(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-544223
(P2024-544223A)
(43)公表日　令和6年11月28日(2024.11.28)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/201 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/201		４Ｃ０８４
Ｃ０７Ｃ	*69/618 (2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	69/618		４Ｃ２０６
Ｃ０７Ｃ	*57/50 (2006.01)*	Ｃ０７Ｃ	57/50		４Ｈ００６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１１１	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全40頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-534055(P2024-534055)
(86)(22)出願日　令和4年12月7日(2022.12.7)
(85)翻訳文提出日　令和6年8月2日(2024.8.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/081104
(87)国際公開番号　WO2023/108015
(87)国際公開日　令和5年6月15日(2023.6.15)
(31)優先権主張番号　63/286,981
(32)優先日　令和3年12月7日(2021.12.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518150220
アイオー セラピューティクス インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 テキサス州 スプリング パインクロフトドライブ９４５０ ユニット９４９７
(71)出願人　500039463
ボード オブ リージェンツ，ザ ユニバーシティ オブ テキサス システム
ＢＯＡＲＤ ＯＦ ＲＥＧＥＮＴＳ，ＴＨＥ ＵＮＩＶＥＲＳＩＴＹ ＯＦ ＴＥＸＡＳ ＳＹＳＴＥＭ
アメリカ合衆国 ７８７０１ テキサス州，オースティン，ウェスト ７番 ストリート ２１０
最終頁に続く

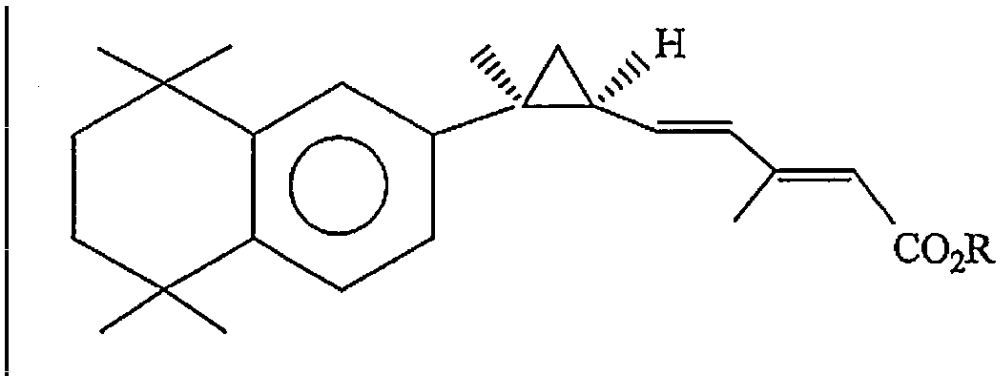
(54)【発明の名称】　ＨＥＲ２＋がんの治療におけるＲＸＲアゴニストの使用

(57)【要約】
本開示は、Ｈｅｒ２$^{+}$がんの改善された治療のための活性薬剤の組み合わせおよび関連する治療法を提供する。かかる組み合わせは、ＲＸＲアゴニストおよびＨｅｒ２標的治療薬を含み、任意でさらに甲状腺ホルモンを含んでもよい。
【選択図】図１Ａ

10

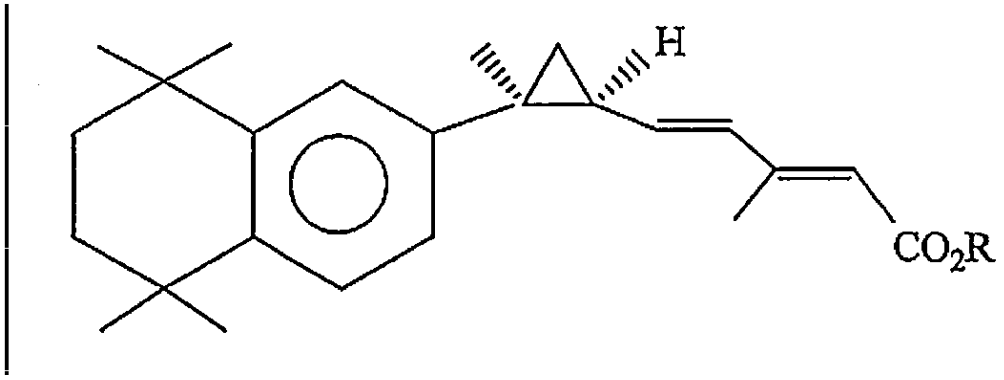
20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
少なくとも１つのＨｅｒ２標的治療薬に抵抗性のＨｅｒ２$^{+}$がんの患者を治療する方法であって、
式Ｉのレチノイド Ｘ 受容体（ＲＸＲ）アゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を前記患者に投与することを含み、
【化１】



式Ｉ

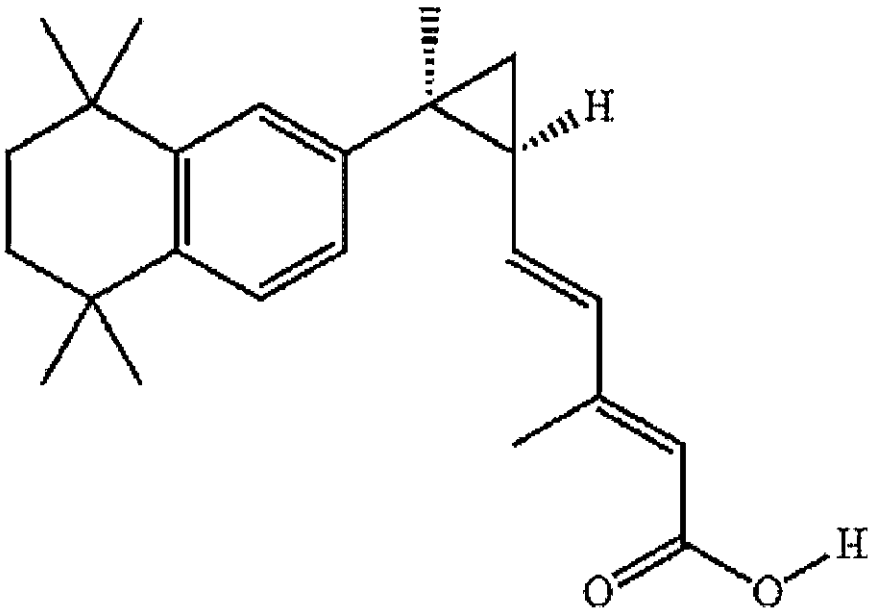
式中、ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルであり、
前記患者は、前記Ｈｅｒ２標的治療薬を投与されたことがある、または投与されている、
方法。
【請求項２】
前記Ｈｅｒ２標的治療薬を投与することをさらに含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を受けているＨｅｒ２$^{+}$がんの患者を治療する方法であって、
前記がんが前記Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性になっており、前記方法は、前記Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を継続すること、および、式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩による治療を開始することを含み、
【化２】



式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルである、
方法。
【請求項４】
前記ＲＸＲアゴニストと併用して甲状腺ホルモンを投与することをさらに含む、請求項１または３に記載の方法。
【請求項５】
前記ＲＸＲアゴニストが式ＩＩの化合物である、請求項１または３に記載の方法。

【化３】



式ＩＩ

【請求項６】
前記Ｈｅｒ２標的治療薬が抗Ｈｅｒ２治療用抗体を含む、請求項１または３に記載の方法。
【請求項７】
前記治療用抗体がトラスツズマブまたはペルツズマブである、請求項６に記載の方法。
【請求項８】
前記Ｈｅｒ２標的治療薬が抗体薬物複合体を含み、前記抗体が抗Ｈｅｒ２抗体である、請求項１または３に記載の方法。
【請求項９】
前記Ｈｅｒ２標的治療薬がＨｅｒ２キナーゼ阻害剤を含む、請求項１または３に記載の方法。
【請求項１０】
前記Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、ラパチニブ、ネラチニブ、またはツカチニブである、請求項９に記載の方法。
【請求項１１】
前記Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、アファチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、サピチニブ、ＣＰ－７２４７１４、またはＣＵＤＣ－１０１を含む、請求項９に記載の方法。
【請求項１２】
前記Ｈｅｒ２$^{+}$がんがＨｅｒ２$^{+}$乳がんである、請求項１から１２のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性の前記Ｈｅｒ２$^{+}$がんが式Ｉの前記ＲＸＲアゴニストにも抵抗性である、請求項１または３に記載の方法。
【請求項１４】
前記Ｈｅｒ２標的治療薬および前記ＲＸＲアゴニストの組み合わせにより腫瘍細胞増殖が阻害され、当該組み合わせによる前記腫瘍細胞増殖の阻害が、単独での前記Ｈｅｒ２標的治療薬および前記ＲＸＲアゴニストのそれぞれの相加的阻害作用よりも大きい、請求項１、３、または１３に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
（関連出願の相互参照）
本出願は、２０２１年１２月７日に出願された米国仮出願第６３／２８６，９８１に基づき優先権を主張し、その内容全体を参照により本明細書に援用する。
【０００２】
（連邦助成研究に関する陳述）
本発明は、アメリカ国立衛生研究所から、認可番号ＨＨＳＮ２６１２０１５０００１８Ｉとして、米国政府支援を得てなされた。米国政府は本発明について一定の権利を保有する。
【背景技術】
【０００３】
レチノイド様生物学的活性を有する化合物は、当技術分野でよく知られており、これらに限定されるものではないが、米国特許第５４６６８６１号明細書、第５６７５０３３号明細書および第５９１７０８２号明細書を含む多数の米国特許明細書に記載されており、これらは全て参照により本開示に組み込まれる。前臨床研究は、ＲＸＲ作用薬（レキシノイド）による、分化、細胞増殖の阻害、アポトーシスおよび転移に関連する機能を調節するレチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）の選択的活性化が、ＲＸＲによって調節される生化学的機能に関連する種々の疾患の治療に有用であることを示唆している。
【０００４】
例えば、レチノイン酸受容体（ＲＡＲ）アゴニスト活性も有するレチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）アゴニストであるＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標）（ベキサロテン）は、少なくとも１種類の先行する全身療法に抵抗性を示す患者における皮膚Ｔ細胞リンパ腫の皮膚症状に対する経口および局所治療薬として、米国食品医薬品局より承認されている。ＴＡＲＧＲＥＴＩＮ（登録商標）は、ＮＳＣＬＣ（ｎｏｎ－ｓｍａｌｌ　ｃｅｌｌ　ｌｕｎｇ　ｃａｎｃｅｒ、非小細胞肺がん）を対象とした複数の第ＩＩ相試験において、有望な結果が得られている。しかし、重要な第ＩＩＩ相臨床試験では、生存期間の延長は認められなかった。ベキサロテンの成功が限定的であった理由の１つとして、ＲＡＲの活性化により抗がん剤としての効果が減少したことが考えられる。したがって、より選択的なＲＸＲアゴニストがより有望であると考えられる。
【０００５】
ヒト上皮成長因子受容体２（Ｈｅｒ２）を標的とする薬剤、抗Ｈｅｒ２抗体およびＨｅｒ２のチロシンキナーゼ活性阻害剤の両方は、Ｈｅｒ２$^{+}$がん、特にＨｅｒ２$^{+}$乳がんの治療において、大きな、しかし不偏的ではない成功をもたらしてきた。
【０００６】
がんの治療法は常に進化しており、特異化および高度化している。初期の非外科的がん治療は、一般的に、放射線および化学的侵襲に対してより敏感である、急速に分裂する細胞を標的としていた。徐々に、より特異的で、一般的に、より毒性の低い治療法が開発されてきた。治療法の中には、免疫チェックポイント阻害剤またはレキシノイドのように、広範囲に適用できるものもある。また、他には、増殖または分化の制御に関与する特定の抗原、またはその他のバイオマーカーを発現しているがんを対象とするものもあり、多くのモノクローナル抗体およびキナーゼ阻害剤が含まれる。しかし、がんの治療法の種類が増えるにつれ、どの兆候にどの治療法を適用するか、および治療法の効果的な組み合わせについて判断することが難しくなってきている。
【先行技術文献】
【特許文献】
【０００７】
【特許文献１】米国特許第５４６６８６１号明細書
【特許文献２】米国特許第５６７５０３３号明細書
【特許文献３】米国特許第５９１７０８２号明細書
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】
【０００８】
本開示では、Ｈｅｒ２$^{+}$がんの、特に、Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性のＨｅｒ２$^{+}$がんの改良された治療法が開示される。これらの方法は、Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍を有する患者を、Ｈｅｒ２標的治療薬およびがんの増殖を阻害することができるＲＸＲアゴニストの組み合わせで治療することを含む。いくつかの実施形態では、がんは、ＲＸＲアゴニストにも抵抗性である。いくつかの実施形態では、治療法の組み合わせは、甲状腺ホルモンをさらに含む。
【０００９】
いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストは、ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化することができる。いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストは、以下に開示される式Ｉの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストは、以下に開示される式ＩＩの化合物、または薬学的に許容されるその塩である。いくつかの実施形態では、式Ｉおよび式ＩＩの化合物および薬学的に許容されるそれらの塩は、ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化する方法または腫瘍増殖を阻害するレキシノイド法として参照される。
【００１０】
いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２標的治療薬は、Ｈｅｒ２キナーゼ活性またはＨｅｒ２媒介シグナル伝達の、阻害剤である。いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２標的治療薬は、治療用抗Ｈｅｒ２抗体である。治療用抗体は、シグナル伝達（キナーゼ活性）の阻害の代わりに、またはそれに加えて、抗体依存性細胞傷害（ＡＤＣＣ）を媒介してもよい。以下に開示されるように、トラスツズマブおよびペルツズマブは、治療用抗Ｈｅｒ２抗体の一例である。いくつかの実施形態において、かかる抗体は、Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞の増殖を阻害する免疫グロブリン法、Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞のＡＤＣＣ媒介療法またはＨｅｒ２シグナル伝達を阻害する免疫グロブリン法として参照される。
【００１１】
いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２標的治療薬は、抗Ｈｅｒ２抗体を含む抗体薬物複合体である。いくつかの実施形態において、抗Ｈｅｒ２抗体は単独で治療活性を有するが、他の実施形態では単独で治療活性を有さず、単にＨｅｒ２$^{+}$細胞に細胞傷害性薬剤を送達する役割を果たすだけである。以下に開示されるように、アドトラスツズマブエムタンシンは、Ｈｅｒ２標的抗体薬物複合体の一例である。いくつかの実施形態において、かかる抗体薬物複合体は、Ｈｅｒ２$^{+}$細胞に細胞障害性薬剤を送達する方法として参照される。
【００１２】
いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２キナーゼ活性またはＨｅｒ２媒介シグナル伝達の阻害剤は、Ｈｅｒ２キナーゼ活性の低有機分子（低分子薬剤）阻害剤である。以下に開示されるように、ラパチニブ、ネラチニブ、およびツカチニブは、Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤の一例である。いくつかの実施形態において、かかるＨｅｒ２キナーゼ活性の低分子薬剤阻害剤は、Ｈｅｒ２キナーゼ活性を阻害する低分子療法として参照される。
【００１３】
いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２$^{+}$がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである。いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２$^{+}$がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$卵巣がん、胃がん、肺腺がん、子宮がん（漿液性子宮内膜がんなど）、胃がんまたは唾液管がんである。
【００１４】
いくつかの実施形態において、腫瘍細胞増殖は、Ｈｅｒ２標的治療薬およびＲＸＲアゴニストの組み合わせにより阻害され、当該組み合わせによる腫瘍細胞増殖の阻害は、単独でのＨｅｒ２標的治療薬およびＲＸＲアゴニストのそれぞれの相加的阻害作用よりも大きい。
【００１５】
いくつかの実施形態において、本開示における治療は、他の医薬療法または放射線療法

と並行して実施される。他の実施形態において、本開示における治療は、それらが実施されている間は排他的治療法である。いくつかの実施形態において、本開示における治療は、その後の腫瘍の外科的除去の準備のための減量療法として機能する。いくつかの実施形態において、本開示における治療は、任意の残存病変または潜在的な再発病変に対処するために、腫瘍の外科的除去に続く補助療法として適用される。

【００１６】

他の実施形態は、少なくとも１つのＨｅｒ２標的治療薬と、がんの増殖を阻害することができる少なくとも１つのＲＸＲアゴニストと、を含む組み合わせ薬剤組成物または製剤を含む。他の実施形態において、組み合わせ（治療に使用される）は、一方のまたは他方のクラス（Ｈｅｒ２標的薬および／またはＲＸＲアゴニスト）のうち２つ以上の薬剤を含んでもよい。さらに他の実施形態において、組み合わせは、甲状腺ホルモンをさらに含んでもよい。いくつかの実施形態では、甲状腺ホルモンはチロキシンである。

【図面の簡単な説明】

【００１７】

【図１Ａ】図１Ａは、乳がん細胞株（ＭＣＦ７細胞（図１Ａ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびトラスツズマブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図１Ｂ】図１Ｂは、乳がん細胞株（ＳｋＢｒ３細胞（図１Ｂ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびトラスツズマブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図２Ａ】図２Ａは、乳がん細胞株（ＭＣＦ７細胞（図２Ａ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびラパチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を示す三次元プロットである。

【図２Ｂ】図２Ｂは、乳がん細胞株（ＳｋＢｒ３細胞（図２Ｂ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびラパチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を示す三次元プロットである。

