

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6805336号
(P6805336)

(45) 発行日 令和2年12月23日(2020.12.23)

(24) 登録日 令和2年12月7日(2020.12.7)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 D
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N
A 6 1 P 1/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00

請求項の数 19 (全 107 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2019-515782 (P2019-515782)
(86) (22) 出願日	平成29年6月2日(2017.6.2)
(65) 公表番号	特表2019-525948 (P2019-525948A)
(43) 公表日	令和1年9月12日(2019.9.12)
(86) 國際出願番号	PCT/US2017/035653
(87) 國際公開番号	W02017/210538
(87) 國際公開日	平成29年12月7日(2017.12.7)
審査請求日	令和2年4月14日(2020.4.14)
(31) 優先権主張番号	62/345,389
(32) 優先日	平成28年6月3日(2016.6.3)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国(US)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	504344509 アレイ バイオファーマ、インコーポレイ テッド アメリカ合衆国 80301 コロラド、 ボルダー、ウォールナット ストリ ト 3200
(74) 代理人	100102978 弁理士 清水 初志
(74) 代理人	100102118 弁理士 春名 雅夫
(74) 代理人	100160923 弁理士 山口 裕孝
(74) 代理人	100119507 弁理士 刑部 俊

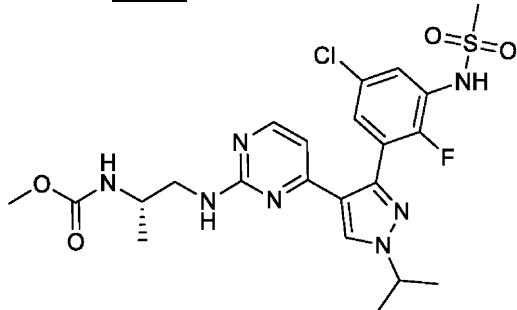
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】薬学的組み合わせ

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(a) 式I:

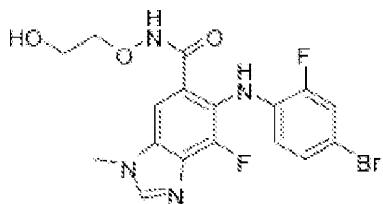


10

I

で示される、メチルN-[(2S)-1-({4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-イル]カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩を含む、対象におけるBRAF V600E変異を有する結腸直腸がんを治療するための組成物であって、

(b) 式II:



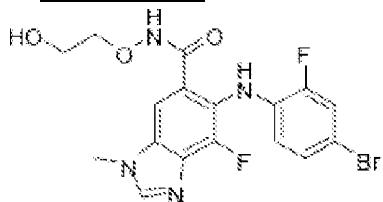
(II)

で示される、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド(化合物B)またはその薬学的に許容される塩、および(c)セツキシマブ(化合物C)と組み合わせて対象に投与される、前記組成物。

10

【請求項2】

(a) 式II:



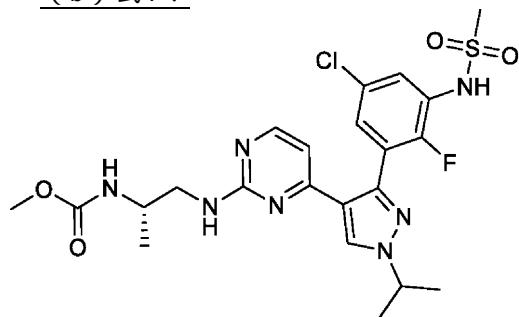
20

(II)

で示される、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド(化合物B)またはその薬学的に許容される塩を含む、対象におけるBRAF V600E変異を有する結腸直腸がんを治療するための組成物であって、

30

(b) 式I:



I

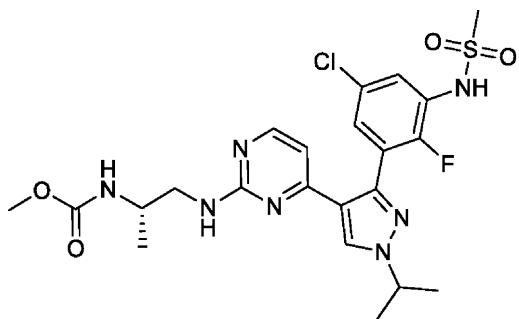
で示される、メチルN-[(2S)-1-({4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-イル]カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩、および(c)セツキシマブ(化合物C)と組み合わせて対象に投与される、前記組成物。

40

【請求項3】

(a) セツキシマブ(化合物C)を含む、対象におけるBRAF V600E変異を有する結腸直腸がんを治療するための組成物であって、

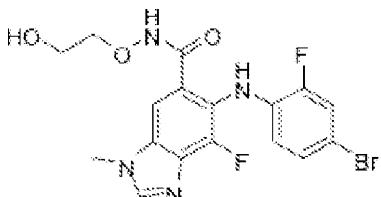
(b) 式I:



I

10

で示される、メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩、および(c)式II:



20

(II)

で示される、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド(化合物B)またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて対象に投与される、前記組成物。

【請求項4】

化合物Aが、非晶質メチルN-[(2S)-1-({4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-イル]カルバメートである、請求項1～3のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 5】

化合物Bが、結晶化6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである、請求項1～4のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 6】

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、請求項1～5のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 7】

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、請求項1～6のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 8】

化食物Aの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、請求項7記載の組成物。

【請求項 9】

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、請求項1～8のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 10】

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、請求項9記載の組成物。

【請求項 11】

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、請求項9または10記載の組成物。

40

50

【請求項 1 2】

化合物Cの治療有効量が、初回用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与される、請求項1～11のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 3】

化合物Cの治療有効量が、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30～90分後に投与される、請求項9～12のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 4】

化合物Cの投与の前に、1つまたは複数の前投薬が前記対象に投与される、請求項1～13のいずれか一項記載の組成物。

10

【請求項 1 5】

前記前投薬が、化合物Cの投与の30～60分前に投与される、請求項14記載の組成物。

【請求項 1 6】

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、請求項15記載の組成物。

【請求項 1 7】

化合物A、化合物B、および化合物Cの投与の前に、前記対象が、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、請求項1～16のいずれか一項記載の組成物。

【請求項 1 8】

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、請求項17記載の組成物。

20

【請求項 1 9】

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、請求項18記載の組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0 0 0 1】**

関連出願への相互参照

本出願は、2016年6月3日に出願された米国仮出願第62/345,389号の恩典を主張するものであり、当該出願は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

30

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、(a) BRAF阻害剤またはその薬学的に許容される塩、(b) 少なくとも1つのマイトジエン活性化プロテインキナーゼ(MEK)阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、および(c) 上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤またはその薬学的に許容される塩、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせ、薬学的組み合わせの調製方法、ならびにがんなどの増殖性疾患の治療における薬学的組み合わせの使用に関する。

【0 0 0 3】

本発明はまた、(a) BRAF阻害剤またはその薬学的に許容される塩、(b) 少なくとも1つのマイトジエン活性化プロテインキナーゼ(MEK)阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および(c) 抗EGFR抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせ、がんなどの増殖性疾患の治療におけるこのような組み合わせの使用、ならびにこのような組み合わせの治療有効量を投与する段階を含む、がんなどの増殖性疾患に罹患している対象を治療する方法に関する。

40

【背景技術】**【0 0 0 4】**

発明の背景

マイトジエン活性化プロテインキナーゼ(MAPK)経路は、細胞増殖、生存、分化および移動を制御するように調整するいくつかのエフェクター分子の活性を媒介する。例えば成

50

長因子、サイトカインまたはホルモンによる細胞の刺激により、原形質膜結合RasがGTP結合となり、それによってRAFを動員するように活性化する。この相互作用はRAFのキナーゼ活性を誘導し、MAPK/ERK (MEK) の直接リン酸化をもたらし、これは次に細胞外シグナル関連キナーゼ (ERK) をリン酸化する。次いで、活性化されたERKは、キナーゼ、ホスファターゼ、転写因子および細胞骨格タンパク質などの広範なエフェクター分子をリン酸化する。したがって、RAS-RAF-MEK-ERKシグナル伝達経路は、細胞表面受容体から核にシグナルを伝達し、例えば細胞増殖および生存に必須である。このシグナル伝達カスケードの調節は、RAS (KRAF、NRASおよびHRASを含む) 、RAF (ARAF、BRAF、CRAF/RAF-1) 、MEK (MEK-1およびMEK-2) およびERK (ERK-1およびERK-2) の複数のアイソフォームによりさらに強化される。研究により、この経路が、増殖、分化、生存および血管新生を含むいくつかの重要な細胞活性を調節することが示されている。この経路におけるタンパク質の不適切な活性化が、メラノーマ、非小細胞肺がん、結腸直腸がん、および甲状腺がんなどの多くのがんで生じることが示されている。ヒトのがんの10~20%が発がん性Ras突然変異を有しており、多くのヒトのがんが成長因子受容体を活性化しているので、この経路は介入のための理想的な標的である。

【 0 0 0 5 】

多くのシグナル伝達経路におけるRAFの重要な役割と位置は、哺乳動物細胞において調節解除された優性阻害性RAF突然変異体を用いた研究、ならびに生物をモデル化するための生化学的および遺伝的技術を用いた研究から実証されている。過去において、抗腫瘍薬標的であるRAFについての焦点は、RASの下流エフェクターとしてのその機能を中心としていた。しかし、最近の知見は、RAFが特定の腫瘍の形成において顕著な役割を有し、発がん性Ras対立遺伝子を必要としないと思われることを示唆している。特に、BRAFおよびNRASの活性化対立遺伝子は、メラノーマの約70%、甲状腺乳頭がんの40%、卵巣低悪性度がんの30%、および結腸直腸がんの10%において同定されている。K-Rasの突然変異は約90%の肺がんで起こる。ほとんどのBRAF突然変異はキナーゼドメイン内に見出され、単一置換 (V600E) は少なくとも80%を占める。突然変異したBRAFタンパク質は、MEKに向かうキナーゼ活性の上昇またはCRAFの活性化のいずれかを介して、RAF-MEK-ERK経路を活性化する。データは、Rafキナーゼ阻害剤がMAPK経路を介したシグナル伝達を有意に阻害し、BRAF (V600E) 腫瘍の劇的な収縮を導くことを示している。結腸直腸がんは米国では男性および女性において3番目に多いがんであり、新たな症例は134,000件を超え、2016年にはこの疾患により50,000人が死亡する見込みである。米国では、結腸直腸がん患者の8~15%においてBRAF突然変異が起こり、これらの患者の予後不良を表している。第一選択治療後の過去の無増悪生存期間 (PFS) および全生存期間 (OS) の結果は、それぞれ1.8~2.5ヶ月および4~6ヶ月であり、この集団におけるEGFRに基づく療法についてのさまざまな研究による過去の奏効率は6%から8%の範囲である。転移性結腸直腸がんの治療における有意な進歩にもかかわらず、過去20年間に、転移性結腸直腸がん (mCRC) を有する患者の予後は依然として残念なものである。全身化学療法は、mCRC患者の主な治療法であり続けている (James J. Lee, MD, PhD, and Weijing Sun, MD, Clinical Advances in Hematology & Oncology, January 2016, Vol 14, Issue 1 (非特許文献1))。米国食品医薬品局 (FDA) は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピンを含む、mCRCのためのいくつかの細胞毒性剤および標的化剤を承認した (S-1は日本および他のいくつかの国で承認されているが米国では承認されていない)。フルオロピリミジン (5-フルオロウラシル [5-FU] または経口カペシタピン) と、オキサリプラチンまたはイリノテカンとの組み合わせは、第1または第2選択療法のいずれかとしてmCRCの標準的な細胞傷害性化学療法として広く受け入れられている。これらのレジメンは、フォリン酸/5-FU/オキサリプラチン (FOLFOX) 、カペシタピン/オキサリプラチン (XELOX) 、フォリン酸/5-FU/イリノテカン (FOLFIRI) およびカペシタピン/イリノテカン (XELIRI) からなる。最近では、2015年の9月に、FDAは、難治性mCRCに使用するためのトリフルリジンとチピラシルとの組み合わせ (Lonsurf, Taiho Oncology) を承認した (James J. Lee, MD, PhD, and Weijing Sun, MD, Clinical Advances in Hematology & Oncology, January 2016, Vol 14, Issue 1 (非特許文献1))

10

20

30

40

50

)。

【0006】

EGFRは、細胞膜上に存在する膜貫通受容体である。それらは、細胞外結合成分、膜貫通成分および細胞内チロシンキナーゼ成分を有する。EGFRは、正常な細胞成長、アポトーシス、および他の細胞機能を制御する上で重要な役割を果たす。EGFR活性の調節解除は、調節されていない細胞分裂を引き起こす受容体の継続的または異常な活性化をもたらし得る。上皮成長因子受容体阻害剤は当技術分野において公知である。2つのカテゴリーの薬剤：モノクローナル抗体およびチロシンキナーゼ阻害剤（TKI）は、EGFRに影響を及ぼす。モノクローナル抗体の例には、パニツムマブおよびセツキシマブが含まれ、その作用方法は、細胞外結合を介したEGFRシグナル伝達経路のその後の阻害である。チロシンキナーゼ阻害剤の例には、エルロチニブ、ゲフィチニブ、およびラバチニブが含まれ、それらの作用方法は、細胞内結合を介したEGFRシグナル伝達経路のその後の阻害である。10

【0007】

がん患者に対する多数の治療選択肢にもかかわらず、効果的かつ安全な治療剤の必要性、およびがんの効果的な長期治療のために投与することができる新しい併用療法の必要性が依然として存在する。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0008】

【非特許文献1】James J. Lee, MD, PhD, and Weijing Sun, MD, Clinical Advances in Hematology & Oncology, January 2016, Vol 14, Issue 120

【発明の概要】

【0009】

(a) BRAF阻害剤またはその薬学的に許容される塩、(b) 少なくとも1つのマイトイエン活性化プロテインキナーゼ（MEK）阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および(c) 上皮成長因子受容体（EGFR）阻害剤またはその薬学的に許容される塩、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせを本明細書において提供する。

【0010】

さらに、(a) BRAF阻害剤またはその薬学的に許容される塩、(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および(c) 抗EGFR抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせもまた本明細書において提供する。30

【0011】

さらに、(a) メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤またはその薬学的に許容される塩、および(c) 抗EGFR抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせもまた本明細書において提供する。一態様では、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、および抗EGFR抗体は、同時、個別、または連続投与のための個別の単位投薬量として製剤化される。40

【0012】

さらに、(a) メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、少なくとも1つのMEK阻害剤、および(c) 抗EGFR抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせ50

もまた本明細書において提供する。一態様では、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、および抗EGFR抗体は、同時、個別、または連続投与のための個別の単位投薬量として製剤化される。

【0013】

さらに、(a)メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b)6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、MEK阻害剤、および(c)セツキシマブである抗EGFR抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせもまた本明細書において提供する。一態様では、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、および抗EGFR抗体は、同時、個別、または連続投与のための個別の単位投薬量として製剤化される。

【0014】

さらに、増殖性疾患を治療する方法であって、本明細書に記載の薬学的組み合わせの治療有効量を、それを必要とする患者に投与する段階を含む方法もまた提供する。

【0015】

さらに、(a)メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b)少なくとも1つのMEK阻害剤、および(c)抗EGFR阻害抗体、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、増殖性疾患の治療に使用するための薬学的組み合わせもまた提供する。一態様では、MEK阻害剤は、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、抗EGFR阻害抗体はセツキシマブである。

【0016】

さらに、腫瘍のサイズを縮小させる方法であって、腫瘍を本発明の薬学的組み合わせと接触させる段階を含む方法も提供する。

【0017】

さらに、それを必要とする患者においてがんを治療する方法であって、以下の段階を含む方法も提供する:(a)患者のがんがBRAF関連がんであるかどうかを判定する段階;および(b)がんがBRAF関連がんであると判定された場合、本発明の薬学的組み合わせの治療有効量を患者に投与する段階。

【0018】

さらに、それを必要とする対象においてがんを治療する方法であって、以下の段階を含む方法も提供する:(a)がんが突然変異BRAFキナーゼを有するかどうかを判定する段階、および(b)がんが突然変異BRAF-キナーゼを有すると判定された場合、対象に本発明の薬学的組み合わせの治療有効量を投与する段階。

【0019】

さらに、それを必要とする対象においてがんを治療する方法であって、以下の段階を含む方法も提供する:(a)がんにおいて突然変異BRAFキナーゼを検出する段階、および(b)対象に本発明の薬学的組み合わせの治療有効量を投与する段階。

【0020】

一態様では、セツキシマブによる治療を処方された結腸直腸がんを有する患者を治療する方法であって、以下の段階を含む方法を本明細書において提供する:(a)メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩であるBRAF阻害剤の治療有効量、および(b)MEK阻害剤(化合物B)またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を、患者に投与する段階。

10

20

30

40

50

【0021】

一態様では、結腸直腸がんを有する患者を治療する方法であって、以下の段階を含む方法を本明細書において提供する：

(a) (a) メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート (化合物A) またはその薬学的に許容される塩であるBRAF阻害剤の治療有効量と、(b) MEK阻害剤 (化合物B) またはその薬学的に許容される塩の治療有効量とを、第1用量で毎日投与する段階；

(b) 段階 (a) の少なくとも30分後に、セツキシマブの投薬量のうち第1治療有効量を投与する段階；

(c) 化合物Bの第2用量を毎日投与する段階であって、第2用量が、化合物Bの第1用量の投与後10～14時間に投与される、段階；ならびに

(d) セツキシマブの投薬量のうち第2治療有効量を週1回の頻度で投与する段階であって、セツキシマブの第2投薬量が、セツキシマブの第1投薬量の投与の1週間後に投与される、段階。

【0022】

また、BRAF関連がんを有すると同定または診断された患者の治療を選択する方法 (例えば、インピトロ法) も提供する。

【0023】

さらに患者の治療を選択する方法であって、以下の段階を含む方法を本明細書において提供する：患者から得た試料についてアッセイを実施して、患者がBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを判定する段階、ならびにBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することが判定された患者を、BRAF関連がんを有するものとして同定または診断する段階。

【0024】

また、治療のための患者を選択する方法であって、以下の段階を含む方法を提供する：BRAF関連がんを有する患者を選択、同定、または診断する段階、ならびに本発明の薬学的組み合わせの治療有効量の投与を含む治療のための患者を選択する段階。

【0025】

さらに、がんを有する対象が、本発明の薬学的組み合わせによる治療に対して陽性奏効を有する可能性を判定する方法であって、以下の段階を含む方法を提供する：対象から得た試料中のがん細胞が1つまたは複数のBRAF突然変異を有するかどうかを判定する段階；1つまたは複数のBRAF突然変異を有するがん細胞を有する対象が、本発明の薬学的組み合わせによる治療に対して陽性奏効を有する可能性が高いと判定する段階。

【0026】

さらに、がんを有する対象において本発明の薬学的組み合わせによる治療の有効性を予測する方法であって、以下の段階を含む方法を提供する：対象から得た試料中のがん細胞が1つまたは複数のBRAF突然変異を有するかどうかを判定する段階、および対象から得た試料中に1つまたは複数のBRAF変異を有するがん細胞を有する対象において、本発明の薬学的組み合わせによる治療が有効である可能性が高いと判定する段階。

【0027】

また、治療剤として、(a) メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤、および(c) 抗EGFR抗体、ならびに任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む組み合わせと、増殖性疾患の治療に使用するためのそれらの同時、個別、または逐次的投与のための説明書とと一緒に含むコマーシャルパッケージを提供する。一態様では、MEK阻害剤は、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2

10

20

30

40

50

-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、抗EGFR阻害抗体はセツキシマブである。

【0028】

また、(a)メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b)少なくとも1つのMEK阻害剤と、増殖性疾患の治療において(化合物C)と併せたそれらの同時、個別、または逐次的投与のための説明書とと一緒に含むコマーシャルパッケージを提供する。一態様では、MEK阻害剤は、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、抗EGFR阻害抗体はセツキシマブである。いくつかの態様では、対象におけるビニメチニブとセツキシマブとの組み合わせの毒性(例えば、皮膚毒性、胃腸毒性、骨髄抑制、心臓毒性、神経小脳毒性、または光毒性)を低下させる方法であって、エンコラフェニブをビニメチニブおよびセツキシマブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600(例えば、V600E)突然変異を有するものとして選択される。

10

【0029】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブとセツキシマブとの組み合わせの毒性(例えば、皮膚毒性、胃腸毒性、骨髄抑制、心臓毒性、神経小脳毒性、または光毒性)を低下させる方法であって、ビニメチニブをエンコラフェニブおよびセツキシマブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600(例えば、V600E)突然変異を有するものとして選択される。

20

【0030】

いくつかの態様では、対象においてエンコラフェニブ、セツキシマブ、またはビニメチニブからなる群より選択される第1の治療剤の有害事象(例えば、視力低下、下痢、手足の皮膚反応、皮膚刺激(例えば、発疹、痒み病変、亀裂、落屑)、心停止、浮腫、疲労、無力症、高血圧、間質性肺炎、血栓症(例えば、肺血栓症)、急性腎不全、顔面麻痺、頭痛、または二次新生物)を低減させる方法であって、第1の治療剤として群から選択されなかった他の2つの治療剤を、第1の治療剤と組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、第1の治療剤はエンコラフェニブであり、他の2つの治療剤はセツキシマブおよびビニメチニブである。これらの態様のあるものでは、第1の治療剤はセツキシマブであり、他の2つの治療剤はエンコラフェニブおよびビニメチニブである。これらの態様のあるものでは、第1の治療剤はセツキシマブおよびエンコラフェニブである。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600(例えば、V600E)突然変異を有するものとして選択される。

30

【0031】

いくつかの態様では、BRAF V600E結腸直腸がんを有すると同定された対象において、がん治療レジメンに関連する1つまたは複数の有害事象(例えば、皮膚毒性、手足皮膚発疹(HFSR)、発疹、ざ瘡様発疹、皮膚炎、網膜症、または網膜剥離)を低減させる方法であって、エンコラフェニブおよび抗EGFR抗体を含むがん治療レジメンにビニメチニブを含める段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、抗EGFR抗体は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、パンデタニブ、およびパニツムマブからなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、抗EGFR抗体はセツキシマブである。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600(例えば、V600E)突然変異を有するものとして選択される。

40

【0032】

いくつかの態様では、BRAF V600E結腸直腸がんを有すると同定された対象において、が

50

ん治療レジメンに関連する1つまたは複数の有害事象（例えば、皮膚毒性、手足皮膚発疹（HFSR）、発疹、ざ瘡様発疹、皮膚炎、網膜症、または網膜剥離）を低減させる方法であって、ビニメチニブおよび抗EGFR抗体を含むがん治療レジメンにエンコラフェニブを含める段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、抗EGFR抗体は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラバチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、バンデタニブ、およびパニツムマブからなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、抗EGFR抗体はセツキシマブである。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 3 3 】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブの安全な投薬量を増加させる方法であって、エンコラフェニブをビニメチニブおよびセツキシマブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。 10

【 0 0 3 4 】

いくつかの態様では、対象におけるビニメチニブの安全な投薬量を増加させる方法であって、ビニメチニブをエンコラフェニブおよびセツキシマブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 3 5 】

いくつかの態様では、対象におけるセツキシマブの安全な投薬量を増加させる方法であって、セツキシマブをビニメチニブおよびエンコラフェニブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。 20

【 0 0 3 6 】

いくつかの態様では、対象におけるビニメチニブおよびセツキシマブの組み合わせの薬理学的有効性を向上させる方法であって、エンコラフェニブをビニメチニブおよびセツキシマブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、薬理学的効率の向上は、磁気共鳴画像法（MRI）（例えば、全身骨MRI）、コンピュータ断層撮影スキャン、X線分析、Tc99m骨スキャン、フルオロデオキシグルコース-ポジトロン断層撮影（FDG-PET）、またはフッ化ナトリウム-ポジトロン断層撮影法（NaF PET）スキャンによって判別される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。 30

【 0 0 3 7 】

いくつかの態様において、対象におけるエンコラフェニブおよびセツキシマブの組み合わせの薬理学的有効性を向上させる方法であって、ビニメチニブをエンコラフェニブおよびセツキシマブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、薬理学的効率の向上は、磁気共鳴画像法（MRI）（例えば、全身骨MRI）、コンピュータ断層撮影スキャン、X線分析、Tc99m骨スキャン、フルオロデオキシグルコース-ポジトロン断層撮影（FDG-PET）、またはフッ化ナトリウム-ポジトロン断層撮影法（NaF PET）スキャンによって判別される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。 40

【 0 0 3 8 】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブおよびビニメチニブの組み合わせの薬理学的有効性を向上させる方法であって、セツキシマブをエンコラフェニブおよびビニメチニブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、薬理学的効率の向上は、磁気共鳴画像法（MRI）（例えば、全身骨MRI）、コンピュータ断層撮影スキャン、X線分析、Tc99m骨スキャン、フルオロデオキシグルコース-ポジトロン断層撮影（FDG-PET）、またはフッ化ナトリウム-ポジトロン断層撮影法（NaF PET）スキャンによって判別される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。 50

【 0 0 3 9 】

いくつかの態様では、エンコラフェニブを用いたがんの治療を受ける対象におけるエンコラフェニブの最大耐量（MTD）を増加させる方法であって、エンコラフェニブをMEK阻害剤と組み合わせて対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、最大耐量は、約50mg超（例えば、約100mg超、約200mg超、約300mg超、約400mg超、約500mg超、約600mg超、または約700mg超、または約800mg超）である。これらの態様のあるものでは、最大耐量は約50mg（例えば、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mgまたは800mg）である。これらの態様のあるものでは、がんはBR AF突然変異V600Eと関連している。これらの態様のあるものでは、がんは結腸直腸がん（例えば、転移性結腸直腸がん）である。これらの態様のあるものでは、MEK阻害剤は、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、およびPD-325901（例えば、ビニメチニブ）からなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 4 0 】

いくつかの態様では、エンコラフェニブを用いたがんの治療を受ける対象におけるエンコラフェニブの最大耐量（MTD）を増加させる方法であって、エンコラフェニブをEGFR阻害剤と組み合わせて対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、最大耐量は、約50mg超（例えば、約100mg超、約200mg超、約300mg超、約400mg超、約500mg超、約600mg超、約700mg超、または約800mg超）である。これらの態様のあるものでは、最大耐量は約50mg（例えば、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mgまたは800mg）である。これらの態様のあるものでは、がんはBRAF突然変異V600Eと関連している。これらの態様のあるものでは、がんは結腸直腸がん（例えば、転移性結腸直腸がん）である。これらの態様のあるものでは、EGFR阻害剤は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、バンデタニブ、およびパニツムマブ（例えば、セツキシマブ）からなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 4 1 】

いくつかの態様では、エンコラフェニブを用いたがんの治療を受ける対象におけるエンコラフェニブの最大耐量（MTD）を増加させる方法であって、エンコラフェニブをMEK阻害剤およびEGFR阻害剤と組み合わせて対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、最大耐量は、約50mg超（例えば、約100mg超、約200mg超、約300mg超、約400mg超、約500mg超、約600mg超、約700mg超、または約800mg超）である。これらの態様のあるものでは、最大耐量は約50mg（例えば、約100mg、200mg、300mg、400mg、500mg、600mg、700mgまたは800mg）である。これらの態様のあるものでは、がんはBRAF突然変異V600Eと関連している。これらの態様のあるものでは、がんは結腸直腸がん（例えば、転移性結腸直腸がん）である。これらの態様のあるものでは、MEK阻害剤は、ビニメチニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、セルメチニブ、およびPD-325901（例えば、ビニメチニブ）からなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、EGFR阻害剤は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、バンデタニブ、およびパニツムマブ（例えば、セツキシマブ）からなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 4 2 】

いくつかの態様では、対象におけるビニメチニブおよびセツキシマブの組み合わせの安全な投薬量を増加させる方法であって、エンコラフェニブをビニメチニブおよびセツキシマブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、ビニメチニブおよび/またはセツキシマブの安全な投薬量の増加は、それぞれ独立して、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約8%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、

10

20

30

40

50

少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%である。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【0043】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブおよびセツキシマブの組み合わせの安全な投薬量を増加させる方法であって、ビニメチニブをエンコラフェニブおよびセツキシマブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブおよび/またはセツキシマブの安全な投薬量の増加は、それぞれ独立して、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約8%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%である。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

10

【0044】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブおよびビニメチニブの組み合わせの安全な投薬量を増加させる方法であって、セツキシマブをエンコラフェニブおよびビニメチニブと併せて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの安全な投薬量の増加は、それぞれ独立して、少なくとも約2%（例えば、少なくとも約4%、少なくとも約5%、少なくとも約6%、少なくとも約8%、少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、少なくとも約30%、少なくとも約35%、少なくとも約40%、少なくとも約45%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、少なくとも約90%、少なくとも約100%である。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

20

【0045】

いくつかの態様において、本明細書では、エンコラフェニブおよびセツキシマブの組み合わせが投与された対象におけるMAPKシグナル伝達を阻害する方法であって、ビニメチニブを対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

30

【0046】

いくつかの態様では、エンコラフェニブとビニメチニブの組み合わせを投与された対象におけるEGFRの活性化を抑制する方法であって、抗EGFR抗体（例えば、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、バンデタニブ、またはパニツムマブ）を投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

【0047】

40

いくつかの態様では、対象におけるB-Rafキナーゼ（例えば、突然変異V600E）を阻害する方法であって、ビニメチニブまたはその薬学的に許容される塩、セツキシマブまたはその薬学的に許容される塩、およびエンコラフェニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、B-Rafタンパク質は、突然変異したBRAFによってコードされる。これらの態様のあるものでは、BRAFはキナーゼドメインに突然変異を含む。これらの態様のあるものは、BRAFは、V600（例えば、V600E、V600K、またはV600G）突然変異を含む。

【0048】

いくつかの態様では、対象におけるRaf-MEK-ERK経路の活性化を低下させる方法であって、ビニメチニブまたはその薬学的に許容される塩、セツキシマブまたはその薬学的に許

50

容される塩、およびエンコラフェニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600 (例えば、V600E) 突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 4 9 】

いくつかの態様では、セツキシマブおよびエンコラフェニブのレジメンを受ける対象におけるRaf-MEK-ERK経路の活性化を低下させる方法であって、ビニメチニブを対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、活性化はMEKに対するキナーゼ活性の上昇に関連する。これらの態様のあるものでは、活性化はC-Rafの活性化に関連する。これらの態様のあるものでは、対象はB-Raf関連がんを有する。これらの態様のあるものでは、対象は結腸直腸がん (例えば、転移性結腸直腸がん) を有する。これらの態様のあるものでは、投与により、対象において、結腸直腸がん (例えば、転移性結腸直腸がん) の1つまたは複数の症状が緩和され、陽性奏効 (例えば部分的または完全な) が誘発され、および/または腫瘍サイズおよび/細胞の数が減少する。

【 0 0 5 0 】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブのB-Raf阻害効力を増加させる方法であって、ビニメチニブおよびセツキシマブをエンコラフェニブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600 (例えば、V600E) 突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 5 1 】

いくつかの態様では、対象におけるエンコラフェニブおよびセツキシマブのMAPK阻害効力を阻害する方法であって、ビニメチニブをエンコラフェニブと組み合わせて投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600 (例えば、V600E) 突然変異を有するものとして選択される。

