

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-532011

(P2019-532011A)

(43) 公表日 令和1年11月7日 (2019.11.7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/4709 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 8 4
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/439 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/439	
<b>A 6 1 K 31/4178 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4178	
<b>A 6 1 K 31/496 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/496	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

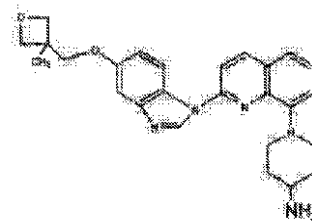
(21) 出願番号	特願2018-506309 (P2018-506309)	(71) 出願人	512253006
(86) (22) 出願日	平成29年10月31日 (2017.10.31)		アログ・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年4月6日 (2018.4.6)		A r o g P h a r m a c e u t i c a l s , I n c .
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/059377		アメリカ合衆国 7 5 2 4 0 テキサス州ダラス、エルビージェイ・フリーウェイ 5 4 2 0 番、スウィート 4 1 0
(87) 国際公開番号	W02018/085292	(74) 代理人	100100158
(87) 国際公開日	平成30年5月11日 (2018.5.11)		弁理士 鮫島 睦
(31) 優先権主張番号	62/416, 475	(74) 代理人	100126778
(32) 優先日	平成28年11月2日 (2016.11.2)		弁理士 品川 永敏
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100162684
(31) 優先権主張番号	15/799, 684		弁理士 呉 英燦
(32) 優先日	平成29年10月31日 (2017.10.31)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 F L T 3 突然変異増殖性疾患および関連する突然変異を治療するためのクレノラニブ

## (57) 【要約】

本発明は、FLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法であって、患者から得られた腫瘍サンプルから得られたサンプル中の突然変異したFLT3の発現および1つ以上の遺伝子異常を測定すること(ここで、前記1つ以上の遺伝子異常の存在は、前記患者が不良な予後を有することを示す); および治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与すること(ここで、クレノラニブは、突然変異したFLT3および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する患者の生存の機会を増加させ、以下に示すクレノラニブは、前記障害に罹患している患者に投与される); を含む方法を包含する。



**【特許請求の範囲】****【請求項 1】**

FLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法であって、

患者から得られた腫瘍サンプルから得られたサンプル中の突然変異したFLT3の発現および1つ以上の遺伝子異常を測定すること(ここで、前記1つ以上の遺伝子異常の存在は、前記患者が不良な予後を有することを示す)；および

治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与すること(ここで、クレノラニブは、突然変異したFLT3または構成的に活性なFLT3突然変異体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する患者の生存の機会を増加させる)；を含む方法。

**【請求項 2】**

1つ以上の遺伝子異常が、RUNX1またはWT1遺伝子の突然変異の少なくとも1つから選択される、請求項 1 に記載の方法。

**【請求項 3】**

1つ以上の遺伝子異常が、FLT3-ITD、DNMT3AおよびNPM1遺伝子における突然変異を含む、請求項 1 または 2 に記載の方法。

**【請求項 4】**

1つ以上の遺伝子異常が、トリソミー8またはトリソミー13の少なくとも1つである、請求項 1 ~ 3 に記載の方法。

**【請求項 5】**

増殖性疾患が、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択される、請求項 1 ~ 4 に記載の方法。

**【請求項 6】**

さらなる遺伝子異常が、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである、請求項 1 ~ 5 に記載の方法。

**【請求項 7】**

1つ以上の遺伝子異常が、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である、請求項 1 ~ 6 に記載の方法。

**【請求項 8】**

遺伝子異常が、1つ以上の突然変異したFLT3に加えて、ドライバー変異である、請求項 1 から 7 に記載の方法。

**【請求項 9】**

ドライバー変異が、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 10】**

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、1日当たり約50~500mg、1日当たり100~450mg、1日当たり200~400mg、1日当たり300~500mg、1日当たり350~500mg、または1日当たり400~500mgであるか；または

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩が、連続的に、断続的に、全身的に、または局所的の少なくとも1つで投与されるか；または

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩が、経口、静脈内、または腹腔内投与される、請求項 1 ~ 9 に記載の方法。

**【請求項 11】**

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩が、ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラ

10

20

30

40

50

ニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩である、請求項 1 ~ 10 に記載の方法。

【請求項 12】

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、  
被験者が増殖性疾患の治療を必要とする限り、1日当たり3回以上投与されるか；または  
新たに診断された増殖性疾患の患者において、既存の患者の寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、別の医薬品と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または

新たに診断された増殖性疾患の患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供されるか；または

新たに診断された増殖性疾患の小児患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の小児患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供される、請求項 1 ~ 11 に記載の方法。

【請求項 13】

患者が、別のチロシンキナーゼ阻害剤または化学療法に対して再発性/難治性である、請求項 1 から 12 に記載の方法。

【請求項 14】

増殖性疾患に罹患している患者を治療する方法であって、

増殖性疾患の治療を必要とする患者を同定すること、および治療有効量のクレノラニブまたはその塩を患者に投与することを含み；増殖性疾患が、制御不全FLT3受容体チロシンキナーゼ活性を特徴とし；増殖性疾患が、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択され；および

患者が、制御不全FLT3受容体チロシンキナーゼおよび1つ以上の遺伝子異常の両方を含み；1つ以上の遺伝子異常の存在が、患者が予後不良であり、クレノラニブまたはその塩が突然変異したFLT3および1つ以上の遺伝子異常を有する患者の生存の機会を増加させることを示す；方法。

【請求項 15】

FLT3突然変異が、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される、請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

1つ以上の遺伝子異常が、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである、請求項 14 または 15 に記載の方法。

【請求項 17】

1つ以上の遺伝子異常が、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である、請求項 14 ~ 16 に記載の方法。

【請求項 18】

遺伝子異常が、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバー変異である、請求項 14 ~ 17 に記載の方法。

【請求項 19】

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、経口、静脈内、または腹腔内投与される、請求項 14 ~ 18 に記載の方法。

【請求項 20】

クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量が、

ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンシルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩の少なくとも1つであるか；または

新たに診断された増殖性疾患において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患において、化学療法剤と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または増殖性疾患の小児患者の治療のために、単剤で、または化学療法剤との併用で提供されるか；または

新たに診断された増殖性疾患において、標準的な誘導療法または高用量誘導療法の少なくとも1つと連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または

難治性であるか、または化学療法剤による先の治療後に再発しているかのいずれかである増殖性疾患を有する患者の治療において単剤として提供される、請求項14～19に記載の方法。

【請求項21】

患者が、少なくとも1つのチロシンキナーゼ阻害剤または化学療法に対して難治性である、請求項14～20に記載の方法。

【請求項22】

白血病に罹患している患者を治療する方法であって、

白血病の疑いがある患者からサンプルを得ること；

患者サンプルから、患者が、制御不全FLT3受容体または構成的に活性化FLT3受容体を有することを決定すること；

さらに、患者の白血病が追加の遺伝子異常を特徴とするかどうかを決定すること；および

そのような治療を必要とする患者に治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、白血病が、制御不全FLT3受容体または構成的に活性化FLT3受容体および予後不良を引き起こす1つ以上の遺伝子異常を特徴とし；クレノラニブが、制御不全FLT3受容体または構成的に活性化FLT3受容体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する患者の生存の機会を増加させる；方法。

【請求項23】

白血病が、ホジキン病； 骨髄腫； 急性前骨髄球性白血病(APL)； 慢性リンパ球性白血病(CLL)； 慢性骨髄性白血病(CML)； 慢性好中球性白血病(CNL)； 急性未分化白血病(AUL)； 未分化大細胞リンパ腫(ALCL)； 前胸腺細胞白血病(PML)； 若年性骨髄単球性白血病(JMML)； 成人T細胞ALL； 三血球系骨髄異形成(trilineage myelodysplasia)(AMLITMDS)を伴う急性骨髄性白血病(AML)； 混合血統白血病(MLL)； 骨髄異形成症候群(MDS)； 骨髄増殖性疾患(MPD)； および多発性骨髄腫(MM)から選択される、請求項22に記載の方法。

【請求項24】

FLT3突然変異が、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される、請求項22または23に記載の方法。

【請求項25】

1つ以上の遺伝子異常が、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである、請求項22～24に記載の方法。

【請求項26】

1つ以上の遺伝子異常が、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である、請求項22～25に記載の方法。

【請求項27】

1つ以上の遺伝子異常が、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバー変異である、請求項22～26に記載の方法。

【請求項28】

10

20

30

40

50

制御不全または構成的に活性な受容体チロシンキナーゼを特異的に阻害する方法であって、

サンプルを得ること；

どの受容体チロシンキナーゼが制御不全であるか、または構成的に活性であるかを決定すること；

1つ以上の遺伝子異常のいずれが存在するかを決定すること；

制御不全または構成的に活性な受容体チロシンキナーゼおよび1つ以上の遺伝子異常が予後不良の原因であると判定すること；および

このような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、クレノラニブが、制御不全FLT3受容体または構成的に活性なFLT3受容体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する哺乳動物の生存の機会を増加させる；方法。

10

【請求項 29】

制御不全FLT3受容体が、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

1つ以上の遺伝子異常が、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである、請求項 28 または 29 に記載の方法。

【請求項 31】

1つ以上の遺伝子異常が、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である、請求項 28 ～ 30 に記載の方法。

20

【請求項 32】

1つ以上の遺伝子異常が、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバ変異である、請求項 28 ～ 31 に記載の方法。

【請求項 33】

クレノラニブまたはその塩の治療有効量が、

患者の循環末梢血芽球数を減少させる量；または

患者の骨髄芽球数を減少させる量；または

1日当たり約50～500mg、1日当たり100～450mg、1日当たり200～400mg、1日当たり300～500mg、1日当たり350～500mg、または1日当たり400～500mgの量；または

連続的に、断続的に、全身的に、または局所的の少なくとも1つでデリバリーされる量で提供される、請求項 28 に記載の方法。

30

【請求項 34】

治療有効量のクレノラニブまたはその塩が、経口、静脈内、または腹腔内投与される、請求項 28 ～ 33 に記載の方法。

【請求項 35】

クレノラニブまたはその塩が、ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩の少なくとも1つである、請求項 28 に記載の方法。

40

【請求項 36】

治療有効量のクレノラニブまたはその塩が、

患者が治療を必要とする限り、1日に3回以上投与されるか；または

新たに診断された増殖性疾患の患者において、既存の患者の寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、別の医薬品と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または

クレノラニブまたはその塩は、新たに診断された増殖性疾患の患者において、寛解を維

50

持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供されるか；または

治療有効量のクレノラニブまたはその塩は、新たに診断された増殖性疾患の小児患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の小児患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供される；の少なくとも1つである、請求項 28 ~ 34 に記載の方法。

【請求項 37】

患者が、以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性/難治性である、請求項 28 ~ 36 に記載の方法。

【請求項 38】

治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、QT間隔(QTcF)>450ミリ秒を有する患者における、FLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法。

【請求項 39】

クレノラニブが、患者のQT間隔を延長することが知られている別の薬剤と連続的または同時に投与される、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 40】

薬剤が、5-HT3アンタゴニストである、請求項 38 ~ 39 に記載の方法。

【請求項 41】

5-HT3アンタゴニストが、グラニセトロン、オダンセトロン、またはドラセトロンである、請求項 40 に記載の方法。

【請求項 42】

薬剤が、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、ボサコナゾール、オメブラゾール、エソメブラゾール、パントブラゾール、ポリコナブラゾール、メトロニダゾール、ハロペリドール、ペンタミジン、アミオダロン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、アジスロマイシン、およびタクロリムスの1つである、請求項 38 に記載の方法。

【請求項 43】

患者におけるFLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法であって、患者に、治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、患者が心臓病もあり、クレノラニブが心臓病に負の影響を与えない、方法。

【請求項 44】

心臓病が、高血圧、狭心症、急性心筋梗塞、亜急性心筋梗塞、または不整脈のうちの1つである、請求項 43 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、一般に、特定のチロシンキナーゼ経路に対する突然変異を特徴とする増殖性疾患の治療のための薬学的に許容される塩形態のクレノラニブの使用、および治療有効量のクレノラニブが前記増殖性疾患に罹患している被験者に投与される、温血動物、好ましくはヒトの治療方法に関する。

