

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-525427

(P2020-525427A)

(43) 公表日 令和2年8月27日 (2020.8.27)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/4709 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709	4 C 0 7 6
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	4 C 2 0 6
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 99 頁) 最終頁に続く		

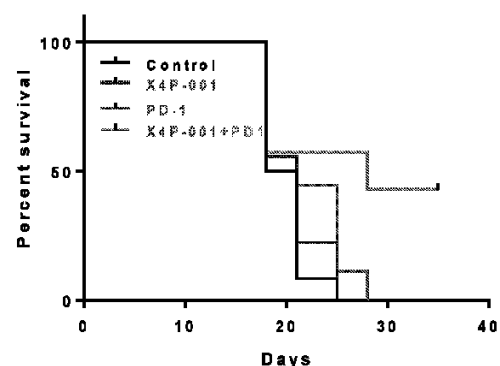
(21) 出願番号	特願2019-570466 (P2019-570466)	(71) 出願人	518208048
(86) (22) 出願日	平成30年6月21日 (2018.6.21)		エックス4 ファーマシューティカルズ、 インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	令和2年2月17日 (2020.2.17)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02 139, ケンブリッジ, マサチューセ ッツ アベニュー 955; 4ティーエ イチ フロア
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/038776	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02018/237158		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成30年12月27日 (2018.12.27)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	62/523,091		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成29年6月21日 (2017.6.21)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
		(74) 代理人	100181641
			弁理士 石川 大輔
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 癌を処置するための方法

(57) 【要約】

本発明は、癌を処置する方法であって、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物が、さらなる治療剤、例えば免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される、方法に関する。この方法は、毒性を比較的ほとんど伴わずに疾患を退行させることを含む驚くべき結果を実証する。一部の実施形態では、TMEの複数の態様を攻撃することによって、従来の抗癌または抗腫瘍治療の有効性が増強される。したがって一部の実施形態では、本発明は、治療薬、例えば標的化治療薬、例えばキナーゼ阻害剤と、免疫調節治療薬、例えば免疫チェックポイント阻害剤の組合せを提供する。

FIG. 1



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

癌の処置を必要とする患者における癌を処置する方法であって、前記患者に、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、1つまたはそれを超える免疫賦活性治療化合物と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項 2】

前記1つまたはそれを超える免疫賦活性治療化合物が、エロツズマブ、ミファムルチド、tol様受容体のアゴニストもしくは活性化因子、またはRORγtの活性化因子から選択される、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される、請求項3に記載の方法。

【請求項 5】

癌の処置を必要とする患者における癌を処置する方法であって、前記患者に、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、インドールアミン(2,3)-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤、ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤、CDK4/CDK6阻害剤、またはホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)阻害剤から選択される1つまたはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項 6】

前記IDO阻害剤が、エパカドスタット、インドキシモド、カプマチニブ、GDC-0919、PF-06840003、BMS:F001287、Phy906/KD108、またはキヌレニンを分解する酵素から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記PARP阻害剤が、オラパリブ、ルカパリブ、またはニラパリブから選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 8】

前記HDAC阻害剤が、ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、またはチダミドから選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 9】

前記PI3K阻害剤が、イデラリシブ、アルペリシブ、タセリシブ、ピクチリシブ、コパンリシブ、デュベリシブ、PQR309、またはTGR1202から選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 10】

前記CDK4/6阻害剤が、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブまたはトリラシクリブから選択される、請求項5に記載の方法。

【請求項 11】

前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項5~10のいずれかに記載の方法。

【請求項 12】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される、請求項11に記載の方法。

【請求項 13】

癌の処置を必要とする患者における癌を処置する方法であって、前記患者に、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、プラチナベースの治療薬、タキサン、ヌク

10

20

30

40

50

レオシド阻害剤、または正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくはそれ以外では急速増殖細胞を阻害する治療剤から選択される1つまたはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法。

【請求項14】

前記プラチナベースの治療薬が、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、またはサトラプラチンから選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項15】

前記タキサンが、パクリタキセル、ドセタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、カバジタキセル、またはSID530から選択される、請求項13に記載の方法。

10

【請求項16】

急速増殖細胞の複製を妨害する前記治療剤が、トラベクテジン、メクロレタミン、ビンクリスチン、テモゾロミド、シタラビン、ロムスチン、アザシチジン、オマセタキシン・メベサクシネート、Erwinia chrysanthemi由来アスパラギナーゼ、エリブリンメシル酸塩、カパセトリン、ベンダムスチン、イクサベピロン、ネララビン、クロファラビン、トリフルリジン、またはチピラシルから選択される、請求項13に記載の方法。

【請求項17】

前記患者に免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む、請求項13～16のいずれかに記載の方法。

20

【請求項18】

前記免疫チェックポイント阻害剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】

前記患者から生物学的サンプルを得、疾患関連バイオマーカの量を測定することをさらに含む、請求項1～18のいずれか一項に記載の方法。

【請求項20】

前記生物学的サンプルが、血液サンプルである、請求項19に記載の方法。

【請求項21】

前記疾患関連バイオマーカが、循環CD8+T細胞またはCD8+T細胞:Treg細胞比から選択される、請求項20に記載の方法。

30

【請求項22】

前記癌が、肝細胞癌腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌腫(UPSC)、前立腺癌、精巣癌、胆嚢癌、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌腫もしくは膵臓腺癌、胃腸管/胃(GIST)癌、リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌腫(SCCHN)、唾液腺癌、神経膠腫もしくは脳癌、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される、請求項1～21のいずれかに記載の方法。

40

【請求項23】

前記癌が、肝細胞癌腫(HCC)、肝芽腫、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌腫(UPSC)、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌腫、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫(MPNST)、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される、請求項1～21のいずれかに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50

発明の分野

本発明は、癌を処置する方法、例えば、癌、例えば固形腫瘍を有する患者の処置方法に関する。

関連出願の相互参照

【0002】

本願は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2017年6月21日出願の米国特許仮出願第62/523,091号の優先権の利益を主張する。

【背景技術】

【0003】

癌は、世界的に、ヒトの健康に絶え間なく深刻な脅威となっている。癌は、これまで考えられていたよりも一般的でない異質で多面的な疾患の集まりであることが、次第に明らかになっている。癌の遺伝的および表現型的異質性は、挑戦と好機の両方となる。挑戦とは、あらゆる癌を処置する手法が1つも存在しないことが、切迫したものとして現れているということである。一方、好機とは、特定の種類の癌を処置する様々な手段自体によって、癌が依存する腫瘍発生、血管新生、転移、および他のプロセスについて新しい機構がそれぞれ発見され続けているということである。これらの機構に依存する、癌を処置するための新しい機構の利用は、有効な癌治療への継続的な差し迫った必要性を満たす治療を提供する有望な手段となる。

【0004】

ケモカインは、いくつかの生理的および病理学的プロセス、特に細胞のホーミングおよび遊走に関するようなプロセスの一群に影響を及ぼす。ケモカインCXCL12（間質細胞由来因子-1としても公知であった）は、細胞内カルシウムを増大し、多種多様な経路によって細胞の接着、走化性、生存、増殖、および遺伝子転写などのプロセスに影響を及ぼすGタンパク質共役受容体であるCXCR4（C-X-C受容体タイプ4）と結合する。CXCR4は、最初、HIV侵入および白血球輸送に関与することが発見された。またCXCR4は、23種よりも多いヒトの癌に過剰発現する。例えば、CXCL12は、癌関連線維芽細胞（CAF）によって発現され、しばしば腫瘍微小環境（TME）において高レベルで存在する。乳房、卵巣、腎臓、肺およびメラノーマを含む広範囲の腫瘍型の臨床研究では、CXCR4/CXCL12の発現は予後不良に関連しており、CXCL12発現の部位であるリンパ節、肺、肝臓および脳への転移リスクの増加に関連していた。CXCR4は、メラノーマ細胞、特にCD133+集団（これは、メラノーマ幹細胞を表すと考えられる）において頻繁に発現され、インビトロ実験およびマウスモデルでは、CXCL12がそのような細胞に対して走化性であることが実証された。

【0005】

これらのデータは、CXCR4の過剰発現または異常発現から生じる細胞増殖性障害を処置するためのCXCR4阻害剤の研究が、まだかなり必要であることを強調している。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

ここで、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001は、様々な細胞増殖性障害、例えば本明細書に記載される障害を処置するのに有用であることが見出された。

【0007】

CXCR4阻害剤、例えば化合物X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物は、以下により詳細に説明される通り、単剤療法、および本明細書に記載される1つまたはそれを超える他の治療剤との組合せ治療の両方として有用である。したがって一態様では、本発明は、それを必要とする患者に、有効量のCXCR4阻害剤、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を投与することによって、癌、例えば本明細書に記載されるものを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、該方法は、有効量の1つまたはそれを超えるさらなる治療剤、例えば本明細書に記載されるものを、同時または逐次に併用投与することをさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】図1は、同系マウス腫瘍モデル（MC38）におけるX4P-001と抗マウスPD-1（RMP1-14）の組合せ治療の結果を示す。群1～4についてのこの実験結果は、マウスの生存の増大により、組合せ治療の活性の増強を実証する。

【0009】

【図2-1】図2は、対照、X4P-001単独、抗PD-1（ニボルマブ）単独、またはX4P-001と抗PD-1の組合せで処置したマウスにおける腫瘍体積を示す。

【図2-2】同上。

【図2-3】同上。

【図2-4】同上。

【0010】

【図3】図3は、CXCR4小分子阻害剤であるX4P-001を用いる処置の前（1日目）および3週間の処置の後（すなわち、4週目）の、メラノーマ患者から得た生検の免疫組織化学的染色を示す。CD8+T細胞は、赤色に染色され、緑色の矢印によって示されている。4週目に、特に中央の腫瘍端において、CD8+T細胞の著しい増大が観測される。

【発明を実施するための形態】

【0011】

イピリムマブまたはPD-1アンタゴニストまたは抗体などを用いる癌免疫療法および標的化治療は、広範な病理組織構造を有する転移性癌に対する持続的応答をもたらすことができる。しかし、それらの適用性を広げるために、一部の腫瘍がどのように免疫応答を回避するかについての理解が改善される必要がある。免疫系と癌細胞との間の相互作用が連続的かつ動的であり、そのことは、それらの相互作用が、癌の初期確立から転移発生を介して経時的に発生し、それによって腫瘍が免疫系を回避できることを意味するので、このような機構を研究することは困難である。現在、免疫療法単独の使用は、原発性、適応性、または獲得抵抗性機構によって妨害され、または無効化され得ると理解されている（「免疫回避」）。例えば、Sharma, P. et al., Cell 2017, 168, 707-723を参照のこと。

【0012】

CXCL12/CXCR4軸は、血管新生回避の原因となっている場合があり、それが血管新生阻害剤に対する腫瘍応答性の喪失または欠如になることを示唆する、いくつかの証拠もある。動物癌モデルでは、CXCR4機能の妨害は、腫瘍の再血管新生の排除およびCD8+T細胞のTreg細胞に対する比の増大などの複数の機構によってTMEを変え、腫瘍を免疫攻撃に感作させることが実証された。これらの効果は、異種移植、同系、およびトランスジェニック癌モデルにおいて、腫瘍負荷を著しく低減し、全体的な生存を増大する。例えば、Vanharanta et al. (2013) Nat Med 19: 50-56; Gale and McColl (1999) BioEssays 21: 17-28; Highfill et al. (2014) Sci Transl Med 6: ra67; Facciabene et al. (2011) Nature 475: 226-230を参照のこと。

【0013】

近年の研究では、CXCR4/CXCL12は、癌細胞および周囲の間質細胞が、腫瘍微小環境へのT-エフェクターおよび制御性T細胞、ならびに骨髄由来抑制性細胞（MDSC）の輸送を介して、正常な免疫機能を遮断し、血管新生を促進するために使用する一次受容体とリガンドの対であることが実証されている。癌細胞のCXCR4過剰発現は、腫瘍成長、侵襲、血管新生、転移、再発、および治療抵抗性に寄与する。したがって、CXCR4の拮抗作用は、腫瘍と間質の相互作用を攪乱し、癌細胞を細胞傷害性薬物に感作させ、かつ／または腫瘍成長および転移負荷を低減するための手段となる。

【0014】

X4P-001は、経口的に生体利用可能なCXCR4の小分子阻害剤である。ここで、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩または

10

20

30

40

50

その医薬組成物は、以下により詳細に記載される通り、単剤療法、および本明細書に記載される1つまたはそれを超える他の治療剤との組合せ治療の両方として有用であることが見出された。したがって一態様では、本発明は、それを必要とする患者に、有効量のX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を投与することによって、癌、例えば本明細書に記載されるものを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、該方法は、有効量の1つまたはそれを超えるさらなる治療剤、例えば本明細書に記載されるものを、同時または逐次に併用投与することを含む。一部の実施形態では、該方法は、1つのさらなる治療剤を併用投与することを含む。一部の実施形態では、該方法は、2つのさらなる治療剤を併用投与することを含む。一部の実施形態では、X4P-001およびさらなる治療剤の組合せは、癌の免疫回避および／または血管新生回避を防止または低減するように相乗的に作用する。一部の実施形態では、患者は、以前に別の抗癌剤、例えばアジュバント治療または免疫療法を投与されている。一部の実施形態では、癌は、難治性である。

10

【0015】

ネオアジュバント化学療法および免疫療法の利益は、手術可能ないくつかの癌において実証されている。アジュバント治療と比較して、限局性および局所性進行性癌を有する患者におけるネオアジュバント治療は、(1) 原発性および転移性腫瘍のサイズを低減することによって、陰性切除端を達成する可能性を増大し、(2) 潜在的に有効な全身治療への腫瘍の曝露を増大し、一方、血管およびリンパ管はインタクトのままにしておき、(3) ネオアジュバント治療後の腫瘍組織の術前および術中サンプルを収集することによって、腫瘍細胞、腫瘍微小環境(TME)、および免疫系に対する治療の効果をリアルタイムにより*in vivo*で評価するなどのいくつかの潜在的利益を有する。

20

【0016】

一部の実施形態では、TMEの複数の態様を攻撃することによって、従来の抗癌または抗腫瘍治療の有効性が増強される。したがって一部の実施形態では、本発明は、治療薬、例えば標的化治療薬、例えばキナーゼ阻害剤と、免疫調節治療薬、例えば免疫チェックポイント阻害剤の組合せを提供する。一部の実施形態では、例えば抵抗性、難治性、または以前に処置した癌における臨床転帰が改善され得るように、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001の使用を追加することによって、標的化治療薬および／または免疫調節治療薬に対する獲得抵抗性の問題を、少なくとも部分的に克服し、または抵抗性の発生を遅延させる。さらに一部の実施形態では、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001を含むことによって、TMEを感作させることができ、したがって、より低用量の細胞傷害性化合物またはさらなる癌治療薬により、有効性の増大が示され得る。

30

【0017】

一部の実施形態では、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、化学療法薬、標的化治療薬、または免疫調節治療薬と組み合わせる組合せ治療によって、このような治療の有効性が増大し、かつ／または患者の癌がこのような処置に対して抵抗性もしくは難治性になる前に、このような治療が有効となる期間を増大することができる。そうすることによって、このような治療は、完全もしくは部分応答もしくは寛解、および／または疾患進行時間の遅延をもたらす。

40

【0018】

以前はAMD11070と称されていたX4P-001は、強力かつ経口投与可能なCXCR4アンタゴニストであり(Montaneら、(2011) *J Clin Invest* 121:3024-8を参照のこと)、固体および液体腫瘍モデルにおいて活性を実証され(Acharyyaら、(2012) *Cell* 150:165-78および未発表データを参照のこと)、以前に(AMD070およびAMD11070という名称において)合計71人の健常志願者(Montaneら、(2011) *J Clin Invest* 121:3024-8; Zhaoら、(2012) *J Clin Invest* 122:4094-4104; Silvaら、(2008) *Science* 319:617-20を参照のこと)およびHIV感染被験者(Schlabachら、(2

50

008) Science 319:620-24; Shenら、(2013) Tumor Biol 34:1839-45を参照のこと)が参加した第1相および第2a相試験中であった。これらの研究により、3.5日間にわたる最大400mgのBID経口投与(健常志願者)および8~10日間にわたる200mgのBID経口投与(健常志願者およびHIV患者)は、有害事象のパターンまたは臨床的に有意な検査変化を伴わずに耐容性良好であったことが実証された。また、これらの研究により、循環白血球(WBC)の用量および濃度関連変化を伴う薬力学的活性;ならびに高い組織浸透性を示唆する高い分布容積(VL)が実証された。

【0019】

プレリキサホル(以前はAMD3100と称されており、現在はモゾビルとして販売されている)は、現在FDAによって承認されている唯一のCXCR4アンタゴニストである。プレリキサホルは皮下注射によって投与され、非常に短い半減期を有する;唯一のFDA承認適応は、3~5日間にわたって採取のために骨髓から末梢血にHSCを放出させることである。X4P-001およびプレリキサホルは両方とも、メラノーマ、腎細胞癌腫および卵巣癌のマウスモデルにおいて研究されており、転移の減少および全生存の増加を含む顕著な抗腫瘍活性を示した。処置効果は、TME中の骨髓由来サプレッサー細胞(MDSC)の存在の減少および腫瘍特異的CD-8+エフェクター細胞の存在の増加に関連している。D'Alterioら、(2012) Cancer Immunol Immunother 61:1713-1720;Feigら、(2013) PNAS 110:20212-20217;およびZhangら、(2006) Cancer Biol Ther. 5:1034-1312を参照のこと。

【0020】

いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、癌を有する患者にX4P-001を投与することによって、患者の腫瘍または癌細胞の中のCD8+T細胞の密度が増大し、X4P-001を1つまたはそれを超えるさらなる抗癌剤または治療、例えば化学療法、標的化治療または免疫調節治療と組み合わせて与えると、この効果が持続または増大すると考えられる。X4P-001は、体内で十分に耐容性を示し、身体がロバスタな抗腫瘍免疫応答を備える能力を増大し得るので、一部の実施形態では、X4P-001をこのような組合せで投与すると、このような治療を受ける患者に対する有害作用を著しく増大することなく、複数の腫瘍型における客観的応答率、持続的長期応答の頻度、および/または

【0021】

さらにCXCR4標的化薬物は、骨髓および他の正常な増殖細胞集団における細胞周期停止を誘導しないと予測されるので、このような結果は、毒性を比較的ほとんど伴わずに達成されると期待される。したがって、本発明は、癌におけるMDSC輸送、分化および腫瘍細胞遺伝子発現に対するCXCR4阻害剤であるX4P-001の低毒性およびロバスタな効果を利用できるという処置転帰の著しい利点を提供する。

【0022】

一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物の投与によって、CD8+T細胞の密度が増大し、それによって抗腫瘍免疫攻撃が増大する。さらに一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物の投与によって、血管新生および腫瘍血管供給が低減する。一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物の投与によって、CXCR4およびその唯一のリガンドであるCXCL12の両方の腫瘍による発現を増大する自己分泌作用を妨害し、それによって癌細胞転移を低減する。

【0023】

さらに、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物は、抗血管新生薬剤と相乗効果のある組合せで使用できると考えられる。一部の実施形態では、このような組合せは、抵抗性の発生を遅延させ、腫瘍を免

疫調節に感作させ、したがってチェックポイント阻害剤などの免疫調節剤と協力し、かつ／または腫瘍を化学療法剤および放射線に感作させる。したがって、X 4 P-0 0 1もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物は、化学療法および放射線処置を含む標準処置および最先端処置と組み合わせることができる。

【0 0 2 4】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物は、放射線、化学療法薬、または免疫療法薬もしくは標的化治療薬、例えばチロシンキナーゼ阻害剤もしくはチェックポイント阻害剤などの承認されている癌治療と組み合わせて使用される。

【0 0 2 5】

一態様では、本発明は、それを必要とする患者の癌を処置する方法であって、前記患者に、X 4 P-0 0 1またはその薬学的に許容され得る塩を、1つまたはそれを超えるさらなる治療剤、例えば1つまたはそれを超える免疫賦活性治療化合物と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 0 2 6】

一部の実施形態では、1つまたはそれを超える免疫賦活性治療化合物は、エロツズマブ、ミファミルチド、t o l l様受容体のアゴニストもしくは活性化因子、またはR O R γ tの活性化因子から選択される。

【0 0 2 7】

一部の実施形態では、該方法は、前記患者に、第3の治療剤、例えば免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、該方法は、それを必要とする患者に、X 4 P-0 0 1またはその薬学的に許容され得る塩、免疫賦活性治療化合物、および免疫チェックポイント阻害剤から選択される3つの治療剤を投与することを含む。

【0 0 2 8】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される。

【0 0 2 9】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者の癌を処置する方法であって、前記患者に、X 4 P-0 0 1またはその薬学的に許容され得る塩を、インドールアミン(2, 3)-ジオキシゲナーゼ(I D O)阻害剤、ポリA D Pリボースポリメラーゼ(P A R P)阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ(H D A C)阻害剤、C D K 4/C D K 6阻害剤、またはホスファチジルイノシトール3キナーゼ(P I 3 K)阻害剤から選択される1つまたはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 0 3 0】

一部の実施形態では、I D O阻害剤は、エパカドスタット、インドキシモド、カプマチニブ(capmanitib)、G D C-0 9 1 9、P F-0 6 8 4 0 0 0 3、B M S:F 0 0 1 2 8 7、P h y 9 0 6/K D 1 0 8、またはキヌレニンを分解する酵素から選択される。

【0 0 3 1】

一部の実施形態では、P A R P阻害剤は、オラパリブ、ルカパリブ、またはニラパリブから選択される。

【0 0 3 2】

一部の実施形態では、H D A C阻害剤は、ポリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、ベリノスタット、エンチノスタット、またはチダミドから選択される。

【0 0 3 3】

一部の実施形態では、C D K 4/6阻害剤は、バルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブまたはトリラシクリブから選択される。

【0 0 3 4】

一部の実施形態では、該方法は、前記患者に、第3の治療剤、例えば免疫チェックポイ

10

20

30

40

50

ント阻害剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、該方法は、それを必要とする患者に、X 4 P-0 0 1 またはその薬学的に許容され得る塩、インドールアミン (2, 3) -ジオキシゲナーゼ (I D O) 阻害剤、ポリ A D P リボースポリメラーゼ (P A R P) 阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ (H D A C) 阻害剤、C D K 4 / C D K 6 阻害剤、またはホスファチジルイノシトール 3 キナーゼ (P I 3 K) 阻害剤から選択される第 2 の治療剤、および免疫チェックポイント阻害剤から選択される第 3 の治療剤から選択される 3 つの治療剤を投与することを含む。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される。

【0035】

一部の実施形態では、P I 3 K 阻害剤は、イデラリシブ、アルペリシブ、タセリシブ、ピクチリシブ、コバンリシブ、デュベリシブ、P Q R 3 0 9、または T G R 1 2 0 2 から選択される。

【0036】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者の癌を処置する方法であって、前記患者に、X 4 P-0 0 1 またはその薬学的に許容され得る塩を、プラチナベースの治療薬、タキサン、ヌクレオシド阻害剤、または正常な D N A 合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくはそれ以外では急速増殖細胞を阻害する治療剤から選択される 1 つまたはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0037】

一部の実施形態では、プラチナベースの治療薬は、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、ネダプラチン、ピコプラチン、またはサトラプラチンから選択される。

【0038】

一部の実施形態では、タキサンは、パクリタキセル、ドセタキセル、アルブミン結合パクリタキセル、カバジタキセル、または S I D 5 3 0 から選択される。

【0039】

一部の実施形態では、正常な D N A 合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、またはそれ以外では急速増殖細胞の複製を妨害する治療剤は、トラベクテジン、メクロレタミン、ビンクリスチン、テモゾロミド、シタラビン、ロムスチン、アザシチジン、オマセタキシン・メベサクシネート、E r w i n i a c h r y s a n t h e m i 由来アスパラギナーゼ、エリブリンメシル酸塩、カパセトリン (capacetrine)、ベンダムスチン、イクサベピロン、ネララビン、クロファラビン (clorafabine)、トリフルリジン、またはチピラシルから選択される。

【0040】

一部の実施形態では、該方法は、前記患者に、第 3 の治療剤、例えば免疫チェックポイント阻害剤を投与することをさらに含む。一部の実施形態では、該方法は、それを必要とする患者に、X 4 P-0 0 1 またはその薬学的に許容され得る塩、プラチナベースの治療薬、タキサン、ヌクレオシド阻害剤、または正常な D N A 合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくはそれ以外では急速増殖細胞を阻害する治療剤から選択される第 2 の治療剤、および免疫チェックポイント阻害剤から選択される第 3 の治療剤から選択される 3 つの治療剤を投与することを含む。

【0041】

一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、イピリムマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、アテゾリズマブ、またはピディリズマブから選択される。

【0042】

一部の実施形態では、前述の方法のいずれか 1 つは、患者から生物学的サンプルを得、疾患関連バイオマーカーの量を測定することをさらに含む。

【0043】

一部の実施形態では、生物学的サンプルは、血液サンプルである。

10

20

30

40

50

【0044】

一部の実施形態では、疾患関連バイオマーカーは、循環CD8+T細胞またはCD8+T細胞：Treg細胞比から選択される。

【0045】

一部の実施形態では、癌は、肝細胞癌腫、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）、前立腺癌、精巣癌、胆嚢癌、肝臓胆管細胞癌（hepatocholangiocarcinoma）、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌腫もしくは膵臓腺癌、胃腸管／胃（GIST）癌、リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌腫（SCCHN）、唾液腺癌、神経膠腫もしくは脳癌、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

10

【0046】

一部の実施形態では、癌は、肝細胞癌腫（HCC）、肝芽腫、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質腺腫、膵臓癌、膵管癌腫、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

【0047】

一部の実施形態では、本発明は、固形腫瘍、例えば肉腫、癌腫、またはリンパ腫として存在する癌を処置するための方法であって、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法を提供する。固形腫瘍は、一般に、嚢胞または液体領域を典型的に含まない組織の異常腫瘍を含む。一部の実施形態では、癌は、腎細胞癌腫もしくは腎臓癌、肝細胞癌腫（HCC）もしくは肝芽腫もしくは肝臓癌、メラノーマ、乳癌、結腸直腸癌腫もしくは結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、肺癌、例えば非小細胞肺癌（NSCLC）もしくは小細胞肺癌（SCLC）、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣癌腫もしくは卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）、前立腺癌、精巣癌、胆嚢癌、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質癌腫、膵臓癌、膵管癌腫もしくは膵臓腺癌、胃腸管／胃（GIST）癌、リンパ腫、頭頸部扁平上皮癌腫（SCCHN）、唾液腺癌、神経膠腫もしくは脳癌、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

