

(19)日本国特許庁(JP)

## (12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7405408号  
(P7405408)

(45)発行日 令和5年12月26日(2023.12.26)

(24)登録日 令和5年12月18日(2023.12.18)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/4439(2006.01)	A 6 1 K	31/4439	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	9/28 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	9/28	

請求項の数 9 (全94頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-563125(P2019-563125)  
 (86)(22)出願日 平成30年5月15日(2018.5.15)  
 (65)公表番号 特表2020-519660(P2020-519660  
 A)  
 (43)公表日 令和2年7月2日(2020.7.2)  
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/032755  
 (87)国際公開番号 WO2018/213302  
 (87)国際公開日 平成30年11月22日(2018.11.22)  
 審査請求日 令和3年5月12日(2021.5.12)  
 (31)優先権主張番号 62/506,995  
 (32)優先日 平成29年5月16日(2017.5.16)  
 (33)優先権主張国・地域又は機関  
 米国(US)

(73)特許権者 514063906  
 バイオメッド バレー ディスカバリーズ  
 , インコーポレイティド  
 アメリカ合衆国, ミズーリ 6 4 1 1 1  
 , カンザス シティ, メイン ストリート  
 4 4 3 5 , スイート 5 5 0  
 (74)代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74)代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹  
 (74)代理人 100181674  
 弁理士 飯田 貴敏  
 (74)代理人 100181641  
 弁理士 石川 大輔  
 (74)代理人 230113332

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 異型B R A F 変異を有するがんを処置するための組成物および方法

## (57)【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を含む、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの処置または改善における使用のための薬剤であって、前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異が、G 4 6 9 A、L 5 9 7 Q、L 4 8 5 W、T 5 9 9 重複、およびこれらの組合せからなる群から選択される、薬剤。

## 【請求項 2】

非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの処置または改善における使用のための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量の B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を含み、前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異が、G 4 6 9 A、L 5 9 7 Q、L 4 8 5 W、T 5 9 9 重複、およびこれらの組合せからなる群から選択される、医薬組成物。

## 【請求項 3】

前記被験体が、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される哺乳動物であり、好ましくはヒトである、請求項 1 に記載の使用のための薬剤、または請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物。

## 【請求項 4】

前記がんが、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される固形腫瘍がんであり、好ましくは前記がんが

、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される、請求項 1 および 3 のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、または請求項 2 および 3 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 5】

少なくとも 1 つの追加の治療剤が、前記被験体に投与されることを特徴とする、または前記医薬組成物が少なくとも 1 つの追加の治療剤をさらに含み、

( i ) 前記治療剤が、MEK 阻害剤、RAF 阻害剤、HDAC 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

前記 MEK 阻害剤が、炭疽毒素、アントロキノール ( Golden Biotechnology )、ARRY - 142886 ( 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ) ( Array BioPharma )、ARRY - 438162 ( Array BioPharma )、ピメチニブ ( MEK162、ARRY - 1662 )、AS - 1940477 ( アステラス製薬株式会社 )、AS - 703988 ( Merck KGaA )、ベントマピモド ( Merck KGaA )、BI - 847325 ( Boehringer Ingelheim )、E - 6201 ( エーザイ株式会社 )、GDC - 0623 ( Hoffmann - La Roche )、GDC - 0973 ( コピメチニブ ) ( Hoffmann - La Roche )、L783277 ( Merck )、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162 ( Array BioPharma )、PD098059 ( 2 - ( 2' - アミノ - 3' - メトキシフェニル ) - オキサナフタレン - 4 - オン ) ( Pfizer )、PD184352 ( CI - 1040 ) ( Pfizer )、PD - 0325901 ( Pfizer )、PD318088 ( Pfizer )、PD334581 ( Pfizer )、6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ ) - 4 - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル ) - フェニルアミノ ] - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、ピマセルチブ ( Santhera Pharmaceuticals )、RDEA119 ( Ardea Biosciences / Bayer )、レファメチニブ ( AstraZeneca )、RG422 ( 中外製薬株式会社 )、R0092210 ( Roche )、R04987655 ( Hoffmann - La Roche )、R05126766 ( Hoffmann - La Roche )、セルメチニブ ( AZD6244 ) ( AstraZeneca )、SL327 ( Sigma )、TAK - 733 ( 武田薬品工業株式会社 )、トラメチニブ ( 日本たばこ産業株式会社 )、U0126 ( 1, 4 - ジアミノ - 2, 3 - ジシアノ - 1, 4 - ビス ( 2 - アミノフェニルチオ ) ブタジエン ) ( Sigma )、WX - 554 ( Willex )、YopJ ポリペプチド、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

前記 RAF 阻害剤が、AAL881 ( Novartis )、AB - 024 ( Ambit Biosciences )、ARQ - 736 ( ARQule )、ARQ - 761 ( ARQule )、AZ628 ( Axon Medchem BV )、BAY43 - 9006、ソラフェニブ、BeiGene - 283 ( BeiGene )、BUB - 024 ( MLN2480 ) ( Sunesis & Takeda )、BRAFi siRNA313 ( tacaccagcaagctagatgca ) および 523 ( cctatcgttagagtcttcctg ) ( Liu ら、2007 年 )、CHIR - 265 ( Novartis )、CTT239065 ( Institute of Cancer Research )、ダブラフェニブ ( GSK2118436 )、DP - 4978 ( Deciphera Pharmaceuticals )、HM - 95573 ( Hanmi )、GDC - 0879 ( Genentech )、GW - 5074 ( Sigma Aldrich )、ISIS5132 ( Novartis )、L779450 ( Merck )、LBT613 ( Novartis )、LXH254 ( Novartis )、LErafAON ( NeoPharm, Inc. )、LGX - 818 ( Novartis )、パゾパニブ ( GlaxoSmithKlin

e)、PLX3202(Plexxikon)、PLX4720(Plexxikon)、PLX5568(Plexxikon)、PLX3603(第一三共株式会社)、PLX8394(第一三共株式会社)、RAF-265(Novartis)、RAF-365(Novartis)、REDX0535(RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766(Hoffmann-La Roche)、SB-590885(GlaxoSmithKline)、SB699393(GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ(Onyx Pharmaceuticals)、TAK632(武田薬品工業株式会社)、TL-241(Teligen)、ペムラフェニブ(RG7204またはPLX4032)(第一三共株式会社)、XL-281(Exelixis)、ZM-336372(AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、好ましくは前記RAF阻害剤が、LXH254(Novartis)、PLX3603(第一三共株式会社)、PLX8394(第一三共株式会社)、REDX0535(RedX Pharma Plc)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、または前記RAF阻害剤が、エルロチニブ(Tarceva)、ゲフィチニブ(Iressa)、メシル酸イマチニブ(Gleevec)、ラパチニブ(Tyverb)、リンゴ酸スニチニブ(Sutent)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、

10

前記HDAC阻害剤が、アベキシノスタット(PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット(SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、好ましくは前記HDAC阻害剤が、ボリノスタット、パノビノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、または

20

(ii)前記治療剤が、抗体、抗体断片、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

30

前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、セツキシマブ(Erbix)、ペバシズマブ(Avastin)、イブリツモマブ(Zevalin)、ベドリズマブ(Entyvio)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アレムツズマブ、アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ(Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、好ましくは前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アレムツズマブ、アテゾリズマブ(Tecentriq)、デュルバルマブ(Imfinzi)、オフアツムマブ、オビヌツズマブ(Gazyva)、パニツムマブ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

40

前記細胞毒性剤が、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキシソルピシン、ダウノ

50

ルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 -メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 -フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、バクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempira)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

前記毒素が、ジフテリア毒素またはその一部であり、

前記放射性核種が、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

10

前記免疫調節物質が、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002 (BMS-777607)、インターフェロン、イミキモド、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

前記放射線増感剤が、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

前記ホルモンが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵巣刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択され、

20

30

前記抗血管新生剤が、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、TNF - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、または

40

(iii) 前記治療剤が、A - 674563 (CAS番号552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS番号857531 - 00 - 1)、BML - 257 (CAS番号32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences, Foster City, CA)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gil

50

ead Sciences)、CAL-263(Gilead Sciences)、CAS 番号 612847-09-3 の化合物、CAS 番号 681281-88-9 の化合物、CAS 番号 75747-14-7 の化合物、CAS 番号 925681-41-0 の化合物、CAS 番号 98510-80-6 の化合物、CCT128930(CAS 番号 885499-61-6)、CH5132799(CAS 番号 1007207-67-1)、CHR-4432(Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA124(CAS 番号 902779-59-3)、GS-1101(CAL-101)(Gilead Sciences)、GSK690693(CAS 番号 937174-76-0)、H-89(CAS 番号 127243-85-0)、ホノキオール、IC87114(Gilead Science)、IPI-145(Intellikine Inc.)、KAR-4139(Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR-4141(Karus Therapeutics)、KIN-1(Karus Therapeutics)、KT5720(CAS 番号 108068-98-0)、ミルテホシン、MK-2206 二塩酸塩(CAS 番号 1032350-13-2)、ML-9(CAS 番号 105637-50-1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY-111A(NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PHT-427(CAS 番号 1191951-57-1)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、PI3-ガンマ阻害剤、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、ピクチリシブ(Roche Holdings Inc.)、PIK-90(CAS 番号 677338-12-4)、SC-103980(Pfizer, New York, NY)、SF-1126(Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115(Targegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X-339(Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL-499(Evotech, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される PI3K/Akt 経路阻害剤であり、好ましくは前記 PI3K/Akt 経路阻害剤が BVD-723 である、請求項 1、3 および 4 のいずれか一項に記載の使用のための薬剤、または請求項 2～4 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 6】

経口でまたは注射によって前記被験体に投与されるものである、または錠剤として前記被験体に投与されるものである、請求項 2～5 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 7】

(i) BVD-523 またはその薬学的に許容される塩と前記追加の治療剤の両方を含む単位投薬形態である、または

(ii) BVD-523 またはその薬学的に許容される塩が、第 1 の単位投薬形態にあり、前記追加の治療剤が、前記第 1 の単位投薬形態とは別個の第 2 の単位投薬形態にある、請求項 5 または 6 に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 8】

(i) BVD-523 またはその薬学的に許容される塩および前記追加の治療剤が、前記被験体に同時投与されるものである、または

(ii) BVD-523 またはその薬学的に許容される塩および前記追加の治療剤が、前記被験体に逐次的に投与されるものである、または

(iii) BVD-523 またはその薬学的に許容される塩が、前記追加の治療剤の投与の前または後に前記被験体に投与されるものである、請求項 5～7 のいずれか一項に記載の使用のための医薬組成物。

【請求項 9】

非 V600E/K BRAF 変異を保有する被験体において、がんの処置または改善における使用のためのキットであって、その使用のための指示と共にパッケージ化された請

10

20

30

40

50

求項 2 ～ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2017年5月16日に提出された米国仮特許出願第62/506,995号の利益を主張し、この出願は、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【0002】

本開示は、1つまたは複数の抗がん剤を使用して、異型遺伝子変異を有するがんの影響を処置するまたは改善するための方法、キット、および医薬組成物に関する。

10

【0003】

参照による配列表の組込み

本出願は、2018年5月15日に作製された、ファイルサイズ246KBの配列リストのテキストファイル「2391211.txt」として同封して出願されているアミノ酸および/または核酸配列への言及を含有する。前述の配列リストは、米国特許法施行規則第1.52条(e)(5)に従い、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。

【背景技術】

【0004】

20

マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MAPK)またはRAS/RAF/MEK/ERKシグナル伝達は、増殖、分化、およびアポトーシスの制御に参与するいくつかの細胞シグナル伝達経路を担っている。MAPK細胞シグナル伝達経路は、ヒトのがんにおいて破壊されていることが認められており、KRAS、NRAS、またはBRAF遺伝子の活性化変異に起因することが多い。ベムラフェニブおよびダブラフェニブなどの選択的BRAF阻害剤は、BRAF変異体腫瘍を標的化するために開発されている。例えば、ベムラフェニブは、BRAF V600E変異を有する切除不能または転移性の黒色腫に対して承認されており、BRAF V600E変異の検出は、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、およびトラメチニブ処置に対する応答を予測するための標準治療になったばかりである。

30

【0005】

V600E変異は、多くの腫瘍タイプにおいて観察される最も一般的なBRAF変異であると同時に、がんにおける体細胞変異カタログ(Catalog of Somatic Mutations in Cancer)(COSMIC)データベースによって、BRAF遺伝子のエクソン11および15内にある100種類を超える他の変異が報告されている。V600コドン以外のBRAF変異の臨床上的重要性はほぼ知られていない。

【0006】

前述の内容を考慮すると、V600E以外のBRAF変異を保有する細胞タイプにおけるMAPK経路を標的化することになる新規な治療剤が必要とされる。本出願は、これらのおよび他の要求を満たすことを目的とする。

40

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体において、がんの影響を処置するまたは改善するための方法であって、有効量のERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与することを含む方法を提供する。

【0008】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤は、BVD-523、SCH-722984(Merck & Co.)、SCH-772984(Merck & Co.)、SCH-900353(MK-8353)(Merck & Co.)、LY3214996(Li

50

l l y )、A E Z S - 1 4 0 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 1 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 6 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、L T T - 4 6 2 ( N o v a r t i s )、R G - 7 8 4 2 ( G e n e n t e c h )、C C - 9 0 0 0 3 ( C e l g e n e )、K I N - 4 0 5 0 ( K i n e n t i a )、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 0 0 9 】

一部の実施形態によれば、E R K 阻害剤は B V D - 5 2 3 である。

【 0 0 1 0 】

一部の実施形態によれば、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異は、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異 ( k i n a s e - i m p a i r e d m u t a t i o n )、またはキナーゼ不明変異 ( k i n a s e - u n k n o w n m u t a t i o n )、およびこれらの組み合わせである。

10

【 0 0 1 1 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ活性化変異は、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 E、G 4 6 4 R、G 4 6 4 V、G 4 6 6 A、G 4 6 9 A、N 5 8 1 S、E 5 8 6 K、F 5 9 5 L、L 5 9 7 Q、L 5 9 7 R、L 5 9 7 S、L 5 9 7 V、A 5 9 8 V、T 5 9 9 E、V 6 0 0 R、K 6 0 1 E、S 6 0 2 D、A 7 2 8 V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 0 1 2 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不全変異は、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

【 0 0 1 3 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不明変異は、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 \_ K 6 0 1 d e l i n s E、S 6 0 5 I、Q 6 0 9 L、E 6 1 1 Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 0 1 4 】

一部の実施形態によれば、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異は、D 5 9 4、G 4 6 9、K 6 0 1 E、L 5 9 7、T 5 9 9 重複、L 4 8 5 W、F 2 4 7 L、G 4 6 6 V、B R A F 融合、B R A F - A G A P 3 再配列、B R A F エクソン 1 5 スプライスバリエント、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

【 0 0 1 5 】

一部の実施形態によれば、被験体は哺乳動物である。

【 0 0 1 6 】

一部の実施形態によれば、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される。

【 0 0 1 7 】

一部の実施形態によれば、哺乳動物はヒトである。

40

【 0 0 1 8 】

一部の実施形態によれば、がんは、固形腫瘍がんまたは血液がんである。

【 0 0 1 9 】

一部の実施形態によれば、がんは、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される。

【 0 0 2 0 】

一部の実施形態によれば、がんは、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される。

【 0 0 2 1 】

50

一部の実施形態によれば、方法は、MEK阻害剤、RAF阻害剤、HDAC阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を、被験体に投与することをさらに含む。

#### 【0022】

一部の実施形態によれば、MEK阻害剤は、炭疽毒素、アントロキノール (Golden Biotechnology)、ARRY-142886 (6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド) (Array BioPharma)、ARRY-438162 (Array BioPharma)、ピニメチニブ (MEK162、ARRY-1662)、AS-1940477 (アステラス製薬株式会社)、AS-703988 (Merck KGaA)、ペンタマピモド (Merck KGaA)、BI-847325 (Boehringer Ingelheim)、E-6201 (エーザイ株式会社)、GDC-0623 (Hoffmann-La Roche)、GDC-0973 (コピメチニブ) (Hoffmann-La Roche)、L783277 (Merck)、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162 (Array BioPharma)、PD098059 (2-(2'-アミノ-3'-メトキシフェニル (methoxyphenyl))-オキサナフタレン-4-オン) (Pfizer)、PD184352 (CI-1040) (Pfizer)、PD-0325901 (Pfizer)、PD318088 (Pfizer)、PD334581 (Pfizer)、6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、4-[3-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-フェニルアミノ]-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-キノリン-3-カルボニトリル、ピマセルチブ (Santhera Pharmaceuticals)、RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer)、レファメチニブ (AstraZeneca)、RG422 (中外製薬株式会社)、R0092210 (Roche)、R04987655 (Hoffmann-La Roche)、R05126766 (Hoffmann-La Roche)、セルメチニブ (AZD6244) (AstraZeneca)、SL327 (Sigma)、TAK-733 (武田薬品工業株式会社)、トラメチニブ (日本たばこ産業株式会社)、U0126 (1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス(2-アミノフェニルチオ)ブタジエン) (Sigma)、WX-554 (Wilex)、YopJポリペプチド (Mittalら、2010年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0023】

一部の実施形態によれば、RAF阻害剤は、AAL881 (Novartis)、AB-024 (Ambit Biosciences)、ARQ-736 (ArQule)、ARQ-761 (ArQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43-9006 ソラフェニブ、BeiGene-283 (BeiGene)、BUB-024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b-raf阻害剤 (Sareum)、BRAF キナーゼ阻害剤 (Selelaxen Therapeutics)、BRAF siRNA313 (tacaccagcaagcctagatgca) および 523 (ccctatcgttagagtcttctcctg) (Liuら、2007年)、CHIR-265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP-4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573 (Hanmi)、GDC-0879 (Genentech)、GW-5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、LErafAON (NeoPharm, Inc.)、LGX-818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxi

10

20

30

40

50



kon)、PLX4720(Plexxikon)、PLX5568(Plexxikon)、PLX3603(第一三共株式会社)、PLX8394(第一三共株式会社)、RAF-265(Novartis)、RAF-365(Novartis)、REDX0535(RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766(Hoffmann-La Roche)、SB-590885(GlaxoSmithKline)、SB699393(GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ(Onyx Pharmaceuticals)、TAK632(武田薬品工業株式会社)、TL-241(Teligen)、ペムラフェニブ(RG7204またはPLX4032)(第一三共株式会社)、XL-281(Exelixis)、ZM-336372(AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0024】

一部の実施形態によれば、HDAC阻害剤は、アベキシノスタット(PCI-24781)、ギピノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット(Pracinostat)(SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ペリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0025】

一部の実施形態によれば、方法は、抗体、抗体断片、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。

20

#### 【0026】

一部の実施形態によれば、抗体、その断片、またはそのコンジュゲートは、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、セツキシマブ(Erbix)、ペバシズマブ(Avastin)、イブリツモマブ(Zevalin)、ベドリズマブ(Entyvio)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アレムツズマブ(Alemtuzumab)、アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ(Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0027】

一部の実施形態によれば、細胞毒性剤は、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6-メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル(Taxol)、ドセタキセル(Taxotere)、イキサベピロン(Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0028】

一部の実施形態によれば、毒素は、ジフテリア毒素またはその一部である。

#### 【0029】

50

一部の実施形態によれば、放射性核種は、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0030】

一部の実施形態によれば、免疫調節物質は、顆粒球コロニー刺激因子 (G - CSF)、LAG - 3、IMP - 321、JCAR - 014、ASLAN - 002 (BMS - 777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL - 2、IL - 7、IL - 12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0031】

一部の実施形態によれば、放射線増感剤は、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム (trans sodium crocetinate)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0032】

一部の実施形態によれば、ホルモンは、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトリピン放出ホルモン、エンケファリン (encephalin)、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リポトロピン (lipotropin)、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン (somatostatin)、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

30

#### 【0033】

一部の実施形態によれば、抗血管新生剤は、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラン、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0034】

一部の実施形態によれば、追加の治療剤は、PI3K/Akt経路阻害剤である。

#### 【0035】

一部の実施形態によれば、PI3K/Akt経路阻害剤は、A - 674563 (CAS番号552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen、Thousand Oaks、CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2,4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2,2 - ジフルオロ - ベンゾ [1,3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2,4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン (quinoxilin) - 6 - メチレン - 1,3 - チアゾリジン - 2,4 - ジオン)、AT7867 (CAS番

50

号 8 5 7 5 3 1 - 0 0 - 1 )、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc., South San Francisco, CA)、BML - 2 5 7 (CAS 番号 3 2 3 8 7 - 9 6 - 5)、BVD - 7 2 3、CAL - 1 2 0 (Gilead Sciences, Foster City, CA)、CAL - 1 2 9 (Gilead Sciences)、CAL - 1 3 0 (Gilead Sciences)、CAL - 2 5 3 (Gilead Sciences)、CAL - 2 6 3 (Gilead Sciences)、CAS 番号 6 1 2 8 4 7 - 0 9 - 3、CAS 番号 6 8 1 2 8 1 - 8 8 - 9、CAS 番号 7 5 7 4 7 - 1 4 - 7、CAS 番号 9 2 5 6 8 1 - 4 1 - 0、CAS 番号 9 8 5 1 0 - 8 0 - 6、CCT 1 2 8 9 3 0 (CAS 番号 8 8 5 4 9 9 - 6 1 - 6)、CH 5 1 3 2 7 9 9 (CAS 番号 1 0 0 7 2 0 7 - 6 7 - 1)、CHR - 4 4 3 2 (Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA 1 2 4 (CAS 番号 9 0 2 7 7 9 - 5 9 - 3)、GS - 1 1 0 1 (CAL - 1 0 1) (Gilead Sciences)、GSK 6 9 0 6 9 3 (CAS 番号 9 3 7 1 7 4 - 7 6 - 0)、H - 8 9 (CAS 番号 1 2 7 2 4 3 - 8 5 - 0)、ホノキオール、IC 8 7 1 1 4 (Gilead Science)、IPI - 1 4 5 (Intellikine Inc.)、KAR - 4 1 3 9 (Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR - 4 1 4 1 (Karus Therapeutics)、KIN - 1 (Karus Therapeutics)、KT 5 7 2 0 (CAS 番号 1 0 8 0 6 8 - 9 8 - 0)、ミルテホシン、MK - 2 2 0 6 二塩酸塩 (CAS 番号 1 0 3 2 3 5 0 - 1 3 - 2)、ML - 9 (CAS 番号 1 0 5 6 3 7 - 5 0 - 1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY - 1 1 1 A (NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PH T - 4 2 7 (CAS 番号 1 1 9 1 9 5 1 - 5 7 - 1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤 - 2、Incozen (Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 5 (Roche Holdings Inc.)、PI3 - アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3 - デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3 - ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)

10

20

30

40

50

、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK-90 (CAS 番号 677338-12-4)、SC-103980 (Pfizer、New York、NY)、SF-1126 (Semafore Pharmaceuticals、Indianapolis、IN)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115 (Targegen Inc.、San Diego、CA)、トリシリピン、X-339 (Xcovery、West Palm Beach、FL)、XL-499 (Evotech、Hamburg、Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0036】

一態様によれば、本開示は、被験体において、がんの影響を処置または改善するための方法であって、(a) 非V600E/K BRAF変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと；(b) 有効量のERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与するステップとを含む方法を提供する。

10

#### 【0037】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤は、BVD-523、SCH-722984 (Merck & Co.)、SCH-772984 (Merck & Co.)、SCH-900353 (MK-8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、AEZS-140 (Aeterna Zentaris)、AEZS-131 (Aeterna Zentaris)、AEZS-136 (Aeterna Zentaris)、LTT-462 (Novartis)、RG-7842 (Genentech)、CC-90003 (Celgene)、KIN-4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

#### 【0038】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤はBVD-523である。

#### 【0039】

一部の実施形態によれば、非V600E/K BRAF変異は、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである。

#### 【0040】

一部の実施形態によれば、キナーゼ活性化変異は、R462I、I463S、G464E、G464R、G464V、G466A、G469A、N581S、E586K、F595L、L597Q、L597R、L597S、L597V、A598V、T599E、V600R、K601E、S602D、A728V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0041】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不全変異は、G466E、G466R、G466V、Y472C、K483M、D594A、D594E、D594G、D594H、D594N、D594V、G596R、T599A、S602A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0042】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不明変異は、T440I、S467L、G469E、G469R、G469S、G469V、L584F、L588F、V600\_K601 del ins E、S605I、Q609L、E611Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0043】

一部の実施形態によれば、被験体は哺乳動物である。

#### 【0044】

一部の実施形態によれば、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される。

#### 【0045】

一部の実施形態によれば、哺乳動物はヒトである。

50

## 【 0 0 4 6 】

一部の実施形態によれば、がんは、固形腫瘍がんまたは血液がんである。

## 【 0 0 4 7 】

一部の実施形態によれば、がんは、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される。

## 【 0 0 4 8 】

一部の実施形態によれば、がんは、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される。

## 【 0 0 4 9 】

一部の実施形態によれば、方法は、( i ) 被験体から生体試料を得るステップと；( i i ) 試料をスクリーニングし、被験体が非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を有するかどうかを決定するステップとをさらに含む。

## 【 0 0 5 0 】

一部の実施形態によれば、方法は、M E K 阻害剤、R A F 阻害剤、H D A C 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。

## 【 0 0 5 1 】

一部の実施形態によれば、M E K 阻害剤は、炭疽毒素、アントロキノール ( G o l d e n B i o t e c h n o l o g y )、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 ( 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ) ( A r r a y B i o P h a r m a )、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 ( A r r a y B i o P h a r m a )、ピニメチニブ ( M E K 1 6 2、A R R Y - 1 6 6 2 )、A S - 1 9 4 0 4 7 7 ( アステラス製薬株式会社 )、A S - 7 0 3 9 8 8 ( M e r c k K G a A )、ペンタマピモド ( M e r c k K G a A )、B I - 8 4 7 3 2 5 ( B o e h r i n g e r I n g e l h e i m )、E - 6 2 0 1 ( エーザイ株式会社 )、G D C - 0 6 2 3 ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、G D C - 0 9 7 3 ( コピメチニブ ) ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、L 7 8 3 2 7 7 ( M e r c k )、炭疽毒素の致死因子部分、M E K 1 6 2 ( A r r a y B i o P h a r m a )、P D 0 9 8 0 5 9 ( 2 - ( 2 ' - アミノ - 3 ' - メトキシフェニル ) - オキサナフタレン - 4 - オン ) ( P f i z e r )、P D 1 8 4 3 5 2 ( C I - 1 0 4 0 ) ( P f i z e r )、P D - 0 3 2 5 9 0 1 ( P f i z e r )、P D 3 1 8 0 8 8 ( P f i z e r )、P D 3 3 4 5 8 1 ( P f i z e r )、6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ ) - 4 - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル ) - フェニルアミノ ] - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、ピマセルチブ ( S a n t h e r a P h a r m a c e u t i c a l s )、R D E A 1 1 9 ( A r d e a B i o s c i e n c e s / B a y e r )、レファメチニブ ( A s t r a Z e n e c a )、R G 4 2 2 ( 中外製薬株式会社 )、R 0 0 9 2 2 1 0 ( R o c h e )、R 0 4 9 8 7 6 5 5 ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、R 0 5 1 2 6 7 6 6 ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、セルメチニブ ( A Z D 6 2 4 4 ) ( A s t r a Z e n e c a )、S L 3 2 7 ( S i g m a )、T A K - 7 3 3 ( 武田薬品工業株式会社 )、トラメチニブ ( 日本たばこ産業株式会社 )、U 0 1 2 6 ( 1 , 4 - ジアミノ - 2 , 3 - ジシアノ - 1 , 4 - ビス ( 2 - アミノフェニルチオ ) ブタジエン ) ( S i g m a )、W X - 5 5 4 ( W i l e x )、Y o p J ポリペプチド ( M i t t a l ら、2 0 1 0 年 )、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

