(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2023-513536
(P2023-513536A)
(43)公表日　令和5年3月31日(2023.3.31)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/497(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/497 | ４Ｂ０６３ |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/675(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/675 | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/664(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/664 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/704(2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/704 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全42頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2022-548166(P2022-548166)
(86)(22)出願日　令和3年2月5日(2021.2.5)
(85)翻訳文提出日　令和4年9月5日(2022.9.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2021/016861
(87)国際公開番号　WO2021/158947
(87)国際公開日　令和3年8月12日(2021.8.12)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2020/074515
(32)優先日　令和2年2月7日(2020.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,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,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　522314371
リー， シャン
中華人民共和国 １０００９４ ベイジン， ハイディアン ディストリクト， ユアンミンユアン ウエスト ロード ナンバー ３
(71)出願人　522314382
ジアン， チュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１０， ヒルズバラ， キングスウッド ドライブ １４８５
(71)出願人　522314393
チェン， イーヨウ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１２０， サン ノゼ， グレーストーン レ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　がんを治療するための併用療法およびバイオマーカー

(57)【要約】
抗がん剤の細胞周期関連の細胞殺滅活性を使用して、それを、ＭＹＣ関連がんを治療するためのＹＭ１５５モノブロミドとの効果的な組み合わせとして特定する方法、および関連キット、組成物、スクリーニング方法、ならびにがんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法が提供される。本開示の実施形態は、ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法を含み、本方法は、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］またはその類似体もしくは誘導体を第２の抗がん剤と組み合わせて対象に投与することであって、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が主に細胞の周期のＭ期またはＧ１期に生じ、それによってＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含む。

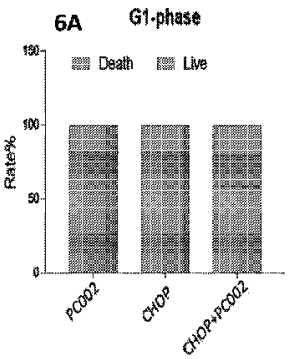



FIG. 6A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法であって、
ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体を、第２の抗がん剤と組み合わせて前記対象に投与することであって、前記第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に前記細胞の周期のＭ期またはＧ１期に生じ、
それによって、前記ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含む、方法。
【請求項２】
（ａ）前記対象からのがん組織の試料中のＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定することと、
（ｂ）前記がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加している場合、または前記がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している場合、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体を、前記第２の抗がん剤と組み合わせて前記対象に投与することと、を含む、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、前記ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して実質的に増加していない場合、または前記がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、前記ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座していない場合、ＹＭ１５５モノブロミドを除外する（またはそれ以外の）化学療法剤を前記対象に投与することを含む、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記第２の抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｍ期に生じ、任意選択的に、前記第２の抗がん剤が、ビンカアルカロイドおよびタキサンのうちの１つ以上から選択されるか、または任意選択的に、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン、エストラムスチン、およびイキサベピロンのうちの１つ以上から選択される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項５】
前記第２の抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｇ１期に生じ、任意選択的に、前記第２の抗がん剤が、マイトマイシン、アスパラギナーゼ、およびペグアスパラガーゼのうちの１つ以上から選択される、請求項１または２に記載の方法。
【請求項６】
前記がん組織中の前記ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数が、前記ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して約または少なくとも約１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０倍増加している、請求項１～５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
ウエスタンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、またはマルチプレックスライゲーション依存

性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）によって、前記がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数を決定することを含む、請求項１～６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、または比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）によって、前記がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定することを含む、請求項１～７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
データベースから前記ＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照を得ること、または（任意選択的にウエスタンブロット、ＩＳＨ、ＦＩＳＨ、ＥＬＩＳＡ、ａＣＧＨ、ＳＮＰアレイ、ＣＮＶ配列、もしくはＭＬＰＡによって、）対照からの非がん性組織から前記ＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照を決定することを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０】
データベースから前記ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を得ること、または（任意選択的にＩＳＨ、ＦＩＳＨ、ＮＧＳ、もしくはＣＧＨによって、）対照からの非がん性組織から前記ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照を決定することを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
前記対象から前記がん組織の試料を得ることを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
前記がん組織の試料が、前記対象から得られた外科的試料、生検試料、胸水試料、または腹水試料であり、任意選択的に肺、血液、乳房、消化管（胃、結腸、直腸）、卵巣、膵臓、肝臓、膀胱、子宮頸部、神経、子宮、唾液腺、腎臓、前立腺、甲状腺、または筋肉の組織のうちの１つ以上から選択される、請求項１～１１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１３】
前記対象が、ヒト対象である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記がんが、神経芽腫、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、放射線誘発性血管肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＮおよびＭＹＣＣから選択される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＮであり、前記がんが、神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんから選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１７】
前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＣであり、前記がんが、肺がん、任意選択的に非小細胞肺がん、血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞

リンパ腫、ならびに肉腫、任意選択的に放射線誘発性血管肉腫から選択される、請求項１５に記載の方法。
【請求項１８】
ＹＭ１５５および前記第２の抗がん剤が、別々にまたは連続的に投与される、請求項１～２または４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
ＹＭ１５５および前記第２の抗がん剤が、同時に一緒に投与される、請求項１～２または４～１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
対象においてＭＹＣ関連がんを治療するための、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］と組み合わせた使用のための抗がん剤をスクリーニングする方法であって、
（ａ）がん細胞集団（任意選択的にインビトロ）を前記抗がん剤と接触させることであって、前記がん細胞中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、または前記がん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、
（ｂ）前記細胞の周期のＭ期、Ｇ１期、および／またはＳ／Ｇ２期における生：死がん細胞の量を測定することと、
（ｃ）前記抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に前記細胞周期の前記Ｍ期またはＧ１期に生じる場合、前記抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択すること、および前記抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性が、主に前記細胞周期の前記Ｓ／Ｇ期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効ではないと特徴付けることと、を含む、方法。
【請求項２１】
前記第２の抗がん剤が、化学療法剤、がん免疫療法剤、ホルモン治療剤、およびキナーゼ阻害剤（前述の組み合わせを含む）のうちの１つ以上から選択される、請求項２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記化学療法剤が、アルキル化剤、代謝拮抗剤、細胞傷害性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤（１型またはＩＩ型）、および微小管阻害剤のうちの１つ以上から選択される、請求項２１に記載の方法。
【請求項２３】
前記アルキル化剤が、窒素マスタード（任意選択的にメクロレタミン、シクロホスファミド、ムチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、およびブスルファン）、ニトロソウレア（任意選択的にＮ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素（ＭＮＵ）、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、セムスチン（ＭｅＣＣＮＵ）、ホテムスチン、およびストレプトゾトシン）、テトラジン（任意選択的にダカルバジン、ミトゾロミド、およびテモゾロミド）、アジリジン（任意選択的にチオテパ、マイトマイシン、およびジアジコン（ＡＺＱ））、シスプラチンおよびその誘導体（任意選択的にカルボプラチンおよびオキサリプラチン）、および非古典的アルキル化剤（任意選択的にプロカルバジンおよびヘキサメチルメラミン）のうちの１つ以上から選択される、
前記代謝拮抗剤が、抗葉酸（任意選択的にメトトレキサートおよびペメトレキセド）、フルオロピリミジン（任意選択的に５－フルオロウラシルおよびカペシタビン）、デオキシヌクレオシド類似体（任意選択的にアンシタビン、エノシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、アザシチジン、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、およびペントスタチン）、およびチオプリン（任意選択的にチオグアニンおよびメルカプトプリン）のうちの１つ以上から選択される、

前記細胞傷害性抗生物質が、アントラサイクリン（任意選択的にドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクラルビシン、およびミトキサントロン）、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、およびアクチノマイシンのうちの１つ以上から選択される、

前記トポイソメラーゼ阻害剤が、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、メルバロン、およびアクラルビシンのうちの１つ以上から選択される、ならびに／または

前記微小管阻害剤が、タキサン（任意選択的にパクリタキセルおよびドセタキセル）、およびビンカアルカロイド（任意選択的にビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）のうちの１つ以上から選択される、請求項２２に記載の方法。

【請求項２４】

前記がん免疫療法剤が、プログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）、プログラム死１（ＰＤ－１）、プログラム死－リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）、トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）、Ｔ細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン３（ＴＩＭ－３）、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｔ細胞活性化のＶドメインＩｇサプレッサー（ＶＩＳＴＡ）、ＢおよびＴリンパ球アテニュエーター（ＢＴＬＡ）、ＣＤ１６０、ヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）、ならびにＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）のうちの１つ以上から選択される阻害免疫チェックポイント分子のアンタゴニストであり、任意選択的に、前記アンタゴニストが、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、およびデュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２アンタゴニストであり、任意選択的に、前記アンタゴニストが、ＰＤ－１に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４ＰＤＲ００１、およびピジリズマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－１アンタゴニストであり、任意選択的に、前記アンタゴニストが、ＣＴＬＡ－４に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、イピリムマブ、およびトレメリムマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＴＬＡ－４アンタゴニストである、請求項２１に記載の方法。

【請求項２５】

前記がん免疫療法剤が、ＯＸ４０、ＣＤ４０グルココルチコイド誘導性ＴＮＦＲファミリー関連遺伝子（ＧＩＴＲ）、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２６、およびヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）のうちの１つ以上から選択される刺激免疫チェックポイント分子のアゴニストである、請求項２１に記載の方法。

【請求項２６】

前記がん免疫療法剤が、インターフェロン（ＩＦＮ）－α、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１、および顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）のうちの１つ以上から選択されるサイトカインである、請求項２１に記載の方法。

【請求項２７】

前記ホルモン治療剤が、ホルモンアゴニストまたはホルモンアンタゴニストであり、任意選択的に、前記ホルモンアゴニストが、プロゲストゲン（プロゲスチン）、コルチコステロイド（任意選択的にプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾン）、インスリン様成長因子、ＶＥＧＦ誘導性血管新生およびリンパ管形成因子（任意選択的にＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ａ１４５、ＶＥＧＦ－Ａ１６５、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ、ＰＩＧＦ－２）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、ガレクチン、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、形質転換成長因子（ＴＧＦ）－ベータ、アンドロゲン、エストロゲン、およびソマトスタチン類似体のうちの１つ以上から選択され、任意選択的に、前記ホルモンアンタゴニストが、ホルモン合成阻害剤、任意選択的にア

ロマターゼ阻害剤もしくはゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）もしくはその類似体、ホルモン受容体アンタゴニスト、任意選択的に選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）もしくは抗アンドロゲン、またはホルモン受容体に対する抗体、任意選択的にシクツムマブ、ダロツズマブ、フィギツムマブ、ガニツマブ、イスチラツマブ、ロバツムマブ、アラシズマブペゴル、ベバシズマブ、イクルクマブ、ラムシルマブ、フレソリムマブ、メテリムマブ、ナキシタマブ、セツキシマブ、デパツキシズマブマホドチン、フツキシマブ、イムガツズマブ、ラプリツキシマブエムタンシン、マツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ、アプルツマブイキサドチン（ａｐｒｕｔｕｍａｂ　ｉｘａｄｏｔｉｎ）、ベマリツズマブ、オララツマブ、またはトベツマブのうちの１つ以上から選択される、請求項２１に記載の方法。

【請求項２８】

前記キナーゼ阻害剤が、アダボセチブ、アファニチブ、アフリベルセプト、アキシチニブ、ベバシズマブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタミチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ポナチニブ、ラニビズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＳＵ６６５６、トファシチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムアフェニブのうちの１つ以上から選択され、任意選択的に、前記キナーゼ阻害剤が、アルペリシブ、ブパリシブ、コパンリシブ、ＣＵＤＣ－９０７、ダクトリシブ、デュベリシブ、ＧＮＥ－４７７、イデラシブ、ＩＰＩ－５４９、ＬＹ２９４００２、ＭＥ－４０１、ペリホシン、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ、ＰＷＴ３３５９７、ＲＰ６５０３、タセリシブ、ウンブラリシブ、ボクスタリシブ、ウォルトマンニン、およびＸＬ１４７のうちの１つ以上から選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である、請求項２１に記載の方法。

【請求項２９】

前記抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｍ期に生じる場合、前記抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択することを含む、請求項２０～２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３０】

前記抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｇ１期に生じる場合、前記抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択することを含む、請求項２０～２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３１】

（ｄ）がん細胞集団（任意選択的にインビトロ）を、（ｃ）からの前記特定または選択された抗がん剤と組み合わせたＹＭ１５５と接触させることであって、前記がん細胞中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、または前記がん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、

（ｅ）前記がん細胞集団中の腫瘍細胞増殖および／または腫瘍細胞アポトーシスを測定することと、

（ｆ）前記抗がん剤およびＹＭ１５５の組み合わせたがん細胞殺滅活性が、ＹＭ１５５および前記抗がん剤単独と比較して有意に（任意選択的に相乗的に）増加している場合、前記抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に最適と特徴付けるか、または特定するか、または選択することと、をさらに含む、請求項２０～３０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３２】

前記がん細胞集団が、神経芽腫、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、放射線誘発性血管肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される、請求項２０～３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】

前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＮおよびＭＹＣＣから選択される、請求項２０～３２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３４】

前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＮであり、前記がん細胞集団が、神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんから選択される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３５】

前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＣであり、前記がん細胞集団が、肺がん、任意選択的に非小細胞肺がん、血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、ならびに肉腫、任意選択的に放射線誘発性血管肉腫から選択される、請求項３３に記載の方法。

【請求項３６】

（ａ）がん組織および非がん性組織を含む対象からの組織の試料中の、ＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段と、

（ｂ）ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体と、

（ｃ）前記第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に前記細胞の周期のＭ期および／またはＧ１期に生じる、第２の抗がん剤と、を含む、患者ケアキット。

【請求項３７】

ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数を測定するための前記手段が、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ウエスタンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、およびマルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む、請求項３６に記載の患者ケアキット。

【請求項３８】

ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための前記手段が、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、および比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む、請求項３６または３７に記載の患者ケアキット。

【請求項３９】

データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照値を含む、請求項３６～３８のいずれか一項に記載の患者ケアキット。

