

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-519675

(P2022-519675A)

(43)公表日 令和4年3月24日(2022.3.24)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 17/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/02	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/44	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全25頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-545958(P2021-545958)	(71)出願人	518317203
(86)(22)出願日	令和2年2月11日(2020.2.11)		ルトリス ファーマ エル ティー ディー・
(85)翻訳文提出日	令和3年9月20日(2021.9.20)		イスラエル国 6 9 7 1 1 0 1 テル ア
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/051073		ヴィヴ, ハバーツェル ストリート 2 7
(87)国際公開番号	WO2020/165755		ビルディング エー
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)	(74)代理人	100133503
(31)優先権主張番号	62/804,235		弁理士 関口 一哉
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)	(72)発明者	シェラッハ, ノア
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		イスラエル国 テルアビブ, メリドア
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	ローヴェントンスピアー, ノア
			イスラエル国 テルアビブ, ベイカー
			ストリート 1
		F ターム (参考)	4C084 AA17 MA13 MA16 MA27 MA28 MA32 MA63 NA0 最終頁に続く

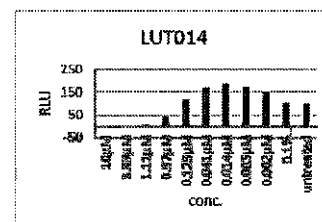
(54)【発明の名称】 放射線皮膚炎の治療のための局所用 B R A F 阻害剤組成物の使用

(57)【要約】

本発明は、放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎の治療、予防および／または改善の方法であって、治療または予防有効量の本発明の少なくとも1つの B R A f 阻害剤を含む局所用組成物を、それを必要とする対象に投与することによって放射線皮膚炎の影響を治療、予防および／または改善する方法を開示する。

【選択図】 図 5

Fig. 5



【特許請求の範囲】

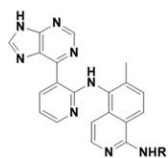
【請求項 1】

治療および／または予防有効用量の少なくとも 1 つの B R a f 阻害剤またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む局所用組成物を、それを必要とする対象に局所投与することによる、放射線皮膚炎の治療、予防または軽減のための使用。

【請求項 2】

前記組成物が、B A Y 4 3 - 9 0 0 6 (ソラフェニブ)、L G X 8 1 8 (エンコラフェニブ)、P L X 4 0 3 2 (ベムラフェニブ)、G S K 2 1 1 8 4 3 6 (ダブラフェニブ)、A R Q 7 3 6、A R Q 6 8 0、A Z 6 2 8、C - 1、C - 1 5、C - 1 9、C - A、C E P - 3 2 4 9 6、G D C - 0 8 7 9、N M S - P 1 8 6、N M S - P 3 4 9、N M S - P 3 8 3、N M S - P 3 9 6、N M S - P 7 3 0、P L X 3 6 0 3 (R O 5 2 1 2 0 5 4)、P L X 4 7 2 0 (ジフルオロフェニルスルホンアミン)、P F - 0 4 8 8 0 5 9 4、P L X 4 7 3 4、R A F 2 6 5、R O 4 9 8 7 6 5 5、S B 5 9 0 8 8 5、Z M 3 3 6 3 7 2、B M S 9 0 8 6 6 2、W Y E - 1 3 0 6 0 0、T A K 6 3 2、M L N 2 4 8 0、X L 2 8 1、

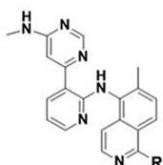
式 (I) の化合物であって、



(I)、

式中、R が、p-クロロフェニル、3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(1,1-ジメチルエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、フェニル-3-スルホンアミドまたは3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物；

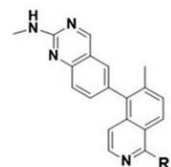
式 (II) の化合物であって、



(II)、

式中、R が N H R 1 であり、ここで、R 1 が、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である化合物；

式 (III) の化合物であって、



(III)、

10

20

30

40

50

式中、RがNHR₁であり、ここで、R₁が3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、または4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である化合物；

またはそれらの組み合わせから選択される、治療および／または予防有効用量の少なくとも1つのBRa f阻害剤；および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、請求項1に記載の使用。

【請求項3】

前記BRa f阻害剤が式(I)の化合物であり、Rが3-(トリフルオロメトキシ)フェニルである、請求項2に記載の使用。

10

【請求項4】

前記BRa f阻害剤が、BRa fの活性を阻害し、細胞増殖を増加させる、請求項1～3のいずれか一項に記載の使用。

【請求項5】

前記組成物が局所投与用に製剤化される、請求項1に記載の使用。

【請求項6】

前記組成物が、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、クリーム、ペースト、フォーム、スプレー、ローション、液体または皮膚パッチの形態である、請求項5に記載の使用。

【請求項7】

前記組成物中の前記BRa f阻害剤が、前記組成物の総重量の1% w/w～5% w/wの濃度で存在する、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

20

【請求項8】

前記組成物中の前記BRa f阻害剤が、前記組成物の総重量の0.1% w/w～10% w/wの濃度で存在する、請求項1～6のいずれか一項に記載の使用。

【請求項9】

前記放射線皮膚炎の重症度を軽減するか、または拡大を予防する、請求項1～8のいずれか一項に記載の使用。

【請求項10】

前記皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ(RTOG)のグレーディングスケールに従って定義した場合、グレード4からグレード3、2、1または0まで低下させる、請求項9に記載の使用。

30

【請求項11】

前記皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード3からグレード2、1または0まで低下させる、請求項9に記載の使用。

【請求項12】

前記皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード2からグレード1または0まで低下させる、請求項9に記載の使用。

40

【請求項13】

前記皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード1からグレード0まで低下させる、請求項9に記載の使用。

【請求項14】

前記皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準(NCI-CTCAE) version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード0からグレード1、2、3、または4まで上昇するのを予防する、請求項9に記載の使用。

【請求項15】

50

前記皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I－C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード1からグレード2、3、または4まで上昇するのを予防する、請求項9に記載の使用。

【請求項16】

前記皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I－C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード2からグレード3または4まで上昇するのを予防する、請求項9に記載の使用。

【請求項17】

前記皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I－C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード3からグレード4まで上昇するのを予防する、請求項9に記載の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【関連出願の相互参照】

