

(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2019-527231

(P2019-527231A)

(43) 公表日 令和1年9月26日(2019.9.26)

| (51) Int.Cl. | F I | テーマコード (参考) |
|---------------------------------|---------------------|-----------------|
| A 6 1 K 45/06 (2006.01) | A 6 1 K 45/06 | 4 C 0 6 3 |
| A 6 1 P 35/00 (2006.01) | A 6 1 P 35/00 | 4 C 0 7 6 |
| A 6 1 P 43/00 (2006.01) | A 6 1 P 43/00 1 2 1 | 4 C 0 8 4 |
| A 6 1 K 39/395 (2006.01) | A 6 1 K 39/395 N | 4 C 0 8 5 |
| A 6 1 K 31/506 (2006.01) | A 6 1 K 31/506 | 4 C 0 8 6 |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 | | (全 61 頁) 最終頁に続く |

(21) 出願番号 特願2019-504928 (P2019-504928)
 (86) (22) 出願日 平成29年7月28日 (2017.7.28)
 (85) 翻訳文提出日 平成31年3月11日 (2019.3.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2017/044513
 (87) 国際公開番号 W02018/026663
 (87) 国際公開日 平成30年2月8日 (2018.2.8)
 (31) 優先権主張番号 62/369,639
 (32) 優先日 平成28年8月1日 (2016.8.1)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 米国 (US)

(71) 出願人 516026343
 イグナイタ インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 カリフォルニア州 92
 1 2 1 サンディエゴ タウン センター
 コート 4 5 4 5
 (74) 代理人 100106002
 弁理士 正林 真之
 (74) 代理人 100120891
 弁理士 林 一好
 (74) 代理人 100165157
 弁理士 芝 哲央
 (74) 代理人 100126000
 弁理士 岩池 満

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 がんを治療するための組み合わせ

(57) 【要約】

本開示は、細胞毒性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4) の阻害剤である1つ以上の化合物と一緒に、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上の阻害剤を含む、対象におけるがんを治療するための特定の組み合わせに関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む、治療有効量の組み合わせを投与することを含む、方法。

【請求項 2】

対象におけるがんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を遅延させる方法であって、

(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、前記対象の細胞集団において欠損しているかどうかを判断するステップと、前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、欠損している場合に、

(b) がんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を遅延させるために、前記対象に、(i) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(ii) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与するステップと、を含む、方法。

【請求項 3】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象に、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む、治療有効量の組み合わせを投与することを含み、前記対象における1つ以上のがん細胞が、前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を投与する前に、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうち1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断される、方法。

【請求項 4】

対象におけるがんを治療する方法であって、前記対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうち1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断され、前記対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法。

【請求項 5】

前記組み合わせが、Tyro3の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

前記組み合わせが、Ax1の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

前記組み合わせが、Merの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8】

前記組み合わせが、c-Metの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項1～4のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

前記組み合わせが、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項1～8のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

前記抗CTLA-4剤が、モノクローナル抗体である、請求項1～9のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

前記モノクローナル抗体が、完全ヒトモノクローナル抗体である、請求項10に記載の方法。

【請求項12】

前記抗CTLA-4剤が、イピリムマブおよびトレメリムマブから選択される、請求項10に記載の方法。

【請求項13】

前記抗CTLA-4剤が、イピリムマブである、請求項12に記載の方法。

【請求項14】

前記抗CTLA-4剤が、トレメリムマブである、請求項12に記載の方法。

【請求項15】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、前記抗CTLA-4剤とが、前記対象に同時に投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項16】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、前記抗CTLA-4剤とが、前記対象に連続的に投与される、請求項1～14のいずれか一項に記載の方法。

【請求項17】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に経口投与される、請求項1～16のいずれか一項に記載の方法。

【請求項18】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に静脈内投与される、請求項1～17のいずれか一項に記載の方法。

【請求項19】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に経口投与され、前記抗CTLA-4剤が、前記対象に静脈内投与される、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に投与される、請求項1～19のいずれか一項に記載の方法。

【請求項21】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に4用量で投与される、請求項1～20のいずれか一項に記載の方法。

【請求項22】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、前記対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で投与される、請求項1～21のいずれか一項に記載の方法。

【請求項23】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に投与される、請求項1～22のいずれか一項に記載の方法。

【請求項24】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に前記対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で投与される、請求項1～23のいずれか一項に記載の方法。

【請求項25】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に前記対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で合計4用量で投与される、請求項1～24のいずれか一項に記載の方法。

【請求項26】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に、1日当たり少なくとも1回投与される、請求項1～25のいずれか一項に記載の方法。

【請求項27】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に、患者の体重1キログラム当たり約0.1mg～患者の体重1キログラム当たり約1000mgの用量で投与される、請求項1～26のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 28】

前記 Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤が、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 1~27 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 29】

前記 Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met のうちの 1 つ以上に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 1~28 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 30】

前記 Tyro3 の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3 に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 1~28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

前記 Ax1 の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Ax1 に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 1~28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

前記 Mer の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Mer に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 1~28 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 33】

前記 c-Met の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、c-Met に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 1~28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

前記がんが、心臓肉腫、肺がん、小細胞肺癌 (SCLC)、非小細胞肺癌 (NSCLC)、気管支原性癌 (扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺胞癌 (細気管支癌)、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸管系、例えば、食道 (扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃 (癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、胃部、膵臓 (管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP 産生腫瘍)、小腸 (腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸 (腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫)；泌尿生殖路、例えば、腎臓 (腺癌、ウィルムス腫瘍 [腎芽腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および/または尿道 (扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺 (腺癌、肉腫)、精巣 (精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫)；肝臓、例えば、肝癌 (肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍 (褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍およびグルカゴノーマなど)；骨、例えば、骨原性肉腫 (骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫 (細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ (osteochondroma) (骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系 (CNS) の新生物、原発性 CNS リンパ腫、頭骨がん (骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜 (髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳腫瘍 (星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫 [松果体腫]、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)；生殖系、例えば、婦人科系、子宮 (子宮内膜癌)、子宮頸 (子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣

30

40

50

(卵巣癌 [漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌]、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰 (扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣 (明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫 (胎児性横紋筋肉腫)、卵管 (癌腫)、および女性生殖器に関連する他の部位 ; 胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位 ; 血液系、例えば、血液 (骨髄性白血病 [急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫 [悪性リンパ腫] ; 口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位 ; 皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド ; 副腎 : 神経芽細胞腫 ; 結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または / および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

前記がんが、肺がん、小細胞肺癌 (S C L C)、非小細胞肺癌 (N S C L C)、気管支原性癌、気管支腺腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん (s t o m a c h c a n c e r)、胃がん (g a s t r i c c a n c e r)、膵臓がん、小腸がん、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸がん、泌尿生殖器がん、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、グルカゴノーマ、骨がん、骨原性肉腫 (骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ (o s t e o c h r o n f r o m a) (骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、巨細胞腫瘍、中枢神経系 (C N S) の新生物、原発性 C N S リンパ腫、頭骨がん、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰がん (扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣がん (明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫 (胎児性横紋筋肉腫)、卵管がん (癌腫)、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、口腔がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、皮膚がん、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、副腎がん、神経芽細胞腫、眼がん、眼内黒色腫、および付属器、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物から選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

20

30

40

【請求項 3 6】

前記がんが、肺がん、小細胞肺癌 (S C L C)、非小細胞肺癌 (N S C L C)、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん (s t o m a c h c a n c e r)、胃がん (g a s t r i c c a n c e r)、膵臓がん、カポジ肉腫、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、線維肉腫、ユーイング肉腫

50

、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、神経膠腫、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、神経芽細胞腫、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、および副甲状腺がんから選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記がんが、肺がん（NSCLC および SCLC）、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんまたは尿道がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性 CNS リンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ならびに脊髄軸腫瘍、から選択される、請求項 1 ~ 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 8】

(a) Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を含む第 1 の組成物と、
(b) 抗 CTLA-4 剤を含む第 2 の組成物と、
(c) 対象におけるがんの治療において前記第 1 の組成物および前記第 2 の組成物を使用するための説明書と、を含む、キット。

20

【請求項 3 9】

対象におけるがんの治療に使用するための薬剤であって、Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を含む第 1 の組成物と、抗 CTLA-4 剤を含む第 2 の組成物と、を含む、薬剤。

【請求項 4 0】

対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせであって、前記組み合わせが (a) Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤と、(b) 抗 CTLA-4 剤と、を含む、組み合わせ。

【請求項 4 1】

対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせであって、前記組み合わせが、(a) Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を含む第 1 の薬学的組成物と、(b) 抗 CTLA-4 剤を含む第 2 の薬学的組成物と、を含む、組み合わせ。

30

【請求項 4 2】

前記 Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met のうちの 1 つ以上に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 または 4 1 に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 4 3】

前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met のうちの 1 つ以上に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断され、前記対象に、(a) Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤と、(b) 抗 CTLA-4 剤と、を含む治療有効量の組み合わせを投与することを、請求項 4 0 または 4 1 に記載の使用のための組み合わせ。

40

【請求項 4 4】

前記組み合わせが、Tyro3 の阻害剤と、抗 CTLA-4 剤と、を含む、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 4 5】

前記組み合わせが、Ax1 の阻害剤と、抗 CTLA-4 剤と、を含む、請求項 4 0 ~ 4 3 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 4 6】

50

前記組み合わせが、Merの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項40～43のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項47】

前記組み合わせが、c-Metの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項40～43のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項48】

前記組み合わせが、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩と、抗CTLA-4剤と、を含む、請求項40～47のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

10

【請求項49】

前記抗CTLA-4剤が、モノクローナル抗体である、請求項40～48のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項50】

前記モノクローナル抗体が、完全ヒトモノクローナル抗体である、請求項40～49のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項51】

前記CTLA-4剤が、イピリムマブおよびトレメリムマブから選択される、請求項40～50のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

20

【請求項52】

前記抗CTLA-4剤が、イピリムマブである、請求項51に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項53】

前記抗CTLA-4剤が、トレメリムマブである、請求項51に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項54】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、前記抗CTLA-4剤とが、前記対象に同時に投与される、請求項40～53のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

30

【請求項55】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、前記抗CTLA-4剤とが、前記対象に連続的に投与される、請求項40～53のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項56】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に経口投与される、請求項40～55のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項57】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に静脈内投与される、請求項40～56のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

40

【請求項58】

前記Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、前記対象に経口投与され、前記抗CTLA-4剤が、前記対象に静脈内投与される、請求項40～57のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項59】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に投与される、請求項40～58のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項60】

前記抗CTLA-4剤が、前記対象に、3週間毎に4用量で投与される、請求項40～59のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

50

【請求項 6 1】

前記抗 C T L A - 4 剤が、前記対象に、前記対象の体重 1 キログラム当たり 3 m g の用量で投与される、請求項 4 0 ~ 6 0 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 6 2】

前記抗 C T L A - 4 剤が、前記対象に、3 週間毎に投与される、請求項 4 0 ~ 6 1 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 6 3】

前記抗 C T L A - 4 剤が、前記対象に、3 週間毎に前記対象の体重 1 キログラム当たり 3 m g の用量で投与される、請求項 4 0 ~ 6 2 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

10

【請求項 6 4】

前記抗 C T L A - 4 剤が、前記対象に、3 週間毎に前記対象の体重 1 キログラム当たり 3 m g の用量で合計 4 用量で投与される、請求項 4 0 ~ 6 3 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 6 5】

前記 T y r o 3、A x l、M e r、または c - M e t の阻害剤が、前記対象に、1 日当たり少なくとも 1 回投与される、請求項 4 0 ~ 6 4 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 6 6】

前記 T y r o 3、A x l、M e r、または c - M e t の阻害剤が、前記対象に、患者の体重 1 キログラム当たり約 0 . 1 m g ~ 患者の体重 1 キログラム当たり約 1 0 0 0 m g の用量で投与される、請求項 4 0 ~ 6 5 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

20

【請求項 6 7】

前記 T y r o 3、A x l、M e r、または c - M e t の阻害剤が、N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩である、請求項 4 0 ~ 6 6 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 6 8】

前記 T y r o 3、A x l、M e r、または c - M e t の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、T y r o 3、A x l、M e r、または c - M e t のうちの 1 つ以上に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

30

【請求項 6 9】

前記 T y r o 3 の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、T y r o 3 に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 7 0】

前記 A x l の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、A x l に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

40

【請求項 7 1】

前記 M e r の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、M e r に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 ~ 6 7 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 7 2】

前記 c - M e t の阻害剤を投与する前に、前記対象における 1 つ以上のがん細胞が、c - M e t に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された、請求項 4 0 ~ 7 1 のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項 7 3】

50

前記がんが、心臓肉腫、肺がん、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌（扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞癌（細気管支癌）、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫；胃腸管系、例えば、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃部、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）；泌尿生殖路、例えば、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および/または尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）；肝臓、例えば、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍およびグルカゴノーマなど）；骨、例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍；神経系、例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳腫瘍（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）；生殖系、例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）、および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位；血液系、例えば、血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕；口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位；皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド；副腎：神経芽細胞腫；結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または/および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、請求項40～72のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項74】

前記がんが、肺がん、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌、気管支腺腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん（stomach cancer）、胃がん（gastric cancer）、膵臓がん、小腸がん、カボジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸がん、泌尿生殖器がん、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、グルカゴノーマ、骨がん、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、巨細胞腫瘍、中枢神経系（

CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰がん(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣がん(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管がん(癌腫)、骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、口腔がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、皮膚がん、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、副腎がん、神経芽細胞腫、眼がん、眼内黒色腫、および付属器、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、請求項40~72のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

10

20

30

40

50

【請求項75】

前記がんが、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん(stomach cancer)、胃がん(gastric cancer)、膵臓がん、カボジ肉腫、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、神経膠腫、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、骨髓性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髓増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、神経芽細胞腫、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、および副甲状腺がん、から選択される、請求項40~72のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【請求項76】

前記がんが、肺がん(NSCLCおよびSCLC)、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんまたは尿道がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ならびに脊髄軸腫瘍、から選択される、請求項40~72のいずれか一項に記載の使用のための組み合わせ。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2016年8月1日に出願された米国仮特許出願第62/369,639号の優先日の利益を主張するものであり、これは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4(CTLA-4)の阻害剤である1つ以上の化合物と一緒に、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうち1つ以上の阻害剤を含む、対象におけるがんを治療するための特定の組み合わせに関する。本開示はまた、治療を必要とする対象の治療のための方法であって、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4(CTLA-4)と一緒に、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうち

の1つ以上の阻害剤を含む組み合わせを対象に投与することを含む、方法も提供する。本開示はまた、細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4)の阻害剤である1つ以上の化合物と一緒に、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上の阻害剤を含む組み合わせを含む薬学的組成物を利用して、対象におけるがんを治療することに関する。

【背景技術】

【0003】

細胞傷害性Tリンパ球関連抗原4 (CTLA-4、CD152とも呼ばれる)は、T細胞の表面上に発現し、抑制性下流T細胞受容体(TCR)シグナル伝達を誘導し、T細胞共刺激受容体、CD28の活性を対抗することによって、それらの活性化を抑制する。CTLA-4は、抗原提示細胞の表面上でそれらをより高い親和性で結合することによって、B7リガンド(CD80およびCD86)に対してCD28を凌駕すると考えられる。前臨床試験において、CTLA-4の遮断は、T細胞増殖の1.5倍~2倍の増加とインターロイキン-2産生の6倍の増加をもたらした。モノクローナル抗体などの薬剤によるCTLA-4の遮断または阻害は、T細胞活性化を促進すること、および前臨床モデルでは、腫瘍内微小環境内のFc受容体発現マクロファージの存在に依存する過程で腫瘍内のTregを枯渇させることが示されている。抗CTLA-4抗体は、がんを有する対象の治療における使用を示している。

10

【0004】

受容体Tyro3、Ax1、およびMer、まとめて「TAM」は、これらが胚発生において本質的な役割を果たさないという点で受容体チロシンキナーゼの独特のファミリーを構成する。代わりに、これらは生涯を通じて継続的な攻撃および更新を受ける成人の組織および器官系において恒常性調節因子として機能する。これらの調節的役割は、成熟した免疫系、生殖系、造血系、血管系、および神経系において顕著である。TAMならびにそのリガンドであるGas6およびプロテインSは、これらの組織におけるアポトーシス細胞および膜の効率的な食作用に不可欠であり、免疫系において、これらは病原体に対する先天的炎症反応の多面的な阻害剤として作用する。TAMシグナル伝達の欠損は、ヒトにおける慢性炎症性疾患および自己免疫疾患の一因と考えられており、異常に高いTAMシグナル伝達は、がんの進行、転移、および標的療法に対する抵抗性と強く関連する。TAMの阻害剤は、がんを有する対象の治療において有望であることが示されている。

20

30

【0005】

本明細書では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が記載されている。また、本明細書では、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を含む第1の組成物と、抗CTLA-4剤を含む第2の組成物と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための薬剤も記載されている。また、本明細書では、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせも記載されている。また、本明細書では、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を含む第1の薬学的組成物と、(b)抗CTLA-4剤を含む第2の薬学的組成物と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせも記載されている。

40

【発明の概要】

【0006】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。

【0007】

一実施形態では、対象におけるがんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を

50

遅延させるか、またはその進行を遅延させる方法であって、

(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、該対象の細胞集団において欠損しているかどうかを判断するステップと、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、欠損している場合に、

(b) 該対象に、(i) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(ii) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与し、がんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を遅延させるステップと、を含む、方法が提供される。

【0008】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含み、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を投与する、方法が提供される。

10

【0009】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断され、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。

20

【発明を実施するための形態】

【0010】

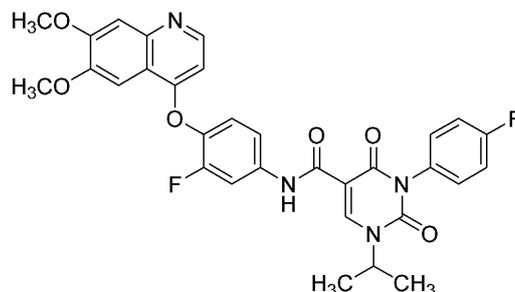
単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容について別段の明確な指示がない限り、複数の言及を含む。例えば、「細胞」という用語は、これらの混合物を含む、1つ以上の細胞を含む。本明細書では、「Aおよび/またはB」は、次の全ての選択肢：「A」、「B」、「AまたはB」、ならびに「AおよびB」を含むように使用されている。

【0011】

本明細書で使用される場合、「N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド」という用語は、化学抄録登録番号1437321-24-8を有し、かつ化学構造：

30

【化1】



40

を有する化合物を意味する。

【0012】

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4-フルオロフェニル) - 1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、およびその薬学的に許

50

容される塩の調製は、米国特許第9,029,538号に記載されており、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0013】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、提供された値の±10%以内か、提供された値を含む全ての場合において、最も近い有効数字に丸められることのいずれかを意味する。範囲が指定されている場合、それらは境界値を含む。

【0014】

本明細書で使用される場合、「投与」および「投与すること」という用語は、静脈内、動脈内、筋肉内、腹腔内、皮下、筋肉内、局所、またはこれらの組み合わせを含むが、これらに限定されない、投与経路による生物活性組成物または製剤の送達を意味する。

