

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和3年11月11日(2021.11.11)

【公表番号】特表2020-535173(P2020-535173A)

【公表日】令和2年12月3日(2020.12.3)

【年通号数】公開・登録公報2020-049

【出願番号】特願2020-517554(P2020-517554)

【国際特許分類】

A 6 1 K	31/52	(2006.01)
A 6 1 P	35/00	(2006.01)
A 6 1 P	43/00	(2006.01)
A 6 1 P	35/02	(2006.01)
A 6 1 K	45/00	(2006.01)
A 6 1 K	31/704	(2006.01)
A 6 1 K	31/7068	(2006.01)
A 6 1 K	31/4709	(2006.01)
A 6 1 K	31/44	(2006.01)
A 6 1 K	31/496	(2006.01)
A 6 1 K	31/706	(2006.01)
A 6 1 K	31/519	(2006.01)
A 6 1 K	47/54	(2017.01)

【F I】

A 6 1 K	31/52	
A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	43/00	1 2 1
A 6 1 P	35/02	
A 6 1 K	45/00	
A 6 1 K	31/704	
A 6 1 K	31/7068	
A 6 1 K	31/4709	
A 6 1 K	31/44	
A 6 1 K	31/496	
A 6 1 K	31/706	
A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	43/00	1 2 3
A 6 1 K	47/54	

【手続補正書】

【提出日】令和3年9月22日(2021.9.22)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0 2 3 8

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0 2 3 8】

実施例22

MPC-0767は、インビボAMLモデルにおける全身性の抗腫瘍活性を実証する

[282]インビボでMPC-0767の活性をさらに試験するために、全身性生存異種移植研究を、MOLM-13 FLT3-ITDを抱えるAML細胞株を使用して実施した

。腫瘍細胞の接種の前に、NOD/SCIDマウスを、ヒトMOLM-13腫瘍細胞の生着を容易にするために、100mg/kgのシクロホスファミドの毎日の腹腔内注射で2日間にわたってあらかじめ処理した。シクロホスファミドの注射の後、動物を、ヒトMOLM-13腫瘍細胞での接種の前に24時間にわたって正常状態に戻した。次いで、各マウスに、静脈内尾静脈注射を介して、100μLのPBS中の 1×10^7 のMOLM-13細胞を接種した。次に、マウスを6頭の3群にランダム化した。腫瘍の接種の3日後、マウスに、ビヒクリル、75mg/kgのMPC-0767または150mg/kgのMPC-0767を1日1回投与し、生存について監視した。生存率および体重減少を毎日監視した。有意な体重減少および/または臨床症状（麻痺、低体温または頻呼吸）は、3群すべてで病的状態の直前にのみ確認された。図30に示される通り、MPC-0767は、75mg/kgでは1.5日まで、150mg/kgでは10日までに生存期間中央値を有意に増大させた（P < 0.01、ログランク（マンテル・コックス）検定）。要約すると、MPC-0767は、有意な用量依存的な抗腫瘍活性を実証した。

以下に、出願時の特許請求の範囲の記載を示す。

[請求項1]

がんの治療を、それを必要とする対象においてするための方法であって、前記対象に、治療有効量のMPC-0767または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[請求項2]

前記がんが、少なくとも1つの治療剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項1に記載の方法。

[請求項3]

前記医薬組成物が、MPC-0767のメシリ酸塩を含む、請求項1または2に記載の方法。

[請求項4]

前記少なくとも1つの治療剤が、エルロチニブ、アファチニブ、ラパチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、AP32788、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびEGF816からなる群から選択される、請求項2または3に記載の方法。

[請求項5]

前記少なくとも1つの治療剤が、ギルテリチニブ、クレノラニブ、タンデュチニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリンおよびキザルチニブからなる群から選択される、請求項2または3に記載の方法。

[請求項6]

前記がんが、上皮性増殖因子受容体（EGFR）、ヒト上皮性増殖因子受容体2（HER2）およびfms様チロシンキナーゼ3（FLT3）から選択される少なくとも1つのプロテインキナーゼに1つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる、請求項1から5のいずれか一項に記載の方法。

[請求項7]

前記1つまたは複数の活性化突然変異が、EGFRまたはHER2のエクソン20挿入突然変異（ins20）である、請求項6に記載の方法。

[請求項8]

前記1つまたは複数の活性化突然変異が、FLT3内部タンデム重複（ITD）である、請求項6に記載の方法。

[請求項9]

前記がんが、胃がん、結腸がん、前立腺がん、小細胞性肺がん、非小細胞性肺がん（NSCLC）、卵巣がん、リンパ腫、急性骨髓性白血病（AML）、急性前骨髓球性白血病、慢性リンパ球性白血病（CLL）、多発性骨髓腫、腎細胞癌、消化管間質腫瘍、慢性骨髓性白血病、多形神経膠芽腫、星状細胞腫、髄芽腫、黑色腫、乳がんおよび膵臓がんから選択される、請求項1から8のいずれか一項に記載の方法。

