(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-516648
(P2025-516648A)
(43)公表日　令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*1/16 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	４Ｃ２０６
Ａ６１Ｐ	*1/18 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全38頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-566589(P2024-566589)
(86)(22)出願日　令和5年5月9日(2023.5.9)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月10日(2025.1.10)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/062283
(87)国際公開番号　WO2023/217784
(87)国際公開日　令和5年11月16日(2023.11.16)
(31)優先権主張番号　22382444.2
(32)優先日　令和4年5月9日(2022.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(31)優先権主張番号　22382443.4
(32)優先日　令和4年5月9日(2022.5.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
欧州特許庁(EP)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　518329480
オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ
スペイン国 ２８０１４ マドリード，カレーラ・デ・サン・ヘロニモ １５，セカンド・フロア
(74)代理人　100118902
弁理士　山本 修
(74)代理人　100106208
弁理士　宮前 徹
(74)代理人　100196508
弁理士　松尾 淳一
(74)代理人　100106080
弁理士　山口 晶子
(72)発明者　ソリバ・ソリバ，ロベルト
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＬＳＤ１阻害薬を用いるＮＦ１変異腫瘍の治療法

(57)【要約】
本発明は、ＮＦ１変異腫瘍、すなわちＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化を有する腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬に関する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法はその対象に治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬を投与することを含む。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬。
【請求項２】
ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項３】
ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法であって、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬をその対象に投与することを含む方法。
【請求項４】
ＮＦ１変異腫瘍の治療のためのＬＳＤ１阻害薬の使用。
【請求項５】
ＮＦ１変異腫瘍の治療のための医薬組成物の製造のためのＬＳＤ１阻害薬の使用。
【請求項６】
ＬＳＤ１阻害薬が小分子である、請求項１に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２に記載の使用のための医薬組成物、請求項３に記載の方法、又は請求項４もしくは５に記載の使用。
【請求項７】
ＬＳＤ１阻害薬が、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、４－［５－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル］－２－［２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる、請求項１又は６に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６に記載の方法、又は請求項４～６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項８】
ＬＳＤ１阻害薬が、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる、請求項１、６又は７のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２、６又は７のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３、６又は７のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項９】
ＬＳＤ１阻害薬が、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項１又は６～８のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１０】
ＬＳＤ１阻害薬がイアダデムスタットジヒドロクロリドである、請求項９に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項９に記載の使用のための医薬組成物、請求項９に記載の方法、又は請求項９に記載の使用。
【請求項１１】
ＬＳＤ１阻害薬が、プルロデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項１又は６～８のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１２】
ＬＳＤ１阻害薬がプルロデムスタットベシレートである、請求項１１に記載の使用のため

のＬＳＤ１阻害薬、請求項１１に記載の使用のための医薬組成物、請求項１１に記載の方法、又は請求項１１に記載の使用。
【請求項１３】
ＬＳＤ１阻害薬が、ボメデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項１又は６～８のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１４】
ＬＳＤ１阻害薬がボメデムスタットビストシレートである、請求項１３に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項１３に記載の使用のための医薬組成物、請求項１３に記載の方法、又は請求項１３に記載の使用。
【請求項１５】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異がんである、請求項１又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１６】
ＮＦ１変異腫瘍が、ＮＦ１変異白血病、ＮＦ１変異リンパ腫、ＮＦ１変異肺がん、ＮＦ１変異乳がん、ＮＦ１変異食道胃がん、ＮＦ１変異食道がん、ＮＦ１変異胃がん、ＮＦ１変異消化管がん、ＮＦ１変異大腸がん、ＮＦ１変異肝臓がん、ＮＦ１変異卵巣がん、ＮＦ１変異子宮がん、ＮＦ１変異子宮頸がん、ＮＦ１変異膵臓がん、ＮＦ１変異前立腺がん、ＮＦ１変異膀胱がん、ＮＦ１変異褐色細胞腫、ＮＦ１変異頭頸部がん、ＮＦ１変異神経芽細胞腫、ＮＦ１変異グリア芽腫、ＮＦ１変異視路神経膠腫、ＮＦ１変異皮膚がん、ＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍、ＮＦ１変異横紋筋肉腫、ＮＦ１変異ユーイング肉腫、ＮＦ１変異悪性末梢神経鞘腫、ＮＦ１変異叢状神経線維腫、ＮＦ１変異神経節細胞腫、ＮＦ１変異虹彩小結節、及びＮＦ１変異皮膚神経線維腫から選ばれる、請求項１又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１７】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異白血病である、請求項１又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１６のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１８】
ＮＦ１変異白血病が、ＮＦ１変異急性骨髄性白血病又はＮＦ１変異急性リンパ性白血病である、請求項１７に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項１７に記載の使用のための医薬組成物、請求項１７に記載の方法、又は請求項１７に記載の使用。
【請求項１９】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異肺がんである、請求項１又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１６のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２０】
ＮＦ１変異肺がんがＮＦ１変異小細胞肺がんである、請求項１９に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項１９に記載の使用のための医薬組成物、請求項１９に記載の方法、又は請求項１９に記載の使用。
【請求項２１】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍である、請求項１又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１６のいずれか１項に記

載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１６のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２２】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異悪性末梢神経鞘腫である、請求項１又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１６のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２３】
ＮＦ１変異腫瘍がＮＦ１変異叢状神経線維腫である、請求項１又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～１４のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～１４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～１４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２４】
ＮＦ１変異腫瘍が、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有する、請求項１又は６～２３のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２３のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２３のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２３のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２５】
ＬＳＤ１阻害薬又は医薬組成物が神経線維腫症Ｉ型を有する対象に投与される、請求項１又は６～２４のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２４のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２６】
ＬＳＤ１阻害薬又は医薬組成物が神経線維腫症Ｉ型を有していない対象に投与される、請求項１又は６～２４のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２４のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２４のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２７】
ＬＳＤ１阻害薬又は医薬組成物がヒトである対象に投与される、請求項１又は６～２６のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２６のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２６のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２８】
ＬＳＤ１阻害薬又は医薬組成物が経口投与される、請求項１又は６～２７のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２７のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２７のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２９】
ＬＳＤ１阻害薬又は医薬組成物が一つ又は複数の更なる抗がん剤と併用して及び／又は放射線療法と併用して投与される、請求項１又は６～２８のいずれか１項に記載の使用のためのＬＳＤ１阻害薬、請求項２又は６～２８のいずれか１項に記載の使用のための医薬組成物、請求項３又は６～２８のいずれか１項に記載の方法、又は請求項４～２８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３０】
同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中にＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤とを含む、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための製造物品。
【請求項３１】
ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法であって、同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中にＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤とを含む治療上

有効量の製造物品をその対象に投与することを含む方法。
【請求項３２】
－　ＬＳＤ１阻害薬が請求項６～１４のいずれか１項に定義の通りであり；及び／又は
－ ＮＦ１変異腫瘍が請求項１５～２４のいずれか１項に定義の通りであり；及び／又は
－　製造物品が投与される対象が請求項２５～２７のいずれか１項に定義の通りであり；及び／又は
－　製造物品が経口投与される、
請求項３０に記載の使用のための製造物品、又は請求項３１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、ＮＦ１変異腫瘍、すなわちＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化を有する腫瘍の治療の分野に関する。特に、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬を提供する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法はその対象に治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬を投与することを含む。
【背景技術】
【０００２】
腫瘍、特に悪性腫瘍（がん）は世界的に主要な死亡原因の一つである。がんの臨床管理法はここ数十年で劇的に変化した。これまで、がんはＤＮＡや基本的細胞周期機構を妨害することによって細胞増殖を非特異的（無差別）に制限する化学療法薬（選択性の低い“ダーティー”ドラッグ）でしか治療できなかった。今日では、その代わりに、身体のその他の細胞をほとんど傷つけずにがん細胞の増殖を遮断する新たな個別化された高精度医療（プレシジョン・メディシン）のアプローチが考案されている。このアプローチの利点は、標的療法の方が正常細胞に対して害が少ないことである。
【０００３】
エピジェネティクスはがんプレシジョン医療の新興分野の一つで、第一世代の薬物がＦＤＡの認可にこぎつけ、さらに多くの薬物が臨床試験進行中である。リジン特異的脱メチル化酵素１（ＬＳＤ１又はＫＤＭ１Ａ）は、ヒストンＨ３テールの二つの異なる残基、すなわちリジン４（Ｈ３Ｋ４）とリジン９（Ｈ３Ｋ９）の脱メチル化によって遺伝子発現を調節するエピジェネティック酵素で、相反する作用をもたらす。Ｈ３Ｋ４の脱メチル化は転写抑制に関連するが、Ｈ３Ｋ９の脱メチル化は転写活性化に関連する。さらに、ＬＳＤ１は、ＮｕｒＤ及びＣｏＲｅｓｔなどの遺伝子抑制に関与しているエンハンサー－プロモーター接触を制御する多くの多タンパク質複合体の一部である。ＬＳＤ１は、白血病や小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）などのがんに主要な役割を演じることが示されており、ＬＳＤ１阻害薬の開発に多大な努力が投じられている。イアダデムスタット(iadademstat)、ボメデムスタット(bomedemstat)及びプルロデムスタット(pulrodemstat)などの触媒活性部位を標的とする阻害薬が開発されている。これらの化合物はＬＳＤ１の活性部位に深く結合し、タンパク質基質（例えばヒストンＨ３テール）と非基質タンパク質インタラクター（例えばＳＮＡＧドメイン転写因子）の両方へのアクセスを遮断することによってＬＳＤ１の触媒活性と足場相互作用(scaffolding interactions)の両方を阻害する。ＬＳＤ１阻害薬は、特定の腫瘍タイプに非常に強力な抗増殖活性を有すると報告されており、現在、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）及びＳＣＬＣなどのがんの治療薬として臨床試験中である。
【０００４】
ＮＦ１は、約３０００人に１人が罹患する最も一般的な単一遺伝子疾患の一つである神経線維腫症Ｉ型で変異している腫瘍抑制遺伝子である。この疾患は常染色体顕性遺伝症候群で、患者は、叢状神経線維腫（ＰＮ）と呼ばれる最終的には悪性化（悪性末梢神経鞘腫－ＭＰＮＳＴ）する可能性のある良性腫瘍の発症傾向と、認知及び学習障害、てんかん、発話障害、自閉症及び多動性といった様々な併発的神経発達障害の傾向を特徴とする。神

経線維腫症の患者は、神経膠腫、消化管間質腫瘍、横紋筋肉腫及び白血病など、ＭＰＮＳＴ以外の様々な悪性腫瘍も発症しやすい。ＮＦ１遺伝子は、ｐ５３、ＰＴＥＮ又はＲｂといった他の多くの腫瘍抑制遺伝子と同様、神経線維腫症関連以外の様々ながんでも頻繁に変異する。それゆえ、ＮＦ１遺伝子の体細胞変異は、とりわけ、皮膚黒色腫で１２～３０％、急性骨髄性白血病で３．５～２３．６％、卵巣がんで１２～３４．４％、膠芽細胞腫で１４～２３％、及び肺扁平上皮がんで１０．３～１１％の頻度の高さで起こりうることが報告されている（Ｐｈｉｌｐｏｔｔ　Ｃら，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ，２０１７，１１（１）：１３，ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ４０２４６－０１７－０１０９－３）。このように、ＮＦ１遺伝子の変異は、神経線維腫症Ｉ型があろうとなかろうと、様々な悪性腫瘍の発症に関与している。ＮＦ１遺伝子のタンパク質産物ニューロフィブロミンは、細胞の増殖と分裂を促進するシグナリング軸であるＲＡＳ経路の負の調節因子である。受け入れられている仮説は、ＮＦ１遺伝子の生殖細胞変異又は体細胞変異は、ニューロフィブロミンがＲＡＳに行使する負の制御を損なうことによってがんの進行に寄与するというものである（Ｐｈｉｌｐｏｔｔ　Ｃら，ｌｏｃ．ｃｉｔ．；Ｔａｏ　Ｊら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　Ｉｎｔ，２０２０，２０：４９２，ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ１２９３５－０２０－０１５７０－８）。しかしながら、ＮＦ１は約６０のエクソンからなる巨大遺伝子で、２８００を超えるアミノ酸からなる大きな多ドメインタンパク質をコードしている。従って、ＲＡＳの阻害以外にも発がんに関連しうる多くの機能を有していると思われる。ＮＦ１遺伝子の変異が一因である多くの悪性腫瘍は予後が非常に不良で、依然として標的治療を必要としている。従って、ＮＦ１変異腫瘍を治療するための新しい治療オプションの開発は、薬学的にも医学的にも大変興味深い。本発明はこのニーズやその他のニーズに対処するものである。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００５】

【非特許文献１】Ｐｈｉｌｐｏｔｔ　Ｃら，Ｈｕｍ　Ｇｅｎｏｍｉｃｓ，２０１７，１１（１）：１３，ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ４０２４６－０１７－０１０９－３

【非特許文献２】Ｐｈｉｌｐｏｔｔ　Ｃら，ｌｏｃ．ｃｉｔ．；Ｔａｏ　Ｊら，Ｃａｎｃｅｒ　Ｃｅｌｌ　Ｉｎｔ，２０２０，２０：４９２，ｄｏｉ：１０．１１８６／ｓ１２９３５－０２０－０１５７０－８