【 0 0 5 2 】

いくつかの態様では、対象における初期がん治療後に進行した結腸直腸がん (例えば、転移性結腸直腸がん) を治療する方法であって、エンコラフェニブ、セツキシマブおよびビニメチニブの組み合わせを対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は部分陽性奏効を生じた。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は奏効をもたらさなかった。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は化学療法を含んでいた。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は、1種または複数種の治療剤の投与を含んでいた。これらの態様のあるものでは、1種または複数種の治療剤を組み合わせて投与した。これらの態様のあるものでは、1種または複数種の治療剤は、セツキシマブ、ベバシズマブ、アフリベルセプト、パニツムマブ、イリノテカン、ロイコボリン、およびフルオロウラシルからなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は、イリノテカンとフォリン酸との同時投与、続く静脈内ボーラスとしてのフルオロウラシルの投与、続く静脈内注入によるフルオロウラシルの投与を含む。これらの態様のあるものでは、イリノテカンは約180mg/m²で約90分間かけて投与される。これらの態様のあるものでは、フォリン酸は約400mg/m² (または2 × 250mg /m²) で約120分間かけて投与される。これらの態様のあるものでは、フルオロウラシル静脈内ボーラスは、約400mg/m² ~ 500mg/m²の間で投与される。これらの態様のあるものでは、フルオロウラシル静脈内注入は、約2400mg/m² ~ 3000mg/m²の間で投与される。これらの態様のあるものでは、結腸直腸がん (例えば、転移性結腸直腸がん) は、BRAF V600E突然変異と関連している。

【 0 0 5 3 】

いくつかの態様では、対象における初期がん治療後に進行した結腸直腸がん (例えば、転移性結腸直腸がん) を治療する方法であって、エンコラフェニブ、セツキシマブおよびビニメチニブの治療有効用量を独立して対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は部分陽性奏効を生じた。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は奏効をもたらさなかった。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は化学療法を含んでいた。これらの態様のあるものでは、初期

10

20

30

40

50

がん治療は、1種または複数種の治療剤の投与を含んでいた。これらの態様のあるものでは、1種または複数種の治療剤を組み合わせて投与した。これらの態様のあるものでは、1種または複数種の治療剤は、セツキシマブ、ベバシズマブ、アフリベルセプト、パニツムマブ、イリノテカン、ロイコボリン、およびフルオロウラシルからなる群より選択される。これらの態様のあるものでは、初期がん治療は、イリノテカンとフォリン酸との同時投与、続く静脈内ボーラスとしてのフルオロウラシルの投与、続く静脈内注入によるフルオロウラシルの投与を含む。これらの態様のあるものでは、イリノテカンは約180mg/m²で約90分間かけて投与される。これらの態様のあるものでは、フォリン酸は約400mg/m²（または2×250mg/m²）で約120分間かけて投与される。これらの態様のあるものでは、フルオロウラシル静脈内ボーラスは、約400mg/m²～500mg/m²の間で投与される。これらの態様のあるものでは、フルオロウラシル静脈内注入は、約2400mg/m²～3000mg/m²の間で投与される。これらの態様のあるものでは、結腸直腸がん（例えば、転移性結腸直腸がん）は、BRAF V600E突然変異と関連している。

【 0 0 5 4 】

いくつかの態様では、対象においてがんを治療する方法であって、エンコラフェニブ、ビニメチニブ、およびセツキシマブの組み合わせを、エンコラフェニブおよびビニメチニブをそれぞれ投与して、少なくともその30分後にセツキシマブを投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブおよびビニメチニブは朝に投与される。これらの態様のあるものでは、ビニメチニブは夕方に投与される。これらの態様のあるものでは、対象は、ビニメチニブの投与前1時間以上（例えば、2時間以上、3時間以上、4時間以上、5時間以上、または6時間以上）に食物（例えば、固体または液体）を摂取しない。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブは1日1回投与される。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブは、毎日同じ投与時間に投与される。これらの態様のあるものでは、投与されるエンコラフェニブの用量は、約100mg～約400mg（例えば、約120mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、または約400mg）である。これらの態様のあるものでは、エンコラフェニブは経口投与される。これらの態様のあるものでは、ビニメチニブは1日2回投与される。これらの態様のあるものでは、ビニメチニブは、毎日同じ2回の投与時間に投与される。これらの態様のあるものでは、投与されるビニメチニブの用量は、約10mg～約85mg（例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、または約85mg）である。これらの態様のあるものでは、ビニメチニブは経口投与される。これらの態様のあるものでは、セツキシマブは週に1回投与される。これらの態様のあるものでは、投与されるセツキシマブの用量は、第1用量であれば約150mg～約500mg（例えば、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、または約475mg）、または初回用量でなければ約100mg～約350mg（例えば、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、または約325mg）である。これらの態様のあるものでは、セツキシマブは、約30分～約180分の間（例えば、40分、50分、60分、70分、80分、90分、100分、110分、120分、130分、140分、150分、160分、または170分）の持続期間静脈内注入により投与される。これらの態様のあるものでは、対象は、グレープフルーツ、ザクロ、スターフルーツ、またはセビリアオレンジの摂取を避けるように指示される。これらの態様のあるものでは、対象は、BRAF V600（例えば、V600E）突然変異を有するものとして選択される。

[本発明1001]

増殖性疾患を治療する方法であって、

(a) メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル } アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート（化合物A）またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、

(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤（化合物B）またはその薬学的に許容される塩、および

10

20

30

40

50

(c) 抗EGFR抗体(化合物C)

を独立して治療有効量で含む併用療法を、それを必要とする患者に投与する段階を含む、方法。

[本発明1002]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN-[(2S)-1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタノスルホニアミドフェニル)-1- (プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1001の方法。

[本発明1003]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1001または1002の方法。

10

[本発明1004]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである、本発明1001～1003のいずれかの方法。

[本発明1005]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

20

[本発明1006]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

[本発明1007]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

30

[本発明1008]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

[本発明1009]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

40

[本発明1010]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

[本発明1011]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1004の方法。

[本発明1012]

50

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパタンを実質的に有する、本発明1004の方法。

[本発明1013]

抗EGFR抗体がセツキシマブである、本発明1001～1012のいずれかの方法。

[本発明1014]

増殖性疾患ががんである、本発明1001～1013のいずれかの方法。

[本発明1015]

がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される、本発明1014の方法。

10

[本発明1016]

がんが結腸直腸がんである、本発明1015の方法。

[本発明1017]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1016の方法。

[本発明1018]

がんがBRAF関連がんである、本発明1014～1017のいずれかの方法。

[本発明1019]

がんがBRAF V600突然変異を有するがんである、本発明1018の方法。

20

[本発明1020]

がんがBRAF V600E突然変異を有するがんである、本発明1019の方法。

[本発明1021]

がんが野生型KRAS (KRAS^{WT}) をさらに発現する、本発明1014～1020のいずれかの方法。

[本発明1022]

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、本発明1001～1021のいずれかの方法。

[本発明1023]

化合物Aの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、本発明1022の方法。

[本発明1024]

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、本発明1001～1023のいずれかの方法。

30

[本発明1025]

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、本発明1024の方法。

[本発明1026]

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、本発明1024または1025の方法。

[本発明1027]

化合物Cの治療有効量が、初回用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与される、本発明1001～1026のいずれかの方法。

40

[本発明1028]

化合物Cの治療有効量が、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30～90分後に投与される、本発明1024～1027のいずれかの方法。

[本発明1029]

化合物Cによる治療の前に、1つまたは複数の前投薬を前記対象に投与する段階を任意でさらに含む、本発明1001～1028のいずれかの方法。

[本発明1030]

前記前投薬が、化合物Cの投与の30～60分前に投与される、本発明1029の方法。

[本発明1031]

50

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、本発明1030の方法。

[本発明1032]

前記対象が、前記併用療法による治療前に、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、本発明1001～1031のいずれかの方法。

[本発明1033]

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、本発明1032の方法。

。

[本発明1034]

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、本発明1033の方法。

10

[本発明1035]

疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性もしくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発達の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延もしくは低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間（TTP）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、全生存期間（OS）の増加、または奏効期間（DOR）の増加の1つまたは複数を判定することによって、前記併用療法による治療を評価する段階をさらに含む、本発明1001～1034のいずれかの方法。

[本発明1036]

20

B-Raf突然変異がんを有する患者の全生存期間、客観的奏効率、腫瘍増殖停止時間、無増悪生存期間、治療成功期間、または奏効期間（DOR）を増加させるための方法であって、

(a) メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメート（化合物A）またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、

(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤（化合物B）またはその薬学的に許容される塩、および
(c) 抗EGFR抗体（化合物C）

を独立して治療有効量で含む併用療法を、それを必要とする患者に投与する段階を含む、方法。

30

[本発明1037]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1036の方法。

[本発明1038]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1036または1037の方法。

40

[本発明1039]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである、本発明1036～1038のいずれかの方法。

[本発明1040]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク（2°、°）を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1041]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベン

50

ゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1042]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1043]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1044]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1045]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1046]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1039の方法。

[本発明1047]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパターンを実質的に有する、本発明1039の方法。

[本発明1048]

抗EGFR抗体がセツキシマブである、本発明1001～1047のいずれかの方法。

[本発明1049]

増殖性疾患ががんである、本発明1001～1048のいずれかの方法。

[本発明1050]

がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される、本発明1049の方法。

[本発明1051]

がんが結腸直腸がんである、本発明1050の方法。

[本発明1052]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1051の方法。

[本発明1053]

がんがBRAF関連がんである、本発明1049～1052のいずれかの方法。

[本発明1054]

がんがBRAF V600突然変異を有するがんである、本発明1053の方法。

[本発明1055]

がんがBRAF V600E突然変異を有するがんである、本発明1054の方法。

[本発明1056]

10

20

30

40

50

がんが野生型KRAS (KRAS^{WT}) をさらに発現する、本発明1049～1055のいずれかの方法。

[本発明1057]

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、本発明1036～1056のいずれかの方法。

[本発明1058]

化合物Bの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、本発明1057の方法。

[本発明1059]

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、本発明1001～1058のいずれかの方法。

[本発明1060]

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、本発明1059の方法。

[本発明1061]

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、本発明1059または1060の方法。

[本発明1062]

化合物Cの治療有効量が、初回用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与される、本発明1001～1061のいずれかの方法。

[本発明1063]

化合物Cの治療有効量が、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30～90分後に投与される、本発明1059～1062のいずれかの方法。

[本発明1064]

化合物Cによる治療の前に、1つまたは複数の前投薬を前記対象に投与する段階を任意でさらに含む、本発明1001～1063のいずれかの方法。

[本発明1065]

前記前投薬が、化合物Cの投与の30～60分前に投与される、本発明1064の方法。

[本発明1066]

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、本発明1065の方法。

[本発明1067]

前記対象が、前記併用療法による治療前に、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、本発明1001～1066のいずれかの方法。

[本発明1068]

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、本発明1067の方法。

[本発明1069]

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、本発明1068の方法。

[本発明1070]

疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性もしくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発達の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延もしくは低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間 (TTP) の増加、無増悪生存期間 (PFS) の増加、全生存期間 (OS) の増加、または奏効期間 (DOR) の増加の1つまたは複数を判定することによって、前記併用療法による治療を評価する段階をさらに含む、本発明1001～1069のいずれかの方法。

[本発明1071]

必要とする患者においてがんを治療するための方法であって、

(a) がんにおける突然変異BRAFキナーゼを検出する段階、ならびに

10

20

30

40

50

(b) (a) メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート (化合物A) またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、

(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤 (化合物B) またはその薬学的に許容される塩、および

(c) 抗EGFR抗体 (化合物C)

を独立して治療有効量で含む併用療法を、それを必要とする患者に投与する段階を含む、方法。

[本発明1072]

10

前記がんにおける突然変異BRAFキナーゼを検出する段階が、患者由来の試料中の突然変異B-Rafキナーゼを検出するためのアッセイを実施することを含む、本発明1071の方法。

[本発明1073]

前記患者から試料を得る段階をさらに含む、本発明1072の方法。

[本発明1074]

前記試料が生検試料である、本発明1073の方法。

[本発明1075]

前記アッセイが、シーケンシング、免疫組織化学、酵素結合免疫吸着アッセイ、および蛍光インサイチューハイブリダイゼーション (FISH) からなる群より選択される、本発明1072～1074のいずれかの方法。

20

[本発明1076]

シーケンシングがPCRまたは次世代シーケンシングである、本発明1075の方法。

[本発明1077]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1071～1076のいずれかの方法。

[本発明1078]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1076または1077の方法。

30

[本発明1079]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである、本発明1076～1078のいずれかの方法。

[本発明1080]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

40

[本発明1081]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1082]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1083]

50

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1084]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1085]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1086]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1079の方法。

[本発明1087]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパターンを実質的に有する、本発明1079の方法。

[本発明1088]

抗EGFR抗体がセツキシマブである、本発明1001～1087のいずれかの方法。

[本発明1089]

がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される、本発明1071～1088のいずれかの方法。

[本発明1090]

がんが結腸直腸がんである、本発明1089の方法。

[本発明1091]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1090の方法。

[本発明1092]

がんがBRAF V600突然変異を有するがんである、本発明1071～1091のいずれかの方法。

[本発明1093]

がんがBRAF V600E突然変異を有するがんである、本発明1092の方法。

[本発明1094]

がんが野生型KRAS (KRAS^{WT})をさらに発現する、本発明1071～1093のいずれかの方法。

[本発明1095]

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、本発明1071～1094のいずれかの方法。

[本発明1096]

化合物Aの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、本発明1095の方法。

[本発明1097]

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、本発明1001～1096のいずれかの方法。

[本発明1098]

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、本発明1097の方法。

10

20

30

40

50

[本発明1099]

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、本発明1097または1098の方法。

[本発明1100]

化合物Cの治療有効量が、初回用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて $250\text{mg}/\text{m}^2$ の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与される、本発明1001～1099のいずれかの方法。

[本発明1101]

化合物Cの治療有効量が、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30～90分後に投与される、本発明1097～1100のいずれかの方法。

10

[本発明1102]

化合物Cによる治療の前に、1つまたは複数の前投薬を前記患者に投与する段階を任意でさらに含む、本発明1001～1101のいずれかの方法。

[本発明1103]

前記前投薬が、化合物Cの投与の30～60分前に投与される、本発明1102の方法。

[本発明1104]

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、本発明1103の方法。

[本発明1105]

前記患者が、前記併用療法による治療前に、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、本発明1001～1104のいずれかの方法。

20

[本発明1106]

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、本発明1105の方法。

[本発明1107]

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、本発明1106の方法。

[本発明1108]

疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性もしくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発達の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延もしくは低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間(TTP)の増加、無増悪生存期間(PFS)の増加、全生存期間(OS)の増加、または奏効期間(DOR)の増加の1つまたは複数を判定することによって、前記併用療法による治療を評価する段階をさらに含む、本発明1001～1107のいずれかの方法。

30

[本発明1109]

セツキシマブによる治療を処方された結腸直腸がんを有する患者を治療する方法であつて、

(a) メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホン)アミドフェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)プロパン-2-イル]カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩であるBRAF阻害剤の治療有効量、および

40

(b) MEK阻害剤(化合物B)またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を該患者に投与する段階を含む方法。

[本発明1110]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホン)アミドフェニル]-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1109の方法。

50

[本発明1111]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1109または1110の方法。

[本発明1112]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである、本発明1109～1111のいずれかの方法。

[本発明1113]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。 10

[本発明1114]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。

[本発明1115]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。 20

[本発明1116]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。

[本発明1117]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。 30

[本発明1118]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。

[本発明1119]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1112の方法。 40

[本発明1120]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパターンを実質的に有する、本発明1112の方法。

[本発明1121]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1109～1120のいずれかの方法。

[本発明1122]

結腸直腸がんがBRAF関連結腸直腸がんである、本発明1109～1121のいずれかの方法。

[本発明1123]

結腸直腸がんがBRAF V600突然変異を有する、本発明1122の方法。

[本発明1124]

結腸直腸がんがBRAF V600E突然変異を有する、本発明1123の方法。

[本発明1125]

結腸直腸がんが野生型KRAS (KRAS^{WT}) をさらに発現する、本発明1109 ~ 1124のいずれかの方法。

[本発明1126]

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、本発明1109 ~ 1125のいずれかの方法。

[本発明1127]

化合物Aの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、本発明1126の方法。

10

[本発明1128]

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、本発明1109 ~ 1127のいずれかの方法。

[本発明1129]

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、本発明1109 ~ 1128の方法。

[本発明1130]

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、本発明1128または1129の方法。

20

[本発明1131]

セツキシマブが、初回用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与されるように処方されている、本発明1109 ~ 1130のいずれかの方法。

[本発明1132]

セツキシマブが、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30 ~ 90分後に投与されるように処方されている、本発明1128 ~ 1131のいずれかの方法。

[本発明1133]

セツキシマブによる治療の前に、1つまたは複数の前投薬を前記患者に投与する段階を任意でさらに含む、本発明1109 ~ 1132のいずれかの方法。

30

[本発明1134]

前記前投薬が、セツキシマブの投与の30 ~ 60分前に投与される、本発明1133の方法。

[本発明1135]

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、本発明1134の方法。

[本発明1136]

前記患者が、前記併用療法による治療前に、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、本発明1109 ~ 1135のいずれかの方法。

[本発明1137]

40

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、本発明1136の方法。

[本発明1138]

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、本発明1137の方法。

[本発明1139]

疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性もしくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発達の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延もしくは低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間 (TTP) の増加、無増悪生存

50

存期間 (PFS) の増加、全生存期間 (OS) の増加、または奏効期間 (DOR) の増加の1つまたは複数を判定することによって、前記併用療法による治療を評価する段階をさらに含む、本発明1109～1138のいずれかの方法。

[本発明1140]

結腸直腸がんを有する患者を治療する方法であって、

(a) (a) メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート (化合物A) またはその薬学的に許容される塩であるBRAF阻害剤の治療有効量と、(b) MEK阻害剤 (化合物B) またはその薬学的に許容される塩の治療有効量とを、第1用量で毎日投与する段階、

10

(b) 段階 (a) の少なくとも30分後に、セツキシマブの投薬量のうち第1治療有効量を投与する段階、

(c) 化合物Bの第2用量を毎日投与する段階であって、該第2用量が化合物Bの第1用量の投与の10～14時間後に投与される、段階、ならびに

(d) セツキシマブの投薬量のうち第2治療有効量を週1回の頻度で投与する段階であって、セツキシマブの第2投薬量がセツキシマブの第1投薬量の投与の1週間後に投与される、段階

を含む、方法。

[本発明1141]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1140の方法。

20

[本発明1142]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1140または1141の方法。

[本発明1143]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである、本発明1140～1142のいずれかの方法。

30

[本発明1144]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

[本発明1145]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

40

[本発明1146]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

[本発明1147]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク (2°、°) を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

50

[本発明1148]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

[本発明1149]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

10

[本発明1150]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1143の方法。

[本発明1151]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパターンを実質的に有する、本発明1143の方法。

[本発明1152]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1140～1151のいずれかの方法。

20

[本発明1153]

結腸直腸がんがBRAF関連結腸直腸がんである、本発明1140～1152のいずれかの方法。

[本発明1154]

結腸直腸がんがBRAF V600突然変異を有する、本発明1153の方法。

[本発明1155]

結腸直腸がんがBRAF V600E突然変異を有する、本発明1154の方法。

[本発明1156]

結腸直腸がんが野生型KRAS (KRAS^{WT})をさらに発現する、本発明1140～1155のいずれかの方法。

[本発明1157]

化合物Aの治療有効量が1日1回経口投与される、本発明1140～1156のいずれかの方法。

30

[本発明1158]

化合物Aの治療有効量が300mgであり、1日1回経口投与される、本発明1157の方法。

[本発明1159]

化合物Bの治療有効量が、第1および第2の治療有効用量として1日2回経口投与され、化合物Bの第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量と一緒に摂取される、本発明1140～1158のいずれかの方法。

[本発明1160]

化合物Bの前記第1および第2の治療有効用量がそれぞれ45mgの化合物Bを含む、本発明1159の方法。

40

[本発明1161]

化合物Bの前記第1の治療有効用量が、化合物Aの治療有効量の投与の30分以内に投与される、本発明1159または1160の方法。

[本発明1162]

セツキシマブが、初回用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて週1回投与される、本発明1140～1161のいずれかの方法。

[本発明1163]

セツキシマブが、化合物Aの治療有効量および化合物Bの第1の治療有効用量の投与の少なくとも30～90分後に投与される、本発明1159～1162のいずれかの方法。

50

[本発明1164]

セツキシマブによる治療の前に、1つまたは複数の前投薬を前記患者に投与する段階を任意でさらに含む、本発明1140～1163のいずれかの方法。

[本発明1165]

前記前投薬が、セツキシマブの投与の30～60分前に投与される、本発明1164の方法。

[本発明1166]

前記1つまたは複数の前投薬が、H¹アンタゴニストおよび全身性コルチコステロイドの1つまたは複数から選択される、本発明1165の方法。

[本発明1167]

前記患者が、前記併用療法による治療前に、少なくとも1つの全身抗がん治療剤で、ある期間治療されている、本発明1140～1166のいずれかの方法。

10

[本発明1168]

全身抗がん治療が、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む、本発明1167の方法。

[本発明1169]

前記1つまたは複数の細胞毒性剤が、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される、本発明1168の方法。

[本発明1170]

疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性もしくは続発性腫瘍の出現の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発達の遅延、原発性もしくは続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延もしくは低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間（TTP）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、全生存期間（OS）の増加、または奏効期間（DOR）の増加の1つまたは複数を判定することによって、前記併用療法による治療を評価する段階をさらに含む、本発明1140～1169のいずれかの方法。

20

[本発明1171]

(a) メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメート（化合物A）またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、

30

(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤（化合物B）またはその薬学的に許容される塩、および

(c) 抗EGFR抗体（化合物C）

を独立して治療有効量で含む、併用療法。

[本発明1172]

BRAF阻害剤が、非晶質メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1171の併用療法。

[本発明1173]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、本発明1171または1172の併用療法。

40

[本発明1174]

前記少なくとも1つのMEK阻害剤が、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである、本発明1171～1173のいずれかの併用療法。

[本発明1175]

前記結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドが、20.38および28.39においてXRPD回折ピーク（2°、°）を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

50

[本発明1176]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、および11.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

[本発明1177]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、および29.18においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

10

[本発明1178]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、および22.75においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

[本発明1179]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、および11.82においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

20

[本発明1180]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、20.38、28.39、11.18、29.18、22.43、22.75、25.23、16.05、11.82、23.74、16.33、および19.00においてXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

[本発明1181]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、表Aに列挙されたXRPD回折ピーク(2°、°)を有することを特徴とする、本発明1174の併用療法。

30

[本発明1182]

前記結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドが、図8に示すXRPDパターンを実質的に有する、本発明1174の併用療法。

[本発明1183]

抗EGFR抗体がセツキシマブである、本発明1171～1182のいずれかの併用療法。

[本発明1184]

BRAF阻害剤(化合物A)、MEK阻害剤(化合物B)、および抗EGFR抗体(化合物C)が、同時投与、個別投与、または逐次的投与のための単一の単位剤形としてそれぞれ製剤化される、本発明1171～1183のいずれかの併用療法。

[本発明1185]

BRAF阻害剤(化合物A)が経口投与用に製剤化される、本発明1171～1184のいずれかの併用療法。

40

[本発明1186]

BRAF阻害剤(化合物A)がカプセルとして製剤化される、本発明1185の併用療法。

[本発明1187]

前記カプセルが75mgの化合物Aを含む、本発明1186の併用療法。

[本発明1188]

MEK阻害剤(化合物B)が経口投与のために製剤化される、本発明1171～1187のいずれかの併用療法。

[本発明1189]

50

MEK阻害剤（化合物B）が錠剤として製剤化される、本発明1188の併用療法。
[本発明1190]

錠剤が15mgの化合物Bを含む、本発明1189の併用療法。

[本発明1191]

抗EGFR抗体（化合物C）が静脈内投与のために製剤化される、本発明1171～1190のいずれかの併用療法。

[本発明1192]

増殖性疾患の治療における使用のための、本発明1171～1191のいずれかの併用療法。

[本発明1193]

増殖性疾患ががんである、本発明1192の使用のための併用療法。

10

[本発明1194]

がんが、結腸直腸がん、メラノーマ、肺がん、乳がん、腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病、骨髓異形成症候群、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される、本発明1193の使用のための併用療法。

[本発明1195]

がんが結腸直腸がんである、本発明1194の使用のための併用療法。

[本発明1196]

結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、本発明1195の使用のための併用療法。

20

[本発明1197]

がんがB-Raf関連がんである、本発明1193～1196のいずれかの使用のための併用療法。

[本発明1198]

がんがBRAF V600突然変異を有するがんである、本発明1197の使用のための併用療法。

[本発明1199]

がんがBRAF V600E突然変異を有するがんである、本発明1198の使用のための併用療法。

[本発明1200]

がんが野生型KRAS (KRAS^{WT}) をさらに発現する、本発明1181～1199のいずれかの併用療法。

[本発明1201]

本発明1171～1191のいずれかの併用療法を、増殖性疾患の治療における使用のためのそれらの同時投与、個別投与、または逐次的投与のための説明書と一緒に含む、コマーシャルパッケージ。

30

[本発明1202]

本発明1171～1182のいずれかの化合物Aおよび化合物Bを、増殖性疾患の治療における抗EGFR抗体（化合物C）と併せた使用のためのそれらの同時投与、個別投与、または逐次的投与のための説明書と一緒に含む、コマーシャルパッケージ。

[本発明1203]

抗EGFR抗体（化合物C）がセツキシマブである、本発明1202のコマーシャルパッケージ。

【図面の簡単な説明】

40

【0055】

【図1A】図1Aは、移植後の日数に対する腫瘍体積 (mm³) として表される、ビヒクル (IgG対照)、セツキシマブ、LGX818、およびLGX818 + セツキシマブ治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける腫瘍成長曲線であり、黒い菱形はビヒクル (IgG対照) を表し、黒三角はセツキシマブを表し、黒い逆三角はLGX818を表し、黒四角はLGX818 + セツキシマブを表す。

【図1B】図1Bは、LGX818 + セツキシマブに対する個々の動物の奏効（腫瘍退行）を示すウォーターフォールプロットである。ウォーターフォールプロットは、動物の任意の時点における最良の奏効を表す。

【図1C】図1Cは、LGX818 + セツキシマブ + ビニメチニブに対する個々の動物の奏効（腫

50

瘍退行)を示すウォーターフォールプロットである。ウォーターフォールプロットは、動物の任意の時点における最良の奏効を表す。

【図2】図2は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、セツキシマブ、LGX818、およびLGX818+セツキシマブ治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける体重変化曲線であり、黒い菱形はビヒクル(IgG対照)を表し、黒三角はセツキシマブを表し、黒い逆三角はLGX818を表し、黒四角はLGX818+セツキシマブを表す。

【図3】図3は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、LGX818、MEK162、およびLGX818+MEK162治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける腫瘍成長曲線であり、黒い菱形はビヒクルを表し、白三角はLGX818を表し、黒い逆三角はMEK162を表し、白い菱形はLGX818+MEK162を表す。 10

【図4】図4は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、LGX818、MEK162、およびLGX818+MEK162治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける体重変化曲線であり、黒い菱形はビヒクル(IgG対照)を表し、黒三角はLGX818、黒い逆三角はMEK162を表し、黒四角はLGX818+MEK162を表す。

【図5】図5は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、セツキシマブ、MEK162、およびMEK162+セツキシマブ治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける腫瘍成長曲線であり、黒い菱形はビヒクル(IgG対照)を表し、黒三角はセツキシマブを表し、黒い逆三角はMEK162を表し、黒四角はMEK162+セツキシマブを表す。 20

【図6】図6は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、セツキシマブ、MEK162、およびMEK162+セツキシマブ治療の21日後のHT29異種移植モデルにおける体重変化曲線であり、黒い菱形はビヒクル(IgG対照)を表し、黒三角はセツキシマブを表し、黒い逆三角はMEK162を表し、黒四角はMEK162+セツキシマブを表す。 20

【図7】図7は、移植後の日数に対する腫瘍体積(mm^3)として表される、ビヒクル(IgG対照)、セツキシマブ、LGX818、MEK162、LGX818+MEK162、LGX818+セツキシマブ、MEK162+セツキシマブ、およびLGX818+MEK162+セツキシマブ治療の終了後のHT29異種移植モデルにおける腫瘍再成長曲線であり、白四角はビヒクルを表し、斜線の三角はセツキシマブを表し、黒い逆三角はLGX818を表し、黒丸はMEK162を表し、黒い菱形はLGX818+MEK162を表し、黒四角はLGX818+セツキシマブを表し、白丸はMEK162+セツキシマブを表し、白三角はLGX818+MEK162+セツキシマブを表す。 30

【図8】図8は、実施例3に従って調製された、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドのX線粉末回折パターンを示す。

【発明を実施するための形態】

【0056】

発明の詳細な説明

本発明は、(a) BRAF阻害剤またはその薬学的に許容される塩、(b)少なくとも1つのマイトジエン活性化プロテインキナーゼ(MEK)阻害剤、またはその薬学的に許容される塩、および(c)上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤またはその薬学的に許容される塩、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、増殖性疾患の治療に使用するための薬学的組み合わせを提供する。 40

【0057】

一態様では、(a)メチルN-[(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート(化合物A)またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b)少なくとも1つのMEK阻害剤(化合物B)、および(c)抗EGFR抗体(化合物C)、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む、増殖性疾患の治療に使用するための薬学的組み合わせを提供する。 50

〔 0 0 5 8 〕

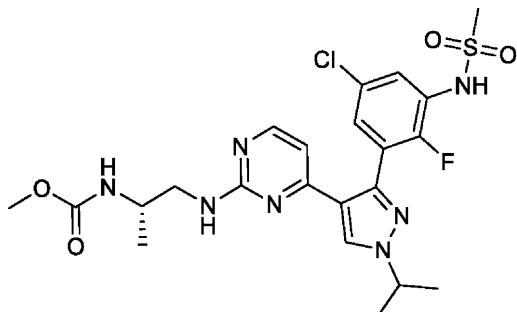
一態様では、(a) メチルN-[(2S)-1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1- (プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート(化合物A) またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミド(化合物B) またはその薬学的に許容される塩である、MEK阻害剤、および(c) 抗EGFR抗体(化合物C)、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせを本明細書において提供する。

〔 0 0 5 9 〕

一態様では、(a) メチルN-[(2S)-1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1- (プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート(化合物A) またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である、MEK阻害剤(化合物B)、および(c) セツキシマブである抗EGFR抗体(化合物C)、の独立した治療有効量と、任意で少なくとも1つの薬学的に許容される担体とを含む薬学的組み合わせを本明細書において提供する。

〔 0 0 6 0 〕

本発明の薬学的組み合わせには、メチルN-[(2S)-1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル } アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート (本明細書では「化合物A」と呼ぶ) であるBRAF阻害剤が含まれる。化合物Aは、式Iの化合物である。