【請求項４０】
データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照を含む、請求項３６～３９のいずれか一項に記載の患者ケアキット。
【請求項４１】
前記ＭＹＣ遺伝子が、ＭＹＣＣおよびＭＹＣＮから選択される、請求項３６～４０のいずれか一項に記載の患者ケアキット。
【請求項４２】
前記第２の抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｍ期に生じ、任意選択的に、前記第２の抗がん剤が、ビンカアルカロイドおよびタキサンのうちの１つ以上から選択されるか、または任意選択的に、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン、エストラムスチン、およびイキサベピロンのうちの１つ以上から選択される、請求項３６～４１のいずれか一項に記載の患者ケアキット。
【請求項４３】
前記第２の抗がん剤の前記がん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、前記細胞周期の前記Ｇ１期に生じ、任意選択的に、前記第２の抗がん剤が、マイトマイシン、アスパラギナーゼ、およびペグアスパラガーゼのうちの１つ以上から選択される、請求項３６～４２のいずれか一項に記載の患者ケアキット。
【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、２０２０年２月７日に出願されたＰＣＴ／ＣＮ２０２０／０７４５１５に対する優先権を主張し、これは、参照によりその全体が組み込まれる。
【０００２】
技術分野
本開示の実施形態は、抗がん剤の細胞周期関連の細胞殺滅活性を使用して、それを、ＭＹＣ関連がんを治療するためのＹＭ１５５モノブロミドとの効果的な組み合わせとして特定する方法、および関連キット、組成物、スクリーニング方法、ならびにＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法に関する。
【背景技術】
【０００３】
関連技術の説明
ＹＭ１５５モノブロミドは、サバイビンの下方制御を誘導し、強力な抗腫瘍活性を示す小分子サバイビン阻害剤である（例えば、Ｍｉｎｅｍａｔｓｕ ｅｔ ａｌ．，Ｄｒｕｇ Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ ａｎｄ Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ，３７：６１９－６２８，２００８を参照）。ＹＭ－１５５は、前立腺がん、膵臓がん、および肺がんを含む様々なインビボがんモデルにおいて抗腫瘍効果を発揮する（例えば、Ｎａｋａｈａｒａ ｅｔ ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ６７：８０１４－８０２１，２００７、およびＮａ ｅｔ ａｌ．，ＰＬｏＳ Ｏｎｅ ７（６），２０１２を参照）。
しかしながら、当該技術分野では、ＹＭ１５５モノブロミドと併用する有効な抗がん併用療法を特定する必要性、また、そのような併用療法での治療から最も利益を得るであろうがん患者を特定する必要性がある。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】

【非特許文献１】Ｍｉｎｅｍａｔｓｕ　ｅｔ　ａｌ．，Ｄｒｕｇ　Ｍｅｔａｂｏｌｉｓｍ　ａｎｄ　Ｄｉｓｐｏｓｉｔｉｏｎ，３７：６１９－６２８，２００８
【非特許文献２】Ｎａｋａｈａｒａ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　６７：８０１４－８０２１，２００７
【非特許文献３】Ｎａ　ｅｔ　ａｌ．，ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ　７（６），２０１２

【発明の概要】

【０００５】

本開示の実施形態は、ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法を含み、本方法は、
ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体を、第２の抗がん剤と組み合わせて対象に投与することであって、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞の周期のＭ期またはＧ１期に生じ、
それによって、ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うことを含む。

【０００６】

ある特定の実施形態は、
（ａ）対象からのがん組織の試料中のＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定することと、
（ｂ）がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加している場合、またはがん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している場合、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体を、第２の抗がん剤と組み合わせて対象に投与することと、を含む。

【０００７】

ある特定の実施形態は、がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して実質的に増加していない場合、またはがん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座していない場合、ＹＭ１５５モノブロミドを除外する（またはそれ以外の）化学療法剤を対象に投与することを含む。

【０００８】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期に生じ、任意選択的に、第２の抗がん剤は、ビンカアルカロイドおよびタキサンのうちの１つ以上から選択されるか、または任意選択的に、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン、エストラムスチン、およびイキサベピロンのうちの１つ以上から選択される。ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＧ１期に生じ、任意選択的に、第２の抗がん剤は、マイトマイシン、アスパラギナーゼ、およびペグアスパラガーゼのうちの１つ以上から選択される。

【０００９】

ある特定の実施形態では、がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数は、ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して約または少なくとも約１．５、２、３、４、５、６、７、８、９、または１０倍増加している。

【００１０】

いくつかの実施形態は、ウエスタンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸

着測定法（ＥＬＩＳＡ）アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、またはマルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）によって、がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数を決定することを含む。いくつか実施形態は、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、または比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）によって、がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定することを含む。いくつかの実施形態は、データベースからＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照を得ること、または（任意選択的にウエスタンブロット、ＩＳＨ、ＦＩＳＨ、ＥＬＩＳＡ、ａＣＧＨ、ＳＮＰアレイ、ＣＮＶ配列、もしくはＭＬＰＡによって、）対照からの非がん性組織からＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照を決定することを含む。いくつか実施形態は、データベースからＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を得ること、または（任意選択的にＩＳＨ、ＦＩＳＨ、ＮＧＳ、もしくはＣＧＨによって、）対照からの非がん性組織からＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照を決定することを含む。

【００１１】

いくつかの実施形態は、対象からがん組織の試料を得ることを含む。いくつかの実施形態では、がん組織の試料は、対象から得られた外科的試料、生検試料、胸水試料、または腹水試料であり、任意選択的に肺、血液、乳房、消化管（胃、結腸、直腸）、卵巣、膵臓、肝臓、膀胱、子宮頸部、神経、子宮、唾液腺、腎臓、前立腺、甲状腺、または筋肉の組織のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、対象は、ヒト対象である。

【００１２】

いくつかの実施形態では、がんは、神経芽腫、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、放射線誘発性血管肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される。

【００１３】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮおよびＭＹＣＣから選択される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮであり、がんは、神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんから選択される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＣであり、がんは、肺がん、任意選択的に非小細胞肺がん、血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、ならびに肉腫、任意選択的に放射線誘発性血管肉腫から選択される。いくつかの実施形態では、ＹＭ１５５および第２の抗がん剤は、別々にまたは連続的に投与される。いくつかの実施形態では、ＹＭ１５５モノブロミドおよび第２の抗がん剤は、同時に一緒に投与される。

【００１４】

対象においてＭＹＣ関連がんを治療するための、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］と組み合わせた使用のための抗がん剤をスクリーニングする方法も含まれ、本方法は、

（ａ）がん細胞集団（任意選択的にインビトロ）を抗がん剤と接触させることであって、がん細胞中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照

もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、またはがん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、
（ｂ）細胞周期のＭ期、Ｇ１期、および／またはＳ／Ｇ２期における生：死がん細胞の量を測定することと、
（ｃ）抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＭ期またはＧ１期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択すること、および抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＳ／Ｇ２期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効ではないと特徴付けることと、を含む。

【００１５】

いくつかの実施形態では、第２の抗がん剤は、化学療法剤、がん免疫療法剤、ホルモン治療剤、およびキナーゼ阻害剤（前述の組み合わせを含む）のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、細胞傷害性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤（１型またはＩＩ型）、および微小管阻害剤のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、窒素マスタード（任意選択的にメクロレタミン、シクロホスファミド、ムチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、およびブスルファン）、ニトロソウレア（任意選択的にＮ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素（ＭＮＵ）、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、セムスチン（ＭｅＣＣＮＵ）、ホテムスチン、およびストレプトゾトシン）、テトラジン（任意選択的にダカルバジン、ミトゾロミド、およびテモゾロミド）、アジリジン（任意選択的にチオテパ、マイトマイシン、およびジアジコン（ＡＺＱ））、シスプラチンおよびその誘導体（任意選択的にカルボプラチンおよびオキサリプラチン）、および非古典的アルキル化剤（任意選択的にプロカルバジンおよびヘキサメチルメラミン）のうちの１つ以上から選択される、
代謝拮抗剤は、抗葉酸（任意選択的にメトトレキサートおよびペメトレキセド）、フルオロピリミジン（任意選択的に５－フルオロウラシルおよびカペシタビン）、デオキシヌクレオシド類似体（任意選択的にアンシタビン、エノシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、アザシチジン、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、およびペントスタチン）、およびチオプリン（任意選択的にチオグアニンおよびメルカプトプリン）のうちの１つ以上から選択される、
細胞傷害性抗生物質は、アントラサイクリン（任意選択的にドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクラルビシン、およびミトキサントロン）、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、およびアクチノマイシンのうちの１つ以上から選択される、
トポイソメラーゼ阻害剤は、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、メルバロン、およびアクラルビシンのうちの１つ以上から選択される、ならびに／または
微小管阻害剤は、タキサン（任意選択的にパクリタキセルおよびドセタキセル）、およびビンカアルカロイド（任意選択的にビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）のうちの１つ以上から選択される。

【００１６】

いくつかの実施形態では、がん免疫療法剤は、プログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）、プログラム死１（ＰＤ－１）、プログラム死－リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）、トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）、Ｔ細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン３（ＴＩＭ－３）、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｔ細胞活性化のＶドメインＩｇサプレッサー（ＶＩＳＴＡ）、ＢおよびＴリンパ球アテニュエーター（ＢＴＬＡ）、ＣＤ１６０、ヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）、ならびにＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（Ｔ

ＩＧＩＴ）のうちの１つ以上から選択される阻害免疫チェックポイント分子のアンタゴニストであり、任意選択的に、アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、およびデュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２アンタゴニストであり、任意選択的に、アンタゴニストは、ＰＤ－１に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４ＰＤＲ００１、およびピジリズマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－１アンタゴニストであり、任意選択的に、アンタゴニストは、ＣＴＬＡ－４に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、イピリムマブ、およびトレメリムマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＴＬＡ－４アンタゴニストである。

【００１７】

いくつかの実施形態では、がん免疫療法剤は、ＯＸ４０、ＣＤ４０グルココルチコイド誘導性ＴＮＦＲファミリー関連遺伝子（ＧＩＴＲ）、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２２６、およびヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）のうちの１つ以上から選択される刺激免疫チェックポイント分子のアゴニストである。いくつかの実施形態では、がん免疫療法剤は、インターフェロン（ＩＦＮ）－α、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１、および顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）のうちの１つ以上から選択されるサイトカインである。

【００１８】

いくつかの実施形態では、ホルモン治療剤は、ホルモンアゴニストまたはホルモンアンタゴニストであり、任意選択的に、ホルモンアゴニストは、プロゲストゲン（プロゲスチン）、コルチコステロイド（任意選択的にプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾン）、インスリン様成長因子、ＶＥＧＦ誘導性血管新生およびリンパ管形成因子（任意選択的にＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ａ１４５、ＶＥＧＦ－Ａ１６５、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ、ＰＩＧＦ－２）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、ガレクチン、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、形質転換成長因子（ＴＧＦ）－ベータ、アンドロゲン、エストロゲン、およびソマトスタチン類似体のうちの１つ以上から選択され、任意選択的に、ホルモンアンタゴニストは、ホルモン合成阻害剤、任意選択的にアロマターゼ阻害剤もしくはゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）もしくはその類似体、ホルモン受容体アンタゴニスト、任意選択的に選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）もしくは抗アンドロゲン、またはホルモン受容体に対する抗体、任意選択的にシクツムマブ、ダロツズマブ、フィギツムマブ、ガニツマブ、イスチラツマブ、ロバツムマブ、アラシズマブペゴル、ベバシズマブ、イクルクマブ、ラムシルマブ、フレソリムマブ、メテリムマブ、ナキシタマブ、セツキシマブ、デパツキシズマブマホドチン、フツキシマブ、イムガツズマブ、ラプリツキシマブエムタンシン、マツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ、アプルツマブイキサドチン（ａｐｒｕｔｕｍａｂ　ｉｘａｄｏｔｉｎ）、ベマリツズマブ、オララツマブ、またはトベツマブのうちの１つ以上から選択される。

【００１９】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アダボセチブ、アファニチブ、アフリベルセプト、アキシチニブ、ベバシズマブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタミチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ポナチニブ、ラニビズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＳＵ６６５６、トファシチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムアフェニブのうちの１つ以上から選択され、任意選択的に、キナーゼ阻害剤は、アルペリシブ、ブパリシブ、コパンリシブ、ＣＵＤＣ－９０７、ダクトリシブ、デュベリシブ、ＧＮＥ－

４７７、イデラシブ、ＩＰＩ－５４９、ＬＹ２９４００２、ＭＥ－４０１、ペリホシン、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ、ＰＷＴ３３５９７、ＲＰ６５０３、タセリシブ、ウンブラリシブ、ボクスタリシブ、ウォルトマンニン、およびＸＬ１４７のうちの１つ以上から選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である。

【００２０】

ある特定の実施形態は、抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択することを含む。

【００２１】

ある特定の実施形態は、抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＧ１期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるか、または特定するか、または選択することを含む。

【００２２】

ある特定の実施形態は、

（ｄ）がん細胞集団（任意選択的にインビトロ）を、（ｃ）からの特定または選択された抗がん剤と組み合わせたＹＭ１５５と接触させることであって、がん細胞中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、またはがん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、

（ｅ）がん細胞集団中の腫瘍細胞増殖および／または腫瘍細胞アポトーシスを測定することと、

（ｆ）抗がん剤およびＹＭ１５５の組み合わせたがん細胞殺滅活性が、ＹＭ１５５および抗がん剤単独と比較して有意に（任意選択的に相乗的に）増加している場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に最適と特徴付けるか、または特定するか、または選択することと、を含む。

【００２３】

いくつかの実施形態では、がん細胞集団は、神経芽腫、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、放射線誘発性血管肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される。

【００２４】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮおよびＭＹＣＣから選択される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮであり、がん細胞集団は、神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんから選択される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＣであり、がん細胞集団は、肺がん、任意選択的に非小細胞肺がん、血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、ならびに肉腫、任意選択的に放射線誘発性血管肉腫から選択される。

【００２５】

また、患者ケアキットも含まれ、

（ａ）がん組織および非がん性組織を含む対象からの組織の試料中の、ＭＹＣ発現レベル

、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段と、
（ｂ）ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体と、
（ｃ）第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＭ期および／またはＧ１期に生じる、第２の抗がん剤と、を含む。

【００２６】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数を測定するための手段は、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ウエスタンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、およびマルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む。

【００２７】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段は、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、および比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む。

【００２８】

ある特定のキットは、データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照値を含む。ある特定のキットは、データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照を含む。

【００２９】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＣおよびＭＹＣＮから選択される。いくつかの実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期に生じ、任意選択的に、第２の抗がん剤は、ビンカアルカロイドおよびタキサンのうちの１つ以上から選択されるか、または任意選択的に、ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン）、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン、エストラムスチン、およびイキサベピロンのうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＧ１期に生じ、任意選択的に、第２の抗がん剤は、マイトマイシン、アスパラギナーゼ、およびペグアスパラガーゼのうちの１つ以上から選択される。