【0001】

本出願は、2019年2月12日に出願された米国仮特許出願第62／804，235号の優先権を主張し、その全内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【技術分野】

【0002】

本発明は、治療および／または予防有効量の少なくとも1つのB R a f阻害剤またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物を、それを必要とする対象に投与することによる、放射線皮膚炎の治療方法に関する。

20

【背景技術】

【0003】

放射線療法（R T）は、依然として癌治療の不可欠な構成要素であり、癌患者のほぼ50%が、病気の経過中のある時点でR Tを受けている。R Tを受けている人のうちの95%ほどが、何らかの形態の放射線皮膚炎または放射線誘発性皮膚損傷を経験する可能性がある。放射線皮膚炎は、急性紅斑および落屑として、または皮膚萎縮、毛細血管拡張および線維症を含む慢性的な影響として現れ得る。これらの皮膚の変化は、R Tの特徴と患者固有の危険因子との組み合わせから生じる。放射線の総線量の低減および先進の放射線照射モードの使用は、皮膚に対する放射線影響の重症度を軽減するのに役立ち得るが、放射線皮膚炎は、依然としてR Tの最も一般的な副作用の1つである。この状態は、治療中および治療後の両方で患者の生活の質に影響を及ぼす可能性がある。重症の場合、放射線の線量の制限、または治療スケジュールの中断のリスクがあり、それは治療の有効性に悪影響を及ぼす可能性がある。したがって、治療中および治療後の放射線誘発性皮膚損傷の管理は、癌治療の重要な側面である。放射線照射の技術的進歩および皮膚反応の管理への関心の高まりにもかかわらず、放射線皮膚炎の管理におけるゴールドスタンダードは存在しない。

30

【0004】

放射線皮膚炎は、一部の良性状態については、放射線療法の副作用であり得る。

【0005】

治療の経過中および放射線が終了した後に放射線によって引き起こされる放射線皮膚炎の軽減に役立つ、予防および治療の新規方法の開発に対する当技術分野で満たされていない需要がある。

40

【0006】

B R a fは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ（M A P K）シグナル伝達経路および細胞増殖の調節に関与するプロテインキナーゼである。B R a fの変異は、無制御細胞増殖および悪性腫瘍をもたらし得る、M A P K経路を介した構成的シグナル伝達を誘発し得る。

【0007】

B R a f阻害剤の使用は、B R a fの下流エフェクターであるリン酸化E R Kの阻害また

50

はレベルの低下によって判定され得るように、MAPKシグナル伝達の阻害に関連することが実証されている。しかし、逆説的に、BRAF阻害剤は、BRAF野生型細胞において反対にMAPKシグナル伝達の活性化の効果を誘導し、細胞増殖を誘導できることがさらに観察されている。(N. Shelach、米国特許出願第20180369247号明細書)

【発明の概要】

【0008】

本開示は、放射線皮膚炎の治療方法であって、局所的予防および／または治療有効量の本明細書で定義されるグループA～Dの少なくとも1つのBRAF阻害剤を含む組成物を、それを必要とする対象に投与することによる方法を提供する。本開示はまた、グループA～DのBRAF阻害剤を含む組成物、ならびに局所用BRAF阻害剤および本開示の組成物を使用した、放射線療法によって誘発される皮膚有害反応を治療する方法を提供する。

10

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物C-1の効果を示す。

【図2】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物ベムラフェニブの効果を示す。

【図3】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物LUT-012の効果を示す。

【図4】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物LUT-013の効果を示す。

【図5】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物LUT-014の効果を示す。

【図6】MIA PaCa細胞の増殖に対する化合物LUT-015の効果を示す。

20

【発明を実施するための形態】

【0010】

本開示の局所用BRAF阻害剤および組成物を使用して放射線皮膚炎を治療する方法が、本明細書で提供される。

【0011】

放射線皮膚炎は、放射線皮膚炎(radiodermatitis)、X線皮膚炎、放射線皮膚損傷または放射線熱傷としても知られている、主に癌治療に使用される放射線療法の副作用である。その症状には、発赤、かゆみ、剥離、皮剥け、痛み、水疱形成、線維症、瘢痕化および皮膚潰瘍が含まれる。これらは深刻な症状であり、患者の治療を継続する意欲および生活の質に悪影響を及ぼす可能性がある。

30

【0012】

放射線皮膚炎は、放射線療法の過程が完了した後も続くため、その後も治療を継続する必要がある。

【0013】

放射線皮膚炎を治療するいくつかの公知の方法は、皮膚軟化剤、コルチコステロイド、水ベースドレッシング、注射用アミフォスチンおよび銀ベースドレッシング／軟膏、および二次皮膚感染症用の抗生物質である。上記の公知の治療方法のうち、アミフォスチンがおそらく最も効果的であるが、注射可能な投与方法が欠点である。

【0014】

本発明者らは、周知の逆説的効果の機械論的議論に基づいて、局所用BRAF阻害剤が放射線皮膚炎の治療に使用され得ることに気付いた。

40

【0015】

N. Shelachは、「Use of BRAf Inhibitors for Treating Cutaneous Reactions」と題する同時係属中の特許出願PCT/IL 2017/050301において、MAPKのこの逆説的な活性化が、EGFRまたはPI3K阻害剤による治療によって誘発される皮膚有害反応を治療するために使用され得ることを示した。

【0016】

理論に束縛されることを望むものではないが、本発明者らは、同じ機構の異なる態様が局所用BRAF阻害剤による放射線皮膚炎の治療に役立ち得ることを理論化する。これはお

50

そらく、B R a f 阻害剤の細胞増殖の肯定的な影響によるものである（実施例 1 参照）。

【0017】

B R a f 変異細胞における B R a f 阻害剤の使用は、B R a f および M A P K の下流エフェクターである細胞増殖の阻害に関連することが実証されている。

【0018】

しかし、B R a f 阻害剤は、B R a f 野生型細胞において逆説的に M A P K シグナル伝達の活性化という逆の効果を誘発し、細胞増殖を誘発できることがさらに観察されている。逆説的な M A P K 活性化の根底にある機構は、野生型 B R a f および c - R a f の二量体化、ならびにその後の M A P K 経路活性化および細胞増殖をもたらす非阻害 R a f プロテインのトランス活性化に起因している。

