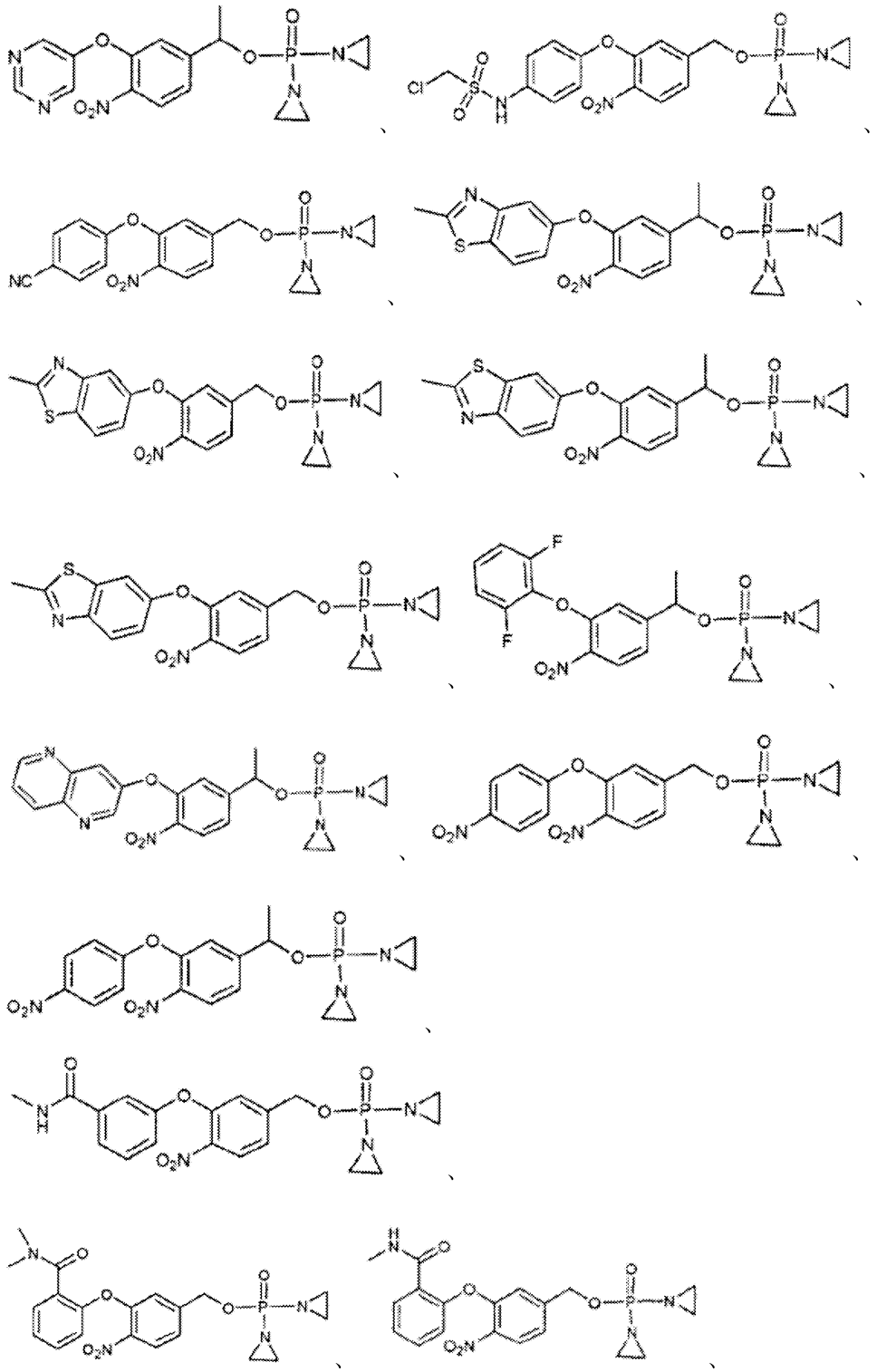
、

、

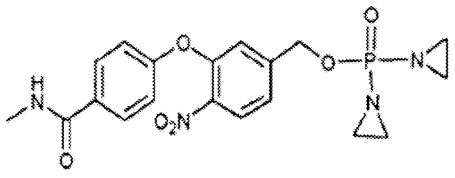
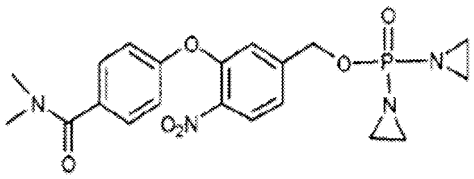
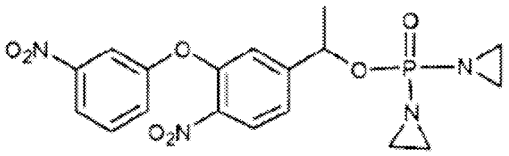
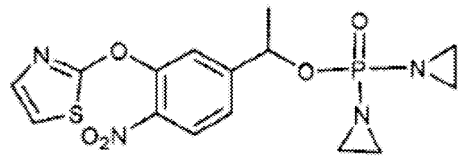
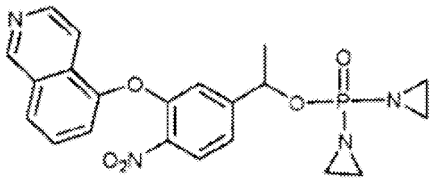
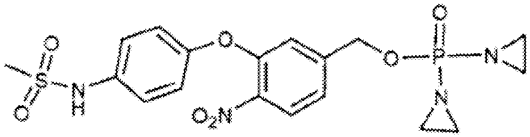
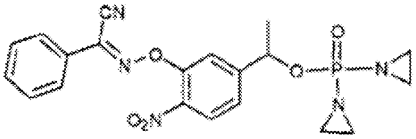
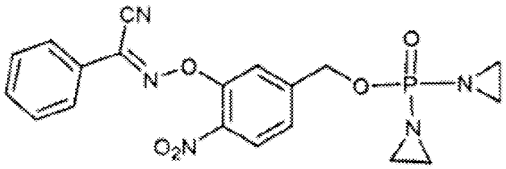
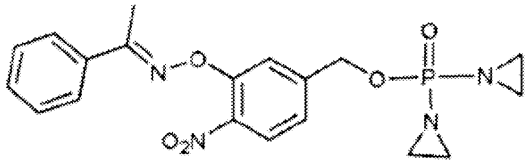
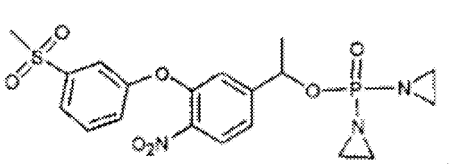
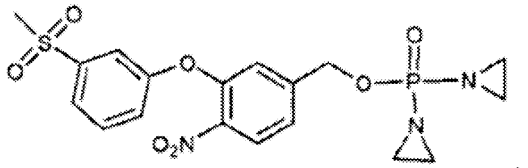
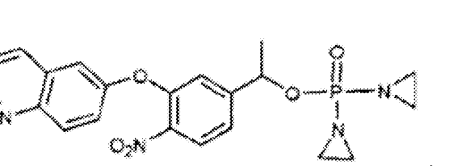
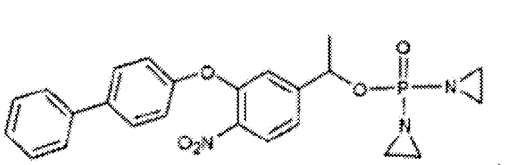
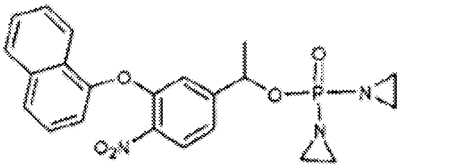
、

、

【化５６】



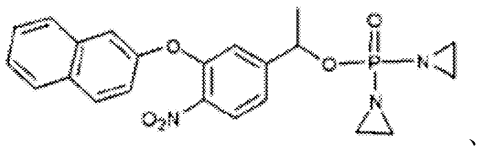
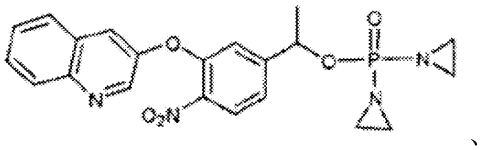
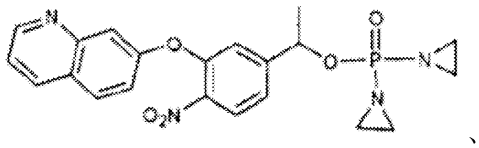
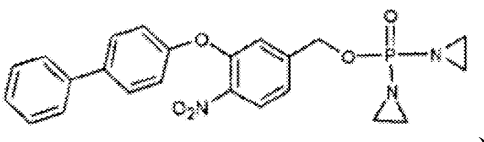
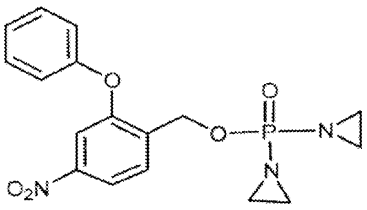
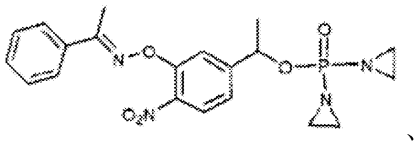
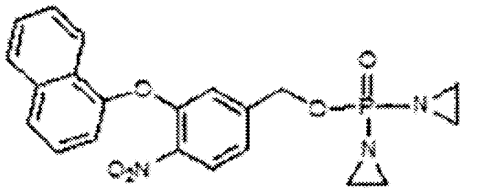
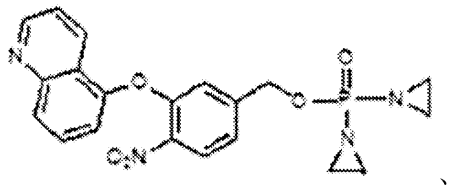
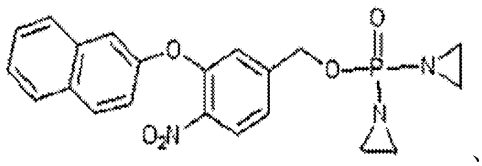
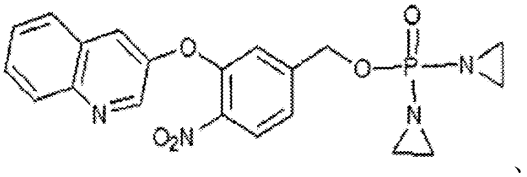
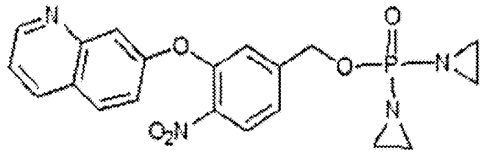
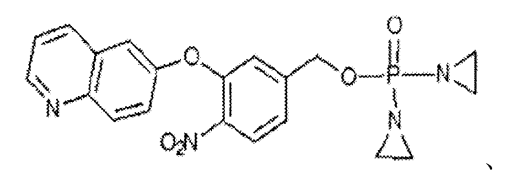
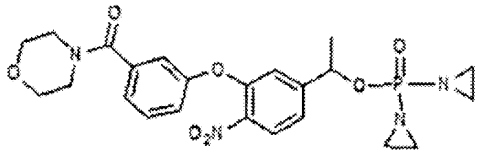
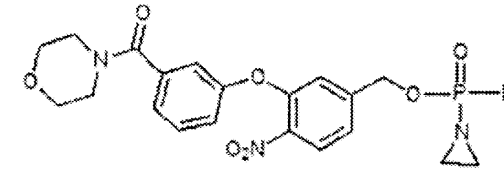
【化５７】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

【化５８】

、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、
、

10

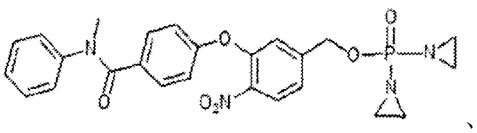
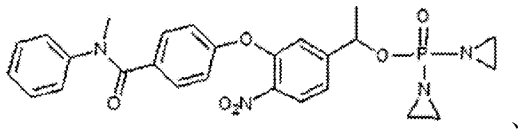
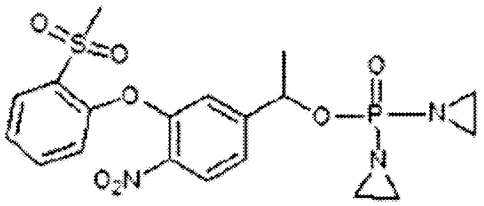
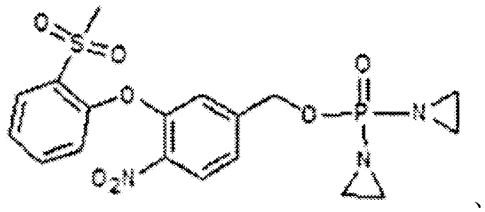
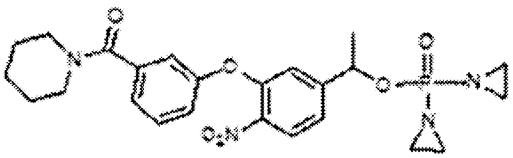
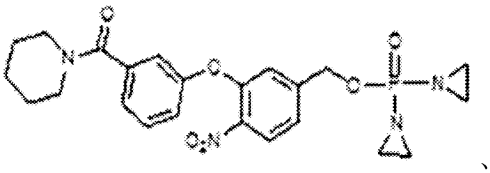
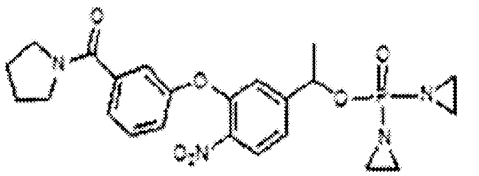
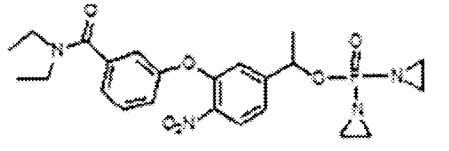
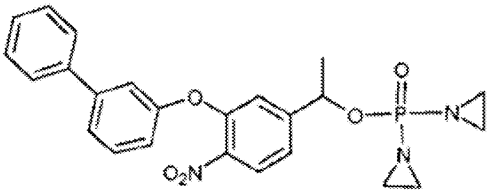
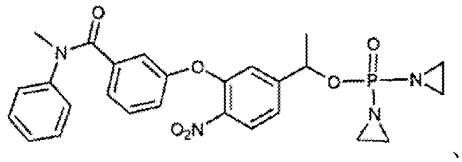
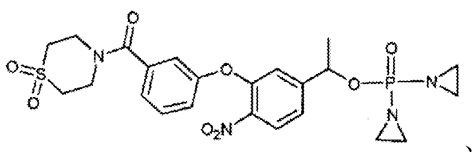
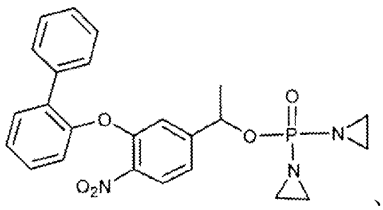
20

30

40

50

【化５９】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

10

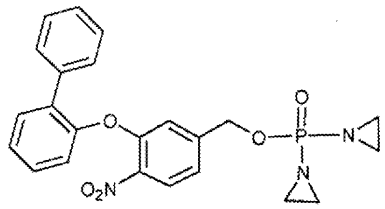
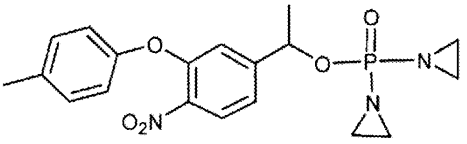
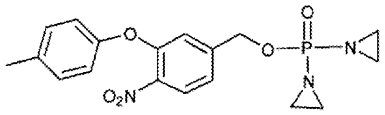
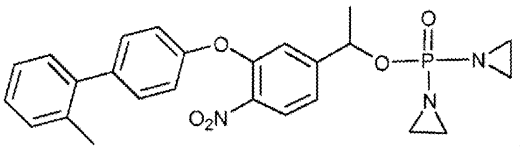
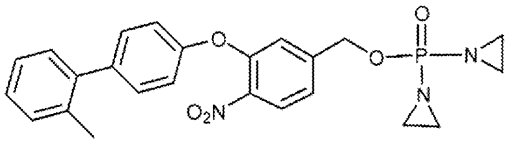
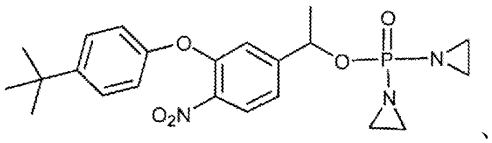
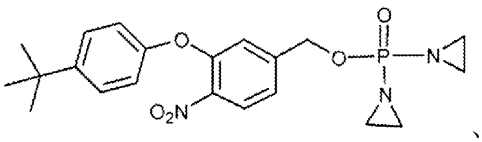
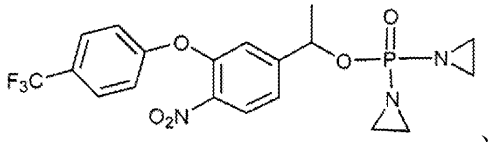
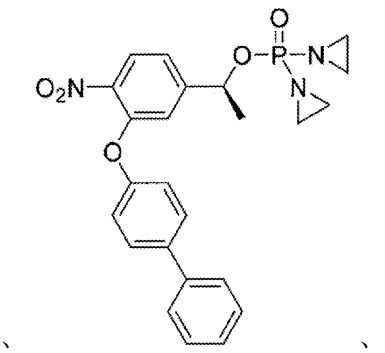
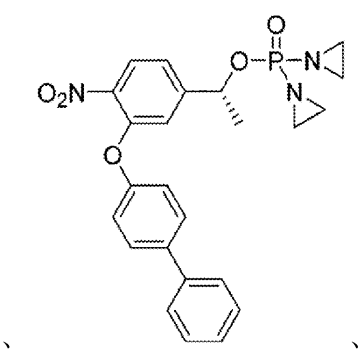
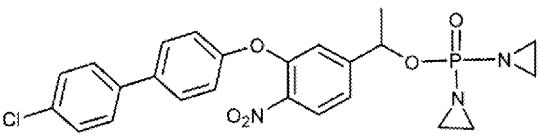
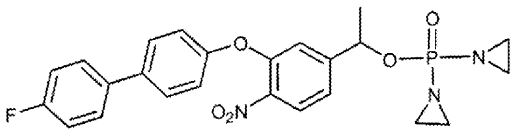
20

30

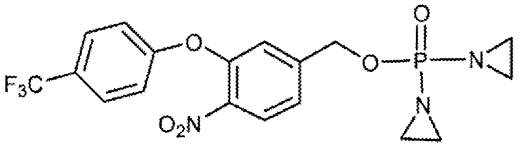
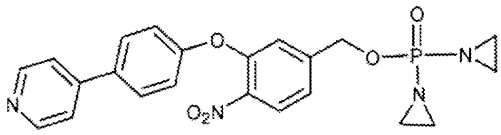
40

