

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)公開番号

特開2023-63189

(P2023-63189A)

(43)公開日 令和5年5月9日(2023.5.9)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709(2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 6 3
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 D 401/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/14	

審査請求 未請求 請求項の数 42 O L 外国語出願 (全32頁)

(21)出願番号 特願2021-179359(P2021-179359)	(71)出願人 512253006
(22)出願日 令和3年11月2日(2021.11.2)	アログ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(31)優先権主張番号 63/270,887	A r o g P h a r m a c e u t i c a l s , I n c .
(32)優先日 令和3年10月22日(2021.10.22)	アメリカ合衆国75075テキサス州ブレイノ、ウエスト・プレイノ・パークウェイ2700
(33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)	(74)代理人 100145403
特許法第30条第2項適用申請有り https://doi.org/10.1182/blood-2020-139898 2020年11月5日掲載	弁理士 山尾 憲人
	(74)代理人 100162684
	弁理士 呉 英燦
	(74)代理人 100126778
	弁理士 品川 永敏
	(72)発明者 ジャイン, ビナイ
	最終頁に続く

(54)【発明の名称】 以前の治療に対して再発性／不応性のFLT3突然変異増殖性障害を治療するためのクレノラニブ

(57)【要約】 (修正有)

【課題】突然変異したまたは構成的に活性のあるFLT3を有する対象の中で、1種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性／不応性がある対象において、増殖性障害を治療するための方法を提供する。

【解決手段】治療するための方法は、1種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性／不応性がある対象から腫瘍試料を得る工程；腫瘍試料中の突然変異したまたは構成的に活性のあるFLT3突然変異体の発現を測定する工程；および増殖性障害を治療するのに十分な治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与する工程を含む。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 を有する対象の中で、1 種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性がある対象において、増殖性障害を治療する方法であって、

1 種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性がある前記対象から腫瘍試料を得る工程；

前記腫瘍試料中の突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 突然変異体の発現を測定する工程；および

前記増殖性障害を治療するのに十分な治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を前記対象に投与する工程

10

を含む、方法。

【請求項 2】

突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 が、F L T 3 - I T D ; F L T 3 - T K D ; F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または前記対象が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 4】

耐性を付与する F L T 3 突然変異が、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも 1 種に生じるミスセンス突然変異から選択される、請求項 3 に記載の方法。

30

【請求項 5】

耐性を付与する F L T 3 突然変異が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していたまたは前記耐性を付与する F L T 3 突然変異が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 6】

増殖性障害が、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群 (H E S)、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも 1 種から選択される、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 7】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1 日当たり約 5 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 ~ 4 5 0 m g、1 日当たり 2 0 0 ~ 4 0 0 m g、1 日当たり 3 0 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 3 5 0 ~ 5 0 0 m g、または 1 日当たり 4 0 0 ~ 5 0 0 m g である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

50

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が経口的に、静脈内に、または腹腔内に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 0】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1 日 3 回までまたはそれよりも多く投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 1】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、既存の患者の緩解を維持するために、別の薬剤と逐次的もしくは同時のうちの少なくとも 1 種で提供される；

再発性 / 不応性がある増殖性障害の患者において緩解を維持するために、患者において単剤として、もしくは別の薬剤と併用して提供される；または

再発性 / 不応性がある増殖性障害の小児患者において緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される、

請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 2】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニプリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンシルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 3】

増殖性障害を患っている対象において突然変異体 F L T 3 チロシンキナーゼ活性または発現を阻害するまたは減少させる方法であって、

不応性もしくは再発性のある増殖性疾患により以前のチロシンキナーゼ阻害剤療法を中断した対象を特定する工程；

前記対象から腫瘍試料を得る工程；

前記腫瘍試料中の突然変異した F L T 3 または構成的に活性のある F L T 3 突然変異体の発現を測定する工程；および

前記対象が前記突然変異した F L T 3 または構成的に活性のある F L T 3 突然変異体を有する場合、前記対象に、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含み、前記クレノラニブまたはその塩が、増殖性障害負荷を減少させる、または増殖性疾患の進行を予防する、方法。

【請求項 1 4】

突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 が、F L T 3 - I T D ; F L T 3 - T K D ; F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 5】

対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または前記対象が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 6】

対象が、以前のチロシン阻害剤に対して再発性または不応性があり、前記対象が、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも 1 種に生じるミスセンス突然変異

10

20

30

40

50

から選択される、耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 1 7】

耐性を付与する F L T 3 突然変異が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していたまたは前記耐性を付与する F L T 3 突然変異が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた、請求項 1 6 に記載の方法。

【請求項 1 8】

増殖性障害が、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群 (H E S)、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも 1 種から選択される、請求項 1 3 に記載の方法。

10

【請求項 1 9】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1 日当たり約 5 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 ~ 4 5 0 m g、1 日当たり 2 0 0 ~ 4 0 0 m g、1 日当たり 3 0 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 3 5 0 ~ 5 0 0 m g、または 1 日当たり 4 0 0 ~ 5 0 0 m g である、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 0】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

20

【請求項 2 1】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、経口的に、静脈内に、または腹腔内に投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 2】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1 日 3 回までまたはそれよりも多く投与される、請求項 1 3 に記載の方法。

【請求項 2 3】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、既存の患者の緩解を維持するために、別の薬剤と逐次的もしくは同時のうちの少なくとも 1 種で提供される；再発性 / 不応性がある増殖性障害の患者において緩解を維持するために、患者において単剤として、もしくは別の薬剤と併用して提供される；または再発性 / 不応性がある増殖性障害の小児患者において緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される、請求項 1 3 に記載の方法。

30

【請求項 2 4】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニブリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンシルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である、請求項 1 3 に記載の方法。

40

【請求項 2 5】

増殖性障害を患っている対象を治療するための方法であって、患者が、F L T 3 遺伝子における遺伝子突然変異、F L T 3 チロシンキナーゼのキナーゼ活性における変化、F L T 3 チロシンキナーゼの過剰発現、または F L T 3 チロシンキナーゼの表現型もしくは遺伝子型における変化を有するかどうか決定するために、前記患者から生体試料を得るまたは得ていることによって；および前記生体試料に対してアッセイを実施するまたは実施していることによって、前記対象が、F L T 3 チロシンキナーゼ活性を増加させたかどうか判定する工程；前記患者を第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤で治療する工程；ならびに

50

前記患者が前記第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤後に不応性であり、または再発を生じる場合、および前記患者が F L T 3 における遺伝子突然変異；F L T 3 のキナーゼ活性における変化、F L T 3 の過剰発現、または F L T 3 チロシンキナーゼの遺伝子型の表現型における変化を有する場合、前記第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤の投与を中断し、クレノラニブの有効量を前記患者に体内投与して増殖性障害負荷を減少させるまたは増殖性疾患の進行を予防する工程を含む、方法。

【請求項 26】

突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 が、F L T 3 - I T D；F L T 3 - T K D；F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである、請求項 25 に記載の方法。

10

【請求項 27】

対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 10101、C G - 806、レストールチニブ、A G 1295、A G 1296、C E P - 5214、C E P - 7055、H M 43239、パクリチニブ、M A X - 40279、F Y S Y N、N M S - 03592088、もしくは T G 02クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または前記対象が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

F L T 3 遺伝子における突然変異または F L T 3 の表現型もしくは遺伝子型における変化が、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 429、A 627、N 676、A 680、F 691、Y 693、G 697、D 698、N 701、D 835、N 841、Y 842、A 848 のうちの少なくとも 1 種に生じるミスセンス突然変異から選択される耐性を付与する突然変異である、請求項 25 に記載の方法。

20

【請求項 29】

耐性を付与する F L T 3 突然変異が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していたまたは前記耐性を付与する F L T 3 突然変異が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

増殖性障害が、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群（H E S）、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも 1 種から選択される、請求項 25 に記載の方法。

30

【請求項 31】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量が、1日当たり約 50 ~ 500 m g、1日当たり 100 ~ 450 m g、1日当たり 200 ~ 400 m g、1日当たり 300 ~ 500 m g、1日当たり 350 ~ 500 m g、または 1日当たり 400 ~ 500 m g である、請求項 25 に記載の方法。

40

【請求項 32】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 33】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、経口的、静脈内または腹腔内に投与される、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 34】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1日3回までまたはそれよりも多く投与される、請求項 25

50

に記載の方法。

【請求項 35】

治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩が、既存の患者の緩解を維持するために、別の薬剤と逐次的もしくは同時のうちの少なくとも1種で提供される；

再発性／不応性がある増殖性障害の患者において緩解を維持するために、患者において単剤として、もしくは別の薬剤と併用して提供される；または

再発性／不応性がある増殖性障害の小児患者において緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される、

請求項 25 に記載の方法。

10

【請求項 36】

クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩がクレノラニブベシル酸塩、クレノラニブリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンシルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 37】

白血病を患っている対象を治療するための方法であって、

前記対象から試料を得る工程；

前記対象試料から、患者が脱調節 FLT3 受容体または構成的に活性のある FLT3 受容体を有することを判定する工程；

20

以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与後、前記対象が投与に不応性である、または再発を生じたことをさらに判定する工程；および

このような治療を必要とする前記対象に、白血病を治療するのに十分な治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程、

を含む、方法。

【請求項 38】

突然変異したまたは構成的に活性のある FLT3 が、FLT3 - ITD；FLT3 - TKD；FLT3 における活性化突然変異；FLT3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または FLT3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも1つである、請求項 37 に記載の方法。

30

【請求項 39】

対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダールチニブ、FF - 10101、CG - 806、レストールチニブ、AG1295、AG1296、CEP - 5214、CEP - 7055、HM43239、パクリチニブ、MAX - 40279、FYSYN、NMS - 03592088、もしくはTG02クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または前記対象が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する FLT3 突然変異を有する、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 40】

FLT3 遺伝子における突然変異または FLT3 の表現型もしくは遺伝子型における変化が、単独で、または FLT3 - ITD 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K429、A627、N676、A680、F691、Y693、G697、D698、N701、D835、N841、Y842、A848 のうちの少なくとも1種に生じるミスセンス突然変異から選択される耐性を付与する突然変異である、請求項 37 に記載の方法。

40

【請求項 41】

耐性を付与する FLT3 突然変異が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していたまたは前記耐性を付与する FLT3 突然変異が、前記以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 42】

白血病が、ホジキン病、骨髄腫、急性前骨髄球性白血病 (APL)、慢性リンパ球性白

50

血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性好中球性白血病（ＣＮＬ）；急性未分化白血病（ＡＵＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、前リンパ球性白血病（ＰＭＬ）；若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）；成人Ｔ細胞ＡＬＬ、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、３血球系骨髄異形性を伴うＡＭＬ、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、または多発性骨髄腫（ＭＭ）のうちの少なくとも１種から選択される、請求項３７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【０００１】

関連出願の相互参照

なし

10

【技術分野】

【０００２】

本発明は、単剤としての、またはがんの治療のための別の薬剤と併用しての、クレノラニブ、またはその塩の使用、および以前のがん治療に対して再発性／不応性のＦＬＴ３突然変異増殖性障害を患っている動物を治療するための方法を対象とする。

【０００３】

連邦による資金提供を受けた研究についての記述

なし

【０００４】

コンパクトディスクにファイルされた資料の参照による組み込み

20

なし

【背景技術】

【０００５】

本発明の範囲を限定することなく、突然変異したまたは別の方法で活性化したＦＬＴ３が関与する増殖性障害の治療においてＦＬＴ３チロシンキナーゼを阻害するその能力に関連してその背景技術が記載されている。