10

【0019】

C a r n a h a n J. ら (M o l. C a n c e r T h e r. 9 (8) 2010 年 8 月) は、選択的かつ強力な R a f 阻害剤が正常な細胞増殖を逆説的に刺激できることを実証した。S m i t h A. L. ら、J. M e d. C h e m. 2009、52、6189-6192 によって開示された経口で生物学的に利用可能な一連のキナーゼ阻害剤は、強力な生化学的活性を示した。例えば、系列 (C-1) の化合物 1 は、有意な効力を示した (W T B - R a f $K_i = 1 \text{ nmol/L}$ 、V 600 E B - R a f $K_i = 1 \text{ nmol/L}$ 、C - R a f $K_i = 0.3 \text{ nmol/L}$)。

【0020】

C a r n a h a n らは、野生型 B - R a f および変異 K - r a s を有する細胞では、R a f 阻害剤への曝露により、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (M A P K) シグナル伝達の用量依存的かつ持続的な逆説的活性化が生じることを発見した。B R a f の阻害は、細胞周期への侵入および増殖の促進をもたらした。

20

【0021】

いくつかの実施形態では、放射線皮膚炎の治療、予防または軽減方法であって、治療および／または予防有効量の少なくとも 1 つの B R a f 阻害剤またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む局所用組成物を、それを必要とする対象に投与することによる方法が提供される。

【0022】

本発明の組成物に使用される少なくとも 1 つの B R a f 阻害剤は、いくつかの構造的および機能性グループ A ~ D に属する。

30

【0023】

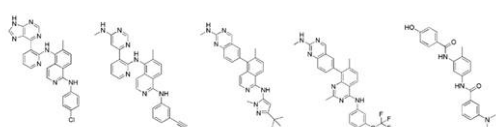
A. 市販の B R a f 阻害剤であり、B A Y 43-9006 (ソラフェニブ)、L G X 818 (エンコラフェニブ)、P L X 4032 (ベムラフェニブ)、G S K 2118436 (ダブラフェニブ)、A R Q 736、A R Q 680、A Z 628、C-1、C-15、C-19、C-A、C E P - 32496、G D C - 0879、N M S - P 186、N M S - P 349、N M S - P 383、N M S - P 396、N M S - P 730、P L X 3603 (R O 5212054)、P L X 4720 (ジフルオロフェニルースルホンアミン)、P F - 04880594、P L X 4734、R A F 265、R O 4987655、S B 590885、Z M 336372、B M S 908662、W Y E - 130600、T A K 632、M L N 2480、X L 281 から選択される。

40

【0024】

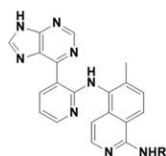
C-1、C-15、C-19、C-A、C-A、および Z M 336372 は、例えば、C a r n a h a n ら (M o l. C a n c e r T h e r. 2010 年 8 月; 9 (8): 2399-410) および S m i t h ら (J. M e d. C h e m.、2009、52 (20)、pp 6189-619) に開示され、以下の分子構造を含む。

C-1 C-15 C-19 C-A ZM336372 (ZM)



【0025】

B. 式 (I) の B R a f 阻害剤であって、



(I)、

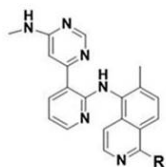
10

式中、Rは、p-クロロフェニル、3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(1,1-ジメチルエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、フェニル-3-スルホンアミドもしくは3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される。

20

【0026】

C. 式 (II) の B R a f 阻害剤であって、



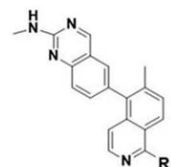
(II)、

30

式中、RはNHR1であり、ここでR1は、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である。

【0027】

D. 式 (III) の B R a f 阻害剤であって、



(III)、

40

式中、RはNHR1であり、ここでR1は、3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、もしくは4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくはまたは溶媒和物、またはそれらの組み合わせ、および薬学的に許容される担体または賦形剤である。

【0028】

優れたB R a f 阻害剤は、Rが3-(トリフルオロメトキシ)フェニルである、式 (I) の化合物である。

50

【0029】

式(I)、(II)および(III)の化合物は、Shelach Nによる、国際公開第2019/026065号に開示された。

【0030】

いくつかの実施形態では、本開示の化合物は、細胞増殖を増加させる。

【0031】

組成物

いくつかの実施形態では、上記グループA～Dの少なくとも1つのBRaf阻害剤を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0032】

いくつかの他の実施形態では、上記医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、約0.1%w/w～約1%w/wのグループA～Dの少なくとも1つのBRaf阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせを含み得る。例えば、医薬組成物は、本明細書に開示されるグループA～DのBRaf阻害剤の少なくとも1つを、組成物の総重量の約0.1%、0.2%、0.3%、0.4%、0.5%、0.6%、0.7%、0.8%、0.9%または1%w/w（それらの間の値および範囲を含む）含み得る。

10

【0033】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、約0.1%～約0.2%、約0.1%～約0.3%、約0.1%～約0.4%、約0.1%～約0.5%、約0.1%～約0.6%、約0.1%～約0.7%、約0.1%～約0.8%、約0.2%～約0.9%、約0.2%～約1%、約0.25%～約0.5%、約0.25%～約0.7%、約0.25%～約0.8%、約0.5%～約0.75%または約0.5%～約1%w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるいずれかのBRaf阻害剤を含み得る。

20

【0034】

いくつかの他の実施形態では、上記医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、約1%w/w～約5%w/wのグループA～Dの少なくとも1つのBRaf阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせを含み得る。例えば、医薬組成物は、約1%、1.1%、1.2%、1.3%、1.4%、1.5%、1.6%、1.7%、1.8%、1.9%、2.0%、2.1%、2.2%、2.3%、2.4%、2.5%、2.6%、2.7%、2.8%、2.9%、3.0%、3.1%、3.2%、3.3%、3.4%、3.5%、3.6%、3.7%、3.8%、3.9%、4%、4.1%、4.2%、4.3%、4.4%、4.5%、4.6%、4.7%、4.8%、4.9%、または5%w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるグループA～DのBRaf阻害剤のいずれかを含み得る。

30

【0035】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、約1%～約3%、約1%～約4%、約1.5%～約5%、約1.5%～約4.5%、約1.5%～3.5%、約1.5%～約3%、約2%～約5%、約2%～約4.5%、約2%～約4%、約2.5%～約5%、約2.5%～約4.5%、約2.5%～約4%、約3%～約5%、約3.5%～約5%w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるいずれかのBRaf阻害剤を含み得る。