【発明の概要】

【０００６】

本発明は、イアダデムスタット、ボメデムスタット及びプルロデムスタットなどのＬＳＤ１阻害薬が、以下の実施例の項にもさらに記載されている通り、特にＮＦ１変異急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ＮＦ１変異急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、ＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、ＮＦ１変異小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、ＮＦ１変異悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）、及びＮＦ１変異叢状神経線維腫を含むＮＦ１変異腫瘍の治療に有益的に効果的であるという驚くべき発見に基づいている。そこで本発明は、ＮＦ１変異腫瘍を治療するための特に有益で標的化された治療的アプローチを提供する。

【０００７】

従って、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬に関する。

本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。

【０００８】

本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）をその対象に投与することを含む。

【０００９】

さらに、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。

本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍の治療のための医薬（又は医薬組成物）製造のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

上で説明したように、本発明は、以下の実施例の項でもさらに説明及び実証する通り、ＬＳＤ１阻害薬が、特にＮＦ１変異急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ＮＦ１変異急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、ＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍（ＭＲＴ）、ＮＦ１変異小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）、ＮＦ１変異悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）、及びＮＦ１変異叢状神経線維腫を含むＮＦ１変異腫瘍の治療に有益的に効果的であるという驚くべき発見に基づいている。このように、例示的ＬＳＤ１阻害薬のイアダデムスタットは、様々なＮＦ１変異腫瘍細胞株において非常に有効であることが分かった。異なる化学骨格(chemical scaffolds)を持ち、ＬＳＤ１の可逆的及び非可逆的阻害薬の両方を含む更なるＬＳＤ１阻害薬も、実施例の項にも記載されているように、同様にＮＦ１変異腫瘍の治療に有効であることが確認された。

【００１１】

そこで、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬に関する。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）をその対象に投与することを含む。さらに、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍の治療のための医薬（又は医薬組成物）製造のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。

【００１２】

本発明に従って、“ＬＳＤ１阻害薬”は、ＬＳＤ１の遺伝子発現、活性又は機能を削減、低下、遮断又は阻害する化合物を指す。その例は、“ＬＳＤ１阻害薬”という見出しの下、以下に提供する。好適なＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）、プルロデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばプルロデムスタットベシレート）、及びボメデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばボメデムスタットビストシレート）のそれぞれを含む。特に好適なＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）である。

【００１３】

ＬＳＤ１阻害薬（例えば、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩）は好ましくは経口投与される。経口投与、特に経口摂取を通じて投与できる例示的製剤は、以下でさらに詳細に説明する。

【００１４】

本発明に従って治療される対象は、ヒト又は動物（例えばヒト以外の哺乳動物）であり得、好ましくはヒトである。

本発明に従って治療されるＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば、以下で言及又は参照されている特定の突然変異／遺伝子変化のいずれか一つ又は複数）、特にＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有する任意の腫瘍（例えば、以下に掲載されている特定タイプの腫瘍のいずれか一つを含む）でありうる。従って、本発明は特に、ＮＦ１遺伝子に一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するＮＦ１変異腫瘍の治療に関する。ＮＦ１遺伝子に影響するそのような不活化突然変異又は不活化遺伝子変化は、特に機能喪失型突然変異を含み、そのタンパク質産物であるニューロフィブロミンの発現及び／又は安定性及び／又は活性の低下又は欠如をもたらす。さらに、そのような突然変異又は遺伝子変化はＮＦ１遺伝子の一方又は両方の対立遺伝子に影響を及ぼしうる。

【００１５】
本発明に従って治療されるＮＦ１変異腫瘍は、悪性（がん性）又は良性（非がん性）でありうる。さらに、悪性又は良性のＮＦ１変異腫瘍は固形でも非固形でもよい。ＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１変異悪性腫瘍すなわちＮＦ１変異がんであるのが好適である。
【００１６】
本発明に従って治療されるＮＦ１変異悪性腫瘍（又はＮＦ１変異がん）の例は、特に、ＮＦ１変異白血病（例えば、ＮＦ１変異急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、ＮＦ１変異急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、又はＮＦ１変異Ｔ細胞性急性リンパ芽球性白血病）、ＮＦ１変異リンパ腫（例えば、ＮＦ１変異非ホジキンリンパ腫であるが、ＮＦ１変異バーキットリンパ腫も含む）、ＮＦ１変異肺がん（例えば、ＮＦ１変異小細胞肺がん（ＳＣＬＣ）又はＮＦ１変異非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）であるが、ＮＦ１変異肺扁平上皮がんも含む）、ＮＦ１変異乳がん（例えば、ＮＦ１変異トリプルネガティブ乳がん）、ＮＦ１変異食道胃がん、ＮＦ１変異食道がん、ＮＦ１変異胃がん、ＮＦ１変異消化管がん、ＮＦ１変異大腸がん(cancer)（例えばＮＦ１変異大腸癌腫(carcinoma)）、ＮＦ１変異肝臓がん、ＮＦ１変異卵巣がん、ＮＦ１変異子宮がん（例えばＮＦ１変異子宮癌腫）、ＮＦ１変異子宮頸がん（例えばＮＦ１変異子宮頸癌腫）、ＮＦ１変異膵臓がん、ＮＦ１変異前立腺がん（例えばＮＦ１変異前立腺腺がん）、ＮＦ１変異膀胱がん（例えばＮＦ１変異膀胱癌腫）、ＮＦ１変異褐色細胞腫、ＮＦ１変異頭頸部がん（例えばＮＦ１変異頭頸部癌腫）、ＮＦ１変異神経芽細胞腫、ＮＦ１変異グリア芽腫、ＮＦ１変異視路神経膠腫、ＮＦ１変異皮膚がん（例えば、ＮＦ１変異黒色腫であるが、ＮＦ１変異線維形成性黒色腫も含む）、ＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍、ＮＦ１変異横紋筋肉腫、ＮＦ１変異ユーイング肉腫、又はＮＦ１変異悪性末梢神経鞘腫（ＭＰＮＳＴ）などである。
【００１７】
上で説明したように、治療されるＮＦ１変異腫瘍は好ましくはＮＦ１変異悪性腫瘍であるが、本発明は具体的には、同様に病態を構成するＮＦ１変異良性腫瘍（ＮＦ１変異良性腫瘍性障害と呼ぶこともできる）の治療にも関する。ＮＦ１変異良性腫瘍の例は、特にＮＦ１変異叢状神経線維腫、ＮＦ１変異神経節細胞腫、ＮＦ１変異虹彩小結節、又はＮＦ１変異皮膚神経線維腫などである。ＮＦ１変異良性腫瘍は、ＮＦ１変異前がん性腫瘍でもよい。
【００１８】
本発明に従って治療されるＮＦ１変異腫瘍の特に好適な例は、ＮＦ１変異白血病（例えば、ＮＦ１変異ＡＭＬ又はＮＦ１変異ＡＬＬ）、ＮＦ１変異悪性ラブドイド腫瘍、ＮＦ１変異肺がん（例えばＮＦ１変異ＳＣＬＣ）、ＮＦ１変異ＭＰＮＳＴ、又はＮＦ１変異叢状神経線維腫などである。
【００１９】
さらに、治療されるＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１変異ＭＰＮＳＴでないＮＦ１変異腫瘍（ＭＰＮＳＴとは異なる前述の特定タイプの悪性又は良性ＮＦ１変異腫瘍を含む）であってもよい。
【００２０】
ヒトでは、ＮＦ１遺伝子は、染色体１７ｑ１１．２上に位置し、ニューロフィブロミンと呼ばれるタンパク質産物をコードしている。ヒトニューロフィブロミンのアイソフォーム２のカノニカル（標準的）アミノ酸配列は２８３９残基長であり（例えば、Ｕｎｉｐｒｏｔ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ Ｐ２１３５９－１；ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ２１３５９．ｆａｓｔａ参照）、及びアイソフォーム１のそれは２８１８残基長である（例えば、Ｕｎｉｐｒｏｔ ｉｄｅｎｔｉｆｉｅｒ Ｐ２１３５９－２；ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｕｎｉｐｒｏｔ．ｏｒｇ／ｕｎｉｐｒｏｔ／Ｐ２１３５９－２．ｆａｓｔａ参照）。これら二つのアイソフォームが最も生物学的に関連すると考えられている。アイソフォーム２は、ほとんどのヒト組織に見出されるが、中枢神経系のニューロンには存在しない。ＮＦ１遺伝子は、その約６０のエクソンの様々な組合せによって、他の選択的スプライシングアイソフォームを生成できる。

【００２１】
ＮＦ１遺伝子の３０００を超える生殖細胞系列変異がＨｕｍａｎ　Ｇｅｎｅ　Ｍｕｔａｔｉｏｎ　Ｄａｔａｂａｓｅ（ＨＧＭＤ；ｈｔｔｐ：／／ｗｗｗ．ｈｇｍｄ．ｃｆ．ａｃ．ｕｋ／ａｃ／ｉｎｄｅｘ．ｐｈｐ）に報告され、１０００を超える体細胞系列変異がＴｈｅ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｇｅｎｏｍｅ　Ａｔｌａｓ（ＴＣＧＡ；ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃａｎｃｅｒ．ｇｏｖ／ａｂｏｕｔ－ｎｃｉ／ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ／ｃｃｇ／ｒｅｓｅａｒｃｈ／ｓｔｒｕｃｔｕｒａｌ－ｇｅｎｏｍｉｃｓ／ｔｃｇａ）に報告されている；Ｓｃｈｅｅｒ　Ｍら，Ｉｎｔ　Ｊ　Ｍｏｌ　Ｓｃｉ，２０２１，２３（１）：３５２，ｄｏｉ：１０．３３９０／ｉｊｍｓ２３０１０３５２も参照。特徴付けされた突然変異の多くは機能喪失型で、つまり最終的にタンパク質産物の機能に悪影響を及ぼすことを意味する。遺伝子レベルでは、ナンセンス、ミスセンス、フレームシフト、インデル（挿入又は欠失）、微小欠失、逆位、スプライス部位バリアント、全転座、及び複雑な再配列を含むあらゆる種類の突然変異が報告されている。しかしながら、ＮＦ１遺伝子内には局所的な突然変異クラスタリング(mutational clustering)の明確なパターンはない。ＮＦ１遺伝子における突然変異又は遺伝子変化を特定するために、突然変異検出パイプラインを適用して、ＮＦ１突然変異体を確実に特徴付けすることが勧められる。そこでは、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）リードにおいて一塩基バリアント（ＳＮＶ）、インデル又は転座を検出するために具体的に微調整された一連の異なるアルゴリズムが使用される。ＮＦ１遺伝子における突然変異又は遺伝子変化の存在は、対象から得られたサンプル、例えば生検サンプルで評価できる。

【００２２】
ニューロフィブロミンのドメイン構造は複雑で、Ｎ末端からＣ末端に向かって、
（１）とりわけシステイン及びセリン豊富ドメイン／ＧＴＰアーゼ活性化ドメイン（ＣＳＲＤ）及びチューブリン結合ドメイン（ＴＢＤ）を含むＮ－ヒートドメイン；
（２）活性型Ｒａｓ－ＧＴＰから不活性型Ｒａｓ－ＧＤＰへの加水分解を促進するＧＴＰアーゼ活性化ドメイン（ＧＡＰ）関連ドメイン（ＧＲＤ）；
（３）Ｓｅｃ１４相同セグメント；
（４）Ｐｌｅｃｋｓｔｒｉｎ相同（ＰＨ）様ドメイン；及び
（５）ヒート様リピートドメイン（ＨＬＲ）及びＣ末端ドメイン（ＣＴＤ）（Ｓｙｎｄｅｃａｎ結合ドメイン（ＳＢＤ）が見出される）を含むＣヒートドメイン
を含む。

【００２３】
さらに、Ｓｅｃ１４、ＰＨ様、及びＨＬＲドメインは、いわゆるロイシン豊富ドメイン（ＬＲＤ）の一部を形成する。二量体化部位は、Ｎ－ヒートドメイン（遠位Ｎ末端及びＴＢＤ）内、特にＣ－ヒートドメイン内に散在して見出されている。

【００２４】
原則的に、本発明に従って治療されるＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１遺伝子産物ニューロフィブロミンの上記ドメイン又はセグメントのいずれか一つ（又は幾つか）について、ＮＦ１遺伝子配列に一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（特に一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化）を有しうる。

【００２５】
従って、例えば、ＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１のＧＴＰアーゼ活性化ドメイン（ＧＡＤ）関連ドメイン（ＧＲＤ）に位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有するＮＦ１変異腫瘍（例えばＮＦ１変異ＡＭＬ）でありうる。

【００２６】
一部の態様において、ＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１のシステイン及びセリン豊富ドメイン／ＧＴＰアーゼ活性化ドメイン（ＣＳＲＤ）に位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。

【００２７】
一部の態様において、ＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１のロイシン豊富ドメイン（ＬＲＤ）に

