(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-515670
(P2022-515670A)
(43)公表日　令和4年2月21日(2022.2.21)

| (51)国際特許分類 | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *31/454 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/454 | | ４Ｃ０７６ |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | ４Ｃ０８４ |
| *Ａ６１Ｐ* | *35/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 35/02 | | ４Ｃ０８５ |
| *Ａ６１Ｐ* | *43/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １２１ | ４Ｃ０８６ |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/08 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/08 | | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全174頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-538284(P2021-538284)
(86)(22)出願日　令和1年12月30日(2019.12.30)
(85)翻訳文提出日　令和3年8月11日(2021.8.11)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/068924
(87)国際公開番号　WO2020/142422
(87)国際公開日　令和2年7月9日(2020.7.9)
(31)優先権主張番号　62/787,034
(32)優先日　平成30年12月31日(2018.12.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　509307635
セルジーン コーポレイション
アメリカ合衆国 ニュージャージー ０７９０１，サミット，モリス アベニュー ８６
(74)代理人　100097456
弁理士　石川 徹
(72)発明者　ロウェーナ フェルナンデス チョードリー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７９０１ サミット モリス アベニュー ５５６
(72)発明者　ウィラード フォス
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１ サン ディエゴ スイート １００ キャンパス ポイント ドライブ １０３
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの

(57)【要約】
本明細書で提供するのは、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形の製剤及びその使用方法である。
【選択図】図１

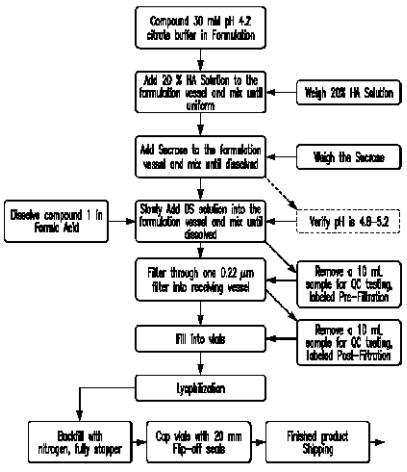



FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
その製剤の総重量に対して、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約１～約１．３％の量、クエン酸緩衝剤を約９～約１２％の量、マンニトールを約８５～約９０％の量で含む製剤。
【請求項２】
前記製剤の総重量に対して、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約１．０％の量で含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項３】
前記製剤の総重量に対して、クエン酸緩衝剤を約１０．６３％の量で含む、請求項１または２に記載の製剤。
【請求項４】
前記クエン酸緩衝剤が、クエン酸一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む、請求項１～３のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項５】
前記製剤の総重量に対して、マンニトールを約８８％の量で含む、請求項１～４のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項６】
前記製剤の総重量に対して、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約１．０％の量、クエン酸緩衝剤を約１０．６３％の量、マンニトールを約８８％の量で含む、請求項１～５のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項７】
（２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド）を１ｍｇ、クエン酸一水和物を５．２４ｍｇ、クエン酸ナトリウム二水和物を４．４ｍｇ、マンニトールを８０ｍｇ含む、請求項１に記載の製剤。
【請求項８】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン及びスクロースを含む製剤。
【請求項９】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．０３％～約０．２５％、ヒトアルブミンを約３０．００％～約９０．００％、スクロースを約２０．００％～約６０．００％、クエン酸を約１．００％～約８．００％含む、請求項８に記載の製剤。
【請求項１０】

さらに塩化ナトリウムを約１％～約９％含む、請求項８または９に記載の製剤。
【請求項１１】
さらにＮ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５％～約２．５％含む、請求項８～１０のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１２】
さらにカプリル酸ナトリウムを約０．３％～約１．２％含む、請求項８～１１のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１３】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．０３％～約０．０５％、ヒトアルブミンを約３８．００％～約４７．００％、スクロースを約４５．００％～約５５．００％、クエン酸を約３．００％～約４．００％含む、請求項８～１２のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１４】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．０４２％、ヒトアルブミンを約４２．２９％、スクロースを約５０．７５％、クエン酸を約３．６６％、塩化ナトリウムを約１．７９％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９１％、カプリル酸ナトリウムを約０．５６％含む、請求項８～１３のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１５】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン、トレハロース及びマンニトールを含む製剤。
【請求項１６】
前記製剤の総重量に対して、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．０８％～約０．１２％、ヒトアルブミンを約４０．００％～約５５．００％、トレハロースを約１０．００％～約２５．００％、マンニトールを約１５％～約３０％、クエン酸を約３．００％～約４．５０％、塩化ナトリウムを約１．５０％～約２．５０％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．８０％～約１．５０％、カプリル酸ナトリウムを約０．５０％～約１．００％、ギ酸を約０．３０％～約０．５０％、酢酸を約０．２０％～約０．６０％含む、請求項１５に記載の製剤。
【請求項１７】
前記製剤の総重量に対して、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．１％、ヒトアルブミンを約５０．７９％、トレハロースを約２０．３２％、マンニトールを約２０．３２％、クエン酸を約３．９０％、塩化ナトリウムを約２．１５％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．０９

％、カプリル酸ナトリウムを約０．６８％、ギ酸を約０．４６％、酢酸を約０．２０％含む、請求項１６に記載の製剤。
【請求項１８】
（２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド）を含む、請求項１～１７のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項１９】
希釈剤をさらに含む水性製剤である、請求項１～６のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２０】
前記希釈剤が、ＰＥＧ４００、エタノール及び注射用水を含む、請求項１９に記載の製剤。
【請求項２１】
前記希釈剤が、ＰＥＧ４００、エタノール及び注射用水を５０：１０：４０の体積比で含む、請求項２０に記載の製剤。
【請求項２２】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．１ｍｇ／ｍＬの量で含む、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２３】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を約０．１ｍｇ／ｍＬの量、マンニトールを８．０ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸一水和物を約０．５２ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約０．４４ｍｇ／ｍＬの量で含む、請求項１９～２２のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２４】
ｐＨが約４～５の範囲である、請求項１９～２３のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２５】
希釈剤をさらに含む水性製剤である、請求項８～１４のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２６】
前記希釈剤が、水を含む、請求項２５に記載の製剤。
【請求項２７】
希釈剤をさらに含む水性製剤である、請求項１５～１７のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項２８】
前記希釈剤が、水を含む、請求項２７に記載の製剤。
【請求項２９】
請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤を含むバイアル。
【請求項３０】
哺乳動物におけるがんの治療方法であって、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤を前記哺乳動物に投与することを含む前記方法。
【請求項３１】
請求項１９～２８のいずれか１項に記載の水性製剤を静脈内投与することを含む、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記がんが、白血病である、請求項３０または３１に記載の方法。
【請求項３３】

前記白血病が、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病または急性骨髄性白血病である、請求項３２に記載の方法。
【請求項３４】
前記白血病が、急性骨髄性白血病である、請求項３２または３３に記載の方法。
【請求項３５】
前記白血病が、再発性、難治性または耐性である、請求項３２～３４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３６】
別の第２の活性剤または支持療法剤を治療有効量投与することをさらに含む、請求項３２～３５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３７】
前記他の第２の活性剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、ｃｏｘ－２阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはそれらの薬理学的に活性な変異体もしくは誘導体である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記第２の活性剤が、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択されている、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
哺乳動物における骨髄増殖性腫瘍の治療方法であって、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤を投与することを含む前記方法。
【請求項４０】
ＪＡＫ阻害剤を投与することをさらに含む、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
哺乳動物において、乳癌、神経内分泌腫瘍及び腎細胞癌から選択されるがんの治療方法であって、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤を投与することを含む前記方法。
【請求項４２】
エベロリムス、テムシロリムス、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン及び７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オンから選択した第２の薬剤を前記哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項４１に記載の方法。
【請求項４３】
哺乳動物における白血病の治療方法であって、ＩＤＨ２阻害剤と組み合わせて、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤を前記哺乳動物に投与することを含み、前記白血病が、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする前記方法。
【請求項４４】
前記ＩＤＨ２阻害剤が、エナシデニブまたは６－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンである、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記白血病が、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする急性骨髄性白血病である、請求項４３または４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記白血病が、再発性、難治性または耐性である、請求項４３～４５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項４７】

医薬として使用するための、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項４８】
哺乳動物におけるがんの治療方法で使用するための、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項４９】
前記方法が、請求項１９～２８のいずれか１項に記載の水性製剤を静脈内投与することを含む、請求項４８に記載の用途のための製剤。
【請求項５０】
前記がんが、白血病である、請求項４８または４９に記載の用途のための製剤。
【請求項５１】
前記白血病が、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病または急性骨髄性白血病である、請求項５０に記載の用途のための製剤。
【請求項５２】
前記方法が、第２の活性剤または支持療法剤を治療有効量投与することをさらに含む、請求項４８～５１のいずれか１項に記載の用途のための製剤。
【請求項５３】
前記第２の活性剤が、がん抗原に特異的に結合する治療用抗体、造血成長因子、サイトカイン、抗がん剤、抗生物質、ｃｏｘ－２阻害剤、免疫調節剤、免疫抑制剤、副腎皮質ステロイド、またはそれらの薬理学的に活性な変異体もしくは誘導体である、請求項５２に記載の用途のための製剤。
【請求項５４】
前記哺乳動物に対して、前記第２の活性剤が、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬及びトポイソメラーゼ阻害剤から選択されている、請求項５３に記載の用途のための製剤。
【請求項５５】
前記第２の活性剤が、プラジエノライドＢ、クロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－５－（（４－（２－（４－（３－メチルウレイド）フェニル）ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉｉ）、ベネトクラクス、トポテカン及びエベロリムスから選択されている、請求項５４に記載の用途のための製剤。
【請求項５６】
前記第２の活性剤が、ＪＡＫ阻害剤である、請求項５５に記載の用途のための製剤。
【請求項５７】
前記ＪＡＫ阻害剤が、トファシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択されている、請求項５６に記載の用途のための製剤。
【請求項５８】
前記第２の活性剤が、ＦＬＴ３阻害剤である、請求項５４に記載の用途のための製剤。
【請求項５９】
前記ＦＬＴ３阻害剤が、キザルチニブ、スニチニブ、ミドスタウリン、ペキシダルチニブ、レスタウルチニブ、タンズチニブ及びクレノラニブから選択されている、請求項５８に記載の用途のための製剤。
【請求項６０】
前記第２の活性剤が、エベロリムスである、請求項５９に記載の用途のための製剤。
【請求項６１】
前記白血病が、急性骨髄性白血病である、請求項５９～６０のいずれか１項に記載の用途のための製剤。
【請求項６２】
前記急性骨髄性白血病が、再発性、難治性または耐性である、請求項６１に記載の用途の

ための製剤。
【請求項６３】
哺乳動物における骨髄増殖性腫瘍の治療方法で使用するための、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤。
【請求項６４】
前記方法が、ＪＡＫ阻害剤を前記哺乳動物に投与することをさらに含む、請求項６３に記載の用途のための製剤。
【請求項６５】
前記ＪＡＫ阻害剤が、トファシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択されている、請求項６４に記載の用途のための製剤。
【請求項６６】
哺乳動物における、乳癌、神経内分泌腫瘍及び腎細胞癌から選択されるがんの治療方法で使用するための、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤であって、前記方法が、エベロリムス、テムシロリムス、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン及び７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オンから選択した第２の活性剤を前記哺乳動物に投与することをさらに含む前記製剤。
【請求項６７】
前記第２の活性剤が、エベロリムスである、請求項６６に記載の用途のための製剤。
【請求項６８】
哺乳動物における白血病の治療方法で使用するための、請求項１～２８のいずれか１項に記載の製剤であって、前記方法が、ＩＤＨ２阻害剤を前記哺乳動物に投与することをさらに含み、前記白血病が、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする前記製剤。
【請求項６９】
前記ＩＤＨ２阻害剤が、エナシデニブまたは６－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ$^2$－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンである、請求項６８に記載の用途のための製剤。
【請求項７０】
前記白血病が、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする急性骨髄性白血病である、請求項６９に記載の用途のための製剤。
【請求項７１】
前記白血病が、再発性、難治性または耐性である、請求項７０に記載の用途のための製剤。
【請求項７２】
請求項１～７のいずれか１項に記載の製剤の調製プロセスであって、マンニトールをｔｅｒｔ－ブチルアルコール及びクエン酸緩衝剤に溶解させて、緩衝剤溶液を得ることと、（２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド）を前記緩衝剤溶液に溶解させて、薬物溶液を得ることを含む前記プロセス。
【請求項７３】
前記薬物溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥済み製剤を得ることをさらに含む、請求項７２に記載のプロセス。
【請求項７４】
請求項８～１４のいずれか１項に記載の製剤の調製プロセスであって、（ｉ）スクロース及び２０％ヒトアルブミンの混合物を水中のクエン酸緩衝剤に加えて、スクロース／ヒトアルブミン溶液を得ることと、（ｉｉ）化合物１のギ酸溶液を前記スクロース／ヒトアルブミン溶液に加えて、薬物溶液を得ることを含む前記プロセス。

【請求項７５】
前記薬物溶液をろ過して、ろ過溶液を得ることと、前記ろ過溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥済み製剤を得ることをさらに含む、請求項７４に記載のプロセス。
【請求項７６】
請求項１５～１７のいずれか１項に記載の製剤の調製プロセスであって、（ｉ）トレハロース、マンニトール及び２０％ヒトアルブミンの混合物を水中のクエン酸緩衝剤に加えて、トレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液を得ることと、（ｉｉ）化合物１のギ酸溶液を前記トレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液に加えて、混合物を得ることと、（ｉｉｉ）酢酸を前記混合物に加えて、薬物溶液を得ることを含む前記プロセス。
【請求項７７】
前記薬物溶液をろ過して、ろ過溶液を得ることと、前記ろ過溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥済み製剤を得ることをさらに含む、請求項７６に記載のプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０１８年１２月３１日に出願した米国特許仮出願第６２／７８７，０３４号に基づく利益を主張するものであり、その開示内容は、参照により、全体が本明細書に援用される。
【０００２】
技術分野
提供するのは、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形の製剤及び剤形である。本明細書では、がんを治療、管理及び／または予防するために、その製剤及び剤形を使用する方法も提供する。すなわち、本明細書で提供するのは、がんを治療、管理及び／または予防する方法で使用するための前記製剤及び前記剤形である。
【背景技術】
【０００３】
２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドあるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物または結晶多形は、抗がん活性があることが示されている。その化合物の例示的な製剤は、米国特許第１０，０５２，３１５Ｂ２号及び２０１８年６月２９日に出願された米国特許出願第１６／０２４，５８１号に開示されている。
【０００４】
がんの治療方法で使用するための、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物または結晶多形のさらなる製剤が必要とされている。
【発明の概要】
【０００５】
本明細書における製剤及び方法で使用する化合物１は、米国特許第９，４９９，５１４号及び国際公開第２０１６／００７８４８号に記載されており、そのそれぞれの開示内容は、参照により、全体が本明細書に援用される。一実施形態では、化合物１は、２－（４－

クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ａ型、結晶多形Ｂ型、結晶多形Ｃ型、結晶多形Ｄ型、結晶多形Ｅ型または非晶質形態である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｃ型である。２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形は、本明細書及び米国特許第１０，１８９，８０８号に記載されており、その特許の開示内容は、参照により、全体が本明細書に援用される。

【０００６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１及びマンニトールを含む製剤である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、マンニトール及びクエン酸緩衝剤を含む製剤である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、その製剤の総重量に対して、化合物１を約１％～約１．３％の量、クエン酸緩衝剤を約９％～約１２％の量、及びマンニトールを約８５％～約９０％の量で含む製剤である。一実施形態では、そのクエン酸緩衝剤は、クエン酸一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む。

【０００７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、その製剤の総重量に対して、化合物１を約１％～約１．３％の量、クエン酸一水和物を約４％～約７．５％の量、クエン酸ナトリウム二水和物を約３％～約５．５％の量、及びマンニトールを約８５％～約９０％の量で含む製剤である。

【０００８】

特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１及びヒトアルブミンを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、ヒトアルブミン及びスクロースを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、ヒトアルブミン、スクロース及びマンニトールを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、ヒトアルブミン、トレハロース及びマンニトールを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン及びスクロースを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン、マンニトール及びスクロースを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン及びトレハロースを含む製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン、マンニトール及びトレハロースを含む製剤である。一実施形態では、そのクエン酸緩衝剤は、無水クエン酸及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む。

【０００９】

一実施形態では、本明細書で提供する方法は、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を投与することを含む。

【００１０】

一実施形態では、本明細書で提供する方法は、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を投与することを含む。

【００１１】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、固形形態の２－（４－クロロフェニル

）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、非晶質形態の２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを含む。

【００１２】

特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、本明細書で提供する製剤を含む単位剤形である。

【００１３】

一態様では、治療対象の疾患または障害の症状のある個体に、治療有効濃度の化合物１を含む製剤を投与する。その量は、その疾患または障害の症状を１つ以上改善または除去するのに有効な量である。

【００１４】

さらに提供するのは、本発明の医薬組成物の成分の１つ以上が充填された容器を１つ以上含む医薬パックまたは医薬キットである。任意に、そのような容器（複数可）には、医薬品または生物製剤の製造、使用または販売を規制する政府機関が定めた形式の表示を付すことができ、その表示には、ヒトへの投与用として製造、使用または販売することがその機関によって認可された旨が示される。そのパックまたはキットには、投与経路、薬物の投与順序（例えば、個別投与、順次投与または同時投与）などに関する情報を表示できる。

【００１５】

本明細書に記載されている主題の上記態様及び他の態様は、下記の、発明を実施するための形態を参照することにより、明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【００１６】

【図１】例示的な製剤の調製に関するフローチャートを示している。

【００１７】

【図２】ヒトアルブミン製剤における化合物１（ＡＰＩと表記されている）の典型的なクロマトグラムを示している。

【００１８】

【図３】ヒトアルブミン製剤における化合物１中の関連不純物の典型的なクロマトグラムを示している。

【００１９】

【図４】スタンダードヒートフロー（１０℃／分）で得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４のヒトアルブミン製剤の核形成開始温度を示している。

【００２０】

【図５】スタンダードヒートフロー（１０℃／分）で得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４の製剤のガラス転移温度を示している。

【００２１】

【図６】スタンダードヒートフロー（１０℃／分）で得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４の製剤の解氷温度を示している。

【００２２】

【図７】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４のヒトアルブミン製剤の核形成開始温度を示している。

【００２３】

【図８】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４のヒトアルブミン製剤のガラス転移温度を示している。

【００２４】

【図９】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、実施例４のヒトアルブミン製剤の解氷温度を示している。

【００２５】
【図１０】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、５％ヒトアルブミンの核形成開始温度を示している。
【００２６】
【図１１】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、５％ヒトアルブミンの溶解温度を示している。
【００２７】
【図１２】モジュレイテッドヒートフローで得られた示差走査熱量測定プロットを示しており、５％ヒトアルブミンの解氷温度を示している。
【００２８】
【図１３】異なる温度及び異なる相対湿度で保存した製剤１６の溶液において、時間とともに、関連不純物が増加したことを示している。
【００２９】
【図１４】異なる温度及び異なる相対湿度で保存した製剤１６の溶液において、化合物１の濃度が、時間とともに低下したことを示している。
【００３０】
【図１５】Ａは、製剤７を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｂは、製剤８を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｃは、製剤９を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｄは、製剤１０を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｅは、製剤１１を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｆは、製剤１２を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。
【００３１】
【図１６】Ａは、製剤８を４０℃／７５％の相対湿度で１年保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｂは、製剤１１を４０℃／７５％の相対湿度で１年保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。Ｃは、製剤１２を４０℃／７５％の相対湿度で１年保存した場合に、化合物１の濃度に及んだ影響を示している。
【００３２】
【図１７】ヒトアルブミンのモノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分を示したＨＰＬＣクロマトグラムを示している。
【００３３】
【図１８】Ａは、製剤７を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｂは、製剤８を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｃは、製剤９を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｄは、製剤１０を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｅは、製剤１１を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｆは、製剤１２を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。
【００３４】
【図１９】Ａは、製剤８を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン

濃度に及んだ影響を示している。Ｂは、製剤１１を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。Ｃは、製剤１２を４０℃／７５％の相対湿度で８カ月保存した場合に、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分という観点で、総ヒトアルブミン濃度に及んだ影響を示している。

【００３５】

【図２０】Ａ～Ｃは、ギ酸（ＦＡ）及び酢酸（ＡｃＯＨ）の混合物における化合物１の溶解性に関するプロットを示している。

【００３６】

【図２１】製剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤの調製に関するフローチャートを示している。

【００３７】

【図２２】製剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤにおいて、ｐＨ、充填体積及び薬物含有量が、再構成時間に及ぼす影響を調べるための試料の調製に関する概略図を示している。

【００３８】

【図２３】サルにおける薬物動態試験用の製剤１９の調製に関するフローチャートを示している。

【００３９】

【図２４】サルにおける製剤Ｉｂ及び製剤１９の薬物動態データを示している。

【００４０】

【図２５】製剤２４の大規模バッチの調製に関するフローチャートを示している。

【発明を実施するための形態】

【００４１】

定義

概して、本明細書で使用されている命名法、ならびに本明細書に記載されている、有機化学、医薬品化学及び薬理学における実験手順は、当該技術分野において周知のものであり、一般的に使用されている。別段の定義がない限り、本明細書で使用されているすべての技術用語及び科学用語は概して、本開示の属する分野の当業者に一般的に理解される意味と同じ意味である。概して、一実施形態の技術的な教示内容は、本明細書に示されている他の実施形態で開示された内容と組み合わせることができる。

【００４２】

「ａ」または「ａｎ」という語の使用は、請求請求の範囲及び／または本明細書において、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」という用語と併せて使用するときには、「１つ」を意味し得るが、「１つ以上」、「少なくとも１つ」及び「１つまたは２つ以上」という意味とも両立する。

【００４３】

本明細書で使用する場合、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、同義的に使用できる。「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語は、示されている特徴または構成要素の存在を、示されているとおりに定めるものとして解釈できるが、１つ以上の特徴もしくは構成要素、またはそれらの群が存在することまたは追加されることは排除されない。加えて、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語には、「～からなる」という用語によって網羅される例が含まれるように意図されている。したがって、「～からなる」という用語は、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」及び「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」という用語の代わりに使用して、本発明の、より具体的な実施形態を示すことができる。

【００４４】

「～からなる」という用語は、示されている特徴または構成要素であって、特許対象を構成する特徴または構成要素の少なくとも９０％、少なくとも９５％、少なくとも９７％、少なくとも９８％または少なくとも９９％を、その特許対象が有することを意味する。別の実施形態では、「～からなる」という用語によって、その用語の後に続くあらゆる列挙

事項の範囲から、あらゆる他の特徴または構成要素が排除される。ただし、技術的効果を得るために必須ではない特徴または構成要素は、この限りではない。

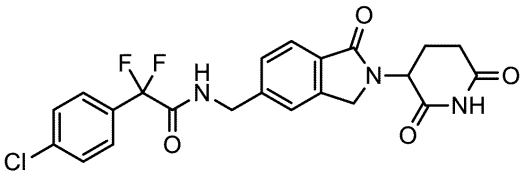
【００４５】

本明細書で使用する場合、「または」という用語は、いずれか１つまたはいずれかの組み合わせを意味する包括的な「または」として解釈するものとする。したがって、「Ａ、ＢまたはＣ」は、「Ａ、Ｂ、Ｃ、Ａ及びＢ、Ａ及びＣ、Ｂ及びＣ、ならびにＡ、Ｂ及びＣ」のうちのいずれかを意味する。この定義では、要素、機能、ステップまたは行為の組み合わせが、何らかの形で本質的に相反する場合のみに、例外が発生する。例えば、「治療、予防もしくは管理」、または類似の列挙語句は、「治療、予防、管理、治療及び予防、治療及び管理、予防及び管理、ならびに治療、予防及び管理」を意味する。

【００４６】

「化合物１」という用語は、下記の構造を有する「２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド」、

【化１】




及びその立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形を指す。特定の実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド及びその互変異性体を指す。特定の実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形（Ａ型、Ｂ型、Ｃ型、Ｄ型もしくはＥ型など）、またはそれらの混合物を指す。特定の実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｃ型を指す。特定の実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの非晶質形態を指す。一実施形態では、その立体異性体は、エナンチオマーである。

【００４７】

別段の具体的な記載のない限り、化合物が、代替的な互変異性体、位置異性体及び／または立体異性体形態を取り得る場合には、代替的な異性体はいずれも、特許請求する対象の範囲内に含まれるように意図されている。例えば、化合物が、２つの互変異性体のうちの１つを有することができる場合、両方の互変異性体が本明細書に含まれるように意図されている。

【００４８】

すなわち、本明細書における化合物は、エナンチオマー的に純粋であってもよいし、立体異性体混合物もしくはジアステレオマー混合物であってもよい。本明細書で使用する場合、かつ別段に示されていない限り、「立体異性体的に純粋な」という用語は、化合物の立体異性体を１つ含むとともに、その化合物の他の立体異性体を実質的に含まない組成物を意味する。例えば、キラル中心を１つ有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まない。キラル中心を２つ有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。

典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の立体異性体の１つを約８０重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約２０重量％未満含み、より好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９０重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約１０重量％未満含み、さらに好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９５重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約５重量％未満含み、最も好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９７重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約３重量％未満含む。立体異性体的に純粋な化合物は、本明細書で使用する場合、その化合物の立体異性体の１つを約８０重量％超、より好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９０重量％超、さらに好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９５重量％超、最も好ましくは、その化合物の立体異性体の１つを約９７重量％超含む。本明細書で使用する場合、かつ別段に示されていない限り、「立体異性体的に富化された」という用語は、化合物の立体異性体の１つを約６０重量％超、好ましくは、約７０重量％超、より好ましくは、化合物の立体異性体の１つを約８０重量％超含む組成物を意味する。本明細書で使用する場合、かつ別段に示されていない限り、「エナンチオマー的に純粋な」という用語は、キラル中心を１つ有する化合物の立体異性体的に純粋な組成物を意味する。同様に、「立体異性体的に富化された」という用語は、キラル中心を１つ有する化合物の立体異性体的に富化された組成物を意味する。本明細書で使用する場合、立体異性体混合物またはジアステレオマー混合物とは、化合物の立体異性体を２つ以上含む組成物を意味する。化合物の典型的な立体異性体混合物は、その化合物の立体異性体の１つを約５０重量％含み、その化合物の他の立体異性体を約５０重量％含むか、その化合物の立体異性体の１つを約５０重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約５０重量％未満含むか、その化合物の立体異性体の１つを約４５重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約５５重量％未満含むか、その化合物の立体異性体の１つを約４０重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約６０重量％未満含むか、またはその化合物の立体異性体の１つを約３５重量％超含み、その化合物の他の立体異性体を約６５重量％未満含む。

【００４９】

本明細書における化合物は、その原子の１つ以上で、原子同位体を、天然では見られない比率で含み得ることも留意されたい。例えば、その化合物は、例えば、三重水素（３Ｈ）、ヨウ素－１２５（１２５Ｉ）、硫黄－３５（３５Ｓ）もしくは炭素－１４（１４Ｃ）のような放射性同位体で放射性標識されていてもよく、または重水素（２Ｈ）、炭素－１３（１３Ｃ）もしくは窒素－１５（１５Ｎ）のような同位体に富んでいてもよい。本明細書で使用する場合、「アイソトポログ」とは、同位体に富む化合物である。「同位体に富む」という用語は、その原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する原子を指す。「同位体に富む」とは、その原子の天然の同位体組成とは異なる同位体組成を有する原子を少なくとも１つ含む化合物も指してよい。「同位体組成」という用語は、所定の原子において存在する各同位体の量を指す。放射性標識化合物及び同位体に富む化合物は、治療剤、例えばがん治療剤、研究用試薬、例えば結合アッセイ用試薬、及び診断剤、例えば生体内イメージング剤として有用である。本明細書に記載されているような化合物１の同位体変種はいずれも、放射性の有無を問わず、本明細書に示されている実施形態の範囲内に含まれるように意図されている。いくつかの実施形態では、化合物１のアイソトポログを提供し、例えば、そのアイソトポログは、重水素、炭素－１３及び／または窒素－１５に富む化合物１である。本明細書で使用する場合、「重水素化」は、少なくとも１つの水素（Ｈ）が、重水素（Ｄまたは$^{2}$Ｈによって示される）に置き換えられている化合物を意味し、すなわち、その化合物は、少なくとも１つの位置において、重水素に富む。

【００５０】

本明細書で言及されている各化合物は、立体異性体組成または同位体組成にかかわらず、本明細書で論じられている薬学的に許容される塩のうちのいずれかの形態で提供できることが理解されよう。同様に、その同位体組成は、本明細書で言及されている各化合物の立体異性体組成にかかわらず、変動し得ることが理解されよう。さらに、その同位体組成は、そのそれぞれの化合物またはその塩に存在する元素に限られるが、別の状況では、その

それぞれの化合物の薬学的に許容される塩の選択にかかわらず、変動し得る。

【００５１】

本明細書で使用する場合、ＡＰＩは、化合物１を指す。特定の実施形態では、ＡＰＩは、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを指す。

【００５２】

本明細書で使用する場合、あらゆる保護基、アミノ酸及びその他の化合物の略号は、別段に示されていない限り、その一般的用法、認識されている略号またはＩＵＰＡＣ－ＩＵＢ Ｃｏｍｍｉｓｓｉｏｎ ｏｎ Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌ Ｎｏｍｅｎｃｌａｔｕｒｅ（Ｂｉｏｃｈｅｍ．１９７２，１１：９４２－９４４を参照されたい）に準拠している。

【００５３】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「凍結乾燥する」という用語は、固体物質を溶液から単離し、及び／または溶媒を除去するプロセスを指す。いくつかの実施形態では、凍結乾燥は、例えば蒸発を含む、当業者に知られている様々な技法（例えば真空下で、例えば凍結乾燥すること、及び／または溶液を凍結させて、その凍結した溶媒を真空条件または減圧条件下で気化させることなど）によって行ってよい。

【００５４】

本明細書で使用する場合、「再構成水溶液」、「再構成水性組成物」または「再構成水性製剤」は、本明細書で提供する凍結乾燥製剤を水性溶媒に溶解させることによって得た水性溶液を指す。

【００５５】

本明細書で使用されている「水性希釈剤」という用語は、非経口製剤に含めることができる水性液体を指す。このような水性希釈剤としては、例えば、水、生理食塩水、１／２生理食塩水、または望ましい場合にはデキストロース、ならびに、非経口製剤の一部として一般に見られる既知の補助的な保存剤または賦形剤のいずれをも挙げることができる。例示的な水性希釈剤としては、水、５％デキストロース溶液などが挙げられる。

【００５６】

本明細書で使用する場合、「崩壊温度」または「Ｔｃ」とは、非晶質状態の物質が、不安定な状態まで脆弱化し、それにより、乾燥が不完全になり、再構成時の安定性が不充分となり、製品の外観が悪くなる温度を指す。

【００５７】

本明細書で使用する場合、「ガラス転移」または「Ｔｇ’」とは、剛性の非晶質ガラスが、粘度を変化させて、流動体を形成する温度を指す。Ｔｇ’は、示差走査熱量測定によって求めることができる。

【００５８】

本明細書で使用する場合、「核形成温度」または「Ｔｎｕｃ’」とは、凍結または氷結晶の形成が開始される温度を指す。

【００５９】

本明細書で使用する場合、「共晶温度」または「Ｔｅｕ’」とは、結晶性物質が、一次乾燥中に、構造を喪失せずに耐えられる最高温度を指す。

【００６０】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「非経口」という用語には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、髄腔内、肝臓内、病巣内及び頭蓋内への注射技法または注入技法が含まれる。

【００６１】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「単位用量」という表現は、治療する対象に適する物理的に別個の製剤単位（例えば１回用量）を指し、それぞれの単位は、任意に、薬学的に許容される担体（所定の量で供給してよい）とともに、所望の治療効果をもたらすように選択した活性剤を所定量含む（所望の効果または最適な効果を得るた

めには、複数回投与が必要となる場合もあることは理解されている）。単位用量は例えば、１つ以上の治療剤を所定量含む液体（例えば、許容される担体）の体積、固形形態である所定量の１つ以上の治療剤、１つ以上の治療剤を所定量含む徐放性製剤またはドラッグデリバリーデバイスなどであってよい。単位用量には、治療剤（複数可）に加えて、様々な成分が含まれてよいことは明らかであろう。例えば、後述のように、許容される担体（例えば、薬学的に許容される担体）、希釈剤、安定剤、緩衝剤、保存剤などが含まれていてよい。しかしながら、本開示の製剤の１日の総使用量は、担当医が、妥当な医学的判断の範囲内で定めることになるのはわかるであろう。いずれかの特定の対象または生物に対する具体的な有効用量レベルは、治療する障害及びその障害の重症度、使用する具体的な活性化合物の活性、使用する具体的な組成物、対象の年齢、体重、全身の健康状態、性別及び食事、投与時間、使用する具体的な活性化合物の排泄速度、治療期間、使用する具体的な化合物（複数可）と併用するか、または同時使用する薬物及び／または追加の療法、ならびに医療技術分野において周知の類似の要因を含む様々な要因によって左右されることがある。

【００６２】

本明細書で使用する場合、「固形形態」という用語は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶形態もしくは非晶質形態、またはそれらの混合物、あるいは、その立体異性体もしくは立体異性体混合物、薬学的に許容される塩、互変異性体、プロドラッグ、アイソトポログ、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物もしくは結晶多形を指す。

【００６３】

本明細書で使用する場合、別段の定めのない限り、「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語としては、本明細書で使用する場合、化合物１の酸性部分または塩基性部分の塩が挙げられるが、これらに限らない。塩基性部分は、様々な無機酸及び有機酸と広範な塩を形成できる。このような塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩を調製するために使用できる酸は、無毒の酸付加塩、例えば、薬理学的に許容されるアニオンを含む塩を形成する酸である。好適な有機酸としては、マレイン酸、フマル酸、安息香酸、アスコルビン酸、コハク酸、酢酸、ギ酸、シュウ酸、プロピオン酸、酒石酸、サリチル酸、クエン酸、グルコン酸、乳酸、マンデル酸、桂皮酸、オレイン酸、タンニン酸、アスパラギン酸、ステアリン酸、パルミチン酸、グリコール酸、グルタミン酸、グルコン酸、グルクロン酸、サッカリン酸、イソニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、またはパモ酸（例えば、１，１’－メチレン－ビス－（２－ヒドロキシ－３－ナフトエート）が挙げられるが、これらに限らない。好適な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、リン酸または硝酸が挙げられるが、これらに限らない。アミン部分を含む化合物は、上述の酸に加えて、様々なアミノ酸と、薬学的に許容される塩を形成できる。天然において酸性である化学構造部分は、様々な薬理学的に許容されるカチオンと、塩基性塩を形成できる。このような塩の例は、アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、特には、カルシウム塩、マグネシウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩、亜鉛塩、カリウム塩または鉄塩である。

【００６４】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「溶媒和物」という用語は、非共有結合分子間力によって結合した溶媒を化学量論的量または非化学量論的量でさらに含む、本明細書で提供する化合物またはその塩を意味する。その溶媒が水である場合、その溶媒和物は、水和物である。

【００６５】

本明細書で使用する場合、かつ別段に示されていない限り、「プロドラッグ」という用語は、化合物の誘導体であって、生物学的条件（ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏ）下で加水分解するか、酸化するかまたは別段に反応して、その化合物をもたらすことができる誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、本明細書に記載されている化合物（

例えば化合物１）の誘導体のうち、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバメート、生加水分解性カーボネート、生加水分解性ウレイド及び生加水分解性ホスフェートの類似体のような生加水分解性部分を含む誘導体が挙げられるが、これらに限らない。

【００６６】

「薬学的に許容される賦形剤」は、例えば、投与した際に、活性剤の安定性を改変するか、または対象による吸収性を改変することによって、活性剤を対象に投与するのを補佐する物質を指す。薬学的に許容される賦形剤は典型的には、患者に対して、顕著な有害な毒物学的作用を及ぼさない。薬学的に許容される賦形剤の例としては例えば、水、ＮａＣｌ（塩溶液を含む）、生理食塩水溶液、１／２生理食塩水、スクロース、グルコース、増量剤、緩衝剤、結合剤、充填剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤、アルコール、油、ゼラチン、アミロースまたはデンプンのような糖鎖、脂肪酸エステル、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルピロリジン及び着色剤などが挙げられる。当該技術分野において知られている他の医薬品賦形剤が、本発明において有用であり、例えば、Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｅｘｃｉｐｉｅｎｔｓ，Ｒｏｗｅ Ｒ．Ｃ．，Ｓｈｅｓｋｙ Ｐ．Ｊ．，ａｎｄ Ｑｕｉｎｎ Ｍ．Ｅ．，６ｔｈ Ｅｄ．，Ｔｈｅ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，ＲＰＳ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ（２００９）に列挙されているものが含まれることを当業者は認識するであろう。「増量剤」及び「緩衝剤」という用語は、当該技術分野における平易かつ通常の意味に従って使用されている。

【００６７】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「約」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量または重量パーセントとの関連で使用するときには、明記されている用量、量または重量パーセントから得られる薬理効果と同等の薬理効果をもたらすと当業者に認識される用量、量または重量パーセントが含まれることを意味する。具体的には、「約」という用語により、明記されている用量、量または重量パーセントから３０％、２５％、２０％、１５％、１０％または５％以内の用量、量または重量パーセントが含まれることが企図されている。

【００６８】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「安定な」という用語は、液体の製剤または剤形との関連で使用するときには、その製剤または剤形の活性成分が、所定の長さの時間、溶解したままであり、あまり劣化もしくは凝集せず、または（例えば、ＨＰＬＣによって判断した場合に）別段の形で変性しないことを意味する。いくつかの実施形態では、所定の期間の経過後、本発明の化合物の約７０％以上、約８０％以上または約９０％以上が、溶解したままである。安定性とは、本明細書に記載の、薬学的に許容される賦形剤の適合性も指すことができる。したがって、その組み合わせた薬学的に許容される賦形剤と、本明細書に記載の活性剤（複数可）が、劣化しないか、または別段に、本明細書に記載の活性剤の有効性もしくは治療的意義を変化させない（例えば、その活性剤と反応しない）ときには、剤形は、安定しているとみなすことができる。

【００６９】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「安定な」という用語は、固形の製剤または剤形との関連で使用するときには、その製剤または剤形の活性成分が、あまり劣化もしくは分解しないか、または（例えば、ＨＰＬＣによって判断した場合に）別段の形で変性しないことを意味する。いくつかの実施形態では、所定の期間の経過後、その活性成分の約８５％以上、約９０％以上、約９５％以上または約９８％以上が不変である。安定性は、本明細書に記載の薬学的に許容される賦形剤の適合性も指すことができる。したがって、その組み合わせた薬学的に許容される賦形剤と、本明細書に記載の活性剤（複数可）が、劣化しないか、または別段に、本明細書に記載の活性剤の有効性もしくは治療的意義を変化させない（例えば、その活性剤と反応しない）ときには、剤形は、安定しているとみなすことができる。

【００７０】
本明細書で使用する場合、「投与する」または「投与」とは、対象の体外に存在する物質をその対象の体内に物理的に送達する行為を指す。投与には、治療剤を送達するためのものとして、当該技術分野において知られているあらゆる形態が含まれ、局所送達、粘膜送達、注射、皮内送達、静脈内送達、筋肉内送達、あるいは本明細書に記載されているか、または当該技術分野において知られている他の物理的送達方法（例えば、ミニ浸透圧ポンプのような徐放デバイスを対象に埋め込む方法、リポソーム製剤、口腔内送達、舌下送達、口蓋送達、歯肉送達、経鼻送達、膣内送達、直腸送達、関節内送達、腹腔内送達、脳室内送達、頭蓋内送達もしくは経皮送達）が挙げられるが、これらに限らない。
【００７１】
「抗がん剤」とは、代謝拮抗剤（例えば、５－フルオロウラシル、メトトレキサート、フルダラビン）、抗微小管剤（例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチンのようなビンカアルカロイド、パクリタキセル、ドセタキセルのようなタキサン）、アルキル化剤（例えば、シクロホスファミド、メルファラン、カルムスチン、ビスクロロエチルニトロソウレア及びヒドロキシウレアのようなニトロソウレア）、プラチナ剤（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ＪＭ－２１６、すなわちサトラプラチン、ＣＩ－９７３）、アントラサイクリン（例えば、ドキソルビシン、ダウノルビシン）、抗腫瘍抗生物質（例えば、マイトマイシン、イダルビシン、アドリアマイシン、ダウノマイシン）、トポイソメラーゼ阻害剤（例えば、エトポシド、カンプトテシン）、抗血管新生剤（例えば、Ｓｕｔｅｎｔ（登録商標）、スニチニブリンゴ酸塩及びベバシズマブ）、あるいはいずれかの他の細胞傷害剤（リン酸エストラムスチン、プレドニムスチン）、ホルモン、またはホルモンのアゴニスト、アンタゴニスト、部分アゴニストもしくは部分アンタゴニスト、キナーゼ阻害剤、チェックポイント阻害剤及び放射線治療を指す。
【００７２】
「同時投与」とは、例えば抗がん剤を含む追加の化合物、組成物または薬剤を１つ以上投与するのと同時に、またはその投与の直前もしくは直後に、本明細書に記載されている化合物、組成物または薬剤を投与することを意味する。同時投与には、化合物、組成物または薬剤を個別にまたは組み合わせて（２つ以上の化合物または薬剤）、同時投与または順次投与することが含まれるように意図されている。同時投与には、２つの化合物、組成物または薬剤を同時に、ほぼ同時に（例えば、それぞれを投与後、約１分、約５分、約１０分、約１５分、約２０分もしくは約３０分以内に）、またはいずれかの順序で逐次に投与することが含まれる。したがって、同時投与には、１つの活性剤（例えば、本明細書に記載されている化合物）を、第２の活性剤から０．５時間、１時間、２時間、４時間、６時間、８時間、１０時間、１２時間、１６時間、２０時間または２４時間以内に投与することを含めることができる。同時投与は、同時調合によって、例えば、両方の活性剤を含む単一剤形を調製することによって行うこともできる。それらの活性剤は、別々に調合することができる。このような場合には、それらの活性剤を添加混合して、最終的な投与単位形態中に、併せて含める。あるいは、本明細書に記載されているような同時投与には、少なくとも２つの別々の活性剤（例えば、本明細書に記載されている化合物１及び第２の活性剤）を含む２つの別々の単位剤形を投与することを含めることができる。
【００７３】
本明細書で使用する場合、「連日」という用語は、ある期間にわたって、化合物１のような治療用化合物を１日に１回または２回以上投与することを意味するように意図されている。「持続的な」という用語は、少なくとも１０日～５２週間連続の期間にわたって、化合物１のような治療用化合物を連日投与することを意味するように意図されている。「間欠的な」または「間欠的に」という用語は、本明細書で使用する場合、等間隔または不等間隔のいずれかで、停止及び開始することを意味するように意図されている。例えば、化合物１の間欠投与とは、週１～６日投与すること、周期投与を行うこと（例えば、２８日周期で、１～１０日連続で連日投与してから、その２８日周期の残りの期間、投与を行わない休薬期間を設けるか、もしくは、２～８週間連続で連日投与してから、最長で１週間

、投与を行わない休薬期間を設ける）、または１日おきに投与することである。「周期」という用語は、本明細書で使用する場合、化合物１のような治療用化合物を連日投与または連続投与するが、休薬期間を設けることを意味するように意図されている。

【００７４】

「周期療法」は、本明細書に記載されているような投与期間、及び本明細書に記載されているような休薬期間を含むレジメンまたは療法を指す。

【００７５】

「投与期間」という用語は、本明細書で使用する場合、対象に、本明細書に記載されている化合物または組成物を持続的または積極的に投与する期間を指す。

【００７６】

「休薬期間」という用語は、本明細書で使用する場合、多くの場合は投与期間後に、対象に、本明細書に記載されている化合物または組成物を投与しない期間（例えば、治療の中断期間）を指す。特定の実施形態では、「休薬期間」とは、１つの薬剤を対象に投与しない期間、または特定の化合物を用いる治療を中断する期間を指す。このような実施形態では、第２の治療剤（例えば、その前の投与期間に投与した化合物または組成物とは異なる薬剤）を対象に投与することができる。

【００７７】

「有効量」とは、投与目的である作用（例えば、疾患を治療する作用、または疾患もしくは状態の症状を１つ以上軽減する作用）をもたらすのに十分な量である。したがって、本明細書に記載されている化合物の対象への「ある量」の投与とは、所望の治療結果をもたらすのに「有効な量」の投与を指す。したがって、本明細書の目的では、本明細書に記載されている化合物の「治療有効量」は、当該技術分野において知られているように、上記のような考察事項によって定められる。本明細書に記載されている組成物の「治療有効量」という用語は、その組成物の量であって、投与したときに、本明細書に記載されている疾患（例えばがん、例えば、ＡＭＬ、ＭＤＳ、ＭＰＮまたは固形腫瘍）の症状の１つ以上を治療するのに十分な量を指す。本明細書に記載されている化合物の投与は、例えば、その個体の疾患の状態、年齢、性別及び体重のような要因に従って定めることができる。治療有効量とは、化合物１のいずれかの毒性または有害な作用よりも、治療上有益な作用が上回ることも指す。

【００７８】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「治療する」、「治療すること」及び「治療」という用語は、疾患もしくは障害、またはその疾患もしくは障害と関連する１つ以上の症状の根絶または改善を指す。特定の実施形態では、これらの用語は、疾患または障害を有する患者に、１つ以上の予防剤または治療剤を投与することにより、その疾患または障害の拡散または悪化を最小限にすることを指す。いくつかの実施形態では、これらの用語は、特定の疾患の症状の発現後に、他の追加の活性剤とともに、または他の追加の活性剤なしに、本明細書で提供する化合物を投与することを指す。一実施形態では、その疾患は、白血病であり、その白血病としては、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病または急性骨髄芽球性白血病（ＡＭＬ）が挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その白血病は、少なくとも１つの抗がん療法に対して、再発性、不応性または耐性であることができる。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、ＡＭＬのサブタイプを含むＡＭＬである。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）のサブタイプを含むＭＤＳである。

【００７９】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「予防する」、「予防すること」及び「予防」という用語は、疾患もしくは障害、またはその症状の１つ以上の発症、再発または拡散の予防を指す。特定の実施形態では、これらの用語は、症状の発現前に、特に、本明細書に示されている疾患または障害のリスクがある患者に対して、他の追加の活性化合物とともに、または他の追加の活性化合物なしに、本明細書で提供する化合物で治療

すること、または本明細書で提供する化合物を投与することを指す。これらの用語には、特定の疾患の症状の抑制または軽減が含まれる。特定の実施形態では、特に、疾患の家族歴のある患者が、予防レジメンの候補である。加えて、症状の再発歴のある患者も、予防の候補となる可能性がある。この点では、「予防」という用語は、「予防的治療」という用語と同義的に使用し得る。一実施形態では、その疾患は、白血病であり、その白血病としては、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病が挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その白血病は、少なくとも１つの抗がん療法に対して、再発性、不応性または耐性であることができる。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、ＡＭＬのサブタイプを含むＡＭＬである。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、ＭＤＳのサブタイプを含むＭＤＳである。

【００８０】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、「管理する」、「管理すること」及び「管理」という用語は、疾患もしくは障害、またはその症状の１つ以上の進行、拡散または悪化を予防または遅延することを指す。多くの場合、患者が予防剤及び／または治療剤から得る有益な作用により、その疾患または障害が治癒されることはない。この点では、「管理すること」という用語には、特定の疾患の再発を予防するか、もしくは最小限にするか、または寛解状態が維持される時間を長くするために、特定の疾患を罹患している患者を処置することが含まれる。一実施形態では、その疾患は、白血病であり、その白血病としては、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病が挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その白血病は、少なくとも１つの抗がん療法に対して、再発性、不応性または耐性であることができる。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、ＡＭＬのサブタイプを含むＡＭＬである。一実施形態では、その疾患は、本明細書で論じられている、ＭＤＳのサブタイプを含むＭＤＳである。

【００８１】

本明細書で使用する場合、「導入療法」とは、疾患に対して行う最初の治療、またはがんのような疾患で完全寛解を誘導する意図で行う最初の治療を指す。導入療法とは、単独で使用するときには、利用可能な最善の治療として認められた療法である。例えば、ＡＭＬに対する導入療法は、シタラビンで７日間治療することに加えて、ダウノルビシンまたはイダルビシンのようなアントラサイクリンで３日間治療することを含む。残存白血病が検出された場合には、再導入と呼ばれる別の化学療法クールによって、患者を治療する。患者が、導入療法の後に完全寛解となっている場合には、追加の地固め療法及び／または維持療法を行って、寛解持続期間を延長するか、または患者を潜在的に治癒する。

【００８２】

本明細書で使用する場合、「地固め療法」とは、初めて寛解を達成した後に、疾患に対して行う治療を指す。例えば、がんに対する地固め療法は、初期療法後、がんが消失した後に行う治療である。地固め療法としては、放射線療法、幹細胞移植、またはがん薬物療法による治療を挙げてよい。地固め療法は、強化療法及び寛解後療法ともいう。

【００８３】

本明細書で使用する場合、「維持療法」とは、寛解または最良効果が達成された後に、再発を予防または遅延するために、疾患に対して行う治療を指す。維持療法としては、化学療法、ホルモン療法または標的療法を挙げることができる。

【００８４】

「寛解」とは、本明細書で使用する場合、がん、例えば多発性骨髄腫の徴候及び症状の軽減または消失を指す。部分寛解では、そのがんの徴候及び症状のすべてではなく、一部が消失している。完全寛解では、がんが体内にまだ存在している可能性はあるが、がんのすべての徴候及び症状が消失している。

【００８５】

「対象」、「患者」、「治療の必要な対象」及び「治療の必要な患者」という用語は、本

明細書では同義的に使用されており、本明細書に記載されている疾患（例えばＡＭＬ）であって、本明細書に記載されている組成物を投与することによって治療できる疾患の１つ以上を罹患している生物を指す。生物の非限定的な例としては、ヒト、その他の哺乳動物、ウシ（ｂｏｖｉｎｅ）、ラット、マウス、イヌ、サル、ヤギ、ヒツジ、ウシ（ｃｏｗ）、シカ、及びその他の非哺乳動物が挙げられる。実施形態では、対象は、ヒトである。ヒト対象は、年齢が約１歳～約１００歳であることができる。実施形態では、本明細書における対象は、治療している疾患によって特徴付けることができる（例えば、「ＡＭＬである対象」、「がんである対象」または「白血病である対象」）。

【００８６】

本明細書で使用する場合、「腫瘍」という用語は、悪性または良性を問わず、あらゆる腫瘍性細胞の成長及び増殖、ならびにあらゆる前がん細胞、がん細胞、前がん組織及びがん組織を指す。「腫瘍性」とは、本明細書で使用する場合、悪性または良性を問わず、調節異常細胞または無秩序細胞の、いずれかの形態の成長を指し、その結果、異常な組織が成長する。したがって、「腫瘍性細胞」には、調節異常細胞または無秩序細胞の成長が見られる悪性細胞及び良性細胞が含まれる。

【００８７】

本明細書で使用する場合、「血液悪性腫瘍」とは、体の造血系及び免疫系、すなわち、骨髄及びリンパ組織のがんを指す。このようながんとしては、白血病、リンパ腫（非ホジキンリンパ腫）、ホジキン病（ホジキンリンパ腫ともいう）及び骨髄腫が挙げられる。一実施形態では、その骨髄腫は、多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態では、その白血病は、例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、成人Ｔ細胞白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、有毛細胞白血病、骨髄異形成症、骨髄増殖性障害もしくは骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、ヒトリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ１）白血病、肥満細胞症、またはＢ細胞急性リンパ芽球性白血病である。いくつかの実施形態では、そのリンパ腫は、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、Ｂ細胞性免疫芽球性リンパ腫、小非分割細胞性リンパ腫、ヒトリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）白血病／リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫（ＣＴＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒタートランスフォーメーション、節性辺縁帯リンパ腫またはＡＬＫ陽性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。一実施形態では、その血液癌は、例えば、ＤＬＢＣＬ、濾胞性リンパ腫または辺縁帯リンパ腫を含む緩慢性リンパ腫である。一実施形態では、その血液悪性腫瘍は、ＡＭＬである。別の実施形態では、その血液悪性腫瘍は、ＭＤＳである。

【００８８】

「白血病」という用語は、造血組織の悪性新生物を指す。白血病としては、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、急性骨髄性白血病及び急性骨髄芽球性白血病が挙げられるが、これらに限らない。その白血病は、少なくとも１つの抗がん療法に対して、再発性、不応性または耐性であることができる。

【００８９】

一実施形態では、その対象は、例えば、ＡＭＬの下記のサブタイプを含むＡＭＬである。「急性骨髄性白血病または骨髄性白血病」という用語は、骨髄における、主に未分化骨髄系細胞または最未分化骨髄系細胞の増殖及び蓄積を特徴とする血液の状態を指し、ＦＡＢ（Ｆｒｅｎｃｈ，Ａｍｅｒｉｃａｎ，Ｂｒｉｔｉｓｈ）分類体系またはＷＨＯの分類体系のいずれかによって分類されるサブタイプを含む。本明細書に記載されているように、ＡＭＬには、ＦＡＢ分類に基づくと、Ｍ０（最未分化型ＡＭＬ）、Ｍ１（成熟が最小限であるＡＭＬ）、Ｍ２（成熟を伴うＡＭＬ）、Ｍ３（急性前骨髄球性白血病）、Ｍ４（急性骨髄単球性白血病）、Ｍ４　Ｅｏ（好酸球増加症を伴う急性骨髄単球性白血病）、Ｍ５（急