20

30

【0048】

一部の実施形態では、癌は、腎細胞癌腫、肝細胞癌腫（HCC）、肝芽腫、結腸直腸癌腫、結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣癌腫、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質癌腫、膵臓癌、膵管癌腫、膵臓腺癌、神経膠腫、脳癌、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

40

【0049】

一部の実施形態では、癌は、肝細胞癌腫（HCC）、肝芽腫、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、卵巣上皮癌、卵巣癌腫、卵管癌、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）、肝臓胆管細胞癌、軟組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺癌、副腎皮質癌腫、膵臓癌、膵管癌腫、膵臓腺癌、神経膠腫、神経線維腫症1型関連悪性末梢神経鞘腫（MPNST）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、または髄芽腫から選択される。

【0050】

一部の実施形態では、癌は、肝細胞癌腫（HCC）である。一部の実施形態では、癌は、肝芽腫である。一部の実施形態では、癌は、結腸癌である。一部の実施形態では、癌は

50

、直腸癌である。一部の実施形態では、癌は、卵巣癌または卵巣癌腫である。一部の実施形態では、癌は、卵巣上皮癌である。一部の実施形態では、癌は、卵管癌である。一部の実施形態では、癌は、乳頭状漿液性嚢胞腺癌である。一部の実施形態では、癌は、子宮乳頭状漿液性癌腫（UPSC）である。一部の実施形態では、癌は、肝臓胆管細胞癌である。一部の実施形態では、癌は、軟組織および骨滑膜肉腫である。一部の実施形態では、癌は、横紋筋肉腫である。一部の実施形態では、癌は、骨肉腫である。一部の実施形態では、癌は、未分化甲状腺癌である。一部の実施形態では、癌は、副腎皮質癌腫である。一部の実施形態では、癌は、膵臓癌または膵管癌腫である。一部の実施形態では、癌は、膵臓腺癌である。一部の実施形態では、癌は、神経膠腫である。一部の実施形態では、癌は、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）である。一部の実施形態では、癌は、神経線維腫症1型関連MPNSTである。一部の実施形態では、癌は、ワルデンストレーママクログロブリン血症である。一部の実施形態では、癌は、髄芽腫である。

10

【0051】

一部の実施形態では、本発明は、白血病または血液癌から選択される癌を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、必要に応じて本明細書に記載されるものなどのさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、癌は、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、またはウイルス誘導性白血病から選択される。

20

【0052】

一部の実施形態では、患者は、切除可能な固形腫瘍を有しており、このことは、患者の腫瘍が手術によって除去できるとみなされることを意味する。他の実施形態では、患者は、切除不能な固形腫瘍を有しており、このことは、患者の腫瘍が手術によって完全にまたは部分的に除去できないとみなされたことを意味する。

【0053】

一部の実施形態では、癌は、進行性癌、例えば進行性腎臓癌または進行性腎細胞癌腫である。

【0054】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の難治性癌を処置するための方法であって、それを必要とする患者に、有効量のX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、必要に応じて本明細書に記載されるものなどのさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0055】

ある特定の実施形態では、患者は、以前にタンパク質キナーゼ阻害剤を投与されている。一部の実施形態では、患者は、以前にVEGF-Rアンタゴニストを投与されている。ある特定の実施形態では、患者は、以前に免疫チェックポイント阻害剤を投与されている。一部の実施形態では、患者は、以前にニボルマブ（Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、Merck）、またはイピリムマブ（ipilimumab）（Yervoy（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）から選択される免疫チェックポイント阻害剤を投与されている。

40

【0056】

一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物は、絶食状態の患者に投与される。

併用投与される治療剤

【0057】

ある特定の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、または別のCXCR4アンタゴニストは、さらなる治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、または別のCXCR4

50

アンタゴニストは、1つのさらなる治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、または別のCXCR4アンタゴニストは、2つのさらなる治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、または別のCXCR4アンタゴニストは、3つまたはそれを超えるさらなる治療剤と組み合わせて投与される。一部の実施形態では、さらなる治療剤の1つは、免疫チェックポイント阻害剤である。

【0058】

VEGF標的化治療に対する獲得抵抗性の機構についての研究では、スニチニブ処置を用いる処置によって、CD11b+/Gr-1+骨髄由来サプレッサー細胞(MDSC)を用いる腎細胞癌腫(RCC)異種移植の浸潤が著しく増大したことが実証されている(1)。これらの細胞は、VEGF標的化剤を含む多種多様な抗癌治療に対する抵抗性の発生に繰り返し関与するとされている(2~5)。CXCR4阻害剤、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩の併用投与は、VEGF標的化剤に対する腫瘍抵抗性を低減することができる。したがって一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者に、有効量のX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、VEGF阻害剤から選択されるさらなる治療剤と組み合わせて投与することによって、癌、例えば本明細書に記載されるものを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、VEGF阻害剤は、本明細書に記載されるものの1つ、例えばスニチニブまたはアキシチニブである。

【0059】

一態様では、本発明は、進行性癌を処置する方法であって、CXCR4阻害剤、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、単一の薬剤(単剤療法)として、または化学療法薬、標的化治療薬、例えばキナーゼ阻害剤、および/もしくは免疫調節治療薬、例えば免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1に対する抗体である。PD-1は、プログラム細胞死1受容体(PD-1)に結合して、受容体が阻害性リガンドPDL-1に結合するのを防止し、したがって、宿主の抗腫瘍免疫応答を抑制する腫瘍の能力を無効にする。

【0060】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、キナーゼ阻害剤またはVEGF-Rアンタゴニストである。本発明において有用な承認されているVEGF阻害剤およびキナーゼ阻害剤には、ベバシズマブ(Avastin(登録商標)、Genentech/Roche)抗VEGFモノクローナル抗体、ラムシルマブ(Cyramza(登録商標)、Eli Lilly)、抗VEGFR-2抗体およびVEGF Trapとしても公知のziv-アフリベルセプト(Zaltrap(登録商標)、Regeneron/Sanofi)が含まれる。VEGFR阻害剤、例えばレグラフェニブ(Stivarga(登録商標)、Bayer)、パンドタニブ(Caprelsa(登録商標)、AstraZeneca)、アキシチニブ(Inlyta(登録商標)、Pfizer)、およびレンバチニブ(Lenvima(登録商標)、Eisai)、Raf阻害剤、例えばソラフェニブ(Nexavar(登録商標)、Bayer AGおよびOnyx)、ダブルフェニブ(Tafinlar(登録商標)、Novartis)、およびベムラフェニブ(Zelboraf(登録商標)、Genentech/Roche)、MEK阻害剤、例えばコビメチニブ(cobimetanib)(Cotellic(登録商標)、Exelixis/Genentech/Roche)、トラメチニブ(Mekinist(登録商標)、Novartis)、Bcr-Ablチロシンキナーゼ阻害剤、例えばイマチニブ(Gleevec(登録商標)、Novartis)、ニロチニブ(Tasigna(登録商標)、Novartis)、ダサチニブ(Sprycel(登録商標)、Bristol Myers Squibb)、ボスチニブ(Bosulif(登録商標)、Pfizer)、およびボナチニブ(Inclusig(登録商標)、Ariad Pharmaceuticals)、Her2およびEGFR阻害剤、例えばゲフィチニブ(Iressa(登録商標))

、AstraZeneca)、エルロチニブ(Tarceeva(登録商標)、Genentech/Roche/Astellas)、ラパチニブ(Tykerb(登録商標)、Novartis)、アフアチニブ(Gilotrif(登録商標)、Boehringer Ingelheim)、オシメルチニブ(活性化EGFRを標的化する、Tagrisso(登録商標)、AstraZeneca)、およびブリガチニブ(Alunbrig(登録商標)、Ariad Pharmaceuticals)、c-MetおよびVEGFR2阻害剤、例えばカボザンチニブ(cabozanitinib)(Cometriq(登録商標)、Exelixis)、およびマルチキナーゼ阻害剤、例えばスニチニブ(Sutent(登録商標)、Pfizer)、パゾパニブ(Votrient(登録商標)、Novartis)、ALK阻害剤、例えばクリゾチニブ(Xalkori(登録商標)、Pfizer)、セリチニブ(Zykadia(登録商標)、Novartis)、およびアレクチニブ(Alecenza(登録商標)、Genentech/Roche)、ブルトンチロシンキナーゼ阻害剤、例えばイブルチニブ(Imbruvica(登録商標)、Pharmacyclis/Janssen)、およびFlt3受容体阻害剤、例えばミドスタウリン(Rydapt(登録商標)、Novartis)。

10

【0061】

開発中であり、本発明において使用することができる他のキナーゼ阻害剤およびVEGFR-アンタゴニストには、ティボザニブ(Aveo Pharmaceuticals)、バタラニブ(Bayer/Novartis)、ルシタニブ(Clovis Oncology)、ドビチニブ(TKI258、Novartis)、チアウアニブ(Chiaunib)(Chipscreen Biosciences)、CEP-11981(Cephalon)、リニファニブ(Abbott Laboratories)、ネラチニブ(HKI-272、Puma Biotechnology)、ラドチニブ(Supect(登録商標)、IY5511、Il-Yang Pharmaceuticals、S. Korea)、ルキシロチニブ(Jakafi(登録商標)、Incyte Corporation)、PTC299(PTC Therapeutics)、CP-547,632(Pfizer)、フォレチニブ(Exelixis、GlaxoSmithKline)、キザルチニブ(Daiichi Sankyo)およびモテサニブ(Amgen/Takeda)が含まれる。

20

【0062】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、細胞増殖、血管新生およびグルコース取込みを阻害するmTOR阻害剤である。本発明において有用な承認されているmTOR阻害剤には、エベロリムス(Afinitor(登録商標)、Novartis)、テムシロリムス(Torisel(登録商標)、Pfizer)、およびシロリムス(Rapamune(登録商標)、Pfizer)が含まれる。

30

【0063】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ポリADPリボースポリメラーゼ(PARP)阻害剤である。本発明において有用な承認されているPARP阻害剤には、オラパリブ(Lynparza(登録商標)、AstraZeneca)、ルカパリブ(Rubraca(登録商標)、Clovis Oncology)、およびニラパリブ(Zejula(登録商標)、Tesarro)が含まれる。本発明において使用され得る研究中の他のPARP阻害剤には、タラゾパリブ(MDV3800/BMN673/LT00673、Medivation/Pfizer/Biomarin)、ベリパリブ(ABT-888、AbbVie)、およびBGB-290(BeiGene, Inc.)が含まれる。

40

【0064】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ホスファチジルイノシトール3キナーゼ(PI3K)阻害剤である。本発明において有用な承認されているPI3K阻害剤には、イデラリシブ(Zydelig(登録商標)、Gilead)が含まれる。本発明において使用され得る研究中の他のPI3K阻害剤には、アルペリシブ(BYL719、Novartis)、タセリシブ(GDC-0032、Genentech/Roche)、ピクチ

50

リシブ（GDC-0941、Genentech/Roche）、コパンリシブ（BAY 806946、Bayer）、デュベリシブ（以前のIPI-145、Infinity Pharmaceuticals）、PQR309（Piquar Therapeutics、Switzerland）、およびTGR1202（以前のRP5230、TG Therapeutics）が含まれる。

【0065】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、プロテアソーム阻害剤である。本発明において有用な承認されているプロテアソーム阻害剤には、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標）、Takeda）、カルフィルゾミブ（Kyprolis（登録商標）、Amgen）、およびイキサゾミブ（Ninlaro（登録商標）、Takeda）が含まれる

10

【0066】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）阻害剤である。本発明において有用な承認されているHDAC阻害剤には、ボリノスタット（Zolinza（登録商標）、Merck）、ロミデプシン（Istodax（登録商標）、Celgene）、パノビノスタット（Farydak（登録商標）、Novartis）、およびベリノスタット（Beleodaq（登録商標）、Spectrum Pharmaceuticals）が含まれる。本発明において使用され得る研究中の他のHDAC阻害剤には、エンチノスタット（SNDX-275、Syndax Pharmaceuticals）（NCT00866333）、およびチダミド（Epidaza（登録商標）、HBI-8000、Chipscreen Biosciences、China）が含まれる。

20

【0067】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、CDK阻害剤、例えばCDK4/6阻害剤である。本発明において有用な承認されているCDK4/6阻害剤には、パルボシクリブ（Ibrance（登録商標）、Pfizer）、およびリボシクリブ（Kisqali（登録商標）、Novartis）が含まれる。本発明において使用され得る研究中の他のCDK4/6阻害剤には、アベマシクリブ（LY2835219、Eli Lilly）、およびトリラシクリブ（G1T28、G1 Therapeutics）が含まれる。

【0068】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、インドールアミン（2,3）-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のIDO阻害剤には、エパカドスタット（INCB024360、Incyte）、インドキシモド（NLG-8189、NewLink Genetics Corporation）、カプマチニブ（INC280、Novartis）、GDC-0919（Genentech/Roche）、PF-06840003（Pfizer）、BMS:F001287（Bristol-Myers Squibb）、Phy906/KD108（Phytoceutica）、およびキヌレニンを分解する酵素（Kynase、Kyn Therapeutics）が含まれる。

30

【0069】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、増殖因子アンタゴニスト、例えば血小板由来増殖因子（PDGF）、または上皮増殖因子（EGF）またはその受容体（EGFR）のアンタゴニストである。本発明において使用され得る承認されているPDGFアンタゴニストには、オララツマブ（Lartuvo（登録商標）、Eli Lilly）が含まれる。本発明において使用され得る承認されているEGFRアンタゴニストには、セツキシマブ（Erbitux（登録商標）、Eli Lilly）、ネシツムマブ（Portrazza（登録商標）、Eli Lilly）、パニツムマブ（Vectibix（登録商標）、Amgen）、およびオシメルチニブ（活性化EGFRを標的化する、Tagrisso（登録商標）、AstraZeneca）が含まれる。

40

【0070】

50

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アロマターゼ阻害剤である。本発明において使用され得る承認されているアロマターゼ阻害剤には、エキセメスタン（Aromasin（登録商標）、Pfizer）、アナストロゾール（anastazole）（Arimidex（登録商標）、AstraZeneca）およびレトロゾール（Femara（登録商標）、Novartis）が含まれる。

【0071】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ヘッジホッグ経路のアンタゴニストである。本発明において使用され得る承認されているヘッジホッグ経路阻害剤には、共に基底細胞癌腫の処置のための、ソニデギブ（Odomzo（登録商標）、Sun Pharmaceuticals）、およびビスモデギブ（Erivedge（登録商標）、Genentech）が含まれる。

10

【0072】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、葉酸阻害剤である。本発明において有用な承認されている葉酸阻害剤には、ペメトレキセド（Alimta（登録商標）、Eli Lilly）が含まれる。

【0073】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、CCケモカイン受容体4（CCR4）阻害剤である。本発明において有用となり得る研究中のCCR4阻害剤には、モガムリズマブ（Poteligeo（登録商標）、協和発酵キリン、日本）が含まれる。

【0074】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イソクエン酸デヒドロゲナーゼ（IDH）阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のIDH阻害剤には、AG120（Celgene、NCT02677922）、AG221（Celgene、NCT02677922、NCT02577406）、BAY1436032（Bayer、NCT02746081）、IDH305（Novartis、NCT02987010）が含まれる。

20

【0075】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アルギナーゼ阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のアルギナーゼ阻害剤には、急性骨髄性白血病および骨髄異形成症候群（NCT02732184）および固形腫瘍（NCT02561234）について第1相臨床試験で研究中のAEB1102（ペグ化組換えアルギナーゼ、Aeglea Biotherapeutics）、およびCB-1158（Calithera Biosciences）が含まれる。

30

【0076】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、グルタミナーゼ阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のグルタミナーゼ阻害剤には、CB-839（Calithera Biosciences）が含まれる。

【0077】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、腫瘍抗原、すなわち腫瘍細胞の細胞表面上に発現したタンパク質に結合する抗体である。本発明において使用され得る、腫瘍抗原に結合する承認されている抗体には、リツキシマブ（Rituxan（登録商標）、Genentech/Biogen/Idex）、オフアツムマブ（抗CD20、Arzerra（登録商標）、GlaxoSmithKline）、オビヌツズマブ（抗CD20、Gazyva（登録商標）、Genentech）、イブリツモマブ（抗CD20およびイトリウム-90、Zevalin（登録商標）、Spectrum Pharmaceuticals）、ダラツムマブ（抗CD38、Darzalex（登録商標）、Janssen Biotech）、ジヌツキシマブ（抗糖脂質GD2、Unituxin（登録商標）、United Therapeutics）、トラスツズマブ（抗HER2、Herceptin（登録商標）、Genentech）、ado-トラスツズマブエムタンシン（エムタンシンに融合している抗HER2、Kadcyla（登録商標）、Gene

40

50

ntech)、およびペルツズマブ(抗HER2、Perjeta(登録商標)、Genentech)、およびブレンツキシマブベドチン(抗CD30-薬物コンジュゲート、Adcetris(登録商標)、Seattle Genetics)が含まれる。

【0078】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、トポイソメラーゼ阻害剤である。本発明において有用な承認されているトポイソメラーゼ阻害剤には、イリノテカン(Onivyde(登録商標)、Merrimack Pharmaceuticals)、トポテカン(Hycamtin(登録商標)、GlaxoSmithKline)が含まれる。本発明において使用され得る研究中のトポイソメラーゼ阻害剤には、ピクサントロン(Pixuvri(登録商標)、CTI Biopharma)が含まれる。

10

【0079】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ヌクレオシド阻害剤、または正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくはそれ以外では急速増殖細胞を阻害する他の治療薬である。このようなヌクレオシド阻害剤または他の治療薬には、トラベクテジン(グアニジンアルキル化剤、Yondelis(登録商標)、Janssen Oncology)、メクロレタミン(アルキル化剤、Valchlor(登録商標)、Aktelion Pharmaceuticals)、ビンクリスチン(Oncovin(登録商標)、Eli Lilly、Vincasar(登録商標)、Teva Pharmaceuticals、Marqibo(登録商標)、Talon Therapeutics)、テモゾロミド(アルキル化剤5-(3-メチルトリアゼン-1-イル)イミダゾール-4-カルボキサミドのプロドラッグ(MTIC) Temodar(登録商標)、Merck)、シタラビン注射剤(ara-C、代謝拮抗性シチジン類似体、Pfizer)、ロムスチン(アルキル化剤、CeeNU(登録商標)、Bristol-Myers Squibb、Gleostine(登録商標)、Next Source Biotechnology)、アザシチジン(シチジンのピリミジンヌクレオシド類似体、Vidaza(登録商標)、Celgene)、オマセタキシン・メペサクシネート(セファロタキシンエステル)(タンパク質合成阻害剤、Synribo(登録商標)、Teva Pharmaceuticals)、Erwinia chrysanthemi由来アスパラギナーゼ(アスパラギンを枯渇させるための酵素、Elspar(登録商標)、Lundbeck、Erwinaze(登録商標)、EUSA Pharma)、エリブリンメシル酸塩(チューブリンベースの有糸分裂阻害性の微小管阻害剤、Halaven(登録商標)、Eisai)、カバジタキセル(チューブリンベースの有糸分裂阻害性の微小管阻害剤、Jevtana(登録商標)、Sanofi-Aventis)、カパセトリン(チミジル酸シンターゼ阻害剤、Xeloda(登録商標)、Genentech)、ベンダムスチン(鎖間DNA架橋を形成すると考えられている二官能性メクロレタミン誘導体、Treanda(登録商標)、Cephalon/Teva)、イクサベピロン(エポチロンBの半合成類似体、チューブリンベースの有糸分裂阻害性の微小管阻害剤、Ixempra(登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、ネララビン(デオキシグアノシン類似体のプロドラッグ、ヌクレオシド代謝阻害剤、Arranon(登録商標)、Novartis)、クロファラビン(リボヌクレオチド還元酵素阻害剤のプロドラッグ、デオキシシチジンの競合阻害剤、Clolar(登録商標)、Sanofi-Aventis)、およびトリフルリジンおよびチピラシル(チミジンベースのヌクレオシド類似体およびチミジンホスホリラーゼ阻害剤、Lonsurf(登録商標)、Taiho Oncology)が含まれる。

20

30

40

【0080】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、プラチンとも呼ばれるプラチナベースの治療薬である。プラチンは、DNAの架橋を引き起こし、したがって、主に急速に再生する細胞、例えば癌細胞においてDNA修復および/またはDNA合成を阻害する。本発明において使用され得る承認されているプラチナベースの治療薬には、シスプラチン(Platinol(登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、カルボプラチン

50

(Paraplatin (登録商標)、Bristol-Myers Squibb、また、Teva、Pfizer)、オキサリプラチン (Eloxitin (登録商標) Sanofi-Aventis)、およびネダプラチン (Aqupla (登録商標)、Shionogi) が含まれる。臨床試験を受けており、本発明において使用され得る他のプラチナベースの治療薬には、ピコプラチン (Poniard Pharmaceuticals)、ならびにサトラプラチン (JM-216、Agennix) が含まれる。

【0081】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、細胞分裂に必須である微小管の攪乱を引き起こすタキサン化合物である。本発明において使用され得る承認されているタキサン化合物には、パクリタキセル (Taxol (登録商標)、Bristol-Myers Squibb)、ドセタキセル (Taxotere (登録商標)、Sanofi-Aventis、Docefrez (登録商標)、Sun Pharmaceutical)、アルブミン結合パクリタキセル (Abraxane (登録商標)、Abraxis/Celgene)、およびカバジタキセル (Jevtana (登録商標)、Sanofi-Aventis) が含まれる。臨床試験を受けており、本発明において使用され得る他のタキサン化合物には、SID530 (SK Chemicals, Co.) (NCT00931008) が含まれる。

【0082】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、抗アポトーシスタンパク質、例えばBCL-2の阻害剤である。本発明において使用され得る承認されている抗アポトーシス剤には、ベネトクラックス (Venclexta (登録商標)、AbbVie/Genentech)、およびブリナツモマブ (Blinctyto (登録商標)、Amgen) が含まれる。臨床試験を受けており、本発明において使用され得る、アポトーシスタンパク質を標的化する他の治療剤には、ナビトクラックス (ABT-263、Abbott)、BCL-2阻害剤 (NCT02079740) が含まれる。

【0083】

一部の実施形態では、本発明は、前立腺癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のCXC4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、アンドロゲンの合成または活性を妨害するさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。本発明において有用な承認されているアンドロゲン受容体阻害剤には、エンザルタミド (Xtandi (登録商標)、Astellas/Medivation) が含まれ、アンドロゲン合成の承認されている阻害剤には、アビラテロン (Zytiga (登録商標)、Centocor/Ortho)、ゴナドトロピン放出ホルモン (GnRH) 受容体の承認されているアンタゴニスト (デガレリクス (degaralix)、Firmagon (登録商標)、Ferring Pharmaceuticals) が含まれる。

【0084】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、エストロゲンの合成または活性を妨害する選択的エストロゲン受容体調節因子 (SERM) である。本発明において有用な承認されているSERMには、ラロキシフェン (Evista (登録商標)、Eli Lilly) が含まれる。

【0085】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、骨再吸収の阻害剤である。骨再吸収を阻害する承認されている治療薬は、デノスマブ (Xgeva (登録商標)、Amgen) であり、これは、骨転移を伴う固形腫瘍において骨病理を媒介する破骨細胞、それらの前駆体、および破骨細胞様の巨細胞の表面に見出される、RANKLに結合し、RANKLの受容体であるRANKとの結合を防止する抗体である。骨再吸収を阻害する他の承認されている治療薬には、ビスホスフォネート、例えばゾレドロン酸 (Zometa (登録商標)、Novartis) が含まれる。

【0086】

10

20

30

40

50

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、2つの主なp53サプレッサータンパク質であるMDMXとMDM2との間の相互作用の阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のp53抑制タンパク質の阻害剤には、MDMXおよびMDM2に等価に結合し、それらとp53との相互作用を攪乱するステーブルペプチドであるALRN-6924 (Aileron)が含まれる。ALRN-6924は、AML、進行性骨髄異形成症候群(MDS)および末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)(NCT02909972、NCT02264613)の処置のための臨床治験において現在評価されている。

【0087】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、形質転換増殖因子-ベータ(TGF-ベータまたはTGFβ)の阻害剤である。本発明において使用され得る研究中のTGF-ベータタンパク質の阻害剤には、乳房、肺、肝細胞、結腸直腸、膵臓、前立腺および腎癌を含む様々な癌の処置について診療所で試験されている抗TGF-ベータ抗体であるNIS793 (Novartis)が含まれる(NCT02947165)。一部の実施形態では、TGF-ベータタンパク質の阻害剤は、フレソリムマブ(GC1008、Sanofi-Genzyme)であり、これは、メラノーマ(NCT00923169)、腎細胞癌腫(NCT00356460)、および非小細胞肺癌(NCT02581787)について研究中である。さらに一部の実施形態では、さらなる治療剤は、例えばConnolly et al. (2012) Int'l J. Biological Sciences 8:964-978に記載されているTGF-ベータトラップである。現在、固形腫瘍の処置について臨床治験中の1つの治療化合物は、二重特異性抗PD-L1/TGFβトラップ化合物(NCT02699515)および(NCT02517398)であるM7824 (Merck KGaA-以前のMSB0011459X)である。M7824は、TGFβ「トラップ」として機能するヒトTGF-ベータ受容体Iの細胞外ドメインに融合したPD-L1に対する完全ヒトIgG1抗体から構成される。

併用投与される治療剤-標的化治療薬および免疫調節薬物

【0088】

一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物と併用投与されるさらなる治療剤は、標的化治療薬または免疫調節薬物から選択される。標的化治療薬または免疫調節薬物を用いるアジュバント治療は、単独で投与した場合に有望な有効性を示したが、経時的な腫瘍免疫の発生または免疫応答の回避によって制限される。