【０００６】

タンパク質キナーゼは、リン酸基のアミノ酸残基セリン、スレオニン、またはチロシンへの転移を触媒することによって、他のタンパク質を化学的に改変する酵素である。すべてのヒトタンパク質のおよそ３０％はキナーゼ活性により改変することができ、キナーゼシグナル伝達は成長、増殖、および生存を含むいくつかの細胞過程に関与している。

30

【０００７】

突然変異、コピー数の増加、増幅、遺伝子融合、または他の機序を介したものを含めて、細胞増殖および生存におけるこれらの関与により、タンパク質キナーゼの異常な発現、または活性化は多くの場合様々ながんを含む増殖性疾患に関連する。よって、タンパク質キナーゼの活性および機能を強力に阻害する化合物を調査することによって、タンパク質キナーゼの生理的役割をより良く理解することが可能となる。

【０００８】

ＦＭＳ様チロシンキナーゼ３（ＦＬＴ３）遺伝子は、造血に影響を与える膜結合受容体チロシンキナーゼをコードし、ＦＬＴ３シグナル伝達における異常は血液疾患および悪性腫瘍をもたらし得る（Gilliland & Griffin, 2002; Stirewalt & Radich, 2003）。ＦＬＴ３受容体チロシンキナーゼの活性化は、ＦＬＴ３リガンド（ＦＬＴ３Ｌ）のＦＬＴ３受容体への結合を介して開始され、活性化により、リガンド結合した受容体のホモ二量体化、交差リン酸化、およびダウンストリームシグナル伝達因子の動員が開始する。

40

【０００９】

ＦＬＴ３は、成人急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）のおよそ３０％に存在する、血液悪性腫瘍中の最も頻繁に突然変異する遺伝子の１つであり（Papaemmanuil et al., 2016; Rucker et al., 2021; Tyner et al., 2018）、ＦＬＴ３突然変異の存在または非存在は、ＡＭＬリスク層別化に対する国際ガイドラインに含まれる（Dohner et al., 2017）。

50

【 0 0 1 0 】

最も一般的な F L T 3 突然変異は、F L T 3 受容体の膜近傍ドメイン内のインフレーション挿入をもたらす内部タンデム重複 (I T D) であり、成人 A M L 患者の 2 0 ~ 3 0 % において報告されている。F L T 3 - I T D 突然変異は、患者の芳しくない予後の独立した予測材料であり、標準的療法後の再発リスクの増加ならびに疾患を患っていない時間および全生存期間の低減に関連する (DiNardo & Lachowicz, 2019 ; Papaemmanuil et al., 2016 ; Rucker et al., 2021 ; Sakaguchi et al., 2019 ; Tyner et al., 2018)。リガンド結合またはキナーゼドメイン突然変異を有する点突然変異は I T D 突然変異より頻度は低いが、また予後診断的に重大である。最も一般的に影響を受けるアミノ酸残基は活性化ループ内のアスパルテート 8 3 5 (D 8 3 5) である。D 8 3 5 におけるミスセンス突然変異 (ヌクレオチド置換) は、およそ 5 ~ 1 0 % の成人 A M L 患者に生じる (Stirewalt & Radich, 2003 ; Tyner et al., 2018)。I T D および D 8 3 5 突然変異は、比較的低コストで比較的に迅速な結果を可能にする P C R ベース技術を使用して検出可能である一方、次世代シーケンシングパネルの現在の商業的入手可能性、ならびに商業的実験室の外で実施されるこのようなパネルに必要な試薬および機器のより広範囲にわたる入手可能性は、一般的 A M L および特に F L T 3 - 突然変異体 A M L の突然変異の景観を再定義した。5 0 0 A M L の患者試料に対する詳細な遺伝子分析は、F L T 3 において特定された点突然変異の 2 0 % までがアミノ酸 D 8 3 5 を含まないことが見出された (Tyner et al., 2018)。

10

【 0 0 1 1 】

A M L における F L T 3 活性化突然変異のその頻度により、このキナーゼは創薬において興味深い標的となっている。異なる程度の潜在能力および活性化した F L T 3 に対する選択性を有するいくつかの F L T 3 阻害剤が現在 A M L 患者において調査されてきたし、現在でも調査されている。今日までに、2 種の F L T 3 阻害剤が米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration (F D A)) または欧州医薬品庁 (European Medicines Agency (E M A)) により、F L T 3 突然変異した A M L における使用に対して認可されている：ミドスタウリンは、新しく診断された F L T 3 突然変異 A M L の治療のための化学療法と併用して認可されている；ギルテリチニブは、再発性または不応性の F L T 3 突然変異 A M L における単剤としての使用に対して認可されている (F D A , 2019, 2020)。ミドスタウリンおよびギルテリチニブは、現在認可されている唯一の F L T 3 阻害剤であるが、いくつかの他の化合物が過去に調査され、または現在調査中である。

20

30

【 0 0 1 2 】

F L T 3 阻害は望ましい治療オプションであることが証明されているが、単剤標的治療に対していくらかの欠点がある。試験した F L T 3 阻害剤の大部分はチロシンキナーゼ阻害剤 (T K I) であり、これにはミドスタウリン、ギルテリチニブ、および本発明が含まれる。チロシンキナーゼ阻害剤は耐性変異の影響を受けやすい可能性があり、これは、特定の T K I に対して耐性を付与する標的遺伝子内の突然変異である。耐性を付与する突然変異の存在は T K I の投与前に不完全な応答を予測するばかりでなく、患者は T K I の投与を受けている間に耐性を付与する突然変異を獲得し、再発を起こす可能性もある。多くの場合、これら耐性を付与する突然変異は、T K I の結合を阻止する、キナーゼの構造変化を引き起こす。

40

【 0 0 1 3 】

例えば、アミノ酸残基 D 8 3 5 における基準の F L T 3 キナーゼドメイン突然変異は、T K I クイザルチニブおよびソラフェニブに対する耐性を付与する。クイザルチニブおよびソラフェニブは両方とも「 I I 型」阻害剤であり、A T P 結合ポケット付近の疎水性部位に結合する。D 8 3 5 における突然変異は、この疎水性部位の構造を変化させ、阻害剤の結合を阻止する (C. C. Smith, Lin, Stecula, Sali, & Shah, 2015)。アミノ酸 F 6 9 1 および N 7 0 1 における突然変異、「ゲートキーパー残基」は、ギルテリチニブが結合する A T P 結合ポケットの構造を改変することによりギルテリチニブへの耐性を付

50

与する (Joshi et al., 2021)。単剤ギルテリチニブ療法後に再発する患者の 12% までは、再発に寄与する F L T 3 - F 6 9 1 突然変異を発症している (McMahon et al., 2019)。アミノ酸残基 A 6 3 7、N 6 7 6、G 6 9 7、Y 8 4 2、および A 8 4 8 における突然変異は、いくつかの F L T 3 阻害剤に対する耐性に関連している (Wang et al., 2021)。2 次的 F L T 3 突然変異の獲得は単剤 F L T 3 阻害剤に対して観察される比較的短いイベントフリー生存率 (E F S) を説明することができ、ギルテリチニブ単剤治療に対する平均 E F S は 2.8 カ月と報告されている (Perl et al., 2019)。

【0014】

ミドスタウリンまたはギルテリチニブのいずれかで治療した患者の大部分は、再発において F L T 3 が突然変異したままであり、元の突然変異したクローンを保持するか、または 2 次的突然変異を獲得している (Altman et al., 2021; McMahon et al., 2019; Schmalbrock et al., 2021)。これらの患者は、再発において F L T 3 阻害剤の投与から恩恵を受ける。なぜなら、救済化学療法単独では再発性 / 不応性の F L T 3 突然変異体 A M L に対して高い治癒率を提供しないからである (control arm of the gilteritinib phase III trial を参照されたい) (Perl et al., 2019)。しかし、耐性を付与する突然変異を潜在的に獲得したこともあって、1 種の F L T 3 T K I に対して再発性 / 不応性がある患者は、第 2 の、またはさらには第 3 の F L T 3 T K I の単剤投与から恩恵を受ける可能性は低い (Perl et al., 2021)。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

20

【0015】

患者が最適な利益を受けられるよう、いくつかの耐性を付与する F L T 3 変異体に対して活性のある汎 (pan-) F L T 3 阻害剤を、単独でまたは別の薬剤と併用して使用することが必要となる。よって、1 種または複数の F L T 3 チロシンキナーゼ阻害剤で治療を進めてきた、F L T 3 突然変異増殖性障害を有する患者を治療する必要性が、未だ対処されないまま残っている。

【課題を解決するための手段】

【0016】

本発明は、クレノラニブ (およびその薬学的に許容される塩)、すなわち、耐性を付与する突然変異に対して活性を有する強力な汎 (pan-) F L T 3 阻害剤を、それ以前の F L T 3 阻害剤による治療後、再発性または不応性のある F L T 3 突然変異増殖性障害の治療において使用することにより、従来技術の限界を打破する。

30

【0017】

一実施形態では、本発明は、突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 を有する対象の中で、1 種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性がある対象において、増殖性障害を治療する方法であって、1 種または複数の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性がある対象から腫瘍試料を得る工程；腫瘍試料中の突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 突然変異体の発現を測定する工程；および増殖性障害を治療するのに十分な治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を対象に投与する工程を含む方法を含む。一態様では、突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 は、F L T 3 - I T D；F L T 3 - T K D；F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである。別の態様では、対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ベキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または対象は以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する。別の態様では、耐性を付与する F L T 3 突然変異は、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在

40

50

するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも 1 種に生じるミスセンス突然変異から選択される。別の態様では、耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していた、または耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた。別の態様では、増殖性障害は、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群 (H E S)、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも 1 種から選択される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1 日当たり約 5 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 ~ 4 5 0 m g、1 日当たり 2 0 0 ~ 4 0 0 m g、1 日当たり 3 0 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 3 5 0 ~ 5 0 0 m g、または 1 日当たり 4 0 0 ~ 5 0 0 m g である。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は経口的に、静脈内に、または腹腔内に投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1 日 3 回までまたはそれよりも多く投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は：既存の患者の緩解を維持するために、別の薬剤と逐次的もしくは同時のうちの少なくとも 1 種で提供される；再発性 / 不応性がある増殖性障害の患者において緩解を維持するために、患者において単剤として、もしくは別の薬剤と併用して提供される；または再発性 / 不応性がある増殖性障害の小児患者において緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニブリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンシルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である。

【 0 0 1 8 】

別の実施形態では、本発明は、増殖性障害を患っている対象において突然変異体 F L T 3 チロシンキナーゼ活性または発現を阻害するまたは減少させる方法であって、不応性もしくは再発性のある増殖性疾患により以前のチロシンキナーゼ阻害剤療法を中断した対象を特定する工程；対象から腫瘍試料を得る工程；腫瘍試料中の突然変異した F L T 3 または構成的に活性のある F L T 3 突然変異体の発現を測定する工程；および対象が突然変異した F L T 3 または構成的に活性のある F L T 3 突然変異体を有する場合、対象に、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含み、クレノラニブまたはその塩が、増殖性障害負荷を減少させる、または増殖性疾患の進行を予防する方法を含む。一態様では、突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 は、F L T 3 - I T D；F L T 3 - T K D；F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである。別の態様では、対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または対象は以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する。別の態様では、対象は以前のチロシン阻害剤に対して再発性または不応性があり、対象は、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも

1 種に生じるミスセンス突然変異から選択される、耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する。別の態様では、耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していたまたは耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた。別の態様では、増殖性障害は、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群 (H E S)、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍の少なくとも 1 種から選択される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1 日当たり約 5 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 ~ 4 5 0 m g、1 日当たり 2 0 0 ~ 4 0 0 m g、1 日当たり 3 0 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 3 5 0 ~ 5 0 0 m g、または 1 日当たり 4 0 0 ~ 5 0 0 m g である。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、経口的に、静脈内に、または腹腔内に投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1 日 3 回までまたはそれよりもより多く投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、既存の患者の緩解を維持するために、別の薬剤と逐次的もしくは同時のうちの少なくとも 1 種で提供される；再発性 / 不応性がある増殖性障害の患者において緩解を維持するために、患者において単剤として、もしくは別の薬剤と併用して提供される；または再発性 / 不応性がある増殖性障害の小児患者において、緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニ布林酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンスルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である。

【 0 0 1 9 】

別の実施形態では、本発明は、増殖性障害を患っている対象を治療するための方法であって、患者が、F L T 3 遺伝子における遺伝子突然変異、F L T 3 チロシンキナーゼのキナーゼ活性における変化、F L T 3 チロシンキナーゼの過剰発現、または F L T 3 チロシンキナーゼの表現型もしくは遺伝子型における変化を有するかどうか決定するために、患者から生体試料を得ることまたは得ていることによって；および生体試料に対してアッセイを実施するまたは実施していることによって、対象が、F L T 3 チロシンキナーゼ活性を増加させたかどうか判定する工程；患者を第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤で治療する工程；ならびに患者が第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤後に不応性であり、または再発を生じる場合、および患者が F L T 3 における遺伝子突然変異；F L T 3 のキナーゼ活性における変化、F L T 3 の過剰発現、または F L T 3 チロシンキナーゼの遺伝子型の表現型における変化を有する場合、患者への第 1 のチロシンキナーゼ阻害剤の投与を中断し、クレノラニブの有効量を体内投与して増殖性障害負荷を減少させるまたは増殖性疾患の進行を予防する工程を含む方法を含む。一態様では、突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 は、F L T 3 - I T D；F L T 3 - T K D；F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである。別の態様では、対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または対象は以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する。別の態様では、F L T 3 遺伝子における突然

変異または F L T 3 の表現型もしくは遺伝子型における変化は、単独で、または F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも 1 種に生じるミスセンス突然変異から選択される耐性を付与する突然変異である。別の態様では、耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していた、または耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた。別の態様では、増殖性障害は、消化管間質腫瘍、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群 (H E S)、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも 1 種から選択される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩の治療有効量は、1 日当たり約 5 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 1 0 0 ~ 4 5 0 m g、1 日当たり 2 0 0 ~ 4 0 0 m g、1 日当たり 3 0 0 ~ 5 0 0 m g、1 日当たり 3 5 0 ~ 5 0 0 m g、または 1 日当たり 4 0 0 ~ 5 0 0 m g である。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、連続的、断続的、全身的、または局所的のうちの少なくとも 1 種で投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は経口的に、静脈内に、または腹腔内に投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、対象が増殖性障害に対する治療を必要とする限り、1 日 3 回までまたはそれよりもより多く投与される。別の態様では、治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、既存の患者の緩解を維持するため、別の薬剤と逐次的または同時のうちの少なくとも 1 種により提供される；再発性 / 不応性のある増殖性障害患者において緩解を維持するため、患者において単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される；または再発性 / 不応性がある増殖性障害の小児患者において緩解を維持するために、単剤としてもしくは別の薬剤と併用して提供される。別の態様では、クレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩は、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニブリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸塩、クレノラニブトルエンシルホン酸塩、またはクレノラニブコハク酸塩である。

10

20

30

【 0 0 2 0 】

別の実施形態では、本発明は、白血病を患っている対象を治療するための方法であって、対象から試料を得る工程；対象試料から、患者が脱調節 F L T 3 受容体または構成的に活性のある F L T 3 受容体を有することを判定する工程；以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与後、対象が投与に不応性である、または再発を生じたことをさらに判定する工程；このような治療を必要とする対象に、白血病を治療するのに十分な治療有効量のクレノラニブまたは薬学的に許容されるその塩を投与する工程を含む方法を含む。一態様では、突然変異したまたは構成的に活性のある F L T 3 は、F L T 3 - I T D；F L T 3 - T K D；F L T 3 における活性化突然変異；F L T 3 遺伝子のコピー数の増加もしくは増幅；または F L T 3 の別の遺伝子との融合を含む遺伝子融合のうちの少なくとも 1 つである。別の態様では、対象には、ミドスタウリン、ソラフェニブ、ギルテリチニブ、クイザルチニブ、ペキシダルチニブ、F F - 1 0 1 0 1、C G - 8 0 6、レストールチニブ、A G 1 2 9 5、A G 1 2 9 6、C E P - 5 2 1 4、C E P - 7 0 5 5、H M 4 3 2 3 9、パクリチニブ、M A X - 4 0 2 7 9、F Y S Y N、N M S - 0 3 5 9 2 0 8 8、もしくは T G 0 2 クエン酸塩から選択される以前のチロシンキナーゼ阻害剤が提供されてきた；または対象は以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対する耐性を付与する F L T 3 突然変異を有する。別の態様では、F L T 3 遺伝子における突然変異または F L T 3 の表現型もしくは遺伝子型における変化は、単独でまたは F L T 3 - I T D 突然変異と合わせて存在するアミノ酸残基 K 4 2 9、A 6 2 7、N 6 7 6、A 6 8 0、F 6 9 1、Y 6 9 3、G 6 9 7、D 6 9 8、N 7 0 1、D 8 3 5、N 8 4 1、Y 8 4 2、A 8 4 8 のうちの少なくとも 1 種に生じる

40

50

ミスセンス突然変異から選択される耐性を付与する突然変異である。別の態様では、耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与前に存在していた、または耐性を付与する F L T 3 突然変異は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤の投与中もしくは投与後に獲得されていた。別の態様では、白血病は、ホジキン病、骨髄腫、急性前骨髄球性白血病 (A P L)、慢性リンパ球性白血病 (C L L)、慢性骨髄性白血病 (C M L)、慢性好中球性白血病 (C N L)；急性未分化白血病 (A U L)、未分化大細胞リンパ腫 (A L C L)、前リンパ球性白血病 (P M L)；若年性骨髄単球性白血病 (J M M L)；成人 T 細胞 A L L、急性骨髄性白血病 (A M L)、3 血球系骨髄異形性を伴う A M L、骨髄異形成症候群 (M D S)、骨髄増殖性腫瘍 (M P N)、または多発性骨髄腫 (M M) のうちの少なくとも 1 種から選択される。

10

【発明を実施するための形態】

【 0 0 2 1 】

本発明の様々な実施形態を作製するおよび使用することが以下に詳細に論じられているが、本発明は、多種多様な特定の文脈において実施形態化され得る多くの適用可能な本発明の概念を提供することを認識されたい。本明細書で論じられている特定の実施形態は、本発明を生成および使用する特定の方式の単なる例示にすぎず、本発明の範囲を定めるものではない。

【 0 0 2 2 】

本発明の理解を促進するため、いくつかの用語が以下に定義されている。本明細書で定義された用語は、本発明に関連する領域の当業者により一般的に理解されているような意味を有する。例えば、「 a 」、「 a n 」および「 t h e 」などの用語は、単数の実体のみを指すことを意図せず、例示のために具体例を使用することができる一般的なクラスを含むことを意図する。本明細書でこれらの用語は本発明の特定の実施形態を記載するために使用されているが、これらの使用は特許請求の範囲に概説されているものを除いて、本発明の範囲を定めるものではない。

20

【 0 0 2 3 】

本発明は、がんを治療するため、がんの再発を予防する、および/またはがんの悪化を予防するために、クレノラニブ、または薬学的に許容されるその塩、がんを患っている対象に投与することを対象とする。

【 0 0 2 4 】

クレノラニブは F L T 3 を標的とする、経口的に生物学的に利用可能な T K I である。クレノラニブは、 c - K I T、V E G F R 2、T I E 2、F G F R 2、E G F R、e r b B 2、および S R C を含む他のキナーゼよりも F L T 3 に対して有意に多く選択される (Lewis et al., 2009)。I 型 T K I として、クレノラニブは、キナーゼの活性のある構造と不活性な構造の両方に結合する。重要なことに、クレノラニブは、D 8 3 5 または F 6 9 1 におけるミスセンス突然変異を含む、クイザルチニブおよびギルテリチニブ耐性 F L T 3 突然変異に対する臨床前活性を示す (C. C. Smith et al., 2014)。直接的酵素阻害アッセイにおいて、クレノラニブは、10 n M の濃度で F L T 3 - F 6 9 1 L 変異体のキナーゼ活性の > 99 % を阻害することが判明した。細胞株において F L T 3 - F 6 9 1 L を過剰発現する。クレノラニブは、ナノモル濃度で F L T 3 のリン酸化を遮断する。よって、クレノラニブは理想的には、他の F L T 3 T K I での治療を中断した、耐性を付与する 2 次的突然変異の結果として疾患が進行したことにより、構成的に活性のある F L T 3 増殖性障害を患う対象の治療に適合している。p a n - F L T 3 阻害剤として、クレノラニブは、F L T 3 コピー数増加、増幅、融合、または構成的に活性のある変異体に関連するがんを有する対象において活性を示した。

30

40

【 0 0 2 5 】

本発明は、細胞もしくは対象において突然変異体もしくは構成的に活性のある F L T 3 を阻害する方法、または対象において F L T 3 の活性もしくは発現に関係した障害を治療するための方法を含む。一実施形態では、本発明は、対象において、突然変異体 F L T 3 のキナーゼ活性を減少させるまたは阻害するための方法であって、本発明の化合物を対象

50

に投与する工程を含む方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、突然変異体 F L T 3 の異常なキナーゼ活性により駆動される増殖性障害を有する対象を治療するための治療方法を提供する。本発明はまた、以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性がある増殖性障害を患っている患者を治療するための方法を提供する。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、「対象」という用語は、動物、例えば、哺乳動物またはヒトを指し、これらは治療、観察または実験の対象物である。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「接触させる」という用語は、化合物が細胞により吸収されるように、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を細胞に添加することを指す。

10

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の量を指し、この量とは、研究者、獣医、医学博士または他の臨床医により探究されている、対象において生物学的または薬効のある応答を導き出す量であり、この応答とは、治療している疾患もしくは障害の症状の軽減、増殖性障害の負荷の減少（例えば、腫瘍サイズの減少）、および / または長期安定した疾患を含む、無増悪生存もしくは全生存期間の増加を含む。本発明の化合物を含む、医薬組成物に対して治療有効量を判定するための方法は当技術分野で公知である。

【 0 0 2 9 】

20

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、特定された成分を特定された量で含む生成物、ならびに特定された量の特定された成分の組合せから直接的にまたは間接的に生成される任意の生成物を包含することを意図する。