## 【 0 0 5 2 】

一部の実施形態によれば、R A F 阻害剤は、A A L 8 8 1 ( N o v a r t i s )、A B - 0 2 4 ( A m b i t B i o s c i e n c e s )、A R Q - 7 3 6 ( A r Q u l e )、

10

20

30

40

50

ARQ - 761 (ArQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43 - 9006 ソラフェニブ、BeiGene - 283 (BeiGene)、BUB - 024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b - raf 阻害剤 (Sareum)、BRAF キナーゼ阻害剤 (Selelaxagen Therapeutics)、BRAFSiRNA313 (tacaccagcaagcctagatgca) および 523 (cctatcgttagagtcttctcctg) (Liuら、2007年)、CHIR - 265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP - 4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM - 95573 (Hanmi)、GDC - 0879 (Genentech)、GW - 5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、L ErafAON (Neopharm, Inc.)、LGX - 818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxikon)、PLX4720 (Plexxikon)、PLX5568 (Plexxikon)、PLX3603 (第一三共株式会社)、PLX8394 (第一三共株式会社)、RAF - 265 (Novartis)、RAF - 365 (Novartis)、REDX0535 (RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766 (Hoffmann - La Roche)、SB - 590885 (GlaxoSmithKline)、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL - 241 (Teligenne)、ベムラフェニブ (RG7204 または PLX4032) (第一三共株式会社)、XL - 281 (Exelixis)、ZM - 336372 (AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

20

#### 【0053】

一部の実施形態によれば、HDAC 阻害剤は、アベキシノスタット (PCI - 24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ポリノスタット、CI - 994、CUDC - 101、エンチノスタット、BML - 210、M344、NVP - LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット (SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0054】

一部の実施形態によれば、方法は、抗体またはその断片、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む。

#### 【0055】

一部の実施形態によれば、抗体、その断片、またはそのコンジュゲートは、リツキシマブ (Rituxan)、プレツキシマブベドチン (Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン (Kadcyla)、セツキシマブ (Erbix)、ペバシズマブ (Avastin)、イブリツモマブ (Zevalin)、ベドリズマブ (Entyvio)、イピリムマブ (Yervoy)、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、アレムツズマブ アテゾリズマブ (Tecentriq)、アベルマブ (Bavencio)、デュルバルマブ (Imfinzi)、B - 701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ (Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI - 754091、OREG - 103、COM - 701、BI - 754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0056】

50

一部の実施形態によれば、細胞毒性剤は、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 - メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0057】

一部の実施形態によれば、毒素は、ジフテリア毒素またはその一部である。

#### 【0058】

一部の実施形態によれば、放射性核種は、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0059】

一部の実施形態によれば、免疫調節物質は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002 (BMS-777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

#### 【0060】

一部の実施形態によれば、放射線増感剤は、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0061】

一部の実施形態によれば、ホルモンは、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵巣刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクタゲン、成長ホルモン、インヒピン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

40

#### 【0062】

一部の実施形態によれば、抗血管新生剤は、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL-12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU

50

5416、スラミン、タスキニモド、テコガラン、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP-470、ziv-アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0063】

一部の実施形態によれば、追加の治療剤は、PI3K/Akt経路阻害剤である。

#### 【0064】

一部の実施形態によれば、PI3K/Akt経路阻害剤は、A-674563(CAS番号552325-73-2)、AGL2263、AMG-319(Amgen、Thousand Oaks、CA)、AS-041164(5-ベンゾ[1,3] ジオキソール-5-イルメチレン-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-604850(5-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3] ジオキソール-5-イルメチレン)-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-605240(5-キノキサリン-6-メチレン-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AT7867(CAS番号857531-00-1)、ベンズイミダゾール系、Genentech(Roche Holdings Inc.、South San Francisco、CA)、BML-257(CAS番号32387-96-5)、BVD-723、CAL-120(Gilead Sciences、Foster City、CA)、CAL-129(Gilead Sciences)、CAL-130(Gilead Sciences)、CAL-253(Gilead Sciences)、CAL-263(Gilead Sciences)、CAS番号612847-09-3、CAS番号681281-88-9、CAS番号75747-14-7、CAS番号925681-41-0、CAS番号98510-80-6、CCT128930(CAS番号885499-61-6)、CH5132799(CAS番号1007207-67-1)、CHR-4432(Chroma Therapeutics, Ltd.、Abingdon、UK)、FPA124(CAS番号902779-59-3)、GS-1101(CAL-101)(Gilead Sciences)、GSK690693(CAS番号937174-76-0)、H-89(CAS番号127243-85-0)、ホノキオール、IC87114(Gilead Science)、IPI-145(Intellikine Inc.)、KAR-4139(Karus Therapeutics、Chilworth、UK)、KAR-4141(Karus Therapeutics)、KIN-1(Karus Therapeutics)、KT5720(CAS番号108068-98-0)、ミルテホシン、MK-2206二塩酸塩(CAS番号1032350-13-2)、ML-9(CAS番号105637-50-1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY-111A(NormOxys Inc.、Brighton、MA)、ペリフォシン、PHT-427(CAS番号1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA(Merck & Co.、Whitehouse Station、NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen(Incozen Therapeutics、Pvt. Ltd.、Hydrabad、India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤-2、Incozen(Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5(Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.、South San Francisco、CA)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG、Heidelberg、Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc.、La Jolla、CA)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-

10

20

30

40

50



デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3 - ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK - 90 (CAS 番号 677338 - 12 - 4)、SC - 103980 (Pfizer, New York, NY)、SF - 1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH - 5、SH - 6、テトラヒドロクルクミン、TG100 - 115 (Tar gegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X - 339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL - 499 (Evotech, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

20

#### 【0065】

一態様によれば、本開示は、ERK 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、(a) 被験体から生体試料を得るステップと；(b) 試料をスクリーニングし、被験体が非V600E/K BRAF 変異を有するかどうかを決定するステップとを含み、非V600E/K BRAF 変異の存在が、被験体がERK 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法を提供する。

#### 【0066】

一部の実施形態によれば、ERK 阻害剤は、BVD - 523、SCH - 722984 (Merck & Co.)、SCH - 772984 (Merck & Co.)、SCH - 900353 (MK - 8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、AEZS - 140 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 131 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 136 (Aeterna Zentaris)、LTT - 462 (Novartis)、RG - 7842 (Genentech)、CC - 90003 (Celgene)、KIN - 4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0067】

一部の実施形態によれば、ERK 阻害剤はBVD - 523である。

40

#### 【0068】

一部の実施形態によれば、非V600E/K BRAF 変異は、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである。

#### 【0069】

一部の実施形態によれば、キナーゼ活性化変異は、R462I、I463S、G464E、G464R、G464V、G466A、G469A、N581S、E586K、F595L、L597Q、L597R、L597S、L597V、A598V、T599E、V600R、K601E、S602D、A728V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0070】

50

一部の実施形態によれば、キナーゼ不全変異は、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0071】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不明変異は、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 \_\_ K 6 0 1 del ins E、S 6 0 5 I、Q 6 0 9 L、E 6 1 1 Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0072】

一部の実施形態によれば、被験体は哺乳動物である。

【0073】

一部の実施形態によれば、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される。

【0074】

一部の実施形態によれば、哺乳動物はヒトである。

【0075】

一部の実施形態によれば、がんは、固形腫瘍がんまたは血液がんである。

【0076】

一部の実施形態によれば、がんは、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される。

【0077】

一部の実施形態によれば、がんは、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される。

【0078】

一部の実施形態によれば、方法は、E R K阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、非V 6 0 0 E / K B R A F変異を有する被験体に投与することをさらに含む。

【0079】

一部の実施形態によれば、方法は、M E K阻害剤、R A F阻害剤、H D A C阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。

【0080】

一部の実施形態によれば、M E K阻害剤は、炭疽毒素、アントロキノノール ( G o l d e n B i o t e c h n o l o g y )、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 ( 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ) ( A r r a y B i o P h a r m a )、A R R Y - 4 3 8 1 6 2 ( A r r a y B i o P h a r m a )、ピニメチニブ ( M E K 1 6 2、A R R Y - 1 6 6 2 )、A S - 1 9 4 0 4 7 7 ( アステラス製薬株式会社 )、A S - 7 0 3 9 8 8 ( M e r c k K G a A )、ペンタマピモド ( M e r c k K G a A )、B I - 8 4 7 3 2 5 ( B o e h r i n g e r I n g e l h e i m )、E - 6 2 0 1 ( エーザイ株式会社 )、G D C - 0 6 2 3 ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、G D C - 0 9 7 3 ( コピメチニブ ) ( H o f f m a n n - L a R o c h e )、L 7 8 3 2 7 7 ( M e r c k )、炭疽毒素の致死因子部分、M E K 1 6 2 ( A r r a y B i o P h a r m a )、P D 0 9 8 0 5 9 ( 2 - ( 2 ' - アミノ - 3 ' - メトキシフェニル ) - オキサナフタレン - 4 - オン ) ( P f i z e r )、P D 1 8 4 3 5 2 ( C I - 1 0 4 0 ) ( P f i z e r )、P D - 0 3 2 5 9 0 1 ( P f i z e r )、P D 3 1 8 0 8 8 ( P f i z e r )、P D 3 3 4 5 8 1 ( P f i z e r )、6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ ) - 4 - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスル

10

20

30

40

50

アニル) - フェニルアミノ] - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロボキシ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、ピマセルチブ ( Santhera Pharmaceuticals )、RDEA119 ( Ardea Biosciences / Bayer )、レファメチニブ ( AstraZeneca )、RG422 ( 中外製薬株式会社 )、R0092210 ( Roche )、R04987655 ( Hoffmann - La Roche )、R05126766 ( Hoffmann - La Roche )、セルメチニブ ( AZD6244 ) ( AstraZeneca )、SL327 ( Sigma )、TAK - 733 ( 武田薬品工業株式会社 )、トラメチニブ ( 日本たばこ産業株式会社 )、U0126 ( 1 , 4 - ジアミノ - 2 , 3 - ジシアノ - 1 , 4 - ビス ( 2 - アミノフェニルチオ ) ブタジエン ) ( Sigma )、WX - 554 ( Willex )、YopJポリペプチド ( Mittalら、2010年 )、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0081】

一部の実施形態によれば、RAF阻害剤は、AAL881 ( Novartis )、AB - 024 ( Ambit Biosciences )、ARQ - 736 ( ArQule )、ARQ - 761 ( ArQule )、AZ628 ( Axon Medchem BV )、BAY43 - 9006ソラフェニブ、BeiGene - 283 ( BeiGene )、BUB - 024 ( MLN2480 ) ( Sunesis & Takeda )、b - raf阻害剤 ( Sareum )、BRAFKiナーゼ阻害剤 ( Sellexagen Therapeutic )、BRAFSiRNA313 ( tacaccagcaagctagatgca ) および523 ( cctatcgttagagtcttcctg ) ( Liuら、2007年 )、CHIR - 265 ( Novartis )、CTT239065 ( Institute of Cancer Research )、ダブルフェニブ ( GSK2118436 )、DP - 4978 ( Deciphera Pharmaceuticals )、HM - 95573 ( Hanmi )、GDC - 0879 ( Genentech )、GW - 5074 ( Sigma Aldrich )、ISIS5132 ( Novartis )、L779450 ( Merck )、LBT613 ( Novartis )、LXH254 ( Novartis )、LErafAON ( Neopharm, Inc. )、LGX - 818 ( Novartis )、パゾパニブ ( GlaxoSmithKline )、PLX3202 ( Plexxikon )、PLX4720 ( Plexxikon )、PLX5568 ( Plexxikon )、PLX3603 ( 第一三共株式会社 )、PLX8394 ( 第一三共株式会社 )、RAF - 265 ( Novartis )、RAF - 365 ( Novartis )、REDX0535 ( RedX Pharma Plc )、レゴラフェニブ ( Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc. )、R05126766 ( Hoffmann - La Roche )、SB - 590885 ( GlaxoSmithKline )、SB699393 ( GlaxoSmithKline )、ソラフェニブ ( Onyx Pharmaceuticals )、TAK632 ( 武田薬品工業株式会社 )、TL - 241 ( Teligene )、ベムラフェニブ ( RG7204またはPLX4032 ) ( 第一三共株式会社 )、XL - 281 ( Exelixis )、ZM - 336372 ( AstraZeneca )、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

30

40

#### 【0082】

一部の実施形態によれば、HDAC阻害剤は、アベキシノスタット ( PCI - 24781 )、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI - 994、CUDC - 101、エンチノスタット、BML - 210、M344、NVP - LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット ( SB939 )、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0083】

一部の実施形態によれば、方法は、抗体、抗体断片、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤

50

、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を、非V600E/K BRAF変異を有する被験体に投与することをさらに含む。

#### 【0084】

一部の実施形態によれば、抗体またはその断片は、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、セツキシマブ(Erbix)、ペバシズマブ(Avastin)、イブリツモマブ(Zevalin)、ベドリズマブ(Entyvio)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アレムツズマブ アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ(Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0085】

一部の実施形態によれば、細胞毒性剤は、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6-メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル(Taxol)、ドセタキセル(Taxotere)、イキサベピロン(Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

#### 【0086】

一部の実施形態によれば、毒素は、ジフテリア毒素またはその一部である。

#### 【0087】

一部の実施形態によれば、放射性核種は、I-125、At-211、Lu-177、Cu-67、I-131、Sm-153、Re-186、P-32、Re-188、In-114m、Y-90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0088】

一部の実施形態によれば、免疫調節物質は、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002(BMS-777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸-グアノシン(CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0089】

一部の実施形態によれば、放射線増感剤は、ミソニダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0090】

一部の実施形態によれば、ホルモンは、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモ

50

ン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒピン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0091】

一部の実施形態によれば、抗血管新生剤は、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0092】

20

一部の実施形態によれば、追加の治療剤は、PI3K / Akt経路阻害剤である。

#### 【0093】

一部の実施形態によれば、PI3K / Akt経路阻害剤は、A - 674563 (CAS番号552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen、Thousand Oaks、CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS番号857531 - 00 - 1)、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc., South San Francisco、CA)、BML - 257 (CAS番号32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences、Foster City、CA)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gilead Sciences)、CAL - 263 (Gilead Sciences)、CAS番号612847 - 09 - 3、CAS番号681281 - 88 - 9、CAS番号75747 - 14 - 7、CAS番号925681 - 41 - 0、CAS番号98510 - 80 - 6、CCT128930 (CAS番号885499 - 61 - 6)、CH5132799 (CAS番号1007207 - 67 - 1)、CHR - 4432 (Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon、UK)、FPA124 (CAS番号902779 - 59 - 3)、GS - 1101 (CAL - 101) (Gilead Sciences)、GSK690693 (CAS番号937174 - 76 - 0)、H - 89 (CAS番号127243 - 85 - 0)、ホノキオール、IC87114 (Gilead Science)、IPI - 145 (Intellikine Inc.)、KAR - 4139 (Karus Therapeutics、Chilworth、UK)、KAR - 4141 (Karus Therapeutics)、KIN - 1 (Karus Therapeutics)、KT5720 (CAS番号108068 - 98 - 0)、ミルテホシン、MK - 2206二塩酸塩 (CAS番号1032350 - 13 - 2)、ML - 9 (CAS番号105637 - 50 - 1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY - 111A (NormOxys Inc., Brighton、MA)、ペリフォシン、PHT - 427 (CAS番号

30

40

50

号1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤-2、Incozen (Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5 (Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3-ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK-90 (CAS番号677338-12-4)、SC-103980 (Pfizer, New York, NY)、SF-1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115 (Targen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X-339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL-499 (Evotec, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0094】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量のERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。

#### 【0095】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤は、BVD-523、SCH-722984 (Merck & Co.)、SCH-772984 (Merck & Co.)、SCH-900353 (MK-8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、LY3214996 (Lilly)、AEZS-140 (Aeterna Zentaris)、AEZS-131 (Aeterna Zentaris)、AEZS-136 (Aeterna Zentaris)、LTT-462 (Novartis)、RG-7842 (Genentech)、CC-90003 (Celgene)、KI

10

20

30

40

50

N - 4 0 5 0 ( K i n e n t i a )、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 0 9 6 】

一部の実施形態によれば、E R K 阻害剤は B V D - 5 2 3 である。

【 0 0 9 7 】

一部の実施形態によれば、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異は、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである。

【 0 0 9 8 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ活性化変異は、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 E、G 4 6 4 R、G 4 6 4 V、G 4 6 6 A、G 4 6 9 A、N 5 8 1 S、E 5 8 6 K、F 5 9 5 L、L 5 9 7 Q、L 5 9 7 R、L 5 9 7 S、L 5 9 7 V、A 5 9 8 V、T 5 9 9 E、V 6 0 0 R、K 6 0 1 E、S 6 0 2 D、A 7 2 8 V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

【 0 0 9 9 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不全変異は、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 1 0 0 】

一部の実施形態によれば、キナーゼ不明変異は、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 \_ K 6 0 1 d e l i n s E、S 6 0 5 I、Q 6 0 9 L、E 6 1 1 Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

【 0 1 0 1 】

一部の実施形態によれば、被験体は哺乳動物である。

【 0 1 0 2 】

一部の実施形態によれば、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される。

【 0 1 0 3 】

一部の実施形態によれば、哺乳動物はヒトである。

30

【 0 1 0 4 】

一部の実施形態によれば、がんは、固形腫瘍がんまたは血液がんである。

【 0 1 0 5 】

一部の実施形態によれば、がんは、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される。

【 0 1 0 6 】

一部の実施形態によれば、がんは、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される。

【 0 1 0 7 】

一部の実施形態によれば、組成物は、経口でまたは注射によって被験体に投与される。

40

【 0 1 0 8 】

一部の実施形態によれば、組成物は、錠剤として被験体に投与される。

【 0 1 0 9 】

一部の実施形態によれば、医薬組成物は、M E K 阻害剤、R A F 阻害剤、H D A C 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を含む。

【 0 1 1 0 】

一部の実施形態によれば、M E K 阻害剤は、炭疽毒素、アントロキノノール ( G o l d e n B i o t e c h n o l o g y )、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 ( 6 - ( 4 - プロモ - 2

50

- クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ) ( Array BioPharma )、ARRY - 438162 ( Array BioPharma )、ピニメチニブ ( MEK162、ARRY - 1662 )、AS - 1940477 ( アステラス製薬株式会社 )、AS - 703988 ( Merck KGaA )、ペンタマピモド ( Merck KGaA )、BI - 847325 ( Boehringer Ingelheim )、E - 6201 ( エーザイ株式会社 )、GDC - 0623 ( Hoffmann - La Roche )、GDC - 0973 ( コピメチニブ ) ( Hoffmann - La Roche )、L783277 ( Merck )、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162 ( Array BioPharma )、PD098059 ( 2 - ( 2' - アミノ - 3' - メトキシフェニル ) - オキサナフタレン - 4 - オン ) ( Pfizer )、PD184352 ( CI - 1040 ) ( Pfizer )、PD - 0325901 ( Pfizer )、PD318088 ( Pfizer )、PD334581 ( Pfizer )、6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ ) - 4 - ( 4 - フェノキシ - フェニルアミノ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、4 - [ 3 - クロロ - 4 - ( 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イルスルファニル ) - フェニルアミノ ] - 6 - メトキシ - 7 - ( 3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ ) - キノリン - 3 - カルボニトリル、ピマセルチブ ( Santhera Pharmaceuticals )、RDEA119 ( Ardea Biosciences / Bayer )、レファメチニブ ( AstraZeneca )、RG422 ( 中外製薬株式会社 )、R0092210 ( Roche )、R04987655 ( Hoffmann - La Roche )、R05126766 ( Hoffmann - La Roche )、セルメチニブ ( AZD6244 ) ( AstraZeneca )、SL327 ( Sigma )、TAK - 733 ( 武田薬品工業株式会社 )、トラメチニブ ( 日本たばこ産業株式会社 )、U0126 ( 1, 4 - ジアミノ - 2, 3 - ジシアノ - 1, 4 - ピス ( 2 - アミノフェニルチオ ) ブタジエン ) ( Sigma )、WX - 554 ( Willex )、YopJ ポリペプチド ( Mittal ら、2010 年 )、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0111】

一部の実施形態によれば、RAF 阻害剤は、AAL881 ( Novartis )、AB - 024 ( Ambit Biosciences )、ARQ - 736 ( ArQule )、ARQ - 761 ( ArQule )、AZ628 ( Axon Medchem BV )、BAY43 - 9006 ソラフェニブ、BeiGene - 283 ( BeiGene )、BUB - 024 ( MLN2480 ) ( Sunesis & Takeda )、b - raf 阻害剤 ( Sareum )、BRAFKinaase 阻害剤 ( Sellexagen Therapeutics )、BRAFSiRNA313 ( tacaccagcaagctagatgca ) および 523 ( cctatcgttagagtcttccctg ) ( Liu ら、2007 年 )、CHIR - 265 ( Novartis )、CTT239065 ( Institute of Cancer Research )、ダブラフェニブ ( GSK2118436 )、DP - 4978 ( Deciphera Pharmaceuticals )、HM - 95573 ( Hanmi )、GDC - 0879 ( Genentech )、GW - 5074 ( Sigma Aldrich )、ISIS5132 ( Novartis )、L779450 ( Merck )、LBT613 ( Novartis )、LXH254 ( Novartis )、LErafAON ( NeoPharm, Inc. )、LGX - 818 ( Novartis )、パゾパニブ ( GlaxoSmithKline )、PLX3202 ( Plexxikon )、PLX4720 ( Plexxikon )、PLX5568 ( Plexxikon )、PLX3603 ( 第一三共株式会社 )、PLX8394 ( 第一三共株式会社 )、RAF - 265 ( Novartis )、RAF - 365 ( Novartis )、REDX0535 ( RedX Pharma Plc )、レゴラフェニブ ( Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc. )、R05126766 ( Hoffmann - La Roche )、SB - 590885 ( GlaxoSmithKline )



、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL-241 (Teligen)、ベムラフェニブ (RG7204またはPLX4032) (第一三共株式会社)、XL-281 (Exelixis)、ZM-336372 (AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0112】

一部の実施形態によれば、HDAC阻害剤は、アベキシノスタット (PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット (SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ペリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

10

#### 【0113】

一部の実施形態によれば、医薬組成物は、抗体またはその断片、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含む。

#### 【0114】

一部の実施形態によれば、抗体、その断片、またはそのコンジュゲートは、リツキシマブ (Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン (Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン (Kadcyla)、セツキシマブ (Erbix)、ペバシズマブ (Avastin)、イブリツモマブ (Zevalin)、ベドリズマブ (Entyvio)、イピリムマブ (Yervoy)、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、アレムツズマブ アテゾリズマブ (Tecentriq)、アベルマブ (Bavencio)、デュルバルマブ (Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ (Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

20

#### 【0115】

一部の実施形態によれば、細胞毒性剤は、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6-メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルビシン、エピルビシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

30

#### 【0116】

一部の実施形態によれば、毒素は、ジフテリア毒素またはその一部である。

#### 【0117】

一部の実施形態によれば、放射性核種は、I-125、At-211、Lu-177、Cu-67、I-131、Sm-153、Re-186、P-32、Re-188、In-114m、Y-90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

40

#### 【0118】

一部の実施形態によれば、免疫調節物質は、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002 (BMS-777

50

607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸-グアノシン(CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0119】

一部の実施形態によれば、放射線増感剤は、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0120】

一部の実施形態によれば、ホルモンは、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキササン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵巣刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクログン、成長ホルモン、インヒピン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リポトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン(Nolvadex)、アナストロゾール(Arimidex)、レトロゾール(Femara)、フルベストラント(Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0121】

一部の実施形態によれば、抗血管新生剤は、2-メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN-アルファ、IL-12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子-4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP-470、ziv-アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0122】

一部の実施形態によれば、追加の治療剤は、PI3K/Akt経路阻害剤である。

#### 【0123】

一部の実施形態によれば、PI3K/Akt経路阻害剤は、A-674563(CAS番号552325-73-2)、AGL2263、AMG-319(Amgen、Thousand Oaks、CA)、AS-041164(5-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イルメチレン-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-604850(5-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3]ジオキサソール-5-イルメチレン)-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-605240(5-キノキサリン-6-メチレン-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AT7867(CAS番号857531-00-1)、ベンズイミダゾール系、Genentech(Roche Holdings Inc.、South San Francisco、CA)、BML-257(CAS番号32387-96-5)、BVD-723、CAL-120(Gilead Sciences、Foster City、CA)、CAL-129(Gilead Sciences)、CAL-130(Gilead Sciences)、CAL-253(Gilead Sciences)、CAL-263(Gilead Sciences)、CAS

10

20

30

40

50

番号 612847-09-3、CAS 番号 681281-88-9、CAS 番号 75747-14-7、CAS 番号 925681-41-0、CAS 番号 98510-80-6、CCT128930 (CAS 番号 885499-61-6)、CH5132799 (CAS 番号 1007207-67-1)、CHR-4432 (Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA124 (CAS 番号 902779-59-3)、GS-1101 (CAL-101) (Gilead Sciences)、GSK690693 (CAS 番号 937174-76-0)、H-89 (CAS 番号 127243-85-0)、ホノキオール、IC87114 (Gilead Science)、IPI-145 (Intellikine Inc.)、KAR-4139 (Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR-4141 (Karus Therapeutics)、KIN-1 (Karus Therapeutics)、KT5720 (CAS 番号 108068-98-0)、ミルテホシン、MK-2206 二塩酸塩 (CAS 番号 1032350-13-2)、ML-9 (CAS 番号 105637-50-1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY-111A (NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PHT-427 (CAS 番号 1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤 - 2、Incozen (Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5 (Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3-ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK-90 (CAS 番号 677338-12-4)、SC-103980 (Pfizer, New York, NY)、SF-1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115 (Targen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X-339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL-499 (Evotec, H

amburg、Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0124】

一部の実施形態によれば、医薬組成物は、ERK阻害剤と追加の治療剤の両方を含む単位投薬形態である。

【0125】

一部の実施形態によれば、医薬組成物であるERK阻害剤は、第1の単位投薬形態にあり、追加の治療剤は、第1の単位投薬形態とは別個の第2の単位投薬形態にある。

【0126】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤および追加の治療剤は、被験体に同時投与される。

10

【0127】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤および追加の治療剤は、被験体に逐次的に投与される。

【0128】

一部の実施形態によれば、ERK阻害剤は、追加の治療剤の投与の前または後に被験体に投与される。

【0129】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体においてがんの影響を処置または改善するための方法であって、有効量のBVD-523またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与することを含む方法を提供する。

20

【0130】

一態様によれば、本開示は、被験体においてがんの影響を処置または改善するための方法であって、(a)非V600E/K BRAF変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと；(b)有効量のBVD-523またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与するステップとを含む方法を提供する。

