(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-533423
(P2024-533423A)
(43)公表日　令和6年9月12日(2024.9.12)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/506 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/04 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全38頁）

(21)出願番号　特願2024-515562(P2024-515562)
(86)(22)出願日　令和4年4月11日(2022.4.11)
(85)翻訳文提出日　令和6年4月23日(2024.4.23)
(86)国際出願番号　PCT/CN2022/086053
(87)国際公開番号　WO2023/035611
(87)国際公開日　令和5年3月16日(2023.3.16)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2021/117692
(32)優先日　令和3年9月10日(2021.9.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　524090220
シャンハイ アリスト ファーマシューティカルズ カンパニー， リミテッド
中華人民共和国 ２０１３１８ シャンハイ， プドン ニュー エリア， ジョウプタウン， リンシャオファア ロード， ナンバー ２６８
(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
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　薬学的組成物およびその使用

(57)【要約】
本開示は、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物、ならびにＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における上記薬学的組成物の使用を提供する。本開示の薬学的組成物は、副作用がほとんどなくかつ優れた安全性とともに、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ））に対する優れた治療効果を示す。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む、薬学的組成物。
【請求項２】
前記薬学的に受容可能な塩は、メシル酸塩である、請求項１に記載の薬学的組成物。
【請求項３】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである、請求項１または請求項２に記載の薬学的組成物。
【請求項４】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇである、請求項１～３のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項５】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇである、請求項１～４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項６】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１６０ｍｇである、請求項１～４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項７】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２４０ｍｇである、請求項１～４のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項８】
前記薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する、請求項１～７のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項９】
前記薬学的組成物の各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである、請求項８に記載の薬学的組成物。
【請求項１０】
前記薬学的組成物の各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２０ｍｇ～３２０ｍｇである、請求項８または請求項９に記載の薬学的組成物。
【請求項１１】
前記薬学的組成物の各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇである、請求項８～１０のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１２】
前記薬学的組成物の各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、４０ｍｇである、請求項８～１１のいずれか１項に記載の薬学的組成物

。
【請求項１３】
少なくとも１種の第２の治療剤をさらに含む、請求項１～１２のいずれか１項に記載の薬学的組成物。
【請求項１４】
前記第２の治療剤は、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択される、請求項１３に記載の薬学的組成物。
【請求項１５】
ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩、および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物の使用。
【請求項１６】
前記薬学的に受容可能な塩は、メシル酸塩である、請求項１５に記載の使用。
【請求項１７】
前記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである、請求項１５または請求項１６に記載の使用。
【請求項１８】
前記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇ、または３２０ｍｇである、請求項１５～１７のいずれか１項に記載の使用。
【請求項１９】
前記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇである、請求項１５～１８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２０】
前記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１６０ｍｇである、請求項１５～１８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２１】
前記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２４０ｍｇである、請求項１５～１８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２２】
前記薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する、請求項１５～２１のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２３】
各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである、請求項２２に記載の使用。
【請求項２４】
各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２０ｍｇ～３２０ｍｇである、請求項２２または２３に記載の使用。
【請求項２５】

各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇである、請求項２２～２４のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２６】
各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、４０ｍｇである、請求項２２～２５のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２７】
前記薬学的組成物は、少なくとも１種の第２の治療剤をさらに含む、請求項１５～２６のいずれか１項に記載の使用。
【請求項２８】
前記第２の治療剤は、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択される、請求項２７に記載の使用。
【請求項２９】
前記疾患は、がん、例えば、肺がん、例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１５～２８のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３０】
前記疾患は、局所進行性非小細胞肺がんまたは転移性非小細胞肺がんである、請求項１５～２９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３１】
前記疾患は、処置未経験の非小細胞肺がんまたは以前に処置したことのある非小細胞肺がんである、請求項１５～２９のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３２】
前記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＸ変異およびＥＧＦＲ　Ｐ７７２＿Ｈ７７３ｉｎｓＸ変異から選択される少なくとも１つ、例えば、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨおよびＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＮＰＧから選択される少なくとも１つである、請求項１５～３１のいずれか１項に記載の使用。
【請求項３３】
ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止する方法であって、必要性のある患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。
【請求項３４】
疾患を処置および／または防止する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。
【請求項３５】
局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、必要性のある患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。
【請求項３６】
局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。
【請求項３７】
局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。
【請求項３８】

局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがないＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。

【請求項３９】

局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けた後に進行性の疾患を有するＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法。

【請求項４０】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、８０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇの用量で投与する工程を包含する、請求項３３～３９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４１】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇの用量で投与する工程を包含する、請求項３３～４０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４２】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、８０ｍｇの用量で投与する工程を包含する、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４３】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、１６０ｍｇの用量で投与する工程を包含する、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４４】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、２４０ｍｇの用量で投与する工程を包含する、請求項３３～４１のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４５】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、ｑｄ、ｂｉｄまたはｔｉｄで投与する工程を包含する、請求項３３～４４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４６】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、１日に１回、前記患者に投与する工程を包含する、請求項３３～４５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４７】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、絶食状態下で前記患者に投与する工程を包含する、請求項３３～４６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４８】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、朝に絶食状態下で前記患者に投与する工程を包含する、請求項３３～４７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項４９】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を前記患者に経口投与する工程を包含する、請求項３３～４８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５０】

フルモネルチニブをメシル酸塩の形態で投与する工程を包含する、請求項３３～４９のいずれか１項に記載の方法。

【請求項５１】

フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を、錠剤またはカプセル剤の製剤形態

で投与する工程を包含する、請求項３３～５０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５２】
フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を単位製剤で投与する工程を包含する、請求項３３～５１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５３】
前記単位製剤は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記単位製剤は、２０ｍｇ～３２０ｍｇのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項５２または請求項５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記単位製剤は、２０ｍｇ、４０ｍｇ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項５２～５４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５６】
前記単位製剤は、４０ｍｇのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を含む、請求項５２～５５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５７】
少なくとも１種の第２の治療剤を投与する工程をさらに包含する、請求項３３～５６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５８】
前記第２の治療剤は、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択される、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記疾患は、がん、例えば、肺がん、例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項３３～５８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６０】
腫瘍の外科的切除の前または後に、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を前記患者に投与する工程を包含する、請求項３３～５９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６１】
前記疾患は、局所進行性の非小細胞肺がんまたは転移性の非小細胞肺がんである、請求項３３～６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６２】
前記疾患は、処置未経験の非小細胞肺がんまたは以前に処置したことのある非小細胞肺がんである、請求項３３～６０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６３】
前記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＸ変異およびＥＧＦＲ　Ｐ７７２＿Ｈ７７３ｉｎｓＸ変異から選択される少なくとも１つ、例えば、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨおよびＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＮＰＧから選択される少なくとも１つである、請求項３３～６２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６４】

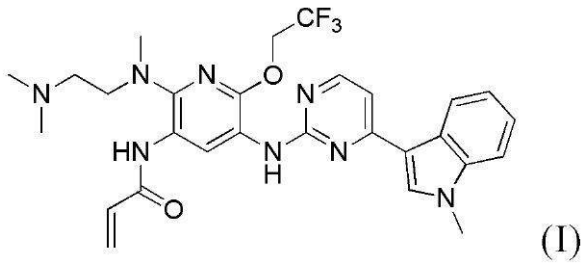
前記患者は、ヒト患者である、請求項３３～６３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６５】
前記患者は、１８～７５歳の間である、請求項３３～６４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６６】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、顕著な非扁平上皮細胞組織像を有する組織学的にまたは細胞病理学的に確認された原発性非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する、請求項３３～６５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６７】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、最後の抗腫瘍治療後に放射線学上の疾患の進行を有する、請求項３３～６６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６８】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、臨床検査によってＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が記録されている、請求項３３～６７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６９】
前記患者は、局所進行性または転移性のＮＳＣＬＣを有し、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、最後の全身性の抗腫瘍治療の間または後に、放射線学上のまたは病理学的な疾患の進行を有すると確認される、請求項３３～６８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７０】
前記患者は、局所進行性または転移性のＮＳＣＬＣを有し、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがない、請求項３３～６９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７１】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、少なくとも１つの測定可能な病変を有する、請求項３３～７０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７２】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、臨床検査によって示されるとおりの十分な器官機能を有する、請求項３３～７１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７３】
前記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、ＥＣＯＧ　ＰＳ（米国東海岸癌臨床試験グループパフォーマンスステータス）スコア０～１を有する、請求項３３～７２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７４】
許容可能な安全性プロフィールを有する、請求項３３～７３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７５】
部分奏効を提供する、請求項３３～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７６】
安定病態を提供する、請求項３３～７４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７７】
標的病変における腫瘍収縮を提供する、請求項３３～７６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７８】
コンピューター断層撮影検査（ＣＴ）および／または磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）のような腫瘍放射線検査によって評価される場合、標的病変における腫瘍収縮を提供する、請求項３３～７７のいずれか１項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
技術分野
本開示は、治療上有効な量のフルモネルチニブ（ｆｕｒｍｏｎｅｒｔｉｎｉｂ）またはその薬学的に受容可能な塩、および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物に関する。本開示はまた、上皮増殖因子レセプターエキソン２０挿入（ＥＧＦＲ Ｅｘｏｎ ２０Ｉｎｓ）変異（本明細書中以降、ときおりＥＧＦＲエキソン２０挿入変異ともいわれる）によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における上記薬学的組成物の使用に関する。本開示はまた、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止する方法であって、患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。
【背景技術】
【０００２】
背景技術
全世界で、肺がんは常に、罹患率および死亡率が最も高く、ヒトの健康および生命に深刻な害を及ぼす悪性腫瘍であり、２０１８年には全世界で１７６万人の人々が肺がんで死亡している。非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）は、全ての肺がんのうちのおよそ８０～８５％を構成する。上皮増殖因子レセプター（ＥＧＦＲ）変異は、ＮＳＣＬＣにおける最も広く研究された標的である；ＥＧＦＲ変異は、西洋およびアジアのＮＳＣＬＣ患者において、それぞれ１７％および５０％を構成する。ＥＧＦＲの遺伝的変異の中で、一般的な感受性の変異は、エキソン１９の欠失およびエキソン２１の点変異（Ｌ８５８Ｒ）であり、全てのＥＧＦＲ変異のうちの８５％～９０％を構成する。ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異（ＥＧＦＲ Ｅｘｏｎ ２０Ｉｎｓ）は、ＥＧＦＲ変異における変異の別の主要なクラスであり、全てのＥＧＦＲ変異タイプのうちのおよそ１～１０％、および全てのＮＳＣＬＣ患者のうちの１～２％を構成する。これらの挿入変異は、不均質であり、７６２～７７４の間の複数のアミノ酸位置で起こり、１～７個のアミノ酸の挿入を生じ、そのうちのいくらかは、局所で複製される。今日までに、１２２のＥＧＦＲエキソン２０挿入変異が見出されており、最も一般的なサブタイプは、Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＸ変異（２５．５％）、Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＸ変異（２４．６％）、およびＨ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＸ変異（２２．６％）である。
【０００３】
長年にわたって、非常に多くの標的化薬が、ＮＳＣＬＣにおけるＥＧＦＲ変異に対して開発されてきた。例えば、第１世代は、ＥＧＦＲ感受性変異に対する可逆的チロシナーゼインヒビター（ＴＫＩ）、ゲフィチニブおよびエルロチニブであり、第２世代は、不可逆的共有結合インヒビター、アファチニブであり、第３世代は、薬物耐性変異ＥＧＦＲ Ｔ７９０Ｍに対するインヒビターオシメルチニブである。これらは、非常に良好な臨床効果を有する。しかし、ＥＧＦＲ－ＴＫＩの第１世代および第２世代は、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異を処置するにあたって、本質的に有効でない。さらに、代表的なＥＧＦＲ感受性変異およびＴ７９０Ｍ薬物耐性変異とは異なり、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、全てのＦＤＡ承認ＥＧＦＲ－ＴＫＩ（オシメルチニブを含む）に対して不十分にしか応答しない。
【０００４】
ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異に対するＥＧＦＲインヒビターはまた、現在臨床開発段階にあり（例えば、ポジオチニブ、ＴＡＫ－７８８（モボセルチニブ）など）、臨床試験において潜在的な治療効果を示している。これらの薬物はある程度の有効性を示すが、その有効性は限定的であり、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異に対する治療的有効性を改善するには、より多くの研究が必要とされることを示唆する。現在、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異に対する低分子標的化薬は世界的に承認されておらず、従って、臨床的ニーズは大