【背景技術】

【0002】

本発明の範囲を限定することなく、その背景をプロテインキナーゼとの関連で説明する。

【0003】

プロテインキナーゼは、ヌクレオチド三リン酸、しばしばアデノシン三リン酸(ATP)からガンマホスフェートの転移を触媒し、アミノ酸残基セリン、スレオニンおよびチロシンの遊離ヒドロキシル基にそれらを共有結合させることによって他のタンパク質を化学的に修飾する酵素である。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 0 4 】

全てのヒトタンパク質の約30%が、キナーゼ活性によって修飾されうる。プロテインキナーゼは、基質タンパク質の酵素活性、細胞位置および主要な機能/会合を管理し、細胞シグナル伝達および細胞機能の協調を調節する。

## 【 0 0 0 5 】

研究の結果、正常または変異タンパク質キナーゼの異常な発現は、多くの疾患の形成および増殖に頻繁に関連することが明らかにされている。研究は、過剰発現または不適切なプロテインキナーゼ発現が、癌、心血管疾患、関節リウマチ、糖尿病、眼疾患、神経障害および自己免疫疾患に関連することを示している。したがって、プロテインキナーゼの活性および機能を強力に阻害する化合物を研究することにより、プロテインキナーゼの生理学的役割をより深く理解することが可能になる。

10

## 【 0 0 0 6 】

FMS様チロシンキナーゼ3(FLT3)遺伝子は、血液学的疾患および悪性腫瘍に至る造血に影響を及ぼす膜結合受容体チロシンキナーゼをコードする。Drexler、HG et al. Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells. *Leukemia*. 1996 ; 10 : 588-599 ; Gilliland、DG and JD Griffin. The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia. *Blood*. 2002 ; 100 : 1532-1542 ; Stirewalt、DL and JP Radich. The role of FLT3 in hematopoietic malignancies. *Nat Rev Cancer*. 2003 ; 3 : 650-665を参照。FLT3受容体チロシンキナーゼの活性化は、造血前駆細胞および幹細胞上で発現される、幹細胞チロシンキナーゼ-1(STK-1)および胎児肝臓キナーゼ-2(flk-2)としても知られているFLT3受容体に対するFLT3リガンド(FLT3L)の結合を介して開始される。

20

## 【 0 0 0 7 】

FLT3は、成人急性骨髄性白血病(AML)の約30%に存在する血液悪性腫瘍における最も頻繁に変異した遺伝子の1つである。Nakao M、S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996 ; 10 : 911-1918 ; H Kiyoi、M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation、which causes constitutive activation of the product. *Leukemia*. 1998 ; 12 : 1333-1337 ; PD Kottaridis、RE Gale、et al. The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy : analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Council AML 10 and 12 trials. *Blood*. 2001 ; 98 : 1742-1759 ; Yamamoto Y、Kiyoi H、Nakano Y. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. *Blood*. 2001 ; 97 : 2434-2439 ; Thiede C、C Steudel、Mohr B. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia : association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. *Blood*. 2002 ; 99 : 4326-4335を参照。FLT3突然変異は、中および高リスクの骨髄異形成症候群(MDS)と診断された患者の約2%で検出されている。S Bains、Luthra R、Medeiros LJ and Zuo Z. FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes : Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia. *American Journal of Clinical Pathology*. January 2011 ; 135 : 62-69 ; PK Bhamidipati、Daver NG、Kantarjian H、et al. FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes(MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. *Journal of Clinical Oncology*. Suppl ; abstract 6597を参照。MDSと同様に、急性前骨髄球性白血病(APL)患者においてFLT3突然変異の数は少ない。最も一般的なFLT3突然変異は、FLT3受容体の膜近傍ドメイン内にインフレーム挿入をもたらす内部タンデム複製(ITD)である。成人AML患者の15~35%においてFLT3-ITD変異が報告されている。Nakao M、S Yokota and T Iwai. Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia. *Leukemia*. 1996 ; 10 : 911-1918 ; H Kiyoi、M Towatari and S Yokota. Internal Tandem duplication of the FLT3 gene is a no

30

40

50

vel modality of elongation mutation, which causes constitutive activation of the product. Leukemia.1998 ; 12 : 1333-1337 ; H Kiyoi、T Naoe and S Yokota. Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia. Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho) . Leukemia.1997 ; 11 : 1447-1452 ; S Schnittger、C Schoch and M Duga. Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia : correlation to cytogenetics、FAB subtype、and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease. Blood. 2002 ; 100 : 59-66 を参照。FLT3-ITD変異は、患者予後不良の独立した予測因子であり、標準的な化学療法後の再発リスクの増加および無病生存率および全生存期間の減少と関連する。FM Abu-Duhier、Goodeve AC、Wilson GA、et al. FLT3 internal tandem duplication mutations in a adult acute myeloid leukemia define a high risk group. British Journal of Haematology. 2000 ; 111 : 190-195 ; H Kiyoi、T Naoe、Y Nakano、et al. Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia. Blood. 1999 ; 93 : 3074-3080を参照。FLT3受容体の活性化ループにおいて生じるFLT3点突然変異は、それほど頻繁ではない。最も一般的に影響を受けるコドンは、アスパラギン酸835(D835)である。D835残基のヌクレオチド置換は、成人急性骨髄性白血病患者の約5～10%で起こる。D L Stirewalt and JP Radich. The role of FLT3 in haematopoietic malignancies. Nature Reviews Cancer. 2003 ; 3 : 650-665 ; Y Yamamoto、H Kiyoi and Y Nakano、et al. Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies. Blood. 2001 ; 97 : 2434-2439 ; C Thiede、Steudal C、Mohr B、et al. Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia : association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis. Blood. 2002 ; 99 : 4326-4335 ; U Bacher、Haferlach C、W Kern、et al. Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML : the combination matters-an analysis of 3082 patients. Blood. 2008 ; 111 : 2527-2537を参照。

10

20

30

40

50

#### 【 0 0 0 8 】

成人AMLにおける構成的に活性化された突然変異FLT3の頻度が高くなることにより、FLT3遺伝子はこの腫瘍型において非常に魅力的な薬物標的となった。AML患者において、標的に対して効力および選択性の程度が異なるいくつかのFLT3阻害剤が調査されているか、または現在調査中である。T Kindler、Lipka DB、and Fischer T. FLT3 as a therapeutic target in AML : still challenging after all these years. Blood.2010 ; 116 : 5089-102を参照。

#### 【 0 0 0 9 】

当該分野で公知のFLT3キナーゼ阻害剤として、レスタウルチニブ(CEP 701としても知られる、以前はKT-555(Kyowa HakkoがCephalonにライセンスを供与)としても知られる) ; CHIR-258(Chiron Corp.) ; EB10およびIMC-EB10 (ImClone Systems Inc.) ; ミドスタウリン(PKC412(Novartis AG)としても知られる) ; タンヅチニブ(MLN-518としても知られ、以前はMillennium Pharmaceuticals Inc.にライセンス供与されたCT53518(COR Therapeutics Inc.)としても知られる) ; スニチニブ(SU11248(Pfizer USA)としても知られる) ; キザルチニブ(AC220(Ambit Biosciences)としても知られる) ; XL 999(Exelixis USA、Symphony Evolution, Inc.にライセンス供与) ; GTP 14564(Merck Biosciences UK) ; AG1295 および AG1296 ; CEP-5214 および CEP-7055(Cephalon)が挙げられる。以下のPCT国際出願および米国特許出願は、FLT3のモジュレーターなどのさらなるキナーゼのモジュレーターを開示する : WO 2002032861、WO 2002092599、WO 2003035009、WO 2003024931、WO 2003037347、WO 2003057690、WO 2003099771、WO 2004005281、WO 2004016597、WO 2004018419、WO 2004039782、WO 2004043389、WO 2004046120、WO 2004058749、WO 2004058749、WO 2003024969および米国公開番号第2004/0049032号。Levis M、KF Tse、et al. 2001「A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations.」 Blood 98(3) : 885-887

; Tse K F、et al., Inhibition of FLT3-mediated transformation by use of a tyrosine kinase inhibitor. *Leukemia*. July 2001; 15 (7): 1001-1010; Smith、B. Douglas et al., Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia *Blood*, May 2004; 103: 3669-3676; Griswold、Ian J. et al., Effects of MLN518, A Dual FLT3 and KIT Inhibitor, on Normal and Malignant Hematopoiesis. *Blood*, Nov 2004; 104 (9): 2912-2918 [Epub ahead of print Jul 8]; Yee、Kevin W.H. et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. *Blood*, Oct 2002; 100(8): 2941-2949; O'Farrell、Anne-Marie et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. *Blood*, May 2003; 101(9): 3597-3605; Stone、R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML: results of a phase II trials. *Ann. Hematol.* 2004; 83 Suppl 1: S89-90; およびMurata、K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). *J Biol Chem*. Aug. 29、2003; 278 (35): 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]; Levis、Mark et al., Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors. *Current Pharmaceutical Design*, 2004、10、1183-1193も参照。

10

#### 【 0 0 1 0 】

前述の阻害剤は、前臨床的設定、または再発性AMLにおける単独療法としての第I相および第II相試験において、または再発性AMLにおける第III相併用療法において、調査されているか、または現在検討されている。前臨床試験でこれらの化合物を用いたFLT3の阻害に成功した報告があるにもかかわらず、臨床設定において、完全緩解は、FLT3突然変異AML患者ではめったに達成されていない。大多数の患者にとって、臨床的応答は、短命である。AML臨床試験のための応答基準は、AMLの国際作業部会から適応される。Cheson et al. Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 4642-4649を参照。レスポnderは、完全応答(CR)、不完全な血球数回復を伴う完全応答(CRi)、または部分寛解(PR)を得た患者である。簡単に述べると、基準は次のとおりである：

20

30

## 【表 1】

## 1. 完全寛解(CR):

## a. 末梢血球数:

- i. 循環芽細胞なし
- ii. 好中球数 $\geq 1.0 \times 10^9/L$
- iii. 血小板数 $\geq 100 \times 10^9/L$

## b. 骨髓吸引および生検:

- i.  $\leq 5\%$ 芽細胞
- ii. アウエル杆状体なし
- iii. 髓外白血病なし

10

## 2. 不完全な血球数の回復を伴う完全寛解(CRi):

## a. 末梢血球数:

- i. 循環芽細胞なし
- ii. 好中球数 $<1.0 \times 10^9/L$ , or
- iii. 血小板数 $<100 \times 10^9/L$

20

## b. 骨髓吸引および生検:

- i.  $\leq 5\%$ 芽細胞
- ii. アウエル杆状体なし
- iii. 髓外白血病なし

30

## 3. 部分寛解:

## a. 以下を除いて、治療前に異常である場合のすべての CR 基準

b. 依然として $> 5\%$ であるが、50%以上の骨髓芽球の減少

## 【0011】

今日まで、FLT3インヒビターに対する臨床的応答は、主に、数週間以内に戻ってくることが多い末梢血(PB)芽球のクリアランスに限定されてきており、骨髓(BM)芽球はほとんど影響を受けないままである。たとえば、突然変異FLT3に対する活性を有する先に言及したマルチキナーゼ阻害剤であるソラフェニブを用いた治療は、PB芽球の除去に有効であるが、わずかなBM芽球の減少しかもたらさなかった。G Borthakur et al. Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias. Haematologica. Jan 2011; 96: 62-8. Epub 2010 Oct 15. BM blast percentage plays a central role in the diagnosis and classification of AMLを参照。BMにおける芽球の割合が高くなることは、全生存期間が有意に短いことと関連する。Small D. FLT3 mutations: biology and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006: 178-84; HM Am in et al. Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow: clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid le

40

50

ukemias. Leukemia. 2005 ; 19 : 1567-72を参照。FLT3突然変異したAML患者を効果的に治療し、この患者集団における重要な満たされていない必要性を克服するために、PBおよびBM芽球の両方を有意に枯渇させ、幹細胞移植に対する高リスクおよび重度前処置された患者の橋渡しをし、早期疾患の患者における再発率の減少および全生存期間の延長を助ける阻害剤が必要とされる。

【 0 0 1 2 】

患者のFLT3状態とは無関係に、再発性変異、染色体異数性および構造異常などの遺伝子異常は、歴史的に、白血病の特徴付け、病気の攻撃性の判定、治療への応答および予後の決定に重要な役割を果たしてきた。以下の表において、「フェイラブルリスク」疾患は65%までの長期生存と関連しており、「インターメディエートリスク」は約25%の長期生存と関連しており、「アドバースリスク」疾患は、10%未満の長期生存と関連している。VanderWalde、A., 「Genetics of Acute Myeloid Leukemia,」 available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016)を参照。