[請求項10]

前記がんが、N S C L C である、請求項 7 に記載の方法。

[請求項 1 1]

前記がんが、A M L である、請求項 8 に記載の方法。

[請求項 1 2]

前記がんが、C L L である、請求項 9 に記載の方法。

[請求項 1 3]

前記対象が、ヒトである、請求項 1 から 1 2 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 1 4]

前記医薬組成物が、経口、バッカルまたは非経口投与に適合される、請求項 1 から 1 3 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 1 5]

前記対象に、1つまたは複数の追加の活性医薬成分 (A P I) を投与するステップをさらに含む、請求項 1 から 1 4 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 1 6]

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、プロテインキナーゼ阻害剤 (P K I) 、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、B c 1 - 2 経路阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、またはE Z H 2 阻害剤である、請求項 1 5 に記載の方法。

[請求項 1 7]

前記P K I が、E G F R またはH E R 2 を標的とするP K I である、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 1 8]

前記P K I が、エルロチニブ、アファチニブ、ラバチニブ、ダコミチニブ、ゲフィチニブ、A P 3 2 7 8 8 、ポジオチニブ、オシメルチニブおよびE G F 8 1 6 から選択される、請求項 1 7 に記載の方法。

[請求項 1 9]

前記化学療法剤が、ドセタキセル、カルボプラチン、シスプラチンおよびペメトレキセドから選択される、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 2 0]

前記F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、タンデュチニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 2 1]

前記P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4 、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0 、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7 、B M S 9 3 6 5 5 9 、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4 、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 2 2]

前記B c 1 - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、A T - 1 0 1 (ゴシポール) 、A P G - 1 2 5 2 、A 1 1 5 5 4 6 3 、A 1 2 1 0 4 7 7 、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6 、W E H I - 5 3 9 、A M G - 1 7 6 、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 2 3]

前記B c 1 - 2 経路阻害剤が、B C L 2 、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である、請求項 1 6 に記載の方法。

[請求項 2 4]

前記B c 1 - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7 、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 2 2 または 2 3 に記載の方法。

[請求項 2 5]

前記1つまたは複数の追加のA P Iが、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシ

ン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

[請求項 2 6]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネットクラックスから選択される、請求項 1 5 に記載の方法。

[請求項 2 7]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、ベネットクラックスである、請求項 1 5 に記載の方法。

[請求項 2 8]

前記がんが、N S C L C である、請求項 1 7 から 1 9 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 2 9]

前記がんが、A M L である、請求項 2 0 から 2 7 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 3 0]

前記がんが、C L L である、請求項 2 4 または 2 7 に記載の方法。

[請求項 3 1]

急性骨髓性白血病 (A M L) の治療を、それを必要とする対象においてするための方法であって、前記対象に、治療有効量の M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物を投与するステップを含む、方法。

[請求項 3 2]

前記医薬組成物が、M P C - 0 7 6 7 のメシリ酸塩を含む、請求項 3 1 に記載の方法。

[請求項 3 3]

前記 A M L が、少なくとも 1 つのプロテインキナーゼ阻害剤 (P K I) を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 3 4]

前記 A M L が、ミドスタウリン、キザルチニブ、タンデュチニブおよびソラフェニブの内の 1 つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 3 に記載の方法。

[請求項 3 5]

前記 A M L が、ギルテリチニブ、クレノラニブ、ソラフェニブ、ミドスタウリン、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンの内の 1 つもしくは複数を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 3 6]

前記 A M L が、F L T 3 に 1 つまたは複数の活性化突然変異を有するとして特徴付けられる、請求項 3 1 から 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 3 7]

前記 F L T 3 における 1 つまたは複数の活性化突然変異が、F L T 3 I T D 突然変異、F L T 3 D 8 3 5 での点突然変異、F L T 3 I 8 3 6 での点突然変異、F L T 3 N 6 7 6 K での点突然変異および F 6 9 1 L での点突然変異から選択される、請求項 3 6 に記載の方法。

[請求項 3 8]

前記 F L T 3 における 1 つまたは複数の活性化突然変異が、F L T 3 I T D 突然変異である、請求項 3 7 に記載の方法。

[請求項 3 9]

前記対象に、1 つまたは複数の追加の活性医薬成分 (A P I) を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 から 3 8 のいずれか一項に記載の方法。

[請求項 4 0]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤、B c l - 2 経路阻害剤、チェックポイント阻害剤、抗腫瘍免疫を強化する治療剤、またはE Z H 2 阻害剤である、請求項 3 9 に記載の方法。

[請求項 4 1]

前記 F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

[請求項 4 2]

