

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7698418号
(P7698418)

(45)発行日 令和7年6月25日(2025.6.25)

(24)登録日 令和7年6月17日(2025.6.17)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/453 (2006.01)	A 6 1 K	31/453
A 6 1 K	31/198 (2006.01)	A 6 1 K	31/198
請求項の数 19 (全47頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2020-548775(P2020-548775)	(73)特許権者	500039463
(86)(22)出願日	平成31年3月13日(2019.3.13)		ボード オブ リージェンツ, ザ ユニバ
(65)公表番号	特表2021-517894(P2021-517894 A)		ーシティ オブ テキサス システム
(43)公表日	令和3年7月29日(2021.7.29)		BOARD OF REGENTS, TH
(86)国際出願番号	PCT/US2019/022067		E UNIVERSITY OF TEX
(87)国際公開番号	WO2019/178239		AS SYSTEM
(87)国際公開日	令和1年9月19日(2019.9.19)		アメリカ合衆国 7 8 7 0 1 テキサス州
審査請求日	令和4年3月11日(2022.3.11)		, オースティン, ウェスト 7 番 ストリ
(31)優先権主張番号	62/642,472		ート 2 1 0
(32)優先日	平成30年3月13日(2018.3.13)		2 1 0 West 7 th Street
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		Austin, Texas 7 8 7 0 1
前置審査		(74)代理人	U. S. A.
			100102978
			弁理士 清水 初志
		(74)代理人	100205707
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 E G F R活性化変異を有するがんを治療するための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効量のサイクリン依存性キナーゼ（C D K）阻害剤および／または紡錘体形成チェックポイント（S A C）因子阻害剤を含む、対象においてがんを治療するための薬学的組成物であって、

該がんが、1つ以上のE G F R活性化変異を有するがんであり、T 7 9 0 M耐性変異を含まず、かつ上皮間葉移行（E M T）を起こしており、

該1つ以上のE G F R活性化変異が、L 8 5 8 R、E 7 4 6 ~ A 7 5 0 欠失、L 7 4 7 ~ E 7 4 9 欠失、A 7 5 0 P、およびN 7 7 1 D e l I n s F Hからなる群より選択され、

該C D K阻害剤が、ディナシクリブ（S C H 7 2 7 9 6 5）およびアルボシジブ（フラボピリドール）らなる群より選択され、かつ

該S A C因子阻害剤が、ボラセルチブ、O N - 0 1 9 1 0、A M G - 9 0 0、アリセルチブ、イスピネシブ、およびS B 7 4 3 9 2 1らなる群より選択される、前記薬学的組成物。

【請求項2】

前記E G F R活性化変異が、E 7 4 6 ~ A 7 5 0 欠失、L 7 4 7 ~ E 7 4 9 欠失、またはA 7 5 0 Pである、請求項1記載の薬学的組成物。

【請求項3】

前記E G F R活性化変異が、N 7 7 1 D e l I n s F Hである、請求項1記載の薬学

的組成物。

【請求項 4】

前記 SAC 因子 阻害剤が、ボラセルチブまたは ON-01910 である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 5】

前記 SAC 因子 阻害剤が、AMG-900 またはアリセルチブである、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 6】

前記 SAC 因子 阻害剤が、イスピネシブまたは SB743921 である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 7】

前記治療が、G2/M期の細胞の蓄積、核サイズの拡大、および／または倍数性をもたらす、請求項 1～6 のいずれか一項記載の薬学的組成物。

【請求項 8】

前記がんが、1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤 (TKI) に対して耐性を有する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 9】

前記 1つ以上の TKI が、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、および CO-1686 からなる群より選択される、請求項 8 記載の薬学的組成物。

【請求項 10】

前記がんが、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、および／またはゲムシタビンに対して耐性を有する、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 11】

EMT が、E-カドヘリン発現の減少、ビメンチンおよび／もしくは Ax1 の発現の増加、ならびに／または浸潤性表現型の増加によって示される、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 12】

前記対象が、C797S 耐性変異、または L792H 耐性変異を含む二次変異を含むと判定された対象である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 13】

前記がんが二次変異を含まない、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 14】

TKI および／または化学療法と組み合わせて使用される、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 15】

前記 TKI が、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、または CO-1686 である、請求項 14 記載の薬学的組成物。

【請求項 16】

前記化学療法が、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタビンである、請求項 14 記載の薬学的組成物。

【請求項 17】

前記がんが非小細胞肺癌である、請求項 1 記載の薬学的組成物。

【請求項 18】

がんを有する対象における CDK 阻害剤および／もしくは SAC 因子阻害剤単独または第 2 の抗がん療法との組み合わせに対する応答を予測することを補助する方法であって、該対象から得られたゲノム試料における、L858R、E746～A750 欠失、L747～E749 欠失、A750P、および N771Del Ins FH からなる群より選択される EGF R 活性化変異を検出する工程を含み、該がんが上皮間葉移行 (EMT) を起こしており、該試料が該 EGF R 活性化変異の存在について陽性であり、かつ T790M

10

20

30

40

50

耐性変異の存在について陰性であることが、該対象がCDK阻害剤および／もしくはSAC因子阻害剤単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答を有することを示し、該CDK阻害剤が、ディナシクリブ（SCH727965）およびアルボシジブ（フラボピリドール）らなる群より選択され、かつ該SAC因子阻害剤が、ボラセルチブ、ON-01910、AMG-900、アリセルチブ、イスピネシブ、およびSB743921らなる群より選択される、

前記方法。

【請求項19】

前記抗がん療法が、TKIおよび／または化学療法である、請求項18記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられる、2018年3月13日に
出願された米国仮特許出願第62／642，472号の恩典を主張するものである。

【0002】

本発明は、National Institutes of Healthにより授与された認可番号CA190628の下、政府支援により行われた。政府は、本発明に一定の権利を有する。

【0003】

1. 分野

本発明は全体として、がん生物学および医学の分野に関する。より具体的には、本発明は、活性化EGFR変異を有するがんを治療するための方法に関する。

【背景技術】

【0004】

2. 関連技術の説明

EGFR変異NSCLC患者は、初めはEGFR標的療法に対して応答性を示すが、必ず耐性疾患が出現する。耐性症例のほぼ半数で、腫瘍は、T790MなどのEGFR二次変異を欠いており、かつ第2世代および第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して抵抗性である。T790M陰性の耐性などTKIに対して耐性を有するがんに対して有効性を有する治療レジメンの同定は、依然として臨床上の大きな課題である。

【発明の概要】

【0005】

概要

いくつかの実施形態では、本開示は、対象に有効量のサイクリン依存性キナーゼ（CDK）阻害剤および／または紡錘体形成チェックポイント（SAC）因子阻害剤を投与する工程を含む、対象においてがんを治療する方法であって、該対象が1つ以上のEGFR活性化変異を有すると判定される、方法を提供する。いくつかの態様では、対象は、2つ、3つ、または4つのEGFR活性化変異を有すると判定される。特定の態様では、対象はヒトである。

【0006】

いくつかの態様では、1つ以上のEGFR活性化変異は、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入からなる群より選択される。ある特定の態様では、エクソン19欠失は、L747とL749の間におけるインフレーム欠失、例えば、E746～A750欠失、L747～E749欠失、またはA750Pなどである。特定の態様では、エクソン20挿入はN771Del Ins FHである。いくつかの態様では、EGFR変異は、G719S、G719A、S768I、E709A、R776H、またはL861Qである。

【0007】

ある特定の態様では、対象は、患者由来のゲノム試料を分析することにより、EGFR活性化変異を有すると判定される。いくつかの態様では、ゲノム試料は、唾液、血液、尿

10

20

30

40

50

、正常組織、または腫瘍組織から単離される。いくつかの態様では、EGFR活性化変異の存在は、核酸配列決定またはPCR分析により判定される。

【0008】

いくつかの態様では、CDK阻害剤は、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK1阻害剤、またはCDK9阻害剤としてさらに定義される。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、ディナシクリブ（SCH727965）、アルボシジブ（フラボピリドール）、ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）、SNS-032（BMS-387032）、LY2857785、ADZ5438、BMS-265246、NU6027、LDC000067、ウォゴニン、またはRO-3306である。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、MSC2530818、セネキシンA、LDC4297（LDC044297）、PHA-793887、BS-181 HCl、PHA-767491、THX1 HCl、またはXL413である。いくつかの態様では、CDK阻害剤は、ディナシクリブまたはアルボシジブである。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、CDK4阻害剤ではなく、かつ／またはCDK6阻害剤ではない。特定の態様では、CDK阻害剤は、パルボシクリブ（PD0332991）でも、アベマシクリブ（LY2835219）でも、リボシクリブでもない。

10

【0009】

ある特定の態様では、SAC因子阻害剤は、ポロ様キナーゼ1（PLK1）阻害剤、Auroraキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはKSP阻害剤としてさらに定義される。いくつかの態様では、PLK1阻害剤は、BI 2536、ボラセルチブ、GSK461364、ON-01910、GW 843682X、またはHMN-214である。いくつかの態様では、PLK1阻害剤はボラセルチブまたはON-01910である。他の態様では、SAC阻害剤はPLK1阻害剤ではない。いくつかの態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、pan-Aurora阻害剤、Aurora A/B阻害剤、またはAurora A阻害剤である。ある特定の態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、AMG 900、アリセルチブ、PF-03814735、トザセルチブ、MLN8054、またはSNS-314メシレートである。いくつかの態様では、Auroraキナーゼ阻害剤はAMG-900またはアリセルチブである。いくつかの態様では、KSP阻害剤はイスピネシブまたはSB743921である。いくつかの態様では、サバイビン阻害剤はYM155である。

20

【0010】

いくつかの態様では、治療は、G2/M期の細胞の蓄積、核サイズの拡大、および／または倍数性をもたらす。

【0011】

ある特定の態様では、がんは、1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を有する。いくつかの態様では、1つ以上のTKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、およびCO-1686からなる群より選択される。いくつかの態様では、がんは広域薬物耐性を獲得している。いくつかの態様では、がんは、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、および／またはゲムシタビンに対して耐性を有する。ある特定の態様では、がんは、ポジオチニブおよび／または他のTKIに対する変異を獲得している。いくつかの態様では、ポジオチニブに対する獲得した変異はEGFRエクソン20挿入を含む。いくつかの態様では、がんは上皮間葉移行（EMT）を起こしている。いくつかの態様では、EMTは、E-カドヘリン発現の減少、ビメンチンおよび／もしくはAx1の発現の増加、ならびに／または浸潤性表現型の増加によって実証される。

30

40

【0012】

さらなる態様では、対象はさらに、二次変異を含むと判定される。いくつかの態様では、二次変異はT790M耐性変異である。他の態様では、対象は、二次変異を有しないと判定される。いくつかの態様では、対象は、T790M耐性変異を有しないと判定される。

【0013】

50

さらなる態様では、方法は、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法を施すことをさらに含む。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、TKIおよび／または化学療法である。特定の態様では、TKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、またはCO-1686である。ある特定の態様では、化学療法は、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタビンである。

【0014】

いくつかの態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法は、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される。いくつかの態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法の投与は、局所投与、局部投与、または全身投与を含む。ある特定の態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法は、2回以上投与される。

【0015】

いくつかの態様では、がんは、口腔がん、中咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、中咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍I型およびII型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである。特定の態様では、がんは非小細胞肺がんである。

【0016】

別の実施形態では、1つ以上のEGFR活性化変異を有すると判定された対象で使用するための、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤を含む薬学的組成物が提供される。

【0017】

いくつかの態様では、1つ以上のEGFR活性化変異は、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入からなる群より選択される。ある特定の態様では、エクソン19欠失は、L747とL749の間におけるインフレーム欠失である。特定の態様では、エクソン20挿入は、N771Del Ins FHである。

【0018】

ある特定の態様では、対象は、患者由来のゲノム試料を分析することにより、EGFR活性化変異を有すると判定された。いくつかの態様では、ゲノム試料は、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される。いくつかの態様では、EGFR活性化変異の存在は、核酸配列決定またはPCR分析により判定される。

【0019】

いくつかの態様では、CDK阻害剤は、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK1阻害剤、またはCDK9阻害剤としてさらに定義される。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、ディナシクリブ(SCH727965)、アルボシジブ(フラボピリドール)、ロスコビチン(セリシクリブ、CYC202)、SNS-032(BMS-387032)、LY2857785、ADZ5438、BMS-265246、NU6027、LDC000067、ウォゴニン、またはRO-3306である。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、MSC2530818、セネキシンA、LDC4297(LDC044297)、PHA-793887、BS-181 HCl、PHA-767491、THX1 HCl、またはXL413である。いくつかの態様では、CDK阻害剤はディナシクリブまたはアルボシジブである。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、CDK4阻害剤では

10

20

30

40

50

なく、かつ／またはCDK6阻害剤ではない。特定の態様では、CDK阻害剤は、パルボシクリブ（PD0332991）でも、アベマシクリブ（LY2835219）でも、リボシクリブでもない。

【0020】

ある特定の態様では、SAC因子阻害剤は、ポロ様キナーゼ1（PLK1）阻害剤、Auroraキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはKSP阻害剤としてさらに定義される。いくつかの態様では、PLK1阻害剤は、BI 2536、ボラセルチブ、GSK 461364、ON-01910、GW 843682X、またはHMN-214である。いくつかの態様では、PLK1阻害剤はボラセルチブまたはON-01910である。他の態様では、SAC阻害剤はPLK1阻害剤ではない。いくつかの態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、pan-Aurora阻害剤、Aurora A/B阻害剤、またはAurora A阻害剤である。ある特定の態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、AMG 900、アリセルチブ、PF-03814735、トザセルチブ、MLN8054、またはSNS-314メシレートである。いくつかの態様では、Auroraキナーゼ阻害剤はAMG-900またはアリセルチブである。いくつかの態様では、KSP阻害剤はイスピネシブまたはSB743921である。いくつかの態様では、サバイビン阻害剤はYM155である。

【0021】

ある特定の態様では、がんは、1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して耐性を有する。いくつかの態様では、1つ以上のTKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、およびCO-1686からなる群より選択される。いくつかの態様では、がんは広域薬物耐性を獲得している。いくつかの態様では、がんは、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、および／またはゲムシタビンに対して耐性を有する。ある特定の態様では、がんは、ポジオチニブおよび他のTKIに対する変異を獲得している。いくつかの態様では、ポジオチニブに対する獲得した変異はEGFRエクソン20挿入を含む。いくつかの態様では、がんは上皮間葉移行（EMT）を起こしている。いくつかの態様では、EMTは、E-カドヘリン発現の減少、ビメンチンおよび／もしくはAxLの発現の増加、ならびに／または浸潤性表現型の増加によって実証される。

【0022】

さらなる態様では、対象はさらに、二次変異を含むと判定される。いくつかの態様では、二次変異は、T790M耐性変異、C797S耐性変異、またはL792H耐性変異である。他の態様では、対象は、二次変異を有しないと判定される。いくつかの態様では、対象は、T790M耐性変異を有しないと判定される。

【0023】

さらなる態様では、組成物は、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法をさらに含む。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、TKIおよび／または化学療法である。特定の態様では、TKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、またはCO-1686である。ある特定の態様では、化学療法は、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタビンである。

【0024】

いくつかの態様では、がんは、口腔がん、中咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、中咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍I型およびII型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮

10

20

30

40

50

頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである。特定の態様では、がんは非小細胞肺癌である。

【0025】

別の実施形態では、がんを有する対象におけるCDK阻害剤および／もしくはSAC因子阻害剤単独または第2の抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、患者から得られたゲノム試料におけるEGFR活性化変異を検出する工程を含み、試料がEGFR活性化変異の存在について陽性である場合に、患者はCDK阻害剤および／もしくはSAC因子阻害剤単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、方法が提供される。

【0026】

いくつかの態様では、CDK阻害剤および／もしくはSAC因子阻害剤単独またはこれらと抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性は、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または患者の生存性の向上を含む。

【0027】

いくつかの態様では、1つ以上のEGFR活性化変異は、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入からなる群より選択される。ある特定の態様では、エクソン19欠失は、L747とL749の間におけるインフレーム欠失である。特定の態様では、エクソン20挿入は、N771Del Ins FHである。

【0028】

ある特定の態様では、対象は、患者由来のゲノム試料を分析することにより、EGFR活性化変異を有すると判定された。いくつかの態様では、ゲノム試料は、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される。いくつかの態様では、EGFR活性化変異の存在は、核酸配列決定またはPCR分析により判定される。

【0029】

いくつかの態様では、CDK阻害剤は、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK1阻害剤、またはCDK9阻害剤としてさらに定義される。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、ディナシクリブ（SCH727965）、アルボシジブ（フラボピリドール）、ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）、SNS-032（BMS-387032）、LY2857785、ADZ5438、BMS-265246、NU6027、LDC000067、ウォゴニン、またはRO-3306である。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、MSC2530818、セネキシンA、LDC4297（LDC044297）、PHA-793887、BS-181 HCl、PHA-767491、THX12 HCl、またはXL413である。いくつかの態様では、CDK阻害剤はディナシクリブまたはアルボシジブである。ある特定の態様では、CDK阻害剤は、CDK4阻害剤ではなく、かつ／またはCDK6阻害剤ではない。特定の態様では、CDK阻害剤は、パルボシクリブ（PD0332991）でも、アベマシクリブ（LY2835219）でも、リボシクリブでもない。

【0030】

ある特定の態様では、SAC因子阻害剤は、ポロ様キナーゼ1（PLK1）阻害剤、Auroraキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはKSP阻害剤としてさらに定義される。いくつかの態様では、PLK1阻害剤は、BI 2536、ボラセルチブ、GSK461364、ON-01910、GW 843682X、またはHMN-214である。いくつかの態様では、PLK1阻害剤はボラセルチブまたはON-01910である。他の態様では、SAC阻害剤はPLK1阻害剤ではない。いくつかの態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、pan-Aurora阻害剤、Aurora A/B阻害剤、またはAurora A阻害剤である。ある特定の態様では、Auroraキナーゼ阻害剤は、AMG 900、アリセルチブ、PF-03814735、トザセルチブ、MLN8054、またはSNS-314メシレートである。いくつかの態様では、Auroraキ

