

(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2018-537980

(P2018-537980A)

(43) 公表日 平成30年12月27日(2018.12.27)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C12Q 1/6841 (2018.01)	C12Q 1/6841 ZNAZ	4B063
GO1N 33/574 (2006.01)	GO1N 33/574 A	4C084
GO1N 33/53 (2006.01)	GO1N 33/53 D	4C086
C12Q 1/6837 (2018.01)	C12Q 1/6837 Z	
C12Q 1/6874 (2018.01)	C12Q 1/6874 Z	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2018-529567 (P2018-529567)
 (86) (22) 出願日 平成28年12月5日 (2016.12.5)
 (85) 翻訳文提出日 平成30年6月7日 (2018.6.7)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP2016/079728
 (87) 国際公開番号 W02017/097697
 (87) 国際公開日 平成29年6月15日 (2017.6.15)
 (31) 優先権主張番号 15198473.9
 (32) 優先日 平成27年12月8日 (2015.12.8)
 (33) 優先権主張国 欧州特許庁 (EP)

(71) 出願人 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ハ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 173
 (74) 代理人 100094569
 弁理士 田中 伸一郎
 (74) 代理人 100088694
 弁理士 弟子丸 健
 (74) 代理人 100103610
 弁理士 ▲吉▼田 和彦
 (74) 代理人 100084663
 弁理士 稲田 篤

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 癌治療のための非小細胞肺癌 (NSCLC) および甲状腺癌患者を選択するためのバイオマーカーとしてRET融合遺伝子を使用する方法

(57) 【要約】

本発明は、単独で、または任意選択で、さらなる医薬上活性な成分および/またはさらなる治療と併用して使用するときの、化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩、特に、そのモノエタンスルホン酸塩の形態の活性をモニターするためのバイオマーカーとしての、CCDC6 - RET融合遺伝子などのRET融合遺伝子に関する。本発明は、癌の治療における前記特定の化合物の特定の使用にも関する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による治療のための甲状腺癌または非小細胞肺癌患者を選択する方法であって、

a) R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が前記患者からの試料に存在するか否かを決定するステップ、および

b) 前記 R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が前記試料に存在すると決定された場合、前記治療のために前記患者を選択するステップ

を含む方法。

【請求項 2】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による患者の甲状腺癌または非小細胞肺癌治療の臨床転帰を予測する方法であって、R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が前記患者からの試料に存在するか否かを決定するステップを含む方法。

【請求項 3】

前記化合物が、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンのモノエタンスルホン酸塩の形態である、請求項 1 または 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が前記試料中に存在すると決定された場合、前記患者は、

前記 R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が存在しないと決定された患者と比較して、

前記治療に対する応答の延長、

前記治療下での安定化の延長、

前記治療下での癌進行までの時間の延長、

無憎悪生存期間の延長、および / または

全生存期間の延長

である臨床転帰を有するであろうと予測するステップをさらに含む、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 5】

前記臨床転帰が、前記治療下での癌進行までの時間の延長である、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

試料が前記患者から得られた前記癌の腫瘍バイオプシーである、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 7】

試料が前記患者からの血液または前記患者から得られた血液画分である、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8】

試料が前記患者から得られた血液である、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 R E T 融合遺伝子が C C D C 6 - R E T であり、前記 R E T 融合遺伝子産物が C C D C 6 - R E T 融合遺伝子の産物である、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

10

20

30

40

50

前記癌が非小細胞肺癌である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 1】

前記癌が甲状腺癌である、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2】

前記治療が、前記 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたは前記その医薬上許容される塩による単剤療法である、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 3】

前記治療が、

i) 前記 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたは前記その医薬上許容される塩と、

ii) 追加の抗癌療法、好ましくはドセタキセルによる療法との併用療法である、請求項 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記 R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が融合遺伝子 C C D C 6 - R E T である、請求項 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記決定するステップが、

前記 R E T 融合遺伝子と、前記 R E T 融合遺伝子を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであって、前記試薬は、好ましくは前記 R E T 融合遺伝子に特異的に結合可能な核酸であるステップを含む、および / または

前記決定するステップが、

前記 R E T 融合遺伝子産物と、前記 R E T 融合遺伝子産物を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであって、前記 R E T 融合遺伝子産物は融合タンパク質であり、前記試薬は、好ましくは前記融合タンパク質に特異的に結合可能な抗体であるステップを含む、および / または

前記決定するステップが、

前記 R E T 融合遺伝子産物と、前記 R E T 融合遺伝子産物を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであって、前記 R E T 融合遺伝子産物が前記 R E T 融合遺伝子の m R N A であり、前記試薬が、好ましくは前記 R E T 融合遺伝子の前記 m R N A に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の核酸であるステップを含む、請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 6】

インビトロの方法である、請求項 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 7】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による患者の甲状腺癌または非小細胞肺癌治療が有効であるかまたは有効となるかを決定する方法であって、

以下のエレメント：決定を要求する患者または医師、前記患者からの試料の獲得、請求項 1 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法を使用する前記試料の分析、および前記患者または医師に戻す試験結果の連絡を含む方法。

【請求項 1 8】

請求項 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法を行うための少なくとも 1 種の手段を含む診断キット。

【請求項 1 9】

前記 R E T 融合遺伝子産物またはその抗原結合断片に特異的に結合可能な少なくとも 1

10

20

30

40

50

種の抗体、および/または

前記 R E T 融合遺伝子に特異的に結合可能なまたは R E T 融合遺伝子産物に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の核酸であって、前記 R E T 融合遺伝子産物が前記 R E T 融合遺伝子の m R N A である、少なくとも 1 種の核酸から選択される物質を含み、

請求項 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法を行うための指示を含む使用のための指示書をさらに含んでもよい、請求項 1 8 に記載の診断キット。

【請求項 2 0】

前記 R E T 融合遺伝子に特異的に結合可能なまたは前記 R E T 融合遺伝子産物に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の核酸であって、前記 R E T 融合遺伝子産物が前記 R E T 融合遺伝子の m R N A である、少なくとも 1 種の核酸を含み、および

前記少なくとも 1 種の核酸は、配列番号 1、配列番号 2 または配列番号 3 によって表される配列に相補的である、またはその逆相補体に相補的である核酸配列を含む、請求項 1 9 に記載の診断キット。

【請求項 2 1】

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による治療のための甲状腺癌または非小細胞肺癌患者を選択するためのバイオマーカーとしての、R E T 融合遺伝子および/または R E T 融合遺伝子産物の使用。

【請求項 2 2】

インビトロの使用である、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

前記 R E T 融合遺伝子および/または R E T 融合遺伝子産物が、請求項 9 または 1 4 のいずれか 1 項に定義されている、請求項 2 1 または 2 2 に記載の使用。

【請求項 2 4】

患者における癌の治療方法で使用するための、化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩であって、前記患者が R E T 融合遺伝子を有する、化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 5】

患者における癌の治療方法で使用するための、化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩であって、前記患者が、請求項 1 および 3 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法に従って選択された患者である、化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 6】

癌が非小細胞肺癌または甲状腺癌である、請求項 2 4 または 2 5 に記載の使用のための請求項 2 4 または 2 5 に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 7】

前記治療方法が、第一選択化学療法後における腺癌腫瘍組織像で局所的に進行した、転移性の、または局所的に再発した非小細胞肺癌 (N S C L C) を有するヒト患者の治療のための方法であり、前記患者が好ましくは成人患者である、請求項 2 4 から 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための請求項 2 4 から 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 2 8】

前記 R E T 融合遺伝子が、前記患者から得られた血液、前記患者から得られた血液画分、および/または前記患者の前記癌から得られた腫瘍バイオプシーに存在する、請求項 2

10

20

30

40

50

4 から 27 のいずれか 1 項に記載の使用のための請求項 24 から 27 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 29】

R E T 融合遺伝子が融合遺伝子 C C D C 6 - R E T である、請求項 24 から 28 のいずれか 1 項に記載の使用のための、請求項 24 から 28 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 30】

前記癌が非小細胞肺癌である、請求項 24 から 29 のいずれか 1 項に記載の使用のための、請求項 24 から 29 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 31】

前記使用が、前記 R E T 融合遺伝子のタンパク質産物を阻害するための使用である、請求項 24 から 30 のいずれか 1 項に記載の使用のための、請求項 24 から 30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 32】

前記癌が、非小細胞肺癌、好ましくは進行した非小細胞肺癌であり、前記化合物またはその医薬上許容される塩が、少なくとも 18 カ月、好ましくは少なくとも 24 カ月、より好ましくは少なくとも 30 カ月の投与期間にわたって投与される、請求項 24 から 31 のいずれか 1 項に記載の使用のための、請求項 24 から 31 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 33】

前記化合物が、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンのモノエタンスルホン酸塩の形態である、請求項 24 から 32 のいずれか 1 項に記載の使用のための請求項 24 から 32 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【請求項 34】