50

【化６０】


、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

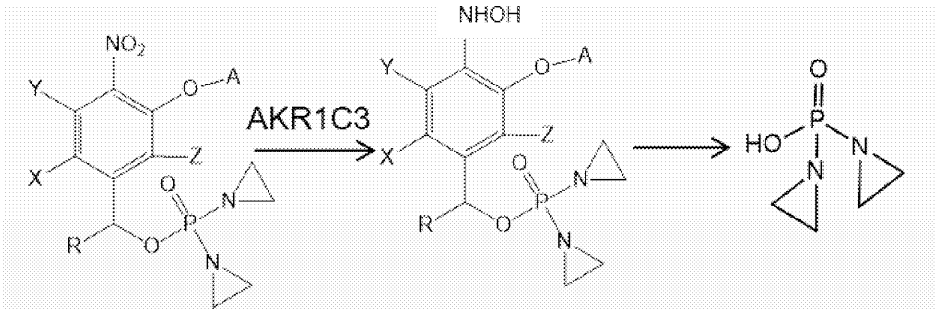
【化６１】


、および


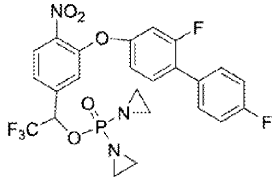
【００６９】
各基の具体的な定義および意味、ならびに各化合物の調製方法およびスペクトルデータは、国際公開第２０１６１４５０９２号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０２１５８１（中国特許出願公開第１０７５３０５５６号である中国特許出願第２０１６８００１５０７８８号に対応）、国際公開第２０１７０８７４２８号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８２９０９１１号である中国特許出願第２０１６８００４４６０８１号に対応）、および国際公開第２０２０２２８６８５号であるＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２に記載されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００７０】
明らかに、式（６）の化合物は、ＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴと同様にＡＳＴ－２６６０のプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３酵素により活性化されてＡＳＴ－２６６０を形成し、抗がん効力を発揮し得る。

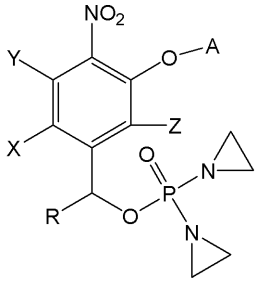
【００７１】
【化６２】



【００７２】
ＡＳＴ－３４２４（ＯＢＩ－３４２４）、
【化６３】



（以下、ＡＳＴと呼ぶ）、および
【化６４】



の調製方法およびスペクトルデータは、以下の特許出願、国際公開第２０１６１４５０９２号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０２１５８１（中国特許出願公開第１０７５３０５５６号である中国特許出願第２０１６８００１５０７８８号に対応）、国際公開第２０１７０８７４２８号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８２９０９１１号である中国特許出願第２０１６８００４４６０８１号に対応）、および国際公開第２０２０２２８６８５号であるＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２に開示されており、関連する調製濃縮注射、ならびに、関連する処方、調製方法および臨床適合性な

らびに投与方法は、関連特許である国際公開第２０２１００８５２０号、国際公開第２０２１０４３２７５号に詳細に記載、開示されており、これらは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【００７３】

単剤療法とは、単一薬物療法を指す。併用とは、複合薬物療法を指す。単一薬物療法とは、治療過程において１つの抗がん剤のみを使用することを指す。併用療法とは、治療過程において、２つ以上の抗がん剤を同時にまたは経時的に使用することを指す。

【００７４】

一般的に、併用療法は、疾患の特徴や併用する薬物の種類に応じて、様々な投与量や投与サイクルを検討する必要があり、上記の状況に応じてのみ、その検討から得られた併用療法計画によって、単剤療法と比較してより良好な治療効果を達成し得る。

【００７５】

単剤療法および併用療法のいずれのレジメンについても、薬物の投与量および投与サイクルは、ＡＳＴ－３４２４およびその類似体ならびに上記の他の薬物の投薬量および投与レジメンを参照して、臨床試験を通じて検討する必要がある。

【００７６】

単剤療法の投与量は、国際公開第２０１９０６２９１９号ならびに同２０１６１４５０９２号および同２０１７０８７４２８号の動物実験用の投薬量を参照して決定することができる。

【００７７】

さらに、ＫＲＡＳ変異は、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｖ変異およびＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ変異からなる群から選択される。

【００７８】

ＫＲＡＳに対応する遺伝子の一方または両方の変異は、市販の（コンパニオン）診断キットを用いて検出および診断することができ、例えば、中国で承認されているものとして、
アモイ・ディーエックス（Ａｍｏｙ　Ｄｘ）、国家機器登録２０１５３４０１１２６、ヒトＫＲＡＳ遺伝子変異検出キット（蛍光ＰＣＲ法）、
テレゲン（Ｔｅｌｌｇｅｎ）、国家機器登録２０１６３４０１３４１、ヒトＫ－ＲＡＳ遺伝子７変異検出キット（ＰＣＲ蛍光法）
がある。

【００７９】

明らかに、次世代シークエンサー（ｎｅｘｔ－ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　ｓｅｑｕｅｎｃｅｒ：ＮＧＳ）塩基配列決定法（ＹＳ　４５０遺伝子ＮＧＳ大パネル）を用いても、特定のＫＲＡＳ変異サブタイプを決定することができる。

【００８０】

ＫＲＡＳ変異は、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ変異から選択されることがより好ましい。

【００８１】

記載されている遺伝子変異の腫瘍変異負荷（Ｔｕｍｏｒ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｌｏａｄ（ｂｕｒｄｅｎ）：ＴＭＢ）レベルは中程度である。

【００８２】

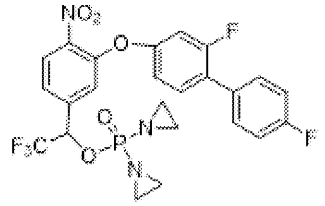
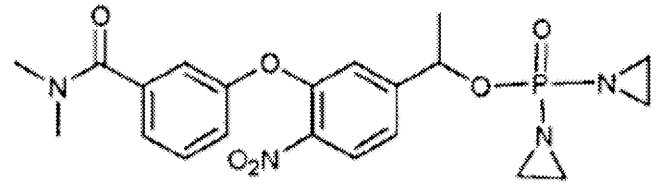
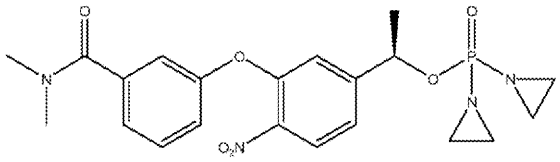
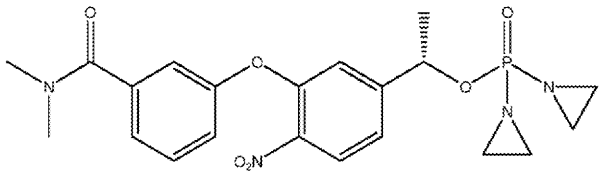
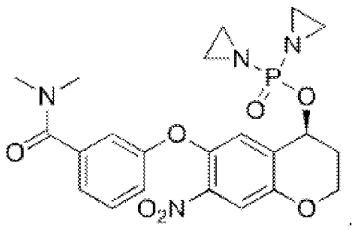
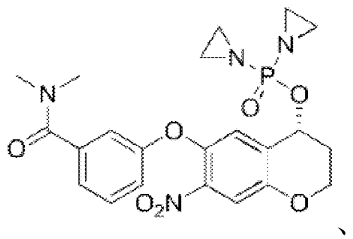
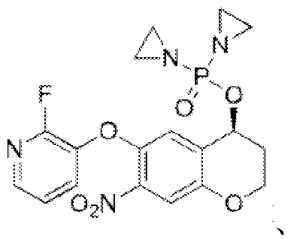
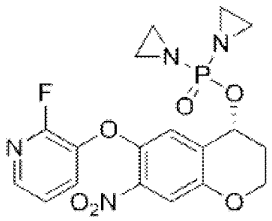
ＴＭＢ（腫瘍変異負荷）は腫瘍の種類によって高低の程度が異なることから、一般的に、変異が２０個／Ｍｂ（Ｍｂは１００万塩基当たりの塩基数を表す）を超えるＴＭＢは高く、変異が１０個／Ｍｂ未満のＴＭＢは低く、その中間のＴＭＢは中程度であるとみなされる。２０１７年の世界肺がん会議で、スクイブ社はＣｈｅｃｋＭａｔｅ－０３２という名称の臨床試験の結果を発表した。これは、第一選択療法に失敗し、ＰＤ－１阻害剤単独またはイピリムマブとの併用で治療された進行肺がん患者４０１人を対象とした第ＩＩ相臨床試験であった。患者を、ＴＭＢレベルに応じて高ＴＭＢ、中ＴＭＢおよび低ＴＭＢの患者の３つのカテゴリーに分けたところ、併用療法を受けた患者において、その３つの群の効率は、それぞれ６２％、２０％、および２３％であり、高ＴＭＢの群の効率は、残り

の２つの群の３倍であった。３つの群の全生存期間の中央値は、それぞれ２２．０か月、３．６か月、および３．４か月であり、２２．０か月と３．４か月で６倍の差があった！この試験により、様々ながん治療薬について、ＴＭＢレベルの違いが薬物の効力に著しい影響を与えることが実証された。

【００８３】

さらに、プロドラッグ化合物は、

【化６５】


、

、

、

、

、

、

、


からなる群から選択されることが好ましい。

【００８４】

上述のがんは、卵巣がん、乳がん、膵臓がん、卵管がん、原発性腹膜がん、胃がん、前立腺がん、肝臓がん、結腸がん、直腸がん、肺がんおよび膀胱がんからなる群から選択される。

【００８５】

他の治療薬は、ＫＲＡＳ阻害剤および免疫療法薬（免疫チェックポイント阻害剤）からなる群から選択される。

【００８６】

ＫＲＡＳ阻害剤は、ＫＲＡＳ酵素活性を阻害する物質である。詳細については、総説文献のＧｏｅｂｅｌ，Ｌｉｓａ　＆　Ｍｕｌｌｅｒ，Ｍａｔｔｈｉａｓ　＆　Ｇｏｏｄｙ，Ｒｏｇｅｒ　＆　Ｒａｕｈ，Ｄａｎｉｅｌ．（２０２０）．ＫＲａｓＧ１２Ｃ　ｉｎｈｉ

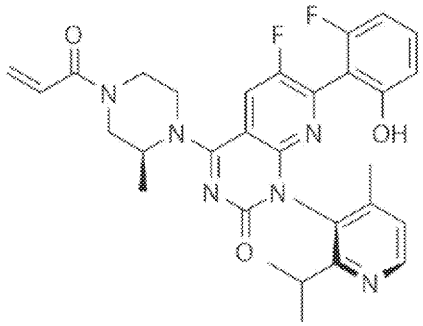
ｂｉｔｏｒｓ ｉｎ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｔｒｉａｌｓ：Ａ ｓｈｏｒｔ ｈｉｓｔｏｒｉｃａｌ ｐｅｒｓｐｅｃｔｉｖｅ．ＲＳＣ Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ．１１．１０．１０３９／Ｄ０ＭＤ０００９６Ｅを参照されたい。

【００８７】

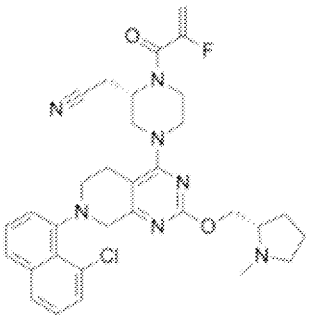
臨床開発に入ったか、またはすでに市販されているＫＲＡＳ阻害剤として挙げられるのは、米国のアムジェンが開発したソトラシブ（ＡＭＧ５１０）、ミラティ・セラピューティクスが開発したアダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）、ロシュが開発したＧＤＣ６０３６、リリーが開発したＬＹ３４９９４４６、アラクセス（Ａｒａｘｅｓ）とヤンセン（Ｊａｎｓｓｅｎ）が共同開発したＪＮＪ７４６９９１５７（ＡＲＳ３２４８）、インベンティスバイオ社が開発したＤ－１５５３、ジャコビオ・ファーマ（Ｊａｃｏｂｉｏ Ｐｈａｒｍａ）が開発したＪＡＢ－３３１２、ジャコビオ・ファーマが開発したＪＡＢ－３０６８、ゲン・ハウス（Ｇｅｎ Ｈｏｕｓｅ）が開発したＧＨ３５、ベッタ・ファーマ（Ｂｅｔｔａ Ｐｈａｒｍａ）が開発したＢＰＩ－４２１２８６、ベーリンガーインゲルハイムが開発したＢＩ１７０１６９６３、モデルナが開発したｍＲＮＡ－５６７１、およびアストラゼネカとアイオニスが共同で開発したＡＺＤ－４７８５である。

【００８８】

【化６６】



ソトラシブ（ＡＭＧ５１０）



アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）

【００８９】

ここで、ＫＲＡＳ阻害剤は、ソトラシブ（ＡＭＧ５１０）、アダグラシブ（ＭＲＴＸ８４９）、ＧＤＣ６０３６、ＬＹ３４９９４４６、ＪＮＪ７４６９９１５７（ＡＲＳ３２４８）、Ｄ－１５５３からなる群から選択される。

【００９０】

免疫チェックポイント分子は、阻害の役割を果たす免疫系における調節分子であり、免疫応答のタイミングおよび強度を制御することにより、自己寛容の維持、自己免疫反応の防止、および組織損傷の最小化に不可欠である。免疫チェックポイント分子は免疫細胞で発現され、免疫細胞の機能を阻害することによって、有効な抗腫瘍免疫応答を体が生じるのを防止し、腫瘍の免疫逃避を引き起こす。腫瘍に関連する免疫チェックポイント分子としては、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ４、Ｔｉｍ３、およびＬＡＧ３などが挙げられる。現在、ＰＤ１、ＰＤ－Ｌ１、およびＣＴＬＡ４がより多い頻度で研究されている。免疫チェックポイント阻害剤には、対応する免疫チェックポイントに向けて開発されたモノクローナル抗体薬がいくつかある。その主な機能は、免疫チェックポイントを発現する腫瘍細胞と免疫細胞との相互作用を遮断することによって、免疫細胞に対する腫瘍細胞の阻害効果を遮断することである。免疫療法薬は、ＰＤ－１モノクローナル抗体およびＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体からなる群から選択される。

【００９１】

がんおよび腫瘍は、胃がん、膵臓がんおよび肺がんからなる群から選択されることが好ましい。

【００９２】

対応するプロドラッグ化合物を含有することに加えて、上述の薬物には、薬物、医薬または製剤の特定の性質に基づいて、医薬的に許容される助剤または賦形剤も追加されるべきである。医薬は、錠剤、坐剤、分散性錠剤、腸溶錠、チュアブル錠、口内崩壊錠、カプセル、糖コーティング剤、顆粒、乾燥粉末、経口溶液、注射用小針、注射用凍結乾燥粉末、または輸液など、臨床投与用の任意の剤形であり得る。特定の剤形および投与の様式に応じて、医薬中の医薬的に許容される助剤または賦形剤は、１つまたは複数の以下のもの、すなわち、希釈剤、可溶化剤、崩壊剤、懸濁剤、潤滑剤、接着剤、充填剤、香味剤、甘味料、抗酸化剤、界面活性剤、防腐剤、包装剤および顔料などを含んでもよい。

【図面の簡単な説明】

【００９３】

【図１】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図２】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１モデルにおける各マウス群での相対的腫瘍成長阻害率曲線である。

【図３】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１モデルにおける各マウス群での体重曲線である。

【図４】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図５】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図６】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２モデルにおける各マウス群での相対的腫瘍成長阻害率曲線である。

【図７】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２モデルにおける各マウス群での体重曲線である。

【図８】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図９】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図１０】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３モデルにおける各マウス群での相対的腫瘍成長阻害率曲線である。

【図１１】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３モデルにおける各マウス群での体重曲線である。

【図１２】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図１３】ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下異種移植モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図１４】ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下異種移植モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図１５】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図１６】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図１７】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図１８】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図１９】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。

【図２０】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。

【図２１】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。
【図２２】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。
【図２３】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下モデルにおける各マウス群での腫瘍体積の増加曲線である。
【図２４】ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下モデルにおける各マウス群での体重の百分率変化曲線である。
【図２５】ＧＡ６２０１モデル、ＬＵ１１６９３モデル、ＰＡ１２２２モデルおよび対照群のＩＨＣ染色結果の写真である。
【発明を実施するための形態】
【００９４】
本発明を、具体的な実施形態を挙げて以下に記載する。これらの実施例は本発明を説明するために使用するにすぎず、本発明の範囲を決して限定するものではないことを、当業者なら理解するであろう。
【００９５】
患者への薬物の「投与」とは、医療専門家が患者に投与すること、もしくは自己投与することであり得る直接投与、および／または薬剤を処方する行為であり得る間接投与を指す。例えば、患者に薬物の自己投与を指示し、かつ／または患者に薬物の処方箋を提供する医師は、患者に薬物を投与しているということである。
【００９６】
「がん」とは、浸潤によって局所的に拡大し、転移によって全身に拡大し得るという潜在的に抑制不能な成長を伴う白血病、リンパ腫、がん腫、およびその他の（固形腫瘍を含む）悪性腫瘍を指す。がんの例としては、副腎、骨、脳、乳房、気管支、結腸および／または直腸、胆嚢、頭頸部、腎臓、喉頭、肝臓、肺、神経組織、膵臓、前立腺、副甲状腺、皮膚、胃および甲状腺のがんが挙げられるが、これらに限定されない。その他のがんの特定の例として挙げられるのは、急性および慢性のリンパ球性および顆粒球性の腫瘍、腺がん、腺腫、基底細胞がん、子宮頚部異形成がんおよび上皮内がん、ユーイング肉腫、類表皮がん、巨細胞がん、多形神経膠芽腫、毛様細胞腫瘍、腸管神経節腫、過形成角膜神経腫瘍、膵島細胞がん、カポジ肉腫、平滑筋腫、白血病、リンパ腫、悪性カルチノイド、悪性黒色腫、悪性高カルシウム血症、マルファン体型（ｍａｒｆａｎｏｉｄ　ｈａｂｉｔｕｓ）腫瘍、髄様上皮がん、転移性皮膚がん、粘膜神経腫、骨髄腫、菌状息肉腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、菌状息肉腫、骨形成およびその他の肉腫、卵巣腫瘍、褐色細胞腫、真性多血症、原発性脳腫瘍、小細胞肺がん、潰瘍型および乳頭型の両方の扁平上皮がん、過形成、精上皮腫、軟部組織肉腫、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、腎細胞腫瘍、局所皮膚病変、細網細胞肉腫、ならびにウィルムス腫瘍である。
【００９７】
「患者」と「個体」とは互換的に使用され、がんの治療を必要とする哺乳類を指す。通常、患者はヒトである。通常、患者は、がんと診断されたヒトである。特定の実施形態では、「患者」または「個体」とは、薬物および治療法のスクリーニング、特徴付けおよび評価に使用される非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、ブタ、マウスまたはラットなどの非ヒト哺乳類を指す場合がある。
【００９８】
「固形腫瘍」とは、骨、脳、肝臓、肺、リンパ節、膵臓、前立腺、皮膚および軟部組織（肉腫）における転移性腫瘍を含む固形腫瘍を指すが、これらに限定されない。
【００９９】
薬物の「治療有効量」とは、がん患者に投与された場合に、意図された治療効果（例えば、患者のがんの１つまたは複数の臨床病態の軽減、寛解、緩和または消失）があるとされる薬物の量を指す。治療効果は、必ずしも１回分の用量を投与することによって生じるわけではなく、一連の用量を投与した後にのみ生じ得る。したがって、治療有効量が１回

