

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-516647
(P2025-516647A)

(43)公表日 令和7年5月30日(2025.5.30)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	25/02 (2006.01)	A 6 1 P	25/02	4 C 0 8 6	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	4 C 2 0 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 K	31/13 (2006.01)	A 6 1 K	31/13		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全44頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-566587(P2024-566587)			(71)出願人	518329480
(86)(22)出願日	令和5年5月9日(2023.5.9)				オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・
(85)翻訳文提出日	令和7年1月10日(2025.1.10)				アノニマ
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/062231				スペイン国 2 8 0 1 4 マドリード, カ
(87)国際公開番号	WO2023/217758				レーラ・デ・サン・ヘロニモ 1 5, セ
(87)国際公開日	令和5年11月16日(2023.11.16)				カンド・フロア
(31)優先権主張番号	22382440.0			(74)代理人	100118902
(32)優先日	令和4年5月9日(2022.5.9)				弁理士 山本 修
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)			(74)代理人	100106208
(31)優先権主張番号	22382442.6				弁理士 宮前 徹
(32)優先日	令和4年5月9日(2022.5.9)			(74)代理人	100196508
(33)優先権主張国・地域又は機関	欧州特許庁(EP)				弁理士 松尾 淳一
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ			(74)代理人	100106080
	最終頁に続く				弁理士 山口 晶子
				(72)発明者	サシロット, ナタリア
					最終頁に続く

(54)【発明の名称】 L S D 1 阻害薬を用いる悪性末梢神経鞘腫 (MP N S T) の治療法

(57)【要約】

本発明は、悪性末梢神経鞘腫 (MP N S T) の治療に使用するための L S D 1 阻害薬に関する。本発明は同様に、MP N S T の治療を必要としている対象におけるMP N S T の治療法も提供し、該方法はその対象に治療上有効量の L S D 1 阻害薬を投与することを含む。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療に使用するための LSD 1 阻害薬。

【請求項 2】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療に使用するための、LSD 1 阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項 3】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療を必要としている対象における MPNST の治療法であって、治療上有効量の LSD 1 阻害薬をその対象に投与することを含む方法。

【請求項 4】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療のための LSD 1 阻害薬の使用。

【請求項 5】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療のための医薬組成物の製造のための LSD 1 阻害薬の使用。

【請求項 6】

LSD 1 阻害薬が小分子である、請求項 1 に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 2 に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 に記載の方法、又は請求項 4 もしくは 5 に記載の使用。

【請求項 7】

LSD 1 阻害薬が、イアダテムスタット、プルロテムスタット、ボメテムスタット、セクリテムスタット、1-((4-(メトキシメチル)-4-((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸、3-(シアノメチル)-3-(4-{[(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド、4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロベンゾニトリル、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる、請求項 1 又は 6 に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 2 又は 6 に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6 に記載の方法、又は請求項 4～6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

LSD 1 阻害薬が、イアダテムスタット、プルロテムスタット、ボメテムスタット、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる、請求項 1、6 又は 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 2、6 又は 7 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3、6 又は 7 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～7 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 9】

LSD 1 阻害薬が、イアダテムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 2 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 10】

LSD 1 阻害薬がイアダテムスタットジヒドロクロリドである、請求項 9 に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 9 に記載の使用のための医薬組成物、請求項 9 に記載の方法、又は請求項 9 に記載の使用。

【請求項 11】

LSD 1 阻害薬が、プルロテムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 1 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD 1 阻害薬、請求項 2 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6～8 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～8 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 12】

LSD1阻害薬がブルロデムスタットベシレートである、請求項11に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項11に記載の使用のための医薬組成物、請求項11に記載の方法、又は請求項11に記載の使用。

【請求項13】

LSD1阻害薬が、ボメデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項1又は6～8のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～8のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～8のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～8のいずれか1項に記載の使用。

【請求項14】

LSD1阻害薬がボメデムスタットピストシレートである、請求項13に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項13に記載の使用のための医薬組成物、請求項13に記載の方法、又は請求項13に記載の使用。

10

【請求項15】

MPNSTが、神経線維腫症I型関連MPNST、散発性MPNST、又は放射線誘発性MPNSTである、請求項1又は6～14のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～14のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～14のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～14のいずれか1項に記載の使用。

【請求項16】

LSD1阻害薬又は医薬組成物が神経線維腫症I型を有する対象に投与される、請求項1又は6～14のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～14のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～14のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～14のいずれか1項に記載の使用。

20

【請求項17】

LSD1阻害薬又は医薬組成物が神経線維腫症I型を有していない対象に投与される、請求項1又は6～14のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～14のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～14のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～14のいずれか1項に記載の使用。

【請求項18】

MPNSTがNF1遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化を有する、請求項1又は6～17のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～17のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～17のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～17のいずれか1項に記載の使用。

30

【請求項19】

MPNSTが、CDKN2A、p53、RB1、PTEN、PRC2、EGFR、PDGFR及び／又はc-Metの発現及び／又は活性に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化を有する、請求項1又は6～18のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～18のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～18のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～18のいずれか1項に記載の使用。

40

【請求項20】

MPNSTが転移性MPNSTである、請求項1又は6～19のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～19のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～19のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～19のいずれか1項に記載の使用。

【請求項21】

LSD1阻害薬又は医薬組成物がヒトである対象に投与される、請求項1又は6～20のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～20のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～20のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～20のいずれか1項に記載の使用。

50

【請求項 22】

LSD1 阻害薬又は医薬組成物が経口投与される、請求項 1 又は 6～21 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD1 阻害薬、請求項 2 又は 6～21 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6～21 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～21 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 23】

LSD1 阻害薬又は医薬組成物が一つ又は複数の更なる抗がん剤と併用して及び／又は放射線療法と併用して投与される、請求項 1 又は 6～22 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD1 阻害薬、請求項 2 又は 6～22 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6～22 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～22 のいずれか 1 項に記載の使用。

10

【請求項 24】

同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に LSD1 阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤とを含む、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療に使用するための製造物品。

【請求項 25】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）の治療を必要としている対象における MPNST の治療法であって、同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に LSD1 阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤とを含む治療上有効量の製造物品をその対象に投与することを含む方法。

【請求項 26】

— LSD1 阻害薬が請求項 6～14 のいずれか 1 項に定義の通りであり；及び／又は
— MPNST が請求項 15 又は 18～20 のいずれか 1 項に定義の通りであり；及び／又は

20

— 製造物品が投与される対象が請求項 16、17 又は 21 のいずれか 1 項に定義の通りであり；及び／又は

— 製造物品が経口投与される、

請求項 24 に記載の使用のための製造物品、又は請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

一つ又は複数の更なる抗がん剤が MEK 阻害薬を含む、請求項 24 又は 26 に記載の使用のための製造物品、又は請求項 25 もしくは 26 に記載の方法。

【請求項 28】

LSD1 阻害薬又は医薬組成物が MEK 阻害薬と併用投与される、請求項 1 又は 6～23 のいずれか 1 項に記載の使用のための LSD1 阻害薬、請求項 2 又は 6～23 のいずれか 1 項に記載の使用のための医薬組成物、請求項 3 又は 6～23 のいずれか 1 項に記載の方法、又は請求項 4～23 のいずれか 1 項に記載の使用。

30

【請求項 29】

MEK 阻害薬が、セルメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、ビニメチニブ、ミルダメチニブ、ピマセルチブ、レファメチニブ、ザブノメチニブ、アプトメチニブ、HL-085、FCN-159、TAK-733、及びそれらの薬学的に許容可能な塩から選ばれる、請求項 28 に記載の使用のための LSD1 阻害薬、請求項 28 に記載の使用のための医薬組成物、請求項 27 に記載の使用のための製造物品、請求項 27 又は 28 に記載の方法、又は請求項 28 に記載の使用。

40

【請求項 30】

MEK 阻害薬がセルメチニブ又はその薬学的に許容可能な塩であり、LSD1 阻害薬がイアダテムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項 28 に記載の使用のための LSD1 阻害薬、請求項 28 に記載の使用のための医薬組成物、請求項 27 に記載の使用のための製造物品、請求項 27 又は 28 に記載の方法、又は請求項 28 に記載の使用。

【請求項 31】

一つ又は複数の更なる抗がん剤が PI3K 阻害薬を含む、請求項 24 又は 26 に記載の使用のための製造物品、又は請求項 25 もしくは 26 に記載の方法。

【請求項 32】

50

LSD1阻害薬又は医薬組成物がPI3K阻害薬と併用投与される、請求項1又は6～23のいずれか1項に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項2又は6～23のいずれか1項に記載の使用のための医薬組成物、請求項3又は6～23のいずれか1項に記載の方法、又は請求項4～23のいずれか1項に記載の使用。

【請求項33】

PI3K阻害薬が、コパンリシブ、アルペリシブ、イデラリシブ、デュベリシブ、ウムブラリシブ、ブパルリシブ、ザンデリシブ、リンベルリシブ、パルサクリシブ、レニオリシブ、パキサリシブ、イナボリシブ、セラベリシブ、ピクチリシブ、タセリシブ、テナリシブ、エガネリシブ、GSK2636771、MEN1611、AMG-319、及びそれらの薬学的に許容可能な塩から選ばれる、請求項32に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項32に記載の使用のための医薬組成物、請求項31に記載の使用のための製造物品、請求項31又は32に記載の方法、又は請求項32に記載の使用。

10

【請求項34】

PI3K阻害薬がコパンリシブ又はその薬学的に許容可能な塩であり、LSD1阻害薬がイアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である、請求項32に記載の使用のためのLSD1阻害薬、請求項32に記載の使用のための医薬組成物、請求項31に記載の使用のための製造物品、請求項31又は32に記載の方法、又は請求項32に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

本発明は、悪性末梢神経鞘腫(MPNST)治療の分野に関する。特に、本発明は、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬を提供する。本発明は同様に、MPNSTの治療を必要としている対象におけるMPNSTの治療法も提供し、該方法はその対象に治療上有効量のLSD1阻害薬を投与することを含む。

【背景技術】

【0002】

がんは世界中で主要な死亡原因の一つである。がんの臨床管理法はここ数十年で一変した。従来、がんはDNAや基本的細胞周期機構を妨害することによって細胞増殖を非特異的(無差別)に制限する化学療法薬(選択性の低い“ダーティー”ドラッグ)でしか治療できなかった。今日では、その代わりに、身体その他の細胞をほとんど傷つけずにがん細胞の増殖を遮断する新たな個別化された高精度医療(プレジジョン・メディシン)のアプローチが考案されている。このアプローチの利点は、標的療法の方が正常細胞に対して害が少ないことである。

30

【0003】

エピジェネティクスはがんプレジジョン医療の新興分野の一つで、第一世代の薬物がFDAの認可にこぎつけ、さらに多くの薬物が臨床試験進行中である。リジンは特異的脱メチル化酵素1(LSD1又はKDM1A)は、ヒストンH3テールの二つの異なる残基、すなわちリジン4(H3K4)とリジン9(H3K9)の脱メチル化によって遺伝子発現を調節するエピジェネティック酵素で、相反する作用をもたらす。H3K4の脱メチル化は転写抑制に関連するが、H3K9の脱メチル化は転写活性化に関連する。さらに、LSD1は、NurD及びCoRestなどの遺伝子抑制に関与しているエンハンサープロモーター接触を制御する多くのタンパク質複合体の一部である。LSD1は、白血病や小細胞肺癌(SCLC)などのがんに主要な役割を演じることが示されており、LSD1阻害薬の開発に多大な努力が投じられている。イアダデムスタット(iadademstat)、ボメデムスタット(bomedemstat)及びプルロデムスタット(pulrodemstat)などの触媒活性部位を標的とする阻害薬が開発されている。これらの化合物はLSD1の活性部位に深く結合し、タンパク質基質(例えばヒストンH3テール)と非基質タンパク質インタラクター(例えばSNAGドメイン転写因子)の両方へのアクセスを遮断することによってLSD1の触媒活性と足場相互作用(scaffolding interactions)の両方を阻害する。

40

50

LSD1阻害薬は、特定の腫瘍タイプに非常に強力な抗増殖活性を有すると報告されており、現在、急性骨髄性白血病（AML）及びSCLCなどのがんの治療薬として臨床試験中である。

【0004】

悪性末梢神経鞘腫（MPNST）は非常に攻撃的な組織肉腫であり、少なくとも三つの異なる背景で発生しうる。MPNST症例の約40～50%は神経線維腫症Ⅰ型の患者に発生し、NF1遺伝子の変異によって引き起こされる常染色体顕性遺伝症候群である。患者は、学習障害、筋骨格障害の素因を持ち、小さな良性腫瘍（神経線維腫）を発症する傾向もある。しかしながら、NF1遺伝子の変異だけでは、神経線維腫症Ⅰ型の患者にMPNSTを引き起こすのに十分でなく、NF1以外の腫瘍抑制遺伝子（例えば、CDKN2A、p53、又はPTEN）の機能喪失型突然変異及び／又はがん遺伝子（例えば、EGFR又はc-Met）の変異又はコピー数変動などの一連の更なる変異イベントが蓄積される必要がある。さらに、多くの場合、ポリコム抑制複合体2（PRC2）活性の喪失もある。この多タンパク質複合体は、ほかのプロセスの中でも特に、通常転写抑制に関連する既知のエピジェネティック翻訳後修飾であるヒストンH3リジン27（H3K27）のメチル化に関与している。MPNSTの約40%は散発性で、遺伝的原因は知られていない。残りの約10%は以前の放射線療法の結果発生する。一般的にMPNSTは攻撃的な臨床経過をたどり、再燃率50%、全体的な平均5年生存率はわずか20～40%である。進行した疾患は肺及び骨転移をもたらすことが多い。現在、MPNSTの治療用として特に認可された薬物はない。様々な薬物がMPNSTの臨床試験で試験されているが、これらの薬物は期待はずれの応答率しか示しておらず、せいぜいわずかなMPNST患者が安定した病状を達成しているに過ぎない（例えば、Martin Eら, Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 138:223-32, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.04.007参照）。そこで、MPNSTの新規でより効果的な治療法を求める満たされていない大きな医療ニーズがある。本発明はこのニーズ及びその他のニーズに対処するものである。

10

20

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【非特許文献1】Martin Eら, Crit Rev Oncol Hematol, 2019, 138:223-32, doi:10.1016/j.critrevonc.2019.04.007

30

【発明の概要】

【0006】

本発明は、イアダテムスタット、ボメテムスタット及びプルロテムスタットなどのLSD1阻害薬が、以下の実施例1にも記載の通り、MPNSTの治療に有益に効果的であるという驚くべき発見に基づいている。これは、特にMPNSTが非常に攻撃的で治療がとてつもなく困難な悪性腫瘍であるため、完全に予期せぬことであった。従って、本発明は、MPNSTの治療のための新規で改良された治療的アプローチを提供する。

40

【0007】

従って、本発明は、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬に関する。

本発明はまた、MPNSTの治療に使用するための、LSD1阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。

【0008】

本発明は同様に、MPNSTの治療を必要としている対象におけるMPNSTの治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療有効量の医薬組成物）をその対象に投与することを含む。

【0009】

さらに、本発明は、MPNSTの治療のためのLSD1阻害薬の使用にも関する。

50

本発明はさらに、MPNSTの治療のための医薬（又は医薬組成物）の製造のためのLSD1阻害薬の使用にも関する。

【図面の簡単な説明】

【0010】

【図1】図1は、9×9マトリックスアッセイのデザインを示す。1：2希釈のイアダデムスタットを上から下に濃度を増加させながら添加し、1：2希釈の第二併用薬剤を左から右に濃度を増加させながら添加した。灰色が濃いほど各薬剤の濃度は高い。プレートの対角線に対応するウェル（水平線）は固定EC₅₀比を示す。予想EC₅₀値に対応する濃度は薬剤ごとにプレート上の水平及び垂直方向中央に配置された。

