

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7105774号

(P7105774)

(45)発行日 令和4年7月25日(2022.7.25)

(24)登録日 令和4年7月14日(2022.7.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/517 (2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	35/04 (2006.01)	A 6 1 P	35/04
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00

請求項の数 17 (全54頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-529182(P2019-529182)
 (86)(22)出願日 平成29年11月29日(2017.11.29)
 (65)公表番号 特表2019-536790(P2019-536790 A)
 (43)公表日 令和1年12月19日(2019.12.19)
 (86)国際出願番号 PCT/US2017/063779
 (87)国際公開番号 WO2018/102455
 (87)国際公開日 平成30年6月7日(2018.6.7)
 審査請求日 令和2年11月18日(2020.11.18)
 (31)優先権主張番号 62/428,947
 (32)優先日 平成28年12月1日(2016.12.1)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)

(73)特許権者 516026343
 イグナイタ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 4
 0 8 0 サウスサンフランシスコ ディー
 エヌエイ ウェイ 1
 (74)代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74)代理人 100120891
 弁理士 林 一好
 (74)代理人 100165157
 弁理士 芝 哲央
 (74)代理人 100126000
 弁理士 岩池 満
 (72)発明者 リム ジョナサン エー - レン
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2
 最終頁に続く

(54)【発明の名称】 がん治療のための方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

がんを有する対象を治療するために使用される組成物であって、組成物は治療有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素、およびその薬学的に許容される塩から選択される化合物を含み、前記化合物の投与の前に、前記対象が R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知であり、R E T における少なくとも 1 つの遺伝子変化が、N C O A 4 - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、および P A R D 3 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である、組成物。

【請求項 2】

前記遺伝子融合が C C D C 6 - R E T 融合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

前記遺伝子融合が E M L 4 - R E T 融合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 4】

前記遺伝子融合が P A R D 3 - R E T 融合である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 5】

前記 N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素、またはその薬学的に許容される塩が、1日あたり 1 0 0 m g ~ 1 0 0 0 m g の

量で前記対象に投与される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 6】

前記対象への N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素、またはその薬学的に許容される塩の投与前に、前記対象が R E T 阻害剤未投与である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 7】

前記対象への N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素、またはその薬学的に許容される塩の投与前に、前記対象が R E T 阻害剤未投与である、請求項 1 に記載の組成物。

10

【請求項 8】

前記対象における前記がんが結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 9】

前記対象における前記がんが結腸直腸がんである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 10】

前記結腸直腸がんが転移性結腸直腸がんである、請求項 9 に記載の組成物。

【請求項 11】

前記対象における前記がんが肺がんである、請求項 8 に記載の組成物。

20

【請求項 12】

前記対象における前記がんが非小細胞肺がんである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記対象における前記がんが甲状腺がんである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 14】

前記対象における前記がんが甲状腺髄様がんである、請求項 8 に記載の組成物。

【請求項 15】

前記対象における前記がんが固形腫瘍または液性腫瘍である、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 16】

前記対象における前記がんが固形腫瘍である、請求項 15 に記載の組成物。

30

【請求項 17】

前記対象における前記がんが液性腫瘍である、請求項 15 に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年12月1日に出願された米国仮特許出願第62/428,947号の利益および優先権を主張し、その内容は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0002】

本発明は、がんを有する対象の治療であって、前記対象に治療有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、治療に関する。

40

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼ (P K) の機能不全は、多くの疾患の顕著な特徴である。ヒトのがんに関与する癌遺伝子および癌原遺伝子の大部分は P K をコードする。P K の活性の増強はまた、良性前立腺肥大症、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫、乾癬、アテローム性動脈硬化症に関連する血管平滑細胞増殖、肺線維症、関節炎系球体腎炎、ならびに術後狭窄および再狭窄などの多くの非悪性疾患に関与する。

50

【 0 0 0 4 】

P K はまた、炎症状態ならびにウイルスおよび寄生虫の増殖にも関与している。P K はまた、神経変性障害の病因および発症において主要な役割を果たし得る。

【 0 0 0 5 】

P K の機能不全または脱調節についての一般的な参照については、例えば、C u r r e n t O p i n i o n i n C h e m i c a l B i o l o g y 1 9 9 9 , 3 : 4 5 9 - 4 6 5 を参照のこと。

【 0 0 0 6 】

R E T 癌原遺伝子は、細胞外シグナル伝達分子のグリア細胞株由来神経栄養因子 (G D N F) ファミリーのメンバーのための受容体チロシンキナーゼをコードする。喪失型 R E T 変異はヒルシュスプルング病の発症と関連しているが、機能獲得型変異は甲状腺髄様がんを含む様々な種類のヒトがんの発症と関連している。トランスフェクション中に再配列された (R E T) 癌原遺伝子の再配列は、肺腺がんを含むがんにおいて潜在的なドライバー変異として新たに同定された。したがって、R E T の阻害剤でがんを有する対象を治療するための新しい様式を開発する必要がある。

10

【発明の概要】

【 0 0 0 7 】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知であり、前記対象に治療有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書に開示される。

20

【図面の簡単な説明】

【 0 0 0 8 】

【図 1】示された R E T 融合遺伝子を有する細胞が移植された動物における、30 mg / k g B I D の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素 (四角) 対ビヒクル (丸) を用いた、実施例 1 に記載の実験からのプロットを示す 3 つのプロット図である。丸はビヒクルの投与を表し、四角は示された R E T 融合遺伝子を有する細胞が移植されたマウスにおける 30 mg / k g B I D の用量での N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素の投与を表す。

30

【図 2】実施例 4 に記載の第 I 相および第 I b 相試験に参加した R E T 阻害剤未処理の R E T 融合陽性対象における最良の腫瘍反応を示すウォーターフォールプロットである。

【図 3】非小細胞肺癌 (N S C L C) を有する R E T 阻害剤未使用の R E T 融合陽性患者における N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素の抗腫瘍活性を実証するウォーターフォールプロットである。各バーは 1 人の患者 (合計 22 人の患者) を表す。C C D C 6 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、または E M L 4 - R E T 融合を有する患者を表すバーは、特定の融合により標識されている。残りの未標識のバーは、K I F 5 B - R E T 融合を有する患者を表す。Y 軸は、標的病変の合計のベースラインからの最大変化率を表す。

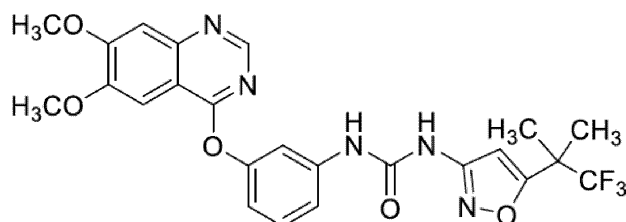
40

【発明を実施するための形態】

【 0 0 0 9 】

「N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素」という用語は、以下の化学構造を有する化合物を意味する。

【化 1】



あるいは、この化合物は、1 - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシキナゾリン - 4 - イル) オキシ] フェニル] - 3 - [5 - (1 , 1 , 1 - トリフルオロ - 2 - メチルプロパン - 2 - イル) オキサゾール - 3 - イル] 尿素と命名され、Chemical Abstracts 登録番号 No. 1188910 - 76 - 0 が割り当てられている。この化合物はまた、本明細書において「RXDX - 105」とも称する。化合物の調製は、米国特許第 8 , 6 1 8 , 2 8 9 号に開示されており、その開示は参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【0010】

単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の言及を含む。例えば、「細胞」という用語は、1つ以上の細胞を含み、それらの混合物を含む。本明細書では、「Aおよび/またはB」は、次の全ての選択肢：「A」、「B」、「AまたはB」、ならびに「AおよびB」を含むように使用されている。本明細書で使用される場合、「約」という用語は、提供された値を含む全ての場合において、提供された値の±10%以内であるか、または四捨五入して最も近い有効数字のいずれかを意味する。範囲が指定されている場合、それらは境界値を含む。

【0011】

本明細書で使用される場合、「投与 (administration)」および「投与すること (administering)」という用語は、経口、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、筋肉内、および局所投与またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、投与経路による生物活性組成物または製剤の送達を指す。

【0012】

本明細書で使用される場合、「少なくとも1つの遺伝子変化」という用語は、対応する野生型遺伝子またはタンパク質と比較した場合の、対象の1つ以上の細胞中の遺伝子配列またはタンパク質配列の任意の変動を意味する。1つ以上の分子変化としては、遺伝子変異、遺伝子増幅、スプライス変異体、欠失、挿入/欠失、遺伝子再編成、単一ヌクレオチド変異 (SNV)、挿入、および異常なRNA/タンパク質の発現が挙げられるが、これらに限定されない。

【0013】

本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、異常な細胞増殖によって引き起こされる任意の悪性および/または浸潤性増殖または腫瘍を指す。本明細書で使用される場合、「がん」は、固形腫瘍を形成する細胞種に対して命名された固形腫瘍、血液のがん、骨髄のがん、またはリンパ系のがんを指す。固形腫瘍の例としては、肉腫および癌腫が挙げられるが、これらに限定されない。血液のがんの例としては、白血病、リンパ腫および骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。「がん」という用語には、体内の特定部位に起源を有する原発がん、発生した場所から体の他の部位に広がった転移性がん、寛解後における根源の原発がんからの再発、および新たな原発がんとは異なる種類のがんの既往歴を有する人における新たな原発がんである第2の原発がんが含まれるが、これらに限定されない。

【0014】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」および「と組み合わせて」という用語は、少なくとも1つの追加の医薬品または薬剤 (例えば、抗がん剤) と一緒に、本明細書に記載

10

20

30

40

50

の治療剤を逐次的にまたは同時に投与することを意味する。例えば、この用語は、同時に、もしくは互いに数分以内もしくは数時間以内に、もしくは同日に、もしくは隔日で投与するか、あるいは、例えば化学療法剤などの化合物を、同日に、もしくは隔日もしくは隔週で、または本明細書に記載の治療剤と同時もしくはそれらと同時並行の時間中の定期的基準で、または本明細書に記載の治療剤の投与中の少なくとも一部で、本明細書に記載の治療剤を、毎日基準で、もしくは週あたり複数日で、毎週基準で投与することを包含する。

【 0 0 1 5 】

特異性または特異的結合に関して本明細書で使用される場合、「接触」という用語は、ファンデルワールス力、水素結合、疎水性相互作用などの短距離非共有化学相互作用が分子の相互作用を支配するほど、2つの分子が十分に近いことを意味する。

10

【 0 0 1 6 】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の生物学的有効性および特性を保持する塩を意味する。そのような塩には、塩酸、臭化水素酸、硝酸、リン酸、硫酸、過塩素酸などの無機酸、または酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、(D)もしくは(L)リンゴ酸、マレイン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸、ケイ皮酸、マンデル酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸、マロン酸などの有機酸との酸付加塩、化合物中に存在する酸性プロトンが、金属イオン、例えば、ナトリウムもしくはカリウムなどのアルカリ金属イオンまたはカルシウムもしくはマグネシウムなどのアルカリ土類イオンで置換されるか、またはエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N-メチルグルカミンなどの有機塩基と配位する場合に形成される塩が挙げられる。

20

【 0 0 1 7 】

本明細書中で遺伝子に関して使用される場合、「RET」という用語は、Ret癌原遺伝子として当業者に既知の遺伝子を意味する。当業者に既知であるRET遺伝子の代替名としては、CDHF12、CDHR16、PTC、およびRET51が挙げられる。タンパク質に関して本明細書で使用される場合、「RET」という用語は、RETとして当業者に既知であり、UniProt識別子RET_HUMAN(P07949)を有する野生型タンパク質を意味する。

【 0 0 1 8 】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象はRETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知であり、前記対象に治療有効量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が本明細書に開示される。

30

【 0 0 1 9 】

一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。

【 0 0 2 0 】

一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は活性化点変異である。一実施形態において、前記活性化点変異はM918T点変異である。

40

【 0 0 2 1 】

一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、およびPARD3-RET融合から選択される。一実施形態において、遺伝子融合はNCOA4-RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3-RET融合である。