【図面の簡単な説明】

【００３０】

【図１】ＹＭ１５５モノブロミド（ＣＡＳ　７８１６６１－９４－７）の化学構造を示す。

【図２Ａ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。

【図２Ｂ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。

【図２Ｃ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ

＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。
【図２Ｄ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。
【図３Ａ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。
【図３Ｂ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。
【図３Ｃ】ヒトＭＹＣ遺伝子のゲノム情報を提供する（ｕｓｗｅｓｔ．ｅｎｓｅｍｂｌ．ｏｒｇ／Ｈｏｍｏ＿ｓａｐｉｅｎｓ／Ｌｏｃａｔｉｏｎ／Ｖｉｅｗ？ｄｂ＝ｃｏｒｅ；ｇ＝ＥＮＳＧ００００００１３６９９７；ｒ＝８：１２７７３５４３４－１２７７４２９５１を参照）。
【図４】２４．３位の染色体２の短い（ｐ）アーム上のＭＹＣＮ遺伝子の位置を示す。
【図５】ＹＭ１５５（ＰＣ－００２）処置後の神経芽腫細胞の細胞周期関連運命を示す。
【図６Ａ－６Ｃ】ＹＭ１５５（ＰＣ００２）単独、ＣＨＯＰ単独、およびＹＭ１５５／ＣＨＯＰの組み合わせの細胞周期関連神経芽腫殺滅活性を示す。示されるように、処置後のＧ１期（６Ａ）、Ｓ／Ｇ２期（６Ｂ）、およびＭ期（６Ｃ）における死および生の神経芽腫細胞の相対パーセンテージが示される。
【発明を実施するための形態】
【００３１】
本開示は、ＹＭ１５５のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＳ／Ｇ２期中に生じるという予想外の発見に関する。本開示は、ヒト悪性腫瘍におけるＭＹＣ遺伝子の増幅および／または転座が、化学療法剤ＹＭ１５５モノブロミドの抗がん有効性の増加と関連しており、したがって、その薬剤および他の薬剤によるがん療法を最適化するためのバイオマーカーとして使用され得るという発見に関する（例えば、ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０４６１２４（参照によりその全体が組み込まれる）を参照）。したがって、実施例のセクションに示されるように、これらの発見は、ＹＭ１５５併用療法における最適な相乗効果が、主にＭ（有糸分裂）期および／またはＧ１期などの細胞周期の他の期の間に生じるがん細胞殺滅活性を有する少なくとも１つの薬剤を使用することによって達成され得ることを証明する。そのようなＹＭ１５５ベースの併用療法および有効な併用療法のスクリーニング方法は、がん、特にＭＹＣ関連がんの治療において有意な有用性を提供し得る。
【００３２】
他に定義されない限り、本明細書で使用される全ての技術用語および科学用語は、本開示が属する分野の当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書に記載のものと類似または同等の任意の方法、材料、組成物、試薬、細胞が本開示の主題の実施または試験に使用され得るが、好ましい方法および材料が記載される。本明細書に引用される特許および特許出願を含むがこれらに限定されない全ての刊行物および参考文献は、各個々の刊行物または参考文献が完全に記載されているものとして参照により本明細書に組み込まれることが具体的かつ個別に指示されているかのように、参照によりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。本出願が優先権を主張する任意の特許出願は、刊行物および参考文献について上述した方法で、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。
【００３３】
本開示の目的のために、以下の用語が以下に定義される。

【００３４】
冠詞「ａ」および「ａｎ」は、冠詞の文法的対象物の１つまたは２つ以上（すなわち、少なくとも１つ）を指すために本明細書で使用される。一例として、「要素（ａｎ　ｅｌｅｍｅｎｔ）」は、１つの要素または２つ以上の要素を意味する。
【００３５】
「アンタゴニスト」または「阻害剤」は、タンパク質（例えば、サバイビン）などの別の分子の生理学的作用を妨げるかまたは別様に低減する、生物学的構造または化学薬剤を指す。場合によっては、アンタゴニストまたは阻害剤は、他の分子および／または他の分子の機能的リガンドに特異的に結合する。場合によっては、アンタゴニストまたは阻害剤は、他の分子（例えば、サバイビン）の発現を下方制御する。完全アンタゴニストおよび部分的アンタゴニストが含まれる。
【００３６】
「アゴニスト」または「アクチベーター」は、別の薬剤または分子の生理学的作用を増加させるかまたは強化する、生物学的構造または化学薬剤を指す。場合によっては、アゴニストは、他の薬剤または分子に特異的に結合する。完全アゴニストおよび部分的アゴニストが含まれる。
【００３７】
「約」とは、参照数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、または長さに対して３０、２５、２０、１５、１０、９、８、７、６、５、４、３、２、または１％ほど異なる数量、レベル、値、数、頻度、パーセンテージ、寸法、サイズ、量、重量、または長さを意味する。
【００３８】
本開示全体を通して、文脈上別段の解釈が要求されない限り、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」、および「含むこと（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語は、記載された工程もしくは要素または工程もしくは要素のグループを含むが、任意の他の工程もしくは要素または工程もしくは要素のグループを除外しないことを暗示すると理解される。
【００３９】
「からなる」とは、「からなる」という語句の後に続くものを何でも含み、かつそれらに限定されることを意味する。したがって、「からなる」という語句は、列挙された要素が必要または必須であり、他の要素が存在してはならないことを示す。「から本質的になる」とは、その語句の後に列挙された任意の要素を含み、列挙された要素について本開示に明記された活性または作用に干渉または寄与しない他の要素に限定されることを意味する。したがって、「から本質的になる」という語句は、列挙された要素が必要または必須であるが、他の要素が任意選択であり、列挙された要素の活性または作用に実質的に影響を与えるかどうかに応じて、存在してもしなくてもよいことを示す。
【００４０】
「５０％阻害濃度」（または「ＩＣ$_{50}$」）は、特定の生物学的または生化学的機能を阻害する薬剤の効力の尺度である。この定量的尺度は、所与の生物学的プロセス（またはプロセスの構成要素、すなわち、酵素、細胞、細胞受容体、または微生物）を半分阻害するために、特定の薬剤（阻害剤）がどの程度必要とされるかを示す。値は典型的には、モル濃度として表される。濃度は、薬理学的研究におけるアンタゴニスト薬剤効力の尺度として一般的に使用される。場合によっては、ＩＣ$_{50}$は、インビトロで５０％阻害に必要とされる薬剤の濃度を表す。薬剤のＩＣ$_{50}$は、用量反応曲線を構築し、所望の活性、例えば、腫瘍細胞増殖の阻害、腫瘍細胞死滅に対する異なる濃度の薬剤の効果を検査することによって決定され得る。
【００４１】
「増加した」または「増大した」量は典型的には、「統計的に有意な」量であり、参照または対照と比較して、約もしくは少なくとも約１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、６、７、８、

９、１０、１５、２０、３０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、もしくは１０００倍、または約もしくは少なくとも約５％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、２００％、３００％、４００％、５００％、６００％、７００％、８００％、９００％、１０００％である増加を含み得る（その間の全ての整数および範囲を含む）。「減少した」または「低減された」量は典型的には、「統計的に有意な」量であり、参照または対照と比較して、約もしくは少なくとも約１．２、１．４、１．６、１．８、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、１０００倍、または約もしくは少なくとも約５％、１０％、１１％、１２％、１３％、１４％、１５％、１６％、１７％、１８％、１９％、２０％、２５％、３０％、３５％、４０％、４５％、５０％、５５％、６０％、６５％、７０％、７５％、８０％、８５％、９０％、９５％、１００％、２００％、３００％、４００％、５００％、６００％、７００％、８００％、９００％、１０００％である減少を含み得る（その間の全ての整数および範囲を含む）。

【００４２】

「ポリヌクレオチド」および「核酸」という用語は、ｍＲＮＡ、ＲＮＡ、ｃＲＮＡ、ｃＤＮＡ、およびゲノムＤＮＡを含むＤＮＡを含む。この用語は典型的には、少なくとも１０塩基長のヌクレオチドのポリマー形態（リボヌクレオチドもしくはデオキシヌクレオチドのいずれか、またはいずれかのタイプのヌクレオチドの修飾形態）を指す。この用語は、一本鎖および二本鎖形態のＤＮＡを含む。

【００４３】

「遺伝子」は、染色体上の特定の位置を占め、機能分子またはタンパク質をコードする、ＤＮＡの配列からなる遺伝単位を指す。遺伝子の構造は、実際のタンパク質コード配列がしばしば小さい部分でしかない多数の要素からなる。これらの要素には、転写されていないＤＮＡ領域、ならびにＲＮＡの非翻訳領域が含まれる。さらに、遺伝子は、コード配列の上流または下流に何キロベースにも広がる発現改変制御領域を有することができる。遺伝子内の情報はまた、ＲＮＡまたはコードされたタンパク質の配列によって表され得る（またはその中に見られる）。

【００４４】

「対象」または「それを必要とする対象」は、ヒト対象などの哺乳動物対象を含む。

【００４５】

「統計的に有意」とは、結果が偶然に生じた可能性が低いことを意味する。統計的有意性は、当該技術分野において既知の任意の方法によって決定され得る。一般的に使用される有意性の尺度には、帰無仮説が真である場合に観察された事象が生じる頻度または確率であるｐ値が含まれる。得られたｐ値が有意性レベルよりも小さい場合、帰無仮説は棄却される。単純な場合では、有意性レベルは、０．０５以下のｐ値で定義される。

【００４６】

「実質的に」または「本質的に」とは、ほぼ全体的にまたは完全に、例えば、ある所与の数量のうちの９５％以上を意味する。

【００４７】

「治療応答」とは、治療応答の投与に基づく症状（持続しているかどうかにかかわらず）の改善を指す。

【００４８】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」、「治療用量」、「予防有効量」、または「診断有効量」という用語は、投与後に所望の生物学的応答を引き出すために必要とされる薬剤の量である。

【００４９】

本明細書で使用される場合、対象（例えば、ヒトなどの哺乳動物）または細胞の「治療

」は、対象または細胞の自然経過を変えるために使用される任意のタイプの介入である。治療は、医薬組成物の投与を含むがこれに限定されず、予防的に、または病理学的事象の開始もしくは病原体との接触の後のいずれかで行われ得る。また、治療されている疾患もしくは状態の進行速度の低減、その疾患もしくは状態の発症の遅延、またはその発症の重症度の低減に向けられ得る「予防的」治療も含まれる。「治療」または「予防」は、疾患もしくは状態またはその関連症状の完全な根絶、治癒、または予防を必ずしも示すものではない。

【００５０】

「野生型」という用語は、集団において最も頻繁に観察され、したがって、任意選択的に設計された「正常」型または「野生」型の遺伝子である、遺伝子または遺伝子産物（例えば、ポリペプチド）を指す。

【００５１】

本明細書の各実施形態は、明示的に別段の記載がない限り、他の全ての実施形態に適用されるものとする。

【００５２】

本開示の実施形態は、ＭＹＣ関連がんの治療を必要とする対象においてそれを行うための方法を含み、本方法は、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］、またはその類似体もしくは誘導体を、第２の抗がん剤と組み合わせて対象に投与することであって、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞の周期のＭ期またはＧ１期に生じ、それによって、ＭＹＣ関連がんを治療することを含む。

【００５３】

特徴「ＭＹＣ関連がん」は、本明細書に記載されるように、がんにおけるＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加している、および／またはがんにおけるＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座しているがん（例えば、細胞または組織）を指す。

【００５４】

「第２の抗がん剤」は、本質的に、主に細胞周期のＭ期および／またはＧ１期のがん細胞を殺滅する、ＹＭ１５５以外の任意の他の抗がん剤を指す。抗がん剤の一般的な例としては、化学療法剤、がん免疫療法剤、ホルモン治療剤、および／またはキナーゼ阻害剤（２つ以上の抗がん剤の組み合わせを含む）が挙げられる。特徴「主に」は、約５０％以上を指し、例えば、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも５０、６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期および／またはＧ１期に生じる。

【００５５】

ある特定の実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期に生じる。そのような薬剤の一般的な例としては、ビンカアルカロイドおよびタキサンなどの有糸分裂剤が挙げられる。特定の例としては、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、カバジタキセル、ドセタキセル、パクリタキセル、エリブリン、エストラムスチン、およびイキサベピロンが挙げられる。また、併用療法のＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン；例えば、ｖａｎ　Ａｇｔｈｏｖｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｈｅｍａｔｏｌ　Ｊ．４（６）：３９９－４０９，２００３に記載されるような）、およびその他も含まれる。したがって、ある特定の実施形態は、ＹＭ１５５を、ＣＨＯＰなどの前述の抗がん剤のうちの１つ以上と組み合わせて投与することを含む。

【００５６】

いくつかの実施形態では、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＧ１期に生じる。特定の例としては、マイトマイシン、アスパラギナーゼ、およびペグアスパラガーゼが挙げられ

る。したがって、ある特定の実施形態は、ＹＭ１５５を、そのような薬剤のうちの１つ以上と組み合わせて投与することを含む。

【００５７】

ある特定の実施形態は、（ａ）対象からのがん組織の試料中のＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定する工程と、（ｂ）がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加している場合、またはがん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している場合、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］を対象に投与し、それによって、がんの治療を必要とする対象においてそれを行う工程と、を含む。ある特定の実施形態は、がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ発現レベル参照もしくはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して実質的に増加していない場合（例えば、同じであるか、または約１．１倍未満の増加）、またはがん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座していない場合、ＹＭ１５５モノブロミドを除外する（またはそれ以外の）化学療法剤を対象に投与することを含む。

【００５８】

「ＭＹＣ遺伝子」または「ＭＹＣがん遺伝子」は、転写因子をコードするプがん原遺伝子ファミリーを指し、その例としてはｃ－Ｍｙｃ（ＭＹＣＣも）およびＮ－ｍｙｃ（ＭＹＣＮも）が挙げられる。

【００５９】

ＭＹＣＣ遺伝子は、細胞周期の進行、アポトーシス、および細胞形質転換に関与する核リンタンパク質をコードする。コードされたタンパク質は、関連する転写因子ＭＡＸと共にヘテロ二量体を形成する。この複合体は、ＥボックスＤＮＡコンセンサス配列に結合し、特定の標的遺伝子の転写を制御する。上流のインフレーム非ＡＵＧ（ＣＵＧ）および下流のＡＵＧ開始部位の両方から翻訳が開始し、結果として別個のＮ末端を有する２つのアイソフォームが産生されることを示す証拠がある。ヒトゲノムでは、ＭＹＣＣ遺伝子は、染色体８：１２７、７３５、４３４－１２７、７４１、４３４、順鎖上に位置する（例えば、図２および図３、ならびにＧｅｎｅ：ＭＹＣ　ＥＮＳＧ００００００１３６９９７を参照）。

【００６０】

ＭＹＣＮ遺伝子は、塩基性ヘリックス－ループ－ヘリックス（ｂＨＬＨ）ドメインを有するタンパク質をコードする。これは細胞核内に位置し、別のｂＨＬＨタンパク質と二量体化してＤＮＡに結合する。ＭＹＣＮは、例えば、神経芽腫、横紋筋肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、膠芽腫、網膜芽細胞腫、前立腺がん、乳がん、ウィルム腫瘍、および小細胞肺がんを含む、多数の異なるタイプのがんで過剰発現される（例えば、Ｂｅｌｔｒａｎ，Ｍｏｌ　Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．１２：８１５－８２２，２０１４を参照）。実際に、ＭＹＣＮ増幅は、神経芽腫における有害な予後因子である。アンプリコン（ＭＹＣＮと共増幅された材料）は、対象間で異なり、ある特定の例では、例えば、ＤＤＸ１遺伝子を含む。場合によっては、ＭＹＣＮ増幅は、１ｐ３６欠失および１７ｑ染色体の増加と相関する。ヒトゲノムでは、ＭＹＣＮ遺伝子は、２４．３位の染色体２の短い（ｐ）アーム上に位置する（２ｐ２４．３の細胞遺伝学的位置、染色体２上の塩基対１５，９４０，４３８～１５，９４７，００７の分子位置、図４も参照）。

【００６１】

したがって、ある特定の実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＣおよびＭＹＣＮから選択される。

【００６２】

「ＹＭ１５５モノブロミド」は、分子式$C_{20}H_{19}N_4O_3$・ＢｒおよびＣＡＳ番号７８１６６１－９４－７を有する、小分子［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－

