

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7572958号
(P7572958)

(45)発行日 令和6年10月24日(2024.10.24)

(24)登録日 令和6年10月16日(2024.10.16)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/497 (2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
		A 6 1 P	43/00 1 2 1

請求項の数 8 (全24頁)

(21)出願番号	特願2021-546782(P2021-546782)	(73)特許権者	504389991 ノバルティス アーゲー
(86)(22)出願日	令和2年2月10日(2020.2.10)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラーセ 3 5
(65)公表番号	特表2022-520079(P2022-520079 A)	(74)代理人	100092783 弁理士 小林 浩
(43)公表日	令和4年3月28日(2022.3.28)	(74)代理人	100120134 弁理士 大森 規雄
(86)国際出願番号	PCT/IB2020/051029	(74)代理人	100196966 弁理士 植田 渉
(87)国際公開番号	WO2020/165732	(72)発明者	ブラッハマン, サスキア マリア
(87)国際公開日	令和2年8月20日(2020.8.20)	(72)発明者	スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストフ ァッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
審査請求日	令和5年2月9日(2023.2.9)	(72)発明者	マダロ, ダニロ スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストフ 最終頁に続く
(31)優先権主張番号	62/804,706		
(32)優先日	平成31年2月12日(2019.2.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

(54)【発明の名称】 T N O 1 5 5 及び K R A S G 1 2 C 阻害剤を含む医薬組合せ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、それを必要とする対象に、前記医薬組成物を、アダグラシブ及びソトラシブから選択される K R A S G 1 2 C 阻害剤と組み合わせて投与することを含む癌を処置する方法において使用するための組成物。

【請求項 2】

前記癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される、請求項 1 に記載の組成物。

【請求項 3】

(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第 2 の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、請求項 1 又は 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

それを必要とする前記対象に投与される、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容

される塩の量は、前記癌を処置するのに有効である、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 5】

それを必要とする前記対象に投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第 2 の治療剤の量は、前記癌を処置するのに有効である、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の組成物。

【請求項 6】

(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミンは、約 1 . 5 mg / 日、又は 3 mg / 日、又は 6 mg / 日、又は 10 mg / 日、又は 20 mg / 日、又は 30 mg / 日、又は 40 mg / 日、又は 50 mg / 日、又は 60 mg / 日の用量で経口投与される、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の組成物。

10

【請求項 7】

前記一日用量は、2 週間の投薬とその後の 1 週間の休薬の 2 1 日サイクルで投与される、請求項 6 に記載の組成物。

【請求項 8】

前記一日用量は、20 mg QD である、請求項 7 に記載の組成物。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、TNO155 及び KRASG12C 阻害剤を含む医薬組合せ；これを含む医薬組成物；並びにそのような組合せ及び組成物を、症状の処置又は予防に用いる方法に関し、KRASG12C 阻害と組み合わせた SHP2 阻害は、例えば、癌の処置に有益である。

【背景技術】

【0002】

TNO155 は、活性化受容体チロシンキナーゼ (RTK) から、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路を含む下流の経路にシグナルを伝達する、タンパク質チロシンホスファターゼ - 2 (PTPN11 遺伝子によってコードされる SHP2) を含有する Src ホモロジー - 2 ドメインの経口投与可能なアロステリック阻害剤である。SHP2 はまた、免疫チェックポイント及びサイトカイン受容体シグナル伝達に関与しているとされてきた。TNO155 は、広範な RTK 依存性ヒト癌細胞株及びインビボ腫瘍異種移植片において有効性を実証した。

30

【0003】

Ras タンパク質は、細胞の成長、分化、増殖及び生存を指向するシグナル伝達経路の重要な構成要素である。RAS 遺伝子は、ヒト癌において高頻度に突然変異した癌遺伝子であり、全てのヒト癌の約 30% が、KRAS、NRAS 又は HRAS 遺伝子における突然変異を有する。発癌性 Ras は、Ras のグリシン 12、グリシン 13 又はグルタミン 61 における突然変異に関連している。これらの残基は、Ras の活性部位に位置し、突然変異が、下流のエフェクター経路 (MAPK 及び PI3K 経路) の異常な活性化をもたらす。KRAS は、膵臓癌 (約 90% の有病率)；大腸癌 (約 40% の有病率)；及び非小細胞肺癌 (約 30% の有病率) を含む、KRAS における高頻度の活性化突然変異を示すいくつかの腫瘍型を有する癌において最も高頻度に突然変異した RAS 遺伝子である。KRAS 突然変異は、多発性骨髄腫、子宮癌、胆管癌、胃癌、膀胱癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、横紋筋肉腫、皮膚扁平上皮細胞癌、子宮頸癌及び精巣胚細胞癌を含む他の癌型において見られる場合がある。

40

【0004】

50

G 1 2 C 突然変異は、R A S 遺伝子において一般的に見られ、これは、癌型にわたる全てのK R A S の 1 4 %、全てのN R A S の 2 % 及び全てのH R A S 突然変異の 2 % を占める。G 1 2 C 突然変異は、K R A S 突然変異型非小細胞肺癌において特に多く、およそ半分が、この突然変異を有する。G 1 2 C 突然変異は、肺癌のみに関連するわけではなく、全てのK R A S 突然変異型大腸癌の 8 % を含む他の R A S 突然変異型癌型において見られる。

【発明の概要】

【 0 0 0 5 】

本発明の組合せ、T N O 1 5 5 及びK R A S G 1 2 C 阻害剤は、例えば、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌、大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌、及び腎細胞癌の処置において、いずれかの単独の単剤と比較して、改善された有効性を示す。

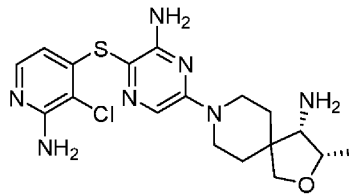
10

【 0 0 0 6 】

本発明は、以下を含む医薬組合せを提供する：

(a) 構造：

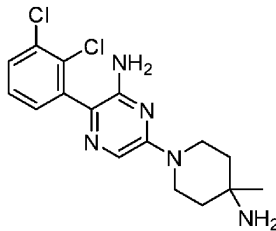
【化 1】



20

を有する (3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン (T N O 1 5 5)、又はその薬学的に許容される塩；及び構造：

【化 2】



30

を有する 6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2 , 3 - ジクロロフェニル) ピラジン - 2 - アミン (S H P 0 9 9)、又はその薬学的に許容される塩から選択される S H P 2 阻害剤；並びに

(b) K R A S G 1 2 C 阻害剤。

【 0 0 0 7 】

T N O 1 5 5、又はその薬学的に許容される塩、及びK R A S G 1 2 C 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の組合せは、本明細書中で、「本発明の組合せ」とも呼ばれることとなる。

40

【 0 0 0 8 】

本発明の組合せの別の実施形態において、T N O 1 5 5 又はその薬学的に許容される塩及びK R A S G 1 2 C 阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、同じ製剤中にある。

【 0 0 0 9 】

本発明の組合せの別の実施形態において、T N O 1 5 5 又はその薬学的に許容される塩及びK R A S G 1 2 C 阻害剤又はその薬学的に許容される塩は、別個の製剤中にある。

【 0 0 1 0 】

50

別の実施形態において、本発明の組合せは、同時の、又は（あらゆる順序での）順次的な投与用である。

【0011】

別の実施形態は、癌の処置又は予防を必要とする対象において癌を処置又は予防する方法であって、対象に、治療的に有効な量の本発明の組合せを投与することを含む方法である。

【0012】

方法の更なる実施形態において、癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される。

【0013】

方法の更なる実施形態において、癌は、大腸癌、卵巣癌、膵臓癌及び非小細胞肺癌から選択される。

【0014】

方法の更なる実施形態において、癌は、腎細胞癌である。

【0015】

更なる実施形態において、本発明の組合せは、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する医薬の製造での使用を提供する。

【0016】

別の実施形態は、本発明の組合せを含む医薬組成物である。

【0017】

更なる実施形態において、医薬組成物は更に、本明細書に記載の1つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【図面の簡単な説明】

【0018】

【図1】SHP2及びKRASG12C阻害剤（それぞれSHP099及び化合物1）の組合せは、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。

【図2】SHP2及びKRASG12C阻害剤（それぞれSHP099及び化合物1）の組合せは、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。