50

【 0 0 2 2 】

一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される。一実施形態において、遺伝子融合はNCOA4-RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1-RET融合である。

10

【 0 0 2 3 】

がんを有する対象を治療する方法であって、がんはRETにおいて少なくとも1つの遺伝子を有することが既知であり、前記がん対象に治療有効量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態において、RETにおける少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される。一実施形態において、遺伝子融合はNCOA4-RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1-RET融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。

20

30

40

【 0 0 2 4 】

いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4

50

- R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、およびC L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T 融合である。

10

【0025】

いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、およびC L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T 融合である。

20

【0026】

いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、およびC L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T 融合である。

30

【0027】

前記N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩が、1日あたり約100mg ~ 約1000mgの量で前記対象に投与される、本明細書に記載の方法のいずれかがまた提供される。一実施形態において、前記N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3 - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約100mg ~ 約900mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはそ

40

50

[illegible]

キサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約225mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約250mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約275mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約300mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約325mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約350mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約375mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約400mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約425mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約450mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約475mgの量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、1日あたり約500mgの量で前記対象に投与される。

【0028】

摂食状態において、前記対象に前記N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩が投与される、本明細書に記載の方法のいずれかもまた提供される。

【0029】

前記対象がRET阻害剤未投与である、本明細書に記載の方法のいずれかもまた本明細書に提供される。前記対象がRET阻害剤未使用ではない、本明細書に記載の方法のいずれかもまた本明細書に提供される。

【0030】

前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、お

10

20

30

40

50

よび甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかもまた提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。

【0031】

本発明のいくつかの実施形態において、癌腫、扁平上皮癌、骨髄またはリンパ系の造血器腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、血管肉腫、神経膠芽腫、胆管癌、炎症性筋線維芽細胞腫、類上皮血管内皮腫 (epithelioid hemangioendothelioma)、星状細胞腫、髄膜腫、血管肉腫、類上皮血管腫 (epithelioid hemangioma)、ケラトアカントーマ、甲状腺濾胞がん、カポジ肉腫、および膵臓がんを含む、特定の種類のがんを治療するための方法を提供する。

【0032】

別の実施形態において、限定するものではないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、淡明細胞腎細胞癌、浸潤性乳管がん (乳癌)、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、膵臓がん、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療するための方法が提供される。

【0033】

別の実施形態において、限定するものではないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、淡明細胞腎細胞癌、浸潤性乳管がん (乳癌)、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、膵臓がん、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療するための方法が提供される。いくつかの実施形態において、肺がんは小細胞肺がんまたは非小細胞肺がんである。いくつかの実施形態において、がんは小細胞肺がんである。いくつかの実施形態において、がんは非小細胞肺がんである。

【0034】

本発明のいくつかの実施形態は、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、RET活性の調節の欠陥、またはそのアップレギュレーション、誤制御、もしくは欠失が関与し得るがんを治療し、その症状を軽減し、その症状を改善し、その発症を遅延させ、またはそれを薬学的に対処することである。

【0035】

前記対象に治療有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、RET活性の調節の欠陥、またはそのアップレギュレーション、誤制御、もしくは欠失が関与し得るがんおよび潜在的にその他の兆候を治療し、その症状を軽減し、その症状を改善し、その発症を遅延させ、またはそれを薬学的に対処することである。

【0036】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、対象のがんまたは前がん性 (precancerous) 細胞における、RETダウンレギュレーション欠陥、例えば、RET欠失などのヌル変異を同定し、対象に治療有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩

10

20

30

40

50

を投与することにより、R E Tダウンレギュレーション欠陥、例えば、R E T欠失などのヌル変異に関連する対象におけるがんを治療し、その症状を軽減し、その症状を改善し、その発症を遅延させ、またはそれを薬学的に対処することである。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態において、がん細胞または前がん性膵臓細胞における、アップレギュレーション欠陥またはダウンレギュレーション欠陥などのR E T調節欠陥、例えば、R E T欠失などのヌル変異または構成的活性R E TキナーゼをコードするR E Tキメラ遺伝子座の同定は、膵臓がんまたは前がん性細胞集団由来の細胞抽出物におけるR E T活性についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態において、がん細胞または前がん性膵臓細胞における、アップレギュレーション欠陥またはダウンレギュレーション欠陥などのR E T調節欠陥、例えば、R E T欠失などのヌル変異または構成的活性R E TキナーゼをコードするR E Tキメラ遺伝子座の同定は、膵臓がんまたは前がん性細胞集団由来のR N A集団におけるR E T転写産物蓄積についてアッセイすることを含む。いくつかの実施形態において、がん細胞または前がん性膵臓細胞でのアップレギュレーション欠陥またはダウンレギュレーション欠陥などのR E T調節欠陥、例えば、R E T欠失などのヌル変異または構成的活性R E TキナーゼをコードするR E Tキメラ遺伝子座の同定は、膵臓がんまたは前がん性細胞集団由来の細胞を含む細胞または細胞集団のゲノムデオキシリボ核酸配列などの核酸配列を決定することを含む。

10

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態において、本発明の方法は、少なくとも1つの細胞増殖抑制剤または細胞傷害剤と組み合わせて、がんを有する対象に放射線療法または化学療法レジメンを施すことをさらに含む。さらに、本発明は、活性R E Tタンパク質を阻害する方法であって、前記タンパク質を有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

20

【 0 0 3 9 】

細胞中のR E Tキナーゼ活性を阻害する方法であって、前記細胞を有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩と接触させることを含む、方法を提供する。

30

【 0 0 4 0 】

本発明はまた、治療有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤、担体、または希釈剤を含む薬学的組成物を提供する。

【 0 0 4 1 】

対象におけるR E T活性を阻害する方法であって、前記対象に有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。

40

【 0 0 4 2 】

がんの治療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、前記対象に有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、前記対象におけるR E T活性を阻害することを含む、方法もまた本明細書に開示される。

【 0 0 4 3 】

がんの治療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、前記対象に有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5

50

- (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル]
 - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することにより、前記対象における R E T 活性を阻害することを含む、方法もまた本明細書に開示される。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態は、対象における肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんを治療する方法であって、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知であり、前記対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、および P A R D 3 - R E T 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。

10

【 0 0 4 5 】

いくつかの実施形態は、対象における肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんを治療する方法であって、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知であり、前記対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法を提供する。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合および C L I P 1 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C L I P 1 - R E T 融合である。

20

30

【 0 0 4 6 】

対象における腫瘍を治療する方法であって、対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。一実施形態において、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、および P A R D 3 - R E T 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R

40

50

E T 融合である。

【 0 0 4 7 】

対象における腫瘍を治療する方法であって、対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。一実施形態において、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合および C L I P 1 - R E T 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C L I P 1 - R E T 融合である。

10

【 0 0 4 8 】

いくつかの実施形態は、腫瘍が、対象における肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、甲状腺髄様がん、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がん、または結腸直腸がんの存在によって引き起こされる、方法を提供する。いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む 1 つ以上の細胞が、R E T を発現する遺伝子の存在について陽性を示す、または前記対象における腫瘍を含む 1 つ以上の細胞が R E T 活性を示す、方法を提供する。

20

【 0 0 4 9 】

いくつかの実施形態は、対象における腫瘍を含む 1 つ以上の細胞が、R E T を発現する、R E T を含む少なくとも 1 つの遺伝子再配列またはその断片について陽性を示す、方法を提供する。

【 0 0 5 0 】

対象におけるがんを治療する方法であって、(1) 対象における腫瘍を含む 1 つ以上の細胞を R E T の存在について検査すること、および (2) 前記 1 つ以上の細胞が R E T について陽性を示す場合、対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。一実施形態において、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、および P A R D 3 - R E T 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。

30

40

【 0 0 5 1 】

対象におけるがんを治療する方法であって、(1) 対象における腫瘍を含む 1 つ以上の細胞を R E T の存在について検査すること、および (2) 前記 1 つ以上の細胞が R E T について陽性を示す場合、対象に有効量の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。一実施形態において、前記対象は R E T

50

において少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合およびCLIP1-RET融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM918T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はNCOA4-RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1-RET融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。い

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T融合、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合、およびC L I P 1 - R E T融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。

10

20

【 0 0 5 2 】

いくつかの実施形態は、がんを有する対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記化合物の前記投与前に、前記対象はR E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知である、方法を提供する。一実施形態において、R E Tにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、およびP A R D 3 - R E T融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM 9 1 8 T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はN C O A 4 - R E T融合である。一実施形態において、遺伝子融合はK I F 5 B - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC C D C 6 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はE M L 4 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はP A R D 3 - R E T融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺癌、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺癌である。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T融合、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合、およびC L I P 1 - R E T融合から選択される遺伝子融合である

30

40

50

。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET融合、CCDC6 - RET融合、EML4 - RET融合、PARD3 - RET融合、およびCLIP1 - RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET融合、CCDC6 - RET、EML4 - RET融合、PARD3 - RET融合、およびCLIP1 - RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET融合、CCDC6 - RET融合、EML4 - RET融合、PARD3 - RET融合、およびCLIP1 - RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。

【0053】

いくつかの実施形態は、がんを有する対象を治療する方法であって、前記対象に治療有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' -

10

20

30

40

50

[5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記化合物の前記投与前に、前記対象は R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有することが既知である、方法を提供する。一実施形態において、R E T における前記少なくとも 1 つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合および C L I P 1 - R E T 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異は M 9 1 8 T 点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は N C O A 4 - R E T 融合である。一実施形態において、遺伝子融合は K I F 5 B - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C C D C 6 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は E M L 4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C L I P 1 - R E T 融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、および C L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は E M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は P A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C L I P 1 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、および C L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は E M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は P A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C L I P 1 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T

10

20

30

40

50

融合、CCDC6 - RET、EML4 - RET融合、PARD3 - RET融合、およびCLIP1 - RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET融合、CCDC6 - RET融合、EML4 - RET融合、PARD3 - RET融合、およびCLIP1 - RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET融合である。

10

20

【0054】

対象におけるがんを治療する方法であって、(a)前記対象の1つ以上の細胞でのRETにおける少なくとも1つの遺伝子変化の存在についての知識を得ること、および(b)前記対象に治療有効量のN - [3 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル)オキシ]フェニル] - N' - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法もまた本明細書に開示される。一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET、CCDC6 - RET融合、EML4 - RET融合、およびPARD3 - RET融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM918T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はNCOA4 - RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B - RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6 - RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4 - RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3 - RET融合である。

30

【0055】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に治療有効量のN - [3 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル)オキシ]フェニル] - N' - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記N - [3 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル)オキシ]フェニル] - N' - [5 - (2, 2, 2 - トリフルオロ - 1, 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の投与前に、前記対象がRETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を含むがんを有すると診断されている、方法もまた本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、RETにおける少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET、CCD

40

50

C6 - RET 融合、EML4 - RET 融合、PARD3 - RET 融合およびCLIP1 - RET 融合から選択される。一実施形態において、RET における前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET、CCDC6 - RET 融合、EML4 - RET 融合、PARD3 - RET 融合およびCLIP1 - RET 融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM918T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はNCOA4 - RET 融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B - RET 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6 - RET 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4 - RET 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3 - RET 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1 - RET 融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET 融合、CCDC6 - RET 融合、EML4 - RET 融合、PARD3 - RET 融合、およびCLIP1 - RET 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET 融合、CCDC6 - RET 融合、EML4 - RET 融合、PARD3 - RET 融合、およびCLIP1 - RET 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1 - RET 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RET において少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4 - RET、KIF5B - RET 融合、CCDC6 - RET、EML4 - RET 融合、PARD3 - RET 融合、およびCLIP1 - RET 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態にお

10

20

30

40

50

いて、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T融合、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合、およびC L I P 1 - R E T融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。