10

【 0 0 1 3 】

【表 2】

リスクグループ	遺伝的異常	
低(フェイバラブル)リスク	t(8;21)(q22;q22.1); RUNX1-RUNX1T1 inv(16)(p13.1q22)またはt(16;16)(p13.1;q22); CBFB-MYH11 変異NPM1、FLT3-ITDなし、またはFLT3-ITD <sub>low</sub> あり 二対立遺伝子変異CEBPA	10
中(インターメディアート)リスク	変異NPM1およびFLT3-ITD <sub>high</sub> 野生型NPM1、FLT3-ITDなし、またはFLT3-ITD <sub>low</sub> あり(有害な遺伝的病変なし) t(9;11)(p21.3;q23.3); MLLT3-KMT2A フェイバラブルまたはアドバースと分類されない細胞遺伝学的異常	20
高(アドバース)リスク	t(6;9)(p23;q34.1); DEK-NUP214 t(v;11q23.3); 再構成されたKMT2A t(9;22)(q34.1;q11.2); BCR-ABL1 inv(3)(q21.3q26.2)またはt(3;3)(q21.3;q26.2); GATA2, MECOM(EVI1) -5またはdel(5q); -7; -17/abn(17p) 複合核型、モノソーム核型 野生型NPM1およびFLT3-ITD <sub>high</sub> 変異RUNX1 変異ASXL1 変異TP53	30

## 【0014】

Doehner, H., et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. Blood. 2016; 129: 424-447を参照。 40

## 【0015】

さらに、AMLという観点から、臨床医および研究者は、近年、形態学的分類スキームから原因となるゲノム変化によって知られるものへの漸進的シフトを開始した。Papaemmanuil, E., et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016; 374: 2209-2221を参照。特に、1540人のAML患者の最近の分析では、以前の研究で見い出された突然変異頻度に一致する頻度を有する患者における76の遺伝子または領域を含む5234の「ドライバー変異」(癌関連遺伝子に関して広く受け入れられている遺伝子基準を使用)が明らかになった。これらのドライバー変異は、再発性融合遺伝子、異数性および白血病遺伝子突然変異(塩基置換および小さな(200-bp)挿入または欠失など)を含み、すべて個々の患者の予後に影響を及ぼすことが判明した。少なくとも1つ 50

のドライバー変異が患者サンプルの96%において同定され、2つ以上のドライバー変異が患者サンプルの86%において見出された。この包括的な分析により、以前に同定されていない白血病関連遺伝子の同定ならびにこれらの患者サンプル内の複雑な同時突然変異パターンがもたらされ、新たなゲノム分類スキームに照らして、AML患者の予後を評価する必要性が新たに示された。したがって、この包括的な研究の観点から、11のゲノムサブグループが提案された。

#### 【0016】

これらの患者サンプルの全生存率は、年齢および細胞数とは無関係に、ドライバー変異の数と相関していた。全生存率に対する遺伝的、臨床的および診断的変数の相対的寄与を調査するために設計された多変量モデルを介して、ゲノムの特徴は全患者の生存の最も強力な予測因子であると決定された。

10

#### 【0017】

したがって、この研究は、同定されたゲノムサブグループ間の臨床的提示および全生存において、かなりの差異を示した。この発見は、個々の突然変異の予後効果が他のドライバー変異の有無によって有意に変化するという発見とともに、より包括的な個々の患者の予後を提供するために、AML患者に存在する多数のドライバー変異を評価する必要性を示唆する。

#### 【0018】

1540人の患者分析で同定された提案されたゲノムサブグループの1つは、TP53の存在、複雑な核型変化、異数性、またはそれらの組み合わせに依存する。このTP53 / 異数性サブグループの患者は、芽球がより少なく、高齢であり、誘導療法に対する陰性反応を示すとして特徴付けられた。1つのそのような異数性である、トリソミー8(AML患者の10~15%に発生)は、「臨床異質性や予後の変更に関与する既知の異常に加えて頻繁に報告されている潜在的な潜在逸脱を伴う疾患調節性二次的事象」として特徴付けられており、AML患者の予後不良因子として交互に関連している。Bakshi, S., et al. Trisomy 8 in leukemia : A GCR1 experience. Indian J Hum Genet. 2012 ; 18 : 106-108を参照。

20

#### 【0019】

さらに、特定の複雑な遺伝子相互作用、たとえば、NPM1、DNMT3A、およびFLT3-ITDの間の3方向相互作用は、孤立して存在する遺伝子突然変異の有害な効果を増幅することが判明した。すなわち、FLT3-ITDの最も有害な効果は、付随するNPM1およびDNMT3A突然変異を有する患者において最も臨床的に関連していた；これらの突然変異のいずれかが存在しない場合、FLT3-ITDの患者予後への有害な効果は有意に顕著ではなかった。このような所見は、FLT3のような突然変異ホットスポット/クラスターとの臨床関連が、共変異遺伝子の違いによって調節され得ることを示唆している。

30

#### 【発明の概要】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0020】

その結果、遺伝子突然変異、染色体異数性、融合遺伝子および複合核型などの他のドライバー損傷(driver lesion)の有無が、1つのドライバー変異単独における患者の状態よりも患者の予後のより包括的な分析を提供することが実証されている。この背景に照らして、これらの特に厳しい患者の予後を克服することができる治療法の開発の必要性が、新たに重要視されている。

40

#### 【0021】

本発明は、従来技術の欠点を克服しようとするものである。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0022】

#### 発明の概略

1つの実施態様では、本発明は、FLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法であって、患者から得られた腫瘍サンプルから得られたサンプル中の突然変異したFLT3の発現および1つ以上の遺伝子異常を測定すること(ここで、前記1つ以上の遺伝子異常の存在は、前記患

50

者が不良な予後を有することを示す)；および治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与すること(ここで、クレノラニブは、突然変異したFLT3または構成的に活性なFLT3突然変異体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する患者の生存の機会を増加させる)；を含む方法を包含する。1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、RUNX1またはWT1遺伝子の突然変異の少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、FLT3-ITD、DNMT3AおよびNPM1遺伝子における突然変異を含む。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、トリソミー8またはトリソミー13の少なくとも1つである。もう1つの態様では、増殖性疾患は、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、さらなる遺伝子異常は、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である。もう1つの態様では、遺伝子異常は、1つ以上の突然変異したFLT3に加えて、ドライバー変異である。もう1つの態様では、ドライバー変異は、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、1日当たり約50～500mg、1日当たり100～450mg、1日当たり200～400mg、1日当たり300～500mg、1日当たり350～500mg、または1日当たり400～500mgであるか；またはクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩は、連続的に、断続的に、全身的に、または局所的の少なくとも1つで投与されるか；またはクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩は、経口、静脈内、または腹腔内投与される。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩は、ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩である。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、被験者が増殖性疾患の治療を必要とする限り、1日当たり3回以上投与されるか；または新たに診断された増殖性疾患の患者において、既存の患者の寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、別の医薬品と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または新たに診断された増殖性疾患の患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供されるか；または新たに診断された増殖性疾患の小児患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の小児患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供される。もう1つの態様では、患者は別のチロシンキナーゼ阻害剤または化学療法に対して再発性/難治性である。

#### 【0023】

1つの実施態様では、本発明は、増殖性疾患に罹患している患者を治療する方法であって、増殖性疾患の治療を必要とする患者を同定すること、および治療有効量のクレノラニブまたはその塩を患者に投与することを含み；増殖性疾患が、制御不全(deregulated)FLT3受容体チロシンキナーゼ活性を特徴とし；増殖性疾患が、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択され；および患者が、制御不全FLT3受容体チロシンキナーゼおよび1つ以上の遺伝子異常の両方を含み；1つ以上の遺伝子異常の存在が、患者が予後不良であり、クレノラニブまたはその塩が突然変異したFLT3および1つ以上の遺伝子異常を有する患者の生存の機会を増加させることを示す；方法を包含する

。1つの態様では、FLT3突然変異は、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である。もう1つの態様では、遺伝子異常は、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバー変異である。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩の治療有効量は、経口、静脈内、または腹腔内投与される。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその薬学的に許容される塩は、ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩の少なくとも1つであるか；または新たに診断された増殖性疾患において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患において、化学療法剤と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または増殖性疾患の小児患者の治療のために、単剤で、または化学療法剤との併用で提供されるか；または新たに診断された増殖性疾患において、標準的な誘導療法または高用量誘導療法の少なくとも1つと連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；または難治性であるか、または化学療法剤による先の治療後に再発しているかのいずれかである増殖性疾患を有する患者の治療において単剤として提供される。もう1つの態様では、患者は、少なくとも1つのチロシンキナーゼ阻害剤または化学療法に対して難治性である。

10

20

30

40

50

#### 【0024】

もう1つの実施態様では、本発明は、白血病に罹患している患者を治療する方法であって、白血病の疑いがある患者からサンプルを得ること；患者サンプルから、患者が、制御不全FLT3受容体または構成的に活性なFLT3受容体を有することを決定すること；さらに、患者の白血病がさらなる遺伝子異常を特徴とするかどうかを決定すること；およびそのような治療を必要とする患者に治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、白血病が、制御不全FLT3受容体または構成的に活性なFLT3受容体および予後不良を引き起こす1つ以上の遺伝子異常を特徴とし；クレノラニブが、制御不全FLT3受容体または構成的に活性なFLT3受容体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する患者の生存の機会を増加させる；方法を包含する。1つの態様では、白血病は、ホジキン病； 骨髄腫； 急性前骨髄球性白血病(APL)； 慢性リンパ球性白血病(CLL)； 慢性骨髄性白血病(CML)； 慢性好中球性白血病(CNL)； 急性未分化白血病(AUL)； 未分化大細胞リンパ腫(ALCL)； 前胸腺細胞白血病(PML)； 若年性骨髄単球性白血病(JMML)； 成人T細胞ALL； 三血球系骨髄異形成(trilineage myelodysplasia)(AML/TMDS)を伴う急性骨髄性白血病(AML)； 混合血統白血病(MLL)； 骨髄異形成症候群(MDS)； 骨髄増殖性疾患(MPD)； および多発性骨髄腫(MM)から選択される。もう1つの態様では、FLT3突然変異は、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバー変異である。

#### 【0025】

もう1つの実施態様では、本発明は、制御不全または構成的に活性な受容体チロシンキナーゼを特異的に阻害する方法であって、サンプルを得ること；どの受容体チロシンキナーゼが制御不全であるか、または構成的に活性であるかを決定すること；1つ以上の遺伝子異常のいずれが存在するかを決定すること；制御不全または構成的に活性な受容体チロ

シンキナーゼおよび1つ以上の遺伝子異常が予後不良の原因であると判定すること；およびこのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、クレノラニブが、制御不全FLT3受容体または構成的に活性なFLT3受容体および1つ以上の遺伝子異常の両方を有する哺乳動物の生存の機会を増加させる；方法を包含する。1つの態様では、制御不全FLT3受容体は、FLT3-ITDまたはFLT3-TKDの少なくとも1つから選択される。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、異数性、モノソミー、トリソミー、またはポリソミーである。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、染色体異常、染色体欠失、染色体重複、染色体転座、染色体逆位、染色体挿入、染色体リング、または同腕染色体である。もう1つの態様では、1つ以上の遺伝子異常は、NP M1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択される、ドライバー変異である。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその塩の治療有効量は、患者の循環末梢血芽球数を減少させる量；または患者の骨髓芽球数を減少させる量；または1日当たり約50～500mg、1日当たり100～450mg、1日当たり200～400mg、1日当たり300～500mg、1日当たり350～500mg、または1日当たり400～500mgの量；または連続的に、断続的に、全身的に、または局所的の少なくとも1つでデリバリーされる量で提供される。もう1つの態様では、治療有効量のクレノラニブまたはその塩は、経口、静脈内、または腹腔内投与される。もう1つの態様では、クレノラニブまたはその塩の治療有効量は、ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブ、およびクレノラニブコハク酸塩の少なくとも1つである。もう1つの態様では、治療有効量のクレノラニブまたはその塩は、患者が治療を必要とする限り、1日に3回以上投与されるか；または新たに診断された増殖性疾患の患者において、既存の患者の寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、別の医薬品と連続的または同時の少なくとも1つで提供されるか；またはクレノラニブまたはその塩は、新たに診断された増殖性疾患の患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供されるか；および/または治療有効量のクレノラニブまたはその塩は、新たに診断された増殖性疾患の小児患者において、寛解を維持するために、または再発性/難治性の増殖性疾患の小児患者において、単剤で、または別の医薬品との併用で提供される；の少なくとも1つである。もう1つの態様では、患者は、以前のチロシンキナーゼ阻害剤に対して再発性/難治性である。

