

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-525100

(P2023-525100A)

(43)公表日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D	213/81 (2006.01)	C 0 7 D	213/81	C S P	4 C 0 5 5
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/519		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/4965(2006.01)	A 6 1 K	31/4965		
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求
				(全65頁)	最終頁に続く
(21)出願番号	特願2022-568601(P2022-568601)	(71)出願人	504389991		
(86)(22)出願日	令和3年5月11日(2021.5.11)		ノバルティス アーゲー		
(85)翻訳文提出日	令和4年12月19日(2022.12.19)		スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ		
(86)国際出願番号	PCT/IB2021/054013		3 5		
(87)国際公開番号	WO2021/229439	(74)代理人	100092783		
(87)国際公開日	令和3年11月18日(2021.11.18)		弁理士 小林 浩		
(31)優先権主張番号	63/023,470	(74)代理人	100095360		
(32)優先日	令和2年5月12日(2020.5.12)		弁理士 片山 英二		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100120134		
			弁理士 大森 規雄		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA, RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(74)代理人	100131990		
			弁理士 大野 玲恵		
		(72)発明者	カボニグロ, ジオルダノ		
			アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセ 最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 C R A F 阻害剤を含む治療的組み合わせ

(57)【要約】

本発明は、N R A S 変異黒色腫の治療及びB R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、それぞれ本明細書に定義される、(i) E R K 阻害剤、若しくは(i i) M E K の阻害剤、若しくは(i i i) C D K 4 / 6 阻害剤又は各場合に独立してその薬学的に許容し得る塩との組み合わせでC R A F 阻害剤を含む医薬的組み合わせであって、黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫であり得る、医薬的組み合わせを提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

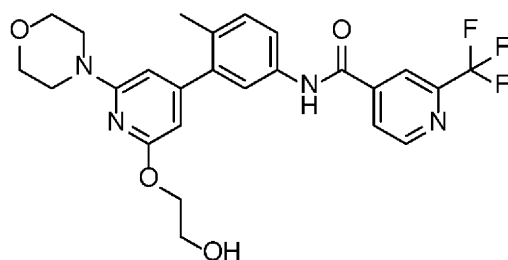
(i) 4- (3-アミノ-6- ((1S, 3S, 4S) -3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル) ピラジン-2-イル) -N- ((S) -1- (3-ブromo-5-フルオロフェニル) -2- (メチルアミノ) エチル) -2-フルオロベンズアミド (リネテルキブ) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にその塩酸塩)、

(ii) トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物 (特にその DMSO 溶媒和物)、及び

(iii) リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩 (特にそのコハク酸塩) からなる群から選択される治療薬との同時投与による、任意選択で切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫である N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、ナボラフェニブ (式 (I))

10

【化 1】



20

(I)

の化合物又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 2】

ナボラフェニブ (式 (I) の化合物) 又はその薬学的に許容し得る塩との同時投与による、任意選択で切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫である N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、

(i) 4- (3-アミノ-6- ((1S, 3S, 4S) -3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル) ピラジン-2-イル) -N- ((S) -1- (3-ブromo-5-フルオロフェニル) -2- (メチルアミノ) エチル) -2-フルオロベンズアミド (リネテルキブ) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にその塩酸塩)、

30

(ii) トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物 (特にその DMSO 溶媒和物)、及び

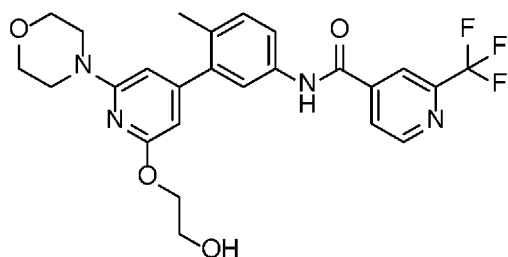
(iii) リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩 (特にそのコハク酸塩) からなる群から選択される治療薬。

【請求項 3】

任意選択で切除不能及び／又は転移黒色腫である N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、ナボラフェニブ (式 (I))

【化 2】

40



(I)

50

の化合物)又はその薬学的に許容し得る塩と、

(i) 4-(3-アミノ-6-((1*S*, 3*S*, 4*S*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-イル)-*N*-((*S*)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)-2-フルオロベンズアミド(リネテルキブ)又はその薬学的に許容し得る塩(特にその塩酸塩)、

(ii) ترامチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物(特にそのDM*S*O溶媒和物)、及び

(iii) リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩(特にそのコハク酸塩)

からなる群から選択される第2の治療薬と

を含む医薬的組み合わせ物。

10

【請求項4】

(a) BRAF変異黒色腫(好ましくは切除不能及び／又は転移皮膚BRAF変異黒色腫)、又は

(b) NRAS変異黒色腫(好ましくは切除不能及び／又は転移皮膚NRAS変異黒色腫)

の治療での使用のための同時、個別又は連続投与のための、ナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩と、

(i) ERK(ERK1／2)阻害剤、特にリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る塩、

(ii) MEK(MEK1／2)阻害剤、特に ترامチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物、又は

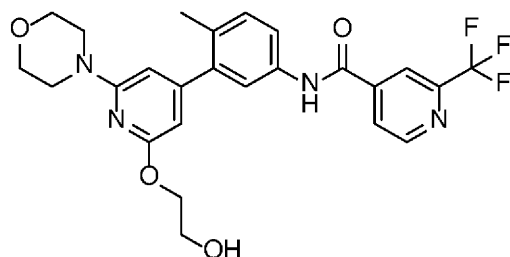
20

(iii) CDK4／6阻害剤、特にリボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩からなる群から選択される第2の治療薬とを含む医薬的組み合わせ物。

【請求項5】

NRAS変異黒色腫及び／又はBRAF変異黒色腫を、前記疾患を有する患者において治療する方法であって、それを必要とする前記患者に、式(I)

【化3】



30

(I)

の化合物(ナボラフェニブ)又はその薬学的に許容し得る塩と、

(i) 4-(3-アミノ-6-((1*S*, 3*S*, 4*S*)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-イル)-*N*-((*S*)-1-(3-ブロモ-5-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)-2-フルオロベンズアミド(リネテルキブ)又はその薬学的に許容し得る塩(特にその塩酸塩)、

40

(ii) ترامチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物(特にそのDM*S*O溶媒和物)、及び

(iii) リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩(特にそのコハク酸塩)

からなる群から選択される第2の治療薬と

を含む、治療有効量の医薬的組み合わせ物を投与することを含み、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫である、方法。

【請求項6】

前記黒色腫は、NRAS変異黒色腫である、請求項1に記載の使用のための化合物、請

50

求項 2 に記載の使用のための治療薬、請求項 3 若しくは 4 に記載の使用のための医薬的組み合わせ物又は請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記 N R A S 変異黒色腫は、G 1 2 C、G 1 2 R、G 1 2 D、G 1 2 V、G 1 2 S、G 1 2 A、G 1 3 R、G 1 3 D、G 1 3 C、G 1 3 A、G 1 3、G 1 3 S、G 1 3 V、Q 6 1 R、Q 6 1 L、Q 6 1 K、Q 6 1 H、Q 6 1 P、Q 6 1 E 及びそれらの組み合わせ物からなる群から選択される変異である、請求項 6 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 8】

前記黒色腫は、B R A F 変異黒色腫である、請求項 1 に記載の使用のための化合物、請求項 2 に記載の使用のための治療薬、請求項 3 若しくは 4 に記載の使用のための医薬的組み合わせ物又は請求項 5 に記載の方法。

10

【請求項 9】

前記黒色腫は、B R A F D 2 8 7 H 変異黒色腫又は B R A F V 6 0 0 変異黒色腫である、請求項 8 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 10】

前記黒色腫は、B R A F V 6 0 0 E 変異、B R A F V 6 0 0 K 変異黒色腫、B R A F V 6 0 0 R 変異又は B R A F V 6 0 0 D 変異であり、好ましくは、前記黒色腫は、B R A F V 6 0 0 E 変異、B R A F V 6 0 0 D 変異又は B R A F V 6 0 0 K 変異黒色腫である、請求項 8 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

20

【請求項 11】

前記黒色腫は、化学療法、例えばダカルバジンに対して抵抗性又は耐性である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 12】

治療される前記黒色腫を患う前記患者は、既往療法を受けており、任意選択で、前記既往療法は、

- － タリモジーンラハーパレブベックによる治療、
 - － 標準治療化学療法（例えば、ダカルザビン）、
 - － ニトロスレア及び／又はマイトマイシン C などの細胞傷害剤による治療、
 - － 免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、イピリムマブ又はニボルマブ及びそれらの組み合わせ）、
 - － 単剤としての抗 P D - 1 若しくは P D - L 1 チェックポイント阻害剤（例えば、ペムブロリズマブ若しくはニボルマブ）又は抗 C T L A - 4 （例えば、イピリムマブ）との組み合わせによる治療、
 - － 標的療法（例えば、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ並びにエンコラフェニブ及びビニメチニブ）、及び
- それらの組み合わせ

30

からなる群から選択される、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

40

【請求項 13】

治療される前記黒色腫は、免疫療法（例えば、イピリムマブ、スパルタリズマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディジタルマブ、B M S - 9 3 6 5 5 5 9、M E D I 4 7 3 6 及び M S B 0 0 1 0 7 1 8 C 並びにそれらの組み合わせから選択される 1 つ以上の治療薬）による治療に対して耐性又は抵抗性である、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 14】

治療される前記黒色腫を患う前記患者は、単剤としての R A F 阻害剤又は M E K 阻害剤

50

との組み合わせによる既往療法を受けている、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 15】

前記 R A F 阻害剤は、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ及びエンコラフェニブからなる群からの 1 つ以上から選択される、請求項 14 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 16】

前記 M E K 阻害剤は、トラメチニブ、コビメチニブ及びビニメチニブからなる群からの 1 つ以上から選択される、請求項 14 又は 15 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

10

【請求項 17】

治療される前記黒色腫を患う前記患者は、(i) ダブラフェニブ及びトラメチニブ、(i i) ベムラフェニブ及びコビメチニブ、並びに (i i i) エンコラフェニブ及びビニメチニブから選択される組み合わせ物による既往療法を受けている、請求項 14 に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 18】

ナボラフェニブ、リネテルキブ、トラメチニブ又はリボシクリブの総 1 日用量は、Q D (1 日 1 回) 又は B I D (1 日 2 回) のいずれかで投与される、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

20

【請求項 19】

ナボラフェニブ、リネテルキブ、トラメチニブ又はリボシクリブは、連続投与される、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 20】

トラメチニブ又はリボシクリブは、断続投与される、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 21】

リボシクリブは、連続 21 日間にわたって毎日投与され、続いて連続 7 日間のオフが設けられる、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

30

【請求項 22】

ナボラフェニブの前記総 1 日用量は、約 200 mg ～ 約 800 mg (例えば、約 200、約 400 又は約 800 mg) であり、好ましくは 1 日 2 回投与される、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 23】

(i) リネテルキブの前記総 1 日用量は、約 100 mg ～ 約 400 mg であり、好ましくは 1 日 1 回投与され (例えば、約 100 mg、約 200 mg 又は約 400 mg)、

40

(i i) トラメチニブの前記総 1 日用量は、約 0.5 mg ～ 約 1 mg であり、好ましくは 1 日 1 回投与され (例えば、約 0.5 mg 又は約 1 mg)、又は

(i i i) リボシクリブの前記総 1 日用量は、約 100 mg ～ 約 900 mg であり、好ましくは 1 日 1 回投与される (例えば、約 100 mg、約 200 mg、約 400 mg 又は約 600 mg)、請求項 1 ～ 22 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 24】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナボラフェニブは、約 800 mg の総 1 日用量で投与され (好ましくは 1 日 2 回投与され)、及びリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る塩は

50

、約 100 mg 又は約 200 mg の総 1 日用量でさらに投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 25】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナポラフェニブは、約 400 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 2 回投与され）、及びリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る塩は、約 100 mg 又は約 200 mg の総 1 日用量でさらに投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

10

【請求項 26】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナポラフェニブは、約 800 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 2 回投与され）、及びトラメチニブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物は、約 0.5 mg 又は約 1.0 mg の総 1 日用量でさらに投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

【請求項 27】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナポラフェニブは、約 400 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 2 回投与され）、及びトラメチニブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物は、約 0.5 mg 又は約 1.0 mg の総 1 日用量でさらに投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

20

【請求項 28】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナポラフェニブは、約 800 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 2 回投与され）、及びリボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩は、3 週間のオン及び 1 週間のオフで約 100 mg、約 200 mg、約 400 mg 又は約 600 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

30

【請求項 29】

N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のためのナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩であって、ナポラフェニブは、約 400 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 2 回投与され）、及びリボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩は、3 週間のオン及び 1 週間のオフで約 100 mg、約 200 mg、約 400 mg 又は約 600 mg の総 1 日用量で投与され（好ましくは 1 日 1 回投与され）、任意選択で、前記黒色腫は、切除不能及び／又は転移黒色腫である、ナポラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩。

40

【請求項 30】

前記化合物、治療薬又は医薬的組み合わせ物は、それを必要とするか又は前記黒色腫を患う前記患者に投与され、及び前記治療は、

- － 前記患者が前記治療時に少なくとも 3 ヶ月の無増悪生存期間（P F S）を経験すること、
- － 前記患者が前記治療時に少なくとも 7 ヶ月の奏効期間（D O S）を経験すること、
- － 前記治療が、例えば標準治療又は他の療法と対比した、例えばビニメチニブと対比した又はダカルザビンと対比した全奏効率（O R R）、病勢制御率（D C R）、奏効期間（D O R）、無増悪生存期間（P F S）又は全生存期間中央値（m O S）の改善の増加、及び

50

ー 任意選択で Q T c 延長、有害心象、胃腸毒性（例えば、下痢）及び皮膚関連毒性から選択される有害な効果の減少を伴うこと
から選択される特徴の 1 つ以上を伴う、請求項 1 ～ 29 のいずれか一項に記載の使用のための化合物、使用のための治療薬、使用のための医薬的組み合わせ物又は方法。

【請求項 31】

N R A S 変異黒色腫を治療するためのトラメチニブとの組み合わせ療法での使用のためのナボラフェニブであって、ナボラフェニブ及びトラメチニブは、それを必要とする患者に投与され、任意選択で、前記治療は、例えば、標準治療又は他の療法と対比した、例えばビニメチニブと対比した又はダカルザビンと対比した全奏効率（O R R）、病勢制御率（D C R）、奏効期間（D O R）、無増悪生存期間（P F S）若しくは全生存期間中央値（m O S）の改善の増加を伴い、且つ／又は任意選択で Q T c 延長、有害心象及び皮膚毒性から選択される有害な効果の減少を伴う、ナボラフェニブ。

10

【請求項 32】

200mg の用量で 1 日 2 回投与され、及びトラメチニブは、1mg／日の用量で投与される、請求項 31 に記載の使用のための化合物。

【請求項 33】

N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫において全奏効率（O R R）、病勢制御率（D C R）、奏効期間（D O R）、無増悪生存期間（P F S）又は全生存期間中央値（m O S）を改善する方法であって、ナボラフェニブは、トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物との組み合わせにおいて、それを必要とする患者に投与される、方法。

20

【請求項 34】

N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫において全奏効率（O R R）、病勢制御率（D C R）、奏効期間（D O R）、無増悪生存期間（P F S）又は全生存期間中央値（m O S）を改善する方法であって、ナボラフェニブは、リネテルキブ又はその薬学的に許容し得る塩との組み合わせにおいて、それを必要とする患者に投与される、方法。

【請求項 35】

Q T c 延長のリスクを低減し、且つ N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする前記患者に、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のトラメチニブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物を投与することを含む方法。

30

【請求項 36】

Q T c 延長のリスクを低減し、且つ N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする前記患者に、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物を投与することを含む方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、以下でさらに説明される N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫、特に切除不能若しくは転移性 N R A S 変異黒色腫及び／又は切除不能若しくは転移性 B R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、本明細書に定義されるナボラフェニブ（式（I）の化合物若しくは化合物 A）又はその薬学的に許容し得る塩と、（i）4-（3-アミノ-6-（（1S, 3S, 4S）-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル）ピラジン-2-イル）-N-（（S）-1-（3-ブromo-5-フルオロフェニル）-2-（メチルアミノ）エチル）-2-フルオロベンズアミド（リネテルキブ若しくは化合物 B）又はその薬学的に許容し得る塩、（ii）トラメチニブ（化合物 C）又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物（特にその DMSO 溶媒和物）、及び（iii）リボシクリブ（化合物 D）又はその薬学的に許容し得る塩（特にそのコハク酸塩）からなる群から選択される第 2 の治療薬とを含む医薬的組み合わせを提供する。

40

50

【0002】

本発明はまた、(i)ナボラフェニブ及びリネテルキブ、(ii)ナボラフェニブ及びトラメチニブ、又は(iii)ナボラフェニブ及びリボシクリブを含む医薬的組み合わせであって、2種の化合物は、それぞれの黒色腫の治療のための同時、個別又は連続投与のために調製及び／又は使用される(又は使用のためのものである)(ここで、使用とは、上記又は下記で定義される通りである)、医薬的組み合わせ並びにそのような組み合わせを含む医薬組成物と、前記黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする患者への治療有効量の組み合わせ又は組成物の投与を含む方法と、前記黒色腫の治療のためのそのような組み合わせ又は組成物の使用と、特に上記又は下記で定義される使用のための、好ましくはそのような使用のための説明書を含む、そのような組み合わせを含む市販用包装品とを提供する。

10

【0003】

本発明は、治療が本発明の医薬的組み合わせで他の組み合わせパートナーの投与をさらに含む、本明細書に記載の黒色腫の治療での使用のためのナボラフェニブ、リネテルキブ、トラメチニブ又はリボシクリブも提供する。

【背景技術】

【0004】

黒色腫は、すべての皮膚黒色腫のうちで最も侵襲性の形態である。黒色腫の世界的発生数は、年間の新症例数でおよそ160,000件であり、48,000件の死亡例を伴う(Ciurea A. (2016) Epidemiology and Clinical Characteristics of Melanoma. In: Torres-Cabala C., Curry J. (eds) Genetics of Melanoma. Melanoma Genetics. Springer, New York, NY)。

20

【0005】

RAS/RAF/MEK/ERK又はMAPK経路は、細胞増殖、分化及び生存を誘導する主要シグナル伝達カスケードである。RASタンパク質は、KRAS並びにNRAS及びHRASを含むGTPアーゼのスーパーファミリーである。

【0006】

MAPK経路の活性化は、黒色腫において重要である。黒色腫は、その主要遺伝子ドライバーに基づいて分子サブタイプにグループ化可能である。

30

【0007】

黒色腫でのMAPK経路のオンコジェニック活性化の最も一般的な機構は、変異を介するBRAFキナーゼの構成的活性化であり、これは、症例の約40~60%に存在する。BRAFは、細胞質セリントレオニンキナーゼをコードする。黒色腫でのBRAF突然変異の97%超は、BRAF遺伝子のコドン600に位置する。V600E変異は、BRAFの活性部位を露出させて、RASに依存することなく、単量体又は二量体としてその構成的活性化を可能にする、バリンからグルタミン酸への置換をコードする。野生型BRAFを発現する黒色腫細胞又はBRAFFV600誘導黒色腫の患者の正常細胞では、ベムラフェニブなどの阻害剤は、逆説的であるが、RAFシグナル伝達を活性化する。

40

【0008】

BRAF(特にBRAFFV600)変異陽性切除不能又は転移性黒色腫は、不十分な全生存の侵襲性悪性腫瘍である。切除不能及び／又は転移性黒色腫の現在の管理によれば、ファーストライン療法オプションは、抗PD-1単独療法(ペムブロリズマブ若しくはニボルマブ)又はそれらの組み合わせ、例えばペムブロリズマブ及びイピリムマブ又はニボルマブ及びイピリムマブを含む。BRAFFV600活性化性変異を有する患者では、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ、エンコラフェニブ及びビニメチニブなどの組み合わせBRAF及びMEK阻害剤は、ファーストライン又はセカンドライン療法として使用される。しかし、患者は、これらの療法で進行することが多く、現在、進行後の標準的治療レジメンは、存在しない。

50

【0009】

黒色腫で2番目に多いMAPK経路異常は、変異NRASであり、これは、症例の約15～20%に存在する。黒色腫では、NRAS中の活性化性変異の大多数は、コドン61に存在し、より低頻度でコドン12及び13に変異が存在する（Gao et al, Sci Signal, 2013; van Elsas, Recent Results Melanoma Res, 1995）。NRAS変異黒色腫は、侵襲性挙動を示し、初期診断で既に肝転移及び脳転移が高割合で存在するため（Bergamasco et al, 2016）、予後不良である。