10

20

【 0 0 5 6 】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に治療有効量のN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を投与することを含み、前記N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の投与前に、前記対象がR E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を含むがんを有すると以前に診断されている、方法もまた本明細書に開示される。いくつかの実施形態において、R E Tにおける少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合およびC L I P 1 - R E T融合から選択される。一実施形態において、R E Tにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合およびC L I P 1 - R E T融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM 9 1 8 T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はN C O A 4 - R E T融合である。一実施形態において、遺伝子融合はK I F 5 B - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC C D C 6 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はE M L 4 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はP A R D 3 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC L I P 1 - R E T融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺癌、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺癌である。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実

30

40

50

施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いく

10

20

30

40

50

つかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。

【0057】

1つ以上の化学療法剤、またはがんを治療し、その症状を改善し、またはその発症を予防もしくは遅延させるために一般に施される放射線療法などの放射線療法と組み合わせて、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を含む、薬学的組成物もまた本明細書に開示される。そのような物質には、限定はされないが、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤およびアロマターゼ阻害剤などの抗ホルモン剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管を標的とする薬剤、プラチナ (p l a t i n) 系薬剤、アルキル化剤、DNA損傷剤もしくは挿入剤、抗新生物代謝拮抗剤、他のキナーゼ阻害剤、他の抗血管新生剤、キネシン阻害剤、治療用モノクローナル抗体、m T O R阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに低酸素応答の阻害剤が含まれ得る。

【0058】

抗がん療法において同時に、別々に、または逐次的に使用するための組み合わせ製剤として、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの薬学的組成物および1つ以上の化学療法剤を含む、製品またはキットもまた本明細書に開示される。抗がん療法において同時に、別々に、または逐次的に使用するための組み合わせ製剤として、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素である化合物もしくはその薬学的に許容される塩またはそれらの薬学的組成物および1つ以上の化学療法剤を含む、製品またはキットもまた本明細書に開示される。

【0059】

医薬として使用するための、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に開示される。一実施形態において、医薬は、がんを有する対象における使用を意図する。一実施形態において、前記対象における前記がんは、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E Tにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、およびP A R D 3 - R E T融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM 9 1 8 T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はN C O A 4 - R E T融合である。一実施形態において、遺伝子融合はK I F 5 B - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC C D C 6 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はE M L 4 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はP A R D 3 - R E T融合である。

【0060】

医薬として使用するための、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に開示される。一実施形態において、医薬は、がんを有する対象における使用を意図する。一実施形態において、前記対象における前記がんは、R E Tにおいて少なくとも1つ

10

20

30

40

50

の遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、RETにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、NCOA4-RET、KIF5B-RET、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合およびCLIP1-RET融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM918T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はNCOA4-RET融合である。一実施形態において、遺伝子融合はKIF5B-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCCDC6-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はEML4-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はPARD3-RET融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はCLIP1-RET融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺癌がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺癌がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄

10

20

30

40

50

様がんに罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T融合、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合、およびC L I P 1 - R E T融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC C D C 6 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はE M L 4 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はP A R D 3 - R E T融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はC L I P 1 - R E T融合である。

10

20

【0061】

抗腫瘍活性を有する医薬の製造における、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に開示される。一実施形態において、医薬は、がんを有する対象における使用を意図する。一実施形態において、前記対象における前記がんは、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E Tにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、およびP A R D 3 - R E T融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM 9 1 8 T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はN C O A 4 - R E T融合である。一実施形態において、遺伝子融合はK I F 5 B - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC C D C 6 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はE M L 4 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はP A R D 3 - R E T融合である。

30

【0062】

抗腫瘍活性を有する医薬の製造における、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に開示される。一実施形態において、医薬は、がんを有する対象における使用を意図する。一実施形態において、前記対象における前記がんは、R E Tにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有することが既知である。一実施形態において、R E Tにおける前記少なくとも1つの遺伝子変化は遺伝子融合または活性化点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T、C C D C 6 - R E T融合、E M L 4 - R E T融合、P A R D 3 - R E T融合およびC L I P 1 - R E T融合から選択される。一実施形態において、前記活性化点変異はM 9 1 8 T点変異である。一実施形態において、前記遺伝子融合はN C O A 4 - R E T融合である。一実施形態において、遺伝子融合はK I F 5 B - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はC C D C 6 - R E T融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合はE M L

40

50

4 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は P A R D 3 - R E T 融合である。一実施形態において、前記遺伝子融合は C L I P 1 - R E T 融合である。一実施形態において、前記対象における前記がんが、結腸直腸がん、肺がん、非小細胞肺がん、甲状腺がん、および甲状腺髄様がんから選択される、本明細書に記載の方法のいずれかが提供される。一実施形態において、前記対象における前記がんは結腸直腸がんである。一実施形態において、前記結腸直腸がんは転移性結腸直腸がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは非小細胞肺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは甲状腺髄様がんである。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍または液状腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは固形腫瘍である。一実施形態において、前記対象における前記がんは液性腫瘍である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、および C L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は E M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は P A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する肺がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C L I P 1 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T 融合、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、および C L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は E M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は P A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する結腸直腸がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C L I P 1 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は、N C O A 4 - R E T、K I F 5 B - R E T 融合、C C D C 6 - R E T、E M L 4 - R E T 融合、P A R D 3 - R E T 融合、および C L I P 1 - R E T 融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C C D C 6 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は E M L 4 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は P A R D 3 - R E T 融合である。いくつかの実施形態において、対象は、R E T において少なくとも 1 つの遺伝子変化を有する甲状腺髄様がん罹患しており、ここで、少なくとも 1 つの遺伝子変化は C L I P 1 - R E T 融合である。

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化は、NCOA4-RET、KIF5B-RET融合、CCDC6-RET融合、EML4-RET融合、PARD3-RET融合、およびCLIP1-RET融合から選択される遺伝子融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCCDC6-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はEML4-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はPARD3-RET融合である。いくつかの実施形態において、対象は、RETにおいて少なくとも1つの遺伝子変化を有する肉腫に罹患しており、ここで、少なくとも1つの遺伝子変化はCLIP1-RET融合である。

10

【0063】

がんを治療する方法において使用するための、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩の使用もまた本明細書に開示される。いくつかの実施形態は、以下に示される数字で列挙された実施形態を参照することによってさらに要約することができる：

1. がんを治療し、その症状を改善し、その発症を遅延させ、またはその進行を遅延させる方法であって、

20

RET活性の調節が対象の細胞集団において欠失しているか否かを決定する工程と、RET活性の前記調節が欠失している場合、

前記対象にN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩を投与し、

それにより、対象におけるがんを治療し、その症状を改善し、その発症を遅延させ、またはその進行を遅延させる工程と、を含む、方法。

2. RET活性の調節が欠失しているか否かの前記決定が、前記対象の細胞集団の抽出物におけるRETキナーゼ活性についてアッセイすることを含む、実施形態1に記載の方法。

30

3. RET活性の調節が欠失しているか否かの前記決定が、前記対象の細胞集団のRNAを含む抽出物における転写物蓄積についてアッセイすることを含む、実施形態1に記載の方法。

4. RET活性の調節が欠失しているか否かの前記決定が、前記対象の細胞集団のゲノムDNAにおけるRET遺伝子座を配列決定することを含む、実施形態1に記載の方法。

5. RET活性の前記欠失している調節がRET活性のアップレギュレーションを含む、実施形態4に記載の方法。

6. RET遺伝子座における第2のタンパク質のコード領域の融合がRETキナーゼ活性のアップレギュレーションを示す、実施形態5に記載の方法。

7. RET活性の前記欠失している調節がより低いレベルへのRET活性の低下を含む、実施形態4に記載の方法。

40

8. 前記RET遺伝子座のヌル変異がRET活性の低下を示す、実施形態7に記載の方法。

9. 前記ヌル変異が挿入を含む、実施形態7に記載の方法。

10. 前記ヌル変異がRETをコードするコード領域のフレームシフトを含む、実施形態7に記載の方法。

11. 前記ヌル変異がRETをコードする遺伝子座内の欠失を含む、実施形態7に記載の方法。

12. 前記ヌル変異がRET遺伝子座に渡る核酸配列の欠失を含む、実施形態7に記載の方法。

13. RET mRNAの蓄積に影響を及ぼす変異がRET活性の低下を示す、実施形態

50

7に記載の方法。

【0064】

いくつかの実施形態は、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩が、前記対象に約200mg/m²~約1600mg/m²、もしくは約200mg/m²~約1200mg/m²、もしくは約200mg/m²~約1000mg/m²、もしくは約400mg/m²~約1200mg/m²、もしくは約400mg/m²~約1000mg/m²、もしくは約800mg/m²~約1000mg/m²、もしくは約800mg/m²~約1200mg/m²、または約800mg/m²~約1600mg/m²の量で投与される、本明細書に記載の方法のいずれかを含む。いくつかの実施形態は、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩が、前記対象に約200mg/m²、約300mg/m²、約400mg/m²、約500mg/m²、約600mg/m²、約700mg/m²、約800mg/m²、約900mg/m²、約1000mg/m²、約1100mg/m²、約1200mg/m²、約1300mg/m²、約1400mg/m²、約1500mg/m²、約1600mg/m²、約1700mg/m²、約1800mg/m²、約1900mg/m²、または約2000mg/m²の量で投与される、本明細書に記載の方法のいずれかを含む。

10

20

【0065】

いくつかの実施形態は、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素またはその薬学的に許容される塩を含む組成物に関する。したがって、いくつかの実施形態において、本発明は、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または薬学的に許容される担体、および任意選択により少なくとも1つの追加の薬剤もしくは医薬品を含む薬学的組成物に関する。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の薬剤または医薬品は、以下に記載される抗がん剤である。

30

【0066】

薬学的に許容される担体は、従来の薬学的担体または賦形剤を含んでもよい。適切な薬学的担体としては、不活性な希釈剤または充填剤、水および様々な有機溶媒（例えば、水和物および溶媒和物）が挙げられる。薬学的組成物は、所望であれば、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してもよい。したがって、経口投与のために、クエン酸などの様々な賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤、ならびにスクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの結合剤と一緒に使用してもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤が、錠剤化の目的にしばしば有用である。同様の種類の固体組成物はまた、軟および硬充填ゼラチンカプセルに使用されてもよい。したがって、材料の非限定的な例としては、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液またはエリキシル剤が、経口投与に望まれる場合、その中の活性化化合物は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはこれらの組み合わせなどの希釈剤と一緒に、様々な甘味剤または香味剤、色素または染料、および所望であれば、乳化剤または懸濁剤と組み合わせられてもよい。

40

【0067】

薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放性製剤、懸濁溶液のような経口投与に適した形態、滅菌溶液、懸濁液もしくはエマルジョンのような非経口注射に適した形態、軟膏もしくはクリームのような局所投与に適した形態、または坐剤のような直腸投与に適した形態であってもよい。

50

【 0 0 6 8 】

例示的な非経口投与形態としては、例えば、水性プロピレングリコールまたはデキストロース溶液などの滅菌水溶液に溶解した活性化合物の溶液または懸濁液が挙げられる。そのような剤形は、所望であれば、適切に緩衝されていてもよい。

【 0 0 6 9 】

薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形であってもよい。

【 0 0 7 0 】

いくつかの実施形態において、組成物は、治療有効量の本明細書に開示される化合物および薬学的に許容される担体を含む。

【 0 0 7 1 】

本発明の化合物は、当業者に適切であると認識できる任意の薬学的形態で、以下に記載されるような薬学的組成物に製剤化されてもよい。本発明の薬学的組成物は、治療有効量の本明細書に開示される少なくとも1つの化合物、および不活性な薬学的に許容される担体または希釈剤を含む。

【 0 0 7 2 】

R E T が介在する疾患もしくは状態を治療または予防するために、本発明の薬学的組成物は、治療有効量（すなわち、治療有効性を達成するのに有効な R E T 調節量、制御量、または阻害量）の（活性成分としての）N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を、例えば、希釈剤、賦形剤、および活性化合物の最終薬学的製剤への処理を容易にする補助剤から選択され得る1つ以上の薬学的に適切な担体と合わせることによって調製される適切な製剤で投与される。