【図2】図2は、5×5マトリックスアッセイのデザインを示す。1：5希釈のイアダデムスタットを上から下に濃度を増加させながら添加し、1：5希釈の第二併用薬剤を左から右に濃度を増加させながら添加した。灰色が濃いほど各薬剤の濃度は高い。プレートの対角線に対応するウェル（水平線）は固定EC₅₀比を示す。予想EC₅₀値に対応する濃度は薬剤ごとにプレート上の水平及び垂直方向中央に配置された。

10

【発明を実施するための形態】

【0011】

上で説明したように、本発明は、以下及び実施例の項でさらに詳述する通り、MPNSTの治療にLSD1阻害薬が有益に効果的であるという驚くべき発見に基づいている。特に、実施例1で試験した12の異なるMPNST細胞株の広範なパネルは、神経線維腫症I型関連MPNSTと散発性MPNST細胞株の両方を含み、NF1のヘテロ接合性、倍数性、及びCDKN2AとPRC2の変異状態に関して大きなゲノム不均一性（ばらつき）を特徴としているため、臨床診療で遭遇するMPNSTの様々なサブタイプの代表である。例示的LSD1阻害薬のイアダデムスタットは、非常に多様な範囲のMPNST細胞株において極めて有効であり、従ってMPNSTの治療に特によく適していることが分かった。異なる化学骨格(chemical scaffolds)を持ち、LSD1の可逆的及び非可逆的阻害薬の両方を含む更なるLSD1阻害薬も、実施例1にも記載されているように、同様にMPNSTの治療に有効であることが確認された。

20

【0012】

そこで、本発明は、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬に関する。本発明はまた、MPNSTの治療に使用するための、LSD1阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。本発明は同様に、MPNSTの治療を必要としている対象におけるMPNSTの治療法も提供し、該方法は、治療上有効量のLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬と任意に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療有効量の医薬組成物）をその対象に投与することを含む。さらに、本発明は、MPNSTの治療のためのLSD1阻害薬の使用にも関する。本発明はさらに、MPNST治療のための医薬（又は医薬組成物）の製造のためのLSD1阻害薬の使用にも関する。

30

【0013】

本発明に従って、“LSD1阻害薬”は、LSD1の遺伝子発現、活性又は機能を削減、低下、遮断又は阻害する化合物を指す。その例は、“LSD1阻害薬”という見出しの下、以下に提供する。好適なLSD1阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）、プルロデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばプルロデムスタットベシレート）、及びボメデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばボメデムスタットビストシレート）のそれぞれを含む。特に好適なLSD1阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）である。

40

【0014】

LSD1阻害薬（例えば、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩）は好ましくは経口投与される。経口投与、特に経口摂取を通じて投与できる例示的製剤は、以下でさらに詳細に説明する。

50

【0015】

本発明に従って治療される対象は、ヒト又は動物（例えばヒト以外の哺乳動物）であり得、好ましくはヒトである。

本発明に従って治療されるMPNSTは、例えば、神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、散発性MPNST、又は放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0016】

上で説明したように、MPNSTは、遺伝性疾患である神経線維腫症Ⅰ型を有する対象にしばしば発生する。従って、一部の態様において、本発明に従って治療されるMPNSTは、神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST（又は神経線維腫症Ⅰ型に関連するMPNST）である。従って、一部の態様において、本発明は、神経線維腫症Ⅰ型を有する対象におけるMPNSTの治療に関する。本発明はまた、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬を含む医薬組成物）にも関し、前記LSD1阻害薬（又はその医薬組成物）は、神経線維腫症Ⅰ型を有する対象に投与される。

10

【0017】

一部の態様において、本発明に従って治療されるMPNSTは、神経線維腫症Ⅰ型関連でないMPNST（又は神経線維腫症Ⅰ型に関連していないMPNST）、特に散発性MPNST又は放射線誘発性MPNSTである。従って、本発明は特定の、神経線維腫症Ⅰ型に罹患していない対象におけるMPNSTの治療に関する。本発明はまた、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬を含む医薬組成物）にも関し、前記LSD1阻害薬（又はその医薬組成物）は、神経線維腫症Ⅰ型に罹患していない対象に投与される。一部の態様において、治療されるMPNSTは散発性MPNSTである。一部の態様において、治療されるMPNSTは放射線誘発性MPNSTである（例えば、Yamanaka Rら, World Neurosurg, 2017, 105: 961-970. e8, doi: 10.1016/j.wneu.2017.06.010参照）。

20

【0018】

本発明に従って治療されるMPNSTは、さらに、NF1遺伝子に影響する一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にNF1遺伝子に一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）であってもよい。従って、治療されるMPNSTは、NF1遺伝子に一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば、一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化）を有する神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、NF1遺伝子に一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば、一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化）を有する散発性MPNST、又はNF1遺伝子に一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えば、一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化）を有する放射線誘発性MPNSTでありうる。NF1遺伝子におけるそのような不活化突然変異又は不活化遺伝子変化は、特に機能喪失型突然変異を含み、そのタンパク質産物ニューロフィブロミンの発現及び／又は安定性及び／又は活性の低下又は欠如をもたらす。さらに、そのような突然変異又は遺伝子変化はNF1遺伝子の一方又は両方の対立遺伝子に影響を及ぼしうる。

30

【0019】

ヒトでは、NF1遺伝子は、染色体17q11.2上に位置し、ニューロフィブロミンと呼ばれるタンパク質産物をコードしている。ヒトニューロフィブロミンのアイソフォーム2のカノニカル（標準的）アミノ酸配列は2839残基長であり（例えば、Uniprot identifier P21359-1; <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359.fasta>参照）、及びアイソフォーム1のそれは2818残基長である（例えば、Uniprot identifier P21359-2; <https://www.uniprot.org/uniprot/P21359-2.fasta>参照）。これら二つのアイソフォームが最も生物学的に関連すると考えられている。アイソフォーム2は、ほとんどのヒト組織に見出されるが、中枢神経系のニューロンには存在しない。NF1遺伝子は、その約60のエクソンの様々な

40

50

組合せによって、他の選択的スプライシングアイソフォームを生成できる。NF1遺伝子の3000を超える生殖細胞系列変異がHuman Gene Mutation Database (HGMD; <http://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>)に報告され、1000を超える体細胞系列変異がThe Cancer Genome Atlas (TCGA; <https://www.cancer.gov/about-nci/organization/ccg/research/structural-genomics/tcga>)に報告されている。Scheer Mら, Int J Mol Sci, 2021, 23(1):352, doi:10.3390/ijms23010352も参照。特徴付けされた突然変異の多くは機能喪失型で、つまり最終的にタンパク質産物の機能に悪影響を及ぼすことを意味する。遺伝子レベルでは、ナンセンス、ミスセンス、フレームシフト、インデル（挿入又は欠失）、微小欠失、逆位、スプライス部位バリエーション、全転座、及び複雑な再配列を含むあらゆる種類の突然変異が報告されている。しかしながら、NF1遺伝子内には局所的な突然変異クラスタリング(mutational clustering)の明確なパターンはない。NF1遺伝子における突然変異又は遺伝子変化を特定するために、突然変異検出パイプラインを適用して、NF1突然変異体を実際に特徴付けすることが勧められる。そこでは、次世代シーケンシング(NGS)リードにおいて一塩基バリエーション(SNV)、インデル又は転座を検出するために具体的に微調整された一連の異なるアルゴリズムが使用される。NF1遺伝子における突然変異又は遺伝子変化の存在は、対象から得られたサンプル、例えば生検サンプルで評価できる。ニューロフィブロミンのドメイン構造は複雑で、N末端からC末端に向かって、(1)とりわけシステイン及びセリン豊富ドメイン/GTPアーゼ活性化ドメイン(CSRD)及びチューブリン結合ドメイン(TBD)を含むN-ヒートドメイン；(2)活性型Ras-GTPから不活性型Ras-GDPへの加水分解を促進するGTPアーゼ活性化ドメイン(GAP)関連ドメイン(GRD)；(3)Sec14相同セグメント；(4)Pleckstrin相同(PH)様ドメイン；及び(5)ヒート様リピートドメイン(HLR)及びC末端ドメイン(CTD)(Syndecan結合ドメイン(SBD)が見出される)を含むCヒートドメインを含む。さらに、Sec14、PH様、及びHLRドメインは、いわゆるロイシン豊富ドメイン(LRD)の一部を形成する。二量体化部位は、N-ヒートドメイン(遠位N末端及びTBD)内、特にC-ヒートドメイン内に散在して見出されている。原則的に、本発明に従って治療されるMPNSTは、NF1遺伝子産物のニューロフィブロミンの上記ドメイン又はセグメントのいずれか一つ(又は幾つか)について、NF1遺伝子配列に一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化(特に一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化)を有する。従って、例えば、MPNSTは、NF1のGTPアーゼ活性化ドメイン(GAD)関連ドメイン(GRD)に位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有するMPNSTでありうる。一部の態様において、MPNSTは、NF1のシステイン及びセリン豊富ドメイン/GTPアーゼ活性化ドメイン(CSRD)に位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。一部の態様において、MPNSTは、NF1のロイシン豊富ドメイン(LRD)に位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。一部の態様において、MPNSTは、NF1の少なくとも一つの二量体化インターフェースに位置する一つ又は複数の不活化突然変異を有する。

10

20

30

40

【0020】

本発明に従って治療されるMPNSTは、NF1遺伝子に影響を及ぼす突然変異又は遺伝子変化のないMPNST、特に野生型NF1遺伝子を有するMPNSTでもよい。従って、治療されるMPNSTは、例えば、野生型NF1遺伝子を有する散发性MPNST、又は野生型NF1遺伝子を有する放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0021】

さらに、本発明に従って治療されるMPNSTは、CDKN2A、p53、RB1、PTEN及び/又はPRC2の発現及び/又は活性に影響を及ぼす(特に低下又は抑制する)一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化(特に、CDKN2A、p53、RB1、PTEN及び/又はPRC2遺伝子に一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化)

50

及び／又はEGFR、PDGFRA及び／又はc-Metの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に活性化又は増強する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化（例えばコピー数の変動も含む）（特に、EGFR、PDGFRA及び／又はc-Met遺伝子に一つ又は複数の活性化突然変異又は活性化遺伝子変化）を有するMPNST（例えば、神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、散発性MPNST、又は放射線誘発性MPNSTなどの前記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でありうる。

【0022】

従って、特に、治療されるMPNSTは、CDKN2Aの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に低下又は抑制する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にCDKN2Aの一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、散発性MPNST、又は放射線誘発性MPNSTなどの前記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でありうる。従って、治療されるMPNSTは、CDKN2Aの不活化に関連するMPNST、例えばCDKN2Aの不活化に関連する神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、CDKN2Aの不活化に関連する散発性MPNST、又はCDKN2Aの不活化に関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。そのようなCDKN2Aの不活化（特にCDKN2Aの2対立遺伝子の不活化）は、例えば、CDKN2Aの一つ又は複数の点突然変異、逆位、欠失又は転座によるものでありうる（例えば、Magallon-Lorenz Mら, Hum Genet 2021 140 (8) : 1241-52, doi: 10.1007/s00439-021-02296-x 参照）。

【0023】

治療されるMPNSTは、p53の発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に低下又は抑制する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にp53の一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、p53の不活化に関連するMPNST、例えばp53の不活化に関連する神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、p53の不活化に関連する散発性MPNST、又はp53の不活化に関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0024】

治療されるMPNSTは、RB1の発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に低下又は抑制する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にRB1の一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、RB1の不活化に関連するMPNST、例えばRB1の不活化に関連する神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、RB1の不活化に関連する散発性MPNST、又はRB1の不活化に関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0025】

治療されるMPNSTは、PTENの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に低下又は抑制する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にPTENの一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、PTENの不活化に関連するMPNST、例えばPTENの不活化に関連する神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、PTENの不活化に関連する散発性MPNST、又はPTENの不活化に関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0026】

治療されるMPNSTは、PRC2の発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に低下又は抑制する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にPRC2の一つ又は複数の不活化突然変異又は不活化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、PRC2の不活化に関連するMPNST、例えばPRC2の不活化に関連する神経線維腫症Ⅰ型関連

MPNST、PRC2の不活化に関連する散発性MPNST、又はPRC2の不活化に関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。PRC2のそのような不活化は、例えば、一つ又は複数のPRC2コア成分遺伝子、例えば、EZH2、EED及び／又はSUZ12における一つ又は複数の突然変異によるものでありうる。

【0027】

治療されるMPNSTは、EGFRの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に活性化又は増強する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にEGFRの一つ又は複数の活性化突然変異又は活性化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、EGFRの活性化又はアップレギュレーションに関連するMPNST、例えばEGFRの活性化／アップレギュレーションに関連する神経線維腫症I型関連MPNST、EGFRの活性化／アップレギュレーションに関連する散発性MPNST、又はEGFRの活性化／アップレギュレーションに関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

10

【0028】

治療されるMPNSTは、PDGFRAの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に活性化又は増強する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にPDGFRAの一つ又は複数の活性化突然変異又は活性化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、PDGFRAの活性化又はアップレギュレーションに関連するMPNST、例えばPDGFRAの活性化／アップレギュレーションに関連する神経線維腫症I型関連MPNST、PDGFRAの活性化／アップレギュレーションに関連する散発性MPNST、又はPDGFRAの活性化／アップレギュレーションに関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

20

【0029】

治療されるMPNSTは、c-Metの発現及び／又は活性に影響を及ぼす（特に活性化又は増強する）一つ又は複数の突然変異又は遺伝子変化、特にc-Metの一つ又は複数の活性化突然変異又は活性化遺伝子変化を有するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。従って、治療されるMPNSTは、c-Metの活性化又はアップレギュレーションに関連するMPNST、例えばc-Metの活性化／アップレギュレーションに関連する神経線維腫症I型関連MPNST、c-Metの活性化／アップレギュレーションに関連する散発性MPNST、又はc-Metの活性化／アップレギュレーションに関連する放射線誘発性MPNSTでありうる。

30

【0030】

治療されるMPNSTは、さらに、8番染色体増加(chromosome 8 gain)と関連するMPNST（例えば、神経線維腫症I型関連MPNST、散発性MPNST、又は放射線誘発性MPNSTなど、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい（例えば、Dehner Cら、JCI Insight, 2021, 6(6): e146351, doi: 10.1172/jci.insight.146351 参照）。

【0031】

治療されるMPNSTは、一つ又は複数のSNAGドメイン転写因子、例えば、Snail1 (Snail)、Snail2 (Slug)、Snail3 (Smuc)、Scratch1、Scratch2、Gfi-1、Gfi-1B、Insm1、Insm2、Ovol-1 (Ovol-like 1)、Ovol-2、及び／又はOvol-3を過剰発現しているMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。

40

【0032】

さらに、治療されるMPNSTは、異数性（一つ又は複数の染色体が、3以上のコピー数及び／又は奇数のコピー数で存在する）と関連するMPNST（例えば、上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つを含む）でもよい。

