(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-511352
(P2025-511352A)
(43)公表日　令和7年4月15日(2025.4.15)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/553(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/553	
Ａ６１Ｐ	*11/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ	*1/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/00	
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全56頁）　最終頁に続く

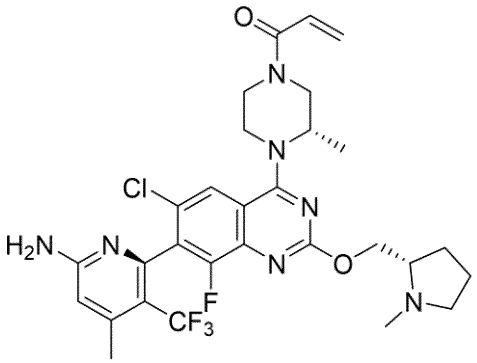
(21)出願番号　特願2024-558455(P2024-558455)
(86)(22)出願日　令和5年4月4日(2023.4.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月17日(2024.10.17)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/017455
(87)国際公開番号　WO2023/196329
(87)国際公開日　令和5年10月12日(2023.10.12)
(31)優先権主張番号　63/328,149
(32)優先日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　509012625
ジェネンテック， 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 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ １
(74)代理人　110002077
園田・小林弁理士法人
(72)発明者　マーチャント， マーク アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド
(72)発明者　シュッツマン， ジェニファー リー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０
最終頁に続く

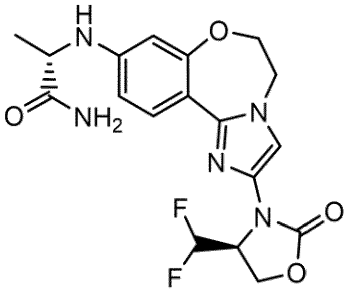
(54)【発明の名称】　がんの処置のためのＧＤＣ－６０３６およびＧＤＣ－００７７を含む併用療法

(57)【要約】
ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６）およびＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、イナボリシブ）を含む併用療法、ならびにそのような併用療法を使用する方法が本明細書で提供される。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
併用療法であって、
（ａ）ＧＤＣ－６０３６
【化１】



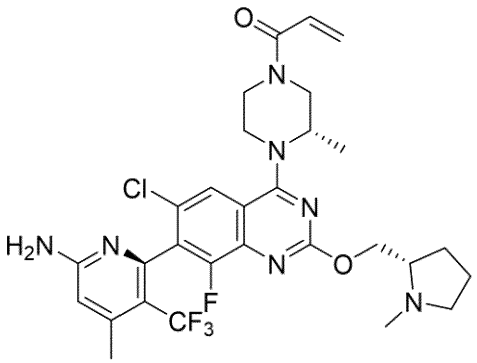
またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）イナボリシブ
【化２】



またはその薬学的に許容され得る塩と
を含む、併用療法。
【請求項２】
ＧＤＣ－６０３６が、そのアジピン酸塩である、請求項１に記載の併用療法。
【請求項３】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、請求項１または２に記載の併用療法。
【請求項４】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンの１～２１日目にＱＤ投与され、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、請求項３に記載の併用療法。
【請求項５】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、請求項３に記載の併用療法。
【請求項６】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で投与される、請求項１～５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項７】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の併用療法。

【請求項８】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項９】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約２００ｍｇの量で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１０】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約４００ｍｇの量で投与される、請求項１～６のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１１】
イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、請求項１～１０のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１２】
イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンの１～２１日目にＱＤ投与される、請求項１１に記載の併用療法。
【請求項１３】
イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、請求項１～１２のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１４】
前記投薬レジメンが、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１５】
イナボリシブが、約３、６、または９ｍｇの量で投与される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１６】
イナボリシブが、６ｍｇの量で投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１７】
イナボリシブが、９ｍｇの量で投与される、請求項１～１５のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１８】
ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む肺がんの処置における使用のための、請求項１～１７のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項１９】
前記肺がんが、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、請求項１８に記載の併用療法。
【請求項２０】
ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む結腸直腸がん（ＣＲＣ）の処置における使用のための、請求項１～１７のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項２１】
前記患者が、投与前にＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価される、請求項１～２０のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項２２】
変異体ＰＩＫ３ＣＡの前記存在についての評価が、投与前に行われない、請求項１～２１のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項２３】
ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異によって媒介される肺がんを有する患者における、そのような肺がんを処置する方法であって、前記方法が、
（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、ＧＤＣ－６０３６

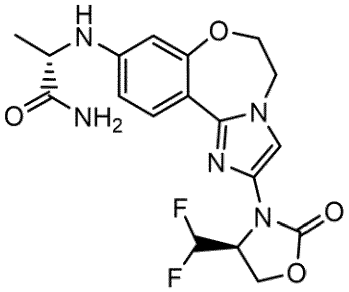
【化３】



またはその薬学的に許容され得る塩と、

（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、イナボリシブ

【化４】



またはその薬学的に許容され得る塩と

を含む、有効量の併用療法を投与することを含む、方法。

【請求項２４】

前記肺がんが、ＮＳＣＬＣである、請求項２３に記載の方法。

【請求項２５】

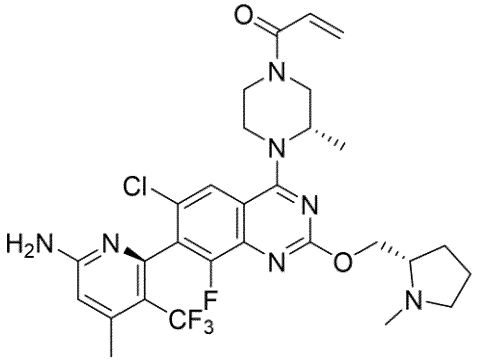
前記肺がんが、腺がん、扁平上皮肺がん、または大細胞肺がんである、請求項２３または２４に記載の方法。

【請求項２６】

ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む固形腫瘍を有する患者においてそのようながんの方法であって、前記方法が、

（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、ＧＤＣ－６０３６

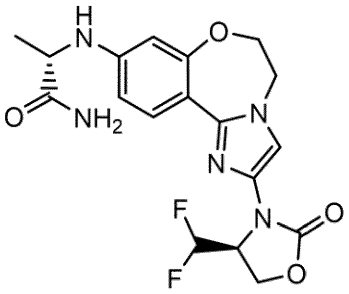
【化５】



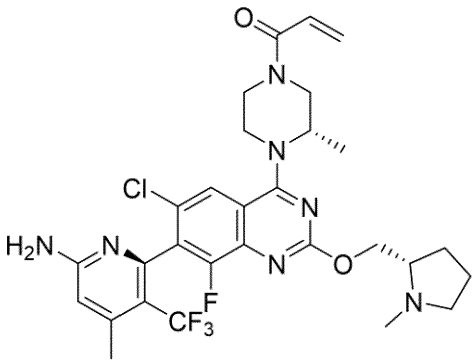
またはその薬学的に許容され得る塩と、

（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、イナボリシブ

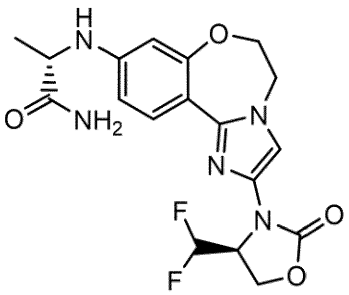
【化６】



またはその薬学的に許容され得る塩と
を含む、有効量の併用療法を投与することを含む、方法。
【請求項２７】
前記固形腫瘍が、結腸直腸がん（ＣＲＣ）である、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
（ａ）がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料における、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を判定することと、
（ｂ）有効量のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法を前記患者に投与することと
を更に含む、請求項２３～２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんを有する患者においてそのようながんを処置する方法であって、前記方法が、
（ｉ）がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料における、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を判定することと、
（ｉｉ）前記患者試料が、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、
（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、ＧＤＣ－６０３６
【化７】



またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、イナボリシブ
【化８】



またはその薬学的に許容され得る塩と
を含む、有効量の併用療法を投与することと、を含む、方法。
【請求項３０】
前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２１日間サイクルを含む、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３１】
前記投薬レジメンが、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２８日間サイクルを含む、請求項２３～２９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３３】
ＧＤＣ－６０３６が、そのアジピン酸塩である、請求項２３～３２のいずれか一項に記載の併用療法。
【請求項３４】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、請求項２３～３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で投与される、請求項２３～３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される、請求項２３～３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される、請求項２３～３６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３８】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約２００ｍｇの量で投与される、請求項２３～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約４００ｍｇの量で投与される、請求項２３～３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４０】
イナボリシブが、約３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量で投与される、請求項２３～３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
イナボリシブが、６ｍｇの量で投与される、請求項２３～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４２】
イナボリシブが、９ｍｇの量で投与される、請求項２３～４０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記患者が、投与前に変異体ＰＩＫ３ＣＡの前記存在について評価されない、請求項２３～４２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４４】
本明細書に記載の肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用。
【請求項４５】

前記がんが、肺がんまたはＣＲＣであり、（ｉ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上のサイクルを含む前記投薬レジメンに従って、イナボリシブをＱＤ投与することと
を含む投薬レジメンを更に含む、請求項４４に記載の使用。
【請求項４６】
肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための医薬品を製造するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用。
【請求項４７】
前記がんが、肺がんまたはＣＲＣであり、（ｉ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上のサイクルを含む前記投薬レジメンに従って、イナボリシブをＱＤ投与することと
を含む投薬レジメンを更に含む、請求項４６に記載の使用。
【請求項４８】
前記がんがＣＲＣであり、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、イナボリシブを投与することと
を含む投薬レジメンを更に含む、請求項４６に記載の使用。
【請求項４９】
前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２１日間サイクルを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の使用。
【請求項５０】
前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２８日間サイクルを含む、請求項４４～４８のいずれか一項に記載の使用。
【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、２０２２年４月６日に出願された米国仮特許出願第６３／３２８１４９号の利益を主張し、その全体があらゆる目的のために本明細書に組み込まれる。
【０００２】
発明の分野
ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６）およびＰＩ３Ｋ阻害剤（ＧＤＣ－００７７、イナボリシブ）を含む併用療法、ならびにそのような併用療法を使用する方法が本明細書で提供される。
【背景技術】
【０００３】
カーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（ＫＲＡＳ）は、細胞の増殖、分化、および生存を調節するために細胞外増殖因子シグナルを伝達するタンパク質の細胞内ネットワークであるＲＡＳ／ＭＡＰＫシグナル伝達経路の中心的構成要素である。ＫＲＡＳにおける変異は、固形腫瘍に一般的に見られ、腫瘍形成および攻撃的な腫瘍成長に関連するグリシン１２（Ｇ１２）、グリシン１３およびグルタミン６１を含むいくつかのアミノ酸に変化をもたらし得る。Ｇ１２からシステイン（Ｇ１２Ｃ）への変化をもたらす発がん性ＫＲＡＳ変異は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）（約１２％）、結腸直腸がん（ＣＲＣ）（約４％）、および他の腫瘍型（≦４％）で一般的である。
【０００４】
例えば、肺がん（例えば、ＮＳＣＬＣ）、ＣＲＣおよび膵がんを含む、ＫＲａｓ^{Ｇ１２}

^{G12C}変異を持つ進行期腫瘍（以下、$KRas^{G12C}$陽性腫瘍と呼ぶ）は不治であり、予後不良である。進行期$KRas^{G12C}$陽性がんを有する患者は、選択された化学療法および標的療法からの利益が限られている可能性があり、したがって有効な利用可能な処置選択肢が制限される。

【０００５】

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）は、成長因子受容体およびインテグリンによる活性化の際に、細胞増殖、生残、および移動を制御する脂質キナーゼである。ＰＩ３Ｋは、ホスファチジルイノシトール－４，５－二リン酸（PIP_2）のリン酸化を触媒して、ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路におけるＡＫＴおよび他の成分のリン酸化に関与するセカンドメッセンジャーであるホスファチジルイノシトール－３，４，５－三リン酸（PIP_3）を生成する。乳がんの最大７０％が、いくつかの形態のＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ／ｍＴＯＲ経路の分子異常を有する。ＰＩ３Ｋのｐ１１０αサブユニットをコードするＰＩＫ３ＣＡにおける活性化突然変異は、乳がんおよび固形腫瘍悪性腫瘍において非常に一般的である。

【０００６】

ＰＩ３Ｋαの阻害剤は、ＰＩＫ３ＣＡ変異を有するホルモン受容体（ＨＲ）陽性、ＨＥＲ２陰性、局所進行または転移性乳がんを有する患者の処置のために承認または臨床開発されているが、$KRas^{G12C}$変異を持つ肺がん、結腸直腸がん、および膵がんなどのがんを処置するための有効な治療法および併用療法が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【０００７】

本明細書では、当技術分野におけるこれらおよび他の課題に対する解決策が提供される。

【０００８】

一態様では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、本明細書中に記載されるイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法が本明細書で提供される。

【０００９】

別の態様では、$KRas^{G12C}$変異によって媒介される肺がんを有する患者における、そのような肺がんを処置する方法であって、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従って有効量のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与すること、および１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従って有効量の本明細書中に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することを含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書で提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは２１日間または２８日間を含む。

【００１０】

別の態様では、$KRas^{G12C}$変異によって媒介される肺がんを有する患者における、そのようながんを処置する方法であって、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される有効量の本明細書に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【００１１】

別の態様では、$KRas^{G12C}$変異によって媒介される固形腫瘍を有する患者における、そのようながんを処置する方法であって、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される有効量の本明細書に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【００１２】

別の態様では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む組織非依存性がんを有する患者における、そのようながんを処置する方法であって、（ｉ）がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料中のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を決定することと、（ｉｉ）患者試料がＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、有効量の併用療法であって、（ａ）本明細書中に記載される１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、（ｂ）本明細書中に記載される１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩、を含む有効量の併用療法を投与することを含む方法が本明細書で提供される。

【００１３】

別の態様では、本明細書に記載の肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用が本明細書で提供される。

【００１４】

別の態様では、肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための医薬品を製造するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用が本明細書で提供される。

【００１５】

本明細書中に記載される方法および使用の実施形態では、イナボリシブ（ＧＤＣ－００７７）の投与は、１つ以上のＰＩ３ＫＣＡ変異の存在についての事前試験または評価を必要としない。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】図１は、ＧＤＣ－６０３６単独、ＧＤＣ－００７７単独、またはＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせによる処置の適合腫瘍体積を示す。ＮＣＩ－Ｈ２１２２はＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ阻害に対してより低い感受性を有し、最大効果は停滞している。ＧＤＣ－６０３６単独：ＴＧＩ＝９３％；ＧＤＣ－００７７単独：ＴＧＩ＝７４％；組み合わせ：ＴＧＩ＝１１３％。

【００１７】

【図２】図２は、ＧＤＣ－６０３６単独、ＧＤＣ－００７７単独、またはＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせの投与のための体重変化を示す。全ての処置は忍容性が高かった。

【００１８】

【図３】図３Ａ～図３Ｈは、様々なＮＳＣＬＣ　ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体細胞株に対するＧＤＣ－６０３６＋ＧＤＣ－００７７の組み合わせの相乗効果プロットを示す。（図３Ａ＝Ｈ２３　Ｐ；図３Ｂ＝ＹＳＥ４１０；図３Ｃ＝Ｈ１７９２；図３Ｄ＝Ｈ２１２２；図３Ｅ＝ＨＯＰ６２；図３Ｆ＝Ｈ２０３０；図３Ｇ＝ＨＣＣ４０１７；図３Ｈ＝ＨＣＣ４０１９）。

【００１９】

【図４】図４は、ＣＲ５０４８　ＣＲＣ異種移植モデルにおけるＧＤＣ－６０３６単独、ＧＤＣ－００７７単独、またはＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせによる処置の適合腫瘍体積を示す。

【００２０】

【図５】図５Ａ～図５Ｃは、様々なＣＲＣ　ＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異体細胞株についてのＧＤＣ－６０３６＋ＧＤＣ－００７７の組み合わせの相乗プロットを示す。（図５Ａ＝ＳＷ１４６３；図５Ｂ＝ＳＷ８３７；図５Ｃ＝ＨＣＣ１２６３）。

【発明を実施するための形態】

【００２１】

定義

特に定義されていない限り、本明細書で用いられる全ての技術用語および科学用語は、

本発明が属する分野の当業者によって一般に理解される意味と同じ意味を有する。例えば、Ｓｉｎｇｌｅｔｏｎ ｅｔ ａｌ．，ＤＩＣＴＩＯＮＡＲＹ ＯＦ ＭＩＣＲＯＢＩＯＬＯＧＹ ＡＮＤ ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＢＩＯＬＯＧＹ ２ｎｄ ｅｄ．，Ｊ．Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ（Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ＮＹ １９９４）；Ｓａｍｂｒｏｏｋ ｅｔ ａｌ．，ＭＯＬＥＣＵＬＡＲ ＣＬＯＮＩＮＧ，Ａ ＬＡＢＯＲＡＴＯＲＹ ＭＡＮＵＡＬ，Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇｓ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇｓ Ｈａｒｂｏｒ，ＮＹ １９８９）を参照されたい。本発明の実施においては、本明細書に記載されるものと類似したまたは同等の任意の方法、装置、および材料を使用することができる。

【００２２】

以下の定義は、本明細書で頻繁に用いられる特定の用語の理解を容易にするために提供されており、本開示の範囲を限定することを意味するものではない。本明細書で言及されている全ての参照文献は、その全体が参照により組み込まれる。

【００２３】

本明細書で使用される場合、特に明記されていない限り、「約」および「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量、または重量パーセントを指すときには、指定された用量、量、または重量パーセントから得られるものと同等の薬理的効果を提供するために、当業者によって認識される用量、量、または重量パーセントを意味する。等価用量、量、または重量パーセントは、指定された用量、量、または重量パーセントの３０％、２０％、１５％、１０％、５％、１％、またはそれ未満の範囲内であり得る。

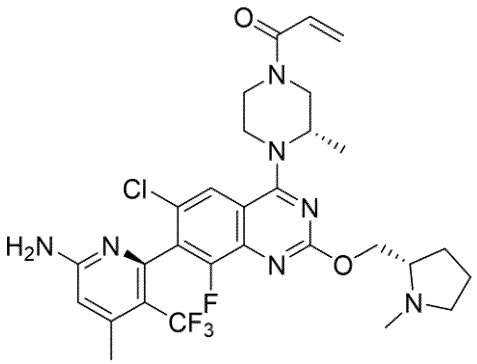
【００２４】

本明細書で使用される場合、「ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤」は、残基１２に対応する位置にＧｌｙからＣｙｓへの変異を含む変異体ＫＲａｓタンパク質に特異的に結合する共有結合阻害剤を指す。

【００２５】

「ＧＤＣ－６０３６」は、構造

【化１】

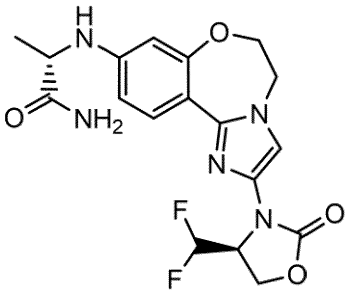


を有し、化学名１－（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－７－（６－アミノ－４－メチル－３－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－６－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）キナゾリン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）プロパ－２－エン－１－オンを有する化合物を指す。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６はアジピン酸塩である。