【 0 0 7 3 】

使用される薬学的な担体は、固体または液体のいずれであってもよい。例示的な固体担体は、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。例示的な液体担体は、シロップ、ピーナッツ油、オリーブ油、水などである。同様に、本発明の組成物は、例えば、単独もしくはワックスを伴うモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどの当該技術分野で知られている遅延型または徐放型物質を含んでもよい。所望の製剤特性を達成するために、さらなる添加剤または賦形剤を添加してもよい。例えば、L a b r a s o l、G e l u c i r e などの生物学的利用能増強剤、または例えば、C M C（カルボキシ - メチルセルロース）、P G（プロピレングリコール）、もしくはP E G（ポリエチレングリコール）などの処方剤を添加してもよい。G e l u c i r e（登録商標）は、有効成分を光、湿気、および酸化から保護する半固形ビヒクルであり、例えば、カプセル製剤を調製する場合に添加されてもよい。

【 0 0 7 4 】

固体担体を使用する場合、製剤は、錠剤化されてもよく、粉末もしくはペレット状で硬ゼラチンカプセル内に入れられてもよく、またはトローチもしくは口ゼンジに成形されてもよい。固体担体の量は変化し得るが、通常は、約 2 5 m g ~ 約 1 g であろう。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟ゼラチンカプセル、アンプルもしくはバイアル内の滅菌注射溶液もしくは懸濁液、または非水性懸濁液の形態であってもよい。半固体担体を使用する場合、製剤は、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル製剤の形態であってもよい。本発明の組成物は、例えば、非経口投与または経口投与などの投与様式に適した単位剤形で調製される。

【 0 0 7 5 】

安定した水溶性剤形を得るために、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素の塩を、例えば、コハク酸またはクエン酸の 0

10

20

30

40

50

． 3 M 溶液などの有機酸または無機酸の水溶液に溶解してもよい。可溶性の塩形態が利用できない場合、物質を適切な共溶媒または共溶媒の組み合わせに溶解してもよい。適切な共溶媒の例としては、総量の 0 ～ 60 % の範囲の濃度の、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール 300、ポリソルベート 80、グリセリンなどが挙げられる。例示的な実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、DM SO に溶解され、水で希釈される。また、組成物は、例えば、水または等張生理食塩水または等張ブドウ糖溶液などの適切な水性ビヒクルに溶解した、有効成分の塩形態の溶液の形態であってもよい。

10

【 0 0 7 6 】

適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。注射については、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、水溶液、好ましくは例えば、ハanks 溶液、リンゲル溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理的に適合性のある緩衝液中に製剤化されてもよい。経粘膜投与については、浸透されるバリアに対して適切な浸透剤が、製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般に、当技術分野において知られている。

【 0 0 7 7 】

経口投与については、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、該活性化合物と当該技術分野で既知の薬学的に許容される担体とを合わせることによって製剤化され得る。そのような担体により、処置される対象による経口摂取のために、本発明の化合物を錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することが可能となる。経口使用のための薬学的製剤は、固体賦形剤を使用して有効成分（薬剤）を混合し、得られた混合物を任意で粉砕し、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために適切な補助剤を添加した後に、顆粒混合物を処理することで得ることができる。適切な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類などの充てん剤；および例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物が挙げられる。所望であれば、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、または例えばアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

20

30

【 0 0 7 8 】

糖衣錠コアには、適切なコーティングが施される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用してもよく、それらはアラビアガム、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒、または溶媒混合物を任意で含有してもよい。識別のため、または活性物質の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または色素を、錠剤または糖衣錠のコーティングに添加してもよい。

40

【 0 0 7 9 】

経口で 사용할 ことができる薬学的製剤は、ゼラチンから作製される押し込み型のカプセル、ならびにゼラチン、および例えばグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される軟密封型カプセルを含む。押し込み型のカプセルは、有効成分を、例えばラクトースなどの充てん剤、例えばデンプンなどの結合剤、および／または例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意で安定剤と混合して含有してもよい。軟カプセルにおいて、有効成分は、例えば脂肪油、液状パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁されていてもよい。さらに、

50

安定剤が添加されてもよい。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に適した投与量でなければならない。口腔内投与については、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとってもよい。

【 0 0 8 0 】

鼻腔内投与または吸入による投与については、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切な気体などの適切な推進剤を使用した加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー放出の形態で好都合に送達されてもよい。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するためのバルブを備えることによって判断されてもよい。吸入器または吹入れ器などにおける使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物および例えばラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースの粉末混合物を含有して製剤化されてもよい。

10

【 0 0 8 1 】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、注射、例えばボーラス注射または持続注入による非経口投与用に製剤化されてもよい。注射用製剤は、添加された保存剤と共に、単位剤形、例えば、アンプル中であってもよいし、複数回投与用容器中であってもよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態であってもよく、例えば懸濁剤、安定剤、および/または分散剤などの処方剤を含有してもよい。

20

【 0 0 8 2 】

非経口投与用の薬学的製剤には、水溶性形態の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の水溶液が含まれる。さらに、活性物質の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製してもよい。適切な脂溶性溶媒またはビヒクルとしては、例えばごま油などの脂肪油、または例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘性を増加させる物質を含有してもよい。また、懸濁液は、適切な安定剤、または高濃縮溶液の調製が行えるように化合物の可溶度を上昇させる物質を任意で含有してもよい。

30

【 0 0 8 3 】

あるいは、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、使用前には、例えば、発熱物質のない滅菌水などの適切なビヒクルを用いて構成される粉末形態であってもよい。

【 0 0 8 4 】

上記の製剤に加えて、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩はまた、デポ製剤として製剤化されてもよい。そのような長時間作用性製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩は、適切なポリマー材料もしくは疎水性材料（例えば、許容される油中のエマルジョン）もしくはイオン交換樹脂と共に、または例えば、難溶性の塩などの難溶性誘導体として製剤化されてもよい。疎水性化合物に対する薬学的担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む共溶媒系である

40

50

。共溶媒系は、V P D 共溶媒系であってもよい。V P D は、3 % w / v のベンジルアルコール、8 % w / v の非極性界面活性剤ポリソルベート 8 0、および 6 5 % w / v のポリエチレングリコール 3 0 0 の溶液であり、無水エタノールで規定量にする。V P D 共溶媒系 (V P D : 5 W) は、5 % のデキストロース水溶液を用いて 1 : 1 に希釈された V P D を含有する。この共溶媒系は、疎水性化合物をよく溶解し、それ自身、全身投与時の毒性は低い。共溶媒系の割合は、その可溶性および毒性の特徴を損ねずに適切に変えてもよい。さらに、共溶媒成分の内容を変えてもよく、例えば、他の低毒性かつ非極性の界面活性剤をポリソルベート 8 0 の代わりに使用してもよく、ポリエチレングリコールの分画サイズを変えてもよく、他の生体適合性ポリマーがポリエチレングリコール、例えばポリビニルピロリドンの代わりに置き換えられてもよく、他の糖類または多糖がデキストロースの代わりに置き換えられてもよい。

10

【 0 0 8 5 】

あるいは、疎水性薬学的化合物に対して、他の送達系を使用してもよい。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性の薬物に対する送達ビヒクルまたは担体の周知例である。また、例えば、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒を使用してもよいが、通常、D M S O は毒性があるために毒性が高くなるという代償を払うことになる。さらに、化合物は、例えば、治療薬を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの徐放系を使用して送達されてもよい。様々な徐放性材料が確立されており、当業者に知られている。徐放性カプセルは、その化学的性質に基づき、数週 ~ 1 0 0 日を超える間、化合物を放出し得る。治療薬の化学的性質および生物学的安定性に基づき、タンパク質安定化のための追加の戦略を使用してもよい。

20

【 0 0 8 6 】

薬学的組成物はまた、適切な固相またはゲル相の担体または賦形剤を含み得る。これらの担体および賦形剤は、可溶性が低い薬物の生物学的利用能を著しく改善し得る。そのような担体または賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖類、デンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン、および例えばポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。さらに、例えば、G e l u c i r e (登録商標)、C a p r y o l (登録商標)、L a b r a f i l (登録商標)、L a b r a s o l (登録商標)、L a u r o g l y c o l (登録商標)、P l u r o l (登録商標)、P e c e o l (登録商標)、T r a n s c u t o l (登録商標)などの添加剤または賦形剤を使用してもよい。

30

【 0 0 8 7 】

さらに、本明細書に開示される薬学的組成物は、皮膚上への直接的な薬物の送達のために、皮膚パッチに組み込まれてもよい。

【 0 0 8 8 】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩の実際の投与量は、使用される特定の薬物、製剤化される特定の組成、投与の様式、ならびに処置される特定の部位、宿主、および疾患によって変わることが理解されよう。所与の化合物に対する実験データを考慮し、従来の投与量決定の試験を使用した当業者は、所与の一連の状態に対する最適な投与量を確認することができる。経口投与について、一般に使用される例示的な1日用量は、約 0 . 0 0 1 ~ 約 1 0 0 0 m g / k g 体重であり、適切な間隔で治療過程が繰り返される。

40

【 0 0 8 9 】

さらに、本発明の薬学的に許容される製剤は、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を約 1 0 m g ~ 約 2 0 0 0 m g、もしくは約 1 0 m g ~ 約 1 5 0 0 m g、もしくは約 1 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g、もしくは約 1 0 m g ~ 約 7 5 0 m g、もしくは約 1 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、もしくは約 2 5 m g ~ 約 5 0 0 m g、もしくは約 5 0 m g ~ 約 5 0 0 m g、または約 1 0 0 m g ~ 約 5 0 0 m g の量で含有してもよい。さらに、本発明の薬学的に許容される製剤は、本発明の化合物またはその塩もしくは溶媒和物を約 5 0 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 3 5 0 m g、約

50

[illegible]

50

【 0 0 9 0 】

さらに、本発明の薬学的に許容される製剤は、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素またはその薬学的に許容される塩を約 0 . 5 w / w % ~ 約 9 5 w / w %、もしくは約 1 w / w % ~ 約 9 5 w / w %、もしくは約 1 w / w % ~ 約 7 5 w / w %、もしくは約 5 w / w % ~ 約 7 5 w / w %、もしくは約 1 0 w / w % ~ 約 7 5 w / w %、または約 1 0 w / w % ~ 約 5 0 w / w %の量で含有してもよい。

【 0 0 9 1 】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物が、がんに罹患している対象に、単独でまたは薬学的に許容される製剤の一部としてのいずれかで、1日に1回、1日に2回、1日に3回、もしくは1日に4回、またはさらにより頻繁に投与される、本明細書に開示される方法のいずれかもまた開示される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に1日1回投与される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に1日2回投与される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に1日3回投与される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に1日4回投与される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に1日5回投与される。

【 0 0 9 2 】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル]

- 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物が、がん罹患している対象に、単独でまたは薬学的に許容される製剤の一部としてのいずれかで、摂食状態または絶食状態で投与される、本明細書に開示される方法のいずれかもまた開示される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に摂食状態で投与される。一実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、前記対象に絶食状態で投与される。

【 0 0 9 3 】

当業者は、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物に関して、そのような治療を必要とする哺乳動物に 1 日に投与される特定の薬学的製剤、投与量、および投与回数は全て、当業者の知識の範囲内の選択であり、過度の実験を行うことなく決定することができることを理解するであろう。

【 0 0 9 4 】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物の投与は、作用部位に化合物を送達することができる任意の方法によって行い得る。これらの方法としては、経口経路、十二指腸経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与が挙げられる。

【 0 0 9 5 】

投与レジメンは、最適な所望される応答を得るために調節されてもよい。例えば、1回のボラス投与が行われてもよく、数回に分けられた用量が継続的に投与されてもよく、または、用量は、治療状況の緊急要件によって示されるようにそれに比例して減少または増加させてもよい。投与の容易さ、および投与量の均一性から、単位剤形で非経口組成物を製剤化することが特に有益である。単位剤形とは、本明細書で使用される場合、処置される哺乳動物対象に対する 1 回投与量 (unitary dosage) として適している物理的に別個の単位を指し、各単位は、所望の治療効果を生じるように必要な薬学的担体と関連して計算された所定量の活性化合物を含有する。本発明の単位剤形の仕様は、(a) 化学療法剤の固有の特性および達成される特定の治療効果または予防効果、ならびに (b) 対象における感受性の治療のためのそのような活性化合物の調剤に対する当該技術分野での特有の制限に影響を受け、それらに直接依存する。