1

【 0 0 6 1 】

化合物Aは、メチル [(2S) -1- { [4- (3- {5-クロロ-2-フルオロ-3- [(メチルスルホニル)アミノ]フェニル} -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) -2-ピリミジニル]アミノ} -2-プロパニル] カーバメート、メチルN- { (2S) -1- [(4- {3- [5-クロロ-2-フルオロ-3- (メタンスルホンアミド)フェニル} -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル} ピリミジン-2-イル) アミノ] プロパン-2-イル} カルバメート、LGX818、NVP-LGX818、およびエンコラフェニブとしても公知である。化合物Aは、国際公開公報第2011/025927号および米国特許第8501758号に記載されている。化合物Aの合成は、国際公開公報第2011/025927号の実施例5および6に記載されており、当該公報はその全体が参照により本明細書に組み入れられる。一態様では、化合物Aは非晶形である。

【 0 0 6 2 】

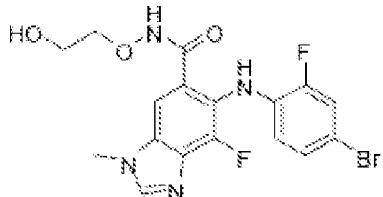
化合物Aを参照する場合、用語「(1つまたは複数の)塩」は、単独で、または式(1)の遊離化合物と混合して存在し得る化合物Aの塩であり、好ましくは薬学的に許容される塩であると理解される。そのような塩は、例えば、遊離塩基形態の化合物Aを薬学的に許容される無機酸または有機酸と反応させることによる酸付加塩として形成される。化合物Aの塩は、好ましくは薬学的に許容される塩である。

〔 0 0 6 3 〕

化合物Aは、不斉中心を有し、国際公開公報第2011/025927号に記載されているように、個々の(R)-または(S)-立体異性体として、またはそれらの混合物として生成することができる。特に明記されていない限り、本明細書および特許請求の範囲における化合物Aの記載または命名は、個々のエナンチオマーおよびそのラセミ混合物の両方を含むことが意図される。したがって、本発明はまた、化合物Aのジアステレオマー混合物および分割されたエナンチオマーを含む、そのような異性体のすべてを含む。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、アルコール）との反応によって該エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、該ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。立体化学の決定および立体異性体の分離のための方法は、当技術分野において周知である（Chapter 4 of 「Advanced Organic Chemistry」, 4th edition, J. March. John Wiley and Sons, New York, 1992の考察を参照のこと）。一態様では、化合物Aは、(S)-立体異性体、すなわち、メチル[(2S)-1-[(4-(3-{5-クロロ-2-フルオロ-3-[メチルスルホニル]アミノ}フェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-2-ピリミジニル]アミノ]-2-プロパニル]カルバメートである。

【0064】

本発明の薬学的組み合わせには、少なくとも1つのMEK阻害剤（本明細書では「化合物B」と呼ぶ）が含まれる。一態様では、MEK阻害剤は、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミド、トラメチニブ、コビメチニブ（GDC-0973）、およびセルメチニブ（AZD6244）から選択される。一態様では、化合物Bは、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドであり、式(II)の化合物である。



(II)

【0065】

MEK阻害剤6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドは、PCT国際公開公報第03/077914号に記載されており、その調製方法は、例えば実施例18（化合物29111）に記載されている。6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドは、5-[(4-プロモ-2-フルオロフェニル)アミノ]-4-フルオロ-N-(2-ヒドロキシエトキシ)-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-6-カルボキサミド、ARRY-162、MEK162、およびビニメチニブとしても公知である。一態様では、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドは、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである。結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドおよび結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドの調製方法は、PCT国際公開公報第2014/063024号に記載されており、当該公報は参照により本明細書に組み入れられる。

【0066】

一態様では、MEK阻害剤は、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フル

10

20

30

40

50

オロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである。一態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、実施例3に従って調製することができる。結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドの粉末X線回折パターンは、2シータ(2°)の度数で表される特徴的な回折ピークを有する。X線粉末回折(XRPD)分析は、Cu K α 線を用い、Shimadzu XRD-6000 X線粉末回折計を用いて行った。この装置には、ロングファインフォーカスのX線管が装備されている。管電圧およびアンペア数はそれぞれ40kVおよび40mAに設定した。発散スリットと散乱スリットを1°に設定し、受光スリットを0.15mmに設定した。回折された放射線は、NAIシンチレーション検出器によって検出された。-2 連続走査を1°/分(ステップサイズ0.02°)で2~42°の2°まで使用した(計測時間=1.200秒;波長=1.540562;測定点の数=2001;データファイル分解能=1600)。回折計光学系:固定スリット;X2構成なし。X線管:固定スリット;X2構成なし。シリコン標準を分析して機器の位置合わせを確認した。データを収集し、XRD-6100/7000 v.5.0を用いて分析した。試料をステンレス鋼サンプルホルダーに入れて、分析の準備をした。

【0067】

いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が20.38°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が28.39°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が11.18°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が29.18°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が22.43°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が22.75°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が25.23°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が16.05°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が11.82°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が23.74°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が16.33°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドは、2°が19.00°において表される特徴的なピークを有する。

【0068】

10

20

30

40

50

いくつかの態様において、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 22.43° 、 22.75° 、 25.23° 、 16.05° 、 1.82° 、 23.74° 、 16.33° および 19.00° において表される特徴的なピークのうち2~12個を含むX線粉末回折パターンを有する。例えば、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が 20.38° もしくは 28.39° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または、2 が 20.38° 、 28.39° および 11.18° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2 が 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 22.43° 、および 22.75° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2 が 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 22.43° 、 22.75° 、 25.23° 、 16.05° 、および 11.82° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2 が 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 22.43° 、 22.75° 、 25.23° 、 16.05° 、 11.82° 、 23.74° 、 16.33° 、および 19.00° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有することができる。
10

【0069】

特定の態様において、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が 20.38° 、 28.39° 、 11.18° 、 29.18° 、 22.43° 、 22.75° 、 25.23° 、 16.05° 、 11.82° 、 23.74° 、 16.33° 、 19.00° 、 30.01° 、 25.98° 、 37.35° 、 6.79° 、 9.47° 、 34.21° 、 30.43° 、および 31.40° において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。
20

【0070】

いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $20.4 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $28.4 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $11.2 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $9.2 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $22.4 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $22.7 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $25.2 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $16.0 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $11.8 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2 が $23.7 \pm 0.2^\circ$ において表される特徴的なピークを有する。
30
40
50

0.2°において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2°が 16.3 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを有する。いくつかの態様では、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2°が 19.0 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを有する。

【0071】

いくつかの態様において、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、 11.2 ± 0.2 °、 29.2 ± 0.2 °、 22.4 ± 0.2 °、 22.7 ± 0.2 °、 25.2 ± 0.2 °、 16.0 ± 0.2 °、 11.8 ± 0.2 °、 23.7 ± 0.2 °、 16.3 ± 0.2 °、および 19.0 ± 0.2 °において表される特徴的なピークのうち2~12個を含むX線粉末回折パターンを有する。例えば、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2°が 20.4 ± 0.2 °および 28.4 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、および 11.2 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、 11.2 ± 0.2 °、 29.2 ± 0.2 °、 22.4 ± 0.2 °、および 22.7 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、 11.2 ± 0.2 °、 29.2 ± 0.2 °、 22.4 ± 0.2 °、および 22.7 ± 0.2 °、 25.2 ± 0.2 °、 16.0 ± 0.2 °、および 11.8 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターン;または2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、 11.2 ± 0.2 °、 29.2 ± 0.2 °、 22.4 ± 0.2 °、 22.7 ± 0.2 °、 25.2 ± 0.2 °、 16.0 ± 0.2 °、 11.8 ± 0.2 °、 23.7 ± 0.2 °、 16.3 ± 0.2 °、および 19.0 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有することができる。

【0072】

特定の態様において、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、2°が 20.4 ± 0.2 °、 28.4 ± 0.2 °、 11.2 ± 0.2 °、 29.2 ± 0.2 °、 22.4 ± 0.2 °、 22.7 ± 0.2 °、 25.2 ± 0.2 °、 16.0 ± 0.2 °、 11.8 ± 0.2 °、 23.7 ± 0.2 °、 16.3 ± 0.2 °、 19.0 ± 0.2 °、 30.0 ± 0.2 °、 26.0 ± 0.2 °、 37.3 ± 0.2 °、 6.8 ± 0.2 °、 9.5 ± 0.2 °、 34.2 ± 0.2 °、 30.4 ± 0.2 °、および 31.4 ± 0.2 °において表される特徴的なピークを含むX線粉末回折パターンを有する。

【0073】

いくつかの態様において、結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドは、表Aに列挙されている少なくとも20の特徴的なピーク(2°)を有するX線粉末回折パターンを有する。

【0074】

(表A) 結晶化6- (4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドのXRPDピーク

ピーク位置	相対強度
20.3800	100.00
28.3913	79.16
11.1794	37.28
29.1781	20.08
22.4263	19.60
22.7475	19.25
25.2388	18.65
16.0469	17.88
11.8200	17.53
23.7469	15.95
16.3331	14.72
18.9975	14.54
30.0125	11.60
25.9825	11.26
37.3462	10.86
6.7937	9.80
9.4694	9.10
34.2062	8.05
30.4287	7.67
31.4044	6.04

【0075】

化合物Bに関連して、「(1または複数の)塩」という用語は、他に示さない限り、本発明の化合物中に存在し得る酸性および塩基性基の塩を含む。化合物Bは、さまざまな無機酸および有機酸と塩を形成することができる。本発明のこのような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用できる酸は、非毒性酸付加塩、すなわち酢酸塩、安息香酸塩、臭化物、塩化物、クエン酸塩、フマル酸塩、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヨウ化物、乳酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、および酒石酸塩などの薬学的に許容されるアニオンを含む塩を形成する酸である。このタイプの塩の例は、本発明の化合物Bの塩酸塩または硫酸塩である。

【0076】

本発明に適した化合物Bのさらなる薬学的に許容される塩としては、PCT出願国際公開公報第03/077914号に開示されている塩が挙げられ、当該出願は参照により本明細書に組み入れられる。

【0077】

本発明の薬学的組み合わせには、上皮成長因子受容体(EGFR)阻害剤(本明細書では化合物Cと呼ぶ)が含まれる。一態様では、EGFR阻害剤は、チロシンキナーゼ阻害剤(例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ、またはラパチニブ)である。一態様では、EGFR阻害剤は、本明細書中で抗EGFR抗体とも呼ばれるモノクローナル抗体(例えば、パニツムマブまたはセツキシマブ)である。「抗EGFR抗体」という用語は、本明細書では、EGFRに結合す

10

20

30

40

50

10
ることができる抗体またはその抗原結合断片（すなわち、EGFRアンタゴニスト）を指すと定義される。抗EGFR抗体は、リガンド結合領域を閉塞することによって、リガンド受容体結合に関して競合する。抗EGFR抗体は、受容体の内部移行およびその後の受容体のリン酸化を伴わない分解を促進することができる。一態様では、抗EGFR抗体は、国際公開公報第96/40210号に記載されているC225（セツキシマブとしても知られている）と同じエピトープを認識する。別の態様では、抗EGFR抗体は、国際公開公報第96/40210号に記載されるC25（セツキシマブ）と同じ6つのCDR（相補性決定領域）を有する。一態様では、化合物Cは抗EGFR抗体セツキシマブ（C225およびErbitux（登録商標）としても知られている）である。セツキシマブはモノクローナル抗体であり、その配列、およびその調製方法および増殖性疾患を治療するための使用は、米国特許第6,217,866号および国際公開公報第96/40210号に開示されており、これらは参考により本明細書に組み入れられる。モノクローナル抗体として、セツキシマブの作用様式は、EGFRを特異的に標的とし、結合するという点で、標準的な非選択的化学療法とは異なる。この結合は、受容体およびその後のシグナル伝達経路の活性化を阻害し、腫瘍細胞による正常組織の浸潤および腫瘍の新しい部位への拡散の両方を減少させる。また、化学療法および放射線療法によって引き起こされる損傷を修復する腫瘍細胞の能力を阻害し、腫瘍内の新しい血管形成を阻害すると考えられており、これにより腫瘍成長の全体的な抑制をもたらすと思われる。

【0078】

20
これ以降、化合物A、化合物B、および化合物Cの3つの組み合わせを、本発明の組み合わせと称し、化合物A、化合物B、および化合物Cはそれぞれ、組み合わせパートナー、組み合わせ成分、または治療剤と称することができる。

【0079】

本発明は、組み合わせ成分を、増殖性疾患を治療するために必要とする患者に、個別、同時、または逐次的投与するのに有用な本発明の組み合わせに関する。

【0080】

本発明は、治療剤としての本発明の組み合わせと、増殖性疾患の治療に使用するための、個別、同時、または逐次的投与のための説明書とと一緒に含むコマーシャルパッケージをさらに提供する。

【0081】

30
本発明は、治療剤として化合物A（メチルN-[(2S)-1-(4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル]アミノ)プロパン-2-イル]カルバメートまたはその薬学的に許容される塩）および化合物Bを、化合物Aおよび化合物Bと併せて化合物Cを個別、同時、または逐次的に投与するための説明書と一緒に含むコマーシャルパッケージをさらに提供する。一態様では、MEK阻害剤は、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、抗EGFR阻害抗体はセツキシマブである。

【0082】

40
本明細書で使用される一般的な用語は、特に明記しない限り、以下の意味で定義される。

【0083】

用語「含む（comprising）」および「含む（including）」は、特に明記しない限り、制限のない、非限定的な意味で本明細書において使用される。

【0084】

本発明を説明する文脈において（特に添付の特許請求の範囲の文脈において）用語「1つの（a）」および「1つの（an）」および「その（the）」および類似の言及は、本明細書中で特に他のことが示されない限り、または文脈によって明らかに矛盾していない限り、単数形および複数形の両方を包含すると解釈されるべきである。化合物、塩などに対して複数形が使用される場合、これは単一の化合物、塩なども意味すると解釈される。

【0085】

10

20

40

50

用語「組み合わせ」または「薬学的組み合わせ」は、本明細書では、所定の3剤併用療法の治療レジメンの併用投与のための一部としての、1つの単位剤形での固定の組み合わせ、または非固定組み合わせ、もしくはキットのいずれかを指すことが、本明細書において定義され、ここでBRAF阻害剤、すなわち化合物Aまたはその薬学的に許容される塩、MEK阻害剤、すなわち化合物Bまたはその薬学的に許容される塩、およびEGFR阻害剤、すなわち化合物C、例えば抗EGFR抗体が、同時、または同じ時間に独立して、または時間間隔内で個別に投与することができる。一態様では、組み合わせパートナー（すなわち、化合物A、化合物B、および化合物C）は、同時に、同じ時間に独立して、または、任意で組み合わせパートナーが協調、例えば相乗効果を示すことができる特定の時間間隔内に個別に投与される。「固定の組み合わせ」という用語は、組み合わせパートナー化合物Aおよび化合物Bが、単一の実体または単位剤形の形態で同時に患者に両方とも投与され、化合物Cが別個の実体または単位剤形として投与されることを意味する。「固定されていない組み合わせ」という用語は、化合物Aまたはその薬学的に許容される塩、化合物Bまたはその薬学的に許容される塩、および化合物Cが、別個の単位剤形として、それぞれ同時、個別、または任意で特定の時間間隔で逐次的にのいずれかで投与され、このような投与が、患者の体内で3つの化合物の治療有効レベルを提供することを意味する。10

【0086】

「薬学的組成物」という用語は、哺乳類に影響を及ぼす特定の疾患または状態を治療するために、対象、例えば哺乳動物またはヒトに投与される少なくとも1つの治療剤（すなわち、化合物A、化合物B、または化合物C）を含む混合物または溶液を指すと、本明細書において定義される。20

【0087】

「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、対象、例えば、哺乳動物またはヒトの組織との接触に適している、過度の毒性、刺激性アレルギー反応、および他の問題のある合併症を伴わない、合理的な利益/リスク比に見合った化合物、材料、組成物、および/または剤形を指すと、本明細書において定義される。

【0088】

本明細書中で使用される「同時投与」または「併用投与」という用語は、選択された治療剤の単一の患者への投与を包含するものと定義され、該薬剤が必ずしも同じ投与経路または同じ時間に投与されるとは限らない治療レジメンを含むことが意図される。30

【0089】

本明細書で使用される「治療する」または「治療」という用語は、対象における少なくとも1つの症状を緩和する、軽減する、もしくは和らげる、または疾患の進行の遅延をもたらす治療を含む。例えば、治療は、障害の1つまたはいくつかの症状の退行またはがんなどの障害の完全な根絶であり得る。本発明の意味内で、「治療する」という用語はまた、発症を停止、遅延させる（すなわち、疾患の臨床症状発現前の期間）、および/または疾患の発症または悪化のリスクを低下させることを意味する。「治療」は、治療を受けていない場合の予期された生存と比較した生存の延長、例えば本明細書に記載の治療を受けていない対象と比較した全生存期間(OS)の増加および/または本明細書に記載の治療を受けていない対象と比較した無増悪生存期間(PFS)の増加も意味することができる。「治療する」という用語はまた、がんを有する対象の状態の改善、例えば、対象における1つまたは複数の腫瘍のサイズの縮小、対象における1つまたは複数の腫瘍の成長速度の低下もしくは実質的变化なし、対象における転移の減少、および対象に対する寛解の期間の延長（例えば、治療を受けていない、もしくは異なる治療を受けている同様のがんを有する対象における1つまたは複数の測定基準と比較して、または治療前の同じ対象における1つまたは複数の測定基準と比較して）の1つまたは複数を意味することができる。がんを有する対象における治療に対する奏効を評価するための追加の測定基準は、以下に開示される。40

【0090】

本明細書中で使用される「複合治療的に活性な」または「複合治療効果」という用語は50

、本発明の組み合わせの治療剤が、相互作用（例えば、複合治療効果、例えば相乗効果）を示すような時間間隔で、同時または個別に（例えば、時間的にずらした様式、例えば順序が特定の様式で）患者に与えることができるることを、本明細書において意味する。これが事実であるかどうかは、とりわけ、血中濃度を追跡し、そして少なくともある時間間隔の間に治療すべきヒトの血液中に組み合わせ成分が存在することを示すことによって判定することができる。

【0091】

本発明の組み合わせである治療剤の組み合わせの「薬学的有効量」または「臨床上有効量」または「治療有効量」という用語は、該組み合わせを用いて治療される障害の臨床上観察可能な兆候および症状におけるベースラインを上回る観察可能な改善を提供するために十分な量である。 10

【0092】

「抗体（単数）」または「抗体（複数）」という用語は最も広い意味で互換的に使用され、モノクローナル抗体、単離された抗体、操作された抗体、化学的に合成された抗体、または組換え体の抗体（例えば完全長または完全なモノクローナル抗体）、ポリクローナル抗体、多価抗体、または多重特異性抗体（例えば、二重特異性抗体）、ならびに所望の生物学的活性を示す抗体断片を含む。一態様では、抗体は組換え抗体である。

【0093】

本明細書中で使用される「EGFR抗体」という表現は、「抗EGFR抗体」と同様に解釈されるべきであり、EGFRに結合することができる抗体を意味する。 20

【0094】

抗体の「EGFR結合断片」または「抗原結合断片」とは、抗体のEGFR標的（一般に抗原とも呼ばれる）に結合する能力を保持する任意のペプチド、ポリペプチド、またはタンパク質を示すことを意図する。一態様では、そのような「抗原結合断片」は、Fv、scFv（scは一本鎖）、Fab、F(ab')₂、Fab'、scFv-Fc断片もしくはダイアボディ、または化学的修飾、例えばポリ（エチレン）グリコールなどのポリ（アルキレン）グリコールの付加（「ペグ化」）（ペグ化断片はFv-PEG、scFv-PEG、Fab-PEG、F(ab')₂-PEG、またはFab'-PEGと呼ばれる）（「PEG」はポリ（エチレン）グリコールを意味する）によって、またはリポソーム内への組み込みによって、半減期が延長されている任意の断片からなる群において選択される、本発明に従った抗体の特徴的なCDRの少なくとも1つを有する断片である。 30
一態様では、「抗原結合断片」は、それらが由来する抗体の重鎖または軽鎖の可変鎖の部分配列を構成するかまたは含み、部分配列は、それが由来する抗体と同じ結合特異性およびそれが由来する抗体の標的に対する親和性の、例えば少なくとも1/100に等しい、さらに例えば少なくとも1/10に等しい十分な親和性を保有するために十分である。

【0095】

本明細書で使用される「BRAF阻害剤」という用語は、BRAF V600突然変異、例えばV600E、V600D、およびV600KなどのBRAFタンパク質の突然変異型を含む、BRAFタンパク質のキナーゼ活性を標的とするか、低下させるか、または阻害する化合物を指す。一態様では、突然変異BRAFタンパク質は、V600E突然変異を含む。

【0096】

本明細書で使用される「MEK阻害剤」という用語は、MEKの突然変異型を含むMAPキナーゼ（MEK）のキナーゼ活性を標的とするか、低下させるか、または阻害する化合物を指す。一態様では、MEK阻害剤は、6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミド（ビニメチニブ； MEK162； ARRY-162）、トラメチニブ、コビメチニブ（GDC-0973）、およびセルメチニブ（AZD6244）から選択される。一態様では、MEK阻害剤は、6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである。一態様では、MEK阻害剤は、結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである。 40
50

【0097】

本明細書で使用される「EGFR阻害剤」という用語は、(EGFRvIII)を含むEGFRの突然変異型を含む、EGFR活性を標的とするか、低下させるか、または阻害する化合物を指す。一態様では、EGFR阻害剤は抗EGFR抗体である。

【0098】

本明細書で使用される「抗EGFR抗体」という用語は、EGFR活性のキナーゼ活性を標的とするか、低下させるか、または阻害する、EGFRに結合することができる抗体またはその抗原結合断片(すなわち、EGFRアンタゴニスト)を指し、EGFRの突然変異型を含む。一態様では、抗EGFR抗体は、セツキシマブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ネラチニブ、バンデタニブ、またはパニツムマブである。一態様では、抗EGFR抗体はセツキシマブである。

【0099】

本明細書で使用される「対象」、「個体」または「患者」という用語は交換可能に使用され、ヒト、靈長類、マウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマなどの哺乳動物を含む任意の動物を指す。いくつかの態様では、対象はヒトである。いくつかの態様では、対象は、治療される疾患または障害の少なくとも1つの症状を経験および/または示している。いくつかの態様では、対象は、BRAF関連の疾患または障害を有すると同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがん(例えばBRAF関連がん)を有すると、(例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用した判定で)同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に対して、(例えば、規制当局によって承認されたアッセイまたはキットを使用した判定で)陽性である腫瘍を有する。対象は、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に対して陽性である(例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用して陽性と同定された)腫瘍を有する対象であり得る。対象は、その腫瘍がBRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用してそのように同定された)対象であり得る。いくつかの態様において、対象は、BRAF関連がんを有する疑いがある。いくつかの態様では、対象は、対象がBRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する(および任意で臨床記録が、対象が本明細書で提供される組み合わせのいずれかで治療されるべきであることを示す)。いくつかの態様において、対象は、MEK関連の疾患または障害を有すると同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、MEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがん(例えばMEK関連がん)を有すると、(例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用した判定で)同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、MEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に対して陽性である(例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用して陽性と同定された)腫瘍を有する対象であり得る。対象は、その腫瘍がMEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する(例えば、腫瘍が、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用してそのように同定された)対象であり得る。いくつかの態様では、対象は、MEK関連がんを有する疑いがある。いくつかの態様では、対象は、対象がMEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することを示す臨床記録を有する(および任意で

10

20

30

40

50

臨床記録が、対象が本明細書で提供される組み合わせのいずれかで治療されるべきであることを示す）。いくつかの態様において、対象は、EGFR関連の疾患または障害を有すると同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を伴うがん（例えばEGFR関連がん）を有すると、（例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用した判定で）同定または診断されている。いくつかの態様では、対象は、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に対して、（例えば、規制当局によって承認されたアッセイまたはキットを使用した判定で）陽性である腫瘍を有する。対象は、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に対して陽性である（例えば、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用して陽性と同定された）腫瘍を有する対象であり得る。対象は、その腫瘍がEGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する（例えば、腫瘍が、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の、アッセイまたはキットを使用してそのように同定された）対象であり得る。いくつかの態様では、対象は、EGFR関連がんを有する疑いがある。いくつかの態様では、対象がEGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有する腫瘍を有することを示す臨床記録を有する（および任意に臨床記録が、対象が本明細書で提供される組み合わせのいずれかで治療されるべきであることを示す）。いくつかの態様では、対象は小児患者である。一態様では、対象は結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有するステージIVの転移性結腸直腸がんを有する。

【0100】

「規制当局」という用語は、その国による医薬品の医療使用の承認のための国の機関である。例えば、規制機関の非限定的な例は、米国食品医薬品局（FDA）である。

【0101】

本明細書で使用する「小児患者」という用語は、診断または治療の時点で16歳未満の患者を指す。「小児科」という用語は、以下を含むさまざまな亜集団にさらに分割することができる：新生児（生まれてから生後1ヶ月まで）、幼児（1ヶ月～2歳まで）、子供（2歳～12歳まで）、青年（12歳から21歳まで（22歳の誕生日の前日まで））。Berhman RE, Kliegman R, Arvin AM, Nelson WE. Nelson Textbook of Pediatrics, 15th Ed. Philadelphia:W.B.Saunders Company, 1996; Rudolph AM, et al. Rudolph 's Pediatrics, 21st Ed. New York:McGraw-Hill, 2002; and Avery MD, First LR.Pediatric Medicine, 2nd Ed. Baltimore:Williams & Wilkins; 1994。

【0102】

本明細書で使用される「BRAF関連の疾患または障害」という用語は、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ（本明細書ではBRAFキナーゼタンパク質またはBRAFキナーゼとも呼ばれる）、またはこれらいずれか（1つまたは複数）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、BRAFキナーゼドメイン、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の本明細書に記載のタイプのいずれか）に関連するかまたは有する疾患または障害を指す。BRAF関連の疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、BRAF関連がんが挙げられる。

【0103】

本明細書で使用される「BRAF関連がん」という用語は、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ（本明細書ではBRAFキナーゼタンパク質またはBRAFとも呼ばれる）、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するかまたは有するがんを指す。一態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、BRAF関連がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、BRAF関連が

10

20

30

40

50

んは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。

【0104】

「BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらすBRAF遺伝子転座、野生型BRAFタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むBRAFタンパク質の発現をもたらすBRAF遺伝子中の欠失、1つまたは複数の点突然変異を有するBRAFタンパク質の発現をもたらすBRAF遺伝子の突然変異、または野生型BRAFタンパク質と比較してBRAFタンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の欠失をもたらすBRAFタンパク質をもたらすBRAF mRNAの選択的スプライシングバージョン）、BRAFタンパク質の過剰発現をもたらすBRAF遺伝子増幅、または細胞中のBRAF遺伝子の過剰発現に起因する自己分泌活性を指し、これは細胞中のBRAFタンパク質のキナーゼドメイン（例えば、BRAFタンパク質の構成的に活性なキナーゼドメイン）の活性の病原性増加をもたらす。例えば、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるかまたは突然変異を含まないBRAF遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して活性が増加したBRAFタンパク質をコードするBRAF遺伝子における突然変異であり得る。別の例として、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むBRAFの第1の部分とパートナータンパク質の第2の部分（すなわち、BRAFではない）とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例において、BRAF遺伝子、BRAFタンパク質、または発現もしくは活性の調節不全は、1つのBRAF遺伝子と別のBRAF遺伝子との遺伝子翻訳の結果であり得る。BRAF突然変異の例には、V600E、V600K、およびV600G突然変異が含まれる。一態様では、突然変異はBRAF V600E突然変異である。

【0105】

本明細書で使用される「MEK関連の疾患または障害」という用語は、Ras/Raf/MEK経路に関連する疾患または障害、例えば、MEK遺伝子、MEKキナーゼ（本明細書ではMEKキナーゼタンパク質またはMEKキナーゼとも呼ばれる）、またはこれらいずれか（例えば1つまたは複数）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、MEK遺伝子、MEKキナーゼ、MEKキナーゼドメイン、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の本明細書に記載のタイプのいずれか）に関連するか、または有する疾患または障害を指す。MEK関連の疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、がんが挙げられる。

【0106】

本明細書で使用される「MEK関連がん」という用語は、MEK遺伝子、MEKキナーゼ（本明細書ではMEKキナーゼタンパク質またはMEKとも呼ばれる）、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するかまたは有するがんを指す。MEK関連がんの非限定的な例は本明細書に記載される。一態様では、MEK関連がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。

【0107】

「MEK遺伝子、MEKキナーゼ、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらすMEK遺伝子転座、野生型MEKタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むMEKタンパク質の発現をもたらすMEK遺伝子中の欠失、1つまたは複数の点突然変異を有するMEKタンパク質の発現をもたらすMEK遺伝子の突然変異、または野生型MEKタンパク質と比較してMEKタンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の欠失をもたらすMEKタンパク質をもたらすMEK mRNAの選択的スプライシングバージョン）、MEKタンパク質の過剰発現をもたらすMEK遺伝子増幅、または細胞中のMEK遺伝子の過剰発現に起因する自己分泌活性を指し、これは細胞中のMEKタンパク質のキナーゼドメイン（例えば、MEKタンパク質の構成的に活性なキナーゼドメイン）の活性の病原性増加をもたらす。例えば、MEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるか

10

20

30

40

50

または突然変異を含まないMEK遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して活性が増加したMEKタンパク質をコードするMEK遺伝子における突然変異であり得る。別の例として、MEK遺伝子、MEKタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むMEKの第1の部分とパートナータンパク質の第2の部分（すなわち、MEKではない）とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例において、MEK遺伝子、MEKタンパク質、または発現もしくは活性の調節不全は、1つのMEK遺伝子と別のMEK遺伝子との遺伝子翻訳の結果であり得る。

【0108】

本明細書で使用される「EGFR関連の疾患または障害」という用語は、EGFR遺伝子、EGFRキナーゼ（本明細書ではEGFRキナーゼタンパク質またはEGFRキナーゼとも呼ばれる）、またはこれらいずれか（例えば1つまたは複数）の発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全（例えば、EGFR遺伝子、EGFRキナーゼ、EGFRキナーゼドメイン、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全の本明細書に記載のタイプのいずれか）に関連するかまたは有する疾患または障害を指す。EGFR関連の疾患または障害の非限定的な例としては、例えば、結腸直腸がん、例えば転移性結腸直腸がんなどのがんが挙げられる。

10

【0109】

本明細書で使用される「EGFR関連がん」という用語は、EGFR遺伝子、EGFRキナーゼ（本明細書ではEGFRキナーゼタンパク質またはEGFRとも呼ばれる）、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全に関連するかまたは有するがんを指す。一態様では、EGFR関連がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。

20

【0110】

「EGFR遺伝子、EGFRキナーゼ、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全」という語句は、遺伝子突然変異（例えば、融合タンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子転座、野生型EGFRタンパク質と比較して少なくとも1つのアミノ酸の欠失を含むEGFRタンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子中の欠失、1つまたは複数の点突然変異を有するEGFRタンパク質の発現をもたらすEGFR遺伝子の突然変異、または野生型EGFRタンパク質と比較してEGFRタンパク質中の少なくとも1つのアミノ酸の欠失をもたらすEGFRタンパク質をもたらすEGFR mRNAの選択的スプライシングバージョン）、EGFRタンパク質の過剰発現をもたらすEGFR遺伝子増幅、または細胞中のEGFR遺伝子の過剰発現に起因する自己分泌活性を指し、これは細胞中のEGFRタンパク質のキナーゼドメイン（例えば、EGFRタンパク質の構成的に活性なキナーゼドメイン）の活性の病原性増加をもたらす。例えば、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、構成的に活性であるかまたは突然変異を含まないEGFR遺伝子によってコードされるタンパク質と比較して活性が増加したEGFRタンパク質をコードするEGFR遺伝子における突然変異であり得る。別の例として、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、またはこれらの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全は、機能的キナーゼドメインを含むEGFRの第1の部分とパートナータンパク質の第2の部分（すなわち、EGFRではない）とを含む融合タンパク質の発現をもたらす遺伝子または染色体転座の結果であり得る。いくつかの例において、EGFR遺伝子、EGFRタンパク質、または発現もしくは活性の調節不全は、1つのEGFR遺伝子と別のEGFR遺伝子との遺伝子翻訳の結果であり得る。

