

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-535173

(P2020-535173A)

(43) 公表日 令和2年12月3日(2020.12.3)

(51) Int.Cl.

A61K 31/52 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 31/52
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 K 45/00

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6
4 C 0 8 4
4 C 0 8 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 76 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2020-517554 (P2020-517554)
(86) (22) 出願日 平成30年9月27日 (2018.9.27)
(85) 翻訳文提出日 令和2年5月25日 (2020.5.25)
(86) 國際出願番号 PCT/US2018/053025
(87) 國際公開番号 WO2019/067666
(87) 國際公開日 平成31年4月4日 (2019.4.4)
(31) 優先権主張番号 62/688,079
(32) 優先日 平成30年6月21日 (2018.6.21)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31) 優先権主張番号 62/563,991
(32) 優先日 平成29年9月27日 (2017.9.27)
(33) 優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(71) 出願人 519060232
エイアイ・セラピューティクス・インコーポレーテッド
アメリカ合衆国コネチカット州06437
, ギルフォード, オールド・ウィットフィールド・ストリート 530
(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 100120112
弁理士 中西 基晴
(74) 代理人 100129458
弁理士 梶田 剛

最終頁に続く

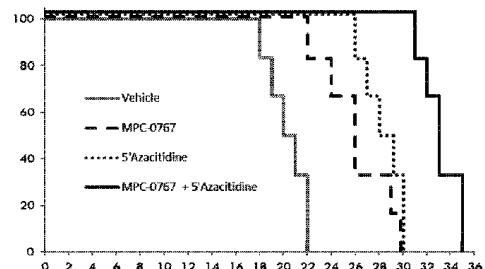
(54) 【発明の名称】 H S P 9 O 阻害剤に関する治療方法

(57) 【要約】

本開示は、H S P 9 O 阻害剤、M P C - 0 7 6 7 を単剤療法として、ならびにB c l - 2 の阻害剤、E Z H 2 阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、D N M T 阻害剤、A T O および化学療法剤を含むがこれらに限定されない追加の活性剤との併用療法として使用して、造血器がんおよび肺がんを含むがこれらに限定されない、がんを治療するための方法を提供する。本開示は、関連する組成物および使用の方法も提供する。

【選択図】 図 25

FIG. 25



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

がんの治療を、それを必要とする対象においてするための方法であって、前記対象に、治療有効量のM P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 2】

前記がんが、少なくとも1つの治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記医薬組成物が、M P C - 0 7 6 7 のメシリ酸塩を含む、請求項1または2に記載の方法。 10

【請求項 4】

前記少なくとも1つの治療剤が、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8 、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 からなる群から選択される、請求項2または3に記載の方法。

【請求項 5】

前記少なくとも1つの治療剤が、ギルテリチニブ、クレノラニブ、タンデュチニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリンおよびキザルチニブからなる群から選択される、請求項2または3に記載の方法。

【請求項 6】

前記がんが、上皮性増殖因子受容体(E G F R)、ヒト上皮性増殖因子受容体2(H E R 2) およびf m s様チロシンキナーゼ3(F L T 3)から選択される少なくとも1つのプロテインキナーゼに1つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。 20

【請求項 7】

前記1つまたは複数の活性化突然変異が、E G F RまたはH E R 2のエクソン20挿入突然変異(i n s 2 0)である、請求項6に記載の方法。

【請求項 8】

前記1つまたは複数の活性化突然変異が、F L T 3内部タンデム重複(I T D)である、請求項6に記載の方法。 30

【請求項 9】

前記がんが、胃がん、結腸がん、前立腺がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん(N S C L C)、卵巣がん、リンパ腫、急性骨髓性白血病(A M L)、急性前骨髓球性白血病、慢性リンパ球性白血病(C L L)、多発性骨髓腫、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、慢性骨髓性白血病、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫、黒色腫、乳がんおよび膵臓がんから選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記がんが、N S C L Cである、請求項7に記載の方法。

【請求項 11】

前記がんが、A M Lである、請求項8に記載の方法。 40

【請求項 12】

前記がんが、C L Lである、請求項9に記載の方法。

【請求項 13】

前記対象が、ヒトである、請求項1から12のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

前記医薬組成物が、経口、バッカルまたは非経口投与に適合される、請求項1から13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 15】

前記対象に、1つまたは複数の追加の活性医薬成分(A P I)を投与するステップをさらに含む、請求項1から14のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 16】

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、B c l - 2 経路阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、またはE Z H 2 阻害剤である、請求項15に記載の方法。

【請求項 17】

前記P K Iが、E G F R またはH E R 2 を標的とするP K Iである、請求項16に記載の方法。

【請求項 18】

前記P K Iが、エルロチニブ、アファチニブ、ラバチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8 、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 から選択される、請求項17に記載の方法。 10

【請求項 19】

前記化学療法剤が、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチンおよびペメトレキセドから選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項 20】

前記F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項 21】

前記P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4 、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0 、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7 、B M S 9 3 6 5 5 9 、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4 、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項16に記載の方法。 20

【請求項 22】

前記B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、A T - 1 0 1 （ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2 、A 1 1 5 5 4 6 3 、A 1 2 1 0 4 7 7 、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 、W E H I - 5 3 9 、A M G - 1 7 6 、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、請求項16に記載の方法。

【請求項 23】

前記B c l - 2 経路阻害剤が、B C L 2 、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である、請求項16に記載の方法。 30

【請求項 24】

前記B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項22または23に記載の方法。

【請求項 25】

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、請求項15に記載の方法。

【請求項 26】

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される、請求項15に記載の方法。 40

【請求項 27】

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、ベネトクラックスである、請求項15に記載の方法。

【請求項 28】

前記がんが、N S C L C である、請求項17から19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記がんが、A M L である、請求項20から27のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 3 0】

前記がんが、C L L である、請求項 2 4 または 2 7 に記載の方法。

【請求項 3 1】

急性骨髓性白血病 (A M L) の治療を、それを必要とする対象においてするための方法であって、前記対象に、治療有効量のM P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

【請求項 3 2】

前記医薬組成物が、M P C - 0 7 6 7 のメシル酸塩を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記 A M L が、少なくとも 1 つのプロテインキナーゼ阻害剤 (P K I) を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記 A M L が、ミドスタウリン、キザルチニブ、タンデュチニブおよびソラフェニブの内の 1 つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記 A M L が、ギルテリチニブ、クレノラニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンの内の 1 つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記 A M L が、F L T 3 に 1 つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる、請求項 3 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記 F L T 3 における 1 つまたは複数の活性化突然変異が、F L T 3 I T D 突然変異、F L T 3 D 8 3 5 での点突然変異、F L T 3 I 8 3 6 での点突然変異、F L T 3 N 6 7 6 K での点突然変異および F 6 9 1 L での点突然変異から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記 F L T 3 における 1 つまたは複数の活性化突然変異が、F L T 3 I T D 突然変異である、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記対象に、1 つまたは複数の追加の活性医薬成分 (A P I) を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、プロテインキナーゼ阻害剤 (P K I) 、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、B c 1 - 2 経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、または E Z H 2 阻害剤である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4 、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0 、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7 、B M S 9 3 6 5 5 9 、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4 、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよび S H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 3】

10

20

30

40

50

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、 A B T - 7 3 7、 A T - 1 0 1 (ゴシポール)、 A P G - 1 2 5 2、 A 1 1 5 5 4 6 3、 A 1 2 1 0 4 7 7、 ナビトクラックス、 オバトクラックス、 サブトクラックス、 ベネトクラックス、 S 5 5 7 4 6、 W E H I - 5 3 9、 A M G - 1 7 6、 M I K 6 6 5 および S 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、 請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、 B C L 2、 B C L X L または M C L 1 の阻害剤である、 請求項 4 0 に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、 A B T - 7 3 7、 ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、 請求項 4 0 に記載の方法。 10

【請求項 4 6】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 ダウノルビシン、 ドキソルビシン、 エピルビシン、 ミトキサントロン、 イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、 請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 クレノラニブ、 シタラビン、 ダウノルビシン、 ギルテリチニブ、 ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される、 請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 8】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 ベネトクラックスである、 請求項 3 9 に記載の方法。 20

【請求項 4 9】

M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、 場合により、 薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 5 0】

請求項 3 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法に従って、 A M L を治療する際に使用するための、 請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 1】

M P C - 0 7 6 7 と、 1 つまたは複数の追加の A P I とを含む医薬組成物。 30

【請求項 5 2】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 クレノラニブ、 シタラビン、 ダウノルビシン、 ギルテリチニブ、 ソラフェニブおよびベネトクラックスからなる群から選択される、 請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 3】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 A B T - 7 3 7、 ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、 請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 5 4】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 ベネトクラックスである、 請求項 5 3 に記載の医薬組成物。 40

【請求項 5 5】

前記 A M L が、 B c 1 - 2 経路阻害剤を用いる治療に対して不応性であるか、 またはそれでの治療後に再発したものである、 請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、 ベネトクラックスである、 請求項 5 5 に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記対象に、 1 つまたは複数の追加の活性医薬成分 (A P I) を投与するステップをさらに含む、 請求項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

【請求項 5 8】

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、 プロテインキナーゼ阻害剤 (P K I) 、 化学療

50

法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤またはB c l - 2 経路阻害剤である、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記 F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

前記 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4 、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0 、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7 、B M S 9 3 6 5 5 9 、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4 、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

10

【請求項 6 1】

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、A T - 1 0 1 (ゴシポール)、A P G - 1 2 5 2 、A 1 1 5 5 4 6 3 、A 1 2 1 0 4 7 7 、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 、W E H I - 5 3 9 、A M G - 1 7 6 、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、B C L 2 、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である、請求項 5 8 に記載の方法。

20

【請求項 6 3】

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記 1 つまたは複数の追加のA P I が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 5】

前記 1 つまたは複数の追加のA P I が、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

30

【請求項 6 6】

前記 1 つまたは複数の追加のA P I が、ベネトクラックスである、請求項 5 7 に記載の方法。

【請求項 6 7】

R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

【請求項 6 8】

前記 R A S 経路阻害剤が、ベムラフェニブ、ソラフェニブまたはダブラフェニブ等のR a f 阻害剤；A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ)、P D 0 3 2 5 9 0 1 、G S K 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、U 0 1 2 6 - E t O H 、P D 1 8 4 3 5 2 、R D E A 1 1 9 (ラファメチニブ)、P D 9 8 0 5 9 、B I X 0 2 1 8 9 、M E K 1 6 2 (ビニメチニブ)、A S - 7 0 3 0 2 6 (ピマセルチブ)、S L - 3 2 7 、B I X 0 2 1 8 8 、A Z D 8 3 3 0 、T A K - 7 3 3 、コビメチニブまたはP D 3 1 8 0 8 8 等のM E K 阻害剤；およびL Y 3 2 1 4 9 9 6 、B V D - 5 2 3 またはG D C - 0 9 9 4 等のE R K 阻害剤から選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

40

【請求項 6 9】

請求項 5 5 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法に従って、A M L を治療する際に使用するための、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 7 0】

A M L の治療を必要とする対象におけるM P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測する

50

ための方法であって、前記対象から得られた A M L がん細胞の試料中の F L T 3 および R A S の状態を決定するステップを含み、 F L T 3 正常 / 非 F L T 3 - I T D および R A S 突然変異体の状態が、がん細胞が M P C - 0 7 6 7 単剤療法に抵抗性であり、 M P C - 0 7 6 7 および R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を用いる併用療法に応答性であると予測されることを示し； F L T 3 - I T D の状態が、がん細胞が M P C - 0 7 6 7 単剤療法に応答性であると予測されることを示す、方法。

【請求項 7 1】

A M L の治療を、その治療を必要とする対象においてするための方法であって、前記対象からの A M L がん細胞の試料中の F L T 3 および R A S 突然変異体の状態を決定するステップと、 M P C - 0 7 6 7 および R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を含む併用療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記状態が、 F L T 3 正常 / 非 F L T 3 - I T D および R A S 突然変異体である、方法。
10

【請求項 7 2】

R A S 突然変異体の状態が、 N R A S または K R A S における 1 つもしくは複数の活性化突然変異の存在によって定義される、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記 N R A S または K R A S における 1 つもしくは複数の活性化突然変異が、 K R A S の A 1 4 6 T および G 1 3 D ；または N R A S の Q 6 1 L 、 Q 6 1 H および G 1 2 D からなる群から選択されるアミノ酸変化をもたらす、 R A S タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列における突然変異である、請求項 7 1 に記載の方法。
20

【請求項 7 4】

E Z H 2 阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。
。

【請求項 7 5】

A M L の治療を必要とする対象における M P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測するための方法であって、前記対象からの A M L がん細胞の試料中の E Z H 2 の状態を決定または受信するステップを含み、 E Z H 2 の機能喪失突然変異が、がん細胞が M P C - 0 7 6 7 療法に応答性であると予測されることを示すが、 E Z H 2 の機能獲得突然変異が、がん細胞が M P C - 0 7 6 7 療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法。
30

【請求項 7 6】

A M L の治療を、当該治療を必要とする対象においてするための方法であって、前記対象からの A M L の生物学的試料中の A M L の E Z H 2 の状態を決定または受信するステップと、 M P C - 0 7 6 7 療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記状態が、 E Z H 2 の機能喪失突然変異である、あるいは当該決定または受信するステップと、 M P C - 0 7 6 7 および E Z H 2 阻害剤を含む併用療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記 E Z H 2 の状態が、正常または E Z H 2 の機能獲得突然変異である、方法。
。

【請求項 7 7】

A M L の治療を必要とする対象における M P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測するための方法であって、前記対象から得られた A M L がん細胞の試料中の K D M 6 A の状態を決定または受信するステップを含み、 K D M 6 A の機能喪失突然変異が、がん細胞が M P C - 0 7 6 7 療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法。
40

【請求項 7 8】

E Z H 2 阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。
。

【請求項 7 9】

前記 E Z H 2 阻害剤が、 G S K 3 4 3 、 E P Z 6 4 3 8 (タゼメトstatt) 、 C P I - 1 2 0 5 、 G S K 2 8 1 6 1 2 6 および P F - 0 6 8 2 1 4 9 7 から選択される、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

10

20

30

40

50

がんを治療する際に使用するための、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 8 1】

前記がんが、血液悪性腫瘍または固形腫瘍である、請求項 8 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 2】

化学療法剤、抗腫瘍免疫を強化する薬剤、チェックポイント阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤から選択される追加の治療剤と組み合わせて使用するための、請求項 8 0 または 8 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 3】

前記化学療法剤が、三酸化ヒ素またはアザシチジンから選択される、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。 10

【請求項 8 4】

前記R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤が、トラメチニブである、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 8 5】

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1 / P D - L 1 シグナリングの阻害剤またはC T L A - 4 阻害剤である、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

[01]本発明は、がんの治療のためのH S P 9 0 阻害剤の使用に関する。 20

【背景技術】

【0 0 0 2】

[02]熱ショックタンパク質 (H S P) は、温度の上昇、外界からのストレスおよび栄養枯渇等の多様な細胞プロセスに関与する、シャペロンタンパク質のクラスである。シャペロンタンパク質としてのそれらの基本的役割は、そのようなストレス下でタンパク質を安定させることだけでなく、クライアントタンパク質の正しいフォールディングを容易にすることである。

【0 0 0 3】

[03]H S P 9 0 は、翻訳後のフォールディング、安定性および細胞タンパク質（しばしば「クライアントタンパク質」と称される）の機能の調節において、特にストレスへの応答において、重要な役割を果たす、高度に保存された、遍在的に発現する分子シャペロンである (W h i t e s e l l および L i n d q u i s t, N a t u r e R e v . C a n c e r 2 0 0 5 5 : 7 6 1)。クライアントタンパク質のフォールディングは、H S P 9 0 のA T P a s e 活性に依存し、A T P 部位に結合するH S P 9 0 の阻害剤は、ユビキチン・プロテアソーム経路を通してクライアントタンパク質の分解をもたらすことができる。 30

【0 0 0 4】

[04]H S P 9 0 は、種々の発癌遺伝子を含むそのクライアントタンパク質により、がんに著しく関与する（例えば、S h r e s t h a ら、2 0 1 6 を参照されたい）。一部のクライアントタンパク質は、特に、H S P 9 0 阻害剤に応答性であり、迅速な分解を受ける (B i a m o n t e ら、J . M e d . C h e m 2 0 1 0 5 3, 3 ~ 1 7)。最も感受性のクライアントタンパク質は、H E R 2、野生型E G F R および突然変異体E G F R、R A F - 1、A K T 、突然変異体B R A F 、F L T 3 および突然変異体F L T 3 を含む。 40

【0 0 0 5】

[05]H S P 9 0 の発現は、多くの場合、腫瘍中で上昇し (V a l b u e n a ら、M o d . P a t h o l o g y 2 0 0 5 1 8 : 1 3 4 3 ; G u o ら、2 0 1 7)、予後不良に関連している (P i c k ら、C a n c e r R e s . 2 0 0 7 ; W a n g , J . ら、P L o S O n e 2 0 1 3 8 : e 6 2 8 7 6)。多くの腫瘍細胞は、腫瘍成長を駆動することが公知の突然変異または別の形態のタンパク質も発現し、これらのタンパク質は、H 50

S P 9 0 に関連して安定化され、機能についてのこの関連に依存する。この関連は、細胞内での巨大タンパク質複合体の形成につながり、これは、H S P 9 0 阻害剤に対する親和性を強化する (Goldsteinら、J. Clin. Invest. 2015 125(12) : 4559~71; Rodinaら、Nature 2016 538 : 397)。その結果として、腫瘍細胞は、より高いレベルのH S P 9 0 阻害剤を保持し、H S P 9 0 阻害剤の投与は、強力なクライアントタンパク質の分解、ならびに正常細胞におけるより限定された活性による増殖および生存率の減少をもたらす (BarroottおよびHaystead、FEBS J. 2013 280 : 1381)。

【0006】

[06] H S P 9 0 阻害剤は、乳、結腸直腸、胃腸、白血病、リンパ腫、黑色腫、多発性骨髓腫、卵巣、肺臓、前立腺および腎を含む種々のがんに関係する前臨床および初期臨床研究において試験されてきた。B I I B 0 2 1 、I P I - 4 9 3 、M P C - 3 1 0 0 、Debio 0 9 3 2 、D S - 2 2 4 8 、H S P 9 9 0 、X L 8 8 8 、S N X 5 4 2 2 、T A S - 1 1 6 、B I I B 0 2 8 、I P I - 5 0 4 、K W - 2 4 7 8 、アルベスピマイシン、タネスピマイシン、A T 1 3 3 8 7 、A U Y 9 2 2 、P U - H 7 1 およびガネスピブを含む少なくとも 18 のH S P 9 0 阻害剤が、臨床試験において調査されてきた。B h a t らによる総説、J. Med. Chem. 2014 57 : 8718~8728; Necke r s およびWorkman Clin. Cancer Res. 2012 18 、64 を参照されたい。これまでに、これらの化合物は、ヒトにおける使用のために承認されておらず、H S P 9 0 阻害剤は、遺伝子学的に定義された集団において試験されていない。

【0007】

[07] 新たな証拠が、H S P 9 0 は腫瘍免疫にも影響を与えることを示唆している。一部の非臨床研究は、高いH S P 9 0 阻害剤用量が、腫瘍クリアランスのために重要となり得る免疫系の種々の成分を阻害し得ることを示唆した (Baeら、J. Immunol. 2007 178 : 7730; Baeら、J. Immunol. 2013 190 : 1360; Tukaj ら、J. Inflammation 2014 11 : 10)。加えて、多くの腫瘍細胞は、それらの表面においてチェックポイント阻害剤タンパク質死リガンド1 (P D - L 1) を発現し、これは、局所細胞毒性T細胞活性を抑制することができる。例えば、P D - L 1 発現は、患者のA M L 細胞において見られ、疾患進行とともにおよび再発中に増大し (Salihら、Exp. Hematol. 2006 34 : 888; Chenら、Cancer Biol. Ther. 2008 7 : 622; Berthonら、Cancer Immunol. Immunother. 2010 59 : 1839)、より劣る全生存率に関連する (Brodskaら、Blood 2016 128 : 5229)。A M L 腫瘍細胞におけるP D - L 1 細胞表面発現は、免疫学的に活性な腫瘍微小環境において発現されることが公知であるI F N - によって誘発され得る (Berthonら、Cancer Immunol. Immunother. 2010 59 : 1839; Kronigら、Eur. J. Hematol. 2013 92 : 195)。

。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

[08] がんを治療するための、特に、タンパク質のチロシンキナーゼ阻害剤に基づく治療等の現在の療法に対して不応性であるがんまたはそれでの治療後に再発したがんの治療において、治療および薬物組合せの改善が継続して必要である。本発明は、H S P 9 0 阻害剤の使用により、この必要性に対処する。

【課題を解決するための手段】

【0009】

[09] 本開示は、その治療を必要とする対象、好ましくはヒト対象におけるがんを治療するための、H S P 9 0 阻害剤の使用に関する組成物および方法を提供する。方法は、概して、がんの治療における、より詳細には、細胞成長および／もしくは生存率が活性化さ

10

20

30

40

50

れたプロテインキナーゼシグナリング経路によるかまたは依存する駆動によって特徴付けられるがん、ならびに / あるいは治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したがんの治療における、M P C - 0 7 6 7 の使用に関する。下記でさらに詳細に記載される通り、M P C - 0 7 6 7 は、単独で使用される場合にある特定のがんに対する強力な抗がん活性を実証し、他の治療剤と組み合わせる際の驚くべき効能も実証する。

【 0 0 1 0 】

[10]本開示は、それを必要とする対象におけるがんを治療するための方法であって、対象に、治療有効量のM P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。実施形態において、医薬組成物は、M P C - 0 7 6 7 のメシリ酸塩を含む。実施形態において、医薬組成物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩またはマレイン酸塩から選択されるM P C - 0 7 6 7 の塩を含む。実施形態において、治療を必要とする対象は、がんが、少なくとも 1 つの治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発した対象である。実施形態において、がんは、少なくとも 1 つの治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、治療剤は、プロテインキナーゼ阻害剤である。実施形態において、治療剤は、B c 1 - 2 阻害剤またはB c 1 - 2 経路阻害剤である。実施形態において、治療剤は、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8 、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 から選択される。他の実施形態において、治療剤は、ギルテリチニブ、タンデュチニブ、クレノラニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリンおよびキザルチニブから選択される。実施形態において、治療剤は、ギルテリチニブである。実施形態において、治療剤は、ミドスタウリンである。実施形態において、治療剤は、ソラフェニブである。実施形態において、治療剤は、タンデュチニブである。

10

20

30

40

【 0 0 1 1 】

[11]実施形態において、がんは、上皮性増殖因子受容体 (E G F R) 、ヒト上皮性増殖因子受容体 2 (H E R 2) および f m s 様チロシンキナーゼ 3 (F L T 3) から選択される少なくとも 1 つのプロテインキナーゼに 1 つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる。実施形態において、1 つまたは複数の活性化突然変異は、E G F R またはH E R 2 のエクソン 2 0挿入突然変異 (i n s 2 0) である。実施形態において、1 つまたは複数の活性化突然変異は、F L T 3 内部タンデム重複 (I T D) である。

【 0 0 1 2 】

[12]実施形態において、がんは、血液悪性腫瘍または固形腫瘍である。

[13]実施形態において、がんは、胃がん、結腸がん、前立腺がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん (N S C L C) 、卵巣がん、リンパ腫、急性骨髓性白血病 (A M L) 、慢性リンパ球性白血病 (C L L) 、多発性骨髄腫、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、慢性骨髄性白血病、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫、黑色腫、乳がんおよび膵臓がんから選択される。実施形態において、がんは、N S C L C である。実施形態において、がんは、A M L である。実施形態において、がんは、C L L である。実施形態において、がんは、E G F R およびH E R 2 から選択される少なくとも 1 つのプロテインキナーゼに 1 つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられ、がんは、N S C L C である。実施形態において、がんは、F L T 3 に 1 つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられ、がんは、A M L である。

【 0 0 1 3 】

[14]先行する実施形態のいずれかに従って、対象は、ヒトである。

[15]先行する実施形態のいずれかに従って、医薬組成物は、経口、バッカルまたは非経口投与に適合される。

【 0 0 1 4 】

[16]先行する実施形態のいずれかに従って、方法は、対象に、1 つまたは複数の追加の

50

活性医薬成分（A P I）を投与するステップをさらに含む。

[17] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、C T L A - 4 阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、B c l - 2 経路阻害剤またはE Z H 2 阻害剤である。

【0 0 1 5】

[18] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、P K Iである。実施形態において、P K Iは、E G F R またはH E R 2 を標的とするP K Iである。実施形態において、P K Iは、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8 、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 から選択される。A P IがP K Iである実施形態のいずれかに従って、別の実施形態において、がんは、N S C L C である。
10

【0 0 1 6】

[19] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、F L T 3 阻害剤である。実施形態において、F L T 3 阻害剤は、タンデュチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される。A P IがF L T 3 阻害剤である実施形態のいずれかに従って、別の実施形態において、がんは、A M L である。
。

【0 0 1 7】

[20] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤である。実施形態において、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、A M P - 2 2 4 、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0 、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7 、B M S 9 3 6 5 5 9 、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4 、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される。A P IがP D - 1 / P D - L 1 阻害剤である実施形態のいずれかに従って、別の実施形態において、がんは、A M L である。
20

【0 0 1 8】

[21] 実施形態において、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤は、トラメチニブである。

[22] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、B c l - 2 経路阻害剤である。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7 、A T - 1 0 1 （ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2 、A 1 1 5 5 4 6 3 、A 1 2 1 0 4 7 7 、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 、W E H I - 5 3 9 、A M G - 1 7 6 、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、B C L 2 、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である。実施形態において、B C L - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7 、ナビトクラックスおよびベネトクラックス、好ましくはベネトクラックスから選択される。A P IがB c l - 2 絏路阻害剤である実施形態のいずれかに従って、別の実施形態において、がんは、A M L またはC L L である。
30

【0 0 1 9】

[23] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、E Z H 2 阻害剤である。実施形態において、E Z H 2 阻害剤は、E P Z 6 4 3 8 、C P I - 1 2 0 5 、G S K 3 4 3 、G S K 2 8 1 6 1 2 6 、M A K - 6 8 3 およびP F - 0 6 8 2 1 4 9 7 から選択される。
。

【0 0 2 0】

[24] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、化学療法剤である。実施形態において、化学療法剤は、三酸化ヒ素またはアザシチジンから選択される。

[25] 実施形態において、化学療法剤は、ドセタキセル、カルボプラチニン、シスプラチニンおよびペメトレキセドから選択される。A P Iが化学療法剤である実施形態において、がんは、N S C L C である。

【0 0 2 1】

[26] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンから選択される。1つまたは複数の追加のA P Iが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンから選択される実施形態において、がんは、A M Lである。

【0022】

[27] 実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。1つまたは複数の追加のA P Iが、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される実施形態において、がんは、A M Lである。
10

【0023】

[28] 本開示は、それを必要とする対象における急性骨髄性白血病（A M L）を治療するための方法であって、対象に、治療有効量のM P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法も提供する。実施形態において、医薬組成物は、M P C - 0 7 6 7 のメシリ酸塩を含む。実施形態において、医薬組成物は、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩またはマレイン酸塩から選択されるM P C - 0 7 6 7 の塩を含む。実施形態において、A M Lは、少なくとも1つのプロテインキナーゼ阻害剤（P K I）を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。
20
実施形態において、A M Lは、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブの内の1つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、A M Lは、ギルテリチニブ、クレノラニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンの内の1つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、A M Lは、F L T 3 に1つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる。実施形態において、F L T 3 における1つまたは複数の活性化突然変異は、F L T 3_I T D 突然変異、F L T 3_D 8 3 5での点突然変異、F L T 3_I 8 3 6での点突然変異、F L T 3_N 6 7 6 Kでの点突然変異およびF 6 9 1 Lでの点突然変異から選択される。実施形態において、F L T 3 における1つまたは複数の活性化突然変異は、F L T 3_I T D 突然変異である。
30

【0024】

[29] 実施形態において、A M Lは、F L T 3に対する野生型として、および活性化R A S突然変異なしとして特徴付けられる。

[30] 実施形態において、A M Lを治療するための方法は、対象に、1つまたは複数の追加の活性医薬成分（A P I）を投与するステップをさらに含む。実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、B c 1 - 2 経路阻害剤またはE Z H 2 阻害剤である。実施形態において、F L T 3 阻害剤は、タンデュチニブ、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される。実施形態において、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0から選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、A T - 1 0 1（ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2、A 1 1 5 5 4 6 3、A 1 2 1 0 4 7 7、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6、W E H I - 5 3 9、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5から選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、B C L 2、B C L X LまたはM C L 1の阻害剤である。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、E Z H 2 阻害
40
50

剤は、E P Z 6 4 3 8、C P I - 1 2 0 5、G S K 3 4 3、G S K 2 8 1 6 1 2 6、M A K - 6 8 3 またはP F - 0 6 8 2 1 4 9 7 から選択される。

【0025】

[31]実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンから選択される。

【0026】

[32]実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。

10

【0027】

[33]実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、ベネトクラックスである。

[34]実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、R a f / R a s / M A P K 経路阻害剤である。

【0028】

[35]実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、三酸化ヒ素(A T O)、アザシチジンおよびデシタビンから選択される化学療法剤である。

[36]本開示は、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

20

【0029】

[37]本開示は、本明細書に記載される方法に従ってA M L を治療する際に使用するための、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【0030】

[38]本開示は、M P C - 0 7 6 7 と、1つまたは複数の追加のA P Iとを含む医薬組成物も提供する。実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、ベネトクラックスである。

30

【0031】

[39]実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における急性骨髄性白血病(A M L)を治療するための方法であって、対象に、治療有効量のM P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシリ酸塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含み、A M Lが、B c 1 - 2 経路阻害剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、方法を提供する。実施形態において、A M Lは、ベネトクラックスを用いる治療後に再発している。実施形態において、方法は、対象に、1つまたは複数の追加の活性医薬成分(A P I)を投与するステップをさらに含む。実施形態において、1つまたは複数の追加のA P Iは、プロテインキナーゼ阻害剤(P K I)、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤およびB c 1 - 2 経路阻害剤から選択される。実施形態において、F L T 3 阻害剤は、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される。実施形態において、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、A T - 1 0 1(ゴシポール)、A P G - 1 2 5 2、A 1 1 5 5 4 6 3、A 1 2 1 0 4 7 7、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6、W E H I - 5 3 9、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される。実施形態