【 0 0 9 6 】

したがって、当業者は、本明細書で提供される開示に基づき、用量および投与レジメンが、当該治療分野において周知の方法に従って、調節されることを認識するであろう。すなわち、最大耐量を容易に確立することができ、対象に検出可能な治療効果をもたらす有効量もまた判断され得、対象に検出可能な治療効果をもたらすための各薬物の投与に対する時間的要件も同様に判断され得る。したがって、ある特定の用量および投与レジメンが本明細書に例示されるが、これらの例は、本発明を実施する際に対象に提供され得る用量および投与レジメンを決して限定するものではない。

【 0 0 9 7 】

投与量の値は、緩和される状態の種類および重症度により変動し得、単回投与または複数回投与を含み得ることを認識されたい。さらに、任意の特定の対象に対して、特定の投与量レジメンを個々の必要性および組成物の投与を管理または監督する人の専門的な判断に従って継続的に調節しなければならないこと、および本明細書に示される投与量範囲は単なる例示であり、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲または実施を限定することを意図していないことを理解されたい。例えば、用量は、薬物動態パラメータまたは薬力学パラメータに基づいて調節されてもよく、これらは、例えば、毒性作用および/または実験室値などの臨床効果を含み得る。したがって、本発明は、当業者によって決定される対象内用量漸増を包含する。化学療法剤の投与のための適切な投与量およびレジメンの判断は、関連技術分野において周知であり、本明細書に開示された教示を一度提供された当業者によって包含されると理解されるであろう。

【 0 0 9 8 】

本明細書で提供される化合物、組成物、および方法は、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内臓器、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織などの循環系のがん；例えば、鼻腔、中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺などの気道のがん、例えば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌（扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺癌（細気管支癌）、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫など；例えば、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌腫、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃部、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）などの胃腸系のがん；例えば、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および/または尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）などの尿生殖器管のがん；例えば、肝がん（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、およびグルカゴノーマなど）などの肝臓のがん；例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、骨軟骨腫（骨軟骨外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨骨腫、および巨細胞腫瘍などの骨のがん；例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭蓋骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳がん（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形神経膠芽腫、乏突起膠腫、神経鞘腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）などの神経系のがん；例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸管（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッシュ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）、および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性

10

20

30

40

50

生殖器に関連する他の部位などの生殖系のがん；例えば、血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕などの血液系のがん；例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状窩瘻、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位などの口腔のがん；例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑（*moles dysplastic nevi*）、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイドなどの皮膚のがん；副腎：神経芽細胞腫；結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部またはノおよび頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物を含むがこれらに限定されない、がんの治療に有用である。

10

【0099】

より特定的には、本発明の化合物に関連して本明細書で使用される場合のがんの例としては、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんもしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、または前述のがんのうちの1つ以上の組み合わせから選択されるがんが挙げられる。

20

【0100】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物は、スピッツ黒色腫、神経周囲浸潤、肺大細胞神経内分泌癌、子宮癌、若年性乳がん、上咽頭癌、腺様嚢胞がん、甲状腺髄様がん、唾液腺がん、先天性乳児性線維肉腫、中胚葉性腎腫、食道がん（扁平上皮癌）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、甲状腺乳頭がん、乳腺相似分泌癌を含むがんの治療に有用である。

【0101】

いくつかの実施形態において、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、以下に記載される1つ以上の追加の抗がん剤と組み合わせて使用してもよい。併用療法が使用される場合、1つ以上の追加の抗がん剤は、本発明の化合物と逐次的または同時に投与されてもよい。いくつかの実施形態において、追加の抗がん剤は、本発明の化合物を投与する前に哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。いくつかの実施形態において、追加の抗がん剤は、本発明の化合物を投与した後に哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態において、追加の抗がん剤は、本明細書に開示される化合物の投与と同時に哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。

30

【0102】

いくつかの実施形態はまた、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩（前記化合物の水和物、溶媒和物、および多形、またはその薬学的に許容される塩を含む）を含む薬学的組成物を、抗血管新生剤およびシグナル伝達阻害剤からなる群から選択される1つ以上（好ましくは1~3つ）の抗がん剤ならびに薬学的に許容される担体と組み合わせて含み、活性物質および組み合わせの抗がん剤の量は、全体として見たときに、前記異常な細胞増殖を治療するのに治療上有効である、ヒ

40

50

トを含む哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための薬学的組成物に関する。

【0103】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示される化合物または本明細書に記載される薬学的組成物と共に使用される抗がん剤は、抗血管新生剤（例えば、腫瘍が新しい血管を発生させるのを止める剤）である。抗血管新生剤の例としては、例えば、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE-2阻害剤、PDGFR阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、PKCベータ阻害剤、COX-2（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、インテグリン（アルファ-v/ベータ-3）、MMP-2（マトリックスメタロプロテイナーゼ2）阻害剤、およびMMP-9（マトリックスメタロプロテイナーゼ9）阻害剤が挙げられる。好ましい抗血管新生剤としては、スニチニブ（Sutent（登録商標））、ペバシズマブ（Avastin（登録商標））、アキシチニブ（AG13736）、SU14813（Pfizer）、およびAG13958（Pfizer）が挙げられる。

10

【0104】

追加の抗血管新生剤としては、バタラニブ（CGP79787）、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、ペガプタニブオクタソジウム（pegaptanib octasodium）（Macugen（登録商標））、バンデタニブ（Zactima（登録商標））、PF-0337210（Pfizer）、SU14843（Pfizer）、AZD2171（AstraZeneca）、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））、Neovastat（登録商標）（AE941）、テトラチオモリブデータ（tetrathiomolybdata）（Coprax（登録商標））、AMG706（Amgen）、VEGF Trap（AVE0005）、CEP7055（Sano-fi-Aventis）、XL880（Exelixis）、テラチニブ（BAY57-9352）、およびCP-868,596（Pfizer）が挙げられる。

20

【0105】

他の抗血管新生剤としては、エンザスタウリン（LY317615）、ミドスタウリン（CGP41251）、ペリホシン（KRX0401）、テプレノン（Selbex（登録商標））およびUCN01（Kyowa Hakko）が挙げられる。

【0106】

N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物、および本明細書に開示される薬学的組成物と共に使用することができる抗血管新生剤の他の例としては、セレコキシブ（Celebrex（登録商標））、パレコキシブ（Dynastat（登録商標））、デラコキシブ（SC59046）、ルミラコキシブ（Preige（登録商標））、バルデコキシブ（Bextra（登録商標））、ロフェコキシブ（Vioxx（登録商標））、イグラチモド（Careram（登録商標））、IP751（Invedus）、SC-58125（Pharmacia）、およびエトリコキシブ（Arcoxia（登録商標））が挙げられる。

30

40

【0107】

他の抗血管新生剤としては、エクシスリンド（Aptosyn（登録商標））、サルサレート（Amigesic（登録商標））、ジフルニサル（Dolobid（登録商標））、イブプロフェン（Motrin（登録商標））、ケトプロフェン（Orudis（登録商標））、ナブメトン（Relafen（登録商標））、ピロキシカム（Feldene（登録商標））、ナプロキセン（Aleve（登録商標））、Naprosyn（登録商標）、ジクロフェナク（Voltaren（登録商標））、インドメタシン（Indocin（登録商標））、スリンダク（Clinoril（登録商標））、トルメチン（Tolectin（登録商標））、エトドラク（Lodine（登録商標））、ケトロラク（Toradol（登録商標））、およびオキサプロジン（Daypro（登録商標））が

50

挙げられる。

【0108】

他の抗血管新生剤としては、ABT510 (Abbott)、アブラタスタット (apratastat) (TMIO05)、AZD8955 (AstraZeneca)、インサイクリニド (incyclinide) (Metastat (登録商標))、および PCK3145 (Procyon) が挙げられる。

【0109】

他の抗血管新生剤としては、アシトレチン (Neotigason (登録商標))、プリチデプシン (Aplidine (登録商標))、シレングチド (EMD121974)、コンプレタスタチン A4 (CA4P)、フェンレチニド (4HPR)、ハロフジノン (Tempostatin (登録商標))、Panzem (登録商標) (2-メトキシエストラジオール)、PF-03446962 (Pfizer)、レビマスタット (BMS275291)、カツマキソマブ (Removab (登録商標))、レナリドマイド (Revlimid (登録商標))、スクアラミン (EVI ZON (登録商標))、サリドマイド (Thalomid (登録商標))、Ukrain (登録商標) (NSC631570)、Vitaxin (登録商標) (MEDI522)、およびゾレドロン酸 (Zometa (登録商標)) が挙げられる。

【0110】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤 (例えば、細胞増殖、分化、および生存の基本プロセスを支配する調節分子が細胞内で伝達する手段を阻害する) である。シグナル伝達阻害剤としては、低分子、抗体、およびアンチセンス分子が挙げられる。シグナル伝達阻害剤としては、例えば、キナーゼ阻害剤 (例えば、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤) および細胞周期阻害剤が挙げられる。より具体的には、シグナル伝達阻害剤としては、例えば、ALK 阻害剤、ROS1 阻害剤、TrkA 阻害剤、TrkB 阻害剤、TrkC 阻害剤、ファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤、EGF 阻害剤、ErbB-1 (EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R 阻害剤、MEK、c-Kit 阻害剤、FLT-3 阻害剤、K-Ras 阻害剤、PI3 キナーゼ阻害剤、JAK 阻害剤、STAT 阻害剤、Raf キナーゼ阻害剤、Akt 阻害剤、mTOR 阻害剤、P70S6 キナーゼ阻害剤、WNT 経路の阻害剤、およびいわゆる多標的キナーゼ阻害剤が挙げられる。

【0111】

好ましいシグナル伝達阻害剤としては、ゲフィチニブ (Iressa (登録商標))、セツキシマブ (Erbibitux (登録商標))、エルロチニブ (Tarceva (登録商標))、トラスツズマブ (Herceptin (登録商標))、スニチニブ (Sutent (登録商標))、イマチニブ (Gleevec (登録商標))、および PD325901 (Pfizer) が挙げられる。

【0112】

本明細書に開示される化合物および本明細書に記載される薬学的組成物と共に使用し得るシグナル伝達阻害剤のさらなる例としては、BMS214662 (Bristol-Myers Squibb)、ロナファルニブ (Sarasar (登録商標))、ペリトレキソール (AG2037)、マツズマブ (EMD7200)、ニモツズマブ (TheraCIM h-R3 (登録商標))、パニツムマブ (Vectibix (登録商標))、バンデタニブ (Zactima (登録商標))、パゾパニブ (SB786034)、ALT110 (Alteris Therapeutics)、BI BW2992 (Boehringer Ingelheim)、および Cervene (登録商標) (TP38) が挙げられる。

【0113】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、PF-2341066 (Pfizer)、PF-299804 (Pfizer)、カネルチニブ (CI1033)、ペルツズマブ (Omnitarg (登録商標))、ラパチニブ (Tykerb (登録商標))、ペリチニブ (E

10

20

30

40

50

K B 5 6 9)、ミルテホシン (M i l t e f o s i n (登録商標))、B M S 5 9 9 6 2 6 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)、L a p u l e u c e l - T (N e u v e n g e (登録商標))、N e u V a x (登録商標) (E 7 5 がんワクチン)、O s i d e m (登録商標) (I D M 1)、ムブチニブ (T A K - 1 6 5)、C P - 7 2 4 , 7 1 4 (P f i z e r)、パニツムマブ (V e c t i b i x (登録商標))、ラパチニブ (T y c e r b (登録商標))、P F - 2 9 9 8 0 4 (P f i z e r)、ペリチニブ (E K B 5 6 9)、およびペルツズマブ (O m n i t a r g (登録商標)) が挙げられる。