【0089】

一部の実施形態では、本発明は、癌、例えば本明細書に記載される癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のCXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、標的化治療薬または免疫調節薬物などのさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、免疫調節治療薬は、腫瘍細胞のアポトーシスを特異的に誘導する。本発明において使用され得る承認されている免疫調節治療薬には、ポマリドミド(Pomalyst (登録商標)、Celgene)、レナリドミド(Revlimid (登録商標)、Celgene)、インゲノールメブテート(Picato (登録商標)、LEO Pharma)が含まれる。

【0090】

他の実施形態では、免疫調節治療薬は、癌ワクチンである。一部の実施形態では、癌ワクチンは、無症候性のまたはわずかに症候性の転移性去勢抵抗性(ホルモン不応性)前立腺癌の処置について承認されているシプロイセル-T(Provenge (登録商標)、Dendreon/Valeant Pharmaceuticals)、ならびにメラノーマにおける切除不能な皮膚、皮下および結節の病変の処置について承認されている遺伝的に修飾された腫瘍溶解性ウイルス治療薬であるタリモジーン・ラハーパレブベック(Imlygic (登録商標)、BioVex/Amgen、以前はT-VECとして公知であった)から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、腫瘍溶解性ウイル

10

20

30

40

50

ス治療薬、例えば、肝細胞癌腫（NCT02562755）およびメラノーマ（NCT00429312）のための、GM-CSFを発現するように操作されたチミジンキナーゼ（TK-）欠損ワクチニアウイルスであるペキサスチモジン・デバシレブ（PexaVec/JX-594、SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics）、結腸直腸癌（NCT01622543）、前立腺癌（NCT01619813）、頭頸部扁平上皮癌（NCT01166542）、膵臓腺癌（NCT00998322）、ならびに非小細胞肺癌（NSCLC）（NCT00861627）を含む数々の癌においてRASにより活性化されていない細胞内では複製しない呼吸器腸オファウイルス（レオウイルス）の変異体である、ペラレオレップ（pelareorep）（Reolysin（登録商標）、Oncolytics Biotech）、卵巣癌（NCT02028117）、結腸直腸癌、膀胱癌、頭頸部扁平上皮癌腫および唾液腺癌（NCT02636036）などの転移性または進行性上皮性腫瘍における、T細胞受容体CD3タンパク質に特異的な全長CD80および抗体断片を発現するように操作されたアデノウイルスであるエナデノツシレブ（enadenotucirev）（NG-348、PsiOxus、以前はColoAd1として公知であった）、メラノーマ（NCT03003676）および腹膜疾患、結腸直腸癌または卵巣癌（NCT02963831）における、GM-CSFを発現するように操作されたアデノウイルスであるONCOS-102（Targovax/以前のOncos）、腹膜癌腫症（NCT01443260）、卵管癌、卵巣癌（NCT02759588）においてそれぞれ研究された、ベーターガラクトシダーゼ（ベーターgal）/ベーターグルクロニダーゼ（glucoronidase）またはベーターgal/ヒトヨウ化ナトリウム共輸送体（hNIS）を発現するように操作されたワクチニアウイルスであるGL-ONC1（GLV-1h68/GLV-1h153、GeneLux GmbH）、あるいは膀胱癌（NCT02365818）における、GM-CSFを発現するように操作されたアデノウイルスであるCG0070（Cold Genesys）から選択される。

【0091】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、プロドラッグである5-フルオロシトシンを細胞傷害性薬物である5-フルオロウラシルに変換することができる、シトシン脱アミノ酵素を発現するように操作されたTK-およびワクチニア増殖因子-欠損ワクチニアウイルスであるJX-929（SillaJen/以前のJennerex Biotherapeutics）、処置困難なRAS変異を標的化したペプチドベースの免疫療法剤であるTG01およびTG02（Targovax/以前のOncos）、ならびにAd5/3-E2F-デルタ24-hTNF α -IRES-hIL20と指定された操作されたアデノウイルスであるTILT-123（TILT Biotherapeutics）、ならびに抗原に特異的なCD8⁺T細胞応答を生じるように設計された抗原を発現するようにさらに操作され得る、リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス（LCMV）の糖タンパク質（GP）を発現するように操作された水疱性口内炎ウイルス（VSV）であるVSV-GP（ViraTherapeutics）から選択される。

【0092】

一部の実施形態では、本発明は、前記患者に、CXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を、キメラ抗原受容体またはCARを発現するように操作されたT細胞と組み合わせて投与することを含む。このようなキメラ抗原受容体を発現するように操作されたT細胞は、CAR-T細胞と呼ばれる。

【0093】

結合ドメインからなるCARが構築されており、その結合ドメインは、T細胞受容体（TCR）の機能的末端であるエンドドメインに融合している、細胞表面抗原に特異的なモノクローナル抗体から誘導された天然リガンドである一本鎖可変断片（scFv）から誘導され得るドメイン、例えば、Tリンパ球において活性化シグナルを生じることができる、TCR由来のCD3-ゼータシグナリングドメインである。このようなCARは、抗原に結合すると、エフェクター細胞における内因性シグナリング経路に連結し、TCR複合

体によって惹起されるシグナルと類似の活性化シグナルを生じる。

【0094】

例えば、一部の実施形態では、CAR-T細胞は、米国特許第8,906,682号（June、その全体が参照により本明細書に組み込まれる）に記載されているものの1つであり、該特許は、T細胞抗原受容体複合体ゼータ鎖（例えば、CD3ゼータ）の細胞内シグナリングドメインに融合している、抗原結合ドメイン（例えば、CD19に結合しているドメイン）を有する細胞外ドメインを含むように操作されたCAR-T細胞を開示している。CARは、T細胞において発現する場合、抗原結合特異性に基づいて抗原認識の方向を変えることができる。CD19の場合、抗原は、悪性B細胞上に発現する。現在、広範な適応症において、200を超える臨床試験が、CAR-Tを用いて進行中である [http 10
s://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=chimeric+antigen+receptors&pg=1]。

併用投与される治療剤－免疫賦活性薬物

【0095】

一部の実施形態では、X4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物と併用投与されるさらなる治療剤は、免疫賦活性薬物である。例えば、PD-1およびPD-L1阻害性軸を遮断する抗体は、活性化された腫瘍反応性T細胞を開放することができ、従来、免疫療法に感受性があるとみなされてこなかった一部の腫瘍型を含めた、増えつつある腫瘍病理組織において持続的な抗腫瘍応答を誘導することが、臨床試験で示されている。例えば、Okazaki, T. et al. (2013) Nat. Immunol. 14, 1212-1218; Zou et al. (2016) Sci. Transl. Med. 8を参照のこと。抗PD-1抗 20
体であるニボルマブ（Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb、ONO-4538、MDX1106およびBMS-936558としても公知であった）は、過去の抗血管新生治療中またはその後に疾患進行を経験した、RCCを有する患者における全体的な生存を改善する潜在的可能性があることが示されている。

【0096】

一部の実施形態では、本発明は、癌、例えば本明細書に記載される癌を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のCXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、免疫賦活性薬物、例えば免疫チェックポイント阻害剤などのさらなる治療剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001およびチェックポイント阻 30
害剤は、同時または逐次投与される。一部の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩は、免疫チェックポイント阻害剤による初回投与前に投与される。特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩による初回投与前に投与される。

【0097】

ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1アンタゴニスト、PD-L1アンタゴニスト、またはCTLA-4アンタゴニストから選択される。一部の実施形態では、CXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩は、ニボルマブ（抗PD-1抗体、Opdivo（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）、ペンブロリズマブ（抗PD-1抗体、Keytruda（登録商標）、Merck）、イピリムマブ（抗CTLA-4抗体、Yervoy（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）、デュルバルマブ（抗PD-L1抗体、Imfinzi（登録商標）、AstraZeneca）、またはアテゾリズマブ（抗PD-L1抗体、Tecentriq（登録商標）、Genentech）と組み合わせて投与される。 40

【0098】

本発明において使用するのに適した他の免疫チェックポイント阻害剤には、基底細胞癌腫（NCT03132636）、NSCLC（NCT03088540）、皮膚扁平上皮癌腫（NCT02760498）、リンパ腫（NCT02651662）、およびメラノーマ（NCT03002376）を有する患者において試験された抗PD-1抗体である 50

REGN2810 (Regeneron)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫および多発性骨髄腫について臨床治験中のPD-1に結合する抗体である、CT-011としても公知のピディリズマブ (CureTech)、非小細胞肺癌、メルケル細胞癌腫、中皮腫、固形腫瘍、腎癌、卵巣癌、膀胱癌、頭頸部癌、および胃癌について臨床治験中の、完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体であるMSB0010718Cとしても公知のアベルマブ (Bavencio (登録商標)、Pfizer/Merck KGaA)、ならびに非小細胞肺癌、メラノーマ、トリプルネガティブ乳癌および進行性または転移性固形腫瘍について臨床治験中の、PD-1に結合する阻害性抗体であるPDR001 (Novartis) が含まれる。トレメリムマブ (CP-675, 206, AstraZeneca) は、中皮腫、結腸直腸癌、腎臓癌、乳癌、肺癌および非小細胞肺癌、膵管腺癌、膵臓癌、胚細胞癌、頭頸部扁平上皮癌、肝細胞癌腫、前立腺癌、子宮内膜癌、肝臓の転移性癌、肝臓癌、大細胞型B細胞リンパ腫、卵巣癌、子宮頸癌、転移性未分化甲状腺癌、尿路上皮癌、卵管癌、多発性骨髄腫、膀胱癌、軟組織肉腫、ならびにメラノーマを含むいくつかの適応症について臨床治験において研究されている、CTLA-4に対する完全ヒトモノクローナル抗体である。AGEN-1884 (Agenus) は、進行性固形腫瘍 (NCT02694822) について第1相臨床治験において研究中の抗CTLA4抗体である。

【0099】

ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-93568/MDX1106; Bristol-Myers Squibb) は、プログラム細胞死1 (PD-1) 受容体に結合してそのリガンドPD-L1およびPD-L2との相互作用を選択的に遮断することによって、免疫調節剤として作用する完全ヒトIgG4モノクローナル抗体である。ニボルマブの構造および他の特性は、2016年3月14日にアクセスされた<http://www.drugbank.ca/drugs/DB09035>に詳述されており、この開示は本明細書に組み込まれる。ニボルマブは、過去に抗血管新生療法を受けていた進行腎細胞癌腫患者の処置における使用について；特定のタイプの切除不能または転移性メラノーマにおける単一の薬剤として；切除不能もしくは転移性メラノーマの処置において、または切除不能もしくは転移性メラノーマの処置におけるイピリムマブとの併用において；ならびに、転移性非小細胞肺癌およびプラチナベースの化学療法中のまたはその後の進行の処置について承認されている。加えて、ニボルマブは、固形腫瘍；皮膚メラノーマ；膠芽細胞腫；神経膠腫；神経膠肉腫；星状細胞腫；脳腫瘍；白血病；急性骨髄性白血病；慢性骨髄性白血病；慢性リンパ球性白血病；進行性肝臓癌または肝細胞癌腫；ブドウ膜メラノーマ；前立腺癌；膵臓新生物および膵臓癌；膀胱癌；結腸直腸癌；骨髄異形成症候群；ホジキンリンパ腫；非ホジキンリンパ腫；多発性骨髄腫；子宮頸癌；子宮内膜癌；子宮癌；卵巣癌および卵巣癌腫；腹膜癌腫；頭頸部扁平上皮癌；胃癌；食道癌；カボジ肉腫；乳房新生物、乳腺癌および乳癌；骨肉腫；軟組織肉腫；髄膜腫；ならびに中皮腫を含む他の腫瘍学的適応症における処置候補として試験および言及されている。

【0100】

進行性明細胞腎細胞癌腫を有する800人超の患者の第3相試験では、患者は、抗血管新生療法の1つまたは2つのレジメンによる前処置を受けており、3mg/kg体重のニボルマブの隔週静脈内投与または10mgのエベロリムス錠の毎日経口投与に無作為に割り当てられた。ニボルマブで処置された患者は、より長い平均全生存、死亡ハザード比の減少を示し、ニボルマブで処置された患者の客観的応答率 (25%) はエベロリムス (5%) と比較して高く ($P < 0.001$)、グレード3または4の処置関連有害事象の発生率がより低かった (Motzerら、(2015), New England Journal of Medicine, 373:1803-1813)。したがって一部の実施形態では、本発明は、進行性腎明細胞癌腫を処置する方法であって、それを必要とする患者に、有効量のCXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、ニボルマブまたはエベロリムスと組み合わせることを含む、必要に応じてその患者が、抗血管新生治療のレジメンによる処置を過去に受けたことがある、方法を提供する。

【0101】

一般に、本発明において有用なニボルマブまたは他の免疫チェックポイント阻害剤の量は、処置を受ける患者のサイズ、体重、年齢および状態、障害または状態の重症度、ならびに処方医の裁量に応じて変わる。例えば、切除不能または転移性腎細胞癌腫に関するその現在の処方表示では、ニボルマブの投与に関する推奨コースは、疾患進行または許容され得ない毒性まで、隔週で60分間にわたって静脈内注入として3mg/kgである。臨床医の裁量において、個々の耐容性に応じて、ニボルマブの処方用量を増加させ得、例えば、投与量および/または頻度を増加させ得る。臨床医の裁量において、処方情報を付した警告と共に、重大な副作用の場合には、ニボルマブの投与を中止し得るか、または用量を減少させ得る。一部の実施形態では、ニボルマブは、本発明の方法において前述の表示指針にしたがって投与される。

10

【0102】

一部の実施形態では、本発明は、CXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を免疫賦活性治療薬と組み合わせて投与することによって、患者を処置するための方法を提供する。本発明において使用され得る承認されている免疫賦活性治療薬には、エロツズマブ（抗SLAMF7抗体、Emplliciti（登録商標）、Bristol-Myers Squibb）が含まれる。本発明において使用され得る研究中の免疫賦活性化化合物には、ミファミルチド（Mepact（登録商標）、Takeda Oncology）が含まれる。

20

【0103】

本発明において使用され得る別の免疫賦活性治療薬は、組換えヒトインターロイキン15（rhIL-15）である。rhIL-15は、メラノーマおよび腎細胞癌腫（NCT01021059およびNCT01369888）ならびに白血病（NCT02689453）のための治療薬として診療所で試験されている。本発明において使用され得る別の免疫賦活性治療薬は、組換えヒトインターロイキン12（rhIL-12）である。別の適切なIL-15ベースの免疫療法薬は、メラノーマ、腎細胞癌腫、非小細胞肺癌および頭頸部扁平上皮癌腫（NCT02452268）について第1相臨床試験において試験されている、可溶性IL-15結合タンパク質IL-15受容体アルファ鎖と複合体を形成した内因性IL-15の合形成態から構成された融合複合体（IL15:sIL-15RA）である、ヘテロ二量体IL-15（hetIL-15、Novartis/Admune）である。組換えヒトインターロイキン12（rhIL-12）は、例えば、リンパ腫（NM-IL-12、Neumedicines, Inc.）、（NCT02544724およびNCT02542124）のための治療薬として、多くの腫瘍学的適応症について診療所において試験されている。

30

【0104】

免疫刺激のための別の事例は、腫瘍溶解性ウイルスの使用である。一部の実施形態では、本発明は、CXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、免疫賦活性治療薬、例えば腫瘍溶解性ウイルスと組み合わせて投与することによって患者を処置するための方法を提供する。本発明において使用され得る承認されている免疫賦活性腫瘍溶解性ウイルスには、タリモジーン・ラハーパーレブベック（生ワクチン、弱毒単純ヘルペスウイルス、Imlygic（登録商標）、Amgen）が含まれる。

40

【0105】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、レチノイン酸受容体関連オーファン受容体γ（RORγt）の活性化因子である。RORγtは、CD4+（Th17）およびCD8+（Tc17）T細胞の17種類のエフェクターサブセットの分化および維持、ならびにNK細胞などのIL-17を発現する先天性免疫細胞部分集団の分化において非常に重要な役割を有する転写因子である。本発明において使用され得る研究中のRORγtの活性化因子は、LYC-55716（Lycera）であり、これは、固形腫瘍（NCT02929862）の処置について臨床試験において現在評価中である。

50

【0106】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、toll様受容体（TLR）のアゴニストまたは活性化因子である。TLRの適切な活性化因子には、TLR9のアゴニストまたは活性化因子、例えばSD-101（Dynavax）が含まれる。SD-101は、濾胞性B細胞および他のリンパ腫（NCT02254772）について研究中の免疫賦活性CpGである。本発明において使用され得るTLR8のアゴニストまたは活性化因子には、頭頸部扁平上皮癌（NCT02124850）および卵巣癌（NCT02431559）について研究中のモトリモド（VTX-2337、Ventirx Pharmaceuticals）が含まれる。

【0107】

一部の実施形態では、さらなる治療剤は、免疫チェックポイント阻害剤である。いくつかの実施形態では、癌腫は、切除可能かつ転移性である。他の実施形態では、癌腫は、切除不能かつ転移性である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブである。

【0108】

一部の実施形態では、本発明は、患者の難治性癌を処置するための方法であって、前記患者に、有効量のCXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、難治性癌は転移性腎細胞癌腫であり、その腫瘍はPD-L1を発現し、その者は、抗血管新生療法または白金含有化学療法による処置後に疾患進行を有する。いくつかの実施形態では、難治性癌は転移性腎細胞癌腫であり、免疫チェックポイント阻害剤はニボルマブである。

【0109】

開示される方法のいくつかの実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩は、それを必要とする絶食状態の患者に投与され、免疫チェックポイント阻害剤は、絶食状態または摂食状態の患者に投与される。

【0110】

ある特定の実施形態では、本発明は、患者の癌を処置するための方法であって、前記患者に、有効量のCXCR4アンタゴニスト、例えばX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物を、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与することを含み、患者から生物学的サンプルを得、疾患関連バイオマーカーの量を測定する工程をさらに含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、血液サンプルである。特定の実施形態では、疾患関連バイオマーカーは、循環CD8+細胞、PD-1の血漿レベル、および／またはPD-L1の血漿レベルである。

【0111】

ある特定の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における進行性癌、例えば転移性腎細胞癌腫を処置するための方法であって、前記患者に、有効量のX4P-001もしくはその薬学的に許容され得る塩またはその医薬組成物をニボルマブと組み合わせて投与することを含み、患者から生物学的サンプルを得、疾患関連バイオマーカーの量を測定する工程をさらに含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、生物学的サンプルは、血液サンプルである。特定の実施形態では、疾患関連バイオマーカーは、循環CD8+細胞、PD-1の血漿レベル、および／またはPD-L1の血漿レベルである。

【0112】

本発明の他の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1、PD-L1、またはCTLA-4に対する抗体である。ある特定の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、またはイピリムマブから選択される。

【0113】

一部の実施形態では、CXCR4阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤は、相乗的に作用する。当業者であれば、活性剤の組み合わせが、別個に服用された各薬剤の相加効果よりも大きな効果をもたらす場合、活性剤（例えば、X4P-001および免疫チェッ

10

20

30

40

50

クポイント阻害剤)が相乗的に作用することを認識するであろう。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ニボルマブである。

【0114】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、T細胞免疫グロブリンムチン含有タンパク質-3 (TIM-3)の阻害剤が含まれる。本発明において使用され得るTIM-3阻害剤には、TSR-022、LY3321367およびMBG453が含まれる。TSR-022 (Tesarro)は、固形腫瘍 (NCT02817633)において研究中の抗TIM-3抗体である。LY3321367 (Eli Lilly)は、固形腫瘍 (NCT03099109)において研究中の抗TIM-3抗体である。MBG453 (Novartis)は、進行性悪性腫瘍 (NCT02608268)において研究中の抗TIM-3抗体である。

10

【0115】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、ある特定のT細胞およびNK細胞上の免疫受容体である、IgおよびITIMドメインを有するT細胞免疫受容体、すなわちTIGITの阻害剤が含まれる。本発明において使用され得るTIGIT阻害剤には、BMS-986207 (Bristol-Myers Squibb)、抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT02913313)、OMP-313M32 (Oncomed)、および抗TIGITモノクローナル抗体 (NCT03119428)が含まれる。

【0116】

また本発明において使用され得るチェックポイント阻害剤には、リンパ球活性化遺伝子-3 (LAG-3)の阻害剤が含まれる。本発明において使用され得るLAG-3阻害剤には、BMS-986016およびREGN3767およびIMP321が含まれる。抗LAG-3抗体であるBMS-986016 (Bristol-Myers Squibb)は、膠芽腫および膠肉腫 (NCT02658981)において研究中被験者である。REGN3767 (Regeneron)は、抗LAG-3抗体でもあり、悪性腫瘍 (NCT03005782)において研究中被験者である。IMP321 (Immutep S. A.)は、メラノーマ (NCT02676869)、腺癌 (NCT02614833)、および転移性乳癌 (NCT00349934)において研究中のLAG-3-Ig融合タンパク質である。

20

30

【0117】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、OX40アゴニストが含まれる。臨床試験において研究中のOX40アゴニストには、転移性腎臓癌 (NCT03092856)ならびに進行性癌および新生物 (NCT02554812、NCT05082566)における、アゴニスト性抗OX40抗体であるPF-04518600/PF-8600 (Pfizer)、第1相癌試験 (NCT02528357)における、アゴニスト性抗OX40抗体であるGSK3174998 (Merck)、進行性固形腫瘍 (NCT02318394およびNCT02705482)における、アゴニスト性抗OX40抗体であるMED10562 (Medimmune/AstraZeneca)、結腸直腸癌 (NCT02559024)、乳癌 (NCT01862900)、頭頸部癌 (NCT02274155)および転移性前立腺癌 (NCT01303705)を有する患者における、アゴニスト性抗OX40抗体 (Medimmune/AstraZeneca)であるMED16469、ならびに進行性癌 (NCT02737475)における、アゴニスト性抗OX40抗体であるBMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)が含まれる。

40

【0118】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、CD137 (4-1BBとも呼ばれる)アゴニストが含まれる。臨床試験において研究中のCD137アゴニストには、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (NCT02951156)ならびに進行性癌および新生物 (NCT02554812およびNCT05082566)における、アゴ

50

ニスト性抗CD137抗体であるウトミルマブ(PF-05082566、Pfizer)、メラノーマおよび皮膚癌(NCT02652455)ならびに膠芽腫および膠肉腫(NCT02658981)における、アゴニスト性抗CD137抗体であるウレルマブ(BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)が含まれる。

【0119】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、CD27アゴニストが含まれる。臨床治験において研究中のCD27アゴニストには、頭頸部扁平上皮癌、卵巣癌腫、結腸直腸癌、腎細胞癌、および膠芽腫(NCT02335918)、リンパ腫(NCT01460134)、ならびに神経膠腫および星状細胞腫(NCT02924038)における、アゴニスト性抗CD27抗体であるバリルマブ(CDX-1127、Cell Idex Therapeutics)が含まれる。

10

【0120】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体(GITR)アゴニストが含まれる。臨床治験において研究中のGITRアゴニストには、悪性メラノーマおよび他の悪性固形腫瘍(NCT01239134およびNCT02628574)における、アゴニスト性抗GITR抗体であるTRX518(Leap Therapeutics)、固形腫瘍およびリンパ腫(NCT02740270)における、アゴニスト性抗GITR抗体であるGWN323(Novartis)、進行性癌(NCT02697591およびNCT03126110)における、アゴニスト性抗GITR抗体であるINCAGN01876(Incyte/Agenuus)、固形腫瘍(NCT02132754)における、アゴニスト性抗GITR抗体であるMK-4166(Merck)、ならびに進行性固形腫瘍(NCT02583165)における、ヒトIgG1 Fcドメインを有するアゴニスト性六量体GITR-リガンド分子であるMED11873(Medimmune/AstraZeneca)が含まれる。

20

【0121】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、誘導性T細胞共刺激物質(ICOS、CD278としても公知であった)アゴニストが含まれる。臨床治験において研究中のICOSアゴニストには、リンパ腫(NCT02520791)における、アゴニスト性抗ICOS抗体であるMED1-570(Medimmune)、第1相(NCT02723955)における、アゴニスト性抗ICOS抗体であるGSK3359609(Merck)、第1相(NCT02904226)における、アゴニスト性抗ICOS抗体であるJTX-2011(Jounce Therapeutics)が含まれる。

30

【0122】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、キラーIgG様受容体(KIR)阻害剤が含まれる。臨床治験において研究中のKIR阻害剤には、白血病(NCT01687387、NCT02399917、NCT02481297、NCT02599649)、多発性骨髄腫(NCT02252263)、およびリンパ腫(NCT01592370)における、抗KIR抗体であるリルマブ(IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma/Bristol-Myers Squibb)、骨髄腫(NCT01222286およびNCT01217203)におけるIPH2101(1-7F9、Innate Pharma)、ならびにリンパ腫(NCT02593045)における、長い細胞質尾部の3つのドメイン(KIR3DL2)に結合する抗KIR抗体であるIPH4102(Innate Pharma)が含まれる。

40

【0123】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、CD47とシグナル調節タンパク質アルファ(SIRPa)との間の相互作用のCD47阻害剤が含まれる。臨床治験において研究中のCD47/SIRPa阻害剤には、第1相(NCT03013218)における、CD47に結合し、CD47/SIRPa媒介性シグナリングを防止す

50

るアンタゴニスト性変異体 (SIRPa) である、ALX-148 (Alexo Therapeutics)、第1相 (NCT02890368 および NCT02663518) において臨床治験中の、SIRPa のN末端CD47結合ドメインをヒトIgG1のFcドメインと連結することによって創出され、ヒトCD47に結合し、ヒトCD47が「食べるな」シグナルをマクロファージに送るのを防止することによって作用する可溶性組換え融合タンパク質である、TTI-621 (SIRPa-Fc、Trillium Therapeutics)、白血病 (NCT02641002) における、抗CD47抗体であるCC-90002 (Celgene)、ならびに結腸直腸新生物および固形腫瘍 (NCT02953782)、急性骨髄性白血病 (NCT02678338) およびリンパ腫 (NCT02953509) における、Hu5F9-G4 (Forty Seven, Inc.) が含まれる。 10

【0124】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、CD73阻害剤が含まれる。臨床治験において研究中のCD73阻害剤には、固形腫瘍 (NCT02503774) における、抗CD73抗体であるMEDI9447 (Medimmune)、および固形腫瘍 (NCT02754141) における、抗CD73抗体であるBMS-986179 (Bristol-Myers Squibb) が含まれる。

