

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】令和2年10月8日(2020.10.8)

【公表番号】特表2019-533987(P2019-533987A)

【公表日】令和1年11月28日(2019.11.28)

【年通号数】公開・登録公報2019-048

【出願番号】特願2019-511562(P2019-511562)

【国際特許分類】

C 1 2 N	15/63	(2006.01)
A 6 1 K	31/436	(2006.01)
A 6 1 K	31/4745	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 P	7/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/4184	(2006.01)
C 1 2 N	1/15	(2006.01)
C 1 2 N	1/19	(2006.01)
C 1 2 N	1/21	(2006.01)
C 1 2 N	5/10	(2006.01)
A 0 1 K	67/027	(2006.01)
C 1 2 Q	1/02	(2006.01)
G 0 1 N	33/50	(2006.01)
C 1 2 Q	1/6827	(2018.01)
C 1 2 Q	1/6869	(2018.01)

【F I】

C 1 2 N	15/63	Z N A Z
A 6 1 K	31/436	
A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	31/4184	
C 1 2 N	1/15	
C 1 2 N	1/19	
C 1 2 N	1/21	
C 1 2 N	5/10	
A 0 1 K	67/027	
C 1 2 Q	1/02	
G 0 1 N	33/50	P
C 1 2 Q	1/6827	Z
C 1 2 Q	1/6869	Z

【手続補正書】

【提出日】令和2年8月31日(2020.8.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

ヒト患者におけるリンパ異常を診断するための方法であって、

a) 患者から得た生物学的試料において、

i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数における一塩基変異体(SNV)、又は

ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数におけるSNVと連鎖不平衡にあるSNV

を検出することを含み、

前記SNVの存在は、リンパ異常を示す、方法。

【請求項2】

ヒト患者におけるリンパ異常の治療における使用のための、mTOR阻害剤、PIK3K阻害剤、MEK/ERK阻害剤、及び前記阻害剤のいずれか1つ又は複数の組み合わせの群から選択される薬剤であって、

患者は、

i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において一塩基変異体(SNV)、又は

ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数においてSNVと連鎖不平衡にあるSNV

を有する、薬剤。

【請求項3】

前記1つ若しくは複数の薬剤又は1つ若しくは複数の阻害剤が、表1及び/又は2に記載される、請求項2に記載の使用のための薬剤。

【請求項4】

SNVが、

a) EPHB4におけるc.2334+1G>C;

b) PIK3R4におけるc.3481A>G:p.S1161G;

c) PIK3R6におけるc.1393-7C>T;

d) mTORにおけるc.6818A>G:p.P2273L;

e) ARAFにおけるc.640T>C:p.S214P、及び

f) 前記a)、b)、c)、d)又はe)のSNVの1つ又は複数と連鎖不平衡にあるSNV

から選択される、請求項1から3のいずれか1項に記載の方法又は使用のための薬剤。

【請求項5】

リンパ異常が、リンパ管の異常な形成及び/又は組織の異常増殖によって特徴付けられる、請求項1から4のいずれか1項に記載の方法又は使用のための薬剤。

【請求項6】

リンパ異常がリンパ管腫症(LAM)である、請求項1から5のいずれか1項に記載の方法又は使用のための薬剤。

【請求項7】

リンパ異常がリンパ管腫症(GLA)である、請求項1から6のいずれか1項に記載の方法又は使用のための薬剤。

【請求項8】

リンパ異常が、心膜滲出液、胸膜滲出液又は腹膜滲出液を含む乳び性滲出液によって特徴付けられる、請求項1から7のいずれか1項に記載の方法又は使用のための薬剤。

【請求項9】

患者が、以下のSNV:

- a) E P H B 4 における c . 2 3 3 4 + 1 G > C ;
- b) P I K 3 R 4 における c . 3 4 8 1 A > G : p . S 1 1 6 1 G ;
- c) P I K 3 R 6 における c . 1 3 9 3 - 7 C > T ;
- d) m T O R における c . 6 8 1 8 A > G : p . P 2 2 7 3 L ; 及び
- e) A R A F における c . 6 4 0 T > C : p . S 2 1 4 P

の 2 つ、 3 つ、 4 つ又は 5 つを任意の組み合わせで有する、請求項 1 及び 4 から 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