10

【0015】

本明細書で使用される場合、「抗CTLA-4剤」という用語は、CTLA-4に結合することができ、CTLA-4とそのリガンド、例えばCD80/CD86との相互作用を遮断することができる薬剤を意味する。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、低分子である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、ヒト化抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、ヒト化モノクローナル抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、完全ヒト抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、完全ヒトモノクローナル抗体である。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、イピリムマブである。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、トレメリムマブである。一実施形態では、抗CTLA-4剤は、MDX-010である。

20

【0016】

本明細書で使用される場合、「抗体」という用語は、他の分子の特定の空間的および極性のある組織に特異的に結合し、それによってそれと相補的であると定義される免疫グロブリンを意味する。抗体は、モノクローナルまたはポリクローナルであり得、宿主の免疫化および血清（ポリクローナル）の収集などの当技術分野において周知の技術によって、または連続ハイブリッド細胞株の調製および分泌タンパク質（モノクローナル）の収集によって、または天然の抗体の特異的結合に必要なアミノ酸配列を少なくともコードするヌクレオチド配列またはその変異型をクローニングおよび発現させることによって調製することができる。抗体は、完全な免疫グロブリンまたはこれらの断片を含み得、その免疫グロブリンは、IgA、IgD、IgE、IgG1、IgG2a、IgG2bおよびIgG3、IgMなどの様々なクラスおよびアイソタイプを含む。これらの断片は、Fab、Fv、およびF(ab')₂、Fab'などを含み得る。さらに、特定の標的に対する結合親和性が維持される限り、適切な場合に、免疫グロブリンまたはこれらの断片の凝集体、ポリマー、およびコンジュゲートを使用することができる。

30

【0017】

本明細書で使用される場合、「生物学的試料」という用語は、診断アッセイまたはモニタリングアッセイにおいて使用され得る生物から得られる試料を意味する。試料は、健康な組織、罹患組織、または罹患組織であると疑われる組織のものであってもよい。試料は、例えば、外科手術中に採取された生検材料であってもよい。試料は、細針吸引、腔の掻き取りまたは洗浄でそこから細胞または組織を採取するという手段によって採取されてもよい。試料は、例えば、固形および造血管腫瘍などの腫瘍、ならびに隣接する健康な組織のものであってもよい。試料は、個々の細胞の塗抹標本または組織切片であってもよい。この用語は、血液および生体由来の他の液体試料、生検標本もしくは組織培養物またはそれらに由来する細胞などの固体組織試料、ならびにそれらの子孫を包含する。この用語は、試薬による処理、可溶化、または特定の成分の濃縮など、調達後に任意の方法で操作された試料を包含する。この用語は、臨床試料を包含し、また、細胞培養中の細胞、細胞上清、細胞溶解物、細胞抽出物、細胞ホモジネート、合成タンパク質を含む細胞内成分、血清、血漿、体液および他の生物学的液体、ならびに組織試料も含む。生物学的試料は、保存剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定剤、栄養素、抗生物質などの、天然の細胞または組織と自

40

50

然には混ざらない化合物を含有することができる。一実施形態では、試料は、凍結試料として、またはホルムアルデヒドもしくはパラホルムアルデヒド固定パラフィン包埋（FFPE）組織調製物として保存される。例えば、試料を、マトリックス、例えばFFPEブロックまたは凍結試料に埋め込むことができる。

【0018】

本明細書で使用される場合、「バイオマーカー」という用語は、核酸またはタンパク質産物のレベルが、対象の生物学的状態の態様に関して定量的に異なる濃度またはレベルを有する、1つ以上の化合物を意味する。「バイオマーカー」という用語は、本明細書において、「マーカー」という用語と互換的に使用されてもよい。バイオマーカーのレベルは、核酸レベルとポリペプチドレベルの両方で測定することができる。核酸レベルでは、例えばミトコンドリアゲノムを含む、対象の染色体および染色体外ゲノムの任意の部分から転写される核酸遺伝子または転写物を測定してもよい。好ましくはRNA転写物、より好ましくは、バイオマーカーの一次転写物、スプライシング転写物、選択的スプライシング転写物、またはmRNAを含むRNA転写物を測定する。ポリペプチドレベルでは、バイオマーカーのプレプロペプチド、プロペプチド、成熟ペプチド、または分泌ペプチドを測定してもよい。バイオマーカーを、本明細書で定義される目的の生物学的状態との相関を可能にするように、単独か、1つ以上の他の同定されたバイオマーカーと組み合わせてのいずれかで使用することができる。本開示によって網羅されるバイオマーカーの具体例としては、ALK、ROS1、TrkA、TrkB、およびTrkCが挙げられる。

10

【0019】

本明細書で使用される場合、「がん」または「腫瘍」という用語は、互換的に使用されてもよい。これらの用語は、制御されない増殖、不死性、転移能、急速な増殖および増殖速度、ならびに特定の特徴的な形態学的特徴などの、がんを引き起こす細胞に特有の特徴を有する細胞の存在を意味する。がん細胞は、しばしば腫瘍の形態であるが、そのような細胞は動物内に単独で存在でき、または白血病細胞などの非腫瘍形成性がん細胞であってもよい。これらの用語は、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変を含む。本明細書で使用される場合、「がん」という用語は、前悪性のがん、ならびに悪性のがんを含む。特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍、軟部組織腫瘍、または転移性病変である。この用語はまた、固形腫瘍を形成する細胞の種類で命名される固形腫瘍、血液のがん、骨髄がん、またはリンパ系がんを指す。固形腫瘍の例としては、肉腫および癌腫が挙げられるが、これらに限定されない。血液のがんの例としては、白血病、リンパ腫および骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。この用語には、体内の特定の部位に発生する原発がん、発生した場所から体の他の部位に広がった転移性がん、寛解後の最初の原発がんからの再発、および後者のものとは異なるタイプの以前のがんの病歴を有する人における新たな原発がんである第2の原発がんが含まれるが、これらに限定されない。

20

30

【0020】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」という用語は、状態、特にがんを治療するために使用される細胞毒性剤または細胞増殖抑制剤などの化学物質を意味する。いくつかの実施形態では、化学療法剤は、本明細書で開示される1つ以上の化合物、またはそれらの薬学的に許容される塩を含む。

40

【0021】

本明細書で使用される場合、「組み合わせ」および「と組み合わせて」という用語は、少なくとも1つの追加の医薬品または薬剤（例えば、抗がん剤）と一緒に、連続的か、同時のいずれかで、本明細書で開示される1つ以上の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、または本明細書で開示される組み合わせを投与することを意味する。それは、同時に、もしくは互いに数分もしくは数時間以内に、もしくは同一日に、もしくは交互の日に投与することか、または、例えば、化学療法剤などの別の化合物を、同一日にもしくは交互の日にもしくは交互の週にもしくはそれと同時のもしくはそれと付随した時間の間で定期的基準で、または本明細書で開示される化合物が投与される間の時間の少なくとも一部で投与しながら、本明細書で開示される化合物を、毎日基準でもしくは週当たり複数日

50

でもしくは毎週基準で投与することを含む。例えば、本明細書で開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、化学療法剤を交互の日もしくは交互の週または他の期間、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日またはそれ以上毎に投与しながら、毎日または週に数日投与され得る。

【0022】

本明細書で使用される場合、「接触」という用語は、特異性または特異的結合に関して使用される場合、ファンデルワールス力、水素結合、疎水性相互作用などの短距離非共有化学相互作用が分子の相互作用を支配するほど、2つの分子が十分に近いことを意味する。

【0023】

本明細書で使用される場合、「細胞株」という用語は、クローン細胞に由来する1世代以上の細胞を意味する。「クローン」または「クローン細胞」という用語は、表現型が類似した細胞の単離された集団（すなわち、「クローン細胞集団」）を産生するように拡大された単一細胞を意味する。

【0024】

本明細書中で使用される場合、「CTLA-4」という用語は、細胞毒性Tリンパ球関連抗原4を意味する。CTLA-4はまた、当業者によって、CD152とも称される。

【0025】

本明細書で使用される場合、「免疫組織化学」という用語は、抗原に特異的に結合する抗体の原理を利用して、生物学的試料、細胞および/または組織切片の細胞中の抗原（例えば、タンパク質）を局在化するプロセスを意味する。免疫組織化学的染色は、がん性腫瘍に見られるものなどの異常細胞の診断に広く使用されている。特異的分子マーカーは、細胞増殖または細胞死などの特定の細胞事象の特徴である。抗体-抗原相互作用を可視化することは、いくつかの方法で達成することができる。最も一般的な例では、抗体は、発色反応を触媒することができる、ペルオキシダーゼなどの酵素にコンジュゲートされる。あるいは、抗体を蛍光色素分子にタグ付けして、免疫蛍光の原理を利用することもできる。免疫組織化学はまた、qPCRが行われる試料における腫瘍含有量を評価して、qPCRの結果が、存在する腫瘍組織の量によって影響されるという事実を説明するために使用することもできる。

【0026】

本明細書中で使用される場合、「イピリムマブ」という用語は、米国食品医薬品局により生物学的許可申請番号125377/0によって承認された、化学抄録登録番号477202-00-9を有する、BMS734016としても知られるモノクローナル抗体を意味し、Yervoy（登録商標）として市販されている。

【0027】

本明細書で使用される場合、「モノクローナル抗体」、「mAb」、および「MAB」という用語は、抗原上の単一のエピトープのみを認識する、リンパ球の単一クローンによって産生される免疫グロブリンである抗体を意味する。例えば、本明細書で開示される方法に有用なモノクローナル抗体は、1つ以上のチロシンキナーゼの特定のエピトープに対して単一の結合特異性および親和性を示す。

【0028】

本明細書で使用される場合、「1つ以上の分子変化」という用語は、対応する野生型遺伝子またはタンパク質と比較した場合の、対象の1つ以上の細胞における遺伝子配列またはタンパク質配列の任意の変動を意味する。1つ以上の分子変化としては、遺伝子変異、遺伝子増幅、スプライス変異体、欠失、挿入/欠失、遺伝子再編成、単一ヌクレオチド変異(SNV)、挿入、および異常なRNA/タンパク質の発現が挙げられるが、これらに限定されない。

【0029】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の生物学的有効性および特性を保持する塩を意味する。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される場合、「ポリクローナル抗体」という用語は、同一または異なる抗原上のいくつかの異なる特異的抗原決定基と結合または反応することができる異なる抗体分子の組成物を意味する。ポリクローナル抗体の抗原特異性のばらつきは、ポリクローナル抗体を構成する個々の抗体の可変領域、特に相補性決定領域（CDR）にある。好ましくは、ポリクローナル抗体は、標的チロシンキナーゼまたはその一部で動物を免疫化することによって調製される。あるいは、ポリクローナル抗体は、標的チロシンキナーゼに対して所望の特異性を有する複数のモノクローナル抗体を混合することによって調製されてもよい。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用される場合、「選択的に結合する」という用語は、特定の種内または種間結合対の一方のメンバーが、その特定の種内または種間結合パートナー以外の分子に対していかなる任意の有意な結合（例えば、約100倍未満の親和性）を示さない状況を意味し、これは、最小の交差反応性しか生じないことを意味する。

【 0 0 3 2 】

2つの分子または1つ以上の化合物および分子の複合体の結合に関して、本明細書で使用される場合、「特異的」という用語は、他方に対する一方の特異的な認識で、安定な複合体を形成するのに対して、他の分子の認識がかなり低く、そのような他の分子と安定な複合体を形成することができないことを意味する。好ましくは、結合に関して「特異的」とは、1つ以上の化合物が他の分子または複合体と複合体を形成する限り、それが特異性を有する分子または複合体と少なくとも50%の複合体を形成することを意味する。一般に、分子または複合体は、それらの表面上または空洞内に、2つの結合部分間の特異的な認識を生じさせる領域を有する。特異的結合の例は、抗体-抗原相互作用、酵素-基質相互作用、ポリヌクレオチドハイブリダイゼーション、および/または二重鎖の形成、細胞受容体-リガンド相互作用などである。

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、治療される障害の症状のうちの1つ以上をある程度緩和するであろう、投与される化合物、複数の化合物または化合物の組み合わせの量を意味する。がんの治療に関して、治療有効量とは、（1）がん腫瘍の大きさを縮小する、（2）がん腫瘍の転移を阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）、（3）がん腫瘍の増殖をある程度阻害する（すなわち、ある程度遅らせる、好ましくは止める）、ならびに/または（4）がんに関連する1つ以上の症状をある程度緩和する（または、好ましくは取り除く）という効果を有する量を意味する。

【 0 0 3 4 】

本明細書で使用される場合、「トレメリムマブ」という用語は、化学抄録登録番号745013-59-6を有するモノクローナル抗体を意味する。

【 0 0 3 5 】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、（a）Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、（b）抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。

【 0 0 3 6 】

一実施形態では、対象におけるがんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を遅延させる方法であって、

（a）Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、該対象の細胞集団において欠損しているかどうかを判断するステップと、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Met活性の調節が、欠損している場合に、

（b）該対象に、（i）Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、（ii）抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与し、がんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を遅延させるか、またはその進行を遅延させるステップと、を含む、方法が提供される。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 7 】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含み、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を投与する、方法が提供される。

【 0 0 3 8 】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断され、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b) 抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含み、方法が提供される。

10

【 0 0 3 9 】

一実施形態では、該組み合わせが、Tyro3の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 4 0 】

一実施形態では、該組み合わせが、Ax1の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 4 1 】

一実施形態では、該組み合わせが、Merの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

20

【 0 0 4 2 】

一実施形態では、該組み合わせが、c-Metの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 4 3 】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩である、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

30

【 0 0 4 4 】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、および/またはMerの阻害剤が、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、カボザンチニブ、ボスチニブ、クリゾチニブ、パデチニブ、スニチニブ、レスタウルチニブ、ネラチニブ、AT9283、R406、フォレチニブ、MK-2461、BMS-777607、LY2801653、SU-14813、S49076、BMS-796302、BGB324、アムパチニブ(MP-470)、JNJ-28312141、GSK2606414、Ki-20227、スピロインドリン、UNC569、UNC1062、UNC2025、およびLDC1267、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

40

【 0 0 4 5 】

一実施形態では、該c-Metの阻害剤が、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、クリゾチニブ、PF-002341066(Pfizer)、カボザンチニブ、チパンチニブ、オナツズマブ、テボチニブ、サボリチニブ、SAR-125844(Sanofi)、S-49076(Servier)、MGCD-265(Mirati)、メレスチニブ、ゴルパチニブ、フォレチニブ、エミベツズマブ、カプマチニ

50

ブ、BMS - 777607 (Bristol - Myers Squibb)、AMG - 337 (Amgen)、TAS - 115 (Taiho)、ニンゲチニブ (ningetinib)、メタチニブ (metatitinib)、LY - 3164530 (Eli Lilly)、JNJ - 38877618 (Johnson & Johnson)、ABT - 700 (Abbott)、BPI9016M (Betta Pharmaceuticals)、ARGX - 111 (argEN - X)、AMG - 208 (Amgen)、アルチラチニブ、X - 379 (Xcovery)、STI - A150x (Sorrento Therapeutics)、PRS - 110 (Pieris)、MM - 131 (Merrimack)、KTN - 0216 (Koltan)、EN1 - mAb (Genmab)、ボキシチニブ (boxitinib)、ASP - 08001 (Ascepcion Pharmaceuticals)、ASP - 08126 (Ascepcion Pharmaceuticals)、ACMI - 0831 (Abion)、およびABN - 401 (Abion)、またはこれらの薬学的に許容される塩、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0046】

一実施形態では、該組み合わせが、N - [4 - [(6, 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル)オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2, 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩と、抗CTLA - 4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0047】

一実施形態では、該組み合わせが、クリゾチニブ、またはその薬学的に許容される塩と、抗CTLA - 4剤と、を含む、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0048】

一実施形態では、該抗CTLA - 4剤が、モノクローナル抗体である、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0049】

一実施形態では、該モノクローナル抗体が、完全ヒトモノクローナル抗体である、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0050】

一実施形態では、該抗CTLA - 4剤が、イピリムマブおよびトレメリムマブから選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0051】

一実施形態では、該抗CTLA - 4剤が、イピリムマブである、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0052】

一実施形態では、該抗CTLA - 4剤が、トレメリムマブである、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0053】

一実施形態では、該Tyro3、Axl、Mer、またはc - Metの阻害剤と、該抗CTLA - 4剤とを、該対象に同時に投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0054】

一実施形態では、該Tyro3、Axl、Mer、またはc - Metの阻害剤と、該抗CTLA - 4剤とを、該対象に連続的に投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0055】

一実施形態では、該Tyro3、Axl、Mer、またはc - Metの阻害剤が、該対象に経口投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0056】

10

20

30

40

50

一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に静脈内投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 5 7 】

一実施形態では、該 T y r o 3、 A x 1、 M e r、または c - M e t の阻害剤が、該対象に経口投与され、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に静脈内投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 5 8 】

一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、3週間毎に投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 5 9 】

一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、3週間毎に4用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 6 0 】

一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり3 m g の用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約1 m g、または対象の体重1キログラム当たり約2 m g、または対象の体重1キログラム当たり約3 m g、または対象の体重1キログラム当たり約4 m g、または対象の体重1キログラム当たり約5 m g、または対象の体重1キログラム当たり約6 m g、または対象の体重1キログラム当たり約7 m g、または対象の体重1キログラム当たり約8 m g、または対象の体重1キログラム当たり約9 m g、または対象の体重1キログラム当たり約10 m g、または対象の体重1キログラム当たり約11 m g、または対象の体重1キログラム当たり約12 m g、または対象の体重1キログラム当たり約13 m g、または対象の体重1キログラム当たり約14 m g、または対象の体重1キログラム当たり約15 m g、または対象の体重1キログラム当たり約16 m g、または対象の体重1キログラム当たり約17 m g、または対象の体重1キログラム当たり約18 m g、または対象の体重1キログラム当たり約19 m g、または対象の体重1キログラム当たり約20 m g、または対象の体重1キログラム当たり約25 m g、または対象の体重1キログラム当たり約30 m g、または対象の体重1キログラム当たり約35 m g、または対象の体重1キログラム当たり約40 m g、または対象の体重1キログラム当たり約45 m g、または対象の体重1キログラム当たり約50 m g、または対象の体重1キログラム当たり約55 m g、または対象の体重1キログラム当たり約60 m g、または対象の体重1キログラム当たり約65 m g、または対象の体重1キログラム当たり約70 m g、または対象の体重1キログラム当たり約75 m g、または対象の体重1キログラム当たり約80 m g、または対象の体重1キログラム当たり約85 m g、または対象の体重1キログラム当たり約90 m g、または対象の体重1キログラム当たり約95 m g、または対象の体重1キログラム当たり約100 m g、または対象の体重1キログラム当たり約125 m g、または対象の体重1キログラム当たり約150 m g、または対象の体重1キログラム当たり約200 m g、または対象の体重1キログラム当たり約225 m g、または対象の体重1キログラム当たり約250 m g、または対象の体重1キログラム当たり約275 m g、または対象の体重1キログラム当たり約300 m g、または対象の体重1キログラム当たり約325 m g、または対象の体重1キログラム当たり約350 m g、または対象の体重1キログラム当たり約375 m g、または対象の体重1キログラム当たり約400 m g、または対象の体重1キログラム当たり約425 m g、または対象の体重1キログラム当たり約450 m g、または対象の体重1キログラム当たり約475 m g、または対象の体重1キログラム当たり約500 m g の用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【 0 0 6 1 】