または複数回の投与で投与されてもよい。
【０１００】
病状または患者の「治療」または「療法」とは、有益または所望の（臨床結果を含む）結果を得るための措置を講じることを指す。本発明の目的に関して、有益または所望の臨床結果としては、がんの１つまたは複数の症状の軽減もしくは寛解、疾患の範囲の減少、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態の寛解、緩解、もしくは安定化、またはその他の有益な結果が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、がんの治療によって、部分応答または安定状態になる可能性がある。
【０１０１】
「腫瘍細胞」とは、任意の適当な種、例えば、ネズミ科、イヌ科、ネコ科の動物、ウマまたはヒトなどの哺乳類の腫瘍細胞を指す。
【０１０２】
「患者」と「個体」とは互換的に使用され、がんの治療を必要とする哺乳類を指す。通常、患者はヒトである。通常、患者は、がんと診断されたヒトである。特定の実施形態では、「患者」または「個体」とは、薬物および治療法のスクリーニング、特徴付けおよび評価に使用される非ヒト霊長類、イヌ、ネコ、ウサギ、ブタ、マウスまたはラットなどの非ヒト哺乳類を指す場合がある。
【０１０３】
「治療」または「患者の治療」とは、本発明に関連する患者に、治療有効量の薬物を投与、使用または投与することである。
【０１０４】
患者への薬物の「投与」または「使用」とは、医療専門家が患者に投与すること、もしくは自己投与することであり得る直接投与、および／または薬剤を処方する行為であり得る間接投与を指す。例えば、患者に薬物の自己投与を指示し、かつ／または患者に薬物の処方箋を提供する医師は、患者に薬物を投与しているということである。
【０１０５】
病状または患者の「治療」または「療法」とは、有益または所望の（臨床結果を含む）結果を得るための措置を講じることを指す。本発明の目的に関して、有益または所望の臨床結果としては、がんの１つまたは複数の症状の軽減もしくは寛解、疾患の範囲の減少、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態の寛解、緩解、もしくは安定化、またはその他の有益な結果が挙げられるが、これらに限定されない。場合によっては、がんの治療によって、部分応答または安定状態になる可能性がある。
【０１０６】
以下の実施例の実験方法は、特に明記しない限り、従来法である。以下の実施例で使用している医薬原料、試薬材料などは、特に明記しない限り、全て市販品である。
【０１０７】
本発明の実施形態に関する上記の説明は、本発明を限定するものではない。当業者は、本発明に従って種々の改変および変更を行うことができ、本発明の趣旨の範囲内でのいかなる改変および変更も、本発明に添付する特許請求の範囲に含まれるものとする。
【０１０８】
本発明の具体的な実験を以下に示す。
【０１０９】
１、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１皮下異種移植モデルにおける試験物質ＡＳＴ、ＡＳＴ－３４２４およびイホスファミドの薬力学的評価
ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１患者由来異種移植（Ｐａｔｉｅｎｔ－ｄｅｒｉｖｅｄ　ｘｅｎｏｇｒａｆｔ：ＰＤＸ）モデルを、Ｇ１２Ｄアミノ酸変異（ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ）を有するＫＲＡＳ病原性変異のモデルとした。ヒト胃がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）モデルＧＡ６２０１腫瘍ブロックをＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに皮下接種した。試験を、試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ群、試験薬ＡＳＴ－３４２４の５ｍｇ／ｋｇ群、ＡＳＴの２．５ｍｇ／ｋｇ群お

よび５ｍｇ／ｋｇ群、ならびに生理食塩液（ｐＨ７．０～７．６）ビヒクル対照群の合計５群に分け、各群にマウス５匹とした。上記のうち、生理食塩液（ｐＨ７．０～７．６）ビヒクル対照群、試験薬ＡＳＴ－３４２４の５ｍｇ／ｋｇ群、ＡＳＴの２．５ｍｇ／ｋｇ群および５ｍｇ／ｋｇ群は、尾静脈注射で週１回合計３週間投与し、４週間観察した。イホスファミド６０ｍｇ／ｋｇ群は、腹腔内注射により週５日間連続して投与し、２日間中止して合計２週間投与し、５週間観察した。相対的腫瘍成長阻害率（ｔｕｍｏｒ　ｇｒｏｗｔｈ　ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ　ｒａｔｅ：ＴＧＩ（％））に基づいて治療効果を評価し、当該動物の体重変化および死亡状況に基づいて安全性を評価した。

【０１１０】

各群の具体的な投与レジメンを、下記表１に示す。

【０１１１】

【表１】

表1:HuPrime(登録商標)胃がんGA6201腫瘍モデルにおける様々な用量での試験薬の抗腫瘍効果の実験計画

群番号	動物の数	投与群	投薬量（mg/kg）	投与方法	予定投与期間	実際の投与期間
1	5	生理食塩液、pH7.0～7.6	0	尾静脈	Q7D×3	Q7D×3
2	5	イホスファミド	60	腹腔内	QD×5/週×2週間	QD×5/週×2週間
3	5	AST-3424	5	尾静脈	Q7D×3	Q7D×3
4	5	AST	5	尾静脈	Q7D×3	Q7D×3
5	5	AST	2.5	尾静脈	Q7D×3	Q7D×3

【０１１２】

様々な群のマウスの腫瘍体積を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表２に示した。

【０１１３】

【表２】

表2：HuPrime（登録商標）胃がんGA6201モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化

時間	腫瘍体積（mm^3）（$\bar{x}\pm S$）				
	第１群 生理食塩液、pH7.0～7.6	第２群 イホスファミド 60(mg/kg)	第３群 AST-3424 5mg/kg	第４群 AST 5mg/kg	第５群 AST 2.5mg/kg
初回投与後０日	94.22±8.5	94.15±6.68	94.19±12.46	94.36±14.61	94.61±11.1
初回投与後３日	123.26±13.74	122.22±12.32	114.98±21.76	118.42±20.83	120.19±15.57
初回投与後７日	161.08±22.55	129.39±13.47	84.33±17.54	101.91±19.72	118.33±27.54
初回投与後10日	182.31±28.05	175±22.09	77.04±15.37	97.17±25.14	118.65±31.45
初回投与後14日	242.26±40.75	190.74±29.81	63.59±10.46	74.2±16.99	96.08±26.3
初回投与後17日	297.28±47.21	189.23±29.28	52.08±9.25	59.77±15.76	76.14±18.07
初回投与後21日	398.37±87.32	217.96±41.06	45.81±13.3	46.21±13.48	71.72±9.08
初回投与後24日	479.52±119.81	225.66±44.63	40.55±10.4	44.03±11.57	57.94±10.4
初回投与後28日	579.9±154.47	247.04±50.8	30.28±3.78	38.5±11	45.51±1.64
初回投与後31日	648.12±177.44	265.76±52.69	23.24±7.23	35.92±10.45	43.44±4.51
初回投与後35日	831.15±234.39	324.51±73.75	18.55±5.77	22.7±11.73	32.04±4.52
初回投与後38日	905.75±252.4	371.02±75.96	12.65±7.91	19.97±10.18	28.69±8.2
初回投与後42日	1026.01±294.05	403.47±72.29	13.42±8.22	5.05±5.05	23.49±6.18
初回投与後45日	1130.43±319.13	484.83±98.33	10.82±7.05	11.14±7.04	25±6.37
初回投与後49日	1283.11±366.66	578.6±99.79	8.15±5.03	9.96±7.12	17.72±4.6

【０１１４】

表２のデータに従って、各治療群および対照群の腫瘍成長を示す図２を作成した。

【０１１５】

表２のデータに従って、薬効評価および分析データを作成した。具体的なデータを表３に示す。

【０１１６】

【表３】

表3：HuPrime（登録商標）胃がんGA6201モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	投与終了後３日目（すなわち、38日目、2020年２月27日）				
	腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	相対腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	TGI（%）	T/C（%）	P値（対照群と比較）
第１群 生理食塩液、pH7.0～7.6	905.75±252.4	9.34±2.42	–	–	–
第２群 イホスファミド 60(mg/kg)	371.02±75.96	3.85±0.63	58.83	41.17	0.857
第３群 AST-3424 5mg/kg	12.65±7.91	0.11±0.07	98.79	1.21	0.00000265
第４群 AST 5mg/kg	19.97±10.18	0.19±0.08	97.96	2.04	0.0000182
第５群 AST 2.5mg/kg	28.69±8.2	0.29±0.08	96.85	3.15	0.000135

【０１１７】

表３の相対的腫瘍増殖率（Ｔ／Ｃ％）は、特定の時点における治療群と対照群との間の相対的な腫瘍体積または腫瘍重量の百分率とした。計算式は次のとおりである。

【０１１８】

Ｔ／Ｃ％＝ＴＲＴＶ／ＣＲＴＶ×１００％（ＴＲＴＶ：治療群の平均ＲＴＶ、ＣＲＴＶ：ビヒクル対照群の平均ＲＴＶ、ＲＴＶ＝Ｖｔ／Ｖ０、Ｖ０は群分けした時の動物の腫瘍体積、Ｖｔは治療後の動物の腫瘍体積）である。

【０１１９】

相対的腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ（％））は、次のように計算した。ＴＧＩ％＝（１－Ｔ／Ｃ）×１００％（ＴおよびＣは、それぞれ特定の時点における治療群および対照群の平均の相対腫瘍体積（ｒｅｌａｔｉｖｅ　ｔｕｍｏｒ　ｖｏｌｕｍｅ：ＲＴＶ）とした。）。

【０１２０】

【表４】

表4：HuPrime（登録商標）胃がんGA6201モデルにおける各腫瘍群の相対的腫瘍成長阻害率

Group	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35	38
Group 01												
Group 02	0.08%	0.85%	19.67%	4.01%	21.27%	36.35%	45.29%	52.94%	57.40%	59.00%	60.96%	59.04%
Group 03	0.04%	6.72%	47.65%	57.74%	73.75%	82.48%	88.50%	91.54%	94.78%	96.41%	97.77%	98.60%
Group 04	-0.15%	3.93%	36.73%	46.70%	69.37%	79.89%	88.40%	90.82%	93.36%	94.46%	97.27%	97.80%
Group 05	-0.42%	2.50%	26.54%	34.92%	60.34%	74.39%	82.00%	87.92%	92.15%	93.30%	96.15%	96.83%
Group 06	-0.02%	1.19%	23.52%	15.82%	21.09%	26.03%	38.10%	43.33%	51.57%	58.24%	63.99%	69.40%

【０１２１】

上記の表４を曲線グラフにして図２を得た。

【０１２２】

様々な群のマウスの体重を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表５に示した。

【０１２３】

【表５】

表5:HuPrime(登録商標)胃がんGA6201モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重

Group	0	1	2	3	4	7	8	9	10	11	14	15	16	17	18	21	24	28	31	35	38
Group 01	23.3			25.4		25.3			24.4		25.4			24.6		23.8	24.3	23.7	24.0	24.4	25.1
Group 02	23.8	25.5	25.0	25.5	24.4	24.4	24.5	24.1	24.4	24.4	24.3			25.1		26.3	26.1	25.5	25.2	25.0	26.2
Group 03	24.8			25.1		25.1			24.5		25.4			25.0		25.5	25.8	25.3	25.4	25.7	26.0
Group 04	25.0			24.4		24.8			24.5		25.2			24.9		25.4	25.1	24.6	25.2	25.6	25.7
Group 05	25.3			25.1		25.0			25.0		25.2			24.9		25.4	25.8	25.0	25.4	25.6	25.4

【０１２４】

上記の表を曲線グラフにして、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１モデルにおける各マウス群での体重曲線である図３を得た。

【０１２５】

同様に、表５のデータを処理して、次の表６を得た。

【０１２６】

【表６】

表6:HuPrime(登録商標)胃がんGA6201モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重変化百分率
(群平均変化%＝平均((T－TO)／TO)*100、Tは現在値、TOは初期値とした)

Group	0	1	2	3	4	7	8	9	10	11	14	15	16	17	18	21	24	28	31	35	38
Group 01	0.00%			0.72%		-0.09%			-3.36%		0.31%			-2.55%		-4.65%	-2.24%	-4.36%	-3.86%	-2.33%	0.65%
Group 02	0.00%	-1.02%	-2.85%	-4.20%	-5.12%	-5.30%	-5.07%	-6.44%	-5.33%	-5.22%	-5.80%			-2.46%		1.96%	1.12%	-0.90%	-2.41%	0.66%	1.53%
Group 03	0.00%			1.21%		1.46%			-1.11%		2.52%			0.67%		3.01%	3.11%	2.27%	2.52%	3.59%	4.87%
Group 04	0.00%			-2.44%		-0.77%			-2.14%		0.66%			-0.46%		1.57%	0.53%	-1.72%	0.65%	2.51%	2.73%
Group 05	0.00%			-4.00%		-1.24%			-1.72%		-0.26%			-1.77%		0.53%	1.97%	-1.77%	0.38%	1.23%	0.43%

【０１２７】

上記の表４／５／６のＧｒｏｕｐ０１、Ｇｒｏｕｐ０２、Ｇｒｏｕｐ０３、Ｇｒｏｕｐ０４およびＧｒｏｕｐ０５は、上述の第１群、第２群、第３群、第４群、第５群、および第６群とした。０／１／２／３／４／７／８／９／１０／１１／１４／１５／１６／１７／１８／２１／２４／２８／３１／３５／３８は、接種後の日数とした。

【０１２８】

上記の表を曲線グラフにして図４を得た。

【０１２９】

実験データの分析により、治療効果に関して以下のことがわかる。

【０１３０】
用量５ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ－３４２４、および用量２．５ｍｇ／ｋｇおよび５ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴには、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１の腫瘍成長に対して、対照群と比較して統計的有意差のある有意な阻害効果があった。
【０１３１】
用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミドには、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）胃がんＧＡ６２０１の腫瘍成長に対して一定の阻害効果があったが、対照群と比較して統計的有意差はなかった。
【０１３２】
実験データの分析により、イホスファミド、ＡＳＴ－３４２４、およびＡＳＴは、試験した用量で、担腫瘍マウスによる耐容性が良好であることが示された。
【０１３３】
２、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２皮下異種移植モデルにおける試験物質ＡＳＴおよびゲムシタビンの薬力学および安全性評価
ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２　ＰＤＸモデルを、Ｇ１２Ｄアミノ酸変異（ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄ）を有するＫＲＡＳ病原性変異のモデルとした。ヒト膵臓がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）モデルＰＡ１２２２腫瘍ブロックをＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに皮下接種した。試験を、試験薬ゲムシタビンの１２０ｍｇ／ｋｇ群、試験薬ＡＳＴの１０ｍｇ／ｋｇ群、および７．５％無水エタノール＋７．５％ポリオキシエチレン（３５）ヒマシ油＋８５％グルコース注射剤Ｄ５Ｗ（ｐＨ７．４）ビヒクル対照群の合計３群に分け、各群にマウス５匹とした。上記のうち、７．５％無水エタノール＋７．５％ポリオキシエチレン（３５）ヒマシ油＋８５％グルコース注射剤Ｄ５Ｗ（ｐＨ７．４）ビヒクル対照群および試験薬ＡＳＴの１０ｍｇ／ｋｇ群は、尾静脈注射により週１回、３週間連続で投与した。試験薬ゲムシタビン１２０ｍｇ／ｋｇ群は、腹腔内注射により週１回、３週間連続で投与した。相対的腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ（％））に基づいて治療有効性を評価し、動物の体重変化および死亡状況に基づいて安全性を評価した。
【０１３４】
各群の具体的な投与レジメンを、下記表７に示す。
【０１３５】

【表７】

表7：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA1222 PDX腫瘍モデルにおける様々な用量での試験薬の抗腫瘍効果の実験計画

群番号	動物の数	投与群	投薬量（mg／kg）	投与方法	投与期間
1	5	7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン（35）ヒマシ油+85%グルコース注射剤 D5W（pH7.4）	—	i.v.	QW×3
2	5	ゲムシタビン	120	i.p.	QW×3
3	5	AST	10	i.v.	QW×3

注：１．投薬体積は１０μｌ／ｇとした。２．ＱＷ×３：週１回、３週間にわたって投与。

【０１３６】

様々な群のマウスの腫瘍体積を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表８に示した。

【０１３７】

【表８】

表８：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA1222モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化

時間	腫瘍体積(mm^3)($\bar{x}\pm S$)		
	第１群 7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤 D5W(pH7.4)、0mg/kg、QW×3、i.v.	第２群 ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.	第３群 AST、10mg/kg、QW×3、i.v.
初回投与後０日	112.01±7.53	111.91±7.78	111.50±8.63
初回投与後３日	139.75±12.85	136.17±12.64	117.62±6.91
初回投与後７日	177.43±24.82	153.75±10.18	113.91±10.61
初回投与後 10 日	199.20±31.63	157.55±9.68	107.17±11.77
初回投与後 14 日	249.21±43.56	147.44±16.31	66.08±4.54
初回投与後 17 日	306.79±53.54	136.71±13.80	42.94±2.17
初回投与後 21 日	339.57±63.97	138.01±14.81	23.22±2.75
初回投与後 24 日	362.58±69.17	153.69±22.96	21.20±2.38
初回投与後 28 日	395.45±76.89	166.11±24.40	12.51±5.25

【０１３８】

各治療群および対照群の腫瘍成長を表８および図５に、薬効評価を表９に示した。

【０１３９】

【表９】

表９：HuPrime（登録商標）胃がんGA6201モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	最初の投与から28日目（すなわち、28日目、2020年12月29日）				
	腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	相対腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	TGI（%）	T/C（%）	P値（対照群との比較）
第1群 7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤 D5W(pH7.4)、0mg/kg、QW×3、i.v.	395.45±76.89	3.49±0.62	–	–	–
第２群 ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.	166.11±24.40	1.49±0.19	57.17%	42.83%	0.000778
第３群 AST、10mg/kg、QW×3、i.v.	12.51±5.25	0.10±0.04	97.14%	2.86%	0.000000914

【０１４０】

表９の相対的腫瘍増殖率（Ｔ／Ｃ％）は、特定の時点における治療群と対照群との間の相対的な腫瘍体積または腫瘍重量の百分率とした。計算式は次のとおりである。

【０１４１】

Ｔ／Ｃ％＝ＴＲＴＶ／ＣＲＴＶ×１００％（ＴＲＴＶ：治療群の平均ＲＴＶ、ＣＲＴＶ：ビヒクル対照群の平均ＲＴＶ、ＲＴＶ＝Ｖｔ／Ｖ０、Ｖ０は群分けした時の動物の腫瘍体積、Ｖｔは治療後の動物の腫瘍体積）である。

【０１４２】

相対的腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ（％））は、次のように計算した。ＴＧＩ％＝（１－Ｔ／Ｃ）×１００％（ＴおよびＣは、それぞれ特定の時点における治療群および対照群の平均の相対腫瘍体積（ＲＴＶ）とした。）。

【０１４３】
【表１０】

表10:HuPrime(登録商標)膵臓がんPA1222モデルにおける各腫瘍群の相対的腫瘍成長阻害率

	Dates/Study Days								
Group	12/1/2020	12/4/2020	12/8/2020	12/11/2020	12/15/2020	12/18/2020	12/22/2020	12/25/2020	12/29/2020
	0	3	7	10	14	17	21	24	28
Group 01									
Group 02	0.09%	2.56%	13.35%	20.91%	40.84%	55.44%	59.36%	57.61%	57.99%
Group 03	0.45%	15.84%	35.80%	46.20%	73.48%	86.00%	93.16%	94.15%	96.84%

【０１４４】
上記の表を曲線グラフにして図６を得た。
【０１４５】
様々な群のマウスの体重を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表１１に示した。
【０１４６】

【表１１】

表11:HuPrime(登録商標)膵臓がんPA1222モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重