【0125】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、インターフェロン遺伝子タンパク質の刺激物質 (STING、膜貫通タンパク質173、またはTMM173 20としても公知であった) のアゴニストが含まれる。臨床治験において研究中のSTINGのアゴニストには、リンパ腫 (NCT03010176) における、アゴニスト性合成環式ジヌクレオチドであるMK-1454 (Merck)、および第1相 (NCT02675439 および NCT03172936) における、アゴニスト性合成環式ジヌクレオチドであるADU-S100 (MIW815、Aduro Biotech/Novartis) が含まれる。

【0126】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、CSF1R阻害剤が含まれる。臨床治験において研究中のCSF1R阻害剤には、結腸直腸癌、膵臓癌、転移性 30および進行性癌 (NCT02777710) ならびにメラノーマ、非小細胞肺癌、頭頸部扁平上皮癌、消化管間質性腫瘍 (GIST) および卵巣癌 (NCT02452424) における、CSF1R小分子阻害剤であるペキシダルチニブ (PLX3397、Plexxikon)、ならびに膵臓癌 (NCT03153410)、メラノーマ (NCT03101254) および固形腫瘍 (NCT02718911) における、抗CSF-1R抗体であるIMC-CS4 (LY3022855、Lilly)、ならびに進行性固形腫瘍 (NCT02829723) における、経口利用可能なCSF1Rの阻害剤であるBLZ945 (4-[2-(1R, 2R)-2-ヒドロキシシクロヘキシルアミノ]-ベンゾチアゾール-6-イルオキシル]-ピリジン-2-カルボン酸メチルアミド、Novartis) が含まれる。

【0127】

本発明において使用され得る他のチェックポイント阻害剤には、NKG2A受容体阻害剤が含まれる。臨床治験において研究中のNKG2A受容体阻害剤には、頭頸部新生物 (NCT02643550) および慢性リンパ球性白血病 (NCT02557516) における、抗NKG2A抗体であるモナリズマブ (IPH2201、Innate Pharma) が含まれる。

【0128】

CXCR4阻害剤、例えばX4P-001と組み合わせて本発明において使用され得る他の免疫腫瘍学的薬剤には、抗CD137モノクローナル抗体であるウレルマブ (BMS-663513、Bristol-Myers Squibb)、抗CD27モノクローナル抗体であるバリルマブ (CDX-1127、Celldex Therapeuti 50

cs)、抗OX40モノクローナル抗体であるBMS-986178 (Bristol-Myers Squibb)、抗KIRモノクローナル抗体であるリリルマブ (IPH2102/BMS-986015、Innate Pharma、Bristol-Myers Squibb)、抗NKG2Aモノクローナル抗体であるモナリズマブ (IPH2201、Innate Pharma、AstraZeneca)、抗MMP9抗体であるアンデカリキシマブ (GS-5745、Gilead Sciences)、抗GITRモノクローナル抗体であるMK-4166 (Merck & Co.) が含まれる。

【0129】

CXCR4阻害剤、例えばX4P-001と組み合わせて本発明において使用され得る他のさらなる治療剤には、細胞傷害性MMAEに連結した抗糖タンパク質NMB (gpNMB) 抗体 (CR011) である、グレンバツムマブベドチンモノメチルアウリスタチンE (MMAE) (Celldex) が含まれる。gpNMBは、癌細胞の転移能と関連する複数の腫瘍型によって過剰発現されたタンパク質である。

例示的な標準ケア治療

卵巣癌

【0130】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の卵巣癌を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて卵巣癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0131】

卵巣癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ベバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキソルビシンHCl、ゲムシタビンHCl、酢酸メゲストロール、メルファラン、トシル酸ニラパリブ水和物、オラパリブ、パクリタキセル、ペメトレキセド (Alimta (登録商標)、Lilly)、ルカパリブカンシル酸塩、チオテパ、トボテカンHCl、エルロチニブ、イリノテカン、オキサリプラチン、またはファーレッツマブ (MORAb-003) (Morphotek) から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ニラパリブ (Zejula (登録商標)、Tesarro)、オラパリブ (Lynparza (登録商標)、AstraZeneca)、およびルカパリブ (Rubraca (登録商標)、Clovis Oncology) から選択される。

【0132】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、卵巣癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、卵巣癌のための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。一部の実施形態では、X4P-001は、ベバシズマブおよび別の化学療法と組み合わせて投与される。

【0133】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または卵巣癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、卵巣癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の卵巣癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0134】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性卵巣癌を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性卵巣癌を処置する方法であって、X4P-001を、卵巣癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置 (例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮

10

20

30

40

50

断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0135】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、卵巢癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の卵巢癌を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の卵巢癌を処置する方法であって、X4P-001を、卵巢癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0136】

一部の実施形態では、X4P-001は、卵巢癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、卵巢癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の卵巢癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない卵巢癌の処置と比較して、卵巢癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の卵巢癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0137】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の卵巢癌を処置する方法であって、X4P-001を、卵巢癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ペバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシルビシンHCl、ゲムシタビンHCl、酢酸メゲストロール、メルファラン、トシル酸ニラパリブ水和物、オラパリブ、パクリタキセル、ペメトレキセド（Alimta（登録商標）Lilly）、ルカパリブカンシル酸塩、チオテパ、トボテカンHCl、エルロチニブ、イリノテカン、オキサリプラチン、またはファーレッツマブ（MORAb-003）（Morphotek）から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ニラパリブ（Zejula（登録商標）、Tesarro）、オラパリブ（Lynparza（登録商標）：AstraZeneca）、およびルカパリブ（Rubraca（登録商標）、Clovis Oncology）から選択される。

30

【0138】

当業者は、卵巢癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、卵巢癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表1に概説される。

40

【表 1】

表 1. 卵巣癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ニラパリブ (Zejula(登録商標)、 Tesarro)	疾患進行または許容されない有害反応が生じるまで、食物と共にまたは食物なしに 300mg で 1 日 1 回。 有害反応については、処置中断、用量低減、または投与中止が考慮される。
オラパリブ (Lynparza(登録商標)、 AstraZeneca)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、食物と共にまたは食物なしに 300mg で 1 日 2 回。 有害反応については、投与中断または用量低減が考慮される。 中程度の腎機能障害(C _{cr} 31~50mL/分)について、または中程度の CYP3A 阻害剤(例えば、アプレピタント、ベラパミル、ジルチアゼム(diltiazem)など)と併用投与する場合、200mg で 1 日 2 回に低減する。 強力な CYP3A 阻害剤(例えば、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビルなど)と併用投与する場合、150mg で 1 日 2 回に低減する。
ルカパリブ (Rubraca(登録商標)、 Clovis Onco)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、食物と共にまたは食物なしに 600mg で 1 日 2 回。 有害反応については、処置中断または用量低減が考慮される。

10

20

乳癌

【0139】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の乳癌を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P-001 を、必要に応じて乳癌のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0140】

乳癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アベマシクリブ、アナストロゾール、カペシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシソルビシン HCl、エピルビシン HCl、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、5-フルオロウラシル注、フルベストラント、ゲムシタビン HCl、ゴセレリン、イクサベピロン、ジトシル酸ラパチニブ、イクサベピロン (BMS)、レトロゾール、酢酸メゲストロール、メトトレキセート、ミトキサントロン、オラパリブ、パクリタキセル、パルボシクリブ、パミドロン酸二ナトリウム、ペルツズマブ、リボシクリブ、クエン酸タモキシフェン、チオテパ、トレミフェン、トラスツズマブ、ビンブラスチン、防止のためのラロキシフェンまたはタモキシフェン、ビノレルビン (vinorelbine) (Navelbine (登録商標)、Pierre Fabre)、ピンクリスチン、ネラチニブ、およびパクリタキセルから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ネラチニブ (Nerlynx (登録商標)、Puma)、およびオラパリブ (Lynparza (登録商標)、AstraZeneca) から選択される。

30

40

【0141】

一部の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に単剤療法として、乳癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に、乳癌のための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X 4 P-001 は、標準ケア化学療法または C P I-613 (6, 8-ビス [ベンジルチオ] オクタン酸) と組み合わせて、トリプルネガティブ乳癌における第一選択処置として患者に投与される。

50

【0142】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または乳癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、乳癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の乳癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0143】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性乳癌を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性乳癌を処置する方法であって、X4P-001を、乳癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、放射線療法および化学療法から選択される。

【0144】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、乳癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の乳癌を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の乳癌を処置する方法であって、X4P-001を、乳癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。例えば、X4P-001は、第三選択処置として、またはエストロゲン受容体ポジティブ（ER+）乳癌においてより高用量で単独で、または化学療法と組み合わせて投与される。

【0145】

一部の実施形態では、X4P-001は、乳癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、乳癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の乳癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない乳癌の処置と比較して、乳癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の乳癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0146】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の乳癌を処置する方法であって、X4P-001を、乳癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベマシクリブ、アナストロゾール、カベシタビン、シクロホスファミド、ドセタキセル、ドキシルビシンHCl、エピルビシンHCl、エリブリン、エベロリムス、エキセメスタン、5-フルオロウラシル注、フルベストラント、ゲムシタビンHCl、ゴセレリン、イクサベピロン、ジトシル酸ラパチニブ、イクサベピロン（BMS）、レトロゾール、酢酸メゲストロール、メトトレキセート、ミトキサントロン、オラパリブ、パクリタキセル、パルボシクリブ、パミドロン酸二ナトリウム、ベルツズマブ、リボシクリブ、クエン酸タモキシフェン、チオテパ、トレミフェン、トラスツズマブ、ビンブラスチン、防止のためのラロキシフェンまたはタモキシフェン、ビノレルビン（Navelbine（登録商標）、Pierre Fabre）、ビンクリスチン、ネラチニブ、およびパクリタキセルから選

扱われる。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ネラチニブ（Nerlynx（登録商標）、Puma）およびオラパリブ（Lynparza（登録商標）、AstraZeneca）から選択される。

【0147】

当業者は、乳癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、乳癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表2に概説される。

【表2】

表2. 乳癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ネラチニブ (Nerlynx(登録商標)、 Puma)	食物と共に 240mg で1日1回、1年間連続的に。 個々の安全性および耐受性に基づいて、投与中断および/または用量低減が推奨される。 重症の肝機能障害を有する患者については、出発用量を 80mg に低減する。 ロペラミドを初回投与で使用し、最初の2つのサイクル(56日)の処置中、継続する。 患者に1日当たり1~2回の排便を維持するように指導し、止瀉薬処置レジメンをどのように使用するかについて指導する。
オラパリブ (Lynparza(登録商標)、 AstraZeneca)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、食物と共にまたは食物なしに 300mg で1日2回。 有害反応については、投与中断または用量低減が考慮される。 中程度の腎機能障害(C _{Cr} 31~50mL/分)について、または中程度のCYP3A阻害剤(例えば、アプレピタント、ベラパミル、ジルチアゼムなど)と併用投与する場合、200mg で1日2回に低減する。 強力なCYP3A阻害剤(例えば、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビルなど)と併用投与する場合、150mg で1日2回に低減する。

膵臓癌

【0148】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膵臓癌を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて膵臓癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0149】

膵臓癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、エルロチニブ、エベロリムス、5-フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン (capecitine)、イリノテカンHClリポソーム、マイトマイシンC、アルブミン安定化バクリタキセル、スニチニブリンゴ酸塩、ランレオチド酢酸塩、ロイコボリンカルシウム、イリノテカン塩酸塩、およびオキサリプラチン (FOLFIRINOX)、OFFレジメン (5-フルオロウラシル、ロイコボリン、およびオキサリプラチン)、およびドキシソルビシンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、スニチニブ (Sutent（登録商標）、Pfizer) およびエルロチニブ (Tarceeva（登録商標）、Genentech) から選択される。

【0150】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、膵臓癌のための第一

選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P－0 0 1 は、患者に、膵臓癌のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X 4 P－0 0 1 は、患者に、標準ケア化学療法と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0 1 5 1】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または膵臓癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、膵臓癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の膵臓癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P－0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0 1 5 2】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、膵臓癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0 1 5 3】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、膵臓癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、膵臓癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0 1 5 4】

一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1 は、膵臓癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P－0 0 1 は、膵臓癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1 の投与は、X 4 P－0 0 1 を投与しない膵臓癌の処置と比較して、膵臓癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0 1 5 5】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膵臓癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、膵臓癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、エルロチニブ、エベロリムス、5－フルオロウラシル、ゲムシタビン、カペシタビン、イリノテカンHClリボソーム、マイトマイシンC、アルブミン安定化バクリタキセル、スニチニブリンゴ酸塩、ランレオチド酢酸塩、ロイコボリンカルシウム、イリノテカン塩酸塩、およびオキサリプラチン（FOLFIRINOX）、OFFレジメン（5－フルオロウラシル、ロイコボリン、およびオキサリプラチン）、およびドキソルビシンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、スニチニブ（Sutent（登録商標）、Pfizer）およびエルロチニブ（Tarceeva（登録商標）、Genentech

40

50

）から選択される。

【0156】

当業者は、膵臓癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、膵臓癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表3に概説される。

【表3】

表3. 膵臓癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
スニチニブ (Sutent(登録商標)、Pfizer)	食物と共にまたは食物なしに1日1回50mgで4週間経口処置した後、2週間の休薬期間。 個々の安全性および耐受性に基づいて、投与中断および/または12.5mgの用量調整が推奨される。
エルロチニブ (Tarceeva(登録商標)、Genentech)	1日100mg。 用量は、食事の少なくとも1時間前の空腹時または食事の2時間後に摂取されるべきである。 必要な場合、50mgの減少量で低減する。

10

肝臓癌

【0157】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肝臓癌、例えばそれに限定されるものではないが肝細胞癌 (heptocarcinoma) を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて肝臓癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0158】

肝臓癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、経皮的アブレーション、限局的化学療法、標的化放射線療法、経動脈的化学塞栓術、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、レゴラフェニブ、スニチニブ、およびブリバニブ (BMS-582664) から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ソラフェニブ (Nexavar (登録商標)、Bayer AGおよびOnyx) である。

30

【0159】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、肝臓癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、肝臓癌のための標準ケア処置 (例えば、手術、経皮的アブレーション、限局的化学療法、標的化放射線療法、経動脈的化学塞栓術、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0160】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または肝臓癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、肝臓癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の肝臓癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0161】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を、肝臓癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置 (例えば、放射線療法、化学療法など) と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、

50

血管内皮増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤（VEGF TKI）である。

【0162】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、肝臓癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を、肝臓癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0163】

一部の実施形態では、X4P-001は、肝臓癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、肝臓癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない肝臓癌の処置と比較して、肝臓癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0164】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肝臓癌を処置する方法であって、X4P-001を、肝臓癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、レゴラフェニブ、スニチニブ、およびブリバニブ（BMS 582664）から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ソラフェニブ（Nexavar（登録商標）、Bayer AGおよびOnyx）である。

【0165】

当業者は、肝臓癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、肝臓癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表4に概説される。

30

【表4】

表4. 肝臓癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ソラフェニブ (Nexavar(登録商標)、 Bayer AGおよびOnyx)	食物なしに経口により 400mg で1日2回。 処置中断および/または用量低減が必要とされる場合がある。

40

ワルデンストレームマクログロブリン血症

【0166】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じてワルデンストレームマクログロブリン血症のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0167】

ワルデンストレームマクログロブリン血症のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、化学療法、または免疫療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド

50

、フルダラビン、ベンダムスチン、およびイブルチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie）である。

【0168】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、ワルデンストレームマクログロブリン血症のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、ワルデンストレームマクログロブリン血症のための標準ケア処置（例えば、免疫療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0169】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えばワルデンストレームマクログロブリン血症が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0170】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を、ワルデンストレームマクログロブリン血症のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、免疫療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。例えば、X4P-001は、再発性および難治性ワルデンストレームマクログロブリン血症の処置のための化学療法と組み合わせて第二選択治療として投与される。

【0171】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を、ワルデンストレームマクログロブリン血症のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、免疫療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0172】

一部の実施形態では、X4P-001は、ワルデンストレームマクログロブリン血症の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、ワルデンストレームマクログロブリン血症のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しないワルデンストレームマクログロブリン血症の処置と比較して、ワルデンストレームマクログロブリン血症をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択

10

20

30

40

50

、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0173】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のワルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法であって、X4P-001を、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド、フルダラビン、ペンダムスチン、およびイブルチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie）である。

10

【0174】

当業者は、ワルデンストレームマクログロブリン血症の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、ワルデンストレームマクログロブリン血症を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表5に概説される。

【表5】

表5. ワルデンストレームマクログロブリン血症のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
イブルチニブ (Imbruvica(登録商標)、 Pharmacyclics/Janssen/AbbVie)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、WMのために420mgが1日1回経口摂取される。 用量はコップ一杯の水と共に摂取される。

20

頭頸部癌

【0175】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の頭頸部癌、例えばそれに限定されるものではないが扁平上皮癌腫を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて頭頸部癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0176】

頭頸部癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法、化学療法、光線力学的療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、プレオマイシン、セツキシマブ、ドセタキセル、ヒドロキシ尿素、メトトレキセート、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、シスプラチン、および5-フルオロウラシルから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標）、BMS）、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、Merck）、およびシスプラチン（Platinol（登録商標）、BMS）と放射線療法から選択される。

30

【0177】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、頭頸部癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、頭頸部癌のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法、化学療法、光線力学的療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X4P-001は、頭頸部癌を有する患者に、放射線療法およびシスプラチンまたはCPI-613（6, 8-ビス[ベンジルチオ]オクタン酸）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

40

【0178】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または頭頸部癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、頭頸部癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。し

50

たがって一部の実施形態では、本発明は、患者の頭頸部癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0179】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、頭頸部癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、光線力学的療法、または標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。例えば、X 4 P-0 0 1 は、頭頸部癌を有する患者に、標準ケア化学療法またはC P I-6 1 3（6, 8-ビス[ベンジルチオ]オクタン酸）と組み合わせて第二選択処置として投与される。

10

【0180】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、頭頸部癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、頭頸部癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、光線力学的療法、または標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0181】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、頭頸部癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1 は、頭頸部癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない頭頸部癌の処置と比較して、頭頸部癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

30

【0182】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の頭頸部癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、頭頸部癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ブレオマイシン、セツキシマブ、ドセタキセル、ヒドロキシ尿素、メトトレキセート、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、シスプラチン、および5-フルオロウラシルから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ニボルマブ（Opdivo（登録商標）、BMS）、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、Merck）、およびシスプラチン（Platinol（登録商標）、BMS）と放射線療法から選択される。

40

【0183】

当業者は、頭頸部癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤もしくは放射線療法、またはそれらの組合せを投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、頭頸部癌を処置するのに適した例示的な治療剤および放射線療法の投与は、以下の表6に概説される。

【表 6】

表 6. 頭頸部癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ニボルマブ (Opdivo(登録商標)、BMS)	3mg/kg を 2 週間ごとに 60 分にわたって静脈内注入として投与する。
ペンブロリズマブ (Keytruda(登録商標)、Merck)	200mg を 3 週間ごとに 30 分にわたって静脈内注入として投与する。
シスプラチン (Platinol(登録商標)、BMS)	毎日 20～100mg/m ² で、IV により 1 サイクル当たり 5 日間。 放射線療法への過去の曝露および/または過去の化学療法の程度に応じて、50～100mg/m ² で、IV により 1 サイクル当たり 3～4 週ごとに 1 回。 血清クレアチニンが 1.5mg/100mL 未満になるまで、および/または BUN が 25mg/100mL 未満になるまで、反復過程は与えられるべきではない。循環血液成分が許容されるレベル(血小板 $\geq 100,000/\text{mm}^3$ 、WBC $\geq 4000/\text{mm}^3$)になるまで、反復過程は与えられるべきではない。その後の用量は、聴力検査分析によって聴力が正常限界内にあることが示されるまで与えられるべきではない。
放射線療法	週 5 日間で 6～7 週間、数分間の外部ビーム放射線(EBRT または XRT)。 数日間にわたって低線量率(LDR)の密封小線源療法またはいくつかの処置にわたって少なくとも 1 週間隔てて高線量率(HDR)の密封小線源療法。

10

20

腎臓癌および腎癌

【0184】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、患者に、有効量の X4P-001 を、必要に応じて腎臓癌または腎癌のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0185】

腎臓癌または腎癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法、化学療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アルデスロイキン、アキシチニブ、ペバシズマブ、カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩、エベロリムス、イピリムマブ(ipilimumb)、レンバチニブメシル酸塩、ニボルマブ、パゾパニブHCl、ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、およびテムシロリムスから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アキシチニブ(Inlyta(登録商標)、Pfizer)である。

40

【0186】

一部の実施形態では、X4P-001 は、患者に単剤療法として、腎臓癌または腎癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001 は、患者に、腎臓癌または腎癌のための標準ケア処置(例えば、手術、放射線療法、化学療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せ)と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X4P-001 は、CPI-613(6, 8-ビス[ベンジルチオ]オクタン酸)および血管内皮増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤(VEGFTKI)と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0187】

50

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または腎臓癌もしくは腎癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、腎臓癌または腎癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 1 8 8】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、腎臓癌または腎癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0 1 8 9】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、腎臓癌または腎癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、腎臓癌または腎癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、ホルモン遮断治療、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。例えば、X 4 P-0 0 1 は、血管内皮増殖因子チロシンキナーゼ阻害剤（V E G F T K I）と組み合わせて、第三選択処置として投与される。

【0 1 9 0】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、腎臓癌または腎癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1 は、腎臓癌または腎癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない腎臓癌または腎癌の処置と比較して、腎臓癌または腎癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0 1 9 1】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の腎臓癌または腎癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、腎臓癌または腎癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アルデスロイキン、アキシチニブ、ベバシズマブ、カボザンチニブ-Sーリンゴ酸塩、エベロリムス、イピリムマブ、レンバチニブメシル酸塩、ニボルマブ、パゾパニブH C l、ソラフェニブトシル酸塩、スニチニブリンゴ酸塩、およびテムシロリムスから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アキシチニブ（I n l y t a（登録商標）、P f i z e r）である。

【0 1 9 2】

当業者は、腎臓癌または腎癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、腎臓癌または腎癌を処置するのに適し

た例示的な治療剤の投与は、以下の表 7 に概説される。

【表 7】

表 7. 腎臓癌または腎癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
アキシチニブ (Inlyta(登録商標)、Pfizer)	出発用量は、食物と共にまたは食物なしにおよそ 12 時間隔てて 1 日 2 回経口により 5mg である。 個々の安全性および耐容性に基づいて、用量調整を行うことができる。 用量は、コップ一杯の水と共に一度に嚥下されるべきである。 中程度の肝機能障害では、または強力な CYP3A4/5 阻害剤(例えば、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、サキナビルなど)と併用投与する場合には、出発用量を半分に低減する。

10

副腎皮質腺癌および未分化甲状腺癌

【0193】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P-001 を、必要に応じて副腎皮質腺癌および未分化甲状腺癌のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0194】

副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩、ドキシソルビシン HCl、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、パンドタニブ、ミトタン、シスプラチン、エトポシド、およびエプトゾトシン (eptozotocin) から選択される。

【0195】

一部の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に単剤療法として、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X 4 P-001 は、標準ケア化学療法と組み合わせて第一選択処置として投与される。

30

【0196】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または副腎皮質腺癌もしくは未分化甲状腺癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-001 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0197】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-001 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-001 を、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置 (例えば、放射線療法、化学療法など) と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0198】

50

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0199】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1 は、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌の処置と比較して、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0200】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、カボザンチニブ-S-リンゴ酸塩、ドキシソルビシンHCl、レンバチニブメシル酸塩、ソラフェニブトシル酸塩、バンデタニブ、ミトタン、シスプラチン、エトポシド、およびエプトゾトシンから選択される。当業者は、副腎皮質腺癌または未分化甲状腺癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。

30

胆管細胞癌（胆管癌）

【0201】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆管細胞癌（cholangiocarcinoma cancer）を処置する方法であって、患者に、有効量のX 4 P-0 0 1 を、必要に応じて胆管細胞癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0202】

胆管細胞癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ゲムシタビンHCl（保険適用外）、フルオロピリミジン、プラチナ剤、ドセタキセル+放射線、マイトマイシン-C、および5-フルオロウラシルから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ゲムシタビンHCl（Gemzar（登録商標）、Lilly）である。

40

【0203】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、患者に単剤療法として、胆管細胞癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、患者に、胆管細胞癌のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。例えば、X 4 P-0 0 1 は、

50

C P I－6 1 3（6，8－ビス〔ベンジルチオ〕オクタン酸）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0204】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または胆管細胞癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、胆管細胞癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の胆管細胞癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P－0 0 1を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0205】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を、胆管細胞癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0206】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、胆管細胞癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を、胆管細胞癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0207】

一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1は、胆管細胞癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P－0 0 1は、胆管細胞癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1の投与は、X 4 P－0 0 1を投与しない胆管細胞癌の処置と比較して、胆管細胞癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0208】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆管細胞癌を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1を、胆管細胞癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ゲムシタビンH C 1（保険適用外）、フルオロピリミジン、プラチナ剤、ドセタキセル＋放射線、マイトマイシン－C、および5－フルオロウラシルから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ゲムシタビンH C 1（Gemzar（登録商標）、Lilly）である。

【0209】

当業者は、胆管細胞癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、胆管細胞癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表8に概説される。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8. 胆管細胞癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ゲムシタビン HCl (Gemzar(登録商標)、 Lilly)	各 21 日サイクルの 1 日目および 8 日目に 30 分にわたって 1000~1250mg/m²。 4 週間のスケジュール:各 28 日サイクルの 1 日目、8 日目、および 15 日目に 30 分にわたって 1000mg/m²。 3 週間のスケジュール:各 21 日サイクルの 1 日目および 8 日目に 30 分にわたって 1250mg/m²。 7 週間まで(または毒性によって用量の低減もしくは維持が必要とされるまで)週 1 回 30 分にわたって 1000mg/m²、その後 1 週間の処置を止める。その後のサイクルは、4 週毎に 3 週間連続で週 1 回の注入からなるべきである。 毒性に基づいて、用量低減または中止が必要とされる場合がある。

10

子宮頸癌、子宮内膜癌、および子宮肉腫

【0210】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、患者に、有効量の X4P-001 を、必要に応じて子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0211】