10

20

30

40

50

ナーゼ阻害剤はAMG-900またはアリセルチブである。いくつかの態様では、KSP阻害剤はイスピネシブまたはSB743921である。いくつかの態様では、サバイビン阻害剤はYM155である。

【0031】

ある特定の態様では、がんは、1つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)に対して耐性を有する。いくつかの態様では、1つ以上のTKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、およびCO-1686からなる群より選択される。いくつかの態様では、がんは広域薬物耐性を獲得している。いくつかの態様では、がんは、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、および／またはゲムシタピンに対して耐性を有する。ある特定の態様では、がんは、ポジオチニブおよび他のTKIに対する変異を獲得している。いくつかの態様では、ポジオチニブに対する獲得した変異はEGFRエクソン20挿入を含む。いくつかの態様では、がんは上皮間葉移行(EMT)を起こしている。いくつかの態様では、EMTは、E-カドヘリン発現の減少、ビメンチンおよび／もしくはAxLの発現の増加、ならびに／または浸潤性表現型の増加によって実証される。

10

【0032】

さらなる態様では、対象はさらに、二次変異を含むと判定される。いくつかの態様では、二次変異はT790M耐性変異である。他の態様では、対象は、二次変異を有しないと判定される。いくつかの態様では、対象は、T790M耐性変異を有しないと判定される。

【0033】

さらなる態様では、方法は、CDK阻害剤および／もしくはSAC因子阻害剤を単独でまたは第2の抗がん療法と組み合わせて、好ましい応答性を有すると予測された患者に施す工程をさらに含む。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である。いくつかの態様では、少なくとも1種類のさらなる抗がん療法は、TKIおよび／または化学療法である。特定の態様では、TKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、またはCO-1686である。ある特定の態様では、化学療法は、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタピンである。

20

【0034】

いくつかの態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法は、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される。いくつかの態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法の投与は、局所投与、局部投与、または全身投与を含む。ある特定の態様では、CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法は、2回以上投与される。

30

【0035】

いくつかの態様では、がんは、口腔がん、中咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、中咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍I型およびII型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである。特定の態様では、がんは非小細胞肺癌である。

40

【0036】

[本発明1001]

対象においてがんを治療する方法であって、有効量のサイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤および／または紡錘体形成チェックポイント(SAC)因子阻害剤を該対象に

50

投与する工程を含み、該対象が1つ以上のEGFR活性化変異を有すると判定される、前記方法。

[本発明1002]

前記1つ以上のEGFR活性化変異が、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入からなる群より選択される、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記エクソン19欠失が、E746～A750欠失、L747～E749欠失、またはA750Pである、本発明1002の方法。

[本発明1004]

前記エクソン20挿入が、N771Del Ins FHである、本発明1002の方法。

[本発明1005]

前記対象が、2つ、3つ、または4つのEGFR活性化変異を有すると判定される、本発明1001～1004のいずれかの方法。

[本発明1006]

前記対象が、該対象由来のゲノム試料を分析することによって、EGFR活性化変異を有すると判定されている、本発明1001の方法。

[本発明1007]

前記ゲノム試料が、唾液、血液、尿、正常組織、または腫瘍組織から単離される、本発明1006の方法。

[本発明1008]

EGFR活性化変異の存在が、核酸配列決定またはPCR分析により判定される、本発明1006の方法。

[本発明1009]

前記CDK阻害剤が、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK1阻害剤、またはCDK9阻害剤としてさらに定義される、本発明1001の方法。

[本発明1010]

前記CDK阻害剤が、ディナシクリブ(SCH727965)、アルボシジブ(フラボピリドール)、ロスコビチン(セリシクリブ、CYC202)、SNS-032(BMS-387032)、LY2857785、ADZ5438、BMS-265246、NU6027、LDC000067、ウォゴニン、またはRO-3306である、本発明1001の方法。

[本発明1011]

前記CDK阻害剤が、MSC2530818、セネキシンA、LDC4297(LDC044297)、PHA-793887、BS-181 HCl、PHA-767491、THX1 2HCl、またはXL413である、本発明1001の方法。

[本発明1012]

前記CDK阻害剤が、ディナシクリブまたはアルボシジブである、本発明1001の方法。

[本発明1013]

前記CDK阻害剤が、CDK4阻害剤ではなく、かつ／またはCDK6阻害剤ではない、本発明1001の方法。

[本発明1014]

前記CDK阻害剤が、パルボシクリブ(PD0332991)でも、アベマシクリブ(LY2835219)でも、リボシクリブでもない、本発明1001の方法。

[本発明1015]

前記SAC因子阻害剤が、ポロ様キナーゼ1(PLK1)阻害剤、Auroraキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはKSP阻害剤としてさらに定義される、本発明1001の方法。

[本発明1016]

前記PLK1阻害剤が、BI 2536、ボラセルチブ、GSK461364、ON-01910、GW 843682X、またはHMN-214である、本発明1015の方法。

[本発明1017]

10

20

30

40

50

- 前記 P L K 1 阻害剤が、ボラセルチブまたは O N - 01910 である、本発明 1015 の方法。
- [本発明 1018]
- 前記 S A C 阻害剤が P L K 1 阻害剤ではない、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1019]
- 前記 A u r o r a キナーゼ阻害剤が、p a n - A u r o r a 阻害剤、A u r o r a A / B 阻害剤、または A u r o r a A 阻害剤である、本発明 1015 の方法。
- [本発明 1020]
- 前記 A u r o r a キナーゼ阻害剤が、A M G 900、アリセルチブ、P F - 03814735、トザセルチブ、M L N 8054、または S N S - 314 メシレートである、本発明 1015 の方法。
- [本発明 1021]
- 前記 A u r o r a キナーゼ阻害剤が、A M G - 900 または アリセルチブである、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1022]
- 前記 K S P 阻害剤が、イスピネシブまたは S B 743921 である、本発明 1015 の方法。
- [本発明 1023]
- 前記 サバイビン阻害剤が Y M 155 である、本発明 1015 の方法。
- [本発明 1024]
- 前記治療が、G 2 / M 期の細胞の蓄積、核サイズの拡大、および / または 倍数性をもたらす、本発明 1001 ~ 1023 のいずれかの方法。
- [本発明 1025]
- 前記がんが、1 つ以上のチロシンキナーゼ阻害剤 (T K I) に対して耐性を有する、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1026]
- 前記 1 つ以上の T K I が、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、および C O - 1686 からなる群より選択される、本発明 1025 の方法。
- [本発明 1027]
- 前記がんが広域薬物耐性を獲得している、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1028]
- 前記がんが、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、および / または ゲムシタビンに対して耐性を有する、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1029]
- 前記がんが、ポジオチニブ、エルロチニブ、または オシメルチニブ に対する変異を獲得している、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1030]
- ポジオチニブ、エルロチニブ、または オシメルチニブ に対する獲得した前記変異が、E G F R エクソン 20 挿入を含む、本発明 1029 の方法。
- [本発明 1031]
- 前記がんが上皮間葉移行 (E M T) を起こしている、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1032]
- E M T が、E - カドヘリン発現の減少、ビメンチンおよび / もしくは A x l の発現の増加、ならびに / または 浸潤性表現型の増加によって示される、本発明 1031 の方法。
- [本発明 1033]
- 前記対象が、二次変異を含むとさらに判定される、本発明 1001 の方法。
- [本発明 1034]
- 前記二次変異が、T 790 M 耐性変異、C 797 S 耐性変異、または L 792 H 耐性変異である、本発明 1033 の方法。
- [本発明 1035]
- 前記がんが二次変異を含まない、本発明 1001 の方法。

10

20

30

40

50

[本発明1036]

前記がんがT790M耐性変異を含まない、本発明1001の方法。

[本発明1037]

少なくとも1種類のさらなる抗がん療法を施すことをさらに含む、本発明1001～1036のいずれかの方法。

[本発明1038]

前記少なくとも1種類のさらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、本発明1037の方法。

[本発明1039]

前記少なくとも1種類のさらなる抗がん療法が、TKIおよび／または化学療法である、本発明1037の方法。

10

[本発明1040]

前記TKIが、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、またはCO-1686である、本発明1039の方法。

[本発明1041]

前記化学療法が、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタビンである、本発明1039の方法。

[本発明1042]

前記CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法が、静脈内、皮下、骨内、経口、経皮、持続型放出にて、制御型放出にて、遅延型放出にて、坐剤として、または舌下に、投与される、本発明1039の方法。

20

[本発明1043]

前記CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法の投与が、局所投与、局部投与、または全身投与を含む、本発明1039の方法。

[本発明1044]

前記CDK阻害剤、SAC因子阻害剤、および／または抗がん療法が、2回以上投与される、本発明1039の方法。

[本発明1045]

前記対象がヒトである、本発明1001の方法。

[本発明1046]

前記対象ががんを有する、本発明1045の方法。

30

[本発明1047]

前記がんが、口腔がん、中咽頭がん、上咽頭がん、呼吸器がん、泌尿生殖器がん、消化器がん、中枢もしくは末梢神経系組織のがん、内分泌もしくは神経内分泌がんまたは造血系のがん、神経膠腫、肉腫、がん腫、リンパ腫、黒色腫、線維腫、髄膜腫、脳がん、中咽頭がん、上咽頭がん、腎臓がん、胆道がん、褐色細胞腫、膵島細胞がん、リー・フラウメニ腫瘍、甲状腺がん、副甲状腺がん、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、骨肉腫、多発性神経内分泌腫瘍I型およびII型、乳がん、肺がん、頭頸部がん、前立腺がん、食道がん、気管がん、肝臓がん、膀胱がん、胃がん、膵臓がん、卵巣がん、子宮がん、子宮頸がん、精巣がん、結腸がん、直腸がん、または皮膚がんである、本発明1046の方法。

40

[本発明1048]

前記がんが非小細胞肺がんである、本発明1046の方法。

[本発明1049]

1つ以上のEGFR活性化変異を有すると判定された対象において使用するための、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤を含む薬学的組成物。

[本発明1050]

前記1つ以上のEGFR活性化変異が、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入からなる群より選択される、本発明1049の組成物。

[本発明1051]

前記エクソン19欠失が、E746～A750欠失、L747～E749欠失、またはA750Pで

50

ある、本発明1050の組成物。

[本発明1052]

前記エクソン20挿入が、N771De l I n s F Hである、本発明1050の組成物。

[本発明1053]

前記対象が、2つ、3つ、または4つのE G F R活性化変異を有すると判定される、本発明1049の組成物。

[本発明1054]

前記C D K阻害剤が、C D K2阻害剤、C D K5阻害剤、C D K1阻害剤、またはC D K9阻害剤としてさらに定義される、本発明1049の組成物。

[本発明1055]

前記C D K阻害剤が、ディナシクリブ(S C H727965)、アルボシジブ(フラボピリドール)、ロスコビチン(セリシクリブ、C Y C202)、S N S-032(B M S-387032)、L Y2857785、A D Z5438、B M S-265246、N U6027、L D C000067、ウォゴニン、またはR O-3306である、本発明1049の組成物。

[本発明1056]

前記C D K阻害剤が、M S C2530818、セネキシンA、L D C4297(L D C044297)、P H A-793887、B S-181 H C l、P H A-767491、T H X1 2H C l、またはX L413である、本発明1049の組成物。

[本発明1057]

前記C D K阻害剤が、ディナシクリブまたはアルボシジブである、本発明1049の組成物。

[本発明1058]

前記C D K阻害剤が、C D K4阻害剤ではなく、かつ／またはC D K6阻害剤ではない、本発明1049の組成物。

[本発明1059]

前記C D K阻害剤が、パルボシクリブ(P D0332991)でも、アベマシクリブ(L Y2835219)でも、リボシクリブでもない、本発明1049の組成物。

[本発明1060]

前記S A C因子阻害剤が、ポロ様キナーゼ1(P L K1)阻害剤、A u r o r aキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはK S P阻害剤としてさらに定義される、本発明1049の組成物。

[本発明1061]

前記P L K1阻害剤が、B I 2536、ボラセルチブ、G S K461364、O N-01910、G W 843682 X、またはH M N-214である、本発明1060の組成物。

[本発明1062]

前記P L K1阻害剤が、ボラセルチブまたはO N-01910である、本発明1060の組成物。

[本発明1063]

前記S A C阻害剤がP L K1阻害剤ではない、本発明1049の組成物。

[本発明1064]

前記A u r o r aキナーゼ阻害剤が、p a n-A u r o r a阻害剤、A u r o r a A／B阻害剤、またはA u r o r a A阻害剤である、本発明1060の組成物。

[本発明1065]

前記A u r o r aキナーゼ阻害剤が、A M G 900、アリセルチブ、P F-03814735、トザセルチブ、M L N8054、またはS N S-314メシレートである、本発明1060の組成物。

[本発明1066]

前記A u r o r aキナーゼ阻害剤が、A M G-900またはアリセルチブである、本発明1049の組成物。

[本発明1067]

前記 K S P 阻害剤が、イスピネシブまたは S B 743921 である、本発明 1060 の組成物。

[本発明 1068]

前記 サイビン 阻害剤が Y M 155 である、本発明 1060 の組成物。

[本発明 1069]

前記 がん が T 790 M 耐性変異を含まない、本発明 1049 の組成物。

[本発明 1070]

少なくとも 1 種類のさらなる抗がん療法を施すことをさらに含む、本発明 1049 の組成物。

[本発明 1071]

前記 少なくとも 1 種類のさらなる抗がん療法が、化学療法、放射線療法、遺伝子療法、手術、ホルモン療法、抗血管新生療法、または免疫療法である、本発明 1070 の組成物。

[本発明 1072]

前記 少なくとも 1 種類のさらなる抗がん療法が T K I および / または化学療法である、本発明 1070 の組成物。

[本発明 1073]

前記 T K I が、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ダコミチニブ、または C O - 1686 である、本発明 1072 の組成物。

[本発明 1074]

前記 化学療法が、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、またはゲムシタビンである、本発明 1072 の組成物。

[本発明 1075]

前記 がん が非小細胞肺癌である、本発明 1049 の組成物。

[本発明 1076]

前記 対象 がヒトである、本発明 1049 の組成物。

[本発明 1077]

がんを有する対象における C D K 阻害剤および / もしくは S A C 因子阻害剤単独または第 2 の抗がん療法との組み合わせに対する応答性を予測する方法であって、該対象から得られたゲノム試料における E G F R 活性化変異を検出する工程を含み、該試料が E G F R 活性化変異の存在について陽性である場合に、該対象が、C D K 阻害剤および / もしくは S A C 因子阻害剤単独または抗がん療法との組み合わせに対して好ましい応答性を有すると予測される、前記方法。

[本発明 1078]

前記 抗がん療法が、T K I および / または化学療法である、本発明 1077 の方法。

[本発明 1079]

C D K 阻害剤および / もしくは S A C 因子阻害剤単独またはこれらと抗がん療法との組み合わせに対する好ましい応答性が、腫瘍の大きさもしくは腫瘍量の減少、腫瘍成長の阻害、腫瘍関連疼痛の軽減、がん関連病態の軽減、がん関連症状の軽減、がんの非進行、無病期間の延長、進行までの期間の延長、寛解の誘導、転移の減少、または対象の生存性の向上を含む、本発明 1077 の方法。

[本発明 1080]

C D K 阻害剤および / もしくは S A C 因子阻害剤を単独でまたは第 2 の抗がん療法と組み合わせて、好ましい応答性を有すると予測された前記対象に施す工程をさらに含む、本発明 1077 の方法。

[本発明 1081]

前記 第 2 の抗がん療法が、T K I または化学療法である、本発明 1080 の方法。

本発明の他の目的、特徴、および利点は、以下の詳細な説明から明らかとなるだろう。しかしながら、本明細書の詳細な説明から、本発明の精神および範囲の範囲内での様々な変更および修飾が当業者には明らかとなることから、詳細な説明および特定の実施例は、本発明の好ましい実施形態を示すものではあるが、例示のみを目的としていることが理解されるべきである。

【図面の簡単な説明】

10

20

30

40

50

【0037】

以下の図面は、本明細書の一部を形成するものであり、本発明のある特定の態様をさらに実証するために含まれる。本発明は、本明細書において提示される特定の実施形態の詳細な説明と組み合わせて、これらの図面の1つまたは複数を参照することによってよりよく理解され得る。

【0038】

特許または出願ファイルは、色付きで作成された少なくとも1つの図面を含む。色付きの図面を伴うこの特許または特許出願公報の写しは、請求および必要な手数料の支払いにより特許庁により提供される。

【0039】

【図1-1】HCC827ER細胞およびHCC4006ER細胞は、T790MEGFR二次変異について陰性であった。HCC827ER細胞は、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、C0-1686、およびオシメルチニブを含む複数のEGFR阻害剤に対して耐性を有する。

【図1-2】図1-1の続きを示す。

【図2A】HCC827エルロチニブ耐性（ER）変異株およびHCC4006ER変異株は、E-カドヘリンの減少ならびにビメンチンおよびAx1の発現の増加によって示される上皮間葉移行（EMT）を起こしている。

【図2B】HCC827ER細胞およびHCC4006ER細胞は、ボイデンチャンバーアッセイによって測定される浸潤能の有意な増加を示す。

【図2C】RPPAプロテオミクス解析は、親のNSCLC細胞株と比較してER細胞においてEMT関連タンパク質およびシグナル伝達経路の変化を明らかにした。

【図2D-1】RPPAプロテオミクスプロファイリングは、同じ親細胞株に由来するERクローン間での不均一性を明らかにする。

【図2D-2】図2D-1の続きを示す。

【図2D-3】図2D-2の続きを示す。

【図2D-4】図2D-3の続きを示す。

【図2D-5】図2D-4の続きを示す。

【図2D-6】図2D-5の続きを示す。

【図3A-1】図3A~3C：ハイスループット薬物スクリーニングを実施し、1,321種の化合物の有効性を試験した。EMTを起こしているEGFR TKI耐性細胞は、化学療法剤（A）、セリン／スレオニンキナーゼ阻害剤（B）、およびチロシンキナーゼ阻害剤（C）に対する広域薬物耐性を獲得している。