【図3】SHP2及びKRASG12C阻害剤（それぞれTNO155及び化合物2）の組合せは、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。

【図4】SHP2及びKRASG12C阻害剤（それぞれTNO155及び化合物3）の組合せは、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。

【図5】SHP2及びKRASG12C阻害剤（それぞれTNO155及び化合物2）の組合せは、KRASG12C Miapaca-2異種移植モデルにおいて、インピボで腫瘍増殖阻害を促進する。

【発明を実施するための形態】

【0019】

定義

以前、そして以降で用いられる一般的な用語は、好ましくは、特に明記しない限り、本開示の文脈内で、以下の意味を有し、用いられる場合はいつでも、より一般的な用語が、互いに独立して、より具体的な定義によって置き換えられて、又はそのままであることで、本発明のより詳細な実施形態を定義してもよい。

【0020】

「KRASG12C阻害剤」は、国際公開第2013/155223号パンフレット、国際公開第2014/143659号パンフレット、国際公開第2014/152588

10

20

30

40

50

号パンフレット、国際公開第2014/160200号パンフレット、国際公開第2015/054572号パンフレット、国際公開第2016/044772号パンフレット、国際公開第2016/049524号パンフレット、国際公開第2016164675号パンフレット、国際公開第2016168540号パンフレット、国際公開第2017/058805号パンフレット、国際公開第2017015562号パンフレット、国際公開第2017058728号パンフレット、国際公開第2017058768号パンフレット、国際公開第2017058792号パンフレット、国際公開第2017058805号パンフレット、国際公開第2017058807号パンフレット、国際公開第2017058902号パンフレット、国際公開第2017058915号パンフレット、国際公開第2017087528号パンフレット、国際公開第2017100546号パンフレット、国際公開第2017/201161号パンフレット、国際公開第2018/064510号パンフレット、国際公開第2018/068017号パンフレット、国際公開第2018/119183号パンフレット、国際公開第2018/217651号パンフレット、国際公開第2018/140512号パンフレット、国際公開第2018/140513号パンフレット、国際公開第2018/140514号パンフレット、国際公開第2018/140598号パンフレット、国際公開第2018/140599号パンフレット、国際公開第2018/140600号パンフレット、国際公開第2018/143315号パンフレット、国際公開第2018/206539号パンフレット、国際公開第2018/218070号パンフレット、国際公開第2018/218071号パンフレット、国際公開第2019/051291号パンフレット、国際公開第2019/099524号パンフレット、国際公開第2019/110751号パンフレット、国際公開第2019/141250号パンフレット、国際公開第2019/150305号パンフレット、国際公開第2019/155399号パンフレット、国際公開第2019/213516号パンフレット、国際公開第2019/213526号パンフレット、国際公開第2019/217307号パンフレット及び国際公開第2019/217691号パンフレットに詳述される化合物から選択される化合物である。例は、1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(3-ヒドロキシ-5-ビニルフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン-メタン(1/2)(化合物1);(S)-1-(4-(6-クロロ-8-フルオロ-7-(2-フルオロ-6-ヒドロキシフェニル)キナゾリン-4-イル)ピペラジン-1-イル)プロパ-2-エン-1-オン(化合物2);及び2-((S)-1-アクリロイル-4-(2-((S)-1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)-7-(ナフタレン-1-イル))-5,6,7,8-テトラヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)ピペラジン-2-イル)アセトニトリル(化合物3)である。

10

20

30

【0021】

本明細書中で用いられる用語「対象」又は「患者」は、癌、又は直接的若しくは間接的に癌に関わるあらゆる障害を患う、又はこれらに苦しむ虞がある動物を含むことが意図される。対象の例として、哺乳類、例えば、ヒト、類人猿、サル、イヌ、ウシ、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、マウス、ウサギ、ラット、及びトランスジェニック非ヒト動物が挙げられる。一実施形態において、対象は、ヒトであり、例えば、癌を患っている、癌を患う危険に曝されている、又は潜在的に癌を患う虞があるヒトである。

40

【0022】

本明細書中で用いられる用語「処置する」又は「処置」は、対象における少なくとも1つの病徴を和らげ、緩和し、若しくは軽減する、又は疾患の進行の遅延をもたらす処置を含む。例えば、処置は、癌等の障害の1つ若しくはいくつかの病徴の減少、又は障害の完全な根絶であり得る。本開示の意味の範囲内で、用語「処置する」はまた、開始(すなわち、疾患の臨床徴候よりも前の期間)を抑制し、遅らせ、且つ/又は疾患を発症若しくは悪化させるリスクを低下させることを表す。

【0023】

用語「含む」及び「挙げられる」は、特に明記しない限り、本明細書中で、オープンエ

50

ンド且つ非限定の意味で用いられる。

【0024】

本発明を説明する文脈における（とりわけ以下の特許請求の範囲の文脈における）用語「1つの（a）」、「1つの（an）」、及び「その（the）」、並びに類似のリファレンスは、本明細書中で特に明記しない限り、又は文脈によって明らかに相反しない限り、単数及び複数の双方を包含すると解釈されるべきである。複数形が化合物、塩等に用いられる場合、これは、単一の化合物、塩等も意味するととられる。

【0025】

用語「組合せ療法」又は「と組み合わせて」は、本開示に記載される病態又は障害（例えば、癌）を処置するための2つ以上の治療剤の投与を指す。このような投与は、一定比率の有効成分を有する単一のカプセル剤中など、ほぼ同時でのこれらの治療剤の共投与を包含する。或いは、このような投与は、各有効成分のための複数の容器、又は別個の容器中での共投与（例えば、カプセル剤、粉末、及び液体）を包含する。粉末及び/又は液体は、投与の前に、再構成されるか又は所望の用量に希釈され得る。更に、このような投与は、ほぼ同時に又は異なる時点で連続した、各タイプの治療剤の使用も包含する。いずれの場合も、治療レジメンは、本明細書に記載される病態又は障害を処置する際の薬剤組合せの有益な効果を提供する。

10

【0026】

組合せ療法は、「相乗効果」を提供し、「相乗的」である、すなわち、有効成分が一緒に使用されるときに得られる効果が、化合物を別個に使用することから得られる効果の合計より大きいことを示し得る。相乗効果は、有効成分が、（1）同時に処方及び投与されるか、若しくは組み合わされた単位剤形で同時に送達されるとき；（2）別個の製剤として交互に若しくは並行して送達されるとき；又は（3）ある他のレジメンによって送達されるとき、得ることができる。交互の療法で送達される場合、相乗効果は、化合物が、例えば、別個の注射器での異なる注射によって、連続的に投与又は送達されるとき、得ることができる。一般に、交互の療法の際、各有効成分の有効な投与量が、連続的に、すなわち、逐次投与される一方、組合せ療法では、2つ以上の有効成分の有効な投与量が、一緒に投与される。

20

【0027】

本明細書中で用いられる用語「医薬組合せ」は、1つの投与単位形態における一定の組合せ、又は一定でない組合せ又は併用投与のためのパーツのキットのいずれかを指し、ここで、2つ以上の治療剤が、同時に又は時間間隔内で別々に独立して投与され得、特に、これらの時間間隔は、組合せ相手が、共同的效果、例えば相乗効果を示すことを可能にする。

30

【0028】

本明細書中で用いられる用語「相乗効果」は、例えば、SHP2阻害剤及びKRASG12C阻害剤としての化合物TNO155などの2つの治療剤の、例えば、増殖性疾患、特に癌、又はその病徴の症候的な進行を遅らせ、それ自体で投与される各薬物の効果の単純な追加よりも大きい効果をもたらす作用を指す。相乗効果は、例えば、適切な方法、例えば、Sigmoid-Emax式（Holford, N. H. G. and Scheiner, L. B., Clin. Pharmacokinetics, 6: 429-453 (1981)）、Loewe additivityの式（Loewe, S. and Muischnek, H., Arch. Exp. Pathol. Pharmacol. 114: 313-326 (1926)）、及びmedian-effect式（Chou, T. C. and Talalay, P., Adv. Enzyme Regul. 22: 27-55 (1984)）を用いて算出することができる。先で言及された各式を、実験データに用いて、対応するグラフが生じて、薬物組合せの効果を評価する一助とすることができる。先で言及した式と関連する、対応するグラフはそれぞれ、濃度-効果曲線、アイソボログラム曲線、及び組合せ指数曲線である。