【0033】

50

治療されるMPNST（上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つも含む）は、さらに転移性MPNSTでもよい。従って、治療されるMPNSTは、転移を形成している、すなわち対象の身体の一つ又は複数の他の部分（例えば肺及び／又は骨など）に広がっている原発性MPNSTでありうる。特に、MPNSTは、例えば、転移性の神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、転移性の散発性MPNST、又は転移性の放射線誘発性MPNSTでありうる。

【0034】

治療されるMPNST（上記特定タイプのMPNSTのいずれか一つも含む）は、再発性又は難治性MPNSTでもよい。特に、MPNSTは、例えば、再発性又は難治性の神経線維腫症Ⅰ型関連MPNST、再発性又は難治性の散発性MPNST、あるいは再発性又は難治性の放射線誘発性MPNSTでありうる。

10

【0035】

MPNSTの治療におけるLSD1阻害薬の治療効果はさらに、追加のインビトロ又はインビボ実験ならびにヒトにおける臨床試験で確認でき、これらは薬物開発分野の当業者であれば容易にセットアップできる。

【0036】

LSD1阻害薬

本明細書において“LSD1阻害薬”は、LSD1の遺伝子発現、活性又は機能を削減、低下、遮断又は阻害する化合物／物質を意味する。LSD1の阻害薬として作用する化合物は当該技術分野において公知である。LSD1阻害薬として作用する任意の分子は原則的に本発明の状況において使用できる。好ましくは、LSD1阻害薬は小分子である。さらに、LSD1阻害薬は非可逆的LSD1阻害薬又は可逆的LSD1阻害薬でありうる。以下の実施例1にも示されているように、非可逆的及び可逆的LSD1阻害薬のどちらも本発明によるMPNSTの治療に使用できる。典型的な非可逆的LSD1阻害薬は、イアダテムスタット及びボメテムスタットのようなシクロプロピルアミン系化合物などで、LSD1阻害薬のうち、これらが実施例1で使用されている。可逆的LSD1阻害薬の代表例は、化合物ブルロテムスタットで、これも実施例1で使用されている。好ましくは、LSD1阻害薬は選択的LSD1阻害薬で、本明細書において“選択的LSD1阻害薬”とは、他のFAD依存性モノアミンオキシダーゼ、特にMAO-A及びMAO-Bより、LSD1に対して少なくとも10倍（好ましくは少なくとも100倍）の選択性を示すLSD1阻害薬を意味する（これは、例えば、LSD1、MAO-A及びMAO-BのIC₅₀値を決定することによって評価できる）。

20

30

【0037】

小分子LSD1阻害薬の例示的リストを以下の表に提供する。

【0038】

40

50

【表 A】

化学名	一般名/コード	医薬品 国際一般名称 (INN)
(トランス)-N1-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン	ORY-1001	イアダデムスタット
4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキシ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリル	CC-90011	ブルロデムスタット
N-[(2S)-5-[[[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ]-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-オキソペンタン-2-イル]-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンズアミド	IMG-7289	ボメデムスタット
(E)-N'-1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エチリデン)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)ベンゾヒドラジド	SP-2577	セクリデムスタット
1-((4-(メキシメチル)-4-(((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸		
3-(シアノメチル)-3-(4-[[[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド		
5-(((1R,2S)-2-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)シクロプロピル)アミノ)メチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-アミン	ORY-2001	バフィデムスタット
N-((トランス)-2-フェニルシクロプロピル)ピペリジン-4-アミン	OG-668, 別名 SK-LSD1	
N-[4-[(トランス)-2-[(シクロプロピルメチル)アミノ]シクロプロピル]フェニル]-1-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド	T-3775440	
1-モルホリノ-3-(4-(((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)アミノ)ピペリジン-1-イル)プロパン-1-オン	MRTX1519	
4-[[4-[[[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ]メチル]-1-ピペリジニル]メチル]-安息香酸	GSK2879552	
4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロベンゾニトリル		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-フェニルブタ-1-エン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)エタノール		
2-(6-(((1R,2S)-2-((E)-1-フェニルブタ-1-エン-2-イル)シクロプロピル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)プロパン-1,3-ジオール		
4-[5-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロベンゾニトリル	TAS1440	

【0039】

本発明に従って使用される LSD1 阻害薬は、従って、例えば、上の表に掲載されている具体的化合物のいずれか一つ、又はこれらの化合物のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。

【0040】

一部の態様において、LSD1 阻害薬は、例えば、WO2010/043721、WO2010/084160、WO2010/143582、WO2011/035941、WO2011/042217、WO2011/131576、WO2011/131697、WO2012/013727、WO2012/013728、WO2012/045

10

20

30

40

50

883、WO2012/135113、WO2013/022047、EP274325
6A1、WO2013/025805、WO2013/057320、WO2013/0
57322、WO2014/058071、EP2907802A1、WO2014/0
84298、EP2927212A1、WO2014/086790、WO2014/1
64867、WO2014/194280、WO2014/205213、WO2015
/021128、WO2015/031564、WO2015/089192、WO20
15/120281、WO2015/123408、WO2015/123424、WO
2015/123437、WO2015/123465、WO2015/134973、
WO2015/168466、WO2015/181380、WO2015/20084
3、WO2016/003917、WO2016/004105、WO2016/007
722、WO2016/007727、WO2016/007731、WO2016/0
07736、WO2016/034946、WO2016/037005、WO2016
/123387、WO2016/130952、WO2016/161282、WO20
16/172496、WO2016/177656、WO2017/004519、WO
2017/027678、WO2017/079476、WO2017/079670、
WO2017/090756、EP3381896A1、WO2017/109061、
WO2017/116558、WO2017/149463、WO2017/15732
2、EP3431471A1、WO2017/184934、WO2017/19521
6、WO2017/198780、WO2017/215464、EP3486244A
1、WO2018/081342、WO2018/081343、WO2018/137
644、EP3575285A1、WO2018/213211、WO2018/216
800、EP3632897A1、WO2018/226053、WO2018/234
978、WO2019/009412、WO2019/034774、WO2019/0
54766、WO2019/217972、WO2019/222069、WO2020
/015745、EP3825309A1、WO2020/047198、WO2020
/052647、WO2020/052649、EP3851440A1、WO2020
/138398、WO2020/159285、EP3907225A1、WO2021
/058024、WO2021/095835、WO2021/175079、WO20
22/072811、WO2022/171044、WO2022/188709、WO
2022/240886、WO2022/267495、WO2023/069884、
WO2023/284651、US2017-0283397、US2022-0064
126、CN103054869、CN103319466、CN104119280、
CN105541806、CN105924362、CN105985265、CN10
6045862、CN106045881、CN106432248、CN106478
639、CN106831489、CN106928235、CN107033148
CN107174584、CN107176927、CN107459476、CN10
7474011、CN107501169、CN107936022、CN108530
302、CN109265462、CN109293664、CN109535019、
CN110204551、CN110478352、CN111072610、CN11
1454252、CN112110936、CN112409310、CN112920
130、CN113087712、CN113105479、CN113264903、
CN113582906、CN113599380、CN114502561、CN11
4805205、CN114805261、KR20190040763、又はKR20
190040783に開示されている化合物のいずれか一つを含む、当該技術分野で公知
のLSD1阻害薬である。上記文書のそれぞれは引用によってその全文を本明細書に援用
する（特に、これらの各文書の実施例の部に記載されている化合物を含む）。従って、L
SD1阻害薬は、例えば、上述の文書のいずれか一つ（例えば、これらの文書のいずれか
一つの実施例の項を含む）に開示されている化合物でよく、前記化合物は、非塩形又は薬
学的に許容可能な塩の形態で利用できる。

【0041】

10

20

30

40

50

一部の態様において、LSD1阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット(seclidemstat)、1-((4-(メトキシメチル)-4-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸、3-(シアノメチル)-3-(4-{[(1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミド、バフィデムスタット(vafidemstat)、4-[5-[[(3S)-3-アミノピロリジン-1-カルボニル]-2-[2-フルオロ-4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)フェニル]フェニル]-2-フルオロベンゾニトリル、及びその薬学的に許容可能な塩(すなわち、前述の化合物のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩)からなる群から選ばれる。

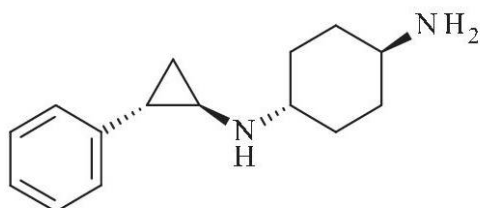
10

【0042】

イアダデムスタットは、選択的及び非可逆的LSD1阻害薬である。イアダデムスタットは、式：

【0043】

【化1】



20

【0044】

[CAS登録番号1431304-21-0]の化合物のINN(医薬品国際一般名称)で、ORY-1001又は(トランス)-N1-((1R,2S)-2-フェニルシクロプロピル)シクロヘキサン-1,4-ジアミンとしても知られる。イアダデムスタットは、例えばWO2013/057322の実施例5に記載されている。ヒドロクロリド塩を含むイアダデムスタットの薬学的に許容可能な塩(特にイアダデムスタットジヒドロクロリド)もWO2013/057322に記載されている。

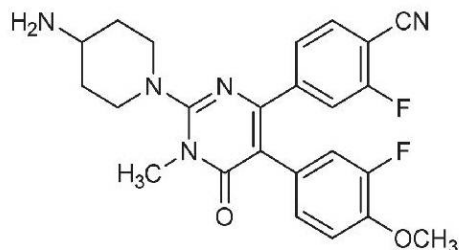
30

【0045】

プルロデムスタットは、式：

【0046】

【化2】



40

【0047】

[CAS登録番号1821307-10-1]の可逆的LSD1阻害薬で、CC-90011としても知られ、化学名4-[2-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-1-メチル-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリミジン-4-イル]-2-フルオロベンゾニトリルを有する。プルロデムスタットは、例

50

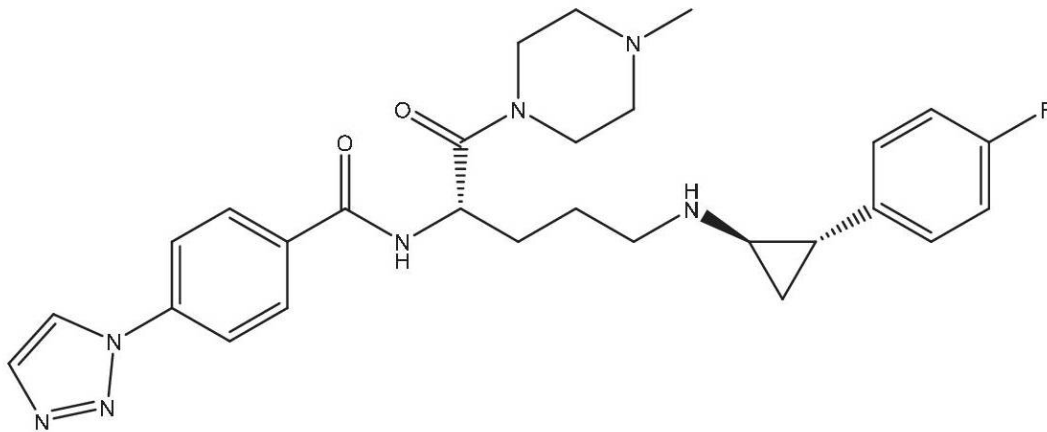
例えばWO2015/168466及びWO2017/79670に記載されている。ベシレート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。

【0048】

ボメデムスタットは、式：

【0049】

【化3】



10

20

【0050】

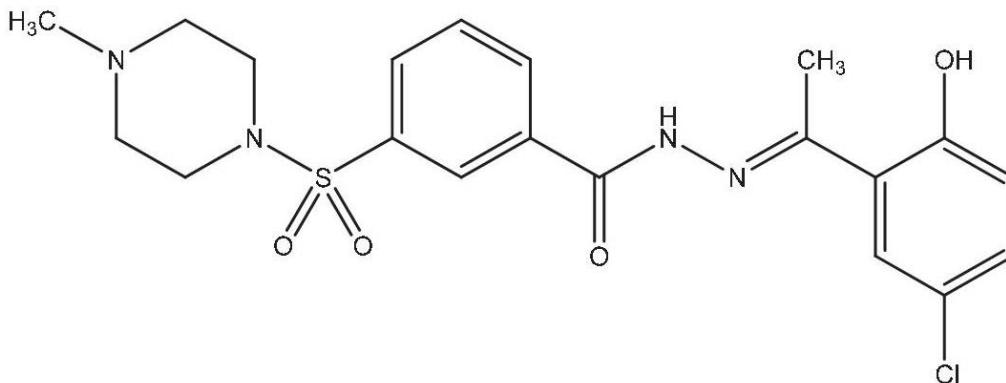
【CAS登録番号1990504-34-1】の非可逆的LSD1阻害薬で、IMG-7289としても知られ、化学名N-[(2S)-5-{[(1R,2S)-2-(4-フルオロフェニル)シクロプロピル]アミノ}-1-(4-メチルピペラジン-1-イル)-1-オキソペンタン-2-イル]-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ベンズアミドを有する。ボメデムスタットは、例えばWO2016/130952及びWO2018/35259に記載されている。ピストシレート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。

【0051】

セクリデムスタットは、式：

【0052】

【化4】



40

【0053】

【CAS登録番号1423715-37-0】のLSD1阻害薬で、SP-2577としても知られ、化学名(E)-N'-(1-(5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エチリデン)-3-((4-メチルピペラジン-1-イル)スルホニル)ベンゾヒドラジドを有する。セクリデムスタットは、例えば、WO2013/025805及びWO2014

50

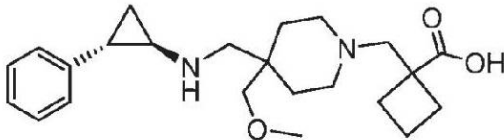
／ 205213 に記載されている。

【0054】

1-((4-(メトキシメチル)-4-(((1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)メチル)シクロブタンカルボン酸は、非可逆的 LSD1 阻害薬で、例えば、WO2015/123465 及び WO2017/27678 に記載されている。パラトルエンスルホネート塩を含むその薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。この化合物の構造は次のように描くことができる。

【0055】

【化5】



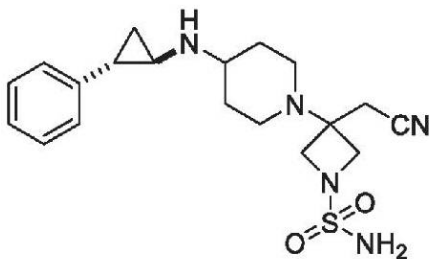
10

【0056】

3-(シアノメチル)-3-(4-{[(1R, 2S)-2-フェニルシクロプロピル]アミノ}ピペリジン-1-イル)アゼチジン-1-スルホンアミドは、非可逆的 LSD1 阻害薬で、例えば、WO2020/047198 に記載されている。その薬学的に許容可能な塩もその中に記載されている。この化合物の構造は次のように描くことができる。