位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。
一部の態様において、ＮＦ１変異腫瘍は、ＮＦ１の少なくとも一つの二量体化インターフェースに位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。
【００２８】
さらに、本発明は具体的には、ＮＦ１変異腫瘍（例えば、上記の特定の又は例示的なＮＦ１変異腫瘍のいずれか）を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療に関する。特に、本発明は、対応する治療（又は対応する方法もしくは使用）にも関し、その治療は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査するステップと、そのような突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、ＬＳＤ１阻害薬をその対象に投与する次のステップを包含する。
【００２９】
従って、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬を提供する。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）をそれを必要としている対象に投与することを含む。さらに、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍を有すると判定（又は診断）された対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療のための医薬（又は医薬組成物）製造のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。
【００３０】
さらに、本発明はＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬も提供し、前記使用は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査するステップと、ＮＦ１遺伝子に影響する前記突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、ＬＳＤ１阻害薬をその対象に投与するステップを含む。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関し、前記使用は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査するステップと、ＮＦ１遺伝子に影響する前記突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、その医薬組成物をその対象に投与するステップを含む。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査するステップと、ＮＦ１遺伝子に影響する前記突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）をその対象に投与するステップを含む。さらに、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍を治療するためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関し、前記治療は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査し、ＮＦ１遺伝子に影響する前記突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、ＬＳＤ１阻害薬をその対象に投与することを含む。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍の治療のための医薬（又は医薬組成物）製造のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関し、前記治療は、腫瘍を有する対象を、ＮＦ１遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば上記突然変異又は遺伝子変化のいずれかを含む）がないか検査し、ＮＦ１遺伝子に影響する前記突然変異又は遺伝子変化が存在すると判定されたら、その医薬

（又は医薬組成物）をその対象に投与することを含む。

【００３１】

ＮＦ１遺伝子における突然変異又は遺伝子変化は、遺伝性疾患である神経線維腫症Ｉ型の顕著な特徴であるが、そのような突然変異又は遺伝子変化は、神経線維腫症Ｉ型を有する対象においても神経線維腫症Ｉ型を持たない対象においても、様々な腫瘍の発症に寄与する。そこで、一部の態様において、本発明は、神経線維腫症Ｉ型を有する対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療に関する。従って、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬を含む医薬組成物）に関し、前記ＬＳＤ１阻害薬は神経線維腫症Ｉ型を有する対象に投与される。さらに、本発明は具体的には、神経線維腫症Ｉ型を持たない対象におけるＮＦ１変異腫瘍の治療にも関する。従って、一部の態様において、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬を含む医薬組成物）に関し、前記ＬＳＤ１阻害薬（又は医薬組成物）は神経線維腫症Ｉ型を持たない対象に投与される。

【００３２】

治療されるＮＦ１変異腫瘍はさらに、転移性ＮＦ１変異悪性腫瘍、すなわち転移性ＮＦ１変異がんでもよい。従って、治療されるＮＦ１変異腫瘍は、転移を形成している、すなわち対象の身体の一つ又は複数の他の部分に広がっている原発性ＮＦ１変異がんでありうる。

【００３３】

治療されるＮＦ１変異腫瘍は、再発性又は難治性ＮＦ１変異がんでもよい。

ＮＦ１変異腫瘍の治療におけるＬＳＤ１阻害薬の治療効果はさらに、追加のインビトロ又はインビボ実験ならびにヒトにおける臨床試験で確認でき、これらは薬物開発分野の当業者であれば容易にセットアップできる。

【００３４】

ＬＳＤ１阻害薬

本明細書において“ＬＳＤ１阻害薬”は、ＬＳＤ１の遺伝子発現、活性又は機能を削減、低下、遮断又は阻害する化合物／物質を意味する。ＬＳＤ１の阻害薬として作用する化合物は当該技術分野において公知である。ＬＳＤ１阻害薬として作用する任意の分子は原則的に本発明の状況において使用できる。好ましくは、ＬＳＤ１阻害薬は小分子である。さらに、ＬＳＤ１阻害薬は非可逆的ＬＳＤ１阻害薬又は可逆的ＬＳＤ１阻害薬でありうる。以下の実施例の項でも実証されているように、非可逆的及び可逆的ＬＳＤ１阻害薬のどちらも本発明によるＮＦ１変異腫瘍の治療に使用できる。典型的な非可逆的ＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット及びボメデムスタットのようなシクロプロピルアミン系化合物などで、ＬＳＤ１阻害薬の中でもこれらが実施例１で使用されている。可逆的ＬＳＤ１阻害薬の代表例は化合物プルロデムスタットで、これも実施例の項で使用されている。好ましくは、ＬＳＤ１阻害薬は選択的ＬＳＤ１阻害薬で、本明細書において“選択的ＬＳＤ１阻害薬”とは、他のＦＡＤ依存性モノアミンオキシダーゼ、特にＭＡＯ－Ａ及びＭＡＯ－Ｂより、ＬＳＤ１に対して少なくとも１０倍（好ましくは少なくとも１００倍）の選択性を示すＬＳＤ１阻害薬を意味する（これは、例えば、ＬＳＤ１、ＭＡＯ－Ａ及びＭＡＯ－ＢのIC_{50}値を決定することによって評価できる）。

【００３５】

小分子ＬＳＤ１阻害薬の例示的リストを以下の表に提供する。

【００３６】

【表Ａ】

化学名	一般名/コード	医薬品国際一般名称 (INN)
(トランス)-N1-((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン	ORY-1001	**イアダデムスタット**
4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	CC-90011	**プルロデムスタット**
N-[(2S)-5-{[(1R, 2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ}-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-オキソペンタン-2-イル]-4-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ベンズアミド	IMG-7289	**ボメデムスタット**
(E)-N'-(1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エチリデン)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)ベンゾヒドラジド	SP-2577	**セクリデムスタット**
1-((4-(メトキシメチル)-4-(((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸		
3-(シアノメチル)-3-(4-{[(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド		
5-((((1R, 2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-アミン	ORY-2001	**バフィデムスタット**
N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン	OG-668, 別名 SK-LSD1	
N-[4-[(トランス)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	T-3775440	
1-モルホリノ-3-(4-(((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル) アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	MRTX1519	
4-[[4-[[[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]メチル]-1-ピペリジニル]メチル]-安息香酸	GSK2879552	
4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-フェニルブタ-1-エン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタノール		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-フェニルブタ-1-エン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール		
4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロ-ベンゾニトリル	TAS1440	

【００３７】

本発明に従って使用されるＬＳＤ１阻害薬は、従って、例えば、上の表に掲載されている具体的化合物のいずれか一つ、又はこれらの化合物のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。

【００３８】

一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、例えば、ＷＯ２０１０／０４３７２１、ＷＯ２０１０／０８４１６０、ＷＯ２０１０／１４３５８２、ＷＯ２０１１／０３５９４１、ＷＯ２０１１／０４２２１７、ＷＯ２０１１／１３１５７６、ＷＯ２０１１／１３１６９７、ＷＯ２０１２／０１３７２７、ＷＯ２０１２／０１３７２８、ＷＯ２０１２／０４５

８８３、ＷＯ２０１２／１３５１１３、ＷＯ２０１３／０２２０４７、ＥＰ２７４３２５６Ａ１、ＷＯ２０１３／０２５８０５、ＷＯ２０１３／０５７３２０、ＷＯ２０１３／０５７３２２、ＷＯ２０１４／０５８０７１、ＥＰ２９０７８０２Ａ１、ＷＯ２０１４／０８４２９８、ＥＰ２９２７２１２Ａ１、ＷＯ２０１４／０８６７９０、ＷＯ２０１４／１６４８６７、ＷＯ２０１４／１９４２８０、ＷＯ２０１４／２０５２１３、ＷＯ２０１５／０２１１２８、ＷＯ２０１５／０３１５６４、ＷＯ２０１５／０８９１９２、ＷＯ２０１５／１２０２８１、ＷＯ２０１５／１２３４０８、ＷＯ２０１５／１２３４２４、ＷＯ２０１５／１２３４３７、ＷＯ２０１５／１２３４６５、ＷＯ２０１５／１３４９７３、ＷＯ２０１５／１６８４６６、ＷＯ２０１５／１８１３８０、ＷＯ２０１５／２００８４３、ＷＯ２０１６／００３９１７、ＷＯ２０１６／００４１０５、ＷＯ２０１６／００７７２２、ＷＯ２０１６／００７７２７、ＷＯ２０１６／００７７３１、ＷＯ２０１６／００７７３６、ＷＯ２０１６／０３４９４６、ＷＯ２０１６／０３７００５、ＷＯ２０１６／１２３３８７、ＷＯ２０１６／１３０９５２、ＷＯ２０１６／１６１２８２、ＷＯ２０１６／１７２４９６、ＷＯ２０１６／１７７６５６、ＷＯ２０１７／００４５１９、ＷＯ２０１７／０２７６７８、ＷＯ２０１７／０７９４７６、ＷＯ２０１７／０７９６７０、ＷＯ２０１７／０９０７５６、ＥＰ３３８１８９６Ａ１、ＷＯ２０１７／１０９０６１、ＷＯ２０１７／１１６５５８、ＷＯ２０１７／１４９４６３、ＷＯ２０１７／１５７３２２、ＥＰ３４３１４７１Ａ１、ＷＯ２０１７／１８４９３４、ＷＯ２０１７／１９５２１６、ＷＯ２０１７／１９８７８０、ＷＯ２０１７／２１５４６４、ＥＰ３４８６２４４Ａ１、ＷＯ２０１８／０８１３４２、ＷＯ２０１８／０８１３４３、ＷＯ２０１８／１３７６４４、ＥＰ３５７５２８５Ａ１、ＷＯ２０１８／２１３２１１、ＷＯ２０１８／２１６８００、ＥＰ３６３２８９７Ａ１、ＷＯ２０１８／２２６０５３、ＷＯ２０１８／２３４９７８、ＷＯ２０１９／００９４１２、ＷＯ２０１９／０３４７７４、ＷＯ２０１９／０５４７６６、ＷＯ２０１９／２１７９７２、ＷＯ２０１９／２２２０６９、ＷＯ２０２０／０１５７４５、ＥＰ３８２５３０９Ａ１、ＷＯ２０２０／０４７１９８、ＷＯ２０２０／０５２６４７、ＷＯ２０２０／０５２６４９、ＥＰ３８５１４４０Ａ１、ＷＯ２０２０／１３８３９８、ＷＯ２０２０／１５９２８５、ＥＰ３９０７２２５Ａ１、ＷＯ２０２１／０５８０２４、ＷＯ２０２１／０９５８３５、ＷＯ２０２１／１７５０７９、ＷＯ２０２２／０７２８１１、ＷＯ２０２２／１７１０４４、ＷＯ２０２２／１８８７０９、ＷＯ２０２２／２４０８８６、ＷＯ２０２２／２６７４９５、ＷＯ２０２３／０６９８８４、ＷＯ２０２３／２８４６５１、ＵＳ２０１７－０２８３３９７、ＵＳ２０２２－００６４１２６、ＣＮ１０３０５４８６９、ＣＮ１０３３１９４６６、ＣＮ１０４１１９２８０、ＣＮ１０５５４１８０６、ＣＮ１０５９２４３６２、ＣＮ１０５９８５２６５、ＣＮ１０６０４５８６２、ＣＮ１０６０４５８８１、ＣＮ１０６４３２２４８、ＣＮ１０６４７８６３９、ＣＮ１０６８３１４８９、ＣＮ１０６９２８２３５、ＣＮ１０７０３３１４８、ＣＮ１０７１７４５８４、ＣＮ１０７１７６９２７、ＣＮ１０７４５９４７６、ＣＮ１０７４７４０１１、ＣＮ１０７５０１１６９、ＣＮ１０７９３６０２２、ＣＮ１０８５３０３０２、ＣＮ１０９２６５４６２、ＣＮ１０９２９３６６４、ＣＮ１０９５３５０１９、ＣＮ１１０２０４５５１、ＣＮ１１０４７８３５２、ＣＮ１１１０７２６１０、ＣＮ１１１４５４２５２、ＣＮ１１２１１０９３６、ＣＮ１１２４０９３１０、ＣＮ１１２９２０１３０、ＣＮ１１３０８７７１２、ＣＮ１１３１０５４７９、ＣＮ１１３２６４９０３、ＣＮ１１３５８２９０６、ＣＮ１１３５９９３８０、ＣＮ１１４５０２５６１、ＣＮ１１４８０５２０５、ＣＮ１１４８０５２６１、ＫＲ２０１９００４０７６３、又はＫＲ２０１９００４０７８３に開示されている化合物のいずれか一つを含む、当該技術分野で公知のＬＳＤ１阻害薬である。上記文書のそれぞれは引用によってその全文を本明細書に援用する（特に、これらの各文書の実施例の項に記載されている化合物を含む）。従って、ＬＳＤ１阻害薬は、例えば、上記文書のいずれか一つ（例えば、これらの文書のいずれか一つの実施例の項を含む）に開示されている化合物でよく、前記化合物は、非塩形又は薬学的に許容可能な塩の形態で使用できる。

【００３９】

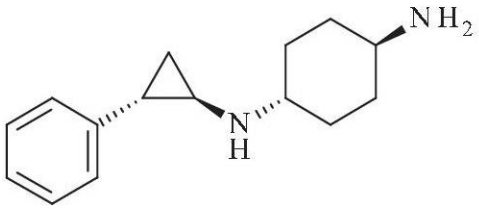
一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット(seclidemstat)、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、バフィデムスタット(vafidemstat)、４－［５－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル］－２－［２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル、及びその薬学的に許容可能な塩（すなわち、前述の化合物のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩）からなる群から選ばれる。