Group	0	3	7	10	14	17	21	24	28
Group 01	24.0	24.1	24.6	24.6	24.4	24.3	25.1	24.8	25.0
Group 02	24.1	23.9	24.4	24.3	24.6	24.2	25.1	25.1	25.4
Group 03	24.0	23.5	24.0	23.6	23.6	23.6	24.0	24.0	24.1

【０１４７】

上記の表を曲線グラフにして、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２モデルにおける各マウス群での体重曲線である図７を得た。

【０１４８】

同様に、表１１のデータを処理して、次の表１２を得た。

【０１４９】

【表１２】

表12:HuPrime(登録商標)膵臓がんPA1222モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重変化百分率
(群平均変化%＝平均((T－TO)／TO)*100、Tは現在値、TOは初期値とした。)

Group	0	3	7	10	14	17	21	24	28
Group 01	0.00%	0.67%	2.49%	2.75%	1.91%	1.52%	4.70%	3.60%	4.52%
Group 02	0.00%	-0.63%	1.18%	0.82%	2.12%	0.38%	4.19%	4.36%	5.38%
Group 03	0.00%	-1.99%	0.18%	-1.50%	-1.50%	-1.51%	0.24%	0.09%	0.66%

【０１５０】

上記の表を曲線グラフにして図８を得た。

【０１５１】

実験データの分析により、治療効果に関して以下のことがわかる。

【０１５２】

用量１２０ｍｇ／ｋｇの試験薬ゲムシタビン（第２群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２の腫瘍成長に対して、対照群と比較して統計的有意差のある一定の阻害効果があった。用量１０ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ（第３群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１２２２の腫瘍成長に対して、対照群と比較して統計的有

意差のある有意な阻害効果があった。この群のマウス２匹は腫瘍が治癒し、治癒率はいずれも４０％であった。試験薬ＡＳＴの１０ｍｇ／ｋｇ（第３群）の腫瘍阻害効果は、試験薬ゲムシタビン（１２０ｍｇ／ｋｇ、第２群）の腫瘍阻害効果よりも有意に良好であった（ｐ＝０．０００７７８）。

【０１５３】

実験データの分析により、試験薬ゲムシタビン（１２０ｍｇ／ｋｇ、第２群）治療群、ＡＳＴの１０ｍｇ／ｋｇ（第３群）治療群および対照群（第１群）のマウスは、治療期間中に明らかな体重減少が全くなく、耐容性が良好であった。

【０１５４】

３、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３皮下異種移植モデルにおける試験物質ＡＳＴおよびシスプラチンの薬力学および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３　ＰＤＸモデルを、Ｇ１２Ｃアミノ酸変異を有するＫＲＡＳ病原性変異のモデルとした。ヒト肺がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）モデルＬＵ１１６９３腫瘍ブロックをＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに皮下接種した。試験を、試験薬シスプラチンの４ｍｇ／ｋｇ群、試験薬ＡＳＴの１０ｍｇ／ｋｇ群、および７．５％無水エタノール＋７．５％ポリオキシエチレン（３５）ヒマシ油＋８５％グルコース注射剤Ｄ５Ｗ（ｐＨ７．４）ビヒクル対照群の合計３群に分け、各群にマウス６匹とした。各群のマウスに、尾静脈注射により週１回、３週間連続で投与した。相対的腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ（％））に基づいて治療有効性を評価し、動物の体重変化および死亡状況に基づいて安全性を評価した。

【０１５５】

各群の具体的な投与レジメンを、下記表１３に示す。

【０１５６】

【表１３】

表13:HuPrime(登録商標)肺がんLU11693 PDX腫瘍モデルにおける様々な用量での試験薬の抗腫瘍効果の実験計画

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤 D5W(pH7.4)	0	尾静脈	QW×3
2	6	シスプラチン	4	尾静脈	QW×3
3	6	AST	10	尾静脈	QW×3

注：１．投薬体積は１０μｌ／ｇとした。２．ＱＷ×３：週１回、３週間にわたって投与。

【０１５７】

様々な群のマウスの腫瘍体積を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表１４に示した。

【０１５８】

【表１４】

表14：HuPrime（登録商標）肺がんLU11693モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化

時間	腫瘍体積（mm^3）($\bar{x}\pm S$)		
	第1群 7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤 D5W(pH7.4)	第2群 シスプラチン 4mg/kg	第３群 AST 10mg/kg
初回投与後０日	100.73±6.73	100.12±6.13	100.52±7.48
初回投与後４日	148.49±20.70	134.73±12.15	136.39±17.11
初回投与後７日	176.25±19.10	156.35±14.10	150.25±21.20
初回投与後11日	220.66±33.68	176.12±15.18	164.92±23.46
初回投与後14日	259.63±48.15	196.54±20.83	175.66±24.12
初回投与後18日	298.53±50.33	244.94±21.34	216.17±27.04
初回投与後21日	364.53±61.94	267.58±22.10	221.04±25.74
初回投与後25日	432.25±71.05	309.77±23.28	220.53±26.00
初回投与後28日	485.88±78.14	365.88±29.58	221.93±25.52

【０１５９】

各治療群および対照群の腫瘍成長を表１４および図９に、薬効評価を表１５に示した。

【０１６０】

【表１５】

表15：HuPrime(登録商標)肺がんLU11693モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	最初の投与から28日目(すなわち、28日目、2021年1月28日)				
	腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群との比較)
第1群 7.5%無水エタノール +7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油 +85%グルコース注射剤 D5W(pH7.4)	485.88±78.14	4.79±0.58	-	-	-
第2群 シスプラチン 4mg/kg	365.88±29.58	3.64±0.14	23.98	76.02	0.0152
第3群 AST 10mg/kg	221.93±25.52	2.17±0.11	54.64	45.36	0.00000337

【０１６１】

表１５の相対的腫瘍増殖率（Ｔ／Ｃ％）は、特定の時点における治療群と対照群との間の相対的な腫瘍体積または腫瘍重量の百分率とした。計算式は次のとおりである。

【０１６２】

Ｔ／Ｃ％＝ＴＲＴＶ／ＣＲＴＶ×１００％（ＴＲＴＶ：治療群の平均ＲＴＶ、ＣＲＴＶ：ビヒクル対照群の平均ＲＴＶ、ＲＴＶ＝Ｖｔ／Ｖ０、Ｖ０は群分けした時の動物の腫瘍体積、Ｖｔは治療後の動物の腫瘍体積）である。

【０１６３】

相対的腫瘍成長阻害率（ＴＧＩ（％））は、次のように計算した。ＴＧＩ％＝（１－Ｔ／Ｃ）×１００％（ＴおよびＣは、それぞれ特定の時点における治療群および対照群の平均の相対腫瘍体積（ＲＴＶ）とした。）。

【０１６４】

【表１６】

表16:HuPrime(登録商標)肺がんLU11693モデルにおける各腫瘍群の相対的腫瘍成長阻害率

	Dates/Study Days								
Group	12/31/2020	1/4/2021	1/7/2021	1/11/2021	1/14/2021	1/18/2021	1/21/2021	1/25/2021	1/28/2021
	0	4	7	11	14	18	21	25	28
Group 01									
Group 02	0.61%	9.27%	11.29%	20.19%	24.30%	17.95%	26.60%	28.34%	24.70%
Group 03	0.21%	8.15%	14.75%	25.26%	32.34%	27.59%	39.36%	48.98%	54.32%

【０１６５】

上記の表を曲線グラフにして図１０を得た。

【０１６６】

様々な群のマウスの体重を様々な日数で測定し、平均値を得た。その結果を下記表１７に示した。

【０１６７】

【表１７】

表17:HuPrime(登録商標)肺がんLU11693モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重

Group	0	4	7	11	14	18	21	25	28
Group 01	24.5	24.6	24.5	24.5	24.9	24.9	24.6	24.3	24.4
Group 02	24.3	23.6	23.9	22.8	24.0	22.4	23.0	23.4	23.6
Group 03	24.3	24.3	23.9	23.3	23.6	23.3	23.0	22.4	22.8

【０１６８】
上記の表を曲線グラフにして、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１６９３モデルにおける各マウス群での体重曲線である図１１を得た。
【０１６９】
同様に、表１７のデータを処理して、次の表１８を得た。
【０１７０】

【表１８】

表18:HuPrime(登録商標)肺がんLU11693モデルにおける様々な接種日数でのマウスの体重変化百分率
(群平均変化%＝平均((T－TO)／TO)＊100、Tは現在値、TOは初期値とした)

Group	0	4	7	11	14	18	21	25	28
Group 01	0.00%	0.53%	0.07%	0.20%	1.54%	1.81%	0.63%	-0.54%	-0.18%
Group 02	0.00%	-2.95%	-1.68%	-6.23%	-1.32%	-8.04%	-5.33%	-3.86%	-2.74%
Group 03	0.00%	0.15%	-1.86%	-4.24%	-3.09%	-4.15%	-5.47%	-7.78%	-6.38%

【０１７１】
上記の表を曲線グラフにして図１２を得た。
【０１７２】
実験データの分析により、治療効果に関して以下のことがわかる。
【０１７３】
試験薬シスプラチン（４ｍｇ／ｋｇ）治療群は、最初の投与から２８日目に、対照群と比較して統計的有意差のある（ｐ＝０．０１５２）一定の腫瘍阻害効果を示し、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は２３．９８％であった。
【０１７４】

試験薬ＡＳＴ（１０ｍｇ／ｋｇ）治療群は、最初の投与から２８日目に、対照群と比較して統計的有意差のある（ｐ＜０．００１）一定の腫瘍阻害効果を示し、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は５４．６４％であったものの、ＴＧＩは６０％未満であり、明らかな腫瘍阻害効果はなかった。

【０１７５】

実験データの分析により、試験薬ＡＳＴ（１０ｍｇ／ｋｇ）およびシスプラチン（４ｍｇ／ｋｇ）の治療群の一部のマウスは、高用量薬物の潜在的な毒性に関連し得る重度の体重減少を生じることが示された。

【０１７６】

上記３組の実験データから、以下の結論を導き出すことができる。

【０１７７】

１．ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴにはいずれも、Ｇ１２ＤアミノＫＲＡＳ病原性変異モデルである胃がんＧＡ６０２１および膵臓がんＰＡ１２２２　ＰＤＸモデルにおいて有意な薬効があり、ＴＧＩ％は９０％超であった。

【０１７８】

２．Ｇ１２ＣアミノＫＲＡＳ病原性変異モデルである肺がんＬＵ１１６９３におけるＡＳＴの腫瘍阻害効果は明らかではなく、ＴＧＩ％は６０％未満であった。

【０１７９】

３．ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴはいずれも、各モデルにおいて比較的良好な寛容性を有した。

【０１８０】

本発明者はさらに研究を通じて、Ｇ１２ＤアミノＫＲＡＳ病原性変異モデルにおいて、ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴには、多様ながんの適応症に対して、一般的に有意な治療効果があることを見出した。Ｇ１２ＣアミノＫＲＡＳ病原性変異モデルでは、ＡＳＴの治療効果はがんの種類だけでなく、他の因子とも関連していた。

【０１８１】

４、ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下異種移植モデルにおける試験物質ＡＳＴ、ＡＳＴ－３４２４およびイホスファミドの抗腫瘍効果および安全性評価

ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下異種移植モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異があるＣＤＸモデルとした。

【０１８２】

ヒト由来膵臓がんの皮下移植モデルを確立するために、ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ細胞をＢＡＬＢ／ｃヌード雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬治療群イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第２群）を１日１回５日間連続して腹腔内投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第３群）を１日１回、５日間連続して尾静脈を通じて投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第４群）を週に１回、合計３週間、尾静脈を通じて投与した；ＡＳＴ－３４２４の１ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第５群）を１日１回、５日間連続して尾静脈を通じて投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；および、グルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０）ビヒクル対照群（第１群）を１日１回、５日間連続して尾静脈を通じて投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した。本研究では、合計５群で、各群にマウス６匹とした。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表１９に示した。

【０１８３】

【表１９】

表19：ヒト由来膵臓がんHPAF－II動物モデルにおける投与の経路、量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)	–	i.v.	QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2週間
3	6	AST	4	i.v.	QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5
4	6	AST	8	i.v.	QW×3
5	6	AST-3424	1	i.v.	QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5

【０１８４】

本出願において、投与経路に関する略語について、ｉ．ｖ．は尾静脈注射、ｉ．ｐ．は腹腔内注射を表し、投薬サイクルに関する略語について、ＱＷは週１回、ＱＤは１日１回を表し、「ＱＤ＊５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ＊５」は、１日１回、５日間連続で投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与することを表す。

【０１８５】

表２０に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図１３に示した。相対的腫瘍増殖

率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表２１に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表２２に示した。各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図１４に示した。

【０１８６】

【表２０】

表20:ヒト由来膵臓がんHPAF－II皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化（mm^3）

群番号	接種後の日数									
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31
第１群	148.71	298.82	427.94	521.32	669.76	844.44	1064.44	1321.14	1787.35	2212.64
第２群	148.64	313.53	436.26	588.61	801.41	1041.60	1347.90	1617.30	1959.58	2678.00
第３群	148.81	286.38	287.09	223.40	199.45	189.54	274.92	373.75	422.27	457.66
第４群	148.63	320.80	364.88	306.82	262.16	241.53	200.54	188.10	163.95	170.65
第５群	149.44	344.77	382.62	285.47	243.00	263.64	344.86	457.08	596.76	685.85

【０１８７】

【表２１】

表21：ヒト由来膵臓がんHPAF－II皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	群化後31日目				
	腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群と比較)
第1群 グルコース注射剤(pH7.7～8.0)、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	2212.64±232.88	15.17±1.64	–	–	–
第2群 イホスファミド、60mg/kg、10μL/g、i.p.、QD×5/週×2週間	2678.00±517.46	17.38±2.69	−14.56	114.56	>0.05
第3群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	457.66±69.87	3.10±0.40	79.55	20.45	<0.001***
第4群 AST、8mg/kg、10μL/g、i.v.、QW×3	170.65±56.64	1.12±0.32	92.64	7.36	<0.001***
第5群 AST-3424、1mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	685.85±130.78	4.63±0.79	69.46	30.54	<0.001***

【０１８８】

【表２２】

表22:ヒト由来膵臓がんHPAF－II皮下モデルにおけるマウスの体重変化

群番号	0	1	2	3	4	7	8	9	10	11	14	17	21	22	23	24	25	28	31
第１群	23.9	23.6	23.7	24.0	23.8	24.2	–	–	25.4	–	25.1	25.4	26.3	26.4	26.3	26.2	–	26.3	26.8
第２群	23.3	23.1	23.2	23.5	23.2	23.3	23.2	23.8	23.1	23.6	23.6	24.8	25.9	–	–	25.6	–	25.4	25.9
第３群	23.4	23.7	23.6	23.8	23.4	23.9	–	–	24.8	–	24.5	24.7	25.0	25.1	25.3	25.2	25.6	25.3	25.8
第４群	23.5	–	–	24.0	–	24.2	–	–	24.5	–	24.2	25.0	25.1	–	–	25.3	–	25.6	25.5
第５群	22.8	22.7	22.8	23.1	22.9	23.3	–	–	24.2	–	23.9	24.1	24.5	24.6	24.8	24.6	24.9	24.9	25.6

【０１８９】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後３１日目で２２１２．６４ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（第２群）の３１日目での平均腫瘍体積は２６７８．００ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は－１４．６５％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。

【０１９０】

用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）および用量８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）の試験薬ＡＳＴ治療群（第３群および第４群）、ならびに用量１ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ－３４２４群（第５群

）の３１日目での平均腫瘍体積は、それぞれ４５７．６６、１７０．６５および６８５．８５mm^3で、対照群と比較して統計的有意差があり（ｐ＜０．０５）、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は、それぞれ７９．５５％、９２．６４％および６９．４６％であった。

【０１９１】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴ、すなわち用量８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）、用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ、および用量１ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ－３４２４には、ヒト由来膵臓がんＨＰＡＦ－ＩＩ皮下モデルに対して有意な抗腫瘍効果のあることが示された。さらに、各試験薬治療群のマウスは、治療期間中体重が減らず、耐容性が良好であった。

【０１９２】

５、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下モデルにおける試験物質ＡＳＴ、ＡＳＴ－３４２４およびイホスファミド単剤療法の抗腫瘍効果および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異があるＰＤＸモデルとした。

【０１９３】

ヒト肺がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１腫瘍ブロックをＢａｌｂ／ヌード雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第２群）を１日１回５日間連続して投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第３群）、およびＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第４群）を週に１回、合計３週間投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第５群）、およびＡＳＴ－３４２４の１ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第６群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；および、グルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０）ビヒクル対照群（第１群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した。本研究では、合計６群で、各群にマウス６匹とした。上記のうち、試験薬のイホスファミドは腹腔内に投与し、ビヒクル対照群、ＡＳＴ、およびＡＳＴ－３４２４は全て、尾静脈注射によって投与した。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表２３に示した。

【０１９４】

【表２３】

表23：HuPrime（登録商標）肺がんLU5161皮下モデルにおける投与の経路、量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)	–	i.v.	QD×5、2 日間休み、2 週間休み、QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2 週間
3	6	AST	4	i.v.	QW×3
4	6	AST	8	i.v.	QW×3
5	6	AST	4	i.v.	QD×5、2 日間休み、2 週間休み、QD×5
6	6	AST-3424	1	i.v.	QD×5、2 日間休み、2 週間休み、QD×5

【０１９５】

表２４に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図１５に示した。相対的腫瘍増殖率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表２５に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表２６に示した。各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図１６に示した。

【０１９６】

【表２４】

表24：HuPrime（登録商標）肺がんLU5161皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化（mm^3）

群番号	接種後の日数									
	0	4	7	11	14	18	21	25	28	31
1	132.27	185.36	393.39	678.36	839.01	1106.30	1423.45	1777.59	2238.97	2045.61
2	132.21	182.89	322.31	462.34	577.36	696.39	957.80	1284.49	1636.39	1887.60
3	132.11	144.28	209.41	206.30	161.45	136.83	103.27	88.21	71.72	58.51
4	133.19	124.17	179.20	165.66	122.07	95.27	86.00	75.80	68.18	49.88
5	133.15	111.35	110.86	86.51	66.85	62.20	53.86	47.74	37.14	27.78
6	133.17	145.58	155.12	199.04	171.71	134.63	134.55	103.78	94.42	85.23

【０１９７】

【表２５】

【０１９８】

表25：HuPrime（登録商標）肺がんLU5161皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	28日目					
	腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群との比較)	腫瘍除去率 31日目
第1群 グルコース注射剤(pH7.7～8.0)、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	2238.97±391.43	17.05±3.10	–	–	–	0/6
第2群 イホスファミド、60mg/kg、10μL/g、i.p.、QD×5/週×2週間	1636.39±234.40	12.38±1.21	27.39	72.61	>0.05	0/6
第3群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QW×3	71.72±21.03	0.53±0.16	96.92	3.08	<0.001***	1/6
第4群 AST、8mg/kg、10μL/g、i.v.、QW×3	68.18±18.97	0.50±0.11	97.05	2.95	<0.001***	1/6
第5群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	37.14±6.33	0.28±0.04	98.38	1.62	<0.001***	1/6
第6群 AST-3424、1mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	94.42±23.39	0.75±0.21	95.62	4.38	<0.001***	1/6