子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ベバシズマブ (Avastin(登録商標))、シスプラチン (cisplatin)、5-フルオロウラシル、カルボスタチン (carboplatin)、パクリタキセル (Taxol(登録商標))、タモキシフェン、トポテカン、ゲムシタビン (Gemzar(登録商標))、PI3K/mTOR 阻害剤、エベロリムス (Afinitor(登録商標)、Novartis)、テムシロリムス (Torisel(登録商標)、Pfizer)、およびシロリムス (Rapamune(登録商標)、Pfizer)、レトロゾール (Femara(登録商標)、Novartis)、プロゲステロンホルモン治療薬 (ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、およびメゲストロール)、およびメトホルミンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、シスプラチン (Platinol(登録商標)、BMS) および放射線療法である。

30

【0212】

一部の実施形態では、X4P-001 は、患者に単剤療法として、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001 は、患者に、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。

40

【0213】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

50

【0214】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、同時化学放射線療法である。例えば、X4P-001は、シスプラチンおよび放射線療法と組み合わせて第二選択処置として投与される。

【0215】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0216】

一部の実施形態では、X4P-001は、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫の処置と比較して、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0217】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、子宮頸癌、子宮内膜癌、または子宮肉腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベバシズマブ（Avastin（登録商標））、シスプラチン、5-フルオロウラシル、カルボスタチン、パクリタキセル（Taxol（登録商標））、タモキシフェン、トポテカン、ゲムシタビン（Gemzar（登録商標））、PI3K/mTOR阻害剤、エベロリムス（Afinitor（登録商標）、Novartis）、テムシロリムス（Torisel（登録商標）、Pfizer）、およびシロリムス（Rapamune（登録商標）、Pfizer）、レトロゾール（Femara（登録商標）、Novartis）、プロゲステロンホルモン治療薬（ヒドロキシプロゲステロン、メドロキシプロゲステロン、およびメゲストロール）、およびメトホルミンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、シスプラチン（Plantinol（登録商標）、BMS）および放射線療法である。

【0218】

当業者は、子宮頸癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量およ

10

20

30

40

50

び投与レジメンを理解されよう。例えば、子宮頸癌を処置するのに適した例示的な治療剤および放射線療法の投与は、以下の表 9 に概説される。

【表 9】

表 9. 子宮頸癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
シスプラチン (Platinol(登録商標)、BMS)	毎日 20~100mg/m² で、IV により 1 サイクル当たり 5 日間。 放射線療法への過去の曝露および/または過去の化学療法の程度に応じて、50~100mg/m² で、IV により 1 サイクル当たり 3~4 週ごとに 1 回。 血清クレアチニンが 1.5mg/100mL 未満になるまで、および/または BUN が 25mg/100mL 未満になるまで、反復過程は与えられるべきではない。 循環血液成分が許容されるレベル(血小板 $\geq$ 100,000/mm³、WBC $\geq$ 4000/mm³)になるまで、反復過程は与えられるべきではない。 その後の用量は、聴力検査分析によって聴力が正常限界内にあることが示されるまで与えられるべきではない。
放射線療法	週 5 日間で 6~7 週間、数分間の外部ビーム放射線。 数日間にわたって低線量率(LDR)の密封小線源療法またはいくつかの処置にわたって少なくとも 1 週間隔てて高線量率(HDR)の密封小線源療法。

軟組織肉腫および骨肉腫

【0219】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P-001 を、必要に応じて軟組織肉腫または骨肉腫のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0220】

軟組織肉腫または骨肉腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、軟組織肉腫または骨肉腫のための標準ケア化学療法は、イホスファミド (Ifex (登録商標) Baxter Healthcare のアルキル化剤)、高用量メトトレキサート、ドキシソルビシン、ドセタキセル、シスプラチン、高用量イホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、シクロホスファミド、ソラフェニブ、およびエベロリムスから選択される。

【0221】

一部の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に単剤療法として、軟組織肉腫または骨肉腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に、軟組織肉腫または骨肉腫のための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0222】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または軟組織肉腫または骨肉腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、軟組織肉腫または骨肉腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4

P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0223】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、軟組織肉腫または骨肉腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0224】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、軟組織肉腫または骨肉腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、軟組織肉腫または骨肉腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0225】

一部の実施形態では、X4P-001は、軟組織肉腫または骨肉腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、軟組織肉腫または骨肉腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない軟組織肉腫または骨肉腫の処置と比較して、軟組織肉腫または骨肉腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0226】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の軟組織肉腫または骨肉腫を処置する方法であって、X4P-001を、軟組織肉腫または骨肉腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イホスファミド（Ifex（登録商標）Baxter Healthcareのアルキル化剤）、高用量メトトレキサート、ドキソルビシン、ドセタキセル、シスプラチン、高用量イホスファミド、エトポシド、カルボプラチン、シクロホスファミド、ソラフェニブ、およびエベロリムスから選択される。当業者は、軟組織肉腫または骨肉腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。

膠芽腫および他のCNS腫瘍

【0227】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて膠芽腫または他のCNS腫瘍のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0228】

膠芽腫または他のCNS腫瘍のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには

、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ベバシズマブ、イリノテカン、インプラントカルムスチンウエハ、プロカルバジン、およびBRAFキナーゼ阻害剤から選択される。

【0229】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、膠芽腫または他のCNS腫瘍のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、膠芽腫または他のCNS腫瘍のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。一部の実施形態では、X4P-001は、放射線療法と組み合わせて第一選択処置として投与される。

10

【0230】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または膠芽腫または他のCNS腫瘍が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0231】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を、膠芽腫または他のCNS腫瘍のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、再発性膠芽腫または他のCNS腫瘍のための第二選択処置は、放射線療法から選択される。

20

【0232】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を、膠芽腫または他のCNS腫瘍のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0233】

一部の実施形態では、X4P-001は、膠芽腫または他のCNS腫瘍の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、膠芽腫または他のCNS腫瘍のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない膠芽腫または他のCNS腫瘍の処置と比較して、膠芽腫または他のCNS腫瘍をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

50

【0234】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置する方法であって、X4P-001を、膠芽腫または他のCNS腫瘍を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベバシズマブ、イリノテカン、インプラントカルムスチンウエハ、プロカルバジン、およびBRAFキナーゼ阻害剤から選択される。当業者は、膠芽腫または他のCNS腫瘍の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。

肺癌

【0235】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肺癌、例えばそれに限定されるものではないが非小細胞肺癌腫（NSCLC）を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて肺癌のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0236】

肺癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法、化学療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アフアチニブジマレイン酸塩、アレクチニブ、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、ブリガチニブ、カルボプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ドセタキセル、エルロチニブHCl、エベロリムス、ゲフィチニブ、ゲムシタビンHCl、メクロレタミンHCl、メトトレキセート、ネシツムマブ、ニボルマブ、オシメルチニブ、パクリタキセル、ペンプロリズマブ、ペメトレキセド二ナトリウム、ラムシルマブ、スニチニブ、トラメチニブ、ビノレルビン酒石酸塩（Navelbine（登録商標）、Pierre Fabre）、ドキシソルビシンHCl、エトボシド、およびトポテカンHClから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アレクチニブ（Alecenza（登録商標）、Genentech）、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標）、Pfizer）、セリチニブ（Zykadia（登録商標）、Novartis）から選択される。

【0237】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、肺癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、肺癌のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法、化学療法もしくは標的化免疫療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0238】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または肺癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、肺癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の肺癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0239】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性肺癌を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性肺癌を処置する方法であって、X4P-001を、肺癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、放射線療法および化学療法から選択される。

【0240】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、肺癌を処置するための周知の第三選択処置を含

10

20

30

40

50

み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の肺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の肺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、肺癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 2 4 1】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1は、肺癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1は、肺癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1の投与は、X 4 P-0 0 1を投与しない肺癌の処置と比較して、肺癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0 2 4 2】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の肺癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、肺癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アフアチニブジマレイン酸塩、アレクチニブ、アテゾリズマブ、ベバシズマブ、ブリガチニブ、カルボプラチン、セリチニブ、クリゾチニブ、ダブラフェニブ、ドセタキセル、エルロチニブHCl、エベロリムス、ゲフィチニブ、ゲムシタビンHCl、メクロレタミンHCl、メトトレキセート、ネシツムマブ、ニボルマブ、オシメルチニブ、パクリタキセル、ペンブロリズマブ、ペメトレキセド二ナトリウム、ラムシルマブ、スニチニブ、トラメチニブ、ビノレルビン酒石酸塩（Navelbine（登録商標）、Pierre Fabre）、ドキソルビシンHCl、エトポシド、およびトポテカンHClから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アレクチニブ（Alecenza（登録商標）、Genentech）、クリゾチニブ（Xalkori（登録商標）、Pfizer）、セリチニブ（Zykadia（登録商標）、Novartis）から選択される。

【0 2 4 3】

当業者は、肺癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、肺癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表10に概説される。

10

20

30

【表 10】

表 10. 肺癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
アレクチニブ (Alecenza(登録商標)、Genentech)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、食物と共に経口により 600mg で 1 日 2 回。 個々の耐容性に基づいて、150mg または 300mg の用量低減が必要とされる場合がある。
クリゾチニブ (Xalkori(登録商標)、Pfizer)	食物と共にまたは食物なしに 250mg が 1 日 2 回経口摂取される。 個々の安全性および耐容性に基づいて、投与中断および/または 200mg で 1 日 2 回の経口摂取への用量低減が必要とされる場合があり、次にさらなる低減が必要とされるならば、250mg で 1 日 1 回の経口摂取への用量低減が必要とされる場合がある。
セリチニブ (Zykadia(登録商標)、Novartis)	450mg で食物と共に経口により 1 日 1 回。

10

メラノーマ

【0244】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメラノーマを処置する方法であって、患者に、有効量の X4P-001 を、必要に応じてメラノーマのための 1 つもしくははそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0245】

メラノーマのための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくはは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アルデスロイキン、コビメチニブ、ダブラフェニブ、ダカルバジン、イピリムマブ、ニボルマブ、peg-インターフェロン-アルファ-2b、ペンブロリズマブ、rec-インターフェロン-アルファ-2b、タリモジーン・ラハーパレブベック、トラメチニブ、およびベムラフェニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ダブラフェニブ (Tafinlar (登録商標)、Novartis)、ペンブロリズマブ (Keytruda (登録商標)、Merck) から選択される。

30

【0246】

一部の実施形態では、X4P-001 は、患者に単剤療法として、メラノーマのための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001 は、患者に、メラノーマのための標準ケア処置 (例えば、手術、放射線療法、または化学療法、例えばペメトレキセド、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0247】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、またはメラノーマが化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、メラノーマを処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者のメラノーマを処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0248】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性メラノーマを処置する方法であって、X4P-001 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性メラノーマを処置する方法であって、X4P-001 を、メラノーマのための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置 (例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など) と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実

50

施形態では、第二選択処置は、放射線療法および化学療法から選択される。

【0249】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、メラノーマを処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のメラノーマを処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のメラノーマを処置する方法であって、X4P-001を、メラノーマのための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0250】

一部の実施形態では、X4P-001は、メラノーマの処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、メラノーマのための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメラノーマを処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しないメラノーマの処置と比較して、メラノーマをより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメラノーマを処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

20

【0251】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメラノーマを処置する方法であって、X4P-001を、メラノーマを処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アルデスロイキン、コビメチニブ、ダブラフェニブ、ダカルバジン、イピリムマブ、ニボルマブ、peg-インターフェロン-アルファ-2b、ペンブロリズマブ、rec-インターフェロン-アルファ-2b、タリモジーン・ラハーパレブベック、トラメチニブ、およびベムラフェニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ダブラフェニブ（Tafinlar（登録商標）、Novartis）、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、Merck）から選択される。

30

【0252】

当業者は、メラノーマの処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、メラノーマを処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表11に概説される。

【表11】

表 11. メラノーマのための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ダブラフェニブ (Tafinlar(登録商標)、Novartis)	食事の少なくとも 1 時間前または食事の少なくとも 2 時間後に 150mg で経口により 1 日 2 回。
ペンブロリズマブ (Keytruda(登録商標)、Merck)	3 週ごとに 2mg/kg。 静脈内注入として 30 分にわたって投与する。

40

急性リンパ芽球性白血病（ALL）

【0253】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて急性リンパ芽球

50

性白血病のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせ投与することを含む、方法を提供する。

【0254】

急性リンパ芽球性白血病のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、化学療法、ステロイド、骨髄移植もしくは幹細胞移植、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、メトトレキセート、ネララビン、アスパラギナーゼ、イノツズマブ・オゾガマイシン、ブリナツモマブ、ダウノルビシンHCl、シクロホスファミド、クロファラビン、シタラビン、ダサチニブ、イマチニブメシル酸塩、ポナチニブ、チサゲンレクロイセル、ビンクリスチン、メルカプトプリン、ペグアスパルガーゼ、およびプレドニゾンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イ

10

【0255】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、急性リンパ芽球性白血病のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、急性リンパ芽球性白血病のための標準ケア処置（例えば、化学療法、ステロイド、骨髄移植もしくは幹細胞移植、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

20

【0256】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば急性リンパ芽球性白血病が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、急性リンパ芽球性白血病を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0257】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の

30

【0258】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、急性リンパ芽球性白血病を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法

40

【0259】

一部の実施形態では、X4P-001は、急性リンパ芽球性白血病の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、急性リンパ芽球性白血病のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、

50

第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない急性リンパ芽球性白血病の処置と比較して、急性リンパ芽球性白血病をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0260】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性リンパ芽球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、急性リンパ芽球性白血病を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、メトトレキサート、ネララビン、アスパラギナーゼ、イノツズマブ・オゾガマイシン、ブリナツモマブ、ダウノルビシンHCl、シクロホスファミド、クロファラビン、シタラビン、ダサチニブ、イマチニブメシル酸塩、ポナチニブ、チサゲンレクロイセル、ビンクリスチン、メルカプトプリン、ペグアスパルガーゼ、およびプレドニゾンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イノツズマブ・オゾガマイシン（Besponsa（登録商標）、Pfizer）、イマチニブメシル酸塩、（Gleevec（登録商標）、Novartis）、ブリナツモマブ（Blincyto（登録商標）、Amgen）、およびダサチニブ（Sprycel（登録商標）、BMS）から選択される。

【0261】

当業者は、急性リンパ芽球性白血病の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、急性リンパ芽球性白血病を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表12に概説される。

10

20

【表 1 2】

表 12. 急性リンパ芽球性白血病のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
イノツズマブ・オゾガマイシン (Besponsa(登録商標)、Pfizer)	21 日サイクルにわたって 1 日目に 0.8mg/m ² 、8 日目に 0.5mg/m ² 、および 15 日目に 0.5mg/m ² 。 すべての注入前にコルチコステロイド、解熱薬、および抗ヒスタミン剤を予め投薬する。
イマチニブメシル酸塩 (Gleevec(登録商標)、Novartis)	600mg で 1 日 1 回。 軽度から中程度の肝機能障害については 400mg で 1 日 1 回、および重症の肝機能障害については 300mg で 1 日 1 回。 用量は、食事および大きいコップ一杯の水と共に摂取されるべきである。 用量は、嚥下障害を有する患者については、水またはリンゴ果汁に溶解することができる。
ブリナツモマブ (Blinicyto(登録商標)、Amgen)	第 1 のサイクルの最初の 9 日間および第 2 のサイクルの最初の 2 日間については、入院が推奨される。 処置の単一サイクルは、4 週間の連続静脈内注入、その後 2 週間の処置を行わない間隔からなる。 体重が少なくとも 45kg の患者については、サイクル 1 において 1～7 日目に 9mcg/日で投与し、8～28 日目に 28mcg/日で投与するか、またはその後のサイクルにおいて、1～28 日目に 28mcg/日で投与する。 段階的投与(step dose)前の各サイクルの初回投与(例えばサイクル 1 の 8 日目)の 1 時間前、または 4 時間もしくはそれを超える時間の中絶後に注入を再開する場合、デキサメタゾン 20mg を予め静脈内投薬する。 注入ポンプを使用して一定の流量で連続静脈内注入として投与する。IV バッグから、専用の管を介して 24 時間または 48 時間にわたって注入されるべきである。
ダサチニブ (Sprycel(登録商標)、BMS)	食事と共にまたは食事なしに 140mg で 1 日 1 回経口投与する。

10

20

30

慢性リンパ球性白血病 (CLL)

【0 2 6 2】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P-0 0 1 を、必要に応じて慢性リンパ球性白血病のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0 2 6 3】

慢性リンパ球性白血病のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アレムツズマブ、クロラムブシル、オフアツムマブ、ベンダムスチン、シクロホスファミド、フルダラビン、オビヌツズマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、ブレドニゾン、リツキシマブ、ベネトクラックス、アルキル化剤、ならびにリツキシマブ、シクロホスファミドおよびデキサメタゾンの組合せから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベネトクラックス (Venclexta (登録商標)、AbbVie)、イブルチニブ (Imbruvica (登録商標)、Pharmacyclics /

50

Janssen／AbbVie)、オビヌツズマブ (Gazyva (登録商標)、Genetech)、およびリツキシマブ (Rituxan (登録商標)、Biogen／Genetech) から選択される。

【0264】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、慢性リンパ球性白血病のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、慢性リンパ球性白血病のための標準ケア処置（例えば、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0265】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば慢性リンパ球性白血病が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、慢性リンパ球性白血病を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0266】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、慢性リンパ球性白血病のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、放射線療法および化学療法から選択される。

【0267】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、慢性リンパ球性白血病を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、慢性リンパ球性白血病のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0268】

一部の実施形態では、X4P-001は、慢性リンパ球性白血病の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、慢性リンパ球性白血病のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない慢性リンパ球性白血病の処置と比較して、慢性リンパ球性白血病をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0269】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性リンパ球性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、慢性リンパ球性白血病を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アレムツズマブ、クロラムブシル、オフアツムマブ、ペンダム

スチン、シクロホスファミド、フルダラビン、オビヌツズマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、プレドニゾン、リツキシマブ、ベネトクラックス、アルキル化剤、およびリツキシマブ／シクロホスファミド／デキサメタゾンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベネトクラックス（Venclexta（登録商標）、AbbVie）、イブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics／Janssen／AbbVie）、オビヌツズマブ（Gazyva（登録商標）、Genetech）、およびリツキシマブ（Rituxan（登録商標）、Biogen／Genetech）から選択される。

【0270】

当業者は、慢性リンパ球性白血病の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、慢性リンパ球性白血病を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表13に概説される。

【表13】

表 13. 慢性リンパ球性白血病のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ベネトクラックス (Venclexta(登録商標)、AbbVie)	治療を 20mg で開始し、1 日 1 回 7 日間投与した後、週 1 回の投与量増大スケジュールにより推奨 1 日用量 400mg まで増大する。 用量は、食事および水と共に経口摂取されるべきである。
イブルチニブ (Imbruvica(登録商標)、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、420mg を 1 日 1 回経口摂取する。 用量はコップ一杯の水と共に摂取される。
オビヌツズマブ (Gazyva(登録商標)、Genetech)	サイクル 1 の 1 日目に 100mg および 2 日目に 900mg。 サイクル 1 の 8 日目および 15 日目に 1000mg。 サイクル 2～6 の 1 日目に 1000mg。 輸注反応および腫瘍溶解症候群については予め投薬する。 希釈し、静脈内注入として投与する。 静脈内プッシュまたはボーラスとして投与しない。
リツキシマブ (Rituxan(登録商標)、Biogen/Genetech)	サイクル 1 では 375mg/m ² およびサイクル 2～6 では 500mg/m ² 。 各注入の 30 分前に、メチルプレドニゾン 100mg IV または当量のグルココルチコイドが推奨される。 希釈し、静脈内注入として投与する。 静脈内プッシュまたはボーラスとして投与しない。

急性骨髄性白血病（AML）

【0271】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、患者に、有効量の X4P-001 を、必要に応じて急性骨髄性白血病のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0272】

急性骨髄性白血病のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア

化学療法は、オールトランスレチノイン酸（A T R A）＋三酸化ヒ素、シクロホスファミド、シタラビン、およびダウノルビシンから選択される。

【0273】

一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1 は、患者に単剤療法として、急性骨髄性白血病のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P－0 0 1 は、患者に、急性骨髄性白血病のための標準ケア処置（例えば、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0274】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば急性骨髄性白血病が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、急性骨髄性白血病を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P－0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0275】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、急性骨髄性白血病のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、同種幹細胞移植、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、再発性および難治性急性骨髄性白血病における化学療法から選択される。

【0276】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、急性骨髄性白血病を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、急性骨髄性白血病のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、同種幹細胞移植、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0277】

一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1 は、急性骨髄性白血病の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P－0 0 1 は、急性骨髄性白血病のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P－0 0 1 の投与は、X 4 P－0 0 1 を投与しない急性骨髄性白血病の処置と比較して、急性骨髄性白血病をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0278】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の急性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P－0 0 1 を、急性骨髄性白血病を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、オールトランスレチノイン酸（A T R A）＋三酸化ヒ素、シクロホスファミド、シタラビン、およびダウノルビシンから選択される。当業者は、急性骨髄性白血

病の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。

慢性骨髄性白血病（CML）

【0279】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて慢性骨髄性白血病のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0280】

慢性骨髄性白血病のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ボスチニブ、ブスルファン、シクロホスファミド（cyclophosphide）、シタラビン、ダサチニブ、イマチニブ、インターフェロン、ヒドロキシ尿素、メクロレタミンHCl、ニロチニブ、オマセタキシン・メペサクシネート、およびボナチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ダサチニブ（Sprycel（登録商標）、BMS）、イマチニブメシル酸塩（Gleevec（登録商標）、Novartis）、およびニロチニブ（Tasigna（登録商標）、Novartis）から選択される。

10

【0281】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、慢性骨髄性白血病のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、慢性骨髄性白血病のための標準ケア処置（例えば、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

20

【0282】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば慢性骨髄性白血病が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、慢性骨髄性白血病を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0283】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、慢性骨髄性白血病のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0284】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、慢性骨髄性白血病を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X4P-001を、慢性骨髄性白血病のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0285】

一部の実施形態では、X4P-001は、慢性骨髄性白血病の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、

50

慢性骨髄性白血病のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の 1 つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない慢性骨髄性白血病の処置と比較して、慢性骨髄性白血病をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の 1 つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0286】

10

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の慢性骨髄性白血病を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、慢性骨髄性白血病を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ボスチニブ、ブスルファン、シクロホスファミド、シタラビン、ダサチニブ、イマチニブ、インターフェロン、ヒドロキシ尿素、メクロレタミンHCl、ニロチニブ、オマセタキシン・メペサクシネート、およびボナチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ダサチニブ（Sprycel（登録商標）、BMS）、イマチニブメシル酸塩（Gleevec（登録商標）、Novartis）、およびニロチニブ（Tasigna（登録商標）、Novartis）から選択される。

【0287】

20

当業者は、慢性骨髄性白血病の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、慢性骨髄性白血病を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表 14 に概説される。

【表 1 4】

表 14. 慢性骨髄性白血病のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ダサチニブ (Sprycel(登録商標)、BMS)	慢性期 CML については 100mg で 1 日 1 回。 移行期、骨髄性、またはリンパ系急性転化期 CML については 140mg で 1 日 1 回。 食事と共にまたは食事なしに経口投与する。
イマチニブメシル酸塩 (Gleevec(登録商標)、Novartis)	推奨用量は、慢性期(CP)CML の成人患者については経口で 400mg/日であり、移行期または急性転化の成人患者については 600mg/日である。 以下の、疾患が進行した(任意の時点で)状況、少なくとも 3 カ月間の処置の後に十分な血液学的応答が達成されなかった状況、6～12 カ月間の処置の後に細胞遺伝学的応答が達成されなかった状況、または以前に達成されていた血液学的もしくは細胞遺伝学的応答が喪失した状況において、重症の有害な薬物反応および重症の非白血病関連好中球減少症または血小板減少症がない状態では、慢性期疾患を有する成人患者において 400mg から 600mg へ、または移行期もしくは急性転化の成人患者において 600mg から 800mg へ(400mg として 1 日 2 回与えられる)の用量増大が考慮され得る。 フィラデルフィア染色体ポジティブ(Ph+)CML であると新規に診断された子どもの推奨用量は、340mg/m ² /日(600mg を超えない)である。 幹細胞移植後に再発性 Ph+慢性期 CML を有するか、またはインターフェロン-アルファ治療薬に対して抵抗性である子どもについては、推奨用量は 260mg/m ² /日である。
ニロチニブ (Tasigna(登録商標)、Novartis)	フィラデルフィア染色体ポジティブ(Ph+)慢性期 CML の新規診断については、300mg を経口で 1 日 2 回。 抵抗性または不耐性 Ph+慢性期 CML および移行期 CML については、400mg を経口で 1 日 2 回。 およそ 12 時間隔てて投与するが、食物と共に摂取してはならない。 カプセル剤を水と共に一度に嚥下する。 用量を摂取する前少なくとも 2 時間および摂取した後少なくとも 1 時間は、食物を消費しない。 血液学的および非血液学的毒性、ならびに薬物相互作用については、用量調整が必要とされる場合がある。 肝機能障害を有する患者(ベースラインで)については、より低い出発用量が推奨される。

10

20

30

40

多発性骨髄腫

【0 2 8 8】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の多発性骨髄腫を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P - 0 0 1 を、必要に応じて多発性骨髄腫のための 1 つ

50

もしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0289】

多発性骨髄腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、化学療法、自家造血性幹細胞移植（ASCT）、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、カルムスチン、シクロホスファミド、ダラツムマブ、ドキシソルビシンHClリボソーム、エロツズマブ、イキサゾミブクエン酸エステル、レナリドミド、メルファラン、パミドロン酸二ナトリウム、パノビノスタット、プレリキサホル、ボマリドミド、サリドマイド、およびゾレドロン酸から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、エロツズマブ（Emplliciti（登録商標）、BMS）である。

10

【0290】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、多発性骨髄腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、多発性骨髄腫のための標準ケア処置（例えば、化学療法、自家造血性幹細胞移植（ASCT）、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0291】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば多発性骨髄腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、多発性骨髄腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の多発性骨髄腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0292】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を、多発性骨髄腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、再発性および難治性多発性骨髄腫における化学療法から選択される。

30

【0293】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、多発性骨髄腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を、多発性骨髄腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0294】

一部の実施形態では、X4P-001は、多発性骨髄腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、多発性骨髄腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない多発性骨髄腫の処置と比較して、多発性骨髄腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一

