

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2023-514568
(P2023-514568A)

(43)公表日 令和5年4月6日(2023.4.6)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	Z N A	2 G 0 4 5
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		4 B 0 5 0
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	4 B 0 6 3
A 6 1 K	31/502(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/502		4 C 0 8 6
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全105頁) 最終頁に続く

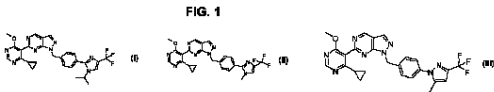
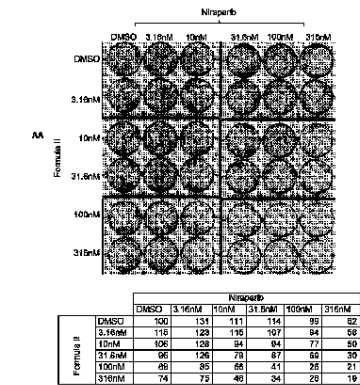
(21)出願番号	特願2022-548896(P2022-548896)	(71)出願人	520352311
(86)(22)出願日	令和3年2月12日(2021.2.12)		ケーエスキュー セラピューティクス，
(85)翻訳文提出日	令和4年8月12日(2022.8.12)		インコーポレイテッド
(86)国際出願番号	PCT/US2021/017912		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2
(87)国際公開番号	WO2021/163530		4 2 1， レキシントン， マガイル ロ
(87)国際公開日	令和3年8月19日(2021.8.19)		ード 4
(31)優先権主張番号	62/976,864	(74)代理人	100078282
(32)優先日	令和2年2月14日(2020.2.14)		弁理士 山本 秀策
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100113413
(31)優先権主張番号	63/032,245		弁理士 森下 夏樹
(32)優先日	令和2年5月29日(2020.5.29)	(74)代理人	100181674
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	63/146,937	(74)代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		(74)代理人	230113332
最終頁に続く		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1 (U S P 1) 阻害剤及びポリ (A D P リボース) ポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤を含む治療効果のある組み合わせ

(57)【要約】

本開示は、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1 (U S P 1) 阻害剤、及び (i i) ポリA D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む、治療効果のある組み合わせを提供し、ここで、U S P 1 阻害剤は、(I)、(I I)、もしくは(I I I)、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、を含む。本開示はまた、U S P 1 及び／もしくはP A R P タンパク質を阻害するか、及び／または、U S P 1 及び／もしくはP A R P タンパク質ならびにU S P 1 及び／もしくはP A R P 活性の阻害に反応する障害を治療する、組み合わせの使用を対象とする。本開示の組み合わせは、がんを治療するのに特に有用である。

【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

第 1 のポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤による治療を以前に受けたことがある患者のがんを治療する方法であって、ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ (U S P 1) 阻害剤及び第 2 の P A R P 阻害剤を前記患者に投与すること、を含み、前記第 1 の P A R P 阻害剤及び前記第 2 の P A R P 阻害剤は、同じまたは異なる P A R P 阻害剤である、前記方法。

【請求項 2】

前記患者は、U S P 1 阻害剤による治療を以前に受けていない、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 3】

前記第 1 の P A R P 阻害剤による治療は、それ以前に中断または中止されている、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記中断は、少なくとも 1 週間、少なくとも 2 週間、少なくとも 3 週間、または少なくとも 4 週間である、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

前記患者は、前記第 1 の P A R P 阻害剤による治療中に許容できない毒性及び／または許容できない拒絶反応を以前に経験している、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記許容できない毒性または拒絶反応が、血小板減少症、貧血、好中球減少症、肺炎、呼吸困難、熱、咳、喘鳴、放射線異常、高血圧、骨髓異形成症候群／急性骨髓性白血病 (M D S ／ A M L) 、悪心、及び／または疲労などの血液学的毒性であった、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 7】

前記第 1 の P A R P 阻害剤による治療中に、前記第 1 の P A R P 阻害剤の用量が減らされた、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

前記第 1 の P A R P 阻害剤の用量は、前記減らされる前の用量から 4 分の 1 、 3 分の 1 、 2 分の 1 、 3 分の 2 、または 4 分の 3 に減らされた、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、オラパリブであり、前記減らされる前の用量は、1 日 2 回、400mg の服用であった、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、オラパリブであり、前記減らされた後の用量は、1 日 2 回、200mg か、または 1 日 2 回、100mg の服用であった、請求項 7 または 9 に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、ニラパリブであり、前記減らされる前の用量は、1 日 1 回、300mg の服用であった、請求項 7 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、ニラパリブであり、前記減らされた後の用量は、1 日 1 回、200mg か、または 1 日 1 回、100mg の服用であった、請求項 7 または 11 に記載の方法。

【請求項 13】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、タラゾパリブであり、前記減らされる前の用量は、1 日 1 回、1mg の服用であった、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 1 の P A R P 阻害剤は、タラゾパリブであり、前記減らされた後の用量は、1 日

50

1回、0.75mgか、1日1回、0.5mgか、または1日1回、0.25mgの服用であった、請求項7または13に記載の方法。

【請求項15】

前記第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであり、前記減らされる前の用量は、1日2回、600mgの服用であった、請求項7に記載の方法。

【請求項16】

前記第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであり、前記減らされた後の用量は、1日2回、500mgか、1日2回、400mgか、または1日2回、300mgの服用であった、請求項7または15に記載の方法。

【請求項17】

前記第1のPARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブであった、請求項1～8のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】

前記第2のPARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである、請求項1～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】

前記第1のPARP阻害剤及び前記第2のPARP阻害剤は、同じPARP阻害剤である、請求項1～18のいずれか1項に記載の方法。

【請求項20】

前記第1のPARP阻害剤及び前記第2のPARP阻害剤は、異なるPARP阻害剤である、請求項1～19のいずれか1項に記載の方法。

【請求項21】

前記第2のPARP阻害剤の用量は、前記第1のPARP阻害剤の用量よりも減らされる、請求項1～20のいずれか1項に記載の方法。

【請求項22】

前記USP1阻害剤は、

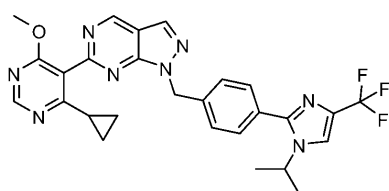
(a) 式I：

【化32】

10

20

30

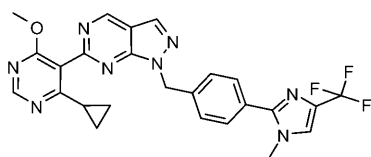


(b) 式II：

40

50

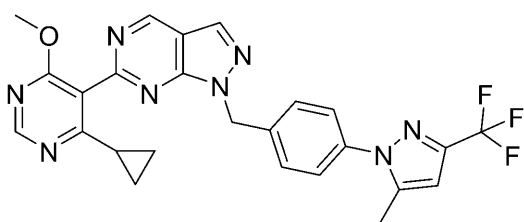
【化 3 3】



10

(c) 式 I I I :

【化 3 4】



20

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である、請求項 1 ～ 2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】

前記 U S P 1 阻害剤及び前記第 2 の P A R P 阻害剤は、忍容性が良好である、請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記第 2 の P A R P 阻害剤への前記患者の曝露量を減少させる、請求項 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 2 5】

前記 U S P 1 阻害剤及び前記第 2 の P A R P 阻害剤は、前記がんのリバウンド及び／または再成長を阻害する、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記 U S P 1 阻害剤及び前記第 2 の P A R P 阻害剤は、連続的に投与される、請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記 U S P 1 阻害剤及び前記第 2 の P A R P 阻害剤は、同時に投与される、請求項 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

前記患者は、ヒトである、請求項 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌 (N S C L C)、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記がんは、乳癌である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記乳癌は、三重陰性乳癌 (T N B C) である、請求項 3 0 に記載の方法。

50

【請求項 3 2】

前記がんは、B R C A 1 変異癌、B R C A 2 変異癌、または B R C A 1 変異及び B R C A 2 変異癌である、請求項 1 ～ 3 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記がんは、卵巣癌である、請求項 2 9 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記卵巣癌は、B R C A 1 変異癌、B R C A 2 変異癌、または p 5 3 変異癌である、請求項 3 3 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記卵巣癌は、B R C A 1 変異癌、及び p 5 3 変異癌である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記卵巣癌は、B R C A 1 及び B R C A 2 変異癌である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記卵巣癌は、B R C A 2 変異癌である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の方法。

【請求項 3 8】

前記がんは、血液癌及びリンパ癌からなる群から選択される、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記がんは、R A D 5 1 のレベルが上昇している細胞を含んでいる、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記 R A D 5 1 のレベルの上昇は、R A D 5 1 タンパク質レベルの上昇である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記 R A D 5 1 のレベルの上昇は、R A D 5 1 タンパク質病巣レベルの上昇である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 2】

前記がんから採取したサンプル内の細胞周期の S / G 2 期にある細胞の少なくとも 1 0 % が、R A D 5 1 陽性である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記 R A D 5 1 のレベルの上昇は、R A D 5 1 m R N A レベルの上昇である、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記 R A D 5 1 のレベルの上昇は、前記投与前に既に検出されている、請求項 3 9 ～ 4 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 5】

前記投与前に前記患者から採取したがんサンプル内の R A D 5 1 レベルを検出することをさらに含む、請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

前記がんは、D N A 損傷修復経路欠損癌、相同組み換え欠損癌、p 5 3 をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがん、p 5 3 をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいるがん、及び A T M をコードする遺伝子に突然変異のある細胞を含んでいるがん、からなる群から選択される、請求項 1 ～ 4 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 7】

前記がんは、P A R P 阻害剤耐性または難治性癌である、請求項 1 ～ 4 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 4 8】

10

20

30

40

50

患者のがんを治療する方法であって、U S P 1 阻害剤を前記患者に投与することを含み、前記がんは、R A D 5 1 のレベルが上昇しているがん細胞を含んでいる、前記方法。

【請求項 4 9】

前記 R A D 5 1 のレベルの上昇は、前記投与前に既に検出されている、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

前記患者から採取したがんサンプル内の R A D 5 1 レベルを検出することをさらに含む、請求項 4 9 に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記 U S P 1 阻害剤と組み合わせた P A R P 阻害剤を前記患者に投与することをさらに含む、請求項 4 8 ～ 5 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 5 2】

前記 P A R P 阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである、請求項 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

U S P 1 阻害剤による治療対象に、がん患者を選択する方法であって、前記がんが R A D 5 1 のレベルが上昇している細胞を含んでいるかどうかを検出することを含み、前記がんが R A D 5 1 のレベルが上昇している細胞を含んでいる場合、前記患者は U S P 1 阻害剤による治療対象に選択される、前記方法。

【請求項 5 4】

20

U S P 1 阻害剤による治療に反応するがん患者を識別する *in vitro* 方法であって、前記患者から採取したがんサンプル内の R A D 5 1 レベルを検出することを含み、前記がんサンプル内の R A D 5 1 のレベルの上昇は、前記患者が前記 U S P 1 阻害剤による治療に反応することを示唆している、前記 *in vitro* 方法。

【請求項 5 5】

U S P 1 阻害剤による治療に反応するがん患者を識別するために、R A D 5 1 を特異的に検出することができる少なくとも 1 つの薬剤の *in vitro* での使用。

【請求項 5 6】

前記 U S P 1 阻害剤による治療は、前記 U S P 1 阻害剤と組み合わせた P A R P 阻害剤による治療をさらに含む、請求項 5 3 ～ 5 5 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

30

【請求項 5 7】

前記 P A R P 阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである、請求項 5 6 に記載の方法または使用。

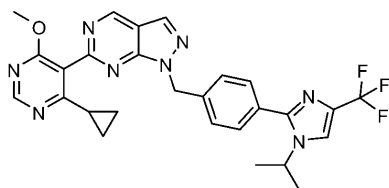
【請求項 5 8】

前記 U S P 1 阻害剤は、

(a) 式 I :

【化 3 5】

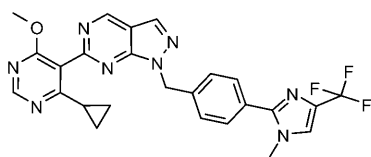
40



(b) 式 I I :

50

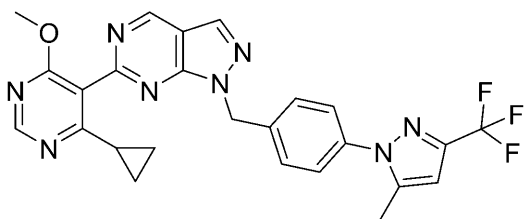
【化 3 6】



10

(c) 式 I I I :

【化 3 7】



20

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である、請求項 5 3 ～ 5 7 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 5 9】

前記患者は、ヒトである、請求項 4 8 ～ 5 8 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

【請求項 6 0】

前記がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌（NSCLC）、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される、請求項 4 8 ～ 5 9 のいずれか 1 項に記載の方法または使用。

30

【請求項 6 1】

前記がんは、乳癌である、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記乳癌は、三重陰性乳癌（TNBC）である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記がんは、BRCA1 変異癌、BRCA2 変異癌、または BRCA1 変異及び BRCA2 変異癌である、請求項 4 8 ～ 6 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記がんは、卵巣癌である、請求項 6 0 に記載の方法。

40

【請求項 6 5】

前記卵巣癌は、BRCA1 変異癌、BRCA2 変異癌、または p53 変異癌である、請求項 6 4 に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記卵巣癌は、BRCA1 変異癌、及び p53 変異癌である、請求項 6 4 または 6 5 に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記卵巣癌は、BRCA1 及び BRCA2 変異癌である、請求項 6 4 または 6 5 に記載の方法。

50

【請求項 68】

前記卵巣癌は、B R C A 2 変異癌である、請求項 64 または 65 に記載の方法。

【請求項 69】

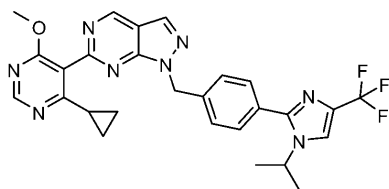
患者の腫瘍のリバウンドを遅延、低下、または予防する方法であって、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (U S P 1) 阻害剤、及び(ii) ポリA D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を前記患者に投与することを含み、

前記 U S P 1 阻害剤は、

(a) 式 I :

【化 38】

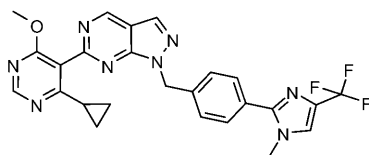
10



20

(b) 式 II :

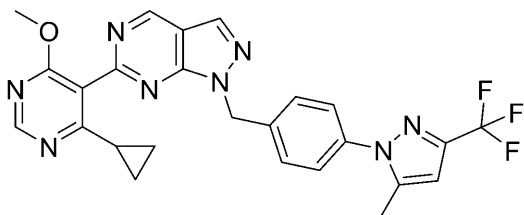
【化 39】



30

(c) 式 III :

【化 40】



40

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である、前記方法。

【請求項 70】

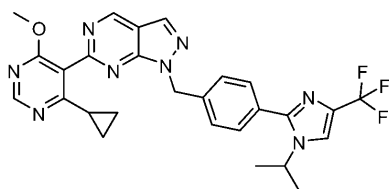
患者のがんを治療する方法であって、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (U S P 1) 阻害剤、及び(ii) ポリA D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻

50

害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を前記患者に投与することを含み、
前記 U S P 1 阻害剤は、

(a) 式 I :

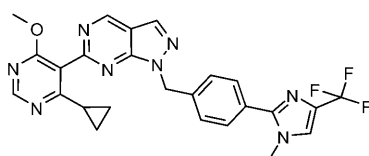
【化 4 1】



10

(b) 式 I I :

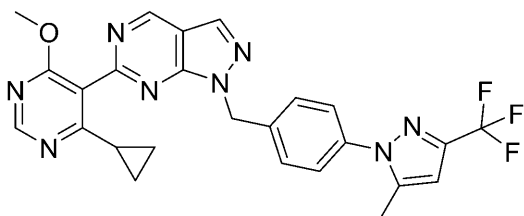
【化 4 2】



20

(c) 式 I I I :

【化 4 3】



30

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である、前記方法。

40

【請求項 7 1】

前記 P A R P 阻害剤は、ニラパリブ、オラパリブ、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体からなる群から選択される、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

【請求項 7 2】

前記 P A R P 阻害剤は、ニラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

50

前記 P A R P 阻害剤は、オラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 6 9 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 5】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 6 9 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 6 9 ～ 7 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体の前記投与は、相乗効果をもたらす、請求項 6 9 ～ 7 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 8】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、(i) 腫瘍サイズの縮小、(i i) 腫瘍退縮率の増加、及び(i i i) 腫瘍成長の低下もしくは阻害、からなる群から選択される 1 つ以上の治療効果を生み出すのに十分な治療上有効な量で投与される、請求項 7 0 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、単独療法として投与された P A R P 阻害剤の毒性効果を低下させるのに有効な量で投与される、請求項 6 9 ～ 7 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 0】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、腫瘍のリバウンドを遅延、低下、または予防する、請求項 7 0 ～ 7 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、連続的に投与される、請求項 6 9 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 2】

前記 U S P 1 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び前記 P A R P 阻害剤または前記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、同時に投与される、請求項 6 9 ～ 8 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 3】

前記 U S P 1 阻害剤及び／または前記 P A R P 阻害剤は、単剤として有効でない用量で投与される、請求項 6 9 ～ 8 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 8 4】

前記患者は、哺乳動物であり、必要に応じて前記哺乳動物は、ヒトである、請求項 6 9 ～ 8 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

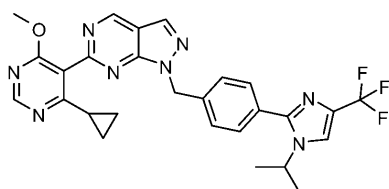
【請求項 8 5】

(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (U S P 1) 阻害剤、及び (i i) ポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む、組み合わせ組成物であって、前記 U S P 1 阻害剤は、

(a) 式 I :

【化 4 4】

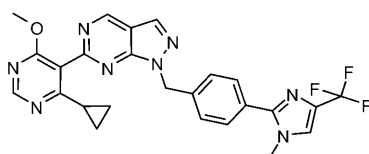
10



20

(b) 式 I I :

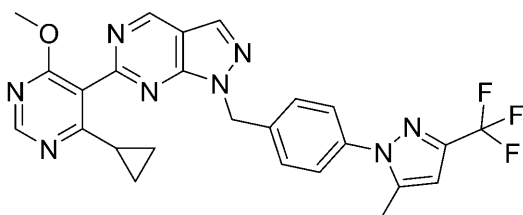
【化 4 5】



30

(c) 式 I I I :

【化 4 6】



40

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である、前記組成物。

【請求項 8 6】

前記 P A R P 阻害剤は、ニラパリブ、オラパリブ、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体からなる群から選択される、請求項 8 5 に

50

記載の組成物。

【請求項 87】

前記 P A R P 阻害剤は、ニラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 88】

前記 P A R P 阻害剤は、オラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 86 に記載の組成物。

【請求項 89】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 85～88 のいずれか 1 項に記載の組成物。

10

【請求項 90】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 85～88 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 91】

前記 U S P 1 阻害剤は、前記式 I I I の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である、請求項 85～88 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 92】

がんの治療用の医薬品の製造での、請求項 85～91 のいずれか 1 項に記載の組成物の使用。

20

【請求項 93】

請求項 85～91 のいずれか 1 項に記載の組成物、及び薬学的に許容される担体を含む、薬学的組成物。

【請求項 94】

がんの治療で使用するための、請求項 93 の薬学的組成物。

【請求項 95】

請求項 85～91 のいずれか 1 項に記載の組成物、または請求項 93 または 94 に記載の薬学的組成物、及び前記組み合わせをがん患者に投与することに関する指示を含むキット。

30

【請求項 96】

前記がんは、血液癌、リンパ癌、DNA 損傷修復経路欠損癌、相同組み換え欠損癌、p 53 をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがん、及び p 53 をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんからなる群から選択される、請求項 69～84 のいずれか 1 項に記載の方法、請求項 92 に記載の使用、請求項 94 に記載の薬学的組成物、または請求項 95 に記載のキット。

【請求項 97】

前記がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌（NSCLC）、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される、請求項 69～84、92、94、95、または 96 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

40

【請求項 98】

前記がんは、卵巣癌または乳癌である、請求項 69～84、92、94、95、または 96 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 99】

前記がんは、卵巣癌である、請求項 69～84、92、94、95、または 96 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 100】

前記がんは、乳癌である、請求項 69～84、92、94、95、または 96 のいずれ

50

か 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 1】

前記がんは、三重陰性乳癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4、9 5、または 9 6 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 2】

前記がんは、DNA 損傷修復経路欠損癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 1 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 3】

前記がんは、相同組み換え欠損癌である、請求項 1 0 2 に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 4】

前記がんは、BRCA 1 変異癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 5】

前記がんは、BRCA 2 変異癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 6】

前記がんは、BRCA 1 変異癌及び BRCA 2 変異癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 3 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 7】

前記がんは、PARP 阻害剤耐性または難治性癌である、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 6 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 8】

前記がんは、ATM をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいる、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 7 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 0 9】

前記がんは、RAD51 のレベルが上昇している細胞を含んでいる、請求項 6 9 ～ 8 4、9 2、9 4 ～ 1 0 8 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 0】

前記 RAD51 のレベルの上昇は、RAD51 タンパク質レベルの上昇である、請求項 1 0 9 に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 1】

前記 RAD51 のレベルの上昇は、RAD51 タンパク質病巣レベルの上昇である、請求項 1 0 9 に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 2】

前記がんから採取したサンプル内の細胞周期の S / G 2 期にある細胞の少なくとも 1 0 % が、RAD51 陽性である、請求項 1 0 9 に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 3】

前記 RAD51 のレベルの上昇は、RAD51 mRNA レベルの上昇である、請求項 1 0 9 に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 4】

前記 RAD51 のレベルの上昇は、前記投与または前記治療前に既に検出されている、請求項 1 0 9 ～ 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法、使用、薬学的組成物、またはキット。

【請求項 1 1 5】

前記投与または前記治療前に前記患者から採取したがんサンプル内の RAD51 レベルを検出することをさらに含む、請求項 1 1 4 に記載の方法または使用。

10

20

30

40

50

【請求項 116】

USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療する方法であって、請求項85～91のいずれか1項に記載の組成物、または請求項93に記載の薬学的組成物を、USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療するのに有効な量で、それを必要とする患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項 117】

USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法であって、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を、請求項85～91のいずれか1項に記載の組成物または請求項93に記載の薬学的組成物と接触させることを含む、前記方法。

【請求項 118】

前記接触させることは、*in vitro*で行われる、請求項117に記載の方法。

【請求項 119】

前記接触させることは、*in vivo*で行われる、請求項117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2月8日に出願の米国仮出願第63／146,937号及び2020年5月29日に出願の米国仮出願第63／032,245号、及び2020年2月14日に出願の米国仮出願第62／976,864号の利益を請求し、そのそれぞれの内容の全体が参照により本明細書に援用される。

【0002】

EFS-WEBを介して電子的に提出された配列表への参照

電子的に提出された配列表の内容（名称：4195__012PC03__SeqListing__ST25.txt、サイズ：7,446バイト；及び作成日：2021年2月11日）は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0003】

本開示は、ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1（USP1）阻害剤及びポリ（ADPリボース）ポリメラーゼ（PARP）阻害剤の治療効果のある組み合わせを提供する。上記組み合わせを投与することを含むがんを治療する方法を提供する。

【0004】

【背景技術】

ユビキチンは、転写後に標的タンパク質に結合する小さな（76個のアミノ酸）タンパク質である。ユビキチン化の結果は、標的タンパク質に複合体化したユビキチン分子の数及び連鎖トポロジーによって同定される。例えば、リジン48番目結合ポリユビキチン鎖を成すタンパク質は、一般に分解に関するプロテアソームに対して標的化され、他方では、他のリジンを介して結合したモノユビキチン化またはポリユビキチン鎖は、細胞周期調節、DNA損傷修復、転写、及びエンドサイトーシスなどの非タンパク質分解機能を制御する。ユビキチン化は、可逆的なプロセスであり、脱ユビキチン化酵素と呼ばれる酵素が標的タンパク質からユビキチンをはずす。

【0005】

USP1は、DNA損傷修復に関与する脱ユビキチン化酵素である。USP1はUAF1（USP1関連因子1）と相互作用し、脱ユビキチン化酵素活性に必要な複合体を形成する。USP1／UAF1複合体は、モノユビキチン化PCNA（増殖細胞核抗原）及びモノユビキチン化FANCD2（ファンコーニ貧血相補群D2）を脱ユビキチン化するが、これらは、損傷乗り越え合成（TLS）経路及びファンコーニ貧血（FA）経路において、それぞれ重要な機能を果たすタンパク質である。USP1／UAF1複合体はまた、ファンコーニ貧血相補群I（FANCI）も脱ユビキチン化する。これらの2つの経路は、シスプラチン及びマイトマイシンC（MMC）などのDNA架橋剤によって誘発され

10

20

30

40

50

るDNA損傷の修復に不可欠である。

【0006】

ポリ(ADPリボース)ポリメラーゼ(PARP)ファミリーは、DNA修復及びゲノムの完全性に関与する酵素である。PARPは、一本鎖切断修復経路及び塩基除去修復経路に重要である。主な酵素活性は、NAD⁺の開裂及びニコチンアミド放出を介して基質タンパク質にADPリボースを付加することである。このポリ(ADPリボシル)化(「PARylation」)活性は、DNA鎖切断によって活性化され、これにより、PARP自体及びその他のDNA修復酵素にParが付加される。PARPは、損傷部位へのDNA修復タンパク質の動員に重要である。

【0007】

相同組み換えは、DNA損傷の正確な修復に重要なDNA修復プロセスである。BRCA1/2遺伝子は、他のファンコーニ貧血経路遺伝子(例えば、RAD51D、NBN、ATM)と共に、相同組み換え媒介DNA修復の構成要素である。相同組み換え因子をコードする遺伝子における突然変異は、特定のがんの発症に関与する。PARP阻害剤は、DNA一本鎖切断の修復を阻止し、一本鎖切断の二本鎖切断への転換を促進し、それにより、相同組み換えなどの高度な二本鎖切断メカニズムを欠いたがん細胞の合成致死が発生する。

【0008】

がんの治療に関するより有効な治療法、例えば、併用療法に対する医学的必要性は未だ満たされていない。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1(USP1)阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体と、(ii) ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体との組み合わせを、本明細書にて提供する。かかる組み合わせを使用する、がん患者を治療する方法も提供する。

【0010】

一態様では、本開示は、第1のポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤による治療を以前に受けたことがある患者のがんを治療する方法に関し、この方法は、ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ(USP1)阻害剤及び第2のPARP阻害剤を患者に投与すること、を含み、ここで、第1のPARP阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、同じまたは異なるPARP阻害剤である。

【0011】

一態様では、患者は、USP1阻害剤による治療を以前に受けていない。

【0012】

一態様では、第1のPARP阻害剤による治療は、それ以前に中断または中止されている。一態様では、その中断は、少なくとも1週間、少なくとも2週間、少なくとも3週間、または少なくとも4週間である。一態様では、中断は、4週間以内である。

【0013】

一態様では、患者は、その第1のPARP阻害剤による治療中に許容できない毒性及び/または許容できない拒絶反応を以前に経験している。

【0014】

一態様では、その許容できない毒性または拒絶反応が、血小板減少症、貧血、好中球減少症、肺炎、呼吸困難、熱、咳、喘鳴、放射線異常、高血圧、骨髓異形成症候群/急性骨髓性白血病(MDS/AML)、悪心、及び/または疲労などの血液学的毒性であった。

【0015】

一態様では、その第1のPARP阻害剤による治療中に、第1のPARP阻害剤の用量が減らされた。一態様では、その第1のPARP阻害剤の用量は、減らされる前の用量が

10

20

30

40

50

ら4分の1、3分の1、2分の1、3分の2、または4分の3に減らされた。

【0016】

一態様では、その第1のPARP阻害剤は、オラパリブであり、減らされる前の用量は、1日2回、400mgの服用であった。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、オラパリブであり、減らされた後の用量は、1日2回、200mgか、または1日2回、100mgの服用であった。

【0017】

一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ニラパリブであり、減らされる前の用量は、1日1回、300mgの服用であった。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ニラパリブであり、減らされた後の用量は、1日1回、200mgか、または1日1回、100mgの服用であった。

10

【0018】

一態様では、その第1のPARP阻害剤は、タラゾパリブであり、減らされる前の用量は、1日1回、1mgの服用であった。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、タラゾパリブであり、減らされた後の用量は、1日1回、0.75mgか、1日1回、0.5mgか、または1日1回、0.25mgの服用であった。

【0019】

一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであり、減らされる前の用量は、1日2回、600mgの服用であった。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであり、減らされた後の用量は、1日2回、500mgか、1日2回、400mgか、または1日2回、300mgの服用であった。

20

【0020】

一態様では、その第1のPARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブであった。一態様では、第2のPARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、オラパリブであったが、第2のPARP阻害剤も、オラパリブである。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ニラパリブであったが、第2のPARP阻害剤も、ニラパリブである。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、タラゾパリブであったが、第2のPARP阻害剤も、タラゾパリブである。一態様では、その第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであったが、第2のPARP阻害剤も、ルカパリブである。

30

【0021】

一態様では、第1のPARP阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、同じPARP阻害剤である。一態様では、第1のPARP阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、異なるPARP阻害剤である。

【0022】

一態様では、第2のPARP阻害剤の用量は、第1のPARP阻害剤の用量よりも減らされる。

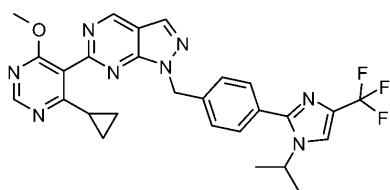
【0023】

一態様では、USP1阻害剤は、

(a) 式I：

40

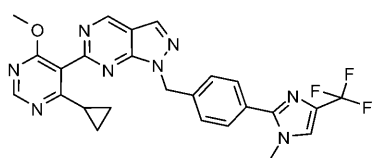
【化 1】



10

(b) 式 II :

【化 2】



20

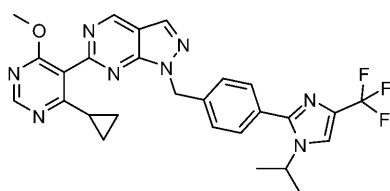
、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0024】

一態様では、USP1 阻害剤は、

(a) 式 I :

【化 3】



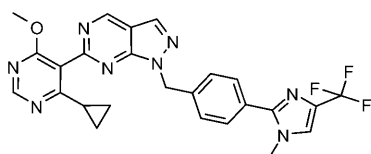
30

(b) 式 II :

40

50

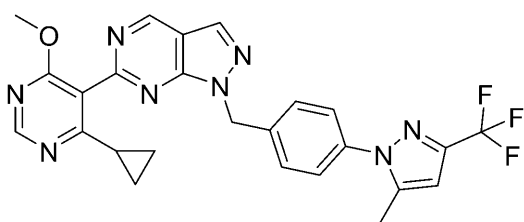
【化 4】



10

(c) 式 I I I :

【化 5】



20

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0025】

一態様では、USP1阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、忍容性が良好である。

【0026】

一態様では、USP1阻害剤は、第2のPARP阻害剤への患者の曝露量を減少させる。

30

【0027】

一態様では、USP1阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、がんのリバウンド及び／または再成長を阻害する。