30

【0111】

同時、逐次的、または個別に投与する場合、BRAF阻害剤（化合物A）、MEK阻害剤（化合物B）、および抗EGFR抗体（化合物C）は、相乗的に相互作用して細胞増殖を強力に阻害することができる。この予想外の相乗反応は、各化合物に必要とされる用量の減少を可能にし、副作用の減少および治療における化合物の長期臨床効果の向上をもたらす。

40

【0112】

本明細書で使用される「相乗効果」という用語は、例えば、単独で投与された各薬物（

50

すなわち治療剤)の効果の単純な相加より大きな、増殖性疾患、特にがんの兆候的な進行、またはその症状を遅らせるなどの効果を生じる、2または3種の治療剤、例えばBRAF阻害剤(化合物A)および/またはMEK阻害剤(化合物B)および/または抗EGFR抗体(化合物C)などの作用を指す。相乗効果は、例えばSigmoid-Emax方程式(Holford, N.H.G. and Scheiner, L.B., Clin.Pharmacokinet.6:429-453 (1981))、Loeweの相加性の方程式(Loewe, S. and Muischnek, H., Arch.Exp.Pathol Pharmacol.114:313-326 (1926))および半有効方程式(Chou, T.C. and Talalay, P., Adv.Enzyme Regul.22:27-55 (1984))などの適切な方法を用いて計算することができる。上記の各方程式を実験データに適用して、対応するグラフを生成して、薬物の組み合わせ効果の評価を裏付けることができる。上記の方程式に関連する対応するグラフは、それぞれ濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線および併用係数(combination index)曲線である。

【0113】

それを必要とする対象における増殖性疾患を治療する方法もまた提供し、本方法は本発明の組み合わせを対象に投与する段階を含み、ここで化合物A、化合物B、および化合物Cは、組み合わせた場合に有益な効果を提供する治療有効投薬量で投与される。組み合わせ成分の投与は、同時でも逐次的でもよい。一態様では、化合物A、化合物Bおよび化合物Cは、それぞれ、同時、個別、または逐次的投与のための単一単位剤形で個別に製剤化される。

【0114】

一態様では、本発明の組み合わせによって治療される増殖性疾患はがんである。本発明の組み合わせを用いて治療することができるがんの例としては、結腸直腸がん(CRC)(転移性結腸直腸がんを含む)、メラノーマ(転移性メラノーマを含む)、肺がん(非小細胞肺がん(NSCLC)を含む)、乳がん、腎細胞がん(RCC)などを含む腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病(AML)、骨髓異形成症候群(MDS)、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、または肝細胞がんが挙げられる。結腸直腸がんは米国では男性および女性において3番目に多いがんであり、新たな症例は134,000件を超え、2016年にはこの疾患により50,000人が死亡する見込みである。米国では、結腸直腸がん患者の8~15%においてBRAF突然変異が起こり、これらの患者の予後不良を表している。第一選択治療後の過去の無増悪生存期間(PFS)および全生存期間(OS)の結果は、それぞれ1.8~2.5ヶ月および4~6ヶ月であり、この集団におけるEGFRに基づく療法についてのさまざまな研究による過去の奏効率は6%から8%の範囲である。一態様では、がんはBRAF関連がんである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはMEK関連がんである。一態様では、MEK関連がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは、EGFR関連がんである。一態様では、EGFR関連がんは結腸直腸がんである。

【0115】

本発明によれば、本発明の組み合わせの各組み合わせパートナーの治療有効量は、同時、個別、または逐次的に任意の順序で投与することができ、成分は、個別にまたは固定の組み合わせとして、投与することができる。一態様では、増殖性疾患を治療する方法は、(i)遊離または薬学的に許容される塩形態の化合物Aの投与、(ii)遊離または薬学的に許容される塩形態の化合物Bの投与、および(iii)化合物Cの投与を、同時または任意の順序で逐次的に、複合治療有効量(例えば、相乗的有効量)、例えば、本明細書に記載される量に対応する1日投薬量または断続的投薬量で含むことができる。本発明の組み合わせの個々の組み合わせパートナーは、治療過程の間に異なる時間に個別に、または分割された形態もしくは単一の組み合わせ形態で同時に、投与することができる。一態様では、化合物Aは、1日1回または1日2回のいずれかで毎日投与してよく、化合物Bは1日1回または1日2回のいずれかで毎日投与してよく、化合物Cは週1回の頻度で投与してよい。したがつ

10

20

30

40

50

て、本発明は、同時または交互の治療のこのようなレジメンのすべてを包含するものとして理解されるべきであり、用語「投与する」はそれに応じて解釈されるべきである。

【0116】

本発明の組み合わせにおいて使用される組み合わせパートナーのそれぞれの有効投薬量は、使用される特定の化合物または薬学的組成物、投与様式、治療される状態、および治療される状態の重篤度に依存して変化し得る。したがって、本発明の組み合わせの投薬レジメンは、投与経路および患者の腎機能および肝機能を含むさまざまな要因に従って選択される。

【0117】

毒性を伴わずに有効性をもたらす本発明の組み合わせの最適な比、個々のおよび組み合わせた投薬量、および組み合わせパートナー（化合物A、化合物B、および化合物C）の濃度は、標的部位への治療剤の利用可能性の動態に基づく当業者に公知の方法を用いて決定することができる。

10

【0118】

組み合わせパートナーのそれぞれの有効投薬量は、化合物の内の1つを、その組み合わせにおける他の化合物と比較して、より高い頻度で投与する必要があり得る。したがって、適切な投薬を可能にするために、一態様では、パッケージ化された薬学的製品は、化合物の組み合わせを含む1つまたは複数の剤形と、化合物の組み合わせの1つを含むが組み合わせの他の化合物を含まない1つまたは複数の剤形とを含むことができる。さらに別の態様では、パッケージ化された薬学的製品は、各組み合わせパートナーのうち1つ、2つ、および/または3つの、1つまたは複数の剤形を含むことができる。

20

【0119】

本発明の組み合わせにおいて使用される組み合わせパートナーが、単一薬物として市販されている形態で適用される場合、それらの投薬量および投与様式は、本明細書で他のことが言及されていない場合には、それぞれの市販されている薬物の添付文書に記載された情報に従ってよい。

【0120】

BRAF阻害剤（化合物A）は、約0.05～約50mg/kg体重/日（例えば、約0.10mg/kg/日、0.30mg/kg/日、0.50mg/kg/日、0.80mg/kg/日、1mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、50mg/kg/日、0.1～25mg/kg/日、または0.5～10mg/kg/日）の範囲の有効投薬量で単回用量または分割用量で、適切な対象に毎日投与することができる。例えば、用量は、約35mg～約700mg（例えば、約50mg、約75mg、約100mg、約120mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、または約650mg）の単回用量または分割用量であってよい。70kgのヒトの場合、これは、約35～700mg/日、例えば300mg/日が好ましい投薬量範囲となる。一態様では、化合物Aは経口投与される。一態様では、化合物Aはカプセル形態である。一態様では、化合物Aのカプセル製剤は、50mgの化合物Aを含む。一態様では、化合物Aのカプセル製剤は、75mgの化合物Aを含む。一態様では、化合物Aのカプセル製剤は、100mgの化合物Aを含む。一態様では、化合物Aのカプセル製剤は非晶質化合物Aを含む。一態様では、300mgの化合物Aを1日1回経口投与する。一態様では、225mgの化合物Aを1日1回経口投与する。一態様では、150mgの化合物Aを1日1回経口投与する。一態様では、300mgの化合物Aは最初、有害事象が観察されるまで、1日1回経口投与し、その後225mgの化合物Aを1日1回投与する。一態様では、1日1回225mgに化合物Aの用量を低下された患者は、用量を低下させる原因となった有害事象がベースラインまで改善し、例えば、最大6日間、または最大10日間、または最大14日間、または最大15日間、または最大4週間、または最大6週間安定したままである場合、有害反応の重篤度に応じて、薬剤の再増加を妨げる化合物Aに関連する他の不随する毒性がないことを条件に、化合物Aを1日1回300mgに再度増加してもよい。一態様では、300mgの化合物Aは最初、有害事象が観察されるまで、1日1回経口投与し、その後150mgの化合物Aを1日1回投与する。一態様では、1日1回150mgに化合物Aの用量を低下された

30

40

50

患者は、用量を低下させる原因となった有害事象がベースラインまで改善し、例えば、6日間まで、または10日間まで、または14日間まで、または15日間まで、または4週間まで、または6週間まで安定したままである場合、有害反応の重篤度に応じて、薬物の再増加を妨げる化合物Aに関連する他の不隨する毒性がないことを条件に、化合物Aを1日1回300mgに再度増加してもよい。

【0121】

MEK阻害剤（化合物B）は、約0.001～約100mg/kg体重/日（例えば、約0.01mg/kg/日、約0.10mg/kg/日、0.30mg/kg/日、0.50mg/kg/日、0.80mg/kg/日、1mg/kg/日、5mg/kg/日、10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、50mg/kg/日、60mg/kg/日、70mg/kg/日、80mg/kg/日、90mg/kg/日、100mg/kg/日、0.1～25mg/kg/日、0.5～10mg/kg/日、または1～35mg/kg/日）の範囲の有効投薬量で、単回用量または分割用量で、適切な対象に毎日投与することができる。例えば、用量は、約10mg～約85mg（例えば、約15mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、または約85mg）であってよい。70kgのヒトの場合、これは約0.05～7g/日、好ましくは約0.05～約2.5g/日、特に0.9g/日が好ましい投薬量範囲となる。一態様では、化合物Bは経口投与される。一態様では、化合物Bは錠剤として製剤化される。一態様では、化合物Bの錠剤製剤は、15mgの化合物Bを含む。一態様では、化合物Bは1日2回経口投与される。一態様では、化合物Bは、1日2回経口投与され、化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の約12時間後に投与される。一態様では、45mgの化合物Bが1日2回経口投与される。一態様では、化合物Bは、6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、化合物Bは、結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドである。一態様では、化合物Bの錠剤製剤は、15mgの結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドを含む。一態様では、45mgの結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドを、有害事象が観察されるまで1日2回投与し、その後、30mgの結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドを1日2回投与する。一態様では、1日2回30mgに用量を低下された患者は、用量を低下させる原因となった有害事象がベースラインまで改善し、例えば、14日間まで、または3週間まで、または4週間まで安定したままである場合、薬物の再増加を妨げる6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドに関連する他の不隨する毒性がないことを条件に、1日2回45mgに再度増加してもよい。

【0122】

一態様では、45mgの結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドを、有害事象が観察されるまで1日2回投与し、その後、15mgの結晶化6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドを1日2回投与する。一態様では、1日2回15mgに用量を低下された患者は、用量を低下させる原因となった有害事象がベースラインまで改善し、例えば、14日間まで、または3週間まで、または4週間まで安定したままである場合、薬物の再増加を妨げる6-（4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ）-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（2-ヒドロキシエトキシ）-アミドに関連する他の不隨する毒性がないことを条件に、1日2回45mgに再度増加してもよい。

【0123】

抗EGFR抗体（化合物C）は、約0.001～約100mg/kg体重/日（例えば、約0.01mg/kg/日、約0.10mg/kg/日、0.30mg/kg/日、0.50mg/kg/日、0.80mg/kg/日、1mg/kg/日、5mg/kg/日、

10mg/kg/日、15mg/kg/日、20mg/kg/日、25mg/kg/日、30mg/kg/日、35mg/kg/日、40mg/kg/日、50mg/kg/日、60mg/kg/日、70mg/kg/日、80mg/kg/日、90mg/kg/日、100mg/kg/日、0.1～25mg/kg/日、0.5～10mg/kg/日、または1～35mg/kg/日)の範囲の有効投薬量で、単回用量または分割用量で、適切な対象に毎日または毎週投与することができる。例えば、用量は、約50mg～約1000mg、例えば約150mg～約500mg(例えば、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、または約475mg)、または約100mg～約350mg(例えば、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、または約325mg)であってよい。70kgのヒトの場合、これは約0.07～2.45g/日、好ましくは約0.05～約1.0g/日が好ましい投薬量範囲となる。一態様では、抗EGFR抗体は、静脈内注入として投与される。一態様では、抗EGFR抗体は、セツキシマブ(Erbutux(登録商標))であり、セツキシマブは静脈内注入として毎週投与される。一態様では、抗EGFR抗体はセツキシマブ(Erbutux(登録商標))であり、セツキシマブは開始用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて処方情報に従って250mg/m²の量で静脈内注入として30分かけて毎週投与される。一態様では、抗EGFR抗体はセツキシマブ(Erbutux(登録商標))であり、セツキシマブは開始用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、続いて処方情報に従って250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて毎週投与される。しかしながら、用量を低下させることも可能である。したがって、一態様によれば、セツキシマブは、最初に静脈内注入として200～400mg/m²の用量で120分かけて投与され、その後静脈内注入として125～250mg/m²の用量で毎週投与される。例えば、一態様では、400mg/m²の量の初回静脈内注入後に投与されるセツキシマブの用量は、週に1回200mg/m²(60分注入)に低下される。別の態様では、400mg/m²の量の初回静脈内注入後に投与されるセツキシマブの用量は、週に1回150mg/m²(60分注入)に低下される。
10

【0124】

一態様では、本発明の組み合わせの投薬レジメンは、治療有効量の化合物Aの経口投与、治療有効量の化合物Bの経口投与、および治療有効量の化合物Cの静脈内投与を含む。一態様では、本発明の組み合わせの投薬レジメンは、化合物Aの経口投与(300mgを1日2回経口投与)、化合物Bの経口投与(45mgを1日1回経口投与)、および化合物Cの静脈内投与を含む。一態様では、本発明の組み合わせの投薬レジメンは、化合物Aの経口投与(300mgを1日2回経口投与)、化合物Bの経口投与(45mgを1日1回経口投与)、および化合物Cの毎週の静脈内投与を含む。一態様では、化合物Aは非晶質形態である。一態様において、化合物Bは、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである。一態様では、化合物Bは、結晶化6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである。一態様では、化合物Bは1日2回経口投与され、化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の約12時間後に投与される。一態様では、化合物Cはセツキシマブである。一態様では、セツキシマブは開始用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、その後250mg/m²の量で静脈内注入として30分かけて毎週投与される。一態様において、セツキシマブは、最初に静脈内注入として200～400mg/m²の用量で120分かけて開始用量として投与され、その後静脈内注入として125～250mg/m²の用量で30分かけて毎週投与される。一態様では、セツキシマブは開始用量として400mg/m²の量で静脈内注入として120分かけて投与され、その後250mg/m²の量で静脈内注入として60分かけて毎週投与される。一態様において、セツキシマブは、最初に静脈内注入として200～400mg/m²の用量で120分かけて開始用量として投与され、その後静脈内注入として125～250mg/m²の用量で60分かけて毎週投与される。一態様では、本発明の組み合わせの投薬レジメンは、化合物Aの経口投与(300mgをカプセル製剤で1日1回経口投与)、化合物Bの経口投与(45mgを1日2回経口投与し、この投与は、各錠剤が15mgの化合物Bを含む、化合物Bの3つの錠剤製剤の経口投与を含む)、および化合物Cの静脈内投与を含む。一態様では、化合物Bは1日2回経口投与され、化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の約12時間後に投与される。一態様では、化合物Cが投与される。
20
30
40
50

日に、化合物Cの投与の少なくとも30分前に、化合物Aおよび化合物Bが投与される。

【0125】

本発明の組み合わせは併用療法として投与することができる。本明細書で使用される「併用療法」という用語は、単一または複数の組成物に包含される治療的に活性な薬剤の化合物A、化合物B、および化合物Cの投薬レジメンを指し、治療的に活性な薬剤は、一緒にまたは個別に（個々に、またはそれらの任意の組み合わせで）、医療従事者によって規定された様式で、または本明細書で定義される規制機関に従って投与される。したがって、一態様では、以下の段階を含む増殖性疾患を治療する方法を提供する：(a) メチルN-[
2S)-1-({4-[3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)プロパン-2-イル]カルバメート（化合物A）またはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤（化合物B）またはその薬学的に許容される塩、および(c) 抗EGFR阻害抗体（化合物C）を、独立した治療有効量で含む併用療法を、それを必要とする患者に投与する段階。

【0126】

本明細書に記載の併用療法の投与レジメンのいずれかの一態様では、治療有効量の化合物Aを、化合物Bの1回目の治療有効用量と一緒に服用する。本明細書で使用する「一緒に服用する」という表現は、化合物Aと化合物Bの投与の間に5分以下、または10分以下、または15分以下、または20分以下、または25分以下、または30分以下が経過していることを意味する。

20

【0127】

本明細書に記載の併用療法の投与レジメンのいずれかの一態様では、化合物Bの第2治療有効用量は、化合物Bの第1用量の投与の約12時間後に投与される。本明細書で使用される「化合物Bの第1用量の投与の約12時間後」という語句は、化合物Bの第2用量が、化合物Bの第1用量の投与の10～14時間後に投与されることを意味する。

【0128】

本明細書に記載の併用療法の投与レジメンのいずれかの一態様では、化合物Cが投与される日に、治療有効量の化合物Aおよび第1治療有効用量の化合物Bの投与のうち、後の方の投与の少なくとも30分後に化合物Cが投与される。本明細書で使用される「少なくとも30分後」という語句は、化合物Cが、化合物Aおよび化合物Bの第1用量の投与のうち、後の方の投与の少なくとも30分、少なくとも35分、または少なくとも40分、または少なくとも45分、または少なくとも50分、または少なくとも55分、または少なくとも60分、または少なくとも65分、または少なくとも70分、または少なくとも75分、または少なくとも80分、または少なくとも85分、または少なくとも90分後に投与されることを意味する。

30

【0129】

本明細書に記載の併用療法の投与レジメンのいずれかの1つの態様では、化合物Cが投与される日に、治療有効量の化合物Cが、治療有効量の化合物Aおよび1回目の治療有効用量の化合物Bのうち、先に投与されたいずれかの少なくとも30分前に投与される。本明細書で使用される「少なくとも30分前」という語句は、化合物Cが、化合物Aおよび第1用量の化合物Bのうち、先に投与されたいずれかの少なくとも30分、または少なくとも35分、または少なくとも40分、または少なくとも45分、または少なくとも50分、または少なくとも55分間、または少なくとも60分前に投与されることを意味する。

40

【0130】

一態様では、併用療法の投与レジメンは以下を含む。

薬物	投与
治療有効量の化合物A: 非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2- イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート	経口、1日1回、朝 10
治療有効量の化合物B: 結晶質6- (4-ブロモ-2- フルオロフェニルアミノ) -7- フルオロ-3-メチル-3H- ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミド	経口、1日2回、〔すなわち、朝1日1回 (第1用量)、および夕方1日1回(第2用量)〕; 化合物Bの第1用量は、 (i) 化合物Aと一緒に; (ii) 化合物A投与の前;または (iii) 化合物A投与の後 に投与してよく、 化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の 12時間±2時間後に投与する。 20
化合物C: セツキシマブ	本発明の組み合わせの投与の 初日に開始用量として $400\text{mg}/\text{m}^2$ の量で 120分かけて静脈内注入し、その後週1回、 $250\text{mg}/\text{m}^2$ の量を60分かけて静脈内注入する。 30

【 0 1 3 1 】

一態様では、投薬レジメンは以下を含む。

薬物	投与	
化合物A: 非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2- イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート	経口、300mg (75mgのカプセル4つ) 朝1日1回、 食物と一緒にでも一緒にでもともよい。	
化合物B: 結晶質6- (4-ブロモ-2- フルオロフェニルアミノ) -7- フルオロ-3-メチル-3H- ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミド	経口、45mg (15mgの錠剤3錠) を1日2回 (すなわち、朝1日1回(第1用量)、および 夕方1日1回(第2用量))、食物と一緒にでも 一緒にでもともよい 化合物Bの第1用量は、 (i) 化合物Aと一緒に; (ii) 化合物A投与の前;または (iii) 化合物A投与の後 に投与してよく、 化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の 12時間±2時間後に投与する。	10 20
化合物C: セツキシマブ	本発明の組み合わせの投与の初日に 開始用量として400mg/m ² の量で120分かけて 静脈内注入し、その後週1回、250mg/m ² の量を 60分かけて静脈内注入する; 化合物Cは、 化合物Aまたは化合物Bの投薬のうち、 後の方の投与の少なくとも30分後に投与する。	30

【0132】

—態様では、投薬レジメンは以下を含む。

薬物	投与	
化合物A: 非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2- イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート	経口、300mg (75mgのカプセル4つ) 朝1日1回、 食物と一緒にでも一緒にでもともよい。	
化合物B: 結晶質6- (4-ブロモ-2- フルオロフェニルアミノ) -7- フルオロ-3-メチル-3H- ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミド	経口、45mg (15mgの錠剤3錠) を1日2回 (すなわち、朝1日1回 (第1用量) 、 および夕方1日1回 (第2用量)) 、 食物と一緒にでも一緒にでもともよい; 第1用量は、 (i) 化合物Aと一緒に; (ii) 化合物A投与の前; または (iii) 化合物A投与の後 に投与してよく、 化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の 12時間±2時間後に投与する。	10 20
化合物C: セツキシマブ	本発明の組み合わせの投与の 初日に開始用量として400mg/m ² の量で 120分かけて静脈内注入し、その後週1回、 250mg/m ² の量を60分かけて静脈内注入する; 化合物Cは、化合物Aまたは化合物Bの投薬のうち、 後の方の投与の少なくとも60分後に投与する。	30

【 0 1 3 3 】

一態様では、投薬レジメンは以下を含む。

薬物	投与	
化合物A: 非晶質メチルN- [(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H- ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2- イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメート	経口、300mg (75mgのカプセル4つ) 朝1日1回、 食物と一緒にでも一緒にでもなくともよい。	
化合物B: 結晶質6- (4-ブロモ-2- フルオロフェニルアミノ) -7- フルオロ-3-メチル-3H- ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミド	経口、45mg (15mgの錠剤3錠) を1日2回 (すなわち、朝1日1回 (第1用量) 、 および夕方1日1回 (第2用量)) 、 食物と一緒にでも一緒にでもなくともよい; 化合物Bの第1用量は、 (i) 化合物Aと一緒に; (ii) 化合物A投与の前; または (iii) 化合物A投与の後 に投与してよく、 化合物Bの第2用量は、化合物Bの第1用量の 12時間±2時間後に投与する。	10 20
化合物C: セツキシマブ	本発明の組み合わせの投与の 初日の朝に開始用量として400mg/m ² の量で 120分かけて静脈内注入し、その後 週1回、 250mg/m ² の量を60分かけて静脈内注入する; 化合物Cは、化合物Aおよび化合物Bの第1用量の 投与の少なくとも30分前に投与する。	30

【0134】

一態様では、本明細書に記載の任意の併用療法は、任意で化合物Cの投与前に1つまたは複数の前投薬の投与をさらに含む。一態様では、1つまたは複数の前投薬は、化合物Aおよびビニメチニブ (化合物B) の投与後の1時間より後に投与される。一態様では、1つまたは複数の前投薬は、化合物Cの投与の30~60分前に投与される。一態様では、1つまたは複数の前投薬は、化合物Cの投与の30分前に投与される。一態様では、1つまたは複数の前投薬は、H₁アンタゴニスト (例えば、ジフェンヒドラミンなどの抗ヒスタミン剤) および全身性コルチコステロイド (例えば、低用量の全身性コルチコステロイド、例えば、デキサメタゾンまたはプレドニゾロン) の1つまたは複数から選択される。

【0135】

一態様では、本明細書に記載の任意の併用療法は、グレープフルーツ、ザクロ、スターフルーツ、セビリアオレンジ、またはこれらのジュースのいずれかを含む製品の摂取を避けるように患者に指示する段階をさらに含む。

【0136】

増殖性疾患の治療のための各組み合わせパートナーの最適用量は、既知の方法を用いて各個体について経験的に決定することができ、限定されないが、疾患の進行の程度; 個体の年齢、体重、全般的な健康状態、性別および食事; 投与の時間および経路; 個人が服用

40

50

40

50

している他の薬物療法を含むさまざまな要因に依存する。最適な投薬量は、当技術分野で周知の日常的試験および手順を用いて確立することができる。

【0137】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせができる各組み合わせパートナーの量は、治療される個体および特定の投与様式に依存して変化する。いくつかの態様では、本明細書に記載の薬剤の組み合わせを含む単位剤形は、該薬剤を単独で投与する場合に典型的に投与される、組み合わせの各薬剤の量を含む。

【0138】

投薬頻度は、使用される化合物および治療される特定の状態に依存して変化し得る。一般に、有効な治療の提供に十分な最小投薬量の使用が好ましい。患者は概して、当業者によく知られた、治療される状態に適したアッセイを用いて、治療有効性についてモニターされ得る。

10

【0139】

増殖性疾患を有する対象を治療する方法であって、本発明の組み合わせを、増殖性疾患に対して複合的に治療に有効な量で対象に投与する段階を含む方法も、本明細書において提供する。一態様では、本発明の組み合わせで治療される増殖性疾患はがんである。一態様では、がんは、結腸直腸がん (CRC) (転移性結腸直腸がんを含む)、メラノーマ (転移性メラノーマおよび切除不能メラノーマを含む)、肺がん (非小細胞肺がん (NSCLC) を含む)、乳がん、腎細胞がん (RCC) などを含む腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髄性白血病 (AML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、肺臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される。一態様では、がんは結腸直腸がん (CRC) である。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF関連がんである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはMEK関連がんである。一態様では、がんは、EGFR関連がんである。

20

【0140】

一態様では、以下の段階を含む、それを必要とする患者においてがんを治療する方法を本明細書において提供する：(a) 患者のがんがBRAF関連がんであるかどうかを判定する段階、および(b) がんがBRAF関連がんであると判定された場合、本発明の組み合わせの治療有効量を患者に投与する段階。いくつかの態様では、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を、患者もしくは患者由来の生検サンプルにおいて同定するための、規制当局によって承認された、例えばFDA承認の試験またはアッセイの使用を介して、または本明細書に記載のアッセイの非限定的な例のいずれかを実施することによって、患者はBRAF関連がんを有すると判定される。いくつかの態様では、試験またはアッセイはキットとして提供される。いくつかの態様では、がんはBRAF突然変異結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。

30

【0141】

一態様では、以下の段階を含む、それを必要とする対象においてがんを治療する方法を本明細書において提供する：(a) がんが突然変異BRAFキナーゼを有するかどうかを判定する段階、および(b) がんが突然変異BRAF-キナーゼを有すると判定された場合、対象に本発明の組み合わせの治療有効量を投与する段階。

40

【0142】

一態様では、BRAF関連がんを有すると同定または診断された患者の治療を選択する方法（例えば、インビトロ法）を本明細書において提供する。いくつかの態様は、BRAF関連がんを有すると同定または診断された患者に、選択された治療を投与する段階をさらに含む

50

ことができる。例えば、選択された治療は、本発明の組み合わせの治療有効量の投与を含むことができる。いくつかの態様は、患者から得た試料についてアッセイを実施して、患者がBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを判定する段階、ならびにBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することが判定された患者を、BRAF関連がんを有するものとして同定または診断する段階をさらに含むことができる。いくつかの態様では、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を、患者もしくは患者由来の生検試料において同定するための、規制当局によって承認された、例えばFDA承認のキットの使用を介して、患者はBRAF関連がんを有すると同定または診断されている。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、本明細書に記載されるか、または当技術分野で公知のがんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは結腸直腸がんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、転移性結腸直腸がんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。いくつかの態様では、アッセイは、インビトロアッセイ、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレイクアパート(break apart)FISH分析を利用するアッセイである。いくつかの態様では、アッセイは、規制機関によって承認された、例えば、FDA承認のキットである。

【0143】

一態様では、治療のための患者を選択する方法であって、BRAF関連がんを有する患者を選択、同定、または診断する段階、および本発明の組み合わせの治療有効量の投与を含む治療のための患者を選択する段階を含む方法を、本明細書において提供する。いくつかの態様では、BRAF関連がんを有する患者を同定または診断する段階は、患者から得た試料(例えば、生検試料)についてアッセイを実施して、患者がBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有するかどうかを判定する段階、ならびにBRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベルの調節不全を有することが判定された患者を、BRAF関連がんを有するものとして同定または診断する段階をさらに含むことができる。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、転移性結腸直腸がんである。いくつかの態様では、BRAF関連がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。いくつかの態様では、アッセイは、インビトロアッセイ、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、またはブレイクアパート(break apart)FISH分析を利用するアッセイである。いくつかの態様では、アッセイは、規制機関によって承認された、例えば、FDA承認のキットである。

【0144】

さらに、がんを有する対象が、本発明の組み合わせによる治療に対して陽性奏効を有する可能性を判定する方法であって、以下の段階を含む方法を提供する：対象から得た試料中のがん細胞が1つまたは複数のBRAF突然変異を有するかどうかを判定する段階、および1つまたは複数のBRAF突然変異を有するがん細胞を有する対象が、本発明の組み合わせによる治療に対して陽性奏効を有する可能性が高いと判定する段階。

【0145】

さらに、がんを有する対象において本発明の薬学的組み合わせによる治療の有効性を予測する方法であって、以下の段階を含む方法を提供する：対象から得た試料中のがん細胞が1つまたは複数のBRAF突然変異を有するかどうかを判定する段階、および対象から得た試料中に1つまたは複数のBRAF突然変異を有するがん細胞を有する対象において、本発明の組み合わせによる治療が有効である可能性が高いと判定する段階。一態様では、BRAF突然変異はV600E突然変異である。

【0146】

一態様では、BRAF関連がん(例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん)を、必要とする対象において治療する方法であって、以下の段階を含む方法を、本明細書において提

10

20

30

40

50

供する：(a) がんが突然変異BRAFキナーゼを有するかどうかを判定する段階、および(b) がんが突然変異BRAFキナーゼを有すると判定された場合、治療有効量の本発明の組み合わせを対象に投与する段階。一態様では、本発明の組み合わせは、非晶質のメチルN-[(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたは薬学的に許容されるその塩(化合物A)、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩(化合物B)、およびセツキシマブ(化合物C)を含む。一態様では、化合物Bは、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、対象はステージIVの結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有するステージIVの結腸直腸がんを有する。いくつかの態様では、対象は、別の抗がん治療、例えば、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)、腫瘍の切除、または放射線療法により以前に治療されている。一態様では、対象は、転移性結腸直腸がんを有し、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)を含む1つまたは2つの治療レジメンで以前に治療されている。一態様では、対象は、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)を含む1つまたは2つの治療レジメンの後に進行した転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、細胞毒性剤は、イリノテカンド、オキサリプラチン、カペシタビン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。一態様では、対象は、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現するがんを有する。