４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］を指し、その薬学的に許容される塩および酸を含む。また、ＹＭ１５５モノブロミドの生物活性または等価の類似体および／または誘導体も含まれる。

【００６３】

上述のように、場合によっては、がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数は、ＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加している。特定の実施形態では、がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数は、ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して統計的に有意な量増加している。いくつかの実施形態では、がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数は、ＭＹＣ発現レベル参照またはＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して約または少なくとも約１．２、１．３、１．４、１．５、１．６、１．７、１．８、１．９、２、２．５、３、３．５、４、４．５、５、６、７、８、９、または１０倍（またはそれ以上）増加している。

【００６４】

がん組織中のＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数は、任意の様々な方法によって決定され得る。例えば、いくつかの実施形態では、ＭＹＣ発現レベルは、ウエスタンブロット、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）、または発現レベルを評価するための他の方法によって決定される。いくつかの実施形態は、ＭＹＣ遺伝子コピー数は、アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、またはマルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）によって決定される。したがって、ある特定の実施形態は、がん組織の試料中のＭＹＣ遺伝子のコピー数を決定または検出する工程を、それを必要とする対象から行うことを含む。また、がん組織の試料中のＭＹＣ遺伝子のコピー数をＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較する工程も含まれる。

【００６５】

がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位は、任意の様々な方法によって決定され得る。例えば、いくつか実施形態は、がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位は、ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、または比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）によって決定される。したがって、ある特定の実施形態は、がん組織の試料中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定または検出する工程を、それを必要とする対象から行うことを含む。また、がん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位をＭＹＣ遺伝子染色体部位参照と比較する工程も含まれる。

【００６６】

ＣＧＨは、細胞を培養する必要なく、参照試料と比較した試験試料のＤＮＡ中の倍数性レベルに対するコピー数変化（ＣＮＶ）を分析するための分子細胞遺伝学的方法を指す。この技法は、染色体全体またはサブ染色体領域（染色体全体の一部分）のいずれかの増加または減少のいずれかの観点における差を含むことが疑われるため、最も密接に関連していることが多い２つの源から発生する２つのゲノムＤＮＡ試料間の迅速かつ効率的な比較を可能にする。この技法は、元々、固形腫瘍と正常組織の染色体相補体の間の差を評価するために開発された（例えば、Ｋａｌｌｉｏｎｉｅｍｉ ｅｔ ａｌ．，Ｓｃｉｅｎｃｅ．２５８（５０８３）：８１８－８２１，１９９２を参照）。ＣＧＨ技法と併せてＤＮＡマイクロアレイを使用することは、より特異的な形態のアレイＣＧＨ（ａＣＧＨ）の開発につながり、１００キロベースほどの低い分解能での遺伝子座毎のＣＮＶ測定を可能にした（例えば、Ｐｉｎｋｅｌ，Ａｎｎｕ Ｒｅｖ Ｇｅｎｏｍ Ｈｕｍ Ｇｅｎｅｔ．６：３３１－３５４，２００５を参照）。ＣＮＶは、細胞内の大きいゲノム領域の異常なコピー数につながる重要な遺伝的変異のよく見られる形態であり、高分解能配列データは、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）によって分析されて、その遺伝子を特定することができる（例えば、Ｚｈａｏ ｅｔ ａｌ．，ＢＭＣ Ｂｉｏｉｎｆｏｒｍａｔｉｃｓ．１４ Ｓ

ｕｐｐｌ　１１：Ｓ１，２０１３を参照）。ＭＬＰＡは、単一のプライマー対のみでの複数の標的の増幅を可能にするマルチプレックスポリメラーゼ連鎖反応の変動を指す（例えば、Ｓｃｈｏｕｔｅｎ　ｅｔ　ａｌ．，Ｎｕｃｌｅｉｃ　Ａｃｉｄｓ　Ｒｅｓ．３０（１２）：ｅ５７，２００２を参照）。ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）および蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）は、標識された相補的ＤＮＡ、ＲＮＡ、または修飾核酸鎖（すなわち、プローブ）を使用して、組織の一部分または切片（ｉｎ　ｓｉｔｕ）に特定のＤＮＡまたはＲＮＡ配列を局在化させるハイブリダイゼーションのタイプを指す（例えば、Ｐａｒｒａ＆Ｗｉｎｄｌｅ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ．５：１７－２１，１９９３、およびＧａｌｌ＆Ｐａｒｄｕｅ，ＰＮＡＳ　ＵＳＡ．６３：３７８－３８３，１９６９を参照）。したがって、場合によっては、本明細書に記載の方法およびキットは、前述の技法のうちの任意の１つ以上を用い、かつ／またはそれらを実施するための試薬を含む。

【００６７】

「参照」の例（例えば、ＭＹＣ発現レベル「参照」、ＭＹＣ遺伝子コピー数「参照」、ＭＹＣ遺伝子染色体部位「参照」）は、データベースから得られた値もしくは量または位置、例えば、「野生型」ＭＹＣ発現レベル参照もしくは遺伝子コピー数の値もしくは量、または「野生型」ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を含む（例えば、ヒトＭＹＣＣ遺伝子染色体部位参照については図２および図３、ならびにヒトＭＹＣＮ遺伝子染色体部位参照については図４を参照）。「参照」はまた、１つ以上の対照、例えば、１つ以上の健康もしくは非がん性対照対象（例えば、健康もしくは非がん性対照対象集団）からの非がん性組織、または試験されている対象からの１つ以上の対応する非がん性対照組織から得られた値もしくは量または位置も含む。典型的には、「対応する」非がん性対照組織は、試験されているがん組織と同じタイプの組織から得られる。がん組織と同様に、非がん性対照からのＭＹＣ遺伝子コピー数参照は、例えば、ａＣＧＨ、ＳＮＰアレイ、ＣＮＶ配列、および／またはＭＬＰＡ（上記参照）を含む、任意の様々な方法によって決定され得る。同様に、非がん性対照からのＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照は、例えば、ＩＳＨ、ＦＩＳＨ、ＮＧＳ、および／またはＣＧＨ（上記参照）を含む、任意の様々な方法によって決定され得る。

【００６８】

いくつかの実施形態では、がん組織（または非がん性対照組織）の試料は、対象からの外科的試料、生検試料、胸水試料、または腹水試料である。がん組織（または非がん性対照組織）の試料の特定の例としては、肺、血液、乳房、消化管（胃、結腸、直腸）、卵巣、膵臓、肝臓、膀胱、子宮頸部、神経、子宮、唾液腺、腎臓、前立腺、甲状腺、または筋肉の組織が挙げられる。ある特定の実施形態は、例えば、ＭＹＣ遺伝子コピーレベルまたはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定する前に、対象からがん組織（または非がん性対照組織）の試料を得る工程を含む。

【００６９】

いくつかの実施形態では、対象は、ヒト対象である。

【００７０】

上述のように、ある特定の実施形態は、対象がＹＭ１５５モノブロミド療法に対して非応答性であると特徴付けられる場合、例えば、がん組織中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して実質的に増加していない場合、またはがん組織中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座していない場合、ＹＭ１５５モノブロミドを除外する（またはそれ以外の）抗がん剤を対象に投与することを含む。ＹＭ１５５モノブロミド療法に対して非応答性であると特徴付けられる対象に投与するための例示的な抗がん剤（ＹＭ１５５モノブロミド以外）としては、例えば、様々ながんの治療に有用であるとみなされている細胞毒性薬、化学療法剤、および抗血管新生剤などの小分子が挙げられる。抗がん剤の一般的なクラスには、限定されるものではないが、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、抗腫瘍抗生物質、白金、Ｉ型トポイソメラーゼ阻害剤、ＩＩ型トポイソメラーゼ阻害

剤、ビンカアルカロイド、およびタキサンが含まれる。

【００７１】

ＹＭ１５５モノブロミド療法に非応答性であると特徴付けられる対象に投与するための抗がん剤の具体的な例としては、クロラムブシル、シクロホスファミド、シレンギチド、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、メルファラン、プロカルバジン、チオテパ、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、エンザスタウリン、ブスルファン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、ゲフィチニブ、エルロチニブイダルビシン、テモゾロミド、エピルビシン、ミトキサントロン、ブレオマイシン、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、アムサクリン、エトポシド、リン酸エトポシド、テニポシド、テムシロリムス、エベロリムス、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン、ビンデシン、ＣＴ５２９２３、およびパクリタキセル、ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。抗がん剤のさらなる例としては、イマチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、ソラフェニブ、パゾパニブ、スニチニブ、バタラニブ、ゲフチニブ、エルロチニブ、ＡＥＥ－７８８、ジクロロアセテート、タモキシフェン、ファスジル、ＳＢ－６８１３２３、およびセマキサニブ（ＳＵ５４１６）が挙げられる（Ｃｈｉｃｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．８：８２９－９０９，２００９を参照）。

【００７２】

ＹＭ１５５モノブロミド療法に非応答性であると特徴付けられる対象に投与するための抗がん剤のさらなる例としては、チオテパ、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（商標））などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン、およびピポスルファンなどのスルホン酸アルキル；ベンゾドパ、カルボコン、メツレドーパ、およびウレドーパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスファオラミド（ｔｒｉｅｔｈｙｌｅｎｅｔｈｉｏｐｈｏｓｐｈａｏｒａｍｉｄｅ）、およびトリメチローロメラミン（ｔｒｉｍｅｔｈｙｌｏｌｏｍｅｌａｍｉｎｅ）を含む、エチレンイミンおよびメチルアメラミン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどの窒素マスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素（ｎｉｔｒｏｓｕｒｅａ）；アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カリケアミシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、ミトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシンなどの抗生物質；メトトレキサートおよび５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）などの代謝拮抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン、５－ＦＵなどのピリミジン類似体、カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンなどのアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗副腎剤；フロリン酸（ｆｒｏｌｉｎｉｃ ａｃｉｄ）などの葉酸補充剤；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキセート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルホルミチン；酢酸エリプチニウム；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール；ニトラ

クリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ；ラゾキサン；シゾフィラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、パクリタキセル（ＴＡＸＯＬ（登録商標）、Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ、Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）およびドセタキセル（ＴＡＸＯＴＥＲＥ（登録商標）、Ｒｈｎｅ－Ｐｏｕｌｅｎｃ Ｒｏｒｅｒ、Ａｎｔｏｎｙ，Ｆｒａｎｃｅ）；クロラムブシル；ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチンおよびカルボプラチンなどのプラチナ類似体；ビンブラスチン；プラチナ；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；マイトマイシンＣ；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ビノレルビン；ナベルビン；ノバントロン；テニポシド；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ ２０００；ジフルオロメチルオミチン（ＤＭＦＯ）；Ｔａｒｇｒｅｔｉｎ（商標）（ベキサロテン）、Ｐａｎｒｅｔｉｎ（商標）（アリトレチノイン）などのレチノイン酸誘導体；ＯＮＴＡＫ（商標）（デニロイキンジフチトクス）；エスペラマイシン：カペシタビン；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。

【００７３】

ＹＭ１５５モノブロミド療法に対して非応答性であると特徴付けられる対象に投与するための抗がん剤のさらなる例としては、例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、アロマターゼ阻害４（５）－イミダゾール、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケオキシフェン、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、およびトレミフェン（Ｆａｒｅｓｔｏｎ）などを含む抗エストロゲン；ならびにフルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、およびゴセレリンなどの抗アンドロゲン；ならびに上記のいずれかの薬学的に許容される塩、酸、または誘導体が挙げられる。

【００７４】

ＹＭ１５５モノブロミド療法に対して非応答性であると特徴付けられる対象に投与するための抗がん剤のさらなる例としては、３Ｆ８、８Ｈ９、アバゴボマブ、アデカツムマブ、アフツズマブ、アレムツズマブ、アラシズマブ（ペゴル）、アマツキシマブ、アポリズマブ、バビツキシマブ、ベクツモマブ、ベリムマブ、ベバシズマブ、ビバツズマブ（メルタンシン）、ブレンツキシマブベドチン、カンツズマブ（メルタンシン）、カンツズマブ（ラブタンシン）、カプロマブ（ペンデチド）、カツマキソマブ、セツキシマブ、シタツズマブ（ボガトクス）、シクスツムマブ、クリバツズマブ（テトラキセタン）、コナツムマブ、ダセツズマブ、ダロツズマブ、デツモマブ、ドロジツマブ、エクロメキシマブ、エドレコロマブ、エロツズマブ、エナバツズマブ、エンシツキシマブ、エプラツズマブ、エルツマキソマブ、エタラシズマブ、ファルレツズマブ、ＦＢＴＡ０５、フィギツムマブ、フランボツマブ、ガリキシマブ、ゲムツズマブ、ガニツマブ、ゲムツズマブ（オゾガマイシン）、ギレンツキシマブ、グレンバツムマブ（ベドチン）、イブリツモマブチウキセタン、イクルクマブ、イゴボマブ、インダツキシマブラブタンシン、インテツムマブ、イノツズマブオゾガマイシン、イプリムマブ（ＭＤＸ－１０１）、イラツムマブ、ラベツズマブ、レキサツムマブ、リンツズマブ、ロルボツズマブ（メルタンシン）、ルカツムマブ、ルミリキシマブ、マパツムマブ、マツズマブ、ミラツズマブ、ミツモマブ、モガムリズマブ、モキセツモマブ（パスドトクス）、ナコロマブ（タフェナトクス）、ナプツモマブ（エスタフェナトクス）、ナルナツマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、ニボルマブ、Ｎｅｕｒａｄｉａｂ（登録商標）（放射性ヨードを含むまたは含まない）、ＮＲ－ＬＵ－１０、オファツムマブ、オララツマブ、オナルツズマブ、オポルツズマブ（モナトクス）、オレゴボマブ、パニツムマブ、パトリツマブ、ペムツモマブ、ペルツズマブ、プリツムマブ、ラコツモマブ、ラドレツマブ、ラムシルマブ、リロツムマブ、リツキシマブ、ロバツムマブ、サマリズマブ、シブロツズマブ、シルツキシマブ、タバルマブ、タプリツモマブ（

パプトクス）、テナツモマブ、テプロツムマブ、ＴＧＮ１４１２、チシリムマブ、トレメリムマブ、チガツズマブ、ＴＮＸ－６５０、トシツモマブ、ＴＲＢＳ０７、トラスツズマブ、ツコツズマブ（セルモロイキン）、ウブリツキシマブ、ウレルマブ、ベルツズマブ、ボロシキシマブ、ボツムマブ、およびザルツムマブなどの抗がん抗体が含まれる。また、これらの抗体の断片、バリアント、および誘導体も含まれる。

【００７５】

本明細書に記載される方法は、任意の様々ながんまたは腫瘍の治療および／または診断に使用され得る。いくつかの実施形態では、がんは、原発がん、すなわち、腫瘍進行が開始しがん塊を生じた解剖学的部位で増殖するがんである。一部の実施形態では、がんは、続発性または転移性がん、すなわち、原発部位または原発組織から１つ以上の異なる部位または組織に広がったがんである。場合によっては、がんは、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、神経芽腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される。