【表２６】

表26：HuPrime（登録商標）肺がんLU5161皮下モデルにおけるマウスの体重変化百分率

群番号	投与後の日数																					
	0	1	2	3	4	7	11	14	18	21	22	23	24	25	28	31
1	0.00%	0.24%	-0.03%	-0.88%	-2.09%	0.11%	7.31%	-3.03%	8.10%	-1.66%	10.74%	3.54%	0.09%	4.36%	2.14%	-3.04%
2	0.00%	4.81%	0.76%	-1.96%	-3.53%	-3.86%	-1.15%	-7.43%	3.92%	-1.71%	–	–	–	1.76%	1.34%	-5.07%
3	0.00%	–	–	–	-3.51%	-2.32%	4.33%	-4.89%	8.46%	2.57%	–	–	–	5.72%	5.99%	4.57%
4	0.00%	–	–	–	-3.88%	-1.58%	2.80%	-3.82%	3.09%	2.73%	–	–	–	4.54%	5.95%	3.58%
5	0.00%	1.92%	1.12%	-1.35%	-1.45%	2.90%	3.96%	3.59%	10.22%	4.17%	9.52%	5.89%	5.29%	7.03%	7.88%	4.83%
6	0.00%	0.49%	-3.79%	-3.57%	-3.51%	-0.88%	-1.37%	1.02%	12.01%	3.21%	13.16%	4.38%	1.05%	1.17%	7.51%	3.83%

【０１９９】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後２８日目で２２３８．９７ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（第２群）の２８日目での平均腫瘍体積は１６３６．３９ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は２７．３９％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。

【０２００】

用量４ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＷ×３、第３群）、用量８ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＷ×３、第４群）、用量４ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第５群）、および用量１ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×

５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ－３４２４群（第６群）の２８日目での平均腫瘍体積は、それぞれ７１．７２ｍｍ^3、６８．１８ｍｍ^3、３７．１４ｍｍ^{3}および９４．４２ｍｍ^{3}で、対照群と比較して統計的有意差があり（ｐ＜０．００１）、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は、それぞれ９６．９２％、９７．０５％、９８．３８％および９５．６２％であった。試験薬ＡＳＴおよびＡＳＴ－３４２４の全ての治療群において、それぞれ一匹のマウスで腫瘍が除去されており、除去率は１６．７％であった。

【０２０１】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴ、すなわち用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）、用量８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）、用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ治療群（第３群、第４群および第５群）、ならびに用量１ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ－３４２４群（第６群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ５１６１皮下モデルに対して、本研究で試験した投薬量および投薬頻度で、有意な抗腫瘍効果のあることが示された。イホスファミド投与群では腫瘍阻害効果はなかった。各試験薬治療群のマウスは、治療期間中、耐容性が良好であった。

【０２０２】

６、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下モデルにおける試験物質ＡＳＴおよびイホスファミド単剤療法の抗腫瘍効果および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異があるＰＤＸモデルとした。

【０２０３】

ヒト腸がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０腫瘍ブロックをＮＯＤ．ＳＣＩＤ雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＤ×５／週×２週間、第２群）を１日１回、５日間連続で腹腔内投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間投与した；ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＷ×３、第３群）を、尾静脈を通じて週に１回、合計３週間投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）およびビヒクル対照群のグルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０、第１群）を、いずれも尾静脈を通じて投与し、いずれも同じ投薬サイクルの１日１回、５日間の連続投与、２日間休息、次いで２週間休息の後、再び１日１回、５日間の連続投与とした。本実験では、合計４群で、各群にマウス６匹とした。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表２７に示した。

【０２０４】

【表２７】

表27：HuPrime（登録商標）腸がんCR3820皮下モデルにおける投与の経路、量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)	–	i.v.	QD×5、2 日間休み、2 週間休み、QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2 週間
3	6	AST	8	i.v.	QW×3
4	6	AST	4	i.v.	QD×5、2 日間休み、2 週間休み、QD×5

【０２０５】

表２８に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図１７に示した。相対的腫瘍増殖率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表２９に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表３０に示した。これに対応して、各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図１８に示した。

【０２０６】

【表２８】

表28：HuPrime（登録商標）腸がんCR3820皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化（mm^3）

群	初回投与後の日数									
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31
01	137.43	171.88	387.71	591.57	923.47	1171.58	1624.45	1792.37	1865.61	2203.47
02	137.64	183.78	362.76	495.03	640.83	758.49	1099.76	1199.09	1596.60	1753.12
03	137.23	172.55	209.91	197.67	176.74	148.74	121.71	110.59	85.22	88.44
04	137.49	148.90	177.26	147.06	137.48	117.53	152.25	146.58	73.81	75.21

【０２０７】

【表２９】

表29：HuPrime（登録商標）腸がんCR3820皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	24日目				
	腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群との比較)
第1群 グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)、10μL/g、i.v.、QD×5;2日間休み;QD×5	1792.37±347.13	13.58±7.27	–	–	–
第2群 イホスファミド、60mg/kg、10μL/g、i.p.、QD×5/週×2週間	1199.09±228.15	8.46±2.85	37.73	62.27	>0.05
第3群 AST、8mg/kg、10μL/g、i.v.、QW×3	110.59±13.60	0.80±0.24	94.08	5.92	<0.001***
第4群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5;2日間休み;QD×5	146.58±44.99	1.03±0.71	92.44	7.56	<0.001***

【０２０８】

【表３０】

表30：HuPrime（登録商標）腸がんCR3820皮下モデルにおけるマウスの体重変化

群	初回投与後の日数																					
	0	1	2	3	4	7	10	14	17	21	22	23	24	25	28	31						
01	24.5	23.8	24.5	24.0	23.6	24.3	24.1	24.4	24.6	25.0	24.1	24.0	23.4	23.1	22.2	22.5						
02	25.0	24.5	25.1	25.2	24.1	24.1	23.7	24.1	24.7	25.5	–	–	25.2	–	25.1	25.4						
03	25.5	–	–	25.2	–	25.9	25.5	25.7	26.4	26.5	–	–	26.4	–	26.0	26.4						
04	24.8	25.1	25.3	25.3	24.9	25.3	25.6	24.9	25.5	26.3	25.8	25.1	25.8	25.9	25.2	25.9						

【０２０９】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後２４日目で１７９２．３７ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（ＱＤ×５／週×２週間、第２群）の２４日目での平均腫瘍体積は１１９９．０９ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は３７．７３％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。

【０２１０】

用量８ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＷ×３、第３群）、用量４ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）の２４日目

での平均腫瘍体積は、１１０．５９ｍｍ^{3}および１４６．５８ｍｍ^{3}で、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は、それぞれ９４．０８％および９２．４４％であり、対照群と比較して統計的有意差があった（ｐ＜０．０５）。

【０２１１】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴ、すなわち試験薬ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３、第３群）、４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）腸がんＣＲ３８２０皮下モデルに対して、本実験で試験した投薬量および投薬頻度で、統計学的に有意な抗腫瘍効果のあることが示された。試験薬のイホスファミドおよびＡＳＴは、本研究で試験した用量で、耐容性が良好であった。

【０２１２】

７、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下モデルにおける試験物質ＡＳＴ、ＡＳＴ－３４２４およびイホスファミド単剤療法の抗腫瘍効果および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異があるＰＤＸモデルとした。

【０２１３】

ヒト膵臓がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７腫瘍ブロックをＮＯＤ．ＳＣＩＤ雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法治療群（ＱＤ×５／週×２週間、第２群）を１日１回５日間連続して腹腔内投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＷ×３、第３群）を、尾静脈を通じて週に１回、合計３週間投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）、ＡＳＴ－３４２４の１ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第５群）、およびビヒクル対照群のグルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０、第１群）を、いずれも尾静脈を通じて投与し、いずれも同じ投薬サイクルの１日１回、５日間の連続投与、２日間休息、次いで２週間休息の後、再び１日１回、５日間の連続投与とした。本実験では、合計５群で、各群にマウス６匹とした。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表３１に示した。

【０２１４】

【表３１】

表31:HuPrime(登録商標)膵臓がんPA2637皮下モデルに関する投与の経路、量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)	–	i.v.	QD×5,2日間休み,2週間休み,QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2週間
3	6	AST	8	i.v.	QW×3
4	6	AST	4	i.v.	QD×5,2日間休み,2週間休み,QD×5
5	6	AST-3424	1	i.v.	QD×5,2日間休み,2週間休み,QD×5

【０２１５】

表３２に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図１９に示した。相対的腫瘍増殖率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表３３に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表３４に示した。これに対応して、各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図２０に示した。

【０２１６】

【表３２】

表32：HuPrime(登録商標)膵臓がんPA2637皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化(mm^3)

群	初回投与後の日数									
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31	35
第１群	130.37	186.35	246.28	308.00	402.92	472.45	531.56	606.41	700.31	820.04	977.46
第２群	130.24	211.69	295.87	307.84	377.51	437.58	491.24	582.72	684.36	771.40	938.33
第３群	130.35	206.38	221.16	235.81	190.59	178.00	138.24	125.43	115.08	103.87	123.47
第４群	130.55	184.14	235.94	210.81	223.54	204.85	175.78	170.26	160.17	125.16	141.48
第５群	130.32	184.00	204.51	190.00	167.36	185.97	188.97	201.89	230.64	169.27	186.08

【０２１７】

【表３３】

表33：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA2637皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	35日目				
	腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	相対腫瘍体積（$\bar{x}$±S）	TGI（%）	T/C（%）	P値（対照群との比較）
第1群 グルコース注射剤 （pH7.7～8.0）、10μL/g、i.v.、 QD×5;2日間休み; 2週間休み;QD×5	977.46±113.44	7.45±0.73	–	–	–
第2群 イホスファミド、60mg/kg、 10μL/g、i.p.、 QD×5/週×2週間	938.33±143.94	7.25±1.18	2.74	97.26	>0.05
第3群 AST、8mg/kg、10μL/g、i.v.、 QW×3	123.47±21.61	0.95±0.16	87.28	12.72	<0.001***
第4群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、 QD×5;2日間休み; 2週間休み;QD×5	141.48±13.32	1.08±0.10	85.46	14.54	<0.001***
第5群 AST-3424、1mg/kg、 10μL/g、i.v.、QD×5; 2日間休み; 2週間休み;QD×5	186.08±29.94	1.43±0.23	80.78	19.22	<0.001***

【０２１８】

【表３４】

表34：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA2637皮下モデルにおけるマウスの体重変化百分率

群	初回投与後の日数																			
	0	1	2	3	4	7	10	14	17	21	22	23	24	28	31	35
01	0.00%	0.35%	−0.87%	−1.42%	−1.42%	−0.76%	−1.90%	−0.63%	−0.55%	−0.96%	−2.41%	−2.65%	−3.61%	−2.23%	−1.71%	−2.96%
02	0.00%	−0.20%	−0.74%	−1.17%	−2.24%	−1.92%	−4.05%	−1.42%	−3.36%	−0.68%	–	–	−4.03%	−2.16%	−1.99%	−1.15%
03	0.00%	–	–	0.09%	–	0.45%	−1.49%	−0.09%	−0.89%	−0.12%	–	–	−0.33%	0.19%	−1.29%	2.76%
04	0.00%	0.00%	−0.97%	−1.51%	−4.99%	−2.61%	−3.22%	−0.81%	−1.66%	−0.85%	−3.32%	−2.91%	−3.63%	−1.82%	−1.36%	0.78%
05	0.00%	−1.47%	−2.58%	−1.85%	−2.73%	−1.48%	−3.80%	−2.90%	−1.58%	−1.29%	−3.42%	−3.61%	−3.68%	−3.46%	−3.20%	−1.43%

【０２１９】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後３５日目で９７７．４６ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（第２群）の３５日目での平均腫瘍体積は９３８．３３ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は２．７４％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。

【０２２０】

用量８ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＷ×３、第３群）、用量４ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ治療群（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）、および用量１ｍｇ／ｋｇの試験薬ＡＳＴ－３４２４（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×

５、第５群）の３５日目での平均腫瘍体積は、１２３．４７ｍｍ^3、１４１．４８ｍｍ^{3}および１８６．０８ｍｍ^{3}で、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は、それぞれ８７．２８％、８５．４６％および８０．７８％であり、対照群と比較して統計的有意差があった（ｐ＜０．００１）。

【０２２１】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｄ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴおよびＡＳＴ－３４２４、すなわち試験薬ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３、第３群）、４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第４群）、および試験薬ＡＳＴ－３４２４の１ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５、第５群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ２６３７皮下モデルに対して、本実験で試験した投薬量および投薬頻度で統計学的に有意な抗腫瘍効果のあることが示された。実験の間、各試験薬物治療群のマウスは治療期間中、耐容性が良好であった。

【０２２２】

８、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下モデルにおける試験物質ＡＳＴおよびイホスファミド単剤療法の抗腫瘍効果および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ病原性変異があるＰＤＸモデルとした。

【０２２３】

ヒト肺がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３腫瘍ブロックをＮＯＤ．ＳＣＩＤ雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第２群）を１日１回５日間連続して投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第５群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；および、グルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０）ビヒクル対照群（第１群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した。本実験では、合計３群で、各群にマウス６匹とした。試験薬イホスファミドは腹腔内投与した。ビヒクル対照群および各ＡＳＴ群は、尾静脈注射によって投与した。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表３５に示した。

【０２２４】

【表３５】

表35：HuPrime（登録商標）肺がんLU11873皮下モデルにおける投与の経路、用量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量（mg/kg）	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤（pH7.7～8.0）	–	i.v.	QD×5,2日間休み,2週間休み,QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2週間
5	6	AST	4	i.v.	QD×5,2日間休み,2週間休み,QD×5

【０２２５】

表３６に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図２１に示した。相対的腫瘍増殖率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表３７に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表３８に示した。これに対応して、各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図２２に示した。

【０２２６】

【表３６】

表36：HuPrime（登録商標）肺がんLU11873皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化（mm^3）

群	初回投与後の日数									
	0	3	7	10	14	17	21	24	28	31
第１群	121.41	194.85	296.16	396.17	509.62	678.47	790.84	1125.75	1415.78	1677.89
第２群	121.82	183.55	305.91	406.78	619.15	768.80	870.60	1183.70	1354.36	1866.37
第５群	121.48	135.18	188.07	197.93	214.44	240.28	286.32	344.68	371.66	406.40

【０２２７】

【表３７】

表37：HuPrime（登録商標）肺がんLU11873皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	初回投与後31日目				
	腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}$±S)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群との比較)
第1群 グルコース注射剤(pH7.7～8.0)、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	1677.89±262.51	13.77±1.89	–	–	–
第2群 イホスファミド、60mg/kg、10μL/g、i.p.、QD×5/週×2週間	1866.37±203.06	15.16±1.26	−10.08	110.08	>0.05
第5群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	406.40±43.43	3.42±0.44	75.16	24.84	<0.001***

【０２２８】

【表３８】

表38：HuPrime(登録商標)肺がんLU11873皮下モデルにおけるマウスの体重変化百分率

群	0	1	2	3	4	7	10	14	17	21	22	23	24	25	28	31
01	0.00%	−0.82%	−0.37%	2.00%	0.51%	0.24%	0.43%	−1.45%	−4.10%	−1.68%	4.47%	−2.36%	−3.01%	0.05%	1.13%	3.37%
02	0.00%	−0.95%	−1.01%	−0.90%	−1.74%	−0.52%	0.39%	0.34%	0.38%	2.33%	–	–	3.36%	–	5.36%	10.46%
05	0.00%	−2.18%	−3.41%	−4.15%	−5.47%	−3.20%	−0.29%	−4.42%	−5.73%	−3.45%	−0.11%	−5.76%	−6.17%	−2.27%	−4.48%	1.21%

【０２２９】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後３１日目で１６７７．８９ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（第２群）の３１日目での平均腫瘍体積は１８６６．３７ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害ＴＧＩ（％）は－１０．０８％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）の試験薬ＡＳＴ治療群（第５群）の３１日目での平均腫瘍体積は４０６．４０ｍｍ^{3}で、対照群と比較して統計的有意差があり（ｐ＞０．０５）、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は７５．１６％であった。

【０２３０】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴ、すなわち用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）の試験薬ＡＳＴ治療群（第５群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ１１８７３皮下モデルに対して、本研究で試験した投薬量および投薬頻度で有意な抗腫瘍効果のあることが示された。イホスファミド投与群では腫瘍阻害効果はなかった。実験の間、各試験薬治療群のマウスは、治療期間中に体重減少が全くなく、耐容性が良好であった。

【０２３１】

具体的には、本出願人は、実施例３において、Ｇ１２Ｃアミノ酸変異を有するＫＲＡＳ病原性変異モデル肺がんＬＵ１１６９３におけるＡＳＴは、用量１０ｍｇ／ｋｇでのＴＧＩ％が５４．６４％であり、有意な抗腫瘍効果がないことを見出した。一方、本実施例において、Ｇ１２Ｃアミノ酸変異を有するＫＲＡＳ病原性変異モデル肺がんＬＵ１１８７３におけるＡＳＴは、用量４ｍｇ／ｋｇでのＴＧＩ％が７５．１６％であり、有意な抗腫瘍効果があった。この２つのモデルの差は有意であり、これら２つのＰＤＸモデルには何らかの違いがあり得ることが示された。それは、これらのモデルの起源に関するデータからわかる。

【０２３２】

ＬＵ１１６９３は、臨床的に悪液質および軽度の潰瘍を示した５８歳の女性患者に由来したものであり、

ＬＵ１１８７３は、臨床的にわずかな体重減少および軽度の潰瘍を示した５１歳の男性患者に由来したものであった。

【０２３３】

９、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下モデルにおける試験物質ＡＳＴおよびイホスファミド単剤療法の抗腫瘍効果および安全性評価

ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下モデルを、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ病原性変異があるＰＤＸモデルとした。

【０２３４】

ヒト膵臓がんの皮下移植腫瘍モデルを確立するために、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３腫瘍ブロックをＢａｌｂ／ヌード雌マウスに皮下接種した。試験を以下の群に分けた。試験薬イホスファミドの６０ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第２群）を１日１回５日間連続して投与し、２日間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；ＡＳＴの８ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第４群）を週に１回、合計３週間投与した；ＡＳＴの４ｍｇ／ｋｇ単剤療法群（第５群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した；および、グルコース注射剤（ｐＨ７．７～８．０）ビヒクル対照群（第１群）を１日１回、５日間連続して投与し、２日間休息させ、次いで２週間休息させた後、再び１日１回、５日間連続して投与した。本研究では、合計４群で、各群にマウス６匹とした。上記のうち、試験薬イホスファミドは腹腔内投与した。ビヒクル対照群および各ＡＳＴ群は、尾静脈注射によって投与した。実験計画の投与の経路、量およびレジメンを表３９に示した。

【０２３５】

【表３９】

表39：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA1383皮下モデルにおける投与の経路、用量およびレジメン

群番号	動物の数	投与群	投薬量 (mg/kg)	投与方法	投与期間
1	6	グルコース注射剤 (pH7.7～8.0)	–	i.v.	QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5
2	6	イホスファミド	60	i.p.	QD×5/週×2週間
4	6	AST	8	i.v.	QW×3
5	6	AST	4	i.v.	QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5

【０２３６】

表４０に示すように、試験の様々な日数で、各治療群および対照群の腫瘍成長を記録した。各マウス群における腫瘍体積に対応する増加曲線を図２３に示した。相対的腫瘍増殖率および相対的腫瘍成長阻害率に基づいて、治療効果を評価した。各群の薬効分析を表４１に示した。投与後の治療群および対照群の体重変化を記録し、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下異種移植モデルにおける各群の安全性について調べた。マウスの体重変化の結果を表４２に示した。これに対応して、各治療群における経時的な体重変化百分率の曲線グラフを図２４に示した。

【０２３７】

【表４０】

表40：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA1383皮下モデルにおける治療期間中の各マウス群での腫瘍体積変化（mm^3）