【0028】

一態様では、USP1阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、連続的に投与される。一態様では、USP1阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、同時に投与される。

【0029】

一態様では、患者は、ヒトである。

【0030】

一態様では、がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌（NSCLC）、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される。一態様では、がんは、乳癌である。一態様では、乳癌は、三重陰性乳癌（TNBC）である。一態様では、がんは、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはBRCA1変異及びBRCA2変異癌である。一態様では、がんは、卵巣癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはp53変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、及びp53変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1及びBRCA2変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA2変異癌である。一態様では、がんは、血液癌及びリンパ癌からなる群から選択される。

40

【0031】

一態様では、がんは、RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいる。一態様で

50

は、RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質レベルの上昇である。一態様では、RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質病巣レベルの上昇である。一態様では、がんから採取したサンプル内の細胞周期のS/G2期にある細胞の少なくとも10%が、RAD51陽性である。一態様では、RAD51のレベルの上昇は、RAD51 mRNAレベルの上昇である。一態様では、RAD51のレベルの上昇は、投与前に既に検出されている。一態様では、方法は、投与前に患者から採取したがんサンプル内のRAD51レベルを検出することをさらに含む。

【0032】

一態様では、がんは、DNA損傷修復経路欠損癌、相同組み換え欠損癌、p53をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがん、p53をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいるがん、及びATMをコードする遺伝子に突然変異のある細胞を含んでいるがん、からなる群から選択される。

10

【0033】

一態様では、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性癌である。

【0034】

一態様では、本開示は、USP1阻害剤を患者に投与することを含む、患者のがんを治療する方法に関し、この際、このがんは、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞を含んでいる。一態様では、RAD51のレベルの上昇は、投与前に既に検出されている。一態様では、方法は、患者から採取したがんサンプル内のRAD51レベルを検出することをさらに含む。一態様では、方法は、USP1阻害剤と組み合わせたPARP阻害剤を患者に投与することをさらに含む。一態様では、PARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである。

20

【0035】

一態様では、本開示は、USP1阻害剤による治療対象に、がん患者を選択する方法に関し、該方法は、がんがRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるかどうかを検出することを含み、ここで、がんがRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいる場合、この患者はUSP1阻害剤による治療対象に選択される。

【0036】

一態様では、本開示は、USP1阻害剤による治療に反応するがん患者を識別する*in vitro*方法に関し、該方法は、患者から採取したがんサンプル内のRAD51レベルを検出することを含み、ここで、このがんサンプル内のRAD51のレベルの上昇は、患者がUSP1阻害剤による治療に反応することを示唆している。

30

【0037】

一態様では、本開示は、USP1阻害剤による治療に反応するがん患者を識別するために、RAD51を特異的に検出することができる少なくとも1つの薬剤の*in vitro*での使用に関する。

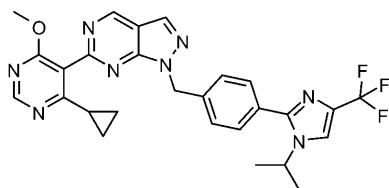
【0038】

本明細書に記載のいずれかの方法または使用の一態様では、USP1阻害剤による治療は、USP1阻害剤と組み合わせたPARP阻害剤による治療をさらに含む。一態様では、PARP阻害剤は、オラパリブ、ニラパリブ、タラゾパリブ、またはルカパリブである。一態様では、USP1阻害剤は、

40

(a) 式I:

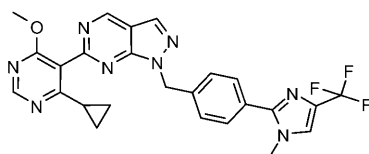
【化 6】



10

(b) 式 I I :

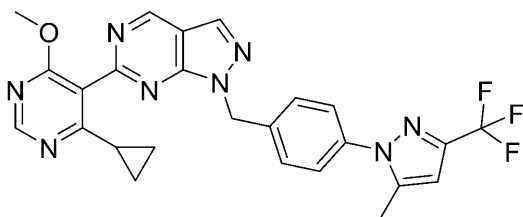
【化 7】



20

(c) 式 I I I :

【化 8】



30

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0039】

本明細書に記載のいずれかの方法または使用の一態様では、患者はヒトである。一態様では、がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌（NSCLC）、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される。一態様では、がんは、乳癌である。一態様では、乳癌は、三重陰性乳癌（TNBC）である。一態様では、がんは、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはBRCA1変異及びBRCA2変異癌である。一態様では、がんは、卵巣癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはp53変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、及びp53変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA1及びBRCA2変異癌である。一態様では、卵巣癌は、BRCA2変異癌である。

40

【0040】

一態様では、本開示は、患者の腫瘍のリバウンドを遅延、低下、または予防する方法に

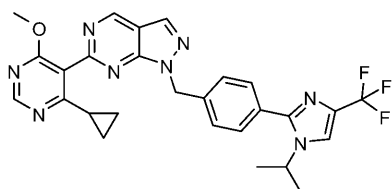
50

関し、該方法は、（i）ユビキチン特異的プロセッシングプロテアーゼ 1（U S P 1）阻害剤、及び（i i）ポリA D P リボースポリメラーゼ（P A R P）阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を患者に投与することを含み、ここで、U S P 1 阻害剤は、

（a）式 I：

【化 9】

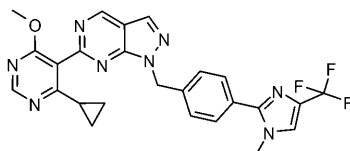
10



（b）式 I I：

【化 1 0】

20



、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

30

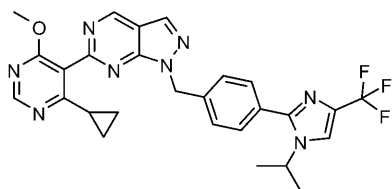
【0 0 4 1】

一態様では、本開示は、患者の腫瘍のリバウンドを遅延、低下、または予防する方法に関し、該方法は、（i）ユビキチン特異的プロセッシングプロテアーゼ 1（U S P 1）阻害剤、及び（i i）ポリA D P リボースポリメラーゼ（P A R P）阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を患者に投与することを含み、ここで、U S P 1 阻害剤は、

（a）式 I：

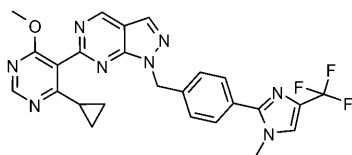
【化 1 1】

40



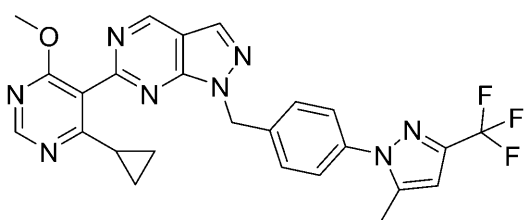
50

(b) 式 I I :
【化 1 2】



10

(c) 式 I I I :
【化 1 3】



20

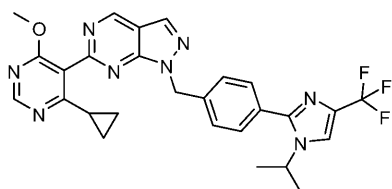
、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0042】

一態様では、本開示は、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (U S P 1) 阻害剤、及び (i i) ポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む、組み合わせ組成物に関し、ここで、U S P 1 阻害剤は、

30

(a) 式 I :
【化 1 4】

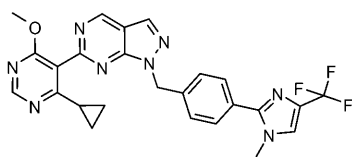


40

(b) 式 I I :
【化 1 5】

50

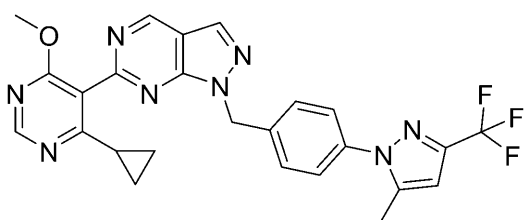
【化 1 5】



10

(c) 式 I I I :

【化 1 6】



20

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

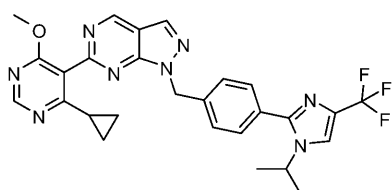
【0043】

一態様では、本開示は、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (USP 1) 阻害剤、及び(ii) ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む、組み合わせ組成物に関し、ここで、USP 1 阻害剤は、

30

(a) 式 I :

【化 1 7】

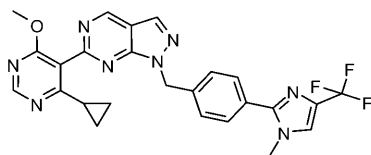


40

(b) 式 I I :

50

【化 1 8】



10

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

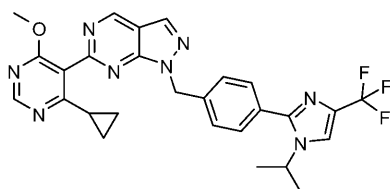
【0044】

一態様では、本開示は、(i) ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1 (USP1) 阻害剤、及び (ii) ポリADPリボースポリメラーゼ (PARP) 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む、組み合わせ組成物に関し、ここで、USP1 阻害剤は、

(a) 式 I :

【化 1 9】

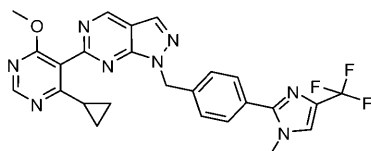
20



30

(b) 式 II :

【化 2 0】

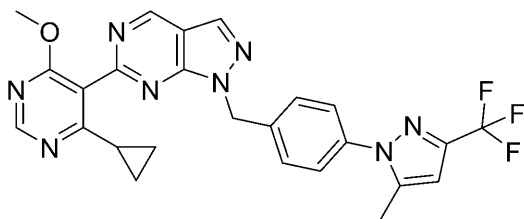


40

(c) 式 III :

50

【化 2 1】



10

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0045】

いくつかの態様では、PARP阻害剤は、オラパリブ（Lynparza（登録商標））、ルカパリブ（Rubraca（登録商標））、ニラパリブ（Zejula（登録商標））、及びタラゾパリブ（Talzenna（登録商標））、ならびに、その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体からなる群から選択される。

【0046】

一態様では、PARP阻害剤は、ニラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

20

【0047】

別の態様では、PARP阻害剤は、オラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0048】

一態様では、USP1阻害剤は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0049】

別の態様では、USP1阻害剤は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

30

【0050】

別の態様では、USP1阻害剤は、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0051】

一態様では、本開示は、がんの治療用の医薬品の製造での組み合わせ組成物の使用に関する。

【0052】

別の態様では、本開示は、組み合わせ組成物及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組み合わせ組成物に関する。

40

【0053】

一態様では、薬学的組成物は、がんの治療で使用するためのものである。

【0054】

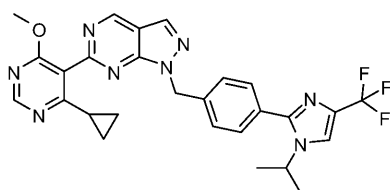
一態様では、本開示は、組み合わせ組成物、または薬学的組み合わせ組成物、及びがん患者への組み合わせの投与に関する指示を含むキットに関する。

【0055】

別の態様では、本開示は、患者のがんを治療する方法に関し、該方法は、（i）USP1阻害剤、及び（ii）PARP阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を患者に投与することを含み、ここで、USP1阻害剤は、

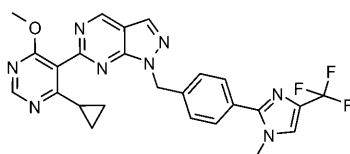
50

(a) 式 I :
【化 2 2】



10

(b) 式 I I :
【化 2 3】



20

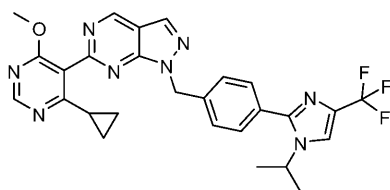
、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0056】

別の態様では、本開示は、患者のがんを治療する方法に関し、該方法は、(i) USP 1 阻害剤、及び(ii) PARP 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を患者に投与することを含み、
ここで、USP 1 阻害剤は、

30

(a) 式 I :
【化 2 4】

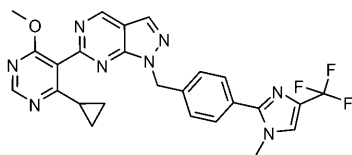


40

(b) 式 I I :
【化 2 5】

50

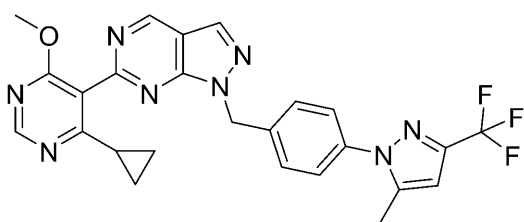
【化 2 5】



10

(c) 式 I I I :

【化 2 6】



20

、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、からなる群から選択される化合物である。

【0057】

方法のいくつかの態様では、PARP阻害剤は、ニラパリブ、オラパリブ、及びその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体からなる群から選択される。

【0058】

方法の一態様では、PARP阻害剤は、ニラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

30

【0059】

方法の別の態様では、PARP阻害剤は、オラパリブ、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0060】

方法の一態様では、USP1阻害剤は、式Iの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0061】

方法の別の態様では、USP1阻害剤は、式IIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

40

【0062】

方法の別の態様では、USP1阻害剤は、式IIIの化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体である。

【0063】

本開示の一態様では、USP1阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及びPARP阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体の投与は、相乗効果をもたらす。

【0064】

50

本開示の一態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、(i) 腫瘍サイズの縮小、(i i) がん腫瘍退縮率の増加、(i i i) がん腫瘍成長の低下もしくは阻害、及び(i v) 単独療法として投与された P A R P 阻害剤の毒性効果の低下からなる群から選択される1つ以上の治療効果を生み出すのに十分な治療上有効な量で投与される。本開示の一態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、(i) 腫瘍サイズの縮小、(i i) がん腫瘍退縮率の増加、及び(i i i) がん腫瘍成長の低下もしくは阻害、からなる群から選択される1つ以上の治療効果を生み出すのに十分な治療上有効な量で投与される。本開示の一態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、単独療法として投与された P A R P 阻害剤の毒性効果を低下させるのに十分な量で投与される。

10

【0065】

一態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、腫瘍のリバウンド（急速な再成長）を遅延、低下、または予防するのに十分な治療上有効な量で投与される。

20

【0066】

一態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、連続的に投与される。

【0067】

別の態様では、U S P 1 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及び P A R P 阻害剤または上記その薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体は、同時に投与される。

【0068】

本開示の一態様では、組み合わせは、哺乳動物に投与される。別の態様では、哺乳動物は、ヒトである。

30

【0069】

いくつかの態様では、がんは、血液癌、リンパ癌、固形腫瘍、D N A 損傷修復経路欠損癌、及び相同組み換え欠損癌からなる群から選択される。

【0070】

いくつかの態様では、がんは、脳癌、肺癌、非小細胞性肺癌（N S C L C）、結腸癌、膀胱癌、骨肉腫、卵巣癌、皮膚癌、子宮癌、腹膜癌、子宮内膜癌、及び乳癌からなる群から選択される。

【0071】

いくつかの態様では、がんは、非小細胞性肺癌（N S C L C）である。

40

【0072】

いくつかの態様では、がんは、結腸癌である。

【0073】

いくつかの態様では、がんは、膀胱癌である。

【0074】

いくつかの態様では、がんは、卵巣癌または乳癌である。

【0075】

いくつかの態様では、がんは、卵巣癌である。

【0076】

いくつかの態様では、がんは、乳癌である。

50

【0077】

いくつかの態様では、がんは、三重陰性乳癌である。

【0078】

いくつかの態様では、がんは、骨肉腫及び軟骨肉腫を含む骨癌；神経膠腫、グリア芽細胞腫、星細胞腫、髄芽腫、及び髄膜腫を含む脳癌；棒状体及び肉腫を含む軟組織癌；腎臓癌；膀胱癌；メラノーマを含む皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；結腸癌；子宮癌；神経系癌；頭頸部癌；脾臓癌；ならびに子宮頸癌からなる群から選択される。

【0079】

いくつかの態様では、がんは、DNA損傷修復経路欠損癌である。

【0080】

いくつかの態様では、がんは、BRCA1変異癌である。いくつかの態様では、BRCA1突然変異は、生殖系列変突然変異である。いくつかの態様では、BRCA1突然変異は、体細胞突然変異である。いくつかの態様では、BRCA1突然変異は、BRCA1欠損を引き起こす。

10

【0081】

いくつかの態様では、がんは、BRCA2変異癌である。いくつかの態様では、BRCA2突然変異は、生殖系列変突然変異である。いくつかの態様では、BRCA2突然変異は、体細胞突然変異である。いくつかの態様では、BRCA2突然変異は、BRCA2欠損を引き起こす。

【0082】

いくつかの態様では、がんは、BRCA1変異癌及びBRCA2変異癌である。

20

【0083】

いくつかの態様では、がんは、BRCA1欠損癌である。

【0084】

いくつかの態様では、がんは、BRCA2欠損癌である。

【0085】

いくつかの態様では、がんは、BRCA1欠損癌及びBRCA2欠損癌である。

【0086】

いくつかの態様では、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性癌である。いくつかの態様では、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性のBRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはBRCA1及びBRCA2変異癌である。いくつかの態様では、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性のBRCA1欠損癌、BRCA2欠損癌、またはBRCA1及びBRCA2欠損癌である。

30

【0087】

いくつかの態様では、がんは、毛細管拡張性運動失調症変異(ATM)プロテインキナーゼをコードする遺伝子に突然変異がある。いくつかの態様では、ATM突然変異は、生殖系列変突然変異である。いくつかの態様では、ATM突然変異は、体細胞突然変異である。いくつかの態様において、がんは、ATM欠損癌である。

【0088】

いくつかの態様では、がんは、p53をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいる。いくつかの態様では、p53をコードする遺伝子における突然変異は、生殖系列突然変異である。いくつかの態様では、p53をコードする遺伝子における突然変異は、体細胞突然変異である。いくつかの態様では、がんは、p53をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいる。

40

【0089】

いくつかの態様では、がんは、p53、BRCA1、BRCA2、及びATMのうち少なくとも2つをコードする遺伝子に突然変異がある。

【0090】

いくつかの態様では、がんは、RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいる。いくつかの態様では、RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質レベルの上昇

50

である。いくつかの態様では、RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質病巣レベルの上昇である。いくつかの態様では、がんから採取したサンプル内の細胞周期のS/G2期にある細胞の少なくとも10%が、RAD51陽性である。いくつかの態様では、RAD51のレベルの上昇は、RAD51 mRNAレベルの上昇である。いくつかの態様では、RAD51のレベルの上昇は、投与または治療前に既に検出されている。いくつかの態様では、本明細書に記載の方法または使用は、投与または治療前に患者から採取したがんサンプル内のRAD51レベルを検出することをさらに含む。

【0091】

別の態様では、本開示は、USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療する方法に関し、該方法は、式Iもしくは式IIのUSP1阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及びPARP阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を、USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療するのに有効な量で、それを必要とする患者に投与することを含む。別の態様では、本開示は、USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療する方法に関し、該方法は、式I、式IIもしくは式IIIのUSP1阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、及びPARP阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を、USP1タンパク質媒介障害及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療するのに有効な量で、それを必要とする患者に投与することを含む。

【0092】

別の態様では、本開示は、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法に関し、該方法は、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を、式Iもしくは式IIのUSP1阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、ならびにPARP阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体と接触させることを含む。別の態様では、本開示は、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法に関し、該方法は、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を、式I、式IIもしくは式IIIのUSP1阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体、ならびにPARP阻害剤またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体と接触させることを含む。

【0093】

いくつかの態様では、接触は、*in vitro*で行われる。

【0094】

いくつかの態様では、接触は、*in vivo*で行われる。

【0095】

本開示の追加の態様及び利点は、以下の記載において部分的に説明されており、その説明から導き出されるか、または本開示を実施することによって理解することができる。本開示の態様及び利点は、添付の特許請求の範囲で個々に指し示す要素及び組み合わせによって実現及び獲得されるであろう。

【0096】

前述の概要及び後述の詳細な説明の両方は、例示的及び説明的なものにすぎず、請求される本開示を限定するものではないことを理解すべきである。

【図面の簡単な説明】

【0097】

【図1】 JHOS2 BRCA1変異型卵巢癌モデルにおける式IIのUSP1阻害剤とニラパリブとの組み合わせの相乗効果を示す。

【図2】 COV362 BRCA1変異型卵巢癌モデルにおける式IIのUSP1阻害剤とニラパリブとの組み合わせの相乗効果を示す。

【図3】 UWB1.289 BRCA1変異型卵巢癌モデルにおける式IIのUSP1阻

10

20

30

40

50

害剤とニラパリブとの組み合わせの相乗効果を示す。

【図 4】A 及び B は、MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルを使用したマウスにおけるオラパリブ及びニラパリブと比較した式 I 遊離塩基の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 5】A 及び B は、MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルを使用したマウスにおけるオラパリブ及びニラパリブと比較した式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 6 A】MDA-MB-436 ヒト乳房腫瘍マウス異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 6 B】MDA-MB-436 ヒト乳房腫瘍マウス異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 6 C】MDA-MB-436 ヒト乳房腫瘍マウス異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 6 D】MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍マウスモデルにおいて PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤が、27 日目（投与終了前の最後の測定）に抗腫瘍作用が強かったことを示す。

【図 6 E】MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍マウスモデルにおいて PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤が、55 日目（投与終了後 27 日目）に抗腫瘍作用が強かったことを示す。

【図 6 F】MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルにおいて式 I の USP1 阻害剤と PARP 阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

【図 7 A】ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 7 B】ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 7 C】ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 7 D】ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 7 E】ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。

【図 8-1】[図 8] A、B、C、及び D は、HBCx-11 BRCA1 変異型 HRD 高レベルヒト乳房 PDx モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。A は、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。B は、個々のマウスにおける 50 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。C は、個々のマウスにおける 100 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。D は、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。E は、HBCx-11 BRCA1 変異型 HRD 高レベルヒト乳房 PDx モデルにおいて式 I 共結晶の USP1 阻害剤と PARP 阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

【図 8-2】同上。

【図 8-3】同上。

【図 9-1】[図 9] A、B、及び C は、HBCx-14 HRD 高レベルヒト乳房 PDx モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。オラパリブ単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。B は、個々のマウスにおける 50 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。C は、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。D は、HBCx-14 HRD 高レベルヒト乳房 PDx モデルにおいて式 I 共結晶の USP1 阻害剤と PARP 阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

【図 9-2】同上。

【図 9-3】 同上。

【図 10-1】 【図 10】 A、B、C、D、E、F 及び G は、OV0589 卵巣 PDX BRCA1 及び TP53 変異型モデルにおける PARP 阻害剤 オラパリブ と組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を示す。A は、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。B は、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。C は、個々のマウスにおける 100 mg/kg の式 I 共結晶の USP1 阻害剤の作用を示す。D は、個々のマウスにおける 300 mg/kg の式 I 共結晶の USP1 阻害剤の作用を示す。E は、個々のマウスにおける 50 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。F は、個々のマウスにおける 100 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。G は、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。H は、OV0589 卵巣 PDX BRCA1 及び TP53 変異型モデルにおいて式 I 共結晶の USP1 阻害剤と PARP 阻害剤 オラパリブ との組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

10

【図 10-2】 同上。

【図 10-3】 同上。

【図 10-4】 同上。

【図 10-5】 同上。

【図 11A】 ST416 卵巣 BRCA1 変異型 PDX モデルにおいて式 I の USP1 阻害剤、PARP 阻害剤 オラパリブ、またはそれらの組み合わせのいずれも、作用が見られなかったことを示す。

【図 11B】 ST416 卵巣 BRCA1 変異型 PDX モデルにおける式 I の USP1 阻害剤、PARP 阻害剤 オラパリブ、及びそれらの組み合わせの忍容性を示す。

20

【図 12-1】 【図 12】 A、B、C 及び D は、MDA-MB-436 TNBC CDX BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルにおける PARP 阻害剤 ニラパリブ の作用を式 I の USP1 阻害剤が強めることを示す。A は、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。B は、個々のマウスにおける 20 mg/kg のニラパリブ単独療法の作用を示す。C は、個々のマウスにおける 50 mg/kg のニラパリブ単独療法の作用を示す。D は、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。E は、MDA-MB-436 TNBC CDX BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルにおいて式 I の USP1 阻害剤と PARP 阻害剤 ニラパリブ との組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

【図 12-2】 同上。

30

【図 12-3】 同上。

【図 13A】 NOD SCID マウスにおける、組み合わせでのオラパリブの、1 日目の薬物相互作用薬物動態を示す。

【図 13B】 NOD SCID マウスにおける、組み合わせでのオラパリブの、5 日目の薬物相互作用薬物動態を示す。

【図 13C】 NOD SCID マウスにおける、組み合わせでの式 I の、1 日目の薬物相互作用薬物動態を示す。

【図 13D】 NOD SCID マウスにおける、組み合わせでの式 I の、5 日目の薬物相互作用薬物動態を示す。

【図 14】 HCT116 卵巣癌細胞における式 I の USP1 阻害剤とオラパリブとの組み合わせの相乗効果を示す。

40

【図 15-1】 【図 15】 A、B、C、D、E 及び F は、CTG-0253 卵巣 PDX モデルにおいて、式 I の USP1 阻害剤、PARP 阻害剤 オラパリブ、またはそれらの組み合わせのいずれも、作用が見られなかったことを示す。A は、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。B は、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。C は、個々のマウスにおける 100 mg/kg の式 I 共結晶の USP1 阻害剤の作用を示す。D は、個々のマウスにおける 300 mg/kg の式 I 共結晶の USP1 阻害剤の作用を示す。E は、個々のマウスにおける 100 mg/kg のオラパリブ単独療法の作用を示す。F は、個々のマウスにおける組み合わせ（100 mg/kg のオラパリブ + 100 mg/kg の式 I）の作用を示す。G は、CTG-0253 卵巣 PDX モデルにおける式 I の USP1 阻害

50

剤、PARP阻害剤オラパリブ、及びそれらの組み合わせの忍容性を示す。

【図15-2】同上。

【図15-3】同上。

【図15-4】同上。

【図16-1】【図16】A、B、C、D及びEは、HBCx-8 PDX BRCA1及びTP53変異型オラパリブ耐性モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を示す。Aは、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。Bは、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。Cは、個々のマウスにおける100mg/kgの式I共結晶のUSP1阻害剤の作用を示す。Dは、個々のマウスにおける100mg/kgのオラパリブ単独療法の作用を示す。Eは個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。Fは、HBCx8 TNBC卵巣PDX BRCA1及びTP53変異型オラパリブ耐性モデルにおいて式I共結晶のUSP1阻害剤とPARP阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。

10

【図16-2】同上。

【図16-3】同上。

【図16-4】同上。

【図17-1】【図17】A、B、C、D、E、F及びGは、HBCx-17乳房PDX BRCA2及びTP53変異型HRD高レベルモデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用及び忍容性を示す。Aは、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。Bは、HBCx-17モデルにおいて式I共結晶のUSP1阻害剤とPARP阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。Cは、HBCx-17モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブ（50mg/kg）と組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を示す。Dは、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。Eは、個々のマウスにおける100mg/kgの式I共結晶のUSP1阻害剤の作用を示す。Fは、個々のマウスにおける50mg/kgのオラパリブ単独療法の作用を示す。Gは、個々のマウスにおける組み合わせ（50mg/kgのオラパリブ及び100mg/kgの式I）の作用を示す。Hは、HBCx-17モデルにおける式I共結晶のUSP1阻害剤とPARP阻害剤オラパリブ（100mg/kg）との組み合わせの抗腫瘍作用を示す。Iは、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。Jは、個々のマウスにおける100mg/kgの式I共結晶のUSP1阻害剤の作用を示す。Kは、個々のマウスにおける100mg/kgのオラパリブ単独療法の作用を示す。Lは、個々のマウスにおける組み合わせ（100mg/kgのオラパリブ及び100mg/kgの式I）の作用を示す。

20

30

【図17-2】同上。

【図17-3】同上。

【図17-4】同上。

【図17-5】同上。

【図17-6】同上。

【図17-7】同上。

【図18-1】【図18】A、B、C、D、E、F、G、H、I、J、K及びLは、CTG-0703 BRCA1及びTP53変異型卵巣PDXモデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用及び忍容性を示す。Aは、単独療法と比較した組み合わせの作用を示す。Bは、CTG-0703モデルにおいて式I共結晶のUSP1阻害剤とPARP阻害剤オラパリブとの組み合わせが忍容性が良好であることを示す。Cは、CTG-0703モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブ（50mg/kg）と組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用を示す。Dは、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。Eは、個々のマウスにおける100mg/kgの式I共結晶のUSP1阻害剤の作用を示す。Fは、個々のマウスにおける50mg/kgのオラパリブ単独療法の作用を示す。Gは、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。Hは、CTG-0703モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブ（100mg/kg）

40

50

と組み合わせた式Ⅰ共結晶の抗腫瘍作用を示す。Ⅰは、個々のマウスにおける溶媒対照の作用を示す。Ⅱは、個々のマウスにおける100mg/kgの式Ⅰ共結晶のUSP1阻害剤の作用を示す。Ⅲは、個々のマウスにおける100mg/kgのオラパリブ単独療法の作用を示す。Ⅳは、個々のマウスにおける組み合わせの作用を示す。

【図18-2】同上。

【図18-3】同上。

【図18-4】同上。

【図18-5】同上。

【図18-6】同上。

【図18-7】同上。

10

【図19】CRISPR-Cas9耐性スクリーニングで、陽性対照ガイドの表現が減少したのに対し、中性対照ガイドの表現は、4日目(D4)、7日目(D7)、及び14日目(D14)の時点で減少しなかったことを示す。

【図20】式Ⅰ共結晶治療により生存率が異なる遺伝子のボルケーノプロットを示す。データは、式Ⅰの共結晶のUSP1阻害剤(USPi)による治療、及び種々の遺伝子(例えば、RAD18及びUBE2A)のノックアウト後の14日目(D14)対0日目(D0)におけるMDA-MB-436細胞の濃縮を示している。

【発明を実施するための形態】

【0098】

本開示の一態様は、ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1(USP1)タンパク質阻害剤とポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤との組み合わせの使用に基づいている。組み合わせは、USP1タンパク質及び/またはPARPタンパク質を阻害し、疾患、障害、もしくは病態、例えば、USP1タンパク質及び/またはPARPタンパク質の阻害に反応するがんを治療するのに有用である。

20

【0099】

いくつかの態様では、USP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、相乗効果をもたらす。

【0100】

いくつかの態様では、USP1阻害剤及びPARP阻害剤は、(i)腫瘍サイズの縮小、(ii)がん腫瘍退縮率の増加、(iii)がん腫瘍成長の低下もしくは阻害、及び/または(iv)単独療法として投与されたPARP阻害剤の毒性効果の低下を含む治療効果を生み出すのに十分な治療上有効な量である。いくつかの態様では、USP1阻害剤及びPARP阻害剤は、腫瘍のリバウンド(急速な再成長)を遅延、低下、または予防することができる。