【図２Ｃ】図２Ｃは、乳がん細胞株（ＢＴ４７４細胞（図２Ｃ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびラパチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を示す三次元プロットである。

【図２Ｄ】図２Ｄは、乳がん細胞株（ＭＤＡ－ＭＢ－３６１細胞（図２Ｄ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびラパチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を示す三次元プロットである。

【図３Ａ】図３Ａは、乳がん細胞株（ＭＣＦ７細胞（図３Ａ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびネラチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図３Ｂ】図３Ｂは、乳がん細胞株（ＳｋＢｒ３細胞（図３Ｂ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびネラチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図３Ｃ】図３Ｃは、乳がん細胞株（ＢＴ４７４細胞（図３Ｃ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびネラチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図３Ｄ】図３Ｄは、乳がん細胞株（ＭＤＡ－ＭＢ－３６１細胞（図３Ｄ））に対する、ＩＲＸ４２０４およびネラチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。

【図４Ａ】図４ＡおよびＢは、各剤に対してそれぞれ抵抗性であるＨｅｒ２$^{+}$乳がん細胞株のＨＣＣ１９５４に対する、ＩＲＸ４２０４およびネラチニブの、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。図４Ａは、種々の濃度の２つの剤のマトリックスについての増殖阻害効果を示す三次元プロットを示す。

【図４Ｂ】図４Ｂは、種々の濃度のネラチニブとゼロおよび１０００ｎＭのＩＲＸ４２０４についての同じデータの直線プロットを示す。

【図５Ａ】図５Ａは、各剤に対してそれぞれ抵抗性であるＨｅｒ２＋乳がん細胞株のＨＣＣ１９５４に対する、ＩＲＸ４２０４およびツカチニブ（図５Ａ）の、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。
【図５Ｂ】図５Ｂは、各剤に対してそれぞれ抵抗性であるＨｅｒ２＋乳がん細胞株のＨＣＣ１９５４に対する、ＩＲＸ４２０４およびラパチニブ（図５Ｂ）の、単独および組み合わせによる増殖阻害効果を描いた三次元プロットである。
【発明を実施するための形態】
【００１８】
本開示における実施形態は、レチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）アゴニスト（レキシノイド）およびＨｅｒ２標的抗がん薬を組み合わせて、抵抗性Ｈｅｒ２＋乳がんなどの、Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性であるＨｅｒ２＋がんを治療する方法を含む。Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２＋がんは、ＲＸＲアゴニストに抵抗性であってもよい。いくつかの実施形態は、ＲＸＲアゴニストと組み合わせて甲状腺ホルモンを投与することをさらに含む。実施形態は、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２＋がんの治療において、Ｈｅｒ２標的抗がん薬または甲状腺ホルモンおよびＨｅｒ２標的抗がん薬と組み合わせて使用する、ＲＸＲアゴニストを含む。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２＋がんは、Ｈｅｒ２＋乳がんである。
【００１９】
Ｈｅｒ２標的治療薬に感受性であるＨｅｒ２＋がんの治療におけるＨｅｒ２標的治療薬および本開示のＲＸＲアゴニストの組み合わせの有効性を鑑みても、Ｈｅｒ２標的治療薬および本開示のＲＸＲアゴニストの組み合わせがＨｅｒ２標的治療薬に抵抗性であるＨｅｒ２＋がんにも有効であり得ることは注目に値する。さらに、治療薬の適切な濃度では、これらの組み合わせの効果は相加的なものよりも高い（すなわち、相乗的である）。このことが、がんがＲＸＲアゴニストにも抵抗性である場合にも、当てはまることは、さらに注目に値する。
【００２０】
Ｈｅｒ２キナーゼ活性を阻害するものの、互いに近い構造を有するアナログではない３種類の小分子薬、ネラチニブ、ラパチニブ、およびツカチニブが、ＲＸＲアゴニストであるＩＲＸ４２０４と組み合わせて、Ｈｅｒ２＋乳がん細胞株での増殖阻害作用について、試験された。ＩＲＸ４２０４とともに用いられた３種全てのキナーゼ阻害剤について、相乗的増殖阻害が観察された。したがって、Ｈｅｒ２キナーゼ活性の阻害剤について、明白なクラスエフェクトが存在する。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２キナーゼ活性の阻害剤は、小有機分子である。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２キナーゼ活性の阻害剤は、抗体、例えば、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標））、マルゲツキシマブ（ＭＡＲＧＥＮＺＡ（登録商標））、またはペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標））である。
【００２１】
本開示の治療法は、２つ、３つまたはそれ以上の治療薬を組み合わせた投与を含む。さらに、これらの薬のうちの一方の投与は、これらの薬のうちの他方のものと協調してまたは併用して行われると説明されることがある。このような組み合わせまたは協調してもしくは併用しての投与は、これらの薬の各々の投与方法が、薬の生理学的効果が時間的に重なるような投与であることを意味する。これは、薬が、同じ組成物もしくは製剤に含まれることも、別の組成物として同時に、同じ投与経路でもしくは同じスケジュールで投与されることも必要としないが、いくつかの実施形態では、前述のいずれかであってもよい。例えば、ＲＸＲアゴニスト、甲状腺ホルモンおよびＨｅｒ２キナーゼ阻害剤を日単位で投与することは可能であるが、抗体は、より典型的には、数週単位の間隔で投与される。
【００２２】
先行して成功した標的がん治療の中には、ヒト上皮成長因子受容体２（Ｈｅｒ２）を標的とするものがある。Ｈｅｒ２標的治療には、トラスツズマブ、マルゲツキシマブおよびペルツズマブなどのモノクローナル抗体（ｍＡｂ）ならびにラパチニブ、ネラチニブおよ

びアファチニブ（これらのすべては上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）も阻害する）などのＨｅｒ２キナーゼ活性の阻害剤などが含まれる。レキシノイドＩＲＸ４２０４は、モデル系（例えば、米国特許出願公開第２００８－０３００３１２号明細書、これは、がんの治療のためのＲＸＲアゴニストの使用について教示する全てのことについて参照により本開示に組み込まれる）、特に甲状腺ホルモンと組み合わせて使用した場合（例えば、米国特許出願公開第２００８－０３００３１２号、これは、がんの治療のためのＲＸＲアゴニストの使用について教示する全てのことについて参照により本開示に組み込まれる）に、様々ながんに対する活性を示した。本開示において、ＩＲＸ４２０４およびＨｅｒ２標的治療薬の組み合わせは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんなどのＨｅｒ２$^{+}$がんに対して特に有効であることが示されている。したがって、様々な実施形態は、ＩＲＸ４２０４およびＨｅｒ２標的治療薬の組み合わせならびにＩＲＸ４２０４およびＨｅｒ２標的治療薬の両方の投与を含む治療法を含む。いくつかの実施形態は、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモンの投与をさらに含む。他の実施形態は、甲状腺ホルモンまたは甲状腺ホルモンの投与を含まない。

【００２３】

本開示で使用するＨｅｒ２標的治療薬は、Ｈｅｒ２機能を阻害することで、がん細胞の増殖を阻害する治療薬である。かかる薬には、Ｈｅｒ２に結合するｍＡｂ、かかるｍＡｂを含む抗体薬物複合体およびＨｅｒ２チロシンキナーゼ活性阻害剤が含まれる。かかる薬を総称して、Ｈｅｒ２標的治療法として参照されうる。いくつかの実施形態は、具体的に、１つまたは複数のこれらの薬のクラスを、または、１つまたは複数のこれらのクラスの薬中の１つまたは複数の種を含むか、または、それらに限定される。いくつかの実施形態は、具体的に、１つまたは複数のこれらの薬のクラス、または、１つまたは複数のこれらのクラスの薬中の１つまたは複数の種、を含まない。したがって、Ｈｅｒ２標的治療法は、Ｈｅｒ２に結合するｍＡｂ、Ｈｅｒ２に結合するｍＡｂを含む抗体薬物結合体およびＨｅｒ２チロシンキナーゼ活性阻害剤である。いくつかの実施形態では、抗体薬物複合体中のｍＡｂは、それ自体が治療活性を有し、他の実施形態では、治療活性を有さない。

【００２４】

多くの実施形態は、単一での抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂの投与を含むが、いくつかの実施形態は、複数の抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂ、例えば、トラスツズマブおよびペルツズマブの投与を含む。開示されたほとんどの実施形態は、抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂを使用するものとして記載されているが、さらなる実施形態では、抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂの代わりに抗Ｈｅｒ２ポリクローナル抗血清を使用することができる。いくつかの実施形態は、他の抗原を標的とするさらなるｍＡｂの投与を含むことができ、いくつかの実施形態は、他の抗体の投与を、明確に含まない。

【００２５】

（抗Ｈｅｒ２抗体）

Ｈｅｒ２は、様々ながん、特に乳がんに発見され、かつ、関連する、成長因子受容体であるが、例えば、胃食道がん、卵巣がん、胃がん、肺腺がん、子宮がん（漿液性子宮内膜がんなど）または唾液管がんなどにも、発見され、かつ、関連する。抗Ｈｅｒ２抗体は、これらに限定されるわけではないものの、Ｈｅｒ２を介したシグナル伝達の阻害、抗体依存性細胞傷害作用（ＡＤＣＣ）およびマクロファージなどの抗原提示細胞（ＡＰＣ）による腫瘍抗原の提示の媒介をはじめとする作用機序の組み合わせによって抗がん剤として働くと考えられているが、さらなる作用機序も存在しうる。最もよく理解され、臨床的に最も進んだ抗Ｈｅｒ２抗体は、トラスツズマブ、ペルツズマブおよびマルゲツキシマブであるが、本開示の方法はこれらの抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂに限定されるわけではない。

【００２６】

いくつかの実施形態において、これらの抗体は、静脈内注入によって投与される。典型的な実施形態では、注入は３０～９０分にわたって行われ、１年間にわたり、１～３週間の間隔で行ってもよい。いくつかのかかる実施形態では、抗体は、初期は高用量およびその後は低用量で投与される。いくつかのかかる実施形態では、初期の高用量は、その後の低用量の２倍である。いくつかのかかる実施形態では、初期の投与は単回投与である。他

のかかる実施形態では、初期の投与は、その後の低用量に切り替える前に複数回投与される。投与量および投与レジメンの具体例は、ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（登録商標）およびＰＥＲＪＥＴＡ（登録商標）の処方情報で確認することができ、これらは参照によりその全体が本開示に組み込まれる。

【００２７】

トラスツズマブは、Ｈｅｒ２の細胞外セグメントのドメインＩＶに結合する。トラスツズマブは、Ｈｅｒ２を過剰発現する細胞の増殖を阻害し、ＡＤＣＣを媒介する。トラスツズマブのバイオシミラー抗体が開発されており、一部の国・地域で販売されている。

【００２８】

ペルツズマブは、トラスツズマブとは異なるエピトープであるＨｅｒ２の細胞外二量化ドメイン（ドメインＩＩ）を認識する。リガンド依存性の二量体化を防止することにより、Ｈｅｒ２を介したシグナル伝達を阻害し、細胞の増殖停止およびアポトーシスを引き起こす。ペルツズマブもまたＡＤＣＣを媒介する。ペルツズマブは、Ｈｅｒ２を過剰に発現している腫瘍異種移植モデルにおいて、トラスツズマブ活性を増強させる。

【００２９】

マルゲツキシマブは、トラスツズマブと同じエピトープを認識するが、ＡＤＣＣのようなＦｃ依存性免疫攻撃作用機序を増進させるように設計されたＦｃ領域を有する。この設計されたＦｃ領域は、単球、マクロファージ、樹状細胞およびナチュラルキラー（ＮＫ）細胞を含む免疫エフェクター細胞上の活性型Ｆｃ－γ受容体（ＣＤ１６Ａ）への結合を増加させ、抑制型Ｆｃ－γ受容体（ＣＤ１６Ｂ）への結合を低下させている。

【００３０】

さらに、抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂには、ＴｒａｓＧＥＸ（登録商標）、ＨＭ２、ヘルツズマブおよびＨＴ－１９が含まれる。ＴｒａｓＧＥＸ（登録商標）およびＨＭ２は、トラスツズマブの「バイオベター」として開発されているが、他の２つは独立に派生したものである。ＨＭ２では、複合化を促進するために、金属結合モチーフがトラスツズマブに組み込まれている。ＴｒａｓＧＥＸ（登録商標）は、トラスツズマブのグリコシル化で最適化したバージョンである。ヘルツズマブは、トラスツズマブより高い、Ｈｅｒ２に対するＥＬＩＳＡ法による親和性を有する。ＨＴ－１９は、ＨＥＲ２結合に関してトラスツズマブおよびペルツズマブと非競合的なＩｇＧ１抗体である。つまり、ＨＴ－１９は、これら２つのｍＡｂとは異なるエピトープに結合する。

【００３１】

多くの実施形態は、単一の抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂの投与を含むが、いくつかの実施形態は、複数の抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂ、例えば、トラスツズマブおよびペルツズマブの投与を含む。開示されたほとんどの実施形態は、抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂを使用するとして参照されているが、さらなる実施形態は、抗Ｈｅｒ２　ｍＡｂの代わりに抗Ｈｅｒ２ポリクローナル抗血清を使用することができる。

【００３２】

（抗体薬物複合体）

抗Ｈｅｒ２　ｍＡＢそのものを治療薬として使用することに加えて、抗Ｈｅｒ２　ｍＡＢは抗体薬物複合体にも組み込まれている。一例として、アドトラスツズマブエムタンシン（ＫＡＤＣＹＬＡ（登録商標））が挙げられる。さらに、Ａ１６６、ＡＬＴ－Ｐ７（部位特異的にモノメチルオーリスタチンＥと複合体化したトラスツズマブバイオベターＨＭ２）、ＡＲＸ７８８（非天然アミノ酸リンカーであるパラアセチルフェニルアラニン（ｐＡｃＦ）を介して、部位特異的にモノメチルオーリスタチンＦと複合体化したＨＥＲ２標的モノクローナル抗体）、ＤＨＥＳ０８１５Ａ（ピロロ［２，１－ｃ］［１，４］ベンゾジアゼピンモノアミドと結合されたＨＥＲ－２標的モノクローナル抗体）、ＤＳ－８２０１ａ（トラスツズマブデルクステカン；トラスツズマブ、酵素開裂可能なマレイミドグリシングリシン－フェニルアラニン－グリシン（ＧＧＦＧ）ペプチドリンカーおよびトポイソメラーゼＩ阻害剤）、ファムトラスツズマブデルクステカン（ＥＮＨＥＲＴＵ（登録商標））、ＲＣ４８（開裂可能リンカーを介して、モノメチルオーリスタチンＥ（ＭＭＡＥ

）と複合体化したヒト化抗ＨＥＲ２抗体ヘルツズマブ）、ＳＹＤ９８５（（［ｖｉｃ－］トラスツズマブデュオカルマジン；開裂可能なバリン－シトルリンペプチドを介して、合成デュオカルマイシンアナログのセコデュオカルマイシンヒドロキシベンズアミドアザインドールと複合体化したトラスツズマブ）、ＭＥＤＩ４２７６（ＨＥＲ２上の異なる二つのエピトープを標的とするＨＥＲ２二重特異性抗体であって、マレイミドカプロイルリンカーを介して、部位特異的に、強力なチューブリシンベースの微小管阻害剤であるＡＺ１３５９９１８５と複合体化したＨＥＲ２二重特異性抗体）およびＸＭＴ－１５２２（ＴＡＫ－５２２；ＨＴ－１９がＤＯＬＡＦＬＥＸＩＮ（登録商標）プラットフォームでオーリスタチンＦ－ヒドロキシプロピルアミドと複合体化）が一例として挙げられる。

【００３３】

いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２標的成分は、抗Ｈｅｒ２抗体を含む抗体薬物複合体を含む、または抗Ｈｅｒ２抗体を含む抗体薬物複合体である。

【００３４】

（Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤）

Ｈｅｒ２およびＥＧＦＲは、密接に関連したタンパク質チロシンキナーゼであり、一方の阻害剤として開発された多くの薬は、他方の阻害剤にもなる。これらのキナーゼの中の不可逆的阻害剤である、少なくとも４つの薬剤（ラパチニブ、ネラチニブ、アファチニブおよびダコミチニブ）が、適応症は異なるが、現在、がん治療薬として販売されている。すべてのＥＧＦＲ阻害剤が、不可逆的阻害剤ではなく、また、Ｈｅｒ２を相互阻害することが知られているわけでもないことに注意する必要がある。Ｈｅｒ２を阻害しない、または阻害することが知られていないＥＧＦＲ阻害剤は、本開示で使用する用語「Ｈｅｒ２阻害剤」に該当しない。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２阻害剤は、不可逆的な阻害剤である。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２阻害剤は、可逆的な阻害剤ではない。

【００３５】

ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（登録商標））（ＣＡＳ　Ｎｏ．　２３１２７７－９２－２）は、ラパチニブジトシラート（ＣＡＳ　Ｎｏ．　３８８０８２－７７－７）またはその一水和物として典型的に提供されるが、参照によりその全体が本開示に組み込まれる処方説明書に従って、２１日の治療サイクルで、１日に１回、適応症に応じて１２５０または１５００ｍｇを投与することができる。ラパチニブおよびカペシタビンは、１日目から１４日目に投与される。ラパチニブは、単独で、１５日目から２１日目に投与される。２１日間の終了時に、疾患進行または許容できない毒性が生じない限り、治療サイクルを繰り返す。カペシタビンは、２０００ｍｇ／ｍ^2／日の用量で約１２時間おきに２回に分けて経口投与される。

