(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-510910
(P2025-510910A)
(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	*45/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/06	４Ｃ０８４
Ａ６１Ｋ	*31/506(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/506	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ	*31/517(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/517	
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全48頁）　最終頁に続く

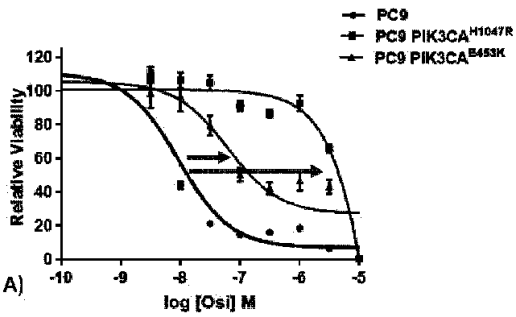
(21)出願番号　特願2024-557179(P2024-557179)
(86)(22)出願日　令和5年3月30日(2023.3.30)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月21日(2024.11.21)
(86)国際出願番号　PCT/EP2023/058261
(87)国際公開番号　WO2023/187037
(87)国際公開日　令和5年10月5日(2023.10.5)
(31)優先権主張番号　63/325,861
(32)優先日　令和4年3月31日(2022.3.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),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　391008951
アストラゼネカ・アクチエボラーグ
ＡＳＴＲＡＺＥＮＥＣＡ ＡＫＴＩＥＢＯＬＡＧ
スウェーデン国エスエー－１５１ ８５ セーデルテイエ
(74)代理人　100106518
弁理士　松谷 道子
(74)代理人　100156144
弁理士　落合 康
(72)発明者　フロック，ニコラ
英国シービー２・０エイエイ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、フランシス・クリック・アベニュー１、ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス、ア
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　癌の処置のための、ＡＫＴ阻害剤との組み合わせにおける上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤

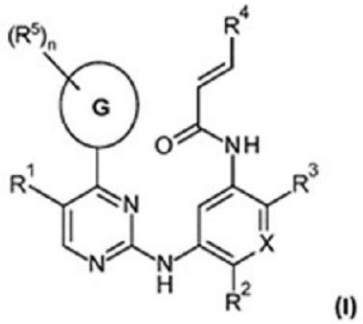
(57)【要約】
本明細書は、癌の処置における使用のための上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）であって、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）に関する。

Figure 1



A)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項２】
前記ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び前記ＡＫＴ阻害剤の投与は、別々、連続的又は同時である、請求項１に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項３】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、
Ｇは、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル、インドール－３－イル、インダゾール－１－イル、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］インドール－１０－イル、６，７，８，９－テトラヒドロピリド［１，２－ａ］インドール－１０－イル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル及びピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イルから選択され、
Ｒ^{1}は、水素、フルオロ、クロロ、メチル及びシアノから選択され、
Ｒ^{2}は、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ及びメチルから選択され、
Ｒ^{3}は、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチル－アミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、５－メチル－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル及び４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルから選択され、
Ｒ^{4}は、水素、１－ピペリジノメチル及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノメチルから選択され、
Ｒ^{5}は、独立して、メチル、エチル、プロピル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、フルオロ、クロロ及びシクロプロピルから選択され、
Ｘは、ＣＨ又はＮであり、及び
ｎは、０、１又は２である）
の化合物又はその薬学的に許容される塩である、請求項１又は２に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項４】

Ｇは、インドール－３－イル及びインダゾール－１－イルから選択され、R^1は、水素、フルオロ、クロロ、メチル及びシアノから選択され、R^2は、メトキシ及び２，２，２－トリフルオロエトキシから選択され、R^3は、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ及び２－（メチルアミノ）エトキシから選択され、R^4は、水素であり、R^5は、メチル、２，２，２－トリフルオロエチル及びシクロプロピルから選択され、Ｘは、ＣＨ又はＮであり、及びｎは、０又は１である、請求項３に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ又はその薬学的に許容される塩。

【請求項５】

オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＡＺＤ３７５９又はその薬学的に許容される塩、ラゼルチニブ又はその薬学的に許容される塩、アビベルチニブ又はその薬学的に許容される塩、アルフルチニブ又はその薬学的に許容される塩、アファチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＣＸ－１０１又はその薬学的に許容される塩、ＨＳ－１０２９６又はその薬学的に許容される塩、ＢＰＩ－７７１１又はその薬学的に許容される塩、ダコミチニブ又はその薬学的に許容される塩、イコチニブ又はその薬学的に許容される塩、ゲフィチニブ又はその薬学的に許容される塩及びエルロチニブ又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１又は２に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項６】

オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＡＺＤ３７５９又はその薬学的に許容される塩、アルフルチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＨＳ－１０２９６又はその薬学的に許容される塩及びラゼルチニブ又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項５に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項７】

オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項６に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項８】

前記ＡＫＴ阻害剤は、ミランセルチブ（ＡＲＱ－０９２）又はその薬学的に許容される塩、ＢＡＹ１１２５９７６又はその薬学的に許容される塩、ボルセルチブ又はその薬学的に許容される塩、ＡＴ７８６７又はその薬学的に許容される塩、ＣＣＴ１２８９３０又はその薬学的に許容される塩、Ａ－６７４５６３又はその薬学的に許容される塩、ＰＨＴ－４２７又はその薬学的に許容される塩、Ａｋｔｉ－１／２又はその薬学的に許容される塩、ＡＴ１３１４８又はその薬学的に許容される塩、ＳＣ７９又はその薬学的に許容される塩、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩、ミルテホシン又はその薬学的に許容される塩、ペリホシン又はその薬学的に許容される塩、ＭＫ－２２０６又はその薬学的に許容される塩、ＲＸ－０２０１又はその薬学的に許容される塩、エルシルホスホコリン又はその薬学的に許容される塩、ＰＢＩ－０５２０４又はその薬学的に許容される塩、ＧＳＫ６９０６９３又はその薬学的に許容される塩、アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）又はその薬学的に許容される塩、ユプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５）又はその薬学的に許容される塩、ＸＬ－４１８又はその薬学的に許容される塩及びイパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８）又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項１～７のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項９】

前記癌は、非小細胞肺癌である、請求項１～８のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項１０】

前記非小細胞肺癌は、ＥＧＦＲ変異陽性非小細胞肺癌である、請求項９に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。

【請求項１１】

前記ＥＧＦＲ変異陽性非小細胞肺癌は、エクソン１９の欠失及びＬ８５８Ｒ置換変異から選択される、ＥＧＦＲにおける活性化変異を含む、請求項１０に記載の使用のためのＥ

ＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１２】
　前記ＥＧＦＲ変異陽性非小細胞肺癌は、Ｔ７９０Ｍ変異を含む、請求項１０又は１１に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１３】
　前記ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である、請求項１～１１のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１４】
　前記癌は、ＰＩＫ３ＣＡ変異を含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１５】
　前記癌は、ＰＴＥＮ欠損性である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１６】
　前記ヒト患者の疾患は、以前のＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置中又は後に進行している、請求項１～１２、１４又は１５のいずれか一項に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１７】
　オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩であり、及び前記ヒト患者の疾患は、異なるＥＧＦＲ　ＴＫＩでの以前の処置中又は後に進行している、請求項１６に記載の使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩ。
【請求項１８】
　ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造におけるＥＧＦＲ　ＴＫＩの使用であって、前記ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、使用。
【請求項１９】
　癌の処置を、前記処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、前記ヒト患者に治療有効量のＥＧＦＲ　ＴＫＩを投与するステップを含み、前記ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、治療有効量のＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、方法。
【請求項２０】
　癌の処置を、前記処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、前記ヒト患者に第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び第２の量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、前記第１の量及び前記第２の量は、一緒になって治療有効量を構成する、方法。
【請求項２１】
　ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、ＡＫＴ阻害剤及び薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物。
【請求項２２】
　ＥＧＦＲ　ＴＫＩと組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤。
【請求項２３】
　前記ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項２２に記載の癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤。
【請求項２４】
　カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩である、請求項２２又は２３に記載の非小細胞肺癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
　本明細書は、癌（例えば、非小細胞肺癌［ＮＳＣＬＣ］）の処置における使用のための上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）であって、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）に関する。
【背景技術】

【０００２】
上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）における活性化変異の発見は、疾患の処置に変革をもたらした。２００４年に、ＥＧＦＲのエクソン１８～２１における活性化変異がＮＳＣＬＣのＥＧＦＲ－ＴＫＩ療法に対する応答と相関することが報告された（非特許文献１、非特許文献２）。これらの変異は、米国及び欧州ではＮＳＣＬＣのヒト患者のおよそ１０～１６％、アジアではＮＳＣＬＣのヒト患者のおよそ３０～５０％に発生していると推定される。最も重要なＥＧＦＲ活性化変異の２つは、エクソン１９の欠失及びエクソン２１のミスセンス変異である。エクソン１９の欠失は、既知のＥＧＦＲ変異のおよそ４５％を占める。３～７個のアミノ酸の欠失をもたらす１１の異なる変異がエクソン１９で検出されており、いずれもアミノ酸７４７～７４９に対応する均一に欠失したコドンの周辺に集中している。最も重要なエクソン１９の欠失は、Ｅ７４６～Ａ７５０である。エクソン２１のミスセンス変異は、既知のＥＧＦＲ変異のおよそ３９～４５％を占め、そのうちの置換変異Ｌ８５８Ｒは、エクソン２１の全変異のおよそ３９％を占める（非特許文献３）。

【０００３】
２種の第１世代（エルロチニブ及びゲフィチニブ）、２種の第２世代（アファチニブ及びダコミチニブ）及び１種の第３世代（オシメルチニブ）の各上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）チロシンキナーゼ阻害剤（ＴＫＩ）がＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣの管理用として現在利用可能である。これらのＴＫＩの全ては、腫瘍がエクソン１９におけるインフレーム欠失及びエクソン２１におけるＬ８５８Ｒ点変異を有するＮＳＣＬＣの患者に有効である。これらの２つの変異は、全ＥＧＦＲ変異のおよそ９０％を占める。患者のおよそ５０％では、第１世代及び第２世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩに対する耐性は、「ゲートキーパー」変異であるＴ７９０Ｍの獲得によって媒介される。現在、オシメルチニブは、Ｔ７９０Ｍの変異の存在とは無関係に、エクソン１９の欠失及びＬ８５８Ｒの変異に対して活性である唯一の登録済みＥＧＦＲ　ＴＫＩである。しかしながら、オシメルチニブで処置された患者でさえ、主に他の耐性機序に起因する獲得耐性の発生が原因で最終的に進行する。したがって、特に第３世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩでの処置後に疾患が進行した患者にとって、ＮＳＣＬＣを処置するための新規な治療法を開発する必要性が依然として存在する。

【０００４】
アポトーシスによるプログラム細胞死の誘導は、オシメルチニブ及び他のＥＧＦＲ　ＴＫＩの抗癌作用の極めて重要な機序である。しかしながら、特定の癌は、そのようなアポトーシスに対して耐性を発生させ（又は本来有し）、処置の有効性を低下させ得る。

【０００５】
オシメルチニブに感受性の癌細胞の集団を用いた実験室実験を通して、ＥＧＦＲ　ＴＫＩの効果は、一部の患者ではＡＫＴ阻害剤との組み合わせ使用によって増強され得ることが見出された。ＡＫＴは、グルコース代謝、アポトーシス、細胞増殖、転写及び細胞遊走などの複数の細胞プロセスで重要な役割を果たすセリン／トレオニン特異的プロテインキナーゼである。哺乳動物細胞は、異なる遺伝子によってコードされる密接に関連した３つのＡＫＴアイソフォーム：ＡＫＴ１（プロテインキナーゼＢα）、ＡＫＴ２（プロテインキナーゼＢβ）及びＡＫＴ３（プロテインキナーゼＢγ）を発現する。例示的なＡＫＴ阻害剤としては、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩（ＡＺＤ５３６３としても知られ、（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキサミドの化学名によっても知られている）が挙げられ、これは、３つのＡＫＴアイソフォーム全ての選択的阻害剤である。

【０００６】
理論に縛られるものではないが、ＥＧＦＲ経路に依存する癌細胞では、このタンパク質を阻害すると、細胞がＡＫＴ阻害剤に感受性である状態を誘導し得ると提唱されている。ＥＧＦＲ　ＴＫＩ単剤療法による慢性処置に対して生残する細胞は、細胞死における欠陥を有し得、臨床的耐性の発生のための貯蔵器として作用し得る。しかしながら、これらの患者の部分集団では、癌細胞がＥＧＦＲ阻害の存在下で死滅を回避するために必要とする