【0114】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、A R R Y 1 4 2 8 8 6 (A r r a y B i o p h a r m)、エベロリムス (C e r t i c a n (登録商標))、ゾタロリムス (E n d e a v o r (登録商標))、テムシロリムス (T o r i s e l (登録商標))、A P 2 3 5 7 3 (A R I A D)、および V X 6 8 0 (V e r t e x) が挙げられる。

10

【0115】

さらに、他のシグナル伝達阻害剤としては、X L 6 4 7 (E x e l i x i s)、ソラフェニブ (N e x a v a r (登録商標))、L E - A O N (G e o r g e t o w n U n i v e r s i t y)、および G I - 4 0 0 0 (G l o b e I m m u n e) が挙げられる。

【0116】

他のシグナル伝達阻害剤としては、A B T 7 5 1 (A b b o t t)、アルボシジブ (フラボピリドール)、B M S 3 8 7 0 3 2 (B r i s t o l M y e r s)、E M 1 4 2 1 (E r i m o s)、インジスラム (E 7 0 7 0)、セリシクリブ (C Y C 2 0 0)、B I O 1 1 2 (O n e B i o)、B M S 3 8 7 0 3 2 (B r i s t o l - M y e r s S q u i b b)、P D 0 3 3 2 9 9 1 (P f i z e r)、A G 0 2 4 3 2 2 (P f i z e r)、L O X O - 1 0 1 (L o x o O n c o l o g y)、クリゾチニブ、およびセリチニブが挙げられる。

20

【0117】

いくつかの実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素 30 もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物は、古典的な抗新生物剤と一緒に使用される。典型的な抗新生物剤としては、ホルモン調節剤、例えば、ホルモン、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニストおよび抗エストロゲン治療剤、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、遺伝子サイレンシング剤または遺伝子活性化剤、リボヌクレアーゼ、プロテオミクス、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼ II 阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ポリ (A D P - リボース) ポリメラーゼ - 1 (P A R P - 1) 阻害剤、微小チューブリン阻害剤、抗生物質、植物由来紡錘体阻害剤、白金配位化合物、遺伝子治療剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬 (V T A)、およびスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0118】

任意選択により 1 つ以上の他の剤とともに、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素 40 もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物との併用療法で使用される典型的な抗新生物剤の例としては、グルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、およびプロゲステロン、例えば、メドロキシプロゲステロン、メゲストロールアセテート (M e g a c e)、ミフェプリストン (R U - 4 8 6)、選択的エストロゲン受容体モジュレーター 50

40

50

(SERM; 例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフィモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスフェニフェン、オルメロキシフェン、オスペミフェン、テスミリフェン、トレミフェン、トリロスタン、およびCHF 4227 (Cheisi))、選択的エストロゲン受容体ダウンレギュレーター (SERD; フルベストラントなど)、エキセメスタン (Aromasin)、アナストロゾール (Arimidex)、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール (Femara)、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH; 一般に黄体形成ホルモン放出ホルモン [LHRH] と称される) アゴニスト、例えば、プセレリン (Suprefact)、ゴセレリン (Zoladex)、リュープロレリン (Lupron)、およびトリプトレリン (Trelstar)、アバレリクス (Plenaxis)、ピカルタミド (Casodex)、シプロテロン、フルタミド (Eulexin)、メゲストロール、ニルタミド (Nilandron)、およびオサテロン、デュタステリド、エプリステリド、フィナステリド、セレノア・レペンス、PHL00801、アバレリクス、ゴセレリン、リュープロレリン、トリプトレリン、ピカルタミド、タモキシフェン、エキセメスタン、アナストロゾール、ファドロゾール、ホルメスタン、レトロゾール、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0119】

N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物と組み合わせて使用される典型的な抗新生物剤の他の例としては、スベロラニリドヒドロキサム酸 (suberol anilide hydroxamic acid) (SAHA , Merck Inc . / Aton Pharmaceutical s)、デブシペプチド (FR901228またはFK228)、G2M - 777、MS - 275、ピバロイルオキシメチルブチレート、およびPXD - 101; Onconase (ランビルナーゼ)、PS - 341 (MLN - 341)、Velcade (ボルテゾミブ)、9 - アミノカンブトテシン、ペロテカン、BN - 80915 (Roche)、カンブトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン (Daiichi)、ギマテカン、10 - ヒドロキシカンブトテシン、イリノテカンHCl (Camptosar)、ラルトテカン (lurtotecan)、Orathecin (ルビテカン、Supergen)、SN - 38、トポテカン、カンブトテシン、10 - ヒドロキシカンブトテシン、9 - アミノカンブトテシン、イリノテカン、SN - 38、エドテカリン、トポテカン、アクラルピシン、アドリアマイシン、アモナフィド、アムルピシン、アナマイシン、ダウノルピシン、ドキソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、エトポシド、イダルピシン、ガラルピシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルピシン、ノバントロン (ミトキサントロン)、ピラルピシン、ピクサントロン、プロカルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサン、タフルボシド、バルルピシン、Zinecard (デキサゾキサン)、ナイトロジェンマスタードN - オキシド、シクロホスファミド、AMD - 473、アルトレタミン、AP - 5280、アパジコン、プロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イフォスファミド、KW - 2170、ロムスチン、マフォスファミド、メクロレタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、および白金配位アルキル化合物、例えば、シスプラチン、パラプラチン (カルボプラチン)、エププラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、エロキサチン (オキサリプラチン、Sanofi)、ストレプトゾシン、サトルプラチン (satraplatin)、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0120】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤（例えば、メトトレキサートおよび NeuTrexin（グルクロン酸トリメトレキサート））、プリンアンタゴニスト（例えば、6 - メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6 - チオグアニン、クラドリビン、クロファラビン（Clofarabine）、フルダラビン、ネララビン、およびラルチトレキセド）、ピリミジンアンタゴニスト（例えば、5 - フルオロウラシル（5 - FU）、Alimta（プレメトレキサド二ナトリウム（premetrexed disodium））、LY231514、MTA）、カペシタビン（Xeloda（登録商標））、シトシンアラビノシド、Gemzar（登録商標）（ゲムシタビン、Eli Lilly）、Tegafur（UFT OrzelまたはUforal、およびテガフルール、ギメスタット、およびオトスタットのTS - 1 組み合わせ物を含む）、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン（オクホスフェート、リン酸ステアレート、徐放性形態およびリボソーム形態を含む）、エノシタビン、5 - アザシチジン（Vidaza）、デシタビン、およびエチニルシチジン）、およびその他の代謝拮抗剤、例えば、エフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキシド（Thymitaq）、トリアピン、トリメトレキサート、N - (5 - [N - (3 , 4 - ジヒドロ - 2 - メチル - 4 - オキソキナゾリン - 6 - イルメチル) - N - メチルアミノ] - 2 - テノイル) - L - グルタミン酸、AG - 014699（Pfizer Inc.）、ABT - 472（Abbott Laboratories）、INO - 1001（Inotek Pharmaceuticals）、KU - 0687（KuDOS Pharmaceuticals）および GPI18180（Guilford Pharm Inc）、ならびにこれらの組み合わせと一緒に使用される。

【0121】

任意選択により1つ以上の他の剤とともに、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物との併用療法で使用される典型的な抗新生物細胞傷害剤の他の例としては、Abraxane（Abraxis BioScience, Inc.）、Batabulin（Amgen）、EPO906（Novartis）、Vinflunine（Bristol-Myers Squibb Company）、アクチノマイシンD、プレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルチノスタチン（Zinostatin）、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン（Navelbine）、ドセタキセル（Taxotere）、Ortataxel、パクリタキセル（Taxoprexin、DHA / パクリタキセル複合体を含む）、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン（Eloxatin）、Satraplatin、Campthosar、カペシタビン（Xeloda）、オキサリプラチン（Eloxatin）、Taxotere、アリトレチノイン、Canfosfamide（Telcyta（登録商標））、DMXAA（Antisoma）、イバンドロン酸、L - アスパラギナーゼ、ペガススパルガーゼ（Oncaspar（登録商標））、Efaproxiral（Efaproxyn（登録商標） - 放射線療法）、ベキサロテン（Targretin（登録商標））、Tesmiline（DPPE - 細胞傷害の有効性を増強する）、Theratope（登録商標）（Biomira）、Tretinooin（Vesanooid（登録商標））、チラパザミン（Trizaone（登録商標））、モテキサフィンガドリニウム（Xcytrin（

10

20

30

40

50

登録商標))、Cotara(登録商標)(mAb)、およびNBI-3001(Protox Therapeutics)、ポリグルタメート-パクリタキセル(Xyotax(登録商標))、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0122】

任意選択により1つ以上の他の剤とともに、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物との併用療法で使用される典型的な抗新生物剤のさらなる例としては、Advexin(ING201)、TNFerade(GeneVec、放射線療法に応答してTNFアルファを発現する化合物)、RB94(Baylor College of Medicine)、Genasense(Oblimersen、Genta)、Combretastatin A4P(CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、Atorvastatin(Lipitor、Pfizer Inc.)、Provastatin(Pravachol、Bristol-Myers Squibb)、Lovastatin(Mevacor、Merck Inc.)、Simvastatin(Zocor、Merck Inc.)、Fluvastatin(Lescol、Novartis)、Cerivastatin(Baycol、Bayer)、Rosuvastatin(Crestor、AstraZeneca)、Lovostatin、Niacin(Advicor、Kos Pharmaceuticals)、Caduet、Lipitor、トルセトラピブ、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0123】

いくつかの実施形態は、乳がんの治療を必要とするヒトにおける乳がんを治療するための方法であって、前記ヒトに、ある量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、トラスツズマブ、タモキシフェン、ドセタキセル、パクリタキセル、カペシタピン、ゲムシタピン、ピノレルビン、エキセメスタン、レトロゾール、およびアナストロゾールからなる群から選択される1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて投与することを含む、方法に関する。

【0124】

いくつかの実施形態は、ある量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて投与することにより、結腸直腸がんの治療を必要とするヒトなどの哺乳動物における結腸直腸がんを治療する方法を提供する。特定の抗がん剤の例としては、例えば、FOLFOX、5-フルオロウラシル(5-FU)またはカペシタピン(Xeloda)、ロイコボリンおよびオキサリプラチン(エロキサチン)の組み合わせなどの、補助化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。特定の抗がん剤のさらなる例としては、例えば、FOLFOXまたはベパシズマブ(Avastin)と組み合わせたFOLFOX、5-FUまたはカペシタピン、ロイコボリンおよびイリノ

10

20

30

40

50

テカン (Camptosar) の組み合わせである FOLFIRI などの、転移性疾患のための化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。さらなる例としては、17-DMAG、ABX-EGFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、アブリジン (プリチデブシン、Aplidin)、Aroplatin、アキシチニブ (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、パチルス・カルメット・ゲラン (BCG)、ペバシズマブ (Avastin)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、ボルテゾミブ (Velcade)、C-1311 (Symadex)、カンツズマブ・メルタンシン、カペシタビン (Xeloda)、セツキシマブ (Erbix)、クロファラビン (Clofarex)、CMD-193、コンプレタスタチン、Cotara、CT-2106、CV-247、デシタビン (Dacogen)、E-7070、E-7820、エドテカリン、EMD-273066、エンザスタウリン (LY-317615) エポチロン B (EPO-906)、エルロチニブ (Tarceva)、フラボピリドール、GCAN-101、ゲフィチニブ (Iressa)、huA33、huC242-DM4、イマチニブ (Gleevec)、インジスラム、ING-1、イリノテカン (CPT-11、Camptosar) ISIS2503、イクサベピロン、ラパチニブ (Tykerb)、mapsumumab (HGS-ETR1)、MBT-0206、MED-522 (Abregren)、マイトマイシン、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、オブリメルセン (Genasense、G3139)、OncoVex、ONYX015 (CI-1042)、オキサリプラチン (Eloxatin)、パニツムマブ (ABX-EGF、Vectibix)、ペリチニブ (EKB-569)、ペメトレキセド (Alimta)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (Everolimus)、RAV-12、レスベラトロール、Rexin-G、S-1 (TS-1)、セリシクリブ、SN-38リボソーム、スチボグルコン酸ナトリウム (SSG)、ソラフェニブ (Nexavar)、SU-14813、スニチニブ (Sutent)、テムシロリムス (CCI779)、テトラチオモリブデン酸塩、サリドマイド、TLK-286 (Telcyta)、トポテカン (Hycamtin)、トラベクティン (Yondelis)、パタリナブ (PTK-787)、ポリノスタット (SAHA、Zolinzan)、WX-UK1、および ZYC300 が挙げられ、ここで、併用抗がん剤の量と共に、活性物質の量は、結腸直腸がんの治療に有効である。