40

50

において、Bcl - 2 経路阻害剤は、BCL2、BCLXLまたはMCL1の阻害剤である。実施形態において、Bcl - 2 経路阻害剤は、ABT - 737、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、1つまたは複数の追加のAPIは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサンtron、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される。実施形態において、1つまたは複数の追加のAPIは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、1つまたは複数の追加のAPIは、ベネトクラックスである。

【0032】

[40]実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における急性骨髄性白血病(AML)を治療するための方法であって、対象に、治療有効量のMPC - 0767または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシリ酸塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を、Ras/Raf/MEK/ERK経路阻害剤を投与するステップをさらに含む治療レジメンと組み合わせて、投与するステップを含む、方法を提供する。実施形態において、Ras経路阻害剤は、ベムラフェニブ、ソラフェニブまたはダブラフェニブ等のRaf阻害剤、AZD6244(セルメチニブ)、PD0325901、GSK1120212(トラメチニブ)、U0126-EtOH、PD184352、RDEA119(ラファメチニブ)、PD98059、BIX02189、MEK162(ビニメチニブ)、AS-703026(ピマセルチブ)、SL-327、BIX02188、AZD8330、TAK-733、コビメチニブまたはPD318088等のMEK阻害剤、およびLY3214996、BVD-523またはGDC-0994等のERK阻害剤から選択される。10

【0033】

[41]実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における急性骨髄性白血病(AML)を治療するための方法であって、対象に、治療有効量のMPC - 0767または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシリ酸塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を、EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683またはPF-06821497等のEZH2阻害剤を投与するステップをさらに含む治療レジメンと組み合わせて、投与するステップを含む、方法を提供する。20

【0034】

[42]実施形態において、本開示は、それを必要とする対象における急性骨髄性白血病(AML)を治療するための方法であって、対象に、治療有効量のMPC - 0767または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシリ酸塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を、三酸化ヒ素(ATO)、アザシチジンおよびデシタビンから選択される化学療法剤を投与するステップをさらに含む治療レジメンと組み合わせて、投与するステップを含む、方法を提供する。30

【0035】

[43]実施形態において、本開示は、本明細書に記載されるMPC - 0767単剤療法または併用療法の方法のいずれかに従ってAMLを治療する際に使用するための、MPC - 0767または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシリ酸塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。40

【0036】

[44]本開示は、AMLの治療を必要とする対象におけるMPC - 0767に対する治療応答を予測するための方法であって、対象から得られたAMLがん細胞の試料中のFLT3およびRASの状態を決定するステップを含み、FLT3正常/非FLT3-ITDおよびRAS突然変異体の状態が、がん細胞がMPC - 0767単剤療法に抵抗性であり、MPC - 0767およびRas/Raf/MEK/ERK経路阻害剤を用いる併用療法に応答性であると予測されることを示し；FLT3-ITDの状態が、がん細胞がMPC - 0767単剤療法に応答性であると予測されることを示す、方法も提供する。50

【0037】

[45]本開示は、その治療を必要とする対象におけるAMLを治療するための方法であって、対象からのAMLがん細胞の試料中のFLT3およびRAS突然変異体の状態を決定するステップと、MPC-0767およびRas/Raf/MEK/ERK経路阻害剤を含む併用療法を用いて対象を治療するステップとを含み、状態が、FLT3正常または非FLT3-ITDおよびRAS突然変異体である、方法も提供する。

【0038】

[46]先述の方法に従って、Ras突然変異体の状態は、NRASまたはKRASにおける1つもしくは複数の活性化突然変異の存在によって定義されてもよい。実施形態において、NRASまたはKRASにおける1つもしくは複数の活性化突然変異は、KRASのA146TおよびG13Dからなる群から選択されるか；またはNRASのQ61L、Q61HおよびG12Dから選択される、アミノ酸変化をもたらす、RASタンパク質をコードするポリヌクレオチド配列における突然変異である。10

【0039】

[47]本開示は、AMLの治療を必要とする対象におけるMPC-0767に対する治療応答を予測するための方法であって、対象からのAMLがん細胞の試料中のEZH2の状態を決定または受信するステップを含み、EZH2の機能喪失突然変異が、がん細胞がMPC-0767単剤療法に応答性であると予測されることを示すが、EZH2の機能獲得突然変異が、がん細胞がMPC-0767単剤療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法も提供する。実施形態において、MPC-0767療法は、単剤療法または併用療法である。20

【0040】

[48]本開示は、その治療を必要とする対象におけるAMLを治療するための方法であって、対象からのAMLの生物学的試料中のAMLにおけるEZH2の状態を決定または受信するステップと、MPC-0767療法を用いて対象を治療するステップであって、状態が、EZH2の機能喪失突然変異であるステップ、あるいはMPC-0767およびEZH2阻害剤を含む併用療法を用いて対象を治療するステップであって、EZH2の状態が、正常またはEZH2の機能獲得突然変異であるステップを含む、方法も提供する。実施形態において、MPC-0767療法は、単剤療法または併用療法である。30

【0041】

[49]本開示は、AMLの治療を必要とする対象におけるMPC-0767に対する治療応答を予測するための方法であって、対象から得られたAMLがん細胞の試料中のKDM6Aの状態を決定または受信するステップを含み、KDM6Aの機能喪失突然変異が、がん細胞がMPC-0767療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法も提供する。実施形態において、MPC-0767療法は、単剤療法または併用療法である。40

【図面の簡単な説明】

【0042】

【図1A】[50]図1A～1Dは、MPC-0767が、EGFRまたはHER2に突然変異を有する非小細胞肺がん細胞株の生存率を阻害することを示す図である。図1A：HC-C-827。

【図1B】図1A～1Dは、MPC-0767が、EGFRまたはHER2に突然変異を有する非小細胞肺がん細胞株の生存率を阻害することを示す図である。図1B：H1975。

【図1C】図1A～1Dは、MPC-0767が、EGFRまたはHER2に突然変異を有する非小細胞肺がん細胞株の生存率を阻害することを示す図である。図1C：PC-9。

【図1D】図1A～1Dは、MPC-0767が、EGFRまたはHER2に突然変異を有する非小細胞肺がん細胞株の生存率を阻害することを示す図である。図1D：H1781。

【図2】[51]図2は、MPC-0767が、H1975細胞において細胞死を誘発するこ50

とを示す図である。

【図3】[51]図3Aは、MPC-0767が、H1975細胞における細胞表面EGFR発現を低減させることを示す図である。細胞を、収穫する前にMPC-0767(1 μM)で24時間にわたって処理し、EGFRの細胞発現をフローサイトメトリーによって決定した。図3Bは、MPC-0767が、PC-9細胞における細胞表面EGFR発現を低減させることを示す図である。細胞を、収穫する前にMPC-0767(1 μM)で24時間にわたって処理し、EGFRの細胞発現をフローサイトメトリーによって決定した。

【図4】[53]図4Aは、MPC-0767が、処理24時間後に、BaF3細胞におけるEGFR WTおよびEGFRエクソン20突然変異体(V769_D770insASV)の細胞表面発現を、用量依存的に低減させることを示す図である。図4Bは、MPC-0767が、処理72時間後に、親BaF3またはEGFRエクソン20突然変異体(V769_D770insASV)を発現するBaF3の細胞生存率を、用量依存的に低減させることを示す図である。

【図5】[54]MPC-0767が、FLT3-ITDを抱えるAML細胞における細胞毒性活性を有する。図5Aは、FLT-3野生型細胞のME-1の細胞生存率を示す図である。図5Bは、FLT3-ITDを抱えるMV-4-11細胞の細胞生存率を示す図である。図5Cは、72時間にわたって処理されたAML細胞株および原発性AML細胞からのEC₅₀値を示す要約データを示す図である。

【図6】[55]図6は、MPC-0767が、72時間にわたる処理後に、FLT3-ITDを抱える原発性AML細胞における用量依存的な細胞死を誘発することを示す図である。試料Y1265は、AMLがギルテリチニブを用いる処置後に再発した患者から得た。

【図7】[56]MPC-0767は、AML FLT3-ITDのマウス異種移植モデル(MV-4-11細胞)において抗腫瘍活性を実証する。腫瘍接種の7日後、マウス(群あたりn=10)に、ビヒクリル単独、またはMPC-0767を200mg/kg QDで2日間、次いで、150mg/kg QDに低減して15日間、経口投与した。図7Aは、腫瘍サイズ(mm³)を示す。5つの腫瘍退縮が、MPC-0767処置群において見られ、有意性が、処置によってP<0.0001(スチュードントのt検定)で見られた。図7Bは、体重変化を示す図である。

【図8】[57]図8Aは、ミドスタウリン細胞毒性(MOLM-13-R-PKC412、それぞれのグラフにおいて黒線)に抵抗性であるように発生させたAML FLT3-ITD細胞が、2~100nMのミドスタウリンに抵抗性であることを示す図である。それぞれのグラフの灰色線は、MOLM-13-LUCである。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。図8Bは、ミドスタウリン細胞毒性(MOLM-13-R-PKC412、それぞれのグラフにおいて黒線)に抵抗性であるように発生させたAML FLT3-ITD細胞が、0.2~100nMのクレノラニブに抵抗性であることを示す図である。それぞれのグラフの灰色線は、MOLM-13-LUCである。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。図8Cは、ミドスタウリン細胞毒性(MOLM-13-R-PKC412、それぞれのグラフにおいて黒線)に抵抗性であるように発生させたAML FLT3-ITD細胞が、20~10000nMのMPC-0767に抵抗性ではないことを示す図である。それぞれのグラフの灰色線は、MOLM-13-LUCである。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。

【図9】[58]MPC-0767は、FLT3阻害剤に抵抗性を付与する間質条件下、細胞毒性活性を保持する。図9Aは、MOLM-14細胞を、非間質培地中(それぞれのグラフにおいて黒線)または間質培地中(それぞれのグラフにおいて灰色線)のいずれかで、ギルテリチニブで処理した。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。図9Bは、MOLM-14細胞を、非間質培地中(それぞれのグラフにおいて黒線)または間質培地中(それぞれのグラフにおいて灰色線)のいずれかで、クレノラニブで処理した。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。図9Cは、MOLM-14細胞を、非間質培地中(それぞれのグラフにおいて黒線)または間質培地中(それ

10

20

30

40

50

のグラフにおいて灰色線)のいずれかで、MPC-0767で処理した。細胞を72時間にわたって処理した後、生存率を評価した。

【図10A】[59]図10A～10Dは、MPC-0767が、FLT3の細胞表面発現を低減させ(A、B)、その後下流の標的S6のリン酸化を低減させる(10C、10D)ことを示す。MV-4-11細胞(A、C)またはMOLM-13細胞(B、D)を、ビヒクルまたはMPC-0767で24時間にわたって処理した。

【図10B】図10A～10Dは、MPC-0767が、FLT3の細胞表面発現を低減させ(A、B)、その後下流の標的S6のリン酸化を低減させる(10C、10D)ことを示す。MV-4-11細胞(A、C)またはMOLM-13細胞(B、D)を、ビヒクルまたはMPC-0767で24時間にわたって処理した。

【図10C】図10A～10Dは、MPC-0767が、FLT3の細胞表面発現を低減させ(A、B)、その後下流の標的S6のリン酸化を低減させる(10C、10D)ことを示す。MV-4-11細胞(A、C)またはMOLM-13細胞(B、D)を、ビヒクルまたはMPC-0767で24時間にわたって処理した。

【図10D】図10A～10Dは、MPC-0767が、FLT3の細胞表面発現を低減させ(A、B)、その後下流の標的S6のリン酸化を低減させる(10C、10D)ことを示す。MV-4-11細胞(A、C)またはMOLM-13細胞(B、D)を、ビヒクルまたはMPC-0767で24時間にわたって処理した。

【図11】[60]図11Aは、MPC-0767が、BaF3細胞にトランスフェクトされた野生型および突然変異体のFLT3の細胞表面発現を取り除くことを示す図である。図11Bは、細胞毒性アッセイにおいて、FLT3-ITDを発現する遺伝子操作されたBaF3細胞株(それぞれのグラフにおいて灰色線)およびF691L突然変異を有する遺伝子操作されたBaF3細胞株(それぞれのグラフにおいて黒線)が、クレノラニブに対して抵抗性であることを示す図である。図11Cは、細胞毒性アッセイにおいて、FLT3-ITDを発現する遺伝子操作されたBaF3細胞株(それぞれのグラフにおいて灰色線)およびF691L突然変異を有する遺伝子操作されたBaF3細胞株(それぞれのグラフにおいて黒線)が、MPC-0767に対して感受性のままであることを示す図である。

【図12】[61]図12は、MPC-0767が、6つの原発性AML患者試料中で、インターフェロン-ガンマが誘発するPD-L1細胞表面発現を低減させることを示す図である。細胞を、ヒトIFN- γ (50ng/ml)および/またはMPC-0767(1 μ M)で24時間にわたって処理した。

【図13A】[62]図13A～13Eは、MPC-0767が、MV-4-11細胞中、ダウノルビシン(A)、シタラビン(B)、クレノラニブ(C)、ソラフェニブ(D)およびベネトクラックス(E)と組み合わせて、相乗的な細胞毒性活性を示す図である。

【図13B】図13A～13Eは、MPC-0767が、MV-4-11細胞中、ダウノルビシン(A)、シタラビン(B)、クレノラニブ(C)、ソラフェニブ(D)およびベネトクラックス(E)と組み合わせて、相乗的な細胞毒性活性を示す図である。

【図13C】図13A～13Eは、MPC-0767が、MV-4-11細胞中、ダウノルビシン(A)、シタラビン(B)、クレノラニブ(C)、ソラフェニブ(D)およびベネトクラックス(E)と組み合わせて、相乗的な細胞毒性活性を示す図である。

【図13D】図13A～13Eは、MPC-0767が、MV-4-11細胞中、ダウノルビシン(A)、シタラビン(B)、クレノラニブ(C)、ソラフェニブ(D)およびベネトクラックス(E)と組み合わせて、相乗的な細胞毒性活性を示す図である。

【図13E】図13A～13Eは、MPC-0767が、MV-4-11細胞中、ダウノルビシン(A)、シタラビン(B)、クレノラニブ(C)、ソラフェニブ(D)およびベネトクラックス(E)と組み合わせて、相乗的な細胞毒性活性を示す図である。

【図14】[63]図14は、MPC-0767が、ベネトクラックスと組み合わせて、強力な抗腫瘍活性を示す図である。全身性生存異種移植研究を、MOLM-13 FLT3-ITDを抱えるAML細胞株を使用して実施した。ビヒクル(灰色線)、100～60m

g / kg QD の MPC - 0767 (破線)、45 ~ 33.84 mg / kg QD のベネットクラックス (点線) または MPC - 0767 およびベネットクラックスの組合せ (実線) で処置されたマウスについて、生存率曲線を示す。組合せ、対 MPC - 0767 単独、ベネットクラックス単独、または対ビヒクル単独 $P < 0.001$ 、ログランク (マンテル・コックス) 検定。

【図 15】[64] 図 15 は、親およびベネットクラックス抵抗性 (Ven-R) の MOLM - 13 および MV - 4 - 11 細胞における MPC - 0767 (左 4 つのバー) またはベネットクラックス (右 4 つのバー) の EC₅₀ 値を示す図である。細胞を、MPC - 0767 またはベネットクラックスで 72 時間にわたって処理し、細胞生存率を、CTG アッセイを使用して決定した。実験は、最低 2 回の独立した時間で、二連で実施され、平均データ ± SD を示す。

【図 16】[65] 図 16A は、MPC - 0767 (580 nM)、ベネットクラックス (2500 nM) または組合せで 24 時間にわたって処理された MV - 4 - 11 ベネットクラックス抵抗性細胞のウエスタンプロット分析を示す図である。溶解物を PARP に対する抗体で探索し、ビンキュリンをローディング対照として使用した。上および下の矢印は、それぞれ、全長 PARP および切断 PARP を表す。代表的なデータを 2 つの独立した実験から示す。図 16B は、CellTiter-Glo (登録商標) を使用して生存率をアッセイする前に 72 時間にわたって MPC - 0767 およびベネットクラックスの組合せで処理された 2 つのベネットクラックス抵抗性細胞株の ED₇₅ で正規化されたアイソボログラムを示す図である。各データポイントは、各細胞株について二連で実施された 2 つの独立した実験の平均である。

【図 17】[66] 図 17A は、MPC - 0767 (1 μM)、ベネットクラックス (20 nM) または組合せで 24 時間にわたって処理された MOLM - 14 細胞のウエスタンプロット分析を示す図である。溶解物を指示された抗体で探索した。ビンキュリンをローディング対照として使用した。代表的なプロットを 2 つの独立した実験から示す。図 17B は、MPC - 0767 (580 nM)、ベネットクラックス (2500 nM) または組合せで 24 時間にわたって処理された MV - 4 - 11 ベネットクラックス抵抗性細胞のウエスタンプロット分析を示す図である。溶解物を AKT および MCL - 1 に対する抗体で探索した。ビンキュリンをローディング対照として使用した。代表的なデータを 2 つの独立した実験から示す。

【図 18】[67] 図 18 は、野生型 FLT3 を抱える AML 細胞の MPC - 0767 感受性を示す図である。MPC - 0767 で 72 時間にわたって処理され、続いて、CellTiter-Glo (登録商標) を使用して生存率が決定された AML 細胞株および原発性 AML 試料からの EC₅₀ 値のドットプロット。細胞株を使用する実験は、2 回の独立した時間で、それぞれ二連で実施されたが、原発性 AML 芽細胞は、1 回、二連でアッセイした。幾何平均を横線で示す。

【図 19】[68] CRISPR は、MPC - 0767 感受性の重要な決定因子としてエピジェネティック調節を同定する。図 19A は、上位 20 sgRNA の遺伝子オントロジー解析を示す図である。図 19B は、A および B を組み合わせた GCKO サプライブリーラーからのビヒクルおよび MPC - 0767 処理 CRISPR プール中の KDM6A の正規化 sgRNA 読み取りカウントの集積を示す散布図である。KDM6A を標的とするために使用した 6 つの個々の sgRNA を黒丸で示す。

【図 20】[69] MOLM - 14 および MV - 4 - 11 細胞株における 3 つの独立した sgRNA を用いる CRISPR 媒介性の KDM6A の標的化は、MPC - 0767 に対する抵抗性を付与する。図 20A は、MPC - 0767 (1 μM) で処理された指示された非標的化 sgRNA または KDM6A sgRNA による MOLM - 14 細胞の生存率を示す図である。処理 72 時間後、細胞生存率を、CTG を使用して評価した。提示されるデータは、2 回、二連で実施された、各細胞株 ± SD についての個々の sgRNA の平均である。図 20B は、MPC - 0767 (1 μM) で処理された指示された非標的化 sgRNA または KDM6A sgRNA による MV - 4 - 11 細胞の生存率を示す図である。

10

20

30

40

50

処理 72 時間後、細胞生存率を、CTG を使用して評価した。提示されるデータは、2回、二連で実施された、各細胞株 \pm SD についての個々の s g RNA の平均である。

【図 21】[70] 図 21 は、EZH2 阻害剤の EPZ6438 または CPI-1205 で 4 日間にわたって処理され、続いて、生存率を CellTiter-Glo (登録商標) を使用してアッセイするさらに 72 時間前に EZH2 阻害剤および MPC-0767 の組合せで処理された FLT3-ITD を抱える細胞株 (MV-4-11) の EC₇₅ で正規化されたアイソボログラムを示す図である。各データポイントは、各細胞株について二連でそれぞれ実施された 3 つの独立した実験の平均である。

【図 22】[71] 図 22 は、MPC-0767 (527 mM)、三酸化ヒ素 (ATO) (1250 nM) または組合せで 72 時間にわたって処理された MOLM-14 細胞の生存率を示す棒グラフである。C1 値の決定により、組合せが相乗的 (すなわち、< 1) であったことを確認した。

【図 23】[72] 図 23 は、MPC-0767 (800 nM)、ATO (625 nM) または組合せで 24 時間にわたって処理された MOLM-13 細胞における FLT3、pERK、pS6 レベルの定量化を示す図である。

【図 24】[73] 図 24 は、さらに IL-3 で補充されるか、または補充なしで、FLT3 阻害剤のクレノラニブおよびギルテリチニブで、または MPC-0767 で 72 時間にわたって処理された、FLT3-ITD を発現する BaF3 細胞の EC₅₀ 値を示す図である。この時間の後、細胞生存率を、CTG を使用して決定し、EC₅₀ 値を決定した。グラフは、2 つの独立した研究の平均 \pm SD であり、それぞれ二連で実施された。

【図 25】[74] 図 25 は、MPC-0767 が、5' アザシチジンと組み合わせて、抗腫瘍活性の強化を呈することを示す図である。全身性生存異種移植研究を、MOLM-13 FLT3-ITD を抱える AML 細胞株を使用して実施した。ビヒクル (灰色線)、75 mg / kg (QD × 5; 1 日オフ; QD × 26) の MPC-0767 (破線)、2 mg / kg (QD × 4) の 5' アザシチジン (点線) または MPC-0767 および 5' アザシチジンの組合せ (実線) で処置されたマウスについて、生存率曲線を示す。組合せ、対 MPC-0767 単独、5' アザシチジン単独、または対ビヒクル単独 P < 0.001、ログランク (マンテル・コックス) 検定。

【図 26】[75] 図 26 は、MPC-0767 であらかじめ処理された OCI-AML2 細胞が、T 細胞媒介性死滅に対してより感受性であることを示す図である。DMSO をビヒクル対照として使用した。バーは、2 つの独立した実験の平均 \pm SD を提示する。

【図 27A】[76] 図 27A ~ 27D は、MPC-0767 が、マウス同系モデル (MC38 細胞) における抗腫瘍活性を実証することを示す図である。腫瘍接種の 11 日後、マウス (群あたり n = 6) に、ビヒクル単独、または 150 mg / kg の MPC-0767 を QD × 17 で、経口投与した。腫瘍サイズ (mm³)、P = 0.01 (スチューデントの t 検定) (A) および体重変化パーセント (B) を示す。(C) 150 mg / kg の MPC-0767 投薬の 7 日後の MC38 腫瘍浸潤白血球 (CD45⁺、CD3⁻) において測定した PD-L1 レベル、P < 0.05 (スチューデントの t 検定)。(D) MC38 腫瘍における CD4 : TREG (左) および CD8 : TREG (右) の比率、* P < 0.05、** P < 0.01 (スチューデントの t 検定)。CD4 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺ として定義し；CD8 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁻ として定義し、TREG を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺ として定義した。

【図 27B】図 27A ~ 27D は、MPC-0767 が、マウス同系モデル (MC38 細胞) における抗腫瘍活性を実証することを示す図である。腫瘍接種の 11 日後、マウス (群あたり n = 6) に、ビヒクル単独、または 150 mg / kg の MPC-0767 を QD × 17 で、経口投与した。腫瘍サイズ (mm³)、P = 0.01 (スチューデントの t 検定) (A) および体重変化パーセント (B) を示す。(C) 150 mg / kg の MPC-0767 投薬の 7 日後の MC38 腫瘍浸潤白血球 (CD45⁺、CD3⁻) において測定した PD-L1 レベル、P < 0.05 (スチューデントの t 検定)。(D) MC38 腫瘍

10

20

30

40

50

における CD4 : TREG (左) および CD8 : TREG (右) の比率、 $* P < 0.05$ 、 $** P < 0.01$ (スチューデントの t 検定)。CD4 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺として定義し；CD8 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁻として定義し、TREG を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺として定義した。

【図 27C】図 27A ~ 27D は、MPC-0767 が、マウス同系モデル (MC38 細胞) における抗腫瘍活性を実証することを示す図である。腫瘍接種の 11 日後、マウス (群あたり n = 6) に、ビヒクル単独、または 150 mg / kg の MPC-0767 を QD × 17 で、経口投与した。腫瘍サイズ (mm³)、P = 0.01 (スチューデントの t 検定) (A) および体重変化パーセント (B) を示す。(C) 150 mg / kg の MPC-0767 投薬の 7 日後の MC38 腫瘍浸潤白血球 (CD45⁺、CD3⁻) において測定した PD-L1 レベル、P < 0.05 (スチューデントの t 検定)。(D) MC38 腫瘍における CD4 : TREG (左) および CD8 : TREG (右) の比率、 $* P < 0.05$ 、 $** P < 0.01$ (スチューデントの t 検定)。CD4 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺として定義し；CD8 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁻として定義し、TREG を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺として定義した。

【図 27D】図 27A ~ 27D は、MPC-0767 が、マウス同系モデル (MC38 細胞) における抗腫瘍活性を実証することを示す図である。腫瘍接種の 11 日後、マウス (群あたり n = 6) に、ビヒクル単独、または 150 mg / kg の MPC-0767 を QD × 17 で、経口投与した。腫瘍サイズ (mm³)、P = 0.01 (スチューデントの t 検定) (A) および体重変化パーセント (B) を示す。(C) 150 mg / kg の MPC-0767 投薬の 7 日後の MC38 腫瘍浸潤白血球 (CD45⁺、CD3⁻) において測定した PD-L1 レベル、P < 0.05 (スチューデントの t 検定)。(D) MC38 腫瘍における CD4 : TREG (左) および CD8 : TREG (右) の比率、 $* P < 0.05$ 、 $** P < 0.01$ (スチューデントの t 検定)。CD4 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺として定義し；CD8 T 細胞を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁻として定義し、TREG を、CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺として定義した。

【図 28】[77] 図 28 は、MPC-0767 (351 nM)、トラメチニブ (25 nM) または組合せで 72 時間にわたって処理された MOLM-13 細胞の生存率を示す棒グラフである。CI 値の決定により、組合せが相乗的 (すなわち、< 1) であったことを確認した。

【図 29】[78] PD-L1 発現の MPC-0767 抑制は、T 細胞活性化を増大させる。図 29A の棒グラフは、抗 CD3 によるジャーカットレポーター細胞の活性化を示す。図 29A のバーは、三連ウェルの平均 ± SD を提示し、3 つの独立した実験の代表である。図 29B の棒グラフは、IFN 处理後の T 細胞活性化の PD-L1 依存性阻害を示す。図 29B のバーは、三連ウェルの平均 ± SD を提示し、3 つの独立した実験の代表である。図 29C の棒グラフは、MPC-0767 が PD-L1 の細胞表面発現を低減させることを実証する (IFN 単独と比較して、1 μM で p = 0.0113、2 μM で p < 0.0001)。図 29C のバーは、3 の独立した実験の平均 ± SD を提示する。図 29D の棒グラフは、T 細胞活性化の阻害も低減させることを実証する (IFN 単独と比較して、1 μM で p = 0.0198、2 μM で p = 0.0323)。図 29D のバーは、3 の独立した実験の平均 ± SD を提示する。

【図 30】[79] 図 30 は、MPC-0767 が、インビボ AML モデルにおける全身性の抗腫瘍活性を実証することを示す図である。マウスが、ビヒクルまたは MPC-0767 (75 または 150 mg / kg、毎日) を経口投薬された MOLM-13 全身モデルのカプラン・マイヤー生存率解析。統計学的有意性をログランク (マンテル・コックス) 検定を使用して算出した。75 mg / kg および 150 mg / kg の MPC-0767 対ビヒクルについて、p < 0.01。

10

20

30

40

50

【発明を実施するための形態】

【0043】

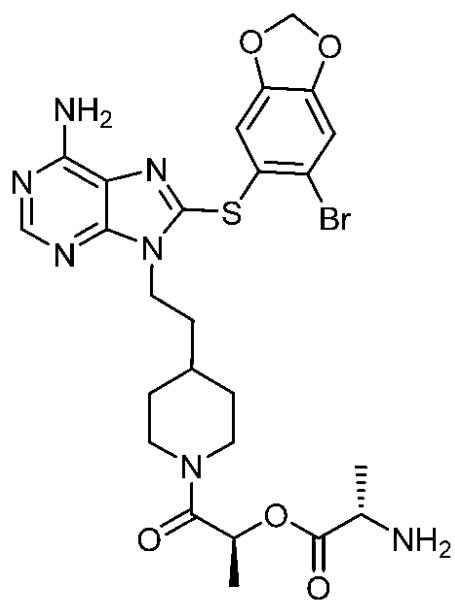
[80]本開示は、その治療を必要とする対象、好ましくはヒト対象におけるがんを治療するための、MPC-0767または薬学的に許容されるその塩の使用に関する組成物および方法を提供する。

【0044】

[81]WO2011/060253号は、ヒトにおけるその経口生物学的利用率を含む、MPC-0767、MPC-3100の親化合物を記載している。MPC-3100は、(2S)-1-[4-(2-{6-アミノ-8-[(6-プロモ-1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)スルファニル]-9H-プリン-9-イル}エチル)ピペリジン-1-イル]-2-ヒドロキシプロパン-1-オンとして同定されることができ、Kimら、J. Med. Chem. 2012 55, 7480~7501に記載されている。2014の概説において指摘されている通り、MPC-3100は、もう活発に開発されていない(Bhatら、J. Med. Chem. 2014 57: 8718~8724)。MPC-3100は、フェーズI臨床試験を成功裏に終了したが、そのさらなる臨床開発は、不十分な溶解性によって妨げられた(Kimら、Bioorg. Med. Chem. Lett. 25: 5254~5257)(2015)。MPC-0767は、親化合物によるこの問題に対処するために開発されたMPC-3100のプロドラッグである。MPC-0767は、改善された水溶解性、適切な化学的安定性および迅速な生物変換を示した。同上。MPC-0767および関連化合物は、WO2012/148550号に開示されており、これは、その全体が参照によって本明細書に組み込まれる。MPC-0767は、酵素が媒介する切断プロセスによって主にその親化合物に変換される、2%カルボキシメチルセルロースに製剤化された場合、その経口生物学的利用率は、親化合物の経口生物学的利用率と同様であった(40%Captisol(商標))。MPC-0767は、N-87異種移植腫瘍モデルにおいて、親化合物と同様の効能も示した。N-87細胞は、ヒトHER2陽性胃がん細胞である。MPC-0767の構造を以下に示す。