細胞順応は、ＡＫＴ阻害剤に対する新規な脆弱性を明るみにし得る。
【０００７】
前臨床細胞株モデルでは、オシメルチニブに耐性の細胞の部分集団は、オシメルチニブに感受性の親細胞と比較して、ＡＫＴ阻害剤に対する感受性の増強を示した。これにより、ＡＫＴとオシメルチニブとを組み合わせると、発生した耐性を克服することが可能になり、癌がもはやＥＧＦＲ　ＴＫＩ単独には応答しない患者を処置するための道筋の可能性をもたらす。
【０００８】
したがって、ＡＫＴ阻害剤を用いる処置は、そのような耐性を克服し、癌をＥＧＦＲ　ＴＫＩのアポトーシス効果に対して再感作させ得るという判断がなされた。さらに、ＥＧＦＲ阻害剤とＡＫＴ阻害剤との組み合わせは、治療で一緒に作用して、耐性を防止し得るか又はその発現を遅れさせ得る。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００９】
【非特許文献１】Ｓｃｉｅｎｃｅ［２００４］，ｖｏｌ．３０４，１４９７－１５００
【非特許文献２】Ｎｅｗ　Ｅｎｇｌａｎｄ　Ｊｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｍｅｄｉｃｉｎｅ［２００４］，ｖｏｌ．３５０，２１２９－２１３９
【非特許文献３】Ｊ．Ｔｈｏｒａｃ．Ｏｎｃｏｌ．［２０１０］，１５５１－１５５８
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【００１０】
本明細書は、ＡＫＴ阻害剤をＥＧＦＲ　ＴＫＩと組み合わせて利用して、癌（例えば、ＮＳＣＬＣ）におけるＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置の抗増殖効果及びアポトーシス促進効果を増強する手段を提供する。
【００１１】
したがって、本明細書は、ＥＧＦＲが変異したＮＳＣＬＣの、両方とも第一選択処置としての（即ちＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがない患者における）ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせ及び微小残存病変期での処置としての（即ち以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置された患者における処置であり、組み合わせ処置は、残存腫瘍細胞数が極めて少ないため、身体的な徴候も症状も一切引き起こさない最大薬物応答の時点で開始される）ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせを開示する。
【００１２】
一態様では、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩが提供される。
【００１３】
「処置する」、「処置すること」及び「処置」という用語は、肺癌などの病態、障害又は疾患を少なくとも部分的に軽減し、抑制し、予防し、且つ／又は回復させることを指す。「癌の処置」という用語は、ヒトなどの温血動物におけるものを含むインビトロ処置及びインビボ処置の両方を含む。癌の処置の有効性は、以下に限定されないが、癌細胞増殖の阻害（癌成長の逆転を含む）、癌細胞死の促進（例えば、アポトーシス又は別の細胞死機序を促進することによる）、症状の改善、処置に対する奏効期間、疾患進行の遅延及び生存の延長を含む様々な方法で評価され得る。処置は、処置に伴う副作用の性質及び程度に関しても評価され得る。さらに、有効性は、特定の生物学的現象に関連することが知られているタンパク質の発現又はリン酸化のレベルなどのバイオマーカーに関して評価され得る。有効性の他の評価は、当業者に公知である。
【００１４】
「～と組み合わせて」という表現、類似の用語（「同時の」を含む）は、対象への２種以上の医薬品有効成分の投与を包含し、別々の組成物の同時投与、別々の組成物の異なる時点での投与又は２種以上の医薬品有効成分がその中に存在する組成物の投与を含む。

【００１５】
さらなる態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造におけるＥＧＦＲ　ＴＫＩの使用であって、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、使用が提供される。
【００１６】
さらなる態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に治療有効量のＥＧＦＲ　ＴＫＩを投与するステップを含み、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、治療有効量のＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、方法が提供される。
【００１７】
「有効量」又は「治療有効量」という用語は、意図される用途（疾患処置を含むが、これに限定されない）を達成するのに十分である、本明細書に記載の化合物又は化合物の組み合わせの量を指す。治療有効量は、意図される用途（インビトロ若しくはインビボ）又は処置される対象及び疾患状態（例えば、対象の体重、年齢及び性別）、疾患状態の重症度、投与方法などに応じて変化し得、当業者によって容易に決定され得る。この用語は、標的細胞で特定の応答（例えば、アポトーシスの量）を誘発する用量にも適用される。特定の用量は、選択される特定の化合物、従うべき投与レジメン、化合物が他の化合物と組み合わせて投与されるか否か、投与のタイミング、用量が投与される組織及び化合物が輸送される物理的送達システムに応じて変化することになる。
【００１８】
さらなる態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び第２の量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、その第１の量及びその第２の量は、一緒になって治療有効量を構成する、方法が提供される。
【００１９】
さらなる態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、ＡＫＴ阻害剤及び薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物が提供される。
【００２０】
「薬学的に許容される」という用語は、対象物（例えば、塩、剤形又は添加剤［希釈剤又は担体など］）が患者に使用するのに適していることを明示するために使用される。薬学的に許容される塩の例示的なリストは、“Ｈａｎｄｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓａｌｔｓ：Ｐｒｏｐｅｒｔｉｅｓ，Ｓｅｌｅｃｔｉｏｎ　ａｎｄ　Ｕｓｅ”，Ｐ．Ｈ．Ｓｔａｈｌ　ａｎｄ　Ｃ．Ｇ．Ｗｅｒｍｕｔｈ，ｅｄｉｔｏｒｓ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ／Ｚｕｒｉｃｈ：Ｗｉｌｅｙ－ＶＣＨ／ＶＦｉＣＡ，２００２又は後続版に見出すことができる。
【００２１】
薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸及び有機酸を用いて形成され得る。塩を誘導することができる無機酸としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸及びリン酸が挙げられる。塩を誘導することができる有機酸としては、例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸及びサリチル酸が挙げられる。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基及び有機塩基を用いて形成され得る。塩を誘導することができる無機塩基としては、例えば、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、マンガン及びアルミニウムが挙げられる。塩を誘導することができる有機塩基としては、例えば、第一級アミン、第二級アミン及び第三級アミン、天然の置換アミンを含む置換アミン、環状アミン並びに塩基性イオン交換樹脂が挙げられる。例としては、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及びエタノールアミンが挙げられる。
【００２２】

さらなる態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩと組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤が提供される。

【図面の簡単な説明】

【００２３】

【図１】ＰＣ９親細胞と比較したＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}細胞及びＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｅ４５３Ｋ}細胞における生存率アッセイ（ＣＴＧ）。ＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞の方がオシメルチニブに対する耐性が高い（Ａ）。

【図２】ＰＣ９親細胞と比較したＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}細胞における生存率アッセイ（ＣＴＧ）。ＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞の方がオシメルチニブに対する耐性が高く、５００ｎＭのＡＺＤ５３６３を用いる共処置で部分的に再感作することができる。

【図３】ＰＣ９親細胞と比較したＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｅ４５３Ｋ}細胞における生存率アッセイ（ＣＴＧ）。ＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞の方がオシメルチニブに対する耐性が高く、５００ｎＭのＡＺＤ５３６３を用いる共処置で部分的に再感作することができる。

【図４】カスパーゼ３／７活性化アッセイによる、ＰＣ９親細胞と比較した、ＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}細胞におけるオシメルチニブ媒介性アポトーシス応答。ＡＺＤ５３６３を用いる共処置で回復させることができない、ＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}におけるアポトーシス応答の減少。

【図５】ＰＣ９親細胞と比較したＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍにおけるクローン原性アッセイ。ＰＣ９－ＰＩＫ３Ｃａｍ細胞は、オシメルチニブに対する耐性を発生させたが、それはカピバセルチブとの組み合わせによって部分的にレスキューすることができる。

【図６】１６０ｎＭのオシメルチニブ単独で又はカピバセルチブと組み合わせて４時間処置したＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞におけるＷＢ分析。

【図７】親細胞と比較した２つの異なるＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株における細胞生存率（ＣＴＧ）。ＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞は、親細胞と比較して、オシメルチニブに対する耐性が高い。

【図８】親細胞と比較した、未処置の又はオシメルチニブに３週間曝露されたＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株における細胞生存率（ＣＴＧ）。ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}は、３週間の薬物選択後に耐性を発生させる。

【図９】オシメルチニブ１６０ｎＭ単独で又は５００ｎＭのＡＺＤ５３６３と組み合わせてそれぞれ３週間又は５週間処置したＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞におけるクローン原性アッセイ。ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞は、カピバセルチブとの組み合わせによって部分的に再感作され得る耐性を発生させる。

【図１０】オシメルチニブ１６０ｎＭ単独で又は５００ｎＭのＡＺＤ５３６３と組み合わせてそれぞれ３週間又は５週間処置したＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞におけるクローン原性アッセイ。ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞は、カピバセルチブとの組み合わせによって部分的に再感作され得る耐性を発生させる。

【図１１】細胞株親細胞と比較したＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株におけるＷＢ分析による細胞内変化。

【図１２】親細胞と比較した、ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}（未処置の又は１６０ｎＭのオシメルチニブに３週間曝露された）細胞株におけるＷＢ分析による細胞内変化。

【図１３】単剤療法としてカピバセルチブで処置したＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株におけるＷＢ分析による細胞内変化。

【図１４】オシメルチニブ療法との組み合わせとしてカピバセルチブで処置したＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株におけるＷＢ分析による細胞内変化。

【図１５】オシメルチニブ（３ｎＭ～１０ｍＭ）単独で又は５００ｎＭのカピバセルチブと組み合わせて処置したＨＣＣ－８２７細胞における細胞生存率アッセイ（ＣＴＧ）。

【図１６】ＮＴＣ親細胞と比較した、オシメルチニブ単独で又はカピバセルチブ若しくはＰＩ３Ｋ阻害剤と組み合わせて処置した２つの異なるＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}におけるクローン原性アッセイ（上のパネル）。ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞は、オシメルチニブに対する耐性を発生させるが、それは、カピバセルチブによって部分的に再感作することができ

る。
【図１７】ＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{Ｈ１０４７}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図１８】ＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{Ｅ４５３Ｋ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図１９】ＬＣ－Ｆ－１２　ＰＩＫＣ３Ａ^{Ｅ５４５Ｋ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図２０】ＭＲ１３１　ＰＴＥＮ^{Ｄ３２６Ｈ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図２１】ＣＴＧ－２９３９　ＰＴＥＮ^{深い欠失}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図２２】ＣＴＧ－２１８０　ＰＴＥＮ^{Ｃ３０４ｆｓ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図２３】ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【図２４】ＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}異種移植モデルにおける、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤を使用する組み合わせの効果。
【発明を実施するための形態】
【００２４】
ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣ、患者の選択及び診断法
実施形態では、癌は、ＰＩＫ３ＣＡ変異（例えば、機能獲得型変異又は欠失変異、置換変異若しくは挿入変異、例えばＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}変異、ＰＩＫＣ３Ａ^{Ｅ４５３Ｋ}変異、ＰＩ３Ｋ^{Ｅ５４２Ｋ}変異又はＰＩＫＣ３Ａ^{Ｅ５４５Ｋ}変異）を含む。ＰＩ３ＫＣＡ変異状態は、当技術分野で公知の方法によって判定され得る。
【００２５】
実施形態では、癌は、ＰＴＥＮ欠損性（例えば、ＰＴＥＮ腫瘍抑制タンパク質の、正常量の減少［例えば同一患者の非癌性細胞と比較して］又は機能における減少を伴う癌性細胞（例えば、大多数の癌性細胞などの癌性細胞の集団）を含む）である。ＰＴＥＮの状態は、当技術分野で公知の方法によって判定され得る。
【００２６】
実施形態では、癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）などの肺癌である。
【００２７】
実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【００２８】
実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲに活性化変異を含む。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、非耐性変異を含む。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲにおける活性化変異は、エクソン１８～２１に活性化変異を含む。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲにおける活性化変異は、エクソン１９の欠失又はエクソン２１のミスセンス変異を含む。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲにおける活性化変異は、エクソン１９の欠失又はＬ８５８Ｒ置換変異を含む。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲにおける変異は、Ｔ７９０Ｍ変異を含む。
【００２９】
実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、局所進行性ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【００３０】
実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、転移性ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【００３１】
実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、根治目的の手術も放射線療法も不適である。

【００３２】
ＥＧＦＲの活性化変異を検出する多くの方法があり、それについて当業者は承知している。これらの方法に使用するのに適した複数の検査が米国食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認されている。これらの方法は、腫瘍組織に基づく診断法及び血漿に基づく診断法の両方を含む。一般に、ＥＧＦＲ変異状態は、最初に、ヒト患者に由来する腫瘍組織生検試料を使用して評価される。腫瘍試料が入手不可能である場合又は腫瘍試料が陰性である場合、ＥＧＦＲ変異状態は、血漿試料を使用して評価され得る。ＥＧＦＲ変異を検出し、且つ特にエクソン１９の欠失、Ｌ８５８Ｒ置換変異及びＴ７９０Ｍ変異を検出するために適した診断検査の特定の例は、Ｃｏｂａｓ（商標）ＥＧＦＲ Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｔｅｓｔ ｖ２（Ｒｏｃｈｅ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓ）である。

【００３３】
したがって、実施形態では、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲに活性化変異（例えば、エクソン１８～２１の活性化変異、例えばエクソン１９の欠失、エクソン２１のミスセンス変異及びＬ８５８Ｒ置換変異並びにＴ７９０Ｍ変異などの耐性変異）を含み、ヒト患者のＥＧＦＲ変異状態は、適切な診断検査を使用して判定されている。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲ変異状態は、腫瘍組織試料を使用して判定されている。さらなる実施形態では、ＥＧＦＲ変異状態は、血漿試料を使用して判定されている。さらなる実施形態では、診断法は、ＦＤＡが承認した検査を使用する。さらなる実施形態では、診断法は、Ｃｏｂａｓ（商標）ＥＧＦＲ Ｍｕｔａｔｉｏｎ Ｔｅｓｔ（ｖ１又はｖ２）を使用する。

【００３４】
実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。

【００３５】
実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ ＴＫＩで処置を受けている。実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者の疾患は、以前のＥＧＦＲ ＴＫＩ処置中又は後に最大応答（微小残存病変）期に到達している。さらなる実施形態では、ヒト患者の疾患は、以前のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩での処置中又は後に最大応答に到達している。ＥＧＦＲ ＴＫＩ処置には、第１世代、第２世代若しくは第３世代のＥＧＦＲ ＴＫＩ又はそれらの組み合わせのいずれかでの処置が含まれる。実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ Ｔ７９０Ｍ変異陽性ＮＳＣＬＣを発症している。