【0010】

NRASの選択的薬理学的阻害は、そのGTPアーゼ活性がこれまでのところ特異的低分子アンタゴニストの設計の成功を回避してきたため、技術的に取り組み困難なままである。さらに、NRAS変異黒色腫に特異的な確立された療法が存在せず、ダカルバジンなどの標準治療の化学療法に対する反応は、非常に限られている。第3相試験では、ダカルバジンによる標準治療の化学療法と比較してMEK阻害剤ビニメチニブがいくらか有益であることが実証された。例えば、全奏効率が7%に対して15%に改善された。しかし、試験薬物に関連することが疑われる有害事象の結果として中止率が高かったことから（5%に対して20%）、無増悪生存期間（PFS）の有益性は、全生存の改善につながらなかった（Dummer et al., Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial; Dummer R., et al.; Lancet Oncology Vol. 18: 4; 435-445; 2017）。

【発明の概要】

【0011】

したがって、NRAS変異黒色腫及びBRAF変異黒色腫、特にNRAS変異黒色腫を患う患者に対する医療上の必要性は、ほとんど満たされていない。これは、黒色腫の以前の療法を受けて奏効しなかったか又は進行した患者の場合に特に当てはまる。既往療法は、標準治療化学療法（例えば、ダカルザビン治療）、免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、イピリムマブ又はニボルマブ及びそれらの組み合わせによる治療）、標的療法（例えば、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ並びにエンコラフェニブ及びビニメチニブによる治療）を含み得る。本発明の組み合わせが奏効する可能性の高い患者としては、NRAS変異黒色腫、BRAF変異黒色腫を患う患者、特に黒色腫が切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫である患者が挙げられる。

【0012】

安全及び／又は忍容性良好な標的療法の必要性も存在する。臨床現場で耐久性のある継続反応をもたらす療法もこれらの患者に有益であろう。

【0013】

本発明は、そのような患者において黒色腫を治療するための、本明細書に記載の使用のための本発明の組み合わせを提供する。

【0014】

ナボラフェニブ（化合物A）と、（i）リネテルキブ（化合物B）、（ii）トラメチニブ（化合物C）、及び（iii）リボシクリブ（化合物D）からなる群から選択される第2の治療薬との組み合わせ治療は、NRAS変異患者由来黒色腫異種移植片で単剤と比較して忍容性良好であり、且つ抗腫瘍反応の増加をもたらすことが見出された。ナボラフェニブと、（i）リネテルキブ、（ii）トラメチニブ、及び（iii）リボシクリブなどの第2の治療薬との組み合わせ活性は、臨床的耐容用量で有効且つ達成可能な黒色腫の治療をもたらすと期待されることがこれらのデータから示唆される。組み合わせ療法は、NRAS変異黒色腫患者においてより大きく且つより耐久性のある反応を達成すると期待される。

10

20

30

40

50

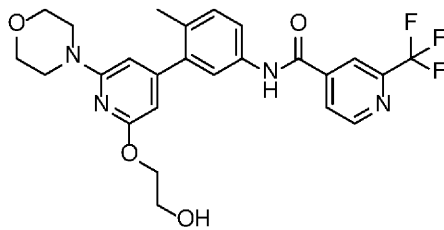
【0015】

化合物Aと、(i) 化合物B、(ii) トラメチニブ（化合物C）、及び(iii) リボシクリブ（化合物D）からなる群から選択される第2の治療薬との組み合わせ投与は、そのような有益な方式でMAPK経路でのオンコジェニックシグナル伝達を抑制することが見出されたため、BRAFがRas/Raf/MAPK経路の主要成分であることから、BRAF変異黒色腫患者に臨床的利益をもたらす可能性も高い。

【0016】

したがって、本発明は、特に切除不能皮膚黒色腫及び／又は転移皮膚黒色腫である、本明細書に記載の黒色腫、特にNRAS変異黒色腫又はBRAF変異黒色腫の治療での使用のための、式(I)

【化1】



(化合物A)

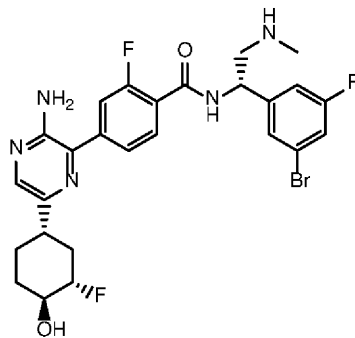
10

20

の化合物（化合物A、ナポラフェニブとしても知られる）又はその薬学的に許容し得る塩と、

(i) 化合物B（リネテルキブとしても知られる）

【化2】



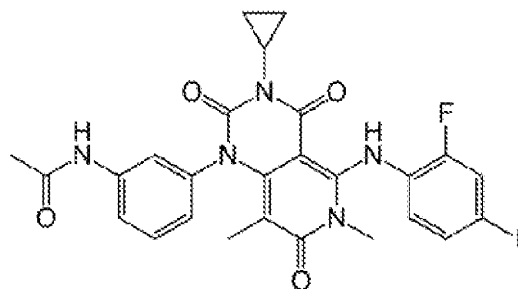
(化合物B)

30

又はその薬学的に許容し得る塩、特にHCl塩であるERK（特にERK1/2）阻害剤、

(ii) 化合物C

【化3】



(化合物C)

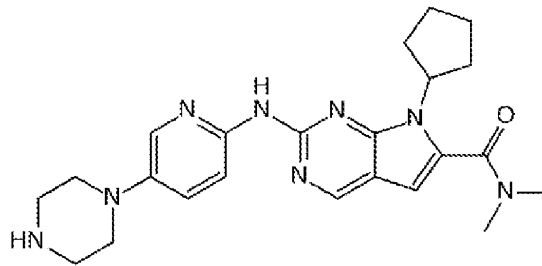
40

50

(トラメチニブとしても知られる) 又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物、特にそのジメチルスルホキシド (DMSO) 溶媒和物である MEK (MEK 1 / 2) 阻害剤、及び

(iii) 化合物 D

【化 4】



(化合物 D)

10

(リボシクリブとしても知られる) 又はその薬学的に許容し得る塩、特にコハク酸塩である CDK 4 / 6 阻害剤

からなる群から選択される第 2 の治療薬と

を含む医薬的組み合わせを提供する。

【0017】

これらの 3 つの二重の組み合わせは、「本発明の組み合わせ」としても本明細書で参照される。

【0018】

本発明は、

(i) 4-(3-アミノ-6-((1S, 3S, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-イル)-N-((S)-1-(3-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)-2-フルオロベンズアミド (化合物 B) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にその塩酸塩)、

(ii) トラメチニブ (化合物 C) 又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物 (特にその DMSO 溶媒和物)、及び

(iii) リボシクリブ (化合物 D) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にそのコハク酸塩)

30

からなる群から選択される第 2 の治療薬との同時投与による、本明細書に記載の NRAS 変異黒色腫及び／又は BRAF 変異黒色腫の治療での使用のための式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩も提供する。

【0019】

本発明は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容し得る塩との同時投与による、本明細書に記載の NRAS 変異黒色腫及び／又は BRAF 変異黒色腫の治療での使用のための、

(i) 4-(3-アミノ-6-((1S, 3S, 4S)-3-フルオロ-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピラジン-2-イル)-N-((S)-1-(3-ブromo-5-フルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)エチル)-2-フルオロベンズアミド (化合物 B) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にその塩酸塩)、

40

(ii) トラメチニブ (化合物 C) 又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物 (特にその DMSO 溶媒和物)、及び

(iii) リボシクリブ (化合物 D) 又はその薬学的に許容し得る塩 (特にそのコハク酸塩)

からなる群から選択される治療薬を提供する。

【0020】

本発明は、NRAS 変異黒色腫又は BRAF 変異黒色腫の治療での使用のための、上記に記載の本発明の医薬的組み合わせ又は治療薬を提供し、組み合わせ又は治療薬は、患者

50

に投与され、及び治療は、以下の特徴の1つ以上を伴う。

- － 患者は、本発明の組み合わせの投与後に少なくとも3ヵ月の無増悪生存期間（PFS）を経験すること、
- － 患者は、本発明の組み合わせの投与後に少なくとも7ヵ月の奏効期間（DOS）を経験すること、
- － 治療は、特に標準治療又は他の療法と比較した、例えばビニメチニブ投与と対比した又はダカルバジン投与と対比した全奏効率（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間中央値（mOS）の改善の増加、及び
- － 任意選択でQTc延長、有害心象及び皮膚毒性から選択される有害な効果の減少を伴うこと。

10

【0021】

別の態様では、本発明は、特に切除不能皮膚及び／又は転移黒色腫である、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫及び／又はBRAF変異黒色腫の治療のための医薬品の調製のための本発明の医薬的組み合わせの使用を提供する。

【0022】

別の態様では、本発明は、特に切除不能皮膚黒色腫及び／又は転移皮膚黒色腫である、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫及び／又はBRAF変異黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする対象に、治療有効量の本発明の医薬的組み合わせを投与することを含む方法を提供する。

20

【0023】

本発明は、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫及び／又はBRAF変異黒色腫を治療する方法であって、前記黒色腫に対して共同で治療的に有効である量の本発明の組み合わせを、それを必要とする対象に同時に、個別に又は連続して投与することを含む方法も提供する。

【0024】

本発明は、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫及び／又はBRAF変異黒色腫の治療での使用のための、癌に対して共同で治療的に有効である量の本発明の組み合わせと、任意選択で少なくとも1種の薬学的に許容し得る担体とを含む医薬組成物又は組み合わせ調製物も提供する。

30

【0025】

本発明は、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫又はBRAF変異黒色腫の治療での使用のための、（a）1つ以上の投薬単位の式（I）の化合物又はその薬学的に許容し得る塩と（b）1つ以上の投薬単位のその第2の治療薬とを含む組み合わせ調製物も提供する。

【0026】

本発明は、本明細書に記載のNRAS変異黒色腫又はBRAF変異黒色腫の治療で使用するための、それを必要とする患者への本発明の組み合わせの同時、個別又は連続投与のための、活性成分としての本発明の組み合わせと説明書とを含む市販用包装品も提供する。

40

【0027】

本発明は、以下も提供する。

－ NRAS変異黒色腫を治療するためのトラメチニブとの組み合わせ療法での使用のためのナボラフェニブであって、ナボラフェニブ及びトラメチニブは、それを必要とする患者に投与され、任意選択で、治療は、例えば、標準治療又は他の療法と対比した、例えばビニメチニブと対比した又はダカルザビンと対比した全奏効率（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）若しくは全生存期間中央値（mOS）の改善の増加を伴い、且つ／又は任意選択でQTc延長、有害心象及び皮膚毒性から選択される有害な効果の減少を伴う、ナボラフェニブ。

－ NRAS変異黒色腫又はBRAF変異黒色腫において全奏効率（ORR）、病勢制

50

御率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間中央値（mOS）を改善する方法であって、ナボラフェニブは、トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物との組み合わせにおいて、それを必要とする患者に投与される、方法。

－ N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫において全奏効率（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間中央値（mOS）を改善する方法であって、ナボラフェニブは、リネテルキブ又はその薬学的に許容し得る塩との組み合わせにおいて、それを必要とする患者に投与される、方法。

－ Q T c 延長のリスクを低減し、且つ N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のトラメチニブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物を投与することを含む方法。

－ Q T c 延長のリスクを低減し、且つ N R A S 変異又は B R A F 変異黒色腫を患う患者を治療する方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物を投与することを含む方法。

【0028】

本発明の種々の態様を以下でさらに詳細に記載する。追加の定義は、本明細書全体を通して説明する。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】マウスにおける10の患者由来 N R A S^{mut} 黒色腫腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物 A（L X H 2 5 4）及びトラメチニブに対する反応のウォーターフォールプロットである。

【図2】単剤の化合物 A（L X H 2 5 4）、トラメチニブ又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が 7 0 0 mm³ のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。

【図3】マウスにおける10の患者由来 N R A S^{mut} 黒色腫腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物 A（L X H 2 5 4）及び化合物 B に対する反応のウォーターフォールプロットである。

【図4】単剤の化合物 A（L X H 2 5 4）、化合物 B 又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が 7 0 0 mm³ のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。

【図5】マウスにおける9つの患者由来 N R A S^{mut} 黒色腫腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物 A（L X H 2 5 4）及びリボシクリブ（L E E 0 1 1）に対する反応のウォーターフォールプロットである。

【図6】単剤の化合物 A（L X H 2 5 4）、リボシクリブ（L E E 0 1 1）又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が 7 0 0 mm³ のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。

【発明を実施するための形態】

【0030】

本発明は、特に切除不能皮膚黒色腫及び／又は転移皮膚黒色腫である N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫の治療での使用のための、上記に記載の本発明の組み合わせを提供する。本発明では、本発明の組み合わせの投与は、標準治療療法、免疫療法から、組み合わせパートナーのいずれか1つによる標的単独療法、B R A F 阻害剤と M E K 阻害剤との組み合わせ療法又は黒色腫に対するいずれかの他の既往療法までと比較して、例えば癌又はその症状の進行性遅延又は阻害に関してより有益な効果、例えば相乗的又は改善された抗増殖効果をもたらすと期待され、且つさらなる有益な効果、例えば以下：より低い有害事象リスク（例えば、より低い Q T c ライアビリティ）、より少ない副作用、例えば皮膚関連毒性（例えば、発疹）及び胃腸毒性（例えば、下痢）、改善された忍容性、生活の質の向上並びに病的状態の減少のいずれか1つ以上も提供し得る。

【0031】

したがって、N R A S 変異黒色腫又はB R A F 変異黒色腫の治療での使用のための本発明の組み合わせが提供され、治療は、例えば、R E C I S T v 1. 1 に準拠した現地試験医の評価によるより高度に確認される客観的奏効率（O R R）により測定したとき、既往治療と比較してより高い臨床有効性を有する。より高い臨床有効性は、全奏効率（O R R）、病勢制御率（D C R）、奏効期間（D O R）、R E C I S T バージョン 1. 1 に準拠した無増悪生存期間（P F S）及び全生存（O S）の測定によっても測定され得る。より有益な効果は、例えば、既往療法又は他の療法を用いて得られる改善された全奏効率により測定され得る。

【0032】

本発明の組み合わせの治療薬は、それを必要とする対象に個別に、同時に又は連続的に投与され得る。好ましくは、これらの治療薬は、組み合わせたときに有益な効果を提供する治療有効投薬量で投与される。したがって、本発明の一実施形態では、本発明の組み合わせは、N R A S 変異黒色腫又はB R A F 変異黒色腫、特に本明細書に記載の黒色腫の治療での使用のためのものである。本発明の二重の組み合わせの個々の成分は、N R A S 変異（好ましくは切除不能及び／又は転移）皮膚黒色腫及び／又はB R A F 変異（好ましくは皮膚切除不能及び／又は転移）皮膚黒色腫、特に以上及び以下の他の本発明の実施形態に定義されるものの治療のための同時、個別又は連続投与での使用のためのものでもある。

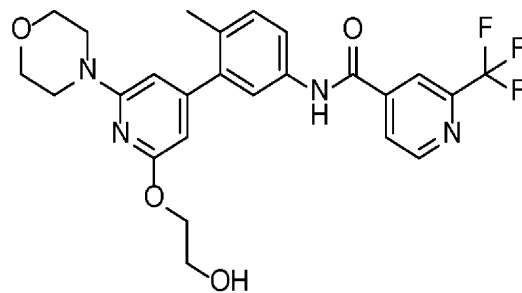
【0033】

化合物 A は、P C T 出願国際公開第 2 0 1 4 / 1 5 1 6 1 6 号パンフレットの実施例 1 1 5 6 である。

【0034】

化合物 A は、N - (3 - (2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) - 6 - モルホリノピリジン - 4 - イル) - 4 - メチルフェニル) - 2 - (トリフルオロメチル) イソニコチンアミドであり、且つ以下の構造：

【化 5】



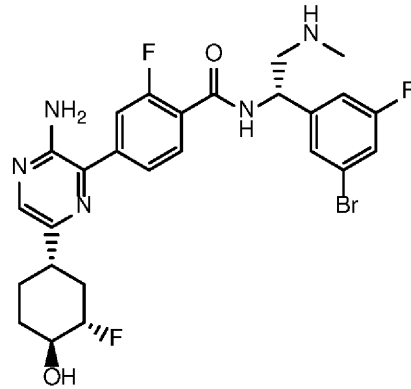
(I), 化合物 A

の化合物である。化合物 A の調製、化合物 A の薬学的に許容し得る塩及び化合物 A を含む医薬組成物は、P C T 出願にも開示されており、例えば 7 3 9 ~ 7 4 1 頁を参照されたい。化合物 A は、B R A F 及び C R A F の選択的阻害剤である。化合物 A は、B R A F 及び C R A F プロテインキナーゼのアデノシン三リン酸（A T P）競合阻害剤である。化合物 A は、コード「L X H 2 5 4」によっても又は「ナポラフェニブ」としても知られる。本開示全体を通して、化合物 A は、C R A F 阻害剤又は C R A F キナーゼ阻害剤とも呼ばれる。

【0035】

化合物 B は、4 - (3 - アミノ - 6 - ((1 S , 3 S , 4 S) - 3 - フルオロ - 4 - ヒドロキシクロヘキシル) ピラジン - 2 - イル) - N - ((S) - 1 - (3 - ブロモ - 5 - フルオロフェニル) - 2 - (メチルアミノ) エチル) - 2 - フルオロベンズアミドであり、且つ以下の構造

【化 6】



化合物 B

の化合物である。化合物 B は、開示されており、及びその調製は、PCT 特許出願国際公開第 2015/066188 号パンフレットに記載されている。化合物 B は、細胞外シグナル調節キナーゼ 1 及び 2 (ERK1/2) の阻害剤である。化合物 B は、コード「LT462」によっても又は「リネテルキブ」としても知られる。リネテルキブの（本発明の実施形態の目的にも）特に有用な塩は、その塩酸塩である。

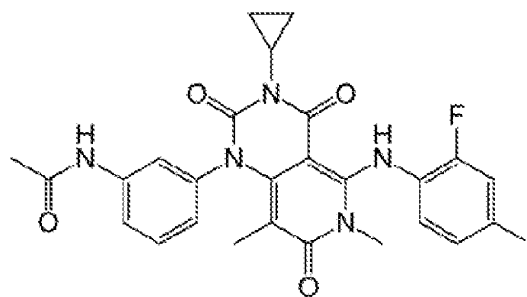
【0036】

化合物 C (トラメチニブとしても知られる) は、開示されており、及びその調製は、例えば、国際公開第 2005/121142 号パンフレットにおいて、例えば実施例 4-1 又は「実施例 4-1 (代替法)」に記載されており、且つ Mekinist として販売されている。トラメチニブは、MEK1/2 キナーゼの承認された阻害剤である。

【0037】

化合物 C は、強力な選択的 MEK1/2 阻害剤である。それは、N-(3-{3-シクロプロピル-5-[(2-フルオロ-4-ヨードフェニル)アミノ]-6,8-ジメチル-2,4,7-トリオキソ-3,4,6,7-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-1(2H)-イル}フェニル)アセトアミド又はトラメチニブであり、且つ以下の構造：

【化 7】



, 化合物 C

を有する化合物である。トラメチニブの（本発明の実施形態の目的にも）特に有用な溶媒和物は、そのジメチルスルホキシド (DMSO) 溶媒和物である。

【0038】

化合物 D (リボシクリブとしても知られる) は、開示されており、及びその調製は、例えば、国際公開第 2010/020675 号パンフレットにおいて、例えば実施例 74 に記載されており、コハク酸塩の合成は、米国特許出願公開第 2013/0217698 号明細書に開示されている。リボシクリブは、サイクリン D1 (CDK4) 及び CDK6 キナーゼの承認された選択的阻害剤 (CDK4/6 阻害剤) である。

【0039】

リボシクリブの化学名は、7-シクロペンチル-2-(5-ピペラジン-1-イル-ピ

10

20

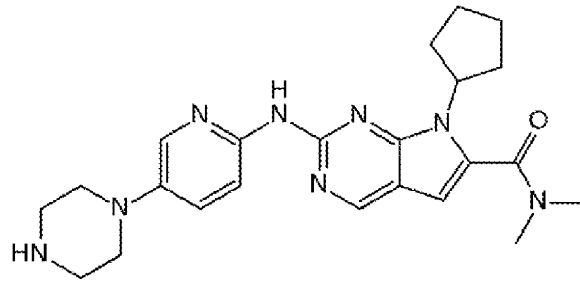
30

40

50

リジン-2-イルアミノ)-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸ジメチルアミドであり、それは、以下の構造式：

【化8】



化合物D

を有する化合物である。リボシクリブ（K i s q a l i（登録商標）という商標で使われる）は、CDK4／サイクリン-D1及びCDK6／サイクリン-D3酵素複合体に対する高特異的阻害活性を有する経口生物学的利用能のある高選択的低分子阻害剤である。リボシクリブの（本発明の実施形態の目的にも）特に有用な塩は、そのコハク酸塩である。