【0057】

【化6】



20

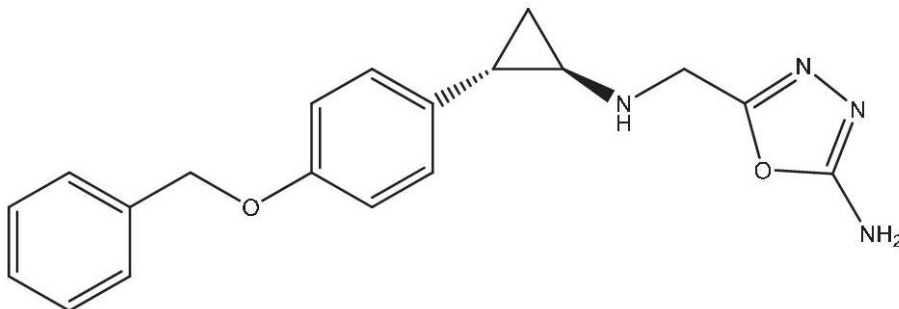
30

【0058】

バフィデムスタットは、式：

【0059】

【化7】



40

【0060】

の非可逆的 LSD1 阻害薬で、ORY-2001、5-(((1R, 2S)-2-((4-

50

ー（ベンジルオキシ）フェニル）シクロプロピル）アミノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミン、又は（－）５－（（（（トランス）－２－（４－（ベンジルオキシ）フェニル）シクロプロピル）アミノ）メチル）－１，３，４－オキサジアゾール－２－アミンとしても知られている。パフィデムスタットは、例えば、WO 2012 / 13728 の実施例 35 に記載されている。

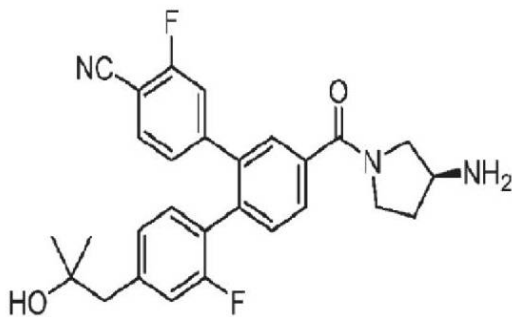
【0061】

４－〔５－〔（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル〕－２－〔２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル〕フェニル〕－２－フルオロ－ベンゾニトリルは、例えば、WO 2017 / 090756（又はEP 3381896 A1；実施例 37 参照）、WO 2021 / 095835、WO 2022 / 240886、及び WO 2023 / 054547 に記載されている LSD1 阻害薬である。その中には、安息香酸塩（又はベンゾエート塩）、ソルビン酸塩、コハク酸塩、Ｌ－酒石酸塩。塩酸塩、ヘミフマレート塩、モノフマレート塩、ヘミオキサレート塩、モノオキサレート塩、メシレート塩、エシレート塩、又はマレエート塩を含む、この化合物の薬学的に許容可能な塩も記載されている。この化合物の特定の固体形が WO 2022 / 240886 に記載されている。この化合物は本明細書においては“TAS1440”とも呼ばれる。この化合物の構造は次のように描くことができる。

10

【0062】

【化 8】



20

【0063】

LSD1 阻害薬の更なる例として、SYHA1807 もしくはその薬学的に許容可能な塩、又は JBI-802 もしくはその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

一部の態様において、LSD1 阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－〔（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル〕アミノ〕ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、４－〔５－〔（３Ｓ）－３－アミノピロリジン－１－カルボニル〕－２－〔２－フルオロ－４－（２－ヒドロキシ－２－メチル－プロピル）フェニル〕フェニル〕－２－フルオロ－ベンゾニトリル、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる。

30

40

【0064】

特に、LSD1 阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、セクリデムスタット、１－（（４－（メトキシメチル）－４－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピルアミノ）メチル）ピペリジン－１－イル）メチル）シクロブタンカルボン酸、３－（シアノメチル）－３－（４－〔（１Ｒ，２Ｓ）－２－フェニルシクロプロピル〕アミノ〕ピペリジン－１－イル）アゼチジン－１－スルホンアミド、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ぶことができる。

【0065】

50

好適な態様において、LSD1阻害薬は、イアダデムスタット、プルロデムスタット、ボメデムスタット、及びそれらの薬学的に許容可能な塩からなる群から選ばれる。一部の態様において、LSD1阻害薬は、プルロデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩（例えばプルロデムスタットベシレート）である。一部の態様において、LSD1阻害薬は、ボメデムスタット、又はその薬学的に許容可能な塩（例えばボメデムスタットビストシレート）である。

【0066】

特に好適なLSD1阻害薬は、イアダデムスタット又はその薬学的に許容可能な塩である。一部の態様において、イアダデムスタットはジヒドロクロリド塩（すなわちイアダデムスタットジヒドロクロリド）として使用される。

【0067】

特に明記されない限り、本記載及び特許請求の範囲全体を通じて、LSD1阻害薬（例えばイアダデムスタット）への何らかの言及は、非塩形のLSD1阻害薬だけでなく任意のその薬学的に許容可能な塩も含む。LSD1阻害薬がイアダデムスタットの場合、薬学的に許容可能な塩の形態、好ましくはヒドロクロリド塩、さらに好ましくはジヒドロクロリド塩の形態で使用されるのが好ましい。

【0068】

医薬製剤

本発明に従って使用されるLSD1阻害薬、ならびに本発明に従って使用されるLSD1阻害薬を含む任意の医薬組成物は、治療される状態に適切な任意の経路によって投与できる。例示的経路は、経口、非経口（皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、吸入、皮内、髄腔内、硬膜外、及び注入技術を含む）、経皮、直腸、鼻腔、局所（口腔内及び舌下を含む）、膣、腹腔内、肺内及び鼻腔内などである。好ましくは、LSD1阻害薬（又はその対応する医薬組成物）は経口投与される。

【0069】

本発明に従って使用されるLSD1阻害薬は、例えば、錠剤、散剤、カプセル剤、溶液剤、分散液剤、懸濁液剤、シロップ剤、スプレー剤、坐剤、ゲル剤、エマルジョン剤、パッチ剤などのような、任意の好都合な医薬組成物又は製剤で投与できる。そのような組成物／製剤は、医薬製造における従来成分、例えば、希釈剤、担体、pH調節剤、保存剤、可溶化剤、安定剤、湿潤剤、乳化剤、甘味剤、着色剤、フレーバー剤、浸透圧を変えるための塩、緩衝剤、マスキング剤、抗酸化剤、及び／又は更なる活性薬を含みうる。それらはさらに、その他の治療上有効な又は治療上価値のある物質を含むこともできる。

【0070】

典型的な製剤は、LSD1阻害薬と一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを混合することによって製造される。適切な賦形剤は当業者に周知であり、例えば、“Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems” (2004) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; “Remington: The Science and Practice of Pharmacy” (2000) Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia; or “Handbook of Pharmaceutical Excipients” (2005) Pharmaceutical Press, Chicagoに詳細に記載されている。製剤は、一つ又は複数の緩衝剤、安定剤、界面活性剤、湿潤剤、滑沢剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、抗酸化剤、不透明化剤(opaque agents)、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、フレーバー剤、希釈剤、及び／又は活性薬の見栄えを良くするための又は医薬品（すなわち医薬）の製造を助けるためのその他の公知添加剤も含みうる。

【0071】

経口送達の場合、LSD1阻害薬は、薬学的に許容可能な担体、例えば、結合剤（例えば、ゼラチン、セルロース、又はトラガカントガム）、賦形剤（例えば、デンプン又はラ

10

20

30

40

50

クトース)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム又は二酸化ケイ素)、崩壊剤(例えば、アルギネート、Primogel、又はコーンスターチ)、及び甘味剤又はフレーバー剤(例えば、グルコース、スクロース、サッカリン、サリチル酸メチル、又はペパーミント)を含む製剤中に配合できる。製剤は、例えば、密封ゼラチンカプセル又は圧縮錠の形態で経口投与できる。カプセル剤及び錠剤は任意の従来技術によって製造できる。カプセル剤及び錠剤は、カプセル剤及び錠剤のフレーバー、味、色、及び形状を修正するために当該技術分野で公知の様々なコーティングで被覆することもできる。さらに、脂肪油などの液体担体をカプセルに含めることもできる。

【0072】

適切な経口製剤は、懸濁液剤、シロップ剤、チューインガム剤、ウエハース剤、エリキシル剤などの形態でもよい。所望であれば、特殊な形態のフレーバー、味、色、及び形状を変更するための従来薬剤を含めることもできる。さらに、嚥下不能な対象に経腸栄養チューブによって都合よく投与する場合、活性化合物は許容可能な親油性植物油ビヒクル、例えば、オリーブ油、コーン油又はサフラワー油に溶解することもできる。

【0073】

LSD1阻害薬は、溶液又は懸濁液の形態で、あるいは使用前に溶液又は懸濁液に変換可能な凍結乾燥形で非経口投与することもできる。そのような製剤では、希釈剤又は薬学的に許容可能な担体、例えば無菌水及び生理的食塩水緩衝液が使用できる。その他の従来の溶媒、pH緩衝剤、安定剤、抗菌剤、界面活性剤、及び抗酸化剤もすべて含めることができる。例えば、有用成分として、塩化ナトリウム、酢酸類、クエン酸又はリン酸緩衝液、グリセリン、デキストロース、固定油、メチルパラベン、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、硫酸水素ナトリウム、ベンジルアルコール、アスコルビン酸などが挙げられる。非経口製剤は、バイアル及びアンプルなどの任意の従来容器に保管することができる。

【0074】

LSD1阻害薬を持続放出するための皮下移植も適切な投与経路でありうる。これには、任意の適切な製剤のLSD1阻害薬を皮下腔、例えば前腹壁下に移植するための外科的処置が必要となる。例えば、Wilsonら、(1984) J. Clin. Psych. 45:242-247参照。ヒドロゲルは、LSD1阻害薬の持続放出用の担体として使用できる。ヒドロゲルは当該技術分野で一般的に公知である。これらは典型的には、高分子量の生体適合性ポリマーを架橋してネットワークにすることによって製造され、それが水分で膨潤し、ゲル様物質を形成する。好ましくは、ヒドロゲルは生分解性又は生体吸収性である。本発明の目的のためには、ポリエチレングリコール、コラーゲン、又はポリ(グリコール-コーラー乳酸)で製造されたヒドロゲルが有用でありうる。例えば、Phillipsら、(1984) J. Pharmaceut. Sci., 73:1718-1720参照。

【0075】

経口及び非経口組成物のような医薬組成物は、投与の容易性と均一な投与量のために単位剤形に製剤化できる。本明細書において、“単位剤形”とは、対象に投与するための単位投与量として適切な物理的に別個の単位を指し、各単位には所望の治療効果を生ずるよう

【0076】

イアダデムスタットの適切な経口剤形は、例えば、WO2019/211491に開示されている。

特に、イアダデムスタットは、固体経口剤形、例えば錠剤又はカプセル剤の形態で提供できる。あるいは、イアダデムスタットは経口液体組成物、特に経口溶液、例えば経口水溶液の形態で提供されてもよい(経口水溶液を含む対応する経口溶液は、例えば再構成用の粉末から調製できる)。上で説明したように、イアダデムスタットはイアダデムスタットジヒドロクロリドの形態で使用されるのが好適である。

10

20

30

40

50

【0077】

MPNSTの治療の場合、LSD1阻害薬（又は対応する医薬組成物）は、医学分野の専門家が決定する通り、任意の適切な様式で投与できる。適切な用量及び適切な投与期間及び投与頻度は幅広い限界内で変動し得、とりわけ、対象の状態、疾患の具体的タイプ及び重症度、活性成分の特定の形態、及び投与法などの因子によって決定される。一般に、適切な用量及び投与計画により、LSD1阻害薬は、治療利益、例えば、改善された臨床転帰、例えば、より頻繁な完全又は部分寛解、又はより長期の無病期間及び／又は全般的生存、又は症状の重症度の緩和、又は臨床医が気付くような何らかのその他の客観的に確認可能な改善を提供するのに足る量で提供される。治療有効量は、一般的に、インビトロ又は動物モデル試験系から導かれた、又はヒトの臨床試験から導かれた用量反応曲線のような実験モデルを用いて評価又は推定できる。

10

【0078】

LSD1阻害薬の適切な用量及び投与計画は、当業者に周知のように、使用される特定のLSD1阻害薬、そのLSD1阻害能力、その薬物動態プロフィール及びその他の要因に依存する。

【0079】

イアダデムスタットは高薬理活性原薬(highly potent active pharmaceutical ingredient, HPAPI)である。従って、予想される日用量は非常に少なく、例えば1日1mg未満である。従って、医薬製剤（例えば固体経口形を含む）中の薬物負荷も典型的には非常に少ない（例えば100mgの固体経口形あたり1mg未満のAPI）。一般に、成人ヒト対象（すなわち18歳以上のヒト対象）への経口投与の場合（例えば、錠剤、カプセル剤として、又は例えば経口水溶液を含む経口溶液として）、1日の投与量は約50µg～約300µg、好ましくは約75µg～約300µg（例えば、約75µg、約100µg、約125µg、約150µg、約175µg、約200µg、約225µg、約250µg、約275µg、もしくは約300µg、又は前述の1日投与量の任意の二つの間の任意の範囲）の、本明細書に記載のイアダデムスタットが適切なはずであるが、これらの限界は必要な場合調整できる。例えば、前述の投与量は、小児用、特に18歳未満（例えば、0～2歳、2～12歳、又は12～18歳未満）のヒト対象への経口投与の場合、少なくすることができる。本明細書において、用語“µg”（又は“ug”）はマイクログラムを指す。

20

30

【0080】

一部の態様において、LSD1阻害薬はイアダデムスタット（又はその薬学的に許容可能な塩、例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）で、週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で投与される。

【0081】

一部の態様において、LSD1阻害薬はイアダデムスタット（又はその薬学的に許容可能な塩、例えばイアダデムスタットジヒドロクロリド）で、成人ヒト対象に約50µg～約300µg、好ましくは約75µg～約300µg（例えば約100µg～約300µg）の日用量で、週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。イアダデムスタットに関して本明細書で反映されている用量は、イアダデムスタット遊離塩基の対応量に関する。一部の態様において、イアダデムスタットは約75µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約100µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約150µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約200µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約250µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。一部の態様において、イアダデムスタットは約300µgの日用量で週5日間投薬／2日間休薬（5／2）で経口投与される。上で説明した通り、これらの投与量は小児用の場合少なくできる。

40

50

【0082】

併用療法

本発明に従って使用されるLSD1阻害薬は単独（単剤）療法で投与できる（例えば、何らかの更なる治療薬を同時に投与されない、又は何らかの更なる抗がん剤を同時に投与されない）。従って、本発明は、MPNSTの単独療法に使用するためのLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬と任意の一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）に関する。本発明は同様に、MPNSTの単独療法のための対応する方法及び使用にも関する。

【0083】

しかしながら、LSD1阻害薬は、一つ又は複数の更なる治療薬、特に一つ又は複数の更なる抗がん剤と組み合わせて投与することもできる。LSD1阻害薬を更なる抗がん剤と併用する場合、各化合物の用量は、対応する化合物を単独で使用する場合は異なりうる。特にいずれか一つ又は両方の化合物が低用量で使用されうる。

【0084】

LSD1阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（例えば一つ又は複数の更なる抗がん剤）との組合せは、LSD1阻害薬と更なる治療薬を単一の医薬製剤又は別の医薬製剤のいずれかで同時投与／併用投与するか、又はLSD1阻害薬と更なる治療薬を順次投与／別投与することを含む。投与が順次である場合、LSD1阻害薬又は一つもしくは複数の更なる治療薬のいずれが先に投与されてもよい。投与が同時の場合、一つ又は複数の更なる治療薬はLSD1阻害薬と同じ医薬製剤中に含まれていても、又は二つ以上の区別された／別個の医薬製剤で投与されてもよい。LSD1阻害薬と更なる治療薬を別個の医薬製剤で投与することは、例えば各薬剤を異なる経路及び／又は異なる投与スケジュール／計画を用いて投与する場合、好都合であることも理解されるであろう。