【0045】

【化1】



【0046】

[82]本明細書に記載される組成物および方法の実施形態において、MPC-0767の薬学的に許容される塩は、メシリ酸塩である。したがって、実施形態において、本開示は、その治療を必要とする対象、好ましくはヒト対象におけるがんを治療する方法であって、対象に、MPC-0767のメシリ酸塩の有効量を投与するステップを含む、方法を提

10

20

30

40

50

供する。実施形態において、M P C - 0 7 6 7 のメシル酸塩は、医薬組成物の形態である。実施形態において、医薬組成物は、シクロデキストリンを含まない。M P C - 0 7 6 7 およびその塩を含む医薬組成物および製剤は、下記でさらに詳細に記載される。

【0047】

[83] M P C - 0 7 6 7 を用いてがんを治療する単剤療法および併用療法の方法の両方が、本開示によって企図される。併用療法については、下記で論じられる。M P C - 0 7 6 7 単剤療法の文脈において、すべてではないがいくつかの実施形態において、治療を必要とする対象は、「標準ケア」もしくは第1選択治療剤を用いる治療に対して非応答性もしくは不応性であるか、それでの治療の後に再発したがんを有する対象である。この文脈において、用語「非応答性」および「不応性」は、本明細書において交換可能に使用され、例えば、1つまたは複数の固体腫瘍のサイズを安定させるまたは低減させるため、腫瘍進行を減速させるため、新たな腫瘍転移の発生率を予防する、低減させるまたは減少させるため、あるいはがんに関連する1つまたは複数の症状を軽減させるために、臨床的に適正ではないような、療法に対する対象の応答を指す。特定の薬物療法に対して不応性であるがんは、薬剤抵抗性がんとして記載されることもある。がんのための標準療法において、不応性がんは、能動的治療にもかかわらず進行中の疾患を含むのに対し、「再発性」がんは、任意の現在の療法の非存在下であるが初期療法の成功後に進行するがんを含む。

10

【0048】

[84] したがって、実施形態において、対象は、1つまたは複数の「標準ケア」治療剤を用いる療法の1つまたは複数の以前のレジメンを受けた対象である。そのような事例において、対象のがんは、不応性または再発性とみなされ得る。実施形態において、がんは、プロテインキナーゼ阻害剤(P K I)を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、下記のキナーゼの内の1つまたは複数に対して標的とされるP K Iを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している：ブレークポイントクラスター領域-アベルソン(B C R - A B L)、B急速加速線維肉腫(B - R A F)、上皮性増殖因子受容体(E G F R)、ヒト上皮性増殖因子受容体2(H E R 2)、f m s様チロシンキナーゼ3(F L T 3)、ヤヌスキナーゼ2(J A K 2)、間葉上皮転移因子(M E T)、および未分化リンパ腫キナーゼ(A L K)。実施形態において、がんは、E G F R、H E R 2およびF L T 3の内の1つまたは複数に対して標的とされるP K Iを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、B C R - A B L、B - R A F、J A K 2、M E TおよびA L Kの内の1つまたは複数に対して標的とされるP K Iを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。

20

【0049】

[85] 実施形態において、がんは、F L T 3 に対して標的とされるP K Iを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、E G F RまたはH E R 2に対して標的とされるP K Iを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、エルロチニブ、アファチニブ、ラバチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 からなる群から選択される治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、ギルテリチニブ、タンデュチニブ、クレノラニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリンおよびキザルチニブからなる群から選択される治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発するものである。実施形態において、がんは、F L T 3 における1つまたは複数の活性化突然変異によって特徴付けられる急性骨髓性白血病(AML)である。実施形態において、F L T 3 における1つまたは複数の活性化突然変異は、エクソン14またはエクソン15におけるF L T 3 内部タンデム重複(I T D)突然変異、F L T 3 D 8 3 5での点突然変異、I 8 3 6での点突然変異、F L T 3 N 6 7 6 Kでの点突然変異およびゲートキー-パー残基における点突然変異F 6 9 1 Lから選択される。実施形態において、F L T 3 における1つまたは複数の活性化突然変異は、F L T 3 I T D突然変異である。実施形

30

40

50

態において、AMLは、シタラビン、ダウノルビシンおよびミドスタウリンの内の1つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。AMLに関係する追加の実施形態を下記で記載する。

【0050】

[86]実施形態において、がんは、5'アザシチジンまたはデシタビンを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。実施形態において、がんは、シタラビン単独またはアントラサイクリンと組み合わせたシタラビンを用いる治療に対して不応性であるか、または治療後に再発している。

【0051】

[87]実施形態において、治療を必要とする対象は、がんが、EGFRおよびHER2から選択されるプロテインキナーゼに1つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる対象である。実施形態において、本明細書に記載される方法によって治療されるがんは、EGFRまたはHER2の過剰発現によって特徴付けられる。実施形態において、がんは、1つもしくは複数のEGFR ins 20 突然変異、または1つもしくは複数のHER2 ins 20 突然変異、あるいは両方によって特徴付けられる非小細胞肺がん(NSCLC)である。

【0052】

[88]実施形態において、EGFRにおける1つまたは複数の活性化突然変異は、ゲートキーパー突然変異T790Mを含有し得るか、または含有し得ないL858Rからなる群から選択される。実施形態において、EGFR突然変異は、エクソン20挿入突然変異(ins 20)から選択される。実施形態において、EFGR ins 20 突然変異は、E746_A750del、D761_E762insEAFAQ、A763_Y764insFQEAE、Y764_V765insHH、M766_A767insAI、A767_V769dupASV、A767_S768insTLA、S768_D770dupSVD、S768_V769insVAS、S768_V769insAWT、V769_D770insASV、V769_D770insGV、V769_D770insCV、V769_D770insDNV、V769_D770insGSV、V769_D770insGVV、V769_D770insMASVD、D770_N771insSVD、D770_N771insNPG、D770_N771insAPW、D770_N771insD、D770_N771insDG、D770_N771insG、D770_N771insGL、D770_N771insN、D770_N771insDPH、D770_N771insSVP、D770_N771insSVG、D770_N771insMATP、delN770insGY、N771_PinsH、N771_P772insN、A771_H773dupNPH、delN771insGW、delN771insGF、P772_H773insPR、P772_H773insYNP、P772_H773insX、P772_H773insDPH、P772_H773insDNP、P772_H773insGV、P772_H773insN、P772_H773insV、H773_V774insNPH、H773_V774insGNPH、H773_V774insdupHV、H773_V774insG、H773_V774insGHおよびV774_C775insHVの内の1つまたは複数から選択される。

【0053】

[89]実施形態において、HER2における1つまたは複数の活性化突然変異は、ins 20 突然変異から選択される。実施形態において、HER2 ins 20 突然変異は、A775_G776insYVMA、G776>VC、G776_V777insCGおよびP781_Y782insGSPから選択される。

【0054】

[90]実施形態において、対象は、胃がん、結腸がん、前立腺がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん(NSCLC)、卵巣がん、リンパ腫、急性骨髓性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、多発性骨髓腫、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、慢性骨髓性

10

20

30

40

50

白血病、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髓芽腫、黒色腫、乳がんおよび膵臓がんからなる群から選択されるがんに対する不応性またはその再発を有する対象である。

【0055】

[91]実施形態において、対象は、急性顆粒球性白血病、急性リンパ球性白血病、急性骨髓性白血病(AML)、副腎皮質癌、副腎腫瘍、虫垂がん、B細胞リンパ腫、膀胱癌、脳腫瘍、乳癌、子宮頸癌、子宮頸部過形成、絨毛癌、慢性顆粒球性白血病、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髓性白血病(CML)、結腸直腸癌、子宮内膜癌、食道癌、本態性血小板増加症、胆嚢がん、胃がん、胃腸がん、尿生殖器癌、神経膠腫、ヘアリー細胞白血病、頭頸部癌、肝細胞癌、ホジキンリンパ腫、カポジ肉腫、白血病、肺癌、悪性カルチノイド癌、悪性高カルシウム血症、悪性黒色腫、悪性膵臓インスリノーマ、マントル細胞リンパ腫、中皮腫、多発性骨髓腫、菌状息肉腫、骨髄増殖性新生物、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、骨肉腫、卵巣がん、卵巣癌、膵臓癌、陰茎がん、下垂体腫瘍、真性赤血球増加症、原発性マクログロブリン血症、原発性骨髓線維症、前立腺癌、腎細胞癌、横紋筋肉腫、肉腫、皮膚がん、小細胞肺癌、軟部肉腫、胃癌、T細胞リンパ腫、精巣がん、精巣癌、甲状腺癌、甲状腺腫瘍およびウイルムス腫瘍からなる群から選択されるがんに対する不応性またはその再発を有する対象である。

10

【0056】

[92]本明細書に記載される方法に従って、「対象」は、哺乳動物を含む。哺乳動物は、例えば、任意の哺乳動物、例えば、ヒト、靈長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであることができる。好ましくは、対象は、ヒトである。用語「患者」は、ヒト対象を指す。

20

併用療法

[93]本開示は、併用療法を含む方法も提供する。本明細書において使用される場合、「併用療法」または「共同療法」は、MPC-0767および追加の活性剤の共同作用からの有益な効果を提供するように意図された治療レジメンの一部として、治療有効量のMPC-0767または薬学的に許容されるその塩と、本明細書において「活性医薬成分」(「API」)とも称される、少なくとも1つの追加の活性剤との投与を含む。以下に記載される実施形態に従って、「追加のAPI」は、MPC-0767との併用療法レジメンで投与される少なくとも1つの追加のAPIを称すると理解される。加えて、以下に記載される2つ以上の追加のAPIを、レジメンにおいて利用し得ることが理解される。用語「併用療法」または「併用療法レジメン」は、意図または予測されなかつた有益な効果を偶然におよび恣意的にもたらす別個の単剤療法レジメンの一部として、2つ以上の治療用化合物の投与を包括するように意図されていない。

30

【0057】

[94]好ましくは、1つまたは複数の追加のAPIと組み合わせたMPC-0767を含む組成物の投与は、本明細書において論じられる通り、治療されている対象において相乗的な応答を提供する。この文脈において、用語「相乗的な」は、いずれかの単一療法単独の相加効果よりもさらに有効である組合せの效能を指す。

40

【0058】

[95]相乗効果は、以下でさらに詳細に論じられる通り、インビトロ腫瘍細胞株に対して、および全身性生存異種移植研究においての両方で、MPC-0767およびベネトクラックスの組合せによって例示される。他の例は、例えば、以下の実施例10の表1(ダウノルビシン、シタラビン、クレノラニブ、ソラフェニブ、ギルテリニブおよびベネトクラックス)、実施例15(三酸化ヒ素)、実施例17(5'アザシチジン)ならびに実施例20(トラメチニブ)において示されるように、5'アザシチジン、三酸化ヒ素(ATO)、シタラビン、アントラサイクリン(例えば、ダウノルビシン)、FLT3チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、クレノラニブおよびギルテリニブ)、EZH2阻害剤およびRas/Raf/Mek/Erk経路阻害剤(例えば、トラメチニブ)と組み合わせるMPC-0767の相乗的活性を含む。

50

【0059】

[96]本開示に従う併用療法の相乗効果は、より低い投薬量、ならびに／または組合せ外のその用量および／もしくは頻度と比較した、組合せ内の少なくとも1つの作用物質の頻度の少ない投与の使用を可能にすることができる。組合せの追加の有益な効果は、単独で組み合わせたいずれかの療法（単剤療法とも称される）の使用に関連する有害なまたは望ましくない副作用の忌避または低減において現れることができる。

【0060】

[97]併用療法の文脈において、MPC-0767組成物の投与は、1つまたは複数の追加の活性剤またはAPIの投与と同時または連続であってよい。別の実施形態において、併用療法の異なる成分の投与は、異なる頻度であってよい。

10

【0061】

[98]いくつかの態様において、併用療法は、患者の内因性免疫系の抗腫瘍細胞毒性活性を強化する治療剤と組み合わせたMPC-0767組成物の投与を包括する。そのような薬剤は、例えば、ナチュラルキラー細胞および／または細胞毒性T細胞の抗腫瘍活性を強化することによって、作用し得る。任意の特定の理論によって拘束されないが、下記に提示されるデータは、MPC-0767が、がん細胞株および原発性がん細胞の両方における細胞表面のPD-L1発現を低減させ、がん細胞に対するT細胞活性化の増大につながることを示す。さらに、MPC-0767治療は、がん細胞をT細胞媒介性細胞毒性に対して感受性にする。したがって、実施形態において、本開示は、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、例えば、プログラム死1(PD-1)受容体および／またはそのリガンド(PD-L1/2)が関与するチェックポイントシグナリング経路の阻害剤と組み合わせたMPC-0767組成物を投与することによってがんを治療するための方法を提供し、T細胞またはナチュラルキラー細胞を会合する多重特異性を有する治療抗体またはそのフラグメントを含み得る。実施形態において、これらは、二重特異性抗体、BiTE(二重特異性T細胞会合剤)、scBstaFv(单鎖二重特異性タンデムフラグメント可変)、bsscFv(二重特異性单鎖Fv)、BiKE(二重特異性キラー細胞会合剤)、DART(二重親和性再標的化)、TandAb(タンデムダイアボディ)、scrb(单鎖Fvトリプルボディ)、BIf(二重特異性scFv免疫拡散)、およびDVD-Ig(二重可変ドメイン免疫グロブリン)を含み得る。

20

【0062】

[99]実施形態において、本開示は、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、例えば、CD3およびCD19(プリンサイト、MGD011)、CD3およびBCMA(EM801)またはCD3およびCD20(REGN1979)に対する二重特異性治療抗体またはそのフラグメントと組み合わせたMPC-0767組成物を投与することによって血液がんを治療するための方法を提供する。がんがAMLである実施形態において、二重特異性治療抗体またはそのフラグメントは、CD3およびCD33(AMG-330、AMG-673、AMV-654)、CD3およびCD123(MGD006/S80880、JNJ-63709178)、CD3およびCLL-1、またはCD3およびWT1を標的とするものを包括し得る。非小細胞肺がん(NSCLC)および乳がんを含む固形腫瘍の文脈において、二重特異性治療抗体またはそのフラグメントは、CD3およびEGFR(EGFRBi-aATC)、CD3およびHER2(エルツマキソマブ)、またはCD3およびEpCAM(カツマキソマブ、MT110/AMG 110/ソリトマブ)を標的とするものを包括し得る。

30

【0063】

[100]実施形態において、追加のAPIは、MPC-0767組成物との共投与のために、単一剤形で製剤化され得る。追加のAPIはまた、MPC-0767を含む剤形とは別個に投与されてもよい。追加の活性剤がMPC-0767とは別個に投与される場合、これは、同じもしくは異なる投与ルートによって、および／または同じもしくは異なる時間であることができる。

40

【0064】

50

[101] 実施形態において、M P C - 0 7 6 7との併用療法で使用するための追加のA P Iは、化学療法剤、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、C T L A - 4 阻害剤、B c l - 2 経路阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、E Z H 2 阻害剤、三酸化ヒ素（A T O）、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤（D N M T）から選択される。

【0 0 6 5】

[102] 実施形態において、化学療法剤は、白金ベースの抗新生物剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ヌクレオシド代謝阻害剤、アルキル化剤、挿入剤、チューブリン結合剤、D N A 修復の阻害剤、およびそれらの組合せである。実施形態において、化学療法剤は、ドセタキセル、カルボプラチニン、シスプラチニンおよびペメトレキセドから選択される。

10

【0 0 6 6】

[103] 実施形態において、P K Iは、E G F R またはH E R 2を標的とするP K Iである。実施形態において、P K Iは、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6、ならびにそれらの組合せから選択される。

【0 0 6 7】

[104] 実施形態において、F L T 3 阻害剤は、クレノラニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される。

[105] 実施形態において、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、P D - 1 およびそのリガンドのP D - L 1 / 2 のシグナリングを阻害する薬剤であり、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ（T e n e c t r i q（登録商標）、M P D L 3 2 8 0 A）、アベルマブ（M S B 0 0 1 0 7 1 8 C）、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、セミプリマブ（R E G N 2 8 1 0）、デュルバルマブ（M E D I - 4 7 3 6）、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ（O p d i v o（登録商標）、B M S - 9 3 6 5 5 8）、ペンプロリズマブ（K e y t r u d a（登録商標）、M K - 3 4 7 5）およびS H R - 1 2 1 0 から選択される。

20

【0 0 6 8】

[106] 実施形態において、C T L A - 4 阻害剤は、イピリムマブ（Y e r v o y（登録商標））である。

[107] 実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、A T - 1 0 1（ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2、A 1 1 5 5 4 6 3、A 1 2 1 0 4 7 7、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 およびW E H I - 5 3 9 から選択される。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、B C L 2、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 から選択される。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、ベネトクラックスである。実施形態において、B c l - 2 経路阻害剤は、T W - 3 7（W a n g ら、J M e d C h e m . 2 0 0 6 年 1 0 月 1 9 日；4 9 (2 1) : 6 1 3 9 ~ 4 2 ）およびH A 1 4 - 1（W a n g ら、P r o c N a t l A c a d S c i U S A . 2 0 0 0 年 1 月 2 0 日；9 7 (1 3) : 7 1 2 4 ~ 9 ）から選択される。

30

40

【0 0 6 9】

[108] 実施形態において、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤は、ベムラフェニブ、ソラフェニブまたはダプラフェニブ等のR a f 阻害剤、A Z D 6 2 4 4（セルメチニブ）、P D 0 3 2 5 9 0 1、G S K 1 1 2 0 2 1 2（トラメチニブ）、U 0 1 2 6 - E t O H、P D 1 8 4 3 5 2、R D E A 1 1 9（ラファメチニブ）、P D 9 8 0 5 9、B I X 0 2 1 8 9、M E K 1 6 2（ビニメチニブ）、A S - 7 0 3 0 2 6（ピマセルチブ）、S L - 3 2 7、B I X 0 2 1 8 8、A Z D 8 3 3 0、T A K - 7 3 3、コビメチニブまたはP D 3 1 8 0 8 8 等のM E K 阻害剤、およびL Y 3 2 1 4 9 9 6、B V D - 5 2 3 またはG D C - 0 9 9 4 等のE R K 阻害剤から選択される。

50

【0070】

[109]実施形態において、EZH2阻害剤は、EPZ6438、CPI-1205、GSK343、GSK2816126、MAK-683およびPF-06821497から選択される。

【0071】

[110]実施形態において、MPC-0767との併用療法で使用するための追加のAPIは、三酸化ヒ素(ATO)である。

[111]実施形態において、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤(DNMT)は、5'アザシチジンである。

【0072】

[112]実施形態において、MPC-0767との併用療法で使用するための追加のAPIは、CTLA-4阻害剤、HDAC阻害剤、Imid、抗VEGFR抗体等のVEGF阻害剤、エベロリムスまたはテムシロリムス等のmTOR阻害剤、DNAメチル化阻害剤、ステロイドホルモンアゴニストまたはアンタゴニスト、代謝酵素阻害剤、プロテアソーム阻害剤、抗CD20抗体、アデノシン受容体2Aアンタゴニスト、tol11受容体アゴニストまたはアンタゴニスト、および免疫賦活性サイトカインから選択される。

10

【0073】

[113]実施形態において、MPC-0767との併用療法で使用するための追加のAPIは、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサンtron、イダルビシンおよびシタラビン、ならびにそれらの組合せから選択される。実施形態において、追加のAPIは、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、追加のAPIは、ベネットクラックスである。

20

【0074】

[114]実施形態において、MPC-0767との併用療法で使用するための追加のAPIは、mTOR経路の阻害剤、PI3K阻害剤、デュアルPI3K/mTOR阻害剤、SRC阻害剤、VEGF阻害剤、ヤヌスキナーゼ(JAK)阻害剤、Raf阻害剤、Erk阻害剤、Ras/Raf/MEK/ERK経路阻害剤、Akt阻害剤、ファルネシルトランスクレオチド阻害剤、c-MET阻害剤、ヒストン調節阻害剤、抗有糸分裂剤、チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)、ポリエーテル抗生物質、CTLA-4阻害剤、多剤耐性排出阻害剤、多剤耐性排出阻害剤、およびインターロイキン-2(IL-2)等の治療サイトカインから選択される。

30

【0075】

[115]実施形態において、mTOR阻害剤は、ラパマイシン(シロリムスとも称される)、エベロリムス、テムシロリムス、リダフォロリムス、ウミロリムス、ゾタロリムス、AZD8055、INK128、WYE-132、Torin-1、ピラゾロピリミジンアナログのPP242、PP30、PP487、PP121、KU0063794、KU-BMCL-200908069-1、Wyeth-BMCL-200910075-9b、INK-128、XL388、AZD8055、P2281およびP529からなる群から選択される。例えば、Liura、Drug Disc Today Ther. Strategies., 6(2):47~55(2009)を参照されたい。

40

【0076】

[116]実施形態において、mTOR阻害剤は、トランス-4-[4-アミノ-5-(7-メトキシ-1H-インドール-2-イル)イミダゾ[5,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル]シクロヘキサンカルボン酸(OSI-027としても公知)、ならびにそれらの任意の塩、溶媒和物、水和物および他の物理的形状、結晶またはアモルファスである。US2007/0112005号を参照されたい。OSI-027は、参照によって本明細書に組み込まれるUS2007/0112005号に従って調製ができる。一実施形態において、mTOR阻害剤は、OXA-01である。例えば、WO2013/152342A1号を参照されたい。

50

【0077】

[117]実施形態において、PI3K阻害剤は、GS-1101(イデラリシブ)、GD-C0941(ピクチリシブ)、LY294002、BKM120(ブパリシブ)、PI-103、TGX-221、IC-87114、XL-147、ZSTK474、BYL719、AS-605240、PIK-75、3-メチルアデニン、A66、PIK-93、PIK-90、AZD6482、IPI-145(デュベリシブ)、TG100-115、AS-252424、PIK294、AS-604850、GSK2636771、BAY-80-6946(コパンリシブ)、CH5132799、CAY10505、PIK-293、TG100713、CZC24832およびHS-173からなる群から選択される。

10

【0078】

[118]実施形態において、デュアルPI3K/mTOR阻害剤は、GDC-094、WAY-001、WYE-354、WAY-600、WYE-687、Wyeth-BMC-L-200910075-16b、Wyeth-BMCL-200910096-27、KU0063794およびKUBMCL-200908069-5、NVP-BEZ235、XL-765、PF-04691502、GDC-0980(アピトリシブ)、GSK1059615、PF-05212384、BGT226、PKI-402、VS-558ならびにGSK2126458からなる群から選択される。例えば、参照によって本明細書に組み込まれる、Liul、Drug Disc. Today Ther. Strategic., 6(2):47~55(2009)を参照されたい。

20

【0079】

[119]実施形態において、mTOR経路阻害剤は、mTOR経路における発現レベルもしくは活性またはタンパク質(またはタンパク質をコードする核酸)に結合および阻害する、ポリペプチド(例えば、抗体またはそのフラグメント)または核酸(例えば、二本鎖低分子干渉RNA、短ヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ロックド核酸またはアブタマー)である。例えば、ポリペプチドまたは核酸は、mTOR複合体1(mTORC1)、mTORの調節関連タンパク質(Raptor)、SEC13タンパク質8による哺乳動物致死(MLST8)、40kDaのプロリンリッチAkt基質(PRAS40)、DEPDメイン含有mTOR-相互作用タンパク質(DEPTOR)、mTOR複合体2(mTORC2)、ラパマイシン非感受性mTORコンパニオン(RICTOR)、Gタンパク質ベータサブユニット様(GL)、哺乳動物ストレス活性化プロテインキナーゼ相互作用タンパク質1(mSIN1)、パキシリソ、RhoA、Ras関連C3ボツリヌス毒素基質1(Rac1)、細胞分裂制御タンパク質42ホモログ(Cdc42)、プロテインキナーゼC(PKC)、セリン/トレオニンプロテインキナーゼAkt、ホスホイノシチド3-キナーゼ(PI3K)、p70S6K、Ras、および/もしくは真核性翻訳開始因子4E(eIF4E)結合タンパク質(4EBPs)、またはこれらのタンパク質の1つをコードする核酸を阻害する。

30

【0080】

[120]実施形態において、SRC阻害剤は、ボスチニブ、サラカチニブ、ダサチニブ、ポナチニブ、KX2-391、XL-228、TG100435/TG100855およびDCC2036からなる群から選択される。例えば、Pulsら、Oncologics t. 2011年5月; 16(5):566~578を参照されたい。一実施形態において、SRC阻害剤は、SRCタンパク質の発現レベルもしくは活性またはSRCタンパク質をコードする核酸に結合および阻害する、ポリペプチド(例えば、抗体またはそのフラグメント)あるいは核酸(例えば、二本鎖低分子干渉RNA、短ヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、ロックド核酸またはアブタマー)である。

40

【0081】

[121]実施形態において、VEGF阻害剤は、アキシチニブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ、レンバチニブ、モテサニブ、パゾパニブ、レゴラフェニブ、ソラフェニブおよびスニチニブから選択される。実施形態において、VEGF阻害剤は、VEGFタンパク質

50

、 V E G F レポータータンパク質もしくはこれらのタンパク質の 1 つをコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（例えば、二本鎖低分子干渉 R N A 、短ヘアピン R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。例えば、 V E G F 阻害剤は、可溶性 V E G F 受容体（例えば、可溶性 V E G F - C / D 受容体（ s V E G F R - 3 ））である。

【 0 0 8 2 】

[122] 実施形態において、 J A K 阻害剤は、ファシチニブ、ルキソリチニブ、バリシチニブ、 C Y T 3 8 7 (C A S 番号 1 0 5 6 6 3 4 - 6 8 - 4) 、レスタウルチニブ、パクリチニブおよび T G 1 0 1 3 4 8 (C A S 番号 9 3 6 0 9 1 - 2 6 - 8) から選択される。
10 一実施形態において、 J A K 阻害剤は、 J A K (例えば、 J A K 1 、 J A K 2 、 J A K 3 または T Y K 2) もしくは J A K タンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（例えば、二本鎖低分子干渉 R N A 、短ヘアピン R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。

【 0 0 8 3 】

[123] 実施形態において、 R a f 阻害剤は、 P L X 4 0 3 2 (ベムラフェニブ) 、ソラフェニブ、 P L X - 4 7 2 0 、 G S K 2 1 1 8 4 3 6 (ダブラフェニブ) 、 G D C - 0 8 7 9 、 R A F 2 6 5 、 A Z 6 2 8 、 N V P - B H G 7 1 2 、 S B 9 0 8 8 5 、 Z M 3 3 6 3 7 2 、 G W 5 0 7 4 、 T A K - 6 3 2 、 C E P - 3 2 4 9 6 および L G X 8 1 8 (エンコラフェニブ) から選択される。実施形態において、 R a f 阻害剤は、 R a f (例えば、 A - R a f 、 B - R a f または C - R a f) もしくは R a f タンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（例えば、二本鎖低分子干渉 R N A 、短ヘアピン R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。
20

【 0 0 8 4 】

[124] 実施形態において、 E R K 阻害剤は、 L Y 3 2 1 4 9 9 6 、 B V D - 5 2 3 および G D C - 0 9 9 4 から選択される。

[125] 実施形態において、 R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤は、上述した R a f 阻害剤または E r K 阻害剤である。実施形態において、 R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤は、 A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ) 、 P D 0 3 2 5 9 0 1 、 G S K 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ) 、 U 0 1 2 6 - E t O H 、 P D 1 8 4 3 5 2 、 R D E A 1 1 9 (ラファメチニブ) 、 P D 9 8 0 5 9 、 B I X 0 2 1 8 9 、 M E K 1 6 2 (ビニメチニブ) 、 A S - 7 0 3 0 2 6 (ピマセルチブ) 、 S L - 3 2 7 、 B I X 0 2 1 8 8 、 A Z D 8 3 3 0 、 T A K - 7 3 3 、コビメチニブおよび P D 3 1 8 0 8 8 から選択される M E K 阻害剤である。実施形態において、 M E K 阻害剤は、 M E K (例えば、 M E K - 1 、 M E K - 2) もしくは M E K タンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（例えば、二本鎖低分子干渉 R N A 、短ヘアピン R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。
30 40

【 0 0 8 5 】

[126] 実施形態において、 A k t 阻害剤は、 M K - 2 2 0 6 、 K R X - 0 4 0 1 (ペリフォシン) 、 G S K 6 9 0 6 9 3 、 G D C - 0 0 6 8 (イパタセルチブ) 、 A Z D 5 3 6 3 、 C C T 1 2 8 9 3 0 、 A - 6 7 4 5 6 3 、 P H T - 4 2 7 から選択される。実施形態において、 A k t 阻害剤は、 A k t (例えば、 A k t - 1 、 A k t - 2 、 A k t - 3) もしくは A k t タンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）または核酸（例えば、二本鎖低分子干渉 R N A 、短ヘアピン R N A 、マイクロ R N A 、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。
50

【0086】

[127]実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、L B 4 2 7 0 8 またはティピファニブから選択される。一実施形態において、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤は、ファルネシルトランスフェラーゼもしくはファルネシルトランスフェラーゼタンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント）あるいは核酸（例えば、二本鎖低分子干渉RNA、短ヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）である。

【0087】

[128]実施形態において、c-MET阻害剤は、クリゾチニブ、チバンチニブ、カボザンチニブ、フォレチニブから選択される。一実施形態において、c-MET阻害剤は、c-METもしくはc-METタンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド（例えば、抗体またはそのフラグメント、オナルツズマブによって例示される）あるいは核酸（例えば、二本鎖低分子干渉RNA、短ヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー）あるいはフィクラツズマブもしくはリロツムマブ等のHGFリガンドである。