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される場合、「突然変異体 F L T 3 に関連した障害」、または「突然変異体 F L T 3 駆動型細胞増殖性障害」という用語は、突然変異体 F L T 3 活性、例えば、F L T 3 の構成的活性化をもたらす突然変異に伴うまたは関係した疾患を含む。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「細胞増殖性障害」という用語は、多細胞生物に害（すなわち、不快感または推定寿命の低減）をもたらす、多細胞生物内の細胞の 1 種または複数のサブセットの過剰な細胞増殖を指す。細胞増殖性障害は異なる種類の動物およびヒトにおいて生じ得る。実施細胞増殖性障害の例は、消化管間質腫瘍（G I S T）、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性好酸球増加症候群（H E S）、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、C N S がん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍である。

30

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される場合、「再発性 / 不応性」または「繰り返す」という用語は、増殖性疾患を治療するために以前に薬剤の投与を受けたが、治療に応答しなかった（不応性）または最初に応答した後で進行した（再発性）のいずれかであった対象を指す。

40

【 0 0 3 3 】

突然変異 F L T 3 の検出は、当技術分野で公知の任意の適切な手段を使用して実施することができる。例えば、遺伝子突然変異の検出は、核酸増幅法（例えば、R T - P C R）またはハイスループットシーケンシング（すなわち「次世代シーケンシング」）を使用して核酸分子（例えば、D N A）を検出することによって達成することができる。例として、次世代シーケンシングプラットフォーム、例えば、I l l u m i n a を使用して、特定の遺伝子、または目的とする遺伝子の部分の正確な遺伝子配列を決定することができる。手短に言えば、腫瘍試料からの D N A を断片化し、適当なプライマーおよびアダプターと結紮し、「ライブラリー調製」の間、P C R を使用して増幅させる。次いで、調製

50

したライブラリーは、選択された標的遺伝子、すべてのエキソーム、またはゲノム全体の配列を生成するいくつかの市販のシステムのうちの1つを使用してシーケンシングする。次いで、商業的に入手可能なソフトウェアを使用して配列を分析し、腫瘍試料配列を、目的とする遺伝子の公知の配列に対してアライメントし、バリエーションコーリング工程を実施し、腫瘍試料においてDNAレベルで差異を特定し、このような突然変異が、翻訳されたタンパク質においてアミノ酸配列の改変をもたらすかどうか決定する。これらのシステムを使用して、当業者は、対象がFLT3に特定された突然変異のうちの1種を有するかどうか決定することができる。全遺伝子およびタンパク質配列、公知の臨床に関連する変化形および突然変異、組織発現、ならびにシグナル伝達相互作用パートナーを含む、FLT3についてのさらなる情報は、UniProt（受託番号P36888-1）、GenBank（受託番号NM_04119.2）、およびGenPept受託番号rNP_004110.2）に見出すことができる。

10

【0034】

本明細書で使用される場合、「ミスセンス突然変異」という用語は、配列がタンパク質へと変換された場合、1種のアミノ酸が結果として異なるアミノ酸で置換される、FLT3遺伝子の遺伝子配列における改変を指す。

【0035】

本明細書で使用される場合、「ミスセンス突然変異」という用語は、配列がタンパク質へと変換された場合、1種のアミノ酸が結果として異なるアミノ酸で置換される、FLT3遺伝子の遺伝子配列における改変を指す。

20

【0036】

本明細書で使用される場合、「ITD」または「内部タンデム重複」という用語は、ヌクレオチドの数が3の倍数である、DNAレベルでのヌクレオチドの挿入を指し、これはタンパク質レベルでのアミノ酸の添加を結果として生じるが、遺伝子の読み取り値枠はシフトさせない。

【0037】

本明細書で使用される場合、「耐性変異」または「突然変異を付与する耐性」または「2次的突然変異」という用語は、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、クイザルチニブまたは本発明以外の他のTKIに感受性のない、FLT3遺伝子内のITD以外の突然変異を指す。言い換えると、これらの突然変異は、単独で存在するかまたはITDと合わせて存在するかどうかに関わらず、ミドスタウリン、ギルテリチニブ、または他のTKIで治療した場合キナーゼ活性を保持するが、本発明により阻害される。耐性変異の非限定的例は、アミノ酸残基K429、A627、N676、A680、F691、Y693、G697、D698、N701、D835、N841、Y842、またはA848におけるミスセンス突然変異である。イムノグロブリン-様ドメイン、膜近傍ドメイン、チロシンキナーゼドメイン、およびヒンジ領域内の追加の突然変異もまた本発明の範囲内に含まれる。

30

【0038】

本明細書で使用される場合、「コピー数の増加」または「コピー数の変化形」という用語は、2コピーより多いが、5コピーより少ないFLT3遺伝子の存在を指す。本明細書で使用される場合、「増幅」とは、細胞1個当たり5コピーより多くのFLT3遺伝子またはシグナルの増加を指す。数の増加および/または増幅は、当技術分野で公知の任意の手段、例えば、DNAの特定の領域に結合する蛍光標識したプローブを細胞と共にインキュベートし、「シグナル」数（プローブに結合するDNAの領域の数）をカウントする蛍光のインサイチュハイブリダイゼーション（FISH）を介して検出することができる。

40

【0039】

当技術分野で公知のFLT3キナーゼ阻害剤はレストールチニブ（CEP-701としても公知、Kyowa Hakko、Cephalonにライセンス供与されている）；CHIR-258（Chiron Corp.）；EB10およびIMC-EB10（Imclone Systems Inc.）；ミドスタウリン（PKC412としても公知、Novartis AG）；タンズチニブ（MLN-518としても公知、COR

50

Therapeutics Inc、Millennium Pharmaceuticals Inc. にライセンス供与されている) ; スニチニブ (SU11248 としても公知、Pfizer USA) ; クイザルチニブ (AC220 としても公知、Daiichi Sankyo) ; XL-999 (Exelixis USA) ; GTP 14564 (Merck Biosciences UK) ; AG1295 および AG1296 ; CEP-5214 および CEP-7055 (Cephalon) ; ギルテリチニブ (ASP2215 としても公知、Astellas Pharma Inc.) ; FF-10101-01 (Fujifilm Pharmaceuticals) ; HM43239 (Hanni Pharmaceuticals) ; パクリチニブ (SB1518 としても公知、CTI Biopharma) ; MAX-40279 (Maxinovel Pty. Ltd.) ; FLYSYN (Synimmune GmbH) ; NMS-03592088 (NMS-P088 としても公知、Nerviano Medical Sciences) ; LT-171-861 ; ならびに TG02 クエン酸塩 (Tragara Pharmaceuticals) を含む。また (Griswold et al., 2004 ; Levis et al., 2002 ; Levis & Small, 2004 ; Majothi et al., 2020 ; Murata et al., 2003 ; O'Farrell et al., 2003 ; B.D. Smith et al., 2004 ; Stone et al., 2005 ; Yee et al., 2002) も参照されたい。

【0040】

上述の阻害剤は、臨床前設定において、または治験 I 相および II 相において再発性 AML の単剤治療として、または再発性 AML の第 III 相併用実験において調査されてきたまたは現在調査中である。臨床前実験においてこれらの化合物による FLT3 の阻害は成功したと報告されているが、臨床現場において FLT3 突然変異体 AML 患者の中で完全な緩解を達成した者はほとんどいない。大部分の患者に対して臨床応答は短命である。AML 臨床試験に対する応答基準は、AML に対する国際ワーキンググループから採用される (Cheson et al., 2003) 。応答者は、完全奏効 (CR) 、不完全な血球数回復を伴う完全奏効 (CRi) 、または部分的緩解 (PR) を得る患者である。簡単に説明すると、基準は以下の通りである :

1. 完全な緩解 (CR) :

a. 末梢血カウント数 :

i. 循環芽球なし

ii. 好中球カウント数 $1.0 \times 10^9 / L$

iii. 血小板カウント数 $100 \times 10^9 / L$

b. 骨髓吸引および生検 :

i. 5 % 芽球

ii. アウエル小体なし

iii. 髄外白血病なし

2. 不完全な血球数回復を伴う完全な緩解 (CRi) :

a. 末梢血カウント数 :

i. 循環芽球なし

ii. 好中球カウント数 $< 1.0 \times 10^9 / L$ 、または

iii. 血小板カウント数 $< 100 \times 10^9 / L$

b. 骨髓吸引および生検

i. 5 % 芽球

ii. アウエル小体なし

iii. 髄外白血病なし

3. 部分的緩解 :

a. 治療前に異常な場合、すべての CR 基準、ただし、以下を除く :

b. 骨髓芽球が 50 % 減少したが、依然として $> 5 \%$ である。

【0041】

今日まで、FLT3 阻害剤の臨床応答は、末梢血 (PB) 芽球のクリアランスに主に限

定され、これは数週以内に戻る場合が多いが、骨髓（ＢＭ）芽球は主として影響を受けないままである。例えば、突然変異体ＦＬＴ３に対する活性を有する、以前に記述されたマルチ・キナーゼ阻害剤であるソラフェニブによる治療は、ＰＢ芽球を排除するのに効果的ではあるが、ＢＭ芽球の減少は中程度の効果しかもたらさない（Borthakur et al., 2011）。ＢＭ芽球パーセンテージは、ＡＭＬの診断および分類に中心的役割を果たす。ＢＭ中の増大するパーセンテージの芽球の存在は、有意に短い全生存期間に関連する（Amin et al., 2005; Small, 2006）。ＦＬＴ３突然変異ＡＭＬ患者を効果的に治療し、この患者集団における重大な未だ対処されていない必要性を克服するためには、ＰＢとＢＭ芽球の両方を有意に奪い、ハイリスクの、以前かなり治療を受けた患者を、幹細胞移植へと橋渡し、初期段階の疾患の患者において再発速度を低減し、全生存期間を増加させるのを助けることができる阻害剤が必要とされる。

10

【００４２】

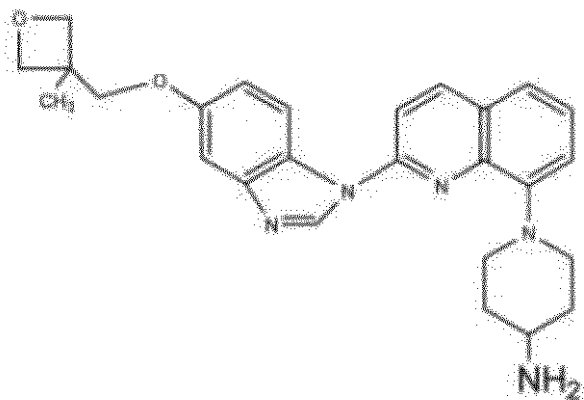
本明細書で使用される場合、「増殖性障害負荷」または「増殖性疾病負荷」という用語は、がんを患う対象または患者の健康に全体的な影響を与えることを指す。対象または患者の健康に影響を与えることは、増殖性障害または疾患を有さない対象と比較した場合、例えば、いくつか例を挙げると、全体的存命期間の減少、疾患による能力障害がある年数の増加、ウェルネスまたは全体的な健康の減少を含むことができる。