【0040】

特に本明細書に指定がない限り又は文脈上明らかな矛盾がない限り、化合物A、化合物B、化合物C又は化合物Dが参照される場合、参照は、遊離化合物及び／又はその薬学的に許容し得る塩又は化合物Cの場合には薬学的溶媒和物、例えばそのジメチルスルホキシド（DMSO）溶媒和物を含むことを当業者は理解するであろう。

【0041】

「本発明」への本明細書での参照は、本明細書に開示されるいくつかの発明の実施形態を反映することを意図され、特許請求される主題を不必要に限定するものとみなされるべきでない。

【0042】

本発明のより一般的な用語、特徴の以下の定義は、発明の各実施形態の1つ、2つ以上又はすべての用語又は特徴を置き換えて使用可能であるため、すべて本発明の一部を形成するより具体的な発明の実施形態をもたらす。

【0043】

本明細書で使用する場合、本発明を説明する文脈における用語「1つの(a)」及び「1つの(an)」並びに「その」及び同様の言及は、本明細書内でそうでないと示されるか又は文脈によって明確に否定されるのではない限り、単数と複数との両方を包含すると解釈されるべきである。化合物、塩などについて、複数形が使用される場合、これは、単一の化合物、塩なども意味すると解釈される。

【0044】

用語「又は」は、本明細書では、文脈によってそうでないと明確に指示されない限り、用語「及び／又は」を意味するために使用され、また用語「及び／又は」と互換的に使用される。用語「及び／又は」は、それとの関連で述べられた特徴のいずれか1つのみ、それらの2つ若しくは3つのいずれかの組み合わせ又はすべての特徴が、「及び／又は」を含む定義に含まれることを意図されることを指す。

【0045】

「約」及び「およそ」は、概して、測定の実質又は精度を考慮して、測定される量の許容し得る程度の誤差を意味する。例示的な誤差の程度は、所与の値又は値の範囲の20パーセント(%)以内、典型的には10%以内、より典型的には5%以内である。本明細書で投薬量又は用量を指定量（すなわち指定量に先行する用語「約」なし、例えば200mg）として又は「約」指定量（例えば約200mg）として記載するとき、実際の投薬量又は用量は、明記された量から最大10%変動可能であり、この使用法では、所与の剤形

中の厳密量は、投与された化合物のインビボ効果に実質的影響を及ぼすことなく、種々の理由で意図された量とわずかに異なり得ると認識される。

【0046】

治療用化合物の用量又は投薬量が本明細書で引用された場合、その量がその遊離形の治療用化合物の量を意味することを当業者は理解するであろう。例えば、化合物Bの200mg（又は約200mg）の投薬量が参照され、及び化合物Bがその塩酸塩として使用されたとき、使用される治療薬の量は、遊離形の化合物Bの200mg（又は約200mg）と等価である。

【0047】

用語「含むこと」及び「含まれること」は、本明細書では、そうでないと記述されない限り、そのオープンエンド及び非限定的な意味で使用される。

【0048】

「組み合わせ」、又は「と組み合わせた」、又は「同時投与」、又は「と同時投与される」は、治療法又は治療薬が物理的に混合されなければならないか、又は同時に投与され且つ／又は一緒に送達されるために製剤化されなければならないことを意味するものではないが、これらの送達の方法は、本明細書に記載した範囲の範囲内である。これらの組み合わせにおける治療薬は、1つ又は複数の他の追加の治療法又は治療薬と並行して又はその前若しくはその後に投与することができる。治療薬は、あらゆる順序で投与することができる。一般に、各薬剤は、その薬剤について決定された用量及び／又はタイムスケジュールで投与されることとなる。この組み合わせにおいて利用される追加の治療薬を単一の組成物中で一緒に投与し得るか、又は異なる組成物中で個別に投与し得ることがさらに理解されるであろう。一般に、組み合わせで利用される追加の治療薬は、これらが個々に利用されるレベルを超えないレベルで利用されることが予想される。いくつかの実施形態では、組み合わせで利用されるレベルは、単剤治療法として利用されるレベルよりも低いであろう。

【0049】

本発明の組み合わせは、治療的若しくは防御的機能又はその両方を有する。

【0050】

本明細書で使用する場合の用語「組み合わせ」、「治療的組み合わせ」又は「医薬的組み合わせ」は、1つの投薬単位形態での固定された組み合わせ、又は固定されていない組み合わせ、又は組み合わせ投与（同時投与）のための要素一式を指し、ここで、2種以上の治療薬は、一緒に、同時に独立して又は時間間隔内に（特にこれらの時間間隔により、組み合わせの相手が共同的な、例えば相乗的な効果を示すことが可能になる場合に）個別に投与される可能性がある。

【0051】

組み合わせ療法又は本明細書に記載の黒色腫の治療方法は、本開示に記載の黒色腫を治療するための2種以上の治療薬の投与を指す。そのような投与は、各活性成分について、実質的に同時の方式、例えば固定された比率の活性成分を有する単一の製剤での又は別の製剤（例えば、カプセル及び／又は静脈内製剤）でのこれらの治療薬の同時投与を包含する。さらに、そのような投与及び同時投与は、ほぼ同時の又は異なる時点での、連続又は個別方式でのそれぞれの種類の治療薬の使用も包含する。活性成分が単一の製剤として投与されるか又は別の製剤で投与されるかにかかわらず、薬物は、同じクールの治療法一部として同じ患者に投与される。いずれの場合にも、その治療レジメンは、本明細書に記載した状態又は障害を治療することにおける有益な効果を提供することとなる。

【0052】

同時の治療的使用は、本発明の意味の範囲内では、同じ経路による且つ同じ時点又は実質的に同じ時点での少なくとも2種の活性成分の投与を意味する。

【0053】

個別使用は、本発明の意味の範囲内では、特に異なる経路による同じ時点又は実質的に同じ時点での少なくとも2種の活性成分の投与を意味する。

【0054】

連続的な治療的使用は、投与経路が同じ又は異なる、異なる時点での少なくとも2種の活性成分の投与を意味する。より具体的には、投与方法は、活性成分の1種の投与全体が、他のものの投与が開始する前に行われる方法を意味する。

【0055】

本明細書で使用する場合の用語「固定された組み合わせ」、「固定された用量」及び「単一の製剤」は、癌の治療のために共同で治療的に有効である量の両方の治療薬を患者に送達するために製剤化される単一の担体又はビヒクル又は剤形を指す。単一のビヒクルは、ある量のそれぞれの薬剤を任意の薬学的に許容し得る担体又は賦形剤と共に送達するように設計される。いくつかの実施形態では、ビヒクルは、錠剤、カプセル、丸剤又はパッチである。他の実施形態では、ビヒクルは、溶液又は懸濁液である。

10

【0056】

用語「固定されていない組み合わせ」又は「要素一式」は、本発明の組み合わせの治療薬が両方とも別の実体として、同時に、並行して又は特定の時間制限を伴わずに連続して患者に投与される（ここで、そのような投与は、それを必要とする対象の体内において、治療的に有効なレベルの2種の化合物を提供する）ことを意味する。後者は、カクテル療法、例えば3種以上の活性成分の投与にも適用する。

【0057】

本明細書で使用する場合の用語「薬学的に許容し得る」は、妥当なベネフィット／リスク比に相応する、過剰な毒性、刺激性、アレルギー反応又は他の問題若しくは合併症を伴わない、対象、例えば哺乳類又はヒトの組織との接触に適した、適切な医学的判断の範囲内である化合物、材料、組成物及び／又は剤形を指す。

20

【0058】

本明細書で使用する場合、用語「薬学的に許容し得る賦形剤」又は「薬学的に許容し得る担体」には、当業者に公知であろうあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、界面活性剤、酸化防止剤、保存剤（例えば、抗菌剤、抗真菌剤）、等張剤、吸収遅延剤、塩、保存剤、薬物、薬物安定剤、結合剤、賦形剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、着香料、染料など、及びその組み合わせが含まれる。いずれかの従来の担体は、活性成分と適合しない場合を除いて、治療法又は医薬組成物におけるその使用が企図される。

【0059】

用語「医薬組成物」は、本明細書では、対象に影響を与える特定の疾患又は状態を治療するために患者に投与されることとなる少なくとも1種の治療薬を含有する混合物又は溶液を指すと定義される。本発明の医薬的組み合わせは、糖衣錠、錠剤、カプセル、又は座剤、又はアンプルなど、経腸又は非経口投与に適した医薬組成物に製剤化することができる。そうでないと示されなければ、これらは、それ自体が公知である方式において、例えば当業者に容易に明らかな種々の従来の混合、粉碎、直接圧縮、造粒、糖衣がけ、溶解、凍結乾燥プロセス又は製造技術によって調製される。複数の投薬単位の投与により、必要な有効量に到達する可能性があるため、個々の用量の各剤形中に含有される組み合わせパートナーの単位含有量は、それ自体で有効量をなす必要がないことが理解されるであろう。医薬組成物は、約0.1%～約99.9%、好ましくは約1%～約60%の治療薬を含有することができる。当業者は、通常の実験法により、あらゆる過度の負担を伴わずに、剤形の特定の所望される特性に関して1種又は複数の前述の担体を選択することができる。使用される各担体の量は、当技術分野の通常範囲内で変動し得る。以下の参考文献は、経口剤形を製剤化するために使用される技術及び賦形剤を開示している：The Handbook of Pharmaceutical Excipients, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association; 及び Remington: the Science and Practice of Pharmacy, Gennaro, Ed., Lippincott Williams & Wilkins。これらの任意選択の追加の従来の担体は、造粒前又は造粒中に1種又は複数の従来の担体を最初の混合物に組み込むことにより、又は1種又

30

40

50

は複数の従来の担体を、経口剤形中の薬剤の組み合わせ又は薬剤の組み合わせの個々の薬剤を含む顆粒と組み合わせることにより、経口剤形に組み込むことができる。後者の実施形態では、組み合わせられた混合物を、例えばV-混合器を通してさらにブレンドし、続いて錠剤、例えばモノリシック錠剤に圧縮又は成型するか、カプセルに封入するか又は小袋に充填することができる。

【0060】

医薬組成物は、単位用量あたりであらかじめ決められた量の活性成分を含有する単位用量形態で提供することができる。ある種の実施形態では、単位用量は、各ビヒクルが、薬学的に許容し得る担体及び賦形剤と共に有効量の治療薬の少なくとも1種を含むように1種又は複数のビヒクルを含む。いくつかの実施形態では、単位用量は、患者に同時に投与される1種又は複数の錠剤、カプセル、丸剤、注射液、注入液、パッチなどである。当業者に公知である通り、用量あたりの活性成分の量は、治療される状態、投与経路並びに患者の年齢、体重及び状態に依存することとなる。好ましい単位投薬量組成物は、1日用量若しくは副用量又はその適切な分数分の活性成分を含有するものである。さらに、そのような医薬組成物は、薬学の技術分野において周知である方法のいずれかによって調製することができる。

【0061】

本発明の医薬組成物は、「治療有効量」又は「有効量」の本発明の化合物を含むことができる。用語「薬学的に有効な量」、「治療有効量」又は「臨床的に有効な量」の治療薬の組み合わせは、組み合わせで治療される障害の臨床的に観察可能な徴候及び症状の、ベースラインに対する観察可能又は臨床的に有意な向上を提供するための、必要な投薬量及び期間での十分な量である。治療有効量は、個人の病態、年齢、性別及び体重などの因子によって変動し得る。治療有効量は、治療薬のあらゆる毒性又は有害な効果に対し、治療的に有益な効果が上回る量でもある。「治療的に有効な投薬量」は、腫瘍成長速度又は疾患進行などの測定可能なパラメータを所望の方式で調節することが好ましい。化合物が測定可能なパラメータを調節する能力は、好適な投薬レベル及びスケジュールを確立することを促進するために、ヒト腫瘍における効力を予測する動物モデル系において評価することができる。代わりに、組成物のこの特性は、当業者に公知のインビトロアッセイを使用することにより、化合物が望ましくないパラメータを調節する能力を調べることによって評価することができる。

【0062】

本明細書で使用する場合の用語「共同で治療的に活性化」又は「共同治療効果」は、治療されることとなる対象、特にヒトが依然として（好ましくは相乗的な）相互作用（共同治療効果）を示すような時間間隔で治療薬を共同で、個別に又は連続して与え得ることを意味する。特に、これが該当するかどうかは、化合物の血中濃度を追跡することによって決定することができ、少なくともある一定の時間間隔中、治療されるヒトの血液中にいずれの化合物も存在することが示される。

【0063】

「経口剤形」は、経口投与に供するために処方又は意図される投薬単位形態を含む。

【0064】

化合物A、化合物B、化合物C及び化合物Dの各々は、経口剤形で投与され得る。

【0065】

本明細書で使用する場合、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、障害、例えば増殖性障害の進行、重症度及び／又は期間の低減又は改善又は1つ又は複数の治療の施与に起因する障害の1つ又は複数の症状、適切には1つ又は複数の認識可能な症状の改善を指す。具体的実施形態では、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、患者によって必ずしも認識可能でない、腫瘍の成長などの増殖性障害の少なくとも1つの測定可能な物理的パラメータの改善を指す。他の実施形態では、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、例えば、認識可能な症状の安定化による物理的な、又は例えば物理的パラメータの安定化による生理学的な、又はその両方による増殖性障害の

進行の阻害を指す。他の実施形態では、用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」は、腫瘍サイズ又は癌細胞数の低減又は安定化を指す。

【0066】

用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」には、患者又は患者集団における、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図（ECG）の変化を含めた、有害事象（AE）及び重篤AE（SAE）の発生率及び重症度の低下が含まれる。

【0067】

用語「治療する」、「治療」及び「治療すること」には、患者又は患者集団における、例えば固形腫瘍縮小効果判定基準（RECIST）バージョン1.1による、奏効率（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）又は無増悪生存期間（PFS）の改善が含まれる。

【0068】

本開示の意味の範囲内では、用語「治療する」は、疾患を阻止し、開始（すなわち疾患の臨床的顕在化までの期間）を遅らせ、且つ／又は疾患を発症又は悪化させるリスクを低下させることも表す。用語「防御する」は、本明細書では、対象、例えば哺乳類又はヒトにおける疾患の発症、存続又は増悪を予防するか、遅らせるか若しくは治療するか又は必要に応じてこれらすべてを意味するために使用される。

【0069】

したがって、本発明は、患者におけるBRAF変異及び／又はNRAS変異黒色腫の治療での使用のための本発明の組み合わせを提供し、治療は、例えば、標準治療又は他の療法と対比した、例えばビニメチニブと対比した又はダカルザビンと対比した全奏効率（ORR）、病勢制御率（DCR）、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）又は全生存期間中央値（mOS）の改善の増加を伴う。

【0070】

【表1】

メモ	ビニメチニブ	ダカルバジン
ORR	15%	7%
PFS	2.8ヵ月間	1.5ヵ月間
DOR	6.9ヵ月間	推定不可
mOS	11ヵ月間	10.1ヵ月間

【0071】

本明細書で用いられる用語「患者」は、動物を含むことを意図されるが、好ましくはヒト患者である。患者は、特に、黒色腫治療を必要とするヒト患者である。例えば、患者は、後期黒色腫又は転移黒色腫又は切除不能黒色腫を患う患者である。いくつかの場合、ヒト患者は、別の薬剤による既往療法を受けて進行した。黒色腫は、本明細書に記載のNRAS変異又はBRAF変異又はNRAS変異黒色腫であり得る。

【0072】

用語「阻害」又は「阻害剤」には、ある種のパラメータ、例えば所与の分子又は経路の

活性の低下が含まれる。例えば、標的にされるキナーゼ（Raf又はCDK4／6）の活性の5%、10%、20%、30%、40%又はそれを超える阻害がこの用語に含まれる。このように、阻害は、100%であり得るが、100%である必要はない。

【0073】

本明細書で使用する場合、「塩」（「又はその複数の塩」又は「又はその塩」が意味するもの）は、単独で又は本発明の組み合わせの遊離の化合物（例えば、式（I）のRaf阻害剤化合物又はCDK4／6阻害剤、好ましくはリボシクリブとの混合物で存在することができ、また好ましくは薬学的に許容し得る塩である。そのような塩は、例えば、塩基性窒素原子を有する本発明の組み合わせの化合物から、好ましくは有機又は無機酸との酸付加塩、特に薬学的に許容し得る塩として形成される。用語「薬学的に許容し得る塩」は、化合物の生物学的有効性及び特性を保持し、一般的には生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩を指す。

10

【0074】

好適な塩のリストは、「Remington's Pharmaceutical Sciences」及び「Remington: the science and practice of pharmacy」に見出され得る。

【0075】

本明細書で用いられる用語「相乗効果」は、効果を生じる、例えば単独で投与された各薬物の効果の単純加算よりも大きい、癌又はその症状の症状進行の緩徐化を生じる、2種の薬剤、例えば式（I）を有するRaf阻害剤化合物又はその薬学的に許容し得る塩並びに化合物B、化合物C及び化合物D又はその薬学的に許容し得る塩（又は化合物Cの場合にはその薬学的に許容し得る溶媒和物）から選択される第2の治療薬などの作用を意味する。

20

【0076】

全奏効率（ORR）が参照された場合、これは（特に本明細書の具体的位置で定義されていなくとも）、固形腫瘍反応評価基準（Response Evaluation Criteria In Solid Tumors）（RECIST v1.1）に準拠した部分奏効及び完全奏効の和（PR+CR（部分奏効+完全奏効）として定義される）を意味する。腫瘍評価及び腫瘍負荷評価は、RECIST基準（Therasse et al 2000），New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors, Journal of National Melanoma Institute, Vol. 92；205－16に基づいて行うことが可能であり、本発明内では改訂RECIST指針（バージョン1.1）（Eisenhauer et al 2009, New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Melanoma, 45（2）：228－47.）に従って行われる。明確さの問題を回避するために、ORRが少なくとも15%として又は少なくとも30%として本明細書で定義される場合、ORRの上限は100%であり得る。具体的実施形態では、ORRは、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75若しくは80%（値が大きいほど好ましい）又はそれを超えるもののいずれか1つである。

30

40

【0077】

完全奏効は、すべての非結節性標的病変の消失として定義される。さらに、標的病変として帰属される病理学的リンパ節はいずれも、＜10mm1への短軸の低減を有していなければならない。

【0078】

部分奏効は、ベースラインの直径の和を参照として、すべての標的病変の直径の和の少なくとも30%減少として定義される。

【0079】

他の反応基準は、以下の表（RECIST v1.1準拠）から推測可能である。

50

【 0 0 8 0 】

【 表 2 】

反応基準	標的病変の評価
進行性疾患 (PD):	ベースライン時又はその後に記録されたすべての標的病変の直径の最小和を参照として、すべての測定標的病変の直径の和の少なくとも20%増加。20%の相対増加に加えて、和はまた、少なくとも 5 mm^2 の絶対増加を実証しなければならない。
安定性疾患 (SD):	PR又はCRに認定されるのに十分な収縮も PD に認定され得る病変の増加もない。
不明 (UNK)	進行は確定されておらず、且つ1つ以上の標的病変が評価されていないか又はベースラインとは異なる方法を用いて評価されている。

10

【 0 0 8 1 】

黒色腫の進行、腫瘍負荷の増加又は減少及び本発明に係る阻害剤組み合わせによる治療に対する反応は、当業者に周知の方法によりモニターされ得る。したがって、進行及び治療に対する反応は、黒色腫の目視検査を介して、例えば X 線、CT スキャン若しくは MRI 又は腫瘍バイオマーカー検出によりモニターされ得る。

20

【 0 0 8 2 】

QT 間隔は、心周期での Q 波の開始と T 波の終了との間の時間間隔である。用語「QTc」は、心拍数に対して補正され、且つ心拍数の増加に伴って発生する QT 間隔の生理学的短縮を考慮に入れた QT 間隔を意味する。この補正は、ある範囲内の心拍数全体にわたり QT 間隔の比較を可能にする。QTc 延長は、心突然死のリスク増加を伴う。したがって、いずれの疾患状態の治療も、QTc 延長のリスクを最小限に抑え、且つ提案された治療の QTc ライアビリティーを低下させるようにすべきである。

【 0 0 8 3 】

用語 QTc F は、フリデリシアの式により補正された QT 間隔を指す。

【 0 0 8 4 】

QTc 及び QTc F の変化及び増加は、心電図 (ECG) を実測することにより測定され得る。

30

【 0 0 8 5 】

本明細書に開示される投与レジメンによる治療効力と有害な副作用の低減（例えば、QTc 延長の低減）との間のバランスを達成可能であることが判明した。

【 0 0 8 6 】

したがって、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のトラメチニブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物の投与を、それを必要とする患者に行うことを含む、患者において QTc 延長のリスクを低減し、且つ NRAS 変異又は BRAF 変異黒色腫を患う患者を治療する方法が提供される。