【００７６】

特定の実施形態では、ＭＹＣ遺伝子はＭＹＣＣであり、がんは肺がんおよび血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫から選択される。特定の実施形態では、ＭＹＣ遺伝子はＭＹＣＮであり、がんは神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんから選択される。

【００７７】

いくつかの実施形態では、上述のように、がんまたは腫瘍は、転移性がんである。上記のがんに加えて、例示的な転移性がんとしては、とりわけ、骨、肝臓、および／または肺に転移した膀胱がん；骨、脳、肝臓、および／または肺に転移した乳がん；肝臓、肺、および／または腹膜に転移した結腸直腸がん；副腎、骨、脳、肝臓、および／または肺に転移した腎臓がん；副腎、骨、脳、肝臓、および／または他の肺の部位に転移した肺がん；骨、脳、肝臓、肺、および／または皮膚／筋肉に転移した黒色腫；肝臓、肺、および／または腹膜に転移した卵巣がん；肝臓、肺、および／または腹膜に転移した膵臓がん；副腎、骨、肝臓、および／または肺に転移した前立腺がん；肝臓、肺、および／または腹膜に転移した胃がん；骨、肝臓、および／または肺に転移した甲状腺がん；ならびに骨、肝臓、肺、腹膜、および／または膣に転移した子宮がんが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７８】

ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、生存腫瘍量の統計的に有意な減少、例えば、少なくとも１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、またはそれ以上の腫瘍塊の減少、または変化した（例えば、統計的に有意に減少した）スキャン寸法によって示されるような腫瘍退縮をもたらすのに十分である。ある特定の実施形態では、記載される方法は、安定した疾患をもたらすのに十分である。ある特定の実施形態では、本明細書に記載される方法は、当業者に既知の特定の疾患兆候の症状の臨床的に意義のある低減をもたらすのに十分である。

【００７９】

がんを治療するための方法は、他の治療モダリティと組み合わされ得る。例えば、本明細書に記載される併用療法は、症状ケア、放射線療法、外科手術、移植、ホルモン療法、光線力学的療法、抗生物質療法、またはそれらの任意の組み合わせを含む、他の治療的介入の前、最中、または後に対象に投与され得る。症状ケアには、脳浮腫、頭痛、認知機能

障害、および嘔吐を低減するためのコルチコステロイドの投与、ならびに発作を低減するための抗痙攣薬の投与が含まれる。放射線療法には、全脳照射、分割放射線療法、および放射線手術、例えば、定位放射線手術が含まれ、これらは従来の手術とさらに組み合わされ得る。

【００８０】

本明細書に記載される疾患または状態のうちの１つ以上を有する対象を特定するための方法は、当該技術分野において既知である。

【００８１】

インビボでの使用のために、例えば、ヒトの疾患の治療または検査のために、本明細書に記載される薬剤は一般に、投与前に１つ以上の治療組成物または医薬組成物に組み込まれる。

【００８２】

治療組成物または医薬組成物を調製するために、有効量または所望の量の１つ以上の薬剤が典型的には、特定の薬剤および／または投与方法に適していることが当業者に既知の任意の医薬担体または賦形剤と混合される。医薬担体は、液体、半液体、または固体であってもよい。非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液には、例えば、滅菌希釈剤（水など）、生理食塩水（例えば、リン酸緩衝生理食塩水；ＰＢＳ）、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒；抗菌剤（ベンジルアルコールおよびメチルパラベンなど）；酸化防止剤（例えば、アスコルビン酸および重亜硫酸ナトリウム）およびキレート剤（例えば、エチレンジアミン四酢酸（ＥＤＴＡ））；緩衝液（酢酸塩、クエン酸塩、リン酸塩など）が含まれ得る。（例えば、静脈内注入によって）静脈内投与される場合、好適な担体には、生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）、ならびにグルコース、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、およびそれらの混合物などの増粘剤および可溶化剤を含有する溶液が含まれる。

【００８３】

本明細書に記載される薬剤の投与は、純粋な形態で、または適切な治療組成物もしくは医薬組成物中で、同様に役立つための薬剤の許容される投与方法のいずれかを介して行われる。治療組成物または医薬組成物は、薬剤含有組成物を、適切な生理学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤と組み合わせることによって調製され得、錠剤、カプセル、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐薬、注射液、吸入剤、ゲル、ミクロスフェア、およびエアロゾルなどの固体、半固体、液体、またはガス状の形態の調製物に製剤化され得る。加えて、他の薬学的に活性な成分（本明細書の他の箇所に記載されるような他の小分子を含む）、ならびに／または塩、緩衝液、および安定剤などの好適な賦形剤は、組成物内に存在し得るが、そうである必要はない。

【００８４】

投与は、経口、非経口、経鼻、静脈内、皮内、筋肉内、皮下、または局所を含む様々な異なる経路によって達成され得る。好ましい投与方法は、治療または予防される状態の性質に依存する。特定の実施形態は、静脈内注入による投与を含む。

【００８５】

担体には、例えば、用いられる投与量および濃度で曝露されている細胞または哺乳動物に対して非毒性である、薬学的または生理学的に許容される担体、賦形剤、または安定剤が含まれ得る。多くの場合、生理学的に許容される担体は、水性ｐＨ緩衝溶液である。生理学的に許容される担体の例には、リン酸塩、クエン酸塩、および他の有機酸などの緩衝液；アスコルビン酸を含む酸化防止剤；低分子量（約１０残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチン、もしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、アルギニン、もしくはリジンなどのアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノース、またはデキストリンを含む他の炭水化物；ＥＤＴＡなどのキレート剤；マンニトールもしくはソルビトールなどの糖アルコール；ナトリウムなどの塩形成対イオン；ならびに／またはポリソル

ベート２０（ＴＷＥＥＮ（商標））ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）、およびポロキサマー（ＰＬＵＲＯＮＩＣＳ（商標））などの非イオン性界面活性剤などが含まれる。

【００８６】

いくつかの実施形態では、コロイド状薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンミクロスフェア、マイクロエマルション、ナノ粒子、およびナノカプセル）中で、例えば、コアセルベーション技法または界面重合（例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロースまたはゼラチン－マイクロカプセルおよびポリ－（メチルメタクリレート）マイクロカプセル）によって調製されたマイクロカプセルに、１つ以上の薬剤が封入され得る。そのような技法は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１６ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｏｓｌｏ，Ａ．，Ｅｄ．，（１９８０）に開示されている。粒子またはリポソームは、他の治療剤または診断剤をさらに含んでもよい。

【００８７】

正確な投与量および治療期間は、治療されている疾患の関数であり、既知の試験プロトコルを使用して経験的に、または当該技術分野において既知のモデルシステムにおいて組成物を試験し、それから外挿することによって決定され得る。対照臨床試験も実施され得る。投与量はまた、緩和される状態の重症度に応じて変化し得る。医薬組成物は一般に、望ましくない副作用を最小限に抑えながら、治療的に有用な効果を発揮するように製剤化および投与される。組成物は、１回投与されてもよく、または多数のより小さい用量に分割されて間隔をおいて投与されてもよい。任意の特定の対象について、特定の投与レジメンは、個々の必要性に応じて経時的に調整され得る。

【００８８】

したがって、これらおよび関連する治療組成物または医薬組成物の典型的な投与経路としては、限定されないが、経口、局所、経皮、吸入、非経口、舌下、口腔、直腸、膣、および鼻腔内が挙げられる。本明細書で使用される場合、非経口という用語は、皮下注射、静脈内、筋肉内、胸骨内注射または注入技法を含む。本開示のある特定の実施形態による治組成物または医薬組成物は、その中に含まれる活性成分が、対象または患者に組成物を投与する際に生物学的に利用可能であることを可能にするように製剤化される。対象または患者に投与される組成物は、１つ以上の投与単位の形態をとってもよく、例えば、錠剤は、単一投与単位であってもよく、エアロゾル形態の本明細書に記載の薬剤の容器は、複数の投与単位を保持してもよい。そのような剤形を調製する実際の方法は、当業者には既知であるか、または明らかになるであろう。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，２０ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ Ｃｏｌｌｅｇｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ ａｎｄ Ｓｃｉｅｎｃｅ，２０００）を参照されたい。投与される組成物は典型的には、目的の疾患または状態の治療のための、本明細書に記載の治療有効量の薬剤を含有する。

【００８９】

治療組成物または医薬組成物は、固体または液体の形態であってもよい。一実施形態では、担体は微粒子であり、そのため、組成物は例えば、錠剤または粉末形態である。担体は液体であってもよく、組成物は、例えば、経口油、注射用液体、または例えば、吸入投与に有用であるエアロゾルである。経口投与用である場合、医薬組成物は好ましくは、固体または液体のいずれかの形態であり、半固体、半液体、懸濁液、およびゲル形態が、本明細書において固体または液体のいずれかとみなされる形態内に含まれる。ある特定の実施形態には、滅菌注射用溶液が含まれる。

【００９０】

経口投与用の固体組成物として、医薬組成物は、粉末、顆粒、圧縮錠、ピル、カプセル、チューインガム、ウエハーなどに製剤化され得る。そのような固体組成物は典型的には、１つ以上の不活性希釈剤または食用担体を含有する。さらに、以下のうちの１つ以上が存在し得る：結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース、微結晶セルロース、トラガカントガム、またはゼラチン；賦形剤、例えば、デンプン、ラクトース、またはデキストリン、崩壊剤、例えば、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、プリモ

ゲル、コーンスターチなど；潤滑剤、例えば、ステアリン酸マグネシウムまたはステロテックス；滑剤、例えば、コロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えば、スクロースまたはサッカリン；香味剤、例えば、ペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香味料；ならびに着色剤。医薬組成物がカプセル、例えば、ゼラチンカプセルの形態である場合、上記のタイプの材料に加えて、ポリエチレングリコールまたは油などの液体担体を含有してもよい。

【００９１】

治療組成物または医薬組成物は液体、例えば、エリキシル、シロップ、溶液、エマルション、または懸濁液の形態であってもよい。液体は、２つの例として、経口投与用または注射による送達用であってもよい。経口投与用である場合、好ましい組成物は、本化合物に加えて、甘味剤、防腐剤、染料／着色剤、および香味増強剤のうちの１つ以上を含有する。注射によって投与されることを目的とする組成物では、界面活性剤、防腐剤、湿潤剤、分散剤、懸濁剤、緩衝液、安定剤、および等張剤のうちの１つ以上が含まれ得る。

【００９２】

液体の治療組成物または医薬組成物は、溶液、懸濁液、または他の同様の形態であるかどうかにかかわらず、以下のアジュバントのうちの１つ以上を含み得る：滅菌希釈剤、例えば、注射用水、食塩水、好ましくは、生理食塩水、リンガー溶液、等張塩化ナトリウム、固定油、例えば、溶媒もしくは懸濁媒体として機能し得る合成モノグリセリドまたはジグリセリド、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の溶媒；抗菌剤、例えば、ベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、例えば、アスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート剤、例えば、エチレンジアミン四酢酸；緩衝液、例えば、酢酸塩、クエン酸塩、またはリン酸塩、および張性の調節のための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口調製物は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジ、または複数回投与バイアルに封入され得る。生理食塩水は、好ましいアジュバントである。注射用医薬組成物は、好ましくは滅菌である。

【００９３】

非経口投与または経口投与のいずれかを目的とする液体の治療組成物または医薬組成物は、好適な投与量が得られるように、ある量の薬剤を含有するべきである。典型的には、この量は、組成物中少なくとも０．０１％の目的の薬剤である。経口投与用である場合、この量は、組成物の重量の０．１～約７０％になるように変化し得る。ある特定の経口治療組成物または医薬組成物は、約４％～約７５％の目的の薬剤を含有する。ある特定の実施形態では、本発明による治療組成物または医薬組成物および調製物は、非経口投与単位が希釈前に０．０１～１０重量％の目的の薬剤を含有するように調製される。

【００９４】

治療組成物または医薬組成物は、固体または液体の投与単位の物理的形態を変化させる様々な材料を含んでもよい。例えば、組成物は、活性成分の周囲にコーティングシェルを形成する材料を含んでもよい。コーティングシェルを形成する材料は典型的には、不活性であり、例えば、糖、シェラック、および他の腸溶性コーティング剤から選択されてもよい。あるいは、活性成分は、ゼラチンカプセル内に包み込まれてもよい。固体または液体形態の治療組成物または医薬組成物は、薬剤に結合し、それによって化合物の送達を補助する構成成分を含んでもよい。この能力で作用し得る好適な構成成分としては、モノクローナル抗体またはポリクローナル抗体、１つ以上のタンパク質またはリポソームが挙げられる。

【００９５】

本明細書に記載される組成物は、時限放出製剤またはコーティングなどの、身体からの急速な排出から薬剤を保護する担体と共に調製され得る。そのような担体には、限定されるものではないが、インプラントおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤、ならびにエチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、ポリオルトエステル、ポリ乳酸、および当業者に既知の他のものなどの生分解性、生体適合性ポリマーが含まれる

。
【００９６】
治療組成物または医薬組成物は、医薬分野で周知の方法論によって調製されてもよい。例えば、注射によって投与されることを目的とする治療組成物または医薬組成物は、溶液を形成するために滅菌蒸留水と共に塩、緩衝液、および／または安定剤のうちの１つ以上を含んでもよい。界面活性剤が、均質な溶液または懸濁液の形成を促進するために添加されてもよい。界面活性剤は、水性送達系における薬剤の溶解または均質な懸濁を促進するために、薬剤と非共有結合的に相互作用する化合物である。
【００９７】
ある特定の実施形態は、がん対象における、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］療法に対する治療応答（または応答性）を決定または予測するための診断キットの使用を含み、がん組織および非がん性組織を含む対象からの組織の試料中のＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段を含む。患者ケアキットも含まれ、（ａ）がん組織および非がん性組織を含む対象からの組織の試料中の、ＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段と、（ｂ）ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］と、（ｃ）本明細書に記載されるように、第２の抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＭ期および／またはＧ１期に生じる、第２の抗がん剤と、を含む。
【００９８】
いくつかの実施形態では、ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数を測定するための手段は、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ウエスタンブロット、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、酵素結合免疫吸着測定法（ＥＬＩＳＡ）アレイ比較ゲノムハイブリダイゼーション（ａＣＧＨ）、一塩基多型（ＳＮＰ）アレイ、コピー数多型（ＣＮＶ）シーケンシング、およびマルチプレックスライゲーション依存性プローブ増幅（ＭＬＰＡ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を測定するための手段は、ヒトＭＹＣ遺伝子上で、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＩＳＨ）、蛍光ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション（ＦＩＳＨ）、次世代シーケンシング（ＮＧＳ）、および比較ゲノムハイブリダイゼーション（ＣＧＨ）のうちの１つ以上から選択される診断アッセイを行うための試薬を含む。
【００９９】
ある特定の診断キットまたは患者ケアキットは、データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子コピー数参照値を含む。いくつかの診断キットまたは患者ケアキットは、データベースから得られた、または対照からの非がん性組織から決定された、ＭＹＣ発現レベルまたはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照を含む。キットはまた、例えば、対象からのがん組織の、および／または非がん性対照からの試料中のＭＹＣ発現レベル、ＭＹＣ遺伝子コピー数、および／またはＭＹＣ遺伝子染色体位置部位を決定する方法に関する使用説明書を含むことができる。
【０１００】
いくつかの実施形態では、診断キットまたは患者ケアキットは、組成物および情報材料用の別個の容器、仕切り、またはコンパートメントを含む。例えば、組成物または試薬は、ボトル、バイアル、またはシリンジに含まれてもよく、情報材料は、容器に関連して含まれてもよい。いくつかの実施形態では、キットの別個の要素は、単一の分離されていない容器内に含まれる。例えば、組成物または試薬は、ラベルの形態で情報材料が付着されたボトル、バイアル、またはシリンジに含まれる。いくつかの実施形態では、キットは、