【0125】

いくつかの実施形態は、腎細胞がんの治療を必要とするヒトにおける腎細胞がんを治療する方法であって、前記ヒトに、ある量の N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、または N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、カペシタビン (Xeloda)、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、ペバシズマブ (Avastin)、ゲムシタビン (Gemzar)、サリドマイド、セツキシマブ (Erbix)、パタリニブ (PTK-787)、Sutent、AG-13736、SU-11248、Tarceva、Iressa、Lapatinib、および Gleevec からなる群から選択される 1 つ以上 (好ましくは 1~3 つ) の抗がん剤と組み合わせて投与することを含み、組み合わせの抗がん剤の量と一緒に用いられる活性物質の量は腎細胞がんの治療に有効である、方法を提供する。

【0126】

いくつかの実施形態は、黒色腫の治療を必要とするヒトにおける黒色腫を治療する方法であって、前記ヒトに、ある量の N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)

10

20

30

40

50

)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、テモゾロマイド(Temodar)、ドセタキセル(Taxotere)、パクリタキセル、Dacarbazine(DTIC)、カルムスチン(BCNUとしても既知である)、Cisplatin、ビンブラスチン、タモキシフェン、PD-325,901、Axitinib、ペバシズマブ(Avastin)、サリドマイド、ソラフェニブ、バタラニブ(PTK-787)、Sutent、CpG-7909、AG-13736、Iressa、Lapatinib、およびGleevecからなる群から選択される1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて投与することを含み、組み合わせの抗がん剤の量と一緒に用いられる活性物質の量は黒色腫の治療に有効である、方法を提供する。

10

【0127】

いくつかの実施形態は、肺がんの治療を必要とするヒトにおける肺がんを治療する方法であって、前記ヒトに、ある量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩、またはN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素もしくはその薬学的に許容される塩を含む薬学的組成物を、カペシタビン(Xeloda)、ペバシズマブ(Avastin)、ゲムシタビン(Gemzar)、ドセタキセル(Taxotere)、パクリタキセル、ペメトレキセド二ナトリウム(Alimta)、Tarceva、Iressa、Vinorelbine、Irinotecan、Etoposide、Vinblastine、およびParaplatin(カルボプラチン)からなる群から選択される1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて投与することを含み、組み合わせの抗がん剤の量と一緒に用いられる活性物質の量は肺がんの治療に有効である、方法を提供する。

20

【0128】

別の実施形態は、癌腫、扁平上皮癌、骨髄またはリンパ系の造血器腫瘍、間葉起源の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、血管肉腫、神経膠芽腫、胆管癌、炎症性筋線維芽細胞腫、類上皮血管内皮腫、星状細胞腫、髄膜腫、血管肉腫、類上皮血管腫、ケラトアkantoma、甲状腺濾胞がん、カポジ肉腫、および脾臓がんを含む、特定の種類のがんを治療するための方法を提供する。

30

【0129】

別の実施形態は、限定するものではないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、淡明細胞腎細胞癌、浸潤性乳管癌(乳癌)、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、脾臓がん、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療するための方法が提供される。

【0130】

分子スクリーニング

転写物蓄積レベル、ゲノム遺伝子座スクリーニング方法、およびRETについてのプロテインキナーゼ活性アッセイは、当業者に既知の方法を用いて実施することができる。キナーゼアッセイは、基質をRETを含むタンパク質抽出物に提供することによって行うことができる。RET遺伝子座配列決定は、例えば、全ゲノムショットガン配列決定、またはRET遺伝子座の標的配列決定を用いて、例えば、当業者に既知のPCR技術および当業者に既知の手段により生成されるプライマーを使用して、遺伝子座または遺伝子座に渡る領域を全体的または部分的に標的増幅し、続いて任意の生成されたアンプリコンの配列決定により行うことができる。分子の変化は、次世代配列決定(NGS)、定量的逆転写ポリメラーゼ連鎖反応DNA増幅反応(qPCR)、蛍光インサイチュハイブリダイゼー

40

50

ション (F I S H)、および/または免疫組織化学 (I H C) によって検出することができ、遺伝子再配列、一塩基多型 (S N P)、挿入、欠失、スプライスバリエント、遺伝子増幅、および異常 R N A / タンパク質発現を含む。

【 0 1 3 1 】

コピー数変動 (C N V)、点変異 (S N P / S N V)、挿入、欠失、遺伝子再配列、R N A / タンパク質過剰発現、および構成的リン酸化は、誤調節、アップレギュレーション、または活性の喪失を介したダウンレギュレーション (活性の喪失を完全にするダウンレギュレーションを含む) などの R E T の発がん攪乱要因 (p e r t u r b a t i o n) をもたらし得る測定可能な変化である。D N A ベースの検査は、C N V、S N P、挿入、欠失、および遺伝子再配列を検出することができる。R N A ベースの検査は、過剰発現、過小発現 (発現の完全な喪失を含む)、または R E T m R N A の誤発現、および D N A ベースの検査で検出される変化のうちの多くを検出することができる。タンパク質ベースの検査により、R E T タンパク質の過剰発現、過小発現 (発現の完全な喪失により、およびこれを含む)、または誤発現 ; R E T タンパク質の構成的リン酸化、構成的脱リン酸化、または誤リン酸化 ; および R E T キナーゼ活性の活性パターンの増加、減少 (完全な喪失により、およびこれを含む)、または変化を測定することが可能となる。

10

【 0 1 3 2 】

実施例 1 : 様々な R E T 遺伝子融合を有する細胞を移植した哺乳動物への、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素の投与 (a) N C O A 4 - R E T (結腸直腸がん試料) 遺伝子融合、(b) C C D C 6 - R E T 遺伝子融合 (結腸直腸がん試料)、または (c) K I F 5 B - R E T 遺伝子融合 (非小細胞肺癌がん試料) のうちの 1 つを有する対象由来腫瘍試料に由来する細胞をマウスに移植した。次いで、マウスにビヒクルまたは 3 0 m g / k g の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素を含有する製剤のいずれかを 1 日 2 回投与した。マウスの腫瘍体積を定期的に測定した。

20

【 0 1 3 3 】

図 1 はその研究結果を示しており、マウスにおける平均腫瘍体積 (m m ³) が y 軸にプロットされ、処置日数が x 軸にプロットされている。N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素を投与したマウスの腫瘍は、ビヒクルを投与したマウスの腫瘍よりゆっくり成長した。

30

【 0 1 3 4 】

実施例 2 : N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素塩酸塩の調製

反応器に、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素遊離塩基および無水テトラヒドロフラン (T H F) を添加する。反応混合物を攪拌し、約 4 5 ° に加熱し、溶液が得られるまでその温度で維持する。溶液を研磨 (p o l i s h) 濾過した後、2 - プロパノール (I P A) 中の塩化水素の事前に作られた前置濾過した溶液を約 4 5 ° で添加すると、固体の沈殿が生じる。混合物をその温度で最低 1 時間攪拌する。混合物を約 0 ° に冷却し、濾過する。濾過ケーキを予め冷却した T H F で洗浄し、真空中で乾燥し、砕塊し、N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素塩酸塩を得る。

40

【 0 1 3 5 】

実施例 3 : N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサ

50

サゾリル] - 尿素塩酸塩を含むカプセル剤の調製

下記の表1および2の、25mgまたは75mgのいずれかのN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素塩酸塩および賦形剤を含むカプセル剤を調製した。

【表1】

表1.

成分	%w/w	単位式 (Unit formula) (mg/カプセル剤)	パッチあたりの量 (g) (パッチサイズ: 5, 500g)
N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素塩酸塩	26.75*	26.75 ¹	1471.25
ヒドロキシプロピル-ベータデクス	69.0	69.00	3795.00
デンプングリコール酸ナトリウム	3.00	3.00	165.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	1.25	68.75
合計	100.00	100.00	5500.00
イエローHPMCカプセルシェル (サイズ4)	なし	なし	なし

(*カプセル剤あたり、26.75mgのN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素HCl塩は、25.00mgのN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素遊離塩基に相当する。)

【0136】

【表2】

表2.

成分	%w/w	単位式 (mg/カプセル剤)	パッチあたりの量 (g) (パッチサイズ17,700g)
N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素塩酸塩	26.75	80.25*	4734.75
ヒドロキシプロピル-ベータデクス	69.00	207.00	12213.00
デンプングリコール酸ナトリウム	3.00	9.00	531.00
ステアリン酸マグネシウム	1.25	3.75	221.25
合計	100.00	300.00	17700.00
ホワイトHPMCカプセルシェル (サイズ0)	なし	なし	なし

(*カプセル剤あたり、80.25mgのN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素HCl塩は、75.00mgのN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素遊離塩基に相当する。)

【0137】

篩い分けした (screened) N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素塩酸塩およびステアリン酸マグネシウムの一部を一緒に混合した。ヒドロキシプロピル-ベータデクスおよびデンプングリコール酸ナトリウム (SSG)、ならびにN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素塩酸塩/ステアリン酸マグネシウム予備混合物を適切なブレンダー中で混合し (mixed)、ブレンドした (blended)。続いて、ブレンド物 (blend) を篩い分けし、ブレンドし、さらなる時間篩い分けした。ステアリン酸マグネシウムの残り部分を混合物に添加し、得られた混合物をブレンドした。ブレンド物の均一性のために最終ブレンド物をサンプリングした。カプセル充填機を使用して適切なカプセル剤に充填し、続いて粉塵除去し、適切な重量選別機を使用してカプセル剤の重量を確認した。次いで、得られたカプセル剤を適切な容器に包装した。

【0138】

実施例4: RETにおける遺伝子変化を有する対象への、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素の投与

第I相および第Ib相臨床試験を実施し、ここでは合計92人の対象が登録され、そのうちの91人が処置され、そのうちの第Ib相部分の35人が分子的に評価可能であると決定され、処置された。表3は、第I相試験および第Ib相試験に登録された対象の対象特性および内訳の概要を提供する。実施例3に記載のものと同様の25mgまたは75mg

のいずれかの N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素を含むカプセル剤を対象に経口投与した。対象は 275 mg または 350 mg (遊離塩基の量として計算される) の N - [3 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キナゾリニル) オキシ] フェニル] - N ' - [5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 3] - イソオキサゾリル] - 尿素の用量に対応する開始用量を 1 日 1 回 (Q D) 享受し、対象に摂食状態で投与した。

【表 3】

表 3.

対象の特性および内訳、n (%)	
第 1 相／第 1 b 相に登録された合計	92 (第 1 相 : 55、第 1 b 相 : 37)
第 1 相／1 b 相で処置された合計	91 (第 1 相 : 55、第 1 b 相 : 36)
第 1 b 相において分子的に評価可能であり、処置された合計	35
中止	72 (78)
中止の主な理由	49 (53)
疾患の進行	11 (12)
有害事象による死亡	4 (4)
対象による脱落	8 (7)
年齢、年数、中央値 (範囲)	62 (27~83)
性別、男性／女性%	56／44
過去の抗がん治療数 (中央値)	2.5

【0139】

表 4 は、治療された (n = 91) 全ての患者における最も一般的な治療関連有害事象 (A E) の概要を提供し、91 人の患者の割合として表している。

10

20

30

40

50

【表 4】

表 4.