【図3A-2】図3A-1の続きを示す。

【図3B】図3A-1の説明を参照。

【図3C】図3A-1の説明を参照。

【図4A】図4A~B：ハイスループット薬物スクリーニング分析は、EGFR TKI耐性細胞が、サイクリン依存性キナーゼ（CDK）、Auroraキナーゼ、ポロ様キナーゼ1（PLK1）、Bcl、KSP、およびサバイピンを標的とする薬剤に対する感受性の持続を示すことを明らかにした。

【図4B】図4Aの説明を参照。

【図4C】ウェスタンブロッティングによって測定される、EGFR TKI耐性細胞におけるPLK1、Aurora A、サバイピン、およびKSPのタンパク質発現。

【図4D】EGFR TKI耐性細胞を漸増濃度のAuroraキナーゼ（アリセルチブ、AMG900）、PLK1（ボラセルチブ）、またはKSP（イスピネシブ）の阻害剤で2週間処理し、生存率をクローン原性アッセイによって評価した。

【図4E】図4E~H：クローン原性アッセイの定量化は、腫瘍細胞生存率が、Auroraキナーゼ、PLK1、およびKSPを標的とする阻害剤による処理後に有意に阻害されることを明らかにする。

【図4F】図4Eの説明を参照。

10

20

30

40

50

【図 4 G】図 4 E の説明を参照。

【図 4 H】図 4 E の説明を参照。

【図 5 A】CDK 阻害剤ディナシクリブまたはアルボシジブによる EGFR TKI 耐性細胞の処理は、PI 染色およびフローサイトメトリーにより判定されるサブ G1 細胞の割合を有意に増加させる。

【図 5 B】PLK1、KSP、または Aurora キナーゼの阻害は、G2/M の停止、サブ G1 集団の増加、および倍数体細胞の割合の増加をもたらす。

【図 5 C】図 5 C ~ D : CDK、PLK1、KSP、または Aurora キナーゼの阻害は、核サイズの拡大をもたらす。

【図 5 D】図 5 C の説明を参照。

【図 6 A】図 6 A ~ 6 D : 患者由来の NSCLC 細胞株である MDA-011 は、EGFR L858R (A)、および間葉系表現型を示すマーカー (B) を発現し、かつエルロチニブおよびオシメルチニブに対する耐性を有する (C)。(D) MDA-11 細胞は、CDK の阻害剤 (ディナシクリブ、アルボシジブ)、PLK1 の阻害剤 (ボラセルチブ、ON-01910)、KSP の阻害剤 (イスピネシブ、SB743921)、および Aurora A の阻害剤 (AMG900、アリセルチブ) に対して感受性を有する。

【図 6 B】図 6 A の説明を参照。

【図 6 C】図 6 A の説明を参照。

【図 6 D】図 6 A の説明を参照。

【図 7-1】EGFR 変異 H1975 細胞は、EGFR 阻害剤オシメルチニブに対して高い感受性を有する。H1975 細胞を、オシメルチニブの存在下で、耐性細胞が出現する (H1975 OR5 および H1975 OR16) まで連続的に培養した。親の H1975 細胞と H1975 OR5 および H1975 OR16 (オシメルチニブ耐性) 細胞のどちらも、PLK1 (ボラセルチブ)、KSP (イスピネシブ)、および Aurora キナーゼ (AMG900 およびアリセルチブ) を標的とする薬物を含む SAC 阻害剤に対して感受性を有した。

【図 7-2】図 7-1 の続きを示す。

【図 8】EGFR エクソン 20 挿入変異を保有する YUL0019 細胞は、EGFR 阻害剤ポジオチニブに対して高い感受性を有する。YUL0019 細胞を、ポジオチニブの存在下で、耐性細胞が出現する (YUL0019 PR8) まで連続的に培養した。親の YUL0019 細胞と YUL0019 PR8 (ポジオチニブ耐性) 細胞のどちらも、PLK1 (ボラセルチブ)、KSP (イスピネシブ)、および Aurora キナーゼ (AMG900 およびアリセルチブ) を標的とする薬物を含む SAC 阻害剤に対して感受性を有した。

【発明を実施するための形態】

【0040】

例示的な実施形態の説明

TKI 耐性がんの治療レジメンに対する満たされていないニーズに対応するために、EGFR TKI であるエルロチニブに対する耐性を獲得している NSCLC 細胞株のパネルを、本試験において得た。EGFR TKI 耐性変異株のあるサブセットは、EGFR 二次変異について陰性であり、オシメルチニブ、アファチニブ、およびダコミチニブを含む第 2 世代および第 3 世代 EGFR TKI に対して耐性を有し、かつ E-カドヘリンの減少、N-カドヘリンおよび Ax1 の発現の増強、ならびにボイデンチャンバーアッセイによって測定される浸潤性表現型の増加によって実証される上皮間葉移行 (EMT) を起こしていた。プロテオミクスプロファイリングは、EGFR TKI 耐性細胞は類似の間葉系および浸潤性表現型を示したが、同じ親細胞株に由来する耐性変異株間でタンパク質発現および経路活性化に有意な不均一性が存在することを明らかにした。

【0041】

EMT 関連 EGFR TKI 耐性に対して活性を有する治療剤を同定するために、ハイスループット薬物スクリーニングを実施し、1,321 種の化合物の有効性を試験した。

EMT関連EGFR TKI耐性は、広域薬物耐性の獲得を伴った。親細胞と比較して、間葉系EGFR TKI耐性細胞は、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、およびゲムシタピンを含む、NSCLCを治療するために用いられる化学療法剤に対して、有意に強い耐性を有した。EGFR TKI耐性細胞は、147種の他のチロシンキナーゼおよびセリン／スレオニンキナーゼの阻害剤に対して耐性の獲得を示した。これに対して、親細胞と間葉系EGFR TKI耐性変異株のどちらも、CDK阻害剤、ならびにPLK1、Aurora、KSP、およびサバイピンを含む紡錘体形成チェックポイント(SAC)因子を標的とする薬剤に対して、高い感受性を有した。これらの知見は、MTSおよびクローン原性アッセイによって確認された。SAC阻害剤による治療は、G2/M期の細胞の蓄積、核サイズの拡大、および倍数性を誘導した。

10

【0042】

これらの知見を臨床的に確認するために、T790M陰性でエルロチニブ耐性を有するEGFR変異NSCLC患者の胸水から、細胞株(MDA-011)を樹立した。インビトロで、MDA-011細胞は、エルロチニブおよびオシメルチニブに対して耐性を有した。MDA-011細胞は、MTSおよびクローン原性アッセイによって判定されるように、CDK阻害剤およびSAC阻害剤に対して高い感受性を有した。これらのデータは、EGFR TKIに対するEMT関連耐性は、広域薬物耐性を伴うが、CDKおよびSACの阻害に対する脆弱性は、NSCLC患者における耐性疾患を克服するのに利用できる可能性があることを示した。

【0043】

したがって、ある特定の実施形態では、本開示は、活性化EGFR変異を有するがん、例えばNSCLCなどを、CDKの阻害剤および／またはSAC因子の阻害剤で治療するための方法を提供する。EGFR変異NSCLC細胞は、EGFR TKIに対する耐性を獲得していてもよいし、獲得していなくてもよい。例示的CDK阻害剤には、ディナシクリブおよびアルボシジブが含まれ、紡錘体形成チェックポイント(SAC)因子を標的とする例示的な薬剤には、PLK1を標的とするもの(ボラセルチブ)、Aurora Aを標的とするもの(AMG-900およびアリセルチブ)、およびKSPを標的とするもの(イスピネシブ)が含まれる。いくつかの態様では、NSCLCなどのがんの細胞は、L858R、エクソン19欠失、およびエクソン20挿入などのEGFR活性化変異を発現する。がん細胞は、例えば、T790M変異および／または上皮間葉移行などにより、EGFR TKIに対する耐性および／または広域薬物耐性を獲得している場合がある。

20

30

【0044】

I. 定義

「EGFR活性化変異」は、本明細書において、肺がんなどのがんの発生をもたらす可能性がある体細胞変異のことをいい、EGFRのエクソン18～21に認められる。例示的なEGFR活性化変異には、一塩基置換、例えば、L858R、V765A、T783、もしくはG719のセリン、アラニン、もしくはシステインへの変更、エクソン19欠失(例えば、L747とL749の間におけるエクソン19のインフレーム欠失)、ならびにエクソン20挿入および／または重複(例えば、D770__N771(ins NP G)、D770__(ins SVQ)、およびD770__(ins G) N771T)が含まれる。他の「耐性変異」、例えばT790Mなどが獲得されてもよい。

40

【0045】

本明細書において用いられるとき、「a」または「an」は、1つまたは複数を含み得る。本明細書の請求項において用いられるとき、「含む」という語と併せて使用されるとき、「a」または「an」という語は、1つまたは複数を含み得る。

【0046】

本開示は代替物のみならびに「および／または」を指す定義を支持しているが、代替物のみを指すかまたは代替物が相互に排他的であると明確に示されていない限り、特許請求の範囲における用語「または」の使用は「および／または」を意味するために使用される。本明細書において用いられるとき、「別の」は、少なくとも第2のもの、またはそれ以

50

上のものを意味し得る。用語「約」、「実質的に」、および「およそ」は、概して、示された値±5%を意味する。

【0047】

「治療」または「治療する」は、(1) 疾患の病態もしくは総体症状を経験するもしくは示す対象もしくは患者において疾患を阻害すること（例えば、病態および／または総体症状のさらなる進行を阻止すること）、(2) 疾患の病態もしくは総体症状を経験するもしくは示す対象もしくは患者において疾患を改善すること（例えば、病態および／または総体症状を後退させること）、および／または(3) 疾患の病態もしくは総体症状を経験するもしくは示す対象もしくは患者において任意の測定可能な疾患の減少に作用すること、を含む。

10

【0048】

「予防」または「予防する」は、(1) 疾患の危険性を有し、かつ／または疾患に罹りやすい可能性があるが、まだ疾患の病態もしくは総体症状のいずれかもしくは全てを経験も示してもいない対象もしくは患者において疾患の開始を阻害すること、および／または(2) 疾患の危険性を有するか、および／または疾患に罹りやすい可能性があるが、まだ疾患の病態もしくは総体症状のいずれかもしくは全てを経験も示してもいない対象もしくは患者において、疾患の病態もしくは総体症状の開始を遅らせること、を含む。

【0049】

本明細書において用いられるとき、用語「患者」または「対象」は、生存している哺乳類生物、例えば、ヒト、サル、ウシ、ヒツジ、ヤギ、イヌ、ネコ、マウス、ラット、モルモット、またはそれらの遺伝子組み換え種を指す。特定の実施形態では、患者または対象は、霊長類である。ヒト患者の非限定的な例は、成人、未成年、幼児、および胎児である。

20

【0050】

用語「有効な」は、この用語が本明細書および／または請求項で使用されるとき、所望の、期待された、または意図された結果を達成するために十分であることを意味する。化合物を用いて患者もしくは対象を治療するという文脈において使用されるとき、「有効量」、「治療有効量」、または「薬学的有効量」は、化合物の量が、疾患を治療もしくは予防するために対象もしくは患者に投与されたときに、疾患のかかる治療もしくは予防に作用するのに十分な量であることを意味する。

【0051】

本明細書において用いられるとき、用語「IC₅₀」は、得られた最大応答の50%である、阻害的用量を指す。この定量的測定は、特定の生物学的、生化学的、もしくは化学的プロセス（またはプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体、もしくは微生物）を半分阻害するのにどの程度の量の特定の薬物、または他の物質（阻害剤）が必要であるかを示す。

30

【0052】

「抗がん」剤は、例えば、がん細胞の殺傷を促進し、がん細胞のアポトーシスを誘導し、がん細胞の増殖速度を低減し、転移の発生率もしくは数を低減し、腫瘍の大きさを縮小し、腫瘍の成長を阻害し、腫瘍もしくはがん細胞への血液供給を削減し、がん細胞もしくは腫瘍に対する免疫応答を促進し、がんの進行を予防もしくは阻害し、またはがんを有する対象の生存期間を延長することにより、対象におけるがん細胞／腫瘍に負の影響を与えることができる。

40

【0053】

用語「挿入」または「挿入変異」は、1つ以上のヌクレオチド塩基対のDNA配列中への付加を指す。例えば、EGFRのエクソン20の挿入変異は、アミノ酸767～774の間に、約2～21塩基対で存在し得る。

【0054】

「検出」、「検出可能な」、およびそれらの文法的等価物は、標的核酸配列の存在、および／または量、および／または相同性を決定する方法を指す。いくつかの実施形態では、検出は、標的核酸配列の増幅を生じる。他の実施形態では、標的核酸の配列決定は、標

50

的核酸を「検出する」ことを特徴とすることができる。プローブに結合した標識は、例えば、化学的もしくは物理的手段により検出可能である、当技術分野において周知である多種多様な標識の任意のものを含み得る。プローブに結合させることが可能である標識は、例えば、蛍光および発光材料を含む。

【0055】

「増幅する」、「増幅」、およびそれらの文法的等価物は、直線的もしくは指数関数的のいずれかで核酸配列を増幅するための広範な技法を含むがこれらに限定されない、鋳型依存的な様式で標的核酸配列の少なくとも一部を複製する任意の方法を指す。増幅工程を実施するための例示的な手段は、リガーゼ連鎖反応（LCR）、リガーゼ検出反応（LDR）、Q-レプリカーゼ増幅が後に続くライゲーション、PCR、プライマー伸長、鎖置換増幅（SDA）、ハイパーブランチ鎖置換増幅、複数置換増幅（MDA）、核酸鎖に基づく増幅（NASBA）、2工程多重増幅、ローリングサークル増幅（RCA）、リコンビナーゼポリメラーゼ増幅（RPA）（TwistDx、Cambridge、UK）、および自立配列複製（3SR）、ならびにそれらの多重バージョンまたは組み合わせ、例えば、OLA/PCR、PCR/OLA、LDR/PCR、PCR/PCR/LDR、PCR/LDR、LCR/PCR、PCR/LCR（複合連鎖反応-CCRとしても知られる）を含むがこれらに限定されないもの、などを含む。かかる技法の説明は、他の場所、Sambrookら、Molecular Cloning、3rd Edition）において見出され得る。

【0056】

一般的に本明細書にて使用されるとき、「薬学的に許容される」は、合理的な利益／リスクの比率を伴い、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を伴うことのない、健全な医学的判断の範疇において、ヒトおよび動物の組織、器官、および／または体液と接触させて使用するのに好適な化合物、材料、組成物、および／または投薬形態を指す。

【0057】

「薬学的に許容される塩」は、上記のような薬学的に許容され、所望の薬理活性を有する、本発明の化合物の塩を意味する。かかる塩の非限定的な例は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、およびリン酸などの無機酸を用いて形成された酸付加塩；または1，2-エタンジスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、2-ナフタレンスルホン酸、3-フェニルプロピオン酸、4，4'-メチレンビス（3-ヒドロキシ-2-エン-1-カルボン酸）、4-メチルピシクロ[2.2.2]オクター-2-エン-1-カルボン酸、酢酸、脂肪族モノ-およびジカルボン酸、脂肪族硫酸、芳香族硫酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクロペンタンプロピオン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヘプタン酸、ヘキサノ酸、ヒドロキシナフトエ酸、乳酸、ラウリル硫酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムコン酸、o-（4-ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、シュウ酸、p-クロロベンゼンスルホン酸、フェニル置換アルカン酸、プロピオン酸、p-トルエンスルホン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、第3級ブチル酢酸、およびトリメチル酢酸などの有機酸を用いて形成された酸付加塩を含む。薬学的に許容される塩は、存在する酸性プロトンが無機または有機塩基と反応可能である場合に形成され得る塩基付加塩も含む。許容される無機塩基は、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アルミニウム、および水酸化カルシウムを含む。許容される有機塩基の非限定的な例は、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、およびN-メチルグルカミンを含む。本発明の任意の塩の一部を形成する特定のアニオンまたはカチオンは、その塩が全体として薬理学的に許容される限りは、危険ではない、ということが認識されるべきである。薬学的に許容される塩ならびにそれらの調製および使用方法のさらなる例は、Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use（P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds.、Ve

10

20

30

40

50

rlag Helvetica Chimica Acta、2002)において提供される。

【0058】

II. EGFR活性化変異

本開示の特定の実施形態は、対象が、1つ以上のEGFR活性化変異、例えばL858R、エクソン19欠失、またはエクソン20変異、例えば、挿入変異、特に1つ以上の挿入変異を有するかどうかを判定することに関する。対象は、2つ、3つ、4つ、またはそれより多くの活性化EGFR変異を有していてもよい。変異検出方法は、当技術分野において公知であり、PCR分析および核酸配列決定、ならびにFISHおよびCGHを含む。特定の態様では、エクソン20変異は、例えば、腫瘍または血漿由来循環フリーDNAなどからのDNA配列決定により検出される。

10

【0059】

EGFRエクソン19変異には、アミノ酸747～749における、1つ以上の点変異、挿入、および／または3～18個のヌクレオチドの欠失、エクソン19のインフレーム欠失が含まれ得る。

【0060】

EGFRエクソン20変異には、アミノ酸763～778における、1つ以上の点変異、挿入、および／または3～18個のヌクレオチドの欠失が含まれ得る。1つ以上のEGFRエクソン20変異は、A763、A767、S768、V769、D770、N771、P772、およびH773からなる群より選択される1つ以上の残基に位置することができる。

