

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7273791号
(P7273791)

(45)発行日 令和5年5月15日(2023.5.15)

(24)登録日 令和5年5月2日(2023.5.2)

(51)国際特許分類

A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00
A 6 1 K	31/502(2006.01)	A 6 1 K	31/502

請求項の数 47 (全72頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2020-506298(P2020-506298)
 (86)(22)出願日 平成30年4月10日(2018.4.10)
 (65)公表番号 特表2020-516693(P2020-516693
 A)
 (43)公表日 令和2年6月11日(2020.6.11)
 (86)国際出願番号 PCT/US2018/026917
 (87)国際公開番号 WO2018/191277
 (87)国際公開日 平成30年10月18日(2018.10.18)
 審査請求日 令和3年2月10日(2021.2.10)
 (31)優先権主張番号 62/483,888
 (32)優先日 平成29年4月10日(2017.4.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関
 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/635,394
 (32)優先日 平成30年2月26日(2018.2.26)
 最終頁に続く

(73)特許権者 519365805
 シエラ オンコロジー, インコーポレイ
 テッド
 アメリカ合衆国カリフォルニア州、サン
 、マテオ、ゲートウェイ、ドライブ、1
 820、スイート110
 (74)代理人 100078282
 弁理士 山本 秀策
 (74)代理人 100113413
 弁理士 森下 夏樹
 (74)代理人 100181674
 弁理士 飯田 貴敏
 (74)代理人 100181641
 弁理士 石川 大輔
 (74)代理人 230113332
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 腫瘍成長を阻害する S R A 7 3 7 / P A R P i 組み合わせ方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害するための、S R A 7 3 7 およびポリA D Pリボースポリメラーゼ(P A R P)阻害剤(P A R P i)を含む組み合わせ物であって、前記S R A 7 3 7は第1の有効量で投与され、前記P A R P阻害剤は第2の有効量で投与されることを特徴とし、前記P A R P iは、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1、A Z D 2 2 8 1、I N O - 1 0 0 1、M K - 4 8 2 7 、およびS C 1 0 9 1 4からなる群から選択される、組み合わせ物。

【請求項2】

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P阻害剤が、別々に投与されることを特徴とする、請求項1に記載の組み合わせ物。

【請求項3】

前記S R A 7 3 7 が、前記P A R P iの前記投与の少なくとも24時間後に投与されることを特徴とする、請求項2に記載の組み合わせ物。

【請求項4】

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P iが投与され、その後、前記S R A 7 3 7 および前記P A R P iの両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与されることを特徴とする、請求項1～3のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項5】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 2 日毎のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 6】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 3 日毎の交互のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 7】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 7 日毎の交互のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 8】

前記 P A R P i が、オラパリブである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 9】

前記 P A R P i が、ニラパリブである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記 P A R P i が、ルカパリブである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 11】

前記 P A R P i が、タラゾパリブである、請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

前記対象が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、肺腫瘍、脳腫瘍、肉腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (mCRPC) 、HRR欠損のないmCRPC、および高悪性度漿液性卵巣癌 (HGSOOC) からなる群から選択される状態または障害を有する、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

前記対象が、化学療法に耐性のある癌を有する、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

30

【請求項 14】

前記対象が、プラチナ療法に耐性のある癌を有する、請求項 13 に記載の組み合わせ物。

【請求項 15】

前記対象が、P A R P i 療法に耐性のある癌を有する、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

前記対象が、DNA 損傷応答 (DDR) に関与する少なくとも 1 つの遺伝子に変異を有する癌を有する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

40

【請求項 17】

前記対象が、BRIP1、HDAC2、ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANC F、FANC G、FANCI、FANCL、FANCM、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、POLD1、POLE、PMS2、POLE、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RPA1、SETD2 S MARCA4、TP53BP1、XRCC2、XRCC3、KMT2D、およびARID1A からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子に変異を有する癌を有する、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

前記対象が、REV7、SCHLFN-11、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

50

【請求項 19】

前記対象が、B R C A、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有さない癌を有する、請求項1～18のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項20】

前記対象が、相同組換え経路において欠損のない癌を有する、請求項1～19のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項21】

前記対象が、B R C A、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する、請求項1～18のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項22】

前記対象が、B R C A 1またはB R C A 2に復帰変異を有する癌を有する、請求項1～18のいずれか一項に記載の組み合わせ物。 10

【請求項23】

前記対象が、相同組換え経路に欠損を有する癌を有する、請求項1～18、21、または22のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項24】

前記投与経路が、静脈内、皮下、皮膚、経口、筋肉内、および腹腔内からなる群から選択される、請求項1～23のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項25】

前記第1の有効量が、0.001mg/kg～15mg/kgであり、前記第2の有効量が、0.001mg/kg～15mg/kgである、請求項1～24のいずれか一項に記載の組み合わせ物。 20

【請求項26】

前記第1の有効量が、0.1mg/kg～1.5mg/kgであり、前記第2の有効量が、0.1mg/kg～1.5mg/kgである、請求項25に記載の組み合わせ物。

【請求項27】

前記第1の有効量が、10mg～1000mgである、請求項25に記載の組み合わせ物。

【請求項28】

腫瘍成長が、前記対象において低減する、請求項1～27のいずれか一項に記載の組み合わせ物。 30

【請求項29】

腫瘍成長が、投与後に少なくとも1%低減する、請求項1～28のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項30】

投与後に測定された場合、投与が元の腫瘍体積の5%以下の腫瘍成長をもたらす、請求項1～29のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項31】

前記対象が、ヒトである、請求項1～30のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項32】

細胞の細胞増殖を低減する方法における使用のための、S R A 7 3 7 およびP A R P iを含む組み合わせ物であって、前記方法は、前記細胞を前記S R A 7 3 7 および前記P A R P iと接触させることを含み、前記P A R P iは、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、A Z D 2 2 8 1 、I N O - 1 0 0 1 、M K - 4 8 2 7 、およびS C 1 0 9 1 4 からなる群から選択される、組み合わせ物。 40

【請求項33】

前記細胞が、腫瘍細胞である、請求項32に記載の組み合わせ物。

【請求項34】

前記方法が、インピトロで実施される、請求項32または33のいずれか一項に記載の組み合わせ物。 50

【請求項 3 5】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、同時に投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 6】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、連続的に投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 4 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 7】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が投与され、その後、前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i の両方が少なくとも 2 4 時間にわたって断続的に投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

10

【請求項 3 8】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 2 日毎のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 3 9】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 3 日毎の交互のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

【請求項 4 0】

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 7 日毎の交互のスケジュールで投与されることを特徴とする、請求項 3 2 ~ 3 7 のいずれか一項に記載の組み合わせ物。

20

【請求項 4 1】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組み合わせ物と、少なくとも 1 つの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 4 2】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組み合わせ物と、少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、使用のための医薬組成物。

【請求項 4 3】

P A R P i との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のための、S R A 7 3 7 を含む組成物であって、前記 P A R P i は、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、A Z D 2 2 8 1 、I N O - 1 0 0 1 、M K - 4 8 2 7 、および S C 1 0 9 1 4 からなる群から選択される、組成物。

30

【請求項 4 4】

S R A 7 3 7 との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のための、P A R P i を含む組成物であって、前記 P A R P i は、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、A Z D 2 2 8 1 、I N O - 1 0 0 1 、M K - 4 8 2 7 、および S C 1 0 9 1 4 からなる群から選択される、組成物。

【請求項 4 5】

腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における同時、別個、または連続使用のための S R A 7 3 7 および P A R P i を含む製品であって、前記 P A R P i は、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、A Z D 2 2 8 1 、I N O - 1 0 0 1 、M K - 4 8 2 7 、および S C 1 0 9 1 4 からなる群から選択される、製品。

40

【請求項 4 6】

請求項 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の組み合わせ物、または請求項 4 1 に記載の医薬組成物および使用説明書を含むキット。

【請求項 4 7】

S R A 7 3 7 を含む医薬組成物と P A R P i を含む医薬組成物とを含むキットであって、前記 P A R P i は、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、A

50

Z D 2 2 8 1、I N O - 1 0 0 1、M K - 4 8 2 7、およびS C 1 0 9 1 4 からなる群から選択される、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本願は、2017年4月10日に出願された米国仮特許出願第62/483,888号、2017年8月30日に出願された62/552,364号、2018年1月5日に出願された62/614,268号、2018年2月26日に出願された62/635,394号、および2018年3月29日に出願された62/650,185号の利益を主張し、その各々の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0 0 0 2】

本発明は、腫瘍成長を阻害するのに有用な方法、組成物、およびキットに関する。特に、本明細書に開示されるものは、腫瘍成長、例えば、癌に関連する腫瘍成長を阻害する医薬組成物、キット、および方法に有用なチェックポイントキナーゼ1 (Chk1) 阻害剤とポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤との組み合わせである。

【背景技術】

【0 0 0 3】

DNAが損傷されると、細胞はシグナル伝達経路を活性化する。シグナルは、細胞周期機構を活性化し、DNA修復および/または細胞死を誘発して増殖を軽減する。チェックポイントキナーゼ1 (Chk1) は、DNA損傷を感知する際の細胞における重要な橋である。参照により本明細書に組み込まれる、Cancer Biology & Therapy (2004) 3:3, 305-313を参照されたい。Chk1は、免疫および炎症反応、紡錘体形成、DNA損傷シグナル伝達、および一般的には細胞アポトーシスを含む、多数の広範な細胞機能の調節において役割を果たす。Chk1阻害剤は、Sおよび/またはG2/M期でのDNA損傷誘発性細胞周期停止を抑制する。現在、腫瘍成長の阻害の治療のための承認された療法であるChk1阻害剤はない。1つのChk1阻害剤は、SRA737である。SRA737は、国際特許出願番号PCT/GB2013/051233および米国特許第9,663,503号に記載されている。

20

【先行技術文献】

30

【特許文献】

【0 0 0 4】

【文献】米国特許第9,663,503号明細書

【非特許文献】

【0 0 0 5】

【文献】Cancer Biology & Therapy (2004) 3:3, 305-313

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0 0 0 6】

40

一態様では、本明細書に記載されるものは、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害する方法であり、第1の有効量のChk1阻害剤および第2の有効量のポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤を対象に投与することを含む。一態様では、本明細書に記載されるものは、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害する方法であり、第1の有効量のSRA737および第2の有効量のポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤を対象に投与することを含む。一実施形態では、SRA737およびPARP阻害剤 (PARPi) は、別々に投与される。

一実施形態では、SRA737は、PARPiの投与の少なくとも24時間後に投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiが投与され、その後、SRA737およびPARPiの両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与される。一実施

50

形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない2日毎のスケジュールで投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない3日間の交互のスケジュールで投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない7日毎の交互のスケジュールで投与される。一実施形態では、PARPiは、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および3-アミノベンズアミンからなる群から選択される。一実施形態では、PARPiは、オラパリブである。一実施形態では、PARPiは、ニラパリブである。一実施形態では、PARPiは、ルカパリブである。一実施形態では、PARPiは、タラゾパリブである。

本明細書に記載される方法の特定の実施形態では、対象は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳腫瘍、肉腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)、HRR欠損のないmCRPC、および高悪性度漿液性卵巣癌(HGSOC)からなる群から選択される状態または障害を有する。一実施形態では、対象は、化学療法に耐性のある癌を有する。一実施形態では、対象は、プラチナ療法に耐性のある癌を有する。一実施形態では、対象は、PARPi療法に耐性のある癌を有する。

【0007】

本明細書に記載される方法の特定の実施形態では、対象は、DNA損傷応答(DDR)に関与する少なくとも1つの遺伝子に変異を有する癌を有する。特定の実施形態では、対象は、BRIP1、HDAC2、ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FANCM、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、POLD1、POLE、PMS2、POLE、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RPA1、SETD2、SMARC A4、TP53BP1、XRCC2、XRCC3、KMT2D、およびARID1Aからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子に変異を有する癌を有する。特定の実施形態では、対象は、REV7、SCHLFN-11、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する。一実施形態では、対象は、BRCA、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有さない癌を有する。一実施形態では、対象は、相同組換え経路において欠損のない癌を有する。一実施形態では、対象は、BRCA、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する。一実施形態では、対象は、BRCA1またはBRCA2に復帰変異を有する癌を有する。一実施形態では、対象は、相同組換え経路に欠損を有する癌を有する。

【0008】

本明細書に記載される方法の特定の実施形態では、投与経路は、静脈内、皮下、皮膚、経口、筋肉内、および腹腔内からなる群から選択される。一実施形態では、第1の有効量は、0.001mg/kg～15mg/kgであり、第2の有効量は、0.001mg/kg～15mg/kgである。一実施形態では、第1の有効量は、0.1mg/kg～1.5mg/kgであり、第2の有効量は、0.1mg/kg～1.5mg/kgである。一実施形態では、第1の有効量は、10mg～1000mgである。一実施形態では、腫瘍成長は、対象において低減する。一実施形態では、腫瘍成長は、投与後に少なくとも1%低減する。一実施形態では、投与は、投与後に測定されるように、元の腫瘍体積の5%以下の腫瘍成長をもたらす。一実施形態では、対象は、ヒトである。

【0009】

特定の態様では、本明細書に記載されるものは、細胞の細胞増殖を低減する方法であり、細胞を第1の有効量のSRA737および第2の有効量のPARPiと接触させること

10

20

30

40

50

を含む。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、細胞におけるChk1活性を阻害する方法であり、方法は、細胞を第1の有効量のSRA737および第2の有効量のPARPiと接触させることを含む。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、細胞におけるPARP活性を阻害する方法であり、方法は、細胞を第1の有効量のSRA737および第2の有効量のPARPiと接触させることを含む。

特定の実施形態では、細胞は、腫瘍細胞である。特定の実施形態では、方法は、インピトロで実施される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、同時に投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、連続的に投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiが投与され、その後、SRA737およびPARPiの両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない2日毎のスケジュールで投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない3日毎の交互のスケジュールで投与される。一実施形態では、SRA737およびPARPiは、重複しない7日毎の交互のスケジュールで投与される。

【0010】

一態様では、本明細書に記載されるものは、SRA737およびPARPiを含む組み合わせである。一実施形態では、PARPiは、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および3-アミノベンズアミンからなる群から選択される。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、組み合わせと少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む、医薬組成物である。

特定の態様では、本明細書に記載されるものは、PARPiとの同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのSRA737である。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、SRA737との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのPARPiである。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における同時、別個、または連続使用のためのSRA737およびPARPiを含む製品である。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、SRA737およびPARPiを含む組み合わせ、または医薬組成物と、使用説明書とを含むキットである。特定の態様では、本明細書に記載されるものは、SRA737を含む医薬組成物とPARPiを含む医薬組成物とを含むキットである。

【0011】

特定の態様では、本明細書に記載されるものは、第1の有効量のChk1阻害剤および第2の有効量のポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤を対象に投与することを含む、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害する方法である。特定の実施形態では、PARPiは、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および3-アミノベンズアミンからなる群から選択される。特定の実施形態では、対象は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳腫瘍、肉腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)、HRER欠損のないmCRPC、および高悪性度漿液性卵巣癌(HGSOC)からなる群から選択される状態または障害を有する。特定の実施形態では、対象は、BRIP1、HDAC2、ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FANCM、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、POLD1、POLE、PMS2、POLE、RAD50、RAD51、RAD51B、R

10

20

30

40

50

A D 5 1 C、R A D 5 1 D、R A D 5 2、R A D 5 4 L、R P A 1、S E T D 2 S M A R C A 4、T P 5 3 B P 1、X R C C 2、X R C C 3、K M T 2 D、およびA R I D 1 A からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子に変異を有する癌を有する。特定の態様では、本明細書に開示されるものは、P A R P i との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのC h k 1 阻害剤である。特定の態様では、本明細書に開示されるものは、C h k 1 阻害剤との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのP A R P i である。特定の態様では、本明細書に開示されるものは、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における同時、別個、または連続使用のためのC h k 1 阻害剤およびP A R P i を含む製品である。特定の態様では、本明細書に開示されるものは、P A R P i の同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を治療するための薬剤の製造におけるC h k 1 阻害剤の使用方法である。特定の態様では、本明細書に開示されるものは、C h k 1 阻害剤の同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を治療するための薬剤の製造におけるP A R P i の使用方法である。特定の実施形態では、C h k 1 阻害剤は、プレキサセルチブ (L Y 2 6 0 6 3 6 8)、P F - 4 7 7 7 3 6、A Z D 7 7 6 2、ラブセルチブ (L Y 2 6 0 3 6 1 8)、M K - 8 7 7 6 (S C H 9 0 0 7 7 6)、C H I R - 1 2 4、S A R - 0 2 0 1 0 6、およびC C T 2 4 5 7 3 7 からなる群から選択される。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、プレキサセルチブ (L Y 2 6 0 6 3 6 8) である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、P F - 4 7 7 7 3 6 である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、A Z D 7 7 6 2 である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、ラブセルチブ (L Y 2 6 0 3 6 1 8) である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、M K - 8 7 7 6 (S C H 9 0 0 7 7 6) である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、C H I R - 1 2 4 である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、S A R - 0 2 0 1 0 6 である。一実施形態では、C h k 1 阻害剤は、C C T 2 4 5 7 3 7 である。

【0012】

本発明のこれらおよび他の特徴、態様、および利点は、以下の説明および添付の図面に關してよりよく理解されるであろう。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

(項目1)

腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害する方法であつて、第1の有効量のS R A 7 3 7 および第2の有効量のポリA D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

(項目2)

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P 阻害剤 (P A R P i) が、別々に投与される、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記S R A 7 3 7 が、前記P A R P i の前記投与の少なくとも24時間後に投与される、項目2に記載の方法。

(項目4)

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P i が投与され、その後、前記S R A 7 3 7 および前記P A R P i の両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与される、項目1～3のいずれか一項に記載の方法。

(項目5)

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P i が、重複しない2日毎のスケジュールで投与される、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目6)

前記S R A 7 3 7 および前記P A R P i が、重複しない3日毎の交互のスケジュールで投与される、項目1～4のいずれか一項に記載の方法。

(項目7)

10

20

30

40

50

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、重複しない 7 日毎の交互のスケジュールで投与される、項目 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 8)

前記 P A R P i が、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0 、C E P - 9 7 2 2 、B S I - 2 0 1 、E Z 4 4 9 、P F - 0 1 3 6 7 3 3 8 、A Z D 2 2 8 1 、I N O - 1 0 0 1 、M K - 4 8 2 7 、S C 1 0 9 1 4 、および 3 - アミノベンズアミンからなる群から選択される、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 9)

前記 P A R P i が、オラパリブである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目 10)

前記 P A R P i が、ニラパリブである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 11)

前記 P A R P i が、ルカパリブである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 12)

前記 P A R P i が、タラゾパリブである、項目 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 13)

前記対象が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳腫瘍、肉腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌 (m C R P C) 、H R R 欠損のない m C R P C 、および高悪性度漿液性卵巣癌 (H G S O C) からなる群から選択される状態または障害を有する、項目 1 ~ 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

20

(項目 14)

前記対象が、化学療法に耐性のある癌を有する、項目 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 15)

前記対象が、プラチナ療法に耐性のある癌を有する、項目 1 4 に記載の方法。

(項目 16)

前記対象が、P A R P i 療法に耐性のある癌を有する、項目 1 ~ 1 5 のいずれか一項に記載の方法。

30

(項目 17)

前記対象が、D N A 損傷応答 (D D R) に関する少なくとも 1 つの遺伝子に変異を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 18)

前記対象が、B R I P 1 、H D A C 2 、A T M 、B L M 、B R C A 1 、B R C A 2 、C H E K 2 、F A N C A 、F A N C C 、F A N C D 2 、F A N C E 、F A N C F 、F A N C G 、F A N C I 、F A N C L 、F A N C M 、M L H 1 、M S H 2 、M S H 6 、P A L B 2 、P O L D 1 、P O L E 、P M S 2 、P O L E 、R A D 5 0 、R A D 5 1 、R A D 5 1 B 、R A D 5 1 C 、R A D 5 1 D 、R A D 5 2 、R A D 5 4 L 、R P A 1 、S E T D 2 S M A R C A 4 、T P 5 3 B P 1 、X R C C 2 、X R C C 3 、K M T 2 D 、および A R I D 1 A からなる群から選択される少なくとも 1 つの遺伝子に変異を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 7 のいずれか一項に記載の方法。

40

(項目 19)

前記対象が、R E V 7 、S C H L F N - 1 1 、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 20)

前記対象が、B R C A 、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有さない癌を有する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 21)

前記対象が、相同組換え経路において欠損のない癌を有する、項目 1 ~ 2 0 のいずれか

50

一項に記載の方法。

(項目 22)

前記対象が、B R C A、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 23)

前記対象が、B R C A 1 または B R C A 2 に復帰変異を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 24)

前記対象が、相同組換え経路に欠損を有する癌を有する、項目 1 ~ 1 9、2 2、または 2 3 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 25)

前記投与経路が、静脈内、皮下、皮膚、経口、筋肉内、および腹腔内からなる群から選択される、項目 1 ~ 2 4 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 26)

前記第 1 の有効量が、0 . 0 0 1 m g / k g ~ 1 5 m g / k g であり、前記第 2 の有効量が、0 . 0 0 1 m g / k g ~ 1 5 m g / k g である、項目 1 ~ 2 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 27)

前記第 1 の有効量が、0 . 1 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g であり、前記第 2 の有効量が、0 . 1 m g / k g ~ 1 . 5 m g / k g である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 28)

前記第 1 の有効量が、1 0 m g ~ 1 0 0 0 m g である、項目 2 6 に記載の方法。

(項目 29)

腫瘍成長が、前記対象において低減する、項目 1 ~ 2 8 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 30)

腫瘍成長が、投与後に少なくとも 1 % 低減する、項目 1 ~ 2 9 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 31)

投与後に測定された場合、投与が元の腫瘍体積の 5 % 以下の腫瘍成長をもたらす、項目 1 ~ 3 0 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 32)

前記対象が、ヒトである、項目 1 ~ 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 33)

細胞の細胞増殖を低減する方法であって、前記細胞を第 1 の有効量の S R A 7 3 7 および第 2 の有効量の P A R P i と接触させることを含む、方法。

(項目 34)

細胞における C h k 1 活性を阻害する方法であって、前記方法が、前記細胞を第 1 の有効量の S R A 7 3 7 および第 2 の有効量の P A R P i と接触させることを含む、方法。

(項目 35)

細胞における P A R P 活性を阻害する方法であって、前記方法が、前記細胞を第 1 の有効量の S R A 7 3 7 および第 2 の有効量の P A R P i と接触させることを含む、方法。

(項目 36)

前記細胞が、腫瘍細胞である、項目 3 3 ~ 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 37)

前記方法が、インビトロで実施される、項目 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 38)

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、同時に投与される、項目 3 3 ~ 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

(項目 39)

前記 S R A 7 3 7 および前記 P A R P i が、連続的に投与される、項目 3 3 ~ 3 7 のい

10

20

30

40

50

それか一項に記載の方法。

(項目40)

前記SRA737および前記PARPiが投与され、その後、前記SRA737および前記PARPiの両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与される、項目33～39のいずれか一項に記載の方法。

(項目41)

前記SRA737および前記PARPiが、重複しない2日毎のスケジュールで投与される、項目33～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目42)

前記SRA737および前記PARPiが、重複しない3日毎の交互のスケジュールで投与される、項目33～40のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目43)

前記SRA737および前記PARPiが、重複しない7日毎の交互のスケジュールで投与される、項目33～40のいずれか一項に記載の方法。

(項目44)

SRA737およびPARPiを含む組み合わせ。

(項目45)

前記PARPiが、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および3-アミノベンズアミンからなる群から選択される、項目44に記載の組み合わせ。

20

(項目46)

項目44または項目45に記載の組み合わせと、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤と、を含む、医薬医薬組成物。

(項目47)

PARPiとの同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのSRA737。

(項目48)

SRA737との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのPARPi。

30

(項目49)

腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における同時、別個、または連続使用のためのSRA737およびPARPiを含む製品。

(項目50)

項目44もしくは45に記載の組み合わせ、または項目46に記載の医薬組成物および使用説明書を含むキット。

(項目51)

SRA737を含む医薬組成物とPARPiを含む医薬組成物とを含むキット。

(項目52)

腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を阻害する方法であって、第1の有効量のChk1阻害剤および第2の有効量のポリアDPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤を前記対象に投与することを含む、方法。

40

(項目53)

前記PARPiが、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および3-アミノベンズアミンからなる群から選択される、項目52に記載の方法。

(項目54)

50

前記対象が、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、胃癌、子宮内膜癌、肝細胞癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非小細胞肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、脳腫瘍、肉腫、小細胞肺癌、神経芽細胞腫、頭頸部癌、転移性去勢抵抗性前立腺癌(mCRPC)、HRP欠損のないmCRPC、および高悪性度漿液性卵巣癌(HGSOC)からなる群から選択される状態または障害を有する、項目52または53に記載の方法。

(項目55)

前記対象が、BRIP1、HDAC2、ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANG、FANCI、FANCL、FANCM、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、POLD1、POLE、PMS2、POLE、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RPA1、SETD2S、MARCA4、TP53BP1、XRCC2、XRCC3、KMT2D、およびARID1Aからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子に変異を有する癌を有する、項目52～54のいずれか一項に記載の方法。

10

(項目56)

PARP1との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのChk1阻害剤。

(項目57)

Chk1阻害剤との同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における使用のためのPARPi。

20

(項目58)

腫瘍成長の阻害を必要とする対象における腫瘍成長の阻害における同時、別個、または連続使用のためのChk1阻害剤およびPARPiを含む製品。

(項目59)

PARPiの同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を治療するための薬剤の製造におけるChk1阻害剤の使用。

(項目60)

Chk1阻害剤の同時投与による、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍成長を治療するための薬剤の製造におけるPARPiの使用。

30

(項目61)

前記Chk1阻害剤が、プレキサセルチブ(LY2606368)、PF-477736、AZD7762、ラブセルチブ(LY2603618)、MK-8776(SCH900776)、CHIR-124、SAR-020106、およびCCT245737からなる群から選択される、項目52～60のいずれか一項に記載の方法。

(項目62)

前記Chk1阻害剤が、プレキサセルチブ(LY2606368)である、項目61に記載の方法。

(項目63)

前記Chk1阻害剤が、PF-477736である、項目61に記載の方法。

40

(項目64)

前記Chk1阻害剤が、AZD7762である、項目61に記載の方法。

(項目65)

前記Chk1阻害剤が、ラブセルチブ(LY2603618)である、項目61に記載の方法。

(項目66)

前記Chk1阻害剤が、MK-8776(SCH900776)である、項目61に記載の方法。

50

(項目67)

前記Chk1阻害剤が、CHIR-124である、項目61に記載の方法。

(項目68)

前記 Chk 1 阻害剤が、SAR - 020106 である、項目 6.1 に記載の方法。

(項目 6.9)

前記 Chk 1 阻害剤が、CCT245737 である、項目 6.1 に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図 1】Chk 1 阻害剤、SRA737 (シエラ化合物 1 または ProNAi 化合物 1) と相乗作用する PARPi 化合物を特定するために実施される実験に使用される投与スケジュールの図である。

【図 2】「ProNAi 化合物 1」(SRA737) およびマイトイシン C の相乗効果スコアおよび Loewe 体積スコアを決定するための用量マトリックス、Loewe モデル、および Loewe 過剰値を示す。 10

【図 3 - 1】B MN 673、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、およびシエラ化合物 1 (SRA 737) 薬剤との CAL - 27、DU - 145、PC - 3、HT - 29、および A 673 細胞株の単剤用量応答プロファイルを示す。

【図 3 - 2】同上

【図 3 - 3】同上

【図 3 - 4】同上

【図 3 - 5】同上

【図 3 - 6】同上

【図 3 - 7】同上

【図 3 - 8】同上

【図 3 - 9】同上

【図 3 - 10】同上

【図 4 - 1】B MN 673、ニラパリブ、オラパリブ、ルカパリブ、およびシエラ化合物 1 (SRA737) 薬剤との BT - 474、MDA - MB - 231、SK - BR - 3、OVCA R - 3、および OVCA R - 5 細胞株の単剤用量反応プロファイルを示す。 20

【図 4 - 2】同上

【図 4 - 3】同上

【図 4 - 4】同上

【図 4 - 5】同上

【図 4 - 6】同上

【図 4 - 7】同上

【図 4 - 8】同上

【図 4 - 9】同上

【図 4 - 10】同上

【図 5】試験される 10 個の細胞株における SRA737 の単剤活性 (EC₅₀)、(GI₅₀)、および観察された最大応答の要約を示す。

【図 6】シエラ化合物 1 (SRA737) 治療に対する細胞株の感受性を示す。

【図 7 - 1】CAL - 27、HT - 29、および OVCA R - 3 細胞株における以前の研究と比較したシエラ化合物 1 (SRA 737) 単剤活性結果の比較を示す。 40