複数（例えば、パックの）個々の容器を含み、各々が、ＹＭ１５５モノブロミドの１つ以上の組成物、試薬、および／または単位剤形を含む。例えば、キットは、複数のシリンジ、アンプル、ホイルパケット、またはブリスターパックを含み、各々が、試薬または単一単位用量のＹＭ１５５モノブロミドを含む。キットの容器は、気密性、防水性（例えば、水分もしくは蒸発の変化に対して不浸透性）、および／または遮光性であってもよい。

【０１０１】

患者ケアキットは任意選択的に、薬剤の投与に適したデバイス、例えば、シリンジ、吸入器、点滴器（例えば、点眼器）、スワブ（例えば、綿棒もしくは木製スワブ）、または任意のそのような送達デバイスを含む。いくつかの実施形態では、デバイスは、定量の薬剤（複数可）を分注する埋め込み型デバイスである。また、例えば、本明細書に記載される構成要素を組み合わせることによって、キットを提供する方法も含まれる。

【０１０２】

ある特定の態様では、本明細書に記載される診断もしくは治療応答試験または方法は、診断検査室で行われ、次いで結果が対象に、または対象の健康管理およびがん治療に関与する医師もしくは他の医療提供者に提供される。したがって、特定の実施形態は、応答性試験の結果を、それを必要とする対象、または医師もしくは他の医療提供者に提供する方法を含む。これらの結果またはデータは、ハードコピーもしくは紙コピーの形態、またはコンピュータ可読媒体などの電子形態であってもよい。

【０１０３】

対象においてＭＹＣ関連がんを治療するための、ＹＭ１５５モノブロミド［１－（２－メトキシエチル）－２－メチル－４，９－ジオキソ－３－（ピラジン－２－イルメチル）－４，９－ジヒドロ－１Ｈ－ナフト［２，３－ｄ］イミダゾリウムブロミド］と組み合わせた使用のための抗がん剤をスクリーニングする方法も含まれ、本方法は、

（ａ）がん細胞集団を第２の抗がん剤と接触させることであって、がん細胞中のＭＹＣ発現レベルもしくはＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、またはがん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、

（ｂ）細胞周期のＭ期、Ｇ１期、および／またはＳ／Ｇ２期における生：死がん細胞の量を測定することと、

（ｃ）抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＭ期またはＧ１期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付けるまたは特定すること、および抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＳ／Ｇ２期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効ではないと特徴付けることと、を含む。

【０１０４】

特定の実施形態では、方法は、例えば、がん細胞株および／または初代がん細胞を有する組織培養物において、インビトロで行われる。細胞死および細胞周期パラメータは、当該技術分野の日常的な技術、例えば、細胞集団の相対細胞周期分布を提供し、アポトーシスまたは壊死を受ける細胞も特定することができるフローサイトメトリー法（例えば、Ｄａｒｚｙｎｋｉｅｗｉｃｚ　ｅｔ　ａｌ．，３８（２）：１７９－９３，２００１を参照）、および実施例のセクションに従って特徴付けられ得る。

【０１０５】

スクリーニング方法における使用のための抗がん剤の例としては、化学療法剤、がん免疫療法剤、ホルモン治療剤、およびキナーゼ阻害剤（前述の組み合わせを含む）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つの化学療法剤は、アルキル化剤、代謝拮抗剤、細胞傷害性抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤（１型またはＩＩ型）、および微小管阻害剤のうちの１つ以上から選択される。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、アルキル化剤は、窒素マスタード（任意選択的にメクロレタミン、シクロホスファミド、ムチン、メルファラン、クロラムブシル、イホスファミド、およびブスルファン）、ニトロソウレア（任意選択的にＮ－ニトロソ－Ｎ－メチル尿素（ＭＮＵ）、カルムスチン（ＢＣＮＵ）、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、セムスチン（ＭｅＣＣＮＵ）、ホテムスチン、およびストレプトゾトシン）、テトラジン（任意選択的にダカルバジン、ミトゾロミド、およびテモゾロミド）、アジリジン（任意選択的にチオテパ、マイトマイシン、およびジアジコン（ＡＺＱ））、シスプラチンおよびその誘導体（任意選択的にカルボプラチンおよびオキサリプラチン）、および非古典的アルキル化剤（任意選択的にプロカルバジンおよびヘキサメチルメラミン）のうちの１つ以上から選択される、
代謝拮抗剤は、抗葉酸（任意選択的にメトトレキサートおよびペメトレキセド）、フルオロピリミジン（任意選択的に５－フルオロウラシルおよびカペシタビン）、デオキシヌクレオシド類似体（任意選択的にアンシタビン、エノシタビン、シタラビン、ゲムシタビン、デシタビン、アザシチジン、フルダラビン、ネララビン、クラドリビン、クロファラビン、フルダラビン、およびペントスタチン）、およびチオプリン（任意選択的にチオグアニンおよびメルカプトプリン）のうちの１つ以上から選択される、
細胞傷害性抗生物質は、アントラサイクリン（任意選択的にドキソルビシン、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシン、ピラルビシン、アクラルビシン、およびミトキサントロン）、ブレオマイシン、マイトマイシンＣ、ミトキサントロン、およびアクチノマイシンのうちの１つ以上から選択される、
トポイソメラーゼ阻害剤は、カンプトテシン、イリノテカン、トポテカン、エトポシド、ドキソルビシン、ミトキサントロン、テニポシド、ノボビオシン、メルバロン、およびアクラルビシンのうちの１つ以上から選択される、ならびに／または
微小管阻害剤は、タキサン（任意選択的にパクリタキセルおよびドセタキセル）、およびビンカアルカロイド（任意選択的にビンブラスチン、ビンクリスチン、ビンデシン、ビノレルビン）のうちの１つ以上から選択される。

【０１０８】

いくつかの実施形態では、がん免疫療法剤は、免疫チェックポイント調節剤およびサイトカインのうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント調節剤は、ポリペプチド、任意選択的に抗体もしくはその抗原結合断片もしくはリガンド、または小分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント調節剤は、
（ａ）阻害免疫チェックポイント分子のアンタゴニスト、または
（ｂ）刺激免疫チェックポイント分子のアゴニストであって、例えば、免疫チェックポイント調節剤が、免疫チェックポイント分子に特異的に結合する、アゴニスト、を含む。

【０１０９】

いくつかの実施形態では、阻害免疫チェックポイント分子は、プログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１）、プログラム死１（ＰＤ－１）、プログラム死－リガンド２（ＰＤ－Ｌ２）、細胞傷害性Ｔリンパ球関連タンパク質４（ＣＴＬＡ－４）、インドールアミン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＩＤＯ）、トリプトファン２，３－ジオキシゲナーゼ（ＴＤＯ）、Ｔ細胞免疫グロブリンドメインおよびムチンドメイン３（ＴＩＭ－３）、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）、Ｔ細胞活性化のＶドメインＩｇサプレッサー（ＶＩＳＴＡ）、ＢおよびＴリンパ球アテニュエーター（ＢＴＬＡ）、ＣＤ１６０、ヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）、ならびにＩｇおよびＩＴＩＭドメインを有するＴ細胞免疫受容体（ＴＩＧＩＴ）のうちの１つ以上から選択される。

【０１１０】

いくつかの実施形態では、アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、アテゾリズマブ（ＭＰＤＬ３２８０Ａ）、アベルマブ（ＭＳＢ００１０７１８Ｃ）、およびデュルバルマブ（ＭＥＤＩ４７３６）のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－Ｌ１および／またはＰＤ－Ｌ２アンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＰＤ－１に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、

ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ＭＫ－３４７５、ＡＭＰ－２２４、ＡＭＰ－５１４ＰＤＲ００１、およびピジリズマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＰＤ－１アンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＣＴＬＡ－４に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、イピリムマブ、トレメリムマブのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＴＬＡ－４アンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＩＤＯに特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、インドキシモド（ＮＬＧ－８１８９）、１－メチル－トリプトファン（１ＭＴ）、β－カルボリン（ノルハルマン；９Ｈ－ピリド［３，４－ｂ］インドール）、ロスマリン酸、およびエパカドスタットのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＩＤＯアンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＴＤＯに特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、６８０Ｃ９１、およびＬＭ１０のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＴＤＯアンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＴＩＭ－３に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＴＩＭ－３アンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＬＡＧ－３に特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子、およびＢＭＳ－９８６０１６のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＬＡＧ－３アンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＶＩＳＴＡに特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＶＩＳＴＡアンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、および／またはＨＶＥＭに特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＢＴＬＡ、ＣＤ１６０、および／またはＨＶＥＭアンタゴニストであり、
アンタゴニストは、ＴＩＧＩＴに特異的に結合する抗体または抗原結合断片または小分子のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＴＩＧＩＴアンタゴニストである。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、刺激免疫チェックポイント分子は、ＯＸ４０、ＣＤ４０グルココルチコイド誘導性ＴＮＦＲファミリー関連遺伝子（ＧＩＴＲ）、ＣＤ１３７（４－１ＢＢ）、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ２２６、およびヘルペスウイルス侵入メディエーター（ＨＶＥＭ）のうちの１つ以上から選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態では、アゴニストは、ＯＸ４０に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンド、ＯＸ８６、Ｆｃ－ＯＸ４０Ｌ、およびＧＳＫ３１７４９９８のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＯＸ４０アンタゴニストである、
アゴニストは、ＣＤ４０に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンド、ＣＰ－８７０，８９３、ダセツズマブ、Ｃｈｉ　Ｌｏｂ　７／４、ＡＤＣ－１０１３、およびｒｈＣＤ４０Ｌのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＤ４０アゴニストである、
アゴニストは、ＧＩＴＲに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンド、ＩＮＣＡＧＮ０１８７６、ＤＴＡ－１、およびＭＥＤＩ１８７３のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＧＩＴＲアゴニストである、
アゴニストは、ＣＤ１３７に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンド、ウトミルマブ、および４－１ＢＢリガンドのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＤ１３７アゴニストである、
アゴニストは、ＣＤ２７に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンド、バルリルマブ、およびＣＤＸ－１１２７（１Ｆ５）のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＤ２７アゴニストである、
アゴニストは、ＣＤ２８に特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子も

しくはリガンド、およびＴＡＢ０８のうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＣＤ２８アゴニストである、ならびに／または
アゴニストは、ＨＶＥＭに特異的に結合する抗体もしくは抗原結合断片もしくは小分子もしくはリガンドのうちの１つ以上から任意選択的に選択されるＨＶＥＭアゴニストである。

【０１１３】

いくつかの実施形態では、サイトカインは、インターフェロン（ＩＦＮ）－α、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ＩＬ－７、ＩＬ－２１、および顆粒球－マクロファージコロニー刺激因子（ＧＭ－ＣＳＦ）のうちの１つ以上から選択される。

【０１１４】

いくつかの実施形態では、少なくとも１つのホルモン治療剤は、ホルモンアゴニストまたはホルモンアンタゴニストである。いくつかの実施形態では、ホルモンアゴニストは、プロゲストゲン（プロゲスチン）、コルチコステロイド（任意選択的にプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、またはデキサメタゾン）、インスリン様成長因子、ＶＥＧＦ誘導性血管新生およびリンパ管形成因子（任意選択的にＶＥＧＦ－Ａ、ＶＥＧＦ－Ａ１４５、ＶＥＧＦ－Ａ１６５、ＶＥＧＦ－Ｃ、ＶＥＧＦ－Ｄ、ＰＩＧＦ－２）、線維芽細胞成長因子（ＦＧＦ）、ガレクチン、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、形質転換成長因子（ＴＧＦ）－ベータ、アンドロゲン、エストロゲン、およびソマトスタチン類似体のうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、ホルモンアンタゴニストは、ホルモン合成阻害剤、任意選択的にアロマターゼ阻害剤もしくはゴナドトロピン放出ホルモン（ＧｎＲＨ）もしくはその類似体、ホルモン受容体アンタゴニスト、任意選択的に選択的エストロゲン受容体モジュレーター（ＳＥＲＭ）もしくは抗アンドロゲン、またはホルモン受容体に対する抗体、任意選択的にシクツムマブ、ダロツズマブ、フィギツムマブ、ガニツマブ、イスチラツマブ、ロバツムマブ、アラシズマブペゴル、ベバシズマブ、イクルクマブ、ラムシルマブ、フレソリムマブ、メテリムマブ、ナキシタマブ、セツキシマブ、デパツキシズマブマホドチン、フツキシマブ、イムガツズマブ、ラプリツキシマブエムタンシン、マツズマブ、モドツキシマブ、ネシツムマブ、ニモツズマブ、パニツムマブ、トムゾツキシマブ、ザルツムマブ、アプルツマブイキサドチン（ａｐｒｕｔｕｍａｂ　ｉｘａｄｏｔｉｎ）、ベマリツズマブ、オララツマブ、またはトベツマブのうちの１つ以上から選択される。

【０１１５】

いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アダボセチブ、アファニチブ、アフリベルセプト、アキシチニブ、ベバシズマブ、ボスチニブ、カボザンチニブ、セツキシマブ、コビメチニブ、クリゾチニブ、ダサチニブ、エントレクチニブ、エルダフィチニブ、エルロチニブ、フォスタミチニブ、ゲフィチニブ、イブルチニブ、イマチニブ、ラパチニブ、レンバチニブ、ムブリチニブ、ニロチニブ、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガプタニブ、ポナチニブ、ラニビズマブ、レゴラフェニブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ＳＵ６６５６、トファシチニブ、トラスツズマブ、バンデタニブ、およびベムアフェニブのうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、キナーゼ阻害剤は、アルペリシブ、ブパリシブ、コパンリシブ、ＣＵＤＣ－９０７、ダクトリシブ、デュベリシブ、ＧＮＥ－４７７、イデラシブ、ＩＰＩ－５４９、ＬＹ２９４００２、ＭＥ－４０１、ペリホシン、ＰＩ－１０３、ピクチリシブ、ＰＷＴ３３５９７、ＲＰ６５０３、タセリシブ、ウンブラリシブ、ボクスタリシブ、ウォルトマンニン、およびＸＬ１４７のうちの１つ以上から選択されるＰＩ３キナーゼ阻害剤である。

【０１１６】

ある特定の実施形態は、抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＭ期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付ける、特定する、および／または選択することを含む。いくつかの実施形態は、抗がん剤のがん細胞殺滅活性の少なくとも６０、６５、７０、７５、８０、８５、９０、または９５％が、細胞周期のＧ

１期に生じる場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に有効であると特徴付ける、特定する、および／または選択することを含む。