20

【0061】

EGFRエクソン20挿入には、H773_V774insH、A767_v769ASV、N771_P772insH、D770_N771insG、H779_V774insH、N771delinsHH、S768_D770dupDVD、A767_V769dupASV、A767_V769dupASV、P772_H773dup、N771_H773dupNPH、S768_D770dupSVD、N771delinsGY、S768_D770delinsSVD、D770_D770delinsGY、A767_V769dupASV、および／またはH773dupが含まれ得る。特定の態様では、エクソン20変異は、A763insFQEA、A767insASV、S768dupSVD、V769insASV、D770insSVD、D770insNPG、H773insNPH、N771delinsGY、N771delinsFH、およびN771dupNPHである。

30

【0062】

患者試料は、対象における肺がん由来する核酸を含む、任意の体の組織または液体であり得る。特定の実施形態では、試料は、循環腫瘍細胞または細胞フリーDNAを含む血液試料である。他の実施形態では、試料は、組織、例えば、肺組織であり得る。肺組織は、腫瘍組織に由来することができ、新鮮凍結、またはホルマリン固定、パラフィン包埋(FFPE)されてもよい。特定の実施形態では、肺腫瘍FFPE試料が得られる。

【0063】

本明細書において記載される方法における使用に好適な試料には、遺伝子材料、例えば、ゲノムDNA(gDNA)が含まれる。ゲノムDNAは典型的に、血液、または口腔粘膜の粘膜スクレーピングなどの生物試料から抽出されるが、尿、腫瘍、もしくは去痰薬を含む他の生物試料から抽出することもできる。試料それ自体は、典型的に、正常または腫瘍組織を含む、対象から取り出された有核細胞(例えば、血液もしくは頬側細胞)または組織を含む。試料を入手し、処理し、分析するための方法および試薬は、当技術分野において周知である。いくつかの実施形態では、試料は、医療機関の協力の下、例えば血液を採取することにより、得られる。いくつかの実施形態では、試料は、医療機関の協力を伴わずに得られ、例えば、試料は、頬側綿棒もしくはブラシを用いて得られる頬側細胞を含む試料、または口腔洗浄液試料のように、非侵襲的に得られる。

40

50

【0064】

いくつかの場合において、生物試料は、DNA単離のために処理することができる。例えば、細胞または組織試料中のDNAは、試料の他の成分から分離することができる。細胞は、当技術分野において周知の技術を用いて、生物試料から回収することができる。例えば、細胞は、細胞試料を遠心分離し、ペレット化した細胞を再懸濁することにより、回収することができる。細胞は、リン酸緩衝食塩水（PBS）などの緩衝液中に再懸濁することができる。細胞懸濁液を遠心分離して、細胞ペレットを得た後、細胞を溶解して、DNA、例えば、gDNAを抽出することができる。例えば、Ausubelら（2003）を参照されたい。試料を濃縮および／または精製して、DNAを単離することができる。あらゆる種類のさらなる処理に供されるものを含む、対象から得られた全ての試料は、対象から得られたものと考えられる。例えば、フェノール抽出を含む、慣例的な方法を用いて、生物試料からゲノムDNAを抽出することができる。あるいは、ゲノムDNAは、QIAamp（登録商標）組織キット（Qiagen、Chatsworth、Calif.）、およびWizard（登録商標）ゲノムDNA精製キット（Promega）などのキットを用いて抽出することができる。試料の源の非限定的な例は、尿、血液、および組織を含む。

10

【0065】

本明細書に記載されるようなEGFR活性化変異の存在または不在は、当技術分野において周知の方法を用いて決定することができる。例えば、ゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動、サイズ排除クロマトグラフィ、配列決定、および／またはアレイを用いて、挿入変異の存在または不在を検出することができる。望ましい場合には、核酸の増幅は、当技術分野において周知の方法、例えば、PCRを用いて成し遂げることができる。一例において、試料（例えば、ゲノムDNAを含む試料）は、対象から得られる。次いで、試料中のDNAを試験して、本明細書に記載されるような挿入変異の特性を決定する。挿入変異は、本明細書に記載される任意の方法により、例えば、配列決定により、またはゲノムDNA、RNA、もしくはcDNA中の遺伝子の核酸プローブ、例えば、DNAプローブ（cDNAおよびオリゴヌクレオチドプローブを含む）もしくはRNAプローブに対するハイブリダイゼーションにより、検出することができる。核酸プローブは、特定の変異体と特異的または優先的にハイブリダイズするように設計することができる。

20

【0066】

プローブのセットは、典型的に、本開示の実施可能な推奨治療において用いられる標的遺伝子変異（例えば、EGFR活性化変異）を検出するために用いられる、プライマーのセット（通常は、プライマー対）および／または検出可能に標識されたプローブを指す。プライマー対は、前記遺伝子のそれぞれについての標的遺伝子変異についての領域にわたるアンプリコンを定義するために、増幅反応において用いられる。アンプリコンのセットは、マッチしたプローブのセットにより検出される。例示的な実施形態では、本方法は、標的遺伝子変異のセット（例えば、EGFR活性化変異）を検出するために、TaqMan（商標）（Roche Molecular Systems、Pleasanton、Calif.）アッセイを使用することができる。一実施形態では、プローブのセットは、次世代配列決定反応などの核酸配列決定反応により検出されるアンプリコンを産生するために用いられるプライマーのセットである。これらの実施形態では、例えば、Ampliseq（商標）（Life Technologies／Ion Torrent、Carlsbad、Calif.）またはTruSeq（商標）（Illumina、San Diego、Calif.）技術を利用することができる。

30

40

【0067】

核酸マーカーの分析は、配列分析および電気泳動分析を含むがこれらに限定されない、当技術分野において周知の技術を用いて実施することができる。配列分析の非限定的な例は、Maxam-Gilbert配列決定、Sanger配列決定、キャピラリーアレイDNA配列決定、サーマルサイクル配列決定（Searsら、1992）、固相配列決定（Zimmermanら、1992）、マトリックス支援レーザー脱離／イオン化飛行時間

50

型質量分析 (MALDI-TOF/MS; Fuら、1998) などの質量分析を伴う配列決定、ならびにハイブリダイゼーションによる配列決定 (Cheeら、1996; Drmanacら、1993; Drmanacら、1998) を含む。電気泳動分析の非限定的な例は、スラブゲル電気泳動、例えば、アガロースまたはポリアクリルアミドゲル電気泳動、キャピラリー電気泳動、および変性勾配ゲル電気泳動を含む。さらに、次世代配列決定法は、the Life Technologies/Ion Torrent PGMまたはProton、the Illumina HiSEQまたはMiSEQ、およびthe Roche/454次世代配列決定システムなどの会社から商業的に入手可能なキットおよび装置を用いて実施することができる。

【0068】

核酸分析の他の方法は、直接手動配列決定 (ChurchおよびGilbert、1988; Sangerら、1977; 米国特許第5,288,644号); 自動化蛍光配列決定; 一本鎖形態多型アッセイ (SSCP) (Schafferら、1995); クランプ変性ゲル電気泳動 (CDGE); 二次元ゲル電気泳動 (2DGEもしくはTDGE); 形態感受性ゲル電気泳動 (CSGE); 変性勾配ゲル電気泳動 (DGGE) (Sheffieldら、1989); 変性高速液体クロマトグラフィ (DHPLC、Underhillら、1997) 赤外線マトリックス支援レーザー脱離/イオン化 (IR-MALDI) 質量分析 (WO99/57318); 移動度シフト分析 (Oritaら、1989); 制限酵素分析 (Flavellら、1978; Geeverら、1981); 定量的リアルタイムPCR (Racaら、2004); ヘテロ二本鎖分析; 化学的ミスマッチ分解 (CMC) (Cottonら、1985); RNase保護アッセイ (Myersら、1985); ヌクレオチドミスマッチを認識するポリペプチド、例えば、E.coli mutSタンパク質の使用; アレル特異的PCR、ならびにかかる方法の組み合わせを含み得る。例えば、米国特許公開第2004/0014095を参照されたい。この特許は、参照によりその全てが本明細書に組み込まれる。

【0069】

一例において、試料におけるEGFR活性化変異を同定する方法は、かかる試料に由来する核酸を、変異したEGFRタンパク質をコードする核酸、または変異を含むその断片に特異的にハイブリダイズすることができる核酸プローブと接触させること、およびそのハイブリダイゼーションを検出すること、を含む。特定の一実施形態では、かかるプローブは、例えば、放射性同位体 (^3H 、 ^{32}P 、もしくは ^{33}P)、蛍光剤 (ロードミン、もしくはフルオレセイン)、または発色剤を用いて、検出可能に標識される。特定の一実施形態では、プローブは、アンチセンスオリゴマー、例えば、PNA、モルフォリノーホスフォラミダート、LNA、または2'-アルコキシアルコキシである。プローブは、約8個のヌクレオチド〜約100個のヌクレオチド、または約10〜約75個、または約15〜約50個、または約20〜約30個であり得る。別の態様では、本開示のかかるプローブは、試料におけるEGFR活性化変異を同定するためのキット中で提供され、かかるキットは、EGFR遺伝子における変異部位に特異的にハイブリダイズするか、またはそれらに隣接するオリゴヌクレオチドを含む。キットはさらに、キットを用いるハイブリダイゼーション試験の結果に基づいてCDK阻害剤および/またはSAC阻害剤を用いてEGFR活性化変異を含む腫瘍を有する患者を治療するための指示を含む。

【0070】

別の態様では、試料におけるエクソン20変異を検出するための方法は、かかるEGFR遺伝子のエクソン20に対応するかかる核酸試料または変異を含むと考えられるその断片を増幅すること、および増幅した核酸の電気泳動移動度を、対応する野生型EGFRまたはその断片の電気泳動移動度と比較すること、を含む。移動度における差異は、増幅した核酸配列における変異の存在を示す。電気泳動の移動度は、ポリアクリルアミドゲル上で測定できる。

【0071】

あるいは、核酸は、酵素的変異検出 (EMD) (Del Tittoら、1998) を用

10

20

30

40

50

いて変異の検出について分析することができる。EMDは、点変異、挿入、および欠失に起因する塩基対ミスマッチにより引き起こされる構造ひずみを検出および分解するまで、二本鎖DNAに沿ってスキャンする、バクテリオファージリゾルバーゼT₄エンドヌクレアーゼV_{II}Iを使用する。リゾルバーゼ分解により、例えば、ゲル電気泳動により形成される2つの短い断片の検出は、変異の存在を示す。EMD方法の利点は、PCR反応から直接アッセイされ、試料精製の必要性を排除し、ハイブリダイゼーション時間を短縮し、シグナル対ノイズ比を増大させる、点変異、欠失、および挿入を同定するための単一のプロトコルである。通常のDNAの最大20倍の発現と最大4kbの大きさの断片とを含む混合した試料をアッセイすることができる。しかし、EMDスキニングは、変異陽性試料中に生じる特定の塩基変化を同定せず、必要な場合には、変異を同定するためにさらなる配列決定手順が必要となる。米国特許第5,869,245号において実証されているように、CEL I酵素をリゾルバーゼT₄エンドヌクレアーゼV_{II}Iと同様に使用することができる。

【0072】

III. 治療方法

本明細書では、個体におけるがんの進行を治療するまたは遅延させるための方法であって、有効量のCDK阻害剤、SAC因子阻害剤、または構造的に同様の阻害剤を、その個体、EGFR活性化変異（例えば、L858R変異、エクソン20欠失、および／またはエクソン20挿入）を有すると判定された対象に投与することを含む方法がさらに提供される。対象は、1つ以上のEGFR活性化変異を有し得る。

【0073】

治療のために企図されるがんの例には、肺がん、頭頸部がん、乳がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、骨がん、精巣がん、子宮頸がん、消化器がん、リンパ腫、肺の前腫瘍性病変、結腸がん、黒色腫、および膀胱がんが含まれる。特定の態様では、がんは、非小細胞肺がんである。

【0074】

いくつかの実施形態では、対象は、哺乳類、例えば、霊長類、好ましくは、高等霊長類、例えば、ヒト（例えば、本明細書に記載された障害を有するか、またはそれらの障害を有する危険性のある患者）である。一実施形態では、対象は、免疫応答を強化する必要がある。特定の実施形態では、対象は、易感染性であるか、その危険性がある。例えば、対象は、化学療法的治療および／または放射線療法を受けているか、または受けたことがある。あるいは、または組み合わせて、対象は、感染の結果として、易感染性であるか、またはその危険性がある。

【0075】

CDK阻害剤は、CDK2阻害剤、CDK5阻害剤、CDK1阻害剤、またはCDK9阻害剤であり得る。CDK阻害剤は、ディナシクリブ（SCH727965）、アルボシジブ（フラボピリドール）、ロスコビチン（セリシクリブ、CYC202）、SNS-032（BMS-387032）、LY2857785、ADZ5438、BMS-265246、NU6027、LDC000067、ウォゴニン、またはRO-3306であるCDK阻害剤であり得る。さらなる例示的なCDK阻害剤には、MSC2530818、セネキシンA、LDC4297（LDC044297）、PHA-793887、BS-181 HCl、PHA-767491、THX12 HCl、またはXL413が含まれる。特定の態様では、CDK阻害剤は、ディナシクリブまたはアルボシジブであり得る。

【0076】

SAC因子阻害剤は、ポロ様キナーゼ1（PLK1）阻害剤、Auroraキナーゼ阻害剤、サバイビンおよび／またはKSP阻害剤であり得る。PLK1阻害剤は、BI2536、ボラセルチブ、GSK461364、ON-01910、GW843682X、またはHMN-214であり得る。Auroraキナーゼ阻害剤は、pan-Aurora阻害剤、Aurora A/B阻害剤、またはAurora A阻害剤であり得る。Auroraキナーゼ阻害剤は、AMG900、アリセルチブ、PF-03814735

、トザセルチブ、MLN8054、またはSNS-314メシレートであり得る。KSP阻害剤はイスピネシブまたはSB743921であり得る。サバイビン阻害剤はYM155であり得る。いくつかの態様では、SAC因子阻害剤はMAD2阻害剤ではない。

【0077】

ある特定の実施形態は、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤との組み合わせでのTKIの投与に関する。TKIは、オシメルチニブ、エルロチニブ、ゲフィチニブ、アファチニブ、ポジオチニブ、ダコミチニブ、およびCO-1686、または当技術分野において公知の他のTKIであり得る。いくつかの態様では、TKIは、ポジオチニブ（HM781-36B、HM781-36、および1-[4-[4-(3,4-ジクロロ-2-フルオロアニリノ)-7-メトキシキナゾリン-6-イル]オキシピペリジン-1-イル]プロップ-2-エン-1-オンとしても知られている）が投与される。ポジオチニブは、HER1、HER2、およびHER4を含むチロシンキナーゼ受容体のHERファミリーを介するシグナル伝達を不可逆的に阻害する、キナゾリン系pan-HER阻害剤である。ポジオチニブまたは構造的に類似する化合物（例えば、米国特許第8,188,102号および米国特許公開第2013/0071452号；参照により本明細書に組み入れられる）が、本発明の方法において用いられてもよい。

【0078】

A. 薬学的組成物

本明細書では、EGFR活性化変異、例えばL858変異、エクソン19欠失、またはエクソン20挿入を有すると判定された対象のための、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤と薬学的に許容される担体とを含む薬学的組成物および製剤も提供される。

【0079】

本明細書に記載される薬学的組成物および製剤は、所望の程度の純度を有する活性成分（例えば、抗体またはポリペプチド）を、凍結乾燥製剤または水溶液の形態の1つ以上の任意の薬学的に許容される担体（Remington's Pharmaceutical Sciences 22nd edition, 2012）と混合することにより、調製することができる。薬学的に許容される担体は、一般的に、使用される用量および濃度において受容者に対して非毒性であり、緩衝液、例えば、ホスフェート、シトレート、および他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤、例えば、オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロリド；塩化ベンザルコニウム；塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチルもしくはベンジルアルコール；アルキルパラベン、例えば、メチルもしくはプロピルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；およびm-クレゾール）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質、例えば、血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリン；親水性ポリマー、例えば、ポリビニルピロリドン；アミノ酸、例えば、グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、またはリジン；グルコース、マンノース、もしくはデキストリンを含む、単糖類、二糖類、および他の炭水化物；キレート化剤、例えば、EDTA；糖類、例えば、スクロース、マンニトール、トレハロース、もしくはソルビトール；塩形成対イオン、例えば、ナトリウム；金属錯体（例えば、亜鉛-タンパク質錯体）；および／または非イオン性界面活性剤、例えば、ポリエチレングリコール（PEG）を含むが、これらに限定されない。本明細書では、例示的な薬学的に許容される担体は、介在性（*interstitial*）薬剤分散剤、例えば、可溶性中性-活性ヒアルロニダーゼ糖タンパク質（sHASEGP）、例えば、ヒト可溶性PH-20ヒアルロニダーゼ糖タンパク質、例えば、rHuPH20（HYLENEX（登録商標）、Baxter International, Inc.）をさらに含む。rHuPH20を含む、ある例示的なsHASEGPおよび使用方法は、米国特許公開第2005/0260186号および第2006/0104968号に記載されている。一態様では、sHASEGPは、1つ以上のさらなるグルコサミノグリカナーゼ、例えば、コンドロイチナーゼと組み合わせられる。

【0080】

B. 併用療法

特定の実施形態では、本実施形態の組成物および方法は、少なくとも1つのさらなる治療法と組み合わせたCDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤を含む。さらなる治療法は、放射線療法、手術（例えば、乳腺腫瘍摘出術および乳房切除術）、化学療法、遺伝子療法、DNA療法、ウイルス療法、RNA療法、免疫療法、骨髄移植、ナノセラピー、モノクローナル抗体療法、または前記の組み合わせであり得る。さらなる治療法は、アジュバントまたはネオアジュバント療法の形態であり得る。