40

【0029】

50

本発明の組合せ、TNO155及びKRASG12C阻害剤はまた、化合物の非標識形態並びに同位体標識形態を表すことが意図される。同位体標識された化合物は、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置換された1つ以上の原子を有する。TNO155及びKRASG12C阻害剤中に組み込むことができる同位体の例として、水素、炭素、窒素、酸素、及び塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl が挙げられる。本発明は、同位体標識されたTNO155及びKRASG12C阻害剤を含み、例えば、これらの中に、放射性同位体、例えば ^3H 及び ^{14}C 、又は非放射性同位体、例えば ^2H 及び ^{13}C が存在する。同位体標識されたTNO155及びKRASG12C阻害剤は、代謝研究(^{14}C による)、反応速度研究(例えば ^2H 又は ^3H による)、検出若しくは撮像技術、例えば陽電子放射断層撮影(PET)若しくは単光子放出コンピュータ断層撮影(SPECT)(薬物又は基質の組織分布アッセイを含む)、又は患者の放射性治療において有用である。特に、 ^{18}F で標識されたLSZ102は、PET研究又はSPECT研究に特に所望されてもよい。本発明の同位体標識された化合物は、通常、当業者に知られている従来の技術によって、又は、適当な同位体標識試薬を用いる添付の実施例に記載されるプロセスに類似したプロセスによって、調製することができる。

10

【0030】

更に、より重い同位体、特に、重水素(すなわち ^2H 又はD)による置換は、より大きな代謝安定性に起因するある種の治療利点、例えば、インピボ半減期の増大、投薬量要件の縮小、又は治療指数の向上をもたらし得る。重水素は、この文脈において、TNO155又はKRASG12C阻害剤の置換基とみなされることが理解される。そのようなより重い同位体、具体的には重水素の濃度は、同位体富化係数によって定義されてもよい。本明細書中で用いられる用語「同位体富化係数」は、同位体の存在量と、指定された同位体の天然の存在量との比率を意味する。TNO155又はKRASG12C阻害剤中の置換基が重水素と示されるならば、そのような化合物は、指定された各重水素原子についての同位体富化係数が、少なくとも3500(指定された各重水素原子にて52.5%の重水素組込み)、少なくとも4000(60%の重水素組込み)、少なくとも4500(67.5%の重水素組込み)、少なくとも5000(75%の重水素組込み)、少なくとも5500(82.5%の重水素組込み)、少なくとも6000(90%の重水素組込み)、少なくとも6333.3(95%の重水素組込み)、少なくとも6466.7(97%の重水素組込み)、少なくとも6600(99%の重水素組込み)、又は少なくとも6633.3(99.5%の重水素組込み)である。

20

30

【0031】

好ましい実施形態の説明

TNO155は、SHP2活性の経口投与可能な小分子阻害剤である治験薬である。SHP2は、活性化RTKの下流のシグナル伝達を行う。前臨床モデルにおいて、RTKへの腫瘍依存性は、SHP2への依存性を予測する。

【0032】

一実施形態において、癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、第2の治療剤と組み合わせ投与することを含む方法である。

40

【0033】

更なる実施形態において、癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される。

【0034】

方法の更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【0035】

方法の更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

50

【0036】

方法の更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0037】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される。

【0038】

更なる実施形態において、それを必要とする対象に投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩の量は、癌を処置するのに有効である。

10

【0039】

更なる実施形態において、それを必要とする対象に投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤の量は、癌を処置するのに有効である。

【0040】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、KRASG12C阻害剤である。

【0041】

更なる実施形態において、KRASG12C阻害剤は、1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ビニルフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン - - メタン(1/2)(化合物1)、(S) - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(化合物2)、及び2 - ((S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 2 - イル)アセトニトリル(化合物3)、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

20

【0042】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンは、約1.5 mg / 日、又は3 mg / 日、又は6 mg / 日、又は10 mg / 日、又は20 mg / 日、又は30 mg / 日、又は40 mg / 日、又は50 mg / 日、又は60 mg / 日、又は70 mg / 日、又は80 mg / 日、又は90 mg / 日、又は100 mg / 日の用量で経口投与される。

30

【0043】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンの一日用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。

40

【0044】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンの一日用量は、20 mg である。

【0045】

更なる実施形態において、投与スケジュールは、1日1回(QD)又は1日2回(BID)である。

【0046】

別の実施形態において、癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、約1.

50

5 mg / 日、又は 3 mg / 日、又は 6 mg / 日、又は 10 mg / 日、又は 20 mg / 日、又は 30 mg / 日、又は 40 mg / 日、又は 50 mg / 日、又は 60 mg / 日、又は 70 mg / 日、又は 80 mg / 日、又は 90 mg / 日、又は 100 mg / 日の用量で経口投与される、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンを投与することを含む方法である。

【0047】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンの一日用量は、2週間の投薬とその後の1週間の休薬の21日サイクルで投与される。

10

【0048】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンの一日用量は、20 mg である。

【0049】

更なる実施形態において、投与スケジュールは、1日1回(QD)又は1日2回(BID)である。

【0050】

更なる実施形態において、癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される。

20

【0051】

方法の更なる実施形態において、癌は、大腸癌である。

【0052】

方法の更なる実施形態において、癌は、非小細胞肺癌である。

【0053】

方法の更なる実施形態において、癌は、頭頸部扁平上皮細胞癌である。

【0054】

更なる実施形態において、本方法は、第2の治療剤を更に含む。

【0055】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される。

30

【0056】

更なる実施形態において、第2の治療剤は、KRASG12C阻害剤である。

【0057】

更なる実施形態において、KRASG12C阻害剤は、1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ビニルフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン - -メタン(1/2)(化合物1)、(S) - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(化合物2)、及び2 - ((S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 2 - イル)アセトニトリル(化合物3)、又はその薬学的に許容される塩から選択される。

40

【0058】

一実施形態において、本発明の医薬組合せに関して、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬

50

学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組合せである。

【0059】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩は、別々に、同時に、又はあらゆる順序で順次、投与される。

【0060】

更なる実施形態において、医薬組合せは、経口投与用である。

10

【0061】

更なる実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンは、経口投与形態である。

【0062】

更なる実施形態において、KRASG12C阻害剤は、経口投与形態である。

【0063】

別の実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の医薬組合せ、並びに少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物である。

20

【0064】

更なる実施形態において、食道又は頭頸部扁平上皮細胞癌の処置に使用するための、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の医薬組合せである。

【0065】

別の実施形態において、大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌の処置に使用するための、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の医薬組合せである。

30

【0066】

別の実施形態において、腎細胞癌の処置に使用するための、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の医薬組合せである。

40

【0067】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌の処置用の医薬を製造するための、((3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及びKRASG12C阻害剤、又はその薬学的に許容される塩の医薬組合せの使用である。

【0068】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する方法であって；それを必要

50

とする患者に、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びKRAS G12C阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組合せ、又は(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びKRAS G12C阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組合せ、並びに少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0069】

別の実施形態において、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される癌を処置する方法であって；それを必要とする患者に、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びKRAS G12C阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組合せ、又は(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン、若しくはその薬学的に許容される塩、及びKRAS G12C阻害剤、若しくはその薬学的に許容される塩の医薬組合せ、並びに少なくとも1つの薬学的に許容されるキャリアを含む医薬組成物を投与することを含む方法である。

【0070】

別の実施形態において、(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミンは、約1.5 mg / 日、又は3 mg / 日、又は6 mg / 日、又は10 mg / 日、又は20 mg / 日、又は30 mg / 日、又は40 mg / 日、又は50 mg / 日、又は60 mg / 日の用量で経口投与される。