前記化合物が、追加の抗癌剤、好ましくはドセタキセルと併用される、請求項 24 から 33 のいずれか 1 項に記載の使用のための請求項 24 から 33 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、医薬の分野、特に、特定の化合物の活性のバイオマーカーとしての C C D C 6 - R E T 融合遺伝子などの R E T 融合遺伝子、該化合物での治療のモニタリング、および癌の治療における該特定の化合物の特定の使用に関する。

本発明は、より詳細には、単独で、または任意選択で、さらなる医薬上活性な成分および/または、例えば追加の化学療法などのさらなる治療、例えば、ドセタキセルと併用して使用するときの、化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩、特に、そのモノエタンスルホン酸塩の形態の活性をモニターするためのこれらのバイオマーカーに関する。

【背景技術】

【0002】

生物における分子プロセスおよびこれらのプロセスを研究するための技術の知識における最近の進歩により、疾患をタイプ分けし、治療する改良された方法およびシステムがもたらされた。多くの分野において、疾患の治療のための方法を提供および/または改良するために研究が行われており、治療の効果をモニターするための方法およびシステムを提供および/または改良している。

化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチル

10

20

30

40

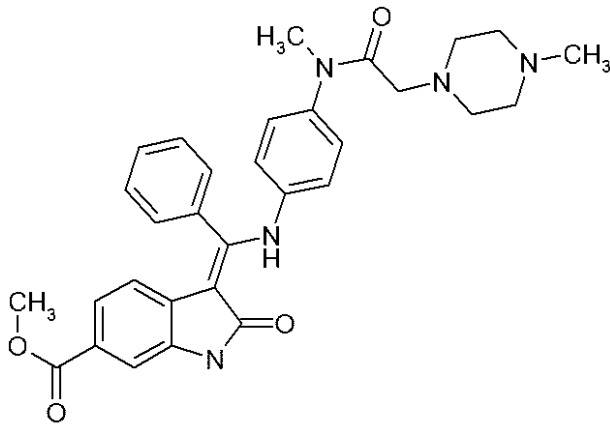
50

カルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノン) は、特に、腫瘍学的疾患、免疫学的疾患もしくは免疫学的成分が関与する病理学的状態、または線維性疾患の治療のための、価値ある薬理学的特性を有する革新的な有効成分である。

本化合物の化学構造は、式 A として以下に示される。

式 A

【化 1】



10

【0003】

20

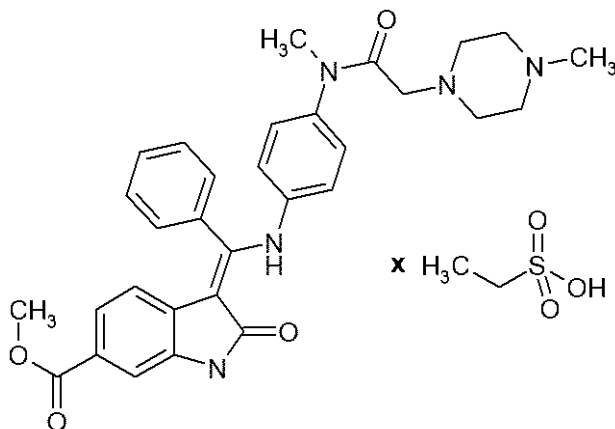
この化合物の塩基の形態は WO 01/27081 に記載されており、モノエタンスルホン酸塩の形態は WO 2004/013099 に記載されており、種々のさらなる塩の形態は WO 2007/141283 に示されている。免疫学的疾患または免疫学的成分が関与する病理学的状態の治療のためのこの分子の使用は WO 2004/017948 に記載されており、腫瘍学的疾患の治療のための使用は WO 2004/096224 に記載されており、線維性疾患の治療のための使用は WO 2006/067165 に記載されている。この化合物の使用は WO 2007/057397 にも記載されている。

この化合物のモノエタンスルホン酸塩の形態は、この塩の形態を薬剤としての開発に特に適したものとする特性を表す。3 - Z - [1 - (4 - (N - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノン - モノエタンスルホン酸塩の化学構造を式 A 1 として以下に示す。

30

式 A 1

【化 2】



40

【0004】

前臨床試験は、この化合物が、腫瘍血管新生を阻害するメカニズムを介して腫瘍増殖を抑制する、血管内皮増殖因子受容体 (VEGFR)、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) の非常に強力な経口で生物学的に利

50

用可能な阻害剤であることを示している。さらに、この化合物は、内皮および平滑筋細胞および周皮細胞においてシグナル伝達を阻害し、腫瘍脈管密度を低下させることが示されている。

【0005】

さらに、この化合物は、これまで、十分忍容性のある用量で試験した全てのモデルにおいてインビボでの抗腫瘍効果を示す。以下の表1は、異種移植片モデルおよび同系ラット腫瘍モデルにおけるインビボでの抗腫瘍効果の結果を示す。

【0006】

【表1】

表1

癌	モデル	効果
結腸直腸	HT-29 HT-29の大きな腫瘍	T/C 16% @ 100mg/kg/d 腫瘍堆積の減少
膠芽腫	GS-9L同系ラット	T/C 32% @ 50mg/kg/d
頭頸部	FaDu	T/C 11% @ 100mg/kg/d
肺(非小細胞)	NCI-H460 Calu-6	T/C 54% @ 25mg/kg/d T/C 24% @ 50mg/kg/d
卵巣	SKOV3	T/C 19% @ 50mg/kg/d
前立腺(ホルモン-依存性)	PAC-120	T/C 34% @ 100mg/kg/d
腎臓	Caki-1	T/C 13% @ 100mg/kg/d
膵臓(マウストランスジェニック)	Rip-Tag	腫瘍形成に干渉

T/Cは、対照の%で表した腫瘍サイズの減少を表す。

このように、この化合物は、例えば、血管形成または細胞の増殖が関与する疾患の治療に適している。

この化合物は、WO 2006/067165に記載されたように、線維性疾患の治療に適している。

診断およびスクリーニングのための方法を開発することを目的とした多くの研究にもかかわらず、治療、特に、癌の治療をモニターするための効率的な方法に対する要望が依然として存在する。1つのそのような方法は、WO 2010/103058に記載されている。

【0007】

さらに、単独で、または任意選択で、さらなる医薬上活性な成分および/または、例えば放射線療法または追加の化学療法などのさらなる治療と併用して使用するとき、前記有効成分3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩、特に、そのモノエタンサルホン酸塩の形態での患者の治療をモニターするためのバイオマーカーに関する知識はほとんどなく、該バイオマーカーに対する要望が存在する。

加えて、医師および患者が、各癌の現行の治療状態(例えば、治療に対するその応答、それが進行し始めたか否か)をモニターすることを可能とし、かつ治療の結果を予測することを可能とする方法が必要とされている。

【0008】

10

20

30

40

50

R E T融合遺伝子は、肺腺癌の1～2%に存在する新しい新薬の開発につながるドライバー遺伝子として同定され (Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. Nat Med 2012; 18: 375-377)、R E T融合 - 陽性N S C L Cを有する患者において、パンデタニブおよびカボザンチニブなどの、R E Tチロシンキナーゼ阻害剤の治療効果を検討するいくつかの臨床試験が行われている (Drilon A, Wang L, Hasanovic A et al. Response to Cabozantinib in patients with RET fusion-positive lung adenocarcinomas. Cancer Discov 2013; 3: 630-635.) が、臨床現場においては、選択的R E T阻害剤は入手可能となっていない。

W O 2 0 1 4 / 1 6 5 7 1 0 およびZhang et al., "An evaluation and recommendation of the optimal methodologies to detect RET gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma.", Genes Chromosomes Cancer. 2015 Mar;54(3):168-76は、共に、R E T再編成の検出に関する。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

先行技術に鑑みると、改良された癌治療、特に、癌の特定のサブタイプおよび癌のこれらのサブタイプを促進する腫瘍形成経路を特異的に標的とするより効率的な癌療法に対する要望が依然として存在する。

【課題を解決するための手段】

【0010】

かくして、本発明は、特に、化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩による非小細胞肺癌または甲状腺癌の治療をモニターするための方法および癌治療の結果を予測するための方法を提供する。

20

さらに、発明者らは、驚くべきことに、R E T融合遺伝子陽性である患者が、該化合物またはその医薬上許容される塩によってより有利に治療できることを見出した。かくして、発明者らは、R E T融合遺伝子を有する癌の特異的形態を有利に治療することを可能とする特定の医学的使用も提供する。

【0011】

発明の説明

発明者らは、予期せぬことに、R E T融合遺伝子、より詳しくは、C C D C 6 - R E T融合遺伝子が、本発明による化合物、3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンによる療法に対して非常に感受性であるN S C L C患者に存在することを見出した。注目することには、多数の癌突然変異について試験した患者において、該R E T融合遺伝子が存在し、他の使用可能な突然変異は存在しないことを見出された。

30

したがって、本発明の非限定的な態様において、C C D C 6 - R E T融合遺伝子などのR E T融合遺伝子を癌バイオマーカーとして使用することができる。さらに詳しくは、R E T融合遺伝子が甲状腺癌または非小細胞肺癌などの癌に存在するか否かを本発明に従って決定することによって、癌治療をモニターすることができ、以下の好ましい実施態様において反映されているように、癌治療の治療結果を予測することができる。