【0081】

いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、小分子酵素阻害剤または転移抑制剤の投与である。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、副作用を減じた薬剤（例えば、治療の副作用の発生および／または重篤度を減少させることを意図した薬剤、例えば、制吐剤など）の投与である。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、放射線療法である。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、手術である。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、放射線療法と手術との組み合わせである。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、ガンマ照射である。いくつかの実施形態では、さらなる治療法は、PBK／AKT／mTOR経路を標的とする治療法、HSP90阻害剤、チューブリン阻害剤、アポトーシス阻害剤、および／または化学予防剤である。さらなる治療法は、当技術分野において周知の1つ以上の化学療法剤であり得る。

【0082】

前記阻害剤は、免疫チェックポイント療法などのさらなるがん治療法の前、その間、その後、またはそれらと種々に組み合わせて、投与され得る。投与は、同時投与から、数分間隔、数日間隔、数週間隔までの範囲であり得る。前記阻害剤がさらなる治療剤とは別々に患者に提供される実施形態では、2つの化合物が患者に対してなお有利な併用効果を与えることができるように、一般的に、各送達時間の間に有意期間が終了しないことを確実にする。かかる場合において、互いの約12～24または72時間以内に、より特定的には、互いの約6～12時間以内に、患者に抗体療法および抗がん療法を提供してもよいことが企図される。いくつかの状況において、それぞれの投与の間に数日間（2、3、4、5、6、または7）から数週間（1、2、3、4、5、6、7、または8）の間隔をもたせ、治療のための期間を有意に延長することが望ましいこともある。

【0083】

様々な組み合わせが利用され得る。以下の例において、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤は「A」であり、抗がん療法は「B」である。

A/B/A B/A/B B/B/A A/A/B A/B/B B/A/A A/B/B/B B/A/B/B

B/B/B/A B/B/A/B A/A/B/B A/B/A/B A/B/B/A B/B/A/A

B/A/B/A B/A/A/B A/A/A/B B/A/A/A A/B/A/A A/A/B/A

【0084】

患者に対する本実施形態の任意の化合物の投与または治療法の実施は、存在する場合には薬剤の毒性を考慮に入れて、かかる化合物の投与のための一般的なプロトコルに従う。したがって、いくつかの実施形態では、組み合わせ療法に起因する毒性をモニタリングする工程がある。

【0085】

1. 化学療法

本実施形態に従って、多様な化学療法剤を使用することができる。用語「化学療法」は、がんを治療するための薬物の使用を指す。「化学療法剤」は、がんの治療において投与される化合物または組成物を示すために使用される。これらの薬剤または薬物は、細胞内のそれらの活性モード、例えば、それらが細胞周期に影響するかどうか、およびそれらが細胞周期のどの段階に影響するか、により分類される。あるいは、薬剤は、そのDNAに直接架橋する能力、DNA中に介入する能力、または核酸合成に作用することにより染色

体および有糸分裂異常を誘導するための能力に基づいて特徴付けられてもよい。

【0086】

化学療法剤の例には、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびシクロホスファミド：スルホン酸アルキル、例えば、ブスルファン、インプロスルファン、およびピボスルファン；アジリジン、例えば、ベンゾドーパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパ；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスフォラミド、トリエチレンチオホスフォラミド、およびトリメチロロメラミンを含む、エチレンイミンおよびメチラメラミン；アセトゲニン（特に、ブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトテシン（合成アナログトポテカンを含む）；ブリオスタチン；カチスタチン；CC-1065（そのアゾゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成アナログ、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エリユテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；ナイトロジェンマスタード、例えば、クロラムブシル、クロルナファジン、クロホスファミド、エストラムスチン、イフォスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノベムピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、およびウラシルマスタード；ニトロソウレア、例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムヌスチン；抗生剤、例えば、エンジイン抗生剤（例えば、カリチアマイシン、特に、カリチアマイシガンマⅠおよびカリチアマイシンオメガⅠ）；ダイネマイシンAを含む、ダイネマイシン；ビスホスホネート、例えば、クロドロネート；エスペラマイシン；ならびにネオカルチノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジイン抗生剤発色団、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、アウトラマイシン（authrarnycin）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラピシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、デトルピシン、6-ジアゾ-5-オキソ-ε-ノルロイシン、ドキシソルピシン（モルフォリノードキシソルピシン、シアノモルフォリノードキシソルピシン、2-ピロリノードキシソルピシンおよびデオキシドキシソルピシンを含む）、エピルピシン、エソルピシン、イダルピシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えば、マイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン（nogalarnycin）、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルピシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、およびゾルピシン；抗代謝物質、例えば、メトトレキサートおよび5-フルオロウラシル（5-FU）；葉酸アナログ、例えば、デノプテリン、プテロプテリン、およびトリメトトレキサート；プリンアナログ、例えば、フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、およびチオグアニン；ピリミジンアナログ、例えば、アンシタピン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモファー、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフフリジン、エノシタピン、およびフロックスウリジン；アンドロゲン、例えば、カルステロン、ドロモスタノロンプロピオナート、エピチオスタノール、メピチオスタン、およびテストラクトン；抗副腎、例えば、ミトタンおよびトリロスタン；葉酸補充物質、例えば、フォリン酸；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ピサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジクオン；エルフォルミチン；エリプチニウムアセテート；エポチロン；エトグルシッド；ガリウムニトレート；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダイニンメイタンシノイド、例えば、メイタンシンおよびアンサミトシン；ミトグアゾン；ミトキサトロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルピシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；2-エチルヒドラジド；プロカルバジン；PSK多糖複合体；ラゾキサン；リゾキシニン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジクオン；2, 2', 2''-トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、T-2毒素、ベラクリンA、ロリジンA、およびアングイジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニト-

10

20

30

40

50

ル；ミトラクトール；ピポプロマン；ガシトシン；アラビノシド（「A r a - C」）；シクロホスファミド；タキソイド、例えば、パクリタキセルおよびドセタキセルゲムシタビン；6-チオグアニン；メルカプトプリン；プラチナ配位錯体、例えば、シスプラチン、オキサリプラチン、およびカルボプラチン；ビンブラスチン；プラチナ；エトプシド（V P - 1 6）；イフォスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼロダ；イバンドロナート；イリノテカン（例えば、C P T - 1 1）；トポイソメラーゼ阻害剤 R F S 2 0 0 0；ジフルオロジフルオロメチルオルニチン（D M F O）；レチノイド、例えば、レチノイン酸；カペシタビン；カルボプラチン、プロカルバジン、プリコマイシン、ゲムシタビエン、ナベルビン、ファネシルータンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、トランスプラチナ、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が含まれる。

【0087】

2. 放射線療法

DNA損傷を引き起こし、かつ幅広く用いられている他の因子は、 γ 線、X線として知られているもの、および／または腫瘍細胞に対する放射性同位体の指向性送達を含む。DNA損傷因子の他の形態も企図され、例えば、電子レンジ、陽子ビーム照射（米国特許第5,760,395号および第4,870,287号）、ならびにUV照射が挙げられる。これらの因子の全ては、DNAに対して、DNAの前駆体に対して、DNAの複製および修復に対して、ならびに染色体の集合および維持に対して、広範囲の損傷に影響を与える可能性が高い。X線についての線量範囲は、長期間（3～4週間）についての50～200レントゲンの1日線量から、2000～6000レントゲンの単一線量までの範囲にわたる。放射性同位体についての線量範囲は、広く異なり、同位体の半減期、放出された放射線の強度および種類、ならびに新生物細胞による取込みに依存する。

【0088】

3. 免疫療法

当業者は、さらなる免疫療法が、本実施形態の方法と組み合わせてまたは連動させて用いられ得ることを理解するだろう。がん治療の文脈において、免疫療法は、一般的に、がん細胞を標的とし、それを破壊するために、免疫エフェクター細胞および分子の使用に依存する。リツキシマブ（R I T U X A N（登録商標））は、その一例である。免疫エフェクターは、例えば、腫瘍細胞の表面上にあるいくつかのマーカーに特異的な抗体であり得る。抗体単独を治療法のエフェクターとして使用することもでき、または、抗体が、細胞殺傷に実際に作用する他の細胞を動員してもよい。抗体はまた、薬物または毒素（化学療法剤、放射性核種、リシンA鎖、コレラ毒素、百日咳毒素など）にコンジュゲートされ、分子標的剤として機能することができる。あるいは、エフェクターは、直接的または間接的に腫瘍細胞標的と相互作用する表面分子を有するリンパ球であり得る。様々なエフェクター細胞は、細胞傷害性T細胞およびNK細胞を含む

【0089】

抗体-薬物コンジュゲートは、がん治療の開発において画期的なアプローチとして出現した。がんは、世界中において、主な死因の一つである。抗体-薬物コンジュゲート（ADC）は、細胞を殺傷する薬物に共有結合したモノクローナル抗体（MAb）を含む。このアプローチは、MAbのそれらの抗原標的に対する高い特異性と、高度に強力な細胞傷害性薬物とを組み合わせしており、ペイロード（薬物）を豊富なレベルの抗原と共に腫瘍細胞に送達する「武装した」MAbsをもたらす。薬物の標的指向性送達はまた、正常組織中への薬物の曝露を最小限にし、毒性の軽減および治療指標の改善をもたらす。2つのADC薬物の認可、FDAにより2011年に認可されたADCETRIS（登録商標）（ブレンツキシマブベドチン）および2013年に認可されたKADCYLA（登録商標）（トラスツズマブエムタンシンまたはT-DM1）は、このアプローチを確認している。現在、30種を超えるADC薬物候補が、がん治療のための臨床試験の様々な段階にある（Lealら、2014）。抗体エンジニアリングおよびリンカー-ペイロード最適化が

10

20

30

40

50

、益々成熟しているために、新規ADCの創薬および開発は、このアプローチと標的指向性MAbの生成とに好適な新規標的の同定および検証に大いに依存する。ADCの標的についての2つの基準は、腫瘍細胞および頑強な内部移行における、上方制御された／高レベルの発現である。

【0090】

免疫療法の一態様では、腫瘍細胞は、標的指向化に適している（すなわち、他の細胞の大部分において存在しない）いくつかのマーカーを有する必要がある。多くの腫瘍マーカーが存在し、これらのいずれもが、本実施形態の文脈における標的指向化に好適であり得る。一般的な腫瘍マーカーは、CD20、がん胎児性抗原、チロシナーゼ（p97）、gp68、TAG-72、HMFG、Sialyl Lewis antigen、MucA、MucB、PLAP、ラミニン受容体、erbB、およびp155を含む。免疫療法の代替的な一態様は、抗がん効果と免疫刺激効果とを組み合わせることである。サイトカイン、例えば、IL-2、IL-4、IL-12、GM-CSF、ガンマーIFN、ケモカイン、例えば、MIP-1、MCP-1、IL-8、および増殖因子、例えば、FLT3リガンドを含む、免疫刺激分子も存在する。

【0091】

免疫療法の例には、免疫アジュバント、例えば、マイコバクテリウムボビス、熱帯熱マラリア原虫、ジニトロクロロベンゼン、および芳香族化合物（米国特許第5,801,005号および第5,739,169号；HuiおよびHashimoto、1998；Christodoulidesら、1998）；サイトカイン療法、例えば、インターフェロン α 、 β 、および γ 、IL-1、GM-CSF、およびTNF（Bukowskiら、1998；Davidsonら、1998；Hellstrandら、1998）；遺伝子療法、例えば、TNF、IL-1、IL-2、およびp53（Qinら、1998；Austin-WardおよびVillaseca、1998；米国特許第5,830,880号および第5,846,945号）；ならびにモノクローナル抗体、例えば、抗CD20、抗ガングリオシドGM2、および抗p185（Hollander、2012；Hanibuchiら、1998；米国特許第5,824,311号）が含まれる。1つ以上の抗がん療法が本明細書に記載の抗体療法と共に使用され得ることが企図される。

【0092】

いくつかの実施形態では、免疫療法は、免疫チェックポイント阻害剤であり得る。免疫チェックポイントは、シグナル（例えば、共刺激分子）を強くするか、またはシグナルを弱くする。免疫チェックポイント妨害により標的とされ得る阻害性免疫チェックポイントは、アデノシンA2A受容体（A2AR）、B7-H3（CD276としても知られている）、BおよびTリンパ球減衰剤（BTLA）、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（CTLA-4、CD152としても知られている）、インドールアミン2,3-ジオキシゲナーゼ（IDO）、キラー細胞免疫グロブリン（KIR）、リンパ球活性化遺伝子-3（LAG3）、プログラム死1（PD-1）、T細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン3（TIM-3）、ならびにT細胞活性化のVドメインIg抑制剤（VISTA）を含む。特に、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1系および／またはCTLA-4を標的とする。

【0093】

免疫チェックポイント阻害剤は、薬物、例えば、小分子、リガンドもしくは受容体の組換え形態であることができ、または特に、抗体、例えば、ヒト抗体（例えば、国際特許公開第WO2015/016718号；Pardoll、Nat Rev Cancer、12（4）：252-64、2012；両文献は参照により本明細書に取り込まれる）である。免疫チェックポイントタンパク質またはそのアナログの既知の阻害剤が用いられてもよく、特に、キメラ、ヒト化、またはヒト形態の抗体が用いられてもよい。当業者には、代替的および／または等価な名称が、本開示において言及された特定の抗体のために使用されてもよいことが分かるであろう。かかる代替的および／または等価な名称は、本明細書の文脈において互換的である。例えば、ランブロリズマブは、代替的および等価な名称

10

20

30

40

50

としてMK-3475およびペンブロリズマブとしても知られていることが知られている。
【0094】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、PD-1のそのリガンド結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PD-1リガンド結合パートナーは、PDL1および／またはPDL2である。別の実施形態では、PDL1結合アンタゴニストは、PDL1のその結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PDL1結合パートナーは、PD-1および／またはB7-1である。別の実施形態では、PDL2結合アンタゴニストは、PDL2のその結合パートナーに対する結合を阻害する分子である。特定の一態様では、PDL2結合パートナーは、PD-1である。アンタゴニストは、抗体、その抗原結合断片、イムノアドヘシン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドであり得る。例示的な抗体は、米国特許第8,735,553号、第8,354,509号、および第8,008,449号に記載されており、これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。本明細書にて提供される方法において使用するための他のPD-1系アンタゴニストは、当技術分野において周知であり、例えば、米国特許公開第US2014/0294898号、第US2014/022021号、および第US2011/0008369号に記載されており、これらの全ては参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0095】

いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、抗PD-1抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、またはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態では、抗PD-1抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、およびCT-011からなる群より選択される。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン（例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のFc領域）に融合したPDL1またはPDL2の細胞外またはPD-1結合部分を含むイムノアドヘシン）である。いくつかの実施形態では、PD-1結合アンタゴニストは、AMP-224である。MDX-1106-04、MDX-1106、ONO-4538、BMS-936558、およびOPDIVO（登録商標）としても知られているニボルマブは、WO2006/121168に記載されている抗PD-1抗体である。MK-3475、Merck3475、ランブロリズマブ、KEYTRUDA（登録商標）、およびSCH-900475としても知られているペンブロリズマブは、WO2009/114335に記載されている抗PD-1抗体である。hBATまたはhBAT-1としても知られているCT-011は、WO2009/101611に記載されている抗PD-1抗体である。B7-DCIgとしても知られているAMP-224は、WO2010/027827およびWO2011/066342に記載されているPDL2-Fc融合可溶性受容体である。

20

30

【0096】

本明細書において提供される方法において標的とされ得る別の免疫チェックポイントは、CD152としても知られている、細胞傷害性Tリンパ球-関連タンパク質4（CTLA-4）である。ヒトCTLA-4の完全なcDNA配列は、Genbankアクセッション番号U15006を有する。CTLA-4は、T細胞の表面上で見出され、抗原-提示細胞の表面上のCD80またはCD86に結合されると、「オフ」スイッチとして作用する。CTLA-4は、ヘルパーT細胞の表面上で発現され、阻害性シグナルをT細胞に伝達する、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーである。CTLA-4は、T細胞共刺激タンパク質、CD28に類似しており、両分子は、抗原-提示細胞上のそれぞれB7-1およびB7-2とも呼ばれるCD80およびCD86に結合する。CTLA-4は、阻害性シグナルをT細胞に伝達し、一方で、CD28は、刺激性シグナルを伝達する。細胞内CTLA-4は、調節性T細胞においても見出され、それらの機能にとって重要であり得る。T細胞受容体およびCD28を介するT細胞活性化は、CTLA-4、B7分子についての阻害性受容体の発現増大に至る。

40

【0097】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗CTLA-4抗体（例え

50

ば、ヒト抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体）、その抗原結合断片、イムノアドヘン、融合タンパク質、またはオリゴペプチドである。

【0098】

本方法において使用するのに好適な抗ヒトCTLA-4抗体（またはそれらに由来するVHおよび／もしくはVLドメイン）は、当該分野において周知の方法を用いて作成することができる。あるいは、当該分野において認識される抗CTLA-4抗体を使用することができる。例えば、米国特許第8,119,129号；国際特許公開第WO01/14424号、第WO98/42752号、および第WO00/37504号（CP675,206、トレメリムマブ；以前のチシリムマブとしても知られている）；米国特許第6,207,156号；Hurwitzら、1998；Camachoら、2004；ならびにMokyrら、1998において開示された抗CTLA-4抗体を、本明細書において開示される方法において使用することができる。前記刊行物のそれぞれの教示内容は、参照により本明細書に組み込まれる。CTLA-4に対する結合について当該分野において認識されるこれらの抗体と競合する抗体を使用することもできる。例えば、ヒト化CTLA-4抗体は、国際特許出願第WO2001/014424号、および第WO2000/037504号、および米国特許第8,017,114号に記載されており、これらの全ては、参照により本明細書に組み込まれる。