10

20

30

40

#### 【0026】

さらにもう1つの実施態様では、本発明は、治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を患者に投与することを含む、QT間隔(QTcF)>450ミリ秒を有する患者における、FLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法を包含する。1つの態様では、クレノラニブは、患者のQT間隔を延長することが知られている別の薬剤と連続的または同時に投与される。もう1つの態様では、薬剤は、5-HT3アンタゴニストである。もう1つの態様では、5-HT3アンタゴニストは、グラニセトロン、オダンセトロン、またはドラセトロンである。もう1つの態様では、薬剤は、イトラコナゾール、ケトコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、ボサコナゾール、オメブラゾール、エソメブラゾール、パントブラゾール、ポリコナプラゾール、メトロニダゾール、ハロペリドール、ペンタミジン、アミオダロン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、モキシフロキサシン、アジスロマイシン、およびタクロリムスの1つである。

#### 【0027】

さらにもう1つの実施態様では、本発明は、患者におけるFLT3突然変異増殖性疾患を治療する方法であって、患者に、治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、患者が心臓病も有し、クレノラニブが心臓病に負の影響を与えない、方法を包含する。1つの態様では、心臓病は、高血圧、狭心症、急性心筋梗塞、亜急性心筋梗塞、または不整脈のうちの1つである。

50

## 【 0 0 2 8 】

1つの実施態様では、本発明は、患者におけるさらなる遺伝子異常をさらに特徴とするFLT3突然変異症候を治療する方法であって、該患者に、治療有効量のクレノラニブまたはその薬学的に許容される塩を投与することを含む；方法を包含する。

## 【 0 0 2 9 】

本発明の別の実施態様は、増殖性疾患に罹患している患者を治療する方法であって、増殖性疾患の治療を必要とする患者を同定すること、およびそのような治療を必要とする患者に治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与することを含み、増殖性疾患が、制御不全FLT3受容体チロシンキナーゼ活性を特徴とし、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝臓癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、胃癌、精巣癌、甲状腺癌、子宮癌および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択され；増殖性疾患が、患者におけるさらなる遺伝子異常を特徴とする；方法を包含する。

## 【 0 0 3 0 】

本発明のさらに別の実施態様は、白血病に罹患している患者を治療する方法であって、白血病の疑いがある患者からサンプルを得ること；患者サンプルから、患者が制御不全FLT3受容体を有することを決定すること；患者の白血病がさらに遺伝子異常を特徴とすることがどうかをさらに判定すること；およびそのような治療を必要とする患者に、治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、白血病が、制御不全FLT3受容体チロシンキナーゼ活性およびさらなる遺伝子異常を特徴とする；方法を包含する。

## 【 0 0 3 1 】

本発明のさらに別の実施態様は、さらなる遺伝子異常をさらに特徴とする制御不全受容体チロシンキナーゼを特異的に阻害する方法であって、患者サンプルを得ること；どの受容体チロシンキナーゼが制御不全であるかを決定すること；どのようなさらなる遺伝子異常が存在するかを決定すること；およびそのような治療を必要とする哺乳動物に、治療有効量のクレノラニブまたはその塩を投与すること；を含み、制御不全受容体チロシンキナーゼが、FLT3受容体チロシンキナーゼである；方法を包含する。1つの態様では、FLT3受容体チロシンキナーゼは、構成的に活性である突然変異したFLT3としてさらに定義される。本発明のこの概要は、必ずしも本発明の全ての必要な特徴を説明するものではない。

## 【 0 0 3 2 】

図面の簡単な説明

該当なし。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 3 3 】

発明の詳細な記載

本発明のさまざまな実施態様の作成および使用について以下に詳細に説明するが、本発明は、多種多様な特定の状況において具体化され得る多くの適用可能な発明概念を提供することが理解されるべきである。本明細書で論じられる特定の実施態様は、本発明を実施および使用するための特定の方法の単なる例示であり、本発明の範囲を限定するものではない。

## 【 0 0 3 4 】

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語を以下に定義する。本明細書で定義される用語は、本発明に関連する分野における当業者によって一般的に理解される意味を有する。「a」、「an」および「the」などの用語は、単数の実体のみを意味することを意図するものではなく、例示のために具体的な例を使用することができる一般的なクラスを含むものとする。本明細書における用語は、本発明の特定の実施態様を説明するために使用されるが、特許請求の範囲に記載されている場合を除き、その使用は本発明の範囲を限定しない。

## 【 0 0 3 5 】

本発明は、被験者におけるFLT3キナーゼ活性または発現に関連する障害を治療するための、本発明の化合物の使用を含む。

【0036】

クレノラニブ(4-ピペリジンアミン、1-[2-[5-[(3-メチル-3-オキセタニル)メトキシ]-1-H-ベンズイミダゾール-1-イル]-8-キノリニル])およびその薬学的に許容される塩は、FLT3 ITDおよびFLT3 TKD突然変異などの構成的に活性なFLT3突然変異に選択的なタンパク質チロシンキナーゼ阻害剤である。当技術分野における従来のFLT3阻害剤とは異なり、クレノラニブのベシル酸塩形態は、患者QT延長を有意に増加させることなく、多くの治療歴のあるFLT3突然変異体AML患者における循環末梢血芽球百分率および骨髄芽球百分率を枯渇させることにおいて顕著に有効であることが示されている。クレノラニブは、再発性または難治性の構成的に活性化されたFLT3突然変異原発性AMLまたは骨髄異形成症候群に続発するAMLを有する患者の治療における使用について現在検討されている。

10

【0037】

同時FLT3突然変異ならびに他の細胞遺伝学的または分的異常を示している患者におけるクレノラニブの有効性の分析は、進行中の臨床試験を通じて現在開発されている。

【0038】

進行性固形腫瘍を有する多くの治療歴のある患者における第I相ヒト初回用量漸増単剤研究において、2003年11月から2006年9月の間にクレノラニブの安全性および忍容性が評価された(Protocol A5301001; N Lewis et al., J Clin Oncol. 2009; 27: p5262-5269を参照)。59人の患者が登録され、試験を完了した。ほとんどの治療関連有害事象は、グレード1または2の重篤度であった。累積毒性の証拠はなかった。1日1回60~200mgの低用量の薬剤で治療された患者では、観察された最も一般的な有害事象はグレード1の悪心および嘔吐であり、これは通常投与後約45分で起こった。これらの患者には、グレード3または4の毒性はなかった。高用量である280mgおよび340mgの1日1回投与では、肝酵素上昇が最も重篤な副作用であった。肝酵素レベルは、クレノラニブの中断後に正常に戻った。本発明は、構成的に活性化されたFLT3突然変異体再発性または難治性AMLと診断されたヒト患者に、毎日3回100mgのベシル酸クレノラニブを投与しても肝酵素が上昇するとは限らないことを実証した。この患者適用の実施例セクションの実施例2を参照。また、肝酵素が上昇すると、約1週間薬を中止し、1日3回80mgの減らした用量でクレノラニブを再開することにより、肝臓の酵素レベルを低下させることができることも実証されている。

20

30

【0039】

クレノラニブを投与されたにもかかわらず、第I相用量漸増安全性試験で治療された59人の患者のいずれにおいても、グレード2/3/4のQT延長は観察されなかった。同様に、24人の子供がクレノラニブのベシル酸塩形態で治療されている現在進行中の小児神経膠腫試験では、ベースラインのQT延長および治療中のQT延長に有意差はない。同様に、本発明では、構成的に活性化されたFLT3突然変異型再発性または難治性AMLと診断されたヒト患者に毎日3回ベシル酸クレノラニブ100mgを投与した後のQT延長の症例が示されなかった。当技術分野で公知の他のFLT3阻害剤は、重大な有害事象を防止するための厳しい臨床試験対象患者基準および除外基準をもたらす優位なQTc延長を引き起こしている。たとえば、2つの別のキサチニブAML研究は、化合物が有意なQT延長を引き起こすことを明らかにしている。FLT3野生型およびFLT3 ITD突然変異型再発性および難治性AMLの両方において化合物を評価する76人の患者の第I相単剤試験では、用量制限毒性としてQT延長が同定された。J Cortes et al. AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2009 Novを参照。さらに、FLT3 ITD活性化突然変異無症候性QT延長を伴う再発性または難治性AMLを有する62人の患者におけるキサザチニブ単独療法の第II相試験の中間データは、最も一般的な(> 19%)薬物関連有害事象の1つであった。すべてのグレードのQT延長は、21人(34%)の患者で生じた。QT延長イベントの半分以上がグレード3であった(18%)。キサザチニブの開始用量を30%以上減らしても、QT延長の症例がすべて緩和されるわけではなかった。J Cortes et al. A phase II open-label, AC2

40

50

20 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia: updated interim results. Blood (ASH Annual Meeting Abstracts) 2011 Decを参照。

【0040】

本明細書で使用される「予後不良」という用語は、生存率の低下(たとえば、全生存率、無再発生存率、または無転移生存率の低下)を意味する。たとえば、予後不良は、診断または 初期治療または寛解の時点から50ヶ月、40ヶ月、30ヶ月、20ヶ月、12ヶ月、6ヶ月または3ヶ月といったような60ヶ月以下の生存時間などの生存機会の減少を有する。

【0041】

対照的に、「予後良好」は、たとえば、全生存率、無再発生存率、または無転移生存率の増加などの生存機会の増加を意味する。たとえば、予後良好は、診断または 初期治療の時点から60ヶ月、80ヶ月、100ヶ月、120ヶ月、150ヶ月またはそれ以上といったような、診断から少なくとも60ヶ月の生存時間などの生存機会の増加を有する。

10

【0042】

突然変異したFLT3および/または1つ以上の遺伝子異常の検出は、当技術分野で公知の任意の適切な手段を用いて行なわれうる。たとえば、遺伝子変異の検出は、核酸増幅法(RT-PCRなど)またはハイスループットシーケンシング(すなわち、「次世代シーケンシング」)を用いて核酸分子(DNAなど)を検出することによって達成されうる。染色体異常の検出を、構造的および数値的变化を検出する核型分析またはインサイチュハイブリダイゼーションを用いて達成することもできる。

20

【0043】

突然変異したFLT3腫瘍では、コーディングまたはイントロン-エクソン境界領域内の染色体転座、欠失、代替遺伝子スプライシング、突然変異または欠失などの1つ以上の遺伝子異常の発現または存在の変化は、予後において、測定可能な低下をもたらす。既存のFLT3突然変異に加えて、本明細書中に開示されるさらなる遺伝子異常は、患者の予後を有意に低下させる。予後不良は、生存の可能性(全生存、無再発生存、または無転移生存など)の低下、生存時間の減少(たとえば、5年未満、または1年未満)、悪性腫瘍の存在、疾患の重篤度の増加、治療に対する応答の減少、腫瘍の再発の増加、転移の増加などの悪い臨床転帰を意味するが、これらに限定されるものではない。特定の例では、予後不良は、生存の機会の減少(たとえば、診断または初期治療の時点から50ヵ月、40ヵ月、30ヵ月、20ヵ月、12ヵ月、6ヵ月または3ヵ月などの60ヵ月以下の生存時間)である。

30

【0044】

この方法の他の実施態様では、対照と比較して腫瘍サンプル中に1つ以上の遺伝子異常(FLT3突然変異に加えて)が存在することは、腫瘍患者の予後不良を示す。この方法は、たとえば、異数性(たとえば、モノソミー、トリソミー、またはポリソミー)、染色体異常(たとえば、欠失、複製、転座、逆位、挿入、リング、または同腕染色体)、またはドライバー変異の存在を含む予後不良をもたらす1つ以上の遺伝子異常(たとえば、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHなど)の存在を検出することを含む。