きい。

以下の式（Ｉ）によって表されるＮ－｛２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－５－｛［４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル｝アクリルアミド（「フルモネルチニブ」ともいわれる）は、特許、ＣＮ１０５３１５２５９Ｂにおいて記載されており、以下の式（Ｉ）の化合物のメシル酸塩（「フルモネルチニブメシル酸塩」ともいわれる）は、特許、ＣＮ１０７１６３０２６Ｂにおいて記載されており、フルモネルチニブメシル酸塩は、第３世代ＥＧＦＲ－ＴＫＩインヒビターとして商品化されており、ＥＧＦＲ感受性変異およびＴ７９０Ｍ薬物耐性変異によって媒介される疾患を処置するために主に使用される。フルモネルチニブメシル酸塩のフェーズＩ上昇試験は、フルモネルチニブメシル酸塩を１日に１回、２０ｍｇ～２４０ｍｇの投与量レベルで経口摂取する場合、耐容性および安全性が良好であり、被験体の有害事象は、軽度および中程度であり、用量制限毒性は生じず、用量関連毒性反応は生じないことを明らかに示す；フェーズＩＩｂ臨床試験は、フルモネルチニブメシル酸塩の８０ｍｇ　１日用量の経口投与が、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けた後に進行性の疾患を有する、ＥＧＦＲＴ７９０Ｍ陽性の進行性非小細胞肺がんを有する患者に対して比較的良好な抗腫瘍効果を示し、疾患進行を緩和または安定化し得ることを明らかに示した。

【化１】



(I)

【先行技術文献】

【特許文献】

【０００５】

【特許文献１】中国特許第１０５３１５２５９号明細書

【特許文献２】中国特許第１０７１６３０２６号明細書

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００６】

要旨

本開示は、いくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の使用を提供する。

【０００７】

いくつかの実施形態において、活性化合物としてのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異を効果的に阻害し得るので、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するために使用され得る。

【０００８】

いくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、ある特定の用量において活性化合物として有用であり、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患、特に、非小細胞肺がんが処置および／または防止され得、上記疾患の処置および／または防止は、副作用がほとんど付随せず、かつ安全性において優れている。

【０００９】

より具体的には、本開示は、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受

容可能な塩、および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【００１０】

本開示はまた、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における、本開示の上述の薬学的組成物の使用を提供する。

【００１１】

本開示の組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在し、各単位製剤において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇである。

【００１２】

本開示の薬学的組成物が、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するために使用される場合、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量は、８０ｍｇ～４００ｍｇであり得る。今回、上述の錠剤またはカプセル剤の量を調節することによって、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量は、容易に調節され得る。

【００１３】

本開示はまた、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止する方法であって、必要性のある患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００１４】

本開示の上記の処置方法において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が８０ｍｇ～４００ｍｇであることは望ましい。

【００１５】

本開示はまた、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する、疾患を処置および／または防止する方法を提供する。

【００１６】

本開示はまた、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、必要性のある患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００１７】

本開示はまた、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００１８】

本開示はまた、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００１９】

本開示はまた、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがないＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００２０】

本開示はまた、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けた後に進行性の疾患を有するＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法を提供する。

【００２１】
いくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩、あるいはフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物は、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異に対して優れた阻害活性を有し、臨床試験は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩、あるいは本開示のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物が、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ））に対して優れた治療効果を示すことを示す。

【００２２】
さらに、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩、あるいは本開示のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物が、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するために使用される場合、副作用は小さく、安全性は優れている。

【００２３】
本開示の薬学的組成物は、適切なサイズおよび特定の量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を含むことによって、活性成分の適切な含有量を有する製剤へと調製され得る。

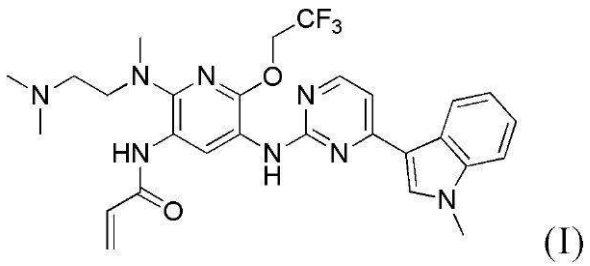
【発明を実施するための形態】

【００２４】
詳細な説明
本開示の実施形態は、特定の実施形態を参照しながら、以下でより詳細に記載されるが、当業者は、以下で記載されるその特定の実施形態が本開示の例証に過ぎず、本開示の範囲を限定すると解釈されるべきでないことを理解する。それどころか、本開示は、全ての代替、改変および均等物を網羅することが意図され、これらは、添付の特許請求の範囲によって規定されるとおりの本開示の範囲内に含まれ得る。

【００２５】
別段特定されなければ、本開示の実施形態は、任意の様式で組み合わされてもよく、それによって得られる技術的解決策の転換、改変、および変更はまた、本開示の範囲に含まれる。

【００２６】
フルモネルチニブは、当該分野で公知の化合物であり、特に、化学名：　Ｎ－｛２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－５－｛［４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル｝アクリルアミドとともに、特許ＣＮ１０５３１５２５９Ｂにおいて記載されている；構造式は、式（Ｉ）において示される化合物である。

【化２】



(I)

【００２７】
いくつかの実施形態において、上記疾患の処置のための活性化合物は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩である。従って、いくつかの実施形態において、フル

モネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、単独で使用されてもよいし、組成物中に含まれることによって使用されてもよく、その場合、上記組成物は、必要に応じて、所望であれば薬学的に受容可能なキャリアを含み得る。

【００２８】

本開示は、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【００２９】

「薬学的に受容可能なキャリア（ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｌｙ　ａｃｃｅｐｔａｂｌｅ　ｃａｒｒｉｅｒ）」とは、ヒトへの使用に適した１種またはこれより多くの適合性の固体または液体の充填剤またはゼラチン様物質を意味し、十分な純度のものであり、かつ十分に低毒性であるべきである。上記キャリアは、「アジュバント」としても公知である。「適合性（ｃｏｍｐａｔｉｂｉｌｉｔｙ）」とは、上記組成物中の各構成要素が、本開示の化合物と、および互いと、上記化合物の薬物効果を顕著に低減することなく混合され得ることを意味する。受容可能なキャリアのいくつかの例としては、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびその誘導体、酢酸セルロースおよびその誘導体、酢酸セルロースなど）、ゼラチン、タルク、固体の滑沢剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム／カルシウム、水素化植物油、フマル酸ステアリルナトリウム）、硫酸カルシウム、植物油（例えば、ダイズ油、ゴマ油、ラッカセイ油、オリーブ油など）、ポリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセロール、マンニトール、ソルビトールなど）、乳化剤、湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、着色剤、矯味矯臭剤、安定化剤、抗酸化剤、保存剤などが挙げられるが、これらに限定されない。

【００３０】

上記薬学的組成物は、当該分野で周知の方法（例えば、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠作製、湿式粉砕、乳化、および凍結乾燥プロセス）によって調製され得る。

【００３１】

上記薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在し、製剤中、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、少なくとも１種の薬学的に受容可能なキャリアと混合され、本開示において、上記キャリアはまた、「アジュバント」として公知であり、上記キャリアとしては、以下が挙げられ得るが、これらに限定されない：　（ａ）充填剤または可溶化剤、例えば、微結晶性セルロース、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、コロイド性シリカ、リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム；（ｂ）結合剤、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、コポビドン、スクロースおよびアカシア、コーンスターチ；（ｃ）保水剤、例えば、グリセリンなど；（ｄ）崩壊剤、例えば、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、カルボキシメチルデンプンナトリウム、コロイド性シリカ、微結晶性セルロース、ジャガイモデンプンまたはタピオカデンプンまたはコーンスターチ、α化デンプン、アルギン酸、ある種の複合シリケート（ｃｏｍｐｌｅｘ　ｓｉｌｉｃａｔｅ）および炭酸ナトリウム、イオン交換樹脂など；（ｅ）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、アニオン性もしくは非イオン性界面活性剤、シクロデキストリンなど；（ｆ）湿潤剤（例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど）；（ｇ）吸着剤、例えば、カオリン、コロイド性シリカ、イオン交換樹脂など；ならびに（ｈ）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、水素化植物油など、あるいはこれらの混合物。上記カプセル剤および上記錠剤はまた、緩衝化剤を含み得る。錠剤およびカプセル剤は、コーティングもしくはシェル物質（例えば、腸溶性コーティング）または当該分野で公知の他の物質で、コーティングまたはマイクロカプセル化(microencapsulate)され得る。

【００３２】
用語「薬学的に受容可能な塩」は、フルモネルチニブおよび比較的非毒性の薬学的に受容可能な酸または塩基から調製される塩である。塩基付加塩は、フルモネルチニブと、純粋な溶液中または適切な不活性溶媒中の十分量の薬学的に受容可能な塩基とを接触させることによって得られ得る。代表的な塩基付加塩としては、例えば、アルカリ金属、アルカリ土類金属、四級アンモニウムカチオン（例えば、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、テトラメチル四級アンモニウム、テトラエチル四級アンモニウムなど）で形成される塩；アミン塩（アンモニア（NH_3）、一級、二級、または三級アミンと形成される塩（例えば、メチルアミン塩、ジメチルアミン塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、エチルアミン塩など）を含む）が挙げられる。さらに、酸付加塩は、フルモネルチニブと、純粋な溶液中または適切な不活性溶媒中の十分量の薬学的に受容可能な酸とを接触させることによって得られ得る。上記薬学的に受容可能な酸塩は、無機酸塩(例えば、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、および硝酸塩)；および有機酸塩（例えば、ギ酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンジルスルホン酸塩（ｂｅｎｚｙｌｓｕｌｆｏｎａｔｅ）、コハク酸塩、クエン酸塩、および酒石酸塩）を含む。具体的には、Ｂｅｒｇｅら，「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ」，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ ６６：１－１９（１９７７）、または「Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ，ａｎｄ Ｕｓｅ」（Ｐ．Ｈｅｉｎｒｉｃｈ Ｓｔａｈｌ ａｎｄ Ｃａｍｉｌｌｅ Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，ｅｄ．，Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ，２００２）に参照がなされ得る。