40

【0012】

さらに、R E Tタンパク質が本発明による化合物、3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンによって阻害されると仮定すると、R E T融合遺伝子を有する患者は該治療から特に利益を得るであろう。なぜならば、本発明による化合物での治療は、V E G Fシグナル伝達の阻害に加えて、R E T融合タンパク質も阻害するであろうからである。かくして、予期せぬこと

50

に、RET融合遺伝子を有する患者において、2つの発癌性経路が同じ化合物によって有利に阻害されるであろう。

かくして、本発明は、以下に定義される好ましい実施態様において反映される医学的使用のための化合物も含む。

【0013】

好ましい実施態様：

1. 化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による治療のための甲状腺癌または非小細胞肺癌患者を選択する方法であって、

a) RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が該患者からの試料に存在するか否かを決定するステップ、および

b) 該RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が該試料に存在すると決定された場合、該治療のために該患者を選択するステップを含む方法。

【0014】

2. 化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による患者の甲状腺癌または非小細胞肺癌治療の臨床転帰を予測する方法であって、RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が該患者からの試料に存在するか否かを決定するステップを含む方法。

3. 該化合物が、3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンのモノエタンスルホン酸塩の形態である、項目1または2に記載の方法。

【0015】

4. 該RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が該試料中に存在すると決定された場合、該患者は：

該RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が存在しないと決定された患者と比較して、

- 該治療に対する応答の延長、
- 該治療下での安定化の延長、
- 該治療下での癌進行までの時間の延長、
- 無憎悪生存期間の延長、および/または
- 全生存期間の延長

である臨床転帰を有することを予測するステップをさらに含む、項目1から3のいずれか1項に記載の方法。

5. 該臨床転帰が、該治療下での癌進行まで時間の延長である、項目4に記載の方法。

6. 該試料が該患者から得られた該癌の腫瘍バイオプシーである、項目1から5のいずれか1項に記載の方法。

7. 該試料が該患者からの血液、または該患者から得られた血液画分である、項目1から5のいずれか1項に記載の方法。

8. 該試料が該患者から得られた血液である、項目7に記載の方法。

9. 該RET融合遺伝子がCCDC6-RETであり、該RET融合遺伝子産物がCCDC6-RET融合遺伝子の産物である、項目1から8のいずれか1項に記載の方法。

10. 該癌が非小細胞肺癌である、項目1から9のいずれか1項に記載の方法。

11. 該癌が甲状腺癌である、項目1から9のいずれか1項に記載の方法。

12. 該治療が、該3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン

10

20

30

40

50

] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたは該その医薬上許容される塩による単剤療法である、項目 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 1 6 】

1 3 . 該治療が、

i) 該 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたは該その医薬上許容される塩と、

i i) 追加の抗癌療法、好ましくはドセタキセルでの療法と

の併用療法である、項目 1 から 1 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

1 4 . 該 R E T 融合遺伝子および / または R E T 融合遺伝子産物が融合遺伝子 C C D C 6 - R E T である、項目 1 から 1 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 1 7 】

1 5 . 決定する該ステップが、

該 R E T 融合遺伝子と、該 R E T 融合遺伝子を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであり、該試薬は、好ましくは該 R E T 融合遺伝子に特異的に結合可能な核酸であるステップを含む、および / または

決定する該ステップが、

該 R E T 融合遺伝子産物と、該 R E T 融合遺伝子産物を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであって、該 R E T 融合遺伝子産物は融合タンパク質であって、該試薬は、好ましくは該融合タンパク質に特異的に結合可能な抗体であるステップを含む、および / または

決定する該ステップが、

該 R E T 融合遺伝子産物と、該 R E T 融合遺伝子産物を検出するための試薬との検出複合体を形成するステップであって、該 R E T 融合遺伝子産物が該 R E T 融合遺伝子の m R N A であって、該試薬が、好ましくは該 R E T 融合遺伝子の該 m R N A に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の核酸であるステップを含む、項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

1 6 . 該方法がインビトロの方法である、項目 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【 0 0 1 8 】

1 7 . 化合物 3 - Z - [1 - (4 - (N - ((4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - メチルカルボニル) - N - メチル - アミノ) - アニリノ) - 1 - フェニル - メチレン] - 6 - メトキシカルボニル - 2 - インドリノンまたはその医薬上許容される塩による患者の甲状腺癌または非小細胞肺癌治療が有効であるかまたは有効となるかを決定する方法であって、

以下のエレメント：決定を要求する患者または医師、該患者からの試料の獲得、項目 1 から 1 6 のいずれか 1 項に記載の方法を使用する該試料の分析、および該患者または医師に戻す試験結果の連絡を含む方法。

1 8 . 項目 1 から 1 5 のいずれか 1 項に記載の方法を行うための少なくとも 1 種の手段を含む診断キット。

【 0 0 1 9 】

1 9 . 該キットが：

該 R E T 融合遺伝子産物またはその抗原結合断片に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の抗体、および / または

該 R E T 融合遺伝子に特異的に結合可能なまたは R E T 融合遺伝子産物に特異的に結合可能な少なくとも 1 種の核酸であって、該 R E T 融合遺伝子産物が該 R E T 融合遺伝子の m R N A である少なくとも 1 種の核酸から選択される物質を含み、

項目 1 から 1 4 のいずれか 1 項に記載の方法を行うための指示を含む使用のための指示書をさらに含んでもよい、項目 1 8 に記載の診断キット。

10

20

30

40

50

20. 該キットが、該RET融合遺伝子に特異的に結合可能なまたはRET融合遺伝子産物に特異的に結合可能な少なくとも1種の核酸であって、該RET融合遺伝子産物は該RET融合遺伝子のmRNAである少なくとも1種の核酸を含み、および

該少なくとも1種の核酸は、配列番号1、配列番号2または配列番号3によって表される配列に相補的である、またはその逆相補体に相補的である核酸配列を含む、項目19に記載の診断キット。

【0020】

21. 化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩による治療のための甲状腺癌または非小細胞肺癌患者を選択するためのバイオマーカーとしての、RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物の使用。

22. 該使用がインビトロの使用である、項目21に記載の使用。

23. 該RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物が、項目9または14のいずれか1項に定義されている、項目21または22に記載の使用。

24. 患者における癌の治療方法で使用するための、化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩であって、該患者がRET融合遺伝子を有する、化合物またはその医薬上許容される塩。

【0021】

25. 患者における癌の治療方法で使用するための、化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩であって、該患者が、項目1および3から16のいずれか1項に記載の方法に違って選択された患者である、化合物またはその医薬上許容される塩。

26. 該癌が非小細胞肺癌または甲状腺癌である、項目24または25に記載の使用のための、項目24または25に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

27. 該治療方法が、第一選択化学療法後における、腺癌腫瘍組織像で局所的に進行した転移性の、または局所的に再発した非小細胞肺癌(NSCLC)を有するヒト患者の治療のための方法であり、該患者が、好ましくは成人患者である、項目24から26のいずれか1項に記載の使用のための項目24から26のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬上許容される塩。

【0022】

28. 該RET融合遺伝子が該患者から得られた血液に、該患者から得られた血液画分に、および/または該患者の該癌から得られた腫瘍バイオプシーに存在する、項目24から27のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から27のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

29. 該RET融合遺伝子が融合遺伝子CCDC6-RETである、項目24から28のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から28のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

30. 該癌が非小細胞肺癌である、項目24から29のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から29のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

31. 該使用が、該RET融合遺伝子のタンパク質産物を阻害するための使用である、項目24から30のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から30のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【0023】

32. 該癌が、非小細胞肺癌、好ましくは進行した非小細胞肺癌であり、該化合物またはその医薬上許容される塩が、少なくとも18カ月、好ましくは少なくとも24カ月、より

10

20

30

40

50

好ましくは少なくとも30カ月の投与期間にわたって投与される、項目24から31のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から31のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【0024】

33. 該化合物が、3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンのモノエタンスルホン酸塩の形態である、項目24から32のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から32のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

34. 該化合物が、追加の抗癌剤、好ましくはドセタキセルと併用される、項目24から33のいずれか1項に記載の使用のための、項目24から33のいずれか1項に記載の化合物またはその医薬上許容される塩。

【図面の簡単な説明】

【0025】

【図1】患者の胸CTスキャンは、治療前、ニンテダニブへの応答の後、およびニンテダニブ耐性の時点における、患者の疾病負荷を示す。

【図2】CCDC6-RET融合転写体についてのジャンクションリード。ヌクレオチドは異なる色によって特定される。ジャンクションリードは、遺伝子融合内のジャンクションにわたる。腫瘍検体中のCCDC6-RETについてのリード配列は、Integrative Genomics Viewerで可視化した。