	グレード≤ 2	グレード≥ 3	任意のグレード
皮疹*	20 (22)	8 (9)	28 (31)
疲労	16 (18)	4 (4)	20 (22)
下痢	14 (15)	4 (4)	18 (20)
吐き気	16 (18)	0	16 (18)
低リン血症	7 (8)	6 (7)	13 (14)
嘔吐	13 (14)	0	13 (14)
筋痙攣	12 (13)	0	12 (13)
食欲減退	9 (10)	0	9 (10)
紅斑	7 (8)	0	7 (8)
ALT増加	1 (1)	5 (6)	6 (7)
貧血	5 (6)	1 (1)	6 (7)
AST増加	3 (3)	3 (3)	6 (7)
低カリウム血症	6 (7)	0	6 (7)
味覚障害	5 (6)	0	5 (6)

*好酸球増多症および全身症状を伴う薬物反応として診断されたグレード3の皮疹1例（患者は薬物中止によって回復した）、および命にかかわる肺出血を合併したグレード3の皮疹1例を含む。

【0140】

表5は、RET融合を有すると決定された第Ib相試験に登録された12人の対象の概要を提供する。8人の対象はRET阻害剤未投与であると決定され、4人の対象はRET阻害剤未使用ではないと決定された。

【表 5】

表 5.

評価可能な第1b相対象、がんの種類	RET阻害剤未使用であった対象 (n)	RET阻害剤未使用でなかった対象
RET融合非小細胞肺癌 (NSCLC)	7	2
RET融合転移性結腸直腸がん (mCRC)	1	該当なし
RET変異甲状腺癌様がん	該当なし	1
RET変異肉腫	該当なし	1
合計	8	4

【0141】

図2は、第I相および第Ib相試験に参加したRET阻害剤未使用のRET融合陽性対象における最良の腫瘍反応を示すウォーターフォールプロットである。図2は、第Ib相試験からの8人の対象および第I相試験からの1人の対象を含み、これらの対象はNCOA4-RET遺伝子融合を有すると決定され、転移性結腸直腸がん罹患していたことに留意されたい。対象は275mgまたは350mg（遊離塩基の量として計算される）のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素の用量に対応する開始用量を1日1回(QD)享受し、対象に摂食状態で投与した。図2において、y軸は各対象における標的病変（腫瘍）サイズのベースラインからの変化率を表す。x軸に沿って、対象が有すると決定された特定の遺伝子変化（「RET融合」

)、治療期間(「DOT」)、および応答期間(「DOR」)を含む、個々の対象に関する詳細がプロットされている。「PR」および「CR」と表示された点線は、部分奏効(「PR」)または完全奏効(「CR」)を構成するためにRECIST基準下で必要とされる対象における腫瘍サイズの減少を表すことを意味する。20、0.3、(-10)、(-32)、(-52)、(-60)、および(-77)と標識付けされた応答を有する対象は、非小肺がん(NSCLC)に罹患していた。20および(-100)と標識付けされた応答を有する対象は、転移性結腸直腸がん罹患していた。この研究では、RET融合陽性であると決定されたRET阻害剤未使用対象の全奏効率は56%(9人の対象のうちの5人)であると決定された。

【0142】

実施例5:RETにおける遺伝子変化を有する対象への、N-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素の投与

第I相および第Ib相臨床試験を実施し、ここでは合計152人の対象にもう1回の用量のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素を投与した。表6は、2017年8月1日のデータカットオフの時点で第I相および第Ib相試験に登録された対象の対象特性および内訳の概要を提供する。152人の患者のうち、74人の患者(49%)に275mgの薬学的製剤中のN-[3-[(6,7-ジメトキシ-4-キナゾリニル)オキシ]フェニル]-N'-[5-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-3]-イソオキサゾリル]-尿素化合物を摂食状態で1日1回経口投与した。

【表6】

表6.

患者の特性および内訳、n (%)				
	第1相 (N=55)	第1b相RET+ (N=47)	第1b相その他 (N=50)	合計対象数 (N=152)
投与				
投与:摂食状態で1日1回(275mg摂食)	12(22)	33(70)	29(58)	74(49)
投与:その他	43(78)	14(30)	21(42)	78(51)
データカットオフ日の時点でまだ治療中の患者数	2	27	4	33
治療を中止した患者の合計数	53	20	46	119
疾患の進行により中止した数	40	15	21	76
有害事象により中止した数	7	1	11	19
死亡により中止した患者数	3	0	1	4
脱落した患者数	3	2	6	11
その他(例えば、治験責任医師による決定、フォローアップの喪失)	0	2	7	9
年齢、年数、中央値(範囲)	61(27, 81)	61(33, 79)	69(36, 90)	63(27, 90)
性別、男性/女性%	45/55	50/50	50/50	48/52
過去の抗がん治療数、中央値(範囲)	3(1, 17)	2(0, 10)	3(0, 7)	3(0, 17)

【0143】

治療関連有害事象(AE)の大部分はグレード2以下であり、用量変更により回復した。13人の患者(9%)が19件の治療関連の重篤な有害事象(SAE)を経験し、1人を除く全員が用量変更または中止により解決した。高血圧、甲状腺機能低下症、タンパク尿、神経毒性などのVEGFR阻害に一般的に関連する毒性はほとんど観察されなかった。これらの条件下での化合物の投与は、QT/QTc延長と関連していなかった。2017年8月1日のデータカットオフ時点での最も一般的な(>10%)治療関連AEを表7に示す。

10

20

30

40

50

【表 7】

表 7.

有害事象用語	用量＝275mg、 1日1回、摂食（n＝74）		用量＝350mg、 1日1回、摂食（n＝43）		全用量（n＝152）	
	≤G2	≥G3	≤G2	≥G3	≤G2	≥G3
皮疹*	16（22）	9（12）	11（26）	6（14）	37（24）	15（10）
下痢	12（16）	3（4）	9（21）	2（5）	28（18）	6（4）
疲労	12（16）	0（0）	11（26）	3（7）	27（18）	5（3）
低リン血症	6（8）	4（5）	6（14）	6（14）	13（9）	11（7）
アラニンアミノトランスフェラーゼの上昇	2（3）	5（7）	2（5）	6（14）	4（3）	11（7）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼの上昇	5（7）	3（4）	4（9）	3（7）	9（6）	6（4）
吐き気	6（8）	0（0）	11（26）	0（0）	21（14）	0（0）
筋痙攣	5（7）	0（0）	10（23）	0（0）	19（13）	0（0）
食欲減退	8（11）	0（0）	7（16）	0（0）	17（11）	0（0）
嘔吐	5（7）	0（0）	6（14）	0（0）	15（10）	0（0）
血中ビリルビン増加	1（1）	1（1）	5（12）	0（0）	6（4）	1（1）

* 皮疹、紅斑性皮疹、全身性皮疹、斑状皮疹、斑状丘疹状皮疹、斑状丘疹状皮疹、掻痒性皮疹、蕁麻疹、好酸球増多症および全身症状を伴う薬疹、薬物過敏症、有害薬物反応。

【0144】

図3は、非小細胞肺癌（NSCLC）を有するRET阻害剤未使用のRET融合陽性患者におけるN-[3-[（6，7-ジメトキシ-4-キナゾリニル）オキシ]フェニル]-N'-[5-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチルエチル）-3]-イソオキサゾリル]-尿素の抗腫瘍活性を示すウォーターフォールプロットである。各バーは1人の患者（合計22人の患者）を表す。CCDC6-RET融合、PARD3-RET融合、またはEML4-RET融合を有する患者を表すバーは、特定の融合により標識されている。残りの未標識のバーは、KIF5B-RET融合を有する患者を表す。Y軸は、標的病変の合計のベースラインからの最大変化率を表す。KIF5B-RET融合を有しない患者（n＝8）のうち、75％が部分奏効を有した。KIF5B-RET融合を有する患者（n＝14）のうち、3人は6ヶ月以上続く安定した疾患を有した。さらに、CCDC6-RET融合を有する、転移性結腸直腸がんを有するRET阻害剤未使用患者は完全奏効を達成し、2017年8月1日のデータカットオフ日の時点で試験を継続した。

【0145】

試験の結論は以下の通りであった。N-[3-[（6，7-ジメトキシ-4-キナゾリニル）オキシ]フェニル]-N'-[5-（2，2，2-トリフルオロ-1，1-ジメチルエチル）-3]-イソオキサゾリル]-尿素は、進行固形腫瘍または転移性固形腫瘍を有する患者において管理できる安全性プロファイルを示した。275mgまたは350mgの1日1回の用量で治療された22人のRET融合陽性のRET阻害剤未使用NSCLC患者が有効性について評価可能であった。これらのうち、8人の患者がCCDC6、EML4、およびPARD3を含む、KIF5B以外のRET融合パートナーを保有していた。全奏効率（ORR）は、KIF5B-RET融合を有していない患者において75％（95％CI：34.9％～96.8％）であった。さらに、1人の患者は約6回の治療サイクルにわたって安定した疾患を有していた。これらの患者では奏効期間（DOR）中央値は未到達であり、最長のDORは10.2ヶ月であった。KIF5B-RET融合を保有する他の14人の患者のうち、3人の患者は6ヶ月以上続く安定した疾患を有していたが、誰もRECIST応答を示さなかった。KIF5B融合パートナーと非KIF5B融合パートナーとの腫瘍間の応答におけるこの不一致は、他のRET活性物質を用いた以前のプールされた有効性の証拠と合致しており、KIF5B-RET融合が標的阻害に対して感受性がより低い可能性があることを示唆している。

【0146】

「含む（comprising）」という用語は、本明細書で使用される場合、「含む（including）」、「含有する（containing）」、または「により特徴付けられる」と同義であり、包含的または拡張可能型であり（open-ended）、

10

20

30

40

50

追加の示していない要素または方法工程を除外しない。

【 0 1 4 7 】

本明細書で使用される成分の量、反応条件などを表す全ての数字は、全ての場合において「約」という用語によって修飾されていると理解されるべきである。したがって、特に反対の指示がない限り、本明細書に示される数値パラメータは、得ようとしている所望の特性に応じて変わり得る概算値である。少なくとも、本願の優先権を主張する任意の出願におけるいかなる特許請求の範囲への均等論の適用を制限する試みとしてではなく、各数値パラメータは、有効桁数および通常の下捨五入の手法を考慮して解釈されるべきである。

【 0 1 4 8 】

上記の説明は、本発明のいくつかの方法および材料を開示している。本発明は、方法および材料の変更ならびに製造方法および機器の変更が可能である。そのような変更は、本開示の考察または本明細書に開示された本発明の実施から当業者には明らかになるであろう。したがって、本発明が本明細書に開示された特定の実施形態に限定されることを意図するものではなく、本発明の範囲および真意内に入る全ての変更および代替を包含することを意図する。

【 0 1 4 9 】

公開出願および未公開出願、特許、ならびに参考文献を含むがこれらに限定されない、本明細書に引用された全ての参考文献は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、本明細書の一部となる。参照により組み込まれる公開物および特許または特許出願が本明細書に含まれる開示と矛盾する限りにおいて、本明細書はそのような矛盾する任意の資料よりも上位であり、および/またはそれらに優先することを意図している。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P 5/14 (2006.01)

A 6 1 P 5/14

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5

(72)発明者 ムルタニ プラティック エス .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5

(72)発明者 ランディン リチャード

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5

(72)発明者 バテル ルパル エー .

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5

(72)発明者 オリバー ジェニファー ライト

アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4 5 4 5

審査官 鶴見 秀紀

(56)参考文献 特表 2 0 1 6 - 5 1 2 5 1 6 (J P , A)

国際公開第 2 0 1 4 / 0 5 0 7 8 1 (W O , A 1)

Molecular Cancer Therapeutics , 2012年 , Vol.11, No.4 , pp.930-941

Molecular Cancer Therapeutics , 2015年 , Abstract A174

The Lancet Oncology , 2016年11月04日 , Vol.17 , pp.1653-1660

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 1 / 8 0

A 6 1 P 1 / 0 0

A 6 1 P 5 / 1 4

A 6 1 P 1 1 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 0

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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

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