一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、3週間毎に投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。一実施形態では、該抗 C T L A - 4 剤が、該対象に、1週間毎、または2週間毎、または3週間毎、または4週間毎、または5週間毎、ま

10

20

30

40

50

または6週間毎、または7週間毎、または8週間毎、または3カ月毎、または4カ月毎、または5カ月毎、または7カ月毎、または8カ月毎、または9カ月毎、または10カ月毎、または11カ月毎、または12カ月毎に投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0062】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に該対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0063】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に該対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で合計4回投与量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

10

【0064】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、1日当たり少なくとも1回投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、1日当たり少なくとも1回、または1日当たり少なくとも2回、または1日当たり少なくとも3回、または1日当たり少なくとも4回、または1日当たり少なくとも5回、または1日当たり少なくとも6回、または1日当たり少なくとも7回、または1日当たり少なくとも8回、または1日当たり少なくとも9回、または1日当たり少なくとも10回投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

20

【0065】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約1000mgの用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約750mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約650mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約575mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約550mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約525mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約500mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約475mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約450mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約425mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約400mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約375mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約350mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約325mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約300mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約275mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約250mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約225mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約200mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約175mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約150mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約125mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約100mg、または対象の体重1キログラム

30

40

50

当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 75 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 50 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 25 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 20 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 15 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 10 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 5 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 2.5 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 2 mg、または対象の体重 1 キログラム当たり約 0.1 mg ~ 対象の体重 1 キログラム当たり約 1 mg の用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

10

【0066】

一実施形態では、該 Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤が、該対象に、約 1 mg、または約 5 mg、または約 10 mg、または約 15 mg、または約 20 mg、または約 25 mg、または約 30 mg、または約 35 mg、または約 40 mg、または約 45 mg、または約 50 mg、または約 55 mg、または約 60 mg、または約 65 mg、または約 70 mg、または約 75 mg、または約 80 mg、または約 85 mg、または約 90 mg、または約 95 mg、または約 100 mg、または約 125 mg、または約 150 mg、または約 175 mg、または約 200 mg、または約 225 mg、または約 250 mg、または約 275 mg、または約 300 mg、または約 325 mg、または約 350 mg、または約 375 mg、または約 400 mg、または約 425 mg、または約 450 mg、または約 475 mg、または約 500 mg、または約 525 mg、または約 550 mg、または約 575 mg、または約 600 mg、または約 625 mg、または約 650 mg、または約 675 mg、または約 700 mg、または約 725 mg、または約 750 mg、または約 775 mg、または約 800 mg、または約 825 mg、または約 850 mg、または約 875 mg、または約 900 mg、または約 925 mg、または約 950 mg、または約 975 mg、または約 1000 mg、または約 1100 mg、または約 1200 mg、または約 1300 mg、または約 1400 mg、または約 1500 mg、または約 1600 mg、または約 1700 mg、または約 1800 mg、または約 1900 mg、または約 2000 mg の用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

20

30

【0067】

一実施形態では、該対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met のうちの 1 つ以上に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された後に、該 Tyro3、Ax1、Mer、または c-Met の阻害剤を投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0068】

一実施形態では、該対象における 1 つ以上のがん細胞が、Tyro3 に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された後に、該 Tyro3 の阻害剤を投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

40

【0069】

一実施形態では、該対象における 1 つ以上のがん細胞が、Ax1 に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された後に、該 Ax1 の阻害剤を投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0070】

一実施形態では、該対象における 1 つ以上のがん細胞が、Mer に少なくとも 1 つの分子変化を有すると判断された後に、該 Mer の阻害剤を投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0071】

50

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、c - M e tに少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該c - M e tの阻害剤を投与する、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0072】

一実施形態では、該がんが、心臓肉腫、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌(扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺胞癌(細気管支癌)、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫;胃腸管系、例えば、食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、胃部、膵臓(管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);泌尿生殖路、例えば、腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および/または尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓、例えば、肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍(褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍およびグルカゴノーマなど);骨、例えば、骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ(osteochronfroma)(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍;神経系、例えば、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳腫瘍(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);生殖系、例えば、婦人科系、子宮(子宮内膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌]、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌腫)、および女性生殖器に関連する他の部位;胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位;血液系、例えば、血液(骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫];口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位;皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド;副腎:神経芽細胞腫;結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または/および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0073】

一実施形態では、該がんが、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌、気管支腺腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん(stomach cancer)、胃がん(gastric cancer)、膵臓がん、小腸がん、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸がん、泌尿生殖器がん、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチ

10

20

30

40

50

ド腫瘍、腓島細胞腫瘍、グルカゴノーマ、骨がん、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、巨細胞腫瘍、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰がん（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣がん（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管がん（癌腫）、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、口腔がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、皮膚がん、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、副腎がん、神経芽細胞腫、眼がん、眼内黒色腫、および付属器、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

10

20

【0074】

一実施形態では、該がんが、肺がん、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん（stomach cancer）、胃がん（gastric cancer）、膵臓がん、カボジ肉腫、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、神経膠腫、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、神経芽細胞腫、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、および副甲状腺がん、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

30

【0075】

一実施形態では、該がんが、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんまたは尿道がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ならびに脊髄軸腫瘍、から選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

40

【0076】

一実施形態では、

(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を含む第1の組成物と

(b) 抗CTLA-4剤を含む第2の組成物と、

(c) 対象におけるがんの治療において該第1の組成物および該第2の組成物を使用するための説明書と、を含む、キットが提供される。

【0077】

一実施形態では、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を含む第1

50

の組成物と、抗CTLA-4剤を含む第2の組成物と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための薬剤が提供される。

【0078】

一実施形態では、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせが提供される。

【0079】

一実施形態では、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を含む第1の薬学的組成物と、(b)抗CTLA-4剤を含む第2の薬学的組成物と、を含む、対象におけるがんの治療に使用するための組み合わせが提供される。

10

【0080】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0081】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうちの1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断され、該対象に、治療有効量の、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、を含む組み合わせを投与することを含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

20

【0082】

一実施形態では、該組み合わせが、Tyro3の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0083】

一実施形態では、該組み合わせが、Ax1の阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0084】

一実施形態では、該組み合わせが、Merの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

30

【0085】

一実施形態では、該組み合わせが、c-Metの阻害剤と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0086】

一実施形態では、該組み合わせが、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩と、抗CTLA-4剤と、を含む、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0087】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、モノクローナル抗体である、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

40

【0088】

一実施形態では、該モノクローナル抗体が、完全ヒトモノクローナル抗体である、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0089】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、イピリムマブおよびトレメリムマブから選択される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0090】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、イピリムマブである、本明細書に記載の使用

50

のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0091】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、トレメリムマブである、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0092】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、該抗CTLA-4剤とを、該対象に同時に投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0093】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、該抗CTLA-4剤とを、該対象に連続的に投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

10

【0094】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に経口投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0095】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に静脈内投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0096】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に経口投与され、該抗CTLA-4剤が、該対象に静脈内投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

20

【0097】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0098】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に4用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0099】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、該対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

30

【0100】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0101】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に該対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

40

【0102】

一実施形態では、該抗CTLA-4剤が、該対象に、3週間毎に該対象の体重1キログラム当たり3mgの用量で合計4回投与量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0103】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、1日当たり少なくとも1回投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、1日当たり1回、または1日当たり2回、または1日当たり3回、または1日当たり4回、または1日当たり5回、または1日当たり6回、または

50

1日当たり7回、または1日当たり8回、または1日当たり9回、または1日当たり10回投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0104】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約1000mgの用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約1000mgの用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約750mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約650mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約575mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約550mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約525mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約500mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約475mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約450mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約425mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約400mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約375mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約350mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約325mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約300mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約275mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約250mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約225mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約200mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約175mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約150mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約125mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約100mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約75mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約50mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約25mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約20mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約15mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約10mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約5mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約2.5mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約2mg、または対象の体重1キログラム当たり約0.1mg~対象の体重1キログラム当たり約1mgの用量で投与される、本明細書に記載のいずれかの方法が提供される。

【0105】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、該対象に、約1mg、または約5mg、または約10mg、または約15mg、または約20

10

20

30

40

50

mg、または約25mg、または約30mg、または約35mg、または約40mg、または約45mg、または約50mg、または約55mg、または約60mg、または約65mg、または約70mg、または約75mg、または約80mg、または約85mg、または約90mg、または約95mg、または約100mg、または約125mg、または約150mg、または約175mg、または約200mg、または約225mg、または約250mg、または約275mg、または約300mg、または約325mg、または約350mg、または約375mg、または約400mg、または約425mg、または約450mg、または約475mg、または約500mg、または約525mg、または約550mg、または約575mg、または約600mg、または約625mg、または約650mg、または約675mg、または約700mg、または約725mg、または約750mg、または約775mg、または約800mg、または約825mg、または約850mg、または約875mg、または約900mg、または約925mg、または約950mg、または約975mg、または約1000mg、または約1100mg、または約1200mg、または約1300mg、または約1400mg、または約1500mg、または約1600mg、または約1700mg、または約1800mg、または約1900mg、または約2000mgの用量で投与される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

10

【0106】

一実施形態では、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤が、N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、またはその薬学的に許容される塩である、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

20

【0107】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metのうち1つ以上に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0108】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Tyro3に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Tyro3の阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

30

【0109】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Ax1に少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Ax1の阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0110】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、Merに少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該Merの阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

40

【0111】

一実施形態では、該対象における1つ以上のがん細胞が、c-Metに少なくとも1つの分子変化を有すると判断された後に、該c-Metの阻害剤を投与する、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0112】

一実施形態では、該がんが、心臓肉腫、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌(扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌)、肺胞癌(細気管支癌)、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫;胃腸管系、例えば、食道(扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫)、胃(癌、リンパ腫、平滑筋肉腫)、胃部、膵臓(管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ)

50

マ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍)、小腸(腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫)、大腸(腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫);泌尿生殖路、例えば、腎臓(腺癌、ウィルムス腫瘍[腎芽腫]、リンパ腫、白血病)、膀胱および/または尿道(扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌)、前立腺(腺癌、肉腫)、精巣(精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫);肝臓、例えば、肝癌(肝細胞癌)、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍(褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍およびグルカゴノーマなど);骨、例えば、骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫(細網細胞肉腫)、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ(osteochronfroma)(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍;神経系、例えば、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん(骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎)、髄膜(髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症)、脳腫瘍(星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫[松果体腫]、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫);生殖系、例えば、婦人科系、子宮(子宮内膜癌)、子宮頸(子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成)、卵巣(卵巣癌[漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌]、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管(癌腫)、および女性生殖器に関連する他の部位;胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位;血液系、例えば、血液(骨髄性白血病[急性および慢性]、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫[悪性リンパ腫];口腔、例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位;皮膚、例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイド;副腎:神経芽細胞腫;結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または/および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

【0113】

一実施形態では、該がんが、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、気管支原性癌、気管支腺腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん(stomach cancer)、胃がん(gastric cancer)、膵臓がん、小腸がん、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫、大腸がん、泌尿生殖器がん、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍、褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍、グルカゴノーマ、骨がん、骨原性肉腫(骨肉腫)、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ(osteochronfroma)(骨軟骨性外骨症)、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫、巨細胞腫瘍、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん、骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎、髄膜、髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症、脳腫瘍、星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍)、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫)、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、漿液性嚢胞腺癌

10

20

30

40

50

、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ - ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫)、外陰がん(扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫)、膣がん(明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫(胎児性横紋筋肉腫)、卵管がん(癌腫)、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、口腔がん、耳下腺がん、唾液腺がん、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、皮膚がん、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、副腎がん、神経芽細胞腫、眼がん、眼内黒色腫、および付属器、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、から選択される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

10

【0114】

一実施形態では、該がんが、肺がん、小細胞肺癌(SCLC)、非小細胞肺癌(NSCLC)、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫、胃がん(stomach cancer)、胃がん(gastric cancer)、膵臓がん、カボジ肉腫、腎臓がん、ウィルムス腫瘍、腎芽腫、白血病、膀胱がん、尿道がん、前立腺がん、卵巣がん、精巣がん、肝臓がん、乳がん、肝細胞癌、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、線維肉腫、ユーイング肉腫、悪性リンパ腫、細網細胞肉腫、多発性骨髄腫、脳腫瘍、星状細胞腫、髓芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫、松果体腫、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、神経膠腫、子宮がん、子宮内膜癌、子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成、卵巣癌、骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、悪性リンパ腫、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カボジ肉腫、神経芽細胞腫、乳がん、頭頸部がん、肛門がん、甲状腺がん、および副甲状腺がん、から選択される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

20

【0115】

一実施形態では、該がんが、肺がん(NSCLCおよびSCLC)、頭頸部がん、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんまたは尿道がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系(CNS)の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ならびに脊髄軸腫瘍、から選択される、本明細書に記載の使用のためのいずれかの組み合わせが提供される。

30

【0116】

別の実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、単独でまたは別の治療剤もしくは緩和剤と組み合わせて、そのような治療を必要とする哺乳動物に投与することを含む、治療方法および使用が提供される。一実施形態では、哺乳動物は、ヒトである。他の実施形態では、哺乳動物は、イヌまたはネコである。

【0117】

別の実施形態では、哺乳動物における異常細胞増殖を治療するための方法であって、治療有効量の、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、哺乳動物に投与することを含む、方法が提供される。

40

【0118】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a)Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、(c)抗腫瘍剤(この量は一緒になって該異常細胞増殖を治療するのに有効である)と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、抗腫瘍剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、放射線、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗体、細胞毒性剤、抗ホルモン剤、および抗アンドロゲン剤からなる群から選択

50

される。

【0119】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、(c)抗がん治療剤または緩和剤(この量は一緒になって該がんを治療するのに有効である)と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。いくつかのそのような実施形態では、1つ以上の抗がん治療剤は、抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択され、この量は一緒になって該がんを治療するのに有効である。

【0120】

一実施形態では、対象におけるがんを治療する方法であって、該対象に、治療有効量の、(a) Tyro3、Ax1、Mer、またはc-Metの阻害剤と、(b)抗CTLA-4剤と、(c)抗腫瘍剤、抗血管新生剤、シグナル伝達阻害剤および抗増殖剤から選択される1つ以上の物質(この量は一緒になって該がんを治療するのに有効である)と、を含む組み合わせを投与することを含む、方法が提供される。

【0121】

本明細書に開示される化合物の各実施形態は、それが組み合わせられる実施形態(複数可)と矛盾しない、本明細書に記載の化合物の1つ以上の他の実施形態と組み合わせることができる。さらに、本明細書に開示される各実施形態は、その範囲内に、本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩を想定している。したがって、「またはその薬学的に許容される塩」という語句は、本明細書に記載の全ての化合物の説明に含まれる。

【0122】

別の実施形態では、がんおよび細胞増殖性障害を治療するための方法が提供される。

【0123】

別の実施形態では、癌腫、扁平上皮癌、骨髄またはリンパ系の造血器腫瘍、間葉系起源の腫瘍、中枢および末梢神経系の腫瘍、黒色腫、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症、血管肉腫、神経膠芽腫、胆管癌、炎症性筋線維芽細胞腫、類上皮型血管内皮腫、星状細胞腫、髄膜腫、血管肉腫、類上皮血管内皮腫、ケラトアカントーマ、甲状腺濾胞がん、カポジ肉腫、および膵臓がんを含む特定の種類のがんを治療するための方法が提供される。

【0124】

別の実施形態では、限定はされないが、乳がん、肺がん、結腸直腸がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮内膜がん、胃がん、明細胞腎細胞癌、浸潤性乳管癌(乳房)、ブドウ膜黒色腫、多発性骨髄腫、横紋筋肉腫、ユーイング肉腫、カポジ肉腫、膵臓がん、および髄芽腫などの特定の種類のがんを治療するための方法が提供される。

【0125】

別の実施形態では、限定はされないが、良性前立腺肥大症、家族性腺腫症ポリポーシス、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化症および血管形成術または手術後の再狭窄などの血管平滑筋増殖または新生内膜形成が関与する状態、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、糖尿病網膜症および未熟児網膜症を含む網膜症ならびに加齢黄斑変性症、血管または臓器移植後に発生し得るなどの移植血管病、末端巨大症および末端巨大症に続発する障害ならびに線維性肺疾患、慢性または急性酸化ストレスまたは酸素過剰誘発性組織損傷に関連する病状などのIGF/IGF-1Rシグナル伝達に関係する他の肥大性状態、ならびに肥満症などの高IGFレベルまたはIGF-1R活性が関係する代謝障害、などの細胞増殖性障害を治療するための方法が提供される。

【0126】

別の実施形態では、腫瘍の血管新生および転移の阻害をもたらす方法が提供される。

【0127】

いくつかの実施形態では、生物学的試料において検出される1つ以上の分子変化は、バイオマーカーの少なくとも2つ、少なくとも3つ、または少なくとも4つに関与する。い

10

20

30

40

50

くつかの実施形態では、生物学的試料における1つ以上の分子変化の存在の認識は、生物学的試料を、バイオマーカーに特異的な1つ以上の抗体またはその断片と接触させることを含むアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、特異的抗体は、モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、生物学的試料を、1つ以上の特異的抗体と同時に接触させる。いくつかの実施形態では、生物学的試料を、特異的抗体と連続的に接触させる。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化により、Tyr o 3、Ax 1、Mer、またはc-Metバイオマーカーのうちの1つ以上の発現が上昇する。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、(a)生物学的試料における1つ以上のバイオマーカーの発現レベルを測定することと、(b)測定された発現レベルを基準の発現レベルと比較することと、を含む、1つ以上のバイオマーカーの発現が上昇しているかどうかを判断するアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、抗体ベースのアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、抗体ベースのアッセイは、ELISA、免疫組織化学、ウェスタンブロッティング、質量分析、フローサイトメトリー、タンパク質マイクロアレイ、免疫蛍光、および多重検出アッセイからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、抗体ベースのアッセイは、免疫組織化学分析を含む。

10

20

30

40

50

【0128】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法の実施は、投与ステップの前に、第2の分析アッセイから対象のがんにおける遺伝子変化の認識を得ることを含み、その第2の分析アッセイが、キャピラリー電気泳動、核酸配列決定、ポリペプチド配列決定、制限酵素消化、核酸増幅アッセイ、核酸ハイブリダイゼーションアッセイ、比較ゲノムハイブリダイゼーション、リアルタイムPCR、定量的逆転写PCR(qRT-PCR)、PCR-RFLPアッセイ、HPLC、質量分析ジェノタイピング、蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)、次世代シーケンシング(NGS)、およびキナーゼ活性アッセイからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、がんは、未分化大細胞型リンパ腫(ALCL)、結腸直腸がん(CRC)、胆管癌、胃がん、神経膠芽腫(GBM)、平滑筋肉腫、黒色腫、非小細胞肺癌(NSCLC)、扁平上皮肺癌、神経芽細胞腫(NB)、卵巣がん、膵臓がん、前立腺がん、甲状腺髄様がん、乳がん、および甲状腺乳頭がんからなる群から選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識は、複数の生物学的試料に対して同時に行われたアッセイから得られる。いくつかの実施形態では、複数の生物学的試料は、少なくとも6、12、24、48、96、200、384、400、500、1000、1500、または3000の試料を含む。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化は、遺伝子突然変異、遺伝子増幅、遺伝子再編成、単一ヌクレオチド変異(SNV)、欠失、挿入、Indel変異、一塩基点変異(SNP)、エピジェネティックな変化、スプライス変異体、RNA/タンパク質過剰発現、異常なRNA/タンパク質発現、およびこれらの任意の組み合わせから選択される。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化は、バイオマーカー遺伝子のコード配列内への異種核酸配列の挿入を含む。いくつかの実施形態では、挿入は、融合ペプチドをコードするキメラ核酸配列を形成する。いくつかの実施形態では、1つ以上の分子変化の認識を得ることは、1つ以上の分子変化を含む核酸配列および/またはアミノ酸配列を測定することをさらに含む。