【0147】

一態様では、それを必要とする対象におけるBRAF関連がん(例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん)を治療する方法であって、以下の段階を含む方法を、本明細書において提供する：(a) がんにおいて突然変異BRAFキナーゼを検出する段階、および(b) 治療有効量の本発明の組み合わせを対象に投与する段階。一態様において、本発明の組み合わせは、非晶質のメチルN-[(2S) -1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホンアミドフェニル) -1- (プロパン-2-イル) -1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたは薬学的に許容されるその塩(化合物A)、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ) -アミドまたはその薬学的に許容される塩(化合物B)、およびセツキシマブ(化合物C)を含む。一態様では、化合物Bは、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。いくつかの態様では、対象は、別の抗がん治療、例えば、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)、腫瘍の切除、または放射線療法により以前に治療されている。一態様では、対象は、転移性結腸直腸がんを有し、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)を含む1つまたは2つの治療レジメンで以前に治療されている。一態様では、対象は、第1または第2選択療法の全身抗がん治療(例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療)を含む1つまたは2つの治療レジメンの後に進行した転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、細胞毒

10

20

30

40

50

性剤は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。一態様では、対象は、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現するがんを有する。

【 0 1 4 8 】

一態様では、結腸直腸がんを有する対象を治療する方法であって、本発明の組み合わせを、結腸直腸がんに対して複合的に治療に有効な量で、対象に投与する段階を含む方法を、本明細書において提供する。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は、規制機関により承認された、例えばFDA承認のアッセイまたはキットを使用して判定されたBRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有すると判定される。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、対象はステージIVの結腸直腸がんを有する。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有するステージIVの結腸直腸がんを有する。いくつかの態様では、対象は、別の抗がん治療、例えば、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）、腫瘍の切除、または放射線療法により、以前に治療されている。一態様では、対象は、転移性結腸直腸がんを有し、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を含む1つまたは2つの治療レジメンで以前に治療されている。一態様では、対象は、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を含む1つまたは2つの治療レジメンの後に進行した転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、細胞毒性剤は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。一態様では、対象は、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現するがんを有する。

10

【 0 1 4 9 】

さらに、以下の段階を含む患者を治療する方法も提供する：患者から得た試料についてアッセイを実施して、患者がBRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）を有するかどうかを判定する段階、および治療有効量の本発明の組み合わせを、BRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）を有すると判定された患者に投与する段階。いくつかの態様では、対象は、別の抗がん治療、例えば、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）、腫瘍の切除、または放射線療法により、以前に治療されている。一態様では、対象は、転移性結腸直腸がんを有し、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を含む1つまたは2つの治療レジメンで以前に治療されている。一態様では、対象は、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を含む1つまたは2つの治療レジメンの後に進行した転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、細胞毒性剤は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。いくつかの態様では、患者は、BRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）を有することが疑われる患者、BRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）の1つまたは複数の症状を示す患者、またはBRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）を発症するリスクが高い患者である。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。いくつかの態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF V600突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、対象はステージIVの結腸直腸がんを有する。一態様では、本方法は、患者が野生型KRAS (KRAS^{w^t}) もまた発現するがんを有するかどうかを判定するアッセイを実施する段階をさらに含む。

20

【 0 1 5 0 】

一態様では、BRAF関連がん（例えば、BRAFキナーゼ突然変異を有するがん）を有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、治療有効量の本発明の組み合わせを該対象に投与する段階を含み、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前に、第1または第2選択療法の全身抗がん治療で治療されている。一態様では、対象は、本発明の

30

40

50

組み合わせによる治療の前に全身抗がん治療の1つまたは2つの治療レジメンを受けている。一態様では、対象は、転移性結腸直腸がんを有し、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を用いた1つまたは2つの治療レジメンにより以前に治療されている。一態様では、対象は、第1または第2選択療法の全身抗がん治療（例えば、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療）を含む1つまたは2つの治療レジメンの後に進行した転移性結腸直腸がんを有する。一態様では、第1および第2選択療法の全身治療は、1つまたは複数の細胞毒性剤による治療を含む。一態様では、1つまたは複数の細胞毒性剤は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。一態様では、全身抗がん治療は、BRAF阻害剤、MEK阻害剤、またはEGFR阻害剤を含まない。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、対象は、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現するがんを有する。

【 0 1 5 1 】

一態様では、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、(i) 少なくとも1つの細胞毒性剤を該対象にある期間投与する段階、および(ii) 少なくとも1つの細胞毒性剤の投与を中止し、本発明の組み合わせによる治療を開始する段階を含み、本発明の組み合わせによる治療は、本明細書に記載の治療レジメンのいずれかを含む。一態様では、対象は、BRAF V600E突然変異を有するステージIVの結腸直腸がんを有する。一態様では、細胞毒性剤は、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタピン、フォリン酸、および5-フルオロウラシルから選択される。一態様では、対象は、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現するがんを有する。

【 0 1 5 2 】

一態様では、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、本発明の組み合わせを、結腸がんに対して複合的に治療に有効な量で該対象に投与する段階を含み、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前にBRAF阻害剤による先行治療を受けていない。一態様では、がんはまた、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現する。

【 0 1 5 3 】

一態様では、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、本発明の組み合わせを、結腸がんに対して複合的に治療に有効な量で該対象に投与する段階を含み、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前にMEK阻害剤による先行治療を受けていない。一態様では、がんはまた、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現する。

【 0 1 5 4 】

一態様では、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、本発明の組み合わせを、結腸がんに対して複合的に治療に有効な量で該対象に投与する段階を含み、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前にEGFR阻害剤による先行治療を受けていない。一態様では、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前に、セツキシマブおよびパニツムマブから選択されるEGFR阻害剤による先行治療を受けていない。一態様では、がんはまた、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現する。

【 0 1 5 5 】

一態様では、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんを有する対象を治療する方法を本明細書において提供し、本方法は、本発明の組み合わせを、結腸がんに対して複合的に治療に有効な量で該対象に投与する段階を含み、該対象は、本発明の組み合わせによる治療の前にBRAF阻害剤、MEK阻害剤および/またはEGFR阻害剤による治療を受けていない。一態様では、がんはまた、野生型KRAS (KRAS^{w^t}) も発現する。

10

20

30

40

50

【0156】

一態様では、悪性腫瘍のサイズを縮小する方法であって、該腫瘍を本発明の組み合わせと接触させる段階を含む方法を、本明細書において提供する。一態様では、接触させる段階はインビトロである。一態様では、接触させる段階はインビオである。一態様では、腫瘍は、結腸直腸がん (CRC) (転移性結腸直腸がんを含む)、メラノーマ (転移性メラノーマを含む)、肺がん (非小細胞肺がん (NSCLC) を含む)、乳がん、腎細胞がん (RCC)などを含む腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病 (AML)、骨髓異形成症候群 (MDS)、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、臍臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される。一態様では、がんは結腸直腸がん (CRC) である。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF関連がんである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんは、野生型KRAS (KRAS^{WT}) も発現する。

10

【0157】

がんまたはがん関連疾患の改善は、完全奏効または部分奏効として特徴付けることができる。「完全奏効」または「CR」は、任意のこれまでの異常なX線写真検査、骨髄および脳脊髄液 (CSF) または異常なモノクローナルタンパク質の測定値の正常化を伴う臨床的に検出可能な疾患の不在を指す。「部分奏効」とは、新しい病巣の不在下で、すべての測定可能な腫瘍負荷 (すなわち、対象に存在する悪性細胞の数、または腫瘍塊の測定された体積、または異常なモノクローナルタンパク質の量) における、少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%または90%の減少を指す。

20

【0158】

治療は、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害 (本明細書で同定されるチェックポイントタンパク質の発現レベルを含む)、原発性または続発性腫瘍の出現の遅延、原発性または続発性腫瘍の発達の遅延、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延または低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間 (TTP) の増加、無増悪生存期間 (PFS) の増加、全生存期間 (OS) の増加などにより評価することができる。本明細書で使用されるOSは、治療開始から任意の原因による死亡までの時間を意味する。本明細書で使用されるTTPは、治療開始から腫瘍進行までの時間を意味し、TTPは死亡を含まない。本明細書中で使用されるPFSは、治療開始から腫瘍の進行または死亡までの時間を意味する。極端な場合、完全な阻害は、本明細書では予防または化学予防と呼ばれる。

30

【0159】

本明細書に記載の方法のいくつかの態様では、治療は、陽性の腫瘍効果 (tumor response)、完全奏効、部分奏効、または安定疾患 (stable disease)、腫瘍進行のない生存の増加、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子の阻害、原発性または続発性腫瘍の出現の遅延、原発性または続発性腫瘍の発達の遅延、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延または低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間 (TTP) の増加、無増悪生存期間 (PFS) の増加、全生存期間 (OS) の増加、または奏効期間 (DOR) の増加から選択される1つまたは複数の臨床エンドポイントによって評価することができる。

40

【0160】

したがって、本明細書に記載の血液がん (または固形腫瘍) の治療に関連する1つまたは複数の臨床的エンドポイントを達成するための方法を、本明細書において提供する。一態様では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の組み合わせによる治療後に、腫瘍増殖の阻害または腫瘍サイズの縮小などの陽性の腫瘍効果を示すことができる。ある態様では、本明細書に記載の患者は、有効量の本発明の組み合わせの投与後に、固形腫瘍の治療効果判定基準 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumor) (例えばRECIST 1.1) の完全奏効、部分奏効、または安定疾患を達成することができる。特定の態様では、本

50

明細書に記載の患者は、腫瘍進行のない生存の増加を示すことができる。いくつかの態様では、本明細書に記載の患者は、疾患進行の阻害、腫瘍成長の阻害、原発腫瘍の縮小、腫瘍関連症状の緩和、腫瘍分泌因子（カルチノイド症候群に寄与するホルモンなどの腫瘍により分泌されるホルモンを含む）の阻害、原発性または続発性腫瘍の出現の遅延、原発性または続発性腫瘍の発達の遅延、原発性または続発性腫瘍の発生の減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延または低下、腫瘍成長の停止および腫瘍の退行、腫瘍増殖停止時間（TP）の増加、無増悪生存期間（PFS）の増加、および/または全生存期間（OS）の増加などを示し得る。

【0161】

別の態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の全生存期間、客観的奏効率、腫瘍増殖停止時間、無増悪生存期間および/または治療成功期間を増加させる方法であって、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む方法を提供する。一態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の全生存期間を増加させる方法であって、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む方法が提供される。一態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の客観的奏効率を増加させる方法は、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む。一態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の腫瘍増殖停止時間を増加させる方法は、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む。一態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の無増悪生存期間を増加させる方法は、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む。一態様では、本明細書に記載のがんを有する患者の治療成功期間を増加させる方法は、本明細書に記載の本発明の組み合わせの有効量を投与する段階を含む。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。いくつかの態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF V600突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。

【0162】

本明細書に記載の方法または使用のいくつかの態様では、患者由来の試料を用いて患者がBRAF関連がんを有するかどうかを判定するために用いられるアッセイとしては、例えば、次世代シーケンシング、免疫組織化学、蛍光顕微鏡検査、ブレイクアパートFISH分析、サザンプロットティング、ウェスタンプロットティング、FACS分析、ノーザンプロットティング、およびPCRに基づく增幅（例えば、RT-PCRおよび定量的リアルタイムRT-PCR）を挙げることができる。当技術分野で周知のように、アッセイは、例えば典型的には、少なくとも1つの標識された核酸プローブまたは少なくとも1つの標識された抗体またはその抗原結合断片を用いて行われる。アッセイは、BRAF遺伝子、BRAFキナーゼ、またはこれらのいずれかの発現もしくは活性もしくはレベル（例えば、本明細書中で引用される参考文献を参照されたい）の調節不全を検出するための、当技術分野で公知の他の検出方法を利用することができる。いくつかの態様において、試料は、患者由来の生物学的試料または生検試料（例えば、パラフィン包埋生検試）である。いくつかの態様では、患者は、BRAF関連がんを有すると疑われる患者、BRAF関連がんの1つまたは複数の症状を有する患者、および/またはBRAF関連がんを発症するリスクが高い患者である）。

【0163】

一態様では、本発明によるがんを治療する方法は、外科手術または放射線療法も含む。外科手術の非限定的な例としては、例えば、開腹術または低侵襲手術が挙げられる。手術は、例えば、腫瘍全体の除去と、腫瘍の減量、または対象に痛みまたは圧迫を引き起こす腫瘍の除去を含むことができる。がんを有する対象に対して開腹術および低侵襲手術を実施するための方法は、当技術分野で公知である。放射線療法の非限定的な例としては、体外照射療法（例えば、キロボルトX線またはメガボルトX線を使用する体外照射療法）または内照射療法が含まれる。内照射療法（小線源療法とも呼ばれる）は、例えば、低線量の内照射療法または高線量の内照射療法の使用を含むことができる。低線量の内照射療法は

10

20

30

40

50

、例えば、対象内のがん組織の中または近位に小さな放射性ペレット剤（シードとも呼ばれる）を挿入する段階を含む。高線量の内照射療法は、例えば、細い管（例えば、カテーテル）またはインプラントを対象のがん組織の中または近位に挿入する段階、ならびに放射線装置を用いて細い管またはインプラントに高線量の放射線を送達する段階を含む。がんを有する対象に対して放射線療法を行うための方法は、当技術分野で公知である。

【0164】

本発明は、増殖性疾患の治療に使用するための本発明の組み合わせにさらに関する。一態様では、増殖性疾患はがんである。一態様では、がんは、結腸直腸がん（CRC）（転移性結腸直腸がんを含む）、メラノーマ（転移性メラノーマおよび切除不能メラノーマを含む）、肺がん（非小細胞肺がん（NSCLC）を含む）、乳がん、腎細胞がん（RCC）などを含む腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される。一態様では、がんは結腸直腸がん（CRC）である。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF関連がんである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんはMEK関連がんである。一態様では、がんは、EGFR関連がんである。

【0165】

さらに、それを必要とする対象において増殖性疾患を治療するために有用な本発明の組み合わせを提供する。一態様では、増殖性疾患はがんである。一態様では、がんは、結腸直腸がん（CRC）（転移性結腸直腸がんを含む）、メラノーマ（転移性メラノーマおよび切除不能メラノーマを含む）、肺がん（非小細胞肺がん（NSCLC）を含む）、乳がん、腎細胞がん（RCC）などを含む腎臓がん、肝臓がん、子宮内膜がん、急性骨髓性白血病（AML）、骨髓異形成症候群（MDS）、甲状腺がん、特に甲状腺乳頭がん、膵臓がん、神経線維腫症、および肝細胞がんから選択される。一態様では、がんは結腸直腸がん（CRC）である。一態様では、結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一態様では、がんはBRAF関連がんである。一態様では、がんは、BRAF V600突然変異を有するがんである。一態様では、がんはBRAF V600E突然変異を有するがんである。一態様では、がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは、BRAF V600E突然変異を有する結腸直腸がんである。一態様では、がんはMEK関連がんである。一態様では、MEK関連がんは結腸直腸がんである。一態様では、がんは、EGFR関連がんである。一態様では、EGFR関連がんは結腸直腸がんである。

【0166】

本発明の組み合わせを含む併用療法は、単剤療法と比較して、増殖性疾患の治療において予想外の改善をもたらし得る。一態様では、BRAF阻害剤（化合物A）、MEK阻害剤（化合物B）、および（c）抗EGFR抗体（化合物C）を同時、逐次的、または個別に投与した場合、相乗的に相互作用して細胞増殖を阻害する。

【0167】

増殖性疾患の性質は多くの要素からなるものである。特定の状況下では、異なる作用機序を有する薬物を組み合わせることができる。しかし、異なる作用様式を有する治療剤の任意の組み合わせを考慮するだけでは、必ずしも有利な効果を有する組み合わせにつながるわけではない。

【0168】

本発明の組み合わせの投与は、本発明の組み合わせに使用する薬学的治療剤の1つだけを適用する単剤療法と比較して、有益な効果、例えば進行の緩和、遅延（例えば、無増悪生存期間（PFS）の増加）、全生存期間（OS）の増加、または症状の抑制に関する相乗的治療効果だけでなく、さらに驚くべき有益な効果、例えば、有害事象の低減、生活の質の向上、または病的状態の減少をもたらし得る。

【0169】

さらなる利点は、本発明の組み合わせの治療剤をより低用量で使用することができ、例

10

20

30

40

50

えば、必要な投薬量が多くの場合少ないだけでなく、少ない頻度で適用され、1つの組み合わせパートナー単独で観察された副作用の発生率を減らすために使用できることである。これは、治療される患者の要望および要件と一致する。

【0170】

本発明の組み合わせが、以前に記載された有益な効果をもたらすことは、確立された試験モデルによって示すことができる。当業者は、このような有益な効果を証明するために関連する試験モデルを選択することができる。本発明の組み合わせの薬理学的活性は、例えば臨床研究または試験手順、例えば以下に記載するように実証することができる。

【0171】

適切な臨床研究は、例えば、増殖性疾患有する患者におけるオープンラベルの用量増加研究である。このような研究は、特に、本発明の組み合わせの治療剤の相乗作用を実証することができる。増殖性疾患有する有益な効果は、これらの研究の結果を通じて直接判定することができる。このような研究は、特に、化合物A、化合物B、もしくは化合物Cのいずれか1つを用いた単剤療法の効果と本発明の組み合わせの効果との比較、または化合物A、化合物B、もしくは化合物Cのいずれか2つを用いた2剤併用療法の効果と本発明の組み合わせの効果との比較に適している。

【0172】

一態様では、BRAF阻害剤（化合物A）の用量を最大耐量に達するまで増加させ、MEK阻害剤（化合物B）および抗EGFR抗体（化合物C）をそれぞれ固定用量として投与する。または、化合物Aおよび化合物Bを固定用量として投与し、化合物Cの用量を最大耐量に達するまで増加させることができる。または、化合物Aおよび化合物Cをそれぞれ固定用量として投与し、化合物Bの用量を最大耐量に達するまで増加させてもよい。

【0173】

各患者には、BRAF阻害剤（化合物A）および/またはMEK阻害剤（化合物B）および/またはEGFR阻害剤（化合物C）の用量を毎日または断続的に投与することができる。治療の有効性は、このような試験において、例えば、症状スコアの評価により、6、12、18、または24週間後、例えば6週間ごとに決定することができる。

【0174】

本発明の組み合わせの1つまたは複数の成分の間の相乗的相互作用、効果の最適範囲、および効果に対する各成分の絶対的用量範囲の判定は、異なるw/w比範囲にわたる成分の投与および治療を必要とする患者に対する用量によって決定的に測定することができる。

【0175】

一態様では、本発明は、がんなどの増殖性疾患有するためヒトへ投与するための相乗的組み合わせであって、(a) BRAF阻害剤（化合物A）またはその薬学的に許容される塩、(b) MEK阻害剤（化合物B）またはその薬学的に許容される塩、および(c) EGFR阻害剤（化合物C）を、重量:重量:重量の組み合わせ範囲、例えば相乗的相互作用を同定するために使用される腫瘍モデルにおいて観察される範囲に対応する組み合わせ成分のw/w/wの範囲で含む相乗的組み合わせを提供する。

【0176】

本発明の組み合わせにおいて、組み合わせパートナー（化合物A）、（化合物B）、および（化合物C）は、単一の製剤または単位剤形で投与することができ、または同時に、しかし単一剤形として個別に投与することもでき、または任意の順序で特定のまたは非特定の時間間隔で、任意の適切な経路によって単一の単位剤形として逐次的に投与することができる。単位剤形はまた、例えば、化合物Aおよび化合物Bの固定された組み合わせであってもよい。

【0177】

化合物A、化合物B、および化合物Cは、任意の従来の経路、特に経腸的に、例えば経口的に、例えば錠剤またはカプセルの形態で、非経口的に、例えば注射可能な溶液または懸濁液の形態で、局所的に、例えばローション、ゲル、軟膏もしくはクリームの形態で、ま

10

20

30

40

50

たは経鼻もしくは坐剤の形態で、薬学的組成物として投与することができる。遊離形態または薬学的に許容される塩形態の化合物A、化合物B、または化合物Cを、少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤と共に含む薬学的組成物は、混合、造粒、またはコーティング方法によって従来の様式で製造することができる。例えば、経口組成物は、(a) 希釈剤、例えばラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、および/またはグリシン；(b) 滑沢剤、例えばシリカ、タルク、ステアリン酸、そのマグネシウム塩もしくはカルシウム塩、および/またはポリエチレングリコール；錠剤のためにはさらに(c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプンペースト、ゼラチン、トラガカント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および/またはポリビニルピロリドン；所望であれば(d) 崩壊剤、例えばデンプン、寒天、アルギン酸またはそのナトリウム塩、または発泡性混合物；および/または(e) 吸收剤、着色剤、風味剤、および甘味剤、を活性成分と一緒に有効成分を含む錠剤またはゼラチンカプセル剤であり得る。注射用組成物は、水性等張溶液または懸濁液であってよく、坐剤は、脂肪エマルジョンまたは懸濁液から調製することができる。組成物は、滅菌することができ、かつ/またはアジュバント、例えば、保存剤、安定剤、湿潤剤もしくは乳化剤、溶液促進剤、浸透圧を調節するための塩、および/もしくは緩衝剤を含有してもよい。加えて、それらはまた、他の治療上有益な物質を含み得る。例えば、本発明の化合物は、マイクロエマルジョン前濃縮物(MEPC)に製剤化することができる。

【0178】

化合物A、化合物B、および化合物Cの単位投与形態は、薬学に使用される追加の従来の担体または賦形剤を任意でさらに含んでいてもよい。このような担体の例としては、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、流動促進剤、安定剤、および增量剤、希釈剤、着色剤、風味剤および保存剤が含まれるが、これらに限定されない。当業者は、日常的な実験によって、および過度の負担なしに、剤形の特定の所望の特性に関して前述の担体の1つまたは複数を選択することができる。使用される各担体の量は、当技術分野で慣用の範囲内で変化し得る。参照により本明細書に組み入れられる以下の参考文献は、経口剤形を製剤化するために使用される技術および賦形剤を開示する。The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003)；およびRemington: the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)を参照されたい。

【0179】

これらの任意の追加の従来の担体は、造粒の前または間に、1つまたは複数の従来の担体を最初の混合物に組み入れることによって、または1つまたは複数の従来の担体を、経口剤形の薬剤の組み合わせもしくは薬剤の組み合わせの個々の薬剤を含む細粒と組み合わせることによって、経口剤形に組み入れることができる。後者の態様では、組み合わせた混合物を、例えばV-ブレンダーを介してさらにブレンドし、続いて錠剤、例えばモノリシック錠剤に圧縮または成形、カプセルにカプセル化、またはサシェ剤に充填することができる。

【0180】

薬学的に許容される崩壊剤の例としては、デンプン；粘土；セルロース；アルギン酸塩；ガム；架橋ポリビニルピロリドンまたはクロスポビドンなどの架橋ポリマー、例えばInternational Specialty Products (Wayne, NJ)社のPOLYPLASDONE XL；架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム、例えばFMC社のAC-DI-SOL；および架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム；大豆多糖類；ならびにグアーガムが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。崩壊剤は、組成物の約0重量%～約10重量%の量で存在してよい。一態様では、崩壊剤は組成物の約0.1重量%～約5重量%の量で存在する。

【0181】

薬学的に許容される結合剤の例としては、デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばFMC (Philadelphia, PA)社のAVICEL PHなどの微結晶セルロース、ヒドロキシプロピ

10

20

30

40

50

ルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびDow Chemical Corp. (Midland, MI) 社のMETHOCELなどのヒドロキシプロピルメチルセルロース;スクロース;デキストロース;コーンシロップ;多糖類;およびゼラチンが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。結合剤は、組成物の約0重量%～約50重量%、例えば2～20重量%の量で存在してよい。

【0182】

薬学的に許容される滑沢剤および薬学的に許容される流動促進剤の例としては、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、デンブン、タルク、第三リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末セルロース、および微結晶セルロースが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。滑沢剤は、組成物の約0重量%～約10重量%の量で存在してよい。一態様では、滑沢剤は組成物の約0.1重量%～約1.5重量%の量で存在してよい。流動促進剤は、約0.1重量%～約10重量%の量で存在してよい。

10

【0183】

薬学的に許容される增量剤および薬学的に許容される希釈剤の例としては、粉砂糖、圧縮糖 (compressible sugar)、デキストレート (dextrose)、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、ソルビトール、スクロース、およびタルクが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。增量剤および/または希釈剤は、例えば、組成物の約0重量%～約80重量%の量で存在してよい。

20

【0184】

一態様では、BRAF阻害剤 (化合物A) は経口投与のために製剤化される。

【0185】

一態様において、BRAF阻害剤 (化合物A) は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。化合物Aの経口製剤を調製する方法はPCT国際公開公報第2013/078264号に記載されており、当該公報は参照により本明細書に組み入れられる。

【0186】

一態様では、化合物Aは、固体経口薬学的製剤として製剤化され、(i) 非晶質 (S)-メチル (1-((4-(3-(5-クロロ-2-フルオロ-3-(メチルスルホニアミド)フェニル)-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)プロパン-2-イル)カルバメート (化合物A)、親水性結合剤、界面活性剤を含む固体分散体である内相と、および(ii) 酸性化剤、增量剤、および滑沢剤を含む外相とを含む。

30

【0187】

化合物Aの固体経口製剤の一態様において、化合物Aの量は、1～1500mg、2.5～800mg、または5～400mgの範囲で存在してよい。一態様では、固体経口製剤は、10mg、20mg、25mg、50mg、75mg、100mg、200mg、300mg、400mg、または500mgの化合物Aを含む。一態様では、固体経口製剤は、50mgの非晶質化合物Aを含む。一態様では、固体経口製剤は、75mgの非晶質化合物Aを含む。一態様では、非晶質化合物Aの固体経口製剤は、カプセルとして製剤化される。

【0188】

40

一態様では、化合物Aは固体経口薬学的製剤として製剤化され、(i) 非晶質化合物A;コポビドンおよびポロキサマー188またはソルビトールを含む固体分散体である内相と、(ii) コハク酸、微結晶セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムを含む外相とを含む。一態様では、内相は、5重量%～40重量%の非晶質化合物A、50重量%～80重量%のコポビドン、および5重量%～20重量%のポロキサマー188またはソルビトールを含む。一態様では、外相は、2重量%～60重量%のコハク酸、30重量%～70重量%の微結晶セルロース、5重量%～20重量%のクロスポビドン、0.5重量%～5重量%のコロイド状二酸化ケイ素、および0.5重量%～5重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。一態様では、固体経口薬学的製剤は、内相と外相とを80:20～40:60の比のブレンドで含む。一態様では、固体経口薬学的製剤は、内相と外相とを75:25～50:

50

50の比のブレンドで含む。一態様では、固体経口薬学的製剤は、0mg、25mg、50mg、75mg、または100mgの非晶質化合物Aを含む。一態様において、固体経口薬学的製剤は、10mg、25mg、50mg、75mg、または100mgの非晶質化合物Aを含む。一態様では、固体経口製剤は、50mgの非晶質化合物Aを含む。一態様では、固体経口薬学的製剤は、75mgの非晶質化合物Aを含む。一態様では、固体経口薬学的製剤は、15重量%の非晶質化合物Aを含む。化合物Aの薬学的製剤は、PCT国際公開公報第2013/078264号に記載されている。

【0189】

一態様では、非晶質化合物Aの固体経口薬学的製剤は、以下の表から選択される。

(A)

成分	%W/W	10
内相		
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	15	
コポビドン	45	
ポロキサマー188	5	
外相		20
コハク酸	13	
微結晶セルロース	16	
クロスポビドン	5	
ステアリン酸マグネシウム	0.5	
コロイド状二酸化ケイ素	0.5	
合計	100	

30

および

(B)

成分	%W/W
内相	
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	17
PVP-K30	51
ソルビトール	5
外相	
コハク酸	9
微結晶セルロース	12
クロスポビドン	5
ステアリン酸マグネシウム	0.5
コロイド状二酸化ケイ素	0.5
合計	100

10

20

【0190】

一態様では、非晶質化合物Aの固体経口薬学的製剤は、以下の表から選択される。

成分	(mg)
内相	
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	10.0
コポビドン	29.9
ポロキサマー188	3.3
外相	
コハク酸	8.7
微結晶セルロース	10.7
クロスポビドン	3.3
コロイド状二酸化ケイ素	0.3
ステアリン酸マグネシウム	0.3
合計 (mg)	66.6

30

40

成分	(mg)
内相	
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	25.0
コポビドン	74.8
ポロキサマー188	8.4
外相	
コハク酸	21.7
微結晶セルロース	26.7
クロスポビドン	8.4
コロイド状二酸化ケイ素	0.9
ステアリン酸マグネシウム	0.9
合計 (mg)	166.5

10

20

成分	(mg)
内相	
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	50.0
コポビドン	150.0
ポロキサマー188	16.7
外相	
コハク酸	43.3
微結晶セルロース	53.3
クロスポビドン	16.7
コロイド状二酸化ケイ素	1.7
ステアリン酸マグネシウム	1.7
合計 (mg)	333.4

30

40

、および

成分	(mg)
内相	
非晶質 (S) -メチル (1- ((4- (3- (5-クロロ-2-フルオロ-3- (メチルスルホニアミド) フェニル) -1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) プロパン-2-イル) カルバメート (化合物A)	100.0
コポビドン	300.0
ポロキサマー188	33.3
外相	
コハク酸	86.7
微結晶セルロース	106.7
クロスポビドン	33.3
コロイド状二酸化ケイ素	3.3
ステアリン酸マグネシウム	3.3
合計 (mg)	666.6

10

20

【0191】

一態様では、化合物Aの固体経口製剤は以下の段階を含む方法によって調製される：(i) 非晶質化合物A; コポビドン；およびポロキサマー188またはソルビトールを含む混合物をブレンドして、第1のブレンドを提供する段階；(ii) 第1のブレンドを押し出して押出物を提供する段階；(iii) 押出物を粉碎して粉碎押出物を提供する段階；(iv) 粉碎押出物を、コハク酸、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、およびステアリン酸マグネシウムの少なくとも1種とブレンドして、第2のブレンドを提供する段階；(v) コハク酸、微結晶性セルロース、クロスポビドン、コロイド状二酸化ケイ素、ステアリン酸マグネシウム、および粉碎押出物を含む第3のブレンドを提供するために、必要に応じて任意で段階(iv)を繰り返す段階；(vi) 任意で、第3のブレンドを錠剤化またはカプセル化する段階。

【0192】

一態様では、MEK阻害剤（化合物B）は、経口投与のために製剤化される。一態様では、MEK阻害剤（化合物B）は、錠剤またはカプセルとして製剤化される。一態様では、MEK阻害剤（化合物B）を錠剤として製剤化される。一態様では、錠剤はコーティング錠である。一態様では、MEK阻害剤（化合物B）は、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである。一態様では、MEK阻害剤（化合物B）は、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドである。6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ) -7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ) -アミドの経口製剤を調製する方法は、PCT国際公開公報第2014/063024号に記載されている。

【0193】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、結晶化化合物B、少なくとも1つの糖、および少なくとも1つのセルロース誘導体賦形剤を含む。本明細書で提供される薬学的組成物の一態様では、薬学的組成物は、組成物の約5～35重量%の結晶化化合物Bを含む。さらなる態様では、薬学的組成物は、組成物の約5～11重量%の結晶化化合物Bを含む。別の好ましい態様では、薬学的組成物は、組成物の約6.25重量%の結晶化化合物Bを含む。別の好ま