【図3】5' RETプローブ（緑色）および3' RETプローブ（赤色）での分離蛍光インサイチュハイブリダイゼーション（FISH）アッセイは、単一の単離された赤色3' RETプローブ（矢尻）の存在によって示されるように、RET再編成を示す。正常なRET遺伝子座は、プローブの分裂されていない赤色および緑色対（矢印）として示される。核は、4', 6'-ジアミジノ-2-フェニルインドールで染色される。

【図4】DNA配列決定のために、DNA10ngを、22個の癌関連遺伝子の504の突然変異ホットスポット領域を標的とする、Ion AmpliSeqライブラリーキット2.0およびIon AmpliSeq結腸および肺癌パネル（Life Technologies）を使用する多重PCR増幅に付した。

【図5】A)およびB): RNA配列決定のために、RNA10ngを、SuperScript VIL0 cDNA合成キット（Life Technologies）を使用する逆転写、続いて、Ion AmpliSeqライブラリーキット2.0およびIon AmpliSeq RNA融合肺癌研究パネル（Life Technologies）を使用するライブラリー生成に付した。後者は、ALK、RET、ROS1、およびNTRK1融合遺伝子を検出する。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明の意味内では、バイオマーカーは、生物学的状態のインジケータとして使用する。それは、客観的に測定され、正常な生物学的プロセス、発症プロセス、または治療的介入に対する薬理的応答のインジケータとして評価される特徴である。これは、1998年にNIHの研究グループによって与えられた定義に即している。

より詳細には、バイオマーカーは、疾患のリスクまたは進行、または所与の治療に対する疾患の感受性と相関する変化を示す。提案されたバイオマーカーが確認されたら、それを使用して、ヒト患者において疾患のリスク、疾患の存在を診断し、またはヒト患者において疾患に対する治療を調整することができる（薬物治療または投薬レジメンの選択）。可能性のある薬物療法を評価する場合、生存または不可逆的な疾病率などの自然のエンドポイントに対する代用物として使用してもよい。治療がバイオマーカーを変化させ、これが改良された健康に対する直接的な関連を有する場合、バイオマーカーは、臨床的利益を評価するための代理エンドポイントとして働く。

【0027】

10

20

30

40

50

本発明の方法は、例えば、インビトロの方法とすることができ、試料を患者から採取した後、試料中のバイオマーカー（すなわち、RET融合遺伝子および/または遺伝子産物）の存在を決定する。試料は、RET融合遺伝子および/または遺伝子産物を含有する任意の試料とすることができる。すなわち、試料は、例えば、癌によって形成された腫瘍からの腫瘍組織試料、例えば、癌によって形成された腫瘍からの腫瘍バイオプシーであってもよい。別法として、試料は、RET融合遺伝子および/または遺伝子産物を含有するいずれの他の試料、例えば、（限定されるものではないが、新鮮な全血、および凍結された全血を含む）血液または（限定されるものではないが、血清、新鮮な血漿、または凍結された血漿を含む）血液画分であってもよい。

【0028】

以下に、本発明に従って示されるように、RET融合遺伝子は、有効成分3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンまたはその医薬上許容される塩、好ましくはモノエタンスルホン酸塩の形態による患者の癌治療をモニターする、バイオマーカーに基づいて患者を選択する、およびそのような癌治療の臨床転帰を予測するためのバイオマーカーとして有用である。

【0029】

本発明による方法に従って、「予測する」または「[...]該患者は臨床転帰を有すると予測する」などの用語は、50%よりも高い、好ましくは60%よりも高い、より好ましくは70%よりも高い、なおより好ましくは80%よりも高い、なおより好ましくは90%よりも高い、なおより好ましくは95%よりも高い、なおより好ましくは98%よりも高い、なおより好ましくは99%よりも高い、なおより好ましくは99.5%よりも高い、なおより好ましくは99.8%よりも高い、なおより好ましくは99.8%よりも高い尤度での予測を含むと理解される。

特定の遺伝子型の存在に基づいて臨床転帰を予測するための統計学的方法は当該分野で知られており、本発明による方法に容易に適合させることができる。

本明細書中で使用するように、融合遺伝子およびそれらの産物と関連する用語「RET」は、当該分野で知られたいずれのRET融合遺伝子または遺伝子産物も意味する。最も好ましくはRET融合遺伝子は融合遺伝子CCDC6-RETであり、その遺伝子産物は、例えば、好ましい実施態様で定義されるように、融合遺伝子CCDC6-RETの遺伝子産物である。

【0030】

該方法で使用する試料：

本発明の全ての方法のうちの1つの実施態様において、該患者からのいくつかの試料は、治療の開始後の1つの時点において、または治療の開始後の異なる時点で得られる。これは、治療過程の間に患者を選択することを可能とする。これは、例えば、各患者ベースで適切な治療スケジュール、用量およびタイプを確立するのに有用である。さらに、所与の時点以降の治療の継続が適切か否かを決定することができる。

前記方法による本発明の好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始から1カ月以内に得る。

前記方法による本発明のもう1つの好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始から1週間以内に得る。

前記方法による本発明のもう1つの好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始から2日以内に得る。

本発明の臨床転帰を予測するための方法において、該試料は、治療の開始前の1以上の時点で得ることもできる。

【0031】

これは、治療が開始された前であっても、RET融合遺伝子の存在または非存在に基づいて患者の臨床転帰を予測することを可能とし、治療の開始前に、治療に非常に感受性である患者の特定の集団を同定することを可能とする。該予測に基づき、治療は、全ての患

10

20

30

40

50

者において、またはRET融合遺伝子またはその遺伝子産物が存在すると決定された患者の群において開始してもよい。

かくして、臨床転帰を予測するための前記方法に従った本発明の好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始前1カ月以内に得る。

臨床転帰を予測するための前記方法に従った本発明のもう一つの好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始前1週間以内に得る。

臨床転帰を予測するための前記方法に従った本発明のもう一つの好ましい実施態様において、該試料は、該治療の開始前2日以内に得る。

本明細書中で使用する場合、「該治療の開始前1カ月以内に」、「該治療の開始前1週間以内に」、および「該治療の開始前2日以内に」などの用語は治療の日を含めることを意図しているが、但し、該試料は該治療の開始前に得られているものとする。

【0032】

RET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物の存在の決定

融合遺伝子およびそれらの融合遺伝子産物の存在を決定するための方法は、一般には、当該分野で知られており、これらの方法は全て、本発明に従ってRET融合遺伝子および/またはRET融合遺伝子産物を決定するのに使用することができる。

【0033】

例えば、本発明の方法に従って使用することができる好ましい方法は、ここに引用して本明細書に援用する、Zhang et al., "An evaluation and recommendation of the optimal methodologies to detect RET gene rearrangements in papillary thyroid carcinoma.", Genes Chromosomes Cancer. 2015 Mar;54(3):168-76.に開示されている。

本発明の方法に従って使用することができるさらなる好ましい方法は、WO 2014/165710に開示されている。

本発明によると、RET融合遺伝子の存在は、直接的に(すなわち、遺伝子それ自体を決定する方法を使用することによって)、および/またはRET融合遺伝子のmRNAまたはRET融合遺伝子のタンパク質産物などのRET融合遺伝子産物の存在を決定することによって間接的に決定してもよい。

【0034】

RET融合遺伝子それ自体を決定する方法は、サザンブロッティング技術、(例えば、例1に示されているような)蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(FISH)、DNAアレイおよびDNA配列決定に基づく方法などのいずれの適切なDNA検出方法も含む。

RET融合遺伝子産物を決定する方法は、ノーザンブロッティング技術、RNAアレイおよびRNA配列決定に基づく方法などのいずれの適切なmRNA検出方法も含む。

RET融合遺伝子産物を決定する方法は、抗体に基づく方法などの融合タンパク質を決定する方法も含む。

本発明によると、いずれの核酸検出に基づく技術にも、適切な増幅ステップが先行してもよい。例えば、RET融合遺伝子産物を検出するRNA配列決定に基づく方法には、逆転写、ライブラリー生成および多重PCR増幅が先行してもよい。そのような増幅は、例えば、例1に例示されている。

本発明による癌

本明細書中で定義された本発明は、それに対して、RET融合遺伝子を患者の特定の群において同定することができるいずれの癌についても有意義である。本発明によるそのような癌は、好ましくは非小細胞肺癌および甲状腺癌、より好ましくは非小細胞肺癌である。

【0035】

本発明の医学的使用:

本発明に従う治療において、本発明による前記化合物(すなわち、3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-イン

10

20

30

40

50

ドリノンまたはその医薬上許容される塩)は、単剤療法として、または併用療法として投与してもよい。

本明細書中で使用する場合、用語「単剤療法」とは、放射線療法または化学療法などの追加の抗癌療法なしの本発明の化合物での治療をいう。

【0036】

本明細書中で定義された本発明の「併用療法」は、該治療の個々の成分の同時、順次、または別々の投与によって達成され得る。本明細書中に定義された併用療法は、唯一の療法として投与してよく、または本発明の併用治療に加えて、外科的処置または放射線療法または追加の化学療法または標的化剤を含んでよい。外科的処置は、本明細書中に記載された併用治療の投与に先立って、その間に、またはその後、部分的または完全な腫瘍摘出のステップを含んでもよい。