40

【0036】

いくつかの他の実施形態では、医薬組成物は、組成物の総重量に基づいて、約5%w/w～約10%w/wのグループA～DのうちのBRaf阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせを含み得る。例えば、医薬組成物は、約5%、5.1%、5.2%、5.3%、5.4%、5.5%、5.6%、5.7%、5.8%、5.9%、6%、6.1%、6.2%、6.3%、6.4%、6.5%、6.6%、6.7%、6.8%、6.9%、7%、7.1%、7.2%、7.3%、7.4%

50

、 7.5%、7.6%、7.7%、7.8%、7.9%、8%、8.1%、8.2%、8.3%、8.4%、8.5%、8.6%、8.7%、8.8%、8.9%、9%、9.1%、9.2%、9.3%、9.4%、9.5%、9.6%、9.7%、9.8%、9.9%、または10% w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるグループA～DのB R a f阻害剤のいずれかを含み得る。

【0037】

いくつかの他の実施形態では、医薬組成物は、組成物の総重量の約5%～約9%、約5%～約8.5%、約5%～約8%、約5%～約7.5%、約5%～約7%、約6%～約10%、約6%～約9%、約6%～約8.5%、約6%～約8%、約7%～約10%、約7%～約9.5%、約7%～約8.5%、約7.5%～約10%、約8%～約10% w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるいずれかのB R a f阻害剤を含み得る。

10

【0038】

いくつかの他の実施形態では、医薬組成物は、合計8つの組成物の約1%～約10%、約1%～約8%、約1%～約7%、約2%～約8%、約2%～約7%、約2%～約6%、約2.5%～約7.5%、約2.5%～約5.5%、約3%～約8%、約3%～約7%、約4%～約8%、約4%～約7%、約4.5%～約7.5%、約4.5%～約7%、または約4.5%～約6.5% w/w（それらの間の値および範囲を含む）の、本明細書に開示されるいずれかのB R a f阻害剤を含み得る。

【0039】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物のいずれか1つを含む医薬組成物は、局所投与用に製剤化される。局所投与は、放射線皮膚炎に罹患しているかまたは放射線療法によって治療される対象の皮膚領域への、組成物の局所塗布を含む。

20

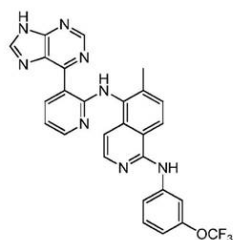
【0040】

いくつかの実施形態では、グループA～Dの少なくとも1つのB R a f阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、またはそれらの組み合わせ、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む局所用医薬組成物が本明細書で提供される。局所投与用の組成物（局所用組成物）は、ゲル、ヒドロゲル、軟膏、クリーム、ペースト、フォーム、スプレー、ローション、液体、または皮膚パッチの形態であり得、開示の化合物のいずれかを本明細書に記載される任意の量で含み得る。

30

【0041】

いくつかの実施形態では、局所用医薬組成物は、式：



LUT014

40

の、本明細書に開示される任意の量のB R a f阻害剤（コード名LUT014）、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。

【0042】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される任意のw/w%量のLUT014、および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む局所用医薬組成物が本明細書で提供される。LUT014を含む局所用組成物は、軟膏、クリーム、ペースト、ゲル、ヒドロゲル、フォーム、スプレー、ローション、液体および皮膚パッチから選択される剤形で製剤化され得る。

50

【0043】

別の局所用剤形は、ペーストである。ペーストは、デンプン、酸化亜鉛、炭酸カルシウムおよびタルクなどの微粉末固体を高い割合で含有する、堅い半固体局所用剤形である。ペーストの他の成分は基剤であり、これは炭化水素、吸収成分、水混和性成分または水溶性成分であり得る。ペーストは、軟膏よりも油分が少ない。

【0044】

本開示において有用な局所用組成物は、溶液として製剤化され得る。そのような組成物は、好ましくは約1%～約50%の皮膚軟化剤を含有する皮膚軟化剤を含み得る。本明細書で使用される場合、「皮膚軟化剤」という用語は、乾燥の予防または軽減、ならびに皮膚の保護に使用される材料を指す。いくつかの適切な皮膚軟化剤が知られており、本開示において使用され得る。例えば、Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972)、およびInternational Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbook, eds. Wenniger and McEwen, pp. 1656-61, 1626, および1654-55 (The Cosmetic, Toiletry, and Fragrance Assoc., Washington, D. C., 7th Edition, 1997) (以下、「ICI Handbook」) は、適切な材料の多くの例を含む。

10

【0045】

ローションは、このような溶液から作製することができる。ローションは、典型的には、約1%～約20% (例えば、約5%～約10%) の皮膚軟化剤、および約50%～約90% (例えば、約60%～約80%) の水を含む。

20

【0046】

溶液から製剤化され得る別のタイプの製品は、クリームである。クリームは、典型的には、約5%～約50% (例えば、約10%～約20%) の皮膚軟化剤、および約45%～約85% (例えば、約50%～約75%) の水を含む。

【0047】

溶液から製剤化され得るさらに別のタイプの製品は、軟膏である。軟膏は、動物もしくは植物油または半固体炭化水素の単純な基剤を含み得る。軟膏は、約2%～約10%の皮膚軟化剤および約0.1%～約2%の増粘剤を含み得る。本明細書で有用な増粘剤または粘度増加剤のより完全な開示は、Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 72-73 (1972) およびICI Handbook pp. 1693-1697に見出すことができる。

30

【0048】

本開示において有用な局所用組成物は、エマルジョンとして製剤化され得る。局所用組成物のための担体がエマルジョンである場合、担体の約1%～約10% (例えば、約2%～約5%) が乳化剤を含む。乳化剤は、非イオン性、アニオン性またはカチオン性であり得る。適切な乳化剤は、例えば、McCutcheon's Detergents and Emulsifiers, North American Edition, pp. 317-324 (1986) およびICI Handbook, pp. 1673-1686に開示されている。

40

【0049】

ローションおよびクリームは、エマルジョンとして製剤化することができる。そのようなローションおよびクリームは、0.5%～から約5%の乳化剤を含み得る。クリームは、約1%～約20% (例えば、約5%～約10%) の皮膚軟化剤、約20%～約80% (例えば、30%～約70%) の水、および約1%～約10% (例えば、約2%～約5%) の乳化剤を含み得る。