40

【0045】

本明細書において、「癌の原因となる突然変異」および「ドライバー変異」という語句は、癌組織に存在し、細胞の発癌を誘導することができる突然変異を示すために交換可能に使用される。一般に、他の既知の癌遺伝子突然変異が存在しない癌組織に突然変異が見出された場合(言い換えれば、突然変異が既知の癌遺伝子突然変異と相互に排他的に存在する場合)、その突然変異は、癌の原因である突然変異、したがって「ドライバー変異」とであると決定することができる。

【0046】

この態様に対する1つの実施態様では、本発明は、被験者に本発明の化合物を投与する工程を含む、被験者におけるFLT3のキナーゼ活性を低減または阻害するための方法を提供

50

する。

【0047】

本明細書において「被験者」または「患者」という用語は、治療、観察または実験の対象となっている哺乳動物またはヒトなどの動物を示すために交換可能に使用される。

【0048】

この態様に対する1つの実施態様では、本発明は、本発明の化合物を被験者に投与する工程を含む、被験者におけるFLT3のキナーゼ活性を低減または阻害するための方法を提供する。

【0049】

「被験者」という用語は、治療、観察または実験の対象となっている哺乳動物またはヒトなどの動物を示す。

10

【0050】

この態様に対する他の実施態様では、本発明は、変異体FLT3の異常なキナーゼ活性によって駆動される細胞増殖性疾患を有する被験者を治療するための治療的方法を提供する。1つの例では、本発明は、治療有効量の本発明の化合物を含む医薬組成物を被験者に投与することを含む、変異FLT3に関連する細胞増殖性疾患を治療するための方法を提供する。該治療薬の投与は、治療される疾患または障害が治療されるように、FLT3に駆動される細胞増殖性疾患に特徴的な症状の発現時に起こりうる。

【0051】

本明細書で使用される用語「治療有効量」は、治療される疾患または障害の症状の軽減を包含する、研究者、獣医師、医師または他の臨床医が求める被験者の生物学的または医学的応答を誘発する活性化化合物または薬学的塩の量を意味する。

20

【0052】

本発明の化合物を含む医薬組成物の治療上有効用量を決定するための方法は、当技術分野で公知である。

【0053】

本明細書で使用される場合、「組成物」という用語は、特定の成分を特定の量で含む生成物、および特定の成分の組み合わせから直接または間接に生じる任意の生成物を含むことが意図される。

【0054】

本明細書で使用される場合、「FLT3関連障害」または「FLT3受容体関連障害」または「FLT3受容体チロシンキナーゼ関連障害」または「FLT3駆動細胞増殖障害」には、たとえば、FLT3の構成的活性化をもたらす突然変異であるFLT3活性に関与または関連する疾患が含まれる。「FLT3関連障害」の例として、FLT3の変異によるFLT3の過剰刺激に起因する障害、またはFLT3突然変異が異常に多い量であることによるFLT3活性が異常に高いことに起因する障害が挙げられる。FLT3の過剰活性は、以下に列挙した細胞増殖性疾患、腫瘍性疾患および癌を含む多くの疾患の病因に関与していることが知られている。

30

【0055】

用語「細胞増殖性疾患」は、多細胞生物への危害(すなわち不快症状または寿命の減少)をもたらす多細胞生物における細胞の1つ以上のサブセットの過剰な細胞増殖を示す。細胞増殖性疾患は、異なるタイプの動物およびヒトにおいて起こりうる。本明細書で使用される場合、「細胞増殖性疾患」は、腫瘍性疾患を包含する。

40

【0056】

本明細書で使用される「腫瘍性疾患」という用語は、異常な、または制御されない細胞増殖から生じる腫瘍を示す。腫瘍性疾患の例として、以下のものが挙げられるが、これらに限定されるものではない：血小板減少症、本態性血小板増加症(ET)、原発性骨髄線維症、骨髄線維症(MF)、骨髄異形成(MMM)を伴う骨髄線維症、慢性特発性骨髄線維症(UIMF)、真性赤血球増加症(PV)、血球減少症、および前悪性骨髄異形成症候群などの骨髄増殖性障害；神経膠腫癌、肺癌、乳癌、結腸直腸癌、前立腺癌、胃癌、食道癌、結腸癌、膵臓癌、卵巣癌、および骨髄異形成、多発性骨髄腫、白血病およびリンパ腫などの血液悪性腫瘍な

50

どの癌。また、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性前骨髄球性白血病(APL)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性好中球性白血病(CNL)、急性未分化白血病(AUL)、未分化大細胞リンパ腫(ALCL)、前リンパ球性白血病(PML)、若年性骨髄単球性白血病(JMML)、成人T細胞ALL、三血球系骨髄異形成(AMLITMDS)を伴うAML、混合血統白血病(MLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、および多発性骨髄腫(MM)が挙げられる。

#### 【 0 0 5 7 】

突然変異したFLT3、構成的に活性なFLT3突然変異体、および1つ以上の遺伝子異常の発現は、たとえば、シーケンシングのための標準的な技術(次世代シーケンシング(NGS)を含む)、クローニング、RNAおよびDNA単離、増幅および精製、染色体異常の検出および同定などの教示にしたがって、当業者には公知である、RNAまたはDNAレベルでの配列決定、タンパク質発現、タンパク質機能、RNA、DNA、および/またはタンパク質の存在または不在などの標準的な分子生物学技術を用いて決定されることができ、種々の分離技術が、公知であり、当業者に一般的に使用される。多くの標準的技術が、Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, Second Edition, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y. ; Maniatis et al. (1982) Molecular Cloning, Cold Spring Harbor Laboratory, Plainview, N.Y. ; Wu (ed.) (1993) Meth. Enzymol. 218, Part I ; Wu (ed.) (1979) Meth. Enzymol. 68 ; Wu et al. (eds.) (1983) Meth. Enzymol. 100 and 101 ; Grossman and Moldave (eds.) Meth. Enzymol. 65 ; Miller (ed.) (1972) Experiments in Molecular Genetics, Cold Spring Harbor Laboratory, Cold Spring Harbor, N.Y. ; Old and Primrose (1981) Principles of Gene Manipulation, University of California Press, Berkeley ; Schleif and Wensink (1982) Practical Methods in Molecular Biology ; Glover (ed.) (1985) DNA Cloning Vol. I and II, IRL Press, Oxford, UK ; Hames and Higgins (eds.) (1985) Nucleic Acid Hybridization, IRL Press, Oxford, UK ; Setlow and Hollaender (1979) Genetic Engineering : Principles and Methods, Vols. 1-4, Plenum Press, New York ; Fitch, et al. (1993) Annu Rev. Microbiol. 47 : 739-764 ; Tolstoshev, et al. (1993) in Genomic Research in Molecular Medicine and Virology, Academic Press ; and Ausubel et al. (1992) Current Protocols in Molecular Biology, Greene/Wiley, New York, N.Y.に記載されている。採用されている場合、略語および命名法は当技術分野で標準とみなされ、本明細書に引用されたような専門誌で一般的に使用される。上記の技術は、異数性、モノソミー、トリソミー、またはトリソミーなどの遺伝子異常；重複、転座、逆位、挿入、リング、または同腕染色体などの染色体異常を検出するために使用することができる。さらなる遺伝子異常として、NPM1、DNMT3A、NRAS、KRAS、JAK2、PTPN11、TET2、IDH1、IDH2、WT1、RUNX1、CEBPA、ASXL1、BCOR、SF3B1、U2AF1、STAG2、SETBP1、ZRSR2、GRB7、SRSF2、MLL、NUP98、ETV6、TCL1A、TUSC3、BRP1、CD36、TYK2、またはMUTYHの少なくとも1つから選択されるものなどのドライバー変異が挙げられ、それらのすべてがヒトまたは動物のものであって、Genecards.comから入手可能な名称であり、現在の受託番号、配列およびプローブを参照することにより本明細書に組み込まれるものとする。

#### 【 0 0 5 8 】

さらなる実施態様では、被験者においてFLT3関連細胞増殖性疾患の発症を治療または阻害するための併用療法として、本発明をもう1つの療法と併用することができる。併用療法は、治療有効量の本発明の化合物の投与、および限定的ではないが化学療法および放射線療法などの1つ以上の他の抗細胞増殖療法を含む。

#### 【 0 0 5 9 】

本発明の実施態様では、本発明の化合物は、化学療法との併用で投与されてもよい。本明細書では、化学療法は、化学療法剤を含む療法を意味する。さまざまな化学療法剤を本発明と併用することができる。ほんの一例として、タキサン化合物、特にドセタキセルは、75mg/体表面積平方メートル(mg/m<sup>2</sup>)の用量で、本発明の化合物と組み合わせて安全に投与される。

## 【 0 0 6 0 】

化学療法は、当業者に公知である。化学療法のための適切な投薬量および投薬計画は、化学療法が他の療法と組み合わせて送達されるかまたは単独で使用される臨床療法において既に使用されているものと同様である。

## 【 0 0 6 1 】

本発明の別の実施態様において、本発明の化合物は、放射線療法と組み合わせて投与されうる。本明細書において、「放射線療法」とは、被験者が放射線に暴露されることを含む治療を意味する。放射線治療は、当業者に周知である。放射線療法のための適切な投薬量および投薬計画は、放射線療法が他の療法と組み合わせて送達されるか、または単独で使用される臨床療法においてすでに使用されているものと同様である。

10

## 【 0 0 6 2 】

本発明の別の実施態様では、本発明の化合物は、標的療法と組み合わせて投与されうる。本明細書中で使用される場合、「標的療法」は、腫瘍発生または発癌性シグナル伝達に關与する特定のクラスのタンパク質を標的とする療法を意味する。たとえば、血管内皮増殖因子に対するチロシンキナーゼ阻害剤は、癌の治療に使用されている。

## 【 0 0 6 3 】

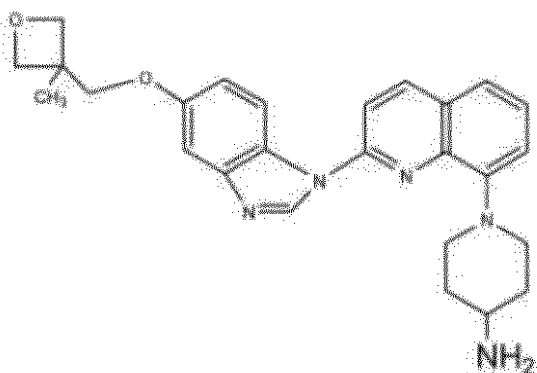
本発明はまた、本発明の化合物に加えて第2の薬剤の使用を含む方法を含み、それら2つは、同時にまたは連続して(いずれかの順序で)投与されうる。

## 【 0 0 6 4 】

1つの実施態様では、本発明の式I：

20

## 【 化 1 】



30

で示される化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の治療有効量は、白血病、骨髄腫、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、特発性甲状腺好酸性症候群(HES)、膀胱癌、乳癌、子宮頸癌、CNS癌、結腸癌、食道癌、頭頸部癌、肝癌、肺癌、鼻咽頭癌、神経内分泌癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、腎臓癌、唾液腺癌、小細胞肺癌、皮膚癌、および血液悪性腫瘍の少なくとも1つから選択される増殖性疾患に対する治療上または予防上有効な量である。塩酸塩、リン酸塩および乳酸塩などの薬学的に許容される塩は、ベンゼンスルホン酸塩と同様の方法で調製され、当業者に周知である。

## 【 0 0 6 5 】

40

本発明の化合物は、被験者に全身、たとえば、経口、静脈内、皮下、筋肉内、皮内または非経口投与されうる。本発明の化合物を、被験者に局所的に投与することもできる。

## 【 0 0 6 6 】

本発明の化合物は、所望の時間範囲における本発明の化合物と標的組織との接触を維持する目的で、徐放性または速放性用に製剤されうる。

## 【 0 0 6 7 】

経口投与に適した組成物として、丸剤、錠剤、カプレット剤、カプセル剤、顆粒剤、および散剤などの固体形態、溶液、乳濁液および懸濁液などの液体形態が挙げられる。非経口投与に有用な形態として、滅菌した溶液、乳濁液および懸濁液が挙げられる。