【００４０】

イアダデムスタットは、選択的及び非可逆的ＬＳＤ１阻害薬である。イアダデムスタットは、式：

【００４１】

【化１】



【００４２】

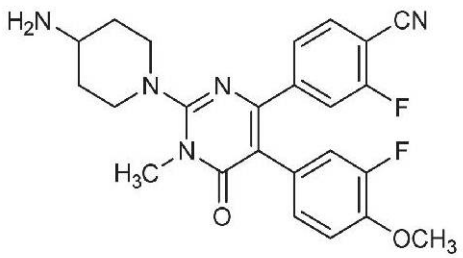
［ＣＡＳ登録番号１４３１３０４－２１－０］の化合物のＩＮＮ（医薬品国際一般名称）で、ＯＲＹ－１００１又は（トランス）－Ｎ１－（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル）シクロヘキサン－１，４－ジアミンとしても知られる。イアダデムスタットは、例えばＷＯ２０１３／０５７３２２の実施例５に記載されている。ヒドロクロリド塩を含むイアダデムスタットの薬学的に許容可能な塩（特にイアダデムスタットジヒドロクロリド）もＷＯ２０１３／０５７３２２に記載されている。

【００４３】

プルロデムスタットは、式：

【００４４】

【化２】



【００４５】

［ＣＡＳ登録番号１８２１３０７－１０－１］の可逆的ＬＳＤ１阻害薬で、ＣＣ－９００１１としても知られ、化学名４－［２－（４－アミノピペリジン－１－イル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシフェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル］－２－フルオロベンゾニトリルを有する。プルロデムスタットは、例

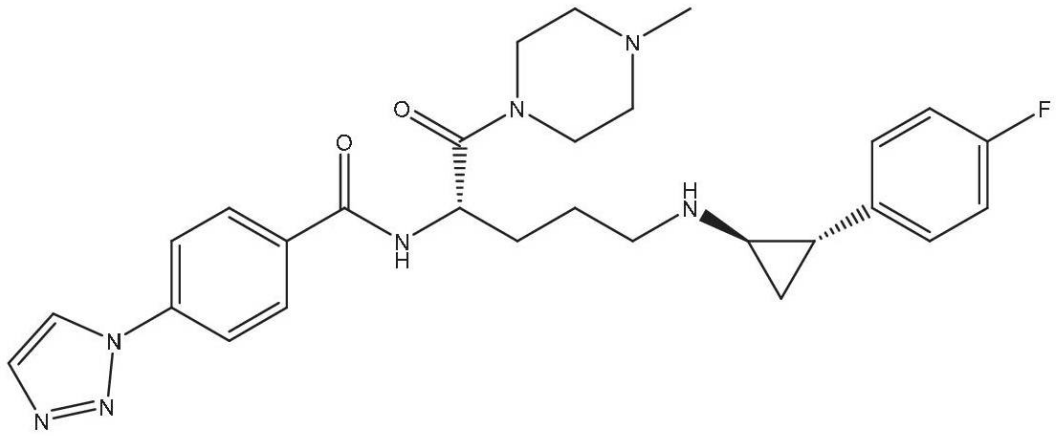
えばＷＯ２０１５／１６８４６６及びＷＯ２０１７／７９６７０に記載されている。ベシレート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。

【００４６】

ボメデムスタットは、式：

【００４７】

【化３】



【００４８】

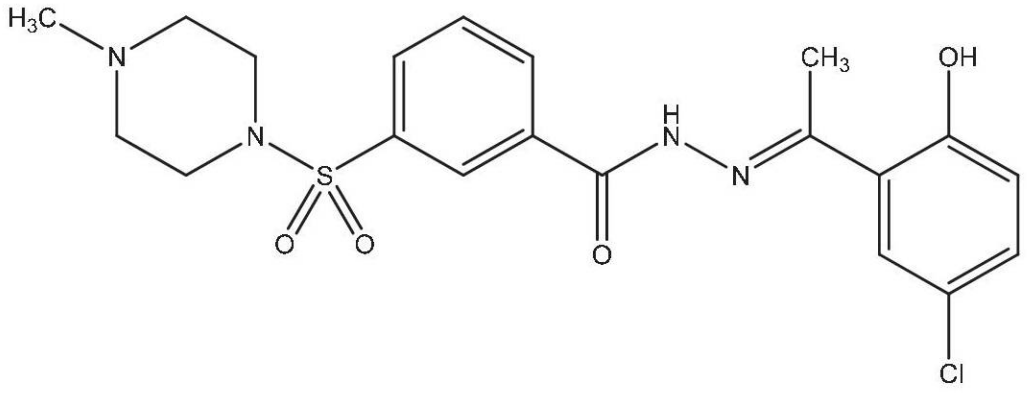
［ＣＡＳ登録番号１９９０５０４－３４－１］の非可逆的ＬＳＤ１阻害薬で、ＩＭＧ－７２８９としても知られ、化学名Ｎ－［（２Ｓ）－５－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－（４－フルオロフェニル）シクロプロピル］アミノ｝－１－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１－オキソペンタン－２－イル］－４－（１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ベンズアミドを有する。ボメデムスタットは、例えばＷＯ２０１６／１３０９５２及びＷＯ２０１８／３５２５９に記載されている。ビストシレート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。

【００４９】

セクリデムスタットは、式：

【００５０】

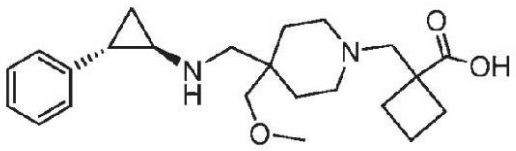
【化４】



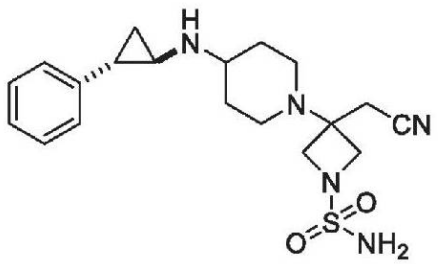
【００５１】

［ＣＡＳ登録番号１４２３７１５－３７－０］のＬＳＤ１阻害薬で、ＳＰ－２５７７としても知られ、化学名（Ｅ）－Ｎ’－（１－（５－クロロ－２－ヒドロキシフェニル）エチリデン）－３－（（４－メチルピペラジン－１－イル）スルホニル）ベンゾヒドラジドを有する。セクリデムスタットは、例えば、ＷＯ２０１３／０２５８０５及びＷＯ２０１４

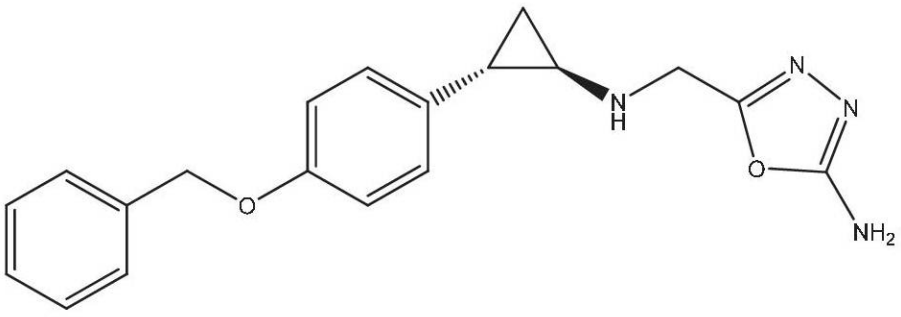
／２０５２１３に記載されている。
【００５２】
１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸は、非可逆的ＬＳＤ１阻害薬で、例えば、ＷＯ２０１５／１２３４６５及びＷＯ２０１７／２７６７８に記載されている。パラトルエンスルホネート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。この化合物の構造は次のように描くことができる。
【００５３】
【化５】



【００５４】
３－（シアノメチル）－３－（４－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミドは、非可逆的ＬＳＤ１阻害薬で、例えば、ＷＯ２０２０／０４７１９８に記載されている。その薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。この化合物の構造は次のように描くことができる。
【００５５】
【化６】



【００５６】
バフィデムスタットは、式：
【００５７】
【化７】



【００５８】
の非可逆的ＬＳＤ１阻害薬で、ＯＲＹ－２００１、５－（（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－（４

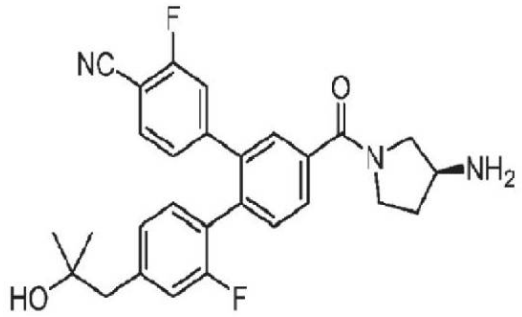
－（ベンジルオキシ）フェニル）シクロプロピル）アミノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミン、又は（－）　５－（（（（トランス）－２－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）シクロプロピル）アミノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミンとしても知られている。バフィデムスタットは、例えば、ＷＯ２０１２／１３７２８の実施例３５に記載されている。

【００５９】

４－［５－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル］－２－［２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］－２－フルオロ－ベンゾニトリルは、例えば、ＷＯ２０１７／０９０７５６（又はＥＰ３３８１８９６Ａ１；実施例３７参照）、ＷＯ２０２１／０９５８３５、ＷＯ２０２２／２４０８８６、及びＷＯ２０２３／０５４５４７に記載されているＬＳＤ１阻害薬である。その中には、安息香酸塩（又はベンゾエート塩）、ソルビン酸塩、コハク酸塩、Ｌ－酒石酸塩。塩酸塩、ヘミフマレート塩、モノフマレート塩、ヘミオキサレート塩、モノオキサレート塩、メシレート塩、エシレート塩、又はマレエート塩を含む、この化合物の薬学的に許容可能な塩も記載されている。この化合物の特定の固体形がＷＯ２０２２／２４０８８６に記載されている。この化合物は本明細書においては“ＴＡＳ１４４０”とも呼ばれる。この化合物の構造は次のように描くことができる。

【００６０】

【化８】



【００６１】

ＬＳＤ１阻害薬の更なる例として、ＳＹＨＡ１８０７もしくはその薬学的に許容可能な塩、又はＪＢＩ－８０２もしくはその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、４－［５－［（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル］－２－［２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル］フェニル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる。

【００６２】

特に、ＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－｛［（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル］アミノ｝ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ぶことができる。

【００６３】
好適な態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる。一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、プルロデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばプルロデムスタットベシレート）である。一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬は、ボメデムスタット、又はその薬学的に許容可能な塩（例えばボメデムスタットビストシレート）である。
【００６４】
特に好適なＬＳＤ１阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である。一部の態様において、イアダデムスタットはジヒドロクロリド塩（すなわちイアダデムスタットジヒドロクロリド）として使用される。
【００６５】
特に明記されない限り、本記載及び特許請求の範囲全体を通じて、ＬＳＤ１阻害薬（例えばイアダデムスタット）への何らかの言及は、非塩形のＬＳＤ１阻害薬だけでなくその任意の薬学的に許容可能な塩も含む。ＬＳＤ１阻害薬がイアダデムスタットの場合、薬学的に許容可能な塩の形態、好ましくはヒドロクロリド塩、さらに好ましくはジヒドロクロリド塩の形態で使用されるのが好ましい。
【００６６】
医薬製剤
本発明に従って使用されるＬＳＤ１阻害薬、ならびに本発明に従って使用されるＬＳＤ１阻害薬を含む任意の医薬組成物は、治療される状態に適切な任意の経路によって投与できる。例示的経路は、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、吸入、皮内、髄腔内、硬膜外、及び注入技術を含む）、経皮、直腸、鼻腔、局所（口腔内及び舌下を含む）、膣、腹腔内、肺内及び鼻腔内などである。好ましくは、ＬＳＤ１阻害薬（又はその対応する医薬組成物）は経口投与される。
【００６７】
本発明に従って使用されるＬＳＤ１阻害薬は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、エマルション剤、パッチ剤などのような、任意の好都合な医薬組成物又は製剤で投与できる。そのような組成物／製剤は、医薬製造における従来成分、例えば、希釈剤、担体、ｐＨ調節剤、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、フレーバー剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、マスキング剤、抗酸化剤、及び／又は更なる活性薬を含みうる。それらはさらに、その他の治療上有効な又は治療上価値のある物質を含むこともできる。
【００６８】
典型的な製剤は、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを混合することによって製造される。適切な賦形剤は当業者に周知であり、例えば、“Ａｎｓｅｌ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ”（２００４） Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ；“Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ： Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ”（２０００） Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ；ｏｒ“Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ”（２００５） Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｃｈｉｃａｇｏに詳細に記載されている。製剤は、一つ又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤(opaquing agents)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、フレーバー剤、希釈剤、及び／又は活性薬の見栄えを良くするための又は医薬品（すなわち医薬）の製造を助けるためのその他の公知添加剤も含みうる。
【００６９】
経口送達の場合、ＬＳＤ１阻害薬は、薬学的に許容可能な担体、例えば、結合剤（例え

ば、ゼラチン、セルロース、又はトラガカントガム）、賦形剤（例えば、デンプン又はラクトース）、滑沢剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム又は二酸化ケイ素）、崩壊剤（例えば、アルギネート、Ｐｒｉｍｏｇｅｌ、又はコーンスターチ）、及び甘味剤又はフレーバー剤（例えば、グルコース、スクロース、サッカリン、サリチル酸メチル、又はペパーミント）を含む製剤中に配合できる。製剤は、例えば、密封ゼラチンカプセル又は圧縮錠の形態で経口投与できる。カプセル剤及び錠剤は任意の従来技術によって製造できる。カプセル剤及び錠剤は、カプセル剤及び錠剤のフレーバー、味、色、及び形状を修正するために当該技術分野で公知の様々なコーティングで被覆することもできる。さらに、脂肪油などの液体担体をカプセルに含めることもできる。