【0099】

例示的な抗CTLA-4抗体は、イピリムマブ（10D1、MDX-010、MDX-101、およびYervoy（登録商標）としても知られている）またはその抗原結合断片およびバリエーションである（例えば、WO01/14424を参照されたい）。他の実施形態では、抗体は、イピリムマブの重鎖および軽鎖CDRまたはVRを含む。したがって、一実施形態では、抗体は、イピリムマブのVH領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメイン、ならびにイピリムマブのVL領域のCDR1、CDR2、およびCDR3ドメインを含む。別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と同じCTLA-4上のエピートープとの結合および／またはそれらへの結合について競合する。別の実施形態では、抗体は、上記の抗体と少なくとも約90%の変換領域アミノ酸配列同一性（例えば、イピリムマブと少なくとも約90%、95%、または99%の変換領域同一性）を有する。

【0100】

CTLA-4を調節するための他の分子は、CTLA-4リガンドおよび受容体、例えば、米国特許第5,844,905号、第5,885,796号、および国際特許出願第WO1995/001994号および第WO1998/042752号に記載のもの；全て参照により本明細書に取り込まれる、ならびにイムノアドヘン、例えば、米国特許第8,329,867号に記載のもの、参照により本明細書の取り込まれる、を含む。

【0101】

4. 手術

がんを有する人の約60%は、予防的、診断的または病期分類的、治療的、および緩和的手術を含む、ある種の手術を受ける。治療的手術は、がん組織の全てまたは一部が物理的に除去されるか、切除されるか、および／または破壊される切除術を含み、また他の治療法、例えば、本実施形態の治療、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、遺伝子療法、免疫療法、および／または代替的な治療法と併用することができる。腫瘍切除術は、腫瘍の少なくとも一部の物理的除去を指す。腫瘍切除術に加えて、手術による治療は、レーザー手術、冷凍外科手術、電気手術、および顕微鏡制御された手術（モース手術）を含む。

【0102】

がん細胞、組織、または腫瘍の一部または全ての切除では、体内に腔が形成されてもよい。治療は、さらなる抗がん療法を用いる領域の灌流、直接注入、または局所適用により成し遂げることができる。かかる治療は、例えば、1、2、3、4、5、6もしくは7日ごとに、または1、2、3、4および5週ごとに、または1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12ヶ月ごとに繰り返すことができる。これらの治療は、用量を変化させたものであってもよい。

【0103】

5. 他の薬剤

治療の治療効果を改善するために本実施形態の特定の態様と組み合わせて他の薬剤を用いてもよいことが企図される。これらのさらなる薬剤には、細胞表面受容体およびGAPジャンクションの上方制御に作用する薬剤、細胞増殖抑制剤および分化剤、細胞接着の阻害剤、過剰増殖細胞のアポトーシス誘導剤への感受性を増大させる薬剤、または他の生物学的薬剤が含まれる。GAPジャンクションの数を高めることによる細胞内シグナリングの増大は、隣接する過剰増殖細胞集団に対する抗過剰増殖効果を増大し得る。他の実施形態では、細胞増殖抑制剤または分化剤は、治療の抗過剰増殖効果を改善するために本実施形態の特定の態様と組み合わせて用いることができる。細胞接着の阻害剤は、本実施形態の効果を改善するために企図される。細胞接着阻害剤の例は、接着斑キナーゼ（FAK）阻害剤およびロバスタチンである。抗体c225などの過剰増殖細胞のアポトーシスに対する感受性を増大させる他の薬剤が、治療効果を改善するために本実施形態の特定の態様と組み合わせて用いられ得ることがさらに企図される。

10

【0104】

IV. キット

EGFR活性化変異、例えば、本明細書において開示されるもの等を検出するためのキットも、本開示の範囲の範囲内である。そのようなキットの一例は、L858R、エクソン19欠失、および／またはエクソン20変異に特異的なプライマーのセットを含み得る。キットはさらに、本明細書に記載される特定のEGFR活性化変異の存在または不在を検出するためにプライマーを使用するための指示書を含み得る。キットはさらに、がん患者由来の試料における本明細書に記載のEGFR活性化変異について陽性であると同定することが、CDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤に対する感受性の指標となることを示す、診断目的のための指示書を含み得る。キットはさらに、がん患者由来の試料における本明細書に記載のEGFR活性化変異について陽性であると同定することが、患者がCDK阻害剤および／またはSAC因子阻害剤を用いて治療されるべきであることを示すことを示す、指示書を含み得る。

20

【実施例】

【0105】

V. 実施例

以下の実施例は、本発明の好ましい実施形態を実証するために含まれる。当業者であれば、後に続く本実施例において開示された技術は、本発明の実施において十分に機能することが本発明者により見出された技術であり、それ故に、その実施のための好ましいモードを構成するものとして考慮することができる、ということを理解するべきである。しかし、当業者であれば、本開示に照らして、本明細書において開示された特定の実施形態において多数の変更を加えることができること、そして本発明の精神および範囲から逸脱することなく同様または類似する結果を依然として得ることができること、を理解するべきである。

30

【0106】

実施例1－EGFR活性化変異を有するがんを治療するための方法の同定

40

EGFR変異NSCLC患者は、初めはEGFR標的療法に対して応答性を示すが、耐性疾患が必ず出現し、耐性症例のほぼ半数で、腫瘍は、T790MなどのEGFR二次変異を欠いており、かつ第2世代および第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）に対して抵抗性である。T790M陰性の耐性に対して有効性を有する治療レジメンの同定は、依然として臨床上の大きな課題である。この満たされていないニーズに対応するために、EGFR TKI、エルロチニブ、ゲフィチニブ、オシメルチニブ、またはボジオチニブに対して耐性を獲得しているNSCLC細胞株のパネルを得た。

【0107】

耐性細胞のプロテオミクスプロファイリングを、上皮間葉移行（EMT）のマーカーについての逆相タンパク質アレイ（RPPA）およびウェスタンブロットティングにより実施

50

した。ハイスループット384ウェルプレートシステムでのCell Titer gloアッセイを薬物スクリーニングに利用した。SACおよびCDKの阻害剤の長期効果を14日クローン原性アッセイによって評価した。

【0108】

HCC827およびHCC4006 (EGFR変異NSCLC細胞)を用いて、漸増濃度のTKI (例えばエルロチニブ)で細胞を連続的に培養することによって、EGFR TKI耐性変異株をインビトロで得た。エルロチニブ耐性細胞 (ER)は、EGFR二次変異について陰性であり、オシメルチニブ、アファチニブ、およびダコミチニブを含む第2世代および第3世代EGFR TKIに対して耐性を有し (図1)、かつE-カドヘリンの減少、N-カドヘリンおよびAxlの発現の増強、ならびにボイデンチャンバーアッセイによって測定される浸潤性表現型の増加によって実証される上皮間葉移行 (EMT)を起こしていた。プロテオミクスプロファイリングは、EGFR TKI耐性細胞は類似の間葉系および浸潤性表現型を示したが、同じ親細胞株に由来する耐性変異株間でタンパク質発現および経路活性化に有意な不均一性が存在することを明らかにした。

【0109】

EMT関連EGFR TKI耐性に対して活性を有する治療剤を同定するために、ハイスループット薬物スクリーニングを実施し、1,321種の化合物の有効性を試験した。EMT関連EGFR TKI耐性は、広域薬物耐性の獲得を伴った。親細胞と比較して、間葉系EGFR TKI耐性細胞は、ペメトレキセド、イリノテカン、ビンブラスチン、およびゲムシタピンを含む、NSCLCを治療するために用いられる化学療法剤に対して、有意に強い耐性を有した。EGFR TKI耐性細胞は、147種の他のチロシンキナーゼおよびセリン/スレオニンキナーゼの阻害剤に対して耐性の獲得を示した。これに対して、親細胞と間葉系EGFR TKI耐性変異株のどちらも、CDK阻害剤、ならびにPLK1、Aurora、KSP、およびサバイピンを含む紡錘体形成チェックポイント (SAC) 因子を標的とする薬剤に対して、高い感受性を有した。これらの知見は、MTSおよびクローン原性アッセイによって確認された。SAC阻害剤による処理は、G2/M期の細胞の蓄積、核サイズの拡大、および倍数性を誘導した。

【0110】

これらの知見を臨床的に確認するために、T790M陰性のエルロチニブ耐性を有するEGFR変異NSCLC患者の胸水から細胞株 (MDA-011)を樹立した。インビトロで、MDA-011細胞はエルロチニブおよびオシメルチニブに対して耐性を有した。MDA-011細胞は、MTSおよびクローン原性アッセイによって判定されるように、CDK阻害剤およびSAC阻害剤に対して高い感受性を有した。これらのデータは、EGFR TKIに対するEMT関連耐性は、広域薬物耐性を伴うが、NSCLC患者における耐性疾患を克服するのに利用できるCDKおよびSACの阻害に対して脆弱性を有することを示した。

【0111】

(表1) 5日Cell Titer GloアッセイでのSAC阻害剤のIC50

10

20

30

40

50

薬物	標的	HCC4006 GIC ₅₀ (μM)	HCC4006 ER GIC ₅₀ (μM)
BI 2538	PLK1	0.01	0.01
BI6727 (ボラセルチブ)	PLK1	0.01	0.01
GSK461364	PLK1	0.01	0.01
ON-01910	PLK1	0.02	0.02
GW 843682X	PLK1	0.32	0.30
HMN-214	PLK1	0.55	0.64
AMG 900	Pan-Aurora	0.01	0.01
MLN8237 (アリセルチブ)	Aurora A	0.02	0.02
PF-03814735	Aurora A/B	0.02	0.02
TOZASERTIB	Aurora A	0.05	0.06
MLN8054	Pan-Aurora	0.16	0.18
SNS-314 メシレート	Pan-Aurora	0.01	0.01
イスピネシブ	KSP	0.01	0.01
SB 743921	KSP	0.01	0.01
YM155	サバイビン	0.01	0.01

【 0 1 1 2 】

(表2) 5日Cell Titer GloアッセイでのSAC阻害剤のIC50

10

20

30

40

50

薬物	標的	HCC4006 GIC ₅₀ (μM)	HCC4006 ER GIC ₅₀ (μM)
BI 2538	PLK1	0.01	0.07
BI6727 (ボラセルチブ)	PLK1	0.01	0.54
GSK461364	PLK1	0.01	0.01
ON-01910	PLK1	0.02	0.02
GW 843682X	PLK1	0.17	0.22
HMN-214	PLK1	0.70	0.69
ON-01910	PLK1	0.01	0.02
AMG 900	Pan-Aurora	0.01	0.01
MLN8054	Pan-Aurora	0.25	0.08
MLN8237 (アリセルチブ)	Aurora A	0.03	0.02
PF-03814735	Aurora A/B	0.02	0.02
SNS-314 メシレート	Pan-Aurora	0.05	0.03
TOZASERTIB	Aurora A	0.02	0.04
イスピネシブ (SB-713992)	KSP	0.01	0.03
SB 743921	KSP	0.01	0.03
YM155	サバイジン	0.01	0.03

【 0 1 1 3 】

(表 3) 5日Cell Titer GloアッセイでのCDK阻害剤のIC₅₀

10

20

30

40

50

薬物	標的	HCC4006 GIC ₅₀ (μM)	HCC4006 ER GIC ₅₀ (μM)
AZD5438	CDK	0.18	0.28
ディナシクリブ	CDK	0.01	0.01
アルボシジブ	CDK	0.05	0.04
アベマシクリブ	CDK	0.03	0.30
パルボシクリブ	CDK	0.04	0.04
薬物	標的	HCC4006 GIC ₅₀ (μM)	HCC4006 ER GIC ₅₀ (μM)
AZD5438	CDK	0.16	0.11
ディナシクリブ	CDK	0.01	0.01
アルボシジブ	CDK	0.03	0.03
アベマシクリブ	CDK	0.06	0.11
パルボシクリブ	CDK	0.40	0.88

【0114】

次に、H1975細胞（T790Mを有するEGFR変異陽性）を、オシメルチニブの存在下で、耐性変異株が出現するまで培養した。オシメルチニブ耐性細胞（H1975 OR5およびH1975 OR16）は、EMTを起こしており、CDK阻害剤、ならびにPLK1（ボラセルチブ）、Aurora（AMG-900およびアリセルチブ）、KSP（イスピネシブ）を含むSAC因子を標的とする薬剤に対して感受性を有した（図7）。

【0115】

加えて、CDKおよびSAC阻害剤を、EGFRエクソン20挿入変異に対して活性を有する阻害剤に対して耐性を獲得した状況において調査した。YUL-0019細胞は、EGFRエクソン20挿入変異を保有し、EGFR阻害剤ボジオチニブに対して高い感受性を有する。YUL-0019細胞を、ボジオチニブの存在下で、耐性細胞が出現するまで連続的に培養した。YUL-0019細胞およびYUL-0019 PR8（ボジオチニブ耐性）細胞は、CDK阻害剤（ディナシクリブおよびアルボシジブを含む）、PLK1（ボラセルチブ）、Aurora（AMG-900およびアリセルチブ）、およびKSP（イスピネシブ）を含むSAC阻害剤に対して高い感受性を有した（図8）。これらのデータは、EGFR TKIに対するEMT関連耐性は、広域薬物耐性を伴うが、NSCLC患者における耐性疾患を克服するのに利用できるCDKおよびSACの阻害に対して脆弱性を有することを示す。

【0116】

本明細書において開示され、特許請求される方法の全ては、本開示に照らして、過度の実験を行うことなく、構築および実施することができる。本発明の組成物および方法は、好ましい実施形態に関連して説明されてきたが、当業者には、本発明の概念、精神および範囲から逸脱することなく、本明細書において記載された方法および工程、または方法の工程の順序に変更が適用されてもよいことが、明らかであろう。より具体的には、化学的

および生理的に関連する特定の薬剤が本明細書に記載の薬剤の代わりに用いられてもよく、それらが同じまたは同様の結果に到達し得ることは、明らかであろう。当業者には明らかである全てのかかる同様の置換および修飾は、添付の特許請求の範囲により定義される本発明の精神、範囲、および概念の範囲内であるとみなされる。

【 0 1 1 7 】

参考文献

以下の参考文献は、本明細書に示された参考文献を補足する例示的な手順的なまたは他の詳細を提供するものであり、参照により本明細書に具体的に取り込まれる。

Austin-Ward and Villaseca, *Revista Medica de Chile*, 126(7):838-845, 1998.

Ausubel *et al.*, *Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, NY, 2003. 10

Bukowski *et al.*, *Clinical Cancer Res.*, 4(10):2337-2347, 1998.

Camacho *et al.* *J Clin Oncology* 22(145): Abstract No. 2505 (antibody CP-675206), 2004.

Chee *et al.*, *Science*, 274:610-614, 1996.

Cho *et al.*, *Cancer Res* 73:6770-9, 2013.

Christodoulides *et al.*, *Microbiology*, 144(Pt 11):3027-3037, 1998.

Church and Gilbert, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 81:1991-1995 (1988). 20

Cotton *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 85:4397-4401 (1985).

Davidson *et al.*, *J. Immunother.*, 21(5):389-398, 1998.

Del Tito *et al.*, *Clinical Chemistry* 44:731-739, 1998.

Drmanac *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 16:54-58, 1998.

Drmanac *et al.*, *Science*, 260:1649-1652, 1993.

Flavell *et al.*, *Cell* 15:25 (1978).

Fu *et al.*, *Nat. Biotechnol.*, 16:381-384, 1998/

Geever *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 78:5081 (1981). 30

Hanibuchi *et al.*, *Int. J. Cancer*, 78(4):480-485, 1998.

Hellstrand *et al.*, *Acta Oncologica*, 37(4):347-353, 1998.

Hollander, *Front. Immun.*, 3:3, 2012.

Hui and Hashimoto, *Infection Immun.*, 66(11):5329-5336, 1998.

Hurwitz *et al.* *Proc Natl Acad Sci USA* 95(17): 10067-10071, 1998.

International Patent Publication No. WO 99/57318

International Patent Publication No. WO1995001994 40

International Patent Publication No. WO1998042752

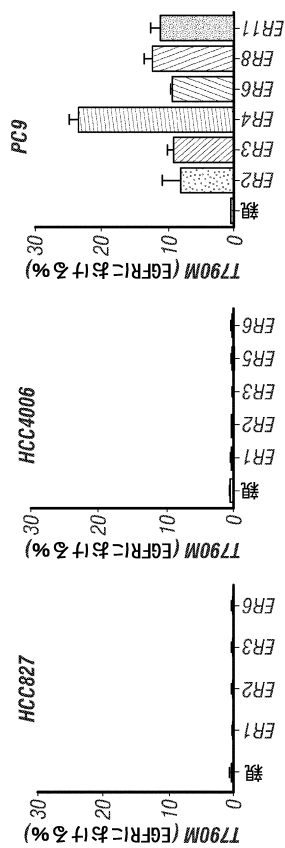
International Patent Publication No. WO2000037504

International Patent Publication No. WO2001014424

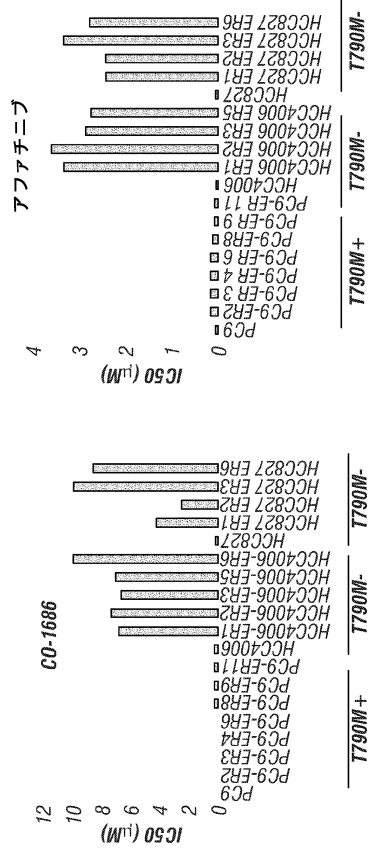
International Patent Publication No. WO2009/101611

International Patent Publication No. WO2009/114335	
International Patent Publication No. WO2010/027827	
International Patent Publication No. WO2011/066342	
International Patent Publication No. WO2015016718	
International Patent Publication No. WO01/14424	
International Patent Publication No. WO98/42752	
Leal, M., <i>Ann N Y Acad Sci</i> 1321, 41-54, 2014.	
Mokyr <i>et al. Cancer Res</i> 58:5301-5304, 1998.	10
Pardoll, <i>Nat Rev Cancer</i> , 12(4): 252-64, 2012.	
Qin <i>et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> , 95(24):14411-14416, 1998.	
Raca <i>et al., Genet Test</i> 8(4):387-94 (2004).	
Sanger <i>et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 74:5463-5467 (1977).	
Sears <i>et al., Biotechniques</i> , 13:626-633, 1992.	
Sheffield <i>et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA</i> 86:232-236 (1989).	
U.S. Patent No. 4,870,287	
U.S. Patent No. 5,288,644	20
U.S. Patent No. 5,739,169	
U.S. Patent No. 5,760,395	
U.S. Patent No. 5,801,005	
U.S. Patent No. 5,824,311	
U.S. Patent No. 5,830,880	
U.S. Patent No. 5,844,905	
U.S. Patent No. 5,846,945	
U.S. Patent No. 5,869,245	
U.S. Patent No. 5,885,796	30
U.S. Patent No. 6,207,156	
U.S. Patent No. 8,008,449	
U.S. Patent No. 8,017,114	
U.S. Patent No. 8,119,129	
U.S. Patent No. 8,188,102	
U.S. Patent No. 8,329,867	
U.S. Patent No. 8,354,509	
U.S. Patent No. 8,735,553	
U.S. Patent Publication No. 2004/0014095	40
U.S. Patent Publication No. 2005/0260186	
U.S. Patent Publication No. 2006/0104968	
U.S. Patent Publication No. 20110008369	
U.S. Patent Publication No. 20130071452	
U.S. Patent Publication No. 2014022021	
U.S. Patent Publication No. 20140294898	50
Zimmerman <i>et al., Methods Mol. Cell. Biol.</i> , 3:39-42, 1992.	