【００２６】

イナボリシブ、ＣＡＳ登録番号２０６０５７１－０２－８，Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，米国特許第９６５０３９３号；名称（Ｓ）－２－（（２－（（Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソオキサゾリジン－３－）イル）－５，６－ジヒドロベンゾ［ｆ］イミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］オキサゼピン－９－イル）アミノ）プロパンアミドは、以下の構造

【化２】



を有し、化学名（２Ｓ）－２－［［２－［（４Ｓ）－４－（ジフルオロメチル）－２－オキソ－３－オキサゾリジニル］－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］ベンゾキサゼピン－９－イル］アミノ］プロパンアミドを有する化合物を指す。イナボリシブは、ＧＤＣ－００７７、ＲＧ６１１４またはＲＯ７１１３７５５としても知られている。

【００２７】

イナボリシブは、クラスＩ　ＰＩ３Ｋアルファアイソフォーム（ＰＩ３Ｋα）の強力な経口生物学的に利用可能な臨床段階の選択的阻害剤であり、他のクラスＩ　ＰＩ３Ｋベータ、デルタおよびガンマアイソフォームに対する強力な生化学的阻害は＞３００倍低く、野生型（ＷＴ）ＰＩ３Ｋ細胞よりも変異体ＰＩ３Ｋを有する腫瘍細胞における効力は増加している（Ｂｒａｕｎ，Ｍ．ｅｔ　ａｌ“Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　ＧＤＣ－００７７：Ａ　ｈｉｇｈｌｙ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　ＰＩ３Ｋ－ａｌｐｈａ　ｔｈａｔ　ｉｎｄｕｃｅｓ　ｄｅｇｒａｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ｍｕｔａｎｔ－ｐ１１０　ａｌｐｈａ　ｐｒｏｔｅｉｎ”Ａｂｓｔｒａｃｔｓ　ｏｆ　Ｐａｐｅｒｓ，２５４ｔｈ　ＡＣＳ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｍｅｅｔｉｎｇ＆Ｅｘｐｏｓｉｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ，ＵＳＡ，Ａｕｇｕｓｔ　２０－２４，２０１７，ＭＥＤＩ－２２；Ｇａｒｌａｎｄ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ“Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　ｏｆ　ｎｏｖｅｌ　ｃｌａｓｓ　ｏｆ　ａｌｐｈａ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ＰＩ３Ｋ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ”Ａｂｓｔｒａｃｔｓ　ｏｆ　Ｐａｐｅｒｓ，２５４ｔｈ　ＡＣＳ　Ｎａｔｉｏｎａｌ　Ｍｅｅｔｉｎｇ＆Ｅｘｐｏｓｉｔｉｏｎ，Ｗａｓｈｉｎｇｔｏｎ，ＤＣ，ＵＳＡ，Ａｕｇｕｓｔ　２０－２４，２０１７，ＭＥＤＩ－１０３；Ｈｏｎｇ，Ｒ．ｅｔ　ａｌ“ＧＤＣ－００７７　ｉｓ　ａ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ＰＩ３Ｋ　ａｌｐｈａ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｔｈａｔ　ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｅｓ　ｒｏｂｕｓｔ　ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｉｎ　ＰＩＫ３ＣＡ　ｍｕｔａｎｔ　ｂｒｅａｓｔ　ｃａｎｃｅｒ　ｍｏｄｅｌｓ　ａｓ　ａ　ｓｉｎｇｌｅ　ａｇｅｎｔ　ａｎｄ　ｉｎ　ｃｏｍｂｉｎａｔｉｏｎ　ｗｉｔｈ　ｓｔａｎｄａｒｄ　ｏｆ　ｃａｒｅ　ｔｈｅｒａｐｉｅｓ”２０１７　Ｓａｎ　Ａｎｔｏｎｉｏ　Ｂｒｅａｓｔ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｓｙｍｐｏｓｉｕｍ，Ｄｅｃ．５－９　２０１７，Ｓａｎ　Ａｎｔｏｎｉｏ，ＴＸ，Ａｂｓｔｒａｃｔ　Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ　Ｎｕｍｂｅｒ：ＰＤ４－１４；Ｅｄｇａｒ，Ｋ．ｅｔ　ａｌ“Ｐｒｅｃｌｉｎｉｃａｌ　ｃｈａｒａｃｔｅｒｉｚａｔｉｏｎ　ｏｆ　ＧＤＣ－００７７，ａ　ｓｐｅｃｉｆｉｃ　ＰＩ３Ｋ　ａｌｐｈａ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｉｎ　ｅａｒｌｙ　ｃｌｉｎｉｃａｌ　ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ”Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　７７（１３　Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ）：Ａｂｓｔｒａｃｔ　１５６・Ｊｕｌｙ　２０１７）。

【００２８】

ＧＤＣ－００７７は、ＰＩ３ＫのＡＴＰ結合部位に結合することによってその活性を発揮し、それによって膜結合した４，５－ホスファチジルイノシトールビスホスフェート（PIP_2）の３，４，５－ホスファチジルイノシトール三リン酸（PIP_3）へのリン酸化を阻害する。PIP_2のPIP_3へのリン酸化を阻害することにより、ＡＫＴおよびｐＳ６の下流活性化が低下し、細胞増殖、代謝、および血管新生の低減がもたらされる。非臨床試験により、ＧＤＣ－００７７が変異体ｐ１１０アルファを特異的に分解し、ＰＩＫ

３ＣＡ－変異体乳がん細胞株の増殖を阻害し、アポトーシスを誘導し、ＰＩＫ３ＣＡ変異を持つヒト乳がん異種移植モデルにおいて腫瘍の増殖を阻害し、プロテインキナーゼＢ（ｐＡＫＴ）のリン酸化形態、トレオニン２４６でリン酸化されたＰＲＡＳ４０（ｐＰＲＡＳ４０）、およびセリン２３５／２３６でリン酸化されたＳ６ＲＰ（ｐＳ６ＲＰ）を含む下流ＰＩ３Ｋ経路マーカーを減少させることが実証されている。

【００２９】

「薬学的に許容され得る」という用語は、動物、例えばヒトに適切に投与された場合に、副作用、アレルギー反応、または他の副反応を生み出さない、分子実体および組成を指す。

【００３０】

本発明の化合物は、薬学的に許容され得る塩等の塩の形態であってもよい。「薬学的に許容され得る塩」は、酸付加塩と塩基付加塩の両方を含む。「薬学的に許容され得る酸付加塩」とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸等の無機酸、およびギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボニン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、芳香脂肪族、複素環式、カルボン酸、およびスルホン酸の部類から選択され得る有機酸と共に形成される、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し、生物学的ではないかまたはそうでない場合は望ましくない塩を意味する。一実施形態では、塩はアジピン酸で形成される。

【００３１】

「薬学的に許容され得る塩基付加塩」としては、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩等の無機塩基に由来する塩が挙げられる。具体的な塩基付加塩は、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、およびマグネシウム塩である。薬学的に許容され得る有機無毒性塩基に由来する塩としては、一級、二級、および三級アミン、天然に存在する置換アミン、環式アミン、および塩基性イオン交換樹脂を含む置換アミン、例えばイソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂等の塩が挙げられる。具体的な有機無毒性塩基としては、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインが挙げられる。

【００３２】

いくつかの実施形態では、塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、トリフルオロ酢酸塩、硫酸塩、リン酸塩、酢酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、ピルビン酸塩、コハク酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、重硫酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、マロン酸塩、キシナホ酸塩、アスコルビン酸塩、オレイン酸塩、ニコチン酸塩、サッカリン酸塩、アジピン酸塩、ギ酸塩、グリコール酸塩、パルミチン酸塩、Ｌ－乳酸塩、Ｄ－乳酸塩、アスパラギン酸塩、リンゴ酸塩、Ｌ－酒石酸塩、Ｄ－酒石酸塩、ステアリン酸塩、フロ酸塩（例えば、２－フロ酸塩または３－フロ酸塩）、ナパジシル酸塩（ナフタレン－１，５－ジスルホン酸塩、またはナフタレン－１（スルホン酸）－５－スルホン酸塩）、エジシル酸塩（エタン－１，２－ジスルホン酸塩、またはエタン－１－（スルホン酸）－２－スルホン酸塩）、イソチオン酸塩（２－ヒドロキシエチルスルホン酸塩）、２－メシチレンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、２，５－ジクロロベンゼンスルホン酸塩、Ｄ－マンデル酸塩、Ｌ－マンデル酸塩、ケイ皮酸塩、安息香酸塩、アジピン酸塩、エシル酸塩、マロン酸塩、メシ

チル酸塩（２－メシチレンスルホン酸塩）、ナプシル酸塩（２－ナフタレンスルホン酸塩）、カンシル酸塩（カンファー１０－スルホン酸塩、例えば（１Ｓ）－（＋）－１０－カンファー－スルホン酸塩）、グルタミン酸塩、グルタル酸塩、馬尿酸（２－（ベンゾイルアミノ）酢酸塩）、オロチン酸塩、キシル酸塩（ｐ－キシレン－２－スルホン酸塩）、およびパモ酸塩（２，２’－ジヒドロキシ－１，１’－ジナフチルメタン－３，３’－ジカルボン酸塩）から選択される。

【００３３】

「阻害する」および「低減／減少させる」という用語、またはこれらの用語のあらゆる変形は、所望の結果を達成するための、測定可能なあらゆる低減／減少または完全な阻害を含む。例えば、約、最大で約、または少なくとも約５％、１０％、１５％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、９９％、またはそれ以上、またはこれらの任意の範囲変数の減少、通常と比較しての活性の低下が存在し得る。

【００３４】

「がん」という用語は、身体の一部における異常細胞の制御不能な分裂によって引き起こされる疾患を指す。一実施形態では、がんは肺がんである。別の実施形態では、がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。別の実施形態では、がんは固形腫瘍である。別の実施形態では、がんは、結腸直腸がん（例えば、転移性ＣＲＣ）、乳がん、または膵がんである。本明細書で使用される場合、「がん」は、ＫＲａｓ^{G12C}変異を有することを特徴とするがんを指す。

【００３５】

本明細書で使用される場合、「処置すること」は、有効量の治療剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはイナボリシブ）または治療剤の組み合わせ（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはイナボリシブ）による処置を含む。一実施形態では、処置することは、有効量のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩およびイナボリシブによる処置を示す。処置は、第一選択処置（例えば、患者は以前に処置されていない可能性がある、または事前の全身療法を受けたことがない）または第二選択処置もしくはそれ以降の処置であり得る。例えば、患者は、がん性細胞の増殖の低減（または破壊）、疾患に起因する症候の軽減、疾患に罹患している者の生活の質の向上、疾患の処置に必要な他の薬物治療の用量の低減、および／または患者の生存期間の延長を含むが、これらに限定されない、本明細書に記載のがんに関連する１つ以上の症候が軽減または排除された場合、「処置」に成功する。

【００３６】

疾患の「進行の遅延」という用語は、本明細書に記載のがんの発症を先延ばしにする、妨げる、遅延させる、遅らせる、安定化する、および／または延期することを指す。この遅延は、処置されている本明細書に記載のがんおよび／または患者の病歴に応じて、様々な時間長であり得る。当業者には明らかであるように、十分または有意な遅延は、患者ががんを発症しないという点で予防を事実上包含し得る。

【００３７】

本明細書において、「有効量」は、治療結果を達成する本明細書に記載の治療剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６および／またはイナボリシブ）の量を指す。いくつかの例では、治療剤または治療剤の組み合わせの有効量は、本明細書で提供される臨床エンドポイントを達成する薬剤または薬剤の組み合わせの量である。一実施形態では、有効量は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量およびイナボリシブの量を指す。本明細書における有効量は、患者の疾患状態、年齢、性別および体重、ならびに患者において所望の応答を誘発する作用物質の能力等の要因に応じて異なり得る。有効量は、治療上有益な作用が処置の何らかの毒性作用または有害作用を上回るものでもある。いくつかの実施形態では、有効量の薬物は、がん細胞の数を減少させ、腫瘍サイズを低減させ、がん細胞の末梢器官への浸潤を阻害し（すなわち、遅らせるか、または停止し）、腫瘍転移を阻害し（すなわち、遅らせるか、または停止し）、腫瘍成長を阻害し（すなわち、遅らせるか

、または停止し）、および／または疾患に関連する症候のうちの１つ以上を軽減する効果を有し得る。有効量を１回以上の投与で投与することができる。本明細書に記載の薬物、化合物、薬学的組成物、または併用療法の有効量は、直接的または間接的に治療的処置を達成するのに十分な量であり得る。

【００３８】

「客観的奏効率」または「ＯＲＲ」とは、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師が決定して、≧４週間離れた２回の連続した機会における、完全奏効または部分奏効が確認された患者の割合を指す。

【００３９】

「奏効期間」または「ＤＯＲ」とは、記録された客観的応答の最初の発生から、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１に従って治験責任医師が決定した疾患の進行、または何らかの原因による死亡のうち、いずれか早い方の日付までの時間を指す。

【００４０】

「無増悪生存」または「ＰＦＳ」とは、登録から、ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１を使用して治験責任医師が決定した、最初の記録された疾患の進行の発生または何らかの原因による死亡のうち、いずれか早い方の日付までの時間を指す。

【００４１】

本明細書で使用される場合、「完全奏効」および「ＣＲ」は、全ての標的病変の消失および（該当する場合）腫瘍マーカーレベルの正常化を指す。

【００４２】

本明細書で使用される場合、「部分奏効」および「ＰＲ」は、１つ以上の非標的病変の持続および／または（適用可能な場合）腫瘍マーカーレベルの正常限界を超える維持を指す。ＰＲは、ＣＲの不在下での標的病変の直径の合計の≧３０％の低減、新たな病変、および非標的病変における明確な進行も指し得る。

【００４３】

「投与期間」または「サイクル」とは、本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）の投与を含む期間、および本明細書に記載の１つ以上の薬剤の投与を含まない任意の期間を指す。例えば、サイクルは合計２１日間とすることができ、サイクルの各日に本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）の投与を含む。別の例では、サイクルは合計２８日間とすることができ、２１日間および７日間の休止期間にわたる本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）の投与を含む。「休止期間」は、本明細書に記載の薬剤の少なくとも１つ（すなわち、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）が投与されない期間を指す。一実施形態では、休止期間は、本明細書に記載の薬剤（すなわち、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）のいずれも投与されない期間を指す。本明細書で提供される休止期間は、場合によっては、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブではない別の薬剤の投与を含むことができる。そのような場合には、休止期間中の別の薬剤の投与は、本明細書に記載の薬剤の投与の妨害になったり、不利益を与えたりすべきではない。一例では、本明細書で使用される場合、サイクルは、休止期間のない２１日間のサイクルを指す。別の例では、サイクルは、２８日間の全長であり得、サイクルの各日に対する本明細書に記載の１つ以上の薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブ）のＱＤ投与を含む。

【００４４】

「投薬レジメン」とは、１回以上のサイクルを含む、本明細書に記載の薬剤の投与期間を指し、各サイクルは、本明細書に記載の薬剤の投与を異なる時間または異なる量で含むことができる。

【００４５】

「ＱＤ」は、本明細書に記載の薬剤を１日１回投与することを指す。

【００４６】

「ＢＩＤ」は、本明細書に記載の薬剤を１日２回投与することを指す。

【００４７】
「ＰＯ」は、本明細書に記載の薬剤の経口投与を指す。
【００４８】
「ＩＶ」は、本明細書に記載の任意の薬剤の静脈内投与を指す。
【００４９】
等級付けされた有害事象とは、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥによって確立された重症度の等級付け尺度を指す。一実施形態では、有害事象は、以下の表に従って等級付けされる。
【表１】

グレード	重症度
1	軽症、症候がないまたは軽度の症候がある、臨床所見または診断的所見のみ、もしくは介入を要さない
2	中等症、最小限、局所的、または非侵襲的介入を要する、もしくは、年齢相応の手段的日常生活動作の制限[a]
3	重症または医学的に重大であるが、ただちに生命を脅かすものではない、入院または入院期間の延長を要する、活動不能／動作不能、もしくは、身の回りの日常生活動作の制限[b、c]
4	生命を脅かす結果または緊急治療を要する[d]
5	有害事象に関連した死亡[d]

【００５０】
「患者」という用語は、ヒト患者を指す。患者は成人であってもよい。
【００５１】
「添付文書」という用語は、治療用製品の市販パッケージに通例含まれる説明書であって、そのような治療用製品の使用に関する適応症、用法、用量、投与、併用療法、禁忌および／または警告についての情報を含む説明書を指すために使用される。
【００５２】
本明細書で使用される場合、「と組み合わせて」とは、別の治療法、例えば、本明細書に記載のイナボリシブおよびＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の投与を含む処置レジメンに加えて、１つの治療法を投与することを指す。したがって、「と組み合わせて」とは、患者への他の処置様式の投与前、投与中、または投与後の１つの処置様式の投与を指す。
【００５３】
１つ以上の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、同一処置サイクル中、１つ以上の他の薬物と同じ処置日に、また必要に応じて１つ以上の他の薬物と同じ時間に投与される。例えば、３週間ごとに施されるがん治療の場合、同時に投与される薬物はそれぞれ、３週間のサイクルの１日目に投与される。
併用療法
【００５４】
本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩））およびＰＩ３Ｋ阻害剤（例えば、イナボリシブ）を含む併用療法（組成物）が本明細書で提供される。
【００５５】
一態様では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）と、イナボリシブとを含む併用療法が本明細書で提供される。一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む特定の固形腫瘍の処置に有用である。
【００５６】
一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む本明細書に記載の特定の種類の肺がんの処置に有用である。そのような一実施形態では、肺がんは

、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。

【００５７】

別の実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む他の固形腫瘍の処置に有用である。一実施形態では、固形腫瘍は、結腸直腸がん、膵がん、または乳がんである。

【００５８】

一態様では、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブとを含む併用療法が、本明細書で提供される。そのような実施形態では、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在についての評価が行われ、本明細書に記載の併用療法は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異が存在する場合にのみ投与される。そのような一実施形態では、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は行われない。

【００５９】

一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される。そのような一実施形態では、投薬レジメンが１回以上の２１日間サイクルを含む場合、投薬レジメンは、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む。そのような実施形態では、併用療法は、本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む固形腫瘍の処置に有用である（例えば、肺がん）。そのような一実施形態では、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は行われない。

【００６０】

別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される。そのような実施形態では、併用療法は、本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む固形腫瘍（例えば、肺がん）の処置に有用である。そのような一実施形態では、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は行われない。

【００６１】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、固定用量のＱＤ投与として投与される。一実施形態では、投与は経口（ＰＯ）であり、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、錠剤またはカプセル剤として製剤化される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、フィルムコーティング錠として製剤化（および投与）される。

【００６２】

本明細書に記載の併用療法の一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～６００ｍｇ、５ｍｇ～５００ｍｇ、５ｍｇ～４００ｍｇ、５ｍｇ～３００ｍｇ、５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～２５ｍｇ、２５ｍｇ～６００ｍｇ、２５ｍｇ～５００ｍｇ、２５ｍｇ～４００ｍｇ、２５ｍｇ～３００ｍｇ、２５ｍｇ～２５０ｍｇ、２５ｍｇ～２００ｍｇ、２５ｍｇ～１５０ｍｇ、２５ｍｇ～１００ｍｇ、２５ｍｇ～５０ｍｇ、５０ｍｇ～８００ｍｇ、５０ｍｇ～７００ｍｇ、５０ｍｇ～６００ｍｇ、５０ｍｇ～５００ｍｇ、５０ｍｇ～４００ｍｇ、５０ｍｇ～３００ｍｇ、５０ｍｇ～２５０ｍｇ、５０ｍｇ～２００ｍｇ、５０ｍｇ～１５０ｍｇ、または５０ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤで投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇまたは５００ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され