40

【 0 0 8 7 】

また、本明細書には、治療有効量のナボラフェニブ又はその薬学的に許容し得る塩及び治療有効量のリネテルキブ又はその薬学的に許容し得る溶媒和物の投与を、それを必要とする患者に行うことを含む、QTc 延長のリスクを低減し、且つ NRAS 変異又は BRAF 変異黒色腫を患う患者を治療する方法も提供される。

【 0 0 8 8 】

これとの関連では、特に、ナボラフェニブの治療有効量は、800 mg 未満の総 1 日用量、例えば 400 mg 以下の総 1 日用量である。好ましくは、総 1 日用量は、1 日 2 回投与される。

【 0 0 8 9 】

50

ナボラフェニブ、トラメチニブ及びリネテルキブの他の治療有効量は、以下及び実施例に記載されている。

【0090】

本発明の組み合わせは、特に以前に治療された切除不能又は転移性N R A S変異皮膚黒色腫であるN R A S変異黒色腫を治療するのに特に有用であり得る。

【0091】

N R A S変異は、皮膚転移黒色腫の15%～20%でエクソン2（コドン12若しくは13）又はエクソン3（コドン61）のいずれかに見出される。したがって、本発明の組み合わせにより治療されるN R A S変異黒色腫は、コドン61、コドン12又はコドン13、特にコドン61にN R A S変異を有する黒色腫を含む。

【0092】

対象のN R A S変異は、G12C、G12R、G12D、G12V、G12S、G12A、G13R、G13D、G13C、G13A、G13、G13S、G13V、Q61R、Q61L、Q61K、Q61H、Q61P、Q61E及びそれらの組み合わせから選択され得る。対象の変異は、G12D又はG13Dを含む。用語「N R A S変異黒色腫」には、変異したN R A Sタンパク質、特に機能獲得型N R A S変異を呈するあらゆる黒色腫；特にあらゆるG13R、Q61K、Q61L又はQ61R N R A S変異腫瘍が含まれる。したがって、N R A S変異黒色腫は、Q61R、Q61L、Q61K、Q61H、Q61P又はQ61Eに対応する、より好ましくはQ61K、Q61L又はQ61Rに対応する少なくとも1つのN R A S変異を有する黒色腫を含む。治療される黒色腫は、N R A S Q G13R変異黒色腫であり得る。N R A S変異皮膚黒色腫は、早期、中期又は後期ステージのものであり得る。N R A S変異皮膚黒色腫は、局所進行性又は転移したものであり得る。N R A S変異皮膚黒色腫は、切除不能なものであり得る。

【0093】

本発明の組み合わせは、特に以前に治療された切除不能又は転移B R A F変異黒色腫であるB R A F変異黒色腫を治療するのにも有用であり得る。

【0094】

本発明の組み合わせは、B R A Fのコドン600に変異を有する黒色腫を治療するのに特に有用であり得る。

【0095】

B R A F変異のほとんどは、2つの領域：NローブのグリシンリッチPループと活性化セグメント及びフランキング領域とにクラスター化される。V600E変異は、様々な癌で検出されており、ヌクレオチド1799でのアデニンによるチミンの置換に起因する。これは、コドン600でグルタミン酸（E）によるバリン（V）の置換をもたらす（ここではV600Eと呼ばれる）。

【0096】

B R A F変異黒色腫は、例えば、B R A F V600変異を呈する黒色腫である。黒色腫でのB R A F変異は、B R A F V600E、V600K、V600R、V600R、V600M、V600D、V600G及びそれらの組み合わせから選択され得る。B R A F変異は、特に、V600D、V600E、V600R、V600K又はB R A F D287H変異である。好ましくは「B R A F変異黒色腫」という用語は、B R A F V600E変異、B R A F V600K変異、B R A F V600R変異及びB R A F V600D変異黒色腫、より好ましくはB R A F V600E変異及びB R A F V600D変異黒色腫、最も好ましくはB R A F V600E変異黒色腫を意味する。B R A F変異黒色腫は、早期、中期又は後期ステージのものであり得る。B R A F変異黒色腫は、局所進行性又は転移したものであり得る。B R A F変異黒色腫は、切除不能なものであり得る。

【0097】

「N R A S変異黒色腫」又は「B R A F変異黒色腫」が挙げられた場合、これは、文脈上明らかに異なる場合を除いて、特に眼又は皮膚黒色腫に関する。好ましくはこの用語は、皮膚黒色腫、特に切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫を意味する。

10

20

30

40

50

【0098】

本発明は、患者における黒色腫の治療での使用のための医薬的組み合わせを提供し、黒色腫は、例えば、外科的除去又は他の療法により以前に治療されて、そのような療法後に進行した。

【0099】

組み合わせにより治療される黒色腫は、別の療法による既往治療に対して耐性又は抵抗性の黒色腫であり得る。したがって、本発明の組み合わせは、黒色腫のセカンドライン、サードライン又はフォースライン治療として有用であり得る。

【0100】

黒色腫患者のための既往治療としては、

- － 転移病変のサブセットに直接注射される切除不能黒色腫を治療するバイオ医薬薬物であるタリモジーンラハーパレブベック（また商品名 T-V e c、I m l y g i c 又は O n c o v e x によっても知られる）による治療、
- － 標準治療化学療法（例えば、ダカルザビン）、
- － ニトロスレア及び／又はマイトマイシン C などの細胞傷害剤による治療、
- － 免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、イピリムマブ又はニボルマブ及びそれらの組み合わせ）、
- － 標的療法（例えば、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ並びにエンコラフェニブ及びビニメチニブ）

が挙げられる。

【0101】

こうして治療される患者としては、N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫を患う患者、特に、標準治療化学療法（例えば、ダカルザビン）、免疫療法（例えば、ペムブロリズマブ、イピリムマブ又はニボルマブ及びそれらの組み合わせ）、標的療法（例えば、ダブラフェニブ及びトラメチニブ、ベムラフェニブ及びコビメチニブ並びにエンコラフェニブ及びビニメチニブ）を含む既往療法を受けて既往療法で進行した患者が挙げられる。患者は、特に切除不能及び／又は転移皮膚黒色腫である N R A S 変異黒色腫及び／又は B R A F 変異黒色腫を患う患者であり得る。

【0102】

別の実施形態では、N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫は、標準治療に対して耐性又は抵抗性である。

【0103】

別の実施形態では、N R A S 変異黒色腫又は B R A F 変異黒色腫は、好ましくは黒色腫が N R A S 変異黒色腫であるとき、ダカルバジンによる標準治療に対して耐性又は抵抗性である。

【0104】

別の実施形態では、黒色腫は、好ましくは黒色腫が B R A F 変異黒色腫であるとき、B R A F 阻害剤及び／又は M E K 阻害剤による治療（すなわち R A F + / - M E K 阻害剤による治療）に対して耐性又は抵抗性である。B R A F 阻害剤は、ダブラフェニブ、ベムラフェニブ及びエンコラフェニブから選択され得る。M E K 阻害剤は、トラメチニブ、コビメチニブ及びビニメチニブから選択され得る。

【0105】

例えば、本明細書に記載の組み合わせ療法が奏効する可能性の高い患者としては、（i）ダブラフェニブ及びトラメチニブ、（ii）ベムラフェニブ及びコビメチニブ、並びに（iii）エンコラフェニブ及びビニメチニブの1つ以上で以前に治療された B R A F V 6 0 0 変異黒色腫を患う患者が挙げられる。

【0106】

別の実施形態では、黒色腫は、ニトロスレア及び／又はマイトマイシン C などの細胞傷害剤による治療に対して耐性又は抵抗性である。

【0107】

10

20

30

40

50

別の実施形態では、黒色腫は、1種以上の免疫チェックポイント阻害剤での治療を含めた、免疫療法処置での治療に対して耐性又は抵抗性である。

【0108】

したがって、一実施形態では、本発明の組み合わせにより治療される黒色腫は、免疫療法PD-1（プログラム細胞死1レセプター）若しくはPD-L1（PD-1のリガンド）治療単独又は抗CTLA4（細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質）抗体（例えば、イピリムマブ）との組み合わせに対して耐性のあるBRAF変異黒色腫又はNRAS変異黒色腫である。例えば、Tsai et al., Human Vaccines & Immunotherapeutics 10:11, 3111-3116; November 2014を参照されたい。

10

【0109】

したがって、一実施形態では、治療される黒色腫は、イピリムマブ、スパルタリズマブ、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ピディジルマブ、BMS-9365559、MED14736及びMSB0010718Cから選択される1種以上の治療薬による治療に対して耐性又は抵抗性である。

【0110】

したがって、本発明の組み合わせにより治療される黒色腫としては、抗PD-1単独療法（例えば、ペムブロリズマブ若しくはニボルマブ）又は抗PD-1剤とイピリムマブとの組み合わせに対して耐性のあるBRAF変異黒色腫又はNRAS変異黒色腫が挙げられる。

20

【0111】

患者におけるBRAF、NRAS及びNF1変異の遺伝子評価は、当技術分野で公知の方法に従い、例えば以前に記載のSNaPshot又はDFCI Oncopanel（Sholl LM, et al., JCI Insight 2016; 1:e87062; Zheng Z, et al., Nat Med 2014; 20:1479-84）を用いて行うことが可能である。両アッセイの現在の繰返しは、次世代シーケンシングを利用するが、SNaPshotのより初期のバージョンは、マルチプレックスPCRに依拠した。SNaPshotの現在のバージョンは、BRAFのエクソン11及び15、KRAS及びNRASのエクソン2～5並びにNF1のエクソン1～58をインテロゲートする。Oncopanelは、BRAF、KRAS、NRAS及びNF1のすべてのエクソンが関与する改変を検出する。

30

【0112】

黒色腫に対する本組み合わせの活性は、SKMEL-30細胞（BRAFD287H変異を保有する）などの黒色腫細胞株でin vitroで実験的に実証可能である。

【0113】

代替的に、例えば実施例に記載されるように又はそれに類似して、変異黒色腫細胞を用いたヒト腫瘍異種移植片モデルを使用可能である。

【0114】

一実施形態では、本発明は、ある量（又は好ましくは治療有効量）の本発明の組み合わせを、本明細書で上記に記載の治療において、それを必要とする患者に投与することを含む、患者においてBRAF変異又はNRAS変異黒色腫を治療（例えば、阻害、低減、改善又は予防）する方法を提供する。そのような方法でこれらの化合物を使用するのに好適な投薬量及び投与スケジュールは、本明細書に記載される。特に、ナポラフェニブ、リネテルキブ、トラメチニブ及びリボシクリブの治療有効量並びに本発明に従って使用される投与レジメンは、以下のパラグラフ及び実施例に見出され得る。

40

【0115】

化合物A、化合物B、化合物C若しくは化合物D又はそうしたそれらのそれぞれの薬学的に許容し得る塩は、経口投与されるか又は好ましくはそうされるべきである。

【0116】

化合物A又はその薬学的に許容し得る塩は、連続投与され得る。化合物B又はその薬学

50

的に許容し得る塩は、連続投与され得る。化合物 C 又はその薬学的に許容し得る塩若しくはその溶媒和物は、連続投与又は断続投与され得る。リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩は、連続投与又は断続投与され得る。例えば、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与され得る。

【0117】

化合物 A 又はその薬学的に許容し得る塩の総 1 日用量は、1 日 1 回投与され得るか又は 2 つに分割されて化合物 A の各用量は 1 日 2 回投与され得る。好ましくは、式 (I) の化合物の総 1 日用量は、1 日 1 回投与される。別の好ましい実施形態では、式 (I) の化合物の総 1 日用量は、1 日 2 回投与される。

【0118】

本発明の組み合わせでは、化合物 A は、約 50 ~ 約 1200 mg の 1 日合計投薬量 (TTD) で投与され得る。したがって、組み合わせ療法では、典型的には 50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 mg、350 mg、400 mg、600 mg 又は 1200 mg の 1 日合計投薬量 (TTD) の化合物 A が使用される。TTD は、QD (「qd」若しくは 1 日 1 回) 又は BID (「bid」若しくは 1 日 2 回) のいずれかで投与され得る。適切には、本発明の組み合わせ及び方法では、化合物 A の 50 mg、100 mg、200 mg、250 mg、300 若しくは 350 mg の投薬量が 1 日 1 回投与されるか又は 100 mg、200 mg、300 mg、400 mg 若しくは 600 mg の投薬量が BID で投与される。好ましくは、本発明の組み合わせ中の化合物 A の TTD 投薬量は、約 100 mg ~ 400 mg、例えば 100 mg、200 mg 又は 400 mg であり、これは、1 日 1 回又は 1 日 2 回基準で投与され得る。

【0119】

一実施形態では、化合物 A は、800 mg の TTD で投与される。例えば、化合物 A は、400 mg の用量で 1 日 2 回又は 800 mg の用量で 1 日 1 回投与され得る。

【0120】

好ましい実施形態では、化合物 A は、800 mg 未満、例えば 400 mg 以下の TTD で投与される。

【0121】

特別に好ましい実施形態では、化合物 A は、400 mg の TTD で投与され、1 日 2 回 (すなわち 200 mg BID で) 投与される。化合物 A に対するこの用量及び投与レジメンは、有効性及び安全性の最適バランスを提供すると期待される (例えば、最適抗腫瘍反応を維持しつつ QTcF 延長のリスクを低下させるなど、有害な副作用のリスクを低下させる)。

【0122】

本発明に係る組み合わせ中の追加の治療薬としての化合物 B は、それを必要とする対象に治療有効量で投与される。

【0123】

好ましい実施形態では、化合物 B 又はその薬学的に許容し得る塩の総 1 日用量は、1 日あたり約 50 mg ~ 約 300 mg から選択される量であり；適切には、この量は、1 日あたり約 100 mg ~ 約 200 mg から選択される。好ましい実施形態では、化合物 B 又はその薬学的に許容し得る塩は、約 100 又は約 200 mg である総 1 日用量で投与される。代わりに、総 1 日用量を、1 日 2 回投与される 2 回の用量に分けることができる。

【0124】

本発明の組み合わせ療法の一部として、化合物 B は、好ましくは連続投与される。特に、以下のように次の 1 日用量が想定され得る。

【0125】

10

20

30

40

50

【表 3】

化合物 A の総 1 日用量 [@] - 好ましくは 1 日 2 回投与	化合物 B の総 1 日用量 ^b - 好ましくは 1 日 1 回投与
200 mg	100 mg、150 mg 又は 200 mg;
400 mg	100 mg、150 mg 又は 200 mg;
800 mg	100 mg、150 mg 又は 200 mg;

10

[@]: 化合物 A の総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 2 つの等しい投与用量に分割されて 1 日 2 回投与され得る。したがって、200mg の総 1 日用量は、200mg の 1 回用量で 1 日 1 回又は 100mg の用量で 1 日 2 回投与され得る

^b: 化合物 B の総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 1 日 1 回投与され得る

【0126】

一実施形態では、化合物 A は、800 mg の総 1 日用量で投与され、及び化合物 B は、200 mg の総 1 日用量で投与される。

20

【0127】

一実施形態では、化合物 A は、800 mg の総 1 日用量で投与され、及び化合物 B は、100 mg の総 1 日用量で投与される。

【0128】

一実施形態では、化合物 A は、400 mg の総 1 日用量で投与され、及び化合物 B は、100 mg 又は 200 mg の総 1 日用量で投与される。

【0129】

一実施形態では、化合物 A は、200 mg の用量で 1 日 2 回投与され、及び化合物 B は、100 mg 又は 200 mg の用量で 1 日 1 回投与される。

【0130】

本発明に係る組み合わせ中の追加の治療薬としてのトラメチニブは、それを必要とする対象に治療有効量で投与される。

30

【0131】

好ましい実施形態では、トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物の総 1 日用量は、約 0.5 mg ～ 約 2 mg / 日から選択される量である。適切には、量は、約 0.5、約 1 及び約 2 mg / 日のトラメチニブから選択される。好ましい実施形態では、トラメチニブ又はその薬学的に許容し得る塩若しくは溶媒和物は、0.5 又は 1 mg の総 1 日用量で投与される。代替的に、総 1 日用量は、2 つの用量に分割され得、且つ 1 日 2 回投与される。

【0132】

化合物 A の総 1 日用量は、優先的には、1 日 2 回投与され得、及びトラメチニブの 1 日用量は、1 日 1 回投与され得る。以下の表などに見られる他の用量も投与され得る。

40

【0133】

50

【表 4】

化合物 A の総 1 日用量 ^a - 好ましくは 1 日 1 回又は 2 回投与	トラメチニブの総 1 日用量 ^b - 好ましくは 1 日 1 回 投与
200 mg	0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又は 2.0 mg
400 mg	0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又は 2.0 mg
600 mg	0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又は 2.0 mg
800 mg	0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又は 2.0 mg
1200 mg	0.5 mg、1.0 mg、1.5 mg 又は 2.0 mg

10

【0134】

より好ましくは、総 1 日用量は、以下のように想定され得る。

【0135】

【表 5】

化合物 A の総 1 日用量 ^a - 好ましくは 1 日 2 回投与	トラメチニブの総 1 日用量 ^b - 好ましくは 1 日 1 回投与
200 mg	0.5 mg 又は 1.0 mg
400 mg	0.5 mg 又は 1.0 mg
800 mg	0.5 mg、又は 1.0 mg

20

^a: 化合物 A の総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 2 つの等しい投与用量に分割されて 1 日 2 回投与され得る。したがって、化合物 A の 200 mg の総 1 日用量は、200 mg の 1 回用量で 1 日 1 回又は 100 mg の用量で 1 日 2 回投与され得る

30

^b: トラメチニブの総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 1 日 1 回投与され得る

【0136】

好ましい実施形態では、特に有効性及び安全性の最適バランスを提供するように（例えば、最適抗腫瘍反応を維持しつつ QTcF 延長のリスクを低下させるなど、有害な副作用のリスクを低下させるように）、化合物 A は、400 mg の総 1 日用量で投与され、及びトラメチニブは、1 mg の総 1 日用量で投与される。

【0137】

好ましい実施形態では、特に有効性及び安全性の最適バランスを提供するように（例えば、最適抗腫瘍反応を維持しつつ QTcF 延長のリスクを低下させるなど、有害な副作用のリスクを低下させるように）、化合物 A は、200 mg の用量で 1 日 2 回投与され、及びトラメチニブは、1 mg の用量で 1 日 1 回投与される。

40

【0138】

本発明に係る組み合わせ中の追加の治療薬としてのリボシクリブは、それを必要とする対象に治療有効量で投与される。

【0139】

好ましい実施形態では、リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩の総 1 日用量は、約 100 mg ～ 約 600 mg / 日から選択される量であり、適切には、量は、約 200 mg

50

g ～約 600 mg / 日から選択される。好ましい実施形態では、リボシクリブ又はその薬学的に許容し得る塩は、約 100 mg、約 200 mg、約 400 mg 及び約 600 mg から選択される総 1 日用量で投与される。代替的に、総用量は、2 つの用量に分割されて 1 日 2 回投与され得る。

【0140】

本発明の組み合わせ療法の一部として、リボシクリブは、連続的に又は休薬期間を伴って投与される。したがって、リボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与され得る。典型的には、リボシクリブの総 1 日用量（例えば、400 mg 又は 600 mg（例えば、200 mg の錠剤を 2 回又は 3 回摂取する））は、最初に連続 21 日間にわたって（例えば、1 日 1 回）摂取され得、続いて連続 7 日間のリボシクリブ休薬期間が設けられる。次いで、28 日間サイクルが繰り返される。

10

【0141】

特に、以下のように次の 1 日用量が想定され得る。

【0142】

【表 6】

化合物 A の総 1 日用量 ^a -	リボシクリブの総 1 日用量 ^{b#} - 好ましくは
好ましくは 1 日 1 回又は 2 回投与	1 日 1 回投与
200 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg
400 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg
600 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg
800 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg
1200 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg
1600 mg	100 mg, 200 mg, 400 mg, 600 mg, 又は 900 mg

20

30

【0143】

より好ましくは、総 1 日用量は、以下のように想定され得る。

【0144】

40

50

【表 7】

化合物 A の総 1 日用量 [@] - 好ましくは 1 日 2 回投与	リボシクリブの総 1 日用量 ^{b#} - 好ましくは 1 日 1 回投与
200 mg	100 mg、200 mg、400 mg 又は 600 mg; 好ましくは 100 mg、200 mg 又は 400 mg; より好ましくは 200 mg 又は 400 mg
400 mg	100 mg、200 mg、400 mg 又は 600 mg; 好ましくは 100 mg、200 mg 又は 400 mg; より好ましくは 200 mg 又は 400 mg
800 mg	100 mg、200 mg、400 mg 又は 600 mg; 好ましくは 100 mg、200 mg 又は 400 mg; より好ましくは 200 mg 又は 400 mg

10

[@]: 化合物 A の総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 2 つの等しい投与用量に分割されて 1 日 2 回投与され得る。したがって、200mg の総 1 日用量は、200mg の 1 回用量で 1 日 1 回又は 100mg の用量で 1 日 2 回投与され得る