【００３３】
本明細書で使用される場合、「治療上有効な量」とは、非毒性であるが、所望の効果をなおも達成する十分量の薬物または薬学的に活性な薬剤に言及する。上記有効な量は、患者の年齢、体重および状態に、ならびに特定の活性物質にも依存して個人間で変動し、個々の症例における適切な有効量は、慣用的試験に鑑みて当業者によって決定され得る。

【００３４】
本明細書で使用される場合、「活性な構成要素（ａｃｔｉｖｅ ｃｏｍｐｏｎｅｎｔ）」、「活性物質（ａｃｔｉｖｅ ｓｕｂｓｔａｎｃｅ）」、または「活性薬剤（ａｃｔｉｖｅ ａｇｅｎｔ）」とは、目的の障害、疾患、または状態を処置するにあたって有効である化学的実体に言及する。

【００３５】
本明細書で使用される場合、「患者」、「個体」、または「被験体」は、ヒト、動物、脊椎動物、哺乳動物、齧歯類（例えば、モルモット、ハムスター、ラット、マウス）、ネズミ科動物（例えば、マウス）、イヌ科動物（例えば、イヌ）、霊長類、類人猿（anthropoid）（例えば、サル（ｍｏｎｋｅｙ）または類人猿（ａｐｅ））、サル（例えば、マーモセット、ヒヒ）、類人猿（例えば、ゴリラ、チンパンジー、オランウータン、テナガザル）を含む。いくつかの実施形態において、「患者」は、ヒトである。

【００３６】
本明細書で使用される場合、「処置」とは、治療的処置または緩和的手段をいう。具体的状態が関わる場合、処置とは、（１）疾患もしくは障害の１もしくはこれより多くの生物学的症状発現を軽減する、（２）（ａ）障害を引き起こすもしくは障害に寄与する生物学的カスケードにおける１またはこれより多くの点または（ｂ）障害の１もしくはこれより多くの生物学的症状発現、に干渉する、（３）障害と関連する１もしくはこれより多くの症状、効果、または副作用、または障害もしくはその処置と関連する１もしくはこれより多くの症状、効果、もしくは副作用を改善する、あるいは（４）疾患もしくは障害の１もしくはこれより多くの生物学的症状発現の進行を遅らせることに言及する。「処置」はまた、上記処置を受けることがない場合の予測される生存と比較した生存の増大に言及し得る。

【００３７】

本明細書で使用される場合、「防止（ｐｒｅｖｅｎｔｉｏｎ）」とは、疾患または障害を獲得するかまたは発生させるリスクの低減に言及する。

【００３８】

いくつかの実施形態において、フルモネルチニブの薬学的に受容可能な塩は、フルモネルチニブのメシル酸塩、すなわち、フルモネルチニブメシル酸塩である。

【００３９】

いくつかの実施形態において、本開示の薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する．

【００４０】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物の各単位製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、２０ｍｇ～３２０ｍｇである。具体的含有量として、例えば、それは、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇであり得る。１つの実施形態において、それは、２０ｍｇ、４０ｍｇ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、４０ｍｇまたは８０ｍｇ、例えば、４０ｍｇであり得る。

【００４１】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである。例示的実施形態として、それは、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、１６０ｍｇまたは２４０ｍｇ、例えば、２４０ｍｇである。

【００４２】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物が、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するために使用される場合、上記組成物は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の用量が８０ｍｇ～４００ｍｇであるように、患者に投与される。具体的用量として、例えば、それは、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇもしくは４００ｍｇであり得る。例示的実施形態として、それは、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、１６０ｍｇまたは２４０ｍｇ、例えば、２４０ｍｇであり得る。本開示の一実施形態において、上記用量は、１日用量である。

【００４３】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、上記薬学的組成物が患者に投与される場合に、上記患者によって摂取される薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の総量に言及する。例えば、薬学的組成物が、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する場合、上記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量

は、製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）が投与される場合に、全ての製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の総量に言及する。

【００４４】

患者に投与される場合、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が単位製剤あたりフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量以上であることは、当業者によって理解される。当業者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量および各単位製剤中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量に基づいて、１日あたりに投与されるために必要な製剤の総量を計算し得る。例えば、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩が錠剤中に含まれる場合、各単位製剤（各錠剤）中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は４０ｍｇであり、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が２４０ｍｇである場合、１日あたりに投与されるために必要な製剤（錠剤）の総量は、６錠である。

【００４５】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患の処置および／または防止のために、１日あたり１回、２回または３回（例えば、１日に１回）投与される。

【００４６】

いくつかの実施形態において、上記薬学的組成物は、少なくとも１種の第２の治療剤をさらに含み得る。上記第２の治療剤として、それは、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択され得る。

【００４７】

いくつかの実施形態において、上記化学療法薬として、以下が例示され得る：　白金薬物（例えば、オキサリプラチン、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、ジシクロプラチン（ｄｉｃｙｃｌｏｐｌａｔｉｎ）、ロバプラチン（ｌｏｂａｐｌａｔｉｎ）、四硝酸三白金（ｔｒｉｐｌａｔｉｎｕｍ　ｔｅｔｒａｎｉｔｒａｔｅ）、フェナントレンプラチン（ｐｈｅｎａｎｔｈｒｅｎｅｐｌａｔｉｎ）、ピコプラチン（ｐｉｃｏｐｌａｔｉｎ）、ミリプラチン、サトラプラチン（ｓａｔｒａｐｌａｔｉｎ））、フルオロピリミジン誘導体（例えば、ゲムシタビン、カペシタビン、アンシタビン、フルオロウラシル、テガジフール（ｔｅｇａｄｉｆｕｒ）、ドキシフルリジン、テガフール、カルモフール、トリフルリジン、テガフール）、カンプトテシン（例えば、カンプトテシン、ヒドロキシカンプトテシン、９－アミノカンプトテシン、７－エチルカンプトテシン、イリノテカン、トポテカン）、タキセル（例えば、パクリタキセル、アルブミン結合パクリタキセルおよびドセタキセル）、ビンブラスチン（ビノレルビン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビンフルニン）、アントラセン（エピルビシン、アミシン（ａｍｙｃｉｎ）、ルビドマイシン、ピラルビシン、アムルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン、アクラルビシン、バルルビシン、ゾルビシン、ピキサントロン）、抗生物質、ポドフィルム（ｐｏｄｏｐｈｙｌｌｕｍ）、代謝拮抗物質抗腫瘍薬、ペメトレキセド、カルムスチン、メルファラン、エトポシド、テニポシド、マイトマイシン、イホスファミド、シクロホスファミド、アザシチジン、メトトレキサート、ベンダムスチン、リポソームアミシン、アクチノマイシンＤ（ダクチノマイシン）、ブレオマイシン、ピンヤンマイシン（ｐｉｎｇｙａｎｇｍｙｃｉｎ）、テモゾロミド、ダカルバジン（ｄｅｃａｒｂａｚｉｎｅ）、ペプロマイシン、エリブリン、プリナブリン（ｐｌｉｎａｂｕｌｉｎ）、サパシタビン（ｓａｐａｃｉｔａｂｉｎｅ）、トレオスルファン、１５３Ｓｍ－ＥＤＴＭＰ、およびエンセキダル（ｅｎｃｅｑｕｉｄａｒ）のうちの１種またはこれより多くのもの。

【００４８】

いくつかの実施形態において、上記第２の治療剤は、白金薬物のうちの１種またはこれより多くのものであり、上記白金薬物としては、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、四硝酸三白金、フェナントレンプラチン、ピコプラチン、サ

トラプラチン、ミリプラチン、ロバプラチンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【００４９】

いくつかの実施形態において、上記化学療法薬は、エトポシド、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、トポテカン、パクリタキセル、、ドセタキセル、テモゾロミド、ビノレルビン、ゲムシタビン、シクロホスファミド、アミシン、ビンクリスチン、ベンダムスチン、ファルモルビシン、メトトレキサート、アムルビシン（ａｍｒｕｂｊｃｉｎ）、テガフール、ギメラシル、オテラシル、テガフールのうちの１種またはこれより多くのものから選択される。

【００５０】

いくつかの実施形態において、上記標的化抗腫瘍薬として、プロテインキナーゼインヒビターが列挙され得る。それらの中でも、上記プロテインキナーゼインヒビターとしては、チロシンキナーゼインヒビター、セリンおよび／またはスレオニンキナーゼインヒビター、およびポリＡＤＰ－リボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）インヒビターが挙げられるが、これらに限定されない。上記インヒビターの標的としては、ファスシン－１タンパク質、ＨＤＡＣ（ヒストンデアセチラーゼ）、プロテアソーム、ＣＤ３８、ＳＬＡＭＦ７（ＣＳ１／ＣＤ３１９／ＣＲＡＣＣ）、ＲＡＮＫＬ、ＥＧＦＲ（上皮増殖因子レセプター）、未分化リンパ腫（ＡＬＫ）、ＭＥＴ遺伝子、ＲＯＳ１遺伝子、ＨＥＲ２遺伝子、ＲＥＴ遺伝子、ＢＲＡＦ遺伝子、ＰＩ３Ｋシグナル経路、ＤＤＲ２（ジスコイジンドメインレセプター２）遺伝子、ＦＧＦＲ１（線維芽細胞増殖因子レセプター１）、ＮＴＲＫ１（神経栄養因子チロシンキナーゼタイプ１レセプター（ｎｅｕｒｏｔｒｏｐｈｉｃ　ｔｙｒｏｓｉｎｅ　ｋｉｎａｓｅ　ｔｙｐｅ　１　ｒｅｃｅｐｔｏｒ））遺伝子、およびＫＲＡＳ遺伝子が挙げられるが、これらに限定されない。上記標的化抗腫瘍薬の標的としてはまた、ＣＯＸ－２（エポキシダーゼ２(ｅｐｏｘｉｄａｓｅ－２)、ＡＰＥ１（アプリン－アピリミジンエンドヌクレアーゼ）、ＶＥＧＦＲ（血管内皮増殖因子レセプター）、ＣＸＣＲ－４（ケモカインレセプター－４）、ＭＭＰ（マトリクスメタロプロテイナーゼ）、ＩＧＦ－１Ｒ（インスリン様増殖因子レセプター）、エズリン、ＰＥＤＦ（色素上皮由来因子）、ＡＳ、ＥＳ、ＯＰＧ（骨防御因子（ｂｏｎｅ　ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　ｆａｃｔｏｒ））、Ｓｒｃ、ＩＦＮ、ＡＬＣＡＭ（活性化白血球接着分子（ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｌｅｕｋｏｃｙｔｅ　ｃｅｌｌ　ａｄｈｅｓｉｏｎ　ｍｏｌｅｃｕｌｅ））、ＨＳＰ、ＪＩＰ１、ＧＳＫ－３β（グリコーゲン合成キナーゼ３β）、サイクリンＤ１（細胞周期調節因子タンパク質）、ＣＤＫ４（サイクリン依存性キナーゼ）、ＴＩＭＰ１（組織メタロプロテイナーゼインヒビター）、ＴＨＢＳ３、ＰＴＨＲ１（副甲状腺ホルモン関連タンパク質レセプター１）、ＴＥＭ７（ヒト腫瘍血管内皮マーカー７）、ＣＯＰＳ３、およびカテプシンＫが挙げられる。列挙され得る標的化抗腫瘍薬としては、以下のうちの１またはこれより多くのものが挙げられるが、これらに限定されない： イマチニブ、スニチニブ、ニロチニブ、ボスチニブ、サラカチニブ、パゾパニブ、トラベクテジン、レゴラフェニブ、セジラニブ、ボルテゾミブ、パノビノスタット、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、アパチニブ、エルロチニブ、アファチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、カボザンチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブ、アルモネルチニブ（Ａｌｍｏｎｅｒｔｉｎｉｂ）、オシメルチニブ、オルムチニブ（Ｏｌｍｕｔｉｎｉｂ）、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、トラメチニブ、ラロトレクチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、セルメチニブ、ソラフェニブ、オルムチニブ、サボリチニブ、フルキンチニブ（Ｆｒｕｑｕｉｎｔｉｎｉｂ）、エントレクチニブ（Ｅｎｔｒｅｃｔｉｎｉｂ）、ダサチニブ、エンサルチニブ（Ｅｎｓａｒｔｉｎｉｂ）、レンバチニブ、イタシチニブ（ｉｔａｃｉｔｉｎｉｂ）、ピロチニブ（Ｐｙｒｏｔｉｎｉｂ）、ビニメチニブ、エルダフィチニブ（Ｅｒｄａｆｉｔｉｎｉｂ）、アキシチニブ、ネラチニブ、コビメチニブ、アカラブルチニブ（Ａｃａｌａｂｒｕｔｉｎｉｂ）、ファミチニブ（Ｆａｍｉｔｉｎｉｂ）、マシチニブ（Ｍａｓｉｔｉｎｉｂ）、イブルチニブ、アンロチニブ（Ａｎｌｏｔｉｎｉｂ）、ロシレチニブ（ｒｏｃｉｌｅｔｉｎｉｂ）、ニンテダニブ、レブラミド、