【0129】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、1つ以上の化学療法剤、またはがんを治療するか、その症状を改善するか、その発症を予防もしくは遅延させるために一般に施される放射線療法などの放射線療法と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。そのような物質には、限定はされないが、抗エストロゲン剤、抗アンドロゲン剤およびアロマターゼ阻害剤などの抗ホルモン剤、トポイソメラーゼI阻害剤、トポイソメラーゼII阻害剤、微小管を標的とする薬剤、プラチナ(platin)系薬剤、アルキル化剤、DNA損傷剤もしくは挿入剤、抗新生物代謝拮抗剤、他のキナーゼ阻害剤、他の抗血管新生剤、キネシン阻害剤、治療用モノク

ーナル抗体、mTOR阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに低酸素応答の阻害剤が含まれ得る。

【0130】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および1つ以上の化学療法剤を、抗がん療法において同時、別々または連続的に使用するための組み合わせ製剤として含む製品またはキットを提供する。

【0131】

いくつかの実施形態は、薬剤として使用するための、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提供する。

【0132】

いくつかの実施形態は、抗腫瘍活性を有する薬剤の製造における、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【0133】

いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法を含み、該がんが、非小細胞肺癌、甲状腺乳頭がん、神経芽細胞腫、膵臓がんおよび結腸直腸がんから選択される。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法であり、該がんが、非小細胞肺癌である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法を含み、該がんが該がんが、甲状腺乳頭がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法を含み、該がんが、神経芽細胞腫である。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法を含み、該がんが該がんが、膵臓がんである。いくつかの実施形態は、本明細書に記載のいずれかの方法を含み、該がんが該がんが、結腸直腸がんである。

【0134】

別途指示のない限り、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩への本明細書における全ての言及は、その多形、立体異性体、および同位体標識体を含む、その塩、溶媒和物、水和物および複合体、ならびにその塩の溶媒和物、水和物および複合体への言及を含む。

【0135】

本明細書に開示される化合物は、例えば、本明細書に提供される式のうちの1つの化合物の酸付加塩および塩基付加塩などの薬学的に許容される塩の形態で存在し得る。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、親化合物の生物学的有効性および特性を保持する塩を指す。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩（複数可）」という語句は、別途指示のない限り、本明細書に開示される式の化合物に存在し得る酸性基または塩基性基の塩を含む。

【0136】

例えば、本質的に塩基性である本明細書に開示される化合物は、様々な無機酸および有機酸を用いて多種多様な塩を形成することができる。そのような塩は、哺乳動物への投与のために薬学的に許容されなければならないが、実際には、最初に反応混合物から本明細書に開示される化合物を薬学的に許容されない塩として単離し、後者を遊離塩基に変換し、続いて薬学的に許容可能な酸付加塩に変換することが多くの場合望ましい。本明細書に開示される塩基化合物の酸付加塩は、水性溶媒媒体中またはメタノールもしくはエタノールなどの適切な有機溶媒中で、塩基化合物を、実質的に等量の選択された鉱酸または有機酸で処理することによって調製することができる。溶媒を蒸発させると、所望の固体塩が得られる。所望の酸塩はまた、有機溶媒中の遊離塩基の溶液から、溶液に適切な鉱酸または有機酸を添加することによって沈殿させることもできる。

【0137】

非毒性の酸付加塩を形成するそれらの塩基性化合物の薬学的に許容可能な酸付加塩を調製するために使用され得る酸、すなわち薬理学的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、パントテン酸塩、酒石酸塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイ

10

20

30

40

50

ン酸塩、ゲンチシン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、サッカラート、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホネートおよびパモエート [すなわち、1 , 1' - メチレン - ビス - (2 - ヒドロキシ - 3 - ナフトエート)] 塩が挙げられる。

【 0 1 3 8 】

塩の例としては、限定はされないが、アセテート、アクリレート、ベンゼンスルホネート、ベンゾエート (例えば、クロロベンゾエート、メチルベンゾエート、ジニトロベンゾエート、ヒドロキシベンゾエート、およびメトキシベンゾエート)、重炭酸塩、重硫酸塩、重亜硫酸塩、重酒石酸塩、ホウ酸塩、臭化物、プチン - 1 , 4 - 二酸塩、エデト酸カルシウム、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、カブロン酸塩、カプリル酸塩、クラブラン酸塩、クエン酸塩、デカン酸塩、二塩酸塩、二水素リン酸塩、エデト酸塩、エジソ酸塩、エステル、エシレート、エチルスクシネート、ギ酸エステル、フマル酸エステル、グルセレート、グルコン酸塩、グルタメート、グリコラート、グリコリルアルサニレート、ヘプタン酸、ヘキシン - 1 , 6 - ジオエート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ガンマ - ヒドロキシ酪酸、ヨウ化物、イソ酪酸塩、イソチオン酸塩、乳酸塩、ラクトピオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロネート、マンデル酸塩、メシル酸塩、メタリン酸塩、メタンスルホン酸塩、硫酸メチル、リン酸一水素塩、ムセート、ナプシレート、ナフタレン - 1 - スルホネート、ナフタレン - 2 - スルホン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモエート (エンボネート)、パルミテート、パントテン酸塩、フェニル酢酸塩、フェニル酪酸塩、フェニルプロピオン酸塩、フタル酸塩、リン酸塩 / ニリン酸塩、ポリガラクトロン酸塩、プロパンスルホネート、プロピオネート、プロピオレート、ピロリン酸、ピロ硫酸塩、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、サブアセテート、スベレート、スクシネート、硫酸塩、スルホン酸塩、亜硫酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクルート、トシル酸塩、トリエチオジド (triethiodode)、および吉草酸塩が挙げられる。

10

20

【 0 1 3 9 】

好適な塩の実例としては、グリシンおよびアルギニンなどのアミノ酸由来の有機塩、アンモニア、第一級、第二級および第三級アミン、ペペリジン、モルホリンおよびピペラジンなどの環状アミン、ならびにナトリウム、カルシウム、カリウム、マグネシウム、マンガン、鉄、銅、亜鉛、アルミニウム、およびリチウム由来の無機塩が挙げられる。

30

【 0 1 4 0 】

アミノ基などの塩基性部分を含む本明細書に開示される化合物は、上記の酸に加えて、様々なアミノ酸と薬学的に許容される塩を形成し得る。

【 0 1 4 1 】

本質的に酸性である本明細書に開示される化合物は、様々な薬理的に許容されるカチオンを用いて塩基塩を形成することができる。そのような塩の例としては、アルカリ金属塩またはアルカリ土類金属塩、特にナトリウム塩およびカリウム塩が挙げられる。これらの塩は全て、従来技術によって調製される。本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩基塩を調製するための試薬として使用される化学塩基は、本明細書における酸性化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。これらの塩は、任意の適切な方法、例えば、アミン (一級、二級もしくは三級)、アルカリ金属水酸化物またはアルカリ土類金属水酸化物などの無機塩基または有機塩基で遊離酸を処理することによって調製されてもよい。これらの塩はまた、対応する酸性化合物を、所望の薬理的に許容されるカチオンを含有する水溶液で処理し、次いで得られた溶液を、好ましくは減圧下で蒸発乾固することによって調製することもできる。あるいは、これらはまた、酸性化合物の低級アルカノール溶液と所望のアルカリ金属アルコキシドとを一緒に混合し、次いで得られた溶液を、前と同じ方法で蒸発乾固することによって調製されてもよい。いずれの場合にも、反応の完全性および所望の最終生成物の最大収率を確実にするために、化学量論量の試薬を使用するのが好ましい。

40

【 0 1 4 2 】

50

本質的に酸性である本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩基塩を調製するための試薬として使用されてもよい化学塩基は、そのような化合物と非毒性の塩基塩を形成するものである。そのような非毒性の塩基塩としては、アルカリ金属カチオン（例えば、カリウムおよびナトリウム）ならびにアルカリ土類金属カチオン（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）などの薬理的に許容されるカチオンに由来するもの、N-メチルグルカミン（メグルミン）および低級アルカノールアンモニウムなどのアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに他の薬学的に許容可能な有機アミンの塩基塩が挙げられるが、これらに限定されない。

【0143】

酸および塩基の半塩、例えば半硫酸塩および半カルシウム塩もまた形成され得る。

10

【0144】

適切な塩に関する総説については、Stahl and Wermuthによる「Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use」(Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2002)を参照のこと。

【0145】

本明細書に開示される化合物の塩は、当業者に既知の方法に従って調製することができる。本発明の化合物の薬学的に許容される塩は、必要に応じて、化合物および所望の酸または塩基の溶液と一緒に混合することによって容易に調製することができる。塩は、溶液から沈殿させ、濾過によって収集されてもよいし、溶媒の蒸発によって回収されてもよい。

20

【0146】

塩基性官能基を有する遊離塩基形態の本明細書に開示される化合物は、化学量論的過剰量の適切な酸で処理することによって酸付加塩に変換され得ることは当業者には理解されるであろう。本明細書に開示される化合物の酸付加塩は、化学量論的に過剰量の適切な塩基、例えば炭酸カリウムまたは水酸化ナトリウムを用いて、典型的には水性溶媒の存在下、約0 ~ 100の温度で処理することにより、対応する遊離塩基に再変換され得る。遊離塩基形態は、有機溶媒での抽出などの従来手段によって単離され得る。さらに、本明細書に開示される化合物の酸付加塩は、塩の異なる溶解度、酸の揮発性または酸性度を利用して、または適切に充填されたイオン交換樹脂で処理することによって交換され得る。例えば、交換は、本明細書に開示される化合物の塩と出発塩の酸成分よりもわずかに化学量論的に過剰なpKの低い酸との反応によって影響され得る。この変換は、典型的には、約0 ~ 操作のための媒体として使用される溶媒の沸点の温度で行われる。塩基付加塩を用いて、典型的には遊離塩基形態の介在によって、同様の交換が可能である。

30

【0147】

本明細書に開示される化合物の薬学的に許容される塩は、以下の方法のうちの1つ以上によって調製されてもよい：(i)本明細書に開示される化合物を所望の酸または塩基と反応させることによる；(ii)本明細書に開示される化合物の適切な前駆体から酸または塩基の不安定性保護基を除去することによる、または所望の酸または塩基を使用して、適切な環状前駆体、例えばラクトンまたはラクタムを開環することによる；または(iii)本明細書に開示される化合物の1つの塩を、適切な酸または塩基との反応によって、または適切なイオン交換カラムによって別のものに変換することによる。

40

【0148】

3つの反応は全て、典型的には溶液中で行われる。得られた塩は、沈殿させ、濾過により収集されてもよいし、溶媒の蒸発によって回収されてもよい。得られた塩中のイオン化の程度は、完全にイオン化されたものから、ほとんどイオン化されていないものまで様々であってもよい。

【0149】

50

本明細書に開示される化合物は、非溶媒和形態および溶媒和形態の両方で存在し得る。溶媒または水がしっかりと結合すると、複合体は湿度に依存しない明確な化学量論を有するであろう。しかしながら、溶媒または水がチャンネル溶媒和物および吸湿性化合物のように弱く結合する場合、水/溶媒含量は湿度および乾燥条件に依存するであろう。そのような場合には、非化学量論が標準となるであろう。「溶媒和物」という用語は、本明細書に開示される化合物と、1つ以上の薬学的に許容可能な溶媒分子、例えばエタノールと、を含む、分子複合体を説明するために本明細書で使用される。「水和物」という用語は、溶媒が水である場合に使用される。本明細書に開示される実施形態による薬学的に許容可能な溶媒和物は、結晶化溶媒が同位体で置換されていてもよい(例えば、 D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSO)水和物および溶媒和物を含む。

10

【0150】

また、上記の溶媒和物とは対照的に、薬物およびホストが化学量論または非化学量論量で存在する包接化合物、薬物-ホスト包接複合体などの複合体も本明細書に開示される範囲内に含まれる。また、化学量論量または非化学量論量であり得る2つ以上の有機および/または無機成分を含有する薬物の複合体も含まれる。得られた複合体は、イオン化、部分的にイオン化、または非イオン化されていてもよい。そのような複合体の総説については、Haleblian, J. Pharm. Sci., 1975, 64(8): 1269-1288に記載されており、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

20

【0151】

以下、本明細書に開示される化合物への全ての言及は、その塩、溶媒和物および複合体、ならびにその塩の溶媒和物および複合体への言及を含む。

【0152】

本明細書に開示される化合物は、以降に定義される、その全ての多形および結晶晶癖、そのプロドラッグおよび異性体(光学異性体、幾何異性体、および互変異性体を含む)、ならびに同位体標識された本明細書に開示される化合物を含む。

【0153】

本明細書に開示される化合物は、不斉炭素原子を有し得る。本明細書に開示される化合物の炭素-炭素結合は、本明細書では、実線、くさび形実線、またはくさび形破線を使用して表記してもよい。不斉炭素原子への結合を表記するための実線の使用は、その炭素原子で考えられる全ての立体異性体(例えば、特定の鏡像異性体、ラセミ混合物など)が含まれることを示すものである。不斉炭素原子への結合を表記するためのくさび形実線またはくさび形破線の使用は、示した立体異性体のみが含まれることを意味することを示すものとする。本明細書に開示される化合物が、1個を超える不斉炭素原子を含有し得ることもある。これらの化合物において、不斉炭素原子への結合を示す実線の使用は、考えられる全ての立体異性体が含まれることを意味することを示すものである。例えば、特に明記しない限り、本明細書に開示される化合物は、鏡像異性体およびジアステレオマーとして、またはそのラセミ体および混合物として存在し得るものとする。本明細書に開示される1つ以上の化合物中の1つ以上の不斉炭素原子への結合を表記するための実線の使用、および同じ化合物中の他の不斉炭素原子への結合を表記するためのくさび形実線またはくさび形破線の使用は、ジアステレオマーの混合物が存在することを示すものとする。

30

40

【0154】

1つ以上の不斉炭素原子を含有する本明細書に開示される化合物は、ラセミ体、鏡像異性体、またはジアステレオマーなどの2つ以上の立体異性体として存在し得る。本明細書における式の化合物の立体異性体は、1種を超える異性を呈する化合物を含む本明細書に開示される化合物の、シスおよびトランス異性体、(R)および(S)鏡像異性体などの光学異性体、ジアステレオマー、幾何異性体、回転異性体、アトロプ異性体、配座異性体、および互変異性体、ならびにこれらの混合物(例えば、ラセミ体およびジアステレオマー対など)を含み得る。例えば、d-乳酸もしくはl-リジン、または例えばd1-酒石酸もしくはd1-アルギニンなどのラセミ体の塩などの、対イオンが光学活性である酸付

50

加塩または塩基付加塩もまた含まれる。

【0155】

任意のラセミ体が結晶化する場合、2つの異なる種類の結晶が可能である。第1の種類は、両方の鏡像異性体を等モル量で含有する1つの均質な形態の結晶が生成される、上記で言及したラセミ化合物(真のラセミ体)である。第2の種類は、それぞれ単一の鏡像異性体を等モル量で含む2つの形態の結晶が生成される、ラセミ混合物または集合体である。

【0156】

本明細書に開示される化合物は、互変異性および構造異性の現象を示し得る。例えば、化合物は、エノールおよびイミン形態、ならびにケトおよびエナミン形態ならびに幾何異性体およびこれらの混合物を含むいくつかの互変異性形態で存在し得る。全てのそのような互変異性形態は、本明細書に開示される化合物の範囲内に含まれる。互変異性体は、溶液中の互変異性体セットの混合物として存在する。固体形態では、通常、1つの互変異性体が優勢である。1つの互変異性体を記載することができるが、本明細書に開示される化合物は、提供される式の化合物の全ての互変異性体を包含することを意味する。

10

【0157】

さらに、本明細書に開示される化合物のいくつかは、アトロプ異性体(例えば、置換ビアリール)を形成し得る。アトロプ異性体は、分子中の単結合周囲での回転が妨げられた際、または大きく減速された際に、分子の他の部分との立体相互作用の結果として出現し、単結合の両端における置換基が非対称である、配座立体異性体である。アトロプ異性体の相互変換は、所定の条件下での分離および単離を可能にするのに十分遅い。熱的ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する1つ以上の結合の自由回転に対する立体障害によって判断され得る。

20

【0158】

本明細書に開示される1つ以上の化合物が、アルケニル基またはアルケニレン基を含有する場合、幾何的なシス/トランス(またはZ/E)異性体が考えられる。シス/トランス異性体は、当業者に周知の従来技術、例えば、クロマトグラフィーおよび分別結晶化によって分離することができる。

【0159】

個々の鏡像異性体を調製/単離するための従来技術としては、光学的に純粋な適切な前駆体からのキラル合成、または例えば、キラル高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)を使用するラセミ体(または塩もしくは誘導体のラセミ体)の分割が挙げられる。

30

【0160】

あるいは、ラセミ体(またはラセミ前駆体)を、光学活性のある適切な化合物、例えばアルコールと、または、化合物が酸性もしくは塩基性部分を含有する場合、酒石酸や1-フェニルエチルアミンなどの酸または塩基と反応させてもよい。得られるジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィーおよび/または分別結晶化によって分離されてもよく、ジアステレオマーの一方または両方を、当業者に周知の手段によって、対応する純粋な鏡像異性体(複数可)に変換してもよい。

【0161】

本明細書に開示されるキラル化合物(およびそのキラル前駆体)は、0~50%、典型的には2~20%のイソプロパノール、および0~5%のアルキルアミン、典型的には0.1%のジエチルアミンを含有する炭化水素、典型的にはヘプタンまたはヘキサンからなる移動相を用いる不斉樹脂でのクロマトグラフィー、典型的にはHPLCを使用して、鏡像異性体富化された形で得ることができる。溶出液を濃縮して、濃縮された混合物を得る。

40

【0162】

立体異性体の集合体は、当業者に知られている従来技術によって分離されてもよく、例えば、E. L. Elielによる「Stereochemistry of Organic Compounds」(Wiley, New York, 1994)を参照され

50

たく、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0163】

本明細書で使用される場合、「鏡像異性的に純粋な」という用語は、単一の鏡像異性体として存在し、鏡像体過剰率(e.e.)の観点から記載される1つ以上の化合物を記載するものである。好ましくは、化合物が鏡像異性体として存在する場合、該鏡像異性体は、約80%以上の鏡像体過剰率で、より好ましくは約90%以上の鏡像体過剰率で、さらにより好ましくは約95%以上の鏡像体過剰率で、さらにより好ましくは約98%以上の鏡像体過剰率で、最も好ましくは約99%以上の鏡像体過剰率で存在する。同様に、本明細書で使用される場合、「ジアステレオマー的に純粋な」は、ジアステレオマーとして存在し、ジアステレオマー過剰率(d.e.)の観点から記載される1つ以上の化合物を記載するものである。好ましくは、化合物がジアステレオマーとして存在する場合、該ジアステレオマーは、約80%以上のジアステレオマー過剰率で、より好ましくは約90%以上のジアステレオマー過剰率で、さらにより好ましくは約95%以上のジアステレオマー過剰率で、さらにより好ましくは約98%以上のジアステレオマー過剰率で、最も好ましくは約99%以上のジアステレオマー過剰率で存在する。