## 【 0 0 6 8 】

50

本発明の化合物の1日投与量は、1日当たり成人1人当たり50～500mgの広い範囲にわたって変化させることができる。経口投与の場合、組成物は、好ましくは、20および100ミリグラムを含有する錠剤の形態で提供される。本発明の化合物は、1日当たり3回まで、またはそれ以上の投薬計画で投与することができる。1日当たり3回が好ましい。投与されるべき最適用量は、当業者によって決定されることができ、そして使用される本発明の化合物、投与様式、投与時間、製剤の強度、疾患状態の詳細によって変化するであろう。年齢、体重、食事などの患者の特徴に関連する因子が、投与量調整のために必要である。

#### 【0069】

本発明の化合物の調製。式Iの化合物を製造するために参照されうる一般的な合成方法は、米国特許第5,990,146号(Nov. 23、1999発行)(Warner-Lambert Co.)および国際公開公報WO 99/16755(Apr. 8、1999公開)(Merck & Co.) WO 01/40217 (Jul. 7、2001公開)(Pfizer, Inc.)、米国特許出願第US 2005/0124599号(Pfizer, Inc.)および米国特許第7,183,414号(Pfizer, Inc.)(これらの関連部分は、参照により本明細書に組み込まれる)において提供される。 10

#### 【0070】

塩酸塩、リン酸塩および乳酸塩などの薬学的に許容される塩は、ベンゼンスルホン酸塩と同様の方法で調製され、当業者に周知である。ベシル酸クレノラニブ、リン酸クレノラニブ、乳酸クレノラニブ、塩酸クレノラニブ、クエン酸クレノラニブ、酢酸クレノラニブ、トルエンスルホン酸クレノラニブおよびクレノラニブコハク酸塩としてのクレノラニブなどの代表的な本発明の化合物は、例示のみを目的とするものであり、決して本発明を限定するものではない。 20

#### 【実施例】

#### 【0071】

##### 実施例の概要

実施例A：新たに診断された患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、NPM1およびDNMT3A遺伝子の突然変異の突然変異を有した。この患者は、誘導併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少した。

#### 【0072】

実施例B：新たに診断された患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、RUNX1遺伝子の突然変異を有した。この患者は、誘導併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少し、同種異系造血幹細胞移植(HSCT)に橋渡しされた。 30

#### 【0073】

実施例C：新たに診断された患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、RUNX1遺伝子の突然変異ならびにトリソミー8およびトリソミー13を含む異常核型を有した。この患者は、誘導併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少し、同種異系造血幹細胞移植(HSCT)に橋渡しされた。

#### 【0074】

実施例D：新たに診断された患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、トリソミー8および(6;9)転座を含む異常核型を有した。この患者は、サルベージ併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少した。 40

#### 【0075】

実施例E：新たに診断された患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、WT1遺伝子の突然変異を有した。この患者は、誘導併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少し、同種異系造血幹細胞移植(HSCT)に橋渡しされた。

#### 【0076】

実施例F：先のTKI失敗(TKI failure)を有する再発性/難治性の患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、WT1遺伝子の突然変異を有した。この患者は、ベシル酸クレノラニブ単剤療法後に、骨髄芽球が5%未満に減少した。 50

## 【 0 0 7 7 】

実施例G：先のTKI失敗を有する再発性/難治性の患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、異常な複合核型を有した。この患者は、誘導併用化学療法に続くベシル酸クレノラニブの逐次投与後に、骨髄芽球が5%未満に減少し、同種異系造血幹細胞移植(HSCT)に橋渡しされた。

## 【 0 0 7 8 】

実施例H：先のTKI失敗を有する再発性/難治性の患者由来の白血病性芽球は、FLT3-ITD突然変異に加えて、NPM1、DNMT3A、およびWT1遺伝子の突然変異ならびに異常な複合核型を有した。この患者は、ベシル酸クレノラニブ単剤療法後に、骨髄芽球が5%未満に減少した。

10

## 【 0 0 7 9 】

実施例A：FLT3-ITD、NPM1、およびDNMT3A突然変異および正常な核型を有する新たに診断されたAML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

## 【 0 0 8 0 】

54歳の女性は、FLT3-ITDおよびFLT3-TKD突然変異の両方についてAML陽性と診断された。患者の白血病性芽球はまた、NPM1およびDNMT3A遺伝子に突然変異を有していた。FLT3-ITD、NPM1、およびDNMT3A突然変異は、独立したドライバー突然変異として特徴付けられ、一緒に、特に不良な予後と関連しているので、患者のこれらの3重突然変異の提示は、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う、AML患者にとっての有意高リスク群にこの患者を分類した。これらの突然変異を有する患者の半数は、診断後1年以内に死亡すると予想される。Papaemmanuil、E.,「Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia,」New England J. Med. Vol. 374、No. 23、pp. 2209-2221 (9 June 2016)を参照。

20

## 【 0 0 8 1 】

診断時に、患者は、63%の骨髄芽球を有することが判明した。診断後、AML患者と新たに診断された臨床試験(NCT02283177)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、最初に、7日間のシタラピンおよび3日間のダウノルビシンを含む、誘導化学療法で処置された；患者は、第10日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

30

## 【 0 0 8 2 】

臨床試験の35日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。患者は、治療開始後1年以上経過しても生存しており、病気はない。

## 【 0 0 8 3 】

以下の表Aは、化学療法およびベシル酸クレノラニブによる治療後に、正常核型を有するFLT3-ITD、NPM1およびDNMT3A突然変異を有する新たに診断されたAML患者の、実施例Aの骨髄における悪性白血病を除去し、それを維持するクレノラニブの能力を示している。

## 【 0 0 8 4 】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	63%
35	< 5%
238	< 5%
294	< 5%
406	< 5%

40

## 【 0 0 8 5 】

実施例B：FLT3-ITDおよびRUNX1突然変異および正常な核型を有する新たに診断されたAML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未

50

満に減少。

【0086】

23歳の女性は、FLT3-ITD、RUNX1、およびDNMT3A突然変異についてAML陽性と診断された。FLT3-ITDおよびRUNX1突然変異は、いずれも、この患者を、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う高リスクAML患者と分類する。

【0087】

診断時に、患者は、70%の骨髄芽球を有することが判明した。診断後、AML患者と新たに診断された臨床試験(NCT02283177)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、最初に、7日間のシタラピンおよび3日間のダウノルビシンを含む、誘導化学療法で処置された；患者は、第9日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

10

【0088】

臨床試験の36日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。患者は、治療開始後600日以上経過しても生存しており、病気はない。標準療法で治療されたRUNX1突然変異を有する患者の15%未満が、疾患なしで600日以上生存することが期待される。Mendler, J., RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures. J Clin. Oncol. 2012 ; 30 : 3109-3118を参照。

20

【0089】

以下の表Bは、化学療法およびベシル酸クレノラニブによる治療後に、正常核型を有するFLT3-ITDおよびRUNX1突然変異を有する新たに診断されたAML患者の、実施例Bの骨髄における悪性白血病を除去し、それを維持するクレノラニブの能力を示している。

【0090】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	70%
36	< 5%
96	< 5%
120	< 5%

30

\* 患者が寛解したままであるため、第120日の後、試験で追加の骨髄生検は実施されなかった。

【0091】

実施例C：FLT3-ITDおよびRUNX1突然変異、トリソミー8、およびトリソミー13を有する新たに診断されたAML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

【0092】

34歳の女性は、FLT3-ITD、RUNX1、およびDNMT3A突然変異についてAML陽性と診断された。これらの突然変異は、独立して、この患者を、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う高リスクAML患者と分類する。

40

【0093】

患者はさらに、トリソミー8およびトリソミー13の出現を特徴とする異常核型を示すことが明らかにされた。トリソミー8は、AMLに特徴的な他のドライバー突然変異(たとえば、患者のFLT3突然変異状態)とは別個の独立したドライバー突然変異として特徴づけられており、それ自体が予後不良と独立して関連している。トリソミー13も、独立した予後不良因子であり、RUNX1突然変異と強く関連している。Dicker, F., et al. Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia. Blood. 2007 ; 110 : 1308-1316を参照。患者のこれらの突然変異

50

および細胞遺伝学的特徴の組み合わせの提示は、この患者をFLT3-ITD突然変異単独よりも高いリスク群に分類した。

#### 【 0 0 9 4 】

診断時に、患者は、81%の骨髄芽球を有することが判明した。診断後、AML患者と新たに診断された臨床試験(NCT02283177)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、最初に、7日間のシタラピンおよび3日間のダウノルビシンを含む、誘導化学療法で処置された；患者は、第9日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

#### 【 0 0 9 5 】

臨床試験の36日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少し、完全寛解として分類され、FLT3-ITDおよびRUNX1変異の存在はもはや検出不可能であった。核型解析は、ベースラインで検出されたように、患者が、トリソミー8およびトリソミー13のいずれも含まないクローン異常が検出されない正常な核型を示したことをさらに明らかにした。患者は、治療開始後500日以上生存し、病気はない。標準療法で治療された、これらの突然変異を有する患者の10%未満が、疾患なしで500日以上生存することが期待される。Herold、T.、Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis. Blood. 2014 ; 124 : 1304-1311を参照。

#### 【 0 0 9 6 】

以下の表Cは、化学療法およびベシル酸クレノラニブによる治療後に、FLT3-ITDおよびRUNX1突然変異、およびトリソミー8およびトリソミー13を有する新たに診断されたAML患者の、実施例Cの骨髄における悪性白血病を除去し、それを維持するクレノラニブの能力を示している。

#### 【 0 0 9 7 】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	81%
36	< 5%
74	< 5%
144	< 5%

\* 患者が寛解したままであるため、第144日の後、試験で追加の骨髄生検は実施されなかった。

#### 【 0 0 9 8 】

実施例D：FLT3-ITD突然変異、トリソミー8、および(6；9)転座を有する再発性/難治性AML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

#### 【 0 0 9 9 】

75歳の男性は、FLT3-ITD突然変異および(6；9)転座についてAML陽性と診断され、これらの両方は、独立して、この患者を、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う高リスクAML患者と分類した。Papaemmanuil、E.、et al. Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia. N Engl J Med. 2016 ; 374 : 2209-2221を参照。

#### 【 0 1 0 0 】

この患者の診断後、患者は最初に誘導化学療法で治療された。約7か月後、患者は39%の骨髄芽球の割合を再発した。

#### 【 0 1 0 1 】

さらなる遺伝子分析は、初期診断時に存在したFLT3-ITDおよび(6；9)転座に加えて、患者がトリソミー8染色体異常を獲得したことを示した。トリソミー8は、AMLに特徴的な他

のドライバー突然変異とは別個の独立したドライバー突然変異(たとえば、患者のFLT3変異状態および(6;9)転座)として特徴づけられており、予後不良と関連しているのも、これら3つの特徴の患者の提示は、この患者を有意に高いリスク群に分類した。

#### 【0102】

再発時に、再発性または難治性患者についての臨床試験(NCT02626338)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、最初に、7日間のシタラビンおよび3日間のミトキサントロンを含む、サルベージ化学療法で処置された；患者は、第8日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

#### 【0103】

臨床試験の34日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。さらなる分析により、この患者は現在、正常な男性核型を示すことが明らかになった。患者は400日以上寛解したままであった。標準療法で治療されたこれらの突然変異を有する患者の10%未満が、400日以上生存することが期待される。Levis, M., et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011; 117: 3294-3301を参照。

#### 【0104】

以下の表Dは、サルベージ化学療法およびベシル酸クレノラニブによる治療後に、FLT3-ITD突然変異、トリソミー8、および(6;9)転座を有する再発性/難治性AML患者の、実施例Dの骨髄における悪性白血病を除去し、それを維持するクレノラニブの能力を示している。

#### 【0105】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	39%
34	< 5%
115	< 5%

\* 患者が寛解したままであるため、第115日の後、試験で追加の骨髄生検は実施されなかった。

#### 【0106】

実施例E: FLT3-ITDおよびWT1突然変異および正常な核型を有する新たに診断されたAML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

#### 【0107】

22歳の女性、FLT3-ITD、WT1およびNPM1突然変異についてAML陽性と診断された。FLT3-ITDおよびWT1突然変異の両方は、独立して、この患者を、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う高リスクAML患者と分類する。

#### 【0108】

診断時に、患者は、65%の骨髄芽球を有することが判明した。診断後、AML患者と新たに診断された臨床試験(NCT02283177)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、最初に、7日間のシタラビンおよび3日間のイダルビシンを含む、誘導化学療法で処置された；患者は、第12日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