ＬＯＸＯ－２９２、ボロラニブ（Ｖｏｒｏｌａｎｉｂ）、ベムセンチニブ、カプマチニブ（ｃａｐｍａｔｉｎｉｂ）、エントレクチニブ、ＴＡＫ－９３１、ＡＬＴ－８０３、パルボシクリブ、ファミチニブＬ－リンゴ酸塩、ＬＴＴ－４６２、ＢＬＵ－６６７、ニンゲチニブ（ｎｉｎｇｅｔｉｎｉｂ）、チピファルニブ（ｔｉｐｉｆａｒｎｉｂ）、ポジオチニブ、ＤＳ－１２０５ｃ、カピバセルチブ（ｃａｐｉｖａｓｅｒｔｉｂ）、ＳＨ－１０２８、メトホルミン、セリシクリブ、ＯＳＥ－２１０１、ＡＰＬ－１０１、ベルゾセルチブ（ｂｅｒｚｏｓｅｒｔｉｂ）、イデラリシブ（ｉｄｅｌａｌｉｓｉｂ）、レロシクリブ（ｌｅｒｏｃｉｃｌｉｂ）、セララセルチブ（ｃｅｒａｌａｓｅｒｔｉｂ）、ＰＬＢ－１００３、トミボセルチブ（ｔｏｍｉｖｏｓｅｒｔｉｂ）、ＳＫＬＢ－１０２８、Ｄ－０３１６、ＬＹ－３０２３４１４、アルリチニブ（ａｌｌｉｔｉｎｉｂ）、ＭＲＴＸ－８４９、ＡＰ－３２７８８、ＡＺＤ－４２０５、リフィラフェニブ（ｌｉｆｉｒａｆｅｎｉｂ）、バクトセルチブ（ｖａｃｔｏｓｅｒｔｉｂ）、ミベブレシブ（ｍｉｖｅｂｒｅｓｉｂ）、ナパブカシン、シトラバチニブ（ｓｉｔｒａｖａｔｉｎｉｂ）、ＴＡＳ－１１４、モリブレシブ（ｍｏｌｉｂｒｅｓｉｂ）、ＣＣ－２２３、リボセラニブ（ｒｉｖｏｃｅｒａｎｉｂ）、ＣＫ－１０１、ＬＸＨ－２５４、シモチニブ（ｓｉｍｏｔｉｎｉｂ）、ＧＳＫ－３３６８７１５、ＴＡＳ－０７２８、マシチニブ（ｍａｓｉｔｉｎｉｂ）、テポチニブ（ｔｅｐｏｔｉｎｉｂ）、ＨＳ－１０２９６、ＡＺＤ－４５４７、メレスチニブ（ｍｅｒｅｓｔｉｎｉｂ）、オラプラセドペゴル（ｏｌａｐｔｅｓｅｄ　ｐｅｇｏｌ）、ガルニセルチブ（ｇａｌｕｎｉｓｅｒｔｉｂ）、ＡＳＮ－００３、ゲダトリシブ（ｇｅｄａｔｏｌｉｓｉｂ）、デファクチニブ（ｄｅｆａｃｔｉｎｉｂ）、ラゼルチニブ（ｌａｚｅｒｔｉｎｉｂ）、ＣＫＩ－２７、Ｓ－４９０７６、ＢＰＩ－９０１６Ｍ、ＲＦ－Ａ－０８９、ＲＭＣ－４６３０、ＡＺＤ－３７５９、アントロキノノール、ＳＡＦ－１８９ｓ、ＡＴ－１０１、ＴＴＩ－１０１、ナプチニブ（ｎａｐｕｔｉｎｉｂ）、ＬＮＰ－３７９４、ＨＨ－ＳＣＣ－２４４、ＡＳＫ－１２００６７、ＣＴ－７０７、エピチニブスクシネート（ｅｐｉｔｉｎｉｂ　ｓｕｃｃｉｎａｔｅ）、テセバチニブ（ｔｅｓｅｖａｔｉｎｉｂ）、ＳＰＨ－１１８８－１１、ＢＰＩ－１５０００、コパンリシブ（ｃｏｐａｎｌｉｓｉｂ）、ニラパリブ、オラパリブ、ベリパリブ、タラゾパリブトシル酸塩、ＤＶ－２８１、シレマドリン（Ｓｉｒｅｍａｄｌｉｎ）、テラグレナスタット（Ｔｅｌａｇｌｅｎａｓｔａｔ）、ＭＰ－０２５０、ＧＬＧ－８０１、ＡＢＴＬ－０８１２、ボルテゾミブ、ツシジノスタット、ボリノスタット、レスミノスタット（ｒｅｓｍｉｎｏｓｔａｔ）、エパカドスタット（ｅｐａｃａｄｏｓｔａｔ）、タゼメトスタット（ｔａｚｅｍｅｔｏｓｔａｔ）、エンチノスタット（ｅｎｔｉｎｏｓｔａｔ）、モセチノスタット（ｍｏｃｅｔｉｎｏｓｔａｔ）、キシノスタット（ｑｕｉｓｉｎｏｓｔａｔ）、ＬＣＬ－１６１、およびＫＭＬ－００１。いくつかの実施形態において、上記標的化抗腫瘍薬は、以下のうちの１種またはこれより多くのものである：　ソラフェニブ、エルロチニブ、アファチニブ、クリゾチニブ、セリチニブ、ベムラフェニブ、ダブラフェニブ、カボザンチニブ、ゲフィチニブ、ダコミチニブ（Ｄａｃｏｍｔｉｎｉｂ）、オシメルチニブ、アレクチニブ、ブリガチニブ、ロルラチニブ、トラメチニブ、ラロトレクチニブ、イコチニブ、ラパチニブ、バンデタニブ、セルメチニブ、オルムチニブ、サボリチニブ、フルキンチニブ、エントレクチニブ、ダサチニブ、エンサルチニブ、レンバチニブ、イタシチニブ、ピロチニブ、ビニメチニブ、エルダフィチニブ、アキシチニブ、ネラチニブ（Ｎｉｒａｔｉｎｉｂ）、コビメチニブ、アカラブルチニブ、ファミチニブ、マシチニブ、イブルチニブ、アンロチニブ、ニンテダニブ。

【００５１】

いくつかの実施形態において、上記第２の治療剤は、抗体薬である。とりわけ、上記抗体薬が狙う標的としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：　ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、細胞傷害性Ｔリンパ球抗原４（ＣＴＬＡ－４）、血小板由来増殖因子レセプターα（ＰＤＧＦＲ－α）、血管内皮増殖因子（ＶＥＧＦ）,ヒト上皮増殖因子レセプター－２（ＨＥＲ２）、上皮増殖因子レセプター（ＥＧＦＲ）、ガングリオシドＧＤ２、Ｂ細胞表面タンパク質ＣＤ２０、Ｂ細胞表面タンパク質ＣＤ５２、Ｂ細胞表面タンパク質ＣＤ３８、Ｂ細胞表面タンパク質ＣＤ３１９、Ｂ細胞表面タンパク質ＣＤ３０、およびＢ細胞

表面タンパク質ＣＤ１９／ＣＤ３のうちのいずれか１種またはこれより多くのもの。
【００５２】
いくつかの実施形態において、上記抗体薬は、ＰＤ－１レセプターとそのリガンドＰＤ－Ｌ１との間の相互作用についてのインヒビターである；本開示の一実施形態において、上記抗体薬は、細胞傷害性Ｔリンパ球抗原４インヒビターである。本開示の一実施形態において、上記抗体薬は、血小板由来増殖因子レセプターα（ＰＤＧＦＲ－α）インヒビターである。
【００５３】
いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１レセプターとそのリガンドＰＤ－Ｌ１との間の相互作用についてのインヒビターは、プログラム細胞死レセプター（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ　ｄｅａｔｈ　ｒｅｃｅｐｔｏｒ）１（ＰＤ－１）に結合するおよび／もしくはＰＤ－１の活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分、またはプログラム細胞死リガンド（ｐｒｏｇｒａｍｍｅｄ　ｄｅａｔｈ　ｌｉｇａｎｄ）１（ＰＤ－Ｌ１）に結合するおよび／もしくはＰＤ－Ｌ１の活性を阻害する抗体またはその抗原結合部分（例えば、抗ＰＤ－１抗体もしくは抗ＰＤ－Ｌ１抗体）である。本開示の一実施形態において、上記抗体もしくはその抗原結合部分は、（ａ）抗ＰＤ－１モノクローナル抗体もしくはその抗原結合フラグメント（これは、ヒトＰＤ－１に特異的に結合しかつヒトＰＤ－Ｌ１とヒトＰＤ－１との間の結合を遮断する）；または（ｂ）抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体もしくはその抗原結合フラグメント（これは、ヒトＰＤ－Ｌ１に特異的に結合しかつヒトＰＤ－Ｌ１とヒトＰＤ－１との間の結合を遮断する）である。
【００５４】
いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体は、抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。
【００５５】
いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１またはＰＤ－Ｌ１抗体は、ヒト抗体またはマウス抗体である。
【００５６】
いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、デュルバルマブ、トリパリマブ（ＪＳ－００１）、シンチリマブ（Ｓｉｎｔｉｌｉｍａｂ）（ＩＢＩ３０８）、カムレリズマブ（Ｃａｍｒｅｌｉｚｕｍａｂ）、チスレリズマブ（Ｔｉｓｌｅｌｉｚｕｍａｂ）（ＢＧＢ－Ａ３１７）、ゲプタノリマブ（Ｇｅｐｔａｎｏｌｉｍａｂ）（ＧＢ２２６）、リズマブ（Ｌｉｚｕｍａｂ）（ＬＺＭ００９）、ＨＬＸ－１０、ＢＡＴ－１３０６、ＡＫ１０３（ＨＸ００８）、ＡＫ１０４（Ａｋｅｓｏｂｉｏ）、ＣＳ１００３、ＳＣＴ－Ｉ１０Ａ、Ｆ５２０、ＳＧ００１、およびＧＬＳ－０１０のうちのいずれか１種またはこれより多くのものから選択され得る。
【００５７】
いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ＫＬ－Ａ１６７、ＳＨＲ－１３１６、ＢＧＢ－３３３、ＪＳ００３、ＳＴＩ－Ａ１０１４（ＺＫＡＢ００１１）、ＫＮ０３５、ＭＳＢ２３１１、ＨＬＸ－２０、およびＣＳ－１００１のうちのいずれか１種またはこれより多くのものから選択され得る。
【００５８】
いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体は、トリパリマブである。
【００５９】
本開示の一実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。
【００６０】
いくつかの実施形態において、上記細胞傷害性Ｔリンパ球抗原４（ＣＴＬＡ－４）インヒビターは、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。本開示の一実施形態において、上記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、抗ＣＴＬＡ－４モノクローナル抗体である。
【００６１】