【００４３】

一実施形態では、本発明は、式Ⅰを有する化合物：

【００４４】

【化１】



30

【００４５】

またはその薬学的に許容される塩または溶媒和物の治療有効量は、消化管間質腫瘍、白血病、骨髓腫、骨髓増殖性疾患、骨髓異形成症候群、特発性好酸球増加症候群（ＨＥＳ）、膀胱がん、乳がん、子宮頸がん、ＣＮＳがん、結腸がん、食道がん、頭頸部がん、肝臓がん、肺がん、鼻咽頭がん、神経内分泌がん、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、腎臓がん、唾液腺がん、小細胞肺がん、皮膚がん、胃がん、精巣がん、甲状腺がん、子宮がん、および血液悪性腫瘍のうちの少なくとも１種から選択される増殖性疾患に対する治療有効量である。薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩、リン酸塩および乳酸塩は、ベンゼンスルホン酸塩と類似の方式で調製され、通常の当業者には周知である。薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩、リン酸塩および乳酸塩は、ベンゼンスルホン酸塩と類似の方式で調製され、通常の当業者には周知である。以下の代表的な本発明の化合物は、クレノラニブベシル酸塩、クレノラニブリン酸塩、クレノラニブ乳酸塩、クレノラニブ塩酸塩、クレノラニブクエン酸塩、クレノラニブ酢酸、クレノラニブトルエンスルホン酸塩およびクレノラニブコハク酸塩としてのクレノラニブを含めて、単に例示的目的のためであり、決して本発明を限定することを意図するものではない。

40

【００４６】

本発明の化合物は、全身的、例えば、経口的、静脈内、皮下、筋肉内、皮内または非経

50

口的に対象に投与することができる。本発明の化合物はまた、対象に局所的に投与することもできる。

【0047】

本発明の化合物は、本発明の化合物を、所望の時間範囲の間、標的とされる組織に接触させて維持することを目的とする徐放性または速放性として製剤化することができる。

【0048】

経口投与に適した組成物として、固体形態、例えば、丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、粒剤、および粉末剤、液体形態、例えば、液剤、乳剤、および懸濁剤が挙げられる。非経口投与に対して有用な形態として、無菌溶液、乳剤および懸濁剤が挙げられる。

【0049】

本発明の化合物の1日投与量は、成人ヒト1人当たり、1日当たり50～500mgの幅広い範囲にわたり変動してもよい。経口投与に対して、組成物は、20および100ミリグラムを含有する錠剤の形態で好ましくは提供される。本発明の化合物は、1日当たり3回までまたはそれよりも多くのレジメンで投与されてもよい。好ましくは1日当たり3回投与されてもよい。投与される最適な用量は、当業者により決定されてもよく、使用される本発明の化合物、投与モード、投与時間、調製物の強度、病態の詳細と共に変動し得る。患者の特徴に関連する因子、例えば、年齢、体重、および食事は用量調節を必要とする。他の例では、本発明の化合物の1日投与量は、1日当たり15～500、25～450、50～400、100～350、150～300、200～250、15、25、50、75、100、150、200、250、300、400、450、または500mgの幅広い範囲にわたり変動し得る。本発明の化合物は、1日毎のレジメンで、1日当たり1回、2回、3回またはそれよりも多く投与することもできる。投与する最適な用量は当業者により決定することができ、使用される本発明の化合物、投与モード、投与時間、調製物の強度、病態の詳細と共に変動し得る。対象の特徴に関連する1種または複数の因子、例えば、年齢、体重、および食事は用量調節を必要とする。クレノラニブを使用した有用な剤形を作製するための技術および組成物は以下の参考文献の1つまたは複数に記載されている：Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2003; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001; Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Ed., Lippincott Williams & Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999); 関連する部分は参照により本明細書に組み込まれている。

【0050】

クレノラニブの使用に対する用量単位は、単一化合物または他の化合物、例えば、増強剤とのその混合物であってもよい。化合物は一緒に混合して、イオン結合または共有結合をも形成することができる。本発明の化合物は、すべて薬学分野の当業者に周知の剤形を使用して、経口、静脈内（ボラスまたは点滴）、腹腔内、皮下、または筋肉内の形態で投与することができる。送達の特定の場所または方法に応じて、異なる剤形、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末剤、粒剤、エリキシル剤、チンキ、懸濁剤、シロップ剤、および乳剤を使用して、療法を必要とする患者に本発明のクレノラニブを提供することができる。

【0051】

クレノラニブは通常、意図した投与形態に基づき、従来の薬務と一致するように選択される、適切な薬学的塩、緩衝液、希釈剤、増量剤、賦形剤および/または担体（本明細書では総合的に薬学的に許容される担体または担体材料と呼ばれる）と混合して投与される。投与に対して最も良い場所に応じて、クレノラニブは、例えば、経口、直腸、局所的、

10

20

30

40

50

静脈内注射または非経口投与に対する特定の形態に対して最大および／または一貫した投薬を提供するように製剤化することができる。クレノラニブは単独で投与することができるが、薬学的に許容される担体と混合した安定した塩形態で一般的に提供することができる。担体は、選択された投与の種類および／または場所に応じて、固体または液体であってよい。

【 0 0 5 2 】

本発明の化合物の調製。式 I の化合物の調製について参照することができる一般的な合成法が米国特許第 5,990,146 号 (1999 年 11 月 23 日交付) (Warner-Lambert Co.) および PCT 公開出願番号 WO 99/16755 (1999 年 4 月 8 日公開) (Merck & Co.) WO 01/40217 (2001 年 7 月 7 日に公開) (Pfizer, Inc.)、米国特許出願第 US 2005/0124599 号 (Pfizer, Inc.) および米国特許第 7,183,414 号 (Pfizer, Inc.) に提供されており、これらの関連部分は参照により本明細書に組み込まれている。

10

【 0 0 5 3 】

薬学的に許容される塩、例えば、塩酸塩、リン酸塩および乳酸塩は、ベンゼンスルホン酸塩と類似の方式で調製され、通常の当業者には周知である。以下の代表的な本発明の化合物は、単に例示的目的のためだけであり、決して本発明を限定することを意図するものではない。

【 実施例 】

【 0 0 5 4 】

実施例の概要

20

【 0 0 5 5 】

実施例 A : FLT3 - ITD および FLT3 F691 突然変異を持つ患者。以下の 2 種の以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ミドスタウリンおよびギルテリチニブ、ならびに細胞傷害性化学療法による治療中の疾患進行の後、患者は、クレノラニブベシル酸塩併用療法後に血液、骨髄、および中枢神経系 (CNS) 中の白血病の芽球の完全なクリアランスを達成した。

【 0 0 5 6 】

実施例 B : FLT3 - ITD 突然変異を持ち、以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ギルテリチニブ、および細胞傷害性化学療法による治療中の疾患進行後もこれが持続した患者。患者は、クレノラニブベシル酸塩併用療法後、全カウント数の回復を伴う完全な緩解を達成した。

30

【 0 0 5 7 】

実施例 C : FLT3 - ITD 突然変異を持ち、2 種の以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ミドスタウリンおよびギルテリチニブ、ならびに細胞傷害性化学療法による治療中の疾患進行後もこれが持続した患者。患者は完全な緩解を達成し、クレノラニブベシル酸塩併用療法後に造血幹細胞移植へと橋渡しされた。

【 0 0 5 8 】

実施例 D : FLT3 - ITD 突然変異を持つ患者。3 種の以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ソラフェニブ、ギルテリチニブおよびミドスタウリン、ならびに細胞傷害性化学療法による治療中の疾患進行後、患者は、クレノラニブベシル酸塩併用療法後に、不完全なカウント数回復を伴う完全な緩解を達成した。

40

【 0 0 5 9 】

実施例 E : FLT3 - ITD、FLT3 D835、および FLT3 Y842 突然変異を持つ患者。以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ソラフェニブ、および細胞傷害性化学療法による治療中の疾患進行後、患者はクレノラニブベシル酸塩単剤治療後に部分的緩解を達成した。

【 0 0 6 0 】

実施例 F : FLT3 - ITD、FLT3 D835、および FLT3 N841 突然変異を持つ患者。以前の FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤、ソラフェニブ、および細胞傷害性化

50

学療法による治療中の疾患進行後、患者は、クレノラニブベシル酸塩単剤治療後に、不完全な血液系回復を伴う完全な緩解を達成した。

【0061】

実施例 A：獲得耐性を付与する FLT3 突然変異を有する再発性 / 不応性のある患者における、以前のミドスタウリンおよびギルテリチニブ投与後の、クレノラニブベシル酸塩療法の作用：血液、骨髄、および CNS 白血病の芽球のクリアランスの達成。

【0062】

54 才の女性、FLT3 - ITD および FLT3 - F691 ミスセンス突然変異、具体的には F691L に対して再発性 AML 陽性と診断された。時には「ゲートキーパー」突然変異と呼ばれるこの突然変異は、中でも FLT3 チロシンキナーゼ阻害剤ギルテリチニブに対する耐性を付与することが公知である (McMahon et al., 2019)。

【0063】

2019 年 3 月、患者は最初に FLT3 - ITD 陽性 AML と診断され、標準的化学療法レジメンプラス FLT3 阻害剤ミドスタウリンで治療し、2 サイクル後に完全な緩解を達成した。患者はおよそ 6 カ月後、2019 年 10 月に再発し、この時点で患者は FLT3 陽性のままであり、FLT3 阻害剤ギルテリチニブを含めた救済併用療法レジメンを受けた。患者はこのレジメンに対して部分的緩解を達成し、安定していたが、2020 年 5 月に疾患進行を経験し、この時点で患者らはメニン阻害剤の第 1 相試験に登録した。実験の 1 カ月後、患者は CNS 関与を含む、重大な疾患進行を経験し、実験から外された。

【0064】

2020 年 6 月の時点で、患者は、2 種の FLT3 阻害剤を含む、3 種の以前の系統の療法を受けていた。分子的試験により、ギルテリチニブ治療後、患者が 2 次的耐性を付与する FLT3 突然変異、F691L を獲得したことが明らかとなった。FLT3 - ITD 突然変異の持続、F691L 突然変異の獲得、および患者が複数の FLT3 阻害剤に対して再発性 / 不応性があるという事実から、この患者を、治療に応答する可能性の低減、および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた。(Perl et al., 2021)

【0065】

他に利用可能な認可された標準的治療オプションがなかったため、治療に当たった医師は、クレノラニブベシル酸塩の特別使用許可を申請し、これが 2020 年 6 月に許可された。患者は、高用量のシタラビンおよびクレノラニブベシル酸塩、1 日 3 回 80 mg で構成される救済化学療法で治療した。治療開始時、患者は、脳脊髄液 (CSF) 中に 72 % の骨髄芽球、23 % の末梢性芽球、および 88 % の芽球 (すべての核形成された細胞のうち) を有し、これらの白血病の重大な CNS の関与を示した。

【0066】

治療 21 日目に採取した骨髄、末梢血、および CSF 試料により、すべての 3 つの区画からの白血病芽球の完全なクリアランスが明らかとなった。分子的試験により、骨髄中のすべての FLT3 クローンのクリアランスが明らかとなった。治療 43 日目に採取された第 2 の骨髄生検により、患者が形態学的白血病を有さない状態 (カウント数の回復なしでの完全な緩解) および CNS 白血病を有さないままであることが確認された。患者は 90 日にわたり治療を受け、クレノラニブ療法を開始してから 3.5 カ月後、緩解したまま敗血症により死亡した。

【0067】

以下の表 A は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤での治療後、耐性を付与する FLT3 突然変異を有する患者の骨髄、末梢血、および CSF から悪性白血病芽球を排除するクレノラニブの能力を例示している。

10

20

30

40

【表 1】

クレノラニブで治療した日数	骨髄芽球(%)	末梢性芽球(%)	CSF 芽球(%)
0	72%	23%	88%
21	<5%	0%	0%
43	<5%	未実施	0%

