

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7525903号
(P7525903)

(45)発行日 令和6年7月31日(2024.7.31)

(24)登録日 令和6年7月23日(2024.7.23)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/4709(2006.01)	A 6 1 K	31/4709
A 6 1 K	9/48 (2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	47/14 (2017.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/04 (2006.01)	A 6 1 K	47/04
請求項の数 19 (全105頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-510759(P2021-510759)	(73)特許権者	518208048
(86)(22)出願日	令和1年8月30日(2019.8.30)		エックス4 ファーマシューティカルズ、
(65)公表番号	特表2021-535146(P2021-535146		インコーポレイテッド
	A)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(43)公表日	令和3年12月16日(2021.12.16)		139, ケンブリッジ, マサチューセ
(86)国際出願番号	PCT/US2019/049065		ッツ アベニュー 955 ; 4ティーエ
(87)国際公開番号	WO2020/047410		イチ フロア
(87)国際公開日	令和2年3月5日(2020.3.5)	(74)代理人	100078282
審査請求日	令和4年8月29日(2022.8.29)		弁理士 山本 秀策
(31)優先権主張番号	62/726,010	(74)代理人	100113413
(32)優先日	平成30年8月31日(2018.8.31)		弁理士 森下 夏樹
(33)優先権主張国・地域又は機関		(74)代理人	100181674
	米国(US)		弁理士 飯田 貴敏
(31)優先権主張番号	16/215,963	(74)代理人	100181641
(32)優先日	平成30年12月11日(2018.12.11)		弁理士 石川 大輔
最終頁に続く		最終頁に続く	

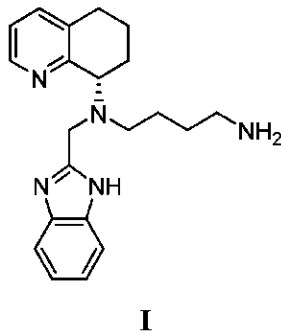
(54)【発明の名称】 C X C R 4 阻害剤の組成物ならびに調製および使用の方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

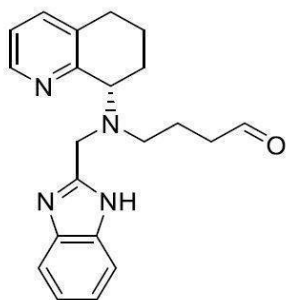
式 I :

【化 6 1】



の化合物または薬学的に許容されるその塩、および X 4 P - 0 0 1 組成物の 0 . 0 0 1 ~ 0 . 5 % w / w の量で以下の化合物

【化 6 2】



I-6

10

または薬学的に許容されるその塩を含む X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 2】

I - 6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の 0. 0 1 ~ 0. 4 % w / w である、請求項 1 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 3】

I - 6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の 0. 0 1 ~ 0. 3 % w / w である、請求項 1 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 4】

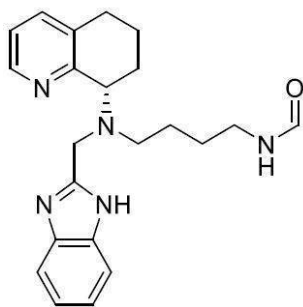
I - 6 の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の 0. 0 1 ~ 0. 2 % w / w である、請求項 1 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

20

【請求項 5】

前記組成物が以下の化合物

【化 6 3】



I-2

30

または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

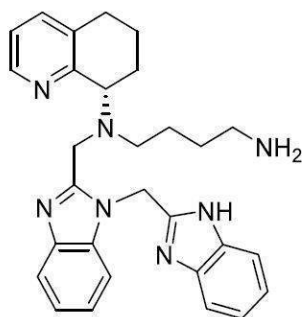
【請求項 6】

前記組成物が以下の化合物

40

50

【化 6 4】



I-3

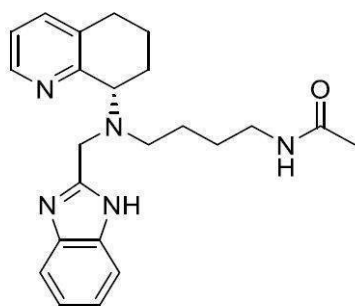
10

または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 7】

前記組成物が以下の化合物

【化 6 5】



I-5

20

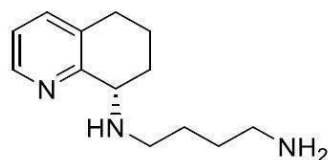
または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

30

【請求項 8】

前記組成物が以下の化合物

【化 6 6】



I-7

40

または薬学的に許容されるその塩を含む、請求項 6 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 9】

前記 X 4 P - 0 0 1 組成物が I - 2 または I - 5、または薬学的に許容されるその塩を含まない、請求項 8 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 10】

I - 2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の 0. 0 1 ～ 0. 3 % w / w である、請求項 5 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

【請求項 11】

I - 3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の 0. 0 1 ～ 0. 4 % w / w である、請求項 6 または 8 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

50

【請求項 12】

I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X4P-001 組成物の 0.01 ~ 0.4 % w/w である、請求項 7 に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 13】

I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X4P-001 組成物の 0.01 ~ 0.25 % w/w である、請求項 12 に記載の X4P-001 組成物。

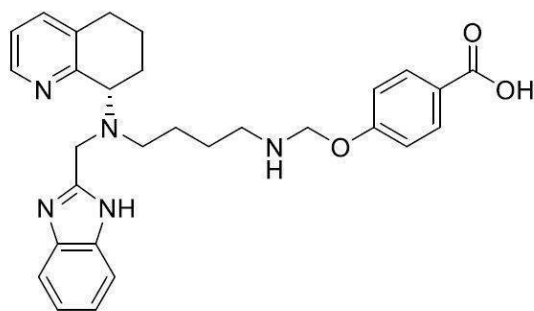
【請求項 14】

存在する I-6 および任意の追加の不純物の総重量が、前記 X4P-001 組成物の 0.8 % w/w 以下を含む、請求項 1 ~ 13 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 15】

前記 X4P-001 組成物が、以下の化合物

【化 75】



I-4

または薬学的に許容されるその塩を含まない、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 16】

式 I の化合物が遊離塩基として前記 X4P-001 組成物中に存在する、請求項 1 ~ 15 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 17】

3.0 % 以下の全不純物が存在する、請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 18】

式 I の化合物の R 鏡像体過剰率 (% ee) が 97.0 % 以上である、請求項 1 ~ 17 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物。

【請求項 19】

請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の X4P-001 組成物、および薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、C-X-C 受容体 4 型 (CXCR4) を阻害する化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容される組成物および様々な障害の処置において前記組成物を使用する方法を提供する。

関連出願の相互参照

【0002】

本願は、2018 年 8 月 31 日出願の米国仮特許出願第 62,726,010 号の利益を主張し、2018 年 12 月 11 日出願の米国特許出願第 16/215,963 号の優先権を主張するものであり、これらはそれぞれ、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

フシンまたは分化抗原群184 (CD184) としても公知のC-X-Cケモカイン受容体4型 (CXCR4) は、クラスIのGPCRまたはロドプシン様GPCRファミリーに属する7回膜貫通Gタンパク質共役受容体 (GPCR) である。正常な生理的条件下では、CXCR4は、複数の役割を果たし、主に造血系および免疫系において発現する。CXCR4は、最初に、ヒト免疫不全ウイルス (HIV) の細胞への進入に関与する共受容体の1つとして発見された。その後の研究では、CXCR4が、脳、胸腺、リンパ組織、脾臓、胃および小腸を含む多くの組織において、ならびに特定の細胞型、例えば造血幹細胞 (HSC)、成熟リンパ球および線維芽細胞においても発現することが示された。以前はSDF-1 α と指定されていたCXCL12は、CXCR4に対する唯一の公知のリガンドである。CXCR4は、胚発生中、ならびに傷害および炎症への応答において、幹細胞の遊走を媒介する。細胞増殖性障害、アルツハイマー病、HIV、関節リウマチ、肺線維症などのヒトの疾患におけるCXCR4について、複数の役割が実証された。例えば、CXCR4およびCXCL12の発現は、いくつかの腫瘍型において認められている。CXCL12は、がん関連線維芽細胞 (CAF) によって発現され、腫瘍微小環境 (TME) においてしばしば高レベルで存在する。乳房、卵巣、腎臓、肺、および黒色腫を含む広範な腫瘍型の臨床研究において、CXCR4/CXCL12の発現は、予後不良、ならびにCXCL12発現部位であるリンパ節、肺、肝臓および脳に転移するリスクの増大に関連するとされてきた。CXCR4は、黒色腫細胞上、特に黒色腫幹細胞を呈すると考えられているCD133+集団上に頻繁に発現する。in vitro実験およびマウスモデルでは、CXCL12がこのような細胞について走化性であることが実証された。

10

20

【0004】

さらに、CXCL12/CXCR4軸が、血管新生阻害剤に対する腫瘍応答性の喪失または欠如 (「血管新生の回避」とも呼ばれる) への寄与に関与しているという新しい証拠がある。動物がんモデルでは、CXCR4機能の妨害は、TMEを変化させ、腫瘍血管再建の排除およびTreg細胞に対するCD8+T細胞の比の増大などの複数の機序によって、免疫攻撃に対して腫瘍を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がんモデルにおいて、腫瘍負荷を著しく低減し、全生存期間を増大する。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を参照されたい。

30

これらのデータは、例えば細胞増殖性障害において、受容体の異常なまたは望ましくない発現によって媒介される多くの疾患および状態を処置するための、CXCR4阻害剤の重要な必要性が満たされていないことを強調している。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】Vanharanta et al. (2013) Nat Med 19: 50-56

【文献】Gale and McColl (1999) BioEssays 21: 17-28

【文献】Highfill et al. (2014) Sci Transl Med 6: ra67

【文献】Facciabene et al. (2011) Nature 475: 226-230

40

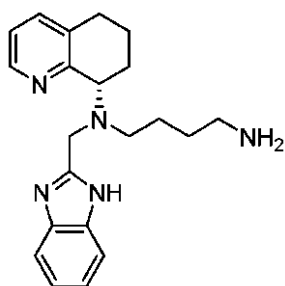
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

ここで、開示される本発明のX4P-001組成物、および薬学的に許容されるその組成物は、CXCR4受容体4型 (CXCR4) 阻害剤として有効であることが見出された。一態様では、本発明は、式I:

【化 1】

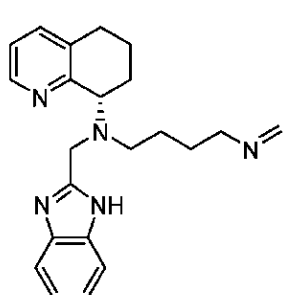


I

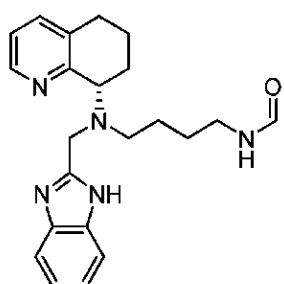
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される少なくとも1つの化合物

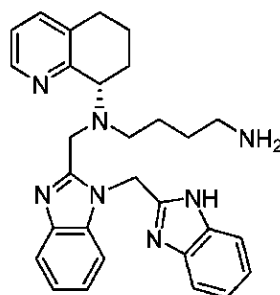
【化 2】



I-1

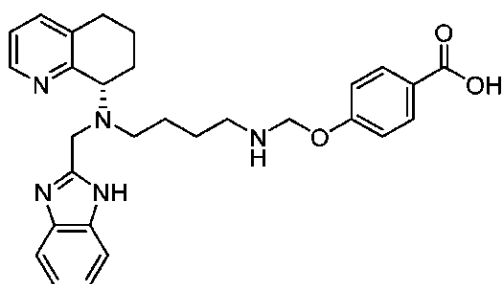


I-2

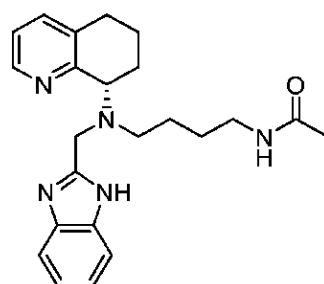


I-3

20

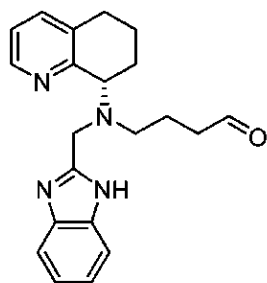


I-4

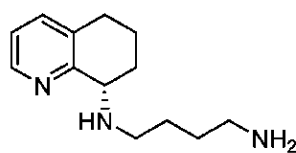


I-5

30



I-6



I-7

40

または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

【0 0 0 7】

本発明のX 4 P - 0 0 1 組成物、および薬学的に許容されるその組成物は、様々ながんを含む過剰増殖性状態などの、C X C R 4と関連する様々な疾患、障害、または状態を処置するのに有用である。このような疾患、障害、または状態には、本明細書に記載されるものが含まれる。

【図面の簡単な説明】

50

【0008】

【図1】図1は、X4P-001の固体薬物生成物製剤を含有するカプセル剤（単位剤形）のための製造プロセスの詳細な概要を示す。

【0009】

【図2】図2は、臨床試験のためのX4P-001を調製するために使用されていた元の合成プロセス（プロセスバージョン2またはプロセス2）のスキームを示す。

【0010】

【図3】図3は、X4P-001を調製するためのプロセス3（本発明の改善された合成）とプロセス2（元のプロセス）の比較を示す。

【0011】

【図4】図4は、APIの後処理および単離における連続的下流操作のためのプロセスバージョン2と3の詳細な比較を示す。

【0012】

【図5】図5は、X4P-001、PTL/ST/0511、バッチ3-1（プロセス2を使用して調製した）、25℃/60%RH、t=3カ月についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件1（以下に詳説される）、メタノール中1mg/mL、注入体積100μL。

【0013】

【図6】図6は、X4P-001、PTL/ST/0511、バッチ3-1（プロセス2を使用して調製した）、25℃/60%RH、t=3カ月についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件2（以下に詳説される）、メタノール中1mg/mL、注入体積100μL。