10

本発明の併用治療は、非小細胞肺癌(NSCLC)および甲状腺癌などの癌の治療で特に有用であると期待される。

より詳しくは、本発明のそのような併用治療は、非小細胞肺癌(NSCLC)および甲状腺癌を含めた、VEGFおよびRETに関連するいずれの形態の癌も阻害すると期待される。より特に、本発明の併用治療は、非小細胞肺癌(NSCLC)における腫瘍の増殖を有利に遅らせると期待される。

以下の実験は、本発明を説明する意図であって、本発明を限定するものではない。

【0037】

第I相臨床試験

20

試験の概要:

本試験は、EGFRおよびALK野生型非小細胞肺癌NSCLCを有する喫煙歴のない女性における、33カ月にわたるドセタキセルに加えてニンテダニブ(BIBF 1120; 3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ]-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノン)の長期効果に関するケーススタディである。多重遺伝子試験は、肺バイオプシー検体におけるCCDC6-RET融合遺伝子を明らかとし、他のアクションナブル変異は同定されなかった。かくして、本発明の非限定的態様において、発明者らは、RET再編成がニンテダニブに対する感受性と相関することを見出した。

【0038】

30

症例提示:

本症例は、EGFRおよびALK野生型の進行したNSCLCを有する60歳の喫煙歴のない女性であった。第一選択の白金ベースの化学療法の失敗の後、2010年6月に、患者を、1日2回のニンテダニブ150mgの経口投与に加えて3週間毎のドセタキセル75mg/m²での進行したNSCLCを有する日本人患者についてドセタキセルと組み合わせたニンテダニブの第I相用量漸増試験に登録した(Okamoto I, Kaneda H, Satoh T et al. Phase I safety, pharmacokinetic, and biomarker study of BIBF 1120, an oral triple tyrosine kinase inhibitor in patients with advanced solid tumors. Mol Cancer Ther 2010; 9: 2825-2833.)。患者はドセタキセルとニンテダニブの併用に対してX線撮影による応答を示したが、22サイクル後に、下肢浮腫および疲労感のためドセタキセルを中止し、その後、ニンテダニブ単剤療法を継続した。合計48治療サイクル(ニンテダニブ単独での療法、26サイクル)が、2013年3月の疾患進行まで33カ月にわたって投与された(図1)。ニンテダニブでの療法に対して非常に感受性である突然変異を同定するために、DNAを使用する肺および結腸腫瘍形成に関連する22の遺伝子における両突然変異ホットスポット(図4)、ならびに経気管支バイオプシーによって得られた非小細胞肺組織から抽出したRNAを使用する、ALK、RET、ROSI、およびNTRK1融合転写体の72の主要な変種(図5)をカバーする次世代配列決定パネルを適用した。多重遺伝子検査は、肺癌診断のための組織検体中でCCDC6-RET融合遺伝子を同定し(図2)、他のアクションナブル変異は同定されなかった。この染色体逆位は、インサイチュハイブリダイゼーションにおける蛍光を使用して実証し、これは、CC

40

50

DC6 - RET融合に対して陽性である腫瘍中のRETトランスロケーション部位を隣接して挟むプローブについてのシグナル中の分裂を明らかとした(図3)。

【0039】

NSCLCにおけるVEGF阻害についての原理の証拠は、ベバシズマブの治験で証明されている。ニテダニブは、VEGFRキナーゼに対してより強力な選択性を有するように開発され、ニテダニブの前臨床試験は、インビトロにおけるVEGFR2の維持された遮断、およびヒト固体腫瘍の異種移植片モデルにおける腫瘍増殖の遅延または阻止を示した(Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008; 68: 4774-4782.)。肺癌における抗血管形成活性の生物学的関連性を仮定すると、第111相試験は、いずれかの組織像を有する進行したNSCLCに罹患した患者において、ニテダニブとドセタキセルとの併用対ドセタキセル単独を評価し、ニテダニブおよびドセタキセルの併用での治療が、腺癌腫瘍組織像を有する予め規定された患者におけるドセタキセル単独と比較して、全生存期間を有意にかつ臨床的に意味があるように改善したことを証明した(Reck M, Kaiser R, Mellemaard A et al. Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol 2014; 15: 143-155.)が、しかしながら、腫瘍試料は、NSCLCにおいてドセタキセルと組み合わせたニテダニブに対する応答の生物学的理論的根拠の基礎を同定するために収集されていない。

10

20

【0040】

この試験では、多重試験を行って、ニテダニブの長期効果を示す患者において応答を潜在的に予測する突然変異を同定し、他の活性化突然変異を含まないCCDC6 - RET融合を同定した。ニテダニブは、報告されているところによれば、インビトロにおいて、従前に注記した抗アングジオキナーゼ(VEGFR1 - 3、FGFR1 - 3、PDGFRおよび)に加えて、RETの受容体キナーゼを阻害する(Hilberg F, Roth GJ, Krssak M et al. BIBF 1120: triple angiokinase inhibitor with sustained receptor blockade and good antitumor efficacy. Cancer Res 2008; 68: 4774-4782.)。かくして、本発明によると、癌における(例えば、多重試験によって同定した場合の)CCDC6 - RET融合などのRET融合の存在は、ニテダニブに対する感受性と相関する。したがって、RET再編成を有利に使用して、甲状腺癌および非小細胞肺癌(NSCLC)などのRET再編成を有する特定の癌において、ニテダニブまたはその医薬上活性な塩による癌の治療をモニターし、本発明の化合物での治療のための患者を選択することができる。さらに、本発明によると、これらの癌がRET再編成、例えば、CCDC6 - RET融合遺伝子などのRET融合遺伝子を有する場合、それらの癌はニテダニブまたはその医薬上活性な塩でより効果的に治療することができる。予期せぬことに、そのような治療はより長い期間(例えば、少なくとも18カ月の間、少なくとも24カ月の間、NSCLCでは少なくとも30カ月の間さえ)行うことができる。というのは、癌の進行はそのような治療下で遅延されるからである。

30

以下の検出方法を試験で使用した：

40

【0041】

NGSを使用する融合遺伝子の検出

RNAを、Allprep DNA/RNA FFPEキット(Qiagen、バレンシア、カリフォルニア州)を使用して精製し、次いで、融合転写体検出用のNGSパネルに付した。RNA10ngを、SuperScript VIL0 cDNA合成キット(Life Technologies)を使用する逆転写に付し、続いて、Ion AmpliSeqライブラリーキット2.0およびIon AmpliSeq RNA融合肺癌研究パネル(Life Technologies)を使用するライブラリー生成を行い、その後者は、37 ALK、9RET、15ROS1、および11 NTRK1融合遺伝子ならびに5'および3'発現アンバランスについての参照配列および5つのハウ

50

スキッピング遺伝子 (HMBS、TBP、ITGB7、MYC、LMNA) に由来する転写体を検出する。多重PCRの後、Ion Xpressバーコードアダプター (Life Technologies) をPCR産物に連結し、次いで、これを、Agencourt AMPure XPビーズ (Beckman Coulter, Brea, CA) を使用して精製した。精製したライブラリーをプールし、次いで、Ion Torrent PGM機器、Ion PGM 200配列決定キットv2、およびIon 318 v2チップキット (全て、Life Technologiesから) を使用して配列決定した。整列しなかったbamファイルをIonレポーターソフトウェア4.2 (Life Technologies) に移し、各試料中のアンプリコン当たりのカウント数を分析した。以下の基準の双方が満たされた場合、融合遺伝子を陽性と判断した: ALKでは、 > 100 の融合リードカウントおよび > 0.025 の3' / 5' アンバランス値、RETでは、 > 100 の融合リードカウントおよび > 0.045 の3' / 5' アンバランス値、およびROSIでは、 > 100 の融合リードカウントおよび > 0.5 の3' / 5' アンバランス値。

10

【0042】

FISH分析

4 μ mの厚みで断片化し、スライドガラス上に置いたFFPE組織を、RETについてのブレイクアパートプローブ (break-apart probes) (Split Dual Color FISH Probes SP019; GSP Laboratory、川崎、日本国) でのFISH分析に付した。FISH陽性は、腫瘍細胞における $> 10\%$ 分裂シグナルの存在と定義した。

20

【0043】

さらなる実施態様:

本明細書中で既に記載したもの以外の化合物3-Z-[1-(4-(N-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-メチルカルボニル)-N-メチル-アミノ)-アニリノ)-1-フェニル-メチレン]-6-メトキシカルボニル-2-インドリノンのさらなる医薬上許容される塩は、例えば、酸付加塩を含んでもよい。そのような酸付加塩は、例えば、ハロゲン化水素との、または硫酸またはリン酸との、またはトリフルオロ酢酸、クエン酸、またはマレイン酸とのなどの、医薬上許容されるアニオンを供する無機または有機酸との塩を含む。加えて、医薬上許容される塩は、医薬上許容されるカチオンを供する無機または有機塩基とで形成され得る。無機または有機塩基とのそのような塩は、例えば、ナトリウムまたはカリウム塩などのアルカリ金属塩、およびカルシウムまたはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩を含む。