【0050】

本開示の局所用組成物は、ゲル (例えば、適切なゲル化剤を使用する水性、アルコール、

50

アルコール／水、または油ゲル）として製剤化することもできる。水性ゲルに適したゲル化剤には、天然ガム、アクリル酸およびアクリレートポリマーおよびコポリマー、ならびにセルロース誘導体（例えば、ヒドロキシメチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロース）が含まれるが、これらに限定されない。油に適したゲル化剤には、限定されないが、水素化ブチレン／エチレン／スチレンコポリマーおよび水素化エチレン／プロピレン／スチレンコポリマーが含まれる。ゲル組成物は、約 0.1 重量％～5 重量％のこのようなゲル化剤を含み得る。

【0051】

上記の担体および賦形剤に加えて、グリセロールトリオレエート、アセチル化スクロースジステアレート、ソルビタントリオレエート、ポリオキシエチレン（1）モノステアレート、グリセロールモノオレエート、スクロースジステアレート、ポリエチレングリコール（50）モノステアレート、オクチルフェノキシポリ（エチレンオキシ）エタノール、デカグリセリンペンターイソステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ヒドロキシ化ラノリン、ラノリン、トリグリセリルジイソステアレート、ポリオキシエチレン（2）オレイルエーテル、カルシウムステアロイル-2-ラクチラート、メチルグルコシドセスキステアレート、ソルビタンモノパルミテート、メトキシポリエチレングリコール-22／ドデシルグリコールコポリマー（E l f a c o s E 2 0 0）、ポリエチレングリコール-45／ドデシルグリコールコポリマー（E l f a c o s S T 9）、ポリエチレングリコール400ジステアレート、およびラノリン誘導ステロール抽出物、ステアリン酸グリコールおよびステアリン酸グリセロール；セチルアルコール、ラノリンアルコールなどのアルコール；ミリスチン酸イソプロピルなどのミリスチン酸エステル；パルミチン酸セチル；コレステロール；ステアリン酸；プロピレングリコール；グリセリン、ソルビトールなど含む、他の皮膚軟化剤および界面活性剤を局所用組成物に組み込むことができる

【0052】

方法

放射線皮膚炎として知られる、放射線療法の副作用を治療、予防および／または改善する方法が本明細書で提供される。

【0053】

いくつかの実施形態では、放射線皮膚炎は、放射線療法によって誘発される皮膚病学的または皮膚の有害反応である。

【0054】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善および／または予防する方法であって、グループA～Dの少なくとも1つのB R a f阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0055】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善および／または予防する方法であって、グループAの少なくとも1つのB R a f阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0056】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善および／または予防する方法であって、グループBの少なくとも1つのB R a f阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0057】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善、および／または予防する方法であって、本明細書に開示される任意のw／w％量のグループBの少なくとも1つのB R a f阻害剤（式（I）、式中、Rは3-（トリフルオロメトキシ）フェニルである、コード名L U T 0 1 4）と、薬

10

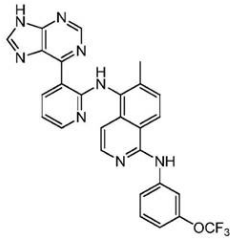
20

30

40

50

学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。



LUT014

10

【0058】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善および／または予防する方法であって、グループCの少なくとも1つのBRa f阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【0059】

いくつかの実施形態では、それを必要とする対象における放射線療法によって引き起こされる放射線皮膚炎を治療、改善および／または予防する方法であって、グループDの少なくとも1つのBRa f阻害剤と、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む組成物の治療および／または予防有効量を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

20

【0060】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒト、イヌおよび／またはネコなどの哺乳動物である。

【0061】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、治療および／または予防有効量の本開示の化合物／組成物の局所投与を含む。

【0062】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を約0.1mg／日～約1mg／日で局所投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を、約0.1mg／日、約0.2mg／日、約0.3mg／日、約0.4mg／日、約0.5mg／日、約0.6mg／日、約0.7mg／日、約0.8mg／日、約0.9mg／日または約1mg／日（それらの間の値および範囲を含む）で局所投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を、約0.1mg／日～約0.5mg／日、約0.2mg／日～約0.8mg／日、約0.2mg／日～約0.5mg／日、約0.5mg／日～約1mg／日（それらの間の値および範囲を含む）で局所投与することを含む。

30

【0063】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を約1mg／日～約5mg／日で局所投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を、約1mg／日、約1.5mg／日、約2mg／日、約2.5mg／日、約3mg／日、約3.5mg／日、約4mg／日、約4.5mg／日、または約5mg／日（それらの間の値および範囲を含む）で局所投与することを含む。

40

【0064】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を約5mg／日～約10mg／日で局所投与することを含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の1つ以上の化合物を、約5mg／日、約5.5mg／

50

日、約 6 mg / 日、約 6.5 mg / 日、約 7 mg / 日、約 7.5 mg / 日、約 8 mg / 日、約 8.5 mg / 日、約 9 mg / 日、約 9.5 mg / 日、または約 10 mg / 日（それらの間の値および範囲を含む）で局所投与することを含む。

【0065】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、本開示の 1 つ以上の化合物を、約 1 mg / 日～約 10 mg / 日、約 1 mg / 日～約 8 mg / 日、約 2 mg / 日～約 8 mg / 日、約 2.5 mg / 日～約 7.5 mg / 日、約 3 mg / 日～約 8 mg / 日、約 3 mg / 日～約 6 mg / 日、または約 4 mg / 日～約 8 mg / 日（それらの間の値および範囲を含む）で局所投与することを含む。

【0066】

いくつかの実施形態では、投与される化合物の量は、化合物の性質、投与様式、および／または皮膚反応の重症度によって決まる。患者に投与する必要がある予防および／または治療有効量は、当技術分野で公知の用量設定臨床試験によって決定することができる。

【0067】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、放射線皮膚炎反応の重症度を軽減する。

【0068】

皮膚有害反応の重症度を等級分けするために最も一般的に使用されるシステムは、放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）グレーディングスケール、および国立がん研究所の有害事象共通用語規準（CTCAE）version 5.0 であり、これは以下に示す 6 つのグレードを認定する。