【0014】

【図7】図7は、X4P-001、PTL/ST/0511、バッチ3-1（プロセス2を使用して調製した）、25℃/60%RH、t=3カ月についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件2（以下に詳説される）、試料濃度 メタノール中10mg/mL、注入100μL。

【0015】

【図8】図8は、X4P-001、分解試料、80℃/80%RH、t=1日についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件2（以下に詳説される）、試料濃度 メタノール中10mg/mL、注入体積100μL。

【0016】

【図9】図9は、X4P-001、分解試料、80℃/80%RH、t=7日についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件2（以下に詳説される）、試料濃度 メタノール中10mg/mL、注入体積100μL。

【0017】

【図10】図10は、X4P-001、PTL/ST/0511、バッチ3-1（プロセス2を使用して調製した）、25℃/60%RH、t=3カ月についてのHPLCおよびMSデータを示す。HPLC条件3（以下に詳説される）、試料濃度 メタノール中10mg/mL、注入体積100μL。

【発明を実施するための形態】

【0018】

1. 本発明のある特定の態様の概説

一態様では、本発明は、CXCR4が病変形成に関与する疾患、障害、または状態の処置、予防、および／またはそのリスクの低減に有用な化合物およびその組成物を提供する。一部の実施形態では、このような化合物には、本明細書で記載される式の化合物、または薬学的に許容されるその塩が含まれる。

【0019】

別の態様では、本発明は、X4P-001（すなわち、以下に示される構造を有する式Iの化合物）または薬学的に許容されるその塩を含む、製剤および単位剤形を含めた組成

10

20

30

40

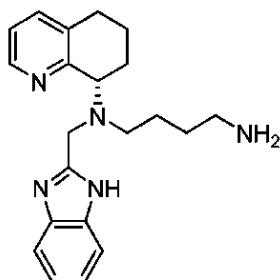
50

物を提供し、このような組成物は、改善された純度プロファイルを示す。一部の実施形態では、開示される X 4 P - 0 0 1 組成物は、従来の手段によって調製された類似の組成物と比較して、本明細書に記載されるものなどの公知の不純物のレベル低下、および／または未知の不純物のレベル低下を示す。

【 0 0 2 0 】

別の態様では、本発明は、式 I :

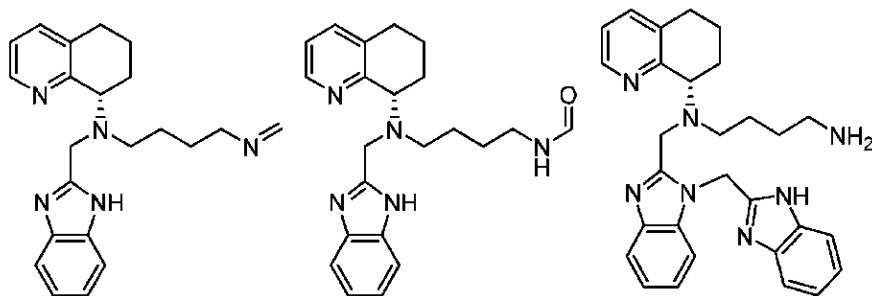
【化 3】



I

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される少なくとも 1 つの化合物

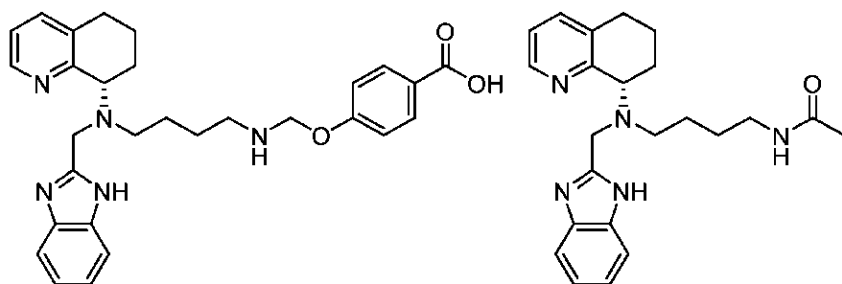
【化 4】



I-1

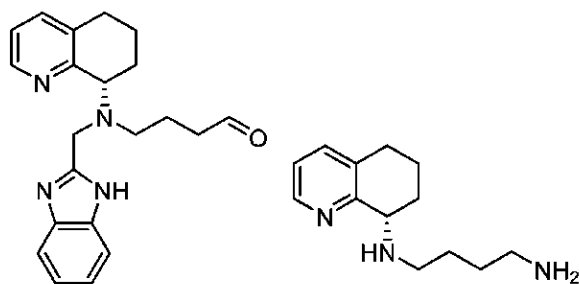
I-2

I-3



I-4

I-5



I-6

I-7

または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

2. 定義

【0021】

本発明の化合物には、上記で一般的に記載されたものが含まれ、本明細書に開示されるクラス、サブクラス、および種によってさらに例示される。本明細書で使用される場合、別段指定されない限り、以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的では、化学元素は、Periodic Table of the Elements, CAS version, Handbook of Chemistry and Physics, 75th Edに従って同定される。さらに、有機化学の一般原則は、"Organic Chemistry", Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999および"March's Advanced Organic Chemistry," 5th Ed., Ed.: Smith, M.B. and March, J., John Wiley & Sons, New York: 2001に記載されており、そのそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

10

【0022】

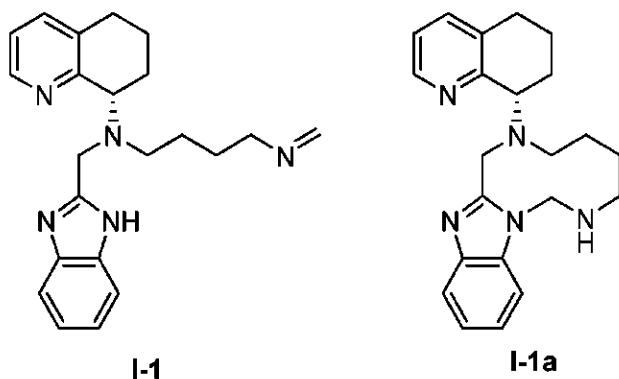
本明細書で使用される場合、「X4P-001組成物」または「開示されるX4P-001組成物」という用語は、式Iの化合物（すなわち、X4P-001）、または薬学的に許容されるその塩を、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、またはI-7から選択される少なくとも1つの追加の化合物と組み合わせて含む組成物を指す。明確にするために、開示されるX4P-001組成物の「医薬組成物」は、式Iの化合物（すなわち、X4P-001）、または薬学的に許容されるその塩を、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、またはI-7から選択される少なくとも1つの追加の化合物と組み合わせて、薬学的に許容される賦形剤、例えば、アジュバント、充填剤、結合剤、担体、またはビヒクルと一緒に含む組成物を指す。

20

【0023】

明確にするために、いかなる理論にも拘泥するものではないが、化合物I-1は、異性体（例えば、互変異性体）形態で少なくとも部分的に存在すると考えられ、例えば、化合物I-1は、構造I-1aの化合物への以下の相互変換を受けると考えられる。

【化5】



30

したがって、I-1およびI-1aの単一異性体、ならびに互変異性体および他の異性体形態は、本発明の範囲内にあることが理解されよう。

【0024】

追加の公知のまたは未知の不純物が、開示されるX4P-001組成物中に存在し得る。本明細書で使用される場合、「不純物」という用語は、X4P-001の保存中に生じる1つもしくは複数の分解物、および／またはX4P-001の製造に使用される化学反応において形成された1つもしくは複数の副生成物を含む。一部の実施形態では、不純物は、酸化、光によって惹起される分解、水もしくは酢酸イソプロピルなどの残存溶媒との反応、X4P-001を調製するために使用されるプロセス中に起こる副反応、またはX4P-001とX4P-001医薬組成物中に存在する賦形剤との反応から生じる。

40

【0025】

本明細書で使用される場合、「阻害剤」という用語は、測定可能な親和性でCXCR4に結合する、および／またはCXCR4を阻害する化合物として定義される。ある特定の実施形態では、阻害剤は、約100 μM未満、約50 μM未満、約1 μM未満、約500

50

nM未満、約100nM未満、約10nM未満、または約1nM未満のIC₅₀および／または結合定数を有する。

【0026】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、妥当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を伴わず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る塩には、適切な無機酸および有機酸、ならびに無機塩基および有機塩基から誘導された塩が含まれる。薬学的に許容される非毒性の酸付加塩の例として、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塩基性基（例えば、アミノ基）の塩が挙げられる。他の薬学的に許容される塩には、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、ベシル酸塩、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、グルコヘプトン酸塩、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、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシ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、メシル酸塩、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。

【0027】

適切な塩基から誘導された塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩およびN⁺(C₁~4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として、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挙げられる。さらなる薬学的に許容される塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、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、(C₁~6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。

【0028】

別段記述されない限り、本明細書に図示される構造は、その構造のすべての異性体（例えば、鏡像異性、ジアステレオマー、および幾何（または立体構造））形態、例えば、不斉中心ごとのRおよびS構造、ZおよびE二重結合異性体、ならびにZおよびE立体構造異性体を含むことも意味する。したがって、本化合物の単一の立体化学的な異性体、ならびに鏡像異性、ジアステレオマーおよび幾何（または立体構造）混合物は、本発明の範囲内にある。別段記述されない限り、本発明の化合物のすべての互変異性体の形態が、本発明の範囲内にある。

【0029】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」または「有効量」は、所望の生物学的応答を誘発する、物質（例えば、治療剤、組成物、および／または製剤）の量を意味する。一部の実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、状態、または障害に罹患しているか、または罹患しやすい対象に、投与レジメンの一部として投与される場合、その疾患、状態、または障害を処置し、診断し、予防し、かつ／またはその開始を遅延させるのに十分な量である。当業者によって理解される通り、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント

ト、送達されるべき物質、標的細胞または組織などの因子に応じて変わり得る。例えば、疾患、状態、または障害を処置するための、製剤における化合物の有効量は、その疾患、状態、または障害の1つまたは複数の症状または特色を軽減し、寛解させ、緩和し、阻害し、予防し、その開始を遅延させ、重症度を低減し、かつ／または発生率を低減する量である。一部の実施形態では、「治療有効量」は、疾患または障害の1つまたは複数の症状を処置するのに十分な、化合物または化合物を含有する組成物の少なくとも最少量である。

【0030】

本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」および「処置すること」という用語は、本明細書に記載される通り、疾患もしくは障害、または疾患もしくは障害の1つもしくは複数の症状の、部分的または完全な軽減、阻害、その開始の遅延、予防、寛解および／または緩和を指す。一部の実施形態では、処置は、1つまたは複数の症状が発症した後に投与され得る。一部の実施形態では、「処置すること」という用語は、疾患または障害の進行を予防または停止させることを含む。他の実施形態では、処置は、症状がない状態で投与され得る。例えば、処置は、症状の開始の前に（例えば、症状の病歴を踏まえて、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子を踏まえて）、罹患しやすい個体に投与され得る。処置はまた、症状から回復した後に、例えばそれらの再発を予防または遅延させるために継続され得る。したがって、一部の実施形態では、「処置すること」という用語は、疾患または障害の再燃または再発を予防することを含む。

【0031】

本明細書で使用される場合、障害、疾患、および／または状態に言及する「CXCR4媒介性」という用語は、CXCR4またはその変異体がある役割を果たすことが公知の、任意の疾患、障害、または状態を意味する。したがって、本発明の別の実施形態は、CXCR4またはその変異体がある役割を果たすことが公知の、1つまたは複数の疾患の処置またはその重症度の低下に関する。「CXCR4媒介性」はまた、CXCR4/CXCL12軸が関与する疾患、障害、および状態を含む。

【0032】

「単位剤形」という用語は、本明細書で使用される場合、処置される対象に適した治療用製剤の物理的に別個の単位を指す。しかし、本発明のX4P-001組成物の全1日使用量は、妥当な医学的判断の範囲内で担当医によって決定されることを理解されよう。任意の特定の対象または生物の特定の有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度、用いられる特定の活性剤の活性、用いられる特定の組成物、対象の年齢、体重、全体的な健康状態、性別および食事、用いられる特定の活性剤の投与のタイミングおよび排出速度、処置期間、用いられる特定の化合物（単数または複数）と組み合わせるまたは同時に使用される薬物および／または追加の治療薬、ならびに医療分野で周知の類似の因子を含めた様々な因子に応じて決まる。

3. 例示的な化合物の説明

【0033】

ここで、本発明の化合物、およびその組成物が、CXCR4に関連する疾患、障害もしくは状態、またはCXCR4がその病変形成に関連する疾患、障害もしくは状態の処置、予防、および／またはそのリスクの低減に有用であることが見出された。

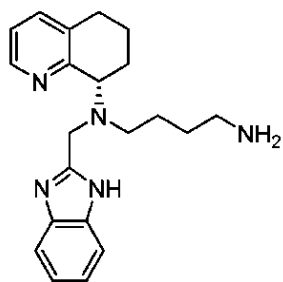
【0034】

一態様では、本発明は、少なくとも98.5%純度のX4P-001、または薬学的に許容されるその塩を含む組成物を提供する。一部の実施形態では、組成物中のX4P-001は、少なくとも98.5%純粋であり、1.5%w/w未満の不純物を含有する。一部の実施形態では、組成物は、少なくとも98.6%、98.7%、98.8%、98.9%、99.0%、99.1%、99.2%、99.3%、99.4%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、または99.9%純度のX4P-001または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0035】