性単球性白血病）、Ｍ６（急性赤白血病）及びＭ７（急性巨核芽球性白血病）というサブタイプが含まれる。本明細書に記載されているように、ＡＭＬには、ＷＨＯ分類に基づくと、反復性遺伝子異常を伴うＡＭＬ（８番染色体と２１番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ）、１６番染色体における転座または逆位を伴うＡＭＬ、９番染色体と１１番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、１５番染色体と１７番染色体の間の転座を伴うＡＰＬ（Ｍ３）、６番染色体と９番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、３番染色体における転座または逆位を伴うＡＭＬ）、１番染色体と２２番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ（巨核芽球性）、骨髄異形成症に関連する変化を伴うＡＭＬ、過去の化学療法または放射線に関連するＡＭＬ（アルキル化剤関連ＡＭＬ、トポイソメラーゼＩＩ阻害剤関連ＡＭＬ）、別段に分類されていないＡＭＬ（上記カテゴリーに当てはまらないＡＭＬ、すなわち、最未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）、成熟が最小限であるＡＭＬ（Ｍ１）、成熟を伴うＡＭＬ（Ｍ２）、急性骨髄単球性白血病（Ｍ４）、急性単球性白血病（Ｍ５）、急性赤白血病（Ｍ６）、急性巨核芽球性白血病（Ｍ７）、急性好塩基球性白血病、線維化を伴う急性汎骨髄症）、骨髄性肉腫（顆粒球性肉腫、緑色腫または髄外性骨髄芽球腫としても知られる）、ならびに未分化急性白血病及び混合性急性白血病（混合表現型急性白血病としても知られる）というサブタイプが含まれる（ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｃａｎｃｅｒ．ｏｒｇ／ｃａｎｃｅｒ／ａｃｕｔｅ－ｍｙｅｌｏ　ｉｄ－ｌｅｕｋｅｍｉａ／ｄｅｔｅｃｔｉｏｎ－ｄｉａｇｎｏｓｉｓ－ｓｔａｇｉｎｇ／ｈｏｗ－ｃｌａｓｓｉｆｉｅｄ．ｈｔｍｌ（最終アクセス日：２０１７年５月２５日）を参照されたい）。

【００９０】

特定の実施形態では、細胞遺伝学に基づくＡＭＬリスク群は、以下に記載されているとおりである。

【表１】

| リスク分類 | 細胞遺伝学的所見 | 分子異常[a] |
|---|---|---|
| 低リスク | コア結合因子:inv(16)[b,c,d]、t(16;16)[b,c,d]、t(8;21)[b,d]またはt(15;17)[d] | 細胞遺伝学的に正常:<br>NPM1変異を認めるが、FLT3-ITDを認めないか、または孤発性の両アレルでのCEBPA変異を認める |
| 中リスク | 細胞遺伝学的に正常<br>+8単独<br>t(9;11)<br>未定義の他の異常 | c-KIT変異を有するコア結合因子[b] |
| 低リスク | 複雑染色体異常(クローン性の染色体異常が3つ以上)<br>モノソーム核型<br>-5、5q-、-7、7q-<br>11q23(t(9;11)を除く)<br>inv(3)、t(3;3)<br>t(6;9)<br>t(9;22)[e] | 細胞遺伝学的に正常:<br>FLT3-ITD変異を伴う[f]<br>TP53変異 |

ａこの表に含まれている分子異常には、検証済みアッセイが標準的な民間試験機関で利用可能である分子異常が反映されている。

ｂ明らかになったデータにより、ｔ（８；２１）を有する患者、及びｔ（８；２１）を有する患者ほどではないが、ｉｎｖ（１６）を有する患者に、ＫＩＴ変異があると、再発リスクが高くなることが示されている。これらの患者は、中リスクとみなされ、可能である

場合には、造血幹細胞移植（ＨＳＣＴ）または臨床試験への参加を検討すべきである。これらの所見に加えて、他の細胞遺伝学的異常が見られても、リスク分類は変化しない。
ｃＰａｓｃｈｋａ Ｐ，ｅｔ ａｌ． Ｂｌｏｏｄ２０１３；１２１：１７０－１７７。
ｄこれらの所見に加えて、他の細胞遺伝学的異常が見られても、リスク分類は引き下げられない。
ｅフィラデルフィア染色体陽性急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）ｔ（９；２２）では、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）における骨髄性急性転化と同様に、チロシンキナーゼ阻害剤を追加して管理する。

【００９１】

一実施形態では、対象は、例えば、ＭＤＳの下記のサブタイプを含むＭＤＳである。「骨髄異形成症候群」という用語は、血液の細胞成分（赤血球、白血球（リンパ球以外）及び血小板（またはその前駆細胞である巨核球））のうちの１つ以上の産生異常を特徴とする血液病態を指す。ＭＤＳにおける、骨髄（ＢＭ）での無効造血及び末梢血減少は、臨床的には、様々な頻度及び重症度の貧血、好中球減少及び／または血小板減少症として顕在化する。貧血は、最も頻度の高い検査所見であり、進行して、赤血球（ＲＢＣ）輸血依存となる場合が多い。血球減少と関連した臨床的特徴のうち、それほど一般的には表れない他の特徴は、感染リスクの上昇及び／または出血症状の増加、ならびに急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）へと進行する傾向である（Ｃａｔｅｎａｃｃｉ，ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ Ｒｅｖ２００５；１９：３０１－３１９）。

【００９２】

ＭＤＳとしては、不応性貧血（ＲＡ）、環状鉄芽球を伴うＲＡ（ＲＡＲＳ）、芽球増加を伴うＲＡ（ＲＡＥＢ）、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（ＲＣＭＤ）、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症（ＲＣＵＤ）、分類不能型骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－Ｕ）、ｄｅｌ（５ｑ）単独の染色体異常を伴う骨髄異形成症候群、治療関連骨髄性腫瘍及び慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）といった障害が挙げられる。また、本明細書で使用する場合、ＭＤＳには、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスク及び超高リスクのＭＤＳが含まれる。いくつかの実施形態では、そのＭＤＳは、原発性ＭＤＳまたはｄｅｎｏｖｏ ＭＤＳである。他の実施形態では、そのＭＤＳは、続発性である。

【００９３】

特定の実施形態では、ＭＤＳは、下記のように、ＭＤＳのＷｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ（ＷＨＯ）分類に基づき分類する。

ＭＤＳのＷＨＯ分類

【表２】

| 骨髄系腫瘍及び急性白血病の WHO 分類 | 異形成所見 | 血球減少 [a] | PB 所見、BM 所見及び細胞遺伝学所見 |
|---|---|---|---|
| 単一血球系統の異形成を伴う MDS(MDS-SLD) | 1 | 1 または 2 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わないが、ただし、del(5q)単独の染色体異常を伴う MDS の基準をすべて満たす場合は除く |
| 環状鉄芽球を伴う MDS(MDS-RS)[b]<br>MDS-RS 及び単一血球系統の異形成<br>MDS-RS 及び多血球系異形成 | 1<br>2 または 3 | 1 または 2<br>3 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わないが、ただし、del(5q)単独の染色体異常を伴う MDS の基準をすべて満たす場合は除く |
| 多血球系異形成を伴う MDS(MDS-MLD) | 2 または 3 | 1～3 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わないが、ただし、del(5q)単独の染色体異常を伴う MDS の基準をすべて満たす場合は除く |
| 芽球増加を伴う MDS(MDS-EB) | | | |

| 骨髄系腫瘍及び急性白血病の WHO 分類 | 異形成所見 | 血球減少[a] | PB 所見、BM 所見及び細胞遺伝学所見 |
|---|---|---|---|
| MDS-EB-1 | 0～3 | 1～3 | BM5～9%または PB2～4%、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わない |
| MDS-EB-2 | 0～3 | 1～3 | BM10～19%もしくは PB5～19%、またはアウエル小体あり<br>細胞遺伝学的所見は問わない |
| del(5q)単独の染色体異常を伴う MDS | 1～3 | 1～2 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>del(5q)単独または追加の異常を 1 つ伴う(ただし、-7 または del(7q)は除く) |
| 分類不能型 MDS(MDS-U) | | | |
| 芽球 1%の MDS-U | 1～3 | 1～3 | BM5%未満、PB=1%[c]、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わない |
| SLD 及び汎血球減少を伴う MDS-U | 1 | 3 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>細胞遺伝学的所見は問わない |
| 細胞遺伝学的異常の定義に基づく MDS-U | 0 | 1～3 | BM5%未満、PB1%未満、アウエル小体なし<br>MDS を定義する異常[d] |

ａ血球減少は、ヘモグロビン１０ｇ／ｄＬ未満、血小板数１００×１０$^{9}$／Ｌ未満及び好中球絶対数１．８×１０$^{9}$／Ｌ未満として定義する。まれに、ＭＤＳは、上記レベルよりも軽度の貧血または血小板減少症を伴う場合もある。末梢血単球は、１×１０$^{9}$／Ｌ未満でなければならない。
ｂ定義により、環状鉄芽球が１５％以上である場合には、赤血球異形成が顕著であり、ＭＤＳ－ＲＳ－ＳＬＤとして分類する。
ｃＰＢ芽球が１％であるかは、少なくとも２つの別々の実験で記録しなければならない。
ｄ異常は、ＦＩＳＨまたはシーケンシングによってではなく、従来の核型分析によって判断しなければならない。ＭＤＳの診断時の形態学的特徴が見られない場合には、ｄｅｌ（２０ｑ）の＋８、－Ｙの存在は、ＭＤＳを定義するものとはみなさない。Ａｒｂｅｒ，ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ ２０１６；１２７（２０）：２３９１－２４０５及びＶａｒｄｉｍａｎ，ｅｔ ａｌ． Ｂｌｏｏｄ．２００９；１１４（５）：９３７－５１。

【００９４】

本明細書で使用する場合、「前骨髄球性白血病」または「急性前骨髄球性白血病」とは、骨髄系細胞における成熟血液細胞の欠乏と、前骨髄球と呼ばれる未熟細胞の増加が見られ

る、骨髄の悪性腫瘍を指す。この白血病は通常、１５番染色体と１７番染色体の領域の転座を特徴とする。

【００９５】

本明細書で使用する場合、「急性リンパ芽球性白血病」としても知られる「急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）」は、初期の非顆粒白血球またはリンパ球の異常な成長及び発生を原因とする悪性疾患を指す。

【００９６】

本明細書で使用する場合、「Ｔ細胞白血病」は、Ｔリンパ球またはＴ細胞と呼ばれる特定のリンパ系細胞が悪性である疾患を指す。Ｔ細胞は、通常、ウイルス感染細胞、外来細胞及びがん細胞を攻撃できるとともに、免疫応答を調節する物質を産生できる白血球である。

【００９７】

「再発」という用語は、治療後に、白血病が寛解した患者の骨髄に、白血病細胞が再び現れ、正常な血液細胞が減少する状況を指す。

【００９８】

「不応性または耐性」という用語は、集中治療後でも、患者の骨髄に、残存白血病細胞が見られる状況を指す。

【００９９】

「薬物耐性」という用語は、疾患が、１つの特定の薬物または複数の特定の薬物による治療に応答しない状態を指す。薬物耐性は、内因性耐性（その疾患が、１つの特定の薬物または複数の特定の薬物に応答したことがないことを意味する）であることもできるし、または、獲得耐性（その疾患が、以前には応答していた１つの特定の薬物または複数の特定の薬物に対して、応答しなくなったことを意味する）であることもできる。特定の実施形態では、薬物耐性は、内因性耐性である。特定の実施形態では、その薬物耐性は、獲得耐性である。

【０１００】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、化合物の「治療有効量」は、疾患もしくは障害の治療もしくは管理の際に、治療効果をもたらすか、またはその疾患もしくは障害と関連する症状の１つ以上を遅延させるか、もしくは最小限にするのに十分な量である。化合物の治療有効量とは、単独の場合、または他の療法と組み合わせた場合の治療剤の量のうち、疾患または障害の治療または管理の際に、治療効果をもたらす量を意味する。「治療有効量」という用語には、療法全体を改善するか、疾患もしくは障害の症状もしくは原因を軽減もしくは回避するか、または別の治療剤の治療効力を増強する量を含めることができる。

【０１０１】

本明細書で使用する場合、かつ別段の定めのない限り、化合物の「予防有効量」は、疾患もしくは障害を予防するか、またはその再発を予防するのに十分な量である。化合物の予防有効量とは、単独の場合、または他の薬剤と組み合わせた場合の治療剤の量のうち、その疾患の予防の際に、予防効果をもたらす量を意味する。「予防有効量」という用語には、予防法全体を改善するか、別の予防剤の予防効果を増強する量を含めることができる。

【０１０２】

本明細書で使用する場合、ＥＣＯＧステータスは、下記のようなＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータス（Ｏｋｅｎ Ｍ，ｅｔ ａｌ Ｔｏｘｉｃｉｔｙ ａｎｄ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｏｆ ｔｈｅ Ｅａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐ．Ａｍ Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ １９８２；５（６）：６４９－６５５）を指す。

【表３】

| スコア | 明細 |
|---|---|
| 0 | 全く問題なく活動できる。発病前と同じ日常生活が制限なく行える |
| 1 | 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、軽作業や座っての作業は行うことができる。例:軽い家事、事務作業 |
| 2 | 歩行可能で、自分の身の回りのことはすべて可能だが、作業はできない。起きている時間の50%超をベッド外で過ごす。 |
| 3 | 限られた自分の身の回りのことしかできない。起きている時間の50%超をベッドか椅子で過ごす。 |
| 4 | 全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッドか椅子で過ごす。 |
| 5 | 死亡 |

【０１０３】
がんに関しては、治療または阻害は、とりわけ、疾患の進行の阻害、腫瘍の成長の阻害、原発腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発腫瘍または二次性腫瘍の発現の遅延、原発腫瘍または二次性腫瘍の発現の減少、疾患の二次作用の重症化の減速または重症度の低下、腫瘍の成長の抑止及び腫瘍の退縮、無増悪期間（ＴＴＰ）の延長、無増悪生存期間（ＰＦＳ）の延長、全生存期間（ＯＳ）の延長によって評価し得る。ＯＳとは、本明細書で使用する場合、治療を開始してから、何らかの原因で死亡するまでの時間を意味する。ＴＴＰとは、本明細書で使用する場合、治療を開始してから、腫瘍が進行するまでの時間を意味し、ＴＴＰには、死亡は含まれない。寛解までの期間（ＴＴＲ）とは、本明細書で使用する場合、治療を開始してから、寛解、例えば、完全寛解または部分寛解するまでの時間を意味する。本明細書で使用する場合、ＰＦＳとは、治療を開始してから、腫瘍が進行するか、または死亡するまでの時間を意味する。一実施形態では、ＰＦＳ率は、カプランマイヤー推定量を用いて算出することになる。無イベント生存期間（ＥＦＳ）とは、試験に登録してから、疾患の進行を含め、治療が何らかの形で失敗するか、治療が何らかの理由で中断するか、または死亡するまでの時間を意味する。無再発生存期間（ＲＦＳ）とは、治療が終了してから、患者が、そのがんの徴候または症状を何も示さずに、生存し続けた時間の長さを意味する。全奏効率（ＯＲＲ）とは、完全奏効及び部分奏効を示した患者の割合の合計を意味する。完全寛解率（ＣＲＲ）とは、完全寛解（ＣＲ）を示した患者の割合を指す。奏効持続期間（ＤｏＲ）とは、奏効を示してから、再発するかまたは疾患が進行するまでの時間である。寛解持続期間とは、寛解、例えば、完全寛解または部分寛解を示してから、再発するまでの時間である。究極には、完全阻害とは、本明細書では、予防または化学的予防を指す。この関連では、「予防」という用語には、臨床的に明らかながんの発症を全面的に予防すること、または前臨床的に明らかな段階のがんの発症を予防することのいずれもが含まれる。また、この定義には、悪性細胞への転化の予防、または前がん状態の細胞の悪性細胞への進行の抑止もしくは逆転が含まれるように意図されている。この用語には、がんの発現リスクのある者の予防治療が含まれる。
【０１０４】
白血病、特にＡＭＬでは、治療に対する奏効は、ＡＭＬのＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａに基づいて評価できる（Ｃｈｅｓｏｎ ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ ２００３；２１（２４）：４６４２－９）。
【０１０５】
ＡＭＬのＩＷＧ基準による血液学的奏効：

【表４】

| 奏効基準 | 評価時期 | 好中球(μL) | 血小板(μL) | 骨髄芽球(%) | その他 |
|---|---|---|---|---|---|
| 初期治療評価 | 治療の 7～10 日後 | NA | NA | 5 未満 | |
| 形態学的に白血病ではない状態 | プロトコールによって変動する | NA | NA | 5 未満 | フローサイトメトリー EMD |
| 形態学的 CR | プロトコールによって変動する | 1,000 以上 | 100,000 以上 | 5 未満 | 輸血 EMD |
| 細胞遺伝学的 CR(CRc) | プロトコールによって変動する | 1,000 以上 | 100,000 以上 | 5 未満 | 細胞遺伝学的所見-正常、EMD |
| 分子的 CR(CRm) | プロトコールによって変動する | 1,000 以上 | 100,000 以上 | 5 未満 | 分子的-陰性、EMD |
| 血液の回復が不完全な形態学的 CR(CRi) | プロトコールによって変動する | 好中球減少(1,000/μL 未満)または血小板減少(100,000/μL 未満)の残存以外は、CR の基準をすべて満たす | | | |
| 部分寛解 | プロトコールによって変動する | 1,000 以上 | 100,000 以上 | 50%以上減少した結果、5～25%となる | アウエル小体が見られる場合には、芽球は 5%以下 |
| CR 後の再発 | プロトコールによって変動する | 末梢血に白血病芽球が再出現するか、または骨髄中の芽球が 5%以上である原因が他(例えば、地固め療法後の骨髄再生)にない。 | | | |

【０１０６】

略語一覧：ＣＲ＝完全寛解、ＥＭＤ＝髄外病変、ＩＷＧ＝Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ、ＮＡ＝該当なし

【０１０７】

リンパ腫の治療は、ＮＨＬのＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＷＣ）によって、下記の奏効の定義及びエンドポイントの定義を用いて評価し得る（Ｃｈｅｓｏｎ ＢＤ，ｅｔ ａｌ．Ｊ．Ｃｌｉｎ．Ｏｎｃｏｌ：２００７：（２５）５７９－５８６を参照されたい）。

【表５】

| 奏効 | 定義 | リンパ節腫瘤 | 膵臓、肝臓 | 骨髄 |
|---|---|---|---|---|
| CR | 疾患のすべてのエビデンスの消失 | (a)治療前にFDG集積があるかまたはPET陽性である。PET陰性である場合には、いずれのサイズの腫瘤も許容される。<br>(b)FDG集積の程度が不定であるか、またはPET陰性である。CTで、正常なサイズまで退縮する。 | 触知不能、小節消失 | 生検を繰り返した結果、浸潤が消失した。形態によっては判断できない場合には、免疫組織化学検査で<br>陰性ではければならない。 |
| PR | 測定可能な病変が退縮し、かつ新規部位が見られない | 大きさが上位6番目までの顕著な腫瘤のSPDが50%以上縮小した。他の結節のサイズの拡大が見られない。<br>(a)治療前に、FDG集積があるか、またはPET陽性である。以前の病巣部において、PET陽性が1回以上である。<br>(b)FDG集積の程度が不定であるか、またはPET陰性であり、CTで退縮が見られた。 | 小節のSPDが50%以上縮小した(単一の小節の最大横径)。肝臓または膵臓のサイズの拡大が見られない。 | 治療前に陽性である場合には、関連性なし。細胞型を特定しなければならない。 |
| SD | CR/PRまたはPDを達成できない | (a)治療前に、FDG集積があるか、またはPET陽性である。以前の病巣部でPET陽性であり、CTまたはPETにおいて、新規部位が見られない。<br>(b)FDG集積の程度が不定であるか、またはPET陰性である。CTで、以前の病変のサイズに変化が見られない。 | | |

| 奏効 | 定義 | リンパ節腫瘤 | 膵臓、肝臓 | 骨髄 |
|---|---|---|---|---|
| PD または疾患の再発 | いずれかの新規病変が見られるか、または以前の病巣部が最低値から 50%以上増大する。 | いずれかの軸において 1.5cm 以上である新規病変(複数可）が発現する。2 つ以上の結節の SPD が 50%以上拡大するか、または以前特定された、短軸 1cm 以上の結節の最長径が 50%以上拡大する。<br>治療前に、FDG 集積があるリンパ腫または PET 陽性の場合、病変が PET 陽性である。 | いずれかの以前の病変の SPD が、最低値から 50%以上拡大する。 | 新規病変または再発病変 |

**略号：ＣＲ：完全寛解、ＦＤＧ：［１８Ｆ］フルオロデオキシグルコース、ＰＥＴ：ポジトロン断層撮影法、ＣＴ：コンピュータ断層撮影法、ＰＲ：部分寛解、ＳＰＤ：二方向積和、ＳＤ：疾患の安定、ＰＤ：疾患の進行**

**【表６】**

| 評価項目 | 患者 | 定義 | 測定開始時点 |
|---|---|---|---|
| 主要評価項目<br>全生存期間<br>無増悪生存期間 | <br>全員<br>全員 | <br>何らかの原因による死亡<br>疾患の進行または何らかの原因による死亡 | <br>試験への登録時<br>試験への登録時 |
| 副次評価項目<br>無イベント生存期間 | 全員 | 治療の失敗または何らかの原因による死亡 | 試験への登録時 |
| 無増悪期間 | 全員 | 無増悪期間またはリンパ腫による死亡 | 試験への登録時 |
| 無病生存期間 | CR 状態の患者 | リンパ腫または治療の急性毒性により再発または死亡するまでの時間 | 奏効の文書化時点 |
| 奏効持続期間 | CR または PR 状態の患者 | 再発または進行までの時間 | 奏効の文書化時点 |
| リンパ腫特異的生存期間 | 全員 | リンパ腫による死亡までの時間 | 試験への登録時 |
| 次の治療開始までの期間 | 全員 | 新たな治療開始までの時間 | 一次治療の終了時 |

**略号：ＣＲ：完全寛解、ＰＲ：部分寛解**

**【０１０８】**

**一実施形態では、リンパ腫の評価項目は、臨床上の利点のエビデンスである。臨床上の利点には、クオリティオブライフの改善、または患者の症状、輸血の必要性、頻回感染もし**

くは他のパラメーターの低減が反映されていてよい。この評価項目では、リンパ腫関連症状の再出現または進行までの時間も用いることができる。

【０１０９】

ＣＬＬの治療は、ＣＬＬのＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｓｈｏｐ Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ（Ｈａｌｌｅｋ Ｍ，ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ，２００８；（１１１）１２：５４４６－５４５６を参照されたい）によって、そのガイドラインに示されている奏効及び評価項目の定義、特に下記の定義を用いて評価してもよい。

【表７】

| パラメーター | CR | PR | PD |
|---|---|---|---|
| グループ A | | | |
| リンパ節腫大† | 1.5cm 超はなし | 50%以上縮小 | 50%以上拡大 |
| 肝腫大 | なし | 50%以上縮小 | 50%以上拡大 |
| 脾腫大 | なし | 50%以上縮小 | 50%以上拡大 |
| 血液リンパ球 | 4000/μL 未満 | ベースラインから 50%以上減少 | ベースラインよりも 50%以上増加 |
| 骨髄‡ | 正形成、リンパ球が 30%未満、B リンパ結節なし低形成骨髄により、CRi が定められる (5.1.6)。 | 骨髄浸潤または B リンパ結節が 50%減少 | |
| グループ B | | | |
| 血小板数 | 100,000/μL 超 | 100,000/μL 超またはベースラインよりも 50%以上増加 | CLL 後のベースラインから 50%以上減少 |
| ヘモグロビン | 11.0g/dL 超 | 11g/dL 超またはベースラインよりも 50%以上増加 | CLL 後のベースラインから 2g/dL 超減少 |
| 好中球‡ | 1500/μL 超 | 1500/μL 超またはベースラインよりも 50%超改善 | |

【０１１０】

グループＡの基準では、腫瘍量が定められており、グループＢの基準では、造血系（または骨髄）の機能が定められている。ＣＲ（完全寛解）：すべての基準を満たす必要があり、患者には、疾患関連の全身症状があってはならない。ＰＲ（部分寛解）：グループＡの基準のうちの少なくとも２つと、グループＢの基準のうちの１つを満たす必要がある。ＳＤでは、進行性疾患（ＰＤ）が見られず、少なくともＰＲが達成されていない。ＰＤ：グループＡまたはグループＢの上記基準のうちの少なくとも１つを満たす必要がある。複数のリンパ節の積和（臨床試験ではＣＴスキャンによって、または一般診療では身体診察によって評価したもの）。これらのパラメーターは、いくつかの奏効分類においては重要ではない。

【０１１１】

ＭＭの治療は、多発性骨髄腫のＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｕｎｉｆｏｒｍ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａ（ＩＵＲＣ）（Ｄｕｒｉｅ ｅｔ ａｌ．Ｌｅｕｋｅｍｉａ，２００６；（１０）１０：１－７を参照されたい）によって、下記の奏効及び評価項目の定義を用いて評価し得る。

【表８】

| 奏効サブ分類 | 奏効基準[a] |
|---|---|
| sCR | 以下に定義されているとおりのCRに加えて、<br>FLC比が正常であること、及び<br>免疫組織化学法または免疫蛍光法により、骨髄[b]にクローン細胞が存在しないこと[c]。 |
| CR | 血清及び尿が、免疫固定法で陰性であること、ならびに<br>あらゆる軟組織形質細胞腫が消失すること、及び<br>骨髄[b]中の形質細胞が5%未満であること |
| VGPR | 血清及び尿中のMタンパク質が、免疫固定法によっては検出可能であるが、電気泳動法によっては検出不能であるか、または血清中Mタンパク質が90%以上減少するとともに、尿中Mタンパク質レベルが24時間当たり100mg未満である。 |
| PR | 血清中Mタンパク質が50%以上減少し、尿中Mタンパク質が24時間当たりに90%以上減少するか、または24時間当たり200mg未満である。<br>血清中及び尿中Mタンパク質が測定不能である場合には[d]、Mタンパク質の基準の代わりに、腫瘍性FLCレベルと非腫瘍性FLCレベルの差が50%以上縮小する必要がある。<br>血清中及び尿中Mタンパク質が測定不能であり、血清遊離軽鎖アッセイでも測定不能である場合には、Mタンパク質の代わりに、形質細胞が50%以上減少する必要がある。ただし、ベースラインの骨髄形質細胞の割合が30%以上であったことを条件とする。<br>上に列挙した基準に加えて、軟組織形質細胞腫がベースラインで存在する場合には、軟組織形質細胞腫のサイズが50%以上縮小することも必要となる。 |
| SD(奏効の指標としての使用は推奨されない。疾患の安定度は、無増悪期間の推定値を示すことによって最もうまく説明される。) | CR、VGPR、PRまたは疾患の進行の基準を満たさない。 |

略号：ＣＲ：完全奏効、ＦＬＣ：遊離軽鎖、ＰＲ：部分奏効、ＳＤ：疾患の安定、ｓＣＲ：厳密な完全奏効、ＶＧＰＲ：非常に良い部分奏効。[a]いずれの奏効分類でも、いずれかの新たな療法を実施する前のいずれかの時点に、２回連続で評価を行う必要がある。また、いずれの分類でも、放射線検査を行った場合には、進行性の病変または新たな病変のエビデンスが認められていない必要がある。放射線検査では、上記の奏効要件を満たす必要

はない。[b]骨髄生検を繰り返して確認する必要はない。[c]クローン細胞の有無は、κ／λ比に基づく。免疫組織化学法及び／または免疫蛍光法による異常κ／λ比では、解析の際に、形質細胞が最低１００個必要となる。異常クローンの存在を映し出す異常比は、κ／λが４：１超または１：２未満である。[d]測定可能な疾患は、骨髄形質細胞３０％以上、血清中Ｍタンパク質１ｇ以上／ｄｌ（１０ｇｍ以上／ｌ）［１０ｇ／ｌ］、尿中Ｍタンパク質２００ｍｇ以上／２４時間、血清ＦＬＣアッセイ：腫瘍性ＦＬＣレベル１０ｍｇ以上／ｄｌ（１００ｍｇ以上／ｌ）（ただし、血清ＦＬＣ比が異常である場合）の測定値のうちの少なくとも１つによって定められる。

【０１１２】

がんの治療は、Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ１．１）（Ｔｈｅｒｅａｓｓｅ Ｐ．，ｅｔ ａｌ．Ｊ．ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ；２０００；（９２）２０５－２１６及びＥｉｓｅｎｈａｕｅｒ ｅｔ ａｌ．Ｅｕｒｏｐｅａｎ Ｊ．Ｃａｎｃｅｒ；２００９；（４５）２２８－２４７を参照されたい）によっても評価し得る。新たな病変の出現を伴うかまたは伴わない標的病変及び非標的病変における腫瘍応答のあらゆる考え得る組み合わせにおける全体的奏効は、以下のとおりである。

【表９】

| 標的病変 | 非標的病変 | 新たな病変 | 全体的奏効 |
|---|---|---|---|
| CR | CR | なし | CR |
| CR | 不完全奏効/SD | なし | PR |
| PR | 非 PD | なし | PR |
| SD | 非 PD | なし | SD |
| PD | いずれか | ありまたはなし | PD |
| いずれか | PD | ありまたはなし | PD |
| いずれか | いずれか | あり | PD |

ＣＲ＝完全奏効、ＰＲ＝部分奏効、ＳＤ＝疾患の安定、ＰＤ＝疾患の疾患

【０１１３】

標的病変の評価に関しては、完全奏効（ＣＲ）は、すべての標的病変の消失であり、部分奏効（ＰＲ）は、最長径の和のベースライン値を基準としたときに、標的病変の最長径の和が少なくとも３０％低下することであり、疾患の進行（ＰＤ）は、治療を開始してから記録した最長径の和の最小値を基準としたときに、標的病変の最長径の和が少なくとも２０％上昇するか、または新たな病変が１つ以上出現することであり、疾患の安定（ＳＤ）は、治療を開始してからの最長径の和の最小値を基準としたときに、部分奏効となるほどには縮小してもいないし、進行性疾患となるほどには増加してもいないことである。

【０１１４】

非標的病変の評価に関しては、完全奏効は、すべての非標的病変が消失し、腫瘍マーカーレベルが正常化することであり、不完全奏効／疾患の安定は、非標的病変（複数可）が１つ以上残存し、及び／または腫瘍マーカーレベルが、正常範囲を上回る状態を維持することであり、進行性疾患（ＰＤ）は、新たな病変が１つ以上出現し、及び／または既存の非標的病変が明らかに憎悪することである。

【０１１５】

ＭＤＳの治療は、骨髄異形成症のＩｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ（ＩＷＧ）Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａによって評価し得る。

ＭＤＳのＩＷＧ Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｃｒｉｔｅｒｉａの改訂版

【表１０】

| カテゴリー | 奏効基準(奏効は、少なくとも 4 週間継続しなければならない) |
|---|---|
| 完全寛解(CR) | 骨髄:骨髄芽球が 5%以下であり、すべての細胞系が正常に成熟する [a]<br>将来的に、持続性の異形成が認められる [a,b]<br>末梢血 [c]<br>- ヘモグロビン 11g/dL 以上<br>- 血小板 $100\times10^9$/L 以上<br>- 好中球 $1.0\times10^9$/L 以上 [b]<br>- 芽球 0% |
| 部分寛解(PR) | 治療前に異常が認められた場合には、すべての CR 基準を満たすが、ただし、以下の場合を除く。<br>骨髄芽球が治療前よりも 50%以上減少したが、依然として 5%超である。<br>細胞充実度及び形態は無関係である。 |
| 骨髄 CR[b]<br>±血液学的改善(HI) | 骨髄:骨髄芽球が 5%以下であり、治療前よりも 50%以上減少する [b]。注:対象の骨髄 CR が評価可能になるためには、ベースラインにおける芽球は、5%以上でなければならない [d]。<br>末梢血:HI の応答が認められる場合には、骨髄 CR に加えて、その応答を留意する [b]。 |
| 疾患の安定(SD) | 少なくとも PR を達成できないが、進行のエビデンスが 8 週間超見られない。 |
| 不成功 | 治療中に死亡するか、または血球減少症の悪化、骨髄芽球の割合の増加、もしくは治療前よりも進行した FAB サブタイプの MDS への進行を特徴とする、疾患の進行が見られる。 |
| CR または PR 後の再発 | 以下のうちの少なくとも 1 つが当てはまる。<br>・治療前の骨髄芽球の割合に戻った<br>・顆粒球または血小板において、最高寛解/奏効レベルから 50%以上低下した<br>・Hgb 濃度が 1.5g/dL 以上低下したか、輸血依存になった |
| 細胞遺伝学的奏効 | 完全奏効-染色体異常が消失し、新たな染色体異常の出現も見られない<br>部分奏効-染色体異常が少なくとも 50%減少した |

| カテゴリー | 奏効基準(奏効は、少なくとも 4 週間継続しなければならない) |
|---|---|
| 疾患の進行(PD) | ・芽球が 5%未満の患者:芽球が 50%以上増加し、芽球が 5%超となった<br>・芽球が 5%～10%の患者:芽球が 50%以上増加し、芽球が 10%超となった<br>・芽球が 10%～20%の患者:芽球が 50%以上増加し、芽球が 20%超となった<br>以下のいずれかに該当する:<br>・顆粒球または血小板において、最高寛解/奏効レベルから少なくとも 50%低下した<br>・Hgb 濃度が 2g/dL 以上低下した<br>・輸血依存になった |
| 疾患の転化 | AML に転化した(BM 芽球または PB 芽球が 20%以上)[d] |
| 血液学的改善(HI) | |
| 赤血球における奏効(HI-E)<br>(治療前 11g/dL 未満) | Hgb が 1.5g/dL 以上増加した<br>絶対数で、8 週間当たりに少なくとも 4RBC 輸血単位までの、関連して減少した RBC 輸血単位をその前の 8 週間における治療前輸血数と比べた。RBC 輸血評価では、治療前の Hgb が 9.0g/dL 以下の場合に実施される RBC 輸血のみが勘案されることになる。 |
| 血小板における奏効(HI-P)<br>(治療前:$100\times10^9$/L 未満) | 開始時に $20\times10^{9/L}$ 超であった患者で、$30\times10^9$/L 以上の絶対的増加が見られた<br>$20\times10^9$/L 未満から $20\times10^9$/L 超に増加するとともに、少なくとも 100%増加した |
| 好中球における奏効(HI-N)<br>(治療前:$1.0\times10^9$/L 未満) | 少なくとも 100%の増加と、$0.5\times10^9$/L 超の絶対的増加が見られた |
| HI 後の進行/再発 | 以下のうちの少なくとも 1 つに該当する:<br>・顆粒球または血小板において、最高奏効レベルから少なくとも 50%低下した<br>・Hgb が 1.5g/dL 以上減少した<br>・輸血依存になった |

ＢＭ＝骨髄、ＣＲ＝完全寛解、ＦＡＢ＝Ｆｒｅｎｃｈ－Ａｍｅｒｉｃａｎ－Ｂｒｉｔｉｓｈ、Ｈｇｂ＝ヘモグロビン、ＨＩ＝血液学的改善、ＩＷＧ＝Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｗｏｒｋｉｎｇ Ｇｒｏｕｐ、ＭＤＳ＝骨髄異形成症候群、ＰＢ＝末梢血、ＰＤ＝疾患の進行、ＰＲ＝部分寛解、ＲＢＣ＝赤血球。

ａ異形成変化は、正常範囲の異形成変化と認められなければならない（改訂版）。

ｂＩＷＧ奏効基準の改訂版

ｃ状況によっては、プロトコールの療法では、４週間の期間の前に、さらなる治療（例えば、地固め療法、維持療法）の開始を必要とする場合もある。このような対象は、その療法を開始する時点に、その対象が当てはまる奏効カテゴリーに含めることができる。化学

療法クールの反復中における一過性の血球減少は、その前のクールの改善数まで回復する限りは、奏効期間の中断とみなすべきではない。
d試験依頼者による、ＩＷＧ基準の改訂
出典：Ｃｈｅｓｏｎ，２００６及びＶａｒｄｉｍａｎ，２００８．
ＲＢＣ輸血非依存及び血小板輸血非依存
【表１１】

| | スクリーニング時 | 治験治療中 |
|---|---|---|
| RBC 輸血非依存 | 過去 56 日間に、RBC 輸血を投与されたのが 4 単位未満であった対象 | 治療により、Hgb がベースラインよりも 1.5g/dL 増加し、56 日の期間中、RBC 輸血を受けなかった対象。注:輸血の 3 日前以内に、Hgb が 9.0g/dL 以下である場合に実施した RBC 輸血のみを RBC 輸血に対する奏効評価に含めることになる。 |
| RBC 輸血依存 | 過去 56 日間に RBC を 4 単位以上投与された対象 | |
| 血小板輸血非依存 | 過去 56 日間に血小板輸血受けたのが 2 単位未満であった対象 | 治療において、56 日の期間、血小板輸血を受けなかった対象 |
| 血小板輸血依存 | 過去 56 日間に血小板輸血を 2 単位以上受けた対象 | |

ＲＢＣ＝赤血球、Ｈｇｂ＝ヘモグロビン。
aＲＢＣ輸血非依存及びＲＢＣ輸血依存は、改訂版のＩＷＧ基準に従って定義されている。
b血小板輸血非依存及び血小板輸血依存は、試験依頼者による定義である。
出典：Ｃｈｅｓｏｎ，ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２００６；１０８（２）：４１９－２５．
【０１１６】
ＭＤＳの予後については、以下のように、Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｃｏｒｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍの改訂版を使用する。
ＩＰＳＳ－Ｒの細胞遺伝学的リスク群
【表１２】

| 細胞遺伝学的予後のサブグループ | 細胞遺伝学的異常 |
|---|---|
| 非常に良い | -Y、del(11q) |
| 良い | 正常、del(5q)、del(12p)、del(20q)、del(5q)を含む 2 つの異常 |
| 中度 | del(7q)、+8、+19、i(17q)、いずれかの他の 1 つまたは 2 つの独立クローン |
| 不良 | -7、inv(3)/t(3q)/del(3q)、-7/del(7q)を含む 2 つの異常、複雑染色体異常:3 つの異常 |
| 極めて不良 | 複雑染色体異常:4 つ以上の異常 |

出典：Ｇｒｅｅｎｂｕｒｇ，ｅｔ ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１２；１２０（１２）：２４

５４－６５
ＩＰＳＳ－Ｒ予後スコアの値
【表１３】

| 予後変数 | 0 | 0.5 | 1 | 1.5 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 細胞遺伝学予後 | 非常に良い | - | 良い | - | 中度 | 不良 | 極めて不良 |
| 骨髄芽球(%) | 2 以下 | - | 2 超～5 未満 | - | 5～10 | 10 超 | - |
| ヘモグロビン(g/dL) | 10 以上 | - | 8～10 未満 | 8 未満 | - | - | - |
| 血小板($\times 10^9$/L) | 100 以上 | 50～100 未満 | 50 未満 | - | - | - | - |
| ANC($\times 10^9$/L) | 0.8 以上 | 0.8 未満 | - | - | - | - | - |

出典：Ｇｒｅｅｎｂｕｒｇ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１２；１２０（１２）：２４５４－６５．
【０１１７】
ＩＰＳＳ－Ｒ総スコアは、細胞遺伝学スコア、骨髄芽球の割合、ヘモグロビン、血小板及びＡＮＣの個々のスコアの和として算出する。
ＩＰＳＳ－Ｒ予後リスクのカテゴリー／スコア
【表１４】

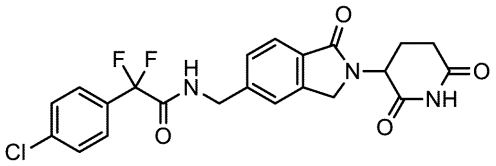
| リスクカテゴリー | リスクスコア |
|---|---|
| 非常に低い | 1.5 以下 |
| 低い | 1.5 超～3 |
| 中度 | 3 超～4.5 |
| 高い | 4.5 超～6 |
| 非常に高い | 6 超 |

出典：Ｇｒｅｅｎｂｕｒｇ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１２；１２０（１２）：２４５４－６５．
ＩＰＳＳ－Ｒ：予後リスクカテゴリーごとの臨床転帰
【表１５】

| 予後変数 | 患者数 | 非常に低い | 低い | 中度 | 高い | 非常に高い |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 患者の割合(%) | 7012 | 19% | 38% | 20% | 13% | 10% |
| 全生存期間中央値(年) | - | 8.8 | 5.3 | 3.0 | 1.6 | 0.8 |
| 25%AML 移行期間の中央値 | - | 未到達 | 10.8 | 3.2 | 1.4 | 0.73 |

出典：Ｇｒｅｅｎｂｅｒｇ，ｅｔ　ａｌ．Ｂｌｏｏｄ．２０１２；１２０（１２）：２４５４－６５．

【０１１８】
化合物
本明細書で提供する方法及び製剤で用いるのに適する化合物は、下記の構造を有する化合物１、すなわち、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミド、
【化２】



あるいはその立体異性体もしくは立体異性体混合物、アイソトポログ、薬学的に許容される塩、互変異性体、溶媒和物、水和物、共結晶、包接化合物、または結晶多形である。特定の実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを指す。
【０１１９】
化合物１は、本明細書に示されている実施例に記載されている方法に従って、または米国特許第９，４９９，５１４号（その開示内容は、参照により、全体が本明細書に援用される）に記載されているようにして調製できる。この化合物は、当業者には、本明細書における教示に基づき明らかである他の方法に従って合成することもできる。
【０１２０】
特定の実施形態では、その化合物は、２０１８年１月２日に出願された米国特許出願第６２／６１２，９２６号（参照により、その全体が本明細書に援用される）に記載されているような、化合物１のアイソトポログである。
【０１２１】
特定の実施形態では、化合物１は、固体である。特定の実施形態では、化合物１は、水和物である。特定の実施形態では、化合物１は、溶媒和物である。特定の実施形態では、化合物１は、無水物である。
【０１２２】
特定の実施形態では、化合物１は、非晶質である。特定の実施形態では、化合物１は、結晶である。特定の実施形態では、化合物１は、米国特許第１０，１８９，８０８号（参照により、その全体が本明細書に援用される）に記載されている結晶形態である。例示的な固形形態は、米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号１６～２３及び６６～７０に記載されている。
【０１２３】
固形形態の化合物１は、米国特許第１０，１８９，８０８号の開示文書（列番号６６～７０を参照されたい）に記載されている方法に従って調製できる。その固形形態は、当業者には明らかである他の方法に従って調製することもできる。
【０１２４】
一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ａ型（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号１６～１７及び６６に記載されているような化合物）である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｂ型（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号１８～１９及び６６～６７に記載されているような化合物）である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－

クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｃ型（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号１９～２０及び６７～６８に記載されているような化合物）である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｄ型（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号２０～２１及び６８～６９に記載されているような化合物）である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｅ型（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号２２～２３及び６９～７０に記載されているような化合物）である。一実施形態では、化合物１は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの非晶質形態（米国特許第１０，１８９，８０８号の列番号２３及び７０に記載されているような化合物）である。

【０１２５】

化合物１の製剤

一態様では、本明細書で提供するのは、化合物１の安定な製剤である。一実施形態では、化合物１の製剤は、固形形態の２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを含む。一実施形態では、化合物１の製剤は、非晶質形態の２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドを含む。固形形態の化合物１は、米国特許第１０，１８９，８０８号に記載されている。

【０１２６】

Ａ．マンニトール製剤

特定の実施形態では、化合物１の製剤は、マンニトールをさらに含む。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、マンニトール及びクエン酸緩衝剤をさらに含む。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、凍結乾燥製剤である。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、水性製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．０％～約１．３％、クエン酸緩衝剤を約９．０％～約１２．０％、及びマンニトールを約８５．０％～約９０．０％含む。

【０１２７】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１％、クエン酸緩衝剤を約１１％、及びマンニトールを約８８％含む。

【０１２８】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１％、クエン酸緩衝剤を約１０．６％、及びマンニトールを約８８．０％含む。

【０１２９】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１０％、クエン酸緩衝剤を約１０．６３％、マンニトールを約８８．００％含む。

【０１３０】

特定の実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．０％～約１．３％、クエン酸一水和物を約４．０％～約７．５％、クエン酸ナトリウム二水和物を約３．０％～約５．５％、マンニトールを約８５．０％～約９０．０％含む。

【０１３１】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対し

て、化合物１を約１％、クエン酸一水和物を約６％、クエン酸ナトリウム二水和物を約５％、マンニトールを約８８％含む。

【０１３２】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１％、クエン酸一水和物を約５．８％、クエン酸ナトリウム二水和物を約４．９％、マンニトールを約８８．０％含む。

【０１３３】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１０％、クエン酸一水和物を約５．７８％、クエン酸ナトリウム二水和物を約４．８５％、マンニトールを約８８．００％含む。

【０１３４】

一態様では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約１～約１．２５％の量で含む。特定の実施形態では、化合物１の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約１．０％、約１．１％または約１．２％である。一実施形態では、その凍結乾燥製剤中の化合物１の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約１．１％である。

【０１３５】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．９ｍｇ～約１．１ｍｇの量で含む。一態様では、化合物１は、２０ｃｃバイアルに、約０．９ｍｇ、約０．９５ｍｇ、約１．０ｍｇ、約１．０５ｍｇまたは１．１ｍｇの量で存在する。一態様では、化合物１は、２０ｃｃバイアルに、約１ｍｇの量で存在する。

【０１３６】

一態様では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、クエン酸緩衝剤を含む。一態様では、本明細書で提供する製剤中のクエン酸緩衝剤の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約９％～約１１％である。一態様では、本明細書で提供する製剤中のクエン酸緩衝剤の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約９％、約１０％、約１１％または約１２％である。一態様では、本明細書で提供する製剤中のクエン酸緩衝剤の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約１０．６３％である。

【０１３７】

一実施形態では、そのクエン酸緩衝剤は、クエン酸一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物を含む。特定の実施形態では、クエン酸一水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約４％～約７．５％または約５％～約６％である。特定の実施形態では、その凍結乾燥製剤中のクエン酸一水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約５．５％、約５．７８％、約６％、約６．２％または約６．５％である。一実施形態では、その凍結乾燥製剤中のクエン酸一水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約５．７８％である。

【０１３８】

さらに別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、クエン酸一水和物を約４ｍｇ～約６．５ｍｇの量で含む。一実施形態では、クエン酸一水和物の量は、２０ｃｃバイアルに、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇ、約５ｍｇ、約５．２４ｍｇ、約５．５ｍｇまたは約６ｍｇである。一実施形態では、クエン酸一水和物の量は、２０ｃｃバイアルに約５．２４ｍｇである。

【０１３９】

特定の実施形態では、クエン酸ナトリウム二水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約３％～約５．５％または約４％～約５％である。特定の実施形態では、その凍結乾燥製剤中のクエン酸ナトリウム二水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約３．５％、約４％、約４．５％、約４．８５％、約５％、約５．５％である。一実施形態では、その凍結乾燥製剤中のクエン酸ナトリウム二水和物の量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約４．８５％である。

【０１４０】

さらに別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、クエン酸ナトリウム二水和物を約３．５ｍｇ～約５．５ｍｇの量で含む。一実施形態では、クエン酸ナトリウム二水和物の量は、２０ｃｃバイアルに、約４ｍｇ、約４．２５ｍｇ、約４．４ｍｇ、約４．５ｍｇ、約４．７５ｍｇまたは約５ｍｇである。一実施形態では、クエン酸ナトリウム二水和物の量は、２０ｃｃバイアルに、約４．４ｍｇである。

【０１４１】

さらに別の態様では、凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、マンニトールを約８０％～約９５％または約８５％～約９０％含む。一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥組成物中のマンニトールの量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約８０％、約８２％、約８４％、約８６％、約８８％または約９０％である。一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥組成物中のマンニトールの量は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、約８８％である。

【０１４２】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、マンニトールを約７５ｍｇ、約７８ｍｇ、約８０ｍｇまたは約８２ｍｇの量で含む。さらに別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、マンニトールを約８０ｍｇの量で含む。

【０１４３】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．９ｍｇ～約１．１ｍｇの量、クエン酸一水和物を約４ｍｇ～約６．５ｍｇの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約３．５ｍｇ～約５．５ｍｇの量、マンニトールを約７５～８２ｍｇの量で含む。

【０１４４】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、化合物１を約１．０ｍｇの量、クエン酸一水和物を約５．２ｍｇの量、クエン酸ナトリウム二水和物約４．４ｍｇの量、マンニトールを約８０．０ｍｇの量で含む。

【０１４５】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、２０ｃｃバイアルに、化合物１を約１．００ｍｇの量、クエン酸一水和物を約５．２４ｍｇの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約４．４０ｍｇの量、マンニトールを約８０．００ｍｇの量で含む。

【０１４６】

一態様では、本明細書で提供するのは、約０．９ｍｇ～約１．１ｍｇの２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドをもたらす量の化合物１、約７５～８２ｍｇのマンニトール、約４ｍｇ～約６．５ｍｇのクエン酸一水和物、及び約３．５ｍｇ～約５．５ｍｇのクエン酸ナトリウム二水和物から本質的になる、２０ｃｃバイアルの製剤である。

【０１４７】

一態様では、本明細書で提供するのは、約１．０ｍｇの２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドをもたらす量の化合物１、約８０．０ｍｇのマンニトール、約５．２ｍｇのクエン酸一水和物、及び約４．４ｍｇのクエン酸ナトリウム二水和物から本質的になる、２０ｃｃバイアルの製剤である。

【０１４８】

一態様では、本明細書で提供するのは、約１ｍｇの２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドをもたらす量の化合物１、８０ｍｇのマンニトール、５．２４ｍｇのクエン酸一水和物、及び４．４ｍｇのクエン酸ナトリウム二水和物を含む、２０ｃｃバイアルの製剤である。

【０１４９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１を約０．９ｍｇ／ｍＬ～約１．１ｍｇ／ｍＬの量、マンニトールを約７５ｍｇ／ｍＬ～８２ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸一水和

物を約４ｍｇ／ｍＬ～約６．５ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約３．５ｍｇ／ｍＬ～約５．５ｍｇ／ｍＬの量で含む水性製剤である。

【０１５０】

一態様では、本明細書で提供するのは、化合物１を約０．１ｍｇ／ｍＬの量、マンニトールを約８．０ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸一水和物を約０．５ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約０．４ｍｇ／ｍＬの量で含む水性製剤である。

【０１５１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１を約０．１０ｍｇ／ｍＬの量、マンニトールを約８．００ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸一水和物を約０．５２ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸ナトリウム二水和物を約０．４４ｍｇ／ｍＬの量で含む水性製剤である。

【０１５２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、約０．１０ｍｇ／ｍＬの量の化合物１、約８．０ｍｇ／ｍＬの量のマンニトール、約０．５２ｍｇ／ｍＬの量のクエン酸一水和物、及び約０．４４ｍｇ／ｍＬの量のクエン酸ナトリウム二水和物から本質的になる水性製剤である。

【０１５３】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、凍結乾燥製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、水性製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、薬学的に許容される溶媒に加えて、薬学的に許容される溶液を生成させることにより得られる再構成製剤である。

【０１５４】

特定の実施形態では、再構成したその製剤は、ｐＨが約４～５である。一実施形態では、再構成したその製剤は、ｐＨが約４、約４．１、約４．２、約４．３、約４．４、約４．５、約４．６、約４．７、約４．８、約４．９または約５である。

【０１５５】

特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、本明細書で提供する製剤を含む容器である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、本明細書で提供する凍結乾燥製剤を含む容器である。一態様では、その容器は、ガラスバイアルである。一態様では、その容器は、２０ｃｃガラスバイアルである。

【０１５６】

特定の実施形態では、そのバイアルは、そのバイアル中の製剤の総重量に対して、化合物１を約１．０％～１．３％、クエン酸緩衝剤を約９．０％～１２．０％、マンニトールを約８５．０％～９０．０％含む。

【０１５７】

一実施形態では、そのバイアルは、そのバイアル中の製剤の総重量に対して、化合物１を約１％、クエン酸緩衝剤を約１１％、マンニトールを約８８％含む。

【０１５８】

一実施形態では、そのバイアルは、そのバイアル中の製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１％、クエン酸緩衝剤を約１０．６％、マンニトールを約８８．０％含む。

【０１５９】

一実施形態では、そのバイアルは、そのバイアル中の製剤の総重量に対して、化合物１を約１．１０％、クエン酸緩衝剤を約１０．６３％、マンニトールを約８８．００％含む。

【０１６０】

一態様では、そのバイアルは、化合物１を約０．９ｍｇ～約１．１ｍｇ、クエン酸一水和物を約４ｍｇ～約６．５ｍｇ、クエン酸ナトリウム二水和物を約３．５ｍｇ～約５．５ｍｇ、マンニトールを約７５～８２ｍｇ含む。

【０１６１】

一態様では、そのバイアルは、化合物１を約１．０ｍｇ、クエン酸一水和物を約５．２ｍｇ、クエン酸ナトリウム二水和物を約４．４ｍｇ、マンニトールを約８０．０ｍｇ含む。

【０１６２】

一態様では、そのバイアルは、化合物１を１．００ｍｇ、クエン酸一水和物を５．２４ｍｇ、クエン酸ナトリウム二水和物を４．４０ｍｇ、マンニトールを８０．００ｍｇ含む。

【０１６３】

本明細書で提供する化合物１の凍結乾燥製剤は、投与の必要な患者に、化合物１を送達するための標準的な治療方法（本明細書に記載されている方法が挙げられるが、これに限らない）を用いて投与できる。一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、薬学的に許容される溶液を生成させるための、薬学的に許容される溶媒で再構成されており、その溶液を（静脈内注射などによって）患者に投与する。

【０１６４】

本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、いずれかの薬学的に許容される希釈剤を用いて、患者に非経口投与するためのものとして再構成できる。このような希釈剤としては、ＰＥＧ４００の溶液、エタノール及び注射用水が挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その希釈剤は、ＰＥＧ４００、エタノール及び注射用水を、例えば５０：１０：４０の体積比で含む。一実施形態では、その再構成希釈溶液は、下記の組成（２０ｃｃバイアルにおいて１０ｍＬ／バイアル）を有する。

【表１６】

| 材料 | 組成(g/mL) | 組成(g/バイアル)[b] |
|---|---|---|
| PEG400 | 0.565 | 5.65 |
| エタノール | 0.079 | 0.79 |
| 注射用水(WFI) | 0.400 | 4.00 |

ｂ：バルク溶液密度＝０．８９８ｇ／ｍｌ

【０１６５】

いずれかの量の希釈剤を用いて、本発明の凍結乾燥製剤を構成させて、好適な注射用溶液が調製されるようにしてよい。すなわち、希釈剤の量は、その凍結乾燥製剤を溶解するのに十分な量でなければならない。一実施形態では、希釈剤を４～６ｍＬ使用して、その凍結乾燥製剤を構成させると、化合物１の終濃度は、約０．１～約０．３ｍｇ／ｍＬ、約０．１５ｍｇ／ｍＬまたは約０．２ｍｇ／ｍＬとなる。特定の実施形態では、再構成済み溶液中の化合物１の終濃度は、約０．２ｍｇ／ｍＬである。特定の実施形態では、必要用量に応じて、再構成の際に複数のバイアルを使用してよい。

【０１６６】

凍結乾燥製剤の再構成済み溶液を保存して、最長で約２４時間、約１２時間または約８時間以内に使用することができる。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから８時間以内に使用する。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから５時間以内に使用する。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから１時間以内に使用する。

【０１６７】

マンニトール製剤の調製プロセス

マンニトールを含む製剤は、当該技術分野において知られている方法のいずれかによって、かつ本明細書に記載されているようにして調製できるが、いずれの方法も、活性成分を薬学的に許容される賦形剤と会合させる工程を含み、その賦形剤は、１つ以上の必要成分（増量剤及び／または緩衝剤など）を構成する。