【００３６】

ネラチニブ（ＮＥＲＬＹＮＸ（登録商標））（ＣＡＳ　Ｎｏ．　６９８３８７－０９－６）は、参照によりその全体が本開示に組み込まれる処方説明書に従って、２４０ｍｇ／日の初期の投与量で食事とともに投与され、１年間毎日投与することができる。毒性がグレード１を超える場合は、毒性がグレード１以下になるまで、段階的に４０ｍｇ／日ずつ投与量を減量することができる。投与量を１２０ｍｇ／日まで減量し、毒性がグレード１を超えたままである場合、ネラチニブによる治療を中止すべきである。

【００３７】

アファチニブ（ＧＩＬＯＴＲＩＦ（登録商標））（ＣＡＳ　Ｎｏ．　８５０１４０－７２－６）は、参照によりその全体が本開示に組み込まれる処方説明書に従って、疾患進行が生じない、または患者の忍容性がなくならない限り、４０ｍｇ／日を１日１回食事なしで経口投与することができる。

【００３８】

ダコミチニブ（ＶＩＺＩＭＰＲＯ（登録商標））（ＣＡＳ　Ｎｏ．　１１１０８１３－３１－４）は、参照により本開示に組み込まれる処方説明書に従って、４５ｍｇ／日を１日１回、疾患進行が生じない、または許容できない毒性が生じない限り、食事とともにまたは食事なしで経口投与することができる。許容できない毒性が生じた場合には、投与量

を３０または１５ｍｇ／日に段階的に減少させることができる。
【００３９】
ツカチニブ（ＴＵＫＹＳＡ（登録商標））（ＣＡＳ　Ｎｏ．　９３７２６３－４３－９）は、参照により本開示に組み込まれる処方説明書に従って、３００ｍｇを１日２回（１２時間の間をおいて）、トラスツズマブおよびカペシタビンと組み合わせて、疾患進行が生じない、または許容できない毒性が生じない限り、食事とともにまたは食事なしで経口投与することができる。許容できない毒性が生じた場合には、投与量を、５０ｍｇ刻みで、１５０ｍｇ、１日２回まで段階的に減少させることができる。
【００４０】
上述の投与にかかる情報は、これらのＨｅｒ２キナーゼ阻害剤がＲＸＲアゴニストと組み合わせて使用され得る特定の実施形態を開示することに加えて、かかる薬の投与行為に関する一般的な指示を提供する。開示された実施形態は、必ずしもこれらの特定の投与レジメンに限定されず、個々の患者のためにこれらのレジメンを変更することは、医師の技能の範囲内である。ＲＸＲアゴニストと組み合わせて使用する際の、これらの薬の、改善され、かつ相乗的な効果により、キナーゼ阻害剤の低用量の使用によって許容できない毒性を回避しながら、有益な治療効果を達成することができる。
【００４１】
他のＨｅｒ２キナーゼ阻害剤として、カネルチニブ（ＣＡＳ　Ｎｏ．　２６７２４３－２８－７）、サピチニブ（ＣＡＳ　Ｎｏ．　８４８９４２－６１－０）、ＣＰ－７２４７１４　（ＣＡＳ　Ｎｏ．　５３７７０５－０８－１）、およびＣＵＤＣ－１０１　（ＣＡＳ　Ｎｏ．　１０１２０５４－５９－９）が挙げられる。
【００４２】
（ＲＸＲアゴニスト）
レキシノイドを用いた前臨床研究では、分化、細胞増殖の阻害、アポトーシスおよび転移に関連する機能を調節するレチノイドＸ受容体（ＲＸＲ）を選択的に活性化することが、ＲＸＲによって調節される生化学機能に関連する種々の疾患の治療に有用である可能性が示唆されている。
【００４３】
レチノイン酸受容体（ＲＡＲ）ならびにＲＸＲおよびそれらの同族リガンドは、異なる作用機序によって機能する。本開示で使用する用語「ＲＡＲ」は、ＲＡＲα、ＲＡＲβまたはＲＡＲγのうちの１つまたは複数を意味する。本開示で使用する用語「ＲＸＲ」は、ＲＸＲα、ＲＸＲβまたはＲＸＲγのうちの１つまたは複数を意味する。ＲＡＲバイオマーカーは、患者のＲＡＲ活性を示す、特徴的な生物学的、生化学的または生物学的由来の指標である。ＲＡＲバイオマーカーには、ＣＹＰ２６レベル、ＣＲＢＰＩレベル等およびそれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されるものではない。
【００４４】
いくつかの実施形態において、ＲＡＲ活性化閾値とは、ベースラインより２５％増加したＣＹＰ２６レベルおよびベースラインより２５％増加したＣＲＢＰＩレベルのうちの１つまたは複数を意味する。ＲＡＲは、ＲＸＲとヘテロダイマーを形成し、これらのＲＡＲ／ＲＸＲヘテロダイマーは、標的遺伝子のプロモーター領域における特定の応答エレメントに結合する。ヘテロダイマーのＲＡＲ受容体にＲＡＲアゴニストが結合することで、標的遺伝子の転写が活性化され、レチノイド作用を誘発する。本開示のＲＸＲアゴニストは、ＲＡＲ／ＲＸＲヘテロダイマーを活性化することはない。リガンド結合による転写の活性化は、非ＲＸＲタンパク質（例えば、ＲＡＲ）でのみ起こり、ＲＸＲでのリガンド結合による転写の活性化は起こらないため、ＲＡＲ／ＲＸＲのようなＲＸＲヘテロダイマー複合体は、非許容ＲＸＲヘテロダイマーとして参照することができる。
【００４５】
ＲＸＲはＲＡＲ以外の核受容体とも相互作用し、ＲＸＲアゴニストはかかるＲＸＲ／受容体複合体に結合することによって、それらの生物学的作用の一部を誘発しうる。リガンド結合による転写の活性化は、ＲＸＲ、その他の受容体または両方の受容体で起こり得る

ため、これらのＲＸＲ／受容体複合体は、許容ＲＸＲヘテロダイマーと参照することができる。許容ＲＸＲヘテロダイマーの例としては、限定されないが、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体／ＲＸＲ（ＰＰＡＲ／ＲＸＲ）、ファルネシルＸ受容体／ＲＸＲ（ＦＸＲ／ＲＸＲ）、核受容体関連１タンパク質（Ｎｕｒｒ１／ＲＸＲ）および肝臓Ｘ受容体／ＲＸＲ（ＬＸＲ／ＲＸＲ）などが挙げられる。また、ＲＸＲは、ＲＸＲ／ＲＸＲホモダイマーを形成し、ＲＸＲアゴニストによって活性化され、レキシノイド作用を誘発することができる。また、ＲＸＲは、核受容体以外のタンパク質とも相互作用し、かかるタンパク質複合体内でＲＸＲにリガンドが結合することによっても、レキシノイド作用を誘発することができる。このような作用機序の違いから、ＲＸＲアゴニストおよびＲＡＲアゴニストは異なる生物学的作用を誘発し、同様の生物学的作用を媒介する場合であっても異なる作用機序でそれを媒介する。さらに、炎症誘発反応または皮膚粘膜毒性などのレチノイドの望ましくない副作用は、１つまたは複数のＲＡＲ受容体サブタイプの活性化によって媒介される。別の言い方をすれば、ＲＸＲ経路を介した媒介された生物学的作用は、炎症誘発反応を誘発せず、したがって、望ましくない副作用をもたらさない。

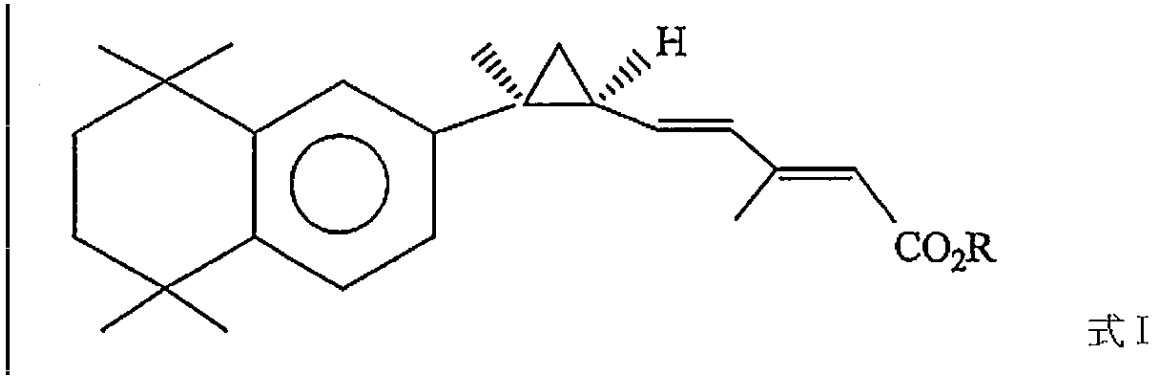
【００４６】

したがって、本開示の態様は、部分的に、ＲＸＲアゴニストを提供する。本開示で使用する場合、用語「ＲＸＲアゴニスト」は、「選択的ＲＸＲアゴニスト」と同義であり、ＲＸＲ応答エレメントを介して遺伝子転写を誘発する形式で、１つまたは複数の、ＲＸＲα、ＲＸＲβまたはＲＸＲγ等のＲＸＲ受容体に選択的に結合する化合物を意味する。ＲＸＲアゴニストに関して本開示で使用する場合、用語「選択的に結合する」は、ＲＡＲα、ＲＡＲβまたはＲＡＲγ等の非標的受容体と実質的に結合しないＲＸＲアゴニストであって、ＲＸＲα、ＲＸＲβまたはＲＸＲγのような意図する標的受容体にＲＸＲアゴニストが識別的に結合することを意味する。いくつかの実施形態では、用語「ＲＸＲアゴニスト」は、ＲＸＲアゴニストのエステルを含む。

【００４７】

開示されたそれぞれの実施形態について、ＲＸＲアゴニストは、式Ｉの構造を有する化合物、または、その薬学的に許容される塩であり得、

【化１】



式Ｉ

ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルである。

【００４８】

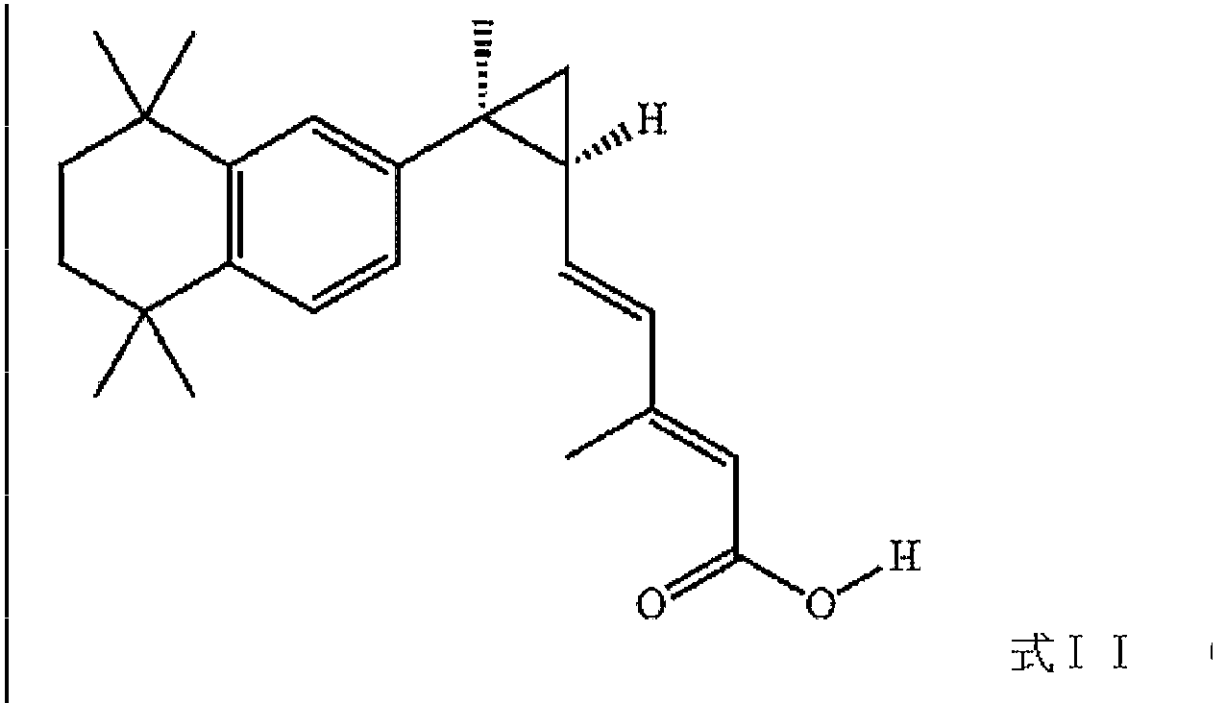
また、本開示では、ＲＸＲアゴニストのエステルも開示する。エステルは、Ｃ１のカルボン酸から誘導されてもよく、またはエステルは、フェニル環など、分子の別の部位のカルボン酸官能基から誘導されてもよい。限定を意図するものではないが、エステルは、アルキルエステル、アリールエステルまたはヘテロアリールエステルであってもよい。用語「アルキル」は、当業者によって一般に理解されている意味を有し、直鎖、分岐状または環状のアルキル部位を指す。Ｃ$_{1\sim6}$アルキルエステルが特に有用であって、エステルのアルキル部位は１から６個の炭素原子を有し、これにはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ｎ－ブチル、ｓｅｃ－ブチル、イソブチル、ｔ－ブチル、ペンチル異性体、ヘキシル異性体、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよび

１～６個の炭素原子を有するそれらの組み合わせなどが含まれるが、それらに限定されない。いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストは、式Ｉのエチルエステルである。

【００４９】

いくつかの実施形態において、ＲＸＲアゴニストは、ＩＲＸ４２０４としても知られる３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフト－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸で、以下の化学構造を有している。

【化２】



式ＩＩ

【００５０】

薬学的に許容されるＲＸＲアゴニストの塩も、開示された実施形態において使用することができる。十分な酸性、十分な塩基性またはその両方の官能基を有し、それによって、任意の多くの有機または無機塩基ならびに無機および有機酸のいずれかと反応して塩を形成することができる化合物が開示されている。

【００５１】

塩基性基を有するＲＸＲアゴニストから酸付加塩を形成するために一般的に使用される酸は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸およびｐ－トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、シュウ酸、ｐ－ブロモフェニルスルホン酸、炭酸、コハク酸、クエン酸、安息香酸、酢酸などの有機酸である。かかる塩の例としては、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、重亜硫酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン－１，４－ジオエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、γ－ヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ナフタレン－１－スルホン酸塩、ナフタレン－２－スルホン酸塩、マンデル酸塩などがある。

【００５２】

酸性基を有するＲＸＲアゴニストから塩基付加塩を形成するために一般的に使用される

塩基は、例えば、ナトリウム、カリウムおよびリチウム等のアルカリ金属の水酸化物；例えば、カルシウムおよびマグネシウム等のアルカリ土類金属の水酸化物；例えば、アルミニウムおよび亜鉛等の他の金属の水酸化物；アンモニアならびに、例えば非置換またはヒドロキシ置換のモノ、ジまたはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；Ｎ－メチル，Ｎ－エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；例えば、モノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシエチル）アミン、２－ヒドロキシ－ｔｅｒｔ－ブチルアミンまたはトリス－（ヒドロキシメチル）メチルアミン等の、モノ－、ビス－またはトリス－（２－ヒドロキシ低級アルキルアミン）、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）アミン等のＮ，Ｎ－ジ－低級アルキル－Ｎ－（ヒドロキシ低級アルキル）アミンまたはトリ－（２－ヒドロキシエチル）アミン；Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミン等の有機アミン類；および、例えば、アルギニン、リジン等のアミノ酸類が含まれるが、これらに限られない。

【００５３】

ＩＲＸ４２０４は、いくつかの他のＲＸＲリガンドと同様に、ＲＡＲ／ＲＸＲのような非許容性ヘテロダイマーを活性化しない。しかし、ＩＲＸ４２０４は、Ｎｕｒｒ１／ＲＸＲヘテロダイマーを特異的に活性化し、ＰＰＡＲ／ＲＸＲ、ＦＸＲ／ＲＸＲおよびＬＸＲ／ＲＸＲ等の他の許容性ＲＸＲヘテロダイマーを活性化しない点で独特である。他のＲＸＲリガンドは、一般にこれらの許容性ＲＸＲヘテロダイマーを活性化する。したがって、すべてのＲＸＲリガンドを一つのクラスに属するものとして分類することはできない。ＩＲＸ４２０４は、ＲＸＲホモダイマーおよび許容性ＲＸＲヘテロダイマーのうちの１つであるＮｕｒｒ１／ＲＸＲヘテロダイマーのみを特異的に活性化する、ＲＸＲリガンドの独特なクラスに属している。