いくつかの実施形態において、上記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブ、トレメリムマブ、ＡＧＥＮ－１８８４、ＢＭＳ－９８６２４９、ＢＭＳ－９８６２１８、ＡＫ－１０４、およびＩＢＩ３１０のうちのいずれか１種またはこれより多くのものから選択され得る。

【００６２】

いくつかの実施形態において、上記抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブである。

【００６３】

いくつかの実施形態において、上記血小板由来増殖因子レセプターα（ＰＤＧＦＲ－α）インヒビターは、抗ＰＤＧＦＲα抗体である。本開示の一実施形態において、上記抗ＰＤＧＦＲα抗体は、抗ＰＤＧＦＲαモノクローナル抗体である。

【００６４】

いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤＧＦＲα抗体は、オララツマブである。

【００６５】

いくつかの実施形態において、上記抗体薬としてはまた、ベバシズマブ、ラムシルマブ、ペルツズマブ、トラスツズマブ、セツキシマブ（Ｃｏｔｕｘｉｍａｂ）、ニモツズマブ、パニツムマブ、ネシツムマブ、ジヌツキシマブ（Ｄｉｎｕｔｕｘｉｍａｂ）、リツキシマブ、イブリツモマブ、オファツムマブ、オビヌツズマブ、アレムツズマブ、ダラツムマブ、ゲムツズマブ、エロツズマブ、ブレンツキシマブ、イノツズマブオゾガマイシン、ブリナツモマブのうちのいずれか１種またはこれより多くのものが挙げられ得るが、これらに限定されない。

【００６６】

いくつかの実施形態において、免疫治療薬として、以下が列挙され得る：１種またはこれより多くのインターフェロン（インターフェロンα、インターフェロンα－１ｂ、インターフェロンα－２ｂ）、インターロイキン、テムシロリムス、エベロリムス、リダフォロリムス（ｒｉｄａｆｏｒｏｌｉｍｕｓ）、およびテムシロリムス。

【００６７】

いくつかの実施形態において、第２の治療剤が使用される場合、上記第２の治療剤の量は、当業者によって所望されるように調節され得る。

【００６８】

いくつかの実施形態において、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における上述の薬学的組成物の使用が提供される。

【００６９】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、フルモネルチニブの薬学的に受容可能な塩は、フルモネルチニブのメシル酸塩、すなわち、フルモネルチニブメシル酸塩である。

【００７０】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、本開示の薬学的組成物は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する。

【００７１】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、各単位製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、２０ｍｇ～３２０ｍｇである。具体的含有量として、それは、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇであり得る。例示的な具体的含有量として、それは、２０ｍｇ、４０ｍｇ、

８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、４０ｍｇまたは８０ｍｇ、例えば、４０ｍｇであり得る。

【００７２】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、上記薬学的組成物中で、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、８０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇである。例示的な含有量として、それは、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、１６０ｍｇまたは２４０ｍｇ、例えば、２４０ｍｇであり得る。

【００７３】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、上記薬学的組成物は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の用量が８０ｍｇ～４００ｍｇであるように患者に投与される。具体的用量として、それは、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇであり得る。例示的な用量として、それは、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、１６０ｍｇまたは２４０ｍｇ、例えば、２４０ｍｇであり得る。本開示の一実施形態において、上記用量は、１日用量である。

【００７４】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、上記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、上記薬学的組成物が患者に投与される場合に、患者によって摂取される薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の総量に言及する。例えば、薬学的組成物が錠剤またはカプセル剤の製剤形態で存在する場合、上記薬学的組成物中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）が投与される場合に、全ての製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の総量に言及する。

【００７５】

本明細書で記載される使用において、患者が投与される場合、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量は、単位製剤あたりのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量以上であることが、当業者によって理解される。当業者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量および各単位製剤中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量に基づいて、１日あたり投与されるために必要な製剤の総量を計算し得る。例えば、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩が錠剤中に含まれ、各単位製剤（各錠剤）中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量が４０ｍｇである場合、およびフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が２４０ｍｇである場合、１日あたり投与されるために必要な製剤（錠剤）の総量は、６錠である。

【００７６】

いくつかの実施形態において、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患は、がん、例えば、肺がんであり、さらには、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）であり得る。

【００７７】

いくつかの実施形態において、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患は、局所進行性の非小細胞肺がんまたは転移性の非小細胞肺がんである。

【００７８】

いくつかの実施形態において、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患は、処置未経験の非小細胞肺がんまたは以前に処置したことのある非小細胞肺がんである。

【００７９】

本明細書で使用される場合、用語「処置未経験の（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｎａｉｖｅ）」とは、本開示のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を受ける前に、別の治療剤（化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬または免疫治療薬が挙げられるが、これらに限定されない）での処置が使用されていない状態、あるいは全身性の抗腫瘍治療が施されていない状態に言及する。本明細書で使用される場合、用語「以前に処置された（ｐｒｅｖｉｏｕｓｌｙ－ｔｒｅａｔｅｄ）」とは、本開示のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を受ける前に、別の治療剤（化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬または免疫治療薬が挙げられるが、これらに限定されない）での処置が使用されていない状態、または全身性の抗腫瘍治療が施されているが、後に上記疾患が進行してしまった状態に言及する。「以前に処置された」という場合には、上記患者は、他の治療剤への耐性を発生させていてもよいし、薬物耐性を発生していなくてもよい。

【００８０】

いくつかの実施形態において、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲタンパク質のアミノ酸７６２～７７４の領域における複数のアミノ酸挿入変異によって特徴づけられる、すなわち、エキソン２０挿入変異部位は、アミノ酸７６２～７７４の領域に位置する。例えば、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＸ変異およびＥＧＦＲ　Ｐ７７２＿Ｈ７７３ｉｎｓＸ変異から選択される少なくとも１つであり、例えば、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨおよびＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＮＰＧから選択される少なくとも１つである。

【００８１】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、上記薬学的組成物は、少なくとも１種の第２の治療剤をさらに含み得る。本明細書で記載される使用において、上記第２の治療剤は、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択され得る。

【００８２】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される使用において、上記第２の治療剤は、本開示の上述の第２の治療剤である。

【００８３】

いくつかの実施形態において、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止する方法であって、患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が提供される。

【００８４】

いくつかの実施形態において、疾患を処置および／または防止する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００８５】

いくつかの実施形態において、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、必要性のある患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００８６】

いくつかの実施形態において、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００８７】

いくつかの実施形態において、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異を有する患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００８８】

いくつかの実施形態において、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがないＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００８９】

いくつかの実施形態において、局所進行性または転移性の非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を処置する方法であって、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けた後に進行性の疾患を有するＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が確認された患者に、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩を投与する工程を包含する方法が、提供される。

【００９０】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、８０ｍｇ～４００ｍｇの用量で投与される。具体的用量として、それは、例えば、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇであり得る。例示的な用量として、それは、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、８０ｍｇ、１６０ｍｇまたは２４０ｍｇ、例えば、２４０ｍｇであり得る。本開示の一実施形態において、上記用量は、１日用量である。

【００９１】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩が患者に投与される頻度は、１日あたり１回（ｑｄ）、１日あたり２回（ｂｉｄ）、または１日あたり３回（ｔｉｄ）、例えば、１日あたり１回である。

【００９２】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、絶食状態下で、例えば、朝に絶食状態下で患者に投与される。

【００９３】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、患者に経口投与される。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本明細書で記載される方法において、フルモネルチニブは、メシル酸塩の形態で投与される。

【００９５】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、錠剤またはカプセル剤の製剤形態で投与される。

【００９６】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、各単位製剤の製剤形態で投与される。単位製剤の量を調節することによって、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量は、上記の範囲の中にある

。

【００９７】

処置方法のいくつかの実施形態において、各単位製剤（例えば、錠剤またはカプセル剤）中に、上記フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量は、１０ｍｇ～４００ｍｇ、例えば、２０ｍｇ～３２０ｍｇである。具体的含有量として、それは、例えば、１０ｍｇ、２０ｍｇ、３０ｍｇ、４０ｍｇ、５０ｍｇ、６０ｍｇ、７０ｍｇ、８０ｍｇ、９０ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、１５０ｍｇ、１６０ｍｇ、１７０ｍｇ、１８０ｍｇ、１９０ｍｇ、２００ｍｇ、２１０ｍｇ、２２０ｍｇ、２３０ｍｇ、２４０ｍｇ、２５０ｍｇ、２６０ｍｇ、２７０ｍｇ、２８０ｍｇ、２９０ｍｇ、３００ｍｇ、３１０ｍｇ、３２０ｍｇ、３３０ｍｇ、３４０ｍｇ、３５０ｍｇ、３６０ｍｇ、３７０ｍｇ、３８０ｍｇ、３９０ｍｇまたは４００ｍｇであり得る。例示的な具体的含有量として、それは、２０ｍｇ、４０ｍｇ、８０ｍｇ、１６０ｍｇ、２４０ｍｇまたは３２０ｍｇ、例えば、４０ｍｇまたは８０ｍｇ、例えば、４０ｍｇであり得る。

【００９８】

患者が投与される場合、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が単位製剤あたりのフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量以上であることは、当業者によって理解される。当業者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量および各単位製剤中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量に基づいて、１日あたりに投与されるために必要な製剤の総量を計算し得る。例えば、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩が錠剤中に含まれ、各単位製剤（各錠剤）中のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の含有量が４０ｍｇである場合、およびフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩の１日用量が２４０ｍｇである場合、１日あたりに投与されるために必要な製剤（錠剤）の総量は、６錠である。

【００９９】

処置方法のいくつかの実施形態において、少なくとも１種の第２の治療剤は、患者にさらに投与され得る。処置方法のいくつかの実施形態において、上記第２の治療剤として、それは、化学療法薬、標的化抗腫瘍薬、抗体薬および免疫治療薬から選択され得る。