10

【0164】

別の実施形態では、1つ以上の原子が、自然界において通常見られる原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子によって置きかえられているという事実を除き、提供された式の1つに列挙されているものと同一である、同位体標識化合物が含まれる。

20

【0165】

本明細書に開示される同位体標識化合物は、一般に、当業者に知られている従来の技術によって、または本明細書に記載されているものと類似のプロセスによって、他の場合には使用される非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を使用して調製することができる。

【0166】

本明細書に開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}O 、 ^{17}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、および ^{36}Cl などであるが、これらに限定されない、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、および塩素の同位体が挙げられる。本明細書に開示される特定の同位体標識化合物、例えば ^3H および ^{14}C などの放射性同位体を組み込んだものは、薬物および/または基質組織分布アッセイにおいて有用である。トリチウム化、すなわち ^3H および炭素-14、すなわち ^{14}C 同位体は、これらの調製の容易さおよび検出性から特に好ましい。さらに、例えば、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より優れた代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増大または必要投与量の低減などをもたらし得、したがっていくつかの状況において好ましい場合がある。本明細書に開示される同位体標識化合物は、一般に、当業者に周知の手順を行うことによって調製されてもよい。本開示による薬学的に許容可能な溶媒和物は、例えば D_2O 、 d_6 -アセトン、 d_6 -DMSOなど、結晶化の溶媒が同位体で置換されていてもよい溶媒和物を含む。

30

【0167】

薬学的用途を意図した本明細書に開示される化合物は、結晶性もしくは非晶質生成物、またはこれらの混合物として投与されてもよい。これらは、例えば、沈殿、結晶化、凍結乾燥、噴霧乾燥、または蒸発乾燥などの方法によって、固体プラグ、粉末、またはフィルムとして得られてもよい。この目的のために、マイクロ波または無線周波数乾燥を使用してもよい。

40

【0168】

いくつかの実施形態は、哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための薬剤の製造における、本明細書に記載のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。別の実施形態では、異常な細胞増殖が、がん性または非がん性である、哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための薬剤の製造における、本明細書に記載のい

50

れかの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用が提供される。いくつかの実施形態では、異常な細胞増殖はがん性である。別の実施形態では、異常な細胞増殖は非がん性である。

【0169】

いくつかの実施形態は、薬剤として使用するための、本明細書に記載のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩に関する。いくつかの実施形態は、異常な細胞増殖を治療するための薬剤を製造するための、上記のいずれかの化合物、またはその薬学的に許容される塩の使用に関する。

【0170】

いくつかの実施形態は、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む組成物（例えば、薬学的組成物）に関する。別の実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体と、任意で少なくとも1つの追加の薬剤または医薬品と、を含む薬学的組成物が提供される。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の薬剤または医薬品は、以下に記載される抗がん剤である。

10

【0171】

薬学的に許容可能な担体は、従来の薬学的担体または賦形剤を含んでもよい。適切な薬学的担体としては、不活性な希釈剤または充填剤、水および様々な有機溶媒（例えば、水和物および溶媒和物）が挙げられる。薬学的組成物は、所望であれば、香味剤、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してもよい。したがって、経口投与のために、クエン酸などの様々な賦形剤を含有する錠剤を、デンプン、アルギン酸および特定の複合ケイ酸塩などの様々な崩壊剤、ならびにスクロース、ゼラチンおよびアカシアなどの結合剤と一緒に使用してもよい。さらに、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、およびタルクなどの滑沢剤が、錠剤化の目的にしばしば有用である。同様の種類の固体組成物はまた、軟および硬充填ゼラチンカプセルに使用されてもよい。したがって、材料の非限定的な例としては、ラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液またはエリキシル剤が、経口投与に望まれる場合、その中の活性化合物は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはこれらの組み合わせなどの希釈剤と一緒に、様々な甘味剤または香味剤、色素または染料、および所望であれば、乳化剤または懸濁剤と組み合わせられてもよい。

20

30

【0172】

薬学的組成物は、例えば、錠剤、カプセル剤、丸剤、散剤、徐放性製剤、懸濁液のような経口投与に適した形態、滅菌溶液、懸濁液もしくはエマルジョンのような非経口注射に適した形態、軟膏もしくはクリームのような局所投与に適した形態、または坐剤のような直腸投与に適した形態であってもよい。

【0173】

例示的な非経口投与形態としては、例えば、水性プロピレングリコールまたはデキストロース溶液などの滅菌水溶液に溶解した活性化合物の溶液または懸濁液が挙げられる。そのような剤形は、所望であれば、適切に緩衝されていてもよい。

【0174】

薬学的組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形であってもよい。

40

【0175】

いくつかの実施形態では、組成物は、治療有効量の明細書に開示される1つ以上の化合物、もしくはその薬学的に許容される塩、および1つ以上の薬学的に許容可能な担体を含む。

【0176】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、当業者に適切であると認識されている任意の医薬品形態で、以下に記載されるような薬学的組成物に製剤化されてもよい。本明細書に開示される薬学的組成物は、治療有効量の明細書に開示される少なくとも1つの化合物、および不活性な薬学的に許容可能な担体または希釈剤を含む

50

。

【0177】

Tyros、Axl、Mer、もしくはc-Met、もしくはこれらの組み合わせが介在する疾患もしくは状態を、治療または予防するために、本明細書に開示される薬学的組成物は、治療有効量の明細書に開示される少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩と、例えば、希釈剤、賦形剤、および活性化合物の最終的な薬学的製剤への処理を容易にする補助剤から選択され得る1つ以上の薬学的に適切な担体と、を混合することによって調製される適切な製剤で投与される。

【0178】

使用される薬学的な担体は、固体または液体のいずれであってもよい。例示的な固体担体は、ラクトース、スクロース、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アカシア、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸などである。例示的な液体担体は、シロップ、ピーナツ油、オリーブ油、水などである。同様に、本発明の組成物は、例えば、単独もしくはワックスを伴うモノステアリン酸グリセリンまたはジステアリン酸グリセリン、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルメタクリレートなどの当該技術分野で知られている遅延型または徐放型物質を含んでもよい。所望の製剤特性を達成するために、さらなる添加剤または賦形剤を添加してもよい。例えば、Labrasol、Gelucireなどの生物学的利用能増強剤、または例えば、CMC（カルボキシメチルセルロース）、PG（プロピレングリコール）、もしくはPEG（ポリエチレングリコール）などの処方剤を添加してもよい。Gelucire（登録商標）は、有効成分を光、湿気、および酸化から保護する半固形ビヒクルであり、例えば、カプセル製剤を調製する場合に添加されてもよい。

10

20

【0179】

固体担体を使用する場合、製剤は、錠剤化されてもよく、粉末もしくはペレット状で硬ゼラチンカプセル内に入れられてもよく、またはトローチもしくはロゼンジに成形されてもよい。固体担体の量は変化し得るが、通常は、約25mg～約1gであろう。液体担体を使用する場合、製剤は、シロップ、エマルジョン、軟ゼラチンカプセル、アンプルもしくはバイアル内の滅菌注射溶液もしくは懸濁液、または非水性懸濁液の形態であってもよい。半固体担体を使用する場合、製剤は、硬ゼラチンカプセルおよび軟ゼラチンカプセル製剤の形態であってもよい。本発明の組成物は、例えば、非経口投与または経口投与などの投与様式に適した単位剤形で調製される。

30

40

【0180】

安定した水溶性の剤形を得るために、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、例えば、コハク酸またはクエン酸の0.3M溶液などの、有機酸または無機酸の水溶液に溶解されてもよい。可溶性の塩の形態が利用できない場合、化合物または塩は、適切な共溶媒または共溶媒の組み合わせに溶解されてもよい。適切な共溶媒の例としては、総量の0～60%の範囲の濃度の、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール300、ポリソルベート80、グリセリンなどが挙げられる。例示的な実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、DMSOに溶解され、水で希釈される。また、組成物は、例えば、水または等張生理食塩水または等張ブドウ糖溶液などの適切な水性ビヒクルに溶解した、有効成分の塩形態の溶液の形態であってもよい。

【0181】

適切な製剤は、選択された投与経路に依存する。注射については、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の薬物は、水溶液、好ましくは例えば、ハンクス溶液、リンゲル溶液、または生理食塩水緩衝液などの生理的に適合性のある緩衝液中に製剤化されてもよい。経粘膜投与については、浸透されるバリアに対して適切な浸透剤が、製剤に使用される。そのような浸透剤は、一般に、当該技術分野において知られている。

【0182】

50

経口投与については、本明細書に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、化合物と、当該技術分野において既知の薬学的に許容可能な担体と、を混合させることによって製剤化されてもよい。そのような担体は、治療される対象による経口摂取のために、本明細書に開示される化合物を、錠剤、丸剤、糖衣錠、カプセル剤、液体、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁液などとして製剤化することができる。経口使用のための薬学的製剤は、固体賦形剤を使用して有効成分（薬剤）を混合し、得られた混合物を任意で粉砕し、所望であれば、錠剤または糖衣錠コアを得るために適切な補助剤を添加した後に、顆粒混合物を処理することで得ることができる。適切な賦形剤としては、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖類などの充填剤；および例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、ガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、またはポリビニルピロリドン（PVP）などのセルロース調製物が挙げられる。所望であれば、例えば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、もしくはアルギン酸、または例えばアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

10

20

30

40

50

【0183】

糖衣錠コアには、適切なコーティングが施される。この目的のために、濃縮糖溶液を使用してもよく、それらはアラビアガム、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、および/または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに適切な有機溶媒、または溶媒混合物を任意で含有してもよい。識別のため、または活性物質の異なる組み合わせを特徴付けるために、染料または色素を、錠剤または糖衣錠のコーティングに添加してもよい。

【0184】

経口で使用することができる薬学的製剤は、ゼラチンから作製される押し込み型のカプセル、ならびにゼラチン、および例えばグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から作製される軟密封型カプセルを含む。押し込み型のカプセルは、有効成分を、例えばラクトースなどの充填剤、例えばデンプンなどの結合剤、および/または例えばタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意で安定剤と混合して含有してもよい。軟カプセルにおいて、有効成分は、例えば脂肪油、液状パラフィン、または液状ポリエチレングリコールなどの適切な液体中に溶解または懸濁されていてもよい。さらに、安定剤が添加されてもよい。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に適した投与量でなければならない。口腔内投与については、組成物は、従来の方法で製剤化された錠剤またはロゼンジの形態をとってもよい。

【0185】

鼻内投与または吸入については、本開示による使用のための化合物は、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、または他の適切なガスなどの適切な推進剤を使用した、加圧パックまたはネブライザーからのエアロゾルスプレー放出の形態で簡便に送達されてもよい。加圧エアロゾルの場合、投与単位は、計量された量を送達するためのバルブを備えることによって判断されてもよい。吸入器または吹入れ器などにおける使用のためのゼラチンのカプセルおよびカートリッジは、化合物および例えばラクトースまたはデンプンなどの適切な粉末ベースの粉末混合物を含有して製剤化されてもよい。

【0186】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、例えば、ボーラス注射または持続点滴などの注射による非経口投与用に製剤化されてもよい。注射用製剤は、添加された保存剤と共に、単位剤形、例えば、アンプル中であってもよいし、複数回投与用容器中にあってよい。組成物は、油性または水性ビヒクル中の懸濁液、溶液、またはエマルジョンなどの形態であってもよく、例えば懸濁剤、安定剤、および/または分散剤などの処方剤を含有してもよい。

【0187】

非経口投与用の薬学的製剤は、水溶性形態の活性化合物の水溶液を含む。さらに、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の懸濁液は、適切な油性注射用懸濁液として調製されてもよい。適切な脂溶性溶媒またはビヒクルとしては、例えばごま油などの脂肪油、または例えばオレイン酸エチルもしくはトリグリセリドなどの合成脂肪酸エステル、またはリポソームが挙げられる。水性注射用懸濁液は、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、またはデキストランなどの、懸濁液の粘性を増加させる物質を含有してもよい。また、懸濁液は、適切な安定剤、または高濃縮溶液の調製が行えるように化合物の可溶度を上昇させる物質を任意で含有してもよい。

【0188】

あるいは、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、使用前に、例えば、発熱物質のない滅菌水などの適切なビヒクルを用いて構成される粉末形態であってもよい。

10

【0189】

上記の製剤に加えて、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩はまた、デポ製剤として製剤化されてもよい。そのような長時間作用性製剤は、移植（例えば、皮下または筋肉内）または筋肉内注射によって投与されてもよい。したがって、例えば、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、適切なポリマー物質もしくは疎水性物質（例えば、許容される油中のエマルジョン）またはイオン交換樹脂と共に製剤化されてもよく、または例えば、難溶性の塩などの難溶性誘導体として製剤化されてもよい。疎水性化合物に対する薬学的担体は、ベンジルアルコール、非極性界面活性剤、水混和性有機ポリマー、および水相を含む共溶媒系である。共溶媒系は、VPD共溶媒系であってもよい。VPDは、3% w/vのベンジルアルコール、8% w/vの非極性界面活性剤ポリソルベート80、および65% w/vのポリエチレングリコール300の溶液であり、無水エタノールで規定量にする。VPD共溶媒系（VPD：5W）は、5%のデキストロス水溶液を用いて1：1に希釈されたVPDを含有する。この共溶媒系は、疎水性化合物をよく溶解し、それ自体、全身投与時の毒性は低い。共溶媒系の割合は、その可溶性および毒性の特徴を損ねずに適切に変えてもよい。さらに、共溶媒の構成要素の内容を変えてもよい。例えば、他の低毒性、非極性の界面活性剤を、ポリソルベート80の代わりに使用してもよく、ポリエチレングリコールの分画サイズを変えてもよく、他の生体適合性ポリマーを、例えばポリビニルピロリドンなどのポリエチレングリコールに置き換えてもよく、他の糖類または多糖をデキストロスと置き換えてもよい。

20

30

【0190】

あるいは、疎水性薬学的化合物に対して、他の送達系を使用してもよい。リポソームおよびエマルジョンは、疎水性の薬物に対する送達ビヒクルまたは担体の周知例である。また、例えば、ジメチルスルホキシドなどの特定の有機溶媒を使用してもよいが、通常、DMSOは毒性があるために毒性が高くなるという代償を払うことになる。さらに、化合物は、例えば、治療薬を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスなどの徐放系を使用して送達されてもよい。様々な徐放性材料が確立されており、当業者に知られている。徐放性カプセルは、その化学的性質に基づき、数週～100日を超える間、化合物を放出し得る。治療薬の化学的性質および生物学的安定性に基づき、タンパク質安定化のための追加の戦略を使用してもよい。

40

【0191】

また、本明細書に開示される薬学的組成物は、適切な固相もしくはゲル相の担体または賦形剤を含んでもよい。これらの担体および賦形剤は、可溶性が低い薬物の生物学的利用能を著しく改善し得る。そのような担体または賦形剤の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、糖類、デンプン類、セルロース誘導体、ゼラチン、および例えばポリエチレングリコールなどのポリマーが挙げられる。さらに、例えば、Gelucire（登録商標）、Capryol（登録商標）、Labrafil（登録商標）、Labrasol（登録商標）、Lauroglycol（登録商標）、Plurol（登録商標）、Peceol（登録商標）、Transcutol（登録商標）などの添加剤または賦形

50

剤を使用してもよい。

【0192】

さらに、本明細書に開示される薬学的組成物は、皮膚上への直接的な薬物の送達のために、皮膚パッチに組み込まれてもよい。

【0193】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の実際の投与量は、使用される特定の薬物、製剤化される特定の組成、投与の様式、ならびに特定の部位、宿主、および治療される疾患によって変動することが認識されるであろう。所与の化合物に対する実験データを考慮し、従来の投与量決定の試験を使用した当業者は、所与の一連の状態に対する最適な投与量を確認することができる。経口投与について、一般に使用される例示的な1日用量は、約0.001~約1000mg/kg体重であり、適切な間隔で治療過程が繰り返される。

10

【0194】

この量は、限定はされないが、本明細書に開示される生物活性組成物および製剤の特徴（その活性、薬物動態、薬力学、および生物学的利用能を含む）、治療される対象の生理学的状態（年齢、性別、疾患の種類および段階、一般的な体調、所与の投与量に対する応答性、および薬物の種類を含む）または細胞、薬学的に許容可能な担体mg/kgまたは製剤中の担体の性質、ならびに投与経路、を含む、様々な要因に依存して変動するであろう。さらに、有効量または治療有効量は、本明細書に開示される1つ以上の生物活性組成物および製剤を単独で投与するか、他の薬物（複数可）、他の療法/複数の療法、または他の治療方法（複数可）もしくは様式/複数の様式と組み合わせるのかどうかによって依存して変動し得る。臨床および薬理学分野の当業者は、日常的な実験を通して、すなわち本明細書に開示される1つ以上の生物活性組成物および製剤の投与に対する細胞または対象の反応をモニターし、それによって投与量を調節することによって、有効量または治療有効量を判断することができるであろう。

20

【0195】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩の用量は、上記の要因に依存して、約0.1mg/kg~約100mg/kg以上の範囲であってもよい。他の選択肢では、投与量は、約0.1mg/kg~約100mg/kg、または約1mg/kg~約100mg/kg、または約5mg/kg~約100mg/kgまでの範囲であってもよい。本明細書に開示されるいくつかの選択肢による、例えば、様々な毛髪状態の治療などの局所適用の場合、適切な投与量は、約1mg/kg~約10g/kg、または約10mg/kg~約1g/kg、または約50mg/kg~約10g/kgまでの範囲であってもよい。この点に関するさらなるガイダンスは、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Edition, Univ. of Sciences in Philadelphia (USIP), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2005に見られ得る。

30

【0196】

別の実施形態では、約10mg~約2000mg、または約10mg~約1500mg、または約10mg~約1000mg、または約10mg~約750mg、または約10mg~約500mg、または約25mg~約500mg、または約50mg~約500mg、または約100mg~約500mgの量で、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含む薬学的に許容される製剤が提供される。さらに、本明細書に開示される薬学的に許容可能な製剤は、約50mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、または約500mgの量で、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその塩もしくは溶媒和物を含有してもよい。

40

【0197】

50

別の実施形態では、約 0.5 w/w % ~ 約 95 w/w %、または約 1 w/w % ~ 約 95 w/w %、または約 1 w/w % ~ 約 75 w/w %、または約 5 w/w % ~ 約 75 w/w %、または約 10 w/w % ~ 約 75 w/w %、または約 10 w/w % ~ 約 50 w/w % の量で、本明細書に開示される 1 つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む薬学的に許容可能な製剤が提供される。

【0198】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、異常な細胞増殖に罹患している、例えばヒトなどの哺乳動物に対して、単独か、または薬学的に許容可能な製剤の一部のいずれかで、1日に1回、1日に2回、1日に3回、もしくは1日に4回、またはさらに高頻度で投与されてもよい。