群	初回投与後の日数									
	0	4	7	11	14	18	21	25	28	31
01	131.14	220.07	402.23	630.24	726.31	847.35	1077.74	1291.64	1417.06	1536.48
02	131.04	215.30	391.66	570.57	643.25	727.85	859.10	986.71	1064.57	1202.01
04	131.08	152.43	195.20	156.69	84.43	45.14	31.21	25.71	23.93	18.57
05	131.05	134.98	147.15	82.79	57.51	82.53	87.39	100.47	58.54	39.94

【０２３８】

【表４１】

表41：HuPrime（登録商標）膵臓がんPA1383皮下モデルにおける各群の薬効分析表

実験群	初回投与後31日目				
	腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	相対腫瘍体積 ($\bar{x}\pm S$)	TGI (%)	T/C (%)	P値 (対照群との比較)
第1群 グルコース注射剤(pH7.7～8.0)、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	1536.48±165.08	11.74±1.31	–	–	–
第2群 イホスファミド、60mg/kg、10μL/g、i.p.、QD×5/週×2週間	1202.01±85.63	9.18±0.54	21.84	78.16	> 0.05
第4群 AST、8mg/kg、10μL/g、i.v.、QW×3	18.57±7.43	0.15±0.06	98.72	1.28	< 0.001***
第5群 AST、4mg/kg、10μL/g、i.v.、QD×5、2日間休み、2週間休み、QD×5	39.94±20.41	0.30±0.15	97.46	2.54	< 0.001***

【０２３９】

【表４２】

表42:HuPrime(登録商標)膵臓がんPA1383皮下モデルにおけるマウスの体重変化百分率

群	初回投与後の日数																					
	0	1	2	3	4	7	11	14	18	21	22	23	24	25	28	31						
1	0.00%	0.76%	0.16%	0.19%	−0.99%	2.88%	5.00%	2.54%	5.77%	4.49%	10.28%	8.94%	8.20%	5.41%	4.37%	3.46%						
2	0.00%	1.45%	0.57%	−1.33%	−2.25%	−1.43%	−0.70%	2.01%	3.59%	9.06%	–	–	–	9.12%	4.90%	4.44%						
4	0.00%	–	–	–	0.68%	5.22%	5.83%	7.37%	5.55%	4.97%	–	–	–	6.77%	6.91%	7.13%						
5	0.00%	2.03%	2.53%	0.44%	0.61%	2.91%	5.66%	6.39%	7.35%	6.31%	9.09%	6.44%	5.39%	5.27%	8.10%	8.93%						

【０２４０】

ビヒクル対照群のマウスの平均腫瘍体積は、初回投与後３１日目で１５３６．４８ｍｍ^{3}であった。用量６０ｍｇ／ｋｇの試験薬イホスファミド治療群（第２群）の３１日目での平均腫瘍体積は１２０２．０１ｍｍ^3、相対的腫瘍成長阻害ＴＧＩ（％）は２１．８４％であり、対照群と比較して統計的有意差はなかった（ｐ＞０．０５）。

【０２４１】

用量８ｍｇ／ｋｇ（ＱＷ×３）および用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）の試験薬ＡＳＴ治療群（第４群および第５群）の３１日目での平均腫瘍体積は、それぞれ１８．５７ｍｍ^{3}および３９．９４ｍｍ^{3}で、対照群と比較して統計

的有意差があり（ｐ＜０．０５）、相対的腫瘍成長阻害率ＴＧＩ（％）は、それぞれ９８．７２％および９７．４６％であった。各群のマウス２匹は、腫瘍が完全に除去されており、除去率は３３．３％であった。

【０２４２】

上記の実験結果により、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ病原性変異を有するモデルにおいて、ＡＳＴ、すなわち用量８ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×３）および用量４ｍｇ／ｋｇ（ＱＤ×５、２日間休み、２週間休み、ＱＤ×５）のＡＳＴ治療群（第４群および第５群）には、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）膵臓がんＰＡ１３８３皮下モデルに対して、本研究で試験した投薬量および投薬頻度で有意な抗腫瘍効果のあることが示された。イホスファミド投与群には腫瘍阻害効果はなかった。各試験薬治療群のマウスは、治療期間中に体重減少が全くなく、耐容性が良好であった。

【０２４３】

１０、組織におけるＡＫＲ１Ｃ３　ＲＮＡ発現レベルおよび酵素含有量の検出

Ａ．ＡＫＲ１Ｃ３　ＲＮＡ発現レベルのＦＰＫＭ検出

文献（Ｍｅｎｇ，Ｆ．，Ｌｉ，Ｗ．Ｆ．，Ｊｕｎｇ，Ｄ．，Ｗａｎｇ，Ｃ．Ｃ．，Ｑｉ，Ｔ．，Ｓｈｉａ，Ｃ．Ｓ．，Ｈｓｕ，Ｒ．Ｙ．，Ｈｓｉｅｈ，Ｙ．Ｃ．，＆ Ｄｕａｎ，Ｊ．（２０２１）．Ａ ｎｏｖｅｌ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ＡＫＲ１Ｃ３－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｄｒｕｇ ＡＳＴ－３４２４／ＯＢＩ－３４２４ ｅｘｈｉｂｉｔｓ ｂｒｏａｄ ａｎｔｉ－ｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ．Ａｍｅｒｉｃａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ，１１（７），３６４５～３６５９）に記載されている方法に従い、上記の胃がんＧＡ６０２１、膵臓がんＰＡ１２２２および肺がんＬＵ１１６９３の組織におけるＡＫＲ１Ｃ３　ＲＮＡ発現レベルを、ＲＮＡ－Ｓｅｑを用いて分析し、Ｌｏｇ２　ＦＰＫＭによって定量化した。結果は以下のとおりであった。

【０２４４】

ＡＫＲ１Ｃ３　ＬＯＧ２（ＦＰＫＭ）は、ＧＡ６２０１では６．７８、ＬＵ１１６９３では１１．１４、ＰＡ１２２２では７．３９、ＨＰＡＦ－ＩＩでは８．３１、ＬＵ５１６１では１１．５６、ＣＲ３８２０では８．３４、ＰＡ２６３７では９．１２、ＬＵ１１８７３では１０．２６、ＰＡ１３８３では９．５７と検出された（表４３を参照されたい）。

【０２４５】

上記の文献に従えば、これら９つの腫瘍組織全てのＡＫＲ１Ｃ３　ＲＮＡが、高レベルで発現していた。

【０２４６】

Ｂ．ＡＫＲ１Ｃ３タンパク質含有量のＩＨＣ法検出およびＨスコア

３つの組織のＡＫＲ１Ｃ３タンパク質含有量を、通常の免疫組織化学（ｉｍｍｕｎｏｈｉｓｔｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：ＩＨＣ）染色に従って決定し（市販のＩＨＣ試薬を使用し、最初の抗体をアブカム（Ａｂｃａｍ）のウサギＩｇＧモノクローナル抗体（ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｙ：ｍＡｂ）、２番目の抗体をライカ（Ｌｅｉｃａ）のボンド・ポリマー・リファイン・ディテクション（Ｂｏｎｄ Ｐｏｌｙｍｅｒ Ｒｅｆｉｎｅ Ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ）とした。染色条件：抗原回復１００℃、ｐＨ９．０のＥＤＴＡ緩衝液２０分、希釈比：１：８００）、染色結果をＨスコアについて行った。

【０２４７】

免疫組織化学的染色強度を、０（陰性）、１＋（弱染色）、２＋（中染色）、および３＋（強染色）に分けた。弱染色、中染色および強染色に対する閾値をスコアリング機器に手動で設定し、次いで画像処理ソフトウェアを使用して、染色試料写真について色認識を行った。全ての試料の写真を染色した場合、特定の細胞に対応する染色を、スコアリングソフトウェアによる統一基準の０／１／２／３に従ってスコアリングした。次いで、切片の全細胞に対する様々な染色強度の陽性細胞の百分率をカウントした。下記式を使用し、各試料のＩＨＣ結果のスコアとしてＨスコアを計算した。Ｈスコアは０～３００の間となり、スコアが高いほど、試料中の抗体に対応する標的（ＡＫＲ１Ｃ３酵素タンパク質）の

発現レベルが高い。計算式は以下のとおりである。

【０２４８】

Ｈスコア＝（０の％）×０＋（１の％）×１＋（２の％）×２＋（３の％）×３

ＧＡ６２０１、ＬＵ１１６９３、ＰＡ１２２２および２つの対照群の染色結果を図２５に示し、スコアリング結果を下記表４３に示した。

【０２４９】

【表４３】

表43:9つのモデルおよび対照群のIHCおよびRNAの分析結果

モデルID	がんの種類	AKR1C3 Hスコア	AKR1C3 LOG_2(FPKM)
GA6201	胃がん	248.75	6.78
LU11693	肺がん	269.10	11.14
PA1222	膵臓がん	204.28	7.39
HPAF-II	膵臓がん	高発現	8.31
LU5161	肺がん	272.78	11.56
CR3820	腸がん	274.88	8.34
PA2637	膵臓がん	238.23	9.12
LU11873	肺がん	236.69	10.26
PA1383	膵臓がん	252.92	9.57
BL9214 (陽性対照)	膀胱がん	265.86	10.86
LI5129 (陰性対照)	肝臓がん	0.00	−2.00

【０２５０】

モデルＧＡ６２０１、ＬＵ１１６９３、ＰＡ１２２２および対照群の具体的な染色統計結果を、下記表４４に示した。

【０２５１】

【表４４】

表44:モデルGA6201、LU11693、PA1222および対照群のIHC結果およびHスコア

モデルID	がんの種類	AKR1C3				
		0	1	2	3	Hスコア
GA6201	胃がん	1.07	8.75	30.54	59.63	248.75
LU11693	肺がん	1.70	5.51	14.79	78.00	269.10
PA1222	膵臓がん	6.82	24.13	27.01	42.04	204.28
BL9214（陽性対照）	膀胱がん	1.47	7.23	15.26	76.04	265.86
LI5129（陰性対照）	肝臓がん	100.00	0.00	0.00	0.00	0.00

【０２５２】

上記の染色結果において、対照範囲内の陽性対照および陰性対照の結果により、このＩＨＣ染色のＨスコア結果が信頼できることが示された。

【０２５３】

上記の結果によると、９つの組織全てにおいて、対応するＡＫＲ１Ｃ３タンパク質が高レベルで発現していた。

【０２５４】

上記の９つのモデルにおける包括的な薬力学的実験結果と共に、９つのモデルで使用した組織は、全てヒトＡＫＲ１Ｃ３の発現が高い腫瘍組織であったということから、以下のことがわかる。ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴには、ＡＫＲ１Ｃ３の発現が高く、Ｇ１２ＤアミノＡ酸変異のＫＲＡＳ病原性変異を有するがんに対して、一般的に有意な治療効果がある。ＡＳＴには、ＡＫＲ１Ｃ３の発現が高く、Ｇ１２ＣアミノＡ酸変異のＫＲＡＳ病原性変異を有するがんに対して、一般的に有意な治療効果があり得る。これは、特定の腫瘍におけるＡＫＲ１Ｃ３の高発現が、ＫＲＡＳ（病原性）変異サブタイプと関連している可能性があることを意味する。つまり、特定の腫瘍では、ＡＫＲ１Ｃ３の高発現または過剰発現がＫＲＡＳ（病原性）変異の特定のサブタイプと共存する場合が多く、その結果、これらの性質を有する腫瘍モデルのＡＳＴ－３４２４またはＡＳＴに対する感受性が高くなる。

【０２５５】

文献（Ｍｅｎｇ，Ｆ．，Ｌｉ，Ｗ．Ｆ．，Ｊｕｎｇ，Ｄ．，Ｗａｎｇ，Ｃ．Ｃ．，Ｑｉ，Ｔ．，Ｓｈｉａ，Ｃ．Ｓ．，Ｈｓｕ，Ｒ．Ｙ．，Ｈｓｉｅｈ，Ｙ．Ｃ．，＆ Ｄｕａｎ，Ｊ．（２０２１）．Ａ ｎｏｖｅｌ ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ ＡＫＲ１Ｃ３－ａｃｔｉｖａｔｅｄ ｐｒｏｄｒｕｇ ＡＳＴ－３４２４／ＯＢＩ－３４２４ ｅｘｈｉｂｉｔｓ ｂｒｏａｄ ａｎｔｉ－ｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｙ．Ａｍｅｒｉｃａｎ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ，１１（７），３６４５～３６５９；Ｅｖａｎｓ，Ｋ．，Ｄｕａｎ，Ｊ．，Ｐｒｉｔｃｈａｒｄ，Ｔ．，Ｊｏｎｅｓ，Ｃ．Ｄ．，ＭｃＤｅｒｍｏｔｔ，Ｌ．，Ｇｕ，Ｚ．，Ｔｏｓｃａｎ，Ｃ．Ｅ．，Ｅｌ－Ｚｅｉｎ，Ｎ．，Ｍａｙｏｈ，Ｃ．，Ｅｒｉｃｋｓｏｎ，Ｓ．Ｗ．，Ｇｕｏ，Ｙ．，Ｍｅｎｇ，Ｆ．，Ｊｕｎｇ，Ｄ．，Ｒａｔｈｉ，Ｋ．Ｓ．，Ｒｏｂｅｒｔｓ，Ｋ．Ｇ．，Ｍｕｌｌｉｇｈａｎ，Ｃ．Ｇ．，Ｓｈｉａ，Ｃ．Ｓ．，Ｐｅａｒｃｅ，Ｔ．，Ｔｅｉｃｈｅｒ，Ｂ．Ａ．，Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ａ．，… Ｌｏｃｋ，Ｒ．Ｂ．（２０１９）．ＯＢＩ－３４２４，ａ Ｎｏｖｅｌ ＡＫＲ１Ｃ３－Ａｃｔｉｖａｔｅｄ Ｐｒｏｄｒｕｇ，Ｅｘｈｉｂｉｔｓ Ｐｏｔｅｎｔ Ｅｆｆｉｃａｃｙ ａｇａｉｎｓｔ Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ Ｍｏｄｅｌｓ ｏｆ Ｔ－ＡＬＬ．Ｃｌｉｎｉｃａｌ ｃａｎｃｅｒ ｒｅｓｅａｒｃｈ： ａｎ ｏｆｆｉｃｉａｌ ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ａｍｅｒｉｃａｎ Ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ ｆｏｒ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，２５（１４），４４９３～４５０３；Ｙａｎｌａｎ Ｗａｎｇ，Ｙｕｅ Ｌｉｕ，Ｃｈａｎｇｈｕａ Ｚｈｏｕ，Ｃｈｕｎｎｉａｎ Ｗａｎｇ，Ｎｉｎｇ Ｚｈａｎｇ，Ｄｏｎｇｌｉｎ Ｃａｏ，Ｑｉｎｇ Ｌｉ ＆ Ｚｈｏｎｇ Ｗａｎｇ （２０２０） Ａｎ ＡＫＲ１Ｃ３－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ｐｒｏｄｒｕｇ ｗｉｔｈ ｐｏｔｅｎｔ ａｎｔｉ－ｔｕｍｏｒ ａｃｔｉｖｉｔｉｅｓ ａｇａｉｎｓｔ Ｔ－ＡＬＬ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ ＆ Ｌｙｍｐｈｏｍａ，６１（７），１６６０～１６６８）、および対応する以下の特許出願、

国際公開第２０１６１４５０９２号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０２１５８１（中国特許出願公開第１０７５３０５５６号である中国特許出願第２０１６８００１５０７８８号に対応）、

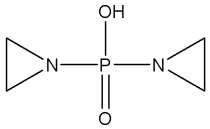
国際公開第２０１７０８７４２８号であるＰＣＴ／ＵＳ２０１６／０６２１１４（中国特許出願公開第１０８１３６２１４号である中国特許出願第２０１６８００２００１３２号に対応）、

国際公開第２０２０２２８６８５号であるＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０８９６９２；国際公開第２０１９１９０３３１号であるＰＣＴ／ＮＺ２０１９／０５００３０（中国特許出願公開第１１１９１８８６４号である中国特許出願第２０１９８００２３４２３６号に対応）；

国際公開第２０２１０６８９５２号であるＰＣＴ／ＣＮ２０２０／１２０２８１によると、

これらの特許出願における当該化合物は、化合物ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴと同様にＡＫＲ１Ｃ３活性化抗がんプロドラッグであり、ＡＫＲ１Ｃ３が活性化した後に切断されて、ＤＮＡアルキル化剤

【化６７】



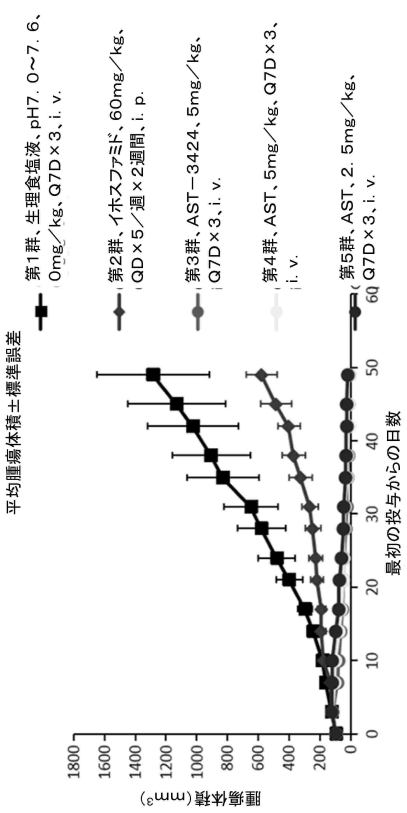
またはナイトロジェンマスタード構造になる。

【０２５６】

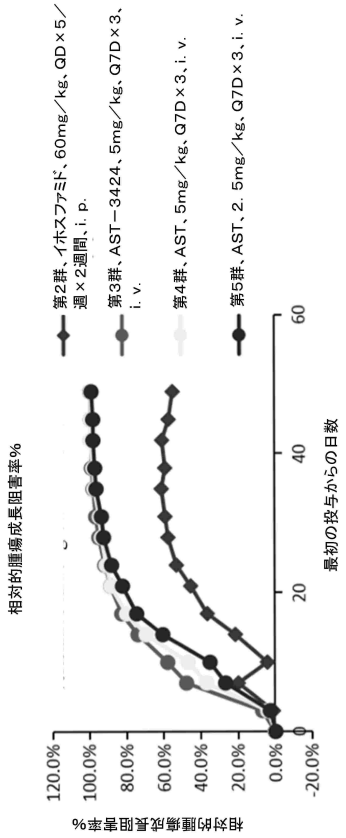
したがって、ＡＳＴ－３４２４およびＡＳＴの上記の実験結果と組み合わせると、ＡＫＲ１Ｃ３活性化ＤＮＡアルキル化剤プロドラッグの単剤療法または他の治療薬との併用には、ＫＲＡＳ変異を有するがん患者および腫瘍患者、特にＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｄサブタイプ変異を有する患者に対して有意な治療効果があると推測することができる。