【０１１７】

ある特定の実施形態は、（ｄ）がん細胞集団（任意選択的にインビトロ）を、（ｃ）からの特定または選択された抗がん剤と組み合わせたＹＭ１５５と接触させることであって、がん細胞中のＭＹＣ遺伝子コピー数が、ＭＹＣ遺伝子コピー数参照と比較して増加しているか、またはがん細胞中のＭＹＣ遺伝子染色体位置部位が、ＭＹＣ遺伝子染色体位置部位参照と比較して転座している、接触させることと、（ｅ）任意選択的に細胞周期分析と組み合わせて、がん細胞集団中の腫瘍細胞増殖および／または腫瘍細胞アポトーシスを測定することと、（ｆ）抗がん剤およびＹＭ１５５の組み合わせたがん細胞殺滅活性が、ＹＭ１５５および抗がん剤単独と比較して有意に（任意選択的に相乗的に）増加している場合、抗がん剤を、ＹＭ１５５モノブロミドと組み合わせた使用に最適と特徴付ける、または特定する、または選択することと、をさらに含む。「相乗的」という用語は、相加効果を超えるものを指す。

【０１１８】

がん細胞増殖および／またはがん細胞アポトーシスに対する効果を含む、がん細胞殺滅活性は、任意の様々な技術によって評価または測定され得る。腫瘍細胞増殖および／または腫瘍細胞アポトーシスを測定する方法は、当該技術分野で既知である。例えば、腫瘍細胞増殖を測定するある特定の方法は、１つ以上の細胞増殖マーカーを測定することを含む。例示的な細胞増殖マーカーとしては、$^{3}$Ｈ－チミジン、ブロモデオキシウリジン（ＢｒｄＵ）、５－エチニル－２’－デオキシウリジン（Ｅｄｕ）、Ｋｉ－６７、および増殖細胞核抗原（ＰＣＮＡ）が挙げられる。したがって、ある特定の実施形態では、腫瘍細胞増殖を測定する工程は、$^{3}$Ｈ－チミジン、ＢｒｄＵ、Ｅｄｕ、Ｋｉ－６７、およびＰＣＮＡ（それらの組み合わせを含む）のうちの１つ以上から任意選択的に選択される、細胞増殖マーカーを測定することを含む。

【０１１９】

同様に、当該技術分野で既知の任意の様々な方法を使用して、腫瘍細胞アポトーシスを測定することができる。「アポトーシス」は、一般に、多細胞生物において生じるプログラム細胞死のプロセスを指し、特徴的な細胞変化（例えば、形態）および細胞死をもたらす生化学的事象を含む。例示的な変化としては、水泡形成、細胞収縮、核断片化、クロマチン凝縮、染色体ＤＮＡ断片化、およびグローバルなｍＲＮＡ崩壊が挙げられる。腫瘍細胞アポトーシスを測定するある特定の方法は、細胞アポトーシスマーカーを測定することを含む。例示的な細胞アポトーシスマーカーとしては、カスパーゼの蛍光色素標識阻害剤（ＦＬＩＣＡ）、カスパーゼ活性化、ポリＡＤＰリボースポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）切断、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、および末端デオキシヌクレオチジルトランスフェラーゼ（ＴｄＴ）ｄＵＴＰニック末端標識（ＴＵＮＥＬ）アッセイが挙げられる。したがって、ある特定の実施形態では、腫瘍細胞アポトーシスを測定する工程は、ＦＬＩＣＡ、ＰＡＲＰ、ＤＲＡＱ５、ＤＲＡＱ７、およびＴＵＮＥＬアッセイ（それらの組み合わせを含む）のうちの１つ以上から任意選択的に選択される、細胞アポトーシスマーカーを測定することを含む。

【０１２０】

いくつかの実施形態では、がん細胞集団は、神経芽腫、がん腫、横紋筋肉腫、例えば、胞巣状横紋筋肉腫（骨、腱、軟骨、筋肉、脂肪（ｆａｔ）、線維、血管、脂肪（ａｄｉｐｏｓｅ）、および／または結合組織に由来する肉腫を含む）などの肉腫、放射線誘発性血管肉腫、髄芽腫、星状細胞腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、骨髄腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を含む）、腺扁平上皮がん、がん肉腫、混合性中胚葉腫瘍、奇形がん、肺がん（非小細胞肺がん、小細胞肺がん、腺がん、および肺扁平上皮がんを含む）、乳がん（転移性乳がんを含む）、消化器がん、胃がん、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、膵臓がん、肝臓がん、膀胱がん、子宮頸がん、膠芽腫、子宮がん、唾液腺がん、腎臓がんまたは

腎がん（例えば、ウィルム腫瘍）、前立腺がん、甲状腺がん、ならびに頭頸部がんのうちの１つ以上から選択される。いくつかの実施形態では、がん細胞集団は、例えば、がん細胞株として均質である。いくつかの実施形態では、がん細胞集団は、初代がん細胞である。

【０１２１】

いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮおよびＭＹＣＣから選択される。特定の実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＮであり、がん細胞集団は、神経芽腫、小細胞肺がん、前立腺がん、胞巣状横紋筋肉腫、髄芽腫、多形膠芽腫、網膜芽細胞腫、および乳がんの細胞（上述の細胞株および初代細胞を含む）から選択される。いくつかの実施形態では、ＭＹＣ遺伝子は、ＭＹＣＣであり、がん細胞集団は、肺がん、任意選択的に非小細胞肺がん、血液がん、任意選択的に白血病およびリンパ腫、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、ならびに肉腫、例えば、放射線誘発性血管肉腫（上述の細胞株および初代細胞を含む）から選択される。

【０１２２】

本明細書において引用される全ての刊行物、特許出願、および発行された特許は、あたかも各個々の刊行物、特許出願、または発行された特許が、参照により組み込まれることが具体的かつ個別に指示されているかのように、参照により本明細書に組み込まれる。

【０１２３】

前述の発明は、理解の明確さの目的で例示および実施例によってある程度詳細に説明されてきたが、当業者には、この説明または添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱することなく、ある特定の変更および修正がなされ得ることが容易に明らかになるであろう。以下の実施例は、限定目的ではなく、例示のみの目的で提供される。当業者であれば、本質的に類似した結果をもたらすように変更または修正され得る様々な重要でないパラメータを容易に認識するであろう。

【実施例】

【０１２４】

実施例１

ＹＭ１５５の細胞周期関連細胞殺滅活性

ＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン）などの他の抗がん剤と比較して、様々ながん細胞株中のＹＭ１５５モノブロミドの有効性を評価するための、またそのがん細胞殺滅活性を細胞周期に相関させるための研究を行った。

【０１２５】

材料および方法

細胞培養。ヒト神経芽腫細胞株ＳＨＥＰ－ＭＹＣＮ－ＥＲ細胞を、１０％ウシ胎児血清（ＧＥＭＮＩ、９００－１０８）を補充したＲＰＭＩ　１６４０（Ｈｙｃｌｏｎｅ（商標）、ＳＨ３０８０９．０１Ｂ）中で、２００ｎＭの４－ＯＨＴ（４－ヒドロキシタモキシフェン、Ｓｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈ）を用いて培養した。４－ＯＨＴ処置は、高ＭＹＣＮ発現を誘導した。培養物を、５％　$CO_2$中、３７℃でインキュベートした。

【０１２６】

細胞トランスフェクション。ＳＨＥＰ－ＭＹＣＮ－ＥＲ細胞を９６ウェルプレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ－Ｃｏｓｔａｒ、３５９９）に２０００細胞／ウェルで播種し、４時間かけて細胞を接着させる。各ＦＵＣＣＩ　Ｐｒｅｍｏ（商標）試薬（Ｔｈｅｒｍｏ　ｆｉｓｈｅｒ、Ｐ３６２３７）を反転によって混合し、均質な溶液を確実にする。混合した試薬を完全細胞培地中でＳＨＥＰ－ＭＹＣＮ－ＥＲ細胞に添加し、穏やかに混合する。細胞を培養インキュベーターに１６時間超にわたって戻す。

【０１２７】

ハイコンテント生細胞イメージング分析。トランスフェクション後、ＳＨＥＰ－ＭＹＣＮ－ＥＲ細胞を、異なる薬剤（ＰＣ－００２：１０ｎＭ　ＹＭ１５５、ＣＨＯＰ：２μＭシクロホスファミド、０．２μＭドキソルビシン、８ｎＭビンクリスチン）の濃度におい

て、完全細胞培地中でインキュベートした。細胞を、ＡｒｒａｙＳｃａｎ（商標）Ｌｉｖｅ Ｃｅｌｌ Ｍｏｄｕｌｅ中で成長させ、制御された成長条件下で７２時間にわたって、２０分毎に撮像した（ＣｅｌｌＩｎｓｉｇｈｔ（商標）ＣＸ５ Ｈｉｇｈ－Ｃｏｎｔｅｎｔ Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ（ＨＳＣ）Ｐｌａｔｆｏｒｍ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ；ＡｒｒａｙＳｃａｎ（商標）Ｌｉｖｅ Ｃｅｌｌ Ｍｏｄｕｌｅ、Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ）。

【０１２８】

蛍光ユビキチン化細胞周期インジケーター（ＦＵＣＣＩ）、赤色（ＲＦＰ）および緑色（ＧＦＰ）蛍光タンパク質を用いる蛍光タンパク質（ＦＰ）ベースのセンサーは、細胞周期の異なるレギュレーター：Ｃｄｔ１およびゲミニンに融合した。両方の構築物は、それらを分解のためにプロテアソームに標的化する特定のユビキチンＥ３リガーゼによってユビキチン化される。細胞周期のＧ１期において、ゲミニンが分解され、ＲＦＰでタグ付けされたＣｄｔ１のみが可視化され、したがって、Ｇ１期の細胞を赤色蛍光核で特定し得る。しかしながら、Ｓ期、Ｇ２期、およびＭ期において、Ｃｄｔ１が分解され、ＧＦＰでタグ付けされたゲミニンのみが残り、したがって、これらの期の細胞を緑色蛍光核で特定する。Ｇ１／Ｓ移行中、両方のタンパク質が細胞中に存在し、ＧＦＰおよびＲＦＰ蛍光が観察されることを可能にし、緑色および赤色の画像が重ね合っている場合、細胞は、黄色（オレンジ色）蛍光核で現れる。赤色から黄色、黄色から緑色、または緑色から赤色への動的な色の変化は、細胞周期（生）を通した進行を表す。色変化のない死細胞は、薬剤に対する感受性（死）を表す。図５は、ＹＭ１５５（ＰＣ－００２）処置後の神経芽腫細胞の細胞周期関連運命を示す。

【０１２９】

結果を図６Ａ～６Ｃに示す。図６Ｂに示されるように、ＹＭ１５５のがん細胞殺滅活性は、主に細胞周期のＳ／Ｇ２期に生じ、Ｇ１期またはＭ期には有意に生じない。対照的に、図６Ｃに示されるように、ＣＨＯＰのがん細胞殺滅活性は、主にＭ期に生じ、Ｓ／Ｇ２期またはＧ１期には有意に生じない。

【０１３０】

図６Ａ～６Ｂは、ＣＨＯＰと組み合わせたＹＭ１５５のがん細胞殺滅活性が、主にＳ／Ｇ２期およびＭ期の両方に生じ、がん細胞死の有意な全体的な増加をもたらすことをさらに示す。この後者の観察は、ＹＭ１５５との使用のための有効な併用療法が、所与の抗がん剤の細胞周期関連活性によって、特に、抗がん剤のがん細胞殺滅活性が、主に細胞周期のＭ期またはＧ１期に生じる（すなわち、細胞周期のＳ／Ｇ２期には有意に生じない）場合、特定され得ることを証明する。