【0131】

一態様によれば、本開示は、BVD-523またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、(a)被験体から生体試料を得るステップと；(b)試料をスクリーニングし、被験体为非V600E/K BRAF変異を有するかどうかを決定するステップとを含み、非V600E/K BRAF変異の存在が、被験体が、BVD-523またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法を提供する。

30

【0132】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量のBVD-523またはその薬学的に許容される塩を含む組成物を提供する。

【0133】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するためのキットであって、その使用のための指示と共にパッケージ化された請求項88、103および107のいずれか一項に記載の医薬組成物を含むキットを提供する。

40

【0134】

一部の実施形態によれば、RAF阻害剤は、エルロチニブ(Tarceva)、ゲフィチニブ(Iressa)、メシル酸イマチニブ(Gleevec)、ラパチニブ(Tyverb)、リンゴ酸スニチニブ(Sutent)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0135】

一部の実施形態によれば、RAF阻害剤は、LXH254(Novartis)、PL

50

X 3 6 0 3 ( 第一三共株式会社 )、P L X 8 3 9 4 ( 第一三共株式会社 )、R E D X 0 5 3 5 ( R e d X P h a r m a P l c )、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 1 3 6 】

一部の実施形態によれば、H D A C 阻害剤は、ポリノスタット、パノピノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 1 3 7 】

一部の実施形態によれば、抗体、その断片、またはそのコンジュゲートは、リツキシマブ ( R i t u x a n )、プレントキシマブベドチン ( A d c e t r i z )、アドトラズマブエムタンシン ( K a d c y l a )、イピリムマブ ( Y e r v o y )、ニボルマブ ( O p d i v o )、ペンブロリズマブ ( K e y t r u d a )、アレムツズマブ アテゾリズマブ ( T e c e n t r i q )、デュルバルマブ ( I m f i n z i )、オファツムマブ、オビヌツズマブ ( G a z y v a )、パニツムマブ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【 0 1 3 8 】

一部の実施形態によれば、P I 3 K / A k t 経路阻害剤は B V D - 7 2 3 である。

特定の実施形態では、例えば以下の項目が提供される。

( 項目 1 )

非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための方法であって、有効量の E R K 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を前記被験体に投与することを含む、方法。

( 項目 2 )

前記 E R K 阻害剤が、B V D - 5 2 3、S C H - 7 2 2 9 8 4 ( M e r c k & C o . )、S C H - 7 7 2 9 8 4 ( M e r c k & C o . )、S C H - 9 0 0 3 5 3 ( M K - 8 3 5 3 ) ( M e r c k & C o . )、L Y 3 2 1 4 9 9 6 ( L i l l y )、A E Z S - 1 4 0 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 1 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 6 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、L T T - 4 6 2 ( N o v a r t i s )、R G - 7 8 4 2 ( G e n e n t e c h )、C C - 9 0 0 0 3 ( C e l g e n e )、K I N - 4 0 5 0 ( K i n e n t i a )、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 に記載の方法。

( 項目 3 )

前記 E R K 阻害剤が B V D - 5 2 3 である、項目 1 に記載の方法。

( 項目 4 )

前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異が、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである、項目 1 に記載の方法。

( 項目 5 )

前記キナーゼ活性化変異が、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 E、G 4 6 4 R、G 4 6 4 V、G 4 6 6 A、G 4 6 9 A、N 5 8 1 S、E 5 8 6 K、F 5 9 5 L、L 5 9 7 Q、L 5 9 7 R、L 5 9 7 S、L 5 9 7 V、A 5 9 8 V、T 5 9 9 E、V 6 0 0 R、K 6 0 1 E、S 6 0 2 D、A 7 2 8 V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 に記載の方法。

( 項目 6 )

前記キナーゼ不全変異が、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 に記載の方法。

( 項目 7 )

前記キナーゼ不明変異が、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 K 6 0 1 d e l i n s E、S 6

10

20

30

40

50

05I、Q609L、E611Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目4に記載の方法。

(項目8)

前記非V600E/K BRAF変異が、D594、G469、K601E、L597、T599重複、L485W、F247L、G466V、BRAF融合、BRAF-AGAP3再配列、BRAFエクソン15スプライスバリエーション、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目1に記載の方法。

(項目9)

前記被験体が哺乳動物である、項目1に記載の方法。

(項目10)

前記哺乳動物が、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される、項目9に記載の方法。

(項目11)

前記哺乳動物がヒトである、項目9に記載の方法。

(項目12)

前記がんが、固形腫瘍がんまたは血液がんである、項目1に記載の方法。

(項目13)

前記がんが、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膀胱がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、膵臓癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される、項目1に記載の方法。

(項目14)

前記がんが、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される、項目13に記載の方法。

(項目15)

MEK阻害剤、RAF阻害剤、HDAC阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を、前記被験体に投与することをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目16)

前記MEK阻害剤が、炭疽毒素、アントロキノール(Golden Biotechnology)、ARRY-142886(6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド)(Array BioPharma)、ARRY-438162(Array BioPharma)、ピニメチニブ(MEK162、ARRY-1662)、AS-1940477(アステラス製薬株式会社)、AS-703988(Merck KGaA)、ベンタマピモド(Merck KGaA)、BI-847325(Boehringer Ingelheim)、E-6201(エーザイ株式会社)、GDC-0623(Hoffmann-La Roche)、GDC-0973(コピメチニブ)(Hoffmann-La Roche)、L783277(Merck)、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162(Array BioPharma)、PD098059(2-(2'-アミノ-3'-メトキシフェニル)-オキサナフタレン-4-オン)(Pfizer)、PD184352(CI-1040)(Pfizer)、PD-0325901(Pfizer)、PD318088(Pfizer)、PD334581(Pfizer)、6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、4-[3-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-フェニルアミノ]-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-キノリン-3-カルボニトリル、ピマセルチブ(Santhera Pharmaceuticals)、RDEA119(Ardea Biosciences/Bayer)、レファメチニブ(AstraZeneca)、RG422(中外製薬株式会社)、R0092210(Roche)、R04987655(Hoffmann-La Roche)、R051

10

20

30

40

50

26766 (Hoffmann - La Roche)、セルメチニブ (AZD6244) (AstraZeneca)、SL327 (Sigma)、TAK-733 (武田薬品工業株式会社)、トラメチニブ (日本たばこ産業株式会社)、U0126 (1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス (2-アミノフェニルチオ) ブタジエン) (Sigma)、WX-554 (Wilex)、YopJポリペプチド (Mittalら、2010年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目15に記載の方法。

(項目17)

前記RAF阻害剤が、AAL881 (Novartis)、AB-024 (Ambit Biosciences)、ARQ-736 (ArQule)、ARQ-761 (ArQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43-9006 ソラフェニブ、BeiGene-283 (BeiGene)、BUB-024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b-raf阻害剤 (Sareum)、BRAF キナーゼ阻害剤 (Selexagen Therapeutics)、BRAF siRNA313 (tacaccagcaagctagatgca) および523 (cctatcgttagagtcttctctg) (Liuら、2007年)、CHIR-265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP-4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573 (Hanmi)、GDC-0879 (Genentech)、GW-5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、LERafAON (NeoPharm, Inc.)、LGX-818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxikon)、PLX4720 (Plexxikon)、PLX5568 (Plexxikon)、PLX3603 (第一三共株式会社)、PLX8394 (第一三共株式会社)、RAF-265 (Novartis)、RAF-365 (Novartis)、REDX0535 (RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766 (Hoffmann - La Roche)、SB-590885 (GlaxoSmithKline)、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL-241 (Teligene)、ベムラフェニブ (RG7204 または PLX4032) (第一三共株式会社)、XL-281 (Exelixis)、ZM-336372 (AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目15に記載の方法。

(項目18)

前記HDAC阻害剤が、アベキシノスタット (PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノピノスタット、ブラシノスタット (SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目15に記載の方法。

(項目19)

抗体、抗体断片、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を前記被験体に投与することをさらに含む、項目1に記載の方法。

(項目20)

前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ (Rituxan)

10

20

30

40

50

、ブレンツキシマブベドチン (Adcetriz)、アドラスツズマブエムタンシン (Kadcyla)、セツキシマブ (Erbix)、ペバシズマブ (Avastin)、イブリツモマブ (Zevalin)、ベドリズマブ (Entyvio)、イビリムマブ (Yervoy)、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、アテムツズマブ アテゾリズマブ (Tecentriq)、アベルマブ (Bavencio)、デュルバルマブ (Imfinzi)、B - 701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ (Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI - 754091、OREG - 103、COM - 701、BI - 754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 21)

前記細胞毒性剤が、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキシソルピシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 - メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カベシタピン、ゲムシタピン、デシタピン、ビンカアルカロイド、パクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempira)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 22)

前記毒素が、ジフテリア毒素またはその一部である、項目 19 に記載の方法。

(項目 23)

前記放射性核種が、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 24)

前記免疫調節物質が、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG - 3、IMP - 321、JCAR - 014、ASLAN - 002 (BMS - 777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL - 2、IL - 7、IL - 12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 25)

前記放射線増感剤が、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 26)

前記ホルモンが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロ

10

20

30

40

50



エピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 27)

前記抗血管新生剤が、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 19 に記載の方法。

(項目 28)

前記追加の治療剤が、PI3K / Akt 経路阻害剤である、項目 19 に記載の方法。

(項目 29)

前記 PI3K / Akt 経路阻害剤が、A - 674563 (CAS 番号 552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS 番号 857531 - 00 - 1)、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc., South San Francisco, CA)、BML - 257 (CAS 番号 32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences, Foster City, CA)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gilead Sciences)、CAL - 263 (Gilead Sciences)、CAS 番号 612847 - 09 - 3、CAS 番号 681281 - 88 - 9、CAS 番号 75747 - 14 - 7、CAS 番号 925681 - 41 - 0、CAS 番号 98510 - 80 - 6、CCT128930 (CAS 番号 885499 - 61 - 6)、CH5132799 (CAS 番号 1007207 - 67 - 1)、CHR - 4432 (Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA124 (CAS 番号 902779 - 59 - 3)、GS - 1101 (CAL - 101) (Gilead Sciences)、GSK690693 (CAS 番号 937174 - 76 - 0)、H - 89 (CAS 番号 127243 - 85 - 0)、ホノキオール、IC87114 (Gilead Science)、IPI - 145 (Intellikine Inc.)、KAR - 4139 (Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR - 4141 (Karus Therapeutics)、KIN - 1 (Karus Therapeutics)、KT5720 (CAS 番号 108068 - 98 - 0)、ミルテホシン、MK - 2206 二塩酸塩 (CAS 番号 1032350 - 13 - 2)、ML - 9 (CAS 番号 105637 - 50 - 1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY - 111A (NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PHT - 427 (CAS 番号 1191951 - 57 - 1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤 - 2、Incozen (

10

20

30

40

50

Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 5 (Roche Holdings Inc.)、PI3 - アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3 - デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3 - ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK - 90 (CAS 番号 677338-12-4)、SC - 103980 (Pfizer, New York, NY)、SF - 1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH - 5、SH - 6、テトラヒドロクルクミン、TG100 - 115 (Targegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X - 339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL - 499 (Evotech, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 28 に記載の方法。

10

20

30

(項目 30)

被験体において、がんの影響を処置または改善するための方法であって、

(a) 非 V600E/K BRAF 変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと;

(b) 有効量の ERK 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を前記被験体に投与するステップと

を含む、方法。

(項目 31)

40

前記 ERK 阻害剤が、BVD - 523、SCH - 722984 (Merck & Co.)、SCH - 772984 (Merck & Co.)、SCH - 900353 (MK - 8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、AEZS - 140 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 131 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 136 (Aeterna Zentaris)、LTT - 462 (Novartis)、RG - 7842 (Genentech)、CC - 90003 (Celgene)、KIN - 4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 30 に記載の方法。

(項目 32)

前記 ERK 阻害剤が BVD - 523 である、項目 30 に記載の方法。

50

( 項目 3 3 )

前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異が、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 4 )

前記キナーゼ活性化変異が、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 E、G 4 6 4 R、G 4 6 4 V、G 4 6 6 A、G 4 6 9 A、N 5 8 1 S、E 5 8 6 K、F 5 9 5 L、L 5 9 7 Q、L 5 9 7 R、L 5 9 7 S、L 5 9 7 V、A 5 9 8 V、T 5 9 9 E、V 6 0 0 R、K 6 0 1 E、S 6 0 2 D、A 7 2 8 V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 5 )

前記キナーゼ不全変異が、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 6 )

前記キナーゼ不明変異が、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 K 6 0 1 d e l i n s E、S 6 0 5 I、Q 6 0 9 L、E 6 1 1 Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 3 3 に記載の方法。

( 項目 3 7 )

前記被験体が哺乳動物である、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 3 8 )

前記哺乳動物が、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 3 9 )

前記哺乳動物がヒトである、項目 3 7 に記載の方法。

( 項目 4 0 )

前記がんが、固形腫瘍がんまたは血液がんである、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 4 1 )

前記がんが、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膀胱がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、膵臓膵腺癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 4 2 )

前記がんが、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される、項目 4 1 に記載の方法。

( 項目 4 3 )

ステップ ( a ) が、

( i ) 前記被験体から生体試料を得るステップと；

( i i ) 前記試料をスクリーニングし、前記被験体が非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を有するかどうかを決定するステップとを含む、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 4 4 )

M E K 阻害剤、R A F 阻害剤、H D A C 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤を、前記被験体に投与することをさらに含む、項目 3 0 に記載の方法。

( 項目 4 5 )

前記 M E K 阻害剤が、炭疽毒素、アントロキノール ( G o l d e n B i o t e c h n o l o g y )、A R R Y - 1 4 2 8 8 6 ( 6 - ( 4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ ) - 7 - フルオロ - 3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 ( 2 - ヒドロキシ - エトキシ ) - アミド ) ( A r r a y B i o P h a r m a )、A R R Y - 4 3

10

20

30

40

50

8162 (Array BioPharma)、ビニメチニブ (MEK162、ARRY-1662)、AS-1940477 (アステラス製薬株式会社)、AS-703988 (Merck KGaA)、ベンタマビモド (Merck KGaA)、BI-847325 (Boehringer Ingelheim)、E-6201 (エーザイ株式会社)、GDC-0623 (Hoffmann-La Roche)、GDC-0973 (コビメチニブ) (Hoffmann-La Roche)、L783277 (Merck)、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162 (Array BioPharma)、PD098059 (2-(2'-アミノ-3'-メトキシフェニル)-オキサナフタレン-4-オン) (Pfizer)、PD184352 (CI-1040) (Pfizer)、PD-0325901 (Pfizer)、PD318088 (Pfizer)、PD334581 (Pfizer)、6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、4-[3-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-フェニルアミノ]-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-キノリン-3-カルボニトリル、ピマセルチブ (Santhera Pharmaceuticals)、RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer)、レファメチニブ (AstraZeneca)、RG422 (中外製薬株式会社)、R0092210 (Roche)、R04987655 (Hoffmann-La Roche)、R05126766 (Hoffmann-La Roche)、セルメチニブ (AZD6244) (AstraZeneca)、SL327 (Sigma)、TAK-733 (武田薬品工業株式会社)、トラメチニブ (日本たばこ産業株式会社)、U0126 (1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス(2-アミノフェニルチオ)ブタジエン) (Sigma)、WX-554 (Wilex)、YopJポリペプチド (Mittalら、2010年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目44に記載の方法。

10

20

(項目46)

前記RAF阻害剤が、AAL881 (Novartis)、AB-024 (Ambit Biosciences)、ARQ-736 (ArQule)、ARQ-761 (ArQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43-9006 ソラフェニブ、BeiGene-283 (BeiGene)、BUB-024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b-raf阻害剤 (Sareum)、BRAFシRNA A313 (tacaccagcaagcctagatgca) および 523 (cctatcgttagagtcttctctg) (Liuら、2007年)、CHIR-265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP-4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573 (Hanmi)、GDC-0879 (Genentech)、GW-5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、LErafAON (NeoPharm, Inc.)、LGX-818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxikon)、PLX4720 (Plexxikon)、PLX5568 (Plexxikon)、PLX3603 (第一三共株式会社)、PLX8394 (第一三共株式会社)、RAF-265 (Novartis)、RAF-365 (Novartis)、REDX0535 (RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、R05126766 (Hoffmann-La Roche)、SB-590885 (GlaxoSmithKline)、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL-241 (Teligene

30

40

50

)、ベムラフェニブ(RG7204またはPLX4032)(第一三共株式会社)、XL-281(Exelixis)、ZM-336372(AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目44に記載の方法。

(項目47)

前記HDAC阻害剤が、アベキシノスタット(PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット(SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ペリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目44に記載の方法。

10

(項目48)

抗体またはその断片、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、項目30に記載の方法。

(項目49)

前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、セツキシマブ(Erbix)、ベバシズマブ(Avastin)、イブリツモマブ(Zevalin)、ベドリズマブ(Entyvio)、イピリムマブ(Yervoy)、ニボルマブ(Opdivo)、ペンブロリズマブ(Keytruda)、アレムツズマブ、アテゾリズマブ(Tecentriq)、アベルマブ(Bavencio)、デュルバルマブ(Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ(Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目48に記載の方法。

20

(項目50)

前記細胞毒性剤が、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキソルビシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6-メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5-フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル(Taxol)、ドセタキセル(Taxotere)、イキサベピロン(Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目48に記載の方法。

30

(項目51)

前記毒素が、ジフテリア毒素またはその一部である、項目48に記載の方法。

40

(項目52)

前記放射性核種が、I-125、At-211、Lu-177、Cu-67、I-131、Sm-153、Re-186、P-32、Re-188、In-114m、Y-90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目48に記載の方法。

(項目53)

前記免疫調節物質が、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002(BMS-777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸-グアノシン(CpG)、免疫チ

50

エックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 4)

前記放射線増感剤が、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記ホルモンが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 6)

前記抗血管新生剤が、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ペバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラン、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNF - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 7)

前記追加の治療剤が、PI3K / Akt 経路阻害剤である、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 8)

前記 PI3K / Akt 経路阻害剤が、A - 674563 (CAS 番号 552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS 番号 857531 - 00 - 1)、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc., South San Francisco, CA)、BML - 257 (CAS 番号 32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences, Foster City, CA)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gilead Science s)、CAL - 263 (Gilead Sciences)、CAS 番号 612847 - 09 - 3、CAS 番号 681281 - 88 - 9、CAS 番号 75747 - 14 - 7、CAS 番号 925681 - 41 - 0、CAS 番号 98510 - 80 - 6、CCT128930

10

20

30

40

50

(CAS番号885499-61-6)、CH5132799(CAS番号1007207-67-1)、CHR-4432(Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA124(CAS番号902779-59-3)、GS-1101(CAL-101)(Gilead Sciences)、GSK690693(CAS番号937174-76-0)、H-89(CAS番号127243-85-0)、ホノキオール、IC87114(Gilead Science)、IPI-145(Intellikine Inc.)、KAR-4139(Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR-4141(Karus Therapeutics)、KIN-1(Karus Therapeutics)、KT5720(CAS番号108068-98-0)、ミルテホシン、MK-2206二塩酸塩(CAS番号1032350-13-2)、ML-9(CAS番号105637-50-1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY-111A(NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PHT-427(CAS番号1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA(Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen(Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤-2、Incozen(Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5(Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-2(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-ガンマ阻害剤Evotec(Evotec)、PI3-ガンマ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG)、PI3-ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1(Intellikine Inc.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1(Intellikine Inc.)、ピクチリシブ(Roche Holdings Inc.)、PIK-90(CAS番号677338-12-4)、SC-103980(Pfizer, New York, NY)、SF-1126(Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115(Targegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X-339(Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL-499(Evotec, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目57に記載の方法。

10

20

30

40

50

( 項目 5 9 )

E R K 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、

( a ) 前記被験体から生体試料を得るステップと；

( b ) 前記試料をスクリーニングし、前記被験体が非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を有するかどうかを決定するステップと

を含み、

前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異の存在が、前記被験体が E R K 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法。

( 項目 6 0 )

前記 E R K 阻害剤が、B V D - 5 2 3、S C H - 7 2 2 9 8 4 ( M e r c k & C o . )、S C H - 7 7 2 9 8 4 ( M e r c k & C o . )、S C H - 9 0 0 3 5 3 ( M K - 8 3 5 3 ) ( M e r c k & C o . )、L Y 3 2 1 4 9 9 6 ( L i l l y )、A E Z S - 1 4 0 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 1 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、A E Z S - 1 3 6 ( A e t e r n a Z e n t a r i s )、L T T - 4 6 2 ( N o v a r t i s )、R G - 7 8 4 2 ( G e n e n t e c h )、C C - 9 0 0 0 3 ( C e l g e n e )、K I N - 4 0 5 0 ( K i n e n t i a )、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 1 )

前記 E R K 阻害剤が B V D - 5 2 3 である、項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 2 )

前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異が、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである、項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 3 )

前記キナーゼ活性化変異が、R 4 6 2 I、I 4 6 3 S、G 4 6 4 E、G 4 6 4 R、G 4 6 4 V、G 4 6 6 A、G 4 6 9 A、N 5 8 1 S、E 5 8 6 K、F 5 9 5 L、L 5 9 7 Q、L 5 9 7 R、L 5 9 7 S、L 5 9 7 V、A 5 9 8 V、T 5 9 9 E、V 6 0 0 R、K 6 0 1 E、S 6 0 2 D、A 7 2 8 V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 6 2 に記載の方法。

( 項目 6 4 )

前記キナーゼ不全変異が、G 4 6 6 E、G 4 6 6 R、G 4 6 6 V、Y 4 7 2 C、K 4 8 3 M、D 5 9 4 A、D 5 9 4 E、D 5 9 4 G、D 5 9 4 H、D 5 9 4 N、D 5 9 4 V、G 5 9 6 R、T 5 9 9 A、S 6 0 2 A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 6 2 に記載の方法。

( 項目 6 5 )

前記キナーゼ不明変異が、T 4 4 0 I、S 4 6 7 L、G 4 6 9 E、G 4 6 9 R、G 4 6 9 S、G 4 6 9 V、L 5 8 4 F、L 5 8 8 F、V 6 0 0 K 6 0 1 d e l i n s E、S 6 0 5 I、Q 6 0 9 L、E 6 1 1 Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 6 2 に記載の方法。

( 項目 6 6 )

前記被験体が哺乳動物である、項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 6 7 )

前記哺乳動物が、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される、項目 6 6 に記載の方法。

( 項目 6 8 )

前記哺乳動物がヒトである、項目 6 6 に記載の方法。

( 項目 6 9 )

前記がんが、固形腫瘍がんまたは血液がんである、項目 5 9 に記載の方法。

( 項目 7 0 )

前記がんが、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺がん、直腸結腸がん、前立腺がん、膣

10

20

30

40

50



がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される、項目 59 に記載の方法。

(項目 71)

前記がんが、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される、項目 70 に記載の方法。

(項目 72)

ERK 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を、非 V600E/K BRAF 変異を有する被験体に投与することをさらに含む、項目 59 に記載の方法。

(項目 73)

MEK 阻害剤、RAF 阻害剤、HDAC 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも 1 つの追加の治療剤を、前記被験体に投与することをさらに含む、項目 72 に記載の方法。

(項目 74)

前記 MEK 阻害剤が、炭疽毒素、アントロキノール (Golden Biotechnology)、ARRY-142886 (6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド) (Array BioPharma)、ARRY-438162 (Array BioPharma)、ピニメチニブ (MEK162、ARRY-1662)、AS-1940477 (アステラス製薬株式会社)、AS-703988 (Merck KGaA)、ベンタマビモド (Merck KGaA)、BI-847325 (Boehringer Ingelheim)、E-6201 (エーザイ株式会社)、GDC-0623 (Hoffmann-La Roche)、GDC-0973 (コピメチニブ) (Hoffmann-La Roche)、L783277 (Merck)、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162 (Array BioPharma)、PD098059 (2-(2'-アミノ-3'-メトキシフェニル)-オキサナフタレン-4-オン) (Pfizer)、PD184352 (CI-1040) (Pfizer)、PD-0325901 (Pfizer)、PD318088 (Pfizer)、PD334581 (Pfizer)、6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、4-[3-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-フェニルアミノ]-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-3-カルボニトリル、ピマセルチブ (Santhera Pharmaceuticals)、RDEA119 (Ardea Biosciences/Bayer)、レファメチニブ (AstraZeneca)、RG422 (中外製薬株式会社)、R0092210 (Roche)、R04987655 (Hoffmann-La Roche)、R05126766 (Hoffmann-La Roche)、セルメチニブ (AZD6244) (AstraZeneca)、SL327 (Sigma)、TAK-733 (武田薬品工業株式会社)、トラメチニブ (日本たばこ産業株式会社)、U0126 (1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス(2-アミノフェニルチオ)ブタジエン) (Sigma)、WX-554 (Wilex)、YopJ ポリペプチド (Mittalら、2010年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 73 に記載の方法。

(項目 75)

前記 RAF 阻害剤が、AAL881 (Novartis)、AB-024 (Ambit Biosciences)、ARQ-736 (ArQule)、ARQ-761 (ArQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43-9006 ソラフェニブ、BeiGene-283 (BeiGene)、BUB-024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b-raf 阻害剤 (Sareum)、BRAF キナーゼ阻害剤 (Selexagen Therapeutics)、BRAF siRNA313 (tacaccagcaagctagatgca) および 523 (cctatc

10

20

30

40

50

gttagaggtccttcctg) (Liuら、2007年)、CHIR-265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP-4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573 (Hanmi)、GDC-0879 (Genentech)、GW-5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、LERafAON (NeoPharm, Inc.)、LGX-818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxikon)、PLX4720 (Plexxikon)、PLX5568 (Plexxikon)、PLX3603 (第一三共株式会社)、PLX8394 (第一三共株式会社)、RAF-265 (Novartis)、RAF-365 (Novartis)、REDX0535 (RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766 (Hoffmann-La Roche)、SB-590885 (GlaxoSmithKline)、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL-241 (Teligene)、ベムラフェニブ (RG7204またはPLX4032) (第一三共株式会社)、XL-281 (Exelixis)、ZM-336372 (AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目73に記載の方法。

10

20

(項目76)

前記HDAC阻害剤が、アベキシノスタット (PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ポリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット (SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ペリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目73に記載の方法。

(項目77)

抗体、抗体断片、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を、非V600E/K BRAF変異を有する前記被験体に投与することをさらに含む、項目72に記載の方法。

30

(項目78)

前記抗体またはその断片が、リツキシマブ (Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン (Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン (Kadcyla)、セツキシマブ (Erbibitux)、ベバシズマブ (Avastin)、イブリツモマブ (Zevalin)、ペドリズマブ (Entyvio)、イピリムマブ (Yervoy)、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、アレムツズマブ、アテゾリズマブ (Tecentriq)、アベルマブ (Bavencio)、デュルバルマブ (Imfinzi)、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ (Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目77に記載の方法。

40

(項目79)

前記細胞毒性剤が、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキシソルピシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 -

50

メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタビン、ゲムシタビン、デシタビン、ピンカアルカロイド、パクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempira)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

(項目 80)

前記毒素が、ジフテリア毒素またはその一部である、項目 77 に記載の方法。

(項目 81)

前記放射性核種が、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

10

(項目 82)