【０１００】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記第２の治療剤は、本開示の上述の上記第２の治療剤である。

【０１０１】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記疾患は、がん、例えば、肺がんであり、さらには、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）であり得る。

【０１０２】

処置方法のいくつかの実施形態において、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩は、腫瘍の外科的切除の前または後に、患者に投与される。

【０１０３】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記疾患は、局所進行性の非小細胞肺がんまたは転移性の非小細胞肺がんである。

【０１０４】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記疾患は、処置未経験の非小細胞肺がんまたは以前に処置したことのある非小細胞肺がんである。

【０１０５】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲタンパク質のアミノ酸７６２～７７４の領域における複数のアミノ酸挿入変異によって特徴づけられる、すなわち、エキソン２０挿入変異部位は、アミノ酸７６２～７７４の領域に位置し、例えば、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＸ変異、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ

７７４ｉｎｓＸ変異およびＥＧＦＲ　Ｐ７７２＿Ｈ７７３ｉｎｓＸ変異から選択される少なくとも１つであり、例えば、上記ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異は、ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨおよびＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＮＰＧから選択される少なくとも１つである。

【０１０６】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者はヒト患者である。

【０１０７】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、１８～７５歳の間である。

【０１０８】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に顕著な非扁平上皮細胞組織像を有する組織学的にまたは細胞病理学的に確認された原発性非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）を有する。

【０１０９】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、最後の抗腫瘍治療の後に放射線学上の疾患の進行を有する。

【０１１０】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、臨床検査によってＥＧＦＲエキソン２０挿入変異陽性が記録されている。

【０１１１】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、局所進行性の非小細胞肺がんまたは転移性の非小細胞肺がんを有し、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、最後の全身性の抗腫瘍治療の間または後に、放射線学上のまたは病理学的な疾患の進行を有すると確認される。

【０１１２】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、局所進行性の非小細胞肺がんまたは転移性の非小細胞肺がんを有し、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがない。

【０１１３】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、少なくとも１つの測定可能な病変を有する。

【０１１４】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、臨床検査によって示されるとおりの十分な器官機能を有する。

【０１１５】

処置方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、フルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩での処置を開始する前に、ＥＣＯＧ　ＰＳ（米国東海岸癌臨床試験グループ（Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ）パフォーマンスステータス）スコア試験に供され、例えば、ＥＣＯＧ　ＰＳスコア　０～１である。

【０１１６】

いくつかの実施形態において、上記処置方法は、許容可能な安全性プロフィールを有する。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、上記処置方法は、部分奏効（ＰＲ）の治療有効性を提供し得る。

【０１１８】
いくつかの実施形態において、上記処置方法は、安定病態（ＳＤ）の治療有効性を提供し得る。
【０１１９】
いくつかの実施形態において、上記処置方法は、標的病変における腫瘍収縮を提供し得る。
【０１２０】
いくつかの実施形態において、上記処置方法において、コンピューター断層撮影検査（ＣＴ）および／または磁気共鳴画像法（ＭＲＩ）のような腫瘍放射線検査によって評価される場合、標的病変における腫瘍収縮が提供される。
【図面の簡単な説明】
【０１２１】
【図１】図１。試験実施例３における腫瘍容積変化の曲線。
【実施例】
【０１２２】
実施例
略語の説明
ＰＲ：部分奏効；　ＳＤ：安定病態；　未経験：処置未経験；　ＤＣＲ：病勢コントロール率；　ＤＯＲ：奏効期間（Ｄｕｒａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）；　ＤｅｐＯＲ：奏効深度（Ｄｅｐｔｈ　ｏｆ　ｒｅｓｐｏｎｓｅ）；　ＰＦＳ：無増悪生存；　ＯＳ：全生存；　ＣＮＳ　ＯＲＲ：中枢神経系客観的奏効率；　ＣＴＣＡＥ：有害事象共通用語基準；　ＲＥＣＩＳＴ１．１：固形がんの治療効果判定のためのガイドライン（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ　Ｃｒｉｔｅｒｉａ　ｉｎ　Ｓｏｌｉｄ　Ｔｕｍｏｒｓ　ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ）（バージョン１．１）；　ｃｔＤＮＡ：循環腫瘍ＤＮＡ；ＮＹＨＡ：ニューヨーク心臓協会；　ＡＪＣＣ：米国合同がん委員会（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｊｏｉｎｔ　Ｃｏｍｍｉｔｔｅｅ　ｏｎ　Ｃａｎｃｅｒ）；　ＣＹＰ３Ａ４：シトクロムＰ４５０　３Ａ４；　ＱＴｃ：補正ＱＴ間隔。
【０１２３】
Ｉ．調製実施例
フルモネルチニブメシル酸塩、４０ｍｇ、標準錠剤の調製
製剤：　フルモネルチニブメシル酸塩　４６．７６ｍｇ、微結晶性セルロース　４４．７３ｍｇ、ラクトース　６８．２ｍｇ、クロスカルメロースナトリウム　１３ｍｇ、ポリエチレングリコール４０００　１７．８ｍｇ、コロイド性シリカ　１０．９ｍｇ、フマル酸ステアリルナトリウム　２．７ｍｇ、塩化ナトリウム　８．６７ｍｇ、および４０ｍｇのフルモネルチニブがその中に含まれる。
【０１２４】
プロセス：　前処理のためにアジュバントおよび医薬品有効成分を篩い分けし、均一に混合し、湿式造粒のために適切な量のポリエチレングリコール４０００を添加し、湿式造粒のために篩い分けし、湿った顆粒を乾燥させ、造粒のために篩い分けし、コロイド性シリカおよびフマル酸ステアリルナトリウムを添加し、均一に混合し、次いで、打錠して、錠剤を得る。
【０１２５】
ＩＩ．活用実施例（ａｃｔｉｖｉｔｙ　ｅｘａｍｐｌｅ）
１．細胞生存度
試験実施例１：　ヒト皮膚がんＡ４３１の接着性細胞（野生型ＥＧＦＲ）に対する増殖阻害活性
【０１２６】
インビトロで野生型ＥＧＦＲタンパク質を発現するヒト皮膚がんＡ４３１の接着性細胞に対する化合物（フルモネルチニブメシル酸塩）の増殖阻害活性を、スルホローダミンＢ法（ＳＲＢ法）によって決定した。

【０１２７】
細胞供給源：　Ａ４３１細胞を、Ｓｈａｎｇｈａｉ　Ｄｏｂｉｏ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ　Ｉｎｃから購入した。
【０１２８】
Ａ４３１細胞を、１０％　ウシ胎仔血清を含むＤＭＥＭ完全培養培地中で培養した。対数増殖期にあるＡ４３１細胞を採取し、５０００　細胞／１３５μＬの完全培養培地／ウェルという細胞密度に従って、９６ウェルプレートに接種し、そのプレートを、３７℃で５％　CO_2を含む一定温度のインキュベーターの中に入れ、２４時間培養して、上記細胞の完全な接着を確実にした。上記化合物を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中に予め溶解して、１０ｍＭ　ストック溶液を調製し、次いで、上記化合物を、ＤＭＳＯおよび完全培養培地で逐次的に希釈した。上記細胞を接種した９６ウェルプレートを取り出し、そのプレートのうちの１つを、無増殖コントロール群（０時間で細胞増殖なしの培養培地コントロール群）として単独で取り出した；他の９６ウェルプレートに関しては、１５μＬの異なる濃度の上記化合物を、各ウェルに添加して、最終濃度、２５００ｎＭ、６２５ｎＭ、１５６．２５ｎＭ、３９．０６ｎＭ、９．７７ｎＭ、２．４４ｎＭ、０．６１ｎＭ、０．１５ｎＭ、０．０４ｎＭ、０．０１ｎＭを達成し、３つの複製ウェルを各化合物濃度に対して設定し、陰性コントロール（細胞含有、化合物非含有培養培地コントロール）を設定し、各ウェルにおけるＤＭＳＯ濃度は、０．５％であった。
【０１２９】
取っておいた無増殖コントロール群の培養を、直ぐに終了させ、他の９６ウェルプレートを、３７℃において５％　CO_2を含むインキュベーターにさらに入れ、７２時間培養し、次いで、終了させた。培養法の終了は、以下のとおりであった：　５０μＬの予め冷却した（４℃）　５０％　水性トリクロロ酢酸溶液を各ウェルに添加し、４℃で１時間維持し、精製水で少なくとも５回洗浄し、空気中で自然乾燥またはオーブン中６０℃で乾燥させた。
【０１３０】
４ｍｇ／ｍＬ　ＳＲＢ溶液を、１％　氷酢酸を含む精製水中に製剤化した。上記ＳＲＢ溶液のうちの１００μＬを、各ウェルに添加し、室温で１時間染色した。その上清を廃棄し、残留物を１％　氷酢酸で少なくとも５回洗浄して、非特異的結合を除去し、使用するために乾燥させた。１５０μＬの１０ｍＭ　トリヒドロキシメチルアミノメタンヒドロクロリド溶液（Ｔｒｉｓ－ＨＣｌ溶液）を、溶解のために各ウェルに添加し、波長５１０ｎｍでの光学密度（ｐｈｏｔｏｍｅｔｒｉｃ　ｄｅｎｓｉｔｙ）値（ＯＤ値）を測定し、そのデータを収集して、細胞増殖阻害率を計算した。
【０１３１】
細胞増殖阻害率＝［（$OD_{72時間陰性コントロール群}$－$OD_{72時間化合物投与群}$）／（$OD_{72時間陰性コントロール群}$－$OD_{無増殖コントロール群}$）］×１００％。
【０１３２】
そのデータを、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　８．３ソフトウェアを使用して分析し、非線形的Ｓ字曲線回帰と適合させて、用量効果曲線を得、IC_{50}値を、表１に示されるようにそこから計算した。
【表１】
表 1

化合物	A431 IC_{50}(nM)
フルモネルチニブメシル酸塩	109.9

【０１３３】
試験実施例２：　Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３

ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ安定トランスフェクト細胞に対する増殖阻害活性

【０１３４】

マウスｐｒｏ－Ｂ細胞Ｂａ／Ｆ３においてインビトロでＥＧＦＲエキソン２０挿入を安定して発現するＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ細胞に対する上記化合物（フルモネルチニブメシル酸塩）の増殖阻害活性を、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ法によって決定した。

【０１３５】

細胞供給源：　Ｓｈａｎｇｈａｉ　ＷｕＸｉ　ＡｐｐＴｅｃ　Ｎｅｗ　Ｄｒｕｇ　Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ　Ｃｏ．　Ｌｔｄから市販されているＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、およびＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ細胞。

【０１３６】

Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、およびＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ細胞を、１０％　ウシ胎仔血清を含むＲＰＭＩ１６４０完全培養培地中で培養した。対数増殖期にあるＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ細胞を採取し、２０００　細胞／５０μＬの完全培養培地／ウェルという細胞密度に従って、３８４ウェルプレートに接種し、そのプレートを、３７℃で５％　CO_2を含む一定温度のインキュベーターの中に入れ、２４時間培養した。上記化合物を、ジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）中に予め溶解して、１０ｍＭ　ストック溶液を調製し、次いで、上記化合物を、ＤＭＳＯおよび完全培養培地で逐次的に希釈した。上記細胞を接種した３８４ウェルプレートを取り出し、上記化合物をＴｅｃａｎ　ＨＰ　Ｄ３００とともに添加して、最終濃度、２５００ｎＭ、６２５ｎＭ、１５６．２５ｎＭ、３９．０６ｎＭ、９．７７ｎＭ、２．４４ｎＭ、０．６１ｎＭ、０．１５ｎＭ、および０．０４ｎＭを達成し、２つの複製ウェルを各化合物濃度に対して設定し、細胞非含有培養培地コントロール群を設定し、０．２％　ＤＭＳＯが添加された細胞のコントロール群を設定した。