#### 【0109】

臨床試験の34日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。患者は、治療開始後700日以上経過しても生存しており、病気はない。標準療法で治療されたWT1突然変異を有する患者の15%未満が、疾患なしで700日以上生存することが期待される。Paschka, P., et al. Wilms' Tumor

10

20

30

40

50

1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia : A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4595-4602参照。

#### 【 0 1 1 0 】

以下の表Eは、化学療法およびベシル酸クレノラニブによる治療後に、正常核型を有するFLT3-ITDおよびWT1突然変異を有する新たに診断されたAML患者の、実施例Eの骨髄における悪性白血病を除去し、それを維持するクレノラニブの能力を示している。

#### 【 0 1 1 1 】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	65%
34	< 5%
82	< 5%
196	< 5%

10

#### 【 0 1 1 2 】

実施例F：FLT3-ITDおよびWT1突然変異および正常な核型を有する再発性/難治性AML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

#### 【 0 1 1 3 】

72歳の女性がAMLと診断され、最初は誘導化学療法で治療された。約4か月後、患者は再発し、FLT3-ITD突然変異の存在のためにマルチキナーゼ阻害剤ミドスタウリンなどの複数回のサルベージ療法で治療された。同種間幹細胞移植の6週間後、患者は再び再発した。患者の複数の再発歴およびキナーゼ阻害剤治療歴により、この患者は高リスク群に分類された。

20

#### 【 0 1 1 4 】

さらなる分析は、患者がFLT3-ITD遺伝子およびWT1遺伝子に突然変異を有することを示した。WT1突然変異は予後不良と治療失敗と関連しているため、FLT3-ITDとWT1突然変異の同時発生は患者をより高いリスク群に分類した。Paschka、P.、et al. Wilms' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia : A Cancer and Leukemia Group B Study. J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4595-4602を参照。

30

#### 【 0 1 1 5 】

同種異系幹細胞移植後の再発時に、再発性または難治性のAML患者の臨床試験(NCT01657682)において、患者に経口ベシル酸クレノラニブが提供された。患者は、1日200mg/m<sup>2</sup>のベシル酸クレノラニブで治療を開始した。

#### 【 0 1 1 6 】

臨床試験の54日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。

#### 【 0 1 1 7 】

以下の表Fは、FLT3-ITDおよびWT1突然変異および先のTKI失敗を有する再発性/難治性AML患者の、実施例Fの骨髄における悪性白血病を除去するクレノラニブの能力を示している。

40

#### 【 0 1 1 8 】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	15%
29	12%
54	< 5%

50

## 【 0 1 1 9 】

実施例G：FLT3-ITD突然変異および複合核型を有する再発性/難治性AML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が5%未満に減少。

## 【 0 1 2 0 】

43歳の女性は、FLT3-ITD突然変異についてAML陽性と診断された。患者は、誘導化学療法およびソラフェニブ(チロシンキナーゼ阻害剤)を含む初期治療に応答しなかった。患者は、初期治療終了時に19%の骨髄芽球を有し、このことは、患者がFLT3-ITD突然変異について依然として陽性であり、また、モノソミー15、トリソミー21、トリソミー11、ダイセントリックセントロメアおよび誘導体染色体からなる異常核型を呈することを示した。FLT3-ITD突然変異および複合核型の両方は、独立して、この患者を、不十分な奏効率、再発の累積発生率の増加、および生存期間の短縮を伴う、高リスクAML患者に分類した。Papae mmanuil、E.,「Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia,」New England J. Med. Vol. 374、No. 23、pp. 2209-2221 (9 June 2016)を参照。

## 【 0 1 2 1 】

再発性または難治性のAML患者についての臨床試験(NCT02400281)で、患者に経口ベシル酸クレノラニブを提供した。患者は、最初に、7日間のシタラピンおよび3日間のイダルビシンを含む、サルベージ化学療法で処置された；患者は、第5日に、毎日3回の100mgのベシル酸クレノラニブ療法を開始した。

## 【 0 1 2 2 】

臨床試験の20日目に採取された骨髄生検では、患者の骨髄芽球が5%未満に減少したことが明らかになり、完全寛解と分類された。患者は200日以上寛解したままであった。標準療法で治療されたこれらの突然変異を有する患者の20%未満が、完全寛解を達成することが期待される。Levis、M.、et al. Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse. Blood. 2011 ; 117 : 3294-3301参照。

## 【 0 1 2 3 】

以下の表Gは、FLT3-ITD突然変異および先のTKI失敗を有する再発性/難治性AML患者の、実施例Gの骨髄における悪性白血病を除去するクレノラニブの能力を示している。

## 【 0 1 2 4 】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	19%
20	< 5%

## 【 0 1 2 5 】

実施例H：FLT3-ITD突然変異および複合核型を有する再発性/難治性AML患者におけるベシル酸クレノラニブ療法の効果：血液学的回復により、骨髄芽球が10%未満に減少。

## 【 0 1 2 6 】

48歳の女性は、FLT3-ITD突然変異および正常な女性の核型についてAML陽性と診断され、最初は誘導化学療法で治療された。およそ7カ月後、患者は再発し、化学療法およびチロシンキナーゼ阻害剤であるソラファニブを含む複数のサルベージ療法を受けた。患者はこれらの療法に反応せず、治療後に46%の骨髄芽球を有し、芽球は、FLT3-ITD、FLT3-TKD、NPM1、DNMT3A、およびWT1突然変異について陽性であった。FLT3-ITD、NPM1、およびDNMT3Aの同時変異とWT1突然変異の存在は、両方とも高リスク群に患者を分類した。この患者は、転座(1 ; 6)、(4 ; 19)、および(10 ; 15)を特徴とする異常な複雑な核型を呈することがさらに示された。複合核型は、AMLに特徴的な他のドライバー突然変異(たとえば、患者のFLT3変異状態)とは別個の独立したドライバー突然変異として特徴づけられており、それ自体予後不良と関連しているので、これらの3つの特徴の患者の提示は、この患者を有意に高いリスク群に分類した。

## 【 0 1 2 7 】

患者は、次いで、再発性または難治性のAML患者(NCT01657682)において、単剤クレノラニブの経口ベシル酸クレノラニブを提供された(NCT01657682)。患者は、1日200mg/m<sup>2</sup>のベシル酸クレノラニブで治療を開始した。

【0128】

臨床試験の29日目に行われた骨髄生検では、患者の骨髄芽球が7%に減少したことが明らかになり、部分寛解と分類された。

【0129】

以下の表Hは、FLT3-ITDおよびWT1突然変異および複合核型および先のTKI失敗を有する再発性/難治性AML患者の、実施例Hの骨髄における悪性白血病を有意に減少させるクレノラニブの能力を示している。

【0130】

臨床試験の日数	骨髄芽球(%)
0	46%
29	7%

【0131】

本明細書において検討される任意の実施態様は、本発明の任意の方法、キット、試薬、または組成物に関して実施されうるものであり、そしてその逆もまた想定される。さらに、本発明の組成物は、本発明の方法を達成するために使用されうる。

【0132】

本明細書に記載された特定の実施態様は、例示として示され、本発明の限定として示されないことが理解されるであろう。本発明の主な特徴は、本発明の範囲から逸脱することなく、様々な実施形態において採用されうる。当業者は、本明細書に記載の特定の手順に対する多数の均等物を認識するか、または日常的な実験のみを用いて確認することができるであろう。そのような等価物は、本発明の範囲内にあると考えられ、特許請求の範囲に含まれる。

【0133】

本明細書において言及される全ての刊行物および特許出願は、本発明が関係する当業者の技術水準を示すものである。すべての刊行物および特許出願は、個々の刊行物または特許出願が具体的かつ個々に参照により組み込まれると示されているのと同じ程度に、参照により本明細書に組み込まれる。

【0134】

特許請求の範囲および/または明細書中で、用語「含む」と併せて使用される場合、「a」または「an」という用語を使用することは、「一つ」を意味しうるが、「1つ以上」、「少なくとも1つ」および「1つまたは1つ以上」の意味とも一致する。特許請求の範囲における用語「または」の使用は、代替物のみを指すことが明示的に示されていない限り、「および/または」を意味するために使用され、あるいは開示は代替案および「および/または」のみを指す定義をサポートするが、代替案は相互に排他的である。本願全体を通して、「約」という用語は、値が、装置の誤差の固有の変動、値を決定するために使用される方法、または被験者間に存在する変動を含むことを示すために使用される。

【0135】

本明細書および特許請求の範囲で使用されているように、「含む(comprising)」(および「comprise」および「comprises」などのcomprisingの任意の形態)、「有する(having)」(および「have」および「has」などのhavingの任意の形態)、「包含する(including)」(および「includes」および「include」などのincludingの任意の形態)または「含有する(containing)」(および「contains」および「contain」などのcontainingの任意の形態)という単語は包括的であるか、または制限のないものであり、引用されていない追加の要素または方法ステップを排除するものではない。本明細書で提供される組成物および方法のいずれかの実施態様において、「含む(comprising)」は、「本質的に、からなる(consi

10

20

30

40

50

sting essentially of)」または「からなる(consisting of)」と置き換えられうる。本明細書で使用される「本質的に、からなる(consisting essentially of)」という語句は、特定の整数またはステップ、ならびにクレームされた発明の性質または機能に実質的に影響を及ぼさないものを必要とする。本明細書で使用される場合、「からなる(consisting)」という用語は、列挙された整数(たとえば、特徴(feature)、要素、特徴(characteristic)、特性(property)、方法/処理ステップ、または制限)または整数群(たとえば、特徴(feature)群、要素群、特徴(characteristic)群、特性(property)群、方法/処理ステップ群、または制限群)のみの存在を示すために使用される。

#### 【0136】

本明細書で使用される用語「またはそれらの組み合わせ」は、その用語に先行する列挙された項目のすべての順序および組み合わせを示す。たとえば、「A、B、C、またはそれらの組み合わせ」は、A、B、C、AB、AC、BC、またはABCの少なくとも1つを含むように意図され、特定の状況において順序が重要である場合は、BA、CA、CB、CBA、BCA、ACB、BAC、またはCABも意図される。この例を続けると、BB、AAA、AB、BBC、AAABCCCC、CBBAAA、CABABBなどの1つ以上の項目または用語の繰り返しを含む組み合わせが明示的に含まれる。当業者であれば、文脈から明らかでない限り、典型的には、任意の組み合わせにおける項目または用語の数に制限はないことを理解するであろう。

#### 【0137】

本明細書で使用されるように、これらに限定されるものではないが、「約」、「実質的」または「実質的に」などの近似用語は、そのように修飾された場合、必ずしも絶対または完全であるとは理解されないが、当業者には、存在する状態を指定することを保証することに十分近いとみなされるであろう。記述が変わりうる程度は、どのように大きな変化がもたらされるかに依存し、当業者であれば、修正されていない特徴の必要な特性および能力を依然として有する修正された特徴を認識する。一般的には、前述の議論の対象となるが、「約」などの近似語によって修飾される数値は、記載された値と少なくとも1、2、3、4、5、6、7、10、12または15%まで変化してもよい。

#### 【0138】

本明細書に開示および請求された組成物および/または方法のすべては、本開示に照らして過度の実験をすることなく作製および実行されうる。本発明の組成物および方法は、好ましい実施態様に関して記載されているが、当業者には、本発明の概念、趣旨および範囲から逸脱することなく、本明細書に記載された組成物および/または方法ならびにステップまたはステップの順序において、変形が適用され得ることは明らかであろう。当業者に明らかなこのような類似の置換および修飾はすべて、添付の特許請求の範囲によって規定される本発明の趣旨、範囲および概念の範囲内であるとみなされる。

#### 【0139】

請求項の各々について、各従属クレームは、請求項の用語または要素の適切な先行根拠を提供する限り、独立クレームならびにそれぞれについての先行する従属クレームおよびすべてのクレームのそれぞれの両方に従属することができる。

#### 【0140】

##### 参考文献

DREXLER, et al. 「Expression of FLT3 receptor and response to FLT3 ligand by leukemic cells」 Leukemia. April 10, 1996 ; 10 : 588-599 (ABSTRACT ONLY)  
GILLILAND, et al. 「The roles of FLT3 in hematopoiesis and leukemia.」 Blood. Sept. 1, 2002 ; 100 : 1532-1542  
STIREWALT, et al. 「The role of FLT3 in haematopoietic malignancies」 Nature Reviews Cancer. 2003 ; 3 : 650-665  
NAKAO, et al. ABSTRACT ONLY : 「Internal tandem duplication of the FLT3 gene found in acute myeloid leukemia.」 Leukemia. 1996 ; 10 : 1911-1918  
KIYOI, et al. 「Internal tandem duplication of the FLT3 gene is a novel modality of elongation mutation which causes constitutive activation of the product」 Leu