前記免疫調節物質が、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002 (BMS-777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

(項目 83)

前記放射線増感剤が、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

20

(項目 84)

前記ホルモンが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミュー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslode x)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

30

40

(項目 85)

前記抗血管新生剤が、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ベバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 77 に記載の方法。

(項目 86)

50

前記追加の治療剤が、PI3K/Akt経路阻害剤である、項目77に記載の方法。  
(項目87)

前記PI3K/Akt経路阻害剤が、A-674563(CAS番号552325-73-2)、AGL2263、AMG-319(Amgen、Thousand Oaks、CA)、AS-041164(5-ベンゾ[1,3] ジオキソール-5-イルメチレン-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-604850(5-(2,2-ジフルオロ-ベンゾ[1,3] ジオキソール-5-イルメチレン)-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AS-605240(5-キノキサリン-6-メチレン-1,3-チアゾリジン-2,4-ジオン)、AT7867(CAS番号857531-00-1)、ベンズイミダゾール系、Genentech(Roche Holdings Inc.、South San Francisco、CA)、BML-257(CAS番号32387-96-5)、BVD-723、CAL-120(Gilead Sciences、Foster City、CA)、CAL-129(Gilead Sciences)、CAL-130(Gilead Sciences)、CAL-253(Gilead Science s)、CAL-263(Gilead Sciences)、CAS番号612847-09-3、CAS番号681281-88-9、CAS番号75747-14-7、CAS番号925681-41-0、CAS番号98510-80-6、CCT128930(CAS番号885499-61-6)、CH5132799(CAS番号1007207-67-1)、CHR-4432(Chroma Therapeutics、Ltd.、Abingdon、UK)、FPA124(CAS番号902779-59-3)、GS-1101(CAL-101)(Gilead Sciences)、GSK690693(CAS番号937174-76-0)、H-89(CAS番号127243-85-0)、ホノキオール、IC87114(Gilead Science)、IPI-145(Intellikine Inc.)、KAR-4139(Karus Therapeutics、Chilworth、UK)、KAR-4141(Karus Therapeutics)、KIN-1(Karus Therapeutics)、KT5720(CAS番号108068-98-0)、ミルテホシン、MK-2206二塩酸塩(CAS番号1032350-13-2)、ML-9(CAS番号105637-50-1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY-111A(NormOxys Inc.、Brighton、MA)、ペリフォシン、PHT-427(CAS番号1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA(Merck & Co.、Whitehouse Station、NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen(Incozen Therapeutics、Pvt. Ltd.、Hydrabad、India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤-2、Incozen(Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche(Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5(Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics(Pathway Therapeutics Ltd.、South San Francisco、CA)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG、Heidelberg、Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc.、La Jolla、CA)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-2(Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome(Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine(Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine(Intellik

10

20

30

40

50

ine Inc.)、PI3 - デルタ / ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ / ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3 - ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3K デルタ / ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、PI3K デルタ / ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK - 90 (CAS 番号 677338 - 12 - 4)、SC - 103980 (Pfizer, New York, NY)、SF - 1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH - 5、SH - 6、テトラヒドロクルクミン、TG100 - 115 (Targegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X - 339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL - 499 (Evotech, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 86 に記載の方法。

10

(項目 88)

非 V600E / K BRAF 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量の ERK 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

20

(項目 89)

前記 ERK 阻害剤が、BVD - 523、SCH - 722984 (Merck & Co.)、SCH - 772984 (Merck & Co.)、SCH - 900353 (MK - 8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、LY3214996 (Lilly)、AEZS - 140 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 131 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 136 (Aeterna Zentaris)、LTT - 462 (Novartis)、RG - 7842 (Genentech)、CC - 90003 (Celgene)、KIN - 4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 88 に記載の医薬組成物。

30

(項目 90)

前記 ERK 阻害剤が BVD - 523 である、項目 88 に記載の医薬組成物。

(項目 91)

前記非 V600E / K BRAF 変異が、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、またはキナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである、項目 88 に記載の医薬組成物。

(項目 92)

前記キナーゼ活性化変異が、R462I、I463S、G464E、G464R、G464V、G466A、G469A、N581S、E586K、F595L、L597Q、L597R、L597S、L597V、A598V、T599E、V600R、K601E、S602D、A728V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 91 に記載の医薬組成物。

40

(項目 93)

前記キナーゼ不全変異が、G466E、G466R、G466V、Y472C、K483M、D594A、D594E、D594G、D594H、D594N、D594V、G596R、T599A、S602A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 91 に記載の医薬組成物。

(項目 94)

前記キナーゼ不明変異が、T440I、S467L、G469E、G469R、G469S、G469V、L584F、L588F、V600\_K601delinsE、S6

50

05I、Q609L、E611Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目91に記載の医薬組成物。

(項目95)

前記被験体が哺乳動物である、項目88に記載の医薬組成物。

(項目96)

前記哺乳動物が、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される、項目95に記載の医薬組成物。

(項目97)

前記哺乳動物がヒトである、項目95に記載の医薬組成物。

(項目98)

前記がんが、固形腫瘍がんまたは血液がんである、項目88に記載の医薬組成物。

(項目99)

前記がんが、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺癌、直腸結腸がん、前立腺がん、膵がん、血管肉腫、非小細胞肺癌、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、膵臓嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される、項目88に記載の医薬組成物。

(項目100)

前記がんが、小腸がん、非小細胞肺癌、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される、項目99に記載の医薬組成物。

(項目101)

経口でまたは注射によって前記被験体に投与される、項目88に記載の医薬組成物。

(項目102)

錠剤として前記被験体に投与される、項目88に記載の医薬組成物。

(項目103)

MEK阻害剤、RAF阻害剤、HDAC阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含む、項目88に記載の医薬組成物。

(項目104)

前記MEK阻害剤が、炭疽毒素、アントロキノール(Golden Biotechnology)、ARRY-142886(6-(4-ブromo-2-クロロ-フェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシ-エトキシ)-アミド)(Array BioPharma)、ARRY-438162(Array BioPharma)、ピニメチニブ(MEK162、ARRY-1662)、AS-1940477(アステラス製薬株式会社)、AS-703988(Merck KGaA)、ベンタマビモド(Merck KGaA)、BI-847325(Boehringer Ingelheim)、E-6201(エーザイ株式会社)、GDC-0623(Hoffmann-La Roche)、GDC-0973(コピメチニブ)(Hoffmann-La Roche)、L783277(Merck)、炭疽毒素の致死因子部分、MEK162(Array BioPharma)、PD098059(2-(2'-アミノ-3'-メトキシフェニル)-オキサナフタレン-4-オン)(Pfizer)、PD184352(CI-1040)(Pfizer)、PD-0325901(Pfizer)、PD318088(Pfizer)、PD334581(Pfizer)、6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-4-(4-フェノキシ-フェニルアミノ)-キノリン-3-カルボニトリル、4-[3-クロロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルスルファニル)-フェニルアミノ]-6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロボキシ)-キノリン-3-カルボニトリル、ピマセルチブ(Santhera Pharmaceuticals)、RDEA119(Ardea Biosciences/Bayer)、レファメチニブ(AstraZeneca)、RG422(中外製薬株式会社)、R0092210(Roche)、R04987655(Hoffmann-La Roche)、R05126766(Hoffmann-La Roche)、セルメチニブ(AZD6244)

10

20

30

40

50

(AstraZeneca)、SL327(Sigma)、TAK-733(武田薬品工業株式会社)、トラメチニブ(日本たばこ産業株式会社)、U0126(1,4-ジアミノ-2,3-ジシアノ-1,4-ビス(2-アミノフェニルチオ)ブタジエン)(Sigma)、WX-554(Wilex)、YopJポリペプチド(Mittalら、2010年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目103に記載の医薬組成物。

(項目105)

前記RAF阻害剤が、AAL881(Novartis)、AB-024(Ambit Biosciences)、ARQ-736(ArQule)、ARQ-761(ArQule)、AZ628(Axon Medchem BV)、BAY43-9006ソラフェニブ、BeiGene-283(BeiGene)、BUB-024(MLN2480)(Sunesis & Takeda)、b-raf阻害剤(Sareum)、BRAFキナーゼ阻害剤(Selexagen Therapeutics)、BRAFsiRNA313(tacaccagcaagctagatgca)および523(ccctatcgttagagtcttctctg)(Liuら、2007年)、CHIR-265(Novartis)、CTT239065(Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ(GSK2118436)、DP-4978(Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573(Hanmi)、GDC-0879(Genentech)、GW-5074(Sigma Aldrich)、ISIS5132(Novartis)、L779450(Merck)、LBT613(Novartis)、LXH254(Novartis)、LErafAON(Neopharm, Inc.)、LGX-818(Novartis)、パゾパニブ(GlaxoSmithKline)、PLX3202(Plexxikon)、PLX4720(Plexxikon)、PLX5568(Plexxikon)、PLX3603(第一三共株式会社)、PLX8394(第一三共株式会社)、RAF-265(Novartis)、RAF-365(Novartis)、REDX0535(RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ(Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766(Hoffmann-La Roche)、SB-590885(GlaxoSmithKline)、SB699393(GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ(Onyx Pharmaceuticals)、TAK632(武田薬品工業株式会社)、TL-241(Teligene)、ベムラフェニブ(RG7204またはPLX4032)(第一三共株式会社)、XL-281(Exelixis)、ZM-336372(AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目103に記載の医薬組成物。

(項目106)

前記HDAC阻害剤が、アベキシノスタット(PCI-24781)、ギビノスタット、エンチノスタット、ボリノスタット、CI-994、CUDC-101、エンチノスタット、BML-210、M344、NVP-LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット(SB939)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目103に記載の医薬組成物。

(項目107)

抗体またはその断片、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤をさらに含む、項目88に記載の医薬組成物。

(項目108)

前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ(Rituxan)、ブレンツキシマブベドチン(Adcetriz)、アドトラスツズマブエムタンシン(Kadcyla)、セツキシマブ(Erbixux)、ペバシズマブ(Avastin)

10

20

30

40

50

、イブリツモマブ (Zevalin)、ベドリズマブ (Entyvio)、イビリマブ (Yervoy)、ニボルマブ (Opdivo)、ペンブロリズマブ (Keytruda)、アテムツズマブ アテゾリズマブ (Tecentriq)、アベルマブ (Bavencio)、デュルバルマブ (Imfinzi)、B - 701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ (Gazyva)、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI - 754091、OREG - 103、COM - 701、BI - 754111、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目107に記載の医薬組成物。

(項目109)

前記細胞毒性剤が、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキソルピシン、ダウノルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 - メルカプトプリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カベシタピン、ゲムシタピン、デシタピン、ピンカアルカロイド、バクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixemptra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルビシン、エピルビシン、ブレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目107に記載の医薬組成物。

(項目110)

前記毒素が、ジフテリア毒素またはその一部である、項目107に記載の医薬組成物。

(項目111)

前記放射性核種が、I - 125、At - 211、Lu - 177、Cu - 67、I - 131、Sm - 153、Re - 186、P - 32、Re - 188、In - 114m、Y - 90、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目107に記載の医薬組成物。

(項目112)

前記免疫調節物質が、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF)、LAG - 3、IMP - 321、JCAR - 014、ASLAN - 002 (BMS - 777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL - 2、IL - 7、IL - 12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトシンリン酸 - グアノシン (CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目107に記載の医薬組成物。

(項目113)

前記放射線増感剤が、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラパザミン、トランスクロセチン酸ナトリウム、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目107に記載の医薬組成物。

(項目114)

前記ホルモンが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドセリン、エリスロポエチン、卵胞刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラクトゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロ

10

20

30

40

50



ン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、カルシジオール、タモキシフェン (Nolvadex)、アナストロゾール (Arimidex)、レトロゾール (Femara)、フルベストラント (Faslodex)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 107 に記載の医薬組成物。

(項目 115)

前記抗血管新生剤が、2 - メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ペバシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN - アルファ、IL - 12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子 - 4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNP - 470、ziv - アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 107 に記載の医薬組成物。

10

(項目 116)

前記追加の治療剤が、PI3K / Akt 経路阻害剤である、項目 107 に記載の医薬組成物。

(項目 117)

前記 PI3K / Akt 経路阻害剤が、A - 674563 (CAS 番号 552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen, Thousand Oaks, CA)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS 番号 857531 - 00 - 1)、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc., South San Francisco, CA)、BML - 257 (CAS 番号 32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences, Foster City, CA)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gilead Science s)、CAL - 263 (Gilead Sciences)、CAS 番号 612847 - 09 - 3、CAS 番号 681281 - 88 - 9、CAS 番号 75747 - 14 - 7、CAS 番号 925681 - 41 - 0、CAS 番号 98510 - 80 - 6、CCT128930 (CAS 番号 885499 - 61 - 6)、CH5132799 (CAS 番号 1007207 - 67 - 1)、CHR - 4432 (Chroma Therapeutics, Ltd., Abingdon, UK)、FPA124 (CAS 番号 902779 - 59 - 3)、GS - 1101 (CAL - 101) (Gilead Sciences)、GSK690693 (CAS 番号 937174 - 76 - 0)、H - 89 (CAS 番号 127243 - 85 - 0)、ホノキオール、IC87114 (Gilead Science)、IPI - 145 (Intellikine Inc.)、KAR - 4139 (Karus Therapeutics, Chilworth, UK)、KAR - 4141 (Karus Therapeutics)、KIN - 1 (Karus Therapeutics)、KT5720 (CAS 番号 108068 - 98 - 0)、ミルテホシン、MK - 2206 二塩酸塩 (CAS 番号 1032350 - 13 - 2)、ML - 9 (CAS 番号 105637 - 50 - 1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY - 111A (NormOxys Inc., Brighton, MA)、ペリフォシン、PHT - 427 (CAS 番号 1191951 - 57 - 1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, NJ)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤 - 2、Incozen

20

30

40

50

(Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche - 5 (Roche Holdings Inc.)、PI3 - アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3 - デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, CA)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics - 2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3 - ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3 - ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3 - ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、PI3K デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine - 1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK - 90 (CAS 番号 677338 - 12 - 4)、SC - 103980 (Pfizer, New York, NY)、SF - 1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, IN)、SH - 5、SH - 6、テトラヒドロクルクミン、TG100 - 115 (Targegen Inc., San Diego, CA)、トリシリピン、X - 339 (Xcovery, West Palm Beach, FL)、XL - 499 (Evotech, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 116 に記載の医薬組成物。

(項目 118)

前記 ERK 阻害剤と前記追加の治療剤の両方を含む単位投薬形態である、項目 103 または 107 に記載の医薬組成物。

(項目 119)

前記 ERK 阻害剤が、第 1 の単位投薬形態にあり、前記追加の治療剤が、前記第 1 の単位投薬形態とは別個の第 2 の単位投薬形態にある、項目 103 または 107 に記載の医薬組成物。

(項目 120)

前記 ERK 阻害剤および前記追加の治療剤が、前記被験体に同時投与される、項目 103 または 107 に記載の医薬組成物。

(項目 121)

前記 ERK 阻害剤および前記追加の治療剤が、前記被験体に逐次的に投与される、項目 103 または 107 に記載の医薬組成物。

(項目 122)

前記 ERK 阻害剤が、前記追加の治療剤の投与の前または後に前記被験体に投与される、項目 121 に記載の医薬組成物。

(項目 123)

非 V600E / K BRAF 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改

10

20

30

40

50

善するための方法であって、有効量の B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を前記被験体に投与することを含む、方法。

( 項目 1 2 4 )

被験体において、がんの影響を処置または改善するための方法であって、

( a ) 非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと；

( b ) 有効量の B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を前記被験体に投与するステップとを含む、方法。

( 項目 1 2 5 )

B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、

( a ) 前記被験体から生体試料を得るステップと；

( b ) 前記試料をスクリーニングし、前記被験体が、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を有するかどうかを決定するステップとを含む、

前記非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異の存在が、前記被験体が B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法。

( 項目 1 2 6 )

非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための医薬組成物であって、薬学的に許容される担体または希釈剤および有効量の B V D - 5 2 3 またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

( 項目 1 2 7 )

非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するためのキットであって、その使用のための指示と共にパッケージ化された項目 8 8 、 1 0 3 および 1 0 7 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む、キット。

( 項目 1 2 8 )

前記 R A F 阻害剤が、エルロチニブ ( T a r c e v a ) 、ゲフィチニブ ( I r e s s a ) 、メシル酸イマチニブ ( G l e e v e c ) 、ラパチニブ ( T y v e r b ) 、リンゴ酸スニチニブ ( S u t e n t ) 、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 5 、 4 4 、 7 3 、または 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 2 9 )

前記 R A F 阻害剤が、L X H 2 5 4 ( N o v a r t i s ) 、 P L X 3 6 0 3 ( 第一三共株式会社 ) 、 P L X 8 3 9 4 ( 第一三共株式会社 ) 、 R E D X 0 5 3 5 ( R e d X P h a r m a P l c ) 、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 5 、 4 4 、 7 3 、または 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 3 0 )

前記 H D A C 阻害剤が、ポリノスタット、パノピノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 5 、 4 4 、 7 3 、または 1 0 3 に記載の方法。

( 項目 1 3 1 )

前記抗体、その断片、またはそのコンジュゲートが、リツキシマブ ( R i t u x a n ) 、ブレンツキシマブベドチン ( A d c e t r i z ) 、アドトラスツズマブエムタンシン ( K a d c y l a ) 、イピリムマブ ( Y e r v o y ) 、ニボルマブ ( O p d i v o ) 、ペンブロリズマブ ( K e y t r u d a ) 、アテムツズマブ アテゾリズマブ ( T e c e n t r i q ) 、デュルバルマブ ( I m f i n z i ) 、オフアツムマブ、オビヌツズマブ ( G a z y v a ) 、パニツムマブ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される、項目 1 9 、 4 8 、または 1 0 7 に記載の方法。

( 項目 1 3 2 )

前記 P I 3 K / A k t 経路阻害剤が B V D - 7 2 3 である、項目 2 8 、 5 7 、 8 7 、ま

10

20

30

40

50

たは 1 1 6 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【 0 1 3 9 】

【図 1】図 1 は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ ( M A P K ) 経路の概略図である。

【 0 1 4 0 】

【図 2】図 2 は、B V D - 5 2 3 で処置された患者における応答を示す図である。R E C I S T v 1 . 1 によって測定される疾患を有する全ての患者が含まれる。患者には、研究処置のうちの 1 回またはそれを超える用量が与えられ、1 回を超えるオントリートメント腫瘍評価を受けた。応答を、各標的病変の最長直径の和におけるベースラインからの変化として測定した。実線は、R E C I S T v 1 . 1 による部分奏効に関する閾値を示す。略語：G B M、膠芽腫；N S C L C、非小細胞肺癌；C R C、直腸結腸がん。各患者のがんと関連する異型 B R A F 変異が示される。

10

【 0 1 4 1 】

【図 3】図 3 は、群によって分類されるスイマープロットでの処置期間を示す図である。群 1 のメンバーは、M A P K 経路阻害剤で以前に処置されたことがない、直腸結腸がん ( C R C ) および非小細胞肺癌 ( N S C L C ) 以外の任意の腫瘍タイプにおいて任意の B R A F 変異を有する任意の患者である。群 2 のメンバーは、M A P K 経路阻害剤で以前に処置されたことがない、C R C において任意の B R A F 変異を有する患者である。群 3 のメンバーは、M A P K 阻害剤に対して不応性である、B R A F V 6 0 0 E / K 変異を有する腫瘍を有する患者である。群 6 のメンバーは、N S C L C に存在する任意の B R A F 変異を有する患者である。図 3 で示されるように、被験体ごとに 1 つの水平の棒によって表されるとおり 2 8 名全ての患者が含まれる。各群における被験体ごとの処置期間は、群の上端 ( 最も長い処置期間 ) から下端 ( 最も短い処置期間 ) まで示される。横軸は、患者に行われた研究期間を日数で表す。図 3 は、R E C I S T v 1 . 1 に従って、患者ごとに達成された応答のタイプも示す ( ひし形 = 部分奏効；円形 = 安定病態；垂直の棒 = 進行性疾患；三角形 = 評価されなかった ) 。

20

【 0 1 4 2 】

【図 4】図 4 は、B R A F 変異によって分類されたスイマープロットでの処置期間を示す。R E C I S T v 1 . 1 応答基準に関して測定された 2 8 名全ての患者、さらに R E C I S T v 1 . 1 によって評価されなかった追加の患者が含まれる ( ひし形 = 部分奏効；円形 = 安定病態；垂直の棒 = 進行性疾患；三角形 = 評価されなかった ) 。

30

【発明を実施するための形態】

【 0 1 4 3 】

一態様によれば、本開示は、非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する被験体において、がんの影響を処置または改善するための方法であって、有効量の E R K 阻害剤またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与することを含む方法を提供する。

【 0 1 4 4 】

本明細書において使用する場合、被験体におけるがんに関連する「V 6 0 0 E / K B R A F 変異」という用語、およびこれらの文法上の変形形態は、ヒト B R A F ( 配列番号 2 ) をコードする遺伝子において非同義置換変異を含み、B R A F のアミノ酸 6 0 0 位においてアミノ酸バリリン ( V ) のグルタミン酸 ( E ) またはリシン ( K ) による置換が生じたがん細胞を意味する。本明細書において使用する場合、被験体におけるがんに関連する「非 V 6 0 0 E / K B R A F 変異を保有する」という用語、およびこれらの文法上の変形形態は、がん細胞が、V 6 0 0 E / K B R A F 変異ではない体細胞変異を含むことを意味する。本明細書において使用する場合、全ての B R A F 変異は、ヒト野生型配列 ( 配列番号 2 ) を基準とする。他の種由来のこれらのオルソログも本明細書において検討する。

40

【 0 1 4 5 】

本明細書において使用する場合、「処置する」、「処置すること」、「処置」という用語およびこれらの文法上の変形形態は、個々の被験体をプロトコール、レジメン、方法ま

50

たは治療法に供することを意味し、被験体、例えば患者において生理学的応答または転帰を得ることが望ましい。特に、本発明の方法および組成物を使用し、疾患症状の発症を遅らせることも、疾患または状態の発病を遅延させることも、疾患発症の進行を止めることもあり得る。しかし、全ての処置された被験体が特定の処置プロトコル、レジメン、方法または治療法に応答するわけではない場合があるため、処置は、所望の生理学的応答または転帰が、それぞれ全ての被験体または被験体集団、例えば患者集団で達成されることを必要としない。したがって、所与の被験体または被験体集団、例えば患者集団が処置に対して応答できないことも、十分に応答できないこともあり得る。

【 0 1 4 6 】

本明細書において使用する場合、「改善する」、「改善すること」という用語およびこれらの文法上の変形形態は、被験体における疾患の症状の重症度を低下させることを意味する。

10

【 0 1 4 7 】

本明細書において使用する場合、「被験体」は、哺乳動物、好ましくはヒトである。ヒトに加えて、本発明の範囲内の哺乳動物の分類としては、例えば、家畜、飼育動物、実験動物などがある。家畜の一部の例としては、ウシ、ブタ、ウマ、ヤギなどがある。飼育動物の一部の例としては、イヌ、ネコなどがある。実験動物の一部の例としては、霊長類、ラット、マウス、ウサギ、モルモットなどがある。

【 0 1 4 8 】

本明細書において使用する場合、本明細書において開示する化合物または組成物の「有効量」または「治療有効量」という用語は、被験体に投与したときに、本明細書において述べるような有益もしくは所望の結果をもたらすために十分な化合物または組成物の量である。有効な投薬形態、投与様式、および投薬量は、経験的に決定されてもよく、そのような決定を行うことは当技術分野の範囲内である。投薬量は、投与経路、排泄速度、処置期間、投与される任意の他の薬物の正体、哺乳動物、例えばヒト患者の年齢、サイズ、および種、ならびに医学および獣医学の技術分野において周知の因子などに伴って変化すると予想されることは当業者によって理解される。全般的に、本発明による化合物または組成物の好適な用量は、所望の効果をもたらすために有効な最も低い用量の組成物の量と予想される。本発明の化合物または組成物の有効用量を、2つ、3つ、4つ、5つ、6つまたはそれより多い分割用量として投与し、1日を通して適切な間隔で個別に投与してもよい。

20

30

【 0 1 4 9 】

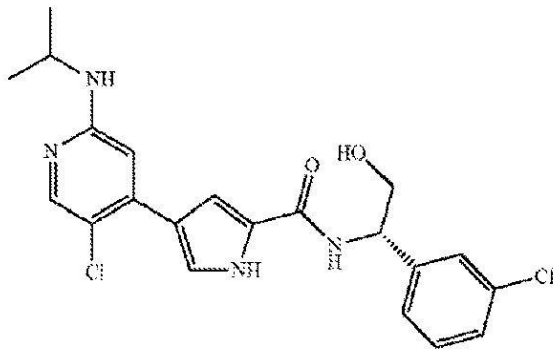
一部の実施形態によれば、ERK阻害剤は、BVD - 523、SCH - 722984 (Merck & Co.)、SCH - 772984 (Merck & Co.)、SCH - 900353 (MK - 8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、AEZS - 140 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 131 (Aeterna Zentaris)、AEZS - 136 (Aeterna Zentaris)、LTT - 462 (Novartis)、RG - 7842 (Genentech)、CC - 90003 (Celgene)、KIN - 4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。一部の実施形態によれば、ERK阻害剤はBVD - 523である。

40

【 0 1 5 0 】

本発明において、BVD - 523は、式(I)による化合物：

## 【化 1】



10

## 【 0 1 5 1】

およびこれらの薬学的に許容される塩である。BVD - 523は、極めて強力な、選択的、可逆的、ATP競合ERK1/2阻害剤である。BVD - 523は、例えば、米国特許第7,354,939号で開示される方法に従って合成してもよく、その特許は参照により組み込まれるものとする。BVD - 523の鏡像異性体および両鏡像異性体のラセミ混合物も、本発明の範囲内で検討される。BVD - 523は、例えば、特有の、SCH772984などのある特定の他のERK1/2阻害剤とは異なると考えられる作用機序を有するERK1/2阻害剤である。例えば、SCH772984などの他のERK1/2阻害剤は、ERKの自己リン酸化を阻害するが(Morrisら、2013年)、BVD - 523は、ERKを自己リン酸化させ、同時にERKを依然として阻害する。

20

## 【 0 1 5 2】

一部の実施形態によれば、被験体のがんは、BRAF遺伝子において体細胞変異を有する。本明細書において使用する場合、「体細胞変異」は、胚細胞になる運命にない任意の細胞において発生する変化を意味する。変異は、例えば、置換、欠失、挿入、または融合であってもよい。以下の表1は、サンガーデータベースで示されるようなBRAF変異の分布概要を示す。

30

40

50

【表 1】

表 1

BRAF 変異の分布概要		
変異のタイプ	変異体試料	百分率
ナンセンス置換	23	0.07
ミスセンス置換	32955	99.07
同義置換	80	0.24
インフレーム挿入	25	0.08
フレームシフト挿入	1	0.00
インフレーム欠失	13	0.04
フレームシフト欠失	5	0.02
複合	39	0.12
その他	172	0.52
合計	33263	100