30

【0101】

PARP阻害剤オラパリブと他の組み合わせは忍容性が良好でなかったことを考えると、本明細書に記載の組み合わせの忍容性(毒性の欠如)は、特に驚くべきことである。例えば、Samol, J., et al., Invest. New Drugs, 30: 1493-500 (2012) (「組み合わせにおけるオラパリブ及びトポテカンのさらなる開発は、用量制限血液AE、及び結果として得られた治療量以下のMTDに起因してそれ以上行われなかった。」)を参照されたい。

40

【0102】

定義

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての専門的及び科学的用語は、本開示が関連する当業者によって一般に理解されているものと同じ意味を有する。矛盾が生じる場合は、定義を含めて本出願が優先される。別段文脈によって要求されない限り、単数形用語は複数形を含むものとし、複数形用語は単数形を含むものとする。本明細書に記載の全ての刊行物、特許、及び他の参考文献は、個々の刊行物、または特許出願が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示され、あらゆる目的のためにその全体が参照により本明細書に援用される。

50

【0103】

本明細書で記載したものと類似または同等の方法及び材料を、本開示の実施または試験で使うことができるが、適切な方法及び材料を以下に記載する。材料、方法及び実施例は例示にすぎず、限定を意図するものではない。本開示のその他の特徴及び利点は、詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【0104】

本開示をさらに定義するために、以下の用語及び定義を提供する。

【0105】

本明細書に記載の実施形態は、実施形態「から成る」及び／または「から本質的に成る」を含むことが理解される。本明細書で使う場合、単数形「a」、「an」、及び「the」は、別途指示されない限り、複数の対象を含む。本明細書における用語「または」の使用は、代替物を相互に排除することを意味するものではない。

10

【0106】

本出願において、「または」の使用は、明示的に述べられているか、または当業者によって理解されていない限り「及び／または」を意味する。複数の従属請求項の文脈における「または」の使用は、2つ以上の先行する独立請求項または従属請求項にさかのぼって言及する。

【0107】

本明細書で使う場合の用語「及び／または」は、その他のものの有無にかかわらず、2つの明示した特徴または成分のそれぞれの個別の開示として解釈されるべきである。したがって、本明細書における「A及び／またはB」などの語句で使われる用語「及び／または」は、「A及びB」、「AまたはB」、「A」（単独）、ならびに「B」（単独）を含むことが意図される。同様に、「A、B、及び／またはC」などの語句で使われる「及び／または」という用語は、次の態様：A、B、及びC；A、B、またはC；AまたはC；AまたはB；BまたはC；A及びC；A及びB；B及びC；A（単独）；B（単独）；ならびにC（単独）の各々を包含することが意図される。

20

【0108】

本明細書で使う場合、用語「約」は、記載されている数の±10%を含む。したがって、「約10」は、9～11を意味する。当業者によって理解されているように、本明細書における「約」値またはパラメータに対する言及は、その値またはパラメータ自体を対象とする具体例を含む（かつ説明する）。例えば、「約X」について言及する記述は、「X」の記述を包含する。

30

【0109】

本開示は、非毒性の薬学的に許容される塩を含む、USP1阻害剤及びPARP阻害剤の塩の調製及び使用を包含する。薬学的に許容される付加塩の例には、無機及び有機の酸付加塩及び塩基性塩が含まれる。薬学的に許容される塩には、金属塩、例えばナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩など；アルカリ土類金属、例えばカルシウム塩、マグネシウム塩など；有機アミン塩、例えばトリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N，N'-ジベンジルエチレンジアミン塩など；無機酸塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩など；有機酸塩、例えばクエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、オキサール酸塩、ギ酸塩など；スルホン酸塩、例えばメタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など；及びアミノ酸塩、例えばアルギニン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩などが含まれるが、これらに限定されない。本明細書中で使う場合、用語「薬学的に許容される塩」とは、例えば、標的の患者（例えば、哺乳動物、例えば、ヒト）において生理学的に忍容性がある、本開示のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤の酸または塩基との反応によって得られるいずれかの塩を指す。

40

【0110】

酸付加塩は、特定のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤の溶液を、塩酸、フマル酸、

50

マレイン酸、琥珀酸、酢酸、クエン酸、酒石酸、カルボン酸、リン酸、オキサール酸、ジクロロ酢酸などの薬学的に許容される非毒性酸の溶液と混合することによって形成され得る。塩基性塩は、本開示のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤の溶液を、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウムなどの薬学的に許容される非毒性塩基の溶液と混合することによって形成され得る。

【0111】

本開示のいくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、式Iまたは式IIの化合物と薬学的に許容される酸との間で形成される。本開示のいくつかの態様では、薬学的に許容される塩は、式I、式IIまたは式IIIの化合物と薬学的に許容される酸との間で形成される。いくつかの態様では、薬学的に許容される酸は、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、4-アミノサリチル酸、アスコルビン酸、アジピン酸、L-アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、トランス-ケイ皮酸、クエン酸、エタンジスルホン酸、フマル酸、ガラクトール酸、没食子酸、ゲンチシン酸、グルコン酸、D-グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリコール酸、ヘキサノ酸、馬尿酸、臭化水素酸、塩酸、乳酸、マレイン酸、L-リンゴ酸、マロン酸、R-マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、p-トルエンスルホン酸、リン酸、プロピオン酸、サッカリン、サリチル酸、ステアリン酸、琥珀酸、硫酸、L-酒石酸、バニリン酸及びバニリンからなる群から選択される。いくつかの態様では、薬学的に許容される酸は、安息香酸、没食子酸、ゲンチシン酸及びサリチル酸からなる群から選択される。

10

20

【0112】

本開示は、USP1阻害剤及び／またはPARP阻害剤の溶媒和物の調製及び使用を包含する。溶媒和物は、典型的に、化合物の生理学的活性または毒性を著しく変えず、そのようなものとして、薬学的同等物として機能し得る。本明細書中で使用する場合、用語「溶媒和物」は、本開示のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤と、例えば、脱溶媒和物、一溶媒和物、または半溶媒和物などの溶媒分子との複合、物理的結合、及び／または溶媒和であり、溶媒分子対本開示の化合物の比は、それぞれ約2:1、約1:1、または約1:2である。この物理的結合は、水素結合を含む、様々な程度のイオン結合及び共有結合を含む。ある特定の例において、溶媒和物は、例えば、1つ以上の溶媒分子が、結晶性固形物の結晶格子に組み込まれる場合に単離され得る。ゆえに、「溶媒和物」は、溶液相及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本開示のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在することができ、本開示は、本開示のUSP1阻害剤及び／またはPARP阻害剤の溶媒和及び非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。他の種類の溶媒和物は、水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である、溶媒和物の特定の低位群に関する。溶媒和物は、典型的に、薬学的同等物として機能し得る。溶媒和物の調製は、当技術分野において知られている。例えば、フルコナゾールと、酢酸エチルとの溶媒和物、及びフルコナゾールと水との溶媒和物の調製について記載している、M. Cairns et al., J. Pharmaceut. Sci., 93(3):601-611(2004)を参照されたい。溶媒和物、半溶媒和物、水和物などの類似の調製については、E. C. van Tonder et al., AAPS Pharm. Sci. Tech., 5(1): Article 12(2004), and A. L. Bingham et al., Chem. Commun. 603-604(2001)に記載されている。典型的な非限定の溶媒和物の調製は、本開示のUSP1阻害剤またはPARP阻害剤を、所望の溶媒（有機物、水、またはそれらの混合物）中に、約20℃超～約25℃の温度で溶解し、次いで、結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却し、既知の方法、例えば、濾過によって結晶を単離することを含む。赤外分光法などの分析技法を使用して、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認することができる。

30

40

【0113】

本開示のいくつかの態様では、USP1阻害剤及び／またはPARP阻害剤は、重水素

50

化される。いくつかの態様では、U S P 1 阻害剤及び／またはP A R P 阻害剤は、部分的にまたは完全に重水素化され、すなわち、1つ以上の水素原子が重水素原子と置き換えられる。

【0114】

本明細書で使用する場合、「治療」とは、有益なまたは所望の臨床結果を得るためのアプローチである。本明細書で使用する場合、「治療」とは、ヒトを含む哺乳動物における疾患に対する治療剤の投与、または治療法の適用を包括する。本開示の目的に関して、有益なまたは所望の臨床結果としては、1つ以上の症状の緩和、疾患の程度の減少、疾患の広がり（例えば、転移）の予防もしくは遅延、疾患の再発の予防もしくは遅延、疾患進行の遅延もしくは緩徐化、疾患状態の改善、疾患もしくは疾患の進行の阻害、疾患もしくはその進行の阻害もしくは緩徐化、その発症の阻止、及び寛解（部分的または全体的かどうかにかかわらず）、のうち1つ以上が挙げられるが、これらに限定されない。増殖性疾患の病理学的結果の低下も、「治療」に包含される。本明細書に記載の方法は、治療のこれらの態様のうち任意の1つ以上を企図したものである。上記に沿って、用語「治療」は、障害の全ての態様を100パーセント除去する必要はない。

10

【0115】

がんに関する文脈においては、用語「治療すること」には、がん細胞の増殖を阻害すること、がん細胞の複製を阻害すること、全体的な腫瘍量を軽減すること、及び腫瘍成長、進行、もしくは転移を遅延、停止、もしくは緩徐化すること、が含まれるが、これらに限定されない。

20

【0116】

本明細書で使用する場合、「遅延させること」は、疾患（例えば、がん）の発症または進行の延期、妨害、緩徐化、遅延、安定化、抑制及び／または先延ばしを意味する。この遅延は、治療されている病歴及び／または個体に応じて異なる期間であり得る。

【0117】

「治療上有効な量」の物質は、個体の疾患状態、年齢、性別、及び体重などの因子、ならびに個体における所望の反応を引き出す物質の能力によって変更される場合がある。治療上有効な量はまた、治療上有益な効果が、物質のいずれかの毒性または有害な影響にまさる量でもある。治療上有効な量は、1回以上の投与で送達され得る。治療上有効な量とは、所望の治療効果を達成するのに必要な投薬量及び期間での有効な量を指す。

30

【0118】

本明細書で使用する場合、用語「組み合わせ」、「治療効果のある組み合わせ」、「組み合わせ組成物」、「併用療法」、または「薬学的組み合わせ」には、U S P 1 阻害剤及びP A R P 阻害剤を期間内に単独で、同時にもしくは別々に投与することができる、1回の投薬量単位形態、別々の投薬量単位での既定の組み合わせ、または組み合わせ投与に関するパーツもしくは指示のキットが含まれる場合がある。組み合わせた薬学的組成物は、同時投与、個別投与、または連続投与向けに適応され得る。

【0119】

併用療法により、「相乗効果」がもたらされ、かつ「相乗的」であること、すなわち、活性成分が一緒に使用される場合に達成される効果が、化合物を別々に使用した場合に得られる効果の総和よりも上回ることが証明され得る。相乗効果には、別々に投与した場合のそれぞれの活性成分の有効用量と比較して、2つの活性成分の組み合わせの場合に有効用量が大幅に減少することにも含まれる場合がある。相乗効果には、別々に投与した場合のそれぞれの活性成分の毒性と比較して、2つの活性成分の組み合わせの場合に毒性が低下することにも含まれる場合がある。相乗効果はまた、活性成分のいずれかを単剤として投与しても達成され得ない効果である場合もある。相乗効果には、腫瘍サイズを縮小させることによるがんの治療、腫瘍成長の阻害、または患者の生存の延長などの効果が含まれ得るが、これらに限定されない。相乗効果にはまた、がん細胞生存率の低下、がん細胞死の誘導、及びがん細胞増殖の阻害または遅延が含まれ得る。相乗効果は、例えば、活性成分が、（1）組み合わせた単位投薬量製剤の状態で共製剤化されて、投与もしくは送達される

40

50

場合に、(2) 別々の製剤として、連続的に、交互に、もしくは並行して送達される場合に、または(3) なんらかの他のレジメンによって、獲得され得る。交互療法で送達される場合、化合物が連続的に投与または送達される際に相乗効果は獲得できる。

【0120】

USP1 阻害剤とPARP 阻害剤との相乗的相互作用の同定は、本明細書に記載のアッセイから得られる結果に基づく場合がある。例えば、組み合わせの効果は、ブリス独立性モデルを使用して評価することができる。ブリススコアにより、単剤による強化作用の程度が数値化され、ブリススコアが0を超える場合、単純な加算よりも大きいことが示唆される。いくつかの態様では、10を超えるブリススコアは、相乗効果が強いことを意味する。他の態様では、6以上のスコアは、相乗効果があることを示している。いくつかの態様では、ブリススコアは、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20または約25である。

10

【0121】

本明細書で使用する場合、「相同組み換え欠損スコア」または「HRDスコア」は、腫瘍ゲノム不安定性の3つの程度、すなわち、異型接合性の喪失、テロメア対立遺伝子の不均衡、及び大規模な状態遷移のアルゴリズム的評価を意味する。

【0122】

用語「投与する」、「投与すること」、「投与」などは、所望の生物学的作用部位への治療剤の送達を可能にするために使用することができる方法を指す。本明細書に記載の薬剤及び方法と共に用いることができる投与技法については、例えば、Goodman and Gilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics, current ed.; Pergamon; and Remington's, Pharmaceutical Sciences (current edition), Mack Publishing Co., Easton, Pa にて確認することができる。2つ以上の治療剤の投与には、同時(同時発生)投与、及び任意の順序での連続的投与が含まれる。

20

【0123】

用語「薬学的製剤」及び「薬学的組成物」とは、活性成分(複数可)の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与されることになる患者にとって許容できない毒性である別の成分をまったく含有していない調製物を指す。このような製剤は、滅菌されている場合がある。

30

【0124】

本明細書中で使用する場合、用語「薬学的に許容される」とは、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わずに、ヒト及び動物の組織と接触させて使用するのに適した、安全な医学的判断の範囲内にあり、妥当な利益／リスク比に見合う、化合物、材料、組成物及び／または製剤を指す。

【0125】

「薬学的に許容される担体」とは、患者への投与向けの「薬学的組成物」を一緒に含む治療剤と共に用いるための、非毒性の固形物、半固形物もしくは液体充填材、希釈剤、カプセル化材料、製剤補助剤、または当技術分野の従来技術の担体を指す。薬学的に許容される担体は、用いられる投薬量及び濃度でレシピエントに対して非毒性であり、製剤の他の成分と相溶性がある。薬学的に許容される担体は、用いられる製剤に適切なものである。

40

【0126】

「滅菌」製剤は、無菌であるか、または生きている微生物及びそれらの胞子を実質的に含まないものである。

【0127】

用語「容器」とは、いずれかの入れ物及びキャップを意味し、ゆえに、薬学的製品の保管、輸送、調合、及び／または取り扱いに適したものである。

【0128】

用語「挿入物」または「添付文書」とは、薬学的製品に付随する情報を意味し、医師、

50

薬剤師、及び患者がその情報に基づいて製品の使用を決定するのに必要な、安全性及び有効性データに沿った製品の投与方法の解説を提供するものである。添付文書とは、一般に、薬学的製品の「ラベル」と見なされているものである。

【0129】

本明細書で使用する場合、用語「疾患」、「病態」、または「障害」とは、治療が必要及び／または所望される病態を指し、かつ原則として病理学的状態または機能であると見なされる障害及び／または異常を意味し、特定の徴候、症状及び／または機能障害の形で表面化する場合がある。以下に示すように、本開示のUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせは、増殖性疾患などの疾患及び病態を治療する際に使用することができ、この際、USP1及び／またはPARPタンパク質の阻害により、利益がもたらされる。

10

【0130】

用語「ポリペプチド」、及び「タンパク質」は、同じ意味で用いられ、アミノ酸残基のポリマーを指すが、最小長には限定されない。アミノ酸残基のこのようなポリマーは、天然または非天然のアミノ酸残基を含む場合があり、また、アミノ酸残基のペプチド、オリゴペプチド、二量体、三量体、及び多量体を含むが、これらに限定されない。完全長タンパク質及びその断片の両方は、定義に包含される。この用語にはまた、ポリペプチドの発現後修飾、例えば、グリコシル化、シアリル化、アセチル化、リン酸化などが含まれる。さらに、本開示の目的に関して、「ポリペプチド」とは、タンパク質が所望の活性を維持する限り、ネイティブ配列に対する欠失、付加及び置換などの（概して本質的に保存的な）修飾を有するタンパク質を指す。これらの修飾は、部位特異的突然変異誘発などによる意図的なものであるか、またはタンパク質を産生する宿主の突然変異もしくはPCR増幅に起因するエラーなどによる偶発的なものである場合がある。

20

【0131】

本明細書で使用する場合、「USP1」及び「ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ1」とは、いずれかのネイティブポリペプチドまたはUSP1をコードするポリヌクレオチドを指す。用語「USP1」は、「完全長」未処理USP1ポリペプチドに加えて、細胞内部のプロセシングから生じるUSP1の任意の形態（例えば、シグナルペプチドの除去）を包含する。この用語はまた、USP1の天然に存在する変異体、例えば、スプライス変異体及び対立遺伝子変異体によってコードされるものも包含する。本明細書に記載のUSP1ポリペプチドは、ヒト組織型から、もしくは別のソースからなど、種々のソースから単離され得るか、または組み換え法もしくは合成法によって調製され得る。ヒトUSP1配列には、既知であり、例えば、UniProtの番号O94782（アイソフォームを含む）として一般に入手可能な配列が含まれる。本明細書で使用する場合、用語「ヒトUSP1タンパク質」とは、配列番号1に記載されているアミノ酸配列を含むUSP1タンパク質を指す。

30

MPGVIPSESNGLSRGSPSKKNRSLKFFQKKETKRALDFT
DSQENEEKASEYRASEIDQVVPAAQSSPINCEKRENLLPF
VGLNNLGNLTCYLNLSILQVLYFCPGFKSGVKHLFNIISRKKE
EALKDEANQKDKGNCKEDSLASYELICSLQSLIISVEQLQ
ASFLLNPEKYTDELATQPRRLNLNTLRELNPMEGYLQHDA
QEVLLQCI LGNIQETCQLLKKEEVKNVAELPTKVVEEIPHPK
EEMNGINSIEMDSMRHSEDFKEKLPKGN GK RKSDTEFGNM
KKKV KLSKEHQSL EENQRQTRSKRKATSDTLESPPKII PK
YISENESPRPSQKKSRVKINWLKSATKQPSILSKFCSLGK
ITTNQGVKGQSKENEC DPEEDLGKCESDNTTNGCGLES PG
NTVTPVNVNEVKPINKGEEQIGFELVEKLFQGGQLVLRTRC
LECESLTERREDFQDISVPVQEDEL SKVEESSEISPEPKT
EMKTLRWAI SQFASVERIVGEDKYFCENCHHYTEAERSLL
FDKMPEVITIIHLKCF AASGLEFDCYGGGLSKINTPLLTPL
KLSLEEWS TKPTNDSYGLFAVVMHSGITISSGHYTASVKV

40

50

T D L N S L E L D K G N F V V D Q M C E I G K P E P L N E E E A R G V V E N Y N
D E E V S I R V G G N T Q P S K V L N K K N V E A I G L L G G Q K S K A D Y E L
Y N K A S N P D K V A S T A F A E N R N S E T S D T T G T H E S D R N K E S S D
Q T G I N I S G F E N K I S Y V V Q S L K E Y E G K W L L F D D S E V K V T E E
K D F L N S L S P S T S P T S T P Y L L F Y K K L (配列番号1)。

【0132】

U S P 1は、U A F 1との複合体の一部として機能する脱ユビキチン化酵素である。U S P 1の「脱ユビキチン化酵素活性」には、U S P 1－U A F 1複合体の一部として脱ユビキチン化する能力が含まれる。

【0133】

本明細書で使用する場合、「P A R P」または「P A R Pタンパク質」とは、酵素のポリ(ADPリボース)ポリメラーゼファミリーのうち1つ以上を指す。このファミリーには、ADPリボースの標的タンパク質への移入(ポリADPリボシル化)を触媒する能力を有する酵素が含まれる。異なる遺伝子によってコードされ、かつ保存された触媒領域で相同性を共有するP A R Pファミリーには、P A R P－1、P A R P－2、P A R P－3を含む、少なくとも18のメンバーが存在する。

【0134】

用語「特異的に結合する」は、当技術分野において良く理解されており、そのような特異的結合を同定する方法もまた、当技術分野において良く知られている。分子は、別のタンパク質もしくはドメインとよりも、特定のタンパク質もしくはタンパク質のドメインとより頻繁に、より迅速に、より長い期間及び／またはより高い親和性で反応もしくは結合する場合に、「特異的結合」または「優先的結合」を呈すると言われる。第1のタンパク質またはドメインに特異的にまたは優先的に結合する分子は、第2のタンパク質またはドメインに特異的にまたは優先的に結合する場合もあれば、しない場合もあることを理解されたい。そのようなものであるから、「特異的結合」または「優先的結合」は、排他的な結合を(含む場合があるが)必ずしも必要とするわけではない。概して、必ずしもそうとは限らないが、結合への言及は、優先的結合を意味する。例えば、U S P 1、U A F 1、及び／またはU S P 1－U A F 1複合体に特異的に結合するU S P 1阻害剤は、他の脱ユビキチン化酵素、他のU S Pタンパク質、もしくは他のU A F 1複合体(例えば、U S P 46－U A F 1)に結合しない場合があるか、またはU S P 1への結合と比較して、他の脱ユビキチン化酵素、他のU S Pタンパク質、もしくは他のU A F 1複合体(例えば、U S P 46－U A F 1)に低い親和性で結合する場合がある。

【0135】

用語「低下」もしくは「低下させる」、または「阻害」もしくは「阻害する」とは、いずれかの表現型特徴を減少もしくは停止すること、またはその特徴の発生頻度、程度、もしくは可能性を減少もしくは停止することを指す。「低下させる」または「阻害する」ことは、標準物質と比較して、活性、機能、及び／または量を減少、低下または停止させることである。いくつかの実施形態では、「低下させる」または「阻害する」とは、20%以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。いくつかの実施形態では、「低下させる」または「阻害する」とは、50%以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。いくつかの実施形態では、「低下させる」または「阻害する」とは、75%、85%、90%、95%以上の全体的な減少を引き起こす能力を意味する。いくつかの実施形態では、上記の量は、ある期間にわたる対照と比較して、それと同じ期間にわたって阻害または減少される。

【0136】

いくつかの態様では、U S P 1タンパク質を阻害することは、U S P 1タンパク質の1つ以上の活性または機能の阻害である。1つ以上のU S P 1タンパク質の活性または機能は、*in vitro*または*in vivo*で阻害される場合があることを理解されたい。U S P 1の活性及び機能の非限定的例には、脱ユビキチン化酵素活性及びU A F 1との複合体の形成が含まれ、また、これらの例は本明細書に記載されている。1つ以上のU S

10

20

30

40

50

P 1 タンパク質の活性の例示的なレベルの阻害には、少なくとも 10 % の阻害、少なくとも 20 % の阻害、少なくとも 30 % の阻害、少なくとも 40 % の阻害、少なくとも 50 % の阻害、少なくとも 60 % の阻害が含まれる。少なくとも 70 % の阻害、少なくとも 80 % の阻害、少なくとも 90 % の阻害、及び最大 100 % の阻害が含まれる。

【0137】

いくつかの態様では、PARP タンパク質を阻害することは、PARP タンパク質の 1 つ以上の活性または機能の阻害である。1 つ以上の PARP タンパク質の活性または機能は、*in vitro* または *in vivo* で阻害される場合があることを理解されたい。PARP の活性及び機能の非限定的例は、本明細書に記載されている。1 つ以上の PARP タンパク質の活性の例示的なレベルの阻害には、少なくとも 10 % の阻害、少なくとも 20 % の阻害、少なくとも 30 % の阻害、少なくとも 40 % の阻害、少なくとも 50 % の阻害、少なくとも 60 % の阻害が含まれる。少なくとも 70 % の阻害、少なくとも 80 % の阻害、少なくとも 90 % の阻害、及び最大 100 % の阻害が含まれる。

10

【0138】

用語「個体」または「患者」は、本明細書では同じ意味で用いられ、動物、例えば、ヒトなどの哺乳動物を指す。場合によっては、ヒト、げっ歯類、サル、ネコ、イヌ、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、哺乳類実験用動物、哺乳類家畜動物、哺乳類スポーツ用動物、及び哺乳類のペットを含むがこれらに限定されない哺乳動物を治療する方法が、提供される。いくつかの例では、「個体」または「患者」とは、疾患または障害に対する治療を必要とする個体または患者を指す。場合によっては、治療を受ける患者は、患者が治療に関連する障害を有するか、障害を発症する特定のリスクがあると過去に判断されたことがあるという事実が明らかとなっている患者である場合がある。

20

【0139】

本明細書で使用する場合、用語「がん」及び「腫瘍」とは、細胞の集団の無秩序な細胞増殖を特徴とする、哺乳動物における生理学的病態を指すか、またはこの病態を表す。この用語は、固形癌、及び血液／リンパ癌を包含する。がんの例としては、DNA 損傷修復経路欠損癌が挙げられるが、これに限定されない。がんの別の例としては、卵巣癌、乳癌（三重陰性乳癌を含む）、非小細胞性肺癌（NSCLC）、及び骨肉腫が挙げられるが、これらに限定されない。がんは、BRCA1 または BRCA2 野生型である場合がある。がんはまた、BRCA1 または BRCA2 変異型である場合もある。がんは、さらに、PARP 阻害剤耐性もしくは難治性癌、または PARP 阻害剤耐性もしくは難治性の BRCA1 変異癌または BRCA2 変異癌である場合がある。

30

【0140】

本明細書で使用する場合、用語「機能喪失」突然変異とは、遺伝子の欠如、遺伝子発現の減少、または活性が低下しているか活性がまったくない遺伝子産物（例えば、タンパク質）の産生をもたらす突然変異を指す。機能喪失突然変異としては、例えば、ミスセンス突然変異、ヌクレオチド挿入、ヌクレオチド欠失、及び遺伝子欠失が挙げられる。機能喪失突然変異にはまた、優性ネガティブ変異も含まれる。したがって、p53 をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞には、p53 をコードする遺伝子にミスセンス突然変異のあるがん細胞、ならびに p53 をコードする遺伝子が欠けているがん細胞が含まれる。

40

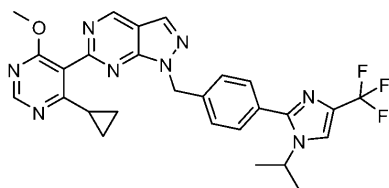
【0141】

USP1 阻害剤

いくつかの態様では、本開示のユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1（USP1）阻害剤は、

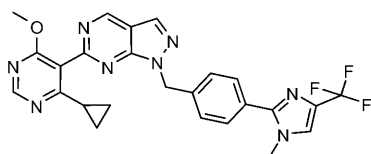
式 I：

【化 2 7】



10

式 II :
【化 2 8】



20

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む。

【0142】

式 I の USP 1 阻害剤の化学名は、6-（4-シクロプロピル-6-メトキシピリミジン-5-イル）-1-（4-（1-イソプロピル-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）ベンジル）1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンであり、

30

【0143】

式 II の USP 1 阻害剤の化学名は、6-（4-シクロプロピル-6-メトキシピリミジン-5-イル）-1-（4-（1-メチル-4-（トリフルオロメチル）-1H-イミダゾール-2-イル）ベンジル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジンであり、

【0144】

米国特許出願第 16 / 721, 079 号は、その全体が参照により本明細書に援用される。

【0145】

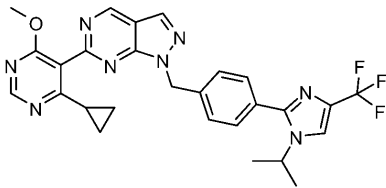
いくつかの態様では、本開示のユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ 1（USP 1）阻害剤は、

40

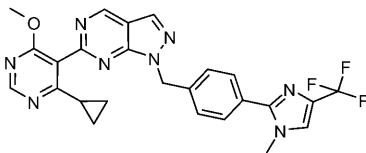
式 I :

50

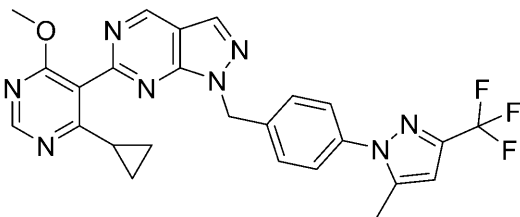
【化 2 9】



10

式 I I :
【化 3 0】

20

式 I I I :
【化 3 1】

30

の化合物、またはその薬学的に許容される塩、水和物、溶媒和物、非晶質固形物もしくは多形体を含む。

【0146】

式 I I I の U S P 1 阻害剤の化学名は、6 - (4 - シクロプロピル - 6 - メトキシピリミジン - 5 - イル) - 1 - (4 - (5 - メチル - 3 - (トリフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ベンジル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジンであり、米国特許出願第 1 6 / 7 2 1 , 0 7 9 号に記載されている。米国特許出願第 1 6 / 7 2 1 , 0 7 9 号は、その全体が参照により本明細書に援用される。

40

【0147】

種々の態様では、U S P 1 阻害剤は、U S P 1 タンパク質のレベルを低下させ、及び／または U S P 1 タンパク質の少なくとも 1 つの生物学的活性を阻害もしくは低下させる。

【0148】

いくつかの態様では、U S P 1 阻害剤は、U S P 1 タンパク質に特異的に結合する。いくつかの態様では、U S P 1 阻害剤は、U S P 1 - U A F 1 複合体内の U S P 1 タンパク

50

質に特異的に結合する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、USP1 mRNAに特異的に結合する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、USP1タンパク質（単独、またはUSP1-UAF1複合体内の）、またはUSP1 mRNAに特異的に結合する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、UAF1（単独、またはUSP1-UAF1複合体内の）に特異的に結合し、USP1-UAF1複体の形成または活性を阻害または低下させる。

【0149】

いくつかの態様では、USP1阻害剤は、USP1-UAF1複体の形成を減少させる。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、USP1-UAF1複体の活性を低下させる。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、USP1の脱ユビキチン化酵素活性を低下させる。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、モノユビキチン化PCNAを増加させる。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、モノユビキチン化FANCD2を増加させる。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、モノユビキチン化FANCIを増加させる。

10

【0150】

いくつかの態様では、USP1阻害剤は、他の脱ユビキチン化酵素、他のUSPタンパク質、もしくは他のUAF1複合体（例えば、USP46-UAF1）に結合しないか、または、USP1に対する親和性と比較して、脱ユビキチン化酵素、他のUSPタンパク質、もしくは他のUAF1複合体（例えば、USP46-UAF1）に、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、または少なくとも100倍低い親和性で結合する（すなわち、他の脱ユビキチン化酵素、他のUSPタンパク質、もしくは他のUAF1複合体（例えば、USP46-UAF1）に対するUSP1阻害剤の K_D は、USP1に対する K_D よりも、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、または少なくとも100倍高い）。

20

【0151】

いくつかの態様では、USP1阻害剤は、例えば米国特許公開公報第2017/0145012号に開示されているアッセイを用いて測定する場合に約50 nM未満、約50 nM～約200 nM、約200 nM～約2 pMもしくは2 pMを超えるIC50で、または、例えばLiang et al., Nat Chem Biol 10:289-304 (2014)に開示されているアッセイを用いて測定する場合に50 nMから1000 nMのIC50で、USP1脱ユビキチン化酵素活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、Chen, et al., Chem Biol., 18(11):1390-1400 (2011)に開示されているアッセイを用いて測定する場合のIC50で、USP1脱ユビキチン化酵素活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、他の脱ユビキチン化酵素、他のUSPタンパク質、もしくは他のUAF1複合体（例えば、USP46-UAF1）の活性を阻害しないか、または、USP1脱ユビキチン化酵素活性の阻害の際のIC50と比較して、他の脱ユビキチン化酵素、他のUSPタンパク質、もしくは他のUAF1複合体（例えば、USP46-UAF1）の活性を、少なくとも5倍、少なくとも10倍、少なくとも20倍、または少なくとも100倍高いIC50で阻害する。