得る塩は、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約１００～３００ｍｇの量で投与される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約２００ｍｇの量で投与される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約３００～６００ｍｇの量で投与される。別のそのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約４００ｍｇの量で投与される。好ましい一実施形態では、本明細書に記載の併用療法のＧＤＣ－６０３６は、アジピン酸塩として投与される。そのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量は、遊離塩基形態に対する量として投与される。

【００６３】

併用療法における１つまたは治療薬の包含は、投薬レジメンにおける各薬剤の有効性および投薬量を変化させ得る。したがって、一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量は、本明細書に記載の全サイクルまたは部分サイクルのためのより低い開始用量で本明細書に記載のように投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は、用量を増加させる前に、少なくとも１、２、または３日間、より低い用量で投与され得る。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量は、２００ｍｇの開始用量である。別のそのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量は、３００ｍｇの開始用量である。そのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６の量は、５０または１００ｍｇ量に（例えば、２００ｍｇの開始用量から２５０または３００ｍｇの用量まで：３００ｍｇの用量から４００ｍｇの用量まで）増加させることができる。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６の開始用量は２００ｍｇであり、用量は４００ｍｇに増加する。

【００６４】

いくつかの実施形態では、イナボリシブは、３、６または９ｍｇの量で、例えば、１つ以上の経口錠剤で投与される。いくつかの実施形態では、イナボリシブは、９ｍｇの１日用量で経口投与される。これらの実施形態のいくつかでは、イナボリシブは、経口錠剤で９ｍｇの量で投与される、いくつかの実施形態では、イナボリシブは、例えば、１以上の経口錠剤で６ｍｇの１日用量で経口投与される。これらの実施形態のいくつかでは、イナボリシブは、経口錠剤で３ｍｇの量で投与される、

【００６５】

一実施形態では、イナボリシブは、本明細書に記載の併用療法の成分として、６ｍｇＱＤの量で、２１日間サイクルでの各薬剤ＱＤの投与を含む投薬レジメンで投与される。別の実施形態では、イナボリシブは、本明細書に記載の併用療法の成分として、９ｍｇＱＤの量で、２１日間サイクルでの各薬剤ＱＤの投与を含む投薬レジメンで投与される。別の実施形態では、イナボリシブは、本明細書に記載の併用療法の成分として、３ｍｇＱＤの量で、２１日間サイクルでの各薬剤ＱＤの投与を含む投薬レジメンで投与される。そのような一実施形態では、投与されるイナボリシブの量は、本明細書中に記載されるように、開始用量から６ｍｇまたは３ｍｇに減少される。

【００６６】

一実施形態では、イナボリシブの量は、開始用量としてより低い。そのような一実施形態では、イナボリシブの量は６ｍｇである。そのような一実施形態では、イナボリシブの量を９ｍｇに増加させることができる。

【００６７】

一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６の開始用量は２００ｍｇであり、イナボリシブの開始用量は６ｍｇである。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６の開始用量は４００ｍｇであり、イナボリシブの開始用量は６ｍｇである。更に別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６の開始用量は２００ｍｇであり、イナボリシブの開始用量は９ｍｇである。

【００６８】

一実施形態では、本明細書に記載の併用療法は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む肺がんを

処置するために使用される。そのような一実施形態では、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含み、両薬剤は、２１日間サイクルでの各薬剤ＱＤの投与を含む投薬レジメンに従って投与される。別のそのような実施形態では、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含み、両薬剤は、２８日間サイクルでの各薬剤ＱＤの投与を含む投薬レジメンに従って投与される。そのような実施形態では、肺がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である。そのような一実施形態では、肺がんは、腺がん、扁平上皮肺がんまたは大細胞肺がんである。肺がんはステージＩまたはステージＩＩの肺がんであり得る。一実施形態では、肺がんはステージＩＩＩまたはステージＩＶの肺がんである。

【００６９】

別の実施形態では、ＫＲａｓ^{G12C}変異を含む肺がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法が、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、イナボリシブが、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、併用療法がある。別の実施形態では、ＫＲａｓ^{G12C}変異を含む肺がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法が、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、イナボリシブが、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、併用療法がある。好ましい一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣ（例えば転移性ＮＳＣＬＣ）である。

【００７０】

更に別の実施形態では、ＫＲａｓ^{G12C}変異を含む肺がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法がＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０ｍｇ～５００ｍｇの量でＱＤ投与され、イナボリシブが、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量でＱＤ投与される、併用療法がある。そのような一実施形態では、イナボリシブは６ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、イナボリシブは９ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、イナボリシブは３ｍｇの量で投与される。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７１】

更に別の実施形態では、ＫＲａｓ^{G12C}変異を含む肺がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法がＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０ｍｇ～５００ｍｇの量でＱＤ投与され、イナボリシブが、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量でＱＤ投与される、併用療法がある。そのような一実施形態では、イナボリシブは６ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、イナボリシブは９ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、イナボリシブは３ｍｇの量で投与される。一実施形態では、肺がんはＮＳＣＬＣである。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７２】

更に別の実施形態では、ＫＲａｓ^{G12C}変異を含む固形腫瘍の処置に有用な本明細書に記載の併用療法である。特定の一実施形態では、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含み、併用療法は、本明細書に記載のＫＲａｓ^{G12C}変異を含む固形腫瘍を処置するためのものである。そのような一実施形態では、固形腫瘍は、ＣＲＣ、乳がん、また

は膵がんである。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７３】

別の実施形態では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む本明細書に記載の固形腫瘍の処置に有用な併用療法であって、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６は、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って本明細書に記載の量でＱＤ投与され、イナボリシブは、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量のＱＤで投与される、併用療法がある。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７４】

別の実施形態では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む本明細書に記載の固形腫瘍の処置に有用な併用療法であって、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６は、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って本明細書に記載の量でＱＤ投与され、イナボリシブは、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量のＱＤで投与される、併用療法がある。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７５】

更に別の実施形態では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む組織非依存性がんの処置に有用な本明細書に記載の併用療法がある。特定の一実施形態では、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含み、併用療法は、本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む組織非依存性がんを処置するためのものである。

【００７６】

別の実施形態では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む組織非依存性がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６は、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って本明細書に記載の量でＱＤ投与され、イナボリシブは、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量のＱＤで投与される、併用療法がある。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７７】

別の実施形態では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む組織非依存性がんの処置に有用な併用療法であって、併用療法は、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含み、ＧＤＣ－６０３６は、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って本明細書に記載の量でＱＤ投与され、イナボリシブは、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇの量のＱＤで投与される、併用療法がある。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００７８】

処置方法

一態様では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む肺がんを有する患者における、そのような肺がんを処置する方法であって、有効量の、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含む併用療法を患者に投与することを含む方法が本明細書に提供される。

【００７９】

本明細書で提供される一実施形態では、肺がんは非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である

。本明細書で提供される方法の別の実施形態では、肺がんは、腺がん、扁平上皮肺がんまたは大細胞肺がんである。そのような一実施形態では、がんは肺腺がんである。別のそのような実施形態では、肺がんは小細胞肺がんである。別の実施形態では、肺がんは小細胞肺がんである。更に別の実施形態では、肺がんは腺腫瘍、カルチノイド腫瘍、または未分化癌腫である。肺がんはステージＩまたはステージＩＩの肺がんであり得る。一実施形態では、肺がんはステージＩＩＩまたはステージＩＶの肺がんである。

【００８０】

ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含むＮＳＣＬＣを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ１）であって、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投与レジメンに従う、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩のＱＤ、および（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従うイナボリシブのＱＤを含む、有効量保の明細書に記載の併用療法を患者に投与することを含む方法も本明細書で提供される。本明細書で提供される方法の一実施形態では、方法は腺がんを処置するためのものである。本明細書で提供される方法の一実施形態では、方法は２回以上のサイクルを含む。そのような一実施形態では、方法は、第１選択ＮＳＣＬＣを処置するためのものである。

【００８１】

ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含むＮＳＣＬＣを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ２）であって、（ｉ）ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩を含む有効量の本明細書に記載の併用療法を、１回以上の２８日間サイクルを含む投与レジメンに従って患者にＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上の２８日サイクルを含む投薬レジメンに従ってイナボリシブをＱＤ投与することとを含む方法も本明細書で提供される。本明細書で提供される方法の一実施形態では、方法は腺がんを処置するためのものである。本明細書で提供される方法の一実施形態では、方法は２回以上のサイクルを含む。そのような一実施形態では、方法は、第１選択ＮＳＣＬＣを処置するためのものである。

【００８２】

また、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含むＮＳＣＬＣを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ３）であって、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って５０ｍｇ～５００ｍｇのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇのイナボリシブをＱＤ投与することと、を含む投薬レジメンを含む本明細書に記載の有効量の併用療法を患者に投与することを含む方法も本明細書で提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、ＧＤＣ－６０３６および／またはイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００８３】

また、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含むＮＳＣＬＣを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ４）であって、（ｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って５０ｍｇ～５００ｍｇのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、約３ｍｇ、６ｍｇ、または９ｍｇのイナボリシブをＱＤ投与することと、を含む投薬レジメンを含む本明細書に記載の有効量の併用療法を患者に投与することを含む方法も本明細書で提供される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。

【００８４】

実施形態Ｍ１～Ｍ４では、本方法は、（ａ）がんの疑いがあると診断されたから採取した試料中のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を決定することと、（ｂ）有効量の本明細書中に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩およびイナボリシブを含む本明細書中に記載の併用療法を患者に投与することと、更に含むことができる。そのような一実施形態では、本方法は、（ｃ）本明細書中に記載されるようなイナボリシ

ブの投与前の変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価を行わないことを更に含む。

【００８５】

別の態様では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む固形腫瘍を有する患者における、そのような固形腫瘍を処置するための方法（Ｍ５）であって、有効量のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含む併用療法を患者に投与することを含む方法が本明細書で提供される。そのような一実施形態では、方法は、有効量の本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、（ｉｉ）イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、併用療法を患者に投与することを含む。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、ＧＤＣ－６０３６および／またはイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む。そのような一実施形態では、休止期間は７日間である。

【００８６】

別の態様では、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む固形腫瘍を有する患者における、そのような固形腫瘍を処置する方法（Ｍ６）であって、有効量の本明細書に記載の併用療法であって、（ｉ）ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、（ｉｉ）イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩は、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、併用療法を患者に投与することを含む。本明細書で提供される方法Ｍ５またはＭ６の一実施形態では、本方法は２サイクル以上を含む。方法Ｍ５またはＭ６のそのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は、約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。本明細書に記載される方法Ｍ５またはＭ６の一実施形態では、固形腫瘍は結腸直腸がん（ＣＲＣ）である。そのような一実施形態では、ＣＲＣは転移性ＣＲＣ（ｍＣＲＣ）である。

【００８７】

ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ７）であって、（ｉ）がんの疑いがあると診断されたから採取した試料中のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を決定することと、（ｉｉ）患者試料がＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、（ａ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｂ）１回以上の２１日サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む有効量の併用療法を投与することと、を含む方法が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、患者試料は、本明細書中に記載されるようなイナボリシブの投与前に変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在について評価されない。方法Ｍ７のそのような一実施形態では、投薬レジメンは、ＧＤＣ－６０３６および／またはイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む。そのような一実施形態では、休止期間は７日間である。

【００８８】

ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんを有する患者における、そのようながんを処置する方法（Ｍ８）であって、（ｉ）がんの疑いがあると診断されたから採取した試料中のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を決定することと、（ｉｉ）患者試料がＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、（ａ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｂ）１回以上の２８日サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩を含む有効量の併用療法を投与することと、を含む方

法が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、患者試料は、本明細書中に記載されるようなイナボリシブの投与前に変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在について評価されない。

【００８９】

方法Ｍ７およびＭ８の一実施形態では、患者試料は、本明細書に記載のものなどのＰＩ３Ｋ変異の不在または存在について更に分析される。

【００９０】

本明細書に記載の方法の一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ～６００ｍｇ、５ｍｇ～５００ｍｇ、５ｍｇ～４００ｍｇ、５ｍｇ～３００ｍｇ、５ｍｇ～２５０ｍｇ、５ｍｇ～２００ｍｇ、５ｍｇ～１５０ｍｇ、５ｍｇ～１００ｍｇ、５ｍｇ～５０ｍｇ、５ｍｇ～２５ｍｇ、２５ｍｇ～６００ｍｇ、２５ｍｇ～５００ｍｇ、２５ｍｇ～４００ｍｇ、２５ｍｇ～３００ｍｇ、２５ｍｇ～２５０ｍｇ、２５ｍｇ～２００ｍｇ、２５ｍｇ～１５０ｍｇ、２５ｍｇ～１００ｍｇ、２５ｍｇ～５０ｍｇ、５０ｍｇ～８００ｍｇ、５０ｍｇ～７００ｍｇ、５０ｍｇ～６００ｍｇ、５０ｍｇ～５００ｍｇ、５０ｍｇ～４００ｍｇ、５０ｍｇ～３００ｍｇ、５０ｍｇ～２５０ｍｇ、５０ｍｇ～２００ｍｇ、５０ｍｇ～１５０ｍｇ、または５０ｍｇ～１００ｍｇの量でＱＤで投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、１５０ｍｇ、２００ｍｇ、２５０ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇまたは５００ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のように１００ｍｇの量でＱＤ投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のように２００ｍｇの量でＱＤ投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に記載のように４００ｍｇの量でＱＤ投与される。別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約１００～３００ｍｇの量で投与される。そのような別の実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約３００～６００ｍｇの量で投与される。好ましい一実施形態では、本明細書に記載の併用療法のＧＤＣ－６０３６は、アジピン酸塩として投与される。そのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩の量は、遊離塩基形態に対する量として投与される。

【００９１】

一実施形態では、イナボリシブは、本明細書中に記載されるように６ｍｇの量でＱＤ投与される。別の実施形態では、イナボリシブは、本明細書中に記載されるように９ｍｇの量でＱＤ投与される。別の実施形態では、イナボリシブは、本明細書中に記載されるように３ｍｇの量でＱＤ投与される。

【００９２】

一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って２００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って６ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って４００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って６ｍｇの量で投与される。

【００９３】

一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って２００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って３ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って２００ｍｇの量

で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って９ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って４００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って３ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、本明細書中に記載される方法に従って４００ｍｇの量で投与され、イナボリシブは、本明細書中に記載される方法に従って９ｍｇの量で投与される。

【００９４】

特定の場合では、投与されるイナボリシブの量は、６ｍｇ～９ｍｇの開始投与量から調整され得る。本明細書に記載の患者に本明細書に記載の６ｍｇのイナボリシブが投与され、そのような投与が許容されない場合、患者に投与されるイナボリシブの量は３ｍｇに減少させることができる。同様に、本明細書に記載の患者に本明細書に記載の９ｍｇのイナボリシブを投与し、そのような投与が許容されない場合、患者に投与するイナボリシブの量を６ｍｇまたは３ｍｇに減少させることができる。本明細書で使用される場合、「腫瘍非依存性」は、本明細書に記載されるＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異の存在について試験された任意の固形腫瘍を指す。

【００９５】

本明細書で提供される方法は、投薬レジメンの一部として、本明細書に記載の併用療法の投与を含み得る。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、１回以上のサイクルを含む。別の実施形態では、投薬レジメンは、少なくとも２回のサイクルを含む。別の実施形態では、投薬レジメンは、２～３回のサイクルを含む。更に別の実施形態では、投薬レジメンは、少なくとも４、６、８、１０または１２サイクルを含む。別の態様では、本明細書で提供される投薬レジメンは、２、３、４、５、６、８、１０、１２、１６、１８、２０、２４、３０、３６、４２、４８、５４、６０、６６または７２回のサイクルを含む。更に別の実施形態では、投薬レジメンは、約２～７２、２～６６、２～６０、２～５４、２～４８、２～４２、２～３６、２～３０、２～２４、２～１８、２～１２または２～６回のサイクルを含む。一実施形態では、投薬レジメンは、所望の応答（例えば、ＰＦＳ、ＯＳ、ＯＲＲ、および／またはＤＯＲ）が所望の転帰に達するまでの（例えば、本明細書に記載の対照と比較して、ＰＦＳ、ＯＳ、ＯＲＲ、および／またはＤＯＲが増加）、本明細書に記載の併用療法の任意の回数のサイクルでの投与を含む。別の実施形態では、投薬レジメンは、毒性が発現するか、またはその他患者が更なる投与を妨げる１つまたは複数の有害事象（ＡＥ）を経験するまで、任意の回数のサイクルでの本明細書に記載される併用療法の投与を含む。そのような実施形態では、投与される薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６もしくはその薬学的に許容され得る塩またはイナボリシブ）の量は、ＡＥを減少または排除し、投薬レジメンにおける追加サイクルを可能にするように調整することができる。更に別の実施形態では、投薬レジメンは、疾患進行まで、任意の回数のサイクルでの本明細書に記載される併用療法の投与を含む。

【００９６】

いくつかの例では、本明細書に記載の方法は、１つ以上の追加の治療法の投与を含み、追加の治療法は、１つ以上の副作用制限剤（例えば、処置の副作用の発生および／または重症度を軽減することを意図した薬剤、例えば、抗悪心剤、コルチコステロイド（例えば、プレドニゾンまたは同等物、例えば１～２ｍｇ／ｋｇ／日の用量）、ホルモン補充薬（複数可）等）である。

【００９７】

本明細書で提供される患者は、評価されなければならず、本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異についての確認された試験結果を有さなければならない。そのような一実施形態では、患者は、１つ以上の事前の治療法で処置されたことがある。ＮＳＣＬＣと診断され、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異の検査結果が確認された本明細書に記載の患者は、既知の付随する第２の発がん性ドライバ（例えば、ＮＳＣＬＣの場合：感受性ＥＧＦＲ変異、ＡＬＫ再構成、ＲＯＳ１再構成、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異、ＮＴＲＫ融合、ＲＥＴ融合；また

は結腸もしくは直腸の腺がんの場合：ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅ変異、ＥＲＢＢ２増幅）を有してはならない。そのような一実施形態では、患者は、１つ以上の事前の治療法で処置されたことがある。一実施形態では、そのような第２の発がん性ドライバは、ＮＧＳ（例えば、Ｆｏｕｎｄａｔｉｏｎ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，Ｉｎｃ．（ＦＭＩ）によるＮＧＳアッセイ）を使用して決定される。

【００９８】

一実施形態では、本明細書に提供される患者は、評価されなければならず、本明細書に記載のＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異についての確認された試験結果を有しなければならず、患者は、位置８８、１０６、１１１、１１８、３４５、４２０、４５３、５４２、５４５、５４６、１０４３、１０４７および１０４９（例えば、Ｈ１０４７、Ｅ５４５、Ｅ５４２、Ｑ５４６、Ｎ３４５、Ｃ４２０、Ｍ１０４３、Ｇ１０４９、Ｅ４５３、Ｋ１１１、Ｇ１０６、Ｇ１１８、およびＲ８８）のうちの１つ以上に変異を有する変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在について評価されていない。

【００９９】

一実施形態では、本明細書に記載の患者は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}特異的阻害剤による事前の処置を受けたことがある。