## 【0153】

BRAF 変異は、およそ 66% の黒色腫において認められ (Davies ら、2002 年; Brose ら、2002 年; Hockett ら、2007 年)、他のがんでは百分率は比較的低く、甲状腺腫瘍は 36% であり、結腸がんは 10% である (Xu ら、2003 年; Franssen ら、2004 年)。最も一般的な BRAF 変異は、バリンがグルタミン酸で置換されることによってヒト野生型タンパク質キナーゼ (配列番号 2) のアミノ酸 600 で生じ、変異体 B-Raf V600E となり、これが BRAF 変異の約 80% を占める (Davies ら、2002 年; Hocker ら、2007 年)。B-Raf V600E キナーゼドメインは、野生型 B-Raf の基礎活性と比較してキナーゼ活性が 500 倍高い (Wan ら、2004 年)。黒色腫において同定される他の BRAF 変異の中で、V600K および V600D/R も一般的であり、全ての BRAF 変異の 16% および 3% にそれぞれ相当する (Long ら、2011 年)。黒色腫に加えて、BRAF 変異は、甲状腺乳頭状癌、卵巣癌、および直腸結腸癌を含む多くの他のがんにおいても一般的である (Wellbrock ら、2004 年)。一研究において、BRAF スプライスバリエント (エクソン 14 および 15 がスプライシングされている) は、5/24 (21%) の直腸結腸がん細胞株において認められる (Seth ら、2009 年)。

## 【0154】

サンガーデータベースから得た以下の表 2 は、ヒト腫瘍における BRAF 変異の分布および頻度を示す。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2

原発組織	特有の変異試料	全特有の試料	変異%
NS	1071	1788	59.90
副腎	3	155	1.94
自立神経節	3	703	0.43
胆道	36	684	5.26
骨	5	284	1.76
胸部	27	2297	1.18
中枢神経系	206	3297	6.25
頸部	6	473	1.27
子宮内膜	40	2510	1.59
眼	70	732	9.56
卵管	0	2	0
胃腸管(位置不確定)	5	514	0.97
生殖管	4	54	7.41
造血およびリンパ組織	507	5388	9.41
腎臓	34	959	3.55
大腸	8301	67530	12.29
肝臓	18	618	2.91
肺	293	11249	2.60
髄膜	0	74	0
食道	5	927	0.54
卵巣	312	3922	7.96
脾臓	16	1089	1.47
上皮小体	0	20	0
陰茎	0	28	0
腹膜	0	37	0
下垂体	1	115	0.87
胎盤	0	2	0
胸膜	3	148	2.03
前立腺	25	1483	1.69
唾液腺	1	131	0.76
皮膚	7245	16943	42.76
小腸	12	251	4.78
軟組織	45	2160	2.08
胃	11	1473	0.75
睾丸	7	251	2.79
胸腺	0	50	0
甲状腺	14929	38002	39.28
上部気道消化管 (Upper aerodigestive tract)	14	1352	1.04
尿路	8	612	1.31

【表 2 - 2】

原発組織	特有の変異試料	全特有の試料	変異%
膣	0	1	0
外陰部(Vuvla)	0	3	0
合計	33263	168311	19.76

【0 1 5 5】

以下の表 3 は、選択された B R A F の核酸およびアミノ酸配列を示す。これらの配列は

10

20

30

40

50



、変異体 B R A F 遺伝子型を有する被験体を同定するための方法において（以下に示す方法などにおいて）使用してもよい。

【表 3 - 1】

表 3

配列番号	核酸またはポリペプチド	生物	他の情報
1	核酸	ヒト	
2	ポリペプチド	ヒト	
3	核酸	ラット( <i>Rattus norvegicus</i> )	
4	ポリペプチド	ラット( <i>Rattus norvegicus</i> )	
5	核酸	マウス、 <i>Mus musculus</i>	
6	ポリペプチド	マウス、 <i>Mus musculus</i>	
7	核酸	ウサギ、 <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
8	ポリペプチド	ウサギ、 <i>Oryctolagus cuniculus</i>	
9	核酸	モルモット、 <i>Cavia porcellus</i>	
10	ポリペプチド	モルモット、 <i>Cavia porcellus</i>	
11	核酸	イヌ、 <i>Canis lupus familiaris</i>	バリエント x1
12	ポリペプチド	イヌ、 <i>Canis lupus familiaris</i>	バリエント x1
13	核酸	イヌ、 <i>Canis lupus familiaris</i>	バリエント x2
14	ポリペプチド	イヌ、 <i>Canis lupus familiaris</i>	バリエント x2
15	核酸	ネコ、 <i>Felis catus</i>	
16	ポリペプチド	ネコ、 <i>Felis catus</i>	
17	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X1
18	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X1
19	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X2
20	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X2
21	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X3
22	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X3
23	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X4
24	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X4
25	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X5
26	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X5
27	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X6
28	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X6
29	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X7
30	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X7
31	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X8
32	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X8
33	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X9

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

配列番号	核酸またはポリペプチド	生物	他の情報
34	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X9
35	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X10
36	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X10
37	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X11
38	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント X11
39	核酸	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント 2
40	ポリペプチド	ウシ、 <i>Bos taurus</i>	バリエント 2
41	核酸	ウマ、 <i>Equus caballus</i>	
42	ポリペプチド	ウマ、 <i>Equus caballus</i>	
43	核酸	ニワトリ、 <i>Gallus gallus</i>	
44	ポリペプチド	ニワトリ、 <i>Gallus gallus</i>	

10

## 【0156】

上記の同定された B R A F 遺伝子などの核酸における変異を同定するための方法は、当技術分野において公知である。核酸は、生体試料から得てもよい。本発明において、生体試料としては、これらに限定されるものではないが、血液、血漿、尿、皮膚、唾液、および生検材料がある。生体試料は、慣用的な手順および当技術分野において公知の方法によって被験体から得られる。

20

## 【0157】

変異を同定するための方法の非限定的な例としては、P C R、シークエンシング、ハイブリッド捕捉、溶液内捕捉、分子反転プローブ、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (F I S H) アッセイ、およびこれらの組み合わせがある。

## 【0158】

さまざまなシークエンシング法が当技術分野において公知である。これらとしては、これらに限定されないが、サンガーシークエンシング (ジデオキシシークエンシングとも称される)、および例えば Metzker 2005 年で開示されるようなさまざまな合成によるシークエンシング (sequencing-by-synthesis: SBS) 法、ハイブリダイゼーションによるシークエンシング、ライゲーションによるシークエンシング (例えば国際公開第 2005021786 号)、分解によるシークエンシング (例えば米国特許第 5,622,824 号および同第 6,140,053 号)、ならびにナノポアシークエンシング (これは Oxford Nanopore Technologies、UK から市販されている) がある。ディープシークエンシング技術では、配列における所与のヌクレオチドが、シークエンシングプロセス中に 1 回を超えて読み取られる。ディープシークエンシング技術は、例えば、米国特許出願公開第 20120264632 号および国際公開第 2012125848 号で開示される。

30

40

## 【0159】

変異を検出するための P C R に基づく方法は、当技術分野において公知であり、P C R 増幅を用いる。ここでは、試料における各標的配列は、特有の配列特異的プライマーの対応する対を有する。例えば、ポリメラーゼ連鎖反応 - 制限断片長多型 (P C R - R F L P) 法は、ゲノム配列が P C R によって増幅された後に変異を迅速に検出することを可能にする。変異は、特定の制限エンドヌクレアーゼを用いて消化することによって判別され、電気泳動によって同定される。例えば、O t a ら、2007 年を参照されたい。変異はまた、リアルタイム P C R を使用して検出してもよい。例えば、国際出願公開第 2012046981 号を参照されたい。

50

## 【0160】

ハイブリッド捕捉法は、当技術分野において公知であり、例えば、米国特許出願公開第20130203632号ならびに米国特許第8,389,219号および同第8,288,520号で開示される。これらの方法は、ユーザ設計のオリゴヌクレオチドに対する標的ゲノム領域の選択的ハイブリダイゼーションに基づく。ハイブリダイゼーションは、高密度または低密度マイクロアレイ上に固定されたオリゴヌクレオチド（アレイ上捕捉）に対するもので有り得、または溶液相ハイブリダイゼーションは、リガンド（例えばビオチン）で改変されたオリゴヌクレオチドに対するもので有り得、その後、それをビーズなどの固体表面へ固定化することができる（溶液内捕捉）。

## 【0161】

分子反転プローブ（MIP）法は、当技術分野において公知であり、例えば、Absalanら、2008年で開示されている。このような方法は、遺伝子型判定のための特別な「パドロック（padlock）」プローブであるMIP分子を使用する（Nilssonら、1994年）。MIP分子は、特定領域、ユニバーサル配列、制限部位およびTag（インデックス）配列（16～22bp）を含有する直鎖状オリゴヌクレオチドである。そのような方法では、MIPは、目的の遺伝子マーカー／SNPの付近で直接ハイブリダイズする。MIP法はまた、ゲノムDNAへ並行してハイブリダイズする多数の「パドロック」プローブセットを使用してもよい（Hardenbolら、2003年）。完全に一致する場合、ゲノム相同領域は、立体配置で反転が行われることによってライゲーションされ（技術の名称が示唆するように）、環状分子が作製される。最初の制限後、全ての分子は、ユニバーサルプライマーを用いて増幅される。アンプリコンは再び制限され、マイクロアレイ上でハイブリダイゼーションするための短い断片が確保される。生成された短い断片は標識され、Tag配列を介してアレイ上のcTag（インデックスのための相補的ストランド）へハイブリダイズされる。Tag-cTag二本鎖が形成された後、シグナルが検出される。

## 【0162】

一部の実施形態によれば、非V600E/K BRAF変異は、キナーゼ活性化変異、キナーゼ不全変異、キナーゼ不明変異、およびこれらの組み合わせである。本明細書において使用する場合、「キナーゼ活性化変異」という用語、およびこれらの文法上の変形形態は、変異が、野生型キナーゼと比較して高いキナーゼ活性を変異したキナーゼにもたらすことを意味する。本明細書において使用する場合、「キナーゼ不全変異」という用語、およびこれらの文法上の変形形態は、変異が、野生型キナーゼと比較して低いキナーゼ活性を変異したキナーゼにもたらすことを意味する。本明細書において使用する場合、「キナーゼ不明変異」という用語、およびこれらの文法上の変形形態は、変異体キナーゼの活性が不明であること、または変異したキナーゼの活性が、野生型キナーゼのキナーゼ活性とほぼ同等であることを意味する（Zheng, G.ら、Clinical detection and categorization of uncommon and concomitant mutations involving BRAF、BMC Cancer、（2015年）15巻：779頁を参照されたく、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれるものとする）。

## 【0163】

一部の実施形態によれば、BRAFキナーゼ活性化変異は、R462I、I463S、G464E、G464R、G464V、G466A、G469A、N581S、E586K、F595L、L597Q、L597R、L597S、L597V、A598V、T599E、V600R、K601E、S602D、A728V、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。一部の実施形態によれば、BRAFキナーゼ不全変異は、G466E、G466R、G466V、Y472C、K483M、D594A、D594E、D594G、D594H、D594N、D594V、G596R、T599A、S602A、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。一部の実施形態によれば、BRAFキナーゼ不明変異は、T440I、S467L、G469E、G469R、G4

69S、G469V、L584F、L588F、V600\_K601delinsE、S605I、Q609L、E611Q、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。本明細書において使用する場合、全てのBRAF変異は、ヒト野生型配列（配列番号2）に基づく。他の種由来のこれらのオルソログも、本明細書において検討される。

#### 【0164】

本発明において、非V600E/K BRAF変異を処置するための方法および組成物は、単一の変異および1つまたは複数の変異を保有する疾患状態に対して有効である。実際に、本明細書において開示される（または以下で同定された）任意の単一の変異または変異の任意の組み合わせ（例えば、非V600E/K変異の任意の組み合わせまたは非V600E/K変異とV600E/K変異との任意の組み合わせ）は、組成物を用いてまたは本発明の方法に従って処置されてもよい。

10

#### 【0165】

一部の実施形態によれば、非V600E/K BRAF変異は、D594、G469、K601E、L597、T599重複、L485W、F247L、G466V、BRAF融合、BRAF-AGAP3再配列、BRAFエクソン15スプライスバリエーション、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0166】

本明細書において使用する場合、アミノ酸置換変異に関する表記は、野生型アミノ酸；位置；置換されたアミノ酸（例えば、K601E）のクローズド形式を含む。本明細書において使用する場合、アミノ酸置換に関する表記も、野生型アミノ酸；位置（例えばG469）のオープンエンド形式を含む。本明細書において使用する場合、オープンエンドの表記は、任意のアミノ酸の置換を含む。例えば、G469変異は、アミノ酸A、R、N、D、C、Q、E、H、I、L、K、M、F、P、S、T、W、Y、Vのいずれかによる469位でのグリシンの置換を開示する。また、本明細書において使用する場合、クローズド表記は、任意のアミノ酸、好ましくは記載の置換されたアミノ酸による置換を含む。例えば、K601E変異は、アミノ酸A、R、N、D、C、Q、E、G、H、I、L、M、F、P、S、T、W、Y、Vのいずれかによる、より好ましくはアミノ酸Eによる601位でのリシンの置換を開示する。本明細書において使用する場合、クローズド表示の使用は、具体的に述べられるアミノ酸置換に対して開示内容を限定すると理解するべきではない。

20

30

#### 【0167】

一部の実施形態によれば、非V600E/K BRAF変異を保有するがんを含む被験体は、哺乳動物である。一部の実施形態によれば、哺乳動物は、ヒト、霊長類、家畜、および飼育動物からなる群より選択される。一部の実施形態によれば、哺乳動物はヒトである。

#### 【0168】

一部の態様によれば、本開示は、固形がんと血液がんの両方を提供する。固形がんの非限定的な例としては、副腎皮質癌、肛門がん、膀胱がん、骨がん（骨肉腫など）、脳がん、乳がん、カルチノイドがん、癌腫、子宮頸がん、結腸がん、子宮内膜がん、食道がん、肝外胆管がん、ユーイングファミリーがん、頭蓋外胚細胞がん、眼のがん、胆嚢がん、胃がん、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛性腫瘍、頭頸部がん、下咽頭がん、島細胞癌、腎臓がん、大腸がん、喉頭がん、白血病、口唇および口腔がん、肝臓腫瘍/がん、肺腫瘍/がん、リンパ腫、悪性中皮腫、メルケル細胞癌、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄増殖性障害、鼻咽頭がん、神経芽細胞腫、口腔がん、口腔咽頭がん、骨肉腫、卵巣上皮がん、卵巣胚細胞がん、脾臓がん、副鼻腔および鼻腔がん、上皮小体がん、陰茎がん、下垂体がん、形質細胞新生物、前立腺がん、横紋筋肉腫、直腸がん、腎細胞がん、腎盂および尿管の移行細胞がん、唾液腺がん、セザリー症候群、皮膚がん（皮膚t-細胞リンパ腫、カポジ肉腫、肥満細胞腫瘍、および黒色腫など）、小腸がん、軟部組織肉腫、胃がん、精巣がん、胸腺腫、甲状腺がん、尿道がん、子宮がん、膣がん、外陰部がん、およびウィルムス腫瘍がある。

40

50

## 【 0 1 6 9 】

血液がんの例としては、これらに限定されるものではないが、白血病、例えば、成人 / 小児急性リンパ芽球性白血病、成人 / 小児急性骨髄性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、およびヘアリーセル白血病、リンパ腫、例えば、A I D S 関連リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人 / 小児ホジキンリンパ腫、菌状息肉腫、成人 / 小児非ホジキンリンパ腫、原発性中枢神経系リンパ腫、セザリー症候群、皮膚T細胞リンパ腫、およびワルデンストレームマクログロブリン血症、ならびに他の増殖性障害、例えば、慢性骨髄増殖性障害、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、多発性骨髄腫 / 形質細胞新生物、骨髄異形成症候群、および骨髄異形成 / 骨髄増殖性新生物がある。

## 【 0 1 7 0 】

一部の実施形態によれば、被験体のがんは、膠芽腫、黒色腫、胆管癌、小細胞肺がん、直腸結腸がん、前立腺がん、膣がん、血管肉腫、非小細胞肺がん、虫垂がん、扁平上皮がん、唾液腺管癌、腺様嚢胞癌、小腸がん、および胆嚢がんからなる群より選択される。好ましくは、がんは、小腸がん、非小細胞肺がん、胆嚢がん、および扁平上皮がんからなる群より選択される。

## 【 0 1 7 1 】

一部の態様によれば、本開示は、少なくとも1つの追加のマイトジェン活性化タンパク質キナーゼ ( M A P K ) 経路阻害剤を被験体に投与することを提供する。一部の実施形態によれば、少なくとも1つの追加の治療剤は、M E K 阻害剤、R A F 阻害剤、H D A C 阻害剤、E R K 阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

## 【 0 1 7 2 】

本明細書において使用する場合、「マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ ( M A P K ) 経路阻害剤」は、M A P K 経路においてタンパク質の活性、発現またはリン酸化を調節し、例えば減少させ、細胞成長を減少させるまたは細胞死を増加させる任意の物質である。

## 【 0 1 7 3 】

哺乳動物のM A P K カスケードの概要を図1に示す。M A P K 経路の詳細は、例えば、A k i n l e y e ら、2013年で概説される。簡潔には、図1におけるE R K 1 / 2 モジュール ( 薄紫色の囲み ) に関しては、M A P K 1 / 2 シグナル伝達カスケードは、受容体チロシンキナーゼ ( R T K ) へのリガンド結合によって活性化される。活性化された受容体は、アダプタータンパク質G r b 2 およびS O S をリクルートし、リン酸化し、次いで膜結合G T P a s e R a s と相互作用し、その活性化をもたらす。その活性化G T P 結合形態では、R a s は、R a f キナーゼ ( A - R a f 、 B - R a f 、 および C - R a f / R a F - 1 ) をリクルートし、活性化する。活性化されたR a f キナーゼは、M A P K 1 / 2 ( M K K 1 / 2 ) を活性化し、これは次いでE R K 1 / 2 の活性化配列T h r - G l u - T y r におけるトレオニンおよびチロシン残基のリン酸化を触媒する。J N K / p 3 8 モジュール ( 図1の黄色の囲み ) に関しては、M E K K 1 / 4 、 A S K 1 / 2 、 およびM L K 1 / 2 / 3 などの上流キナーゼであるM A P 3 K が、M A P 2 K 3 / 6 ( M K K 3 / 6 ) 、 M A P 2 K 4 ( M K K 4 ) 、 およびM A P 2 K 7 ( M K K 7 ) を活性化する。次いでこれらのM A P 2 K は、J N K 1 、 J N K 2 、 およびJ N K 3 を含むJ N K タンパク質キナーゼ、ならびにp 3 8 / / / を活性化する。これらの機能を実行するために、J N K は、c - J u n 、 A T F - 2 、 N F - A T c 1 、 H S F - 1 およびS T A T 3 を含むいくつかの転写因子を活性化する。E R K 5 モジュール ( 図1の青色の囲み ) に関しては、M A P 2 K 5 ( M K K 5 ) の上流キナーゼは、M E K K 2 およびM E K K 3 である。M E K 5 を最も特徴付ける下流標的はE R K 5 であり、サイズが他のM A P K の2倍であるために、ビッグM A P キナーゼ1 ( B M K 1 ) としても公知である。

## 【 0 1 7 4 】

M A P K 経路阻害剤の非限定的な例としては、R A S 阻害剤、R A F 阻害剤、M E K 阻害剤、E R K 1 / 2 阻害剤、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

## 【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

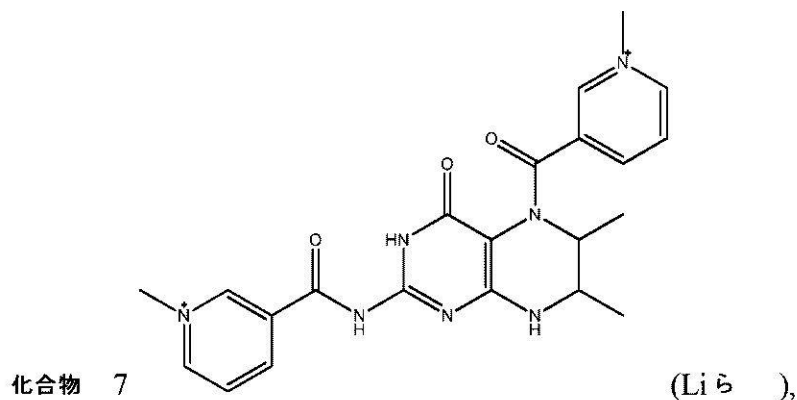
50

本明細書において使用する場合、「RAS阻害剤」は、(i)例えばRASへ結合することによってRASと直接相互作用し、(ii)RASの発現または活性を低下させる物質を意味する。非限定的な例示的RAS阻害剤としては、これらに限定されるものではないが、ファルネシル転移酵素阻害剤(例えば、ティピファルニブおよびロナファルニブなど)、ファルネシル基含有小分子(例えば、サリラシブおよびTLN-4601など)、Maurer(Maurerら、2012年)が開示するようなDCAI、Shima(Shimaら、2013年)が開示するようなKobe0065およびKobe2602、HBS3(Patgiriら、2011年)、ならびにAIK-4(Allinky)がある。

#### 【0176】

本明細書において使用する場合、「RAF阻害剤」は、(i)例えばRAFへ結合することによってRAFと直接相互作用し、(ii)例えばA-RAF、B-RAF、およびC-RAF(Raf-1)などのRAFの発現または活性を低下させる物質を意味する。非限定的な例示的RAF阻害剤としては

#### 【化2】



10

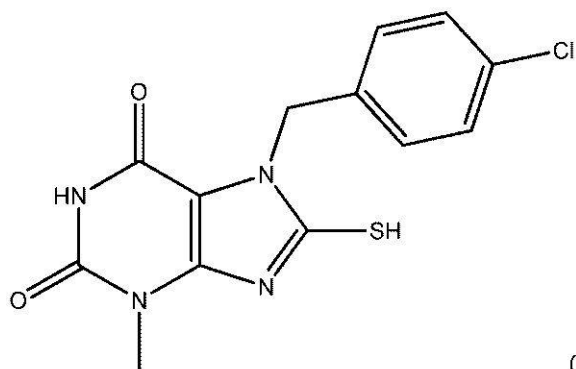
20

30

40

50

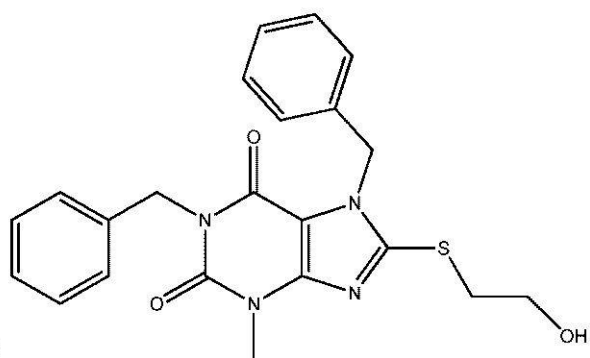
【化 3】



化合物 9

(同上),

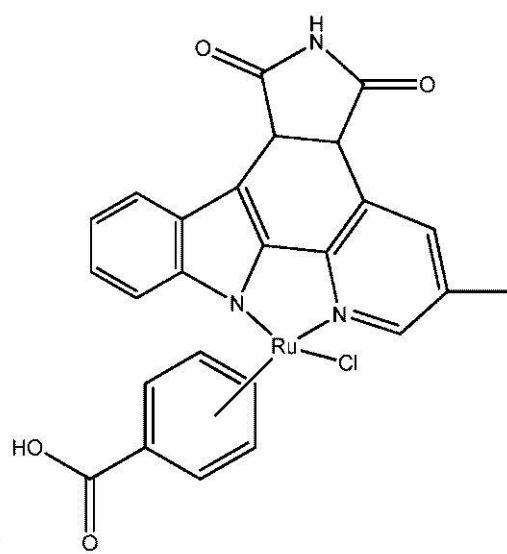
10



化合物 10

(同上),

20



化合物 13

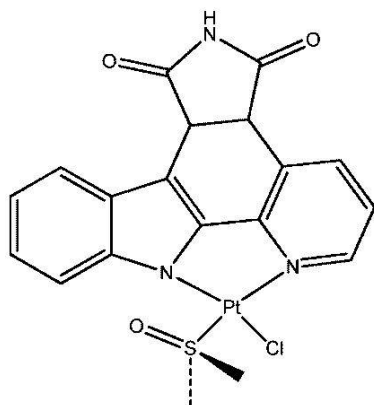
(同上),

30

40

50

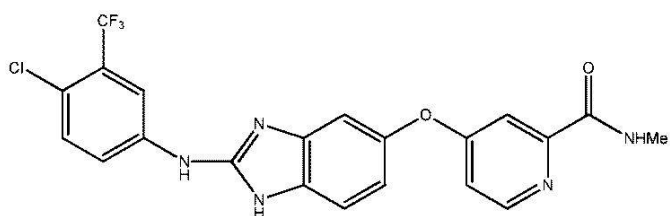
## 【化 4】



化合物 14

(同上),

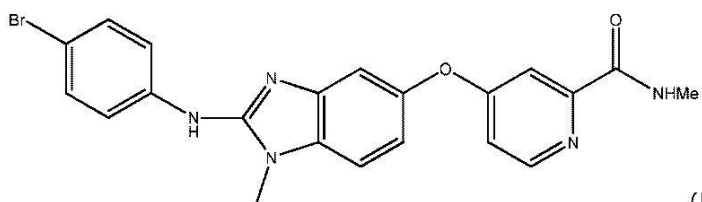
10



化合物 15

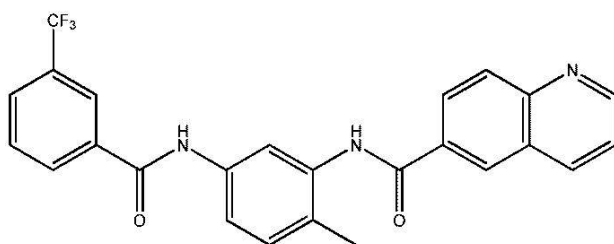
(同上),

20



化合物 16

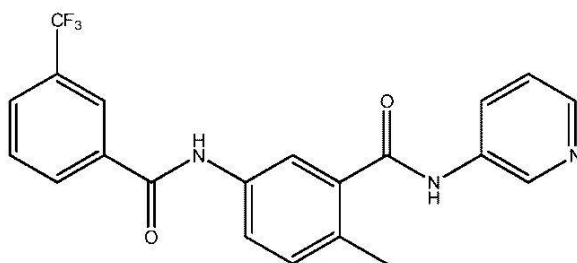
(同上),



化合物 18

(同上),

30



化合物 19

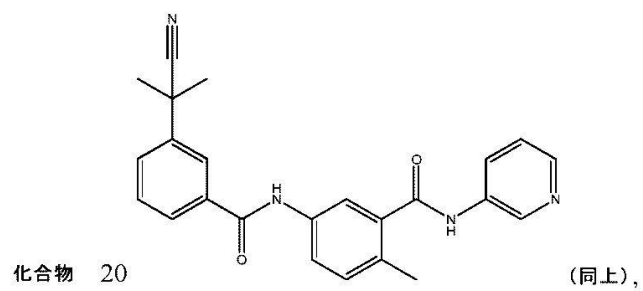
(同上),

40

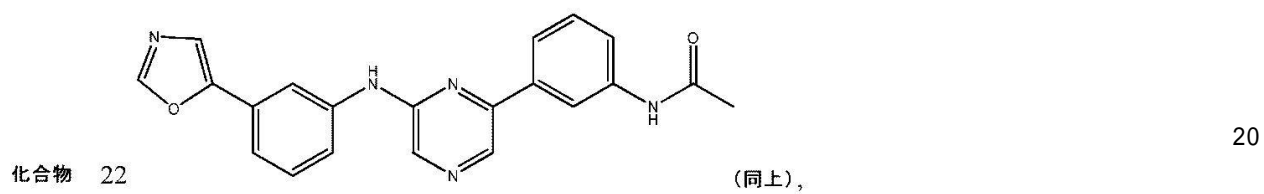
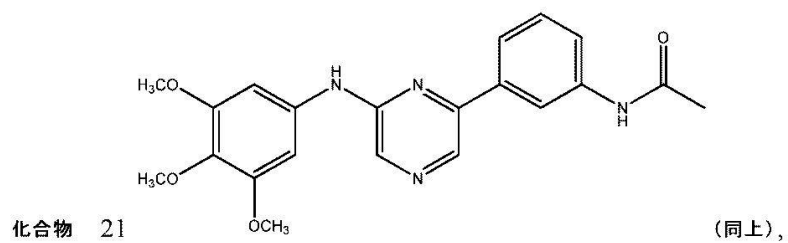
50