10

【0199】

当業者には、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩に関して、そのような治療を必要とする哺乳動物に、1日に投与される特定の薬学的製剤、投与量、および投与回数は全て、当業者の知識の範囲内の選択であり、過度の実験を行うことなく判断できることが理解されるであろう。

【0200】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与は、作用部位に化合物を送達することができる任意の方法によって行われてもよい。これらの方法としては、経口経路、十二指腸経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内または点滴を含む）、局所投与、および直腸投与が挙げられる。

20

【0201】

投与レジメンは、最適な所望される応答を得るために調節されてもよい。例えば、1回のボラス投与が行われてもよく、数回に分けられた用量が継時的に投与されてもよく、または、用量は、治療状況の緊急要件によって示されるようにそれに比例して減少または増加させてもよい。投与の容易さ、および投与量の均一性から、単位剤形で非経口組成物を製剤化することが特に有益である。本明細書で使用される場合、単位剤形とは、治療される哺乳動物対象の1回投与量として適している物理的に別個の単位を指しており、各単位は、必要とされる薬学的担体と関連して所望の治療効果を生じるように計算された所定量の本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩を含有する。本明細書に開示される単位剤形の仕様は、(a) 化学療法剤の固有の特性、および得られる特定の治療効果または予防効果、ならびに (b) 個体における過敏性に対する処置のために、活性化化合物の配合に対する、当分野における固有の制限により影響を受け、および直接依存する。

30

【0202】

したがって、当業者は、本明細書で提供される開示に基づき、用量および投与レジメンが、当該治療分野において周知の方法に従って、調節されることを認識するであろう。すなわち、最大耐量を容易に確立することができ、対象に検出可能な治療効果をもたらす有効量もまた判断され得、対象に検出可能な治療効果をもたらすための各薬物の投与に対する時間的要件も同様に判断され得る。したがって、特定の用量および投与レジメンが本明細書に例示されるが、これらの例は、本開示の方法を実施する際に対象に提供され得る用量および投与レジメンを決して限定するものではない。

40

【0203】

投与量の値は、緩和される状態の種類および重症度により変動し得、単回投与または複数回投与を含み得ることを認識されたい。さらに、任意の特定の対象に対して、個々の必要性、および組成物の投与を管理または監督する人の専門的な判断に従って、特定の投与レジメンを経時的に調節しなければならないこと、および本明細書に記載の投与量範囲は単なる例示であり、特許請求の範囲に記載の組成物の範囲または実施を限定することを意図していないことを理解されたい。例えば、用量は、薬物動態パラメータまたは薬力学パラメータに基づいて調節されてもよく、これらは、例えば、毒性作用および/または実験室値などの臨床効果を含み得る。本明細書に開示される実施形態は、当業者により判断さ

50

れる対象内用量漸増を包含することを意図している。化学療法剤の投与のための適切な投与量およびレジメンの判断は、関連技術分野において周知であり、本明細書に開示された教示を一度提供された当業者によって包含されると理解されるであろう。

【0204】

本明細書で提供される化合物、組成物、組み合わせおよび方法は、限定はされないが、例えば、心臓（肉腫〔血管肉腫、線維肉腫、横紋筋肉腫、脂肪肉腫〕、粘液腫、横紋筋腫、線維腫、脂肪腫、および奇形腫）、縦隔および胸膜、ならびに他の胸腔内臓器、血管腫瘍および腫瘍関連血管組織などの循環系のがん；例えば、鼻腔、中耳、副鼻腔、喉頭、気管、気管支および肺などの気道のがん、例えば、小細胞肺癌（SCLC）、非小細胞肺癌（NSCLC）、気管支原性癌（扁平上皮癌、未分化小細胞癌、未分化大細胞癌、腺癌）、肺胞癌（細気管支癌）、気管支腺腫、肉腫、リンパ腫、軟骨性過誤腫、中皮腫など；例えば、食道（扁平上皮癌、腺癌、平滑筋肉腫、リンパ腫）、胃（癌、リンパ腫、平滑筋肉腫）、胃部、膵臓（管状腺癌、インスリノーマ、グルカゴノーマ、ガストリノーマ、カルチノイド腫瘍、VIP産生腫瘍）、小腸（腺癌、リンパ腫、カルチノイド腫瘍、カポジ肉腫、平滑筋腫、血管腫、脂肪腫、神経線維腫、線維腫）、大腸（腺癌、管状腺腫、絨毛腺腫、過誤腫、平滑筋腫）などの胃腸管系のがん；例えば、腎臓（腺癌、ウィルムス腫瘍〔腎芽腫〕、リンパ腫、白血病）、膀胱および/または尿道（扁平上皮癌、移行上皮癌、腺癌）、前立腺（腺癌、肉腫）、精巣（精上皮腫、奇形腫、胎児性癌、奇形癌、絨毛癌、肉腫、間質細胞癌、線維腫、線維腺腫、腺腫様腫瘍、脂肪腫）などの泌尿生殖路のがん；例えば、肝癌（肝細胞癌）、胆管癌、肝芽腫、血管肉腫、肝細胞腺腫、血管腫、膵内分泌腫瘍（褐色細胞腫、インスリノーマ、血管作動性腸管ペプチド腫瘍、膵島細胞腫瘍およびグルカゴノーマなど）などの肝臓のがん；例えば、骨原性肉腫（骨肉腫）、線維肉腫、悪性線維性組織球腫、軟骨肉腫、ユーング肉腫、悪性リンパ腫（細網細胞肉腫）、多発性骨髄腫、悪性巨細胞腫脊索腫、オステオクロンフロマ（osteochronfroma）（骨軟骨性外骨症）、良性軟骨腫、軟骨芽細胞腫、軟骨粘液線維腫、類骨腫および巨細胞腫瘍などの骨のがん；例えば、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、頭骨がん（骨腫、血管腫、肉芽腫、黄色腫、変形性骨炎）、髄膜（髄膜腫、髄膜肉腫、神経膠腫症）、脳腫瘍（星状細胞腫、髄芽腫、神経膠腫、上衣腫、胚細胞腫〔松果体腫〕、多形性神経膠芽腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、網膜芽細胞腫、先天性腫瘍）、脊髄神経線維腫、髄膜腫、神経膠腫、肉腫）などの神経系のがん；例えば、婦人科系、子宮（子宮内膜癌）、子宮頸（子宮頸癌、前腫瘍子宮頸部異形成）、卵巣（卵巣癌〔漿液性嚢胞腺癌、粘液性嚢胞腺癌、未分類の癌〕、顆粒膜卵胞膜細胞腫、セルトリ-ライディッヒ細胞腫、未分化胚細胞腫、悪性奇形腫）、外陰（扁平上皮癌、上皮内癌、腺癌、線維肉腫、黒色腫）、膣（明細胞癌、扁平上皮癌、ブドウ状肉腫（胎児性横紋筋肉腫）、卵管（癌腫）、および女性生殖器に関連する他の部位；胎盤、陰茎、前立腺、精巣、および男性生殖器に関連する他の部位などの生殖系のがん；例えば、血液（骨髄性白血病〔急性および慢性〕、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ球性白血病、骨髄増殖性疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群）、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫〔悪性リンパ腫〕などの血液系のがん；例えば、口唇、舌、歯肉、口腔底、口蓋、および他の口の部分、耳下腺および他の唾液腺部分、扁桃、中咽頭、鼻咽頭、梨状陥凹、下咽頭、ならびに口唇、口腔、および咽頭中の他の部位などの口腔のがん；例えば、悪性黒色腫、皮膚黒色腫、基底細胞癌、扁平上皮癌、カポジ肉腫、異形成母斑、脂肪腫、血管腫、皮膚線維腫、およびケロイドなどの皮膚のがん；副腎：神経芽細胞腫；結合組織および軟部組織を含む他の組織、後腹膜および腹膜、眼、眼内黒色腫、および付属器、乳房、頭部または/および頸部、肛門部、甲状腺、副甲状腺、副腎、および他の内分泌腺および関連構造、リンパ節の続発性および不特定悪性新生物、呼吸器系および消化器系の続発性悪性新生物、ならびに他の部位の続発性悪性新生物、を含むがんの治療に有用である。

【0205】

より具体的には、本明細書に開示される化合物および組み合わせに関連して本明細書で使用される場合のがんの例としては、肺がん（NSCLCおよびSCLC）、頭頸部がん

10

20

30

40

50

、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、前立腺がん、肛門がん、胃がん、乳がん、腎臓がんもしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（CNS）の新生物、原発性CNSリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸腫瘍、または前述のがんのうちの1つ以上の組み合わせから選択されるがんが挙げられる。

【0206】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物および組み合わせは、スピッツ黒色腫、神経周囲浸潤、肺大細胞神経内分泌癌、子宮癌、若年性乳がん、鼻咽頭癌、腺様嚢胞がん、甲状腺髄様がん、唾液腺癌、先天性乳児性線維肉腫、中胚葉性腎腫、食道がん（扁平上皮癌）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、甲状腺乳頭がん、乳腺類似体分泌癌を含むがんの治療に有用である。

10

【0207】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物および組み合わせは、1つ以上の以下に記載される追加の抗がん剤と組み合わせで使用されてもよい。併用療法が使用される場合、1つ以上の追加の抗がん剤は、本明細書に開示される化合物と連続的または同時に投与されてもよい。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書に開示される化合物を投与する前に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書に開示される化合物を投与した後に、哺乳動物に投与される。いくつかの実施形態では、追加の抗がん剤は、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の投与と同時に、哺乳動物（例えば、ヒト）に投与される。

20

【0208】

また、いくつかの実施形態は、本明細書に開示される1つ以上の化合物またはその薬学的に許容される塩の水和物、溶媒和物および多形を含む、ある量の該化合物またはその薬学的に許容される塩を、少なくとも1つのPD-1阻害剤もしくは抗PD-L1剤またはこれらの組み合わせと組み合わせ、かつ抗血管新生剤およびシグナル伝達阻害剤からなる群から選択される1つ以上（好ましくは1～3つ）の抗がん剤ならびに薬学的に許容可能な担体と組み合わせ含む、ヒトを含む哺乳動物における異常な細胞増殖を治療するための薬学的組成物に関し、ここで、活性物質および併用抗がん剤の量は、全体として見たときに、該異常な細胞増殖を治療するのに治療上有効である。

30

【0209】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩、および本明細書に記載の薬学的組成物と共に使用される抗がん剤は、抗血管新生剤（例えば、腫瘍が新しい血管を発生させるのを止める物質）である。抗血管新生剤の例としては、例えば、VEGF阻害剤、VEGFR阻害剤、TIE-2阻害剤、PDGFR阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、PKCベータ阻害剤、COX-2（シクロオキシゲナーゼII）阻害剤、インテグリン（アルファ-v/ベータ-3）、MMP-2（マトリックスメタロプロテイナーゼ2）阻害剤、およびMMP-9（マトリックスメタロプロテイナーゼ9）阻害剤が挙げられる。好ましい抗血管新生剤としては、スニチニブ（Sunitinib（登録商標））、ペバシズマブ（Avasitinib（登録商標））、アキシチニブ（AG 13736）、SU 14813（Pfizer）、およびAG 13958（Pfizer）が挙げられる。

40

【0210】

追加の抗血管新生剤としては、パタラニブ（CGP 79787）、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標））、ペガプタニブオクタソジウム（pegaptanib octasodium）（Macugen（登録商標））、バンデタニブ（Zactima（登録商標））、PF-0337210（Pfizer）、SU 14843（Pfizer）、AZD2171（AstraZeneca）、ラニビズマブ（Lucentis（登録商標））、Neovastat（登録商標）（AE941）、テトラチオモリブデータ（tetrathiomolybdata）（Copraxa（登録商標））、AMG 706（Amgen）、VEGF Trap（AVE 0005）、CEP 7055

50

(Sanofi-Aventis)、XL 880 (Exelixis)、テラチニブ (BAY 57-9352)、およびCP-868,596 (Pfizer) が挙げられる。

【0211】

他の抗血管新生剤としては、エンザスタウリン (LY317615)、ミドスタウリン (CGP41251)、ペリホシン (KRX0401)、テブレノン (Selbex (登録商標)) およびUCN01 (Kyowa Hakko) が挙げられる。

【0212】

本明細書に開示される化合物および組み合わせと共に使用することができる抗血管新生剤の他の例としては、セレコキシブ (Celebrex (登録商標))、パレコキシブ (Dynastat (登録商標))、デラコキシブ (SC 59046)、ルミラコキシブ (Preige (登録商標))、バルデコキシブ (Bextra (登録商標))、ロフェコキシブ (Vioxx (登録商標))、イグラチモド (Careram (登録商標))、IP 751 (Invedus)、SC-58125 (Pharmacia)、およびエトリコキシブ (Arcoxia (登録商標)) が挙げられる。

10

【0213】

他の抗血管新生剤としては、エクシスリンド (Aptosyn (登録商標))、サルサレート (Amigesic (登録商標))、ジフルニサル (Dolobid (登録商標))、イブプロフェン (Motrin (登録商標))、ケトプロフェン (Orudis (登録商標))、ナブメトン (Relafen (登録商標))、ピロキシカム (Feldene (登録商標))、ナプロキセン (Aleve (登録商標))、Naprosyn (登録商標)、ジクロフェナク (Voltaren (登録商標))、インドメタシン (Indocin (登録商標))、スリンダク (Clinoril (登録商標))、トルメチン (Tolectin (登録商標))、エトドラク (Lodine (登録商標))、ケトロラク (Toradol (登録商標))、およびオキサプロジン (Daypro (登録商標)) が挙げられる。

20

【0214】

他の抗血管新生剤としては、ABT510 (Abbott)、アラタスタット (apratastat) (TMI005)、AZD8955 (AstraZeneca)、インサイクリニド (incyclinide) (Metastat (登録商標))、およびPCK3145 (Procyon) が挙げられる。

30

【0215】

他の抗血管新生剤としては、アシトレチン (Neotigason (登録商標))、プレチデブシン (Aplidine (登録商標))、シレンギチド (EMD121974)、コンプレタスタチンA4 (CA4P)、フェンレチニド (4HPR)、ハロフジノン (Tempostatatin (登録商標))、Panzem (登録商標) (2-メトキシエストラジオール)、PF-03446962 (Pfizer)、rebimastat (BMS 275291)、catumaxomab (Removab (登録商標))、レナリドマイド (Revlimid (登録商標))、スクアラミン (EVI ZON (登録商標))、サリドマイド (Thalomid (登録商標))、Ukrain (登録商標) (NSC 631570)、Vitaxin (登録商標) (MEDI 522)、およびゾレドロン酸 (Zometax (登録商標)) が挙げられる。

40

【0216】

いくつかの実施形態では、抗がん剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤 (例えば、細胞増殖、分化、および生存の基本プロセスを支配する調節分子が細胞内で伝達する手段を阻害する) である。シグナル伝達阻害剤としては、低分子、抗体、およびアンチセンス分子が挙げられる。シグナル伝達阻害剤としては、例えば、キナーゼ阻害剤 (例えば、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤) および細胞周期阻害剤が挙げられる。より具体的には、シグナル伝達阻害剤としては、例えば、ALK阻害剤、ROS1阻害剤、TrkA阻害剤、TrkB阻害剤、TrkC阻害剤、ファルネシルプロテイン

50

トランスフェラーゼ阻害剤、EGF阻害剤、ErbB-1(EGFR)、ErbB-2、pan erb、IGF1R阻害剤、MEK、c-Kit阻害剤、FLT-3阻害剤、K-Ras阻害剤、PI3キナーゼ阻害剤、JAK阻害剤、STAT阻害剤、Rafキナーゼ阻害剤、Akt阻害剤、mTOR阻害剤、P70S6キナーゼ阻害剤、WNT経路の阻害剤、およびいわゆる多標的キナーゼ阻害剤が挙げられる。

【0217】

好ましいシグナル伝達阻害剤としては、ゲフィチニブ(Iressa(登録商標))、セツキシマブ(Erbibitux(登録商標))、エルロチニブ(Tarceva(登録商標))、トラスツズマブ(Herceptin(登録商標))、スニチニブ(Sutent(登録商標))、イマチニブ(Gleevec(登録商標))、およびPD325901(Pfizer)が挙げられる。

10

【0218】

本明細書に開示される1つ以上の化合物および本明細書に記載の薬学的組成物と共に使用してもよいシグナル伝達阻害剤のさらなる例としては、BMS 214662(Bristol-Myers Squibb)、ロナファニブ(Sarasar(登録商標))、ペリトレキソール(AG 2037)、マツズマブ(EMD 7200)、ニモツズマブ(TheraCIM h-R3(登録商標))、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、バンデタニブ(Zactima(登録商標))、パゾパニブ(SB 786034)、ALT 110(Alteris Therapeutics)、BI BW 2992(Boehringer Ingelheim)、およびCervene(登録商標)(TP 38)が挙げられる。

20

【0219】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、PF-2341066(Pfizer)、PF-299804(Pfizer)、カネルチニブ(CI 1033)、ペルツズマブ(Omnitarg(登録商標))、ラパチニブ(Tycerb(登録商標))、ペリチニブ(EKB 569)、ミルテホシン(Miltefosin(登録商標))、BMS 599626(Bristol-Myers Squibb)、Lapuleucel-T(Neuvenge(登録商標))、NeuVax(登録商標)(E75がんワクチン)、Osidem(登録商標)(IDM 1)、ムブチニブ(TAK-165)、CP-724,714(Pfizer)、パニツムマブ(Vectibix(登録商標))、ラパチニブ(Tycerb(登録商標))、PF-299804(Pfizer)、ペリチニブ(EKB 569)、およびペルツズマブ(Omnitarg(登録商標))が挙げられる。

30

【0220】

シグナル伝達阻害剤の他の例としては、ARRY 142886(Array BioPharm)、エベロリムス(Certican(登録商標))、ゾタロリムス(Endeavor(登録商標))、テムシロリムス(Torisel(登録商標))、AP 23573(ARIAD)、およびVX 680(Vertex)が挙げられる。

【0221】

さらに、他のシグナル伝達阻害剤としては、XL 647(Exelixis)、ソラフェニブ(Nexavar(登録商標))、LE-AON(Georgetown University)、およびGI-4000(Globe Immune)が挙げられる。

40

【0222】

他のシグナル伝達阻害剤としては、ABT 751(Abbott)、アルボシジブ(フラボピリドール)、BMS 387032(Bristol Myers)、EM 1421(Erimos)、インジスラム(E 7070)、セリシクリブ(CYC 200)、BIO 112(One Bio)、BMS 387032がある。(Bristol-Myers Squibb)、PD 0332991(Pfizer)、AG 024322(Pfizer)、RXDX-105(Ignyta)、LOXO-101(

50

Loxo Oncology)、クリゾチニブ、およびセリチニブが挙げられる。

【0223】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、典型的な抗新生物剤と一緒に使用される。典型的な抗新生物剤としては、ホルモン調節剤、例えば、ホルモン、抗ホルモン、アンドロゲンアゴニスト、アンドロゲンアンタゴニストおよび抗エストロゲン治療剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、遺伝子サイレンシング剤または遺伝子活性化剤、リボヌクレアーゼ、プロテオミクス、トポイソメラーゼI阻害剤、カンプトテシン誘導体、トポイソメラーゼII阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、ポリ(ADP-リボース)ポリメラーゼ-1(PARP-1)阻害剤、微小チューブリン阻害剤、抗生物質、植物由来紡錘体阻害剤、白金配位化合物、遺伝子治療剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド、血管標的薬(VTA)、およびスタチンが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0224】