【0069】

皮膚炎放射線： <u>（CTCAE version 5 の 72 ページから転載）：

グレード 0 - 変化なし

グレード 1 - かすかな紅斑または乾性落屑

グレード 2 - 中程度～活発な紅斑；斑状の湿性落屑；ほとんどは皮膚のひだ、および皺に限られる；中程度の浮腫

グレード 3 - 皮膚のひだおよび皺以外の領域における湿性落屑；軽微な外傷または摩耗によって誘発される出血

グレード 4 - 生命を脅かす結果；全層真皮の皮膚壊死または潰瘍；関与部位からの自然出血；皮膚移植を必要とする

【0070】

グレード 5 - 死亡

放射線皮膚炎の RTOG グレーディングスケール：

グレード 0 - 変化なし

グレード 1 - かすかな紅斑；乾性落屑；脱毛；発汗の減少

グレード 2 - 穏やかな、または明るい紅斑；中程度の浮腫；斑状の湿性落屑

グレード 3 - 皮膚のひだ以外の領域における湿性落屑；圧痕性浮腫

グレード 4 - 潰瘍形成；出血；壊死

グレード 5 - 死亡

【0071】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示された方法は、国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 5.0 によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚の有害反応の重症度をグレード 4 からグレード 3、2、1 または 0 まで低下させる。

【0072】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0 によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚の有害反応の重症度をグレード 3 からグレード 2、1 または 0 まで低下させる。

10

20

30

40

50

【0073】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚の有害反応の重症度をグレード2からグレード1または0まで低下させる。

【0074】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚の有害反応の重症度をグレード1からグレード0まで低下させる。

10

【0075】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、皮膚有害反応の発生を部分的または完全に予防する。

【0076】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、グレード4、グレード3、グレード2、またはグレード1の皮膚有害反応の発症を部分的に、または完全に予防する。

【0077】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、皮膚有害反応の増大を予防する。例えば、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚有害反応のグレード0からグレード1、2、3または4への上昇を予防する。

20

【0078】

別の実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚有害反応のグレード1からグレード2、3または4への上昇を予防する。

【0079】

別の実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚有害反応のグレード2からグレード3または4への上昇を予防する。

30

【0080】

別の実施形態では、本明細書に開示される方法は、NCI-CTCAE version 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（RTOG）のグレーディングスケールに従って定義した場合、皮膚有害反応のグレード3からグレード4への上昇を予防する。

【0081】

いくつかの実施形態では、治療および／または予防有効用量の少なくとも1つのBraf阻害剤またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む局所用組成物の、それを必要とする対象に局所投与することによる、放射線皮膚炎の治療、予防または軽減のための使用が提供される。

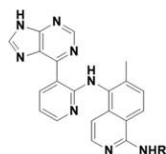
40

【0082】

いくつかの実施形態では、前記組成物が、BAY43-9006（ソラフェニブ）、LGX818（エンコラフェニブ）、PLX4032（ベムラフェニブ）、GSK2118436（ダブラフェニブ）、ARQ736、ARQ680、AZ628、C-1、C-15、C-19、C-A、CEP-32496、GDC-0879、NMS-P186、NMS-P349、NMS-P383、NMS-P396、NMS-P730、PLX360

50

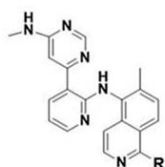
3 (R O 5 2 1 2 0 5 4)、P L X 4 7 2 0 (ジフルオロフェニルスルホンアミン)、P F - 0 4 8 8 0 5 9 4、P L X 4 7 3 4、R A F 2 6 5、R O 4 9 8 7 6 5 5、S B 5 9 0 8 8 5、Z M 3 3 6 3 7 2、B M S 9 0 8 6 6 2、W Y E - 1 3 0 6 0 0、T A K 6 3 2、M L N 2 4 8 0、X L 2 8 1、
式 (I) の化合物であって、



(I)、

10

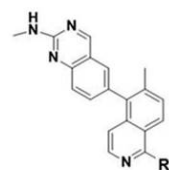
式中、R が、p-クロロフェニル、3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、3-(1,1-ジメチルエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル、3-(トリフルオロメトキシ)フェニル、3,5-ジヒドロキシフェニル、フェニル-3-スルホンアミドまたは3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物からなる群から選択される化合物；
式 (II) の化合物であって、



(II)、

20

式中、R が N H R 1 であり、ここで、R 1 が、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である化合物；
式 (III) の化合物であって、



(III)、

30

式中、R が N H R 1 であり、ここで、R 1 が 3-エチニルフェニル、3-クロロ-4-フルオロフェニル、2-フルオロ-4-ヨードフェニル、または 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物である化合物；
またはそれらの組み合わせから選択される、治療および／または予防有効用量の少なくとも 1 つの B R a f 阻害剤；および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、上記の使用が提供される。

40

【0083】

いくつかの実施形態では、B R a f 阻害剤が式 (I) の化合物であり、R が 3-(トリフルオロメトキシ)フェニルである上記の使用が提供される。

【0084】

いくつかの実施形態では、B R a f 阻害剤が B R a f の活性を阻害し、細胞増殖を増加さ

50

せる、上記の実施形態のいずれか1つの使用が提供される。

【0085】

いくつかの実施形態では、治療および／または予防有効用量の少なくとも1つのB R a f阻害剤またはそれらの組み合わせと、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む本開示の局所用組成物の、それを必要とする対象に局所投与することによって放射線皮膚炎を治療、予防または軽減するための使用が提供され、前記組成物は、局所投与用に製剤化される。

【0086】

いくつかの実施形態では、局所用組成物がゲル、ヒドロゲル、軟膏、クリーム、ペースト、フォーム、スプレー、ローション、液体または皮膚パッチの形態である上記の使用が提供される。

10

【0087】

いくつかの実施形態では、組成物中のB R a f阻害剤が組成物の総重量の1% w / w ~ 5% w / wの濃度で存在する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

いくつかの実施形態では、組成物中のB R a f阻害剤が組成物の総重量の0.1% w / w ~ 10% w / wの濃度で存在する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0088】

いくつかの実施形態では、放射線皮膚炎の重症度を軽減するか、または増大を予防する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0089】