【0085】

さらに、LSD1阻害薬は、理学療法、特に放射線療法と組み合わせて投与することもできる。本発明は同様に、LSD1阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と理学療法（特に放射線療法）との併用にも関する。理学療法（又は放射線療法）は、LSD1阻害薬の投与の前、後、又は同時に開始できる（例えば、LSD1阻害薬の投与の約1～72時間前又は後）。

【0086】

従って、本発明は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせてMPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬に関する。本発明はまた、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせてMPNSTの治療に使用するための、LSD1阻害薬と任意の一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物にも関する。本発明はさらに、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬と任意の一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）にも関し、この場合のLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬を含む医薬組成物）は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせて投与される。本発明はさらに、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬と任意の一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物）にも関し、この場合のLSD1阻害薬（又はLSD1阻害薬を含む医薬組成物）は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせて及び／又は放射線療法と組み合わせて使用される。本発明はさらに、(i) LSD1阻害薬と組み合わせてMPNSTの治療に使用するための抗がん剤；(ii) MPNSTの治療に使用するための抗がん剤（前記抗がん剤はLSD1阻害薬と併用投与される）；又は(iii) MPNSTの治療に使用するための抗がん剤（前記抗がん剤はLSD1阻害薬と組み合わせて使用される）にも関する。

【0087】

本発明は同様に、MPNSTの治療を必要としている対象におけるMPNSTの治療法

も提供し、該方法は、治療上有効量の L S D 1 阻害薬（又は L S D 1 阻害薬と任意の一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む治療上有効量の医薬組成物）を、治療上有効量の一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせる及び／又は放射線療法と組み合わせる、その対象に投与することを含む。

【0088】

さらに、本発明は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせる及び／又は放射線療法と組み合わせる、M P N S T の治療のための L S D 1 阻害薬の使用にも関する。本発明はまた、L S D 1 阻害薬と組み合わせる、M P N S T の治療のための抗がん剤の使用にも関する。

【0089】

本発明はさらに、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせる及び／又は放射線療法と組み合わせる M P N S T を治療するための医薬（又は医薬組成物）を製造するための L S D 1 阻害薬の使用にも関する。本発明はまた、L S D 1 阻害薬と組み合わせる M P N S T を治療するための医薬を製造するための抗がん剤の使用にも関する。本発明は同様に、M P N S T を治療するための医薬を製造するための L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる抗がん剤の使用にも関し、この場合の医薬は、L S D 1 阻害薬と更なる抗がん剤（一つ又は複数）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む。本発明はまた、M P N S T を治療するための医薬を製造するための L S D 1 阻害薬の使用にも関し、この場合の前記医薬は、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）及び／又は放射線療法と併用（又は組み合わせる使用）するために製造される。本発明はまた、M P N S T を治療するための医薬を製造するための抗がん剤の使用にも関し、この場合の前記医薬は L S D 1 阻害薬と併用（又は組み合わせる使用）するために製造される。

【0090】

本発明はさらに、M P N S T の治療に使用するための、L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む併用製品も提供する。従って、L S D 1 阻害薬と更なる治療薬（特に更なる抗がん剤（一つ又は複数））は、単一の医薬製剤中（すなわち同じ医薬製剤中）に存在しても、又はそれぞれ区別された（別の）医薬製剤中に提供されてもよい。

【0091】

本発明はまた、M P N S T の治療に使用するための、一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）と組み合わせる L S D 1 阻害薬と、一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物も提供する。

【0092】

本発明はさらに、M P N S T の治療に使用するための、L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む製造物品 (article of manufacture)（又はキット）も提供する。

【0093】

本発明はさらに、M P N S T の治療を必要としている対象における M P N S T の治療法も提供し、該方法は、治療上有効量の上記併用製品、医薬組成物又は製造物品をその対象に投与することを含む。特に、本発明は、M P N S T の治療を必要としている対象における M P N S T の治療法も提供し、該方法は、L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）を同じ医薬製剤中又は別の医薬製剤中に含む治療上有効量の併用製品をその対象に投与することを含む。本発明はさらに、M P N S T の治療を必要としている対象における M P N S T の治療法も提供し、該方法は、治療上有効量の L S D 1 阻害薬及び治療上有効量の一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）をその対象に投与することを含む。

【0094】

本発明はさらに、M P N S T を治療するための医薬（又は医薬組成物）を製造するための、L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤

10

20

30

40

50

）とを含む組合せの使用も提供する。本発明はまた、M P N S Tを治療するための、L S D 1 阻害薬と一つ又は複数の更なる治療薬（特に一つ又は複数の更なる抗がん剤）とを含む組合せの使用も提供する。

【0095】

抗がん剤（一つ又は複数）（特に上記いずれかのパラグラフで言及されている“抗がん剤”又は“一つもしくは複数の更なる抗がん剤”）は、例えば、M E K 阻害薬（特にM E K 1 及び／又はM E K 2 の阻害薬；例えばセルメチニブ(selumetinib))、P i 3 K 阻害薬（例えばコパンリシブ(copanlisib))、m T O R 阻害薬（例えばテムシロリムス(temsirolimus))、E R K 阻害薬（特にE R K 1 及び／又はE R K 2 の阻害薬；例えばウリキセルチニブ(ulixertinib))、k R A S 阻害薬（例えばソトラシブ(sotorasib))、E G F R 阻害薬（例えばラパチニブ(lapatinib))、c K I T 阻害薬（例えばイマチニブ(imatinib))、プロテアソーム阻害薬（例えばボルテゾミブ(bortezomib))、D N A インターカレーター（例えばドキシソルビシン(doxorubicin))、R A F 阻害薬（特にB R A F 阻害薬；例えばソラフェニブ(sorafenib))、V E G F R 阻害薬（例えばカボザンチニブ(cabozantinib))、A L K 阻害薬（例えばクリゾチニブ(crizotinib))、グルタミナーゼ阻害薬（例えばテラグレナスタット(telaglenastat))、J A K 阻害薬（又はJ a n u s キナーゼ阻害薬；例えばトファシチニブ(tofacitinib))、P L K 1 阻害薬（例えばボラセルチブ(volasertib))、B c l 2 阻害薬（例えばベネトクラクス(venetoclax))、H D A C 阻害薬（例えばボリノスタット(vorinostat))、H S P 9 0 阻害薬（例えばオナレスピブ(onalespib))、W n t / β -カテニン経路阻害薬（例えばO M P - 1 8 R 5）、オーロラキナーゼ阻害薬（例えばアリセルチブ(alisertib))、M D M 2 阻害薬（例えばアルリゾマドリン(alrizomadlin))、C D K 4 / 6 阻害薬（例えばアベマシクリブ(abemaciclib))、Y A P / T A Z 経路阻害薬（例えばパゾパニブ(pazopanib))、S O S 阻害薬（例えばB I 1 7 0 1 9 6 3）、G r b 2 阻害薬（例えばB P 1 0 0 1）、B E T 阻害薬（特にB R D 4 阻害薬を含む；例えばG S K 1 2 1 0 1 5 1 A）、A K T 阻害薬（例えばイパタセルチブ(ipatasertib))、M N K 阻害薬（例えばE T C - 2 0 6）、N T R K 阻害薬（例えばエヌトレクチニブ(entrectinib))、S P H 2 阻害薬（例えばJ A B - 3 0 6 8）、及びP P 2 A 阻害薬（例えばL B 1 0 0）から選ぶことができる。

【0096】

M E K 阻害薬は、例えば、セルメチニブ、トラメチニブ(trametinib)、コビメチニブ(cobimetinib)、ビニメチニブ(binimetinib)、ミルダメチニブ(mirdametinib)、ピマセルチブ(pimasertib)、レファメチニブ(refametinib)、ザプノメチニブ(zapnometinib)、アブトメチニブ(avutometinib)、H L - 0 8 5、F C N - 1 5 9、T A K - 7 3 3、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。P i 3 K 阻害薬は、例えば、コパンリシブ、アルペリシブ(alpelisib)、イデラリシブ(idelalisib)、デュベリシブ(duvelisib)、ウムブラリシブ(umbralisib)、ブパルリシブ(buparlisib)、ザンデリシブ(zandelisib)、リンペルリシブ(linperlisib)、パルサクリシブ(parsaclisib)、レニオリシブ(leniolisib)、パキサリシブ(paxalisib)、イナボリシブ(inavolisib)、セラベリシブ(serabelisib)、ピクチリシブ(pictilisib)、タセリシブ(taselisib)、テナリシブ(tenalisib)、エガネリシブ(eganelisib)、G S K 2 6 3 6 7 7 1、M E N 1 6 1 1、A M G - 3 1 9、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。m T O R 阻害薬は、例えば、テムシロリムス、エベロリムス(everolimus)、シロリムス(sirolimus)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。E R K 阻害薬は、例えば、ウリキセルチニブ又はその薬学的に許容可能な塩でありうる。k R A S 阻害薬は、例えば、ソトラシブ、アダグラシブ(adagrasib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。E G F R 阻害薬は、例えば、ラパチニブ、ゲフィチニブ(gefitinib)、エルロチニブ(erlotinib)、オシメルチニブ(osimertinib)、アフアチニブ(afatinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。c K I T 阻害薬は、例えば、イマチニブ

、ソラフェニブ(sorafenib)、ラパチニブ(lapatinib)、スニチニブ(sunitinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。プロテアソーム阻害薬は、例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ(carfilzomib)、イクサゾミブ(ixazomib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。DNAインターカレーターは、例えば、ドキシルビシン、ダウノルビシン(daunorubicin)、エピルビシン(epirubicin)、イダルビシン(idarubicin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。RAF阻害薬は、例えば、ソラフェニブ、エンコラフェニブ(encorafenib)、ダブラフェニブ(dabrafenib)、ベムラフェニブ(vemurafenib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。VEGFR阻害薬は、例えば、カボザンチニブ、アキサチニブ(axatinib)、レンバチニブ(lenvatinib)、ニンテダニブ(nintedanib)、パゾパニブ(pazopanib)、レゴラフェニブ(regorafenib)、ソラフェニブ、スニチニブ、バンデタニブ(vandetanib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。ALK阻害薬は、例えば、クリゾチニブ、アレクチニブ(alectinib)、セリチニブ(ceritinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。グルタミナーゼ阻害薬は、例えば、テラグレナスタット又はその薬学的に許容可能な塩でありうる。JAK阻害薬は、例えば、トファシチニブ、ルキシソリチニブ(ruxolitinib)、ウパダシチニブ(upadacitinib)、アブロシチニブ(abrocitinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。PLK1阻害薬は、例えば、ボラセルチブ、オンバンセルチブ(onvansertib)、リゴセルチブ(rigosertib)、BI 2536、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Bcl2阻害薬は、例えば、ベネトクラックス、ナビトクラックス(navitoclax)、オバトクラックス(obatoclax)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。HDAC阻害薬は、例えば、ポリノスタット、ベリノスタット(belinostat)、パノビノスタット(panobinostat)、ロミデプシン(romidepsin)、プラクチノスタット(practinostat)、ロシリノスタット(rocilinstat)、キシノスタット(quisinostat)、アベキノスタット(abexinostat)、レスミノスタット(resminostat)、ギビノスタット(givinostat)、エンチノスタット(entinostat)、モセチノスタット(mocetinostat)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。HSP90阻害薬は、例えば、オナレスピブ、ルミネスピブ(luminespib)、ガネテスピブ(ganetespib)、ゲルダナマイシン(geldanamycin)、IP E-504、タネスピマイシン(tanespimycin)、アルベスピマイシン(alvespimycin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Wnt/ β -カテニン経路阻害薬は、例えば、OMP-18R5、OMP-54F28、OTSA 101、SAH-BCL9、XAV939、IWR1、JW74、J01-017a、PKF115-584、PKF118-310、NCB-0846、LGK974、CWP232291、PRI-724、スリンダク(sulindac)、ビスモデギブ(vismodegib)、グラスデギブ(glasdegib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。オーロラキナーゼ阻害薬は、例えば、アリセルチブ、トザセルチブ(tozasertib)、バラセルチブ(barasertib)、ダヌセルチブ(danuserib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。MDM2阻害薬は、例えば、アルリゾマドリン、イダサヌトリン(idasanutlin)、RO5045337、RO5503781、AMG232、CGM097、SAR405838、MK-8242、ALRN-6924、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。CDK4/6阻害薬は、例えば、アベマシクリブ、リボシクリブ(ribociclib)、パルボシクリブ(palbociclib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。YAP/TAZ経路阻害薬は、例えば、K-975、TED-347、パゾパニブ、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。SOS阻害薬は、例えば、BI 1701963、BI 3406、BAY-293、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。Grb2阻害薬は、例えば、BP1001、CGP78850、CGP85793、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容

10

20

30

40

50

可能な塩でありうる。BET阻害薬は、例えば、ABBV-075、ABBV-744、AZD5153、BAY1238097、CPI-203、CPI-0610、GSK1210151A（又はI-BET 151）、GSK1324726A（I-BET 726）、GSK525762（又はI-BET 762）、JQ1、LY294002、MS 436、MS 645、MT-1、オリノン(olinone)、OTX-015、RVX-208、TEN-010、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。AKT阻害薬は、例えば、イパタセルチブ、ウプロセルチブ(uprosertib)、アフルセルチブ(afuresertib)、MK-2206、トリシリビン(triciribine)、ラクトキノマイシン(lactoquinomycin)、AZD5363、ミランセルチブ(miransertib)、カピバセルチブ(capibasertib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。MNK阻害薬は、例えば、ETC-206、SEL-201、BAY1143269、トミボセルチブ(tomivosertib)、CGP57380、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。NTRK阻害薬は、例えば、エヌトレクチニブ、ラロトレクチニブ(larotrectinib)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。SPH2阻害薬は、例えば、JAB-3068、TNO155、SHP099、RMC-4550、IACS-13909、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。PP2A阻害薬は、例えば、LB100、カンタリジン(cantharidin)、カンタリジン酸(cantharidic acid)、シトスタチン(cytostatin)、フォストリエシン(fostriecin)、又はこれらの薬剤のいずれか一つの薬学的に許容可能な塩でありうる。上記抗がん剤のいずれも、原則的には、非塩形でも又は薬学的に許容可能な塩の形態でも使用できる。本発明は、特定の及び個別に、上記抗がん剤のそれぞれと組み合わせた、本明細書中に記載の各LSD1阻害薬に関する。

10

20

30

40

50

【0097】

上記のように、本発明に従ってLSD1阻害薬と組み合わせて使用される一つ又は複数の更なる治療薬は、一つ又は複数の更なる抗がん剤でありうる（又は含む）。あるいは、又は追加的に、一つ又は複数の更なる治療薬は制吐薬を含んでもよい。従って、本発明はまた、一つ又は複数の更なる抗がん剤と組み合わせた、そして制吐薬とも組み合わせた（そして任意にさらに放射線療法とも組み合わせた）、MPNSTの治療に使用するためのLSD1阻害薬にも関し；本発明は同様に、LSD1阻害薬、一つ又は複数の更なる抗がん剤、及び制吐薬との併用投与を含む対応する方法及び使用（上記すべての方法及び使用を含む）にも関する。制吐薬は、例えば、5-HT₃アンタゴニスト（又は“セトロン(setron)”）、例えば、パロノセトロン(palonosetron)（任意にネツピタント(netupitant)と併用）、ラモセトロン(ramosetron)、アロセトロン(alosetron)、オンダンセトロン(ondansetron)、トロピセトロン(tropisetron)、グラニセトロン(granisetron)、ドラセトロン(dolasetron)、アザセトロン(azasetron)、ベメセトロン(bemesetron)、シランセトロン(cilansetron)、レリセトロン(lerisetron)、リカセトロン(ricasetron)、又はザトセトロン(zatosetron)；オランザピン(olanzapine)；コルチコステロイド、例えば、メチルプレドニゾロン又はデキサメタゾン；又はプロクロルペラジン(prochlorperazine)でありうる。