50

選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0295】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の多発性骨髄腫を処置する方法であって、X4P-001を、多発性骨髄腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、カルムスチン、シクロホスファミド、ダラツムマブ、ドキシソルビシンHClリポソーム、エロツズマブ、イキサゾミブクエン酸エステル、レナリドミド、メルファラン、パミドロン酸二ナトリウム、パノビノスタット、プレリキサホル、ポマリドミド、サリドマイド、およびゾレドロン酸から選択される。一部の

10

【0296】

当業者は、多発性骨髄腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、多発性骨髄腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表15に概説される。

【表15】

表15. 多発性骨髄腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
エロツズマブ (Empliciti(登録商標)、 BMS)	最初の2つのサイクル中毎週、およびその後疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、2週間ごとに、10mg/kgを静脈内投与する。 デキサメタゾン、ジフェンヒドラミン、ラニチジンおよびアセトアミノフェンを予め投薬する。

20

結腸直腸癌

【0297】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の結腸直腸癌を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて結腸直腸癌のための1つもしくははそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0298】

結腸直腸癌のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法、化学療法もしくはは標的化免疫療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法はベバシズマブ、カペシタビン、カンプトテシン-11 (Camptosar(登録商標)、Pfizer)、セツキシマブ、5-フルオロウラシル注、イリノテカンHCl、ロイコボリンカルシウム、ニボルマブ、オキサリプラチン、パニツムマブ、ペンプロリズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン+チピラシルHCl (TAS102)、およびZiv-アフリベルセプトから選択される。一部の

40

【0299】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、結腸直腸癌のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、結腸直腸癌のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法、化学療法もしくはは標的化免疫療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0300】

50

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または結腸直腸癌が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、結腸直腸癌を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の結腸直腸癌を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0301】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、結腸直腸癌のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0302】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、結腸直腸癌を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、結腸直腸癌のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、標的化免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0303】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、結腸直腸癌の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1 は、結腸直腸癌のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない結腸直腸癌の処置と比較して、結腸直腸癌をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0304】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の結腸直腸癌を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、結腸直腸癌を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベバシズマブ、カペシタビン、カンプトテシン-11（Camptosar（登録商標）、Pfizer）、セツキシマブ、5-フルオロウラシル注、イリノテカンHCl、ロイコボリンカルシウム、ニボルマブ、オキサリプラチン、パニツムマブ、ペンブロリズマブ、ラムシルマブ、レゴラフェニブ、トリフルリジン+チピラシルHCl（TAS102）、およびZiv-アフリベルセプトから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ベバシズマブ（Avastin（登録商標）、Genentech/Roche）、パニツムマブ（Vectibix（登録商標）、Amgen）、ペンブロリズマブ（Keytruda（登録商標）、Merck）、オキサリプラチン（Eloxatin、Sanofi-Aventis）、およびカペシタビン（Xeloda（登録商標）、Hoffmann-La Roche）から選択される。

【0305】

当業者は、結腸直腸癌の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、結腸直腸癌を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表 16 に概説される。

【表 16 - 1】

表 16. 結腸直腸癌のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
ベバシズマブ (Avastin(登録商標)、Genentech/Roche)	2週間ごとに IV により 5~15mg/kg IV プッシュまたはボラスとして投与しない。 大手術後 28 日間および手術創が完全に治癒するまで、開始しない。
パニツムマブ (Vectibix(登録商標)、Amgen)	静脈内注入として 60 分($\leq 1000\text{mg}$)または 90 分($>1000\text{mg}$)にわたって 14 日ごとに 6mg/kg で投与する。 軽度反応については注入速度を 50%低減する。重症反応については直ちに永久的に中止する。 重症のまたは耐えられない皮膚科学的毒性については保留し、毒性が改善されたら用量の 50%で再開することができる。
ペンブロリズマブ (Keytruda(登録商標)、Merck)	3週間ごとに 200mg。 静脈内注入として 30 分にわたって投与する。
オキサリプラチン (Eloxatin、Sanofi-Aventis)	2週間ごとに 5-フルオロウラシル/ロイコボリンと組み合わせて投与する。 1 日目:250~500mL の 5%ブドウ糖注射液 USP 中 85mg/m ² の静脈内注入および 5%ブドウ糖注射液 USP 中ロイコボリン 200mg/m ² の静脈内注入の両方を、別々のバッグに入れ、Y ラインを使用して 120 分にわたって同時に与え、その後、5-フルオロウラシル 400mg/m ² の静脈内ボラスを 2~4 分間にわたって与え、その後、500mL の 5%ブドウ糖注射液 USP 中 5-フルオロウラシル 600mg/m ² の静脈内注入(推奨)を 22 時間の持続注入として与える。 2 日目:ロイコボリン 200mg/m ² の静脈内注入を 120 分にわたって与え、その後、5-フルオロウラシル 400mg/m ² の IV ボラスを 2~4 分間にわたって与え、その後、500mL の 5%ブドウ糖注射液 USP 中 5-フルオロウラシル 600mg/m ² の静脈内注入(推奨)を 22 時間の持続注入として与える。 回復しないグレード 2 の持続的神経感覚事象がある場合、

10

20

30

【表 16-2】

	用量を 75mg/m²(アジュバント設定)または 65mg/m²(進行性結腸直腸癌)に低減する。 グレード 3/4 の胃腸管毒性(予防的処置を施したにもかかわらず)、またはグレード 4 の好中球減少症もしくはグレード 3/4 の血小板減少症から回復した後、好中球$\geq 1.5 \times 10^9/L$ および血小板$\geq 75 \times 10^9/L$ になるまで、次の投与を遅延する。 グレード 3 の持続的神経感覚事象がある場合、中止する。 塩化ナトリウム溶液または他の塩化物含有溶液を用いて決して再構成せず、または最終希釈物を調製しないこと。	10
カペシタビン (Xeloda(登録商標)、 Hoffmann-La Roche)	単剤療法については 3 週間のサイクル中、1250mg/m² で 1 日 2 回経口により 2 週間、その後 1 週間の休薬期間。 アジュバント処置は、合計 6 カ月間(8 サイクル)が推奨される。 1250mg/m² で 1 日 2 回を 2 週間、その後 7 日間の休薬期間に、75mg/m² のドセタキセルを 1 時間 IV 注入として 3 週間ごとに組み合わせる。 投与量は、患者管理を最適化するために個別化される必要があり得る。 中程度の腎機能障害を有する患者では、用量を 25%低減する。 食後 30 分以内に水と共に摂取する。	20

胆嚢癌、胆道癌、および消化管間質性腫瘍 (GIST)

【0306】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、患者に、有効量の X4P-001 を、必要に応じて胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0307】

胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための標準ケア化学療法は、ゲムシタビン、フルオロピリミジン、プラチナ剤、ドセタキセル、エルロチニブ、イマチニブメシル酸塩、レゴラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ドセタキセル、ドキソルビシン HCl、5-フルオロウラシル注、マイトマイシン C、ラムシルマブ、およびトラスツズマブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イマチニブメシル酸塩 (Gleevec (登録商標)、Novartis)、スニチニブ (Sutent (登録商標)、Pfizer)、およびラムシルマブ (Cyramza (登録商標)、 Lilly) から選択される。

40

【0308】

一部の実施形態では、X4P-001 は、患者に単剤療法として、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001 は、患者に、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための標準ケア処置 (例えば、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ) と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0309】

50

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、または胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 1 0】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0 3 1 1】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 1 2】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 は、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1 は、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1 の投与は、X 4 P-0 0 1 を投与しない胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍の処置と比較して、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 1 3】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1 を、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、ゲムシタビン、フルオロピリミジン、プラチナ剤、ドセタキセル、エルロチニブ、イマチニブメシル酸塩、レゴラフェニブ、スニチニブリンゴ酸塩、ドセタキセル、ドキシソルビシンHCl、5-フルオロウラシル注、マイトマイシンC、ラムシルマブ、およびトラスツズマブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イマチニブメシル酸塩（Gleevec（登録商標）、Novartis）、スニチニブ（Sutent（登録商標）、Pfizer

）、およびラムシルマブ（C y r a m z a（登録商標）、L i l l y）から選択される。

【0314】

当業者は、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表17に概説される。

【表17】

表 17. 胆嚢癌、胆道癌、または消化管間質性腫瘍のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
イマチニブメシル酸塩 (Gleevec(登録商標)、 Novartis)	成人患者については 400mg/日。 より低用量で疾患進行の明らかな徴候または症状を示しており、重症の有害な薬物反応がない患者では、臨床的に示される通り、1日 800mg までの用量増大(400mg として1日2回与えられる)が考慮され得る。
スニチニブ (Sutent(登録商標)、 Pfizer)	食物と共にまたは食物なしに 1日1回 50mg で4週間経口処置した後、2週間の休薬期間。 個々の安全性および耐容性に基づいて、投与中断および/または 12.5mg の用量調整が推奨される。
ラムシルマブ (Cylramza(登録商標)、 Lilly)	8mg/kg を2週間ごとに単一の薬剤として、または週1回のパクリタキセルと組み合わせる。 静脈内注入のみ。 静脈内プッシュまたはボラスとして投与しない。

ホジキンリンパ腫

【0315】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P - 0 0 1 を、必要に応じてホジキンリンパ腫のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0316】

ホジキンリンパ腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、放射線療法、化学療法またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、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、ドキシソルビシン H C l、イブルチニブ、ロムスチン、メクロレタミン H C l、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、プレドニゾン、プロカルバジン H C l、ビンブラスチン硫酸塩、およびビンクリスチン硫酸塩から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ（I m b r u v i c a（登録商標）、P h a r m a c y c l i c s / J a n s s e n / A b b V i e）である。

【0317】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 は、患者に単剤療法として、ホジキンリンパ腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 は、患者に、ホジキンリンパ腫のための標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0318】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えばホジキンリンパ腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、ホジキンリンパ腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P - 0 0 1 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む

、方法を提供する。

【0319】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、ホジキンリンパ腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0320】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、ホジキンリンパ腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、ホジキンリンパ腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0321】

一部の実施形態では、X4P-001は、ホジキンリンパ腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、ホジキンリンパ腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しないホジキンリンパ腫の処置と比較して、ホジキンリンパ腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0322】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、ホジキンリンパ腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、プレオマイシン、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HCl、イブルチニブ、ロムスチン、メクロレタミンHCl、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、プレドニゾン、プロカルバジンHCl、ビンブラスチン硫酸塩、およびビンクリスチン硫酸塩から選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacy/ Janssen/ AbbVie）である。

【0323】

当業者は、ホジキンリンパ腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、ホジキンリンパ腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表18に概説される。

【表 18】

表 18. ホジキンリンパ腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
イブルチニブ (Imbruvica(登録商標)、 Pharmacyclics/Janssen/AbbVie)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、420～560mg を 1 日 1 回経口摂取する。 用量はコップ一杯の水と共に摂取される。

非ホジキンリンパ腫

【0324】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、患者に、有効量の X 4 P-001 を、必要に応じて非ホジキンリンパ腫のための 1 つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0325】

非ホジキンリンパ腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、化学療法もしくは幹細胞移植、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アカラブルチニブ、アキシカブタゲン・シクロイセル、ベリノスタット、ベンダムスチン HCl、プレオマイシン、ボルテゾミブ、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、コパンリシブ HCl、シクロホスファミド、シタラビンリポソーム、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、ドキソルビシン HCl、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、レナリドミド、メクロレタミン HCl、メトトレキセート、ネララビン、オビヌツズマブ、プレリキサホル、プラトトレキセート、プレドニゾン、rec-インターフェロン-アルファ-2b、リツキシマブ、リツキシマブ+ヒアルロニダーゼ、ロミデプシン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、およびボリノスタットから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ (Imbruvica (登録商標)、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie) である。

20

【0326】

一部の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に単剤療法として、非ホジキンリンパ腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X 4 P-001 は、患者に、非ホジキンリンパ腫のための標準ケア処置（例えば、化学療法、幹細胞移植、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

30

【0327】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば非ホジキンリンパ腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、非ホジキンリンパ腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X 4 P-001 を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0328】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-001 を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-001 を、非ホジキンリンパ腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

40

【0329】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、非ホジキンリンパ腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明

50

は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、非ホジキンリンパ腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 3 0】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1は、非ホジキンリンパ腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1は、非ホジキンリンパ腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1の投与は、X 4 P-0 0 1を投与しない非ホジキンリンパ腫の処置と比較して、非ホジキンリンパ腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 3 1】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の非ホジキンリンパ腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、非ホジキンリンパ腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アカラブルチニブ、アキシカブタゲン・シロロイセル、ペリノスタット、ベンダムスチンHCl、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、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、コパンリシブHCl、シクロホスファミド、シタラビンリボソーム、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、ドキソルビシンHCl、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、レナリドミド、メクロレタミンHCl、メトトレキセート、ネララビン、オビヌツズマブ、プレリキサホル、プララトレキセート、プレドニゾン、rec-インターフェロン-アルファ-2b、リツキシマブ、リツキシマブ+ヒアルロニダーゼ、ロミデプシン、ビンブラスチン硫酸塩、ビンクリスチン硫酸塩、およびボリノスタットから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie）である。

【0 3 3 2】

当業者は、非ホジキンリンパ腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、非ホジキンリンパ腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表19に概説される。

【表19】

表 19. 非ホジキンリンパ腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
イブルチニブ (Imbruvica(登録商標)、 Pharmacyclics/Janssen/AbbVie)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、420～560mgを1日1回経口摂取する。 用量はコップ一杯の水と共に摂取される。

マントル細胞リンパ腫

【0 3 3 3】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のマントル細胞リンパ腫を処置する方法であって、患者に、有効量のX 4 P-0 0 1を、必要に応じてマントル細胞リンパ腫のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0334】

マンツル細胞リンパ腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、イブルチニブ、ボルテゾミブ、およびアカラブルチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アカラブルチニブ（Calquence（登録商標）、AstraZeneca）、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標）、Takeda）、およびイブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie）から選択される。

【0335】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、マンツル細胞リンパ腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、マンツル細胞リンパ腫のための標準ケア処置（例えば、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

10

【0336】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えばマンツル細胞リンパ腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、マンツル細胞リンパ腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0337】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性マンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性マンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、マンツル細胞リンパ腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法、放射免疫療法（RIT）、ワクチン接種、自家幹細胞移植など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0338】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、マンツル細胞リンパ腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、マンツル細胞リンパ腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、化学療法、免疫療法、放射免疫療法（RIT）、ワクチン接種、自家幹細胞移植など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

30

【0339】

一部の実施形態では、X4P-001は、マンツル細胞リンパ腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、マンツル細胞リンパ腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しないマンツル細胞リンパ腫の処置と比較して、マンツル細胞リンパ腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準

40

50

標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0340】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のマントル細胞リンパ腫を処置する方法であって、X4P-001を、マントル細胞リンパ腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、イブルチニブ、ボルテゾミブ、およびアカラブルチニブから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アカラブルチニブ（Calquence（登録商標）、AstraZeneca）、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標）、Takeda）、およびイブルチニブ（Imbruvica（登録商標）、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie）から選択される。

10

【0341】

当業者は、マントル細胞リンパ腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、マントル細胞リンパ腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表20に概説される。

【表20】

表20. マントル細胞リンパ腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
アカラブルチニブ (Calquence(登録商標)、AstraZeneca)	およそ12時間ごとに経口で100mg、水および食物と共にまたは食物なしに一度に嚥下する。 処置中断、用量低減、または中止により毒性を管理する。
ボルテゾミブ (Velcade(登録商標)、Takeda)	推奨出発用量は、1.3mg/m ² であり、3～5秒のボーラス静脈内注射または皮下注射のいずれかとして投与される。 中程度のまたは重症の肝機能障害を有する患者については、より低い出発用量を使用する。 用量は、過量を防止するために個別化されなければならない。
イブルチニブ (Imbruvica(登録商標)、Pharmacyclics/Janssen/AbbVie)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、420～560mgを1日1回経口摂取する。 用量はコップ一杯の水と共に摂取される。

20

30

膀胱癌および尿路上皮癌腫

【0342】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じて膀胱癌または尿路上皮癌腫のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0343】

膀胱癌または尿路上皮癌腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、電気焼灼術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アテゾリズマブ、アベルマブ、シスプラチン、ドキシルビシンHCl、デュルバルマブ、ペンブロリズマブ、ニボルマブ、チオテパ、およびバルルビシンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベルマブ（Bavencio（登録商標）、EMD Serono）およびデュルバルマブ（Imfinzi（登録商標）、AstraZeneca）から選択される。

【0344】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、膀胱癌または尿路上皮癌腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、

40

50

患者に、膀胱癌または尿路上皮癌腫のための標準ケア処置（例えば、電気焼灼術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0345】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば電気焼灼術によってすべての癌性組織を除去できないか、または膀胱癌もしくは尿路上皮癌腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

10

【0346】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、膀胱癌または尿路上皮癌腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0347】

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、膀胱癌または尿路上皮癌腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

30

【0348】

一部の実施形態では、X4P-001は、膀胱癌または尿路上皮癌腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X4P-001は、膀胱癌または尿路上皮癌腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X4P-001の投与は、X4P-001を投与しない膀胱癌または尿路上皮癌腫の処置と比較して、膀胱癌または尿路上皮癌腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

40

【0349】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者の膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、シスプラチン、ドキシルビシンHCl、デュルバルマブ、ペンプロリズマブ、ニボルマブ、チオテパ、およびバルルビシンから選択される。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベルマブ（Ba

50

vencio（登録商標）、EMD Serono）およびデュルバルマブ（Imfinzi（登録商標）、AstraZeneca）から選択される。

【0350】

当業者は、膀胱癌または尿路上皮癌腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、膀胱癌または尿路上皮癌腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表21に概説される。

【表21】

表21. 膀胱癌または尿路上皮癌腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
アベルマブ (Bavencio(登録商標)、 EMD Serono)	2週間ごとに静脈内注入として60分にわたって10mg/kg。 最初の4回の注入についておよびその後必要に応じて、アセトアミノフェンおよび抗ヒスタミン剤を予め投薬する。
デュルバルマブ (Imfinzi(登録商標)、 AstraZeneca)	疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、2週間ごとに静脈内注入として60分にわたって10mg/kg。

10

メルケル細胞癌腫

【0351】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、患者に、有効量のX4P-001を、必要に応じてメルケル細胞癌腫のための1つもしくはそれを超える標準ケア処置、またはそれらの組合せと組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

20

【0352】

メルケル細胞癌腫のための標準ケア処置は、当業者に周知であり、それには、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せが含まれる。一部の実施形態では、標準ケア化学療法は、アベルマブ（Bavencio（登録商標）、EMD Serono）である。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベルマブ（Bavencio（登録商標）、EMD Serono）である。

30

【0353】

一部の実施形態では、X4P-001は、患者に単剤療法として、メルケル細胞癌腫のための第一選択処置として投与される。他の実施形態では、X4P-001は、患者に、メルケル細胞癌腫のための標準ケア処置（例えば、手術、放射線療法もしくは化学療法、またはそれらの組合せ）と組み合わせて第一選択処置として投与される。

【0354】

一部の実施形態では、標準ケア処置が失敗する場合、例えば手術によってすべての癌性組織を除去できないか、またはメルケル細胞癌腫が化学療法に対して部分的に抵抗性である場合、メルケル細胞癌腫を処置するための周知の第二選択処置を含み得る第二選択処置が使用される。したがって一部の実施形態では、本発明は、患者のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、癌が第一選択治療に対して抵抗性であり、X4P-001を、必要に応じて第二選択処置と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

40

【0355】

一部の実施形態では、本発明は、抵抗性メルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X4P-001を第二選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、抵抗性メルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X4P-001を、メルケル細胞癌腫のための別の第二選択処置または第二選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、第二選択処置は、化学療法から選択される。

【0356】

50

ある場合には、第一選択または第二選択標準ケア処置が失敗する場合、例えば化学療法が失敗し続けており、寛解が生じる場合、メルケル細胞癌腫を処置するための周知の第三選択処置を含み得る第三選択処置が、患者に投与される。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を第三選択処置として投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、本発明は、第一選択治療および第二選択治療の両方に抵抗性のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、メルケル細胞癌腫のための別の第三選択処置または第三選択標準ケア処置（例えば、放射線療法、化学療法、免疫療法など）と組み合わせて投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 5 7】

一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1は、メルケル細胞癌腫の処置のための感作物質として投与される。いかなる特定の理論にも縛られるものではないが、X 4 P-0 0 1は、メルケル細胞癌腫のための第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の有効性を増大すると考えられる。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の前に患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1の投与は、X 4 P-0 0 1を投与しないメルケル細胞癌腫の処置と比較して、メルケル細胞癌腫をより有効に処置する。一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、第一選択、第二選択、または第三選択標準ケア処置の1つまたは複数の投与の後に患者に投与することを含む、方法を提供する。

【0 3 5 8】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者のメルケル細胞癌腫を処置する方法であって、X 4 P-0 0 1を、メルケル細胞癌腫を処置するのに適したさらなる治療剤と組み合わせて患者に投与することを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベルマブ（B a v e n c i o（登録商標）、EMD S e r o n o）である。一部の実施形態では、さらなる治療剤は、アベルマブ（B a v e n c i o（登録商標）、EMD S e r o n o）である。

【0 3 5 9】

当業者は、メルケル細胞癌腫の処置のためにこのようなさらなる治療剤を投与するための量および投与レジメンを理解されよう。例えば、メルケル細胞癌腫を処置するのに適した例示的な治療剤の投与は、以下の表 2 2 に概説される。

【表 2 2】

表 22. メルケル細胞癌腫のための例示的な治療

治療剤	投与レジメン
アベルマブ (Bavencio(登録商標)、 EMD Serono)	2週間ごとに静脈内注入として 60 分にわたって 10mg/kg。 最初の 4 回の注入についておよびその後必要に応じて、アセト アミノフェンおよび抗ヒスタミン剤を予め投薬する。

【0 3 6 0】

一部の実施形態では、本発明は、本明細書に記載される通り、それを必要とする患者の癌を処置する方法であって、患者に、X 4 P-0 0 1を1つまたはそれを超えるさらなる治療薬と組み合わせて投与することを含み、X 4 P-0 0 1および1つまたはそれを超えるさらなる治療薬の組合せが相乗的に作用する、方法を提供する。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1をさらなる治療剤と組み合わせて投与することによって、X 4 P-0 0 1と組み合わせて投与されないさらなる治療剤の有効量と比較して、さらなる治療剤の有効量が低減される。一部の実施形態では、X 4 P-0 0 1と組み合わせて投与されるさらなる治療剤の有効量は、X 4 P-0 0 1と組み合わせて投与されないさらなる治療剤の有効量の約 9 0 %、約 8 0 %、約 7 0 %、約 6 0 %、約 5 0 %、約 4 0 %、約 3 0 %、約 2 0 %、または約 1 0 %である。

投与量および製剤

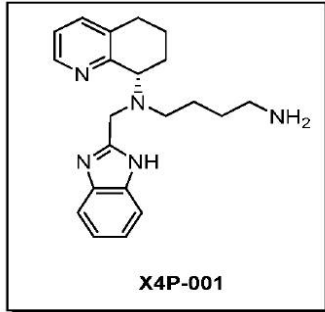
【0361】

X4P-001は、分子式 $C_{21}H_{27}N_5$ ；分子量349.48amu；および白色～淡黄色の外観の固体を有するCXCR4アンタゴニストである。溶解性：X4P-001は、3.0～8.0のpH範囲では溶けやすく（ $>100\text{mg/mL}$ ）、pH9.0ではわずかに溶け（ 10.7mg/mL ）、pH10.0では溶けにくい（ 2.0mg/mL ）。X4P-001は、水にわずかに溶ける。融点： 108.9°C 。

【0362】

X4P-001の化学構造は、以下に示されている。

【化1】



【0363】

特定の実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を含有する医薬組成物は、約200mg～約1200mgの量で毎日経口投与される。特定の実施形態では、投与量組成物は、約12時間おいて分割投与量で1日2回提供され得る。他の実施形態では、投与量組成物は、1日1回提供され得る。X4P-001の最終半減期は、一般に、約12～約24時間または約14.5時間であると決定されている。経口投与のための投与量は、1日1回または2回で約100mg～約1200mgであり得る。特定の実施形態では、本発明において有用なX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、毎日約200mg～約600mgである。他の実施形態では、本発明において有用なX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩の投与量は、毎日約400mg～約800mg、約600mg～約1000mgまたは約800mg～約1200mgの範囲であり得る。特定の実施形態では、本発明は、約10mg、約20mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mgまたは約1600mgのX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩の量の投与を含む。

【0364】

いくつかの実施形態では、提供される方法は、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を含む薬学的に許容され得る組成物を患者に投与することを含み、前記組成物は、経口投与のために製剤化される。特定の実施形態では、組成物は、錠剤またはカプセルの形態で経口投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物は、カプセルの形態で経口投与のために製剤化される。

【0365】

特定の実施形態では、提供される方法は、有効成分として100～1200mgのX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩と、1つまたはそれを超える薬学的に許容され得る賦形剤とを含む1つまたはそれを超える単位剤形、例えば、カプセルを患者に投与することを含む。

【0366】

本発明による組成物は、本発明において使用するための化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは誘導体および薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクルを含む。本発明の組成物における化合物の量は、生物学的サンプルまたは患者においてC X C R 4またはその変異体を測定可能に阻害するのに有効な量である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与に合わせて製剤化される。一部の実施形態では、本発明の組成物は、患者への経口投与に合わせて製剤化される。

【0367】

用語「患者」は、本明細書で使用される場合、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【0368】

本明細書で使用される場合、用語「薬学的に許容され得る塩」は、適切な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー応答などなしにヒトおよび下等動物の組織と接触させて使用するのに適しており、妥当な損益比に見合う塩を指す。薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、S.M.Bergeらは、参照により本明細書に組み込まれるJ. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19において、薬学的に許容され得る塩を詳説している。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩には、適切な無機および有機酸および塩基から誘導されたものが含まれる。薬学的に許容され得る非毒性の酸付加塩の例は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸を用いて、または有機酸、例えば酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸を用いて、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容され得る塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシーエタンスルホン酸塩、ラクチン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【0369】

適切な塩基から誘導された塩には、アルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムおよび N^+ ($C_1 \sim 4$ アルキル)₄ 塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容され得る塩には、適切な場合、ハロゲン化イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオンおよびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成された、非毒性のアンモニウムカチオン、第四級アンモニウムカチオン、およびアミンカチオンが含まれる。