一態様では、本発明は、式I：

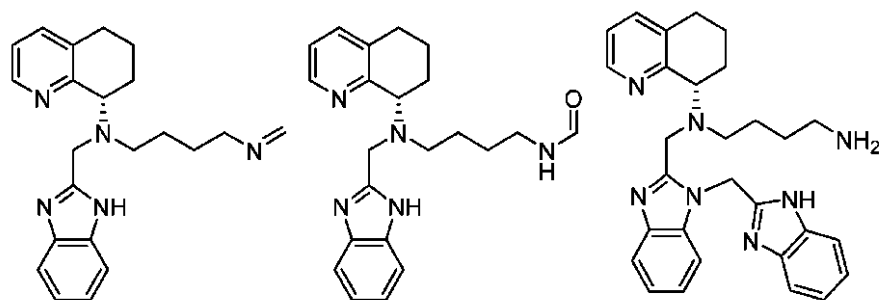
【化 6】

**I**

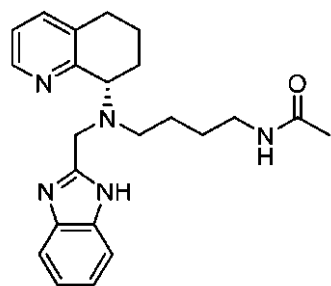
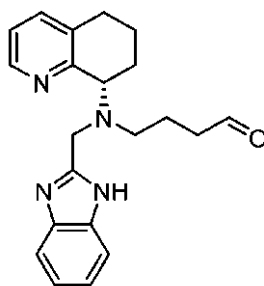
10

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および検出可能な量の以下の化合物のうちの少なくとも1つ

【化 7】

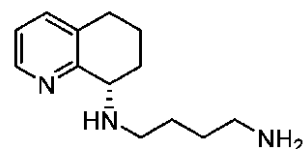
**I-1****I-2****I-3**

20

**I-5****I-6**

30

【化 8】

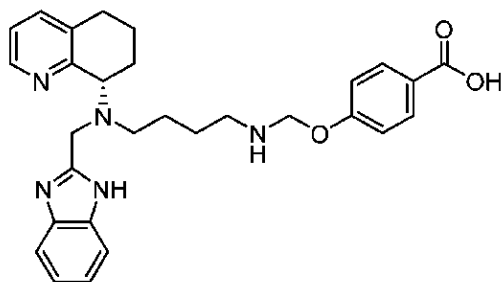
**I-7**

40

または薬学的に許容されるその塩を含む X 4 P - 0 0 1 組成物であって、検出可能な量の以下の化合物

50

【化 9】



I-4

10

または薬学的に許容されるその塩を含まない、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

【0 0 3 6】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、I - 1、I - 2、I - 3、I - 5、I - 6、および I - 7 のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0 0 3 7】

一部の実施形態では、I - 1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.5 % w / w 未満である。

【0 0 3 8】

一部の実施形態では、I - 2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.3 % w / w 未満である。

20

【0 0 3 9】

一部の実施形態では、I - 3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.4 % w / w 未満である。

【0 0 4 0】

一部の実施形態では、I - 5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.4 % w / w 未満である。

【0 0 4 1】

一部の実施形態では、I - 6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.4 % w / w 未満である。

30

【0 0 4 2】

一部の実施形態では、I - 7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.25 % w / w 未満である。

【0 0 4 3】

一部の実施形態では、I - 1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.02 ~ 約 0.5 % w / w である。

【0 0 4 4】

一部の実施形態では、I - 2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.01 ~ 約 0.3 % w / w である。

【0 0 4 5】

一部の実施形態では、I - 3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.01 ~ 約 0.4 % w / w である。

40

【0 0 4 6】

一部の実施形態では、I - 5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.01 ~ 約 0.4 % w / w である。

【0 0 4 7】

一部の実施形態では、I - 6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.01 ~ 約 0.4 % w / w である。

【0 0 4 8】

一部の実施形態では、I - 7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X 4 P - 0 0

50

1 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である。

【0049】

一態様では、本発明は、開示される X4P-001 組成物、および薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルを含む医薬組成物を提供する。

【0050】

一部の実施形態では、薬学的に許容されるアジュバントは、少なくとも 1 つの希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、および流動助剤を含む。

【0051】

別の態様では、本発明は、

(a) I-1、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.5 % w/w 未満であり、

10

(b) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.3 % w/w 未満であり、

(c) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(d) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(e) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(f) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.25 % w/w 未満である、X4P-001 組成物またはその医薬組成物を提供する。

20

【0052】

一態様では、本発明は、

(a) I-1、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.02～約 0.5 % w/w であり、

(b) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.3 % w/w であり、

(c) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(d) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

30

(e) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(f) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である、X4P-001 組成物またはその医薬組成物を提供する。

【0053】

一態様では、本発明は、

(a) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

40

(b) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

(c) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

(d) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(e) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、X4P-001 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である、X4P-001 組成物を提供する。

【0054】

一部の実施形態では、X4P-001 組成物は、X4P-001 組成物の約 0.02～

50

約 0.5 % w/w の量の、I-1、または薬学的に許容されるその塩を必要に応じてさらに含む。

【0055】

別の態様では、本発明は、

- (a) 組成物の約 10 ~ 20 重量%の、開示される X4P-001 組成物、
- (b) 組成物の約 70 ~ 85 重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約 5 ~ 10 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (d) 組成物の約 0.5 ~ 2 重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および
- (e) 組成物の約 0.1 ~ 1.0 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

10

【0056】

別の態様では、本発明は、

- (a) 組成物の約 35 ~ 75 重量%の、開示される X4P-001 組成物、
- (b) 組成物の約 5 ~ 28 重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約 7 ~ 30 重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
- (d) 組成物の約 2 ~ 10 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (e) 組成物の約 0.3 ~ 2.5 重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
- (f) 組成物の約 0.05 ~ 1.2 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
- (g) 組成物の約 0.2 ~ 1.2 重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

20

【0057】

一態様では、本発明は、それを必要とする対象における CXCR4 と関連する疾患、障害、または状態を処置する、予防する、またはそのリスクを低減する方法であって、対象に、有効量の開示される X4P-001 組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

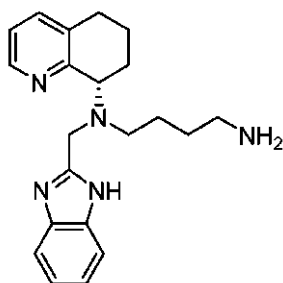
【0058】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、腎臓がん、腎臓腫瘍、腎癌、卵巣がん、または黒色腫から選択されるがんである。

【0059】

一態様では、本発明は、式 I :

【化10】

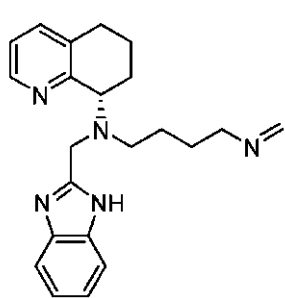


I

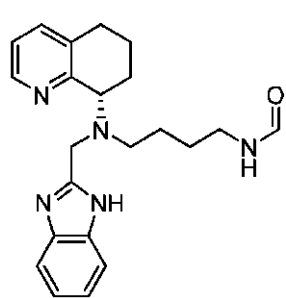
40

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される少なくとも 1 つの化合物

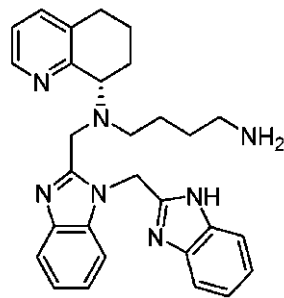
【化 1 1】



I-1

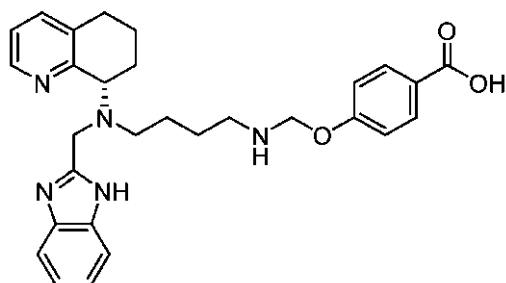


I-2

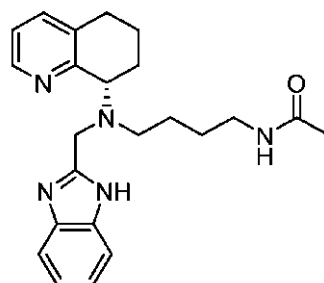


I-3

10

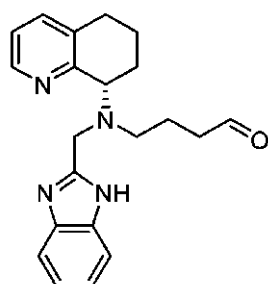


I-4

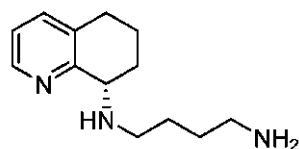


I-5

20



I-6



I-7

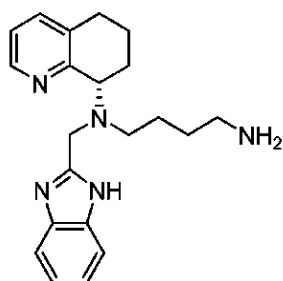
30

または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

【 0 0 6 0】

別の態様では、本発明は、式 I：

【化 1 2】



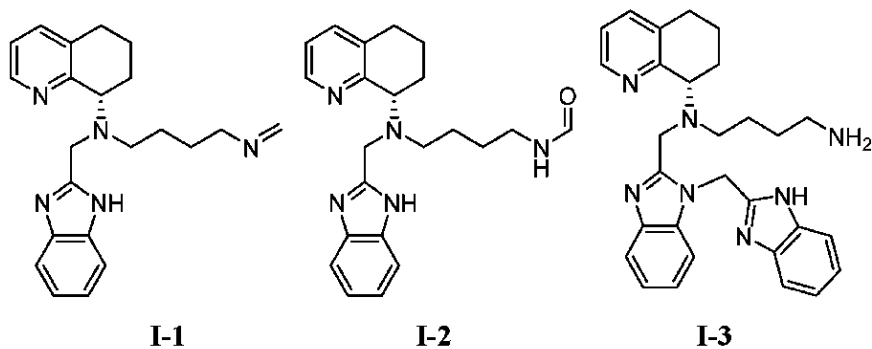
I

40

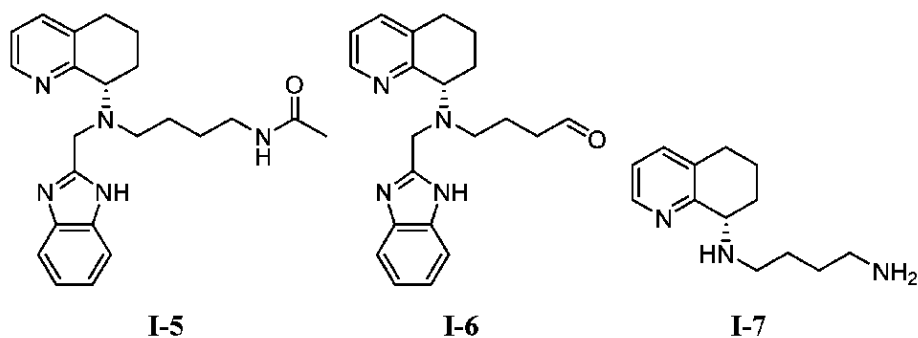
の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される少なくとも 1 つの化合物

50

【化 1 3】



10



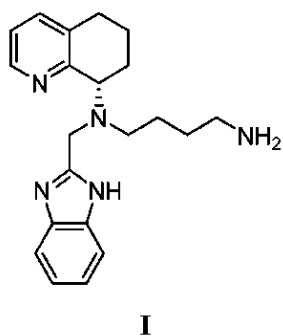
20

または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

【 0 0 6 1】

一部の実施形態では、本発明は、式 I：

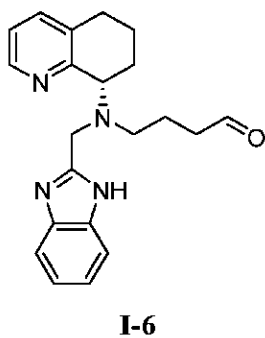
【化 1 4】



30

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下の構造：

【化 1 5】



40

の化合物または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。一部の実施形態では、I - 6 および存在する任意の追加の不純物の全重量は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 8 % w / w 以下を構成する。

50

【0062】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-6、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0063】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される2つ、3つもしくは4つの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される2つ、3つもしくは4つの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0064】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される3つの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される3つの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

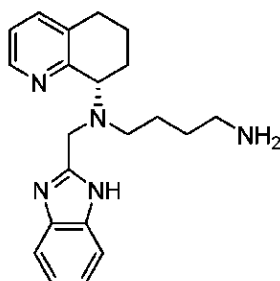
【0065】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、I-1、I-2、I-3、I-5、I-6、およびI-7のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-1、I-2、I-3、I-5、I-6、およびI-7のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0066】

一態様では、本発明は、式I：

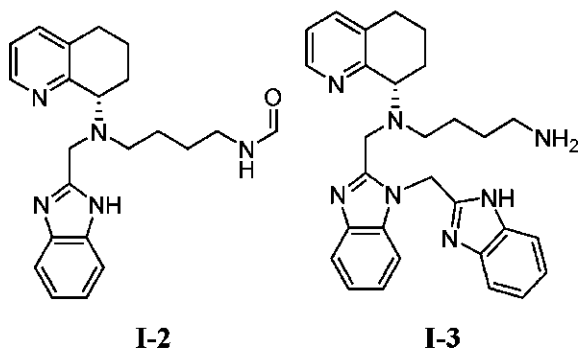
【化16】



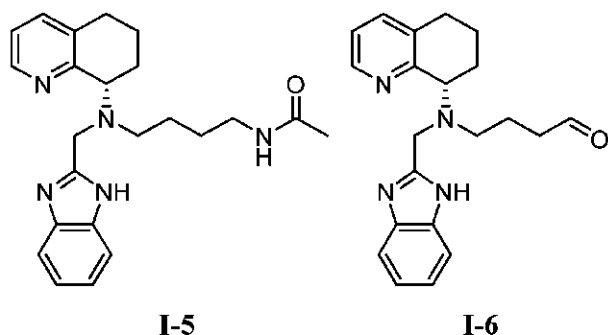
I

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および検出可能な量の以下の化合物のうちの少なくとも1つ

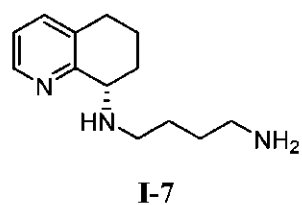
【化 1 7】



10



20



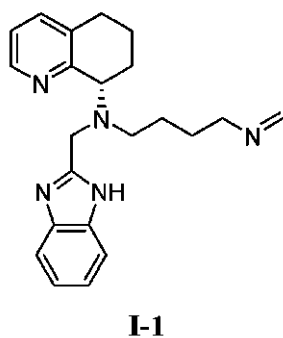
または薬学的に許容されるその塩を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。