30

40

50

しい態様では、薬学的組成物は、組成物の約10重量%の結晶化化合物Bを含む。別の態様では、薬学的組成物は約15mgまたは45mgの結晶化化合物Bを含む。別の態様において、薬学的組成物は約15mgの結晶化化合物Bを含む。薬学的組成物での使用に適した糖としては、ラクトース、(例えば、スプレー乾燥ラクトース、ラクトースー水和物)マルトース、フルクトース、ガラクトース、粉糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、マンニトール、Nu-Tab、Di-Pac、Emdex、およびスクロースが挙げられるが、これらの限定されるわけではない。好ましい態様では、薬学的組成物に使用される糖は、ラクトース、特にラクトースー水和物である。本明細書で提供される薬学的組成物の一態様において、薬学的組成物は、組成物の約30~70重量%の少なくとも1種の糖を含む。さらなる態様では、薬学的組成物は、組成物の約50~60重量%のラクトースー水和物を含む。好ましい態様では、薬学的組成物は、組成物の約55~56重量%のラクトースー水和物を含む。適切なセルロース誘導体賦形剤としては、微結晶セルロース、超微細セルロース、粉末セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられるが、これらの限定されるわけではない。好ましい態様では、セルロース系賦形剤は微結晶セルロースである。本明細書で提供される薬学的組成物の一態様では、薬学的組成物は、組成物の約20~40重量%のセルロース誘導体賦形剤を含む。さらなる態様では、薬学的組成物は、組成物の約20~40重量%の微結晶セルロースを含む。さらなる態様では、薬学的組成物は、組成物の約30~40重量%の微結晶セルロースを含む。一態様では、薬学的組成物は、組成物の約30~36重量%の微結晶セルロースを含む。一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、結晶化6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、15mgの結晶化6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。

【0194】

化合物Bの薬学的組成物は、崩壊剤、滑沢剤、流動促進剤、結合剤、安定剤および增量剤、希釈剤、着色剤、風味剤および保存剤を含むさらなる賦形剤または担体を含んでよいが、これらに限定されるわけではない。当業者は、日常的な実験によって、および過度の負担なしに、剤形の特定の所望の特性に関して前述の担体の1つまたは複数を選択することができる。使用される各担体の量は、当技術分野で慣用の範囲内で変化し得る。参照により本明細書に組み入れられる以下の参考文献は、経口剤形を製剤化するために使用される技術および賦形剤を開示する。The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceutical Association (2003);およびRemington:the Science and Practice of Pharmacy, 20th edition, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins (2003)を参照されたい。これらの任意の追加の従来の担体は、1つまたは複数の従来の担体を最初の混合物に組み込むことによって、または混合段階の間に添加することによって経口剤形に組み入れることができる。

【0195】

化合物Bの組成物のための薬学的に許容される崩壊剤の例としては、デンプン;粘土;セルロース;アルギン酸塩;ガム;架橋ポリビニルピロリドンまたはクロスポビドンなどの架橋ポリマー、例えばInternational Specialty Products (Wayne, NJ)社のPOLYPLASDONE XL;架橋カルボキシメチルセルロースナトリウムまたはクロスカルメロースナトリウム(例えばFMC社のAC-DI-SOL);および架橋カルボキシメチルセルロースカルシウム;大豆多糖類;ならびにグアーガムが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。崩壊剤は、組成物の約0重量%~約10重量%の量で存在してよい。一態様では、崩壊剤は、組成物の約0.1~5重量%、または約1~3重量%、または約1.5~2.5重量%の量で存在する。

10

20

30

40

50

【 0 1 9 6 】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、崩壊剤のクロスカルメロースナトリウムを含む。さらなる態様では、本発明の薬学的組成物は、組成物の約2重量%のクロスカルメロースナトリウムを含む。

【 0 1 9 7 】

化合物Bの組成物のための薬学的に許容される滑沢剤および薬学的に許容される流動促進剤の例としては、コロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカ（例えば、Aerosil 200（登録商標））、三ケイ酸マグネシウム、デンプン、タルク、第三リン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、ポリエチレングリコール、粉末セルロースおよび微結晶セルロースが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。滑沢剤は、組成物の約0重量%～約10重量%の量で存在してよい。一態様では、滑沢剤は組成物の約0.1～1.5重量%、約0.1～1重量%、または約0.5～0.9重量%の量で存在してよい。流動促進剤は、組成物の約0.1～10重量%、約0.1～5重量%、または約0.1～1重量%の量で存在してよい。10

【 0 1 9 8 】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、流動促進剤のコロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカを含む。さらなる態様では、化合物Bの薬学的組成物は、（組成物重量で）約0.25%のコロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカを含む。

【 0 1 9 9 】

別の態様において、化合物Bの薬学的組成物は、滑沢剤のステアリン酸マグネシウムを含む。さらなる態様では、化合物Bの薬学的組成物は、組成物の約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。20

【 0 2 0 0 】

別の態様において、化合物Bの薬学的組成物は、コロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカおよびステアリン酸マグネシウムを含む。さらなる態様では、化合物Bの薬学的組成物は、組成物の約0.25重量%のコロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカおよび組成物の約0.75重量%のステアリン酸マグネシウムを含む。

【 0 2 0 1 】

化合物Bの組成物のための薬学的に許容される結合剤の例としては、デンプン；セルロースおよびその誘導体、例えばFMC（Philadelphia, PA）社のAVICEL PHなどの微結晶セルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびDow Chemical Corp.（Midland, MI）社のMETHOCELなどのヒドロキシプロピルメチルセルロース；スクロース；デキストロース；コーンシロップ；多糖類；およびゼラチンが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。結合剤は、組成物の約0～50重量%または約2～20重量%の量で存在してよい。30

【 0 2 0 2 】

化合物Bの組成物のための薬学的に許容される希釈剤の例としては、粉砂糖、圧縮糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、ラクトース、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、ソルビトール、スクロース、およびタルクが挙げられるが、これらに限定されるわけではない。希釈剤は、例えば、組成物の約0～80重量%、または約0～50重量%、または約1～40重量%または約1～10重量%の量で存在してよい。40

【 0 2 0 3 】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、および二酸化ケイ素の1つまたは複数をさらに含む。

【 0 2 0 4 】

水性懸濁液またはエリキシル剤が経口投与に望ましい場合、その中の活性化合物をさまざまな甘味剤または香味剤、着色剤または色素、所望であれば、乳化剤または懸濁化剤と一緒に、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組み合わせなどの希釈剤と組み合わせてもよい。

【 0 2 0 5 】

50

一態様において、化合物Bの薬学的組成物は、組成物の約5～11重量%の結晶化化合物B、組成物の約55～56重量%のラクトースー水和物、および組成物の約30～36重量%の微結晶セルロースを含む。一態様において、化合物Bの薬学的組成物は、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。

【0206】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、組成物の約5～11重量%の結晶化化合物B、約5～56重量%のラクトースー水和物、約30～36重量%の微結晶セルロース、組成物の約1.5～2.5重量%のクロスカルメロースナトリウム、約0.5～0.9重量%のステアリン酸マグネシウム、および約0.1～1重量%のコロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカを含む。
10 一態様において、化合物Bの薬学的組成物は、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。

【0207】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、組成物の約5～11重量%の結晶化化合物B、組成物の約55～56重量%のラクトースー水和物、組成物の約30～36重量%の微結晶セルロース、組成物の約2重量%のクロスカルメロースナトリウム、組成物の約0.75重量%のステアリン酸マグネシウム、および組成物の約0.25重量%のコロイド状二酸化ケイ素/コロイド状無水シリカを含む。一態様において、化合物Bの薬学的組成物は、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。
20

【0208】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、15mgの結晶化化合物Bを含む。一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、結晶質化合物B、ラクトースー水和物、微晶質セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、およびステアリン酸マグネシウムを含む。一態様において、化合物Bの薬学的組成物は、6-(4-ブロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを含む。

【0209】

一態様では、化合物Bの薬学的組成物は、以下を含む。
30

製剤		形態1 (重量%)	形態1 (mg/単位)	形態2 (重量%)	形態2 (mg/単位)	
錠剤コア						
結晶化化合物B	活性成分	6.25%	15	10.00%	15.00	
ラクトース一水和物	增量剤	55.63%	133.5	55.62%	83.43	
微結晶セルロース	增量剤	35.13%	84.3	31.37%	47.06	10
クロスカルメロース ナトリウム	崩壊剤	2.00%	4.8	2.00%	3	
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.75%	1.8	0.75%	1.13	
コロイド状二酸化 ケイ素/シリカ、 コロイド状無水 (例えばAerosil 200 (商標))	流動促進剤	0.25%	0.6	0.25%	0.38	
合計:			240		150	20
錠剤コーティング						
錠剤コア (上記)		100%		100%		
Opadry II (黄色) (登録商標)	フィルム コーティング	3.50%	8.4	3.50%	8.4	
洗浄用滅菌水	溶媒		--		--	

【0210】

上記製剤の一態様において、結晶化化合物Bは、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドである。

【0211】

EGFR阻害剤 (化合物C) がチロシンキナーゼ阻害剤である態様では、化合物は経口投与のために製剤化することができる。

【0212】

EGFR阻害剤 (化合物C) がモノクローナル抗体 (すなわち抗EGFR抗体) である態様では、抗体は静脈内投与のために製剤化される。一態様では、抗EGFR抗体は保存剤を含まない溶液中で製剤化され、8.48mg/mLの塩化ナトリウム、1.88mg/mLのリン酸水素二ナトリウム七水和物、0.41mg/mLのリン酸一ナトリウム一水和物、および注射用水を含有する。

【0213】

さらに、治療剤として、本発明の組み合わせと、それを必要とする対象において増殖性疾患の進行の遅延または治療に使用するためのそれらの同時、個別、または逐次的投与のための指示書と一緒に含むコマーシャルパッケージを提供する。

【0214】

また、(a) メチルN- [(2S)-1- ({4- [3- (5-クロロ-2-フルオロ-3-メタンスルホニアミドフェニル)-1- (プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル] ピリミジン-2-イル} アミノ) プロパン-2-イル] カルバメートまたはその薬学的に許容される塩である、BRAF阻害剤、(b) 少なくとも1つのMEK阻害剤と、増殖性疾患の治療において (化合物C) と併せたそれらの同時、個別、または逐次的投与のための説明書と一緒に含むコマーシャル

30

40

50

パッケージを提供する。一態様では、MEK阻害剤は、6-(4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(2-ヒドロキシエトキシ)-アミドまたはその薬学的に許容される塩である。一態様では、抗EGFR阻害抗体はセツキシマブである。

【0215】

以下の実施例は、上記の本発明を例示するものであるが、それらは決して本発明の範囲を限定する意図のものでは決してない。本発明の薬学的組み合わせの有益な効果はまた、当業者などに公知の他の試験モデルによっても判定することもできる。

【実施例】

【0216】

実施例1

LGX818(エンコラフェニブ；BRAF阻害剤)、MEK162(ビニメチニブ；MEK阻害剤)、およびセツキシマブ(EGFR阻害剤)の三剤の組み合わせのHT-29 CRCモデルにおける抗腫瘍効果

LGX818(化合物A)、MEK62(化合物B)、およびセツキシマブ(化合物C)を組み合わせて、HT-29 BRAF変異体結腸直腸がん(CRC)異種移植腫瘍モデルにおいて試験した。LGX818、MEK162およびセツキシマブは単剤として、それぞれ、42%、28%、および95%のT/Cを示した。LGX818またはMEK162とセツキシマブとの組み合わせは、22%のT/Cをもたらした。LGX818、MEK162、およびセツキシマブの三剤組み合わせは、T/T₀が-14%の腫瘍退行をもたらした。これらの結果は、BRAF V600E突然変異CRCにおけるLGX818とMEK162およびセツキシマブとの組み合わせ効果を実証した。

【0217】

1. 略称

10

20

ANOVA	分散分析	
BW	体重	
CLE	細胞株百科事典	
C	平均腫瘍サイズ-対照群	
Δ腫瘍体積	初期腫瘍体積から最終腫瘍体積を引くことによって計算したデルタ腫瘍体積	
ΔBW%	$(BW_{\text{最終日}} - BW_{0\text{日目}}) / BW_{0\text{日目}} \times 100$ として計算された体重差の%	10
FBS	ウシ胎仔血清	
PBS	リン酸緩衝生理食塩水	
kg	キログラム	
μL	マイクロリットル	
mg	ミリグラム	
mL	ミリリットル	20
NS	有意ではない	
TRP	腫瘍トランスレーショナルリサーチ薬理学	
qd	毎日	
bid	1日2回	
2qw	1週2回	
%Reg	腫瘍退縮%	
S	有意	30
Sc	皮下	
SEM	平均の標準誤差	
T	平均腫瘍サイズ-治療群	
%T/C	治療群に対する対照群の腫瘍体積変化の%	
PC	薬物動態	
CMC	カルボキシメチルセルロース	
CRC	結腸直腸がん	40

【0218】

2. 方法

2.1 材料

(表1) 動物の特徴

種	系統	カテゴリー	販売業者	性別	体重	年齢
マウス (ハツカネズミ)	ヌード	突然変異体	Harlan	雌	18-22 g	成体

【0219】

2.1.1 動物および維持管理の条件

すべての実験において、ヌードマウスを12時間明/暗サイクル施設で飼育し、自由に食物および水を摂取させた。

【0220】

2.1.2 動物福祉に関する声明

実験前に少なくとも3日間、Novartis NIBRI動物施設で動物を順応させた。動物は、Novartis IACUCの規制およびガイドラインに従って取り扱った。

【0221】

2.1.3 細胞および細胞培養条件

HT-29細胞をATCCから購入し、マスターストックをCLEにより作製した。本発明者らの作業ストックはCLEから得たものであり、10%の熱不活性化ウシ胎仔血清を含有し抗生物質を含有しないMcCoyの5A培地において、移植の時点まで培養した。試験した細胞は、IMPACT VIII PCRアッセイパネル (IDEXX RADIL、 IDEXX Laboratories INC. Westbrook、 ME)においてマイコプラズマおよびウイルス汚染がなかった。HT-29細胞は試験TRP-377-HT-29-X EFについて継代10にあった。

10

【0222】

2.1.4 試験化合物製剤

LGX818を0.5%CMC/0.5%Tween 80に溶解した。それは室温で少なくとも1週間は安定であり、20mg/kg、経口、qd × 21で投薬した。

20

【0223】

MEK162を1%CMC/0.5%Tween 80に溶解した。それは室温で少なくとも1週間は安定であり、3.5mg/kg、経口、bid × 21で投与した。

【0224】

セツキシマブ (Erbitux) は、Eli Lillyの子会社であるImClone LLCの製品である。それは2mg/mLの濃度で供給する。それは20mg/kg腹腔内、2qw × 10で投与した。

【0225】

2.2 方法

2.2.1 雌ヌードマウスにおけるHT-29結腸がん異種移植モデル

HT-29細胞を指數成長時において回収した。200 μLのPBS中5百万個の細胞を、112匹の雌ヌードマウスの右上脇腹に皮下移植した。腫瘍は、細胞移植の22日後に約200mm³に達した。22日目に、担がんマウスをランダムに治療群に入れ、22日目に治療を開始し、43日目に終了した。治療終了後、腫瘍の成長をモニターした。

30

【0226】

2.2.2 動物モニタリング

グルーミングおよび歩行を含む動物の快適さおよび行動を1日2回監視した。マウスの一般的な健康状態をモニターし、死亡率を毎日記録した。瀕死の動物はすべて屠殺した。

【0227】

2.2.3 除外基準

動物は以下の基準に基づいてすべての最終分析から除外した：(1) ビヒクル対照と比較して20%以上の体重減少を含む罹患率基準に基づく安樂死、(2) ビヒクル対照と比較して3日間連続した15%以上の体重減少、または(3) 体重の10%以上の腫瘍体積または腫瘍潰瘍形成。

40

【0228】

前臨床薬理学は比較的大規模に実施されており、孤立した死亡事例を観察することは珍しいことではない。これは、動物コホート内の個体差や未知の理由による可能性がある。まれな事象と孤立した事象は、必ずしも問題の化合物に対する安全性リスクの増加を示しているとは限らない。すべての試験は、最大耐量 (MTD) の許容可能な毒性を定義するための所定のガイドラインに準拠している。

【0229】

50

2.2.4 有効性研究の設計

すべての治療群の用量スケジュールを含むTRP-377-HT29-XEFの設計を表2に要約する。動物は投薬日に秤量し、用量は体重により調整し、投薬量は10mL/kgであった。腫瘍の大きさおよび体重は、ランダム化の時点で収集し、その後、研究期間中は週2回収集した。データ収集の各日後に、以下のデータを提供した:死亡率、個体および群の平均体重、ならびに個体および群の平均腫瘍体積。

【0230】

(表2) 研究TRP-377-HT29-XEFのための用量およびスケジュール

群	治療	用量およびスケジュール	マウスの数
1	ビヒクル (1% CMC/0.5% Tween80) IgG対照	10 mL/kg 経口 bid 20 mg/kg 腹腔内 2qw	10
2	セツキシマブ	20 mg/kg 腹腔内 2qw	10
3	LGX818	20 mg/kg 経口 qd	10
4	MEK162	3.5 mg/kg 経口 bid	10
5	LGX818 MEK162	20 mg/kg 経口 qd 3.5 mg/kg 経口 bid	10
6	LGX818 セツキシマブ	20 mg/kg 経口 qd 20 mg/kg 腹腔内 2qw	10
7	MEK162 セツキシマブ	3.5 mg/kg 経口 bid 20 mg/kg 腹腔内 2qw	10
8	LGX818 MEK162 セツキシマブ	20 mg/kg 経口 qd 3.5 mg/kg 経口 bid 20 mg/kg 腹腔内 2qw	10

試験TRP-377-HT29-XEFについては、5百万個のHT29細胞の腫瘍細胞移植後22日目に、平均腫瘍体積が220mm³となった時に治療を開始した。治療は21日間継続した。

【0231】

2.2.5 データ分析

2.2.5.1 体重

身体の変化パーセントは、 $(BW_{\text{現在}} - BW_{\text{初期}}) / (BW_{\text{初期}}) \times 100$ として計算した。データは、治療開始日からの体重変化パーセントとして提示する。

【0232】

2.2.5.2 腫瘍体積

治療/対照 (T/C) のパーセント値は、以下の式を用いて計算した:

$$T > 0 \text{ の場合、 } T/C\% = 100 \times \frac{T}{C}$$

$$T < 0 \text{ の場合、 } \text{退行 \%} = 100 \times \frac{T}{T_0}$$

式中、

T = 研究最終日または治療最終日の薬物治療群の平均腫瘍体積;

T = 研究最終日または治療最終日の薬物治療群の平均腫瘍体積 - 投薬開始日の薬物治療群の平均腫瘍体積;

T_0 = コホートとした日における薬物治療群の平均腫瘍体積;

C = 研究最終日または治療最終日の対照群の平均腫瘍体積; および

C = 研究最終日または治療最終日の対照群の平均腫瘍体積 - 投薬開始日の対照群の平均

10

20

30

40

50

腫瘍体積。

【0233】

2.2.5.3 統計分析

すべてのデータは、平均±平均の標準誤差 (SEM) として表した。デルタ腫瘍体積および体重変化パーセントを統計分析に使用した。群間比較を、Kruskal-Wallis ANOVA、その後ポストホックDunn検定を用いて行った。すべての統計的評価について、有意水準を $p < 0.05$ に設定した。他に記載がない限り、ビヒクル対照群と比較した有意性を報告する。

【0234】

薬理学研究で使用される標準的なプロトコルは、それぞれの単剤治療よりも統計的に有意な組み合わせの優位性を実証するために予め動力を与えられていない。統計的検出力は10多くの場合強力な単剤の奏効および/またはモデル変動によって制限される。しかし、単剤治療に対する併用療法の p 値を提供する。

【0235】

3. 結果

3.1 忍容性

初期平均体重 (BW) および43日目の最大体重変化を表3に要約する。平均体重変化を図2、図4および図6に示す。すべての治療は最大体重減少が-7.7%で忍容された。この研究では、有害事象の他の兆候は観察されなかった。

【0236】

(表3) 平均初期体重および治療中の最大体重変化 (TRP-377-HT-29-XEF)

群	治療	初期体重 (g) 平均±SEM	最大体重変化% (日)
1	ビヒクル IgG対照	22.9±0.5	-1.4±1.3 (29日目)
2	セツキシマブ	22.7±0.6	2.3±1.5 (43日目)
3	LGX818	23.4±0.7	-1.6±0.98 (29日目)
4	MEK162	23.6±0.4	-4.1±1.02 (29日目)
5	LGX818 MEK162	23.8±0.5	-6.2±1.9 (29日目)
6	LGX818 セツキシマブ	23.3±0.2	-3.9±1.6 (29日目)
7	MEK162 セツキシマブ	23.4±0.5	-5.9±2.3 (29日目)
8	LGX818 MEK162 セツキシマブ	23.6±0.5	-7.7±1.3 (29日目)

【0237】

3.2 インビボ有効性

43日目の抗腫瘍効果および体重変化パーセントを図1~6に示す。

【0238】

20mg/kgのLGX818、3.5mg/kgのMEK162、20mg/kgのセツキシマブでは、抗腫瘍効果は統計学的に非有意であり、それぞれT/Cは42%、28%、95%であった。LGX818とMEK162との組み合わせは、T/C 22%をもたらし (ビヒクル治療群に対して $p > 0.05$) 、LGX818とセツキ

10

20

30

40

50

シマブとの組み合わせは、T/C 6% をもたらし（ビヒクルまたはセツキシマブ治療群に対してp < 0.05）、MEK162とセツキシマブとの組み合わせは、T/C 5% をもたらした（ビヒクルまたはセツキシマブ治療群に対してp < 0.05）。LGX818 + MEK162 + セツキシマブの3剤併用は、T/T0 -14% で腫瘍退行を引き起こした。3剤併用治療は、ビヒクル、LGX818、またはセツキシマブ単剤療法と比較して、統計的に有意である（p < 0.05）。

【0239】

最後の用量は43日目に与えられ、腫瘍をさらに3週間モニターした。治療終了後、腫瘍はすべての治療群において増殖を再開した（図7）。これは、持続的な抗腫瘍効果を達成するためには連続的な治療が必要であることを示唆している。

【0240】

参考文献

Flaherty KT, Puzanov I, Kim KB, Ribas A, McArthur GA, Sosman JA, O'Dwyer PJ, Lee RJ, Grippo JF, Nolop K, Chapman PB. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 26;363 (9) , 809-19.

Kefford R, Arkenau H, Brown JP, et al. Phase I/II study of GSK118436, a selective inhibitor of oncogenic mutant BRAF kinase, in patients with metastatic melanoma and other solid tumours. *J Clin Oncol.* 2010;28 (15s) ;abstr 8503.

Prahallas A, Sun C, Huang S, Di Nicolantonio F, Salazar R, Zecchin D, Beijersbergen RL, Bardelli A, Bernards R. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF (V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature.* 2012 Jan 26; 483 (7387) :100-3.

Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, Brown RD, Dell a Pelle P, Dias-Santagata D, Hung KE, Flaherty KT, Piris A, Wargo JA, Settleman J, Mino-Kenudson M, Engelman JA. EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov.* 2012 Mar; 2 (3) :227-35.

【0241】

実施例2

BRAF突然変異転移性結腸直腸がん（CRC）患者におけるエンコラフェニブ（BRAF阻害剤）、ビニメチニブ（MEK阻害剤）、およびセツキシマブ（EGFR阻害剤）の臨床試験

要約：この試験は、以前に第1選択全身抗がん治療をすでに受けているBRAF突然変異CRC（BRAF^{V600E}）患者における、エンコラフェニブ（化合物A）、ビニメチニブ（化合物B）、およびセツキシマブ（化合物C）の有効性および安全性を実証するためにデザインされたランダム化オープンラベル第3相国際共同治験である。試験中の患者は少なくとも18歳であり、BRAF突然変異が確認されたステージIV CRCを有し、局所進行性または転移性設定における全身抗がん療法の1または2回のレジメンを受けており、MEK、BRAF、またはEGFR阻害剤による療法は今までに受けたことがなかった。

【0242】

患者を、3剤併用療法（ビニメチニブ、エンコラフェニブ、およびセツキシマブ）、2剤併用療法（エンコラフェニブおよびセツキシマブ）、または対照アーム（イリノテカンベースの療法およびセツキシマブ）を受けるように、1:1:1にランダム化した。

【0243】

試験の主要エンドポイントは、対照アームと比較した3剤併用療法の全生存期間（OS）である。副次的エンドポイントは、対照群と比較した2剤併用療法の有効性、および2剤併用療法と比較した3剤併用療法の有効性を扱う。他の重要な副次的エンドポイントには、無増悪生存期間（PFS）、客観的奏功率（ORR）、奏効期間、安全性、および忍容性が含まれる。健康関連のQOLデータも評価される。

【0244】

略語の一覧と用語の定義

10

20

30

40

略語または特殊用語	説明	
AE	有害事象	
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ	
ANC	好中球絶対数	
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ	
AUC	濃度-時間曲線下面積	
BID	1日2回	
BRAF	B-RAFがん原遺伝子、セリン/スレオニンキナーゼ	10
BRAF ^{V600E}	B-RAFがん原遺伝子、セリン/スレオニンキナーゼ V600E-突然変異体	
BRAF ^{wt}	B-RAFがん原遺伝子、セリン/スレオニンキナーゼ 野生型	
BSA	体表面積	
CI	信頼区間	
CK	クレアチンキナーゼ	
C _{max}	最大濃度	
CR	完全奏効	
CRC	結腸直腸がん	20
CTCAE	有害事象共通用語規準	
CYP	チトクロームP450	
DLT	用量規制毒性	
DMC	データモニタリング委員会	
DOR	奏効期間	
EC ₅₀	半数効果濃度	
ECG	心電図	
ECHO	心エコー図	
ECOG	米国東海岸癌臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)	30
ECOG PS	米国東海岸癌臨床試験グループによる病期	
EGFR	上皮成長因子受容体	
EORTC	欧州癌研究治療機構	
EQ-5D-5L	EuroQol-5D-5L	

略語または特殊用語	説明	
FA	フォリン酸	
FACT-C	癌治療機能評価-結腸癌	
FDA	米国食品医薬品局	
FOLFIRI	5-フルオロウラシル/フォリン酸/イリノテカン	10
FOLFOX	5-フルオロウラシル/フォリン酸/オキサリプラチニ	
FOLFOXIRI	5-フルオロウラシル/フォリン酸/オキサリプラチニ/イリノテカン	
5-FU	5-フルオロウラシル	
GI	胃腸	
hCG	ヒト緑毛性ゴナドトロピン	
HFSR	発疹 手足の皮膚反応	
HIV	ヒト免疫不全ウイルス	
IC ₅₀	半数阻害濃度	
IV	静脈内	
KA	角化棘細胞腫	
KRAS	V-Ki-ras2カーステンラット肉腫ウイルス癌遺伝子ホモログ	20
LLN	正常参考範囲の下限値	
LVEF	左室駆出率	
mCRC	転移性結腸直腸がん	
MRI	磁気共鳴画像法	
MTD	最大耐量	
MUGA	マルチゲート収集法	
NCI	米国国立癌研究所	
NGS	次世代シーケンシング	
OCT	光干渉断層撮影	30
OCT	有機カチオントランスポーター	
ORR	客観的奏効率 (全奏効率)	
OS	全生存期間	
PCR	ポリメラーゼ連鎖反応	
PFS	無増悪生存期間	
PGIC	患者の全般的印象の変化	
PK	薬物動態	
PO	経口	40
PR	部分奏効	
QD	1日1回	
QLQ-C30	がん患者に対する生活の質の質問票	
QoL	生活の質	

略語または特殊用語	説明
QTc	補正QT時間
QTcF	Fridericiaの式を用いて心拍数に対して補正されたQT時間
RECIST	固体腫瘍の治療効果判定基準
RVO	網膜静脈閉塞症
SCC	扁平上皮癌
$t_{1/2}$	消失半減期
UGT	UDP-グルクロノシルトランスフェラーゼ
ULN	正常上限値
wt	野生型

【 0 2 4 5 】

安全性導入期

安全性導入期の主な目的は、エンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブの併用の安全性/忍容性を評価することである。主要エンドポイントは以下のとおりである：

・用量規制毒性 (DLT) の発現率

・米国国立癌研究所 (NCI) の有害事象共通用語規準 (CTCAE)、バージョン4.03、ならびに臨床検査パラメータの変化、バイタルサイン、心電図、心エコー図/マルチゲート収集法スキャン、および眼科検査値に従ってグレード付けされた有害事象 (AE) の発生率および重症度

・有害事象 (AE) による用量中断、用量変更、および中止の発生率

【 0 2 4 6 】

安全性導入期は限られた数の場所で実施される。用量規制毒性を評価し、ビニメチニブ、エンコラフェニブ、およびセツキシマブの組み合わせの忍容性は、スポンサーおよび研究者によって（およそ）毎週の情報伝達で評価される。データモニタリング委員会 (DMC) は、必要に応じて、安全性導入期の実施中に予め指定された間隔で、また追加ポイントで安全データを評価する。最初の9人の評価可能な患者を逐次單一コホートに登録し、エンコラフェニブ300mg、1日1回 (QD) + ビニメチニブ45mg 1日2回 (BID) + セツキシマブ400mg/m²、その後は毎週250mg/m²のIVの組み合わせを評価する。追加の患者は、安全性導入期中のDMCによる安全性データの評価に基づいて登録する。治験のランダム化第3相部分における3剤併用アームの用量は、合計25~30人の患者が提案された用量で治療され、そのデータがDMCによって評価された後に決定される。

【 0 2 4 7 】

ランダム化第3相治験

ランダム化第3相治験の第1の目的は、全生存期間 (OS) によって測定されたエンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブ (3剤併用アーム) 対イリノテカン/セツキシマブまたは5-フルオロウラシル (5-FU) / フォリン酸 (FA) / イリノテカン (FOLFIRI) / セツキシマブ (対照アーム) の活性を細分化することである。主要エンドポイントは、3剤併用アーム対対照アームの、任意の原因によるランダム化から死亡までの時間として定義される全生存期間 (OS) である。重要な副次的エンドポイントは、エンコラフェニブ + ビニメチニブ (2剤併用アーム) 対対照アームの全生存期間 (OS) である。他の副次的エンドポイントは以下のとおりである：

・完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) の総合的な最良の奏効を達成した患者の数を全患者数で割ったものとして定義される、3剤併用アーム対対照アームのRECIST (固体腫瘍の治療効果判定基準)、v1.1により確認された客観的奏功率 (ORR)

・完全奏効 (CR) または部分奏効 (PR) の総合的な最良の奏効を達成した患者の数を全患者数で割ったものとして定義される、2剤併用アーム対対照アームのRECIST、v1.1により確認された客観的奏功率 (ORR)

10

20

30

40

50

・研究者により判定された、3剤併用アーム対対照アームの、ランダム化から何らかの原因による最も早期に報告された疾患の進行または死亡までの時間として定義される無増悪生存期間（PFS）

- ・研究者により判定された、2剤併用アーム対対照アームの無増悪生存期間（PFS）
- ・3剤併用アーム対2剤併用アームの全生存期間（OS）
- ・3剤併用アーム対2剤併用アームの、RECIST、v1.1により確認されたORR
- ・3剤併用アーム対2剤併用アームのPFS
- ・3剤併用アーム対対照アーム、2剤併用アーム対対照アーム、3剤併用アーム対2剤併用アームの奏効期間（DOR）