【0068】

10

実施例 B：ギルテリチニブ治療に不応性であった再発性 / 不応性のある患者における、クレノラニブベシル酸塩療法の作用：全カウント数の回復を伴う完全な緩解の達成。

【0069】

35才女性は、FLT3 - ITD 突然変異に対して再発性 AML 陽性と診断された。2018年3月、患者は最初に FLT3 - ITD 陽性 AML と診断され、標準的化学療法レジメンで治療し、完全な緩解を達成した。およそ3か月後の2018年6月、患者は病気を再発し、救済療法として FLT3 阻害剤ギルテリチニブを受けた。患者はこの治療に対して不応性であり、ギルテリチニブ療法の2サイクル後、20% 骨髄芽球が持続した。患者はまた、ギルテリチニブ治療に対する副作用として心膜炎を経験した。ギルテリチニブの中断後、患者は標準的救済化学療法を受け、第2の緩解を達成し、2018年11月に造血幹細胞移植を受けた。およそ17か月後、患者は FLT3 - ITD 陽性疾患が再発した。

20

【0070】

2020年4月、この時点では、患者は FLT3 阻害剤ギルテリチニブを含む、3種の以前の系統の療法を受けていた。分子的試験により、患者の最初の FLT3 - ITD 突然変異が持続していることが明らかとなった。この突然変異の持続および患者が HSCT 後に病気を再発したという事実から、この患者を、治療に応答する可能性の低減および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた (Bejanyan et al., 2015)。

【0071】

利用可能な治療オプションが少なかったため、治療に当たった医師は、クレノラニブベシル酸塩の特別使用許可を申請し、これが2020年4月に許可された。患者は、フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、および顆粒球コロニー刺激因子で構成される救済化学療法で治療し、これに続いてクレノラニブベシル酸塩、1日3回100mgで治療した。治療開始時、患者は75%の骨髄芽球、85%の末梢性芽球を有し、診断用画像は脾臓およびリンパ節における髄外疾患（骨髄または血液の外側の白血病芽球）を示した。

30

【0072】

治療36日目に得た骨髄生検から、末梢性芽球の完全なクリアランス、骨髄芽球の5%未満までのクリアランス、ならびに好中球および血小板の回復が明らかとなり、これは全カウント数の回復を伴う完全緩解と分類された。分子的試験により、すべての FLT3 クローンのクリアランスが明らかとなった。治療の81日目に得た第2の骨髄生検により、患者は完全緩解のままであり、すべての髄外疾患の完全なクリアランスを有することが確認された。患者は、クレノラニブベシル酸塩療法での治療中、4か月にわたり緩解のままであった。

40

【0073】

以下の表 B は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤治療後、再発性 / 不応性の疾患を有する患者の骨髄および末梢血から悪性白血病芽球を排除するクレノラニブの能力を例示している。

【表 2】

クレノラニブで治療した日数	骨髄芽球(%)	末梢性芽球(%)
0	75%	85%
36	<5%	0%
81	<5%	0%

【0074】

10

実施例 C：以前のギルテリチニブ投与後、F L T 3 - I T D 突然変異を有する、再発性 / 不応性のある患者におけるクレノラニブベシル酸塩療法の作用：全カウント数の回復を伴う完全緩解の達成、および移植への橋渡し。

【0075】

22 歳の女性は F L T 3 - I T D 突然変異に対して再発性 A M L 陽性と診断された。2019 年 11 月、患者は最初に F L T 3 - I T D 突然変異した A M L と診断され、シタラビンおよびダウノルビシンプラス F L T 3 阻害剤ミドスタウリンを含む標準的化学療法レジメンで治療し、2 サイクル後、完全緩解を達成した。ただし、患者は M R D (測定可能な残存病変) および F L T 3 陽性のままであった。次いで、患者は、ミドスタウリンと併用して高用量シタラビン強化療法を受けたが、M R D および F L T 3 - I T D 突然変異は持続した。2020 年 5 月、F L T 3 - I T D 突然変異が患者から得た骨髄試料中に依然として検出可能であったため、残存する F L T 3 - I T D 陽性芽球が再発を潜在的に引き起こし得ることから、これらを排除することを目指して F L T 3 阻害剤ギルテリチニブを患者に投与した。単剤ギルテリチニブ療法の 4 週間後に実施した骨髄生検により、40% の骨髄芽球と共に患者が病気を再発したことが判明し、ギルテリチニブを中断した。

20

【0076】

2020 年 6 月、この時点で患者は、2 種の F L T 3 阻害剤を含めた、2 種の以前の系統の療法を受けていた。分子的試験により、診断時に存在した F L T 3 - I T D 突然変異が、すべての系統の療法を介して持続した (耐性を付与する点突然変異の存在を明らかにする試験を含めたより詳細なシーケンシングは実施しなかった) ことが確認された。F L T 3 - I T D 突然変異の持続および患者が複数の F L T 3 阻害剤に対して再発性 / 不応性があるという事実により、この患者を、治療に応答する可能性の低減および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた (Perl et al., 2021)。

30

【0077】

他に利用可能な認可された標準的治療オプションがなかったため、治療に当たった医師は、クレノラニブベシル酸塩の特別使用許可を申請し、これが 2020 年 6 月に許可された。患者は、フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、および顆粒球コロニー刺激因子で構成される救済化学療法で治療し、これに続いてクレノラニブベシル酸塩、100 mg 1 日 3 回で治療した。治療開始時、患者は 43% の骨髄芽球を有した。

【0078】

40

治療 56 日目に得た骨髄生検試料から、骨髄芽球パーセンテージは 5% 未満に落ちたことが判明し、患者は造血幹細胞移植を受けた。次いで患者は、別の再発を予防することを目指して、移植後 49 日目から開始して、移植後のメンテナンスとして単剤クレノラニブベシル酸塩療法を受けた。クレノラニブ維持療法の開始前、移植後 30 日目に実施した骨髄生検では、患者は緩解のままであることが判明したが、F L T 3 - I T D 突然変異は依然として検出可能であった。移植後 68 日目、クレノラニブメンテナンスの開始から 19 日後に実施した第 2 の骨髄生検により、F L T 3 - I T D 突然変異が排除されたことが明らかとなった。

【0079】

以下の表 C は、2 種の以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性 / 不応性があった

50

患者の骨髄から悪性白血病芽球を排除するクレノラニブの能力、および造血幹細胞移植後のFLT3-ITD MRDを排除するクレノラニブの能力を例示している。

【表 3】

クレノラニブで治療した日数	骨髄芽球(%)	FLT3-ITDの状態
0	43%	陽性
56	<5%	陽性
移植後49日目にメンテナンス開始		
30日目	<5%	陽性
68日目	<5%	陰性

10

【0080】

実施例D：以前のソラフェニブ、ギルテリチニブ、およびミドスタウリン投与後、FLT3-ITD突然変異を有する再発性/不応性のある患者におけるクレノラニブベシル酸塩療法の作用：不完全なカウント数の回復を伴う完全緩解の達成。

【0081】

20

76才男性は、FLT3-ITD突然変異に対して再発性AML陽性と診断された。2008年、患者は最初に骨髄異形成症候群と診断され、これが2015年8月にFLT3-ITD突然変異したAMLへと変換された。AMLへの変換時、患者は標準的化学療法レジメンで治療しており、完全緩解を達成し、造血幹細胞移植へと進行した。移植からおよそ9カ月後、2016年8月に患者は、患者の白血病のCNS関与により病気が再発し、シタラビン、メトトレキセート、およびFLT3阻害剤ソラフェニブで治療し、再度緩解を達成した。2年半後、2019年4月、患者は、再度CNSの関与により、病気を再発した。患者は、ベネトクラクス、ドナーリンパ球点滴（造血幹細胞移植後、再発した患者に対する一般的救済方法であり、元の移植ドナーからの白血球をレシピエントに注入する）、およびFLT3阻害剤ギルテリチニブで治療し、再度完全緩解を達成した。7カ月後、2019年11月、患者は再度CNSの関与により再発し、シタラビン、クラドリピン、および第3のFLT3阻害剤、ミドスタウリンを受け、再度CRを達成した。8カ月後、2020年7月、患者は、16%の骨髄芽球により4回目の再発が生じ、元のFLT3-ITD突然変異が持続した。

30

【0082】

2020年7月の時点で、患者は、3種のFLT3阻害剤を含めた、4種の以前の系統の療法を受けていた。分子的試験により、診断時に存在したFLT3-ITD突然変異がすべての系統の療法を介して持続したことが確認された（耐性を付与する点突然変異の存在を明らかにする試験を含む、より詳細なシーケンシングは実施しなかった）。FLT3-ITD突然変異の持続および患者が複数のFLT3阻害剤に対して再発性/不応性があるという事実により、この患者を、治療に応答する可能性の低減および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた（Perl et al., 2021）

40

【0083】

他に利用可能な認可された標準的な治療オプションがなかったため、治療に当たった医師は、クレノラニブベシル酸塩の特別使用許可を申請し、これが2020年7月に許可された。患者は、フルダラビン、シタラビン、イダルビシン、および顆粒球コロニー刺激因子で構成される救済化学療法で治療し、これに続いてクレノラニブベシル酸塩、1日3回100mgで治療した。治療開始時、患者は16%の骨髄芽球を有した。

【0084】

治療の21日目に得た骨髄生検により、好中球カウント数の回復と共に、骨髄芽球の5

50

%未満までのクリアランスが明らかとなり、これは、不完全な血液系回復を伴う完全緩解と分類された。この時点で、F L T 3 - I T D突然変異もまた排除された。患者が高齢であることから、定期的な骨髄生検は得ず、患者はおよそ6カ月間クレノラニブ治療を続けた。

【0085】

患者実施例Dは、3種の以前のF L T 3チロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性/不応性がある患者の骨髄から白血病芽球を排除するクレノラニブの能力を例示している。

【0086】

実施例E：以前のソラフェニブ投与後、獲得耐性を付与するF L T 3突然変異を有する、再発性/不応性がある患者におけるクレノラニブベシル酸塩単剤治療の作用：部分的緩解の達成。 10

【0087】

87才女性は、F L T 3 - I T D、およびF L T 3 - D 8 3 5およびY 8 4 2ミスセンス突然変異に対して、具体的にはD 8 3 5 YおよびY 8 4 2 Cに対して再発性のA M L陽性と診断された。これら突然変異は、中でもF L T 3チロシンキナーゼ阻害剤ソラフェニブおよびクイザルチニブに耐性を付与することが公知である(Wang et al., 2021)

【0088】

2013年8月、患者は最初にF L T 3 - I T D A M Lと診断され、標準的化学療法レジメンで治療し、2サイクル後、完全緩解を達成した。再発を予防することを目指して、患者には、ソラフェニブを維持療法として付与した。5カ月後の2014年3月、患者が病気を再発した。 20

【0089】

この時点で、分子的試験により、ソラフェニブでの治療後の、元のF L T 3 - I T D突然変異の持続、ならびに2次的な耐性を付与するF L T 3突然変異D 8 3 5 YおよびY 8 4 2 Cの獲得が明らかとなった。F L T 3 - I T D突然変異の持続、D 8 3 5 YおよびY 8 4 2 C突然変異の獲得、ならびに以前のF L T 3阻害剤に対して患者が病気を再発したという事実から、患者を、治療に応答する可能性の低減および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた(Perl et al., 2021)。