【 0 0 6 7】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、検出可能な量の以下の化合物

【化 1 8】

30



40

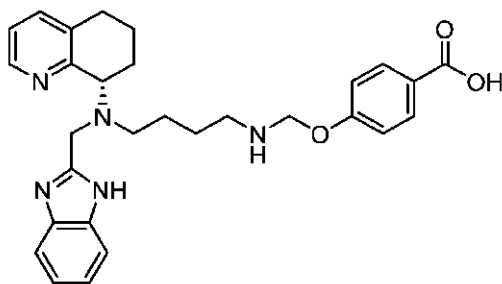
または薬学的に許容されるその塩を含まない。

【 0 0 6 8】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、検出可能な量の以下の化合物

50

【化 19】



I-4

10

または薬学的に許容されるその塩を含まない。

【0069】

一部の実施形態では、I-6または薬学的に許容されるその塩の全量は、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、X4P-001組成物の約0.2%w/w以下である。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-6または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0070】

20

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、0.15%w/w以下のI-6を含む。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-6または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0071】

一部の実施形態では、I-6または薬学的に許容されるその塩の全量は、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、X4P-001組成物の約0.2%w/w以下である。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-6または薬学的に許容されるその塩を含む。

30

【0072】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、0.15%w/w以下のI-6を含む。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、少なくとも検出可能な量のI-6または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0073】

一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、X4P-001組成物の約3.0%w/w未満である。一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、X4P-001組成物中に、少なくとも検出可能な量で存在する。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の式I-4の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

40

【0074】

50

一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む全有機不純物は、X4P-001組成物の約4.0%w/w未満を構成する。

【0075】

一部の実施形態では、I-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、X4P-001組成物中の式Iの化合物、およびI-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩の全重量に対して、X4P-001組成物の約3.0%w/w未満である。一部の実施形態では、I-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、X4P-001組成物中に、少なくとも検出可能な量で存在する。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の化合物I-1もしくはI-4、または薬学的に許容されるその塩のいずれも含まない。

10

【0076】

一部の実施形態では、I-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む全有機不純物は、X4P-001組成物の約4.0%w/w未満を構成する。

【0077】

一部の実施形態では、I-1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.5%w/w未満である。

20

【0078】

一部の実施形態では、I-2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.3%w/w未満である。

【0079】

一部の実施形態では、I-3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.4%w/w未満である。

【0080】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、検出可能な量のI-4、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

30

【0081】

一部の実施形態では、I-5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.07%w/w未満である。

【0082】

一部の実施形態では、I-6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.4%w/w未満である。

【0083】

一部の実施形態では、I-7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.25%w/w未満である。

【0084】

一部の実施形態では、X4P-001組成物中に、少なくとも検出可能な量のI-1、I-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩が存在する。

40

【0085】

一部の実施形態では、I-1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.02～約0.5%w/wである。

【0086】

一部の実施形態では、I-2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.01～約0.3%w/wである。

【0087】

50

一部の実施形態では、I-3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.01～約0.4%w/wである。

【0088】

一部の実施形態では、I-5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.01～約0.07%w/wである。

【0089】

一部の実施形態では、I-6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.01～約0.4%w/wである。

【0090】

一部の実施形態では、I-7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.01～約0.25%w/wである。

【0091】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、HPLCによって少なくとも99.3%純度の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、HPLCによって測定して合計0.7%未満のI-1、I-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、少なくとも検出可能な量の、これらの追加の化合物のうちの1つまたは複数が存在する。

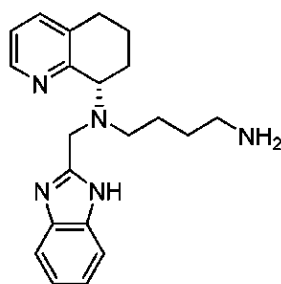
【0092】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、HPLCによって少なくとも99.3%純度の式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩を含み、HPLCによって測定して合計0.7%未満のI-2、I-3、I-5、I-6もしくはI-7から選択される追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。一部の実施形態では、少なくとも検出可能な量の、これらの追加の化合物のうちの1つまたは複数が存在する。一部の実施形態では、HPLCによって測定して、少なくとも検出可能な量のI-2、I-3、I-5、I-6、およびI-7のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩が存在する。

【0093】

一態様では、本発明は、式I：

【化20】

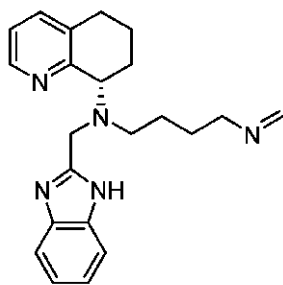


I

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される1つまたは複数の化合物

(a)

【化 2 1】

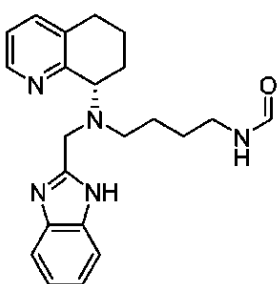


I-1

10

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 5 % w / w 以下の量）、
(b)

【化 2 2】

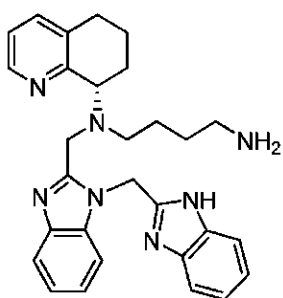


I-2

20

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 3 % w / w 以下の量）、
(c)

【化 2 3】



I-3

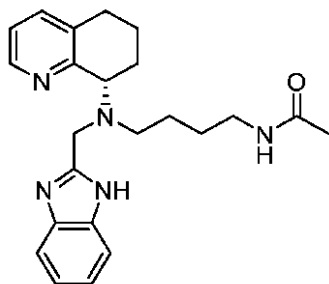
30

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 4 % w / w 以下の量）、
(d)

40

50

【化 2 4】

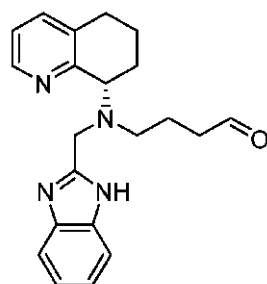


I-5

10

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 5 % w / w 以下の量）、
 (e)

【化 2 5】

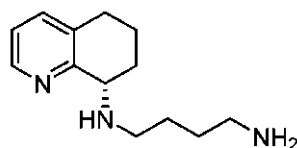


I-6

20

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 4 % w / w 以下の量）、
 あるいは
 (f)

【化 2 6】



I-7

30

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 2 5 % w / w 以下の量）
 を含む X 4 P - 0 0 1 組成物を提供し、ここで各 % w / w は、X 4 P - 0 0 1 組成物中の
 式 I の化合物、および I - 1、I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 または I - 7 から選択さ
 れる 1 つまたは複数の化合物の全重量に対して測定される。一部の実施形態では、X 4 P
 - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な
 量の式 I - 4 の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

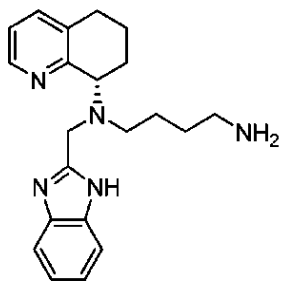
40

【 0 0 9 4 】

一態様では、本発明は、式 I :

50

【化 2 7】



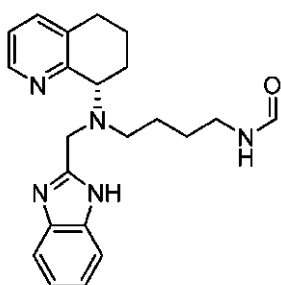
I

10

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および以下のものから選択される1つまたは複数の化合物

(a)

【化 2 8】



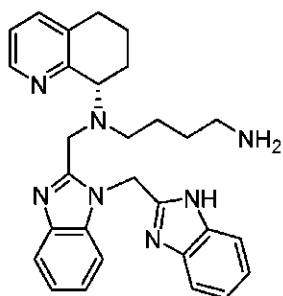
I-2

20

または薬学的に許容されるその塩 (X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.3 % w / w 以下の量)、

(b)

【化 2 9】



I-3

30

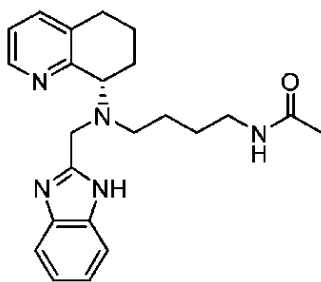
または薬学的に許容されるその塩 (X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0.4 % w / w 以下の量)、

(c)

40

50

【化 3 0】

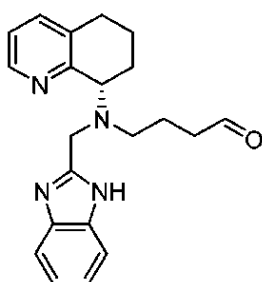


I-5

10

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 5 % w / w 以下の量）、
 (d)

【化 3 1】

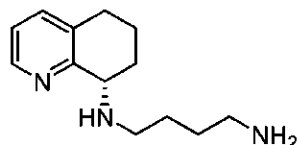


I-6

20

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 4 % w / w 以下の量）、
 、あるいは
 (e)

【化 3 2】



I-7

30

または薬学的に許容されるその塩（X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 2 5 % w / w 以下の量）
 を含む X 4 P - 0 0 1 組成物を提供し、ここで各 % w / w は、X 4 P - 0 0 1 組成物中の
 式 I の化合物、および I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 または I - 7 から選択される 1 つ
 または複数の化合物の全重量に対して測定される。

【 0 0 9 5】

40

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物のキラル純度は、少なくとも約 9 7 % 鏡像
 体過剰率（% e e）である。

【 0 0 9 6】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、7 0 0 0、6 0 0 0、5 0 0 0、4 5
 0 0、4 0 0 0、3 5 0 0、3 0 0 0、2 5 0 0、2 0 0 0、1 7 5 0、1 7 0 0、1 6
 5 0、1 6 0 0、1 5 5 0、1 5 0 0、1 4 5 0、1 4 0 0、または 1 3 5 0 p p m もし
 くはそれ未満のトルエンを含む。

【 0 0 9 7】

一部の実施形態では、トルエンは、X 4 P - 0 0 1 を単離するための結晶化溶媒として
 使用される。ある特定の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 遊離塩基中の残存トルエンについ

50

ての仕様は、X 4 P - 0 0 1 組成物が、4 5 0 0 p p m以下を含むようなものである。他の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、4 0 0 0 p p m、3 5 0 0 p p m、3 0 0 0 p p m、2 5 0 0 p p m、2 0 0 0 p p m、1 7 5 0 p p m、1 7 0 0 p p m、1 6 5 0 p p m、1 6 0 0 p p m、1 5 5 0 p p m、1 5 0 0 p p m、1 4 5 0 p p m、1 4 0 0 p p mまたは1 3 5 0 p p m以下のトルエンを含む。一部の実施形態では、許容1日曝露（P D E）手法が使用される。許容1日曝露（P D E）という用語は、薬物中の残存溶媒の薬学的に許容される摂取量として定義される。例えば、アメリカ合衆国保健福祉省、米国食品医薬品局(FDA)により刊行された、Guidance for Industry: Q3C Impurities: Residual Solventsを参照されたい。

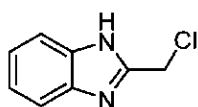
【0098】

一部の実施形態では、H P L Cによって測定されるX 4 P - 0 0 1 組成物の%純度は、X 4 P - 0 0 1 組成物が2 5 °C / 6 0 %相対湿度で3カ月間保存された場合、1 %未満低減する。

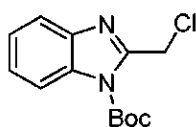
【0099】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、以下のもののうちの1つまたは複数を含み、

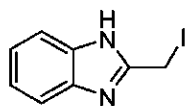
【化33】



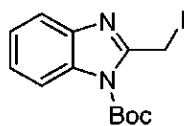
RM-396
I-8



AMD-2890
I-9



I-10



I-11

化合物I - 8、I - 9、I - 1 0および／またはI - 1 1は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約2 5百万分率（p p m）未満の量で存在する。

【0100】

一部の実施形態では、化合物I - 8、I - 9、I - 1 0および／またはI - 1 1は、X 4 P - 0 0 1 組成物の約5 0、4 0、3 0、2 0、1 5、1 0、5、4、3、2、または1 p p m未満の量で存在する。一部の実施形態では、化合物I - 8、I - 9、I - 1 0および／またはI - 1 1は、それぞれ独立に、約1 p p m～約2 5 p p mの間、または約1 0 0十億分率（p p b）～4 p p mの間の量で存在する。一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の式I - 4の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

【0101】

一態様では、本発明は、開示されるX 4 P - 0 0 1 組成物および薬学的に許容されるアジュバント、担体、またはビヒクルを含む、医薬組成物を提供する。

【0102】

一態様では、本発明は、開示されるX 4 P - 0 0 1 組成物または医薬組成物を含む、経口投与のために製剤化された固体単位剤形を提供する。

【0103】

一部の実施形態では、本発明は、開示されるX 4 P - 0 0 1 組成物を、追加の治療剤と組み合わせて提供する。

【0104】

別の態様では、本発明は、

- (a) 組成物の約10～20重量%の、開示されるX4P-001組成物、
 - (b) 組成物の約70～85重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約5～10重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (d) 組成物の約0.5～2重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および
 - (e) 組成物の約0.1～1.0重量%の、コロイド状二酸化ケイ素
- を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0105】