【０１００】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、以下を除いて、本明細書に記載の併用療法の投与前３週間以内に化学療法、免疫療法もしくは抗がん療法としての生物学的療法、または本明細書に記載の併用療法の投与前２週間以内に内分泌療法による処置を受けたことがない。

（ａ）内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストまたはアンタゴニストを用いたホルモン療法、

（ｂ）任意の薬物関連毒性が完全に消散しているならば、規制当局によって承認されたキナーゼ阻害剤を、本明細書に記載の併用療法の投与の２週間前まで使用してもよい、或いは

（ｃ）本明細書に記載の併用療法の投与前の３週間または５半減期（いずれか短い方）以内の治験薬による処置。

【０１０１】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の併用療法の投与開始前４週間以内に、がん療法として放射線療法（上記の骨転移に対する緩和放射線照射およびＣＮＳ転移に対する放射線照射以外）を受けていない。更に別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、本明細書に記載の併用療法の投与前２週間以内に骨転移に対する緩和放射線照射を受けていない。

【０１０２】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性間質性肺炎（ｄｒｕｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｎｅｕｍｏｎｉｔｉｓ）、もしくは特発性間質性肺炎の病歴、またはスクリーニング胸部コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャンでの活動性間質性肺炎の証拠を有していない。

【０１０３】

さらに、本明細書に記載の肺がんを処置するためのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ１）が本明細書で提供される。一実施形態では、本明細書に記載のＮＳＣＬＣの処置のためのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ２）である。

【０１０４】

本明細書に記載の肺がんの処置のための併用療法の使用（ＵＬ３）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２１日サイ

クルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５０～５００ｍｇの量で投与される。別のそのような実施形態では、イナボリシブは約６ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１０５】

本明細書に記載の肺がんの処置のための併用療法の使用（ＵＬ４）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２８日サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５０～５００ｍｇの量で投与される。別のそのような実施形態では、イナボリシブは約６ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１０６】

本明細書に記載の肺がんの処置のための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ５）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載されるサイクルを２回以上含む。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１０７】

本明細書に記載の肺がんの処置のための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ６）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、投薬レジメンは、本明細書に記載されるサイクルを２回以上含む。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異体の存在について評価されるが、変異ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１０８】

さらに、本明細書に記載の肺がんの処置のための医薬品を製造するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ７）が本明細書で提供される。

【０１０９】

本明細書に記載の肺がんの処置のための医薬品を製造するための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ８）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では

、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５０～５００ｍｇの量で投与される。別のそのような実施形態では、イナボリシブは、約３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１１０】

本明細書に記載の肺がんの処置のための医薬品を製造するための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＬ９）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２８日サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、約５０～５００ｍｇの量で投与される。別のそのような実施形態では、イナボリシブは、約３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量で投与される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１１１】

本明細書に記載される使用（ＵＬ１～ＵＬ８）のそのような実施形態では、本明細書に記載される患者は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異によって媒介されるＮＳＣＬＣと診断される。

【０１１２】

さらに、本明細書に記載の固形腫瘍を処置するためのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＣ１）が本明細書で提供される。

【０１１３】

本明細書に記載の固形腫瘍の処置のための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＣ２）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１１４】

本明細書に記載の固形腫瘍の処置のための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＣ３）であって、併用療法が、（ｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｉｉ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、使用が本明細書で更に提供される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１１５】

本明細書に記載される使用ＵＣ１～ＵＣ３のそのような実施形態では、本明細書に記載される患者は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異によって媒介されるＣＲＣと診断される。

【０１１６】

本明細書に記載のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんの処置のための本明細

書に記載の併用療法の使用（ＵＡ１）であって、がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料を、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在について試験され、患者試料がＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、（ａ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｂ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、有効量の併用療法を投与することを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブは、本明細書中に記載されるように、本明細書で提供される使用および方法に従って投与され得る。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６は２００または４００ｍｇで投与され、イナボリシブは６または９ｍｇで投与される。別の実施形態では、患者は、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価されるが、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書に記載の併用療法の投与前に行われない。

【０１１７】

本明細書に記載のＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんの処置のための本明細書に記載の併用療法の使用（ＵＡ２）であって、がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料を、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在について試験され、患者試料がＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、（ａ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って約５０～５００ｍｇの量でＱＤ投与されるＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩、および（ｂ）１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量でＱＤ投与されるイナボリシブを含む、有効量の併用療法を投与することを含む、使用が本明細書で更に提供される。そのような実施形態では、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブは、本明細書中に記載されるように、本明細書で提供される使用および方法に従って投与され得る。一実施形態では、患者試料は、本明細書に記載の併用療法の投与前に変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在について評価されない。

【０１１８】

使用ＵＡ１およびＵＡ２の一実施形態では、患者試料は、本明細書に記載のものなどのＰＩ３Ｋ変異の不在または存在について更に分析される。

【０１１９】

併用処置の開発は、例えば、許容され得る毒性を維持しつつ有効性の改善につながり得る併用療法のための作用物質の選択を含めて、課題を有している。１つの特定の課題は、併用の漸増的な毒性を識別する必要性である。本明細書に記載される方法の一実施形態では、本明細書に記載される併用療法（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩およびイナボリシブ）は、時差投薬スケジュールを含む投薬レジメンで投与される。そのような一実施形態では、患者は、対照（例えば、ＳＯＣ療法、本明細書に記載される１つの作用物質（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはイナボリシブ）単独での処置）と比較して（ｃｏｍｐａｒａｂｌｅ　ｔｏ）有害事象（ＡＥ）の数またはグレードの低下を有する。

【０１２０】

有害事象が発生した場合、次の４つの選択肢が存在すると一般的に理解されている。（１）任意の付随療法を用いてそのまま処置を継続、（２）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の用量を調整、（３）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の投与を一時中断、または、（４）投薬レジメンにおける１つ以上の薬剤の投与を中止。一実施形態では、投与されるＧＤＣ－６０３６の量は変更されない。別の実施形態では、投与されるイナボリシブの量は変更されない。一実施形態では、本明細書中に記載される薬剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩もしくはイナボリシブ）の投与が中断される場合、それぞれの薬剤の次の投与は、ＧＤＣ－６０３６の投与が再開されるのと同じ日に行われる。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩は、食物なしで投与される（すなわち、患者は投与の少なくとも２時間前および１時間後に食事をしてはならない）。

【０１２１】

一実施形態では、本明細書に記載の患者は、グレード２以下のＡＥとして胃腸毒性を経験する。そのような一実施形態では、胃腸毒性は、下痢、悪心または嘔吐である。別の実施形態では、本明細書に記載の患者は光毒性を経験する。そのような実施形態では、患者は、屋外で日焼け止めおよび防護服を着用すべきである。

【０１２２】

本明細書に記載の患者は、以下を含む併用療法を投与することもできる。（ａ）抗痙攣薬またはワルファリン、（ｂ）経口避妊薬または他の可能な維持療法、（ｃ）制吐薬および下痢止め薬は、研究薬による初回処置の前に、そのような薬物治療を予防的に投与すべきでないことを条件とする、（ｄ）標準的な臨床診療に従って投与される鎮痛薬、（ｅ）骨転移もしくは骨減少症／骨粗鬆症のためのビスホスホネートおよびデノスマブ療法、または（ｆ）マルチビタミン、カルシウム、ならびにビタミンＣ、ＤおよびＥサプリメント。

【０１２３】

本明細書に記載の患者は、（１）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤（例えば、アタザナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アプレピタント、コニバプタン、フルボキサミン、ジルチアゼム、ネファゾドン、ミベフラジル、ベラパミル、およびグレープフルーツジュースまたはグレープフルーツサプリメント）、（２）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤（例えば、リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、エファビレンツ、ネビラピン、エトラビリン、モダフィニル、ハイパーフォリン（セント・ジョーンズ・ワート）およびシプロテロン）を含む治療法を同時に服用しない場合がある。

【０１２４】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、プロトンポンプ阻害剤またはＨ２受容体アンタゴニスト等の胃酸産生を減少させる薬物を投与されない。

【０１２５】

別の実施形態では、本明細書に記載の患者は、以下のいずれの療法も投与されない。

（ａ）本明細書に記載の併用療法の投与前の３週間もしくは５半減期のいずれか短い方、またはそのような処置中の任意の他の治験療法（ＧＤＣ－６０３６またはイナボリシブを除く）、

（ｂ）以下を除く、化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的療法、薬草療法、またはホルモン療法を含む、ＦＤＡによって承認されているか実験的であるかにかかわらずがんの処置を意図した付随療法、

（ｉ）内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストまたはアンタゴニストを用いたホルモン療法、

（ｉｉ）ホルモン補充療法または経口避妊法、

（ｃ）以下のとおりの全身応答の状況における新たな脳転移を除いて、明確な進行性疾患に対する放射線療法：全身性疾患の制御を示した患者（臨床的利益［すなわち、≧３ヶ月間にわたるＰＲ、ＣＲまたはＳＤ］を受けたと定義される）であるが、放射線照射で処置可能な脳転移を発症した患者は、（治験責任医師の評価に基づいて）疾患の全身性進行および／または脳における更なる進行のいずれかを経験するまで、研究中にＧＤＣ－６０３６による治療を継続して受けることが可能になる。

（ｄ）キニジンもしくは他の抗不整脈剤、あるいは

（ｅ）第１のサイクルの１日目の７日前からの造血コロニー刺激因子（ＣＳＦ；例えば、顆粒球ＣＳＦ、フィルグラスチム、顆粒球／マクロファージＣＳＦ、サルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、ダルベポエチンおよびトロンボポエチン）の開始または用量の増加。

【０１２６】

そのような方法の一実施形態では、患者は、本明細書で記載されるがんを有すると診断される。そのような方法の別の実施形態では、試料は、対象から採取した腫瘍試料である。そのような一実施形態では、試料は、本明細書に記載の任意の治療法の投与前に採取される。別のそのような実施形態では、試料は、本明細書に記載の少なくとも１つの薬剤の投与前に採取される。いくつかの実施形態では、処置を評価するために、本明細書に記載の併用療法による処置中に指定の間隔で腫瘍試料を採取することができる。

【０１２７】

腫瘍またはがんがＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含むか否かを決定することは、Ｋ－Ｒａｓタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価することにより、Ｋ－Ｒａｓタンパク質のアミノ酸配列を評価することにより、または推定されるＫ－Ｒａｓ変異体タンパク質の特性を評価することにより、実施することができる。野生型ヒトＫ－Ｒａｓの配列（例えば受託番号ＮＰ２０３５２４）は当技術分野で公知である。そのような一実施形態では、本明細書に記載の患者からの試料を、例えば免疫組織化学（ＩＨＣ）またはＮＧＳシーケンシングを使用してＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異について評価する。

【０１２８】

本明細書に提供される本発明の一実施形態では、患者は、本明細書に提供される方法による併用療法を用いた処置後に、ＣＲを有すると診断される。本明細書で提供される本発明の一実施形態では、患者は、本明細書で提供される方法による併用療法での処置後に、ＰＲを有すると診断される。本明細書で提供される方法の一実施形態では、患者は、本明細書で提供される方法による併用療法での処置後に安定疾患（ＳＤ）を有すると診断される。

【０１２９】

本明細書に記載される併用療法を投与することによって、本明細書に記載される患者において腫瘍増殖を阻害する方法または腫瘍退縮を生じる方法もまた、本明細書で提供される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩およびイナボリシブを含む併用療法を本明細書中に記載されるような１回以上のサイクル（例えば、２１日間または２８日間サイクル）で投与することによって、本明細書中に記載されるがんを有する患者における腫瘍成長を阻害する方法が本明細書で提供される。一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩およびイナボリシブを含む併用療法を本明細書中に記載されるような１回以上のサイクル（例えば、２１日間または２８日間サイクル）で投与することによって、本明細書中に記載されるＮＳＣＬＣまたはＣＲＣを有する患者における腫瘍成長を阻害する方法が本明細書で提供される。

【０１３０】

一実施形態では、本明細書に記載の１回以上のサイクル（例えば、２１日間サイクルまたは２８日間サイクル）で、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを投与することを含む併用療法を投与することによって、本明細書に記載のがんを有する患者において腫瘍退縮を生じさせるまたは改善する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、本明細書に記載の１回以上のサイクル（例えば、２１日間サイクルまたは２８日間サイクル）で、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩とイナボリシブとを投与することを含む併用療法を投与することによって、本明細書に記載のＮＳＣＬＣまたはＣＲＣを有する患者において腫瘍退縮を生じさせるまたは改善する方法が、本明細書で提供される。

【０１３１】

キット

本明細書に記載の併用療法は、投与のための本明細書に記載の１つ以上の薬剤を含むキットとして提供され得る。一実施形態では、キットは、イナボリシブと組み合わせて投与するためのＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を含む。別の実施形態では、キットは、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）を、イナボリシブと一緒に包装したものを含み、キットは、各薬剤の別個の製剤化された投薬量を含む。

【０１３２】
ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）およびイナボリシブを含む製品またはキットも本明細書で提供される。いくつかの例において、製造品は、固形腫瘍（例えば、肺がんまたはＣＲＣ）を処置するためまたはその進行を遅延させるために本明細書中に記載される薬剤を使用するための説明書を含む１つ以上の添付文書を更に含む。そのような一実施形態では、がんはＮＳＣＬＣである。
【０１３３】
場合によっては、イナボリシブおよびＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）は、同じ容器または別々の容器に入っている。好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、およびシリンジが挙げられる。容器は、ガラス、プラスチック（ポリ塩化ビニルもしくはポリオレフィン等）、または金属合金（ステンレス鋼もしくはハステロイ等）等の様々な材料から形成され得る。いくつかの例では、容器は、製剤を保持し、容器上のラベルまたは容器に関連するラベルは、使用上の指示を示し得る。製造品またはキットは、他の緩衝液、希釈剤、フィルタ、針、シリンジ、および使用説明書付きの添付文書を含む、商業的観点および使用者の観点から望ましい他の材料を更に含み得る。いくつかの例では、製造品は、１つ以上の別の薬剤（例えば、更なる化学療法剤または抗新生物剤）を更に含む。１つ以上の薬剤に好適な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、袋、およびシリンジが挙げられる。
【０１３４】
本明細書に記載の任意の製造品またはキットは、本明細書に記載の任意の方法に従って、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、ＧＤＣ－６０３６アジピン酸塩）および／またはイナボリシブを患者に投与するための説明書を含み得る。
【０１３５】
バイオマーカー
一実施形態では、本明細書に記載の併用療法の投与前に、本明細書に記載の患者を、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異について評価し、確認されたＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を有していなければならない。１つのそのような実施形態では、変異体ＰＩＫ３ＣＡの存在についての評価は、本明細書中に記載されるような併用療法の投与の前に行われない。
【０１３６】
一実施形態では、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩による$KRas^{G12C}$のアルキル化が患者において測定される。そのような一実施形態では、測定は、試料を使用して実施され、本明細書で提供される$KRas^{G12C}$のアルキル化について試験される。別の実施形態では、末梢血からのｃｔＤＮＡバイオマーカー（例えば、$KRas^{G12C}$）の評価を行う。
【０１３７】
一実施形態では、対になった処置前および処置中の新鮮な腫瘍生検の分析による、ＫＲＡＳ／ＭＡＰＫ標的遺伝子（例えば、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ４）、経路成分（例えば、ｐＥＲＫ、ｐＳ６）および関連バイオマーカー（例えば、Ｋｉ６７）の調節を行う。
【０１３８】
イナボリシブは、クラスＩ　ＰＩ３Ｋαアイソフォーム（ｐ１１０α）の選択的阻害剤である。いかなる特定の理論にも拘束されるものではないが、PIP_2のPIP_3へのリン酸化を阻害することによって、イナボリシブは、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブによる処置のためのＰＤバイオマーカーとして役立ち得るＡＫＴ、ＰＲＡＳ４０およびＳ６ＲＰを含む経路エフェクターの下流活性化を減少させる。
【０１３９】
実施形態
本発明のいくつかの例示的な実施形態を以下に提供する。
【０１４０】
実施形態１．併用療法であって、

（ａ）本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）イナボリシブまたは本明細書中に記載のその薬学的に許容され得る塩と、を含む、併用療法。

【０１４１】
実施形態２．ＧＤＣ－６０３６が、そのアジピン酸塩である、実施形態１に記載の併用療法。

【０１４２】
実施形態３．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、実施形態１または２に記載の併用療法。

【０１４３】
実施形態４．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンの１～２１日目にＱＤ投与され、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、実施形態３に記載の併用療法。

【０１４４】
実施形態５．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与され、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、実施形態３に記載の併用療法。

【０１４５】
実施形態６．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で投与される、実施形態１～５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１４６】
実施形態７．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１４７】
実施形態８．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１４８】
実施形態９．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が約２００ｍｇの量で投与される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１４９】
実施形態１０．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が約４００ｍｇの量で投与される、実施形態１～６のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５０】
実施形態１１．イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、実施形態１～１０のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５１】
実施形態１２．イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンの１～２１日目にＱＤ投与される、実施形態１１に記載の併用療法。

【０１５２】
実施形態１３．イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩が、１回以上の２８日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される、実施形態１～１２のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５３】

実施形態１４．前記投薬レジメンが、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む、実施形態１～１３のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５４】

実施形態１５．イナボリシブが、約３、６、または９ｍｇの量で投与される、実施形態１～１４のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５５】

実施形態１６．イナボリシブが、６ｍｇの量で投与される、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５６】

実施形態１７．イナボリシブが、９ｍｇの量で投与される、実施形態１～１５のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５７】

実施形態１８．ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む肺がんの処置における使用のための、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１５８】

実施形態１９．前記肺がんが非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）である、実施形態１８に記載の併用療法。

【０１５９】

実施形態２０．ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異を含む結腸直腸がん（ＣＲＣ）の処置における使用のための、実施形態１～１７のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１６０】

実施形態２１．前記患者が、投与前にＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の存在について評価される、実施形態１～２０のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１６１】

実施形態２２．変異体ＰＩＫ３ＣＡの前記存在についての評価が、投与前に行われない、実施形態１～２１のいずれか１つに記載の併用療法。

【０１６２】

実施形態２３．ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異によって媒介される肺がんを有する患者における、そのような肺がんを処置する方法であって、前記方法が、

（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、

（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書中に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩と、を含む有効量の併用療法を投与することを含む、方法。

【０１６３】

実施形態２４．前記肺がんがＮＳＣＬＣである、実施形態２３に記載の方法。

【０１６４】

実施形態２５．前記肺がんが、腺がん、扁平上皮肺がん、または大細胞肺がんである、実施形態２３または２４に記載の方法。

【０１６５】

実施形態２６．ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む固形腫瘍を有する患者においてそのようながんの方法であって、前記方法が、

（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、

（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書中に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩と、を含む有効量の併用療法を投与することを含む、方法。