10

【0088】

[129]実施形態において、ヒストン調節阻害剤は、アナカルド酸、C 6 4 6 、M G 1 4 9（ヒストンアセチルトランスフェラーゼ）、G S K J 4 H c 1（ヒストンデメチラーゼ）、MAK-683（PRC2阻害剤）、B I X 0 1 2 9 4（ヒストンメチルトランスフェラーゼ）、MK 0 6 8 3（ボリノスタット）、M S 2 7 5（エンチノスタット）、L B H 5 8 9（パノビノスタット）、トリコスタチンA、M G C D 0 1 0 3（モセチノスタット）、タスキニモド、T M P 2 6 9、ネクスツラスタットA、R G 2 8 3 3およびP D X 1 0 1（ベリノスタット）から選択される。実施形態において、ヒストン調節阻害剤は、G S K 3 4 3、E P Z 6 4 3 8（タゼメトスタット）、C P I - 1 2 0 5、G S K 2 8 1 6 1 2 6およびP F - 0 6 8 2 1 4 9 7から選択されるE Z H 2阻害剤である。

20

【0089】

[130]実施形態において、抗有糸分裂剤は、グリセオフルビン、酒石酸ビノレルビン、パクリタキセル、ドセタキセル、ピンクリスチニブ、ビンプラスチニブ、エポチロンA、エポチロンB、A B T - 7 5 1、C Y T 9 9 7（レキシブリニン）、酒石酸ビンフルニン、オスプレタブリニブ、G S K 4 6 1 3 6 4、O N - 0 1 9 1 0（リゴサチニブ）、R o 3 2 8 0、B I 2 5 3 6、N M S - P 9 3 7、B I 6 7 2 7（ボラセルチニブ）、H M N - 2 1 4およびM L N 0 9 0 5から選択される。

30

【0090】

[131]実施形態において、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は、ヴォトリエント、アキシチニブ、ボルテゾミブ、ボスチニブ、カーフィルゾミブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ダサチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、ニロチニブ、ペガブタニブ、ポナチニブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、トラメチニブ、バンデタニブ、ベムラフェニブおよびビスマデギブから選択される。

40

【0091】

[132]一実施形態において、ポリエーテル抗生物質は、モネンシンナトリウム、ナイジエリシン、バリノマイシン、サリノマイシンから選択される。

[133]実施形態において、C T L A - 4阻害剤は、トレメリムマブおよびイピリムマブから選択される。

【0092】

[134]実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、チェックポイント阻害剤である。これらの化合物を用いる治療は、免疫応答に対するチェックおよびバランスとして役立つ分子を標的とすることによって動作する。これらの阻害分子をブロックすること

50

、または代替として、刺激分子を活性化することにより、これらの治療は、既存の抗がん免疫応答を引き出すまたは強化するように設計される。実施形態において、チェックポイント阻害剤は、抗CD27抗体、抗B7-H3抗体、抗KIR抗体、抗LAG-3抗体、抗4-1BB/CD137抗体、抗GITR抗体（例えば、TRX518、MK-4166）、ペンプロリズマブ（Keytruda（商標）、PD-1抗体）、MPDL3280A（PD-L1抗体）、バルリルマブ（CDX-1127、抗CD27抗体）、MGA217（B7-H3を標的とする抗体）、リリルマブ（KIR抗体）、BMS-986016（LAG-3抗体）、ウレルマブ（4-1BB/CD137抗体）、抗TIM3抗体、MEDI-0562（OX40抗体）、SEA-CD40（抗CD40抗体）、トレメリムマブ（抗CTL4抗体）、抗OX40抗体および抗CD73抗体等の抗体から選択されてよい。実施形態において、チェックポイント阻害剤は、CD73の小分子阻害剤から選択される（例えば、Cancer Immunol Res 2016; 4(11 Suppl) : Abstract nr PR10に記載される通り）。実施形態において、チェックポイント阻害剤は、バルリルマブ、MGA217、リリルマブ、BMS-986016、ウレルマブ、MEDI-0562、SEA-CD40、TRX518またはMK-4166から選択される。
10

【0093】

[135]実施形態において、追加のAPIは、オラパリブ、ルカパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、CEP-9722およびCEP-8983から選択される、DNA修復阻害剤である。
20

【0094】

[136]実施形態において、追加のAPIは、ddAC、パノビノstatt、エキセメスタン、レトロゾール、エサーチニブ、メレスチニブ、モセチノstatt、エンチノstatt、モトリモッド、イブルチニブ、レナリドマイド、イデラリシブ、エンザルタミド、プレドニゾン、デキサメタゾン、ビンフルニン、ボリノstatt、ガルニセルチブ、ベンダムスチン、オキサリプラチン、ロイコボリン、グアデシタбин、トラメチニブ、ベムラフェニブ、ダカルバジン、アパチニブ、ポマリドマイド、カーフィルゾミブ、ソラフェニブ、5-フルオロウラシル、CB-839、CB-1158、GDC-0919、LXH254、AZD4635、AZD9150、PLX3397、LCL161、PBF-509、Sym004、トラスツズマブ、オビヌツズマブ、B-701、ウトミルマブ、リツキシマブ、NKTR-214、PEGインターフェロン2A、RO7009789、MED19447、MK-1248、LY2510924、ARRY-382、MED10562、LAG525、NIS793、GWN323、JTX-2011、TSR-022およびREGN3767から選択される。
30

【0095】

[137]実施形態において、追加のAPIは、治療が、がんの特異的遺伝子、タンパク質、またはがんの成長および生存に寄与する組織環境を標的とする、標的療法に向けられる。この種類の治療は、健康な細胞への損傷を限定しながら、がん細胞の成長および広がりをブロックする。実施形態において、少なくとも1つの追加のAPIは、治療が、新たな血管を作製するプロセスである血管新生を停止することに焦点を当てる、抗血管新生療法に向けられる。腫瘍は、成長し広がるために血管によって送達される栄養素を必要とするため、抗血管新生療法の目標は、腫瘍を「飢えさせる」ことである。1つの抗血管新生薬、ベバシズマブ（アバスチン）は、転移性腎癌を持つ人々について腫瘍成長を減速することが示された。インターフェロンと組み合わせたベバシズマブは、腫瘍成長および広がりを減速させる。
40

【0096】

[138]実施形態において、追加のAPIは、がんと闘うための体の自然な防衛を引き上げるように設計される、生物学的療法とも呼ばれる免疫療法に向けられる。これは、免疫系機能を、改善させる、標的とするまたは修復するために、体によってまたは実験室でのいずれかで作製された材料を使用する。例えば、インターロイキン-2（IL-2）は、
50

腎臓がんを治療するために使用された薬物、ならびにAM0010およびインターロイキン-15である。これらは、白血球によって生成され、腫瘍細胞の破壊を含む免疫系機能において重要な、サイトカインと呼ばれる細胞ホルモンである。アルファ-インターフェロンは、広がった腎臓がんを治療するために使用される別の種類の免疫療法である。インターフェロンは、がん細胞の表面上のタンパク質を変化させ、それらの成長を減速させると思われる。進行性腎臓がんを持つ患者のための、化学療法と組み合わせたIL-2およびアルファ-インターフェロンの多くの併用療法は、IL-2またはインターフェロン単独よりも有効である。

【0097】

[139]実施形態において、追加のAPIは、腫瘍特異的または腫瘍関連抗原に対する免疫応答を導出して、これらの抗原を担持するがん細胞を免疫系が攻撃するのを促すように設計される、がんワクチンである。実施形態において、がんワクチンは、AGS-003、DCVax、NY-ESO-1、または患者のがん細胞に由来する個別化ワクチンである。

10

【0098】

[140]実施形態において、追加のAPIは、がん細胞を攻撃するように免疫系を活性化するために使用される、組換えタンパク質等の免疫刺激剤である。実施形態において、免疫刺激剤は、デネニコキン（組換えIL-21）である。

20

【0099】

[141]実施形態において、追加のAPIは、がん細胞の排除を促すように免疫系を変調する小分子である。実施形態において、小分子は、エパカドスタッフもしくはナボキシモド（いずれもIDO阻害剤）、またはPLX3397（CSF-1Rの阻害剤）である。

20

【0100】

[142]実施形態において、追加のAPIは、患者から取り出され、遺伝的に修飾または化学物質で処理されてその活性を強化し、次いで、免疫系の抗がん応答を改善させるという目標で患者に再導入された、患者自身の免疫細胞であってよい。

30

【0101】

[143]「併用療法」は、非薬物療法（例えば、手術または放射線治療）とさらに組み合わせた、MPC-0767の投与も内包する。併用療法が非薬物治療をさらに含む場合、非薬物治療は、治療用化合物および非薬物治療の組合せの共同作用からの有益な効果が達成される限り、任意の好適な時間に行われてよい。例えば、適切な事例において、有益な効果は、非薬物治療が治療用化合物の投与から一時的に、おそらく数日間またはさらには数週間、除去される場合、依然として達成される。

30

【0102】

[144]非薬物治療は、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、抗エストロゲン療法、遺伝子療法、手術（例えば、根治的腎摘出術、部分的腎摘出術、腹腔鏡およびロボット手術）、高周波アブレーションおよび冷凍アブレーションから選択され得る。例えば、非薬物療法は、卵巣の除去（例えば、体内のエストロゲンのレベルを低減させるため）、胸腔穿刺（例えば、胸部から流体を除去するため）、穿刺（例えば、腹部から流体を除去するため）、血管筋腫を除去するもしくは収縮させるための手術、肺移植（および場合により移植による感染症を予防するために抗生素質を用いる）、または酸素療法（例えば、両方の鼻孔に置かれた2つの小型プラスチックチューブもしくはプロングを含有する鼻カニューレを通して、鼻および口に被せて取り付けたフェイスマスクを通して、または経気管酸素療法とも呼ばれる首の前面を通って気管に挿入される小型チューブを通して）である。

40

診断および治療のためのバイオマーカーアッセイ

[145]実施形態において、本開示は、HSP90阻害剤を用いる処置に対するがんの感受性、特にMPC-0767に対する感受性を予測するために使用することができるバイオマーカーを提供する。この文脈において、「感受性」は、例えば、「がんの治療」という表題の以下の項に記載される、治療に対する応答、またはがんの治療に関する治療応答性を指す。MPC-0767などの抗がん療法に対する応答の文脈における用語「応答

50

性」、およびM P C - 0 7 6 7などの抗がん療法を用いる治療に対する感受性の文脈における用語「感受性」は、本明細書において交換可能に使用される。

【0103】

[146]実施形態において、本開示は、がんを処置するため、またはH S P 9 0 阻害剤を用いる処置に対するがんの応答性、特にM P C - 0 7 6 7に対する感受性を予測するための方法であって、M P C - 0 7 6 7 抵抗性または感受性の1つもしくは複数のバイオマーカーの状態を決定または受信するステップを含む、方法を提供する。例えば、本明細書に開示される通り、F L T 3 に活性化突然変異、特にF L T 3 - I T D 突然変異を抱えるA M L がん細胞は、M P C - 0 7 6 7 の細胞毒性活性に非常に感受性である。したがって、本開示は、A M L を処置するための方法、およびH S P 9 0 阻害剤を用いる処置に対する応答性、特にM P C - 0 7 6 7 に対しする感受性を予測するための方法であって、A M L のF L T 3 の状態を決定または受信するステップを含む、方法を提供する。
10

【0104】

[147]さらなる実施形態において、M P C - 0 7 6 7 抵抗性または感受性の1つもしくは複数のバイオマーカーは、正常もしくは野生型のF L T 3 の状態を有するA M L 細胞におけるN R A S またはK R A S の活性化突然変異である。この文脈において、用語「正常」および「野生型」は、正常な活性を有するタンパク質を產生する遺伝子の野生型アレルを指すために交換可能に使用される。本明細書に記載される通り、正常なF L T 3 の状態を有するA M L 細胞におけるN R A S またはK R A S の活性化突然変異は、がん細胞が、M P C - 0 7 6 7 を用いる処置に抵抗性である可能性があるが、M P C - 0 7 6 7 およびR a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を含む併用療法を用いる処置に応答性である可能性があることを示す。
20

【0105】

[148]さらなる実施形態において、M P C - 0 7 6 7 抵抗性または感受性の1つもしくは複数のバイオマーカーは、F L T 3 - I T D 突然変異またはF L T 3 チロシンキナーゼドメイン (F L T 3 - T K D) 突然変異である。

【0106】

[149]さらなる実施形態において、M P C - 0 7 6 7 抵抗性または感受性の1つもしくは複数のバイオマーカーは、K D M 6 A またはE Z H 2 である。本明細書に記載される通り、K D M 6 A の機能喪失突然変異は、がん細胞が、M P C - 0 7 6 7 を用いる処置に抵抗性である可能性があるが、M P C - 0 7 6 7 およびE Z H 2 阻害剤を含む併用療法を用いる処置に応答性である可能性があることを示す。実施形態において、E Z H 2 機能喪失突然変異は、M P C - 0 7 6 7 単剤療法に応答性であるがんにおいてもたらされると予測され、E Z H 2 機能獲得突然変異は、M P C - 0 7 6 7 単剤療法に抵抗性であるがんにおいてもたらされると予測される。
30

【0107】

[150]本開示は、M P C - 0 7 6 7 の細胞毒性活性へのがん細胞の高い感受性を示すバイオマーカーを提供する。実施形態において、本開示は、遺伝子をコードするポリヌクレオチド配列、例えば、F L T 3 、N R A S 、K R A S 、K D M 6 A およびE Z H 2 における1つまたは複数のバリエントの形態の遺伝子バイオマーカーを提供する。実施形態において、ポリヌクレオチドバリエントは、コードされるタンパク質におけるアミノ酸変化をもたらし得る。実施形態において、バイオマーカーは、遺伝子発現、例えば、m R N A またはタンパク質存在量、例えば、K R A S またはN R A S の発現レベルのマーカーである。
40

【0108】

[151]実施形態において、N R A S またはK R A S における1つもしくは複数の活性化突然変異は、K R A S のA 1 4 6 T およびG 1 3 D ; またはN R A S のQ 6 1 L 、Q 6 1 H およびG 1 2 D からなる群から選択されるアミノ酸変化をもたらす、R a s タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列における突然変異である。実施形態において、K R A S における1つまたは複数の活性化突然変異は、K R A S G 1 2 (V 、C 、S 、R 、D
50

、 N 、 A) 、 G 1 3 (D 、 C) 、 Q 2 2 K 、 Q 6 1 (H 、 L 、 R) および K 1 1 7 N A 1 4 6 (T / V) から選択され、ここで、文字の意味は、 I U P A C - I U B 生化学命名法委員会によって推奨される 1 文字アミノ酸記号を指す。

【 0 1 0 9 】

[152] 実施形態において、1つまたは複数のバリアントは、分子シグナリングまたは合成経路、例えば、R a s / R a f / M E K / E R K 経路、B c l - 2 経路またはヒストンメチルトランスフェラーゼ / デメチラーゼ経路の部分である遺伝子のポリヌクレオチド配列におけるバリアントである。

【 0 1 1 0 】

[153] 実施形態において、本明細書に記載される方法は、対象からのがん細胞の生物学的試料中における、本明細書において開示される1つまたは複数のバイオマーカーの存在を決定するステップを含み得る。上記で指摘されている通り、バイオマーカーは、ポリヌクレオチド配列における1つまたは複数のバリアントの形態の遺伝子バイオマーカーであり得、これは、コードされるタンパク質におけるアミノ酸変化をもたらし得る。したがって、本明細書に記載される方法は、ポリヌクレオチド配列における1つまたは複数のバリアントを検出するステップを含み得る。バリアントがタンパク質をコードする遺伝子のエクソンにある場合、バリアントは、がん細胞のゲノム D N A 中または R N A 中のいずれかで検出され得る。

【 0 1 1 1 】

[154] 実施形態において、方法は、1つまたは複数の遺伝子バイオマーカーの存在を検出するために対象の遺伝子型を決定するステップを含み得る。遺伝子型は、当技術分野で公知の技法、例えば、P C R に基づく方法、D N A シークエンシング、5' エキソヌクレアーゼ蛍光アッセイ、プローブハイブリダイゼーションによるシークエンシング、ドットプロット法、およびオリゴヌクレオチドアレイハイブリダイゼーション解析、例えば、ハイスループットまたは低密度アレイ技術（マイクロアレイおよび遺伝子チップとも称される）、ならびにそれらの組合せによって決定され得る。他の特異的な技法は、動的アレル特異的ハイブリダイゼーション、分子ビーコン、制限断片長多型（R F L P ）に基づく方法、フラップエンドヌクレアーゼに基づく方法、プライマー伸長法、5' - ヌクレアーゼに基づく方法、オリゴヌクレオチドリガーゼアッセイ、一本鎖高次構造多型アッセイ（S S C P ）、温度勾配ゲル電気泳動、変性高速液体クロマトグラフィー（H P L C ）、高分解能融解分析、D N A ミスマッチ結合法、キャピラリー電気泳動および次世代シークエンシング（N G S ）法を含み得る。S N P を検出するために使用することができるリアルタイムP C R 法は、例えば、T a q m a n または分子ビーコンに基づくアッセイ（米国特許第5,210,015号、同第5,487,972号、およびP C T W O 9 5 / 1 3 3 9 9号）を含む。ジェノタイピング技術はまた、例えば、A p p l i e d B i o s y s t e m s , I n c (F o s t e r C i t y , C A) 等の会社から市販されている。

【 0 1 1 2 】

[155] 実施形態において、遺伝子型は、直接手動シークエンシング、自動蛍光シークエンシング、一本鎖高次構造多型アッセイ（S S C P ）、クランプ変性ゲル電気泳動（C D G E ）、変性勾配ゲル電気泳動（D G G E ）、移動度シフト解析、制限酵素解析、ヘテロ二本鎖分析、化学的ミスマッチ切断（C M C ）およびR N a s e 保護アッセイから選択される方法によって決定され得る。

【 0 1 1 3 】

[156] 実施形態において、バイオマーカーの存在を検出する方法は、S N P 特異的プライマーのセットを対象からのがん細胞の試料から抽出されたD N A と接触させるステップ、プライマーをD N A に結合させるステップ、およびポリメラーゼ連鎖反応を使用してD N A の領域を含有するS N P を増幅するステップを含み得る。

【 0 1 1 4 】

[157] 実施形態において、本明細書に記載される方法は、コンピューターシステムにおいて、本明細書に記載される1つまたは複数のバイオマーカーについての患者の遺伝子型

10

20

30

40

50

を受信するステップを含み得る。一実施形態において、使用者は、コンピューターシステムに患者の遺伝子型を入力する。一実施形態において、患者の遺伝子型は、患者の遺伝子型の決定に使用される装置から直接受信される。

【0115】

[158]さらなる実施形態において、バイオマーカーは、遺伝子発現、例えば、mRNAまたはタンパク質存在量のマーカーであり得る。本明細書に記載されるバイオマーカーの遺伝子発現を検出するための適切な方法は、マイクロアレイ発現解析を含む方法、PCRに基づく方法、インサイチュハイブリダイゼーション、ノーザン免疫プロット法および関連するプローブハイブリダイゼーション技法、nCounter（登録商標）等の單一分子イメージング技術、またはRNA-seq（商標）（Life Technologies）およびSAGE technologies（商標）等の次世代シーケンシング方法、ならびに先述の組合せを含む。実施形態において、方法は、免疫組織化学的検査、質量分光光度法、フローサイトメトリー、酵素結合免疫吸着測定法、ウエスタン免疫プロット法および関連プローブハイブリダイゼーション技法、マルチプレックススイムノアッセイ（例えば、Luminex（登録商標）、Mesoscale（商標）Discovery、SIMOA（商標））、nCounter（登録商標）等の單一分子イメージング技術、ならびにSOMAscan（登録商標）等のアプタマーに基づくマルチプレックスプロテオミクス技術の内の1つまたは複数を含む適切な方法を使用するタンパク質発現の検出を含み得る。10

【0116】

[159]実施形態において、方法は、例えば生検の手順によって、治療を必要とする対象からがん細胞の生物学的試料を得るステップをさらに含み得る。この文脈において、生検の手順は、対象からのがん細胞またはがん細胞を含む組織の試料を抽出するステップを含む。生検は、例えば、切開生検、コア生検、または吸引生検、例えば、穿刺吸引として実施されてよい。20

【0117】

[160]実施形態において、方法は、全血からがん細胞の生物学的試料を得るステップをさらに含み得る。

急性骨髓性白血病（AML）

[161]AMLは、重大な満たされていない医学的必要性および限定期的な治療の選択肢を伴う造血器がんである。AMLにおける疾患の多様性に寄与し、新たな標的療法の開発における歴史的な困難さを説明する可能性がある、複数の遺伝子病変が同定されている。例えば、Cancer Genome Atlas Research Network, NEJM 2013; 368: 2059; Grimwadeら、Blood 2016; 129: 29; Papaemmanuilら、NEJM 2016; 374: 2209; Breitenbuecherら、Blood 2009; 113: 4074; Kindlerら、Blood 2005; 105: 335を参照されたい。細胞表面受容体のfms様チロシンキナーゼ（FLT3）の突然変異は、約30%のAML患者において見られ、著しい予後不良に関連する（Papaemmanuilら、NEJM 2016; 374: 2209）。FLT3突然変異は、2つの一般的なカテゴリーにある。第1は、構成的活性化につながるチロシンキナーゼドメインの活性化ループ内、例えばD835で出現する点突然変異である。構成的に活性なFLT3につながる特異的な点突然変異は、F691、D835、N676、I836およびY842の残基での突然変異を含む（Kindlerら、Blood 2005）。第2は、受容体の膜近傍ドメインにおいてまたは隣接して出現する内部タンデム重複（FLT3-ITD）である。これらの突然変異は、3から400を超える塩基対の範囲のサイズにおいて変動することができる。これらは常に3の多度で出現するので、リーディングフレームは維持される。これらの重複は、通常、FLTの590～600の残基に近いエクソン14内に含有される。ITDは、キナーゼドメイン内でも観察されている（Breitenbuecherら、Blood 2009）。FLT3 ITD突然変異を持つ受容体は、構造的に自己リン酸化され、し304050

たがって構成的に活性である。FLT3経路は、細胞の生存、ならびにJAK2、STAT3、STAT5、PI3-KおよびAktを含む細胞増殖に関する下流のキナーゼを活性化する。PKIのミドスタウリンは、AMLを治療するためにFDAで承認されている。FLT3は、HSP90のクライアントタンパク質であり、HSP90は、FLT3-ITD突然変異体タンパク質を安定化する。より高いHSP90レベルは、導入療法後のAML患者の予後不良に関連する。

【0118】

[162] AMLに対する標準ケア治療は、シタラビンおよびダウノルビシン等のアントラサイクリンを用いる初期導入療法、続いて、シタラビン、ミトキサンtron (mitxantron e) および / またはエトポシド等の追加の細胞毒性剤を用いる地固め療法の組合せである。¹⁰ Ramosら、J. Clin. Med. 2015 6: 665; PratzおよびLevis、Blood 2017 129: 565を参照されたい。最近、ミドスタウリンが、「標準ケア」のシタラビンおよびアントラサイクリンの導入と組み合わせた第1選択療法として、米国食品医薬品局によって承認された。追加のFLT3阻害剤は、概してタンパク質のチロシンキナーゼ阻害剤と一緒にとしてはあるが、臨床開発中であり (Stoneら、NEJM 2017 377: 454)、FLT3阻害剤に対する抵抗性の発達は依然として懸念されているままである。例えば、Weisbergら、Oncogene 2010 19: 5120を参照されたい。薬物抵抗性の1つの重要な機序は、阻害剤の結合を低減させるFLT3において獲得された突然変異である。例えば、ミドスタウリンを用いて治療されたFLT3-ITDの患者は、キナーゼドメイン内のN676Kの位置での突然変異により抵抗性が発達し (Heidelら、Blood. 2006)、FLT3-D835およびゲートキーパーのF691L突然変異は、キザルチニブおよびソラフェニブに対する抵抗性を付与する。加えて、クレノラニブに対して不応性の患者からのAML芽細胞は、F691L突然変異を含有しており、これらの芽細胞のエクスピボのアッセイにより、クレノラニブおよびギルテリチニブに対する抵抗性を確認した (Leeら、Blood 2017)。これらの所見は、F691L突然変異が、クレノラニブおよびギルテリチニブの効力を低減させるという意見を裏付ける。薬物抵抗性の発達のための別の機序は、例えば細胞内微小環境における間質因子に対する応答において、他のシグナリング経路の活性化による。²⁰

【0119】

[163] 下記の実施例でさらに詳細に記載される通り、FLT3-ITD突然変異を有するAML細胞は、予想外に、インピトロおよびインピボの両方で、MPC-0767を用いる治療に対して感受性である。注目すべきことに、複数の異なる機序を介して（例えば、FLT3における突然変異の獲得および間質シグナリングを介して）他のタンパク質のチロシンキナーゼ阻害剤に対する抵抗性が発達したAML細胞もMPC-0767に対して感受性のままである。加えて、MPC-0767は、原発性AML細胞においてPD-L1発現を誘発するインターフェロンガンマを無効にする。さらに、MPC-0767は、ダウノルビシン、ベネトクラックス、シタラビン、クレノラニブ、ギルテリチニブおよびソラフェニブを含むAMLを治療するために使用される若干数の他の活性剤と相乗的に作用する。MPC-0767は、FLT3-ITD AML細胞を使用する全身性異種移植研究においてベネトクラックスと相乗作用する驚くべき能力および動物の生存の有意な改善も示した。これらを基に、本明細書で提示される結果は、単剤療法および他のAPIとの組合せの両方で、AMLおよび他のがんを治療するための魅力的な新たな療法として、MPC-0767を裏付ける。³⁰

【0120】

[164] したがって、本開示は、対象に治療有効量のMPC-0767を投与することによる、それを必要とする対象におけるAMLを治療する方法を提供する。実施形態において、必要とする対象は、対象のAMLが、FLT3-ITD突然変異、FLT3-D835、FLT3-I836およびFLT3-N676K、またはゲートキーパー残基のF691から選択されるFLT3における1つまたは複数の活性化突然変異を有することによ⁴⁰

って特徴付けられる対象である。実施形態において、AMLは、再発／プロテインキナーゼ阻害剤を用いる治療に対して不応性である。実施形態において、AMLは、再発／FLT3プロテインキナーゼ阻害剤を用いる治療に対して不応性である。実施形態において、AMLは、再発／ギルテリチニブ、クレノラニブ、タンデュチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブの内の1つもしくは複数を用いる治療に対して不応性である。

【0121】

[165]実施形態において、本開示は、AMLの標準ケア治療と組み合わせたMPC-0767を含む併用療法の方法も提供する。実施形態において、MPC-0767は、シタラビンおよびアントラサイクリンを用いる初期導入療法の後に投与される。実施形態において、MPC-0767は、初期導入療法の後に単独で、またはミドスタウリン、キザルチニブ、ギルテリチニブ、クレノラニブ、タンデュチニブ、ベネトクラックスおよびソラフェニブの内の1つもしくは複数との組合せで投与される。実施形態において、MPC-0767は、ベネトクラックスともに投与される。

10

【0122】

[166]実施形態において、MPC-0767は、5'アザシチジンまたはデシタビン等のDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤を含む初期療法の後に投与される。実施形態において、MPC-0767は、単独、またはDNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤と組み合わせてのいずれかで投与される。

20

【0123】

[167]実施形態において、本開示は、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロンおよびイダルビシン等のアントラサイクリン；シタラビン；ミドスタウリン、ソラフェニブ(sorefenib)、クレノラニブ、キザルチニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、レスタウルチニブ、ドビチニブ、パクリチニブおよびXL999等のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)；エトポシド、フルダラビン、G-CSF、アザシチジン、デシタビン、ベネトクラックス、ABT-737、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、S55746、AT-101(ゴシポール)およびAPG-1252、ならびに先述のいずれかの組合せから選択される1つまたは複数の追加のAPIと組み合わせたMPC-0767を含む併用療法の方法も提供する。

30

【0124】

[168]実施形態において、MPC-0767との併用療法で投与するための追加のAPIは、三酸化ヒ素(トリセノックス)、セルビジン(ダウノルビシン塩酸塩)、クラフェン(シクロホスファミド)、シクロホスファミド、シタラビン(タラビンPFS)、サイトサール-U(シタラビン)、サイトキサン(シクロホスファミド)、ダウノルビシン塩酸塩(ルビドマイシン)、ドキソルビシン塩酸塩、エナシデニブメシリ酸塩、イダマイシン(イダルビシン塩酸塩)、イダルビシン塩酸塩idhifa(エナシデニブメシリ酸塩)、ミドスタウリン(Rydapt)、ミトキサントロン塩酸塩、ネオサール(シクロホスファミド)、チオグアニン(タブロイド)、硫酸ビンクリスチン(ビンカサールPFS)、アザシチジンおよびデシタビン、ならびに先述のいずれかの組合せから選択される。

40

【0125】

[169]実施形態において、追加のAPIは、PD-1/PD-L1阻害剤またはBcl-2経路阻害剤である。実施形態において、PD-1/PD-L1阻害剤は、AMP-224、AMP-514/MEDI-0680、アテゾリズマブ(MPD L3280A)、アベルマブ(MSB0010718C)、BGB-A317、BMS936559、セミプリマブ(REGN2810)、デュルバルマブ(MEDI-4736)、JTX-4014、ニボルマブ(BMS-936558)、ペンプロリズマブ(Keytruda、MK-3475)およびSHR-1210からなる群から選択される。

【0126】

[170]実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、ABT-737、AT-101(ゴシポール)、APG-1252、A1155463、A1210477、ナビトクラッ

50

クス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 およびW E H I - 5 3 9 からなる群から選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、B C L 2、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 から選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、B c 1 - 2 経路阻害剤は、ベネトクラックスである。

【0127】

[171] 実施形態において、R a f 阻害剤は、P L X 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、ソラフェニブ、P L X - 4 7 2 0、G S K 2 1 1 8 4 3 6 (ダグラフェニブ)、G D C - 0 8 7 9、R A F 2 6 5、A Z 6 2 8、N V P - B H G 7 1 2、S B 9 0 8 8 5、Z M 3 3 6 3 7 2、G W 5 0 7 4、T A K - 6 3 2、C E P - 3 2 4 9 6 およびL G X 8 1 8 (エンコラフェニブ) から選択される。実施形態において、R a f 阻害剤は、R a f (例えば、A - R a f、B - R a f またはC - R a f) もしくはR a f タンパク質をコードする核酸の発現レベルまたは活性を結合および阻害する、ポリペプチド(例えば、抗体またはそのフラグメント)または核酸(例えば、二本鎖低分子干渉RNA、短ヘアピンRNA、マイクロRNA、アンチセンスオリゴヌクレオチド、モルホリノ、ロックド核酸またはアプタマー)である。