【００３６】
ＥＧＦＲ ＴＫＩ
ＥＧＦＲ ＴＫＩは、以下で説明するように、第１世代、第２世代又は第３世代のいずれかのＥＧＦＲ ＴＫＩを特徴とし得る。

【００３７】
第１世代のＥＧＦＲ ＴＫＩは、活性化変異を有するＥＧＦＲの可逆的な阻害剤であり、Ｔ７９０Ｍ変異を有するＥＧＦＲをあまり阻害しない。第１世代のＴＫＩの例としては、ゲフィチニブ及びエルロチニブが挙げられる。

【００３８】
第２世代のＥＧＦＲ ＴＫＩは、活性化変異を有するＥＧＦＲの不可逆的な阻害剤であり、Ｔ７９０Ｍ変異を有するＥＧＦＲをあまり阻害しない。第２世代のＴＫＩの例としては、アファチニブ及びダコミチニブが挙げられる。

【００３９】
第３世代のＥＧＦＲ ＴＫＩは、活性化変異を有するＥＧＦＲの阻害剤であり、Ｔ７９０Ｍ変異を有するＥＧＦＲも顕著に阻害し、野生型のＥＧＦＲをあまり阻害しない。第３世代のＴＫＩの例としては、式（Ｉ）の化合物、オシメルチニブ、ＡＺＤ３７５９（ゾリフェルチニブ）、ラゼルチニブ、ナザルチニブ（ＥＧＦ８１６）、ＣＯ１６８６（ロシレチニブ）、ＨＭ６１７１３（オルムチニブ）、ＡＳＰ８２７３（ナコチニブ）、ＰＦ－０

６７４７７７５（マベレルチニブ）、アビチニブ（アビベルチニブ）、アルフルチニブ（ＡＳＴ２８１８）、ＣＸ－１０１（オラフェルチニブ、ＲＸ－５１８）、アウモレルチニブ（ＨＳ－１０２９６、アルモネルチニブ）及びＢＰＩ－７７１１（レジベルチニブ）が挙げられる。

【００４０】

一態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、第１世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩである。さらなる実施形態では、第１世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ゲフィチニブ又はその薬学的に許容される塩、イコチニブ又はその薬学的に許容される塩及びエルロチニブ又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【００４１】

一態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、第２世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩである。さらなる態様では、第２世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ダコミチニブ又はその薬学的に許容される塩及びアファチニブ又はその薬学的に許容される塩から選択される。

【００４２】

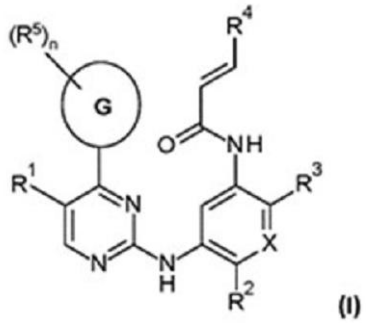
一態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、第３世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩである。さらなる態様では、第３世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩは、以下に定義されるとおりの式（Ｉ）の化合物である。さらなる態様では、第３世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＡＺＤ３７５９又はその薬学的に許容される塩、ラゼルチニブ又はその薬学的に許容される塩、アビベルチニブ又はその薬学的に許容される塩、アルフルチニブ又はその薬学的に許容される塩、ＣＸ－１０１又はその薬学的に許容される塩、ＨＳ－１０２９６又はその薬学的に許容される塩及びＢＰＩ－７７１１又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。さらなる態様では、第３世代のＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。

【００４３】

式（Ｉ）の化合物

一態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

（式中、

Ｇは、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イル、インドール－３－イル、インダゾール－１－イル、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－［１，４］オキサジノ［４，３－ａ］インドール－１０－イル、６，７，８，９－テトラヒドロピリド［１，２－ａ］インドール－１０－イル、５，６－ジヒドロ－４Ｈ－ピロロ［３，２，１－ｉｊ］キノリン－１－イル、ピロロ［３，２－ｂ］ピリジン－３－イル及びピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－３－イルから選択され、

R^1は、水素、フルオロ、クロロ、メチル及びシアノから選択され、

R^2は、メトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ及びメチルから選択され、

R^3は、（３Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－イル、（３Ｓ）－３－（ジメチル－アミノ）ピロリジン－１－イル、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチ

ル］（メチル）アミノ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ、２－（メチルアミノ）エトキシ、５－メチル－２，５－ジアザスピロ［３．４］オクター２－イル、（３ａＲ，６ａＲ）－５－メチルヘキサ－ヒドロ－ピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル、１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル、４－メチルピペリジン－１－イル、４－［２－（ジメチルアミノ）－２－オキソエチル］ピペラジン－１－イル、メチル［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エチル］アミノ、メチル［２－（モルホリン－４－イル）エチル］アミノ、１－アミノ－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル及び４－［（２Ｓ）－２－アミノプロパノイル］ピペラジン－１－イルから選択され、

R^4は、水素、１－ピペリジノメチル及びＮ，Ｎ－ジメチルアミノメチルから選択され、

R^5は、独立して、メチル、エチル、プロピル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、フルオロ、クロロ及びシクロプロピルから選択され、

Ｘは、ＣＨ又はＮであり、及び

ｎは、０、１又は２である）

の化合物又はその薬学的に許容される塩である。

【００４４】

さらなる態様では、上記で定義したとおりの式（Ｉ）（式中、Ｇは、インドール－３－イル及びインダゾール－１－イルから選択され、R^1は、水素、フルオロ、クロロ、メチル及びシアノから選択され、R^2は、メトキシ及び２，２，２－トリフルオロエトキシから選択され、R^3は、［２－（ジメチルアミノ）エチル］－（メチル）アミノ、［２－（メチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ、２－（ジメチルアミノ）エトキシ及び２－（メチルアミノ）エトキシから選択され、R^4は、水素であり、R^5は、メチル、２，２，２－トリフルオロエチル及びシクロプロピルから選択され、Ｘは、ＣＨ又はＮであり、及びｎは、０又は１である）の化合物又はその薬学的に許容される塩が提供される。

【００４５】

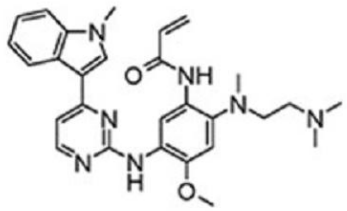
式（Ｉ）の化合物の例としては、国際公開第２０１３／０１４４４８号パンフレット、同第２０１５／１７５６３２号パンフレット、同第２０１６／０５４９８７号パンフレット、同第２０１６／０１５４５３号パンフレット、同第２０１６／０９４８２１号パンフレット、同第２０１６／０７０８１６号パンフレット及び同第２０１６／１７３４３８号パンフレットに記載されているものが挙げられる。

【００４６】

オシメルチニブ及びその医薬組成物

オシメルチニブは、以下の化学構造：

【化２】



を有する。

【００４７】

オシメルチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－（２－｛２－ジメチルアミノエチル－メチルアミノ｝－４－メトキシ－５－｛［４－（１－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパ－２－エナミドで知られる。オシメルチニブは、国際公開第２０１３／０１４４４８号パンフレットに記載されている。オシメルチニブは、別名ＡＺＤ９２９１である。

【００４８】

オシメルチニブは、メシル酸塩：Ｎ－（２－｛２－ジメチルアミノエチル－メチルアミ

ノ｝－４－メトキシ－５－｛［４－（１－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパ－２－エナミドメシル酸塩の形態で見出すことができる。オシメルチニブメシル酸塩は、別名ＴＡＧＲＩＳＳＯ（商標）である。

【００４９】

オシメルチニブメシル酸塩は、経口１日１回錠剤製剤として、８０ｍｇ（遊離塩基として表示、９５．４ｍｇオシメルチニブメシル酸塩に等しい）の用量で、転移性ＥＧＦＲＴ７９０Ｍ変異陽性ＮＳＣＬＣの患者の処置のために現在承認されている。用量変更が必要な場合、４０ｍｇの経口１日１回錠剤製剤（遊離塩基として表示、４７．７ｍｇオシメルチニブメシル酸塩に等しい）が利用可能である。錠剤のコアは、医薬用希釈剤（マンニトール及び微結晶セルロースなど）、崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど）及び滑沢剤（フマル酸ステアリルナトリウムなど）を含む。錠剤製剤は、国際公開第２０１５／１０１７９１号パンフレットに記載されている。

【００５０】

したがって、一態様では、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、メシル酸塩、即ちＮ－（２－｛２－ジメチルアミノエチル－メチルアミノ｝－４－メトキシ－５－｛［４－（１－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝フェニル）プロパ－２－エナミドメシル酸塩の形態である。

【００５１】

一態様では、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる態様では、オシメルチニブメシル酸塩は、１日１回投与される。

【００５２】

一態様では、オシメルチニブの１日総用量は、約８０ｍｇである。さらなる態様では、オシメルチニブメシル酸塩の１日総用量は、約９５．４ｍｇである。

【００５３】

一態様では、オシメルチニブの１日総用量は、約４０ｍｇである。さらなる態様では、オシメルチニブメシル酸塩の１日総用量は、約４７．７ｍｇである。

【００５４】

一態様では、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、錠剤形態である。

【００５５】

一態様では、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１種又は複数の薬学的に許容される添加剤（例えば、希釈剤又は担体）を含む医薬組成物の形態で投与される。さらなる態様では、組成物は、１種若しくは複数の医薬用希釈剤（マンニトール及び微結晶セルロースなど）、１種若しくは複数の医薬用崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は１種若しくは複数の医薬用滑沢剤（フマル酸ステアリルナトリウムなど）を含む。

【００５６】

一態様では、組成物は、錠剤の形態であり、錠剤のコアは、（ａ）２～７０部のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩、（ｂ）５～９６部の２種以上の医薬用希釈剤、（ｃ）２～１５部の１種又は複数の医薬用崩壊剤、及び（ｄ）０．５～３部の１種又は複数の医薬用滑沢剤を含み、全ての部は、重量基準であり、部の合計は、（ａ）＋（ｂ）＋（ｃ）＋（ｄ）＝１００である。

【００５７】

一態様では、組成物は、錠剤の形態であり、錠剤のコアは、（ａ）７～２５部のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩、（ｂ）微結晶セルロース及びマンニトールを含む、５５～８５部の２種以上の医薬用希釈剤、（ｃ）低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを含む、２～８部の医薬用崩壊剤、（ｄ）フマル酸ステアリルナトリウムを含む１．５～２．５部の医薬用滑沢剤を含み、全ての部は、重量基準であり、部の合計は、（ａ）＋（ｂ）＋（ｃ）＋（ｄ）＝１００である。

【００５８】

一態様では、組成物は、錠剤の形態であり、錠剤のコアは、（ａ）約１９部のオシメル

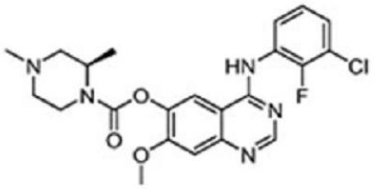
チニブメシル酸塩、（ｂ）約５９部のマンニトール、（ｃ）約１５部の微結晶セルロース、（ｄ）約５部の低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、及び（ｅ）約２部のフマル酸ステアリルナトリウムを含み、全ての部は、重量基準であり、部の合計は、（ａ）＋（ｂ）＋（ｃ）＋（ｄ）＋（ｅ）＝１００である。

【００５９】

ＡＺＤ３７５９（ゾリフェルチニブ）

ＡＺＤ３７５９は、以下の化学構造：

【化３】



を有する。

【００６０】

ＡＺＤ３７５９の遊離塩基は、化学名：４－［（３－クロロ－２－フルオロフェニル）アミノ］－７－メトキシ－６－キナゾリニル（２Ｒ）－２，４－ジメチル－１－ピペラジンカルボキシレートで知られる。ＡＺＤ３７５９は、国際公開第２０１４／１３５８７６号パンフレットに記載されている。

【００６１】

一態様では、ＡＺＤ３７５９又はその薬学的に許容される塩は、１日２回投与される。さらなる態様では、ＡＺＤ３７５９は、１日２回投与される。

【００６２】

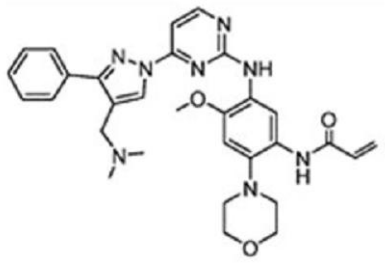
一態様では、ＡＺＤ３７５９の１日総用量は、約４００ｍｇである。さらなる態様では、約２００ｍｇのＡＺＤ３７５９が１日２回投与される。

【００６３】

ラゼルチニブ

ラゼルチニブは、以下の化学構造：

【化４】



を有する。

【００６４】

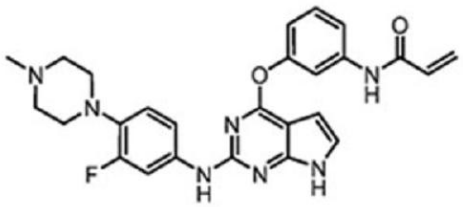
ラゼルチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－｛５－［（４－｛４－［（ジメチルアミノ）メチル］－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－１－イル｝－２－ピリミジニル）アミノ］－４－メトキシ－２－（４－モルホリニル）フェニル｝アクリルアミドで知られる。ラゼルチニブは、国際公開第２０１６／０６０４４３号パンフレットに記載されている。ラゼルチニブは、別名ＹＨ２５４４８及びＧＮＳ－１４８０である。