【００５４】

一つの実施形態において、選択的ＲＸＲアゴニストは、許容性ヘテロダイマーであるＰＰＡＲ／ＲＸＲ、ＦＸＲ／ＲＸＲおよびＬＸＲ／ＲＸＲを評価できる程度まで活性化しない。他の実施形態において、選択的ＲＸＲアゴニストは、許容性ヘテロダイマーであるＮｕｒｒ１／ＲＸＲを活性化させる。かかる選択的ＲＸＲアゴニストの一例として、本開示においては、３，７－ジメチル－６（Ｓ），７（Ｓ）－メタノ，７－［１，１，４，４－テトラメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタ－７－イル］２（Ｅ），４（Ｅ）ヘプタジエン酸（ＩＲＸ４２０４）が挙げられ、その構造は式ＩＩに示される。この実施形態の他の態様において、許容ヘテロダイマーであるＰＰＡＲ／ＲＸＲ、ＦＸＲ／ＲＸＲまたはＬＸＲ／ＲＸＲのＲＸＲアゴニストによる活性化は、非ＲＸＲ受容体の活性化アゴニストが同様の許容性ヘテロダイマーを活性化する能力と比較して、１％以下、２％以下、３％以下、４％以下、５％以下、６％以下、７％以下、８％以下、９％以下または１０％以下である。ＰＰＡＲ／ＲＸＲ、ＦＸＲ／ＲＸＲまたはＬＸＲ／ＲＸＲのうち１つまたは複数を活性化する、ＲＸＲアゴニストの例には、ＬＧＤ１０６９（ベキサロテン）およびＬＧＤ２６８が含まれる。

【００５５】

結合特異性とは、ＲＸＲアゴニストが、ＲＸＲ受容体とＲＡＲ受容体等のＲＸＲアゴニストの結合部位を含まない受容体とを識別する能力のことである。

【００５６】

特定の実施形態は、がんの治療を必要とする患者に、ＲＡＲ活性化閾値未満かつＲＸＲ活性化閾値以上のレベルでＲＸＲアゴニストを投与することを含む、がんの治療法を提供する。

【００５７】

ＩＲＸ４２０４について、ＲＡＲ　EC_{10}（ＲＡＲの最大活性の１０％を誘発するために有効な濃度）は、αアイソフォームに対しては３００ｎＭであり、βおよびγアイソフォームに対しては２００ｎＭである。したがって、いくつかの実施形態において、２００ｎＭを超えない濃度は、ＲＡＲ活性化濃度未満であると見なされる。ＩＲＸ４２０４について、ＲＸＲ　EC_{90}（ＲＸＲの最大活性の９０％を誘発するために有効な濃度）は

、αおよびγアイソフォームに対しては０．１ｎＭ、βアイソフォームに対しては１ｎＭである。したがって、いくつかの実施形態では、少なくとも０．１ｎＭの濃度は、ＲＸＲ活性化閾値を超えると考えられる。ヒトにおける研究に基づいて、２０ｍｇ／ｍ^2／日のＩＲＸ４２０４の経口投与量は、２００ｎＭ未満に留まる全身濃度をもたらす。同様に、０．０１～０．０２ｍｇ／ｍ^2／日の範囲の経口投与量は、０．１ｎＭ以上の全身濃度をもたらすと推定される。したがって、様々な各実施形態において、ＩＲＸ４２０４の投与量は、少なくとも０．０１、０．０２、０．０３、０．０５、０．１、０．３、０．５、１、３または５ｍｇ／ｍ^2／日であり、かつ、１５０、２００または３００ｍｇ／ｍ^2／日を超えず、あるいはこれらの値の組み合わせにより境界付けられる範囲を超えない。

【００５８】

他の実施形態では、ＲＸＲアゴニスト、例えばＩＲＸ４２０４の成人のヒトに対する投与量は、０．２から３００ｍｇ／日であり、各実施形態では、０．５、１、２、３、４、５、６、７、８、９または１０ｍｇ／日であって、ただし１０、１５、２０、５０または１００ｍｇ／日を超えず、あるいはこれらの値の組み合わせにより境界付けられる範囲を超えない。

【００５９】

ＲＸＲアゴニストは、非経口、経口、静脈内、腹腔内、皮下、肺、経皮、筋肉内、鼻腔内、頬側、舌下または坐薬による投与を含む標準的な投与技術を使用して哺乳動物に投与することができる。本開示で使用する用語「非経口」は、静脈内、筋肉内、皮下、直腸、膣および腹腔内投与を含む。ＲＸＲアゴニストは、好ましくは、例えば丸薬、錠剤またはカプセルとして、経口投与することが適している。投与は、連続的または断続的であってもよい。特定の実施形態では、ＲＸＲアゴニストの１日の総投与回数は、単回投与または２４時間中に８から１６時間もしくは１０から１４時間の間隔を空けて２回投与とすることができる。

【００６０】

（甲状腺ホルモン）

生物由来の甲状腺ホルモンおよび合成甲状腺ホルモンの両方が医学の分野で使用されてきた。甲状腺ホルモンの主要な形態は、T_3（トリヨードチロニン）およびT_4（チロキシン）と呼ばれる。チロキシンは活性が低いが半減期が長く、トリヨードチロニンのプロホルモンとみなされることもある。本開示で使用する場合、用語「甲状腺ホルモン」は、チロキシンおよびトリヨードチロニンの両方を意味する。チロキシン（甲状腺ホルモンT_4、レボチロキシンナトリウム）は、甲状腺によって産生されるチロシンベースのホルモンであり、主に代謝の調節に関与する。どちらも広く商業的に入手可能であり、本開示の実施形態における使用に適している。しかし、T_4の合成形態であるレボチロキシンは、体内での長期の半減期が１日１回の投与を容易にするため、（T_4をT_3に転換できない患者を除いて）臨床ではるかに一般的に利用される。いくつかの実施形態では、投与される甲状腺ホルモンは、具体的にはチロキシンである。いくつかの実施形態では、投与される甲状腺ホルモンは、トリヨードチロニンである。

【００６１】

ＲＸＲアゴニストまたはそのエステルの投与は、血清甲状腺ホルモンの抑制をもたらし、場合によっては臨床的な甲状腺機能低下症および関連する疾患をもたらす可能性がある。しかし、いくつかの実施形態では、血清甲状腺ホルモンレベルの抑制を改善するために、甲状腺ホルモンを同時投与しない（または当初は同時投与しない）。甲状腺ホルモンおよびＲＸＲアゴニストの同時投与は、ＲＸＲアゴニストの抗がん効果を、ＲＸＲアゴニスト単独の効果と比較して、おそらく複数の作用機序を通じて改善する。また、同時投与された甲状腺ホルモンは、ＲＸＲアゴニストの甲状腺機能低下誘導作用を軽減し、それにより、治療の臨床的安全性および忍容性を改善することができる。したがって、好ましい実施形態では、甲状腺ホルモンは、ＲＸＲアゴニストの投与が臨床的な甲状腺機能低下症を引き起こしたか、または引き起こすことが予想されるかどうかにかかわらず、治療の効果を高めるためにＲＸＲアゴニストと同時投与される。甲状腺ホルモンをＲＸＲアゴニスト

と協調または併用して投与することは、これら２つの薬のそれぞれの投与方法が、２つの薬の生理的作用が時間的に重なるような方法であることを意味する。これは、ＲＸＲアゴニストおよび甲状腺ホルモンが同じ組成物もしくは製剤に含まれること、または別々の組成物として同時に、同じ投与経路で、もしくは同じスケジュールで投与されることを必要としないが、いくつかの実施形態では前述のいずれかであってよい。

【００６２】

適切なチロキシン投与量は、一般に、初期は約５μｇ／日から約２５０μｇ／日を経口投与し、必要に応じて２～４週間ごとに投与量を増加させる。他の実施形態では、適切なチロキシン投与量は、約５μｇ／日から約２２５μｇ／日、約７．５μｇ／日から約２００μｇ／日、約１０μｇ／日から約１７５μｇ／日、約１２．５μｇ／日から約１５０μｇ／日、約１５μｇ／日から１２５μｇ／日、約１７．５μｇ／日から約１００μｇ／日、約２０μｇ／日から約１００μｇ／日、約２２．５から約１００μｇ／日、約２５μｇ／日から約１００μｇ／日、約５μｇ／日から約２００μｇ／日、約５μｇ／日から約１００μｇ／日、約７．５μｇ／日から約９０μｇ／日、約１０μｇ／日から約８０μｇ／日、約１２．５μｇ／日から約６０μｇ／日、約１５μｇ／日から約５０μｇ／日である。投与量の増加は、一般に、約５μｇ／日、約７．５μｇ／日、約１０μｇ／日、約１２．５μｇ／日、約１５μｇ／日、約２０μｇ／日または約２５μｇ／日で行われる。特定の実施形態では、適切な甲状腺ホルモン投与量は、試験室内の正常範囲の上位５０％、上位６０％、上位７０％、上位８０％または上位９０％のT_4の血清レベルを生成できる投与量である。T_4レベルの正常範囲は試験室によって異なる場合があり、目標Ｔ４レベルは、特定の試験室ごとに決定された正常範囲に基づく。

【００６３】

ＲＸＲアゴニストおよびＨｅｒ２標的治療薬の組み合わせを含む各実施形態について、かかる組み合わせがさらに甲状腺ホルモンを含む類似の実施形態がある。

【００６４】

（医薬組成物および製剤）

本開示に記載された治療で使用される様々な活性薬成分は、典型的には医薬組成物または製剤として存在する。かかる組成物または製剤は、液体製剤、半固体製剤または固体製剤であってよい。本開示の製剤は、例えば、油または固体のような１つの相を形成する方法で製造することができる。あるいは、本開示の製剤は、例えば、乳濁液のような２つの相を形成する方法で製造することができる。このような投与を意図した本開示の医薬組成物は、医薬組成物の製造のために当分野で知られている任意の方法に従って調製することができる。

【００６５】

非経口注射剤または鼻腔スプレーに適した液体製剤は、生理学的に許容される滅菌された水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液および滅菌された注射用溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含んでもよい。鼻腔投与に適した製剤は、生理学的に許容される滅菌された水性または非水性溶液、分散液、懸濁液または乳濁液を含んでもよい。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または媒体の例には、水、エタノール、ポリオール（プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、グリセロールなど）、それらの適切な混合物、植物油（オリーブ油など）およびオレイン酸エチルなどの注射用有機エステルが含まれる。適切な流動性は、例えば、レシチンのようなコーティングの使用、分散液の場合に必要な粒子径の維持および界面活性剤の使用によって維持することができる。

【００６６】

本開示の医薬組成物は、活性化合物の薬学的に許容される組成物への加工を容易にする、薬学的に許容される担体を任意に含むことができる。本開示で使用する場合、用語「薬学的に許容される」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応または妥当な利益／リスク比と釣り合う他の問題の合併症なしに、ヒトおよび動物の組織との接触に適している化合物、材料、組成物および／または剤形を意味するこの定義は

、「薬学的に許容されるその塩」という文言にも適用される。本開示で使用する場合、用語「薬学的に許容される担体」は、「薬学的担体」と同義であり、投与されたときに長期的または永久的な有害作用を実質的にもたらさない任意の担体を指し、薬学的に許容される媒体、安定剤、希釈剤、添加剤、補助剤または賦形剤などの用語を含む。かかる担体は、一般に、活性化合物と混合されるか、活性化合物を希釈または封入することが許容され、固体、半固体または液体の薬とすることが可能である。活性化合物は可溶性であり得るか、または所望の担体または希釈剤中の懸濁液として送達され得ることが理解される。様々な薬学的に許容できる任意の担体としては、限定するものではないが、例えば、水、生理食塩水、グリシン、ヒアルロン酸などの水媒体；例えば、デンプン、ステアリン酸マグネシウム、マンニトール、サッカリンナトリウム、滑石、セルロース、グルコース、スクロース、ラクトース、トレハロース、炭酸マグネシウムなどの固体担体；溶媒；分散媒；コーティング；抗細菌および抗真菌剤；等張および吸収遅延剤；またはその他の任意の非活性成分など、を使用することができる。薬学的に許容される担体の選択は、投与様式に依存しうる。薬学的に許容される担体が活性化合物と混合できない場合を除いて、薬学的に許容される組成物におけるその使用が考えられる。かかる薬学的担体の特定の使用の非限定的な例としては、Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ ａｎｄ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ（Ｈｏｗａｒｄ Ｃ．Ａｎｓｅｌ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ & Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，７ｔｈ ｅｄ．１９９９）；Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ（Ａｌｆｏｎｓｏ Ｒ．Ｇｅｎｎａｒｏ ｅｄ．，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ & Ｗｉｌｋｉｎｓ，２０ｔｈ ｅｄ．２０００）；Ｇｏｏｄｍａｎ & Ｇｉｌｍａｎ’ｓ Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｉｃａｌ Ｂａｓｉｓ ｏｆ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（Ｊｏｅｌ Ｇ．Ｈａｒｄｍａｎ ｅｔ ａｌ．ｅｄｓ，ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ Ｐｒｏｆｅｓｓｉｏｎａｌ，１０ｔｈ ｅｄ．２００１）；ａｎｄ Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ（Ｒａｙｍｏｎｄ Ｃ．Ｒｏｗｅ ｅｔ ａｌ．，ＡＰｈＡ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎｓ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ ２００３）に見出すことができる。これらのプロトコルは規定されたものであり、いかなる修正も当業者の範囲内であり、本開示の教示から十分に可能である。

【００６７】

本開示の医薬組成物は、限定されないが、任意に、他の薬学的に許容される成分（または医薬成分）、これには、緩衝剤、保存料、等張化剤、塩、抗酸化剤、浸透圧調整剤、生理活性物質、薬理的活性物質、充填剤、乳化剤、湿潤剤、甘味料または香味料等を含むが，これらに限定されない。本開示の医薬組成物の調製には、得られる調製物が薬学的に許容されるものであれば、様々な緩衝剤およびｐＨ調整法を使用することが可能である。かかる緩衝剤には、限定されないが、酢酸緩衝剤、ホウ酸緩衝剤、クエン酸緩衝剤、リン酸緩衝剤、中性緩衝生理食塩水およびリン酸緩衝生理食塩水が含まれる。必要に応じて、組成物のｐＨを調整するために、酸または塩基を使用できることが理解される。薬学的に許容される抗酸化剤には、限定されないが、二亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸ナトリウム、アセチルシステイン、ブチル化ヒドロキシアニソールおよびブチル化ヒドロキシトルエンが含まれる。有用な保存料には、限定されないが、塩化ベンザルコニウム、クロロブタノール、チメロサール、酢酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、例えば、亜塩素酸ナトリウム等の安定化オキシクロロ組成物および例えば、ＤＴＰＡまたはＤＴＰＡ－ビスアマイド、カルシウムＤＴＰＡおよびＣａＮａＤＴＰＡ－ビスアミド等のキレート剤が含まれる。医薬組成物に有用な等張化剤には、限定されないが、例えば、塩化ナトリウム、塩化カリウム、マンニトールまたはグリセリンなどの塩および他の薬学的に許容される等張化剤などが含まれる。医薬組成物は、塩として提供されてもよく、塩酸、硫酸、酢酸、乳酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸などを含むがこれらに限定されない多くの酸とともに形成することができる。塩は、対応する遊離塩基の形態よりも、水性または他のプロトン性溶媒に可

溶である傾向がある。薬学分野で知られているこれらおよび他の物質が、本発明で有用な医薬組成物に含まれ得ることが理解される。

【００６８】

吸入による投与に適した医薬製剤には、微粒子ダストまたはミストが含まれ、これらは様々な種類の定量加圧エアロゾル、ネブライザまたは吸入器によって生成することができる。

【００６９】

局所投与に適した半固形製剤には、限定されないが、軟膏、クリーム、膏薬およびゲルが含まれる。かかる固体製剤において、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な慣用賦形剤（または担体）、例えば、脂質および／またはポリエチレングリコールと混和してもよい。

【００７０】

経口投与に適した固体製剤には、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒が含まれる。かかる固体製剤において、活性化合物は、少なくとも１つの不活性慣用賦形剤（または担体）、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウムなどまたは（ａ）充填剤もしくは増量剤、例えばスターチ、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、（ｂ）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシア、（ｃ）保湿剤、例えばグリセロール、（ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種の複合ケイ酸塩および炭酸ナトリウム、（ｅ）溶液遅延剤、例えばパラフィン、（ｆ）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、（ｇ）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、（ｈ）吸着剤、例えばカオリンおよびベントナイトおよび（ｉ）滑剤、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もしくはこれらの混合物、と混和してもよい。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含んでいてもよい。

【００７１】

様々な実施形態の低分子成分、すなわち、ＲＸＲアゴニスト、甲状腺ホルモンおよびＨｅｒ２キナーゼ阻害剤は、固形の経口剤形に製剤化することが可能である。抗体成分は、一般に、静脈内注入のために典型的には液体として製剤化される。他の実施形態では、抗体成分は、治療部位で局所的に液体として再構成するために凍結乾燥形態で供給されてもよく、典型的には患者に静脈内注入される。静脈内注入が典型的であるが、他の実施形態では、抗体は、皮下での注射または注入などの別の投与経路で投与されてもよい。