【0098】

製造物品

本発明の医薬組成物（又は製剤）は、投与説明書と共に、容器、パック又はディスペンサーに入れることができる。

【0099】

従って、更なる態様において、本発明は、本明細書に記載のようにMPNSTを治療するためのLSD1阻害薬又はLSD1阻害薬を含む医薬組成物を含有する製造物品を提供する。

【0100】

一部の態様において、製造物品は、容器と、本明細書中に記載のように本発明に従って使用するための医薬組成物とを含む。

一部の態様において、本発明は、容器と、M P N S Tの治療に使用するための併用製品（上記の通り）とを含む製造物品（又はキット）を提供する。本発明はまた、M P N S Tの治療に使用するための（i）L S D 1阻害薬を含む第一の容器、（ii）更なる抗がん剤（上記の通り）を含む第二の容器、及び（iii）任意に、一つ又は複数の更なる抗がん剤を含む一つ又は複数の更なる容器を含む製造物品（又はキット）も提供する。

【0101】

製造物品はさらにラベル又は添付文書を含みうる。用語“添付文書”は、市販の治療用製品のパッケージに慣習的に含まれている説明書を指し、そのような治療用製品の使用についての適応症、用法、用量、投与、禁忌、及び／又は警告に関する情報を含む。適切な容器は、例えば、プリスターパック、ボトル、バイアル、シリンジなどである。容器は、ガラス又はプラスチックなどの様々な材料から形成できる。容器は、疾患を治療するのに有効な組成物又は製剤を保持できるほか、無菌のアクセスポートも備えうる（例えば、容器は、皮下注射針で突き通せる栓を有する静脈内溶液用のバッグ又はバイアルでありうる）。ラベル又は添付文書には、この組成物が、選択された疾患、特にM P N S Tの治療に使用されることが示されている。あるいは又は追加的に、製造物品はさらに、静菌性注射用水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液など、薬学的に許容可能な緩衝液を含む第二の容器を含むこともできる。さらに、その他の緩衝液、希釈液、フィルター、針、及びシリンジなど、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料が含まれていてもよい。

【0102】

製造物品又はキットはさらに、一つ又は複数の更なる抗がん剤（上記のとおり）の併用投与に関する指示書も含みうる。例えば、キットが、L S D 1阻害薬を含む第一の医薬組成物／製剤と、更なる抗がん剤を含む第二の医薬組成物／製剤とを含む場合、そのキットにはさらに、それを必要としている対象に対して、第一及び第二の医薬組成物／製剤の同時、順次又は別個の投与に関する指示書が含まれていてもよい。

【0103】

別の態様において、製造物品は、錠剤又はカプセル剤など、L S D 1阻害薬の固体経口剤形の送達に適切である。そのような製造物品は、好ましくはいくつかの単位投与形(dosage)を含む。そのような製造物品は、それらの意図される使用の順に配列された投与形を有するカードを含みうる。そのような製造物品の一例は“プリスターパック”である。プリスターパックは包装業界ではよく知られており、医薬の単位投与形を包装するために広く使用されている。所望であれば、記憶を補助するために、数字、文字、又はその他のマークの形態で又はカレンダーの折り込みを用いて、投与形を投与できる治療スケジュールの日を指定することもできる。

【0104】

一態様に従って、製造物品又はキットは、（i）L S D 1阻害薬を含有する第一の容器；（ii）更なる抗がん剤を含有する第二の容器；及び任意に（iii）更なる抗がん剤を含有する第三の容器を含みうる。この場合、第三の容器中の抗がん剤は第二の容器中の抗がん剤とは異なる。あるいは、又は追加的に、キットは、静菌性注射用水（B W F I）、リン酸緩衝生理食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液など、薬学的に許容可能な緩衝液を含む別の容器を含んでいてもよい。さらに、その他の緩衝液、希釈液、フィルター、針、及び／又はシリンジなど、商業的観点及び使用者の観点から望ましいその他の材料が含まれていてもよい。

【0105】

製造物品又はキットがL S D 1阻害薬の組成物と更なる抗がん剤の組成物とを含む場合、キットは別個の組成物を含有するための容器、例えば分割されたボトル又は分割されたホイルパッケージを含んでいてもよい。しかしながら、別個の組成物は、単一の分割されていない容器内に含有されていてもよい。典型的には、キットは別個の成分を投与するための指示書を含む。キットの形態は、別個の成分が異なる剤形で投与されることが好ましい場合（例えば経口及び非経口）、異なる投与間隔で投与される場合、又は組合せの個別成

分の用量調節(titration)が処方医又は獣医によって希望される場合、特に有益である。

【0106】

定義

別段の定義がない限り、本明細書中で使用されているすべての技術用語及び科学用語は、本発明が関係する分野の当業者が通常理解するのと同じ意味を有する。

【0107】

以下の定義は、特に明記されない限り、本明細書及び特許請求の範囲全体を通じて適用される。

本発明の目的のために、“対象”(又は“患者”)は、ヒト及びその他の動物、特に哺乳動物の両方を含む。従って、本発明の方法及び使用は、ヒトの治療及び獣医用途の両方に適用可能である。好適な態様において、対象(又は患者)は哺乳動物であり(例えば、ヒト又はヒト以外の哺乳動物)、最も好ましくは対象はヒト(例えば、男性又は女性のヒト)である。ヒト対象は、例えば、0～2歳、2～12歳、12～18歳、又は18歳以上を含む任意の年齢でよい。

10

【0108】

用語“治療”、“治療する”などは、本明細書においては一般的に、所望の薬理学的及び／又は生理学的効果を得ることを意味するために使用される。これには、疾患(すなわちMPNST)及び／又は疾患に起因する症状又は有害作用の部分的又は完全な治癒又は改善、あるいは疾患及び／又は疾患に起因する症状又は有害作用の進行の部分的又は完全な停止が含まれる。本明細書中で使用されている用語“治療”は対象における疾患(すなわちMPNST)の任意の治療を網羅する。例えば、MPNSTの阻害、すなわちその発症／進行の停止、遅延又は緩徐化；又はMPNSTの緩和、すなわちその(完全な又は部分的な)退行、寛解、補正又は軽減をもたらすことを含むが、これらに限定されない。本発明は、具体的及び明らかに、これらの治療形態のそれぞれに関する。

20

【0109】

本明細書において、本発明による化合物(特にLSD1阻害薬)の“治療有効量”又は“有効量”という用語は、対象に所望の生物学的効果(例えば治療効果又は利益)を生ずるのに十分な量を指す。従って、化合物の治療有効量は、疾患(すなわちMPNST)に罹患している又はかかりやすい対象に投与した場合に、その疾患を治療する、及び／又は疾患の開始又は進行を遅延する、及び／又は疾患の一つ又は複数の症状を軽減するのに足る量でありうる。治療有効量は、その化合物、治療される疾患の状態、治療される疾患の重症度、対象の年齢及び相対的健康、投与の経路及び形態、主治医又は獣医の判断、及びその他の要因に応じて変動する。

30

【0110】

“薬学的に許容可能”という用語は、医薬組成物を製造するのに有用な、一般的に安全で非毒性で生物学的にもその他の点でも有害でなく、獣医学及び／又はヒトの製薬学的使用に許容可能な材料の特性を意味する。

【0111】

本明細書においては、“薬学的に許容可能な塩”は、特定化合物の遊離酸及び／又は塩基の生物学的有効性を保持し、生物学的にもその他の点でも有害でない塩を意味するものとする。化合物は、一つ又は複数の十分に酸性又は十分に塩基性の官能基、又はその両方を有しうるので、いくつかの無機又は有機塩基、及び無機又は有機酸のいずれかと反応して薬学的に許容可能な塩を形成できる。例示的な薬学的に許容可能な塩は、本明細書中に記載の化合物(特にLSD1阻害薬、例えばイアダデムスタット)と、鉱酸又は有機酸との反応によって製造される塩、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、ピロ硫酸塩、硫酸水素塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、デカン酸塩、カプリル酸塩、アクリル酸塩、ギ酸塩、イソ酪酸塩、カプロン酸塩、ヘプタン酸塩、プロピオール酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、ブチン-1,4-ジオエート、ヘキシン-1,6

40

50

ージオエート、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、ヒドロキシ安息香酸塩、メトキシ安息香酸塩、フタル酸塩、スルホン酸塩、キシレンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フェニル酪酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、ガンマヒドロキシ酪酸塩、グリコール酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩（又はメシル酸塩）、エタンスルホン酸塩、プロパンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩（又はベシル酸塩）、トルエンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、ナフタレン-1-スルホン酸塩、ナフタレン-2-スルホン酸塩、マンデル酸塩、ピルビン酸塩、ステアリン酸塩、アスコルビン酸塩、又はサリチル酸塩などである。化合物（特にLSD1阻害薬）が酸性部分を持つ場合、その適切な薬学的に許容可能な塩は、アルカリ金属塩、例えばナトリウム又はカリウム塩；アルカリ土類金属塩、例えばカルシウム又はマグネシウム塩；及びアンモニア、アルキルアミン、ヒドロキシアルキルアミン、リジン、アルギニン、N-メチルグルカミン、プロカインなどの適切な有機リガンドと形成される塩などでありうる。薬学的に許容可能な塩は当該技術分野で周知である（例えば、Stahl PH & Wermuth CG (eds.), “Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use”, Wiley-VCH, 2002、ならびにそこに引用されている参考文献参照。これらはすべて参照によって本明細書に援用される）。

10

【0112】

用語“医薬組成物”及び“医薬製剤”（又は“製剤”）は互換的に使用され、それを必要としている対象（例えばヒト）に投与される、治療有効量の活性医薬成分（医薬品有効成分）（特にLSD1阻害薬）と共に一つ又は複数の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む混合物又は溶液を意味する。

20

【0113】

用語“薬学的に許容可能な賦形剤”又は“薬学的に許容可能な担体”は互換的に使用でき、治療活性を持たず、投与される対象に対して非毒性の、医薬組成物中の任意の薬学的に許容可能な成分を指す。例えば、医薬品の製剤化に使用される、崩壊剤、結合剤、充填剤、溶剤、緩衝剤、等張化剤、安定剤、抗酸化剤、界面活性剤、担体、希釈剤、滑沢剤などである。それらは、米国食品医薬品局及び／又は欧州医薬品庁によって公布されているものを含む確立された政府基準に従って、一般的にヒトへの投与用に安全である。薬学的に許容可能な担体又は賦形剤は当業者に周知である。

30

【0114】

本明細書において、用語“阻害薬”は、何らかの方法で、特定リガンドの特定受容体又は酵素への結合と競合する、（結合を）減少する、遮断する、阻害する、破棄する又は干渉する、及び／又は何らかの方法で、特定タンパク質、例えば受容体又は酵素の活性又は機能を低下させる、遮断する、阻害する、破棄する又は干渉する化合物を指す。

【0115】

本明細書において、“小分子”は、分子量が900Da（ダルトン）以下、好ましくは500Da未満の有機化合物を指す。分子量は分子の質量で、分子式中の各構成元素の原子量にその元素の原子の数を掛けることによって計算される。

【0116】

本明細書において、用語“含む(comprising)”（又は“comprise”、“comprises”、“含有する(contain)”、“contains”、又は“containing”）は、別途明記されない限り又は文脈がそれに反しない限り、“とりわけ含有する”すなわち“更なる任意要素の中でも、...を含有する”という意味を有する。これに加えて、この用語は、“本質的に～からなる”及び“～からなる”というより狭い意味も含む。例えば、用語“B及びCを含むA”は、“とりわけB及びCを含有するA”という意味を有し、Aは更なる任意要素を含有することもできる（例えば、B、C及びDを含有するA”というのにも包含される）が、この用語は“本質的にB及びCからなるA”という意味と“B及びCからなるA”（すなわちBとC以外のその他の構成要素はAに含まれない）という意味も含む。

40

【0117】

50

本明細書において、不定冠詞の“ a ”及び“ a n ”ならびに定冠詞の“ t h e ”は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、単数形の指示対象のみならず複数形の指示対象も含む。

【 0 1 1 8 】

用語“ 約 ”又は“ およそ ”は、当業者によって決定される特定の値に対する許容可能な誤差を意味する。その誤差は一部には、その値がどのように測定又は決定されたかに依存する。一定の態様において、用語“ 約 ”又は“ およそ ”は、1、2、3又は4標準偏差以内を意味する。一定の態様において、用語“ 約 ”又は“ およそ ”は、所与の値又は範囲の25%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、0.1%又は0.05%以内を意味する。“ 約 ”という用語と共に提供される数値又は 10 範囲への何らかの言及は、対応する特定の値又は範囲への言及も含む。

【 0 1 1 9 】

さらに、本明細書において数値範囲が提供／記載されている場合はどこであろうと、それぞれの数値範囲に包含されるすべての値及び部分範囲が本発明によって具体的に提供されていると理解されるべきである。従って、本発明は、具体的及び個別に、本明細書中に記載されている数値範囲内に入る各値ならびに本明細書中に記載されている数値範囲によって包含されるそれぞれ及び任意の部分範囲に関する。

【 0 1 2 0 】

本明細書においては、様々な化合物がそれらの化学式及びそれらの対応する化学名によって記載される。本明細書中に示されているいずれかの化学式と対応する化学名との間に 20 不一致がある場合、本発明は、具体的及び個別に、化学式によって定義されている化合物及び化学名によって定義されている化合物に関する。

【 0 1 2 1 】

本明細書中で言及されているすべての出版物、特許出願、特許、及びその他の参考文献は、それらの全文が参照によって取り込まれる。

【 実施例 】

【 0 1 2 2 】

以下の実施例は本発明を例示するために提供される。これらは本発明の範囲を制限するとみなされるべきではなく、単に本発明の代表とみなされるべきである。

実施例 1：MPNST 生存性アッセイにおける LSD1 阻害薬の効果

30

1. 1 実験デザイン

96 ウェルプレート の 50 μ l / ウェルの完全培地 (1 倍 G l u t a M A X ^{T M}、1 倍 ピルビン酸ナトリウム、及び 10 % ウシ胎仔血清 (F B S) を補充した D M E M 高グルコース、T h e r m o F i s h e r) 中に、マイコプラズマ除去 MPNST 細胞株 (表 1 参照) を実験期間を通じて対数期増殖を確保するための最適細胞密度で播種した (表 1 参照)。播種の翌日、2 倍濃縮イアデムスタット (L S D 1 阻害薬、ジヒドロクロリド塩として使用) の 9 個の段階希釈 (1 : 3) を含有する培地 50 μ l を細胞に加え、各希釈濃度の 1 倍濃縮化合物で処理された細胞 100 μ l を得た。エトポシド (トポイソメラーゼ II / D N A 合成阻害薬) もアッセイの陽性対照として含めた。さらに、MPNST 細胞株パネルから二つの細胞株 (s N F 9 6 . 2 及び s N F 0 2 . 2) を選択し、他の L S D 1 阻害薬、すなわちボメデムスタット (ピストシレート塩) とプルロデムスタット (ベシレート塩) の効果を評価した。各実験条件は、それぞれバックグラウンド補正用と正規化用の培地のみウェルとビヒクル処理対照を含め、3 回の技術的反復 (テクニカルトリPLICATE) で試験された。処理後、細胞を加湿及び制御された 5 % C O ₂ 雰囲気下 37 $^{\circ}$ C で 72 時間インキュベートした。この時点で、各対応希釈濃度の 1 倍濃縮化合物を補充した 50 μ l の培地を加えることによって、化合物と培地のリフレッシュを実施した。細胞をさらに 72 時間インキュベートした後 (合計 6 日間)、細胞の生存性を製造業者の取扱説明書に従って、M T T アッセイ (S i g m a - A l d r i c h) 又は A l a m a r B l u e ^{T M} 細胞生存性試薬 (L i f e T e c h n o l o g i e s) のいずれかを用いて評価した。バックグラウンドは培地のみ対照の値の平均として計算し、各データ点から差し 40 50