【００６５】

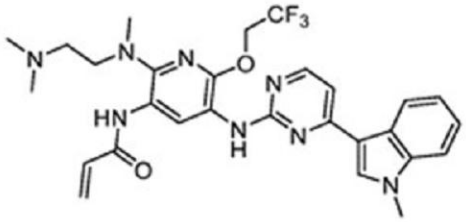
一態様では、ラゼルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる態様では、ラゼルチニブは、１日１回投与される。

【００６６】

一態様では、ラゼルチニブの１日総用量は、約２０～３２０ｍｇである。
【００６７】
一態様では、ラゼルチニブの１日総用量は、約２４０ｍｇである。
【００６８】
アビチニブ
アビチニブは、以下の化学構造：
【化５】

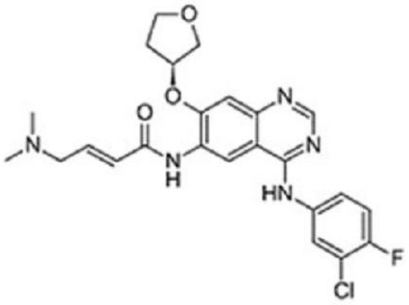


を有する。
【００６９】
アビチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－（３－（（２－（（３－フルオロ－４－（４－メチルピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）－７Ｈ－ピロロ（２，３－ｄ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）プロパ－２－エナミドで知られる。アビチニブは、米国特許出願公開第２０１４０３８９４０号明細書に開示されている。アビチニブは、別名アビベルチニブである。
【００７０】
一態様では、アビチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日２回投与される。さらなる態様では、アビチニブマレイン酸塩は、１日２回投与される。
【００７１】
一態様では、アビチニブマレイン酸塩の１日総用量は、約６００ｍｇである。
【００７２】
アルフルチニブ
アルフルチニブは、以下の化学構造：
【化６】

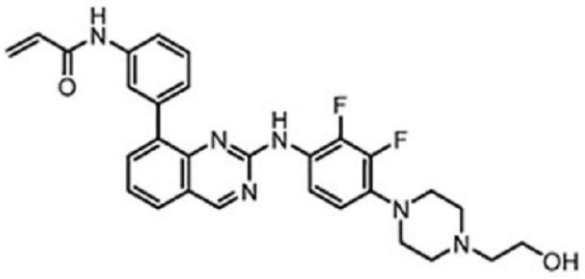


を有する。
【００７３】
アルフルチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－｛２－｛［２－（ジメチルアミノ）エチル］（メチル）アミノ｝－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシル）－５－｛［４－（１－メチル－１Ｈ－インドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝ピリジン－３－イル｝アクリルアミドで知られる。アルフルチニブは、国際公開第２０１６／１５４５３号パンフレットに開示されている。アルフルチニブは、別名ＡＳＴ２８１８である。
【００７４】
一態様では、アルフルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる態様では、アルフルチニブメシル酸塩は、１日１回投与される。
【００７５】
一態様では、アルフルチニブメシル酸塩の１日総用量は、約８０ｍｇである。
【００７６】

一態様では、アルフルチニブメシル酸塩の１日総用量は、約４０ｍｇである。
【００７７】
アファチニブ
アファチニブは、以下の化学構造：
【化７】

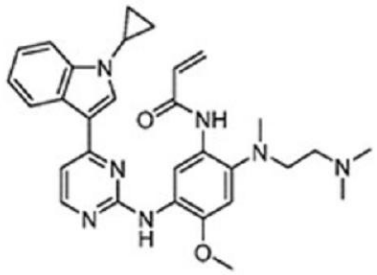


を有する。
【００７８】
アファチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－［４－（３－クロロ－４－フルオロアニリノ）－７－［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］オキシキナゾリン－６－イル］－４－（ジメチルアミノ）ブタ－２－エナミドで知られる。アファチニブは、国際公開第０２／５００４３号パンフレットに開示されている。アファチニブは、別名Ｇｉｌｏｔｒｉｆである。
【００７９】
一態様では、アファチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる態様では、アファチニブジマレイン酸塩は、１日１回投与される。
【００８０】
一態様では、アファチニブジマレイン酸塩の１日総用量は、約４０ｍｇである。
【００８１】
一態様では、アファチニブジマレイン酸塩の１日総用量は、約３０ｍｇである。
【００８２】
ＣＸ－１０１
ＣＸ－１０１は、以下の化学構造：
【化８】

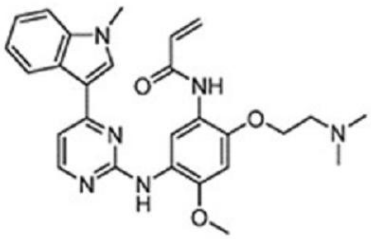


を有する。
【００８３】
ＣＸ－１０１の遊離塩基は、化学名：Ｎ－（３－（２－（（２，３－ジフルオロ－４－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）キナゾリン－８－イル）フェニル）アクリルアミドで知られる。ＣＸ－１０１は、国際公開第２０１５／０２７２２２号パンフレットに開示されている。ＣＸ－１０１は、別名ＲＸ－５１８及びオラフェルチニブである。
【００８４】
ＨＳ－１０２９６（アルモネルチニブ、アウモレルチニブ）

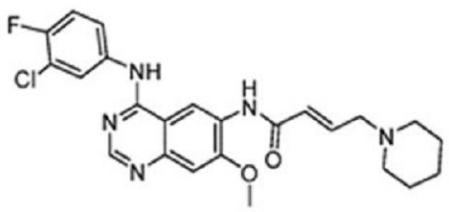
ＨＳ－１０２９６（アルモネルチニブ、アウモレルチニブ）は、以下の化学構造：
【化９】



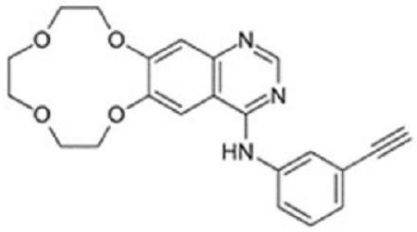
を有する。
【００８５】
ＨＳ－１０２９６の遊離塩基は、化学名：Ｎ－［５－［［４－（１－シクロプロピルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－２－［２－（ジメチルアミノ）エチル－メチル－アミノ］－４－メトキシ－フェニル］プロパ－２－エナミドで知られる。ＨＳ－１０２９６は、国際公開第２０１６／０５４９８７号パンフレットに開示されている。
【００８６】
一態様では、ＨＳ－１０２９６の１日総用量は、約１１０ｍｇである。
【００８７】
ＢＰＩ－７７１１（レジベルチニブ）
ＢＰＩ－７７１１は、以下の化学構造：
【化１０】



を有する。
【００８８】
ＢＰＩ－７７１１の遊離塩基は、化学名：Ｎ－［２－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］－４－メトキシ－５－［［４－（１－メチルインドール－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ］フェニル］プロパ－２－エナミドで知られる。ＢＰＩ－７７１１は、国際公開第２０１６／９４８２１号パンフレットに開示されている。
【００８９】
一態様では、ＢＰＩ－７７１１の１日総用量は、約１８０ｍｇである。
【００９０】
ダコミチニブ
ダコミチニブは、以下の化学構造：
【化１１】

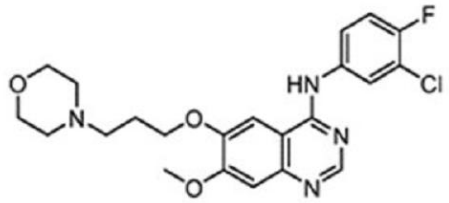


を有する。
【００９１】
ダコミチニブの遊離形態は、化学名：（２Ｅ）－Ｎ－｛４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－メトキシキナゾリン－６－イル｝－４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－２－エナミドで知られる。ダコミチニブは、国際公開第２００５／１０７７５８号パンフレットに記載されている。ダコミチニブは、別名ＰＦ－００２９９８０４である。
【００９２】
ダコミチニブは、ダコミチニブ一水和物、即ち（２Ｅ）－Ｎ－｛４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－メトキシキナゾリン－６－イル｝－４－（ピペリジン－１－イル）ブタ－２－エナミド一水和物の形態で見出すことができる。
【００９３】
一態様では、ダコミチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる態様では、ダコミチニブ一水和物は、１日１回投与される。
【００９４】
一態様では、ダコミチニブ一水和物の１日総用量は、約４５ｍｇである。
【００９５】
一態様では、ダコミチニブ又はその薬学的に許容される塩は、錠剤形態である。
【００９６】
一態様では、ダコミチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１種又は複数の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物の形態で投与される。さらなる態様では、１種又は複数の薬学的に許容される添加剤は、ラクトース一水和物、微結晶セルロース、デンプングリコール酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムを含む。
【００９７】
イコチニブ
イコチニブは、以下の化学構造：
【化１２】



を有する。
【００９８】
イコチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－（３－エチニルフェニル）－２，５，８，１１－テトラオキサ－１５，１７－ジアザトリシクロ［１０．８．０．０^{14,19}］イコサ－１（１２），１３，１５，１７，１９－ペンタエン－１８－アミンで知られる。イコチニブは、国際公開第２０１３０６４１２８号パンフレットに開示されている。イコチニブは、別名Ｃｏｎｍａｎａである。
【００９９】
実施形態では、イコチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日３回投与される。さらなる実施形態では、イコチニブ塩酸塩は、１日３回投与される。
【０１００】
実施形態では、イコチニブ塩酸塩の１日総用量は、約３７５ｍｇである。
【０１０１】
ゲフィチニブ
ゲフィチニブは、以下の化学構造：

【化１３】



を有する。

【０１０２】

ゲフィチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－（３－クロロ－４－フルオロフェニル）－７－メトキシ－６－（３－モルホリン－４－イルプロポキシ）キナゾリン－４－アミンで知られる。ゲフィチニブは、国際公開第１９９６／０３３９８０号パンフレットに開示されている。ゲフィチニブは、別名ＩＲＥＳＳＡ（商標）である。

【０１０３】

実施形態では、ゲフィチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる実施形態では、ゲフィチニブは、１日１回投与される。

【０１０４】

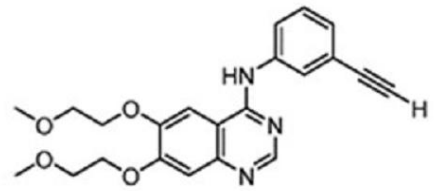
実施形態では、ゲフィチニブの１日総用量は、約２５０ｍｇである。

【０１０５】

エルロチニブ

エルロチニブは、以下の化学構造：

【化１４】



を有する。

【０１０６】

エルロチニブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミンで知られる。エルロチニブは、国際公開第１９９６／０３０３４７号パンフレットに開示されている。エルロチニブは、別名ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）である。

【０１０７】

実施形態では、エルロチニブ又はその薬学的に許容される塩は、１日１回投与される。さらなる実施形態では、エルロチニブは、１日１回投与される。

【０１０８】

実施形態では、エルロチニブの１日総用量は、約１５０ｍｇである。

【０１０９】

実施形態では、エルロチニブの１日総用量は、約１００ｍｇである。

【０１１０】

ＡＫＴ阻害剤

実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、１つ又は複数のＡＫＴアイソフォームに結合し、その活性を阻害する任意の分子である。

【０１１１】

実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、ミランセルチブ（ＡＲＱ－０９２）又はその薬学的に許容される塩、ＢＡＹ１１２５９７６又はその薬学的に許容される塩、ボルセルチブ又は

その薬学的に許容される塩、ＡＴ７８６７又はその薬学的に許容される塩、ＣＣＴ１２８９３０又はその薬学的に許容される塩、Ａ－６７４５６３又はその薬学的に許容される塩、ＰＨＴ－４２７又はその薬学的に許容される塩、Ａｋｔｉ－１／２又はその薬学的に許容される塩、ＡＴ１３１４８又はその薬学的に許容される塩、ＳＣ７９又はその薬学的に許容される塩、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩、ミルテホシン又はその薬学的に許容される塩、ペリホシン又はその薬学的に許容される塩、ＭＫ－２２０６又はその薬学的に許容される塩、ＲＸ－０２０１又はその薬学的に許容される塩、エルシルホスホコリン又はその薬学的に許容される塩、ＰＢＩ－０５２０４又はその薬学的に許容される塩、ＧＳＫ６９０６９３又はその薬学的に許容される塩、アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）又はその薬学的に許容される塩、ユプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５）又はその薬学的に許容される塩、ＸＬ－４１８又はその薬学的に許容される塩及びイパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８）又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１２】

実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩、ペリホシン又はその薬学的に許容される塩、ＭＫ－２２０６又はその薬学的に許容される塩、ＲＸ－０２０１又はその薬学的に許容される塩、エルシルホスホコリン又はその薬学的に許容される塩、ＰＢＩ－０５２０４又はその薬学的に許容される塩、ＧＳＫ６９０６９３又はその薬学的に許容される塩、ユプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５）又はその薬学的に許容される塩、ＸＬ－４１８又はその薬学的に許容される塩及びイパタセルチブ又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１３】

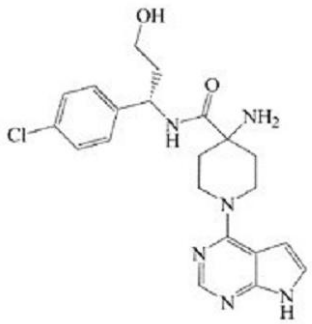
実施形態では、ＡＫＴ阻害剤は、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩、ペリホシン又はその薬学的に許容される塩、ＭＫ－２２０６又はその薬学的に許容される塩、ＧＳＫ６９０６９３又はその薬学的に許容される塩、アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）又はその薬学的に許容される塩、ユプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５）又はその薬学的に許容される塩及びイパタセルチブ（ＧＤＣ－００６８）又はその薬学的に許容される塩からなる群から選択される。