30

40

【0152】

いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、1 pM～100 μ M、1 pM～1 μ M、1 pM～500 nM、または1 pM～100 nMの範囲の親和性でUSP1タンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、約1 pM～約100 μ M、約1 nM～約100 μ M、約1 μ M～約100 μ M、約1 μ M～約50 μ M、約1 μ M～約40 μ M、約1 μ M～約30 μ M、約1 μ M～約20 μ M、約1 μ M～約10 μ M、約1 μ M、約5 μ M、約10 μ M、約15 μ M、約20 μ M、約25 μ M、約30 μ M、約35 μ M、約40 μ M、約45 μ M、約50 μ M、約60 μ M、約70 μ M、約80 μ M、約90 μ M、または約100 μ Mの親和性でUSP1タンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、約100 nM～約1 μ M、約100 nM～

50

約900 nM、約100 nM～約800 nM、約100 nM～約700 nM、約100 nM～約600 nM、約100 nM～約500 nM、約100 nM～約400 nM、約100 nM～約300 nM、約100 nM～約200 nM、約200 nM～約1 μM、約300 nM～約1 μM、約400 nM～約1 μM、約500 nM～約1 μM、約600 nM～約1 μM、約700 nM～約1 μM、約800 nM～約1 μM、約900 nM～約1 μM、約100 nM、約200 nM、約300 nM、約400 nM、約500 nM、約600 nM、約700 nM、約800 nM、または約900 nMの親和性でUSP1タンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、約1 nM～約100 nM、1 nM～約90 nM、1 nM～約80 nM、1 nM～約70 nM、1 nM～約60 nM、1 nM～約50 nM、1 nM～約40 nM、1 nM～約30 nM、1 nM～約20 nM、1 nM～約10 nM、約10 nM～約100 nM、約20 nM～約100 nM、約30 nM～約100 nM、約40 nM～約100 nM、約50 nM～約100 nM、約60 nM～約100 nM、約70 nM～約100 nM、約80 nM～約100 nM、約90 nM～約100 nM、約1 nM、約2 nM、約3 nM、約4 nM、約5 nM、約6 nM、約7 nM、約8 nM、約9 nM、約10 nM、約20 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、または約100 nMの親和性でUSP1タンパク質に結合する。

10

【0153】

いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、1 μM未満、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満の親和性でUSP1タンパク質に結合する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、1 nM未満の親和性でUSP1タンパク質に結合する。

20

【0154】

いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、1 pM～100 μM、1 pM～1 μM、1 pM～500 nM、または1 pM～100 nMのIC₅₀でUSP1活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、約1 pM～約100 μM、約1 nM～約100 μM、約1 μM～約100 μM、約1 μM～約50 μM、約1 μM～約40 μM、約1 μM～約30 μM、約1 μM～約20 μM、約1 μM～約10 μM、約1 μM、約5 μM、約10 μM、約15 μM、約20 μM、約25 μM、約30 μM、約35 μM、約40 μM、約45 μM、約50 μM、約60 μM、約70 μM、約80 μM、約90 μM、または約100 μMのIC₅₀でUSP1活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、約100 nM～約1 μM、約100 nM～約900 nM、約100 nM～約800 nM、約100 nM～約700 nM、約100 nM～約600 nM、約100 nM～約500 nM、約100 nM～約400 nM、約100 nM～約300 nM、約100 nM～約200 nM、約200 nM～約1 μM、約300 nM～約1 μM、約400 nM～約1 μM、約500 nM～約1 μM、約600 nM～約1 μM、約700 nM～約1 μM、約800 nM～約1 μM、約900 nM～約1 μM、約100 nM、約200 nM、約300 nM、約400 nM、約500 nM、約600 nM、約700 nM、約800 nM、または約900 nMのIC₅₀でUSP1活性を阻害する。

30

【0155】

いくつかの態様では、本開示のUSP1阻害剤は、約1 nM～約100 nM、1 nM～約90 nM、1 nM～約80 nM、1 nM～約70 nM、1 nM～約60 nM、1 nM～約50 nM、1 nM～約40 nM、1 nM～約30 nM、1 nM～約20 nM、1 nM～約10 nM、約10 nM～約100 nM、約20 nM～約100 nM、約30 nM～約100 nM、約40 nM～約100 nM、約50 nM～約100 nM、約60 nM～約100 nM、約70 nM～約100 nM、約80 nM～約100 nM、約90 nM～約100 nM、約1 nM、約2 nM、約3 nM、約4 nM、約5 nM、約6 nM、約7 nM、約8 nM、約9 nM、約10 nM、約20 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、または約100 nMのIC₅₀でUSP1活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、1 μM未満、500 nM未

40

50

満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満のIC₅₀でUSP1活性を阻害する。いくつかの態様では、USP1阻害剤は、1 nM未満のIC₅₀でUSP1活性を阻害する。

【0156】

他の例示的なUSP1阻害剤については、例えば、WO2020/132269及び米国仮出願第62/857,986号に記載されており、それぞれはその全体が参照により本明細書に援用される。

【0157】

USP1の阻害に関する例示的なアッセイ

当技術分野の任意の好適なアッセイを使用して、活性を同定するか、結果または効果を検出するか、または有効性を同定することができる。例えば、米国特許出願第16/721,079号を参照されたい。米国特許出願第16/721,079号その全体が参照により本明細書に援用される。

【0158】

場合によっては、USP1阻害剤化合物が、USP1脱ユビキチン化酵素活性を阻害したかどうかを同定する方法により、脱ユビキチン化酵素結合のジユビキチン開裂時の質量の変化を測定する。例えば、ユビキチンアルデヒド及びユビキチンビニルスルホン、脱ユビキチン化酵素と共有結合性不可逆結合を形成し、それにより、脱ユビキチン化酵素の質量変化が観察可能になる。同様に、ジユビキチンの開裂により、質量変化が観察可能になる。

【0159】

場合によっては、USP1阻害剤化合物が、USP1脱ユビキチン化酵素活性を阻害したかどうかを同定する方法は、例えばプレートリーダーでモニターすることができる、開裂時の発光または蛍光の増加を伴う。このようなアッセイでは、リンカー結合を介して蛍光体に結合したユビキチン、例えば、ユビキチン-7-アミノ-4-メチルクマリン (Ub-AMC) またはユビキチン-Rhodamine 110を使用することができる。このようなアッセイではまた、イソペプチド結合を有するジユビキチンを使用することもできる。例示的なジユビキチンは、1つのユビキチンに蛍光体、他方のユビキチンにクエンチャーを有し、その結果、ジユビキチンが開裂すると蛍光が増加する。このようなアッセイではまた、ユビキチンから離れた場合にのみ活性して蛍光酵素生成物を産生する酵素とユビキチンが結合している酵素結合システムを使用することもできる。

【0160】

PARP阻害剤

種々の態様では、本開示のPARP阻害剤は、1つ以上のPARPタンパク質のレベルを低下させ、及び／または1つ以上のPARPタンパク質の少なくとも1つの生物学的活性を阻害もしくは低下させる。

【0161】

PARP阻害剤としては、例えば、オラパリブ (Olaparib (登録商標))、ルカパリブ (Rubraca (登録商標))、ニラパリブ (Niraparib (登録商標))、及びタラゾパリブ (Talzenna (登録商標)) が挙げられる。

【0162】

一態様では、PARP阻害剤は、ニラパリブ (Niraparib (登録商標)) であり、これは、ニラパリブトシラート水和物として販売されている。ニラパリブトシラート水和物の化学名は、2- {4- [(3S)-ピペリジン-3-イル] フェニル} -2ヒンダゾール (Hindazole) 7-カルボキサミド-4-メチルベンゼンスルホナート水和物 (1:1:1) である。ニラパリブトシラートの分子式は、C₂₆H₃₀N₄O₅S であり、分子量は492.6 g/mol である。

【0163】

ニラパリブは、ポリ (ADPリボース) ポリメラーゼ (PARP) 酵素、PARP-1 及び PARP-2 の阻害剤であり、DNA修復に関与する。ニラパリブによって誘導され

10

20

30

40

50

る細胞毒性作用が、PARP 酵素活性の阻害及び PARP-DNA 複合体の形成の増加に
関与し、それにより DNA 損傷、アポトーシス及び細胞死がもたらされることが、*in*
vitro 研究で明らかとなっている。ニラパリブによって誘導される細胞毒性作用の増
加は、BRCA1/2 の欠損の有無にかかわらず腫瘍細胞株でこれまでに観察されている
。ニラパリブは、BRCA1/2 に欠損のあるヒトがん細胞株のマウス異種移植片モデル
、及び変異型 BRCA1/2 もしくは野生型 BRCA1/2 を有した相同組み換え欠損の
あるヒト患者由来異種移植片腫瘍モデルにおいて、腫瘍成長を低下させた。

【0164】

別の態様では、PARP 阻害剤は、オラパリブ (Lynparza (登録商標)) であ
る。化学名は、4-[(3-{ [4-(シクロプロピルカルボニル) ピペラジン-1-イル
] カルボニル} -4-フルオロフェニル) -メチル] フタラジン-1 (2H) -オンで
ある。分子式は、 $C_{24}H_{23}FN_4O_3$ であり、分子量は 434.5 g/mol である。

【0165】

オラパリブは、ポリ (ADP リボース) ポリメラーゼ (PARP) 酵素の阻害剤であり
、PARP1、PARP2、及び PARP3 などが含まれる。オラパリブは、単独療法と
して、または白金製剤を含む化学療法の後の両方で、*in vitro* にて選択された腫
瘍細胞株の増殖を阻害し、ヒトがんのマウス異種移植片モデルにおける腫瘍成長を低下さ
せたことが明らかとなっている。オラパリブによる治療後の細胞毒性作用及び抗腫瘍作用
の増加は、DNA 損傷の相同組み換え修復 (HRR) に関与し、白金応答と相関する BR
CA 及び非 BRCA タンパク質に欠損のある細胞株及びマウス腫瘍モデルにおいて認めら
れた。オラパリブによって誘導される細胞毒性作用が、PARP 酵素活性の阻害及び PA
RP-DNA 複合体の形成の増加に関与し、それにより DNA 損傷、及びがん細胞死がも
たらされることが、*in vitro* 研究で明らかとなっている。

【0166】

一態様では、PARP 阻害剤は、本開示の USP1 阻害剤による抗がん併用療法で使用
される。PARP 阻害剤及び USP1 阻害剤に加えて、他の療法を併用療法前、併用療法
中、または併用療法後に使用することができる。

【0167】

PARP の阻害に関する例示的なアッセイ

本開示は、PARP の活性を阻害する際に作用する化合物を提供する。当技術分野の任
意の好適なアッセイを使用して、活性を同定するか、結果または効果を検出するか、また
は有効性を同定することができる。例えば、Dillon, et al., JBS., 8
(3), 347-352 (2003) ; 米国特許第 9, 566, 276 号を参照されたい
。

【0168】

いくつかの態様では、本開示の PARP 阻害剤は、約 50 nM 未満、約 50 nM ~ 約 2
00 nM、約 200 nM ~ 約 2 pM または 2 pM を超える IC_{50} で、PARP 活性を阻
害する。

【0169】

いくつかの態様では、本開示の PARP 阻害剤は、1 pM ~ 100 μ M、1 pM ~ 1 μ
M、1 pM ~ 500 nM、または 1 pM ~ 100 nM の範囲の親和性で PARP タンパク
質に結合する。いくつかの態様では、本開示の PARP 阻害剤は、約 1 pM ~ 約 100 μ
M、約 1 nM ~ 約 100 μ M、約 1 μ M ~ 約 100 μ M、約 1 μ M ~ 約 50 μ M、約 1 μ
M ~ 約 40 μ M、約 1 μ M ~ 約 30 μ M、約 1 μ M ~ 約 20 μ M、約 1 μ M ~ 約 10 μ M
、約 1 μ M、約 5 μ M、約 10 μ M、約 15 μ M、約 20 μ M、約 25 μ M、約 30 μ M
、約 35 μ M、約 40 μ M、約 45 μ M、約 50 μ M、約 60 μ M、約 70 μ M、約 80
 μ M、約 90 μ M、または約 100 μ M の親和性で PARP タンパク質に結合する。いく
つかの態様では、本開示の PARP 阻害剤は、約 100 nM ~ 約 1 μ M、約 100 nM ~
約 900 nM、約 100 nM ~ 約 800 nM、約 100 nM ~ 約 700 nM、約 100 n
M ~ 約 600 nM、約 100 nM ~ 約 500 nM、約 100 nM ~ 約 400 nM、約 10

10

20

30

40

50

0 nM～約300 nM、約100 nM～約200 nM、約200 nM～約1 μM、約300 nM～約1 μM、約400 nM～約1 μM、約500 nM～約1 μM、約600 nM～約1 μM、約700 nM～約1 μM、約800 nM～約1 μM、約900 nM～約1 μM、約100 nM、約200 nM、約300 nM、約400 nM、約500 nM、約600 nM、約700 nM、約800 nM、または約900 nMの親和性でPARPタンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、約1 nM～約100 nM、1 nM～約90 nM、1 nM～約80 nM、1 nM～約70 nM、1 nM～約60 nM、1 nM～約50 nM、1 nM～約40 nM、1 nM～約30 nM、1 nM～約20 nM、1 nM～約10 nM、約10 nM～約100 nM、約20 nM～約100 nM、約30 nM～約100 nM、約40 nM～約100 nM、約50 nM～約100 nM、約60 nM～約100 nM、約70 nM～約100 nM、約80 nM～約100 nM、約90 nM～約100 nM、約1 nM、約2 nM、約3 nM、約4 nM、約5 nM、約6 nM、約7 nM、約8 nM、約9 nM、約10 nM、約20 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、または約100 nMの親和性でPARPタンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、1 μM未満、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満の親和性でPARPタンパク質に結合する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、1 nM未満の親和性でPARPタンパク質に結合する。

10

【0170】

いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、1 pM～100 μM、1 pM～1 μM、1 pM～500 nM、または1 pM～100 nMのIC₅₀でPARP活性を阻害する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、約1 pM～約100 μM、約1 nM～約100 μM、約1 μM～約100 μM、約1 μM～約50 μM、約1 μM～約40 μM、約1 μM～約30 μM、約1 μM～約20 μM、約1 μM～約10 μM、約1 μM、約5 μM、約10 μM、約15 μM、約20 μM、約25 μM、約30 μM、約35 μM、約40 μM、約45 μM、約50 μM、約60 μM、約70 μM、約80 μM、約90 μM、または約100 μMのIC₅₀でPARP活性を阻害する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、約100 nM～約1 μM、約100 nM～約900 nM、約100 nM～約800 nM、約100 nM～約700 nM、約100 nM～約600 nM、約100 nM～約500 nM、約100 nM～約400 nM、約100 nM～約300 nM、約100 nM～約200 nM、約200 nM～約1 μM、約300 nM～約1 μM、約400 nM～約1 μM、約500 nM～約1 μM、約600 nM～約1 μM、約700 nM～約1 μM、約800 nM～約1 μM、約900 nM～約1 μM、約100 nM、約200 nM、約300 nM、約400 nM、約500 nM、約600 nM、約700 nM、約800 nM、または約900 nMのIC₅₀でPARP活性を阻害する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、約1 nM～約100 nM、1 nM～約90 nM、1 nM～約80 nM、1 nM～約70 nM、1 nM～約60 nM、1 nM～約50 nM、1 nM～約40 nM、1 nM～約30 nM、1 nM～約20 nM、1 nM～約10 nM、約10 nM～約100 nM、約20 nM～約100 nM、約30 nM～約100 nM、約40 nM～約100 nM、約50 nM～約100 nM、約60 nM～約100 nM、約70 nM～約100 nM、約80 nM～約100 nM、約90 nM～約100 nM、約1 nM、約2 nM、約3 nM、約4 nM、約5 nM、約6 nM、約7 nM、約8 nM、約9 nM、約10 nM、約20 nM、約30 nM、約40 nM、約50 nM、約60 nM、約70 nM、約80 nM、約90 nM、または約100 nMのIC₅₀でPARP活性を阻害する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、1 μM未満、500 nM未満、100 nM未満、10 nM未満、または1 nM未満のIC₅₀でPARP活性を阻害する。いくつかの態様では、本開示のPARP阻害剤は、1 nM未満のIC₅₀でPARP活性を阻害する。

20

30

40

【0171】

感受性のあるがん及び感受性のあるがんを識別するための方法

50

本明細書で実証するように、RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんは、USP1阻害剤、及び／またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせに対して感受性がある。RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質レベルの上昇、RAD51タンパク質病巣レベルの上昇、及び／またはRAD51mRNAレベルの上昇である場合がある。

【0172】

USP1阻害剤感受性癌であるがん、及び／またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせに対して感受性があるがんを識別する種々の方法を本明細書にて提供する。場合によっては、そのような方法は、がん細胞におけるRAD51（例えば、RAD51タンパク質、RAD51タンパク質病巣、及び／またはRAD51mRNA）レベルを（例えば、がんから採取したサンプルを使用して）検出することを含む。RAD51タンパク質レベルは、例えば、免疫蛍光、ウェスタンブロット、蛍光活性化細胞選別（FACS）、及び／または免疫組織化学を使用して検出することができる。RAD51mRNAレベルは、例えば、定量的逆転写酵素（RT）-合成酵素連鎖反応（PCR）を使用して検出することができる。RAD51タンパク質及び／またはmRNAのレベルの上昇は、がんがUSP1阻害剤に対して、またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせに対して感受性があることを意味する。

【0173】

RAD51及びRAD51タンパク質病巣を検出する方法は、例えば、Castro Viejo-Bermejo, Marta, et al., EMBO Molecular Medicine 10 (12): e9172 (2018)に記載されており、その全体が参照により本明細書に援用される。RAD51は、例えば、免疫蛍光を使用して検出することができる。例えば、直径0.42~1.15 µmのRAD51病巣は、ホルマリン固定・パラフィン包埋（FFPE）腫瘍サンプルで、5つ以上のRAD51核病巣を有する細胞周期のS/G2期にある細胞（例えば、Geminin陽性細胞）の割合をスコア化することによって数量化することができる。いくつかの態様では、RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんは、細胞周期のS/G2期にある細胞（例えば、Geminin陽性細胞）の少なくとも10%がRAD51陽性であるがんである。

【0174】

いくつかの態様では、USP1阻害剤（必要に応じてPARP阻害剤と組み合わせて）による治療対象に、がん患者を選択する方法は、がんがRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるかどうかを同定することを含み、ここで、がんがRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいる場合、この患者はUSP1阻害剤、必要に応じてPARP阻害剤と組み合わせたUSP1阻害剤による治療対象に選択される。

【0175】

RAD51のレベルが上昇しているがんは、相同組み換え欠損癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA1変異癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA2変異癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA1変異癌及びBRCA2変異癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA1及びBRCA2遺伝子に有害もしくは有害であることが疑われる突然変異があるがん、及び／または例えば、myChoice（登録商標）CDx（Myriad（登録商標））を使用して同定されるゲノム不安定性スコアが陽性のがんである場合がある。

【0176】

使用方法

本開示の組み合わせは、USP1タンパク質及びPARPタンパク質の阻害剤であるため、本開示は、USP1タンパク質及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法を提供し、該方法は、USP1及び／またはPARPタンパク質またはUSP1及び／またはPARPタンパク質を含む組成物を、本開示の1つ以上の組み合わせと接触させることを含む。

10

20

30

40

50

【0177】

本開示の組み合わせは、USP1及びPARPタンパク質の阻害剤であるため、USP1及び／またはPARPタンパク質によって媒介されるいくつかの疾患、病態、または障害は、これらの化合物を用いることによって治療され得る。したがって、本発明は、概して、障害に罹患しているか、障害に罹患するリスクのある動物におけるUSP1及び／またはPARPタンパク質の阻害に反応する疾患、病態、または障害を治療する方法に関し、該方法は、有効な量の1つ以上の本開示の組み合わせを動物に投与することを含む。

【0178】

本開示は、さらに、USP1及び／またはPARPタンパク質を阻害することを必要とする動物においてUSP1及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法に関し、該方法は、治療上有効な量の本開示の組み合わせを動物に投与することを含む。

10

【0179】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用して、USP1及び／またはPARPタンパク質の活性を阻害することができる。例えば、いくつかの態様では、USP1及び／またはPARPタンパク質を阻害する方法は、USP1及び／またはPARPタンパク質を本開示の組み合わせと接触させることを含む。この接触は、*in vitro*または*in vivo*で行うことができる。

【0180】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用して、USP1及び／またはPARPタンパク質媒介障害を治療することができる。USP1及び／またはPARPタンパク質媒介障害は、USP1及び／またはPARPタンパク質が関与することが知られているいずれかの病理学的状態である。いくつかの態様では、USP1及び／またはPARP媒介障害は、がんなどの増殖性疾患である。いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、腫瘍のリバウンド（急速な再成長）を遅延、低下、または予防することができる。いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、USP1阻害剤単独よりも極めて毒性が低い。いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、PARP阻害剤単独よりも極めて毒性が低い。いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、USP1阻害剤単独またはPARP阻害剤単独のいずれかよりも極めて毒性が低い。

20

【0181】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、PARP阻害剤単独よりも毒性が低い。したがって、いくつかの態様では、本開示は、第1のポリADPリボースポリメラーゼ（PARP）阻害剤による治療を以前に受けたことがある患者のがんを治療する方法を提供し、該方法は、ユビキチン特異的プロセシングプロテアーゼ（USP1）阻害剤及び第2のPARP阻害剤を患者に投与すること、を含み、ここで、第1のPARP阻害剤及び第2のPARP阻害剤は、同じまたは異なるPARP阻害剤である。第1のPARP阻害剤による治療は、例えば、許容できない毒性及び／または許容できない拒絶反応が原因で、それ以前に中断または中止されている場合がある。例示的な毒性または拒絶反応としては、血小板減少症、貧血、好中球減少症、肺炎、呼吸困難、熱、咳、喘鳴、放射線異常、高血圧、骨髓異形成症候群／急性骨髓性白血病（MDS／AML）、悪心、及び／または疲労などの血液学的毒性が挙げられる。

30

40

【0182】

いくつかの態様では、その第1のPARP阻害剤による治療の中断は、少なくとも1週間、随意に1週間～4週間であった。いくつかの態様では、その中断は、少なくとも2週間、随意に2週間～4週間であった。いくつかの態様では、その中断は、少なくとも3週間、随意に3週間～4週間であった。いくつかの態様では、その中断は、少なくとも4週間であった。いくつかの態様では、その中断は、4週間以内であった。

【0183】

いくつかの態様では、その第1のPARP阻害剤の用量は減らされ、例えば、減らされる前の用量から4分の1、3分の1、2分の1、3分の2、または4分の3に減らされた。その第1のPARP阻害剤は、オラパリブであった可能性があり、減らされる前の用量

50

は、1日2回、400mgの服用であった可能性がある。このような用量は、減らされた可能性があり、例えば、1日2回、200mgか、または1日2回、100mgの服用であった。その第1のPARP阻害剤は、ニラパリブであった可能性があり、減らされる前の用量は、1日1回、300mgの服用であった可能性がある。このような用量は、減らされた可能性があり、例えば、1日1回、200mgか、または1日1回、100mgの服用であった。その第1のPARP阻害剤は、タラゾパリブであった可能性があり、減らされる前の用量は、1日1回、1mgの服用であった可能性がある。このような用量は、減らされた可能性があり、例えば、1日1回、0.75mgか、1日1回、0.5mgか、または1日1回、0.25mgの服用であった。その第1のPARP阻害剤は、ルカパリブであった可能性があり、減らされる前の用量は、1日1回、600mgの服用であった可能性がある。このような用量は、減らされた可能性があり、例えば、1日2回、500mgか、1日2回、400mgか、または1日2回、300mgの服用であった。

10

【0184】

本開示の組み合わせによって疾患及び障害を治療する種々の方法を本明細書にて提供する。本開示の組み合わせによって治療され得る例示的な疾患及び障害としては、がんが挙げられるがこれに限定されない。

【0185】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせによるがんを治療する方法を提供する。このような方法は、治療上有効な量の本開示の組み合わせをがん患者に投与することを含む。

【0186】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、血液癌、リンパ癌、及びDNA損傷修復経路欠損癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、p53をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんである。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、p53をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんである。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、BRCA1をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんである。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、BRCA2をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんである。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、ATMをコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいるがんである。

20

30

【0187】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、非小細胞性肺癌（NSCLC）、骨肉腫、卵巣癌、及び乳癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、がんは、子宮癌である。いくつかの態様では、がんは、腹膜癌である。いくつかの態様では、がんは、子宮内膜癌である。いくつかの態様では、がんは、卵巣癌または乳癌である。いくつかの態様では、がんは、卵巣癌である。いくつかの態様では、がんは、乳癌である。いくつかの態様では、がんは、三重陰性乳癌である。いくつかの態様では、がんは、卵巣癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはp53変異癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は、BRCA1変異癌、及びp53変異癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は、BRCA1及びBRCA2変異癌である。いくつかの態様では、卵巣癌は、BRCA2変異癌である。

40

【0188】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞を含んでいるがんである。RAD51のレベルの上昇は、RAD51タンパク質レベルの上昇、RAD51タンパク質病巣レベルの上昇、及び／またはRAD51mRNAレベルの上昇である場合がある。いくつかの態様では、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞を含んでいるがんとは、がんから採取したサンプル内の、細胞周期のS/G2期にある細胞（例えば、Geminiin陽性細胞）の少なくとも10%がRAD51陽性であるがん（例えば、5つ以上のRAD51核病巣を有する）を指す

50

。

【0189】

RAD51のレベルが上昇しているがんは、相同組み換え欠損癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA1変異癌、BRCA2変異癌、またはBRCA1及びBRCA2変異癌である場合がある。RAD51のレベルが上昇しているがんは、BRCA1及びBRCA2遺伝子に有害もしくは有害であることが疑われる突然変異があるがん、及び／または例えば、myChoice（登録商標）CDx（Myriad（登録商標））を使用して同定されるゲノム不安定性スコアが陽性のがんである場合がある。

【0190】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、骨肉腫及び軟骨肉腫を含む骨癌；神経膠腫、グリア芽細胞腫、星細胞腫、髄芽腫、及び髄膜腫を含む脳癌；棒状体及び肉腫を含む軟組織癌；腎臓癌；膀胱癌；メラノーマを含む皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；結腸癌；子宮癌；神経系癌；頭頸部癌；脾臓癌；ならびに子宮頸癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、本開示の組み合わせによる治療対象のがんは、子宮癌、腹膜癌、及び子宮内膜癌からなる群から選択される。

【0191】

本開示の組み合わせによってがんを治療する種々の方法を本明細書にて提供する。いくつかの態様では、治療上有効な量の本開示の組み合わせは、がん患者に投与される。

【0192】

いくつかの態様では、このような方法は、（a）患者のがんが、USP1及び／またはPARP阻害剤感受性癌であるかどうかを識別することと、（b）次に、治療上有効な量の本開示の組み合わせを患者に投与することと、を含む。

【0193】

いくつかの態様では、このような方法は、治療上有効な量の本開示の組み合わせを、三重陰性乳癌患者に投与することを含む。

【0194】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、相同組み換え欠損癌である。いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、p53をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいる。いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、p53をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいる。いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用して、相同組み換え経路に欠損がないがんを治療する。

【0195】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、BRCA1変異癌である。いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、BRCA2変異癌である。いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、BRCA1変異癌及びBRCA2変異癌である。いくつかの態様では、がんは、BRCA1変異癌またはBRCA2変異癌ではない。いくつかの態様では、がんは、BRCA1欠損癌である。いくつかの態様では、がんは、BRCA2欠損癌である。いくつかの態様では、がんは、BRCA1欠損癌及びBRCA2変異癌である。

【0196】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、ATM変異癌である。いくつかの態様では、がんは、ATM変異癌ではない。いくつかの態様では、がんは、ATM欠損癌である。

【0197】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性癌である。いくつかの態様では、本開示の組み合わ

10

20

30

40

50

せを使用してがんを治療するが、ここで、がんは、PARP阻害剤耐性または難治性BRCA1欠損癌である。

【0198】

いくつかの態様では、がんは、BRCA1及び／またはBRCA2変異癌であるが、ここで、がんはRAD18のレベルが上昇している細胞を含んでおり、例えば、該RAD18のレベルの上昇は、ES2細胞におけるRAD18タンパク質及び／またはmRNAレベルと少なくとも同じくらい高いか（ES2細胞は、例えばthe American Type Culture Collection（ATCC；CRL-1978）から一般に入手可能である）、該RAD18のレベルの上昇は、HEP3B217細胞におけるRAD18タンパク質及び／またはmRNAレベルよりも高い（HEP3B217細胞は、例えばthe ATCC（HB-8064）から一般に入手可能である）。いくつかの態様では、三重陰性乳癌は、BRCA1及び／またはBRCA2変異癌である。

10

【0199】

いくつかの態様では、がんは、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞、例えば、RAD51タンパク質のレベルが上昇しているがん細胞、RAD51タンパク質病巣レベルが上昇しているがん細胞、及び／またはRAD51mRNAレベルが上昇しているがん細胞を含んでいるがんである。いくつかの態様では、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞を含んでいるがんとは、がんから採取したサンプル内の、細胞周期のS／G2期にある細胞（例えば、Geminiin陽性細胞）の少なくとも10％がRAD51陽性であるがん（例えば、5つ以上のRAD51核病巣を有する）を指す。

20

【0200】

場合によっては、がんは、固形癌である。場合によっては、がんは、血液／リンパ癌である。場合によっては、がんは、DNA損傷修復経路欠損癌である。場合によっては、がんは、相同組み換え欠損癌である。場合によっては、がんは、p53をコードする遺伝子に突然変異のあるがん細胞を含んでいる。場合によっては、がんは、p53をコードする遺伝子に機能喪失突然変異のあるがん細胞を含んでいる。場合によっては、がんは、非小細胞性肺癌（NSCLC）、骨肉腫、卵巣癌、及び乳癌（三重陰性乳癌を含む）からなる群から選択される。場合によっては、がんは、卵巣癌または乳癌（三重陰性乳癌を含む）である。場合によっては、がんは、卵巣癌である。場合によっては、がんは、乳癌（三重陰性乳癌を含む）である。場合によっては、がんは、子宮癌である。場合によっては、がんは、腹膜癌である。場合によっては、がんは、子宮内膜癌である。

30

【0201】

いくつかの態様では、本開示の組み合わせは、がんを治療するために1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて使用される。

【0202】

いくつかの態様では、例えば、がんの治療に向けた、医薬品として用いるか、または医薬品の調製に用いるための本開示の組み合わせを本明細書にて提供する。いくつかの態様では、がんの治療のための方法にて使用する本開示の組み合わせを本明細書にて提供する。

【0203】

いくつかの態様では、RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんを治療する方法を提供する。RAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんは、本明細書においては「RAD51高レベル癌」と称する場合がある。このような方法は、治療上有効な量のUSP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせを、RAD51高レベル癌患者に投与することを含む。