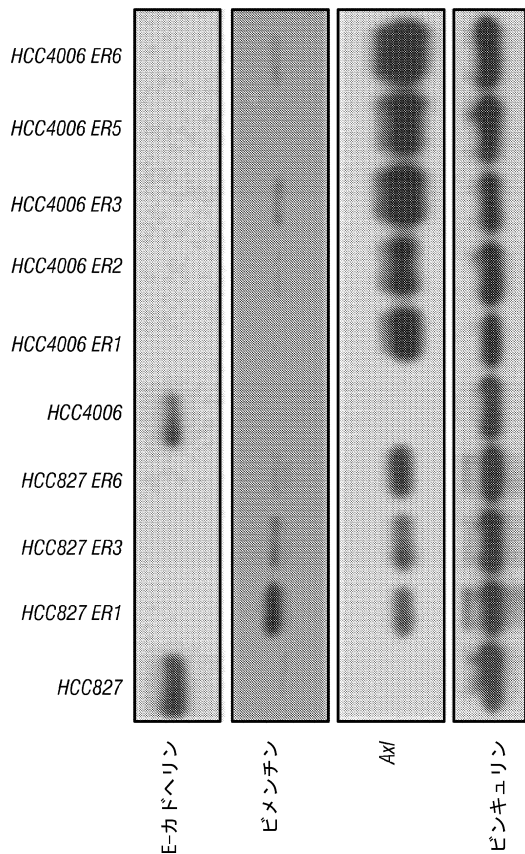
【図面】
【図 1 - 1】



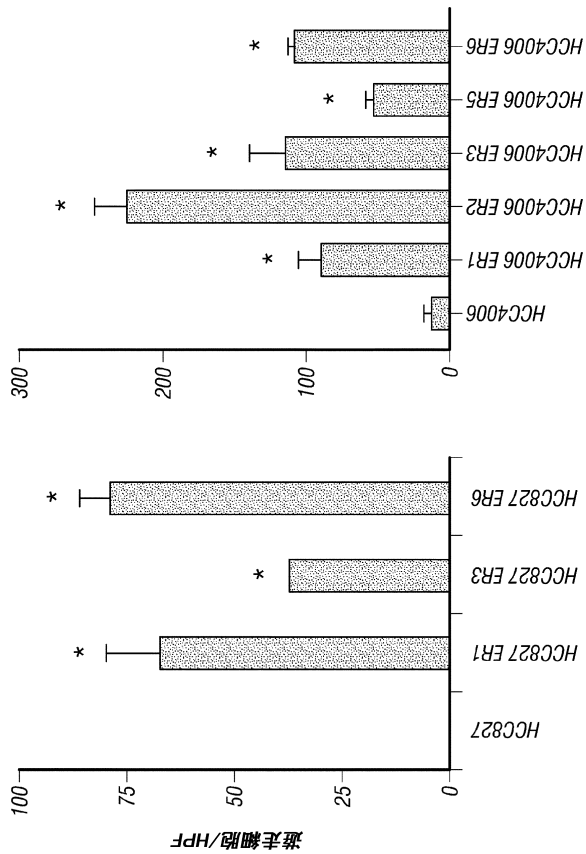
【図 1 - 2】



【図 2 A】



【図 2 B】



10

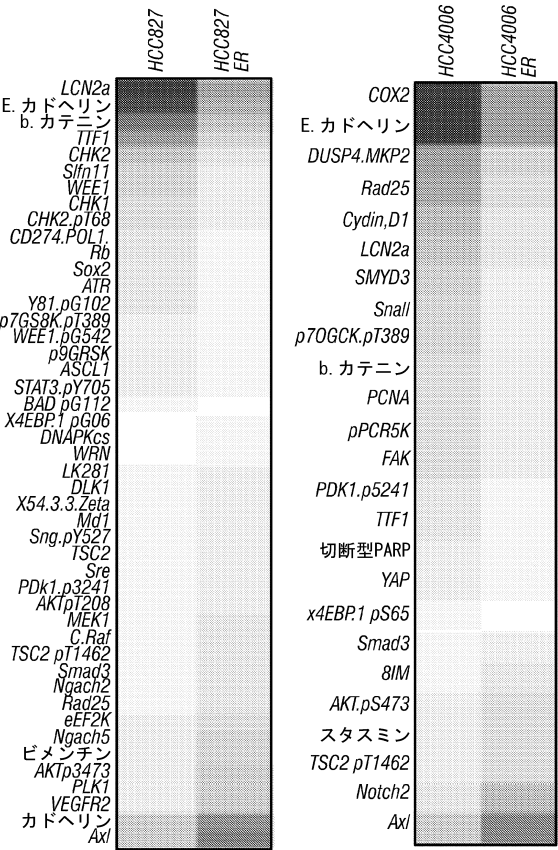
20

30

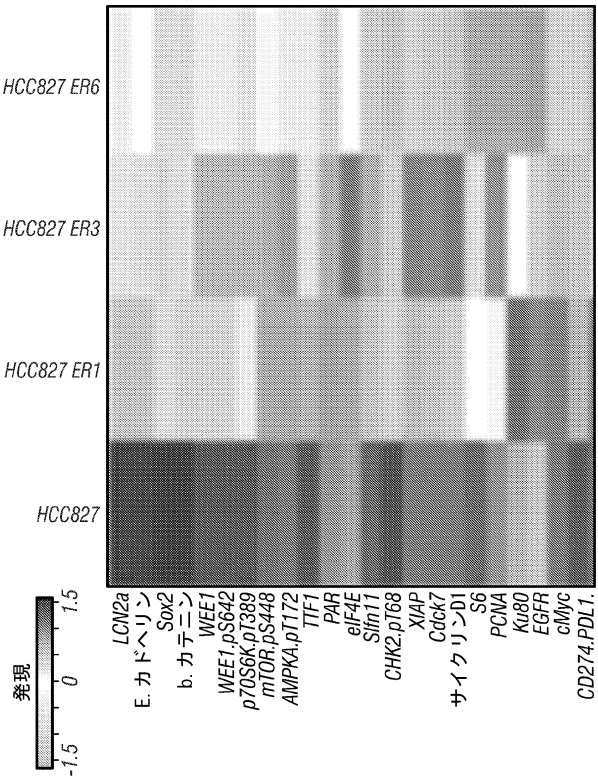
40

50

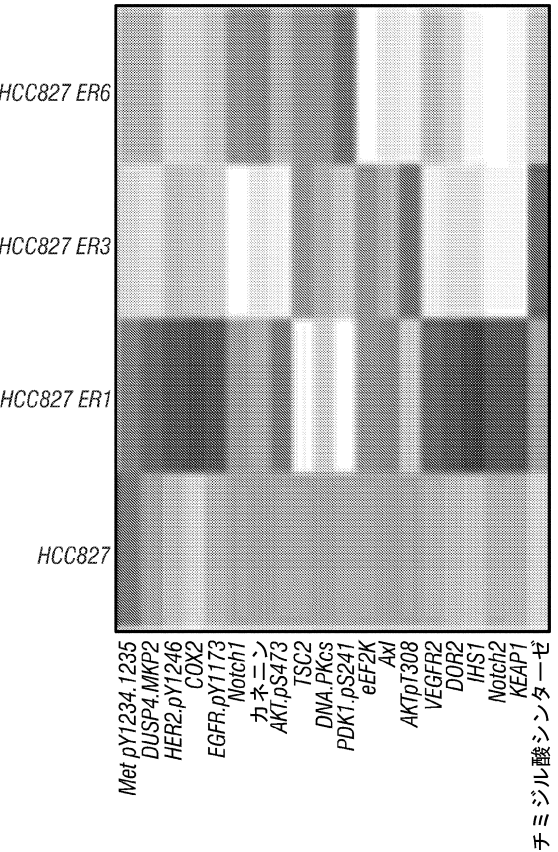
【図 2 C】



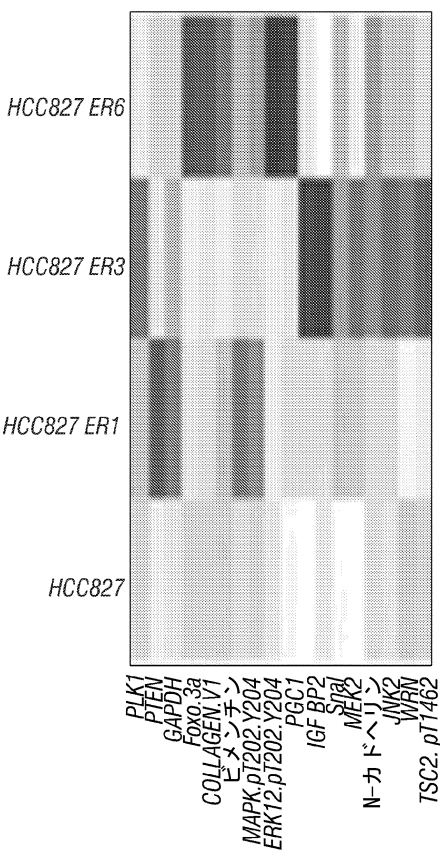
【図 2 D - 1】



【図 2 D - 2】



【図 2 D - 3】



10

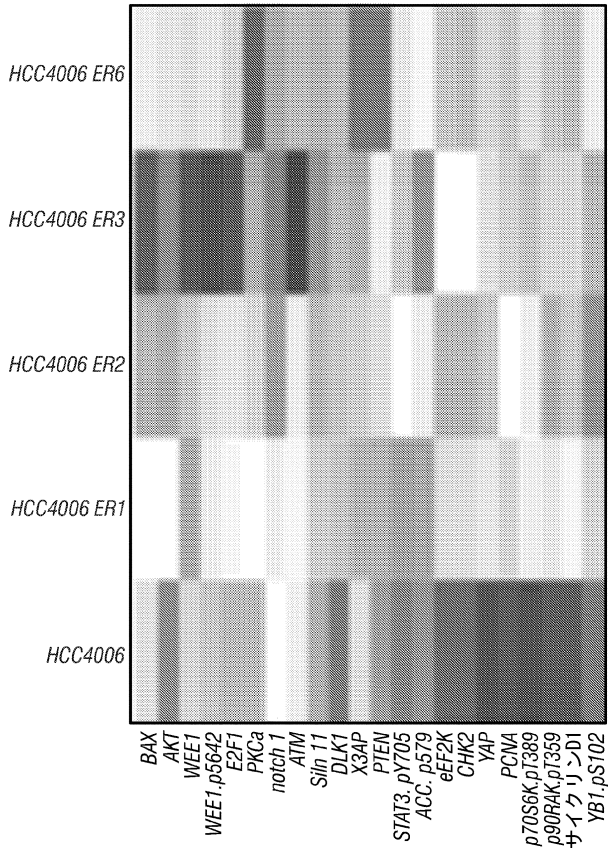
20

30

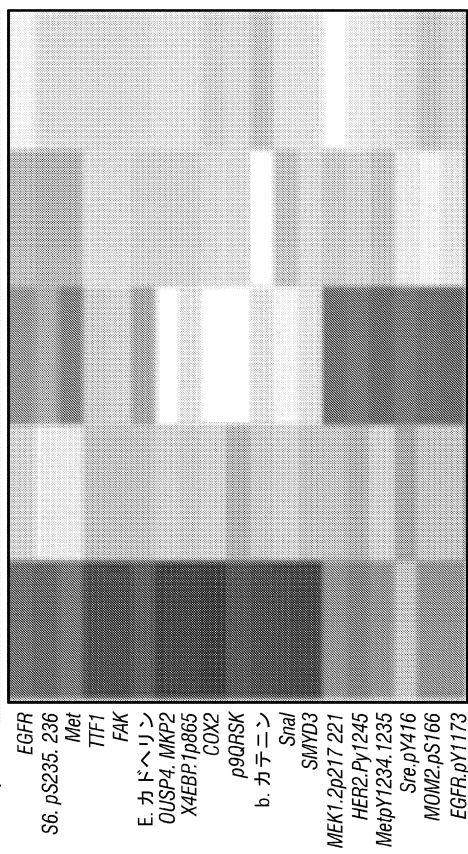
40

50

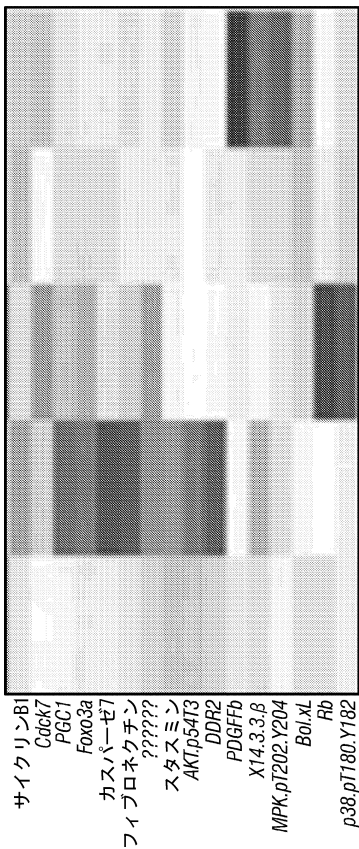
【図 2 D - 4】



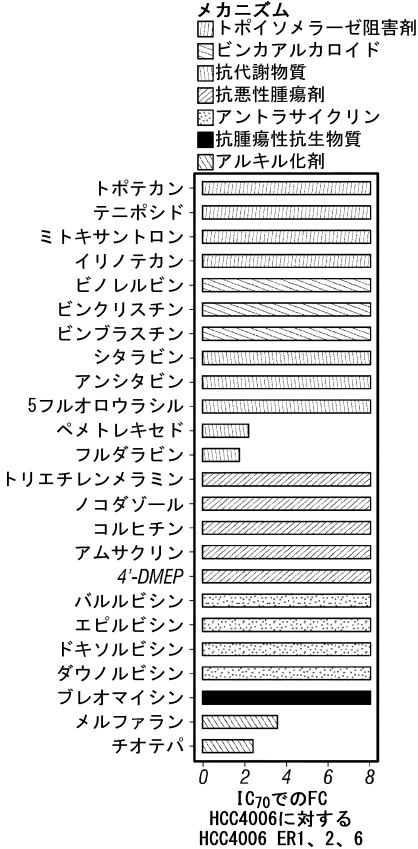
【図 2 D - 5】



【図 2 D - 6】



【図 3 A - 1】



10

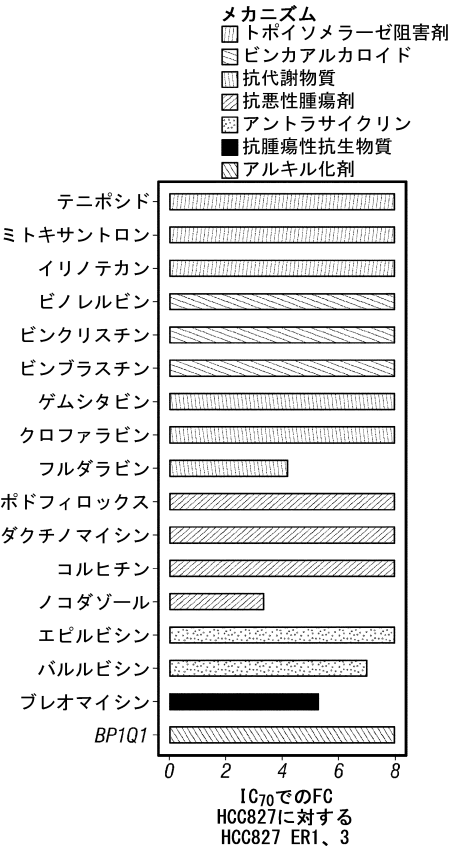
20

30

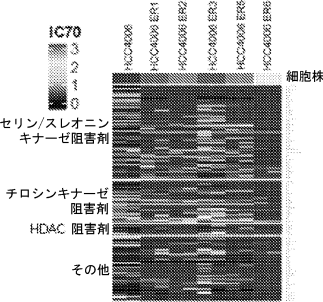
40

50

【図 3 A - 2】



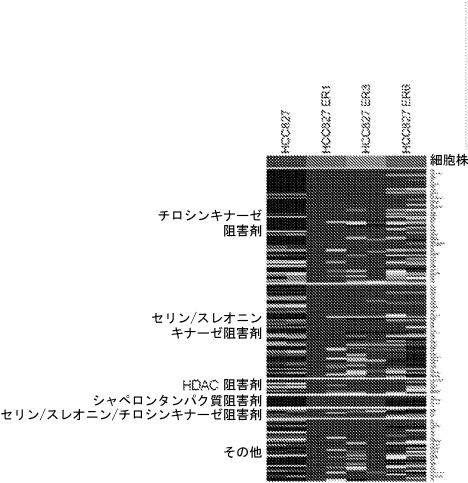
【図 3 B】



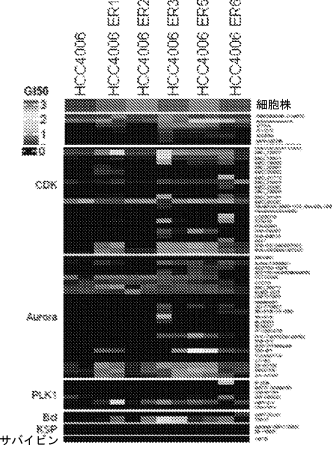
10

20

【図 3 C】



【図 4 A】

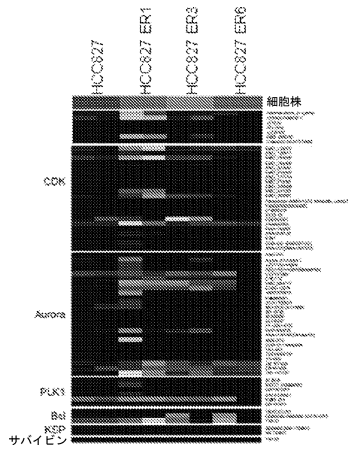


30

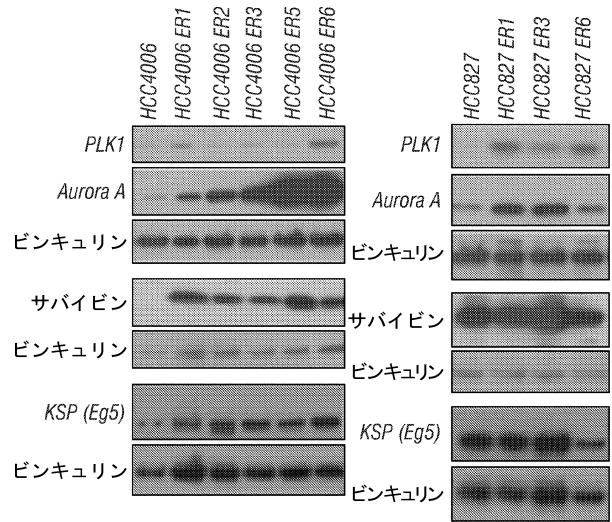
40

50

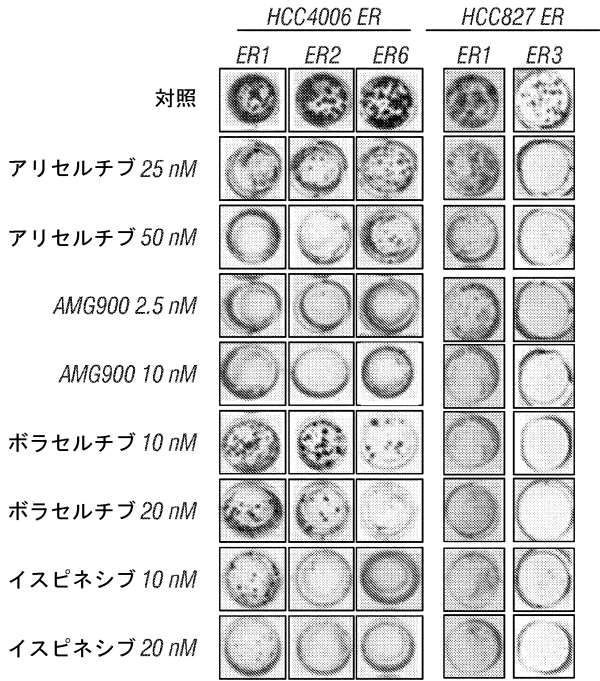
【図 4 B】



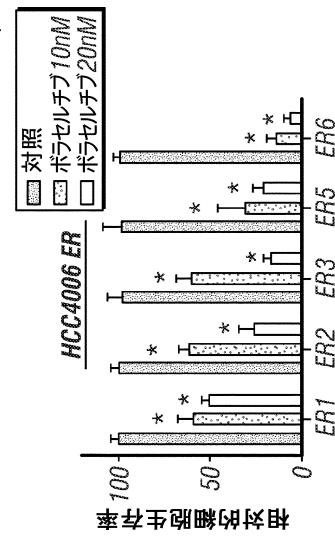
【図 4 C】



【図 4 D】



【図 4 E】



10

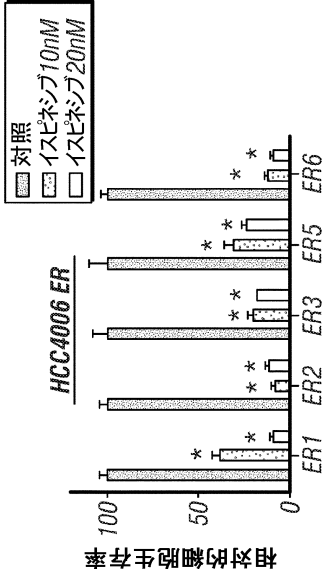
20

30

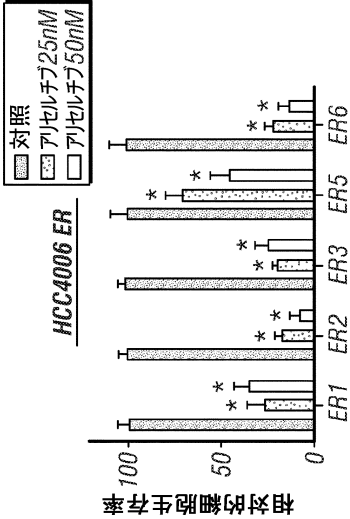
40

50

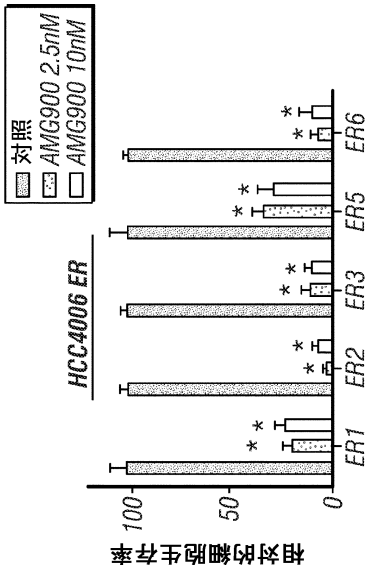
【図 4 F】



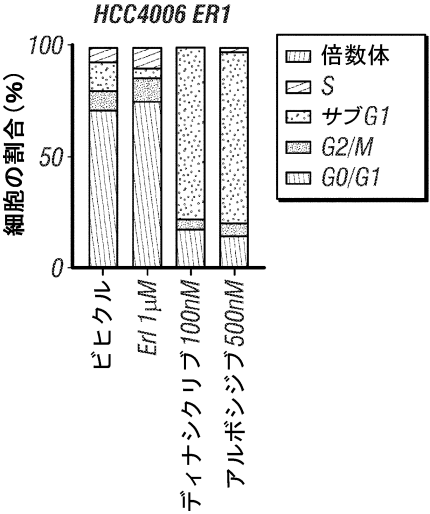
【図 4 G】



【図 4 H】



【図 5 A】



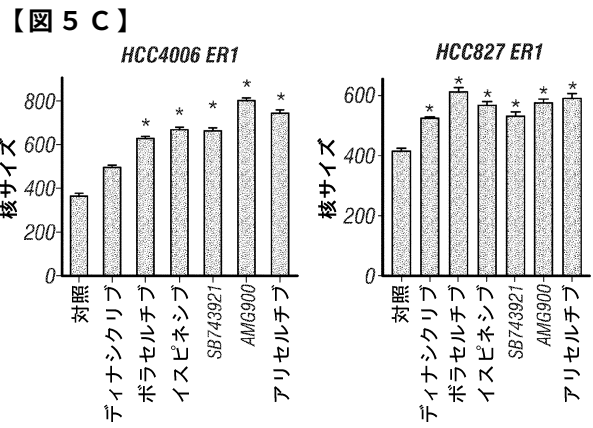
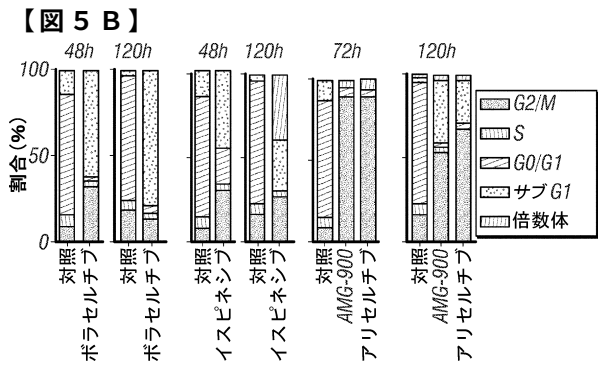
10

20

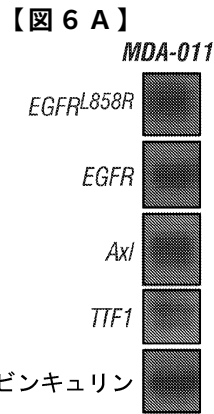
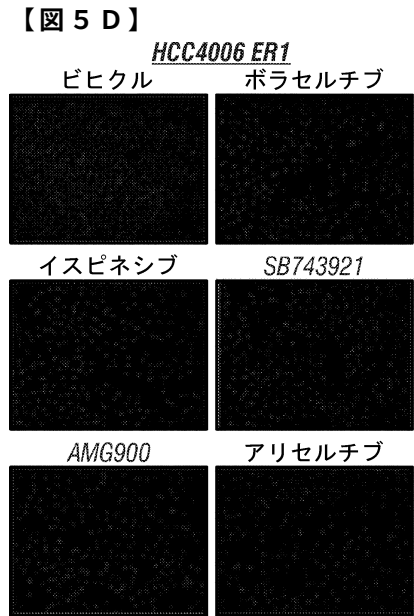
30

40

50



10



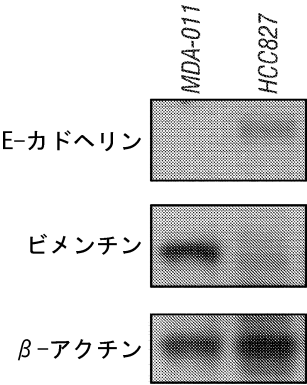
20

30

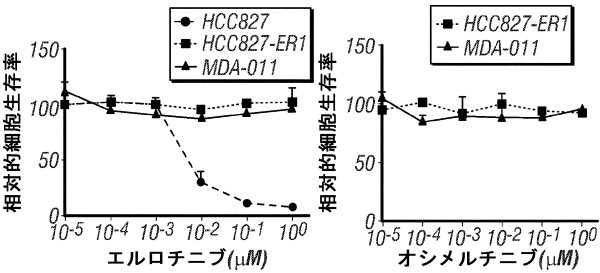
40

50

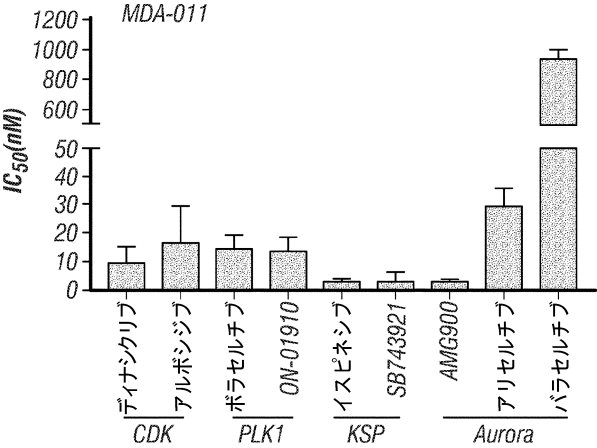
【図 6 B】



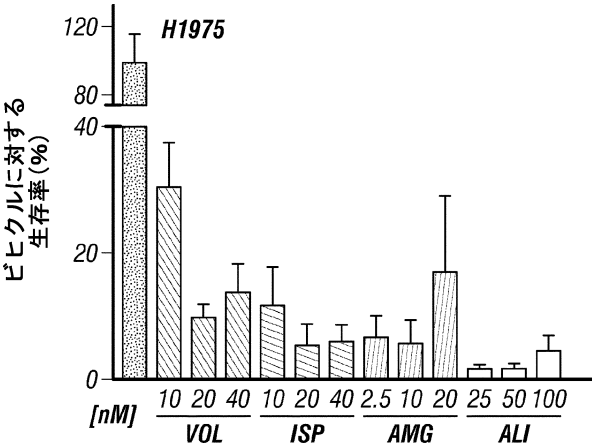
【図 6 C】



【図 6 D】



【図 7 - 1】



10

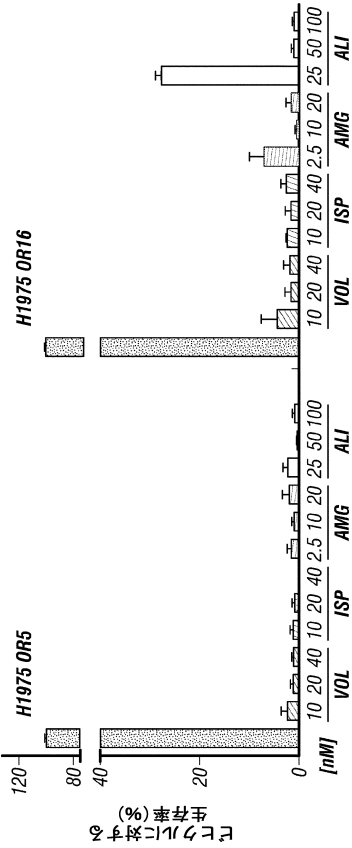
20

30

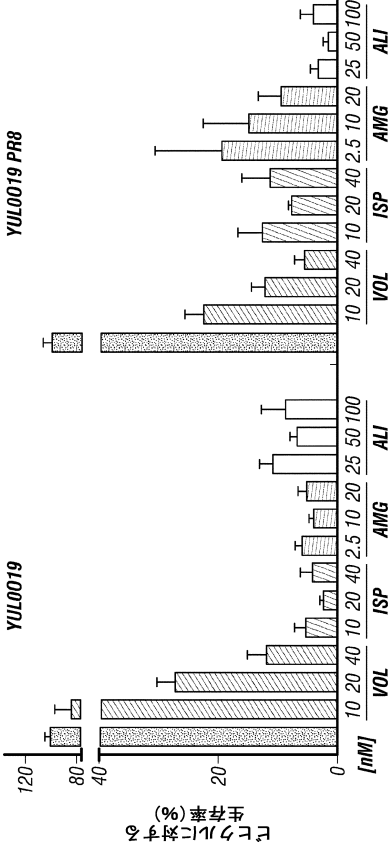
40

50