【０１１４】

カピバセルチブ

カピバセルチブは、以下の化学構造：

【化１５】



を有する。

【０１１５】

カピバセルチブの遊離塩基は、化学名：（Ｓ）－４－アミノ－Ｎ－（１－（４－クロロフェニル）－３－ヒドロキシプロピル）－１－（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペリジン－４－カルボキサミド）で知られる。カピバセルチブは、国際公開第２００９／０４７５６３号パンフレットに開示されており、これは、カピバセルチブを（実施例９に）開示し、その合成を記載している。

【０１１６】

一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、１種又は複数の薬学的に許容される添加剤を含む医薬組成物の形態で投与される。さらなる態様では、組成物は、１種若しくは複数の医薬用希釈剤（マンニトール及び微結晶セルロースなど）、１種若しくは複数の医薬用崩壊剤（低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなど）又は１種若しくは複数の医薬用滑沢剤（フマル酸ステアリルナトリウムなど）を含む。

【０１１７】

一態様では、組成物は、錠剤の形態である。

【０１１８】

オシメルチニブと組み合わせて、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、一般に、対象に約１００ｍｇ～約１６００ｍｇの１日投与量で投与される。

【０１１９】

一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１５０ｍｇ～約１５００ｍｇの１日投与量で投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２００ｍｇ～約１４００ｍｇの１日投与量で投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３００ｍｇ～約１３００ｍｇの１日投与量で投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４００ｍｇ～約１２００ｍｇの１日投与量で投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約５００ｍｇ～約１１００ｍｇの１日投与量で投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約６００ｍｇ～約１０００ｍｇの１日投与量で投与される。一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、対象に１日１回（ＱＤ）投与される。

【０１２０】

一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１００ｍｇ～約１０００ｍｇの投与量で１日１回投与される。

【０１２１】

別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１５０ｍｇ～約９００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２００ｍｇ～約８５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３００ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。

【０１２２】

別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３５０ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４００ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。

【０１２３】

一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、対象に１日２回（ＢＩＤ）投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約５０ｍｇ～約９００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１００ｍｇ～約８７５ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２００ｍｇ～約８５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～約８２５ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１５０ｍｇ～約２５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２５０ｍｇ～約３５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３５０ｍｇ～約４５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４５０ｍｇ～約５５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約５５０ｍｇ～約６５０ｍｇの投与

量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約６５０ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約７５０ｍｇ～約８５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約１６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約２８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約３６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約４８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約５２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約５６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約６４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約６８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約７２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約７６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。

【０１２４】

一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下で投与される。一態様では、例えば、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、１日超、２日超、３日超、４日超、５日超、６日超、７日超、１４日超、２１日超、２８日超、３５日超、４２日超、４９日超又は５６日超投与される。別の態様では、投与サイクルは、２８日である。カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩の投与及び投与サイクルの反復は、対象に忍容性があり有益である限り、継続することができる。

【０１２５】

一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下で１日１回（ＱＤ）投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１００ｍｇ～約９００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１５０ｍｇ～約８７５ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１７５ｍｇ～約８５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約８２５ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２２５ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２５０ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２７５ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日１回投与さ

れる。一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下で１日２回（ＢＩＤ）投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１００ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１５０ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２２５ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２５０ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約３００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約４００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約４００ｍｇ～約５００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約５００ｍｇ～約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約６００ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約７００ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約１６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約２８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約３２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約３６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約４００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約４４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約４８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約５２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約５８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約６４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約６８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約７２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約７６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では

、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、連続投与スケジュール下において約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投薬スケジュールで対象に投与される。断続的投薬スケジュールでのカピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩の投与は、例えば、連続投与スケジュールより有効性及び／又は忍容性を高めることができる。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、１日投薬／６日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、１日投与され、その後、６日の休薬日が続く）。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、２日投薬／５日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、２日間投与され、その後、５日の休薬日が続く）。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、３日投薬／４日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、３日間投与され、その後、４日の休薬日が続く）。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、４日投薬／３日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、４日間投与され、その後、３日の休薬日が続く）。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、５日投薬／２日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、５日間投与され、その後、２日の休薬日が続く）。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、６日投薬／１日休薬スケジュールで断続的に投与される（即ち、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、６日間投与され、その後、１日の休薬日が続く）。次にこのような実施形態の投与サイクルは、対象に忍容性があり有益である限り反復することになる。一部の実施形態では、投与サイクルは、７日である。一態様では、投与サイクルは、１４日である。別の態様では、投与サイクルは、２１日である。別の態様では、投与サイクルは、２８日である。別の態様では、投与サイクルは、２カ月である。別の態様では、投与サイクルは、６カ月である。別の態様では、投与サイクルは、１年である。

【０１２６】

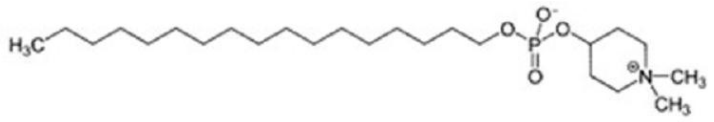
一部の実施形態では、投与サイクルは、２８日であるが、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、投与サイクルの第４週の間は対象に共投与されない（即ち投与サイクルの最終週の間、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩の休薬期間がある）。

【０１２７】

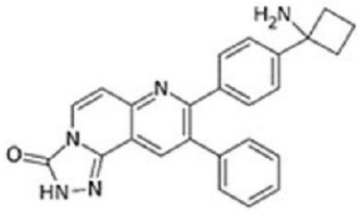
一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下で１日１回（ＱＤ）投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１００ｍｇ～約９００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１５０ｍｇ～約８５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１７５ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２２５ｍｇ～約７２５ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２５０ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２７５ｍｇ～約６７５ｍｇの投与量で１日１回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日１回投与される。一部の実施形態では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下で１日２回（ＢＩＤ）投与される。一態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１

００ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１５０ｍｇ～約７５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２２５ｍｇ～約６７５ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２５０ｍｇ～約６５０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約６２５ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２００ｍｇ～約３００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約３００ｍｇ～約４００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約４００ｍｇ～約５００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約５００ｍｇ～約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約６００ｍｇ～約７００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約７００ｍｇ～約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約１６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約２８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約３２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約３６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約４００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約４４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約４８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約５２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約５８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約６００ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約６４０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約６８０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約７２０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約７６０ｍｇの投与量で１日２回投与される。別の態様では、カピバセルチブ又はその薬学的に許容される塩は、断続的投与スケジュール下において約８００ｍｇの投与量で１日２回投与される。

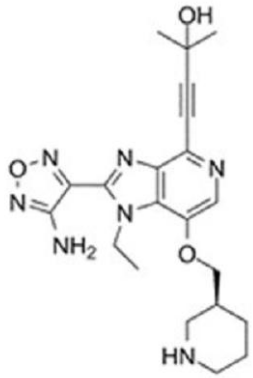
【０１２８】
ペリホシン
ペリホシンは、以下の化学構造：
【化１６】



を有する。
【０１２９】
ペリホシンは、化学名：１，１－ジメチルピペリジニウム－４－イルオクタデシルホスフェートで知られる。ペリホシンは、米国特許第８３８３６０７号明細書に開示されている。
【０１３０】
ＭＫ－２２０６
ＭＫ－２２０６は、以下の化学構造：
【化１７】



を有する。
【０１３１】
ＭＫ－２２０６の遊離塩基は、化学名：８－［４－（１－アミノシクロブチル）フェニル］－９－フェニル［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｆ］［１，６］ナフチリジン－３（２Ｈ）－オンで知られる。ＭＫ－２２０６は、国際公開第２００８０７００１６号パンフレットに開示されている。
【０１３２】
ＧＳＫ６９０６９３
ＧＳＫ６９０６９３は、以下の化学構造：
【化１８】



を有する。
【０１３３】
ＧＳＫ６９０６９３の遊離塩基は、化学名：４－（２－（４－アミノ－１，２，５－オキサジアゾール－３－イル）－１－エチル－７－｛［（３Ｓ）－３－ピペリジニルメチル

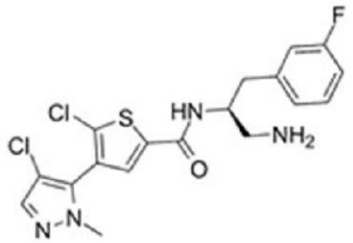
］オキシ｝－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］ピリジン－４－イル）－２－メチル－３－ブチン－２－オールで知られる。ＧＳＫ６９０６９３は、国際公開第２００７０５８８５０号パンフレットに開示されている。

【０１３４】

アフレセルチブ

アフレセルチブ（ＧＳＫ２１１０１８３）は、以下の化学構造：

【化１９】



を有する。

【０１３５】

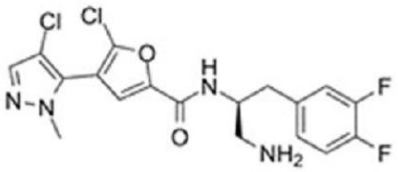
アフレセルチブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３－フルオロフェニル）メチル］エチル］－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－チオフェンカルボキサミドで知られる。アフレセルチブは、国際公開第２００８０９８１０４号パンフレットに開示されている。

【０１３６】

ユプロセルチブ

ユプロセルチブ（ＧＳＫ２１４１７９５）は、以下の化学構造：

【化２０】



を有する。

【０１３７】

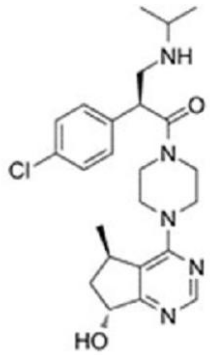
ユプロセルチブの遊離塩基は、化学名：Ｎ－［（１Ｓ）－２－アミノ－１－［（３，４－ジフルオロフェニル）メチル］エチル］－５－クロロ－４－（４－クロロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－２－フランカルボキサミドで知られる。ユプロセルチブは、国際公開第２００８０９８１０４号パンフレットに開示されている。

【０１３８】

イパタセルチブ

イパタセルチブは、以下の化学構造：

【化２１】



を有する。

【０１３９】

イパタセルチブの遊離塩基は、化学名：２－（４－クロロフェニル）－１－（４－（（５Ｒ，７Ｒ）－７－ヒドロキシ－５－メチル－６，７－ジヒドロ－５Ｈ－シクロペンタ［ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（イソプロピルアミノ）プロパン－１－オンで知られる。イパタセルチブは、国際公開第２００８００６０４０号パンフレットに開示されている。

【０１４０】

さらなる実施形態

一態様では、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩが提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１４１】

一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に治療有効量のＥＧＦＲ　ＴＫＩを投与するステップを含み、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、治療有効量のＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、方法が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１４２】

一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び第２の量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、その第１の量及びその第２の量は、一緒になって治療有効量を構成する、方法が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１４３】

一態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造におけるＥＧＦＲ　ＴＫＩの使用であって、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ＡＫＴ阻害剤と組み合わせて投与される、使用が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１４４】

一態様では、ヒト患者の癌の処置における使用のための、ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせが提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１４５】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に、治療有効量のＥＧＦＲ　ＴＫＩと、治療有効量のＡＫＴ阻害剤との組み合わせを投与するステップを含む方法が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１４６】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び第２の量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、その第１の量及びその第２の量は、一緒になって治療有効量を構成する、方法が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１４７】
一態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造における、ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせの使用が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１４８】
一態様では、ヒト患者の癌の処置における使用のための、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩とＡＫＴ阻害剤との組み合わせであって、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、ＡＫＴ阻害剤がヒト患者に投与される前にそのヒト患者に投与される、組み合わせが提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１４９】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に、治療有効量のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩と、治療有効量のＡＫＴ阻害剤との組み合わせを投与するステップを含み、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、ＡＫＴ阻害剤がヒト患者に投与される前にそのヒト患者に投与される、方法が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１５０】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び第２の量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、その第１の量及びその第２の量は、一緒になって治療有効量を構成し、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、ＡＫＴ阻害剤がヒト患者に投与される前にそのヒト患者に投与される、方法が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣ

ＬＣである。
【０１５１】
一態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造のための、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩とＡＫＴ阻害剤との組み合わせの使用であって、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩は、ＡＫＴ阻害剤がヒト患者に投与される前にそのヒト患者に投与される、使用が提供される。実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１５２】
一態様では、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＥＧＦＲ　ＴＫＩであって、その処置は、ヒト患者に、ｉ）ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、及びｉｉ）ＡＫＴ阻害剤を別々に、連続的に又は同時に投与することを含む、ＥＧＦＲ　ＴＫＩが提供される。処置が別々又は連続的である場合、ＥＧＦＲ　ＴＫＩの投与とＡＫＴ阻害剤の投与との間隔は、組み合わせた治療効果を確実に生み出すように選択され得る。
【０１５３】
「治療効果」とは、治療的有益性及び／又は予防的有益性を包含する。予防効果としては、疾患若しくは病態の出現を遅延させるか若しくは排除すること、疾患若しくは病態の症状の発症を遅延させるか若しくは排除すること、疾患若しくは病態の進行を緩慢にするか、停止するか若しくは逆転させること又はそれらの任意の組み合わせが挙げられる。
【０１５４】
実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及びＡＫＴ阻害剤の投与は、連続的であり、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、ＡＫＴ阻害剤の前に投与される。
【０１５５】
実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１５６】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、ヒト患者に、ｉ）治療有効量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ、及びｉｉ）治療有効量のＡＫＴ阻害剤を別々に、連続的に又は同時に投与することを含む方法が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１５７】
一態様では、癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、ヒト患者に、ｉ）第１の量のＥＧＦＲ　ＴＫＩ、及びｉｉ）第２の量のＡＫＴ阻害剤を別々に、連続的に又は同時に投与することを含み、その第１の量及びその第２の量は、一緒になって治療有効量を構成する、方法が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。