【0370】

用語「薬学的に許容され得る担体、アジュバント、またはビヒクル」は、それらを用いて製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性の担体、アジュバント、またはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルには、それに限定されるものではないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばホスフェート、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン

10

20

30

40

50

酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロースベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が含まれる。

【0371】

「薬学的に許容され得る誘導体」は、患者に投与されると、本発明の化合物を直接的または間接的に提供することができる、本発明の化合物の任意の非毒性の塩、エステル、エステルの塩または他の誘導体を意味する。

【0372】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレーにより、局所（散剤、軟膏剤、または点眼剤によるものとして）、直腸内、経鼻、口腔内頬側、腔内、嚢内により、または移植リザーバーにより投与され得る。用語「非経口」は、本明細書で使用される場合、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液包内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内、および頭蓋内の注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口、腹腔内または静脈内投与される。本発明の組成物の注入可能な滅菌形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、当技術分野で公知の技術にしたがって、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、例えば1，3-ブタンジオール溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒における注入可能な滅菌溶液または懸濁液であってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液および等張食塩水が含まれる。さらに、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁化媒体として用いられている。

【0373】

この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に許容され得る油、例えば、特にポリオキシエチレン化したオリーブ油またはヒマシ油と同様に、注射剤の調製において有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、エマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容され得る剤形の製剤化において一般に使用される、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えばカルボキシメチルセルロースまたは類似の分散化剤を含有することもできる。薬学的に許容され得る固体、液体、または他の剤形の製造において一般に使用される、他の一般に使用される界面活性剤、例えばTween、Spanおよび他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化の目的のために使用することができる。

【0374】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、それに限定されるものではないが、カプセル剤、錠剤、水性懸濁液剤または溶液剤を含む任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体には、ラクトースおよびコーンスターチが含まれる。滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムも、典型的に添加される。カプセルの形態の経口投与については、有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。経口使用に水性懸濁液剤が必要とされる場合、有効成分は、乳化剤および懸濁化剤と組み合わせられる。所望に応じて、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤を添加することもできる。

【0375】

あるいは、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与され得る。これらは、薬剤を、室温では固体であるが、直腸温度では液体になり、したがって直腸内で溶融して薬物を放出する適切な非刺激性の賦形剤と混合することによって調製され得る。このような材料には、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが含まれる。

【0376】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、特に処置標的が、目、皮膚または下部腸管の

疾患を含む、局所適用によって容易に到達可能な領域または器官を含む場合、局所投与することもできる。適切な局所製剤は、これらの領域または器官のそれぞれに合わせて容易に調製される。

【0377】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐剤製剤（先を参照）または適切な浣腸製剤で行われ得る。局所経皮パッチを使用することもできる。

【0378】

局所適用では、提供される薬学的に許容され得る組成物は、1つまたはそれを超える担体に懸濁または溶解した活性構成成分を含有する適切な軟膏剤に製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体には、それに限定されるものではないが、鉱油、液体ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が含まれる。あるいは、提供される薬学的に許容され得る組成物は、1つまたはそれを超える薬学的に許容され得る担体に懸濁または溶解した活性構成成分を含有する適切なローション剤またはクリーム剤に製剤化され得る。適切な担体には、それに限定されるものではないが、鉱油、ソルビタンモノステアレート、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアシルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が含まれる。

【0379】

眼科での使用では、提供される薬学的に許容され得る組成物は、等張のpH調整された滅菌生理食塩水中の微粒子化懸濁液として、または好ましくは、塩化ベンザルコニウム（benzylalkonium）などの保存剤を用いて、または用いずに、等張のpH調整された滅菌生理食塩水中の溶液剤として製剤化され得る。あるいは、眼科での使用では、薬学的に許容され得る組成物は、ワセリンなどの軟膏剤に製剤化することができる。

【0380】

本発明の薬学的に許容され得る組成物は、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与することもできる。このような組成物は、医薬製剤分野で周知の技術にしたがって調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散化剤を用いて生理食塩水中の溶液として調製され得る。

【0381】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、経口投与に合わせて製剤化される。このような製剤は、食物と共にまたは食物なしに投与され得る。一部の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物なしに投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物と共に投与される。

【0382】

担体材料と組み合わせて単一剤形の組成物を生成することができる本発明の化合物の量は、処置される宿主および特定の投与形式に応じて変わる。好ましくは、提供される組成物は、0.01~100mg/kg（体重）/日の間の投与量の阻害剤が、これらの組成物を受ける患者に投与され得るように製剤化されるべきである。

【0383】

任意の特定の患者のための具体的な投与量および処置レジメンは、用いられる具体的な化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排出速度、薬物の組合せ、ならびに処置に当たる医師の判断および処置を受ける特定の疾患の重症度を含む様々な因子に応じて変わることも理解されたい。また、組成物における本発明の化合物の量は、組成物における特定の化合物に応じて変わる。

【0384】

本発明の方法による化合物および組成物は、本明細書に開示されるものなどの癌を処置するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与され得る。必要とされる正確な量は、対象の種、年齢、および全体的な状態、癌の重症度、特定の薬剤、その投与形式などに応じて対象ごとに変わる。本発明の化合物は、好ましくは、投与しやすさおよび

10

20

30

40

50

投与量の均一性のために、単位剤形に製剤化される。「単位剤形」という表現は、本明細書で使用される場合、処置される患者に適した薬剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明の化合物および組成物の毎日の使用すべてが、担当医によって適切な医学的判断の範囲内で決定されることを理解されよう。任意の特定の患者または生物のための具体的な有効用量レベルは、処置を受ける癌および癌の重症度、用いられる具体的な化合物の活性、用いられる具体的な組成物、患者の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事、用いられる具体的な化合物の投与時間、投与経路および排出速度、処置期間、用いられる具体的な化合物と組み合わせてまたは同時に使用される薬物、ならびに医療分野で周知の類似の因子を含む様々な因子に応じて変わる。

【0385】

ある特定の実施形態では、本発明の化合物は、所望の治療効果を得るために、1日当たり対象の体重につき約0.01mg/kg～約50mg/kg、好ましくは約1mg/kg～約25mg/kgの投与レベルで1日1回または複数回、経口または非経口投与され得る。

【0386】

経口投与のための液体剤形には、それに限定されるものではないが、薬学的に許容され得るエマルジョン剤、マイクロエマルジョン剤、溶液剤、懸濁液剤、シロップ剤およびエリキシル剤が含まれる。液体剤形は、活性化化合物に加えて、当技術分野で一般に使用される不活性希釈剤、例えば、水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に、綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ、およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステル、ならびにそれらの混合物を含有することができる。経口組成物は、不活性希釈剤に加えて、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、ならびに賦香剤などのアジュバントを含むこともできる。

【0387】

注射可能な調製物、例えば、注入可能な滅菌水性または油性懸濁液は、公知の技術にしたがって、適切な分散化剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して製剤化され得る。注入可能な滅菌調製物は、例えば1,3-ブタンジオール溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒における注入可能な滅菌溶液、懸濁液またはエマルジョンであってもよい。用いることができる許容されるビヒクルおよび溶媒には、水、リンゲル溶液U.S.P.および等張食塩水が含まれる。さらに滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁化媒体として用いられている。この目的では、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性の固定油を用いることができる。さらに、脂肪酸、例えばオレイン酸は、注射剤の調製において使用される。

【0388】

注射可能な製剤は、例えば、細菌保持フィルタを介する濾過によって、または滅菌水もしくは他の注入可能な滅菌媒体に使用前に溶解または分散させることができる滅菌固体組成物の形態に滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。

【0389】

本発明の化合物の効果を延長させるために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐させることがしばしば望ましい。これは、水溶度が低い結晶性または非晶質材料の液体懸濁液を使用することによって達成され得る。次に、化合物の吸収速度は、その溶解速度に応じて変わり、次に溶解速度は、結晶のサイズおよび結晶形態に応じて変わり得る。あるいは、非経口投与された化合物形態の遅延吸収は、化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁させることによって達成される。注射可能なデポー形態は、ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマーにおける化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。化合物の放出速度は、ポリマーに対する化合物の比および用いられる特定のポリマーの性質に応じて制御され得る。他の生分解性ポリマーの例

として、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。また、デポー注射可能な製剤は、身体組織と適合性があるリポソームまたはマイクロエマルジョンに化合物を封入することによって調製される。

【0390】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、本発明の化合物を、適切な非刺激性の賦形剤または担体、例えばカカオバター、ポリエチレングリコールと、または周囲温度では固体であるが体温で液体になり、したがって直腸または腔内内で溶融し、活性化化合物を放出する坐剤ワックスと混合することによって調製され得る坐剤である。

【0391】

経口投与のための固体剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形において、活性化化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤または担体、例えば、クエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／またはa) 充填剤もしくは増量剤、例えば、デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、b) 結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギネート、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアカシアなど、c) 保湿剤、例えば、グリセロール、d) 崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、バレイショもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、ある特定のシリケートおよび炭酸ナトリウム、e) 溶解遅延剤、例えば、パラフィン、f) 吸収促進剤、例えば、第四級アンモニウム化合物、g) 湿潤剤、例えば、セチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、h) 吸収剤、例えば、カオリンおよびベントナイト粘土、ならびにi) 滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、ならびにそれらの混合物と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。

【0392】

類似の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることもできる。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらの固体剤形は、必要に応じて乳白剤を含有することができ、腸管のある特定の部分において有効成分のみを、または優先的に、必要に応じて遅延方式により放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。類似の種類の固体組成物を、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレン（polyethylene）グリコールなどの賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセル剤における充填剤として用いることもできる。

【0393】

活性化化合物は、前述の通り、1つまたはそれを超える賦形剤とのマイクロカプセル化形態であってもよい。錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固体剤形は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤技術分野において周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。このような固体剤形において、活性化化合物は、スクロース、ラクトースまたはデンプンなどの少なくとも1つの不活性希釈剤と混合され得る。このような剤形はまた、通常の慣行通り、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば、打錠用滑沢剤および他の打錠用助剤、例えばステアリン酸マグネシウムおよび微結晶性セルロースを含むことができる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝剤を含むこともできる。それらの剤形は、必要に応じて乳白剤を含有することができ、腸管のある特定の部分において有効成分のみを、または優先的に、必要に応じて遅延方式により放出する組成物であってもよい。使用することができる包埋組成物の例として、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【0394】

本発明の化合物の局所または経皮投与のための剤形には、軟膏剤、ペースト剤、クリー

ム剤、ローション剤、ゲル剤、散剤、溶液剤、スプレー剤、吸入剤またはパッチ剤が含まれる。活性構成成分は、薬学的に許容され得る担体、および必要とされ得る場合には任意の必要な防腐剤または緩衝液と、滅菌条件下で混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲に含まれることが企図される。さらに本発明は、経皮パッチの使用を企図し、この経皮パッチは、化合物を身体に制御送達できるというさらなる利点を有する。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散させることによって作製され得る。また、吸収促進剤を使用して、皮膚を介する化合物の流れを増大することができる。その速度は、律速膜を提供するか、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散させるかのいずれかによって制御され得る。

【0395】

特定の実施形態では、本発明は、X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、1つまたはそれを超える希釈剤、崩壊剤、潤滑剤、流動助剤および湿潤剤を含む医薬組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、10~1200mgのX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム二水和物、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアрилナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素およびラウリル硫酸ナトリウムを含む組成物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、10~200mgのX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩、微結晶性セルロース、リン酸水素カルシウム二水和物、クロスカルメロースナトリウム、フマル酸ステアрилナトリウム、コロイド状二酸化ケイ素およびラウリル硫酸ナトリウムを含む組成物を含む単位剤形を提供する。特定の実施形態では、本発明は、約10mg、約20mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約650mg、約700mg、約750mg、約800mg、約850mg、約900mg、約950mg、約1000mg、約1100mg、約1200mg、約1300mg、約1400mg、約1500mgまたは約1600mgの量で存在するX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物を含む単位剤形を提供する。いくつかの実施形態では、提供される組成物（または単位剤形）は、患者に1日1回、1日2回、1日3回または1日4回投与される。いくつかの実施形態では、提供される組成物（または単位剤形）は、患者に1日1回または1日2回投与される。いくつかの実施形態では、単位剤形は、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、または約200mgのX4P-001またはその薬学的に許容され得る塩を含有するカプセルを含む。

【0396】

一部の実施形態では、本発明は、

(a) X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩—組成物の約30~40重量%

(b) 微結晶性セルロース—組成物の約20~25重量%、

(c) リン酸水素カルシウム二水和物—組成物の約30~35重量%、

(d) クロスカルメロースナトリウム—組成物の約5~10重量%、

(e) フマル酸ステアрилナトリウム—組成物の約0.5~2重量%、

(f) コロイド状二酸化ケイ素—組成物の約0.1~1.0重量%、および

(g) ラウリル硫酸ナトリウム—組成物の約0.1~1.0重量%

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0397】

一部の実施形態では、本発明は、

(a) X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩—組成物の約37重量%、

(b) 微結晶性セルロース—組成物の約23重量%、

(c) リン酸水素カルシウム二水和物—組成物の約32重量%、

(d) クロスカルメロースナトリウム—組成物の約6重量%、

(e) フマル酸ステアрилナトリウム—組成物の約1重量%、

(f) コロイド状二酸化ケイ素—組成物の約0.3重量%、および
(g) ラウリル硫酸ナトリウム—組成物の約0.5重量%
を含む組成物を含む単位剤形を提供する。

【0398】

いくつかの実施形態では、本発明は、

(a) X4P-001またはその薬学的に許容され得る塩—組成物の約55～65重量%
;
(b) 微結晶性セルロース—組成物の約10～15重量% ;
(c) リン酸水素カルシウム二水和物—組成物の約15～20重量% ;
(d) クロスカルメロスナトリウム—組成物の約5～10重量% ;
(e) フマル酸ステアシルナトリウム—組成物の約0.5～2重量% ;
(f) コロイド状二酸化ケイ素—組成物の約0.1～1.0重量% ; および
(g) ラウリル硫酸ナトリウム—組成物の約0.1～1.0重量%
を含む組成物を含む単位剤形を提供する。

【0399】

例えば、特定の疾患または症状を処置する目的で、活性化合物の組み合わせを投与することが望ましい場合があるので、その少なくとも1つが本発明の化合物を含有する2つまたはそれを超える医薬組成物を、組成物の同時投与に適切なキットの形態で都合よく組み合わせ得ることは本発明の範囲内である。したがって、本発明のキットは、その少なくとも1つが本発明の化合物を含有する2つまたはそれを超える別個の医薬組成物と、前記組成物を別個に保持するための手段、例えば容器、分割ボトルまたは分割ホイルパッケージとを含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセルなどの包装に使用される身近なブリスターパックである。

【0400】

本発明のキットは、例えば経口および非経口用の異なる剤形を投与するために、異なる投与間隔で別個の組成物を投与するために、または別個の組成物を互いに滴定するために特に適切である。コンプライアンスを支援するために、キットは、典型的には、投与に関する指示書を含み、記憶補助装置と共に提供され得る。

【0401】

以下の実施例は、本発明をより詳細に説明する。以下の調製および実施例は、当業者が本発明をより明確に理解して実施することを可能にするように示されている。しかしながら、本発明は、本発明の単なる一態様の例示として意図されている例示的な実施形態によって範囲が限定されず、機能的に等価な方法は本発明の範囲内である。実際、本明細書に記載されるものに加えて、当業者であれば、上記説明および添付の図面から本発明の様々な改変が明らかになるであろう。このような改変は、添付の特許請求の範囲の範囲内であることを意図する。

【0402】

本明細書で引用される各文献の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【実施例】

【0403】

実施例1—CD8+T細胞の測定

本発明の有効性の評価を、CD8+T細胞集団を測定することによって部分的に行うことができる。腫瘍浸潤性リンパ球、特にCD8+T細胞の密度の拡大または増大は、腫瘍細胞を殺傷する一助になり得る。Dudleyら、(2010) Clin. Cancer Research, 16:6122-6131。Herrら、(1996), J. Immunol. Methods 191:131-142; Herrら、(1997) J. Immunol. Methods 203:141-152; および Scheibenbogenら、(2000) J. Immunol. Methods 244:81-89に記載されている方法を利用して、CD8+T細胞を検出、単離および定量することができ

る。これらの各刊行物の全開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

実施例 2－腎細胞癌腫異種移植モデル

【0404】

腎細胞癌腫に対する本発明の効果を評価するために、Pavia-Jimenez et al. (2014) Nature Protocols 9:1848-1859; Grisanzio et al. (2011) J Pathol 225:212-221に記載される通り、ヒト R C C 異種移植モデルを使用することができる。これらの刊行物のそれぞれの全開示は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0405】

実施例 3－固形腫瘍を有する患者における応答を評価するための基準

RECIST 1.1, Eisenhauerら、(2009) Eur. J. Cancer 45:228-247 (この全開示は、参照により本明細書に組み込まれる) に示されている基準を使用して、固形腫瘍を有する患者の処置に対する応答を評価することができる。

【0406】

実施例 4－サイトカインおよびケモカイン研究

以下のように、R C C 細胞によるケモカイン産生に対する X 4 P-001 およびニボルマブによる処置のインビボ効果を評価する。

【0407】

実施例 1 および 2 における X 4 P-001 およびニボルマブによる処置を受けているマウスから切除した腫瘍を、M-CSF (CSF-1)、CXCL1 (MGS A/gro-), CXCL2 (MIP-2/gro-), MIP-2/gro-, CXCL5 (ENA-78)、CXCL6 (GCP-2)、CXCL8 (IL-8)、GM-CSF、VEGF、TNF、CCL22 および CCL28 の発現の薬物誘導性変化について、RT-PCR によって分析する。列挙されている様々な ELR 含有 CXCL ケモカインは、最近では MDSC のリクルートに関係があるとされるケモカイン受容体 (Highfillら、(2014) Sci Transl Med 6:ra67) である CXCR2 を活性化することが公知である (Gale and McCol1 (1999) BioEssays 21:17-28)。サイトカイン VEGF、GM-CSF および TNF もまた、腫瘍組織への MDSC 走化性を媒介すると考えられる。同様に、CCL22 および CCL28 は、Treg のリクルートに関係があるとされる (Facciabeneら、(2011) Nature 475:226-230; Montaneら、(2011) J Clin Invest 2011;121:3024-8)。

【0408】

多数のケモカインおよび他の炎症性メディエーターが、腫瘍組織への MDSC の輸送を調節することが示されている (Highfillら、(2014) Sci Transl Med 6:ra67; Acharyyaら、(2012) Cell 150:165-7813; Zhaoら、(2012) Clin Invest 122:4094-4104)。どのケモカイン/サイトカインが、VEGF 標的療法による処置中に R C C への MDSC の流入に関与するかを決定するために、ニボルマブによる処置を受けている腫瘍担持マウスの脾臓から CD11b+/Gr-1+MDSC を単離する。次いで、MDSC 輸送を調節することが公知の G タンパク質共役受容体および他の受容体のグループを選択するために、小さなプーレンチウイルス shRNA ライブラリー (DeCode GIPZ, Thermo Scientific) を MDSC に感染させる。ライブラリーは、TNFR-1 および -2、IL-4R ならびに数多くの CXCR および CCR ケモカイン受容体 (CXCR1~5、CCR1~9) に対する shRNA を含むであろう。これらのいくつか (例えば、CXCR-1、-2 および -4) は、MDSC のリクルートを促進することが公知のケモカインと係合する (Highfillら、(2014) Sci Transl Med 6:ra67; Acharyyaら、(2012) Cell 150:165-7813; Zhaoら、(2012) Clin Invest 122:4094-4104)。

10

20

30

40

50

【0409】

実施例5－臨床処置レジメン

単剤療法としての、またはニボルマブなどのチェックポイント阻害剤と組み合わせたX4P-001による処置を、2週間、4週間、6週間または8週間周期などの周期で実施することができる。特定の実施形態では、周期は、4週間の長さである。200mg～1200mg／日の規定用量のX4P-001を1日1回または分割用量で1日2回経口投与する。ほぼ投与時に、投与スケジュールおよび飲食関連要件の両方について、患者に指示する。

【0410】

投与スケジュール。朝一番に、1日用量を服用する。用量を分割する場合、以下のガイドラインを使用して、朝一番に第1の1日用量を服用し、約12時間後に第2の1日用量を服用する：

毎日同じ時刻±2時間に、投与すべきである。

1日2回投与の場合、連続投与の間隔は、9時間未満または15時間超であってはならない。間隔が15時間超である場合、その用量を省き、次の用量で通常のスケジュールを再開すべきである。

食品に関する制限。吸収は食品によって影響を受けるので、以下のように患者に指示する：

朝の用量について

－投与時まで、夜中以降に（水を除いて）飲食禁止

－投与後2時間は（水を除いて）飲食禁止。

該当する場合、第2の1日用量について

－投与前1時間は（水を除いて）飲食禁止

－投与後2時間は（水を除いて）飲食禁止。

【0411】

処方表示情報にしたがって、ニボルマブを投与する。1日目にX4P-001の毎日投与を開始して、X4P-001およびニボルマブによる同時処置を施すことができる。4週目および7週目の来院時に、診療所において60分間にわたる静脈内注入によって、ニボルマブによる初回処置を3mg/kgで施す。患者は、臨床医の承認を得て、ニボルマブの投与スケジュールまたは投与量を変更することができる。

【0412】

X4P-001および／またはニボルマブの投与は、臨床医によって適切に調整され得る。臨床医の判断にしたがって、X4P-001および／またはニボルマブの用量を減少させることができる。ニボルマブと組み合わせてX4P-001を投与されている患者がグレード2を超える有害事象を経験する場合、臨床医の判断にしたがって、X4P-001および／またはニボルマブの用量を減少させることができる。患者が最初の4週間の処置を成功裏に完了した場合（すなわち、グレード2を超えるいかなる有害事象も経験しない場合）、臨床医の判断にしたがって、X4P-001および／またはニボルマブの1日用量を増加させることができる。

【0413】

処置に対する応答および疾患状態の評価。Therasseら、(2000)、J. National Cancer Institute, 92:205-216に記載されているように、成文化された腫瘍応答評価にしたがって（すなわち、固形癌効果判定基準（「RECIST」）にしたがって）、腫瘍応答の分類を実施することができる。厚さ5mm以下の切片および造影剤を用いてコンピュータ断層映像（CT）によって、ccRCCの放射線学的評価を行う。処置前（ベースライン）にCTを実施し、処置中は一定間隔で行って応答を決定することができる。

【0414】

重要な専門用語：

測定可能な非結節性病変－最長径10mm以上。

10

20

30

40

50

測定可能な結節性病変－短軸 15 mm 以上

測定不能な病変－測定することができないものを含むより小さな病変。

測定可能な疾患－少なくとも 1 つの測定可能な病変の存在。

【0415】

標的病変

ベースライン時に、測定可能な 4 つの病変（個々の各器官について 2 つ）を特定し、文書化し、それぞれの適切な直径を記録する。測定可能な腎外病変が存在する場合、測定可能な腎外病変も特定し、文書化し、適切な直径を記録する。疾患を代表し、再現可能な反復測定に適切であるように、サイズに基づいて病変を選択する。標的病変は、測定可能なリンパ節を含み得る。

10

【0416】

処置中、以下のように完全応答、部分応答、安定性疾患または進行性疾患について、各標的病変を評価する：

完全応答（CR）

（a）すべての非結節性病変の消失、および

（b）病的リンパ節の欠如^a。

部分応答（PR）

（a）標的病変の SOD のベースラインからの 30 % 以上の減少

安定性疾患（SD）

（a）PR または PD のいずれかの基準を満たさない持続性疾患

20

進行性疾患（PD）

a）最小和（これは、ベースライン時または処置中のものであり得る）と比較して、標的病変の SOD の 20 % 以上の増加；および

（b）SOD の 5 mm 以上の絶対的増加。

【0417】

非標的病変

経過観察において存在、欠如または明白な進行として分類することができるように、病的結節（短軸 10 mm 超の結節として定義される）を含むベースライン時に存在する他のすべての病変を文書化すべきである（定量的測定は不要である）。

完全応答（CR）

30

（a）すべての非標的病変の消失、および

（b）病的リンパ節の欠如^a。

非 CR / 非 PD

1 つまたはそれを超える非標的病変の存続

進行性疾患（PD）

既存の非標的病変の明白な進行。

〔注：a = 指定の標的または非標的病変にかかわらず、すべてのリンパ節は、直径 10 mm 以下の短軸を有する〕

【0418】

新たな病変

40

新たな病変は明白なものでなければならず（例えば、技術の違いによるものであってはならない）；ベースライン時にスキャンされていない場所における病変を含む。

【0419】

薬物動態評価

所望により、X4P-001 およびニボルマブの血漿レベルについて、血液サンプルの薬物動態評価を行うことができる。スケジュールどおりに、血液サンプルを採取する。MS/MS 検出を用いた逆相高速液体クロマトグラフィー（RP-HPLC）を使用して、X4P-001 濃度についてサンプルを分析する。この生物学的分析方法の有効範囲は、血漿では 1～5, 000 ng/mL である。

【0420】

50

Glassman and Balthasar (2014) Cancer Biol. Med. . 11: 20–33; Wangら、(2014), Cancer Immunology Research, 2: 1–11; または the Assessment Report of the European Medicines Agency (EMA) for nivolumab EMEA, assessment report EMA/CHMP/76688/2015, April 23, 2015 に記載されているものなどの技術を使用して、ニボルマブの薬物動態評価を達成することができる。これらの文献の全開示は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。

実施例 6 – 同系マウス腫瘍モデル (MC38) における CXCR4 阻害剤および抗 PD1 で処置したマウスの生存延長

10

【0421】

CXCR4 阻害剤、例えば X4P-001 と抗 PD-1 抗体の組合せを用いる処置を試験して、その組合せが、MDS C を低減し得るかどうか、および腫瘍浸潤性リンパ球の CD8+/Treg 比を改善し得るかどうかを決定した。

【0422】

マウスを、以下の通り試験した。

【表 A-1】

群	n	処置
群 1	12	対照 (ビヒクル + ラット IgG2a);
群 2	12	X4P-001 (100 mg/kg, PO, QD) + ラット IgG2a (5 mg/kg, 1, 4, 7, 11 日目)
群 3	12	ビヒクル + 抗 -PD-1 (5 mg/kg, 1, 4, 7, 11 日目)
群 4	12	X4P-001 + 抗 -PD1
群 5	3	対照 (ビヒクル + ラット IgG2a)