・3剤併用アーム対対照アーム、2剤併用アーム対対照アーム、3剤併用アーム対2剤併用アームの、ランダム化から奏効の最初のX線写真による証拠までの時間として定義される奏効時間 10

・NCI CTCAE、v.4.03、ならびに臨床検査パラメータの変化、バイタルサイン、ECG、EC HO/MUGAスキャン、および眼科検査値に従ってグレード付けされた有害事象（AE）の発生率および重症度

・3剤併用アーム対対照アーム、2剤併用アーム対対照アーム、および3剤併用アーム対2剤併用アームの、欧州癌研究治療機構（EORTC）のがん患者に対する生活の質の質問票（Q LQ-C30）、がん治療機能評価-結腸がん（FACT-C）、EuroQol-5D-5L（EQ-5D-5L）、および患者の全般的印象の変化（PGIC）におけるベースラインからの変化

・エンコラフェニブ、セツキシマブ、ビニメチニブ、およびビニメチニブの活性代謝物のモデルベースのPKパラメータ 20

【0248】

エンコラフェニブ、セツキシマブ、ビニメチニブおよびビニメチニブの活性代謝物間の薬物-薬物相互作用のモデルベースのPK評価（AR00426032）

治療は、疾患の進行、許容できない毒性、同意の撤回、その後の抗がん治療の開始、または死亡まで28日間のサイクルで投与される。

【0249】

BRAF試験

患者は、治験のための分子プレスクリーニングの一部として中央検査室によって、またはスクリーニング前の任意の時点で得られた現地のアッセイ結果によって決定される、腫瘍におけるBRAF^{V600E}突然変異の同定に基づいて治験に適格である。 30

【0250】

分子プレスクリーニング

治験登録/ランダム化の適格性評価の前に、患者は、スクリーニング前の任意の時点で、すべての分子プレスクリーニングの組み入れ/除外基準を満たしている限り、中央検査室のBRAF突然変異アッセイで分子腫瘍スクリーニングを受けることがある。

【0251】

集団

a) 患者集団

この治験は、転移性設定において1または2回の先行レジメンの後に疾患が進行したBRAF^{V600E}転移性結腸直腸がん（mCRC）を有する患者において実施される。 40

【0252】

b) 組み入れ基準

治験に患者を組み入れるには、以下のすべての組み入れ基準を満たす必要がある。

1. 署名入りの日付付きスクリーニングインフォームドコンセント文書を提出する
2. インフォームド・コンセントの時点で18歳以上
3. 転移性である、組織学的または細胞学的に確認されたCRC
4. スクリーニング前の任意の時点における現地のアッセイによってまたは中央検査室によって、以前に判定された腫瘍組織におけるBRAF^{V600E}の存在

注：

50

- a. PCRおよびNGSベースの現地のアッセイの結果のみが受諾される。
- b. 中央検査室が決定的な結果（陽性または陰性）を出した後は、現地の結果との不一致を解決するために中央の試験を繰り返すことはできない。
- c. 中央検査室からの結果が不確定であるか、または試料が試験に不十分であると考えられる場合、第2の試料を提出することができる。
- d. 任意の時点で、現地のアッセイと中央検査室との結果に不一致がある場合（現地の結果が偽陽性である可能性）、または18人の患者にBRAF^{V600E}の確認が欠けている場合、その後の患者はすべて、登録前に中央検査室によって判定されたBRAF^{V600E}を有する必要がある。
- e. 患者の登録につながる1つ以上の不一致な結果を有する現地の研究室からの結果は、さらなる患者の登録のために受諾されない。

5. BRAFおよびKRAS突然変異状態の確証的な中央検査室試験のための十分な量の代表的な腫瘍標本（原発性または転移性、アーカイブ、または新たに得られたもの）を提供することができる（最小6スライド、最適には最大15スライド）

注：腫瘍試料は、分子プレスクリーニングインフォームドコンセントに署名した後、できるだけ早くBRAF試験のために中央検査室に提出する必要がある。BRAFの状態は、治験薬の第1用量から30日以内に確認されなければならない。

6. 腫瘍のRAS状態に関して現地で承認されたラベルによりセツキシマブを受けるのに適格である

7. 転移性設定における1または2回の先行レジメン後の疾患進行

注：

- a. 治療中または補助療法後6ヶ月以内の疾患の再発が転移性疾患とみなされる。
- b. 2回の先行レジメンを受けた患者（すなわち、第3選択設定で治験に入る患者）は、基礎疾患のために禁忌とされない限り、オキサリプラチニンを受けていなければならない、または以前に提供されたことがなければならない。
- c. 転移性設定で与えられた維持療法は、別のレジメンとはみなされない。
- d. 治験の第3相部分において、2回の先行レジメンを受けた患者の数は215人（ランダム化された合計の35%）に制限される。限度に達した時点でスクリーニングに入った2回の先行レジメンを有する患者は、それ以外の場合には適格であると判断された場合、研究を続けることが許可される。

8. RECIST、v1.1による測定可能または評価可能な測定不能疾患の証拠

9. ECOG PSが0または1

10. スクリーニングにおいて以下の特徴を有する適切な骨髄機能：

- a. 好中球絶対数 (ANC) $1.5 \times 10^9 / \text{L}$;
- b. 血小板 $100 \times 10^9 / \text{L}$;
- c. ヘモグロビン 9.0g/dL

注：輸血によりこれを達成することが許可される。この基準を達成するために、患者が前の4週間に2単位以上の赤血球を受けていない場合、輸血が許可される。

11. $1.5 \times$ 正常上限値 (ULN) の血清クレアチニンを特徴とする、またはスクリーニング時にCockroft-Gaultの式もしくは直接測定されたクレアチニクリアランス 50mL/分 で計算される適切な腎機能

12. スクリーニング時に以下の特徴を有する適切な肝機能：

- a. 血清総ビリルビン $1.5 \times \text{ULN}$ および $< 2 \text{mg/dL}$

注：総ビリルビンレベルが $> 1.5 \times \text{ULN}$ である患者は、間接ビリルビンレベルが $1.5 \times \text{ULN}$ である場合に許可される

b. 肝臓転移のある場合はアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) および/またはアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) $2.5 \times \text{ULN}$ 、または $5 \times \text{ULN}$

13. スクリーニングで以下の特徴を示す十分な心機能：

- a. MUGAスキャンまたはECHOによる判定で左室駆出率 (LVEF) 50% ;

- b. Fridericiaの式を用いて心拍数に対して補正された、三剤併用の平均QT時間 (QT

10

20

30

40

50

cF) が 480msec

14. 経口薬の服用が可能

15. スケジュールされた通院、治療計画、臨床検査および他の治験手順に従う意思があり、それが可能である

16. 女性患者は、閉経後少なくとも1年間、外科的手術により妊娠機能がなくなつて少なくとも6週間であるか、または妊娠可能な場合には経過観察を通じたスクリーニングにより妊娠を避けるための適切な予防措置を取ることに同意しなければならない

すべての女性にとって、妊娠検査結果はスクリーニング時に陰性でなければならぬ。

注: 許可された避妊方法は、患者に伝えられ、その理解が確認されなければならない。

17. 男性は、経過観察を通じたスクリーニングにより、父親となることを避けるために適切な予防措置を取ることに同意しなければならない。

注: 許可された避妊方法は、患者に伝えられ、その理解が確認されなければならない。

【 0 2 5 3 】

c) 除外基準

以下の基準のいずれかを満たす患者は、治験に組み入れない:

1. 任意のRAF阻害剤、MEK阻害剤、セツキシマブ、パニツムマブ、または他のEGFR阻害剤による先行治療

2. 2週に1回のイリノテカン180mg/m²が忍容不能であることを示唆する先行するイリノテカン過敏症または毒性

3. 症状のある脳転移

注: 症状がなく、コルチコステロイド療法および抗てんかん治療を受けたことがない患者は、この状態の治療を以前に受けていても、または受けていなくても認められる。脳転移は、スクリーニング時の進行性脳転移の現在の証拠を示さない画像（例えば、磁気共鳴画像法（MRI）またはコンピュータ断層撮影（CT））により4週間以上安定でなければならない。

4. 軟髄膜疾患

5. RVOの既往歴もしくは現在の証拠またはRVOの現在のリスク因子（例えば、コントロール不良の緑内障または高眼圧症、過粘稠度症候群、または凝固性亢進症候群の既往歴）

6. チトクロームP450（CYP）3A4/5の強力な阻害剤または誘発物質である任意の生薬/サプリメントまたは医薬品または食品の、治験開始前1週間以内の使用

7. 急性または慢性膵炎の既往歴

8. ランダム化前12ヶ月以内の、医学的介入（免疫調節薬または免疫抑制薬または手術）を必要とする慢性炎症性腸疾患またはクローアン病の既往歴

9. 以下のいずれかを含む心血管機能の低下または臨床的に重要な心血管疾患:

a. 治験治療開始前6ヶ月以内の、急性心筋梗塞、急性冠動脈症候群（不安定狭心症、冠状動脈バイパス移植（CABG）、冠動脈形成術、またはステント留置を含む）の既往歴；

b. 治験治療開始前6ヶ月以内の心房細動および発作性上室性頻脈を除く、症状のある鬱血性心不全（すなわち、グレード2以上）、臨床的に有意な不整脈および/または伝導異常の既往歴または現時点での証拠

10. 現在治療中にもかかわらず、持続性の収縮期血圧 150mmHgまたは拡張期血圧 100mmHgと定義されるコントロール不良高血圧

11. Child-PughクラスBまたはCとして定義される肝機能障害

12. 胃腸機能障害（GI）またはエンコラフェニブまたはビニメチニブの吸収を大きく変化させ得る疾患（例えば、潰瘍性疾患、コントロール不良な嘔吐、吸収不良症候群、腸管吸収が低下した小腸切除）

13. 治癒した基底細胞皮膚がんもしくは扁平上皮細胞皮膚がん、表在性膀胱がん、前立腺上皮内新生物、子宮頸部の原発腫瘍を除く、治験開始前5年以内の同時もしくは先行する他の悪性腫瘍、またはスポンサーの承認のない、非侵襲性または無痛性の悪性腫瘍

14. 治験治療開始前6ヶ月以内の一過性虚血発作、脳血管事故、深部静脈血栓症、ま

10

20

30

40

50

たは肺塞栓症を含む血栓塞栓症または脳血管事象の既往歴

15. CK上昇の可能性を伴う同時神経筋障害（例えば、炎症性ミオパシー、筋ジストロフィー、筋萎縮性側索硬化症、脊髄性筋萎縮症）

16. 以下のいずれかによる治療：

a. 治験治療開始前の、使用されたサイクル長よりも短い期間（例えば、ニトロソウレア、マイトマイシン-Cについては6週間）で先行するサイクル化学療法

b. 治験治療開始前5半減期（ $t_{1/2}$ ）以内、または4週間以内（いずれか短い方）の期間内の、ベバシズマブまたはアフリベルセプト、連続または断続的小分子治療薬、または任意の他の治験薬を除く、生物学的療法（抗体など）

c. 治験治療開始前3週間以内のベバシズマブまたはアフリベルセプト療法

d. 骨髄の > 30% が含まれる放射線療法

17. グレード2の脱毛症またはグレード2の神経障害を除く、任意の先行する抗がん療法によるCTCAEのグレード2以上の残留毒性

18. HIV感染の既往歴

19. 活動性B型肝炎またはC型肝炎感染

20. ギルバート症候群の既往歴、または以下の遺伝子型：UGT1A1 * 6 / * 6、UGT1A1 * 28 / * 28もしくはUGT1A1 * 6 / * 28のいずれかを有することが知られている

21. 計画された用量でセツキシマブまたはイリノテカンを受けることが禁忌であることが既知

22. CYP3A4の強力な阻害剤であることが知られている非局所薬物による現在の治療。しかし、この治療を中止するか、または治験治療開始の少なくとも7日前に別の薬物に切り替える患者は適格である

23. セントジョンズワート (St. John's Wort) (セイヨウオトギリソウ) の同時使用

24. 治験への参加、または治験薬の投与に伴うリスクが増加し得る、または治験結果の判断の妨げになり得る他の重篤な、急性または慢性の医学的または精神医学的状態または検査値異常は、研究者の判断により、その患者はこの治験には不適切な候補者であるとみなされる

25. 陽性のヒト绒毛性ゴナドトロピン (hCG) 臨床検査結果、または授乳（乳分泌）によって確認された妊娠

26. 被後見人または一時的被後見人の元にある人は、地域の法律や規則に従って地元の管轄区域での参加が要求されない限り、除外されるものとする

27. この臨床試験への先行する登録。

【0254】

治療レジメン

本治験の治験薬は、セトキシマブ（化合物C）と組み合わせて経口投与（PO）するエンコラフェニブ（化合物A）およびビニメチニブ（化合物B）である（すなわち、エンコラフェニブ + ビニメチニブ + セツキシマブ [安全性導入期および3剤併用アーム] およびエンコラフェニブ + セツキシマブ [2剤併用アーム] ）。対照薬の併用治療は、イリノテカン/セツキシマブまたはFOLFIRI/セツキシマブ（対照アーム）のいずれかを研究者が選択する。

【0255】

患者は28日間のサイクルごとに以下を与えられる。開始用量および治療スケジュールを表5に示す。

【0256】

（表5）

10

20

30

40

試験治療	薬学的形態 および 投与経路	用量	頻度
安全性導入期 および 3剤併用アーム			
エンコラフェニブ 4 × 75 mg 経口カプセル	300 mg	QD	
ビニメチニブ 3 × 15 mg 経口 フィルム コーティング錠剤	45 mg	BID	10
セツキシマブ IV注入	400mg/m ² 開始用量 (120分かけて注入)、 その後、それ以降は250mg/m ² (60分かけて注入)	週に1回	
2剤併用 アーム			
エンコラフェニブ 4 × 75 mg 経口カプセル	300mg	QD	
セツキシマブ IV注入	400mg/m ² 開始用量 (120分かけて注入)、 その後、それ以降は250mg/m ² (60分かけて注入)	週に1回	20
対照 アーム			
イリノテカン/セツキシマブ			
イリノテカン IV注入	180mg/m ² (90分かけて注入 または施設の基準による)	2週間に1回	
セツキシマブ IV注入	400mg/m ² 開始用量 (120分かけて注入)、 その後、それ以降は250mg/m ² (60分かけて注入)	週に1回	30
FOLFIRI/ セツキシマブ			
イリノテカン IV注入	180mg/m ² (90分かけて注入 または施設の基準による)	2週間に1回	
フォリン酸 ^a IV注入	400mg/m ² (120分かけて注入 または施設の基準による)、 または前回のレジメンでの 最大耐量	2週間に1回	40

試験治療	薬学的形態 および 投与経路	用量	頻度
5-FU ^a	IVボーラス/IV注入	400mg/m ² 開始用量の ボーラス (15分を超えない)、 その後1200mg/m ² /日×2日 (合計2400mg/m ² 46~48時間かけて) 連続注入、 または前回のレジメンでの 最大耐量	2週間に1回
セツキシマブ	IV注入	400mg/m ² 開始用量 (120分かけて注入)、 その後、それ以降は250mg/m ² (60分かけて注入)	週に1回

^a先行レジメン（例えば、FOLFOXまたはFOLFOXIRIレジメンの一部として）において5-FUおよびFAの用量の低下を必要とする、許容できない毒性を経験した患者は、以前に忍容された最高用量で開始してよい。

【0257】

個々の患者については、治験薬の用量は、プロトコルによって規定された治療変更に基づいて、必要に応じて低下または中断することができる。

【0258】

エンコラフェニブまたはエンコラフェニブ + ビニメチニブの投与

エンコラフェニブはQDスケジュールで投与され、ビニメチニブはBIDスケジュールで投与され、双方とも固定用量を経口投与し、体重または体表面積 (BSA) にはよらない（表5）。ビニメチニブおよびエンコラフェニブは食物に関係なく服用すべきである。患者は、カプセル/錠剤をそのまま飲み込み、それらを噛んだり押しつぶしたりしないように指示される。

・QD投薬：患者は、エンコラフェニブのカプセルを1日1回、朝、毎日ほぼ同じ時間に、大きなコップ1杯の水（約250mL）で服用するよう指示される。AEまたは任意の他の理由で省略されたエンコラフェニブの用量は、次の用量の12時間前までに服用してよい。

・BID投薬：患者は、ビニメチニブの錠剤を、12±2時間空けて朝と夕方、毎日ほぼ同じ時間に大きなコップ1杯の水（約250mL）で服用するよう指示される。AEまたは任意の他の理由で省略されたビニメチニブの用量を、その日の後、または投薬期間の終了時に補ってはならない。

【0259】

安全性導入期および3剤併用アームでは、療法の経口治験薬（エンコラフェニブ + ビニメチニブ）は朝に一緒に服用され、BID投与薬（ビニメチニブ）のみが食物に関係なく夕方に服用される。

【0260】

治験現場で血液採取が予定されている日には、患者は、研究者または被指名人の監督の下で、採取後、現場でエンコラフェニブおよびビニメチニブ（該当する場合）の朝用量を服用する。来院日の夕方、患者は自宅でビニメチニブ（該当する場合）を服用する（安全性導入期および3剤併用アーム）。他のすべての日には、患者は自宅でエンコラフェニブとビニメチニブ（該当する場合）を服用する。エンコラフェニブおよびビニメチニブ分析のための投薬前PK試料は、エンコラフェニブおよびビニメチニブ（該当する場合）の服用直前に採取する必要がある。

【0261】

10

20

30

40

50

投薬後、任意の時点で患者が嘔吐した場合、治験薬の用量を再投与すべきではない。

【0262】

治験薬とのCYP3A4相互作用の可能性のために、患者は全治験期間中、好ましくは治験薬の第1用量の7日前には、グレープフルーツ、ザクロ、スター果実、セビリアオレンジ、またはそれぞれの果汁を含む製品の摂取を避けなければならない。オレンジジュースは許可される。

【0263】

エンコラフェニブおよびビニメチニブ（該当する場合）は、セツキシマブの少なくとも30分前に投与される。

【0264】

セツキシマブの投与

セツキシマブは、施設基準に従って治験現場で、個々の28日間のサイクルの1日目、8日目、15日目、および22日目（±3日目）に毎週IV投与される（表5）。セツキシマブ開始用量（サイクル1の1日目）を、120分間のIV注入として400mg/m²を投与し、それ以降は、60分間のIV注入として250mg/m²の用量を投与した。注入速度はローカルラベルと一致する必要があるが、10mg/分を超えてはならない。注入中および注入終了後少なくとも1時間は綿密なモニタリングが必要である。セツキシマブの投与中に輸注反応が起こった場合は、注入を即時停止するべきであり、患者を綿密にモニターし、施設基準に沿って治療すべきである。定期的なセツキシマブ注入の前投薬は、ラベルおよび国内および/または施設の基準に従って使用することができる。前投薬は、エンコラフェニブおよびビニメチニブ（該当する場合）の投与後1時間より後、およびセツキシマブ注入の30分前に実施されるべきである。

【0265】

イリノテカンの投与

イリノテカンは、施設基準に従って治験現場で、個々の28日間のサイクルの1日目、および15日目（±3日目）に2週に1回IV投与される。イリノテカン開始用量（サイクル1の1日目）は、90分間のIV注入として、または施設基準により180mg/m²で投与される。

【0266】

FOLFIRIの投与

5-FU、FAおよびイリノテカンの開始用量は、表55に記載されている。以前のレジメン（例えば、FOLFOXまたはFOLFOXIRIレジメンの一部として）において5-FUおよびFAの用量の低下を必要とした患者は、以前の耐量を超えずに最も近似している、表5に列挙した用量で開始しなければならない。このような状況では、イリノテカン開始用量を減らすべきではない。

【0267】

フォリン酸は、施設基準に従って治験現場で、表5の、28日間のサイクル毎の1日目および15日目（±3日目）に2週に1回IV投与される。FA開始用量は、120分間のIV注入として、または施設基準により400mg/m²で投与される。または、FAは、（別々の注入ラインを介して）イリノテカンと同時に投与してもよい。AEまたは任意の他の理由で省略されたFAの用量を補ってはならない。

【0268】

5-フルオロウラシルは、施設基準に従ってFAの注入完了後すぐに治験現場で、表5の、28日間のサイクル毎の1日目および15日目（±3日目）に2週に1回IV投与される。5-FUの開始用量は、1日目および15日目に400mg/m²のボーラスIV投与（15分を超えない）であり、その後1200mg/m²/日×2日（46～48時間かけて合計2400mg/m²）の連続IV注入または施設基準による。AEまたは任意の他の理由で省略された5-FUの用量を補ってはならない。

【0269】

用量変更

患者はAEについて継続的にモニターされる。AEの重症度は、NCI CTCAE、v.4.03を使用して評価される。患者が毒性を発現する場合は、表6に略述するように用量を変更するこ

10

20

30

40

50

とができる。すべての用量変更は、最悪の先行する毒性に基づくべきである。

【0270】

安全性導入期および3剤併用アームでは、患者がAEまたは臨床的に有意な検査値によりビニメチニブを永続的に中止する場合、セツキシマブと組み合わせてエンコラフェニブを与え続けてもよい。BRAF突然変異mCRC患者に単剤として使用される場合、ビニメチニブ、エンコラフェニブ、またはセツキシマブの有効性の欠如のため、これらの薬剤を少なくとも1つの他の薬剤と組み合わせて忍容できない患者は、治験治療を完全に中止し、治療来院の終了を完了し、生存（および該当する場合、疾患進行）の経過観察を継続する。

【0271】

セツキシマブは、AEまたは検査値異常に対して、2用量レベルを最低150mg/m²まで減らすことができる（表6）。AEのために用量の低下が必要な場合、その後のセツキシマブの用量の再増加は、治験治療期間中はその患者に対して許可されない。AEの回復後に同じ用量で治療を再開し、同じ重篤度で同じ重症度が再発する場合、皮膚毒性を除いて、治療の再開は治療期間に関わらず次のより低い用量レベルでなければならない。さらに、より低用量のセツキシマブで治療を再開した後に、同じ毒性が同じかまたはそれ以上の重症度で再発する場合、患者は治験治療を中止しなければならない。

10

【0272】

AEまたは臨床的に有意な検査値異常の結果として、患者が、28回を超える連続したエンコラフェニブまたはビニメチニブの用量、4回を超える連続したセツキシマブの投与、または2回連続のイリノテカン、5-FU、またはFA用量を逃した場合、それぞれの薬剤は中止しなければならない。前にも述べたように、BRAF突然変異mCRC患者における有効性の欠如により、患者は単剤のビニメチニブ、エンコラフェニブ、またはセツキシマブを継続することが許されず、治験治療を完全に中止し、治療来院の終了を完了後、生存（および該当する場合は疾患進行）の経過観察を継続する。

20

【0273】

（表6）用量変更のための用量レベル

	エンコラフェニブ (mg QD)	ビニメチニブ (mg BID)	セツキシマブ (mg/m ² 週に1回)	イリノテカン (mg/m ² 2週間に 1回)	5-FU	
					5-FU ボーラス (mg/m ² 2週間に 1回)	5-FU 注入 (mg/m ² 46~48 時間 かけて 2週間に 1回)
開始用量	300	45	開始用量400、 その後、 それ以降は 250 ^a	180	400	2400
用量 レベル-1	225	30	200	150	200	2000
用量 レベル-2	150	15	150	120	0	1600
用量 レベル-3				100	0	1200

30

略語:BID = 1日2回； 5-FU = 5-フルオロウラシル； QD = 1日1回。

^a400mg/m²の開始用量（120分間注入）、それ以降は250mg/m²（60分間注入）である。

【0274】

40

エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの用量変更

エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの用量は、治験を通してAEに対して調整されるべきである（表12）。一般に、AEが表12で言及されている特定の眼内AEでない限り、グレード1のAEについては用量を減らしたり中断したりしてはならないが、症状をコントロールするための治療は、該当する場合必要に応じて行うべきである。

【0275】

個々の患者は、彼らのエンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの用量を表6に明記された用量レベルまで減らすことができる。エンコラフェニブの最低推奨用量レベルは150mg QDであり、ビニメチニブの最低推奨用量レベルは15mg BIDである。用量を低下させる原因となったAEが改善し、患者のベースラインで最低14日間安定していた場合、薬剤の再増加を妨げる他の付随する毒性がなければ、研究者の裁量で用量を次の用量レベルに再度増加させることができる。患者が用量を低下させるかまたは（表6で指定された増分で）再増加させることができる回数に制限はない；しかし、

QTcF延長 501msecのための用量の低下後は、エンコラフェニブの用量の再増加は認められない；

LVEF機能傷害またはQTcF延長 501msecのための用量の低下後は、ビニメチニブの用量の再増加は認められない；

網膜毒性 グレード2のための用量の低下後は、ビニメチニブまたはエンコラフェニブの用量の再増加は認められない。

【0276】

エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブ治療関連AEの発生に基づいて、該当する場合は、エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの推奨用量変更については、表12を参照されたい。

【0277】

NCI CTCAE、v.4.03に従って特定のグレード付けをすることができない目の障害は、表7に従ってグレード付けされるべきである。網膜の漿液性剥離は、表8に従ってグレード付けすべきである。ブドウ膜炎は、表9に記載のように、NCI CTCAE、v.4.03に従ってグレード付けされるべきである。手足皮膚反応は、表10に記載されているように、NCI CTCAE、v.4.03に従ってグレード付けされるべきである。下痢は、表11に記載されているように、改訂NCI CTCAE、v.4.03に従ってグレード付けすべきである。

【0278】

（表7）眼疾患の改訂NCI CTCAE、バージョン4.03のグレード付け

グレード	説明
1	症状がないまたは軽度の症状がある； 臨床所見または検査所見のみ；治療介入を要さない
2	中等症；最小限、局所的、または非侵襲的治療介入を要する； 年齢相応の手段的日常生活動作の制限
3	重症または医学的に重大であるが、ただちに失明の恐れがあるものではない；入院または入院期間の延長を要する； 活動不能/動作不能；身の回りの日常生活動作の制限
4	失明の恐れがある結果；緊急処置を要する； 罹患眼の失明（20/200以下）

【0279】

（表8）網膜の漿液性剥離のNCI CTCAE、バージョン4.03のグレード付け

グレード	説明
1	症状がない(しかし、光干渉断層計 眼底検査、および/または細隙灯生体顕微鏡検査により所見あり)
2	症状があり、中等度の視力の低下を伴う (20/40以上) ; 手段的日常生活動作の制限
3	症状があり、顕著な視力の低下を伴う (20/40 ^a 未満) ; 身の回りの日常生活動作の制限
4	罹患眼の失明 (20/200 ^a 以下)

注：裂孔原性網膜剥離のための、NCI CTCAE v.4.03の網膜剥離に従った等級。

10

【0280】

(表9) ブドウ膜炎のNCI CTCAE、バージョン4.03グレード付け

グレード	説明
1	症状がない；臨床所見または検査所見のみ；
2	前部ブドウ膜炎；医学的治療介入を要する
3	後部または全ブドウ膜炎；
4	罹患眼の失明 (20/200以下)

【0281】

20

(表10) NCI CTCAE、バージョン4.03の手足皮膚反応 (HFSR)^aのグレード付け

グレード	説明 ^b
1	疼痛を伴わないわずかな皮膚の変化または皮膚炎 (例: 紅斑、浮腫、しびれ、感覚異常、知覚異常、うずき、または角質増殖症)
2	疼痛を伴う皮膚の変化 (例: 皮膚剥離、水疱、出血、浮腫、または角質増殖症) ; 手段的ADLの制限
3	疼痛を伴う高度の皮膚の変化 (例: 皮膚剥離、潰瘍、水疱、出血、浮腫、または角質増殖症) ; 身の回りのADLの制限

略語:ADL = 日常生活動作。

30

^aHFSRまたは手掌足底発赤知覚不全症候群、手のひらまたは足の裏の赤み、顕著な不快感、腫れ、およびうずきを特徴とする障害；

^bソラフェニブ添付文書 (West Haven, CT:Bayer Pharmaceuticals Corporation; 2007) の適切な等級付けを容易にするために、グレード1とグレード3の具体例が追加されている。

【0282】

(表11) 下痢の改訂NCI CTCAE、バージョン4.03のグレード付け

グレード	説明
1	ベースラインと比べて<4回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が軽度に増加
2	ベースラインと比べて4~6回/日の排便回数増加;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が中等度増加
1/2 合併	<p>以下の合併した兆候/症状を伴う上記の定義 (グレード1/2)</p> <ul style="list-style-type: none"> 中等度から重度の腹痛 グレード≥ 2の吐き気/嘔吐 一般状態の低下 熱 敗血症 好中球減少 明らかな出血 脱水 ロペラミドによる治療 (高用量投与を含む) および第2選択治療の開始の48時間後に回復しない下痢
3	ベースラインと比べて ≥ 7 回/日の排便回数増加;便失禁; 入院を要する;ベースラインと比べて人工肛門からの排泄量が高度に増加;身の回りの日常生活動作の制限
4	生命を脅かす結果;緊急治療介入を要する

【0283】

(表12) エンコラフェニブ関連および/またはビニメチニブ関連有害事象に対する推奨用量変更

10

20

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更	
眼傷害-網膜事象 (重度の網膜剥離を含む) 、後部ブドウ膜炎 ^c 注:光干渉断層計 (OCT) の結果および画像は、要求に応じて 提示されなければならない。 スクリーニングにおける視力障害はすべて記述しなければならず、 ベースラインとみなさなければならない。		10
グレード1	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 維持し、視力評価およびOCTを含む目のモニタリングを 10日以内に繰り返す ・患者に症状がない場合 (グレード1) 、エンコラフェニブ およびビニメチニブの用量レベルを維持し、 プロトコルごとに確立された視力評価のスケジュールを 継続する ・患者に症状が出てきた場合 (かすみ目、羞明など) 、 または視力評価がグレード2を示す場合、 以下のグレード2用量ガイドラインに従う	20
グレード2	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を中断し、 視力評価およびOCTを含む目のモニタリングを10日以内に 繰り返す ・ベースラインまたはグレード \leq 1に回復した場合、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの現在の 用量レベルで治療を再開し、プロトコルごとに 確立された視力評価のスケジュールを継続する ・ベースラインまたはグレード \leq 1に回復しなかった場合、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 1下げて ^b 治療を再開し、プロトコルごとに確立された 視力評価のスケジュールを継続する	30
グレード3	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を中断し、 視力評価およびOCTを含む目のモニタリングを10日以内に 繰り返す: ・ベースラインまたはグレード \leq 2に回復した場合、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 1下げて ^b 治療を再開し、プロトコルごとに確立された 視力評価のスケジュールを継続する ・ベースラインまたはグレード \leq 2に回復しなかった場合、 中断を継続し目の評価を10日後に繰り返す。 ○ベースラインまたはグレード \leq 2に回復した場合、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 1下げて ^b 治療を再開し、プロトコルごとに確立された 視力評価のスケジュールを継続する ○グレード3のままであれば、エンコラフェニブ およびビニメチニブを永久に中止する	40