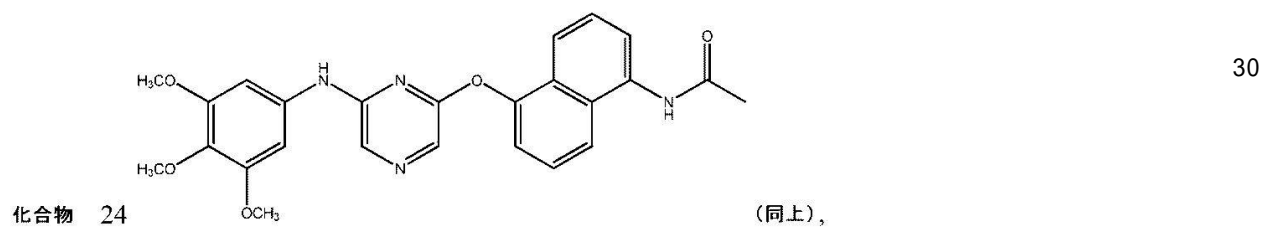
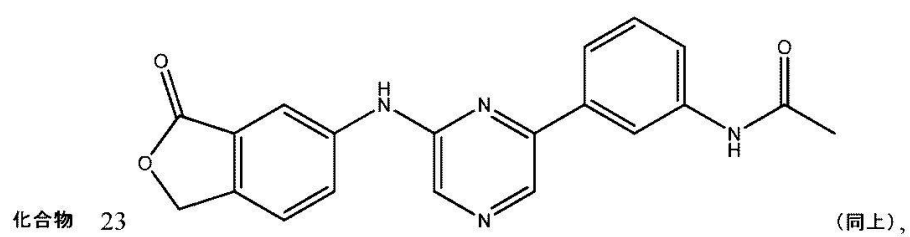
## 【化 5】



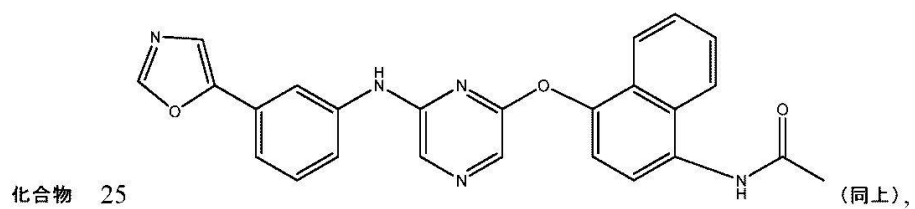
10



20

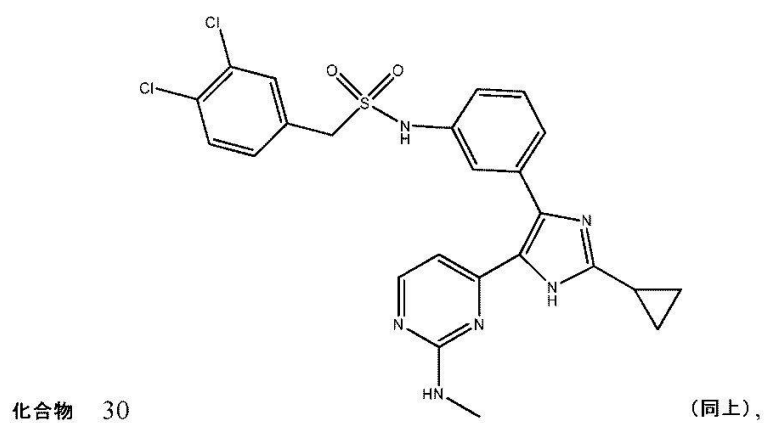
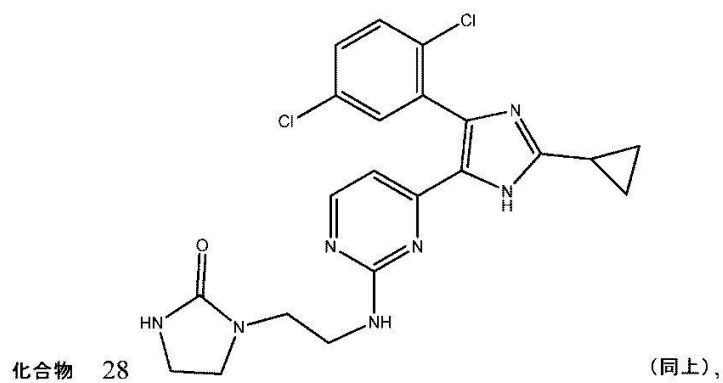
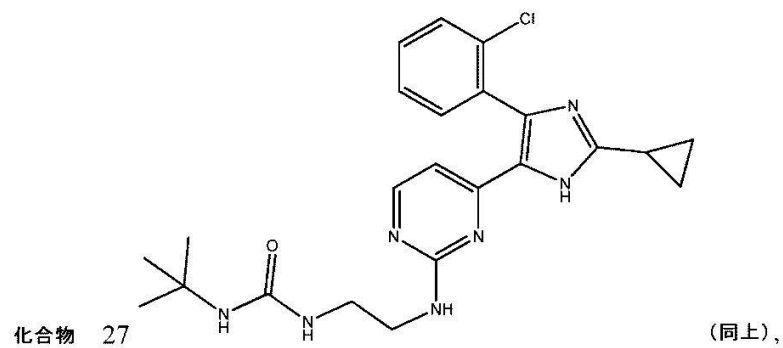
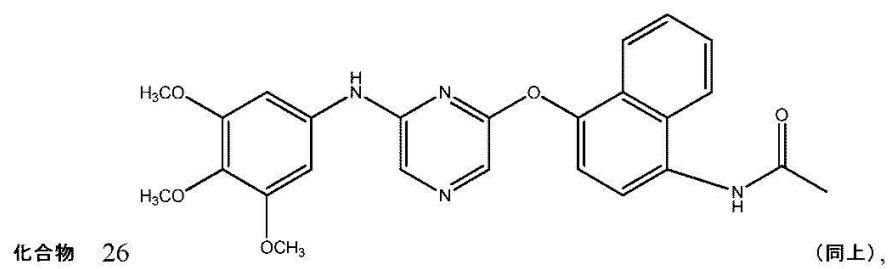


30



40

## 【化 6】



10

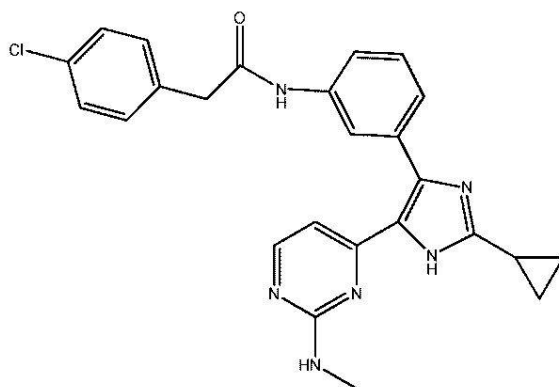
20

30

40

50

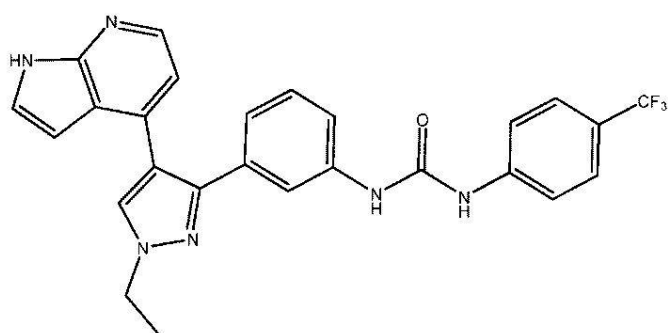
## 【化 7】



化合物 31

(同上),

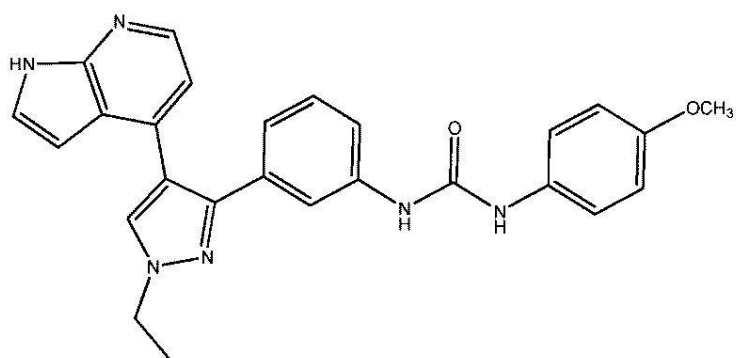
10



化合物 32

(同上),

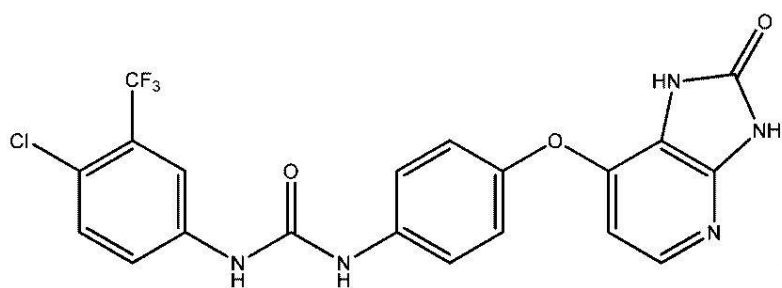
20



化合物 33

(同上),

30

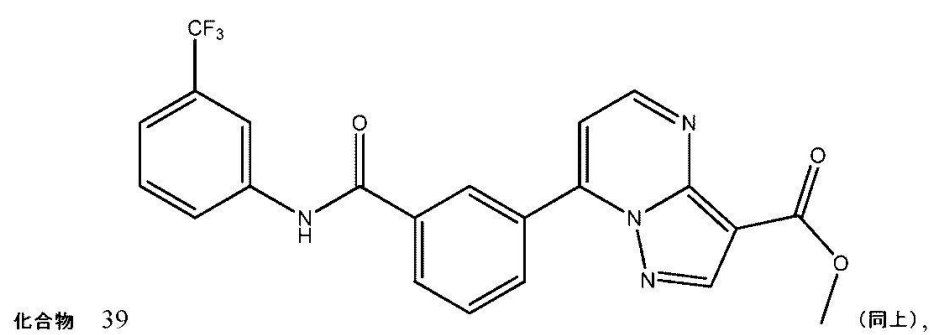
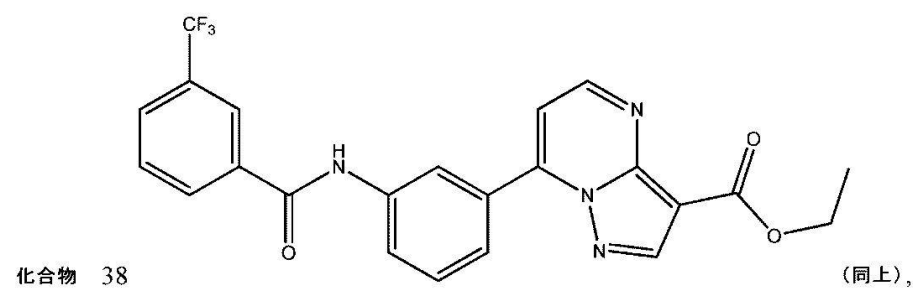
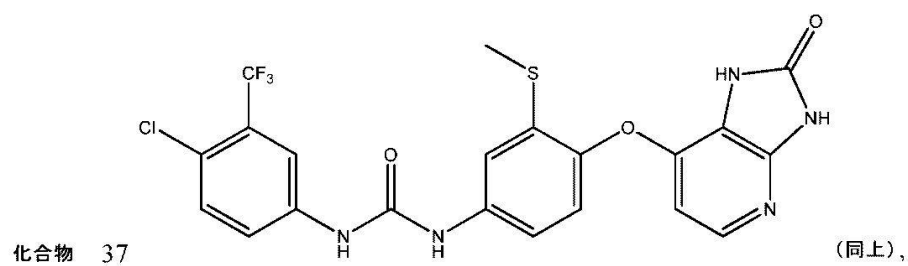
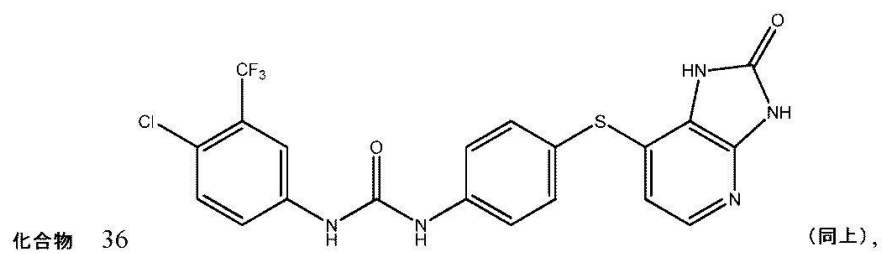
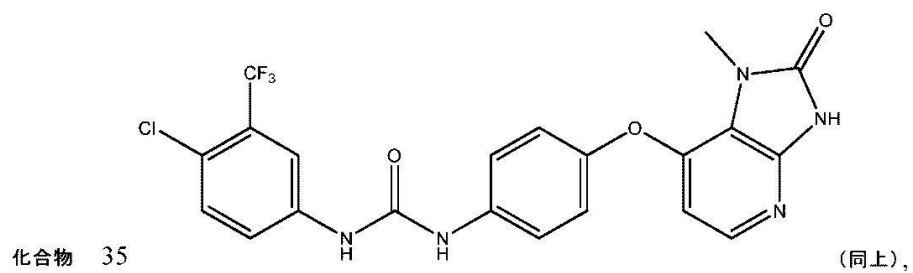


化合物 34

(同上),

40

## 【化 8】



10

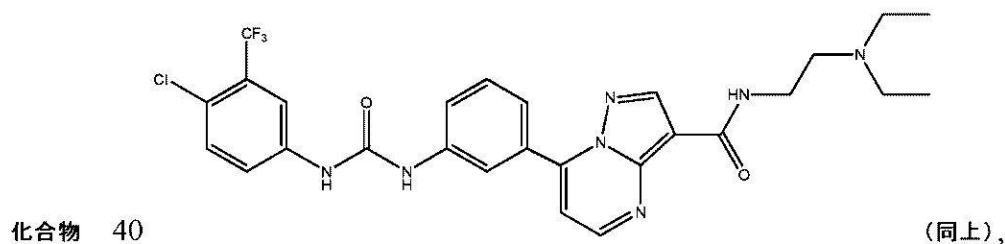
20

30

40

50

## 【化 9】



がある。

## 【0177】

AAL881 (Novartis); AB-024 (Ambit Biosciences)、ARQ-736 (ARQule)、ARQ-761 (ARQule)、AZ628 (Axon Medchem BV)、BAY43-9006 ソラフェニブ、BeiGene-283 (BeiGene)、BUB-024 (MLN2480) (Sunesis & Takeda)、b-raf 阻害剤 (Sareum)、BRAF キナーゼ阻害剤 (Selixagen Therapeutics)、BRAF siRNA313 (taccagcaagctagatgca) および 523 (cctatcgttagagttctcctg) (Liuら、2007年)、CHIR-265 (Novartis)、CTT239065 (Institute of Cancer Research)、ダブラフェニブ (GSK2118436)、DP-4978 (Deciphera Pharmaceuticals)、HM-95573 (Hanmi)、GDC-0879 (Genentech)、GW-5074 (Sigma Aldrich)、ISIS5132 (Novartis)、L779450 (Merck)、LBT613 (Novartis)、LXH254 (Novartis)、LErafAON (NeoPharm, Inc.)、LGX-818 (Novartis)、パゾパニブ (GlaxoSmithKline)、PLX3202 (Plexxikon)、PLX4720 (Plexxikon)、PLX5568 (Plexxikon)、PLX3603 (第一三共株式会社)、PLX8394 (第一三共株式会社)、RAF-265 (Novartis)、RAF-365 (Novartis)、REDX0535 (RedX Pharma Plc)、レゴラフェニブ (Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Inc.)、RO5126766 (Hoffmann-La Roche)、SB-590885 (GlaxoSmithKline)、SB699393 (GlaxoSmithKline)、ソラフェニブ (Onyx Pharmaceuticals)、TAK632 (武田薬品工業株式会社)、TL-241 (Teligene)、ベムラフェニブ (RG7204 または PLX4032) (第一三共株式会社)、XL-281 (Exelixis)、ZM-336372 (AstraZeneca)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

## 【0178】

一部の実施形態によれば、RAF 阻害剤としては、汎阻害剤があり；その非限定的な例としては、エルロチニブ (Tarceva)、ゲフィチニブ (Iressa)、メシル酸イマチニブ (Gleevec)、ラパチニブ (Tyverb)、リンゴ酸スニチニブ (Sutent)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

## 【0179】

本明細書において使用する場合、「MEK 阻害剤」は、(i) 例えば MEK へ結合することによって MEK と直接相互作用し、(ii) MEK の発現または活性を低下させる物質を意味する。したがって、RAS 阻害剤および RAF 阻害剤などの MEK の上流に作用する阻害剤は、本発明による MEK 阻害剤ではない。MEK 阻害剤の非限定的な例としては、炭疽毒素、アントロキノール (Golden Biotechnology)、A

RRY - 142886 (6 - (4 - ブロモ - 2 - クロロ - フェニルアミノ) - 7 - フルオ  
 ロ - 3 - メチル - 3H - ベンゾイミダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - エトキ  
 シ) - アミド) (Array BioPharma)、ARRY - 438162 (Arr  
 ay BioPharma)、ピニメチニブ (MEK162、ARRY - 1662)、A  
 S - 1940477 (アステラス製薬株式会社)、AS - 703988 (Merck K  
 GaA)、ベンタマピモド (Merck KGaA)、BI - 847325 (Boehr  
 inger Ingelheim)、E - 6201 (エーザイ株式会社)、GDC - 06  
 23 (Hoffmann - La Roche)、GDC - 0973 (コビメチニブ) (H  
 offmann - La Roche)、L783277 (Merck)、炭疽毒素の致死  
 因子部分、MEK162 (Array BioPharma)、PD098059 (2 -  
 (2' - アミノ - 3' - メトキシフェニル) - オキサナフタレン - 4 - オン) (Pfizer)  
 10  
 r)、PD184352 (CI - 1040) (Pfizer)、PD - 0325901 (P  
 fizer)、ピマセルチブ (Santhera Pharmaceuticals)  
 、RDEA119 (Ardea Biosciences / Bayer)、レファメチニ  
 ブ (AstraZeneca)、RG422 (中外製薬株式会社)、R0092210 (R  
 oche)、R04987655 (Hoffmann - La Roche)、R051  
 26766 (Hoffmann - La Roche)、セルメチニブ (AZD6244)  
 (AstraZeneca)、SL327 (Sigma)、TAK - 733 (武田薬品工  
 業株式会社)、トラメチニブ (日本たばこ産業株式会社)、U0126 (1, 4 - ジアミ  
 ノ - 2, 3 - ジシアノ - 1, 4 - ビス (2 - アミノフェニルチオ) ブタジエン) (Sig  
 20  
 ma)、WX - 554 (Willex)、YopJポリペプチド (Mittalら、201  
 0年)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

#### 【0180】

本明細書において使用する場合、「ERK1/2阻害剤」は、(i)例えばERK1/  
 2へ結合することによってERK1および/またはERK2と直接相互作用し、(ii)  
 ERK1および/またはERK2タンパク質キナーゼの発現または活性を低下させる物質  
 を意味する。その結果、MEK阻害剤およびRAF阻害剤などのERK1/2の上流に作  
 用する阻害剤は、本発明によるERK1/2阻害剤ではない。ERK1/2阻害剤の非限  
 定的な例としては、AEZS - 131 (Aeterna Zentaris)、AEZS  
 - 136 (Aeterna Zentaris)、BVD - 523、SCH - 72298  
 4 (Merck & Co.)、SCH - 772984 (Merck & Co.)、SC  
 H - 900353 (MK - 8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (L  
 30  
 Lilly)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

#### 【0181】

本明細書において使用する場合、「HDAC阻害剤」は、(i)例えばHDACへ結合  
 することによってヒストン脱アセチル化酵素 (HDAC) と直接相互作用し、(ii) H  
 DACの発現または活性を低下させる物質を意味する。HDAC阻害剤の非限定的な例と  
 しては、アベキシノスタット (PCI - 24781)、ギビノスタット、エンチノスタッ  
 ト、ポリノスタット、CI - 994、CUDC - 101エンチノスタット、BML - 21  
 0、M344、NVP - LAQ824、パノビノスタット、ブラシノスタット (SB93  
 9)、モセチノスタット、レスミノスタット、ロミデプシン、ベリノスタット、これらの  
 薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。  
 40

#### 【0182】

一部の実施形態によれば、HDAC阻害剤は、ポリノスタット、パノビノスタット、ロ  
 ミデプシン、ベリノスタット、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わ  
 せからなる群より選択される。

#### 【0183】

別の態様では、方法は、がんの影響を処置または改善するために有効な少なくとも1つ  
 の追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。追加の治療剤は、抗体、抗体断片  
 、抗体コンジュゲート、細胞毒性剤、毒素、放射性核種、免疫調節物質、光反応性治療剤  
 50

、放射線増感剤、ホルモン、抗血管新生剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択してもよい。

【0184】

本明細書において使用する場合、「抗体」は、天然に存在する免疫グロブリン、ならびに例えば、一本鎖抗体、キメラ抗体（例えばヒト化ネズミ抗体）、およびヘテロコンジュゲート抗体（例えば二重特異性抗体）を含む天然に存在しない免疫グロブリンを包含する。抗体断片としては、抗原に結合するもの（例えば、Fab'、F(ab')<sub>2</sub>、Fab、Fv、およびrIgG）がある。例えば、Pierce Catalog and Handbook、1994～1995年（Pierce Chemical Co.、Rockford、Ill.）；Kuby、J.、Immunology、第3版、W.H. Freeman & Co.、New York（1998年）も参照されたい。抗体という用語は、二価または二重特異性分子、ダイアボディ（diabody）、トリアボディ（triabody）、およびテトラボディ（tetrabody）も含む。「抗体」という用語は、ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体の両方をさらに含む。

【0185】

本発明において使用してもよい治療的抗体の例としては、リツキシマブ（Rituxan）、ブレンツキシマブベドチン（Adcetrix）、アドトラスツズマブエムタンシン（Kadcyla）、セツキシマブ（Erbix）、ベバシズマブ（Avastin）、イブリツモマブ（Zevalin）、ベドリズマブ（Entyvio）、イピリムマブ（Yervoy）、ニボルマブ（Opdivo）、ペンブロリズマブ（Keytruda）、アテムツズマブ アテゾリズマブ（Tecentriq）、アベルマブ（Bavencio）、デュルバルマブ（Imfinzi）、B-701、オフアツムマブ、オビヌツズマブ（Gazyva）、パニツムマブ、プロザリズマブ、BI-754091、OREG-103、COM-701、BI-754111、およびこれらの組み合わせがある。

【0186】

一部の実施形態によれば、抗体、その断片、またはそのコンジュゲートは、リツキシマブ（Rituxan）、ブレンツキシマブベドチン（Adcetrix）、アドトラスツズマブエムタンシン（Kadcyla）、イピリムマブ（Yervoy）、ニボルマブ（Opdivo）、ペンブロリズマブ（Keytruda）、アテムツズマブ アテゾリズマブ（Tecentriq）、デュルバルマブ（Imfinzi）、オフアツムマブ、オビヌツズマブ（Gazyva）、パニツムマブ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

【0187】

本発明による細胞毒性剤としては、DNA傷害剤、代謝拮抗物質、微小管阻害剤、抗生剤などがある。DNA傷害剤としては、アルキル化剤、白金系薬剤、インターカレート剤、およびDNA複製阻害剤がある。DNAアルキル化剤の非限定的な例としては、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。白金系薬剤の非限定的な例としては、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。インターカレート剤の非限定的な例としては、ドキソルピシン、ダウノルピシン、イダルビシン、ミトキサントロン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。DNA複製阻害剤の非限定的な例としては、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、エトポシドホスフェート、テニポシド、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。代謝拮抗物質としては、葉酸拮抗薬、例えばメトトレキサートおよびペメトレキセド（premetrexed）、プリン拮抗薬、例えば6-メルカプトプリン、ダカルバジン、およびフルダラビン、ならびにピリミジ

ン拮抗薬、例えば5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタピン、ゲムシタピン、デシタピン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、ならびにこれらの組み合わせがある。微小管阻害剤としては、限定するものではないが、ビンカルカロイド、パクリタキセル (Taxol (登録商標))、ドセタキセル (Taxotere (登録商標))、およびイキサベピロン (Ixempra (登録商標)) がある。抗生剤としては、限定するものではないが、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。

#### 【0188】

一部の実施形態によれば、細胞毒性剤は、シクロホスファミド、メクロレタミン、ウラムスチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ブスルファン、テモゾロマイド、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、サトラプラチン、トリプラチンテトラニトレート、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、イダルピシン、ミトキサントロン、メトトレキサート、ペメトレキセド、6 - メルカプトブリン、ダカルバジン、フルダラビン、5 - フルオロウラシル、アラビノシルシトシン、カペシタピン、ゲムシタピン、デシタピン、ビンカルカロイド、パクリタキセル (Taxol)、ドセタキセル (Taxotere)、イキサベピロン (Ixempra)、アクチノマイシン、アントラサイクリン、バルルピシン、エピルピシン、プレオマイシン、プリカマイシン、マイトマイシン、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。