本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩と任意での1つ以上の他の物質との併用療法において使用される典型的な抗新生物剤の例としては、グルココルチコイド、例えば、デキサメタゾン、プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、およびプロゲステロン、例えば、メドロキシプロゲステロン、メゲストロートアセテート(Megace)、ミフェプリストン(RU-486)、選択的エストロゲンレセプターモジュレーター(SERM;例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ラソフォキシフェン、アフモキシフェン、アルゾキシフェン、バゼドキシフェン、フィスフェニフェン、オルメロキシフェン、オスペミフェン、テシミリフェン、トレミフェン、トリロスタンおよびCHF4227(Cheisi))、選択的エストロゲンレセプターダウンレギュレーター(SERD;フルベストラントなど)、エキセメスタン(Aromasin)、アナストロゾール(Arimidex)、アタメスタン、ファドロゾール、レトロゾール(Femara)、ゴナドトロピン放出ホルモン(GNRH;一般に黄体形成ホルモン放出ホルモン[LHRH]とも称される)アゴニスト、例えば、プセレリン(Suprefact)、ゴセレリン(Zoladex)、リュープロレリン(Lupron)およびトリプトレリン(Trelstar)、アバレリクス(Plenaxis)、ピカルタミド(Casodex)、シプロテロン、フルタミド(Eulexin)、メゲストロール、ニルタミド(Nilandron)、およびオセテロン

20

30

【0225】

本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩と組み合わせて使用される典型的な抗新生物剤の他の例としては、スベロラニリドヒドロキサム酸(SAHA, Merck Inc./Aton Pharmaceuticals)、デブシペプチド(FR901228またはFK228)、G2M-777、MS-275、ピバロイルオキシメチルブチレートおよびPXD-101;Oncinase(ランビルナーゼ)、PS-341(MLN-341)、Velcade(ボルテゾミブ)、9-アミノカンプトテシン、ペロテカン、BN-80915(Roche)、カンプトテシン、ジフロモテカン、エドテカリン、エキサテカン(Daiichi)、ギメラカン、10-ヒドロキシカンプトテシン、イリノテカンHCl(Camptosar)、ラルトテカン、Orathecin(ルピテカン、Supergen)、SN-38、トポテカン、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、9-アミノカンプトテシン、イリノテカン、SN-38、エドテカリン、トポテカン、アクラルピシン、アドリアマイシン、アモナフィド、アムルピシン、アネマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン、エルサミトルシン、エピルピシン、エトポシド、イダルピシン、ガラルピシン、ヒドロキシカルバミド、ネモルピシン、ノバントロン(ミトキサントロン)、ピラールピシン、ピクサントロン、プロカ

40

50

ルバジン、レベッカマイシン、ソブゾキサシ、タフルボシド、バルルピシン、Zinecard (デキサゾキサシ)、ナイトロジェンマスタードN-オキシド、シクロホスファミド、AMD-473、アルテタミン、AP-5280、アバジクオン、プロスタリシン、ベンダムスチン、ブスルファン、カルボコン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジン、エストラムスチン、フォテムスチン、グルホスファミド、イフォスファミド、KW-2170、ロムスチン、マフォスファミド、メクロタミン、メルファラン、ミトブロニトール、ミトラクトール、マイトマイシンC、ミトキサントロン、ニムスチン、ラニムスチン、テモゾロミド、チオテパ、白金配位アルキル化合物、例えば、シスプラチン、パラプラチン(カルボプラチン)、エブプラチン、ロバプラチン、ネダプラチン、エロキサチン(オキサリプラチン、Sanofi)、ストレプトゾシン、サトラプラチン、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0226】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩は、ジヒドロ葉酸レダクターゼ阻害剤(例えば、メトトレキサートおよびNeutrexin(グルクロン酸トリメトトレキサート))、プリンアンタゴニスト(例えば、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、6-チオグアニン、クラドリピン、クロファラビン(Clolar)、フルダラビン、ネララビン、およびラルチトレキサド)、ピリミジンアンタゴニスト(例えば、5-フルオロウラシル(5-FU)、Alimta(ベメトトレキサド二ナトリウム、LY231514、MTA)、カペシタビン(Xeloda(登録商標))、シトシンアラビノシド、Gemzar(登録商標)(ゲムシタビン、Eli Lilly)、テガフル(UFT OrzelまたはUforal、およびテガフル、ギムスタットおよびオルトスタットのTS-1配合物を含む)、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン(オクホスフェート、リン酸ステアレート、徐放性およびリポソーム形態を含む)、エノシタビン、5-アザシチジン(Vidaza)、デシタビン、およびエチニルシチジン)、およびその他の代謝拮抗剤、例えば、エフロルニチン、ヒドロキシ尿素、ロイコボリン、ノラトレキサド(Thymitaq)、トリアピン、トリメトトレキサート、N-(5-[N-(3,4-ジヒドロ-2-メチル-4-オキソキナゾリン-6-イルメチル)-N-メチルアミノ]-2-テノイル)-L-グルタミン酸、AG-014699(Pfizer Inc.)、ABT-472(Abbott Laboratories)、INO-1001(Inotek Pharmaceuticals)、KU-0687(KuDOS Pharmaceuticals)およびGPI 18180(Guilford Pharm Inc)ならびにこれらの組み合わせと一緒に使用される。

【0227】

本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩と任意での1つ以上の他の物質との併用療法において使用される典型的な抗新生物細胞毒性剤の他の例としては、Abraxane(Abraxis BioScience, Inc.)、Batabulin(Amgen)、EPO906(Novartis)、Vinflunine(Bristol-Myers Squibb Company)、アクチノマイシンD、ブレオマイシン、マイトマイシンC、ネオカルチノスタチン(Zinostatin)、ピンブラスチン、ピンクリスチン、ピンデシン、ピノレルピン(Navelbine)、ドセタキセル(Taxotere)、Ortataxel、パクリタキセル(Taxoprexin、DHA/パクリタキセル複合体を含む)、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン(エロキサチン)、Satraplatin、Camptosar、カペシタビン(Xeloda)、オキサリプラチン(エロキサチン)、Taxotere、アリトレチノイン、Canfosfamide(Telcyta(登録商標))、DMXAA(Antisoma)、イバンドロン酸、L-アスパラギナーゼ、ペガススパルガーゼ(Oncaspar(登録商標))、Efaproxiral(Efaproxyin(登録商標)-放射線療法)、ベキサロテン(Targretin(登録商標))、Tesmilifene(DPPE-細胞毒性の有効性を高める)、

Theratope (登録商標) (Biomira)、Tretinoin (Vesanoïd (登録商標))、チラパザミン (Trizaone (登録商標))、モテキサフィンガドリニウム (Xcytrin (登録商標))、Cotara (登録商標) (mAb)、および NBI-3001 (Protoc Therapeutics)、ポリグルタマート-パクリタキセル (Xyotax (登録商標))、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【0228】

本明細書に開示される1つ以上の化合物、またはその薬学的に許容される塩と任意での1つ以上の他の物質との併用療法において使用される典型的な抗新生物剤のさらなる例としては、Advexin (ING201)、TNFerade (GeneVec、放射線療法に应答してTNFアルファを発現する1つ以上の化合物)、RB94 (Baylor College of Medicine)、Genasense (Oblimersen、Genta)、コンプレタスタチンA4P (CA4P)、Oxi-4503、AVE-8062、ZD-6126、TZT-1027、アトルバスタチン (Lipitor、Pfizer Inc.)、プラバスタチン (Pravachol、Bristol-Myers Squibb)、ロバスタチン (Mevacor、Merck Inc.)、シンバスタチン (Zocor、Merck Inc.)、フルバスタチン (Lescol、Novartis)、セリバスタチン (Baycol、Bayer)、ロスバスタチン (Crestor、AstraZeneca)、ロバスタチン、ナイアシン (Advicor、Kos Pharmaceuticals)、Caduet、Lipitor、トルセトラピブ、およびこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

【0229】

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける乳がんを治療するための方法であって、ある量の本明細書に開示される1つ以上の化合物または組み合わせを、トラスツズマブ、タモキシフェン、ドセタキセル、パクリタキセル、カペシタピン、ゲムシタピン、ビノレルビン、エキセメスタン、レトロゾールおよびアナストロゾールからなる群から選択される、1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて、該ヒトに投与することを含む、方法に関する。

【0230】

いくつかの実施形態は、ある量の本明細書に開示される1つ以上の化合物または組み合わせを、1つ以上(好ましくは1~3つ)の抗がん剤と組み合わせて投与することによって、そのような治療を必要とする、例えばヒトなどの哺乳動物における結腸直腸がんを治療する方法を提供する。特定の抗がん剤の例としては、例えば、FOLFOX、5-フルオロウラシル (5-FU) またはカペシタピン (Xeloda)、ロイコボリンおよびオキサリプラチン (エロキサチン) の組み合わせなどの、補助化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。特定の抗がん剤のさらなる例としては、例えば、FOLFOX またはペバシズマブ (Avastin) と組み合わせた FOLFOX、5-FU またはカペシタピン、ロイコボリンおよびイリノテカン (Campthosar) の組み合わせである FOLFIRI などの、転移性疾患のための化学療法において典型的に使用されるものが挙げられる。さらなる例としては、17-DMAG、ABX-EFR、AMG-706、AMT-2003、ANX-510 (CoFactor)、アプリジン (プリチデプシン、Aplidin)、Aroplatin、アキシチニブ (AG-13736)、AZD-0530、AZD-2171、パチルス・カルメット・ゲラン (BCG)、ペバシズマブ (Avastin)、BIO-117、BIO-145、BMS-184476、BMS-275183、BMS-528664、ボルテゾミブ (Velcade)、C-1311 (Symadex)、カンツズマブ・メルタンシン、カペシタピン (Xeloda)、セツキシマブ (Erbibitux)、クロファラビン (Clofarex)、CMD-193、コンプレタスタチン、Cotara、CT-2106、CV-247、デシタピン (Dacogen)、E-7070、E-7820、エドテカリン、EMD-273066、エンザスタウリン (LY-317615) エポチロンB (EPO-906)、エ

30

40

50

ルロチニブ (Tarceva)、フラボピリドール、GCAN-101、ゲフィチニブ (Iressa)、huA33、huC242-DM4、イマチニブ (Gleevec)、インジスラム、ING-1、イリノテカン (CPT-11、Camptosar) ISIS 2503、イクサベピロン、ラパチニブ (Tykerb)、mapatumumab (HGS-ETR1)、MBT-0206、MEDI-522 (Abregryn)、マイトマイシン、MK-0457 (VX-680)、MLN-8054、NB-1011、NGR-TNF、NV-1020、オブリメルセン (Genasense、G3139)、OncoVex、ONYX 015 (CI-1042)、オキサリプラチン (Eloxatin)、パニツムマブ (ABX-EGF、Vectibix)、ペリチニブ (EKB-569)、ペメトレキセド (Alimta)、PD-325901、PF-0337210、PF-2341066、RAD-001 (Everolimus)、RAV-12、レスベラトロール、Rexin-G、S-1 (TS-1)、セリシクリブ、SN-38リポソーム、スチボグルコン酸ナトリウム (SSG)、ソラフェニブ (Nexavar)、SU-14813、スニチニブ (Sutent)、テムシロリムス (CCI 779)、テトラチオモリブデン酸塩、サリドマイド、TLK-286 (Telcyta)、トボテカン (Hycamtin)、トラベクテイン (Yondelis)、バタリナブ (PTK-787)、ポリノスタット (SAHA、Zolinzta)、WX-UK1、およびZYC300が挙げられ、ここで、併用抗がん剤の量と共に、活性物質の量は、結腸直腸がんの治療に有効である。

10

【0231】

20

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける腎細胞癌を治療するための方法であって、ある量の本明細書に開示される1つ以上の化合物または組み合わせを、カペシタピン (Xeloda)、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、ベバシズマブ (Avastin)、ゲムシタピン (Gemzar)、サリドマイド、セツキシマブ (Erbibitux)、バタラニブ (PTK-787)、Sutent、AG-13736、SU-11248、Tarceva、Iressa、LapatinibおよびGleevecからなる群から選択される、1つ以上 (好ましくは1~3つ) の抗がん剤と組み合わせ、該ヒトに投与することを含む、方法を提供し、ここで、併用抗がん剤の量と共に、活性物質の量は、腎細胞癌の治療に有効である。

【0232】

30

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける黒色腫を治療するための方法であって、ある量の本明細書に開示される1つ以上の化合物または組み合わせを、インターフェロンアルファ、インターロイキン-2、テモゾロマイド (Temodar)、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタキセル、ダカルバジン (DTIC)、カルムスチン (BCNUとしても知られている)、Cisplatin、ピンブラスチン、タモキシフェン、PD-325,901、Axitinib、ベバシズマブ (Avastin)、サリドマイド、ソラフェニブ、バタラニブ (PTK-787)、Sutent、CpG-7909、AG-13736、Iressa、LapatinibおよびGleevecからなる群から選択される、1つ以上 (好ましくは1~3つ) の抗がん剤と組み合わせ、該ヒトに投与することを含む、方法を提供し、ここで、併用抗がん剤の量と共に、本明細書に開示される化合物、またはその薬学的に許容される塩の量は、黒色腫の治療に有効である。

40

【0233】

いくつかの実施形態は、そのような治療を必要とするヒトにおける肺がんを治療するための方法であって、ある量の本明細書に開示される1つ以上の化合物または組み合わせを、カペシタピン (Xeloda)、ベバシズマブ (Avastin)、ゲムシタピン (Gemzar)、ドセタキセル (Taxotere)、パクリタキセル、プレメトレキセドナトリウム (Alimta)、Tarceva、Iressa、Vinorelbine、Irinotecan、Etoposide、Vinblastine、およびParaplatin (カルボプラチン) からなる群から選択される、1つ以上 (好ましくは

50

1～3つ)の抗がん剤と組み合わせて、該ヒトに投与することを含む、方法を提供し、ここで、併用抗がん剤の量と共に、活性物質の量は、肺がんの治療に有効である。

【0234】

当業者には理解されるように、記載された説明を提供することなどの任意の全ての目的のために、本明細書に開示された全ての範囲はまた、任意の全ての可能な部分範囲およびその部分範囲の組み合わせを包含する。列挙されたいずれの範囲も、十分に記述されており、同じ範囲を少なくとも半分、3分の1、4分の1、5分の1、10分の1などに分解できると容易に認識することができる。非限定的な例として、本明細書で説明する各範囲は、下3分の1、中3分の1および上3分の1などに容易に分解することができる。当業者には理解されるように、「～まで (up to)」、「少なくとも (at least)」、「より大きい (greater than)」、「より小さい (less than)」などの全ての言語は、列挙された数字を含み、上述したように、その後、部分範囲に分解することができる範囲を指す。最後に、当業者には理解されるように、範囲は各々の個々の部材を含む。したがって、例えば、1～3個のものを有する群は、1個、2個または3個のものを有する群を指す。同様に、1～5個のものを有する群は、1、2、3、4、または5個のものなどを有する群を指す。

10

【0235】

見出し、例えば、(a)、(b)、(i)などは、単に、明細書および請求項を容易に読むために提示されている。明細書または請求項における見出しの使用は、ステップまたは要素がアルファベット順もしくは数字順またはそれらが提示される順番で実行されることを必要としない。

20

【0236】

以下は、いくつかの実施形態の例を含むことを意図しており、例示的であり、限定的ではないことを意図している。

【実施例】

【0237】

以下の略語および定義は、以下の実施例において使用され得、以下の意味を有することを意図している：「BLI」は、生物発光画像形成を意味し、「HEPES」は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸を意味し、「IP」は、腹腔内への物質の注射を意味し、「PBS」は、リン酸緩衝生理食塩水を意味し、「PEG」は、ポリエチレングリコールを意味し、「HEPES」は、4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジンエタンスルホン酸を意味し、「PO」は、経口または経口投与を意味する。

30

【0238】

実施例1：

N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミドを50%のPEG400、50%のオレイン酸のビヒクル中に製剤化した。高用量レベル用の投薬調製物は、化合物を約50～60 で2時間攪拌しながら完全なビヒクルに添加することによって調製して、pH値4.8の淡黄色溶液を形成した。より低い投与量レベルは、50%のPEG400、5%のオレイン酸で3mg/mLのストック溶液を直接希釈することによって調製した。投与溶液を毎週新たに調製し、周囲温度で保存し、処理の間は光から保護した。

40

【0239】

抗CTLA-4、クローン9D9抗体(6.25mg/mL)は、透明で無色のストック溶液としてBioXcell(ロット番号5632-4/1015、カタログ番号BE0164)から得、4 で保存し、光から保護した。投与溶液は、7.9mLのPBSで1.5mLのストック溶液を希釈することによって調製して、pH値6.9を有する1mg/mLの投与溶液を得た。投与製剤を毎週新たに調製し、4 で保存し、処置の間は光から保護した。

50

【0240】

D-ルシフェリンは、白色粉末としてPromega（ロット番号0000174195）から得、露光量を最小限にするために蓋をした箱の中で-80で保存した。食塩水をD-ルシフェリン粉末に添加して、透明な黄色溶液を生成した。15mg/mLの溶液をインビボイメージング用に調製し、300µg/mLの溶液をエキソビボイメージング画像用に調製した。D-ルシフェリンは、各生物発光イメージングセッションの直前に調製し、使用中は湿った氷上で光から保護した。

【0241】

動物および畜産

雌Envigo Balb/cマウス(BALB/cAnNHsd)を、この研究に使用した。それらは、実験の1日目には6~7週齢であった。動物に、照射Harlan 2918.15齧歯類食餌および水を自由に摂取させた。動物は、1時間当たり100回の完全な空気交換で、H.E.P.Aで濾過された空気を気泡環境に提供するBiobio ble（登録商標）クリーンルーム内のBed-O' Cobs（商標）床敷を用いて静的ケージに収容した。全ての処置、イメージング、体重測定、および腫瘍測定は、気泡環境で行われた。この環境は、70°±2°Fの温度範囲および30~70%の湿度範囲に制御した。

10

【0242】

細胞調製

4T1-Luc2-1A4細胞は、PerkinElmerから得た。それらを、1%の100mMピルビン酸ナトリウム、1%の1M HEPES緩衝液、2.5g/Lのグルコース溶液で修飾し、10%の非熱不活性化ウシ胎児血清(FBS)および1%の100xペニシリン/ストレプトマイシン/L-グルタミン(PSG)で補充したRPMI 1640培地中で増殖させた。増殖環境は、5%のCO₂雰囲気インキュベーター内で37に維持した。増殖が完了したら、細胞(5代継代)を0.25%のトリプシン-EDTA溶液を用いてトリプシン処理した。細胞分離後、トリプシンを完全増殖培地で希釈することにより不活性化し、細胞塊をピペティングにより分離した。細胞を、8で8分間200rcfで遠心分離し、懸濁液を吸引し、ペレットをピペティングによって冷ダルベッコリン酸緩衝生理食塩水(DPBS)中に再懸濁した。均質細胞懸濁液のアリコート、トリパンブルー溶液で希釈し、Luna自動細胞計数器を用いて計数した。着床前細胞生存率は、95%であった。細胞懸濁液を、8で8分間200rcfで遠心分離した。上清を吸引し、細胞ペレットを冷50%の無血清培地50%のMatrigel（登録商標）中に再懸濁して、1.0E+07トリパン排除細胞/mLの最終濃度を得た。移植の間、細胞懸濁液を湿った氷上に維持した。移植後、残りの細胞のアリコートをトリパンブルー溶液で希釈し、移植後の細胞生存率(95%)を判断するために計数した。