引いた。バックグラウンド補正されたテクニカルトリPLICATEの平均を計算し、ビヒクル処理対照（100%の生存率に対応する）の平均によって正規化した。データは、GraphPad PRISM（登録商標）バージョン9.0.1（GraphPad Software, Inc., 米国カリフォルニア州ラ・ホーヤ）を用いて分析し、最良適合曲線とEC50値（半（50%）最大効果が得られる化合物の濃度に相当；従ってEC50値が低いほど強い効力を示す）を計算した。

【0123】

【表1】

細胞株	細胞密度(細胞/ウェル)
MPNST-SP-01	1000
MPNST-NF1-08	8000
MPNST-NF1-09	1000
MPNST-NF1-18b	500
MPNST-SP-10	4000
ST88-14	2000
NMS-2	2000
S462	1000
90-8TL	2000
HS-PSS	2000
sNF02.2	1000
sNF96.2	8000

表 1： 使用された細胞株及びそれらの対応播種密度

【0124】

1.2 結果

12個のMPNST細胞株のパネルを用いて、6日間の処理後、LSD1阻害薬イアダムスタットがMPNST細胞の生存性に及ぼす効果を評価した。エトポシドをアッセイの陽性対照として使用した。MPNST患者はゲノムの不均一性が大きいのが特徴であるという臨床現場の状況をインビトロ実験で確実に反映させるために、異なるタイプのMPNST細胞株のパネルを使用した。パネルは、MPNST不死化株と患者由来のMPNST細胞株の両方を含む。さらに、一部のMPNST細胞株は神経線維腫症I型関連、その他は散発性であり、どちらの場合も、NF1、CDKN2A及びPRC2の突然変異状態に関してそれらのゲノムバックグラウンドにばらつきがある。それらの特徴の概要を以下の表2に提供する。

【0125】

10

20

30

40

50

【表 2】

細胞株	MPNST サブタイプ	ゲノミクス		
		NF1	CDKN2A	PRC2
MPNST-SP-01	散発性	部分不活化	野生型	完全不活化
MPNST-NF1-08	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化
MPNST-NF1-09	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	野生型
MPNST-NF1-18b *	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化
MPNST-SP-10	散発性	不明	完全不活化	不明
ST88-14	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化
NMS-2	神経線維腫症 I 型関連	不明	完全不活化	不明
S462	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化
90-8TL	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化
HS-PSS	散発性	野生型	完全不活化	不明
sNF02.2	神経線維腫症 I 型関連	部分不活化	野生型	野生型
sNF96.2	神経線維腫症 I 型関連	完全不活化	完全不活化	完全不活化

表 2: MPNST 細胞パネル概要

【0126】

* 患者由来の MPNST-NF1-18b 細胞株は当初散発性 MPNST 細胞株として分類され、MPNST-SP-09b と命名されていた。その後の分析で、この細胞株は神経線維腫症 I 型関連 MPNST 細胞株と確認されたので、MPNST-NF1-18b と名称変更した。

【0127】

イアダテムスタットなどの LSD1 阻害薬は、がん細胞を殺滅するのではなく、がん細胞の分化を誘導し、がん細胞の増殖を阻害することによって、治療効果を発揮すると報告されている (Sacilotto N ら, ACS Pharmacol Transl Sci, 2021, 4 (6): 1818-34, doi: 10.1021/acsp.1c00223)。これに合わせると、がん細胞生存率の 30% を超える低下は、対応する LSD1 阻害薬の強力な治療効果を反映している。そこで本実験では LSD1 阻害薬処理後に得られた応答を以下の 3 つのグループに分類した。(1) 強力な応答 (生存率低下 > 30%) ; (2) 中等度の応答 (生存率低下 > 15% 及び < 30% (15% 超 30% 未満)) ; (3) 低応答 (生存率低下 < 15%)。表 3 に、エトポシド (アッセイの陽性対照) とイアダテムスタットで得られた EC50 値と共に、LSD1 阻害薬処理後の生存率低下による分類の概要を示す。

【0128】

10

20

30

40

50

【表 3】

細胞株	EC ₅₀ (nM) エトポシド (陽性対照)	EC ₅₀ (nM) イアダテムスタット	イアダテムスタット に対する応答 (生存性アッセイ)
MPNST-NF1-18b	393.9	0.025	強力な応答 (>30% 生存率低下)
sNF96.2	107.6	0.042	
S462	375.9	0.087	
sNF02.2	144.2	0.017	中等度の応答 (15-30%生存率低下)
90-8TL	164.4	0.026	
MPNST-SP-10	269.0	0.033	
ST88-14	788.5	0.039	
HS-PSS	204.8	0.046	
NMS-2	153.6	決定せず	低応答 (<15%生存率低下)
MPNST-SP-01	1030.0	決定せず	
MPNST-NF1-08	740.3	決定せず	
MPNST-NF1-09	737.0	決定せず	

表 3: MPNST 細胞株パネルの細胞生存性に対するエトポシド（アッセイの陽性対照）と
LSD1 阻害薬イアダテムスタットの効果

【0129】

試験したMPNST細胞株パネル内にはゲノムや突然変異の大きなばらつきがあったにも関わらず、12細胞株のうち際立って8個がLSD1阻害薬処理に有益的に良好な応答をした。従って、6日間のイアダテムスタット処理後、12細胞株のうち3個（25%）は強い生存率低下を示し、12細胞株のうち5個（41.67%）は中等度の生存率低下を示した。注目すべきことに、特に応答性の良い細胞株は、神経線維腫症I型関連MPNSTと散発性（神経線維腫症I型関連でない）MPNST細胞株の両方を含んでおり、LSD1阻害薬（例えばイアダテムスタット）による処理が、神経線維腫症I型関連MPNSTのほか神経線維腫症I型関連でないMPNSTを含む広範囲のMPNST患者亜集団に治療効果を発揮することを示している。さらに、合計66.67%を占める中等度応答及び強力応答細胞株の両方においてイアダテムスタットはナノモル以下のEC₅₀値（表3参照）を示し、非常に低用量で投与した場合でも臨床的に意義のある治療効果があることを示している。

【0130】

MPNSTの細胞生存性に対するLSD1阻害薬の効果を、さらに2種類のLSD1阻害薬、すなわちボメデムスタットとプルロデムスタットを用いて試験した。ボメデムスタットはイアダテムスタットのように非可逆的LSD1阻害薬であるが、プルロデムスタットは可逆的LSD1阻害薬である。細胞生存性は、上に記載の方法の通り、sNF96.2及びsNF02.2細胞株の両方で6日間の処理の後に評価した（表4参照）。このようにして得られた結果は、表4（及びイアダテムスタットに関しては上の表3）に提示されている通り、全3種類のLSD1阻害薬とも、非可逆的LSD1阻害薬であるか可逆的LSD1阻害薬であるかに関わらず、MPNSTに対して有効であることを明らかに示している。

【0131】

10

20

30

40

50

【表 4】

LSD1 阻害薬	sNF96.2 EC ₅₀ (nM)	sNF02.2 EC ₅₀ (nM)
ボメデムスタット	1.277	0.094
プルロデムスタット	0.261	0.166

表 4: sNF96.2 及び sNF02.2 細胞株の細胞生存性に対する別の LSD1 阻害薬の効果

10

【0132】

試験した LSD1 阻害薬のうち、イアダデムスタットが、sNF96.2 及び sNF02.2 細胞株の両方で最も高い効力（最低の EC₅₀）を示した。

これらの結果は、非可逆的 LSD1 阻害薬（例えばイアダデムスタット及びボメデムスタット）ならびに可逆的 LSD1 阻害薬（例えばプルロデムスタット）の両方を含む LSD1 阻害薬が、MPNST の治療に有益に効果があり、MPNST 患者の広範囲の異なるサブグループに対して使用できることを示している。

【0133】

実施例 2：MPNST 細胞株における LSD1 阻害薬と MEK 阻害薬との間の相乗効果を判定するためのマトリックスアッセイ

20

2.1 実験デザイン

2.1.1 マトリックス生存性アッセイ（6 日間）

各マトリックスアッセイを、図 1 に示されているスキームに従って 9×9 のフォーマットの 2 プレートか、図 2 に示されているスキームに従って 5×5 のフォーマットの 1 プレートのいずれかに割り当てた。LSD1 阻害薬のイアダデムスタットを上から下に濃度を増加させながら添加し、MEK 阻害薬のセルメチニブを左から右に濃度を増加させながら添加した。

【0134】

アッセイのために、細胞を実施例 1 に明記された最適密度で 96 ウェルプレートの 50 µL 培地中に播種した。プレートの端のウェルはバックグラウンド補正のために 100 µL の培地のみで満たした。併用する二つの化合物のそれぞれを 4 倍濃度で 25 µL に加え、最終容量 100 µL、各希釈の最終濃度 1 倍とした（DMSO% < 0.5%）。9×9 マトリックスでは化合物を 1：2 の段階希釈で加えたが、5×5 マトリックスでは化合物を 1：5 の段階希釈で加え、どちらも濃度範囲が完全な用量反応曲線をカバーするようにした。図 1 及び 2 に示されているように、マトリックスは、両化合物の予想 EC₅₀ 値がマトリックスの水平及び垂直方向の中央に配置されるように設計された。このようにして、プレートの対角線上のウェルは両化合物間の固定 EC₅₀ 比に対応する。9×9 マトリックスでは、二つのプレート間の再現性を確認するために、プレート #1 の最初と最後の行はプレート #2 で繰り返されている（図 1 で矢印で示されている）。マトリックスアッセイで試験された化合物の EC₅₀ 値は、実施例 1 で詳述した通りに実施された単剤アッセイを通じて以前に得られており、イアダデムスタットについて表 3 に示されている。処理後、細胞を加湿及び制御された 5% CO₂ 雰囲気下 37℃ で 72 時間インキュベートした。この時点で、各対応希釈濃度の 1 倍濃縮化合物を補充した 50 µL の培地を加えることによって、化合物と培地のリフレッシュを実施した。細胞をさらに 72 時間インキュベートした後（合計 6 日間）、細胞の生存性を 2 回の生物学的反復（バイオリジカルレプリケート）で、製造業者の取扱説明書に従って MTT アッセイ（Sigma-Aldrich）又は AlamarBlue™ 細胞生存性試薬（Life Technologies）のいずれかを用いて評価した。バックグラウンドは培地のみ対照の値の平均として計算し、各データ点から差し引いた。バックグラウンド補正された値を、補正されたビヒクル処理対照（100% の生存率に対応する）によって正規化した。データは、Graph

30

40

50

h P a d P R I S M (登録商標) バージョン 9.0.1 (G r a p h P a d S o f t w a r e , I n c . , 米国カリフォルニア州ラ・ホーヤ) を用いて分析し、最良適合曲線と E C ₅₀ 値 (半 (50%) 最大効果が得られる化合物の濃度に相当 ; 従って E C ₅₀ 値が低いほど強い効力を示す) を計算した。

【0135】

2.1.2 マトリックス生存性アッセイ (データ分析)

各マトリックスアッセイについて、データをビヒクル処理対照 (<0.5% DMSO、左上隅) に対して正規化し、下記式に従って相対残存生存率のパーセンテージ値を得た。

【0136】

%相対残存生存率 = バックグラウンド補正シグナル処理細胞 / バックグラウンド補正シグナルビヒクル対照 × 100

残存生存率のパーセンテージ値を次に G r a p h P a d P R I S M (登録商標) バージョン 9.0.1 (G r a p h P a d S o f t w a r e , I n c . , 米国カリフォルニア州ラ・ホーヤ) を用いて分析し、単剤の最良適合曲線と E C ₅₀ 値を計算した。

【0137】

この時点で、影響率 (F a) (Fraction affected) (Fractional Effectとしても知られる) を次式を用い、下記の条件について計算した。

$$F a = 1 - (\% \text{相対残存生存率} / 100)$$

・単剤としてセルメチニブの段階希釈で処理された細胞。

【0138】

・単剤としてイアダテムスタットの段階希釈で処理された細胞。

・E C ₅₀ 値の比率に対応する固定比でイアダテムスタットとセルメチニブで処理された細胞 (マトリックスアッセイの対角線の %相対残存生存率の値 ; 図 1 及び 2 で強調されている)。

【0139】

C a l c u S y n ソフトウェア (<http://www.biosoft.com/w/calcusyn.htm>, B i o s o f t , 英国ケンブリッジ) は、併用係数 (C I) (Combination Index) を計算することによって二つの化合物間の相互作用の性質 (相乗的、相加的又は拮抗的) を決定するように設計されている。この分析は、C h o u - T a l a l a y 法 (C h o u T C , P h a r m a c o l R e v , 2006, 58 (3) : 621-681, d o i : 10.1124/pr.58.3.10) によって説明されるメジアン効果原理 (Median Effect Principle) と併用係数定理 (Combination Index Theorem) に基づいている。それによれば、結果の C I < 1 は相乗効果を示し、C I = 1 は相加効果を示すが、C I > 1 は拮抗作用を反映している。相乗効果の場合 (C I < 1)、C I 値が小さいほど相乗効果は大きい。さらに、薬物相互作用の強さは、表 5 に示すように、C I 範囲に基づいてさらに分類できる。

【0140】

10

20

30

40

50

【表 5】

	CI	分類
相乗的	<0.1	+++++
	0.1-0.3	++++
	0.3-0.7	+++
	0.7-0.85	++
	0.85-0.9	+
相加的	0.9-1.1	+/-
拮抗的	1.1-1.20	-
	1.20-1.45	--
	1.45-3.3	---
	3.3-10	----
	>10	-----

表 5: CI. (Chou TC, Pharmacol Rev, 2006, 58(3):621-681, doi: 10.1124/pr.58.3.10) に基づく薬物相互作用の強さの分類

10

20

【0141】

有益で一貫性のある結果を生成するために、CalcuSynで処理したデータ（単剤も薬物併用も）を、メジアン効果原理と併用係数定理の理論モデルと適合させる必要がある。このため、メジアン効果原理（Chou TC, Pharmacol Rev, 2006, 58(3):621-681, doi: 10.1124/pr.58.3.10）にあまり適合していないと特徴付けられる外れ値やデータ点と考えられるものは取り除くことが重要である。これを達成するために、下記の方策をデータフィルタリングのために採用した。

【0142】

第一段階として、下記によって特徴付けられる点を除去することによりデータ分散を縮小した。

30

1) $Fa < 0.1$

2) 前の点と比較して $Fa < 0.03$ の増加（ $Fa > 0.9$ の場合）。

【0143】

これらの条件は、細胞が非常に低濃度又は非常に高濃度の化合物（又は組合せ）で処理された結果、生存率が0%又は100%近く（それぞれ0又は1に近いFa値に相当）低下する用量反応曲線のプラトーを定義する。注意すべきは、用量反応曲線のこれらの領域ではalamarBlueTM又はMTTシグナルの変化は非常に小さく、生物学的意義がほとんどないランダムノイズによる可能性が高いことである。