#### 【0189】

本発明による細胞毒性剤としては、PI3K/Akt経路阻害剤もある。PI3K/Akt経路阻害剤の非限定的な例としては、A - 674563 (CAS番号552325 - 73 - 2)、AGL2263、AMG - 319 (Amgen、Thousand Oaks、Calif.)、AS - 041164 (5 - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 604850 (5 - (2, 2 - ジフルオロ - ベンゾ [1, 3] ジオキソール - 5 - イルメチレン) - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AS - 605240 (5 - キノキサリン - 6 - メチレン - 1, 3 - チアゾリジン - 2, 4 - ジオン)、AT7867 (CAS番号857531 - 00 - 1)、ベンズイミダゾール系、Genentech (Roche Holdings Inc.、South San Francisco、Calif.)、BML - 257 (CAS番号32387 - 96 - 5)、BVD - 723、CAL - 120 (Gilead Sciences、Foster City、Calif.)、CAL - 129 (Gilead Sciences)、CAL - 130 (Gilead Sciences)、CAL - 253 (Gilead Sciences)、CAL - 263 (Gilead Sciences)、CAS番号612847 - 09 - 3、CAS番号681281 - 88 - 9、CAS番号75747 - 14 - 7、CAS番号925681 - 41 - 0、CAS番号98510 - 80 - 6、CCT128930 (CAS番号885499 - 61 - 6)、CH5132799 (CAS番号1007207 - 67 - 1)、CHR - 4432 (Chroma Therapeutics、Ltd.、Abingdon、UK)、FPA124 (CAS番号902779 - 59 - 3)、GS - 1101 (CAL - 101) (Gilead Sciences)、GSK690693 (CAS番号937174 - 76 - 0)、H - 89 (CAS番号127243 - 85 - 0)、ホノキオール、IC87114 (Gilead Science)、IPI - 145 (Intellikine Inc.)、KAR - 4139 (Karus Therapeutics、Chilworth、UK)、KAR - 4141 (Karus Therapeutics)、KIN - 1 (Karus Therapeutics)、KT5720 (CAS番号108068 - 98 - 0)、ミルテホシン、MK - 2206 二塩酸塩 (CAS番号1032350 - 13 - 2)、ML - 9 (CAS番号105637 - 50 - 1)、ナルトリンドール塩酸塩、OXY - 111A (Norm Oxy Inc.、Brighton、Mass.)、ペリフォシン、PHT - 427

10

20

30

40

50

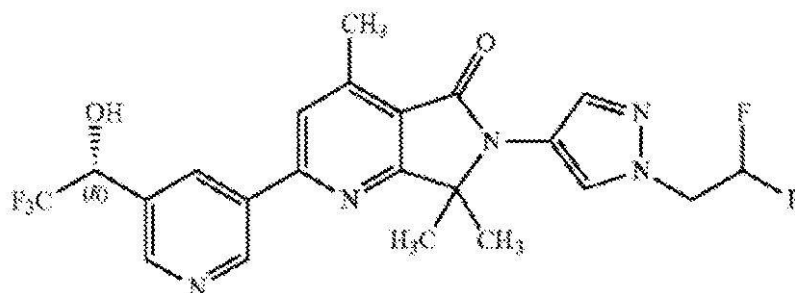


(CAS番号1191951-57-1)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Merck KGaA (Merck & Co., Whitehouse Station, N.J.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Genentech (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼデルタ阻害剤、Incozen (Incozen Therapeutics, Pvt. Ltd., Hyderabad, India)、PI3キナーゼデルタ阻害剤-2、Incozen (Incozen Therapeutics)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-4 (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche (Roche Holdings Inc.)、PI3キナーゼ阻害剤、Roche-5 (Roche Holdings Inc.)、PI3-アルファ/デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd., South San Francisco, Calif.)、PI3-デルタ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG, Heidelberg, Germany)、PI3-デルタ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc., La Jolla, Calif.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-1 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ阻害剤、Pathway Therapeutics-2 (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine (Intellikine Inc.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-デルタ/ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3-ガンマ阻害剤 Evotec (Evotec)、PI3-ガンマ阻害剤、Cellzome (Cellzome AG)、PI3-ガンマ阻害剤、Pathway Therapeutics (Pathway Therapeutics Ltd.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、PI3Kデルタ/ガンマ阻害剤、Intellikine-1 (Intellikine Inc.)、ピクチリシブ (Roche Holdings Inc.)、PIK-90 (CAS番号677338-12-4)、SC-103980 (Pfizer, New York, N.Y.)、SF-1126 (Semafore Pharmaceuticals, Indianapolis, Ind.)、SH-5、SH-6、テトラヒドロクルクミン、TG100-115 (Targegen Inc., San Diego, Calif.)、トリシリピン、X-339 (Xcovery, West Palm Beach, Fla.)、XL-499 (Evotec, Hamburg, Germany)、これらの薬学的に許容される塩、およびこれらの組み合わせがある。

#### 【0190】

本発明において、BVD-723は、式(I I)による化合物

#### 【化10】



10

20

30

40

50

## 【0191】

およびこれらの薬学的に許容される塩である。BVD-723は、PI3Kの選択的阻害剤である。BVD-723は、例えば米国特許出願公開第2016/0214980号で開示される方法に従って合成してもよく、その内容全体が参照により本明細書に組み込まれるものとする。BVD-723の鏡像異性体および両鏡像異性体のラセミ混合物も、本発明の範囲内で検討される。

## 【0192】

本発明において「毒素」という用語は、植物または動物起源の抗原性毒物もしくは毒液を意味する。例は、ジフテリア毒素またはその一部である。

## 【0193】

本発明において「放射性核種」という用語は、例えば、静脈内でまたは経口で患者へ投与され、その後、患者の通常の代謝を介して標的器官または組織へ浸透し、そこで短時間にわたり局部的に放射線を送達する放射性物質を意味する。放射性核種の例としては、これらに限定されるものではないが、I-125、At-211、Lu-177、Cu-67、I-131、Sm-153、Re-186、P-32、Re-188、In-114m、およびY-90がある。

## 【0194】

本発明において「免疫調節物質」という用語は、その産生を開始した抗原を認識し、それと反応する抗体または感作細胞を産生するための免疫系の能力を増強または減少させることによって免疫応答を変化させる物質を意味する。免疫調節物質は、組換え、合成、または天然調製物であってもよく、これらとしては、サイトカイン、コルチコステロイド、細胞毒性剤、サイモシン、および免疫グロブリンがある。一部の免疫調節物質は、体内において天然に存在し、これらのうちのいくつかは、薬理的調製物として利用可能である。免疫調節物質の例としては、これらに限定されるものではないが、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)、LAG-3、IMP-321、JCAR-014、ASLAN-002(BMS-777607)、インターフェロン、イミキモドおよび細菌由来の細胞膜画分、IL-2、IL-7、IL-12、CCL3、CCL26、CXCL7、合成シトリン酸-グアノシン(CpG)、免疫チェックポイント阻害剤、およびこれらの組み合わせがある。

## 【0195】

本発明において「光反応性治療剤」という用語は、光に曝露されたときに活性となる化合物および組成物を意味する。光反応性治療剤のある特定の例は、例えば、米国特許出願公開第2011/0152230A1号、「Photoactive Metal Nitrosyls For Blood Pressure Regulation And Cancer Therapy」で開示される。

## 【0196】

本発明において「放射線増感剤」という用語は、腫瘍細胞を放射線治療に対してより感受性にする化合物を意味する。放射線増感剤の例としては、ミソナダゾール、メトロニダゾール、チラバザミン、およびトランスクロセチン酸ナトリウム、ならびにこれらの組み合わせがある。

## 【0197】

本発明において「ホルモン」という用語は、身体の一部における細胞によって放出される物質であって、身体の一部における細胞に影響を与える物質を意味する。ホルモンの例としては、これらに限定されるものではないが、プロスタグランジン、ロイコトリエン、プロスタサイクリン、トロンボキサン、アミリン、抗ミューラー管ホルモン、アディポネクチン、副腎皮質刺激ホルモン、アンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン、バソプレシン、アトリオペプチン、脳性ナトリウム利尿ペプチド、カルシトニン、コレシストキニン、コルチコトロピン放出ホルモン、エンケファリン、エンドリン、エリスロポエチン、卵巣刺激ホルモン、ガラニン、ガストリン、グレリン、グルカゴン、ゴナドトロピン放出ホルモン、成長ホルモン放出ホルモン、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、ヒト胎盤性ラク

10

20

30

40

50

ゲン、成長ホルモン、インヒビン、インスリン、ソマトメジン、レプチン、リボトロピン、黄体形成ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、モチリン、オレキシン、オキシトシン、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン、プロラクチン、プロラクチン放出ホルモン、レラキシン、レニン、セクレチン、ソマトスタチン、トロンボポエチン、甲状腺刺激ホルモン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、アンドロステンジオン、ジヒドロテストステロン、アルドステロン、エストラジオール、エストロン、エストリオール、コルチゾール、プロゲステロン、カルシトリオール、およびカルシジオールがある。

【0198】

一部の化合物は、ある特定のホルモンの活性に干渉する、またはある特定のホルモンの産生を停止させる。これらのホルモン干渉化合物としては、これらに限定されるものではないが、タモキシフェン (Nolvadex (登録商標))、アナストロゾール (Arimidex (登録商標))、レトロゾール (Femara (登録商標))、およびフルベストラント (Faslodex (登録商標)) がある。このような化合物も、本発明におけるホルモンの意味の範囲内である。

10

【0199】

本明細書において使用する場合、「抗血管新生」剤は、例えば、血管内皮増殖因子 (VEGF) 阻害剤および内皮細胞遊走阻害剤などの、新生血管の成長を減少させるまたは阻害する物質を意味する。抗血管新生剤としては、限定するものではないが、2-メトキシエストラジオール、アンギオスタチン、ペパシズマブ、軟骨由来血管新生阻害性因子、エンドスタチン、IFN- $\gamma$ 、IL-12、イトラコナゾール、リノミド、血小板因子-4、プロラクチン、SU5416、スラミン、タスキニモド、テコガラシ、テトラチオモリブデート、サリドマイド、トロンボスポンジン、トロンボスポンジン、TNF- $\alpha$ 、ziv-アフリベルセプト、これらの薬学的に許容される塩、プロドラッグ、およびこれらの組み合わせがある。

20

【0200】

一態様によれば、本開示は、被験体においてがんの影響を処置または改善するための方法であって、(a) 非V600E/K BRAF変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと；(b) 有効量のERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与するステップとを含む方法を提供する。

【0201】

30

一実施形態によれば、ERK阻害剤は、BVD-523、SCH-722984 (Merck & Co.)、SCH-772984 (Merck & Co.)、SCH-900353 (MK-8353) (Merck & Co.)、LY3214996 (Lilly)、AEZS-140 (Aeterna Zentaris)、AEZS-131 (Aeterna Zentaris)、AEZS-136 (Aeterna Zentaris)、LTT-462 (Novartis)、RG-7842 (Genentech)、CC-90003 (Celgene)、KIN-4050 (Kinentia)、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される。一実施形態によれば、ERK阻害剤はBVD-523である。この実施形態の一態様において、BVD-523またはその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される担体または希釈剤をさらに含む医薬組成物の形態で投与される。

40

【0202】

一態様によれば、本開示は、非V600E/K BRAF変異を保有するがんを有する被験体を同定することを提供し、これは、(i) 被験体から生体試料を得るステップと；(ii) 試料をスクリーニングし、被験体が非V600E/K BRAF変異を有するかどうかを決定するステップとを含む。

【0203】

好適な好ましい被験体は、本明細書において開示されるとおりである。この実施形態では、方法は、上記で同定された変異バックグラウンドを伴うがんを含む上記で開示されるがんを処置するために使用してもよい。そのような変異を同定する方法も上記で示すとおり

50

りである。

【0204】

本発明において、生体試料としては、これらに限定されるものではないが、血液、血漿、尿、皮膚、唾液、および生検材料がある。生体試料は、慣用的な手順および当技術分野において公知の方法によって被験体から得られる。変異を同定するための方法の非限定的な例としては、PCR、シーケンシング、ハイブリッド捕捉、溶液内捕捉、分子反転プロンプ、蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) アッセイ、およびこれらの組み合わせがある。

【0205】

一実施形態によれば、方法は、MEK阻害剤、RAF阻害剤、HDAC阻害剤、およびこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1つの追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。好適な好ましい被験体は、本明細書において開示されるとおりである。この実施形態では、方法は、上記で開示される追加の治療剤のうちの1つまたは複数を使用して、上記で同定された変異バックグラウンドを伴うがんを含む上記で開示されるがんを処置するために使用してもよい。そのような変異を同定する方法も上記で示される。

10

【0206】

一態様によれば、本開示は、ERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、(a)被験体から生体試料を得るステップと；(b)試料をスクリーニングし、被験体が非V600E/K BRAF変異を有するかどうかを決定するステップとを含み、非V600E/K BRAF変異の存在が、被験体がERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法を提供する。一部の実施形態によれば、方法は、被験体にERK阻害剤またはその薬学的に許容される塩を投与することをさらに含む。一部の実施形態によれば、方法は、少なくとも1つの追加の治療剤を被験体に投与することをさらに含む。この実施形態では、方法を使用し、上述のがんにおける上記で同定された変異バックグラウンドを同定してもよい。そのような変異を同定する方法も上記で示される。この実施形態では、同定された患者がそれから利益を得ると予想されるERK阻害剤は、上述のとおりである。追加の治療剤は、上記で開示されるとおりである。好適な好ましい被験体は上記で開示されるとおりである。

20

30

【0207】

一態様によれば、本開示は、被験体においてがんの影響を処置または改善するための方法であって、(a)非V600E/K BRAF変異を保有するがんを有する被験体を同定するステップと；(b)有効量のBVD-523またはその薬学的に許容される塩を被験体に投与するステップとを含む方法を提供する。一態様によれば、本開示は、BVD-523またはこれらの薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されるがんを有する被験体を同定するための方法であって、(a)被験体から生体試料を得るステップと；(b)試料をスクリーニングし、被験体が非V600E/K BRAF変異を有するかどうかを決定するステップとを含み、非V600E/K BRAF変異の存在が、被験体がBVD-523またはその薬学的に許容される塩を用いた治療から利益を得ると予想されることの確認となる、方法を提供する。これらの実施形態において、方法を使用し、上述のがんにおける上記で同定された変異バックグラウンドを同定してもよい。そのような変異を同定する方法も上記で示される。好適な好ましい被験体は上記で開示されるとおりである。

40

【0208】

本開示のさらなる態様は、非V600E/K BRAF変異を保有する被験体においてがんの影響を処置または改善するためのキットを提供する。一部の実施形態によれば、キットは、上述のような有効量のERK阻害剤、および必要に応じて上述のような追加の治療剤を含む。

【0209】

50

キットは、本発明の抗がん剤（例えば、医薬組成物の形態であってもよい）および抗がん剤の被験体への投与に使用するための他の試薬、例えば、緩衝液、平衡塩類溶液などに好適な保存容器、例えば、アンプル、バイアル、チューブなども含んでいてもよい。本発明の抗がん剤および他の試薬は、例えば、溶液または粉末形態などの任意の好都合な形態でキットに存在していてもよい。キットは、医薬組成物および必要に応じた他の試薬を収容するための１つまたは複数のパーティションを必要に応じて有する包装容器をさらに含んでいてもよい。

#### 【 0 2 1 0 】

本発明では、本発明の抗がん剤を含有する本明細書において開示される医薬組成物を含む抗がん剤の「有効量」または「治療有効量」は、被験体に投与したときに本明細書において述べるような有益もしくは所望の結果をもたらすために十分な薬剤または組成物の量である。有効な投薬形態、投与様式、および投薬量は、経験的に決定されてもよく、そのような決定を行うことは当技術分野の範囲内である。投薬量は、投与経路、排泄速度、処置期間、投与される任意の他の薬物の正体、哺乳動物、例えばヒト患者の年齢、サイズ、および種、ならびに医学および獣医学の技術分野において周知の因子などに伴って変化すると予想されることは当業者によって理解される。全般的に、本発明による薬剤または組成物の好適な用量は、所望の効果をもたらすために有効な最も低い用量である薬剤または組成物の量と予想される。本発明の薬剤または組成物の有効用量を、２つ、３つ、４つ、５つ、６つまたはそれより多い分割用量として投与し、１日を通して適切な間隔で個別に投与してもよい。

#### 【 0 2 1 1 】

本明細書において開示される B V D - 5 2 3、R A F 阻害剤、E R K 阻害剤、または別の抗がん剤の投薬量の好適で非限定的な例は、１日あたり約 1 m g / k g から約 2 4 0 0 m g / k g、例えば、１日あたり約 1 m g / k g から約 1 2 0 0 m g / k g、１日あたり 7 5 m g / k g から１日あたり約 3 0 0 m g / k g であり、１日あたり約 1 m g / k g から約 1 0 0 m g / k g を含む。そのような薬剤の他の代表的な投薬量は、１日あたり約 1 m g / k g、5 m g / k g、1 0 m g / k g、1 5 m g / k g、2 0 m g / k g、2 5 m g / k g、3 0 m g / k g、3 5 m g / k g、4 0 m g / k g、4 5 m g / k g、5 0 m g / k g、6 0 m g / k g、7 0 m g / k g、7 5 m g / k g、8 0 m g / k g、9 0 m g / k g、1 0 0 m g / k g、1 2 5 m g / k g、1 5 0 m g / k g、1 7 5 m g / k g、2 0 0 m g / k g、2 5 0 m g / k g、3 0 0 m g / k g、4 0 0 m g / k g、5 0 0 m g / k g、6 0 0 m g / k g、7 0 0 m g / k g、8 0 0 m g / k g、9 0 0 m g / k g、1 0 0 0 m g / k g、1 1 0 0 m g / k g、1 2 0 0 m g / k g、1 3 0 0 m g / k g、1 4 0 0 m g / k g、1 5 0 0 m g / k g、1 6 0 0 m g / k g、1 7 0 0 m g / k g、1 8 0 0 m g / k g、1 9 0 0 m g / k g、2 0 0 0 m g / k g、2 1 0 0 m g / k g、2 2 0 0 m g / k g、および 2 3 0 0 m g / k g を含む。本明細書において開示される B V D - 5 2 3、R A F 阻害剤、E R K 阻害剤、または他の抗がん剤の有効用量を、２つ、３つ、４つ、５つ、６つまたはそれより多い分割用量として投与し、１日を通して適切な間隔で個別に投与してもよい。

#### 【 0 2 1 2 】

B V D - 5 2 3、R A F 阻害剤、E R K 阻害剤、もしくは他の治療剤または本発明のこれらを含む医薬組成物は、経口摂取のための任意の所望で有効な様式で、または眼への局部投与のための軟膏剤または滴剤（d r o p）として、あるいは腹腔内、腫瘍内、皮下、局所、皮内、吸入、肺内、直腸、膣、舌下、筋肉内、静脈内、動脈内、髄腔内、もしくはリンパ内などの非経口または他の投与のための任意の適切な様式で投与してもよい。さらに、B V D - 5 2 3、R A F 阻害剤もしくは他の治療剤または本発明のこれらを含む医薬組成物を、他の処置と組み合わせて投与してもよい。B V D - 5 2 3、R A F 阻害剤もしくは他の治療剤、またはこれらを含む医薬組成物は、カプセル化されていても、そうでなければ所望であれば胃または他の分泌物に対して保護されていてもよい。

#### 【 0 2 1 3 】

本発明の医薬組成物は、１つまたは複数の薬学的に許容される希釈剤または担体、ならびに必要に応じて、１つまたは複数の他の化合物、薬物、成分および／または材料と混合された、１つまたは複数の活性成分、例えば治療剤を含む。選択された投与経路にかかわらず、本発明の薬剤／化合物は、当業者には公知の従来の方法によって、薬学的に許容される投薬形態へ製剤化される。例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第21版、Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa.)を参照されたい。

#### 【0214】

薬学的に許容される希釈剤または担体は、当技術分野において周知であり（例えば、Remington, The Science and Practice of Pharmacy (第21版、Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, Pa.)および国民医薬品集（アメリカ薬剤師会、Washington, D.C.）を参照のこと）、これらとしては、糖（例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、およびソルビトール）、デンプン、セルロース調製物、リン酸カルシウム（例えば、リン酸二カルシウム、リン酸三カルシウムおよびリン酸水素カルシウム）、クエン酸ナトリウム、水、水溶液（例えば、食塩水、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、デキストロース注射液、デキストロースおよび塩化ナトリウム注射液、乳酸リンゲル注射液）、アルコール（例えば、エチルアルコール、プロピルアルコール、およびベンジルアルコール）、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、およびポリエチレングリコール）、有機エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびトリグリセリド）、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド-ポリグリコリド、ポリ（オルトエステル）、およびポリ（無水物））、エラストマーマトリクス、リボソーム、マイクロスフェア、油（例えば、コーン、胚芽、オリーブ、ヒマシ、ゴマ、綿実、および落花生）、ココアバター、ワックス（例えば、坐剤用ワックス）、パラフィン、シリコーン、タルク、サリチレート（silylate）などがある。本発明の医薬組成物において使用される各薬学的に許容される希釈剤または担体は、製剤の他の成分に適合し、被験体にとって無害であるという意味で「許容される」べきである。選択された投薬形態および意図する投与経路に好適な希釈剤または担体は、当技術分野において周知であり、選択される投薬形態および投与方法のための許容される希釈剤または担体は、当技術分野において一般的な技術を使用して決定することができる。

#### 【0215】

本発明の医薬組成物は、医薬組成物において通常使用される追加の成分および／または材料を必要に応じて含有していてもよい。これらの成分および材料は、当技術分野において周知であり、これらとしては、（１）充填剤（filler）または増量剤（extender）、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、およびケイ酸；（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、スクロースおよびアカシア；（３）保湿剤、例えば、グリセロール；（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケート、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムおよび炭酸ナトリウム；（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィン；（６）吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物；（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレート；（８）吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土；（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、およびラウリル硫酸ナトリウム；（１０）懸濁化剤、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよびソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天およびトラガカント；（１１）緩衝剤；（１２）賦形剤、例えば、ラクトース、乳糖、ポリエチレングリコール、動物性および植物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、ココアバタ

10

20

30

40

50

ー、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、サリチレート、酸化亜鉛、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、ならびにポリアミド粉末；（１３）不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒；（１４）防腐剤；（１５）界面活性剤；（１６）分散剤；（１７）制御放出または吸収遅延剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、生分解性ポリマー、リポソーム、マイクロスフェア、モノステアリン酸アルミニウム、ゼラチン、およびワックス；（１８）乳白剤；（１９）アジュバント；（２０）湿潤剤；（２１）乳化および懸濁化剤；（２２）可溶化剤および乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコールならびにソルビタンの脂肪酸エステル；（２３）噴霧体、例えば、クロロフルオロ炭化水素ならびに揮発性の非置換炭化水素、例えば、ブタンおよびプロパン；（２４）抗酸化剤；（２５）製剤を、意図される受容者の血液と等張にする薬剤、例えば、糖および塩化ナトリウム；（２６）増粘剤；（２７）コーティング材料、例えば、レシチン；ならびに（２８）甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、香料および防腐剤がある。そのような各成分または材料は、製剤の他の成分に適合し、被験体にとって無害であるという意味で「許容される」べきである。選択された投薬形態および意図する投与経路に好適な成分ならびに材料は、当技術分野において周知であり、選択される投薬形態および投与方法のための許容される成分ならびに材料は、当技術分野において一般的な技術を使用して決定してもよい。

10

20

#### 【０２１６】

経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、カプセル剤、カシェ剤、丸剤、錠剤、散剤、顆粒剤、液剤または水性液体もしくは非水性液体中の懸濁剤、水中油または油中水液体エマルジョン剤、エリキシル剤またはシロップ剤、トローチ剤、ボラス剤、舐剤あるいはペースト剤の形態であってもよい。これらの製剤は、当技術分野において公知の方法によって、例えば、従来のパンコーティング（pan-coating）、混合、造粒または凍結乾燥プロセスを用いて調製してもよい。

#### 【０２１７】

経口投与のための固形投薬形態（カプセル剤、錠剤、丸剤、糖剤、散剤、顆粒剤など）は、例えば、活性成分と、１つまたは複数の薬学的に許容される希釈剤または担体、ならびに必要に応じて、１つまたは複数の充填剤、増量剤、結合剤、保湿剤、崩壊剤、溶解遅延剤、吸収促進剤、湿潤剤、吸収剤、滑沢剤、および／または着色剤とを混合することによって調製してもよい。類似のタイプの固体組成物を、好適な賦形剤を使用して、軟および硬充填ゼラチンカプセル中に充填剤として用いてもよい。錠剤は、必要に応じて１つまたは複数の補助成分と共に圧縮または成形することによって作製してもよい。圧縮錠剤は、好適な結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、防腐剤、崩壊剤、界面活性剤または分散剤を使用して調製してもよい。成形錠剤は、好適な機械で成形することによって作製してもよい。錠剤、ならびに糖剤、カプセル剤、丸剤および顆粒剤などの他の固形投薬形態は、腸溶性コーティングなどのコーティングおよびシェル、ならびに医薬製剤の技術分野で周知の他のコーティングを用いて、必要に応じて刻み目を入れて（score）も、調製してもよい。これらはまた、本明細書における活性成分の遅延または制御放出が得られるように製剤化してもよい。これらは、例えば、細菌保持フィルターに通して濾過することによって滅菌されてもよい。これらの組成物はまた、乳白剤を必要に応じて含有していてもよく、組成物は、胃腸管のある特定の部分において、必要に応じて遅延性の様式で、活性成分のみを放出するようなまたは活性成分を優先的に放出するようなものであってもよい。活性成分はまた、マイクロカプセル化形態とすることもできる。

30

40

#### 【０２１８】

経口投与のための液体投薬形態としては、薬学的に許容されるエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤およびエリキシル剤がある。液体投薬形態

50

は、当技術分野において通常使用される好適な不活性希釈剤を含有する場合がある。不活性希釈剤に加えて、経口組成物は、湿潤剤、乳化および懸濁化剤、甘味剤、矯味矯臭剤、着色剤、香料および防腐剤などのアジュバントも含んでいてもよい。懸濁剤は、懸濁化剤を含んでいてもよい。

【0219】

直腸または腔投与のための本発明の医薬組成物は、坐剤として提示されてもよく、その坐剤は、1つまたは複数の活性成分と、室温で固体であるが体温で液体であり、したがって、直腸または腔で融解し、活性化合物を放出すると予想される1つまたは複数の好適な非刺激性希釈剤または担体とを混合することによって調製してもよい。腔投与に好適な本発明の医薬組成物としては、適切なことが当技術分野において公知であり薬学的に許容される希釈剤または担体を含有する、ペッサリー、タンポン、クリーム剤、ゲル剤、ペースト剤、泡沫または噴霧製剤もある。

10

【0220】

局所または経皮投与のための投薬形態としては、散剤、噴霧剤(spray)、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤、滴剤および吸入剤がある。活性薬剤/化合物は、好適な薬学的に許容される希釈剤または担体と滅菌状態で混合してもよい。軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤およびゲル剤は、賦形剤を含有していてもよい。散剤および噴霧剤は、賦形剤および噴霧体を含有していてもよい。

【0221】

非経口投与に好適な本発明の医薬組成物は、1つまたは複数の薬剤/化合物を、1つまたは複数の薬学的に許容される滅菌等張水性または非水性液剤、分散物、懸濁剤またはエマルション剤、あるいは使用直前に滅菌注射用溶液もしくは分散物へ再構成することができ、好適な抗酸化剤、緩衝液、製剤を意図される受容者の血液と等張にする溶質、または懸濁化剤もしくは増粘剤を含有していてもよい滅菌散剤と組み合わせて含んでいてもよい。例えば、コーティング材料を使用することによって、分散物の場合は必要とされる粒子サイズを維持することによって、さらに界面活性剤を使用することによって、適切な流動性を維持することができる。これらの医薬組成物は、湿潤剤、乳化剤および分散剤などの好適なアジュバントも含んでいてもよい。等張化剤を含むことが望ましい場合もある。さらに、注射可能な薬学的形態の長期にわたる吸収は、吸収を遅延させる薬剤を含むことによって得られる場合がある。