40

【0204】

いくつかの態様では、USP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせによる治療対象のRAD51高レベル癌は、血液癌、リンパ癌、及びDNA損傷修復経路欠損癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、USP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせによる治療対象のRAD51高レベル癌は

50

、相同組み換え欠損癌である。

【0205】

いくつかの態様では、USP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせによる治療対象のRAD51高レベル癌は、非小細胞性肺癌（NSCLC）、骨肉腫、卵巣癌、及び乳癌から選択される。いくつかの態様では、がんは、子宮癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、腹膜癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、子宮内膜癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、卵巣癌または乳癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、卵巣癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、乳癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、三重陰性乳癌である。いくつかの態様では、RAD51高レベル癌は、卵巣癌である。

10

【0206】

いくつかの態様では、USP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせによる治療対象のRAD51高レベル癌は、骨肉腫及び軟骨肉腫を含む骨癌；神経膠腫、グリア芽細胞腫、星細胞腫、髄芽腫、及び髄膜腫を含む脳癌；棒状体及び肉腫を含む軟組織癌；腎臓癌；膀胱癌；メラノーマを含む皮膚癌；非小細胞性肺癌を含む肺癌；結腸癌；子宮癌；神経系癌；頭頸部癌；膵臓癌；ならびに子宮頸癌からなる群から選択される。いくつかの態様では、USP1阻害剤またはUSP1阻害剤とPARP阻害剤との組み合わせによる治療対象のRAD51高レベル癌は、子宮癌、腹膜癌、及び子宮内膜癌からなる群から選択される。

20

【0207】

本開示の組み合わせによってRAD51高レベル癌を治療する種々の方法を本明細書にて提供する。いくつかの態様では、治療上有効な量の本開示の組み合わせは、RAD51高レベル癌患者に投与される。

【0208】

いくつかの態様では、このような方法は、（a）がん細胞における（例えば、患者から採取したがんサンプルにおける）RAD51（例えば、RAD51タンパク質及び／またはRAD51mRNA）のレベルを検出することと、（b）次に、治療上有効な量のUSP1阻害剤をRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんを有する患者に投与することと、を含む。いくつかの態様では、このような方法は、（a）がん細胞における（例えば、患者から採取したがんサンプルにおける）RAD51（例えば、RAD51タンパク質及び／またはRAD51mRNA）のレベルを検出することと、（b）次に、PARP阻害剤と組み合わせたUSP1阻害剤をRAD51のレベルが上昇している細胞を含んでいるがんを有する患者に投与することと、を含む。

30

【0209】

薬学的組み合わせ組成物

本開示の組み合わせは、いずれの他の成分も含まない未処理の化学物質の形で哺乳動物に投与するか、または本開示の組み合わせは、適切な薬学的に許容される担体と組み合わせた化合物を含有する薬学的組成物の一部として哺乳動物に投与することができる（例えば、Gennaro, Remington: The Science and Practice of Pharmacy with Facts and Comparisons: Drug Facts Plus, 20th ed. (2003); Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th ed., Lippencott Williams and Wilkins (2004); Kibbe et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3rd ed., Pharmaceutical Press (2000)を参照されたい）。このような担体は、薬学的に許容される賦形剤及び補助剤から選択することができる。用語「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される溶媒」は、標準的な薬学的担体、溶媒、界面活性剤、または溶媒のいずれかを包含する。標準的な薬学的担体及びそ

40

50

これらの製剤については、Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995に記載されている。

【0210】

本開示の薬学的組み合わせ組成物は、油、水、アルコール、及びこれらの組み合わせなどの液体を使用して、液体懸濁液または溶液として調製される場合がある。

【0211】

*in vivo*投与で使用される薬学的組み合わせ組成物は、滅菌され得る。このことは、例えば、滅菌濾過膜を通した濾過によって容易に達成される。

【0212】

本開示の範囲内の薬学的組み合わせ組成物には、本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤を1つ以上の薬学的に許容される担体と組み合わせた全ての組成物が含まれる。一実施形態では、本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤は、その目的の治療成果を達成するために有効な量で組成物内に存在する。

【0213】

本開示の薬学的組み合わせ組成物は、本開示の組み合わせの有益な効果を経験する可能性のある任意の患者に投与することができる。このような患者の主流を占めるのは、哺乳動物、例えば、ヒト及び伴侶動物であるが、本開示は、それに限定されることを意図するものではない。一態様では、患者は、ヒトである。別の態様では、本開示の薬学的組み合わせ組成物は、PARP阻害剤耐性または難治性癌を有する患者に投与することができる。別の実施形態では、本開示の薬学的組み合わせ組成物は、PARP阻害剤耐性または難治性BRCA1欠損癌を有する患者に投与することができる。別の実施形態では、本開示の薬学的組み合わせ組成物は、RAD51のレベルが上昇しているがん細胞、例えば、RAD51タンパク質のレベルが上昇しているがん細胞、RAD51タンパク質病巣レベルが上昇しているがん細胞、及び／またはRAD51mRNAレベルが上昇しているがん細胞を含んでいるがんを有する患者に投与することができる。いくつかの態様では、本開示の薬学的組み合わせ組成物は、がんから採取したサンプル内の、細胞周期のS/G2期にある細胞（例えば、Geminin陽性細胞）の少なくとも10%がRAD51陽性であるがん（例えば、5つ以上のRAD51核病巣を有する）を有する患者に投与することができる。

【0214】

別の実施形態では、本開示は、本開示の組み合わせを含んでいるキットを提供するが、このキットは、本開示の方法を実施するためにその使用を容易にする方式でパッケージ化されている。一実施形態では、キットは、本開示の方法を実施するための化合物の使用法を説明しているラベルが容器に貼られているか、キットに含まれている状態で、密閉したボトルもしくは容器などの容器でパッケージ化された本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤を含む。一実施形態では、組み合わせ組成物は、単位剤形でパッケージ化される。キットは、さらに、目的の投与経路に応じて組み合わせ組成物を投与するのに適した装置を含む場合がある。いくつかの態様では、本開示は、本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物をがん患者に投与するための指示を含んでいるキットを提供する。

【0215】

いくつかの態様では、本開示は、本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含んでいる薬学的組み合わせ組成物を提供する。

【0216】

いくつかの態様では、本開示は、本開示のUSP1阻害剤及びPARP阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含む薬学的組み合わせ組成物を提供し、ここで、該組み合わせは、USP1遺伝子及び／またはPA

10

20

30

40

50

R P 遺伝子によってコードされているタンパク質に結合する。

【0217】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の U S P 1 阻害剤及び P A R P 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含んでいる薬学的組み合わせ組成物を提供し、ここで、該薬学的組成物は、がんの治療で使用される。

【0218】

いくつかの態様では、本開示は、本開示の U S P 1 阻害剤及び P A R P 阻害剤、またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物、及び薬学的に許容される担体を含んでいる薬学的組み合わせ組成物を提供し、ここで、該薬学的組成物は、がんの治療用の医薬品の製造向けのものである。

【実施例】

【0219】

実施例 1 : i n v i t r o アッセイ
コロニー形成アッセイ

種々の細胞株に対してコロニー形成単位 (C F U) アッセイを使用して i n v i t r o 実験を実施した。 C F U アッセイでは、6 個のウェルプレートで約 1 4 日間培養した場合に、どの程度の細胞プレーティング密度で、明瞭に分散したコロニーが発生し得るかをまず確認した。この密度を特定した後に、- 1 日目に細胞をプレーティングし、0 日目に、 D M S O 、濃度を上昇させた U S P 1 阻害剤もしくはニラパリブ (3 n M 、 1 0 n M 、 3 0 n M 、 1 0 0 n M 、及び 3 0 0 n M) 、または濃度を上昇させた U S P 1 阻害剤もしくはオラパリブ (3 n M 、 1 0 n M 、 3 0 n M 、 1 0 0 n M 、及び 3 0 0 n M) でウェルを処置した。適切な濃度の D M S O 、 U S P 1 阻害剤、ニラパリブ、またはオラパリブを含有する培地を 8 日目に交換した。 1 4 日目に、またはその前後に、 D M S O 処置済みウェルで明瞭に分散したコロニーを確認し、細胞を固定して、 1 0 % エタノール中の 0 . 1 % クリスタルバイオレットを使用して室温で 2 0 分間染色した。プレートを画像化し、次にクリスタルバイオレットを 1 0 % 酢酸に抽出して、各ウェルにおけるクリスタルバイオレット染色の量を数値化し、 5 6 5 n m における吸光度を測定した。 C F U の結果を、表 1 及び表 2 に示す。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1.

細胞株	器官	繰り返し回数	A T M手動コール	B R C A 1 手動コール	B R C A 2 手動コール	T P 5 3 自動コール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリブ I C 5 0 (n M)	ブリススコア
H S 6 9 5 T	皮膚	1	機能喪失				> 3 0 0	3 6 . 9	適用外
B I C R 6	頭頸部	1				機能喪失	> 3 0 0	1 4 9	適用外
1 4 3 B	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
2 2 R V 1	前立腺	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
A S P C 1	膵臓	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
B I C R 5 6	頭頸部	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
B T 4 7 4	乳房	1			機能喪失の可能性		> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
E C G I 1 0	食道	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
H C C 9 5	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
H S 8 2 1 T	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
H S 9 3 4 T	黒色腫	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
H U O 3 N 1	骨	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
M G 6 3	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1手 動コ ール	B R C A 2手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリ ブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
N C I H 1 6 4 8	肺	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
N C I H 1 8 3 8	肺	1	機能 喪失 の可 能性				> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
N C I H 8 3 8	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
O E 1 9	食道	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
O V K 1 8	卵巣	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
S N G M	子宮	2	野生 型				> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
S N U 1 0 7 6	頭頸 部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
S N U 2 1 3	脾臓	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
T 1 7 4	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
T C C S U P	膀胱	1					> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
V M R C R C Z	腎臓	1			機能喪 失の可 能性	機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	適用外
M S T O 2 1 1 H	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	2 5 . 4
N C I H 5 2 0	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	2 0 . 3

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリ ブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
S U M 1 4 9 P T	乳房	1		機能喪 失			> 3 0 0	1 3 5	1 8. 1
D O T C 2 4 5 1 0	子宮 頸部	1					> 3 0 0	3 0. 4	1 8
J H O S 2	卵巣	1					> 3 0 0	> 3 0 0	1 7. 8
S N U C 4	結腸	1		機能喪 失の可 能性			> 3 0 0	> 3 0 0	1 7. 4
H C C 1 8 0 6	乳房	2				機能 喪失	1 1 4	6 2. 9	1 6. 7
C O V 3 6 2	卵巣	3	機能 喪失の 可能性	機能喪 失の可 能性			> 3 0 0	1 7 7	1 6. 3
R E R F L C A I	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	1 6. 1
C W 2	結腸	2			機能喪 失の可 能性		> 3 0 0	> 3 0 0	1 5. 3
B I C R 7 8	頭頸 部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	1 5
G O T O	神経 系	1					> 3 0 0	2 2. 4	1 4. 2
S N U 6 6 8	胃	1		機能喪 失の可 能性			> 3 0 0	> 3 0 0	1 3. 4
T E 1 1	食道	2					1 3 4	1 7 6	1 3. 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

細胞株	器官	繰り返し回数	ATM手動コール	BRCA1手動コール	BRC A 2 手動コール	TP 5 3 自動コール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラバリブ I C 5 0 (n M)	ブリススコア
HCC 2 1 0 8	肺	1				機能喪失	> 3 0 0	9 5 . 5	1 2 . 8
HCT 1 1 6	結腸	2			機能喪失の可能性		1 1 0	> 3 0 0	1 2 . 7
UWB 1 2 8 9 B R C A 1	卵巣	1					1 3 9	1 8 6	1 2 . 3
HPAC	膵臓	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	1 2 . 2
HBC x 8	乳房	1					> 3 0 0	1 0 7	1 2 . 1
SKES 1	骨	2					> 3 0 0	2 3 . 6	1 1 . 9
SNU 1 1 9	卵巣	1					> 3 0 0	3 9	1 1 . 3
SNU 4 0 7	結腸	1			機能喪失の可能性	機能喪失	> 3 0 0	7 2 . 8	1 1 . 3
A 2 0 5 8	皮膚	1					> 3 0 0	5 8 . 4	1 1 . 2
NCIH 1 9 1 5	肺	2				機能喪失	5 2 . 2	6 6 . 2	1 0 . 5
KM 1 2	結腸	1			機能喪失の可能性	機能喪失	2 2 0	1 0 6	1 0 . 5
SUIT 2	膵臓	1					> 3 0 0	> 3 0 0	9 . 9 8

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
COV 4 3 4	卵巣	1					> 3 0 0	1 0 6	9. 7 9
J I M T 1	乳房	1					1 6. 6	2 5. 3	9. 3 4
H C C 1 3 9 5	乳房	3		機能喪 失			> 3 0 0	8. 2 6	1 8
P K 4 5 H	膵臓	1					2 9 4	> 3 0 0	8. 1 7
S K O V 3 _ B R C A 1 n u 1 1	卵巣	1					> 3 0 0	2 6 2	8. 1 1
H C C 1 9 5 4	乳房	2		機能喪 失の可 能性			> 3 0 0	> 3 0 0	4
H E C 1 5 1	子宮内 膜	1					> 3 0 0	> 3 0 0	7. 7 6
C H A G O K 1	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	7. 7 2
N C I H 1 5 7 3	肺	1					2 2 7	1 5. 2	7. 4 7
H T 1 1 5	結腸	1		機能喪 失の可 能性		機能 喪失	1 5 0	1 5. 6	7. 4 5
L U 9 9	肺	1					3 5. 4	8 8. 6	7. 2 3
R K O	結腸	1			機能喪 失の可 能性		> 3 0 0	> 3 0 0	7. 1 5
H P A F I I	膵臓	2					> 3 0 0	> 3 0 0	6. 9 9

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

細胞株	器官	繰り返し回数	ATM手動コール	BRCA1手動コール	BRCA2手動コール	TP53自動コール	式IIIC50 (nM)	ニラパリブIC50 (nM)	ブリススコア
HCC1438	肺	1				機能喪失	>300	42.5	6.98
LNCAP	前立腺	1					>300	>300	6.87
A2780	卵巣	1					>300	>300	6.77
NCIH1651	肺	1					85.7	32.4	6.7
FADU	頭頸部	2			機能喪失の可能性	機能喪失	>300	>300	6.67
NCIH1373	肺	2				機能喪失	>300	>300	6.43
UWB1289	卵巣	4		機能喪失		機能喪失	22.3	28.4	6.41
SNU81	結腸	1			機能喪失	機能喪失	10.2	18.6	6.25
KU1919	膀胱	2					25	181	6.16
NCIH1693	肺	4			機能喪失の可能性	機能喪失	12.7	>300	5.96
KYSE270	食道	3				機能喪失	>300	16.9	5.86
UBL1	膀胱	1					>300	>300	5.72
HCT15	結腸	1			機能喪失	機能喪失	>300	>300	5.7
SKOV3	卵巣	2	野生型			機能喪失	>300	>300	5.62

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

細胞株	器官	繰り返し回数	ATM手動コール	BRC A 1 手動コール	BRC A 2 手動コール	TP 5 3 自動コール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
H S C 2	頭頸部	3				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	5 . 5
H C C 2 0 2	乳房	1			機能喪失の可能性	機能喪失	> 3 0 0	1 0 3	5 . 4 1
O V M A N A	卵巣	1					> 3 0 0	> 3 0 0	5 . 3 9
H O S	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	5 . 3 5
V M R C R C W	腎臓	1				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	5 . 2 7
R T 1 1 2 8 4	膀胱	1					> 3 0 0	> 3 0 0	5 . 1 1
H C C 1 5 6 9	乳房	1			野生型	機能喪失	> 3 0 0	9 7 . 3	4 . 7 6
K S 1	神経系	1	野生型				> 3 0 0	> 3 0 0	4 . 6 5
P K 8	膵臓	1					> 3 0 0	> 3 0 0	4 . 5 7
K Y S E 4 1 0	食道	1					> 3 0 0	> 3 0 0	4 . 2 9
H B C x 6	乳房	1					> 3 0 0	3 0 . 4	4 . 2 8
H B C x 9	乳房	1					> 3 0 0	5 5 . 8	4 . 1
O V S A H O	卵巣	2				機能喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 9 1
H T 1 4 4	皮膚	2	機能喪失				8 4 . 3	1 1 4	3 . 8 4
R T 1 1 2	膀胱	1					> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 8 2

10

20

30

40

50

【表 1 - 8】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M 手動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コー ル	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリスス コア
T G B C 1 T K B	胆道	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 8 2
S K O V 3 _ A T M n u l l	卵巣	1					> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 8 1
H B C x 1 7	乳房	1					> 3 0 0	1 3 . 8	3 . 6 9
D M S 5 3	肺	1					> 3 0 0	1 6 8	3 . 6 2
C C K 8 1	結腸	1					> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 4 6
6 4 7 V	膀胱	2	機能喪 失の可 能性			機能 喪失	3 3 . 9	9 6 . 7	3 . 3 7
Y K G 1	神経 系	1					> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 1 5
H M C 1 8	乳房	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	3 . 0 9
H C C 1 5 0 0	乳房	1	機能喪 失				> 3 0 0	6 1 . 1	2 . 7 8
H C C 1 9 3 7	乳房	2				機能 喪失	> 3 0 0	2 4 4	2 . 7 6
T E 9	食道	1			野生 型	機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	2 . 2 4
N O S 1	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	2 . 1 3
S N U 4 8 9	神経 系	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	2 . 1 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

細胞株	器官	繰り返し回数	ATM 手動コール	BR CA 1手 動コール	BR CA 2手 動コール	TP 53 自動 コール	式II IC5 0 (n M)	ニラパリ ブ IC 50 (n M)	ブリス スコア
SKOV 3__OR 1a1n u11	卵巣	1					>30 0	>300	1.9 5
CAOV 3	卵巣	2	機能喪 失の可 能性			機能 喪失	27. 8	241	1.7 2
SN12 C	腎臓	1				機能 喪失	64. 7	>300	1.6 2
SNU6 26	神経 系	1				機能 喪失	>30 0	>300	1.2 8
U2OS	骨	1					>30 0	>300	1.2
MDAM B231	乳房	2					>30 0	>300	1.1 8
SAOS 2	骨	1					>30 0	201	1.1 6
SJSA 1	骨	1					>30 0	>300	1.1 4
PECA PJ49	頭頸 部	1					>30 0	>300	1.0 1
UMUC 3	膀胱	2	機能喪 失の可 能性				>30 0	>300	0.9 63
SCC1 5	頭頸 部	1				機能 喪失	28	>300	0.8
CAPA N2	膵臓	1				機能 喪失	>30 0	>300	0.4 87
HT10 80	軟組 織	1					>30 0	>300	0.2 72

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 0】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリ ブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
K Y S E 1 4 0	食道	1					> 3 0 0	> 3 0 0	0 . 2 6 2
K P 3	脾臓	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	0 . 1 0 1
K U R A M O C H I	卵巣	1			機能喪 失の可 能性		> 3 0 0	> 3 0 0	0
C F P A C 1	脾臓	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 1 9 6
G B 1	神経 系	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 2 7 9
N C I H 1 2 9 9	肺	2					> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 3 9 5
S N U 8	卵巣	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 3 9 7
L U D L U 1	肺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 5 3 6
C A P A N 1	脾臓	4			機能喪 失の可 能性		> 3 0 0	1 8 5	- 1

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1手 動コ ール	B R C A 2手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリスス コア
O V 5 6	卵巣	2				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 5 8 1
R L 9 5 2	子宮	1			機能喪 失の可 能性	機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 8 0 7
E S 2	卵巣	3					2 7 . 5	> 3 0 0	- 0 . 9 0 4
T E 5	食道	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 9 1
H S C 3	頭頸部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 0 . 9 3 5
M D A M B 4 3 6	乳房	1 2		機能 喪失		機能 喪失	6 . 4 6	4 . 7 3	- 0 . 9 8 6
K A L S 1	神経系	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 0 3
J H H 7	肝臓	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 0 7
H E C 1 B	子宮	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 4 7
P E C A P J 1 5	頭頸部	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 4 8

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 2】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1手 動コ ール	B R C A 2手 動コ ール	T P 5 3自動 コール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリ ブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
A N 3 C A	子宮	1				機能喪 失	> 3 0 0	1 0 1	- 1 . 9 3
S K M E L 2 4	皮膚	1	機能 喪失 の可 能性				> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 9 3
T 2 2 6	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 1 . 9 7
Q G P 1	膵臓	1				機能喪 失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 2 . 0 3
C O V 5 0 4	卵巣	1				機能喪 失	6 . 6 3	4 . 1 7	- 2 . 1 3
H B C x 3	乳房	1					> 3 0 0	2 0 . 8	- 2 . 4 1
Y D 3 8	頭頸 部	1				機能喪 失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 2 . 4 2
T E 1 4	食道	1			機能 喪失 の可 能性	機能喪 失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 3 . 4 1
S N U C 5	結腸	1	機能 喪失 の可 能性				> 3 0 0	9 2 . 4	- 3 . 7 7
R C M 1	結腸	1				機能喪 失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 4 . 0 6
K L E	子宮	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 4 . 2 3

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

細胞株	器官	繰り返 し回数	A T M 手動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
5 9 M	卵巣	1	機能喪 失の可 能性			機能 喪失	3 4 . 9	6 3 . 4	- 4 . 4 7
B I C R 1 8	頭頸 部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 4 . 4 8
8 3 0 5 C	甲状 腺	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 0 9
H B C x 1 9	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 2 2
K M B C 2	膀胱	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 4
S C C 2 5	頭頸 部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 5 5
G 2 9 2 C L O N E A 1 4 1 B 1	骨	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 9 1
H S 8 7 O T	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 9 1
G S U	胃	2					> 3 0 0	> 3 0 0	- 5 . 9 9
U 2 5 1 M G	神経 系	1					> 3 0 0	> 3 0 0	- 6 . 1 5
S N U 1 0 4 1	頭頸 部	1	機能喪 失の可 能性				> 3 0 0	> 3 0 0	- 6 . 8 8

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 4】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M 手動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コー ル	式 I I I C 5 0 (n M)	ニラパリ ブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
H S 7 3 9 T	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 7 . 4 3
B I C R 2 2	頭頸 部	1				機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	− 7 . 5 1
O V A 2 B U R	卵巢	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 8 . 6 8
H B C x 1 3 B	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 8 . 9 8
H B C x 2	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 1 0 . 4
S W 9 4 8	結腸	2	機能喪 失の可 能性			機能 喪失	> 3 0 0	> 3 0 0	− 1 0 . 7
H U O 9	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 1 1 . 1
H S 5 7 8 T	乳房	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 1 3 . 8
H S 8 8 8 T	骨	1					> 3 0 0	> 3 0 0	− 1 4 . 5

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2.

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M手 動コ ール	B R C A 1手 動コ ール	B R C A 2手動コ ール	T P 5 3自動 コール	式 I I C 5 0 (nM)	オラパリブ I C 5 0 (nM)	ブリス スコア
MDA MB 4 3 6	乳房	1 2		機能喪 失		機能喪 失	4 . 5	0 . 1	- 4 . 2 7
T E 1 1	食道	1					> 3 1 6	> 3 1 6	- 1 0 . 5
M E R 0 1 4	胸膜						> 3 1 6	> 3 1 6	- 2 . 1 5
M E R 0 8 2	胸膜						> 3 1 6	> 3 1 6	- 3 . 9 5
C W 2	結腸	1			機能喪失 の可能性		6 7	> 3 1 6	- 5 . 6 5
U W B 1 2 8 9 B R C A 1	卵巣	1					1 1 3	> 3 1 6	9 . 2 9
H P A C	膵臓	1				機能喪 失	> 3 1 6	> 3 1 6	- 6 . 7 1
H C C 1 8 0 6	乳房	2				機能喪 失	6 2	9 7	1 6 . 7
N C I H 5 2 0	肺						> 3 1 6	> 3 1 6	1 9 . 5
MDA MB 4 3 6	乳房	1 2		機能喪 失		機能喪 失	4 . 5	0 . 1	- 4 . 2 7
T E 1 1	食道	1					> 3 1 6	> 3 1 6	- 1 0 . 5
M E R 0 1 4	胸膜						> 3 1 6	> 3 1 6	- 2 . 1 5

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

細胞株	器官	繰り 返し 回数	A T M 手動コ ール	B R C A 1 手 動コ ール	B R C A 2 手 動コ ール	T P 5 3 自動 コ ール	式 I I C 5 0 (n M)	オラパ リブ I C 5 0 (n M)	ブリス スコア
M E R 0 8 2	胸膜						> 3 1 6	> 3 1 6	- 3 . 9 5
C W 2	結腸	1			機能喪 失の可 能性		6 7	> 3 1 6	- 5 . 6 5
C O V 3 6 2	卵巣		機能喪 失の可 能性	機能喪 失の可 能性			2 0 3	1 7	4 . 9 6
H C T 1 1 6	結腸	1			機能喪 失の可 能性		> 3 1 6	> 3 1 6	2 8 . 8
M S T O 2 1 1 H	肺	1					> 3 1 6	> 3 1 6	1 8 . 2
J H O S 2	卵巣	1							
S N U 6 6 8	胃	1		機能喪 失の可 能性					
G O T O	神経 系	1							
S N U C 4	結腸	1		機能喪 失の可 能性					
H C C 2 1 0 8	肺	1				機能 喪失			
S U M 1 4 9 P T	乳房	1		機能喪 失					
J I M T 1	乳房	1							

10

20

30

40

【0 2 2 0】

図 1、2 及び 3 は、式 I I の U S P 1 阻害剤を使用したコロニー形成アッセイの代表的な結果を示している。図 1 は式 I I の U S P 1 阻害剤とニラパリブとの組み合わせの相乗効果を示している。図 1 に示す J H O S 2 細胞株では、最大 3 0 0 n M の単剤としての U S P 1 阻害剤及びニラパリブの作用はほとんどまたはまったくなかったが、両方の薬剤の組み合わせは、細胞増殖に対して相乗効果をもたらした。さらに、各薬剤を 1 0 0 n M ずつ組み合わせると、単独の 3 0 0 n M ニラパリブよりも大きな効果があった。図 2 に示す C O V 3 6 2 細胞株では、単剤としての式 I I の U S P 1 阻害剤及びニラパリブは中程度の作用を示したが、組み合わせでは、U S P 1 阻害剤及びニラパリブは、細胞増殖に対し

50

て相乗効果があった。さらに、各薬剤を100 nMずつ組み合わせると、単独の300 nMニラパリブよりも大きな効果を示した。図3は、BRCA1変異卵巢細胞株であるUWB1.289で観察された相乗作用を示している。UWB1.289は、単剤のUSP1阻害剤及びニラパリブの両方に対して感受性があったが、30 nMの各薬剤の組み合わせは、単独の300 nMニラパリブと同等の増殖効果があった。

【0221】

相乗効果を示した表1の結果は、BRCA1機能喪失突然変異もしくは機能喪失の可能性のある突然変異の濃縮を有する細胞株において検出されており、これは、かかる突然変異を有する患者がUSP1阻害剤とPARP阻害剤との併用療法から恩恵を受ける可能性があることを示唆している。例えば、CFUアッセイで実行されたBRCA1変異細胞株の総数のうち、9細胞株中8細胞株がカットオフスコア6を超える相乗効果を示した。

10

【0222】

図14は、式IのUSP1阻害剤を使用したHCT116卵巢癌細胞におけるコロニー形成アッセイの代表的な結果を示している。表2の結果は、相乗効果が卵巢、乳房、肺、及び結腸癌細胞で検出されたことを示している。

【0223】

IC₅₀値及び相乗効果スコアの測定

IC₅₀値を、2パラメータヒル方程式を用量反応測定値に適合することによって計算した。非線形最小2乗法を使用して、測定された用量反応に適合するモデルの2乗誤差を最小化するパラメータ値を導き出した。minpack.lm Rパッケージ、バージョン1.2-1を使用して非線形最小2乗推定法を実施した。synergyfinder Rパッケージ、バージョン1.6.1を使用してブリス相乗効果スコアを計算した。

20

【0224】

突然変異状態の同定

ATM、BRCA1、及びBRCA2における突然変異を組織内パイプラインを使用して同定した。GATKツールMuTect2バージョン3.7-0-g56f2c1aによって、CCLE RNA-seqデータを解析し、変異体を同定し、次いで、GATKツールFuncotatorバージョン3.7-0-g56f2c1aを使用して分類した。Funcotatorによって、変異コールを「サイレント」、「ミスセンス」、「スプライス部位」、「ナンセンス」、または「フレームシフト」のいずれかに分類した。スプライス部位、ナンセンス、またはフレームシフト突然変異と分類された自動変異は、手動でレビューした。手動でレビューにより、突然変異がホモ接合体であるかどうか、コールが低いシーケンス深度もしくはホモポリマー配列に位置するインデルなどのシーケンシングもしくは変異コールアーチファクトに起因する可能性があるかどうかを評価し、単一の遺伝子に対して複数のイベントがコールされた場合の遺伝子への影響をまとめた。手動突然変異レビューの結果から、遺伝子機能に対する影響を「機能喪失」、「機能喪失の可能性」、または「野生型」に分類した。TP53に対する突然変異コールを、depmap.orgからダウンロードしたCCLE_mutations.csv fileから抽出した。

30

【0225】

実施例2：PDXモデル選択

5つの患者由来異種移植片モデルを、有用性に基づいて、種々のBRCA及びHRD突然変異性特徴と併せて選択した。PARP阻害剤(PARPi)作用は、過去の臨床データ及びXenTech SASの内部生成データに基づいて選択されたモデルで既知であった。この過去のデータに基づいて、様々なPARPi応答性及び非応答性モデルを選択した。表3は、試験用に選択したいモデル、式Iの化合物による単剤作用、及び式Iの化合物とオラパリブとによる組み合わせによる作用の概要を示している。

40

【表 3】

表 3.