【0071】

薬理学及び有用性

非小細胞肺癌 - 2012年には、世界で約180万人が、肺癌と診断され、160万人が、肺癌で死亡したと推定された。非小細胞肺癌は、肺癌の約85%を占め、腺癌及び扁平上皮癌が、最も一般的な亜型である。EGFR、ALK、又はROSなどのドラッグアブルなドライバー癌遺伝子における遺伝子変異を有さない進行期の非小細胞肺癌(NSCLC)のための標準治療は、同時に又は連続して投与される、化学療法及び免疫療法を含む。これらの処置は、臨床的利点を提供するが、患者の大部分は、1年以内に疾患の進行を示し、進行NSCLCに罹患した患者の予後は、不良な状態のままである。免疫チェックポイント阻害剤を用いたNSCLCのための免疫療法は、有望さを実証したが、一部のNSCLC患者は、何年間も持続的な疾患管理を受ける。しかしながら、このような長期非進行者は、稀であり、チェックポイント阻害剤を用いた免疫療法に反応し、寛解を維持する患者の割合を増加させ得る組合せ治療法が、緊急に必要とされている。KRAS癌遺伝子の活性化突然変異は、肺腺癌の約30%で発生し、いくつかの研究において不良転帰と関連付けられている。突然変異型KRASを直接標的にする承認薬がないため、進行期のKRAS突然変異型NSCLCのための標準治療も、上述される化学療法及び免疫療法である。

【0072】

頭頸部扁平上皮細胞癌 - 扁平上皮細胞癌は、頭頸部に発生する最も一般的な癌であり、口腔咽頭癌及び喉頭癌を合わせて世界で約686,000件の発症が推定されている。アルコール及び喫煙が、頭頸部扁平上皮細胞癌(HNSCC)の最も一般的な危険因子であり、ヒトパピローマウイルス(HPV)感染も、原因となる役割を果たす可能性が高い。HNSCCの90%超が、EGFR又はそのリガンドの過剰発現を有する。転移性疾患を

10

20

30

40

50

有する患者については、標準的な全身治療は、セツキシマブを用いた又は用いない、白金ベースの化学療法を含む。従来、全身化学療法による平均生存期間は、約6か月間であり、患者のわずか約20%が1年間生存する。より最近では、白金ベースの化学療法中に進行した患者における標準的な二次単剤療法（ドセタキセル、メトトレキサート、又はセツキシマブ）と比べて、ニボルマブ、抗プログラム死-1（PD-1）抗体について、生存利益が示された。それでもなお、ニボルマブで処置された患者の1年間の生存率は、わずか36%であった。したがって、この侵襲性且つ消耗性の癌の改善された処置が強く必要とされている。

【0073】

大腸癌 - 大腸癌（CRC）は、女性の2番目に多い癌であり、男性の3番目に多い癌であり、2012年の世界の推定140万の新規癌症例を占めている。染色体不安定性及びマイクロサテライト不安定性の両方が、CRCの発症において役割を果たす。染色体不安定性が、散発性大腸癌の約85%で見られ、Wnt経路遺伝子、APC及びCTNNB1の突然変異によって特徴付けられる。コドン12又は13において最も一般的に発生するKRAS突然変異が、これらの症例の約45%において存在し、抗EGFR療法の効果をなくす。DNAミスマッチ修復の欠損に起因して生じるマイクロサテライト不安定性（MSI）が、散発性CRCの約15%、並びにミスマッチ修復遺伝子の生殖細胞系突然変異に起因するリンチ症候群において生じるCRCに關与している。MSI-high CRCは、非MSI-high CRCより良好な予後を有する傾向があり、また、いくつかの全身療法に対して異なる反応を示した。転移性CRCのための全身療法は、5-フルオロウラシル/ロイコボリン、カペシタピン、オキサリプラチン、及びイリノテカンなどの化学療法剤；ベバシズマブ及びラムシマブなどの抗血管新生剤；KRAS/NRAS野生型癌のためのセツキシマブ及びパニツムマブを含む抗EGFR剤；並びにニボルマブ及びペムプロリズマブを含む免疫療法剤を含む、単独で又は組み合わせて使用される様々な薬剤を含む。しかしながら、多くの積極的治療にもかかわらず、転移性CRCは、依然として治癒不可能である。ミスマッチ修復が欠損した（MSI-high）CRCが、免疫チェックポイント阻害剤療法に対する高い奏効率を示す一方、ミスマッチ修復正常CRCはそうではない。KRAS突然変異型CRCは、典型的に、ミスマッチ修復正常であり、抗EGFR療法剤の候補でないため、CRCのこの亜型は、特に、改善された治療法を必要としている。

【0074】

TNO155は、野生型SHP2のファースト・イン・クラス（first-in-class）のアロステリック阻害剤である。SHP2は、2つのN末端SH2ドメイン、古典的なPTPドメイン、及びC末端尾部から構成される、遍在的に発現される非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ（PTP）である。ホスファターゼ活性は、PTPドメイン（閉鎖立体配座）に結合する2つのSHP2ドメインによって自己阻害される。受容体チロシンキナーゼ（RTK）が活性化すると、SHP2が、細胞膜に動員され、ここで、それは、活性化RTK及びいくつかのアダプタータンパク質と結合して、RAS/MAPK経路を活性化することによってシグナル伝達を中継する。TNO155は、SHP2の不活性化又は「閉鎖」立体配座に結合し、それによって、それが開いて活性化立体配座になるのを防ぐ。これは、活性化RTKから、下流のRAS/MAPK経路へのシグナル伝達を防ぐ。

【0075】

TNO155は、広範なRTK依存性ヒト癌細胞株及びインビボ異種移植片において有効性を実証した。TNO155の前臨床インビトロ及びインビボ評価は、RTK依存性ヒト癌モデル、例えば、食道、HNSCC及びNSCLCにおいて、SHP2ホスファターゼの選択的且つ強力な阻害を実証する。SHP2阻害は、低下したレベルのリン酸化ERK1/2（pERK）及び二重特異性ホスファターゼ6（DUSP6）mRNA転写産物の下方制御などの、MAPKシグナル伝達経路内のバイオマーカーを評価することによって測定され得る。KYS520（食道扁平上皮細胞癌）及びDETROIT-562

10

20

30

40

50

(咽頭扁平上皮細胞癌) 癌細胞株において、インビトロ pERK IC50 はそれぞれ、8 nM (3.4 ng/mL) 及び 35 nM (14.8 ng/mL) であり、抗増殖 IC50 はそれぞれ、100 nM (42.2 ng/mL) 及び 470 nM (198.3 ng/mL) であった。TNO155 の抗増殖効果は、RTK シグナル伝達に依存している癌細胞株において最も有効であることが示された。インビボで、経口投与される TNO155 (20 mg/kg) による SHP2 阻害は、1日2回のスケジュールで投与された場合、EGFR 依存性 DETROIT-562 癌細胞株において DUSP6 mRNA 転写産物の約 95% の減少、及び 47% の退縮を達成した。用量分割 (dose fractionation) 試験は、腫瘍 DUSP6 バイオマーカーの調節と組み合わせられて、50% の PD 阻害が、投与間隔の少なくとも 80% で到達されたときに、最大の有効性が達成されることを示す。

10

【0076】

KRAS、NRAS 及び HRAS 遺伝子は、82~90% の全体的な配列同一性を共有する、本明細書中でまとめて Ras と呼ばれる、一連の密接に関連する低分子量 GTP アーゼタンパク質 KRas、NRas 及び HRas をコードする。Ras タンパク質は、細胞増殖、生存及び分化を調節するために細胞表面受容体からシグナルを伝達するシグナル伝達経路の重要な構成要素である。Ras は、不活性な GDP 結合状態と活性な GTP 結合状態との間で循環する分子スイッチとして機能する。

【0077】

GTP に結合すると、Ras は、立体配座変化を起こし、それが、エフェクタータンパク質のその相互作用及び活性化を可能にして、下流のシグナル伝達経路を調節する。Ras の最もよく特徴付けられるエフェクターは、マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) 経路の活性を調節するセリン/トレオニンキナーゼ Raf である。PI3K 経路は、Ras と相互作用するクラス I ホスホイノシチド 3 - キナーゼと共に、Ras の下流の別の重要なエフェクター経路である。