別の態様では、本発明は、

- (a) 組成物の約30～40重量%の、開示されるX4P-001組成物、
 - (b) 組成物の約20～25重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約30～35重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
 - (d) 組成物の約5～10重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (e) 組成物の約0.5～2重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
 - (f) 組成物の約0.1～1.0重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
 - (g) 組成物の約0.1～1.0重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム
- を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

10

【0106】

別の態様では、本発明は、

- (a) 組成物の約35～75重量%の、開示されるX4P-001組成物、
 - (b) 組成物の約5～28重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約7～30重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
 - (d) 組成物の約2～10重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (e) 組成物の約0.3～2.5重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
 - (f) 組成物の約0.05～1.2重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
 - (g) 組成物の約0.2～1.2重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム、
- を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

20

【0107】

一部の実施形態では、単位剤形は、カプセル剤の形態である。

【0108】

一部の実施形態では、カプセル剤は、約25mg、約100mg、または約200mgのX4P-001、または薬学的に許容されるその塩を含む。

30

【0109】

別の態様では、本発明は、それを必要とする対象におけるCXCR4と関連する疾患、障害、または状態を処置する、予防する、またはそのリスクを低減する方法であって、対象に、開示されるX4P-001組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

【0110】

一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、がんである。

【0111】

一部の実施形態では、がんは、腎臓がん、腎臓腫瘍、腎癌（腎明細胞癌および乳頭状腎癌を含む）、卵巣がん、または黒色腫から選択される。

40

【0112】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、およびI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0113】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、およびI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される2つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0114】

50

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 3 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0115】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 4 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0116】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の式 I - 4 の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

10

【0117】

一部の実施形態では、1 つまたは複数の追加の化合物は、少なくとも検出可能な量で存在する。

【0118】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、ならびに I - 1、I - 2、I - 3、I - 4、I - 5、I - 6 および I - 7 のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0119】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 1 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

20

【0120】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 2 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0121】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 3 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

30

【0122】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 もしくは I - 7 から選択される 4 つの追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0123】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の式 I - 1 および I - 4 の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

【0124】

一部の実施形態では、1 つまたは複数の追加の化合物は、少なくとも検出可能な量で存在する。

40

【0125】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、ならびに I - 2、I - 3、I - 5、I - 6 および I - 7 のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0126】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I - 1、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0127】

一部の実施形態では、X 4 P - 0 0 1 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容さ

50

れるその塩、および I-2、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0128】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-3、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0129】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-4、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0130】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-5、または薬学的に許容されるその塩を含む。

10

【0131】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-6、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0132】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-7、または薬学的に許容されるその塩を含む。

【0133】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩、ならびに I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 および I-7、または薬学的に許容されるその塩を含む。

20

【0134】

一部の実施形態では、開示される X4P-001 組成物中の化合物の %w/w 量は、その化合物の HPLC クロマトグラムの面積パーセンテージを、X4P-001 組成物中に存在する任意の他の化合物と比較することによって測定される。例えば、この方式で測定した場合、I-6 および式Iの化合物を含む X4P-001 組成物中に存在する 0.2% w/w の化合物 I-6 とは、その組成物が、HPLC によって 0.2% ピーク面積% の I-6 および 99.8% ピーク面積% の式Iの化合物を含有することを意味する。他の実施形態では、%w/w は、本明細書に記載されるものなどの、当業者に公知の別の手段を使用して測定される。

【0135】

30

一態様では、本発明は、開示される X4P-001 組成物を調製する方法を提供し、その組成物は、本明細書の実施例および図に記載される通り実質的に調製される。

【0136】

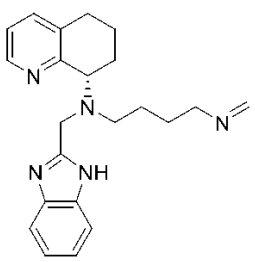
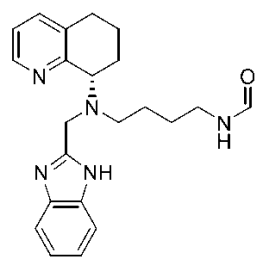
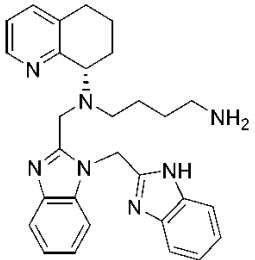
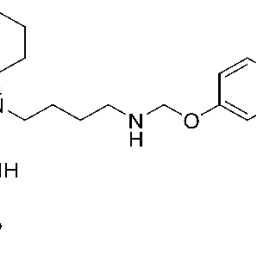
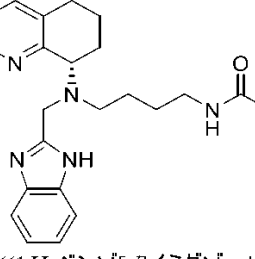
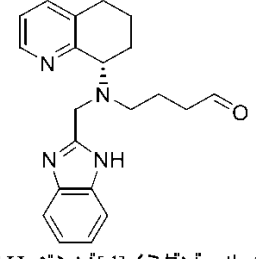
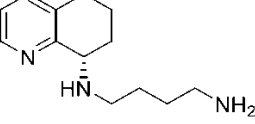
別の態様では、本発明は、以下の表 1 に図示されるものから選択される化合物を提供する。

40

50

【表 1】

表 1: 本発明の代表的な化合物

 (S)-N-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-N-(4-(メチレンアミノ)ブチル)-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-アミン I-1	 (S)-N-(4-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)ブチル)ホルムアミド I-2	10
 (S)-N¹-(1-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)ブタン-1,4-ジアミン I-3	 (S)-4-(((4-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)ブチル)アミノ)メトキシ)安息香酸 I-4	20
 (S)-N-(4-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)ブチル)アセトアミド I-5	 (S)-4-(((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メチル)(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)ブタナール I-6	30
 (S)-N¹-(5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)ブタン-1,4-ジアミン I-7		40

【0137】

一部の実施形態では、本発明は、先の表 1 に図示される化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。

【0138】

一部の実施形態では、本発明は、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩、および先の表 1 に図示される化合物のうちの少なくとも 1 つまたは薬学的に許容されるその塩を含む、医薬組成物を提供する。その組成物は、これらの化合物のうちの 1 つ、2 つ、3 つ、4 つ、5 つ、6 つ、または 7 つを含むことができる。一部の実施形態では、組成物は、検出可能な量の化合物 I-4 を含まない。一部の実施形態では、組成物は、検出可能な

量の化合物 I-1 を含まない。一部の実施形態では、組成物は、検出可能な量の化合物 I-1 および I-4 を含まない。

【0139】

典型的に、各不純物の wt % は、HPLC によって決定され、初期または保存の後のいずれかに、および必要に応じて、X4P-001 組成物の保存期間中に継続的に、測定される。一部の実施形態では、不純物のレベルは、周囲条件下での長期間保存の効果に近づくために使用される、高温、高湿度、またはその両方の条件となるストレス条件下で組成物を保存した後に測定される。

【0140】

一部の実施形態では、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩は、X4P-001 組成物中に、少なくとも約 96、97、97.5、98、98.5、98.7、98.9、99.0、99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.75、99.8、99.85、99.9、99.95、99.97、または 99.999 重量パーセントの量で存在し、そのパーセンテージは、化合物の遊離塩基および X4P-001 組成物の全重量に対するものである。他の実施形態では、X4P-001 組成物は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 2.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含有し、または他の実施形態では、約 5.0、4.0、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.25、1.0、0.75、0.5、0.25、0.2、0.1、0.01、0.005 もしくは 0.001 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含有する。

【0141】

他の実施形態では、X4P-001 組成物は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 5.0、4.0、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.25、1.0、0.75、0.5、0.25、0.2、0.1、0.01、0.005、または 0.001 以下の面積パーセント（HPLC によって測定される）の化合物 I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6、および I-7 を含有する。

【0142】

他の実施形態では、X4P-001 組成物は、式 I の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 もしくは I-7 から選択される 1 つもしくは複数の追加の化合物、または薬学的に許容されるその塩、および少なくとも 1 つの薬学的に許容される担体を含む。一部の実施形態では、X4P-001 組成物は、約 1 重量パーセント～約 99 重量パーセントの量の式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩を含有し、そのパーセンテージは、前記化合物の遊離塩基および X4P-001 組成物の全重量に対するものである。他の実施形態では、X4P-001 組成物は、HPLC クロマトグラムの全面積に対して、約 2.0 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含有し、または他の実施形態では、約 5.0、4.0、2.0、1.9、1.8、1.7、1.6、1.5、1.25、1.1、1.05、1.0、0.95、0.9、0.8、0.75、0.7、0.6、0.5、0.25、0.2、0.1、0.01、0.005 もしくは 0.001 以下の HPLC 面積パーセントの全有機不純物を含有する。

【0143】

一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 もしくは I-7 から選択される 1 つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、または個々に、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に対して、HPLC クロマトグラムの約 0.01～0.20 面積パーセントを構成する。一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6 もしくは I-7 から選択される 1 つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、または個々に、式 I の化合物または薬学的に許容されるその塩に対して、HPLC クロマトグラムの約 0.02～0.18、0.03～0.16、0.05～0.15、0.075～0.13、0.09～0.1、0.1～0.2、または 0.15～0.2 面積パーセントを

構成する。一部の実施形態では、HPLCクロマトグラムの先の面積パーセンテージは、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩のピーク面積に対する代わりに、HPLCクロマトグラムの全面積に対して測定される。

【0144】

一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、または個々に、式Iの化合物または薬学的に許容されるその塩に対して、約5.0重量パーセント(%w/w)未満、または約0.01~5.0%w/wを構成する。一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩は、一緒になって、または個々に、X4P-001組成物の約3.0%w/w未満を構成し、またはX4P-001組成物の約0.02~4.0、0.03~3.5、0.05~3.1、0.05~2.9、0.05~2.5、0.05~2.0、0.05~1.8、0.05~1.6、0.05~1.5、0.05~1.4、0.05~1.2、0.05~1.1、0.05~1.0、0.05~0.9、0.05~0.8、0.05~0.7、0.05~0.6、0.05~0.5、0.05~0.4、0.05~0.3、0.05~0.2、0.05~0.1もしくは約0.1~0.5%w/wを構成する。

10

【0145】

一部の実施形態では、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される1つもしくは複数の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む全有機不純物は、X4P-001組成物の約0.05%w/w未満、約0.1、0.5、1.0、2.0、3.0、または約4.0%w/wもしくはそれ未満を構成する。一部の実施形態では、全有機不純物は、X4P-001組成物の約0.02~4.0、0.03~3.5、0.05~3.1、0.05~2.9、0.05~2.5、0.05~2.0、0.05~1.8、0.05~1.6、0.05~1.5、0.05~1.4、0.05~1.2、0.05~1.1、0.05~1.0、0.05~0.9、0.05~0.8、0.05~0.7、0.05~0.6、0.05~0.5、0.05~0.4、0.05~0.3、0.05~0.2、0.05~0.1、または約0.1~0.5%w/wを構成する。

20

【0146】

一部の実施形態では、I-1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約1.1%w/w、1%w/w、0.9%w/w、0.8%w/w、0.7%w/w、0.6%w/w、0.5%w/w、0.4%w/w、0.3%w/w、0.2%w/w、0.1%w/w、0.09%w/w、0.08%w/w、0.07%w/w、0.06%w/w、0.05%w/w、0.04%w/w、0.03%w/w、0.02%w/w、または0.01%w/w未満である。一部の実施形態では、I-1、または薬学的に許容されるその塩は、検出不可能である。

30

【0147】

一部の実施形態では、I-2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.3%w/w、0.2%w/w、0.1%w/w、0.09%w/w、0.08%w/w、0.07%w/w、0.06%w/w、0.05%w/w、0.04%w/w、0.03%w/w、0.02%w/w、または0.01%w/w未満である。

40

【0148】

一部の実施形態では、I-3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.4%w/w、0.3%w/w、0.2%w/w、0.1%w/w、0.09%w/w、0.08%w/w、0.07%w/w、0.06%w/w、0.05%w/w、0.04%w/w、0.03%w/w、0.02%w/w、または0.01%w/w未満である。

【0149】

一部の実施形態では、I-4、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-00

50

1 組成物の約 0.5 % w/w、0.4 % w/w、0.3 % w/w、0.2 % w/w、0.1 % w/w、0.09 % w/w、0.08 % w/w、0.07 % w/w、0.06 % w/w、0.05 % w/w、0.04 % w/w、0.03 % w/w、0.02 % w/w、または 0.01 % w/w 未満である。一部の実施形態では、I-4、または薬学的に許容されるその塩は、検出不可能である。

【0150】

一部の実施形態では、I-5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.5 % w/w、0.4 % w/w、0.3 % w/w、0.2 % w/w、0.1 % w/w、0.09 % w/w、0.08 % w/w、0.07 % w/w、0.06 % w/w、0.05 % w/w、0.04 % w/w、0.03 % w/w、0.02 % w/w、または 0.01 % w/w 未満である。

10

【0151】

一部の実施形態では、I-6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.5 % w/w、0.4 % w/w、0.3 % w/w、0.2 % w/w、0.1 % w/w、0.09 % w/w、0.08 % w/w、0.07 % w/w、0.06 % w/w、0.05 % w/w、0.04 % w/w、0.03 % w/w、0.02 % w/w、または 0.01 % w/w 未満である。

【0152】

一部の実施形態では、I-7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.5 % w/w、0.4 % w/w、0.3 % w/w、0.2 % w/w、0.1 % w/w、0.09 % w/w、0.08 % w/w、0.07 % w/w、0.06 % w/w、0.05 % w/w、0.04 % w/w、0.03 % w/w、0.02 % w/w、または 0.01 % w/w 未満である。