	腫瘍モデル	BRCA突 然変異	HRDスコア (M y r i a d) *	式 I 感受性	組み合わせ 作用
PARP 応答 性	HBCx-1 0	2	57	無	無
	HBCx-1 4	野生型	53	無	有
	T168	1	54	部分的	無
部分的な PARP 反応	HBCx-1 1	1	73	部分的	有
	HBCx-2 3	野生型	該当せず	無	無

10

20

【0226】

実施例 3：MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルにおける式 I 遊離塩基の抗腫瘍作用

オラパリブ及びニラパリブと比較した式 I 遊離塩基の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を、MDA-MB-436 皮下ヒト乳房腫瘍モデルを使用してマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltd からの 7～9 週齢のメスの NOD SCID マウスに、 10×10^6 個の MDA-MB-436 腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍体積がおよそ 200 mm^3 に達した時点で、マウスを無作為に 10 匹ずつの群に分け、対照、ニラパリブ (50 mg/kg)、オラパリブ (75 mg/kg)、または 30、100 もしくは 300 mg/kg の式 I の USP1 阻害剤を 1 日 1 回、あるいは 30 mg/kg の式 I の USP1 阻害剤を BID 1 日 2 回、28 日間強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍成長阻害率 (TGI) を、 $(28 \text{ 日目の投与群の平均腫瘍体積} - 0 \text{ 日目の投与群の平均腫瘍体積}) / (28 \text{ 日目の対照投与群の平均腫瘍体積} - 0 \text{ 日目の対照投与群の平均腫瘍体積})$ で計算した。式中、0 日目とは、投与の初日である。

30

【0227】

図 4A に示すように、90% を超える腫瘍成長阻害が、高用量の 1 日 1 回投与及び 1 日 2 回投与で観察された。図 4B に示すように、最大 300 mg/kg の用量は、担癌マウスにおいて忍容性が良好であった。

【0228】

実施例 4：MDA-MB-436 BRCA1 変異型ヒト乳房腫瘍モデルにおける式 I 共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブ及びニラパリブと比較した式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を、MDA-MB-436 皮下ヒト乳房腫瘍モデルを使用してマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltd からの 7～9 週齢のメスの NOD SCID マウスに、 10×10^6 個の MDA-MB-436 腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍体積がおよそ 200 mm^3 に達した時点で、マウスを無作為に 10 匹ずつの群に分け、対照、ニラパリブ (50 mg/kg)、オラパリブ (100 mg/kg)、または 10、30、100 もしくは 300 mg/kg の式 I の USP1 阻害剤を、1 日 1 回、28 日間強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定した。腫瘍体積は、投与群ごと

40

50

の平均及び標準誤差として計算した。腫瘍成長阻害率 (TGI) を、(28日目の投与群の平均腫瘍体積 - 0日目の投与群の平均腫瘍体積) / (28日目の対照投与群の平均腫瘍体積 - 0日目の対照投与群の平均腫瘍体積) で計算した。式中、0日目とは、投与の初日である。

【0229】

図5Aに示すように、90%を超える腫瘍成長阻害が、高用量の1日1回投与で観察された。図5Bに示すように、最大300mg/kgの式I共結晶の用量は、担癌マウスにおいて忍容性が良好であった。

【0230】

実施例5：MDA-MB-436ヒト乳房腫瘍マウス異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、MDA-MB-436皮下ヒト乳房腫瘍モデルを使用してマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltdからの7~9週齢のメスのNOD SCIDマウスに、 1.0×10^6 個のMDA-MB-436腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍体積がおよそ200mm³に達した時点で、マウスを無作為に10匹ずつの、対照群、式I (100mg/kg)単独群、及び式I (30mg/kg)単独群に分けるか；または、5匹ずつのオラパリブ (50mg/kg)単独群、式I (100mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群、及び式I (30mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に分けた。1日1回、28日間、マウスに該当の治療剤を強制経口投与した。

【0231】

体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍成長阻害率 (TGI) を、(28日目の投与群の平均腫瘍体積 - 0日目の投与群の平均腫瘍体積) / (28日目の対照投与群の平均腫瘍体積 - 0日目の対照投与群の平均腫瘍体積) で計算した。式中、0日目とは、投与の初日である。

【0232】

図6A及び図6Bのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、MDA-MB-436皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図6Cに示すようにオラパリブ (50mg/kg)と式I (100mg/kg)との組み合わせの試験では体重をモニタリングして、投与開始日 (0日目)の体重からの体重変化を%で計算することによって忍容性を評価した。

【0233】

MDA-MB-436皮下ヒト乳房腫瘍モデルを使用してマウスにおけるオラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を評価する反復試験を実施した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltdからの7~9週齢のメスのNOD SCIDマウスに、 1.0×10^6 個のMDA-MB-436腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍体積がおよそ200mm³に達した時点で、マウスを無作為に10匹ずつの群に分けて、対照群、式I (100mg/kg)単独群、式I (300mg/kg)単独群、オラパリブ (50mg/kg)単独群、オラパリブ (100mg/kg)単独群、または式I (100mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群、式I (100mg/kg)とオラパリブ (100mg/kg)との組み合わせ群、式I (300mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に1日1回 (qd)投与するか；または、6匹ずつの群に分けて、式I (100mg/kg 1日2回)単独群、式I (100mg/kg 1日2回)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に1日2回 (BID)投与した。上記で明示したように、1日1回または1日2回 (BID)、28日間、マウスに該当の治療剤を強制経口投与した。

【0234】

体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍成長阻害率 (TGI) を、(27日目の投与群の平均腫瘍体積 - 0日

目の投与群の平均腫瘍体積) / (27日目の対照投与群の平均腫瘍体積 - 0日目の対照投与群の平均腫瘍体積) で計算した。式中、0日目とは、投与の初日である。

【0235】

10匹のマウスを含む全ての群で、*ex vivo* サンプル分析のために、投与の28日目に群あたり6匹のマウスを安楽死させた。各群の残りの4匹のマウスの投与終了後の反応をモニタリングした。

【0236】

図6D及び図6Eのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、MDA-MB-436皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。加えて、全ての組み合わせ群は、最高用量のオラパリブ (100 mg / kg) よりも抗腫瘍作用が強かった。図6Fに示すように、全ての組み合わせ群の体重をモニタリングして、投与開始日 (0日目) の体重からの体重変化を%で計算することによって忍容性を評価した。式Iとオラパリブとの組み合わせの全てが、忍容性が良好であり、これは、全てのオラパリブ併用療法が忍容性が良好であるわけではないため驚くべきことであった。例えば、Samol, J., et al., Invest. New Drugs, 30:1493-500 (2012) (「組み合わせにおけるオラパリブ及びトポテカンのさらなる開発は、用量制限血液AE、及び結果として得られた治療量以下のMTDに起因してそれ以上行われなかった。」) を参照されたい。

【0237】

実施例6：ヌードマウスの患者由来乳房異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

図7A～7Eに示すように、オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの種々の患者由来乳房異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Envigoからの6～9週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に20 mm³の腫瘍断片を入れた。腫瘍が60～320 mm³の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に3匹ずつの群に分け、対照群、式I (30 mg / kg) 群、オラパリブ (50 mg / kg) 群、または式I (30 mg / kg) とオラパリブ (50 mg / kg) との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、腫瘍モデルの成長動態に応じて、1日1回、最大42日間、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。

【0238】

図7Dのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、HBCx-14患者由来皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図7Aのデータは、HBCx11患者由来皮下マウスモデルにおける潜在的な組み合わせの利点を示している。

【0239】

実施例7：HBCx-11 BRCA1変異型HRD高レベルヒト乳房PDXモデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

図8A～8Eに示すように、オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、HBCx-11 BRCA1変異型HRD高レベルヒト乳房PDXモデルで評価した。HBCx-11モデルは、RAD51高レベルモデルであり、HRD高レベルとは、Myriad HRDバイオマーカーを指す (BRCA1及びBRCA2遺伝子における有害もしくは有害であることが疑われる突然変異、及び／またはゲノム不安定性スコア (GIS) が陽性であるとして定義されており；GISは、ホルマリン固定・パラフィン包埋 (FFPE) 腫瘍組織標本から単離されたDNAを使用したヘテロ接合性の喪失 (LOH)、テロメア対立遺伝子不均衡 (TAI)、及び大規模な状態遷移 (LST) のアルゴリズム的測定値であり；myriad.com/products-services/precision-medicine/mychoice-cdx/を参照されたい)。Envigoからの6～9週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に20 mm³の腫瘍断片を入れた。腫瘍が60～200 mm³の範

図の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に10匹ずつの群に分け、対照群、式I (300mg/kg)群、式I (100mg/kg)群、オラパリブ (50mg/kg)群、オラパリブ (100mg/kg)群、または式I (100mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1日1回、最大49日間 (0日目から48日目)、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。

【0240】

図8A～8Dのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、HBCx-11 BRCA1変異型HRD高レベルヒト乳房PDXモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。加えて、組み合わせ投与は、最高用量のオラパリブ (100mg/kg)よりも抗腫瘍作用が強かった。図8Eの体重データにより、組み合わせは忍容性が良好であることが明らかとなった。

10

【0241】

実施例8：ヌードマウスのHBCx-14患者由来乳房異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

図9A～9Dに示すように、オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの種々の患者由来乳房異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Envigoからの6～9週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に20mm³の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおおよそ60～130mm³の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に10匹ずつの群に分け、対照群、オラパリブ (50mg/kg)群、または式I (100mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1日1回、42日間 (1日目から42日目)、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮 (REG)を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮 (CR)を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

20

【0242】

図9A～9Cのデータは、同量の単剤オラパリブと比較して、組み合わせ投与群は、HBCx-14患者由来皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図9Dの体重データにより、組み合わせは忍容性が良好であることが明らかとなった。

30

【0243】

実施例9：ヌードマウスのOV0589患者由来卵巣異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

図10A～10Hに示すように、オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの3つの患者由来卵巣異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltdからの6～8週齢のメスのBALB/cヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に直径2～3mmの腫瘍断片を入れた。腫瘍がおおよそ90～200mm³の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に3匹ずつの群に分け、対照群、式I (100mg/kg)群、式I (300mg/kg)群、オラパリブ (50mg/kg)群、オラパリブ (100mg/kg)群、または式I (100mg/kg)とオラパリブ (50mg/kg)との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1日1回、35日間 (0日目から34日目)、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮 (REG)を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮 (CR)を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

40

【0244】

図10A～10Dのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、OV0589患者由来卵巣皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。加えて、組み合わせ投与は、最高用量のオラパリブ (100mg/kg)

50

k g)と同程度の効果があった。式 I の投与もまた、両方の用量で単独で抗腫瘍作用を示した。体重測定により、全ての投与が忍容性は良好であることが明らかとなった (図 10 H)。

【0245】

実施例 10. ヌードマウスの ST416 患者由来卵巣異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の抗腫瘍作用

図 11 A 及び 11 B に示すように、オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの 3 つの患者由来卵巣異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。The Jackson Laboratory からの 6~8 週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に 70 mm^3 の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおおよそ $65\sim130\text{ mm}^3$ の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に 3 匹ずつの群に分け、対照群、式 I (100 mg/kg) 群、式 I (300 mg/kg) 群、オラパリブ (50 mg/kg) 群、オラパリブ (100 mg/kg) 群、または式 I (100 mg/kg) とオラパリブ (50 mg/kg) との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1 日 1 回、19 日間 (0 日目から 18 日目)、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮 (REG) を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮 (CR) を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

10

【0246】

図 11 A のデータは、ST416 患者由来卵巣皮下マウスモデルではいずれの投与群も抗腫瘍作用がなかったことを示している。体重測定により、全ての投与は忍容性が良好であることが明らかとなった (図 11 B)。

20

【0247】

実施例 11. ヌードマウスの CTG-0253 患者由来卵巣異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの 3 つの患者由来卵巣異種移植片モデルを使用してマウスで評価する。Engivo からの 6~8 週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に 125 mm^3 の腫瘍断片を入れる。腫瘍がおおよそ $130\sim240\text{ mm}^3$ の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に 3 匹ずつの群に分け、対照群、式 I (100 mg/kg) 群、式 I (300 mg/kg) 群、オラパリブ (50 mg/kg) 群、オラパリブ (100 mg/kg) 群、または式 I (100 mg/kg) とオラパリブ (50 mg/kg) との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1 日 1 回、20 日間、強制経口投与する。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定する。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算する。腫瘍退縮 (REG) を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮 (CR) を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義する。

30

【0248】

実施例 12. ヌードマウスの CTG-0253 患者由来卵巣異種移植片モデルにおける PARP 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の USP1 阻害剤の抗腫瘍作用を、ヌードマウスの 3 つの患者由来卵巣異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Engivo からの 6~8 週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に 60 mm^3 の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおおよそ $100\sim180\text{ mm}^3$ の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に 3~4 匹ずつの群に分け、対照 (溶媒) 群、式 I (100 mg/kg) 群、式 I (300 mg/kg) 群、オラパリブ (100 mg/kg) 群、または式 I (100 mg/kg) とオラパリブ (100 mg/kg) との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1 日 1 回、18 日間 (0 日目から 17 日目)、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定した。投与開始日 (0 日目) の体重からの体重変化をパー

40

50

セント (%) で計算することによって忍容性を評価した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮 (REG) を、腫瘍の体積が投与の初日よりも試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮 (CR) を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

【0249】

図15A～Fのデータは、CTG-0253患者由来卵巣異種移植片マウスモデルではいずれの投与群も抗腫瘍作用がなかったことを示している。図15Gの体重データにより、組み合わせは忍容性が良好であることが明らかとなった。

【0250】

実施例13. MDA-MB-436ヒト乳房腫瘍マウス異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤ニラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

ニラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、MDA-MB-436皮下ヒト乳房腫瘍モデルを使用してマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltdからの7～9週齢のメスのNOD SCIDマウスに、 1.0×10^6 個のMDA-MB-436腫瘍細胞を皮下注射した。腫瘍体積がおよそ 319 mm^3 に達した時点で、マウスを無作為に5匹ずつの群に分けて、対照群、ニラパリブ (20 mg/kg) 単独群、ニラパリブ (50 mg/kg) 単独群、または式I (100 mg/kg) とニラパリブ (20 mg/kg) との組み合わせ群に1日1回投与 (qd) した。上記で明示したように、1日1回、28日間、マウスに該当の治療剤を強制経口投与した。

【0251】

体重及び腫瘍体積を週に少なくとも2回測定した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。

【0252】

図12A～12Cのデータは、同量のニラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、MDA-MB-436皮下マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。加えて、組み合わせ群は、最高用量のニラパリブ (50 mg/kg) よりも抗腫瘍作用が強かった。図12Dに示すように、組み合わせ群の体重をモニタリングして、投与開始日 (0日目) の体重からの体重変化を%で計算することによって忍容性を評価した。体重測定により、組み合わせ投与は忍容性が良好であることが明らかとなった (図12E)。

【0253】

実施例14. 非担癌NOD SCIDメスマウスにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶のDDI

オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の薬物相互作用 (DDI) を、血漿全身曝露量を経時的に評価することによってマウスで評価した。Beijing Anikeeper Biotech Co., Ltdからの6～8週齢のメスのNOD SCIDマウスを、無作為に4匹ずつの群に分け、式I (100 mg/kg) 単独、オラパリブ (50 mg/kg) 単独、または式I (100 mg/kg) とオラパリブ (50 mg/kg) との組み合わせを、1日1回、5日間強制経口投与した。

【0254】

オラパリブ (50 mg/kg) 単独また式I (100 mg/kg) との組み合わせに対して、投与1日目及び投与5日目の以下の時点：投与前、0.5時間後、1時間後、2時間後、6時間後、12時間後、24時間後にそれぞれのマウスから血液サンプルを採取した。式I (100 mg/kg) 単独またオラパリブ (50 mg/kg) との組み合わせに対して、投与1日目及び投与5日目の以下の時点：投与前、1時間後、2時間後、4時間後、8時間後、12時間後、及び24時間後にそれぞれのマウスから血液サンプルを採取した。

【0255】

図13A～13Dのデータは、式Iとオラパリブとの共投与によって、式Iの曝露量 (

10

20

30

40

50

13A及び13B)が増加せず、またオラパリブの曝露量(13C及び13D)も増加しなかったことを示している。したがって、組み合わせによる作用は、式Iの曝露量またはオラパリブの曝露量の増加に起因するものではない。

【0256】

実施例15. Sprague-Dawleyラット及びカニクイザルにおける式I共結晶の10日間の探索的毒性試験

A. Sprague-Dawleyラットにおける式I共結晶の10日間の探索的毒性試験

式I共結晶の毒性及び毒物動態を評価するために、オスのSprague-Dawleyラットに式I共結晶を、10日間強制経口投与した。Envigo RMS, Inc. (Indianapolis, IN)からの25匹の7～8週齢のオスのラット(Rattus norvegicus)(5匹のマウス/群)に、溶媒または試験物質を、表4に記載されている経口量で、1日1回(SID)または1日2回(BID)、10日間投与した。試験物質の曝露量を測定するために、およそ0.5mLの全静脈血サンプルをラットの末梢静脈から採取した。1日目及び10日目の：投与前(10日目のみ)、試験物質投与の30分後、1時間後、2時間後、4時間後、8時間後及び24時間後に、サンプルを採取した。全ての動物を、死後検査のために最後の投与から約24時間後に安楽死させた。

10

【0257】

投与経路に基づく非コンパートメントアプローチを使用したPhoenix WinNonlinソフトウェア(バージョン8.1以降)を使用して、毒物動態分析を実施した。

20

【表4】

表4. Sprague-Dawleyラットにおける式I共結晶の毒性研究の投与スケジュール

群	試験物質	1日の総投薬量 (mg/kg)	1日の総投薬量 (mg/kg)	濃度 (mg/mL) * *	投薬計画	動物数	動物番号 (M)
1	溶媒*	0 (溶媒)	—	0	1日1回	5	1～5
2	式I共結晶	100	—	10	1日1回	5	6～10
3	式I共結晶	300	—	30	1日1回	5	11～15
4	式I共結晶	1000	—	100	1日1回	5	16～20
5	式I共結晶	300	150	15	1日2回* **	5	21～25

30

40

* 0.5%HPMC/0.1%Tween-80

** ゲンチシン酸の存在を補正するのに1.288の補正係数が必要であった

*** およそ12時間あけて投与した

【0258】

B. カニクイザルにおける式I共結晶の10日間の探索的毒性試験

50

式Ⅰ共結晶の毒性及び毒物動態を評価するために、オスのカニクイザルに式Ⅰ共結晶を、1日1回、10日間投与した。Orient BioResource (Alice, TX) からの15匹の2～3歳のオスのカニクイザル (macaca fascicularis) (3匹の動物／群) に、溶媒または試験物質を、表5に記載されているように、10日間強制経口投与した。生きている状態で、動物の毒性、体重変化、及び摂食量の臨床的徴候について観察した。試験物質の全身曝露量を評価する血漿中濃度分析のために、連続血液サンプルを採取した。全ての動物を、死後検査のために最後の投与から約24時間 (1日2の回投与群に関しては投与後12時間) 後に安楽死させた。

【0259】

投与経路に基づく非コンパートメントアプローチを使用したPhoenix WinNonlinソフトウェア (バージョン8.1以降) を使用して、毒物動態分析を実施した。

【表5】

表5. カニクイザルにおける式Ⅰ共結晶の毒性研究の投与スケジュール

群	1日の総投 薬量 (mg ／kg)	1日の総投薬量 (mg ／kg)	濃度 (mg／ mL)	動物数	動物番号 (M)
1	0 (溶媒)*	—	0	3	1～3
2	100	—	20	3	4～6
3	300	—	60	3	7～9
4	1000	—	200	3	10～12
5	300	150 1日2回 ***	30	3	12～15

* 0.5%HPMC／0.1%Tween-80

** ゲンチシン酸の存在に対して1.288の補正係数が必要であった

*** およそ12時間あけて投与を実施した

【0260】

C. Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルにおける式Ⅰ共結晶の毒性結果

Sprague-Dawley ラット及びカニクイザルにおける種々のPARP阻害剤と比較した式Ⅰの共結晶の毒性及び毒物動態研究の概要を表6に示す。用量制限毒性が造血毒性 (骨髓抑制及び汎血球減少) である種々のPARP阻害剤との比較では、式Ⅰ共結晶の用量制限毒性はGI毒性であり、ゆえにPARP阻害剤と重複しない用量制限毒性を有する。表6はさらに、造血毒性が承認されている全てのPARP阻害剤の用量制限であることを示している。PARP阻害剤の臨床投与の中断、減少、及び中止は、PARP阻害剤を投与したときに有害事象を経験する患者にとって共通結果であり、そのため、より忍容性が高く効果的なPARP阻害剤の併用療法が必要である。したがって、USP1阻害剤とPARP阻害剤との併用療法の機会が存在し、重複する毒性がなく低用量でPARP阻害剤の有効性をさらに高めることが可能である。

【表 6】

表 6. 式 I 共結晶と種々の P A R P 阻害剤との用量制限毒性の比較

U S P 1 阻害剤	毒性結果の概要
式 I 共結晶	・胃腸毒性はラット及びカニクイザルの両方で用量制限であった。予測されたヒト遊離 A U C_{ss} の 6 倍以上（単独療法）及び 1.3 倍以上（併用療法）の曝露量で観察された胃の変化は、刺激作用を示唆するものであった ・造血毒性は、どちらの種でも顕著な特徴ではなかった ・ラットでは、いずれの投与レベルにおいても、貧血も汎血球減少も見られなかった。 ・カニクイザルでは、赤血球及び白血球細胞の減少が見られたが、これらの変化は、瀕死状態を引き起こすほどではなかったと考えられる。
オラパリブ (NDA 番号 206162)	・オラパリブは、7 日間のラット試験とイヌの最大耐量試験の両方で顕著な血液毒性を引き起こした
ニラパリブ (NDA 番号 208447)	・ニラパリブは、90 日間のラット試験で観察された骨髄毒性に起因する早期死亡を引き起こした ・ニラパリブを用いた 28 日間のイヌの研究では、血液学的パラメータに有意な変化は認められなかった
ルカパリブ (NDA 番号 209115)	・28 日間のラット試験でルカパリブを使用した場合、骨髄の萎縮と相関する赤血球量の減少が観察された
タラゾパリブ (NDA 番号 211651)	・用量制限毒性は、90 日間のラット試験で血液学的所見に起因するものであった

10

20

30

【0261】

実施例 16：ヌードマウスの乳房 H B C x - 8 患者由来乳房異種移植片モデルにおける P A R P 阻害剤オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式 I 共結晶の U S P 1 阻害剤の抗腫瘍作用を、三重陰性乳癌 B R C A 1 変異型、T P 5 3 変異型、H R D 高レベル、及び R A D 5 1 高レベル H B C x - 8 モデルを含む、種々の患者由来異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。E n v i g o から 6 ~ 9 週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に 20 mm³ の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおおよそ 60 ~ 130 mm³ の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に 3 匹ずつの群に分け、対照（溶媒）群、式 I（100 mg / kg）群、オラパリブ（100 mg / kg）群、または式 I（100 mg / kg）とオラパリブ（100 mg / kg）との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1 日 1 回、42 日間（0 日目から 41 日目）、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に 2 回測定した。投与開始日（0 日目）の体重からの体重変化をパーセント（%）で計算することによって忍容性を評価した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮（R E G）を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮（C R）を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義

40

50

した。

【0262】

図16A～16Eのデータは、同量の式Iまたはオラパリブの単剤と比較して、組み合わせ投与群は、HBCx-8三重陰性乳癌BRCA1変異型、TP53変異型、HRD高レベル、及びRAD51高レベル患者由来異種移植片マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図16Fの体重データにより、組み合わせは忍容性が良好であることが明らかとなった。

【0263】

実施例17：ヌードマウスの乳房HBCx-17患者由来乳房異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、三重陰性乳癌HBCx-17モデルを含む、種々の患者由来異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Envigoからの6～9週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に20mm³の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおよそ60～200mm³の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に8～10匹ずつの群に分け、対照（溶媒）群、式I（100mg/kg）群、式I（300mg/kg）群、オラパリブ（50mg/kg）群、オラパリブ（100mg/kg）群、式I（100mg/kg）とオラパリブ（50mg/kg）との組み合わせ群、または式I（100mg/kg）とオラパリブ（100mg/kg）との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1日1回、43日間（0日目から42日目）、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。投与開始日（0日目）の体重からの体重変化をパーセント（%）で計算することによって忍容性を評価した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮（REG）を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮（CR）を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

【0264】

図17A及び17C～Lのデータは、同量の式I及びオラパリブの単剤と比較して、両方の組み合わせ投与群は、HBCx-17患者由来異種移植片マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図17Bの体重データにより、組み合わせは忍容性が良好であることが明らかとなった。

【0265】

実施例18：ヌードマウスの卵巣CTG-0703患者由来異種移植片モデルにおけるPARP阻害剤オラパリブと組み合わせた式I共結晶の抗腫瘍作用

オラパリブと組み合わせた式I共結晶のUSP1阻害剤の抗腫瘍作用を、漿液性卵巣癌モデルCTG-0703を含む、種々の患者由来異種移植片モデルを使用してマウスで評価した。Envigoからの6～8週齢のメスの胸腺欠損ヌードマウスに麻酔をかけ、側腹部を切開して皮下に60mm³の腫瘍断片を入れた。腫瘍がおよそ110～230mm³の範囲の腫瘍体積になった時点で、マウスを無作為に3匹ずつの群に分け、対照（溶媒）群、式I（100mg/kg）群、式I（300mg/kg）群、オラパリブ（50mg/kg）群、オラパリブ（100mg/kg）群、式I（100mg/kg）とオラパリブ（50mg/kg）との組み合わせ群、または式I（100mg/kg）とオラパリブ（100mg/kg）との組み合わせ群に割り当てた。化合物を、1日1回、60日間（0日目から59日目）、強制経口投与した。体重及び腫瘍体積を週に2回測定した。投与開始日（0日目）の体重からの体重変化をパーセント（%）で計算することによって忍容性を評価した。腫瘍体積は、投与群ごとの平均及び標準誤差として計算した。腫瘍退縮（REG）を、腫瘍の体積が投与の初日より試験の最終日に小さくなることと定義し、完全退縮（CR）を、研究の最後に触知可能な腫瘍がなくなることと定義した。

【0266】

図18A及び18C～18Lのデータは、同量の式I及びオラパリブの単剤と比較して、両方の組み合わせ投与群は、CTG-0703患者由来異種移植片マウスモデルにおいて抗腫瘍作用が強かったことを示している。図18Bの体重データにより、組み合わせは

忍容性が良好であることが明らかとなった。

【0267】

3つの別の患者由来卵巢癌異種移植モデル、OV5308、OV5392、及びOV0243に対する組み合わせ研究を上述の実施例と同じように実施した。OV5308、OV5392、及びOV0243モデルでは、組み合わせによる作用は観察されなかった。

【0268】

実施例19：CRISPR感作のスクリーニング

CRISPR-Cas9の耐性スクリーニングを実施するために、USP1阻害及び／またはPARP1阻害剤に対して感受性があることが知られている乳房及び卵巢癌細胞株を操作してCas9を発現させ、その後、DNA損傷反応及びDNA修復に関連する15000個の遺伝子（遺伝子あたり20 sgRNA）を標的とするガイドRNAを発現するレンチウイルスに感染させた。感染した細胞を10日間増殖させ、異なる化合物投与群：DMSO（陰性対照）群、300nMの式I共結晶群、300nMのオラパリブ群、及び150nMの式I共結晶と150nMのオラパリブとの組み合わせ群に分けた。薬物の存在下で14日間培養した後、細胞を回収し、ゲノムDNAを抽出し、Illumina Sequencingを使用してガイド表現を同定した。摂動の影響を同定するために、プラスミドライブラリ及び化合物投与開始直前の時点の両方を参照として使用して、各sgRNAの存在量を参照サンプルと比較した。ライブラリ内のガイドごとに、そのガイドに関連付けられたリードの数をカウントし、 $\log FC = \log \left(\frac{\text{サンプルカウント} + 1}{\text{参照カウント} + 1} \right)$ と定義される対数倍率変化（ $\log FC$ ）を計算した。影響の大きさが実験条件間で比較可能あることを確実にものにするために、各ガイドに関連付けられたスコアを各ガイドからのサンプルごとに中央 $\log FC$ を減算して、中央絶対偏差で除算することによって標準化し、ガイドごとのZスコアを導き出した。ガイドレベルスコアを遺伝子レベルに集約するために、遺伝子ごとの「ドロップアウトスコア」を、その遺伝子を標的とする全てのガイドの中央Zスコアを取ることによって、ライブラリで標的とされている遺伝子ごとに計算した。CRISPRが遺伝子機能喪失を誘導し、DMSO投与よりも薬物の存在下で細胞の適応度を高めるという異なる依存性を使用して、薬剤耐性のメカニズムを識別した。遺伝子ごとに、Fisherの直接検定を使用して、薬物療法と回収したクローンの数との関連を試験し、Benjamini Hochbergのp値調整を使用して誤った発見を制御した。スクリーニングの質を評価するために、非切断中性対照ガイド、ならびに、ゲノム内の数千の位置を標的にし、細胞死を強力に誘導する陽性対照ガイドを含めた。対照ガイドは、乳癌細胞株MDA-MB-436のスクリーニングで予測したように振る舞い、全てのサンプルで陽性対照ガイドと中性対照ガイドの分離を示し、ガイドの大部分は、適応度に影響を与えなかった（図19）。重要なことに、RAD18及びUBE2Aなどの前述の耐性媒介物質の遺伝子ノックアウトは、MDA-MB-436において式I共結晶投与後に最も豊富な遺伝子の中で最たるものであった（図20）。これらの既知の耐性メカニズムに加えて、PARP1阻害剤オラパリブによる治療後の耐性ヒットとは異なる、いくつかの新しい遺伝子が式I共結晶の耐性媒介物質として出現した。同様に、ノックアウトが式I共結晶単独への耐性をもたらした同じ遺伝子は、オラパリブとの組み合わせではもはや耐性をもたらさず、重複しない耐性特性を示した。

【0269】

本発明を十分に説明したが、本発明の範囲またはその任意の実施形態に影響を与えることなく、同じものが広く同等の範囲の条件、製剤、及び他のパラメータの範囲内で実施可能であることは当業者であれば理解されるであろう。

【0270】

本発明の他の態様は、本明細書に開示された本発明の明細書及び実施を考慮すれば当業者には明らかであろう。明細書及び実施例は、単なる一例として見なすべきであり、本発明の範囲及び趣旨は、以下の特許請求の範囲によって指示されることが意図されている。

【0271】

10

20

30

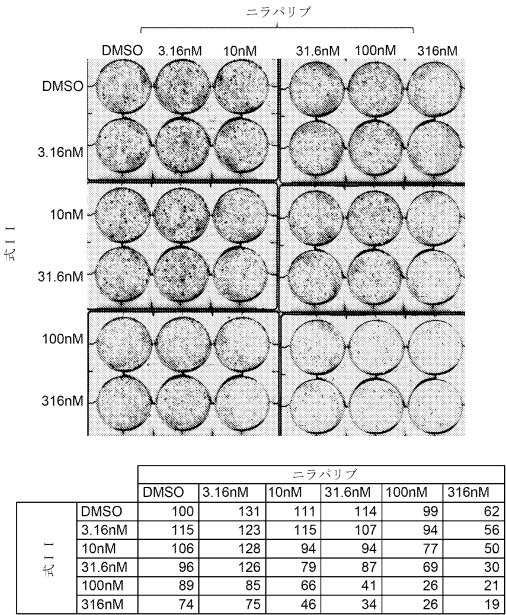
40

50

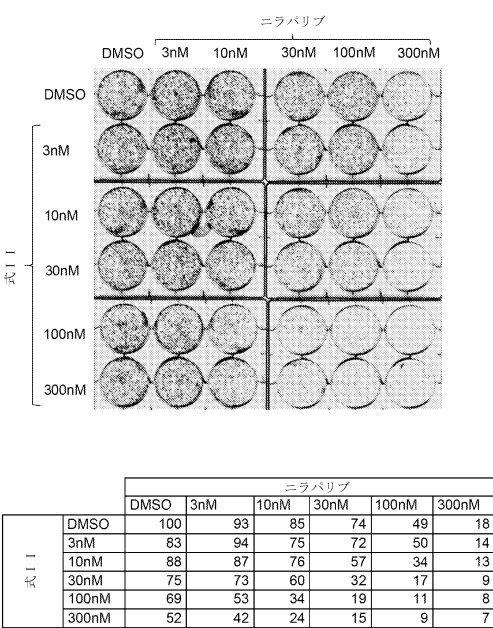
本明細書に引用されている全ての特許及び文献は、全体的に参照により、その全体が本明細書に援用される。