【０１６６】

実施形態２７．前記固形腫瘍が、結腸直腸がん（ＣＲＣ）である、実施形態２６に記載

の方法。
【０１６７】
実施形態２８．
（ａ）がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料における、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を判定することと、
（ｂ）有効量のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブとを含む本明細書に記載の併用療法を前記患者に投与することと、を更に含む、実施形態２３～２７のいずれか１つに記載の方法。
【０１６８】
実施形態２９．ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む組織非依存性がんを有する患者においてそのようながんを処置する方法であって、前記方法が、
（ｉ）がんの疑いがあると診断された患者から採取した試料における、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異の不在または存在を判定することと、
（ｉｉ）前記患者試料が、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を含む場合、
（ａ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書に記載のＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、
（ｂ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＱＤ投与される本明細書中に記載のイナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩と、を含む有効量の併用療法を投与することを含む、方法。
【０１６９】
実施形態３０．前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２１日間サイクルを含む、実施形態２３～２９のいずれか１つに記載の方法。
【０１７０】
実施形態３１．前記投薬レジメンが、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの一方または両方が投与されない休止期間を含む、実施形態３０に記載の方法。
【０１７１】
実施形態３２．前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２８日間サイクルを含む、実施形態２３～２９のいずれか１つに記載の方法。
【０１７２】
実施形態３３．ＧＤＣ－６０３６が、そのアジピン酸塩である、実施形態２３～３２のいずれか１つに記載の併用療法。
【０１７３】
実施形態３４．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、錠剤またはカプセル剤として経口投与される、実施形態２３～３３のいずれか１つに記載の方法。
【０１７４】
実施形態３５．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が約５０ｍｇ～５００ｍｇの量で投与される、実施形態２３～３４のいずれか１つに記載の方法。
【０１７５】
実施形態３６．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇ、３００ｍｇ、４００ｍｇ、５００ｍｇ、６００ｍｇ、７００ｍｇ、または８００ｍｇの量で投与される、実施形態２３～３５のいずれか１つに記載の方法。
【０１７６】
実施形態３７．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約１００ｍｇ、２００ｍｇまたは４００ｍｇの量で投与される、実施形態２３～３６のいずれか１つに記載の方法。
【０１７７】
実施形態３８．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約２００ｍｇの量で投与される、実施形態２３～３７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７８】
実施形態３９．ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩が、約４００ｍｇ

の量で投与される、実施形態２３～３７のいずれか１つに記載の方法。
【０１７９】
実施形態４０．イナボリシブが、約３ｍｇ、６ｍｇまたは９ｍｇの量で投与される、実施形態２３～３９のいずれか１つに記載の方法。
【０１８０】
実施形態４１．イナボリシブが、６ｍｇの量で投与される、実施形態２３～４０のいずれか１つに記載の方法。
【０１８１】
実施形態４２．イナボリシブが、９ｍｇの量で投与される、実施形態２３～４０のいずれか１つに記載の方法。
【０１８２】
実施形態４３．前記患者が、投与前に変異体ＰＩＫ３ＣＡの前記存在について評価されない、実施形態２３～４２のいずれか１つに記載の方法。
【０１８３】
実施形態４４．本明細書に記載の肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用。
【０１８４】
実施形態４５．前記がんが、肺がんまたはＣＲＣであり、（ｉ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上のサイクルを含む前記投薬レジメンに従って、イナボリシブをＱＤ投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態４４に記載の使用。
【０１８５】
実施形態４６．肺がん、ＣＲＣまたは膵がんを処置するための医薬品を製造するための、ＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩と、イナボリシブまたはその薬学的に許容され得る塩とを含む併用療法の使用。
【０１８６】
実施形態４７．前記がんが、肺がんまたはＣＲＣであり、（ｉ）１回以上のサイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上のサイクルを含む前記投薬レジメンに従って、イナボリシブをＱＤ投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態４６に記載の使用。
【０１８７】
実施形態４８．前記がんがＣＲＣであり、（ｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従ってＧＤＣ－６０３６またはその薬学的に許容され得る塩をＱＤ投与することと、（ｉｉ）１回以上の２１日間サイクルを含む投薬レジメンに従って、イナボリシブを投与することと、を含む投薬レジメンを更に含む、実施形態４６に記載の使用。
【０１８８】
実施形態４９．前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２１日間サイクルを含む、実施形態４４～４８のいずれか１つに記載の使用。
【０１８９】
実施形態５０．前記投薬レジメンが、１回以上の追加の２８日間サイクルを含む、実施形態４４～４８のいずれか１つに記載の使用。
【０１９０】
以下の実施例は、限定ではなく、例示として提示されている。
【実施例】
【０１９１】
実施例１：ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの組み合わせ
【０１９２】

カーステンラット肉腫ウイルスがん遺伝子ホモログ（ＫＲＡＳ）遺伝子は、細胞増殖および生存シグナル伝達の媒介において中心的役割を果たすＧＴＰアーゼをコードする。グリシン１２（Ｇ１２）、グリシン１３（Ｇ１３）およびグルタミン６１（Ｑ６１）におけるアミノ酸置換をもたらすＫＲＡＳにおける変異は、腫瘍において共通しており、腫瘍形成および浸潤性の腫瘍成長の維持に関連する（Ｄｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９８３；３０４（５９２６）：５０７－１３；Ｐａｒａｄａ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９８２；２９７（５８６６）：４７４－８；Ｓａｎｔｏｓ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９８２；２９８（５８７２）：３４３－７；Ｔａｐａｒｏｗｓｋｙ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９８２；３００（５８９４）：７６２－５；Ｃａｐｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ １９８３；３０４（５９２６）：５０７－１３）。ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}変異は、非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）、結腸直腸がん、および他の腫瘍型において一般的である（Ｐｒｉｏｒ ｅｔ ａｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ ２０１２；７２（１０）：２４５７－６７；Ｖｏｇｅｌｅｓｔｅｉｎ ｅｔ ａｌ．Ｓｃｉｅｎｃｅ ２０１３；３３９（６１２７）：１５４６－５８）。

【０１９３】

ＧＤＣ－６０３６は、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}を選択的に標的とし、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}を共有結合的かつ不可逆的に阻害する経口抗がん治療剤である。ＧＤＣ－６０３６は、ＫＲＡＳ、野生型形態のＫＲＡＳ、またはＲＡＳファミリーの他のメンバーにおける他の変異を標的としない。ＧＤＣ－６０３６によるＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}陽性細胞または腫瘍の処置は、ＫＲＡＳ経路シグナル伝達の減少、細胞／腫瘍細胞増殖の抑制、およびアポトーシスの誘導をもたらす。

【０１９４】

ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を持つ非小細胞肺がん（ＮＳＣＬＣ）および結腸直腸がん（ＣＲＣ）異種移植片腫瘍モデルにおいて、ＧＤＣ－６０３６（５０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤ）単独またはＧＤＣ－００７７（２５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤ）と組み合わせたｉｎ ｖｉｖｏ抗腫瘍効果を評価した。単剤ＧＤＣ－６０３６処置は、ほぼ腫瘍静止（９３％腫瘍成長阻害［ＴＧＩ（ｔｕｍｏｒ ｇｒｏｗｔｈ ｉｎｈｉｂｉｔｉｏｎ）］）をもたらしたが、ＧＤＣ－００７７による処置は、腫瘍成長阻害（７４％ＴＧＩ）をもたらした。ＧＤＣ－６０３６とイナボリシブ（１１３％ＴＧＩ）との組み合わせで抗腫瘍効果の改善が観察された。

【０１９５】

マウス平均体重が２４．５ｇの９～１０週齢の雌ヌードマウスを、Ｃｈａｒｌｅｓ Ｒｉｖｅｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ（カリフォルニア州ホリスター）から得た。マウスをＧｅｎｅｎｔｅｃｈの標準的なげっ歯類マイクロアイソレータケージに収容し、腫瘍細胞移植の少なくとも３日前に研究条件に順応させた。健康であるように見え、明らかな異常がない動物のみを研究に使用した。

【０１９６】

研究ヒト非小肺がんＮＣＩ－Ｈ２１２２細胞を、Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（メリーランド州ロックビル）から入手し、これはＫ－ＲＡＳにＧ１２Ｃ発がん性変異を持っていた。細胞をｉｎ ｖｉｔｒｏで培養し、対数増殖期に採取し、マトリゲル（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ；カリフォルニア州サンノゼ）を１：１の比で含有するハンクス平衡塩類溶液に再懸濁した。次いで、１６０匹のヌードマウスの右側胸部の皮下に細胞を移植した。各マウスに１００μＬの体積で１０ｘ１０^{6}個の細胞を注射した。腫瘍を、平均腫瘍体積１５０～２９０ｍｍ３に達するまで監視した。マウスを腫瘍体積に基づいて１０の群に分配し、１群当たりｎ＝１０匹のマウスとした。全ての群にわたる平均腫瘍体積は、投与開始時に２１３ｍｍ^{3}であった。

【０１９７】

マウスに、ビヒクル（１５０μＬの０．５％ＭＣおよび１００μＬの０．５％ＭＣＴ）、５０ｍｇ／ｋｇのＧＤＣ－６０３６（遊離塩基当量として表される）または２５ｍｇ／ｋｇのＧＤＣ－００７７（遊離塩基当量として表される）またはＧＤＣ－６０３６とイナ

ボリシブとの組み合わせを投与した。全ての処置を、２１日間にわたって強制経口投与によって１日１回（ＱＤ）経口（ＰＯ）投与した。研究計画を表１に要約する。

【０１９８】

【表２】

表１：

数／性別	処置	用量レベル（ｍｇ／ｋｇ）	経路	投薬日数	用量Ｃｏｎｃ．（ｍｇ／ｍＬ）
１０／Ｆ	ビヒクル	０	ＰＯ	２１ＱＤ	０
１０／Ｆ	ＧＤＣ－６０３６	５０	ＰＯ	２１ＱＤ	８．３３
１０／Ｆ	ＧＤＣ－００７７	２５	ＰＯ	２１ＱＤ	６．２５
１０／Ｆ	ＧＤＣ６０３６＋ＧＤＣ－００７７	５０＋２５	ＰＯ	２１ＱＤ	８．３３，６．２５
Ｃｏｎｃ．＝濃度；ＰＯ＝経口；ＱＤ＝１日１回 ビヒクル対照は０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース（１００μＬ）＋０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース；０．２％Ｔｗｅｅｎ　８０（商標）（１５０μＬ）であった。 用量レベルおよび濃度を遊離塩基当量として表し、２１日間、１日１回（ＱＤ）投薬した。					

【０１９９】

腫瘍および体重の測定。腫瘍体積を、Ｕｌｔｒａ　Ｃａｌ－ＩＶノギス（モデル５４－１０－１１１；Ｆｒｅｄ　Ｖ．Ｆｏｗｌｅｒ　Ｃｏ．；マサチューセッツ州ニュートン）を使用して二次元（長さおよび幅）で測定し、Ｅｘｃｅｌ、バージョン１４．２．５（Ｍｉｃｒｏｓｏｆｔ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；ワシントン州レドモンド）を使用して分析した。腫瘍体積を以下の式を用いて計算した。

腫瘍サイズ（mm^3）＝（より長い測定値×より短い測定値^2）×０．５

【０２００】

抗腫瘍応答が認められ、部分奏効（ＰＲ）は初期腫瘍体積からの＞５０％の減少として定義され、完全奏効（ＣＲ）は腫瘍体積の１００％の減少として定義された。動物の体重を、Ａｄｖｅｎｔｕｒａ　Ｐｒｏ　ＡＶ８１２スケール（Ｏｈａｕｓ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ；ニュージャージー州パインブルック）を使用して測定した。パーセント重量変化を、以下の式を使用して計算した。

体重変化（％）＝［（現在の体重／初回体重）－１）×１００］。

【０２０１】

腫瘍成長分析．このアプローチは、同じ対象からの反復測定と終了前の適度な脱落の両方に対処するので、一般化された付加的混合モデル（ＧＡＭＭ）を使用して、経時的な形質転換腫瘍体積を分析した。腫瘍は一般に指数関数的成長を示すため、分析前に腫瘍体積を自然対数変換に供した。各群における経時的な腫瘍体積の変化は、Ｉｍｅ４、ｍｇｃｖ、ｇａｍｍ４、ｍｕｌｔｃｏｍｐ、ｓｅｔｔｉｎｇ、ｐｌｙｒ、およびｔｉｄｙｖｅｒｓｅのいくつかのパッケージ、例えばｍａｇｒｉｔｔｒ、ｄｐｌｙｒ、ｔｉｄｙｒ、およびｇｇｐｌｏｔ２を含むオープンソースパッケージからのソフトウェアを統合するＲバージョン３．４．２（２０１７－０９－２８）（Ｒ開発コアチーム２００８；Ｒ統計コンピューティング財団；ウィーン、オーストリア）のカスタマイズされた関数を使用して生成された適合（すなわち、自動生成された３つのスプライン基底を有する回帰スプライン）によって説明される。

【０２０２】

体重の分析。一般化加法混合モデル（ＧＡＭＭ）も使用して、生体重（すなわち、グラム）を経時的に分析した。データ当てはめ後、全ての個々の動物および全ての群当てはめからの各時点での生体重データを正規化し、２つの異なる方法で別々に再プロットした。１）開始時の重量に対して正規化され、％体重変化をもたらすパーセンテージとして報告される、２）現在までの最大重量に対して正規化され、％体重減少をもたらすパーセンテージとして報告された。

【０２０３】
結果．有効性および体重ＮＣＩ－Ｈ２１２２異種移植片。抗腫瘍有効性を、ＧＤＣ－６０３６（５０ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤ）単独、単剤ＧＤＣ－００７７（２５ｍｇ／ｋｇ、ＰＯ、ＱＤまたはＧＤＣ－６０３６とＧＤＣ－００７７とのダブレット組み合わせによる処置後のヒトＮＣＩ－Ｈ２１２２　ＮＳＣＬＣ異種移植片を有するヌードマウスにおいて評価した。単剤処置は腫瘍成長阻害（ＴＧＩ）をもたらし、ＧＤＣ－６０３６はビヒクル対照に対して９３％のＴＧＩをもたらし、ＧＤＣ－００７７は７４％のＴＧＩをもたらした（図１および表２、３）。ＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせで抗腫瘍の改善が観察され、１１３％のＴＧＩおよび２／１０のＰＲが得られた（図１）。体重の変化率（図２および表２）によって判定したところ、全ての処置は忍容性が高かった。

【０２０４】
【表３】
表２：ヒトＮＣＩ－Ｈ２１２２　ＮＳＣＬＣ異種移植片腫瘍におけるＧＤＣ－６０３６単独およびＧＤＣ－００７７との組み合わせの抗腫瘍活性

処置	用量レベル（ｍｇ／ｋｇ）	ＴＩ	ＰＲ	ＣＲ	％ＴＧＩ（推定）	％ＴＧＩ（下位ＣＩ）	％ＴＧＩ（上位ＣＩ）
ビヒクル	０	１０／１０	０	０	０	０	０
ＧＤＣ－６０３６	５０	１０／１０	０	０	９３	８０	１００
ＧＤＣ－００７７	２５	１０／１０	０	０	７４	６０	８５
ＧＤＣ－６０３６＋ＧＤＣ－００７７	５０＋２５	１０／１０	０	０	１１３	１０７	１２１

ＴＩ＝腫瘍発生率；％ＴＧＩ＝腫瘍成長阻害の割合；ＰＲ＝部分奏効；ＣＲ＝完全奏効；ＣＩ＝信頼区間。
ビヒクル対照は０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース＋０．５％（ｗ／ｖ）メチルセルロース；０．２％Ｔｗｅｅｎ８０（商標）であった。

【０２０５】
ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブの組み合わせを、Ｈ２３　Ｐ、ＫＹＳＥ４１０、Ｈ１７９２、Ｈ２０３０、ＨＣＣ４０１７、ＨＣＣ４０１９およびＨＯＰ６２を含む、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を持つ様々な他のＮＳＣＬＣ細胞株において更に試験した。相乗効果は、特定の細胞株において４０ｎＭという低い濃度で観察された（図３Ａ～図３Ｈ）。

【０２０６】
ＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせを、ＫＲａｓＧ１２Ｃ変異を持つ様々なＣＲＣ細胞株で更に試験した。ＧＤＣ－６０３６へのＧＤＣ－００７７の添加は、最も耐性の高い系統（ＳＷ１４３６）でさえ、細胞増殖を更に抑制した。図５Ａ～図５Ｃを参照されたい。ＧＤＣ－６０３６とＧＤＣ－００７７との組み合わせの相乗効果がＣＲ５０４８患者由来異種移植片モデルで観察された（図４および表３）。

【０２０７】

【表４】

表３

モデル	処置	用量レベル（ｍｇ／ｋｇ）スケジュール	ＴＩ	ＰＲ	ＣＲ	%ＴＧＩ（推定）	%ＴＧＩ（下位ＣＩ）	%ＴＧＩ（上位ＣＩ）
	ビヒクル	０（ビヒクル）	１０／１０	０	０	０	０	０
ＣＲ５０４８	ＧＤＣ－６０３６	３０、ＰＯ、ＱＤ	１０／１０	０	０	９０	７８	１００
ＣＲ５０４８	ＧＤＣ－００７７	２５、ＰＯ、ＱＤ	１０／１０	０	０	５２	１６	７３
ＣＲ５０４８	ＧＤＣ－６０３６＋ＧＤＣ－００７７	３０＋２５	１０／１０	４	０	９７	８８	１０６

ＣＩ＝信頼区間；ＣＲ＝完全奏効；ＰＲ＝部分奏効；ＱＤ＝１日１回；ＴＩ＝腫瘍発生率。
注：ＡＵＣに基づく腫瘍成長阻害の%ＴＧＩ＝パーセント（式についてはデータ分析のセクションを参照）。
ビヒクル＝０．５%（ｗ／ｖ）メチルセルロース。

【０２０８】

様々なヒトＮＳＣＬＣおよびＣＲＣ異種移植腫瘍モデル、ならびにＫＲａｓ　Ｇ１２Ｃ変異を持つ細胞株において行われた併用抗腫瘍有効性試験は、ＫＲＡＳ－Ｇ１２Ｃ阻害剤、ＧＤＣ－６０３６が単剤として腫瘍増殖を抑制することを実証した。これらのデータは、ＧＤＣ－６０３６とＧＤＣ－００７７との組み合わせが、ヒトＮＳＣＬＣおよびＣＲＣ異種移植片腫瘍モデルにおいて部分的な腫瘍退縮をもたらす単剤観察と比較して改善された抗腫瘍活性をもたらしたことを実証している。

【０２０９】

実施例２：ＫＲＡＳは、がんの最大２５%において最も頻繁に変異したがん遺伝子であり、標準治療の選択に対する耐性および全体的な予後不良に関連している。選択的阻害剤は、ＲＡＳ／ＭＡＰＫ経路の他のノードを標的とする抗がん療法として開発されているが、ＫＲＡＳがんタンパク質は、スイッチＩＩポケット（Ｏｓｔｒｅｍ，ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔｕｒｅ　２０１３；５０３：５４８－５１）の最近の発見までは薬にならないと考えられていた。この知見により、ＫＲＡＳ、具体的にはＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}変異を標的とすることを目的とする共有結合性小分子阻害剤が初期の臨床開発で評価されている。