【０１６８】

一態様では、本明細書で提供する製剤は、マンニトールをｔｅｒｔ－ブチルアルコール及びクエン酸緩衝剤に溶解させて、緩衝剤溶液を得、化合物１をその緩衝剤溶液に溶解させて、薬物溶液を得ることによって調製する。一態様では、その薬物溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥製剤を得る。

【０１６９】

一態様では、本明細書で提供する製剤は、クエン酸緩衝剤を水に溶解させ、マンニトールをその緩衝剤溶液に加えてから、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール（ｔＢＡ）を加えることに

よって調製する。そして、化合物１をそのｔＢＡ／緩衝剤混合物に加えて溶液を得、任意に、その溶液を凍結乾燥して、凍結乾燥製剤を得る。任意に、ｔＢＡ／緩衝剤混合物中の化合物１の溶液を、例えば０．２２μｍのＰＶＤＦフィルターでろ過する。

【０１７０】

一実施形態では、凍結乾燥後、そのバイアルを窒素でシールする。

【０１７１】

一態様では、その凍結乾燥プロセスは、凍結、一次乾燥及び二次乾燥の３つの段階を含む。液体製剤は、凍結段階を通じて、完全凝固させ、一次乾燥を通じて、氷及び溶媒を凝華させ、二次乾燥を通じて、残りの水分及び溶媒を脱離させることによって、凍結乾燥粉末形態に変換する。一次乾燥及び二次乾燥における棚温及びチャンバー圧を制御して、所望の質の最終薬品を得る。そのプロセスの一局面で、ケーキの外観及び構造を目視検査によって特徴付ける。

【０１７２】

Ｂ．ヒトアルブミン製剤

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１及びヒトアルブミンを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、ヒトアルブミン及びクエン酸緩衝剤を含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、クエン酸緩衝剤、ヒトアルブミン及びスクロースを含む。

【０１７３】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム二水和物、ヒトアルブミン及びスクロースを含む。

【０１７４】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム二水和物、ヒトアルブミン、スクロース及びギ酸を含む。一実施形態では、ギ酸は、凍結乾燥中に除去される。

【０１７５】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、無水クエン酸、クエン酸ナトリウム二水和物、ヒトアルブミン、スクロース、ギ酸及び酢酸を含む。

【０１７６】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、クエン酸、ヒトアルブミン及びスクロースを含む。一実施形態では、その製剤は、塩化ナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、カプリル酸ナトリウムをさらに含む。

【０１７７】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、クエン酸、ヒトアルブミン及びトレハロースを含む。一実施形態では、その製剤は、塩化ナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、カプリル酸ナトリウムをさらに含む。

【０１７８】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、化合物１、クエン酸、ヒトアルブミン、トレハロース及びマンニトールを含む。一実施形態では、その製剤は、塩化ナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムをさらに含む。一実施形態では、その製剤は、カプリル酸ナトリウムをさらに含む。

【０１７９】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を少なくとも５００という比で含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を５００～２０００という比で含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を５００～１０００という比で含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を５００という比で含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を１０００とい

う比で含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を１５００という比で含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、ヒトアルブミン及び化合物１を２０００という比で含む。

【０１８０】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３％～約０．２５％、ヒトアルブミンを約３０．００％～約９０．００％、スクロースを約２０．００％～約６０．００％、クエン酸を約１．００％～約８．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．００％～約９．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５０％～約２．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３％～約１．２％含む。

【０１８１】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３％～約０．２５％、ヒトアルブミンを約３５．００％～約９０．００％、スクロースを約２５．００％～約６０．００％、クエン酸を約１．００％～約８．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．００％～約９．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５０％～約２．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３０％～約１．２％含む。

【０１８２】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３％～約０．０６％、ヒトアルブミンを約３５．００％～約５０．００％、スクロースを約４０．００％～約６０．００％、クエン酸を約２．５０％～約４．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．００％～約３．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５０％～約１．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３０％～約０．７０％含む。

【０１８３】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３％～約０．０５％、ヒトアルブミンを約３８．００％～約４７．００％、スクロースを約４５．００％～約５５．００％、クエン酸を約３．００％～約４．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．５０％～約２．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．７５％～約１．２５％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．４５％～約０．６５％含む。

【０１８４】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０５％～約０．１５％、ヒトアルブミンを約３５．００％～約６０．００％、スクロースを約１０．００％～約６０．００％、クエン酸を約２．００％～約５．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．００％～約３．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５０％～約２．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３０％～約１．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、ギ酸を約０．２０％～約０．６０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、酢酸を約０．１５％～約０．６０

％含む。
【０１８５】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０８％～約０．１２％、ヒトアルブミンを約４０．００％～約５５．００％、スクロースを約１０．００％～約５５．００％、クエン酸を約３．００％～約４．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．５０％～約２．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．８０％～約１．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．５０％～約１．００％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、ギ酸を約０．３０％～約０．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、酢酸を約０．２０％～約０．６０％さらに含む。
【０１８６】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０８％～約０．１２％、ヒトアルブミンを約４０．００％～約５５．００％、スクロースを約１０．００％～約５５．００％、クエン酸を約３．００％～約４．５０％、塩化ナトリウムを約１．５０％～約２．５０％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．８０％～約１．５０％、カプリル酸ナトリウムを約０．５０％～約１．００％、ギ酸を約０．３０％～約０．５０％、酢酸を約０．２０％～約０．６０％含む。
【０１８７】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０８％～約０．１２％、ヒトアルブミンを約４０．００％～約５５．００％、トレハロースを約１０．００％～約２５．００％、マンニトールを約１５％～約３０％、クエン酸を約３．００％～約４．５０％、塩化ナトリウムを約１．５０％～約２．５０％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．８０％～約１．５０％、カプリル酸ナトリウムを約０．５０％～約１．００％、ギ酸を約０．３０％～約０．５０％、酢酸を約０．２０％～約０．６０％含む。
【０１８８】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３％～約０．０６％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０３０％、約０．０３５％、約０．０４０％、約０．０４２％、約０．０４５％、約０．０５０％、約０．０５１％、約０．０５５％または約０．０６０％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０４２％含む。
【０１８９】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０８０％、約０．１０％または約０．１１％含む。
【０１９０】
別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．５ｍｇ～約３．５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、化合物１は、５０ｃｃバイアルに、約０．６ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１．０ｍｇ、約１．２ｍｇ、約２．４ｍｇまたは３ｍｇの量で存在する。一態様では、化合物１は、５０ｃｃバイアルに、約０．６ｍｇ、約０．９ｍｇ、約１．０ｍｇ、約１．２ｍｇ、約２．４ｍｇ、約２．５ｍｇまたは約３ｍｇの量で存在する。一態様では、化合物１は、５０ｃｃバイアルに、約１ｍｇの量で存在する。
【０１９１】
別の態様では、本明細書で提供するのは、１００ｃｃバイアルに、化合物１を約５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。

【０１９２】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約３５．００％～約５０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約３５．００％、約３７．００％、約３９．００％、約４１．００％、約４２．２９％、約４５．００％、約４７．００％または約５０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約４２％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約４２．２９％含む。実施形態では、そのヒトアルブミンは、組み換えヒトアルブミンである。
【０１９３】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約４０．００％～約５５．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約４０．００％、約４０．０３％、約４０．１３％、約５０．００％、約５０．７９％または約５３．５１％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、ヒトアルブミンを約４０．１３％含む。
【０１９４】
別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、ヒトアルブミンを約５００ｍｇ～約２５００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、ヒトアルブミンは、５０ｃｃバイアルに約６００ｍｇ～約１２００ｍｇの量である。一態様では、ヒトアルブミンは、５０ｃｃバイアルに約６００ｍｇ、約１０００ｍｇ、約１２００ｍｇまたは約２５００ｍｇの量である。一態様では、ヒトアルブミンは、５０ｃｃバイアルに約６００ｍｇまたは約１０００ｍｇの量である。一態様では、ヒトアルブミンは、５０ｃｃバイアルに約１０００ｍｇの量である。実施形態では、そのヒトアルブミンは、組み換えヒトアルブミンである。
【０１９５】
別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、ヒトアルブミンを約１２５０ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１００ｃｃバイアルに、ヒトアルブミンを約２５００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、ヒトアルブミンを約２５０ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。
【０１９６】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約４０．００％～約６０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約４０．００％、約４２．００％、約４５．００％、約４７．００％、約４９．００％、約５０．７５％、約５１．００％、約５２．００％、約５５．００％、約５７．００％または約６０％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約５１％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約５０．７５％含む。
【０１９７】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．００％～約５５．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．７０％、約２０．３２％、約５２．８４％または約５２．９７％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約５２．９７％含む。
【０１９８】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、マンニトールを約１５．００％～約３０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、マンニトールを約２０．００％～約２７．００％含む。

【０１９９】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．００％～約２５．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．７０％または約２０．３２％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．００％～約２５．００％、マンニトールを約１５．００％～約３０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約２０．３２％、マンニトールを約２０．３２％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、スクロースを約１０．７０％、マンニトールを約２６．７６％含む。

【０２００】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、トレハロースを約１０．００％～約２５．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、トレハロースを約１０．７０％または約２０．３２％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、トレハロースを約１０．００％～約２５．００％、マンニトールを約１５．００％～約３０．００％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、トレハロースを約２０．３２％、マンニトールを約２０．３２％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、トレハロースを約１０．７０％、マンニトールを約２６．７６％含む。

【０２０１】
別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、スクロースを約４００ｍｇ～約３０００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、スクロースは、５０ｃｃバイアルに約１０００ｍｇ～約２０００ｍｇの量である。一態様では、スクロースは、５０ｃｃバイアルに約１２００ｍｇ、約１６０８ｍｇ、約１６４４ｍｇ、約１９２０ｍｇまたは約３０００ｍｇの量である。一態様では、スクロースは、５０ｃｃバイアルに約１２００ｍｇの量である。

【０２０２】
別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、スクロースを約１６５０ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、スクロースは、１００ｃｃバイアルに約３３００ｍｇの量である。

【０２０３】
別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、スクロースを約１００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、スクロースは、１０ｃｃバイアルに約５０ｍｇの量である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、スクロースを約１００ｍｇの量、マンニトールを１００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、スクロースを約５０ｍｇの量、マンニトールを１２５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。

【０２０４】
別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、トレハロースを約１００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、トレハロースを約５０ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、トレハロースを約１００ｍｇの量、マンニトールを１００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。別の態様では、本明細書で提供するのは、１０ｃｃバイアルに、トレハロースを約５０ｍｇの量、マンニトールを１２５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。

【０２０５】
一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約２．５％～約４．５％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約２．５％、約２．８％、約３．０％、約３．２％、約３．３

％、約３．５％、約３．６％、約４．０％、約４．３％または約４．５％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約３．０８％、約３．０７％、約３．９％または約４．１％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約３．７％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約３．６６％含む。一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、クエン酸を約３．０８％含む。

【０２０６】

別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、クエン酸を約２０ｍｇ～約２００ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、クエン酸は、５０ｃｃバイアルに約５０ｍｇ～約１００ｍｇの量である。一態様では、クエン酸は、５０ｃｃバイアルに約２３．１ｍｇ、約４６．１ｍｇ、約８６．５ｍｇ、約１０３．７ｍｇまたは約１９２．１ｍｇの量である。一態様では、クエン酸は、５０ｃｃバイアルに約２３．１ｍｇ、約４６．１ｍｇ、約８６．５ｍｇ、約９６．１ｍｇ、約１０３．７ｍｇまたは約１９２．１ｍｇの量である。

【０２０７】

一態様では、クエン酸は、５０ｃｃバイアルに約８６．５ｍｇの量である。一態様では、クエン酸は、１００ｃｃバイアルに約１９２．１ｍｇの量である。一態様では、クエン酸は、１０ｃｃバイアルに約１９．２ｍｇの量である。

【０２０８】

特定の実施形態では、本発明の製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．０％～約３．０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．０％、約１．２％、約１．４％、約１．６％、約１．７％、約１．８％、約２．０％、約２．３％、約２．５％、約２．７％または約３．０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．０％～約３．０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．７％、約２．１％、約２．２％または約２．３％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．８％含む。

【０２０９】

特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．７９％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．７％含む。

【０２１０】

別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約２０ｍｇ～約１２５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、塩化ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約４０ｍｇ～約６０ｍｇの量である。一態様では、塩化ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約２５．１ｍｇ、約４２．４ｍｇまたは約５０．８ｍｇの量である。一態様では、塩化ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約４２．４ｍｇの量である。

【０２１１】

一態様では、塩化ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約５３ｍｇの量である。一態様では、塩化ナトリウムは、１００ｃｃバイアルに約１０５．９ｍｇの量である。一態様では、塩化ナトリウムは、１０ｃｃバイアルに約５．４ｍｇの量である。

【０２１２】

特定の実施形態では、本発明の製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５０％～約１．５０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５％、約０．７％、約０．９％、約１．０％、約１．３％、約１．１％または約１．５％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．５％、約０．７％、約０．９％、約１．０％、約１．３％または

約１．５％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９１％含む。

【０２１３】

特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．１％含む。

【０２１４】

別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１０ｍｇ～約３５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約１０ｍｇ～約３０ｍｇの量である。一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約１２．９ｍｇ、約２１．５ｍｇまたは約２５．８ｍｇの量である。一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約２５．８ｍｇの量である。一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約２６．８ｍｇの量である。

【０２１５】

一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、１００ｃｃバイアルに約５３．６ｍｇの量である。一態様では、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムは、１０ｃｃバイアルに約１０．６ｍｇの量である。

【０２１６】

特定の実施形態では、本発明の製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３０％～約０．７０％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．３％、約０．４％、約０．５％、約０．６％または約０．７％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．６％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．５６％含む。

【０２１７】

特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．５３％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．６８％含む。特定の実施形態では、その製剤は、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．７１％含む。

【０２１８】

別の態様では、本明細書で提供するのは、５０ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約３ｍｇ～約３５ｍｇの量で含む凍結乾燥製剤である。一態様では、カプリル酸ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約４ｍｇ～約３４ｍｇの量である。一態様では、カプリル酸ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約４．０ｍｇ、約８．０ｍｇ、約１３．３ｍｇ、約１６．０ｍｇまたは約３３．２ｍｇの量である。一態様では、カプリル酸ナトリウムは、５０ｃｃバイアルに約１３．３ｍｇの量である。

【０２１９】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０４％、ヒトアルブミンを約４２．２９％、スクロースを約５０．７５％、クエン酸を約３．６６％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、塩化ナトリウムを約１．７９％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９１％含む。特定の実施形態では、その製剤はさらに、その製剤の総重量に対して、カプリル酸ナトリウムを約０．５６％含む。

【０２２０】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０４％、ヒトアルブミンを約４２．２９％、スクロースを約５０．７５％、クエン酸

を約３．６６％、塩化ナトリウムを約１．７９％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９１％、カプリル酸ナトリウムを約０．５６％含む。

【０２２１】

一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、その凍結乾燥製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０４％、ヒトアルブミンを約４２．２９％、スクロースを約５０．７５％、クエン酸を約３．６６％、塩化ナトリウムを約１．８０％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．９１％、カプリル酸ナトリウムを約０．５６％含む。

【０２２２】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．０８％、ヒトアルブミンを約４０．１３％、スクロースを約５２．９７％、クエン酸を約３．０８％、塩化ナトリウムを約１．７％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約０．８６％、カプリル酸ナトリウムを約０．５３％、ギ酸を約０．３６％、酢酸を約０．２８％含む。

【０２２３】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．１０％、ヒトアルブミンを約５０．７９％、スクロースを約２０．３２％、マンニトールを約２０．３２％、クエン酸を約３．９０％、塩化ナトリウムを約２．１５％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．０９％、カプリル酸ナトリウムを約０．６８％、ギ酸を約０．４６％、酢酸を約０．２０％含む。

【０２２４】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．１１％、ヒトアルブミンを約５３．５１％、スクロースを約１０．７０％、マンニトールを約２６．７５％、クエン酸を約４．１１％、塩化ナトリウムを約２．２７％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．１５％、カプリル酸ナトリウムを約０．７１％、ギ酸を約０．４８％、酢酸を約０．２１％含む。

【０２２５】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．１０％、ヒトアルブミンを約５０．７９％、トレハロースを約２０．３２％、マンニトールを約２０．３２％、クエン酸を約３．９０％、塩化ナトリウムを約２．１５％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．０９％、カプリル酸ナトリウムを約０．６８％、ギ酸を約０．４６％、酢酸を約０．２０％含む。

【０２２６】

一実施形態では、本明細書で提供する製剤は、その製剤の総重量に対して、化合物１を約０．１１％、ヒトアルブミンを約５３．５１％、トレハロースを約１０．７０％、マンニトールを約２６．７５％、クエン酸を約４．１１％、塩化ナトリウムを約２．２７％、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１．１５％、カプリル酸ナトリウムを約０．７１％、ギ酸を約０．４８％、酢酸を約０．２１％含む。

【０２２７】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、５０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．５ｍｇ～約３．５ｍｇの量、ヒトアルブミンを約５００ｍｇ～約２５００ｍｇの量、スクロースを約４００ｍｇ～約３０００ｍｇの量、クエン酸を約２０ｍｇ～約２００ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約２０ｍｇ～約１２５ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１０ｍｇ～約３５ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約３ｍｇ～約３５ｍｇの量で含む。

【０２２８】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、５０ｃｃバイアルに、化合物１を約０．５ｍｇ～約１．５ｍｇの量、ヒトアルブミンを約６００ｍｇ～約１２００ｍｇの量、スクロースを約１０００ｍｇ～約１２００ｍｇの量、クエン酸を約５０ｍｇ～約１００ｍｇの量で含む。一態

様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約２０ｍｇ～約１２５ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約１０ｍｇ～約３０ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約４ｍｇ～約３４ｍｇの量で含む。

【０２２９】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、５０ｃｃバイアルに、化合物１を約１ｍｇの量、ヒトアルブミンを約１０００ｍｇの量、スクロースを約１２００ｍｇの量、クエン酸を約８６．５ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約４２．４ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約２５．８ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約１３．３ｍｇの量で含む。

【０２３０】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、５０ｃｃバイアルに、化合物１を約５ｍｇの量、ヒトアルブミンを約２５００ｍｇの量、スクロースを約３３００ｍｇの量、クエン酸を約１９２．１ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約１０５．９ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約５３．６ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約３３．２ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、５０ｃｃバイアルに、ギ酸を約２２．５０ｍｇ、酢酸を約１７．５０ｍｇ含む。

【０２３１】

別の態様では、凍結乾燥製剤は、１００ｃｃバイアルに、化合物１を約６ｍｇの量、ヒトアルブミンを約３０００ｍｇの量、トレハロースを約１２００ｍｇの量、マンニトールを約１２００ｍｇの量、クエン酸を約２３０ｍｇの量含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、１００ｃｃバイアルに、塩化ナトリウムを約１２７ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、１００ｃｃバイアルに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約６４ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、１００ｃｃバイアルに、カプリル酸ナトリウムを約４０ｍｇの量で含む。一態様では、その凍結乾燥製剤はさらに、１００ｃｃバイアルに、ギ酸を約２７ｍｇ、酢酸を約１２ｍｇ含む。

【０２３２】

一態様では、本明細書で提供するのは、約１ｍｇ～約１．１ｍｇの２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドをもたらす量の化合物１、約１０００ｍｇのヒトアルブミン、約１２００ｍｇのスクロース、及び約８６．５ｍｇのクエン酸から本質的になる、５０ｃｃバイアル中の製剤である。

【０２３３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１を約５０μｇ／ｍＬの量、ヒトアルブミンを約５０ｍｇ／ｍＬの量、スクロースを約６０ｍｇ／ｍＬの量、クエン酸を約２２．５ｍＭの量で含む水性製剤である。一態様では、その水性製剤はさらに、ギ酸を約０．４１μｇ／ｍＬの量で含む。一態様では、その水性製剤はさらに、Ｎ－アセチルトリプトファンナトリウムを約４ｍＭの量で含む。一態様では、その水性製剤はさらに、カプリル酸ナトリウムを約４ｍＭの量で含む。

【０２３４】

特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、凍結乾燥製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、水性製剤である。特定の実施形態では、本明細書で提供する製剤は、薬学的に許容される溶媒に加えて、薬学的に許容される溶液を生成させることにより得られる再構成製剤である。

【０２３５】

特定の実施形態では、再構成したその製剤は、ｐＨが約４～５である。一実施形態では、再構成したその製剤は、ｐＨが約４、約４．１、約４．２、約４．３、約４．４、約４．５、約４．６、約４．７、約４．８、約４．９または約５である。

【０２３６】

特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、本明細書で提供する製剤を含む容器である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、本明細書で提供する凍結乾燥製剤を含む容器である。一態様では、その容器は、ガラスバイアルである。一態様では、その容器は、２０ｃｃガラスバイアルである。

【０２３７】

本明細書で提供する化合物１の凍結乾燥製剤は、投与の必要な患者に、化合物１を送達するための標準的な治療方法（本明細書に記載されている方法が挙げられるが、これに限らない）を用いて投与できる。一実施形態では、本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、薬学的に許容される溶液を生成させるための、薬学的に許容される溶媒で再構成されており、その溶液を（静脈内注射などによって）患者に投与する。

【０２３８】

本明細書で提供する凍結乾燥製剤は、いずれかの薬学的に許容される希釈剤を用いて、患者に非経口投与するためのものとして再構成できる。このような希釈剤としては、注射用水が挙げられるが、これに限らない。

【０２３９】

いずれかの量の希釈剤を用いて、本発明の凍結乾燥製剤を構成させて、好適な注射用溶液が調製されるようにしてよい。すなわち、希釈剤の量は、その凍結乾燥製剤を溶解させるのに十分な量でなければならない。一実施形態では、希釈剤を４～６ｍＬ使用して、その凍結乾燥製剤を構成させると、化合物１の終濃度は、約０．１～約０．３ｍｇ／ｍＬ、約０．１５ｍｇ／ｍＬまたは約０．２ｍｇ／ｍＬとなる。特定の実施形態では、再構成済み溶液中の化合物１の終濃度は、約０．２ｍｇ／ｍＬである。特定の実施形態では、必要用量に応じて、再構成の際に複数のバイアルを使用してよい。

【０２４０】

凍結乾燥製剤の再構成済み溶液を保存して、最長で約２４時間、約１２時間または約８時間以内に使用することができる。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから８時間以内に使用する。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから５時間以内に使用する。いくつかの実施形態では、その溶液は、調製してから１時間以内に使用する。

【０２４１】

製剤の調製プロセス

ヒトアルブミンを含む製剤は、当該技術分野において知られている方法のいずれかによって、かつ本明細書に記載されているようにして調製できるが、いずれの方法も、活性成分を薬学的に許容される賦形剤と会合させる工程を含み、その賦形剤は、１つ以上の必要成分（増量剤及び／または緩衝剤など）を構成する。

【０２４２】

一態様では、本明細書で提供する製剤は、水中のクエン酸緩衝剤に、スクロース及び２０％ヒトアルブミンの混合物を加えて、スクロース／ヒトアルブミン溶液を得、そのスクロース／ヒトアルブミン溶液に、化合物１のギ酸溶液を加えて、薬物溶液を得ることによって調製する。一態様では、その薬物溶液をろ過して、ろ液を得、そのろ液を凍結乾燥して、凍結乾燥製剤を得る。

【０２４３】

一態様では、本明細書で提供する製剤の調製方法は、（ｉ）水中のクエン酸緩衝剤に、スクロース及び２０％ヒトアルブミンの混合物を加えて、スクロース／ヒトアルブミン溶液を得る工程、（ｉｉ）そのスクロース／ヒトアルブミン溶液に、化合物１のギ酸溶液を混合して、懸濁液を得る工程、（ｉｉｉ）その懸濁液をろ過して、ろ液を得る工程、及び（ｉｖ）そのろ液をバイアル中で凍結乾燥する工程のうちの１つ以上を含む。例示的なプロセスを示すフローチャートが、図１、２０及び２２に示されている。

【０２４４】
一態様では、本明細書で提供する製剤は、水中のクエン酸緩衝剤に、トレハロース、マンニトール及び２０％ヒトアルブミンの混合物を加えて、トレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液を得、そのトレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液に、化合物１のギ酸溶液を加えて、混合物を得、その混合物に酢酸を加えて、薬物溶液を得ることによって調製する。一態様では、その薬物溶液をろ過して、ろ液を得、そのろ液を凍結乾燥して、凍結乾燥製剤を得る。
【０２４５】
一態様では、本明細書で提供する製剤の調製方法は、（ｉ）水中のクエン酸緩衝剤に、トレハロース、マンニトール及び２０％ヒトアルブミンの混合物を加えて、トレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液を得る工程、（ｉｉ）そのトレハロース／マンニトール／ヒトアルブミン溶液に、化合物１のギ酸溶液を加えて、混合物を得る工程、（ｉｉｉ）その混合物に酢酸を加えて、薬物溶液を得る工程、及び（ｉｖ）そのろ液をバイアル中で凍結乾燥する工程のうちの１つ以上を含む。例示的なプロセスを示すフローチャートが、図２４に示されている。
【０２４６】
一実施形態では、凍結乾燥後、そのバイアルを窒素でシールする。
【０２４７】
一態様では、その凍結乾燥プロセスは、凍結、一次乾燥及び二次乾燥の３つの段階を含む。液体製剤は、凍結段階を通じて、完全凝固させ、一次乾燥を通じて、氷及び溶媒を凝華させ、二次乾燥を通じて、残りの水分及び溶媒を脱離させることによって、凍結乾燥粉末形態に変換する。一次乾燥及び二次乾燥における棚温及びチャンバー圧を制御して、所望の質の最終薬品を得る。そのプロセスの一態様では、そのケーキの外観及び構造を目視検査によって特徴付ける。
【０２４８】
キット
本明細書で提供する医薬組成物または剤形を含む医薬パックまたは医薬キットも提供する。例示的なキットには、医薬品の製造、使用または販売を規制する政府機関が定めた形式の表示が含まれ、その表示には、ヒトへの投与用として製造、使用または販売することがその機関によって認可された旨が示される。
【０２４９】
化合物１の使用方法、及びその使用方法で用いるための、化合物１の製剤
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がんの治療及び予防方法であって、患者に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、このようながんの治療及び予防方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０２５０】
別の実施形態では、本明細書で提供するのは、がんの管理方法であって、患者に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、このようながんの管理方法で用いるための化合物１である。
【０２５１】
一実施形態では、本明細書で提供する方法は、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を投与することを含む。
【０２５２】
一実施形態では、本明細書で提供する方法は、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１

つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を投与することを含む。
【０２５３】
また、本明細書で提供するのは、がんの治療を以前に受けたことがあるが、がん療法に対して不応性である患者、及び治療を以前に受けたことがない患者の治療方法である。患者の年齢にかかわらず、患者を治療する方法も含まれる。ただし、いくつかの疾患または障害は、特定の年齢群に多く見られる。さらに含まれるのは、問題とされている疾患または状態を治療するために手術を受けたことがある患者、及びそのような手術を受けたことがない患者を治療する方法である。がん患者は、臨床症状の種類が異なり、臨床転帰が様々であるので、患者に対して行う治療は、予後に応じて変動し得る。熟練の臨床医は、個別のがん患者を治療するのに効果的に使用できる具体的な第２の薬剤、手術の種類及び非薬物ベースの標準療法の種類を、過度の実験なしに容易に判断できる。
【０２５４】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）の改善方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）を改善するために用いる、化合物１の製剤である。
【０２５５】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）の改善方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）の改善方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０２５６】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）の改善方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者のＥａｓｔｅｒｎ Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｇｒｏｕｐパフォーマンスステータス（ＥＣＯＧ）の改善方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０２５７】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者において、疾患の進行の阻害、腫瘍の成長の阻害、原発腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発腫瘍も

しくは二次性腫瘍の発現の遅延、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減速、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減少、疾患の二次作用の重症化の減速もしくは重症度の低下、腫瘍の成長の抑止及び腫瘍の退縮、無増悪期間の延長、無増悪生存期間の延長、全生存期間の延長、またはこれらの１つ以上を行う方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者における上記のすべての方法またはそれらの方法のうちの１つ以上であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための化合物１である。

【０２５８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者において、疾患の進行の阻害、腫瘍の成長の阻害、原発腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の遅延、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減速、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減少、疾患の二次作用の重症化の減速もしくは重症度の低下、腫瘍の成長の抑止及び腫瘍の退縮、無増悪期間の延長、無増悪生存期間の延長、全生存期間の延長、またはこれらの１つ以上を行う方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者における上記のすべての方法またはそれらの１つ以上の方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための化合物１である。

【０２５９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、がん患者において、疾患の進行の阻害、腫瘍の成長の阻害、原発腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の阻害、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の遅延、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減速、原発腫瘍もしくは二次性腫瘍の発現の減少、疾患の二次作用の重症化の減速もしくは重症度の低下、腫瘍の成長の抑止及び腫瘍の退縮、無増悪期間の延長、無増悪生存期間の延長、全生存期間の延長、またはこれらの１つ以上を行う方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、がん患者における上記のすべての方法またはそれらの１つ以上の方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための化合物１である。

【０２６０】

特定の実施形態では、そのがんは、固形腫瘍または血液癌である。特定の実施形態では、そのがんは、インターロイキン－３（ＩＬ－３）非依存性である。特定の実施形態では、そのがんは、固形腫瘍である。特定の実施形態では、その固形腫瘍は、転移性である。特定の実施形態では、その固形腫瘍は、薬物耐性である。

【０２６１】

特定の実施形態では、がんとは、皮膚組織、器官、血液及び血管の疾患を指す。特定の実施形態では、そのがんは、固形腫瘍であり、膀胱、骨、血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部

、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口腔、頸部、卵巣、膵臓、前立腺、直腸、胃、精巣、咽喉及び子宮の癌が挙げられるが、これらに限らない。具体的ながんとしては、進行悪性腫瘍、アミロイドーシス、神経芽腫、髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、多形性膠芽腫、膠芽腫、脳幹グリオーマ、予後不良悪性脳腫瘍、悪性グリオーマ、再発悪性グリオーマ、退形成星性細胞腫、退形成乏突起神経膠腫、神経内分泌腫瘍、直腸腺癌、結腸直腸癌（ステージ３及びステージ４を含む）、切除不能な結腸直腸癌、転移性肝細胞癌、カポジ肉腫、核型異常の急性骨髄芽球性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、皮膚Ｂ細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、低悪性度濾胞性リンパ腫、悪性メラノーマ、悪性中皮腫、悪性胸水中皮腫症候群、腹膜癌、漿液性乳頭状癌、婦人科系肉腫、軟組織肉腫、強皮症、皮膚血管炎、ランゲルハンス細胞組織球増殖症、平滑筋肉腫、進行性骨化性線維異形成症、ホルモン抵抗性前立腺癌、切除後のハイリスク軟組織肉腫、切除不能な肝細胞癌、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、くすぶり型骨髄腫、無症候性骨髄腫、卵管癌、アンドロゲン非依存性前立腺癌、ステージＩＶのアンドロゲン依存性非転移性前立腺癌、ホルモン非感受性前立腺癌、化学療法非感受性前立腺癌、甲状腺乳頭癌、濾胞状甲状腺癌及び甲状腺髄様癌を含む癌、ならびに平滑筋腫が挙げられるが、これらに限らない。

【０２６２】

特定の実施形態では、そのがんは、固形腫瘍であり、皮膚、中枢神経系、軟組織、唾液腺、卵巣、腎臓、肺、骨、胃、子宮内膜、膵臓、尿路、甲状腺、上気道消化管、乳房、大腸、食道、前立腺、肝臓、自律神経節及び悪性胸水中皮腫の癌が挙げられるが、これらに限らない。

【０２６３】

特定の実施形態では、その固形腫瘍は、肝細胞癌、前立腺癌、卵巣癌または膠芽腫である。

【０２６４】

特定の実施形態では、その固形腫瘍は、乳癌、腎臓癌、膵臓癌、消化器癌、肺癌、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）または腎細胞癌（ＲＣＣ）である。

【０２６５】

特定の実施形態では、そのがんは、血液癌である。特定の実施形態では、その血液癌は、転移性である。特定の実施形態では、その血液癌は、少なくとも１つの抗がん療法に対して薬物耐性を有する。特定の実施形態では、その血液癌は、少なくとも１つの抗がん療法に対して、再発性または不応性である。

【０２６６】

一実施形態では、その血液癌は、多発性骨髄腫（ＭＭ）である。一実施形態では、その血液癌は、再発／難治性（Ｒ／Ｒ）ＭＭである。一実施形態では、Ｒ／Ｒ　ＭＭである患者は、腎機能が低下している。

【０２６７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２６８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成す

る方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２６９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で厳密な完全寛解（ｓＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７５】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で非常に良い部分奏効（ＶＧＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効（ＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で部分奏効（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２７９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＭ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８２】

一実施形態では、その血液癌は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、その血液癌は、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）である。一実施形態では、その血液癌は、成人Ｔ細胞白血病である。一実施形態では、その血液癌は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）である。一実施形態では、その血液癌は、有毛細胞白血病である。一実施形態では、その血液癌は、骨髄異形成症である。一実施形態では、その血液癌は、骨髄増殖性疾患または骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）である。一実施形態では、その血液癌は、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）である。一実施形態では、その血液癌は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）である。一実施形態では、その血液癌は、ヒトリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）白血病である。一実施形態では、その血液癌は、肥満細胞症である。一実施形態では、その血

液癌は、Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病である。一実施形態では、その血液癌は、ＣＬＬである。

【０２８３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象におけるびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、Ｂ細胞性免疫芽球性リンパ腫、小非分割細胞性リンパ腫、ヒトリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）白血病／リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒタートランスフォーメーション、節性辺縁帯リンパ腫及びＡＬＫ陽性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫から選択されるがんの治療、予防、管理及び／または改善の方法であって、その対象に、そのがんを治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む方法である。したがって、本明細書で提供するのは、がんを治療、予防、管理及び／または改善する前記方法のすべてであって、そのがんが、対象におけるびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、Ｂ細胞性免疫芽球性リンパ腫、小非分割細胞性リンパ腫、ヒトリンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）白血病／リンパ腫、成人Ｔ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、ホジキンリンパ腫（ＨＬ）、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、ＡＩＤＳ関連リンパ腫、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質転換リンパ腫、縦隔（胸腺）原発大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、リヒタートランスフォーメーション、節性辺縁帯リンパ腫及びＡＬＫ陽性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫から選択される方法で用いるための、化合物１の製剤である。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、そのがんを治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。一実施形態では、その血液癌は、ＨＬである。一実施形態では、その血液癌は、ＮＨＬである。一実施形態では、その血液癌は、例えば、ＤＬＢＣＬ、濾胞性リンパ腫及び辺縁帯リンパ腫を含む緩慢性リンパ腫である。

【０２８４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８５】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、ト

ポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２８９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法で

あって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＮＨＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１の製剤を治療上活性な量、対象に投与することによって、白血病を治療、予防、管理及び／または改善する方法である。すなわち、本明細書で提供するのは、白血病を治療、予防、管理及び／または改善する上記のような方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９４】

特定の実施形態では、対象における急性骨髄性白血病を治療、予防及び／または管理する方法は、その対象に、急性骨髄性白血病を治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、急性骨髄性白血病を治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０２９５】

一実施形態では、その白血病は、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である。一実施形態では、そのＡＭＬは、再発性ＡＭＬまたは難治性ＡＭＬである。一実施形態では、そのＡＭＬは、新たに診断されたＡＭＬである。別の実施形態では、そのＡＭＬは、ＦＡＢ分類がＭ０／１である。別の実施形態では、そのＡＭＬは、ＦＡＢ分類がＭ２である。別の実施形態では、そのＡＭＬは、ＦＡＢ分類がＭ３である。別の実施形態では、そのＡＭＬは、ＦＡＢ分類がＭ４である。別の実施形態では、そのＡＭＬは、ＦＡＢ分類がＭ５である。一実施形態では、そのＡＭＬは、反復性遺伝子異常を少なくとも１つ有するＡＭＬ（例えば、８番染色体と２１番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、１６番染色体における転座または逆位を伴うＡＭＬ、９番染色体と１１番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、１５番染色体と１７番染色体の間の転座を伴うＡＰＬ（Ｍ３）、６番染色体と９番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ、３番染色体における転座または逆位を伴うＡＭＬ）、１番染色体と２２番染色体の間の転座を伴うＡＭＬ（巨核芽球性）、骨髄異形成症に関連する変化を伴うＡＭＬ、過去の化学療法または放射線に関連するＡＭＬ（例えば、アルキル化剤関連ＡＭＬ、もしくはトポイソメラーゼＩＩ阻害剤関連ＡＭＬ）、別段に分類されていないＡＭＬ（例えば、上記カテゴリーに当てはまらないＡＭＬ、すなわち、最未分化型ＡＭＬ（Ｍ０）、成熟が最小限であるＡＭＬ（Ｍ１）、成熟を伴うＡＭＬ（Ｍ２）、急性骨髄単球性白血病（Ｍ４）、急性単球性白血病（Ｍ５）、急性赤白血病（Ｍ６）、急性巨核芽球性白血病（Ｍ７）、急性好塩基球性白血病、もしくは線維化を伴う急性汎骨髄症）、骨髄性肉腫（顆粒球性肉腫、緑色腫もしくは髄外性骨髄芽球腫としても知られる）、または未分化急性白血病及び混合性急性白血病（混合表現型急性白血病としても知られる）である。一実施形態では

、そのＡＭＬは、ＩＤＨ２の変異アレルを特徴とする。この実施形態の一態様では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、Ｒ１４０Ｘ変異を有する。この実施形態の別の態様では、そのＲ１４０Ｘ変異は、Ｒ１４０Ｑ変異である。この実施形態の別の態様では、そのＲ１４０Ｘ変異は、Ｒ１４０Ｗ変異である。この実施形態の別の態様では、そのＲ１４０Ｘ変異は、Ｒ１４０Ｌ変異である。この実施形態の別の態様では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、Ｒ１７２Ｘ変異を有する。この実施形態の別の態様では、そのＲ１７２Ｘ変異は、Ｒ１７２Ｋ変異である。この実施形態の別の態様では、そのＲ１７２Ｘ変異は、Ｒ１７２Ｇ変異である。

【０２９６】

一実施形態では、そのＡＭＬは、同種ＨＳＣＴの後に再発したＡＭＬである。一実施形態では、そのＡＭＬは、二次性ＡＭＬまたは晩期再発ＡＭＬである。一実施形態では、そのＡＭＬは、初期の導入治療または再導入治療に対して不応性である。特定の実施形態では、そのＡＭＬは、少なくとも１つの誘導／再導入療法または地固め療法に対して不応性である。一実施形態では、そのＡＭＬは、低メチル化剤（ＨＭＡ）に対して不応性であるか、ＨＭＡによる治療の後に再発したものである。本明細書で使用する場合、ＨＭＡ治療の失敗とは、少なくとも６周期実施後に、早い段階で進行するか、もしくは臨床上の利点が見られないこと、または毒性が原因で、ＨＭＡに耐えることができない場合と定義される。一実施形態では、そのＡＭＬは、初期治療から１年以内に再発したものである（低リスク分類のＡＭＬを除く）。

【０２９７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０２９９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、形態学的に白血病ではない状態を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３００】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０３０１】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０３０２】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で形態学的完全寛解を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０３０３】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。
【０３０４】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３０５】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で細胞遺伝学的完全寛解（ＣＲｃ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３０６】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３０７】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３０８】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で分子的完全寛解（ＣＲｍ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３０９】
一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、血液の回復が不完全な形態学的完全寛解（ＣＲｉ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わ

せて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１５】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＡＭＬ患者で、完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３１８】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法には、対象における急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）を治療、予防及び／または管理することが含まれる。その方法は、その対象に、ＡＬＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、ＡＬＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３１９】

いくつかの実施形態では、ＡＬＬには、骨髄（Ｂ細胞）、胸腺（Ｔ細胞）及びリンパ節の芽球細胞に由来する白血病が含まれる。そのＡＬＬは、Ｆｒｅｎｃｈ－Ａｍｅｒｉｃａｎ－Ｂｒｉｔｉｓｈ（ＦＡＢ）の形態学的分類スキームに従って、Ｌ１－成熟した外観のリンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）、Ｌ２－未熟で多形な（様々な形状の）リンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）、及びＬ３－リンパ芽球（Ｂ細胞、バーキット細胞）として分類できる。一実施形態では、そのＡＬＬは、骨髄の芽球細胞（Ｂ細胞）に由来する。一

実施形態では、そのＡＬＬは、胸腺（Ｔ細胞）に由来する。一実施形態では、そのＡＬＬは、リンパ節に由来する。一実施形態では、そのＡＬＬは、成熟した外観のリンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）を特徴とするＬ１型である。一実施形態では、そのＡＬＬは、未熟で多形な（様々な形状の）リンパ芽球（Ｔ細胞またはプレＢ細胞）を特徴とするＬ２型である。一実施形態では、そのＡＬＬは、リンパ芽球（Ｂ細胞、バーキット細胞）を特徴とするＬ３型である。特定の実施形態では、そのＡＬＬは、Ｔ細胞白血病である。一実施形態では、そのＴ細胞白血病は、末梢性Ｔ細胞白血病である。別の実施形態では、そのＴ細胞白血病は、Ｔ細胞リンパ芽球性白血病である。別の実施形態では、そのＴ細胞白血病は、皮膚Ｔ細胞白血病である。別の実施形態では、そのＴ細胞白血病は、成人Ｔ細胞白血病である。特定の実施形態では、対象におけるＡＬＬを治療、予防及び／または管理する方法は、その対象に、ＡＬＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、ＡＬＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３２０】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法は、対象における慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）を治療、予防及び／または管理することを含む。その方法は、その対象に、ＣＭＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、ＣＭＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３２１】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法は、対象における慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）を治療、予防及び／または管理することを含む。その方法は、その対象に、慢性リンパ性白血病を治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、ＣＬＬを治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３２２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害

剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２５】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２７】

本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３２８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法で用いるための化合物１である。

【０３２９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、

ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＣＬＬ患者で疾患の安定（ＳＤ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、化合物１の製剤を治療上活性な量、対象に投与することによって、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を治療、予防、管理及び／または改善する方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳの治療方法である。すなわち、本明細書で提供するのは、ＭＤＳを治療、予防、管理及び／または改善する上記のような方法で用いるための、化合物１の製剤である。一実施形態では、そのＭＤＳは、再発性ＭＤＳ、耐性ＭＤＳまたは難治性ＭＤＳである。一実施形態では、ＭＤＳは、不応性貧血（ＲＡ）、環状鉄芽球を伴うＲＡ（ＲＡＲＳ）、芽球増加を伴うＲＡ（ＲＡＥＢ）、多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（ＲＣＭＤ）、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症（ＲＣＵＤ）、分類不能型骨髄異形成症候群（ＭＤＳ－Ｕ）、ｄｅｌ（５ｑ）単独の染色体異常を伴う骨髄異形成症候群、治療関連骨髄性腫瘍または慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）である。いくつかの実施形態では、そのＭＤＳは、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスクまたは超高リスクのＭＤＳである。一実施形態では、そのＭＤＳは、超低リスクである。別の実施形態では、そのＭＤＳは、低リスクである。別の実施形態では、そのＭＤＳは、中リスクである。別の実施形態では、そのＭＤＳは、高リスクである。別の実施形態では、そのＭＤＳは、超高リスクＭＤＳである。一実施形態では、そのＭＤＳは、再発性または難治性の高リスクＭＤＳである。一実施形態では、そのＭＤＳは、Ｒｅｖｉｓｅｄ Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｃｏｒｉｎｇ Ｓｙｓｔｅｍ（ＩＰＳＳ－Ｒ）のスコアが３．５ポイント超である（例えば、ＩＰＳＳ－Ｒにおけるリスクが中程度であり（骨髄芽球が１０％超であるか、またはＩＰＳＳ－Ｒにおける細胞遺伝学的なリスクが低リスクもしくは超低リスクを組み合わせた）、ＩＰＳＳ－Ｒにおいて高リスクであり、ＩＰＳＳ－Ｒにおいて超高リスクである）。一実施形態では、そのＭＤＳは、他の確立された療法（例えば、移植または低メチル化剤）に適さないものである。いくつかの実施形態では、そのＭＤＳは、原発性ＭＤＳまたはｄｅ ｎｏｖｏ ＭＤＳである。他の実施形態では、そのＭＤＳは、二次性ＭＤＳである。一実施形態では、そのＭＤＳは、初期の導入治療または再導入治療に対して不応性である。特定の実施形態では、そのＭＤＳは、少なくとも１つの誘導／再導入療法または地固め療法に対して不応性である。

【０３３２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、

インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で完全寛解（ＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３５】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３６】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３７】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻

害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３８】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３３９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３４０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で部分寛解（ＰＲ）を達成する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３４１】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法であって、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３４２】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択

した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法であって、グルココルチコイド受容体アゴニスト、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、インターロイキン１βブロッカー、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３４３】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法である。本明細書で提供するのは、ＭＤＳ患者で、全生存期間を延長するか、無再発生存期間を延長するか、無増悪生存期間を延長するか、無イベント生存期間を延長するか、寛解持続期間を延長するか、奏効持続期間を延長するか、またはＡＭＬ転化までの期間を延長する方法であって、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて、化合物１の製剤を有効量、その患者に投与することを含む方法で用いるための、化合物１の製剤である。

【０３４４】

いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法には、骨髄増殖性腫瘍を治療、予防及び／または管理することが含まれる。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、真性多血症、原発性もしくは本態性血小板血症、骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病または好酸球増加症候群である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、真性多血症、原発性もしくは本態性血小板血症、原発性もしくは特発性骨髄線維症、二次性骨髄線維症、真性多血症後骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症、慢性骨髄性白血病、慢性好中球性白血病、若年性骨髄単球性白血病、慢性好酸球性白血病または好酸球増加症候群である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、真性多血症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、原発性または本態性血小板血症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、骨髄線維症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、原発性または特発性骨髄線維症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、二次性骨髄線維症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、真性多血症後骨髄線維症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、本態性血小板血症後骨髄線維症である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、慢性骨髄性白血病である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、慢性好中球性白血病である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、若年性骨髄単球性白血病である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、慢性好酸球性白血病である。一実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、好酸球増加症候群である。特定の実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、インターロイキン－３（ＩＬ－３）非依存性である。いくつかの実施形態では、その骨髄増殖性腫瘍は、ＪＡＫ変異、例えば、Ｖ６１７ＦのようなＶ６１７変異を特徴とする。

【０３４５】

特定の実施形態では、対象における骨髄増殖性腫瘍を治療、予防及び／または管理する方法は、その対象に、骨髄増殖性腫瘍を治療、予防及び／または管理するのに有効な量、本

明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、骨髄増殖性腫瘍を治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３４６】

一実施形態では、本明細書に示されているがんを治療、予防及び／または管理する方法は、化合物１の製剤の静脈内投与を含む。一実施形態では、化合物１の製剤を水に溶解させて、本明細書に示されているがんを治療、予防及び／または管理する方法における静脈内投与用の水溶液を形成させる。

【０３４７】

いくつかの実施形態では、その方法は、その対象に、第２の活性剤と組み合わせて、がんを治療、予防及び／または管理するのに有効な量で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する工程を含む。

【０３４８】

特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、腎機能の低下した患者におけるがんを治療、予防及び／または管理する方法である。特定の実施形態では、本明細書で提供するのは、疾患、老化またはその他の患者因子（これらに限らない）が原因で、腎機能の低下した患者に対して、適切な用量調節を行う方法である。

【０３４９】

特定の実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．００５～約２０ｍｇ／日、約０．０５～２０ｍｇ／日、約０．０１～約１０ｍｇ／日、約０．０１～約７ｍｇ／日、約０．０１～約５ｍｇ／日、約０．０１～約３ｍｇ／日、約０．０５～約１０ｍｇ／日、約０．０５～約７ｍｇ／日、約０．０５～約５ｍｇ／日、約０．０５～約３ｍｇ／日、約０．１～約１５ｍｇ／日、約０．１～約１０ｍｇ／日、約０．１～約７ｍｇ／日、約０．１～約５ｍｇ／日、約０．１～約３ｍｇ／日、約０．５～約１０ｍｇ／日、約０．０５～約５ｍｇ／日、約０．５～約３ｍｇ／日、約０．５～約２ｍｇ／日、約０．３～約１０ｍｇ／日、約０．３～約８．５ｍｇ／日、約０．３～約８．１ｍｇ／日、約０．６～約１０ｍｇ／日または約０．６～約５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．００５～約２０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０５～約２０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約１０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約７ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約３ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０５～約１０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０５～約７ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０５～約５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．０５～約３ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．１～約１５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．１～約１０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．１～約７ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．１～約５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．１～約３ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．５～約１０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．５～約５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．５～約３ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．５～約２ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．３～約１０ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治

療有効量または予防有効量は、約０．３～約８．５ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．３～約８．１ｍｇ／日である。一実施形態では、化合物１の治療有効量または予防有効量は、約０．６～約１０ｍｇ／日または約０．６～約５ｍｇ／日である。

【０３５０】

特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．１ｍｇ／日、約０．２ｍｇ／日、約０．５ｍｇ／日、約１ｍｇ／日、約２ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約６ｍｇ／日、約７ｍｇ／日、約８ｍｇ／日、約９ｍｇ／日または約１０ｍｇ／日である。いくつかのこのような実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．５ｍｇ／日、約０．６ｍｇ／日、約０．７５ｍｇ／日、約１ｍｇ／日、約２ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約４ｍｇ／日、約５ｍｇ／日、約６ｍｇ／日または約７ｍｇ／日である。いくつかのこのような実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日、約３ｍｇ／日、約３．６ｍｇ／日または約４．５ｍｇ／日である。いくつかのこのような実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日または約３．６ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．１ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．２ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．５ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約１ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約２ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約３ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約４ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約４．５ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約５ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約６ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約７ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約８ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約９ｍｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約１０ｍｇ／日である。

【０３５１】

一実施形態では、化合物１の推奨１日用量の範囲は、本明細書に記載されている条件では、約０．０１ｍｇ～約２０ｍｇ／日の範囲内であり、好ましくは、１日１回投与するか、または１日数回、分割投与する。一実施形態では、化合物１の推奨１日用量の範囲は、本明細書に記載されている条件では、約０．０１ｍｇ～約１５ｍｇ／日の範囲内であり、好ましくは、１日１回投与するか、または１日数回、分割投与する。一実施形態では、化合物１の推奨１日用量の範囲は、本明細書に記載されている条件では、約０．０１ｍｇ～約１２ｍｇ／日の範囲内であり、好ましくは、１日１回投与するか、または１日数回、分割投与する。いくつかの実施形態では、その投与量は、約０．１ｍｇ～約１０ｍｇ／日の範囲である。他の実施形態では、その投与量は、約０．５～約５ｍｇ／日の範囲である。具体的な１日用量としては、０．１ｍｇ／日、０．２ｍｇ／日、０．５ｍｇ／日、０．６ｍｇ／日、１ｍｇ／日、１．２ｍｇ／日、１．５ｍｇ／日、１．８ｍｇ／日、２ｍｇ／日、２．４ｍｇ／日、２．５ｍｇ／日、３ｍｇ／日、３．５ｍｇ／日、３．６ｍｇ／日、４ｍｇ／日、４．５ｍｇ／日、５ｍｇ／日、５．５ｍｇ／日、６ｍｇ／日、６．５ｍｇ／日、７ｍｇ／日、７．２ｍｇ／日、７．５ｍｇ／日、８ｍｇ／日、８．５ｍｇ／日、９ｍｇ／日、９．５ｍｇ／日、１０ｍｇ／日、１０．５ｍｇ／日、１１ｍｇ／日、１１．５ｍｇ／日、１２ｍｇ／日、１２．５ｍｇ／日、１３ｍｇ／日、１３．５ｍｇ／日、１４ｍｇ／日、１４．４ｍｇ／日、１４．５ｍｇ／日または１５ｍｇ／日が挙げられる。他の実施形態では、その投与量は、約０．５～約５ｍｇ／日の範囲である。具体的な１日用量としては、０．１ｍｇ／日、０．２ｍｇ／日、０．５ｍｇ／日、０．６ｍｇ／日、１ｍｇ／日、１．２ｍｇ／日、１．５ｍｇ／日、１．８ｍｇ／日、２ｍｇ／日、２．４ｍｇ／日、２．５

ｍｇ／日、３ｍｇ／日、３．５ｍｇ／日、３．６ｍｇ／日、４ｍｇ／日、４．５ｍｇ／日、５ｍｇ／日、５．５ｍｇ／日、６ｍｇ／日、６．５ｍｇ／日、７ｍｇ／日、７．５ｍｇ／日、８ｍｇ／日、８．５ｍｇ／日、９ｍｇ／日、９．５ｍｇ／日または１０ｍｇ／日が挙げられる。一実施形態では、その１日用量は、０．１ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、０．２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、０．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、０．６ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１．２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１．８ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、２．４ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、２．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、３ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、３．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、３．６ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、４ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、４．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、５．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、６ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、６．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、７ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、７．２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、７．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、８ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、８．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、９ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、９．５ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１０ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１０ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１２ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１４．４ｍｇ／日である。一実施形態では、その１日用量は、１５ｍｇ／日である。

【０３５２】

具体的な実施形態では、その推奨開始投与量は、０．１ｍｇ／日、０．５ｍｇ／日、０．６ｍｇ／日、０．７ｍｇ／日、１ｍｇ／日、１．２ｍｇ／日、１．５ｍｇ／日、１．８ｍｇ／日、２ｍｇ／日、２．４ｍｇ／日、２．５ｍｇ／日、３ｍｇ／日、３．５ｍｇ／日、３．６ｍｇ／日、４ｍｇ／日、４．５ｍｇ／日、５ｍｇ／日、５．５ｍｇ／日、６ｍｇ／日、６．５ｍｇ／日または７ｍｇ／日であってよい。別の実施形態では、その推奨開始投与量は、０．１ｍｇ／日、０．５ｍｇ／日、０．６ｍｇ／日、１ｍｇ／日、１．２ｍｇ／日、１．８ｍｇ／日、２ｍｇ／日、２．４ｍｇ／日、３ｍｇ／日、３．６ｍｇ／日、４ｍｇ／日、４．５ｍｇ／日または５ｍｇ／日であってよい。別の実施形態では、その推奨開始投与量は、０．１ｍｇ／日、０．５ｍｇ／日、０．６ｍｇ／日、１ｍｇ／日、１．２ｍｇ／日、１．８ｍｇ／日、２ｍｇ／日、２．４ｍｇ／日、３ｍｇ／日、３．６ｍｇ／日、４ｍｇ／日または５ｍｇ／日であってよい。一実施形態では、その用量は、７ｍｇ／日、８ｍｇ／日、９ｍｇ／日、１０ｍｇ／日、１２ｍｇ／日または１５ｍｇ／日まで増加させてよい。一実施形態では、その用量は、７ｍｇ／日、８ｍｇ／日、９ｍｇ／日または１０ｍｇ／日まで増加させてよい。