20

【0078】

RAS 突然変異は、癌において高頻度で見られ、全てのヒト癌の約 30% が、KRAS、NRAS 又は HRAS 遺伝子における突然変異を有する。発癌性 Ras は、典型的に、限定はされないが、Ras のグリシン 12、グリシン 13 又はグルタミン 61 における突然変異に関連している。これらの残基は、Ras の活性部位に位置し、突然変異が、GAP 媒介及び GAP 固有の加水分解活性を損ない、それが、GTP 結合型 Ras の形成及び下流のエフェクター経路の異常な活性化を促す。KRAS は、癌における最も高頻度に突然変異した RAS 遺伝子であり、続いて NRAS、次に HRAS である。膵臓癌 (約 90% の有病率)、大腸癌 (約 40% の有病率) 及び非小細胞肺癌 (約 30% の有病率) を含む、KRAS において高頻度の活性化突然変異を示すいくつかの腫瘍型がある。KRAS 突然変異はまた、多発性骨髄腫、子宮癌、胆管癌、胃癌、膀胱癌、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、横紋筋肉腫、皮膚扁平上皮細胞癌、子宮頸癌、精巣胚細胞癌及びその他を含む他の癌型においても見られる。

30

【0079】

Ras の残基 12 におけるグリシンからシステインへの突然変異 (G12C 突然変異) は、RAS 遺伝子において一般的に見られ、これは、癌型にわたる全ての KRAS の 14%、全ての NRAS の 2% 及び全ての HRAS 突然変異の 2% を占める。G12C 突然変異は、KRAS 突然変異型非小細胞肺癌において特に多く、およそ半分が、この突然変異を有し、これは、喫煙によって形成される DNA 付加物に関連付けられている。G12C 突然変異は、肺癌のみに関連するわけではなく、全ての KRAS 突然変異型大腸癌の 8% を含む他の RAS 突然変異型癌型において見られる。

40

【0080】

上皮成長因子受容体 (EGFR) は、活性化している EGFR 突然変異を有する NSCLC において確立された重要な治療標的である。第 1 世代 (例えば、エルロチニブ、ゲフィチニブ) 及び第 2 世代 (例えば、アファチニブ、ダコミチニブ) EGFR 阻害剤を用い

50

た多くの試験が、EGFR突然変異型進行/切除不能NSCLC集団において行われ、この集団において化学療法を上回るEGFRチロシンキナーゼ阻害剤(TKI)の優れた有効性を一貫して実証した。第1世代EGFR TKIに対する耐性は、TKIの結合を損なうEGFR「ゲートキーパー」T790M突然変異の発生によって、並びにMET及びERBB2増幅を含む、別のRTK経路の活性化によって生じることが示された。EGFR活性化及びゲートキーパー突然変異を阻害する第3世代の不可逆的EGFR阻害剤(例えば、オシメルチニブ、ロシレチニブ)を用いた臨床試験は、EGFR T790M突然変異型NSCLCにおける有効性を実証し、これは、EGFRシグナル伝達へのそれらの持続的な依存性を強調している。第3世代阻害剤に対して耐性を持つようになった癌の新たなデータは、これらの癌が、活性化RTKシグナル伝達を選択し続けることを示唆しており、EGFR(C797S)における耐性突然変異並びにRTK増幅(MET、ERBB2、FGFR1)が記載されている。限られた治療選択肢が、第1/第2及び第3世代EGFR TKIに対する耐性を生じた癌の患者に使用可能である。SHP2が、EGFRシグナル伝達を行い、前臨床モデルが、RTK依存性とSHP2依存性との間の強い相関を実証したため、TNO155は、耐性が、EGFR又は別のRTKからのシグナル伝達のいずれによって引き起こされるかにかかわらず、これらの癌において臨床的利点を提供することが予測される。

10

【0081】

頭頸部癌の90%超が、EGFRの過剰発現又は増幅；他のRTK、特にFGFRの増幅/過剰発現を特徴とし、それらのリガンドもよく見られる。進行HNSCCにおけるセツキシマブによるEGFRの阻害も、疾患管理が持続的でないが、臨床的利点を実証した。HNSCCにおけるEGFR阻害の低い有効性は、他のRTKを介した補償的シグナル伝達に関連する可能性があり、これは、TNO155処置によるSHP2阻害によって抑止されることが予測されるであろう。更に、前臨床試験は、SHP2阻害に対する感受性の最も高い頻度を有する系統として頭頸部癌細胞を同定した。

20

【0082】

未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)再構成NSCLC又は幹細胞因子受容体(KIT)突然変異型消化管間質性腫瘍(GIST)などの転移性又は切除不能RTK駆動癌を有する患者は、これらのRTKを直接標的にする分子から利益を得るが、これらの薬剤に対する耐性が、常に生じる。耐性の機序は、多くの場合、標的とされるRTKにおける薬剤耐性突然変異及び/又はバイパスRTK経路の活性化を含み；大抵の場合、更なる治療選択肢は限られる。TNO155によりSHP2を標的化することは、このようなRTK依存性癌における理にかなった手法である。

30

【0083】

以下の実施例に示される前臨床データは、SHP2阻害剤、TNO155及びKRAS G12C阻害剤の組合せが、複数の癌において顕著な組合せ効果を発揮するというインビトロ及びインビボでのエビデンスを提供する。

【0084】

医薬組成物

別の態様において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア(添加物)及び/又は希釈剤と一緒に製剤化された、治療的に有効な量のTNO155及びKRAS G12C阻害剤を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。以下に詳細に記載されるように、本発明の医薬組成物は、固体又は液体の形態での投与用に特別に製剤化されていてもよく、経口投与に適合するもの、例えば、水薬(水性又は非水性の溶液又は懸濁液)、タブレット、例えば、口腔内、舌下、及び体内吸収を対象とするもの、ポーラス、粉末、顆粒、舌への塗布用のペーストが挙げられる。

40

【0085】

本明細書中で用いられるフレーズ「治療的に有効な量」は、あらゆる医学的処置に適用可能な、合理的な利益/リスク比にて、動物中の細胞の少なくとも亜集団において、多少の所望の治療効果をもたらすのに有効な、本発明の化合物を含む化合物、材料、又は組成

50

物の量を意味する。

【0086】

フレーズ「薬学的に許容される」は、合理的な利益/リスク比に相応した、過剰な毒性も、炎症も、アレルギー反応も、他の問題も合併症もなしに、健全な医学的判断の範囲内で、ヒト及び動物の組織と接触させての使用に適した、化合物、材料、組成物、及び/又は剤型に言及するのに、本明細書中で使用される。

【0087】

本明細書中で用いられるフレーズ「薬学的に許容されるキャリア」は、薬学的に許容される材料、組成物、又はビヒクル、例えば、液体若しくは固体のフィラー、希釈剤、賦形剤、製造助剤（例えば、潤滑剤、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、若しくはステアリン酸亜鉛、又はステアリン酸）、又は、一方の臓器、若しくは体の一部から、もう一方の臓器、若しくは体の一部への対象化合物の運送又は運搬に關与する材料をカプセル化する溶媒を意味する。各キャリアは、製剤の他の成分と適合するという意味において、「許容可能」でなければならず、且つ患者に有害であってはならない。薬学的に許容されるキャリアとして供給することができる材料の一部の例として：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース；（2）デンプン、例えばコーンスターチ及びジャガイモデンプン；（3）セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース；（4）粉末トラガカントゴム；（5）麦芽；（6）ゼラチン；（7）タルク；（8）賦形剤、例えばカカオバター及び坐薬ワックス；（9）油、例えば、ピーナッツ油、綿実油、ベニバナ油、胡麻油、オリーブ油、コーン油、及び大豆油；（10）グリコール、例えばプロピレングリコール；（11）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール；（12）エステル、例えばオレイン酸エチル及びラウリン酸エチル；（13）アガー；（14）緩衝剤、例えば水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム；（15）アルギン酸；（16）パイロジェンフリー水；（17）等張生理食塩水；（18）リンゲル溶液；（19）エチルアルコール；（20）pH緩衝液；（21）ポリエステル、ポリカーボネート、及び/又はポリ無水物；並びに（22）医薬の調合に使用される他の非毒性適合物質が挙げられる。