【図面】

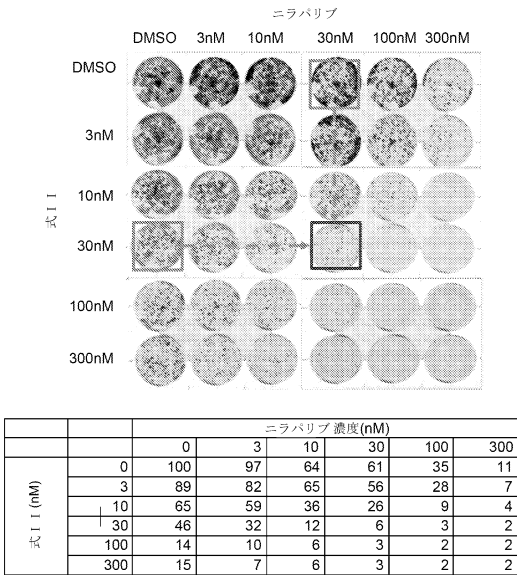
【図 1】



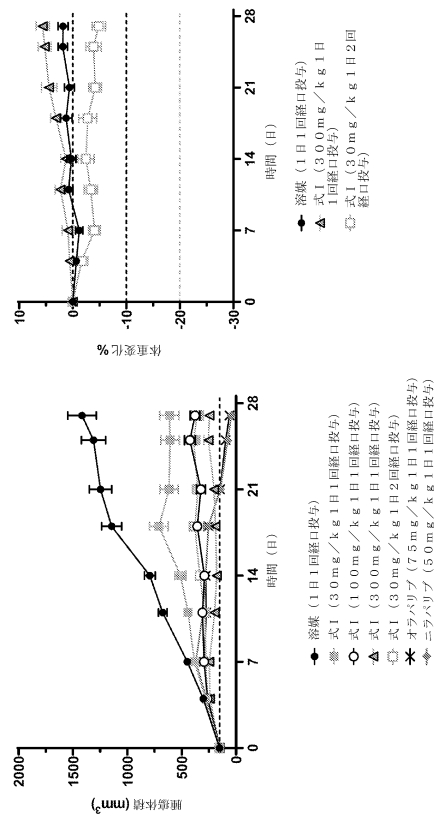
【図 2】



【図 3】



【図 4】



B

A

10

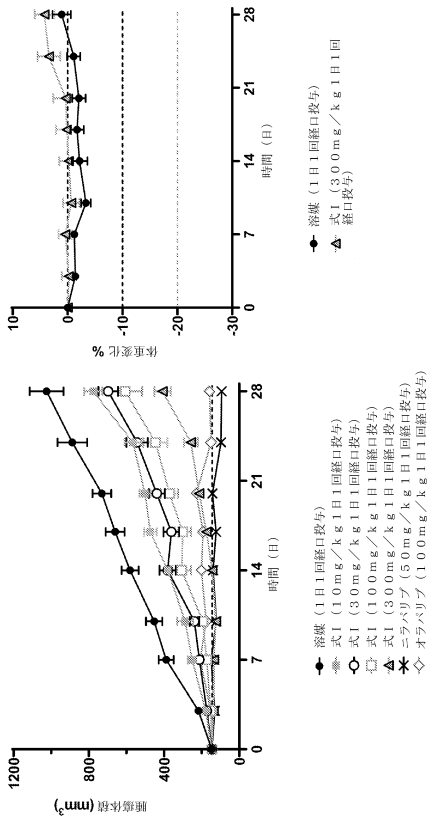
20

30

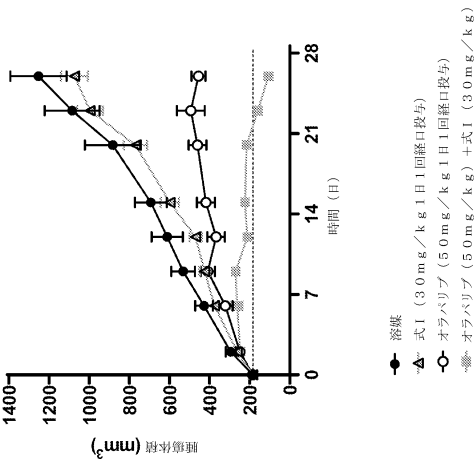
40

50

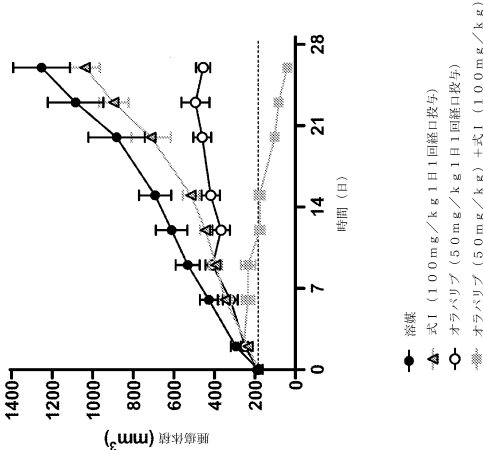
【図 5】



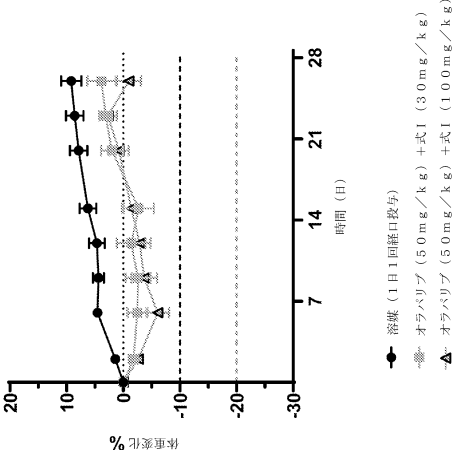
【図 6 A】



【図 6 B】



【図 6 C】



10

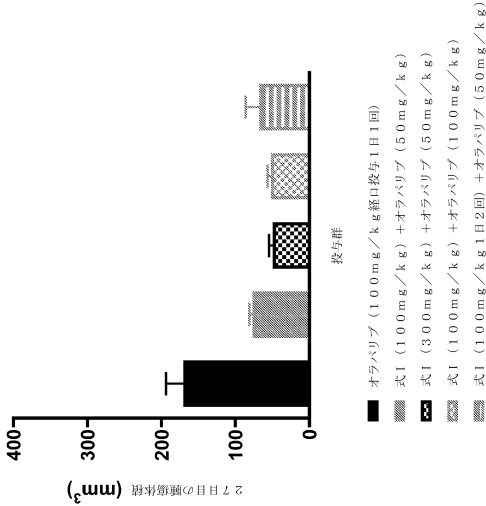
20

30

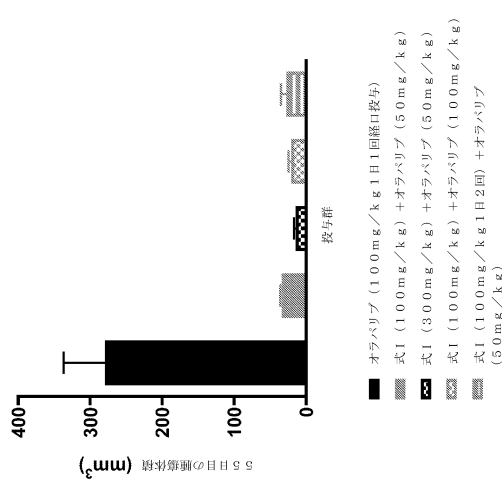
40

50

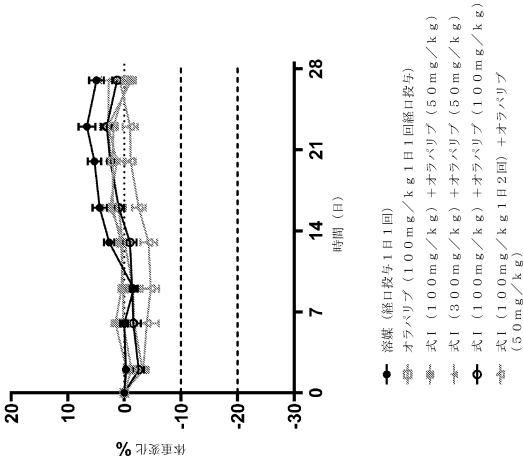
【図 6 D】



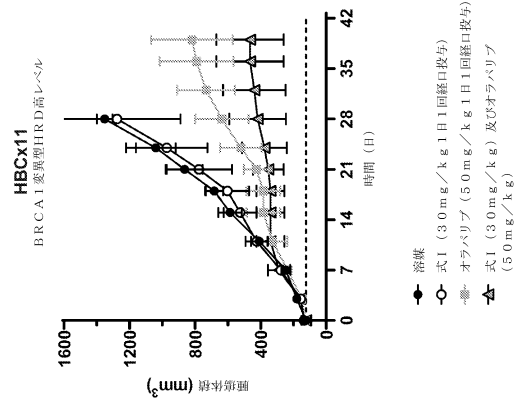
【図 6 E】



【図 6 F】



【図 7 A】



10

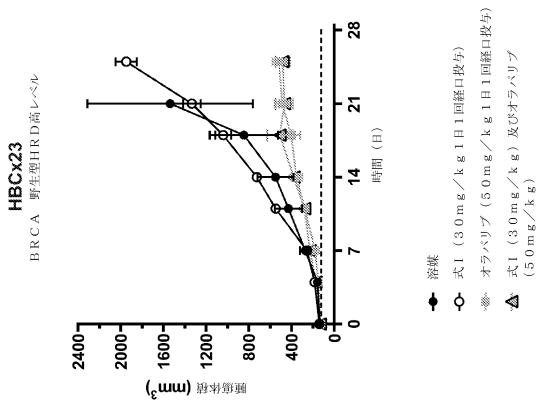
20

30

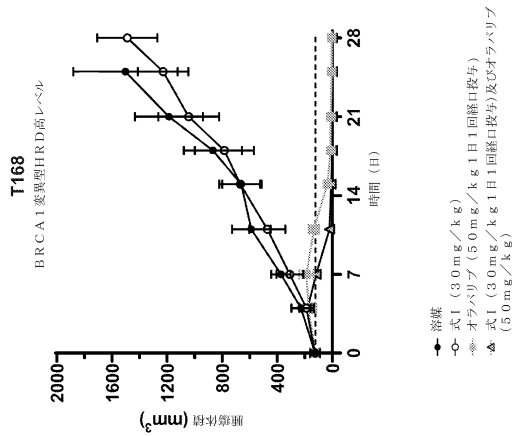
40

50

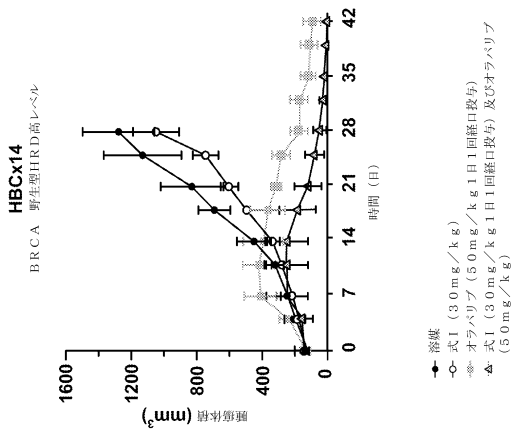
【図 7 B】



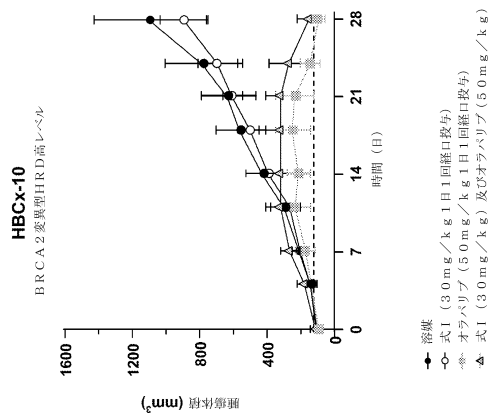
【図 7 C】



【図 7 D】



【図 7 E】



10

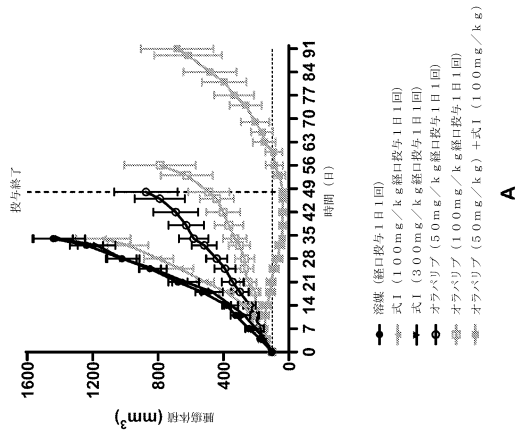
20

30

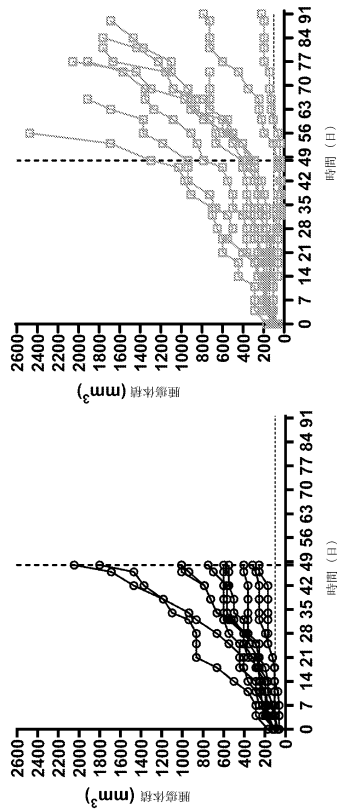
40

50

【図 8 - 1】



【図 8 - 2】



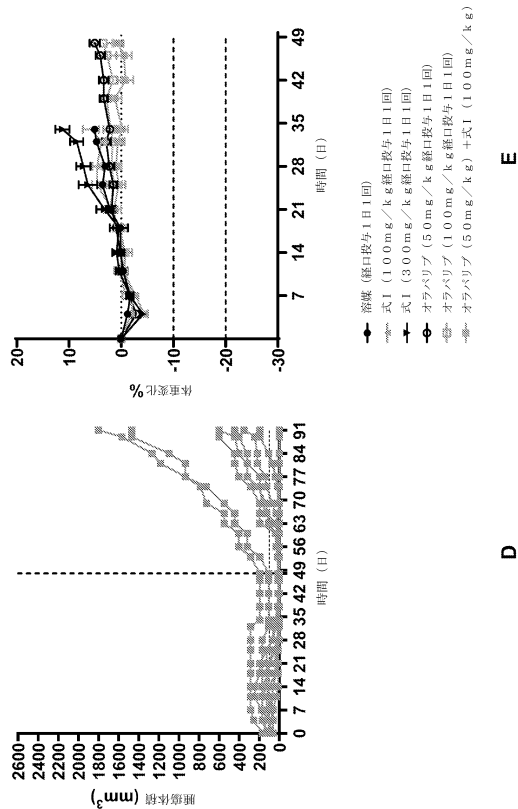
C

10

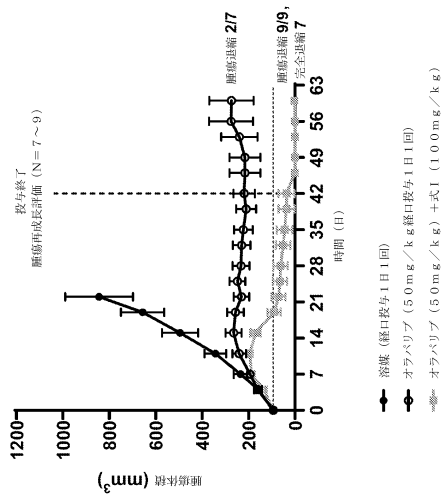
B

20

【図 8 - 3】



【図 9 - 1】



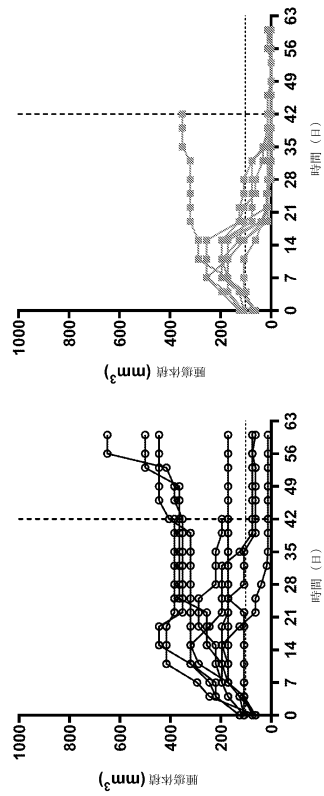
A

30

40

50

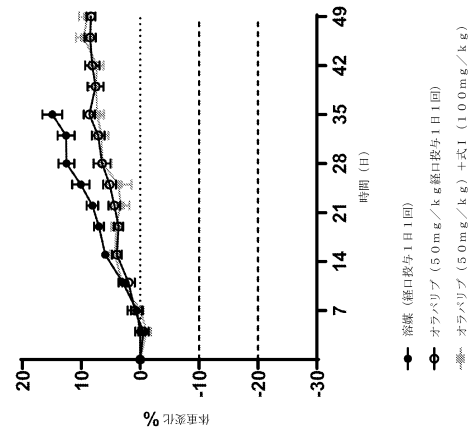
【図 9 - 2】



C

B

【図 9 - 3】

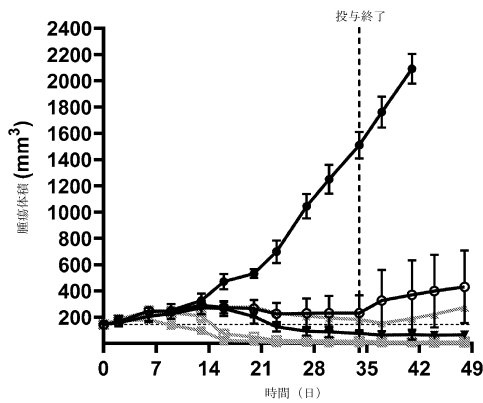


D

10

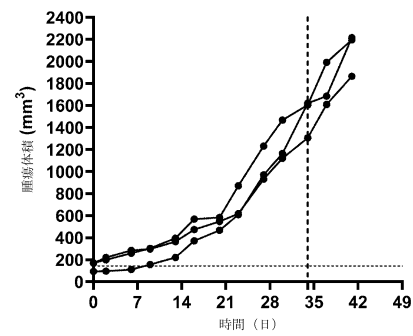
20

【図 10 - 1】



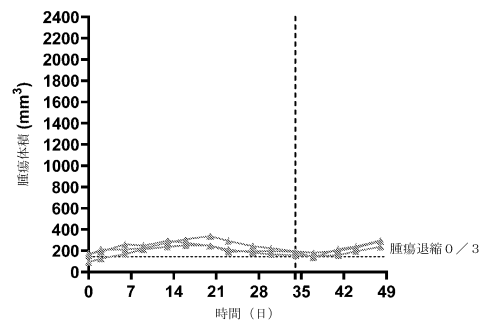
A

【図 10 - 2】



B

30

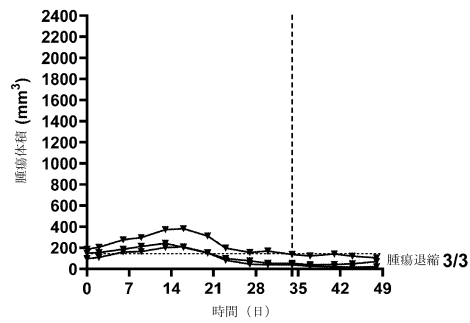


C

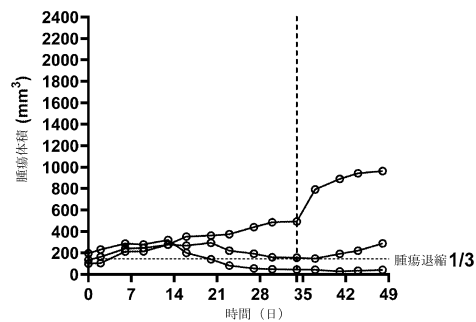
40

50

【図 10-3】

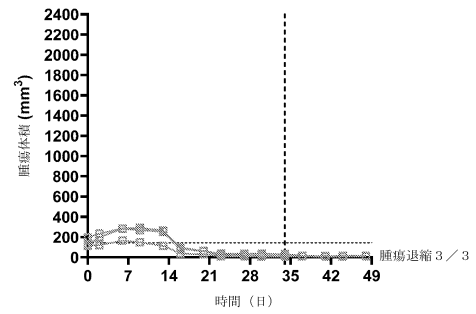


D

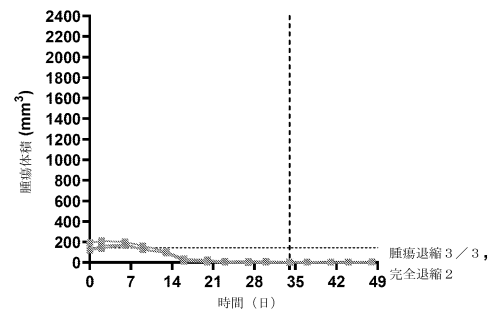


E

【図 10-4】

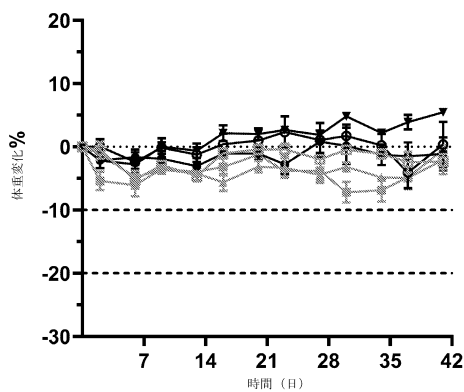


F



G

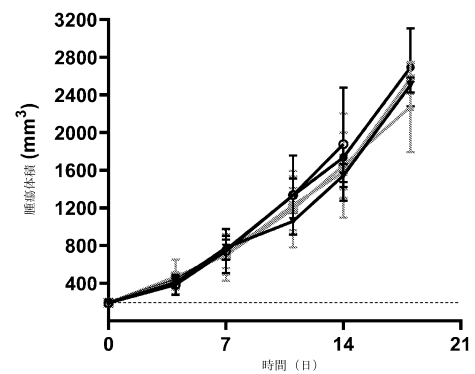
【図 10-5】



H

- 溶媒 (経口投与1日1回)
- ▲ 式 I (100 mg/kg 経口投与1日1回)
- ▼ 式 I (300 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (50 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (100 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (50 mg/kg) + 式 I (100 mg/kg)

【図 11A】



- 溶媒 (経口投与1日1回)
- ▲ 式 I (100 mg/kg 経口投与1日1回)
- ▼ 式 I (300 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (50 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (100 mg/kg 経口投与1日1回)
- オラパリブ (50 mg/kg) + 式 I (100 mg/kg)