20

^b: 化合物 B の総 1 日用量は、1 日 1 回又は 1 日 2 回、好ましくは 1 日 1 回投与され得る

[#]: リボシクリブは、好ましくは 3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される

【0145】

一実施形態では、化合物 A は、800 mg の総 1 日用量で投与され、及びリボシクリブは、200 mg の総 1 日用量で投与され、任意選択で、化合物 A は、連続投与され、及びリボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される。

30

【0146】

一実施形態では、化合物 A は、800 mg の総 1 日用量で投与され、及びリボシクリブは、400 mg の総 1 日用量で投与され、任意選択で、化合物 A は、連続投与され、及びリボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される。

【0147】

一実施形態では、化合物 A は、400 mg の用量で 1 日 2 回投与され、及びリボシクリブは、200 mg の用量で 1 日 1 回投与され、任意選択で、化合物 A は、連続投与され、及びリボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される。

【0148】

一実施形態では、化合物 A は、400 mg の用量で 1 日 2 回投与され、及びリボシクリブは、400 mg の用量で 1 日 1 回投与され、任意選択で、化合物 A は、連続投与され、及びリボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される。

40

【0149】

好ましい一実施形態では、特に有効性及び安全性の最適バランスを提供するように（例えば、最適抗腫瘍反応を維持しつつ Q T c F 延長のリスクを低下させるなど、有害な副作用のリスクを低下させるように）、化合物 A は、400 mg の総 1 日用量で投与され、及びリボシクリブは、400 mg の総 1 日用量で投与され、任意選択で、化合物 A は、連続投与され、及びリボシクリブは、3 週間のオン及び 1 週間のオフで投与される。

【0150】

好ましい一実施形態では、特に有効性及び安全性の最適バランスを提供するように（例

50

えば、最適抗腫瘍反応を維持しつつQTcF延長のリスクを低下させるなど、有害な副作用のリスクを低下させるように）、化合物Aは、200mgの用量で1日2回投与され、及びリボシクリブは、400mgの用量で1日1回投与され、任意選択で、化合物Aは、連続投与され、及びリボシクリブは、3週間のオン及び1週間のオフで投与される。

【0151】

投薬量を与えられた場合、それらは、活性成分（化合物A、化合物B、化合物C又は化合物D）の各々に対して個別に1つの投薬単位形態、例えば錠剤若しくはカプセルで又はそれらの2つの組み合わせで及び／又は2、3、4若しくはそれを超えるもの、例えば2若しくは3投薬単位に分割されて、提供され得る。

【0152】

特に、本発明に係る組み合わせによる治療は、化合物A単独又は化合物B単独又は化合物C単独又は化合物D単独による治療に反応しない又は十分に反応しないそのような黒色腫の治療に適応される。

【0153】

典型的には、本発明に係る組み合わせ療法で使用される化合物は、すべて経口投与される。

【0154】

本明細書に記載の組み合わせは、全身的に（例えば、経口的に（好ましい）、非経口的に、皮下に、静脈内に、直腸に、筋肉内に、腹腔内に、鼻内に、経真皮的に）又は局所的に患者に投与可能である。二重の組み合わせでの組み合わせパートナーは、経口投与され得、且つ一緒に（同時に）又は治療医師により決定された投与スケジュールに従っていずれかの順序で個別に投与され得る。好適な用量及び投与スケジュールは、本明細書に開示される。

【実施例】

【0155】

以下の実施例は、本発明の理解を促進するように示されており、発明の具体的実施形態でもあるが、決してその範囲を限定することを意図されず、そのように解釈されるべきではない。

【0156】

実施例1：マウスにおけるSKMEL-30ヒト腫瘍異種移植片での化合物A（LXH254としても知られる）と化合物C（トラメチニブ）との組み合わせ効力。

方法：

a) 動物及び維持状態：

操作前に最低3日間にわたって食料及び水に制約なしに接触させながら、非近交系胸腺欠損（CrL：NU（NCr）-Foxn1^{nu}）雌マウス（Charles River Lab）（体重19～24g、8週齢）をNovartis NIBRI動物設備で馴化した。Novartis ACUC規程及び指針に従って動物を扱った。

【0157】

b) 薬物製剤：

攪拌子付きアンバーバイアル内のMEPC4中に50mg/mlの製剤化ストックを2.5mg/mlに希釈することにより、いずれの投与前にも新たに作製した蒸留水中の懸濁液として化合物Aをp.o.（経口）投与した。MEPC4組成=45% Cremophor RH40、27% PEG400、18% トウモロコシ油グリセリド+10% エタノール。

【0158】

pH8の蒸留水中0.5% HPC及び0.2% Tween80のビヒクル中の懸濁液として化合物Cをp.o.投与した。トラメチニブは、0.03及び0.0015mg/mLで製剤化された。

【0159】

c) 細胞培養：

SKMEL-30ヒト黒色腫瘍細胞株をATCCから購入し、Novartis Cell Line Encyclopedia (CLE) 細胞株コレクションに含めた。系は、IMPACT-VIII PCRアッセイパネル (IDEXX BioResearch), Columbia, MO) でマイコプラズマ属 (Mycoplasma) 種及びネズミウイルスを含まないことが示された。

【0160】

RPMI 1640 (11875-093) 中にSKMEL-30細胞を維持し、5%二酸化炭素を含有する加湿雰囲気中37℃ですべての培地に10%FBS (Gibco #26140-079) (56℃で30min不活性化) を補充した。80~95%集密度で細胞を採取し、PBSで洗浄し、0.25%トリプシン-EDTA (Gibco #25200-056) で脱離し、1200rpmで5min遠心分離した後、成長培地で中和し、続いて冷HBSS (Gibco #14175-095) 中に細胞ペレットを再懸濁し、次いで等体積のMatrigel (商標) マトリックス (Corning #354234) と混合し、SKMEL-30に対して 50×10^6 細胞/mlの最終濃度を調製した。次いで、100 μ l (5×10^6 細胞) を雌ヌードマウスの右側腹部の皮下に移植した。キャリパーを用いた測定により腫瘍体積を定めて修正楕円体式により計算し、ここで、腫瘍体積 (TV) (mm^3) = $[(l \times w^2) \times 3.14159] / 6$ 、ここで、lは、腫瘍の最長軸であり、wは、lに垂直である。腫瘍成長、体重及びウェルビーイング状態に関してマウスを週2回モニターした。

【0161】

SKMEL-30異種移植片モデルでの有効性試験設計：

化合物Aと化合物C (トラメチニブ) との組み合わせの抗腫瘍効力を決定する試験は、表1-1に示されるようにマウスにおいてSKMEL-30ヒト黒色腫モデルで行われた。治療は、10mL/kgの投与体積で施行された。マウスは、腫瘍移植後12日目に治療群にランダム化され、このとき、平均腫瘍体積は、190 mm^3 であった。腫瘍細胞移植後34日目、治療開始後22日間で抗腫瘍活性を決定した。

【0162】

【表8】

表 1-1

群	N	化合物名	用量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	9	ビヒクル	0	p.o.	qd
2	9	化合物 A	25	p.o.	bid
3	9	化合物 C	0.3	p.o.	qd
4	9	化合物 A + 化合物 C	25 + 0.15	p.o.	bid+qd

ビヒクル = 未治療; p.o. (経口的): 経口的 (強制経口投与); qd (又は QD): 1日1回; bid (又は BID): 1日2回。

【0163】

データ分析：

体重：体重の変化 (パーセント) は、 $(BW_{\text{current}} - W_{\text{initial}}) / (BW_{\text{initial}}) \times 100\%$ として計算された。データは、治療開始日からの平均パーセント体重変化 $\pm$ SEMとして表された。体重の変化 (パーセント) は、 $(BW_{\text{cur}}$

$\text{rent} - \text{BW}_{\text{initial}}) / (\text{BW}_{\text{initial}}) \times 100\%$ として計算された。データは、治療開始日からの平均パーセント体重変化 $\pm$ SEMとして表された。

【0164】

腫瘍体積：パーセント治療／対照（ T/C （%））値は、以下の式：

$$T/C(\%) = 100 \times \Delta T / \Delta C \quad \Delta T \geq 0 \text{ の場合}$$

$$\text{退縮}(\%) = 100 \times \Delta T / T_{\text{initial}} \quad \Delta T < 0 \text{ の場合}$$

（式中、

T = 試験終了日の薬物治療群の平均腫瘍体積、

ΔT = 試験終了日の薬物治療群の平均腫瘍体積 - 投与開始日の薬物治療群の平均腫瘍体積、

T_{initial} = 投与開始日の薬物治療群の平均腫瘍体積、

C = 試験終了日の対照群の平均腫瘍体積、及び

ΔC = 試験終了日の対照群の平均腫瘍体積 - 投与開始日の対照群の平均腫瘍体積）

を用いて計算された。

【0165】

データは、すべて平均 $\pm$ 平均の標準誤差（SEM）として表された。群間では、比較は、ダン事後検定を伴うクラスカル・ウォリスノンパラメトリックANOVAを用いて行われた。すべての統計的評価に対して、有意水準は $p < 0.05$ に設定された。

【0166】

特に明記されていない限り、ビヒクル対照群と比較された有意性が報告される。生存分析は、各群のマウスがおよそ700mm³の腫瘍負荷に達した日を記録することにより作成された。生存曲線の群間比較は、ログランク（Mantel-cox）検定を用いて行われた。

【0167】

結果：

トラメチニブと組み合わせたときの化合物Aの抗腫瘍効力は、胸腺欠損ヌードマウスにおいてNRAS／BRAF二重変異（NRASQ61K／BRAFD287H）SKMEL-30ヒト黒色腫異種移植片モデルで評価された。マウスは、ビヒクル、25mg/kgで1日2回（bid）の経口（p.o.）単剤化合物A、0.3mg/kgで1日1回（qd）の経口単剤トラメチニブ（化合物C）及び25mg/kg p.o. bidの化合物Aと0.15mg/kg p.o. qdのトラメチニブとの組み合わせで治療された。抗腫瘍活性、腫瘍体積の平均変化、体重の平均変化（パーセント）及び移植後34日間（治療開始後23日間）生存は、表1-2に報告される。ビヒクル治療群の試験最終日である34日目、化合物A治療は、5%腫瘍退縮をもたらし、一方、0.3mg/kg qdのトラメチニブは、8% T/C をもたらした。化合物Aと0.15mg/kg qdのトラメチニブとの組み合わせは、媒体治療群と比較したとき、48%腫瘍退縮のさらに増加した抗腫瘍活性をもたらした（表1-2）。3A）。化合物A+トラメチニブの組み合わせの抗腫瘍活性も、各単剤と比較したとき、有意に改善された（表1-2）。治療群は、すべて試験の継続期間にわたって体重減少を最小限に抑えて忍容性良好であった。単剤群は、試験の継続期間にわたって連続投与され、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせ群では、トラメチニブのみに短い休薬日（28日目から31日目まで）が提供され、その後、試験終了まで完全な組み合わせが再開された。

【0168】

10

20

30

40

50

【表 9】

表1-2

薬物	用量 (mg/kg) 及び スケジュー ール	T/C (%)	腫瘍 退縮 (%)	腫瘍体積の 変化 (mm ³) 平均+/-SEM	体重の変化 (%) 平均+/-SEM	生存 (生存数/ 合計)
ビヒクル	-			670.48 ± 128.12	6.27 ± 1.46	9/9
LXH254	25 bid		5*	-11.71 ± 17.01	1.43 ± 1.29	9/9
トラメチニブ	0.3 qd	8		56.95 ± 31.05	2.45 ± 1.01	9/9
LXH254+ トラメチニブ	25 bid +0.15 qd		48**#	-91.89 ± 8.72	-4.27 ± 1.03	9/9

10

【0169】

20

マウスにおけるNRAS／BRAF変異黒色腫異種移植片SKMEL-30で、抗腫瘍効力は、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせ治療によりかなり改善されることが上記に記載の試験から実証された。単剤としてのトラメチニブによる治療は、腫瘍成長を伴ったが、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせ治療は、有意な腫瘍退縮、すなわち単剤としての化合物Aによる治療で見出された腫瘍退縮の10倍増加をもたらした。組み合わせによる治療を含めて、治療は、すべて試験の継続期間にわたって体重損失の欠如により判定されるように忍容性であった。

【0170】

黒色腫がMAPK経路活性化を有する患者において、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせ活性は、より大きく且つより耐久性のある反応を達成し得ることがこれらのデータから示唆される。

30

【0171】

実施例2：NRAS変異黒色腫患者由来異種移植片での化合物A（LXH254としても知られる）と化合物C（トラメチニブ）との組み合わせ効力

トラメチニブと組み合わせたときの化合物Aの抗腫瘍効力は、ヌードマウスにおける10のNRAS変異患者由来黒色腫異種移植片モデル：HMEX5727（NRAS^{Q61K}）、HMEX3486（NRAS^{Q61K}）、HMEX20667（NRAS^{Q61R}）、HMEX2921（NRAS^{Q61R}）、HMEX21684（NRAS^{Q61K}）、HMEX20585（NRAS^{Q61R}）、HMEX20864（NRAS^{Q61R}）、HMEX21124（NRAS^{Q61H}）、HMEX20744（NRAS^{Q61K}）及びHMEX4339（NRAS^{Q61R}）を用いて以下のように決定された。90日間にわたり又は各群の腫瘍サイズが $\geq 700\text{ mm}^3$ に達するまで8つのモデルのマウスを治療した。執筆時点では、最良の反応が達成されるまで2つのモデル（HMEX4339、HMEX20744）のマウスのみを治療したため、生存分析は、含まれていなかった。

40

【0172】

方法

Novartis NIBR動物設備で操作前に最低3日間にわたって食料及び水に制限なしに接触させながら、非近交系胸腺欠損（nu／nu）雌マウス（「HSD：Athymic Nude-nu」）（Charles River, Indianapolis）を馴化した。Novartis NIBR ACUC規程及び指針に従って動物を扱

50

った。

【0173】

化合物Aは、MEPC4ビヒクル（45% Cremophor RH40 + 27% PEG400 + 18% Capmul MCM C8 + 10% エタノール）でp.o.投与され、5mg/mLで製剤化された。

【0174】

化合物C（トラメチニブ）は、pH8の蒸留水中0.5% HPC及び0.2% Tween 80のビヒクルでp.o.で投与され、トラメチニブは、0.03、0.0075及び0.000375mg/mLで製剤化された。

【0175】

HME X 5 7 2 7、HME X 3 4 8 6、HME X 2 0 6 6 7、HME X 2 9 2 1、HME X 2 1 6 8 4、HME X 2 0 8 6 4、HME X 2 0 5 8 5、HME X 4 3 3 9、HME X 2 0 7 4 4及びHME X 2 1 1 2 4の患者由来腫瘍異種移植片（PDX）を、ヌードマウスにおける腫瘍スラリーの連続継代によって増殖させた。簡単に言うと、前の継代からの新鮮な腫瘍の断片を、gentle MACS Dissociator（MACS（Miltenyi Biotec, #120-005-331）を使用してホモジナイズし、組織グライNDER（Chemglass Life Sciences #CLS-5020-085）を通過させ、PBSで希釈し、等体積のMatrigel（商標）Matrix（Corning #354234）と混合した。次いで、200μLの腫瘍スラリーを、雌ヌードマウスの右側腹部に皮下移植した。腫瘍体積は、ノギスでの測定によって求め、式（ここで、腫瘍体積（ V_t ）（ mm^3 ））=（ $l \times w^2$ ）/2であり、式中、 l は腫瘍の最も長い軸であり、 w は l に対して垂直である）を使用して計算した。マウスは、2回/週、腫瘍成長、体重及び身体状態について観察した。

【0176】

すべてのモデルについての有効性研究デザインを、表2-1に記載する。試験薬剤は、10mL/kgの用量体積（これは、体重に従って調節される）で投与された。腫瘍寸法及び体重は、無作為化の時点で、また、その後、研究期間中に週2回収集した。マウスを、平均腫瘍体積がおおよそ350 mm^3 であるときに治療群（ $n=3 \sim 5$ /群）に無作為に割り付け、8/10モデルにおける腫瘍成長（腫瘍体積 $\geq 700\text{mm}^3$ ）又は90日まで治療を実施した。腫瘍体積の変化（パーセント）は、すべてのモデルについて、時間 t での腫瘍体積変化を、そのベースラインと比較することによって求めた。最良の反応は、 $t \geq 10$ 日間の腫瘍体積変化（パーセント）の最小値であった。未治療対照マウスを殺した時点で、各群からの2匹のマウスも殺し、将来的なPD分析のために腫瘍を収集した。この時点より後、有効性は、3匹のマウス/群を用いて実施した。

【0177】

10

20

30

40

50

【表 1 0】

表 2-1 有効性研究のための治療群

群	マウスの数	化合物	用量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	3-5	未治療	-	p.o.	-
2	3-5	化合物 A	50	p.o.	bid
3	3-5	トラメチニブ	0.3	p.o.	qd
4	3-5	化合物 A 及び トラメチニブ	50+0.0375 又は 50+0.075	p.o.	bid+qd

p.o.: 経口的 (強制経口投与)

qd: 1日1回

bid: 1日2回

【0 1 7 8】

データ分析

体重の変化（パーセント）は、 $(BW_{current} - BW_{initial}) / (BW_{initial}) \times 100\%$ として算出した。データは、治療開始の日からの平均の体重変化（パーセント） $\pm SEM$ として示した。

【0 1 7 9】

腫瘍体積の変化（パーセント）は、以下の式：腫瘍体積変化（%） $= \Delta V_t = 100\% \times ((V_t - V_{initial}) / V_{initial})$ を使用して、時間 t での腫瘍体積変化を、そのベースラインと比較することによって求めた。最良の反応は、 $t \geq 10$ 日間の ΔV_t の最小値であった。

【0 1 8 0】

ここで、

ΔV_t = 腫瘍体積の変化、

V_t = 研究の特定の日の薬物治療（又は未治療）群の腫瘍体積、

$V_{initial}$ = 投薬の最初の日の薬物治療（又は未治療）群の腫瘍体積。 $\geq -30\%$ の最良の反応を腫瘍退縮とみなした。

【0 1 8 1】

カプラン・マイヤー生存プロットは、腫瘍サイズ $\geq 700\text{ mm}^3$ のエンドポイントに到達した個々のマウスに対して GraphPad Prism ソフトウェアを使用して作製した。ログランク（Mantel-Cox）検定を使用して、群間の有意性についての統計分析を実施した。 $p < 0.05$ を、有意であるとみなした。

【0 1 8 2】

結果

腫瘍体積の変化（パーセント）（最良の反応）、体重の変化（パーセント）及び生存は、表 2-2 に報告される。

【0 1 8 3】

50 mg/kg bid （化合物 A）+ 0.075 mg/kg qd （トラメチニブ）
又は 50 mg/kg bid （化合物 A）+ 0.0375 mg/kg qd （トラメチニ

ブ) のいずれかで投与された化合物 A とトラメチニブとの組み合わせ活性は、試験したモデルの 60% で腫瘍退縮をもたらした。比較として、50 mg/kg bid で投与された単剤化合物 A 及び 0.3 mg/kg qd で投与された単剤トラメチニブ（すなわち組み合わせ治療よりも高用量のトラメチニブ単剤）のいずれも、試験したモデルのいずれでも腫瘍退縮を達成しなかった（表 2.2）。さらに、化合物 A とトラメチニブとの組み合わせは、各単剤（化合物 A = 12 日間、トラメチニブ = 7 日間）又は未治療対照（7 日間）と比較して、有意に増加した生存期間中央値（49 日間）をもたらした。

【0184】

単剤及び組み合わせの治療の両方は、いくつかのマウスを除いてモデル全体にわたり概して忍容性良好であった。化合物 A で治療された 1 匹のマウス及び組み合わせで治療された 4 匹のマウス（異なる試験全体にわたり展開される）は、体重損失に起因してより早い時点で殺された。

【0185】

【表 1.1】

表 2.2 マウスにおける 10 の患者由来 NRAS 変異黒色腫異種移植片モデルでの化合物 A 及びトラメチニブの抗腫瘍効力及び忍容性

モデル	薬物	用量 (mg/kg)	移植後 の日数	治療後 の日数	腫瘍体積の 変化(%) 平均+/SEM	体重の 変化(%) 平均+/SEM	生存
HMEX 20585	ビヒクル		40	12	204.23± 70.46	2.50 ± 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	40	12	60.20± 34.18	2.30 ± 1.26	3/3
	トラメチニブ	0.3 qd	40	12	152.68± 28.99	0.69 ± 2.18	3/3
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	40	12	-5.79± 13.0	-0.07 ± 2.48	3/3