20

30

【0222】

一部の場合では、薬物(例えば医薬製剤)の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からのその吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶解度が低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁物を使用することによって達成される場合がある。

【0223】

そのため、活性薬剤/薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存するため、結晶サイズおよび結晶形態に依存する場合がある。あるいは、非経口投与された薬剤/薬物の遅延性の吸収は、活性薬剤/薬物を、油ビヒクル中に溶解または懸濁することによって達成される場合がある。注射可能なデポー形態を、生分解性ポリマー中に活性成分のマイクロカプセルマトリクスを形成することによって作製してもよい。活性成分のポリマーに対する比および用いられる特定のポリマーの特質に応じて、活性成分の放出速度を制御することができる。注射可能なデポー製剤も、身体組織に適合するリポソームまたはマイクロエマルション中に薬物を封入することによって調製される。注射可能な材料は、例えば、細菌保持フィルターに通して濾過することによって滅菌することができる。

40

【0224】

製剤は、単位用量または多回用量の密閉容器、例えばアンプルおよびバイアルで提示されてもよく、滅菌液体希釈剤または担体、例えば注射用水を、使用直前に添加することのみを必要とする凍結乾燥された状態で貯蔵されていてもよい。即席の注射液剤および懸濁剤を、上述のタイプの滅菌散剤、顆粒剤および錠剤から調製してもよい。

【0225】

50



本発明の方法をさらに例示するために、以下の実施例が提供される。これらの実施例は、例示にすぎず、決して発明の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【0226】

(実施例1)

以下の実施例は、BVD-523の固形腫瘍第1b相試験の結果を示す。図2で図示されるウォーターフォールプロットは、全身腫瘍組織量の変化%によって測定されるような、BVD-523を用いた処置に対する各個別の患者の応答を示すヒト臨床試験患者情報を説明する。患者は1日2回(BID)600mgが概して与えられ、副作用が他の対症薬物適用で管理できなかった場合、一部の患者は300mg~400mg BIDの漸減用量が与えられた。

10

【0227】

図2で示すように、BVD-523に対する腫瘍応答を、固形がんの治療効果決定のためのガイドライン(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)バージョン1.1(RECIST v1.1)を使用して、28名の評価可能な患者において評価した。1名の患者が、標的病変の両スキャンを行うことができず、したがって評価されなかった。プロットにわたる横軸は、患者ごとのベースライン測定値としての機能を果たす。縦軸は、RECIST v1.1による放射線測定でのベースラインからの最大百分率変化、すなわち、全身腫瘍組織量の成長または減少百分率の大きさである。放射線測定は、コンピューター断層撮影(CT)スキャン、および、まれに磁気共鳴イメージング(MRI)を含んでいた。

20

【0228】

図2によって表される全身腫瘍組織量データは、プロットの左側の最悪の値(すなわち、全身腫瘍組織量の最大の進行)からプロットの右側の最良の値(すなわち、全身腫瘍組織量の最大の減少)へ並べられている。測定された標的病変に関するRECIST v1.1応答基準は、以前に記載されている(Eisenhauer, E.A.ら、New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1)、European J. of Cancer 45巻、228~247頁(2009年))を参照されたく、その内容全体は、参照により本明細書に組み込まれるものとする。応答基準は以下のとおりである：

30

【0229】

完全奏効(CR) - 全ての標的病変の消失；

【0230】

部分奏効(PR) - 基準としてベースラインの直径の和をとると、標的病変の直径の和において少なくとも30%の減少；図2に示すように、部分奏効に関して30%減少した閾値が水平ラインによって示される；

【0231】

進行性疾患(PD) - 基準として研究中の最小和(それが研究中最小である場合、ベースライン和を含む)をとると、標的病変の直径の和において少なくとも20%の増加。20%の相対的増加に加えて、和の少なくとも5mmの絶対的増加も実証されなくてはならない(注記：1つまたは複数の新規の病変の出現も進行と考える)；

40

【0232】

安定病態(SD) - 研究中の最小の直径の和を基準としてとると、PRに関する条件を満たす十分な縮小も、PDに関する条件を満たす十分な増加も認められない。

【0233】

図2は、がんまたは器官のタイプも示し、ここでは全身腫瘍組織量が患者ごとに測定され、その患者の腫瘍試料における異型BRAF変異のタイプを同定した。示される患者28名のうち、患者13名の腫瘍がBRAF D594変異を含み(7名はD594Gであり、6名はD594Nであった)；患者1名の腫瘍が、BRAF F247L変異を含み

50

；患者1名の腫瘍が、核因子IC（NFIC）遺伝子と融合したBRAF遺伝子（すなわちBRAF-NFIC融合変異）を含み；患者1名の腫瘍がBRAF G466V変異を含み；患者5名の腫瘍が、BRAF G469変異を含み（1名はG469Vであり、4名はG469Aであった）；患者3名の腫瘍が、BRAF K601E変異を含み；患者1名の腫瘍が、BRAF L485W変異を含み；患者3名の腫瘍が、BRAF L597変異を含み（1名は未定義であり、2名はL597Qであった）、患者2名の腫瘍は、T599重複を含んでいた。BRAF変異のタイプを、色コードによって、患者ごとのがんのタイプによって示す（図2を参照のこと）。

#### 【0234】

5名のPR患者が、標的病変の和においてベースラインから35%から100%の間で減少した。これらの患者は、L485W変異を含む胆嚢腫瘍；G469A変異を含む頭部／頸部の扁平上皮細胞腫瘍；BRAF L597Q変異またはBRAF T599重複を含む非小細胞肺癌；およびBRAF G469A変異を含む小腸腫瘍を示した。安定病態を患者19名において実証した。3名の患者は、第1の評価で進行性疾患を示した（図2を参照のこと）。したがって、BVD-523で処置すると、驚くことに、異型（すなわち非V600E/K）BRAF変異を有する患者28名のうち24名に部分奏効または安定病態が得られた。

#### 【0235】

図3は、群によって分類されるスイマープロットでの処置期間を示す。群1のメンバーは、MAPK経路阻害剤で以前に処置されることがない、直腸結腸がん（CRC）および非小細胞肺癌（NSCLC）以外の任意の腫瘍タイプにおいて任意のBRAF変異を有する任意の患者である。群2のメンバーは、MAPK経路阻害剤で以前に処置されることがない、CRCにおいて任意のBRAF変異を有する患者である。群3のメンバーは、MAPK阻害剤処置に対して不応性である、BRAF V600E/K変異を有する腫瘍を有する患者である。群6のメンバーは、NSCLCに存在する任意のBRAF変異を有する患者である。図3で示されるように、被験体ごとに1つの水平の棒によって表されるとおり28名全ての患者が含まれる。各群における被験体ごとの処置期間は、群の上端（最も長い処置期間）から下端（最も短い処置期間）まで示される。横軸は、患者に行われた研究期間を日数で表す。図3は、RECIST v1.1に従って、患者ごとに達成された応答のタイプも示す（ひし形＝部分奏効；円形＝安定病態；垂直の棒＝進行性疾患；三角形＝評価されなかった）。

#### 【0236】

図4は、BRAF変異によって分類されたウォーターフォールプロットでの処置期間を示す。RECIST v1.1応答基準に関して測定された28名全ての患者、さらにRECIST v1.1によって評価されなかった追加の患者が含まれる（ひし形＝部分奏効；円形＝安定病態；垂直の棒＝進行性疾患；三角形＝評価されなかった）。同じBRAF変異を保有する腫瘍に関して、中断する前のBVD-523処置の平均期間は、D594、73.6日；G469、208.14日；K601E、50.25日；L597、73.3日；T599Dup、63.5日であった。特定のBRAF変異の代表的な1名の患者に関して、処置期間は、L485W、304日；F247L、84日；G466V、77日；BRAF融合、65日；BRAF-AGAP3再配列、43日；BRAFエクソン15スプライスバリエーション、15日であった。BRAF変異に関するがん患者のゲノムスクリーニング、および患者を処置した後のこれらの変異の（駆動させる変異としての）十分なin vitro特徴付けによって、BVD-523が、BRAFにおいて変異を担持する患者に関する有効な処置の選択肢を問い合わせて発見するのに有用であることが示される。患者の臨床集団および有効性は腫瘍のタイプではなく、むしろERK1/2キナーゼ活性化の上流のBRAFなどの酵素の変異状態によって主に定義される。

#### 【0237】

要約すると、提供される実施例は、異型BRAF変異を保有するがんを有する患者のための処置としての新規なERK阻害剤であるBVD-523の固形腫瘍第1b相治験から

10

20

30

40

50

のデータを示す。B V D - 5 2 3 を用いて 1 日 2 回連続的に処置すると、数名の患者において抗腫瘍効果が得られ、任意の 1 つの特定のがんのタイプにも異型 B R A F 変異にも限定されなかった。

文献

【化 1 1】

ABSALAN, Farnaz, Mostafa Ronaghi (2008). Molecular Inversion Probe Assay. Methods in Molecular Biology 396. Humana Press. pp. 315–330.

AHRONIAN LG, Sennott EM, Van Allen EM, Wagle N, Kwak EL, Faris JE, et al. Clinical acquired resistance to RAF inhibitor combinations in BRAF-mutant colorectal cancer through MAPK pathway alterations. Cancer Discov 2015;5:358–67.

10

ARCILA ME, Drilon A, Sylvester BE, Lovly CM, Borsu L, Reva B, et al. MAP2K1 (MEK1) mutations define a distinct subset of lung adenocarcinoma associated with smoking. Clin Cancer Res 2015;21:1935-43.

ARONOV AM, Baker C, Bemis GW, Cao J, Chen G, Ford PJ, et al. Flipped out: structure-guided design of selective pyrazolylpyrrole ERK inhibitors. J Med Chem 2007;50:1280-7.

20

ARONOV AM, Tang Q, Martinez-Botella G, Bemis GW, Cao J, Chen G, et al. Structure-guided design of potent and selective pyrimidylpyrrole inhibitors of extracellular signal-regulated kinase (ERK) using conformational control. J Med Chem 2009;52:6362-8.

ARRINGTON AK, Heinrich EL, Lee W, Duldulao M, Patel S, Sanchez J, et al. Prognostic and predictive roles of KRAS mutation in colorectal cancer. Int J Mol Sci 2012;13:12153-68.

30

CARGNELLO M, Roux PP. Activation and function of the MAPKs and their substrates, the MAPK-activated protein kinases. Microbiol Mol Biol Rev 2011;75:50-83.

CARLINO MS, Fung C, Shahheydari H, Todd JR, Boyd SC, Irvine M, et al. Preexisting MEK1P124 mutations diminish response to BRAF inhibitors in metastatic melanoma patients. Clin Cancer Res 2015;21:98-105.

CHAPMAN PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. N Engl J Med 2011;364:2507-16.

40

## 【化 1 2】

CORCORAN, R.B., et al. BRAF gene amplification can promote acquired resistance to MEK inhibitors in cancer cells harboring the BRAF V600E mutation. *Sci Signal* (2010);3(149): ra84.

DAI, B., et al. STAT3 mediates resistance to MEK inhibitor through microRNA miR-17. *Cancer Res* (2011);71:3658-3668.

DAVIES H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.

DESCHENES-SIMARD X, Kottakis F, Meloche S, Ferbeyre G. ERKs in cancer: friends or foes? *Cancer Res* 2014;74:412-9.

DOBRZYCKA B, Terlikowski SJ, Kowalczyk O, Niklinska W, Chyczewski L, Kulikowski M. Mutations in the KRAS gene in ovarian tumors. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47:221-4.

EMERY, C.M., et al. MEK1 mutations confer resistance to MEK and B-RAF inhibition. *PNAS* (2009); 106(48):20411-6.

FEDOROV O, Niesen FH, Knapp S. Kinase inhibitor selectivity profiling using differential scanning fluorimetry. *Methods Mol Biol* 2012;795:109-18.

FERNÁNDEZ-MEDARDE A, Santos E. Ras in cancer and developmental diseases. *Genes Cancer* 2011;2:344-58.

FLAHERTY KT, Infante JR, Daud A, Gonzalez R, Kefford RF, Sosman J, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2012;367:1694-703.

GOETZ EM, Ghandi M, Treacy DJ, Wagle N, Garraway LA. ERK mutations confer resistance to mitogen-activated protein kinase pathway inhibitors. *Cancer Res* 2014;74:7079-89.

10

20

30

40

50

## 【化 1 3】

GOLLOB JA, Wilhelm S, Carter C, Kelley SL. Role of Raf kinase in cancer: therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction pathway. *Semin Oncol* 2006;33:392-406.

GREGER, James G., et al. "Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations." *Molecular cancer therapeutics* 11.4 (2012): 909-920.

10

GROENENDIJK FH, Bernards R. Drug resistance to targeted therapies: deja vu all over again. *Mol Oncol* 2014;8:1067-83.

HALL RD, Kudchadkar RR. BRAF mutations: signaling, epidemiology, and clinical experience in multiple malignancies. *Cancer Control* 2014;21:221-30.

HARDENBOL, P., et al. Multiplexed genotyping with sequence-tagged molecular inversion probes. *Nat. Biotechnol.* 2003, no.21 , p.673-678.

20

HATZIVASSILIOU, Georgia, et al. "RAF inhibitors prime wild-type RAF to activate the MAPK pathway and enhance growth." *Nature* 464.7287 (2010): 431-435.

HATZIVASSILIOU G, Liu B, O'Brien C, Spoerke JM, Hoeflich KP, Haverty PM, et al. ERK inhibition overcomes acquired resistance to MEK inhibitors. *Mol Cancer Ther* 2012;11:1143-54.

30

HAUSCHILD A, Grob J-J, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380:358-65.

HAYES TK, Neel NF, Hu C, Gautam P, Chenard M, Long B, et al. Long-Term ERK Inhibition in KRAS-Mutant Pancreatic Cancer Is Associated with MYC Degradation and Senescence-like Growth Suppression. *Cancer Cell* 2016;29:75-89.

40

## 【化 1 4】

HEZEL AF, Noel MS, Allen JN, Abrams TA, Yurgelun M, Faris JE, et al. Phase II study of gemcitabine, oxaliplatin in combination with panitumumab in KRAS wild-type unresectable or metastatic biliary tract and gallbladder cancer. *Br J Cancer* 2014;111:430–6.

JHA S, Morris EJ, Hruza A, Mansueto MS, Schroeder G, Arbanas J, et al. Dissecting therapeutic resistance to ERK inhibition. *Mol Cancer Ther* 2016;15:548-59.

JOHANNESSEN, C.M., et al. COT/MAP3K8 drives resistance to RAF inhibition through MAP kinase pathway reactivation. *Nature* (2010);468(7326):968-972.

JOHNSON DB, Menzies AM, Zimmer L, Eroglu Z, Ye F, Zhao S, et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: A multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behaviour, and phenotypic associations of resistance mechanisms. *Eur J Cancer* 2015;51:2792-9.

KANDA M, Matthaei H, Wu J, Hong SM, Yu J, Borges M, et al. Presence of somatic Mutations in most early-stage pancreatic intraepithelial neoplasia. *Gastroenterology* 2012;142:730-733.

KHATTAK M, Fisher R, Turajlic S, Larkin J. Targeted therapy and immunotherapy in advanced melanoma: an evolving paradigm. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5:105–18.

KING, Alastair J., et al. "Dabrafenib; preclinical characterization, increased efficacy when combined with trametinib, while BRAF/MEK tool combination reduced skin lesions." *PloS one* 8.7 (2013): e67583.

LARKIN J, Ascierto PA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Maio M, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371:1867-76.

LITTLE, A.S., et al., Amplification of the Driving Oncogene, KRAS or BRAF, Underpins Acquired Resistance to MEK1/2 Inhibitors in Colorectal Cancer Cells. *Sci. Signal.* 4, ra17 (2011).

10

20

30

40

50

## 【化 1 5】

LIU, Dingxie, et al. "BRAF V600E maintains proliferation, transformation, and tumorigenicity of BRAF-mutant papillary thyroid cancer cells." *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 92.6 (2007): 2264-2271.

LIU B, Fu L, Zhang C, Zhang L, Zhang Y, Ouyang L, et al. Computational design, chemical synthesis, and biological evaluation of a novel ERK inhibitor (BL-EI001) with apoptosis-inducing mechanisms in breast cancer. *Oncotarget* 2015;6:6762-75.

10

LONG GV, Fung C, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Hyman J, et al. Increased MAPK reactivation in early resistance to dabrafenib/trametinib combination therapy of BRAF-mutant metastatic melanoma. *Nat Commun* 2014;5:5694.

LONG GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, Larkin J, et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:444-51.

20

MANANDHAR SP, Hildebrandt ER, Schmidt WK. Small-molecule inhibitors of the Rce1p CaaX protease. *J Biomol Screen*. 2007;12(7):983-993.

MASSEY PR, Prasad V, Figg WD, Fojo T. Multiplying therapies and reducing toxicity in metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther* 2015;16:1014-8.

MAURER, T, Garrenton, LS, Oh, A, Pitts, K, Anderson, DJ, Skelton, NJ, Fauber, BP, Pan, B, Malek, S, Stokoe, D, Ludlam, MJC, Bowman, KK, Wu, J, Giannetti, AM, Starovasnik, MA, Mellman, I, Jackson, PK, Rudolph, J, Wang, W, Fang, G. Small-molecule ligands bind to a distinct pocket in Ras and inhibit SOS-mediated nucleotide exchange activity. *PNAS*. 2012;109(14):5299-304.

30

MCARTHUR GA, Chapman PB, Robert C, Larkin J, Haanen JB, Dummer R, et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAFv600E and BRAFv600K mutation-positive

40

## 【化 1 6】

melanoma (BRIM-3): extended follow-up of a phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2014;15:323–32.

MEKINIST [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2014.

METZKER, Emerging technologies in DNA sequencing *Genome Res.* 2005. 15: 1767-1776.

MITTAL, Rohit et al. "The acetyltransferase activity of the bacterial toxin YopJ of *Yersinia* is activated by eukaryotic host cell inositol hexakisphosphate." *Journal of Biological Chemistry* 285.26 (2010): 19927-19934.

10

MORRIS EJ, Jha S, Restaino CR, Dayananth P, Zhu H, Cooper A, et al. Discovery of a novel ERK inhibitor with activity in models of acquired resistance to BRAF and MEK inhibitors. *Cancer Discov* 2013;3:742-50.

NAZARIAN, R., et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010; 468(7326):973-977.

20

NIKOLAEV SI, Rimoldi D, Iseli C, Valsesia A, Robyr D, Gehrig C, et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic MAP2K1 and MAP2K2 mutations in melanoma. *Nat Genet* 2012;44:133–9.

NILSSON, M., et al. Padlock probes: circularizing oligonucleotides for localized DNA detection. *Science.* 1994, no.265, p.2085-2088.

30

O'HARA AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet* 2012;2012:33–47.

OJESINA AI, Lichtenstein L, Freeman SS, Pedamallu CS, Imaz-Rosshandler I, Pugh TJ, et al. Landscape of genomic alterations in cervical carcinomas. *Nature* 2014;506:371-5.

OTA et al., Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nat Protoc.* 2007;2(11):2857-64.

40



## 【化 1 7】

PARAISO KHT, Fedorenko IV, Cantini LP, Munko AC, Hall M, Sondak VK, et al. Recovery of phospho-ERK activity allows melanoma cells to escape from BRAF inhibitor therapy. *Br J Cancer* 2010;102:1724–30.

PATGIRI A, Yadav, KK, Arora, PS, Bar-Sagi, D. An orthosteric inhibitor of the Ras-Sos interaction. *Nat Chem Biol.* 2011;7:585-587.

PENNYCUICK A, Simpson T, Crawley D, Lal R, Santis G, Cane P, et al. Routine EGFR and KRAS mutation analysis using COLD-PCR in non-small cell lung cancer. *Int J Clin Pract* 2012;66:748–52.

10

PORTER SB, Hildebrandt ER, Breevoort SR, Mokry DZ, Dore TM, Schmidt WK. Inhibition of the CaaX proteases Rce1p and Ste24p by peptidyl (acyloxy)methyl ketones. *Biochim Biophys Acta.* 2007;1773(6):853–862.

POULIKAKOS PI, Persaud Y, Janakiraman M, Kong X, Ng C, Moriceau G, et al. RAF inhibitor resistance is mediated by dimerization of aberrantly spliced BRAF(V600E). *Nature* 2011;480:387-90.

20

QUEIROLO P, Picasso V, Spagnolo F. Combined BRAF and MEK inhibition for the treatment of BRAF-mutated metastatic melanoma. *Cancer Treat Rev* 2015;41:519-26.

RASOLA A, Sciacovelli M, Chiara F, Pantic B, Brusilow WS, Bernardi P. Activation of mitochondrial ERK protects cancer cells from death through inhibition of the permeability transition. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:726–31.

30

RIZOS H, Menzies AM, Pupo GM, Carlino MS, Fung C, Hyman J, et al. BRAF inhibitor resistance mechanisms in metastatic melanoma: spectrum and clinical impact. *Clin Cancer Res* 2014;20:1965-77.

ROBERT C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372:30-9.

40

## 【化 1 8】

ROMEO Y, Zhang X, Roux PP. Regulation and function of the RSK family of protein kinases. *Biochem J* 2012;441:553–69.

RUDOLPH J, Xiao Y, Pardi A, Ahn NG. Slow inhibition and conformation selective properties of extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 inhibitors. *Biochemistry* 2015;54:22-31.

SHAUL YD, Seger R. The MEK/ERK cascade: from signaling specificity to diverse functions. *Biochim Biophys Acta* 2007;1773:1213–26.

10

SHI H, Hugo W, Kong X, Hong A, Koya RC, Moriceau G, et al. Acquired resistance and clonal evolution in melanoma during BRAF inhibitor therapy. *Cancer Discov* 2014;4:80-93.

SHIMA, F, Yoshikawa, Y, Ye, M, Araki, M, Matsumoto, S, Liao, J, Hu, L, Sugimoto, T, Ijiri, Y, Takeda, A, Nishiyama, Y, Sato, C, Muraoka, S, Tamura, A, Osoda, T, Tsuda, K-I, Miyakawa, T, Fukunishi, H, Shimada, J, Kumasaka, Yamamoto, M, Kataoka, T. In silico discovery of small-molecule Ras inhibitors that display antitumor activity by blocking the Ras-effector interaction. *PNAS*. 2013;110(20):8182-7.

20

SCHUBBERT S, Shannon K, Bollag G. Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer. *Nat Rev Cancer* 2007;7:295–308.

SUN C, Hobor S, Bertotti A, Zecchin D, Huang S, Galimi F, et al. Intrinsic resistance to MEK inhibition in KRAS mutant lung and colon cancer through transcriptional induction of ERBB3. *Cell Rep* 2014;7:86-93.

30

TAFLINAR [package insert]. Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline; 2015.

TRUNZER K, Pavlick AC, Schuchter L, Gonzalez R, McArthur GA, Hutson TE, et al. Pharmacodynamic effects and mechanisms of resistance to vemurafenib in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2013;31:1767-74.

40

## 【化 19】

VILLANUEVA, J., et al. Acquired resistance to BRAF inhibitors mediated by a RAF kinase switch in melanoma can be overcome by cotargeting MEK and IGF-1R/PI3K. *Cancer Cell*. 2010;18:683-695.

WAGLE, N., et al. Dissecting therapeutic resistance to RAF inhibition in melanoma by tumor genomic profiling. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29(22):3085-3096. 10

WAGLE N, Van Allen EM, Treacy DJ, Frederick DT, Cooper ZA, Taylor-Weiner A, et al. MAP kinase pathway alterations in BRAF-mutant melanoma patients with acquired resistance to combined RAF/MEK inhibition. *Cancer Discov* 2014;4:61-8.

Wainstein E, Seger R. The dynamic subcellular localization of ERK: mechanisms of translocation and role in various organelles. *Curr Opin Cell Biol* 2016;39:15-20. 20

WANG, H., et al. Identification of the MEK1(F129L) activating mutation as a potential mechanism of acquired resistance to MEK inhibition in human cancers carrying the B-RAF V600E mutation. *Cancer Res* (2011);71(16):5535-45.

YANG W, Soares J, Greninger P, Edelman EJ, Lightfoot H, Forbes S, et al. Genomics of Drug Sensitivity in Cancer (GDSC): a resource for therapeutic biomarker discovery in cancer cells. *Nucleic Acids Res* 2013;41:D955-D961. 30

YAO Z, Torres NM, Tao A, Gao Y, Luo L, Li Q, et al. BRAF Mutants Evade ERK-Dependent Feedback by Different Mechanisms that Determine Their Sensitivity to Pharmacologic Inhibition. *Cancer Cell* 2015;28:370-83.

YOHE S. Molecular genetic markers in acute myeloid leukemia. *J Clin Med* 2015;4:460-78.

ZELBORAF [package insert]. South San Francisco, CA: Genentech USA, Inc.; 2015. 40

本出願で引用される全ての文献は、本明細書において全体が挙げられるように、参照により本明細書に組み込まれるものとする。

本発明の例示的な実施形態を本明細書において述べてきたが、本発明は、記載のものに限定されず、さまざまな他の変更または改良が、発明の範囲または趣旨から逸脱することなく当業者によって行われてもよいことを理解されたい。



【配列表】

0007405408000001.app

10

20

30

40

50

## フロントページの続き

## (51)国際特許分類

## F I

<b>A 6 1 K</b>	<b>31/444 (2006.01)</b>	A 6 1 K	45/00	
C 1 2 N	9/99 (2006.01)	A 6 1 K	31/444	
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	9/99	Z N A
C 1 2 Q	1/686(2018.01)	C 1 2 N	15/09	Z
C 1 2 Q	1/6841(2018.01)	C 1 2 Q	1/686	Z
C 1 2 Q	1/6827(2018.01)	C 1 2 Q	1/6841	Z
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/6827	Z
		A 6 1 P	35/02	

弁護士 山本 健策

(72)発明者 デクレッセンゾ, ゲイリー

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 4 1 5 2 , パークビル, ウェストウッド コート 6 1 3 5

(72)発明者 ウェルシュ, ディーン

アメリカ合衆国 ミズーリ 6 4 1 5 2 , パークビル, エヌダブリュー リバー ヒルズ プレイス  
1 0 4 2 7

(72)発明者 サハ, サウラブ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 8 1 , ウェルズリー ヒルズ, カリスブルック ロード  
4 4

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 0 2 0 1 7 ( J P , A )

特表 2 0 1 7 - 5 0 0 3 2 0 ( J P , A )

特表 2 0 1 6 - 5 1 5 5 8 6 ( J P , A )

Lung Cancer , 2016年 , 91 , pp.23-28

The Oncologist , 2017年05月 , 22 , pp.786-796

Molecular Cancer , 2014年 , 13 , 194, page 1-15

Oncogene , 2009年 , 28 , pp.85-94

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

A 6 1 K 4 5 / 0 0 - 4 5 / 0 8

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S ( S T N )