【0090】

他に利用可能な認可された標準的治療オプションがなかったため、患者は、100mgが1日3回投与されるクレノラニブベシル酸塩単剤治療の試験に登録した(NCT01657682)。実験登録時、患者は68%の骨髄芽球および30%の末梢性芽球を有した。 30

【0091】

治療27日目に得た骨髄生検から、患者の骨髄芽球が7%に低減し、末梢性芽球が排除されたことが明らかとなり、これは部分的緩解と分類された。残念なことに、患者は、さらなる骨髄生検を得る前に、治療61日目で白血病に関連する合併症により死亡した。

【0092】

患者実施例Eは、以前のチロシンキナーゼ阻害剤治療後、2種の耐性を付与するF L T 3突然変異を有する患者の骨髄において、悪性白血病芽球を30%から7%へと有意に減少させ、末梢血中の悪性白血病芽球を完全に排除するクレノラニブの能力を例示している。 40

【0093】

実施例F：以前のソラフェニブ投与後、獲得耐性を付与するF L T 3突然変異を有する再発性/不応性がある患者におけるクレノラニブベシル酸塩単剤治療の作用：不完全な血液系回復を伴う完全緩解の達成。

【0094】

31才男性は、F L T 3 - I T D、およびF L T 3 - D 8 3 5およびN 8 4 1ミスセンス突然変異、具体的にはD 8 3 5 V、D 8 3 5 Y、D 8 3 5 H、およびN 8 4 1 Kに対して再発性/不応性があるA M L陽性と診断された。これら突然変異は、中でもF L T 3チ 50

ロシンキナーゼ阻害剤ソラフェニブおよびクイザルチニブに耐性を付与することが公知である (Wang et al., 2021)。

【0095】

2012年11月、患者は最初にFLT3-ITD AMLと診断され、標準的化学療法レジメンで治療し、完全緩解を達成し、造血幹細胞移植へと進んだ。移植から6カ月後、2013年11月、患者は病気を再発し、救済療法としてソラフェニブおよびデシタビンで治療したが、複数のサイクル後、治療に応答しなかった。

【0096】

2014年5月、この時点で分子的試験により、ソラフェニブ治療後の、元のFLT3-ITD突然変異の持続、ならびに複数の2次的な耐性を付与するFLT3突然変異の獲得が明らかとなった：D835V、D835Y、D835H、およびN841K。FLT3-ITD突然変異の持続、D835およびN841突然変異の獲得、ならびに患者が以前のFLT3阻害剤に対して病気を再発したという事実から、この患者を、治療に応答する可能性の低減および全生存期間の短縮を伴う、特に高いリスクの群に入れた。(Perlet al., 2021)

【0097】

他に利用可能な認可された標準的な治療オプションがなかったため、患者は、100mgが1日3回投与されるクレノラニブベシル酸塩単剤治療の治療に登録した (NCT01657682)。実験登録時、患者は84%の骨髄芽球および96%の末梢性芽球を有した。

【0098】

治療29日目に得た骨髄生検により、末梢性芽球のクリアランスと共に、患者の骨髄芽球が23%まで落ちたことが明らかとなり、これは部分的緩解と分類された。治療57日目に得た第2の骨髄生検により、患者の骨髄芽球は7%まで落ちたことが明らかとなり、これは依然として部分的緩解に分類された。治療84日目に得た第3の骨髄生検により、好中球の回復と共に、患者の骨髄芽球が5%未満まで落ちたことが明らかとなり、これは不完全な血液系回復を伴う完全緩解と分類された。

【0099】

以下の表Fは、以前のチロシンキナーゼ阻害剤治療後、耐性を付与するFLT3突然変異を有する患者の骨髄から悪性白血病芽球を排除するクレノラニブの能力を例示している。

【表4】

クレノラニブで治療した日数	骨髄芽球(%)
0	84%
29	23%
57	7%
84	<5%

【0100】

本明細書で論じられている任意の実施形態は、本発明の任意の方法、キット、試薬、または組成物に関連して導入することができ、逆もまた同様であることが想定される。さらに、本発明の組成物を使用して、本発明の方法を達成することができる。

【0101】

本明細書に記載されている特定の実施形態は、例示として示されており、本発明の限界として示されているものではないことを理解されたい。本発明の主要な特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な実施形態において利用することができる。当業者であれば、単に所定の試験を使用するだけで、本明細書に記載されている特定の手順に対する多くの均等物を認識するか、または確定できる。このような均等物は、本発明の範囲内で

あると考えられ、特許請求の範囲により網羅されている。

【0102】

明細書に記述されているすべての刊行物および特許出願は、本発明が付随する技術分野の当業者の技能レベルを示すものである。すべての刊行物および特許出願は、それぞれ個々の刊行物または特許出願が参照により組み込まれていると具体的におよび個々に示されているのと同程度に、本明細書に参照により組み込まれている。

【0103】

特許請求の範囲および/または明細書において、「含む」という用語と併せて使用されている単語「a」または「an」の使用は、「1つの」を意味することができるが、これはまた「1つまたは複数の」「少なくとも1つの」および「1つまたは1つより多くの」という意味とも一致する。特許請求の範囲における「または」という用語の使用は、代替物のみを指すと明示的に示されていない限りまたは代替物が相互に排他的でない限り、「および/または」を意味するように使用されているが、ただし本開示は代替物のみを指す、および「および/または」を指す定義を支持する。本出願全体にわたり、「約」という用語は、値が、デバイスに対する特有の誤差のばらつき、値を決定するために利用した方法、または研究主題に存在するばらつきを含むことを示唆するように使用されている。

【0104】

本明細書および特許請求の範囲に使用されている場合、「含む (comprising)」という単語 (および任意の形態の含む、例えば、「含む (comprise)」および「含む (comprises)」)、「有する (having)」 (および任意の形態の有する、例えば、「有する (have)」および「有する (has)」)、「含む (including)」 (および任意の形態の含む、例えば、「含む (includes)」および「含む (include)」) または「含有する (containing)」 (および任意の形態の含有する、例えば、「含有する (contains)」および「含有する (contain)」) は、包括的またはオープンエンドであり、追加の、列挙されていない特徴、要素、構成成分、群、整数、および/または工程を排除せず、他の記述されていない特徴、要素、構成成分、群、整数および/または工程の存在も排除しない。本明細書に提供されている組成物および方法のいずれかの実施形態では、「含む (comprising)」は、「から本質的になる (consisting essentially of)」または「からなる (consisting of)」で置き換えることができる。本明細書で使用される場合、「なる (consisting)」という用語は、列挙された整数 (例えば、特徴、要素、特徴、特性、方法/プロセス工程または制限) または整数の群 (例えば、特徴 (複数可)、要素 (複数可)、特徴 (複数可)、特性 (複数可)、方法/プロセス工程または制限 (複数可)) の存在のみを示すように使用されている。本明細書で使用される場合、「から本質的になる (consisting essentially of)」という句は、特定された特徴、要素、構成成分、群、整数、および/または工程を必要とするが、他の記述されていない特徴、要素、構成成分、基、整数および/または工程ならびに特許請求された発明の基本的および新規特徴 (複数可) ならびに/または機能に物質的に影響を与えないものの存在を排除しない。

【0105】

「またはその組合せ」という用語は、本明細書で使用される場合、用語に先行して列挙された項目のすべての順列および組合せを指す。例えば、「A、B、C、またはその組合せ」は、A、B、C、AB、AC、BC、またはABCのうちの少なくとも1つ、および特定の文脈において順序が重要な場合、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC、またはCABも含むことを意図する。この例を用いて続けると、明示的に含まれるのは、1つまたは複数の項目または用語の繰返しを含有する組合せ、例えば、BB、AAA、AB、BBC、AAAABCCCC、CBBA AAA、CABABBB などである。当業者であれば、文脈から明らかでない限り、任意の組合せの項目または用語の数に通常制限はないことを理解している。

【0106】

本明細書で使用される場合、近似値の単語、例えば、制限なしで、「約」、「実質的な」または「実質的に」などは、このように修飾された場合、必ずしも絶対的または完璧ではない状態と考えられるが、状態が存在すると表すことがほぼ十分正当化できると当業者が考える状態を指す。記載が変動し得る範囲は、修飾された特徴が、未修飾の特徴の必要とされる特徴および能力を依然として有すると当業者に依然として認識させながら、どれほど大きな変化が導入され得るかに依存する。一般的に、ただし先行する考察を条件として、近似値の単語、例えば「約」で修飾された本明細書の数値は、述べられている値から、少なくとも ± 0.1 、 0.5 、 1 、 2 、 3 、 4 、 5 、 6 、 7 、 10 、 12 または 15% だけ変動してもよく、または当技術分野の正常な許容差の範囲内、例えば、平均値の 2 標準偏差内であると考えられている。文脈から明白ではない限り、本明細書に提供されているすべての数値は約という用語で修飾されている。

10

【0107】

さらに、本明細書のセクション見出しは、 $37CFR1.77$ による提案と一貫性を保つように、またはそうでなければ組織的手掛かりが提供されるように設けられている。これらの見出しは、本開示から生じ得る任意の特許請求の範囲において提示された本発明（複数可）を制限するまたは特徴付けるものではない。具体的におよび例として、見出しは「発明の分野」と言及しているが、このような特許請求の範囲は、いわゆる技術分野について記載しているこの見出しの下での言語により限定されるべきではない。さらに、「発明の背景」のセクションにおける技術の記載は、その技術が本開示における任意の発明（複数可）に対する従来技術であるという承認と解釈されるべきではない。「発明の概要」もまた、交付済みの特許請求の範囲に記載された本発明（複数可）の特徴付けと考えるはならない。さらに、本開示における「発明」へのあらゆる言及は、単数であっても、本開示において新規性は一点しか存在しないという主張に使用されるべきではない。複数の発明が、本開示から生じる複数の特許請求の範囲の限界に従い記載されてもよく、したがってこのような特許請求の範囲は、これにより保護される本発明（複数可）、およびこれらの均等物を定義する。すべての事例において、このような特許請求の範囲は、本開示を考慮してこれら自体の利点に対して考慮されるものとし、本明細書に記載の見出しにより制約されるべきではない。

20

【0108】

本明細書で開示されたおよび特許請求されたすべての組成物および/または方法は、過度の実験なしで、本開示に照らして作製および実行することができる。本発明の組成物および方法は好ましい実施形態として記載されているが、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、ばらつきが、本明細書に記載されている組成物および/または方法ならびに方法の工程または工程の順序に適用され得ることは当業者には明らかである。当業者には明らかなすべてのこのような類似の置換および変化形は、添付の特許請求の範囲により定義されているような本発明の趣旨、範囲および概念内にあると考えられる。

30

【0109】

特許庁および本出願から生じるあらゆる特許のあらゆる読者らが、本明細書に付随する特許請求の範囲を解釈するのを助けるため、出願人らは、「～のための手段」または「～のための工程」という単語が特定の請求項において明示的に使用されていない限り、添付の特許請求の範囲のいずれかが、 $35USC\ \S\ 112$ の段落6、 $USC\ \S\ 112$ 段落(f)、またはその出願期日に存在するような均等物を行行使することを意図しないことを記したいと考える。

40

【0110】

特許請求の範囲のそれぞれに対して、各従属請求項は、以前の請求項が特許請求の範囲の用語または要素に対して適正な前例ベースを提供する限り、ありとあらゆる特許請求の範囲に対して、独立請求項と、以前の従属請求項のそれぞれとの両方に従属することができる。