10

【0128】

[172] 実施形態において、E Z H 2 阻害剤は、G S K 3 4 3、E P Z 6 4 3 8 (タゼメトスタット)、C P I - 1 2 0 5、G S K 2 8 1 6 1 2 6 およびP F - 0 6 8 2 1 4 9 7 から選択される。

20

【0129】

[173] 実施形態において、A M L は、F L T 3 - I T D 突然変異によって特徴付けられ、方法は、追加のA P I としてベネトクラックスを含む。

[174] 実施形態において、治療を必要とする対象は、がんが、ギルテリチニブ、ミドスタウリンまたはソラフェニブを用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発した対象である。

慢性リンパ球性白血病(C L L)

[175] C L L は、成人における最も一般的な種類の白血病の1つである。C L L は、異常なリンパ球の進行性の蓄積によって特徴付けられる。未治療のC L L 患者の約10%は、腫瘍抑制活性を取り除く17p染色体の欠失を持つ。この突然変異は、再発したC L L を有する患者の約20%で出現する。経口ベネトクラックスは、再発または不応性がんを有し、17p突然変異を持つ患者におけるC L L の治療のために、米国食品医薬品局によって承認されている。

30

【0130】

[176] 上記で論じられ、下記でさらに詳細に示される通り、ベネトクラックスと組み合せたM P C - 0 7 6 7 は、顕著な相乗的活性を示した。これらの結果は、M P C - 0 7 6 7 が、B c 1 - 2 阻害剤と組み合わせて投与される場合、特に有効であり得ることを示唆する。上記で指摘され、実施例でさらに記載される通り、M P C - 0 7 6 7 は、原発性A M L 細胞におけるP D - 1 発現を誘発するインターフェロンガンマも無効化し、M P C - 0 7 6 7 が、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤との組合せにおいても特に有効であり得ることを示唆する。したがって、本開示は、対象に1つまたは複数の追加のA P I と組み合せた治療有効量のM P C - 0 7 6 7 を投与することによる、それを必要とする対象におけるC L L を治療する方法も提供する。実施形態において、追加のA P I は、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤またはB c 1 - 2 経路阻害剤である。実施形態において、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤は、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ(M P D L 3 2 8 0 A)、アベルマブ(M S B 0 0 1 0 7 1 8 C)、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、セミプリマブ(R E G N 2 8 1 0)、デュルバルマブ(M E D I - 4 7 3 6)、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ(B M S - 9 3 6 5 5 8)、ペンプロリズ

40

50

マブ(Keytruda、MK-3475)およびSHR-1210からなる群から選択した。実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、ABT-737、AT-101(ゴシポール)、APG-1252、A1155463、A1210477、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S55746およびWEHI-539からなる群から選択される。実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、BCL2、BCLXLまたはMCL1の阻害剤である。実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、AMG-176、MIK665およびS641315から選択される。実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、ABT-737、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される。実施形態において、Bcl-2経路阻害剤は、ベネトクラックスである。

10

非小細胞性肺がん(NSCLC)

[177] EGFR および HER2 は、細胞分化、増殖、運動性および生存率を調節する細胞内シグナル伝達経路を開始する膜貫通プロテインキナーゼ受容体である。これらの受容体の異常活性化は、受容体による構成的シグナリングおよび付随経路の活性化をもたらす、点突然変異、欠失または挿入によって生じることができる。これらの受容体の異常活性化は、NSCLC を含む種々の種類のがんの発癌に直接関連する。

20

【 0131 】

[178] EGFR および HER2 は両方とも、HSP90 のクライアントタンパク質である。EGFR および HER2 は、HSP90 阻害剤を用いる治療の際に、プロテアソーム依存性の方式で分解することがそれぞれ示されている。

20

【 0132 】

[179] NSCLC の約 4 ~ 20 % は、EGFR ins 20 突然変異によって特徴付けられる。これらの突然変異を有するがんはまた、概して、EGFR 標的療法に不能性であるか、または EGFR 標的化 PKI を含むこのような療法後に再発している。

30

【 0133 】

[180] したがって、本開示は、HSP90 の薬理学的阻害の使用による、EGFR および HER の突然変異体を安定化する HSP90 におけるある特定の NSCLC がんの依存性を活用するために探索された方法を提供する。特に、方法は、EGFR および / または HER2 のエクソン 20 における突然変異を抱える NSCLC がんの敏感性を活用する。

30

【 0134 】

[181] 実施形態において、本開示は、その治療を必要とする対象において NSCLC を治療する方法であって、MPC-0767 または薬学的に許容されるその塩を対象に投与するステップを含む、方法を提供する。実施形態において、対象は、NSCLC に対する「標準ケア」もしくは第 1 選択治療剤を用いる治療に対して非応答性もしくは不応性であるか、それでの治療後に再発したがんを有する対象である。

40

【 0135 】

[182] 実施形態において、本開示は、上記で論じられた通り、MPC-0767 および 1つまたは複数の追加の API を用いる併用療法に基づいて NSCLC を治療する方法も提供する。実施形態において、追加の API は、アファチニブ、AP32788、ポジオチニブ、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、プラガチニブ(bragatinib)、ダコミチニブ、ラパチニブ、AP32788、クリゾチニブ、ブリガチニブ、セリチニブ、アレクチニブ、AP26113、PF-06463922、X-396、RXDX-101、ダプラフェニブ、トレメチニブ、ニンテダニブ、アベマシクリブ、ABP215、ベバシズマブ、ラムシルマブ、ネシツムマブ、イピリムマブ、デノスマブ、トレメリムマブ、バビツキシマブ、ニボルマブ(nivolumab)、アテゾリズマブ、ペンプロリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、カルボプラチン、シスプラチン、ドセタキセル、ゲムシタбин、Nab-パクリタキセル、パクリタキセル(タキソール)、ペメトレキセド、ビノレルビン、エトポシド、アルドキソルビシン、トポテカン、イリノテカン、および先述のいずれかの組合せから選択される。

40

MPC-0767 の治療有効量

50

[183]本明細書に記載される方法の文脈において、対象に投与されるM P C - 0 7 6 7の量は、治療有効量である。用語「治療有効量」は、治療されている疾患もしくは障害を治療する、その症状を改善する、その重症度を低減させる、もしくはその持続期間を低減させるために十分な量を指すか、あるいは併用療法の文脈において、別の療法または活性医薬成分の治療効果を改善することができる量も含み得る。本開示の文脈において、治療有効量は、本明細書に記載される通り、その治療を必要とする対象におけるがんを治療するために十分な量である。

【0136】

[184]実施形態において、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、単一用量または分割用量で、ヒト対象の総体重に基づいて、1日あたり0 . 0 1 mg / kg ~ 1 0 0 mg / kg の範囲である。実施形態において、範囲は、1日に1回、2回または3回に分割された、10 ~ 1 0 0 0 mg 、または50 ~ 5 0 0 mg である。10

【0137】

[185]実施形態において、治療有効量は、1日に1回、2回または3回に分割された、約10 mg 、約50 mg 、約75 mg 、約100 mg 、約250 mg 、約500 mg 、約750 mg または約1000 mg である。

【0138】

[186]実施形態において、治療有効量は、1日に1回、2回または3回に分割された、約50 mg 、約75 mg 、約100 mg 、約200 mg 、約300 mg 、約400 mg または約500 mg である。20

【0139】

[187]実施形態において、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシル酸塩の治療有効量は、1 , 5 0 0 n g / m l ~ 3 0 , 0 0 0 n g / m l 、好ましくは、6 , 0 0 0 n g / m l ~ 3 0 , 0 0 0 n g / m l または6 , 0 0 0 n g / m l ~ 1 5 , 0 0 0 n g / m l の範囲の1日用量で対象の血漿C_{m a x} を達成するのに十分な量である。

がんの治療

[188]本明細書において使用される場合、「治療」、「治療すること」または「治療する」は、疾患、状態または障害に対抗する目的のための患者の管理およびケアを記載するものであり、疾患、状態もしくは障害の症状または合併症を軽減するため、あるいは疾患、状態または障害を排除するための、M P C - 0 7 6 7 の投与を含む。30

【0140】

[189]M P C - 0 7 6 7 を用いる単剤療法および1つまたは複数の追加のA P Iとの併用療法の両方を含む、本明細書に記載される方法のいずれかの実施形態において、M P C - 0 7 6 7 またはその組合せの投与は、治療されているがんの症状または合併症の排除につながるが、がんの排除は要求されない。一実施形態において、症状の重症度は、減少する。がんの文脈において、そのような症状は、腫瘍が、成長因子を分泌する、細胞外マトリックスを分解する、血管新生される、並列する組織との接着を喪失するまたは転移する程度、ならびに転移の数、および腫瘍サイズおよび/または体積における低減を含む、重症度または進行の臨床マーカーを含んでよい。40

【0141】

[190]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、腫瘍のサイズにおける低減をもたらすことができる。腫瘍のサイズにおける低減は、「腫瘍退縮」とも称され得る。好ましくは、治療後、腫瘍サイズは、治療前のそのサイズと比べて、5 % 以上低減される；より好ましくは、腫瘍サイズは、10 % 以上低減される；より好ましくは、20 % 以上低減される；より好ましくは、30 % 以上低減される；より好ましくは、40 % 以上低減される；さらに一層好ましくは、50 % 以上低減される；最も好ましくは、75 % 以上を超えて低減される。腫瘍のサイズは、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。腫瘍のサイズは、腫瘍の直径として測定されてよい。

【0142】

10

20

30

40

50

[191]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、腫瘍体積における低減をもたらすことができる。好ましくは、治療後、腫瘍体積は、治療前のそのサイズと比べて、5%以上低減される；より好ましくは、腫瘍体積は、10%以上低減される；より好ましくは、20%以上低減される；より好ましくは、30%以上低減される；より好ましくは、40%以上低減される；さらに一層好ましくは、50%以上低減される；最も好ましくは、75%以上を超えて低減される。腫瘍体積は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。

【0143】

[192]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、腫瘍の数における減少をもたらすことができる。好ましくは、治療後、腫瘍数は、治療前の数と比べて、5%以上低減される；より好ましくは、腫瘍数は、10%以上低減される；より好ましくは、20%以上低減される；より好ましくは、30%以上低減される；より好ましくは、40%以上低減される；さらに一層好ましくは、50%以上低減される；最も好ましくは、75%を超えて低減される。腫瘍の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。腫瘍の数は、肉眼でまたは指定倍率で見える腫瘍をカウントすることによって、測定されてよい。好ましくは、指定倍率は、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍または50倍である。血液がんでは、カウントは、血液試料中のがんに関係する細胞（例えば、リンパ腫または白血病細胞）の数であってよい。

10

【0144】

[193]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、原発腫瘍部位から遠い他の組織または臓器内の転移病変の数における減少をもたらすことができる。好ましくは、治療後、転移病変の数は、治療前の数と比べて、5%以上低減される；より好ましくは、転移病変の数は、10%以上低減される；より好ましくは、20%以上低減される；より好ましくは、30%以上低減される；より好ましくは、40%以上低減される；さらに一層好ましくは、50%以上低減される；最も好ましくは、75%を超えて低減される。転移病変の数は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。転移病変の数は、肉眼でまたは指定倍率で見える転移病変をカウントすることによって、測定されてよい。好ましくは、指定倍率は、2倍、3倍、4倍、5倍、10倍または50倍である。

20

【0145】

[194]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、担体単独を受けていたる集団と比較した、治療された対象の集団の平均生存時間における増大をもたらすことができる。好ましくは、平均生存時間は、30日を超えて；より好ましくは、60日を超えて；より好ましくは、90日を超えて；最も好ましくは、120日を超えて増大する。集団の平均生存時間における増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について治療開始後の平均生存長さを算出することによって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について第1回治療の完了後の平均生存長さを算出することによって測定されてもよい。

30

【0146】

[195]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、未治療対象の集団と比較した、治療された対象の集団の平均生存時間における増大をもたらすことができる。好ましくは、平均生存時間は、30日を超えて；より好ましくは、60日を超えて；より好ましくは、90日を超えて；最も好ましくは、120日を超えて増大する。集団の平均生存時間における増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について治療開始後の平均生存長さを算出することによって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について第1回治療の完了後の平均生存長さを算出することによって測定されてもよい。

40

【0147】

[196]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、M P C - 0 7 6 7ではない薬物を用いる単剤療法を受けている集団と比較した、治療された対象の集団の平均生存時間における増大をもたらすことができる。好ましくは、平均生存時間は、30日を

50

超えて；より好ましくは、60日を超えて；より好ましくは、90日を超えて；最も好ましくは、120日を超えて増大する。集団の平均生存時間における増大は、任意の再現可能な手段によって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について治療開始後の平均生存長さを算出することによって測定されてよい。集団の平均生存時間における増大は、例えば、集団について第1回治療の完了後の平均生存長さを算出することによって測定されてもよい。

【0148】

[197]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、担体単独を受けている集団と比較した、治療された対象の集団の死亡率における減少をもたらすことができる。10
本明細書に記載される方法に従って障害、疾患または状態を治療することは、未治療集団と比較した、治療された対象の集団の死亡率における減少をもたらすことができる。本明細書に記載される方法に従って障害、疾患または状態を治療することは、MPC-0767ではない薬物を用いる単剤療法を受けている集団と比較した、治療された対象の集団の死亡率における減少をもたらすことができる。好ましくは、死亡率は、2%を超えて；より好ましくは、5%を超えて；より好ましくは、10%を超えて；最も好ましくは、25%を超えて減少する。治療された対象の集団の死亡率における減少は、任意の再現可能な手段によって測定されてよい。集団の死亡率における減少は、例えば、集団について治療開始後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を算出することによって測定されてよい。20
集団の死亡率における減少は、例えば、集団について第1回治療の完了後の単位時間当たりの疾患関連死の平均数を算出することによって測定されてもよい。

【0149】

[198]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、腫瘍成長率における減少をもたらすことができる。好ましくは、治療後、腫瘍成長率は、治療前の数と比べて、少なくとも5%低減される；より好ましくは、腫瘍成長率は、少なくとも10%低減される；より好ましくは、少なくとも20%低減される；より好ましくは、少なくとも30%低減される；より好ましくは、少なくとも40%低減される；より好ましくは、少なくとも50%低減される；さらに一層好ましくは、少なくとも50%低減される；最も好ましくは、少なくとも75%低減される。腫瘍成長率は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。腫瘍成長率は、単位時間当たりの腫瘍直径の変化に従って測定されることができる。一実施形態において、治療後、腫瘍成長率は、約ゼロであってよく、例えば、腫瘍が成長を停止した、同じサイズを維持することが決定される。30

【0150】

[199]本明細書に記載される方法に従ってがんを治療することは、腫瘍再成長における減少をもたらすことができる。好ましくは、治療後、腫瘍再成長は、5%未満であり；より好ましくは、腫瘍再成長は、10%未満；より好ましくは、20%未満；より好ましくは、30%未満；より好ましくは、40%未満；より好ましくは、50%未満；さらに一層好ましくは、50%未満；最も好ましくは、75%未満である。腫瘍再成長は、任意の再現可能な測定手段によって測定されてよい。腫瘍再成長は、例えば、治療に続く事前の腫瘍縮小後の腫瘍の直径における増大を測定することによって測定される。腫瘍再成長における減少は、治療が停止した後に腫瘍が再発に失敗することによって示される。40

医薬組成物および製剤

[200]本開示は、MPC-0767もしくは薬学的に許容されるその塩、好ましくはメシル酸塩の量を、単独でまたは追加のAPIと組み合わせてのいずれかで含む医薬組成物を提供する。本明細書に記載される実施形態のいずれかに従って、医薬組成物は、経口、バッカルまたは非経口投与に適合されてよい。実施形態において、医薬組成物は、例えば吸入による経肺投与に適合されてよい。実施形態において、医薬組成物は、経口投与に適合される。実施形態において、医薬組成物は、非経口投与に適合される。

【0151】

[201]実施形態において、MPC-0767または薬学的に許容されるその塩、好ましくは、メシル酸塩は、少なくとも1つの追加のAPIと、単一剤形で組み合わせられる。50

実施形態において、少なくとも 1 つの追加の A P I は、併用療法を使用する治療の方法と関連付けて上で記載した作用物質から選択される。

【 0 1 5 2 】

[202]「医薬組成物」は、本明細書に記載される化合物を、対象への投与に好適な薬学的に許容される形態で含有する製剤である。本明細書において使用される場合、語句「薬学的に許容される」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過剰な毒性、刺激、アレルギー応答、または他の問題もしくは合併症なしに、ヒトおよび動物の組織と接触しての使用に好適であり、合理的なベネフィット / リスク比に見合った、化合物、材料、組成物、担体および / または液体剤形を指す。

【 0 1 5 3 】

[203]「薬学的に許容される賦形剤」は、概して安全、非毒性であり、生物学的にも別様にも望ましくないものではない医薬組成物を調製する際に有用である賦形剤を意味し、獣医学への使用およびヒトの薬学への使用に許容される賦形剤を含む。薬学的に許容される賦形剤の例は、限定されないが、滅菌液、水、緩衝生理食塩水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレン glycole、液体ポリエチレン glycole 等）、油、洗剤、懸濁化剤、炭水化物（例えば、グルコース、ラクトース、スクロースまたはデキストラン）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸またはグルタチオン）、キレート化剤、低分子量タンパク質、またはそれらの好適な混合物を含む。

【 0 1 5 4 】

[204]医薬組成物は、バルクでまたは投薬量単位形態で提供されることができる。投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、医薬組成物を投薬量単位形態で製剤化することがとりわけ有利である。用語「投薬量単位形態」は、本明細書において使用される場合、治療される対象への単位投薬量として適した物理的に不連続な単位を指し、各単位は、所要の医薬担体に関連して所望の治療効果を生成するように算出された、所定分量の活性化合物を含有する。本開示の投薬量単位形態についての仕様は、活性化合物の独自の特徴および達成される特定の治療効果によって決定付けられ、これらに直接的に依存する。投薬量単位形態は、アンプル、バイアル、坐剤、糖衣錠剤、錠剤、カプセル剤、点滴バッグ、またはエアゾール吸入器上の单一ポンプであることができる。

【 0 1 5 5 】

[205]治療用途において、投薬量は、選択される投薬量に影響を与える他の要因の中でも、作用物質、レシピエント患者の年齢、体重および臨床状態、ならびに療法を施す臨床医または実務家の経験および判断に応じて変動する。概して、用量は、治療有効量であるべきである。投薬量は、mg / kg / 日測定単位で提供されることができる（その用量は、患者の体重（kg）、体表面積（m²）および年齢（歳）に応じて調整されてよい）。有効量の医薬組成物は、臨床医または他の有資格観察者によって指摘されている通りの客観的に同定可能な改善を提供するものである。例えば、障害、疾患または状態の症状を軽減することである。本明細書において使用される場合、用語「投薬量有効方式（d o s a g e e f f e c t i v e m a n n e r ）」は、対象または細胞において所望の生物学的効果を生成するための医薬組成物の量を指す。

【 0 1 5 6 】

[206]例えば、投薬量単位形態は、1ナノグラムから2ミリグラム、または0.1ミリグラムから2グラム、または10ミリグラムから1グラムまで、または50ミリグラムから500ミリグラムまで、または1マイクログラムから20ミリグラムまで、または1マイクログラムから10ミリグラムまで、または0.1ミリグラムから2ミリグラムまでを含むことができる。

【 0 1 5 7 】

[207]医薬組成物は、任意の所望のルート（例えば、経肺、吸入、鼻腔内、経口、バッカル、舌下、非経口、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、胸膜内、くも膜下腔内、経皮、経粘膜、経直腸等）による投与のために、任意の好適な形態（例えば、液体、エアゾール剤、液剤、吸入剤、ミスト、スプレー剤；または固体、散剤、軟膏剤、ペースト剤、クリー

10

20

30

40

50

ム剤、ローション剤、ゲル剤、パッチ剤等)をとることができる。例えば、本開示の医薬組成物は、吸入または吹送(口または鼻のいずれかを経由する)によるエアゾール投与のための水溶液または散剤の形態、経口投与のための錠剤またはカプセル剤の形態;直接注射または静脈内注入のための滅菌注入液への添加のいずれかによる投与に好適な滅菌水溶液または分散液の形態;あるいは、経皮または経粘膜投与のための、ローション剤、クリーム剤、フォーム剤、パッチ剤、懸濁剤、液剤または坐剤の形態であってよい。

【0158】

[208]医薬組成物は、カプセル剤、錠剤、バッカル形態、トローチ剤、キャンディー剤、および乳剤、水性懸濁剤、分散液または液剤の形態の経口液体を含むがこれらに限定されない、経口的に許容される投薬の形態であることができる。カプセル剤は、本開示の化合物と、薬学的に許容されるデンプン(例えば、コーン、バレイショまたはタピオカデンプン)、砂糖、人工甘味剤、粉末セルロース、例えば結晶性および微結晶性セルロース、小麦粉、ゼラチン、ガム等の不活性充填剤および/または希釈剤との混合物を含有してよい。経口使用のための錠剤の事例において、一般的に使用される担体は、ラクトースおよびコーンスターーチを含む。ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤が添加されてもよい。カプセル剤形態での経口投与のために、有用な希釈剤は、ラクトースおよび乾燥コーンスターーチを含む。水性懸濁剤および/または乳剤が経口的に投与される場合、本開示の化合物は、乳化および/または懸濁化剤と組み合わせられた油性相に懸濁または溶解されてよい。所望ならば、ある特定の甘味および/または香味および/または着色剤が添加されてよい。

10

20

30

【0159】

[209]医薬組成物は、錠剤の形態であることができる。錠剤は、本開示の化合物の剤形を、砂糖または糖アルコール、例えばラクトース、スクロース、ソルビトールまたはマンニトール等の不活性希釈剤または担体と一緒に含むことができる。錠剤は、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウム、炭酸カルシウムまたはセルロースもしくはその誘導体、例えばメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびコーンスターーチ等のデンプン等、非糖由来希釈剤をさらに含むことができる。錠剤は、ポリビニルピロリドン等の結合および造粒剤、崩壊剤(例えば、架橋カルボキシメチルセルロース等の膨潤性架橋ポリマー)、滑沢剤(例えば、ステアレート)、保存剤(例えば、パラベン)、抗酸化剤(例えば、BHT)、緩衝剤(例えば、リン酸またはクエン酸緩衝液)、ならびにクエン酸塩/重炭酸塩混合物等の発泡剤をさらに含むことができる。

【0160】

[210]錠剤は、コーティング錠であることができる。コーティングは、保護フィルムコーティング(例えば、ワックスまたはワニス)、または活性剤の放出、例えば遅延放出(摂取してから所定の時間差の後の活性物の放出)もしくは胃腸管内の特定の場所での放出を制御するように設計されたコーティングであることができる。後者は、例えば、商標名Eudragit(登録商標)で販売されているもの等の腸溶性フィルムコーティングを使用して、達成され得る。

30

【0161】

[211]錠剤製剤は、従来の圧縮、湿式造粒または乾式造粒法によって作製されてよく、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、ラウリル硫酸ナトリウム、微結晶性セルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アルギン酸、アカシアガム、キサンタンガム、クエン酸ナトリウム、複合ケイ酸塩、炭酸カルシウム、グリシン、デキストリン、スクロース、ソルビトール、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、タルク、乾燥デンプンおよび粉砂糖を含むがこれらに限定されない、薬学的に許容される希釈剤、結合剤、滑沢剤、崩壊剤、表面変性剤(界面活性剤を含む)、懸濁化または安定化剤を利用してよい。好ましい表面変性剤は、非イオン性およびアニオン性表面変性剤を含む。表面変性剤の代表例は、ポロキサマー188、塩化ベンザルコニウム、ステアリン酸カルシウム、セトステアリルアルコール、セトマクロゴール乳化ワックス、ソルビタンエステ

40

50

ル、コロイド状二酸化ケイ素、ホスフェート、ドデシル硫酸ナトリウム、ケイ酸アルミニウムマグネシウムおよびトリエタノールアミンを含むがこれらに限定されない。

【0162】

[212]医薬組成物は、硬または軟ゼラチンカプセル剤の形態であることができる。この製剤に従って、本開示の化合物は、固体、半固体または液体形態であってよい。

[213]医薬組成物は、非経口投与に好適な滅菌水溶液または分散液の形態であることができる。非経口という用語は、本明細書において使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、関節内、動脈内、滑液囊内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。

【0163】

[214]医薬組成物は、直接注射または静脈内注入のための滅菌注入液への添加のいずれかによる投与に好適な滅菌水溶液または分散液の形態であることができ、水、エタノール、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液体ポリエチレングリコール）、それらの好適な混合物、または1つもしくは複数の植物油を含有する、溶媒または分散媒を含む。本開示の化合物の溶液または懸濁液は、遊離塩基または薬理学的に許容される塩として、界面活性剤と好適に混合された水中で調製されることができる。好適な界面活性剤の例が以下で記載される。分散液は、例えば、グリセロール、液体ポリエチレングリコールおよびその油中混合物中で調製されることもできる。

10

【0164】

[215]本開示の方法において使用するための医薬組成物は、製剤中に存在する任意の担体または希釈剤（ラクトースまたはマンニトール等）に加えて、1つまたは複数の添加物をさらに含むことができる。1つまたは複数の添加物は、1つまたは複数の界面活性剤を含むまたはそれらからなることができる。界面活性剤は、典型的には、細胞の脂質構造にそれらを直接挿入させて、薬物浸透および吸収を強化する、脂肪酸等の1つまたは複数の長鎖脂肪族鎖を有する。界面活性剤の相対疎水性および疎水性を特徴付けるために一般的に使用される経験的パラメータは、親水性親油性バランス（「HLB」値）である。より低いHLB値を持つ界面活性剤ほど疎水性が高く、より大きい油への溶解度を有するのに對し、より高いHLB値を持つ界面活性剤ほど疎水性が高く、より大きい水溶液への溶解度を有する。故に、親水性界面活性剤は、概して、約10より大きいHLB値を有する化合物であるとみなされ、疎水性界面活性剤は、概して、約10未満のHLB値を有するものである。しかしながら、これらのHLB値は、多くの界面活性剤について、HLB値を決定するために選択される経験的方法に応じてHLB値が約8HLB単位ほども異なり得ることから、指針にすぎない。

20

【0165】

[216]中でも、本開示の組成物において使用するための界面活性剤は、ポリエチレングリコール（PEG）-脂肪酸およびPEG-脂肪酸モノおよびジエステル、PEGグリセロールエステル、アルコール-油エステル交換生成物、ポリグリセリル脂肪酸、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ステロールおよびステロール誘導体、ポリエチレングリコールソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコールアルキルエーテル、砂糖およびその誘導体、ポリエチレングリコールアルキルフェノール、ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン（POE-POP）ブロックコポリマー、ソルビタン脂肪酸エステル、イオン性界面活性剤、脂溶性ビタミンおよびそれらの塩、水溶性ビタミンおよびそれらの両親媒性誘導体、アミノ酸およびそれらの塩、ならびに有機酸およびそれらのエステルおよび無水物である。

30

【0166】

[217]本開示は、本開示の方法において使用するための、医薬組成物を含む包装およびキットも提供する。キットは、ボトル、バイアル、アンプル、ブリスター・パックおよびシリンジからなる群から選択される、1つまたは複数の容器を含むことができる。キットは、本開示の疾患、状態または障害を治療するおよび/または予防する際に使用するための指示書の1つまたは複数、1つまたは複数のシリンジ、1つまたは複数のアプリケーター

40

50

、あるいは本開示の医薬組成物を再構成するために好適な滅菌溶液をさらに含むことができる。

【0167】

[218]本明細書において使用されるすべてのパーセンテージおよび比率は、別段の指示がない限り、重量によるものである。本開示の他の特色および利点は、異なる例から明らかである。提供される例は、本開示を実践する際に有用な異なる成分および方法論を例証する。例は、特許請求されている開示を限定しない。本開示に基づき、当業者は、本開示を実践するために有用な他の成分および方法論を同定し用いることができる。

【実施例】

【0168】

[219]下記に記載される実施例において示される通り、MPC-0767を用いるAML細胞または肺がん細胞の処理は、細胞生存率の減少および重要な発癌受容体の不安定化につながる。MPC-0767は、インビトロおよびマウス異種移植モデルの両方で、活性化突然変異を有さない細胞と比較して、AML細胞株およびFLT3において活性化突然変異を発現する原発性細胞に向けられた優先的な細胞毒性を実証する。加えて、下記の実験は、間質細胞からの条件培地を用いて培養されたAML細胞は種々のFLT3阻害剤に対して抵抗性になるが、それらはMPC-0767に対して感受性のままであることを示す。薬物抵抗性の発達は、概して、プロテインキナーゼ阻害剤療法、および特にFLT3阻害剤療法の重大な限界があるので、抵抗性AML細胞のMPC-0767に対する感受性は、MPC-0767がAMLの治療のためのエキサイティングな新たな選択肢であることを示す。本明細書で提供されるデータは、MPC-0767等のHSP90阻害剤が、FLT3に活性化突然変異を抱えるAMLの患者において臨床的効能を有することを示す。その上、FLT3自身における二次突然変異、または異なるシグナリング経路の活性化によりFLT3阻害剤に対して抵抗性であるAML細胞において、MPC-0767は、細胞毒性活性を維持する。これは、MPC-0767等のHSP90阻害剤が、FLT3阻害剤を用いる治療後に再発したか、またはFLT3阻害剤に対して不応性のAMLの患者において臨床的効能を有することを示す。MPC-0767は、AMLの治療のために既に確立されたかまたは依然として調査されているいずれかの療法との相乗効果も示す。MPC-0767は、FLT3-ITD AML細胞を使用する全身性生存異種移植研究において、インビトロの複数の細胞株にわたるベネットクラックスとの驚くべき高い相乗活性、および強力な組合せ活性も示した。これらを基に、これらの結果は、単剤療法および他のAPIとの組合せの両方で、AMLおよび他のがんを治療するための魅力的な新たな療法として、MPC-0767を裏付ける。