【０２１０】

他のＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤．ＡＭＧ　５１０（ソトラシブ）は、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}を、その不活性なＧＤＰ結合状態でロックすることによって不可逆的に阻害する小分子である。ＡＭＧ　５１０は現在、進行中の臨床研究で調査されている。これらの研究の患者は、研究に入る前に、中央値３（０～１１の範囲）の転移性疾患に対する抗がん療法の先行ラインを受けた。全体として、処置関連有害事象が患者の５６．６%で報告され、患者の１１．６%が処置－関連のグレード３または４の事象を経験し、患者の１．６%が処置関連の重篤な有害事象を経験した。複数の患者で発生するグレード３の事象としては、ＡＬＴ増加、下痢、貧血、ＡＳＴ増加、およびアルカリホスファターゼ増加が挙げられる。１人の患者はグレード４の処置関連ＡＬＴ増加を経験し、１人の患者はグレード３の処置関連のＡＬＴおよびＡＳＴの増加のためにＡＭＧ　５１０を中止した。抗腫瘍活性が報告されているが、ＡＭＧ－５１０に関連する有害事象が存在する。患者は、ＮＳＣＬＣ患者の３２．２%において確認された客観的奏効を有し、奏効期間の中央値は患者において１０．９ヶ月（１．１＋から１３．６の範囲）であった。ＰＦＳ中央値は、ＮＳＣＬＣ患者において６．３ヶ月（０．０＋から１４．９＋の範囲）であると報告された（Ｈｏｎｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｎｅｗ　Ｅｎｇ　Ｊ　Ｍｅｄ　２０２０；３８３：１２０７－１７）。

【０２１１】

ＭＲＴＸ８４９は、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}変異を有する進行性固形腫瘍を有する患者の臨床研究において評価されている変異体選択的小分子ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤である。最近、合計１７人の患者（ＮＳＣＬＣ患者１０人およびＣＲＣ患者４人を含む）からのデータが

報告され、そのうち１２人の患者が少なくとも１回の処置中の腫瘍評価を受けた（ＮＳＣＬＣ患者６人およびＣＲＣ患者４人を含む）。ほとんどの患者は、研究参加前に３回以上の事前の抗がんレジメンを受けていた（１７人中１２人の患者、７１％）。以下の処置関連有害事象が患者の＞１０％で報告された。下痢、悪心、ＡＳＴ増加、嘔吐、疲労、ＡＬＴ増加、クレアチニン増加、腹部膨満、腹痛、ＡＬＰ増加、貧血、食欲不振、脱水、口渇、味覚異常、呼吸困難、ＱＴ延長、低マグネシウム血症、および発疹。グレード３の事象には、疲労、食欲不振、および呼吸困難（それぞれ１名の患者）が含まれた。ＰＲによる抗腫瘍活性が、評価された全ての用量レベルにわたって、ＮＳＣＬＣ患者６名中３名およびＣＲＣ患者４名中１名において達成された（Ｊａｎｎｅ ｅｔ ａｌ．ＡＡＣＲ－ＮＣＩ－ＥＯＲＴＣ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｃｏｎｆｅｒｅｎｃｅ ｏｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｔａｒｇｅｔｓ ａｎｄ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ Ｏｃｔｏｂｅｒ ２０１９）。

【０２１２】

ＧＤＣ－６０３６．ＫＲＡＳ^{G12C}に対するＧＤＣ－６０３６の特異性は、その作用機序と共にＫＲＡＳ^{G12C}の強力かつ不可逆的な阻害をもたらし、処置関連毒性を最小限に抑えながら抗腫瘍活性を最大化する広範な治療指数を可能にすると予想される。ＫＲＡＳ^{G12C}陽性がんを目的とした特異的療法は、ＫＲＡＳ^{G12C}を持つ進行期がんを有する患者にとってより忍容性が高く効果的な処置選択肢を提供し得る。

【０２１３】

ｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏの薬理学研究は、ＧＤＣ－６０３６がＫＲＡＳ^{G12C}の非常に強力かつ選択的な共有結合阻害剤であり、ＫＲＡＳ^{G12C}陰性がん細胞株よりもＫＲＡＳ^{G12C}陽性がん細胞株に対する増殖阻害において２０，０００－倍を超える選択性を示すことを実証している。ＧＤＣ－６０３６を用いた作用機序研究は、ＤＵＳＰ６およびＳＰＲＹ４等のＫＲＡＳ標的遺伝子に加えて、リン酸化（ｐ）ＥＲＫおよびｐＳ６等の下流ＭＡＰＫ経路成分が阻害され、ＫＲＡＳ^{G12C}陽性がん細胞株においてアポトーシス誘導が観察されることを実証している。さらに、ＧＤＣ－６０３６は強力な単剤活性を有し、ＫＲＡＳ^{G12C}陽性肺腫瘍のいくつかの非臨床異種移植片モデルにおいて腫瘍増殖を阻害する。これらのｉｎ ｖｉｔｒｏおよびｉｎ ｖｉｖｏ薬理研究は、局所進行性または転移性のＫＲＡＳ^{G12C}陽性固形腫瘍を有する患者の処置のためのＧＤＣ－６０３６の使用を支持する。

【０２１４】

今日までに完了した非臨床毒物学研究の結果は、ＧＤＣ－６０３６の毒性プロファイルの堅固な特徴付けを提供し、がんを有する患者におけるＧＤＣ－６０３６の投与を支持する。ＧＤＣ－６０３６の潜在的な単回用量および反復用量の経口毒性、遺伝毒性、光毒性および安全性薬理を評価するために、包括的な非臨床毒性研究を完了した。ＫＲＡＳ^{G12C}変異は健康な動物には存在しないため、ＫＲＡＳ^{G12C}阻害に薬理学的に関連する非臨床種はない。

【０２１５】

単剤としてのＡＭＧ ５１０およびＭＲＴＸ８４９の進行中の研究からの初期第Ｉ相臨床データは、ＫＲＡＳ^{G12C}阻害剤が忍容性であり、転移性のＮＳＣＬＣおよびＣＲＣを有する患者において有望な抗腫瘍活性を有することを示した（Ｊａｎｎｅ ｅｔ ａｌ．２０１９；Ｈｏｎｇ ｅｔ ａｔ．Ｎｅｗ Ｅｎｇ Ｊ Ｍｅｄ ２０２０；３８３：１２０７－１７）。しかしながら、このクラスの阻害剤を単剤として用いてＮＳＣＬＣおよびＣＲＣにおいて報告される抗腫瘍活性および耐久性を改善する一方で、更に重要ないことには、それらの忍容可能な安全性プロファイルを保持するという大きな満たされていない必要性が依然として存在する。

【０２１６】

併用療法の理論的根拠。いかなる特定の理論にも束縛されるものではないが、ＲＴＫ－ＲＡＳ－ＭＡＰＫ経路の機構的理解に基づいて、ＲＡＳ／ＭＡＰＫおよびＰＩ３Ｋ／ＡＫＴは複雑に相互接続されたシグナル伝達経路であり、ヒトがんでは頻繁に調節解除される

と仮定されている。これらの２つの経路は、共通の上流シグナル伝達入力を共有するだけでなく、一方または他方が標的療法によって阻害されると、代償的役割を果たすことができる。最近の研究では、腫瘍が診療所でＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤に対する耐性を発現する場合（Ａｗａｄ　ｅｔ　ａｌ．２０２１；Ｚｈａｏ　ｅｔ　ａｌ．２０２１）、重要なＰＩ３Ｋ経路成分（ＰＩＫ３ＣＡおよびＰＴＥＮを含む）における遺伝子変化の出現も同定されており、ＰＩ３Ｋシグナル伝達経路の活性化がＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤に対する耐性の機構として作用し得ることを示している。結果として、ＲＡＳ／ＭＡＰＫ経路およびＰＩ３Ｋ／ＡＫＴ経路の両方の同時遮断が、臨床的利益を最大化するために必要とされ得る。高変異体選択的ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤であるＧＤＣ　６０３６と、ＰＩ３Ｋαアイソフォーム選択的阻害剤であるイナボリシブとの組み合わせは、単一薬剤の安全性プロファイルおよび発がん性標的に対する選択性に基づいて、より良好な治療域を提供し得る。

【０２１７】

複数の非臨床試験は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤をＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせると、複数のｉｎ　ｖｉｔｒｏおよびｉｎ　ｖｉｖｏモデルにわたって広範な相乗効果を示すことを示しており、そのほとんどはＰＩ３Ｋ経路成分の調節解除変化を伴わない（Ｍｉｓａｌｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１５；Ｃａｎｏｎ　ｅｔ　ａｌ．２０１９；Ｌｏｕ　ｅｔ　ａｌ．２０１９）。機構的には、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤とＰＩ３Ｋ阻害剤の組み合わせは、リン酸化－ＡＫＴとリン酸化－Ｓ６ＲＰの両方を同時に下方制御することができ、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤単独と比較して、細胞死のより強固な誘導および増殖の阻害をもたらす（Ｍｉｓａｌｅ　ｅｔ　ａｌ．２０１８）。これらの所見と一致して、ＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとを組み合わせた非臨床データ（実施例１）もまた、いずれかの処置単独の使用と比較して、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ－陽性細胞株および複数の異種移植マウスモデルにおいて、より大きな腫瘍減少を伴う相乗効果を示した。

【０２１８】

ＧＤＣ－６０３６と組み合わせたイナボリシブの開始用量は、各２１日間サイクルの６ｍｇ　ＰＯ　ＱＤである。ＧＤＣ－６０３６とイナボリシブとの組み合わせは、許容され得る忍容性を有すると予想される。潜在的な重複毒性には、ＧＩ毒性および口腔粘膜刺激が含まれ、支持療法および潜在的な用量変更によって監視可能かつ管理可能であると予想される。

【０２１９】

患者は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ変異を有する局所進行性、再発性または転移性の不治固形腫瘍を有し、少なくとも１つの利用可能な標準治療後に進行しているであろう。または標準治療が無効もしくは忍容できないことが証明されているか、または不適切であると考えられている患者、または治験薬の治験が認められている標準治療である患者であろう。さらに、患者は、以前にＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤療法を受けていてもよい。

【０２２０】

バイオマーカー．この研究は、単一薬剤としての、またはＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせたＧＤＣ－６０３６に対する応答を予測するバイオマーカー（すなわち、予測バイオマーカー）、活性の早期代用物、より重篤な疾患状態への進行に関連する（すなわち、予後バイオマーカー）、ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}阻害剤（例えば、ＧＤＣ－６０３６）に対する獲得耐性に関連する、有害事象の発生に対する感受性に関連する、または有害事象監視もしくは調査の改善をもたらし得る（すなわち、安全性バイオマーカー）、イナボリシブと組み合わせたＧＤＣ－６０３６の活性の証拠を提供し得る（すなわち、薬力学的［ＰＤ］バイオマーカー）、または疾患生物学および薬物安全性の知識および理解を高め得るバイオマーカーを同定および／または評価する。対応するバイオマーカーエンドポイントには、血液、血漿、および腫瘍組織における探索的バイオマーカーと、安全性、ＰＫ、活性、または他のバイオマーカーエンドポイントとの間の関係が含まれる。

【０２２１】

患者は、最大２８日間の期間、続いて処置期間、および研究薬の最終投薬後または別の

抗がん療法を受けるまで（どちらか先に起こる方）の処置特異的期間の安全性転帰について患者が追跡される安全性追跡期間にわたってスクリーニングされる。

【０２２２】

治験責任医師により判断される、許容されない毒性、および明確な疾患の進行がない場合、患者は、試験終了まで、ＧＤＣ－６０３６による処置を継続し得る。

【０２２３】

全ての患者は、研究を通して有害事象について、および研究処置の最終用量後または別の抗がん療法の開始まで（どちらか先に起こる方）の処置特異的期間について綿密に監視される。有害事象はＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ　ｖ５．０に従って等級付けされる。

【０２２４】

イナボリシブは、クラスＩ　ＰＩ３Ｋαアイソフォーム（ｐ１１０α）の選択的阻害剤である。PIP_2のPIP_3へのリン酸化を阻害することによって、イナボリシブは、ＧＤＣ－６０３６およびイナボリシブによる処置のためのＰＤバイオマーカーとして役立ち得るＡＫＴ、ＰＲＡＳ４０およびＳ６ＲＰを含む経路エフェクターの下流活性化を減少させる。

【０２２５】

組織および循環腫瘍ＤＮＡ評価からの$KRas^{G12C}$変異状態．ＮＳＣＬＣのおよそ１２％、ＣＲＣの４％、膵がんの２％、および多くの他の固形腫瘍（それぞれ≦４％の有病率）が$KRas^{G12C}$変異を持つ。ＧＤＣ－６０３６は、$KRas^{G12C}$を標的とする強力かつ高度に選択的な阻害剤であるが、ＫＲＡＳ、ＫＲＡＳの野生型形態、またはＲＡＳファミリーの他のメンバーにおける他の変異は標的としない。したがって、$KRas^{G12C}$変異を有する腫瘍を持つ患者のみが、本明細書に記載の併用療法の投与に適格である。ＫＲＡＳ変異の状態を、ＦｏｕｎｄａｔｉｏｎＯｎｅ（商標登録）ＣＤｘ（Ｆ１ＣＤｘ）アッセイ、米国食品医薬品局（ＦＤＡ）承認のブロードコンパニオン診断（ＣＤｘ）アッセイ、ＦｏｕｎｄａｔｉｏｎＯｎｅ（商標登録）Ｌｉｑｕｉｄ　ＣＤｘ（Ｆ１ＬＣＤｘ）アッセイ、ならびに臨床検査室改善修正法（Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ　Ｉｍｐｒｏｖｅｍｅｎｔ　Ａｍｅｎｄｍｅｎｔｓ（ＣＬＩＡ））で検証されたまたは同等に認証された実験室で行われる他のＦＤＡ承認（ＦＤＡ　２０２０）されたまたは十分に検証された実験室開発試験を用いて判定してもよい。以前の研究は、$KRas^{G12C}$変異の発生が初期事象であることを示しており（Ｊａｍａｌ－Ｈａｎｊａｎｉ　ｅｔ　ａｌ．Ｎ　Ｅｎｇｌ　Ｊ　Ｍｅｄ　２０１７；３７６：２１０９－２１）、保管組織の分析がＧＤＣ－６０３６処置のための$KRas^{G12C}$陽性腫瘍を有する患者の選択の十分な代替物であることを示唆している。

【０２２６】

薬力学的経路調節．ＧＤＣ－６０３６は、$KRas^{G12C}$のアルキル化によって下流のＭＡＰＫシグナル伝達を抑制することにより、ＫＲａｓＧ１２Ｃをその不活性なＧＤＰ結合状態にロックする$KRas^{G12C}$阻害剤である。非臨床モデルでは、ＧＤＣ－６０３６による$KRas^{G12C}$アルキル化のレベルおよびＭＡＰＫ経路抑制の程度は、ＧＤＣ－６０３６に対する応答と相関する。処置前および処置中の腫瘍組織収集は、ＭＡＰＫ経路抑制および抗腫瘍活性とＧＤＣ－６０３６処置との相関の評価を可能にするであろう。ＭＡＰＫ経路抑制の程度を、ＭＡＰＫ標的遺伝子のＲＮＡ分析（例えば、ＤＵＳＰ６、ＳＰＲＹ４）またはリン酸化下流マーカー（例えば、ｐＥＲＫ、ｐＳ６）の免疫組織化学（ＩＨＣ）分析を使用して評価することができる。さらに、処置中の腫瘍組織生検は、ＧＤＣ－６０３６による$KRas^{G12C}$アルキル化のレベルの直接評価を可能にし得る。これらのＰＤバイオマーカーの評価は、将来の用量選択の情報を与え得る。

【０２２７】

ＧＤＣ－６０３６に対する耐性に関連する遺伝子のシーケンシング．標的化次世代シークエンシング（ＮＧＳ）および全エクソームシークエンシング等のＤＮＡシークエンシング技術は、ＧＤＣ－６０３６に対する応答および／または耐性のバイオマーカーを同定する独自の機会を提供し得る。がん関連遺伝子のシーケンシングは、ＧＤＣ－６０３６に対

するｄｅ　ｎｏｖｏ耐性および獲得耐性機構の同定をもたらし得る。

【０２２８】

タンパク質、ＲＮＡおよびＤＮＡの分析。タンパク質の変異活性化に加えて、ＲＮＡの発現レベルまたはＤＮＡの変化もまた、シグナル伝達経路の活性を調節し得る。腫瘍のＲＮＡプロファイリングは、研究に登録された患者の固有のサブタイピングを可能にする。サブタイプと患者の転帰との間の潜在的な関連性の分析は、ＧＤＣ－６０３６に応答する可能性が最も高い患者の亜集団を同定し得る。

【０２２９】

体細胞腫瘍変異分析および他のバイオマーカーのための血漿試料．がんを有する患者の血液標本から得られた無細胞ＤＮＡが、腫瘍内の細胞のＤＮＡおよび変異状態を表すｃｔＤＮＡを含むという証拠が増えつつある（Ｄｉｅｈｌら．２００８；Ｍａｈｅｓｗａｒａｎら．２００８）。血漿からがん関連変異（例えば、ＫＲＡＳ）を検出するためのアッセイが検証されている。これらのアッセイの結果は、腫瘍標本の分析から決定された変異状態と相関し得る。処置に対する応答を監視するためのｃｔＤＮＡの使用は、非常に興味深い領域であり、特異的治療の候補を特定し、がんの変異状態を経時的に監視するために臨床現場で使用するための早期の非侵襲的かつ定量可能な方法を可能にし得る（Ｗａｎ　ｅｔ　ａｌ．Ｎａｔ　Ｒｅｖ　Ｃａｎｃｅｒ　２０１７；１７：２２３－３８）。研究処置中および患者がＧＤＣ－６０３６で進行した後の様々な時点で収集されたｃｔＤＮＡの分析は、研究処置に対する応答耐性および獲得耐性の機構を同定するのに役立ち得る。

【０２３０】

次世代シーケンシングのための血液試料．次世代シーケンシング（ＮＧＳ）技術は、大量のシーケンシングデータを生成することができる。腫瘍ＤＮＡは、腫瘍形成プロセスのために、報告された染色体変化と報告されていない染色体変化の両方を含み得る。以前に報告されていないゲノム変化における配列決定コールの制御を助けるために、投薬前の血液試料を採取して、変化が体細胞性であるかどうかを決定する。

【０２３１】

組み入れ基準．患者は次の研究登録基準を満たさなければならない。

・年齢≧１８歳、

・ＲＥＣＩＳＴ　ｖ１．１による評価可能または測定可能な疾患、

・０または１の、米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス

・≧１２週の平均余命、

・以下により定義される、研究処置開始前、１４日間以内の適切な血液学的機能および臓器機能。

・絶対好中球数≧１２００／μＬ、

・ヘモグロビン≧９ｇ／ｄＬ、

・血小板数≧１００，０００／μＬ、

・総ビリルビン≦１．５×ＵＬＮ、

・血清アルブミン≧２．５ｇ／ｄＬ、

・ＡＳＴおよび≦２．５×ＵＬＮ、ただし以下の例外がある。

・実証された肝転移を有する患者は、ＡＳＴおよび／またはＡＬＴ≦５．０×ＵＬＮを有し得る。

・血清クレアチニン≦１．５×ＵＬＮまたはクレアチニンクリアランス≧５０ｍＬ／分（Ｃｏｃｋｃｒｏｆｔ－Ｇａｕｌｔ糸球体濾過量の推定に基づく）。

（１４０－年齢）×（ｋｇ単位の体重）×（女性の場合０．８５）

７２×（血清クレアチニン（ｍｇ／ｄＬ））

・妊娠可能な女性の場合：禁欲を維持する（異性間の性交を控える）こと、または避妊法を使用すること、および卵の提供を控えることの同意。

・避妊手術を受けていない男性の場合：禁欲を維持する（異性間の性交を控える）こと、または避妊法を使用すること、および精子の提供を控えることの同意。

・バイオマーカー適格性の確認：ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}変異の存在を実証する血液の中央検査、または血液もしくは腫瘍組織の各施設の検査のいずれかからの妥当な結果（例えば、ＣＬＩＡまたは同等の認定を受けた実験室で行われる検証済みポリメラーゼ連鎖反応（ＰＣＲ）ベースアッセイまたはＮＧＳアッセイ）。