【００７０】

適切な経口製剤は、懸濁液剤、シロップ剤、チューインガム剤、ウエハース剤、エリキシル剤などの形態でもよい。所望であれば、特殊な形態のフレーバー、味、色、及び形状を変更するための従来薬剤を含めることもできる。さらに、嚥下不能な対象に経腸栄養チューブによって都合よく投与する場合、活性化合物は許容可能な親油性植物油ビヒクル、例えば、オリーブ油、コーン油又はサフラワー油に溶解することもできる。

【００７１】

ＬＳＤ１阻害薬は、溶液又は懸濁液の形態で、あるいは使用前に溶液又は懸濁液に変換可能な凍結乾燥形で非経口投与することもできる。そのような製剤では、希釈剤又は薬学的に許容可能な担体、例えば無菌水及び生理的食塩水緩衝液が使用できる。その他の従来的な溶媒、ｐＨ緩衝剤、安定剤、抗菌剤、界面活性剤、及び抗酸化剤もすべて含めることができる。例えば、有用成分として、塩化ナトリウム、酢酸類、クエン酸又はリン酸緩衝液、グリセリン、デキストロース、固定油、メチルパラベン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、硫酸水素ナトリウム、ベンジルアルコール、アスコルビン酸などが挙げられる。非経口製剤は、バイアル及びアンプルなどの任意の従来容器に保管することができる。

【００７２】

ＬＳＤ１阻害薬を持続放出するための皮下移植も適切な投与経路でありうる。これには、任意の適切な製剤のＬＳＤ１阻害薬を皮下腔、例えば前腹壁下に移植するための外科的処置が必要となる。例えば、Ｗｉｌｓｏｎら、（１９８４）Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｐｓｙｃｈ．４５：２４２－２４７参照。ヒドロゲルは、ＬＳＤ１阻害薬の持続放出用の担体として使用できる。ヒドロゲルは当該技術分野で一般的に公知である。これらは典型的には、高分子量の生体適合性ポリマーを架橋してネットワークにすることによって製造され、それが水分で膨潤し、ゲル様物質を形成する。好ましくは、ヒドロゲルは生分解性又は生体吸収性である。本発明の目的のためには、ポリエチレングリコール、コラーゲン、又はポリ（グリコール－コ－Ｌ－乳酸）で製造されたヒドロゲルが有用でありうる。例えば、Ｐｈｉｌｌｉｐｓら、（１９８４）Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔ．Ｓｃｉ．，７３：１７１８－１７２０参照。

【００７３】

経口及び非経口組成物のような医薬組成物は、投与の容易性と均一な投与量のために単位剤形に製剤化できる。本明細書において、“単位剤形”とは、対象に投与するための単位投与量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位には所望の治療効果を生ずるように計算された予め決められた量の活性成分が一つ又は複数の適切な医薬用担体と共に含有される。

【００７４】

イアダデムスタットの適切な経口剤形は、例えば、ＷＯ２０１９／２１１４９１に開示されている。

特に、イアダデムスタットは、固体経口剤形、例えば錠剤又はカプセル剤の形態で提供できる。あるいは、イアダデムスタットは経口液体組成物、特に経口溶液、例えば経口水溶液の形態で提供されてもよい（経口水溶液を含む対応する経口溶液は、例えば再構成用の粉末から調製できる）。上で説明したように、イアダデムスタットはイアダデムスタッ

トジヒドロクロリドの形態で使用されるのが好適である。

【００７５】

ＮＦ１変異腫瘍の治療の場合、ＬＳＤ１阻害薬（又は対応する医薬組成物）は、医学分野の専門家が決定する通り、任意の適切な様式で投与できる。適切な用量及び適切な投与期間及び投与頻度は幅広い限界内で変動し得、とりわけ、対象の状態、疾患の具体的タイプ及び重症度、活性成分の特定の形態、及び投与法などの因子によって決定される。一般に、適切な用量及び投与計画により、ＬＳＤ１阻害薬は、治療利益、例えば、改善された臨床転帰、例えば、より頻繁な完全又は部分寛解、又はより長期の無病期間及び／又は全般的生存、又は症状の重症度の緩和、又は臨床医が気付くような何らかのその他の客観的に確認可能な改善を提供するのに足る量で提供される。治療有効量は、一般的に、インビトロ又は動物モデル試験系から導かれた、又はヒトの臨床試験から導かれた用量反応曲線のような実験モデルを用いて評価又は推定できる。

【００７６】

ＬＳＤ１阻害薬の適切な用量及び投与計画は、当業者に周知のように、使用される特定のＬＳＤ１阻害薬、そのＬＳＤ１阻害能力、その薬物動態プロフィール及びその他の要因に依存する。

【００７７】

イアダデムスタットは高薬理活性原薬(highly potent active pharmaceutical ingredient，ＨＰＡＰＩ)である。従って、予想される日用量は非常に少なく、例えば１日１ｍｇ未満である。従って、医薬製剤（例えば固体経口形を含む）中の薬物負荷も典型的には非常に少ない（例えば１００ｍｇの固体経口形あたり１ｍｇ未満のＡＰＩ）。一般に、成人ヒト対象（すなわち１８歳以上のヒト対象）への経口投与の場合（例えば、錠剤、カプセル剤として、又は例えば経口水溶液を含む経口溶液として）、１日投与量約５０μｇ～約３００μｇ、好ましくは約７５μｇ～約３００μｇ（例えば、約７５μｇ、約１００μｇ、約１２５μｇ、約１５０μｇ、約１７５μｇ、約２００μｇ、約２２５μｇ、約２５０μｇ、約２７５μｇ、もしくは約３００μｇ、又は前述の１日投与量の任意の二つの間の任意の範囲）の、本明細書に記載のイアダデムスタットが適切なはずであるが、これらの限界は必要な場合調整できる。例えば、前述の投与量は、小児用、特に１８歳未満（例えば、０～２歳、２～１２歳、又は１２～１８歳未満）のヒト対象への経口投与の場合、少なくすることができる。本明細書において、用語“μｇ”（又は“ｕｇ”）はマイクログラムを指す。

【００７８】

一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬はイアダデムスタット（又はその薬学的に許容可能な塩、例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）で、週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で投与される。

【００７９】

一部の態様において、ＬＳＤ１阻害薬はイアダデムスタット（又はその薬学的に許容可能な塩、例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）で、成人ヒト対象に約５０μｇ～約３００μｇ、好ましくは約７５μｇ～約３００μｇ（例えば約１００μｇ～約３００μｇ）の日用量で、週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。イアダデムスタットに関して本明細書で反映されている用量は、イアダデムスタット遊離塩基の対応量に関する。一部の態様において、イアダデムスタットは約７５μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約１００μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約１５０μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約２００μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約２５０μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約３００μｇの日用量で週５日間投薬／２日間休薬（５／２）で経口投与される。上で説明した通り、これらの投

与量は小児用の場合少なくできる。
【００８０】
併用療法
本発明に従って使用されるＬＳＤ１阻害薬は単独（単剤）療法で投与できる（例えば、何らかの更なる治療薬を同時に投与されない、又は何らかの更なる抗がん剤を同時に投与されない）。従って、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の単独療法に使用するためのＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）に関する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の単独療法のための対応する方法及び使用にも関する。
【００８１】
しかしながら、ＬＳＤ１阻害薬は、一つ又は複数の更なる治療薬、特に一つ又は複数の更なる抗がん剤と組み合わせて投与することもできる。ＬＳＤ１阻害薬を更なる抗がん剤と併用する場合、各化合物の用量は、対応する化合物が単独で使用される場合とは異なりうる。特にいずれか一つ又は両方の化合物は低用量で使用されうる。
【００８２】
ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（例えば一つ又は複数の更なる抗がん剤）との組合せは、ＬＳＤ１阻害薬と更なる治療薬を単一の医薬製剤又は別の医薬製剤のいずれかで同時投与／併用投与するか、又はＬＳＤ１阻害薬と更なる治療薬を順次投与／別投与することを含みうる。投与が順次である場合、ＬＳＤ１阻害薬又は一つもしくは複数の更なる治療薬のいずれが先に投与されてもよい。投与が同時の場合、一つ又は複数の更なる治療薬はＬＳＤ１阻害薬と同じ医薬製剤中に含まれていても、又は二つ以上の区別された／別個の医薬製剤で投与されてもよい。ＬＳＤ１阻害薬と更なる治療薬を別個の医薬製剤で投与することは、例えば各薬剤を異なる経路及び／又は異なる投与スケジュール／計画を用いて投与する場合、好都合であることも理解されるであろう。
【００８３】
さらに、ＬＳＤ１阻害薬は、理学療法、特に放射線療法と組み合わせて投与することもできる。本発明は同様に、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と理学療法（特に放射線療法）との併用にも関する。理学療法（又は放射線療法）は、ＬＳＤ１阻害薬の投与の前、後、又は同時に開始できる（例えば、ＬＳＤ１阻害薬の投与の約１～７２時間前又は後）。
【００８４】
従って、本発明は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせてＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬に関する。本発明はまた、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせてＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）にも関し、この場合のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬を含む医薬組成物）は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせて投与される。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）にも関し、この場合のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬を含む医薬組成物）は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせて使用される。本発明はさらに、（ｉ）ＬＳＤ１阻害薬と組み合わせてＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための抗がん剤；（ii）ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための抗がん剤（前記抗がん剤はＬＳＤ１阻害薬と併用投与される）；又は（iii）Ｎ

ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための抗がん剤（前記抗がん剤はＬＳＤ１阻害薬と併用するためのものである）にも関する。

【００８５】

本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬（又はＬＳＤ１阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）を、治療上有効量の一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせて、その対象に投与することを含む。

【００８６】

さらに、本発明は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせた及び／又は放射線療法と組み合わせた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療のためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。本発明はまた、ＬＳＤ１阻害薬と組み合わせた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療のための抗がん剤の使用にも関する。

【００８７】

本発明はさらに、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせてＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬（又は医薬組成物）を製造するためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関する。本発明はまた、ＬＳＤ１阻害薬と組み合わせてＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬を製造するための抗がん剤の使用にも関する。本発明は同様に、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬を製造するためのＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤の使用にも関し、この場合の医薬は、ＬＳＤ１阻害薬と更なる抗がん剤（一つ又は複数）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬を製造するためのＬＳＤ１阻害薬の使用にも関し、この場合の前記医薬は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）及び／又は放射線療法と併用（又は組み合わせて使用）するために製造される。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬を製造するための抗がん剤の使用にも関し、この場合の前記医薬はＬＳＤ１阻害薬と併用（又は組み合わせて使用）するために製造される。

【００８８】

本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む併用製品も提供する。従って、ＬＳＤ１阻害薬と更なる治療薬（特に更なる抗がん剤（一つ又は複数））は、単一の医薬製剤中（すなわち同じ医薬製剤中）に存在しても、又はそれぞれ区別された（別の）医薬製剤中に提供されてもよい。

【００８９】

本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせたＬＳＤ１阻害薬と、一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【００９０】

本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するための、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む製造物品(article of manufacture)（又はキット）も提供する。

【００９１】

本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療を必要としてい

る対象におけるその治療法も提供し、該方法は、治療上有効量の上記併用製品、医薬組成物又は製造物品をその対象に投与することを含む。特に、本発明は、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む治療上有効量の併用製品をその対象に投与することを含む。本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療を必要としている対象におけるその治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のＬＳＤ１阻害薬及び治療上有効量の一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）をその対象に投与することを含む。

【００９２】

本発明はさらに、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための医薬（又は医薬組成物）を製造するための、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）とを含む組合せの使用も提供する。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）を治療するための、ＬＳＤ１阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）とを含む組合せの使用も提供する。

【００９３】

抗がん剤（一つ又は複数）（特に上記いずれかのパラグラフで言及されている“抗がん剤”又は“一つもしくは複数の更なる抗がん剤”）は、例えば、ＭＥＫ阻害薬（特にＭＥＫ１及び／又はＭＥＫ２の阻害薬；例えばセルメチニブ(selumetinib)）、Ｐｉ３Ｋ阻害薬（例えばコパンリシブ(copanlisib)）、ｍＴＯＲ阻害薬（例えばテムシロリムス(temsirolimus)）、ＥＲＫ阻害薬（特にＥＲＫ１及び／又はＥＲＫ２の阻害薬；例えばウリキセルチニブ(ulixertinib)）、ｋＲＡＳ阻害薬（例えばソトラシブ(sotorasib)）、ＥＧＦＲ阻害薬（例えばラパチニブ(lapatinib)）、ｃＫＩＴ阻害薬（例えばイマチニブ(imatinib)）、プロテアソーム阻害薬（例えばボルテゾミブ(bortezomib)）、ＤＮＡインターカレーター（例えばドキソルビシン(doxorubicin)）、ＲＡＦ阻害薬（特にＢＲＡＦ阻害薬；例えばソラフェニブ(sorafenib)）、ＶＥＧＦＲ阻害薬（例えばカボザンチニブ(cabozantinib)）、ＡＬＫ阻害薬（例えばクリゾチニブ(crizotinib)）、グルタミナーゼ阻害薬（例えばテラグレナスタット(telaglenastat)）、ＪＡＫ阻害薬（又はＪａｎｕｓキナーゼ阻害薬；例えばトファシチニブ(tofacitinib)）、ＰＬＫ１阻害薬（例えばボラセルチブ(volasertib)）、Ｂｃｌ２阻害薬（例えばベネトクラクス(venetoclax)）、ＨＤＡＣ阻害薬（例えばボリノスタット(vorinostat)）、ＨＳＰ９０阻害薬（例えばオナレスピブ(onalespib)）、Ｗｎｔ／β－カテニン経路阻害薬（例えばＯＭＰ－１８Ｒ５）、オーロラキナーゼ阻害薬（例えばアリセルチブ(alisertib)）、ＭＤＭ２阻害薬（例えばアルリゾマドリン(alrizomadlin)）、ＣＤＫ４／６阻害薬（例えばアベマシクリブ(abemaciclib)）、ＹＡＰ／ＴＡＺ経路阻害薬（例えばパゾパニブ(pazopanib)）、ＳＯＳ阻害薬（例えばＢＩ　１７０１９６３）、Ｇｒｂ２阻害薬（例えばＢＰ１００１）、ＢＥＴ阻害薬（特にＢＲＤ４阻害薬を含む；例えばＧＳＫ１２１０１５１Ａ）、ＡＫＴ阻害薬（例えばイパタセルチブ(ipatasertib)）、ＭＮＫ阻害薬（例えばＥＴＣ－２０６）、ＮＴＲＫ阻害薬（例えばエヌトレクチニブ(entrectinib)）、ＳＰＨ２阻害薬（例えばＪＡＢ－３０６８）、及びＰＰ２Ａ阻害薬（例えばＬＢ１００）から選ぶことができる。