20

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0によって、または放射線治療腫瘍学グループ（R T O G）のグレーディングスケールに従って定義した場合、グレード4からグレード3、2、1または0まで低下させる、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0090】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード3からグレード2、1または0まで低下させる、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

30

【0091】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード2からグレード1または0まで低下させる、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0092】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応の重症度を、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード1からグレード0まで低下させる、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

40

【0093】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード0からグレード1、2、3または4まで上昇するのを予防する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0094】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（N C I - C T C A E）v e r s i o n 5.0、または対応するR T O Gグレードによって定義した場合、グレード1からグレード2、3、または4まで上昇するのを予防する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

50

【0095】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード2からグレード3、または4まで上昇するのを予防する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【0096】

いくつかの実施形態では、皮膚有害反応が、国立がん研究所有害事象共通用語規準（NCI-CTCAE）version 5.0、または対応するRTOGグレードによって定義した場合、グレード3からグレード4まで上昇するのを予防する、本開示の組成物のいずれか1つの使用が提供される。

【実施例1】

【0097】

化合物-LUT 012、LUT 013、LUT 014、LUT 015、LUT 016、LUT 017、LUT-019、LUT 020、C-1、およびベムラフェニブのMIA PaCa細胞の増殖に対する効果

【0098】

本実施例では、MIA PaCa 2 K-ras細胞の増殖に対する化合物の効果を調査した。ERKリン酸化を誘発する化合物は、Mia PaCa細胞の増殖も誘発すると予想された。

【0099】

細胞を、96ウェルプレート内の飢餓培地に5000細胞／ウェルで、37°C、5% CO₂で24時間播種した。試験される化合物を、0.002 μM～10 μMの範囲の異なる濃度で添加した。対照は、未処理細胞および0.1% DMSOのビヒクルであった。細胞を37°C、5% CO₂で72時間インキュベートし、次いで、ATP-lite増殖キット（Perkin-Elmer）を用いて増殖を試験した。各結果は、6つのウェルの平均を表す。結果を、DMSO対照と比較して超過した増殖の割合として示す。

【0100】

最も高い増殖をもたらした化合物の濃度をDMSOと比較した。DMSOを100%として計算した。72時間後、DMSO対照と比較して誘発された増殖%は、C-1では30%、LUT013では173%、LUT014では116%、LUT015では29%、LUT016では110%、LUT017では174%、LUT012では20%、LUT019では7%、LUT020では12%であった。ベムラフェニブは、DMSOと比較して12%の増殖を示した（図1～図6を参照のこと）。

【図面】

【図1】

【図2】

Fig. 1

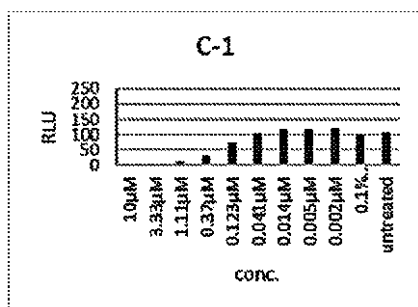
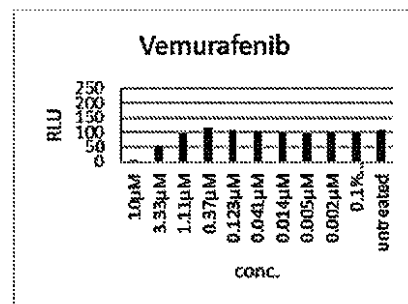


Fig. 2



10

20

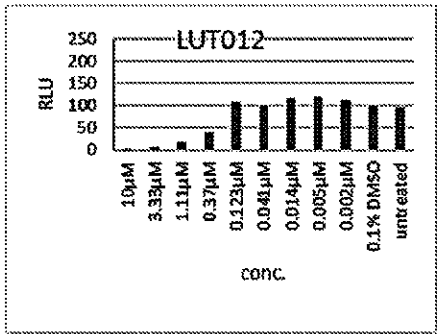
30

40

50

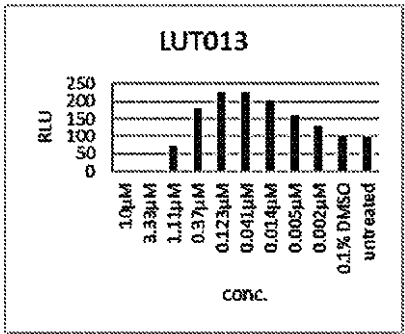
【 図 3 】

Fig. 3



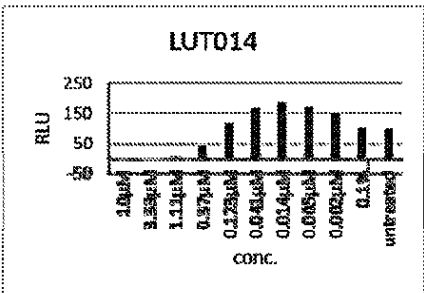
【 図 4 】

Fig. 4



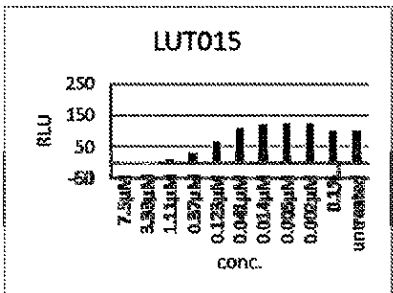
【 図 5 】

Fig. 5



【 図 6 】

Fig. 6



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/051073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
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) IPC (20200101) A61K 9/00, A61K 9/06, A61K 31/4184, A61K 31/4375, A61K 31/4409, A61K 31/454, A61K 31/506, A61K 31/517, A61K 31/498 CPC (20160501) A61K 9/00, A61K 9/06, A61K 31/4184, A61K 31/4375, A61K 31/4409, A61K 31/454, A61K 31/506, A61K 31/517, A61K 31/498		
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) Databases consulted: Google Scholar, PatBase Search terms used: BRAF INHIBITOR RADIATION DERMATITIS radiotherapy a gel, a hydrogel, an ointment, a cream, a paste, a foam, a spray, a lotion, a liquid or a dermal patch.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	. Avoiding severe toxicity from combined BRAF inhibitor and radiation treatment: consensus guidelines from the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 2016, 95.2: 632-646. ANKER, Christopher J., et al 09 Nov 2016 (2016/11/09) whole document	1-17
Y	US 2017100345 A1 THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA 13 Apr 2017 (2017/04/13) [0006], [0007]	1-17
Y	US 2018369247 A1 Lutris Pharma Ltd 27 Dec 2018 (2018/12/27) abstract, [0007]	1-17
A	US 2011118245 A1 ABRAHAM SUNNY, ; BHAGWAT SHRIPAD S, ; CAMPBELL BRIAN T, ; CHAO QI, ; FARAONI RAFFAELLA, ; HOLLADAY MARK W, ; LAI ANDILIY G, ; ROWBOTTOM MARTIN W, ; SETTI EDUARDO, ; SPRANKLE KELLY G, ; AMBIT BIOSCIENCES CORPORATION 19 May 2011 (2011/05/19) abstract	1-17
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "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 29 Mar 2020		Date of mailing of the international search report 30 Mar 2020
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg. 5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Email address: pctoffice@justice.gov.il		Authorized officer BERKOWITZ Tzipora Telephone No. 972-73-3927259