核酸において、E P H B 4 、 P I K 3 R 4 、 P I K 3 R 6 、 m T O R 、 及び A R A F のうちの 1 つ若しくは複数における一塩基変異体 (S N V) 又は前記 S N V と連鎖不均衡にある S N V を検出する工程が、ポリヌクレオチド試料を分析して、特異的ハイブリダイゼーションの検出、対立遺伝子サイズの測定、制限断片長多型分析、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション分析、一塩基プライマー伸長反応、及び増幅されたポリヌクレオチドの配列決定からなる群から選択される方法を実施することによって前記 S N V を検出する工程をさらに含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

生物学的試料が D N A 及び / 又は R N A を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 12】

前記 M E K / E R K 阻害剤が、セルメチニブ (A Z D 6 2 4 4) 、 P D 0 3 2 5 9 0 1 、トラメチニブ (G S K 1 1 2 0 2 1 2) 、 P D 1 8 4 3 5 2 (C I - 1 0 4 0) 、ピマセルチニブ (A S - 7 0 3 0 2 6) 、 T A K - 7 3 3 、 A Z D 8 3 3 0 、ビニメチニブ (M E K 1 6 2 、 A R R Y - 1 6 2 、 A R R Y - 4 3 8 1 6 2) 、 S L - 3 2 7 、レファメチニブ (R D E A 1 1 9 、 B a y 8 6 - 9 7 6 6) 、及びコビメチニブ (G D C - 0 9 7 3 、 R G 7 4 2 0) から選択される、請求項 2 に記載の 使用のための薬剤 。

【請求項 13】

前記阻害剤のいずれか 1 つ又は複数の組み合わせが、

- a) リダフォロリムスヒトラメチニブ；
- b) リダフォロリムスヒセルメチニブ又はコビメチニブ；
- c) B E Z 2 3 5 とセルメチニブ；
- d) オミバリシブヒセルメチニブ又はトラメチニブ；
- e) エペロリムスヒトラメチニブ又はセルメチニブ；
- f) シロリムスヒリダフォロリムスヒセルメチニブ；
- g) シロリムスヒリダフォロリムスヒトラメチニブ；
- h) トルキニブヒトラメチニブ；
- i) B E Z 2 3 5 ヒトルキニブヒトラメチニブ； 及び
- j) シロリムスヒゲダトリシブヒトラメチニブ

からなる群から選択される、請求項 2 、 3 、 5 - 8 及び 1 2 のいずれか一項に記載の 使用のための薬剤 。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 1 9 9

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 1 9 9】

本発明の好ましい実施態様のいくつかを上に記載し、具体的に例示したが、本発明がそのような実施態様に限定されることを意図するものではない。以下の特許請求の範囲に記載のとおり、本発明の範囲及び精神から逸脱することなく、様々な修正がなされ得る。

<さらなる実施態様>

[実施態様 1] ヒト患者におけるリンパ異常を診断するための方法であって、 a) 患者か

ら核酸を含む生物学的試料を得ること；b) i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において一塩基変異体(SNV)が存在するか、又は ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数においてSNVと連鎖不平衡にあるSNVが存在するかどうかを決定するために核酸をアッセイすること；並びにc) i) 若しくは ii) のSNVが存在する場合、患者をリンパ異常と診断することを含む、方法。

[実施態様2]ヒト患者におけるリンパ異常を診断するための方法であって、a)ヒト患者から遺伝子型配列情報を得ること；b) i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において一塩基変異体(SNV)が存在するか、又は ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数においてSNVと連鎖不平衡にあるSNVが存在するかどうかを決定するために核酸をアッセイすること；並びにc) i) 若しくは ii) のSNVが存在する場合、患者をリンパ異常と診断することを含む、方法。

[実施態様3]ヒト患者におけるリンパ異常を治療するための方法であって、a)患者から核酸を含む生物学的試料を得ること；b) i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において一塩基変異体(SNV)が存在するか、又は ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数においてSNVと連鎖不平あるSNVが存在するかどうかを決定するために核酸をアッセイすること；並びにc) i) 若しくは ii) のうちの1つ又は複数のSNVを有すると同定された患者に前記リンパ異常の治療に適した1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ異常を治療することを含む、方法。