【００７２】

（治療）

本開示で使用する用語「治療（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」、「治療する（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」などは、所望の薬理学的および／または生理学的効果を得ることを意味する。これは、腫瘍増殖の減速、病状の安定または部分もしくは完全奏功（すなわち、腫瘍縮小または腫瘍除去）または全生存期間もしくは無病生存期間の延長として直接観察される場合がある。治療はまた、基礎となるがんに関連する症状の改善または軽減として観察され得る。しかし、がん治療として、開示された実施形態の目的および作用機序は、腫瘍の増殖（腫瘍転移を含む）を阻害、安定化もしくは低減すること、または腫瘍を部分的にもしくは完全に除去すること、または全生存期間もしくは無病生存期間を延長することを標的としており、他のがん症状への効果は二次的なものである。かかる他の症状（例えば、痛み、吐き気、食欲不振など）の直接的な治療は、本開示で使用するがんの治療の範囲内ではない。すなわち、がん患者の症状、例えば、悪液質、を治療することは、がんを治療することではない。しかし、がんを治療する（例えば、がんの増殖および／または転移に影響を与える）薬剤はまた、がんに対する効果を通じて間接的に、または多面的効果を通じて直接的に、悪液質などの症状を改善する可能性がある。「治療上有効な量」とは、必要な投薬および期間において、所望の治療結果を得るために有効な量をいう。治療上有効な量は

、疾患の状態、年齢、性別、体重ならびに個体に所望の反応を引き出すための、Ｈｅｒ２標的治療薬、ＲＸＲアゴニストおよび使用する場合は甲状腺ホルモンの能力などの要因によって異なる場合がある。

【００７３】

しかし、本方法の文脈において哺乳動物、特にヒトへの投与量は、合理的な時間枠において哺乳動物の治療奏功に効果を与えるのに十分な量とすべきである。当業者は、正確な投与量および組成物ならびに最も適切な送達レジメンの選択についても、特に、製剤の薬理学的特性、治療される疾患の性質および重症度ならびに患者の身体状態および精神的鋭敏さならびに特定の化合物の効力、治療される患者の年齢、疾患、体重、性別および応答ならびに疾患の段階／重症度によって影響を受けることを認識する。

【００７４】

治療活動は、医療専門家、患者自身または他のいかなる人物によるものであっても、特に本開示における様々な治療法に従って、本開示に記載の医薬品、剤形および医薬組成物の患者への投与を含む。治療活動は、医師、医師助手、看護師などの医療従事者の命令、指示および助言を含み、これらは、その後、他の医療従事者または患者自身を含む任意の他の人によって実施される。いくつかの実施形態では、治療活動は、保険会社または薬局給付管理会社などによって行われ得る、医薬品の保険適用を承認する、代替医薬品の適用を拒否する、採用医薬品集に医薬品を含める、または代替医薬品を除外する、または医薬品を使用する金銭的インセンティブを提供するなどして、特定の医薬品またはその組み合わせが疾患の治療のために選ばれることを推奨、誘導または義務付けおよび医薬品が実際に使われることも含んでもよい。いくつかの実施形態では、治療活動はまた、病院、診療所、健康維持組織、医療行為または医師グループなどによって確立され得るようなポリシーまたは実施基準によって、疾患の治療のために特定の医薬品が選択され、医薬品が実際に使用されることを推奨、誘導または義務付けることを含んでもよい。

【００７５】

式ＩのＲＸＲアゴニスト（または薬学的に許容されるその塩またはエステル）およびＨｅｒ２標的治療薬の複合効果から利益を得るために、実施形態は、Ｈｅｒ２$^{+}$がんを有する患者に式ＩのＲＸＲアゴニスト（または薬学的に許容されるその塩）およびＨｅｒ２標的治療薬を投与することを含む、または、それらからなる療法を含む。いくつかの実施形態は、さらに、ＲＸＲアゴニストの投与と協調して甲状腺ホルモンを投与することを含む。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２$^{+}$がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$乳がんである。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２$^{+}$がんは、Ｈｅｒ２$^{+}$胃食道がん、卵巣がん、胃がん、肺腺がん、子宮がん（漿液性子宮内膜がんなど）または唾液管がんである。いくつかの実施形態は、これらのがんのうちの１つまたは複数を特に含む。他の実施形態は、これらのがんの１つまたは複数を特に除外する。

【００７６】

様々な実施形態において、本開示の治療法は、一次治療として、腫瘍の外科的除去の前の減量療法として、または残存病変への対処および／もしくはがんの再発リスク低下のための任意の形式の一次治療（特に手術）に続く補助療法として適用することができる。

【００７７】

いくつかの実施形態において、Ｈｅｒ２$^{+}$がんを有する患者は、式ＩのＲＸＲアゴニスト（または薬学的に許容されるその塩）またはＨｅｒ２標的治療薬のいずれによっても以前に治療を受けていない。いくつかの実施形態では、患者は、式ＩのＲＸＲアゴニスト（または薬学的に許容されるその塩）で以前に治療されており、病状の安定または部分奏効（いくつかの実施形態では、ＲＥＣＩＳＴまたはｉＲＥＣＩＳＴ基準によって定義される）を達成している、すなわち、がんは式ＩのＲＸＲアゴニスト（または薬学的に許容されるその塩）に感受性があり、かつ、治療レジメンにＨｅｒ２標的治療薬が追加される。いくつかの実施形態では、患者はＨｅｒ２標的治療薬によって以前に治療されており、病状の安定または部分奏効（いくつかの実施形態では、ＲＥＣＩＳＴまたはｉＲＥＣＩＳＴ基準によって定義される）を達成した、すなわち、がんはＨｅｒ２標的治療薬に感受性があ

り、かつ、治療レジメンに式ＩのＲＸＲアゴニスト（またはその薬学的に許容される塩）が追加される。

【００７８】

したがって、いくつかの実施形態は、Ｈｅｒ２標的治療薬を受けたことがある、受けている、または受ける予定の、Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍を有する患者への、ＲＸＲアゴニストの投与を含む。いくつかの実施形態は、Ｈｅｒ２標的治療薬が何らかの治療効果（完全奏効未満）を有していた患者への、ＲＸＲアゴニストの投与を含む、すなわち、ＲＸＲアゴニストの投与がＨｅｒ２標的治療薬の治療レジメンに追加される。いくつかの実施形態は、ＲＸＲアゴニスト（または甲状腺ホルモンと併用したＲＸＲアゴニスト）が何らかの治療効果（完全奏効未満）を有していた患者への、Ｈｅｒ２標的治療薬の投与を含む、すなわち、Ｈｅｒ２標的治療薬の投与がＲＸＲアゴニストの治療レジメンに追加される。

【００７９】

治療を受けた患者の定期的な評価により、治療の有効性を観察することができる。数日またはそれ以上の期間にわたる繰り返しの投与については、疾患または病状の所望の抑制が生じるまで、治療を繰り返すことができる。しかし、他の投与レジメンが有用である場合があり、それらは本開示の範囲内である。抗体は、典型的には、これらの方法で使用される他の活性剤よりも体内ではるかに長い半減期を有し、したがって、典型的には、投与間隔は大幅に長い間隔（週単位の）となる。

【００８０】

がん治療の有効性は、通常、「奏功」という観点から評価される。奏功を観察する技術は、以下のようながんの診断に使用される検査に類似しうるが、これらに限定されるものではない。

・リンパ節を含むしこりや腫瘍は、健康診断によって外部から観察および評価しうる。

・一部の内部がん腫瘍は、Ｘ線またはＣＴスキャンにより観察でき、定規で測定しうる。

・臓器機能の測定を含む血液検査が実施されうる。

・特定のがんに対しては、腫瘍マーカー検査が実施されうる。

【００８１】

血液検査、細胞数検査または腫瘍マーカー検査など、使用する検査に関係なく、同種の以前の検査と結果を比較できるよう、特定の間隔で繰り返さる。

【００８２】

がん治療に対する奏功は、いくつかの方法で定義される。

・完全奏効：がんまたは腫瘍のすべてが消失し、無病生存状態である。腫瘍マーカーの発現レベル（該当する場合）は、正常範囲内に収まる場合がある。

・部分奏効：がんが一定割合で縮小したが、疾患が残っている。腫瘍マーカー（該当する場合）のレベルは低下している（または腫瘍マーカーに基づき、腫瘍負担の減少の兆候として上昇している）場合があるが、疾患の証拠が残っている。

・病状の安定：がんは増殖も縮小もせず、疾患に変化はない。腫瘍マーカー（該当する場合）にも大きな変化はない。

・病状悪化：がんが増殖しており、治療前よりも疾患が悪化している。腫瘍マーカー検査（該当する場合）では、腫瘍マーカーの上昇を示す。

【００８３】

がん治療の有効性の他の評価指標には、全生存期間（すなわち、診断または評価される治療の開始から、任意の原因による死亡までの時間）、無がん生存期間（すなわち、がんが検出されない状態である、完全奏効後の期間）および無進行生存期間（すなわち、腫瘍増殖の再発が検出不能である、病状の安定または部分奏効後の期間）の、間隔を含む。

【００８４】

腫瘍の大きさ（腫瘍量）に関する固形がんの治療効果の評価には、ＷＨＯ基準およびＲＥＣＩＳＴ基準という２つの標準的な方法が存在する。これらの方法は、現在の腫瘍を過去の測定値と比較するため、または将来の測定値との変化を比較するため、固形腫瘍を測

定し、治療レジメンを変更するものである。ＷＨＯ法では、固形腫瘍の長軸および短軸を測定し、その積を算出する。複数の固形腫瘍がある場合は、すべての積の合計を算出する。ＲＥＣＩＳＴ法では、長軸のみを測定する。固形がんが複数ある場合は、すべての長軸の測定値の合計を算出する。ただし、リンパ節では、長軸の代わりに短軸を測定する。また、免疫療法のためのＲＥＣＩＳＴ法（ｉＲＥＣＩＳＴ）もあり、スード・プログレッション後の反応の遅れなど、この種の治療薬に関係する独特の挙動を考慮する。ＲＥＣＩＳＴ１．１ガイドラインおよびｉＲｅｃｉｓｔガイドラインの両方は、参照によりその全体が本開示に組み込まれる。

【００８５】

本開示の方法のいくつかの実施形態では、治療を受けた患者の全身腫瘍組織量は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約９０％、約９５％、約１００％またはこれらの値によって境界付けられる範囲で、低減する。

【００８６】

他の実施形態では、治療を受けた被験者の１年生存率は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約９０％、約９５％、約１００％またはこれらの値によって境界付けられる範囲で、増加する。

【００８７】

他の実施形態では、治療を受けた被験者の５年生存率は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約９０％、約９５％、約１００％またはこれらの値によって境界付けられる範囲で、増加する。

【００８８】

他の実施形態では、治療を受けた被験者の１０年生存率は、約５％、約１０％、約１５％、約２０％、約２５％、約３０％、約３５％、約４０％、約４５％、約５０％、約５５％、約６０％、約６５％、約７０％、約７５％、約８０％、約９０％、約９５％、約１００％またはこれらの値によって境界付けられる範囲で、増加する。

【００８９】

さらに他の実施形態では、被験者は、少なくとも６ヶ月、少なくとも７ヶ月、少なくとも８ヶ月、少なくとも９ヶ月、少なくとも１０ヶ月、少なくとも１１ヶ月、少なくとも１２ヶ月、少なくとも１４ヶ月、少なくとも１６ヶ月、少なくとも１８ヶ月、少なくとも２０ヶ月、少なくとも２２ヶ月、少なくとも２４ヶ月、少なくとも２７ヶ月、少なくとも３０ヶ月、少なくとも３３ヶ月、少なくとも３６ヶ月、少なくとも４２ヶ月、少なくとも４８ヶ月、少なくとも５４ヶ月または少なくとも６０ヶ月またはそれ以上の持続的寛解を有している。

【００９０】

他の実施形態では、本方法は、がんに関連する疾患、病状または障害を治療または緩和することを追加的に支援することができる。いくつかの実施形態では、これらの疾患または病状には、貧血、無力症、悪液質、クッシング症候群、倦怠感、痛風、歯周病、血尿、高カルシウム血症、甲状腺機能低下症、内出血、脱毛、中皮腫、吐き気、寝汗、好中球減少症、腫瘍随伴症候群、胸膜炎、リウマチ性多発筋痛、横紋筋融解症、ストレス、リンパ節腫大、血小板減少症、ビタミンＤ欠乏症または体重減少などが含まれるが、これらに限定されるわけではない。がん治療は、関連する病状を軽減または治療することができるが、腫瘍が縮小または消失すること、あるいは腫瘍の増殖または拡大が阻害されることが期待できない場合、がんに関連する病状を治療することは、がん治療ではない。

【００９１】

毒性および有害事象は、しばしば５段階で評価される。グレード１または軽度の毒性は、無症状または軽度の症状のみを誘発し；臨床的または診断的観察のみによって特徴付けることができ；そして治療介入は指示されない。グレード２または中等度の毒性は、日常

生活動作（食事の準備、買い物、金銭管理、電話の使用など）を損なうことがあるが、最小限の、局所的な、または非侵襲的な治療介入のみが指示される。グレード３の毒性は、医学的に重要であるが、直ちに生命を脅かすものではなく；入院または入院の延長が指示され、セルフケアに関する日常生活動作（入浴、着脱、食事、トイレ、薬の服用および寝たきりにならないことなど）が損なわれる場合がある。グレード４の毒性は、生命を脅かすものであり、緊急治療介入が指示される。グレード５の毒性は、有害事象に関連する死亡をもたらす。したがって、様々な実施形態において、ＲＸＲアゴニストまたはＲＸＲアゴニストおよび甲状腺ホルモンの使用は、有効性を実質的に犠牲にせずに低用量を使用することを可能にすることによって、Ｈｅｒ２標的治療の使用に関連する毒性のグレードを低下させる。いくつかの実施形態では、ＲＸＲアゴニストまたはＲＸＲアゴニストおよび甲状腺ホルモンを、Ｈｅｒ２標的治療薬と組み合わせて使用することにより、Ｈｅｒ２標的治療薬単独から予想されるような有効性の実質的な低下なしに、毒性をグレード１以下に下げるか、毒性の所見を生じさせない。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２標的治療薬およびＲＸＲアゴニストまたはＲＸＲアゴニストおよび甲状腺ホルモンの組み合わせにより、Ｈｅｒ２標的治療薬による治療が許容できない毒性のために中止せざるをえなかったであろう症例において、治療効果を有する低用量でのＨｅｒ２標的治療薬の使用継続が可能になる。これらの実施形態のいくつかにおいて、Ｈｅｒ２標的治療薬は、Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤を含む。

【００９２】

本開示のＲＸＲアゴニストおよびＨｅｒ２標的治療薬の組み合わせは、相乗効果をもたらす。すなわち、それらは、両者の独立した（非相互作用的）効果から予想されるものより、より大きな腫瘍細胞増殖の阻害をもたらす、正の様式で相互作用する。したがって、いくつかの実施形態は、有効性の改善をもたらす。他の実施形態は、個々の治療剤によって提供されるのと少なくとも同様の有効性を依然として達成しつつ、毒性を低減するために投与量を低減することを可能にする。いくつかの実施形態では、毒性の低減および（より毒性の高い単剤と比較しての）有効性の改善の両方が達成される。

【００９３】

各治療法について、Ｈｅｒ２$^{+}$がんを治療するために、Ｈｅｒ２標的治療薬またはＨｅｒ２標的治療薬および甲状腺ホルモンと併用してＲＸＲアゴニストを使用すること；Ｈｅｒ２$^{+}$がんを治療するために、Ｈｅｒ２標的治療薬またはＨｅｒ２標的治療薬および甲状腺ホルモンと組み合わせて用いるための薬剤の製造においてＲＸＲアゴニストを使用すること、を指示する前述の方法に関してさらに類似する実施形態が存在する。

【００９４】

さらなる実施形態は、本開示で詳述するＲＸＲアゴニストおよびＨｅｒ２標的治療薬を含む組み合わせを含む。いくつかの実施形態は、甲状腺ホルモンをさらに含む。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２標的治療薬は、抗Ｈｅｒ２抗体である。いくつかの実施形態では、Ｈｅｒ２標的治療薬は、Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤である。

【００９５】

さらなる実施形態は、上記の組み合わせを含むキットを含む。キットは、さらに、１つまたは複数の治療薬の投与を容易にし得る溶媒、希釈剤、注入器などを含んでもよい。キットは、任意の特定の薬剤がキット内に供給されているか否かにかかわらず、開示された方法で利用される治療薬の協調的な使用のための説明書をさらに含んでもよい。

【００９６】

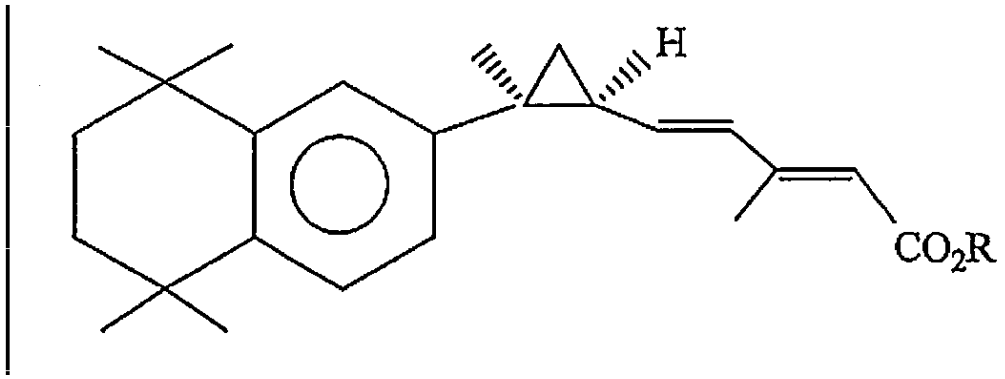
（特定の実施形態のリスト）

以下の実施形態のリストは、本開示で説明された、範囲、組み合わせおよび下位組み合わせ、発明の分類等に関するさまざまな実施形態の実例であるが、本開示で裏付けされる全ての実施形態の網羅的列挙を意図するものではない。