【0186】

10

20

30

40

50

【表 1 2】

HMEX 20677	ビヒクル		35	11	223.97± 22.49	6.30 ± 0.48	5/5
	化合物 A	50 bid	35	11	118.78± 23.65	2.04 ± 1.48	5/5
	トラメチニブ	0.3 qd	35	11	140.14± 21.43	0.42 ± 1.36	5/5
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	55	31	-76.03± 2.30	-2.46 ± 2.71	3/3
HMEX 5727	ビヒクル		20	7*	372.45± 79.63	-1.64 ± 0.80	5/5
	化合物 A	50 bid	20	7*	161.18± 34.37	-5.11 ± 1.35	5/5
	トラメチニブ	0.3 qd	20	7*	323.88± 71.7	-6.42 ± 2.50	5/5
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	44	31	-93.16± 6.84	7.77 ± 11.91	2/3
HMEX 2921	ビヒクル		45	12	303.57± 78.08	3.13 ± 0.84	3/3
	化合物 A	50 bid	45	12	148.85± 16.77	-6.79 ± 1.48	3/3
	トラメチニブ	0.3 qd	45	12	205.31± 11.58	-2.30 ± 0.82	3/3
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	45	12	11.36± 2.96	1.20 ± 0.34	3/3
HMEX 3486	ビヒクル		22	8*	358.71± 31.62	1.60 ± 1.75	5/5
	化合物 A	50 bid	26	12	146.22± 27.86	2.52 ± 1.14	5/5
	トラメチニブ	0.3 qd	26	12	317.02± 92.42	-0.26 ± 2.67	5/5
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	40	26	2.54± 17.88	7.26 ± 1.26	3/3
HMEX 21684	ビヒクル		28	9*	321.61 ± 99.82	3.84 ± 0.93	5/5
	化合物 A	50 bid	33	14	314.39 ± 111.8	2.64 ± 2.43	3/3
	トラメチニブ	0.3 qd	33	14	229.68 ± 30.38	-2.31 ± 2.24	3/3
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.075 qd	33	14	40.51 ± 25.93	-3.67 ± 2.02	3/3

10

20

30

40

【0 1 8 7】

50

【表 1 3】

HMEX 20864	ビヒクル		30	11	278.81 ± 34.23	-1.26 ± 1.53	5/5
	化合物 A	50 bid	30	11	96.72 ± 27.35	-0.42 ± 2.28	5/5
	トラメチニブ	0.3 qd	30	11	211.65 ± 24.30	-3.77 ± 1.80	5/5
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.0375 qd	47	28	-32.29 ± 17.69	-3.59 ± 1.13	3/3
HMEX 21124	ビヒクル		55	10	112.05 ± 31.69	-0.30 ± 1.27	5/5
	化合物 A	50 bid	55	10	31.99 ± 32.74	-3.36 ± 0.75	5/5
	トラメチニブ	0.3 qd	55	10	76.31 ± 21.75	-3.22 ± 1.05	5/5
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.0375 qd	55	10	-47.59 ± 7.64	-1.75 ± 1.35	5/5
HMEX 20744	ビヒクル		70	11	159.94 ± 38.27	2.74 ± 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	83	24	-6.14 ± 24.14	6.14 ± 3.50	3/3
	トラメチニブ	0.3 qd	70	11	70.56 ± 9.40	0.54 ± 1.64	3/3
	ビヒクル#		55	10	186.05 ± 40.04	5.67 ± 0.68	3/3
	化合物 A# + トラメチニブ	50 bid+ 0.0375qd	70	25	-87.62 ± 2.74	0.57 ± 4.04	3/3
HMEX 4339	ビヒクル		48	10	93.41 ± 7.92	-3.66 ± 0.86	3/3
	化合物 A	50 bid	48	10	9.35 ± 16.00	6.28 ± 4.04	3/3
	トラメチニブ	0.3 qd	48	10	19.17 ± 25.39	5.87 ± 2.04	3/3
	化合物 A + トラメチニブ	50 bid+ 0.0375 qd	70	32	-55.86 ± 6.70	-2.32 ± 4.77	3/3

*は治療の最終日(腫瘍サイズ $\geq 700\text{mm}^3$)を示す

#別々の実験で行われた群

【0188】

マウスにおける患者由来 N R A S ^{mut} 黒色腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物 A (L X H 2 5 4) 及びトラメチニブに対する反応のウォーターフォールプロットは図 1 に示される。図 1 では、各バーは、個別 P D X で各治療により達成された最良の反応を表す (3 ~ 5 匹のマウス / 治療の平均としてプロットされた)。矢尻印は、化合物 A 50 mg / kg bid + トラメチニブ 0.0375 mg / kg qd で治療されたモデルを表す。各治療に対するモデルは、左から右に以下の順序: で H M E X 2 0 6 6 7 を、H M E X 5 7 2 7、H M E X 2 0 7 4 4、H M E X 4 3 3 9、H M E X 2 1 1 2 4、H M E X 2 0 8 6 4、H M E X 2 0 5 8 5、H M E X 3 4 8 6、H M E X 2 9 2 1 及び H M E X

2 1 6 8 4 でプロットされる。

【0189】

図2は、単剤の化合物A、トラメチニブ又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が700mm³のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。治療は、各モデルの平均腫瘍サイズがおよそ350mm³のときに開始され、動物は、すべて試験の継続期間にわたって連続して毎日薬物治療を受けた。試験は、動物が90日間治療されたか又は $\geq 700\text{mm}^3$ の腫瘍サイズに達したときに終了した。組み合わせ群の生存曲線は、各単剤又は未治療対照と比較したとき、統計的に有意であった[*p<0.05ログランク(Mantel-Cox検定)]。

【0190】

50mg/kg bid (化合物A) + 0.075mg/kg qd (トラメチニブ) 又は50mg/kg bid (化合物A) + 0.0375mg/kg qd (トラメチニブ) のいずれかで投与された化合物Aとトラメチニブとの組み合わせ活性は、試験したモデルの60%で腫瘍退縮をもたらした。比較として、50mg/kg bidで投与された単剤化合物A及び0.3mg/kg qdで投与された単剤トラメチニブのいずれも、試験したモデルのいずれでも腫瘍退縮を達成しなかった。さらに、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせは、各単剤又は未治療対照と比較して、有意に増加した生存率(パーセント)中央値をもたらした。全体として、化合物Aとトラメチニブとの組み合わせは、NRAS変異黒色腫患者においてより大きく且つより耐久性のある反応を達成し得ることがこれらのデータから示唆される。

【0191】

実施例3：NRAS変異黒色腫患者由来異種移植片での化合物A(LXH254としても知られる)と化合物Bとの組み合わせ効力

化合物Bと組み合わせたときの化合物Aの抗腫瘍効力は、ヌードマウスにおけるNRAS変異患者由来黒色腫異種移植片モデルを用いて以下のように決定された。化合物Bと組み合わせたときの化合物Aの抗腫瘍効力は、ヌードマウスにおける10のNRAS変異患者由来黒色腫異種移植片モデル：HMEX5727(NRAS^{Q61K})、HMEX3486(NRAS^{Q61K})、HMEX20667(NRAS^{Q61R})、HMEX2921(NRAS^{Q61R})、HMEX21684(NRAS^{Q61K})、HMEX20585(NRAS^{Q61R})、HMEX20864(NRAS^{Q61R})、HMEX21086(NRAS^{Q61H})、HMEX20744(NRAS^{Q61K})及びHMEX4339(NRAS^{Q61R})を用いて決定された。マウスは、およそ90~100日間にわたり又は各群の腫瘍サイズが $\geq 700\text{mm}^3$ に達するまで治療された。

【0192】

方法

Novartis NIBR動物設備で操作前に最低3日間にわたって食料及び水に制限なしに接触させながら、非近交系胸腺欠損(nu/nu)雌マウス(「HSD: Athymic Nude-nu」)(Charles River, Indianapolis)を馴化した。Novartis NIBR ACUC規程及び指針に従って動物を扱った。

【0193】

化合物Aは、MEPC4ビヒクル(45% Cremophor RH40 + 27% PEG400 + 18% トウモロコシ油グリセリド(Maisine CC) + 10% エタノール)でp.o.投与された。MEPC4ストックは、投与前に5×(DI水で1:4)希釈された。化合物Aは、2.5mg/mL及び5mg/mLで製剤化された。

【0194】

化合物Bは、リン酸緩衝剤pH5中0.5% HPC + 0.5% Pluronic F-127のビヒクルでp.o.投与された。最終pHは、4~4.5に調整される。化合物Bは、1.5mg/mL及び7.5mg/mLで製剤化された。

【0195】

10

20

30

40

50

患者由来腫瘍異種移植片（PDX）は、すべて実施例2に記載のヌードマウスにおいて腫瘍スラリーの連続継代により増殖された。腫瘍体積は、実施例2の場合と同様に決定された。マウスは、腫瘍成長、体重及び身体状態に関して2回／週でモニターされた。

【0196】

試験薬物は、体重に応じて調整された10mL/kgの投与体積で投与された。腫瘍寸法及び体重は、ランダム化時及びその後、試験継続期間にわたって週2回収集された。マウスは、平均腫瘍体積がおよそ350mm³であったときに治療群（n=3～5／群）にランダム化され、治療は、9モデルで腫瘍伸展（およそ腫瘍体積700mm³）まで行われた。モデルHME X 5 7 2 7に対する治療は、21日間後に中止され、このモデルからのデータは、カプラン・マイヤー分析法に含めなかった。腫瘍体積の変化（パーセント）は、時間tの腫瘍体積変化をそのベースラインと比較することにより、すべてのモデルで決定された。最良の反応は、t≥10日間でパーセント腫瘍体積変化の最小値であった。その時点で、未治療対照マウスは殺され、各群から2匹のマウスも殺され、腫瘍は、将来の薬力学的分析のために採取された。効力は、この時点以降、2～3匹のマウス／群で達成された。

【0197】

【表14】

表 3-1 有効性研究のための治療群

群	マウスの数	化合物	用量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	3-5	未治療	-	p.o.	-
2	3-5	化合物 A	50	p.o.	bid
3	3-5	化合物 B	75	p.o.	qd
4	3-5	化合物 A 及び 化合物 B	50+15 又は 25+75	p.o.	bid+qd

p.o.: 経口的 (強制経口投与)

qd: 1日1回

bid: 1日2回

【0198】

データ分析

データ分析は、実施例2に記載のように行われた。

【0199】

カプラン・マイヤー生存プロットは、およそ腫瘍サイズ700mm³の評価項目に達した個別マウスでGraphPad Prismソフトウェアを用いて作成された。群間の有意性の統計解析は、ログランク（Mantel-Cox）検定を用いて実施された。p<0.05は、有意であるとみなされた。

【0200】

結果

腫瘍体積の変化（パーセント）（最良の反応）、体重の変化（パーセント）及び生存は、表3-2、図3及び図4に報告される。

【0201】

50mg/kg bid（化合物A）+15mg/kg qd（化合物B）又は25mg/kg bid（化合物A）+75mg/kg qd（化合物B）のいずれかで投与された化合物Aと化合物Bとの組み合わせ活性は、モデルの30%で腫瘍退縮をもたらした。組み合わせ治療では、化合物A又は化合物Bは、単剤実験で使用される量の1/2又は1/3のいずれかで投与され、50mg/kg bidで投与された単剤化合物Aも7

5 mg / kg qd で投与された単剤化合物 B のいずれも、試験したモデルで腫瘍退縮を達成しないことに留意すべきである（表 3 - 2 及び図 3）。

【 0 2 0 2 】

さらに、化合物 A と化合物 B との組み合わせは、各単剤（化合物 A = 1 4 日間、化合物 B = 9 日間）又は未治療対照（7 日間）と比較して、有意に増加した生存期間中央値（4 4 日間）をもたらした（図 4）。

【 0 2 0 3 】

単剤及び組み合わせの治療の両方は、モデル全体にわたり忍容性良好であった。

【 0 2 0 4 】

【表 1 5】

10

表 3-2 マウスにおける 10 の患者由来 NRAS 変異黒色腫異種移植片モデルでの化合物 A

及び化合物 B の抗腫瘍効力及び忍容性

モデル	薬物	用量 (mg/kg)	移植後 の日数	治療後 の日数	腫瘍体積の 変化(%) 平均+/SEM	体重の変化 (%) 平均+/SEM	生存
HMEX 20585	未治療		40	12	204.23± 70.46	2.50 ± 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	40	12	60.20± 34.18	2.30 ± 1.26	3/3
	化合物 B	75 qd	40	12	207.58± 29.36	1.39 ± 1.20	3/3
	化合物 A + 化合物 B	25 bid+ 75 qd	40	12	97.62± 48.68	-1.65 ± 0.38	3/3
HMEX 20677	未治療		35	11	223.97± 22.49	6.30 ± 0.48	5/5
	化合物 A	50 bid	35	11	118.78± 23.65	2.04 ± 1.48	5/5
	化合物 B	75 qd	35	11	171.57± 9.25	4.32± 0.30	5/5
	化合物 A + 化合物 B	25 bid+ 75 qd	35	11	-12.36± 12.25	-5.14± 0.89	5/5
HMEX 5727	未治療		20	7*	372.45± 79.63	-1.64 ± 0.80	5/5
	化合物 A	50 bid	20	7*	161.18± 34.37	-5.11 ± 1.35	5/5
	化合物 B	75 qd	20	7*	246.70± 34.37	-2.37± 1.79	4/4
	化合物 A + 化合物 B	25 bid+ 75 qd	31	18	-16.20± 33.24	5.15± 8.75	2/4
HMEX 2921	未治療		45	12	303.57± 78.08	3.13 ± 0.84	3/3
	化合物 A	50 bid	45	12	148.85± 16.77	-6.79 ± 1.48	3/3
	化合物 B	75 qd	45	12	196.00± 67.19	5.16 ± 0.96	3/3
	化合物 A + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	45	12	38.11± 10.91	6.32 ± 1.80	3/3

20

30

40

50

【 0 2 0 5 】

【 表 1 6 】

HMEX 3486	未治療		22	8*	358.71± 31.62	1.60 ± 1.75	5/5
	化合物 A	50 bid	26	12	146.22± 27.86	2.52 ± 1.14	5/5
	化合物 B	75 qd	26	12	170.26± 51.28	3.90± 1.38	5/5
	化合物 A + 化合物 B	25 bid+ 75 qd	43	29	-45.34± 6.91	5.48± 1.21	3/5
HMEX 21684	未治療		28	9*	321.61 ± 99.82	3.84 ± 0.93	5/5
	化合物 A	50 bid	33	14	314.39 ± 111.8	2.64 ± 2.43	3/5
	化合物 B	75 qd	33	14	247.55± 66.41	-2.15± 2.90	3/5
	化合物 A + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	33	14	111.83± 58.63	1.51± 1.21	3/5
HMEX 20864	未治療		30	11	278.81 ± 34.23	-0.07 ± 1.24	4/4
	化合物 A	50 bid	30	11	96.72 ± 27.35	-0.42 ± 2.28	5/5
	化合物 B	75 qd	30	11	205.98± 30.28	-3.52± 1.31	5/5
	化合物 A + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	61	42	-58.85± 7.02	-0.79± 2.51	3/5
HMEX 21086	未治療		55	10	168.56 ± 17.66	4.81 ± 1.31	5/5
	化合物 A	50 bid	55	10	58.65 ± 15.39	3.72 ± 0.77	5/5
	化合物 B	75 qd	55	10	152.01± 11.66	4.64± 1.67	5/5
	化合物 A + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	55	10	68.89± 10.70	3.07± 1.55	5/5

10

20

30

40

【 0 2 0 6 】

50

【表 17】

HMEX 20744	未治療		70	11	159.94 ± 38.27	2.74 ± 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	83	24	-6.14 ± 24.14	6.14 ± 3.50	3/3
	化合物 B	75 qd	87	24	11.65 ± 28.95	3.40 ± 1.73	3/3
	未治療 #		55	10	186.06 ± 40.04	5.67 ± 0.68	3/3
	化合物 A# + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	62	17	-43.68 ± 6.58	5.13 ± 4.47	3/5
HMEX 4339	未治療		48	10	93.41 ± 7.92	-3.66 ± 0.86	3/3
	化合物 A	50 bid	48	10	9.35 ± 16.00	6.28 ± 4.04	3/3
	化合物 B	75 qd	48	10	60.66 ± 24.93	2.33 ± 0.57	3/3
	化合物 A + 化合物 B	50 bid+ 15 qd	48	10	3.36 ± 16.00	4.34 ± 1.77	5/5

*は治療の最終日(腫瘍サイズ $\geq 700\text{mm}^3$)を示す

#別々の実験で行われた群

【0207】

図3は、マウスにおける10の患者由来NRASmut黒色腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物A及び化合物Bに対する反応のウォーターフォールプロットである。各バーは、個々の患者由来異種移植片(PDX)で各治療により達成された最良の反応を表す(2~5匹のマウス/治療の平均としてプロットされた)。矢尻印は、化合物A 25 mg/kg bid + 化合物B 75 mg/kg qdで治療されたモデルを表す。図4は、単剤の化合物A、化合物B又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が約700 mm³のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。治療は、各モデルの平均腫瘍サイズがおよそ350 mm³のときに開始され、動物は、すべて試験の継続期間にわたって連続して毎日薬物治療を受けた。試験は、動物がおよそ700 mm³の腫瘍サイズに達したときに終了した。組み合わせ群の生存曲線は、各単剤又は未治療対照と比較したとき、統計的に有意であった[*p < 0.05 ログラंक (Mantel-Cox 検定)]。

【0208】

50 mg/kg bid (化合物A) + 15 mg/kg qd (化合物B) 又は 25 mg/kg bid (化合物A) + 75 mg/kg qd (化合物B) のいずれかで投与された化合物Aと化合物Bとの組み合わせ活性は、モデルの30%で腫瘍退縮をもたら験した。比較として、50 mg/kg bidで投与された単剤化合物A及び75 mg/kg qdで投与された単剤化合物Bのいずれも、試験したモデルで腫瘍退縮を達成しなかった。さらに、化合物Aと化合物Bとの組み合わせは、各単剤又は未治療対照と比較して、有意に増加した生存率(パーセント)中央値をもたらした。全体として、化合物Aと化合物Bとの組み合わせは、NRAS変異黒色腫患者においてより大きく且つより耐久性のある反応を達成し得ることがこれらのデータから示唆される。

【0209】

実施例4: NRAS変異黒色腫患者由来異種移植片での化合物A(LXH254としても知られる)とリボシクリブ(化合物D又はLEE011)との組み合わせ効力

化合物 C と組み合わせたときの化合物 A の抗腫瘍効力は、ヌードマウスにおける N R A S 変異患者由来黒色腫異種移植片モデルを用いて以下のように決定された。化合物 B と組み合わせたときの化合物 A の抗腫瘍効力は、ヌードマウスにおける 9 の N R A S 変異患者由来黒色腫異種移植片モデル：H M E X 5 7 2 7 (N R A S Q 6 1 K) 、 H M E X 3 4 8 6 (N R A S Q 6 1 K) 、 H M E X 2 0 6 6 7 (N R A S Q 6 1 R) 、 H M E X 2 9 2 1 (N R A S Q 6 1 R) 、 H M E X 2 1 6 8 4 (N R A S Q 6 1 K) 、 H M E X 2 0 5 8 5 (N R A S Q 6 1 R) 、 H M E X 2 0 8 6 4 (N R A S Q 6 1 R) 、 H M E X 2 1 0 8 6 (N R A S Q 6 1 H) 、 H M E X 2 0 7 4 4 (N R A S Q 6 1 K) 及び H M E X 4 3 3 9 (N R A S Q 6 1 R) を用いて決定された。マウスは、およそ 9 0 ～ 1 0 0 日間にわたり又は各群の腫瘍サイズが $\geq 7 0 0 \text{ mm}^3$ に達するまで治療された。

10

【 0 2 1 0 】

方法

N o v a r t i s N I B R 動物設備で操作前に最低 3 日間にわたって食料及び水に制限なしに接触させながら、非近交系胸腺欠損 (n u / n u) 雌マウス (「 H S D : A t h y m i c N u d e - n u 」) (C h a r l e s R i v e r , I n d i a n a p o l i s) を馴化した。N o v a r t i s N I B R A C U C 規程及び指針に従って動物を扱った。

【 0 2 1 1 】

化合物 A は、M E P C 4 ビヒクル (4 5 % C r e m o p h o r R H 4 0 + 2 7 % P E G 4 0 0 + 1 8 % トウモロコシ油グリセリド + 1 0 % エタノール) で p . o . 投与された。化合物 A は、5 m g / m L で製剤化された。

20

【 0 2 1 2 】

リボシクリブは、0 . 5 % メチルセルロースの媒体で p . o . 投与された。リボシクリブは、7 . 5 m g / m L で製剤化された。患者由来腫瘍異種移植片 (P D X) は、すべて実施例 2 に記載のヌードマウスにおいて腫瘍スラリーの連続継代により増殖された。腫瘍体積は、実施例 2 の場合と同様に決定された。マウスは、腫瘍成長、体重及び身体状態に関して 2 回 / 週でモニターされた。