[実施態様4]ヒト患者におけるリンパ異常を治療するための方法であって、a)ヒト患者から遺伝子型配列情報を得ること；b) i) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において一塩基変異体(SNV)が存在するか、又は ii) EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数においてSNVと連鎖不平あるSNVが存在するかどうかを決定するために核酸をアッセイすること；並びにc) i) 若しくは ii) のうちの1つ又は複数のSNVを有すると同定された患者に、リンパ異常の治療に適した1又は複数の薬剤を単独で又は組み合わせて投与し、それによってリンパ異常を治療することを含む、方法。

[実施態様5]前記リンパ異常の治療に適した前記薬剤が、1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤の1つ又は複数の組み合わせの群から選択される、実施態様3又は4に記載の方法。

[実施態様6]前記1若しくは複数の薬剤又は1若しくは複数の阻害剤が、表1及び/又は2に記載される、実施態様3から5のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様7]SNVが、a) EPHB4におけるc. 2334 + 1G > C；b) PIK3R4におけるc. 3481A > G；p. S1161G；c) PIK3R6におけるc. 1393 - 7C > T；d) mTORにおけるc. 6818A > G；p. P2273L；e) ARAFにおけるc. 640T > C；p. S214P、及びf) a)、b)、c)、d)又はe)の前記SNVの1つ又は複数と連鎖不平あるSNVから選択される、実施態様1から6のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様8]ヒト患者におけるリンパ異常を治療するための方法であって、1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤の1つ又は複数の組み合わせから選択される薬剤の有効量を投与し、それによってリンパ異常を治療することを含む、方法。

[実施態様9]リンパ異常が、リンパ管の異常な形成及び/又は組織の異常増殖によって

特徴付けられる、実施態様 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 10] リンパ異常がリンパ管腫症 (LAM) である、実施態様 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 11] リンパ異常がリンパ管腫症 (GLA) である、実施態様 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 12] リンパ異常が、心膜滲出液、胸膜滲出液又は腹膜滲出液を含む乳び性滲出液によって特徴付けられる、実施態様 1 から 11 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 13] 生物学的試料における検出後に SNV を同定する報告を作成することをさらに含む、実施態様 1 又は実施態様 3 に記載の方法。

[実施態様 14] 該方法において同定された SNV に基づいて、リンパ異常に対して提案された治療 (1つ又は複数) を見極める報告を作成することをさらに含む、実施態様 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 15] 前記リンパ異常を治療するために適した 1 又は複数の薬剤の有効量を、診断された患者に投与することをさらに含む、実施態様 1 又は実施態様 2 に記載の方法。

[実施態様 16] 前記薬剤が、1 又は複数の mTOR 阻害剤、1 又は複数の PI3K 阻害剤、1 又は複数の MEK / ERK 阻害剤、及び前記いずれの阻害剤の 1 つ又は複数の組み合わせから選択される、実施態様 15 に記載の方法。

[実施態様 17] 前記薬剤又は前記阻害剤が表 1 及び 2 に列挙されている、実施態様 15 又は実施態様 16 に記載の方法。

[実施態様 18] PI3K シグナル伝達を阻害する少なくとも 1 の薬剤が投与される、実施態様 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 19] MEK / ERK シグナル伝達を阻害する少なくとも 1 の薬剤が投与される、実施態様 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 20] mTOR シグナル伝達を阻害する少なくとも 1 の薬剤が投与される、実施態様 1 から 19 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 21] ラパマイシンが投与される、実施態様 1 から 20 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 22] BEZ-235 (ダクトリシブ) が投与される、実施態様 1 から 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 23] 薬剤が、100 μM 未満、10 μM 未満、1 μM 未満、100 nM 未満、10 nM 未満、又は 1 nM 未満の IC50 を有する、実施態様 1 から 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 24] 薬剤が、mTOR シグナル伝達を阻害し、かつ付加的な生物学的活性を有する、実施態様 20 に記載の方法。

[実施態様 25] 付加的な生物学的活性が、PI3K の阻害、FK506 結合タンパク質の阻害、DNA-PK の阻害、p110 の阻害、又は p70S6K の阻害である、実施態様 24 に記載の方法。