【図 7 - 2】CAL - 27、HT - 29、および OVCA R - 3 細胞株における以前の研究と比較したシエラ化合物 1 (SRA 737) 単剤活性結果の比較を示す。

【図 8 - 1】B MN 673、オラパリブ、ニラパリブ、およびルカパリブの各々に対する 10 個の細胞株の感受性を示す。

【図 8 - 2】B MN 673、オラパリブ、ニラパリブ、およびルカパリブの各々に対する 10 個の細胞株の感受性を示す。

【図 9】B MN 673、オラパリブ、ニラパリブ、およびルカパリブの各々に対する 10 個の細胞株の感受性のクラスター分析の結果を示す。 PARP 阻害に対する細胞株パネルの全体的な感受性も、独自のヒートマップツールを使用して分析した。応答面積 (AUC) を、効力および有効性の両方を捕捉する尺度として使用した。細胞株を、4 つの阻害

10

20

30

40

50

剤にわたる平均応答面積に基づいて順位付けした。

【図10】「化合物1」(SRA737)およびBMN673、ニラパリブ、オラパリブ、およびルカパリブのいずれかで治療された10個の細胞株について得られた相乗効果スコアおよびLowe体積値を示す。

【図11-1】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図11-2】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図11-3】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図11-4】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図12-1】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図12-2】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図12-3】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図12-4】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図13-1】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図13-2】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびBMN673の組み合わせ活性を示す。

【図14-1】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図14-2】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図14-3】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図14-4】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図15-1】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図15-2】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図15-3】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図15-4】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK

10

20

30

40

50

- B R - 3 細胞におけるシエラ化合物 1 (S R A 7 3 7) およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図16-1】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図16-2】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびニラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図17-1】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図17-2】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図17-3】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図17-4】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図18-1】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ

活性を示す。
【図18-2】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK

- B R - 3 細胞におけるシエラ化合物 1 (S R A 7 3 7) およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図18-3】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図18-4】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図19-1】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図19-2】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性を示す。

【図20-1】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図20-2】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図20-3】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図20-4】PC-3細胞、HT-29細胞、DU-145細胞、およびCAL-27細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびリガンドの組み合わせ活性を示す

【図21-1】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図21-2】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図21-3】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図21-4】A673細胞、MDA-MB-231細胞、BT474細胞、およびSK-BR-3細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

10

20

30

40

50

【図22-1】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図22-2】OVCAR-3細胞およびOVCAR-5細胞におけるシエラ化合物1(SRA737)およびルカパリブの組み合わせ活性を示す。

【図23-1】「シエラ化合物1」/「ProNAi化合物1」(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性結果と、CAL-27およびOVCAR-3細胞株における以前の研究からの結果との比較を示す。

【図23-2】「シエラ化合物1」/「ProNAi化合物1」(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性結果と、CAL-27およびOVCAR-3細胞株における以前の研究からの結果との比較を示す。 10

【図23-3】「シエラ化合物1」/「ProNAi化合物1」(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性結果と、CAL-27およびOVCAR-3細胞株における以前の研究からの結果との比較を示す。

【図23-4】「シエラ化合物1」/「ProNAi化合物1」(SRA737)およびオラパリブの組み合わせ活性結果と、CAL-27およびOVCAR-3細胞株における以前の研究からの結果との比較を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本明細書に開示されるものは、Chk1阻害剤(例えば、SRA737)とPARP阻害剤との組み合わせを対象に投与することにより、対象、例えば、ヒトの腫瘍成長を阻害する方法である。また本明細書に開示されるものは、腫瘍成長を阻害する方法を実施するのに有用な、例えば、医薬組成物および/またはキットにおける、Chk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせである。また本明細書に開示されるものは、細胞におけるマーカー遺伝子の発現を低減する方法、細胞におけるChk1活性を阻害する方法、ならびに、インビボまたはインビトロのいずれかでの、細胞へのChk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせの投与による細胞におけるPARPを阻害する方法である。 20

【0015】

本明細書に記載されるものは、本発明の方法に従って投与される場合にPARP活性の薬理学的阻害がChk1阻害剤の有効性を増強するという驚くべき結果である。Chk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、腫瘍成長を阻害し、癌などの障害を治療するのに有用な予期しない相乗効果を示す。 30

【0016】

以下に詳細に記載されるように、インビトロ細胞生存率スクリーニングアッセイは、ATP監視発光検出アッセイを使用するATP代謝の検出によって実施され、スクリーニングは、Chk1阻害剤、SRA737、およびPARP阻害剤の組み合わせの相乗的な抗腫瘍活性を示した。SRA737活性は、PC-3、DU-145、HT-29、CAL-27、A673、MDA-MB-231、SK-BR-3、OVCAR-3、およびOVCAR-5癌細胞株においてPARP阻害剤によって有意に向上した。最後に、PARP阻害剤は、SRA737と組み合わせて、これらに特に限定されないが、膀胱、結腸直腸、肺、卵巣、膵臓、および頭頸部癌細胞株を含む腫瘍タイプを代表する広範な細胞株パネルにわたる有意に増加した抗癌有効性を示した。 40

【0017】

適切に、Chk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、Chk1阻害剤またはPARP阻害剤のいずれか単独よりも、腫瘍成長の阻害、癌細胞複製の阻害、例えば、腫瘍細胞の成長の阻害、Chk1およびPARP活性の阻害に対して、有意に強力かつ効果的である。

【0018】

定義

特許請求の範囲および明細書で使用される用語は、特に明記されない限り、以下に記載されるように定義される。

【0019】

本発明の実施は、有機化学、分子生物学（組換え技法を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、および免疫学の従来の技法の使用を含み、これらは当該技術分野の技量の範囲内である。

【0020】

本願では、多くの技術的表示が参照されるであろう。全ての数字表示、例えば、それらの各々の範囲を含む、pH、温度、時間、濃度、および重量は、適切に、0.1、1.0、または10.0の増分による典型的には様々な（+）または（-）であり得る近似値である。本明細書に記載される試薬は例示であり、そのような同等物は当該技術分野で既知であり得る。

10

【0021】

本発明で利用される化合物は、不斉炭素原子（光学中心）または二重結合を有し、ラセミ体、ジアステレオマー、幾何異性体、位置異性体、および個々の異性体（例えば、別々のエナンチオマー）は全て、本発明の範囲内に包含されることが意図される。本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上で不自然な割合の原子同位体を含有し得る。例えば、化合物は、例えば、限定なしに、トリチウム（³H）、ヨウ素-125（¹²⁵I）、または炭素-14（¹⁴C）などの放射性同位体で放射標識され得る。本発明の化合物の全ての同位体変形は、放射性かどうかにかかわらず、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

【0022】

「対象」という用語は、ヒトを含む任意の哺乳動物を指すので、これらに限定されないが、腫瘍または癌を有するサル、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、および齧歯類を含む、獣医学および研究上興味深い動物などの哺乳動物を含む。

20

【0023】

対象への薬物および/または療法を「投与すること」またはその「投与」という用語（およびこの句の文法的同等物）は、直接または間接投与の両方を指し、これは医療専門家による対象への投与であり得、自己投与、および/または間接投与であり得、これは対象に薬物および/もしくは療法を処方するか、または処方するように説得する行為であり得る。

【0024】

30

障害または疾患を「治療すること」またはその「治療」という用語は、障害もしくは疾患の症状を緩和するか、またはそうでなければ臨床結果を含む、対象についての何らかの有益なもしくは望ましい結果を得るための措置を講じることを指す。任意の有益なまたは望ましい臨床結果には、これらに限定されないが、癌の1つ以上の症状の緩和もしくは改善または条件付き生存および腫瘍細胞量もしくは腫瘍体積の低減；疾患の程度の減退；腫瘍進行もしくは疾患進行の遅延もしくは減速；腫瘍および/もしくは疾患状態の改善、緩和、もしくは安定化；または他の有益な結果が含まれ得る。

【0025】

「インサイチュ」または「インビトロ」という用語は、生存生物とは別に成長する、例えば、組織培養で成長する生存細胞中で起こるプロセスを指す。

40

【0026】

「インビボ」という用語は、生存生物中で起こるプロセスを指す。

【0027】

「Chk1」または「CHEK1」または「チェックポイントキナーゼ1」という用語は、CHEK1遺伝子によってコードされるセリン/トレオニンタンパク質キナーゼを指す。CHEK1は、細胞周期チェックポイントキナーゼ、CHK1チェックポイントホモログ、EC2.7.11.1、およびEC2.7.11とも呼ぶことができる。Chk1は、全ての選択的スプライシング類似体を指し、国立生物工学情報センター（NCBI）アクセッション番号：NP_001107594.1、NP_001107593.1、NP_001265.2、NP_001231775.1、NP_001317356.

50

1、NP_001317357.1、XP_016872635.1、XP_024304105.1、およびXP_011540862.1、NM_001114122、NM_001114121.2、NM_001274.5、NM_001244846.1、NM_001330427.1、NM_001330428.1、およびXM_017017146.2に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンスChk1アイソフォームを含む。

【0028】

「PARP」という用語は、ポリADPリボースポリメラーゼを指す。「PARP」という用語は、PARP1、PARP2、VPARP (ParP4)、タンキラーゼ-1および-2 (PARP-5aまたはTNKS、およびPARPa5bまたはTNKS2)、PARP3、PARP6、TIPARP (またはPARP7)、PARP8、PARP9、PARP10、PARP11、PARP12、PARP14、PARP15、PARP16、および任意の選択的スプライシング類似体を含む、PARPファミリーの全てのメンバーを指す。

10

【0029】

「PARP阻害剤」または「PARPi」という用語は、PARPの阻害剤を指す。PARPiは、小分子、抗体、または核酸であり得る。PARPiは、細胞におけるPARPの発現の低減、PARPの活性もしくは機能の阻害、またはそれらの組み合わせをもたらし得る。PARPiは、PARPのDNAへの結合を変更するか、または変更しない阻害剤を含む。PARPiは、PARPファミリーの任意のメンバーを阻害し得る。PARPiとしては、これらに限定されないが、オラパリブ (AZD2281) (Chemitekから市販、カタログ番号CT-A2281、LC Laboratories (登録商標)、カタログ番号O-9201、およびSelleckchem、カタログ番号S1060)、ルカパリブ (PF-01367338) (Chemitekから市販、カタログ番号CT-AG01、LC Laboratories (登録商標)、カタログ番号R-6399、およびSelleckchem、カタログ番号S1098)、ベリパリブ (ABT-888) (Chemitekから市販、カタログ番号CT-A888、LC Laboratories (登録商標)、カタログ番号V-4703、およびSelleckchem、カタログ番号S1004)、ニラパリブ (MK-4827) (Chemitekから市販、カタログ番号CT-MK4827、Selleckchem、カタログ番号S7625)、イニパリブ (BSI-201) (Chemitekから市販、カタログ番号CT-BSI201、Selleckchem、カタログ番号S1087)、タラゾパリブ (BMN673) (Selleckchemから市販、カタログ番号S7048)、3-アミノベンズアミン (INO-1001) (Selleckchemから市販、カタログ番号S1132)、フルゾパリブ、BGB-290 (MedKoo Biosciences, Inc. から市販、カタログ番号206852)、CEP-9722 (MedKoo Biosciences, Inc. から市販、カタログ番号204910)、およびSC-10914が挙げられる。

20

【0030】

「Chk1阻害剤」という用語は、Chk1またはCHEK1の阻害剤を指す。Chk1阻害剤は、小分子、抗体、または核酸であり得る。Chk1阻害剤は、細胞におけるCHEK1の発現の低減、Chk1の活性もしくは機能の阻害、またはそれらの組み合わせをもたらし得る。Chk1阻害剤としては、これらに限定されないが、SRA737、ブレキサセルチブ (LY2606368) (Selleckchemから市販、カタログ番号S7178)、PF-477736 (Selleckchemから市販、カタログ番号S2904)、AZD7762 (Selleckchemから市販、カタログ番号S1532)、ラブセルチブ (LY2603618) (Selleckchemから市販、カタログ番号S2626)、MK-8776 (SCH 900776) (Selleckchemから市販、カタログ番号S2735)、CHIR-124 (Selleckchemから市販、カタログ番号S2683)、SAR-020106 (Selleckchem

30

40

50

から市販、カタログ番号 S 7 7 4 0)、および C C T 2 4 5 7 3 7 (S e l l e c h c h e m から市販、カタログ番号 S 8 2 5 3) が挙げられる。

【 0 0 3 1 】

「有効量」という用語は、所望の効果を生み出すのに十分な量、例えば、腫瘍成長を阻害するのに十分な量を意味する。

【 0 0 3 2 】

「同時投与」という用語は、同じ期間中にそれらの薬理学的効果を発揮する方法で投与される 2 つ以上の化合物を指す。そのような同時投与は、2 つ以上の化合物の同時 (s i m u l t a n e o u s) 、同時 (c o n t e m p o r a n e o u s) 、または連続投与のいずれかにより達成することができる。

10

【 0 0 3 3 】

「 Q n D または q n d 」という用語は、「 n 」日毎に 1 回の薬物投与を指す。例えば、 Q D (または q d) は、1 日毎に 1 回または 1 日 1 回の投与を指し、 Q 2 D (または q 2 d) は、2 日毎に 1 回の投与を指し、 Q 7 D は、7 日毎に 1 回または 1 週間に 1 回の投与を指し、 Q 5 D は、5 日毎に 1 回の投与などを指す。

【 0 0 3 4 】

1 つ以上の症状 (およびこの句の文法的同等物) の「低減」という用語は、症状 (複数可) の重症度もしくは頻度の減少、または症状 (複数可) の除去を指す。

【 0 0 3 5 】

「腫瘍抑制遺伝子」という用語は、細胞において阻害、欠失、発現の低減、またはそうでなければ機能の低減を有する場合に「腫瘍成長または癌のホールマーク」を増加させる任意の遺伝子を指す。「腫瘍成長または癌のホールマーク」には、これらに限定されないが、細胞の持続または増殖、細胞における持続または増殖シグナル伝達、複製不死化、細胞死 (例えば、アポトーシス) に対する抵抗性、成長抑制の回避、免疫破壊の回避、血管新生の誘発、浸潤または転移能の活性化、炎症の促進、無秩序な細胞エネルギー論、ゲノム不安定性、およびそれらの組み合わせが含まれる。腫瘍抑制遺伝子としては、これらに限定されないが、以下の遺伝子 : C D K N 1 A 、 C D K N 1 B 、 C D K N 2 A 、 C D K N 2 B 、 C D K N 2 C 、 R B 1 、 T P 5 3 、および任意の選択的スプライシング類似体が挙げられる。 C D K N 1 A は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 1 A 、 C D K 相互作用タンパク質 1 、 C D K N 1 、 C A P 2 0 、 M D A - 6 、 C I P 1 、 S D I 1 、 W A F 1 、および P 2 1 とも呼ぶことができる。 C D K N 1 B は、サイクリン依存性キナーゼ 1 B 、 P 2 7 K I P 1 、 K I P 1 、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 P 2 7 、 C D K N 4 、 M E N 1 B 、および M E N 4 とも呼ぶことができる。 C D K N 2 A は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 A 、サイクリン依存性キナーゼ 4 阻害剤 A 、多発性腫瘍抑制因子 1 、 P 1 6 - I N K 4 A 、 P 1 4 A R F 、 C D K N 2 、 C D K 4 I 、 M T S - 1 、 M T S 1 、および M L M とも呼ぶことができる。 C D K N 2 B は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 B 、サイクリン依存性キナーゼ 4 阻害剤 B 、多発性腫瘍抑制因子 2 、 P 1 4 - I N K 4 b 、 P 1 5 - I N K 4 b 、 M T S - 2 、 M T S 2 、 P 1 4 C D K 阻害剤、 P 1 5 C D K 阻害剤、 C D K 4 B 阻害剤、 I N K 4 B 、 T P 1 5 、および P 1 5 とも呼ぶことができる。 C D K N 2 C は、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤 2 C 、 P 1 8 - I N K 4 C 、 P 1 8 - I N K 6 、サイクリン依存性キナーゼ 6 阻害剤 P 1 8 、サイクリン依存性キナーゼ 4 阻害剤 C 、 C D K 6 阻害剤 P 1 8 、 C D K N 6 、 I N K 4 C 、および P 1 8 とも呼ぶことができる。 R B 1 は、 R B 、網膜芽細胞腫 1 、網膜芽細胞腫関連タンパク質、 R B 転写コリプレッサー、タンパク質ホスファターゼ 1 制御サブユニット 1 3 0 、 P 1 0 5 - R b 、 P p 1 1 0 、および P R b とも呼ぶことができる。 T P 5 3 は、 P 5 3 、腫瘍タンパク質 5 3 、リンタンパク質 P 5 3 、 P 5 3 腫瘍抑制因子、腫瘍抑制因子 P 5 3 、 T R P 5 3 、抗原 N Y - C O - 1 3 、 B C C 7 、および L F S 1 とも呼ぶことができる。 C D K N 1 A は、 N C B I アクセッション番号 : N P _ 0 0 1 2 0 7 7 0 7 および N M _ 0 0 1 2 2 0 7 7 8 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス C D K N 1 A を含む。 C D K N 1 B は、 N C B I アクセッション番号 : N P _ 0

20

30

40

50

04055 および NM_004064 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス CDKN1B を含む。 CDKN2A は、国立生物工学情報センター (NCBI) アクセッション番号: NP_478102 および NM_058195 . 3 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス CDKN2A を含む。 CDKN2B は、NCBI アクセッション番号: NP_004927 および NM_004936 . 3 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス CDKN2B を含む。 CDKN2C は、NCBI アクセッション番号: NP_001253 および NM_001262 . 2 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス CDKN2C を含む。 RB1 は、NCBI アクセッション番号: NP_000312 および NM_000321 . 2 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス RB1 を含む。 TP53 は、NCBI アクセッション番号: NP_000537 および NM_000546 . 5 に従うアミノ酸配列およびスクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス TP53 を含む。

【0036】

「DNA 損傷修復 (DDR) 遺伝子」または「DNA 損傷修復経路遺伝子」という用語は、DNA 变異、破壊、または他のDNA 損傷もしくは構造変化の修復を直接的または間接的に促進する任意の遺伝子を指す。DNA 損傷修復遺伝子には、これらに限定されないが、以下の遺伝子: ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、MLH1、MSH2、PALB2、POLD1、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、MSH6、PMS2、RAD52、RAD54L、RPA1、SETD2、SMARCA4、TP53BP1、XRCC2、XRCC3、POLE、KMT2D、ARID1A、および選択的スプライシングされた類似体が含まれる。DDR 遺伝子には、ファンコニ貧血 (FA) 経路における遺伝子も含まれる。FA 経路における遺伝子には、これらに限定されないが、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCf、FANG、FANCI、FANCL、FANCM、および任意の選択的スプライシング類似体などのファンコニ貧血相補群 (FANC) 遺伝子が含まれる。ATM は、ATM セリン / トレオニンキナーゼ、血管拡張性失調症変異、A-T 变異、TEL01、TEL1、ATDC、AT1、ATE、ATA、ATC、およびATD とも呼ぶことができる。BLM は、ブルーム症候群 RecQ 様ヘリカーゼ、DNA ヘリカーゼ RecQ 様 2 型、RecQ タンパク質様 3、RECQL3、RECQL2、RECQ2、およびブルーム症候群タンパク質とも呼ぶことができる。BRCA1 は、BRCA / BRCA1 含有複合体サブユニット 1、タンパク質ホスファターゼ 1 調節サブユニット 53、ファンコニ貧血相補群 S、RING フィンガータンパク質 53、BROVCA1、PPP1R53、BRCA1、および BRCC1 とも呼ばれる。BRCA2 は、BRCA / BRCA1 含有複合体サブユニット 2、ファンコニ貧血群 D1 タンパク質、ファンコニ貧血相補群 D1、乳癌 2 腫瘍抑制因子、乳癌および卵巣癌感受性タンパク質 2、FANCD1、FACD、FANCD、FAD1、GLM3、および FAD とも呼ぶことができる。CHEK2 は、チェックポイントキナーゼ 2、CHK2 チェックポイントホモログ、CHK2、CD51、Cds1 ホモログ、HCds1、RAD53、PP1425、および LFS2 とも呼ばれる。MLH1 は、MutL ホモログ 1、DNA ミスマッチ修復タンパク質 Mlh1、COCA2、HNPCC、HNPCC、HMLH1、および FCC2 とも呼ぶことができる。MSH2 は、MutS ホモログ 2、HMSH2、DNA ミスマッチ修復タンパク質 Msh2、MutS タンパク質ホモログ 2、HNPCC1、HNPCC、LCFS2、COCA1、および FCC1 とも呼ぶことができる。PALB2 は、BRACA2 のパートナーおよびローカライザー、FANCN、ファンコニ貧血相補群 N、および PNCA3 とも呼ぶことができる。POLD1 は、DNA ポリメラーゼ delta 1 触媒サブユニット、DNA ポリメラーゼサブユニット delta P125、PPOLD、CDC2 ホモログ、CRC510、CDC2、および MDP1 とも呼ぶことができる。RAD50 は、RAD50 二本鎖切断修復タンパク質、HRad50、DNA 修復タンパク質 RAD50、RAD50

10

20

30

40

50

2、およびN B S L Dとも呼ぶことができる。R A D 5 1は、R A D 5 1リコンビナーゼ、R A D 5 1ホモログA、H R A D 5 1、R A D 5 1A、R E C A、R e c - A様タンパク質、組換えタンパク質A、H s T 1 6 9 3 0、B R C C 5、F A N C R、およびM R M V 2とも呼ぶことができる。R A D 5 1 Bは、R A D 5 1パラログB、R A D 5 1ホモログB、R A D 5 1ホモログ2、R A D 5 1L 1、R E C 2、DNA修復タンパク質R A D 5 1ホモログB、R A D 5 1様1、およびR A D 5 1様タンパク質1とも呼ぶことができる。R A D 5 1 Cは、R A D 5 1パラログC、R A D 5 1様タンパク質2、R A D 5 1ホモログ3、R A D 5 1L 2、R 5 1H 2、DNA修復タンパク質R A D 5 1ホモログ3、B R O V C A 3、およびF A N C Oと呼ぶことができる。R A D 5 1 Dは、R A D 5 1パラログD、R A D 5 1ホモログ4、R A D 5 1様タンパク質3、R A D 5 1L 3、R 5 1H 3、DNA修復タンパク質R A D 5 1ホモログ4、T R A D、およびB R O V C A 4とも呼ぶことができる。M S H 6は、M u t Sホモログ6、G / Tミスマッチ結合タンパク質、M u t Sタンパク質ホモログ6、DNAミスマッチ修復タンパク質M s h 6、G T M B P、G T B P、P 1 6 0、H N P C C 5、H M S H 6、およびH S A Pとも呼ぶことができる。P M S 2は、P M S 1ホモログ2ミスマッチ修復タンパク質、DNAミスマッチ修復タンパク質P M S 2、P M S 1タンパク質ホモログ2、P M S L 2、P M S 2有糸分裂後分離増加2、H N P C C 4、P M S 2 C L、およびM L H 4とも呼ぶことができる。R A D 5 2は、R A D 5 2ホモログDNA修復タンパク質とも呼ぶことができる。R A D 5 4 Lは、R A D 5 4ホモログ、R A D 5 4様、R A D 5 4 A、H R A D 5 4、H H R 5 4、H R 5 4、ならびにDNA修復および組換えタンパク質R A D 5 4様とも呼ぶことができる。R P A 1は、複製タンパク質A 1、一本鎖DNA結合タンパク質、複製因子Aタンパク質1、R F - Aタンパク質1、R E P A 1、R P A 7 0、M S T P 0 7 5、M S T 0 7 5、H S S B、R F - A、およびR P - Aとも呼ぶことができる。S E T D 2は、S E Tドメイン含有2、タンパク質 - リジンN - メチルトランスフェラーゼS E T D 2、ハンチントン相互作用タンパク質B、リジンN - メチルトランスフェラーゼ3 A、P 2 3 1 H B P、H I P - 1、H I F - 1、K M T 3 A、H Y P B、S E T 2、ヒストン - リジンN - メチルトランスフェラーゼS E T D 2、ハンチントン相互作用タンパク質1、S E Tドメイン含有タンパク質2、K I A A 1 7 3 2、H S P C 0 6 9、H B P 2 3 1、H S E T 2、H I F 1、およびL L Sとも呼ぶことができる。S M A R C A 4は、クロマチンサブファミリーAメンバー4のS W I / S N F関連マトリックス関連アクチン依存性調節因子、有糸分裂成長および転写活性化因子、A T P依存性ヘリカーゼS M A R C A 4、B R G - 1関連因子1 9 0 A、タンパク質プラフマーホモログ1、B R M / S W I 2関連遺伝子、ホメオティック遺伝子調節因子、プラフマータンパク質様1、核タンパク質G R B 1、タンパク質B R G - 1、S N F 2様4、S N F 2 - ベータ、B A F 1 9 0 A、B R G 1、S N F 2 L B、B A F 1 9 0、H S N F 2 b、M R D 1 6、R T P S 2、S N F 2 B、S W I 2、S N F 2、およびC S S 4とも呼ぶことができる。T P 5 3 B P 1は、腫瘍タンパク質P 5 3結合タンパク質1、P 5 3結合タンパク質1、P 5 3 B P 1、5 3 B P 1、腫瘍抑制因子P 5 3結合タンパク質1、腫瘍タンパク質P 5 3結合タンパク質1、腫瘍タンパク質5 3結合タンパク質、T P 5 3結合タンパク質1、T D R D 3 0、およびP 2 0 2とも呼ぶことができる。X R C C 2は、X線修復交差相補2、X線修復相補タンパク質2、DNA修復タンパク質X R C C 2、およびF A N C Uとも呼ぶことができる。X R C C 3は、X線修復交差相補3、X線修復相補タンパク質3、DNA修復タンパク質X R C C 3、およびC M M 6とも呼ぶことができる。P O L Eは、DNAポリメラーゼイプシロン触媒サブユニット、DNAポリメラーゼイプシロン触媒サブユニットA、DNAポリメラーゼI IサブユニットA、P O L E 1、C R C S 1 2、およびF I L Sとも呼ぶことができる。K M T 2 Dは、M L L 2、リジンメチルトランスフェラーゼ2 D、骨髓性 / リンパ性または混合型白血病2、リジン特異的メチルトランスフェラーゼ2 D、リジン - N - メチルトランスフェラーゼ2 D、A L L関連タンパク質、ヒストン - リジンN - メチルトランスフェラーゼ2 D、歌舞伎精神遅滞症候群、M L L 4、A L R、C A G L 1 1 4、K A B U K 1、T N R C 2 1、A A D 1 0、およびK M Sとも呼ぶことができる。A R

10

20

30

40

50

I D 1 A は、 A T リッチ相互作用ドメイン 1 A 、クロマチンサブファミリー F メンバー 1 の S W I / S N F 関連マトリックス関連アクチン依存性調節因子、 A T リッチ相互作用性ドメイン 1 A 、 A R I D ドメイン含有タンパク質 1 A 、 S W I / S N F 複合体タンパク質 P 2 7 0 、 B R G - 1 関連因子 2 5 0 a 、 B R G - 1 関連因子 2 5 0 、 S W I 様タンパク質、 O s a ホモログ 1 、 B A F 2 5 0 a 、 S M A R C F 1 、 B A F 2 5 0 、 H O S A 1 、 B 1 2 0 、 O S A 1 、クロマチンリモデリング因子 P 2 5 0 、 B M 0 2 9 、 M R D 1 4 、 C S S 2 、 P 2 7 0 、および E L D とも呼ぶことができる。 A T M は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 0 4 2 および N M _ 0 0 0 0 5 1 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス A T M を含む。 B L M は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 0 4 8 および N M _ 0 0 0 0 5 7 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス B L M を含む。 B R C A 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 9 2 2 5 および N M _ 0 0 7 2 9 4 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス B R C A 1 を含む。 B R C A 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 0 5 0 および N M _ 0 0 0 0 5 9 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス B R C A 2 を含む。 C H E K 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 9 1 2 5 および N M _ 0 0 7 1 9 4 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス C H E K 2 を含む。 M L H 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 2 4 0 および N M _ 0 0 0 2 4 9 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M L H 1 を含む。 M S H 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 2 4 2 および N M _ 0 0 0 2 5 1 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M S H 2 を含む。 P A L B 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 7 8 9 5 1 および N M _ 0 2 4 6 7 5 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス P A L B 2 を含む。 P O L D 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 2 6 8 2 および N M _ 0 0 2 6 9 1 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス P O L D 1 を含む。 R A D 5 0 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 5 7 2 3 および N M _ 0 0 5 7 3 2 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 0 を含む。 R A D 5 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 2 8 6 6 および N M _ 0 0 2 8 7 5 . 4 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 1 を含む。 R A D 5 1 B は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 2 8 6 8 . 1 および N M _ 0 0 2 8 7 7 . 5 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 1 B を含む。 R A D 5 1 C は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 4 7 8 1 2 3 および N M _ 0 5 8 2 1 6 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 1 C を含む。 R A D 5 1 D は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 2 8 6 9 および N M _ 0 0 2 8 7 8 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 1 D を含む。 M S H 6 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 1 7 0 および N M _ 0 0 0 1 7 9 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M S H 6 を含む。 P M S 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 5 2 6 および N M _ 0 0 0 5 3 5 . 6 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス P M S 2 を含む。 R A D 5 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 6 0 2 2 9 6 および N M _ 1 3 4 4 2 4 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 2 を含む。 R A D 5 4 L は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 3 5 7 0 および N M _ 0 0 3 5 7 9 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス R A D 5 4 L を含む。 R P A 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 2 9 3 6 および N M _ 0 0 2 9 4 5 . 4 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエン

10

20

30

40

50

ス R P A 1 を含む。 S E T D 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 5 4 8 7 8 および N M _ 0 1 4 1 5 9 . 6 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス S E T D 2 を含む。 S M A R C A 4 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 3 0 6 3 、 N M _ 0 0 3 0 7 2 . 3 、 N P _ 0 0 1 1 2 2 3 2 1 、および N M _ 0 0 1 1 2 8 8 4 9 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス S M A R C A 4 を含む。 T P 5 3 B P 1 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 1 1 3 5 4 5 2 および N M _ 0 0 1 1 4 1 9 8 0 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス T P 5 3 B P 1 を含む。 X R C C 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 5 4 2 2 および N M _ 0 0 5 4 3 1 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス X R C C 2 を含む。 X R C C 3 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 5 4 2 3 および N M _ 0 0 5 4 3 2 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス X R C C 3 を含む。 P O L E は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 6 2 2 2 および N M _ 0 0 6 2 3 1 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス P O L E を含む。 K M T 2 D は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 3 4 7 3 および N M _ 0 0 3 4 8 2 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス K M T 2 D を含む。 A R I D 1 A は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 6 0 0 6 および N M _ 0 0 6 0 1 5 . 5 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス A R I D 1 A を含む。

【 0 0 3 7 】

F A N C A は、 ファンコニ貧血相補群 A 、 F A N C H 、 F A C A 、 F A A 、 ファンコニ貧血 1 型、 F A - H 、 F A 1 、 F A H 、 および F A とも呼ぶことができる。 F A N C C は、 ファンコニ貧血相補群 C 、 F A C C 、 F A C 、 ファンコニ貧血群 C タンパク質、 および F A 3 とも呼ぶことができる。 F A N C D 2 は、 ファンコニ貧血相補群 D 2 、 ファンコニ貧血群 D 2 タンパク質、 F A N C D 、 F A - D 2 、 F A D 2 、 F A 4 とも呼ばれる。 F A N C E は、 ファンコニ貧血相補群 E 、 ファンコニ貧血群 E タンパク質、 F A C E 、 および F A E とも呼ぶことができる。 F A N C F は、 ファンコニ貧血相補群 F 、 ファンコニ貧血群 F タンパク質、 F A C F 、 および F A F とも呼ぶことができる。 F A N C G は、 ファンコニ貧血相補群 G 、 ファンコニ貧血群 G タンパク質、 D N A 修復タンパク質 X R C C 9 、 X R C C 9 切断ファンコニ貧血群 G タンパク質、 F A C G 、 および F A G とも呼ぶことができる。 F A N C I は、 ファンコニ貧血相補群 I 、 ファンコニ貧血群 I タンパク質、 K I A A 1 7 9 4 、 および F A C I とも呼ぶことができる。 F A N C L は、 ファンコニ貧血相補群 L 、 ファンコニ貧血群 L タンパク質、 R I N G - E 3 型ユビキントランスフェラーゼ F A N C L 、 P H D フィンガータンパク質 9 、 F A A P 4 3 、 P H F 9 、 E 3 ユビキチン - タンパク質リガーゼ F A N C L 、 および P O G とも呼ぶことができる。 F A N C M は、 ファンコニ貧血相補群 M 、 ファンコニ貧血群 M タンパク質、 A T P 依存性 R N A ヘリカーゼ F A N C M 、 K I A A 1 5 9 6 、 タンパク質 H e f オーソログ、 F A A P 2 5 0 、 および タンパク質 F A C M とも呼ぶことができる。 F A N C A は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 1 2 6 および N M _ 0 0 0 1 3 5 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス F A N C A を含む。 F A N C C は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 0 0 1 2 7 および N M _ 0 0 0 1 3 6 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス F A N C C を含む。 F A N C D 2 は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 1 4 9 0 7 5 、 N M _ 0 3 3 0 8 4 . 4 、 N P _ 0 0 1 3 0 6 9 1 3 、 および N M _ 0 0 1 3 1 9 9 8 4 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス F A N C D 2 を含む。 F A N C E は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 6 8 7 4 1 および N M _ 0 2 1 9 2 2 . 2 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス F A N C E を含む。 F A N C F は、 N C B I アクセッション番号： N P _ 0 7 3 5 6 2 および N M _ 0 2 2 7 2 5 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列により

10

20

30

40

50

コードされるホモ・サピエンス FANC F を含む。FANC G は、NCBI アクセッション番号: NP_004620 および NM_004629 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス FANC G を含む。FANC I は、NCBI アクセッション番号: NP_001106849 および NM_001113378 . 1 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス FANC I を含む。FANC L は、NCBI アクセッション番号: NP_001108108 、 NM_001114636 . 1 、 NP_060532 、 および NM_018062 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス FANC L を含む。FANC M は、NCBI アクセッション番号: NP_065988 および NM_020937 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス FANC M を含む。

【 0038 】

「複製ストレス遺伝子」という用語は、DNA 複製の増加、複製の開始（すなわち、細胞周期の S 期の開始）の増加、有糸分裂の増加、細胞増殖の増加、DNA 損傷の増加、クロマチンの過剰な圧縮、癌遺伝子の過剰発現、またはそれらの組み合わせへの細胞の曝露時に誘発または活性化され、停止した複製フォークなどのストレスへの応答を媒介する任意の遺伝子を指す。複製ストレス遺伝子には、これらに限定されないが、以下の遺伝子: ATR 、 CHEK1 、および任意の選択的スプライシング類似体が含まれる。ATR は、 ATR セリン / トレオニンキナーゼ、毛細血管拡張性運動失調症および RAD3 関連タンパク質、FRP1 、 MEC1 有糸分裂開始チェックポイント 1 、 FRAP 関連タンパク質 1 、 FCTCS 、 SCKL1 、 MEC1 、ならびに SCKL とも呼ぶことができる。ATR は、NCBI アクセッション番号: NP_001175 および NM_001184 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス ATR を含む。

【 0039 】

「発癌性ドライバー遺伝子」または「癌遺伝子」という用語は、活性化、過剰発現、またはそうでなければ活性もしくは存在量が増加すると、細胞における腫瘍成長または癌の 1 つ以上のホールマークの増加をもたらす任意の遺伝子を指す。発癌性ドライバー遺伝子には、これらに限定されないが、以下の遺伝子: CCNE1 、 KRAS 、 MYC 、 MYCN 、 MDM2 、および任意の選択的スプライシング類似体が含まれる。加えて、 FBXW7 などの発癌性ドライバーの負の調節因子は、変異が機能喪失または機能低減をもたらす場合、発癌性とみなすこともできる。CCNE1 は、サイクリン E1 、 CCNE 、 G1/S 特異的サイクリン E1 、サイクリン Es 、サイクリン Et 、および PCCNE1 とも呼ぶことができる。KRAS は、 KRAS 癌原遺伝子 GTPase 、 V-Ki-Ras2 キルスティンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ、 V-Ki-Ras2 キルスティンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ、キルスティンラット肉腫ウイルス癌原遺伝子、細胞 C-Ki-Ras2 癌原遺伝子、形質転換タンパク質 P21 、 C-Ki-Ras タンパク質、 KRAS2A 、 K-RAS2B 、 K-RAS4A 、 K-RAS4B 、 K-Ras 、 KRAS1 、 C-Ki-Ras 、 K-Ras 2 、 C-K-RAS 、 CFC2 、 RALD 、 NS3 、および NS とも呼ぶことができる。My c は、 C-My c 、 MYC 癌原遺伝子 BH L H 転写因子、 V-My c トリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子ホモログ、クラス E ベーシック - ヘリックス - ループ - ヘリックスタンパク質 39 、癌原遺伝子 C-My c 、 BH L H e39 、トリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子ホモログ、 My c 癌原遺伝子タンパク質、 MRTL 、および MYCC とも呼ぶことができる。MYCN は、 N-MYC 、 MYCN 癌原遺伝子 BH L H 転写因子、 V-My c トリ骨髄球腫症ウイルス癌遺伝子神経芽細胞腫由来ホモログ、クラス E ベーシックヘリックス - ループ - ヘリックスタンパク質 37 、 BH L H e37 、 NMYC 、神経芽細胞腫由来 V-My c トリ骨髄球腫症ウイルス関連癌遺伝子、 N-My c 癌原遺伝子タンパク質、神経芽細胞腫 My c 癌遺伝子、癌遺伝子 NMYC 、および ODED とも呼ぶことができる。MDM2 は、 MDM2 癌原遺伝子、 MDM2 癌原遺伝子 E3 ユビキチンタンパク質リガーゼ、癌タンパク質 Mdm2 、 Hdm2 、 Mdm2 形

10

20

30

40

50

質転換 3 T 3 細胞二重微小染色体 2 P 5 3 結合タンパク質、P 5 3 結合タンパク質の二重微小染色体 2 ヒトホモログ、R I N G - E 3 型ユビキチントランスフェラーゼ M d m 2 、P 5 3 結合タンパク質 M d m 2 、二重微小染色体 2 タンパク質、A C T F S 、および H D M X とも呼ぶことができる。F B X W 7 は、F - B o x および W D 反復ドメイン含有 7 、F - B o x および W D 反復ドメイン含有 7 、E 3 ユビキチントランパク質リガーゼ、F - B O X タンパク質 F B X 3 0 、F b x 3 0 、S E L - 1 0 、S E L 1 0 、H C d c 4 、F B W 7 、H A g o 、アーキペラゴホモログ、F - B o x タンパク質 S E L - 1 0 、アーキペラゴ、F B X O 3 0 、F B X W 6 、C D C 4 、F B W 6 、および A G O とも呼ぶことができる。C C N E 1 は、N C B I アクセッション番号：N P _ 0 0 1 2 2 9 および N M _ 0 0 1 2 3 8 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス C C N E 1 を含む。K R A S は、N C B I アクセッション番号：N P _ 2 0 3 5 2 4 および N M _ 0 3 3 3 6 0 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス K R A S を含む。M Y C は、N C B I アクセッション番号：N P _ 0 0 2 4 5 8 、N M _ 0 0 2 4 6 7 . 5 、および A B W 6 9 8 4 7 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M Y C を含む。M Y C N は、N C B I アクセッション番号：N P _ 0 0 5 3 6 9 および N M _ 0 0 5 3 7 8 . 5 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M Y C N を含む。M D M 2 は、N C B I アクセッション番号：N P _ 0 0 2 3 8 3 、N M _ 0 0 2 3 9 2 . 5 、および Q 0 0 9 8 7 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンス M D M 2 を含む。

【 0 0 4 0 】

「相同組換え遺伝子」という用語は、細胞内の相同組換えが直接的または間接的のいずれかで促進、活性化されるか、または重要である遺伝子を指す。相同組換え遺伝子には、これらに限定されないが、二本鎖切断修復に関する遺伝子（例えば、B R C A 1 および B R C A 2 ）が含まれる。

【 0 0 4 1 】

明細書および添付の特許請求の範囲で使用されるとき、単数形「 a 」、「 a n 」、および「 t h e 」は、文脈がそうでないことを明確に示さない限り、複数の指示物を含むことに留意しなければならない。

【 0 0 4 2 】

本明細書における範囲の列挙には、列挙されるエンドポイントおよびその間の全てのポイントが含まれる。

【 0 0 4 3 】

本発明の方法

本明細書に開示されるものは、C h k 1 阻害剤（例えば、S R A 7 3 7 ）および P A R P 阻害剤の両方の投与により、対象、例えば、ヒトにおいて腫瘍成長を阻害する方法である。2つの化合物、化合物を含むキット、およびそれらの使用方法の詳細な説明は以下に見られる。

【 0 0 4 4 】

腫瘍阻害

本開示は、化合物 C h k 1 阻害剤（例えば、S R A 7 3 7 ）と P A R P 阻害剤との組み合わせを使用して、腫瘍の進行を阻害、そのサイズを低減、その凝集を低減、その体積を低減、および／またはそうでなければその成長を阻害する方法を対象とする。また本明細書で提供されるものは、基礎疾患、例えば、癌を治療し、対象の生存を延長する方法である。

【 0 0 4 5 】

一実施形態では、提供されるものは、腫瘍成長の阻害を必要とする対象において腫瘍の成長を阻害する方法であり、方法は、対象に第 1 の有効量の C h k 1 阻害剤および第 2 の有効量の P A R P 阻害剤を投与することを含む。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長を阻害する方法を提供し、腫瘍成長は、腫瘍体積によって測定されるように 1 % 、 2

10

20

30

40

50

%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98%、または100%低減する。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長を阻害する方法を提供し、腫瘍成長は、腫瘍の絶対サイズによって測定されるように1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98%、または100%低減する。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長を阻害する方法を提供し、腫瘍成長は、そのタイプの腫瘍の腫瘍マーカーの発現レベルによって測定されるように1%、2%、3%、4%、5%、6%、7%、8%、9%、10%、12%、14%、16%、18%、20%、22%、24%、26%、28%、30%、32%、34%、36%、38%、40%、42%、44%、46%、48%、50%、52%、54%、56%、58%、60%、62%、64%、66%、68%、70%、72%、74%、76%、78%、80%、82%、84%、86%、88%、90%、92%、94%、96%、98%、または100%低減する。10

【0046】

追加の方法

本開示は、細胞におけるChk1活性を阻害する方法を提供し、方法は、細胞を第1の有効量のChk1阻害剤（例えば、SRA737）および第2の有効量のPARP阻害剤と接触させることを含む。本開示はまた、細胞におけるCDC25活性を阻害する方法を提供し、方法は、細胞を第1の有効量のChk1阻害剤および第2の有効量のPARP阻害剤と接触させることを含む。本開示はまた、細胞におけるCDK1/2活性を阻害する方法を提供し、方法は、細胞を第1の有効量のChk1阻害剤および第2の有効量のPARP阻害剤と接触させることを含む。いくつかの態様では、本開示は、細胞におけるChk1またはPARP活性を阻害する方法を提供し、第1の有効量および第2の有効量は、0.001 μM以下、0.01 μM以下、0.1 μM以下、1 μM以下、2 μM以下、3 μM以下、5 μM以下、6 μM以下、8 μM以下、10 μM以下、12 μM以下、14 μM以下、16 μM以下、18 μM以下、20 μM以下、25 μM以下、30 μM以下、35 μM以下、40 μM以下、50 μM以下、75 μM以下、または100 μM以下のIC₅₀値を生じる量である。30

【0047】

インピトロ方法

一態様では、本開示は、癌性腫瘍細胞の複製および/または生存を遅延または停止させることにより、腫瘍の成長を阻害するための方法を提供する。本明細書に開示されるChk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤との組み合わせは、膀胱、結腸直腸、肺、卵巣、脾臓、および頭頸部癌を示す癌細胞株の細胞増殖を停止することが示される。したがって、提供されるものは、腫瘍の成長を阻害するための方法であり、方法は、癌性腫瘍細胞をChk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせと接触させることを含み、癌性腫瘍細胞には、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、子宮頸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、脾臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部癌性細胞の扁平上皮癌が含まれる。40

【0048】

提供されるものは、細胞の細胞増殖を低減するための方法であり、方法は、癌性腫瘍細胞をChk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤との組み合わせと接触さ50

せることを含み、癌性腫瘍細胞には、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膵臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部癌性細胞の扁平上皮癌が含まれる。

【0049】

提供されるものは、DNA損傷および／もしくは複製ストレスのマーカーを誘発するための方法ならびに／またはアポトーシスを誘発するための方法であり、方法は、癌性腫瘍細胞をChk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤との組み合わせと接触させることを含み、癌性腫瘍細胞には、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膵臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部癌性細胞の扁平上皮癌が含まれる。

10

【0050】

さらに、本開示は、細胞においてChk1活性を阻害する方法、PARP活性を阻害する方法、および／またはマーカー遺伝子の発現を低減する方法も提供し、方法は、細胞を第1の有効量のChk1阻害剤（例えば、SRA737）および第2の有効量のPARP阻害剤と接触させることを含む。これらの態様の各々では、すなわち、本明細書に記載されるそのような方法のいずれかおよび全てについて、細胞において腫瘍成長を阻害する方法、Chk1活性を阻害する方法、PARP活性を阻害する方法、および／または細胞周期進行を活性化する方法について、細胞は対象中にあり得るが、細胞は生物学的コンテキストの外にもあり得る。続いて細胞が生存生物とは別に成長する、例えば、組織培養で成長するインビトロでの方法が提供される。腫瘍細胞の成長を阻害するためにその方法を使用する経過では、腫瘍のいくつかの細胞、または腫瘍の微小環境中もしくはその近くにある細胞でさえ、まだ癌性細胞ではないが、前癌性である場合がある。したがって、本開示は、細胞が癌性である方法および細胞が癌性ではない方法を提供する。細胞が癌細胞であるインビトロでの方法に関して、本開示は、癌が膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膵臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌である方法を提供する。

20

【0051】

一態様では、本開示は、細胞がPC-3癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がDU-145癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がHT-29癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がCa1-27癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がA673癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がOV-90癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がMDA-MB-231癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がOV-CAR-3癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がOV-CAR-5癌細胞である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、細胞がSK-BR-3癌細胞である方法を提供する。

30

【0052】

一態様では、本開示は、細胞が本明細書に記載される組み合わせの投与後の対象からのものである方法を提供する。一態様では、本開示は、細胞が少なくとも1日、1週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、または1年間にわたっていずれの抗癌治療も受けていない対象からのものである方法を提供する。一態様では、本開示は、細胞が少なくとも1日、1週間、1ヶ月、2ヶ月、3ヶ月、6ヶ月、または1年間にわたっていずれの抗癌治療も受けていないヒト対象からのものである方法を提供する。

40

【0053】

いくつかの態様では、本開示は、インビトロで行われる方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、ヒト対象でインビトロで行われる方法を提供する。

50

【0054】

腫瘍のタイプ

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長を阻害する方法を提供し、腫瘍は、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌である癌からのものである。

【0055】

いくつかの実施形態では、腫瘍は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）、HRR欠損のないmCRPC、または高悪性度漿液性卵巣癌（HGSO）である癌からのものである。

10

【0056】

したがって、本開示は、癌の治療を必要とする対象において癌を治療する方法も提供し、方法は、対象に第1の有効量のChk1阻害剤（例えば、SRA737）および第2の有効量のPARP阻害剤を投与することを含む。いくつかの態様では、癌の治療のための方法が開示され、癌は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌である。

【0057】

いくつかの実施形態では、癌は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）、HRR欠損のないmCRPC、または高悪性度漿液性卵巣癌（HGSO）である。

20

【0058】

さらなる態様では、細胞においてマーカー遺伝子の発現を低減する方法、Chk1を阻害する方法、および/またはPARPを阻害する方法が提供され、Chk1の阻害、PARPの阻害、および/またはマーカー遺伝子の発現は、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膀胱癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌である癌細胞において起こる。

【0059】

いくつかの実施形態では、癌細胞は、転移性去勢抵抗性前立腺癌（mCRPC）、HRR欠損のないmCRPC、または高悪性度漿液性卵巣癌（HGSO）である癌からのものである。

30

【0060】

細胞アッセイ

いくつかの態様では、本開示は、単独で、および次いで組み合わせて、化合物の抗腫瘍および抗癌活性を測定するためにアッセイを使用することを含む。いくつかの態様では、アッセイは、培養で成長させた癌細胞株を本発明の化合物と接触させ、次いで細胞数、細胞増殖、細胞生存、および細胞アポトーシスについて細胞をアッセイすることを含む。いくつかの態様では、細胞は、DNA損傷またはアポトーシスのマーカーの発現についてアッセイされる。特定の実施形態では、アッセイは、治療された細胞のATPレベルを測定することを含む。特定の実施形態では、アッセイは、MTTアッセイである。特定の実施形態では、細胞株を化合物の組み合わせと接触させて、腫瘍細胞の選択的、相乗的な殺滅を示す強力な組み合わせを特定する。

40

【0061】

いくつかの態様では、本開示は、臨床エンドポイントが相乗効果スコア、成長阻害スコア、またはLoewe体積スコア採点によって特定される方法を提供する。

【0062】

一態様では、エンドポイントは、本明細書に記載されるアッセイおよび式により測定される相乗効果スコアにより特定される。

【0063】

50

一態様では、本開示は、組み合わせが - 4 0、 - 3 0、 - 2 0、 - 1 0、 - 5、または - 1 以下 の L o e w e 体積スコアを有する方法を提供する。

【 0 0 6 4 】

一態様では、本開示は、組み合わせが少なくとも 2 . 8、 3 . 1、 3 . 5、 3 . 8、 4 . 2、 4 . 5、 5、 7、 1 0、 1 2、または 1 5 の相乗効果スコアを有する方法を提供する。

【 0 0 6 5 】

臨床エンドポイント

本明細書で提供されるものは、対象および / または細胞において腫瘍の成長を阻害するための方法であり、その方法の条件は、方法が臨床的に関連するエンドポイントをもたらすようなものである。

10

【 0 0 6 6 】

腫瘍成長は、1 つ以上の生体細胞がはるかに急速に成長および分裂する場合に起こり、細胞分裂の正常かつ健康なプロセスと比較して細胞数の増加をもたらす。この現象は、細胞が癌または前癌などの疾患状態にあるという徵候である。また、腫瘍成長はしばしば、凝集した細胞が腫瘍を形成する前の別個の段階で起こる。

【 0 0 6 7 】

当業者が細胞複製速度を測定するために使用することができるいくつかの方法がある。細胞内の全体的な代謝活性は、標識された生物学的製品を介して測定することができる。例えば、細胞に浸透し、特定の酵素および他の因子と相互作用して、検出可能な生成物を生成することができるいくつかの市販の色素（例えば、M T T）がある。また、細胞バイオマーカーは、細胞において測定することができる。例えば、B r d U アッセイは、チミジン誘導体を細胞 D N A に組み込み、抗体で検出することができる。増殖細胞核抗原（P C N A）は、別のそのような検出のためのバイオマーカーである。タグ付け技法の他に、当業者は、細胞計数を可能にするために、例えば、顕微鏡検査またはフローサイトメトリーを使用することもできる。

20

【 0 0 6 8 】

一態様では、細胞複製は、生活の質（Q O L）スコア、奏効期間（D O R、臨床的有効率（C B R）、患者報告転帰（P R O）、客観的奏効率（O R R）スコア、無病生存率（D F S）もしくは無増悪生存率（P F S）、無増悪期間（T T P）、全生存率、治療成功時間（T T F）、R E C I S T 基準、および / または完全奏効を増加させる臨床エンドポイントによって測定される。臨床エンドポイントは、当業者に周知の方法を使用して決定することができる。

30

【 0 0 6 9 】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長が、第 1 の有効量の C h k 1 阻害剤の投与後、ただし第 2 の有効量の P A R P 阻害剤の投与前に、5、1 0、2 0、4 0、5 0、6 0、8 0、9 0、9 5、9 7、9 9、または 9 9 . 9 % 以下で低減する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長が、第 2 の有効量の P A R P 阻害剤の投与後、ただし第 1 の有効量の S R A 7 3 7 の投与前に、5、1 0、2 0、4 0、5 0、6 0、8 0、9 0、9 5、9 7、9 9、または 9 9 . 9 % 以下で低減する方法を提供する。

40

【 0 0 7 0 】

いくつかの態様では、本開示は、低減 % が 1 つ以上の臨床エンドポイントの測定（複数可）に基づいて計算される方法を提供する。

【 0 0 7 1 】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長が、M T T アッセイにおける総細胞数の増加もしくは減少によって、または c t D N A アッセイにより測定される遺伝子プロファイルの変化によって測定されるように、第 1 の有効量の S R A 7 3 7 の投与後、ただし第 2 の有効量の P A R P 阻害剤の投与前に少なくとも 5、1 0、2 0、4 0、5 0、6 0、8 0、9 0、9 5、9 7、9 9、または 9 9 . 9 % 以下で低減する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長が、M T T アッセイにおける総細胞数の増加もしく

50

は減少によって、または c t D N A アッセイにより測定される遺伝子プロファイルの変化によって測定されるように、第 2 の有効量の P A R P 阻害剤の投与後、ただし第 1 の有効量の S R A 7 3 7 の投与前に少なくとも 5、10、20、40、50、60、80、90、95、97、99、または 99.9 % 以下で低減する方法を提供する。

【 0 0 7 2 】

いくつかの一般的な態様では、本開示は、腫瘍の成長が組み合わせの投与後に少なくとも 5、10、20、40、50、60、80、90、95、97、99、または 99.9 % 低減する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長が、M T T アッセイにおける総細胞数の増加もしくは減少によって、または c t D N A アッセイにより測定される遺伝子プロファイルの変化によって測定されるように、組み合わせの投与後に少なくとも 5、10、20、40、50、60、80、90、95、97、99、または 99.9 % 低減する方法を提供する。

10

【 0 0 7 3 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が 10 μ M 未満の I C 50 値および / または 1 μ M 未満の G I 50 値をもたらす方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、投与が投与後 24 時間で 10 μ M 未満の I C 50 値および / または 1 μ M 未満の G I 50 値をもたらす方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、投与が投与後 48 時間で 10 μ M 未満の I C 50 値および / または 1 μ M 未満の G I 50 値をもたらす方法を提供する。

【 0 0 7 4 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が少なくとも 1、10、25、50、100、200、400、600、800、または 1000 の A U C をもたらす方法を提供する。

20

【 0 0 7 5 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が 0.001、0.005、0.01、0.05、0.1、1、3、5、10、20、40、50、60、80、90、100、200、250、300、350、または 400 μ M 以下の I C 50 値をもたらす方法を提供する。

【 0 0 7 6 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が少なくとも 0.01、0.1、1、3、5、10、20、40、50、60、80、90、100、200、250、300、350、または 400 μ M の E C 50 値をもたらす方法を提供する。

【 0 0 7 7 】

30

いくつかの態様では、本開示は、投与が約 1.001 : 1 ~ 約 50 : 1、約 1.1 : 1 ~ 約 15 : 1、約 1.2 : 1 ~ 約 12 : 1、約 1.2 : 1 ~ 約 10 : 1、約 1.2 : 1 ~ 約 5 : 1、または約 1.2 : 1 ~ 約 3 : 1 の範囲の治療指數 (T I) 値をもたらす方法を提供する。

【 0 0 7 8 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が少なくとも 0.1 μ M、0.3 μ M、0.5 μ M、0.7 μ M、1 μ M、1.5 μ M、2 μ M、2.5 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、または 10 μ M の G I 50 値をもたらす方法を提供する。

【 0 0 7 9 】

いくつかの態様では、本開示は、投与が 0.1、0.5、1、2 μ M、2.5 μ M、3 μ M、4 μ M、5 μ M、または 10 μ M 以下の最大応答観察 (最大応答) 値をもたらす方法を提供する。

40

【 0 0 8 0 】

腫瘍成長は、総腫瘍体積を単位として表すことができる。当業者が、固形腫瘍がだいたい球形であるという仮定に基づいて腫瘍体積を計算するために使用することができる、一般的および特定の腫瘍モデルに特異的な両方の式が存在する。これに関して、当業者は、腫瘍体積を測定するために、超音波イメージング、手動もしくはデジタルキャリパー、超音波検査、コンピュータ断層撮影 (C T) 、 m i c r o C T 、 18 F - F D G - m i c r o P E T 、または磁気共鳴イメージング (M R I) などの実験ツールを使用することができる。例えば、各々がそれらの全体で本明細書に参照により組み込まれ、 M o n g a S

50

P, Wadleigh R, Sharma A, らIntratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. Am. J. Clin. Oncol. 2000; 23(4): 386-392、Mary M. Tomayko C., Patrick Reynolds, 1989. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Volume 24, Issue 3, pp 148-154、E Richtig, G Langmann, K Mullner, G Richtig and J Smolle, 2004. Calculated tumour volume as a prognostic parameter for survival in choroidal melanomas. Eye (2004) 18, 619-623、Jensen らBMC Medical Imaging 2008. 8: 16、Tomayko らCancer Chemotherapy and Pharmacology September 1989, Volume 24, Issue 3, pp 148-154、およびFaustino-Rocha らLab Anim (NY). 2013 Jun; 42(6): 217-24を参照されたい。