【0088】

先で提示したように、本化合物の特定の実施形態は、塩基性の官能基、例えばアミノ基又はアルキルアミノ基を含有してもよく、そしてこのため、薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される酸により形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、この点で、本発明の化合物の比較的非毒性の無機酸付加塩及び有機酸付加塩を指す。この塩は、投与ビヒクル中に、若しくは剤型製造プロセスにおいて、又は本発明の精製された化合物を、その遊離塩基形態で、適切な有機酸若しくは無機酸と別個に反応させて、こうして形成された塩を、以降の精製の間単離することによって、*in situ*で調製することができる。代表的な塩として、臭化水素酸塩、塩酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、酢酸塩、吉草酸塩、オレイン酸塩、パルミチン酸塩、ステアリン酸塩、ラウリン酸塩、安息香酸塩、乳酸塩、リン酸塩、トシル酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、ナプシル酸（*naphthylate*）塩、メシル酸塩、グルコヘプトン酸塩、ラクトピオン酸塩、及びラウリルスルホン酸塩等が挙げられる（例えば、Berge et al. (1977) 「Pharmaceutical Salts」, J. Pharm. Sci. 66: 1 - 19 参照）。

【0089】

対象化合物の薬学的に許容される塩として、例えば非毒性の有機酸又は無機酸由来の、化合物の従来非毒性の塩、又は四級アンモニウム塩が挙げられる。例えば、そのような従来非毒性の塩として、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、硝酸等に由来するもの；及び有機酸、例えば酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、

サリチル酸、スルファニル酸、2 - アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンジスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸等から調製される塩が挙げられる。例えば T N O 1 5 5 の薬学的に許容される塩は、コハク酸塩である。

【 0 0 9 0 】

その他の場合、本発明の化合物は、1つ以上の酸性の官能基を含有してもよく、そしてこのため、薬学的に許容される塩を、薬学的に許容される塩基により形成することができる。用語「薬学的に許容される塩」は、この場合には、本発明の化合物の比較的非毒性の無機塩基付加塩及び有機塩基付加塩を指す。この塩は、同様に、投与ビヒクル中に、若しくは剤型製造プロセスにおいて、又は精製された化合物を、その遊離酸形態で、適切な塩基、例えば薬学的に許容される金属陽イオンの水酸化物、炭酸塩、若しくは重炭酸塩と、アンモニアと、又は薬学的に許容される有機一級、二級、若しくは三級アミンと別個に反応させることによって、*i n s i t u*で調製することができる。代表的なアルカリ又はアルカリ土類塩として、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、及びアルミニウム塩等が挙げられる。塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、及びピペラジン等が挙げられる（例えば、前掲の *B e r g e e t a l .* 参照）。

10

【 0 0 9 1 】

また、湿潤剤、乳化剤、及び潤滑剤、例えばラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウム、並びに着色剤、剥離剤、コーティング剤、甘味料、香料、及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤が、組成物中に存在してもよい。

20

【 0 0 9 2 】

薬学的に許容される抗酸化剤の例として、以下が挙げられる：（1）水溶性の抗酸化剤、例えばアスコルビン酸、システイン塩酸塩、硫化水素ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム等；（2）油性抗酸化剤、例えばパルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール（B H A）、ブチル化ヒドロキシトルエン（B H T）、レシチン、没食子酸プロピル、アルファ - トコフェロール等；並びに（3）金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸（E D T A）、ソルビトール、酒石酸、リン酸等。

【 0 0 9 3 】

本発明の製剤は、経口、経鼻、局所的（口腔内及び舌下が挙げられる）、直腸、膣、及び/又は非経口投与に適したものが挙げられる。製剤は、好都合には、ユニット剤型で提示されてもよく、そして薬学の技術において周知であるあらゆる方法によって調製されてもよい。キャリア材料と組み合わせられて単一の剤型を作製することができる活性成分の量は、処置されることとなる宿主、特定の投与モードに応じて変わることとなる。キャリア材料と組み合わせられて単一の剤型を作製することができる活性成分の量は、通常、治療効果をもたらす化合物の量となるであろう。通常、100パーセントのうち、この量は、活性成分の約0.1パーセント～約99パーセント、好ましくは約5パーセント～約70パーセント、最も好ましくは約10パーセント～約30パーセントに及ぶこととなる。

30

【 0 0 9 4 】

特定の実施形態において、本発明の製剤は、シクロデキストリン、セルロース、リポソーム、ミセル形成剤、例えば胆汁酸、及びポリマーキャリア、例えばポリエステル及びポリ無水物からなる群から選択される賦形剤；並びに本発明の化合物を含む。特定の実施形態において、上述の配合により、本発明の化合物は、生物が経口的に利用可能となる。

40

【 0 0 9 5 】

この製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物を、キャリアと、そして場合によっては1つ以上の副成分と結合させる工程を含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を、液体キャリア、若しくは微細に分割された固体キャリア、又は双方と一様に、且つ緊密に結合させ、そしてその後必要ならば、生成物を成形することによって、調製される。

【 0 0 9 6 】

50

経口投与に適した本発明の組成物は、カプセル、カシェ、ピル、タブレット、ロゼンジ（風味をつけたベース、通常、スクロース及びアラビアゴム又はトラガカントゴムを用いる）、粉末、顆粒の形態であってもよいし、水性又は非水性の液体中の溶液、懸濁液、又は固体分散系としてであってもよいし、水中油又は油中水の液体エマルジョンとしてであってもよいし、エリキシル又はシロップとしてであってもよいし、トローチ（不活性のベース、例えばゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアラビアゴムを用いる）としてであってもよいし、うがい薬等としてであってもよく、それぞれ、所定の量の本発明の化合物を活性成分として含有する。本発明の化合物はまた、ポーラス、舐剤、又はペーストとして投与されてもよい。

【0097】

経口投与用の本発明の固体剤型（カプセル、タブレット、ピル、ドラジェ、粉末、顆粒、トローチ（trouche）等）中で、活性成分は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア、例えばクエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウム、並びに/又は以下のいずれかと混合されている：（1）フィラー若しくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトール、及び/若しくはケイ酸；（2）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギナート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び/若しくはアラビアゴム；（3）湿潤剤、例えばグリセロール；（4）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ若しくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある種のシリケート、及び炭酸ナトリウム；（5）溶解遅延剤（solution retarding agent）、例えばパラフィン；（6）吸収促進剤、例えば四級アンモニウム化合物及び界面活性剤、例えばポロキシマー及びラウリル硫酸ナトリウム；（7）湿潤剤、例えば、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、及び非イオン性界面活性剤；（8）吸収剤、例えばカオリン及びベントナイトクレイ；（9）潤滑剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸亜鉛、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸、及びそれらの混合物；（10）着色剤；並びに（11）放出制御剤、例えばクロスポビドン若しくはエチルセルロース。カプセル、タブレット、及びピルの場合、医薬組成物は、緩衝剤を含んでもよい。また、類似の型の固体組成物は、ラクトース又は乳糖のような賦形剤、及び高分子量ポリエチレングリコール等を用いるソフトシェルゼラチンカプセル及びハードシェルゼラチンカプセル中で、フィラーとして使用されてもよい。

【0098】

タブレットは、場合によっては1つ以上の副成分と共に、圧縮又は成形によって製造されてもよい。結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、界面活性剤、又は分散剤を用いて、圧縮タブレットが調製されてもよい。適切な機械において、不活性の希釈液で湿らせた粉末化合物の混合物を成形することによって、成形タブレットが製造されてもよい。

【0099】

本発明の医薬組成物のタブレット及び他の固体剤型、例えば、ドラジェ、カプセル、ピル、及び顆粒は、場合によっては、コーティング及び殻、例えば、医薬製剤技術において周知の腸溶コーティング及びその他のコーティングでスコア化又は調製されてもよい。また、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム、及び/又はマイクロスフェアを、所望の放出プロファイルを実現するような様々な割合で用いて、活性成分の徐放又は制御放出を実現するように製剤化されてもよい。例えば凍結乾燥させて、迅速に放出するように製剤化されてもよい。例えば、細菌保持フィルタによる濾過によって、又は滅菌水若しくは一部の他の滅菌注射可能な媒体中に使用直前に溶解させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌されてもよい。この組成物はまた、場合によっては乳白剤を含有してもよく、そして消化管のある部分において活性成分のみを、又は優先的に、場合によっては遅らせて、放出す

10

20

30

40

50

る組成物であってもよい。用いることができる埋込み組成物 (embedding composition) の例として、ポリマー物質及びワックスが挙げられる。また、活性成分は、適切な場合、先に記載される賦形剤の1つ以上と共に、マイクロカプセル化された形態であってもよい。