【0111】

参考文献

50

Altman, J. K., Perl, A. E., Hill, J. E., Rosales, M., Bahceci, E., & Levis, M. J. (2021). The impact of FLT3 mutation clearance and treatment response after gilteritinib therapy on overall survival in patients with FLT3 mutation-positive relapsed/refractory acute myeloid leukemia. *Cancer Med*, 10(3), 797-805. doi:10.1002/cam4.3652

【 0 1 1 2 】

Amin, H. M., Yang, Y., Shen, Y., Estey, E. H., Giles, F. J., Pierce, S. A., . . . Albitar, M. (2005). Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias. *Leukemia*, 19(9), 1567-1572. doi:10.1038/sj.leu.2403876

10

【 0 1 1 3 】

Bejanyan, N., Weisdorf, D. J., Logan, B. R., Wang, H. L., Devine, S. M., de Lima, M., . . . Zhang, M. J. (2015). Survival of patients with acute myeloid leukemia relapsing after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a center for international blood and marrow transplant research study. *Biol Blood Marrow Transplant*, 21(3), 454-459. doi:10.1016/j.bbmt.2014.11.007

【 0 1 1 4 】

Borthakur, G., Kantarjian, H., Ravandi, F., Zhang, W., Konopleva, M., Wright, J. J., . . . Cortes, J. E. (2011). Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. *Haematologica*, 96(1), 62-68. doi:10.3324/haematol.2010.030452

20

【 0 1 1 5 】

Cheson, B. D., Bennett, J. M., Kopecky, K. J., Buchner, T., Willman, C. L., Estey, E. H., . . . Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid, L. (2003). Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*, 21(24), 4642-4649. doi:10.1200/JCO.2003.04.036

30

【 0 1 1 6 】

DiNardo, C., & Lachowicz, C. (2019). Acute Myeloid Leukemia: from Mutation Profiling to Treatment Decisions. *Curr Hematol Malig Rep*. doi:10.1007/s11899-019-00535-7

【 0 1 1 7 】

Dohner, H., Estey, E., Grimwade, D., Amadori, S., Appelbaum, F. R., Buchner, T., . . . Bloomfield, C. D. (2017). Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *Blood*, 129(4), 424-447. doi:10.1182/blood-2016-08-733196

40

【 0 1 1 8 】

FDA. (2019). Gilteritinib FDA SUPPL-1. Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/211349s001lbl.pdf

【 0 1 1 9 】

FDA. (2020). Rydapt FDA Label Suppl-4 (March 2020). Retrieved from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/207997s004lbl.pdf

【 0 1 2 0 】

Gilliland, D. G., & Griffin, J. D. (2002). The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*, 100(5), 1532-1542. doi:10.1182/blood-2002-

50

02-0492

【 0 1 2 1 】

Griswold, I. J., Shen, L. J., La Rosee, P., Demehri, S., Heinrich, M. C., B raziel, R. M., . . . Deininger, M. W. (2004). Effects of MLN518, a dual F LT3 and KIT inhibitor, on normal and malignant hematopoiesis. *Blood*, 104(9), 2912-2918. doi:10.1182/blood-2003-05-1669

【 0 1 2 2 】

Joshi, S. K., Sharzehi, S., Pittsenbarger, J., Bottomly, D., Tognon, C. E., McWeeney, S. K., . . . Traer, E. (2021). A noncanonical FLT3 gatekeeper mutation disrupts gilteritinib binding and confers resistance. *Am J Hem atol*, 96(7), E226-E229. doi:10.1002/ajh.26174

【 0 1 2 3 】

Levis, M., Allebach, J., Tse, K. F., Zheng, R., Baldwin, B. R., Smith, B. D., . . . Small, D. (2002). A FLT3-targeted tyrosine kinase inhibitor is cyt otoxic to leukemia cells in vitro and in vivo. *Blood*, 99(11), 3885-3891. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12010785>

【 0 1 2 4 】

Levis, M., & Small, D. (2004). Small molecule FLT3 tyrosine kinase inhi bitors. *Curr Pharm Des*, 10(11), 1183-1193. doi:10.2174/13816120434 52604

【 0 1 2 5 】

Lewis, N. L., Lewis, L. D., Eder, J. P., Reddy, N. J., Guo, F., Pierce, K. J., . . . Cohen, R. B. (2009). Phase I study of the safety, tolerability, and p harmacokinetics of oral CP-868,596, a highly specific platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advan ced cancers. *J Clin Oncol*, 27(31), 5262-5269. doi:10.1200/JCO.2009.2 1.8487

【 0 1 2 6 】

Majothi, S., Adams, D., Loke, J., Stevens, S. P., Wheatley, K., & Wilson, J. S. (2020). FLT3 inhibitors in acute myeloid leukaemia: assessment of clinical effectiveness, adverse events and future research-a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*, 9(1), 285. doi:10.1186/s13643-020 -01540-1

【 0 1 2 7 】

McMahon, C. M., Ferng, T., Canaani, J., Wang, E. S., Morrisette, J. J., E astburn, D. J., . . . Perl, A. E. (2019). Clonal selection with Ras pathway activation mediates secondary clinical resistance to selective FLT3 inhi bition in acute myeloid leukemia. *Cancer Discov*. doi:10.1158/2159-829 0.CD-18-1453

【 0 1 2 8 】

Murata, K., Kumagai, H., Kawashima, T., Tamitsu, K., Irie, M., Nakajima, H., . . . Kitamura, T. (2003). Selective cytotoxic mechanism of GTP-145 64, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a con stitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*, 278(3 5), 32892-32898. doi:10.1074/jbc.M210405200

【 0 1 2 9 】

O'Farrell, A. M., Abrams, T. J., Yuen, H. A., Ngai, T. J., Louie, S. G., Yee , K. W., . . . Cherrington, J. M. (2003). SU11248 is a novel FLT3 tyrosi ne kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, 101 (9), 3597-3605. doi:10.1182/blood-2002-07-2307

10

20

30

40

50

【 0 1 3 0 】

Papaemmanuil, E., Gerstung, M., Bullinger, L., Gaidzik, V. I., Paschka, P., Roberts, N. D., . . . Campbell, P. J. (2016). Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*, 374(23), 2209-2221. doi:10.1056/NEJMoa1516192

【 0 1 3 1 】

Perl, A. E., Altman, J. K., Hosono, N., Montesinos, P., Podoltsev, N., Martinelli, G., . . . Tiu, R. V. (2021). AML-091: Clinical Outcomes in Patients with Relapsed/Refractory Acute Myeloid Leukemia Treated with Gilteritinib Who Received Prior Midostaurin or Sorafenib. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 21, S280. doi:https://doi.org/10.1016/S2152-2650(21)01674-8 10

【 0 1 3 2 】

Perl, A. E., Martinelli, G., Cortes, J. E., Neubauer, A., Berman, E., Paolini, S., . . . Levis, M. J. (2019). Gilteritinib or Chemotherapy for Relapsed or Refractory FLT3-Mutated AML. *New England Journal of Medicine*, 381(18), 1728-1740. doi:10.1056/NEJMoa1902688

【 0 1 3 3 】

Rucker, F. G., Du, L., Luck, T. J., Benner, A., Krzykalla, J., Gathmann, I., . . . Dohner, K. (2021). Molecular landscape and prognostic impact of FLT3-ITD insertion site in acute myeloid leukemia: RATIFY study results. *Leukemia*. doi:10.1038/s41375-021-01323-0 20

【 0 1 3 4 】

Sakaguchi, M., Yamaguchi, H., Kuboyama, M., Najima, Y., Usuki, K., Ueki, T., . . . Inokuchi, K. (2019). Significance of FLT3-tyrosine kinase domain mutation as a prognostic factor for acute myeloid leukemia. *Int J Hematol*. doi:10.1007/s12185-019-02720-z

【 0 1 3 5 】

Schmalbrock, L. K., Dolnik, A., Cocciardi, S., Strang, E., Theis, F., Jahn, N., . . . Bullinger, L. (2021). Clonal evolution of acute myeloid leukemia with FLT3-ITD mutation under treatment with midostaurin. *Blood*. doi:10.1182/blood.2020007626 30

【 0 1 3 6 】

Small, D. (2006). FLT3 mutations: biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 178-184. doi:10.1182/asheducation-2006.1.178

【 0 1 3 7 】

Smith, B. D., Levis, M., Beran, M., Giles, F., Kantarjian, H., Berg, K., . . . Small, D. (2004). Single-agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia. *Blood*, 103(10), 3669-3676. doi:10.1182/blood-2003-11-3775 40

【 0 1 3 8 】

Smith, C. C., Lasater, E. A., Lin, K. C., Wang, Q., McCreery, M. Q., Stewart, W. K., . . . Shah, N. P. (2014). Crenolanib is a selective type I pan-FLT3 inhibitor. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(14), 5319-5324. doi:10.1073/pnas.1320661111

【 0 1 3 9 】

Smith, C. C., Lin, K., Stecula, A., Sali, A., & Shah, N. P. (2015). FLT3 D835 mutations confer differential resistance to type II FLT3 inhibitors. 50

Leukemia, 29(12), 2390-2392. doi:10.1038/leu.2015.165

【 0 1 4 0 】

Stirewalt, D. L., & Radich, J. P. (2003). The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*, 3(9), 650-665. doi:10.1038/nrc1169

【 0 1 4 1 】

Stone, R. M., DeAngelo, D. J., Klimek, V., Galinsky, I., Estey, E., Nimer, S. D., . . . Griffin, J. D. (2005). Patients with acute myeloid leukemia and an activating mutation in FLT3 respond to a small-molecule FLT3 tyrosine kinase inhibitor, PKC412. *Blood*, 105(1), 54-60. doi:10.1182/blood-2004-03-0891

10

【 0 1 4 2 】

Tyner, J. W., Tognon, C. E., Bottomly, D., Wilmot, B., Kurtz, S. E., Savage, S. L., . . . Druker, B. J. (2018). Functional genomic landscape of acute myeloid leukaemia. *Nature*. doi:10.1038/s41586-018-0623-z

【 0 1 4 3 】

Wang, Z., Cai, J., Cheng, J., Yang, W., Zhu, Y., Li, H., . . . Lu, S. (2021). FLT3 Inhibitors in Acute Myeloid Leukemia: Challenges and Recent Developments in Overcoming Resistance. *J Med Chem*, 64(6), 2878-2900. doi:10.1021/acs.jmedchem.0c01851

【 0 1 4 4 】

20

Yee, K. W., O'Farrell, A. M., Smolich, B. D., Cherrington, J. M., McMahon, G., Wait, C. L., . . . Heinrich, M. C. (2002). SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, 100(8), 2941-2949. doi:10.1182/blood-2002-02-0531

【 外国語明細書 】

2023063189000006.pdf

30

40

50

フロントページの続き

アメリカ合衆国 7 5 2 2 9 テキサス州ダラス、インウッド・ロード 1 0 7 1 0
(72)発明者 メサヘル, ボサイナ
アメリカ合衆国 7 5 0 1 9 テキサス州コッペル、ポスト・オーク・ドライブ 6 2 5
F ターム (参考) 4C063 AA05 CC72 DD26 EE01
4C086 AA01 AA02 BC39 GA02 GA07 GA13 MA01 MA04 MA52 MA65
NA14 ZB26 ZB27