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/IB2020/051073
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2013190286 A1 STEURER STEFFEN, ; EITTMAYER PETER, ; MANTOULIDIS ANDREAS, ; BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GMBH 25 Jul 2013 (2013/07/25) abstract	1-17

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/051073

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
US 2017100345 A1	13 Apr 2017	US 2017100345 A1	13 Apr 2017
		CN 106535900 A	22 Mar 2017
		EP 3139927 A1	15 Mar 2017
		EP 3139927 A4	13 Dec 2017
		JP 2017514866 A	08 Jun 2017
		WO 2015171833 A1	12 Nov 2015
US 2018369247 A1	27 Dec 2018	US 2018369247 A1	27 Dec 2018
		CA 3016311 A1	14 Sep 2017
		CN 109069511 A	21 Dec 2018
		EP 3426254 A1	16 Jan 2019
		EP 3426254 A4	27 Nov 2019
		IL 261667 D0	31 Dec 2018
		JP 2019507794 A	22 Mar 2019
		KR 20180120256 A	05 Nov 2018
		WO 2017154001 A1	14 Sep 2017
US 2011118245 A1	19 May 2011	US 2011118245 A1	19 May 2011
		US 8618289 B2	31 Dec 2013
		AU 2009226136 A1	24 Sep 2009
		AU 2009226136 B2	15 Aug 2013
		BR PI0906186 A2	22 Sep 2015
		CA 2718123 A1	24 Sep 2009
		CA 2718123 C	22 Aug 2017
		CA 2972138 A1	24 Sep 2009
		CN 102026985 A	20 Apr 2011
		CN 102026985 B	06 Jul 2016
		CN 106146484 A	23 Nov 2016
		DK 2268623 T3	29 Jun 2015
		DK 2947072 T3	23 Jan 2017

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/051073

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		EA 201071089 A1	29 Apr 2011
		EA 019350 B1	31 Mar 2014
		EP 2268623 A1	05 Jan 2011
		EP 2268623 B1	06 May 2015
		EP 2268623 B9	28 Feb 2018
		EP 2947072 A1	25 Nov 2015
		EP 2947072 B1	09 Nov 2016
		EP 3147281 A1	29 Mar 2017
		ES 2547406 T3	06 Oct 2015
		ES 2610989 T3	04 May 2017
		HK 1151525 A1	15 Apr 2016
		HK 1216100 A1	14 Oct 2016
		HU E025197 T2	29 Feb 2016
		HU E032873 T2	28 Nov 2017
		IL 207793 D0	30 Dec 2010
		IL 207793 A	30 Nov 2014
		JP 2011529021 A	01 Dec 2011
		JP 5542793 B2	09 Jul 2014
		KR 20110003340 A	11 Jan 2011
		KR 101601997 B1	17 Mar 2016
		KR 20160012243 A	02 Feb 2016
		KR 101713501 B1	07 Mar 2017
		MX 2010010172 A	25 Nov 2010
		MY 161576 A	28 Apr 2017
		NZ 587907 A	28 Sep 2012
		PL 2268623 T3	30 Oct 2015
		PL 2947072 T3	31 May 2017
		PT 2268623 E	17 Sep 2015
		PT 2947072 T	06 Dec 2016
		SG 191678 A1	31 Jul 2013
		SG 10201608813P A	29 Dec 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/IB2020/051073

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		SI 2268623 T1	29 Jan 2016
		SI 2947072 T1	31 Mar 2017
		UA 102093 C2	10 Jun 2013
		US 2014045868 A1	13 Feb 2014
		US 8969587 B2	03 Mar 2015
		US 2015246042 A1	03 Sep 2015
		US 9320739 B2	26 Apr 2016
		US 2016199375 A1	14 Jul 2016
		US 9730937 B2	15 Aug 2017
		US 2017298029 A1	19 Oct 2017
		US 10053430 B2	21 Aug 2018
		WO 2009117080 A1	24 Sep 2009
		WO 2009117080 A8	04 Nov 2010
		ZA 201006524 B	27 Feb 2013
US 2013190286 A1	25 Jul 2013	US 2013190286 A1	25 Jul 2013
		US 9290507 B2	22 Mar 2016
		EP 2552905 A1	06 Feb 2013
		EP 2552905 B1	05 Oct 2016
		JP 2013523614 A	17 Jun 2013
		JP 5871896 B2	01 Mar 2016
		WO 2011117381 A1	29 Sep 2011

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/IB2020/051073

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (20200101) A61K 9/00, A61K 9/06, A61K 31/4184, A61K 31/4375, A61K 31/4409, A61K 31/454, A61K 31/506, A61K 31/517, A61K 31/498, A61P 17/00, A61P 35/00

CPC (20160501) A61K 9/00, A61K 9/06, A61K 31/4184, A61K 31/4375, A61K 31/4409, A61K 31/454, A61K 31/506, A61K 31/517, A61K 31/498, A61P 17/00, A61P 35/00

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/437 (2006.01)	A 6 1 K	31/437
A 6 1 K	31/52 (2006.01)	A 6 1 K	31/52
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,
CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

F ターム (参考)

6 NA14 ZA89 ZB11 ZB26

4C086 AA01 AA02 BC17 BC42 BC46 CB05 CB07 GA07 GA08 MA13
MA16 MA27 MA28 MA32 MA63 NA06 NA14 ZA89 ZB11 ZB26