30

【0044】

本発明によると、該化合物は、適切には、1以上の医薬上許容される賦形剤または担体を使用して製剤化してもよい。本発明の範囲内で使用してもよい適切な製剤は、これらの化合物に関連する文献および特許出願、WO 2009/147212およびWO 2009/147220に既に記載されている。

【0045】

1つの実施態様において、本発明によると、式A1の化合物についての製剤は、好ましくは、脂質担体、増粘剤および滑剤/可溶化剤を含む活性な物質の脂質懸濁液であり、最も好ましくは、該脂質担体は、トウモロコシ油グリセリド、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、エタノール、グリセロール、グリコフロール、マクロゴルグリセロールカプリカプレート、マクロゴルグリセロールリノレート、中鎖部分グリセリド、中鎖トリグリセリド、ポリエチレングリコール300、ポリエチレングリコール400、ポリエチレングリコール600、ポリオキシルヒマシ油、ポリオキシル水添ヒマシ油、プロピレングリコールモノカプリレート、プロピレングリコールモノラウレート、精製大豆油、トリアセチン、クエン酸トリエチル、またはそれらの混合物から選択され、該増粘剤は、Colloidal SilicaまたはBentoniteなどのオレオゲル形成賦形剤、またはポリオキシル水添ヒマシ油、水添植物油マクロゴルグリセロール-ヒドロキス

40

50

テアレート、マクロゴルグリセロール - リシノレートまたは硬脂肪などの高粘度の親油性または両性賦形剤から選択され、該滑剤 / 可溶化剤はレシチン、任意選択で 1 種以上のマクロゴルグリセロールをさらに含むレシチンから選択され、好ましくは、マクロゴルグリセロール - ヒドロキシステアレートまたはマクロゴルグリセロール - リシノレートから選択される。該脂質懸濁液製剤は、文献から知られた製剤を生産する従来の方法によって、すなわち、所定の順序で予め決定された温度において成分を混合して、ホモゲナイズされた懸濁液を得ることによって調製してもよい。

【 0 0 4 6 】

前記製剤は、好ましくは、任意選択でシーリングまたはバンディングを備えた、医薬カプセル剤、好ましくはカプセルのシェルが、例えば、可塑剤としてのグリセロールを含む点で特徴的なソフトゼラチンカプセル剤、またはハードゼラチンまたはヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C) カプセル剤に取り込んでよい。カプセル医薬投与形態は、文献から知られたカプセル剤を製造する従来の方法によって調製してよい。ソフトゼラチンカプセル剤は、例えば、Swarbrick, Boylann, Encyclopedia of pharmaceutical technology, Marcel Dekker, 1990, Vol. 2, pp 269 ff or in Lachmann et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 2nd Edition, pages 404-419, 1976に記載された「ロータリーダイ手法」、または例えば、Jimerson R. F. et al., "Soft gelatin capsule update", Drug Dev. Ind. Pharm., Vol. 12, No. 8-9, pp. 1133-44, 1986に記載されたもののような他の手法などの文献から公知のソフトゼラチンカプセル剤を製造する従来の方法によって調製してよい。

前記定義の製剤または前記定義のカプセル剤は、0 . 1 m g から 2 0 m g の活性な物質 / k g 体重、好ましくは 0 . 5 m g から 4 m g の活性な物質 / k g 体重の投与範囲で使用してもよい。

前記定義のカプセル剤は、適切なガラス容器または柔軟なプラスチック容器、またはアルミニウムパウチまたは二重ポリバッグ中に包装してよい。

用量およびスケジュールは、特定の疾患の状態および患者の全状態に従って変化し得る。本発明の化合物 A またはその医薬上許容される塩による治療に加えて、1 以上の追加の化学療法剤を使用する場合、用量およびスケジュールも変化し得る。計画作成は、いずれかの特定の患者を治療している医師によって決定し得る。

【 0 0 4 7 】

放射線療法は、臨床放射線療法における公知のプラクティスに従って投与してもよい。電離放射線の量は、臨床放射線療法で使用するための知られたものである。使用する放射線療法は、例えば、 γ 線、X 線、および / または放射性同位体からの放射線の有向送達を含むであろう。マイクロ波および UV 照射などの、DNA 損傷因子の他の形態も本発明に含まれる。例えば、X 線は、1 . 8 ~ 2 . 0 G y の日量にて、1 週間に 5 日、5 ~ 6 週の間投与してよい。通常、合計分割量は、4 5 ~ 6 0 G y の範囲にあるであろう。単一のより大量、例えば、5 ~ 1 0 G y を、放射線療法の治療単位の一部として投与してもよい。単一の量は手術中に投与してもよい。多分割放射線療法を使用してもよく、それにより、少量の X 線を、一定期間にわたって、例えば、何日間にもわたって 1 時間あたり 0 . 1 G y にて規則的に投与される。放射線同位体の量範囲は広く変化し、同位体の半減期、照射された放射線の強度およびタイプ、および細胞による摂取に依存する。

特定の疾患状態の治療的および予防的処置に必要な各療法の用量のサイズは、治療されるレシピエント、投与の経路、および治療すべき疾患の重症度に応じて必然的に変化する。したがって、最適な用量は、いずれかの特定の患者を治療している医師によって決定され得る。例えば、毒性を低下させるために、組合せ治療の成分の前記用量を低下させる必要があり、またはそれが望ましい。

【 0 0 4 8 】

N S C L C についてのニンテダニブの使用

ニンテダニブの推奨される用量は、標準が 2 1 日のドセタキセル治療サイクルの 2 ~ 2 1 日に、ほぼ 1 2 時間離して毎日 2 回投与される 2 0 0 m g (エシレートとして投与され

る遊離塩基から計算された量)である。ニンテダニブは、ドセタキセル化学療法投与と同一の日に摂取してはならない(=1日)。ニンテダニブの用量を損ねた場合、投与は、推奨された用量にて次のスケジュール時間に再開すべきである。ニンテダニブの個々の日用量は、損ねた用量を補うために推奨された用量を超えて増加させるべきではない。400mgの推奨される最大日用量を超えてはならない。患者は、臨床的利益が観察される限り、または許容されない毒性が起こるまで、ドセタキセルの中止後にニンテダニブでの療法を継続してもよい。

【0049】

薬量学について、ドセタキセルの投与の方法および用量修飾については、ドセタキセルについての対応する製品情報を参照されたい。ニンテダニブでの副作用治療の管理のための最初の尺度としての用量調整は、特定の副作用反応が、(グレード1またはベースラインまでの)療法の継続を可能とするレベルまで解決されるまでは一時的に中止すべきである。ニンテダニブ治療は、低下した用量で再開してもよい。以下の表に記載されているような、個々の安全性および忍容性に基づいた1日当たり100mgのステップでの用量調整(すなわち、投与当たり50mgの低下)が推奨される。副作用のさらなる存続している場合、すなわち、患者が1日2回の100mgに対して忍容性を有していない場合、ニンテダニブでの治療は永久に中止すべきである。

下痢、嘔吐および他の非血液学的または血液学的有害反応の場合におけるニンテダニブについての推奨される用量調整：

【表2】

CTCAE*副作用	用量調整
抗下痢処置にかかわらず、7連続日を超えるグレード2以上の下痢 または 抗下痢処置にかかわらず、グレード3以上の下痢	治療中断およびグレード1またはベースラインまでの回復後に、200mg1日2回の中から150mg1日2回への用量減少、および2回目の用量減少が必要と考えられる場合、150mg1日2回から100mg1日2回へ
グレード2以上の嘔吐 および/または 制吐処置にかかわらず、グレード3以上の悪心	
グレード3以上の他の非血液学的または血液学的副作用	

*CTCAE:有害事象共通用語規準

(より詳細な情報についてはEMAのウェブサイト参照：http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002569/WC500179970.pdf)。

【0050】

SEQUENCE LISTING

<110> Boehringer Ingelheim International GmbH

<120> Method using a RET fusion gene as a biomarker to select Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) and Thyroid Cancer patients for a cancer treatment