【０３５３】

具体的な実施形態では、化合物１は、約０．１ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約１ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約３ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約３．６ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約４ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約４．５ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約５ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約６ｍｇ

／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約７ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１０ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１２ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１５ｍｇ／日の量で、ＡＭＬを含む白血病の患者に投与できる。

【０３５４】

具体的な実施形態では、化合物１は、約０．１ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約１ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約３ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約３．６ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約４ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、化合物１は、約４．５ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約５ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約６ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約７ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１０ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１２ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、約１５ｍｇ／日の量で、ＭＤＳ患者に投与できる。

【０３５５】

特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．００１～約２０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約９ｍｇ／ｋｇ／日、０．０１～約８ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約７ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約６ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約４ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約３ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約２ｍｇ／ｋｇ／日、約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇ／日または約０．０１～約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．００１～約２０ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約１５ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約１０ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約９ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、０．０１～約８ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約７ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約６ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約５ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約４ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約３ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約２ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約１ｍｇ／ｋｇ／日である。特定の実施形態では、その治療有効量または予防有効量は、約０．０１～約０．０５ｍｇ／ｋｇ／日である。

【０３５６】

投与する用量は、ｍｇ／ｋｇ／日以外の単位で表すこともできる。例えば、非経口投与用の用量は、ｍｇ／ｍ$^2$／日として表すこともできる。当業者であれば、対象の所与の身長もしくは体重のいずれか、またはその両方に対する用量をｍｇ／ｋｇ／日からｍｇ／ｍ$^2$／日に変換する方法が容易にわかるであろう（ｗｗｗ．ｆｄａ．ｇｏｖ／ｃｄｅｒ／ｃａｎｃｅｒ／ａｎｉｍａｌｆｒａｍｅ．ｈｔｍを参照されたい）。例えば、６５ｋｇのヒト

に対する１ｍｇ／ｋｇ／日の用量は、３８ｍｇ／ｍ２／日とほぼ等しい。

【０３５７】

他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約５～約１００ｎＭ、約５～約５０ｎＭ、約１０～約１００ｎＭ、約１０～約５０ｎＭまたは約５０～約１００ｎＭの範囲にするのに十分な量である。他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約５～約１００ｎＭの範囲にするのに十分な量である。他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約５～約５０ｎＭの範囲にするのに十分な量である。他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約１０～約１００ｎＭの範囲にするのに十分な量である。他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約１０～約５０ｎＭの範囲にするのに十分な量である。他の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、定常状態におけるその化合物の血漿中濃度を約５０～約１００ｎＭの範囲にするのに十分な量である。

【０３５８】

本明細書で使用する場合、「定常状態における血漿中濃度」という用語は、本明細書で提供する製剤を投与してから一定期間後に到達する濃度である。定常状態に到達すると、その固形形態の血漿中濃度の時間依存性曲線に、マイナーピークとトラフが見られる。

【０３５９】

特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０２～約２５μＭ、約０．０５～約２０μＭ、約０．１～約２０μＭ、約０．５～約２０μＭまたは約１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．００１～約５００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．００２～約２００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．００５～約１００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．０１～約５０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約１～約５０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．０２～約２５μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．０５～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約０．５～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最高血漿中濃度（ピーク濃度）を約１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。

【０３６０】

特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．００１～約５００μＭ、約０．００２～約２００μＭ、約０．００５～約１００μＭ、約０．０１～約５０μＭ、約１～約５０μＭ、約０．０１～約２５μＭ、約０．０１～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭ、約０．０２～約２０μＭまたは約０．０１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．００１～約５００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、

その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．００２～約２００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．００５～約１００μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．０１～約５０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約１～約５０μＭ、約０．０１～約２５μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．０１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．０２～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．０２～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の最低血漿中濃度（トラフ濃度）を約０．０１～約２０μＭの範囲にするのに十分な量である。

【０３６１】

特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を約１００～約１００，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約１，０００～約５０，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬ、約５，０００～約２５，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬまたは約５，０００～約１０，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を約１００～約１００，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を約１，０００～約５０，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を約５，０００～約２５，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲にするのに十分な量である。特定の実施形態では、化合物１の製剤の投与量は、その化合物の曲線下面積（ＡＵＣ）を約５，０００～約１０，０００ｎｇ・ｈｒ／ｍＬの範囲にするのに十分な量である。

【０３６２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法のうちの１つで治療する患者は、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する以前に、抗がん療法による治療を受けたことがない。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法のうちの１つで治療する患者は、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する以前に、抗がん療法による治療を受けたことがある。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法のうちの１つで治療する患者は、その抗がん療法に対する薬物耐性を発現している。

【０３６３】

本明細書で提供する方法には、患者の年齢にかかわらず、患者を治療することが含まれる。ただし、いくつかの疾患または障害は、特定の年齢群に多く見られる。

【０３６４】

本明細書で提供する化合物１の製剤は、例えば単回ボーラス注射のように１回用量として、または例えば、経時的な持続注入もしくは経時的な分割ボーラス投与のように、経時的に送達できる。化合物１の製剤は、必要な場合には、例えば、患者で疾患の安定もしくは退縮が見られるまで、または患者で、疾患の進行または許容されない毒性が認められるまで、反復投与できる。例えば、固形腫瘍における疾患の安定とは概して、測定可能な病変の垂直直径が、最後の測定値から２５％以上拡大していないことを意味する。Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ（ＲＥＣＩＳＴ）Ｇｕｉｄｅｌｉｎｅｓ，Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ ｔｈｅ Ｎａｔｉｏｎａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｉｎｓｔｉｔｕｔｅ ９２（３）：２０５－２１６（２０００）。疾患の安定の有無は、患者の症状の評価、身体診察、Ｘ線、ＣＡＴ、ＰＥＴまたはＭＲＩスキャンを用いて画像化した腫瘍の可視化、及びその他の一般に認められる評価モダリティなど、当該技術分野において知られている方法によって判断する。

【０３６５】
本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日に１回（ＱＤ）投与することもできるし、または１日に複数回（１日に２回（ＢＩＤ）、１日に３回（ＴＩＤ）及び１日に４回（ＱＩＤ）など）に分割することもできる。加えて、その投与は、持続的（すなわち、連続日または毎日として連日）、間欠的、例えば周期的（すなわち、数日、数週間または数カ月の休薬を含む）であることができる。本明細書で使用する場合、「連日」という用語は、例えば、ある期間中に、治療用化合物を１日に１回または２回以上投与することを意味するように意図されている。「持続的」という用語は、少なくとも１０日間連続～５２週間連続の期間にわたり、治療用化合物を連日投与することを意味するように意図されている。「間欠的な」または「間欠的に」という用語は、本明細書で使用する場合、等間隔または不等間隔のいずれかで、停止及び開始することを意味するように意図されている。例えば、化合物１の製剤の間欠投与とは、週に１～６日投与すること、周期的に投与すること（例えば、２８日周期に１～１０日連続で連日投与してから、その２８日周期の残りの期間、投与を行わない休薬期間とするか、もしくは２～８週連続で連日投与してから、最長で１週間、投与を行わない休薬期間とすること）、または１日おきに投与することである。化合物１による周期療法については、本明細書の他の箇所で論じられている。

【０３６６】
いくつかの実施形態では、投与頻度は、１日１回ほどから、１カ月に１回ほどの範囲である。特定の実施形態では、投与は、１日１回、１日２回、１日３回、１日４回、１日おき、１週間に２回、１週間に１回、２週間に１回、３週間に１回または４週間に１回である。一実施形態では、化合物１の製剤は、１日に１回投与する。別の実施形態では、化合物１の製剤は、１日に２回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日に３回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日に４回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日おきに投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１週間に２回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１週間に１回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、２週間毎に１回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、３週間毎に１回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１は、４週間毎に１回投与する。

【０３６７】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日～６カ月、１週間～３カ月、１週間～４週間、１週間～３週間または１週間～２週間、１日１回投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１週間、２週間、３週間または４週間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、２日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、３日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、４日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、５日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、６日間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、１週間、１日に１回投与する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、最長で１０日間、１日に１回投与する。別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、２週間、１日に１回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、３週間、１日に１回投与する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、４週間、１日に１回投与する。

【０３６８】
併用療法
一実施形態では、本明細書で提供するのは、がんを治療、予防及び／または管理する方法であって、患者に、１つ以上の第２の活性剤と組み合わせて、及び任意に、放射線、輸血

または手術と組み合わせて、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む方法である。第２の活性剤の例は、本明細書に開示されている。

【０３６９】

本明細書で使用する場合、「組み合わせて」という用語には、２つ以上の療法（例えば、１つ以上の予防剤及び／または治療剤）を用いることが含まれる。しかしながら、「組み合わせて」という用語を使用することにより、疾患または障害を有する患者に、療法剤（例えば、予防剤及び／または治療剤）を投与する順序が限定されることはない。例えば、「組み合わせて」には、混合物として投与すること、別個の製剤を用いて同時投与すること、及びいずれかの順序で逐次投与することを含めてよい。「逐次」とは、活性剤の投与間に、所定の時間間隔をあけることを意味する。例えば、「逐次」とは、別個の活性剤の投与間に、１０分超あけることであってよい。そのため、その時間間隔は、１０分超、３０分超、１時間超、３時間超、６時間超または１２時間超であることができる。例えば、第１の療法剤（例えば、本明細書で提供する化合物１の製剤のような予防剤または治療剤）は、第２の療法剤（例えば予防剤もしくは治療剤）を対象に投与する前（例えば、５分前、１５分前、３０分前、４５分前、１時間前、２時間前、４時間前、６時間前、１２時間前、２４時間前、４８時間前、７２時間前、９６時間前、１週間前、２週間前、３週間前、４週間前、５週間前、６週間前、８週間前もしくは１２週間前）、第２の療法剤の投与と同時、または第２の療法剤の投与の後（例えば、５分後、１５分後、３０分後、４５分後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、１２時間後、２４時間後、４８時間後、７２時間後、９６時間後、１週間後、２週間後、３週間後、４週間後、５週間後、６週間後、８週間後もしくは１２週間後）に投与できる。本明細書では、３剤療法も企図される。

【０３７０】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤と、１つ以上の第２の活性剤を患者に投与するのは、同じ投与経路または異なる投与経路によって、同時または順次に行うことができる。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤と、１つ以上の第２の活性剤を患者に投与するのは、同じ投与経路または異なる投与経路によって、同時または順次に行うことができる。特定の活性剤に採用する特定の投与経路の適性は、その活性剤自体（例えば、その活性剤が、血流に入る前に分解することなく、経口投与できるか否か）、及び治療するがんによって決まることになる。

【０３７１】

本明細書で提供する化合物１の製剤の投与経路は、第２の療法剤の投与経路とは無関係である。したがって、一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、静脈内投与を行い、第２の療法剤は、経口投与、非経口投与、腹腔内投与、静脈内投与、動脈内投与、経皮投与、舌下投与、筋肉内投与、直腸内投与、経口腔投与、鼻腔内投与、リポソーム投与、吸入による投与、膣投与、眼内投与、カテーテルもしくはステントでの局部送達による投与、皮下投与、脂肪内投与、関節内投与、髄腔内投与、または徐放性剤形での投与を行うことができる。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤と第２の療法剤を同じ投与経路によって、静脈内投与する。別の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ある投与経路での投与、例えば静脈内投与を行い、第２の薬剤（抗がん剤）は、別の投与経路での投与、例えば経口投与を行う。

【０３７２】

一実施形態では、第２の活性剤は、１日に１回または２回、約１～約１０００ｍｇ、約５～約５００ｍｇ、約１０～約３５０ｍｇまたは約５０～約２００ｍｇの量で、静脈内投与または皮下投与する。第２の活性剤の具体的な量は、使用する具体的な薬剤、治療及び／または管理する疾患の種類、疾患の重症度及び病期、ならびに、患者に同時に投与する化合物１及びいずれかの任意の追加の活性剤の量によって決まることになる。

【０３７３】

本明細書で提供する方法及び組成物では、化合物１とともに、１つ以上の第２の活性成分または薬剤を使用できる。第２の活性剤は、巨大分子（例えばタンパク質）であることも

、小分子（例えば、合成の無機分子、有機金属分子または有機分子）であることもできる。

【０３７４】

巨大分子である活性剤の例としては、造血成長因子、サイトカイン、ならびにモノクローナル抗体及びポリクローナル抗体、特に、がん抗原に対する治療用抗体が挙げられるが、これらに限らない。典型的な巨大分子活性剤は、天然のタンパク質、合成のタンパク質または組み換えタンパク質のような生体分子である。本明細書で提供する方法及び組成物において特に有用であるタンパク質としては、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで造血前駆細胞及び免疫学的に活性な造血細胞の生存及び／または増殖を刺激するタンパク質が挙げられる。他の有用なタンパク質は、ｉｎ　ｖｉｔｒｏまたはｉｎ　ｖｉｖｏで、細胞が分裂して、赤芽球系統特異的前駆細胞に分化するのを刺激するタンパク質である。特定のタンパク質としては、ＩＬ－２（組み換えＩＬ－ＩＩ（「ｒＩＬ２」）とカナリアポックスＩＬ－２を含む）、ＩＬ－１０、ＩＬ－１２及びＩＬ－１８などのインターロイキン、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－ｎ１、インターフェロンα－ｎ３、インターフェロンβ－Ｉａ及びインターフェロンγ－Ｉｂなどのインターフェロン、ＧＭ－ＣＦ及びＧＭ－ＣＳＦ、ならびにＥＰＯが挙げられるが、これらに限らない。

【０３７５】

特定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＳＣＦまたはＥＰＯを、４週間または６週間の周期の約５日間、約１～約７５０ｍｇ／ｍ$^2$／日、約２５～約５００ｍｇ／ｍ$^2$／日、約５０～約２５０ｍｇ／ｍ$^2$／日または約５０～約２００ｍｇ／ｍ$^2$／日の範囲の量で皮下投与する。特定の実施形態では、ＧＭ－ＣＳＦは、約６０～約５００ｍｃｇ／ｍ$^2$の量で、２時間にわたって静脈内投与してもよいし、または約５～約１２ｍｃｇ／ｍ$^2$／日の量で皮下投与してもよい。特定の実施形態では、Ｇ－ＣＳＦは、まず約１ｍｃｇ／ｋｇ／日の量で皮下投与してよく、総顆粒球数の上昇に応じて、調節することができる。Ｇ－ＣＳＦは維持用量として、約３００ｍｃｇ（小柄の患者）または４８０ｍｃｇの量で皮下投与してよい。特定の実施形態では、ＥＰＯは、１０，０００単位の量で、週に３回、皮下投与してよい。

【０３７６】

本発明の方法及び組成物で使用できる特定のタンパク質としては、米国でＮｅｕｐｏｇｅｎ（登録商標）（Ａｍｇｅｎ，Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ，ＣＡ）という商品名で販売されているフィルグラスチム、米国でＬｅｕｋｉｎｅ（登録商標）（Ｉｍｍｕｎｅｘ，Ｓｅａｔｔｌｅ，ＷＡ）という商品名で販売されているサルグラモスチム、及び米国でＥｐｏｇｅｎ（登録商標）（Ａｍｇｅｎ，Ｔｈｏｕｓａｎｄ　Ｏａｋｓ，ＣＡ）という商品名で販売されている組み換えＥＰＯが挙げられるが、これらに限らない。

【０３７７】

組み換え型及び変異型のＧＭ－ＣＳＦは、米国特許第５，３９１，４８５号、同第５，３９３，８７０号及び同第５，２２９，４９６号に記載されているようにして調製することができ、これらの特許はいずれも、参照により、本明細書に援用される。組み換え型及び変異型のＧ－ＣＳＦは、米国特許第４，８１０，６４３号、同第４，９９９，２９１号、同第５，５２８，８２３号及び同第５，５８０，７５５号に記載されているようにして調製することができ、これらの全体は、参照により、本明細書に援用される。

【０３７８】

化合物１の製剤と組み合わせて用いるための天然型タンパク質、天然のタンパク質及び組み換えタンパク質も提供する。さらに、天然のタンパク質の変異体及び誘導体（例えば改変形態）であって、その変異体及び誘導体の由来元である天然のタンパク質の薬理活性の少なくともいくつかをｉｎ　ｖｉｖｏにおいて示す変異体及び誘導体が含まれる。変異体の例としては、天然形態のタンパク質における対応するアミノ酸残基と異なるアミノ酸残基を１つ以上有するタンパク質が挙げられるが、これらに限らない。「変異体」という用語には、その天然形態では通常存在する糖鎖部分が欠失しているタンパク質（例えば非グ

リコシル化形態）も含まれる。誘導体の例としては、ペグ化誘導体、及び融合タンパク質（該当するタンパク質またはそのタンパク質の活性部分に、ＩｇＧ１またはＩｇＧ３を融合することによって形成されるタンパク質など）が挙げられるが、これらに限らない。例えば、Ｐｅｎｉｃｈｅｔ，Ｍ．Ｌ．ａｎｄ Ｍｏｒｒｉｓｏｎ，Ｓ．Ｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ． Ｍｅｔｈｏｄｓ ２４８：９１－１０１（２００１）を参照されたい。

【０３７９】

本明細書で提供する化合物１の製剤と組み合わせて使用できる抗体としては、モノクローナル抗体及びポリクローナル抗体が挙げられる。抗体の例としては、トラスツズマブ（Ｈｅｒｃｅｐｔｉｎ（登録商標））、リツキシマブ（Ｒｉｔｕｘａｎ（登録商標））、ベバシズマブ（Ａｖａｓｔｉｎ（商標））、ペルツズマブ（Ｏｍｎｉｔａｒｇ（商標））、トシツモマブ（Ｂｅｘｘａｒ（登録商標））、エドレコロマブ（Ｐａｎｏｒｅｘ（登録商標））及びＧ２５０が挙げられるが、これらに限らない。化合物１の製剤は、抗ＴＮＦ－α抗体及び／または抗ＥＧＦＲ抗体（例えば、Ｅｒｂｉｔｕｘ（登録商標）もしくはパニツムマブなど）と組み合わせることもできるし、またはこれらと組み合わせて用いることもできる。

【０３８０】

巨大分子である活性剤は、抗がんワクチンの形態で投与してよい。例えば、提供する方法及び医薬組成物では、ＩＬ－２、Ｇ－ＣＳＦ及びＧＭ－ＣＳＦのようなサイトカインを分泌するかまたは分泌させるワクチンを用いることができる。例えば、Ｅｍｅｎｓ，Ｌ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎｉｏｎ Ｍｏｌ．Ｔｈｅｒ．３（１）：７７－８４（２００１）を参照されたい。

【０３８１】

小分子である第２の活性剤を用いて、本明細書で提供する化合物１の製剤の投与と関連する有害作用を緩和することもできる。しかしながら、いくつかの巨大分子と同様に、多くの小分子は、本明細書で提供する化合物１の製剤とともに（例えば、その製剤の前、その製剤の後、またはその製剤と同時に）投与すると、相乗作用をもたらすことができると考えられる。小分子である第２の活性剤の例としては、抗がん剤、抗生物質、免疫抑制剤及びステロイドが挙げられるが、これらに限らない。

【０３８２】

特定の実施形態では、その第２の薬剤は、ＨＳＰ阻害剤、プロテアソーム阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤またはｍＴＯＲ阻害剤である。いくつかの実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である。

【０３８３】

本明細書に記載されている方法または組成物において使用する抗がん剤の例としては、アシビシン、アクラルビシン、アコダゾール塩酸塩、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン、酢酸アメタントロン、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン、アスパラギナーゼ、アスペルリン、アザシチジン、アゼテパ、アゾトマイシン、バチマスタット、ベンゾデパ、ビカルタミド、ビサントレン塩酸塩、ジメシル酸ビスナフィド、ビゼレシン、硫酸ブレオマイシン、ブレキナルナトリウム、ブロピリミン、ブスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド、カルベチマー、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン塩酸塩、カルゼレシン、セデフィンゴール、セレコキシブ（ＣＯＸ－２阻害剤）、クロラムブシル、シロレマイシン、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、メシル酸クリスナトール、シクロホスファミド、Ａｒａ－Ｃ、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン塩酸塩、デシタビン、デキソルマプラチン、デザグアニン、メシル酸デザグアニン、ジアジクオン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドキソルビシン塩酸塩、ドロロキシフェン、クエン酸ドロロキシフェン、プロピオン酸ドロモスタノロン、デュアゾマイシン、エダトレキサート、エフロルニチン塩酸塩、エルサミトルシン、エンロプラチン、エンプロマート、エピプロピジン、エピルビシン塩酸塩、エルブロゾール、エソルビシン塩酸塩、エストラムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、エタニダゾール、エトポシド、リン酸エトポシド、エト

プリン、ファドロゾール塩酸塩、ファザラビン、フェンレチニド、フロクスウリジン、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルロシタビン、ホスキドン、ホストリエシンナトリウム、ゲムシタビン、ゲムシタビン塩酸塩、ヒドロキシウレア、イダルビシン塩酸塩、イホスファミド、イルモホシン、イプロプラチン、イリノテカン、イリノテカン塩酸塩、酢酸ランレオチド、レトロゾール、酢酸ロイプロリド、リアロゾール塩酸塩、ロメトレキソールナトリウム、ロムスチン、ロソキサントロン塩酸塩、マソプロコール、メイタンシン、メクロレタミン塩酸塩、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ、ミチンドミド、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリン、ミトマルシン、マイトマイシン、ミトスペル、ミトタン、ミトキサントロン塩酸塩、ミコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オマセタキシン、オルマプラチン、オキシスラン、パクリタキセル、ペグアスパラガーゼ、ペリオマイシン、ペンタムスチン、硫酸ペプロマイシン、ペルホスファミド、ピポブロマン、ピポスルファン、ピロキサントロン塩酸塩、プリカマイシン、プロメスタン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジン塩酸塩、ピューロマイシン、ピューロマイシン塩酸塩、ピラゾフリン、リボプリン、サフィンゴール、サフィンゴール塩酸塩、セムスチン、シムトラゼン、ソラフェニブ、スパルホサートナトリウム、スパルソマイシン、スピロゲルマニウム塩酸塩、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、スロフェヌル、タリソマイシン、テコガランナトリウム、タキソテール、テガフール、テロキサントロン塩酸塩、テモポルフィン、テニポシド、テロキシロン、テストラクトン、チアミプリン、チオグアニン、チオテパ、チアゾフリン、チラパザミン、クエン酸トレミフェン、酢酸トレストロン、リン酸トリシリビン、トリメトレキセート、グルクロン酸トリメトレキセート、トリプトレリン、ツブロゾール塩酸塩、ウラシルマスタード、ウレデパ、バプレオチド、ベルテポルフィン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、ビンデシン、硫酸ビンデシン、硫酸ビネピジン、硫酸ビングリシネート、硫酸ビンロイロシン、酒石酸ビノレルビン、硫酸ビンロシジン、硫酸ビンゾリジン、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン及びゾルビシン塩酸塩が挙げられるが、これらに限らない。

【０３８４】

本明細書の方法に含まれる他の抗がん薬としては、２０－ｅｐｉ－１，２５ジヒドロキシビタミンＤ３、５－エチニルウラシル、アビラテロン、アクラルビシン、アシルフルベン、アデシペノール、アドゼレシン、アルデスロイキン、ＡＬＬ－ＴＫアンタゴニスト、アルトレタミン、アンバムスチン、アミドックス、アミホスチン、アミノレブリン酸、アムルビシン、アムサクリン、アナグレリド、アナストロゾール、アンドログラホリド、血管新生阻害剤、アンタゴニストＤ、アンタゴニストＧ、アンタレリクス、ａｎｔｉ－ｄｏｒｓａｌｉｚｉｎｇ　ｍｏｒｐｈｏｇｅｎｅｔｉｃ　ｐｒｏｔｅｉｎ－１、抗アンドロゲン（前立腺癌用）、抗エストロゲン、アンチネオプラストン、アンチセンスオリゴヌクレオチド、グリシン酸アフィジコリン、アポトーシス遺伝子モジュレーター、アポトーシス調節剤、アプリン酸、ａｒａ－ＣＤＰ－ＤＬ－ＰＴＢＡ、アルギニンデアミナーゼ、アスラクリン、アタメスタン、アトリムスチン、アキシナスタチン１、アキシナスタチン２、アキシナスタチン３、アザセトロン、アザトキシン、アザチロシン、バッカチンＩＩＩ誘導体、バラノール、バチマスタット、ＢＣＲ／ＡＢＬアンタゴニスト、ベンゾクロリン、ベンゾイルスタウロスポリン、βラクタム誘導体、β－アレチン、ベタクラマイシンＢ、ベツリン酸、ｂＦＧＦ阻害剤、ビカルタミド、ビサントレン、ビスアジリジニルスペルミン、ビスナフィド、ビストラテンＡ、ビゼレシン、ブレフレート、ブロピリミン、ブドチタン、ブチオニンスルホキシミン、カルシポトリオール、カルホスチンＣ、カンプトテシン誘導体、カペシタビン、カルボキサミド－アミノ－トリアゾール、カルボキシアミドトリアゾール、ＣａＲｅｓｔ　Ｍ３、ＣＡＲＮ７００、軟骨由来阻害剤、カルゼレシン、カゼインキナーゼ阻害剤（ＩＣＯＳ）、カスタノスペルミン、セクロピンＢ、セトロレリクス、クロリン、クロロキノキサリンスルホンアミド、シカプロスト、シスポルフィリン、クラドリビン、クロミフェン類似体、クロトリマゾール、コリスマイシンＡ、コリスマイシ

ンＢ、コンブレタスタチンＡ４、コンブレタスタチン類似体、コナゲニン、クラムベシジン８１６、クリスナトール、クリプトフィシン８、クリプトフィシンＡ誘導体、クラシンＡ、シクロペンタントラキノン、シクロプラタム、シペマイシン、Ａｒａ－Ｃオクホスファート、細胞溶解因子、サイトスタチン、ダクリキシマブ、デシタビン、デヒドロジデムニンＢ、デスロレリン、デキサメタゾン、デキシホスファミド、デクスラゾキサン、デクスベラパミル、ジアジクオン、ジデムニンＢ、ジドックス、ジエチルノルスペルミン、ジヒドロ－５－アザシチジン、ジヒドロタキソール、ジオキサマイシン、ジフェニルスピロムスチン、ドセタキセル、ドコサノール、ドラセトロン、ドキシフルリジン、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロナビノール、デュオカルマイシンＳＡ、エブセレン、エコムスチン、エデルホシン、エドレコロマブ、エフロルニチン、エレメン、エミテフール、エピルビシン、エプリステリド、エストラムスチン類似体、エストロゲンアゴニスト、エストロゲンアンタゴニスト、エタニダゾール、リン酸エトポシド、エキセメスタン、ファドロゾール、ファザラビン、フェンレチニド、フィルグラスチム、フィナステリド、フラボピリドール、フレゼラスチン、フルアステロン、フルダラビン、フルオロダウノルニシン塩酸塩、ホルフェニメクス、フォルメスタン、ホストリエシン、フォテムスチン、ガドリニウムテキサフィリン、硝酸ガリウム、ガロシタビン、ガニレリクス、ゼラチナーゼ阻害剤、ゲムシタビン、グルタチオン阻害剤、ヘプスルファム、ヘレグリン、ヘキサメチレンビスアセトアミド、ヒペリシン、イバンドロン酸、イダルビシン、イドキシフェン、イドラマントン、イルモホシン、イロマスタット、イマチニブ（例えばＧｌｅｅｖｅｃ（登録商標））、イミキモド、免疫賦活ペプチド、インスリン様成長因子－１受容体阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロン、インターロイキン、ヨーベングアン、ヨードドキソルビシン、４－イポメアノール、イロプラクト、イルソグラジン、イソベンガゾール、イソホモハリコンドリンＢ、イタセトロン、ジャスプラキノリド、カハラリドＦ、ラメラリンＮトリアセテート、ランレオチド、レイナマイシン、レノグラスチム、硫酸レンチナン、レプトルスタチン、レトロゾール、白血病抑制因子、白血球αインターフェロン、ロイプロリド＋エストロゲン＋プロゲステロン、リュープロレリン、レバミゾール、リアロゾール、直鎖ポリアミン類似体、親油性二糖ペプチド、親油性白金化合物、リッソクリナミド７、ロバプラチン、ロンブリシン、ロメトレキソール、ロニダミン、ロソキサントロン、ロキソリビン、ルルトテカン、ルテチウムテキサフィリン、リソフィリン、溶解ペプチド、マイタンシン、マンノスタチンＡ、マリマスタット、マソプロコール、マスピン、マトリリシン阻害剤、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤、メノガリル、メルバロン、メテレリン、メチオニナーゼ、メトクロプラミド、ＭＩＦ阻害剤、ミフェプリストン、ミルテフォシン、ミリモスチム、ミトグアゾン、ミトラクトール、マイトマイシン類似体、ミトナフィド、マイトトキシン線維芽細胞成長因子－サポリン、ミトキサントロン、モファロテン、モルグラモスチム、Ｅｒｂｉｔｕｘ、ヒト絨毛性ゴナドトロピン、モノホスホリルリピッドＡ＋マイコバクテリウム細胞壁骨格、モピダモール、マスタード抗がん剤、マイカペルオキシドＢ、マイコバクテリア細胞壁抽出物、ミリアポロン、Ｎ－アセチルジナリン、Ｎ－置換ベンズアミド、ナファレリン、ナグレスチップ、ナロキソン＋ペンタゾシン、ナパビン、ナフテルピン、ナルトグラスチム、ネダプラチン、ネモルビシン、ネリドロン酸、ニルタミド、ニサマイシン、一酸化窒素モジュレーター、窒素酸化物抗酸化剤、ニトルリン、オブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））、Ｏ６－ベンジルグアニン、オクトレオチド、オキセノン、オリゴヌクレオチド、オナプリストン、オンダンセトロン、オンダンセトロン、オラシン、経口サイトカイン誘導剤、オルマプラチン、オサテロン、オキサリプラチン、オキサウノマイシン、パクリタキセル、パクリタキセル類似体、パクリタキセル誘導体、パラウアミン、パルミトイルリゾキシン、パミドロン酸、パナキシトリオール、パノミフェン、パラバクチン、パゼリプチン、ペグアスパラガーゼ、ペルデシン、ペントサン多硫酸ナトリウム、ペントスタチン、ペントロゾール、ペルフルブロン、ペルホスファミド、ペリリルアルコール、フェナジノマイシン、酢酸フェニル、ホスファターゼ阻害剤、ピシバニール、ピロカルピン塩酸塩、ピラルビシン、ピリトレキシム、プラセチンＡ、プラセチンＢ、プラスミノゲンアクチベーター阻

害剤、白金錯体、白金化合物、白金－トリアミン錯体、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニゾン、プロピルビス－アクリドン、プロスタグランジンＪ２、プロテアソーム阻害剤、プロテインＡベースの免疫調節剤、タンパク質キナーゼＣ阻害剤、タンパク質キナーゼＣ阻害剤（微細藻類）、タンパク質チロシンホスファターゼ阻害剤、プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤、プルプリン、ピラゾロアクリジン、ピリドキシル化ヘモグロビンポリオキシエチレンコンジュゲート、ｒａｆアンタゴニスト、ラルチトレキセド、ラモセトロン、ｒａｓファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤、ｒａｓ阻害剤、ｒａｓ－ＧＡＰ阻害剤、脱メチル化レテリプチン、レニウムＲｅ１８６エチドロネート、リゾキシン、リボザイム、ＲＩＩレチナミド、ロヒツキン、ロムルチド、ロキニメクス、ルビギノンＢ１、ルボキシル、サフィンゴール、セイントピン、ＳａｒＣＮＵ、サルコフィトールＡ、サルグラモスチム、Ｓｄｉ１模倣薬、セムスチン、老化由来阻害剤１、センスオリゴヌクレオチド、シグナル伝達阻害剤、シゾフィラン、ソブゾキサン、ボロカプテイトナトリウム、フェニル酢酸ナトリウム、ソルベロール、ソマトメジン結合タンパク質、ソネルミン、スパルホス酸、スピカマイシンＤ、スピロムスチン、スプレノペンチン、スポンジスタチン１、スクアラミン、スチピアミド、ストロメライシン阻害剤、スルフィノシン、超活性血管作動性腸管ペプチドアンタゴニスト、スラジスタ、スラミン、スワインソニン、タリムスチン、タモキシフェンメチオジド、タウロムスチン、タザロテン、テコガランナトリウム、テガフール、テルラピリリウム、テロメラーゼ阻害剤、テモポルフィン、テニポシド、テトラクロロデカオキシド、テトラゾミン、タリブラスチン、チオコラリン、トロンボポエチン、トロンボポエチン模倣薬、チマルファシン、チモポイエチン受容体アゴニスト、チモトリナン、甲状腺刺激ホルモン、スズエチルエチオプルプリン、チラパザミン、二塩化チタノセン、トプセンチン、トレミフェン、翻訳阻害剤、トレチノイン、トリアセチルウリジン、トリシリビン、トリメトレキセート、トリプトレリン、トロピセトロン、ツロステリド、チロシンキナーゼ阻害剤、チルホスチン、ＵＢＣ阻害剤、ウベニメクス、尿生殖路由来成長阻害因子、ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト、バプレオチド、バリオリンＢ、ベラレソール、ベラミン、ベルジン、ベルテポルフィン、ビノレルビン、ビンキサルチン、ビタキシン、ボロゾール、ザノテロン、ゼニプラチン、ジラスコルブ及びジノスタチンスチマラマーが挙げられるが、これらに限らない。

【０３８５】

一実施形態では、第２の活性剤は、グルココルチコイド受容体アゴニスト、例えば、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、コルチゾール、トリアムシノロン、ベタメタゾンまたはデキサメタゾンである。一実施形態では、第２の活性剤は、ＩＬ－１β受容体アンタゴニスト、例えばアナキンラである。一実施形態では、第２の活性剤は、インターロイキン１βブロッカー、例えばカナキヌマブである。

【０３８６】

特定の実施形態では、その第２の薬剤は、１つ以上のチェックポイント阻害剤から選択する。一実施形態では、本明細書で提供する方法において、１つのチェックポイント阻害剤を化合物１の製剤と組み合わせて使用する。別の実施形態では、本明細書で提供する方法との関連において、２つのチェックポイント阻害剤を化合物１の製剤と組み合わせて使用する。さらに別の実施形態では、本明細書で提供する方法との関連において、３つ以上のチェックポイント阻害剤を化合物１の製剤と組み合わせて使用する。

【０３８７】

本明細書で使用する場合、「免疫チェックポイント阻害剤」または「チェックポイント阻害剤」という用語は、１つ以上のチェックポイントタンパク質を全体的または部分的に減少、阻害、干渉または調節する分子を指す。特定の理論によって制限されないが、チェックポイントタンパク質は、Ｔ細胞の活性化または機能を調節する。ＣＴＬＡ－４、そのリガンドであるＣＤ８０及びＣＤ８６、ならびに、ＰＤ－１、そのリガンドであるＰＤ－Ｌ１及びＰＤ－Ｌ２など、数多くのチェックポイントタンパク質が知られている（Ｐａｒｄｏｌｌ，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖｉｅｗｓ　Ｃａｎｃｅｒ，２０１２，１２，２５２－２６

４）。これらのタンパク質は、Ｔ細胞応答の共刺激相互作用または阻害相互作用に関与すると見られる。免疫チェックポイントタンパク質は、自己寛容、ならびに生理学的な免疫応答の継続期間及び程度を調節して、それを維持すると見られる。免疫チェックポイント阻害剤は、抗体を含むか、または抗体から誘導される。

【０３８８】

一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＣＴＬＡ－４阻害剤である。一実施形態では、そのＣＴＬＡ－４阻害剤は、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。抗ＣＴＬＡ－４抗体の例としては、米国特許第５，８１１，０９７号、同第５，８１１，０９７号、同第５，８５５，８８７号、同第６，０５１，２２７号、同第６，２０７，１５７号、同第６，６８２，７３６号、同第６，９８４，７２０号及び同第７，６０５，２３８号（これらはいずれも、その全体が本明細書に援用される）に記載されているものが挙げられるが、これらに限らない。一実施形態では、その抗ＣＴＬＡ－４抗体は、トレメリムマブ（チシリムマブまたはＣＰ－６７５，２０６として知られている）である。別の実施形態では、その抗ＣＴＬＡ－４抗体は、イピリムマブ（ＭＤＸ－０１０またはＭＤＸ－１０１としても知られている）である。イピリムマブは、ＣＴＬＡ－４に結合する完全ヒトモノクローナルＩｇＧ抗体である。イピリムマブは、Ｙｅｒｖｏｙ（商標）という商品名で市販されている。

【０３８９】

一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１阻害剤である。ＰＤ－ｌ／ＰＤ－Ｌ１阻害剤の例としては、米国特許第７，４８８，８０２号、同第７，９４３，７４３号、同第８，００８，４４９号、同第８，１６８，７５７号、同第８，２１７，１４９号、ならびにＰＣＴ特許出願公開第ＷＯ２００３０４２４０２号、同第ＷＯ２００８１５６７１２号、同第ＷＯ２０１００８９４１１号、同第ＷＯ２０１００３６９５９号、同第ＷＯ２０１１０６６３４２号、同第ＷＯ２０１１１５９８７７号、同第ＷＯ２０１１０８２４００号及び同第ＷＯ２０１１１６１６９９号（これらはいずれも、その全体が本明細書に援用される）に記載されているものが挙げられるが、これらに限らない。

【０３９０】

一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＰＤ－１阻害剤である。一実施形態では、そのＰＤ－１阻害剤は、抗ＰＤ－１抗体である。一実施形態では、その抗ＰＤ－１抗体は、ＢＧＢ－Ａ３１７、ニボルマブ（ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８もしくはＭＤＸ１１０６としても知られている）、またはペムブロリズマブ（ＭＫ－３４７５、ＳＣＨ９００４７５もしくはランブロリズマブとしても知られている）である。一実施形態では、その抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブである。ニボルマブは、ヒトＩｇＧ４抗ＰＤ－１モノクローナル抗体であり、Ｏｐｄｉｖｏ（商標）という商品名で市販されている。別の実施形態では、その抗ＰＤ－１抗体は、ペムブロリズマブである。ペムブロリズマブは、ヒト化モノクローナルＩｇＧ４抗体であり、Ｋｅｙｔｒｕｄａ（商標）という商品名で市販されている。さらに別の実施形態では、その抗ＰＤ－１抗体は、ヒト化抗体ＣＴ－０１１である。単独投与したＣＴ－０１１は、再発時の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の治療において、奏効を示せていない。さらに別の実施形態では、その抗ＰＤ－１抗体は、融合タンパク質ＡＭＰ－２２４である。別の実施形態では、そのＰＤ－１抗体は、ＢＧＢ－Ａ３１７である。ＢＧＢ－Ａ３１７は、Ｆｃγ受容体Ｉに結合する能力が、特異的操作により抑えられているとともに、高い親和性と優れた標的特異性でＰＤ－１と結合する稀有な特徴を有するモノクローナル抗体である。

【０３９１】

一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１阻害剤である。一実施形態では、そのＰＤ－Ｌ１阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ１抗体である。一実施形態では、その抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＭＥＤＩ４７３６（デュルバルマブ）である。別の実施形態では、その抗ＰＤ－Ｌ１抗体は、ＢＭＳ－９３６５５９（ＭＤＸ－１１０５－０１としても知られている）である。さらに別の実施形態では、そのＰＤ－Ｌ１阻害剤は、アテゾリズマブ（ＭＰ

ＤＬ３２８０Ａ及びＴｅｃｅｎｔｒｉｑ（登録商標）としても知られている）である。
【０３９２】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＰＤ－Ｌ２阻害剤である。一実施形態では、そのＰＤ－Ｌ２阻害剤は、抗ＰＤ－Ｌ２抗体である。一実施形態では、その抗ＰＤ－Ｌ２抗体は、ｒＨＩｇＭ１２Ｂ７Ａである。
【０３９３】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、リンパ球活性化遺伝子－３（ＬＡＧ－３）阻害剤である。一実施形態では、そのＬＡＧ－３阻害剤は、可溶性のＩｇ融合タンパク質ＩＭＰ３２１（Ｂｒｉｇｎｏｎｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，２００７，１７９，４２０２－４２１１）である。別の実施形態では、そのＬＡＧ－３阻害剤は、ＢＭＳ－９８６０１６である。
【０３９４】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、Ｂ７阻害剤である。一実施形態では、そのＢ７阻害剤は、Ｂ７－Ｈ３阻害剤またはＢ７－Ｈ４阻害剤である。一実施形態では、そのＢ７－Ｈ３阻害剤は、抗Ｂ７－Ｈ３抗体ＭＧＡ２７１（Ｌｏｏ　ｅｔ　ａｌ．，Ｃｌｉｎ．Ｃａｎｃｅｒ　Ｒｅｓ．，２０１２，３８３４）である。
【０３９５】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＴＩＭ３（Ｔ細胞免疫グロブリンドメイン及びムチンドメイン３）阻害剤（Ｆｏｕｒｃａｄｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．，２０１０，２０７，２１７５－８６、Ｓａｋｕｉｓｈｉ　ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｅｘｐ．　Ｍｅｄ．，２０１０，２０７，２１８７－９４）である。
【０３９６】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＯＸ４０（ＣＤ１３４）アゴニストである。一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、抗ＯＸ４０抗体である。一実施形態では、その抗ＯＸ４０抗体は、抗ＯＸ－４０である。別の実施形態では、その抗ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ６４６９である。
【０３９７】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＧＩＴＲアゴニストである。一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、抗ＧＩＴＲ抗体である。一実施形態では、その抗ＧＩＴＲ抗体は、ＴＲＸ５１８である。
【０３９８】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＣＤ１３７アゴニストである。一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、抗ＣＤ１３７抗体である。一実施形態では、その抗ＣＤ１３７抗体は、ウレルマブである。別の実施形態では、その抗ＣＤ１３７抗体は、ＰＦ－０５０８２５６６である。
【０３９９】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＣＤ４０アゴニストである。一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、抗ＣＤ４０抗体である。一実施形態では、その抗ＣＤ４０抗体は、ＣＦ－８７０，８９３である。
【０４００】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、組み換えヒトインターロイキン－１５（ｒｈＩＬ－１５）である。
【０４０１】
一実施形態では、そのチェックポイント阻害剤は、ＩＤＯ阻害剤である。一実施形態では、そのＩＤＯ阻害剤は、ＩＮＣＢ０２４３６０である。別の実施形態では、そのＩＤＯ阻害剤は、インドキシモドである。
【０４０２】
特定の実施形態では、本明細書で提供する併用療法には、本明細書に記載されているチェックポイント阻害剤が２つ以上（同じクラスまたは異なるクラスのチェックポイント阻害剤を含む）含まれる。さらに、本明細書に記載されている併用療法は、本明細書に記載さ

れているとともに、当該技術分野において理解される疾患の治療に適する場合には、本明細書に記載されているような第２の活性剤と組み合わせて用いることができる。

【０４０３】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）を１つ以上、その表面に発現する１つ以上の免疫細胞（例えば改変免疫細胞）と組み合わせて用いることができる。概して、ＣＡＲは、第１のタンパク質（例えば抗原結合タンパク質）に由来する細胞外ドメイン、膜貫通ドメイン及び細胞内シグナル伝達ドメインを含む。特定の実施形態では、その細胞外ドメインが、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）または腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）などの標的タンパク質に結合すると、免疫細胞、例えば、その標的タンパク質を発現する細胞を標的として、その細胞を死滅させる免疫細胞を活性化するシグナルが、細胞内シグナル伝達ドメインを介して生成される。

【０４０４】

細胞外ドメイン：ＣＡＲの細胞外ドメインは、対象とする抗原に結合する。特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインは、前記抗原に結合する受容体または受容体の一部分を含む。特定の実施形態では、その細胞外ドメインは、抗体もしくは抗体の抗原結合部分を含むか、または抗体もしくは抗体の抗原結合部分である。具体的な実施形態では、その細胞外ドメインは、一本鎖Ｆｖ（ｓｃＦｖ）ドメインを含むか、またはｓｃＦｖドメインである。その一本鎖Ｆｖドメインは、例えば、フレキシブルリンカーによって$V_H$に連結された$V_L$を含むことができ、前記$V_L$及び前記$V_H$は、前記抗原と結合する抗体に由来するものである。

【０４０５】

特定の実施形態では、本明細書に記載されているポリペプチドの細胞外ドメインによって認識される抗原は、腫瘍関連抗原（ＴＡＡ）または腫瘍特異的抗原（ＴＳＡ）である。様々な具体的な実施形態では、その腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Ｈｅｒ２、前立腺幹細胞抗原（ＰＳＣＡ）、α－フェトプロテイン（ＡＦＰ）、がん胎児性抗原（ＣＥＡ）、がん抗原－１２５（ＣＡ－１２５）、ＣＡ１９－９、カルレチニン、ＭＵＣ－１、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、上皮膜タンパク質（ＥＭＡ）、上皮腫瘍抗原（ＥＴＡ）、チロシナーゼ、メラノーマ－２４関連抗原（ＭＡＧＥ）、ＣＤ１９、ＣＤ２２、ＣＤ２７、ＣＤ３０、ＣＤ３４、ＣＤ４５、ＣＤ７０、ＣＤ９９、ＣＤ１１７、ＥＧＦＲｖＩＩＩ（上皮細胞成長因子バリアントＩＩＩ）、メソセリン、ＰＡＰ（前立腺酸性ホスファターゼ）、プロステイン、ＴＡＲＰ（Ｔ細胞受容体γオルタネートリーディングフレームタンパク質）、Ｔｒｐ－ｐ８、ＳＴＥＡＰＩ（前立腺の６回膜貫通型上皮抗原１）、クロモグラニン、サイトケラチン、デスミン、グリア細胞線維性酸性タンパク質（ＧＦＡＰ）、総嚢胞性疾患流体タンパク質（ＧＣＤＦＰ－１５）、ＨＭＢ－４５抗原、タンパク質メラン－Ａ（Ｔリンパ球によって認識されるメラノーマ抗原、ＭＡＲＴ－Ｉ）、ｍｙｏ－Ｄ１、筋肉特異的アクチン（ＭＳＡ）、ニューロフィラメント、ニューロン特異的エノラーゼ（ＮＳＥ）、胎盤アルカリホスファターゼ、シナプトフィジン、サイログロブリン、甲状腺転写因子－１、ピルビン酸キナーゼアイソザイムＭ２型（腫瘍Ｍ２－ＰＫ）の二量体形態、異常ｒａｓタンパク質または異常ｐ５３タンパク質である（だたし、これらに限らない）。特定の他の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインによって認識されるＴＡＡまたはＴＳＡは、インテグリンαｖβ３（ＣＤ６１）、ガラクチンまたはＲａｌ－Ｂである。

【０４０６】

特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインによって認識されるＴＡＡまたはＴＳＡは、がん／精巣（ＣＴ）抗原、例えば、ＢＡＧＥ、ＣＡＧＥ、ＣＴＡＧＥ、ＦＡＴＥ、ＧＡＧＥ、ＨＣＡ６６１、ＨＯＭ－ＴＥＳ－８５、ＭＡＧＥＡ、ＭＡＧＥＢ、ＭＡＧＥＣ、ＮＡ８８、ＮＹ－ＥＳ０－１、ＮＹ－ＳＡＲ－３５、ＯＹ－ＴＥＳ－１、ＳＰＡＮＸＢＩ、ＳＰＡ１７、ＳＳＸ、ＳＹＣＰＩまたはＴＰＴＥである。

【０４０７】

特定の他の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインによって認識されるＴＡＡまたはＴＳＡは、糖鎖またはガングリオシド、例えば、ｆｕｃ－ＧＭＩ、ＧＭ２（がん胎児抗原－免

疫原性－１、ＯＦＡ－Ｉ－１）、ＧＤ２（ＯＦＡ－Ｉ－２）、ＧＭ３、ＧＤ３などである。

【０４０８】

特定の他の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインによって認識されるＴＡＡまたはＴＳＡは、α－アクチニン－４、Ｂａｇｅ－１、ＢＣＲ－ＡＢＬ、Ｂｃｒ－Ａｂｌ融合タンパク質、β－カテニン、ＣＡ１２５、ＣＡ１５－３（ＣＡ２７．２９＼ＢＣＡＡ）、ＣＡ１９５、ＣＡ２４２、ＣＡ－５０、ＣＡＭ４３、Ｃａｓｐ－８、ｃｄｃ２７、ｃｄｋ４、ｃｄｋｎ２ａ、ＣＥＡ、ｃｏａ－ｌ、ｄｅｋ－ｃａｎ融合タンパク質、ＥＢＮＡ、ＥＦ２、エプスタインバーウイルス抗原、ＥＴＶ６－ＡＭＬ１融合タンパク質、ＨＬＡ－Ａ２、ＨＬＡ－Ａｌｌ、ｈｓｐ７０－２、ＫＩＡＡ０２０５、Ｍａｒｔ２、Ｍｕｍ－１、Ｍｕｍ－２、Ｍｕｍ－３、ｎｅｏ－ＰＡＰ、クラスＩミオシン、ＯＳ－９、ｐｍｌ－ＲＡＲα融合タンパク質、ＰＴＰＲＫ、Ｋ－ｒａｓ、Ｎ－ｒａｓ、トリオースリン酸イソメラーゼ、Ｇａｇｅ３、Ｇａｇｅ４、Ｇａｇｅ５、Ｇａｇｅ６、Ｇａｇｅ７、ＧｎＴＶ、Ｈｅｒｖ－Ｋ－ｍｅｌ、Ｌａｇｅ－１、ＮＡ－８８、ＮＹ－Ｅｓｏ－１／Ｌａｇｅ－２、ＳＰ１７、ＳＳＸ－２、ＴＲＰ２－Ｉｎｔ２、ｇｐ１００（Ｐｍｅｌ１７）、チロシナーゼ、ＴＲＰ－１、ＴＲＰ－２、ＭＡＧＥ－ｌ、ＭＡＧＥ－３、ＲＡＧＥ、ＧＡＧＥ－１、ＧＡＧＥ－２、ｐ１５（５８）、ＲＡＧＥ、ＳＣＰ－１、Ｈｏｍ／Ｍｅｌ－４０、ＰＲＡＭＥ、ｐ５３、ＨＲａｓ、ＨＥＲ－２／ｎｅｕ、Ｅ２Ａ－ＰＲＬ、Ｈ４－ＲＥＴ、ＩＧＨ－ＩＧＫ、ＭＹＬ－ＲＡＲ、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）抗原Ｅ６及びＥ７、ＴＳＰ－１８０、ＭＡＧＥ－４、ＭＡＧＥ－５、ＭＡＧＥ－６、ｐ１８５ｅｒｂＢ２、ｐ１８０ｅｒｂＢ－３、ｃ－ｍｅｔ、ｎｍ－２３Ｈ１、ＰＳＡ、ＴＡＧ－７２－４、ＣＡ１９－９、ＣＡ７２－４、ＣＡＭ１７．１、ＮｕＭａ、Ｋ－ｒａｓ、１３－カテニン、Ｍｕｍ－１、ｐ１６、ＴＡＧＥ、ＰＳＭＡ、ＣＴ７、テロメラーゼ、４３－９Ｆ、５Ｔ４、７９１Ｔｇｐ７２、１３ＨＣＧ、ＢＣＡ２２５、ＢＴＡＡ、ＣＤ６８＼ＫＰ１、Ｃ０－０２９、ＦＧＦ－５、Ｇ２５０、Ｇａ７３３（ＥｐＣＡＭ）、ＨＴｇｐ－１７５、Ｍ３４４、ＭＡ－５０、ＭＧ７－Ａｇ、ＭＯＶ１８、ＮＢ＼７０Ｋ、ＮＹ－Ｃ０－１、ＲＣＡＳ１、ＳＤＣＣＡＧ１６、ＴＡ－９０、ＴＡＡＬ６、ＴＡＧ７２、ＴＬＰまたはＴＰＳである。

【０４０９】

様々な具体的な実施形態では、その腫瘍関連抗原または腫瘍特異的抗原は、Ｓ．Ａｎｇｕｉｌｌｅ　ｅｔ　ａｌ，Ｌｅｕｋｅｍｉａ（２０１２），２６，２１８６－２１９６に記載されているようなＡＭＬ関連腫瘍抗原である。

【０４１０】

他の腫瘍関連抗原及び腫瘍特異的抗原は、当業者に知られている。

【０４１１】

ＴＳＡ及びＴＡＡに結合する受容体、抗体及びｓｃＦｖｓのうち、キメラ抗原受容体を構築する際に有用なものは、当該技術分野において知られており、それらをコードするヌクレオチド配列も同様である。

【０４１２】

特定の具体的な実施形態では、キメラ抗原受容体の細胞外ドメインによって認識される抗原は、概してＴＳＡまたはＴＡＡとはみなされないが、それにもかかわらず、腫瘍細胞または腫瘍を原因とする損傷と関連する抗原である。特定の実施形態では、例えば、その抗原は、例えば成長因子、サイトカインまたはインターロイキン、例えば、血管新生または血管発生と関連する成長因子、サイトカインまたはインターロイキンである。このような成長因子、サイトカインまたはインターロイキンとしては例えば、血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）、塩基性線維芽細胞成長因子（ｂＦＧＦ）、血小板由来成長因子（ＰＤＧＦ）、肝細胞成長因子（ＨＧＦ）、インスリン様成長因子（ＩＧＦ）またはインターロイキン－８（ＩＬ－８）を挙げることができる。腫瘍は、腫瘍局所的な低酸素環境を作り出すこともできる。したがって、別の具体的な実施形態では、上記の抗原は、低酸素関連因子、例えば、ＨＩＦ－１α、ＨＩＦ－１β、ＨＩＦ－２α、ＨＩＦ－２β、ＨＩＦ－３αまたはＨＩＦ－３βである。腫瘍は、正常組織を局所的に損傷させることもでき、その結果、ダ

メージ関連分子パターン分子（ＤＡＭＰ、アラーミンとしても知られている）として知られる分子が放出される。したがって、特定の他の具体的な実施形態では、上記の抗原は、ＤＡＭＰ、例えば、熱ショックタンパク質、クロマチン関連タンパク質ハイモビリティグループボックス１（ＨＭＧＢ１）、Ｓ１００Ａ８（ＭＲＰ８、カルグラニュリンＡ）、Ｓ１００Ａ９（ＭＲＰ１４、カルグラニュリンＢ）、血清アミロイドＡ（ＳＡＡ）であるか、またはデオキシリボ核酸、アデノシン三リン酸、尿酸もしくはヘパリン硫酸であることができる。