【図面】

【図１】

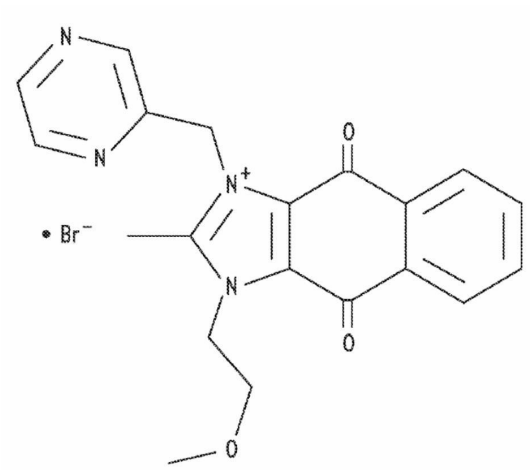



図１

【図２Ａ】

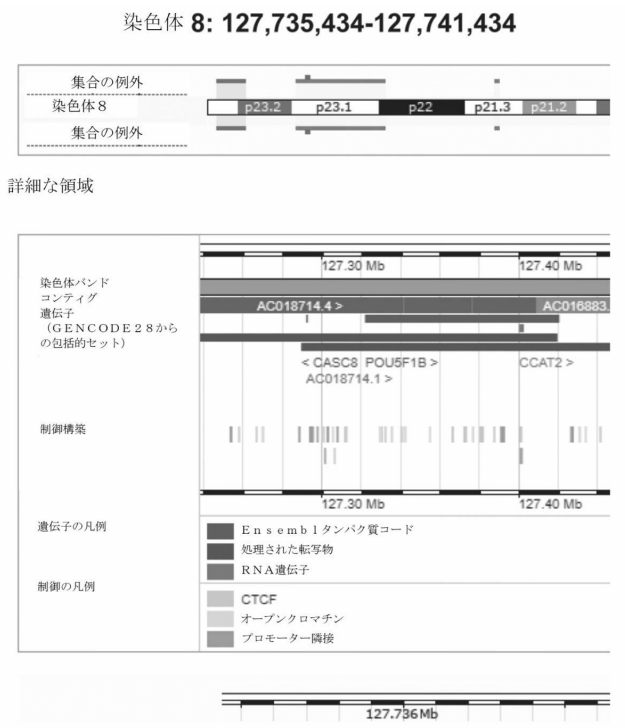



図２Ａ

【図２Ｂ】

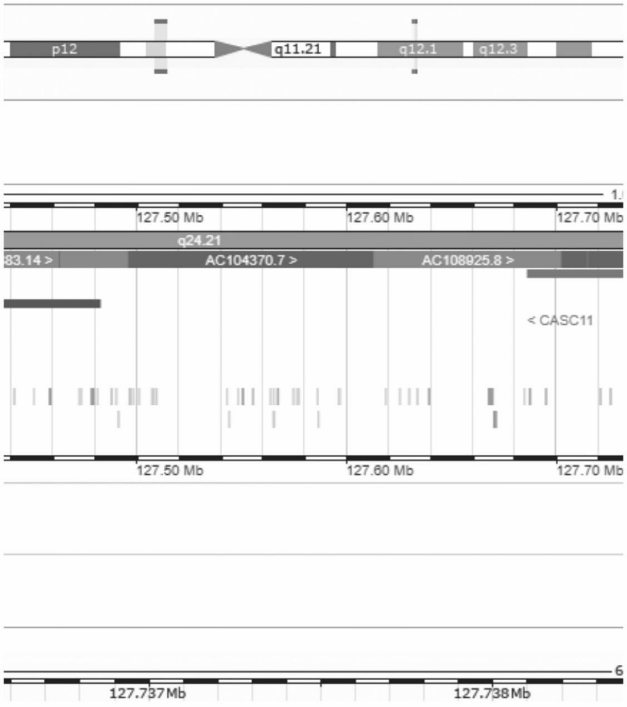



図２Ｂ

【図２Ｃ】

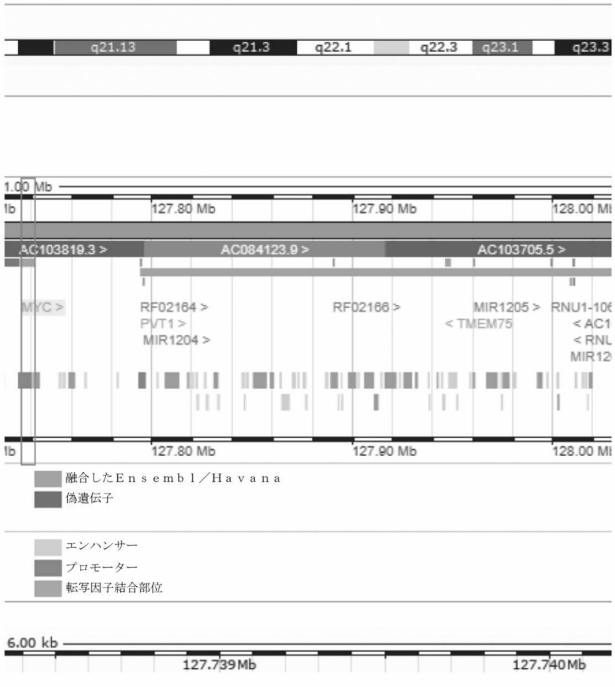



図２Ｃ

【図２Ｄ】

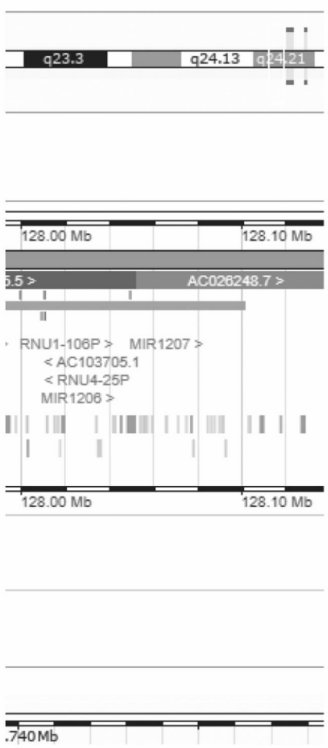



図２Ｄ

【図３Ａ】

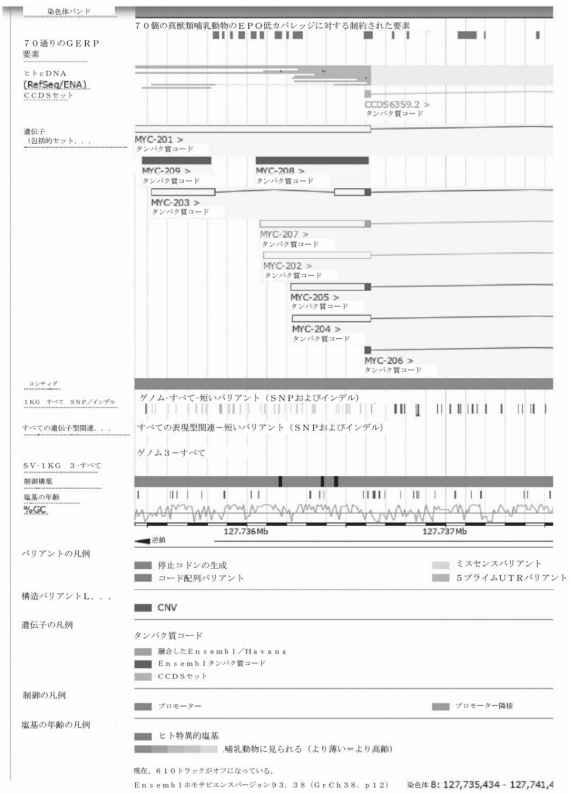



図３Ａ

【図３Ｂ】

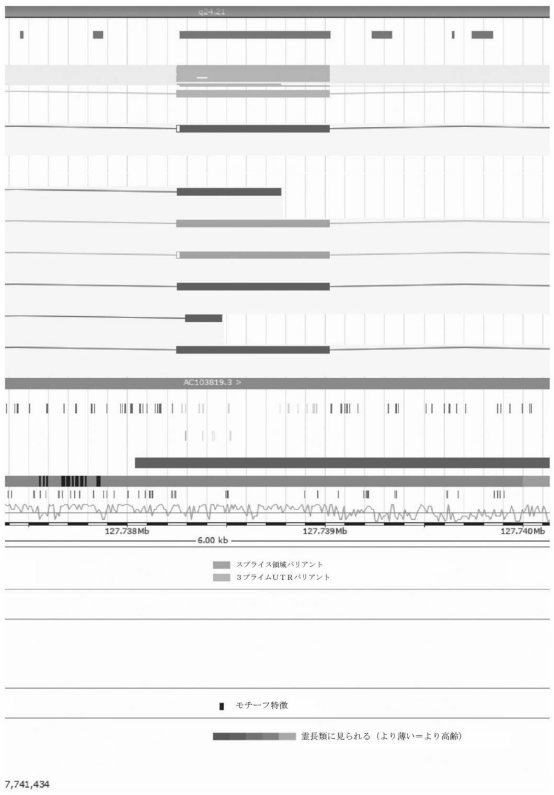



図３Ｂ

【図３Ｃ】

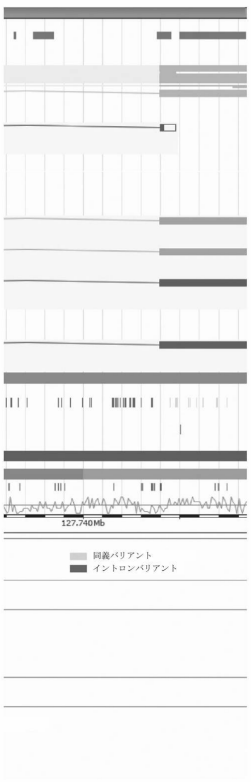



図３Ｃ

【図４】

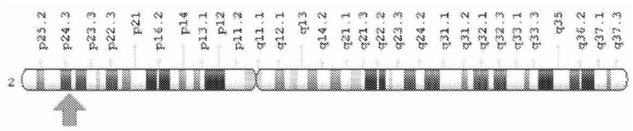



図４

【図５】

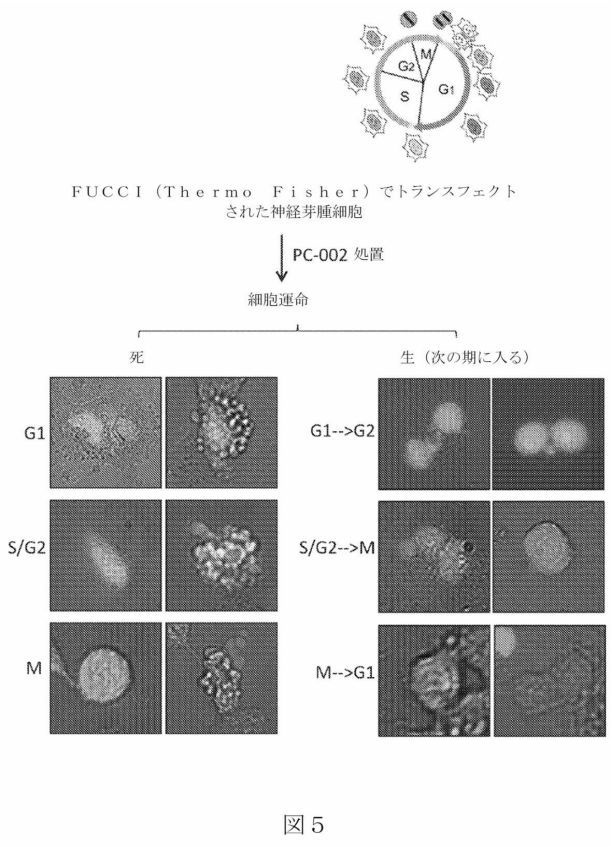



図５

【図６Ａ－６Ｃ】

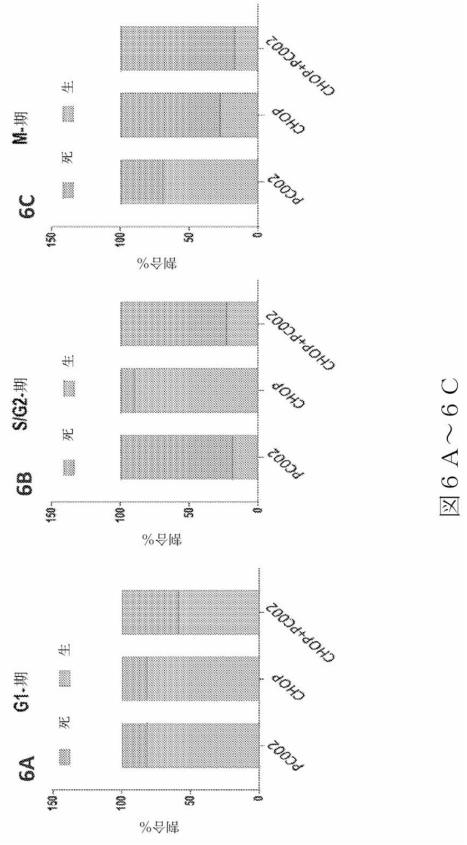



図６Ａ～６Ｃ

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 21/16861

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 39/395; A61K 31/4747; A61K 31/352 (2021.01)
CPC - A61K 45/06; A61K 31/475; A61K 31/67

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)
See Search History document

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>--<br>Y<br>--<br>A | Cheng et al. "Survivin inhibitor YM155 suppresses gastric cancer xenograft growth in mice without affecting normal tissues" Oncotarget. 12 January 2016 (12.01.2016) vol 7, pg. 7096-7109; pg. 7097, right col, para 1, pg. 7100, left col, para 1, pg. 7105, left col, para 1 | 1-4, 36-37<br>----------<br>38<br>----------<br>5, 20-29 |
| Y<br>--<br>A | US 2006/0257895 A1 (Pinkel et al.) 16 November 2006 (16.11.2006); para [0012], [0014], [0162] | 38<br>----------<br>5, 20-29 |
| A | US 2008/0166344 A1 (Nakahara et al.) 10 July 2008 (10.07.2008); abstract | 1-5, 20-29, 36-38 |
| A | US 2012/0122910 A1 (Berezov et al.) 17 May 2012 (17.05.2012); abstract, para [0011] | 1-5, 20-29, 36-38 |
| P, X | WO 2020/034061 A1 (BEIJING PERCANS ONCOLOGY CO., LTD.) 20 February 2020 (20.02.2020); entire document | 1-5, 20-29, 36-38 |

☐ 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
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 |
|---|---|
| 09 April 2021 | APR 27 2021 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Lee Young<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 21/16861

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-19, 30-35, 39-43
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

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） |
|---|---|---|---|---|---|
| *A61K* | *31/475(2006.01)* | A61K | 31/475 | | |
| *A61K* | *31/407(2006.01)* | A61K | 31/407 | | |
| *A61K* | *38/50 (2006.01)* | A61K | 38/50 | | |
| *A61P* | *35/00 (2006.01)* | A61P | 35/00 | | |
| *A61P* | *43/00 (2006.01)* | A61P | 43/00 | 111 | |
| *A61P* | *25/00 (2006.01)* | A61P | 43/00 | 105 | |
| *A61P* | *21/00 (2006.01)* | A61P | 25/00 | | |
| *A61P* | *9/00 (2006.01)* | A61P | 21/00 | | |
| *A61P* | *35/02 (2006.01)* | A61P | 9/00 | | |
| *A61P* | *11/00 (2006.01)* | A61P | 35/02 | | |
| *A61P* | *15/00 (2006.01)* | A61P | 11/00 | | |
| *A61P* | *1/00 (2006.01)* | A61P | 15/00 | | |
| *A61P* | *1/04 (2006.01)* | A61P | 1/00 | | |
| *A61P* | *1/18 (2006.01)* | A61P | 1/04 | | |
| *A61P* | *1/16 (2006.01)* | A61P | 1/18 | | |
| *A61P* | *13/10 (2006.01)* | A61P | 1/16 | | |
| *A61P* | *1/02 (2006.01)* | A61P | 13/10 | | |
| *A61P* | *13/12 (2006.01)* | A61P | 1/02 | | |
| *A61P* | *13/08 (2006.01)* | A61P | 13/12 | | |
| *A61P* | *11/02 (2006.01)* | A61P | 13/08 | | |
| *A61P* | *11/04 (2006.01)* | A61P | 11/02 | | |
| *A61P* | *37/02 (2006.01)* | A61P | 11/04 | | |
| *A61P* | *5/00 (2006.01)* | A61P | 37/02 | | |
| *A61P* | *3/00 (2006.01)* | A61P | 5/00 | | |
| *C12Q* | *1/6827(2018.01)* | A61P | 3/00 | | |
| *C12Q* | *1/6837(2018.01)* | C12Q | 1/6827 | Z | |
| *C12Q* | *1/6841(2018.01)* | C12Q | 1/6837 | Z | |
| *C12Q* | *1/6851(2018.01)* | C12Q | 1/6841 | Z | |
| *C12Q* | *1/06 (2006.01)* | C12Q | 1/6851 | Z | |
| *G01N* | *33/574(2006.01)* | C12Q | 1/06 | | |
| *G01N* | *33/53 (2006.01)* | G01N | 33/574 | Z | |
| *C12N* | *15/11 (2006.01)* | G01N | 33/53 | M | |
| | | C12N | 15/11 | Z | |

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,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ーン ６８０２
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(74)代理人 100181674
弁理士 飯田 貴敏
(74)代理人 100181641
弁理士 石川 大輔
(74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
(72)発明者 リー， シャン
中華人民共和国 １０００９４ ベイジン， ハイディアン ディストリクト， ユアンミンユアン ウエスト ロード ナンバー ３

(72)発明者　ジアン， チュン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０１０， ヒルズバラ， キングスウッド ドライブ １４８５
(72)発明者　チェン， イーヨウ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９５１２０， サン ノゼ， グレーストーン レーン ６８０２

Ｆターム（参考）　4B063　QA01 QA13 QA18 QA19 QQ02 QQ08 QQ42 QQ52 QR32 QR35
QR55 QR62 QR72 QR77 QS24 QS34 QS36 QX01 QX02
4C084　AA19 BA44 DC22 MA02 NA05 NA14 ZA011 ZA341 ZA361 ZA591
ZA661 ZA671 ZA751 ZA811 ZA941 ZB072 ZB211 ZB212 ZB261 ZB262 ZB271
ZC032 ZC202 ZC212 ZC412 ZC751
4C086　AA01 AA02 BC48 CB03 CB25 DA35 DA38 EA10 GA07 MA02
MA04 NA14 ZA01 ZA34 ZA36 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81 ZA94
ZB21 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75