20

【0153】

一部の実施形態では、I-1、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.001 ~ 約 1.1 % w/w、約 0.01 ~ 約 1.1 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.8 % w/w、0.01 ~ 約 0.7 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.6 % w/w、0.01 ~ 約 0.5 % w/w、0.01 ~ 約 0.4 % w/w、0.01 ~ 約 0.3 % w/w、0.01 ~ 約 0.2 % w/w、0.01 ~ 約 0.1 % w/w、0.01 ~ 約 0.09 % w/w、0.01 ~ 約 0.08 % w/w、0.01 ~ 約 0.07 % w/w、0.01 ~ 約 0.06 % w/w、0.01 ~ 約 0.05 % w/w、0.01 ~ 約 0.03 % w/w、または 0.01 ~ 約 0.02 % w/w である。

30

【0154】

一部の実施形態では、I-2、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.001 ~ 約 0.3 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.3 % w/w、0.01 ~ 約 0.2 % w/w、0.01 ~ 約 0.1 % w/w、0.01 ~ 約 0.09 % w/w、0.01 ~ 約 0.08 % w/w、0.01 ~ 約 0.07 % w/w、0.01 ~ 約 0.06 % w/w、0.01 ~ 約 0.05 % w/w、0.01 ~ 約 0.03 % w/w、または 0.01 ~ 約 0.02 % w/w である。

【0155】

一部の実施形態では、I-3、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.001 ~ 約 0.4 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.4 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.3 % w/w、0.01 ~ 約 0.2 % w/w、0.01 ~ 約 0.1 % w/w、0.01 ~ 約 0.09 % w/w、0.01 ~ 約 0.08 % w/w、0.01 ~ 約 0.07 % w/w、0.01 ~ 約 0.06 % w/w、0.01 ~ 約 0.05 % w/w、0.01 ~ 約 0.03 % w/w、または 0.01 ~ 約 0.02 % w/w である。

40

【0156】

一部の実施形態では、I-4、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001 組成物の約 0.001 ~ 約 0.5 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.5 % w/w、約 0.01 ~ 約 0.3 % w/w、0.01 ~ 約 0.2 % w/w、0.01 ~ 約 0.1 % w/w、0

50

． 0.01～約0.09%w/w、0.01～約0.08%w/w、0.01～約0.07%w/w、0.01～約0.06%w/w、0.01～約0.05%w/w、0.01～約0.03%w/w、または0.01～約0.02%w/wである。

【0157】

一部の実施形態では、I-5、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.001～約0.5%w/w、約0.01～約0.5%w/w、約0.01～約0.4%w/w、約0.01～約0.3%w/w、0.01～約0.2%w/w、0.01～約0.1%w/w、0.01～約0.09%w/w、0.01～約0.08%w/w、0.01～約0.07%w/w、0.01～約0.06%w/w、0.01～約0.05%w/w、0.01～約0.03%w/w、または0.01～約0.02%w/wである。

10

【0158】

一部の実施形態では、I-6、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.001～約0.5%w/w、約0.01～約0.5%w/w、約0.01～約0.4%w/w、約0.01～約0.3%w/w、0.01～約0.2%w/w、0.01～約0.1%w/w、0.01～約0.09%w/w、0.01～約0.08%w/w、0.01～約0.07%w/w、0.01～約0.06%w/w、0.01～約0.05%w/w、0.01～約0.03%w/w、または0.01～約0.02%w/wである。

【0159】

一部の実施形態では、I-7、または薬学的に許容されるその塩の量は、X4P-001組成物の約0.001～約0.5%w/w、約0.01～約0.5%w/w、約0.01～約0.4%w/w、約0.01～約0.3%w/w、0.01～約0.2%w/w、0.01～約0.1%w/w、0.01～約0.09%w/w、0.01～約0.08%w/w、0.01～約0.07%w/w、0.01～約0.06%w/w、0.01～約0.05%w/w、0.01～約0.03%w/w、または0.01～約0.02%w/wである。

20

【0160】

一部の実施形態では、X4P-001組成物中の任意の追加のまたは未知の不純物の量は、組成物の約0.01～約0.2%w/wである。

30

【0161】

一部の実施形態では、X4P-001組成物中に存在するp-ヒドロキシ安息香酸の量は、組成物の約0.01～約0.5%w/wである。一部の実施形態では、組成物は、p-ヒドロキシ安息香酸を実質的に含まない。一部の実施形態では、p-ヒドロキシ安息香酸は、組成物中に検出可能な量で存在しない。一部の実施形態では、X4P-001組成物は、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含み、検出可能な量の式I-4の化合物、または薬学的に許容されるその塩を含まない。

【0162】

一部の実施形態では、X4P-001組成物のキラル純度は、少なくとも約97%鏡像体過剰率(%ee)である。一部の実施形態では、式Iの化合物のキラル純度は、少なくとも97%eeである。一部の実施形態では、式Iの化合物のキラル純度は、少なくとも98%eeである。一部の実施形態では、式Iの化合物のキラル純度は、少なくとも99%eeである。一部の実施形態では、式Iの化合物のキラル純度は、少なくとも99.1、99.2、99.3、99.4、99.5、99.6、99.7、99.8、または99.9%eeである。

40

【0163】

一部の実施形態では、本発明は、単離された形態の、先および本明細書に記載される任意の化合物を提供する。本明細書で使用される場合、「単離された」という用語は、化合物が、その化合物の通常的环境中に存在し得る他の構成成分から分離されている形態で提供されることを意味する。ある特定の実施形態では、単離された化合物は、固体形態であ

50

る。一部の実施形態では、単離された化合物は、適切なHPLC法によって決定される場合に、少なくとも約50%純粋である。ある特定の実施形態では、単離された化合物は、適切なHPLC法によって決定される場合に、少なくとも約60%、70%、80%、90%、95%、98%、99%、99.5%、99.6%、99.7%、99.8%、99.9%、99.95%、99.99%、または99.999%純粋である。パーセント純度は、所望の化合物の重量パーセント(%w/w)によって、HPLCクロマトグラムの全面積に対する面積%によって、または当技術分野に公知の他の方法によって、測定され得る。

【0164】

本発明のある特定の化合物に適用できる調製および解析の方法は、US7,354,934、WO00/56729、USSN60/232,891およびUSSN60/234,510、ならびにAn, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R. H.; Cook, P. D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012に開示されており、そのそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0165】

開示される化合物は、当技術分野で公知の任意の手段によって精製され得る。このような手段には、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、中圧液体クロマトグラフィー(MPLC)、高圧液体クロマトグラフィー(HPLC)、分取HPLC(pre-HPLC)、フラッシュクロマトグラフィー(FC)、液体クロマトグラフィー(LC)、超臨界流体クロマトグラフィー(SFC)、薄層クロマトグラフィー(TLC)、分取TLC(pre-TLC)、液体クロマトグラフィー質量分析(LC-MS、LCMSまたはLC/MS)、再結晶、沈殿、摩砕、蒸留、誘導体化、酸塩基抽出などが含まれる。

【0166】

化合物について「精製された」、「精製された形態で」または「単離および精製された形態で」という用語は、合成プロセスから(例えば、反応混合物から)、または天然供給源から、またはそれらの組合せから単離された後の、前記化合物の物理的状态を指す。したがって、化合物について「精製された」、「精製された形態で」または「単離および精製された形態で」という用語は、本明細書に記載されるまたは当業者に周知の1つまたは複数の精製プロセス(例えば、クロマトグラフィー、再結晶など)から、*in vivo*もしくは医薬用途に適しており、そして/または本明細書に記載されるもしくは当業者に周知の標準解析技術によって特徴付けることができる、十分な純度で得られた後の前記化合物(またはその互変異性体もしくは立体異性体、または前記化合物、前記立体異性体もしくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物)の物理的状态を指す。

【0167】

「検出可能な量」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも当技術分野で公知の解析手段によって検出することができる量で存在する、試料、例えば開示されるX4P-001組成物の試料中に存在する構成成分を指す。例えば、一部の実施形態では、「検出可能な量」は、少なくとも、HPLC、LC-MS、質量分析、NMR、または当業者に公知のもしくは本明細書に記載される他の解析方法によって検出可能な量である。

【0168】

ジアステレオマー混合物は、当業者に周知の方法によって、例えばクロマトグラフィーおよび/または分別結晶化などによって、それらの物理化学的差異に基づいてそれらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物(例えば、キラル補助基、例えばキラルアルコールまたはモッシャー酸クロリド)との反応によって鏡像異性混合物をジアステレオマー混合物に変換し、そのジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋鏡像異性体に変換する(例えば、加水分解することによって、分離することができる。鏡像異性体は、キラルHPLCカラムを使用することによって分離することもできる。

4. 使用、製剤、および投与

10

20

30

40

50

薬学的に許容される組成物

【0169】

一態様では、本発明は、開示される化合物、薬学的に許容される塩もしくは薬学的に許容される誘導体、または開示されるX4P-001組成物、および薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、またはビヒクルを含むX4P-001組成物を提供する。本発明の組成物における化合物の量は、生体試料または患者におけるCXCR4、またはその変異体を測定できるほど阻害するのに有効な量である。ある特定の実施形態では、本発明の組成物中の化合物の量は、生体試料または患者におけるCXCR4、またはその変異体を測定できるほど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に投与するために製剤化される。一部の実施形態では、本発明の組成物は、患者への経口投与のために製剤化される。

10

【0170】

「患者」という用語は、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。

【0171】

「薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクル」という用語は、それと共に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することができる薬学的に許容される担体、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、例えばリン酸塩、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。

20

【0172】

「薬学的に許容される誘導体」は、レシピエントに投与されると、本発明の化合物、またはその阻害活性のある代謝産物もしくは残基を、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。

30

【0173】

本明細書で使用される場合、「その阻害活性のある代謝産物または残基」という用語は、その代謝産物または残基も、CXCR4、またはその変異体の阻害剤であることを意味する。

【0174】

本発明の組成物は、経口、非経口、吸入スプレーにより、局所、直腸内、経鼻、口腔内、頬側、膈内、または埋込型リザーバーを介して投与され得る。「非経口」という用語は、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射可能な滅菌形態は、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従って、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することができる。注射可能な滅菌調製物は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射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塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに、従来、溶媒または懸濁化媒体として滅菌固定油が用いられている。

40

【0175】

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めた任意の無刺激性の固定

50

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、特にポリオキシエチレン化型の天然の薬学的に許容される油、例えばオリーブ油またはヒマシ油と同様に、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液は、エマルション剤および懸濁液剤を含めた薬学的に許容される剤形の製剤化に一般に使用される、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。他の一般に使用される界面活性剤、例えば Tween、Span、および薬学的に許容される固体、液体、または他の剤形の製造に一般に使用される他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増強剤も、製剤化の目的で使用する事ができる。

【0176】

本発明の薬学的に許容される組成物は、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めた、任意の経口的に許容される剤形で経口投与することができる。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。カプセル剤形態の経口投与に有用な希釈剤には、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが含まれる。経口使用のための水性懸濁液剤が必要とされる場合、活性成分は、乳化剤および懸濁化剤と合わされる。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。

【0177】

あるいは、本発明の薬学的に許容される組成物は、直腸投与のために坐剤の形態で投与することができる。これらは、薬物を、室温で固体であるが、直腸温度で液体になり、したがって直腸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することができる。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。

【0178】

本発明の薬学的に許容される組成物は、特に処置の標的が、眼、皮膚、または下部腸管の疾患を含む局所的適用によって容易に到達可能な領域または臓器を含む場合には、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臓器のそれぞれに合わせて容易に調製される。

【0179】

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

【0180】

局所的適用では、提供される薬学的に許容される組成物は、1つまたは複数の担体に懸濁または溶解させた活性構成成分を含有する適切な軟膏剤に製剤化することができる。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、鉱物油、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る組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体に懸濁または溶解させ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することができる。適切な担体には、それに限定されるものではないが、鉱物油、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、セテアリルアルコール、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。

【0181】

眼科使用では、提供される薬学的に許容される組成物は、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、または好ましくは等張のpH調整された滅菌生理食塩水中の溶液として、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤を伴って、または伴わずに製剤化され得る。あるいは、眼科使用では、薬学的に許容される組成物は、ワセリンなどの軟膏剤に製剤化することができる。

【0182】

本発明の薬学的に許容される組成物は、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、医薬製剤の当技術分野で周知の技術に従って調製され、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、フルオロカーボン、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することができる。

【0183】

最も好ましくは、本発明の薬学的に許容される組成物は、経口投与のための製剤化される。このような製剤は、食品を伴って、または伴わずに投与することができる。一部の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食品を伴わずに投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容される組成物は、食品を伴って投与される。

10

【0184】

単一剤形の組成物を生成するために担体材料と組み合わせることができる本発明の化合物の量は、処置される宿主、特定の投与方法に応じて変わる。好ましくは、提供される組成物は、 $0.01 \sim 100 \text{ mg/kg}$ （体重）／日の間の投薬量の阻害剤が、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。

【0185】

任意の特定の患者のための特定の投薬量および処置レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与のタイミング、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される特定の疾患の重症度を含めた、様々な因子に応じて決まることも理解されたい。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に応じて決まる。

20

【0186】

本発明の方法による化合物および組成物は、がん、自己免疫性障害、原発性免疫不全、増殖性障害、炎症性障害、神経変性もしくは神経学的障害、統合失調症、骨に関係する障害、肝疾患、または心臓障害を処置するまたはその重症度を低減するのに有効な、任意の量および任意の投与経路を使用して投与することができる。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、感染症の重症度、特定の薬剤、その投与方法などに応じて、対象ごとに変わる。一部の実施形態では、本発明の化合物は、投与の容易さおよび投薬量の均一性のために、単位剤形に製剤化される。

【0187】

「患者」または「対象」という用語は、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。

30

【0188】

本発明の薬学的に許容される組成物は、処置される感染症の重症度に応じて、経口、直腸内、非経口、嚢内、腔内、腹腔内、局所（散剤、軟膏剤、またはドロップ剤などにより）、口腔内頬側により、経口または鼻腔用スプレー剤などとして、ヒトおよび他の動物に投与することができる。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1回または複数回、対象の体重 1 kg につき1日当たり約 0.01 mg/kg ～約 50 mg/kg または例えば約 1 mg/kg ～約 25 mg/kg の投薬量レベルで経口または非経口投与することができる。