前記 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ、ベンブロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

[請求項 4 3]

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7、A T - 1 0 1（ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2、A 1 1 5 5 4 6 3、A 1 2 1 0 4 7 7、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6、W E H I - 5 3 9、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

[請求項 4 4]

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、B C L 2、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である、請求項 4 0 に記載の方法。

[請求項 4 5]

前記 B c l - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 4 0 に記載の方法。

[請求項 4 6]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

[請求項 4 7]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

[請求項 4 8]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、ベネトクラックスである、請求項 3 9 に記載の方法。

[請求項 4 9]

M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

[請求項 5 0]

請求項 3 1 から 4 8 のいずれか一項に記載の方法に従って、A M L を治療する際に使用するための、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

[請求項 5 1]

M P C - 0 7 6 7 と、1つまたは複数の追加の A P I とを含む医薬組成物。

[請求項 5 2]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスからなる群から選択される、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

[請求項 5 3]

前記 1つまたは複数の追加の A P I が、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 5 1 に記載の医薬組成物。

[請求項 5 4]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、ベネトクラックスである、請求項 5 3 に記載の医薬組成物。

[請求項 5 5]

前記 A M L が、B c 1 - 2 経路阻害剤を用いる治療に対して不応性であるか、またはそれでの治療後に再発したものである、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 5 6]

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、ベネトクラックスである、請求項 5 5 に記載の方法。

[請求項 5 7]

前記対象に、1 つまたは複数の追加の活性医薬成分（A P I）を投与するステップをさらに含む、請求項 5 5 または 5 6 に記載の方法。

[請求項 5 8]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、プロテインキナーゼ阻害剤（P K I）、化学療法剤、F L T 3 阻害剤、P D - 1 / P D - L 1 阻害剤またはB c 1 - 2 経路阻害剤である、請求項 5 7 に記載の方法。

[請求項 5 9]

前記 F L T 3 阻害剤が、クレノラニブ、ギルテリチニブ、ミドスタウリン、キザルチニブおよびソラフェニブから選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

[請求項 6 0]

前記 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤が、A M P - 2 2 4、A M P - 5 1 4 / M E D I - 0 6 8 0、アテゾリズマブ、アベルマブ、B G B - A 3 1 7、B M S 9 3 6 5 5 9、デュルバルマブ、J T X - 4 0 1 4、ニボルマブ、ペンプロリズマブおよびS H R - 1 2 1 0 からなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

[請求項 6 1]

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7、A T - 1 0 1（ゴシポール）、A P G - 1 2 5 2、A 1 1 5 5 4 6 3、A 1 2 1 0 4 7 7、ナビトクラックス、オバトクラックス、サブトクラックス、ベネトクラックス、S 5 5 7 4 6、W E H I - 5 3 9、A M G - 1 7 6、M I K 6 6 5 およびS 6 4 1 3 1 5 からなる群から選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

[請求項 6 2]

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、B C L 2、B C L X L またはM C L 1 の阻害剤である、請求項 5 8 に記載の方法。

[請求項 6 3]

前記 B c 1 - 2 経路阻害剤が、A B T - 7 3 7、ナビトクラックスおよびベネトクラックスから選択される、請求項 5 8 に記載の方法。

[請求項 6 4]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、ダウノルビシン、ドキソルビシン、エピルビシン、ミトキサントロン、イダルビシンおよびシタラビンからなる群から選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

[請求項 6 5]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、クレノラニブ、シタラビン、ダウノルビシン、ギルテリチニブ、ソラフェニブおよびベネトクラックスから選択される、請求項 5 7 に記載の方法。

[請求項 6 6]

前記 1 つまたは複数の追加の A P I が、ベネトクラックスである、請求項 5 7 に記載の方法。

[請求項 6 7]

R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 6 8]

前記 R A S 経路阻害剤が、ベムラフェニブ、ソラフェニブまたはダブラフェニブ等の R a f 阻害剤；A Z D 6 2 4 4 (セルメチニブ)、P D 0 3 2 5 9 0 1、G S K 1 1 2 0 2 1 2 (トラメチニブ)、U 0 1 2 6 - E t O H、P D 1 8 4 3 5 2、R D E A 1 1 9 (ラファメチニブ)、P D 9 8 0 5 9、B I X 0 2 1 8 9、M E K 1 6 2 (ビニメチニブ)、A S - 7 0 3 0 2 6 (ピマセルチブ)、S L - 3 2 7、B I X 0 2 1 8 8、A Z D 8 3 3 0、T A K - 7 3 3、コビメチニブまたはP D 3 1 8 0 8 8 等のM E K 阻害剤；およびL Y 3 2 1 4 9 9 6、B V D - 5 2 3 またはG D C - 0 9 9 4 等のE R K 阻害剤から選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

[請求項 6 9]