【０１５８】
一態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造におけるＥＧＦＲ　ＴＫＩの使用であって、その処置は、ヒト患者に、ｉ）ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、及びｉｉ）ＡＫＴ阻害剤を別々に、連続的に又は同時に投与することを含む、使用が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１５９】
一態様では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩと組み合わせて投与される、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤が提供される。
【０１６０】
一態様では、ヒト患者の癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤であって、その処置は、ヒト患者に、ｉ）ＡＫＴ阻害剤、及びｉｉ）ＥＧＦＲ　ＴＫＩを、別々に、連続的に又は同時に投与することを含む、ＡＫＴ阻害剤が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１６１】
一態様では、ヒト患者の癌を処置するための医薬品の製造におけるＡＫＴ阻害剤の使用であって、その処置は、ヒト患者に、ｉ）ＥＧＦＲ　ＴＫＩ、及びｉｉ）ＡＫＴ阻害剤を別々に、連続的に又は同時に投与することを含む、使用が提供される。実施形態では、ＥＧＦＲ　ＴＫＩは、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けたことがないヒト患者である。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にＥＧＦＲ　ＴＫＩで処置を受けている。さらなる実施形態では、ヒト患者は、以前にオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩で処置を受けている。他のさらなる実施形態では、癌は、ＮＳＣＬＣなどの肺癌である。別のさらなる実施形態では、ＮＳＣＬＣは、ＥＧＦＲ変異陽性ＮＳＣＬＣである。
【０１６２】
一態様では、
－　ＥＧＦＲ　ＴＫＩ及び薬学的に許容される添加剤を含む第１の医薬組成物と、
－　ＡＫＴ阻害剤及び薬学的に許容される添加剤を含む第２の医薬組成物と
を含むキットが提供される。
【０１６３】
一態様では、ヒト患者の非小細胞肺癌の処置における使用のためのＡＫＴ阻害剤であって、その患者の疾患は、以前のＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置中又は後に最大応答に到達している、ＡＫＴ阻害剤が提供される。実施形態では、ヒト患者の疾患は、以前のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩での処置中又は後に進行している。
【０１６４】
一態様では、ヒト患者の非小細胞肺癌の処置におけるオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩であって、そのヒト患者の疾患は、異なるＥＧＦＲ　ＴＫＩでの以前の処置中又は後に進行している、オシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩が提供される。
【０１６５】
一態様では、非小細胞肺癌の処置を、そのような処置を必要とするヒト患者において行う方法であって、そのヒト患者に治療有効量のＡＫＴ阻害剤を投与するステップを含み、

その患者の疾患は、以前のＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置中又は後に進行している、方法を提供する。実施形態では、ヒト患者の疾患は、以前のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩での処置中又は後に進行している。

【０１６６】

一態様では、ヒト患者の非小細胞肺癌の処置のための医薬品の製造におけるＡＫＴ阻害剤の使用であって、その患者の疾患は、以前のＥＧＦＲ　ＴＫＩ処置中又は後に進行している、使用が提供される。実施形態では、ヒト患者の疾患は、以前のオシメルチニブ又はその薬学的に許容される塩での処置中又は後に進行している。

【実施例】

【０１６７】

下記の特定の実施例は、添付の図面を参照して説明する目的のためにのみ提供され、本明細書の教示を限定するものと解釈されるべきではない。

【０１６８】

ＰＣ９は、ＥＧＦＲ　ｄｅｌ　Ｅ７４６＿Ａ７５０（Ｅｘ１９－ｄｅｌ）に活性化変異を有するヒト肺腺癌由来の細胞株である。ＨＣＣ－８２７は、ＥＧＦＲ　Ｅ７４６－Ａ７５０（Ｅｘ１９ｄｅｌ）に活性化変異を有するヒト肺腺癌由来の細胞株である。両方の細胞株をＡＴＣＣから取得した。ＬＣ－Ｆ－１２は、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ及びＰＩＫＣ３Ａ　Ｅ５４５Ｋに活性化点変異を有するヒト肺腺癌由来の細胞株であり、Ｘｅｎｔｅｃｈから取得した。ＭＲ１３１は、ＥＧＦＲ　Ｌ８５８Ｒ及びＰＴＥＮ　Ｄ３２６Ｈに活性化点変異を有するヒト肺腺癌由来の社内製ＰＤＸである。ＣＴＧ－２９３９は、ＥＧＦＲ　Ｅ７４６－Ａ７５０（Ｅｘ１９ｄｅｌ）に活性化変異を、且つＰＴＥＮの深い欠失を有するヒト肺腺癌由来のＰＤＸである。ＣＴＧ－２１８０は、ＥＧＦＲ　Ｌ７４７＿Ｔ７５１ｄｅｌ（Ｅｘ１９ｄｅｌ）に活性化変異を、且つＣ３０４でＰＴＥＮフレームシフトを有するヒト肺腺癌由来のＰＤＸであり、両方のモデルは、Ｃｈａｍｐｉｏｎｓ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙから入手可能である。

【０１６９】

特に明記しない限り、全ての試薬は、市販されており、供給されたままで使用した。

【０１７０】

実施例１：ＰＩＫ３ＣＡの活性化変異は、インビトロでオシメルチニブに対する耐性を促進するが、これは、カピバセルチブとの組み合わせ処置によって克服することができる。

ＰＩＫ３ＣＡの活性化変異がオシメルチニブに対する耐性を促進するという仮説を前臨床的に検証するために、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９技術を使用して、肺癌細胞株モデルにＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}及びＰＩＫ３ＣＡ^{Ｅ４５３Ｋ}の各バリアントを導入した。この技術を使用するノックインの効率は、通常、低いため、遺伝子組み換えされる細胞の割合はごく一部のみであり、このため、腫瘍で同時に起こる耐性変異の出現を模倣することが予想された。次いで、この不均質な細胞プールをオシメルチニブ（１００ｎＭ）の選択圧下で３週間培養して、オシメルチニブに耐性の細胞プールを下流分析のために生成した。オシメルチニブ選択の最後のＣＲＩＳＰＲ細胞プールのＤＮＡ配列決定（ＮＧＳ及びサンガー）により、ＰＩＫ３ＣＡ　Ｈ１０４７Ｒ陽性細胞及びＰＩＫ３ＣＡ　Ｅ４５３Ｋ陽性細胞の選択的増殖が確認された。これは、挿入されたＰＩＫ３ＣＡ変異がオシメルチニブに対する耐性を付与したことを示す。

【０１７１】

ＰＩＫ３ＣＡｍに誘導されたオシメルチニブに対する耐性及びカピバセルチブとの組み合わせによるレスキューを、以下を含む様々な実験手法によってより詳細に分析した。

【０１７２】

ａ）細胞生存率：オシメルチニブ単独で又はカピバセルチブと組み合わせて処置した際、オシメルチニブに耐性のＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞プールの生存率をＰＣ９親細胞と比較した。ＰＩＫ３ＣＡｍに誘導されたオシメルチニブに対する耐性は、オシメルチニブのＥＣ$_{５０}$の増加と関連しており、カピバセルチブとの共処置によって部分的にレスキューすることができた（図１～３：オシメルチニブ３ｎＭ～１０μＭ単独で又はカピバセル

チブ５００ｎＭと組み合わせて、６日間処置したＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｈ１０４７Ｒ}及びＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡ^{Ｅ４５３Ｋ}におけるＣｅｌｌ－ＴｉｔｅｒＧｌｏ（登録商標）アッセイ）。

【０１７３】

ｂ）カスパーゼ３／７活性化アッセイ：細胞内のカスパーゼ－３及びカスパーゼ－７の活性を測定する発光アッセイであるＣａｓｐａｓｅ－Ｇｌｏ（登録商標）３／７アッセイにより、ＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞におけるオシメルチニブに誘導されたアポトーシス応答を、ＰＣ９親細胞と比較した。ＰＩＫ３ＣＡｍに誘導されたオシメルチニブに対する耐性は、アポトーシス応答の減少と関連しており、カピバセルチブとの共処置によって回復させることができなかった（図４）。

【０１７４】

ｃ）クローン原性アッセイ：ＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞の増殖性を親ＰＣ９と比較した。細胞を低密度（１．５×１０^{3}）で６ウェルプレートに播種し、オシメルチニブ（１６０ｎＭ）単独で又はカピバセルチブ（５００ｎＭ）と組み合わせて処置した。処置の最後（８日）に細胞をクリスタルバイオレットで染色し、細胞密度（％表面）をＩｍａｇｅＪにより定量化した。図５に示すように、ＰＣ９－ＰＩＫ３Ｃａｍ細胞は、オシメルチニブに対する耐性を発生させたが、それは、カピバセルチブとの組み合わせによって部分的にレスキューすることができる。

【０１７５】

ｄ）ＷＢ分析による細胞内変化。ウエスタンブロットによるタンパク質分析は、ＰＣ９親細胞と比較したとき、ＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ　ＣＲＩＳＰＲ細胞プールにおけるｐＡＫＴ、ｐＥＲＫ及びｐＳ６の基礎レベルの増加を示した。これは、オシメルチニブに耐性の細胞における、下流のＰＩ３Ｋ／ＡＫＴシグナル伝達経路及びＭＡＰＫシグナル伝達経路の活性化を示す。オシメルチニブで処置すると、親細胞及びＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞の両方でＰ－ＥＧＦＲレベル及びＭＡＰＫシグナル伝達を下方制御した。しかしながら、ＰＣ９－ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞では、Ｐ－ＡＫＴ及びＰ－Ｓ６の各レベルは、オシメルチニブ処置に不応であり、オシメルチニブ＋カピバセルチブでの共処置によって用量依存的、部分的に低下させることができた（図６、１６０ｎＭのオシメルチニブ単独で又は１００ｎＭ～３００ｎＭ～１μＭのカピバセルチブと組み合わせて、４時間処置したＰＣ９細胞及びＰＣ９　ＰＩＫ３ＣＡｍ細胞）。

【０１７６】

実施例２：ＰＴＥＮの損失は、インビトロでオシメルチニブに対する耐性を促進するが、これは、カピバセルチブとの組み合わせ処置によって克服することができる。

ＰＴＥＮの損失がオシメルチニブに対する耐性を促進するという仮説を前臨床的に検証するために、ＣＲＳＩＰＲ　ＫＯにより、２つのＮＳＣＬＣ細胞株（ＰＣ９及びＨＣＣ－８２７）でＰＴＥＮを除去した。ＤＮＡ配列決定及びＷＢ分析により、生成されたＰＣ９細胞株及びＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}（「ＰＴＥＮノックアウト」）細胞株におけるＰＴＥＮの喪失を確認し、オシメルチニブに対する耐性及びカピバセルチブとの組み合わせによるレスキューを以下によって評価した。

【０１７７】

ａ）細胞生存率：ＣＴＧ（オシメルチニブ３ｎＭ～１０μＭ処置、６日間）により、ＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ　ＫＯ細胞株及びＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株のオシメルチニブに対する感受性を親細胞と比較した。独立した２つのＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞株は、ＨＣＣ－８２７親細胞と比較したとき、オシメルチニブのＥＣ５０の増加によって示されるように、オシメルチニブに対する耐性を示した（図７）。オシメルチニブ処置を２～３週間すると、ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞は、ＰＣ９親細胞と比較したとき、オシメルチニブに対して同様の感受性を示し、耐性は、後に現れた（図８）。このＰＣ９モデルでは、耐性は、同じオシメルチニブ曝露（ＰＣ９　ＮＴＣオシメルチニブ、３週間）を行ったＰＣ９細胞と比較したとき、１６０ｎＭのオシメルチニブで３週間処置したＰＣ９ＰＴＥＮ^{ＫＯ}細胞におけるＥＣ５０の増加と関連している。