【００９７】

実施形態１．式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを含む、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がんの患者の治療法であって、

【化３】



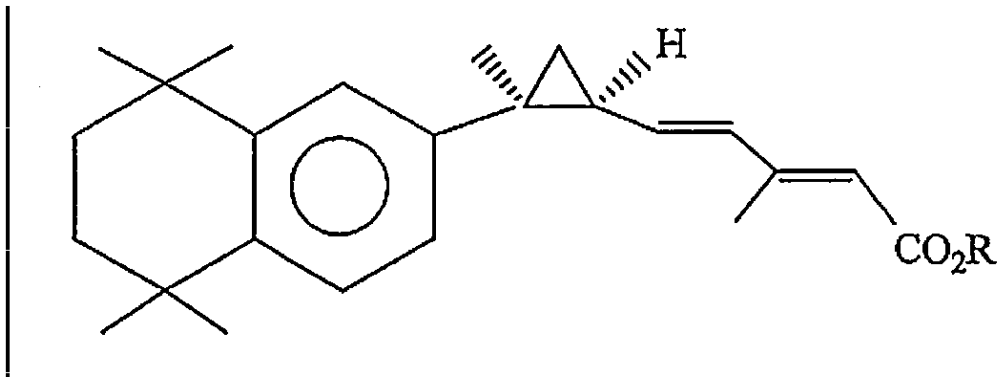
式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルであり、
患者は、Ｈｅｒ２標的治療薬を投与されたことがある、投与されている、または投与される予定である、
方法。

【００９８】

実施形態２．式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩およびＨｅｒ２標的治療薬を投与することを含む、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性$Her2^+$がんの患者の治療法であって、

【化４】



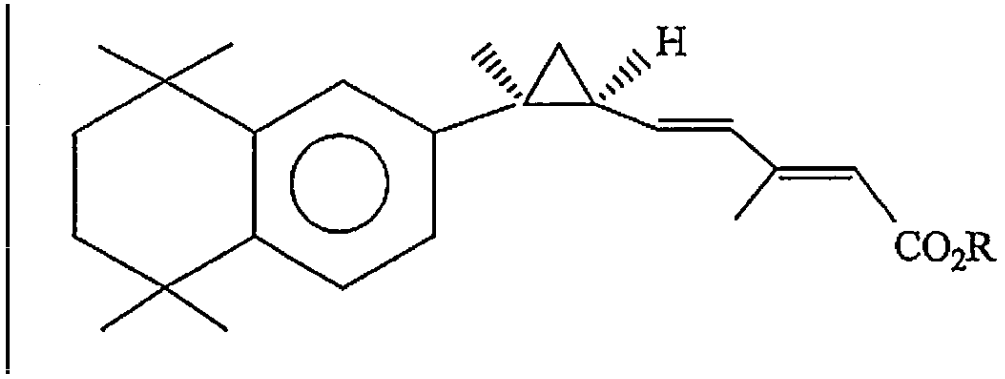
式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルである、
方法。

【００９９】

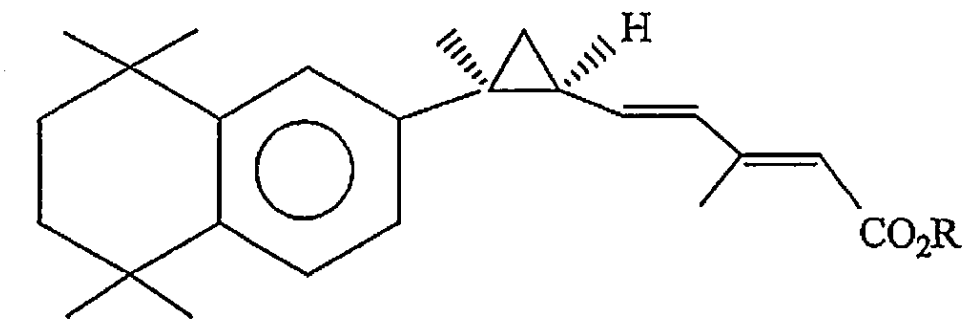
実施形態３．式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩による治療を受けている$Her2^+$がんの患者の治療法であって、がんはＲＸＲアゴニストに抵抗性になっており、ＲＸＲアゴニストによる治療を継続すること、および、Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を開始することを含み、

【化５】



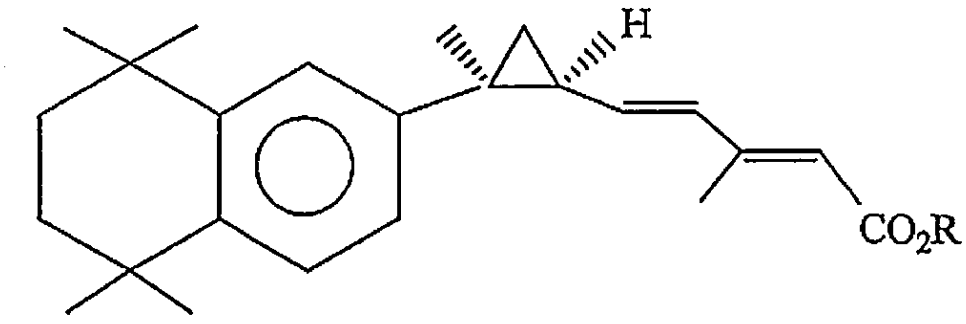
式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルである、
方法。
【０１００】
実施形態４．Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を受けているＨｅｒ２$^{+}$がんの患者の治療法であって、がんはＨｅｒ２標的治療薬に抵抗性になっており、Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を継続すること、および、式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩による治療を開始することを含み、
【化６】



式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルである、
方法。
【０１０１】
実施形態５．式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を患者に投与することを含む、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がんの患者の治療法であって、
【化７】



式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルであり、
患者は、Ｈｅｒ２標的治療法を受けたことがある、受けている、または受ける予定である、
方法。
【０１０２】
実施形態６．Ｈｅｒ２標的治療法が、
Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞の増殖の阻害法、
Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞のＡＤＣＣの媒介法、
Ｈｅｒ２シグナル伝達を阻害する免疫グロブリン法、
Ｈｅｒ２$^{+}$細胞への細胞傷害性薬剤の送達法、または、
Ｈｅｒ２キナーゼ活性を阻害する低分子法、
である実施形態５に記載の方法。
【０１０３】
実施形態７．ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化する方法または腫瘍増殖

を阻害するレキシノイド法を受けることを含む、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がん患者の治療法であって、患者は、Ｈｅｒ２標的治療薬を投与されたことがある、投与されている、または投与される予定である、方法。

【０１０４】

実施形態８．ＲＸＲアゴニストと併用して甲状腺ホルモンを投与することをさらに含む、実施形態１～７のいずれか１つに記載の方法。

【０１０５】

実施形態９．甲状腺ホルモンがチロキシンである、実施形態８に記載の方法。

【０１０６】

実施形態１０．ＲＸＲアゴニスト、ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化する方法または腫瘍増殖を阻害するレキシノイド法が、式Ｉの化合物である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。

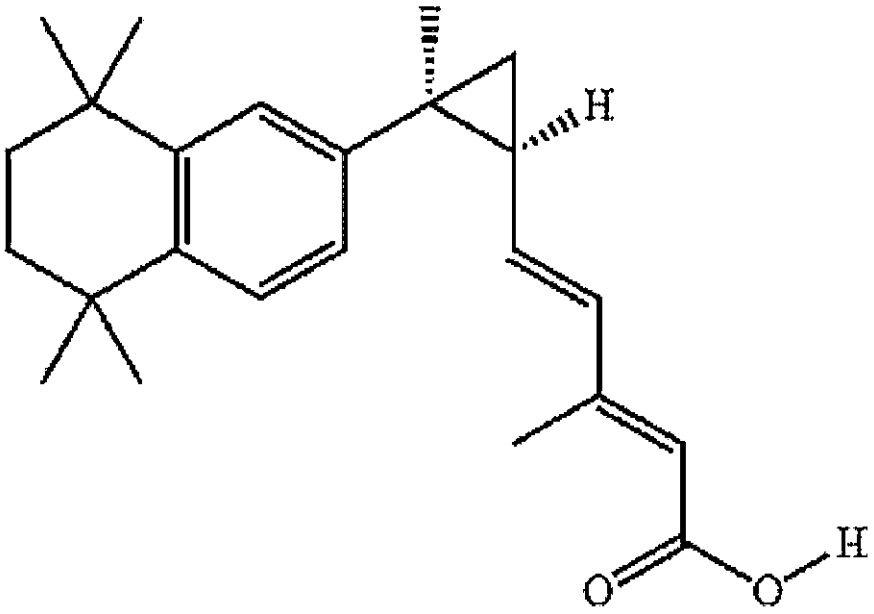
【０１０７】

実施形態１１．ＲＸＲアゴニスト、ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化する方法または腫瘍増殖を阻害するレキシノイド法が、式Ｉの化合物の薬学的に許容される塩である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。

【０１０８】

実施形態１２．ＲＸＲアゴニスト、ＲＸＲ／Ｎｕｒｒ１ヘテロ二量体受容体を活性化する方法または腫瘍増殖を阻害するレキシノイド法が、式ＩＩの化合物である、実施形態１～９のいずれか１つに記載の方法。

【化８】



式ＩＩ

【０１０９】

実施形態１３．実施形態１～１２のいずれか１つに記載の方法であって、
Ｈｅｒ２標的治療薬、
Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞の増殖の阻害法、
Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞のＡＤＣＣの媒介法、
Ｈｅｒ２シグナル伝達を阻害する免疫グロブリン法、または、
Ｈｅｒ２$^{+}$細胞への細胞傷害性薬剤の送達法、が、
抗Ｈｅｒ２治療用抗体を含む、
方法。

【０１１０】

実施形態１４．治療用抗体が、トラスツズマブまたはペルツズマブである、実施形態１３に記載の方法。

【０１１１】

実施形態１５．治療用抗体が、マルゲツキシマブ、ＴｒａｓＧＥＸ、ＨＭ２、ヘルツズマブまたはＨＴ－１９である、実施形態１３に記載の方法。

【０１１２】

実施形態１６．Ｈｅｒ２標的治療薬、Ｈｅｒ２$^{+}$腫瘍細胞増殖を阻害する方法またはＨｅｒ２シグナル伝達を阻害する免疫グロブリン法が抗体薬物複合体を含み、抗体が抗Ｈｅｒ２抗体である、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の方法。

【０１１３】

実施形態１７．抗体薬物複合体またはＨｅｒ２$^{+}$細胞に細胞障害性薬剤を送達する方法が、アドトラスツズマブエムタンシンである、実施形態１６に記載の方法。

【０１１４】

実施形態１８．抗体薬物複合体またはＨｅｒ２$^{+}$細胞に細胞障害性薬剤を送達する方法が、Ａ１６６、ＡＬＴ－Ｐ７、ＡＲＸ７８８、ＤＨＥＳ０８１５Ａ、ＤＳ－８２０１ａ、ＲＣ４８、ＳＹＤ９８５、ＭＥＤＩ４２７６またはＸＭＴ－１５２２である、実施形態１６に記載の方法。

【０１１５】

実施形態１９．Ｈｅｒ２標的治療薬またはＨｅｒ２キナーゼ活性を阻害する低分子法が、Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤を含む、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の方法。

【０１１６】

実施形態２０．Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、ラパチニブまたはネラチニブである、実施形態１９に記載の方法。

【０１１７】

実施形態２１．Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、アファチニブまたはダコミチニブである、実施形態１９に記載の方法。

【０１１８】

実施形態２２．治療が減量療法による、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の方法。

【０１１９】

実施形態２３．治療が補助療法による、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の方法。

【０１２０】

実施形態２４．Ｈｅｒ２$^{+}$がんがＨｅｒ２$^{+}$乳がんである、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の方法。

【０１２１】

実施形態２５．Ｈｅｒ２$^{+}$がんが、Ｈｅｒ２$^{+}$胃食道がん、卵巣がん、胃がん、肺腺がん、子宮がん（漿液性子宮内膜がんなど）または唾液管がんである、実施形態１～２３のいずれか１つに記載の方法。

【０１２２】

実施形態２６．ＲＸＲアゴニストおよびＨｅｒ２標的治療薬に対する治療奏功が、いずれかの薬剤単独に対する奏功よりも大きい、実施形態１～２５のいずれか１つに記載の方法。

【０１２３】

実施形態２７．より大きい治療奏功が、腫瘍増殖の減速、病状の安定、部分奏功、完全奏功、全生存期間または無病生存期間の延長である、実施形態２６に記載の方法。

【０１２４】

実施形態２８．奏功が、ＲＥＣＩＳＴ基準またはｉＲＥＣＩＳＴ基準に従って評価される、実施形態２６または２７に記載の方法。

【０１２５】

実施形態２９．二次的症状の軽減または改善を含む、実施形態２６～２８のいずれか１つに記載の方法。

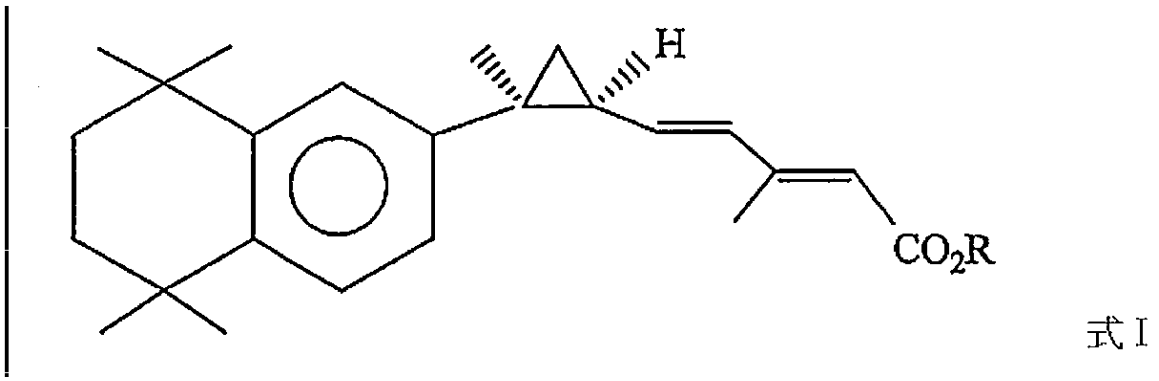
【０１２６】

実施形態３０．Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がんは、ＲＸＲアゴニストにも抵抗性である、実施形態２６～２９のいずれか１つに記載の方法。

【０１２７】

実施形態３１．式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩であって、

【化９】



式Ｉ

ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルであり、

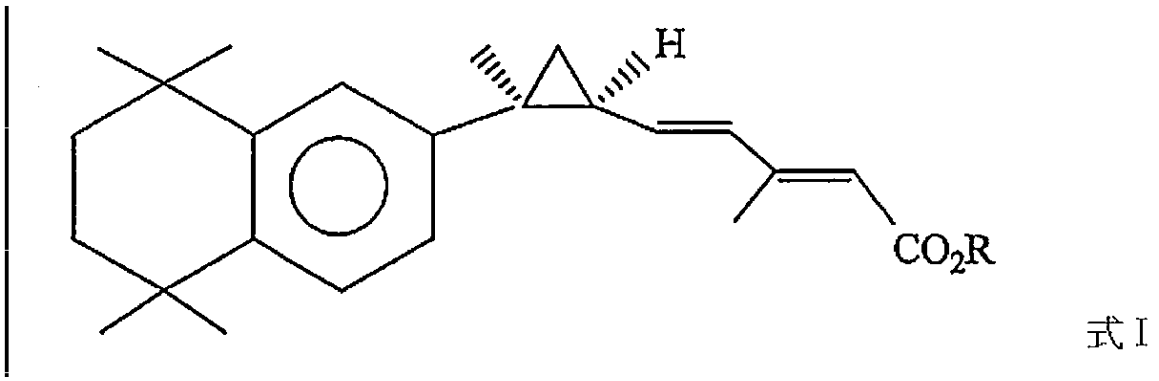
Ｈｅｒ２標的治療薬を投与されたことがある、投与されている、または投与される予定である患者における、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がんを治療する医薬品の製造に使用する、

ＲＸＲアゴニスト。

【０１２８】

実施形態３２．Ｈｅｒ２$^{+}$がんを治療するために組み合わせて使用する医薬品の製造に使用する、式ＩのＲＸＲアゴニストまたはその薬学的に許容されるその塩、およびＨｅｒ２標的治療薬。