【０２３２】

追加の組み入れ基準

・組織学的に実証された局所進行性、再発性または転移性の不治悪性腫瘍。

・少なくとも１つの利用可能な標準治療後に進行した疾患、または標準治療が無効もしくは忍容できないことが証明された患者、または治験薬の臨床試験が認められた標準治療である者

・空腹時血糖≦１４０ｍｇ／ｄＬおよびグリコシル化ヘモグロビン（ＨｂＡ１ｃ）＜７％

・患者は、ＫＲａｓ^{Ｇ１２Ｃ}特異的阻害剤による事前処置を受けていてもよい。

・組織学的に実証された、局所進行性、再発性または転移性の不治ＮＳＣＬＣ（治験薬または承認されたＰＤ－Ｌ１／ＰＤ－１阻害剤との単剤または併用療法を含み得る）

【０２３３】

一般的な除外基準．以下の基準のいずれかを満たす患者は除外される。

・丸剤を嚥下することができないまたは嚥下したくない、

・研究および追跡手順を遵守することができない、

・吸収不良症候群または経腸吸収を妨げる他の症状、

・既知および未処置の、または活動性の中枢神経系（ＣＮＳ）転移、

・処置されたＣＮＳ転移の病歴を有する患者は、以下の基準の全てを満たすことを条件とする。

・ＣＮＳ外の測定可能または評価可能な疾患、

・頭蓋内出血または脊髄出血の病歴なし、

・ＣＮＳ転移の治療法としてのコルチコステロイドに対する継続的な必要性はなく、コルチコステロイドは本明細書に記載の薬剤の投与前に≧２週間中止され、ＣＮＳ転移に起因する進行中の症候はない、

・サイクル１の１日目の前の７日間以内に定位放射線照射なし、または１４日間以内に全脳放射線照射なし、

・ＣＮＳに向けられた治療法の完了とスクリーニング放射線研究との間の暫定的な進行の証拠なし、

・軟膜疾患またはがん性髄膜炎、

・隔週またはより頻繁に再発性ドレナージ操作を必要とする、制御されない胸水、心膜液貯留、または腹水、

・患者が操作から十分に回復しており、血流力学的に安定して症候的に改善している場合、留置型の胸腔または腹部カテーテルが可能となり得る、

・患者の安全性に影響を及ぼし得る任意の活動性感染症、またはサイクル１の１日目の前７日間以内に抗生物質の静脈内投与を必要とする重篤な感染症、

・ウイルス性もしくはその他の肝炎、現在のアルコール乱用、または硬変を含む、臨床的に顕著な肝疾患の病歴、

・既知のＨＩＶ感染症、

・制御されない高カルシウム血症（＞１．５ｍｍｏｌ／Ｌのイオン化カルシウムもしくはカルシウム＞１２ｍｇ／ｄＬ、または補正血清カルシウム≧ＵＬＮ）、またはビスホスホネート療法もしくはデノスマブの継続的な使用を必要とする症候性高カルシウム血症、

・サイクル１の１日目の前、４週間以内の顕著な外傷性傷害または大きな外科的治療、

・慢性下痢、短腸症候群または胃切除術を含む重大な上部胃腸手術、炎症性腸疾患（例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎）の病歴または何らかの活動性腸炎症（憩室炎を含む）を有する患者、

・以下を除く、本明細書に記載の薬剤の投与前３週間以内の抗がん療法としての化学療

法、免疫療法もしくは生物学的療法、または本明細書に記載の薬剤の投与前２週間以内の内分泌療法による処置：
・内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストまたはアンタゴニストを用いたホルモン療法、
・規制当局によって承認されたキナーゼ阻害剤は、研究処置の開始の２週間前まで使用してもよい、
・本明細書に記載の薬剤の投与前の３週間または５半減期（どちらか短い方）以内の治験薬による処置。
・本明細書に記載の薬剤の投与前４週間以内のがん療法としての放射線療法（骨転移に対する緩和的放射線照射およびＣＮＳ転移に対する放射線照射以外）、
・ＧＤＣ－６０３６の投与前２週間以内の骨転移に対する緩和的放射線照射、
・消散していない以前の抗がん療法からの有害事象、
・スクリーニング前５年以内の他の悪性腫瘍の病歴、
・以下を含む、臨床的に有意な心血管機能不全の病歴または活動性の臨床的に重大な心血管機能不全、
・本明細書に記載の薬剤の投与前６ヶ月以内の脳卒中または一過性虚血発作の病歴、
・本明細書に記載の薬剤の投与前６ヶ月以内の心筋梗塞の病歴、
・ニューヨーク心臓病学会クラスＩＩＩまたはＩＶの心疾患または薬物治療を必要とする鬱血性心不全
・制御されない不整脈、薬物治療を必要とするまたは活動性の心室性不整脈の病歴、
・症候性または不安定狭心症である冠動脈心疾患、
・フリデリシア式（ＱＴｃＦ）を用いて補正した先天性ＱＴ延長症候群またはＱＴ間隔＞４７０ｍｓ、
・ＱＴ間隔を延長させることが知られている薬物治療による現在の処置、
・妊娠中もしくは授乳中、または研究中もしくはＧＤＣ－６０３６の最終投与後６ヶ月以内に妊娠することを意図している、
・特発性肺線維症、器質化肺炎（例えば、閉塞性細気管支炎）、薬物誘発性間質性肺炎（ｄｒｕｇ－ｉｎｄｕｃｅｄ　ｐｎｅｕｍｏｎｉｔｉｓ）、もしくは特発性間質性肺炎の病歴、またはスクリーニング胸部コンピュータ断層撮影（ＣＴ）スキャンでの活動性間質性肺炎の証拠

【０２３４】

他の除外基準

・抗高血糖薬物治療を必要とする１型および２型糖尿病
・治験責任医師および／または研究眼科医の意見により、その症状から生じ得る失明を予防または処置するための研究期間の間に、医学的または外科的介入を必要とする、あらゆる、同時発生の眼または眼内症状（例えば、白内障または糖尿病性網膜症）
・いずれかの眼の活動性炎症性（例えば、ブドウ膜炎または硝子体炎）もしくは感染症状（例えば、結膜炎、角膜炎、強膜炎または眼内炎）、またはいずれかの眼の特発性もしくは自己免疫関連ブドウ膜炎の病歴があること
・何らかの、毎日の補充酸素が必要な患者
・免疫抑制剤（例えば、スルファサラジン）を現在投与されている患者を含む、炎症性疾患（例えば、クローン病または潰瘍性大腸炎）の病歴もしくは活動性炎症性疾患、または何らかの活動性腸炎症は、活動性疾患を有すると考えられ、したがって不適格である。
処置の中止を必要とする別のＰＩ３ＫまたはｍＴＯＲ阻害剤に関連する以前の有意な毒性の病歴

【０２３５】

研究処置製剤、包装および取扱い

【０２３６】

ＧＤＣ－６０３６は、以下の３つの強度の活性医薬成分（ＡＰＩ）粉末カプセル（ＰＩ

Ｃ）製剤として供給される。５ｍｇ、２５ｍｇおよび１００ｍｇ（遊離塩基当量）。ＧＤＣ－６０３６製剤は、華氏８６度（３０℃）以下で保存し、水分から保護すべきである。

【０２３７】

ＧＤＣ－６０３６の用量を家庭で投与するためには、次の来院まで、または１サイクルにわたって持続するのに十分な数のカプセル剤または錠剤を患者に分配すべきである。患者は、患者がクリニックを訪問するときを除いて、本明細書で提供されるようなＧＤＣ－６０３６を自己投与するであろう。患者は、別段の指示がない限り、ＧＤＣ－６０３６を毎日ほぼ同じ時に服用すべきである。患者は、割り当てられた用量レベルおよびスケジュールに従い、服用するカプセル剤または錠剤の数および強度に関して指示を受ける。

【０２３８】

別段の指示がない限り、ＧＤＣ－６０３６は空の胃に摂取されるべきであり、すなわち、投与の少なくとも２時間前および１時間後に食物を避けるべきである。水分摂取に制限はない。重要なことに、ＧＤＣ－６０３６のカプセル剤または錠剤は、最低２４０ｍＬ（８液量オンス）の水で完全に（噛まずに）嚥下される。患者がＧＤＣ－６０３６の任意の用量を逃すか、またはカプセル剤もしくは錠剤を吐き出す場合、その用量をスキップし、次の予定された用量での投薬を再開するように患者に指示すべきである。服用し忘れた用量は補充しない。

【０２３９】

イナボリシブは、３ｍｇおよび９ｍｇの２つの強度の錠剤として試験依頼者によって供給される。イナボリシブは、６ｍｇから開始して２１日間のサイクルでＰＯ　ＱＤ投与され、９ｍｇＱＤの単剤ＭＴＤを超えない。イナボリシブは、ＧＤＣ－６０３６と同時に投与されてもよく、その間に水が少し入っていてもよい。患者は、イナボリシブが診療所で投与される研究来院日を除いて、イナボリシブを自己投与する。

【０２４０】

患者は、別段の指示がない限り、食物の投与のタイミングに関係なく、毎日ほぼ同時にイナボリシブを服用すべきである。患者が（予定された投薬時間後６時間以内に服用されなかった）いずれかの用量のイナボリシブを逃した場合、または錠剤を吐き出した場合、患者はその用量をスキップし、それを記録し、次の予定された用量での投薬を再開すべきである。

【０２４１】

付随療法．付随療法は、本明細書に記載の少なくとも１つの薬剤の最初の投与の７日前から本明細書に記載の少なくとも１つの薬剤の最後の投与までに、本明細書に記載の薬剤に加えて患者によって使用される任意の薬物治療（例えば、処方薬、市販薬、ワクチン、ハーブ療法またはホメオパシー療法、栄養補助食品）からなる。

【０２４２】

許可された治療．患者は、（ａ）抗痙攣薬またはワルファリン、（ｂ）適格基準で指定されている経口避妊薬または他の可能な維持療法を服用してもよく、（ｃ）制吐薬および下痢止め薬は、研究薬による初回処置の前に予防的に投与すべきではなく、（ｄ）鎮痛薬、（ｅ）骨転移もしくは骨減少症もしくは骨粗鬆症のためのビスホスホネートおよびデノスマブ療法、またはマルチビタミン、カルシウム、ならびにビタミンＣ、ＤおよびＥサプリメントが許容され得る。

【０２４３】

注意を要する治療．ＣＹＰ酵素およびＧＤＣ－６０３６に関連する効果のために注意を払って与えられる薬物治療としては、例えば、（１）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４阻害剤（限定されないが、アタザナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、クラリスロマイシン、テリスロマイシン、エリスロマイシン、トロレアンドマイシン、フルコナゾール、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、アプレピタント、コニバプタン、フルボキサミン、ジルチアゼム、ネファゾドン、ミベフラジル、ベラパミル、およびグレープフルーツジュースまたはグレープフルーツサプリメントを含む）、（２）強力／中程度のＣＹＰ３Ａ４誘導剤（限定されないが、リフ

ァンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、エファビレンツ、ネビラピン、エトラビリン、モダフィニル、ハイパーフォリン（セント・ジョーンズ・ワート）およびシプロテロンを含む）が挙げられる。ＩＮＲおよび／またはａＰＴＴが、本明細書に記載の任意の薬剤の投与前、１４日間以内に（施設の基準に従って）治療限界内にあり、かつ、患者が、研究処置の開始前の≧１週間、安定した用量の抗凝固剤を服用している限り、治療目的のための全用量の経口抗凝固剤または非経口抗凝固剤の使用。薬物治療のリストは包括的であることを意図していない。

【０２４４】

クマリン（クマジン（登録商標）、ワルファリン）は、治療中には強く推奨されない。患者が抗凝固療法を必要とする場合、臨床的に実行可能であれば、クマリンの代わりに低分子量ヘパリンの使用が推奨される。クマリンの臨床的に実現可能な代替物がない場合、ＩＮＲおよびプロトロンビン時間の頻繁なモニタリングを行わなければならない。

【０２４５】

禁止される治療．以下の付随療法の使用は、本明細書に記載の薬剤の最初の投与中および投与前少なくとも７日間は禁止される。

・本明細書に記載の薬剤の最初の投与前の３週間または５半減期（どちらか短い方）以内の治験療法

・以下を除く、化学療法、放射線療法、免疫療法、生物学的療法、薬草療法、またはホルモン療法を含む、ＦＤＡによって承認されているか実験的であるかにかかわらずがんの処置を意図した付随療法、

・内分泌感受性がん（例えば、前立腺がん、子宮内膜がん、ホルモン受容体陽性乳がん）に対するゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）アゴニストまたはアンタゴニストを用いたホルモン療法、

・ホルモン補充療法または経口避妊法。

・全身応答の状況における新たな脳転移を除いて、明確な進行性疾患に対する放射線療法：全身性疾患の制御を示した患者（臨床的利益［すなわち、≧３ヶ月間にわたるＰＲ、ＣＲまたはＳＤ］を受けたと定義される）であるが、放射線照射で処置可能な脳転移を発症した患者は、（治験責任医師の評価に基づいて）疾患の全身性進行および／または脳における更なる進行のいずれかを経験するまで、研究中にＧＤＣ－６０３６による治療を継続して受けることが可能になる、

・キニジンまたは他の抗不整脈薬、

・第１のサイクルの１日目の７日前からの造血コロニー刺激因子（ＣＳＦ、例えば、顆粒球ＣＳＦ、フィルグラスチム、顆粒球／マクロファージＣＳＦ、サルグラモスチム、ペグフィルグラスチム、エリスロポエチン、ダルベポエチンおよびトロンボポエチン）の開始または用量の増加

【０２４６】

注意リスク

・限定されないが、アタザナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビル、クラリスロマイシン、トロレアンドマイシン、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ボリコナゾール、ポサコナゾール、コニバプタン、ジルチアゼム、ネファゾドンおよびミベフラジルを含む、強力なＣＹＰ３Ａ４阻害剤。

・限定されないが、リファンピン、カルバマゼピン、フェニトイン、オクスカルバゼピン、フェノバルビタール、ネビラピン、ハイパーフォリン（セント・ジョーンズ・ワート）およびシプロテロンを含む、強力なＣＹＰ３Ａ４誘導物質。

・限定されないが、リトナビル、シクロスポリン、ベラパミル、エリスロマイシン、ケトコナゾール、イトラコナゾール、キニジン、エラクリダルおよびバルスポダルを含むＰ－ｇｐの阻害剤

・限定されないが、クルクミン、シクロスポリンＡ、エルトロンボパグを含むＢＣＲＰの阻害剤

【０２４７】

ＧＤＣ－６０３６に関連するリスク．ＧＤＣ－６０３６の投与は、下痢、悪心、嘔吐、および最小から軽度のトランスアミナーゼ上昇に関連している。他の潜在的なリスクは、口腔粘膜刺激を含む。

【０２４８】

イナボリシブに関連するリスク．がんを有する患者におけるＰＩ３ＫおよびｍＴＯＲ阻害剤の確立されたクラス効果、ならびにイナボリシブによる非臨床データおよび臨床経験に基づくと、高血糖症、口内炎／口腔粘膜炎、発疹、下痢／大腸炎および肺臓炎は、イナボリシブの安全上の懸念である。これらの有害事象が用量中断および／または用量減少のいずれかを必要とし得るか、または生命を脅かす症状を引き起こす可能性を有し得ることを考慮すると、綿密な監視および堅牢なリスク軽減戦略が保証される。

【０２４９】

高血糖症グルコースおよび／またはインスリン代謝に対する効果は、ＰＩ３Ｋ阻害剤による既知の効果である。グルコースの増加は、試験した全ての用量でラットおよびイヌの毒性研究で観察され、用量依存性であると思われた。高血糖は、イナボリシブを受けている患者において報告されており、イナボリシブの特定されたリスクである。したがって、薬物治療を必要とするＩ型糖尿病またはＩＩ型糖尿病の患者、およびベースライン時に空腹時血糖値が上昇している患者（空腹時血漿中グルコース＞１４０ｍｇ／ｄＬまたはHbA_{1c}≧７％）は除外される。空腹時グルコースレベルをベースラインで評価し、空腹時グルコースレベルを監視する。患者は、多飲症、多尿症、過食症、霧視などの高血糖に関連する症候、または呼吸促迫もしくは浅呼吸、錯乱、疲労、頭痛もしくは眠気などのアシドーシスに関連する症候を報告するように助言されるべきである。患者には、高血糖症の管理のための第一選択薬として、メトホルミンが与えられる。

【０２５０】

口内炎および口腔粘膜炎．処置に関連する口内炎／口腔粘膜炎が、イナボリシブの使用によって報告されている。患者は、症候をただちに報告するように助言されるべきである。介入は、口腔粘膜炎症の最も早い徴候から開始すべきである。局所的に利用可能な場合、デキサメタゾンの配合されたアルコールを含まないマウスウォッシュ（５ｍＬ中０．５ｍｇ）が、口内炎／粘膜炎の予防または処置のために推奨される。ＳＷＩＳＨ研究（Ｒｕｇｏ　ｅｔ　ａｌ．２０１７）のように、患者は、研究処置と同時に開始した８週間にわたって１日４回（１０ｍＬを２分間含み（ｓｗｉｓｈｅｄ）、吐き出した）使用してもよく、および／または症候の最初の出現と反応的に使用してもよい。追加のマウスウォッシュ製剤（例えば、局所麻酔薬、抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド、制酸剤、抗真菌剤および／または抗生物質の組み合わせ）または局所コルチコステロイド（例えば、トリアムシノロンアセトニド０．０５％－０．５％、フルオシノロンアセトニド０．０２５％－０．０５％、プロピオン酸クロベタゾール０．０２５％）が実施され得る。患者は、症状を悪化させる可能性があるため、アルコール、過酸化水素、ヨウ素、または胸腺含有製品を避けるべきである。また、激しいマウスウォッシュ（例えば、Ｌｉｓｔｅｒｉｎｅ（商標登録））も避けるべきである。食餌は変更すべきである（例えば、刺激が強い食べ物の回避）。

【０２５１】

胃腸毒性．イヌにおけるイナボリシブの４週間の毒性研究では、ＧＩ炎症が観察された。クローン病または潰瘍性大腸炎などの炎症性腸疾患および活動性腸炎症（例えば、憩室炎）を有する患者は除外される。ＧＩ効果は、インターバル履歴および身体検査によって厳密に監視される。腹痛、悪心、嘔吐、便の臨床的に有意な変化（例えば、下痢、血便）の発生は、より頻繁なモニタリングを必要とする可能性があり、症候が正常な機能に対して禁止的である場合、研究薬が保持され得る。下痢についての感染性（例えば、クロストリジウム・ディフィシル（Ｃｌｏｓｔｒｉｄｉｕｍ　ｄｉｆｆｉｃｉｌｅ）、腸内細菌、およびサイトメガロウイルス）または炎症性（例えば、炎症性大腸炎）病因についての臨床評価を行うべきである。

【０２５２】

皮膚障害．処置に関連する発疹は、臨床研究において他のＰＩ３Ｋ阻害剤について報告されており、掻痒を伴うまたは伴わない斑状丘疹状皮疹として一般に現れる。発疹および他の皮膚科学的事象は、標準的なケアごとに綿密に監視および管理すべきである。