[実施態様 26] 患者が EPHB4 において SNV を有しない、実施態様 1 から 25 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 27] 患者が PIK3R4 において SNV を有しない、実施態様 1 から 26 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 28] 患者が PIK3R6 において SNV を有しない、実施態様 1 から 27 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 29] 患者が mTOR において SNV を有しない、実施態様 1 から 28 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 30] 患者が ARAF において SNV を有しない、実施態様 1 から 29 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 31] 患者が、以下の SNV : a) EPHB4 における c. 2334 + 1 G > C ; b) PIK3R4 における c. 3481A > G ; p. S1161G ; c) PIK3R6 における c. 1393 - 7 C > T ; d) mTOR における c. 6818A > G : p. P

2273L；及びe) ARAFにおけるc.640T>C:p.S214P

の1つ、2つ、3つ、4つ又は5つを任意の組み合わせで有する、実施態様1から30のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様32]患者が、EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFのうちの1つ又は複数において、前記SNVと連鎖不平衡にあるSNVを有する、実施態様31に記載の方法。

[実施態様33]治療が、全身化学療法、インターフェロンアルファ、放射線療法、及び/又は外科手術を施すことをさらに含む、実施態様1から32のいずれか1項に記載の方法。

[実施態様34]1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤のうちの1つ又は複数の組み合わせから選択される1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ構造を改善し、乳び性胸膜滲出液を減少させ、呼吸機能を改善し、併用薬の使用の漸減を可能にし、又は生存期間を延長させることを含む、EPHB4におけるSNV c.2334+1G>C又は前記SNVと連鎖不均衡にあるSNVを有する患者におけるリンパ異常を治療するための方法。

[実施態様35]前記薬剤が表1及び2に列挙されている、実施態様34に記載の方法。

[実施態様36]1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤のうちの1つ又は複数の組み合わせから選択される1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ構造を改善し、乳び性胸膜滲出液を減少させ、呼吸機能を改善し、併用薬の使用の漸減を可能にし、又は生存期間を延長させることを含む、PIK3R4におけるSNV c.3481A>G:p.S1161G又は前記SNVと連鎖不均衡にあるSNVを有する患者におけるリンパ異常を治療するための方法。

[実施態様37]前記薬剤が表1及び2に列挙されている、実施態様36に記載の方法。

[実施態様38]1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤のうちの1つ又は複数の組み合わせから選択される1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ構造を改善し、乳び性胸膜滲出液を減少させ、呼吸機能を改善し、併用薬の使用の漸減を可能にし、又は生存期間を延長させることを含む、PIK3R6におけるSNV c.1393-7C>T又は前記SNVと連鎖不均衡にあるSNVを有する患者におけるリンパ異常を治療するための方法。

[実施態様39]前記薬剤が表1及び2に列挙されている、実施態様38に記載の方法。

[実施態様40]1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤のうちの1つ又は複数の組み合わせから選択される1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ構造を改善し、乳び性胸膜滲出液を減少させ、呼吸機能を改善し、併用薬の使用の漸減を可能にし、又は生存期間を延長させることを含む、mTORにおけるSNV c.6818A>G:p.P2273L又は前記SNVと連鎖不均衡にあるSNVを有する患者におけるリンパ異常を治療するための方法。

[実施態様41]前記薬剤が表1及び2に列挙されている、実施態様40に記載の方法。

[実施態様42]1又は複数のmTOR阻害剤、1又は複数のPIK3K阻害剤、1又は複数のMEK/ERK阻害剤、及び前記いずれの阻害剤のうちの1つ又は複数の組み合わせから選択される1又は複数の薬剤を投与し、それによってリンパ構造を改善し、乳び性胸膜滲出液を減少させ、呼吸機能を改善し、併用薬の使用の漸減を可能にし、又は生存期間を延長させることを含む、ARAFにおけるSNV c.640T>C:p.S214P又は前記SNVと連鎖不均衡にあるSNVを有する患者におけるリンパ異常を治療するための方法。

[実施態様43]前記薬剤が表1及び2に列挙されている、実施態様42に記載の方法。

[実施態様44]EPHB4、PIK3R4、PIK3R6、mTOR、及びARAFの

うちの 1 つ若しくは複数において一塩基変異体 (S N V) が存在するか、又は前記 S N V と連鎖不均衡にある S N V が存在するかどうかを決定するために核酸をアッセイする工程が、ポリヌクレオチド試料を分析して、特異的ハイブリダイゼーションの検出、対立遺伝子サイズの測定、制限断片長多型分析、対立遺伝子特異的ハイブリダイゼーション分析、一塩基プライマー伸長反応、及び増幅されたポリヌクレオチドの配列決定からなる群から選択される方法を実施することによって前記 S N V の存在を決定する工程をさらに含む、実施態様 1 又は 3 に記載の方法。