<130> 1199.29

10

<160> 3

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

20

<400> 1

gcaaggcact gcaggaggag aaccgcgacc tgcgcaaagc cagcgtgacc atcgaggatc 60

caaagtggga attcctcgg aagaacttgg ttcttgaaa aactct 106

<210> 2

<211> 106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

30

<400> 2

gcaaggcact gcaggaggag aaccgcgacc tgcgcaaagc cagcgtgacc atcgaggatc 60

caaagtggga attcctcgg aagaacttgg ttcttgaaa aactct 106

<210> 3

<211> 106

<212> DNA

<213> Homo sapiens

40

<400> 3

gcaaggcact gcaggaggag aaccgcgacc tgcgcaaagc cagcgtgacc atcgaagatc 60

caaagtggga attcctcgg aagaacttgg ttcttgaaa aactct 106

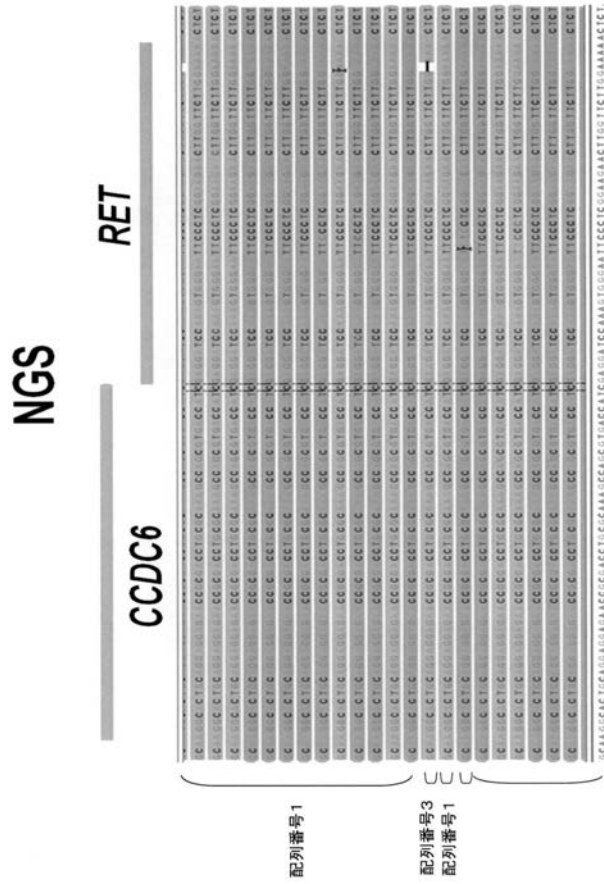
【 図 1 】

Figure 1



【 図 2 】

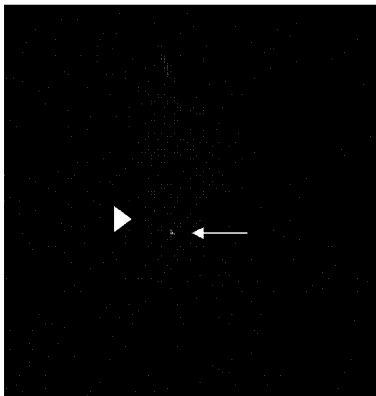
Figure 2



【 図 3 】

Figure 3

FISH



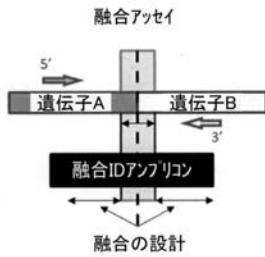
【 図 4 】

Figure 4

Ion AmpliSeq (商標) 結腸および肺ハネ	結腸および肺癌に関する22の遺伝子におけるホットスポットおよび標的化領域 [合計14. 6kb]
遺伝子	KRAS, EGFR, BRAF, PIK3CA, AKT1, ERBB2, PTEN, NRAS, STK11, MAP2K1, ALK, DDR2, CTNNB1, MET, TP53, SMAD4, FBXW7, FGFR3, NOTCH1, ERBB4, FGFR1, FGFR2
アンプリコンの長さ	162bpの平均長さを有する90のアンプリコン [FFPE試料では理想的]
プライマープール	単一のプール中90対のプライマー
必要なアンプリコン	10 ng
推奨される多重化	少なくとも500 × 配列包括度での316 (商標) チップ当たり8つの試料

【 図 5 A 】

Figure 5
A)



融合特異的アンプリコンは、2つの融合遺伝子の連結を介してヌクレオチド配列を提供する。

150bp未満

【 図 5 B 】

Figure 5
B)

融合肺癌研究パネル	
ALK 融合	EM14-ALK.E6A19.COSF1296
	EM14-ALK.E6A19.COSF1296.1
	EM14-ALK.E2A20.COSF479
	EM14-ALK.E2A20.COSF479.1
	EM14-ALK.E15A20.COSF413
	EM14-ALK.E17A20.COSF1367
	EM14-ALK.E17A20.COSF1367.1
	EM14-ALK.E17A20.COSF1366
	EM14-ALK.E17A20.COSF1366.1
	EM14-ALK.E14A20.COSF477
	EM14-ALK.E14A20.COSF477.1
	EM14-ALK.E13A20.COSF1062
	EM14-ALK.E13A20.COSF1062.1
	EM14-ALK.E13A20.COSF408
	EM14-ALK.E13A20.AB462411
	EM14-ALK.E18A20.COSF487
	EM14-ALK.E18A20.COSF487.1
	EM14-ALK.E2A20.COSF478
	EM14-ALK.E2A20.COSF478.1
	EM14-ALK.E20A20.COSF409
EM14-ALK.E20A20.COSF409.1	
EM14-ALK.E20A20.COSF730	
EM14-ALK.E20A20.COSF730.1	
EM14-ALK.E6A20.COSF411	
EM14-ALK.E6A20.AB374361	
EM14-ALK.E6A20.COSF412	
EM14-ALK.E6A20.COSF412.1	
EM14-ALK.E6A20.AB374362	
KIFS8-ALK.K15A20.COSF1381	
KIFS8-ALK.K15A20.COSF1060	
KIFS8-ALK.K17A20.COSF1257	
KIFS8-ALK.K24A20.COSF1058	
KLC1-ALK.K9A20.COSF1276	
EM14-ALK.E14A20.COSF1064	
HIP1-ALK.H28A20	
HIP1-ALK.H21A20	
7PR-ALK.T15A20	
RET 融合	KIFS8-RET.K15R11.COSF1255
	KIFS8-RET.K24R11.COSF1262
	KIFS8-RET.K24R8.COSF1236
	CCDC6-RET.C1R12.COSF1271
	KIFS8-RET.K15R12.COSF1232
	KIFS8-RET.K16R12.COSF1230
	KIFS8-RET.K22R12.COSF1253
	KIFS8-RET.K23R12.COSF1234
	CUX1-RET.C10R12
	CD74-ROSI.C6R32.COSF1202
ROSI 融合	SDC4-ROSI.S2R32.COSF1265
	SDC4-ROSI.S4R32.COSF1278
	SLC34A2-ROSI.S13R32.COSF1259
	SLC34A2-ROSI.S4R32.COSF1197
	SDC4-ROSI.S2R34
	SDC4-ROSI.S4R34.COSF1280
	CD74-ROSI.C6R34.COSF1200
	EZR-ROSI.E10R34.COSF1267
	SLC34A2-ROSI.S4R34.COSF1198
	SLC34A2-ROSI.S13R34.COSF1261
NTRK1 融合	TPM13-ROSI.T7R35.COSF1273
	LRI03-ROSI.L16R35.COSF1269
	BOPC-ROSI.08R35.COSF1139
	BOPC-ROSI.04R36.COSF1188
	CEL-NTRK1.C7N7
	NFASC-NTRK1.N18N10
	RFZBP2-NTRK1.J1N10
	TFG-NTRK1.T5N10
	QSSTM1-NTRK1.S5N10
	S5BP2-NTRK1.S12N12
NTRK1-DIVK2H1.N170B6	
CD74-NTRK1.C3N13	
MPRIP-NTRK1.M14N13	
MPRIP-NTRK1.M18N13	
MPRIP-NTRK1.M21N13	

【 配 列 表 】

2018537980000001.app

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/EP2016/079728

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C12Q1/68 ADD.		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C12Q		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, Sequence Search, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/057397 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]; BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE]; SOMME) 24 May 2007 (2007-05-24) cited in the application	24-26, 28,29, 31,33
Y	page 15, line 6 - line 18 page 17, line 3 - line 12 page 7, line 27 - page 8, line 5 -----	9,14,27, 30,32,34
X	WO 2013/028817 A1 (FOUNDATION MEDICINE INC [US]; LIPSON DORON [US]; STEPHENS PHILIP JAMES) 28 February 2013 (2013-02-28)	1-8, 10-13, 15-17, 21-23
Y	page 55, line 7; claims 36-44, 57-62 ----- -/--	9,14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents :		
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search 19 January 2017		Date of mailing of the international search report 26/01/2017
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Santagati, Fabio