10

20

30

40

【0169】

実施例1

MPC-0767はEGFRおよびHER2において突然変異を持つNSCLC細胞株における細胞生存率を阻害する

[220]NSCLC細胞株のHCC-827(EGFR L858R)、H1975(EGFR L858R/T790M)、PC-9(EGFR Del E746_A750)およびH1781(HER2 G7776insV/G/C)を、98~50000nMの濃度範囲のMPC-0767で3日間にわたって処理し、この時間の後、細胞生存率をCellTiter-Glo(登録商標)試薬を使用して決定した。図1は、HCC-827(図1A)、H1975(図1B)、PC-9(図1C)およびH1781(図1D)細胞株の用量応答曲線を示す。すべてのEC₅₀値は、臨床的に達成可能な濃度内であった。

【0170】

[221]細胞生存率の喪失の機序を立証するために、H1975細胞を、MPC-0767(0.7μM)で72時間にわたって処理した。この時間の後、細胞を、それぞれ、細胞膜の完全性およびアポトーシスのマーカーである、7-アミノ-アクチノマイシンD(7-AAD)およびアネキシンVで染色した。図2に示される通り、MPC-0767(

50

0.7 μM)を用いるH1975細胞の処理は、生存細胞(7-AAD陰性およびアネキシンV陰性)のパーセンテージの減少、および細胞死、特に、死滅(7-AADのみ陽性)、早期アポトーシス(アネキシンVのみ陽性)または後期アポトーシス/壞死(7-ADDおよびアネキシンV陽性)のマーカーを表す細胞のパーセンテージの増加をもたらした。

【0171】

[222]図3は、MPC-0767(1μM)が、24時間にわたって処理された場合に、H1975(A)およびPC-9(B)細胞の細胞表面における突然変異体EGFRを減少させたことを示す。これらの所見は、MPC-0767が肺がん細胞株におけるEGFRを標的とし、分解することを確認する。10

【0172】

[223]MPC-0767がEGFRエクソン20ins突然変異体の分解も促進できるか否かを決定するために、BaF3ネズミ細胞株を使用した(Warmuthら、Curr Opin Oncol., 2007;19:55~60)。この細胞株は、生存/成長について外因性IL-3に依存するが、癌遺伝子の導入の際には、細胞は、もはや外因性IL-3に依存せず、代わりに生存は導入された癌遺伝子によって駆動される。故に、導入された癌遺伝子を標的とする薬物は、BaF3細胞生存率を低減させ、診療所で生じる関連性がある癌遺伝子の突然変異に対して小分子をスクリーニングするための機序を提供する。

【0173】

[224]EGFR野生型(WT)またはEGFRエクソン20V769_D770insASV突然変異体を抱えるBaF3細胞を、漸増濃度のMPC-0767で24時間にわたって処理した。この時間の後、細胞を、細胞表面EGFR発現を評価するためのフローサイトメトリーのために収穫した(WTおよび突然変異体タンパク質の両方を認識する決定のための抗体)。図4Aに示される通り、MPC-0767は、EGFR_WTを低減させることができたが(EC₅₀=1μM)、EGFRエクソン20_V769_D770insASV突然変異体に対してより強力であった(EC₅₀=0.2μM)。本発明者らは、この所見がEGFR突然変異体を発現するBaF3細胞の生存率の低減に言い換えられるか否かをさらに試験した。親BaF3細胞(突然変異体ではない)またはEGFRエクソン20_V769_D770insASVを抱える細胞を、漸増濃度のMPC-0767で72時間にわたって処理し、その後、細胞生存率を、CellTiter-Glo(登録商標)を使用して決定した。図4Bは、EGFRエクソン20_V769_D770insASV突然変異体を抱えるBaF3細胞が、それらが親細胞よりもMPC-0767に対しておよそ3倍感受性であるので、HSP90においてより依存していることを示す(親のEC₅₀=753nM、EGFRエクソン20_V769_D770insASV突然変異体のEC₅₀=236nM)。30

【0174】

[225]まとめると、データは、MPC-0767が、重要な発癌ドライバーの分解によって、EGFRまたはHER2の異常活性化によって駆動されるNSCLCに対して効果的であることを示唆する。その上、HSP90への突然変異体タンパク質の依存の増大を考慮すると、MPC-0767は、分解および抗腫瘍活性の強化をもたらす突然変異体EGFRよりも活性である。40

【0175】

実施例2

MPC-0767は、FLT3-ITDを抱えるAML細胞において強力な抗白血病活性を表す

[226]指數関数的に成長する細胞株をカウントし、最終体積がウェルあたり90μLで、96ウェルの透明な平底のポリスチレンマイクロタイプレートに播種した。原発性AML試料について、細胞を、最終体積がウェルあたり27μLで、2×10⁴細胞の密度で、384ウェルプレートに播種した。それぞれ10μLまたは3μLの細胞株または50

原発性試料を処理するために、次いで、10倍の濃度のMPC-0767を細胞に添加して、10000nM、5000nM、2500nM、1250nM、625nM、313nM、156nM、78nM、39nMおよび20nMの最終濃度を与えた。比較のために、細胞をFLT3阻害剤のギルテリチニブ(100nM、50nM、25nM、12.5nM、6.3nM、3.1nM、1.6nM、0.8nM、0.4nMおよび0.2nM)で処理した。細胞を播種し、二連で処理した。3日間にわたるインキュベーションの後、細胞生存率を、96ウェルプレートについて100μL、または384ウェルプレートについて30μLのいずれかをそれぞれのウェルに添加することによって、CellTiter-Glo(登録商標)アッセイ系を使用して、細胞内ATPレベルを測定することによって決定した。発光を、プレートリーダーを使用して検出した。

10

【0176】

[227]細胞生存率に対する薬物の効果を、試験化合物に曝露された細胞のATPレベル(秒あたりの発光カウント)をビヒクル(DMSO)単独に曝露された細胞のATPレベルと比較することによって算出した。各細胞株についての半最大有効濃度(EC₅₀)を、R DRCパッケージ(R Core Team, 2017)を使用して決定した。簡潔には、用量応答曲線は、(式-1)に従う4つのパラメータのロジスティック回帰モデル(LL.4)にフィットし、絶対EC₅₀を0.95の信頼区間を使用して推定した。

【0177】

[228]図5Aは、野生型(WT)FMS様チロシンキナーゼ3(FLT3)タンパク質を発現する細胞株(ME1)からの代表的な用量応答曲線を示すが、図5Bは、FLT内部タンデム重複(FLT3-ITD)を抱える細胞株(MV-4-11)からの代表的な用量応答曲線を示す。MPC-0767が、FLT3-WTにおけるよりもFLT3-ITDを抱えるAML細胞においてより高い效能を有することをさらに例証するために、細胞株(n=10)および原発性試料(n=9)に由来するMPC-0767の抗白血病活性(EC₅₀値)をアッセイした。図5Cは、幾何平均のEC₅₀値が、FLT3-ITD細胞についての576nM(n=8)と比較して、FLT3-WT細胞について1525mM(n=11)であったこの分析のアウトプットを示す。これらのデータは、MPC-0767が、FLT3-ITDを抱えるAML細胞およびWT FLT3を有するAML細胞のサブセットに対する強化された活性を表すことを示唆する。

20

【0178】

30

実施例3

MPC-0767はFLT3-ITDを抱える原発性AML細胞において細胞毒性である

[229]MPC-0767の抗白血病効果が細胞死の誘発によるものか否かを試験するために、4つの原発性AML試料(すべてFLT3-ITDを抱える)を漸増濃度のMPC-0767で72時間にわたって試験した。次いで、試料をアネキシンVおよび7AADに対して陽性の細胞のフローサイトメトリーによる定量化のためにプロセシングした。これらのマーカーは細胞死の検出を可能にし、特に、死滅(7-AADのみ陽性)、早期アポトーシス(アネキシンVのみ陽性)または後期アポトーシス/壞死(7-ADDおよびアネキシンV陽性)の集団を、細胞死の読み取りのために組み合わせた。

40

【0179】

[230]図6に示される通り、MPC-0767で処理された原発性SML試料は、用量依存的な細胞死の増大を示す。指摘すべきは、試料の1つ(Y1265)は、ギルテリチニブにおいて再発した患者から得られた。

【0180】

[231]これらの所見は、MPC-0767が、FLT3-ITDを抱える原発性AML試料において、アポトーシスの誘発によって細胞死を誘発することを実証する。その上、MPC-0767は、患者の腫瘍がギルテリチニブ治療で再発した事例において活性である。

【0181】

50

実施例 4

M P C - 0 7 6 7 はインビボの効能を実証する

[232] M P C - 0 7 6 7 の効能をインビボで実証するために、異種移植研究を、 M V - 4 - 1 1 細胞株を使用して実施した。各マウスに、 0 . 1 m l の P B S / マトリゲル (1 : 1) 中の $5 \times 1 0 ^ 6$ 腫瘍細胞を、右脇腹に皮下接種した。平均腫瘍体積が $9 1 \text{ mm}^3$ のサイズに到達したら、マウスを 10 頭の 2 群にランダム化した。次いで、マウスに、ビヒクル、または M P C - 0 7 6 7 が 2 0 0 m g / k g を Q D × 2 日、次いで 1 5 0 m g / k g を Q D × 1 5 日に低減してのいずれかを経口投与した。腫瘍の測定（キャリバー）を指示された日に行った。図 7 に示される通り、M P C - 0 7 6 7 は、体重に対する有意な効果なく（図 7 B）、5 / 1 0 の動物で完全な腫瘍退縮とともに、8 4 % の腫瘍退縮を誘発した（図 7 A）。スチューデントの t 検定を使用して、これらの群の間の相違の統計学的有意性を $P < 0 . 0 0 0 1$ で評価した。
10

【 0 1 8 2 】

[233] このデータは、M P C - 0 7 6 7 がインビボで強力な抗腫瘍活性を表すことを確認する。

実施例 5

M P C - 0 7 6 7 は F L T 3 阻害剤（ミドスタウリン）抵抗性細胞株において効果的である

[234] 診療所において、F L T 3 を標的とするチロシンキナーゼ阻害剤は、最初は陽性の応答を示すが、患者は、上記で論じられた通り、各種の機序による薬物抵抗性の発達により不可避的に再発する。M P C - 0 7 6 7 が薬物抵抗性のこの文脈において有効であり得るか否かに対処するために、本発明者らは、これまでに記載された通りに（Weisbergら、P L O S One, 2 0 1 1 ）、M O L M - 1 3 - R - P K C 4 1 2 と指定された、ミドスタウリンで継続的に処理されて、ミドスタウリン抵抗性細胞株を発生させた細胞株（M O L M - 1 3 ）を利用した。対照プラスミドでトランスフェクトされた親M O L M - 1 3 細胞（M O L M - 1 3 - L U C ）およびM O L M - 1 3 - R - P K C 4 1 2 細胞を、抵抗性を立証するために使用されるミドスタウリン（2 ~ 1 0 0 n M ）、別のF L T 3 阻害剤のクレノラニブ（0 . 2 ~ 1 0 0 n M ）またはM P C - 0 7 6 7 （2 0 ~ 1 0 0 0 0 n M ）で 7 2 時間にわたって処理した。細胞生存率を、C e l l T i t e r - G I o （登録商標）を使用して評価し、E C ₅₀ 値を、ミドスタウリン、クレノラニブおよびM P C - 0 7 6 7 について、式 1 を使用して（上記に記載される通り）、変化させた濃度の薬物の存在下での細胞生存率を、1 0 0 % に設定したビヒクル（D M S O ）の存在下での生存率のパーセンテージと比較することによって決定した。図 8 A に示される通り、ミドスタウリン抵抗性細胞は、対照細胞株と比較して、ミドスタウリンに対する抵抗性の増大を示した（約 2 . 5 倍、M O L M - 1 3 - L U C の E C ₅₀ = 4 4 n M 、対M O L M - 1 3 - R - P K C 4 1 2 の E C ₅₀ = 1 1 2 n M ）。その上、図 8 B に示される通り、ミドスタウリン抵抗性細胞は、別のF L T 3 阻害剤のクレノラニブに対する交差抵抗性も示した（およそ 3 倍、M O L M - 1 3 - L U C の E C ₅₀ = 9 n M 、対M O L M - 1 3 - R - P K C 4 1 2 の E C ₅₀ = 2 5 n M ）。対照的に、図 8 C に示される通り、対照細胞およびミドスタウリン抵抗性細胞の間のM P C - 0 7 6 7 の E C ₅₀ 値は、1 . 5 倍未満であった（M O L M - 1 3 - L U C の E C ₅₀ = 4 9 6 n M 、対M O L M - 1 3 - R - P K C 4 1 2 の E C ₅₀ = 7 2 7 n M ）。
20
30
40

【 0 1 8 3 】

[235] これらを基に、これらのデータは、M P C - 0 7 6 7 がF L T 3 阻害剤に対する抵抗性を獲得した細胞において抗白血病活性を保持することを実証する。

実施例 6

M P C - 0 7 6 7 は F L T 3 阻害剤に対して抵抗性を付与する条件下で効果的である

[236] M P C - 0 7 6 7 が、間質誘発シグナリング等の他の機序（非突然変異）を介して抵抗性を獲得したA M L 細胞に対する効能を実証したか否かを決定するために、M O L M - 1 4 細胞株（F L T 3 - I T D を抱える）を、通常培地（R P M I ; 非間質）または

H S - 5 細胞株条件培地のいずれかに播種した。H S - 5 は、造血前駆細胞の成長を支援するために十分な各種の成長因子を分泌するヒト骨髄間質細胞株であり (Roocke inら、Blood, 1995)、それにより、間質状態を模倣する。次いで、細胞を、FLT3阻害剤のギルテリチニブ (0.2~100 nM) またはクレノラニブ (0.2~100 nM) で、またはMPC-0767 (20~10000 nM) で72時間にわたって処理した。細胞生存率を、CellTiter-Glo (登録商標) を使用して評価し、EC₅₀ 値を、非間質培地または間質条件培地のいずれかにおけるギルテリチニブ、クレノラニブおよびMPC-0767について、式1を使用して(上記に記載される通り)、変化させた濃度の薬物の存在下での細胞生存率を、100%に設定したビヒクル (DMSO) の存在下での生存率と比較することによって決定した。

10

【0184】

[237]図9に示される通り、MOLM-14細胞は、非間質培地と比較して間質培地中で成長させた場合、FLT3阻害剤のギルテリチニブ(図9A)およびクレノラニブ(図9B)に対して抵抗性であった(ギルテリチニブ：間質培地のEC₅₀ > 100 nM、対非間質培地のEC₅₀ = 6 nM、クレノラニブ：間質培地のEC₅₀ > 100 nM、対非間質培地のEC₅₀ = 3 nM)。対照的に、図9Cに示される通り、MPC-0767は、間質および非間質条件下の両方で、抗増殖活性を保持していた(間質培地のEC₅₀ = 627 nM、対非間質培地のEC₅₀ = 423 nM)。

【0185】

[238]これらのデータは、AML-FLT3-ITD細胞が、FLT3阻害剤を、効果を失わせる間質条件下で成長させた場合に、MPC-0767に対する感受性を保持することを実証する。

【0186】

実施例7

MPC-0767はAML細胞株におけるFLT3-ITDを分解する

[239]MPC-0767がFLT3-ITDの分解を促進し、下流のシグナリングを消滅させることができるか否かを決定するために、MV-4-11およびMOLM-13細胞を、ビヒクルまたはMPC-0767 (1 μM) で24時間にわたって処理した。細胞をフローサイトメトリーのために収穫して、細胞表面FLT3タンパク質の存在度を評価した。加えて、S6(ホスホ-S6)の重要なリン酸化部位の測定を、癌遺伝子のFLT3-ITDシグナリングのためのマーカーとして使用した(Zimmermannら、Blood. 2013 122(22): 3607~3615)。実際に、MPC-0767で処理されたMV-4-11およびMOLM-13細胞の両方において、細胞表面FLT3において>65%の低減(それぞれ、図10Aおよび10B)、およびホスホ-S6において>70%の低減(それぞれ、図10Cおよび10D)があった。

30

【0187】

[240]これらの所見は、MPC-0767が、FLT3-ITDを分解し、その後、ホスホ-S6シグナルの低減によって証明されるように、発癌シグナリングを減弱させることを確認する。

【0188】

実施例8

MPC-0767はFLT3突然変異体の分解を誘発する

[241]本発明者らは、次に、MPC-0767がFLT3阻害剤に対して抵抗性を付与すると報告されている他のFLT3突然変異体の分解も促進することができるか否かを決定することを試みた。これをするために、本発明者らは、ここでも、下記のFLT3突然変異体にトランスフェクトされたBaF3ネズミ細胞株を利用した：FLT3野生型、FLT3-ITD、D835V、FLT3-ITD D835V、D835Y、FLT3-ITD D835Y、D835H、FLT3-ITD D835H、F691LまたはFLT3-ITD F691L。

40

【0189】

50

[242]ピューロマイシン選択の後、細胞を、漸増濃度のMPC-0767(20~1000nM)で24時間にわたって処理し、次いで、FLT3(および突然変異体)の細胞表面発現について染色し、シグナル発現中央値を、フローサイトメトリーによって定量化した。

【0190】

[243]図11Aに示される通り、MPC-0767は、FLT3 WTの細胞表面発現を低減させた。その上、MPC-0767は、FLT3突然変異体に対してより高い効力を有し(FLT3 WTと比較して、およそ5倍)、HSP90におけるこれらの突然変異体タンパク質のより高い依存を実証する。

【0191】

[244]次のステップは、MPC-0767が、任意の機能的関連性を有するBaF3細胞における各種の突然変異体FLT3タンパク質の分解を誘発するかを決定することであった。クレノラニブが、FLT3-ITDを有効に阻害するが、ゲートキーパー残基のF691L残基の突然変異がクレノラニブの効能を低減させることが以前に示されている(Zimmermannら、Blood, 2013; 122(22): 3607~3615)。そのため、MPC-0767を、TKI抵抗性FLT3-ITD F691L突然変異体に対する効能について試験した。FLT3-ITDおよびFLT3-ITD F691Lを抱えるBaF3細胞を播種し、クレノラニブ(0.2~1000nM)、またはMPC-0767(20~10000nM)で72時間にわたって処理した後、細胞生存率をCellTiter-Glo(登録商標)を使用して評価した。EC₅₀値を、式1(上記に記載される通り)を使用して算出した。図11Bは、FLT3-ITD-F691L突然変異体を抱える細胞が、FLT3-ITDを抱える細胞と比較して、クレノラニブに対しておよそ23倍の抵抗性を付与したことを示す(FLT3-ITDのEC₅₀=4nM、対FLT3-ITD-F691LのEC₅₀=90nM)。対照的に、図11Cは、MPC-0767が、2つのFLT3-ITD突然変異体細胞株に対して、同様の抗白血病活性を有していたことを示す(FLT3-ITDのEC₅₀=497nM、対FLT3-ITD-F691LのEC₅₀=391nM)。

【0192】

[245]これらを基に、これらのデータは、MPC-0767がFLT3のキナーゼ抵抗性突然変異体の標的化に有効であることを実証する。

実施例9

MPC-0767は原発性AML試料においてIFN-誘発PD-L1発現をプロックする

[246]インターフェロンガンマ(IFN)は、種々のがん細胞の種類においてプログラム死リガンド1(PD-L1)のタンパク質発現を誘発することを示し、それにより、腫瘍細胞が免疫系を回避することによる別の機序を提供する。

【0193】

[247]MPC-0767がIFN-誘発性PD-L1発現をプロックすることができるか否かを研究するために、FLT3 WT(n=2)またはFLT3-ITD(n=2)を抱える6つのAML患者試料を、ヒトIFN-(50ng/ml)単独、MPC-0767(2μM)単独、または2つの組合せで24時間にわたって処理した。次いで、細胞を収穫して、フローサイトメトリーによってPD-L1細胞表面発現を評価した。また、細胞を、AML芽細胞マーカーのCD34またはCD45(芽細胞集団に対してゲート開閉するため)、および生存細胞においてゲート開閉する生存染色で染色した。図12において示される通り、すべての患者試料は、それらの細胞表面のPD-L1の量の増大に従ってIFN-処理に応答した(5~25倍)。MPC-0767単独は基礎PD-L1細胞表面発現を有意に低減させなかつたが、IFN-と組み合わせると、MPC-0767は、IFN-誘発性PD-L1細胞表面発現を有意に低減させた(P=0.04)。

【0194】

10

20

30

40

50

[248]このデータは、F L T 3 - I T D A M Lに対する細胞毒性活性を保有するM P C - 0 7 6 7に加えて(上記を参照されたい)、M P C - 0 7 6 7が、原発性A M L試料におけるI F N - 誘発性P D - L 1発現の無効による免疫調節活性も保有することを示す。

【0195】

実施例10

M P C - 0 7 6 7は相乗的な細胞毒性活性を呈する

[249]M P C - 0 7 6 7が、追加の薬物との相乗的な抗増殖活性を呈するか否かを決定するために、本発明者らは、M P C - 0 7 6 7を、A M Lの治療のために承認されたか、または臨床的に評価されたいずれかの薬物と組み合わせて試験した。 10

【0196】

[250]F L T 3 - I T Dを抱える3つの細胞株を薬物併用研究のために使用した(M V - 4 - 1 1、M O L M - 1 3およびM O L M - 1 4)。細胞を、8濃度のM P C - 0 7 6 7(78~1 0 0 0 0 n M)単独、8濃度のA M L薬物単独(濃度範囲は下記)、または2つの組合せ(8×8)で処理した。試験したA M L併用薬物は、ダウノルビシン(0.8~1 0 0 n M);シタラビン(78~1 0 0 0 0 n M);ギルテリチニブ(0.8~1 0 0 n M);クレノラニブ(0.8~1 0 0 n M);ソラフェニブ(0.8~1 0 0 n M);ミドスタウリン(0.8~1 0 0 n M);またはベネトクラックス(0.8~1 0 0 n M)であった。

【0197】

[251]細胞を、薬物(单一剤または組合せ)で72時間にわたって処理した。薬物組合せの活性を、C e l l T i t e r - G l o(登録商標)を用いて最初に細胞生存率を測定し、続いて、R D R Cパッケージ(R C o r e T e a m、2 0 1 7)を使用して、单一剤の活性に対応するE C₅₀の算出により、決定した。組合せ指標(C I)値を、試験されたすべての濃度にわたる各薬物単独および組合せの生存率に基づいて、C h o u - T a l a l a y法(C h o u T、C a n c e r R e s e a r c h., 2 0 1 0 7 0 (2):4 4 0 ~ 6)を使用して計算した。簡潔には、C Iは、 20

【0198】

【数1】

$$CI = \frac{D1}{D1\text{単独}} + \frac{D2}{D2\text{単独}} \quad (\text{式}-2)$$

【0199】

として定義され、

ここで、

- D 1 および D 2 は、生存率Vを与える組合せ治療(それぞれ)における薬物1および薬物2の用量であり、

- D 1 単独および D 2 単独は、併用の生存率と同じ生存率Vを与えるであろう単一剤としての薬物1および薬物2(それぞれ)の用量である。 40

【0200】

D 1 単独および D 2 単独は、H i l l の式:

【0201】

【数2】

$$D\text{単独} = EC50 * \left(\frac{1-V}{V}\right)^{\frac{1}{Hill}} \quad (\text{式}-3)$$

【0202】

から推定され、 50

ここで、EC₅₀およびHi11は、生存率曲線にフィットする薬物1または薬物2に相当するEC₅₀およびHi11の傾きである。

【0203】

[252]>1のCI値を有する薬物組合せは、拮抗的と考えられ、CI値=1は、相加的と考えられるが、<0.9のCI値は相乗的と考えられる。追加の基準として、0.25以下の生存率を有するCI値のみを考慮に入れた。次いで、相乗作用を呈する最良の組合せ治療を、予測された生存率、対、観察された生存率および最低のCI値の最大の相違に基づいて選択した。

【0204】

[253]図13は、ダウノルビシン(図13A)、シタラビン(図13B)、クレノラニブ(図13C)、ソラフェニブ(図13D)およびベネトクラックス(図13E)と組み合わせたMPC-0767で処理されたMV-4-11細胞株における代表的な相乗効果のデータを示す。各グラフは、ビヒクル(DMSO、100%に設定)、MPC-0767単独、AML薬物単独およびMPC-0767+AML薬物の組合せで処理された細胞の生存率を示す。

【0205】

[254]表1は、MV-4-11、MOLM-13およびMOLM-14細胞株におけるMPC-0767(平均CI値)の相乗的活性を示す(n=1のアスタリスクによって示されている場合を除き、各細胞株についてn=2の独立した実験)。MV-4-11細胞において、MPC-0767は、ダウノルビシン(CI=0.6)およびベネトクラックス(CI=0.7)と非常に相乗的であり、シタラビン、クレノラニブおよびソラフェニブと相乗的である。MOLM-13細胞において、MPC-0767は、ベネトクラックス(CI=0.3)と非常に相乗的であり、ダウノルビシン、クレノラニブおよびギルテリチニブと相乗性が低い。MPC-0767は、MOLM-14細胞において、ベネトクラックス、ダウノルビシンおよびシタラビンと相乗性である。

【0206】

【表1】

表1: AML FLT3-ITD 細胞株における AML 薬物と組み合わせた MPC-0767 の相乗活性

	MV-4-11	MOLM-13	MOLM-14
ダウノルビシン	CI=0.6	CI=0.9	CI=0.8*
シタラビン	CI=0.8		CI=0.9*
クレノラニブ	CI=0.7	CI=0.9	
ソラフェニブ	CI=0.8		
ギルテリチニブ		CI=0.9	
ベネトクラックス	CI=0.7	CI=0.3	CI=0.6

【0207】

[255]これらを基に、これらのデータは、HSP90阻害剤のMPC-0767がFLT3-ITD突然変異を抱えるAML細胞において細胞毒性活性を呈することを実証する。その上、MPC-0767は、FLT3-ITD突然変異を抱えるAML細胞においてFLT3阻害剤との相乗活性を示す。そのため、MPC-0767単独または組合せ等のHSP90阻害剤は、FLT3に活性化突然変異を抱えるAMLの患者において臨床的効能を有し得る。

【0208】

実施例 1 1

10

20

30

40

50

MPC-0767は、ベネトクラックスと組み合わせて、強力な抗腫瘍活性を呈する。 [256] インビボでベネトクラックスとのMPC-0767の組合せ活性を試験するために、全身性生存異種移植研究を、MOLM-13 FLT3-ITDを抱えるAML細胞株を使用して実施した。腫瘍細胞の接種の前に、NOD/SCIDマウスを、ヒトMOLM-13腫瘍細胞の生着を容易にするために、100mg/kgのシクロホスファミドの毎日の腹腔内注射で2日間にわたってあらかじめ処理した。シクロホスファミドの注射の後、動物を、ヒトMOLM-13腫瘍細胞での接種の前に24時間にわたって正常状態に戻した。次いで、各マウスに、静脈内尾静脈注射を介して、100μLのPBS中の1×10⁷のMOLM-13細胞を接種した。次に、マウスを6頭の4群にランダム化した。腫瘍の接種の3日後、マウスに、ビヒクリル、MPC-0767が100~60mg/kgをQD×24(100mg/kgをQD×6、87.5mg/kgをQD×4、75mg/kgをQD×3、67.5mg/kgをQD×1、60mg/kgをQD×10)、ベネトクラックスが45~33.8mg/kgをQD×24(45mg/kgをQD×6、39.4mg/kgをQD×4、33.8mg/kgをQD×14)またはMPC-0767およびベネトクラックスの組合せを投与し、生存について監視した。生存率および体重減少を毎日監視した。平均体重減少は、研究の期間中、組合せ群で11%を超えた。図14に示される通り、単一剤としてのMPC-0767は、3.5日までに生存期間中央値を有意に増大させた(P<0.01、ログランク(マンテル・コックス)検定)。重要なことには、MPC-0767およびベネトクラックスの組合せは、100%の生存をもたらし、それにより、ビヒクリルおよび単一剤の両方の腕と比較して、有意な生存期間中央値の増大を提供する(P<0.001、ログランク(マンテル・コックス)検定)。一緒に、このデータは、MPC-0767がインビボでベネトクラックスと強く結びつくことを実証する。
10
20

【0209】

実施例12

FLT3-ITD AML細胞におけるベネトクラックスに対して獲得抵抗性は、MPC-0767に対する感受性を損なわない

[257] Bc1-2特異的阻害剤のベネトクラックスに対する抵抗性は、MCL-1タンパク質発現の増大により出現し得(Panら、2017 Cancer Cell 32(6): p. 748~760 e6)、それにより、その臨床的効能を制限する。MPC-0767感受性においてベネトクラックスに対する獲得抵抗性の効果を試験するために、本発明者らは、Panら、2017に記載される通りに、2つの親FLT3-ITD AML細胞株から生じたベネトクラックス抵抗性細胞株を試験した。親細胞株は、MOLM-13およびMV-4-11細胞であった。ベネトクラックス抵抗性細胞株は、図15において、MOLM-13 Ven-RおよびMV-4-11 Ven-Rと指定される。図に示される通り、MOLM-13 Ven-RおよびMV-4-11 Ven-R細胞は、処理の72時間後の生存率アッセイにおけるそれらの増大したEC50値によって証明されるように、親細胞と比較して、ベネトクラックスに対してより高い抵抗性であった。対照的に、親およびベネトクラックス抵抗性細胞は両方とも、MPC-0767に対して同様の感受性を有していた。これらの結果は、ベネトクラックスに対する抵抗性を付与する因子が、MPC-0767の細胞毒性活性に対する細胞の感受性を損なわないことを示した。
30
40

【0210】

[258] 本発明者らは、次に、MV-4-11 Ven-R細胞において、アポトーシス、PARP切断の分子マーカーを調べた。細胞を、MPC-0767、ベネトクラックス、またはMPC-0767およびベネトクラックスの組合せのいずれかで24時間にわたって処理し、次いで、溶解物を、全長PARPおよび切断PARP、アポトーシスのマーカーについてのウエスタン分析によって検査した。図16Aに示される通り、ウエスタンプロット分析は、MPC-0767およびベネトクラックスの組合せで処理された細胞においてのみ、完全なPARP切断を検出した。これらのデータは、組合せが、これらのベ