20

【表 A-2】

群 6	3	X4P-001 (100 mg/kg, PO, QDx8) + ラット IgG2a (5 mg/kg, 1, 4, 7, 11 日目)
群 7	3	ビヒクル + 抗 -PD-1 (5 mg/kg, 1, 4, 7, 11 日目)
群 8	3	X4P-001 + 抗 -PD1

【0423】

実験のエンドポイントは、いずれが先になるとしても、(a) 腫瘍体積 1000 mm^3 または (b) 45 日のいずれかとした。応答者は、45 日間を超えて追跡され得る。図 1 に示される通り、群 1～4 についてのこの実験の結果によって、組合せ治療について活性が増強され、組合せ治療群の生存を 35+ 日後にほぼ 50% まで大幅に延長することが実証される。また図 2 に示される通り、組合せ治療は、X4P-001 またはニボルマブのいずれか単独と比較して、一部のマウスにおいて腫瘍体積を制御した。

30

【0424】

8 日目に、群 5～8 の腫瘍サンプルを得、3 つの部分に分けた。第 1 の部分は、フローサイトメトリーによって単一細胞に処理し、第 2 の部分は、瞬間凍結によって保存し、第 3 の部分は、バイオマーカーの IHC 分析のためにホルマリンで固定したパラフィン包埋 (FFPE) ブロックとして保存する。

40

【0425】

フローサイトメトリーに付したサンプルを、以下の細胞型に分類する。

【表 B】

細胞 集団	特性マーカー
CD4	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD8 ⁻
CD8	CD3 ⁺ CD4 ⁻ CD8 ⁺
Tregs	CD3 ⁺ CD4 ⁺ CD25 ⁺ FoxP3 ⁺
MDSC	CD3 ⁻ CD11b ⁺ GR-1 ⁺

フローサイトメトリーの結果を、以下の表に示す。

【表 C】

細胞型	CD45 ⁺ 集団のパーセント (平均 ± SEM)				
	CD4 ⁺	CD8 ⁺	T _{reg}	MDSC	CD8 ⁺ /T _{reg}
対照	1.21 ± 0.29	3.91 ± 0.69	0.5 ± 0.08	28.97 ± 3.6	7.82
X4P-001	1.3 ± 0.51	6.11 ± 0.66	0.49 ± 0.14	16.2 ± 0.67	12.47
抗-PD-1	2.56 ± 0.32	8.25 ± 2.53	0.57 ± 0.25	25.47 ± 5.25	14.47
X4P-001+ 抗-PD-1	1.38 ± 0.17	5.52 ± 1.03	0.5 ± 0.05	21.06 ± 7.89	11.04

【0426】

X4P-001は、MDSCの低減およびCD8⁺T細胞の増大に対して著しい効果を示した一方、抗PD-1は、CD4⁺およびCD8⁺T細胞集団の両方を著しく増大した。単剤療法アームおよび組合せアームのそれぞれにより、いくつかの癌モデルにおける治療有効性の予測値として説明されているCD8⁺/T_{reg}比が増大した。(Sato et al. (2005) PNAS 102:1538-18543; Gao et al. (2007) J. Clin. Oncol. 25:2586-2593; Curran et al. (2009) PNAS 107:4275-4280; Mardiana et al. (2017) Cancer Res. 77:1296-1309)。

実施例7—様々な癌型を有するヒト患者の腫瘍組織サンプルの免疫組織化学的分析

【0427】

ホルマリンで固定したパラフィン包埋(FFPE)腫瘍組織サンプルを得、抗CXCR4抗体を使用して免疫染色し、CXCR4の発現についてスコア化した。

【0428】

副腎皮質腺癌を有する患者20人(悪性腫瘍10人、良性腫瘍10人)の組織サンプルを、CXCR4およびCXCL12の発現についてスクリーニングした。20/20個の組織サンプルがCXCR4を発現し、5/10個の悪性組織サンプルがCXCL12を発現し、0/10個の良性腫瘍組織サンプルがCXCL12を発現した。

【0429】

膵臓管腺癌(すべて悪性)を有する患者18人(各サンプル3個)の組織サンプル54個を、CXCR4およびCXCL12の発現についてスクリーニングした。25/54個の悪性組織サンプルがCXCR4を発現し、2/54個の悪性組織サンプルがCXCL12を発現した。

【0430】

島細胞癌腫(すべて悪性)を有する患者2人(各サンプル3個)の組織サンプル6個を、CXCR4およびCXCL12の発現についてスクリーニングした。6/6個の悪性組織サンプルがCXCR4を発現し、6/6個の悪性組織サンプルがCXCL12を発現した。

【0431】

膵臓癌(すべて悪性)を有する患者2人(各サンプル3個)の組織サンプル6個を、CXCR4およびCXCL12の発現についてスクリーニングした。2/6個の悪性組織サンプルがCXCR4を発現し、6/6個の悪性組織サンプルがCXCL12を発現した。

【0432】

10

20

30

40

50

胆嚢癌腫を有する患者16人（過形成5人（各サンプル2個）および悪性11人（乳頭1人、扁平上皮癌腫5人、腺癌5人）のサンプル21個を、CXCRC4およびCXCCL12の発現についてスクリーニングした。7/10個の過形成組織サンプルおよび9/11個の悪性組織サンプルがCXCRC4を発現し、3/9個の過形成組織サンプルおよび5/11個の悪性組織サンプルがCXCCL12を発現した（過形成腫瘍1個は、第2のサンプルのために残った十分な組織を有していなかった）。

【0433】

すべて悪性の膠芽腫を有する患者35人（各サンプル2個）のサンプル70個および患者5人の正常な脳組織サンプル10個を、CXCRC4およびCXCCL12の発現についてスクリーニングした。36/70個の悪性膠芽腫組織サンプルがCXCRC4を発現し、38/70個の悪性膠芽腫組織サンプルがCXCCL12を発現した。正常な脳組織サンプルは、CXCRC4またはCXCCL12のいずれも発現しなかった（0/10）。

10

【0434】

肝臓胆管細胞癌（hepatocholangiocarcinoma）（すべて悪性）を有する患者64人の組織サンプルを、CXCRC4およびCXCCL12の発現についてスクリーニングした。33/63個の組織サンプルがCXCRC4を発現し（腫瘍1個は、サンプリングのための十分な組織を有していなかった）、2/61個の組織サンプルがCXCRC4を発現した（腫瘍3個は、サンプリングのための十分な組織を有していなかった）。

【0435】

すべての悪性の髄芽腫を有する患者20人（各サンプル3個）の組織サンプル60個および患者3人の正常な脳組織サンプルを、CXCRC4およびCXCCL12の発現についてスクリーニングした。56/60個の悪性髄芽腫サンプルがCXCRC4を発現し、2/60個の悪性髄芽腫サンプルがCXCCL12を発現した。正常な脳組織サンプルは、CXCRC4またはCXCCL12のいずれも発現しなかった（0/3）。

20

実施例8—CXCRC4阻害剤X4P-001を用いる処置の前および後のヒトメラノーマ患者の組織サンプルにおける腫瘍内T細胞浸潤の免疫組織化学的分析

【0436】

腫瘍内組織サンプルを、処置の前（1日目）、およびCXCRC4阻害剤X4P-001を用いる3週間の処置の後（200mgでBID、経口）（4週目）にメラノーマを有する患者から得た。サンプルを、活性化T細胞の指標となるCD8+および免疫抑制調節T細胞（Treg）の指標となるFoxP3+について染色した。以下の表は、1日目および3週間の処置の後におけるCD8+活性化T細胞およびFoxP3+Tregの平方ミリメートル（mm²）当たりの総カウントおよび密度、ならびにmm²当たりのCD8+活性化T細胞：FoxP3+Treg比を示す。

30

【表 D】

	全 CD8+	全 CD8 面積	全 CD8+/mm ²
1 日目	720	12.659195	56.87565442
4 週目	1685	13.875068	121.4408463

	全 FoxP3+	全 FoxP3 面積	全 FoxP3+/mm ²
1 日目	313	12.7304	24.5868158
4 週目	337	13.372556	25.2008666

10

	CD8+:FoxP3+ 比
1 日目	2.31325825
4 週目	4.81891548

【0437】

先の表において実証される通り、CXCR4阻害剤X4P-001を用いる3週間の処置の後（200mgでBID、経口）、腫瘍内CD8+活性化T細胞カウントの著しい増大が観測された。さらに、CD8+/Treg比は、>2倍増大した。図3は、CD8+T細胞カウントについて染色した腫瘍の代表的な画像を示す。

参考文献

20

【化 2】

1. Ratajczak, et al. The pleiotropic effects of the SDF-1 – CXCR4 axis in organogenesis, regeneration, and tumorigenesis. *Leukemia* 2006;20:1915-1924.
2. Scala, et al. Expression of CXCR4 predicts poor prognosis in patients with malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 2005;11:1835-1841.
3. Toyozawa, et al. Chemokine receptor CXCR4 is a novel marker for the progression of cutaneous malignant melanoma. *Acta Histochem Cytochem.* 2012;45:293-299.
4. Kim, et al. CXCR4 signaling regulates metastasis of chemoresistant melanoma cells by a lymphatic metastatic niche. *Cancer Res.* 2010;70:10411-10421. 10
5. Mosi RM, Anastassova V, Cox J, et al. The molecular pharmacology of AMD11070: An orally bioavailable CXCR4 HIV entry inhibitor. *Biochem Pharmacol.* 2012;83:472–479.
6. D’Alterio, et al. Inhibition of stromal CXCR4 impairs development of lung metastases. *Cancer Immunol Immunother.* 2012;61:1713-1720.
7. Feig, et al. Targeting CXCL12 from FAP-expressing carcinoma-associated fibroblasts synergizes with anti-PD-L1 immunotherapy in pancreatic cancer. *PNAS* 2013;110:20212-20217. 20
9. Stone, et al. Multiple-Dose Escalation Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Biologic Activity of Oral AMD070, a Selective CXCR4 Receptor Inhibitor, in Human Subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* 2007;51(7):2351–2358.
10. Moyle, et al. Proof of Activity with AMD11070, an Orally Bioavailable Inhibitor of CXCR4-Tropic HIV Type 1. *Clin Infect Dis.* 2009;48:798–805.
12. Tumeh, et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature* 2014;515:568-571. 30
14. Nyunt, et al. Pharmacokinetic Effect of AMD070, an Oral CXCR4 Antagonist, on CYP3A4 and CYP2D6 Substrates Midazolam and Dextromethorphan in Healthy Volunteers. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;47:559-565.
15. Cao, et al. Effect of Low-Dose Ritonavir on the Pharmacokinetics of the CXCR4 Antagonist AMD070 in Healthy Volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.*

【化 3】

2008;52:1630-1634.

16. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE). Version 4.0, 28 May 2009. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. NIH Publication No. 03-5410.

17. NCI CTCAE v4.03, 14 June 2010 available at (accessed 6 April 2015):

http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf

18. WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. Available at (accessed 6 April 2015)

<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/>

19. Vanharanta et al. Epigenetic expansion of VHL-HIF signal output drives multiorgan metastasis in renal cancer. *Nat Med* 2013; 19: 50-6.

20. Gale and McColl, Chemokines: extracellular messengers for all occasions? *BioEssays* 1999; 21: 17-28.

21. Highfill et al., Disruption of CXCR2-mediated MDSC tumor trafficking enhances anti-PD1 efficacy. *Sci Transl Med* 2014; 6: ra67.

22. Facciabene et al., Tumour hypoxia promotes tolerance and angiogenesis via CCL28 and Treg cells. *Nature* 2011; 475: 226-230.

23. Montane et al., Prevention of murine autoimmune diabetes by CCL22-mediated Treg recruitment to pancreatic islets. *J Clin Invest* 2011; 121: 3024-8.

24. Acharyya et al., CXCL1 paracrine network links cancer chemoresistance and metastasis. *Cell* 2012; 150: 165-78.

25. Zhao et al., TNF signaling drives myeloid-derived suppressor cell accumulation. *J Clin Invest* 2012; 122: 4094-4104.

26. Silva et al., Profiling essential genes in human mammary cells by multiplex RNA1 screening. *Science* 2008; 319: 617-20.

27. Schlabach et al., Cancer proliferation gene discovery through functional genomics. *Science* 2008; 319: 620-24.

28. Shen et al., CXCR4-mediated STAT3 activation is essential for CXCL12-induced invasion in bladder cancer. *Tumour Biol* 2013; 34: 1839-45.

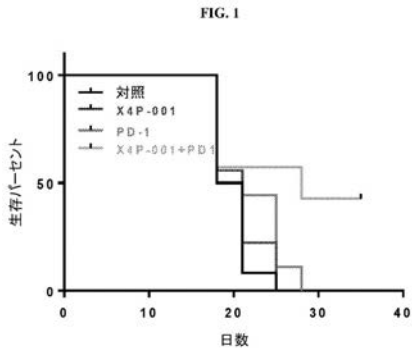
10

20

30

40

【図 1】



【図 2 - 1】

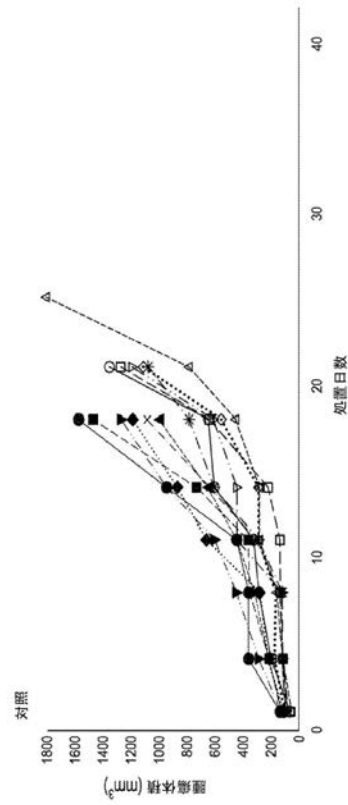


FIG. 2 (パート1)

【図 2 - 2】

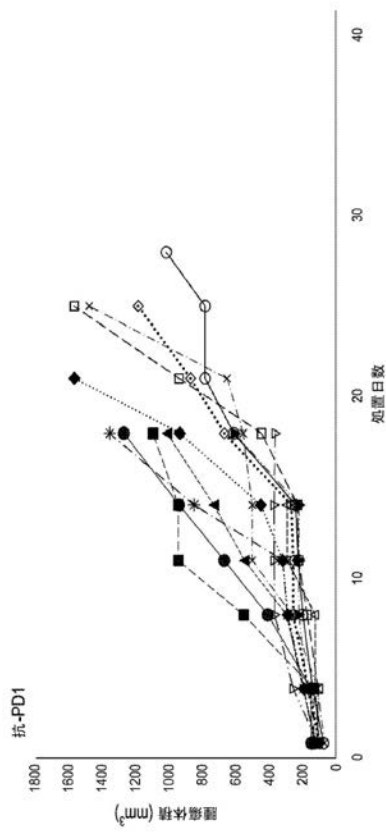


FIG. 2 (パート2)

【図 2 - 3】

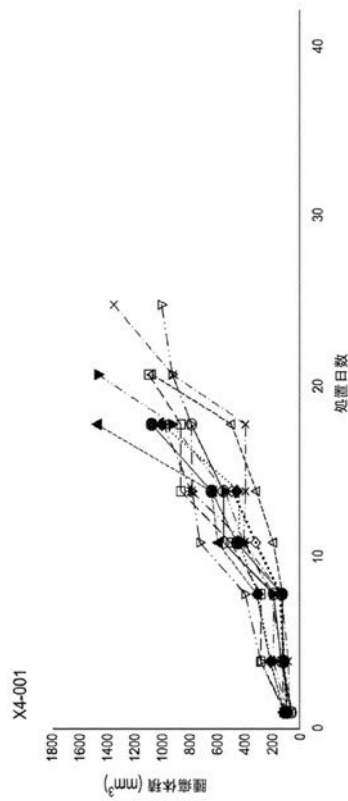


FIG. 2 (パート3)

【図 2 - 4】

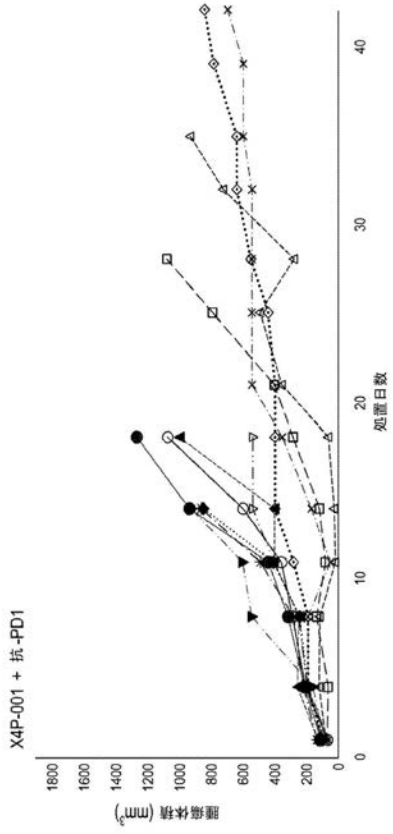
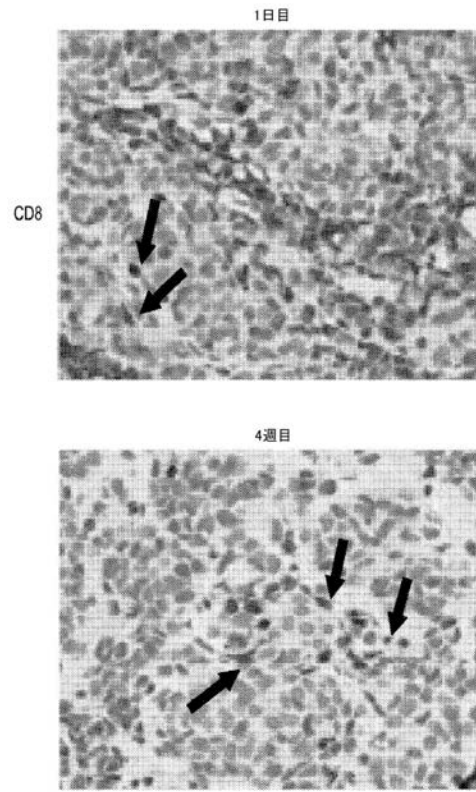


FIG. 2 (パート4)

【図 3】

FIG. 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 18/38776

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/4709; A61K 39/395; A61P 35/00; A61P 37/04 (2018.01) CPC - A61K 31/4709; A61K 39/3955; A61K 2300/00		
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 — Y	US 2015/0352208 A1 (CAMBRIDGE ENTERPRISE LIMITED) 10 December 2015 (10.12.2015) para [0016], [0017], [0022], [0025]	1, 3/1 2, 3/2, 4
Y	WO 2016/146261 A1 (AMAL THERAPEUTICS SA) 22 September 2016 (22.09.2016) pg 11, ln 6-15; pg 12, ln 3-7; pg 24, ln 25 to pg 25, ln 17; pg 25, ln 30 to pg 26, ln 11; pg 104, ln 25-28	2, 3/2, 4
A	US 2010/0143301 A1 (DESAI et al.) 10 June 2010 (10.06.2010) para [0241], [0268]	1-4
A	WO 2017/048702 A1 (INFINITY PHARMACEUTICALS, INC.) 23 March 2017 (23.03.2017) Entire Document	1-4
A,P	WO 2017/127811 A1 (X4 PHARMACEUTICALS, INC.) 27 July 2017 (27.07.2017) Entire Document	1-4
☐ 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 "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 29 October 2018		Date of mailing of the international search report 20 NOV 2018
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/38776

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.: 19-23
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:
--Please see attached sheet--

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.:
1-4

Remark on Protest

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 18/38776

Attachment to Box.No.III:

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1.

Group I: Claims 1-4 directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with one or more immunostimulatory therapeutic compounds.

Group II: Claims 5(in part), 6 and (11-12)(in part), directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with an indoleamine (2,3)-dioxygenase (IDO) inhibitor.

Group III: Claims 5(in part), 7 and (11-12)(in part), directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a Poly ADP ribose polymerase (P ARP) inhibitor.

Group IV: Claims 5(in part), 8 and (11-12)(in part), directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a HDAC inhibitor.

Group V: Claims 5(in part), 9 and (11-12)(in part), directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a CDK4/CDK6 inhibitor.

Group VI: Claims 5(in part), 10 and (11-12)(in part), directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a phosphatidylinositol 3 kinase (PI3K) inhibitor.

Group VII: Claims 13(in part), 14 and (17-18)(in part) directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a platinum-based therapeutic.

Group VIII: Claims 13(in part), 15 and (17-18)(in part) directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a taxane.

Group IX: Claims 13(in part), 16 and (17-18)(in part) directed to a method of treating cancer in a patient in need thereof, wherein said method comprises administering to said patient X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with a nucleoside inhibitor, or a therapeutic agent that interferes with normal DNA synthesis, protein synthesis, cell replication, or will otherwise inhibit rapidly proliferating cells.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I includes the technical feature of one or more immunostimulatory therapeutic compounds, not required by Groups II-IX.
 Group II includes the technical feature of an indoleamine (2,3)-dioxygenase (IDO) inhibitor, not required by Groups I and III-IX.
 Group III includes the technical feature of a Poly ADP ribose polymerase (P ARP) inhibitor, not required by Groups I-II and IV-IX.
 Group IV includes the technical feature of a HDAC inhibitor, not required by Groups I-III and V-IX.
 Group V includes the technical feature of a CDK4/CDK6 inhibitor, not required by Groups I-IV and VI-IX.
 Group VI includes the technical feature of a PI3K inhibitor, not required by Groups I-V and VII-IX.
 Group VII includes the technical feature of a platinum-based therapeutic, not required by Groups I-VI and VIII-IX.
 Group VIII includes the technical feature of a taxane, not required by Groups I-VII.
 Group IX includes the technical feature of a nucleoside inhibitor or a therapeutic agent that interferes with the replication of rapidly proliferating cells, not required by Groups I-VIII.

Groups I-IX share the technical feature of a method of treating cancer in a patient, comprising administering to said patient, X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof in combination with an additional therapeutic agent.

This shared technical feature, however, does not provide a contribution over the prior art, as being anticipated by US 2015/0352208 A1 to Cambridge Enterprise Limited (hereinafter 'Cambridge') which discloses a method of treating cancer in a patient (para [0009], [0029]), comprising administering to said patient, X4P-001 or a pharmaceutically acceptable salt thereof (para [0016]-[0017], the CXCR4 antagonist is N-(1H-benzimidazol-2-yl methyl)-N'-(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-yl)butane-1,4- diamine (AMD11070), which is the chemical name for X4P-001) in combination with an additional therapeutic agent (para [0022], combination with a checkpoint antagonist; para [0025], anti-cancer therapies; para [0028]).

As said method was known in the art at the time of the invention, this cannot be considered a special technical feature, which would, otherwise, unify the inventions of Groups I-IX.

Note reg. item 4: Claims 19-23 are unsearchable because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). These claims are, therefore, not included in the above analysis.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K 31/405 (2006.01)	A 6 1 K 39/395	T
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/405	
A 6 1 K 31/4188 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
A 6 1 K 31/404 (2006.01)	A 6 1 K 31/4188	
A 6 1 K 31/47 (2006.01)	A 6 1 K 31/404	
A 6 1 K 31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/47	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 38/15 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/18 (2006.01)	A 6 1 K 38/15	
A 6 1 K 31/4406 (2006.01)	A 6 1 K 31/18	
A 6 1 K 31/52 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/4439 (2006.01)	A 6 1 K 31/52	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/282 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/555 (2006.01)	A 6 1 K 31/282	
A 6 1 K 31/337 (2006.01)	A 6 1 K 31/555	
A 6 1 K 47/64 (2017.01)	A 6 1 K 31/337	
A 6 1 K 31/4995 (2006.01)	A 6 1 K 47/64	
A 6 1 K 31/131 (2006.01)	A 6 1 K 31/4995	
A 6 1 K 31/475 (2006.01)	A 6 1 K 31/131	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/475	
A 6 1 K 31/175 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/175	
A 6 1 K 38/50 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 31/357 (2006.01)	A 6 1 K 38/50	
A 6 1 K 31/4184 (2006.01)	A 6 1 K 31/357	
A 6 1 K 31/427 (2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/7076 (2006.01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/7072 (2006.01)	A 6 1 K 31/7076	
A 6 1 K 31/513 (2006.01)	A 6 1 K 31/7072	
A 6 1 K 38/06 (2006.01)	A 6 1 K 31/513	
A 6 1 K 31/4245 (2006.01)	A 6 1 K 38/06	
A 6 1 K 33/243 (2019.01)	A 6 1 K 31/4245	
A 6 1 K 31/167 (2006.01)	A 6 1 K 33/243	
	A 6 1 K 31/167	

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

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

2. S P A N

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 パラスラマン, スダ

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 9 5 5 ; 4 ティーエイチ フロア, エックス 4 ファーマシューティカルズ, インコ
ーポレイテッド 気付

(72)発明者 ワン, ヤン

アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 3 9, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニ
ュー 9 5 5 ; 4 ティーエイチ フロア, エックス 4 ファーマシューティカルズ, インコ
ーポレイテッド 気付

F ターム(参考) 4C076 AA94 CC27 CC41 EE59

4C084 AA02 AA18 AA19 AA21 BA01 BA08 BA15 BA16 BA23 BA26
BA27 CA04 DA27 DC02 MA02 NA05 ZB092 ZB261 ZB262 ZC202
ZC412 ZC751

4C085 AA14 CC23 EE03

4C086 AA01 AA02 BA02 BC13 BC14 BC17 BC28 BC37 BC39 BC43
BC50 BC71 BC73 BC82 CA02 CB03 CB05 CB06 CB07 CB09
CB11 CB21 CB22 CB29 DA32 EA02 EA04 EA16 EA17 EA18
GA07 GA08 GA12 GA16 HA12 HA24 HA26 HA28 MA02 MA03
MA04 NA05 ZB26 ZC41 ZC75

4C206 AA01 AA02 FA01 HA16 HA28 JA13 JB16 KA01 MA02 MA03
MA04 NA05 ZB26 ZC75