【０４１３】

膜貫通ドメイン：特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞外ドメインは、リンカー、スペーサーまたはヒンジのポリペプチド配列、例えば、ＣＤ２８に由来する配列、またはＣＴＬＡ４に由来する配列によって、そのポリペプチドの膜貫通ドメインに接合されている。その膜貫通ドメインは、いずれかの膜貫通タンパク質の膜貫通ドメインから得るか、またはその膜貫通ドメインに由来することができ、そのような膜貫通ドメインの全部または一部を含むことができる。具体的な実施形態では、その膜貫通ドメインは、例えば、ＣＤ８、ＣＤ１６、サイトカイン受容体、インターロイキン受容体または成長因子受容体などから得るか、またはそれらに由来することができる。

【０４１４】

細胞内シグナル伝達ドメイン：特定の実施形態では、ＣＡＲの細胞内ドメインは、Ｔ細胞の表面上に発現して、前記Ｔ細胞の活性化及び／または増殖を誘導するタンパク質の細胞内ドメインまたはモチーフであるか、あるいは、その細胞内ドメインまたはモチーフを含む。このようなドメインまたはモチーフは、ＣＡＲの細胞外部分への抗原の結合に応答して、Ｔリンパ球の活性化に必要である主要な抗原結合シグナルを伝達できる。典型的には、このドメインまたはモチーフは、ＩＴＡＭ（免疫受容体チロシンベース活性化モチーフ）を含むか、またはＩＴＡＭである。ＣＡＲに適するＩＴＡＭ含有ポリペプチドとしては、例えば、ゼータＣＤ３鎖（ＣＤ３ζ）またはそのＩＴＡＭ含有部分が挙げられる。具体的な実施形態では、その細胞内ドメインは、ＣＤ３ζ細胞内シグナル伝達ドメインである。別の具体的な実施形態では、その細胞内ドメインは、リンパ球受容体鎖、ＴＣＲ／ＣＤ３複合体タンパク質、Ｆｅ受容体サブユニットまたはＩＬ－２受容体サブユニットに由来するものである。特定の実施形態では、そのＣＡＲはさらに、１つ以上の共刺激ドメインまたは共刺激モチーフを、例えば、そのポリペプチドの細胞内ドメインの一部として含む。その１つ以上の共刺激ドメインまたは共刺激モチーフは、共刺激ＣＤ２７ポリペプチド配列、共刺激ＣＤ２８ポリペプチド配列、共刺激ＯＸ４０（ＣＤ１３４）ポリペプチド配列、共刺激４－１ＢＢ（ＣＤ１３７）ポリペプチド配列、共刺激誘導性のＴ細胞共刺激（ＩＣＯＳ）ポリペプチド配列もしくはその他の共刺激ドメインまたはモチーフのうちの１つ以上、あるいはこれらをいずれかに組み合わせたものであることもできるし、これらを含むこともできる。

【０４１５】

そのＣＡＲは、Ｔ細胞生存モチーフも含んでよい。そのＴ細胞生存モチーフは、抗原による刺激後に、Ｔリンパ球の生存を促すいずれかのポリペプチド配列またはモチーフであることができる。特定の実施形態では、そのＴ細胞生存モチーフは、ＣＤ３、ＣＤ２８、ＩＬ－７受容体（ＩＬ－７Ｒ）の細胞内シグナル伝達ドメイン、ＩＬ－１２受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、ＩＬ－１５受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、ＩＬ－２１受容体の細胞内シグナル伝達ドメイン、またはトランスフォーミング成長因子β（ＴＧＦβ）受容体の細胞内シグナル伝達ドメインであるか、またはこれらに由来する。

【０４１６】

そのＣＡＲを発現する改変免疫細胞は例えば、Ｔリンパ球（Ｔ細胞、例えば、ＣＤ４＋　Ｔ細胞もしくはＣＤ８＋　Ｔ細胞）、細胞傷害性リンパ球（ＣＴＬ）、またはナチュラルキラー（ＮＫ）細胞であることができる。本明細書で提供する組成物及び方法で使用するＴリンパ球は、ナイーブＴリンパ球またはＭＨＣ拘束性Ｔリンパ球であってよい。特定の実施形態では、そのＴリンパ球は、腫瘍浸潤リンパ球（ＴＩＬ）である。特定の実施形態

では、そのＴリンパ球は、腫瘍生検から単離したものであるか、または腫瘍生検から単離したＴリンパ球から増殖させたものである。特定の他の実施形態では、そのＴ細胞は、末梢血、臍帯血もしくはリンパから単離したものであるか、または末梢血、臍帯血もしくはリンパから単離したＴリンパ球から増殖させたものである。ＣＡＲを発現する改変免疫細胞を作製するのに用いる免疫細胞は、当該技術分野において許容される常法、例えば、採血後にアフェレーシスを行い、任意に、抗体を利用して細胞を単離または選別する方法を用いて単離できる。

【０４１７】

その改変免疫細胞は好ましくは、その改変免疫細胞を投与することになる個体に対して自家である。特定の他の実施形態では、その改変免疫細胞は、その改変免疫細胞を投与することになる個体に対して同種異系である。同種のＴリンパ球またはＮＫ細胞を用いて、改変Ｔリンパ球を調製する場合には、その個体において移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）の可能性を低下させるＴリンパ球またはＮＫ細胞を選択するのが好ましい。例えば、特定の実施形態では、改変Ｔリンパ球の調製用に、ウイルス特異的Ｔリンパ球を選択する。このようなリンパ球は、いずれかのレシピエント抗原に結合し、その結果、その抗原によって活性化される天然型の能力が大きく低減することになると予想される。特定の実施形態では、同種Ｔリンパ球のレシピエントによる拒絶は、その宿主に、１つ以上の免疫抑制剤、例えば、シクロスポリン、タクロリムス、シロリムス、シクロホスファミドなどを同時投与することにより低減できる。

【０４１８】

Ｔリンパ球、例えば、非改変Ｔリンパ球、またはＣＤ３及びＣＤ２８を発現するか、もしくはＣＤ３ζシグナル伝達ドメイン及びＣＤ２８共刺激ドメインを含むポリペプチドを含むＴリンパ球は、ＣＤ３及びＣＤ２８に対する抗体、例えば、ビーズに結合させた抗体を用いて増殖できる。例えば、米国特許第５，９４８，８９３号、同第６，５３４，０５５号、同第６，３５２，６９４号、同第６，６９２，９６４号、同第６，８８７，４６６号及び同第６，９０５，６８１号を参照されたい。

【０４１９】

その改変免疫細胞、例えば改変Ｔリンパ球は、所望の場合、その改変免疫細胞を実質的にすべて殺傷させる「自殺遺伝子」または「セーフティスイッチ」を任意に含むことができる。例えば、その改変Ｔリンパ球は、特定の実施形態では、ガンシクロビルと接触すると、改変Ｔリンパ球を死亡させるＨＳＶチミジンキナーゼ遺伝子（ＨＳＶ－ＴＫ）を含むことができる。別の実施形態では、その改変Ｔリンパ球は、誘導性カスパーゼ、例えば誘導性カスパーゼ９（ｉカスパーゼ９）、例えば、カスパーゼ９とヒトＦＫ５０６結合タンパク質との融合タンパク質（特異的な小分子医薬を用いると、二量化が可能になる）を含む。Ｓｔｒａａｔｈｏｆ　ｅｔ　ａｌ．，Ｂｌｏｏｄ　１０５（１１）：４２４７－４２５４（２００５）を参照されたい。

【０４２０】

本発明の方法または組成物において有用である具体的な第２の活性剤としては、リツキシマブ、オブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））、レミケード、ドセタキセル、セレコキシブ、メルファラン、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））、ステロイド、ゲムシタビン、シスプラチナム、テモゾロミド、エトポシド、シクロホスファミド、テモダール、カルボプラチン、プロカルバジン、グリアデル、タモキシフェン、トポテカン、メトトレキサート、Ａｒｉｓａ（登録商標）、タキソール、タキソテール、フルオロウラシル、ロイコボリン、イリノテカン、ゼローダ、インターフェロンα、ペグ化インターフェロンα（例えばＰＥＧ　ＩＮＴＲＯＮ－Ａ）、カペシタビン、シスプラチン、チオテパ、フルダラビン、カルボプラチン、リポソームダウノルビシン、Ａｒａ－Ｃ、ドキセタキソール、パクリタキセル、ビンブラスチン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、ダカルバジン、ビノレルビン、ゾレドロン酸、パミドロネート、バイアキシン、ブスルファン、プレドニゾン、ビスホスホネート、三酸化ヒ素、ビンクリスチン、ドキソルビシン（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））、パクリタキセル、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）、ガンシクロビ

ル、アドリアマイシン、リン酸エストラムスチンナトリウム（Ｅｍｃｙｔ（登録商標））、スリンダク及びエトポシドが挙げられるが、これらに限らない。特定の実施形態では、その第２の活性剤は、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）である。

【０４２１】

本明細書で提供する方法の特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤と組み合わせた第２の活性剤の使用は、当該技術分野の医師が適切とみなした場合、本明細書で提供する化合物１の製剤の投与中またはその投与の直後に修正したり、または遅らせたりしてよい。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤を単独で、または他の療法と組み合わせて投与する対象には、適切な場合には、制吐剤、骨髄成長因子及び血小板の輸血を含む支持療法を行ってよい。いくつかの実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与する対象には、当該技術分野の医師の判断に従って、成長因子を第２の活性剤として投与してよい。いくつかの実施形態では、提供するのは、エリスロポエチンまたはダルベポエチン（Ａｒａｎｅｓｐ）と組み合わせて、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することである。

【０４２２】

一態様では、本明細書で提供するのは、局所進行または転移性の移行細胞膀胱癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法であって、化合物１の製剤をゲムシタビン、シスプラチナム、５－フルオロウラシル、マイトマイシン、メトトレキサート、ビンブラスチン、ドキソルビシン、カルボプラチン、チオテパ、パクリタキセル、ドセタキセル、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、キイトルーダ（ペムブロリズマブ）及び／またはニボルマブとともに投与することを含む方法である。

【０４２３】

一態様では、本明細書で提供する、がんを治療、予防、管理及び／または改善する方法は、再発性もしくは進行性の脳腫瘍または再発性神経芽腫の小児患者にはテモゾロミド、再発性または進行性のＣＮＳ癌にはセレコキシブ、エトポシド及びシクロホスファミド、再発性または進行性の髄膜腫、悪性髄膜腫、血管周囲細胞腫、多発性脳転移、再発性脳腫瘍または新たに診断された多形性膠芽腫の患者にはテモダール、再発性膠芽腫の患者にはイリノテカン、脳幹グリオーマの小児患者にはカルボプラチン、進行性悪性グリオーマの小児患者にはプロカルバジン、予後不良悪性脳腫瘍、新たに診断された多形性膠芽腫または再発性多形性膠芽腫の患者にはシクロホスファミド、高悪性度の再発悪性グリオーマにはＧｌｉａｄｅｌ（登録商標）、退形成星性細胞腫にはテモゾロミド及びタモキシフェン、あるいはグリオーマ、膠芽腫、退形成星性細胞腫または退形成乏突起神経膠腫にはトポテカンといった第２の活性成分と組み合わせて、化合物１の製剤を投与することを含む。

【０４２４】

一態様では、本明細書で提供する、転移性乳癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をメトトレキサート、シクロホスファミド、カペシタビン、５－フルオロウラシル、タキサン、テムシロリムス、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）（注射剤懸濁液用のパクリタキセルタンパク質結合粒子）（アルブミン結合型）、ラパチニブ、ハーセプチン、パミドロン酸二ナトリウム、エリブリンメシル酸塩、エベロリムス、ゲムシタビン、パルボシクリブ、イクサベピロン、カドサイラ、ペルツズマブ、チオテパ、アナストロゾール、ドセタキセル、ドキソルビシン塩酸塩、エピルビシン塩酸塩、トレミフェン、フルベストラント、ゴセレリン酢酸塩、リボシクリブ、酢酸メゲストロール、ビンブラスチン、アロマターゼ阻害剤（レトロゾール、エキセメスタンなど）、選択的エストロゲンモジュレーター、エストロゲン受容体アンタゴニスト、アントラサイクリン、エムタンシン及び／またはペキシダルチニブとともに、転移性乳癌の患者に投与することを含む。一実施形態では、転移性乳癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）とともに、転移性乳癌の患者に投与することを含む。

【０４２５】

一態様では、本明細書で提供する、神経内分泌腫瘍を治療、予防、管理及び／または改善

する方法は、化合物１の製剤をエベロリムス、アベルマブ、スニチニブ、ネクサバール、ロイコボリン、オキサリプラチン、テモゾロミド、カペシタビン、ベバシズマブ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、フルオロウラシル（アドルシル、５－フルオロウラシル）、ストレプトゾシン（Ｚａｎｏｓａｒ）、ダカルバジン、サンドスタチン、ランレオチド及び／またはパシレオチドのうちの少なくとも１つとともに、神経内分泌腫瘍の患者に投与することを含む。

【０４２６】

一態様では、本明細書で提供する、転移性乳癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をメトトレキサート、ゲムシタビン、シスプラチン、セツキシマブ、５－フルオロウラシル、ブレオマイシン、ドセタキセル、カルボプラチン、ヒドロキシウレア、ペムブロリズマブ及び／またはニボルマブとともに、再発性または転移性の頭頸部癌の患者に投与することを含む。

【０４２７】

一態様では、本明細書で提供する、膵臓癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をゲムシタビン、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）、５－フルオロウラシル、アフィニトール、イリノテカン、マイトマイシンＣ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩及び／またはタルセバとともに、膵臓癌の患者に投与することを含む。一実施形態では、膵臓癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）及びゲムシタビンとともに、膵臓癌の患者に投与することを含む。

【０４２８】

一態様では、本明細書で提供する、結腸直腸癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をＡＲＩＳＡ（登録商標）、アバスチン、オキサリプラチン、５－フルオロウラシル、イリノテカン、カペシタビン、セツキシマブ、ラムシルマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、ロイコボリンカルシウム、ロンサーフ、レゴラフェニブ、ｚｉｖ－アフリベルセプト、タキソール及び／またはタキソテールとともに投与することを含む。

【０４２９】

一態様では、本明細書で提供する、難治性結腸直腸癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をカペシタビン及び／またはベムラフェニブとともに、難治性結腸直腸癌の患者、または結腸直腸腺癌の一次療法がうまくいかないかもしくは状態不良である患者に投与することを含む。

【０４３０】

一態様では、本明細書で提供する、結腸直腸癌を治療、予防、管理及び／または改善する方法は、化合物１の製剤をフルオロウラシル、ロイコボリン及び／またはイリノテカンとともに、結腸直腸癌（ステージ３及びステージ４を含む）の患者、または転移性結腸直腸癌に対する治療を以前に受けたことがある患者に投与することを含む。

【０４３１】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、難治性結腸直腸癌の患者に、カペシタビン、ゼローダ及び／またはイリノテカンと組み合わせて投与する。

【０４３２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、カペシタビン及びイリノテカンとともに、難治性結腸直腸癌の患者、または切除不能もしくは転移性の結腸直腸癌の患者に投与する。

【０４３３】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をインターフェロンαもしくはカペシタビンとともに、切除不能もしくは転移性の肝細胞癌の患者に投与するか、またはシスプラチン及びチオテパとともに、もしくはソラフェニブトシル酸塩とともに、原発性もしくは転移性の肝臓癌の患者に投与することを含む。

【０４３４】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をドキソルビシン、パクリタキセル、ビンブラスチン、ペグ化インターフェロンα及び／または組み換えインターフェロンα－２ｂとともに、カポジ肉腫の患者に投与することを含む。

【０４３５】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をエナシデニブ、三酸化ヒ素、フルダラビン、カルボプラチン、ダウノルビシン、シクロホスファミド、シタラビン、ドキソルビシン、イダルビシン、ミトキサントロン塩酸塩、チオグアニン、ビンクリスチン、ミドスタウリン及び／またはトポテカンのうちの少なくとも１つとともに、難治性、再発性または高リスクの急性骨髄性白血病を含む急性骨髄性白血病の患者に投与することを含む。

【０４３６】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をエナシデニブ、リポソームダウノルビシン、トポテカン及び／またはシタラビンのうちの少なくとも１つとともに、予後不良の核型急性骨髄芽球性白血病の患者に投与することを含む。

【０４３７】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をＩＤＨ２阻害剤とともに、白血病の患者に投与することを含み、その白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。例示的なＩＤＨ２阻害剤は、米国特許第９，７３２，０６２号、同第９，７２４，３５０号、同第９，７３８，６２５号、同第９，５７９，３２４号、同第１０，０１７，４９５号及び同第１０，３７６，５１０号に開示されている。一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をエナシデニブとともに、白血病の患者に投与することを含み、その白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。特定の実施形態では、化合物１とＩＤＨ２阻害剤を組み合わせることで、急性骨髄性白血病の患者における分化細胞（ＣＤ３４－／ＣＤ３８）及び赤芽球を増加させ、この場合、その急性骨髄性白血病は、ＩＤＨ２　Ｒ１４０Ｑの存在を特徴とする。特定の実施形態では、化合物１の製剤とＩＤＨ２阻害剤を組み合わせることで、急性骨髄性白血病の患者における前駆細胞（ＣＤ３４＋／ＣＤ３８＋）及びＨＳＣを減少させ、この場合、その急性骨髄性白血病は、ＩＤＨ２　Ｒ１４０Ｑの存在を特徴とする。

【０４３８】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をエナシデニブとともに、白血病の患者に投与することを含み、その白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をエナシデニブとともに、急性骨髄性白血病の患者に投与することを含み、その急性骨髄性白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。一実施形態では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、ＩＤＨ２　Ｒ１４０ＱまたはＩＤＨ２　Ｒ１７２Ｋである。

【０４３９】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を６－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンとともに、白血病の患者に投与することを含み、その白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を６－（６－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）－Ｎ$^{2}$－（２－（トリフルオロメチル）ピリジン－４－イル）－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンとともに、急性骨髄性白血病の患者に投与することを含み、その急性骨髄性白血病は、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする。一実施形態では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、ＩＤＨ２　Ｒ１４０ＱまたはＩＤＨ２　Ｒ１７２Ｋである。

【０４４０】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をメトトレキサート、メクロレタミン塩酸塩、アファチニブジマレイン酸塩、ペメトレキセド、ベバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ラムシルマブ、ペムブロリズマブ、ドセタキセル、酒石酸ビノレルビン、ゲムシタビン、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）、エ

ルロチニブ、ゲフィチニブ、イリノテカン、エベロリムス、アレクチニブ、ブリガチニブ、ニボルマブ、オシメルチニブ、アテゾリズマブ及び／またはネシツムマブとともに、非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をＡＢＲＡＸＡＮＥ（登録商標）及びカルボプラチンとともに、非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【０４４１】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をカルボプラチン及びイリノテカンとともに、非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【０４４２】

一態様では、本明細書で提供する方法は、カルボ／エトポシド及び放射線療法による治療を以前に受けたことのある非小細胞肺癌の患者に、化合物１の製剤をドキセタキソールとともに投与することを含む。

【０４４３】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をカルボプラチン及び／またはタキソテールとともに、あるいはカルボプラチン、パクリタキセル及び／または胸部放射線療法と組み合わせて、非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【０４４４】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をタキソテールとともに、ステージＩＩＩＢまたはＩＶの非小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【０４４５】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をオブリメルセン（Ｇｅｎａｓｅｎｓｅ（登録商標））、メトトレキサート、メクロレタミン塩酸塩、エトポシド、トポテカン及び／またはドキソルビシンとともに、小細胞肺癌の患者に投与することを含む。

【０４４６】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をベネトクラクス、ＡＢＴ－７３７（Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）及び／またはオバトクラックス（ＧＸ１５－０７０）とともに、リンパ腫及びその他の血液癌の患者に投与することを含む。

【０４４７】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をビンブラスチンまたはフルダラビン、アドセトリス、アンボクロリン、Ｂｅｃｅｎｕｎ、ブレオマイシン、ブレンツキシマブベドチン、カルムスチン、クロラムブシル、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、ロムスチン、マチュレーン、メクロレタミン塩酸塩、プレドニゾン、プロカルバジン塩酸塩、ビンクリスチン、メトトレキサート、ネララビン、ベリノスタット、ベンダムスチンＨＣｌ、トシツモマブ及びヨウ素１３１トシツモマブ、デニロイキンディフティトックス、デキサメタゾン、プララトレキセート、プレリキサホル、オビヌツズマブ、イブリツモマブ、チウキセタン、イブルチニブ、イデラリシブ、イントロンＡ、ロミデプシン、レナリドマイド、リツキシマブ及び／またはボリノスタットのような第２の活性成分とともに、様々な種類のリンパ腫（ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、皮膚Ｔ細胞性リンパ腫、皮膚Ｂ細胞性リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、または再発性もしくは難治性の低悪性度濾胞性リンパ腫が挙げられるが、これらに限らない）の患者に投与することを含む。

【０４４８】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をタキソテール、ダブラフェニブ、イムリージック、イピリムマブ、ペムブロリズマブ、ニボルマブ、トラメチニブ、ベムラフェニブ、タリモジンラヘルパレプベク、ＩＬ－２、ＩＦＮ、ＧＭ－ＣＳＦ及び／またはダカルバジン、アルデスロイキン、コビメチニブ、Ｉｎｔｒｏｎ　Ａ（登録商標）、ペグインターフェロンα－２ｂ及び／またはトラメチニブとともに、様々な種類または病期のメラノーマの患者に投与することを含む。

【０４４９】

一態様では、本明細書で提供する方法は、悪性中皮腫、胸膜インプラントを伴うステージ

ＩＩＩＢの非小細胞肺癌または悪性胸水中皮腫症候群の患者に、化合物１の製剤をビノレルビンまたはペメトレキセド二ナトリウムとともに投与することを含む。

【０４５０】

一態様では、本明細書で提供する、様々な種類または病期の多発性骨髄腫の患者の治療方法は、デキサメタゾン、ゾレドロン酸、パミドロネート、ＧＭ－ＣＳＦ、バイアキシン、ビンブラスチン、メルファラン、ブスルファン、シクロホスファミド、ＩＦＮ、プレドニゾン、ビスホスホネート、セレコキシブ、三酸化ヒ素、ＰＥＧ　ＩＮＴＲＯＮ－Ａ、ビンクリスチン、Ｂｅｃｅｎｕｎ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ドキソルビシン、パノビノスタット、レナリドマイド、ポマリドミド、サリドマイド、モゾビル、カルムスチン、ダラツムマブ、エロツズマブ、イキサゾミブクエン酸エステル、プレリキサホルまたはこれらを組み合わせたものとともに、化合物１の製剤を投与することを含む。

【０４５１】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、様々な種類または病期の多発性骨髄腫の患者に、キメラ抗原受容体（ＣＡＲ）Ｔ細胞と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、組み合わせるＣＡＲ　Ｔ細胞は、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）を標的とするものであり、より具体的な実施形態では、そのＣＡＲ　Ｔ細胞は、ｂｂ２１２１またはｂｂ２１２１７である。いくつかの実施形態では、そのＣＡＲ　Ｔ細胞は、ＪＣＡＲＨ１２５である。

【０４５２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、再発性または難治性の多発性骨髄腫の患者に、ドキソルビシン（Ｄｏｘｉｌ（登録商標））、ビンクリスチン及び／またはデキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ（登録商標））と組み合わせて投与する。

【０４５３】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を腹膜癌、漿液性乳頭状癌、難治性卵巣癌または再発卵巣癌のような様々な種類または病期の卵巣癌の患者に、タキソール、カルボプラチン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、シスプラチン、ゼローダ、パクリタキセル、デキサメタゾン、アバスチン、シクロホスファミド、トポテカン、オラパリブ、チオテパ、メルファラン、ニラパリブトシル酸塩一水和物、ルブラカまたはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４５４】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を様々な種類または病期の前立腺癌患者に、ゼローダ、５ＦＵ／ＬＶ、ゲムシタビン、イリノテカン及びゲムシタビン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、デキサメタゾン、ＧＭ－ＣＳＦ、セレコキシブ、タキソテール、ガンシクロビル、パクリタキセル、アドリアマイシン、ドセタキセル、エストラムスチン、Ｅｍｃｙｔ、ｄｅｎｄｅｒｏｎ、ザイティガ、ビカルタミド、カバジタキセル、デガレリクス、エンザルタミド、ゾラデックス、酢酸ロイプロリド、ミトキサントロン塩酸塩、プレドニゾン、シプリューセル－Ｔ、二塩化ラジウム２２３またはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４５５】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を様々な種類または病期の腎細胞癌の患者に、カペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｃｅｌｅｂｒｅｘ（登録商標）、フルタミド、ゴセレリン酢酸塩、ニルタミドまたはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４５６】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を様々な種類または病期の婦人科系の子宮癌または軟組織肉腫癌の患者に、ＩＦＮ、ダクチノマイシン、ドキソルビシン、メシル酸イマチニブ、パゾパニブ塩酸塩、トラベクテジン、エリブリンメシル酸塩、オララツマブ、ＣＯＸ－２阻害剤（セレコキシブなど）及び／またはスリンダクと組み合わせて投与することを含む。

【０４５７】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を様々な種類または病期の固形腫瘍の患者に、セレコキシブ、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、カペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦまたはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４５８】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を強皮症または皮膚血管炎の患者に、セレブレックス、エトポシド、シクロホスファミド、ドセタキセル、カペシタビン、ＩＦＮ、タモキシフェン、ＩＬ－２、ＧＭ－ＣＳＦまたはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４５９】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をＭＤＳの患者に、アザシチジン、シタラビン、ダウノルビシン、デシタビン、イダルビシン、レナリドマイド、エナシデニブまたはこれらを組み合わせたものと組み合わせて投与することを含む。

【０４６０】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を血液癌の患者に、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて投与することを含む。

【０４６１】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて投与する。

【０４６２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＪＡＫ阻害剤、ＦＬＴ３阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、スプライセオソーム阻害剤、ＢＥＴ阻害剤、ＳＭＧ１阻害剤、ＥＲＫ阻害剤、ＬＳＤ１阻害剤、ＢＨ３模倣薬、トポイソメラーゼ阻害剤及びＲＴＫ阻害剤から選択した１つ以上の第２の薬剤と組み合わせて投与する。

【０４６３】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を白血病の患者に、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与することを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムス、ＭＬＮ－０１２８及びＡＺＤ８０５５から選択する。いくつかの実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲキナーゼ阻害剤は、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）及び１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）から選択する。特定の実施形態では、化合物１は、白血病の患者に、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＭＬＮ－０１２８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＡＺＤ８０５５と組み合わせて投与する。

【０４６４】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムス、ＭＬＮ－０１２８及びＡＺＤ８０５５から選択する。いくつかの実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲキナーゼ阻害剤は、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）及び１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）から選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オンと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、エベロリムスは、ＡＭＬの患者に、化合物１の製剤を投与する前に投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＭＬＮ－０１２８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＡＺＤ８０５５と組み合わせて投与する。
【０４６５】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、ＪＡＫ阻害剤と組み合わせて投与する。一態様では、そのＪＡＫ阻害剤は、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤及びＪＡＫ３阻害剤から選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブ、モメロチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、トファシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、モメロチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、フィルゴチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、デセルノチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、バリシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、ルキソリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、フェドラチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、ＮＳ－０１８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＭＰＮの患者に、パクリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＭＰＮは、ＩＬ－３非依存性である。特定の実施形態では、そのＭＰＮは、ＪＡＫ２変異、例えばＪＡＫ２Ｖ６１７Ｆ変異を特徴とする。
【０４６６】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、ＪＡＫ阻害剤と組み合わせて投与する。一態様では、そのＪＡＫ阻害剤は、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤及びＪＡＫ３阻害剤から選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブ、モメロチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、トファシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、モメロチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、ルキソリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、フェドラチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者に、ＮＳ－０１８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、骨髄線維症の患者

に、パクリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、その骨髄線維症は、ＪＡＫ２変異、例えばＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を特徴とする。いくつかの実施形態では、その骨髄線維症は、原発性骨髄線維症である。他の実施形態では、その骨髄線維症は、二次性骨髄線維症である。いくつかのこのような実施形態では、その二次性骨髄線維症は、真性多血症後骨髄線維症である。他の実施形態では、その二次性骨髄線維症は、本態性血小板血症後骨髄線維症である。

【０４６７】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＪＡＫ阻害剤と組み合わせて投与する。一態様では、そのＪＡＫ阻害剤は、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤及びＪＡＫ３阻害剤から選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、モメロチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、トファシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、モメロチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、フィルゴチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、デセルノチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、バリシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ルキソリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、フェドラチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＮＳ－０１８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、パクリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＭＰＮは、ＪＡＫ２変異、例えばＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を特徴とする。

【０４６８】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＪＡＫ阻害剤と組み合わせて投与する。一態様では、そのＪＡＫ阻害剤は、ＪＡＫ１阻害剤、ＪＡＫ２阻害剤及びＪＡＫ３阻害剤から選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、トファシチニブ、モメロチニブ、フィルゴチニブ、デセルノチニブ、バリシチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、そのＪＡＫ阻害剤は、モメロチニブ、ルキソリチニブ、フェドラチニブ、ＮＳ－０１８及びパクリチニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、トファシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、モメロチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、フィルゴチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、デセルノチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、バリシチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ルキソリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、フェドラチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＮＳ－０１８と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、パクリチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＭＰＮは、ＪＡＫ２変異、例えばＪＡＫ２　Ｖ６１７Ｆ変異を特徴とする。

【０４６９】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＦＬＴ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＦＬＴ３キナーゼ阻害剤は、キザルチニブ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ミドスタウリン、ペキシダルチニブ、レスタウルチニブ、タンズチニブ及びクレノラニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、キザルチニブと組み合わせて投与する。

特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、スニチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１は、白血病の患者に、ミドスタウリンと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ペキシダルチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、レスタウルチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、タンズチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、クレノラニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、その患者は、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を有する。

【０４７０】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＦＬＴ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＦＬＴ３キナーゼ阻害剤は、キザルチニブ、スニチニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ミドスタウリン、ペキシダルチニブ、レスタウルチニブ、タンズチニブ、キザルチニブ及びクレノラニブから選択する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、キザルチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、スニチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ミドスタウリンと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ペキシダルチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、レスタウルチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、タンズチニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、クレノラニブと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、その患者は、ＦＬＴ３－ＩＴＤ変異を有する。

【０４７１】

特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、スプライセオソーム阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、スプライセオソーム阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのスプライセオソーム阻害剤は、プラジエノライドＢ、６－デオキシプラジエノライドＤまたはＨ３Ｂ－８８００である。

【０４７２】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＳＭＧ１キナーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＳＭＧ１キナーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＳＭＧ１阻害剤は、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン、クロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－５－（（４－（２－（４－（３－メチルウレイド）フェニル）ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉｉ）、またはＡ．Ｇｏｐａｌｓａｍｙ ｅｔ ａｌ，Ｂｉｏｏｒｇ．Ｍｅｄ Ｃｈｅｍ Ｌｅｔｔ．２０１２，２２：６６３６－６６４１２に開示されている化合物（例えばクロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－５－（（４－（２－（４－（３－メチルウレイド）フェニル）ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド）である。

【０４７３】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＢＣＬ２阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＢＣＬ２阻害剤、例えば、ベネトクラクスまたはナビトクラックスと組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＢＣＬ２阻害剤は、ベネトクラクスである。

【０４７４】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、ＢＣＬ２阻害剤による治療に対して耐性であるＡＭＬの治療方法であって、化合物１の製剤を投与することを含む方法である。一実施

形態では、本明細書で提供するのは、ベネトクラクスによる治療に対する耐性を獲得したＡＭＬの治療方法であって、化合物１を投与することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、ベネトクラクスによる治療に対する耐性を獲得したＡＭＬの治療方法であって、化合物１の製剤とＢＣＬ２阻害剤を組み合わせたものを投与することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、ベネトクラクスによる治療に対する耐性を獲得したＡＭＬの治療方法であって、化合物１の製剤とベネトクラクスを組み合わせたものを投与することを含む方法である。

【０４７５】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、白血病の患者に、トポイソメラーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、トポイソメラーゼ阻害剤、例えば、イリノテカン、トポテカン、カンプトテシン、ラメラリンＤ、エトポシド、テニポシド、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ミトキサントロン、アムサクリン、エリプチシ、アウリントリカルボン酸またはＨＵ－３３１と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのトポイソメラーゼ阻害剤は、トポテカンである。

【０４７６】

特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＢＥＴ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＢＥＴ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、ＢＥＴ阻害剤は、ＧＳＫ５２５７６２Ａ、ＯＴＸ０１５、ＢＭＳ－９８６１５８、ＴＥＮ－０１０、ＣＰＩ－０６１０、ＩＮＣＢ５４３２９、ＢＡＹ１２３８０９７、ＦＴ－１１０１、Ｃ９００１０、ＡＢＢＶ－０７５、ＢＩ８９４９９９、ＧＳ－５８２９、ＧＳＫ１２１０１５１Ａ（Ｉ－ＢＥＴ－１５１）、ＣＰＩ－２０３、ＲＶＸ２０８、ＸＤ４６、ＭＳ４３６、ＰＦＩ－１、ＲＶＸ２１３５、ＺＥＮ３３６５、ＸＤ１４、ＡＲＶ－７７１、ＭＺ－１、ＰＬＸ５１１７、４－［２－（シクロプロピルメトキシ）－５－（メタンスルホニル）フェニル］－２－メチルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（化合物Ａ）、ＥＰ１１３１３及びＥＰ１１３３６から選択する。

【０４７７】

特定の実施形態では、化合物１の製剤は、白血病の患者に、ＬＳＤ１阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、化合物１の製剤は、ＡＭＬの患者に、ＬＳＤ１阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、そのＬＳＤ１阻害剤は、ＯＲＹ－１００１、ＯＲＹ－２００１、ＩＮＣＢ－５９８７２、ＩＭＧ－７２８９、ＴＡＫ４１８、ＧＳＫ－２８７９５５２、及び４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリルまたはその塩（例えばベシル酸塩、化合物Ｂ）から選択する。

【０４７８】

一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤を白血病の患者に、トリプトリド、レタスピマイシン、アルベスピマイシン、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）、ラパマイシン、ＭＬＮ－０１２８、エベロリムス、ＡＺＤ８０５５、プラジエノライドＢ、トポテカン、チオグアニン、ミトキサントロン、エトポシド、デシタビン、ダウノルビシン、クロファラビン、クラドリビン、６－メルカプトプリン、クロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－５－（（４－（２－（４－（３－メチルウレイド）フェニル）ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉｉ）、フェドラチニブ、スニチニブ、ペキシダルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、モメロチニブ、キザルチニブ及びクレノラニブと組み合わせて投与することを含む。

【０４７９】
一態様では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤をＡＭＬの患者に、トリプトリド、レタスピマイシン、アルベスピマイシン、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）、ラパマイシン、ＭＬＮ－０１２８、エベロリムス、ＡＺＤ８０５５、プラジエノライドＢ、トポテカン、チオグアニン、ミトキサントロン、エトポシド、デシタビン、ダウノルビシン、クロファラビン、クラドリビン、６－メルカプトプリン、クロロ－Ｎ，Ｎ－ジエチル－５－（（４－（２－（４－（３－メチルウレイド）フェニル）ピリジン－４－イル）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（化合物Ｉｉ）、フェドラチニブ、スニチニブ、ペキシダルチニブ、ミドスタウリン、レスタウルチニブ、モメロチニブ、キザルチニブ及びクレノラニブと組み合わせて投与することを含む。
【０４８０】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、がん患者に、トポイソメラーゼ阻害剤と組み合わせて投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、がん患者に、ｍＴＯＲ阻害剤と組み合わせて投与し、そのがんは、乳癌、腎臓癌、膵臓癌、消化器癌、肺癌、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）及び腎細胞癌から選択する。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムス、ＭＬＮ－０１２８及びＡＺＤ８０５５から選択する。いくつかの実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ｍＴＯＲキナーゼ阻害剤である。特定の実施形態では、そのｍＴＯＲキナーゼ阻害剤は、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）及び１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）から選択する。一実施形態では、そのｍＴＯＲキナーゼ阻害剤は、７－（６－（２－ヒドロキシプロパン－２－イル）ピリジン－３－イル）－１－（（トランス）－４－メトキシシクロヘキシル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－２２３）である。一実施形態では、そのｍＴＯＲキナーゼ阻害剤は、１－エチル－７－（２－メチル－６－（１Ｈ－１，２，４－トリアゾール－３－イル）ピリジン－３－イル）－３，４－ジヒドロピラジノ［２，３－ｂ］ピラジン－２（１Ｈ）－オン（ＣＣ－１１５）である。一実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、エベロリムスである。一実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、テムシロリムスである。一実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ＭＬＮ－０１２８である。一実施形態では、そのｍＴＯＲ阻害剤は、ＡＺＤ８０５５である。
【０４８１】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、乳癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。
【０４８２】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、腎臓癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。
【０４８３】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、膵臓癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。
【０４８４】
特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、消化器癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。
【０４８５】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、肺癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。

【０４８６】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、神経内分泌腫瘍患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。

【０４８７】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、腎細胞癌患者に、エベロリムスと組み合わせて投与する。

【０４８８】

本明細書には、患者に安全かつ効果的に投与できる抗がん薬または抗がん剤の投与量を増加させる方法であって、その患者（例えばヒト）に、本明細書で提供する化合物１の製剤をその第２の抗がん薬と組み合わせて投与することを含む方法も含まれる。この方法によって恩恵を受けることができる患者は、特定の皮膚癌、皮下組織癌、リンパ節癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、骨癌、腸癌、結腸癌、心臓癌、膵臓癌、副腎癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌またはこれらが組み合わさった癌を治療するための抗がん薬と関連する有害作用を受ける可能性の高い患者である。本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することにより、その投与を行わなければ、抗がん薬の量を制限することになるほど重症となる有害作用が緩和または低減される。

【０４８９】

本明細書には、患者に安全かつ効果的に投与できる抗がん薬または抗がん剤の投与量を減少させる方法であって、その患者（例えばヒト）に、本明細書で提供する化合物１の製剤をその第２の抗がん薬と組み合わせて投与することを含む方法も含まれる。この方法によって恩恵を受けることができる患者は、特定の皮膚癌、皮下組織癌、リンパ節癌、脳癌、肺癌、肝臓癌、骨癌、腸癌、結腸癌、心臓癌、膵臓癌、副腎癌、腎臓癌、前立腺癌、乳癌、結腸直腸癌またはこれらが組み合わさった癌を治療するための抗がん薬と関連する有害作用を受ける可能性の高い患者である。本明細書で提供する化合物１の製剤を投与すると、抗がん薬の活性が増強され、それにより、有効性を維持したまま、抗がん薬の用量を低減可能になり、その結果、抗がん薬の量を制限することになるほど重症となる有害作用を緩和または軽減できる。

【０４９０】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、患者への抗がん薬の投与と関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、約０．１～約２０ｍｇ、約１～約１５ｍｇ、約１～約１０ｍｇまたは約１～約１５ｍｇの範囲の量で連日投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、抗がん薬と関連する有害作用（好中球減少症または血小板減少症などがあるが、これらに限らない）を回避するために、ヘパリン、アスピリン、クマジンまたはＧ－ＣＳＦのような特定の薬剤と組み合わせて投与する。

【０４９１】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、望ましくない血管新生と関連するか、またはそれを特徴とする疾患または障害の患者に、追加の活性成分（抗がん薬、抗炎症剤、抗ヒスタミン剤、抗生物質及びステロイドが挙げられるが、これらに限らない）と組み合わせて投与する。

【０４９２】

別の実施形態では、本明細書に含まれるのは、がんを治療、予防及び／または管理する方法であって、本明細書で提供する化合物１の製剤を少なくとも１つの抗がん療法（手術、免疫療法、生物学的療法、放射線療法、あるいはがんを治療、予防及び／または管理する目的で現在使用されているその他の非薬物ベースの療法が挙げられるが、これらに限らない）と併せて（例えば、その抗がん療法の前、その最中またはその後に）投与することを含む方法である。本明細書で提供する化合物と、他の抗がん療法の併用により、特定の患者において予想外にも有効である特有の治療レジメンを提供し得る。理論によって制限されないが、化合物１は、少なくとも１つの抗がん療法と同時に投与すると、相加作用また

は相乗作用をもたらし得ると考えられる。

【０４９３】

本明細書の他の箇所で論じられているように、本明細書に含まれるのは、他の抗がん療法（手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法、生物学的療法及び免疫療法が挙げられるが、これらに限らない）と関連する有害作用または望ましくない作用を軽減、治療及び／または予防する方法である。本明細書で提供する化合物１の製剤と、他の活性成分は、他の抗がん療法と関連する有害作用の発生前、発生中または発生後に、患者に投与できる。

【０４９４】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、カルシウム、カルシトリオールまたはビタミンＤ補充のうちの１つ以上を化合物１の製剤とともに投与することを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤による治療の前に、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期に、化合物１の製剤の初回用量を投与する前に、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、化合物１の製剤による治療の少なくとも３日前までに、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期に、化合物１の製剤の初回用量を投与する前に、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期に、化合物１の製剤の初回用量を投与する少なくとも３日前までに、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含む。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期に、化合物１の製剤の初回用量を投与する前に、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含み、各周期に、化合物１の製剤の最後の用量を投与した後まで継続する。特定の実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期に、化合物１の製剤の初回用量を投与する少なくとも３日前までに、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含み、各周期に、化合物１の製剤の最後の用量を投与した少なくとも３日後まで（例えば、１～５日目に化合物１を投与する場合には、少なくとも８日目まで）継続する。一実施形態では、本明細書で提供する方法は、各周期の１日目の投与の少なくとも３日前までに、カルシウム、カルシトリオール及びビタミンＤの補充を行うことを含み、各周期における化合物１の製剤の最後の用量の３日以上後まで（１～５日目に化合物１を投与する場合には、例えば８日目以降まで、１～３日目及び８～１０日目に化合物１を投与する場合には、１３日目以降まで）継続する。

【０４９５】

特定の実施形態では、カルシウム補充を行って、カルシウム元素を１日に少なくとも１２００ｍｇ、用量を分割して送達する。特定の実施形態では、カルシウム補充は、炭酸カルシウムとして、５００ｍｇの用量で、１日３回の経口（ＰＯ）投与で行う。

【０４９６】

特定の実施形態では、カルシトリオール補充を行って、カルシトリオールを１日に１回、０．２５μｇ送達する（ＰＯ）。

【０４９７】

特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを１日に１回、約５００ＩＵ～約５０，０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを１日に１回、約１０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを週に１回、約５０，０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤ２またはＤ３を１日に１回、約１０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを１日に１回、約５００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを週に１回、約５０，０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤを週に１回、約２０，０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤ２またはＤ３を１日に１回、約１０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では

、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤ２またはＤ３を週に１回、約５０，０００ＩＵ送達する。特定の実施形態では、ビタミンＤ補充を行って、ビタミンＤ２またはＤ３を週に１回、約２０，０００ＩＵ送達する。

【０４９８】

特定の実施形態では、カルボ／ＶＰ１６及び放射線療法による治療を以前に受けた非小細胞肺癌の患者に、本明細書で提供する化合物１の製剤とドキセタキソールを投与する。

【０４９９】

移植療法との併用

本明細書で提供する化合物１の製剤を用いて、移植片対宿主病（ＧＶＨＤ）のリスクを低減できる。したがって、本明細書に含まれるのは、がんを治療、予防及び／または管理する方法であって、本明細書で提供する化合物１の製剤を移植療法と併せて投与することを含む方法である。

【０５００】

当業者が認識しているように、がんの治療は、その疾患の病期及び機序に基づく場合が多い。例えば、特定の病期のがんで、回避不能な白血病転化が生じると、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物または骨髄の移植が必要になる場合がある。本明細書で提供する化合物１の製剤と移植療法の併用により、独特かつ予想外の相乗作用がもたらされる。具体的には、本明細書で提供する化合物１の製剤は、がん患者において、移植療法と同時に投与すると、相加作用または相乗作用をもたらし得る免疫調節活性を示す。

【０５０１】

本明細書で提供する化合物１の製剤は、移植療法と協働して、移植の侵襲的処置と関連する合併症、及びＧＶＨＤのリスクを低減できる。本明細書に含まれるのは、がんを治療、予防及び／または管理する方法であって、患者（例えばヒト）に、臍帯血、胎盤血、末梢血幹細胞、造血幹細胞調製物または骨髄の移植前、移植中または移植後に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む方法である。本明細書で提供する方法での使用に適する幹細胞のいくつかの例は、米国特許第７，４９８，１７１号に開示されており、その開示内容は、参照により、全体が本明細書に援用される。

【０５０２】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、急性骨髄性白血病の患者に、移植前、移植中または移植後に投与する。

【０５０３】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、多発性骨髄腫の患者に、自家末梢血前駆細胞の移植前、移植中または移植後に投与する。

【０５０４】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、ＮＨＬ（例えばＤＬＢＣＬ）の患者に、自家末梢血前駆細胞の移植前、移植中または移植後に投与する。

【０５０５】

周期療法

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、治療するがんにかかわらず、患者に周期的に投与する。周期療法は、活性剤をある期間投与してから、ある期間休薬し、この順次的な投与を繰り返すことを伴う。周期療法は、１つ以上の療法に対する耐性の発現を低減し、それらの療法のうちの１つの副作用を回避もしくは軽減し、及び／またはその治療の有効性を向上させることができる。

【０５０６】

特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、４～６週間の周期で、約１週間または約２週間の休薬期間を設けながら、連日、１回用量または分割用量で投与する。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、２８日周期のうち１～１０日連続で、連日、１回用量または分割用量で投与してから、その２８日周期の残りの期間は、投与を行わない休薬期間とする。その周期法により、投与周期の頻度、回数及び長さをさらに増大可能となる。すなわち、特定の実施形態では、本明細書に含まれるのは、

本明細書で提供する化合物１の製剤を単独で投与する場合に典型的であるケースよりも多い周期で、化合物１の製剤を投与することである。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、第２の活性成分の投与を受けていない患者で典型的に用量制限毒性を発現させる周期数よりも多い周期数で投与する。

【０５０７】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、３～４週間、連日かつ連続的に投与して、約０．１～約２０ｍｇ／日の用量の化合物１を投与してから、１または２週間の休薬期間を設ける。

【０５０８】

別の実施形態では、４～６週間の周期中に、本明細書で提供する化合物１の製剤を静脈内投与し、第２の活性成分を経口投与し、本明細書で提供する化合物１の製剤の投与は、第２の活性成分の３０～６０分前に行う。特定の実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤と第２の活性成分を組み合わせたものを、各周期に約９０分にわたって、静脈内注入によって投与する。特定の実施形態では、１周期には、３～４週間、本明細書で提供する化合物１の製剤を約０．１～約１５０ｍｇ／日、第２の活性成分を約５０～約２００ｍｇ／ｍ$^2$／日、連日投与してから、１または２週間、休薬することが含まれる。特定の実施形態では、併用治療を患者に行う周期数は、約１～約２４周期、約２～約１６周期または約４～約３周期の範囲である。

【０５０９】

一実施形態では、本明細書で提供する周期療法は、最長で３日の投与期間を含む治療周期で化合物１の製剤を投与してから、休薬期間を設けることを含む。一実施形態では、その治療周期は、３日の投与期間後に、休薬期間を含む。一実施形態では、本明細書で提供する周期療法は、最長で５日の投与期間を含む治療周期で、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与してから、休薬期間を設けることを含む。一実施形態では、その治療周期は、５日の投与期間後に、休薬期間を含む。一実施形態では、本明細書で提供する周期療法は、最長で７日の投与期間を含む治療周期で、化合物１の製剤を投与してから、休薬期間を設けることを含む。一実施形態では、その治療周期は、７日の投与期間後に、休薬期間を含む。一実施形態では、その治療周期は、最長で１０日の投与期間後に、休薬期間を含む。一実施形態では、その休薬期間は、約１０日から、最長で約４０日である。一実施形態では、その治療周期は、最長で１０日の投与期間後に、約１０日から最長で約４０日の休薬期間を含む。一実施形態では、その治療周期は、最長で１０日の投与期間後に、約２３日から最長で約３７日の休薬期間を含む。一実施形態では、その休薬期間は、約２３日から、最長で約３７日である。一実施形態では、その休薬期間は、２３日である。一実施形態では、その治療周期は、最長で１０日の投与期間後に、２３日の休薬期間を含む。一実施形態では、その休薬期間は、３７日である。一実施形態では、その治療周期は、最長で１０日の投与期間後に、３７日の休薬期間を含む。

【０５１０】

一実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～３日目に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～７日目に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～１０日目に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、４２日周期の１～５日目に投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、４２日周期の１～１０日目に投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～３日目及び８～１０日目に投与することを含む。

【０５１１】

一実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～２１日目に、本明細書で提供する化合物１の製剤を投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、７日周期の１

～５日目に投与することを含む。別の実施形態では、その治療周期は、７日周期の１～７日目に投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、２１日周期の１～５日目に、化合物１の製剤を投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、２１日周期の１～７日目に、化合物１の製剤を投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～７日目に、化合物１の製剤を投与することを含む。

【０５１２】

本明細書に記載されているいずれの治療周期も、少なくとも２周期、３周期、４周期、５周期、６周期、７周期、８周期、またはそれを上回る周期において繰り返すことができる。特定の場合には、本明細書に記載されているような治療周期は、１～約２４周期、約２～約１６周期または約２～約４周期含む。特定の場合には、本明細書に記載されているような治療周期は、１～約４周期含む。特定の実施形態では、１～４周期目は、すべて２８日周期である。特定の実施形態では、１周期目は、４２日周期であり、２～４周期目は、２８日周期である。いくつかの実施形態では、化合物１、例えば、本明細書で提供する化合物１の製剤は、２８日周期で１～１３周期（例えば約１年）投与する。特定の場合には、その周期療法では、周期数を制限せず、その療法は、疾患が進行するまで継続する。周期には、特定の場合には、本明細書に記載されている投与期間及び／または休薬期間の長さを変更することを含めることができる。

【０５１３】

一実施形態では、その治療周期は、化合物１を約０．３ｍｇ／日、約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日、約３．６ｍｇ／日、約４．５ｍｇ／日、約５．４ｍｇ／日、約７．２ｍｇ／日、約８．１ｍｇ／日、約９．０ｍｇ／日、約１０．０ｍｇ／日、約１０．８ｍｇ／日または約１２．２ｍｇ／日の投与量で、１日に１回投与することを含む。

【０５１４】

一実施形態では、その治療周期は、化合物１を約０．３ｍｇ／日、約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日、約３．６ｍｇ／日、約５．４ｍｇ／日、約７．２ｍｇ／日、約８．１ｍｇ／日、約９．０ｍｇ／日、約１０．０ｍｇ／日、約１０．８ｍｇ／日または約１２．２ｍｇ／日の投与量で、１日に１回投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、化合物１を約０．３ｍｇ／日、約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日、約３．６ｍｇ／日、約５．４ｍｇ／日、約７．２ｍｇ／日、約８．１ｍｇ／日、約９．０ｍｇ／日、約１０．０ｍｇ／日、約１０．８ｍｇ／日、約１２．２ｍｇ／日または約２０ｍｇ／日の投与量で、１日に１回投与することを含む。一実施形態では、その治療周期は、化合物１を約０．６ｍｇ／日、約１．２ｍｇ／日、約１．８ｍｇ／日、約２．４ｍｇ／日または約３．６ｍｇ／日の投与量で、１日に１回投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～３日目に、化合物１を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇまたは約４．５ｍｇの投与量で投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～３日目に、化合物１を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇまたは約３．６ｍｇの投与量で投与することを含む。他の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、化合物１の製剤を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇまたは約４．５ｍｇの投与量で投与することを含む。他の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、化合物１の製剤を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇまたは約３．６ｍｇの投与量で投与することを含む。他の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、化合物１の製剤を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇ、約３．６ｍｇ、約５．４ｍｇ／日、約７．２ｍｇ／日、約８．１ｍｇ／日、約９．０ｍｇ／日または約１０．０ｍｇ／日の投与量で投与することを含む。他の実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目に、化合物１の製剤を約０．６ｍｇ、約１．２ｍｇ、約１．８ｍｇ、約２．４ｍｇまたは約３．６ｍｇの投

与量で投与することを含む。

【０５１５】

いくつかのこのような実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目に、化合物１の製剤を約２．４ｍｇの投与量で投与することを含む。いくつかのこのような実施形態では、その治療周期は、２８日周期の１～５日目に、化合物１を約３．６ｍｇの投与量で投与することを含む。

【０５１６】

本明細書で提供する化合物１の製剤は、治療周期中のすべての投与期間にわたり、同じ量で投与することができる。あるいは、一実施形態では、その化合物は、投与期間に、異なる用量で投与する。

【０５１７】

いくつかの実施形態では、その治療周期は、化合物１を２８日周期の１～３目には第１の投与量で、８～１０日目には第２の投与量で投与することを含み、その第１及び第２の投与量は、同じ量または異なる量である。いくつかのこのような実施形態では、その治療周期は、化合物１を２８日周期の１～３日目には約２．４ｍｇの投与量で、８～１０日目には約３．６ｍｇの投与量で投与することを含む。

【０５１８】

一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、対象に周期的に投与し、その周期は、その製剤を２８日周期において少なくとも５日間投与することを含む。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、対象に周期的に投与し、その周期は、その製剤を２８日周期の１～５日目に投与することを含む。一実施形態では、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達する。一実施形態では、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達する。一実施形態では、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約１０ｍｇの用量で送達する。一実施形態では、本明細書で提供する化合物１の製剤は、対象に周期的に投与し、その周期は、その製剤を２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に投与することを含む。一実施形態では、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達する。一実施形態では、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達する。一実施形態では、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約１０ｍｇの用量で送達する。

【０５１９】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期において少なくとも５日間、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。別の実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達

することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＡＭＬを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。

【０５２０】

一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期において少なくとも５日間、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。別の実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約２０ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．１ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。一実施形態では、本明細書で提供するのは、対象に、本明細書で提供する化合物１の製剤を周期的に投与することによって、ＭＤＳを治療する方法であって、その周期が、２８日周期の１～５日目及び１５～１９日目に、その製剤を投与して、化合物１を約０．５ｍｇ～約５ｍｇの用量で送達することを含む方法である。

【０５２１】

患者集団

本明細書で提供する方法の特定の実施形態では、その対象は、動物、好ましくは、哺乳動物、より好ましくは、ヒト以外の霊長類動物である。特定の実施形態では、その対象は、ヒトである。その対象は、男性または女性の対象であることができる。

【０５２２】

本明細書で提供する方法で特に有用な対象としては、ヒトのがん患者、例えば、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病及び慢性骨髄性白血病を含む白血病と診断されている患者が挙げられる。特定の実施形態では、その対象は、急性前骨髄球性白血病と診断されている。