【０１３７】

３７℃で７２時間、５％　CO_2中での培養を継続した後、２５μＬ　ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（ルシフェラーゼＡＴＰ生物発光検出試薬、Ｐｒｏｍｅｇａから市販、Ｃａｔ　＃　Ｇ７５７３）を各ウェルに添加し、１０００ｒｐｍで３０秒間振盪を行い、インキュベーションを室温で１０分間行い、発光強度が安定した後、発光強度（Ｌｕｍ）をマイクロプレートリーダーで測定した。各濃度での細胞増殖に対する上記化合物の阻害率を計算した。

【０１３８】

細胞増殖阻害率＝（$Lum_{最大}$－$Lum_{化合物}$）／（$Lum_{最大}$－$Lum_{最小}$）×１００％（$Lum_{最大}$は、最大発光強度であり、$Lum_{化合物}$は、上記化合物の発光強度であり、$Lum_{最小}$は、最小発光強度である）。

【０１３９】

そのデータを、ＸＬ－ｆｉｔ　５．０ソフトウェアを使用することによって分析し、非線形的Ｓ字曲線回帰と適合させて、用量効果曲線を得、IC_{50}値を、表２に示されるようにそこから計算した。

【表２】
表 2

安定トランスフェクト細胞	フルモネルチニブメシル酸塩 IC_{50} (nM)
Ba/F3 EGFR D770_N771insSVD	11
Ba/F3 EGFR V769_D770insASV	14
Ba/F3 EGFR H773_V774insNPH	20

【０１４０】
その結果は、フルモネルチニブメシル酸塩がＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｄ７７０＿Ｎ７７１ｉｎｓＳＶＤ、Ｂａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｖ７６９＿Ｄ７７０ｉｎｓＡＳＶ、およびＢａ／Ｆ３　ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ安定トランスフェクト細胞に対して良好な増殖阻害活性を有することを示した。
【０１４１】
２．インビボ試験
試験実施例３：　ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ０３８７腫瘍モデルにおけるフルモネルチニブメシル酸塩の抗腫瘍効果の試験
【０１４２】
この試験を、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がんＬＵ０３８７（ＥＧＦＲ　Ｈ７７３＿Ｖ７７４ｉｎｓＮＰＨ変異を有する）を皮下異種移植したＢＡＬＢ／ｃ雌性ヌードマウス動物モデルにおいてフルモネルチニブメシル酸塩の抗腫瘍効果を評価および試験するために使用した。
【０１４３】
実験動物：　ＢＡＬＢ／ｃヌードマウス、雌性、７～８週齢（腫瘍細胞を接種したときのマウスの週齢）、体重１８．１～２４．７ｇ、Ｊｉａｎｇｓｕ　ＧｅｍＰｈａｒｍａｔｅｃｈ　Ｃｏ．　Ｌｔｄから購入。
【０１４４】
動物モデル作製および無作為群分け：　腫瘍組織を、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）肺がん異種移植モデルＬＵ０３８７腫瘍保有マウスから収集し、直径２～３ｍｍを有する腫瘍ブロックへと切断し、Ｂａｌｂ／ｃヌードマウスの右前肩甲骨皮下に接種し、接種の日付は、２０２０年６月１６日であった。平均腫瘍容積が１９７．５６mm^3になったときに、上記動物を腫瘍サイズに従って無作為に群分けし、その群分けの日付は、２０２０年７月１５日、すなわち、腫瘍が切り替わった後２９日（２９日目）であった。群分けの日を０日目と定義した。
【０１４５】
実験スキーム：　ＢＡＬＢ／ｃヌードマウスに、ＨｕＰｒｉｍｅ（登録商標）モデルＬＵ０３８７腫瘍ブロックを皮下接種し、ヒト肺がん皮下移植片腫瘍モデルを確立した。その実験を、フルモネルチニブメシル酸塩の２０ｍｇ／ｋｇ群、３０ｍｇ／ｋｇ群、および５０ｍｇ／ｋｇ群、ならびにビヒクル群（ここで各群は、８匹の動物を含む）に分け、１０μＬ／ｇの投与容積を経口投与し、ビヒクル群に同じ量のビヒクルを投与し、投与を１日に１回行い、３週間継続した。全実験の間に、マウスの腫瘍サイズを各週に２回測定し、毒性反応の存在があるか否かを観察した。有効性を、相対的腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）に関して評価した。
【０１４６】
腫瘍容積（ＴＶ）を、以下によって計算した：
ＴＶ＝１／２×ａ×ｂ×ｂ（ここでａおよびｂは、それぞれ、腫瘍の長さおよび幅を表した）。
【０１４７】

相対的腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）： 腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）は、以下の式に基づく、処置に対する腫瘍応答の指標のうちの１つである： ＴＧＩ（％）＝（１－（$T_i - T_0$）／（$V_i - V_0$））×１００％、
T_i：分析日の数字に相当する実験群の平均腫瘍容積； T_0：動物を群分けした日に相当する実験群の平均腫瘍容積； V_i：分析日の数字に相当するビヒクル群の平均腫瘍容積；およびV_0：動物を群分けした日に相当するビヒクル群の平均腫瘍容積。

【０１４８】

３つの実験群および１つのビヒクル群の腫瘍容積変化の曲線を、図１に示した。

【０１４９】

その結果は、フルモネルチニブメシル酸塩がＨｕＰｒｉｍｅ肺がんＬＵ０３８７皮下異種移植片ＢＡＬＢ／ｃ雌性ヌードマウス動物モデルにおいて良好な抗腫瘍効果を示すことを示した。

【０１５０】

３．臨床試験

ａ．プロトコール

【表３－１】

試験薬	フルモネルチニブメシル酸塩： 40mg／錠剤
試験フェーズ	Ibフェーズ
試験目的	一次試験目的： • EGFR 20エキソン挿入変異陽性を有する局所進行性または転移性のNSCLC患者を処置することにおける種々の用量のフルモネルチニブの治療有効性の調査（ORR、客観的奏効率） 二次試験目的： • EGFR 20エキソン挿入変異陽性を有する局所進行性または転移性のNSCLC患者におけるフルモネルチニブの治療有効性を評価する • EGFR 20エキソン挿入変異陽性を有する局所進行性または転移性のNSCLC患者を処置することに関する種々の用量のフルモネルチニブの安全性および耐容性を評価する • 薬物動態（PK）と選択したエンドポイント（おそらく有効性、安全性および／またはクオリティーオブライフスコアを含む）との間の相関を調査すること；フルモネルチニブメシル酸塩およびその代謝物質のPK（フルモネルチニブメシル酸塩およびその代謝物質AST5902の血漿濃度； 各PKパラメーターの代謝物質 対 フルモネルチニブメシル酸塩比を含む）を特徴づけること。PKデータに対する内的要因（性別、年齢、体重、肝機能および腎機能など）の影響を、この試験において集団PK分析を使用して分析する（これは、他の試験からのデータを用いるプールした分析をおそらく形成し得る） 探索的試験目的： • 末梢血に由来するctDNAを使用して、ベースライン時、C5D1における、および疾患進行時のEGFR変異状態または薬物耐性遺伝子における可能性のある変化を比較すること
試験エンドポイント	一次試験エンドポイント • ORR 二次試験エンドポイント • DCR、DOR、DepOR、PFS、OS • CNS ORR • 安全性（有害事象および重篤度、発生頻度などを含む）
試験対象	以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがないか、または以前に全身性の抗腫瘍治療を受けた後に進行性の疾患を有するかいずれかの、検査によって確認されたEGFR 20エキソン挿入変異陽性を有する局所進行性または転移性のNSCLC患者
コホート	フルモネルチニブメシル酸塩を毎日、3週間ごとに1処置サイクル投与。合計3処置群。 • 試験群1： 以前に処置したことのある被験体は、160mg／日でフルモネルチニブを受け、絶食状態下で1日1回、疾患進行、死亡または不耐容まで経口投与した。

【表３－２】

	• 試験群2： 以前に処置したことのある被験体は、240mg／日でフルモネルチニブを受け、絶食状態下で1日に1回、疾患進行、死亡または不耐容まで経口投与した。 • 試験群3： 処置未経験の被験体は、240mg／日でフルモネルチニブを受け、絶食状態下で1日に1回、疾患進行、死亡または不耐容まで経口投与した。 • 注： 処置関連有害事象が起こった場合、用量を調節することを許容した。
組み入れ基準	患者は、試験に登録させるために、以下の組み入れ基準の全てを満たさなければならない: 1． 18歳以上の男性または女性; 2． 顕著な非扁平上皮細胞組織像を有する組織学的にまたは細胞病理学的に確認された原発性非小細胞肺がん（NSCLC）を有する; 3． 以前に処置したことのある患者に関しては最後の全身性の抗腫瘍治療における上記疾患の画像論的進行（imageological progression）後、および処置未経験の患者に関しては群に参加する前に、臨床検査によってEGFRエキソン20挿入変異陽性が記録されている; 4． 上記被験体は、以下の2つの条件のうちのいずれか（AJCCバージョン8に従う肺がん病期分類基準）を満たした: 1） 以前に処置したことのある患者： 処置の開始前最後の全身性の抗腫瘍治療の間または後に画像論的または病理学的疾患進行を有すると確認された局所進行性の（治験責任医師によって手術もしくは放射線療法に適していないと判断される）または転移性のNSCLC患者 2） 処置未経験の患者： 処置の開始前に以前に全身性の抗腫瘍治療を受けたことがない、局所進行性の（治験責任医師によって手術もしくは放射線療法に適していないと判断される）または転移性のNSCLC患者 5． 少なくとも1つの測定可能な病変（RECIST1．1に従う）を有する 6． 上記被験体が十分な器官機能を有することを示す臨床検査; 7． スクリーニング時にECOGスコア 0～1を有し、スクリーニング前2週間以内に明らかな疾患増悪がない; 8． 処置の開始後平均余命＞12週間; 9． 妊娠する可能性がある女性被験体は、処置の開始前7日間以内に血清妊娠検査陰性を有しなければならない； 妊娠する可能性のない女性被験体は、妊娠検査も避妊もしなくてもよい。妊娠する可能性がないとは、以下のとおりに定義される： 50歳以上、ホルモン療法を使用していない、および少なくとも12ヶ月間月経がない;または不妊手術を受けている。妊娠可能年齢の女性被験体および男性被験体は、試験の間および薬物中止後6ヶ月以内は有効な避妊手段をとることに同意する; 10． 試験を理解し、自発的に参加し、インフォームドコンセントに署名する能力がある。
除外基準	以下の基準のうちのいずれか1つでも満たす患者は、試験に登録できない。 1． 組織像または細胞学的検査によって示された、顕著な扁平上皮細胞組織像を有するNSCLC、小細胞肺がんまたは神経内分泌癌;