【０１７８】
ｂ）クローン原性アッセイ：１６０ｎＭのオシメルチニブで処置したＨＣＣ－８２７ＰＴＥＮ^{KO}細胞株及びＰＣ９　ＰＴＥＮ^{KO}細胞株の増殖性を長期間アッセイで親細胞と比較した。１．５×１０^{3}細胞を低密度で６ウェルプレートに播種し、１６０ｎＭのオシメルチニブで処置し、処置の最後に細胞密度（％表面）を算出した。３週間後、ＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{KO}細胞は、親ＨＣＣ－８２７と比較したとき、これよりも細胞密度が高かった（２０×）。これは、ＰＴＥＮの喪失がオシメルチニブ耐性をもたらしたことを示す。５００ｎＭのカピバセルチブとの共処置をすると、オシメルチニブ耐性の部分的なレスキューをもたらした（図９）。ＰＣ９モデルでは、ＰＣ９親細胞と比較したとき、ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{KO}は、細胞密度が２×高いのみのより穏やかな耐性の表現型が観察された（図１０）。
【０１７９】
ｃ）ＷＢ分析による細胞内変化。ウエスタンブロットによるタンパク質分析は、親細胞と比較したとき、ＰＣ９　ＰＴＥＮ^{KO}及びＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{KO}の両方でＰ－ＡＫＴ及びＰ－Ｓ６のレベルの上昇を示した。ＨＣＣ－８２７　ＰＴＥＮ^{KO}では、予想されていなかったが、ＲＡＳ－ＭＡＰＫシグナル伝達の上昇も観察された（図１１）。オシメルチニブ１６０ｎＭで３週間処置したＰＣ９　ＰＴＥＮ^{KO}細胞では、安定したｐ－Ｓ６レベルが観察された（図１２）。オシメルチニブと組み合わせたカピバセルチブには、Ｐ－Ｓ６レベルの用量依存的下方制御が観察された（図１３及び１４）。
【０１８０】
ｄ）追加の観察：
－　インビトロモデルのＨＣＣ－８２７では、オシメルチニブに対する耐性は、カピバセルチブとの組み合わせによってレスキューすることができ（図１５、ＣＴＧアッセイ）、ＰＴＥＮの損失が耐性を促進するという仮説と一致する。
－　インビトロモデルのＰＣ９では、オシメルチニブ＋カピバセルチブの組み合わせは、細胞をオシメルチニブに対して軽度に感作させることができた（図１６、クローン原性アッセイ）。
【０１８１】
実施例３：インビボ異種移植モデル
さらに、患者由来の細胞株を使用するインビボモデルを使用して、組み合わせの活性を調査した。
【０１８２】
ａ）ＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{H1047}細胞株及びＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{E453K}細胞株を、１０％ＦＣＳを添加したＲＰＭＩ１６４０の中で培養し、加湿したインキュベーターに入れ、５％CO_2、３７℃で培養した。ＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{H1047}異種移植片及びＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{E453K}異種移植片を、雌ＮＯＤ／ＳＣＩＤマウスの側腹部に、５０％マトリゲルを含む１００μＬの細胞懸濁液中、１動物あたり５×１０^{6}細胞を皮下移植することによって樹立した。全てのマウスは、細胞移植の時点で６週齢を超えていた。腫瘍成長は、両側ノギス測定により週２回モニタリングし、腫瘍体積は、ＴＶ（ｍｍ３）＝［長さ（ｍｍ）×幅（ｍｍ）２］×０．５（長さ及び幅は、腫瘍の最長径及び最短径である）の式を使用して算出した。
【０１８３】
ＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{H1047}及びＰＣ９　ＰＩＫＣ３Ａ^{E453}は、ＣＲＩＳＰＲにより操作された細胞株である。図１７及び１８は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせが、処置に対する応答を増強し、処置が停止されても増殖を遅延させることを示す。
【０１８４】
ｂ）原発性ヒト肺癌組織を接種したドナーマウス由来のＬＣ－Ｆ－１２腫瘍断片を収集し、雌の胸腺欠損ヌードマウスの側腹部に皮下接種した。腫瘍成長は、両側ノギス測定により週２回モニタリングし、腫瘍体積は、ＴＶ（ｃｍ３）＝［長さ（ｃｍ）×幅（ｃｍ）

２］×０．５（長さ及び幅は、腫瘍の最長径及び最短径である）の式を使用して算出した。

【０１８５】

ＬＣ－Ｆ－１２は、ＴＫＩで処置を受けたことがない患者に由来するＰＤＸモデルである。図１９は、ＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせが、処置に対する応答を増強し、処置が停止されても増殖を遅延させることを示す。

【０１８６】

ｃ）原発性ヒト肺癌組織を接種したドナーマウス由来のＭＲ１３１腫瘍断片及びＣＴＧ－２９３９腫瘍断片を収集し、雌のＮＳＧマウスの側腹部に皮下接種した。腫瘍成長は、両側ノギス測定により週２回モニタリングし、腫瘍体積は、ＴＶ（ｃｍ^3）＝［長さ（ｃｍ）×幅（ｃｍ）２］×０．５（長さ及び幅は、腫瘍の最長径及び最短径である）の式を使用して算出した。

【０１８７】

図２０は、ＰＴＥＮの損失による獲得耐性のモデルであるＭＲ１３１でＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせが腫瘍増殖静止を誘導することを示す。同様に、図２１は、ＰＴＥＮの損失による獲得耐性のモデルであるＣＴＧ－２９３９でその組み合わせがＥＧＦＲ　ＴＫＩ単剤療法より優れた活性を示し、腫瘍増殖静止を誘導することを示す。

【０１８８】

ｄ）原発性ヒト肺癌組織を接種したドナーマウス由来のＣＴＧ－２１８０腫瘍断片を収集し、雌の胸腺欠損ヌードマウスの側腹部に皮下接種した。腫瘍成長は、両側ノギス測定により週２回モニタリングし、腫瘍体積は、ＴＶ（ｃｍ^3）＝［長さ（ｃｍ）×幅（ｃｍ）^{2}］×０．５（長さ及び幅は、腫瘍の最長径及び最短径である）の式を使用して算出した。

【０１８９】

図２２は、ＴＫＩで処置を受けたことがない患者に由来するＰＤＸモデルであるＣＴＧ－２１８０でＥＧＦＲ　ＴＫＩとＡＫＴ阻害剤との組み合わせがＥＧＦＲ　ＴＫＩ単剤療法より優れた腫瘍後退を誘導することを示す。

【０１９０】

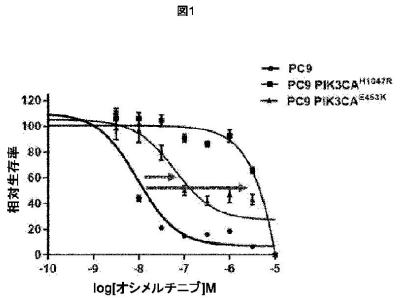
ｅ）ＰＣ９　ＰＴＥＮ－ＫＯ細胞株及びＨＣＣ８２７　ＰＴＥＮ－ＫＯ細胞株を、１０％ＦＣＳを添加したＲＰＭＩ１６４０の中で培養し、加湿したインキュベーターに入れ、５％CO_2、３７℃で培養した。ＰＣ９　ＰＴＥＮ－ＫＯ異種移植片及びＨＣＣ８２７　ＰＴＥＮ－ＫＯ異種移植片を、それぞれ雌ＮＯＤ／ＳＣＩＤマウス及び雌ヌードマウスの側腹部に、５０％マトリゲルを含む１００μＬの細胞懸濁液中、１動物あたり５×１０^{6}細胞を皮下移植することによって樹立した。全てのマウスは、細胞移植の時点で６週齢を超えていた。腫瘍成長は、両側ノギス測定により週２回モニタリングし、腫瘍体積は、ＴＶ（ｍｍ^3）＝［長さ（ｍｍ）×幅（ｍｍ）２］×０．５（長さ及び幅は、腫瘍の最長径及び最短径である）の式を使用して算出した。

【０１９１】

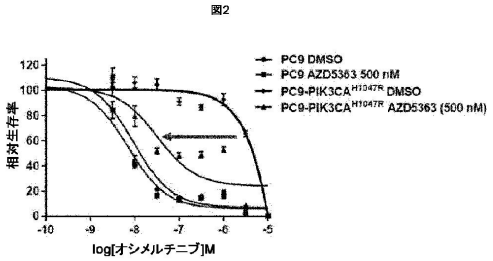
図２３は、インビボで、ＰＴＥＮ　ＫＯ　ＣＲＩＳＰＲ操作をしたモデルでオシメルチニブとカピバセルチブとを組み合わせる有益性についてエビデンスがないことを示す。図２４は、インビボで、ＰＣ９／ＨＣＣ８２７　ＰＴＥＮ　ＫＯモデルにおけるオシメルチニブに対する耐性の程度がせいぜいごくわずかであり、したがって組み合わせの有益性を検出する機会が限定されることを示す。

【図面】

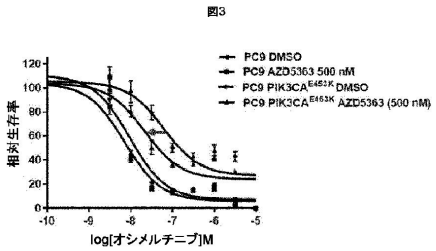
【図１】


図1
PC9
PC9 PIK3CA^{H1047R}
PC9 PIK3CA^{E453K}
相対生存率
log[オシメルチニブ]M

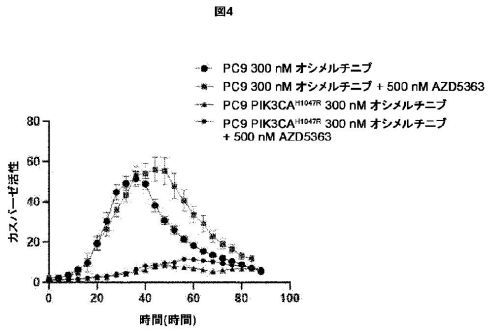
【図２】


図2
PC9 DMSO
PC9 AZD5363 500 nM
PC9-PIK3CA^{H1047R} DMSO
PC9-PIK3CA^{H1047R} AZD5363 (500 nM)
相対生存率
log[オシメルチニブ]M

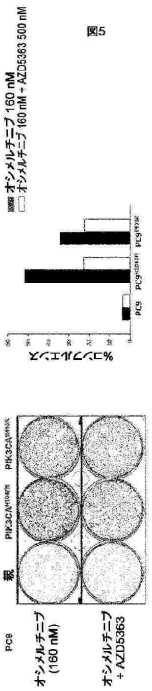
【図３】


図3
PC9 DMSO
PC9 AZD5363 500 nM
PC9 PIK3CA^{E453K} DMSO
PC9 PIK3CA^{E453K} AZD5363 (500 nM)
相対生存率
log[オシメルチニブ]M

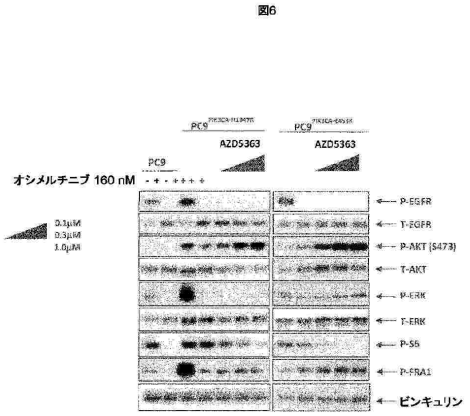
【図４】


図4
PC9 300 nM オシメルチニブ
PC9 300 nM オシメルチニブ + 500 nM AZD5363
PC9 PIK3CA^{H1047R} 300 nM オシメルチニブ
PC9 PIK3CA^{H1047R} 300 nM オシメルチニブ + 500 nM AZD5363
カスパーゼ活性
時間(時間)

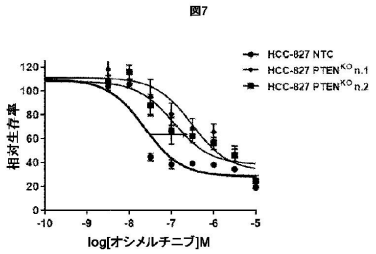
【図５】


図5
オシメルチニブ 160 nM
オシメルチニブ 160 nM + AZD5363 500 nM
PC9
PC9 PIK3CA H1047R
PC9 PIK3CA E545K
細胞生存率%
親
PIK3CA H1047R
PIK3CA E545K
PC9
オシメルチニブ (160 nM)
オシメルチニブ + AZD5363

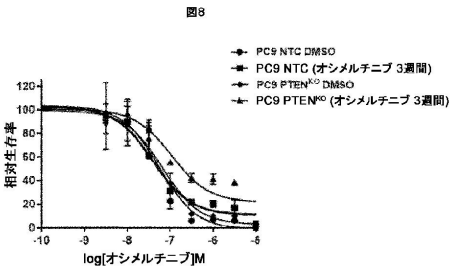
【図６】


図6
PC9
PC9 PIK3CA H1047R
PC9 PIK3CA E545K
AZD5363
AZD5363
PC9
オシメルチニブ 160 nM
0.1μM
0.3μM
1.0μM
P-EGFR
T-EGFR
P-AKT (S473)
T-AKT
P-ERK
T-ERK
P-S6
P-FRA1
ビンキュリン

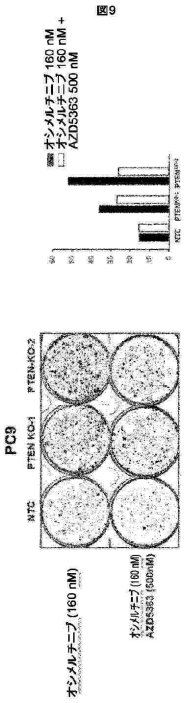
【図７】


図7
HCC-827 NTC
HCC-827 PTENKO n.1
HCC-827 PTENKO n.2
相対生存率
log[オシメルチニブ]M

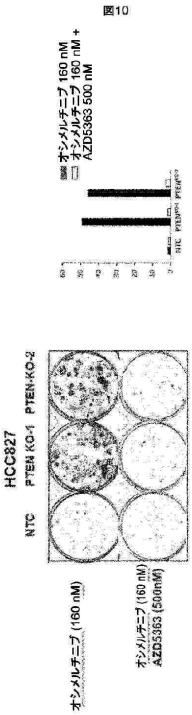
【図８】


図8
PC9 NTC DMSO
PC9 NTC (オシメルチニブ 3週間)
PC9 PTENKO DMSO
PC9 PTENKO (オシメルチニブ 3週間)
相対生存率
log[オシメルチニブ]M