40

【0189】

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、薬学的に許容されるエマルション剤、マイクロエマルション剤、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。活性化合物に加えて、液体剤形は、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、綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、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。不活

50

性希釈剤に加えて、経口組成物は、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。

【0190】

注射可能な調製物、例えば、注射可能な滅菌水性または油性懸濁液剤は、公知の技術に従って、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することができる。注射可能な滅菌調製物は、例えば1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の注射可能な滅菌溶液剤、懸濁液剤またはエマルジョン剤であってもよい。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. および等張塩化ナトリウム溶液が含まれる。さらに従来、溶媒または懸濁化媒体として、滅菌固定油が用いられている。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めた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、注射剤の調製に使用される。

10

【0191】

注射可能な製剤は、使用前に、例えば細菌保持フィルターで濾過することによって、または滅菌水もしくは他の注射可能な滅菌媒体に溶解もしくは分散させることができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって、滅菌することができる。

【0192】

本発明の化合物の効果を延長するために、皮下または筋肉内注射からの化合物の吸収を緩徐することが望ましいことが多い。このことは、水溶性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決まり、ひいては結晶サイズおよび結晶形に応じて決まり得る。あるいは、非経口投与される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。ポリラクチド-ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中の化合物のマイクロ封入マトリックスを形成することによって、注射可能なデポー形態が作製される。化合物の放出速度は、化合物のポリマーに対する比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて制御することができる。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(酸無水物)が挙げられる。注射可能なデポー製剤は、化合物を、身体組織と適合性のあるリポソームまたはマイクロエマルジョンに捕捉することによっても調製される。

20

【0193】

直腸または腔内投与のための組成物は、好ましくは、周囲液体で固体であるが体温では液体となり、したがって直腸または腔内で溶融し、活性化合物を放出する、カカオバター、ポリエチレングリコールまたは坐剤ワックスなどの適切な非刺激性の賦形剤または担体と本発明の化合物を混合することによって調製することができる坐剤である。

30

【0194】

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、活性化合物は、少なくとも1つの不活性な薬学的に許容され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、バレイション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、および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、緩衝化剤を含むこともできる。

40

【0195】

50

類似のタイプの固体組成物を、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する軟および硬充填ゼラチンカプセル剤中の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で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することができる。それらは、必要に応じて乳白剤を含有することができ、活性成分（単数または複数）を、必要に応じて遅延方式で、腸管のある特定の部分だけに、またはそこに優先的に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。類似のタイプの固体組成物を、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（polyethylene glycol）などの賦形剤を使用する軟および硬充填ゼラチンカプセル剤中の充填剤として用いることもできる。

10

【0196】

活性化合物は、前述の通りの1つまたは複数の賦形剤を含むマイクロ封入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で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することができる。このような固体剤形では、活性化合物は、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、通常実務の通り、不活性希釈剤以外の追加の物質、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もできる。カプセル剤、錠剤および丸剤の場合、剤形は、緩衝化剤を含むこともできる。それらは、必要に応じて乳白剤を含有することができ、活性成分（単数または複数）を、必要に応じて遅延方式で、腸管のある特定の部分だけに、またはそこに優先的に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。

20

【0197】

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、滅菌条件下で、薬学的に許容される担体、および必要とされる場合がある任意の必要な防腐剤または緩衝剤と混合される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬も、本発明の範囲内にいることが企図される。さらに本発明は、化合物の身体への制御送達をもたらすという追加の利点を有する、経皮パッチの使用を企図する。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分注することによって作製することができる。皮膚を横切る化合物の流動を増大させるために、吸収促進剤を使用することもできる。その速度は、律速膜を提供することによって、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ことによって制御することができる。

30

【0198】

ある特定の実施形態では、組成物は、錠剤またはカプセル剤の形態で経口投与するために製剤化される。一部の実施形態では、X4P-001を含む組成物は、カプセル剤の形態で経口投与するために製剤化される。

【0199】

ある特定の実施形態では、提供される方法は、X4P-001活性成分10mg～1200mg、および1つまたは複数の薬学的に許容される賦形剤を含む1つまたは複数のカプセル剤を患者に投与するステップを含む。ある特定の実施形態では、カプセル剤は、硬ゼラチンから構成される。

40

【0200】

ある特定の実施形態では、本発明は、X4P-001組成物、1つまたは複数の希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、流動助剤、および湿潤剤を含む、医薬組成物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、X4P-001組成物10mg～1200mg、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、フマル酸ステアリルナトリウム、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、医薬組

50

成物を提供する。一部の実施形態では、本発明は、単位剤形を提供し、前記単位剤形は、X 4 P - 0 0 1 組成物 1 0 ~ 2 0 0 m g、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医薬組成物を含む。ある特定の実施形態では、本発明は、約 1 0 m g、約 2 0 m g、約 2 5 m g、約 5 0 m g、約 7 5 m g、約 1 0 0 m g、約 1 5 0 m g、約 2 0 0 m g、約 2 5 0 m g、約 3 0 0 m g、約 4 0 0 m g、約 4 5 0 m g、約 5 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 7 5 0 m g、約 8 0 0 m g、約 9 0 0 m g、約 1 0 0 0 m g、約 1 1 0 0 m g、または約 1 2 0 0 m g の量で存在する X 4 P - 0 0 1 組成物を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。一部の実施形態では、提供される組成物（または単位剤形）は、1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、または 1 日 4 回、患者に投与される。一部の実施形態では、提供される組成物（または単位剤形）は、1 日 1 回または 1 日 2 回、患者に投与される。

10

【 0 2 0 1 】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約 3 0 ~ 4 0 重量%である、開示される X 4 P - 0 0 1 組成物、
 - (b) 組成物の約 2 0 ~ 2 5 重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約 3 0 ~ 3 5 重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
 - (d) 組成物の約 5 ~ 1 0 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (e) 組成物の約 0 . 5 ~ 2 重量%の、フマル酸ステアрилナトリウム、
 - (f) 組成物の約 0 . 1 ~ 1 . 0 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
 - (g) 組成物の約 0 . 1 ~ 1 . 0 重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム
- を含む医薬組成物を提供する。

20

【 0 2 0 2 】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約 8 ~ 2 5 重量%である、開示される X 4 P - 0 0 1 組成物、
 - (b) 組成物の約 6 5 ~ 8 5 重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約 2 ~ 1 0 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (d) 組成物の約 0 . 1 ~ 3 重量%の、フマル酸ステアрилナトリウム、および
 - (e) 組成物の約 0 . 0 5 ~ 0 . 7 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素
- を含む医薬組成物を提供する。

30

【 0 2 0 3 】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約 2 5 ~ 4 5 重量%である、開示される X 4 P - 0 0 1 組成物、
 - (b) 組成物の約 1 0 ~ 3 5 重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約 1 5 ~ 4 5 重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
 - (d) 組成物の約 2 ~ 1 0 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (e) 組成物の約 0 . 3 ~ 2 . 5 重量%の、フマル酸ステアрилナトリウム、
 - (f) 組成物の約 0 . 0 5 ~ 1 . 2 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
 - (g) 組成物の約 0 . 2 ~ 1 . 2 重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム
- を含む医薬組成物を提供する。

40

【 0 2 0 4 】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約 3 5 ~ 7 5 重量%である、開示される X 4 P - 0 0 1 組成物、
 - (b) 組成物の約 5 ~ 2 8 重量%の、微結晶性セルロース、
 - (c) 組成物の約 7 ~ 3 0 重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
 - (d) 組成物の約 2 ~ 1 0 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
 - (e) 組成物の約 0 . 3 ~ 2 . 5 重量%の、フマル酸ステアрилナトリウム、
 - (f) 組成物の約 0 . 0 5 ~ 1 . 2 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
 - (g) 組成物の約 0 . 2 ~ 1 . 2 重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム
- を含む医薬組成物を提供する。

50

【0205】

一部の実施形態では、X4P-001組成物は、約10mg、約20mg、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約700mg、約750mg、約800mg、約900mg、約1000mg、約1100mg、または約1200mgの量で存在する。

【0206】

一部の実施形態では、組成物は、約37wt%の開示されるX4P-001組成物を含む。

【0207】

一部の実施形態では、本発明は、開示されるX4P-001組成物または医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0208】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約10～30重量%の、開示されるX4P-001組成物、
- (b) 組成物の約60～80重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約5～10重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (d) 組成物の約0.5～2重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および
- (e) 組成物の約0.1～1.0重量%の、コロイド状二酸化ケイ素

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0209】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約14.7重量%の、開示されるX4P-001組成物、
- (b) 組成物の約78.1重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約6.0重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (d) 組成物の約1.0重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および
- (e) 組成物の約0.2重量%の、コロイド状二酸化ケイ素

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0210】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約10～20重量%の、開示されるX4P-001組成物、
- (b) 組成物の約25～40重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約35～55重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
- (d) 組成物の約4～15重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (e) 組成物の約0.3～2重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
- (f) 組成物の約0.1～1.5重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
- (g) 組成物の約0.1～1.5重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0211】

一部の実施形態では、本発明は、

- (a) 組成物の約12.85重量%の、開示されるX4P-001組成物、
- (b) 組成物の約31.92重量%の、微結晶性セルロース、
- (c) 組成物の約44.4重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
- (d) 組成物の約8.33重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
- (e) 組成物の約1.38重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
- (f) 組成物の約0.42重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
- (g) 組成物の約0.7重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム

を含む医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【0212】

国際特許出願PCT/US2016/066634は、X4P-001の追加の組成物

10

20

30

40

50

および使用方法を記載しており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0213】

例えば、特定の疾患または状態を処置する目的で、活性化化合物の組合せを投与することが望ましい場合があるので、そのうち少なくとも1つが本発明による組成物を含有する2つまたはそれよりも多い医薬組成物は、好都合には、組成物の併用投与に適したキットの形態で組み合わせることができることが、本発明の範囲内にある。したがって、本発明のキットは、そのうち少なくとも1つが本発明のX4P-001組成物を含有する2つまたはそれよりも多い別個の医薬組成物、および前記組成物を別個に保持するための手段、例えば容器、分割瓶、または分割ホイルパックを含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などのパッケージングのために使用される、よく知られたブリスターパックである。

10

【0214】

本発明のキットは、様々な剤形を、例えば経口および非経口投与するため、別個の組成物を様々な投薬間隔で投与するため、または別個の組成物を互いに対して滴定するために、特に適している。服薬遵守を助けるために、キットは典型的に、投与のための指示を含み、記憶補助が提供され得る。

化合物および薬学的に許容される組成物の使用

【0215】

先の表1に示される化合物などのX4P-001、またはその立体異性体もしくは薬学的に許容される塩の合成中には、ある特定の不純物が生じることが発見された。各不純物の単離および特徴付けは、いくつかの目的で有用である。一般に、医薬組成物は、薬物の質および純度のための規制標準を満たす高レベルの純度を必要とする。例えば、X4P-001の合成では、製造の分解物または副生成物を含めた不純物がしばしば形成され、それらはX4P-001の治療効果を妨害する場合があります、および／または十分な多量で存在する場合には毒性となる場合がある。したがって、このような不純物の存在および量を決定し、X4P-001の立体化学的純度を含めた化学的純度をモニタリングする能力を有することが望ましい。これを得るためには、不純物を同定し、単離し、化学的に特徴付けることが重要であり、それらは、X4P-001の純度を確認するための標準として、クロマトグラフィー手順で 사용할ことができる。

20

【0216】

したがって一態様では、本発明は、開示される化合物、または薬学的に許容されるその塩を調製する方法であって、適切な1つまたは複数の出発材料を、例えば以下の実施例に示される条件下で接触させて、化合物または薬学的に許容されるその塩を調製するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩は、参照標準として、および／または試料、例えば式Iの化合物もしくは薬学的に許容されるその塩の試料中の不純物の存在を決定する方法において有用である。

30

【0217】

本発明はまた、不純物を決定するための方法であって、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む参照溶液を、一組の条件下でHPLCカラムに注入して第1のHPLCクロマトグラムを得るステップと（参照溶液中に存在する化合物の量および／または化学的同一性は既知である）、式Iの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む試料溶液を、前記一組の条件下でHPLCカラムに注入して第2のHPLCクロマトグラムを得るステップと、試料溶液中の化合物の存在および／または量を決定するステップとを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、参照溶液は、複数回注入される。一部の実施形態では、決定するステップは、第1のHPLCクロマトグラムのピークおよび第2のHPLCクロマトグラムのピークの保持時間を比較して、試料溶液中の化合物の存在を決定することを含む。他の実施形態では、決定するステップは、HPLCクロマトグラムでの試料溶液のピーク面積および参照溶液のピーク面積を定量し、これらから、試料溶液中の化合物の量を推定することを含む。一部の実施形態では、HPLCカラムは逆相カラムであり、そのカラムは、水、メタノール、トリフルオロ酢酸、またはそれらの混合物を

40

50

含む移動相を使用して溶離される。

【0218】

本発明はまた、式Ⅰの化合物、または薬学的に許容されるその塩を含む、または本質的にそれからなる試料中の不純物の存在または量を決定するための方法であって、HPLCカラムに、材料を含有しており、化合物Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6、またはⅠ-7などの既知の化学的構造を有する参照化合物をスパイクした試料溶液を、単回注入または一連の注入で注入するステップと、HPLCクロマトグラムを得るステップと、材料中の化合物の存在および／または量を決定するステップとを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、HPLCカラムは逆相カラムであり、そのカラムは、水、メタノール、トリフルオロ酢酸、またはそれらの混合物を含む移動相を使用して溶離される。その方法は、不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を筆記形態で記述するステップをさらに含むことができる。