【０２５３】

イナボリシブの他の潜在的なリスク：

【０２５４】

肺炎症／肺臓炎．肺炎症は、試験した最高用量でイヌにおけるイナボリシブ４週間毒性研究で観察された。この知見は、この種では許容できないと考えられる用量レベルでのみ観察された。間質性肺炎／肺臓炎は、他のＰＩ３Ｋ阻害剤を用いた臨床試験で観察されている。

【０２５５】

免疫抑制剤の効果．免疫抑制および感染症のリスク増加は、市販のＰＩ３Ｋ／ｍＴＯＲ経路阻害剤に関連することが知られている。毒性学研究は、イナボリシブで処置した動物における網状赤血球、白血球および絶対リンパ球数の減少を実証した。ＨＩＶの結果として免疫無防備状態である患者または免疫抑制療法を受けている患者は除外される。患者は、白血球分画を含む循環血球数の変化について日常的に監視され、発熱および感染の徴候について監視されるべきである。

【０２５６】

生殖効果．４週間の反復投薬毒性研究において、１匹以上のイヌにおいて、精巣の精細管内容物および多核精子細胞の巣状の濃縮ならびに精巣上体の上皮変性／壊死を含む、雄性生殖機能に対する潜在的な有害作用が観察された。４週間の回復期間の終わりに、１匹の動物において精細管内容物の巣状の濃縮が持続した。

【０２５７】

眼毒性．ラットにおける４週間の毒性学研究において、水晶体変性が、最も高いイナボリシブ用量群において認められた（１０ｍｇ／ｋｇ；３０匹中４匹）。この所見は、水晶体線維の膨潤、水晶体線維の分離、および／または水晶体嚢下タンパク質性物質の蓄積が最小限から軽度であることを特徴とした。この水晶体所見が、この用量群におけるイナボリシブの直接的な効果であったのか、または顕著な高血糖に続発する間接的な効果であったのかは不明である。低用量のラットでは、イナボリシブに関連する眼所見は観察されなかった。イヌでは、眼関連所見は、炎症および水晶体線維腫大を含んでいた。イナボリシブ（１．５ｍｇ／ｋｇで処置し、１．０ｍｇ／ｋｇに減少させた）を３ヶ月間投与したイヌでは、眼炎症は、眼の角膜縁接合部の間質における限局性の最小好中球浸潤物に限定された。イヌにおける４週間の研究では、角膜輪部および強膜における好中球浸潤、軽度の眼内炎、および低悪性度ブドウ膜炎が最高用量群（５ｍｇ／ｋｇで処置され、３ｍｇ／ｋｇに減少）で観察され、この用量は忍容可能であるとは考えられなかった。これらの所見は可逆的であり、全身性炎症状態の一部である可能性があった。３ヶ月間の毒性研究において≧０．３ｍｇ／ｋｇのイナボリシブを投与されたイヌでは、０．３ｍｇ／ｋｇの１匹の雄および１匹の雌、ならびに１．５ｍｇ／ｋｇで処置され１．０ｍｇ／ｋｇに減少した１匹の雄および１匹の雌において、水晶体の赤道領域における線維の両側性の可逆的な非常にわずかな腫大が観察された。白内障または糖尿病性網膜症など、医学的または外科的介入を必要とする任意の同時の眼または眼内症状を有する患者は除外される。さらに、活動性ブドウ膜炎もしくは硝子体炎、ブドウ膜炎の病歴、または眼内の活動性感染過程を有する患者も除外される。

【０２５８】

処置の中断．ＧＤＣ－６０３６が毒性のために以前の研究処置から＞２１日間保持される場合、研究処置を再開すべきではない。ＧＤＣ－６０３６は、研究処置の毒性または疾患進行に関連しない予期しない併発する医療事象のために最大２１日間停止され得る。

【０２５９】

有害事象．本明細書で定義される有害事象は、原因の帰属にかかわらず、本明細書に記載の併用療法において本明細書に記載の薬剤を投与された臨床試験対象における任意の不

都合な医学的発生を指す。「重症」および「重篤」という用語は、同義語ではない。重症度は、有害事象の強度（例えば、軽度、中等度、もしくは重度と評価されるか、またはＮＣＩ　ＣＴＣＡＥに従う）を指し、事象自体は、比較的医学的に重大ではない可能性がある（更なる所見のない重度の頭痛等）。

【０２６０】

監視すべき有害事象としては、悪心、嘔吐、下痢、口内炎、粘膜炎、肝炎、またはＡＬＴもしくはＡＳＴの上昇、ビリルビン上昇または臨床的黄疸、全身性エリテマトーデス、腎炎、過敏症を示唆する事象、注入媒介反応、ＣＲＳ、インフルエンザ様疾患、および全身性炎症反応症候群、心房細動、心筋炎、心膜炎、血管炎、筋炎、ブドウ膜炎、網膜炎、視神経炎、自己免疫性溶血性貧血、スティーブンス・ジョンソン症候群、水疱性皮膚炎および中毒性表皮壊死症が挙げられる。

【０２６１】

イナボリシブに特異的な特に興味深い有害事象は以下のとおりである。

グレード≧３の高血糖
グレード≧３の発疹
グレード≧３の下痢
グレード≧２の肺臓炎
グレード≧２の大腸炎または腸炎
グレード≧３の口内炎または粘膜炎症
グレード≧３のＡＬＴまたはＡＳＴ上昇

【０２６２】

本明細書および特許請求の範囲を通して、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ／ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ、およびｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）という語は、文脈上矛盾する場合を除き、非限定的な意味で使用される。本明細書に記載される実施形態は、「からなる」および／または「から本質的になる」実施形態を含むものと理解される。本明細書で使用される場合、「ＧＤＣ－６０３６」の記載は、遊離塩基化合物ならびにＧＤＣ－６０３６－アジピン酸塩または他のその薬学的に許容され得る塩を指すことが更に理解される。

【０２６３】

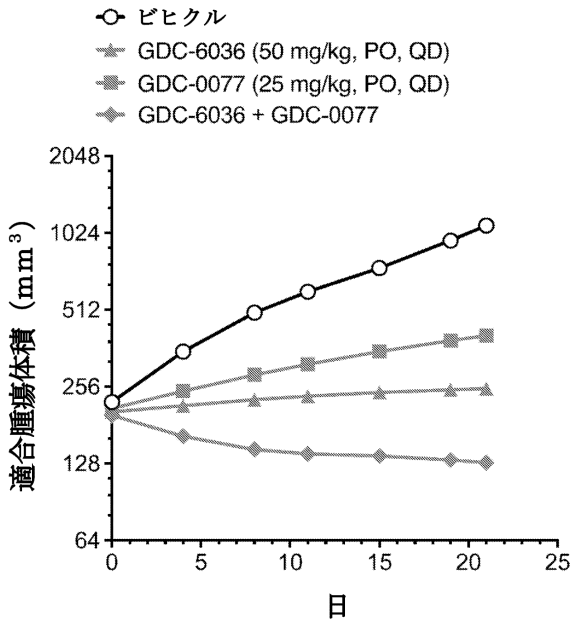
値の範囲が提供される場合、文脈が明確な別段の指示がない限り、範囲の上限および下限と、その記載された範囲内の任意の他の記載された値または介在する値との間の、下限の単位の１０分の１までの各介在値が、本明細書に包含されるものと理解されたい。より小さい範囲（ｒａｎｇｅｒｓ）に独立して含めることができるこれらの小さい範囲の上限および下限もまた、記載された範囲における具体的に除かれる限界値を条件として、本明細書に包含される。記載された範囲に限界値の一方または両方が含まれる場合、それらの含まれる限界値のいずれかまたは両方を除く範囲もまた、本明細書に含まれる。

【０２６４】

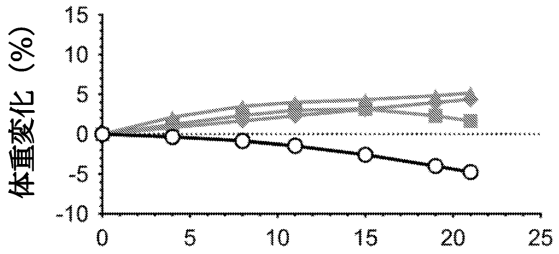
本明細書に記載された発明の多くの修正および他の実施形態は、これらの発明が、前述の説明および関連する図面に提示された教示の恩恵を受けて関連する当業者には思い浮かぶであろう。したがって、本発明は、開示された具体的な実施形態に限定されるべきではなく、変更および他の実施形態は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。本明細書では特定の用語が使用されているが、これらは、一般的で説明的な意味でのみ使用されており、限定を目的とするものではない。

【図面】

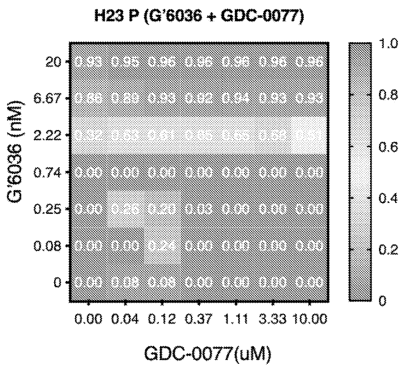
【図１】



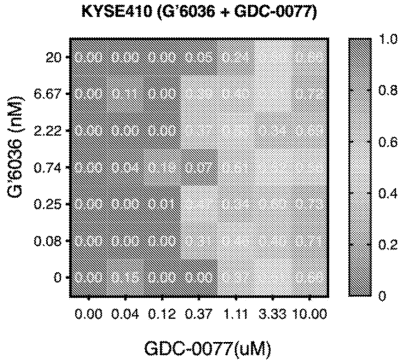
【図２】



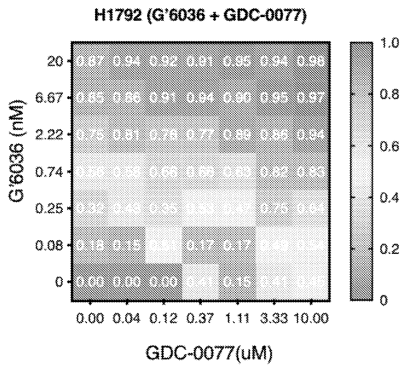
【図３Ａ】



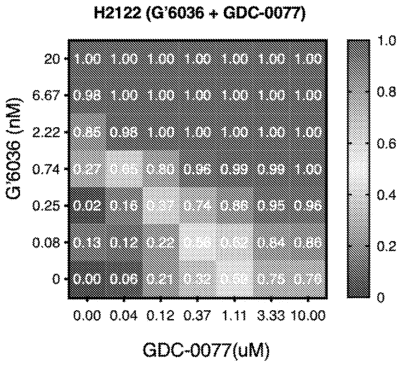
【図３Ｂ】



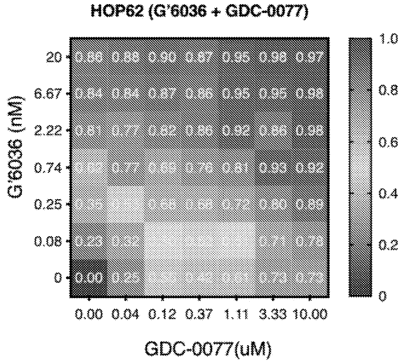
【図３Ｃ】



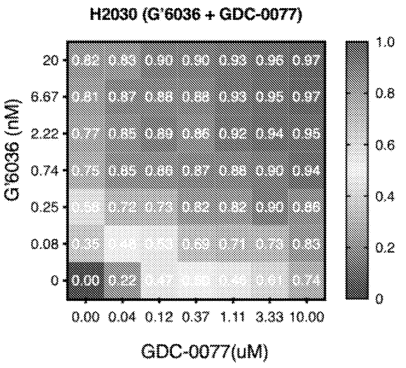
【図３Ｄ】



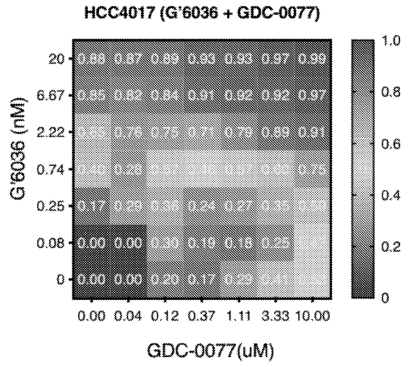
【図３Ｅ】



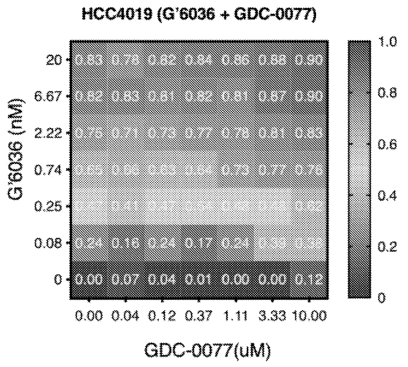
【図３Ｆ】



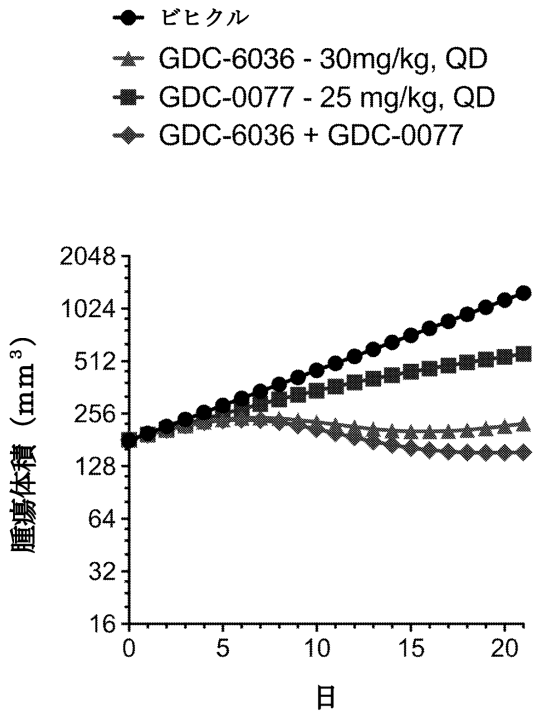
【図３Ｇ】



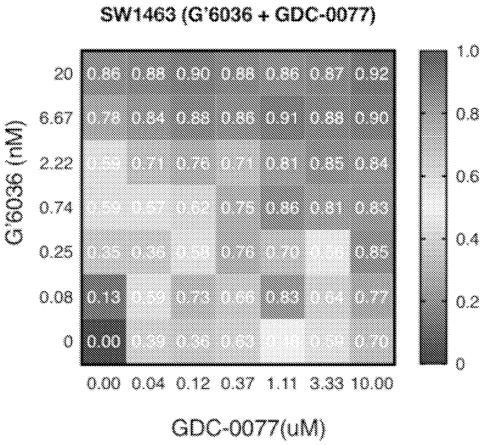
【図３Ｈ】



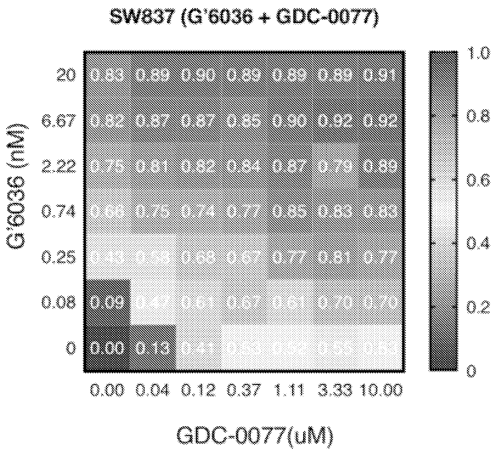
【図４】



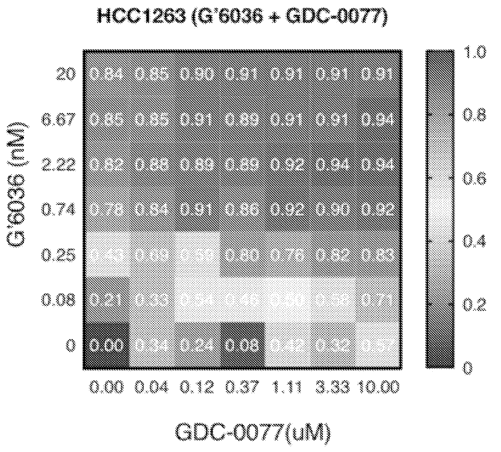
【図５Ａ】



【図５Ｂ】


SW837 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20 0.83 0.89 0.90 0.89 0.89 0.89 0.91
6.67 0.82 0.87 0.87 0.85 0.90 0.92 0.92
2.22 0.75 0.81 0.82 0.84 0.87 0.79 0.89
0.74 0.68 0.75 0.74 0.77 0.85 0.83 0.83
0.25 0.43 0.58 0.68 0.67 0.77 0.81 0.77
0.08 0.09 0.42 0.61 0.67 0.61 0.70 0.70
0 0.00 0.13 0.41 0.53 0.52 0.65 0.64
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0 0.8 0.6 0.4 0.2 0

【図５Ｃ】


HCC1263 (G'6036 + GDC-0077)
G'6036 (nM)
20 0.84 0.85 0.90 0.91 0.91 0.91 0.91
6.67 0.85 0.85 0.91 0.89 0.91 0.91 0.94
2.22 0.82 0.88 0.89 0.89 0.92 0.94 0.94
0.74 0.78 0.84 0.91 0.86 0.92 0.90 0.92
0.25 0.43 0.69 0.56 0.80 0.76 0.82 0.83
0.08 0.21 0.33 0.54 0.46 0.60 0.58 0.71
0 0.00 0.34 0.24 0.08 0.42 0.32 0.57
0.00 0.04 0.12 0.37 1.11 3.33 10.00
GDC-0077(uM)
1.0 0.8 0.6 0.4 0.2 0

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/017455

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/517 A61K31/553 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2021/252013 A1 (GREENE SUSAN [US] ET AL) 19 August 2021 (2021-08-19) page 16; claims 1, 7	1-50
A	Anonymous: "NCT04449874: A Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics, and Activity of GDC-6036 Alone or in Combination in Participants With Advanced or Metastatic Solid Tumors With a KRAS G12C Mutation", internet , 1 January 2020 (2020-01-01), XP93061340, Retrieved from the Internet: URL:https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04449874?V_11=View#StudyPageTop [retrieved on 2023-07-05] the whole document	1-50

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
2 August 2023	20/09/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Opravz, Petra

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/017455

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2021252013 A1	19-08-2021	AU 2019310335 A1	11-02-2021
		BR 112021001233 A2	20-04-2021
		CA 3106273 A1	30-01-2020
		CN 112533596 A	19-03-2021
		EP 3826622 A1	02-06-2021
		IL 280158 A	01-03-2021
		JP 2021532139 A	25-11-2021
		KR 20210035211 A	31-03-2021
		TW 202011966 A	01-04-2020
		US 2021252013 A1	19-08-2021
		WO 2020023297 A1	30-01-2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI	テーマコード（参考）
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 121	

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

８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 シー， チョン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 ソン， チュニャン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 ダリア， ニケシュ ビジェイ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

(72)発明者 チョ， ステファニー ロイヤー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０， サウス サンフランシスコ， ディーエヌエー ウェイ １， シー／オー ジェネンテック， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 BC46 CB22 GA07 GA08 GA14 GA16 MA02 MA04
MA35 MA37 MA52 NA05 ZA59 ZA66 ZB26 ZC75