【０５２３】

いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が正常値を上回っている。いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が少なくとも１０％である。いくつかの実施形態では

、その対象は、芽球集団が１０～１５％である。いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が少なくとも１５％である。いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が１５～２０％である。いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が少なくとも２０％である。いくつかの実施形態では、その対象は、芽球集団が約１０～約１５％、約１５～約２０％または約２０～約２５％である。他の実施形態では、その対象は、芽球集団が１０％未満である。本明細書に記載されている方法との関連では、芽球集団が１０％未満である有用な対象としては、熟練した当業者の判断に従って、何らかの理由で、本明細書で提供する化合物単独による治療、またはその化合物と第２の活性剤を組み合わせた治療が必要である対象が挙げられる。

【０５２４】

いくつかの実施形態では、その対象は、その対象の白血病のＥａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ（ＥＣＯＧ）パフォーマンスステータススコアに基づき治療する。ＥＣＯＧパフォーマンスステータスは、０～５段階でスコア化でき、０は、無症候であることを示し、１は、症候性であるが、完全に歩行可能であることを示し、２は、症候性であり、起きている時間ベッドで過ごす時間が５０％未満であることを示し、３は、症候性であり、ベッドで過ごす時間が５０％超であるが、ベッドから離れられないわけではないことを示し、４は、ベッドから離れられないことを示し、５は、死亡を示す。いくつかの実施形態では、その対象は、ＥＣＯＧパフォーマンスステータススコアが０または１である。いくつかの実施形態では、その対象は、ＥＣＯＧパフォーマンスステータススコアが０である。いくつかの実施形態では、その対象は、ＥＣＯＧパフォーマンスステータススコアが１である。他の実施形態では、その対象は、ＥＣＯＧパフォーマンスステータススコアが２である。

【０５２５】

特定の実施形態では、本明細書で提供する方法には、白血病に対する治療を以前に受けたことのない対象の治療が含まれる。いくつかの実施形態では、その対象は、同種骨髄移植を受けたことがない。いくつかの実施形態では、その対象は、幹細胞移植を受けたことがない。いくつかの実施形態では、その対象は、ヒドロキシウレアによる治療を受けたことがない。いくつかの実施形態では、その対象は、白血病用のいずれの治験品による治療も受けたことがない。いくつかの実施形態では、その対象は、全身性グルココルチコイドによる治療を受けたことがない。

【０５２６】

他の実施形態では、その方法には、白血病に対する治療を以前に受けていたか、白血病に対する治療を現在受けている対象を治療することが含まれる。例えば、その対象は、白血病の標準治療レジメンによる治療を以前に受けたことがあっても、または白血病の標準治療レジメンによる治療を現在受けていてもよい。その対象は、当該技術分野の医師に知られている、白血病のいずれかの標準治療レジメンによる治療を受けたことがあってもよい。特定の実施形態では、その対象は、ＡＭＬに対する誘導／再導入レジメンまたは地固めレジメンの少なくとも１つによる治療を以前に受けたことがある。いくつかの実施形態では、その対象は、地固めレジメンの一環として、自家骨髄移植または幹細胞移植を受けたことがある。いくつかの実施形態では、骨髄移植または幹細胞移植は、本明細書で提供する方法による治療の少なくとも３カ月前に行ったものである。いくつかの実施形態では、その対象は、ヒドロキシウレアによる治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、ヒドロキシウレアによるその治療は、本明細書で提供する方法による治療の２４時間前までに行ったものである。いくつかの実施形態では、その対象は、シタラビン（Ａｒａ－Ｃ）による導入療法または地固め療法を受けたことがある。いくつかの実施形態では、その対象は、全身性グルココルチコステロイドによる治療を受けたことがある。いくつかの実施形態では、そのグルココルチコステロイド治療は、本明細書に記載されている方法による治療の２４時間前までに行ったものである。他の実施形態では、その方法には、がんの治療を以前に受けたことがあるが、標準療法に対して不応性である対象を治療することが含まれる。

【０５２７】
再発性または難治性の白血病である対象を治療する方法も含まれる。いくつかの実施形態では、その対象は、世界保健機関（ＷＨＯ）により定義されているような再発性または難治性のＡＭＬサブタイプと診断されている。再発性または難治性の疾患は、ｄｅ　ｎｏｖｏ　ＡＭＬまたは二次性ＡＭＬ、例えば治療関連ＡＭＬ（ｔ－ＡＭＬ）であってよい。
【０５２８】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法を用いて、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とする白血病を治療する。一実施形態では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、ＩＤＨ２　Ｒ１４０ＱまたはＩＤＨ２　Ｒ１７２Ｋである。
【０５２９】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法を用いて、ＩＤＨ２の変異アレルの存在を特徴とするＡＭＬを治療する。一実施形態では、そのＩＤＨ２の変異アレルは、ＩＤＨ２　Ｒ１４０ＱまたはＩＤＨ２　Ｒ１７２Ｋである。
【０５３０】
すなわち、本明細書で提供する化合物による治療は、他の治療方法に応答しない患者に対して代替策を提供し得る。いくつかの実施形態では、このような他の治療方法には、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）による治療が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供するのは、フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病（Ｐｈ＋ＣＭＬ）の治療方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供するのは、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）に対して耐性である、フィラデルフィア染色体陽性の慢性骨髄性白血病（Ｐｈ＋ＣＭＬ）の治療方法である。
【０５３１】
いくつかの実施形態では、本明細書で提供する方法を用いて、薬物耐性白血病（ＣＭＬなど）を治療する。すなわち、本明細書で提供する化合物による治療は、他の治療方法に応答しない患者に対して代替策を提供し得る。いくつかの実施形態では、このような他の治療方法には、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）による治療が含まれる。いくつかの実施形態では、本明細書で提供するのは、Ｐｈ＋ＣＭＬの治療方法である。いくつかの実施形態では、本明細書で提供するのは、Ｇｌｅｅｖｅｃ（登録商標）（メシル酸イマチニブ）に対して耐性であるＰｈ＋ＣＭＬの治療方法である。
【０５３２】
対象の年齢にかかわらず、対象を治療する方法も含まれる。だたし、いくつかの疾患または障害は、特定の年齢群に多く見られる。いくつかの実施形態では、その対象は、少なくとも１８歳である。いくつかの実施形態では、その対象は、１８歳超、２５歳超、３５歳超、４０歳超、４５歳超、５０歳超、５５歳超、６０歳超、６５歳超または７０歳超である。他の実施形態では、その対象は、６５歳未満である。いくつかの実施形態では、その対象は、１８歳未満である。いくつかの実施形態では、その対象は、１８歳未満、１５歳未満、１２歳未満、１０歳未満、９歳未満、８歳未満または７歳未満である。
【０５３３】
いくつかの実施形態では、本発明の方法は、少なくとも５０歳の対象で使用し得るが、それよりも若い対象も、同様にその方法から恩恵を得られる場合もある。他の実施形態では、その対象は、少なくとも５５歳、少なくとも６０歳、少なくとも６５歳及び少なくとも７０歳である。別の実施形態では、その対象は、細胞遺伝学的有害所見のあるがんである。「細胞遺伝学的有害所見」とは、いずれかの非二倍体の核型または３つ以上の染色体異常として定義される。別の実施形態では、その対象は、少なくとも６０歳であり、細胞遺伝学的有害所見のあるがんである。別の実施形態では、その対象は、６０～６５歳であり、細胞遺伝学的有害所見のあるがんである。別の実施形態では、その対象は、６５～７０歳であり、細胞遺伝学的有害所見のあるがんである。
【０５３４】
特定の実施形態では、治療する対象には、本明細書で提供する方法による治療の３カ月以内に、心筋梗塞の病歴がない。いくつかの実施形態では、その対象には、本明細書で提供

する方法による治療の３カ月以内に、脳血管事故または一過性脳虚血発作の病歴がない。いくつかの実施形態では、その対象は、本明細書で提供する方法による治療の２８日以内に、深部静脈血栓症または肺動脈塞栓症を含む血栓塞栓イベントに罹患したことがない。他の実施形態では、その対象は、コントロール不良な播種性血管内凝固を発症したこともなければ、または発症もしていない。

【０５３５】

がんである対象は、臨床症状が不均一であり、臨床転帰も様々であるので、患者に対して行う治療は、その患者の予後に応じて変動し得る。熟練の臨床医は、過度の実験なしに、個々のがん対象を治療するのに効果的に使用できる具体的な第２の薬剤、手術の種類及び非薬物ベースの標準療法の種類を容易に判断できるであろう。

【０５３６】

本明細書で提供する化合物と、上記化合物のうちの１つ以上及び任意に、さらなる薬理学的に活性な１つ以上の物質との好適な組み合わせがすべて、本明細書で企図されることは明らかであろう。

【０５３７】

活性の評価

化合物を試験して、所望の活性を有する化合物を特定する際には、標準的な生理学的手順、薬理学的手順及び生化学的手順が利用可能である。

【０５３８】

このようなアッセイとしては、例えば、実施例の項に記載されているアッセイを含む、細胞ベースのアッセイが挙げられる。

【０５３９】

本明細書に示されている実施形態は、下記の実施例を参照することにより、さらに深く理解できる。これらの実施例は、本明細書で提供する医薬組成物及び剤形を例示するものとして意図されており、いかなる場合も、限定するものではない。

【実施例】

【０５４０】

下記の実施例は、例示として示されており、限定するものではない。説明及び実施例では、下記の略号を使用する。

Ｄ５Ｗ－５％デキストロース水溶液

ＤＳＣ－示差走査熱量測定

ＦＤＭ－凍結乾燥顕微鏡

ＨＡ－ヒトアルブミン

ＰＶＰ－ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）

ＲＨ－相対湿度

ｒＨＳＡ－組み換えヒト血清アルブミン

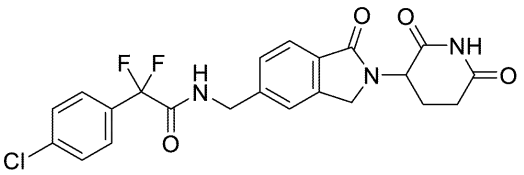
ｔＢＡまたはＴＢＡ－ｔｅｒｔ－ブチルアルコール

【０５４１】

本明細書の実施例における「化合物１」または「ＡＰＩ」は、２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの結晶多形Ｃ型を指す。２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの物理的及び化学的特性は、表１にまとめられている。本明細書で提供する製剤では、Ａ型、Ｂ型、Ｄ型、Ｆ型及び非晶質形態を含む他の形態の化合物１を使用できる。

表１：２－（４－クロロフェニル）－Ｎ－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１－オキソイソインドリン－５－イル）メチル）－２，２－ジフルオロアセトアミドの物理的特性及び化学的特性の概要

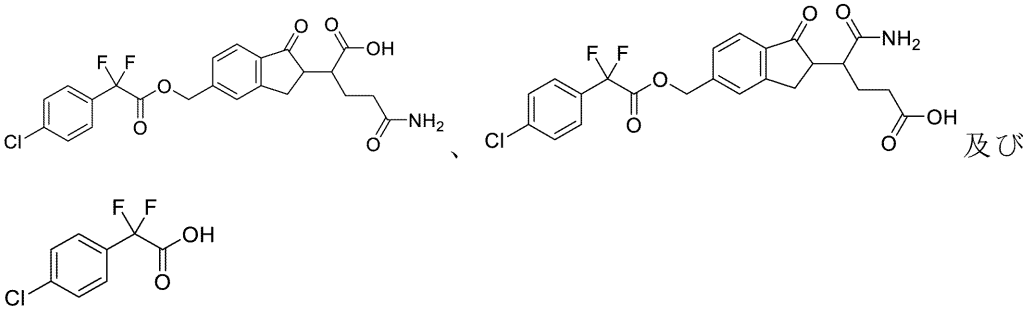
【表１７】

| | |
|---|---|
| 構造 |  |
| 分子式 | $C_{22}H_{18}ClF_2N_3O_4$ |
| 分子量 | 461.85 |
| Log D | cLogP=2.18(溶解性により、Log D は未測定) |
| pKa | cpKa=10.66(pH7 超では安定性が低いため未測定) |
| 融点 | 234℃(C 型) |
| 外観 | 白色粉末 |
| 溶解性 | 実質的に水に不溶性(pH1～8 の範囲で 1μg/ml 以下) |
| 固体安定性 | DS は、すべての保存条件下で、物理的に安定である。 |
| 溶液安定性 | DS は、pH5.0 以上の溶液では、安定しない。加水分解が、主な分解経路である。 |
| 吸湿性 | 非吸湿性 |
| 医薬形態 | 結晶形態、無水、5 つの結晶多形型 |

【０５４２】

本明細書の実施例における「関連不純物」には、

【化３】



の化合物が含まれる。

【０５４３】

実施例１：マンニトール製剤の製剤スクリーニング

製剤スクリーニングでは、マンニトール、トレハロース、ラクトース、ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）及びマンニトール＋トレハロースの賦形剤を用いて、１４個の試作製剤を調製した。溶液におけるＡＰＩ及び賦形剤の両方の溶解性のバランスをとるために、６０：４０（ｖ／ｖ）のｔｅｒｔ－ブチルアルコール（ｔＢＡ）＋クエン酸緩衝液（ｐＨ４）、または５０：５０（ｖ／ｖ）の注射用水（ＷＦＩ）＋ｔＢＡのう溶媒系を使用した。

表２：製剤スクリーニング

【表１８】

| 番号 | API (mg/ml) | マンニトール (mg/ml) | トレハロース (mg/ml) | ラクトース (mg/ml) | PVP (mg/ml) | 10mMクエン酸緩衝剤 (%v/v) | ギ酸 (mg/ml) | WFI(%v/v) | tBA |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 0.1 | 25 | - | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 2 | 0.1 | - | 25 | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 3 | 0.1 | - | - | 25 | - | 40 | - | - | 60 |
| 4 | 0.1 | - | - | - | 25 | 40 | - | - | 60 |
| 5 | 0.1 | 25 | 10 | - | - | 4 | - | - | 60 |
| 6 | 0.1 | 50 | - | - | - | - | 0.125 | 50 | 50 |
| 7 | 0.1 | - | 50 | - | - | - | 0.125 | 50 | 50 |
| 8 | 0.1 | - | - | 50 | - | - | 0.125 | 50 | 50 |
| 9 | 0.1 | - | - | - | 50 | - | 0.125 | 50 | 50 |
| 10 | 0.1 | 25 | 25 | - | - | - | 0.125 | 50 | 50 |
| 11a | 0.1 | - | 20 | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 11b | 0.1 | - | 20 | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 12 | 0.1 | - | 10 | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 13 | 0.1 | 10 | - | - | - | 40 | - | - | 60 |
| 14 | 0.1 | - | - | - | 10 | 40 | - | - | 60 |

【０５４４】

下記の表２Ａには、表２に上記されている製剤の凍結乾燥サイクルが示されている。

表２Ａ

【表１９】

| 工程 | 棚温設定値(℃) | 保持/昇温時間(分) | 昇温速度(℃/分) | 圧力設定値 |
|---|---|---|---|---|
| 試作品の充填/凍結 | 20 | 30 | | 圧力を 550mTorr まで下げて、チャンバーが気密になるようにする |
| | | 140 | 0.5 | |
| 凍結 | -50 | 180 | | |
| | -20 | 60 | 0.5 | |
| | -20 | 180 | | |
| | -50 | 60 | 0.5 | |
| | -50 | 180 | | |
| | -50 | 30 | | 50mTorr |
| 一次乾燥 | -25 | 50 | 0.5 | |
| | -25 | 3900 | | |
| 二次乾燥 | 40 | 260 | 0.25 | |
| | 40 | 600 | | |
| | 20 | 40 | 0.5 | |
| 密栓 | 20 | | | 窒素を充填して、約 600mTorr まで復圧する |

【０５４５】
マンニトールまたはトレハロースを含む凍結乾燥製剤では、他の試作製剤よりも優れた安定性と再構成時間が見られた。
【０５４６】
下記の表３に記載されている試作製剤において、５ｍｇ／ｍｌ及び８ｍｇ／ｍｌのマンニトールレベル及びトレハロースレベルを評価した。表３に記載されている製剤は、以下のようにして調製した。
クエン酸一水和物及びクエン酸ナトリウム二水和物をＷＦＩに溶解させて、１０ｍＭのクエン酸緩衝剤（ｐＨ４）の溶液を得た。
マンニトールまたはトレハロースをその緩衝剤溶液に加えて、完全に溶解させた。
ｔＢＡをその緩衝剤溶液に加えて、ｔＢＡ／緩衝剤の６０：４０混合物を得た。
薬物物質をそのｔＢＡ／緩衝剤混合物に加え、混合して、０．１ｍｇ／ｍｌの標的濃度を達成した。
そのバルク溶液を０．２２μｍのＰＶＤＦフィルターによってろ過し、２０ｃｃのガラスバイアルに、１０ｍｌ／バイアルで充填した。
そのバイアルに、部分的に栓をし、緩やかな凍結乾燥サイクルを使用して凍結乾燥した。
表３：マンニトール／トレハロースを含む製剤
【表２０】

| 番号 | API (mg/ml) | マンニトール (mg/ml) | トレハロース (mg/ml) | 10mM クエン酸緩衝剤 +TBA(%v/v) | 充填体積 (mL) | バイアルサイズ (mL) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 15 | 0.1 | 5 | - | 40+60 | 10 | 20 |
| 16 | 0.1 | 8 | - | 40+60 | 10 | 20 |
| 17 | 0.1 | - | 5 | 40+60 | 10 | 20 |
| 18 | 0.1 | - | 8 | 40+60 | 10 | 20 |
| 19 | - | 8 | 10 | 40+60 | 10 | 20 |

【０５４７】
完成した薬品をクリンパーで封止し、外観、色、異物、残留水分、残留ｔＢＡ、関連不純物及び再構成といった特性について試験した。また、それらの凍結乾燥済みバイアルは、安定性について、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨの条件下に最長で６カ月間置き、外観、色、異物、残留水分、残留ｔＢＡ、関連不純物及び再構成といった特性について試験した。
【０５４８】
凍結乾燥ケーキ（２０ｃｃバイアルにおいて１ｍｇ／バイアル）を希釈剤５ｍｌで再構成して、無色透明の溶液を０．２ｍｇ／ｍｌの濃度で得た。
【０５４９】
その再構成希釈剤は、体積比が５０：１０：４０、薬物溶解性が０．３３ｍｇ／ｍｌのＰＥＧ４００、エタノール及び注射用水の混合物の溶液であった。その再構成希釈剤は、下記の表４に示されている量で、ＰＥＧ４００、エタノール及びＷＦＩを一緒に混合することによって調製した。
表４：再構成希釈剤の組成
【表２１】

| 材料 | 組成(g/mL) | 組成(g/バイアル)[b] |
|---|---|---|
| PEG400 | 0.565 | 5.65 |
| エタノール | 0.079 | 0.79 |
| 注射用水(WFI) | 0.400 | 4.00 |

ｂ：バルク溶液密度＝０．８９８ｇ／ｍｌ
【０５５０】
その再構成済み溶液を０．２２μｍのＰＶＤＦフィルターでろ過し、２０ｃｃバイアルに１０ｍｌ／バイアルで充填し、栓をし、クリンパーで締めた。
【０５５１】
下記の表５～１２には、凍結乾燥済みの薬品及び再構成済みの薬品の、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで最長で３カ月の条件における安定性評価の結果が示されている。
表５：マンニトール濃度５ｍｇ／ｍｌ、２５℃／６０％ＲＨの場合
【表２２】

| 25℃/60%RH | T0 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | 適合 | 適合 |
| 色 | * | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | 241 | 286 |
| pH | * | NP | NP |
| 容器外観 | * | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.25% | 0.28% | 0.10% |
| アッセイ値(UPLC) | 103.2% | 103.0% | 101.8% |
| 関連不純物(UPLC) | ND | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.14% | | |

表６：マンニトール濃度５ｍｇ／ｍｌ、４０℃／７５％ＲＨの場合

【表２３】

| 40℃/75%RH | T0 | 2週間 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | | 適合 | 適合 |
| 色 | * | | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | | 199 | 181 |
| pH | * | | NP | NP |
| 容器外観 | * | | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.25% | | 0.41% | 0.65% |
| アッセイ値(UPLC) | 103.2% | 101.6% | 102.6% | 102.7% |
| 相対保持時間 0.48 における不純物 | ND | 0.06% | ND | ND |
| 加水分解 1 | ND | 0.07% | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.13% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.14% | | | |

**表７：マンニトール濃度８ｍｇ／ｍｌ、２５℃／６０％ＲＨの場合**

【表２４】

| 25℃/60%RH | T0 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | 適合 | 適合 |
| 色 | * | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | 275 | 257 |
| pH | * | NP | NP |
| 容器外観 | * | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.19% | 0.23% | 0.11% |
| アッセイ値(UPLC) | 102.9% | 102.0% | 102.3% |
| 関連不純物(UPLC) | ND | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.09% | | |

**表８：マンニトール濃度８ｍｇ／ｍｌ、４０℃／７５％ＲＨの場合**

【表２５】

| 40℃/75%RH | T0 | 2週間 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | | 適合 | 適合 |
| 色 | * | | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | | 207 | 163 |
| pH | * | | NP | NP |
| 容器外観 | * | | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.19% | | 0.27% | 0.35% |
| アッセイ値(UPLC) | 102.9% | 101.0% | 102.4% | 102.6% |
| 関連不純物(UPLC) | ND | 0.06% | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.09% | | | |

**表９：トレハロース濃度５ｍｇ／ｍｌ、２５℃／６０％ＲＨの場合**

【表２６】

| 25℃/60%RH | T0 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | 適合 | 適合 |
| 色 | * | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | 219 | 200 |
| pH | * | NP | NP |
| 容器外観 | * | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.17% | 0.32% | 0.34% |
| アッセイ値(UPLC) | 103.2% | 102.6% | 102.7% |
| 関連不純物(UPLC) | ND | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.88% | | |

**表１０：トレハロース濃度５ｍｇ／ｍｌ、４０℃／７５％ＲＨの場合**

【表２７】

| 40℃/75%RH | T0 | 2週間 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | | 適合 | 適合 |
| 色 | * | | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | | 174 | 177 |
| pH | * | | NP | NP |
| 容器外観 | * | | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.17% | | 0.38% | 0.47% |
| アッセイ値(UPLC) | 103.2% | 101.8% | 102.6% | 102.7% |
| 関連不純物 | ND | ND | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.88% | | | |

**表１１：トレハロース濃度８ｍｇ／ｍｌ、２５℃／６０％ＲＨの場合**

【表２８】

| 25℃/60%RH | T0 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | 適合 | 適合 |
| 色 | * | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | 168 | 257 |
| pH | * | NP | NP |
| 容器外観 | * | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.12% | 0.33% | 0.25% |
| アッセイ値(UPLC) | 102.7% | 102.5% | 102.9% |
| 相対保持時間 0.50 における不純物 | ND | ND | ND |
| 加水分解 1 | ND | ND | 0.52% |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.63% |
| 残留 TBA | 0.99% | | |

**表１２：トレハロース濃度８ｍｇ／ｍｌ、４０℃／７５％ＲＨの場合**

【表２９】

| 40℃/75%RH | T0 | 2週間 | 1カ月 | 3カ月 |
|---|---|---|---|---|
| 外観(凍結乾燥状態) | * | | 適合 | 適合 |
| 色 | * | | 白色 | 白色 |
| 異物 | * | | N/A | N/A |
| 再構成済みの薬品の外観 | * | | 無色透明 | 無色透明 |
| 再構成時間(秒) | * | | 144 | 165 |
| pH | * | | NP | NP |
| 容器外観 | * | | N/A | N/A |
| 含水率 | 0.12% | | 0.27% | 0.53% |
| アッセイ値(UPLC) | 102.7% | 101.3% | 101.6% | 102.1% |
| 関連不純物 | ND | ND | ND | ND |
| 総不純物 | 0.00% | 0.00% | 0.00% | 0.00% |
| 残留 TBA | 0.99% | | 平均 | 平均 |

【０５５２】

マンニトール濃度が８ｍｇ／ｍｌの製剤では、許容されるケーキ外観、ならびに許容される再構成時間及び溶液外観が得られたため、その製剤を選択した。下記の表１３には、その最終的な製剤の組成が示されている。

表１３：薬品製剤の組成（２０ｃｃバイアルで１ｍｇ／バイアル）

【表３０】

| 材料 | バルク溶液の組成[b] (mg/mL) | 完成した薬品の組成(mg/バイアル)[b] |
|---|---|---|
| 化合物 1 | 0.10 | 1.0 |
| マンニトール | 8.0 | 80.0 |
| クエン酸一水和物 | 0.524 | 5.24 |
| クエン酸ナトリウム二水和物 | 0.44 | 4.4 |
| tert-ブチルアルコール (tBA)[a] | 465.0 | 乾燥により除去された |
| 注射用水(WFI) | 400.0 | 乾燥により除去された |

ａ：ｔＢＡ密度＝０．７７５ｇ／ｍｌ、ｔＢＡ：水＝６０：４０（ｖ／ｖ）

ｂ：バルク溶液密度＝０．８９８ｇ／ｍｌ

【０５５３】

この製剤では、それぞれ表７及び表８に示されているように、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで３カ月間の保存条件において、許容される安定性が示された。

【０５５４】

実施例２：ヒトアルブミン製剤の製剤スクリーニング

製剤スクリーニングにおいて、化合物１の製剤１６個（製剤１～１６）をヒトアルブミンまたは組み換えヒトアルブミンとともに調製した。下記の表１４及び１５には、バルク溶液における各製剤の組成が示されている。

【０５５５】

下記の表１６及び１７には、製剤１～１６のそれぞれについて、バイアル中の各成分の質量が示されている。下記の表１８及び１９には、製剤１～１６のそれぞれについて、凍結

乾燥済み薬品の各成分の質量分率が示されている。

表１４

【表３１】

| 製剤番号 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物１の濃度(μg/mL) | 25 | 50 | 100 | 200 | 200 | 200 | 50 | 100 |
| ヒトアルブミンの濃度(mg/mL) | 50 | 50 | 50 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| アルブミン/化合物１の比 | 2000 | 1000 | 500 | 500 | 500 | 500 | 2000 | 1000 |
| スクロースの濃度(mg/mL) | 0 | 0 | 0 | 0 | 40 | 0 | 0 | 0 |
| クエン酸の濃度(mM) | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 20 | 20 |
| ギ酸を加える前のpH | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | | |
| ギ酸の濃度(μg/mL) | 0.20 | 0.41 | 0.81 | 1.63 | 1.63 | 1.63 | 0.41 | 0.81 |
| N-アセチルトリプトファンナトリウムの濃度(mM) | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 8.0 | 8.0 | 0.0 | 8.0 | 8.0 |
| カプリル酸ナトリウムの濃度(mM) | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 8.0 | 8.0 | 0.0 | 8.0 | 8.0 |
| 完成調合溶液のpH | | | | | | | 4.7 | 4.8 |
| 完成調合溶液の張度(mOsm/kg) | | | | | | | 163 | 153 |
| バイアルサイズ(cc) | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| 充填体積(mL) | 24 | 24 | 24 | 12 | 12 | 12 | 12 | 12 |
| 再構成体積(mL) | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 | 24 |
| 再構成媒体 | 0.9% NaCl | 0.9% NaCl | 0.9% NaCl | 0.9% NaCl | | 0.9% NaCl | 0.9% NaCl | 0.9% NaCl |
| 再構成用のWFIの体積(mL) | 22.8 | 22.8 | 22.8 | 22 | 22 | 22 | 22.8 | 22.8 |
| 再構成済み溶液のpH | | | | | | | 4.7 | 4.8 |
| 再構成済み溶液の張度(mOsm/kg) | | | | | | | 358 | 357 |

表１５

【表３２】

| 製剤番号 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物１の濃度(μg/mL) | 100 | 50 | 200 | 200 | 50 | 100 | 50 | 120 |
| ヒトアルブミンの濃度(mg/mL) | 100 | 50 | 100 | 100 | 50 | 100 | 50 | 100 |
| アルブミン/化合物１の比 | 1000 | 1000 | 500 | 500 | 1000 | 1000 | 1000 | 833 |
| スクロースの濃度(mg/mL) | 134 | 80 | 0 | 0 | 68.5 | 137 | 60 | 120 |
| クエン酸の濃度(mM) | 20 | 22.5 | 20 | 20 | 22.5 | 20 | 22.5 | 40 |
| ギ酸を加える前の pH | | | | | | | | 4.2 |
| ギ酸の濃度(μg/mL) | 0.81 | 0.41 | 1.63 | 1.63 | 0.41 | 0.81 | 0.41 | 0.98 |
| N-アセチルトリプトファンナトリウムの濃度(mM) | 8.0 | 4.0 | 0.0 | 8.0 | 4.0 | 8.0 | 4.0 | 8.0 |
| カプリル酸ナトリウムの濃度(mM) | 8.0 | 4.0 | 4.0 | 8.0 | 4.0 | 8.0 | 4.0 | 8.0 |
| 完成調合溶液の pH | 4.8 | 4.8 | 4.5 | 4.5 | | | | |
| 完成調合溶液の張度(mOsm/kg) | 732 | 387 | 322 | 182 | | | | |
| バイアルサイズ(cc) | 50 | 50 | 20 | 20 | 100 | 50 | 50 | 100 |
| 充填体積(mL) | 12 | 24 | 6 | 6 | 24 | 12 | 20 | 25 |
| 再構成体積(mL) | 24 | 24 | 12 | 12 | 24 | 24 | 20 | 50 |
| 再構成媒体 | WFI | WFI | 0.9%NaCl | 0.9% NaCl | WFI | WFI | WFI | WFI |
| 再構成用の WFI の体積(mL) | 22 | 22 | 11.4 | 11.4 | 22.3 | 22.3 | 18.6 | 46.5 |
| 再構成済み溶液の pH | 4.8 | 4.8 | 4.5 | 4.5 | | | | |
| 再構成済み溶液の張度(mOsm/kg) | 302 | 379 | 437 | 366 | | | | |

表１６

【表３３】

| 製剤番号 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物 1(mg) | 0.6 | 1.2 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 2.4 | 0.6 | 1.2 |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(mg) | 1200 | 1200 | 1200 | 1200 | 1200 | 1200 | 1200 | 1200 |
| バイアル当たりのスクロース(mg) | 0 | 0 | 0 | 0 | 480 | 0 | 0 | 0 |
| バイアル当たりのクエン酸(mg) | 86.5 | 86.5 | 86.5 | 43.2 | 43.2 | 43.2 | 46.1 | 46.1 |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(mg) | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 50.8 |
| バイアル当たりの N-アセチルトリプトファンナトリウム(mg) | 25.8 | 25.8 | 25.8 | 25.8 | 25.8 | 0.0 | 25.8 | 25.8 |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム(mg) | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 16.0 | 0.0 | 16.0 | 16.0 |
| バイアル当たりの総質量(mg) | 1379.6 | 1380.2 | 1381.4 | 1338.2 | 1818.2 | 1296.5 | 1339.3 | 1339.9 |

表１７

【表３４】

| 製剤番号 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物 1(mg) | 1.2 | 2.4 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1.2 | 1 | 3 |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(mg) | 1200 | 1200 | 600 | 600 | 1200 | 1200 | 1000 | 2500 |
| バイアル当たりのスクロース(mg) | 1608 | 1920 | 0 | 0 | 1644 | 1644 | 1200 | 3000 |
| バイアル当たりのクエン酸(mg) | 46.1 | 103.7 | 23.1 | 23.1 | 103.7 | 46.1 | 86.5 | 192.1 |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(mg) | 50.8 | 50.8 | 50.8 | 25.4 | 50.8 | 50.8 | 42.4 | 105.9 |
| バイアル当たりの N-アセチルトリプトファンナトリウム(mg) | 25.8 | 25.8 | 0.0 | 12.9 | 25.8 | 25.8 | 21.5 | 53.6 |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム(mg) | 16.0 | 16.0 | 4.0 | 8.0 | 16.0 | 16.0 | 13.3 | 33.2 |
| バイアル当たりの総質量(mg) | 2947.9 | 3318.7 | 679.1 | 670.5 | 3041.5 | 2983.9 | 2364.6 | 5887.9 |

表１８

【表３５】

| 製剤番号 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物 1(%w/w) | 0.043 | 0.087 | 0.174 | 0.179 | 0.132 | 0.185 | 0.045 | 0.090 |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(%w/w) | 86.98 | 86.94 | 86.87 | 89.67 | 66.00 | 92.56 | 89.602 | 89.561 |
| バイアル当たりのスクロース(%w/w) | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 0.000 | 26.400 | 0.000 | 0.000 | 0.000 |
| バイアル当たりのクエン酸(%w/w) | 6.267 | 6.264 | 6.258 | 3.230 | 2.378 | 3.334 | 3.443 | 3.441 |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(%w/w) | 3.685 | 3.684 | 3.681 | 3.800 | 2.797 | 3.922 | 3.797 | 3.795 |
| バイアル当たりの N-アセチルトリプトファンナトリウム (%w/w) | 1.867 | 1.866 | 1.864 | 1.924 | 1.416 | 0.000 | 1.923 | 1.922 |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム (%w/w) | 1.156 | 1.156 | 1.155 | 1.192 | 0.878 | 0.000 | 16.0 | 16.0 |

表１９

【表３６】

| 製剤番号 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物1(%w/w) | 0.041 | 0.072 | 0.177 | 0.179 | 0.039 | 0.040 | 0.042 | 0.051 |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(%w/w) | 40.707 | 36.159 | 88.354 | 89.481 | 39.454 | 40.216 | 42.291 | 42.460 |
| バイアル当たりのスクロース(%w/w) | 54.548 | 57.854 | 0.000 | 0.000 | 54.052 | 55.096 | 50.749 | 50.952 |
| バイアル当たりのクエン酸(%w/w) | 1.564 | 3.126 | 3.395 | 3.438 | 3.411 | 1.545 | 3.656 | 3.263 |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(%w/w) | 1.725 | 1.532 | 7.487 | 3.791 | 1.672 | 1.704 | 1.792 | 1.799 |
| バイアル当たりのN-アセチルトリプトファンナトリウム(%w/w) | 0.874 | 0.776 | 0.000 | 1.920 | 0.847 | 0.863 | 0.908 | 0.911 |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム(%w/w) | 0.541 | 0.481 | 0.587 | 1.190 | 0.525 | 0.535 | 0.562 | 0.565 |

【０５５６】

上記の製剤１～３において、ヒトアルブミン（ＨＡ）：化合物１の比が５００～２０００の範囲である場合の物理的安定性（化合物１の再結晶及び沈殿）を調べた。いずれの製剤も、同じクエン酸緩衝剤で、同じｐＨになるようにし、かつ、５０ｍｇ／ｍＬの同じヒトアルブミン濃度で、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致させるようにして作製した。いずれの製剤も、２４ｍＬの溶液で５０ｃｃバイアルに充填し、表２０に記載されている過酷な凍結乾燥サイクルを用いて凍結乾燥した。

表２０

【表３７】

| | 温度 [℃] | 継続期間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 7 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -38 | 45 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -38 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -38 | 10 | 350 |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 200 | 350 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | 1500 | 350 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 270 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 1500 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | N/A | N/A | N/A |
| 高温乾燥(保持) | N/A | N/A | N/A |
| 25℃まで降温 | N/A | N/A | N/A |

【０５５７】

調合済みであるが、バイアルに充填する前にろ過しなかったバルク溶液はいずれも、４℃において、少なくとも９０時間、物理的に安定していた（化合物１は、０．２μＭのフィルターでろ過した場合の喪失によって判断したところ、沈殿しなかった）ことが観察された。ＨＡ：化合物１が１０００及び２０００の溶液は、室温で保存した以外は上記と同じ試験において、少なくとも１８日間安定していたとともに、ＨＡ：化合物１が５００の溶液は、室温で保存時、約７日間安定していたことも観察された。いずれの製剤でも、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成時間は、２０分ほどであった。３つのすべての製剤において、凍結乾燥して再構成した薬品は、室温及び４℃のいずれでも、少なくとも７日間、物理的に安定していた。ＨＡ：化合物１が２０００の製剤においては、凍結乾燥して再構成した薬品は、室温及び４℃において、少なくとも１４日間、物理的に安定していた。これらの実験から、ＨＡ：化合物１の比が少なくとも５００の場合、調合済みのＨＡ及び化合物１溶液が、少なくとも７日間、物理的に安定しており、ＨＡ：薬物の比が少なくとも１０００の場合には、さらに長い期間安定していたことが示された。

【０５５８】

製剤４～６では、５００のＨＡ：化合物１の比を用いて、賦形剤であるスクロースを追加した場合（凍結乾燥済み薬品中のＨＡの再構成時間及び長期保存安定性を向上させるため）と、ＨＡ安定剤であるＮ－アセチルトリプトファンナトリウム及びカプリル酸ナトリウムを除去した場合（これらの競合する疎水性添加剤を除去することによって、ＨＡにおける化合物１の溶解性を向上させるため）に、製剤の物理的安定性に及ぶ影響を調べた。いずれの製剤も、同じクエン酸緩衝剤及び同じｐＨで作製した。この場合には、化合バルク溶液では、１００ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用したが、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成は、バイアル充填体積の２倍で行って、再構成後のＨＡ濃度を５０ｍｇ／ｍＬにして、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致するようにした。いずれの製剤も、１２ｍの溶液で５０ｃｃバイアルに充填し、表２１に示されている過酷な凍結乾燥サイクルを用いて凍結乾燥した。

表２１

【表３８】

| | 温度<br>[℃] | 継続時間<br>[分] | 圧力<br>[mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 7 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -38 | 45 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -38 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -38 | 10 | 350 |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 200 | 350 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | 1500 | 350 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 270 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 1500 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | N/A | N/A | N/A |
| 高温乾燥(保持) | N/A | N/A | N/A |
| 25℃まで降温 | N/A | N/A | N/A |

【０５５９】

調合済みであるが、バイアルに充填する前にろ過しなかったバルク溶液はいずれも、室温で少なくとも１５日間、物理的に安定していた（薬物は、０．２μＭのフィルターでろ過した場合の喪失によって判断したところ、沈殿しなかった）ことが観察された。いずれの製剤でも、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成時間は、２０分ほどであった。３つのすべての製剤において、凍結乾燥して再構成した薬品は、室温及び４℃のいずれでも、少なくとも７日間、物理的に安定していた。この実験により、スクロースの追加及びＨＡ安定剤の除去は、ＨＡ及び化合物１の調合済み溶液の安定性に影響を及ぼさなかったことが確認された。加えて、これらの実験から、ＨＡ及び化合物１の調合済み溶液は、ＨＡ：化合物１の比が少なくとも５００の場合には、少なくとも１５日間安定していることが示された。

【０５６０】

製剤７及び８において、ＨＡ：化合物１の比が１０００及び２０００である凍結乾燥済みの薬品バイアルを長期保存した場合の化学的安定性及び物理的安定性を試験した。いずれの製剤も、同じクエン酸緩衝剤及び同じｐＨで作製した。化合バルク溶液では、１００ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用したが、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成は、バイアル充填体積の２倍で行って、再構成後のＨＡ濃度を５０ｍｇ／ｍＬにして、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致するようにした。いずれの製剤も、１２ｍの溶液で５０ｃｃバイアルに充填し、表２２に示されている過酷な凍結乾燥サイクルを用いて凍結乾燥した。

表２２

【表３９】

| | 温度<br>[℃] | 継続時間<br>[分] | 圧力<br>[mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -55 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -55 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -55 | 10 | 350 |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 120 | 350 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | 1255 | 350 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 120 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 600 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 30 | 100 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 1320 | 100 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 100 |

【０５６１】

保存安定性に関しては、凍結乾燥して密栓した乾燥薬品バイアルを１）５℃、２）２５℃及び６０％ＲＨ、ならびに３）４０℃及び７５％ＲＨの３つの保存条件下に置いた。１週間、２週間、１カ月、２カ月及び３カ月の時点に、試料を取り出し、再構成した。凍結乾燥済みバイアルはいずれも、注射用０．９％塩化ナトリウム（ＵＳＰ）で再構成した。ろ過後の効能の喪失によって、物理的安定性をアッセイし、化合物１の薬物物質の効能及び２つの関連不純物の割合によって、化学的安定性をアッセイした。サイズ排除クロマトグラフィーによって、ＨＡの凝集安定性を評価した。加えて、４℃に保持した再構成済み溶液における化合物１の物理的安定性及び化学的安定性を試験した。両方の凍結乾燥済み製剤において、２５℃及び４０℃のいずれの保存条件でも、効能の喪失が３カ月にわたり２％以下であったとともに、いずれの保存条件でも、定量可能な量の関連不純物の形成が３カ月にわたり見られなかったことが観察された。加えて、４０℃の保存条件では、３カ月保存後、ろ過後の効能の喪失は２％以下であり、５℃及び２５℃の条件よりも少なかった。再構成済み溶液では、再構成した状態で、４℃で９週間保存後、効能の喪失は１％以下で、関連不純物の増加は、１％以下であった。この実験から、ＨＡ：薬物の比が１０００及び２０００でＨＡ及び化合物１製剤を含む凍結乾燥済みの薬品バイアルの長期加速保存安定性が示された。再構成済み溶液が、４℃で保存した場合に、化学的及び物理的に安定した状態を少なくとも９週間保っていたことも示された。

【０５６２】

製剤９及び１０において、ＨＡ：化合物１の比が５００及び１０００であり、スクロースによって安定化した凍結乾燥済みの薬品バイアルを長期保存した場合の化学的安定性及び物理的安定性を試験した。製剤９では、化合バルク溶液において、１００ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用したが、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成は、バイアル充填体積の２倍で行って、再構成後のＨＡ濃度を５０ｍｇ／ｍＬにして、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致するようにした。製剤１０では、化合バルク溶液において、５０ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用し、充填体積と同じ体積で再構成した。スクロースを両方の製剤に加え、再構成済み製剤が等張溶液となるようにした。製剤９は、２４ｍＬの溶液で５０ｃｃバイアルに充填し、製剤１０は、１２ｍＬの溶液で５０ｃｃバイアルに充填した。いずれのバイアルも、表２３に示されている過酷な凍結乾燥サイクルを用いて凍結乾燥した。

表２３

【表４０】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -55 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -55 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -55 | 10 | 350 |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 120 | 350 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | 1835 | 350 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 120 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 600 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 30 | 100 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 1200 | 100 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 100 |

【０５６３】

保存安定性に関しては、凍結乾燥して密栓した乾燥薬品バイアルを１）５℃、２）２５℃及び６０％ＲＨ、ならびに３）４０℃及び７５％ＲＨの３つの保存条件下に置いた。１週間、２週間、１カ月、２カ月及び３カ月の時点に、試料を取り出し、再構成した。凍結乾燥済みバイアルはいずれも、２２ｍＬの注射用水（ＵＳＰ）で再構成した。ろ過後の効能の喪失によって、物理的安定性をアッセイし、化合物１の薬物物質の効能及び２つの関連不純物の割合によって、化学的安定性をアッセイした。サイズ排除クロマトグラフィーによって、ＨＡの凝集安定性を評価した。４℃に保持した再構成済み溶液における化合物１の物理的安定性及び化学的安定性を試験した。両方の凍結乾燥製剤で、効能の測定可能な喪失は、３つのいずれの保存条件でも、３カ月にわたり見られず（スクロースを含まない製剤を上回る改善）、定量可能な量の関連不純物の形成も、いずれの保存条件でも、３カ月にわたり見られなかったことがわかった。加えて、ろ過後の効能の喪失は、３カ月保存後、いずれの保存条件でも、１％以下であった（スクロースを含まない製剤を上回る改善）。製剤９の再構成済み溶液では、再構成した状態で、８週間４℃で保存後、効能が０．７％喪失し、関連不純物が０．７％増加した。同様に、製剤１０の再構成済み溶液では、再構成した状態で、８週間４℃で保存後、効能が０．４％喪失し、関連不純物が０．６％増加した。いずれにおいても、スクロースを含まない製剤と比べて、安定性が向上したことが示された。この実験から、ＨＡ：薬物の比が５００及び１０００でＨＡ及び化合物１製剤を含むとともに、スクロースによって安定化させた凍結乾燥済みの薬品バイアルの長期加速保存安定性が向上したことが示された。４℃で保存した場合に、その再構成溶液が、スクロースを含まない製剤よりも化学的及び物理的に安定していたことも示された。

【０５６４】

製剤１１及び１２において、２つ異なる種類のＨＡを用いて、ＨＡ：化合物１の比が５００の凍結乾燥済みの薬品バイアルを長期保存した場合の化学的安定性及び物理的安定性を試験した。製剤１１では、組み換え作製されたＮｏｖｏｚｙｍｅｓ製ヒトアルブミン（Ａｌｂｕｃｕｔ、１０％ｒＨＳＡ溶液）を使用した。製剤１２では、ヒトの血液由来のアルブミン（Ｇｒｉｆｏｌｓ）を使用した。いずれの製剤でも、化合バルク溶液において、１００ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用したが、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成は、バイアル充填体積の２倍で行って、再構成後のＨＡ濃度を５０ｍｇ／ｍＬにして、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致するようにした。いずれの製剤も、６ｍＬの溶液で２０ｃｃバイアルに充填した。いずれのバイアルも、表２４に示されている過酷な凍結乾燥サイクルを用いて凍結乾燥した。

表２４
【表４１】

| | 温度<br>[℃] | 継続時間<br>[分] | 圧力<br>[mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -55 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -55 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -55 | 10 | 350 |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 120 | 350 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | 1835 | 350 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 120 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 600 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 30 | 100 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 1200 | 100 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 100 |

【０５６５】
保存安定性に関しては、凍結乾燥して密栓した乾燥薬品バイアルを１）５℃、２）２５℃及び６０％ＲＨ、ならびに３）４０℃及び７５％ＲＨの３つの保存条件下に置いた。１週間、２週間、１カ月、２カ月及び３カ月の時点に、試料を取り出し、再構成した。凍結乾燥済みバイアルはいずれも、１１．４ｍＬの注射用０．９％塩化ナトリウム（ＵＳＰ）で再構成した。ろ過後の効能の喪失によって、物理的安定性をアッセイし、化合物１の薬物物質の効能及び２つの関連不純物の割合によって、化学的安定性をアッセイした。サイズ排除クロマトグラフィーによって、ＨＡの凝集安定性を評価した。４℃に保持した再構成済み溶液における化合物１の物理的安定性及び化学的安定性を試験した。両方の凍結乾燥製剤において、３つのいずれの保存条件でも、３カ月にわたり、効能の喪失に測定可能な差は見られず、定量可能な量の関連不純物の形成も、いずれの保存条件でも、３カ月にわたり見られなかったことがわかった。この実験から、組み換えヒトアルブミンを用いて作製した製剤の安定性には、ヒト由来のアルブミンを用いて作製した製剤との差がなかったことが示された。
【０５６６】
製剤１３及び１４では、ＨＡ：化合物１の比が１０００であるが、ケーキ特性を向上させる目的で、より緩慢な凍結工程及び一次乾燥工程を用いて凍結乾燥した凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成時間を試験した。製剤１３では、化合バルク溶液において、５０ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用し、充填体積と同じ体積で再構成した。製剤１３は、２４ｍＬの溶液で１００ｃｃバイアルに充填して、総薬物含量を１．２ｍｇ／バイアルとした。製剤１４では、化合バルク溶液においては、１００ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン濃度を使用したが、凍結乾燥済みの薬品バイアルの再構成は、バイアル充填体積の２倍で行って、再構成後のＨＡ濃度を５０ｍｇ／ｍＬにして、患者の典型的な血漿中アルブミン濃度と一致するようにした。製剤１４は、１２ｍＬの溶液で５０ｃｃバイアルに充填して、総薬物含量を１．２ｍｇ／バイアルとした。それぞれの製剤には、注射用水で再構成したときに、最終的な再構成済みの薬品が等張液となるような濃度で、スクロースを加えた。凍結乾燥サイクルは、以前の製剤から変更し、凍結降温速度は０．２５℃／分、一次乾燥棚温は２０℃、一次乾燥真空圧力は１００ｍＴｏｒｒとした。その凍結乾燥サイクルは、表２５に示されている。
表２５

【表４２】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 10 | 100 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 100 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | 2410 | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 350 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 350 |
| 高温乾燥(昇温) | N/A | N/A | N/A |
| 高温乾燥(保持) | N/A | N/A | N/A |
| 25℃まで降温 | N/A | N/A | N/A |

【０５６７】

いずれの凍結乾燥製剤の再構成時間も、約５～約７分まで短縮され、以前の凍結乾燥サイクル条件の場合よりも実質的に改善した。

【０５６８】

製剤１５は、製剤１３と同様のものであったが、製造プロセスのスケーラビリティを示す目的で、５リットル単位（５Ｌの調合バルク溶液）で作製した。バルク化合溶液では、ヒトアルブミン濃度は５０ｍｇ／ｍＬ、スクロース濃度は６０ｍｇ／ｍＬであった。そのバルク溶液を０．２マイクロメートルのポリビニリデンジフルオライド（ＰＶＤＦ）メンブレンフィルターで滅菌ろ過し、２０ｍＬの溶液で５０ｃｃバイアルに充填して、総薬物含量を１．０ｍｇ／バイアルとした。凍結乾燥サイクルは、氷の凝華プロセス中にケーキの崩壊を予防するために、以前の製剤から変更して、凍結降温速度は０．２５℃／分、一次乾燥棚温は２０℃、一次乾燥真空圧力は７５ｍＴｏｒｒとした。その凍結乾燥サイクルは、表２６に示されている。

表２６

【表４３】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 500,000 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 500,000 |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 500,000 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 30 | 75 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 75 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | 9060 | 75 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 75 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 75 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 120 | 75 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 1200 | 75 |
| 25℃まで降温 | 25 | 70 | 75 |

【０５６９】

得られた凍結乾燥済み薬品は、保存時に安定しており、５～７分以内に再構成され、再構成済みの溶液はいずれも、４℃において物理的及び化学的に安定していた。
この実験から、臨床または市販用のバッチサイズを表す規模で、無菌薬品質の製剤を製造できたことが示された。
【０５７０】
製剤１６は、化合物１の総用量を３．０ｍｇ／バイアルまで増加させるように作製した。製剤１６は、化合物１が１２０μｇ／ｍＬ、ヒトアルブミンが１００ｍｇ／ｍＬ、スクロースが１２００ｍｇ／ｍＬ、クエン酸緩衝剤が４０ｍＭのバルク化合溶液濃度で調合した。バルク化合溶液におけるギ酸ナトリウムの量を減少させ、それにより、凍結乾燥中のギ酸の除去量を増加させるために、ギ酸及び化合物１を加える前のＨＡ＋クエン酸溶液のｐＨは、４．２とする。そのバルク溶液を０．２マイクロメートルのポリエーテルスルホン（ＰＥＳ）メンブレンフィルターで滅菌ろ過し、２５ｍＬの溶液で１００ｃｃバイアルに充填して、総薬物含量を３．０ｍｇ／バイアルとした。凍結乾燥サイクルは、以前の製剤から変更して、凍結降温速度は０．２５℃／分、一次乾燥棚温は２０℃、一次乾燥真空圧力は１００ｍＴｏｒｒ、高温乾燥工程は６０℃として、残留ギ酸を除去した。凍結乾燥サイクルは、表２７にまとめられている。
表２７
【表４４】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 10 | 100 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 100 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | 2410 | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 200 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 200 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 400 | 200 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 720 | 200 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 350 |

【０５７１】
その凍結乾燥済みバイアルを４５．６ｍＬの注射用水（ＵＳＰ）で再構成して、安定な６０μｇ／ｍＬの薬物溶液を作製した。この再構成済み溶液を１００ｍＬ注入する際には、最大６．０ｍｇの化合物１を投与できる。
【０５７２】
製剤７～１２の調製については、実施例３にさらに詳細に記載されており、製剤１５の調製については、実施例４に記載されている。
【０５７３】
実施例３：ヒトアルブミン製剤
製剤７～１２の調製では、下記の材料を使用した。
アルブミン（ヒト）（２０ｇ、１００ｍＬ、Ｇｒｉｆｏｌｓ、ロット番号ＩＢＡＣ５Ｄ８００１）
ＭｉｌｌｉＱ水（１８．４ＭＯｈｍ・ｃｍ及びＴＯＣ　４ｐｐｂ）
ＰＥＳメンブレン付きのＮａｌｇｅｎｅ　Ｒａｐｉｄ－Ｆｌｏｗ滅菌ディスポーザブルボトルトップフィルター（Ｔｈｅｒｍｏｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、＃２９５－

３３４５）
９７％ギ酸（Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ、Ａ１３２８５）
クエン酸ナトリウム二水和物（ＢＤＨ、８０１７－５００Ｇ）
無水クエン酸（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ、ＣＩ１３３）
Ｓｕｐｏｒ搭載フィルター（１３ｍｍ、０．２μｍ、Ｐｋｇ７５、ＶＷＲ／ＰＡＬＬ）
凍結乾燥バイアル：Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．製、１０ｍＬ、２０ｍｍ、滅菌ガラスバイアル
【０５７４】
加えて、製剤１１では、Ｎｏｖｏｚｙｍｅｓ　Ａｌｂｕｃｕｌｔ（１０％ｒＨＳＡ溶液、バッチ番号ＲＦ００２）を使用した。
【０５７５】
下記の装置を使用して、製剤７～１２を調製した。
Ｓｉｌｖｅｒｓｏｎ製高せん断試験室用ミキサーＬ５Ｍ－Ａ
Ｂｒａｎｓｏｎ製卓上超音波洗浄器２５１０
ＤＣ５０温度制御器付き低温循環水槽Ｔｈｅｒｍｏ　Ｈａａｋｅ　Ｋ３５
凍結乾燥機Ｖｉｒｔｉｓ　Ｇｅｎｅｓｉｓ　２５ＥＬ
【０５７６】
装置の準備：Ｓｉｌｖｅｒｓｏｎ製ミキサーを水で２回すすいだ後、７０％ＩＰＡですすぎ、最後に、ＷＦＩのＭｉｌｌｉＱ水ですすぐことによって洗浄した。チラーを５℃に設定し、水槽に再循環させた。
【０５７７】
Ｉ．１０％ヒトアルブミンを含む製剤：製剤７（ＨＡ／化合物１（１０００：１））及び製剤８（ＨＡ／化合物１（２０００：１））
ａ．溶液の調製
ｐＨ３．１の４０ｍＭクエン酸緩衝剤：無水クエン酸６．４１ｇ及びクエン酸ナトリウム１．９６ｇを再蒸留水（ｄｄＨ$_2$Ｏ）１Ｌに溶解した。その緩衝剤溶液を０．２μｍのフィルター（Ｎａｌｇｅｎｅカップろ過器）によってろ過した。
【０５７８】
緩衝剤溶液４００ｍＬとＧｒｉｆｏｌｓ製の２０％ＨＡ４００ｍＬとを混合することによって、ｐＨ５の１０％ＨＡ溶液８００ｍＬを調製した。
【０５７９】
化合物１を１５０ｍｇ、ギ酸９２５μＬに溶解させて、１５０ｍｇ／ｍＬの化合物１溶液を調製した。
【０５８０】
ｂ．ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製
１０％ＨＡ溶液を４℃で３０分予冷した。１０％ＨＡ溶液８００ｍＬを１０００ｍＬのビーカーに移した。そのビーカーを５℃の水槽内に入れた。気泡が形成されないように慎重に、その溶液を５，０００ｒｐｍで撹拌した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合うまで、撹拌翼を、ビーカーの底から約１ｃｍ上までゆっくり上げ、この場合も、気泡が形成されないように慎重に行った。液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、ピペットを用いて、化合物１溶液（製剤７では５３３μＬ、製剤８では２６６μＬ）をそのビーカーに１滴ずつ移した。混合は、５分間、６，０００ｒｐｍで続けた。ミキサーを止め、溶液を５℃で、さらに１０分間置いた。
【０５８１】
ｃ．ろ過済みの最終懸濁液の調製
０．２μｍのＮａｌｇｅｎｅカップろ過器を２つ、以下のように準備した。ピペットを用いて、バルク溶液１０ｍＬを取り、そのメンブレン上に均一に噴霧して、ろ過プロセスを開始し、そのメンブレンを飽和させた。そのメンブレンを１０００ｍＬのボトルに取り付け、残った溶液をろ過した。そのろ過済み懸濁液を５℃で保存した。未ろ過のバルク懸濁液とろ過済みの最終懸濁液において、化合物１の含有量を調べた。