【００９４】

ＭＥＫ阻害薬は、例えば、セルメチニブ、トラメチニブ(trametinib)、コビメチニブ(cobimetinib)、ビニメチニブ(binimetinib)、ミルダメチニブ(mirdametinib)、ピマセルチブ(pimasertib)、レファメチニブ(refametinib)、ザプノメチニブ(zapnometinib)、アブトメチニブ(avutometinib）、ＨＬ－０８５、ＦＣＮ－１５９、ＴＡＫ－７３３、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Ｐｉ３Ｋ阻害薬は、例えば、コパンリシブ、アルペリシブ(alpelisib)、イデラリシブ(idelalisib)、デュベリシブ(duvelisib)、ウムブラリシブ(umbralisib)、ブパルリシブ(bupa

rlisib)、ザンデリシブ(zandelisib)、リンペルリシブ(linperlisib)、パルサクリシブ(parsaclisib)、レニオリシブ(leniolisib)、パキサリシブ(paxalisib)、イナボリシブ(inavolisib)、セラベリシブ(serabelisib)、ピクチリシブ(pictilisib)、タセリシブ(taselisib)、テナリシブ(tenalisib)、エガネリシブ(eganelisib)、ＧＳＫ２６３６７７１、ＭＥＮ１６１１、ＡＭＧ－３１９、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ｍＴＯＲ阻害薬は、例えば、テムシロリムス、エベロリムス(everolimus)、シロリムス(sirolimus)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＥＲＫ阻害薬は、例えば、ウリキセルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩でありうる。ｋＲＡＳ阻害薬は、例えば、ソトラシブ、アダグラシブ(adagrasib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＥＧＦＲ阻害薬は、例えば、 ラパチニブ、ゲフィチニブ(gefitinib)、エルロチニブ(erlotinib)、オシメルチニブ(osimertinib)、アファチニブ(afatinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ｃＫＩＴ阻害薬は、例えば、イマチニブ、ソラフェニブ(sorafenib)、ラパチニブ(lapatinib)、スニチニブ(sunitinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。プロテアソーム阻害薬は、例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ(carfilzomib)、イキサゾミブ(ixazomib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＤＮＡインターカレーターは、例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン(daunorubicin)、エピルビシン(epirubicin)、イダルビシン(idarubicin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＲＡＦ阻害薬は、例えば、ソラフェニブ、エンコラフェニブ(encorafenib)、ダブラフェニブ(dabrafenib)、ベムラフェニブ(vemurafenib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＶＥＧＦＲ阻害薬は、例えば、カボザンチニブ、アキサチニブ(axatinib)、レンバチニブ(lenvatinib)、ニンテダニブ(nintedanib)、パゾパニブ(pazopanib)、レゴラフェニブ(regorafenib)、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ(vandetanib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＡＬＫ阻害薬は、例えば、クリゾチニブ、アレクチニブ(alectinib)、セリチニブ(ceritinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。グルタミナーゼ阻害薬は、例えば、テラグレナスタット又はその薬学的に許容可能な塩でありうる。ＪＡＫ阻害薬は、例えば、トファシチニブ、ルキソリチニブ(ruxolitinib)、ウパダシチニブ(upadacitinib)、アブロシチニブ(abrocitinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＰＬＫ１阻害薬は、例えば、ボラセルチブ、オンバンセルチブ(onvansertib)、リゴセルチブ(rigosertib)、ＢＩ　２５３６、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Ｂｃｌ２阻害薬は、例えば、ベネトクラックス、ナビトクラックス(navitoclax)、オバトクラックス(obatoclax)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＨＤＡＣ阻害薬は、例えば、ボリノスタット、ベリノスタット(belinostat)、パノビノスタット(panobinostat)、ロミデプシン(romidepsin)、プラクチノスタット(practinostat)、ロシリノスタット(rocilinostat)、キシノスタット(quisinostat)、アベキノスタット(abexinostat)、レスミノスタット(resminostat)、ギビノスタット(givinostat)、エンチノスタット(entinostat)、モセチノスタット(mocetinostat)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＨＳＰ９０阻害薬は、例えば、オナレスピブ、ルミネスピブ(luminespib)、ガネテスピブ(ganetespib)、ゲルダナマイシン(geldanamycin)、ＩＰＩ－５０４、タネスピマイシン(tanespimycin)、アルベスピマイシン(alvespimycin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Ｗｎｔ／β－カテニン経路阻害薬は、例えば、ＯＭＰ－１８Ｒ５、ＯＭＰ－５４Ｆ２８、ＯＴＳＡ　１０１、ＳＡＨ－ＢＣＬ９、ＸＡＶ９３９、ＩＷＲ１、ＪＷ７４、Ｊ０１－０１７ａ、ＰＫＦ１１５－５８４、ＰＫＦ１１８－３１０、ＮＣＢ－０８４６、ＬＧＫ９７４、ＣＷＰ２３２２９１、ＰＲＩ－７２４、スリンダク(sulindac)、ビスモデギブ(vismodegib)、グラスデギブ(glasdegib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩

でありうる。オーロラキナーゼ阻害薬は、例えば、アリセルチブ、トザセルチブ(tozasertib)、バラセルチブ(barasertib)、ダヌセルチブ(danusertib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＭＤＭ２阻害薬は、例えば、アルリゾマドリン、イダサヌトリン(idasanutlin)、ＲＯ５０４５３３７、ＲＯ５５０３７８１、ＡＭＧ２３２、ＣＧＭ０９７、ＳＡＲ４０５８３８、ＭＫ－８２４２、ＡＬＲＮ－６９２４、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＣＤＫ４／６阻害薬は、例えば、アベマシクリブ、リボシクリブ(ribociclib)、パルボシクリブ(palbociclib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＹＡＰ／ＴＡＺ経路阻害薬は、例えば、Ｋ－９７５、ＴＥＤ－３４７、パゾパニブ、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＳＯＳ阻害薬は、例えば、ＢＩ　１７０１９６３、ＢＩ　３４０６、ＢＡＹ－２９３、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Ｇｒｂ２阻害薬は、例えば、ＢＰ１００１、ＣＧＰ７８８５０、ＣＧＰ８５７９３、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＢＥＴ阻害薬は、例えば、ＡＢＢＶ－０７５、ＡＢＢＶ－７４４、ＡＺＤ５１５３、ＢＡＹ１２３８０９７、ＣＰＩ－２０３、ＣＰＩ－０６１０、ＧＳＫ１２１０１５１Ａ（又はＩ－ＢＥＴ　１５１）、ＧＳＫ１３２４７２６Ａ（Ｉ－ＢＥＴ　７２６）、ＧＳＫ５２５７６２（又はＩ－ＢＥＴ　７６２）、ＪＱ１、ＬＹ２９４００２、ＭＳ　４３６、ＭＳ　６４５、ＭＴ－１、オリノン(olinone)、ＯＴＸ－０１５、ＲＶＸ－２０８、ＴＥＮ－０１０、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＡＫＴ阻害薬は、例えば、イパタセルチブ、ウプロセルチブ(uprosertib)、アフルセルチブ(afuresertib)、ＭＫ－２２０６、トリシリビン(triciribine)、ラクトキノマイシン(lactoquinomycin)、ＡＺＤ５３６３、ミランセルチブ(miransertib)、カピバセルチブ(capibasertib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＭＮＫ阻害薬は、例えば、ＥＴＣ－２０６、ＳＥＬ－２０１、ＢＡＹ１１４３２６９、トミボセルチブ(tomivosertib)、ＣＧＰ５７３８０、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＮＴＲＫ阻害薬は、例えば、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ(larotrectinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＳＰＨ２阻害薬は、例えば、ＪＡＢ－３０６８、ＴＮＯ１５５、ＳＨＰ０９９、ＲＭＣ－４５５０、ＩＡＣＳ－１３９０９、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ＰＰ２Ａ阻害薬は、例えば、ＬＢ１００、カンタリジン(cantharidin)、カンタリジン酸(cantharidic acid)、シトスタチン(cytostatin)、フォストリエシン(fostriecin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。上記抗がん剤のいずれも、原則的には、非塩形でも又は薬学的に許容可能な塩の形態でも使用できる。本発明は、特定的に及び個別に、上記抗がん剤のそれぞれと組み合わせた、本明細書中に記載の各ＬＳＤ１阻害薬に関する。

【００９５】

上記のように、本発明に従ってＬＳＤ１阻害薬と組み合わせて使用される一つ又は複数の更なる治療薬は、一つ又は複数の更なる抗がん剤でありうる（又は含みうる）。あるいは、又は追加的に、一つ又は複数の更なる治療薬は制吐薬を含んでいてもよい。従って、本発明はまた、一つ又は複数の更なる抗がん剤と組み合わせた、そして制吐薬とも組み合わせた（そして任意にさらに放射線療法とも組み合わせた）、ＮＦ１変異腫瘍（好ましくはＮＦ１変異がん）の治療に使用するためのＬＳＤ１阻害薬にも関し；本発明は同様に、ＬＳＤ１阻害薬、一つ又は複数の更なる抗がん剤、及び制吐薬との併用投与を含む対応する方法及び使用（上記すべての方法及び使用を含む）にも関する。制吐薬は、例えば、５－ＨＴ$_3$アンタゴニスト（又は“セトロン(setron)”）、例えば、パロノセトロン(palonosetron)（任意にネツピタント(netupitant)と併用）、ラモセトロン(ramosetron)、アロセトロン(alosetron)、オンダンセトロン(ondansetron)、トロピセトロン(tropisetron)、グラニセトロン(granisetron)、ドラセトロン(dolasetron)、アザセトロン(azasetron)、ベメセトロン(bemesetron)、シランセトロン(cilansetron)、レリセトロン(lerisetron)、リカセトロン(ricasetron)、又はザトセトロン(zatosetro

n)；オランザピン(olanzapine)；コルチコステロイド、例えば、メチルプレドニゾロン又はデキサメタゾン；又はプロクロルペラジン(prochlorperazine)でありうる。

【００９６】

製造物品

本発明の医薬組成物（又は製剤）は、投与説明書と共に、容器、パック又はディスペンサーに入れることができる。

【００９７】

従って、更なる態様において、本発明は、本明細書に記載のようにＮＦ１変異腫瘍を治療するためのＬＳＤ１阻害薬又はＬＳＤ１阻害薬を含む医薬組成物を含有する製造物品を提供する。

【００９８】

一部の態様において、製造物品は、容器と、本明細書中に記載のように本発明に従って使用するための医薬組成物とを含む。

一部の態様において、本発明は、容器と、ＮＦ１変異腫瘍（特にＮＦ１変異がん）の治療に使用するための併用製品（上記の通り）とを含む製造物品（又はキット）を提供する。本発明はまた、ＮＦ１変異腫瘍（特にＮＦ１変異がん）の治療に使用するための（ｉ）ＬＳＤ１阻害薬を含む第一の容器、（ii）更なる抗がん剤（上記の通り）を含む第二の容器、及び（iii）任意に、一つ又は複数の更なる抗がん剤を含む一つ又は複数の更なる容器を含む製造物品（又はキット）も提供する。

【００９９】

製造物品はさらにラベル又は添付文書を含みうる。用語“添付文書”は、市販の治療用製品のパッケージに慣習的に含められている説明書を指し、そのような治療用製品の使用についての適応症、用法、用量、投与、禁忌、及び／又は警告に関する情報を含有する。適切な容器は、例えば、ブリスターパック、ボトル、バイアル、シリンジなどである。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成できる。容器は、疾患を治療するのに有効な組成物又は製剤を保持できるほか、無菌のアクセスポートも備えうる（例えば、容器は、皮下注射針で突き通せる栓を有する静脈内溶液用のバッグ又はバイアルでありうる）。ラベル又は添付文書には、この組成物が、選択された疾患、特にＮＦ１変異腫瘍の治療に使用されることが示されている。あるいは又は追加的に、製造物品はさらに、静菌性注射用水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液など、薬学的に許容可能な緩衝液を含む第二の容器を含むこともできる。さらに、その他の緩衝液、希釈液、フィルター、針、及びシリンジなど、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料が含まれていてもよい。