【0100】

本発明の化合物の経口投与用の液体剤型として、薬学的に許容されるエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップ、及びエリキシルが挙げられる。活性成分に加えて、液体剤型は、当該技術において一般的に用いられている不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、可溶化剤及び乳化剤、例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、油（特に、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及び胡麻油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール、及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物を含有してもよい。

10

【0101】

不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、アジュバント、例えば湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味料、香味剤、着色剤、芳香剤、並びに保存剤を含んでもよい。

【0102】

懸濁液は、活性化合物に加えて、懸濁化剤、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、マイクロクリスタリンセルロース、アルミニウムメタヒドロキシド、ベントナイト、寒天、並びにトラガカントゴム、並びにそれらの混合物を含有してもよい。

20

【0103】

本発明の医薬組成物に使用されてもよい適切な水性キャリア及び非水性キャリアの例として、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、及びポリエチレングリコール等）、及びそれらの適切な混合液、植物油、例えばオリーブ油、並びに注射可能な有機エステル、例えばオレイン酸エチルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、コーティング材料、例えばレシチンの使用によって、分散系の場合に必要なとされる粒子サイズの維持によって、そして界面活性剤の使用によって、維持することができる。

30

【0104】

この組成物はまた、アジュバント、例えば、保存剤、湿潤剤、乳化剤、及び分散剤を含有してもよい。対象化合物に及ぶ微生物の作用の予防が、種々の抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸 (phenol sorbic acid) の包含によって確実にされてもよい。また、等張剤、例えば糖及び塩化ナトリウム等を組成物中に含むことが所望されてもよい。

【0105】

本発明の化合物は、医薬としてヒト及び動物に投与される場合、それ自体が与えられてもよいし、薬学的に許容されるキャリアと組み合わせて、例えば、0.1~99%（より好ましくは10~30%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えられてもよい。

40

【0106】

本発明の化合物（適切な水和形態で用いられてもよい）、及び/又は本発明の医薬組成物は、当業者に知られている従来の方法によって、薬学的に許容される剤型に製剤化される。

【0107】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の投薬量レベルは、特定の患者、組成物、及び投与モードについて、患者に有毒であることなく、所望の治療応答を達成するのに有効である活性成分の量が得られるように変化してもよい。

【0108】

選択された投薬量レベルは、使用される本発明の特定の化合物、又はそのエステル、塩

50

、若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用されることとなる特定の化合物の排泄又は代謝の速度、吸収の速度及び程度、処置の継続期間、使用される特定の化合物と組み合わせられて用いられる他の薬物、化合物、及び/又は材料、処置されることとなる患者の年齢、性別、体重、症状、健康状態、及び先の病歴、並びに医術において周知であるような要因が挙げられる、種々の要因によって決まることとなる。

【0109】

当該技術の通常の技能を有する医師又は獣医であれば、必要とされる医薬組成物の有効な量を容易に決定且つ処方することができる。例えば、医師又は獣医であれば、所望の治療効果を達成し、且つ、所望の効果が達成されるまで、投薬量を徐々に増大させるのに必要とされるよりも低いレベルにて、医薬組成物中で使用される本発明の化合物の用量をスタートさせることができるであろう。

10

【0110】

一般に、本発明の組合せの適切な一日用量は、治療効果をもたらすのに有効な、最も低い用量である各化合物の量となるであろう。そのような有効量は、通常、先に記載される要因によって決まることとなる。

【0111】

別の態様において、本発明は、1つ以上の薬学的に許容されるキャリア（添加物）及び/又は希釈剤と一緒に製剤化された、先に記載される、治療的に有効な量の1つ以上の対象化合物を含む、薬学的に許容される組成物を提供する。

【実施例】

20

【0112】

(3S, 4S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル)チオ)ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ[4.5]デカン - 4 - アミン(TNO155)を、国際公開第2015/107495号パンフレットの実施例69に従って合成する。6 - (4 - アミノ - 4 - メチルピペリジン - 1 - イル) - 3 - (2, 3 - ジクロロフェニル)ピラジン - 2 - アミン(SHP099)を、国際公開第2015/107493号パンフレットの実施例7に従って合成する。1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ビニルフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン - -メタン(1/2)(化合物1)及び(S) - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル)キナゾリン - 4 - イル)ピペラジン - 1 - イル)プロパ - 2 - エン - 1 - オン(化合物2)を、国際公開第2016/164675号パンフレット中の実施例に従って合成する。2 - ((S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル)メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル)ピペラジン - 2 - イル)アセトニトリル(化合物3)を、国際公開第2017/201161号パンフレット中の実施例に従って合成する。

30

【0113】

本明細書に記載されるSHP2阻害剤及びKRASG12C阻害剤の有用性を、以下の実施例における試験によって証明することができる。

40

【0114】

実施例1

細胞を、RPMI Glutamax + 10%のFCS + それぞれ1% : ピルビン酸ナトリウム、Hepes緩衝液中で成長させた。1日目に、細胞を、示される細胞数で6ウェルプレート中に播種した。2日目に、化合物処理を、示される化合物濃度から開始した。細胞に、3 ~ 4日置きに、新鮮な化合物/培地を再供給した。クリスタルバイオレット染色を、指示される日に行った。200 µLのホルムアルデヒド(ストック濃度37.8%)を、各ウェル(2 mLの細胞培地の上)に加え、室温で10分間インキュベートした。ウェルを空にし、5 mLの水で少なくとも1回すすぎ、再度、空にした。1 mLのパープルバイオレット0.1%の水を、各ウェルに加え、室温で15分間インキュベートした

50

。ウェルを空にし、2 mLの水で少なくとも2回すすいだ。プレートを乾燥させ、画像を、CanoScan 4400Fでスキャンし、PDFとして保存した。

【0115】

実施例2

胸腺欠損ヌードマウスの右脇腹に、50%のマトリゲル(matrigel)/HBS S中で懸濁された300万個のMiapaca-2細胞を、25G針を用いて皮下注射した。腫瘍増殖を、測径器による測定によって追跡し、立方ミリメートルとして表した。腫瘍を、200~300立方mmのサイズまで増殖させ、その後、動物を、以下のような個々の群に無作為に分けた：ピヒクル対照(4匹の動物；MC：Tween80：水(0.5：0.1：99.4))；TNO155-10mg/kg経口で1日1回(qd po)(4匹の動物)；化合物2-50mg/kg経口で1日1回(qd po)(4匹の動物)；化合物2-200mg/kg経口で1日1回(qd po)(4匹の動物)；TNO155-10mg/kgと組み合わせた化合物2-50mg/kg(5匹の動物)；TNO155-10mg/kgによる前処置、続いて、化合物2-50mg/kgによる処置(6匹の動物)。Combo：化合物を、同時に投与する。ComboP：TNO155を、化合物2の3時間前に投与する。処置の2週間後に、動物を安楽死させ、腫瘍サンプルを、最後の処置の6時間後に更なる分析のために採取した。

10

【0116】

結果は、SHP2及びKRASG12C阻害剤(それぞれSHP099及び化合物1)の組合せが、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進することを示す(図1及び2)。更に、SHP2及びKRASG12C阻害剤(それぞれTNO155及び化合物2又は3)の組合せは、一連のKRASG12C肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する(図3及び4)。

20

【0117】

結果は更に、SHP2及びKRASG12C阻害剤(それぞれTNO155及び化合物2)の組合せが、KRASG12CMiapaca-2異種移植モデルにおいて、インビボで腫瘍増殖阻害を促進することを示す(図5)。

【0118】

本明細書中に記載される実施例及び実施形態は、説明を目的とするだけであり、それらを考慮した種々の修飾又は変更が、当業者に示唆されているであろうこと、そして本出願及び添付の特許請求の範囲の精神及び範囲内に含まれ得ることが理解される。本発明の様々な実施形態を以下に示す。

30

1. 癌を処置する方法であって、それを必要とする対象に、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を、第2の治療剤と組み合わせて投与することを含む方法。

2. 前記癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される、上記1に記載の方法。

40

3. (3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第2の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、上記1又は2に記載の方法。

4. それを必要とする前記対象に投与される、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-((2-アミノ-3-クロロピリジン-4-イル)チオ)ピラジン-2-イル)-3-メチル-2-オキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-4-アミン、又はその薬学的に許容される塩の量は、前記癌を処置するのに有効である、上記1~3のいずれかに記載の方法。