【０５８２】
ｄ．ろ過済みの最終懸濁液の凍結乾燥
凍結乾燥機を、上記の表２０で概説したサイクルにプログラミングした。必要な場合には、真空グリースの薄層をドアシールに塗布し、必要な場合には、真空ポンプ油を交換した。５０ｃｃバイアル４８個に、ろ過済みの最終懸濁液１２ｍＬを充填して、製剤７では、バイアル当たり１．２ｍｇの化合物１、製剤８ではバイアル当たり０．６ｍｇの化合物１になるようにした。そのバイアルに栓をし、バイアルがベントされるようにした。そのバイアルを凍結乾燥機の１番上の棚に入れた。その凍結乾燥機のドアを閉めて、適切な真空密閉状態が形成されるようにした。凍結乾燥プロセスを開始した。凍結乾燥サイクルの完了後、チャンバーを乾燥窒素でベントし、バイアルをシールしてから、ドアを開けた。バイアルを取り出し、ラベルを付け、室温で保存した。
【０５８３】
ｅ．凍結乾燥済み試料中の化合物１のアッセイ
下記の装置を使用して、凍結乾燥済み試料中の化合物１の含有量を調べた。
ＨＰＬＣ：下記を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　１２６０シリーズ
・Ｇ７１２９Ａ　Ｖｉａｌｓａｍｐｌｅｒ
・Ｇ７１１１Ｂクォータナリポンプ
・Ｇ７１１６Ａ　ＭＣＴ
・Ｇ７１６５Ａ　ＭＷＤ
【０５８４】
下記の材料を使用して、凍結乾燥済み試料中の化合物１の含有量を調べた。
化合物１の参照標準物質
化合物１の関連不純物の参照標準物質
ＨＡとともに調合した化合物１の凍結乾燥済み薬品（５０ｃｃバイアル中に１．２ｍｇ）
注射用水（ＵＳＰ）
過塩素酸
アセトニトリル
Ｓｕｐｏｒメンブレン付きの０．２μｍのシリンジフィルター（Ｐａｌｌ）
３ｍＬのルアーロックシリンジ
【０５８５】
凍結乾燥済み薬品を再構成し、アッセイのために、下記のように調製した。
ＷＦＩ２２．８ｍＬをバイアルの壁面にピペットで慎重に入れることによって、バイアル中の凍結乾燥済み薬品を再構成した。
その凍結乾燥済みケーキを完全に再構成させて、３０分、規則的に静かにかき混ぜて溶解させた。
３ｍＬのルアーロックシリンジを用いて、その試料を０．２μｍのフィルターでろ過した。最初の０．５ｍＬを破棄し、残りの１～２ｍＬのろ液を回収した。
その試料ろ液１ｍＬを４ｍＬのガラスバイアルに入れた。
続いて、アセトニトリル３ｍＬをその混合物に加えて、ヒト血清アルブミンを沈殿させた。
その混合物を室温で１０分インキュベートし、４℃で４０分インキュベートした。
その混合物０．７５ｍＬをピペットで取り、ＨＰＬＣバイアル中で、０．０５％過塩素酸０．７５ｍＬと混合した。その混合物をボルテックスによって静かに混合した。
その試料をアッセイした。
【０５８６】
ｆ．希釈剤の調製
０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤（下記のようにして調製した）をアッセイで使用した。水が約５００ｍｌ入った１０００ｍＬのメスフラスコに、過塩素酸０．５ｍＬを加え、水で定容した。その内容物をよく混合して、過塩素酸溶液を得た。過塩素酸溶液７００ｍＬ及びアセトニトリル３００ｍｌをボトルに加え、よ

く混合した。
【０５８７】
ｇ．参照標準物質ストックの調製
化合物１の参照標準物質ストックの標準溶液（５００μｇ／ｍＬ）を下記のようにして調製した。
【０５８８】
化合物１の参照標準物質５０ｍｇを１００ｍＬのメスフラスコに秤り入れた。アセトニトリル８０ｍｌをフラスコに加え、材料が完全に溶解するまで超音波処理した。フラスコを室温まで平衡化した。内容物をアセトニトリルで希釈定容し、よく混合した。
【０５８９】
ｈ．参照標準物質の調製
化合物１の参照標準物質溶液（１２．５μｇ／ｍＬ）を下記のようにして調製した。化合物１の参照標準物質ストック２．５ｍＬ（５００μｇ／ｍＬ）を１００ｍＬのメスフラスコにピペットで入れ、希釈剤で希釈定容し、激しく振とうすることによってよく混合した。
【０５９０】
ｉ．解析方法
下記の解析方法を使用した。
カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ　Ｃ１８（１．７μｍ、３．０×５０ｍｍカラム）
移動相Ａ：水／ＭｅＣＮ（９５：５）中の０．１％ＴＦＡ
移動相Ｂ：水／ＭｅＣＮ（５：９５）中の０．１％ＴＦＡ
流速：０．６ｍＬ／分
カラム温度（℃）：３５℃
ＵＶ検出：２３５ｎｍ
注入体積：３０μＬ
実行時間：１３．５分
表２８：グラジエントの設定
【表４５】

| 時間(分) | 移動相 A の割合(%) | 移動相 B の割合(%) |
|---|---|---|
| 0 | 80 | 20 |
| 7 | 50 | 50 |
| 10.5 | 20 | 80 |
| 11.5 | 20 | 80 |
| 11.6 | 80 | 20 |
| 13.5 | 80 | 20 |

【０５９１】
ｊ．関連不純物の参照標準物質：開環標準物質１ｍｇを、共溶媒である水／ＭｅＣＮ（１：１）１ｍＬに溶解させることによって、関連不純物の参照標準物質を調製した。図２及び３には、化合物１及び関連不純物の典型的なクロマトグラムが示されている。
下記の解析注入シーケンスを使用した。
表２９：注入シーケンス

【表４６】

| 番号 | 溶液名 | 注入数 |
|---|---|---|
| 1 | 標準物質番号１ | 1 |
| 2 | 試料１ | 1 |
| 3 | 試料２ | 1 |
| 4 | 試料３ | 1 |
| 5 | 試料４ | 1 |
| 6 | 試料５ | 1 |
| 7 | 試料６ | 1 |
| 8 | 標準物質番号２ | 1 |

【０５９２】
ｋ．標準曲線の作成：
１２．５μｇ／ｍＬの標準物質に匹敵するＡＰＩ濃度を算出した。
ＡＰＩ（Ｃｏｎｃ）＝ＰＡｓａｍｐ／ＰＡｓｔｄ×Ｃｏｎｃｓｔｄ×８
【０５９３】
ＩＩ．１０％ヒトアルブミン及び６．７％スクロースを含む製剤：製剤９（ＨＡ／化合物１（１０００：１））
ａ．溶液の調製
ｐＨ３．１の４０ｍＭクエン酸緩衝剤：無水クエン酸６．４１ｇ及びクエン酸ナトリウム１．９６ｇを再蒸留水（ｄｄＨ$_2$Ｏ）１Ｌに溶解させた。その緩衝剤溶液を０．２μｍのフィルター（Ｎａｌｇｅｎｅカップろ過器）によってろ過した。
２０％ＨＡ溶液４００ｍＬを５００ｍＬの媒体保存ボトルに移した。
スクロース１０７．２ｇを秤量し、そのＨＡ溶液に加えた。そのボトルを静かに旋回し、スクロースを完全に溶解させた。
そのＨＡの糖溶液を１０００ｍＬのガラスシリンダーに移した。
４０ｍＭクエン酸緩衝剤を加えて、ｐＨが５．０の１０％ＨＡ溶液８００ｍＬを作製した。
化合物１を１５０ｍｇ秤量し、ギ酸９２５μＬに溶解させて、１５０ｍｇ／ｍＬの化合物１溶液を調製した。
【０５９４】
ｂ．ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製
１０％ＨＡ溶液を４℃で３０分予冷した。１０％ＨＡ溶液８００ｍＬを１０００ｍＬのビーカーに移した。そのビーカーを５℃の水槽内に入れた。気泡が形成されないように慎重に、その溶液を５，０００ｒｐｍで撹拌した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合うまで、撹拌翼を、ビーカーの底から約１ｃｍ上までゆっくり上げ、この場合も、気泡が形成されないように慎重に行った。液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、ピペットを用いて、化合物１溶液（５３３μＬ）をそのビーカーに１滴ずつ移した。混合は、５分間、６，０００ｒｐｍで続けた。ミキサーを止め、溶液を５℃で、さらに１０分間置いた。
【０５９５】
ｃ．ろ過済みの最終懸濁液の調製
実施例３のＩに記載されているようにして、ろ過済みの最終懸濁液を調製した。
【０５９６】
ｄ．ろ過済みの最終懸濁液の凍結乾燥
凍結乾燥機を、表２３で概説したサイクルにプログラミングした。必要な場合には、真空グリースの薄層をドアシールに塗布し、必要な場合には、真空ポンプ油を交換した。５０

ｃｃバイアル５０個に、ろ過済みの最終懸濁液２４ｍＬを充填して、バイアル当たり１．２ｍｇの化合物１になるようにした。そのバイアルに栓をし、バイアルがベントされるようにした。そのバイアルを凍結乾燥機の１番上の棚に入れた。その凍結乾燥機のドアを閉めて、適切な真空密閉状態が形成されるようにした。凍結乾燥プロセスを開始した。凍結乾燥サイクルの完了後、チャンバーを乾燥窒素でベントし、バイアルをシールしてから、ドアを開けた。バイアルを取り出し、ラベルを付け、室温で保存した。

【０５９７】

ｅ．凍結乾燥済み薬品の再構成

凍結乾燥済み薬品を再構成し、アッセイのために、下記のように調製した。

ＷＦＩ２２ｍＬをバイアルの壁面にピペットで慎重に入れることによって、バイアル中の凍結乾燥済み薬品を再構成した。

その凍結乾燥済みケーキを完全に再構成させて、３０分、規則的に静かにかき混ぜて溶解させた。

３ｍＬのルアーロックシリンジを用いて、その試料を０．２μｍのフィルターでろ過した。最初の０．５ｍＬを破棄し、残りの１～２ｍＬのろ液を回収した。

その試料ろ液１ｍＬを２０ｍＬのガラスバイアルに入れた。

０．０５％過塩素酸１ｍＬをそのバイアルに加えて、試料溶液を希釈した。

続いて、アセトニトリル３ｍＬをその混合物に加えて、ヒト血清アルブミンを沈殿させた。

その混合物を一晩、４℃でインキュベートした。

０．０５％過塩素酸３ｍＬをその冷溶液に加えて、最終的な溶液８ｍＬを作製した。

その８ｍＬの溶液から上清１ｍＬを取り、ＨＰＬＣバイアルに移した。

その試料をアッセイした。

【０５９８】

実施例３のＩに記載されているようにして、０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤を調製した。

【０５９９】

実施例３のＩに記載されているようにして、化合物１の参照標準物質ストック、化合物１の参照標準物質溶液及び関連不純物の参照標準物質を調製した。

【０６００】

このアッセイでは、実施例３のＩに記載されている解析方法を使用した。

【０６０１】

ＩＩＩ．５％ヒトアルブミン及び８％スクロースを含む製剤：製剤１０（ＨＡ／化合物１（１０００：１））

ａ．溶液の調製

ｐＨ４．２の３０ｍＭクエン酸緩衝剤：無水クエン酸６．６４ｇ及びクエン酸ナトリウム７．５ｇを再蒸留水（ｄｄ$H_2O$）２Ｌに溶解した。その緩衝液を０．２μｍのフィルター（Ｎａｌｇｅｎｅカップろ過器）によってろ過した。

２０％ＨＡ溶液３５０ｍＬを５００ｍＬの媒体保存ボトルに移した。

スクロース１１２ｇを秤量し、そのＨＡ溶液に加えた。そのボトルを静かに旋回し、スクロースを完全に溶解させた。

そのＨＡの糖溶液を２０００ｍＬのガラスシリンダーに移した。

３０ｍＭクエン酸緩衝剤を加えて、ｐＨが５．０の５％ＨＡ溶液１．４Ｌを作製した。

化合物１を１５０ｍｇ秤量し、ギ酸９２５μＬに溶解して、１５０ｍｇ／ｍＬの化合物１溶液を調製した。

【０６０２】

ｂ．ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製

５％ＨＡ溶液を４℃で３０分予冷した。５％ＨＡ溶液７００ｍＬを１０００ｍＬのビーカーに移した。そのビーカーを５℃の水槽内に入れた。気泡が形成されないように慎重に、その溶液を５，０００ｒｐｍで撹拌した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合う

まで、撹拌翼を、ビーカーの底から約１ｃｍ上までゆっくり上げ、この場合も、気泡が形成されないように慎重に行った。液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、ピペットを用いて、化合物１溶液（４６７μＬ）をそのビーカーに１滴ずつ移した。混合は、５分間、６，０００ｒｐｍで続けた。ミキサーを止め、その溶液を５℃でさらに１０分間置いた。これらの工程を繰り返して、製剤１０を別に７００ｍＬ調製した。

【０６０３】

ｃ．ろ過済みの最終懸濁液の調製

実施例３のＩに記載されているようにして、ろ過済みの最終懸濁液を調製した。

【０６０４】

ｄ．凍結乾燥／再構成

実施例３のＩＩに記載されているようにして、上記の試料を凍結乾燥した。実施例３のＩに記載されている装置及び材料を用いて、その凍結乾燥済み試料において、化合物１についてアッセイした。

【０６０５】

アッセイのために、実施例３のＩＩに記載されているようにして、その凍結乾燥済み薬品を再構成及び調製した。

【０６０６】

実施例３のＩに記載されているようにして、０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤を調製した。

【０６０７】

実施例３のＩに記載されているようにして、化合物１の参照標準物質ストック、化合物１の参照標準物質溶液及び関連不純物の参照標準物質を調製した。

【０６０８】

このアッセイでは、実施例３のＩに記載されている解析方法を使用した。

【０６０９】

ＩＶ．１０％組み換えヒト血清アルブミン（ｒＨＳＡ）を含む製剤：

製剤１１（ＨＡ／化合物１（５００：１））

ａ．溶液の調製

無水クエン酸０．９６ｇ及びクエン酸ナトリウム０．２９ｇを１０％ｒＨＳＡ３００ｍＬに溶解させた。

化合物１を１５０ｍｇ秤量し、ギ酸９２５μＬに溶解させて、１５０ｍｇ／ｍＬの化合物１溶液を調製した。

【０６１０】

ｂ．ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製

１０％ＨＡ溶液を４℃で３０分予冷した。１０％ＨＡ溶液３００ｍＬを５００ｍＬのビーカーに移した。そのビーカーを５℃の水槽内に入れた。気泡が形成されないように慎重に、その溶液を５，０００ｒｐｍで撹拌した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合うまで、撹拌翼を、ビーカーの底から約１ｃｍ上までゆっくり上げ、この場合も、気泡が形成されないように慎重に行った。液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、ピペットを用いて、化合物１溶液（４００μＬ）をそのビーカーに１滴ずつ移した。混合は、５分間、６，０００ｒｐｍで続けた。ミキサーを止め、溶液を５℃で、さらに１０分間置いた。

【０６１１】

ｃ．ろ過済みの最終懸濁液の調製

実施例３のＩに記載されているようにして、ろ過済みの最終懸濁液を調製した。

【０６１２】

ｄ．ろ過済みの最終懸濁液の凍結乾燥

凍結乾燥機を、表２２で概説したサイクルにプログラミングした。必要な場合には、真空グリースの薄層をドアシールに塗布し、必要な場合には、真空ポンプ油を交換した。２０ｃｃバイアル３５個に、ろ過済みの最終懸濁液６ｍＬを充填して、バイアル当たり１．２

ｍｇの化合物１になるようにした。そのバイアルに栓をし、バイアルがベントされるようにした。そのバイアルを凍結乾燥機の１番上の棚に入れた。その凍結乾燥機のドアを閉めて、適切な真空密閉状態が形成されるようにした。凍結乾燥プロセスを開始した。凍結乾燥サイクルの完了後、チャンバーを乾燥窒素でベントし、バイアルをシールしてから、ドアを開けた。バイアルを取り出し、ラベルを付け、室温で保存した。

【０６１３】

ｅ．再構成

アッセイのために、実施例３のＩに記載されているようにして、その凍結乾燥済み薬品を再構成及び調製した。

【０６１４】

実施例３のＩに記載されているようにして、０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤を調製した。

【０６１５】

実施例３のＩに記載されているようにして、化合物１の参照標準物質ストック、化合物１の参照標準物質溶液及び関連不純物の参照標準物質を調製した。

【０６１６】

このアッセイでは、実施例３のＩに記載されている解析方法を使用した。

【０６１７】

Ｖ．１０％ヒトアルブミンを含む製剤：製剤１２（ＨＡ／化合物１（５００：１））

ａ．溶液の調製

無水クエン酸６．６４ｇ及びクエン酸ナトリウム７．５ｇを再蒸留水（ｄｄＨ$_2$Ｏ）２Ｌに溶解させることによって、ｐＨが３．１の４０ｍＭクエン酸緩衝剤を調製した。

緩衝剤溶液２００ｍＬを２０％ＨＡ溶液２００ｍＬと混合して、ｐＨが５．０の１０％ＨＡ溶液４００ｍＬを作製した。

化合物１を１５０ｍｇ秤量し、ギ酸９２５μＬに溶解して、１５０ｍｇ／ｍＬの化合物１溶液を調製した。

【０６１８】

ｂ．ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製

１０％ＨＡ溶液を４℃で３０分予冷した。１０％ＨＡ溶液４００ｍＬを５００ｍＬのビーカーに移した。そのビーカーを５℃の水槽内に入れた。その溶液を、気泡が形成されないように慎重に、５，０００ｒｐｍで撹拌した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合うまで、撹拌翼を、ビーカーの底から約１ｃｍ上までゆっくり上げ、この場合も、気泡が形成されないように慎重に行った。液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、ピペットを用いて、化合物１溶液（５３３μＬ）をそのビーカーに１滴ずつ移した。混合は、５分間、６，０００ｒｐｍで続けた。ミキサーを止め、溶液を５℃で、さらに１０分間置いた。

【０６１９】

ｃ．ろ過済みの最終懸濁液の調製

実施例３のＩに記載されているようにして、ろ過済みの最終懸濁液を調製した。

【０６２０】

ｄ．凍結乾燥／再構成

実施例３のＩＶに記載されているようにして、上記の試料を凍結乾燥した。実施例３のＩに記載されている装置及び材料を用いて、その凍結乾燥済み試料において、化合物１について調べた。

【０６２１】

アッセイのために、実施例３のＩに記載されているようにして、その凍結乾燥済み薬品を再構成及び調製した。

【０６２２】

実施例３のＩに記載されているようにして、０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤を調製した。

【０６２３】
実施例３のＩに記載されているようにして、化合物１の参照標準物質ストック、化合物１の参照標準物質溶液及び関連不純物の参照標準物質を調製した。
【０６２４】
このアッセイでは、実施例３のＩに記載されている解析方法を使用した。
【０６２５】
実施例４：製剤の５Ｌバッチの調製
下記の材料及び手順を用いて、表１５に示されている組成を有する製剤の５Ｌバッチ（製剤１５）を調製した。
【０６２６】
材料
上記の製剤の調製には、下記の材料を使用した。
化合物１（製剤中に２５０ｍｇ、総必要量３００ｍｇ）
開環化合物１の関連不純物の参照標準物質
アルブミン（ヒト）（２０ｇ、１００ｍＬ、Ｇｒｉｆｏｌｓ、ロット番号ＩＢＡＣ５Ｄ８００１（２５０ｇ、製剤中にはバイアル１２．５個分、必要量はバイアル１３個分））
ＭｉｌｌｉＱ水（１８．４ＭＯｈｍｓ・ｃｍ及びＴＯＣ４ｐｐｂ）
Ｈｙｃｌｏｎｅ　Ｈｙｐｕｒｅエンドトキシン不含細胞培養グレード水（ＧＥ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、カタログ番号ＳＨ３０５２９０３）
ギ酸９７％（Ａｌｆａ　Ａｅｓａｒ、Ａ１３２８５）
クエン酸ナトリウム二水和物（ＢＤＨ、８０１７－５００Ｇ）
無水クエン酸（Ｓｐｅｃｔｒｕｍ、ＣＩ１３３）
滅菌７０％イソプロパノール（ＶＷＲ、カタログ番号８９１０８－１６２）
ＰＴＦＥ張りスクリューキャップ付きの５ｍＬの円錐底Ｖ－バイアル（Ｗｈｅａｔｏｎ、カタログ番号Ｗ９８６２９９ＮＧ）
０．２μｍのＰＥＳメンブレン付きのＮａｌｇｅｎｅ　Ｒａｐｉｄ－Ｆｌｏｗ滅菌ディスポーザブルボトルトップフィルター（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ、＃２９５－３３４５）
１０００ｍＬの滅菌Ｎａｌｇｅｎｅボトル
０．２μｍのＳｕｐｏｒメンブレン付きの１３ｍｍのＡｃｒｏｄｉｓｃシリンジフィルター（Ｐａｌｌ　Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ、パーツ番号４６０２）
滅菌ガラスバイアル（５０ｃｃ、２０ｍｍ、Ａｌｌｅｒｇｙ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ，Ｉｎｃ．）
２０ｍｍの滅菌ＦｌｕｒｏＴｅｃコーティング栓
ＰＥＴＧ媒体保存ボトル
窒素
【０６２７】
装置
下記の装置を使用して、製剤を調製した。
オーバーヘッドインペラーミキサー
バスソニケーター
バイオセーフティーキャビネット
凍結乾燥機
ｐＨメーター
【０６２８】
製剤
下記の表３０には、化合溶液の組成が示されている。
表３０：化合溶液の組成

【表４７】

| | 成分 | 重量 | 20℃における密度(推定) |
|---|---|---|---|
| 30mMクエン酸緩衝剤 | 無水クエン酸 | 11.91g | ― |
| | クエン酸ナトリウム二水和物 | 13.47g | ― |
| | 注射用水 | 3,579g | 0.9982g/mL |
| HA及びスクロース溶液 | 20%HA | 1,321g | 1.057g/mL |
| | スクロース | 300.0g | ― |
| | 30mMクエン酸緩衝剤 | 3,604g | 1.003g/mL |
| 化合物1の有機溶液 | 化合物1 | 300.0mg | ― |
| | ギ酸 | 2.257g | 1.221g/mL |
| 最終的な化合済みバルク溶液 | 化合物1の有機溶液 | 2.137g | 1.282g/mL |
| | HA及びスクロース溶液 | 5,225g | 1.045g/mL |

【０６２９】

下記の表３１には、最終的なバルク製剤の組成が示されている。

表３１：バルク製剤の組成

【表４８】

| 成分 | 重量 |
|---|---|
| 無水クエン酸 | 11.91g |
| クエン酸ナトリウム二水和物 | 13.47g |
| 注射用水 | 3,579g |
| 20%HA | 1,321g |
| スクロース | 300.0g |
| 化合物1 | 250.0mg |
| ギ酸 | 1.887g |

【０６３０】

下記の表３２には、最終バルク溶液中の構成物質の濃度が示されている。

表３２：最終バルク溶液中の構成物質の濃度

【表４９】

| 成分 | 濃度 |
|---|---|
| 化合物1 | 50μg/mL |
| HA | 50mg/mL |
| スクロース | 60mg/mL |
| 塩化ナトリウム | 22.5mg/mL |
| クエン酸塩 | 4.5mg/mL |
| ギ酸 | 377μg/mL |

【０６３１】

装置の準備

ミキサーを水で２回すすいだ後、７０％ＩＰＡですすぎ、最後に、ＷＦＩのＭｉｌｌｉＱ

水ですすぐことによって洗浄した。凍結乾燥機の棚及びチャンバーを７０％ＩＰＡで拭いた。０．２μｍのインライン滅菌フィルターを備える、凍結乾燥機の真空解放用吸気ポートに、窒素ガスシリンダーを接続し、レギュレーターを５ｍｂａｒに設定した。

【０６３２】

溶液の調製

無水クエン酸１１．９１ｇ及びクエン酸ナトリウム１３．４７ｇを注射用水３，５７９ｇ（または等価物）に溶解させることによって、ｐＨが４．２の３０ｍＭクエン酸緩衝剤３，６０４ｇを調製した。固体が十分に溶解するまで、その混合物をオーバーヘッドインペラーミキサーで混合した。

気泡が形成されないように、２０％ＨＡ溶液１，２５０ｍＬ（１，３２１ｇ）を媒体保存カーボイに慎重に移した。

スクロース３００．０ｇをそのＨＡ溶液に加えた。

ミキサーヘッドをその溶液中に入れ、そのヘッドが、カーボイの底のすぐ上に位置するようにした。ミキサーを最低速度で始動させ、空気が入ったり、気泡が形成されたりしないように注意した。スクロースを完全に溶解させるために、その溶液が均質になるまで、気泡を入れずに、その溶液を静かに混合した。

ｐＨは、４．８～５．２に保った。

化合物１を３００ｍｇ秤量し、ギ酸１，８５０μＬに溶解させて、化合物１の１５０ｍｇ／ｍＬ溶液を調製した。その溶液を温めた水槽で超音波処理して、その化合物を完全に溶解させた。

【０６３３】

ＨＡに溶解させた化合物１溶液の調製

ミキサーヘッドを５％ＨＡ及び６％スクロース溶液中に入れ、そのヘッドが、カーボイの底のすぐ上に位置するようにした。ミキサーを最低速度で始動させ、空気が入ったり、気泡が形成されたりしないように注意した。その溶液の表面が循環して、上下が混じり合うまで、ミキサー速度を上昇させ、この場合も、空気が入ったり、気泡が形成されたりしないように注意した。

液体表面上に膜が形成されないように混合しながら、化合物１溶媒溶液１，６６７μＬをピペットで、約５０μＬ（概ね１滴）の速度で、１０秒おきにカーボイに滴下した。

混合をさらに１０分間続けた。

化合物１の含有量と安定性を調べるために、未ろ過のバルク懸濁液をサンプリングし、凍結させた。

その未ろ過の懸濁液は、ろ過の準備ができるまで、５℃で保存した。

【０６３４】

ろ過済みの最終懸濁液の調製

バイオセーフティーキャビネットにおいて、０．２μｍのＮａｌｇｅｎｅカップろ過器を２個、真空室に接続することによって準備した。

混合したバルク溶液１０ｍＬをピペットで取り、そのフィルターメンブレンの１つに均一に広げた。真空を利用して、その液体をメンブレンに通して飽和させ、受けフラスコを取り外し、フラスコの内容物を処分した。

同じカップろ過器を、その飽和メンブレンとともに、新たな１０００ｍＬの滅菌Ｎａｌｇｅｎｅ受けボトルに取り付け、上記の溶液１Ｌをろ過した。その受けボトルを取り外し、蓋をした。

新たな１０００ｍＬの滅菌Ｎａｌｇｅｎｅ受けボトルを取り付け、さらに１Ｌの溶液をろ過した。溶液を５Ｌすべてろ過するまで、これらの工程を繰り返した。

ｐＨ及び密度の測定のために、ろ過済みの最終懸濁液をサンプリングした。

バイアルに充填する準備ができるまで、ろ過済み懸濁液を５℃で保存した。

【０６３５】

ろ過済みの最終溶液の凍結乾燥

凍結乾燥機を、表２４で概説したサイクルにプログラミングした。必要な場合には、真空

グリースの薄層をドアシールに塗布した。必要な場合には、真空ポンプ油を交換した。
約２５０～約５０ｃｃバイアルに、ろ過済みの最終懸濁液２０ｍＬを充填して、バイアル当たり１．０ｍｇの化合物１となるようにした。
そのバイアルに栓をし、バイアルがベントされるようにし、凍結乾燥機の１番上の棚に入れた。
その凍結乾燥機のドアを閉めて、適切な真空密閉状態が形成されるようにした。
バルク溶液を調製してから４８時間以内に、凍結乾燥プロセスを開始し、その期間中、バルク溶液は、２４時間を超えない期間、室温に保持し得る。
凍結乾燥サイクルが完了したら、チャンバーを乾燥窒素でベントし、バイアルを約５００トールの圧力でシールしてから、ドアを開けた。
バイアルを取り出し、ラベルを付け、室温で保存した。

【０６３６】

凍結乾燥済み試料中の化合物１及び関連不純物のアッセイ
下記の装置を使用して、凍結乾燥済み試料中の化合物１の含有量を調べた。
下記を備えたＡｇｉｌｅｎｔ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ　１２６０シリーズＨＰＬＣ
Ｇ７１２９Ａ　Ｖｉａｌ　ｓａｍｐｌｅｒ
Ｇ７１１１Ｂクォータナリポンプ
Ｇ７１１６Ａマルチカラムサーモスタット
Ｇ７１６５Ａ多波長検出器

【０６３７】

下記の材料を使用して、凍結乾燥済み試料中の化合物１の含有量を調べた。
化合物１の参照標準物質
化合物１の関連不純物の参照標準物質
ＨＡとともに調合した化合物１の凍結乾燥済み薬品（５０ｃｃバイアル中に１．０ｍｇ）
注射用水（ＵＳＰ）
過塩素酸
アセトニトリル
トリフルオロ酢酸
Ｓｕｐｏｒメンブレン付きの０．２μｍのシリンジフィルター（Ｐａｌｌ）
３ｍＬのルアーロックシリンジ

【０６３８】

標準物質及び希釈剤の調製
０．０５％過塩素酸／アセトニトリル（比率７０：３０）を含む希釈剤（下記のようにして調製した）をアッセイで使用した。水が約５００ｍｌ入った１０００ｍＬのメスフラスコに、過塩素酸０．５ｍＬを加え、水で希釈定容した。その内容物をよく混合して、過塩素酸溶液を得た。過塩素酸溶液７００ｍＬ及びアセトニトリル３００ｍｌをボトルに加え、よく混合した。

【０６３９】

化合物１の参照標準物質ストックの標準溶液（５００μｇ／ｍＬ）を下記のようにして調製した。

【０６４０】

化合物１の参照標準物質５０ｍｇを１００ｍＬのメスフラスコに秤り入れた。アセトニトリル８０ｍｌをフラスコに加え、材料が完全に溶解するまで超音波処理した。フラスコを、室温まで平衡化した。内容物をアセトニトリルで希釈定容し、よく混合した。

【０６４１】

化合物１の参照標準物質溶液（１２．５μｇ／ｍＬ）を下記のようにして調製した。化合物１の参照標準物質ストック２．５ｍＬ（５００μｇ／ｍＬ）を１００ｍＬのメスフラスコにピペットで入れ、希釈剤で希釈定容し、激しく振とうすることによってよく混合した。

【０６４２】

開環化合物１の標準物質１ｍｇを、共溶媒である水／アセトニトリル（１：１）１ｍＬに溶解することによって、関連不純物の参照標準物質を調製した。

【０６４３】

試料の調製

凍結乾燥済み薬品を再構成し、アッセイのために、下記のように調製した。

ＷＦＩ１８．６ｍＬをバイアルの壁面にピペットで慎重に入れることによって、バイアル中の凍結乾燥済み薬品を再構成した。

その凍結乾燥済みケーキを完全に再構成させて、３０分、規則的に静かにかき混ぜて溶解させた。

３ｍＬのルアーロックシリンジを用いて、その試料を０．２μｍのフィルターでろ過した。最初の０．５ｍＬを破棄し、残りの１～２ｍＬのろ液を試料として回収した。

未ろ過またはろ過済みの試料１ｍＬを２０ｍＬのガラスバイアルに入れた。

０．０５％過塩素酸１ｍＬをそのバイアルに加えて、試料溶液を希釈した。

続いて、アセトニトリル３ｍＬをその混合物に加えて、ヒト血清アルブミンを沈殿させた。

その混合物を一晩、４℃で一晩インキュベートした。

０．０５％過塩素酸３ｍＬをその冷溶液に加えて、最終的な溶液８ｍＬを作製した。

その８ｍＬの溶液から上清１ｍＬをＨＰＬＣバイアルに移した。

【０６４４】

解析方法

下記の解析方法を使用した。

カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＡＣＱＵＩＴＹ　ＵＰＬＣ（登録商標）ＢＥＨ　Ｃ１８（１．７μｍ、３．０×５０ｍｍカラム）

移動相Ａ：水／ＭｅＣＮ（９５：５）中の０．１％ＴＦＡ

移動相Ｂ：水／ＭｅＣＮ（５：９５）中の０．１％ＴＦＡ

流速：０．６ｍＬ／分

カラム温度（℃）：３５℃

ＵＶ検出：２３５ｎｍ

注入体積：３０μＬ

実行時間：１３．５分

注入シーケンス：化合物１の参照標準物質１２．５ｇ／ｍＬの後に、６つの試料を注入してから、化合物１の参照標準物質１２．５ｇ／ｍＬを注入した。

表３３：グラジエントの設定

【表５０】

| 時間(分) | 移動相 A の割合(%) | 移動相 B の割合(%) |
|---|---|---|
| 0 | 80 | 20 |
| 7 | 50 | 50 |
| 10.5 | 20 | 80 |
| 11.5 | 20 | 80 |
| 11.6 | 80 | 20 |
| 13.5 | 80 | 20 |

【０６４５】

データ解析

約５．５８分に溶出したピークを用いて、ＡＰＩのピーク面積（ＰＡｓａｍｐ）を算出した。約４．４９分及び約４．６９分に溶出したピークを用いて、関連不純物のピーク面積を算出した。

【０６４６】

$Conc_{API}=PA_{samp}/PA_{std}\times Conc_{std}\times 8$の式を用いて、１２．

５μｇ／ｍＬの標準物質と比較することによって、ＡＰＩ濃度を算出した。
【０６４７】
ＡＰＩピーク面積に対して、関連不純物の含有量を算出した。
【０６４８】
ヒトアルブミンのアッセイ
ヒトアルブミンのアッセイでは、化合物１について調べるために用いた上記装置と同じ装置を使用した。
【０６４９】
材料：
ヒトアルブミンのアッセイでは、下記の材料を使用した。
アルブミン（ヒト）（２０ｇ、１００ｍＬ、Ｇｒｉｆｏｌｓ）
ヒトアルブミンとともに調合した化合物１の凍結乾燥済み薬品（１．０ｍｇ／５０ｃｃバイアル）
リン酸第二カリウム（$K_2HPO_4$）（無水、ＵＳＰ）
濃塩酸（ＡＣＳ試薬グレード）
注射用水（ＵＳＰ）
Ｓｕｐｏｒメンブレン付きの０．２ｍのシリンジフィルター（Ｐａｌｌ）
【０６５０】
標準物質及び希釈剤の調製
リン酸第二カリウム粉末３４．８４ｇを水１５００ｍＬに溶解させることによって、移動相の０．１０Ｍ $K_2HPO_4$を調製した。そのｐＨは、１Ｍ塩酸でｐＨ７．０±０．１に調節した。その溶液を２Ｌのメスフラスコに移し、水を標線まで適量加えた。ＨＡ溶液０．５ｍＬを１００ｍＬのメスフラスコに移し、生理食塩水を標線まで適量加えることによって、１ｍｇ／ｍＬのヒトアルブミン標準物質を調製した。
【０６５１】
試料の調製
ＷＦＩ１８．６ｍＬをバイアルの壁面にピペットで慎重に入れることによって、薬品バイアルの凍結乾燥済み内容物を再構成した。その凍結乾燥済みケーキを完全に再構成させて、３０分、規則的に静かにかき混ぜて溶解させた。試料２００μＬを１０ｍＬのメスフラスコに加え、生理食塩水を標線まで適量加えることによって、その再構成済み試料を希釈して、ＨＡを約１ｍｇ／ｍＬとした。そのＨＡ標準溶液１ｍＬをＨＰＬＣバイアルに移した。
解析方法
カラム：ＴＯＳＯＨ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，ＬＬＣ、ＴＳＫｇｅｌ　Ｇ３００ＳＷ（ＩＤ７．８ｍｍ×３０ｃｍ、５μｍカラム、＃Ｓ７３６３－０６Ｒ）
移動相：０．１０Ｍ $K_2HPO_4$
流速：１．０ｍＬ／分
カラム温度：周囲温度
ＵＶ検出：２２８ｎｍ
注入体積：１０μＬ
ニードル洗浄：水
実行時間：３０分
メソッドブランク：６０分
【０６５２】
ギ酸アッセイ
化合物１の薬品中の残留ＤＭＳＯ及び残留ギ酸を求めるために用いたＨＰＬＣの手順は、下記のとおりであった。
【０６５３】
装置
マイクロ天秤またはセミマイクロ分析天秤

ＨＰＬＣシステム
データ取得及びデータ処理用のＨＰＬＣソフトウェア
クラスＡのメスフラスコ
クラスＡのメスシリンダー及びピペットまたはオートピペット
ソニケーター
【０６５４】
材料及び試薬
脱イオン水
ジメチルスルホキシド
ギ酸
リン酸一カリウム
【０６５５】
ＨＰＬＣの条件
カラム：Ｇｒａｃｅ　Ｐｒｅｖａｉｌ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ａｃｉｄ（３μｍ、１５０ｍｍ×４．６ｍｍ、Ｐ／Ｎ８８６５５）または
同等物
カラム温度：周囲温度
検出器：ＵＶ（２１０ｎｍ）
移動相：２５ｍＭ　$KH_2PO_4$（ｐＨ＝３．２５）
流速：１．０ｍｌ／分
実行時間：１０分
注入体積：１０μＬ
【０６５６】
カラムの洗浄／コンディショニングに関する注記：
ｉ．解析シーケンスの最後に、カラムをアセトニトリル／水（８０：２０）で洗浄した。
ｉｉ．シーケンスの開始前に、カラムのコンディショニングを移動相で十分に行い、ピーク保持に対する影響が少なくなるようにした。
【０６５７】
希釈剤
移動相
移動相の調製
リン酸一カリウム約６．８ｇを秤量し、脱イオン水２リットルに溶解させ、ｐＨをリン酸で３．２５に調節した。
【０６５８】
標準溶液の調製
ストック標準溶液の調製：１％ｖ／ｖ
希釈剤が約１００ｍＬ入った２００ｍＬのメスフラスコに、ガラスピペットを用いて、ＤＭＳＯを２ｍｌ、ギ酸を２ｍｌ量り入れた。その内容物を希釈剤で希釈定容し、よく混合した。
作業用標準溶液の調製：０．００５％ｖ／ｖ
２００ｍＬのメスフラスコに、ガラスピペットを用いて、ストック標準溶液１ｍｌを量り入れた。その内容物を希釈剤で希釈定容し、よく混合した。
定量限界（ＱＬ）溶液の調製：０．０００５％ｖ／ｖ
５０ｍｌのメスフラスコに、希釈剤約２５ｍＬ及び作業用標準溶液（０．００５％ｖ／ｖ）５ｍＬを加えた。その内容物を希釈剤で希釈定容し、よく混合した。
【０６５９】
その標準溶液は、周囲条件下で保存したところ、６日間安定していた。
【０６６０】
化合物１の薬品試料溶液の調製（ｎ＝６）
ａ）６個のバイアルを最初の位置、中間の位置及び最後の位置から無作為に選択した。

ｂ）希釈剤１０ｍＬをピペットで各バイアルに入れた。
ｃ）激しく振とうすることによって、内容物を溶解させ、その溶液を１００ｍＬのメスフラスコに移した。
ｄ）上記の薬品バイアルを３回、希釈剤ですすぎ、すすぎ液をすべて、上記の１００ｍＬのメスフラスコに移した。
ｅ）内容物を希釈剤で希釈定容した。
【０６６１】
それらの試料溶液は、周囲条件下で保存したところ、３日間安定していた。
【０６６２】
システムの適合性
下記の基準を満たすまでは、試料溶液を注入しなかった。
【表５１】

| シーケンスライン | 試料 |
|---|---|
| 1 | ブランク希釈剤 |
| 2 | QL 溶液 |
| 3 | 作業用標準溶液(6 回注入) |

【０６６３】
システムの適合性基準
ａ）ブランク希釈剤を注入しても、ＤＭＳＯ及びギ酸の保持時間におけるピークに対する有意な干渉が見られない。
ｂ）ＱＬにおけるＤＭＳＯ及びギ酸のシグナルノイズ比は、１０以上（ＮＬＴ）でなければならない。
ｃ）６回連続して注入した場合、作業用標準溶液に由来するＤＭＳＯ及びギ酸のピーク面積のＲＳＤ（％）は、３％ＮＭＴでなければならない。
【０６６４】
解析手順
下記のシーケンスに従って、標準物質及び試料の試験用溶液の注入を行い、クロマトグラムを記録した。必要に応じて、追加の試料ブラケットを加えた。
表３４
【表５２】

| 注入番号 | 注入 ID |
|---|---|
| 1 | 標準物質 |
| 2 | 試料 1 |
| 3 | 試料 2 |
| 4 | 試料 3 |
| 5 | 試料 4 |
| 6 | 試料 5 |
| 7 | 試料 6 |
| 8 | 標準物質 |

【０６６５】
算出
【数１】

$$\text{溶媒（mg／バイアル）} \fallingdotseq \frac{\text{試料ピーク面積}\times\text{標準濃度}\times\text{試料希釈液（ml）}\times\text{密度（g／ml）}\times 1000 \quad (\text{mg／g})}{\text{標準物質ピーク面積}\times 100}$$

式中、
ｉ．ＤＭＳＯの密度＝１．１ｇ／ｍｌ
ｉｉ．ギ酸の密度＝１．２２ｇ／ｍｌ
ｉｉｉ．試料希釈液＝１００ｍｌ
ｉｖ．標準濃度（％）＝０．００５
【０６６６】
実施例５：凍結乾燥製剤の熱解析
この試験では、実施例４に記載されている製剤に対して、凍結乾燥顕微鏡（ＦＤＭ）及び示差走査熱量測定（ＤＳＣ）によって、一連の熱解析を行って、その製剤の崩壊温度及びＴｇ’を求めた。
【０６６７】
示差走査熱量測定（ＤＳＣ）解析
下記の２つの方法を用いて、ＤＳＣ解析を行った。
【０６６８】
方法＃１
開始温度：２０．００℃
２０．００℃で平衡化
１０℃／分で－６０℃まで降温
－６０℃で２分平衡化
サイクル１の終了を示す
１０℃／分で２０℃まで昇温
２０．００℃で平衡化
サイクル２の終了を示す
方法の終了
【０６６９】
方法＃２－モジュレイテッド型
開始温度：２０．００℃
２０．００℃で平衡化
２℃／分で－６０℃まで降温
－６０℃で２分平衡化
サイクル１の終了を示す
温度を１℃／分で６０秒調節する
５分、等温保持
サイクル２の終了を示す
２℃／分で２０℃まで昇温
【０６７０】
下記の表３５には、実施例４の製剤において、ＤＳＣによって特徴付けを行った結果がまとめられている。
表３５：ＤＳＣの結果（温度（℃））

【表５３】

| | 方法 1/ラン 1<br>(実施例 4 の製剤) | 方法 2/ラン 1<br>(実施例 4 の製剤) | 方法 2 ラン<br>2(5%HA のみ) |
|---|---|---|---|
| 核形成の開始<br>(Tnu) | -25.12 | -19.82 | -23.86 |
| ガラス転移<br>(Tg') | -28.39 | -31.12 | N/A |
| 解氷<br>(Te) | 1.01 | -1.50 | -0.10 |

【０６７１】
図４、５及び６には、実施例４の製剤に関して、方法１のラン１における核形成開始温度、ガラス転移温度及び解氷温度を示すプロットが示されており、図７、８及び９には、方法２のラン１における核形成開始温度、ガラス転移温度及び解氷温度を示すプロットが示されている。図１０、１１及び１２には、５％ＨＳＡに関して、方法２のラン２における核形成開始温度、溶解温度及び解氷温度を示すプロットが示されている。
【０６７２】
凍結乾燥顕微鏡（ＦＤＭ）による解析
この試験で用いた凍結乾燥顕微鏡は、Ｌｉｎｋａｍ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ Ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔｓ ＦＤＣＳ１９６の凍結乾燥顕微鏡であった。ＦＤＣＳ１９６は、凍結した材料が、その凍結乾燥挙動にとって重大なものとなり得る変化を起こす温度を求める目的で設計されている。このユニットには、生成物の薄片試料の凍結乾燥応答を顕微鏡で観察できるとともに、一連のデジタル画像として記録できる小型の凍結乾燥チャンバーが含まれていた。
【０６７３】
実験の開始前に、ステージチャンバーが清浄かつ乾燥した状態となるようにすることによって、ステージチャンバーを真空化のために準備した。シリコーン油を用いて、そのステージからスライド及び試料への熱移動が良好に行われるようにした。石英スライドをそのステージ上に取り付け、そのスライドの上に、事前に調合した液体試料を少量配置し、カバースリップで覆った。必要な場合には、シムを用いて、試料の厚みが均一になるようにした。
【０６７４】
ＦＤＣＳ１９６を画像及びデータキャプチャーソフトウェアＬｉｎｋｓｙｓ３２とともに用いて、凍結乾燥特性を求めた。ピペットを用いて、２～４ｍｌの試料をスライドの上に分注した。下記の表３６及び３７に示されているように、その試料を凍結及び／またはアニーリングし、システムを真空状態にした。その試料を昇温させ、顕微鏡に接続したデジタルカメラで、乾燥状態を観察した。そのプロセス全体を通じて、様々な間隔で、画像をキャプチャーした。ＦＤＭサイクルの後、画像を観察し、崩壊／共晶溶融の最初の徴候に留意し、その画像と関連する対応温度を記録した。
表３６：凍結乾燥サイクル

【表５４】

| 方法#1 | |
|---|---|
| 工程 | 設定値 |
| 充填温度 | 20℃ |
| 凍結速度 | 10℃/分 |
| 凍結温度設定値 | -45℃ |
| 凍結時間 | 10分 |
| 真空設定値 | 60mT |
| 昇温速度 | 1℃/分 |
| 昇温温度設定値 | 20℃ |

表３７：凍結乾燥サイクル

【表５５】

| 方法#2-アニーリング | |
|---|---|
| 工程 | 設定値 |
| 充填温度 | 20℃ |
| 凍結速度 | 10℃/分 |
| 凍結温度設定値 | -45℃ |
| 凍結保持時間 | 10分 |
| 昇温速度 | 3℃/分 |
| アニーリング温度設定値 | -15℃ |
| アニーリング時間 | 10分 |
| 凍結速度 | 3℃/分 |
| 凍結温度設定値 | -45℃ |
| 凍結時間 | 10分 |
| 真空設定値 | 50mT |
| 昇温速度 | 1℃/分 |
| 昇温温度設定値 | 20℃ |

【０６７５】

下記の表３８には、凍結乾燥顕微鏡解析における崩壊領域／共晶溶融挙動が示されている。

表３８：観察された臨海温度の概要

【表５６】

| 方法/サブロット番号 | ラン番号 | 崩壊開始(℃) | 完全崩壊(℃) |
|---|---|---|---|
| 1 | 1 | -22.4 | -12.1 |
| 1 | 2 | -22.2 | -12.6 |
| 2 | 1 | -20.2 | -11.8 |

【０６７６】

生成物は、完全に崩壊するまで、崩壊開始から部分崩壊を経た。アニーリングを行っても、乾燥時の動的温度または臨海温度の有意な変化は見られなかった。方法１における平均崩壊開始温度は、－２２．３℃であった。

【０６７７】
ＦＤＭ解析及びＤＳＣ解析の際に観察された臨海温度に基づき、崩壊またはメルトバックを発生させずに、ケーキ構造を保持するためには、生成物温度は、最初の一次乾燥中に－２５．３℃未満に保つ必要があることが明らかになった。この温度には、明らかになった崩壊温度から３℃のセーフゾーンが含まれる。
【０６７８】
実施例６：凍結乾燥製剤の安定性評価
Ｉ．溶液における安定性
この試験では、溶液における製剤１６の安定性を評価した。関連不純物ピークの曲線下面積（ＡＵＣ）を主な化合物１のピークのＡＵＣで除することによって、関連不純物の割合（％）を求めた。
【０６７９】
図１３には、４～５℃、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨで保存した、製剤１６の溶液における関連不純物の出現が示されている。関連不純物の出現の温度依存性が大きいことが観察された。図１３に示されているように、関連不純物は、時間の経過とともに、一次関数的に発現した。図１４に示されているように、マスバランスの観点による、アッセイ対象の化合物１の効能の低下によって、関連不純物を考察した。４０℃／７５％ＲＨにおける試料の評価は、その溶液が濁ったため、３日後に終了した。
【０６８０】
ＩＩ．凍結乾燥済み製剤の長期安定性
この試験では、ＨＳＡ：化合物１の比率が異なり、スクロースを含むかまたはスクロースを含まず、２つの異なる供給元（Ｎｏｖｏｚｙｍｅｓの組み換えヒトアルブミン及びＧｒｉｆｏｌｓの血清由来のヒトアルブミン）のＨＳＡを含む凍結乾燥済み製剤の長期保存安定性を評価した。表１４～１５に記載されている製剤７～１２を評価した。
【０６８１】
各製剤由来の試料は、安定性について、５℃、２５℃／６０％ＲＨ及び４０℃／７５％ＲＨに置いた。試料を最初に（ｔ＝０）アッセイして、ベースラインを確立した。１週間後、２週間後、１カ月後、２カ月後、３カ月後及び８カ月後に試料を各保存条件から取り出し、再構成し、ろ過して、化合物１及びヒトアルブミンの濃度、ならびに関連不純物についてアッセイした。すべての保存条件のすべての凍結乾燥済み試料で、関連不純物は観察されなかった。さらに、ろ過した試料と未ろ過の試料の間では、すべての構成成分のアッセイ値に、差は見られなかった。図１５Ａ～１５Ｆに見られるように、４０℃／７５％ＲＨで保存した試料では、スクロースを含まない製剤（製剤７（図１５Ａ）、製剤８（図１５Ｂ）、製剤１１（図１５Ｅ）及び製剤１２（図１５Ｆ））において、化合物１の効能が多少低下したのに対して、スクロースを含む製剤（製剤９（図１５Ｃ）及び製剤１０（図１５Ｄ））においては、アッセイした化合物１の効能の変化は見られなかった。５℃及び２５℃／６０％ＲＨで保存した試料でも、同様の傾向が認められた。
【０６８２】
図１６Ａには製剤８、図１６Ｂには製造１１、図１６Ｃには製剤１２について、４０℃／７５％ＲＨで保存した試料の長期安定性が示されている。
【０６８３】
ヒトアルブミンのアッセイは、総ヒトアルブミン濃度について行ったが、そのタンパク質の組成も、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分の観点で定量した。図１７には、ヒトアルブミンのモノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分の溶出時間を示したＨＰＬＣクロマトグラムが示されている。４０℃／７５％ＲＨでは、スクロースを含まない製剤（製剤７（図１８Ａ）、製剤８（図１８Ｂ）、製剤１１（図１８Ｅ）及び製剤１２（図１８Ｆ）において、ヒトアルブミンが時間とともに凝集したことがわかった（モノマー画分の減少、ならびにそれに対応した、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分の増加によって示された）。スクロースを含む製剤のうち、４０℃／７５％ＲＨで保存した製剤（製剤９（図１８Ｃ）及び製剤１０（図１８Ｄ

））中のＨＡの組成は、試験の継続時間にわたり、概ね変化がないままであったことから、スクロースが、薬物の効能を保持する観点のみならず、ヒトアルブミンの凝集を予防する観点でも、重要な凍結保護剤として作用することが示唆された。４０℃／７５％ＲＨの条件で観察された、ヒトアルブミンの凝集は、５℃で保存した試料では観察されなかったとともに、２５℃で保存した試料では、最小限しか観察されなかったことから、温度及び／または相対湿度が、ヒトアルブミンモノマーをダイマー、オリゴマー及びポリマーに凝集させる強力な誘因であることが示唆された。

【０６８４】

図１９Ａには製剤８、図１９Ｂには製造１１、図１９Ｃには製造１２に関して、４０℃／７５％ＲＨでで保存した試料で、モノマー画分、ダイマー画分、オリゴマー画分及びポリマー画分の観点で定量したヒトアルブミンの組成が示されている。

【０６８５】

実施例７：ギ酸／酢酸混合物における化合物１の溶解性の評価

この試験では、最高で６０℃の温度で、ギ酸／酢酸（ＦＡ／ＡｃＯＨ）混合物における化合物１の溶解性を求めた。ＦＡ１００％から、ＦＡ／ＡｃＯＨが７０％／３０％まで、１０％刻みで変化させたＦＡ／ＡｃＯＨ混合物を使用した。

【０６８６】

表３９に記載されている比率のＦＡ／ＡｃＯＨ溶液を使用した。化合物１を１５０ｍｇ超含むバイアルに、各溶液５００μＬを個々に加え、それぞれの温度条件に置いた（試料数：１２）。各時点（４時間、２４時間及び４８時間）に、試料を採取し、アッセイした（合計３６個）。試料を軽く（５００ｇ、４分）スピンダウンして、すべての固体を沈殿させ、アッセイ用に、溶液２５μＬを採取した。

表３９

【表５７】

| | FA 100% | FA/AcOH 90%/10% | FA/AcOH 80%/20% | FA/AcOH 70%/30% |
|---|---|---|---|---|
| 4℃ | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 |
| 25℃ | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 |
| 40℃ | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 | 4時間、24時間、48時間 |