【化１０】



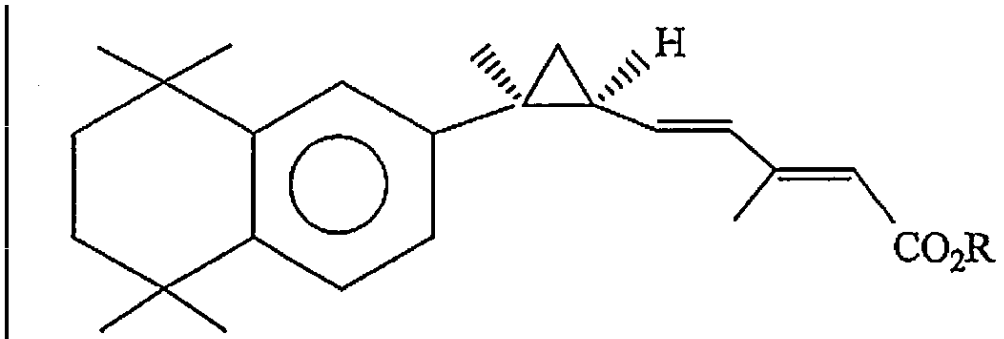
式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルである。

【０１２９】

実施形態３３．Ｈｅｒ２$^{+}$がんの患者における、Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がん治療のための、式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩であって、

【化１１】



式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１～６の低級アルキルであり、
Ｈｅｒ２標的治療薬と組み合わされる、
ＲＸＲアゴニスト。

【０１３０】

実施形態５および８～２９による実施形態１～５および７の変更と同様の方法で、各実施形態または実施形態３１～３３を変更できることは明白である。

【０１３１】

（実施例）

以下の非限定的な実施例は、現在考えられる代表的な実施形態のより完全な理解を促進するために、例示のみを目的として提供される。これらの例は、本開示で説明される任意の実施形態を限定するものと解釈すべきではない。

【０１３２】

（実施例１）

ＩＲＸ４２０４とトラスツズマブの組み合わせによる乳がん細胞増殖阻害効果

２つの乳がん細胞株、ＭＣＦ７およびＳｋＢｒ３を、０、１０、１００または１０００ｎＭのＩＲＸ４２０４および０、０．１、１または１０μｇ／ｍｌトラスツズマブの存在下で培養した。ＭＣＦ７は、ＥＲ$^{+}$ＰＲ$^{+}$Ｈｅｒ２$^{-}$細胞株である。ＳｋＢｒ３は、ＥＲ$^{-}$ＰＲ$^{-}$Ｈｅｒ２$^{+}$細胞株である。９６ウェル光学プレートに細胞をプレーティングし、ＩＲＸ－４２０４およびトラスツズマブを細胞プレーティングの２４時間後に添加した。さらに６日後、細胞を４％パラホルムアルデヒドリン酸緩衝食塩水（ＰＢＳ）で固定した。核はＤＡＰＩで染色し、ＭｅｔａＸｐｒｅｓｓ（登録商標）顕微鏡（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｅｖｉｃｅｓ，Ｓａｎ Ｊｏｓｅ，ＣＡ）で画像化した。ＭｅｔａＸｐｒｅｓｓ（登録商標）画像解析ソフトウェアのアルゴリズムを用い、細胞核をセグメント化し、対象のサイズおよび背景に対するピクセル強度を設定することでカウントした。実験データポイントは最低４回実施し、結果は平均細胞数±標準偏差（ＳＤ）として報告した。図１Ａに示すように、どちらの薬剤も個別には、Ｈｅｒ２$^{-}$ＭＣＦ７細胞株に対してわずかな効果以上を示さなかった。図１Ｂに示すように、どちらの薬剤も個別には、Ｈｅｒ２$^{+}$ＳｋＢｒ３細胞株に対して穏やかな増殖阻害効果を有し、組み合わせて使用した場合には、試験した最低濃度においても、非常に大きな、増殖阻害効果を有していた。

【０１３３】

この改善された増殖阻害効果が相乗的であるかどうかを評価するために、組み合わせた治療薬の最高濃度で観察された阻害率を、治療薬が、独立して、すなわち相互作用なしに、作用する場合に、単独で使用した治療薬の観察された阻害に基づいて、組み合わせについて予想される阻害率と比較した（表１参照）。すなわち、ＰＡＥ＝（ＦＥ１＋（（１－ＦＥ１）×ＦＥ２））×１００、ここでＰＡＥは予測される相加効果、ＦＥ１は１回目の治療で観察されたわずかな効果、ＦＥ２は２回目の治療で観察された分数効果である。

【表１】

IRX4204およびトラスツズマブの組み合わせによるSkBr3細胞の増殖阻害の相乗効果

治療	DAPIによる細胞核数	阻害率	
コントロール	25958		
IRX4204 1000 nM	18274	29.4	相加的である場合=
ハーセプチン 1000 ng	11582	55.4	68.5%
IRX4204+ハーセプチン	2946	88.7	

【０１３４】

ＩＲＸ４２０４およびトラスツズマブの複合阻害効果は、２剤の効果間に相互作用がなければ６８．５％と予測されるところ、実際に観察された阻害度は８８．７％であり、ＩＲＸ４２０４およびトラスツズマブが相乗的に作用していることが明確に示された。

【０１３５】

（実施例２）

ＩＲＸ４２０４およびラパチニブまたはネラチニブの組み合わせによる乳がん細胞増殖阻害効果

トラスツズマブの代わりにＨｅｒ２キナーゼ阻害剤であるラパチニブまたはネラチニブを０、０．１、１または１０ｎＭで使用して、実施例１の実験を繰り返した。さらに、乳がん細胞株のパネルを拡張して、ＥＲ$^{+}$ＰＲ$^{+}$Ｈｅｒ２$^{+}$細胞株ＢＴ４７４およびＥＲ$^{+}$ＰＲ$^{-}$Ｈｅｒ２$^{+}$細胞株ＭＤＡ－ＭＢ－３６１も含むようにした。Ｈｅｒ２$^{-}$ＭＣＦ７細胞株が治療に対して一般にわずかな奏功を示し、Ｈｅｒ$^{+}$細胞株がいずれかの薬剤単独よりも組み合わせに対してより大きな阻害度を示すという、上記で見られた一般的なパターンが再び観察された（図２および図３を参照）。

【０１３６】

この改善された増殖阻害効果が相乗的であるかどうかを評価するために、組み合わせた治療薬の最高濃度で観察された阻害率を、治療薬が、独立して、すなわち相互作用なしに、作用する場合に、単独で使用された治療薬の観察された阻害に基づいて組み合わせについて期待される阻害率と比較した（表２～４を参照）。

【表２】

IRX4204およびラパチニブまたはネラチニブの組み合わせによるSkBr3細胞の増殖阻害の相乗効果

治療	DAPIによる細胞核数	阻害率	
コントロール	19855		
IRX4204 1000 nM	18906	4.8	相加的である場合=
ラパチニブ 1000 nM	2211	88.9	89.4%
IRX4204 + ラパチニブ	743	96.3	
コントロール	6696		
IRX4204 1000 nM	5218	22.1	相加的である場合=
ネラチニブ 1000 nM	903	86.5	89.5%
IRX4204 + ネラチニブ	329	95.1	

【表３】

IRX4204とラパチニブまたはネラチニブとの組み合わせによるBT474細胞の増殖阻害の相乗効果

治療	DAPIによる細胞核数	阻害率	
コントロール	2937		
IRX4204 1000 nM	3399	-15.7*	相加的である場合=
ラパチニブ 1000 nM	1211	58.8	58.8%
IRX4204 + ラパチニブ	813	72.3	
コントロール	2192		
IRX4204 1000 nM	2043	6.8	相加的である場合=
ネラチニブ 1000 nM	180	91.8	92.4%
IRX4204 + ネラチニブ	130	94.1	

*予測される相加効果の計算には、ゼロ阻害を使用。

【表４】

IRX4204およびラパチニブまたはネラチニブの組み合わせによるMDA-MB-361細胞の増殖阻害の相乗効果

治療	DAPIによる細胞核数	阻害率	
コントロール	6696		
IRX4204 1000 nM	5218	22.1	相加的である場合=
ラパチニブ 1000 nM	903	86.5	89.5%
IRX4204 + ラパチニブ	329	95.2	
コントロール	5297		
IRX4204 1000 nM	2459	43.6	相加的である場合=
ネラチニブ 1000 nM	249	95.3	97.3%
IRX4204 + ネラチニブ	57	98.9	

【０１３７】

場合によっては、個々の治療薬が単独で極めて有効であり、相乗効果が観察される余地がわずかしかないにもかかわらず、いずれの場合も、観察された阻害度は、２剤の効果の間に相互作用がない場合に予測される阻害度を上回っていた。これらのデータはまた、ＩＲＸ４２０４および低分子Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が相乗的に相互作用することを明確に示している。

【０１３８】

（実施例３）

Ｈｅｒ２標的治療薬抵抗性Ｈｅｒ２$^{+}$がん細胞株の増殖阻害

ＨＣＣ１９５４は、乳管癌由来のＨｅｒ２$^{+}$がん細胞株である。上の実施例１で用いられたＳｋＢｒ３細胞株と比較すると、ＨＣＣ１９５４は、ネラチニブ、ラパチニブおよびツカチニブに抵抗性である。ＨＣＣ１９５４は、トラスツズマブなどの抗Ｈｅｒ２モノクローナル抗体にも抵抗性である。さらに、ＨＣＣ１９５４は、ＩＲＸ４２０４に高度に抵抗性である。Ｈｅｒ２増幅細胞株のなかでも、ＨＣＣ１９５４は、ＩＣ５０＞１００ｎＭと（ＳｋＢｒ３の７ｎＭまたはＡＵ５６５の２０ｎＭと比較すると）ネラチニブに最も抵抗性である。

【０１３９】

ＨＣＣ１９５４ヒト乳がん細胞を９６ウェルプレートに１ウェル当たり３０００細胞で播種し、ＩＲＸ４２０４［１０、１００、または１０００ｎＭ］と組み合わせた、ネラチニブ［１または１０ｎＭ］またはＤＭＳＯ（０．１％）で処理した。処理６日後、細胞を４％パラホルムアルデヒドで固定した。核はＤＡＰＩで染色し、ＩｍａｇｅＸｐｒｅｓｓ（登録商標）Ｐｉｃｏ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｄｅｖｉｃｅｓ）を用いて画像化し、Ｃｅ

ｌｌＲｅｐｏｒｔｅｒＸｐｒｅｓｓ（登録商標）分析ソフトでカウントした。（図４Ａ－Ｂ）各データポイントは６回の反復を示す。統計的有意差は、多重ｔ検定のボンフェローニ・ダン法を用いて決定した。一定のＳＤを仮定せずに毎日を個別に分析した（＊ｐ＜０．０１）。ＩＲＸ４２０４は、単剤としてはこの細胞株への増殖阻害効果を示さなかったので、ネラチニブと組み合わせて用いた際の阻害の改善は明白な相乗効果である。

【０１４０】

ネラチニブの代わりにツカチニブまたはラパチニブを用いた実験も行った。ツカチニブは、ＳｋＢｒ３の２２ｎＭまたはＡＵ５６５の１２５ｎＭと比較して、ＨＣＣ１９５４でＩＣ５０＞２μＭを有する。ラパチニブは、ＳｋＢｒ３の１５２ｎＭまたはＡＵ５６５の２９４ｎＭと比較して、ＨＣＣ１９５４でＩＣ５０＞１．４μＭを有する。ネラチニブと同様の阻害効果の一般的なパターンが観察される。具体的には、ＩＲＸ４２０４は、この抵抗性細胞株へは増殖阻害効果を有さなかったが、キナーゼ阻害剤は試験した高濃度ではあるがわずかながら効果を有し、ＲＸＲアゴニストとＨｅｒ２キナーゼ阻害剤の組み合わせは重大な増殖阻害効果を有していた（図５Ａ－Ｂ）。ネラチニブと同じく、ＩＲＸ４２０４とこれらのキナーゼ阻害剤の組み合わせには明白な相乗効果がある。

【０１４１】

これら３種のキナーゼ阻害剤の構造にはある程度の共通要素があるものの、緊密な構造のアナログというわけではない。したがって、これら３種のキナーゼ阻害剤およびＩＲＸ４２０４の間で観察された相乗効果は、Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤についての効果の普遍性を支持する。

【０１４２】

最後に、本開示の態様は特定の実施形態を参照することによって強調されているが、当業者は、これらの開示された実施形態が本開示の主題の原理の例示に過ぎないことを容易に理解する。したがって、開示された主題は、本開示に記載される特定の方法論、プロトコルおよび／または試薬などに決して限定されないことを理解されたい。このように、本開示の精神から逸脱することなく、本開示の教示に従って、開示された主題の様々な修正または構成の変更もしくは代替を行うことができる。最後に、本開示で使用する用語は、特定の実施形態を説明する目的のみのものであり、特許請求の範囲によってのみ定義される本発明の範囲を限定することを意図するものではない。したがって、本発明は、まさに示され、説明されたものに限定されるものではない。

【０１４３】

本発明の特定の実施形態が、本発明を実施するために本発明者らに知られている最良の態様を含めて、本開示に記載されている。もちろん、これらの説明された実施形態に対する変形は、前述の説明を読めば当業者には明らかになるであろう。本発明者は、当業者がこのような変形を適宜採用することを期待しており、本発明者らは、本開示に具体的に記載された以外の方法で本発明が実施されることを意図している。したがって、本発明は、適用される法律によって許可される、本開示に添付された請求項に記載された主題のすべての変更および均等物を含む。さらに、そのすべての可能な変形における上述の実施形態の任意の組み合わせは、本開示に別途示されるか、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、本発明によって包含される。

【０１４４】

本発明の代替的な実施形態、要素またはステップのグループ化は、限定として解釈されない。各グループメンバーは、個別に、または本開示に開示された他のグループメンバーとの任意の組み合わせで、参照および請求され得る。利便性および／または特許性の理由から、グループの１つまたは複数のメンバーがグループに含まれ、またはグループから削除され得ることが予想される。そのような包含または削除が行われる場合、本開示は、修正されたグループを含むとみなされ、したがって、添付の請求項で使用されるすべてのマーカッシュグループの記述を満たすことになる。

【０１４５】

特に指示しない限り、本開示および特許請求の範囲で使用される特性、項目、量、パラ

メータ、特性、用語などを表すすべての数値は、すべての場合において、「約」という用語によって変更されるものとして理解されるものとする。本開示で使用する場合、用語「約」は、そのように修飾された特性、項目、量、パラメータ、特性または用語が、記載された特性、項目、量、パラメータ、特性または用語の値の上下にプラスまたはマイナス１０パーセントの範囲を包含することを意味する。したがって、反対の指示がない限り、本開示および添付の特許請求の範囲に記載された数値パラメータは、変動する可能性のある概算値である。少なくとも、特許請求の範囲への均等論の適用を制限しようとするものではなく、各数値表示は、少なくとも、報告された有効桁数に照らして、通常の丸め技術を適用することにより解釈されるべきものである。本発明の広い範囲を示す数値範囲および数値が近似値であるにもかかわらず、具体例に示される数値範囲および数値は、可能な限り正確に報告される。しかし、どのような数値範囲または値も、本質的に、それぞれの試験測定に見られる標準偏差から必然的に生じる一定の誤差を含む。本開示における数値範囲の記載は、単にその範囲に含まれる各個別の数値に個別に言及するための略記法として機能することを意図しています。本開示で特に指示しない限り、数値範囲の各個別の値は、本開示に個別に記載されているかのように本開示に組み込まれる。

【０１４６】

本発明を説明する文脈で（特に以下の請求項の文脈で）使用される用語「ａ」、「ａｎ」、「ｔｈｅ」および同様の参照語は、本開示で特に示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数と複数の両方を包含するように解釈されるものとする。本開示に記載される全ての方法は、本開示に別途示されるか、または文脈によって明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行することができる。本開示で提供される任意のおよび全ての例または例示的な言語（例えば、「ｓｕｃｈ　ａｓ」）の使用は、単に本発明をより良く照明することを意図しており、別途請求される本発明の範囲に制限をもたらすものではない。本開示におけるいかなる文言も、本発明の実施に不可欠な非請求項の要素を示すものとして解釈されるべきではない。

【０１４７】

本開示に開示された特定の実施形態は、特許請求の範囲において、「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ」または「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」の表現を用いてさらに限定することができる。特許請求の範囲において使用される場合、出願時のものであれ、補正により追加されたものであれ、移行句「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｏｆ」は、特許請求の範囲において指定されていない任意の要素、ステップまたは成分を除外するものである。移行句「ｃｏｎｓｉｓｔｉｎｇ　ｅｓｓｅｎｔｉａｌｌｙ　ｏｆ」は、請求項の範囲を、指定された材料またはステップおよび基本的かつ新規な特性（複数可）に重大な影響を与えないものに限定する。このように請求された本発明の実施形態は、本開示において本質的にまたは明示的に記載され、実現される。

【０１４８】

本開示において参照され特定される全ての特許、特許公報およびその他の刊行物は、例えば、本発明に関連して使用され得るかかる刊行物に記載の組成物および方法論を記載し開示する目的で、参照により個別にかつ明示的にその全体が本開示に組み込まれるものとする。これらの刊行物は、本出願の出願日前の開示のためにのみ提供される。この点に関して、本発明者らが、先行発明により、または他の理由により、かかる開示を先取りする権利を有しないことを認めるものとして解釈されるべきではない。これらの文書の日付に関するすべての記述または内容に関する表現は、出願人が入手した情報に基づいており、これらの文書の日付または内容の正しさに関するいかなる承認も構成するものではない。