10

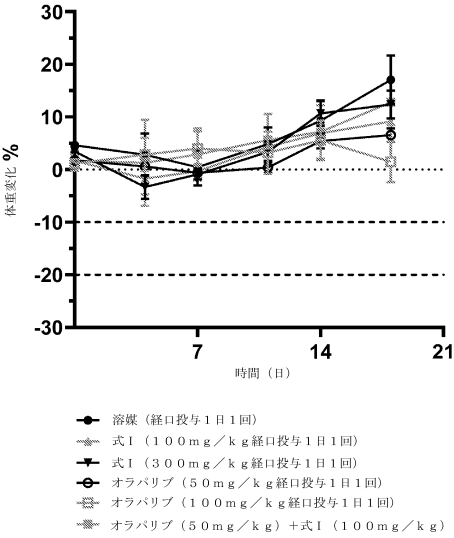
20

30

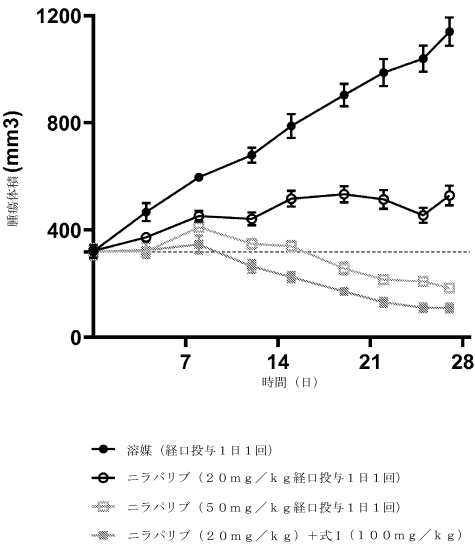
40

50

【図 1 1 B】

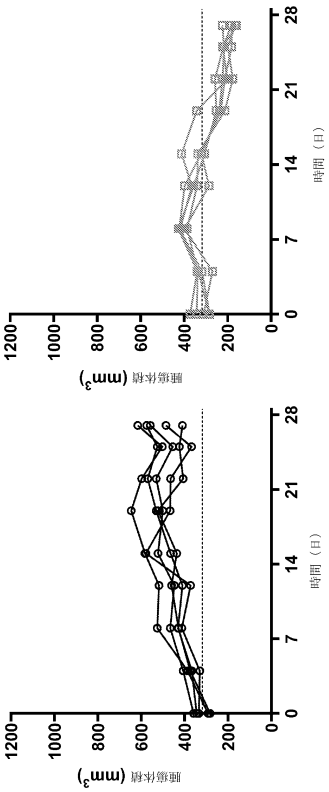


【図 1 2 - 1】

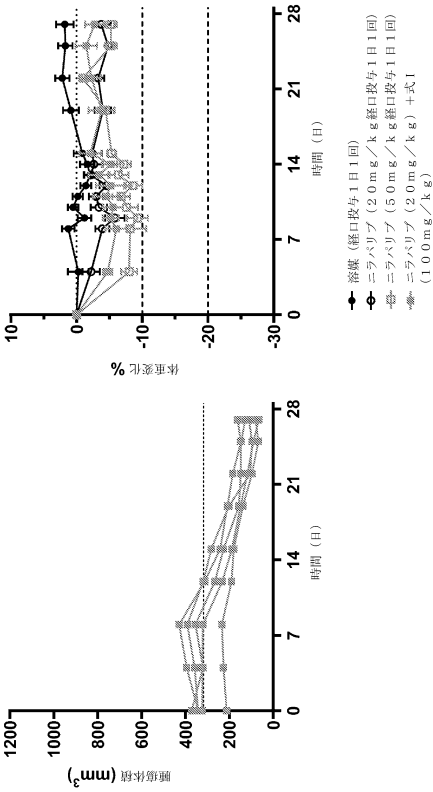


A

【図 1 2 - 2】



【図 1 2 - 3】



E

C

B

D

10

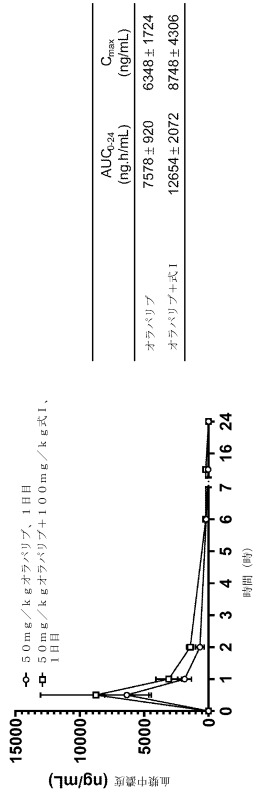
20

30

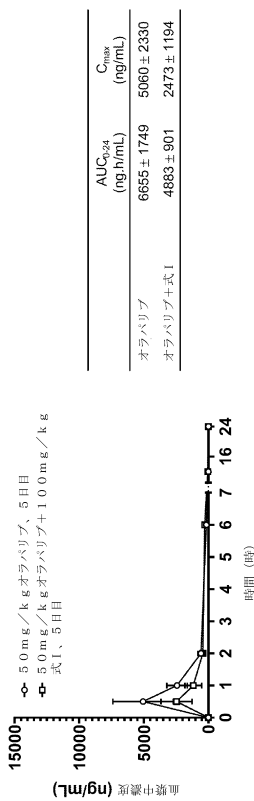
40

50

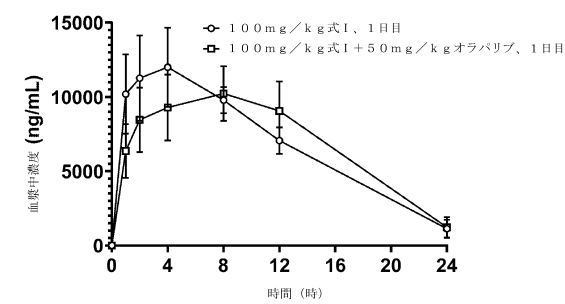
【図 1 3 A】



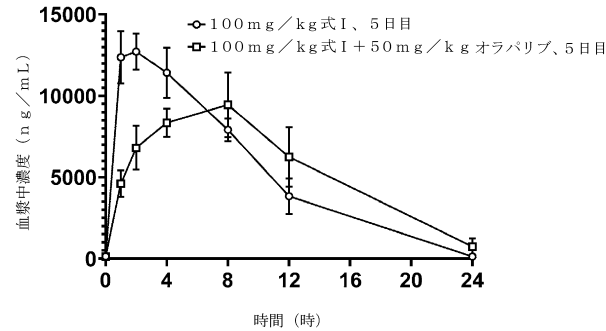
【図 1 3 B】



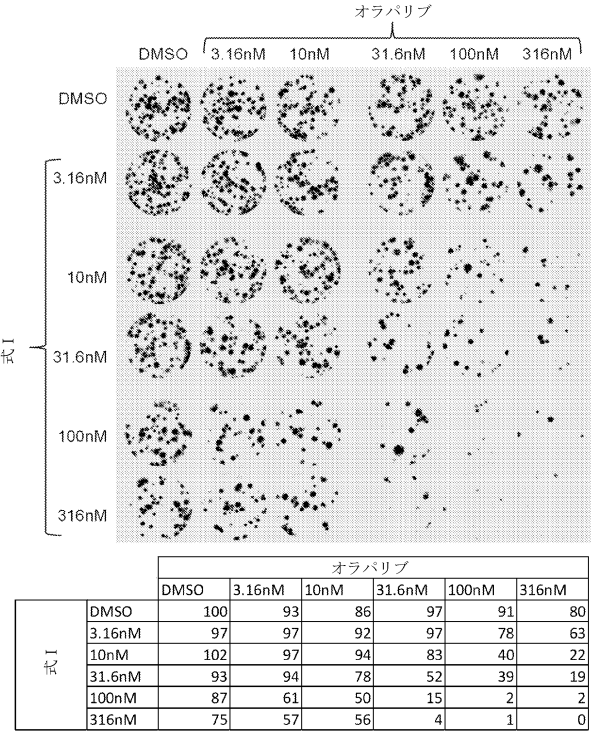
【図 1 3 C】



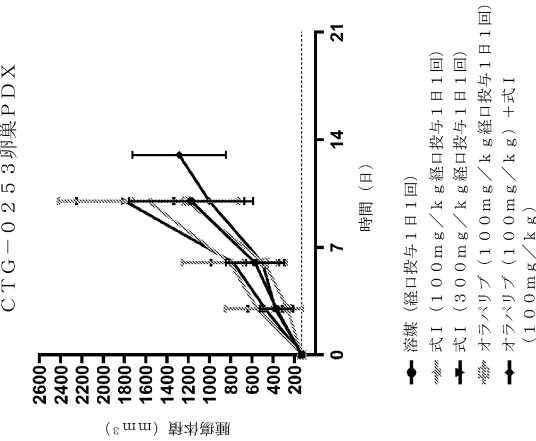
【図 1 3 D】



【図 1 4】



【図 1 5 - 1】

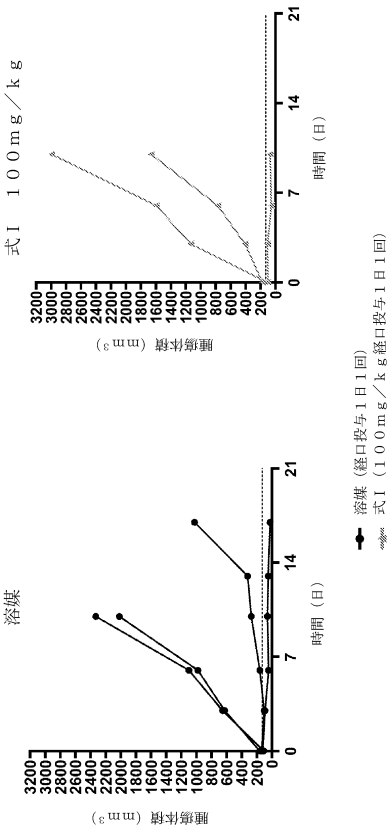


A

10

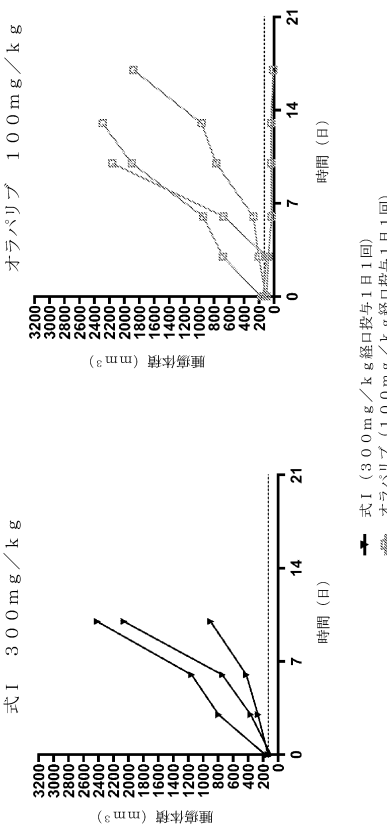
20

【図 1 5 - 2】



C

【図 1 5 - 3】



E

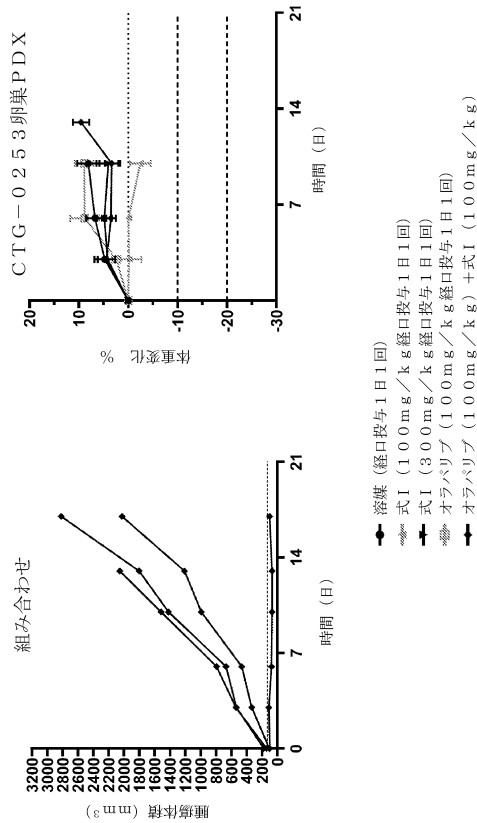
30

40

D

50

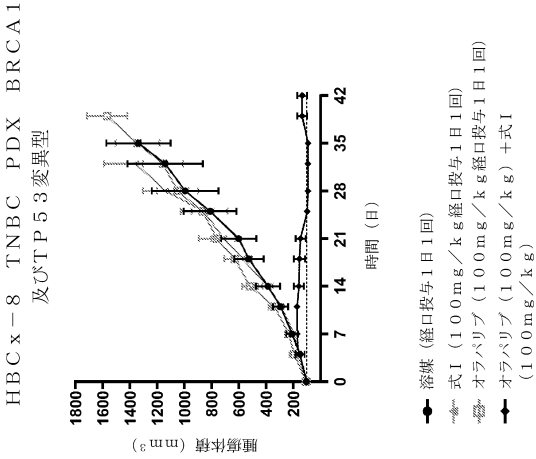
【図 15 - 4】



F

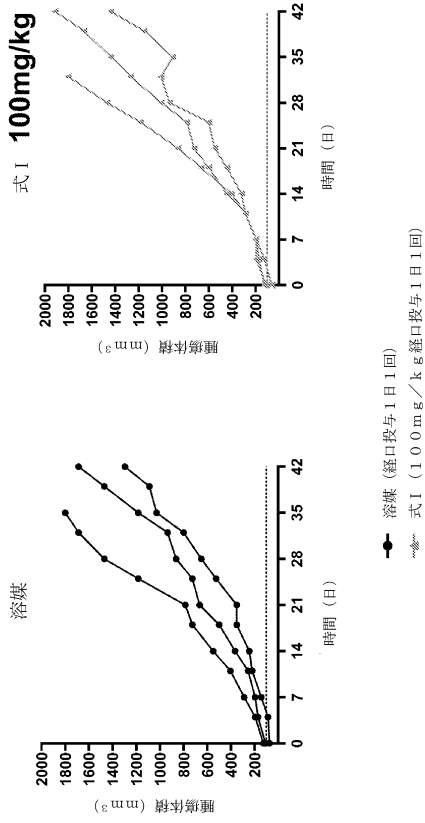
G

【図 16 - 1】



A

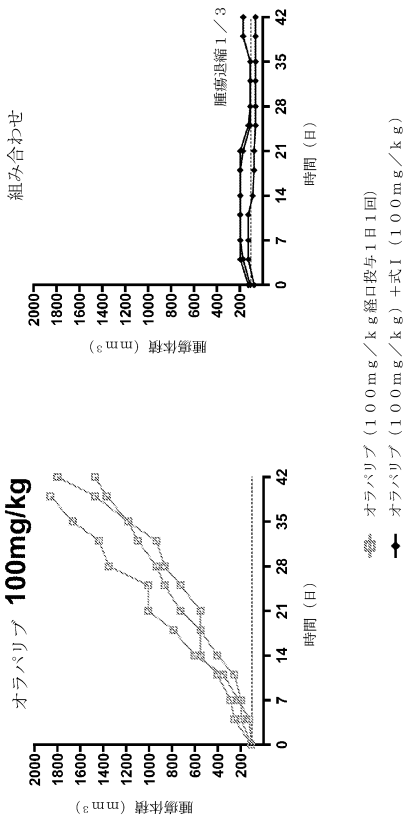
【図 16 - 2】



C

B

【図 16 - 3】



E

D

10

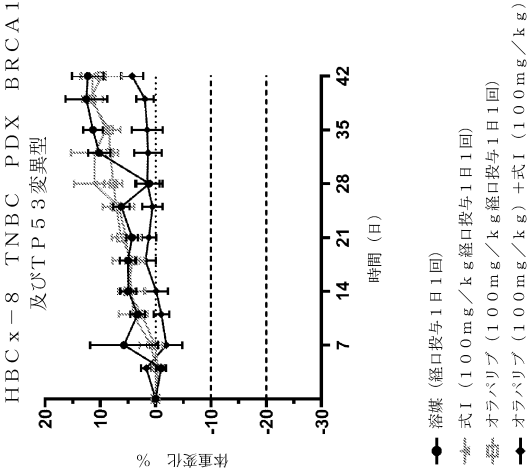
20

30

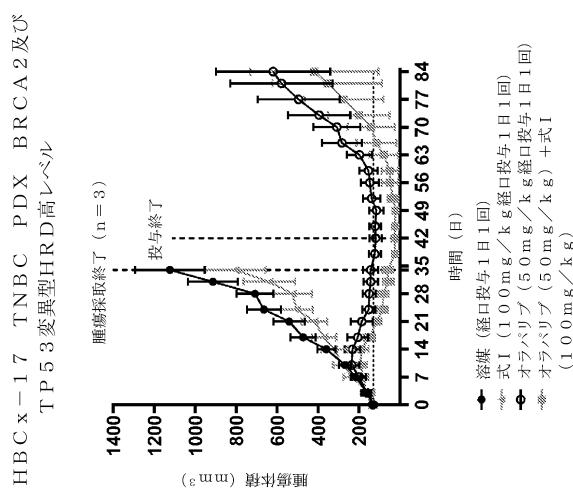
40

50

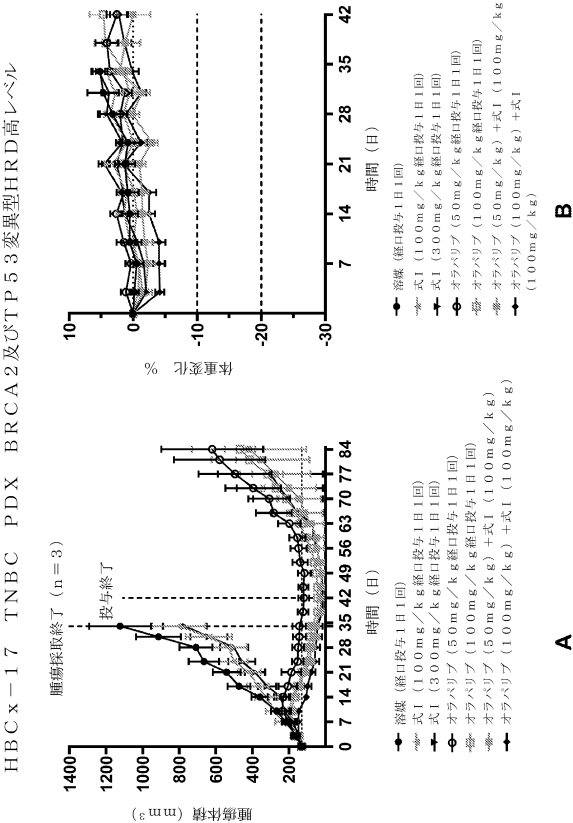
【図 16-4】



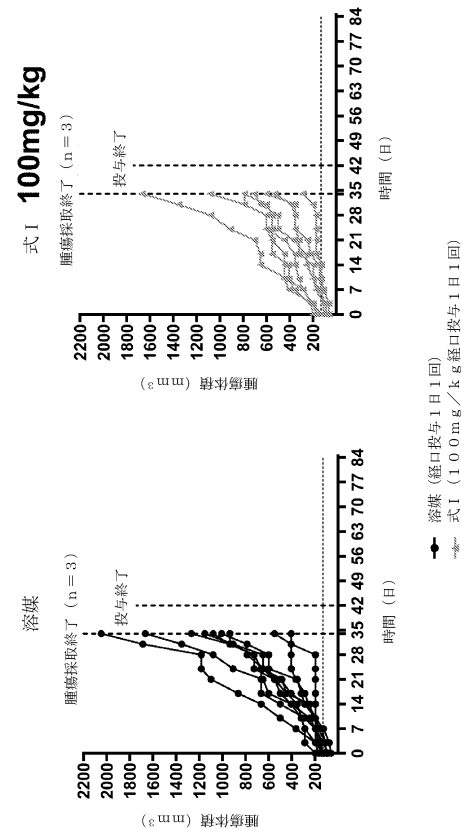
【図 17-2】



【図 17-1】



【図 17-3】



10

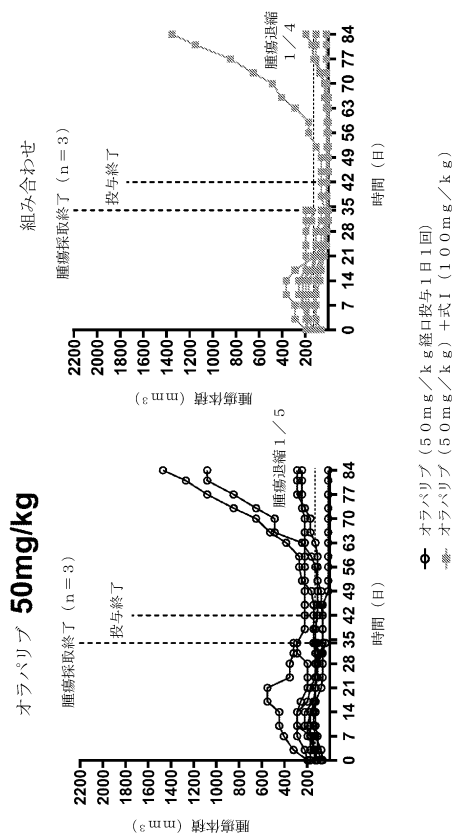
20

30

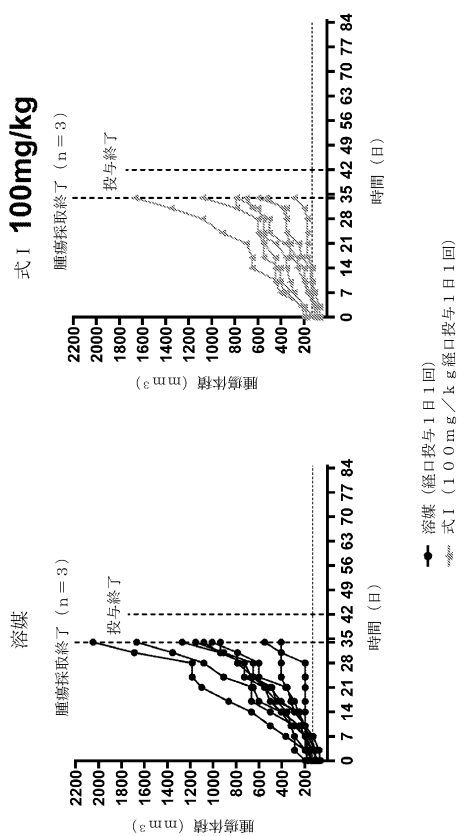
40

50

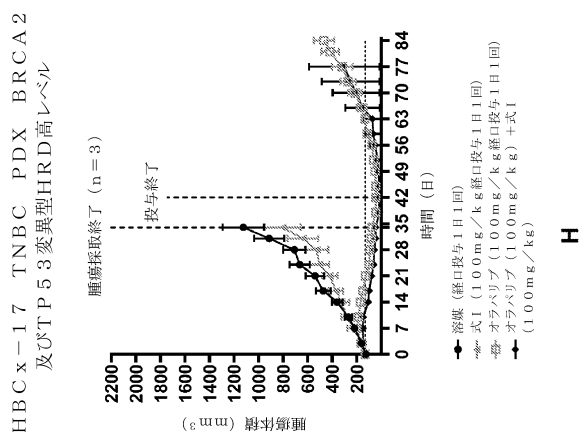
【図 17-4】



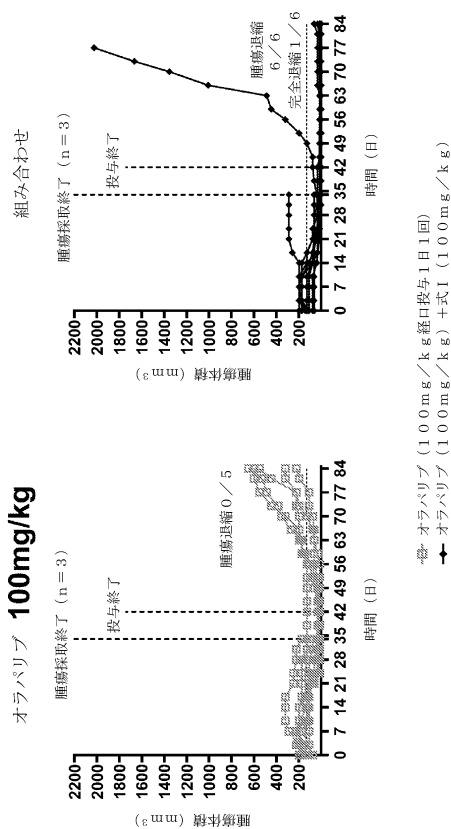
【図 17-6】



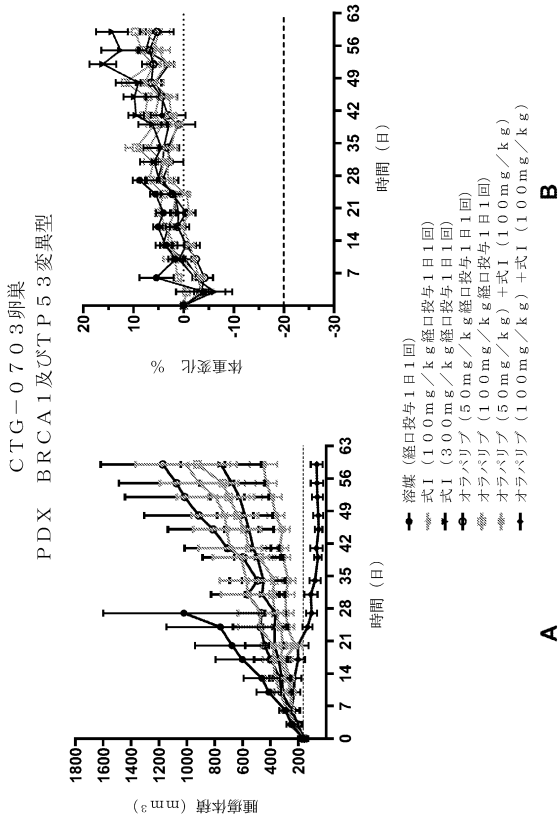
【圖 17-5】



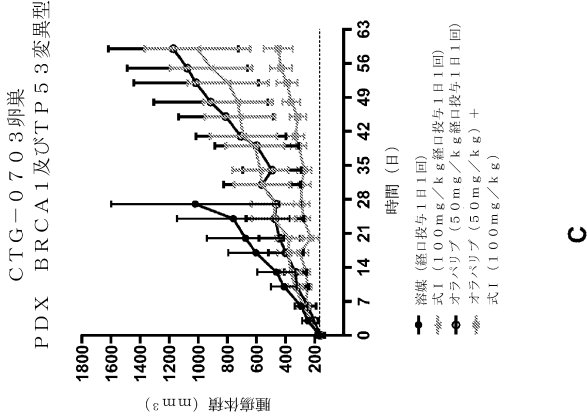
【圖 17-7】



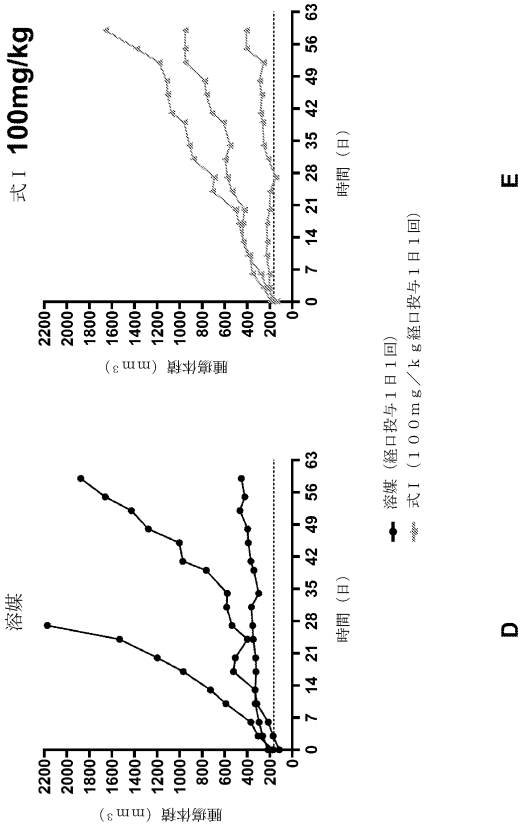
【図 18 - 1】



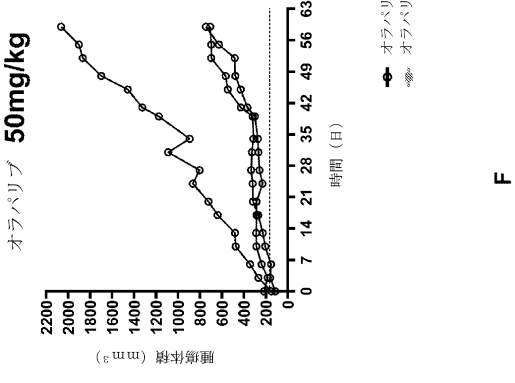
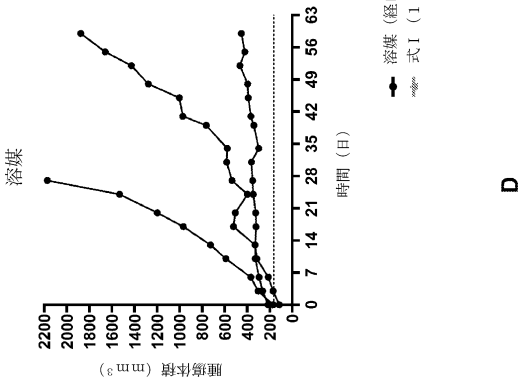
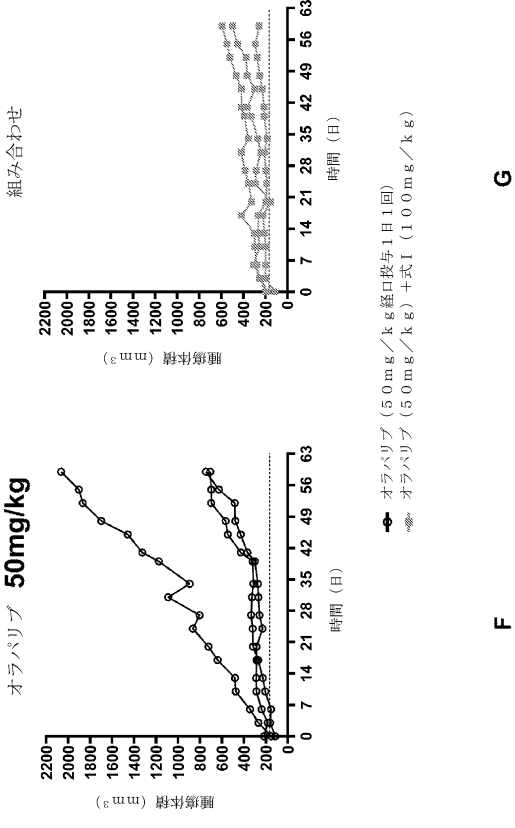
【図 18 - 2】



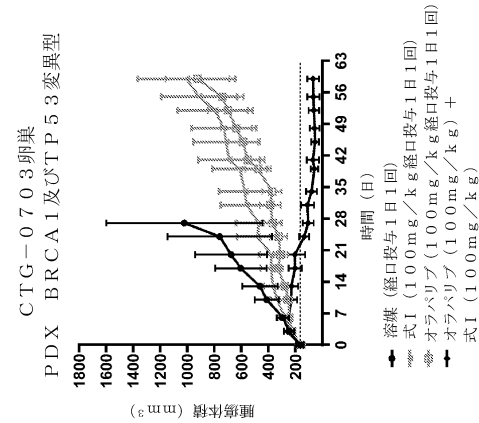
【図 18 - 3】



【図 18 - 4】

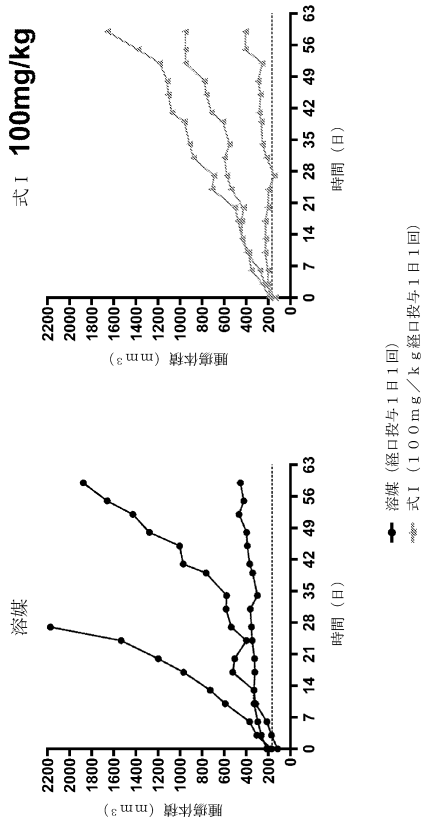


【図 18-5】



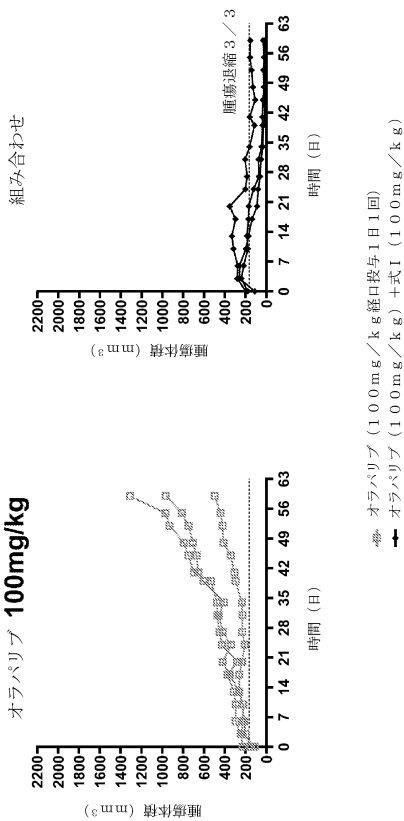
H

【図 18-6】



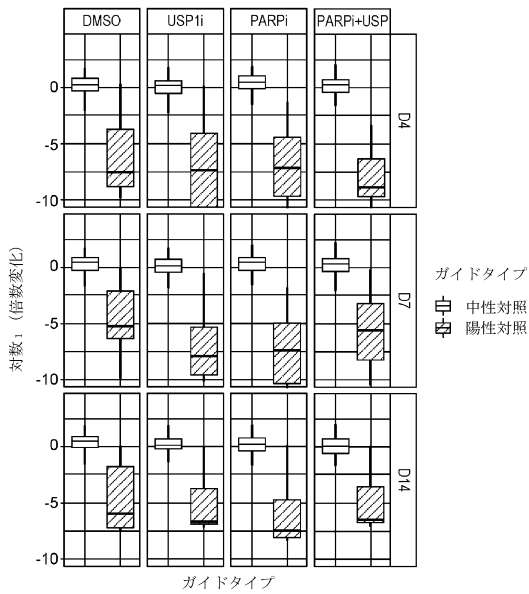
J

【図 18-7】



L

【図 19】



K

10

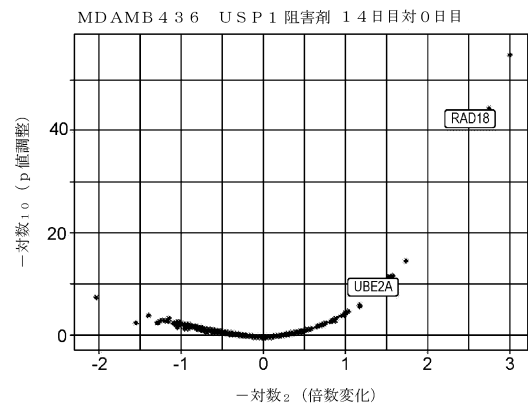
20

30

40

50

【図 20】



10

【配列表】

2023514568000001.app

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2021/017912
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/135; A61K 31/136; A61K 31/40; A61K 31/423 (2021.01) CPC - A61K 31/136; A61K 31/423; A61K 31/472; A61K 31/4725 (2021.02)		
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 — Y	US 2017/0202810 A1 (DANA-FARBER CANCER INSTITUTE INC et al) 20 July 2017 (20.07.2017) entire document	55-57 1-4, 48-54
Y	WO 2018/183349 A1 (TESARO INC) 04 October 2018 (04.10.2018) entire document	1-4
Y	DAS et al., "Blockade of Deubiquitylating Enzyme USP1 Inhibits DNA Repair and Triggers Apoptosis in Multiple Myeloma Cells," Clinical Cancer Research, Vol. 23, Iss. 15, 07 March 2017 (07.03.2017), Pgs. 4280-4289	48-54
A	US 2019/0076427 A1 (KING'S COLLEGE LONDON) 14 March 2019 (14.03.2019) entire document	1-4, 48-57, 69-73, 85-91
A	WO 2018/185615 A1 (THE BOARD OF SUPERVISORS OF LOUISIANA STATE UNIVERSITY AND AGRICULTURAL AND MECHANICAL COLLEGE) 13 September 2018 (13.09.2018) entire document	1-4, 48-57, 69-73, 85-91
P, X	WO 2020/132269 A1 (KSQ THERAPEUTICS INC) 25 June 2020 (25.06.2020) entire document	1-4, 48-57, 69-73, 85-91
☐ 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 19 April 2021		Date of mailing of the international search report MAY 07 2021
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/017912

Box No. I	Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item I.c of the first sheet)
1.	With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing: a. ☒ forming part of the international application as filed: ☒ in the form of an Annex C/ST.25 text file. ☐ on paper or in the form of an image file. b. ☐ furnished together with the international application under PCT Rule 13ter.1(a) for the purposes of international search only in the form of an Annex C/ST.25 text file. c. ☐ furnished subsequent to the international filing date for the purposes of international search only: ☐ in the form of an Annex C/ST.25 text file (Rule 13ter.1(a)). ☐ on paper or in the form of an image file (Rule 13ter.1(b) and Administrative Instructions, Section 713). 2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that forming part of the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished. 3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/017912

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.: 5-47, 58-68, 74-84, 92-118
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	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5025(2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/5025	
A 6 1 K 31/519(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 1 2 Q 1/04 (2006.01)	C 1 2 N 9/99	
C 1 2 Q 1/6886(2018.01)	C 1 2 Q 1/04	
C 1 2 Q 1/68 (2018.01)	C 1 2 Q 1/6886	Z
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 Q 1/68	
G 0 1 N 33/50 (2006.01)	C 1 2 N 15/09	Z
C 1 2 N 9/12 (2006.01)	G 0 1 N 33/50	P
C 1 2 N 9/64 (2006.01)	C 1 2 N 9/12	
	C 1 2 N 9/64	Z

(32)優先日 令和3年2月8日(2021.2.8)

(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,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,T,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ワイリー, アンドリュウ アリステア

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 6 5, ニュートン, テンプル ストリート 1 3 3

(72)発明者 シェンカー, ソロモン マーティン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 7 8, ベルモント, クレセント ロード 3 0

(72)発明者 サリバン, パメラ ジーン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 0 2 6, デダム, クレーン ストリート 1 2 0

(72)発明者 ステグマイヤー, フランク

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 2 0, アクトン, キンズリー ロード 2 0

(72)発明者 カッゾー, アン ルイーズ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 1 8, ボストン, ウォルサム ストリート 6 8, アパートメント 4

(72)発明者 リウ, ハンラン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 4 2 0, レキシントン, イースト ストリート 8 0

(72)発明者 シンケビチウス, カースティン ウォルフ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 7 3, リンカーン, タワー ロード 1 2 4

F ターム (参考) 2G045 AA26 CB02 DA14 DA36

4B050 DD11 GG02

4B063 QA01 QA05 QA19 QQ03 QQ08 QQ53 QQ79 QR48 QR56 QR62
QR72 QR77 QS33 QS34 QS36 QX024C084 AA19 AA20 MA02 NA05 ZB261 ZB262 ZB271 ZB272 ZC201 ZC202
ZC7514C086 AA01 AA02 BC37 BC50 CB05 CB09 CB11 GA07 GA12 MA02
MA04 NA05 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75

【要約の続き】