ネトクラックス抵抗性細胞においてアポトーシスを誘発するのに有効であったことを示した。

【0211】

[259]組合せの相乗効果を、アイソボログラム分析を使用して確認した (Tallalida, 2006 J Pharmacol Exp Ther, 319(1):1~7)。抵抗性細胞株のMOLM-13 Ven-RおよびMV-4-11 Ven-Rを、MPC-0767、ベネットクラックス、またはMPC-0767およびベネットクラックスの組合せで72時間にわたって処理し、生存率をCellTiter-Glo (登録商標)アッセイを使用して評価した。正規化されたアイソボログラムを使用して、75%の用量効果における異なる細胞株および条件にわたる薬物相互作用 (EC75) を描写した。簡潔には、各単一剤および薬物組合せについての絶対EC75を、RパッケージDRCを使用して算出した (Ritz, C.ら、2015 PLoS One 10(12):e0146021; およびTeam R.C. 2017 A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2017)。対応する単一剤のEC75値について薬物組合せのEC75を正規化した。単一剤治療がEC75に到達しなかった事例においては、当てはめられた薬物応答曲線の予測値に基づき、相対EC75を使用した。相対EC75が試験された最大濃度よりも高い場合、本発明者らは、試験された最大濃度をデフォルト値として使用して、すべての薬物および条件にわたる分析を可能にした。図16Bに示される通り、両方のベネットクラックス抵抗性細胞株についてのデータポイントは、相加性の線 (対角線) を下回り、<1の組合せ指標値を示し、組合せ治療の相乗効果を確認する。

10

20

30

30

40

【0212】

[260]MPC-0767およびベネットクラックスの相乗効果に内在する機序を探求するために、本発明者らは、その異常な増大がベネットクラックスに対する抵抗性を付与するので、MCL-1に焦点を当てた。AKTは、セリン9(S9)と示される残基でのリン酸化によるGSK3の活性を制御する。この部位がAKTによってリン酸化されると、GSK3の活性が阻害される。しかしながら、AKTの阻害は、S9リン酸化を予防し、GSB3活性化およびその後のMCL-1の分解につながる (Luら、2015 Med Oncol, 2015.32(7):p.206)。これらのタンパク質およびこれらのリン酸化状態を、MPC-0767、ベネットクラックス、またはMPC-0767およびベネットクラックスの組合せで処理されたMOLM-14ならびにMV-4-11細胞株において検査した。図17Aは、MPC-0767 (1 μM)、ベネットクラックス (20 nM) または組合せで24時間にわたって処理されたMOLM-14細胞を示す。組合せ治療のみが、pAKT (S473) の喪失、AKTの分解およびGSK3 (Ser9) リン酸化のその後の喪失をもたらした。これらの所見は、BCL-2 (例えば、ベネットクラックスで) の標的化、および同時にMCL-1 (MPC-0767で) の標的化が、FLT3-ITD AML細胞において相乗的な細胞死をもたらすという本発明者らの提案と一致する。加えて、MPC-0767単独、ベネットクラックス単独、または組合せで処理されたMV-4-11ベネットクラックス抵抗性細胞株において、MPC-0767およびベネットクラックスの組合せによって、AKTおよびMCL-1の発現も減少させ (図17B)、MPC-0767およびベネットクラックスで観察された相乗効果の一貫した作用機序を確認する。

【0213】

実施例13

AMLにおけるMPC-0767の効能のためのバイオマーカー

[261]MPC-0767が非FLT3-ITD AML細胞に対して効果的であるか否かを決定するために、本発明者らは、MPC-0767に対する感受性について、FLT3野生型 (FLT3-WT) AML細胞株および原発性AML芽細胞のパネルを試験した。細胞を、MPC-0767で72時間にわたって処理した後、CellTiter-G

50

10 (登録商標) アッセイを使用して細胞生存率を決定した。EC₅₀値をすべての試料について決定し、図18に示した。本発明者らは、1 μMでの感受性についてカットオフと定義し、ここで、1 μMを下回るEC₅₀値を有する細胞株は、感受性であると考えられ、1 μMを上回るEC₅₀値は、抵抗性と考えられた。実際に、6/12細胞株および2/4原発性細胞株は、感受性を示した(1 μM未満のEC₅₀値)。

【0214】

[262]任意の突然変異がMPC-0767感受性と関連するか否かを探求するために、本発明者らは、FLT3-WT AML細胞株におけるすべての突然変異遺伝子にわたるフィッシャーの正確確率検定に基づく統計解析を実施した。プロセシングされたエクソームのシークエンシングデータを、COSMIC Cell Line Projectのデータベースから抽出し、少なくとも1つの細胞株中で突然変異した遺伝子を含めた。フィッシャーの正確確率検定を、感受性および抵抗性FLT3-WT AML細胞株において観察された、突然変異および野生型アレルの頻度を適用した。頻度を、特異的遺伝子についての突然変異または野生型アレルのいずれかを含有する、感受性または抵抗性株の数に基づいて算出した。これは、突然変異した遺伝子が、FLT3-WT AML細胞株においてMPC-0767感受性に関連しているか否かの仮説を試験するために使用された4×4分割表をレンダリングした。

【0215】

[263]この解析からの結果は、RAS突然変異が、統計学的有意性の方式(フィッシャー検定のp-値=0.0019)で、抵抗性FLT3-WT AML細胞株に関連していたことを示した。FLT3-WT AML細胞株は、MAPKシグナリングを刺激することが以前に報告されている特異的突然変異を有するNRASおよびKRAS(表2)の両方に活性化突然変異を有していた。

【0216】

【表2】

表2: 72時間にわたる処理後のMPC-0767感受性について試験されたAML細胞株

の概要およびCellTiter-Glo(登録商標)を使用して決定された細胞生存率。試験された細胞株におけるNRASまたはKRAS突然変異の詳細を示す。

細胞株	EC50(nM)	MPC-0767 感受性	NRAS 突然変異?	KRAS 突然変異?
MOLM16	367	感受性	-	-
TUR	550	感受性	-	-
OCIAML2	633	感受性	-	-
ML2	1031	抵抗性	-	p.A146T
NOMO1	1449	抵抗性	-	p.G13D
OCIAML3	1809	抵抗性	p.Q61L	-
HL60	1957	抵抗性	p.Q61L	-
ME1	3425	抵抗性	p.Q61H	-
THP1	10000	抵抗性	p.G12D	-

【0217】

[264]これらの所見は、RAS等の重要なタンパク質における突然変異がMPC-0767に対する感受性に影響を及ぼすことを示唆し、MPC-0767およびRASシグナリングの阻害剤、例えば、Raf阻害剤、MEK阻害剤およびERK阻害剤の組合せがANL細胞における追加の抵抗性経路を克服し得ることをさらに示す。これらの所見は、抵抗性経路を克服し、MPC-0767に対する感受性を修復し得る合理的な薬物組合せを

10

20

30

40

50

示唆する。

【0218】

実施例14

ゲノム全体でのC R I S P Rスクリーニングは、M P C - 0 7 6 7感受性の決定因子としてエピジェネティック調節を同定する

[265]欠失の際にM P C - 0 7 6 7に対する抵抗性を付与する遺伝子を同定するために、本発明者らは、 $1 \mu M$ のM P C - 0 7 6 7の存在下で成長したM O L M - 1 4細胞株におけるC R I S P Rが媒介するゲノム全体での機能喪失スクリーニングを行った。本発明者らは、G e C K O V 2ライブラリー(S h a l e m , O . ら、2 0 1 4 S c i e n c e 3 4 3 (6 1 6 6) : 8 4 ~ 8 7)を使用して、この遺伝子スクリーニングを実施した。生存細胞から収穫されたゲノムD N Aを、両方のG e C K Oサプライブラリーにわたって強化されたシングルガイドR N A(s g R N A)の同定のために解析した。両方のG e C K Oサプライブラリーにわたる上位2 0の濃縮されたヒットの遺伝子オントロジー解析は、M P C - 0 7 6 7処理で生存しているプールにおける最も高く強化された経路として、エピジェネティック調節、クロマチン生物体およびクロマチン修飾酵素を同定した(図19A)。

【0219】

[266]スクリーニングからの最も濃縮された遺伝子は、K D M 6 A、ヒストンH 3 K 2 7デメチラーゼであった(L e e ら、2 0 0 7 S c i e n c e 3 1 8 (5 8 4 9) : 4 4 7 ~ 5 0)(図19B)。K D M 6 Aの機能喪失突然変異は、F L T 3 - I T D A M Lにおいて観察される(G a r g ら、2 0 1 5 B l o o d 1 2 6 (2 2) : 2 4 9 1 ~ 5 0 1)。3つの独立したs g R N Aを用いるC R I S P R媒介性のK D M 6 Aの標的化は、M O L M - 1 4およびM V - 4 - 1 1細胞株においてM P C - 0 7 6 7に対する抵抗性を付与した(図20A~B)。この所見を治療的に探究するために、本発明者らは、K D M 6 Aに機能的に対抗するE Z H 2のヒストンH 3 K 2 7メチルトランスフェラーゼの阻害が、M P C - 0 7 6 7に対する感受性を強化するであろうという仮説を立てた。この仮説を試験するために、F L T 3 - I T D細胞株(M V - 4 - 1 1)を使用し、8つの異なる濃度で、2つの臨床段階のE Z H 2阻害剤のE P Z - 6 4 3 8およびC P I - 1 2 0 5のいずれかで4日間にわたって処理した。この時間の後、細胞をカウントし、再播種し、8つの濃度のE Z H 2阻害剤単独、8つの濃度のM P C - 0 7 6 7単独、または2つの組合せ(合計6 4の組合せ)で処理した。3日間にわたる組合せ治療の後、細胞生存率を、C e l l T i t e r - G l o(登録商標)を使用して決定した。アイソボログラム分析を実施し、E P Z - 6 4 3 8およびM P C - 0 7 6 7の組合せ、ならびにC P I - 1 2 0 5およびM P C - 0 7 6 7の組合せについてのデータポイントは、相加性の線(対角線)を下回り、<1の組合せ指標値を示し、組合せ治療の相乗効果を確認する(図21)。これらの所見は、エピジェネティック調節剤がM P C - 0 7 6 7感受性に影響を与えることができる、そのような遺伝子における機能喪失突然変異がM P C - 0 7 6 7活性のバイオマーカーとして有用であり得ること、ならびにエピジェネティック調節剤を標的とする臨床段階の化合物を治療的に使用するためにM P C - 0 7 6 7と組み合わせ得ることを実証する。

【0220】

実施例15

A M L細胞株における三酸化ヒ素とのM P C - 0 7 6 7の相乗効果

[267]急性前骨髄球性白血病(A P L)は、前骨髄球性白血病(P M L)およびレチノイン酸受容体アルファ(R A R)の融合物(P M L - R A R)を生じる特徴的な染色体転座t(1 5 ; 1 7)を抱える急性骨髄性白血病のサブタイプである。得られた融合タンパク質は、細胞分化におけるブロックにつながる代替の転写プロファイルを有する。すべてがトランスのレチノイン酸および三酸化ヒ素(A T O)を含む異常な融合タンパク質を分解する薬剤は、A P Lに対する有効性を証明した(M c C u l l o c h ら、2 0 1 7において概説)。興味深いことに、A T Oは、P M L - R A Rを抱えていない細胞にお

10

20

30

40

50

いて抗増殖活性を呈し、これが、がん細胞の死につながる追加の活性を発揮し得る（Mllerら、2002）。故に、ATOは、PML-RARを抱えていない若干数のヘム適応症において上昇していた（Bonatiら、2006）。最近の研究は、ATOおよびソラフェニブの組合せがFLT3-ITD AML細胞株において相乗的であることを実証している（Wangら、2018）。観察された相乗効果についての1つの機序的説明は、ATOがFLT3-ITDおよびHSP90の間の相互作用を低減させるということであった。結果として、FLT3-ITDは、FLT3-ITD発癌シグナリングおよび腫瘍細胞の死を撲滅する分解を受ける（Wangら、2018）。故に、ソラフェニブ（FLT3阻害剤）との組合せは、直接的な阻害（ソラフェニブ）および分解（ATO）を介したFLT3シグナリングのより完全な無効をもたらすはずである。加えて、ATOおよび第一世代のHSP90阻害剤の間の濃度関係を探求する半機序薬理学モデルを使用して、Wetzlerおよび同僚ら（Wetzlerら、2007）は、構成的STAT3を有するAML細胞株において相乗効果を実証した。

10

【0221】

[268] MPC-0767の組合せがATOと相乗的であるか否かを試験するために、本発明者らは、AML細胞株のパネルを試験した。細胞株は、FLT3-ITD（MOLM-13、MOLM-14およびMV-4-11）またはFLT3 WT（ME-1、THP-1、OCI-AML-2、HL60、NOMO-1、TURおよびML-2）を抱える細胞株を含む。細胞株を、8濃度のMPC-0767（234～4000nM；1.5倍希釈）単独、8濃度のATO（78～10000nM；2倍希釈）単独、または2つの組合せ（64データポイント）で処理した。

20

【0222】

[269] 3日間にわたる組合せ治療の後、細胞生存率を、CellTiter-Glo（登録商標）を使用して決定した。組合せ指標（CI）値を、Chou-Talalayの式を使用して、各細胞株について算出し、ここで、<1のCI値は相乗性を表し、CI=1は相加性を表し、>1のCIは拮抗性を表す。例を、MOLM-14細胞がMPC-0767（527nM）、ATO（1250nM）または組合せ（combo）で処理された図22に示す。重要なことには、組合せは、いずれかの薬剤単独の相加効果よりも高く生存率を低減し、0.56のCI値を回復し、相乗性を確認した。表3は、試験されたすべての細胞株についてのCI値、およびMPC-0767およびATOの特異的な濃度を示す。相乗効果は、試験されたすべての細胞株で観察された。これらの所見は、MPC-0767の組合せが、AML細胞において、ATOと相乗的であることを確立する。その上、相乗効果は、FLT3-ITD突然変異および突然変異していないFLT3-ITDを抱える細胞株の両方において、臨床的に関連する濃度のMPC-0767で観察された。

30

【0223】

[270] 本発明者らは、次に、MPC-0767およびATOの相乗活性がFLT3-ITD癌遺伝子シグナリングのより完全な無効によるか否かを探求した。MOLM-13細胞を、MPC-0767（800nM）、ATO（625nM）または組合せで24時間にわたって処理した。この時間の後、細胞を、フローサイトメトリーによる細胞表面FLT3発現の評価のために収穫した。FLT3を無効にする効果を追加して測定するために、本発明者らは、2つの公知の下流のエフェクターが存在するので、ホスホ-ERK（pERK）およびホスホ-S6（pS6）を評価した。図23に示される通り、単一剤としてのMPC-0767およびATOは、FLT3、pS6を低減し、pERKを弱く低減した。しかしながら、組合せは、いずれかの薬剤単独と比較して、各タンパク質またはリンタンパク質のより大きな低減をもたらした。これらの所見は、FLT3-ITD AML細胞株において観察された相乗的な抗増殖効果が、FLT3発癌シグナリングのより完全な阻害によって、少なくとも部分的において現れる。

40

【0224】

【表3】

表3: 試験されたすべての AML 細胞株における MPC-0767 および ATO の組合せについて得られた組合せ指標(CI)値の概要。CI 値<1 は相乗性を表す。

		組合せ		
細胞株	FLT3-ITD?	MPC-0767 濃度 (nM)	ATO 濃度 (nM)	CI 値
MOLM-13	はい	790	625	0.65
MOLM-14	はい	527	1250	0.56
MV-4-11	はい	790	625	0.71
OCI-AML-2	いいえ	790	1250	0.67
NOMO-1	いいえ	1185	2500	0.69
ML2	いいえ	790	1250	0.54
TUR	いいえ	527	5000	0.66
HL-60	いいえ	790	5000	0.85
ME-1	いいえ	1185	10000	0.21
THP-1	いいえ	2667	10000	0.12

10

20

30

40

50

【0225】

実施例 16

M P C - 0 7 6 7 は F L T 3 阻害剤に対する抵抗性を付与する代替経路の活性化を克服する

[271]骨髄において間質シグナリングを模倣する条件は、代替の細胞表面受容体の活性化により F L T 3 阻害剤に対する抵抗性を付与することができる (K a r j a l a i n e n ら、 2 0 1 7)。B a F 3 細胞系を使用して、F L T 3 阻害剤に対する抵抗性を付与する条件下、M P C - 0 7 6 7 の効能を試験した。B a F 3 細胞は、成長のための I L - 3 を活性化するために I L - 3 受容体の補充を必要とする。しかしながら、F L T 3 - I T D でトランスフェクトされたB a F 3 細胞において、生存が発癌 F L T 3 シグナリングによって単に駆動されるので、細胞は、もはや I L 3 を必要としない。このように、I L - 3 の非存在下で F L T 3 - I T D 発現細胞は、F L T 3 阻害剤のギルテリチニブまたはクレノラニブによる F L T 3 阻害に感受性である (図 2 4)。しかしながら、細胞を F L T 3 阻害剤に対して抵抗性にするように、I L 3 の添加は、代替の非 F L T 3 依存性の生存促進性経路を活性化する (S u n g ら、 2 0 1 7)。対照的に、F L T 3 - I T D を発現し、外因性 I L 3 あり又はなしで処理されたB a F 3 は、同様に、M P C - 0 7 6 7 に對して感受性である (図 2 4)。これらの所見は、M P C - 0 7 6 7 が複数の生存促進経路を阻害することができることを実証する。

【0226】

実施例 17

M P C - 0 7 6 7 は、5'アザシタジンと組み合わせて、抗腫瘍活性の強化を呈する [272]インビボで 5'アザシタジンと組み合わせた M P C - 0 7 6 7 を試験するためには、全身性生存異種移植研究を、M O L M - 1 3 F L T 3 - I T D を抱える A M L 細胞株を使用して実施した。腫瘍細胞の接種の前に、N O D / S C I D マウスを、ヒト M O L M - 1 3 腫瘍細胞の生着を容易にするために、1 0 0 m g / k g のシクロホスファミドの毎日の腹腔内注射で 2 日間にわたってあらかじめ処理した。シクロホスファミドの注射の後

、動物を、ヒトMOLM-13腫瘍細胞での接種の前に24時間にわたって正常状態に戻した。次いで、各マウスに、静脈内尾静脈注射を介して、100 μ LのPBS中の1×10⁷のMOLM-13細胞を接種した。次に、マウスを6頭の4群にそれぞれランダム化した。腫瘍の接種の3日後、マウスに、ビヒクル、MPC-0767を75mg/kg(QD×5; 1日オフ; QD×26、p.o.)、5'アザシチジンを2mg/kg(QD×4、i.p.)またはMPC-0767および5'アザシチジン(単一剤として処理)の組合せを投与し、生存について監視した。生存率および体重減少を毎日監視した。平均体重減少は、研究の期間中、組合せ群で11%を超えたかった。図25に示される通り、単一剤としてのMPC-0767および5'アザシチジンは、それぞれ、5.5日および8日までにマウスの生存期間中央値を有意に増大させた(それぞれ、P<0.01およびP<0.001、ログランク(マンテル・コックス)検定)。重要なことには、MPC-0767および5'アザシチジンの組合せは、ビヒクルおよび単一剤の両方の腕と比較して、有意な生存期間中央値の増大をもたらした(P<0.001、ログランク(マンテル・コックス)検定)。これらの所見は、MPC-0767および5'アザシチジンの組合せが、抗白血病活性を有し、FLT3-ITD AML患者のための有効な療法であり得ることを実証する。

10

【0227】

実施例18

MPC-0767はAML細胞のT細胞媒介性死滅を強化する。

[273] T細胞の死滅を増大させるMPC-0767の能力を、インビトロのT細胞媒介性死滅アッセイで決定した。OCI-AML2 AML細胞株を、細胞染色色素のCFSEで標識化し、MPC-0767(2 μ M)およびヒトサイトメガロウイルスpp65₄₉₅-₅₀₃ペプチドで終夜処理した。OCI-AML2細胞を洗浄して、MPC-0767およびペプチドを除去し、次いで、pp65特異的CD8⁺T細胞について濃縮されたT細胞株と、およそ2.5:1(T細胞:OCI-AML2)の比率で共培養した。4時間の共培養の後、細胞を収穫し、固定し、透過処理し、アポトーシス細胞死の直接読み取りとして、カスパーゼ-3の活性型について染色した。すべてのCFSE+細胞(OCI-AML-2細胞のみ)のうち活性カスパーゼ-3+のパーセントを図26に示す。アポトーシス細胞の相乗的な増大(0.53の組合せ指標(CI))が、MPC-0767およびCD8⁺T細胞が濃縮されたpp65の組合せで観察された。これらの所見は、MPC-0767が、腫瘍細胞をT細胞媒介性死滅に対してより脆弱にするように変えることができるることを実証する。

20

30

40

【0228】

[274] CIは、薬物のペアの組合せ効果が、相乗的、相加的または拮抗的であるか否かを決定するために使用される定量的尺度である。CIは、 $CI = (E_1 + E_2) / E_{12}$ として算出され、ここで、E₁₂は、薬物Aおよび薬物Bの組合せについての正規化された生物学的応答(例えば、%カスパーゼ-3+細胞)であり、E₁およびE₂は、それれ、各単一薬物処理について測定された応答である。1未満のCI値は相乗性を示し、効果の大きさは、1未満の相乗効果スコアがどのくらいかによって示される。この関係のより詳細な数理処理は、Shinら、2018に記載されている。

【0229】

実施例19

MPC-0767は、免疫適格性のMC38同系モデルにおいて、インビボの効能を実証する。

【0230】

[275] インタクトな免疫系を有するインビボモデルにおけるMPC-0767の効能を実証するために、同系の研究を、ネズミMC38結腸がん細胞株を使用して実施した。各C57BL/6マウスに、0.1mlのPBS中の2.5×10⁵腫瘍細胞を、右脇腹に皮下接種した。平均腫瘍体積が73mm³のサイズに到達したら、マウスを6頭の2群にランダム化した。次いで、マウスに、ビヒクル、または150mg/kgのMPC-07

50

67をQ D × 17のいずれかを経口投与した。腫瘍の測定(キャリバー)を指示された日に行つた。図27に使用される通り、M P C - 0 7 6 7は、体重に対する有意な効果なく(図27B)、69.5%の腫瘍成長阻害を誘発した(図27A)。スチューデントのt検定を使用して、これらの群の間の相違の統計学的有意性をP = 0.00で評価した。このデータは、M P C - 0 7 6 7がインビボ同系モデルにおいて抗腫瘍活性を表すことを確認する。

【0231】

[276] M P C - 0 7 6 7が、直接的細胞毒性活性に加えて、抗腫瘍免疫応答を誘発し得るかを試験するために、P D - L 1の下方制御およびエフェクター/制御性T細胞の比率を、同じM C 3 8同系モデルにおいて測定した。21日目に、平均腫瘍体積が372mm³のサイズであった時に、第2群のマウス(n = 6)を、150mg/kgのM P C - 0 7 6 7でQ D × 7で処理した。最終投与の1日後(接種28日後)、腫瘍を、ビヒクリおよび150mg/kgのM P C - 0 7 6 7のQ D × 7群から収穫した。分離された腫瘍内の腫瘍浸潤性白血球(CD45⁺、CD3⁻)を、フローサイトメトリーによってP D - L 1発現について分析した。P D - L 1の有意な低減が観察され、M P C - 0 7 6 7が、この免疫抑制剤リガンドをインビボで抑制することができる事を示す(図27C)。M C 3 8腫瘍内の免疫細胞集団におけるこの抑制の効果をアッセイするために、CD4⁺(CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺)およびCD8⁺T細胞(CD45⁺、CD3⁺、CD4⁻)と制御性T細胞(CD45⁺、CD3⁺、CD4⁺、FOXP3⁺)の比率もフローサイトメトリーによって評価した。CD4:TREGおよびCD8:TREG比率の有意な増大が、M P C - 0 7 6 7処理群において観察され(図27D)、これは、抗腫瘍免疫応答を示唆する。あわせて、このデータは、M P C - 0 7 6 7抗腫瘍活性が抗腫瘍免疫応答の誘発に関与することを裏付ける。

10

20

30

40

50

【0232】

実施例20

A M L細胞株におけるM A P K経路阻害剤とのM P C - 0 7 6 7の相乗効果

[277]マイトイジエン活性化プロテインキナーゼ(M A P K)経路は、細胞の生存の際に外部刺激に関連し、分化、生存および増殖を媒介する細胞内シグナルにそれらを変換する重要な組み込みポイントである。実際に、選択的M A P K阻害剤によって標的にされるA M L細胞は、細胞生存の低減をもたらす(M i l e 1 1 a r a, 2 0 0 1)。M P C - 0 7 6 7と、腫瘍がB R A F V 6 0 0 Eを抱える黒色腫の患者の処置のために承認されている臨床段階のM E K阻害剤であるトラメチニブとの組合せを、A M L細胞株のパネルにおいて試験した。細胞株は、F L T 3 - I T D (M O L M - 1 3、M O L M - 1 4およびM V - 4 - 1 1)またはF L T 3 W T + R A S W T (O C I - A M L - 2)もしくはF L T 3 W T + R A S突然変異体(M L - 2)を抱える細胞株を含む。細胞株を、8濃度のM P C - 0 7 6 7(2 3 4 ~ 4 0 0 0 n M; 1.5倍希釈)単独、8濃度のA T O(0.8 ~ 1 0 0 n M; 2倍希釈)単独、または2つの組合せ(64データポイント)で処理した。

【0233】

[278]3日間にわたる組合せ治療の後、細胞生存率を、C e l l T i t e r - G l o(登録商標)を使用して決定した。組合せ指標(C I)値を、C h o u - T a l a l a yの式を使用して、各細胞株について算出し、ここで、<1のC I値は相乗性を表し、C I = 1は相加性を表し、>1のC Iは拮抗性を表す。例を、M O L M - 1 3細胞がM P C - 0 7 6 7(3 5 1 n M)、トラメチニブ(2 5 n M)または組合せ(combo)で処理された図28に示す。重要なことには、組合せは、いずれかの薬剤単独の相加効果よりも高く生存率を低減し、0.55のC I値を回復し、相乗性を確認した。表4は、試験されたすべての細胞株についてのC I値、ならびにM P C - 0 7 6 7およびトラメチニブの特異的な濃度を示す。その上、相乗効果は、F L T 3 - I T Dを抱えるかもしくは抱えていない細胞株、またはR A S突然変異を抱える細胞株において、臨床的に関連する濃度のM P C - 0 7 6 7で観察された。

【0234】

【表4】

表4: 試験されたすべての AML 細胞株における MPC-0767 およびトラメチニブの組合

せについて得られた組合せ指標(CI)値の概要。CI 値<1 は相乗性を表す。

		組合せ		
細胞株	FLT3 および RAS の状態	MPC-0767 濃度 (nM)	トラメチニブ濃度 (nM)	CI 値
MOLM-13	FLT3-ITD; RAS WT	351	25	0.55
MOLM-14	FLT3-ITD; RAS WT	790	6.3	0.62
MV-4-11	FLT3-ITD; RAS WT	527	6.3	0.67
OCI-AML-2	FLT3 WT; RAS WT	790	0.78	0.64
ML2	FLT3 WT; RAS 突然変異体	790	100	0.32

【0235】

実施例 2 1

P D - L 1 発現の M P C - 0 7 6 7 阻害は、T 細胞活性化を増大させる。

[279] P D - 1 / P D - L 1 経路をブロックする抗体の添加は、インビトロ、前臨床動物モデルおよびがん患者において、T 細胞応答の増大を刺激する。これは、患者における腫瘍退縮または腫瘍排除につながり得る。P D - L 1 および T 細胞活性化における M P C - 0 7 6 7 の効果を検査するために、本発明者らは、P D - 1 + ジャーカットの T 細胞が、N F A T プロモーターの制御の下、ルシフェラーゼを発現するモデル系を使用した (P r o m e g a、本明細書の以下で、ジャーカットレポーター細胞と称する)。T 細胞が T 細胞受容体 (T C R) によって刺激される場合、N F A T 経路の活性化は、ルシフェラーゼの発現を駆動する。そのため、このモデル系において、ルシフェラーゼは、T 細胞活性化の代理マークーである。

【0236】

[280] 図 2 9 A に示される通り、ジャーカットレポーター細胞および低用量の抗 C D 3 (1 0 n g / m l) との T H P - 1 A M L 細胞の 6 時間のインキュベーションは、ジャーカットレポーター細胞の活性化を駆動する T C R により、ルシフェラーゼ発現につながる。図 2 9 B は、I F N (5 0 n g / m l) で 2 4 時間にわたって処理された T H P - 1 細胞は、T 細胞を活性化する能力を低減させた (ルシフェラーゼを低減させた) ことを示す。これは、P D - L 1 遮断抗体 (アテゾリズマブ、5 μ g / m l) の添加が、T 細胞活性化を未処理のレベルに回復させるので、P D - L 1 の I F N 媒介性の上方制御に寄与することができる。

【0237】

[281] 本発明者らは、次に、P D - L 1 の M P C - 0 7 6 7 低減が、抗 P D - L 1 遮断抗体と同様に T 細胞の刺激を増大することができるか否かを決定した。T H P - 1 細胞を、M P C - 0 7 6 7 (1 μ M または 2 μ M) の存在または非存在下で、I F N で終夜処理した。T H P - 1 細胞を洗浄し、一部を P D - L 1 発現のフローサイトメトリー分析のために保存した。残った細胞を、ジャーカットレポーター細胞および抗 C D 3 (1 0 n g / m l) とともに 6 時間にわたってインキュベートした。M P C - 0 7 6 7 は、T H P - 1 細胞における P D - L 1 発現を用量依存的に低減させた (図 2 9 C)。M P C - 0 7 6 7 はまた、T 細胞活性化の阻害を用量依存的に低減することも可能であり (図 2 9 D)、M P C - 0 7 6 7 による P D - L 1 発現の調節が T 細胞活性化における機能的結果を有す