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更	
グレード 4	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止し、 目のモニタリングにより即時経過観察する ^c	10
眼障害-RV0^c 注:目の検査の結果および画像は、要求に応じて提示されなければ ならない。これは蛍光眼底血管造影法のスキャン/画像を含み、 患者はこの技術を用いて評価されなければならない。		
全てのグレード のRV0	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止し、 目のモニタリングにより即時経過観察する ^c	
他の眼障害 (すなわち、非網膜事象)		
グレード 1-2	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 維持し、安定化または回復まで、 目のモニタリングの頻度を少なくとも14日ごとに増やす	20
グレード 3	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を中断し、 患者を7日以内に眼科医に委ねる ^c : ・ 21日以内にグレード≤1に回復した場合、エンコラフェニブ およびビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する ・ 21日以内にグレード≤1に回復しなかった場合、 エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止し、 目のモニタリングにより、安定化または回復まで綿密に 経過観察する ^c	
グレード 4	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止し、 目のモニタリングにより安定化または回復まで 即時経過観察する ^c	30
肝臓関連有害事象		
グレード 1 ASTまたはALT >ULNから3× ULN	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 維持する	

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
グレード2 ASTもしくは ALT>3から 5.0×ULN または 3× ベースライン値 ^d および 血中 ビリルビン ^g ≤2.0×ULN	<p>エンコラフェニブの用量レベルを維持し、 ビニメチニブの投薬を、グレード≤1 (または肝臓転移の 場合、グレード≤2) に回復するまで中断し、その後:</p> <ul style="list-style-type: none"> 14日以内に回復した場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを維持する 14日以内に回復しなかった場合、(事前のビニメチニブに 加えて) エンコラフェニブの用量を、グレード≤1 (または肝臓転移の場合、グレード≤2) に回復するまで 中断し、その後エンコラフェニブを現在の用量レベルで、 およびビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を 再開する <p>さらに発生した場合、</p> <ul style="list-style-type: none"> エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 グレード≤1 (または肝臓転移の場合、グレード≤2) に 回復するまで中断し、その後エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を再開する <p>エンコラフェニブおよびビニメチニブによる治療は、 研究者の裁量で順次再開してもよくエンコラフェニブを 単独で1週間再開し、その後ビニメチニブによる治療を 再開する</p> <p>エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 グレード≤1に回復するまで中断し、その後:</p> <ul style="list-style-type: none"> 7日以内に回復した場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を再開する 7日以内に回復しなかった場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブを永久に中止する <p>エンコラフェニブおよびビニメチニブによる治療は、 研究者の裁量で順次再開してもよく エンコラフェニブを単独で1週間再開し、 その後ビニメチニブによる治療を再開する</p>
ASTもしくは ALT>3から 5.0×ULN および 血中 ビリルビン ^g >2.0×ULN	10 20 30

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
グレード3 ASTまたはALT >5.0 から $8.0 \times \text{ULN}$ および 血中 ビリルビン ^g $\leq 2.0 \times \text{ULN}$	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 グレード ≤ 1 (または肝臓転移の場合、グレード ≤ 2) に 回復するまで中断し、その後： • 14日以内に回復した場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブの現在の用量レベルで再開する • 14日以内に回復しなかった場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する エンコラフェニブおよびビニメチニブによる治療は、 研究者の裁量で順次再開してもよくエンコラフェニブを 単独で1週間再開し、その後ビニメチニブによる治療を 再開する さらに発生した場合、 • エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 グレード ≤ 1 (または肝臓転移の場合、グレード ≤ 2) に 回復するまで中断し、その後エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する
ASTまたはALT $>8 \times \text{ULN}$ および血中 ビリルビン ^g $\leq 2.0 \times \text{ULN}$	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する
ASTまたはALT $>5.0 \times \text{ULN}$ および 血中 ビリルビン ^g $>2.0 \times \text{ULN}$	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する
グレード4 ASTまたはALT $>20.0 \times \text{ULN}$	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する
心臓障害-左室収縮機能不全 ^a (用量調整はビニメチニブのみ)	

10

20

30

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
症状がなく、 ベースラインと 比較してLVEFが 絶対値で10% 超の低下、 およびLVEFが 施設のLLN以下 (例えば、60% から48%の低下 は絶対値で12% の低下である)	<p>ビニメチニブの投薬を中断し、2週間以内にLVEFの評価を繰り返す</p> <ul style="list-style-type: none"> 21日以内にLVEFが回復した場合 (LVEF\geq50%または\geqLLNおよびベースラインと比較して絶対値で\leq10%の低下として定義)、Sponsor Medical Monitorの承認後、ビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を開始する。ビニメチニブの再開の2週間後、4週間ごとに12週間およびその後プロトコルによりLVEFをモニターする。 21日以内にLVEFが回復しなかった場合、ビニメチニブを永久に中止する。回復までまたは最大16週間、LVEFを綿密にモニターする
グレード3-4	<p>ビニメチニブを永久に中止する。</p> <p>回復までまたは最大16週間、LVEFを綿密にモニターする</p> <p>注:ベースラインと比較してLVEFが絶対値で$>$10%低下し、LVEF$<$50%またはLLNの患者に関して、Sponsorが利用可能なように、ECHOおよび/またはMUGAスキャンのコピーを患者に要求することができる。</p>
CK上昇	
グレード1-2	<p>エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量を維持する。</p> <p>患者に適切に水分摂取させる。CKおよび血清クレアチニンを綿密にモニターする。</p> <ul style="list-style-type: none"> 総CK\geq3\timesULNである場合、血中または尿のCKアイソザイムおよびミオグロビンを測定する
グレード3 $>5.0 \sim 10.0 \times$ ULN 腎機能障害 なし (すなわち、 血清 クレアチニン $<1.5 \times$ ULN または $1.5 \times$ ベース ライン)	<p>症状がない場合、エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を維持する。患者に適切に水分摂取させる。血中または尿のアイソザイムおよびミオグロビンならびに血清クレアチニンをモニターおよび測定する</p> <p>症状 (筋肉痛/けいれん/筋力低下) がある場合、エンコラフェニブの投薬を維持し、ビニメチニブの投薬を、CTCAEグレード\leq1に回復するまで中断し、綿密にモニターし、その後:</p> <ul style="list-style-type: none"> 21日以内に回復した場合、エンコラフェニブの用量を維持し、ビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を再開する 21日以内に回復しなかった場合、エンコラフェニブの用量を維持し、ビニメチニブを永久に中止する

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^a)	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更	
グレード4 腎機能不全 なし (すなわち、 血清 クレアチニン $< 1.5 \times \text{ULN}$ または $1.5 \times$ ベースライン)	症状がない場合、エンコラフェニブの用量を維持し、 ビニメチニブの投薬を中断する。患者に適切に水分摂取 させる。血中または尿のアイソザイムおよびミオグロビン ならびに血清クレアチニンをモニターおよび測定する。 ・21日以内に回復した場合、エンコラフェニブの用量を 維持し、ビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を 再開する ・21日以内に回復しなかった場合、エンコラフェニブの 用量を維持し、ビニメチニブを永久に中止する 症状 (筋肉痛/けいれん/筋力低下) がある場合、 エンコラフェニブの用量を維持し、 ビニメチニブを永久に中止する	10
グレード3 または4 腎機能不全 あり (すなわち、 血清 クレアチニン $\geq 1.5 \times \text{ULN}$ または $1.5 \times$ ベースライン)	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 CTCAEグレード ≤ 1 またはベースラインのレベルに 回復するまで中断する。患者に適切に水分摂取させる。 血中または尿のアイソザイムおよびミオグロビンならびに 血清クレアチニンを綿密にモニターおよび測定し、その後： ・21日以内に回復した場合、エンコラフェニブおよび ビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を再開すると みなし、 ・21日以内に回復しなかった場合、エンコラフェニブ およびビニメチニブを永久に中止する 2回目の発生： ・エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する	20
心臓検査-QT時間QTcF値の延長		
治療期間中 $\text{QTcF} > 500\text{ms}$ および 治療前の値 からの変化は $\leq 60\text{ms}$ に 留まる	1回目の発生： ・エンコラフェニブおよびビニメチニブ治療の投薬を、 $\text{QTcF} < 500\text{ms}$ まで一時的に中断する。その後、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 1下げて ^b 治療を再開する 2回目の発生： ・エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、 $\text{QTcF} < 500\text{ms}$ まで一時的に中断する。その後、 エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 1下げて ^b 治療を再開する 3回目の発生 ・エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する	30
治療期間中 QTcF の増加が $> 500\text{ms}$ 、 および 治療前の値から $> 60\text{ms}$ の 変化の両方で ある	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する	40

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
発疹 [セツキシマブの用量変更 (表13) を参照されたい]	
グレード1	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを維持する 初期発疹治療レジメンをまだ開始していなければ、 それを開始し、発疹を綿密にモニターする必要がある
グレード2	<p>1回目の発生:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを維持する ・初期発疹治療レジメンをまだ開始していなければ、それを開始し、発疹を綿密にモニターする必要がある ・14日以内に再評価する。発疹が悪化又は改善していない場合、エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。その後、エンコラフェニブおよびビニメチニブの現在の用量レベルで治療を再開する。ざ瘡様皮膚炎に関しては、研究者の判断で発疹がエンコラフェニブとは関係ないと見なされた場合、エンコラフェニブによる治療を維持してもよい。エンコラフェニブによる治療を維持して、8日以内に改善しなかった場合、エンコラフェニブの投薬を中断する <p>2回目の発生:</p> <ul style="list-style-type: none"> ・14日以内に再評価する。発疹が悪化又は改善していない場合、エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。その後、エンコラフェニブの現在の用量レベルで、ビニメチニブの用量レベルを1下げ^{b)}治療を再開する。 <p>ざ瘡様皮膚炎の発疹に関しては、研究者の判断で発疹がエンコラフェニブとは関係ないと見なされた場合、エンコラフェニブによる治療を維持してもよい。エンコラフェニブによる治療を維持して、8日以内に改善しなかった場合、エンコラフェニブの投薬を中断する</p>
グレード3	<p>1回目の発生</p> <ul style="list-style-type: none"> ・エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。毎週再評価する。その後、エンコラフェニブおよびビニメチニブの現在の用量レベルで治療を再開する。 ・皮膚科専門医へ委ねることを考え、皮膚科専門医の推奨により発疹を手入れする

10

20

30

40

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
	<p>2回目の発生:</p> <ul style="list-style-type: none"> エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。その後、エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを1下げて^b治療を再開する。研究者の判断で発疹がエンコラフェニブとは関係ないと見なされた場合、エンコラフェニブによる治療を同じ用量レベルで再開する。 皮膚科専門医へ委ねることを考え、皮膚科専門医の推奨により発疹を手入れする
グレード 4	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する ^f
手足皮膚反応 (HFSR) / 手掌足底発赤知覚不全症候群 ^e (用量調整はエンコラフェニブのみ)	
グレード 1	エンコラフェニブの用量を維持する。症状の緩和のために、迅速に対症手段、例えば局所療法などを始める。ライフスタイルの変更を指示する。
グレード 2	<p>1回目の発生:</p> <ul style="list-style-type: none"> エンコラフェニブの用量を維持し、HFSRを綿密にモニターする必要がある。症状の緩和のために、迅速に対症手段、例えば局所療法などを始める。ライフスタイルの変更を指示する。 14日以内に改善しなかった場合、エンコラフェニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。エンコラフェニブによる治療を現在の用量レベルで再開する。症状の緩和のために、対症手段、例えば局所療法などを継続する。ライフスタイルの変更を指示する。 <p>さらなる発生:</p> <ul style="list-style-type: none"> エンコラフェニブによる治療を継続しても、または研究者の裁量に基づき中断してもよい。症状の緩和のために、対症手段、例えば局所療法などを継続する。ライフスタイルの変更を指示する。 研究者の判断により、エンコラフェニブの投薬を中断した場合、グレード≤ 1に回復するまで中断する。研究者の裁量に基づき、エンコラフェニブによる治療を同じ用量レベルでまたは用量レベルを1下げて^b再開する。
グレード 3	1回目の、またはさらなる発生: <ul style="list-style-type: none"> エンコラフェニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで中断する。症状の緩和のために、迅速に対症手段、例えば局所療法などを開始する。ライフスタイルの変更を指示する。患者を週1回再評価する。その後、エンコラフェニブの用量レベルを1下げて^b治療を再開する。

10

20

30

40

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^a)	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更	
	<ul style="list-style-type: none"> 皮膚科専門医へ委ねることを考え、 皮膚科専門医の推奨によりHFSRを手入れする >3回目の発生: エンコラフェニブの投薬を、グレード≤ 1に回復するまで 中断し、エンコラフェニブによる治療を、用量レベルを 1下げて^b再開するか、またはエンコラフェニブを永久に 中止するかを、研究者の裁量に基づき決定しなければ ならない。 	10
SCC、KAおよび他の疑わしい皮膚病巣 (用量調整はエンコラフェニブのみ)		
グレード ≤ 3	エンコラフェニブの用量を維持する (用量の中止または変更 は必要ない)。SCC、KAおよび任意の他の疑わしい皮膚病巣 (例えば、新しい原発性メラノーマ) の治療を施設の実務に に基づいて開始しなければならない。	20
下痢		
合併なし グレード1~2	エンコラフェニブの用量を維持する。グレード ≤ 1 に 回復するまでビニメチニブの一次的中断を考える。その後、 現在の用量レベルでビニメチニブによる治療を再開する。	
合併した グレード1~2	グレード ≤ 1 に回復するまでエンコラフェニブの一時的中断 を考える。その後、現在の用量レベルでエンコラフェニブに による治療を再開する。ビニメチニブの投薬を、グレード ≤ 1 に回復するまで中断する。その後、ビニメチニブの 用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する。	
グレード3-4	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード ≤ 1 に回復するまで中断する。その後、研究者の判断で 毒性がエンコラフェニブとは関係ないと見なされた場合は 現在の用量レベルで、または用量レベルを1下げて ^b エンコラフェニブによる治療を再開する。 ビニメチニブの用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する	30
吐き気/嘔吐		
グレード1-2	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 維持する。迅速に制吐手段を開始する。	
グレード3	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード ≤ 1 に回復するまで中断する。その後、エンコラフェニブの 用量レベルを1下げて ^b 治療を再開する。研究者の判断で 毒性がビニメチニブとは関係ないと見なされた場合は現在の 用量レベルで、または用量レベルを1下げて ^b ビニメチニブに による治療を開始する。注: \geq グレード3の嘔吐または グレード3の吐き気に関するエンコラフェニブおよび ビニメチニブの投薬の中止は、嘔吐または吐き気が、最適な 制吐剤で制御できない場合のみである (現場の実務による)	40
グレード4	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する ^f	

最悪毒性 CTCAE, v. 4.03 グレード (特に他のことが 記載されない 限り ^{a)})	エンコラフェニブ (2剤併用アームおよび3剤併用アーム) および ビニメチニブ (3剤併用アーム) に関する用量変更
間質性肺疾患/間質性肺炎	
グレード1	エンコラフェニブおよびビニメチニブの用量レベルを 維持する。週1回モニターする。
グレード2	エンコラフェニブの用量を維持する。ビニメチニブを 最大3週間差し控える。 グレード0または1に改善した場合、ビニメチニブの 用量レベルを1下げて治療を再開する。 3週間以内に回復しなかった場合、ビニメチニブを永久に 中止する。
グレード3-4	ビニメチニブを永久に中止する。
全ての他の有害事象 (エンコラフェニブおよび/または ビニメチニブに関連することが疑われるもの)	
グレード1-2	その事象がグレード2であり続ける場合、AEは特定の療法に 応答するものではなく、必要に応じてエンコラフェニブ およびビニメチニブの中止または低減を考える。
グレード3	エンコラフェニブおよびビニメチニブの投薬を、グレード \leq 1 または治療前/ベースラインのレベルに回復するまで中断する。 その事象が21日以内に回復した場合、その後、治験薬を、 研究者の裁量に基づき用量レベルを1下げて ^b 再開してもよい。
グレード4	エンコラフェニブおよびビニメチニブを永久に中止する ^c

^aNCI CTCAEに従わない^b エンコラフェニブについては75mg QD未満、ビニメチニブについては15mg BID未満の用
量の低下は認められない。^c 網膜事象、後部ブドウ膜炎、RVO: 特殊な網膜イメージング (例えば、眼球コヒーレン
ストモグラフィー、フルオレセイン血管造影) によるさらなる評価を必要とする眼科モニ
タリング。網膜事象の診断は、症状の有無、OCTにおける視力評価および所見によって支
持されなければならない。^d 肝転移およびベースラインLFT上昇がある登録患者について。^e 手のひらまたは足の裏の赤み、顕著な不快感、腫れ、およびうずきを特徴とする障害
。^f グレード4のAEを有する患者は、薬物を中止してから28日以内にAEがグレード 1に回
復した場合、より低い用量レベルで治療を再開することができ、研究者およびスポンサー
メディカルモニターの見解で、この事象が生命を脅かすものではない場合、AEの再発につ
いて患者を管理およびモニターすることができる。28日を超える治療中断を必要とする患
者はすべて、治験薬を永久に中止しなければならない。^g 総ビリルビンを指す。**【0284】**

セツキシマブの用量変更

セツキシマブ治療関連AEの発生に基づくセツキシマブの推奨用量変更を表1に要約する

。

【0285】

(表13) セツキシマブ関連有害事象に対する推奨用量変更

10

20

30

40

50

最悪毒性 CTCAE, v. 4. 03 グレード	療法のサイクル期間中のセツキシマブの用量変更	
注入反応	セツキシマブの注入の間に急性輸注反応が起こった場合、注入を即時停止するべきであり、患者を評価すべきである。	
グレード1または2	研究者の裁量で中断された注入を再度開始または完了する。注入は速度を低下させて再度開始しなければならない。施設の基準により注入を再度開始した場合、抗ヒスタミン剤などのさらなる前投薬または低用量の全身性コルチコステロイドを投与してもよい。その後のすべての注入は、速度を低下させて投与しなければならない。	10
グレード3または4	セツキシマブを永久に中止する。	
発疹 [エンコラフェニブおよび/またはビニメチニブの用量変更 (表12) を参照されたい]		
グレード1または2	用量レベルを維持する; 適切な療法の開始を考える (例えば、抗ヒスタミン剤、局所コルチコステロイド、および低用量全身性コルチコステロイド)	
グレード3 療法にも かかわらず	グレード \leq 2に回復するまで用量を省く、その後; ・7日以内 (またはざ瘡様発疹に関しては14日以内) に回復した場合、その後用量レベルを維持する ・適切な皮膚毒性療法にもかかわらず7日以内 (またはざ瘡様発疹に関しては14日以内) に回復しなかった場合、その後セツキシマブを永久に中止する	20
グレード3 再発	グレード \leq 2に回復するまで用量を省く、その後; ・7日以内 (またはざ瘡様発疹に関しては14日以内) に回復した場合、その後用量レベルを1下げる ・適切な皮膚毒性療法にもかかわらず7日以内 (またはざ瘡様発疹に関しては14日以内) に回復しなかった場合、その後セツキシマブを永久に中止する ・3回目の再発後 (4回目の発生において) 、セツキシマブを永久に中止する	30
グレード4 皮膚毒性療法にも かかわらず	セツキシマブを永久に中止する	

【0286】

実施例3

結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドの調製

結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドの調製は、PCT国際公開公報第2014/063024号に以下のように記載されている。

【0287】

室温の乾燥容器中で、6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを、予め混合したメタノール/THF/水 (35/35/30 w/w/w) の溶媒溶液に加えた。この懸濁液を内部温度53 ~ 55 に加熱し、得られた溶液を内部温度53 ~ 56 で深層濾過および膜濾過 (ろ紙およびPTFE膜を介して) により高温濾過した。透明な溶液を攪拌し、47 ~ 48 に冷却し、種晶

40

50

懸濁液（すなわち、水中10% m/mの結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドの種晶）を加えた（予想収量0.2% ~ 0.5%の結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミド）。約20分後、水を、25時間以内にゆっくりと添加し（15時間以内に3 3.3%、10時間以内に66.6%を加え、水の添加後は少なくとも10分攪拌する）、メタノール/THF/水の最終比（20/20/60w/w）を得た。水の添加後、懸濁液を10時間以内に内部温度3 ~ 5 に冷却し、0.5時間攪拌した。白色懸濁液を焼結ガラスヌッチャ（75mL、直径 = 6cm、細孔3）吸引フィルターで濾過し、氷冷したメタノール/THF/水（15/15/70 w/w、2 ~ 4 ）で1回、氷冷水（2 ~ 4 ）で2回洗浄した。乾燥を、真空オーブン乾燥機中で20 で10時間、次に40 で10時間、次いで10mbar未満の圧力で60 で少なくとも12時間行い、結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを得、これは図8のXRPDパターンによつて区別することができる。 10

【0288】

実施例4

結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドの薬学的組成物

結晶化6- (4-プロモ-2-フルオロフェニルアミノ)-7-フルオロ-3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエトキシ)-アミドを、表14に示すように製剤化した。 20

【0289】

（表14）

製剤		形態1 (重量%)	形態1 (mg/単位)	形態2 (重量%)	形態2 (mg/単位)
錠剤コア					
結晶化 6- (4-ブロモ-2- フルオロフェニル アミノ) -7-フルオロ -3-メチル-3H- ベンゾイミダゾール -5-カルボン酸 (2- ヒドロキシエトキシ) -アミド (化合物B)		6.25%	15	10.00%	15.00
ラクトース一水和物	增量剤	55.63%	133.5	55.62%	83.43
微結晶セルロース	增量剤	35.13%	84.3	31.37%	47.06
クロスカルメロース ナトリウム	崩壊剤	2.00%	4.8	2.00%	3
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	0.75%	1.8	0.75%	1.13
コロイド状二酸化 ケイ素・シリカ、 コロイド状無水 (例えばAerosil 200 (商標)	流動促進剤	0.25%	0.6	0.25%	0.38
合計:			240		150
錠剤コーティング					
錠剤コア (上記)		100%		100%	
Opadry II (黄色) (登録商標)**	フィルム コーティング	3.50%	8.4	3.50%	8.4
洗浄用滅菌水***	溶媒		--		--

* 原薬の重量は、分析値に基づいた乾燥物質 (100%) を基準とした。重量の差は、ラクトース一水和物の量によって調整した。

**Opadry IIを滅菌水と組み合わせ、12%w/wのOpadry II (85F) フィルムコーティング懸濁液を作製し、これをコア錠剤に噴霧する。

***処理中に削除した。

【0290】

錠剤コア成分を混合し、薬学的組成物を直接圧縮により錠剤形態に変換する。形成された錠剤は、上記で提供された錠剤コーティングを用いてさらにコーティングしてもよい。

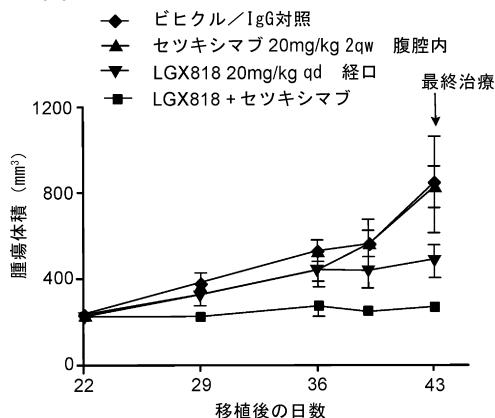
10

20

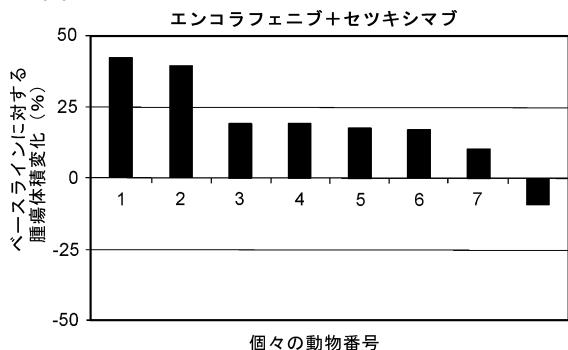
30

40

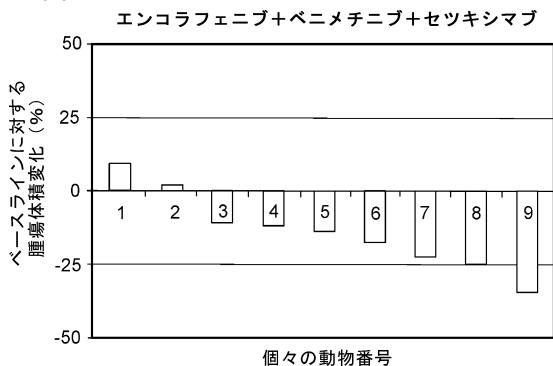
【図 1 A】



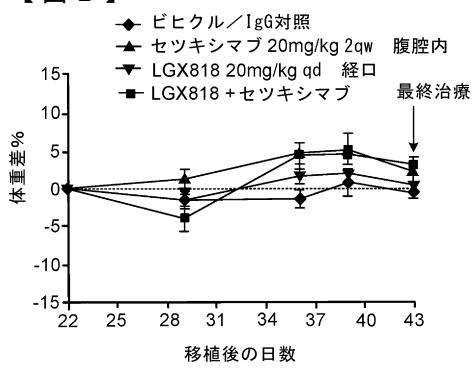
【図 1 B】



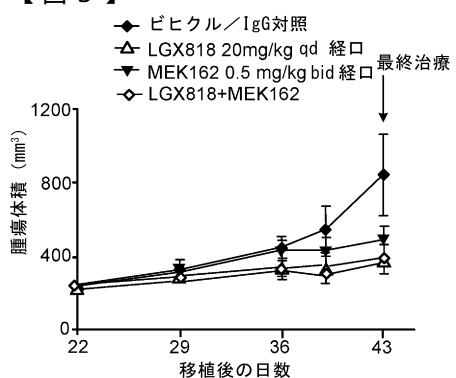
【図 1 C】



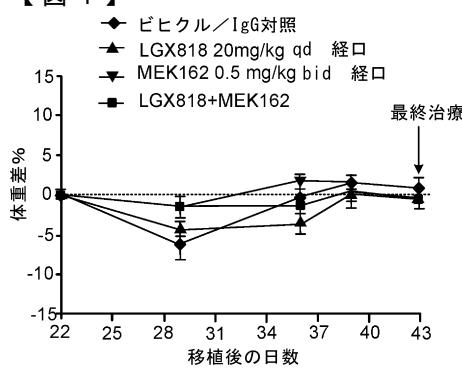
【図 2】



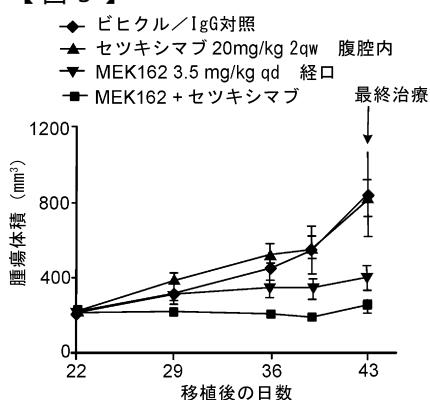
【図 3】



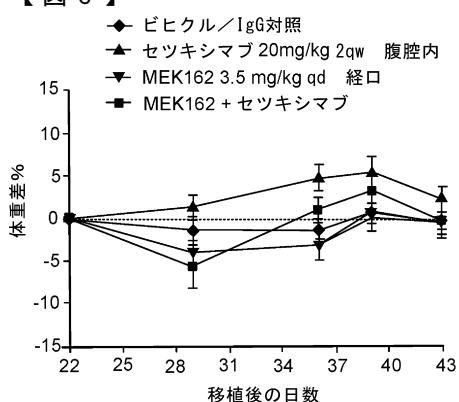
【図 4】



【図 5】

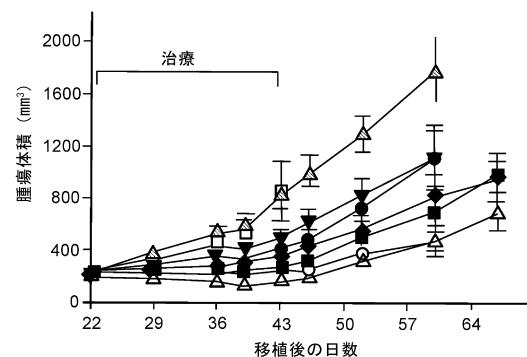


【図 6】

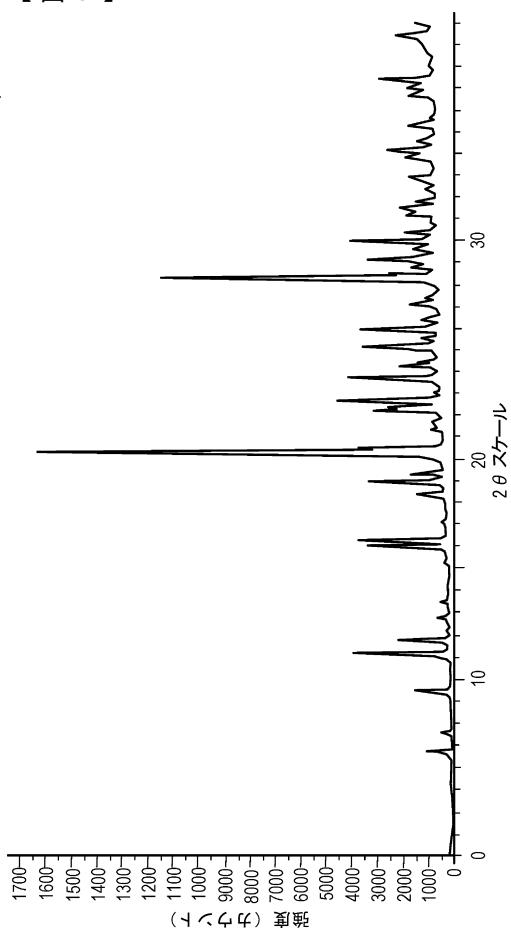


【図7】

—□— ビヒクル —△— セツキシマブ 20mg/kg 2qw 腹腔内
 —▼— LGX818 20mg/kg qd 経口 —●— MEK162 3.5 mg/kg bid 経口
 —◆— LGX818 + MEK162 —■— LGX818 + セツキシマブ
 —○— MEK162 + セツキシマブ —△— LGX818 + MEK 162 + セツキシマブ



【図8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 43/00 (2006.01) A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 43/00 1 2 1

(74)代理人 100142929
弁理士 井上 隆一
(74)代理人 100148699
弁理士 佐藤 利光
(74)代理人 100128048
弁理士 新見 浩一
(74)代理人 100129506
弁理士 小林 智彦
(74)代理人 100205707
弁理士 小寺 秀紀
(74)代理人 100114340
弁理士 大関 雅人
(74)代理人 100114889
弁理士 五十嵐 義弘
(74)代理人 100121072
弁理士 川本 和弥
(72)発明者 キャボニグロー ジョルダーノ
アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボルダー ウォルナット ストリート 3200
(72)発明者 カオ チュー アレクサンダー
アメリカ合衆国 80301 コロラド州 ボルダー ウォルナット ストリート 3200

審査官 飯濱 翔太郎

(56)参考文献 國際公開第2015/008729 (WO, A1)
米国特許出願公開第2014/0222443 (US, A1)
特表2015-523397 (JP, A)
特表2016-503399 (JP, A)
Array BioPharma, Study Comparing Combination of LGX818 Plus MEK162 Versus Vemurafenib and LGX818 Monotherapy in BRAF Mutant Melanoma(COLUMBUS), ClinicalTrials.govに登録された臨床試験「NCT01909453」, 2013年 7月26日,特にBrief Summaryの欄

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 31/00 - 33/44
A 6 1 P 1/00 - 43/00
A 6 1 K 39/395
Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)