【図面】

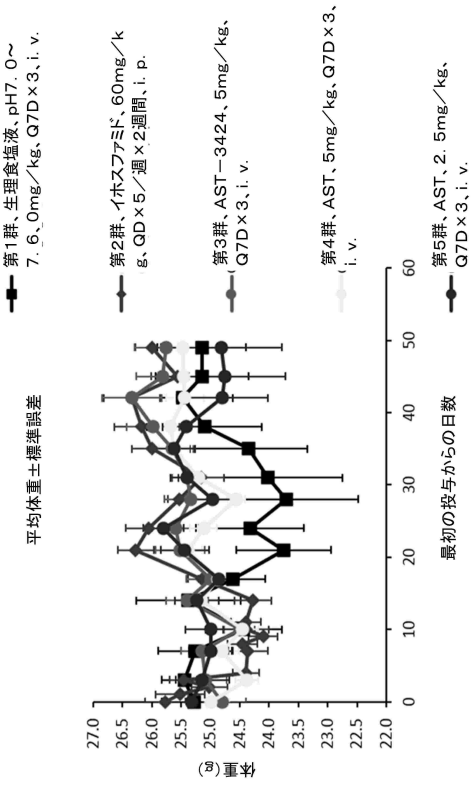
【図１】


平均腫瘍体積±標準誤差
第1群、生理食塩液、pH7．0～7．6、0mg／kg、Q7D×3、i．v．
第2群、イホスファミド、60mg／kg、QD×5／週×2週間、i．p．
第3群、AST－3424、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第4群、AST、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第5群、AST、2．5mg／kg、Q7D×3、i．v．
腫瘍体積（mm3）
最初の投与からの日数

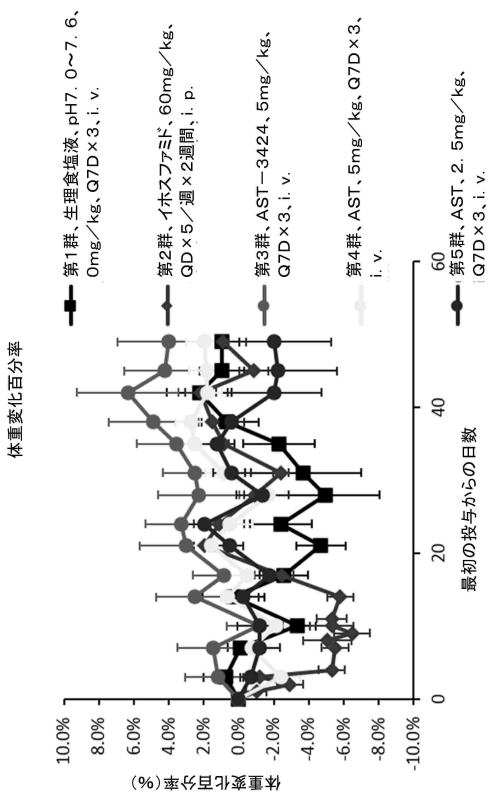
【図２】


相対的腫瘍成長阻害率%
第2群、イホスファミド、60mg／kg、QD×5／週×2週間、i．p．
第3群、AST－3424、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第4群、AST、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第5群、AST、2．5mg／kg、Q7D×3、i．v．
最初の投与からの日数

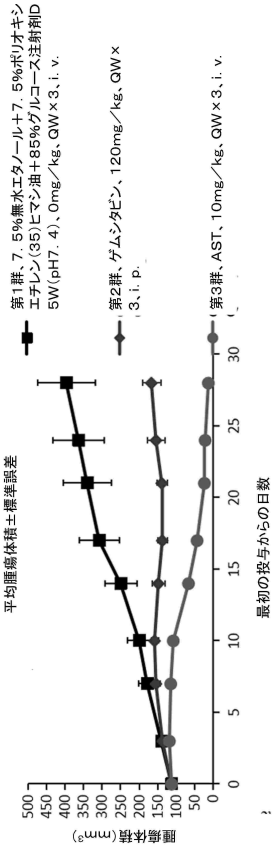
【図３】


平均体重±標準誤差
第1群、生理食塩液、pH7．0～7．6、0mg／kg、Q7D×3、i．v．
第2群、イホスファミド、60mg／kg、QD×5／週×2週間、i．p．
第3群、AST－3424、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第4群、AST、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第5群、AST、2．5mg／kg、Q7D×3、i．v．
体重（g）
最初の投与からの日数

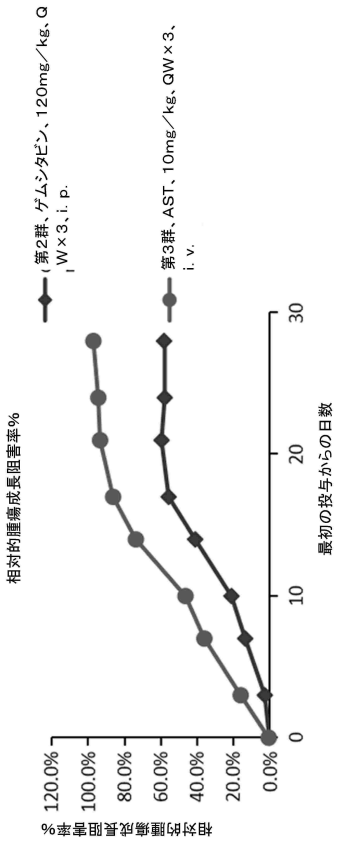
【図４】


体重変化百分率
第1群、生理食塩液、pH7．0～7．6、0mg／kg、Q7D×3、i．v．
第2群、イホスファミド、60mg／kg、QD×5／週×2週間、i．p．
第3群、AST－3424、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第4群、AST、5mg／kg、Q7D×3、i．v．
第5群、AST、2．5mg／kg、Q7D×3、i．v．
体重変化百分率（%）
最初の投与からの日数

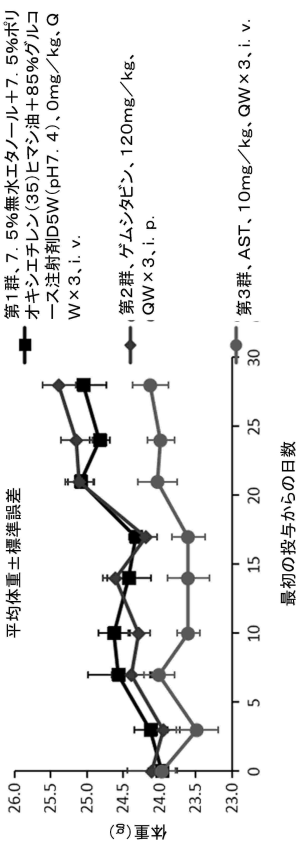
【図５】


第1群、7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤D5W(pH7.4)、0mg/kg、QW×3、i.v.
第2群、ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.
第3群、AST、10mg/kg、QW×3、i.v.
平均腫瘍体積±標準誤差
腫瘍体積(mm³)
最初の投与からの日数

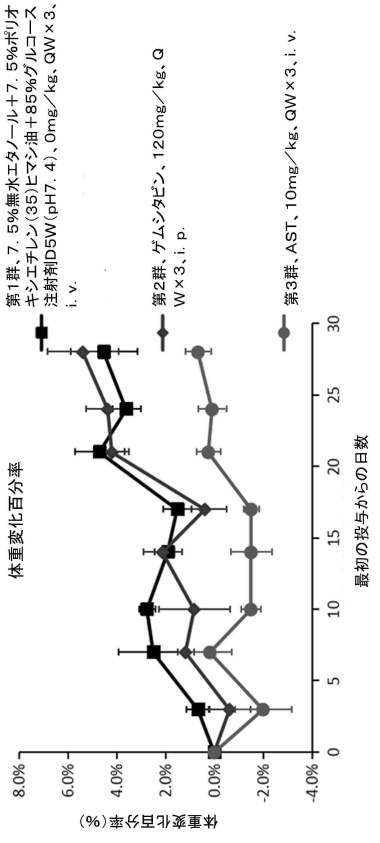
【図６】


第2群、ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.
第3群、AST、10mg/kg、QW×3、i.v.
相対的腫瘍成長阻害率%
最初の投与からの日数

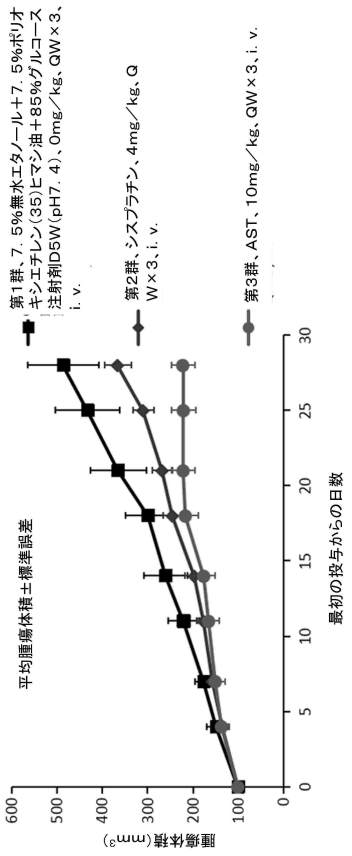
【図７】


第1群、7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤D5W(pH7.4)、0mg/kg、QW×3、i.v.
第2群、ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.
第3群、AST、10mg/kg、QW×3、i.v.
平均体重±標準誤差
体重(g)
最初の投与からの日数

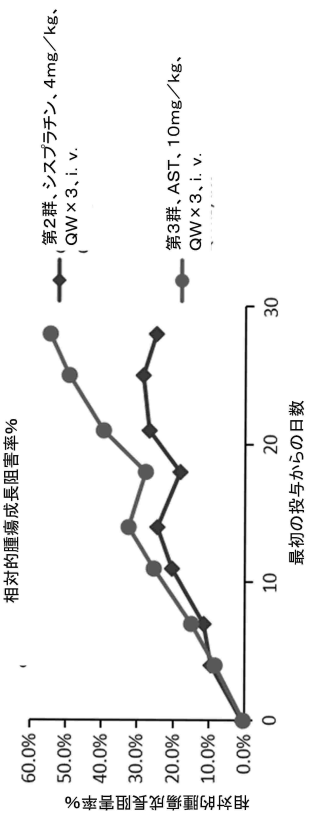
【図８】


第1群、7.5%無水エタノール+7.5%ポリオキシエチレン(35)ヒマシ油+85%グルコース注射剤D5W(pH7.4)、0mg/kg、QW×3、i.v.
第2群、ゲムシタビン、120mg/kg、QW×3、i.p.
第3群、AST、10mg/kg、QW×3、i.v.
体重変化百分率
体重変化百分率(%)
最初の投与からの日数