【０１００】

製造物品又はキットはさらに、一つ又は複数の更なる抗がん剤（上記のとおり）の併用投与に関する指示書も含みうる。例えば、キットが、ＬＳＤ１阻害薬を含む第一の医薬組成物／製剤と、更なる抗がん剤を含む第二の医薬組成物／製剤とを含む場合、そのキットはさらに、それを必要としている対象への第一及び第二の医薬組成物／製剤の同時、順次又は別個の投与に関する指示書も含みうる。

【０１０１】

別の態様において、製造物品は、錠剤又はカプセル剤など、ＬＳＤ１阻害薬の固体経口剤形の送達に適切である。そのような製造物品は、好ましくはいくつかの単位剤形を含む。そのような製造物品は、それらの意図される使用の順に配列された剤形を有するカードを含みうる。そのような製造物品の一例は“ブリスターパック”である。ブリスターパックは包装業界ではよく知られており、医薬の単位剤形を包装するために広く使用されている。所望であれば、記憶を補助するために、数字、文字、又はその他のマークの形態で又はカレンダーの折り込みを用いて、剤形を投与できる治療スケジュールの日を指定することもできる。

【０１０２】

一態様に従って、製造物品又はキットは、（ｉ）ＬＳＤ１阻害薬を含有する第一の容器

；（ii）更なる抗がん剤を含有する第二の容器；及び任意に（iii）更なる抗がん剤を含有する第三の容器を含みうる。この場合、第三の容器中の抗がん剤は第二の容器中の抗がん剤とは異なる。あるいは、又は追加的に、キットは、静菌性注射用水（ＢＷＦＩ）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液など、薬学的に許容可能な緩衝液を含む別の容器を含んでいてもよい。さらに、その他の緩衝液、希釈液、フィルター、針、及び／又はシリンジなど、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料が含まれていてもよい。

【０１０３】

製造物品又はキットがＬＳＤ１阻害薬の組成物と更なる抗がん剤の組成物とを含む場合、キットは別個の組成物を含有するための容器、例えば分割されたボトル又は分割されたホイルパケットを含んでいてもよい。しかしながら、別個の組成物は、単一の分割されていない容器内に含有されていてもよい。典型的には、キットは別個の成分を投与するための指示書を含む。キットの形態は、別個の成分が異なる剤形で投与されることが好ましい場合（例えば経口及び非経口）、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個別成分の用量調節(titration)が処方医又は獣医によって希望される場合、特に有益である。

【０１０４】

定義

別段の定義がない限り、本明細書中で使用されているすべての技術用語及び科学用語は、本発明が関係する分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。

【０１０５】

以下の定義は、特に明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体を通じて適用される。

本発明の目的のために、“対象”（又は“患者”）は、ヒト及びその他の動物、特に哺乳動物の両方を含む。従って、本発明の方法及び使用は、ヒトの治療及び獣医用途の両方に適用可能である。好適な態様において、対象（又は患者）は哺乳動物であり（例えば、ヒト又はヒト以外の哺乳動物）、最も好ましくは対象はヒト（例えば、男性又は女性のヒト）である。ヒト対象は、例えば、０～２歳、２～１２歳、１２～１８歳、又は１８歳以上を含む任意の年齢でよい。

【０１０６】

用語“治療”、“治療する”などは、本明細書においては一般的に、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを意味するために使用される。これには、疾患（ＮＦ１変異腫瘍など）及び／又は疾患に起因する症状又は有害作用の部分的又は完全な治癒又は改善、あるいは疾患及び／又は疾患に起因する症状又は有害作用の進行の部分的又は完全な停止が含まれる。本明細書中で使用されている用語“治療”は対象における疾患（ＮＦ１変異腫瘍など）の任意の治療を網羅する。例えば、疾患の阻害、すなわちその発症／進行の停止、遅延又は緩徐化；又は疾患の緩和、すなわちその（完全な又は部分的な）退行、寛解、補正又は軽減をもたらすことを含むが、これらに限定されない。本発明は、具体的及び明らかに、これらの治療形態のそれぞれに関する。

【０１０７】

本明細書において、本発明による化合物（特にＬＳＤ１阻害薬）の“治療有効量”又は“有効量”という用語は、対象に所望の生物学的効果（例えば治療効果又は利益）を生ずるのに十分な量を指す。従って、化合物の治療有効量は、疾患（ＮＦ１変異腫瘍など）に罹患している又はかかりやすい対象に投与した場合に、その疾患を治療する、及び／又は疾患の開始又は進行を遅延する、及び／又は疾患の一つ又は複数の症状を軽減するのに足る量でありうる。治療有効量は、その化合物、治療される疾患の状態、治療される疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康、投与の経路及び形態、主治医又は獣医の判断、及びその他の要因に応じて変動する。

【０１０８】

“薬学的に許容可能”という用語は、医薬組成物を製造するのに有用な、一般的に安全で非毒性で生物学的にもその他の点でも有害でなく、獣医学及び／又はヒトの製薬学的使用

に許容可能な材料の特性を意味する。

【０１０９】

本明細書においては、“薬学的に許容可能な塩”は、特定化合物の遊離酸及び／又は塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的にもその他の点でも有害でない塩を意味するものとする。化合物は、一つ又は複数の十分に酸性又は十分に塩基性の官能基、又はその両方を有しうるので、いくつかの無機又は有機塩基、及び無機又は有機酸のいずれかと反応して薬学的に許容可能な塩を形成できる。例示的な薬学的に許容可能な塩は、本明細書中に記載の化合物（特にＬＳＤ１阻害薬、例えばイアダデムスタット）と、鉱酸又は有機酸との反応によって製造される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－ジオエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ガンマヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩（又はメシル酸塩）、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（又はベシル酸塩）、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸塩、ピルビン酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、又はサリチル酸塩などである。化合物（特にＬＳＤ１阻害薬）が酸性部分を持つ場合、その適切な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩；及びアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、リジン、アルギニン、Ｎ－メチルグルカミン、プロカインなどの適切な有機リガンドと形成される塩などでありうる。薬学的に許容可能な塩は当該技術分野で周知である（例えば、Ｓｔａｈｌ　ＰＨ　＆　Ｗｅｒｍｕｔｈ　ＣＧ（ｅｄｓ．），“Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ　Ｕｓｅ”，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００２、ならびにそこに引用されている参考文献参照。これらはすべて参照によって本明細書に援用される）。

【０１１０】

用語“医薬組成物”及び“医薬製剤”（又は“製剤”）は互換的に使用され、それを必要としている対象（例えばヒト）に投与される、治療有効量の活性医薬成分（医薬品有効成分）（特にＬＳＤ１阻害薬）と共に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む混合物又は溶液を意味する。

【０１１１】

用語“薬学的に許容可能な賦形剤”又は“薬学的に許容可能な担体”は互換的に使用でき、治療活性を持たず、投与される対象に対して非毒性の、医薬組成物中の任意の薬学的に許容可能な成分を指す。例えば、医薬品の製剤化に使用される、崩壊剤、結合剤、充填剤、溶剤、緩衝剤、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、滑沢剤などである。それらは、米国食品医薬品局及び／又は欧州医薬品庁によって公布されているものを含む確立された政府基準に従って、一般的にヒトへの投与用に安全である。薬学的に許容可能な担体又は賦形剤は当業者に周知である。

【０１１２】

本明細書において、用語“阻害薬”は、何らかの方法で、特定リガンドの特定受容体又は酵素への結合と競合する、（結合を）減少する、遮断する、阻害する、破棄する又は妨害する、及び／又は何らかの方法で、特定タンパク質、例えば受容体又は酵素の活性又は機能を低下させる、遮断する、阻害する、破棄する又は妨害する化合物を指す。

【０１１３】

本明細書において、“小分子”は、分子量が９００Ｄａ（ダルトン）以下、好ましくは５００Ｄａ未満の有機化合物を指す。分子量は分子の質量で、分子式中の各構成元素の原子量にその元素の原子の数を掛けることによって計算される。

【０１１４】

本明細書において、用語“含む(comprising)”(又は“comprise”、“comprises”、“含有する(contain)”、“contains”、又は“containing”）は、別途明記されない限り又は文脈がそれに反しない限り、“とりわけ含有する”すなわち“更なる任意要素の中でも...を含有する”という意味を有する。これに加えて、この用語は、“本質的に～からなる”及び“～からなる”というより狭い意味も含む。例えば、用語“Ｂ及びＣを含むＡ”は、“とりわけＢ及びＣを含有するＡ”という意味を有し、Ａは更なる任意要素を含有することもできる（例えば、Ｂ、Ｃ及びＤを含有するＡ”というのも包含される）が、この用語は“本質的にＢ及びＣからなるＡ”という意味と“Ｂ及びＣからなるＡ”（すなわちＢとＣ以外のその他の構成要素はＡに含まれない）という意味も含む。

【０１１５】

本明細書において、不定冠詞の“ａ”及び“ａｎ”ならびに定冠詞の“ｔｈｅ”は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、単数形の指示対象のみならず複数形の指示対象も含む。

【０１１６】

用語“約”又は“およそ”は、当業者によって決定される特定の値に対する許容可能な誤差を意味する。その誤差は一部には、その値がどのように測定又は決定されたかに依存する。一定の態様において、用語“約”又は“およそ”は、１、２、３又は４標準偏差以内を意味する。一定の態様において、用語“約”又は“およそ”は、所与の値又は範囲の２５％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１％、０．５％、０．１％又は０．０５％以内を意味する。“約”という用語と共に提供される数値又は範囲への何らかの言及は、対応する特定の値又は範囲への言及も含む。

【０１１７】

さらに、本明細書において数値範囲が提供／記載されている場合はどこであろうと、それぞれの数値範囲に包含されるすべての値及び部分範囲が本発明によって具体的に提供されていると理解されるべきである。従って、本発明は、具体的及び個別に、本明細書中に記載されている数値範囲内に入る各値ならびに本明細書中に記載されている数値範囲によって包含されるそれぞれ及び任意の部分範囲に関する。

【０１１８】

本明細書においては、様々な化合物がそれらの化学式及びそれらの対応する化学名によって記載される。本明細書中に示されているいずれかの化学式と対応する化学名との間に不一致がある場合、本発明は、具体的及び個別に、化学式によって定義されている化合物及び化学名によって定義されている化合物に関する。

【０１１９】

本明細書中で言及されているすべての出版物、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、それらの全文が参照によって取り込まれる。

【実施例】

【０１２０】

以下の実施例は本発明を例示するために提供される。これらは本発明の範囲を制限するとみなされるべきではなく、単に本発明の代表とみなされるべきである。

実施例１：ＮＦ１変異腫瘍細胞株に対するＬＳＤ１阻害薬の効果

実験デザイン

９６ウェルプレートの５０μｌ／ウェルの完全培地（表２に記載の通り、全試薬ともＴｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ社製）中に、ＮＦ１遺伝子に変異を持つ様々な腫瘍タイプのマイコプラズマ除去腫瘍細胞株（表１参照）を、実験期間を通じて対数期増殖を確保するための最適細胞密度で播種した（表２参照）。播種の翌日、２倍濃縮イアダデムスタット（ＬＳＤ１阻害薬、ジヒドロクロリド塩として使用）の９個の段階希釈（１：３）を含有す

る培地５０μｌを細胞に加え、各希釈濃度の１倍濃縮化合物で処理された細胞１００μｌを得た。さらに、他のＬＳＤ１阻害薬、すなわちボメデムスタット（ビストシレート塩）とプルロデムスタット（ベシレート塩）の効果を同様にこれらの腫瘍細胞株のサブセット（ｓＮＦ９６．２、ｓＮＦ０２．２、ＭＯＬＭ１３及びＮＣＩＨ５１０Ａ）で評価した。

【０１２１】

各実験条件は、それぞれバックグラウンド補正用と正規化用の培地のみウェルとビヒクル処理対照を含め、３回の技術的反復（テクニカルトリプリケート）で試験された。処理後、細胞を加湿及び制御された５％CO_2雰囲気下３７℃でインキュベートし（各細胞株の増殖曲線と播種細胞数に応じた処理期間については表２参照）、処理期間が４日間の薬物インキュベーションを超えた場合、各対応希釈濃度の１倍濃縮化合物を補充した培地５０μｌを加えることによって化合物と培地のリフレッシュを実施した（表２参照）。処理後、細胞の生存性を製造業者の取扱説明書に従って、ＭＴＴアッセイ（Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）又はＡｌａｍａｒＢｌｕｅ^{TM} 細胞生存性試薬（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）のいずれかを用いて評価した。バックグラウンドは培地のみ対照の値の平均として計算し、各データ点から差し引いた。バックグラウンド補正されたテクニカルトリプリケートの平均を計算し、ビヒクル処理対照（１００％の生存率に対応する）の平均によって正規化した。データは、ＧｒａｐｈＰａｄ ＰＲＩＳＭ（登録商標）バージョン９．０．１（ＧｒａｐｈＰａｄ Ｓｏｆｔｗａｒｅ，Ｉｎｃ．，米国カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて分析し、最良適合曲線とEC_{50}値（半（５０％）最大効果が得られる化合物の濃度に相当；従ってEC_{50}値が低いほど強い効力を示す）を計算した。

【０１２２】

【表１】

腫瘍タイプ	細胞株	NF1 突然変異部位	NF1 突然変異体の分類
SCLC	NCIH510A	p.D2184G/p.L2618L	ミスセンス変異/サイレント
叢状神経線維腫	hTERT ipnNF95.11c	c.1756delACTA	欠失
MPNST	sNF96.2	c.3683delC	フレームシフト変異＋LOH
ALL	MOLT4	p.G1502G/ *NS*	スプライス部位/サイレント
AML	MOLM13	p.E1720D	ミスセンス変異
ラブドイド腫瘍	A204	p.L1274F	ミスセンス変異
叢状神経線維腫	hTERT ipNF95.11b C	c.1756delACTA/ LOH	欠失+LOH
MPNST	sNF02.2	c.4868A>T	ミスセンス変異
TN 乳がん	MDAMB231	INS p.T467fs	フレームシフト挿入
ユーイング肉腫	MHHES1	p.P1951Q	ミスセンス変異
ユーイング肉腫	TC71	SNP *NS*	スプライス部位
バーキットリンパ腫	DAUDI	p.K1385R/ 27 追加的サイレント SNPs	ミスセンス変異/サイレント
横紋筋肉腫	RD	p.E977*	ナンセンス変異
SCLC	NCIH446	p.D2346H	ミスセンス変異
MPNST	MPNST-NF1-18b	SNV イントロン 14 部分	スプライス部位＋LOH

表１：使用された様々な腫瘍細胞株とそれに対応する NF1 変異 (SCLC：小細胞肺がん； MPNST：悪性末梢神経鞘腫； ALL：急性リンパ性白血病； AML：急性骨髄性白血病； TN 乳がん：トリプルネガティブ乳がん； LOH：ヘテロ接合性の消失； p.：タンパク質配列における変異； c.：DNA 配列における変異； SNP：一塩基多型； SNV：一塩基バリアント； *：終止コドンを生成する 3'における変異； NS：特定せず).