請求項 5 5 から 6 8 のいずれか一項に記載の方法に従って、A M L を治療する際に使用するための、請求項 4 9 に記載の医薬組成物。

[請求項 7 0]

A M L の治療を必要とする対象におけるM P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測するための方法であって、前記対象から得られたA M L がん細胞の試料中のF L T 3 およびR A S の状態を決定するステップを含み、F L T 3 正常 / 非F L T 3 - I T D およびR A S 突然変異体の状態が、がん細胞がM P C - 0 7 6 7 単剤療法に抵抗性であり、M P C - 0 7 6 7 およびR a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を用いる併用療法に応答性であると予測されることを示し；F L T 3 - I T D の状態が、がん細胞がM P C - 0 7 6 7 単剤療法に応答性であると予測されることを示す、方法。

[請求項 7 1]

A M L の治療を、その治療を必要とする対象においてするための方法であって、前記対象からのA M L がん細胞の試料中のF L T 3 およびR A S 突然変異体の状態を決定するステップと、M P C - 0 7 6 7 およびR a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤を含む併用療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記状態が、F L T 3 正常 / 非F L T 3 - I T D およびR A S 突然変異体である、方法。

[請求項 7 2]

R A S 突然変異体の状態が、N R A S またはK R A S における 1 つもしくは複数の活性化突然変異の存在によって定義される、請求項 6 9 または 7 0 に記載の方法。

[請求項 7 3]

前記N R A S またはK R A S における 1 つもしくは複数の活性化突然変異が、K R A S のA 1 4 6 T およびG 1 3 D ; またはN R A S のQ 6 1 L、Q 6 1 H およびG 1 2 D からなる群から選択されるアミノ酸変化をもたらす、R A S タンパク質をコードするポリヌクレオチド配列における突然変異である、請求項 7 1 に記載の方法。

[請求項 7 4]

E Z H 2 阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 7 5]

A M L の治療を必要とする対象におけるM P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測するための方法であって、前記対象からのA M L がん細胞の試料中のE Z H 2 の状態を決定または受信するステップを含み、E Z H 2 の機能喪失突然変異が、がん細胞がM P C - 0 7 6 7 療法に応答性であると予測されることを示すが、E Z H 2 の機能獲得突然変異が、がん細胞がM P C - 0 7 6 7 療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法。

[請求項 7 6]

A M L の治療を、当該治療を必要とする対象においてするための方法であって、前記対象からのA M L の生物学的試料中のA M L のE Z H 2 の状態を決定または受信するステップと、M P C - 0 7 6 7 療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記状態が、E Z H 2 の機能喪失突然変異である、あるいは当該決定または受信するステップと、M P C - 0 7 6 7 およびE Z H 2 阻害剤を含む併用療法を用いて前記対象を治療するステップとを含み、前記E Z H 2 の状態が、正常またはE Z H 2 の機能獲得突然変異である、方法。

[請求項 7 7]

A M L の治療を必要とする対象におけるM P C - 0 7 6 7 に対する治療応答を予測するための方法であって、前記対象から得られたA M L がん細胞の試料中のK D M 6 A の状態を決定または受信するステップを含み、K D M 6 A の機能喪失突然変異が、がん細胞がM P C - 0 7 6 7 療法に抵抗性であると予測されることを示す、方法。

[請求項 7 8]

E Z H 2 阻害剤を投与するステップをさらに含む、請求項 3 1 または 3 2 に記載の方法。

[請求項 7 9]

前記E Z H 2 阻害剤が、G S K 3 4 3 、E P Z 6 4 3 8 (タゼメトstatt) 、C P I - 1 2 0 5 、G S K 2 8 1 6 1 2 6 およびP F - 0 6 8 2 1 4 9 7 から選択される、請求項 7 8 に記載の方法。

[請求項 8 0]

がんを治療する際に使用するための、M P C - 0 7 6 7 または薬学的に許容されるその塩と、場合により、薬学的に許容される担体または賦形剤とを含む医薬組成物。

[請求項 8 1]

前記がんが、血液悪性腫瘍または固形腫瘍である、請求項 8 0 に記載の医薬組成物。

[請求項 8 2]

化学療法剤、抗腫瘍免疫を強化する薬剤、チェックポイント阻害剤、R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤から選択される追加の治療剤と組み合わせて使用するための、請求項 8 0 または 8 1 に記載の医薬組成物。

[請求項 8 3]

前記化学療法剤が、三酸化ヒ素またはアザシチジンから選択される、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。

[請求項 8 4]

前記R a s / R a f / M E K / E R K 経路阻害剤が、トラメチニブである、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。

[請求項 8 5]

前記チェックポイント阻害剤が、P D - 1 / P D - L 1 シグナリングの阻害剤またはC T L A - 4 阻害剤である、請求項 8 2 に記載の医薬組成物。