20

30

【0243】

試験動物に、27ゲージ針および1mL注射器を使用して、50%のMatrigel（登録商標）中の50µLの無血清培地中の5.0E+05細胞を、0日目に乳房脂肪パッド(MFP#4)に皮下移植した。

【0244】

処置

全てのマウスを、体重に基づいて研究群に分類した。これらのマウスを、全ての群の平均体重が研究集団の全体の平均の10%以内になるように分配した。腫瘍が触知可能になる前の3日目に処置を開始した。全てのマウスに、0.2mL/20gを投与した。

40

群1: ビヒクル対照(50%のPEG400; 50%のオレイン酸)PO、1日1回15日間(3~17日目)

群2: N-[4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリニル)オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、30mg/kg PO、1日1回15日間(3~17日目)

50

群3：N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、30 mg / kg PO、1日1回15日間 (3 ~ 17日目)

群4：N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、30 mg / kg PO、1日1回15日間 (3 ~ 17日目)

群5：抗CTLA - 4のクローン9D9抗体、10 mg / kg IP、3日毎の処置を2回して、3日休薬を2.5週間 (3、6、10、13、17日目)

群6：抗CTLA - 4のクローン9D9抗体、10 mg / kg IP、3日毎の処置を2回して、3日休薬を2.5週間 (3、6、10、13、17日目)、さらにN - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、0.1 ~ 50 mg / kg PO、1日1回15日間 (3 ~ 17日目)

【0245】

測定およびエンドポイント

エンドポイントの判断は、一般に、Schabel、Skipper、Griswold、Corbett、Leopold、Ross、およびthe NCIの群によって確立された一般原則を遵守して行われた。腫瘍測定は、3、5、7、10、12、14、および17日目に記録した。腫瘍量 (mm³) を、単位密度を推定するための長楕円体の体積についての式：腫瘍量 (mm³) = (L x W²) / 2によって、キャリパー測定から推定し、ここで、LおよびWは、それぞれ腫瘍の直交する長さおよび幅の測定値 (mm) である。明らかな苦痛または瀕死状態にあると見られるものと同様に、2000 mm³ を超える腫瘍を有する動物は殺処分した。

【0246】

有効性を評価するために使用される主要なエンドポイントは、キャリパー測定による14日目のT / Cおよび全身BLIによる14日目のT / Cであった。T / Cの割合 (%) は、処置群の腫瘍量の中央値を対照群の腫瘍量の中央値で割って100をかけたものとして定義される。腫瘍の成長遅延は、17日目に研究を中止する予定であるためエンドポイントとしては不適切であり、1.4日を超える成長遅延は不可能であった。

【0247】

インビボ生物発光イメージング (インビボBLI)

IVIS 50光学イメージングシステム (Xenogen、Alameda、CA) を用いてインビボ生物発光イメージングを行った。1 ~ 2 % のイソフルランガス麻酔下で動物を一度に3つ画像化した。各マウスに、150 mg / kgのルシフェリンを腹腔内注射し、注射から9分後に仰臥位で画像化した。2つの全生物発光画像を集めた。最初に、原発腫瘍をCCDチップのラージ/ミディアムビニングを用いて画像化し、次いで原発腫瘍を遮蔽し、CCDチップのラージビニングを用いて転移を画像化した。露光時間を調節し (2秒から4分)、画像中の各マウスで観察可能な腫瘍から少なくとも数百のカウントを得、CCDチップの飽和を避けた。

【0248】

原発腫瘍、腋窩リンパ節、および肺転移を、Living Image 4.3.1 (Xenogen、Alameda、CA) ソフトウェアを用いて分析した。腫瘍量を推定するために、固定体積ROIを用いてシグナルを計算した。

【0249】

シグナル強度をそれぞれの固有の転移シグナルについて計算し、エクスポートし、群間分析を容易にするために、特注された視覚的基本スクリプトが各マウスについて見出された様々なシグナルを表にした。

10

20

30

40

50

【0250】

エキスピボ生物発光イメージング（エキスピボBLI）

動物を研究から除外したときに、動物に対してエキスピボ生物発光イメージングを行った（表3）。マウスを殺処分する10分前に、マウスにD-ルシフェリン（IP）を注射した。肺を摘出し、24ウェルブラックプレートの個々のウェル中のD-ルシフェリン（生理食塩水中300 μ g/mL）に入れた。次いで、ラージ（高感度）ビニングを使用して、肺を2～3分かけてイメージングした。必要に応じて、プレートを再画像化して、より弱い信号で潜在的に試料を検出するために、非常に明るい信号を発する試料を除去した。

【0251】

副作用の評価

全ての動物は、少なくとも1日1回臨床徴候について観察された。動物は、各処置日に体重測定した。個々の体重を、週3回記録した。

【0252】

20%を超える処置関連の体重減少は、一般的に許容できないほど有毒と見なされる。この報告では、処置関連の体重減少（処置中および処置から2週間後）が20%未満であり、致命的な腫瘍負荷がない可能性がある場合のこの期間中の死亡率は10%以下であれば投与量レベルは許容される。

【0253】

死亡または殺処分の際に、全ての動物を剖検して、死因の可能性について一般的な評価を行い、恐らく臓器を毒性の標的とした。転移の有無も記録した。臨床徴候および剖検所見の注目すべき所見は、個人および集団の毒性所見を要約するように表に示されている。

【0254】

統計

データは、Holm-Sidakの方法による事後分析と共に、一元配置分散分析（ANOVA）の適用によって分析した。データが正規性または等分散のどちらの検定にも合格しなかった場合は、ランクによるクラスカル-ワリスANOVAをTukey/Dunnの方法による事後分析で行った。以下の統計的比較を行った。

(i) 14日目の群間の腫瘍量（キャリアー）

(ii) 14日目の群間の原発腫瘍量（BLI）

統計的有意性は、SigmaPlot 12.5ソフトウェアを用いて判断した。

【0255】

結果

群2：N-[4-[（6,7-ジメトキシ-4-キノリニル）オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミド、30mg/kg PO、1日1回15日間（3～17日目）での処置。

【0256】

キャリアー測定に基づいて、30mg/kgのN-[4-[（6,7-ジメトキシ-4-キノリニル）オキシ]-3-フルオロフェニル]-3-(4-フルオロフェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-(1-メチルエチル)-2,4-ジオキソ-5-ピリミジンカルボキサミドで処置し、14日目の55%のT/C中央値を得た（ $p > 0.05$ ）。14日目の全身BLIデータの同様の分析により、14日目のT/Cは54%であった（ $p > 0.05$ ）。成長の遅延は、研究の終了によって人工的に制限した。処置により、腫瘍のない生存者は生まれなかった。インビボイメージングに基づく腋窩リンパ節転移の発生率は、21%（3/14）であり、エキスピボ肺転移の発生率は、100%であった。

【0257】

対照群との主観的な比較は、造血細胞サブセット平均パーセンテージにおける以下の顕著な変化を明らかにした。腫瘍分析：CD45を発現した腫瘍由来細胞は、14%増加し

10

20

30

40

50

た。全T細胞の割合として、CD4 + TサブセットおよびTregサブセットは、それぞれ、54%および69%減少した。G-MDSCサブセットは18%減少し、M2 MACサブセットは72%増加した。脾臓分析：PD-L1を発現したCD45 + 細胞は、14%増加した。エキスピボでの再刺激時にIFN- γ を産生した腫瘍および脾臓から単離されたNK細胞は、それぞれ、75%および22%増加した。

【0258】

30 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドによる処置は、良好な耐容性を示し、処置に関連した死亡はなかった。処置は、体重増加と関連していた。マウス1および3は、11日目から腫瘍が潰瘍化した。マウス5は、13日目に柔らかい糞便および軽度の尿染色を有し、Hydrogel (登録商標) サプリメントを群の全マウスのケージに添加した。17日目の研究終了時の剖検所見では、全てのマウスは脾臓が肥大し、マウス2の肝臓は血色が悪かった。

10

【0259】

群3：N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、10 mg / kg PO、1日1回15日間 (3 ~ 17日目) の処置。

【0260】

キャリパー測定に基づいて、10 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドで処置し、14日目の100%のT/C中央値を得た ($p > 0.05$) 。14日目の全身BLIデータの同様の分析により、14日目のT/Cは133%であった ($p > 0.05$) 。成長の遅延は、研究の終了によって人工的に制限した。処置により、腫瘍のない生存者は0%であった。インビボイメージングに基づく腋窩リンパ節転移の発生率は、14% (2 / 14) であり、エキスピボ肺転移の発生率は、100%であった。

20

【0261】

対照群との主観的な比較は、造血細胞サブセット平均パーセンテージにおける以下の顕著な変化を明らかにした。腫瘍分析：CD45を発現した腫瘍由来細胞は、18%増加した。PD-L1を発現するCD45 + 細胞は、5%減少した。全T細胞の割合として、CD4 + TサブセットおよびTregサブセットは、それぞれ、51%および61%減少した。脾臓分析：PD-L1を発現したCD45 + 細胞は、8%増加した。

30

【0262】

10 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドによる処置は、良好な耐容性を示し、処置に関連した死亡はなかった。処置は、4.2%の平均体重減少と関連していた。体重減少は、研究終了時に最も高かった。マウス1、2、および3は、11日目から腫瘍が潰瘍化した。マウス3は、13日目にわずかに脱水症であり、Hydrogel (登録商標) サプリメントをケージに添加した。17日目の研究終了時の剖検所見では、全てのマウスは脾臓が肥大し、マウス4の肝臓は血色が悪かった。

40

【0263】

群4：N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、1 mg / kg PO、1日1回15日間 (3 ~ 17日目)

【0264】

50

キャリパー測定に基づいて、1 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドで処置し、14日目の131%のT / C中央値を得た (p > 0 . 05) 。 14日目の全身BLIデータの同様の分析により、14日目のT / Cは139%であった (p > 0 . 05) 。 成長の遅延は、研究の終了によって人工的に制限した。処置により、腫瘍のない生存者は0%であった。インビボイメージングに基づく腋窩リンパ節転移の発生率は、14% (2 / 14) であり、エクスビボ肺転移の発生率は、100%であった。

【 0 2 6 5 】

対照群との主観的な比較は、造血細胞サブセット平均パーセンテージにおける以下の顕著な変化を明らかにした。腫瘍分析：PD - L 1を発現するCD 4 5 + 細胞は、14%減少した。全ての他の細胞型のサブセット分布は、対照群と同様であった。

【 0 2 6 6 】

1 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドによる処置は、良好な耐容性を示し、処置に関連した死亡はなかった。処置は、2 . 1%の平均体重減少と関連していた。体重減少は、研究終了時に最も高かった。マウス2、4、および7は、11日目から腫瘍が潰瘍化した。17日目の研究終了時の剖検所見では、全てのマウスは脾臓が肥大し、マウス5の腎臓は血色が悪かった。

【 0 2 6 7 】

群5：抗CTLA - 4のクローン9D9抗体、10 mg / kg IP、3日毎の処置を2回して3日休薬を2 . 5週間 (3、6、10、13、17日目)

【 0 2 6 8 】

キャリパー測定に基づいて、10 mg / kg の抗CTLA - 4のクローン9D9抗体で処置し、14日目の64%のT / C中央値を得た (p > 0 . 05) 。 14日目の全身BLIデータの同様の分析により、14日目のT / Cは14%であった (p > 0 . 05) 。 成長の遅延は、研究の終了によって人工的に制限した。処置により、腫瘍のない生存者は0%であった。インビボイメージングに基づく腋窩リンパ節転移の発生率は、29% (4 / 14) であり、エクスビボ肺転移の発生率は、100%であった。

【 0 2 6 9 】

対照群との主観的な比較は、造血細胞サブセット平均パーセンテージにおける以下の顕著な変化を明らかにした。腫瘍分析：CD 4 5を発現した腫瘍由来細胞は、20%増加した。全T細胞の割合として、CD 4 + TサブセットおよびTregサブセットは、それぞれ、35%および61%減少した。G - MDS Cサブセットは26%減少し、M - MDS Cサブセットは103%増加した。脾臓分析：M - MDS Cサブセットは27%減少した。エクスビボでの再刺激時にIFN - を産生した腫瘍から単離されたNK細胞は、100%増加した。

【 0 2 7 0 】

10 mg / kg の抗CTLA - 4クローン9D9抗体による処置は、良好な耐容性を示し、処置に関連した死亡はなかった。処置は、体重増加と関連していた。マウス3、6、および7は、11日目から腫瘍が潰瘍化した。17日目の研究終了時の剖検所見では、全てのマウスは脾臓が肥大した。

【 0 2 7 1 】

群6：抗CTLA - 4クローン9D9抗体、10 mg / kg IP、3日毎の処置を2回して3日休薬を2 . 5週間 (3、6、10、13、17日目) 、さらにN - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミド、30 mg / kg PO、1日1回15日

10

20

30

40

50

間 (3 ~ 17 日目)

【 0 2 7 2 】

キャリパー測定に基づいて、30 mg / kg の N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドと組み合わせて、10 mg / kg の抗 C T L A - 4 のクローン 9 D 9 抗体で処置し、14 日目の 38 % の T / C 中央値を得た ($p > 0 . 0 5$)。14 日目の全身 B L I データの同様の分析により、14 日目の T / C は 22 % であった ($p > 0 . 0 5$)。成長の遅延は、研究の終了によって人工的に制限した。処置により、腫瘍のない生存者は 0 % であった。インビボイメージングに基づく腋窩リンパ節転移の発生率は、30 % (3 / 10) であり、エクスビボ肺転移の発生率は、100 % であった。

10

【 0 2 7 3 】

対照群との主観的な比較は、造血細胞サブセット平均パーセンテージにおける以下の顕著な変化を明らかにした。腫瘍分析：C D 4 5 を発現した腫瘍由来細胞は、16 % 増加した。全 T 細胞の割合として、T r e g サブセットは、38 % 減少した。G - M D S C サブセットは 19 % 減少した。脾臓分析：P D - L 1 を発現した C D 4 5 + 細胞は、24 % 増加した。エクスビボでの再刺激時に I F N - を産生した腫瘍から単離された N K 細胞は、105 % 増加し、M - M D S C サブセットは、31 % 減少した。

【 0 2 7 4 】

30 mg / kg の抗 C T L A - 4 クローン 9 D 9 抗体 + N - [4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリニル) オキシ] - 3 - フルオロフェニル] - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - 1 - (1 - メチルエチル) - 2 , 4 - ジオキソ - 5 - ピリミジンカルボキサミドによる処置は、良好な耐容性を示し、処置に関連した死亡はなかった。処置は、体重増加と関連していた。マウス 3、4、5、6、および 7 は、11 日目から腫瘍が潰瘍化した。マウス 4 および 5 は、11 日目の B L I イメージング後に死亡し、剖検は両方のマウスが肥大した脾臓および血色の悪い肝臓を有し、肺が正常な色に見え、目に見えるメツツは見られず、死因は未確定であった。16 日目に、マウス 1 および 2 は、脱水状態であり、尾が出血していることがわかった。マウス 1 はまた、低活動性であった。H y d r o g e l (登録商標) サプリメントをケージに添加した。16 日目に、マウス 1 および 2 は、低活動性であり、脱水状態であり、手触りの粗い毛であった。マウス 1 の尾は黒色で乾燥しており、マウス 2 の尾は赤色の乾燥パッチを有していた。尾の損傷の原因は不明であるが、このケージ内のマウス 3 には尾の損傷はなく、これはマウスの免疫反応によって高められた剃毛によるものである可能性がある。17 日目の研究終了時の剖検所見では、全てのマウスは脾臓が肥大し、マウス 1 および 2 も血色の悪い腎臓を有し、マウス 2 の肝臓は血色が悪かった。

20

30

【 国際調査報告 】

| INTERNATIONAL SEARCH REPORT | | International application No. PCT/US 17/44513 |
|--|--|--|
| A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4725; A61K 39/395; A61P 35/00 (2017.01) CPC - A61K 31/4725; A61K 31/506; C07D 239/54; C07D 403/12; C07D 403/14; A61K 39/3955 | | |
| 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) See Search History Document Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History Document Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History Document | | |
| C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT | | |
| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
| Y | WO 2015/116968 A2 (CARIS MPI, INC.) 06 August 2015 (06.08.2015); para [0008], [0015], [0064], [0094], [00261], [00319], [00366], [00369], [00409], [00423]-[00424] | 1-8, 38-43 |
| Y | US 2014/0275077 A1 (CEPHALON, INC.) 18 September 2014 (18.09.2014); para [0001], [0015], [0270], [0375]-[0376] | 1-8, 38-43 |
| Y | US 2014/0335050 A1 (HAGGERTY et al.) 13 November 2014 (13.11.2014); para [0032], [0037], [0171] | 38 |
| A | US 2015/0283132 A1 (IGNYTA, INC.) 08 October 2015 (08.10.2015); see entire document | 1-8, 38-43 |
| <input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 23 September 2017 (23.09.2017) | | Date of mailing of the international search report 10 OCT 2017 |
| Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300 | | Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT O&P: 571-272-7774 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/44513

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.: 9-37 and 44-76
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 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.:

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.

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 K 31/47 (2006.01) | A 6 1 K 31/47 | |
| A 6 1 K 31/496 (2006.01) | A 6 1 K 31/496 | |
| A 6 1 K 31/551 (2006.01) | A 6 1 K 31/551 | |
| A 6 1 K 31/519 (2006.01) | A 6 1 K 31/519 | |
| A 6 1 K 31/407 (2006.01) | A 6 1 K 31/407 | |
| A 6 1 K 31/437 (2006.01) | A 6 1 K 31/437 | |
| A 6 1 K 31/4985 (2006.01) | A 6 1 K 31/4985 | |
| A 6 1 K 31/44 (2006.01) | A 6 1 K 31/44 | |
| A 6 1 K 9/107 (2006.01) | A 6 1 K 9/107 | |
| A 6 1 K 9/08 (2006.01) | A 6 1 K 9/08 | |
| A 6 1 P 35/02 (2006.01) | A 6 1 P 35/02 | |
| C 0 7 D 401/12 (2006.01) | C 0 7 D 401/12 | |

(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

(72)発明者 マーティン エリック サントス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4
5 4 5

(72)発明者 横山 由美
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 9 2 1 2 1 サンディエゴ タウン センター コート 4
5 4 5 イグナイタ インコーポレイテッド内

Fターム(参考) 4C063 AA01 BB08 CC29 DD14 EE01
4C076 AA11 AA19 BB01 BB13 CC27 FF68
4C084 AA20 MA02 MA17 MA24 MA52 MA66 NA05 NA10 ZB26 ZB27
ZC75
4C085 AA14 EE03
4C086 AA01 AA02 BC17 BC28 BC42 BC50 CB05 CB22 GA07 GA12
MA02 MA04 MA17 MA24 MA52 MA66 NA05 NA10 ZB26 ZB27
ZC75