【０１２３】

【表２】

				イアダデムスタット	
腫瘍タイプ	細胞株	細胞／ウェル	培地	処理(日数)	培地＋化合物リフレッシュ(日)
SCLC	NCIH510A	3000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	10	6
叢状神経線維腫	hTERT ipnNF95.11c	250	DMEM 高グルコース, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	7	5
MPNST	sNF96.2	8000	DMEM 高グルコース, 1X GlutaMAX™, 1X ピルビン酸ナトリウム, 10% FBS	6	3
ALL	MOLT4	4000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	10	6
AML	MOLM13	4000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	4	-
ラブドイド腫瘍	A204	900	McCoy's 5A, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	6	3
叢状神経線維腫	hTERT ipNF95.11b C	500	DMEM 高グルコース, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	7	5
MPNST	sNF02.2	1000	DMEM 高グルコース, 1X GlutaMAX™, 1X ピルビン酸ナトリウム, 10% FBS	6	3
TN 乳がん	MDAMB231	8000	DMEM 高グルコース, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	4	-
ユーイング肉腫	MHHES1	2000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	6	3
ユーイング肉腫	TC71	1000	DMEM 高グルコース, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	6	3
バーキットリンパ腫	DAUDI	2000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	4	-
横紋筋肉腫	RD	1000	DMEM 高グルコース, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	6	3
SCLC	NCIH446	1000	RPMI-1640, 2mM L-グルタミン, 10% FBS	10	5
MPNST	MPNST-NF1-18b	500	DMEM 高グルコース, 1X GlutaMAX™, 1X ピルビン酸ナトリウム, 10% FBS	6	3

表２：イアダデムスタット処理に使用された細胞株とそれに対応する実験条件 (FBS：ウシ胎仔血清)

【０１２４】

結果

１０種類の異なる腫瘍タイプを代表する１５個のＮＦ１変異細胞株を用いて、様々なＮＦ１変異腫瘍における細胞生存性に対するＬＳＤ１阻害薬イアダデムスタットの効果を評価した。

【０１２５】

イアダデムスタットなどのＬＳＤ１阻害薬は、がん細胞を殺滅するのではなく、がん細胞の分化を誘導し、がん細胞の増殖を阻害することによって、治療効果を発揮すると報告されている（Ｓａｃｉｌｏｔｔｏ　Ｎら，ＡＣＳ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｔｒａｎｓｌ

Ｓｃｉ，２０２１，４（６）：１８１８－３４，ｄｏｉ：１０．１０２１／ａｃｓｐｔｓｃｉ．１ｃ００２２３）。これに合わせると、腫瘍細胞生存率の３０％を超える低下は、対応するＬＳＤ１阻害薬の強力な治療効果を反映している。そこで本実験ではＬＳＤ１阻害薬処理後に得られた応答を以下の３つのグループに分類した。（１）強力な応答（生存率低下＞３０％）；（２）中等度の応答（生存率低下＞１５％及び＜３０％（１５％超３０％未満））；（３）低応答（生存率低下＜１５％）。表３に、イアダデムスタットについて得られたＥＣ$_{50}$値と共に、ＬＳＤ１阻害薬処理後の生存率低下による分類の概要を示す。

【０１２６】

【表３】

		イアダデムスタット	
腫瘍タイプ	細胞株	EC_{50} (nM)	応答
SCLC	NCIH510A	0.160	強
叢状神経線維腫	hTERT ipnNF95.11c	0.841	
MPNST	sNF96.2	0.042	
ALL	MOLT4	0.795	
AML	MOLM13	0.158	
ラブドイド腫瘍	A204	0.100	
MPNST	MPNST-NF1-18b	0.025	
叢状神経線維腫	hTERT ipNF95.11b C	0.140	中
MPNST	sNF02.2	0.020	
TN 乳がん	MDAMB231	決定せず	低
ユーイング肉腫	MHHES1	決定せず	
ユーイング肉腫	TC71	決定せず	
バーキットリンパ腫	DAUDI	決定せず	
横紋筋肉腫	RD	決定せず	
SCLC	NCIH446	決定せず	

表３：示されたNF1変異腫瘍細胞株の細胞生存性に対するLSD1阻害薬イアダデムスタットの効果

【０１２７】

表３に示されているように、ＮＦ１変異を持つ１５個の腫瘍細胞株のうち９個（６０．０％）がＬＳＤ１阻害薬処理に有益的に良好な応答をした。これらの９個の細胞株の中で、７個（４６．７％）はＬＳＤ１阻害薬イアダデムスタットに対して強力応答を示し、２個（１３．３％）は中等度の応答を示した。注目すべきは、有益的に良好な応答をした全９個の細胞株とも、イアダデムスタットについてナノモル以下のＥＣ$_{50}$値を示し（表３参照）、非常に低用量で投与した場合でも臨床的に意義のある治療効果があることを示している。

【０１２８】

ＮＦ１変異腫瘍細胞の細胞生存性に対するＬＳＤ１阻害薬の効果を、さらに２種類のＬＳＤ１阻害薬、すなわちボメデムスタットとプルロデムスタットを用いて試験した。ボメデムスタットはイアダデムスタットと同様に非可逆的ＬＳＤ１阻害薬であるが、プルロデ

ムスタットは可逆的ＬＳＤ１阻害薬である。細胞生存性は、上に記載の方法の通り、ｓＮＦ９６．２（ＭＰＮＳＴ）、ｓＮＦ０２．２（ＭＰＮＳＴ）、ＭＯＬＭ１３（ＡＭＬ）及びＮＣＩＨ５１０Ａ（ＳＣＬＣ）細胞株で評価した（表２参照）。このようにして得られた結果は、表４（及びイアダデムスタットに関しては上の表３）に提示されている通り、全３種類のＬＳＤ１阻害薬とも、非可逆的ＬＳＤ１阻害薬であるか可逆的ＬＳＤ１阻害薬であるかに関わらず、ＮＦ１変異腫瘍に対して有効であることを明らかに示している。

【０１２９】

【表４】

	細胞株			
LSD1阻害薬	sNF96.2 EC_{50} (nM)	sNF02.2 EC_{50} (nM)	MOLM13 EC_{50} (nM)	NCIH510A EC_{50} (nM)
ボメデムスタット	1.277	0.094	5.380	10.510
プルロデムスタット	0.261	0.166	0.820	1.734

表４：示されたNF1変異腫瘍細胞株の細胞生存性に対する様々なLSD1阻害薬の効果

【０１３０】

試験したＬＳＤ１阻害薬のうち、イアダデムスタットが全４種類のＮＦ１変異腫瘍細胞株で最も高い効力（最低のEC_{50}）を示した。

これらの結果は、非可逆的ＬＳＤ１阻害薬（イアダデムスタット及びボメデムスタットなど）ならびに可逆的ＬＳＤ１阻害薬（プルロデムスタットなど）の両方を含むＬＳＤ１阻害薬が、生殖細胞系列及び体細胞系列のＮＦ１変異の両方について、ＮＦ１変異腫瘍の治療に有益的に効果があることを示している。

【０１３１】

本発明をその具体的態様と関連付けて記載してきたが、更なる修正が可能であること、本特許又は本特許出願が一般に本発明の原理に従う発明のあらゆる変形、使用又は適応をカバーするものであること、そしてその中には本発明が関係する技術分野内で公知又は慣例的な実践の範囲内に入るような、そして本明細書中で説明した本質的特徴に適用可能であるような、そして添付の特許請求の範囲に従うような本開示からの逸脱も含まれることは理解されるであろう。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062283

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/135 A61K31/495 A61K31/496 A61K31/506 A61K45/06
A61N5/00
ADD.
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61N A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019/009412 A1 (RIKEN [JP]; UNIV NAGOYA CITY PUBLIC UNIV CORP [JP] ET AL.) 10 January 2019 (2019-01-10) cited in the application	1-6, 15-18, 24-32
Y	paragraphs [0448] - [0452]	7-14
A	paragraphs [0457] - [0458] figures 6, 7, 10	19-23

X	WO 2017/067454 A1 (BEIJING INST OF GENOMICS CHINESE ACAD OF SCIENCES [CN]) 27 April 2017 (2017-04-27)	1-10,15, 16,24-32
Y	figure 3; example 3	11-14
A	figure 5; example 5	17-23

	-/--	

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C. [x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
27 July 2023	04/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Rodríguez-Palmero, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062283

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	TAKAGI SHINJI ET AL: "LSD1 Inhibitor T-3775440 Inhibits SCLC Cell Proliferation by Disrupting LSD1 Interactions with SNAG Domain Proteins INSM1 and GFI1B", CANCER RESEARCH, vol. 77, no. 17, 30 June 2017 (2017-06-30) , pages 4652-4662, XP002778926, ISSN: 0008-5472	1-6,15, 16,19, 20,24-32
Y	abstract	7-14
A	figures 1, 6	17,18, 21-23

X	W FISKUS ET AL: "Highly effective combination of LSD1 (KDM1A) antagonist and pan-histone deacetylase inhibitor against human AML cells", LEUKEMIA, vol. 28, no. 11, November 2014 (2014-11), pages 2155-2164, XP055563351, London ISSN: 0887-6924, DOI: 10.1038/leu.2014.119	1-6, 15-18, 24-32
Y	abstract	7-14
A	figures 1, 6	19-23

Y	ZHANG XIANGYU ET AL: "Therapeutic potential of targeting LSD1/ KDM1A in cancers", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 175, 28 October 2021 (2021-10-28), XP086920284, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2021.105958 [retrieved on 2021-10-28] figures 7, 18	7-14

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/062283

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2019009412 A1	10-01-2019	JP 2020152641 A	24-09-2020
		WO 2019009412 A1	10-01-2019
WO 2017067454 A1	27-04-2017	CN 105233292 A	13-01-2016
		WO 2017067454 A1	27-04-2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00		
Ａ６１Ｐ	*13/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/08		
Ａ６１Ｐ	*13/10 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10		
Ａ６１Ｐ	*15/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/00		
Ａ６１Ｐ	*17/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00		
Ａ６１Ｐ	*21/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00		
Ａ６１Ｐ	*25/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00		
Ａ６１Ｐ	*27/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02		
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ	*31/132(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/132		
Ａ６１Ｋ	*31/513(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/513		
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/495(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/495		
Ａ６１Ｋ	*31/445(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/445		
Ａ６１Ｋ	*31/4523(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4523		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１０１	

,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

スペイン国 ０８９８０ サン・フェリウ・デ・ジョブレガット，フレデリカ・モントセニ ４２
(72)発明者 サシロット，ナタリア
スペイン国 ０８９４０ クルナリャー・ダ・リュブラガート，サム・フェラン ７４，オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ
(72)発明者 マスカーロ・クルサット，クリスティナ
スペイン国 ０８９４０ クルナリャー・ダ・リュブラガート，サム・フェラン ７４，オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ
(72)発明者 ロトラント・ポソ，ダビド
スペイン国 ０８９４０ クルナリャー・ダ・リュブラガート，サム・フェラン ７４，オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ

Ｆターム（参考） 4C084 AA17 AA19 AA20 AA23 AA24 MA52 NA05 NA14 ZA021 ZA201 ZA311 ZA331 ZA511 ZA591 ZA661 ZA751 ZA811 ZA891 ZA941 ZB261 ZB271 ZC201 ZC411 ZC511 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC21 BC42 BC50 BC60 GA07 GA12 GA14 MA01 MA02 MA03 MA04 MA52 NA05 NA14 ZA02 ZA20 ZA31 ZA33 ZA51 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC51 ZC75
4C206 AA01 AA02 FA29 MA01 MA02 MA03 MA04 MA72 NA05 NA14 ZA03 ZA20 ZA31 ZA33 ZA51 ZA59 ZA66 ZA75 ZA81 ZA89 ZA94 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41 ZC51 ZC75