【0081】

いくつかの態様では、本開示は、投与が組み合わせの投与後に少なくとも5、10、20、40、50、60、80、90、95、97、99、または99.9%の腫瘍体積の低減をもたらす方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、投与が組み合わせの投与後に少なくとも5、10、20、40、50、60、80、90、95、97、99、または99.9%の、医療画像技法によって測定される、腫瘍サイズの低減をもたらす方法を提供する。

【0082】

いくつかの態様では、本開示は、投与が、投与が1、2、3、4、6、8、12、16、20、24、36、または52週間後に少なくとも5%の腫瘍体積の低減をもたらす、方法をもたらす方法を提供する。

【0083】

兆候および遺伝子マーカー

効果的な腫瘍抑制または癌治療の最も高い可能性を有する対象は、変異を有する癌細胞を有する対象を含む。多くの場合、TP53欠損である腫瘍細胞またはそうでなければ癌細胞は、この種の感受性を示す。治療成功の確率を増加させるために、科学者らは、腫瘍細胞遺伝子が変異する程度、前者の場合はTP53が変異する程度、あるいは遺伝子(TP53前者)、またはその最後から2番目の遺伝子産物が癌細胞において過剰発現(増幅)もしくは過小発現するか、またはMDM2において増幅を介して不活性化される程度を決定し得る。これらの科学的測定は、免疫組織化学および逆転写酵素ポリメラーゼ連鎖反応(RTPCR)などの、当業者に周知の方法を介して決定される。例えば、p53状態を評価するための適切な方法は、Chiaretti ら, 2011, Genes, Chrom. & Cancer 50: 263-274、およびBerglind ら, 2008, Cancer Biol. & Ther. 7: 5, 699-708に記載されており、これらの各々は、参照により本明細書に組み込まれる。また、市販の試験キットは、AmpliChip Testのように、そのような目的のために当業者に利用可能であり、利用するのに過度の時間または訓練を必要としない。

【0084】

本発明者らは、予め特定された遺伝子変異を有する特定の癌細胞株は、Chk1阻害剤(例えば、SRA737)とPARP阻害剤との強力な組み合わせ活性の「影響をより受けやすい」ことを観察し、化合物ライブラリーにわたって比較的高い相乗効果スコアを示した。

10

20

30

40

50

【0085】

いくつかの態様では、本開示は、遺伝子マーカーがそのマーカーの変異遺伝子を有する癌細胞を使用して特定される方法を提供する。いくつかの態様では、遺伝子マーカーは、非癌性細胞、すなわち、健康な細胞の遺伝子プロファイルとの比較により特定される。適切に、いくつかの態様では、本開示は、遺伝子マーカーが1つ以上の変異遺伝子を決定するために癌細胞および非癌細胞の両方を使用して特定され、任意に癌細胞および非癌細胞の両方が単一のヒト対象からのものである方法を提供する。

【0086】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍の成長を阻害する方法を提供し、腫瘍細胞は、一致した対照真核細胞の遺伝子配列と比較される場合に特定される遺伝子変異を有する。

10

【0087】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍が腫瘍抑制遺伝子、DNA損傷修復遺伝子、複製ストレス遺伝子、または発癌性ドライバー遺伝子である遺伝子に遺伝子変異を有する癌からの腫瘍であり、癌が膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、胰臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌である方法を提供する。

【0088】

いくつかの態様では、本明細書に記載される方法は、BRIP1、HDAC2、ATM、BLM、BRCA1、BRCA2、CHEK2、FANCA、FANCC、FANCD2、FANCE、FANCF、FANCG、FANCI、FANCL、FANCM、MLH1、MSH2、MSH6、PALB2、POLD1、POLE、PMS2、POLE、RAD50、RAD51、RAD51B、RAD51C、RAD51D、RAD52、RAD54L、RPA1、SETD2 SMARCA4、TP53BP1、XRCC2、XRCC3、KMT2D、およびARID1Aからなる群から選択される少なくとも1つの遺伝子に変異を有する対象を治療するために使用される。

20

【0089】

いくつかの態様では、本開示は、癌がTP53欠損癌である方法を提供する。

【0090】

特定の態様では、癌は、REV7、SCHLFN-11、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する。

30

【0091】

特定の態様では、癌は、BRCA、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する。

【0092】

特定の態様では、癌は、相同組換え経路に欠損を有する。

【0093】

特定の態様では、癌は、BRCA、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有さない。

40

【0094】

特定の態様では、癌は、相同組換え経路において欠損がない。

【0095】

特定の態様では、癌は、BRCA1またはBRCA2に復帰変異を有し、相同組換え経路およびPARPi耐性の部分的回復をもたらす。

【0096】

特定の態様では、癌は、PARPi療法に耐性がある。

【0097】

特定の態様では、本開示は、対象がバイオマーカーORC1、CLSPN、またはUSP1を過剰発現する細胞を有する腫瘍および/または癌に罹患している方法を提供する。

いくつかの態様では、本開示は、対象がマーカー遺伝子RAD50を過小発現する細胞を

50

有する腫瘍および／または癌に罹患している方法を提供する。

【0098】

いくつかの態様では、本開示は、高スループット遺伝子シーケンシングを使用して、2.5を超える相乗効果スコアを提供する細胞を有する癌に罹患している対象を選択することを提供する。いくつかの態様では、本開示は、高スループット遺伝子シーケンシングを使用して、8.0を超えるLoewe体積スコアを提供する細胞を有する癌に罹患している対象を選択することを提供する。

【0099】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍細胞株および／または同質遺伝子細胞株の2D遺伝子スクリーニングを提供する。

10

【0100】

いくつかの態様では、本開示は、遺伝子マーカーが次世代シーケンシングにより特定される方法を提供する。

【0101】

いくつかの態様では、本開示は、対象がスクリーニングされて、SRA737とPARP阻害剤との組み合わせの投与前にそれらの腫瘍および／または癌が3.0を超える相乗効果スコアを提供するかを決定する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象が、SRA737とPARP阻害剤との組み合わせの投与の前および後の両方にスクリーニングされて、1つ以上の臨床的に関連するエンドポイントを決定し、相乗効果スコアおよび／またはLoewe体積スコアを決定する方法を提供する。

20

【0102】

対象

「対象」という用語は、「患者」という用語と互換性がある。本開示は、SRA737とPARP阻害剤との組み合わせを、それを必要とする対象または患者に投与することを提供する。いくつかの態様では、対象からの腫瘍は、投与前に遺伝子検査および／シーケンシングでスクリーニングされる。いくつかの態様では、対象からの腫瘍は、投与後に遺伝子検査および／シーケンシングでスクリーニングされる。いくつかの態様では、対象からの腫瘍は、投与後および前の両方にスクリーニングされる。いくつかの態様では、対象からの健康な細胞は、投与前、投与後、または両方に遺伝子検査および／シーケンシングでスクリーニングされる。いくつかの態様では、対象からの腫瘍は、特定のバイオマーカーの発現のレベルを決定するために他の生物学的試験またはアッセイでスクリーニングされる。いくつかの態様では、対象からの腫瘍は、遺伝子検査および／シーケンシングならびに他のバイオマーカー試験またはアッセイの両方でスクリーニングされる。

30

【0103】

いくつかの態様では、本開示は、対象が哺乳動物である方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象が靈長類である方法を提供する。

【0104】

いくつかの態様では、本開示は、対象がマウスである方法を提供する。

【0105】

いくつかの態様では、本開示は、対象がヒトである方法を提供する。

40

【0106】

いくつかの態様では、本開示は、対象が以下の遺伝子：腫瘍抑制遺伝子、DNA損傷修復遺伝子、複製ストレス遺伝子、または発癌性ドライバー遺伝子のうちの1つ以上に遺伝子変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がTP53欠損である腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がCCNE1遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がMYC遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がMYCN遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がCHEK1遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いく

50

つかの態様では、本開示は、対象が C H E K 2 遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象が K R A S 遺伝子に変異を有する腫瘍を有するヒトである方法を提供する。

【 0 1 0 7 】

いくつかの態様では、本開示は、腫瘍が膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、子宮内膜癌、前立腺癌、膵臓癌、腎細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、脳腫瘍、肉腫、神経芽細胞腫、または頭頸部の扁平上皮癌からなる群から選択される癌に罹患しているヒトにある方法を提供する。

【 0 1 0 8 】

いくつかの態様では、本開示は、対象が癌に罹患しており、癌細胞が以下の遺伝子：腫瘍抑制遺伝子、D N A 損傷修復遺伝子、複製ストレス遺伝子、または発癌性ドライバー遺伝子のうちの1つ以上に遺伝子変異を有する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がT P 5 3 欠損癌である癌に罹患しているヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がN R A S 遺伝子に変異を有する癌である癌に罹患しているヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、対象がB R C A 1 遺伝子に変異を有する癌である癌に罹患しているヒトである方法を提供する。いくつかの態様では、対象は、R E V 7 、S C H L F N - 1 1 、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌に罹患しているヒトである。R e v 7 は、M A D 2 B 、有糸分裂停止欠損2様2、M A D 2 、ポリメラーゼゼータ2アクセサリーサブユニット、M A D 2 様タンパク質2、H R E V 7 、有糸分裂紡錘体形成チェックポイントタンパク質M A D 2 B 、F A N C V 、およびP O L Z 2 とも呼ぶことができる。R E V 7 は、N C B I アクセション番号：N P _ 0 0 6 3 3 2 およびN M _ 0 0 6 3 4 1 . 3 によるアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンスR E V 7 を含む。S C H L F N - 1 1 は、S L F N 1 1 、S c h l a f e n ファミリーメンバー1 1 、およびS L F N 8 / 9 とも呼ぶことができる。S C H L F N - 1 1 (S L F N 1 1) は、N C B I アクセション番号：N P _ 6 8 9 4 8 3 およびN M _ 1 5 2 2 7 0 . 3 に従うアミノ酸配列およびヌクレオチド配列によりコードされるホモ・サピエンスS L F N 1 1 を含む。いくつかの態様では、対象は、B R C A 、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有する癌を有する。いくつかの態様では、対象は、相同組換え経路に欠損を有する癌を有する。特定の態様では、癌は、B R C A 遺伝子、他の相同組換え遺伝子、またはそれらの組み合わせに変異または発現変化を有さない。特定の態様では、癌は、相同組換え経路において欠損がない。

【 0 1 0 9 】

特定の態様では、癌は、B R C A または他のH R 遺伝子に復帰変異を有し、相同組換え経路の部分的回復をもたらし、それにより腫瘍細胞をP A R P i を耐性にする。

【 0 1 1 0 】

特定の態様では、癌は、P A R P i 療法に耐性がある。

【 0 1 1 1 】

いくつかの態様では、本開示は、対象が、癌細胞がM y c 、N - M y c 、C C N E 1 、F B W 7 、T P 5 3 、B R A C 1 、およびR b 1 を含む1つ以上のバイオマーカーを過剰発現 / または過小発現する癌に罹患しているヒトである方法を提供する。

【 0 1 1 2 】

投与

本明細書に開示されるように、本発明の方法は、C h k 1 阻害剤とP A R P 阻害剤との組み合わせの同時投与を含む。本明細書に開示されるように、本発明の方法は、S R A 7 3 7 とP A R P 阻害剤との組み合わせの同時投与を含む。同時投与は、C h k 1 阻害剤（例えば、S R A 7 3 7 ）およびP A R P 阻害剤が同時に与えられる方法、C h k 1 阻害剤およびP A R P 阻害剤が連続的に与えられる方法、ならびにC h k 1 阻害剤およびP A R P 阻害剤のいずれか一方もしくは両方が断続的もしくは連続的に、または同時、連続的、

10

20

30

40

50

断続的、および／もしくは継続的の任意の組み合わせで与えられる方法を包含する。当業者は、断続的投与が、薬剤の第1の投与および次いで同じ薬剤の後の時間での別の投与も含むため、断続的投与が、必ずしも連続的投与と同じではないことを認識するであろう。また、当業者は、断続的投与が、第1の薬剤が再び投与される前に異なる薬剤の投与での薬剤の第1の投与の中止を含むため、断続的投与が、いくつかの態様では連続的投与も包含することを理解する。さらに、当業者は、点滴静脈注射または栄養チューブなどを含む多くの経路によって連続投与を達成することができることも知っているであろう。

【0113】

その上、より一般的な方法では、「同時投与される」という用語は、対象へのC h k 1阻害剤の個々の投与およびP A R P阻害剤の個々の投与が任意の時間枠の間で重複するあらゆる全ての方法を包含する。

10

【0114】

対象へのC h k 1阻害剤またはP A R P阻害剤の投与頻度は、当該技術分野ではQ n dまたはq n dとして知られており、nは、その薬剤の継続的な投与の日単位の頻度である。例えば、Q 3 dは、3日毎に1回の薬剤の投与である。本明細書では、本開示は、C h k 1阻害剤および／またはP A R P阻害剤のいずれか一方、または両方、またはそれらの任意の組み合わせを対象にQ 1 d、Q 2 d、Q 3 d、Q 4 d、Q 5 d、Q 6 d、Q 7 d、Q 8 d、Q 9 d、Q 10 d、Q 14 d、Q 21 d、Q 28 d、Q 30 d、Q 90 d、Q 120 d、Q 240 d、またはQ 365 dで投与することを含む方法を提供する。

【0115】

一態様では、本開示は、C h k 1阻害剤および／またはP A R P阻害剤のいずれか一方または両方またはそれらの任意の組み合わせが断続的に投与される方法を提供する。一態様では、本開示は、C h k 1阻害剤またはP A R P阻害剤のいずれか一方、または両方、またはそれらの任意の組み合わせを対象に少なくとも10分、15分、20分、30分、40分、60分、2時間、3時間、4時間、6時間、8時間、10時間、12時間、14時間、18時間、24時間、36時間、48時間、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、3週間、または4週間の投与間の遅延で投与することを含む方法を提供する。そのような態様では、遅延を伴う投与は、C h k 1阻害剤および／またはP A R P阻害剤の一方または両方またはそれらの任意の組み合わせが、約10分～約365日の所与の期間にわたって連続的に投与され、次いで約10分～約30日の所与の期間にわたって投与されないパターンに従う。一態様では、本開示は、C h k 1阻害剤および／またはP A R P阻害剤のいずれか一方または任意の組み合わせが、他方が連続的に与えられる間に、断続的に投与される方法を提供する。

20

【0116】

一態様では、本開示は、第1の有効量のC h k 1阻害剤の組み合わせが第2の有効量のP A R P阻害剤と連続的に投与される方法を提供する。

30

【0117】

一態様では、本開示は、C h k 1阻害剤およびP A R P阻害剤が同時に投与される方法を提供する。一態様では、本開示は、第1の有効量のC h k 1阻害剤の組み合わせが第2の有効量のP A R P阻害剤と連続的に投与される方法を提供する。そのような態様では、用語が、対象が組み合わせにおける両方の成分に曝露されるあらゆる全ての方法を含むため、組み合わせは、「同時投与される」とも言われる。しかしながら、そのような態様は、1つの配合物または組成物のみで与えられる組み合わせに限定されない。C h k 1阻害剤およびP A R P阻害剤の特定の濃度は、特定の間隔で送達するのにより有利である場合があり、そのようなものとして、第1の有効量および第2の有効量は、投与される配合物に応じて変化し得る。

40

【0118】

いくつかの態様では、本開示は、C h k 1阻害剤およびP A R P阻害剤が同時にまたは連続的に投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、第1の有効量のC h k 1阻害剤が、第2の有効量のP A R P阻害剤の後に連続的に投与される方法を提供す

50

る。いくつかの態様では、本開示は、第2の有効量のP A R P阻害剤が、第1の有効量のChk1阻害剤の後に連続的に投与される方法を提供する。

【0119】

いくつかの態様では、本開示は、Chk1阻害剤（例えば、SRA737）とP A R P阻害剤との組み合わせが1つの配合物で投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、組み合わせが2つの組成物で投与され、第1の有効量のChk1阻害剤（例えば、SRA737）が第2の有効量のP A R P阻害剤の配合物とは別の配合物で投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、組み合わせが2つの組成物で投与され、第1の有効量のChk1阻害剤が第2の有効量のP A R P阻害剤の配合物とは別の配合物で投与される方法を提供する。

10

【0120】

いくつかの態様では、本開示は、第1の有効量のChk1阻害剤が、第2の有効量のP A R P阻害剤の後に連続的に投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、第1の有効量のChk1阻害剤が、第2の有効量のP A R P阻害剤の後に連続的に投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、第2の有効量のP A R P阻害剤が、第1の有効量のChk1阻害剤の後に連続的に投与される方法を提供する。いくつかの態様では、Chk1阻害剤およびP A R P iが投与され、その後、Chk1阻害剤およびP A R P iの両方が少なくとも24時間にわたって断続的に投与される。いくつかの態様では、Chk1阻害剤およびP A R P iが重複しない2日毎のスケジュールで投与される。

20

【0121】

いくつかの態様では、本開示は、第1の有効量のChk1阻害剤が第2の有効量のP A R P阻害剤の4時間以上後に投与される方法を提供する。一態様では、本開示は、第1の有効量のChk1阻害剤が第2の有効量のP A R P阻害剤の10分以上、15分以上、20分以上、30分以上、40分以上、60分以上、1時間以上、2時間以上、4時間以上、6時間以上、8時間以上、10時間以上、12時間以上、24時間以上、2日以上、4日以上、6日以上、8日以上、10日以上、12日以上、14日以上、21日以上、または30日以上後に投与される方法を提供する。一態様では、本開示は、第2の有効量のP A R P阻害剤が第1の有効量のChk1阻害剤の10分以上、15分以上、20分以上、30分以上、40分以上、60分以上、1時間以上、2時間以上、4時間以上、6時間以上、8時間以上、10時間以上、12時間以上、24時間以上、2日以上、4日以上、6日以上、8日以上、10日以上、12日以上、14日以上、21日以上、または30日以上後に投与される方法を提供する。

30

【0122】

いくつかの態様では、本開示は、Chk1阻害剤（例えば、SRA737）および/またはP A R P阻害剤のいずれか一方、または両方、またはそれらの任意の組み合わせが、静脈内、皮下、皮膚、経口、筋肉内、および腹腔内からなる群から選択される経路により投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、Chk1阻害剤および/またはP A R P阻害剤のいずれか一方、または両方、またはそれらの任意の組み合わせが静脈内投与される方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、Chk1阻害剤および/またはP A R P阻害剤のいずれか一方、または両方、またはそれらの任意の組み合わせが経口投与される方法を提供する。

40

【0123】

本開示の単位用量形態は、同じまたは異なる物理的形態で、すなわち、カプセルもしくは錠剤を介して経口で、および/または静脈内注入を介して液体などによって投与され得ることが、当業者によって理解される。また、各投与の単位用量形態は、特定の投与経路によって異なり得る。Chk1阻害剤およびP A R P阻害剤の組み合わせのいずれか一方、または両方について、いくつかの様々な剤形が存在し得る。異なる医学的状態は、異なる投与経路の根拠となり得るため、本明細書に記載される組み合わせの同じ成分は、組成および物理的形態が全く同じであり得るが、状態を緩和するために異なる方法で、おそらく

50

く異なる時間に与えられる必要がある場合がある。例えば、特に嘔吐を伴う、持続性恶心などの状態は、経口剤形の使用を困難にする可能性があり、そのような場合、別の単位剤形、おそらく以前またはその後に使用される他の剤形と同一のものを、代わりにまたは加えて吸入、口腔内、舌下、または坐剤経路で投与することが必要であり得る。化学的安定性または薬物動態のような様々な因子に問題があり得るため、特定の剤形は、Chk1阻害剤とPARP阻害剤との特定の組み合わせの要件であり得る。

【0124】

治療有効量および単位用量形態

本発明の方法は、第1の有効量のChk1阻害剤（例えば、SRA737）および第2の有効量のPARP阻害剤の投与を含む。「治療有効量」という用語は、疾患の症状を改善するのに有効な量、例えば、腫瘍の成長を阻害するのに有効な量を指す。

10

【0125】

治療有効量は、第1の有効量および第2の有効量のいずれか一方または両方と同じであるか、または異なり得る。これは、本開示が、本明細書に記載される方法が、第1または第2の有効量のいずれも単独で疾患の症状を改善するであろう量である必要がない場合でも、有効であることを提供するためである。しかしながら、本開示は、治療有効量の組み合わせが提供されなければならないことを提供し、すなわち、組み合わせは、少なくとも疾患の症状の治療に影響を与える。

【0126】

単位用量形態は、当業者によって一般的に理解される用語である。単位用量形態は、特定の使用のために販売される医薬製品である。薬物製品は、ほとんどの場合、薬学的に許容される担体または賦形剤の形態である、活性成分（複数可）および不活性成分を含む。複数の単位用量形態は異なる薬物製品であることが理解される。したがって、1つの単位用量形態は、例えば、各成分の特定の比での250mgのSRA737とPARP阻害剤との組み合わせであり得、別の完全に異なる単位用量形態は、例えば、上記の各成分の同じ特定の比での750mgのSRA737とPARP阻害剤との組み合わせである。よって、単位用量形態によって、第1の有効量および第2の有効量は両方とも同じままであり得る。もちろん、第1の有効量または第2の有効量のいずれか一方が変化する場合、単位用量形態は異なる。

20

【0127】

いくつかの態様では、第1の有効量は、Chk1阻害剤化合物に特有であり、すなわち、第2の有効量とは異なる。いくつかの態様では、第1の有効量は、「治療的有効量」に等しい量、または治療および／もしくは有益な効果をもたらす量である。いくつかの態様では、第1の有効量は、「治療有効量」である。いくつかの態様では、第2の有効量は、「治療有効量」である。いくつかの態様では、第1の有効量および第2の有効量の両方は、「治療有効量」ではない。いくつかの態様では、第2の有効量は、PARP阻害剤化合物に特有であり、すなわち、第2の有効量は、異なるPARP阻害剤化合物の異なる量である。いくつかの態様では、第2の有効量は、PARP阻害剤の同一性に対して敏感ではなく、PARP阻害剤がどの組み合わせに含まれるかとは関係ない所与の量である。

30

【0128】

いくつかの態様では、Chk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、1つの単位用量形態で配合される。いくつかの態様では、同じ単位用量形態は、少なくとも4時間、6時間、8時間、12時間、24時間、1日、2日、3日、7日、10日、14日、21日、または30日間にわたって投与される。

40

【0129】

いくつかの態様では、Chk1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、少なくとも2つの別々に異なる単位用量形態で配合される。いくつかの態様では、第1の有効量は、第1の単位用量形態では第2の単位用量形態とは異なる。いくつかの態様では、第1の有効量は、第1の単位用量形態では第2の単位用量形態と同じである。

【0130】

50

いくつかの態様では、第1の単位用量形態は、第2の単位用量形態と同じである。いくつかの態様では、第1の単位用量形態は、第2および第3の単位用量形態と同じである。いくつかの態様では、第1の単位用量形態は、第2、第3、および第4の単位用量形態と同じである。

【0131】

本発明の化合物

一態様では、本開示は、化合物Chk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤化合物（複数可）との組み合わせ、および使用方法を提供する。

【0132】

Chk1阻害剤

Chk1阻害剤としては、これらに限定されないが、SRA737、プレキサセルチブ（LY2606368）（Selliechchemから市販、カタログ番号S7178）、PF-477736（Selliechchemから市販、カタログ番号S2904）、AZD7762（Selliechchemから市販、カタログ番号S1532）、ラブセルチブ（LY2603618）（Selliechchemから市販、カタログ番号S2626）、MK-8776（SCH900776）（Selliechchemから市販、カタログ番号S2735）、CHIR-124（Selliechchemから市販、カタログ番号S2683）、SAR-020106（Selliechchemから市販、カタログ番号S7740）、およびCCT245737（Selliechchemから市販、カタログ番号S8253）が挙げられる。

10

20

【0133】

SRA737

SRA737は、本明細書で使用される「シエラ化合物1」および「ProNAi化合物1」という用語と互換性がある。化合物SRA737は、化学名：5-[[4-[[[モルホリン-2-イル]メチルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)-2-ピリジル]アミノ]ピラジン-2-カルボニトリルによっても特定される。SRA737のエナンチオマーの各々は、本明細書に開示される組成物、方法、およびキットに有用である。

【0134】

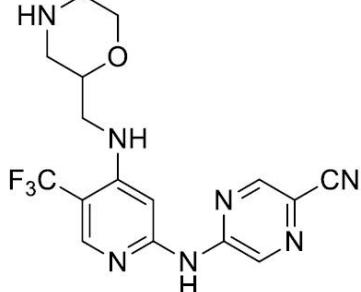
SRA737は、それらの全体が参照により本明細書に組み込まれる、国際特許出願番号PCT/GB2013/051233号および米国特許第9,663,503号において開示される化合物である。当業者は、国際特許出願第PCT/GB2013/051233号および米国特許第9,663,503号においてSRA737を合成するのを可能にする方法を見出すであろう。SRA737のエナンチオマーの合成は、PCT/GB2013/051233の40~42ページの実施例セクション（合成1A~1C）において見出される。

30

【0135】

一態様では、SRA737構造は、下の表に示される通りである。

【表1】

説明	構造
SRA737構造	

40

【0136】

50

PARP 阻害剤

PARP ファミリーは、 PARP 1、 PARP 2、 VPARP (ParP4)、タンキラーゼ - 1 および - 2 (PARP - 5a または TNKS、および PARPa5b または TNKS2)、PARP 3、PARP 6、TIPARP (または PARP7)、PARP 8、PARP 9、PARP 10、JPARP11、PARP12、PARP14、PARP15、および PARP16 を含む、少なくとも 17 のメンバーを含む。特定の態様では、PARP 阻害剤は、PARP ファミリーメンバーのうちの 1 つ以上の活性を阻害する。特定の態様では、PARP 阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、BGB-290、CEP-9722、BSI-201、EZ449、PF-01367338、AZD2281、INO-1001、MK-4827、SC10914、および 3-アミノベンズアミンからなる群から選択される。一態様では、PARPi は、オラパリブである。一態様では、PARPi は、ニラパリブである。一態様では、PARPi は、ルカパリブである。一態様では、PARPi は、タラゾパリブである。一態様では、PARPi は、BGB-290 である。

【0137】

有効量

本開示はまた、Chk1 阻害剤 (例えば、SRA737) と PARP 阻害剤との組み合わせを提供する。本開示は、第 1 の有効量の Chk1 阻害剤と第 2 の有効量の PARP 阻害剤との組み合わせをさらに提供する。本開示は、第 1 の有効量の Chk1 阻害剤と第 2 の有効量の PARP 阻害剤と少なくとも 1 つの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さらに提供する。いくつかの態様では、本開示は、第 1 の有効量および第 2 の有効量がそれぞれ約 0.001 mg / kg ~ 約 15 mg / kg の量である組み合わせをさらに提供する。いくつかの実施形態では、Chk1 阻害剤の第 1 の有効量および / または PARP 阻害剤の第 2 の有効量は、0.001、0.005、0.010、0.020、0.050、0.1、0.2、0.5、1.0、2.0、5.0、10.0、または 15.0 mg / kg である。

【0138】

本発明の医薬組成物

腫瘍の成長を阻害するための方法、癌の進行を阻害するための方法、または癌を治療するための方法が本明細書に記載される。本発明のその方法は、治療有効量または第 1 の有効量の Chk1 阻害剤 (例えば、SRA737) および治療有効量または第 2 の有効量の PARP 阻害剤を投与することを含む。Chk1 阻害剤および PARP 阻害剤は、それぞれ医薬組成物に配合することができる。これらの医薬組成物は、活性化合物 (複数可) に加えて、薬学的に許容される賦形剤、担体、緩衝剤、安定剤、または当業者に周知の他の材料を含み得る。そのような材料は、非毒性であるべきであり、活性成分の有効性に干渉するべきではない。担体または他の材料の正確な性質は、投与経路、例えば、経口、静脈内、皮膚または皮下、鼻腔内、筋肉内、腹腔内経路に依存し得る。

【0139】

経口投与用の医薬組成物は、錠剤、カプセル、粉末、または液体形態であり得る。錠剤は、ゼラチンまたはアジュバントなどの固体担体を含むことができる。液体医薬組成物は一般に、水、石油、動物もしくは植物油、鉱油、または合成油などの液体担体を含む。生理食塩溶液、デキストロースもしくは他の糖溶液、またはエチレングリコール、プロピレングリコール、もしくはポリエチレングリコールなどのグリコールを含めることができる。

【0140】

静脈内、皮膚、もしくは皮下注射、または罹患部位での注射について、活性成分は、バイロジエンフリーであり、適切な pH、等張性、および安定性を有する非経口的に許容される水性溶液の形態であろう。当業者は、例えば、塩化ナトリウム注射、リングル注射、乳酸リングル注射などの等張性ビヒクルを使用して適切な溶液を調製することができる。必要に応じて、防腐剤、安定剤、緩衝剤、酸化防止剤、および / または他の添加物