【 0 2 1 3 】

試験薬物は、体重に応じて調整された 1 0 m L / k g の投与体積で投与された。腫瘍寸法及び体重は、ランダム化時及びその後、試験継続期間にわたって週 2 回収集された。マウスは、平均腫瘍体積がおよそ 3 5 0 m m ³ であったときに治療群 (n = 3 ～ 5 / 群) にランダム化され、治療は、腫瘍伸展 (腫瘍体積 $\geq 7 0 0 \text{ mm}^3$) まで又はおよそ 9 0 日間行われた。腫瘍体積の変化 (パーセント) は、時間 t の腫瘍体積変化をそのベースラインと比較することにより、すべてのモデルで決定された。最良の反応は、t $\geq$ 1 0 日間でパーセント腫瘍体積変化の最小値であった。その時点で、未治療対照マウスは 殺され、各群から 2 匹のマウスも 殺され、腫瘍は、将来の P D 分析のために採取された。効力は、この時点以降、3 匹のマウス / 群で達成された。

30

【 0 2 1 4 】

40

50

【表 1 8】

表 4-1 有効性研究のための治療群

群	マウスの数	化合物	用量 (mg/kg)	経路	スケジュール
1	3-5	未治療	-	p.o.	-
2	3-5	化合物 A	50	p.o.	bid
3	3-5	リボシクリブ	75	p.o.	qd
4	3-5	化合物 A 及び リボシクリブ	50+75	p.o.	bid+qd

10

p.o.: 経口的 (強制経口投与)

qd: 1日1回

bid: 1日2回

【0 2 1 5】

データ分析は、実施例 2 に記載のように行われた。

【0 2 1 6】

カプラン・マイヤー生存プロットは、腫瘍サイズ $\geq 700\text{ mm}^3$ の評価項目に達した個別マウスで Graph Pad Prism ソフトウェアを用いて作成された。群間の有意性の統計解析は、ログランク (Mantel-Cox) 検定を用いて実施された。 $p < 0.05$ は、有意であるとみなされた。

20

【0 2 1 7】

結果

腫瘍体積の変化 (パーセント) (最良の反応)、体重の変化 (パーセント) 及び生存は、表 4-2、図 5 及び図 6 に報告される。

【0 2 1 8】

50 mg/kg bid (化合物 A) + 75 mg/kg qd (リボシクリブ) で投与された化合物 A とリボシクリブとの組み合わせ活性は、試験したモデルの 44% で腫瘍退縮をもたらした。比較として、 50 mg/kg bid で投与された単剤化合物 A 及び 75 mg/kg qd で投与された単剤リボシクリブのいずれも、試験したモデルのいずれでも腫瘍退縮を達成しなかった (表 3-2 及び図 5)。さらに、化合物 A とリボシクリブとの組み合わせは、各単剤又は未治療対照と比較して、有意に増加した生存期間中央値をもたらした (図 6)。

30

【0 2 1 9】

単剤及び組み合わせの治療の両方は、モデル全体にわたり体重損失の欠如により判定されるように非常に忍容性両行であった。化合物 A で治療された 1 匹のマウスは、体重損失に起因してより早い時点で 殺された。

【0 2 2 0】

40

50

【表 19】

表 4-2 マウスにおける 9 つの患者由来 NRAS 変異黒色腫異種移植片モデルでの化合物 A
及びリボシクリブの抗腫瘍効力及び忍容性

モデル	薬物	用量 (mg/kg)	移植後 の日数	治療後 の日数	腫瘍体積の 変化(%) 平均 $\pm$ SEM	体重の変化 (%) 平均 $\pm$ SEM	生存
HMEX 20585	ビヒクル		40	12	204.23 $\pm$ 70.46	2.50 $\pm$ 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	40	12	60.20 $\pm$ 34.18	2.30 $\pm$ 1.26	3/3
	リボシクリブ	75 qd	40	12	120.55 $\pm$ 4.43	1.99 $\pm$ 1.74	3/3
	化合物 A + リボシクリブ	50 bid+ 75 qd	40	12	23.93 $\pm$ 17.42	-1.02 $\pm$ 1.50	3/3
HMEX 20677	ビヒクル		35	11	223.97 $\pm$ 22.49	6.30 $\pm$ 0.48	5/5
	化合物 A	50 bid	35	11	118.78 $\pm$ 23.65	2.04 $\pm$ 1.48	5/5
	リボシクリブ	75 qd	35	11	142.57 $\pm$ 15.02	2.27 $\pm$ 0.99	5/5
	化合物 A + リボシクリブ	50 bid+ 75 qd	38	14	5.42 $\pm$ 15.11	3.33 $\pm$ 1.74	5/5
HMEX 5727	ビヒクル		20	7*	372.45 $\pm$ 79.63	-1.64 $\pm$ 0.80	5/5
	化合物 A	50 bid	20	7*	161.18 $\pm$ 34.37	-5.11 $\pm$ 1.35	5/5
	リボシクリブ	75 qd	20	7*	350.51 $\pm$ 67.22	-6.01 $\pm$ 1.55	5/5
	化合物 A + リボシクリブ	50 bid+ 75 qd	48	35	-46.41 $\pm$ 25.25	4.68 $\pm$ 1.10	3/3
HMEX 2921	ビヒクル		45	12	303.57 $\pm$ 78.08	3.13 $\pm$ 0.84	3/3
	化合物 A	50 bid	45	12	148.85 $\pm$ 16.77	-6.79 $\pm$ 1.48	3/3
	リボシクリブ	75 qd	45	12	240.32 $\pm$ 72.55	4.21 $\pm$ 1.71	3/3
	化合物 A + リボシクリブ	50 bid+ 75 qd	45	12	41.35 $\pm$ 13.22	2.84 $\pm$ 2.57	3/3

【0221】

10

20

30

40

50

【表 2 0】

HMEX 3486	ビヒクル		22	8*	358.71± 99.83	1.60 ± 1.75	5/5
	化合物 A	50 bid	26	12	146.22± 27.86	2.52 ± 1.14	5/5
	リボシクリブ	75 qd	26	12	287.09± 52.45	-1.07 ± 1.10	5/5
	化合物 A +	50 bid+	40	26	-7.82± 25.94	7.45 ± 1.27	3/3
	リボシクリブ	75 qd					
HMEX 20864	ビヒクル		30	11	278.81 ± 34.23	-0.07 ± 1.23	5/5
	化合物 A	50 bid	30	11	96.72 ± 27.35	-0.42 ± 2.28	5/5
	リボシクリブ	75 qd	30	11	216.16 ± 46.98	-0.25 ± 2.16	5/5
	化合物 A +	50 bid+	68	49	-87.38 ± 0.71	8.02 ± 2.17	3/3
	リボシクリブ	75 qd					
HMEX 21124	ビヒクル		55	10	112.05 ± 31.69	-0.30 ± 1.27	5/5
	化合物 A	50 bid	55	10	31.99 ± 32.74	-3.36 ± 0.75	5/5
	リボシクリブ	75 qd	55	10	57.84 ± 19.83	2.85 ± 1.26	5/5
	化合物 A +	50 bid+	55	10	-15.84± 7.64	-0.10 ± 2.00	5/5
	リボシクリブ	75 qd					
HMEX 20744	ビヒクル		70	11	159.94 ± 26.2	2.74 ± 1.52	3/3
	化合物 A	50 bid	83	24	-6.14 ± 24.14	6.14 ± 3.50	3/3
	リボシクリブ	75 qd	70	11	57.50 ± 13.94	4.84 ± 1.58	3/3
	ビヒクル#		55	10	186.05 ± 40.04	5.67 ± 0.68	3/3
	化合物 A# +	50 bid+	83	38	-83.90 ± 3.10	10.62 ± 0.07	3/3
	リボシクリブ	75qd					
HMEX 4339	ビヒクル		48	10	93.41 ± 7.92	-3.66 ± 0.86	3/3
	化合物 A	50 bid	48	10	9.35 ± 16.00	6.28 ± 4.04	3/3
	リボシクリブ	75 qd	48	10	65.18 ± 9.67	5.96 ± 1.97	3/3
	化合物 A +	50 bid+	91	53	-50.90 ± 8.57	10.99 ± 2.14	3/3
	リボシクリブ	75 qd					

*は治療の最終日(腫瘍サイズ $\geq 700\text{mm}^3$)を示す

#別々の実験で行われた群

【 0 2 2 2】

図 5 は、マウスにおける 9 つの患者由来 N R A S ^{mut} 黒色腫瘍異種移植片モデル全体にわたる化合物 A (L X H 2 5 4) 及びリボシクリブ (L E E 0 1 1) の抗腫瘍活性を示す。各バーは、個別 P D X で各治療により達成された最良の反応を表す (3 ~ 5 匹のマウス / 治療の平均としてプロットされた) 。各治療に対するモデルは、左から右に以下の順序 : 右に H M E X 2 0 8 6 4 を放置する、H M E X 2 0 7 4 4、H M E X 4 3 3 9、H M E X 5 7 2 7、H M E X 2 1 1 2 4、H M E X 3 4 8 6、H M E X 2 0 6 6 7、H M E X 2 0 5 8 5 及び H M E X 2 9 2 1 でプロットされる。

【 0 2 2 3】

10

20

30

40

50

図 6 は、単剤の化合物 A、リボシクリブ又は両剤の組み合わせの毎日の治療時に腫瘍が 700 mm^3 のサイズに達した期間のカプラン・マイヤープロットである。治療は、各モデルの平均腫瘍サイズがおよそ 350 mm^3 のときに開始され、動物は、すべて試験の継続期間にわたって連続して毎日薬物治療を受けた。試験は、動物が ≥ 90 日間治療されたか又は $\geq 700\text{ mm}^3$ の腫瘍サイズに達したときに終了した。組み合わせ群の生存曲線は、各単剤又は未治療対照と比較したとき、統計的に有意であった [$*p < 0.05$ ログラंक (Mantel-Cox 検定)]。

【0224】

NRAS 変異黒色腫における化合物 A 及びリボシクリブの組み合わせのインビボ活性を、9つの NRAS 変異患者由来黒色腫異種移植片のパネルにおいて網羅的解析した。50 mg/kg bid (化合物 A) + 75 mg/kg qd (リボシクリブ) で投与された化合物 A 及びリボシクリブの組み合わせ活性は、試験されたモデルの 44% において、腫瘍退縮をもたらした。それと比較して、50 mg/kg bid で投与された単剤：化合物 A も、75 mg/kg qd で投与された単剤：リボシクリブも、試験されたモデルのいずれにおいても腫瘍退縮を達成しなかった。さらに、式 (I) の化合物 + リボシクリブとの組み合わせは、良好な耐容性を示し、また、各単剤又は未治療対照と比較して有意に増大した生存率 (パーセント) 中央値をもたらした。まとめると、これらのデータは、化合物 A 及びリボシクリブの組み合わせが、NRAS 変異黒色腫患者における、より大きくより持続的な反応を達成できることを示す。

【0225】

実施例 5：以前に治療された切除不能又は転移黒色腫を有する患者における (i) 化合物 B、(ii) 化合物 C (トラメチニブ)、及び (iii) 化合物 D (リボシクリブ) からなる群から選択される第 2 の治療薬との組み合わせでの化合物 A の有効性及び安全性に関する試験

本発明の組み合わせは、以下のように試験され得る。

【0226】

以前に治療された切除不能又は転移 BRAF V600 又は NRAS 変異黒色腫を有する患者において複数の化合物 A 組み合わせの有効性及び安全性を評価するために、ランダム化オープンラベルマルチアーム 2 パート第 II 相試験を行う。

【0227】

試験した各二重の組み合わせは、BRAF 標的療法に対する内因性耐性及び獲得耐性を克服することを促進し、且つ NRAS 変異黒色腫患者に新しい治療オプションを提供すると期待される。

【0228】

この試験は、以下の 2 パートからなる。

【0229】

パート 1：選択パート

分子試験 (ローカル又はセントラル) に基づいて、参加者を 2 つ群：BRAF V600 変異又は NRAS 変異の 1 つに割り付ける。

群 1：BRAF V600 変異切除不能又は転移黒色腫を有する参加者

群 2：NRAS 変異切除不能又は転移黒色腫を有する参加者

【0230】

スクリーニング手順の終了後、Interactive Response Technology (IRT) システムを用いて各それぞれの群の組み合わせアーム内で適格参加者をランダム化し得る。各患者集団に対して、ベースライン乳酸デヒドロゲナーゼ (LDH) レベル：LDH $\leq$ ULN (正常上限) 及び LDH $>$ ULN によりランダム化を層別化し得る。

【0231】

例えば、正常 LDH レベルは、140 単位/リットル (U/L) $\sim$ 280 U/L 又は 2.34 mkat/L $\sim$ 4.68 mkat/L で変動し得る。

【0232】

パート1では、BRA F V 6 0 0又はN R A S 黒色腫のいずれかへの変異ステータスに基づく2つの群で3つの初期組み合わせアームに等確率で参加者をランダム化し得る。

群1：BRA F V 6 0 0 変異切除不能又は転移黒色腫を有する参加者：

・アーム1：化合物A 400mg BID（1日2回）及び化合物B 200mg QD（1日1回）又は化合物A 200mg BID（1日2回）及び化合物B 200mg QD（1日1回）

・アーム2：化合物A 400mg BIDで及びトラメチニブ0.5mg QD又は化合物A 200mg BIDで及びトラメチニブ1mg QD

・アーム3：化合物A 400mg BID及びリボシクリブ400mg QD又は化合物A 200mg BID及びリボシクリブ400mg QD

群2：N R A S 変異切除不能又は転移黒色腫を有する参加者：

・アーム4：化合物A 400mg BID及び化合物B 200mg QD又は化合物A 200mg BID（1日2回）及び化合物B 200mg QD（1日1回）

・アーム5：化合物A 400mg BIDで及びトラメチニブ0.5mg QD又は化合物A 200mg BIDで及びトラメチニブ1mg QD

・アーム6：化合物A 400mg BID及びリボシクリブ400mg QD又は化合物A 200mg BID及びリボシクリブ400mg QD

【0233】

各サイクルは、28日間であり、及び薬物は、すべて経口投与され、3週間のオン／1週間のオフで与えられるリボシクリブを除いて連続的に与えられる。

【0234】

パート2：拡大

パート2は、パート1で決定されるように安全で潜在的に効力があるとみなされたL X H 2 5 4 組み合わせの効力をさらに特徴付ける。パート1で試験された組み合わせの効力をさらに評価するために、追加の参加者を登録し得る。パート1に記載の投薬量及び投与レジメンは、パート2で使用され得る。

【0235】

試験治療：

各サイクルは、28日間である。試験薬物は、すべて経口投与され得、且つ21日間にわたって毎日投与された後に1週間のオフを設け得るリボシクリブを除いて連続投与され得る。

【0236】

投与レジメンの例は、以下の通りである。

化合物B 200mg QDとの組み合わせでの化合物A 400mg BID、

化合物B 200mg QDとの組み合わせでの化合物A 200mg BID

トラメチニブ0.5mg QDとの組み合わせでの化合物A 400mg BID、

トラメチニブ1mg QDとの組み合わせでの化合物A 200mg BID

リボシクリブ400mg QDとの組み合わせでの化合物A 400mg BID、

リボシクリブ400mg QDとの組み合わせでの化合物A 200mg BID

【0237】

典型的な投薬量及びレジメンは、以下の通りである。

【0238】

10

20

30

40

【表 2 1】

治療剤	医薬形態及び投与経路	用量	頻度及び/又は レジメン
化合物 A	経口使用のための錠剤	400 mg	1 日 2 回(BID)、 継続的
化合物 B	経口使用のためのカプセル	200 mg	1 日 1 回(QD)、 継続的
トラメチニブ (化合物 C)	経口使用のための錠剤	0.5 mg	QD、継続的
リボシクリブ (化合物 D)	経口使用のための錠剤	400 mg	QD、好ましくは 3 週間のオン/1 週間のオフ

10

【0 2 3 9】

他の典型的な投薬量及びレジメンは、以下を含む。

【0 2 4 0】

【表 2 2】

20

治療剤	医薬形態及び投与経路	用量	頻度及び/又は レジメン
化合物 A	経口使用のための錠剤	200 mg	1 日 2 回(BID)、 継続的
化合物 B	経口使用のためのカプセル	200 mg	1 日 1 回(QD)、 継続的
トラメチニブ (化合物 C)	経口使用のための錠剤	1 mg	QD、継続的
リボシクリブ (化合物 D)	経口使用のための錠剤	400 mg	QD、好ましくは 3 週間のオン/ 1 週間のオフ

30

【0 2 4 1】

臨床有効性を維持しつつ、例えば毒性に起因して用量低減が可能であり得る。

【0 2 4 2】

【表 2 3】

40

化合物 A+化合物 B の用量低減工程*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
化合物 A (BID)	400 mg	200 mg	100 mg
*最終用量で実証された最悪の毒性に基づく用量低減。			
用量低減*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
化合物 B (毎日)	200 mg	150 mg	100 mg

50

【 0 2 4 3 】

【表 2 4 】

化合物 A+化合物 C の用量低減工程*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
化合物 A (BID)	400 mg	200 mg	100 mg
*最終用量で実証された最悪の毒性に基づく用量低減。			
用量低減*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
トラメチニブ (毎日)	0.5 mg	0.5 mg	0.5 mg

10

【 0 2 4 4 】

【表 2 5 】

化合物 A+化合物 D の用量低減工程*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
化合物 A (BID)	400 mg	200 mg	100 mg
*最終用量で実証された最悪の毒性に基づく用量低減。			
用量低減*			
	開始用量レベル - 0	用量レベル - 1	用量レベル - 2
リボシクリブ (毎日)	400 mg	200 mg	100 mg

20

【 0 2 4 5 】

特に、手足皮膚反応、悪心及び嘔吐、左室駆出率減少、発疹は、毒性徴候である。

【 0 2 4 6 】

有害事象は、有害事象共通用語基準（CTCAE）バージョン 5.0 に従って評価され、グレード付けされる。

30

【 0 2 4 7 】

参加者安全性を確保するために、因果関係にかかわらず、参加者がインフォームドコンセントを提供した後 30 日間までに発生したいずれの重篤有害事象（SAE）も、その発生を知ってから 24 時間以内に Novartis safety に報告しなければならない。

【 0 2 4 8 】

効力評価：

ローカル RECIST v1.1 による放射線学的腫瘍評価：

- ・スクリーニング時
- ・治療時：ランダム化日後、8 週間ごとに（±7 日間）、その後、RECIST v1.1 に準拠した疾患進行（治験医により評価される）、死、フォローアップ不能又は同意の撤回まで
- ・治療終了（EOT）：試験治療終了前 30 日以内にスキャンが行われなかった場合のみ行われる
- ・効力フォローアップ：参加者が RECIST v1.1 に準拠した疾患進行以外の理由で試験治療を中止した場合、追加の抗新生物性療法が開始されていたとしても、RECIST v1.1 に準拠した疾患進行までの治療時と同一スケジュールで効力フォローアップを継続しなければならない。

40

【 0 2 4 9 】

50

ORRは、当技術分野で公知の方法に従い、例えば以下の表で使用される方法のいずれか1つ以上を用いて決定され得る。

【0250】

【表26】

手順	スクリーニング/ベースライン	治療/フォローアップ時
胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRI(静脈内コントラスト強調で)	必須	必須、8週間ごとに(+/-7日間)
脳のCT又はMRI	臨床的に適応のある場合	ベースラインで病変が確定された場合、胸部、腹部及び骨盤のCT/MRIと同一のスケジュールに従う
全身骨スキャン	臨床的に適応のある場合	臨床的に適応のある場合
限局骨CT、MRI又はX線	胸部、腹部及び骨盤のCT又はMRIで見られない全身骨スキャンで同定されたいずれかの病変に対して	ベースラインで病変が確定された場合、胸部、腹部及び骨盤のCT/MRIと同一のスケジュールに従う
カラー写真(スケール/ルーラー付き)	存在するいずれかの皮膚病変に対して	ベースラインで病変が確定された場合、胸部、腹部及び骨盤のCT/MRIと同一のスケジュールに従う
他の転移部位(例えば、頸部)のCT又はMRI	臨床的に適応のある場合	ベースラインで病変が確定された場合、胸部、腹部及び骨盤のCT/MRIと同一のスケジュールに従う

10

20

【0251】

完全奏効（CR）及び部分奏効（PR）は、すべて二次評価により確認されなければならない。この二次評価がスキャンのノーマルウィンドウ外で実施される場合、反応基準が最初に満たされたスキャン後4週間以前に実施されるべきでない。

30

【0252】

最良全奏効は、「未知」及び「未評価」を除いて、確認反応カテゴリーで、所与の参加者で観察されたベースライン後の最良確認全奏効である。BORは、ランダム化の開始から、セントラル評価に従って及びRECIST v1.1に従っていずれが最初になるとしても、疾患進行／再発死、新療法の開始、同意の撤回又は試験終了まで、記録された最良の反応として定義される。