【表３－３】

	２．　処置中にフルモネルチニブ以外の他の抗腫瘍治療を受容すると予測される； ３．　処置未経験の患者：　EGFR経路を標的化する全身性の抗腫瘍治療（市販されている薬物または開発中の薬物、EGFR　TKIもしくは抗体など）を以前に受けたことがある 以前に処置したことのある患者：　第３世代のEGFR　TKI（市販されている薬物または開発中の薬物）での全身性の抗腫瘍治療を以前に受けたことがある； ４．　以下の治療を受けたことがある： １）　処置開始前４週間以内に、＞３０％　骨髄または広い領域に照射を受けたことがある； ２）　処置の開始前４週間以内に大手術を受けているか、または血管アクセスを確立するための外科的手順、縦隔鏡検査法もしくは胸腔鏡検査法を介する生検を除いて、試験の間に大手術を受けることを予定している； ３）　処置の開始前７日以内の強力なCYP３A４インヒビターまたは処置の開始前２１日以内の強力なCYP３A４誘導因子の使用；　腫瘍に関して示された伝統中医薬もしくは伝統中医薬調製物、または補助的な抗腫瘍効果を有する伝統中医薬もしくは伝統中医薬調製物が、処置の開始前２週間以内に使用されているか、または処置中に使用されることが予測される； ４）　臨床試験に参加し、処置の開始前４週間または少なくとも５半減期以内にフルモネルチニブを受けたことがある； ５）　処置の開始前１４日以内に他の抗腫瘍薬を受けたことがある； ５．　脊髄圧迫または症候性脳転移を合併している。安定な脳転移を有する被験体は適格である。安定な脳転移は、脳転移に関する通常の処置が完了しており、臨床的に安定しているかまたは少なくとも２週間にわたって無症候性であり、かつステロイド治療を必要としない患者として定義される。治験責任医師が、直ちに根治的な処置の適応症がないと考える場合、無症候性脳転移を有する患者は適格である。 ６．　以前の抗腫瘍治療によって引き起こされた毒性が≦CTCAEグレード１（CTCAE　５．０）（脱毛症、以前の白金関連神経毒性の後遺症を除く）または組み入れ／除外基準において特定されたレベルまで回復していない； ７．　明らかな症状を伴う不安定な胸膜滲出液または腹膜滲出液；　胸膜滲出液または腹水の排水後少なくとも２８日間臨床症状が安定している者は、適格である； ８．　他の悪性腫瘍の病歴があるか、または他の悪性腫瘍を合併している（根治手術を受けており、術後５年以内に再発のない者、例えば、子宮頚部上皮内癌、皮膚の基底細胞癌および甲状腺乳頭癌を除く）； ９．　以前の間質性肺疾患（ILD）、薬物誘導性間質性肺疾患、ステロイド治療を要する放射線肺臓炎；または間質性肺疾患が疑われる臨床症状発現を有する； １０．　治験責任医師が試験にとって不適格と考える、処置を要する重篤なまたは制御されない全身性の疾患を有する（高血圧症、糖尿病、慢性心不全（NYHA機能分類III～IV）、不安定狭心症、１年以内の心筋梗塞、および活動的な出血性の疾患などを含む）；

【表３－４】

	11．　心エコー検査で左心駆出率（LVEF）＜50%； 12．　臨床上顕著なQT間隔延長または他の不整脈または治験責任医師がQT間隔延長のリスクを増大させ得ると考える臨床状態；　例えば、安静状態でのECGでQTc＞470ms、完全な左脚ブロック、3度房室ブロック、先天性QT延長症候群、重篤な低カリウム血症、またはQT間隔延長をもたらし得る薬物を現在使用している； 13．　重篤な消化管機能障害、またはフルモネルチニブの接種、輸送もしくは吸収に影響を及ぼし得る疾患； 14．　B型肝炎ウイルス（HBsAg陽性）、C型肝炎ウイルス（HCV　Ab陽性）またはヒト免疫不全ウイルス（HIV抗体陽性）の感染が既知； 15．　静脈内薬物療法を要する感染性疾患； 16．　精神疾患もしくは薬物濫用の既往歴があり、現在発作を有しているかまたはなお薬物を摂取している； 17．　フルモネルチニブまたはその調製物の他の構成要素に対するアレルギーが既知であるかまたは疑われる； 18．　妊娠中もしくは授乳中であるか、または試験の間に妊娠する予定のある女性被験体もしくは男性被験体の女性パートナー； 19．　コンプライアンス不良、および試験手順、制約または要件を遵守できない； 20．　治験責任医師がこの試験に参加するには不適切であると考える他の状態
サンプルサイズ	30名の被験体を、3つのコホート（以前に処置したことのある被験体に関して160mg／日、以前に処置したことのある被験体に関して240mg／日、および処置未経験の被験体に関して240mg／日）、各コホートに10名の患者で登録した。以前に処置したことのある被験体は、160mg／日または240mg／日の用量群へと無作為に割り当てた。
有効性評価	腫瘍画像評価 画像評価を、固形腫瘍治療有効性の評価基準（RECIST　1．1）に従って行った。 腫瘍影響検査は、コンピューター断層撮影検査（CT）および／または磁気共鳴画像法（MRI）を含む。

【０１５１】

b．　結果

【表４】

	未経験 (240 mg)	以前に処置 (240 mg)	以前に処置 (160 mg+240 mg)	以前に処置+未経験 (240 mg)
ORR	70%(7/10),	28.6%(2/7)	21.4%(3/14)	52.9%(9/17)
DCR	100%(10/10),	85.7% (6/7)	78.6% (11/14)	94.1% (16/17)

【０１５２】

結論： フルモネルチニブメシル酸塩は、１６０ｍｇ ＱＤ．の用量でＥＧＦＲエキソン２０ｉｎｓ変異を有する非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）に対して良好な抗腫瘍効果を有し、２４０ｍｇ ＱＤの用量でＥＧＦＲエキソン２０ｉｎｓ変異を有する処置未経験のまたは以前に処置したことのあるＮＳＣＬＣに対して優れた抗腫瘍効果を有する。

【０１５３】

ｃ． 安全性プロフィール

１６０ｍｇ～２４０ｍｇの用量でのフルモネルチニブメシル酸塩の長期間投与は、十分な耐容性を示し、観察された安全性事象は、消化管におけるおよび皮膚上の有害反応、ならびに肝臓および腎臓に関連する臨床検査異常を主に含んだ； 他の特異的有害事象（ＡＥ）カテゴリーは観察されなかった； ＡＥ重篤度はわずかであり、大部分はＣＴＣＡＥグレード１～２であった。臨床試験は、長期間にわたる１６０ｍｇ～２４０ｍｇの用量での投与が比較的良好な安全性を有することを示した。

【０１５４】

産業上の利用可能性

本開示は、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩および必要に応じて薬学的に受容可能なキャリアを含む薬学的組成物、ならびにＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止するための医薬の製造における上記薬学的組成物の使用を提供する。本開示はまた、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患を処置および／または防止する方法であって、治療上有効な量のフルモネルチニブまたはその薬学的に受容可能な塩が患者に投与される方法を提供する。本開示の薬学的組成物は、副作用がほとんどなく、優れた安全性とともに、ＥＧＦＲエキソン２０挿入変異によって媒介される疾患（例えば、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ））に対して優れた治療効果を示す。

【図面】

【図１】

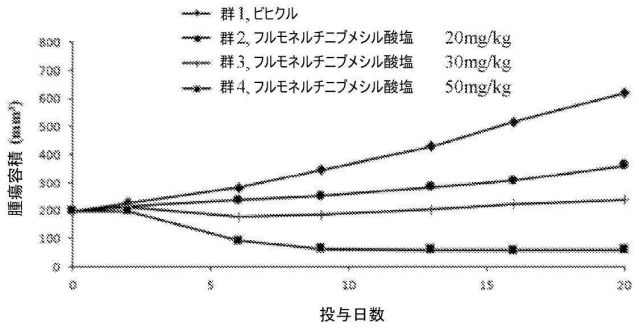


Figure 1

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/086053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/506(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/04(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K; A61P

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, WPABS, WPABSC, ENTXT, ENTXTC, DWPI, VEN, CJFD, CNKI, ISI WEB OF SCIENCE, PUBMED, REGISTRY, CAPLUS: furmonertinib, AST2818, Alflutinib, NSCLC, non-small cell lung cancer, exon, 20ins etc.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Allist Pharmaceuticals, Inc. "Study of FURMONERTINIB in Patients With NSCLC Having Exon 20 Insertion Mutation (FAVOUR)." *ClinicalTrials.gov.*, 30 August 2021 (2021-08-30), https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04858958. pages 1-5, especially Study Description, Study Design, Arms and Interventions, Eligibility Criteria	1-78
X	Shi, Yuankai et al. "Efficacy safety, and genetic analysis of furmonertinib (AST2818) in patients with EGFR T790M mutated non-small-cell lung cancer: a phase 2b, multicentre, single-arm, open-label study." *Lancet Respir Med.*, Vol. 9, No. 8, 31 August 2021 (2021-08-31), pages 829-839	1-14, 35, 40-62, 64-67, 69-78
X	Dong, RF et al. "EGFR mutation mediates resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in NSCLC: From molecular mechanisms to clinical research." *PHARMACOLOGICAL RESEARCH.*, Vol. 167, 26 March 2021 (2021-03-26), 105583. Pages 1-18, especially section 4.1	1-14, 35, 40-62, 64-67, 69-78
PX	Han B. "Preclinical and preliminary clinical investigations of furmonertinib in NSCLC with EGFR exon 20 insertions (20ins)." *Annals of Oncology.*, Vol. 32, No. Supplement 5, 30 September 2021 (2021-09-30), page S964	1-78

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 June 2022	**08 July 2022**
Name and mailing address of the ISA/CN **National Intellectual Property Administration, PRC** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing** **100088, China** Facsimile No. **(86-10)62019451**	Authorized officer **XIAO,Ying** Telephone No. **86-(010)-62089320**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/086053

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	Keyi Jia et al. "Advanced lung adenocarcinoma patient with EGFR exon 20 insertion benefits from high-dose furmonertinib for nine months after progression from mobocertinib: a case report." *Ann Transl Med.*, Vol. 10, No. 6, 31 March 2022 (2022-03-31), page 386	1-78

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2022/086053

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☑ Claims Nos.: **33-78**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] The subject-matter of claims 33-78 is directed to a method for a treatment of the human or animal body (PCT Rule 39.1(iv)). The search has been carried out and based on the subject matter of the claims when redrafted into 'use of the compounds in the manufacture of medicaments for the treatment of the corresponding diseases'.

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

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

(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
(72)発明者　ルオ， フイビン
中華人民共和国 ２０１３１８ シャンハイ， プドン ニュー エリア， ジョウプ タウン， リンシャオフア ロード， ナンバー ２６８
(72)発明者　リー， チン
中華人民共和国 ２０１３１８ シャンハイ， プドン ニュー エリア， ジョウプ タウン， リンシャオフア ロード， ナンバー ２６８

Ｆターム（参考）　4C084　AA19 MA35 MA37 NA05 ZB261 ZB262 ZC751 ZC752
4C086　AA01 AA02 BC42 GA14 MA01 MA02 MA04 MA35 MA37 NA05
NA14 ZB26 ZC20 ZC75