10

20

30

40

50

を含めることができる。

【0141】

組成物は、単独または他の治療と組み合わせて、治療される状態に応じて同時または連続的のいずれかで投与することができる。

【0142】

一般に、本技術の化合物は、同様の有用性を提供する薬剤の許容される投与様式のいずれかにより治療有効量で投与されるであろう。本技術の化合物、すなわち、活性成分の実際の量は、治療される疾患の重症度、対象の年齢および相対的な健康状態、使用される化合物の効力、投与の経路および形態、ならびに当業者に周知の他の因子などの多数の因子に依存するであろう。薬物は、少なくとも1日1回、好ましくは1日1回または2回投与することができる。

10

【0143】

そのような薬剤の有効量は、最も効果的で便利な投与経路および最も適切な配合と同様に、日常的な実験により容易に決定することができる。様々な配合物および薬物送達システムが当該技術分野で利用可能である。例えば、Gennaro, A. R., ed. (1995) Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed., Mack Publishing Co. を参照されたい。

【0144】

治療有効用量は、当該技術分野で周知の様々な技法を使用して最初に推定することができる。動物実験で使用される初期用量は、細胞培養アッセイで確立された有効濃度に基づく場合がある。ヒト対象に適した投与量範囲は、例えば、動物実験および細胞培養アッセイから得られたデータを使用して決定することができる。

20

【0145】

薬剤、例えば、本技術の化合物の有効量または治療有効量または用量は、対象において症状の改善または生存の延長をもたらす薬剤または化合物の量を指す。そのような分子の毒性および治療有効性は、細胞培養または実験動物における標準的な薬学的手順により、例えば、LD₅₀ (集団の50%に致死的な用量) およびED₅₀ (集団の50%において治療的に有効な用量) を決定することにより、決定することができる。毒性対治療効果の用量比は、治療指数であり、LD₅₀ / ED₅₀ 比として表すことができる。高い治療指数を示す薬剤が好ましい。

30

【0146】

有効量または治療有効量は、研究者、獣医、医師、または他の臨床医によって求められている、組織、システム、動物、またはヒトの生物学的または医学的応答を引き出すであろう化合物または医薬組成物の量である。投与量は、毒性をほとんどまたは全く有さないED₅₀を含む循環濃度の範囲内に特に含まれる。投与量は、使用される剤形および/または利用される投与経路に応じてこの範囲内で変動し得る。正確な配合、投与経路、投与量、および投与間隔は、対象の状態の詳細を考慮して、当該技術分野で知られている方法に従って選択されるべきである。

【0147】

投与量および間隔は、所望の効果を達成するのに十分な活性部分の血漿レベル、すなわち、最小有効濃度 (M E C) を提供するために、個別に調整され得る。M E Cは、各化合物について変動するが、例えば、インビトロデータおよび動物実験から推定することができる。M E Cを達成するために必要な投与量は、個々の特徴および投与経路に依存するであろう。局所投与または選択的摂取の場合、薬物の有効な局所濃度は、血漿濃度に関連しないことがある。

40

【0148】

投与される薬剤または組成物の量は、治療される対象の性別、年齢、および体重、罹患の重症度、投与方法、ならびに処方医の判断を含む、様々な因子に依存し得る。

【0149】

本技術は、様々であり得るので、任意の特定の組成物または薬学的担体に限定されない

50

。一般に、本技術の化合物は、以下の経路：経口、全身（例えば、経皮、鼻腔内、または坐剤）、または非経口（例えば、筋肉内、静脈内、または皮下）投与のうちのいずれか1つにより医薬組成物として投与されるであろう。好ましい投与方法は、罹患の程度に応じて調整することができる便利な1日投与レジメンを使用する経口である。組成物は、錠剤、丸剤、カプセル、半固体、粉末、徐放性配合物、溶液、懸濁液、エリキシル、エアロゾル、または他の適切な組成物の形態をとることができる。本技術の化合物を投与するための別の好ましい方法は、吸入である。

【0150】

配合物の選択は、薬物投与の様式および原薬の生物学的利用能などの様々な因子に依存する。吸入による送達のために、化合物は、液体溶液、懸濁液、エアロゾル噴射剤、または乾燥粉末として配合し、投与に適したディスペンサーに装填することができる。いくつかのタイプの薬剤吸入装置、ネブライザー吸入器、定量吸入器（MDI）、乾燥粉末吸入器（DPI）がある。ネブライザー装置は、治療剤（液体形態で配合される）を対象の気道に運搬されるミストとして噴霧させる高速気流を生成する。MDIは、典型的には、圧縮ガスとパッケージされた配合物である。作動時、装置は、測定された量の治療剤を圧縮ガスによって放出し、よって設定された量の薬剤を投与する信頼できる方法を提供する。DPIは、装置によって呼吸中に対象の吸気流に分散させることができる流動性粉末の形態で治療剤を分配する。流動性粉末を達成するために、治療剤は、ラクトースなどの賦形剤と配合される。測定された量の治療剤は、カプセル形態で貯蔵され、各作動で分配される。

10

【0151】

本技術の化合物の薬学的剤形は、例えば、従来の混合、ふるい分け、溶解、融解、造粒、糖衣錠作製、打錠、懸濁、押出、噴霧乾燥、水簸、乳化、（ナノ／マイクロ）カプセル化、封入、または凍結乾燥プロセスなど、当該技術分野で周知の方法のいずれかによって製造され得る。上記のように、本技術の組成物は、活性分子の薬学的使用のための調製物への加工を促進する1つ以上の生理学的に許容される不活性成分を含むことができる。

20

【0152】

最近、表面積を増加させる、すなわち、粒子サイズを減少させることにより生物学的利用能を増加させることができるという原理に基づいて、特に低い生物学的利用能を示す薬物のための薬学的配合物が開発された。例えば、米国特許第4,107,288号は、活性材料が高分子の架橋マトリックス上に支持される10~1,000nmのサイズ範囲の粒子を有する薬学的配合物について記載する。米国特許第5,145,684号は、原薬が表面改質剤の存在下でナノ粒子（400nmの平均粒径）に粉碎され、次いで液体媒体に分散されて著しく高い生物学的利用能を示す薬学的配合物をもたらす、薬学的配合物の製造について記載する。

30

【0153】

組成物は、一般に、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤と組み合わされた本技術の化合物で構成される。許容される賦形剤は、非毒性であり、投与を補助し、特許請求される化合物の治療上の利益に悪影響を及ぼさない。そのような賦形剤は、任意の固体、液体、半固体、またはエアロゾル組成物の場合、一般に当業者に利用可能なガス状賦形剤であり得る。

40

【0154】

固体薬学的賦形剤には、デンプン、セルロース、タルク、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、米、小麦粉、チョーク、シリカゲル、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸ナトリウム、モノステアリン酸グリセロール、塩化ナトリウム、脱脂粉乳などが含まれる。液体および半固体賦形剤は、グリセロール、プロピレングリコール、水、エタノール、および石油、動物、植物、または合成由来のものを含む、様々な油、例えば、ピーナッツ油、大豆油、鉱油、ゴマ油などから選択され得る。特に注射可能な溶液について、好ましい液体担体には、水、生理食塩水、水性デキストロース、およびグリコールが含まれる。

50

【0155】

本技術の化合物をエアロゾル形態で分散させるために、圧縮ガスが使用され得る。この目的に適した不活性ガスは、窒素、二酸化炭素などである。他の適切な薬学的賦形剤およびそれらの配合物は、Remington's Pharmaceutical Sciences, edited by E.W. Martin (Mack Publishing Company, 18th ed., 1990) に記載されている。

【0156】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、薬学的に許容される塩を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、例としてのみ、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、およびテトラアルキルアンモニウムを含む、当該技術分野で周知の様々な有機および無機対イオンに由来する塩、ならびに分子が塩基性官能基を含有する場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、酒石酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、およびシユウ酸塩などの有機または無機酸の塩を指す。適切な塩は、Stahl and Wermuth (Eds.), Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use; 2002 に記載されるものを含む。

10

【0157】

本組成物は、所望に応じて、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含有するパックまたはディスペンサー装置で提供され得る。そのようなパックまたは装置は、例えば、ブリスター・パックなどの金属もしくはプラスチック箔、またはガラス、およびバイアルなどのゴム栓を含み得る。パックまたはディスペンサー装置には、投与の説明書が添付され得る。適合性の薬学的担体中で配合された本技術の化合物を含む組成物はまた、調製され、適切な容器に入れられ、指示された状態の治療についてラベル表示され得る。

20

【0158】

配合物中の化合物の量は、当業者によって使用される全範囲内で変動し得る。典型的には、配合物は、重量パーセント(重量%)ベースで、配合物全体に基づいて約0.01~99.99重量%の本技術の化合物を含有し、残部は、1つ以上の適切な薬学的賦形剤である。好ましくは、化合物は、約1~80重量%のレベルで存在する。代表的な薬学的配合物を以下に記載する。

【0159】

30

配合物例

以下は、Chk1阻害剤(例えば、SRA737)およびPARP阻害剤を単独または組み合わせのいずれかで含有する代表的な薬学的配合物である。

【0160】

配合物例1 - 錠剤配合物

以下の成分を密接に混合し、單一分割錠にプレスする。

【表2】

成分	錠剤あたりの量 (mg)
本技術の化合物	400
コーンスターク	50
クロスカルメロースナトリウム	25
ラクトース	120
ステアリン酸マグネシウム	5

40

【0161】

配合物例2 - カプセル配合物

以下の成分を密接に混合し、ハードシェルゼラチンカプセルに装填する。

50

【表3】

成分	錠剤あたりの量 (m g)
本技術の化合物	200
ラクトース、噴霧乾燥	148
ステアリン酸マグネシウム	25

【0162】

配合物例3 - 懸濁液配合物

以下の成分を混合して、経口投与用の懸濁液を形成する。

【表4-1】

成分	錠剤あたりの量 (m g)
本技術の化合物	1000
フマル酸	500
塩化ナトリウム	2000
メチルパラベン	150
プロピルパラベン	50
グラニュー糖	25
ソルビトール (70%溶液)	13
V e e g u m K (V a n d e r b i l t C o .)	1000
香料	0.035mL
着色料	500

10

20

30

【表4-2】

蒸留水	適量～100mL
-----	----------

【0163】

配合物例4 - 注射可能な配合物

以下の成分を混合して、注射可能な配合物を形成する。

【表5】

成分	錠剤あたりの量 (m g)
本技術の化合物	1000
酢酸ナトリウム緩衝溶液、0.4M	2mL
H C l (1N) またはN a O H (1N)	適量～適切なpH
水 (蒸留、無菌)	適量～20mL

40

【0164】

配合物例5 - 坐剤配合物

総重量2.5gの坐剤は、本技術の化合物をW i t e p s o l (登録商標) H - 15 (飽和植物脂肪酸のトリグリセリド、R i c h e s - N e l s o n , I n c . , N e w Y o r k)と混合することにより調製され、以下の組成を有する。

50

【表6】

成分	錠剤あたりの量 (m g)
本技術の化合物	500
Witepsol (登録商標) H-15	残部

【0165】

組成物は、単独または他の治療と組み合わせて、治療される状態に応じて同時または連続的のいずれかで投与することができる。

【0166】

キット

本開示はまた、Chk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤との組み合わせおよび使用説明書を含むキットを提供する。本開示は、医薬組成物（複数可）がChk1阻害剤およびPARP阻害剤を含む1つ以上の医薬組成物、ならびに使用説明書を含むキットをさらに提供し、任意に、組み合わせは、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。

【0167】

キットの個々の成分は、別々の容器にパッケージし、そのような容器と関連付けることができ、薬剤または生物学的製品の製造、使用、または販売を規制する政府機関によって規定される形態の通知であり得、この通知は、製造、使用、または販売の機関による承認を反映する。キットは、抗原結合構築物の使用方法または投与レジメンを概説する説明書または指示書を任意に含有し得る。

【0168】

いくつかの態様では、本開示は、Chk1阻害剤（例えば、SRA737）とPARP阻害剤との組み合わせおよび少なくとも1つの薬学的に許容される担体または賦形剤を含むキットを提供する。

【0169】

キットの1つ以上の成分が溶液、例えば、水性溶液、または無菌水性溶液として提供される場合、容器手段はそれ自体が、溶液がそれから対象に投与されるか、またはキットの他の成分に適用および混合され得る、吸入器、シリンジ、ピペット、点眼器、または他のそのような同様の装置であり得る。

【0170】

キットの成分はまた、乾燥または凍結乾燥形態で提供され得、キットは、凍結乾燥成分の再構成に適した溶媒をさらに含有することができる。容器の数またはタイプに関係なく、本明細書に記載されるキットは、患者への組成物の投与を補助するための器具も含み得る。そのような器具は、吸入器、鼻内噴霧装置、シリンジ、ピペット、鉗子、計量スプーン、点眼器、または同様の医学的に承認された送達ビヒクルであり得る。

【0171】

本明細書に記載される別の態様では、本明細書に記載される障害の治療、予防、および/または診断、例えば、腫瘍成長の阻害に有用な材料を含有する製造物品が提供される。製造物品は、容器および容器上のまたはそれと関連したラベルまたは添付文書を含む。適切な容器には、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、静脈内溶液バッグなどが含まれる。容器は、ガラスまたはプラスチックなどの様々な材料から形成され得る。容器（複数可）は、単独であるか、または障害の治療、予防、および/もしくは診断に有効な別の組成物と組み合わされた組成物を保持し、無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって穿刺可能な栓を有する静脈内溶液バッグまたはバイアルであり得る）。本明細書に記載されるこの実施形態における製造物品は、特定の状態を治療するために組成物を使用することを示すラベルまたは添付文書をさらに含み得る。あるいは、または加えて、製造物品は、注射用静菌水（BWF1）、リン酸緩衝生理食塩水、リングル溶液、およびデキストロース溶液などの薬学的に許容される緩衝剤を含む第2（ま

10

20

30

40

50

たは第3)の容器をさらに含み得る。他の緩衝剤、希釈剤、フィルター、針、およびシリジンを含む、商業的およびユーザー観点から望ましい他の材料をさらに含み得る。

【0172】

ポリペプチドおよび核酸配列

本明細書に記載されるものは、本発明に有用な遺伝子、例えば、CHK1の遺伝子のポリペプチドおよび核酸配列である。いくつかの実施形態では、本発明に有用なポリペプチドおよび核酸配列は、本明細書において記載されるか、または本明細書においてデータベースアクセッション番号により言及される配列と少なくとも95、96、97、98、または99%同一である。いくつかの実施形態では、本発明に有用なポリペプチドおよび核酸配列は、本明細書において記載されるか、または本明細書においてデータベースアクセッション番号により言及される任意の選択的スプライシング類似体配列と少なくとも95、96、97、98、または99%同一である。いくつかの実施形態では、本発明に有用なポリペプチドおよび核酸配列は、本明細書において記載されるか、または本明細書においてデータベースアクセッション番号により言及される配列と100%同一である。

10

【0173】

2つ以上の核酸またはポリペプチド配列の文脈における「同一性パーセント」という用語は、以下に記載される配列比較アルゴリズム（例えば、BLASTPおよびBLASTNまたは当業者に利用可能な他のアルゴリズム）のうちの1つを使用して、または目視検査によって測定されるように、最大対応について比較および整列される場合、同じであるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の特定のパーセンテージを有する2つ以上の配列または部分配列を指す。用途に応じて、「同一性」パーセントは、比較される配列の領域にわたって、例えば、機能的ドメインにわたって存在するか、またはあるいは、比較される2つの配列の全長にわたって存在することができる。配列比較について、典型的には、1つの配列が、試験配列が比較される参照配列として機能する。配列比較アルゴリズムを使用する場合、試験配列および参照配列がコンピュータに入力され、必要に応じて、部分配列座標が指定され、配列アルゴリズムプログラムパラメータが指定される。次に、配列比較アルゴリズムは、指定されるプログラムパラメータに基づいて、参照配列に対する試験配列（複数可）の配列同一性パーセントを計算する。比較のための配列の最適なアラインメントは、例えば、Smith&Waterman, Adv. Appl. Math. 2:482 (1981) の局所的相同性アルゴリズムにより、Needleman&Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970) の相同性アラインメントアルゴリズムにより、Pearson&Lipman, Proc. Nat'l. Acad. Sci. U.S.A. 85:2444 (1988) の類似性検索方法により、これらのアルゴリズム (Wisconsin Genetics Software Package中のGAP、BESTFIT、FASTA、およびTFASTA、Genetics Computer Group、575 Science Dr.、Madison、Wis.) のコンピュータ化実装により、または目視検査（一般的には、Ausubel et al.、下記を参照）により行うことができる。配列同一性および配列類似性パーセントを決定するのに適したアルゴリズムの一例は、Altshul et al., J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990) に記載される、BLASTアルゴリズムである。BLAST分析を実施するためのソフトウェアは、国立生物工学情報センター (www.ncbi.nlm.nih.gov/) によって公開されている。

20

30

30

40

【実施例】

【0174】

以下は、本発明を実施するための特定の実施形態の例である。例は、例示目的のみのために提供されており、決して本発明の範囲を限定することを意図するものではない。使用される数値（例えば、量、温度など）に関して正確性を確保するための努力がなされたが、もちろん、いくらかの実験誤差および偏差は許容されるべきである。

【0175】

本発明の実施は、特に指示されない限り、当該技術分野の範囲内のタンパク質化学、生

50

化学、組換えDNA技法、および薬理学の従来の方法を使用するであろう。そのような技法は、文献において完全に説明されている。例えば、T. E. Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W. H. Freeman and Company, 1993)、A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition)、Sambrook, ら, Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989)、Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.)、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)、Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3rd Ed. (Plenum Press) Vols A and B (1992) を参照されたい。10

【0176】

スクリーニング方法

簡潔に、細胞株を液体窒素で保存し、全血清を含有する成長培地で融解および増殖した。細胞が予想される倍加時間に達したとき、スクリーニングアッセイを開始した。細胞を成長培地に播種し、遠心分離によって平衡化した。細胞培養物をインキュベータに入れ、次いで治療を行った。アッセイプレートを収集し、ATPレベルを測定した。アッセイプレートを組み合わせと同時に連続投与スケジュールで72時間または96時間インキュベートした。20

【0177】

対照として、SRA737(「シエラ化合物1」または「ProNAi化合物1」)を単独で試験して、同じ癌株に対するその単剤活性を定量化し、次いで2つの相乗的活性を比較するためにPARP阻害剤と組み合わせて同様に試験した。それらのそれぞれの活性のクラスター分析を、標的または作用機序の分析のために相関させた。この分析は、細胞株パネルにわたる活性の向上したSRA737活性の観察されたパターンをもたらす有用な方法であることが証明された。30

【0178】

アッセイは、多数の方法で、例えば、ATP生成またはMTTアッセイによって測定することができる、細胞成長の阻害に基づいて比較スコアを決定する。

【0179】

効力シフトは、その効果に到達するために必要な単剤用量と比較した場合、組み合わせにおいて所望の効果レベルを達成するためにどれだけ少ない薬物が必要かを示す、アイソボログラムを使用して評価した。アイソボログラムは、指示される阻害レベルとの交差に対応する濃度の位置を特定することにより描画した。これは、他の単剤の濃度にわたる用量マトリックスにおける各単剤濃度の交差点を見つけることによって行う。実際には、各垂直濃度 C_Y を固定し、二分法アルゴリズムを使用して、応答面 Z (C_X, C_Y)において選択された効果レベルを与えるその垂直用量と組み合わされた水平濃度 C_X を特定する。40次いで、これらの濃度を線形補間によって接続して、アイソボログラム表示を生成する。相乗的相互作用について、アイソボログラム曲線は、相加性閾値を下回り、原点に近似し、拮抗的相互作用は、相加性閾値を上回るであろう。エラーバーは、アイソボログラムを生成するために使用される個々のデータ点から生じる不確実性を表す。各交差点の不確実性は、 z が効果スケールでの残余誤差の標準偏差である、 $z - z(C_X, C_Y)$ および $z + z(C_X, C_Y)$ が I_{cut} と交差する濃度を見出すために二分法を使用して応答誤差から推定する。

【0180】

これらのアッセイは、SRA737と相乗効果のためのエンハンサーとの組み合わせを評価するために使用し、15個のヒト癌細胞株のパネルで行った。スクリーニングの目標50

は、腫瘍細胞の選択的、相乗的な殺滅を示す強力な組み合わせを特定することであった。SRA737は、PARP阻害剤化合物と組み合わせ、膀胱、結腸直腸、肺、卵巣、膵臍、および頭頸部癌細胞株を含む細胞株パネルにわたって試験した。SRA737との組み合わせに含めるために選択されるエンハンサー化合物は、腫瘍学治療薬の中から広く選択した。スクリーニングは、化合物の投与スケジュールの効果についての情報も提供する。同時投与および連続投与を、細胞株パネルにわたって各組み合わせについて実施した。スクリーニングは、ATPlite(商標)エンドポイントを使用し、48個の固有の組み合わせを作成した。

【0181】

採点

抗腫瘍 / 抗癌アッセイスクリーニングの結果を分析し、スコアを開発して異なる組み合わせを比較し、各組み合わせが単剤活性を超える能力を評価した。

【0182】

細胞成長の尺度としての成長阻害(GI)。GIパーセンテージは、以下の試験および式を適用することにより計算する。

【数1】

$$T < V_0 : 100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right) \text{の場合}$$

$$T \geq V_0 : 100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right) \text{の場合}$$

式中、Tは、72または96時間での試験物品のシグナル測定値であり、Vは、未治療 / ビヒクル治療対照測定値であり、V₀は、ゼロ時間での未治療 / ビヒクル対照測定値である(通称T₀プレートとも呼ばれる)。この式は、国立癌研究所のNCI-60高スループットスクリーニングで使用される成長阻害計算から導出される。

【0183】

また、阻害は細胞生存率の尺度である。0%の阻害レベルは、癌細胞成長の阻害がないことを表し、100%は、治療中の細胞数の倍加がないことを表す。阻害パーセンテージは、以下のように計算する。

【数2】

$$I = 1 - T / U$$

式中、Tは治療、Uは未治療である。

【0184】

相乗効果スコア

スカラー相乗効果スコアは、組み合わせの相乗的相互作用を定量化するために考案した。相乗効果スコアは、次のように計算する。

【数3】

$$\text{相乗効果スコア} = \log f_X \log f_Y \sum \text{最大} (0, I_{\text{データ}}) (I_{\text{データ}} - I_{\text{Loewe}})$$

【0185】

Loewe体積スコア

Loewe体積スコアは、単剤によって観察された相加性を超える組み合わせ活性の大きさを定量化するために計算する。相加性を計算する。

$$(X / X_I) + (Y / Y_I) = 1 \text{ を満たす } I_{\text{Loewe}}$$

式中、X_IおよびY_Iは、観察された組み合わせ効果Iの単剤有効濃度である。

【0186】

10

20

30

40

50

単剤評価

液体窒素で保存された細胞株を、全血清を含有する成長培地で融解および増殖した。細胞が予想される倍加時間に達すると、スクリーニングを開始した。細胞を、本明細書に組み込まれ、その一部である付録1に記載される細胞密度で、黒色384ウェル組織培養処理プレートにおける成長培地に播種した。細胞を、遠心分離によってアッセイプレートにおいて平衡化し、治療前の24時間37度（投与モジュールに取り付けられた）インキュベータに入れた。治療時、（治療を受けない）アッセイプレートのセットを収集し、ATPレベルを、ATP監視発光検出アッセイ（Perkin Elmerから市販されるATPLite（商標））を使用するATP代謝の検出により測定した。これらのTゼロ（ T_0 ）プレートを、Envisionプレートリーダーで超高感度発光を使用して読み取った。アッセイプレートを化合物と72インキュベートした後、ATPLite（商標）を使用して分析した。

【0187】

Chalice Analyzerは、単剤用量応答曲線を視覚化する2つの方法を可能にする。Analyzerでのロジスティック曲線あてはめモデリングは、データ点のシグモイドモデリングを使用する。ほとんどの文脈において、ロジスティック曲線あてはめは、用量応答曲線を正確にモデリングするであろう。実施例に含まれるSRA737の単剤および組み合わせ活性についての全てのその後の分析は、線形補間曲線あてはめを使用する。

【0188】

組み合わせ評価

PARP阻害剤と組み合わされたSRA737でのChk1の阻害についての高スループットスクリーニングを実施した。SRA737は、本明細書で使用される「シエラ化合物1」および「ProNAi化合物1」という用語と互換性がある。PARP阻害剤は、本明細書では「パートナー化合物」および/または「エンハンサー」と呼ばれる。

【0189】

この組み合わせスクリーニングを、SRA737およびパートナー化合物の同時治療投与スケジュールを使用して実施した（図1）。エンハンサー（SRA737）およびエンハンサー（パートナー化合物）の両方をゼロ時間（0h）で添加した。細胞を、72時間の治療時間全体にわたってSRA737およびエンハンサーに曝露した。全てのデータ点を、自動化プロセスによって収集し、品質管理に供し、専用ソフトウェアを使用して分析した。アッセイプレートを、以下の品質管理基準に合格した場合に受け入れた。相対的な値が実験全体を通して一貫しており、Z因子スコアが0.6を上回り、未治療/ビヒクル対照のプレート上での挙動が一貫していた。

【0190】

成長阻害（GI）は、細胞成長の尺度として利用した。GIパーセンテージは、以下の試験および式を適用することにより計算する。

【数4】

$$T < V_0 : 100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V_0}\right) \text{ の場合}$$

$$T \geq V_0 : 100 * \left(1 - \frac{T - V_0}{V - V_0}\right) \text{ の場合}$$

【0191】

式中、Tは、72または96時間での試験物品のシグナル測定値であり、Vは、未治療/ビヒクル治療対照測定値であり、 V_0 は、ゼロ時間での未治療/ビヒクル対照測定値である（通称 T_0 プレートとも呼ばれる）。この式は、国立癌研究所のNCI-60高スループットスクリーニングで使用される成長阻害計算から導出される。

【0192】

10

20

30

40

50

0 % の G I 読み取り値は、成長阻害がないことを表し、72 または 96 時間での T 読み取り値がそれぞれの期間での V 読み取り値に相当する場合に発生するであろう。G I 100 % は、完全な成長阻害（細胞増殖抑制）を表し、この場合、化合物で 72 または 96 時間治療された細胞は、T₀ 対照細胞と同じエンドポイント読み取り値を有するであろう。200 % の G I は、培養ウェルにおける全ての細胞の完全な死（細胞毒性）を表し、この場合、72 または 96 時間での T 読み取り値は、T₀ 対照よりも低い（ゼロに近い値またはゼロ）であろう。これらの G I 計算は、組み合わせスクリーニングの全ての単剤および組み合わせデータ分析で使用した。

【 0193 】

細胞生存率の尺度としての阻害：0 % の阻害レベルは、治療による細胞成長の阻害がないことを表す。100 % の阻害は、治療濃度域中に細胞数の倍加がないことを表す。細胞増殖抑制および細胞毒性治療の両方は、100 % の阻害パーセンテージをもたらすことができる。阻害パーセンテージは、以下：I = 1 - T / U のように計算し、式中、T は治療、U は未治療である。

【 0194 】

相乗効果スコア分析

Loewe 相加性を超過する組み合わせ効果を測定するために、スカラー測定値を使用して、相乗効果スコアと呼ばれる相乗的相互作用の強度を特徴付けた。相乗効果スコアは、次のように計算する。

【 数 5 】

$$\text{相乗効果スコア} = \log f_X \log f_Y \sum \text{最大} (0, I_{\text{データ}}) (I_{\text{データ}} - I_{\text{Loewe}})$$

【 0195 】

マトリックスにおける各成分薬剤および組み合わせ点の阻害割合は、全てのビヒクル治療対照ウェルの中央値に対して計算する。相乗効果スコア式は、相加性についての Loewe モデルを使用して成分薬剤の活性から数値的に導出されたモデル表面を超過したマトリックスにおける各点で実験的に観察された活性体積を統合する。相乗効果スコア式（上記）における追加の用語は、個々の薬剤に使用される様々な希釈因子について正規化し、実験全体にわたる相乗効果スコアの比較を可能にするために使用される。正の阻害ゲーティングまたは I data 増倍器を含めることは、ゼロ効果レベル付近のノイズを除去し、高い活性レベルで発生する相乗的相互作用の結果にバイアスをかける。より高い最大成長阻害（G I）効果を有する組み合わせまたは低濃度で相乗的であるものは、より高い相乗効果スコアを有するであろう。ベースライン自己交差値に統計的に優先する相乗効果スコアとのそれらの組み合わせは、相乗的であるとみなすことができる。G I 効果の大きさは、調査される各細胞株で変動する細胞の成長速度に関連し得る。