【０６８７】

図２０Ａ、２０Ｂ及び２０Ｃには、試験を行った各種ＦＡ／ＡｃＯＨ混合物における化合物１の溶解性に関するプロットが示されている。図２０Ａ～２０Ｃからわかるように、化合物１の溶解性は、ＦＡが１００％の場合に最も高くなる。図２０Ａからわかるように、４０℃まで２４時間超、加熱すると、ＦＡ１００％中の化合物１は、その真の溶解性である２５０ｍｇ／ｍＬ超に近づく。６０℃まで加熱すると、１時間以内に、２５０ｍｇ／ｍＬ超の同じ溶解性に到達可能になることが観察された。

【０６８８】

実施例８：再構成時間の試験

表４０に記載されている製剤Ａ、Ｂ、Ｃ及びＤにおいて、ｐＨ、濃度、充填体積及び薬物含有量が再構成時間に及ぼす影響について調べた。

表４０

【表５８】

| パラメーター | A | B | C | D |
|---|---|---|---|---|
| 化合物１の濃度 | 100mg/mL | 100mg/mL | 200mg/mL | 0mg/mL |
| HSA の濃度 | 50mg/mL | 50mg/mL | 100mg/mL | 100mg/mL |
| スクロースの濃度 | 66mg/mL | 66mg/mL | 132mg/mL | 132mg/mL |
| ギ酸/化合物１ | 4.575mg/mg | 4.575mg/mg | 4.575mg/mg | 4.575mg/mg |
| 酢酸/化合物１ | 3.453mg/mg | 3.453mg/mg | 3.453mg/mg | 3.453mg/mg |
| クエン酸緩衝剤の濃度 | 20mM | 20mM | 40mM | 40mM |
| pH | 3.8 | 5.0 | 5.0 | 3.8 |
| 充填体積 | 25mL | 25mL | 12.5mL | 12.5mL |
| バイアルサイズ | 50cc | 50cc | 50cc | 50cc |
| 再構成ビヒクル | WFI | WFI | WFI | WFI |
| 加えるビヒクルの体積 | 23.2 | 23.2 | 23.2 | 23.2 |
| 再構成済みの化合物１の濃度 | 100mg/mL | 100mg/mL | 100mg/mL | 0mg/mL |
| 再構成済みの HSA の濃度 | 5% | 5% | 5% | 5% |

【０６８９】
製剤は、図２０に示されているフローチャートに従って調製した。
【０６９０】
下記の手順（図２２に示されているような手順）を用いて、ｐＨ（４または５）、充填濃度（１倍または２倍）及び薬物含有量（０μｇ／ｍＬまたは１００μｇ／ｍＬ）が再構成時間に及ぼす影響を求めた。
１日目の５つのバイアルの、ＷＦＩ２３．２ｍＬによる再構成時間を試験する
１日目のバイアルを製剤Ｘとしてラベリングする
１日目のバッチのバイアルを１０ｍＬで再構成する
ブレンドし、ｐＨを調節して、製剤Ａ、Ｂ及びＣを作製する
化合物１を除くすべての賦形剤を含む製剤Ｄを調製する
５０ｃｃバイアルに充填し、下記のサイクルで凍結乾燥する
すべての製剤を２３．２ｍＬのＷＦＩで再構成し、時折、旋回する
【０６９１】
製剤は、下記のようにして凍結乾燥した。

１１日目に、凍結乾燥を開始する
５℃で１時間、平衡化する
－４５℃まで０．２５℃／分で降温する
－４５℃で４時間凍結する
－２０℃まで０．２５℃／分で昇温する
－２０℃で６０時間、１００ｍＴｏｒｒで一次乾燥を行う
＋２５℃まで０．１℃／分で昇温する
＋２５℃で１２時間、２００ｍＴｏｒｒで二次乾燥を行う
１５日目に、凍結乾燥機から取り出す

【０６９２】

表４１には、ｐＨ、充填体積及び薬物含有量が再構成時間に及ぼす影響が示されている。

表４１

【表５９】

| 製剤 ID | n | pH | 充填濃度 | 薬物 | 再構成時間(分) | | pH |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | 平均 | 標準偏差 | |
| X | 5 | 3.8 | 2 倍 | あり | 27.7 | 2.9 | 3.80 |
| A | 3 | 3.8 | 1 倍 | あり | 19.2 | 3.9 | 3.84 |
| B | 4 | 5.0 | 1 倍 | あり | 10.5 | 1.5 | 4.98 |
| C | 4 | 5.0 | 2 倍 | あり | 17.6 | 5.0 | 4.97 |
| D | 3 | 3.8 | 2 倍 | なし | 35 | 2.0 | 3.70 |

【０６９３】

表４１のデータからわかるように、製剤Ｂが、最も早く再構成され、最も遅いバイアルでも、１２分で再構成された。製剤Ｂでは、気泡は、３０分以内に消失した。薬物濃縮の存在によっても、再構成は遅くならなかった。ｐＨ５の製剤は、ｐＨ３．８の場合よりも速く再構成された。充填濃度が１倍の製剤は、充填濃度が２倍の場合よりも速く再構成された。

【０６９４】

実施例９：サルでのＰＫ試験

サルでのＰＫ試験用に、表４２に記載されている組成を有する製剤を調製した。図２３には、その製剤の調製及び凍結乾燥に関するフローチャートが示されている。

表４２

【表６０】

| 薬品パラメーター | 目標値 |
|---|---|
| 化合物 1 の濃度 | 100mg/mL |
| ギ酸/化合物 1 | 4.5mg/mg |
| 酢酸/化合物 1 | 3.5mg/mg |
| HSA の濃度 | 50mg/mL |
| スクロースの濃度 | 66mg/mL |
| クエン酸緩衝剤の濃度 | 20mM |
| HSA/スクロース/クエン酸塩溶液の pH | 5.0 |
| 充填体積 | 50mL |
| バイアルサイズ | 100cc |
| 再構成ビヒクル | WFI |
| 加えるビヒクルの体積 | 46.4 |
| 用量/バイアル | 5mg |
| HSA/バイアル | 2.5g |

【０６９５】
サルにおけるＰＫ試験は、以下のようにして行った。クロスオーバーの試験設計で、４匹のサル（オス２匹／メス２匹）を使用して、複数の製剤を評価した。０．３ｍｇ／ｋｇの１回用量を投与した（３ｍＬ／ｋｇ、３０分静脈内注入）。サルには、投与前の絶食をさせなかった。注入の０時間後、０．０８３時間後、０．２５時間後、０．５時間後、１時間後、２時間後、４時間後、６時間後、８時間後、１２時間後及び２４時間後に、ＰＫ試料を採取した。
【０６９６】
この試験では、表４３に示されている製剤Ｉｂ（ＷＯ２０１９／００６２９９に示されている）及び表４２に示されているＨＳＡ製剤を評価した。
表４３

【表６１】

| | 製剤 Ib |
|---|---|
| 化合物 1 | 1.0mg/バイアル |
| 無水クエン酸(ＵＳＰ) | - |
| 無水クエン酸ナトリウム(ＵＳＰ) | - |
| 非経口グレードの Kleptose(登録商標)HPB(HP-β-CD) | 800mg/バイアル |
| ジメチルスルホキシド(加工助剤) | - |
| ギ酸(加工助剤) | 乾燥すると部分的に除去される |
| 注射用水(加工助剤) | 乾燥すると除去される |

【０６９７】
両方の製剤の、サルにおけるＰＫデータは、表４４及び図２４に示されている。
表４４
【表６２】

| 製剤 | 用量(mg/kg) | $C_{5min}$ (ng/mL) | $AUC_t$(ng・hr/mL) | $t_{1/2}$(時間) |
|---|---|---|---|---|
| Ib | 0.3 | 230(17) | 365(24) | 2.4(9.3) |
| HSA | 0.3 | 270(27) | 534(27) | 2.1(4.5) |

データは、４匹のサルの平均（及びＣＶ（％））である。
【０６９８】
表４４及び図２３のデータから、ＨＳＡ製剤では、製剤Ｉｂよりも高い暴露が得られたことが示されている。両方の製剤の半減期は、ほぼ同じであった。動物間の変動も、両方の製剤で同程度であった。
【０６９９】
実施例１０：スクロース及びトレハロースを含む製剤、ならびにヒトアルブミン製剤
ヒトアルブミンとともに、スクロースまたはトレハロース（２％または１％）、及びマンニトールを含む製剤（製剤１７～２４）を調製した。下記の表４５には、バルク溶液での各製剤の組成が示されている。
【０７００】
下記の表４６には、製剤１７～２４のそれぞれについて、バイアル中の各成分の質量が示されている。製剤１７～２１は、スクロース製剤であり、製剤２２～２４は、トレハロース製剤である。
【０７０１】
下記の表４７には、製剤１７～２４のそれぞれについて、凍結乾燥済み薬品中の各成分の質量分率が示されている。
表４５

【表６３】

| 製剤番号 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 化合物１の濃度(μg/mL) | 200 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ヒトアルブミンの濃度(mg/mL) | 100 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 | 50 |
| アルブミン/化合物１の比 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 | 500 |
| スクロース/トレハロースの濃度(mg/mL) | 132 | 66 | 66 | 20 | 10 | 20 | 10 | 20 |
| クエン酸の濃度(mM) | 40 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 18.75 | 20 | 20 |
| マンニトールの濃度(mg/mL) | | | | 20 | 25 | 20 | 25 | 20 |
| ギ酸を加える前の pH | 4.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 | 5.0 |
| ギ酸の濃度(μg/mL) | 0.92 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.45 | 0.45 |
| 酢酸の濃度(μg/mL) | 0.67 | 0.66 | 0.35 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 | 0.20 |
| N-アセチルトリプトファンナトリウムの濃度(mM) | 8.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| カプリル酸ナトリウムの濃度(mM) | 8.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 | 4.0 |
| 完成調合溶液の pH | 3.89 | | | 4.63 | 4.65 | 4.65 | 4.64 | |
| 完成調合溶液の張度(mOsm/kg) | 796 | | | 306 | 304 | 302 | 299 | |
| バイアルサイズ(cc) | 50 | 100 | 100 | 10 | 10 | 10 | 10 | 100 |
| 充填体積(mL) | 12.5 | 50 | 50 | 5 | 5 | 5 | 5 | 60 |
| 再構成体積(mL) | 25 | 50 | 50 | 5 | 5 | 5 | 5 | 60 |
| 再構成用の媒体の体積(mL) | 23.2 | 46.4 | 45.6 | 4.51 | 4.53 | 4.51 | 4.53 | 56.0 |
| 再構成媒体 | WFI | WFI | WFI | WFI | WFI | WFI | WFI | WFI |
| 再構成済み溶液の pH | 3.86 | 4.76 | 4.72 | | | | | |
| 再構成済み溶液の張度(mOsm/kg) | 318 | 336 | 350 | | | | | |

表４６

【表６４】

| 製剤番号 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物1(mg) | 2.5 | 5 | 5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 0.5 | 6 |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(mg) | 1250 | 2500 | 2500 | 250 | 250 | 250 | 250 | 3000 |
| バイアル当たりのスクロース/トレハロース(mg) | 1650 | 3300 | 3300 | 100 | 50 | 100 | 50 | 1200 |
| バイアル当たりのマンニトール | --- | --- | --- | 100 | 125 | 100 | 125 | 1200 |
| バイアル当たりのクエン酸(mg) | 96.1 | 192.1 | 192.1 | 19.2 | 19.2 | 19.2 | 19.2 | 230.5 |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(mg) | 53.0 | 105.9 | 105.9 | 10.6 | 10.6 | 10.6 | 10.6 | 127.1 |
| バイアル当たりのN-アセチルトリプトファンナトリウム(mg) | 26.8 | 53.6 | 53.6 | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 5.4 | 64.4 |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム(mg) | 16.6 | 33.2 | 33.2 | 3.3 | 3.3 | 3.3 | 3.3 | 39.9 |
| バイアル当たりのギ酸(mg) | 11.44 | 22.50 | 22.50 | 2.25 | 2.25 | 2.25 | 2.25 | 27.00 |
| バイアル当たりの酢酸(mg) | 8.43 | 33.10 | 17.50 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 1.00 | 12.00 |
| バイアル当たりの総質量(mg) | 3114.8 | 6245.5 | 6229.9 | 492.2 | 467.2 | 492.2 | 467.2 | 5906.9 |

表４７

【表６５】

| 製剤番号 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| バイアル当たりの化合物 1(%w/w) | 0.080% | 0.080% | 0.080% | 0.10% | 0.11% | 0.10% | 0.11% | 0.10% |
| バイアル当たりのヒトアルブミン(%w/w) | 40.131% | 40.029% | 40.129% | 50.79% | 53.51% | 50.79% | 53.51% | 50.79% |
| バイアル当たりのスクロース/トレハロース(%w/w) | 52.972% | 52.838% | 52.970% | 20.32% | 10.70% | 20.32% | 10.70% | 20.32% |
| バイアル当たりのマンニトール(%w/w) | --- | --- | --- | 20.32% | 26.75% | 20.32% | 26.75% | 20.32% |
| バイアル当たりのクエン酸(%w/w) | 3.084% | 3.076% | 3.084% | 3.90% | 4.11% | 3.90% | 4.11% | 3.90% |
| バイアル当たりの塩化ナトリウム(%w/w) | 1.700% | 1.696% | 1.700% | 2.15% | 2.27% | 2.15% | 2.27% | 2.15% |
| バイアル当たりのN-アセチルトリプトファンナトリウム(%w/w) | 0.861% | 0.859% | 0.861% | 1.09% | 1.15% | 1.09% | 1.15% | 1.09% |
| バイアル当たりのカプリル酸ナトリウム(%w/w) | 0.534% | 0.532% | 0.534% | 0.68% | 0.71% | 0.68% | 0.71% | 0.68% |
| バイアル当たりのギ酸(%w/w) | 0.367% | 0.360% | 0.361% | 0.46% | 0.48% | 0.46% | 0.48% | 0.46% |
| バイアル当たりの酢酸(%w/w) | 0.270% | 0.530% | 0.281% | 0.20% | 0.21% | 0.20% | 0.21% | 0.20% |
| バイアル当たりの総質量(%w/w) | 0.080% | 0.080% | 0.080% | 0.10% | 53.51% | 0.10% | 0.11% | 0.10% |

【０７０２】

下記の表４８～５１に示されているサイクルを用いて、製剤１７～２４を凍結乾燥した。

表４８：製剤１７の凍結乾燥サイクル

【表６６】

| | 温度<br>[℃] | 継続時間<br>[分] | 圧力<br>[mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| アニーリングに備えた凍結(保持) | | | |
| アニーリング(昇温) | | | |
| アニーリング(保持) | | | |
| 凍結(降温-2) | | | |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 10 | 100 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 100 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 200 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 200 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 400 | 200 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 720 | 200 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 350 |

【０７０３】

**表４９：製剤１８の凍結乾燥サイクル**

【表６７】

| | 温度<br>[℃] | 継続時間<br>[分] | 圧力<br>[mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| アニーリングに備えた凍結(保持) | | | |
| アニーリング(昇温) | | | |
| アニーリング(保持) | | | |
| 凍結(降温-2) | | | |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 10 | 100 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 100 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 200 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 200 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 400 | 200 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 720 | 200 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 350 |

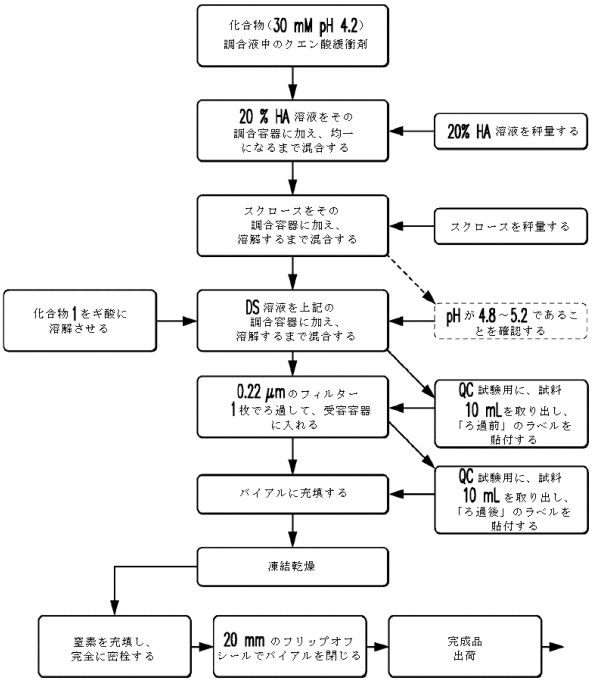
【０７０４】
表５０：製剤１９の凍結乾燥サイクル
【表６８】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| アニーリングに備えた凍結(保持) | | | |
| アニーリング(昇温) | | | |
| アニーリング(保持) | | | |
| 凍結(降温-2) | | | |
| 凍結(保持) | -45 | 240 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | -45 | 10 | 100 |
| 一次乾燥(昇温) | -20 | 100 | 100 |
| 一次乾燥(保持) | -20 | | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 450 | 200 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 200 |
| 高温乾燥(昇温) | 60 | 400 | 200 |
| 高温乾燥(保持) | 60 | 720 | 200 |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 350 |

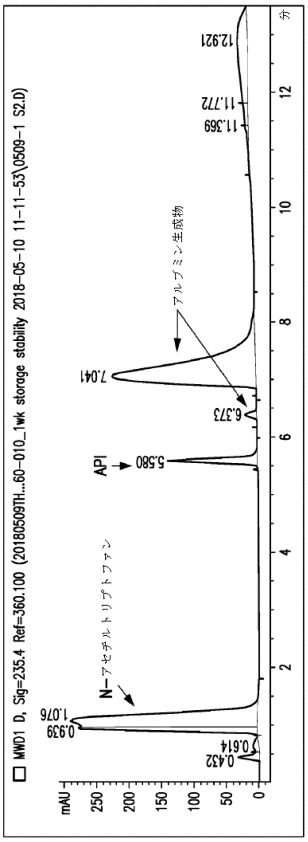
【０７０５】
表５１：製剤２０～２４の凍結乾燥サイクル
【表６９】

| | 温度 [℃] | 継続時間 [分] | 圧力 [mTorr] |
|---|---|---|---|
| 予冷保持 | 5 | 30 | 大気圧 |
| 凍結(降温) | -45 | 200 | 大気圧 |
| アニーリングに備えた凍結(保持) | -45 | 180 | 大気圧 |
| アニーリング(昇温) | -15 | 60 | 大気圧 |
| アニーリング(保持) | -15 | 180 | 大気圧 |
| 凍結(降温-2) | -45 | 60 | 大気圧 |
| 凍結(保持) | -45 | 150 | 大気圧 |
| 真空圧力への平衡化 | | | |
| 一次乾燥(昇温) | -15 | 60 | 大気圧 |
| 一次乾燥(保持) | -15 | | 100 |
| 二次乾燥(昇温) | 25 | 400 | 200 |
| 二次乾燥(保持) | 25 | 720 | 200 |
| 高温乾燥(昇温) | | | |
| 高温乾燥(保持) | | | |
| 25℃まで降温 | 25 | 無制御 | 350 |

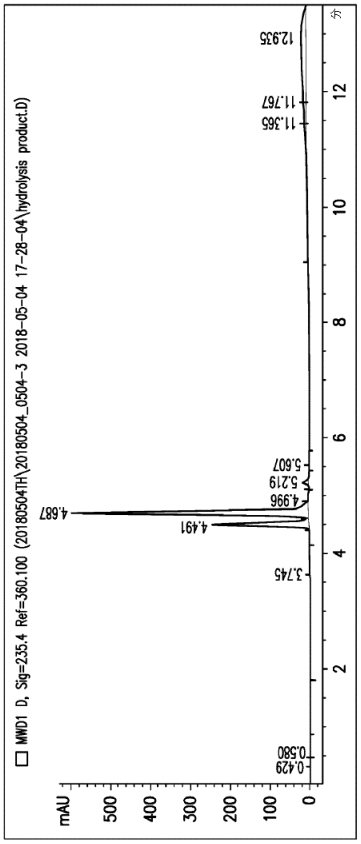
【０７０６】
凍結乾燥中にアニーリング工程を加えた製剤２０～２３を評価した。４つのすべての製剤で、５分未満の再構成時間が達成された。
【０７０７】
図２５には、製剤２４の大規模バッチの調製に関するフローチャートが示されている。
【０７０８】
上記の実施形態は、例示的なものに過ぎないことが意図されており、当業者は、具体的な化合物、材料及び手順の多くの等価物を認識するであろうし、あるいは単なる慣用的な実験を用いて、それらを確認できるであろう。このような等価物はいずれも、本発明の範囲内とみなすとともに、添付の請求の範囲に含まれる。
【図面】
【図１】



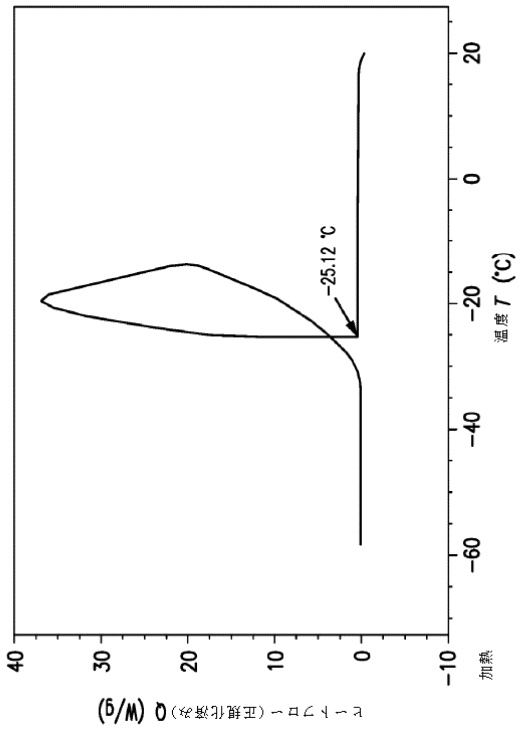

【図２】



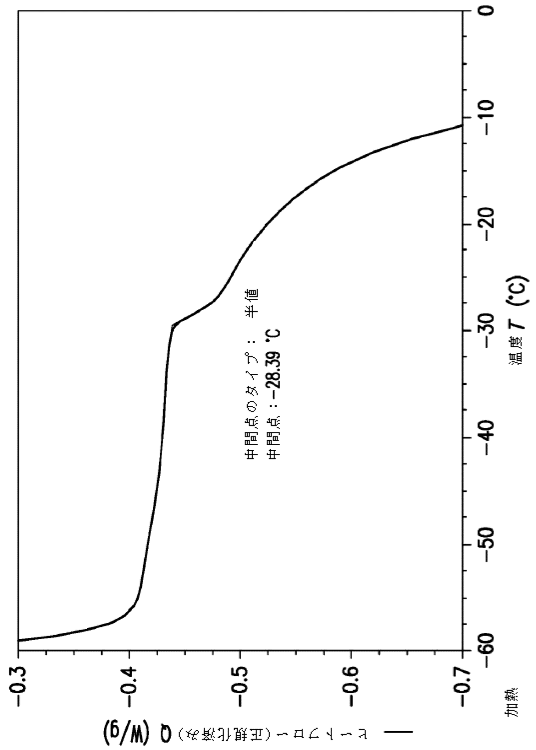
【図３】


MWD1 D, Sig=235,4 Ref=360,100 (20180504TH\20180504_0504-3 2018-05-04 17-28-04\hydrolysis product.D)
mAU
分
0.429
0.580
3.745
4.491
4.687
4.996
5.219
5.607
11.365
11.767
12.935

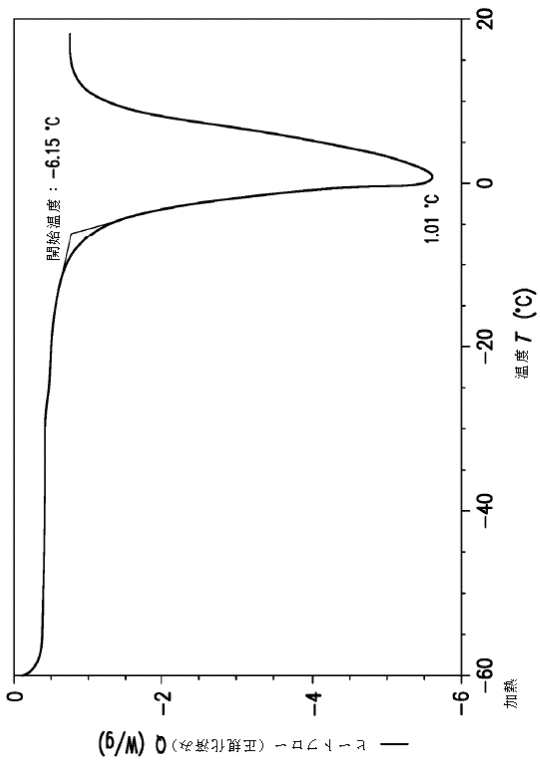
【図４】


−25.12 ℃
温度 T (℃)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

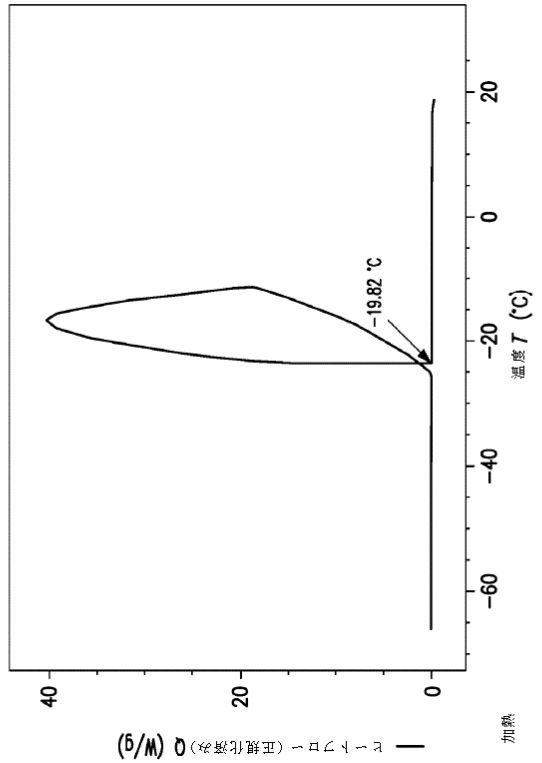
【図５】


中間点のタイプ： 半値
中間点：−28.39 ℃
温度 T (℃)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

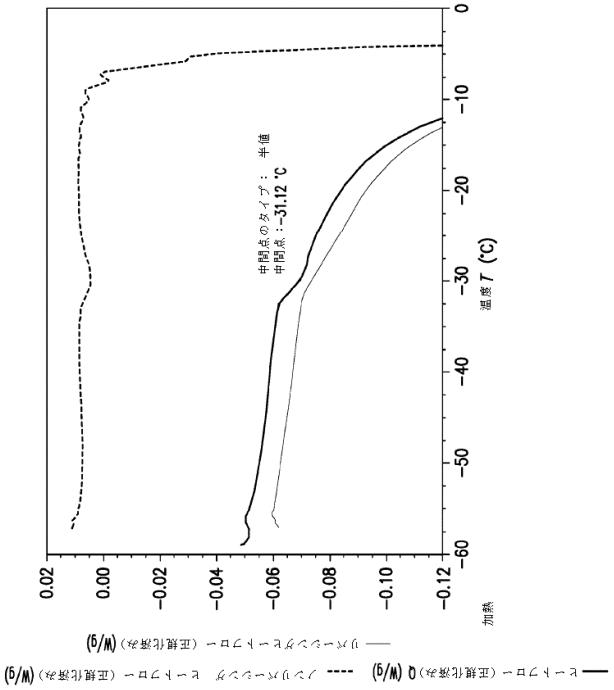
【図６】


開始温度：−6.15 ℃
1.01 ℃
温度 T (℃)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

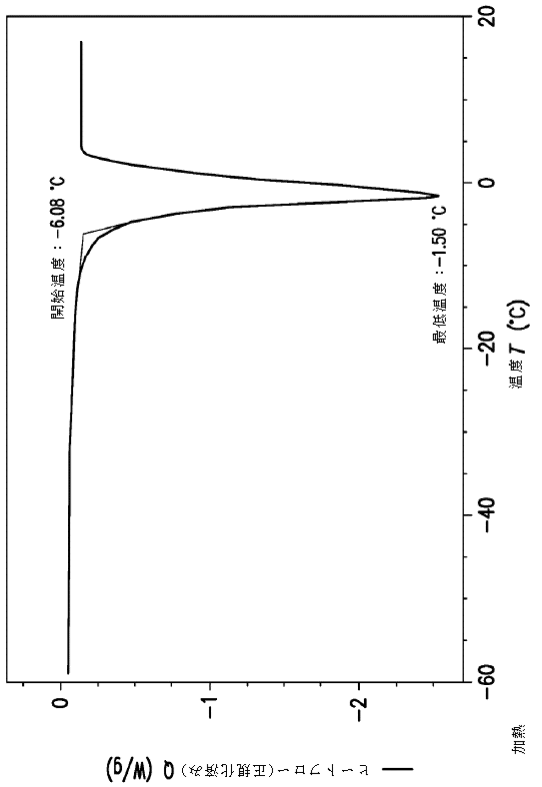
【図７】


−19.82 °C
温度 T (°C)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

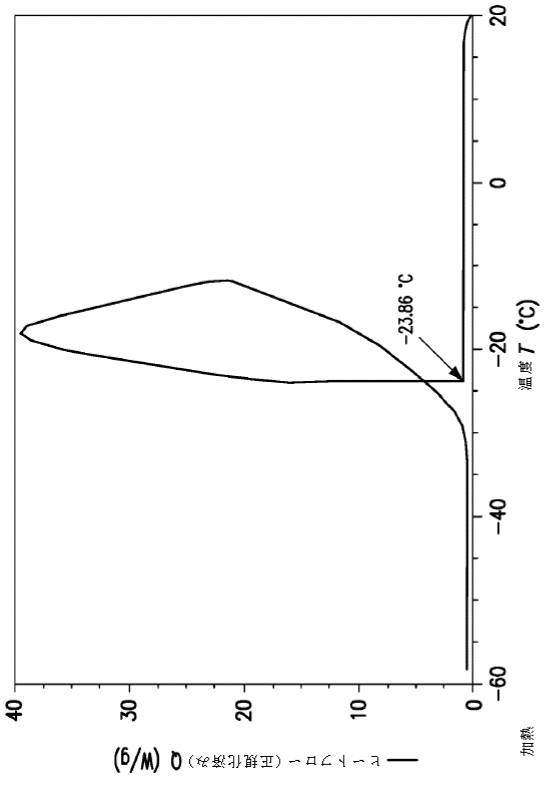
【図８】


中間点のタイプ： 半値
中間点：−31.12 °C
温度 T (°C)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)
リバースヒートフロー（正規化済み）(W/g)

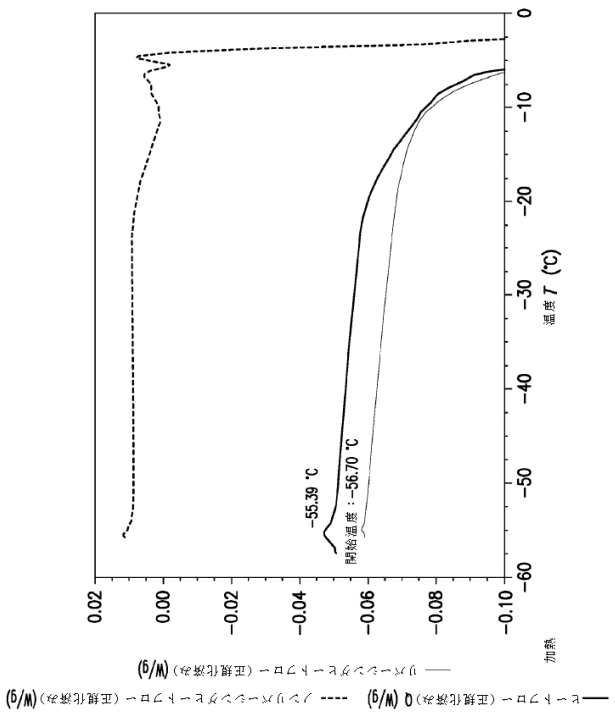
【図９】


開始温度：−6.08 °C
最低温度：−1.50 °C
温度 T (°C)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

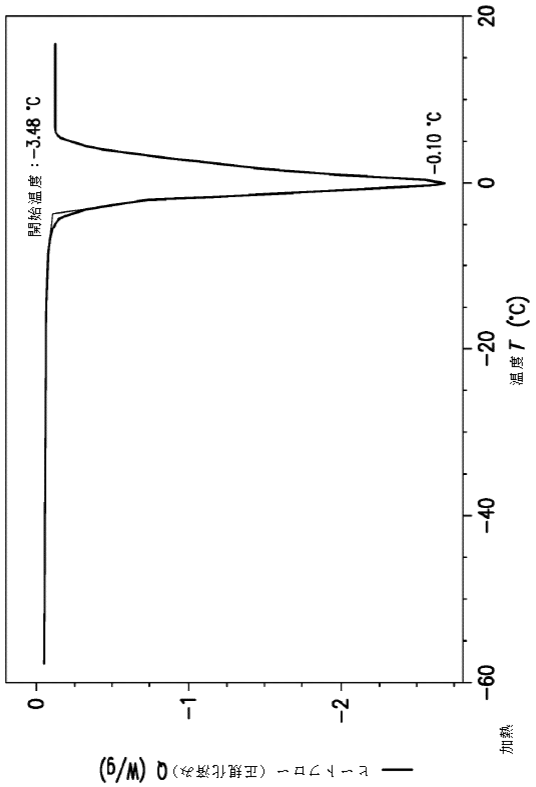
【図１０】


−23.86 °C
温度 T (°C)
加熱
ヒートフロー（正規化済み）Q (W/g)

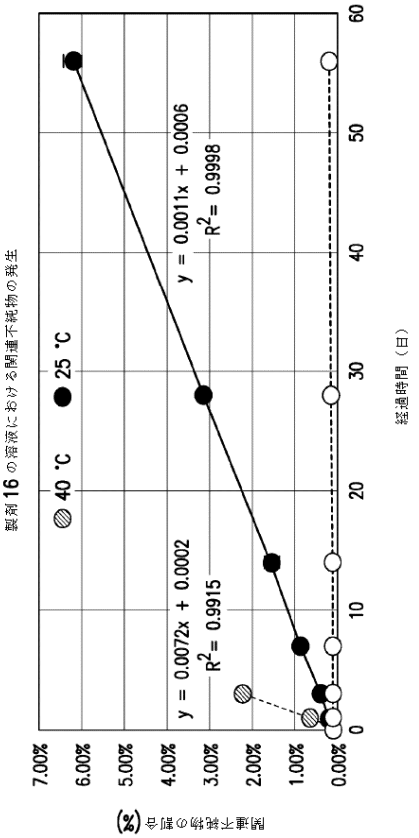
【図１１】



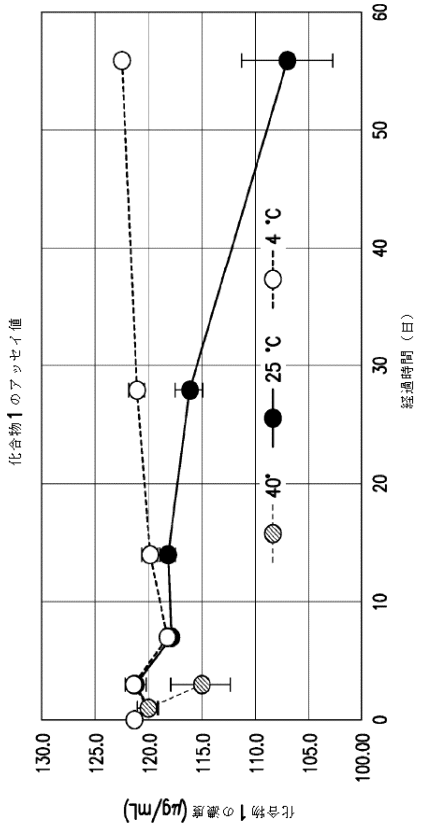

【図１２】



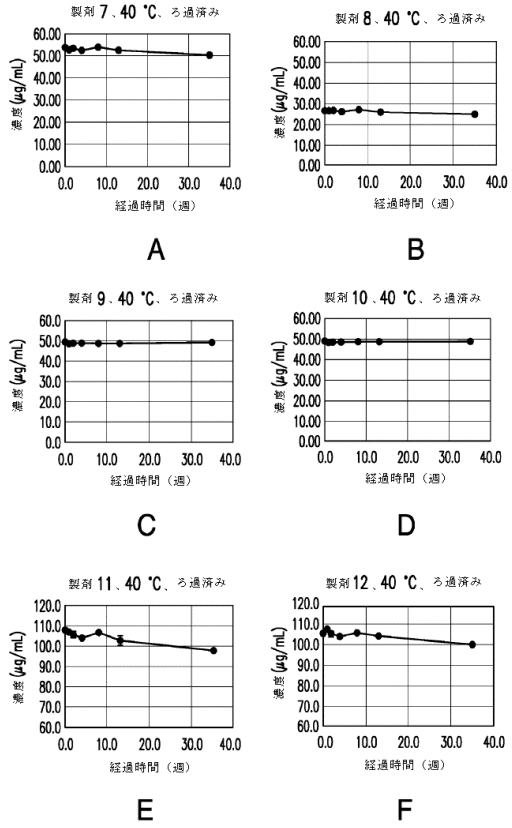

【図１３】



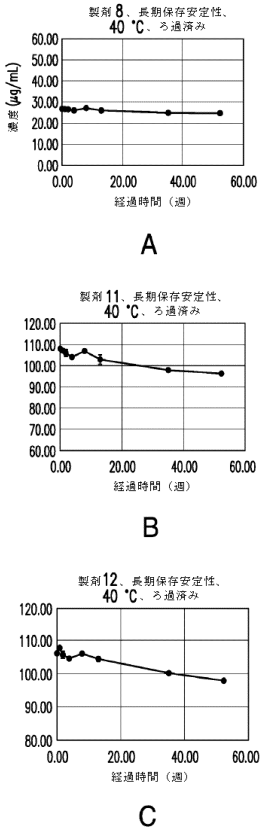

【図１４】



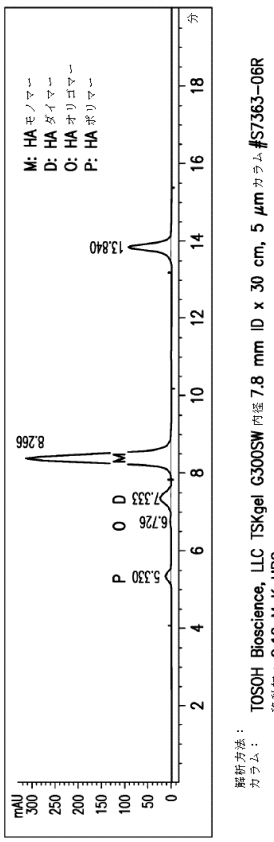
【図１５】



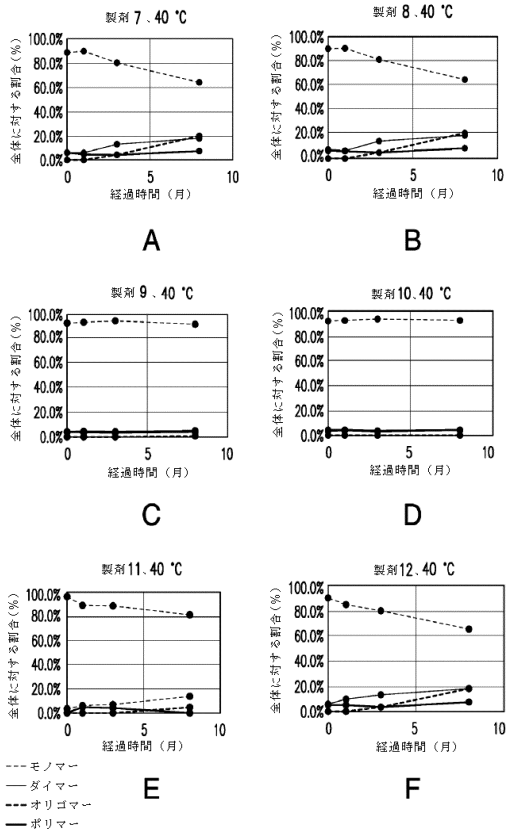

【図１６】



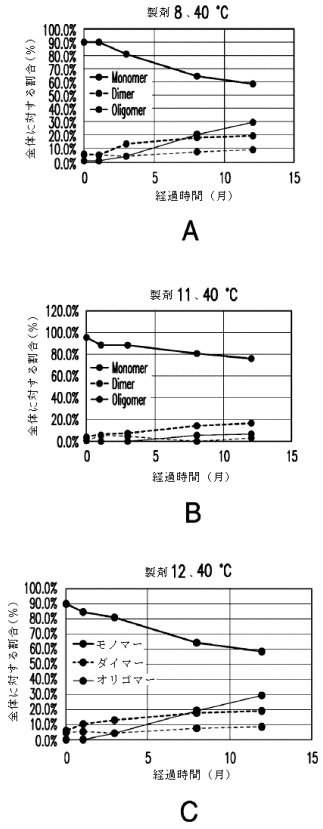

【図１７】



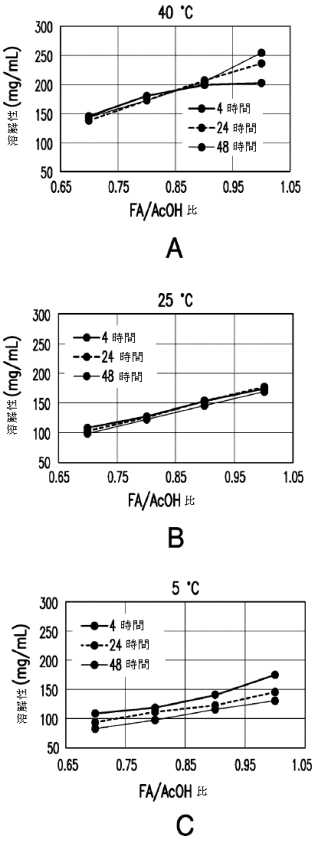

【図１８】



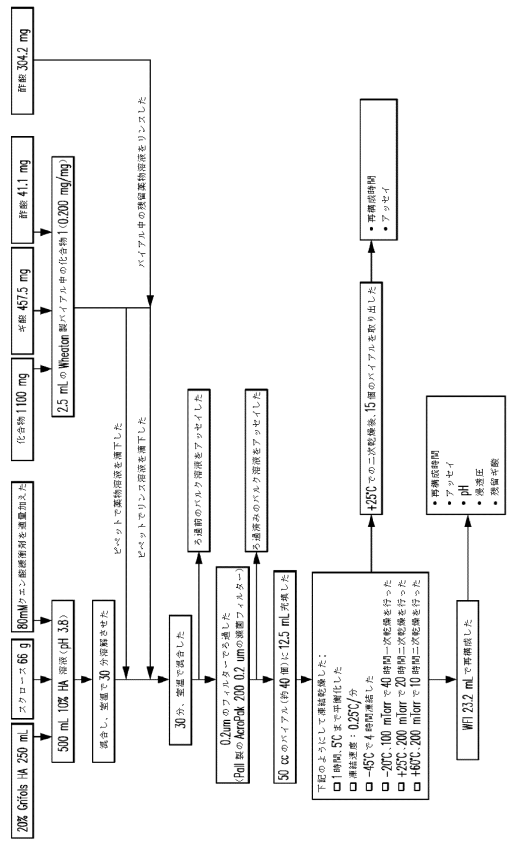
【図１９】



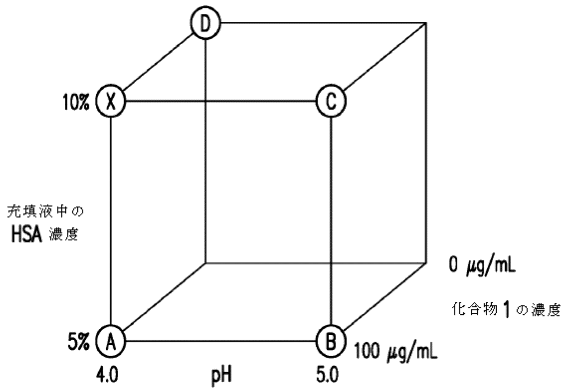

【図２０】



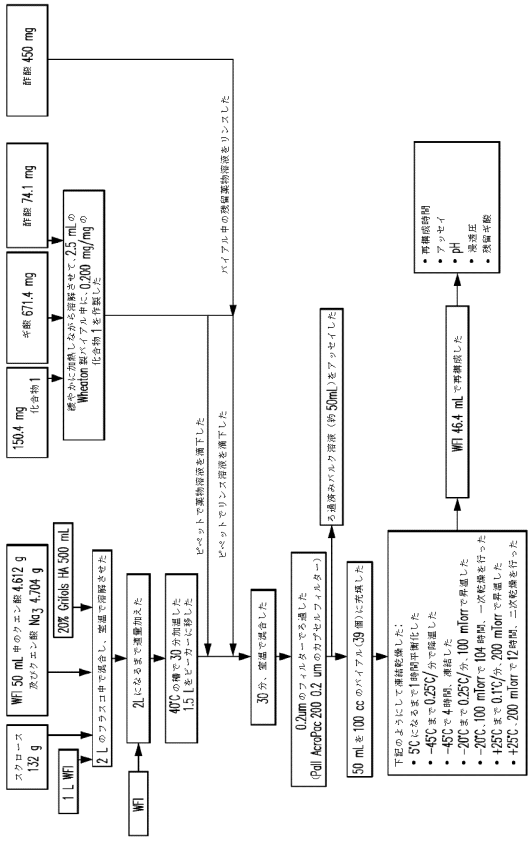

【図２１】



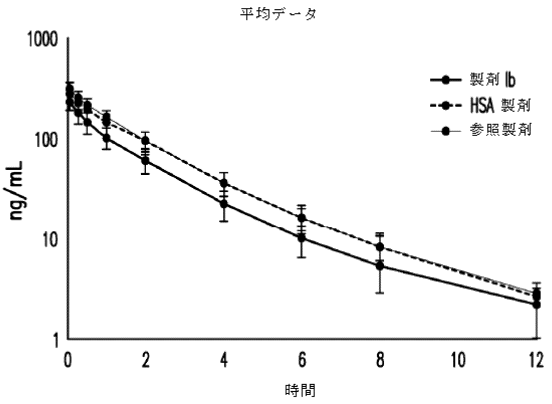

【図２２】



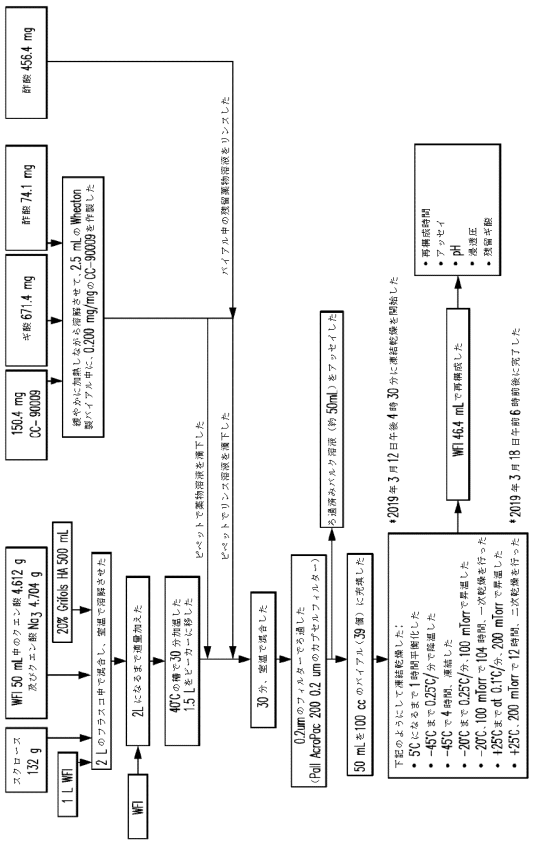
【図２３】


酢酸 450 mg
酢酸 74.1 mg
半酢 671.4 mg
150.4 mg 化合物 1
穏やかに加熱しながら溶解させて、2.5 mL の Wheaton 製バイアル中に、0.200 mg/mg の化合物 1 を作製した
バイアル中の残留薬物溶液をリンスした
WFI 50 mL 中のクエン酸 4.612 g 及びクエン酸 Na3 4.704 g
20% Gelofusine USP, 500 mL
スクロース 1.32 g
1 L WFI
2 L のプラスコ中で混合し、室温で溶解させた
2L になるまで追加した
WFI
ビペットで薬物溶液を滴下した
ビペットでリンス溶液を滴下した
40℃の庫で 30 分加温した
1.5 L ビーカーに移した
30 分、室温で混合した
0.2um のフィルターでろ過した
(Pall AcroPac 200 0.2 um のカプセルフィルター)
凍結済みバルク溶液 (約 50mL) をアッセイした
50 mL を 100 cc のバイアル (39 個) に充填した
下記のようにして凍結乾燥した:
• 5℃になるまで 1 時間平衡化した
• −45℃まで 0.25℃/分で降温した
• −45℃で 4 時間、凍結した
• −20℃まで 0.25℃/分、100 mTorr で昇温した
• −20℃、100 mTorr で 104 時間、一次乾燥を行った
• +25℃まで 0.1℃/分、200 mTorr で昇温した
• +25℃、200 mTorr で 12 時間、二次乾燥を行った
WFI 46.4 mL で再構成した
• 再構成時間
• アッセイ
• pH
• 浸透圧
• 残留半酸

【図２４】


平均データ
1000
100
10
1
ng/mL
0
2
4
6
8
10
12
時間
製剤 Ib
HSA 製剤
参照製剤

【図２５】


酢酸 456.4 mg
酢酸 74.1 mg
半酢 671.4 mg
150.4 mg CC-90009
穏やかに加熱しながら溶解させて、2.5 mL の Wheaton 製バイアル中に、0.200 mg/mg の CC-90009 を作製した
バイアル中の残留薬物溶液をリンスした
WFI 50 mL 中のクエン酸 4.612 g 及びクエン酸 Na3 4.704 g
20% Gelofusine USP, 500 mL
スクロース 1.32 g
1 L WFI
2 L のプラスコ中で混合し、室温で溶解させた
2L になるまで追加した
WFI
ビペットで薬物溶液を滴下した
ビペットでリンス溶液を滴下した
40℃の庫で 30 分加温した
1.5 L ビーカーに移した
30 分、室温で混合した
0.2um のフィルターでろ過した
(Pall AcroPac 200 0.2 um のカプセルフィルター)
凍結済みバルク溶液 (約 50mL) をアッセイした
50 mL を 100 cc のバイアル (39 個) に充填した
下記のようにして凍結乾燥した:
• 5℃になるまで 1 時間平衡化した
• −45℃まで 0.25℃/分で降温した
• −45℃で 4 時間、凍結した
• −20℃まで 0.25℃/分、100 mTorr で昇温した
• −20℃、100 mTorr で 104 時間、一次乾燥を行った
• +25℃まで 0.1℃/分、200 mTorr で昇温した
• +25℃、200 mTorr で 12 時間、二次乾燥を行った
WFI 46.4 mL で再構成した
• 再構成時間
• アッセイ
• pH
• 浸透圧
• 残留半酸
• 2019 年 3 月 12 日午後 4 時 30 分に凍結乾燥を開始した
• 2019 年 3 月 18 日午前 6 時前後に完了した

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 19/68924

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/454; A61K 39/395; A61K 47/12 (2020.01)
CPC - A61K 31/454; A61K 39/395; A61K 45/06

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. |
|---|---|---|
| X<br>---<br>A | US 2017/0196847 A1 (Celgene Corporation) 13 July 2017 (13.07.2017) entire document especially para [0006] [0364], table 3, formulation No. IV; [0374] | 8-10 and 15<br>---<br>16-17 |
| X | US 2017/348298 A1 (Celgene Corporation) 07 December 2017 (07.12.2017) para [0002]; [0203]; [0216]-[0217]; [0365] | 1-3 and 7 |
| A/D | US 9,499,514 B2 (Celgene Corporation) 22 November 2016 (22.11.2016) entire document | 1-3, 7-10 and 15-17 |
| A/D | WO 2016/007848 A1 (Celgene Corporation) 13 July 2017 (13.07.2017) entire document | 1-3, 7-10 and 15-17 |
| P/X | US 2019/0175573 A1 (Celgene Corporation) 13 Jun 2019 (13.06.2019) entire document | 1-3, 7-10 and 15-17 |

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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 | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 03 March 2020 | 24 MAR 2020 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-8300 | Authorized officer<br>Lee Young<br>Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300 |

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2019)

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 19/68924

**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.: 4-6, 11-14 and 18-77
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)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *Ａ６１Ｋ* | *47/12 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/12 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/26 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/26 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/02 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/02 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/18 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/18 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/42 (2017.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/42 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *47/10 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 47/10 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *9/19 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 9/19 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *45/00 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 45/00 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *39/395 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｅ |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/18 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 39/395 | Ｔ |
| *Ａ６１Ｋ* | *38/19 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 38/18 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/436 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 38/19 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4985 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/436 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/53 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4985 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/365 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/53 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/506 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/365 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/63 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/506 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4745 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/63 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/519 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4745 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/5377 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/519 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/541 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/5377 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/529 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/541 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/404 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/529 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/444 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/404 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/553 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/444 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/517 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/553 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/4709 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/517 | |
| *Ａ６１Ｋ* | *31/497 (2006.01)* | Ａ６１Ｋ | 31/4709 | |
| | | Ａ６１Ｋ | 31/497 | |

(54)【発明の名称】 組成物及び使用方法

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,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

００

(72)発明者 チェ‐ション シュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９２１２１ サン ディエゴ スイート １００ キャンパス ポイント ドライブ １０３００

(72)発明者 アモル ムンギカー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７９０１ サミット モリス アベニュー ５５６

(72)発明者 ユ プー
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 ０７９０１ サミット モリス アベニュー ５５６

Ｆターム（参考） 4C076 AA12 AA29 CC27 DD23 DD37 DD37E DD38 DD41 DD43Z DD60 DD67 EE23 EE23E EE41 FF12 FF15 FF36 FF61 FF63 GG06 GG46 GG47
4C084 AA02 AA03 AA19 BA44 DA01 DB52 NA05 ZB072 ZB082 ZB261 ZB262 ZB271 ZC202 ZC412 ZC422 ZC751
4C085 AA13 AA14 BB01 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 BA17 BC13 BC22 BC37 BC42 BC48 BC50 BC64 BC73 CB05 CB09 CB22 CB27 DA20 GA02 GA07 GA08 GA12 MA03

Fターム（参考） MA05 MA17 MA44 NA03 NA05 NA10 ZB26 ZB27 ZC75