10

20

30

40

50

kemia. 1998 ; 12 : 1333-1337

KOTTARIDIS, et al. 「The presence of a FLT3 internal tandem duplication in patients with acute myeloid leukemia (AML) adds important prognostic information to cytogenetic risk group and response to the first cycle of chemotherapy : analysis of 854 patients from the United Kingdom Medical Research Counsel AML 10 and 12 trials」 Blood. Sept. 15, 2001 ; 98 : 1742-1759

YAMAMOTO, et al. 「Activating mutation of D835 within the activation loop of FLT3 in human hematologic malignancies」 Blood. 2001 ; 97 : 2434-2439

THIEDE, et al. 「Analysis of FLT3-activating mutations in 979 patients with acute myelogenous leukemia : association with FAB subtypes and identification of subgroups with poor prognosis」 Blood. 2002 ; 99 : 4326-4335

BAINS, et al. 「FLT3 and NPM1 mutations in myelodysplastic syndromes : Frequency and potential value for predicting progression to acute myeloid leukemia」 American Journal of Clinical Pathology. January 2011 ; 135 : 62-69

BHAMIDPATI, et al. 「FLT3 mutations in myelodysplastic syndromes (MDS) and chronic myelomonocytic leukemia (CMML). 2012. Journal of Clinical Oncology. Suppl ; abstract 6597

KIYOI, et al. 「Internal tandem duplication of FLT3 associated with leukocytosis in acute promyelocytic leukemia」 Leukemia Study Group of the Ministry of Health and Welfare (Kohseisho). Leukemia. 1997 ; 11 : 1447-1452

SCHNITTGER, et al. 「Analysis of FLT3 length mutations in 1003 patients with acute myeloid leukemia : correlation to cytogenetics, FAB subtype, and prognosis in the AMLCG study and usefulness as a marker for the detection of minimal residual disease」 Blood. 2002 ; 100 : 59-66

ABU-DUHIER, et al. 「FLT3 internal tandem duplication mutations in adult acute myeloid leukemia define a high-risk group」 British Journal of Hematology. June 7, 2000 ; 111 : 190-195

KIYOI et al. 「Prognostic implication of FLT3 and N-RAS gene mutations in acute myeloid leukemia」 Blood. May 1, 1999 ; 93 : 3074-3080

BACHER, et al. 「Prognostic relevance of FLT3-TKD mutations in AML : the combination matters - an analysis of 3082 patients」 Blood. March 1, 2008 ; 111 : 2527-2537

KINDLER, et al. 「FLT3 as a therapeutic target in AML : still challenging after all these years」 Blood. Dec. 9, 2010 ; 116 : 5089-102

LEVIS, et al. 「A FLT3 tyrosine kinase inhibitor is selectively cytotoxic to acute myeloid leukemia blasts harboring FLT3 internal tandem duplication mutations」 Blood. August 1, 2001 ; 98(3) : 885-887

SMITH, et al. Single agent CEP-701, a novel FLT3 inhibitor, shows biologic and clinical activity in patients with relapsed or refractory acute myeloid leukemia Blood, May 2004 ; 103 : 3669-3676

GRISWOLD, et al. 「Effects of MLN518, a dual FLT3 and KIT inhibitor, on normal and malignant hematopoiesis」 Blood. Nov. 2004 ; 104 (9) : 2912-2918

YEE, et al., SU5416 and SU5614 inhibit kinase activity of wild-type and mutant FLT3 receptor tyrosine kinase. Blood, Oct 2002 ; 100(8) : 2941-2949

O'Farrell et al., SU11248 is a novel FLT3 tyrosine kinase inhibitor with potent activity in vitro and in vivo. Blood, May 2003 ; 101(9) : 3597-3605

Murata, K. et al., Selective cytotoxic mechanism of GTP-14564, a novel tyrosine kinase inhibitor in leukemia cells expressing a constitutively active Fms-like tyrosine kinase 3 (FLT3). J Biol Chem. Aug. 29, 2003 ; 278 (35) : 32892-32898 [Epub 2003 Jun 18]

10

20

30



40

50

- Stone, R. M et al., PKC-412 FLT3 inhibitor therapy in AML : results of a phase I trials. *Ann. Hematol.* 2004 ; 83 Suppl 1 : S89-90
- CHESON, et al. 「Revised Recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia」 *J Clin Oncol.* Dec . 15, 2003 ; 21 : 4642-4649
- LEVIS, et al. 「Small Molecule FLT3 Tyrosine Kinase Inhibitors」 *Current Pharmaceutical Design.* 2004, 10, 1183-1193
- BORTHAKUR, et al. 「Phase I study of sorafenib in patients with refractory or relapsed acute leukemias.」 *Haematologica.* Jan. 2011 ; 96 : 62-8. Epub Oct. 15, 2010
- Small D. FLT3 mutations : biology and treatment. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006 : 178-84
- AMIN, et al. 「Having a higher blast percentage in circulation than bone marrow ; clinical implications in myelodysplastic syndrome and acute lymphoid and myeloid leukemias」 *Leukemia.* July 28, 2005 : 19 : 1567-72
- VANDERWALDE, A., 「Genetics of Acute Myeloid Leukemia,」 available at <http://emedicine.medscape.com/article/1936033-overview> (last updated 1 Apr. 2016)
- PAPAEEMMANUIL, E., 「Genomic Classification and Prognosis in Acute Myeloid Leukemia,」 *New England J. Med.* Vol. 374, No. 23, pp. 2209-2221 (9 June 2016)
- DOEHNER, H., et al. 「Diagnosis and management of AML in adults : 2017 ELN recommendations from an international expert panel,」 *Blood.* Vol. 129, No. 3, pp. 424-447 (28 Nov. 2016).
- BAKSHI, S., et al. 「Trisomy 8 in leukemia : A GCRI experience,」 *Indian J Hum Genet.* 2012 ; 18 : 106-108.
- LEWIS, et al. 「Phase I study of the safety, tolerability, and pharmacokinetics of oral CP-868-596, a highly specific platelet-derived growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced cancers」 *J Clin Oncol.* Nov. 1, 2009 ; 27(31), 5262-5269
- CORTES, et al. 「AC220, a potent, selective, second generation FLT3 receptor tyrosine kinase (RTK) inhibitor, in a first-in-human (FIH) phase I AML study」 *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2009 Nov.
- CORTES, et al. 「A phase II open-label, AC220 monotherapy efficacy study in patients with refractory/relapsed FLT3-ITD positive acute myeloid leukemia : updated interim results」 *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2011 Dec
- MENDLER, J., 「RUNX1 Mutations Are Associated With Poor Outcome in Younger and Older Patients With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia and With Distinct Gene and MicroRNA Expression Signatures,」 *J. Clin. Oncol.* Vol. 30, No. 25, pp. 3109-3118 (2 July 2012)
- DICKER, F., et al. 「Trisomy 13 is strongly associated with AML1/RUNX1 mutations and increased FLT3 expression in acute myeloid leukemia,」 *Blood.* 2007 ; 110 : 1308-1316.
- HEROLD, T., et al. 「Isolated trisomy 13 defines a homogeneous AML subgroup with high frequency of mutations in spliceosome genes and poor prognosis,」 *Blood.* 2014 ; 124 : 1304-1311.
- LEVIS, M., et al. 「Results from a randomized trial of salvage chemotherapy followed by lestaurtinib for patients with FLT3 mutant AML in first relapse,」 *Blood.* 2011 ; 117 : 3294-3301.
- PASCHKA, P., et al. 「Wilms ' Tumor 1 Gene Mutations Independently Predict Poor Outcome in Adults With Cytogenetically Normal Acute Myeloid Leukemia : A Cancer a

nd Leukemia Group B Study, J Clin Oncol. 2008 ; 26 : 4595-4602.

## 【国際調査報告】

<b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>		International application No. <b>PCT/US2017/059377</b>
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
<b>A61K 31/4725(2006.01)i, A61K 31/4709(2006.01)i, A61K 31/4184(2006.01)i</b>		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b>		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 31/4725; A61K 9/00; A61K 31/4709; A61K 31/4184		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models Japanese utility models and applications for utility models		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) cKOMPASS(KIPO internal) & Keywords:FLT3 mutated proliferative disorder, crenolanib, RUNX1, WT1, DNMT3A, NPM1, leukemia, QT interval		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016-0303109 A1 (AROG PHARMACEUTICALS, INC.) 20 October 2016 See paragraphs [0035]-[0075]; and claims 1-41.	1-3,14-16,22-24 ,28-30,33,35,38,39 ,42-44
Y	MARTIN, JAMES M. et al., "Genomics in acute myeloid leukemia: from identification to personalization", Rhode Island Medical Journal, 2015, Vol. 98, No. 11, pages 27-30 See pages 27-29.	1-3,14-16,22-24 ,28-30,33,35
Y	O'DONNELL, MARGARET R. et al., "Acute myeloid leukemia", Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2011, Vol. 9, No. 3, pages 280-317 See pages 282, 297-300, 305, 306.	38,39,42-44
Y	THANGAVELU, MAYA et al., "Complete molecular risk stratification of de novo acute myeloid leukemia with intermediate cytogenetics using a nine-gene panel", Blood Journal, American Society of Hematology, 2014, Vol. 124, No. 21, page 2333 See abstract.	1-3,14-16,22-24 ,28-30,33,35
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> 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 30 January 2018 (30.01.2018)		Date of mailing of the international search report <b>30 January 2018 (30.01.2018)</b>
Name and mailing address of the ISA/KR  International Application Division Korean Intellectual Property Office 189 Cheongsu-ro, Seo-gu, Daejeon, 35208, Republic of Korea Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer HEO, Joo Hyung  Telephone No. +82-42-481-8150

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/US2017/059377**

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>WELSH, KERRY J. et al., "Bioinformatics analysis to determine prognostic mutations of 72 de novo acute myeloid leukemia cases from the Cancer Genome Atlas (TCGA) with 23 most common mutations and no abnormal cytogenetics", Annals of Clinical &amp; Laboratory Science, 2015, Vol. 45, No. 5, pages 515-521 See pages 516-521.</p>	<p>1-3,14-16,22-24 ,28-30,33,35</p>

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US2017/059377

**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.: 9, 41  
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:  
Claims 9 and 41 refer to any one of the multiple dependent claims which do not comply with PCT Rule 6.4(a).
3. ☒ Claims Nos.: 4-8, 10-13, 17-21, 25-27, 31, 32, 34, 36, 37, 40  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No.

**PCT/US2017/059377**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 2016-0303109 A1	20/10/2016	CA 2897445 A1	10/07/2014
		CL 2015001923 A1	15/01/2016
		CN 105555272 A	04/05/2016
		EA 201591290 A2	31/03/2016
		EA 201591290 A3	29/07/2016
		EP 2941251 A2	11/11/2015
		HK 1224211 A1	18/08/2017
		JP 2016-508148 A	17/03/2016
		MX 2015008777 A	13/11/2015
		PE 15252015 A1	23/10/2015
		PH 12015501531 A1	21/09/2015
		SG 10201705611 A	30/08/2017
		SG 11201505327 A	28/08/2015
		US 2014-0194464 A1	10/07/2014
		US 2015-0238479 A1	27/08/2015
		US 9101624 B2	11/08/2015
		US 9393240 B2	19/07/2016
		US 9801870 B2	31/10/2017
		WO 2014-107209 A2	10/07/2014

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.

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 35/02 (2006.01)

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 43/00 1 2 1

(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, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(74)代理人 100162695

弁理士 釜平 双美

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ビナイ・ケイ・ジャイン

アメリカ合衆国 7 5 2 2 9 テキサス州ダラス、インウッド・ロード 1 0 7 1 0 番

Fターム(参考) 4C084 AA19 MA17 MA22 MA23 MA35 MA36 MA37 MA41 MA43 MA52

MA55 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75

4C086 AA01 AA02 BC38 BC39 BC50 CB09 CB16 GA02 GA07 GA08

GA12 MA52 MA66 NA05 NA14 ZB26 ZB27 ZC20

## 【要約の続き】