【0144】

次に、各データ点について、 $\log_{10}$ （濃度）及び $\log_{10}$ （ $Fa / (1 - Fa)$ ）を計算し、前者の値をx軸上に、後者の値をy軸上に報告するドットプロットグラフを生成した。次いで、Excelを用いて回帰直線を得た（メジアン効果式に対応）。

40

【0145】

この時点で、各データ点について回帰直線からの距離を次式を用いて計算した。

$$\text{距離} (ax + by + c = 0; X, Y) = (aX + bY + c) / \sqrt{(a^2 + b^2)}$$

外れ値は、メジアン効果式からのそれらの距離を基にGrubbs検定を用いて特定される。各データ点について、Grubbs検定を下記式に従って、距離の絶対値に対して実施した（注、Grubbs検定の変数は互換的にG又はZと呼ぶことができる）。

【0146】

50

$$G = (X_n - X_{average}) / s$$

式中、 X_n は、回帰直線からの各点の距離の絶対値を表し； $X_{average}$ は、全 X_n 値の平均を表し、 s は標準偏差を表す。 G_{crit} （以下に示すように $\alpha = 0.2$ で計算）より上の G の値は、メジアン効果式に適合しない外れ値と特定される。このようなデータ点が除去されて、 $Calcusyn$ による併用係数が首尾よく計算される。

【0147】

【数1】

$$G_{crit} = \frac{(n-1)t_{crit}}{\sqrt{n(n-2) + t_{crit}^2}}$$

10

【0148】

可能であれば、

1. それ以上の外れ値が確認されない、又は
2. $R^2 > 0.95$

になるまで検定を2回以上繰り返して複数の外れ値を除去する。データ品質を測定するために、 R 値は $Calcusyn$ ソフトウェアでも計算される（良好なデータは R 値が0.95より高いことを特徴とする）。

20

【0149】

2.1.3 $Calcusyn$ 出力結果

$Calcusyn$ の結果は、固定 EC_{50} 比での併用処理によって影響を受けた細胞の割合を表す実験的影響率(experimental Fractional Effect) (Fa と呼ばれる) (細胞毒性処理の場合、影響率はビヒクル対照と比較した生存率の低下に相当し、 $Fa = 1$ は100%の生存率低下に等しい)と、関連併用係数(CI)として提供される。上の表5に示されているように、 CI 値は化合物の相互作用の性質及び強さの指標であり、1未満の値は相乗的相互作用を示し(値が0に近いほど相乗効果は強い)、1に等しい値は相加的相互作用を示し、1を超える値は拮抗的相互作用を示す。ソフトウェアは実験データに基づく CI と Fa のシミュレーションも提供し、 ED_{75} 及び ED_{90} (それぞれ75%及び90%の生存率低下に対応する有効用量)における推定 CI を提供する。抗がん剤又は抗ウイルス薬の場合、 $Chou\ TC, Cancer\ Res\ (2010)\ 70\ (2): 440-446.$, $doi: 10.1158/0008-5472.CAN-09-1947$ に記載されているように、高効果レベル(例えば $Fa > 0.75$)の相乗効果は低効果レベル(例えば $Fa < 0.2$)よりも治療により適切である。

30

【0150】

データは、各実験について関連 Fa に対する実験的 CI と、2つの独立した生物学的反復から得られた ED_{75} と ED_{90} に対する平均推定 CI の両方として提供される。

2.2 結果

40

MEK 阻害薬セルメチニブと共有結合性非可逆的 $LS-D1$ 阻害薬イアダデムスタットによるマトリックス処理を2.1.1の項に記載のように実施した。データ分析と併用係数の計算は2.1.2の項に記載のように実施した。イアダデムスタットとセルメチニブの併用から得られた、特定影響率(Fa)に関連する併用係数(CI)、 ED_{75} 及び ED_{90} における推定 CI 、及びそれぞれの分類(表5に記載)の結果を表6及び表7に示す。

【0151】

要約すると、イアダデムスタット+セルメチニブの併用は、患者由来の $MPNST-NF1-18b$ 細胞株を含む試験された3つの細胞株で、広範囲の影響率(Fa)において強力な相乗効果を示した。重要なことは、これらの相乗効果は、生物学的に意味のある有

50

効用量（ED75及びED90）で観察されたことである。

【0152】

【表6】

細胞株	イアダデムスタット+セルメチニブ					
	実験 1			実験 2		
	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類
sNF96.2	0.21	0.69	+++	0.38	0.33	+++
	0.43	0.90	+	0.53	0.26	++++
	0.95	0.41	+++	0.76	0.05	+++++
sNF02.2	0.25	0.73	++	0.24	1.25	--
	0.60	0.55	+++	0.48	0.55	+++
	0.75	0.55	+++	0.72	0.27	++++
	0.86	0.52	+++	0.81	0.43	+++
MPNST-NF1-18b	0.25	0.78	++	0.12	1.53	---
	0.37	0.79	++	0.18	1.54	---
	0.44	1.14	-	0.40	0.66	+++
	0.68	0.70	+++	0.52	0.69	+++
	0.83	0.51	+++	0.62	0.77	++
	0.94	0.24	++++	0.76	0.58	+++
				0.87	0.39	+++
				0.94	0.24	++++

表6：イアダデムスタット+セルメチニブの併用の場合の対応Faに関連する実験的CI値とそれらの分類。二つの独立した生物学的反復の結果を示す。

【0153】

10

20

30

40

50

【表 7】

	イアダデムスタット+セルメチニブ 平均推定 CI		
	ED	CI	分類
sNF96.2	ED75	0.29	++++
	ED90	0.27	++++
sNF02.2	ED75	0.46	+++
	ED90	0.35	+++
MPNST-NF1-18b	ED75	0.52	+++
	ED90	0.37	+++

10

表 7: イアダデムスタット+セルメチニブの併用の場合の ED75 及び ED90 の推定 CI 値とそれらの分類。二つの独立した生物学的反復の平均 CI を示す。

【 0 1 5 4 】

これらの結果は、LSD1 阻害薬（例えばイアダデムスタット）とMEK阻害薬（例えばセルメチニブ）が様々なMPNST細胞株のパネルで相乗的に相互作用し、これらの薬剤の併用がMPNSTの治療に特に有益となることを示している。

20

【 0 1 5 5 】

実施例 3：MPNST細胞株におけるLSD1阻害薬とPi3K阻害薬との間の相乗効果を判定するためのマトリックスアッセイ

3. 1 実験デザイン

マトリックス生存性アッセイと対応する分析を、LSD1 阻害薬イアダデムスタットとPi3K阻害薬コパンリシブを用いた以外、実施例 2 に記載のようにして実施した。

【 0 1 5 6 】

3. 2 結果

Pi3K 阻害薬コパンリシブと共有結合性非可逆的LSD1阻害薬イアダデムスタットによるマトリックス処理を2. 1. 1の項に記載のように実施した。データ分析と併用係数の計算は2. 1. 2の項に記載のように実施した。イアダデムスタットとコパンリシブの併用から得られた、特定影響率（Fa）に関連する併用係数（CI）、ED75及びED90における推定CI、及びそれぞれの分類（表5に記載）の結果を表8及び表9に示す。

30

【 0 1 5 7 】

要約すると、イアダデムスタット+コパンリシブの併用は、広範囲の影響率（Fa）において相乗効果を示した。重要なことは、これらの相乗効果は、生物学的に意味のある有効用量（ED75及びED90）で観察されたことである。

【 0 1 5 8 】

40

【表 8】

細胞株	イアダデムスタット+コパンリシブ					
	実験 1			実験 2		
	Fa	CI	分類	Fa	CI	分類
sNF96.2	0.17	1.04	+/-	0.25	4.35	----
	0.55	0.68	+++	0.61	0.97	+/-
	0.93	0.24	++++	0.87	0.27	++++
	0.97	0.46	+++			
sNF02.2	0.48	0.64	+++	0.15	4.25	----
	0.78	0.32	+++	0.64	0.33	+++
	0.86	0.62	+++	0.80	0.37	+++
				0.87	0.79	++
MPNST-NF1-18b	0.18	1.49	--	0.26	1.15	-
	0.40	0.73	++	0.40	0.90	+
	0.50	0.85	++	0.51	0.96	+/-
	0.73	0.49	+++	0.66	0.79	++
	0.80	0.58	+++	0.79	0.64	+++
	0.88	0.55	+++	0.85	0.73	++
	0.93	0.54	+++	0.91	0.59	+++
				0.95	0.45	+++

表 8: イアダデムスタット+コパンリシブの併用の場合の対応 Fa に関連する実験的 CI 値とそれらの分類。二つの独立した生物学的反復の結果を示す。

【 0 1 5 9 】

【表 9】

	イアダデムスタット+コパンリシブ 平均推定 CI		
	ED	CI	分類
sNF96.2	ED75	0.54	+++
	ED90	0.31	+++
sNF02.2	ED75	0.56	+++
	ED90	0.44	+++
MPNST-NF1-18b	ED75	0.68	+++
	ED90	0.54	+++

表 9: イアダデムスタット+コパンリシブの併用の場合の ED75 及び ED90 の推定 CI 値とそれらの分類。二つの生物学的反復の平均 CI を示す。

【 0 1 6 0 】

これらの結果は、L S D 1 阻 害 薬（例えばイアダデムスタット）と P i 3 K 阻 害 薬（例えばコパンリシブ）が様々な M P N S T 細胞株で相乗的に相互作用し、そのような薬剤の併用が M P N S T の治療に特に有益となることを示している。

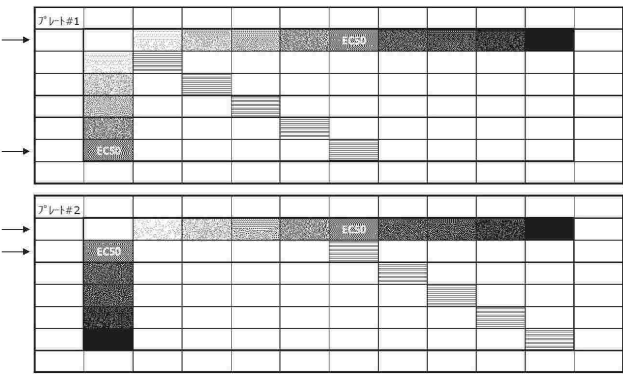
【 0 1 6 1 】

本発明をその具体的態様と関連付けて記載してきたが、更なる修正が可能であること、本特許又は本特許出願が一般に本発明の原理に従う発明のあらゆる変形、使用又は適応をカバーするものであること、そしてその中には本発明が関係する技術分野内で公知又は慣例的な実践の範囲内に入るような、そして本明細書中で説明した本質的特徴に適用可能であるような、そして添付の特許請求の範囲に従うような本開示からの逸脱も含まれることは理解されるであろう。

【 図 面 】

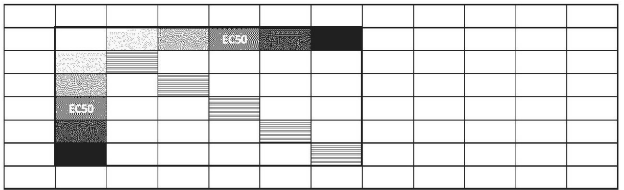
【 図 1 】

Fig. 1



【 図 2 】

Fig. 2



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062231

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
INV.	A61K31/135 A61K31/4184 A61K31/495 A61K31/496 A61K31/506	
	A61K45/06 A61N5/00 A61P35/00 A61K31/5377	
ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61N A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	HANS-ULRICH SCHILDHAUS ET AL: "Lysine-specific demethylase 1 is highly expressed in solitary fibrous tumors, synovial sarcomas, rhabdomyosarcomas, desmoplastic small round cell tumors, and malignant peripheral nerve sheath tumors", HUMAN PATHOLOGY, SAUNDERS, PHILADELPHIA, PA, US, vol. 42, no. 11, 28 December 2010 (2010-12-28), pages 1667-1675, XP028318082, ISSN: 0046-8177, DOI: 10.1016/J.HUMPATH.2010.12.025 [retrieved on 2011-02-03] abstract table 2 page 1673, column 1, paragraph 1 paragraph bridging pages 1674-1675 ----- -/-	1-34
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 July 2023		Date of mailing of the international search report 04/08/2023
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Rodriguez-Palmero, M

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/062231

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SOMATILAKA BANDARIGODA N ET AL: "Malignant peripheral nerve sheath tumor: models, biology, and translation", ONCOGENE, NATURE PUBLISHING GROUP UK, LONDON, vol. 41, no. 17, 7 April 2022 (2022-04-07) , pages 2405-2421, XP037804103, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/S41388-022-02290-1 [retrieved on 2022-04-07] the whole document	1-34
A	ZHANG XIANGYU ET AL: "Therapeutic potential of targeting LSD1/ KDM1A in cancers", PHARMACOLOGICAL RESEARCH, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 175, 28 October 2021 (2021-10-28), XP086920284, ISSN: 1043-6618, DOI: 10.1016/J.PHRS.2021.105958 [retrieved on 2021-10-28] the whole document	1-34
A	Fang Yuan ET AL: "LSD1/KDM1A inhibitors in clinical trials: advances and prospects", Journal of hematology and oncology, 4 December 2019 (2019-12-04), pages 129-129, XP055805974, England DOI: 10.1186/s13045-019-0811-9 Retrieved from the Internet: URL:https://jhoonline.biomedcentral.com/tr ack/pdf/10.1186/s13045-019-0811-9.pdf [retrieved on 2021-05-19] the whole document	1-34

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	31/496 (2006.01)	A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 K	31/4523 (2006.01)	A 6 1 K	31/4523	
A 6 1 K	31/451 (2006.01)	A 6 1 K	31/451	
A 6 1 K	31/4245 (2006.01)	A 6 1 K	31/4245	
A 6 1 K	31/40 (2006.01)	A 6 1 K	31/40	
A 6 1 K	45/06 (2006.01)	A 6 1 K	45/06	
A 6 1 K	31/4184 (2006.01)	A 6 1 K	31/4184	
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04	
		A 6 1 P	43/00	1 2 1

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

スペイン国 0 8 9 4 0 クルナリャー・ダ・リュブラガート, サム・フェラン 7 4, オリゾン・
ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ソリバ・ソリバ, ロベルト

スペイン国 0 8 9 8 0 サン・フェリウ・デ・ジョブレガット, フレデリカ・モントセニ 4 2

(72)発明者 マスカーロ・クルサット, クリスティナ

スペイン国 0 8 9 4 0 クルナリャー・ダ・リュブラガート, サム・フェラン 7 4, オリゾン・
ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ロトラント・ポソ, ダビド

スペイン国 0 8 9 4 0 クルナリャー・ダ・リュブラガート, サム・フェラン 7 4, オリゾン・
ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ

(72)発明者 ラサロ・ガルシア, コンセプション

スペイン国 2 8 0 1 4 マドリード, カレーラ・デ・サン・ヘロニモ 1 5, 2アー・プランタ,
オリゾン・ゲノミクス・ソシエダッド・アノニマ

F ターム (参考)

4C084 AA17 AA20 NA14 ZA201 ZA202 ZB261 ZB262 ZC202 ZC751
4C086 AA01 AA02 BC07 BC21 BC39 BC42 BC60 BC71 CB05 GA06
GA12 GA16 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA20 ZB26 ZC20
4C206 AA01 AA02 FA29 MA01 MA04 MA72 NA14 ZA20 ZB26 ZC20