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2016/079728

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	MAKITO SUZUKI ET AL: "Identification of a lung adenocarcinoma cell line with CCDC6-RET fusion gene and the effect of RET inhibitors in vitro and in vivo", CANCER SCIENCE, vol. 104, no. 7, 12 May 2013 (2013-05-12), pages 896-903, XP055336182, JP ISSN: 1347-9032, DOI: 10.1111/cas.12175 page 900, left-hand column, paragraph 2 -----	9,14
X	CN 103 805 688 A (SUREXAM BIOLOG TECHNOLOGY CO LTD) 21 May 2014 (2014-05-21) paragraph [0005] - paragraph [0012]; claims 1-3; sequence 15 -----	18-20
X	EP 2 505 664 A1 (UNIV LEIPZIG [DE]) 3 October 2012 (2012-10-03) paragraphs [0037], [0053] -----	18,19
A	LOIS M. MULLIGAN: "RET revisited: expanding the oncogenic portfolio", NATURE REVIEWS. CANCER, vol. 14, no. 3, 24 February 2014 (2014-02-24), pages 173-186, XP055336166, GB ISSN: 1474-175X, DOI: 10.1038/nrc3680 page 181, right-hand column; table 2 -----	1-34
Y	WO 2014/180955 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM INT [DE]) 13 November 2014 (2014-11-13) the whole document -----	27,30, 32,34 12,13
A	MATSUBARA DAISUKE ET AL: "Identification of CCDC6-RET fusion in the human lung adenocarcinoma cell line, LC-2/ad.", JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY, vol. 7, no. 12, 1 December 2012 (2012-12-01), pages 1872-1876, XP055127986, US ISSN: 1556-1380, DOI: 10.1097/JTO.0b013e3182721ed1 the whole document -----	1-34

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2016/079728

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007057397	A1	24-05-2007	NONE

WO 2013028817	A1	28-02-2013	AU 2012298884 A1 06-03-2014
		CA 2846197 A1	28-02-2013
		EP 2748192 A1	02-07-2014
		HK 1199461 A1	03-07-2015
		SG 2014012728 A	27-06-2014
		SG 10201606991R A	28-10-2016
		US 2014243390 A1	28-08-2014
		WO 2013028817 A1	28-02-2013

CN 103805688	A	21-05-2014	NONE

EP 2505664	A1	03-10-2012	EP 2505664 A1 03-10-2012
		US 2014030714 A1	30-01-2014
		WO 2012130909 A1	04-10-2012

WO 2014180955	A1	13-11-2014	AU 2014264533 A1 29-10-2015
		CA 2911867 A1	13-11-2014
		CL 2015003267 A1	15-07-2016
		CN 105188698 A	23-12-2015
		EA 201501095 A1	31-05-2016
		EP 2994125 A1	16-03-2016
		JP 2016518396 A	23-06-2016
		KR 20160006226 A	18-01-2016
		PH 12015502516 A1	29-02-2016
		TW 201536290 A	01-10-2015
		US 2014350022 A1	27-11-2014
		US 2016143906 A1	26-05-2016
		WO 2014180955 A1	13-11-2014

フロントページの続き

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/04 (2006.01)	A 6 1 P 35/04	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 5/14 (2006.01)	A 6 1 P 5/14	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
C 1 2 N 15/09 (2006.01)	C 1 2 N 15/09	Z

(81) 指定国 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, JP, KE, KG, 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, TZ, UA

(74) 代理人 100093300

弁理士 浅井 賢治

(74) 代理人 100119013

弁理士 山崎 一夫

(74) 代理人 100123777

弁理士 市川 さつき

(74) 代理人 100111796

弁理士 服部 博信

(74) 代理人 100137626

弁理士 田代 玄

(72) 発明者 林 秀敏

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 中川 和彦

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 西尾 和人

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 岡本 邦男

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 坂井 和子

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 清水 俊雄

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 武田 真幸

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

(72) 発明者 田中 薫

大阪府大阪狭山市大野東 3 7 7 - 2 近畿大学医学部内科学腫瘍内科部門内

F ターム (参考) 4B063 QA13 QA19 QQ03 QQ08 QQ42 QQ53 QQ79 QR08 QR55 QS25
QS34

4C084 AA19 MA23 MA37 MA52 NA05 NA14 ZA591 ZA592 ZB261 ZB262

ZC061 ZC062 ZC411 ZC412 ZC751 ZC752
4C086 AA01 AA02 BA02 BC50 GA07 MA01 MA02 MA04 MA23 MA37
MA52 NA05 NA14 ZA59 ZB26 ZC06 ZC41 ZC75

专利名称(译)	使用非小细胞肺癌 (NSCLC) 进行癌症治疗的方法和使用RET融合基因作为选择甲状腺癌患者的生物标志物的方法		
公开(公告)号	JP2018537980A	公开(公告)日	2018-12-27
申请号	JP2018529567	申请日	2016-12-05
[标]申请(专利权)人(译)	百灵佳殷格翰国际股份有限公司		
申请(专利权)人(译)	勃林格殷格翰国际法理社会手套Beshurenkuteru有限公司		
[标]发明人	林秀敏 中川和彦 西尾和人 岡本邦男 坂井和子 清水俊雄 武田真幸 田中薰		
发明人	林 秀敏 中川 和彦 西尾 和人 岡本 邦男 坂井 和子 清水 俊雄 武田 真幸 田中 薰		
IPC分类号	C12Q1/6841 G01N33/574 G01N33/53 C12Q1/6837 C12Q1/6874 A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00 A61P11/00 A61P5/14 A61K31/496 A61K31/337 A61K45/00 C12N15/09		
CPC分类号	C12Q1/6886 A61K31/337 A61K31/496 A61P35/00 C12Q2600/106 C12Q2600/156		
FI分类号	C12Q1/6841.ZNA.Z G01N33/574.A G01N33/53.D C12Q1/6837.Z C12Q1/6874.Z A61P35/00 A61P35/04 A61P43/00.111 A61P11/00 A61P5/14 A61K31/496 A61K31/337 A61K45/00 C12N15/09.Z		
F-TERM分类号	4B063/QA13 4B063/QA19 4B063/QQ03 4B063/QQ08 4B063/QQ42 4B063/QQ53 4B063/QQ79 4B063/QR08 4B063/QR55 4B063/QS25 4B063/QS34 4C084/AA19 4C084/MA23 4C084/MA37 4C084/MA52 4C084/NA05 4C084/NA14 4C084/ZA591 4C084/ZA592 4C084/ZB261 4C084/ZB262 4C084/ZC061 4C084/ZC062 4C084/ZC411 4C084/ZC412 4C084/ZC751 4C084/ZC752 4C086/AA01 4C086/AA02 4C086/BA02 4C086/BC50 4C086/GA07 4C086/MA01 4C086/MA02 4C086/MA04 4C086/MA23 4C086/MA37 4C086/MA52 4C086/NA05 4C086/NA14 4C086/ZA59 4C086/ZB26 4C086/ZC06 4C086/ZC41 4C086/ZC75		
代理人(译)	田中真一郎 ▲▼吉尔场和彦 山崎 一夫 服部博信		
优先权	2015198473 2015-12-08 EP		
外部链接	Espacenet		
摘要(译)			

本発明提供了化合物3-Z- [1- (4- (N- ((4- 甲基哌嗪-1-基) - 甲基羰基) - N- 甲基-氨基) - 苯胺基) - 1- 苯基-亚甲基] -6- 甲氧基羰基-2- 吡啶满酮或其药学上可接受的盐，特别是其 它涉及RET融合基因，例如CCDC6-RET融合基因，作为监控单乙磺酸盐形式活性的生物标记。 本发 明还涉及所述特定化合物在治疗癌症中的特定用途。

(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2018-537980 (P2018-537980A)
	(43) 公表日	平成30年12月27日 (2018. 12. 27)
(51) Int. Cl.	F I	テ-マコード (参考)
C 1 2 Q 1/6841 (2018. 01)	C 1 2 Q 1/6841	Z N A Z 4 B 0 6 3
G O 1 N 33/574 (2006. 01)	G O 1 N 33/574	A 4 C 0 8 4
G O 1 N 33/53 (2006. 01)	G O 1 N 33/53	D 4 C 0 8 6
C 1 2 Q 1/6837 (2018. 01)	C 1 2 Q 1/6837	Z
C 1 2 Q 1/6874 (2018. 01)	C 1 2 Q 1/6874	Z
	審査請求 未請求	予備審査請求 未請求 (全 27 頁) 最終頁に続く
(21) 出願番号	特願2018-529567 (P2018-529567)	(71) 出願人 503385923
(22) 出願日	平成28年12月5日 (2016. 12. 5)	ベ-リンガー インゲルハイム インター
(23) 翻訳文提出日	平成30年6月7日 (2018. 6. 7)	ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
(68) 国際出願番号	PCT/EP2016/079728	シュレンクテル ハフツング
(67) 国際公開番号	W02017/097697	ドイツ連邦共和国 5 5 2 1 6 インゲル
(69) 国際公開日	平成29年6月15日 (2017. 6. 15)	ハイム アム ライン ビンガー シュト
(31) 優先権主張番号	15198473. 9	ラーセ 1 7 3
(32) 優先日	平成27年12月8日 (2015. 12. 8)	(74) 代理人 100094569
(33) 優先権主張国	欧州特許庁 (EP)	弁理士 田中 伸一郎
		弁理士 100088694
		(74) 代理人 100103610
		弁理士 弟子丸 健
		(74) 代理人 100084663
		弁理士 ▲吉▼田 和彦
		(74) 代理人 100084663
		弁理士 稲田 篤
		最終頁に続く
(54) 【発明の名称】	悪治療のための非小細胞肺癌 (NSCLC) および甲状腺癌患者を選択するためのバイオマーカーとしてRET融合遺伝子を使用する方法	