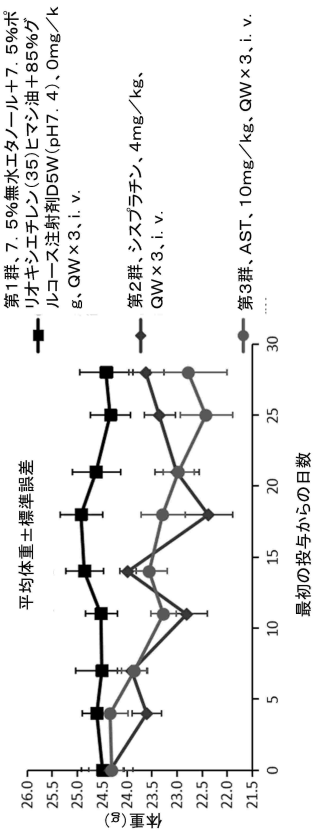
【図９】



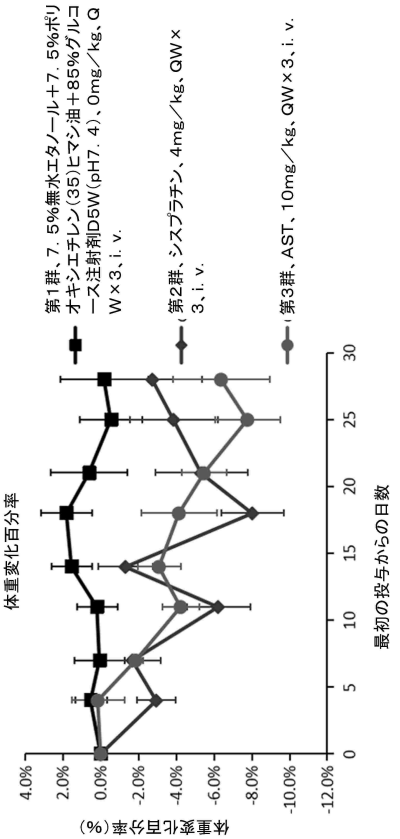
【図１０】



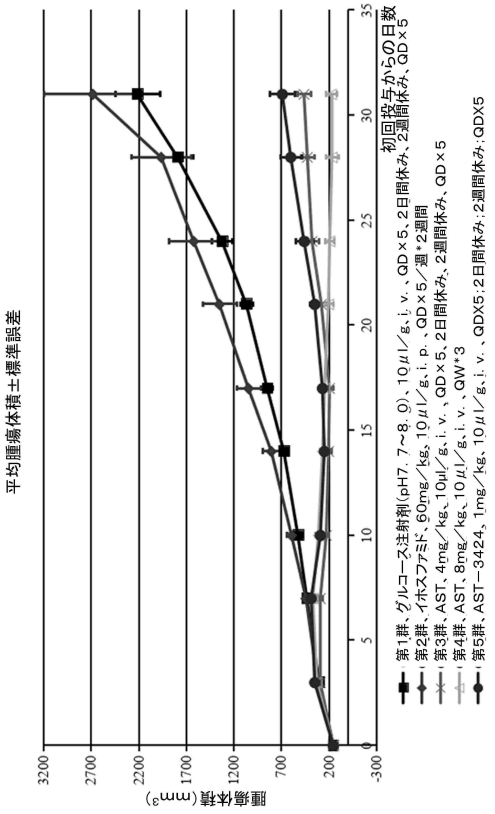
【図１１】



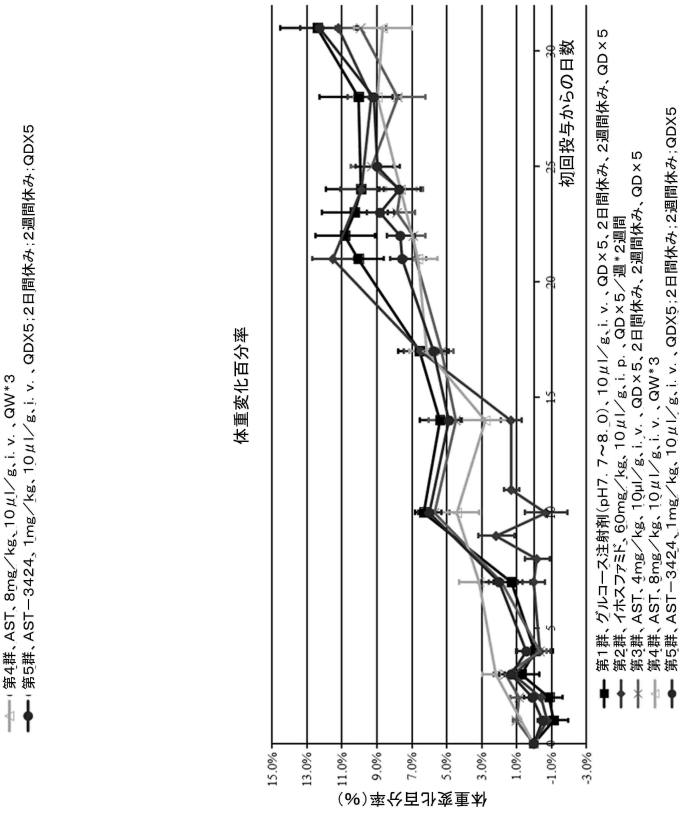
【図１２】



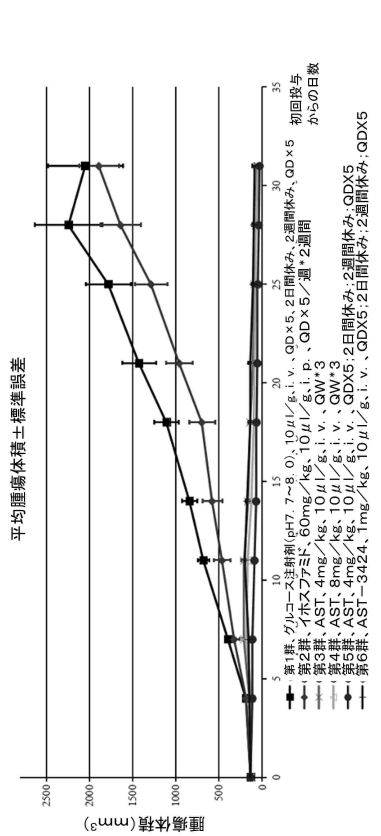
【図１３】



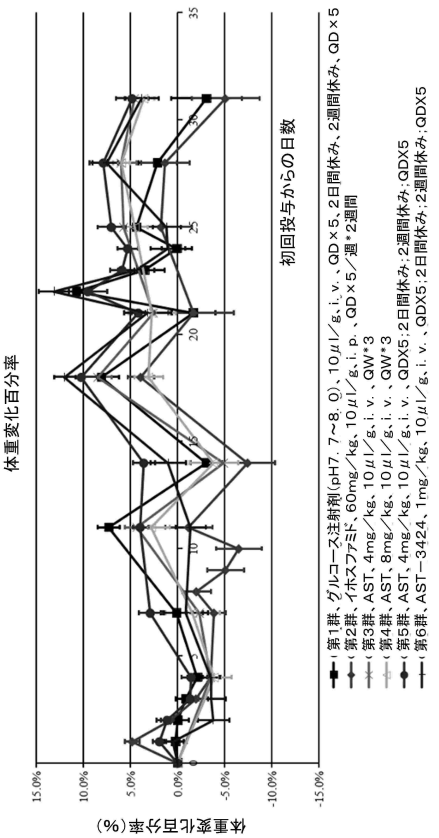
【図１４】



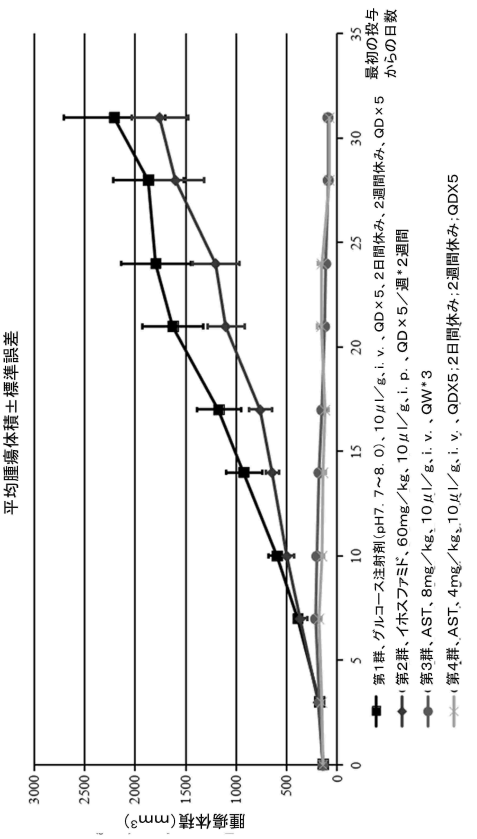
【図１５】



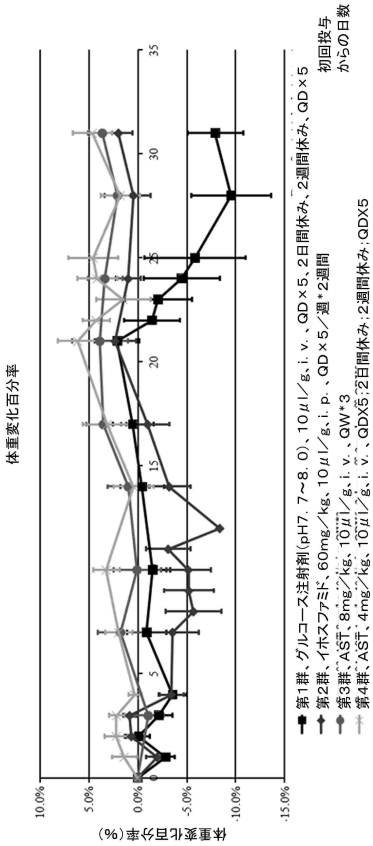
【図１６】



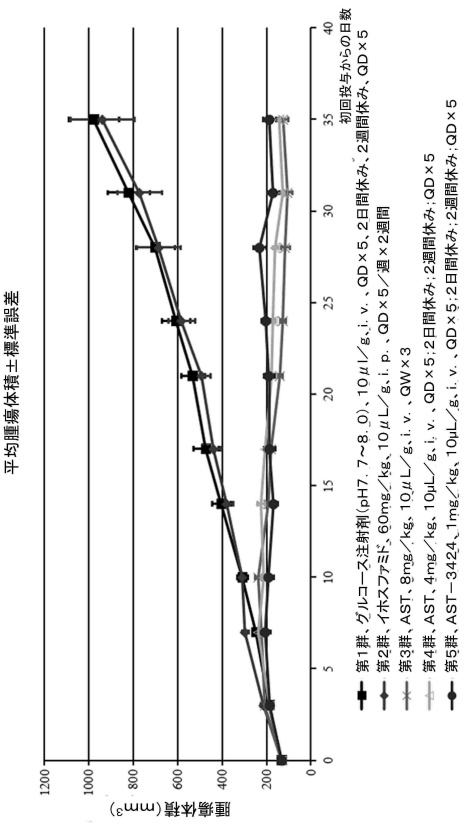
【図１７】



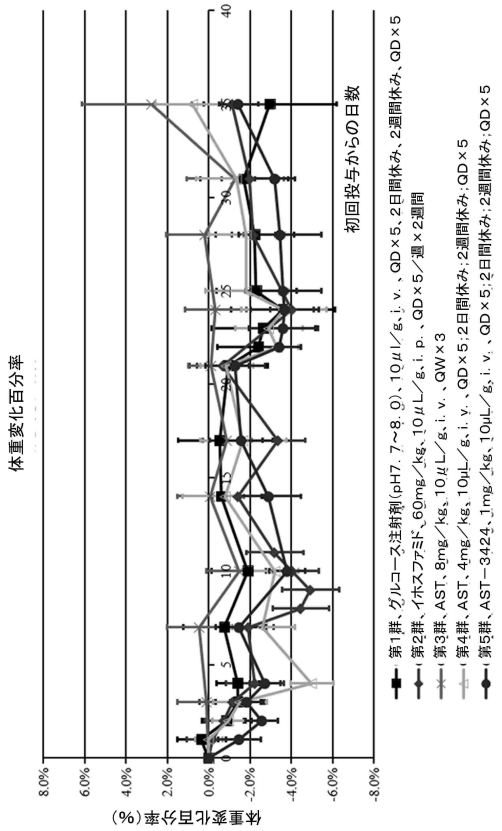
【図１８】



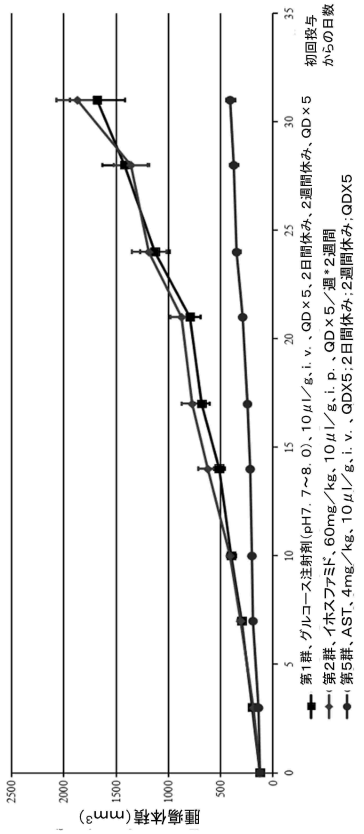
【図１９】



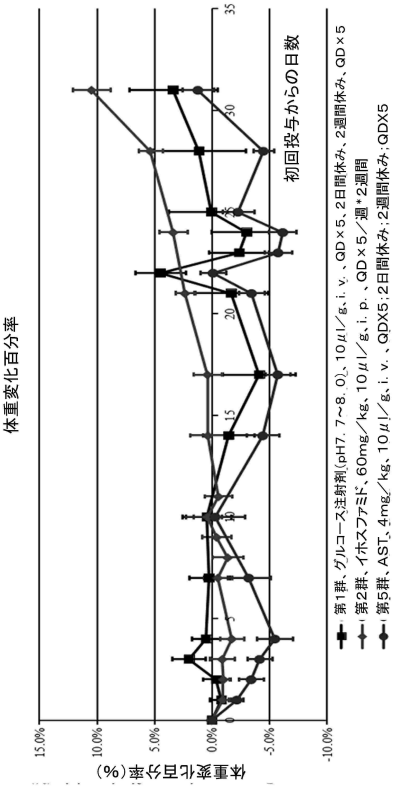
【図２０】



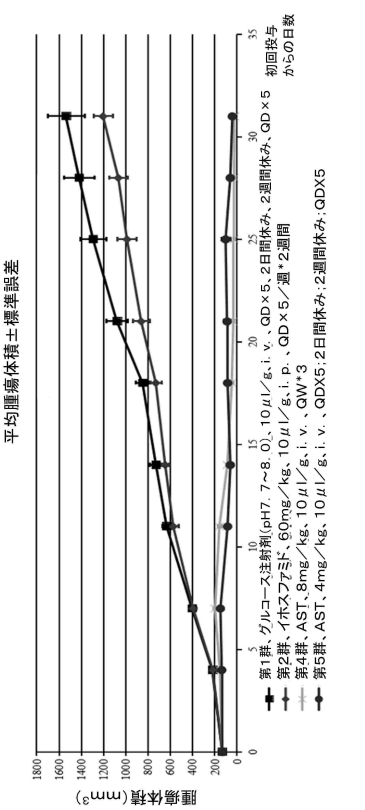
【図２１】



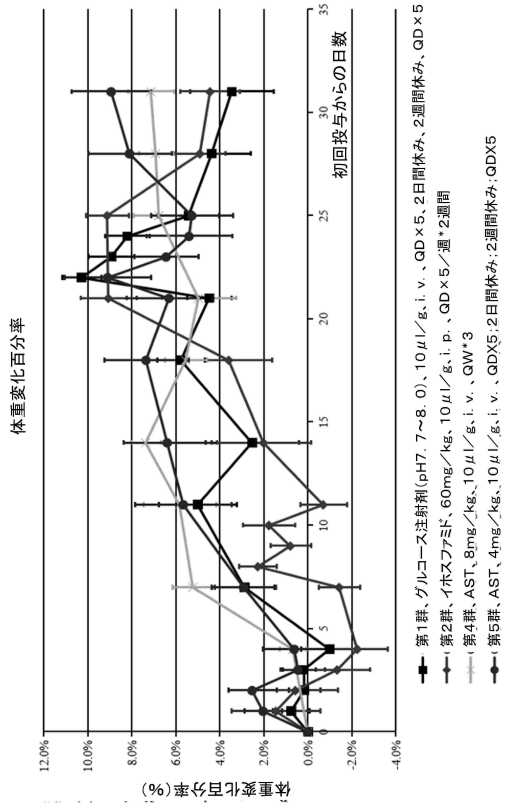
【図２２】



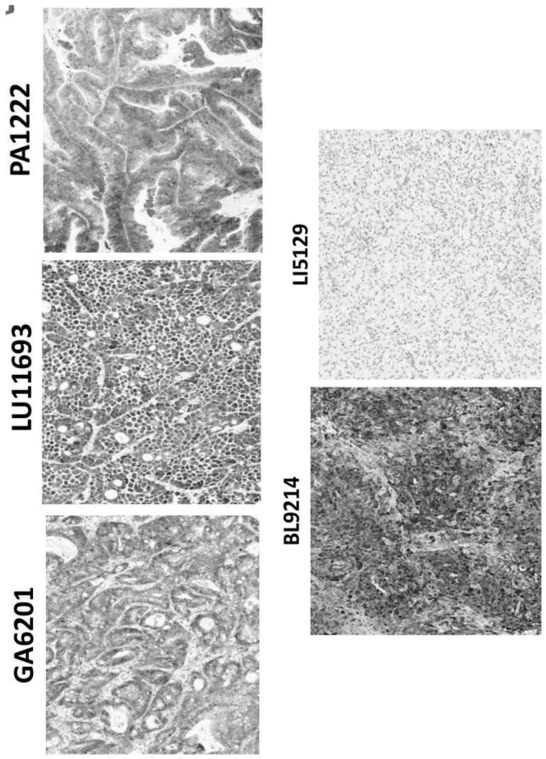
【図２３】



【図２４】



【図２５】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/120817

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/472(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/5375(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

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)

CNABS, VEN, CNTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, CNKI, 读秀, DUXIU, ISI_Web of Science, Science direct, STN: 深圳艾欣达伟医药科技有限公司, 段建新, AKR1C3, DNA, 烷化剂, KRAS, 癌症, 肿瘤, 结构检索, structure search, alkylating, cancer

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HIRAOKA, K. et al.,. "Inhibition of KRAS codon 12 mutants using a novel DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamide conjugate," *Nature Communications*, 27 April 2015 (2015-04-27), pp. 1-8	1-13
Y	WO 2020228685 A1 (ASCENTAWITS PHARMACEUTICAL, LTD.) 19 November 2020 (2020-11-19) description, page 2, line 14 to page 3, line 20, and page 9, the second-to-last line to page 15, line 3, and claims 1-21	1-13
Y	WO 2019190331 A1 (ACHILLES MEDICAL LIMITED) 03 October 2019 (2019-10-03) claims 1-17	1-13
Y	WO 2021068952 A1 (MEDSHINE DISCOVERY INC.) 15 April 2021 (2021-04-15) see description, page 1, 4th-to-last paragraph, and page 2, line 1 to page 3, line 1, and claims 1-26	1-13
Y	CN 108136214 A (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 08 June 2018 (2018-06-08) description, paragraphs 0008-0032 and 0217-0218, and claims 1-21	1-13

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
07 December 2022	**19 December 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/120817

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CN 106068266 A (CHIBA PREFECTURE) 02 November 2016 (2016-11-02)	1-13
Y	WO 2017087428 A1 (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 26 May 2017 (2017-05-26)	1-13

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/120817

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.: **1-7**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 1-7 set forth a treatment method, and said claims relate to a treatment method in which a human or animal body is a direct object. Therefore, claims 1-7 do not comply with PCT Rule 39.1(iv). The search for claims 1-7 is based on a pharmaceutical use of a AKR1C3-activated NDA alkylating agent precursor compound.

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 6.4(a).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2022/120817

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020228685	A1	19 November 2020	US	2022119429	A1	21 April 2022
				JP	2022533346	A	22 July 2022
				ZA	202107920	B	27 July 2022
				AU	2020275818	A1	25 November 2021
				CA	3140070	A1	19 November 2020
				EP	3971194	A1	23 March 2022
				KR	20220012274	A	03 February 2022
				CN	113853379	A	28 December 2021
WO	2019190331	A1	03 October 2019	EP	3774743	A1	17 February 2021
				US	2021115002	A1	22 April 2021
				CN	111918864	A	10 November 2020
WO	2021068952	A1	15 April 2021	CN	114555574	A	27 May 2022
CN	108136214	A	08 June 2018	JP	2019178172	A	17 October 2019
				US	2021017120	A1	21 January 2021
				KR	20170127463	A	21 November 2017
				SG	10201913709 Q	A	30 March 2020
				WO	2016161342	A2	06 October 2016
				HK	1250959	A1	18 January 2019
				JP	2018511612	A	26 April 2018
				US	2018086693	A1	29 March 2018
				CA	2981494	A1	06 October 2016
				EP	3277381	A2	07 February 2018
				SG	CN 11201707375 U	A	30 October 2017
				IL	254769	D0	31 December 2017
				TW	201706267	A	16 February 2017
				AU	2016244000	A1	12 October 2017
				CN	112142692	A	29 December 2020
				KR	20190075145	A	28 June 2019
				BR	112017021167	A2	03 July 2018
CN	106068266	A	02 November 2016	EP	3078661	A1	12 October 2016
				US	2019290773	A1	26 September 2019
				JP	WO2015053413	A1	09 March 2017
				WO	2015053413	A1	16 April 2015
				US	2016310605	A1	27 October 2016
				US	2020376133	A1	03 December 2020
WO	2017087428	A1	26 May 2017	JP	2018517710	A	05 July 2018
				CN	108290911	A	17 July 2018
				TW	201726695	A	01 August 2017
				ES	2781398	T3	01 September 2020
				CA	2990696	A1	26 May 2017
				IL	256569	A	28 February 2018
				KR	20170130615	A	28 November 2017
				EP	3390415	A1	24 October 2018
				AU	2016357728	A1	30 November 2017
				BR	112017025778	A2	14 August 2018
				HK	1250988	A1	18 January 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/120817

A. 主题的分类

A61K 31/495(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/472(2006.01)i; A61K 31/551(2006.01)i; A61K 31/395(2006.01)i; A61K 31/4375(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/5375(2006.01)i; A61K 45/06(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

A61K; A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNABS, VEN, CNTXT, USTXT, EPTXT, JPTXT, KRTXT, CNKI, 读秀, ISI_Web of Science, Science direct, STN: 深圳艾欣达伟医药科技有限公司, 段建新, AKR1C3, DNA, 烷化剂, KRAS, 癌症, 肿瘤, 结构检索, structure search, alkylating, cancer

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	HIRAOKA, K. 等, . "Inhibition of KRAS codon 12 mutants using a novel DNA-alkylating pyrrole-imidazole polyamide conjugate, " NATURE COMMUNICATIONS, 2015年4月27日 (2015-04-27), 第1-8页	1-13
Y	WO 2020228685 A1 (深圳艾欣达伟医药可接有限公司) 2020年11月19日 (2020-11-19) 说明书第2页第14行-第3页第20行，第9页倒数第2行-第15页第3行，权利要求1-21	1-13
Y	WO 2019190331 A1 (ACHILLES MEDICAL LIMITED) 2019年10月3日 (2019-10-03) 权利要求1-17	1-13
Y	WO 2021068952 A1 (南京明德新药研发有限公司) 2021年4月15日 (2021-04-15) 参见说明书第1页倒数第4段，第2页第1行-第3页第1行，权利要求1-26	1-13
Y	CN 108136214 A (深圳艾衡昊医药科技有限公司) 2018年6月8日 (2018-06-08) 说明书第0008-0032，0217-0218段，权利要求1-21	1-13
Y	CN 106068266 A (千叶县) 2016年11月2日 (2016-11-02)	1-13

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。 ☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型:
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2022年12月7日	2022年12月19日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088 传真号 (86-10)62019451	受权官员 焦士勇 电话号码 (86-10) 53961915

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/120817

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2017087428 A1 (THRESHOLD PHARMACEUTICALS, INC.) 2017年5月26日 (2017-05-26)	1-13

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2022/120817

第II栏 某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☑ 权利要求： 1-7
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：

[1] 权利要求1-7要求保护一种治疗方法，该权利要求涉及以人体或动物体为直接对象的治疗方法。因此，权利要求1-7不符合PCT细则39.1 (iv)的规定。对于权利要求1-7的检索是基于AKR1C3活化的NDA烷化剂前药化合物的制药用途。

2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索， 具体地说：

3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2022/120817

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2020228685	A1	2020年11月19日	US	2022119429	A1	2022年4月21日
				JP	2022533346	A	2022年7月22日
				ZA	202107920	B	2022年7月27日
				AU	2020275818	A1	2021年11月25日
				CA	3140070	A1	2020年11月19日
				EP	3971194	A1	2022年3月23日
				KR	20220012274	A	2022年2月3日
				CN	113853379	A	2021年12月28日
WO	2019190331	A1	2019年10月3日	EP	3774743	A1	2021年2月17日
				US	2021115002	A1	2021年4月22日
				CN	111918864	A	2020年11月10日
WO	2021068952	A1	2021年4月15日	CN	114555574	A	2022年5月27日
CN	108136214	A	2018年6月8日	JP	2019178172	A	2019年10月17日
				US	2021017120	A1	2021年1月21日
				KR	20170127463	A	2017年11月21日
				SG	102019137090	A	2020年3月30日
				WO	2016161342	A2	2016年10月6日
				HK	1250959	A1	2019年1月18日
				JP	2018511612	A	2018年4月26日
				US	2018086693	A1	2018年3月29日
				CA	2981494	A1	2016年10月6日
				EP	3277381	A2	2018年2月7日
				SG	11201707375U	A	2017年10月30日
				IL	254769	D0	2017年12月31日
				TW	201706267	A	2017年2月16日
				AU	2016244000	A1	2017年10月12日
				CN	112142692	A	2020年12月29日
				KR	20190075145	A	2019年6月28日
				BR	112017021167	A2	2018年7月3日
CN	106068266	A	2016年11月2日	EP	3078661	A1	2016年10月12日
				US	2019290773	A1	2019年9月26日
				JP	WO2015053413	A1	2017年3月9日
				WO	2015053413	A1	2015年4月16日
				US	2016310605	A1	2016年10月27日
				US	2020376133	A1	2020年12月3日
WO	2017087428	A1	2017年5月26日	JP	2018517710	A	2018年7月5日
				CN	108290911	A	2018年7月17日
				TW	201726695	A	2017年8月1日
				ES	2781398	T3	2020年9月1日
				CA	2990696	A1	2017年5月26日
				IL	256569	A	2018年2月28日
				KR	20170130615	A	2017年11月28日
				EP	3390415	A1	2018年10月24日
				AU	2016357728	A1	2017年11月30日
				BR	112017025778	A2	2018年8月14日
				HK	1250988	A1	2019年1月18日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00		
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２３	
		Ａ６１Ｋ	31/517		

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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ドン、シェンジェン、ピンシャン ディストリクト、ケンジ ストリート、ジンシャ コミュニティ、ジンフイ ロード ナンバー１４、バイオメディカル イノヴェイション インダストリアル パーク、ビルディング１０、フロア１０、ルーム１００３

(72)発明者 リ アンロン
中華人民共和国、５１８１１８ グァンドン、シェンジェン、ピンシャン ディストリクト、ケンジ ストリート、ジンシャ コミュニティ、ジンフイ ロード ナンバー１４、バイオメディカル イノヴェイション インダストリアル パーク、ビルディング１０、フロア１０、ルーム１００３

(72)発明者 モン ファンイン
アメリカ合衆国、９４１２１ カリフォルニア州、サンフランシスコ、４７番アヴェニュー ８３０

(72)発明者 チ テンヤン
中華人民共和国、５１８１１８ グァンドン、シェンジェン、ピンシャン ディストリクト、ケンジ ストリート、ジンシャ コミュニティ、ジンフイ ロード ナンバー１４、バイオメディカル イノヴェイション インダストリアル パーク、ビルディング１０、フロア１０、ルーム１００３

Ｆターム（参考） 4C084 AA19 MA02 MA52 MA66 NA05 ZB261 ZB262 ZC751
4C085 AA14 CC23 DD62 EE03 GG01 GG08
4C086 AA01 AA02 BC46 BC84 CB09 DA38 GA07 GA08 GA12 GA16
MA01 MA02 MA04 NA05 NA14 NA15 ZB26 ZC75