【 0196 】

効力シフトは、その効果に到達するために必要な単剤用量と比較した場合、組み合わせにおいて所望の効果レベルを達成するためにどれだけ少ない薬物が必要かを示す、アイソボログラムを使用して評価した。アイソボログラムは、指示される阻害レベルとの交差に対応する濃度の位置を特定することにより描画した。これは、他の単剤の濃度にわたる用量マトリックスにおける各単剤濃度の交差点を見つけることによって行う。実際には、各垂直濃度 C_Y を固定し、二分法アルゴリズムを使用して、応答面 Z (C_X, C_Y) において選択された効果レベルを与えるその垂直用量と組み合わされた水平濃度 C_X を特定する。次いで、これらの濃度を線形補間によって接続して、アイソボログラム表示を生成する。相乗的相互作用について、アイソボログラム曲線は、相加性閾値を下回り、原点に近似し、拮抗的相互作用は、相加性閾値を上回るであろう。エラーバーは、アイソボログラムを生成するために使用される個々のデータ点から生じる不確実性を表す。各交差点の不確実性は、z - z が効果スケールでの残余誤差の標準偏差である、Z - z (C_X, C_Y) および Z + z (C_X, C_Y) が I_{cut} と交差する濃度を見出すために二分法を使用して応答誤

10

20

30

40

50

差から推定する。

【0197】

Loewe 体積スコア分析

Loewe 体積スコアは、Loewe 相加性モデルを超過する組み合わせ相互作用の全体的な大きさを評価するために使用する。Loewe 体積は、表現型活性の相乗的増加（正の Loewe 体積）と相乗的拮抗作用（負の Loewe 体積）を区別する際に有用である。現在のデータセットのように、拮抗作用が観察される場合、Loewe 体積は、拮抗作用と特定の薬物標的活性または細胞遺伝子型との間に任意の相関があるかを調査するために評価する。このモデルは、相加性を、組み合わせ用量マトリックス表面がそれ自体と交差するいずれかの薬物と区別できない、非相乗的組み合わせ相互作用として定義する。

10

【0198】

相加性の計算は、 $(X / X_I) + (Y / Y_I) = 1$ を満たす I_{Loewe} であり、式中、 X_I および Y_I は、観察された組み合わせ効果 I の単剤有効濃度である。例えば、50% 阻害が $1 \mu M$ の薬物 A または $1 \mu M$ の薬物 B によって別々に達成される場合、 $0.5 \mu M$ の A と $0.5 \mu M$ の B との組み合わせも 50% 阻害するはずである。

【0199】

Loewe 相加性を超過して観察される活性は、相乗的相互作用を特定する。本分析について、経験的に導出された組み合わせマトリックスを、実験的に収集された単剤用量応答曲線から構築されたそれらのそれぞれの Loewe 相加性モデルと比較した。用量応答マトリックスにわたるこの過剰な相加性の合計は、Loewe 体積と呼ばれる。正の Loewe 体積は、相乗効果を示し、負の Loewe 体積は、拮抗作用を示す（図 2）。上記のように、相乗効果スコアは、正のゲート値であり、潜在的な拮抗作用を測定するために使用することはできない。

20

【0200】

実施例 1：単剤評価

乳、卵巣、前立腺肉腫、および頭頸部癌細胞を含む 10 個の癌細胞株の各々における SRA737 および 4 つの PARP 阻害剤の単剤活性を評価した（図 3～9）。調査された 10 個の癌細胞株は、A673、B-474、CAL-27、DU-145、MDA-MB-231、OVCAR-3、OVCAR-5、PC-3、HT-29、および SK-BR-3 であった。細胞株を、72 時間の治療スケジュールでスクリーニングした。細胞生存率を、ATP 監視発光検出アッセイ（ATPLite（商標））を使用する ATP 代謝の検出によって測定した。G150、IC50、観察された最大応答（最大応答）を計算した（図 5）。

30

【0201】

単剤として、SRA737 は、10 個の癌細胞株のうちの 8 つにおいて活性を示した。SRA737 は、2 つの最も反応性である細胞株においてわずかに細胞毒性であり、残りの 6 つにおいて細胞増殖抑制性であった。OVCAR-5 および SK-BR-3 細胞は、SRA737 に対して最も高い感受性を示した。HT-29、DU145、A673、および OVCAR-3 細胞は、SRA737 に対して中程度の感受性を示したが、PC-3、MDA-MB-231、BT-474、および CAL-27 細胞は、最も低い感受性を示した（図 6）。所見は、細胞株 CAL-27、HT-29、および OVCAR-3 についての以前の研究と一貫していた（図 7）。

40

【0202】

試験された 4 つの PARP 阻害剤、BMN 673（タラゾパリブ）、ニラパリブ、オラパリブ、およびルカパリブも、試験された癌細胞株のほとんどにおいて活性を示した。特に、細胞株 A673 および SK-BR-3 は、PARP 阻害に対して一貫して感受性であった（図 8 および 9）。

【0203】

実施例 2：組み合わせ評価

細胞株を、 10×10 組み合わせマトリックスを使用し、72 時間の治療時間の同時治

50

療で、エンドポイントとして A T P l i t e (商標) を使用してスクリーニングした。相乗効果スコアおよび L o e w e 体積を、上記のように計算した(図 10 ~ 23)。

【0204】

S R A 7 3 7 は、 P A R P 阻害剤との相乗的相互作用を示した。最も強力な相乗効果および最も大きな活性の幅は、単剤 P A R P 阻害に非感受性であった細胞株を含む、10個の細胞株のうちの8つにおいて、B M N 6 7 3 (タラゾパリブ) で観察された(図 10 ~ 13)。より低い相乗効果スコアは、B M N 7 6 3 と比較して低かったが、相乗効果は、ニラパリブ、オラパリブ、およびルカパリブとの組み合わせでも観察された。C A L - 2 7 および O V C A R - 3 細胞株におけるオラパリブとの相乗的相互作用結果は、以前の研究と一貫していた(図 23)。

10

【0205】

実施例 3 : C h k 1 阻害剤の組み合わせ評価

構造的に異なる C h k 1 阻害剤と P A R P 阻害剤との相乗的活性は、上記のような10個の癌細胞株(A 6 7 3、B - 4 7 4、C A L - 2 7、D U - 1 4 5、M D A - M B - 2 3 1、O V C A R - 3、O V C A R - 5、P C - 3、およびS K - B R - 3)における個々の C h k 1 阻害剤の単剤活性を評価し、続いて各 C h k 1 阻害剤と4つの P A R P 阻害剤: B M N 6 7 3 (タラゾパリブ)、ニラパリブ、オラパリブ、およびルカパリブの各々との組み合わせ活性を評価することによって確認する。相乗効果スコア分析および L o e w e 体積スコア分析は、上記のように行う。構造的に異なる C h k 1 阻害剤には、これらに限定されないが、S R A 7 3 7、プレキサセルチブ(L Y 2 6 0 6 3 6 8)、P F - 4 7 7 7 3 6、A Z D 7 7 6 2、ラブセルチブ(L Y 2 6 0 3 6 1 8)、M K - 8 7 7 6 (S C H 9 0 0 7 7 6)、C H I R - 1 2 4、S A R - 0 2 0 1 0 6、またはC C T 2 4 5 7 3 7 が含まれる。

20

【0206】

実施例 4 : ヒトにおける腫瘍成長を治療する組み合わせ方法

腫瘍を有するヒト対象は、腫瘍成長の低減をもたらす C h k 1 阻害剤と P A R P 阻害剤との組み合わせで治療される。

【0207】

治療が必要な対象は、選択または特定される。対象の特定は、臨床環境で行うことができる。対象は、癌に起因する腫瘍を有し、例えば、対象は、膀胱癌、乳癌、結腸直腸癌、食道癌、胃癌、頭頸部癌、肝細胞癌、白血病、肺癌、リンパ腫、中皮腫、黒色腫、骨髄腫、卵巣癌、前立腺癌、腋窩癌、腎細胞癌、小細胞肺癌、または頭頸部の扁平上皮癌を有する。

30

【0208】

ゼロ時間で、C h k 1 阻害剤および P A R P 阻害剤の各々の適切な第1の用量は、別々または組み合わせのいずれかで、対象に投与される。P A R P 阻害剤は、例えば、オラパリブ、ルカパリブ、ベリパリブ、ニラパリブ、イニパリブ、タラゾパリブ、ベリパリブ、フルゾパリブ、B G B - 2 9 0、C E P - 9 7 2 2、B S I - 2 0 1、E Z 4 4 9、P F - 0 1 3 6 7 3 3 8、A Z D 2 2 8 1、I N O - 1 0 0 1、M K - 4 8 2 7、S C 1 0 9 1 4、または3-アミノベンズアミンである。C h k 1 阻害剤は、例えば、S R A 7 3 7、プレキサセルチブ(L Y 2 6 0 6 3 6 8)、P F - 4 7 7 7 3 6、A Z D 7 7 6 2、ラブセルチブ(L Y 2 6 0 3 6 1 8)、M K - 8 7 7 6 (S C H 9 0 0 7 7 6)、C H I R - 1 2 4、S A R - 0 2 0 1 0 6、またはC C T 2 4 5 7 3 7 である。C h k 1 阻害剤および P A R P 阻害剤は、本明細書に記載されるように配合される。

40

【0209】

第1の用量後の一定期間後、対象の状態を、例えば、腫瘍成長を測定することにより評価する。この測定は、細胞におけるマーカー遺伝子の発現、細胞における C h k 1 活性の阻害、および細胞における P A R P 活性の阻害の測定を伴う場合がある。他の関連臨床エンドポイントも、本明細書に記載されるように測定する。

【0210】

50

用量の回数および強度は、対象の必要性に応じて調整する。

【0211】

治療後、対象の腫瘍成長速度は、治療前の既存の速度と比較して、または同様に罹患しているが治療されていない対象において測定された速度と比較して低下する。

【0212】

本発明は、好ましい実施形態および様々な代替実施形態を参照して具体的に示され、説明されたが、本発明の精神および範囲から逸脱することなく、形態および詳細の様々な変更を行うことができることが当業者によって理解される。

【0213】

本明細書の本文内で引用される全ての参考文献、発行された特許、および特許出願は、
全ての目的のために、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

引用文献

T. E. Creighton, Proteins: Structures and Molecular Properties (W. H. Freeman and Company, 1993)

A. L. Lehninger, Biochemistry (Worth Publishers, Inc., current addition)

Sambrook, et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual (2nd Edition, 1989)

Methods In Enzymology (S. Colowick and N. Kaplan eds., Academic Press, Inc.)

Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (Easton, Pennsylvania: Mack Publishing Company, 1990)

Carey and Sundberg Advanced Organic Chemistry 3rd Ed. (Plenum Press) Vols A and B (1992)

米国特許第5,145,684号

米国特許第4,107,288号

Monga SP, Wadleigh R, Sharma A, et al. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. Am. J. Clin. Oncol. 2000; 23(4): 386-392

Mary M. Tomayko C., Patrick Reynolds, 1989. Determination of subcutaneous tumor size in athymic (nude) mice. Cancer Chemotherapy and Pharmacology, Volume 24, Issue 3, pp 148-154

E Richtig, G Langmann, K Mullner, G Richtig and J Smolle, 2004. Calculated tumour volume as a prognostic parameter for survival in choroidal melanomas. Eye (2004) 18, 619-623

Jensen et al. BMC Medical Imaging 2008; 8: 16
Tomayko et al. Cancer Chemotherapy and Pharmacology September 1989, Volume 24, Issue 3, pp 148-154

Faustino-Rocha et al. Lab Anim (NY). 2013 Jun; 42(6): 217-24

10

20

30

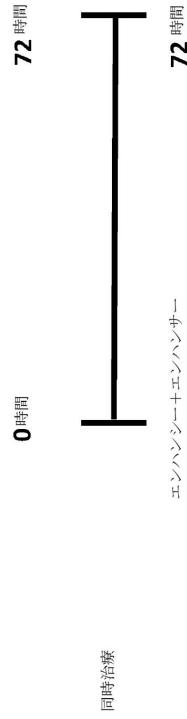
40

50

【図面】

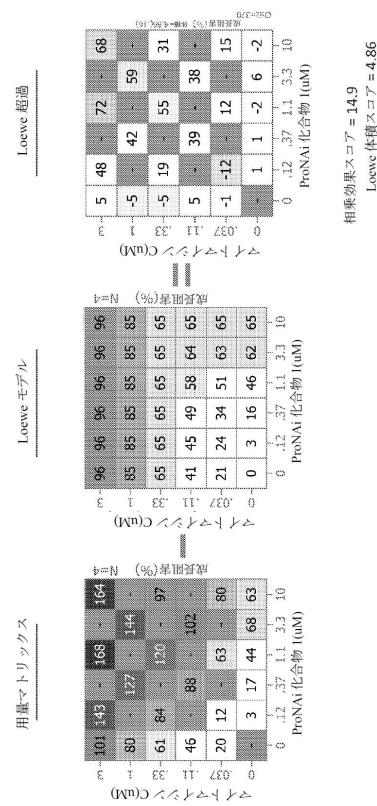
【図 1】

【図 1】



【図 2】

【図 2】



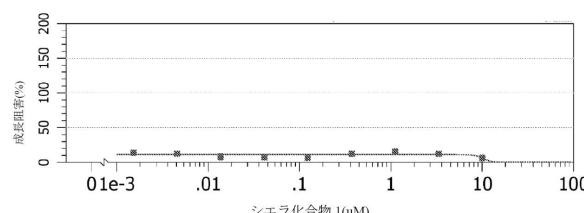
10

20

30

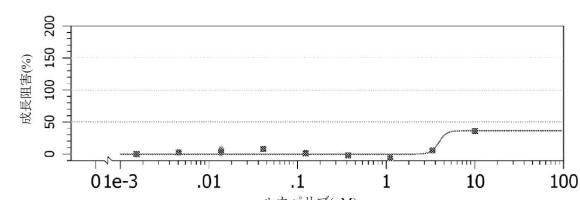
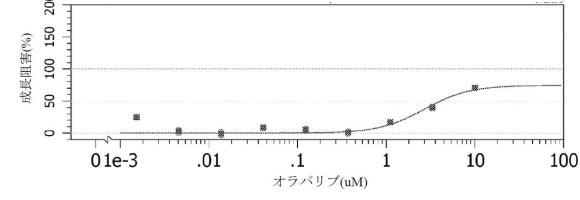
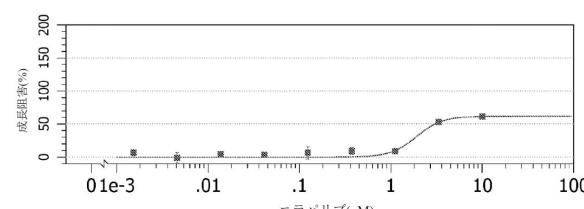
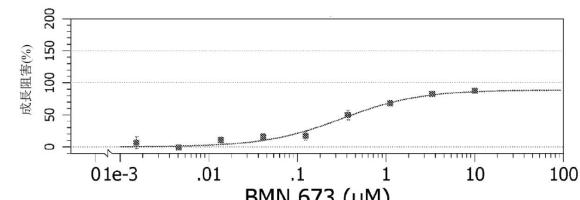
【図 3 - 1】

【図 3】

CAL-27

【図 3 - 2】

【図 3】(続き)

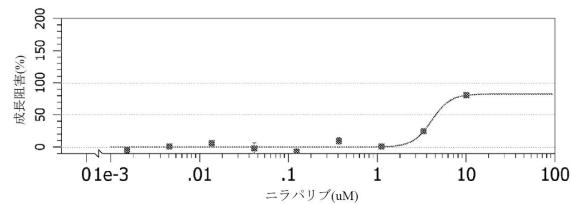
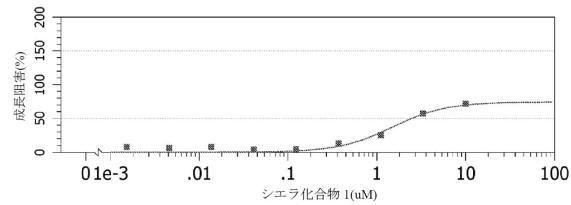
CAL-27

40

50

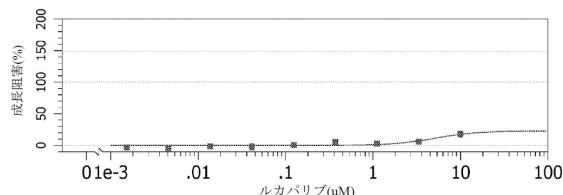
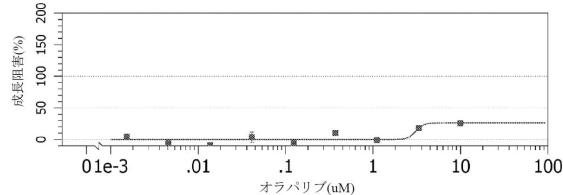
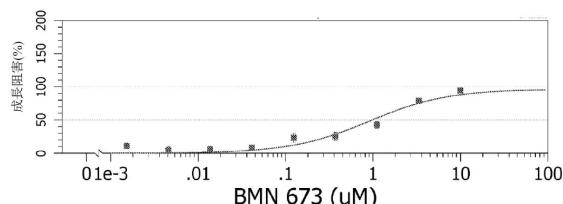
【図3-3】

【図3】(続き)

DU-145

【図3-4】

【図3】(続き)

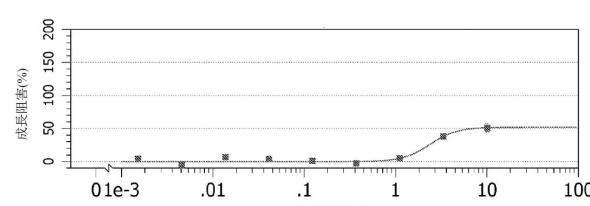
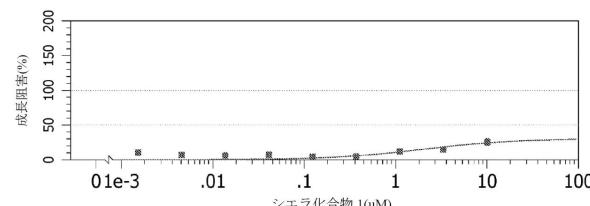
DU-145

10

20

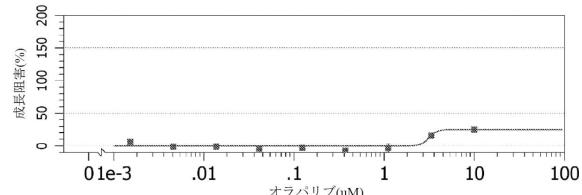
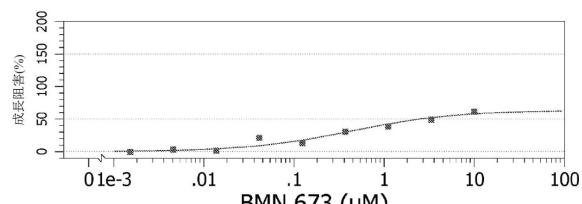
【図3-5】

【図3】(続き)

PC-3

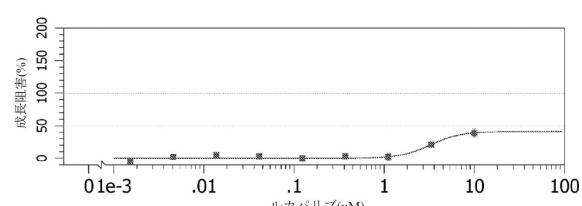
【図3-6】

【図3】(続き)

PC-3

30

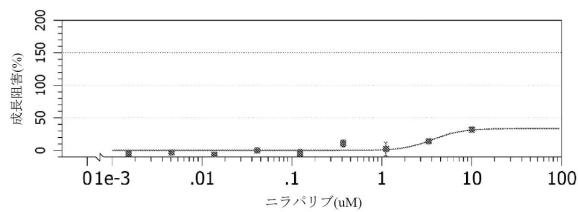
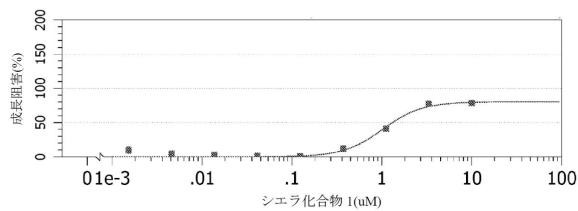
40



50

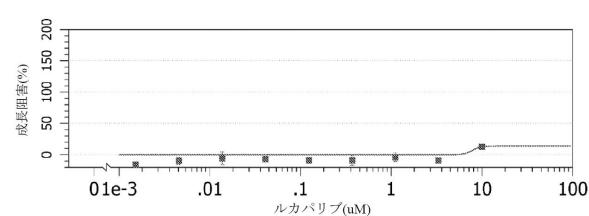
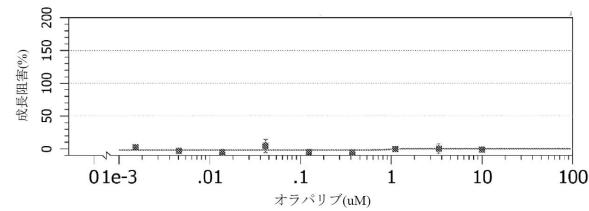
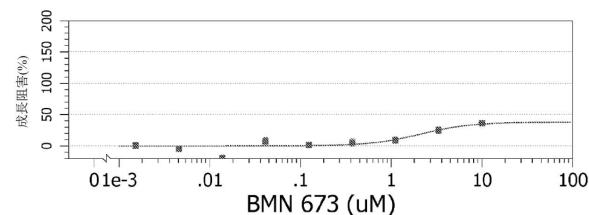
【図 3 - 7】

【図3】(続き)

HT-29

【図 3 - 8】

【図3】(続き)

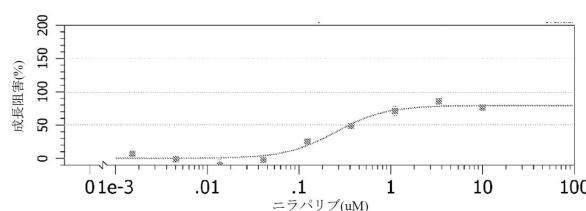
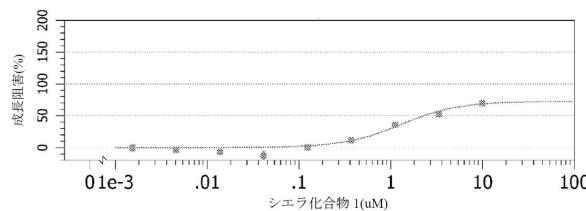
HT-29

10

20

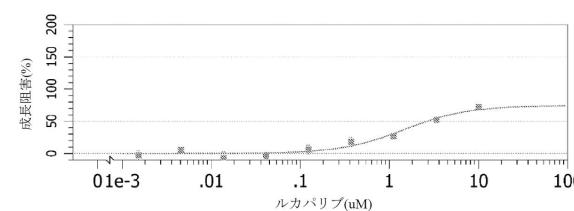
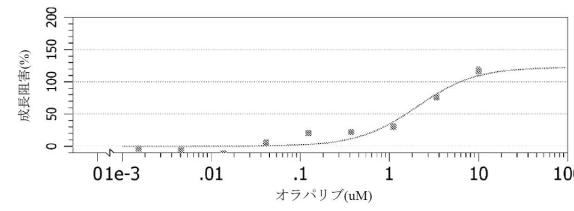
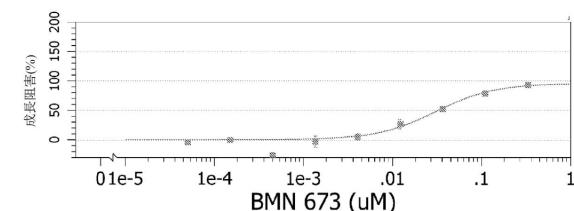
【図 3 - 9】

【図3】(続き)

A673

【図 3 - 10】

【図3】(続き)

A673

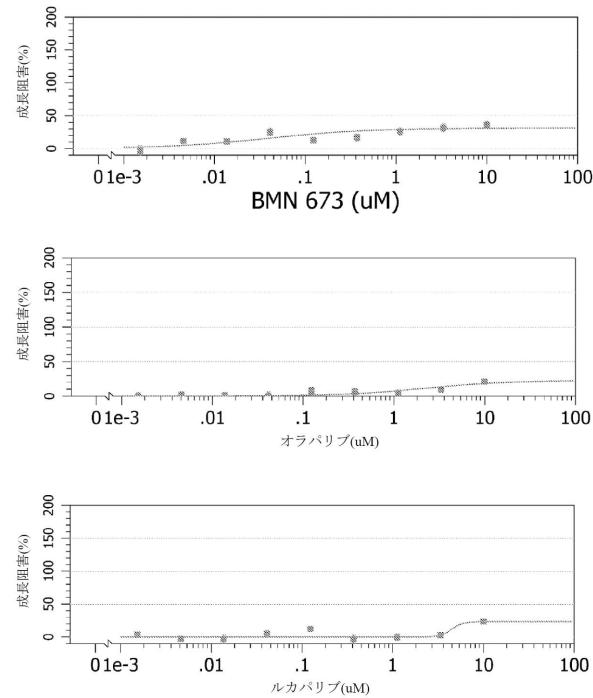
30

40

50

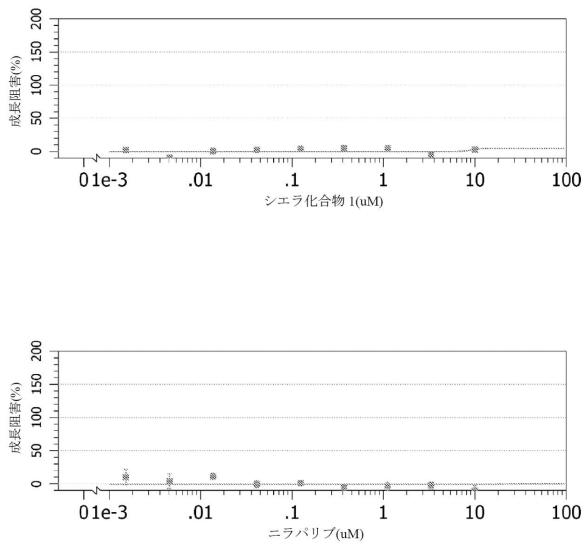
【図 4 - 1】

【図4】(続き)

MDA-MB-231

【図 4 - 2】

【図4】

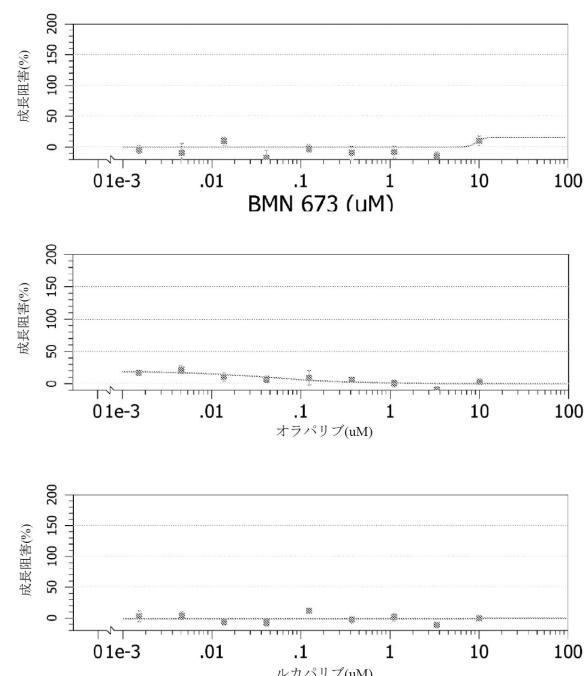
BT-474

10

20

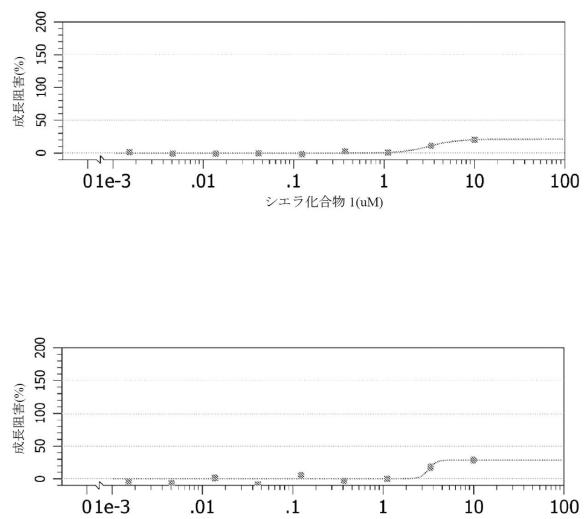
【図 4 - 3】

【図4】(続き)

BT-474

【図 4 - 4】

【図4】(続き)

MDA-MB-231

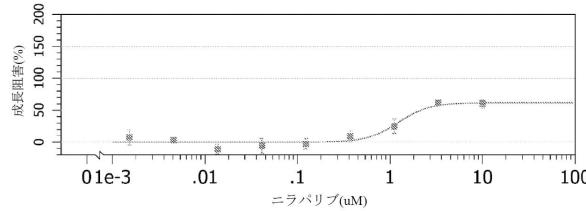
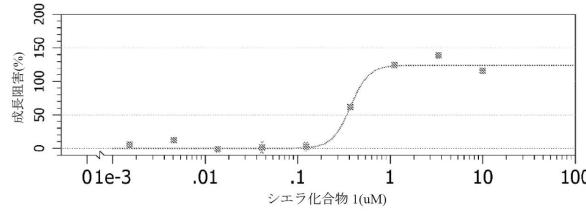
30