10

20

30

40

50

ることを実証する。

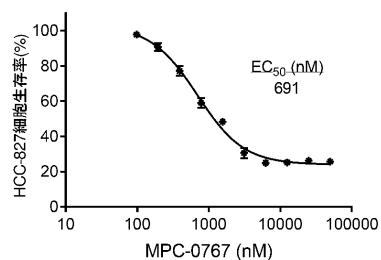
【0238】

実施例22

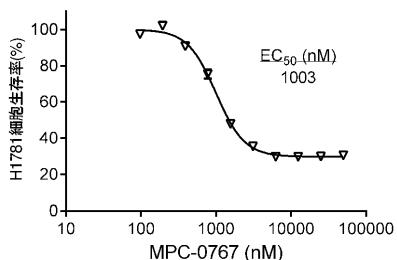
MPC-0767は、インビボAMLモデルにおける全身性の抗腫瘍活性を実証する[282]インビボでMPC-0767の活性をさらに試験するために、全身性生存異種移植研究を、MOLM-13FLT3-ITDを抱えるAML細胞株を使用して実施した。腫瘍細胞の接種の前に、NOD/SCIDマウスを、ヒトMOLM-13腫瘍細胞の生着を容易にするために、100mg/kgのシクロホスファミドの毎日の腹腔内注射で2日間にわたってあらかじめ処理した。シクロホスファミドの注射の後、動物を、ヒトMOLM-13腫瘍細胞での接種の前に24時間にわたって正常状態に戻した。次いで、各マウスに、静脈内尾静脈注射を介して、100μLのPBS中の 1×10^7 のMOLM-13細胞を接種した。次に、マウスを6頭の3群にランダム化した。腫瘍の接種の3日後、マウスに、ビヒクル、75mg/kgのMPC-0767または150mg/kgのMPC-0767を1日1回投与し、生存について監視した。生存率および体重減少を毎日監視した。有意な体重減少および/または臨床症状（麻痺、低体温または頻呼吸）は、3群すべてで病的状態の直前にのみ確認された。図30に示される通り、MPC-0767は、75mg/kgでは1.5日まで、150mg/kgでは10日までに生存期間中央値を有意に増大させた（P < 0.01、ログランク（マンテル・コックス）検定）。要約すると、MPC-0767は、有意な用量依存的な抗腫瘍活性を実証した。

10

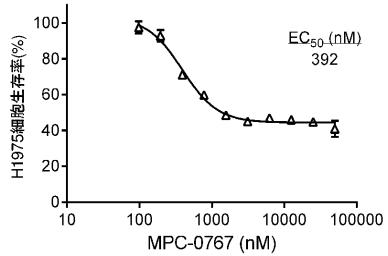
【図1A】



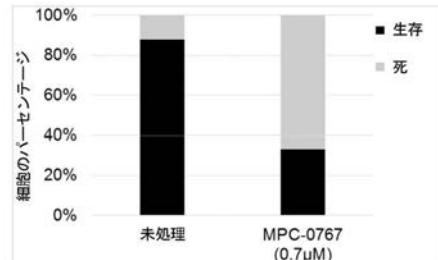
【図1D】



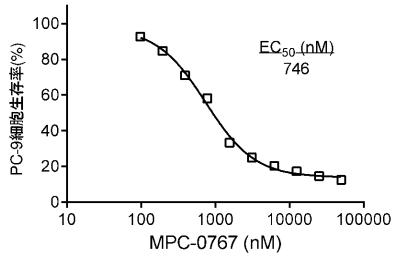
【図1B】



【図2】



【図1C】



(3)

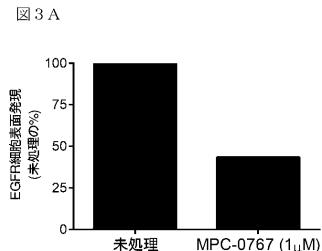
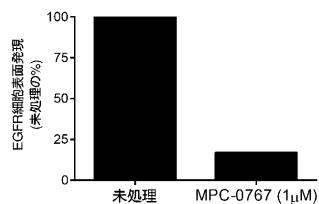


图 3 B



〔 図 4 〕

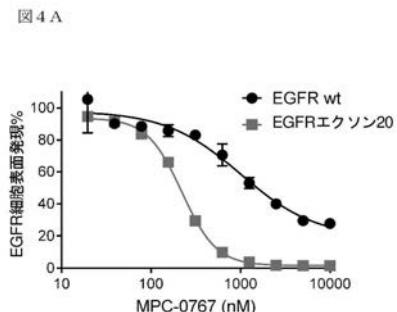
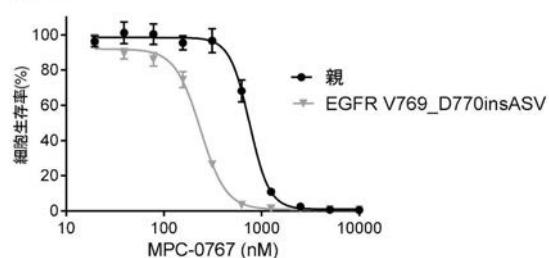


图 4 B



(図 5)

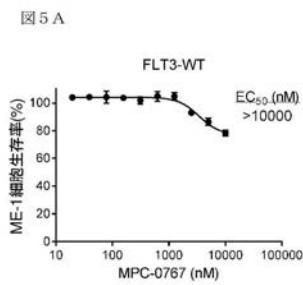


図5B

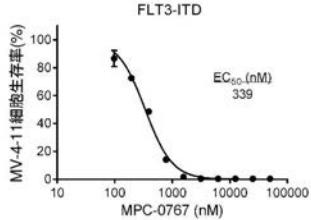
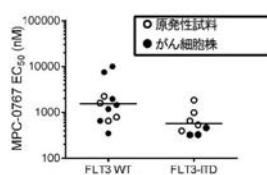
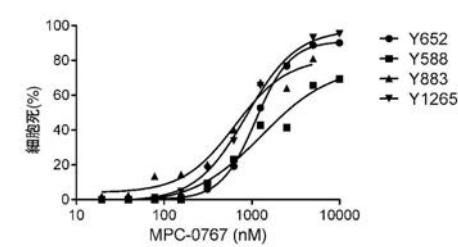


図5C



(図 6)



【図7】

図7 A

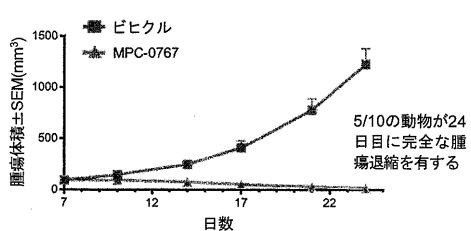
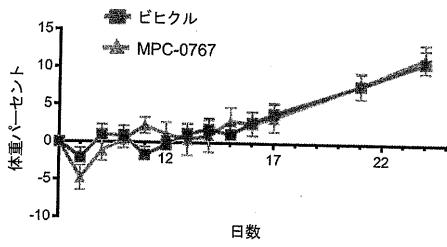


図7 B



【図8】

図8 A

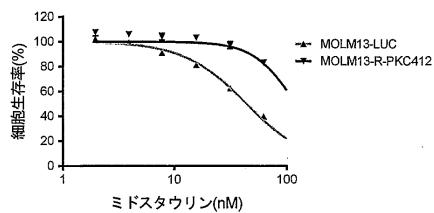


図8 B

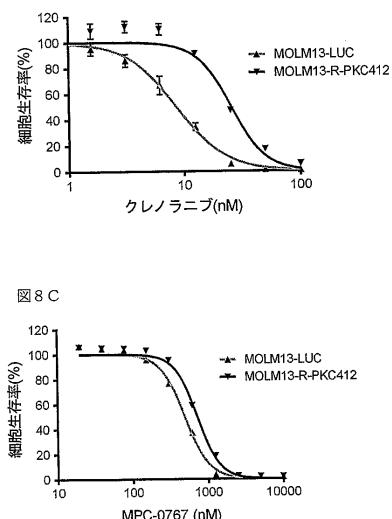
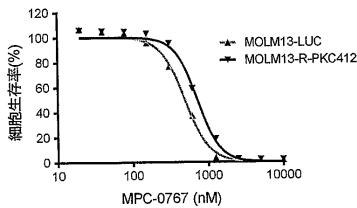


図8 C



【図9】

図9 A

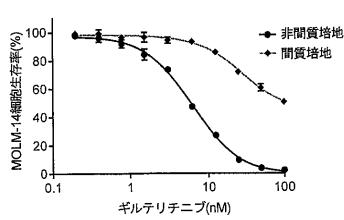


図9 B

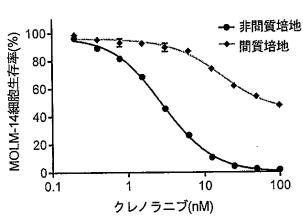
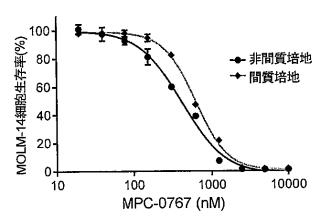
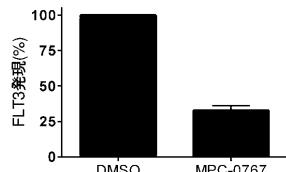


図9 C



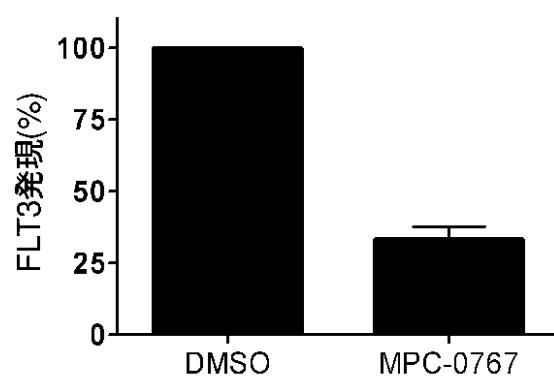
【図10 A】

MV-4-11細胞

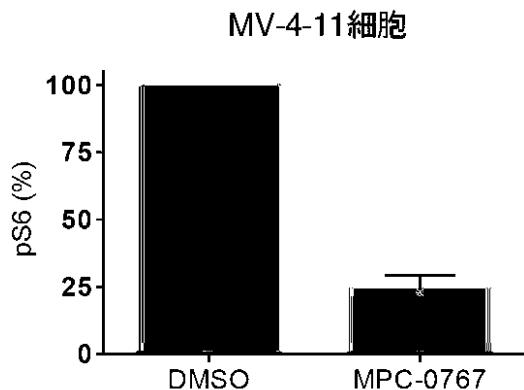


【図10 B】

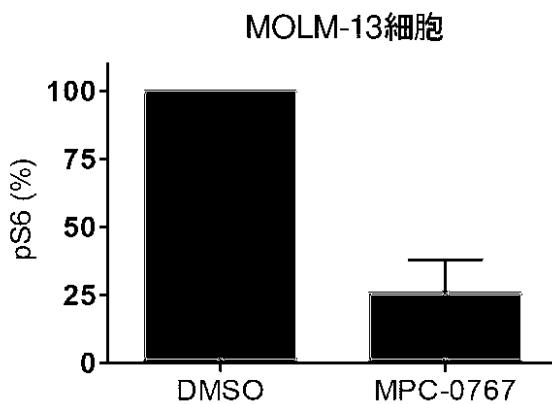
MOLM-13細胞



【図 1 0 C】



【図 1 0 D】



【図 1 1】

FIG. 11A

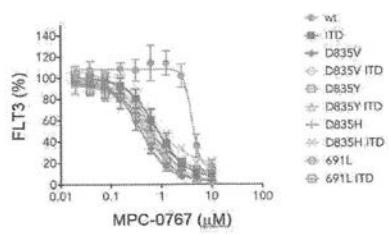


図 1 1 B

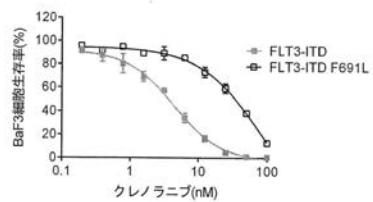
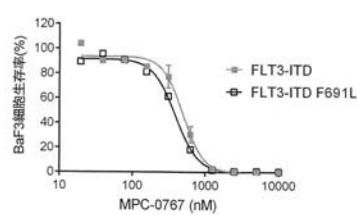
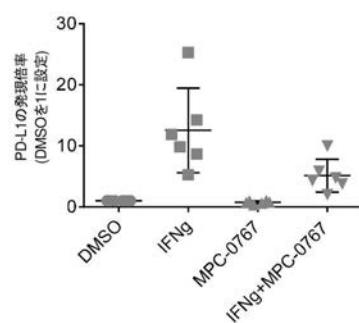


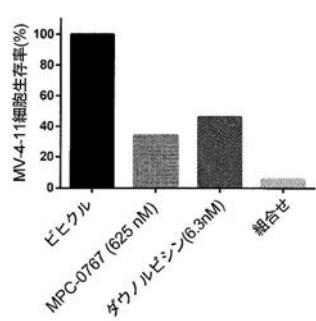
図 1 1 C



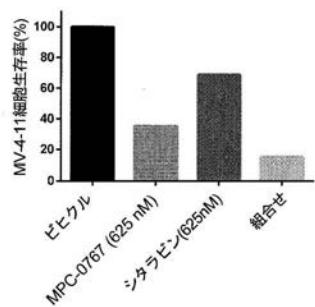
【図 1 2】



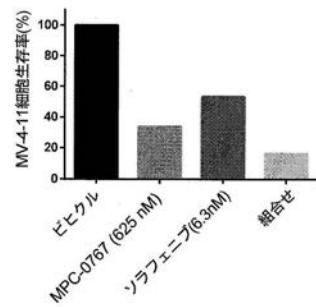
【図 1 3 A】



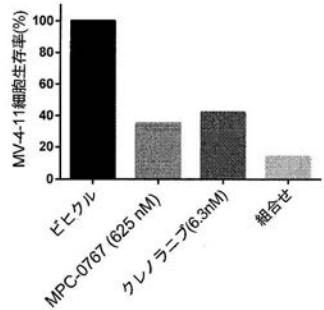
【図 1 3 B】



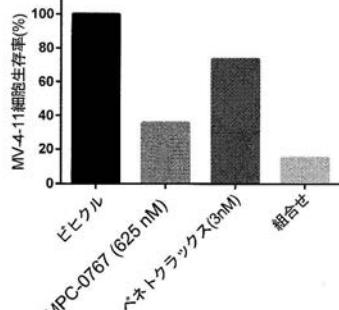
【図 1 3 D】



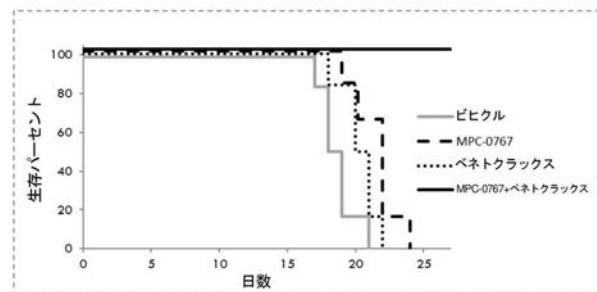
【図 1 3 C】



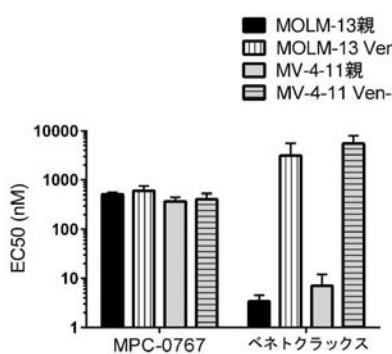
【図 1 3 E】



【図 1 4】



【図 1 5】



【図 1 6】

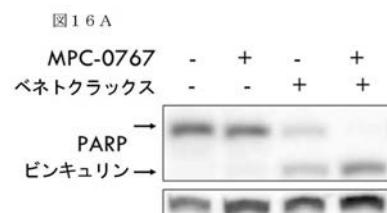
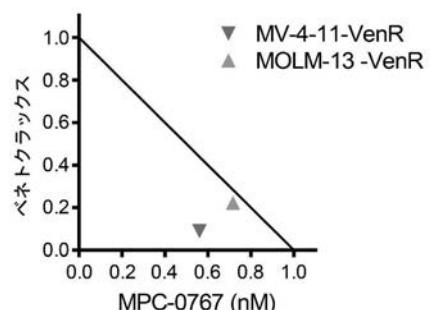


図 1 6 B



【図17】

図17A

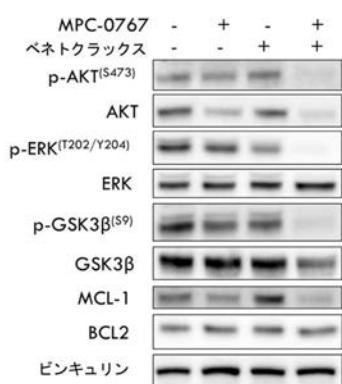
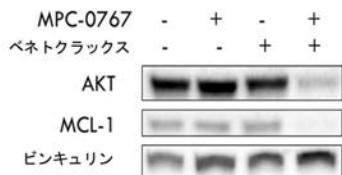
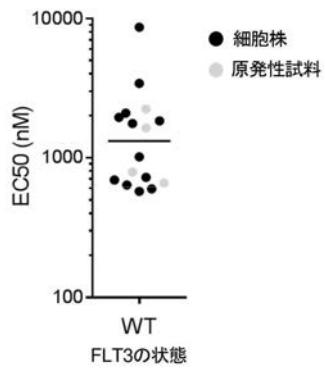


図17B



【図18】



【図19】

図19A

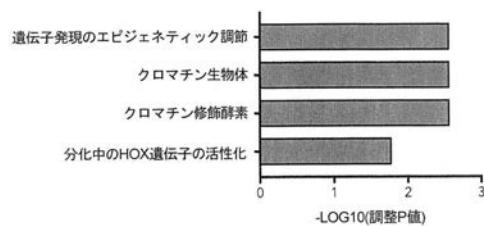
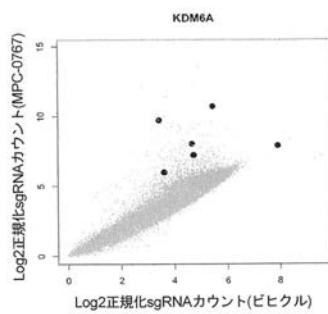


図19B



【図20】

図20A

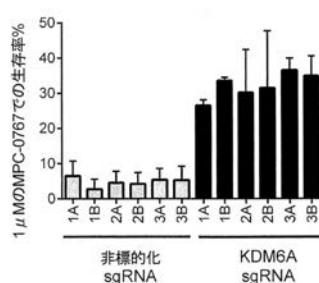
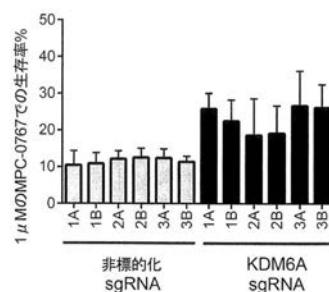
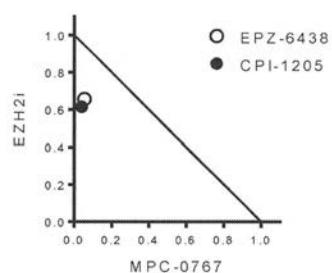


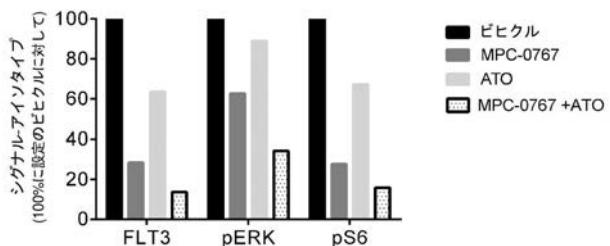
図20B



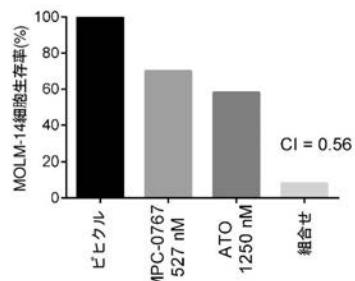
【図2-1】



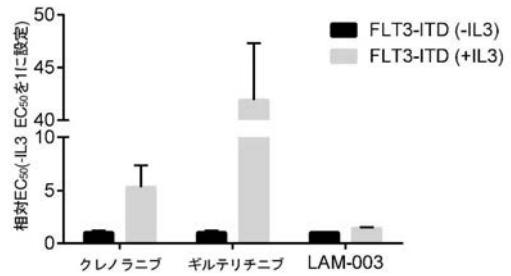
【図2-3】



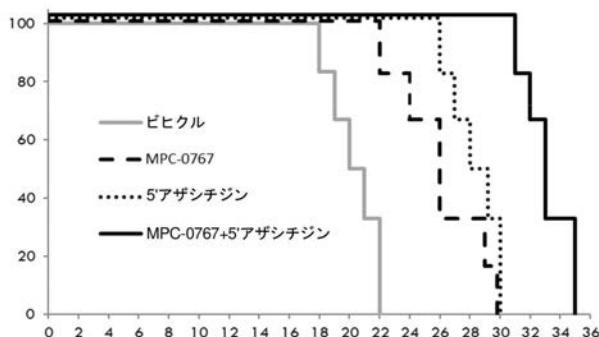
【図2-2】



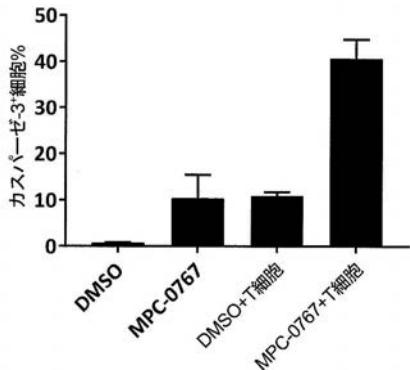
【図2-4】



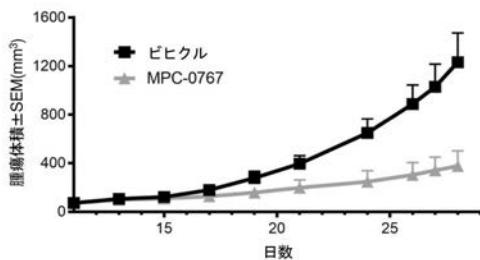
【図2-5】



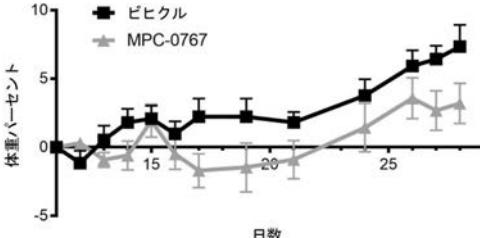
【図2-6】



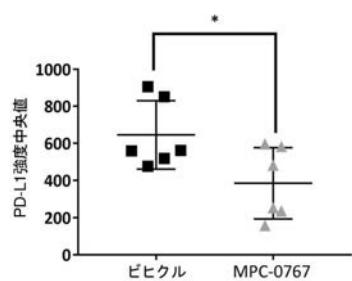
【図2-7A】



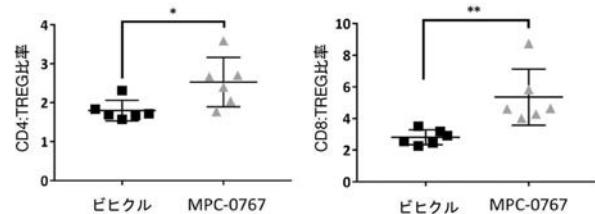
【図2-7B】



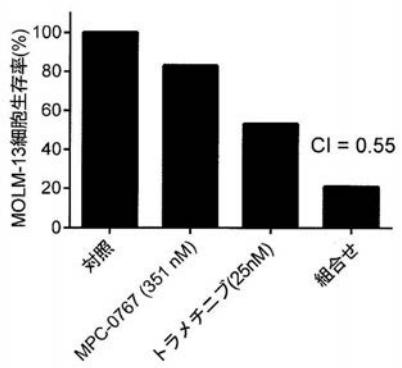
【図 2 7 C】



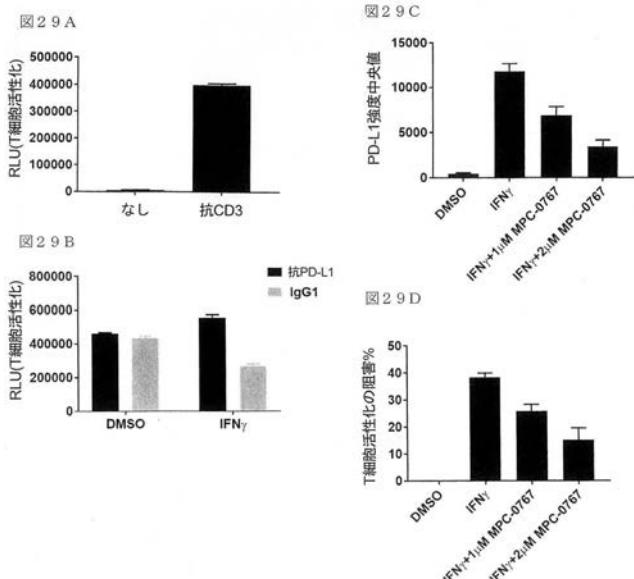
【図 2 7 D】



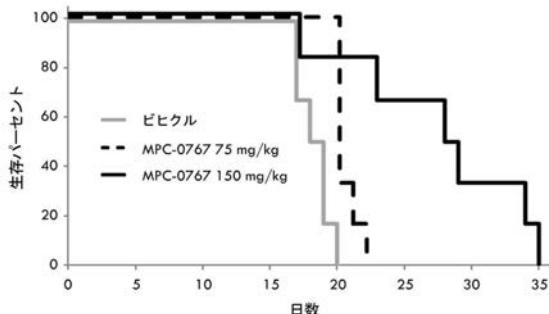
【図 2 8】



【図 2 9】



【図 3 0】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2018/053025						
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/52 A61P35/00 A61K45/06 A61K31/435 A61K31/4709 A61K31/496 A61K31/704 A61K31/7068								
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) A61K A61P G01N								
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, FSTA								
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; width: 15%;">Category*</th> <th style="text-align: left;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left;">Relevant to claim No.</th> </tr> <tr> <td>X</td> <td> WO 2012/148550 A1 (MYREXIS INC [US]; BAJJI ASHOK C [US]; TANGALLAPALLY RAJENDRA P [US]; K) 1 November 2012 (2012-11-01) cited in the application paragraph [0209]; compound 35 paragraph [0109] ----- -/-/ </td> <td>1-5, 9-35, 39-69, 80-85</td> </tr> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	WO 2012/148550 A1 (MYREXIS INC [US]; BAJJI ASHOK C [US]; TANGALLAPALLY RAJENDRA P [US]; K) 1 November 2012 (2012-11-01) cited in the application paragraph [0209]; compound 35 paragraph [0109] ----- -/-/	1-5, 9-35, 39-69, 80-85
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.						
X	WO 2012/148550 A1 (MYREXIS INC [US]; BAJJI ASHOK C [US]; TANGALLAPALLY RAJENDRA P [US]; K) 1 November 2012 (2012-11-01) cited in the application paragraph [0209]; compound 35 paragraph [0109] ----- -/-/	1-5, 9-35, 39-69, 80-85						
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.								
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed								
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family								
Date of the actual completion of the international search 12 December 2018		Date of mailing of the international search report 20/12/2018						
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Hörtner, Michael						

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2018/053025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>SE-HO KIM ET AL: "Discovery of an L-alanine ester prodrug of the Hsp90 inhibitor, MPC-3100", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, vol. 25, no. 22, 1 November 2015 (2015-11-01), pages 5254-5257, XP055532109, AMSTERDAM, NL ISSN: 0960-894X, DOI: 10.1016/j.bmcl.2015.09.053 abstract tables 1-5 page 5257, right-hand column, last paragraph</p> <p>-----</p>	1,3,15, 49,51
A	<p>GAO CHEN (CORRESPONDENCE) ET AL: "Combination of crenolanib with sorafenib produces synergistic pro-apoptotic effects in FLT3-ITD-inhibitor-resistant acute myelogenous leukemias with FLT3 mutations", BLOOD, AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US , vol. 120, no. 21 16 November 2012 (2012-11-16), pages 1-6, XP008180826, ISSN: 0006-4971 Retrieved from the Internet: URL:https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49140.html the whole document</p> <p>-----</p>	1-85
A	<p>Katerina Sidera ET AL: "HSP90 Inhibitors: Current Development and Potential in Cancer Therapy", Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery, 1 January 2014 (2014-01-01), pages 1-20, XP055532890, DOI: 10.2174/15748928113089990031 Retrieved from the Internet: URL:http://www.eurekaselect.com/108016/article [retrieved on 2018-12-11] the whole document</p> <p>-----</p>	1-85
1		-/-

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORTInternational application No
PCT/US2018/053025

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X,P	WO 2018/144680 A1 (LAM THERAPEUTICS INC [US]) 9 August 2018 (2018-08-09) the whole document example 3 claims 1-39 -----	1,9,11, 13-16, 22-24, 26,27, 29,31, 39,40, 43-45, 47-51, 53-56, 69,80-82

1

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2018/053025

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2012148550	A1 01-11-2012	NONE	
WO 2018144680	A1 09-08-2018	US 2018221376 A1 WO 2018144680 A1	09-08-2018 09-08-2018

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/704 (2006.01)	A 6 1 K 31/704	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 47/54 (2017.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 3 A 6 1 K 47/54	

(31) 優先権主張番号 62/587,886

(32) 優先日 平成29年11月17日(2017.11.17)

(33) 優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(81) 指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT)

(72) 発明者 リチェンステイン, ヘンリ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ビーハリー, ニール

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ランドレット, ショーン

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ゲイル, ソフィア

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 グロツケ, ジェフ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ヘルナンデス, メアリーレンズ

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ヤン, ピーター・アール

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

(72) 発明者 ロスバーグ, ジョナサン・エム

アメリカ合衆国コネチカット州 0 6 4 3 7 , ギルフォード , オールド・ウィットフィールド・ストリート 530

F ターΔ(参考) 4C076 CC27 CC42 EE59Q FF63
4C084 AA19 MA02 MA35 MA52 MA55 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272
ZC751
4C086 AA01 AA02 BC17 BC39 CB05 CB07 CB09 EA10 EA16 EA17
GA02 GA07 GA14 GA16 MA01 MA02 MA04 MA35 MA52 MA55
NA05 NA15 ZB26 ZB27 ZC75