【０１４９】

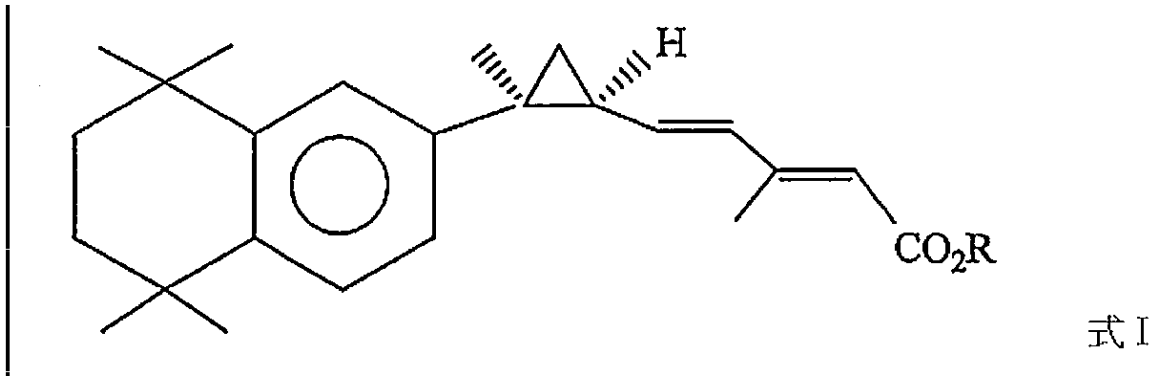
［付記］

［付記１］

少なくとも１つのＨｅｒ２標的治療薬に抵抗性のＨｅｒ２$^{+}$がんの患者を治療する方法であって、

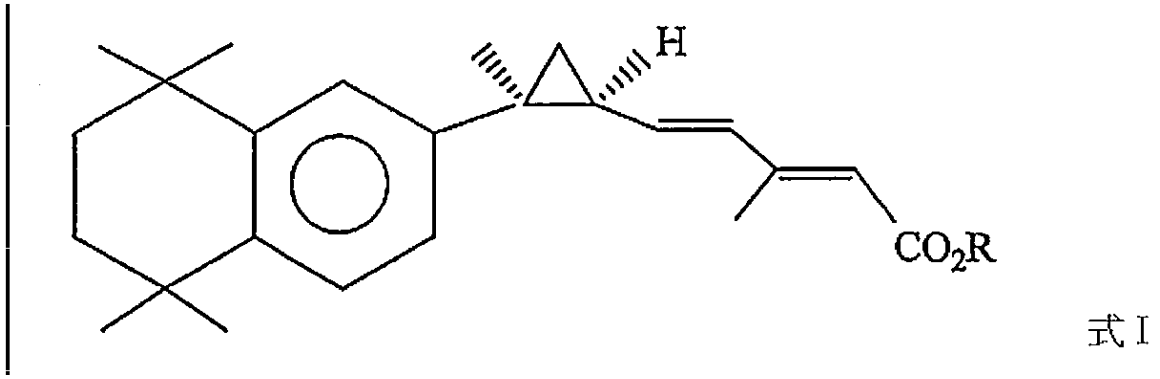
式Ｉのレチノイド Ｘ 受容体（ＲＸＲ）アゴニストまたは薬学的に許容されるその塩を前

記患者に投与することを含み、
【化１２】



式Ｉ

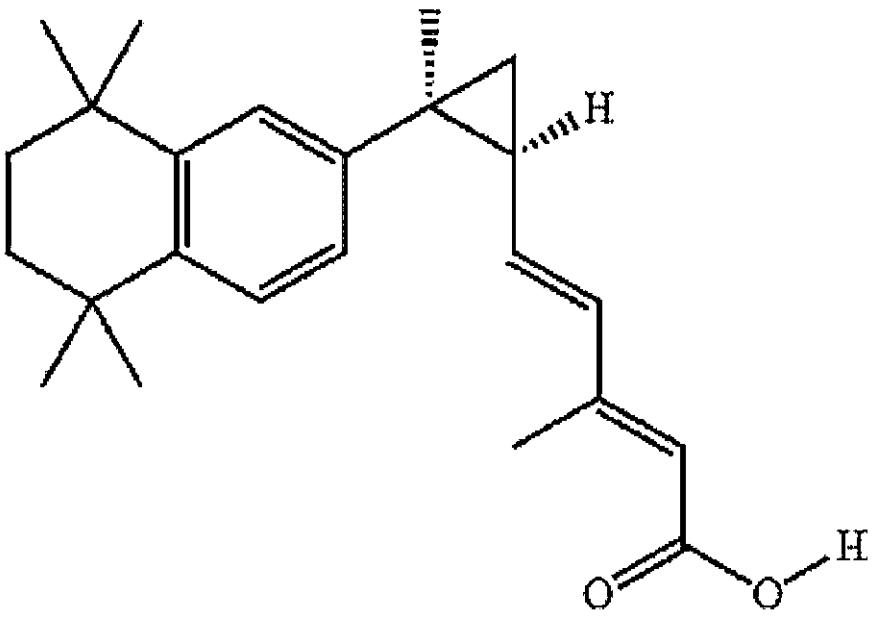
式中、ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルであり、
前記患者は、前記Ｈｅｒ２標的治療薬を投与されたことがある、または投与されている、
方法。
【０１５０】
［付記２］
前記Ｈｅｒ２標的治療薬を投与することをさらに含む、付記１に記載の方法。
【０１５１】
［付記３］
Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を受けているＨｅｒ２$^{+}$がんの患者を治療する方法であって、
前記がんが前記Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性になっており、前記方法は、前記Ｈｅｒ２標的治療薬による治療を継続すること、および、式ＩのＲＸＲアゴニストまたは薬学的に許容されるその塩による治療を開始することを含み、
【化１３】



式Ｉ

式中、ＲはＨまたは炭素数１から６の低級アルキルである、
方法。
【０１５２】
［付記４］
前記ＲＸＲアゴニストと併用して甲状腺ホルモンを投与することをさらに含む、付記１または３に記載の方法。
【０１５３】
［付記５］
前記ＲＸＲアゴニストが式ＩＩの化合物である、付記１または３に記載の方法。

【化１４】



式ＩＩ

【０１５４】
［付記６］
前記Ｈｅｒ２標的治療薬が抗Ｈｅｒ２治療用抗体を含む、付記１または３に記載の方法。
【０１５５】
［付記７］
前記治療用抗体がトラスツズマブまたはペルツズマブである、付記６に記載の方法。
【０１５６】
［付記８］
前記Ｈｅｒ２標的治療薬が抗体薬物複合体を含み、前記抗体が抗Ｈｅｒ２抗体である、付記１または３に記載の方法。
【０１５７】
［付記９］
前記Ｈｅｒ２標的治療薬がＨｅｒ２キナーゼ阻害剤を含む、付記１または３に記載の方法。
【０１５８】
［付記１０］
前記Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、ラパチニブ、ネラチニブ、またはツカチニブである、付記９に記載の方法。
【０１５９】
［付記１１］
前記Ｈｅｒ２キナーゼ阻害剤が、アファチニブ、ダコミチニブ、カネルチニブ、サピチニブ、ＣＰ－７２４７１４、またはＣＵＤＣ－１０１を含む、付記９に記載の方法。
【０１６０】
［付記１２］
前記Ｈｅｒ２$^{+}$がんがＨｅｒ２$^{+}$乳がんである、付記１から１２のいずれか１つに記載の方法。
【０１６１】
［付記１３］
Ｈｅｒ２標的治療薬に抵抗性の前記Ｈｅｒ２$^{+}$がんが式Ｉの前記ＲＸＲアゴニストにも

抵抗性である、付記１または３に記載の方法。

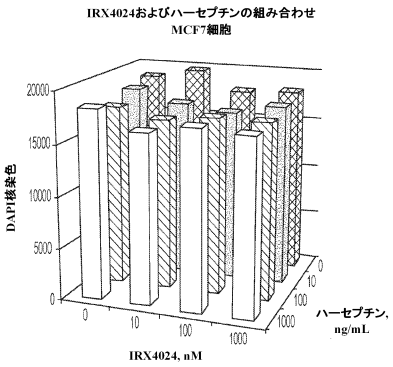
【０１６２】

［付記１４］

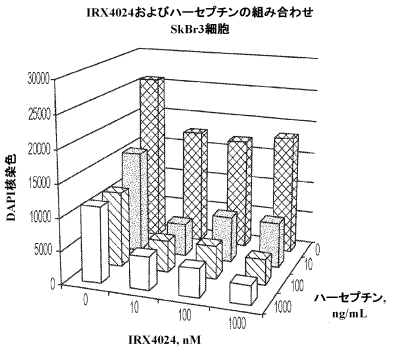
前記Ｈｅｒ２標的治療薬および前記ＲＸＲアゴニストの組み合わせにより腫瘍細胞増殖が阻害され、当該組み合わせによる前記腫瘍細胞増殖の阻害が、単独での前記Ｈｅｒ２標的治療薬および前記ＲＸＲアゴニストのそれぞれの相加的阻害作用よりも大きい、付記１、３、または１３に記載の方法。

【図面】

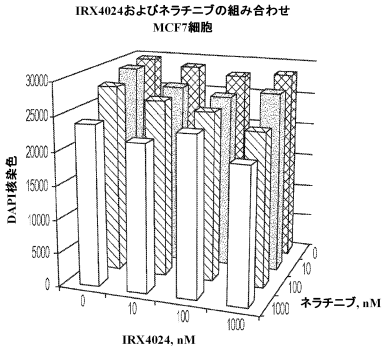
【図１Ａ】



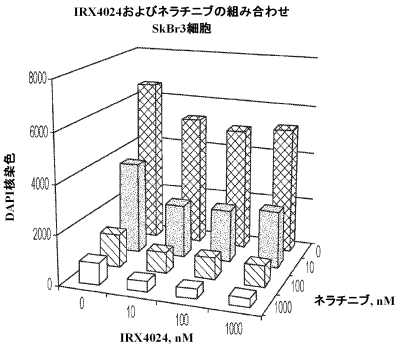
【図１Ｂ】



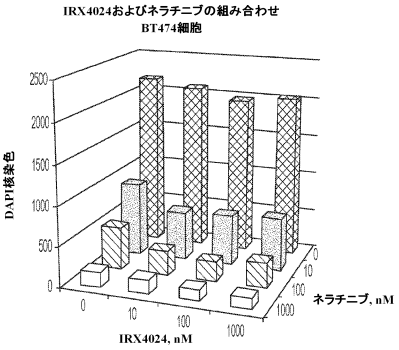
【図２Ａ】



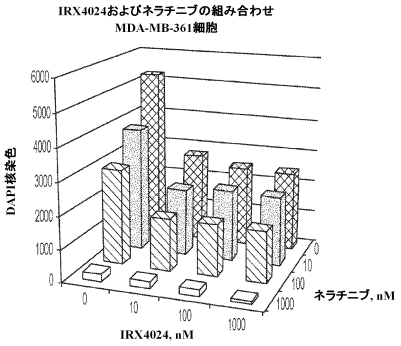
【図２Ｂ】



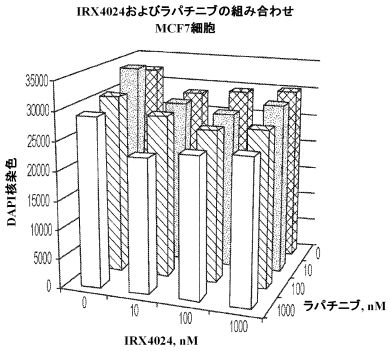
【図２Ｃ】



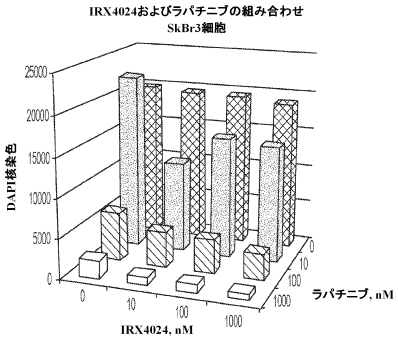
【図２Ｄ】



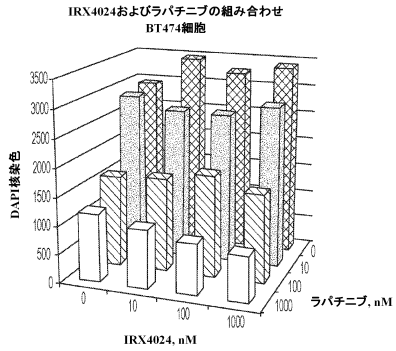
【図３Ａ】



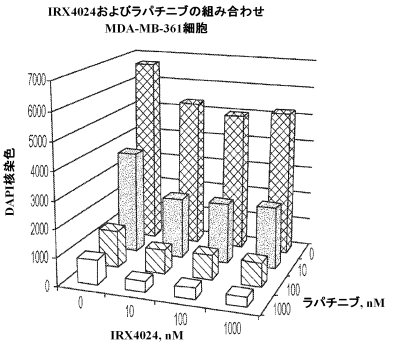
【図３Ｂ】



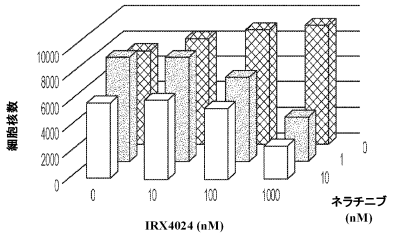
【図３Ｃ】



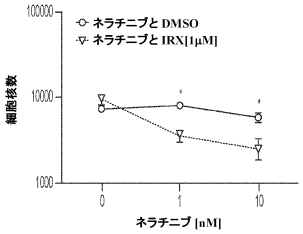
【図３Ｄ】



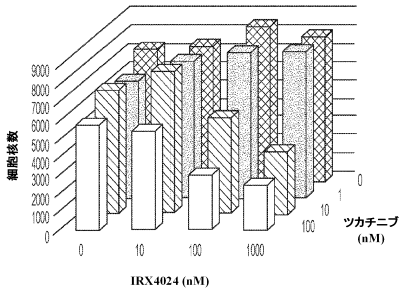
【図４Ａ】



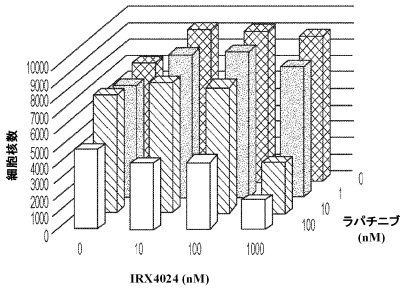
【図４Ｂ】



【図５Ａ】



【図５Ｂ】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/81104

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - INV. A61K 31/216, A61K 31/4709, A61K 31/215, A61K 31/015, A61K 31/01 (2023.01)
ADD. A61P 35/00 (2023.01)
CPC - INV. A61K 31/216, A61K 31/4709, A61K 31/215, A61K 31/015, A61K 31/01
ADD. A61P 35/00
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)
See Search History document

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2020/0390736 A1 (Io Therapeutics, Inc) 17 December 2020 (17.12.2020) entire document especially para [0006]; [0017]; [0032]; [0140]; [0141]; claim 1, claim 4, claim 21	1-11 and 13
A	US 2019/152888 A1 (Io Therapeutics, Inc) 23 May 2019 (23.05.2019) entire document	1-11 and 13
A	US 2020/390736 A1 (Io Therapeutics, Inc) 23 May 2019 (23.05.2019) entire document	1-11 and 13

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 January 2023	FEB 24 2023
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/81104

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 12, 14
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ　45/00　(2006.01)		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	
Ａ６１Ｋ　38/22　(2006.01)		Ａ６１Ｋ	45/00		
		Ａ６１Ｋ	38/22		

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,CV,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,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

２１０ Ｗｅｓｔ ７ｔｈ Ｓｔｒｅｅｔ Ａｕｓｔｉｎ，Ｔｅｘａｓ ７８７０１ Ｕ．Ｓ．Ａ．

(74)代理人　100095407
弁理士　木村 満

(74)代理人　100132883
弁理士　森川 泰司

(74)代理人　100148633
弁理士　桜田 圭

(74)代理人　100147924
弁理士　美恵 英樹

(72)発明者　サンダース、マーティン イー
アメリカ合衆国 ７７３８７ テキサス州 スプリング パインクロフトドライブ９４５０ ユニット９４９７

(72)発明者　ブラウン、パウエル エイチ
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン スイート８３４４ バートナーアベニュー６７６７ ユニバーシティーオブテキサスエムディーアンダーソンキャンサーセンター

(72)発明者　モイヤー、カサンドラ
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン スイート８３４４ バートナーアベニュー６７６７ ユニバーシティーオブテキサスエムディーアンダーソンキャンサーセンター

(72)発明者　マズンダー、アビジット
アメリカ合衆国 ７７０３０ テキサス州 ヒューストン スイート８３４４ バートナーアベニュー６７６７ ユニバーシティーオブテキサスエムディーアンダーソンキャンサーセンター

Ｆターム（参考）　4C084　AA02 AA19 BA44 DB30 MA02 NA05 NA06 ZB261 ZB262 ZC062 ZC202 ZC411 ZC751 ZC752
4C206　AA01 AA02 DA21 MA01 MA02 MA03 MA04 NA05 ZC41 ZC75
4H006　AA03 AB28 BJ50 BS10 KC14