[実施態様 4 5] 生物学的試料が D N A を含む、実施態様 1 から 4 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 4 6] 生物学的試料が R N A を含む、実施態様 1 から 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 4 7] 前記 S N V (1 つ又は複数) を含む核酸が、ヒト患者の単離された細胞から得られる、実施態様 1 から 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

[実施態様 4 8] a) E P H B 4 における c . 2 3 3 4 + 1 G > C ; b) P I K 3 R 4 における c . 3 4 8 1 A > G : p . S 1 1 6 1 G ; c) P I K 3 R 6 における c . 1 3 9 3 - 7 C > T ; d) m T O R における c . 6 8 1 8 A > G : p . P 2 2 7 3 L ; 及び e) A R A F における c . 6 4 0 T > C : p . S 2 1 4 P

から選択される S N V を有する核酸をコードする、単離されたベクター。

[実施態様 4 9] 実施態様 4 8 に記載のベクターを含む宿主細胞。

[実施態様 5 0] 実施態様 4 9 に記載の細胞を含むトランスジェニック動物。

[実施態様 5 1] マウス又はゼブラフィッシュである、実施態様 5 0 に記載のトランスジェニック動物。

[実施態様 5 2] a) 実施態様 1 から 5 1 のいずれか 1 項に記載されるような少なくとも 1 つの S N V 又は前記 S N V と連鎖不均衡にある S N V を含む少なくとも 1 の核酸を発現する細胞を提供すること、 b) a) の S N V に対応する同種野生型配列を発現する細胞を提供すること； c) a) 及び b) の細胞を、試験剤と接触させること；並びに d) 前記薬剤が、工程 b) のものと比較して、工程 a) の細胞の細胞シグナル伝達を変化させるかどうかを分析すること

を含む、細胞シグナル伝達を変化させる薬剤を同定するための方法。

[実施態様 5 3] 前記薬剤が M E K / E R K 阻害剤である、実施態様 4 2 に記載の方法。

[実施態様 5 4] 前記 M E K / E R K 阻害剤が、セルメチニブ (A Z D 6 2 4 4) 、 P D 0 3 2 5 9 0 1 、トラメチニブ (G S K 1 1 2 0 2 1 2) 、 P D 1 8 4 3 5 2 (C I - 1 0 4 0) 、ピマセルチブ (A S - 7 0 3 0 2 6) 、 T A K - 7 3 3 、 A Z D 8 3 3 0 、 ビニメチニブ (M E K 1 6 2 、 A R R Y - 1 6 2 、 A R R Y - 4 3 8 1 6 2) 、 S L - 3 2 7 、 レファメチニブ (R D E A 1 1 9 、 B a y 8 6 - 9 7 6 6) 、及びコビメチニブ (G D C - 0 9 7 3 、 R G 7 4 2 0) から選択される、実施態様 5 3 に記載の方法。

[実施態様 5 5] 前記阻害剤がセルメチニブである、実施態様 5 4 に記載の方法。

[実施態様 5 6] P I 3 K 阻害剤及び M E K / E R K 阻害剤からなる群から選択される薬剤の投与をさらに含む、実施態様 1 8 に記載の方法。

[実施態様 5 7] 薬剤の組み合わせが投与され、前記組み合わせが、 a) リダフォロリムスとトラメチニブ； b) リダフォロリムスとセルメチニブ又はコビメチニブ； c) B E Z 2 3 5 とセルメチニブ； d) オミパリシブとセルメチニブ又はトラメチニブ； e) エベロリムスとトラメチニブ又はセルメチニブ； f) シロリムスとリダフォロリムスとセルメチニブ； g) シロリムスとリダフォロリムスとトラメチニブ； h) トルキニブとトラメチニブ； i) B E Z 2 3 5 とトルキニブとトラメチニブ；及び j) シロリムスとゲダトリシブとトラメチニブ

からなる群から選択される、実施態様 3 又は実施態様 4 に記載の方法。