5. それを必要とする前記対象に投与される、(3S, 4S)-8-(6-アミノ-5-

50

((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第 2 の治療剤の量は、前記癌を処置するのに有効である、上記 1 ~ 4 のいずれかに記載の方法。

6 . 前記第 2 の治療剤は、K R A S G 1 2 C 阻害剤である、上記 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

7 . 前記 K R A S G 1 2 C 阻害剤は、1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ビニルフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン - - メタン (1 / 2) (化合物 1)、(S) - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 2)、及び 2 - ((S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (化合物 3)、又はその薬学的に許容される塩から選択される、上記 6 に記載の方法。

10

8 . (3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミンは、約 1 . 5 m g / 日、又は 3 m g / 日、又は 6 m g / 日、又は 1 0 m g / 日、又は 2 0 m g / 日、又は 3 0 m g / 日、又は 4 0 m g / 日、又は 5 0 m g / 日、又は 6 0 m g / 日の用量で経口投与される、上記 1 ~ 7 のいずれかに記載の方法。

20

9 . 前記一日用量は、2 週間の投薬とその後の 1 週間の休薬の 2 1 日サイクルで投与される、上記 8 に記載の方法。

1 0 . 前記一日用量は、2 0 m g Q D である、上記 9 に記載の方法。

1 1 . 癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、約 1 . 5 m g / 日、又は 3 m g / 日、又は 6 m g / 日、又は 1 0 m g / 日、又は 2 0 m g / 日、又は 3 0 m g / 日、又は 4 0 m g / 日、又は 5 0 m g / 日、又は 6 0 m g / 日の用量で経口投与される、(3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミンを投与することを含む方法。

30

1 2 . 前記一日用量は、2 週間の投薬とその後の 1 週間の休薬の 2 1 日サイクルで投与される、上記 1 1 に記載の方法。

1 3 . 前記一日用量は、2 0 m g Q D である、上記 1 2 に記載の方法。

1 4 . 前記癌は、食道若しくは頭頸部扁平上皮細胞癌；大腸癌、卵巣癌、膵臓癌又は非小細胞肺癌；及び腎細胞癌から選択される、上記 1 1 に記載の方法。

1 5 . 第 2 の治療剤を更に含む、上記 1 1 に記載の方法。

1 6 . (3 S , 4 S) - 8 - (6 - アミノ - 5 - ((2 - アミノ - 3 - クロロピリジン - 4 - イル) チオ) ピラジン - 2 - イル) - 3 - メチル - 2 - オキサ - 8 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 4 - アミン、又はその薬学的に許容される塩、及び前記第 2 の治療剤は、同時に、別々に、又はある期間にわたって投与される、上記 1 1 に記載の方法。

1 7 . 前記第 2 の治療剤は、K R A S G 1 2 C 阻害剤である、上記 1 1 ~ 1 6 のいずれかに記載の方法。

40

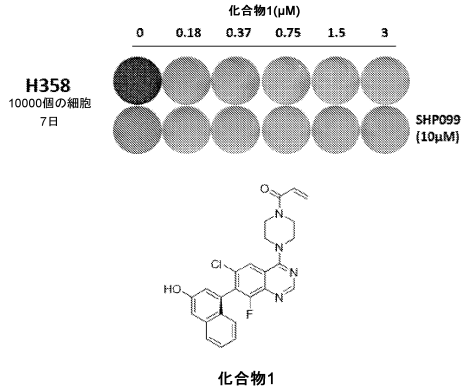
1 8 . 前記 K R A S G 1 2 C 阻害剤は、1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (3 - ヒドロキシ - 5 - ビニルフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン - - メタン (1 / 2) (化合物 1)、(S) - 1 - (4 - (6 - クロロ - 8 - フルオロ - 7 - (2 - フルオロ - 6 - ヒドロキシフェニル) キナゾリン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) プロパ - 2 - エン - 1 - オン (化合物 2)、及び 2 - ((S) - 1 - アクリロイル - 4 - (2 - ((S) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル) メトキシ) - 7 - (ナフタレン - 1 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペラジン - 2 - イル) アセトニトリル (化合物 3)、又はその薬学的に許容される塩から選択される、上記 1 7 に記載の方法。

50

【 図 面 】

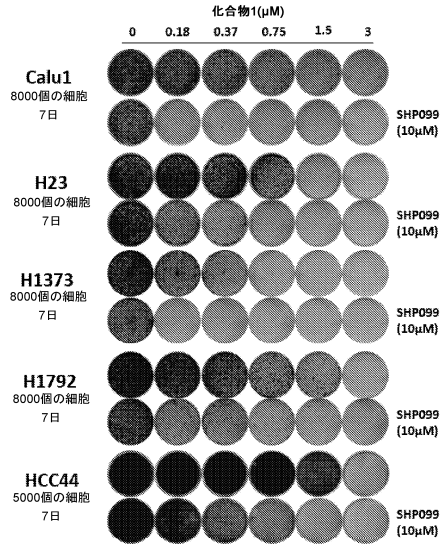
【 図 1 】

図 1
SHP2及びKRASG12C阻害剤 (それぞれSHP099及び化合物1) の組合せは、一連のKRASG12C 肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。



【 図 2 】

図 2
SHP2及びKRASG12C阻害剤 (それぞれSHP099及び化合物1) の組合せは、一連のKRASG12C 肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。

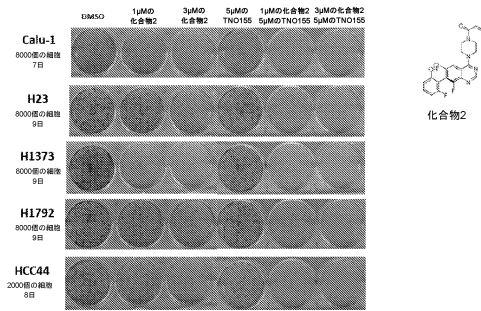


10

20

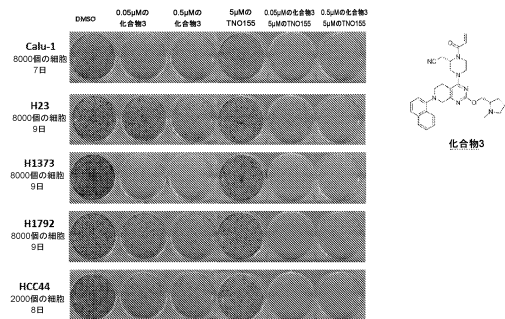
【 図 3 】

図 3
SHP2及びKRASG12C阻害剤 (それぞれTNO155及び化合物2) の組合せは、一連のKRASG12C 肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。



【 図 4 】

図 4
SHP2及びKRASG12C阻害剤 (それぞれTNO155及び化合物3) の組合せは、一連のKRASG12C 肺癌細胞株におけるクリスタルバイオレット細胞増殖アッセイにおいて、増殖阻害を促進する。



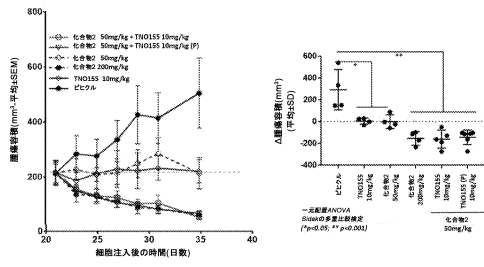
30

40

【 5 】

図 5

SHP2及びKRASG12C阻害剤(それぞれTNO155及び化合物2)の組合せは、KRASG12C Miapaca-2異種移植モデルにおいて、インビボで腫瘍増殖阻害を促進する。



10

20

30

40

50

フロントページの続き

- アッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
(72)発明者 ブラハラド, アニルダ カダバ
スイス国 4002 パーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー
- 審査官 三上 晶子
- (56)参考文献 国際公開第2018/130928(WO, A1)
特表2017-502993(JP, A)
国際公開第2018/217651(WO, A1)
Robert J. Nichols et al, RAS nucleotide cycling underlies the SHP2 phosphatase dependence of mutant BRAF-, NF1- and RAS-driven cancers, Nat Cell Biol., 20(9), 2018年09月30日, 1064-1073, <https://www.nature.com/articles/s41556-018-0169-1>
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
A61K 31/33 - 33/44
A61P 1/00 - 43/00
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamIII)
CAplus/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS(STN)