【図 7 - 2】



【図 8】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 K	31/4745 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/475 (2006.01)	A 6 1 K	31/4745	
A 6 1 K	31/7068 (2006.01)	A 6 1 K	31/475	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/7068	
		A 6 1 P	11/00	

弁理士 小寺 秀紀

(74)代理人 100160923

弁理士 山口 裕孝

(74)代理人 100119507

弁理士 刑部 俊

(74)代理人 100142929

弁理士 井上 隆一

(74)代理人 100148699

弁理士 佐藤 利光

(74)代理人 100128048

弁理士 新見 浩一

(74)代理人 100129506

弁理士 小林 智彦

(74)代理人 100114340

弁理士 大関 雅人

(74)代理人 100121072

弁理士 川本 和弥

(72)発明者 ハイマツハ ジョン ブイ.

アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ティー
8 . 3 9 7 0 ユー. ティー. エム. ディー. アンダーソン キャンサー センター

(72)発明者 ニルソン モニーク

アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ティー
8 . 3 9 7 0 ユー. ティー. エム. ディー. アンダーソン キャンサー センター

(72)発明者 ロビショー ジャクリン

アメリカ合衆国 7 7 0 3 0 テキサス州 ヒューストン ホルコム ブールバード 1 5 1 5 ティー
8 . 3 9 7 0 ユー. ティー. エム. ディー. アンダーソン キャンサー センター

審査官 佐々木 大輔

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 1 9 7 0 7 (J P , A)

特表 2 0 0 8 - 5 2 8 6 9 5 (J P , A)

特開 2 0 1 4 - 1 4 1 5 3 0 (J P , A)

特表 2 0 1 0 - 5 2 3 5 3 6 (J P , A)

米国特許出願公開第 2 0 1 1 / 0 0 3 3 4 6 1 (U S , A 1)

特表 2 0 0 9 - 5 2 6 0 0 9 (J P , A)

特開 2 0 1 8 - 0 9 0 5 6 6 (J P , A)

Journal of Thoracic Oncology, 2017, Vol.12, No.11S1, p.S1582

Cancer Res, 2006, Vol.66, No.23, pp.11389-11398, doi:10.1158/0008-5472.CAN-06-2318

Molecular Cancer Therapeutics, 2012, Vol.11, No.1, pp.204-213, doi: 10.1158/1535-
7163.MCT-11-0638

Ching-Chuan Ku, et al., Mol. Cancer Ther., Abstract A171: Targeting tumor metabolism by

novel EGFR inhibitor in head and neckcancer, 2015年, Vol.14, No.12, Supplement_2, Abstract No.A171, <https://doi.org/10.1158/1535-7163.TARG-15-A171>

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 4 5 / 0 0

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)