【0253】

この試験の主目的は、RECIST v1.1に従って現地治験医の評価により確認客観的奏効率（ORR）で測定される各組み合わせアームの効力を評価することである（以上にも定義される通り）。

40

【0254】

二次目的は、以下の通りである。

臨床検査値の変化、生命徴候、心評価、投与中断、試験治療の低減及び永久中止を含めて、有害（AE）の発生率及び重症度を介して各組み合わせアームの安全性及び忍容性を特徴付けること、

ローカル評価に従ってRECIST v1.1を用いて、奏効期間（DOR）、無増悪生存期間（PFS）及び病勢制御率（DCR）により、各組み合わせアームの効力をさ

50

らに評価すること。さらに、セントラル評価に従ってRECIST v1.1を用いて、DOR、PFS、DCR及びORRを拡大する治療的組み合わせアームを評価すること、各組み合わせアームの全生存（OS）を評価すること、及び各組み合わせレジメンの血清／血漿中濃度及び薬物動態パラメータを介して各組み合わせレジメンの薬物動態を特徴付けること。

【0255】

集団：

タリモジーンラハーパーレブベック（T-v e c）治療、免疫療法（CPI）及び標的療法（例えば、RAF+／-MEK阻害剤）並びにそれらの組み合わせから選択される療法で以前に治療されたBRA F V 6 0 0又はNRAS変異切除不能又は転移黒色腫を有する成人（ ≥ 18 歳）及び青年（12～17歳）参加者。既往療法は、例えば、チェックポイント阻害剤（CPI）及びRAF+／-MEK阻害剤又はCPIのみによる治療であり得る。

10

【0256】

主要選択基準は、以下を含む。

- ・男性又は女性は、 ≥ 12 歳でなければならない。
- ・青年参加者のみ（12～17歳）：体重 > 40 kg。
- ・組織学的確認切除不能又は転移皮膚黒色腫。
- ・Novartisにより合意されたローカルアッセイにより決定される又はNovartis指定検査室で実施されるセントラルプレスクリーニング評価により決定される試験治療前の腫瘍組織中のBRA F V 6 0 0又はNRAS変異の確定。

20

【0257】

切除不能又は転移黒色腫に対して以前に受けた治療は、以下の通りである。

【0258】

NRAS変異を有する参加者は、以下を含む。

- ・参加者は、単剤として又は抗CTLA-4との組み合わせで抗PD-1／PD-L1チェックポイント阻害剤による切除不能又は転移黒色腫に対する既往全身療法を受けていなければならない。切除不能又は転移黒色腫に対して追加全身治療は許容されない。
- ・切除不能又は転移黒色腫に対する最大2つの既往ラインの全身性免疫療法は許容される。
- ・既往療法（抗PD-1、抗PD-L1又は抗CTLA-4）の最終用量は、ランダム化4週間前以前に摂取していなければならない。
- ・参加者は、チェックポイント阻害剤療法による治療時／治療後、RECIST v1.1に従って確定確認進行性疾患を有していなければならない。最後の進行は、試験のランダム化前12週間以内に存在していなければならない。

30

【0259】

BRA F V 6 0 0変異疾患を有する参加者は、以下を含む。

- ・参加者は、単剤として又は抗CTLA-4との組み合わせで抗PD-1又はPD-L1による切除不能又は転移黒色腫に対する既往全身療法を受けていなければならない。さらに、参加者は、最後の既往療法として単剤として又はMEKiとの組み合わせでRAF iによる標的療法を受けていなければならない。進行又は転移黒色腫に対して追加全身治療は許容されない。
- ・切除不能又は転移黒色腫に対する最大3つの既往ラインの全身療法は許容される。
- ・標的療法の最後の用量（最後の既往療法）は、ランダム化前2週間以前に摂取されていないなければならない。
- ・参加者は、標的療法による治療時／治療後、RECIST v1.1に従って確定進行性疾患を有していなければならない。最後の進行は、試験のランダム化前12週間以内に存在していなければならない。
- ・参加者は、繰返し生検を適用可能な疾患部位を有しなけりばならず、且つベースライン時及び治療時に新たな腫瘍生検をそのような手順に対する治療施設自体の指針及び要件

40

50

に従って進んで受けなければならない。骨転移は、生検部位として許容可能でない。

【0260】

主要除外基準は、以下を含む。

- ・神経学的に不安定なすべての原発中枢神経系（CNS）腫瘍又は症状性CNS転移
- ・スクリーニング診察時の骨髄、肝臓又は腎臓の機能不全
- ・トリプリケートECGにより決定され局所評価される異常心電図（ECG）
- ・心疾患又は心再分極異常
- ・既往抗黒色腫療法に起因する $\geq$ CTCAEグレード2毒性の存在（ $\geq$ CTCAEグレード3である場合に排除される脱毛症及び聴器毒性を除く）
- ・網膜静脈閉塞症（RVO）の病歴又は現在のエビデンス又はRVOについての現在のリスクファクター（例えば、管理されていない緑内障若しくは眼球高血圧、過粘稠度症候群若しくは凝固性亢進症候群の病歴）

10

【0261】

選択基準及び又は除外基準はまた、修正され得る。例えば、他の既往療法を受けている（例えば、タリモジーンラハーパレブベック（T-v e c）が摂取され、さらにCPIと共に治験剤が投与されている）すべてのアーム及び群の患者も臨床トライアルに含まれる。さらに、転移状況での免疫療法（CPI）による既往療法は、アジュバントCPI療法時又は6ヵ月以内に進行した患者では義務付けられないこともある。

【0262】

本明細書に記載の方法及び使用に従って行われた臨床トライアルからの予備データは、以下に詳述される。

20

【0263】

化合物Aとリボシクリブとの組み合わせで治療された18名の患者のうち、これまで6サイクルの組み合わせ治療を受けて忍容性のあった4名の患者からの反応は、「安定性疾患」（SD）として分類された。さらなる8名の患者からの反応は、未確認「安定性疾患」ステータスとして分類され、6名の患者は、進行性疾患（PD）を患った。

【0264】

化合物Aとトラメチニブとの組み合わせは、特に化合物Aが200mg BIDの用量で投与され、及びトラメチニブが1mg QDの用量で投与されるとき、NRAS変異黒色腫を治療するのに特に有益であり得ることが、以下の表から示される。この組み合わせ及びこの用量投与は、改善された効力（400mg BIDのナボラフェニブの用量及び0.5mg QDのトラメチニブの用量と比較してORRの20倍増加）を生じ、おそらく有害な副作用のリスクの低下を伴うであろう。

30

【0265】

以下の表は、NRAS変異黒色腫でのナボラフェニブとトラメチニブとの組み合わせの効力を示す。

【0266】

40

50

【表 2 7】

表 5: 化合物 A(LXH254)+トラメチニブ(TMT) NRAS 黒色腫患者コホートにより確認された
治験医の評価に基づく RECIST 1.1 に準拠した最良の全奏効
全分析セット

	LXH254 200mg BID +トラメチニブ 1mg QD N=15 n (%)	LXH254 400mg BID +トラメチニブ 0.5mg QD N=17 n (%)	すべての患者 N=32 n (%)
最良の全奏効			
完全奏効(CR)	0	0	0
部分奏効(PR)	6 (40.0)	2 (11.8)	8 (25.0)
安定性疾患(SD)	5 (33.3)	8 (47.1)	13 (40.6)
進行性疾患(PD)	4 (26.7)	4 (23.5)	8 (25.0)
不明(UNK)	0	3 (17.6)	3 (9.4)
全奏効率(ORR: CR+PR)	6 (40.0)	2 (11.8)	8 (25.0)
95% CI ORR	(16.3, 67.7)	(1.5, 36.4)	(11.5, 43.4)
病勢制御率(DCR: CR+PR+SD)	11 (73.3)	10 (58.8)	21 (65.6)
95% CI DCR	(44.9, 92.2)	(32.9, 81.6)	(46.8, 81.4)

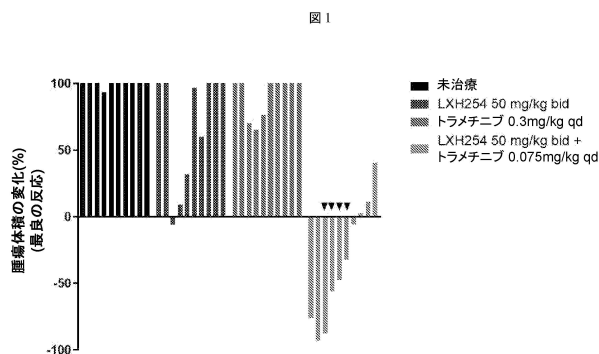
N: 治療群の対象の合計数。それはパーセンテージ(%)計算のための除数である。

n: 対応するカテゴリーの患者数。

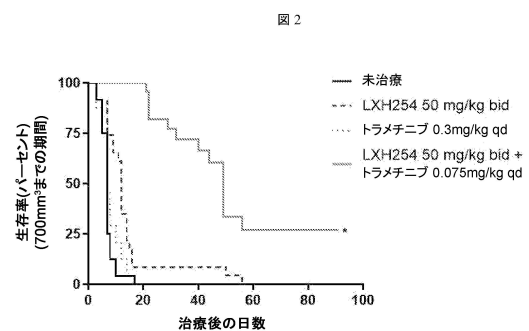
各変数の度数分布の 95% CI は、クロッパー・ピアソンを用いて計算された。

【図 面】

【図 1】



【図 2】



10

20

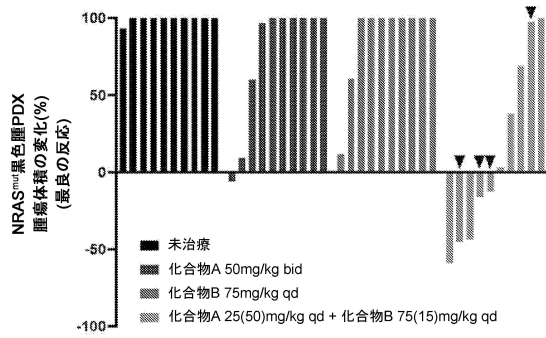
30

40

50

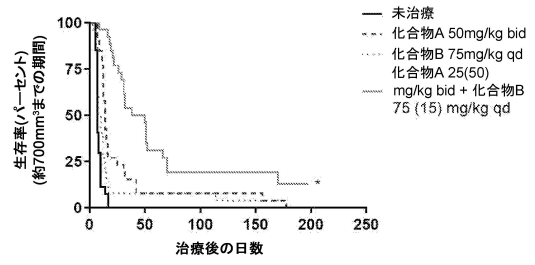
【 図 3 】

図 3



【 図 4 】

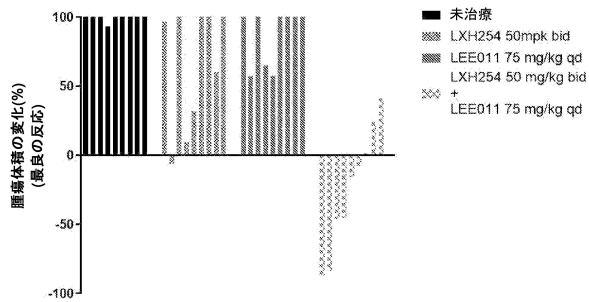
図 4



10

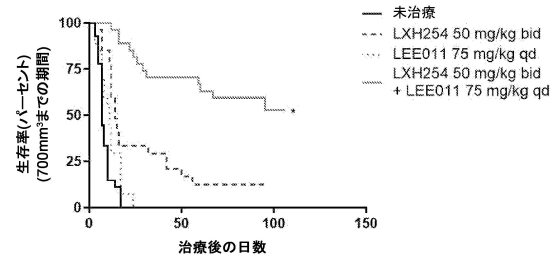
【 図 5 】

図 5



【 図 6 】

図 6



30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/054013

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/4965 A61K31/519 A61K31/5377 A61K45/06 A61P35/04
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)

EP0-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.
X	WO 2018/051306 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 22 March 2018 (2018-03-22) pages 1, 7; claim 1 pages 24-26; example 1C -----	1-19, 22-25, 30,34,36
X	WO 2018/203219 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 8 November 2018 (2018-11-08)	1-4, 6-23,26, 27, 30-33,35
Y	pages 27-28; claims 1, 3, 20, 21, 27 pages 32-36 ----- -/--	1-19, 22-25, 30,34,36

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

8 October 2021

Date of mailing of the international search report

19/10/2021

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

Bergkemper, Victoria

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/054013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	Anonymous: "History of Changes for Study: NCT02974725 A Phase Ib Study of LXH254-centric Combinations in NSCLC or Melanoma", ClinicalTrials.gov archive, 17 January 2019 (2019-01-17), pages 1-5, XP055676318, Retrieved from the Internet: URL:https://www.clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT02974725?V_13=View#StudyPageTop [retrieved on 2020-03-12] the whole document	1-19, 22-25, 30,34,36
Y	US 2019/022243 A1 (BOSHUIZEN JULIA [NL] ET AL) 24 January 2019 (2019-01-24) claims 1, 2, 22	1-19, 22-25, 30,34,36
A	Spring Laura ET AL: "Targeting the cyclin D-cyclin-dependent kinase (CDK)4/6-retinoblastoma pathway with selective CDK 4/6 inhibitors in hormone receptor-positive breast cancer: rationale, current status, and future directions HHS Public Access", Discov Med, 1 January 2016 (2016-01-01), pages 65-74, XP055822730, Retrieved from the Internet: URL:https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5477652/pdf/nihms865194.pdf [retrieved on 2021-07-09] abstract	1-19, 22-25, 30,34,36
E	WO 2021/165849 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 26 August 2021 (2021-08-26) claims 1-32	1-36
X,P	WO 2020/128878 A1 (NOVARTIS AG [CH]) 25 June 2020 (2020-06-25) claims 1-26	1-23, 28-30
Y	WO 2014/018725 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CAPONIGRO GIORDANO [US] ET AL.) 30 January 2014 (2014-01-30) pages 1, 12; claims 1, 6, 13; examples 1-2	1-5, 8-23, 28-30
Y	WO 2017/037587 A1 (NOVARTIS AG [CH]; CAPONIGRO GIORDANO [US] ET AL.) 9 March 2017 (2017-03-09) pages 1, 11, 1; claims 1, 3, 4, 10, 11, 13, 23	1-5, 8-23, 28-30
	----- -/--	

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

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/IB2021/054013

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	YADAV VIPIN ET AL: "Co-targeting BRAF and cyclin dependent kinases 4/6 for BRAF mutant cancers", PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, vol. 149, 27 December 2014 (2014-12-27), pages 139-149, XP029150364, ISSN: 0163-7258, DOI: 10.1016/J.PHARMTHERA.2014.12.003 abstract page 140, column 1, paragraph 2 tables 2, 4 page 146, column 1 page 147, column 1, paragraph 3 -----	1-5, 8-23, 28-30
Y	WO 2020/046966 A1 (KURA ONCOLOGY INC [US]) 5 March 2020 (2020-03-05) paragraphs [0003], [0016], [0082]; claims 47, 51 -----	1-5, 8-23, 28-30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2021/054013

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).

10

20

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.:

30

40

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.

International Application No. PCT/ IB2021/ 054013

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

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

1. claims: 24, 25, 34, 36(completely); 1-19, 22, 23, 30(partially)

Combination of naporafenib and rineterkib for use in the treatment of NRAS-mutant or BRAF-mutant melanoma

2. claims: 26, 27, 31-33, 35(completely); 1-20, 22, 23, 30(partially)

Combination of naporafenib and trametinib for use in the treatment of NRAS-mutant or BRAF-mutant melanoma

3. claims: 21, 28, 29(completely); 1-20, 22, 23, 30(partially)

Combination of naporafenib and ribociclib for use in the treatment of NRAS-mutant or BRAF-mutant melanoma

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/054013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018051306 A1	22-03-2018	AU 2017329090 A1	21-03-2019
		BR 112019005046 A2	18-06-2019
		CA 3037456 A1	22-03-2018
		CL 2019000681 A1	17-05-2019
		CN 109715163 A	03-05-2019
		EP 3515446 A1	31-07-2019
		JP 2019532051 A	07-11-2019
		KR 20190052062 A	15-05-2019
		RU 2019111662 A	19-10-2020
		US 2019358236 A1	28-11-2019
		WO 2018051306 A1	22-03-2018
WO 2018203219 A1	08-11-2018	AU 2018262891 A1	17-10-2019
		BR 112019022511 A2	12-05-2020
		CA 3057969 A1	08-11-2018
		CL 2019003091 A1	07-02-2020
		CN 110494166 A	22-11-2019
		EP 3618875 A1	11-03-2020
		JP 2020518568 A	25-06-2020
		KR 20190141164 A	23-12-2019
		RU 2019134757 A	02-06-2021
		TW 201842914 A	16-12-2018
		US 2020246346 A1	06-08-2020
		WO 2018203219 A1	08-11-2018
US 2019022243 A1	24-01-2019	AU 2016292762 A1	01-02-2018
		AU 2017206967 A1	26-07-2018
		CA 2991805 A1	19-01-2017
		CA 3010887 A1	20-07-2017
		CN 108368171 A	03-08-2018
		CN 108884165 A	23-11-2018
		DK 3319993 T3	20-04-2020
		EA 201890272 A1	31-08-2018
		EA 201891607 A1	31-01-2019
		EP 3319993 A1	16-05-2018
		EP 3402822 A1	21-11-2018
		EP 3730520 A1	28-10-2020
		ES 2784685 T3	29-09-2020
		HK 1255412 A1	16-08-2019
		HR P20200551 T1	10-07-2020
		HU E049072 T2	28-09-2020
		IL 256790 A	30-06-2021
		JP 6892431 B2	23-06-2021
		JP 2018525354 A	06-09-2018
		JP 2019509257 A	04-04-2019
		JP 2021138727 A	16-09-2021
		KR 20180033523 A	03-04-2018
		LT 3319993 T	11-05-2020
		ME 03772 B	20-04-2021
		PL 3319993 T3	27-07-2020
		PT 3319993 T	22-04-2020
		SI 3319993 T1	30-06-2020
		US 2018326084 A1	15-11-2018
		US 2019022243 A1	24-01-2019
		US 2020397913 A1	24-12-2020
		WO 2017009258 A1	19-01-2017
		WO 2017121877 A1	20-07-2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2021/054013

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021165849 A1	26-08-2021	NONE	
WO 2020128878 A1	25-06-2020	AU 2019407159 A1 CA 3123510 A1 CN 113453671 A EP 3897591 A1 KR 20210105388 A TW 202038964 A WO 2020128878 A1	15-07-2021 25-06-2020 28-09-2021 27-10-2021 26-08-2021 01-11-2020 25-06-2020
WO 2014018725 A1	30-01-2014	AR 091876 A1 AU 2013295771 A1 BR 112014033118 A2 CA 2874860 A1 CN 104507474 A EP 2877174 A1 ES 2778059 T3 HK 1210721 A1 JO 3776 B1 JP 6320379 B2 JP 2015523397 A KR 20150036146 A MX 360045 B RU 2015106524 A TW 201412316 A US 2015164897 A1 WO 2014018725 A1	04-03-2015 11-12-2014 27-06-2017 30-01-2014 08-04-2015 03-06-2015 07-08-2020 06-05-2016 31-01-2021 09-05-2018 13-08-2015 07-04-2015 19-10-2018 20-09-2016 01-04-2014 18-06-2015 30-01-2014
WO 2017037587 A1	09-03-2017	CN 108348513 A EP 3340987 A1 JP 2018525425 A US 2018250302 A1 US 2021186973 A1 WO 2017037587 A1	31-07-2018 04-07-2018 06-09-2018 06-09-2018 24-06-2021 09-03-2017
WO 2020046966 A1	05-03-2020	TW 202023556 A WO 2020046966 A1	01-07-2020 05-03-2020

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

A 6 1 P 17/00 (2006.01)

A 6 1 P 17/00

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. P L U R O N I C

ツツ アベニュー 2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ
インコーポレイテッド内

(72)発明者 クック, ヴェセリナ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
2 5 0 , ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ インコーポレイ
テッド内

(72)発明者 スタンベルガー, ウーツ マーティン

スイス国 バーゼル 4 0 0 2 ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー内

(72)発明者 スチュアート, ダリン

アメリカ合衆国 0 1 9 4 5 マサチューセッツ州, マーベルヘッド, ナネパスヘメット ストリー
ト 9 1

F ターム (参考)

4C055 AA01 BA02 BA03 BA06 BA13 BA52 BB02 BB14 CA01 DA58
DB04 DB10 EA01

4C086 AA01 AA02 BC48 BC73 CB05 CB09 GA13 MA02 MA03 MA04
NA05 NA06 NA07 ZA89 ZB26 ZC75