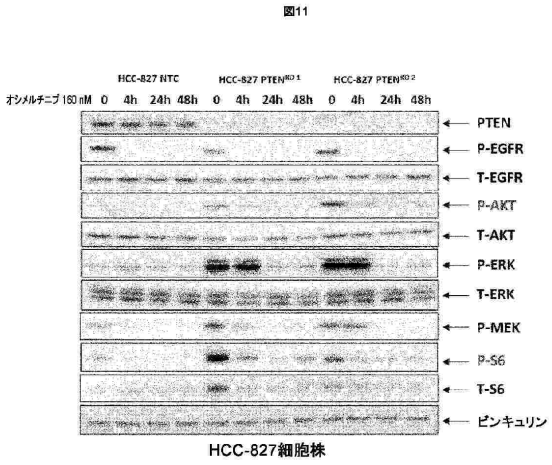
【図９】



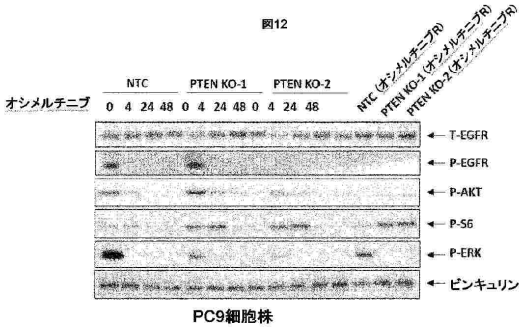
【図１０】



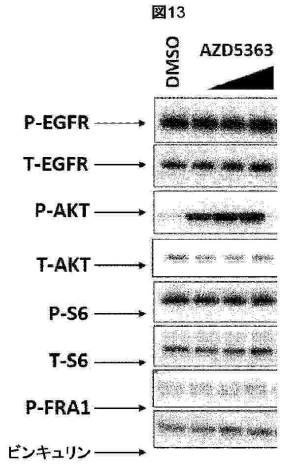
【図１１】



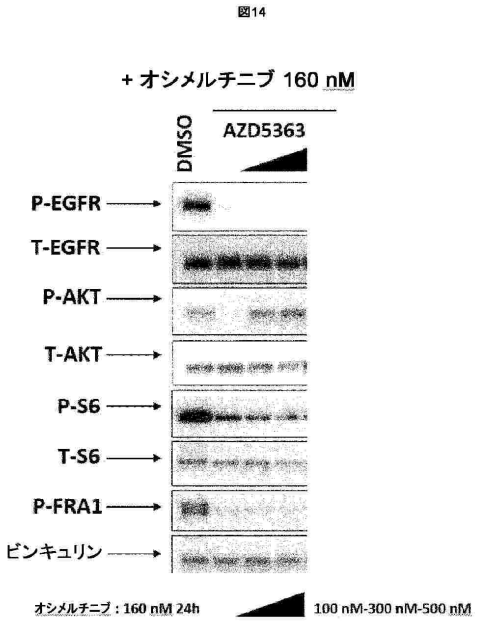
【図１２】



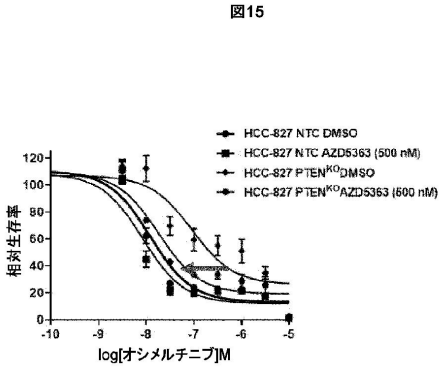
【図１３】



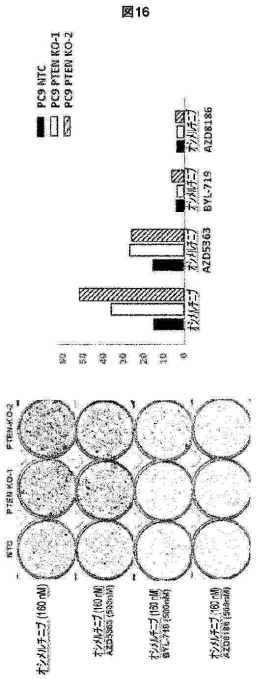
【図１４】



【図１５】

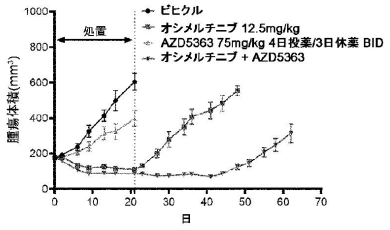


【図１６】



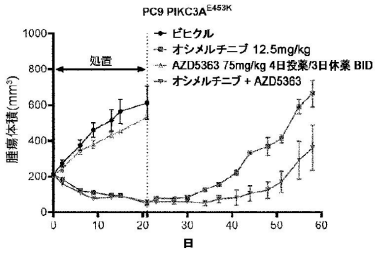
【図１７】

図17



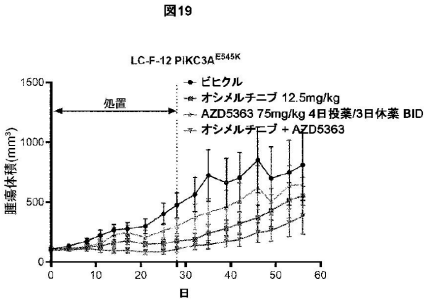
【図１８】

図18



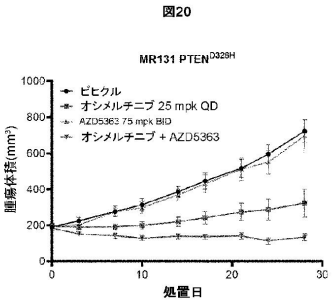
【図１９】

図19

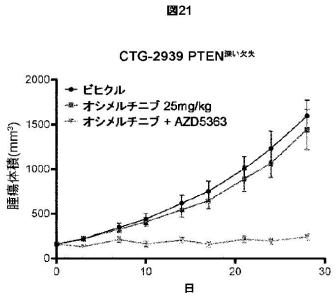


【図２０】

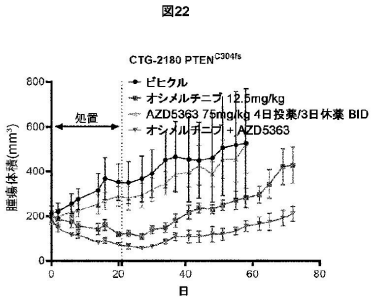
図20



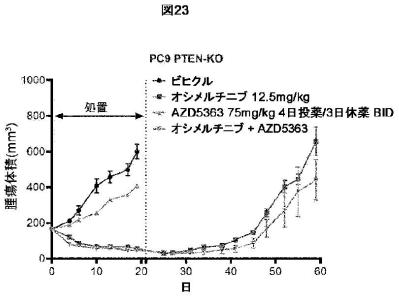
【図２１】



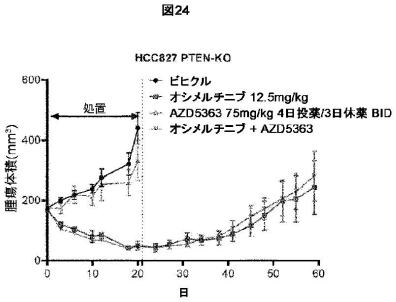
【図２２】



【図２３】



【図２４】



【国際調査報告】

International application No.
PCT/EP2023/058261

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

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.:
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:

see additional sheet

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 an 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.:
3, 4, 7, 17, 23(completely); 1, 2, 5, 6, 8-16, 18-22, 24(partially)

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.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058261

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61K31/519 A61K45/06 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, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2011/146710 A1 (GLAXOSMITHKLINE LLC [US]; GILMER TONA M [US]; KUMAR RAKESH [US]) 24 November 2011 (2011-11-24) claims, in particular claims 1, 6, 10; p. 1, first ; claims 1; Table 1 on p. 35 together with 2nd-3rd of p. 35	1-23
Y	WO 2010/101734 A1 (MERCK SHARP & DOHME [US]; BANYU PHARMA CO LTD [JP] ET AL.) 10 September 2010 (2010-09-10) Fig. 4-6; claims; p. 1, l. 31 or p. 2, below; p. 11, first ; p. 20, l. 35; p. 18, l. 7 or l. 13	1-23

-/--

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] 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
23 June 2023	22/08/2023

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

Authorized officer
Dahse, Thomas

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058261

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JACOBSEN KIRSTINE ET AL: "Convergent Akt activation drives acquired EGFR inhibitor resistance in lung cancer", NATURE COMMUNICATIONS, vol. 8, no. 1, 4 September 2017 (2017-09-04), XP093056345, DOI: 10.1038/s41467-017-00450-6 Retrieved from the Internet: URL:https://www.nature.com/articles/s41467-017-00450-6.pdf> title, abstract; Fig. 3	1-23
X	ICHIHARA EIKI ET AL: "SFK/FAK Signaling Attenuates Osimertinib Efficacy in Both Drug-Sensitive and Drug-Resistant Models of EGFR-Mutant Lung Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 77, no. 11, 31 May 2017 (2017-05-31), pages 2990-3000, XP093055945, US ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2300 Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article-pdf/77/11/2990/2747860/2990.pdf>	21
Y	title, abstract; p. 10, 2nd ; p. 9, middle	1-24
X	WO 2019/126739 A1 (SHEPHERD THERAPEUTICS INC [US]) 27 June 2019 (2019-06-27)	1-7, 18-23
Y	claims 19, 57, 77, 84 and 85 ; [0457]	1-24
A,P	Anonymous: "CDDI - Drugs & Biologics Record", Cortellis Drug Discovery Intelligence: pyrvinium pamoate, 1 June 2023 (2023-06-01), pages 1-3, XP093056266, Retrieved from the Internet: URL:https://www.cortellis.com/drugdiscovery/entity/drug/353190/product?ent=6bIFJ7hf [retrieved on 2023-06-21] abstract	1-23

-/--

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/058261

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	SORIA JEAN-CHARLES ET AL: "Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer", NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE, THE - NEJM, MASSACHUSETTS MEDICAL SOCIETY, US, vol. 378, no. 2, 11 January 2018 (2018-01-11), pages 113-125, XP002790155, ISSN: 1533-4406, DOI: 10.1056/NEJMOA1713137 title, abstract; p. 123, middle	1-24
Y,P	WO 2023/035611 A1 (SHANGHAI ALLIST PHARMACEUTICALS CO LTD [CN]) 16 March 2023 (2023-03-16) claims 33-39; p. 14, l. 26, p. 15, l. 6	1-24
Y,P	Grazini ET AL: "Abstract 5353: PIK3CA and PTEN mutations as drivers of osimertinib resistance in patients with NSCLC | Cancer Research | American Association for Cancer Research", , 1 June 2022 (2022-06-01), pages 1-5, XP093056341, Retrieved from the Internet: URL:https://aacrjournals.org/cancerres/article/82/12_Supplement/5353/700296/Abstract-5353-PIK3CA-and-PTEN-mutations-as-drivers [retrieved on 2023-06-21] title, abstract	1-24

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2023/058261

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2011146710 A1	24-11-2011	EP 2572199 A1	27-03-2013
		JP 2013526578 A	24-06-2013
		US 2013072507 A1	21-03-2013
		US 2015073002 A1	12-03-2015
		US 2016213672 A1	28-07-2016
		WO 2011146710 A1	24-11-2011
WO 2010101734 A1	10-09-2010	EP 2403339 A1	11-01-2012
		US 2011319354 A1	29-12-2011
		WO 2010101734 A1	10-09-2010
WO 2019126739 A1	27-06-2019	US 2019209549 A1	11-07-2019
		US 2021228564 A1	29-07-2021
		WO 2019126739 A1	27-06-2019
WO 2023035611 A1	16-03-2023	WO 2023035223 A1	16-03-2023
		WO 2023035611 A1	16-03-2023

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

International Application No. PCT/EP2023/058261

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 3, 4, 7, 17, 23(completely); 1, 2, 5, 6, 8-16, 18-22, 24(partially)

directed to a pharmaceutical composition (or methods or uses thereof) comprising a compound of formula I or a structurally related agent, which is an EGFR TKI carrying a Michel acceptor group as side chain linked via an amido-N to the core ring of the EGFR TKI (such as abivertinib), and an AKT inhibitor. Hence group I covers compositions comprising 3rd generation EGFR TKI such as osimertinib, lazertinib, alflutinib, almonertinib (HS10296), rezivertinib (BPI-7711), olafertinib (CR-101) and abivertinib

---

2. claims: 1, 2, 5, 6, 8-16, 18-22, 24(all partially)

directed to a pharmaceutical composition (or methods or uses thereof) comprising a first generation EGFR TKI, such as e.g. gefitinib or erlotinib, and an AKT inhibitor

---

3. claims: 1, 2, 5, 6, 8-16, 18-22, 24(all partially)

Partial claims 1-2, 5-6, 8-16, 18-22, 24, directed to a pharmaceutical composition (or methods or uses thereof) comprising any further EGFR TKI (i.e. an EGFR TKI not covered by inventions I or II), such as e.g. AZD3759 (= zorifertinib), and an AKT inhibitor

---

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	*35/00*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ	*35/04*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/04	

,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

ストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド

(72)発明者　マーティン，マシュー　ジョセフ

英国シービー２・０エイエイ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、フランシス・クリック・アベニュー１、ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス、アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド

(72)発明者　スミス，ポール　デイビッド

英国シービー２・０エイエイ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、フランシス・クリック・アベニュー１、ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス、アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド

(72)発明者　グラツィーニ，ウルスラ

英国シービー２・０エイエイ、ケンブリッジシャー、ケンブリッジ、フランシス・クリック・アベニュー１、ケンブリッジ・バイオメディカル・キャンパス、アストラゼネカ・ユーケイ・リミテッド

Ｆターム（参考）　4C084　AA18 MA02 NA05 ZB261 ZC751

4C086　AA01 AA02 BC42 BC50 BC73 CB05 GA07 GA09 MA02 NA05 ZB26 ZC20 ZC75