40

50

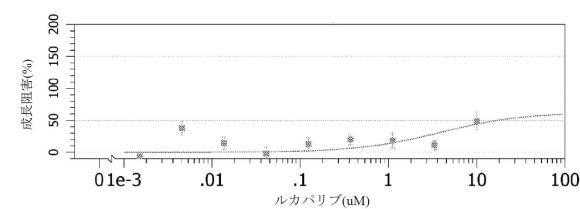
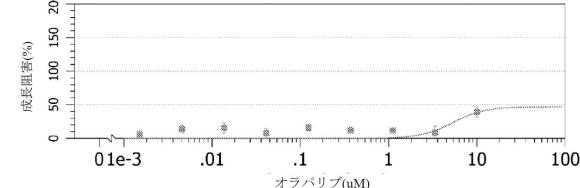
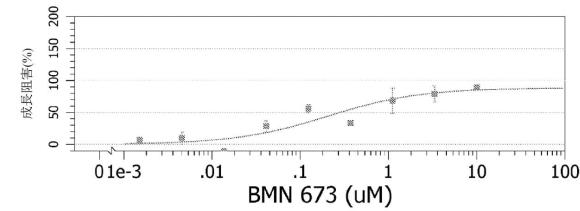
【図 4 - 5】

【図 4】(続き)

SK-BR-3

【図 4 - 6】

【図 4】(続き)

SK-BR-3

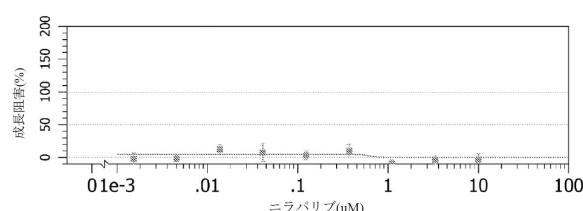
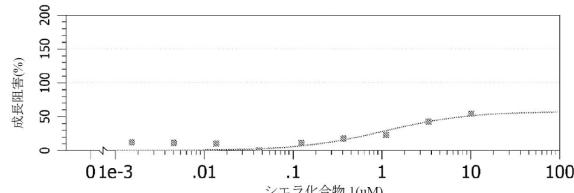
10

20

30

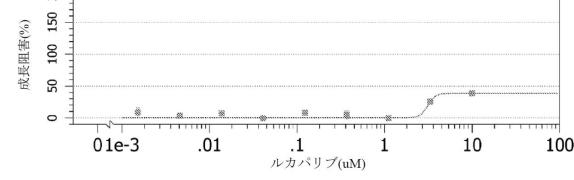
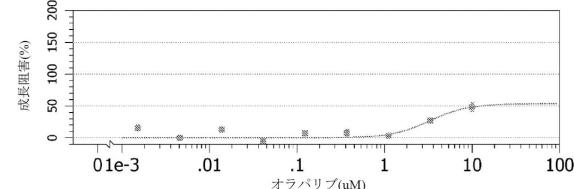
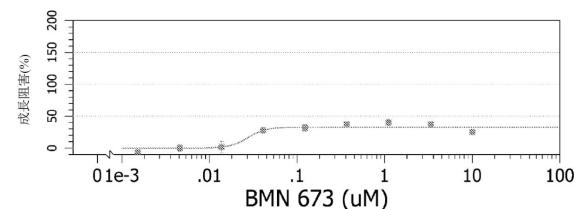
【図 4 - 7】

【図 4】(続き)

OVCAR-3

【図 4 - 8】

【図 4】(続き)

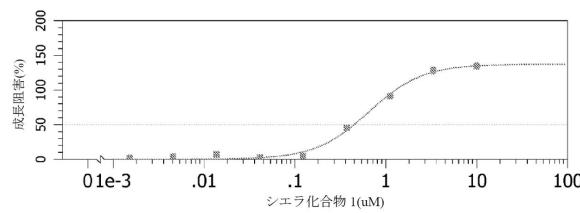
OVCAR-3

40

50

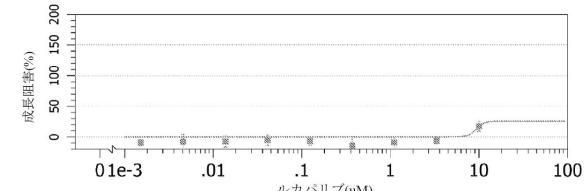
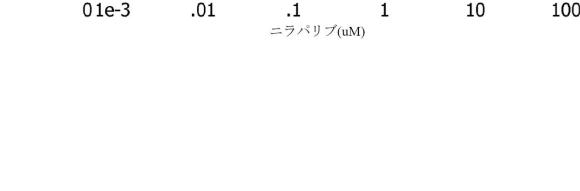
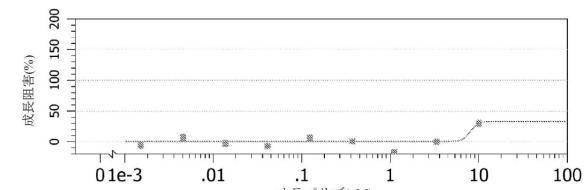
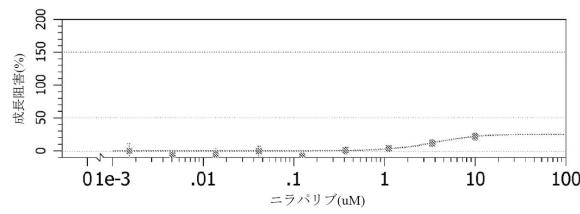
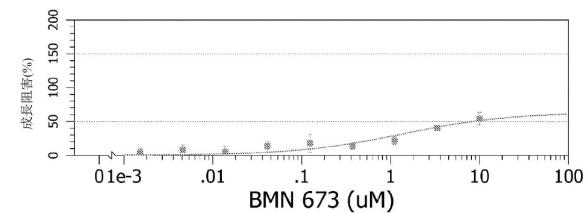
【図 4 - 9】

【図 4】(続き)

OVCAR-5

【図 4 - 10】

【図 4】(続き)

OVCAR-5

【図 5】

【図 5】

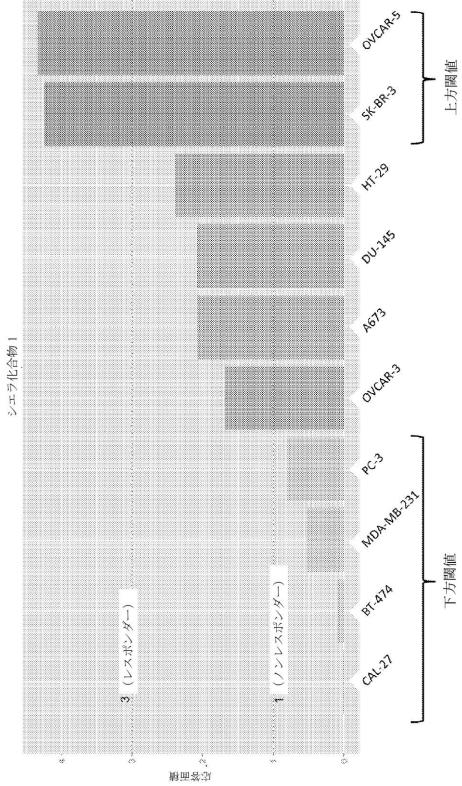
		MDA-MB-231						OVCAR-3						OVCAR-5						PC-3						SK-BR-3					
		A673		BT-474		CAL-27		DU-145		HT-29		MDA-MB-231		OVCAR-3		OVCAR-5		PC-3		SK-BR-3											
EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)	EC50 (uM)	IC50 (uM)				
BMN 673	0.03	9.37	0.32	0.91	2.13	0.04	0.03	1.38	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.44	0.21	1.23										
ニラバリブ	0.25	19.99	1.90	4.10	3.69	3.18	0.63	3.57	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	2.38	1.23											
オラバリブ	2.03	0.05	2.68	3.07	0.89	2.20	3.28	8.01	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	3.15	2.36											
ルカバリブ	1.46	9.00	3.92	5.20	7.82	4.47	3.11	9.32	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.25	3.94											
SRA737	1.29	9.20	10.22	1.49	1.02	3.23	1.07	0.65	2.05	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37	0.37											

注記：値の下注は、5.0%成長阻害が達成されたことを示す。

%)

【図 6】

【図 6】



10

20

30

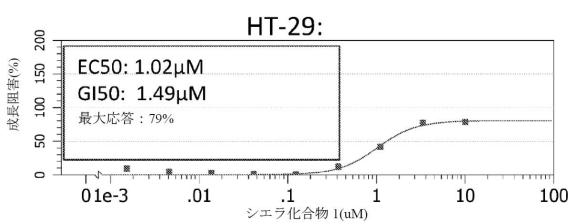
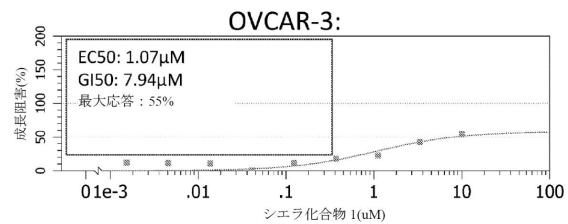
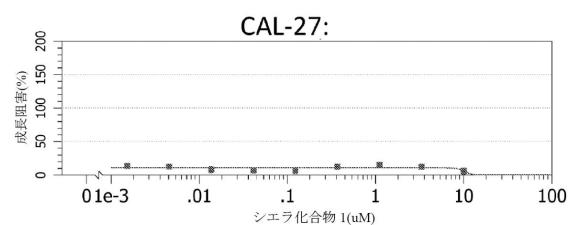
40

50

【図 7 - 1】

【図 7】

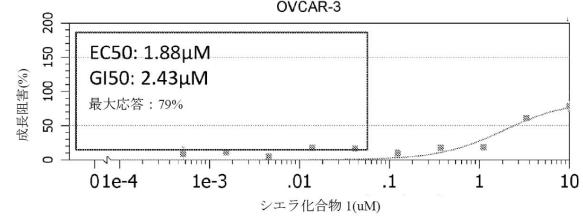
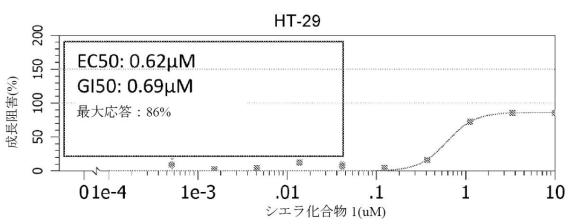
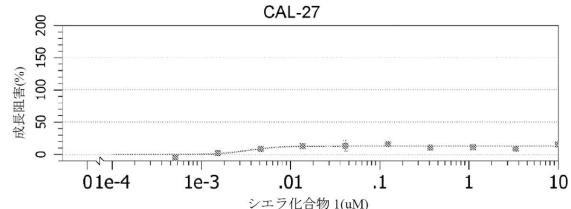
現在の研究:



【図 7 - 2】

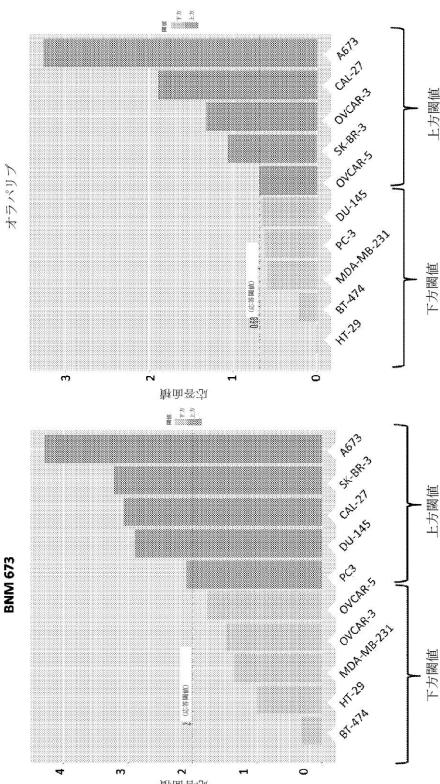
【図 7】(続き)

以前の研究:



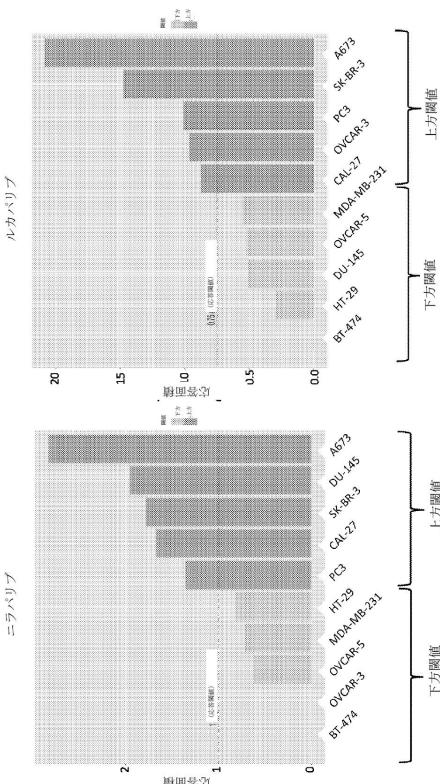
【図 8 - 1】

【図 8】



【図 8 - 2】

【図 8】(続き)



10

20

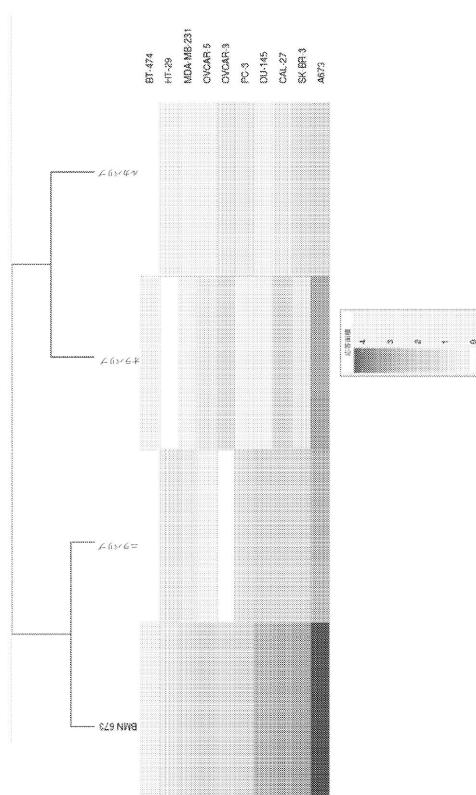
30

40

50

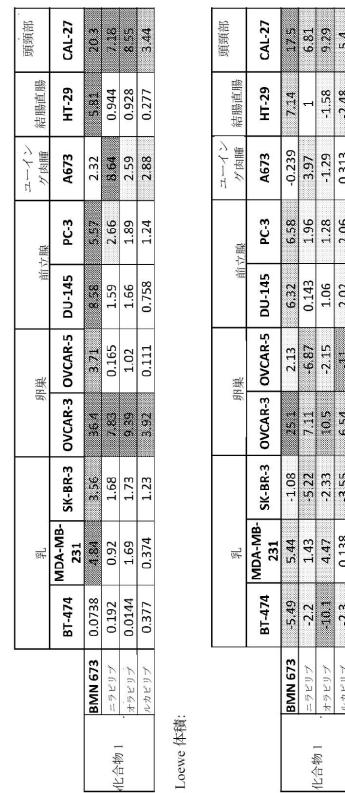
【図 9】

【図 9】



【図 10】

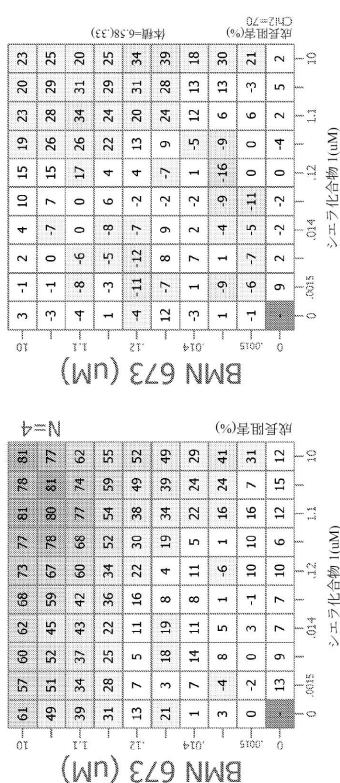
【図 10】



【図 11-1】

【図 11】

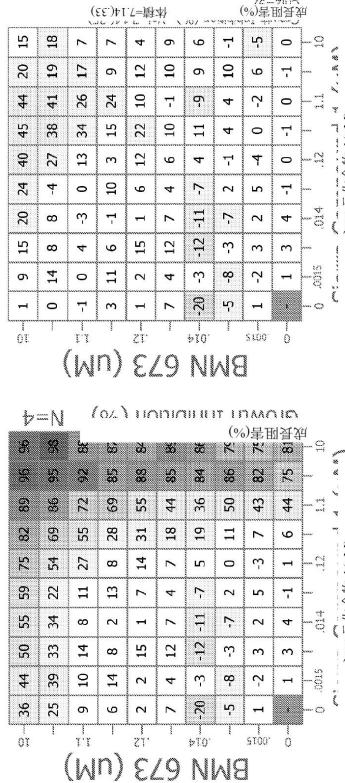
PC-3:



【図 11-2】

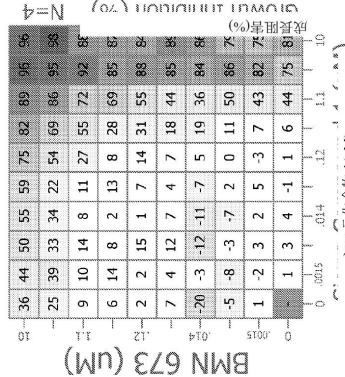
【図 11】(続き)

相乗効果スコア:



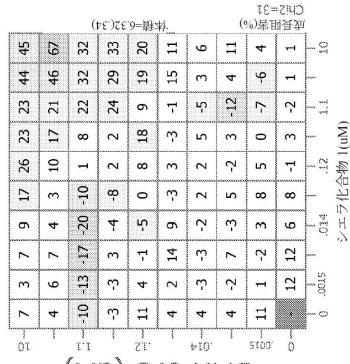
HT-29:

:



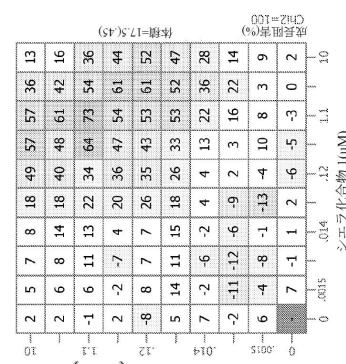
【図 1-1-3】

【図11】(続き)



【図 1.1 - 4】

【図11】(続き)

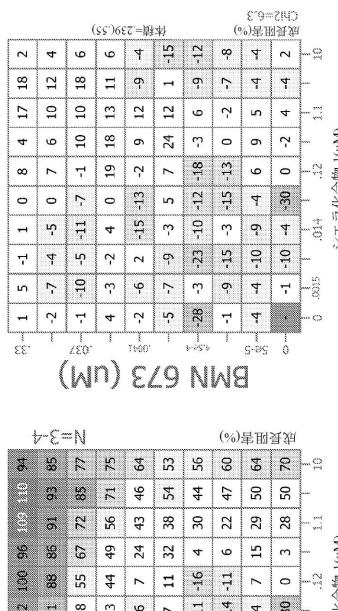


DU-145:

CAL-27:

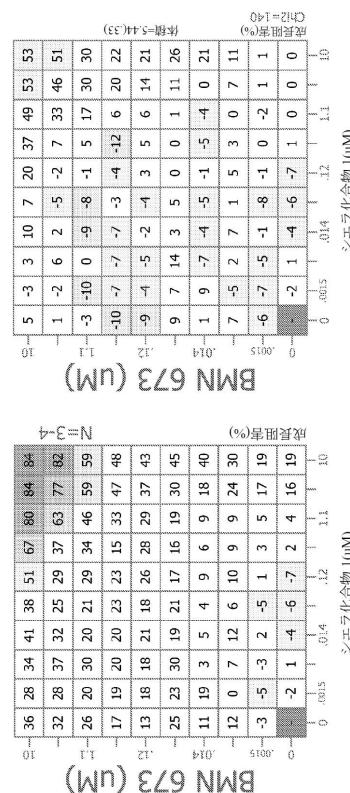
【図 1.2 - 1】

【図12】



【図 12-2】

【図12】(続き)



MDA-MB-231:

A673:

10

20

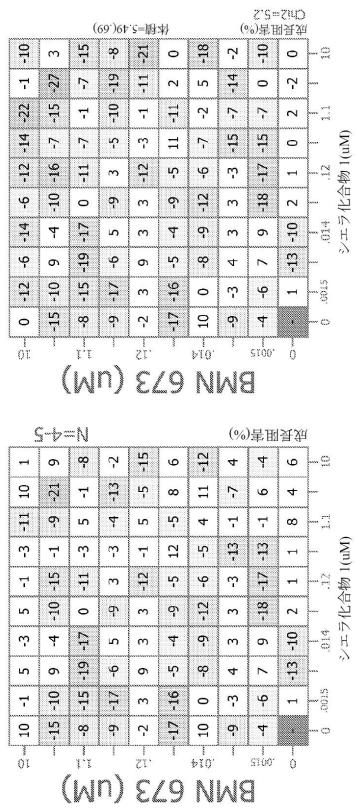
30

40

50

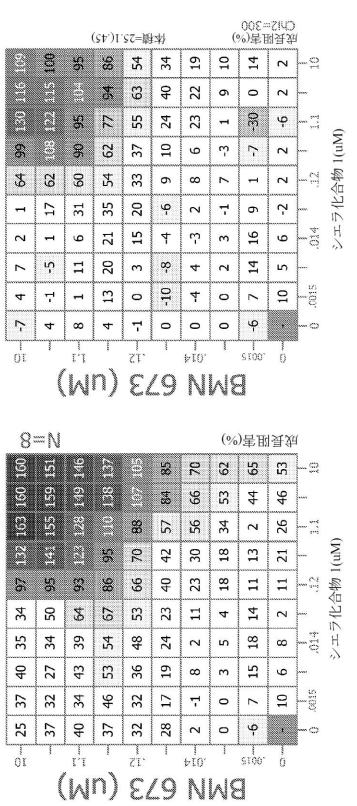
【図 1-2-3】

【図12】(続き)



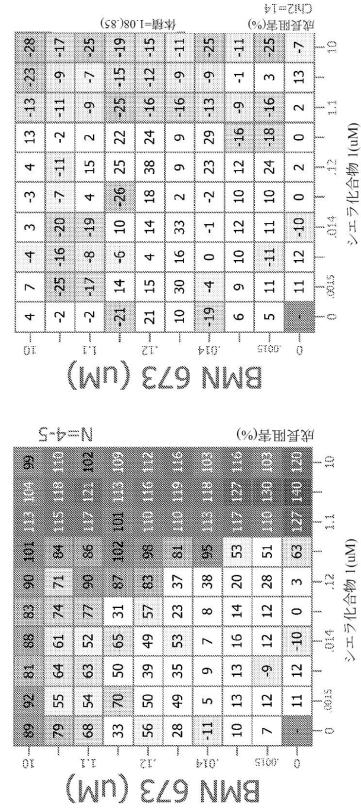
【図 1.3 - 1】

【図13】



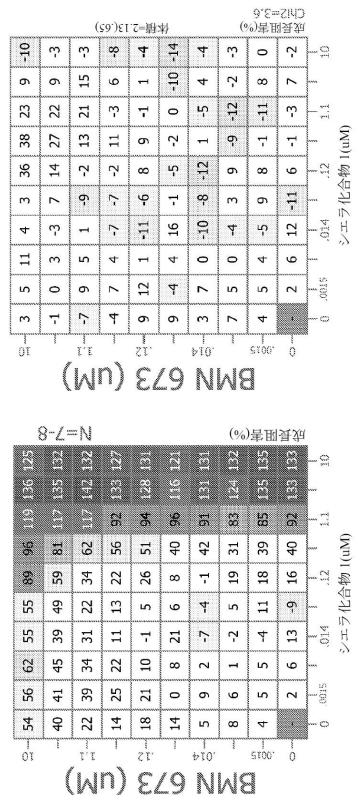
【図12-4】

【図12】(続き)



【図 13-2】

【図13】(続き)



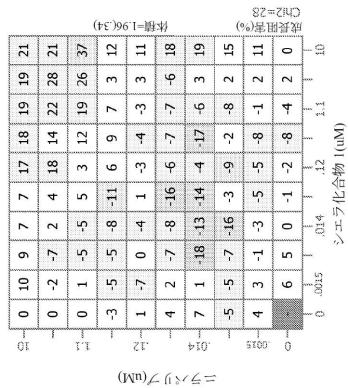
OVCAR-3:

OVCAR-5:

【図 14-1】

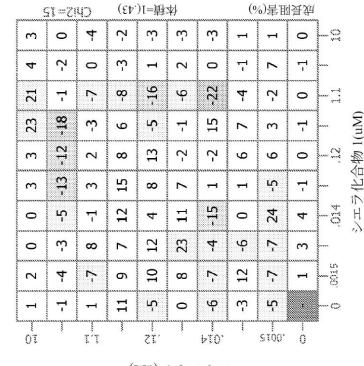
【図 14】

PC-3:



【図 14-2】

【図 14】(続き)



2.66

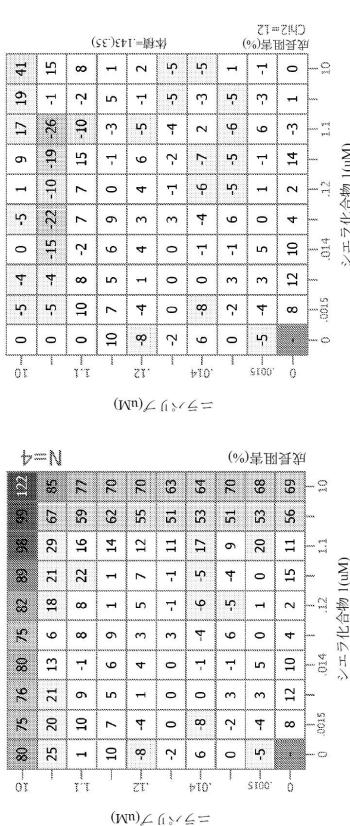
HT-29:

2.66

【図 14-3】

【図 14】(続き)

DU-145:



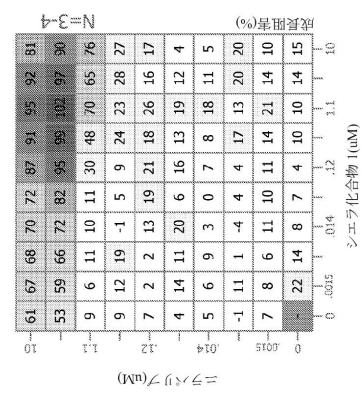
1.59

【図 14-4】

【図 14】(続き)



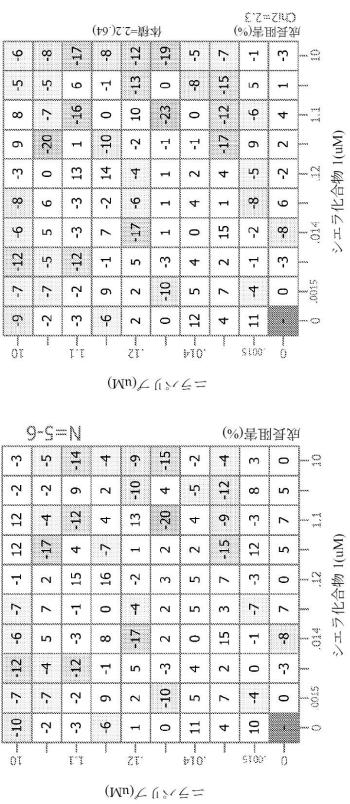
CAL-27:



7.18

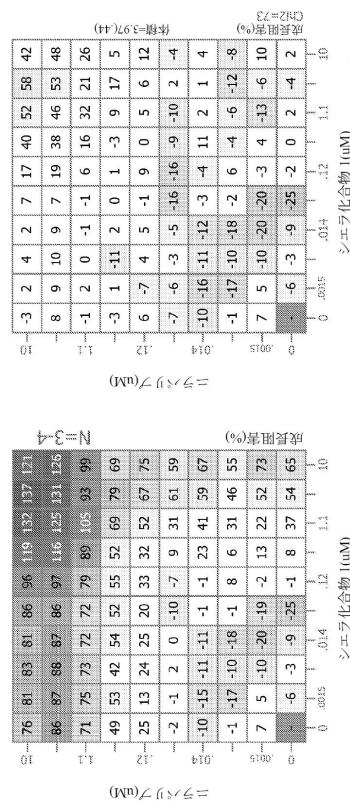
【図 15 - 1】

【図 15】

BT-474:

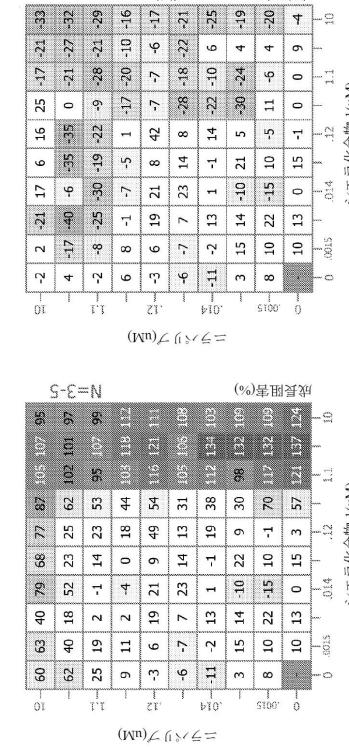
【図 15 - 2】

【図 15】(続き)

**MDA-MB-231:****8.64**

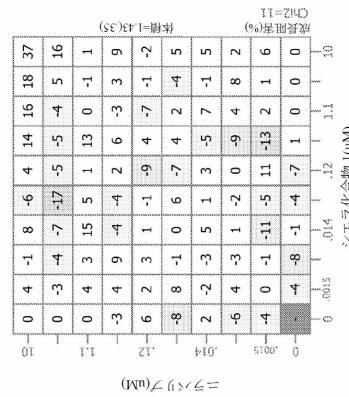
【図 15 - 3】

【図 15】(続き)

**SK-BR-3:****0.19**

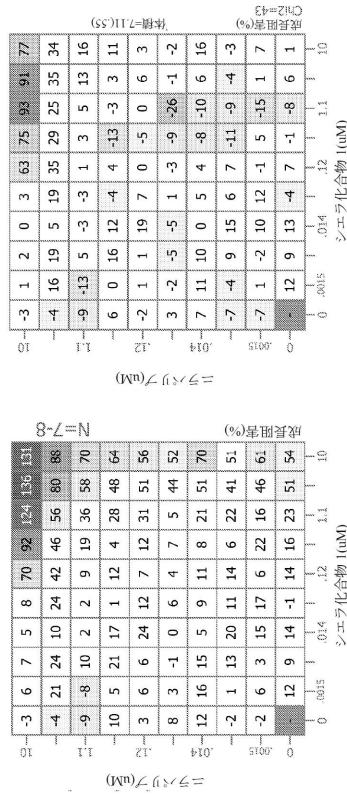
【図 15 - 4】

【図 15】(続き)

**MDA-MB-231:****0.92**

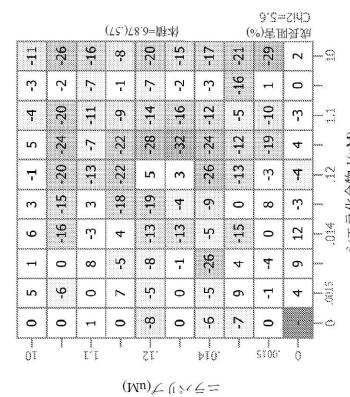
【図 16-1】

【図 16】

OVCAR-3:

【図 16-2】

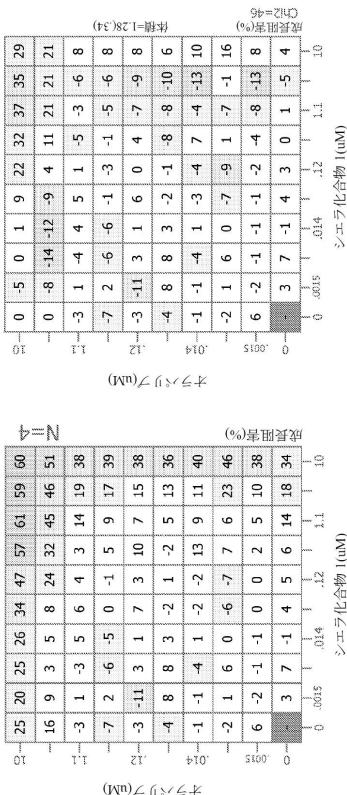
【図 16】(続き)



0.17

【図 17-1】

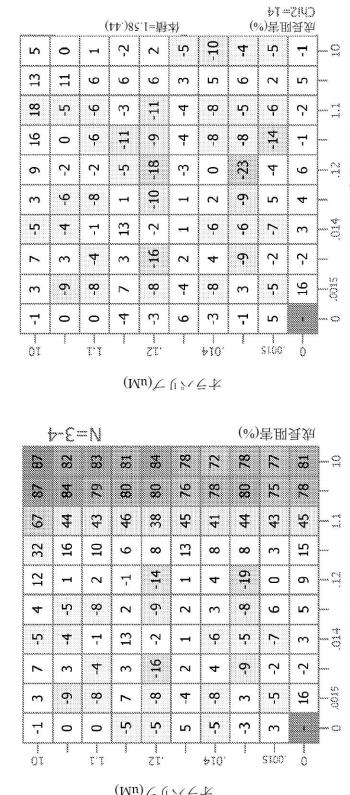
【図 17】

PC-3:

1.89

【図 17-2】

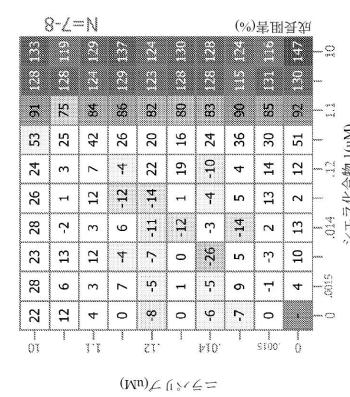
【図 17】(続き)



0.93

OVCAR-5:

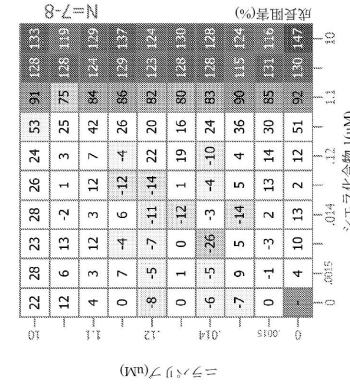
7.83



0.0015

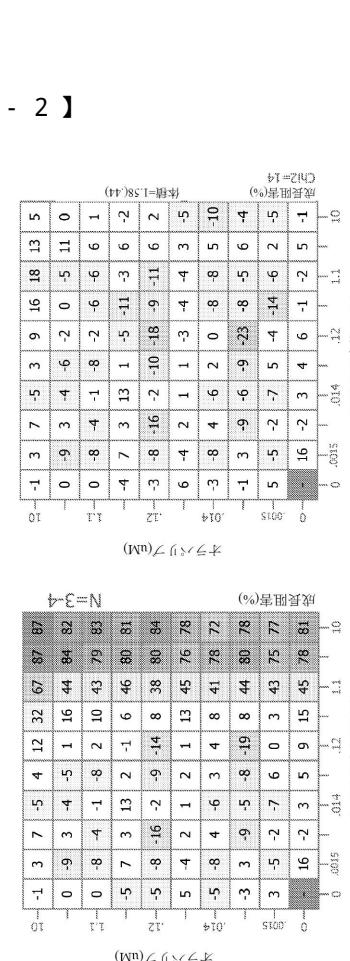
HT-29:

1.89



0.0015

-11

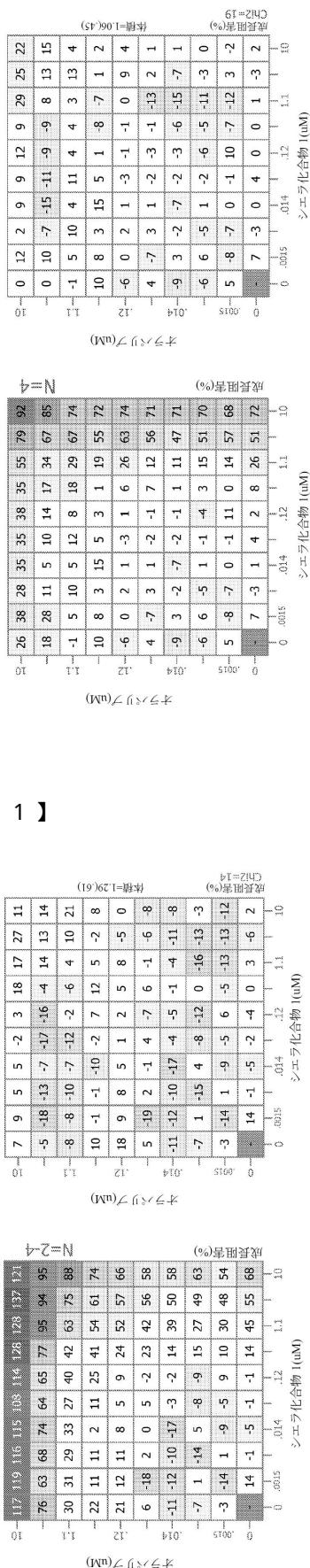


0.0015

【図 17 - 3】

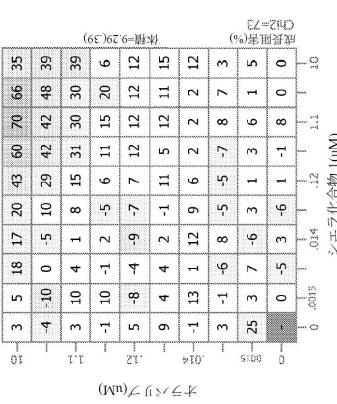
【図 17】(続き)

DU-145:



【図 17 - 4】

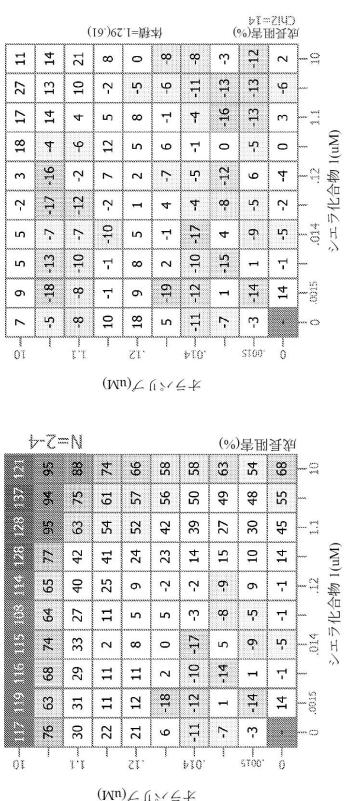
【図 17】(続き)



【図 18 - 1】

【図 18】

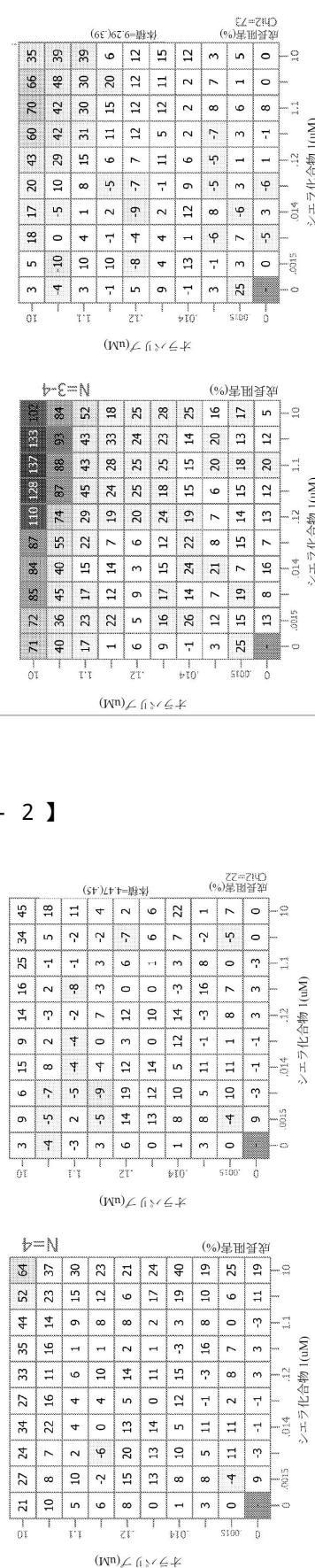
A673:



【図 18 - 2】

【図 18】(続き)

MDA-MB-231:



1.66

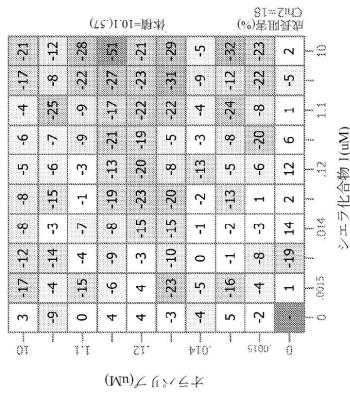
CAI-27:

8.55

2.59

【図 18-3】

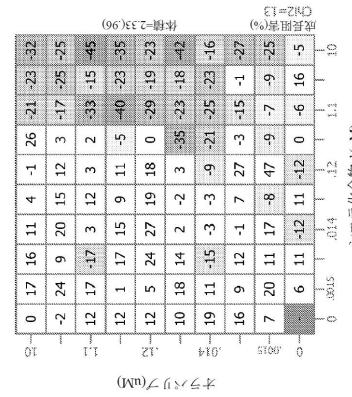
【図18】(続き)



BT-474:

【図 18-4】

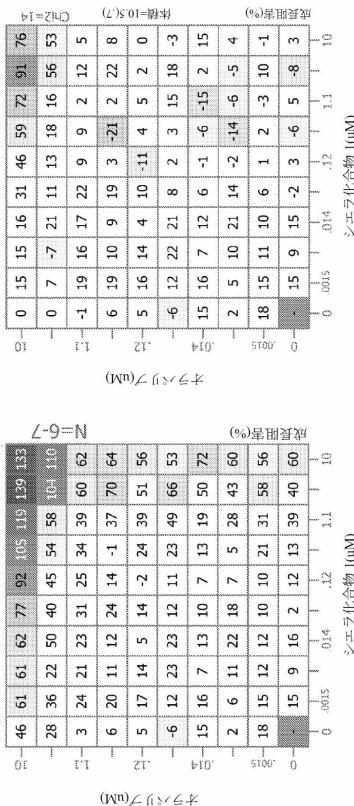
【図18】(続き)



172

【図 19-1】

【図19】

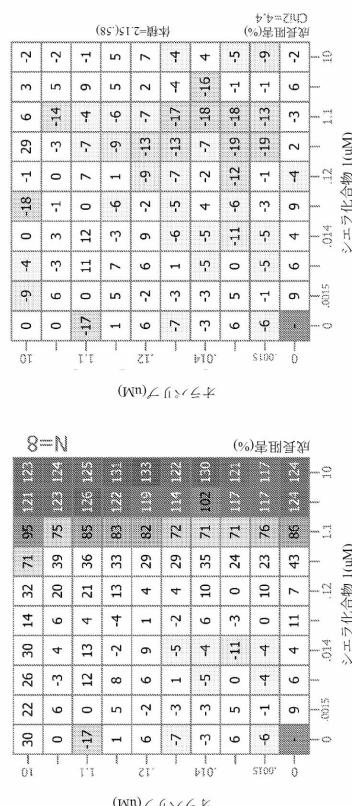


OVCAR-3:

9.39

【図 19-2】

【図1.9】(續)



3

OVCAR-5:

40

10

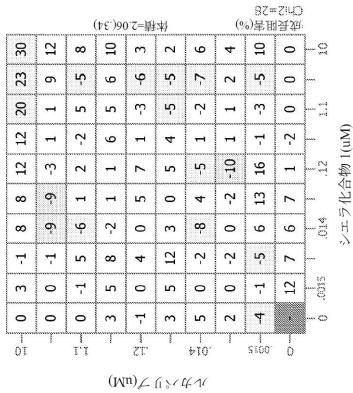
20

30

50

【図20-1】

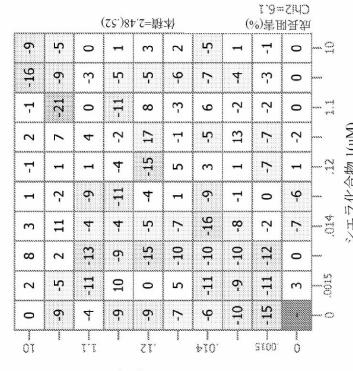
【図20】



PC-3:

【図20-2】

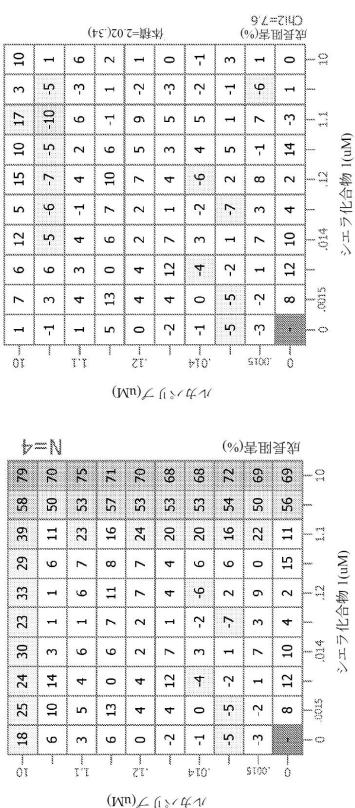
【図20】(続き)



20

【図20-3】

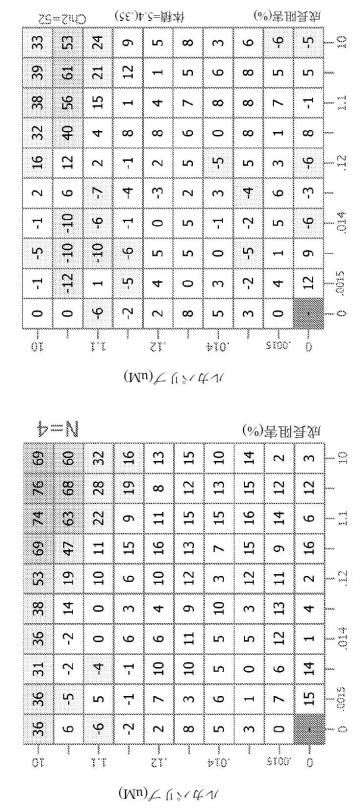
【図20】(続き)



DU-145:

【図20-4】

【図20】(続き)



1.24

HT-29:

10

20

30

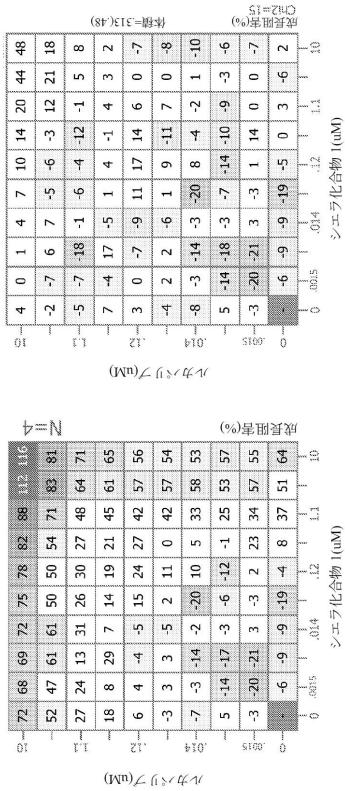
40

50

【図 2 1 - 1】

【図 2 1】

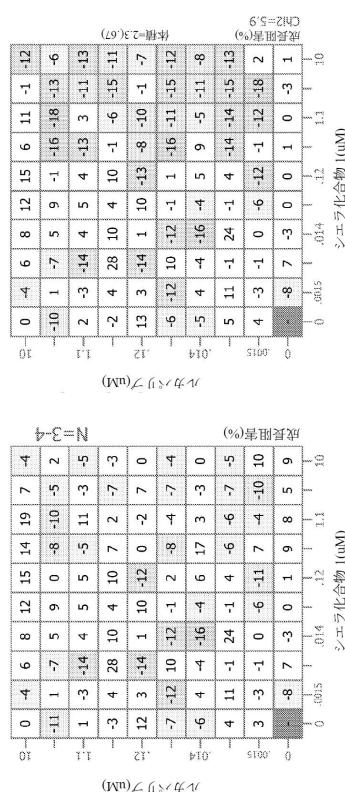
A673:



【図 2 1 - 3】

【図 2 1】(続き)

BT-474:

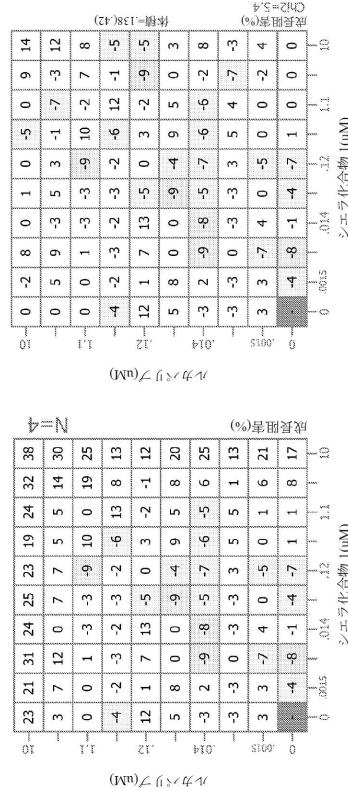


2.88

【図 2 1 - 2】

【図 2 1】(続き)

MDA-MB-231:

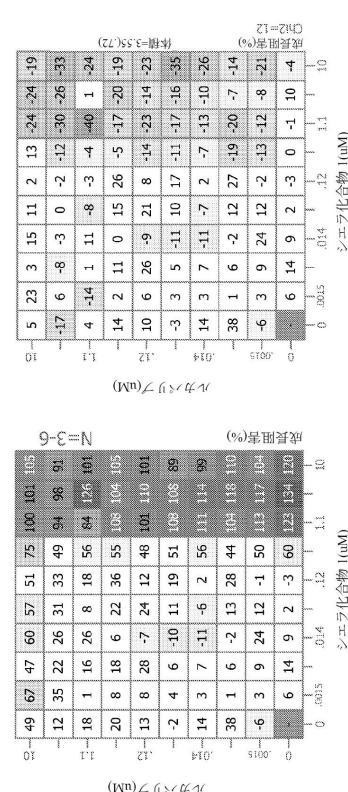


0.37

【図 2 1 - 4】

【図 2 1】(続き)

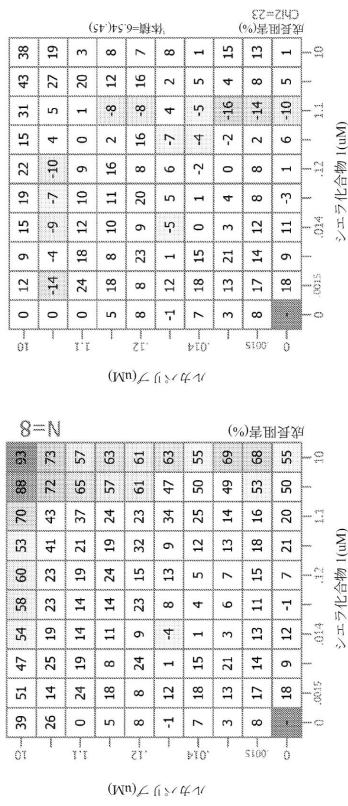
SK-BR-3:



1.23

【図 2 2 - 1】

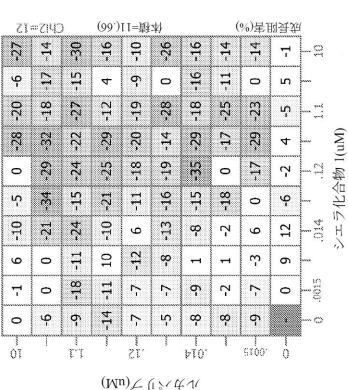
【図 2 2】

OVCAR-3:

3.92

【図 2 2 - 2】

【図 2 2】(続き)



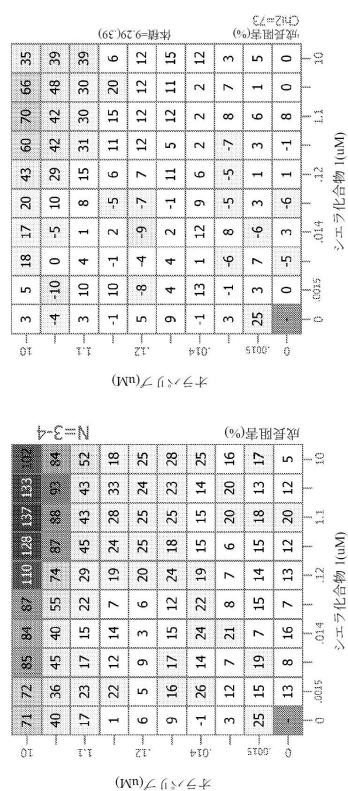
0.11

【図 2 3 - 1】

【図 2 3】

CAL-27:

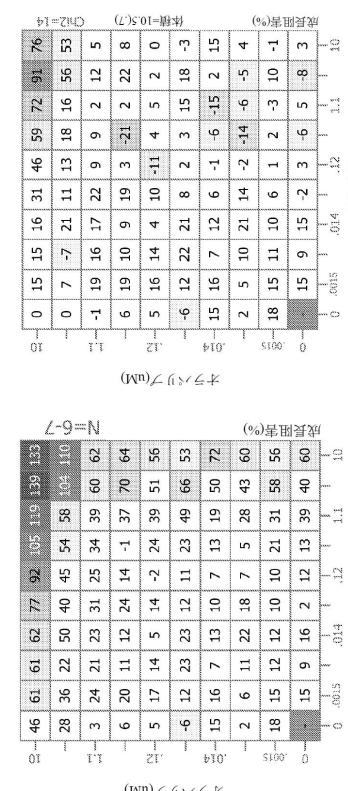
現在の研究:



8.55

【図 2 3 - 2】

【図 2 3】(続き)

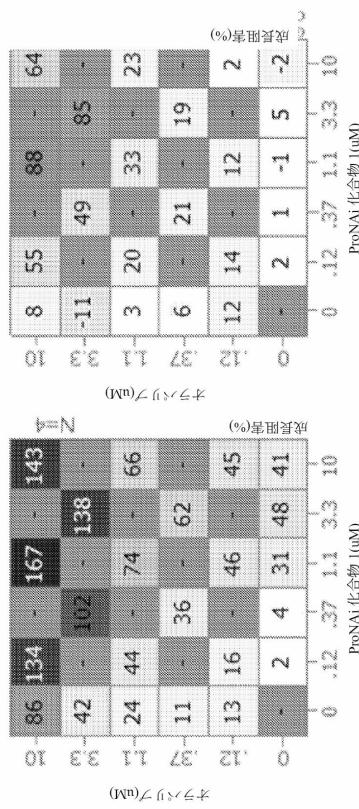


9.39

【図 2 3 - 3】

【図 2 3】 (続き)

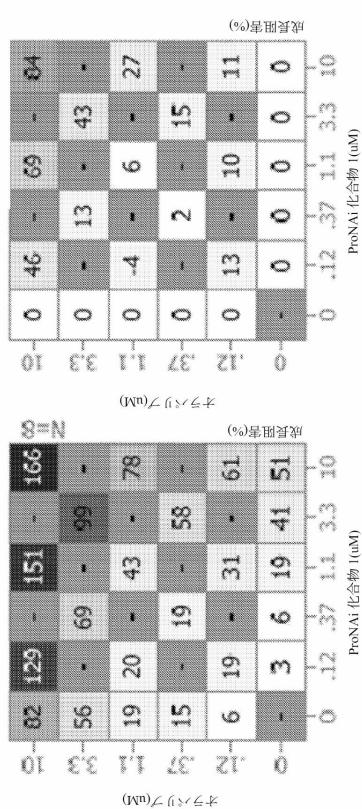
以前の研究:

CAL-27

【図 2 3 - 4】

【図 2 3】 (続き)

以前の研究:

OVCAR-3

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

	F I		
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/5025 (2006.01)	A 6 1 K	31/5025
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/552,364

(32)優先日 平成29年8月30日(2017.8.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/614,268

(32)優先日 平成30年1月5日(2018.1.5)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/650,185

(32)優先日 平成30年3月29日(2018.3.29)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ハシッグ, ク里斯チャン アンドリュー

アメリカ合衆国 ミシガン 48170, ブリマス, コマース センター ドライブ 46701,
シェラ オンコロジー, インコーポレイテッド

(72)発明者 ストラウス, ブライアン ウィリアム

アメリカ合衆国 ミシガン 48170, ブリマス, コマース センター ドライブ 46701,
シェラ オンコロジー, インコーポレイテッド

(72)発明者 ハンセン, ライアン ジェイムズ

アメリカ合衆国 ミシガン 48170, ブリマス, コマース センター ドライブ 46701,
シェラ オンコロジー, インコーポレイテッド

(72)発明者 アンデレス, ケナ リン

アメリカ合衆国 ミシガン 48170, ブリマス, コマース センター ドライブ 46701,
シェラ オンコロジー, インコーポレイテッド

審査官 伊藤 幸司

(56)参考文献 特表2015-520753 (JP, A)

Am J Cancer Res, 2017年03月15日, 7(3), pp.473-483

Mol Pharmacol, 2010年, 78, pp.909-917

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K

A 6 1 P

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)