10

【0219】

一部の実施形態では、本方法は、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を筆記形態で記述するステップをさらに含む。ある場合には、材料中の化合物の量は、(i) Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7の構造を有することが既知の化合物の対照クロマトグラムのピークに相当するクロマトグラムのピークを同定すること、(ii) Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7の構造を有することが既知の化合物の相対的保持時間に相当するクロマトグラムのピークを同定すること、および／または(iii) Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7の構造を有することが既知の化合物の既知の量のスパイクに相当するクロマトグラムのピークを同定することによって決定される。一部の実施形態では、HPLCカラムは逆相カラムであり、そのカラムは、水、メタノール、トリフルオロ酢酸、またはそれらの混合物を含む移動相を使用して溶離される。

20

【0220】

一部の実施形態では、本発明は、以下により完全に記載される通り、様々な解析方法（例えば、HPLC、GC、SFC、LCMS）における参照または標準として使用できるようにするのに十分な純度のⅠ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を提供する。一部の実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩は、少なくとも0.5%純度、少なくとも1%純度、少なくとも5%純度、少なくとも10%純度、少なくとも15%純度、少なくとも25%純度、少なくとも50%純度、少なくとも75%純度、少なくとも95%純度、または少なくとも97%純度で単離することができる。一部の実施形態では、化合物または薬学的に許容されるその塩は、固体として単離および／またはパッケージされる。

30

【0221】

別の態様では、本発明は、Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7、または薬学的に許容されるその塩の存在および／または量を決定するための方法を提供する。例えば、化合物または薬学的に許容されるその塩は、X4P-001の合成中の不純物として形成され得る。本明細書で使用される場合、「不純物」という用語は、X4P-001の保存中に生じる分解物および／またはX4P-001を製造するための化学反応において形成された副生成物を指すことができる。一実施形態では、本方法は、Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7、または薬学的に許容されるその塩を含む参照溶液を、一組の条件下でHPLCカラムに注入して第1のHPLCクロマトグラムを得るステップと（参照溶液中に存在するⅠ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7、または薬学的に許容されるその塩の量および／または化学的同一性は既知である）、X4P-001を含む試料溶液を、同じ一組の条件下でHPLCカラムに注入して第2のHPLCクロマトグラムを得るステップと、第1のHPLCクロマトグラムを第2のHPLCクロマトグラムと比較して、不純物（Ⅰ-1、Ⅰ-2、Ⅰ-3、Ⅰ-4、Ⅰ-5、Ⅰ-6もしくはⅠ-7、または薬学的に許容されるその塩）の存在および／または量を決定するステップとを含む。参照溶液は、Ⅰ-1、Ⅰ-2

40

50

、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の試料（例えば、固体試料）を、第1の溶媒に溶解させることによって形成することができる。試料溶液は、固体試料を第2の溶媒に溶解させることによって形成することができる。一部の実施形態では、参照溶液は、追加の化合物（単数または複数）を含有することができる、この追加の化合物（単数または複数）の量および／または同一性も既知である。一実施形態では、試料（例えば、試料溶液）は、X4P-001を含み得る。本発明は、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7から選択される化合物、または薬学的に許容されるその塩を含有すると疑われる他の試料を包含し得ることを理解されたい。

【0222】

一実施形態では、試料溶液中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の存在は、第1のHPLCクロマトグラムのピークの保持時間を、第2のHPLCクロマトグラムのピークの保持時間と比較することによって決定することができる。例えば、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩を含む標準溶液は、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩に対応し、特定の保持時間を有するクロマトグラムを生成することができる。次に、試料溶液は、標準溶液と同じ条件下でHPLCカラムに注入することができ、得られたクロマトグラムを研究して、ピークが、標準溶液のHPLCクロマトグラムにおけるI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩に対応するピークと同じ保持時間で存在するかどうかを決定することができる。このようなピークの存在は、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩が、試料中に存在することを示すことができる。別の実施形態では、試料溶液中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の量は、第1のHPLCクロマトグラムのピーク面積を第2のHPLCクロマトグラムのピーク面積と比較し、これらから、試料溶液中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の含量を算出することによって決定することができる。

【0223】

一部の実施形態では、本発明は、X4P-001から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料を含有しており、本明細書に記載される通り、I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7の既知の化学的構造を有する参照化合物、または薬学的に許容されるその塩をスパイクした試料溶液が、HPLCカラムに注入され、HPLCクロマトグラムが、材料中の化合物の存在および／または量を決定するために得られる、方法を提供する。

【0224】

本発明の方法は、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を筆記形態で記述するステップをさらに含むことができる。

【0225】

他の実施形態では、本発明は、X4P-001から本質的になる材料中の不純物を決定するための方法であって、材料が溶解している溶液が、HPLCカラムに注入され、本明細書に記載される通り、材料中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7の構造を有することが既知の化合物、または薬学的に許容されるその塩の量を決定するために、HPLCクロマトグラムが得られる、方法を提供する。次に、材料中の不純物としての化合物の化学的同一性および化合物の量を記述することができる。材料中の化合物の量は、(i) 対照クロマトグラムのピークに相当するクロマトグラムのピークを同定すること、(ii) I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7の構造を有することが既知の化合物、または薬学的に許容されるその塩の相対的保持時間に相当するクロマトグラムのピークを同定すること、および／あるいは(iii) I-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7の構造を有することが既

知の化合物、または薬学的に許容されるその塩の既知の量のスパイクに相当するクロマトグラムのピークを同定することによって決定され得る。

【0226】

本発明の一部の実施形態は、X4P-001を含む試料中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の量および／または存在を決定するのに有用となり得る。試料は、新しく製造された材料の試料であってもよく、または試料は、所与の時間、保存したものであってもよい。一実施形態では、X4P-001の試料は、保存し、例えばX4P-001の分解によって形成されていた場合がある試料中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の存在および／または量を決定するために、本明細書に記載される方法を使用して周期的に解析することができる。ある場合には、試料は、ストレス条件下で、すなわち高温および／または高湿度などのX4P-001の分解を意図的に促進するための条件下に置くことができ、ここで試料は、試料中のI-1、I-2、I-3、I-4、I-5、I-6もしくはI-7、または薬学的に許容されるその塩の存在および／または量を決定するために、本明細書に記載される方法を使用して周期的に解析される。

10

【0227】

本明細書に記載される化合物および組成物は、一般に、CXCR4またはその変異体の阻害に有用である。本明細書に記載されるある特定の化合物および組成物は、CXCR4と関連する疾患、障害、または状態の処置、予防、および／またはそのリスクの低減において有用であることが見出される。

20

【0228】

一態様では、本発明は、患者におけるCXCR4、またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記患者に、開示されるX4P-001組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。他の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者におけるCXCR4、またはその変異体によって媒介される障害を処置するための方法であって、前記患者に、開示される本発明によるX4P-001組成物または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。このような障害は、本明細書で詳説される。

【0229】

X4P-001を用いて疾患または障害を処置する、ある特定の方法は、2018年6月21出願のPCT出願PCT/US2018/038776に記載されており、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。本開示の化合物および組成物は、疾患または障害を処置するこのような方法において適用できる。

30

【0230】

ある特定の実施形態では、X4P-001、または薬学的に許容されるその塩を含有する組成物は、1日約200mg～約1200mgの量で経口投与される。ある特定の実施形態では、組成物の投薬量は、分割投薬量で1日2回、およそ12時間隔てて提供され得る。他の実施形態では、組成物の投薬量は、1日1回提供され得る。X4P-001の終末相半減期は、約12～約24時間の間、またはおよそ14.5時間であることが一般に決定された。経口投与のための投薬量は、約100mg～約1200mgを1日1回または2回であり得る。ある特定の実施形態では、本発明において有用なX4P-001、または薬学的に許容されるその塩の投薬量は、1日約200mg～約800mgである。他の実施形態では、本発明において有用なX4P-001、または薬学的に許容されるその塩の投薬量は、1日約200mg～約600mg、約400mg～約800mg、約600mg～約1000mgまたは約800mg～約1200mgの範囲であり得る。

40

【0231】

一態様では、本発明は、それを必要とする患者に、有効量の開示されるX4P-001組成物を投与することによって、本明細書に記載されるものなどのがんを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に記載されるものなどの有効量の1

50

つまたは複数の追加の治療剤を同時または逐次的に併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、1つの追加の治療剤を併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、2つの追加の治療剤を併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、開示される化合物または組成物および1つまたは複数の追加の治療剤の組合せは、がんの免疫回避および／または血管新生回避を予防または低減するために相乗的に作用する。一部の実施形態では、患者は、別の抗がん剤、例えばアジュバント治療または免疫療法を既に投与されている。一部の実施形態では、がんは、難治性である。

【0232】

一部の実施形態では、CXCR4と関連する疾患、障害、または状態は、細胞増殖性障害、アルツハイマー病、HIV、関節リウマチ、または肺線維症から選択される。一部の実施形態では、疾患、障害、または状態は、過剰増殖性障害、例えばがんである。一部の実施形態では、がんは、乳がん、卵巣がん、腎がん、肺がん、または黒色腫である。一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌(RCC)、難治性RCC、または明細胞RCC(ccRCC)から選択される。

10

【0233】

一部の実施形態では、本発明は、固形腫瘍として存在するがんを有する患者を処置するための方法を提供する。一部の実施形態では、患者は、腎臓がん、腎臓腫瘍、腎癌(腎明細胞癌および乳頭状腎癌を含む)、卵巣がん、または黒色腫を有する。

【0234】

提供される化合物は、CXCR4の阻害剤であり、したがって、CXCR4の活性と関連する1つまたは複数の障害を処置するのに有用である。したがって、ある特定の実施形態では、本発明は、CXCR4媒介性障害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、開示されるX4P-001組成物、または薬学的に許容されるその組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。

20

【0235】

一態様では、本発明は、それを必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、前記患者に、開示されるX4P-001組成物を、1つまたは複数の追加の治療剤、例えば1つまたは複数の免疫刺激性治療用化合物と組み合わせて投与するステップを含む、方法を提供する。

【0236】

一部の実施形態では、1つまたは複数の免疫刺激性治療用化合物は、エロツズマブ、ミファムルチド、toll様受容体のアゴニストもしくはアクチベータ、またはRORγtのアクチベータから選択される。

30

【0237】

一部の実施形態では、本方法は、前記患者に、免疫チェックポイント阻害剤などの第3の治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、開示されるX4P-001組成物、免疫刺激性治療用化合物、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ステップを含む。

【0238】

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。

40

【0239】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、前記患者に、開示されるX4P-001組成物を、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つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法を提供する。

【0240】

50

一部の実施形態では、IDO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)、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。

【0241】

一部の実施形態では、PARP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。

【0242】

一部の実施形態では、HDAC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。

【0243】

一部の実施形態では、CDK4/6阻害剤は、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。

【0244】

一部の実施形態では、本方法は、前記患者に、免疫チェックポイント阻害剤などの第3の治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要とする患者に、開示されるX4P-001組成物と、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第2の治療剤と、免疫チェックポイント阻害剤から選択される第3の治療剤とから選択される、3つの治療剤を投与するステップを含む。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、イビリムマブ、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。

【0245】

一部の実施形態では、PI3K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、コパンリシブ、デュベリシブ、PQR309、またはTGR1202から選択される。

【0246】

別の態様では、本発明は、それを必要とする患者におけるがんを処置する方法であって、前記患者に、開示されるX4P-001組成物を、白金ベースの治療薬、タキサン、ヌクレオシド阻害剤、または正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくは他の方法で急速増殖細胞を阻害する治療剤から選択される1つまたは複数の追加の治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法を提供する。

【0247】

一部の実施形態では、白金ベースの治療薬は、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。

【0248】

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SID530から選択される。

【0249】

一部の実施形態では、正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、または他の方法で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、Erwinia chrysanthemi由来アスパラギナーゼ、エリブリンメシレート、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 (clorafabine)、トリフルリジン、またはチピラシルから選択される。

【0250】

一部の実施形態では、本方法は、前記患者に、免疫チェックポイント阻害剤などの第3の治療剤を投与するステップをさらに含む。一部の実施形態では、本方法は、それを必要

10

20

30

40

50

とする患者に、開示されるX4P-001組成物と、白金ベースの治療薬、タキサン、ヌクレオシド阻害剤、または正常なDNA合成、タンパク質合成、細胞複製を妨害するか、もしくは他の方法で急速増殖細胞を阻害する治療剤から選択される第2の治療剤と、免疫チェックポイント阻害剤から選択される第3の治療剤とから選択される、3つの治療剤を投与するステップを含む。

【0251】

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。

【0252】

一部の実施形態では、先の方法のいずれか1つは、患者から生体試料を得、疾患関連バイオマーカーの量を測定するステップをさらに含む。

【0253】

一部の実施形態では、生体試料は、血液試料である。

【0254】

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細胞の比から選択される。

【0255】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵管がん；乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部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；未分化甲状腺がん；副腎皮質腺腫；膵臓がん；膵管癌もしくは膵臓腺癌；胃腸管／胃（GIST）がん；リンパ腫；頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）；唾液腺がん；神経膠腫もしくは脳がん；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。

【0256】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質腺腫、膵臓がん、膵管癌、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。

【0257】

一部の実施形態では、本発明は、固形腫瘍として現れるがん、例えば肉腫、癌腫、またはリンパ腫を処置するための方法であって、開示されるX4P-001組成物を、それを必要とする患者に投与するステップを含む、方法を提供する。固形腫瘍は、一般に、典型的には嚢胞または液体領域を含まない異常組織塊を含む。一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌もしくは腎臓がん；肝細胞癌（HCC）もしくは肝芽腫もしくは肝臓がん；黒色腫；乳がん；結腸直腸癌もしくは結腸直腸がん；結腸がん；直腸がん；肛門がん；肺がん、例えば非小細胞肺癌（NSCLC）もしくは小細胞肺癌（SCLC）；卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌もしくは卵管がん；乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部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；未分化甲状腺がん；副腎皮質癌；膵臓がん；膵管癌もしくは膵臓腺癌；胃腸管／胃（GIST）がん；リンパ腫；頭頸部扁平上皮癌（SCCHN）；唾液腺がん；神経膠腫もしくは脳がん；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。

【0258】

一部の実施形態では、がんは、腎細胞癌、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸直腸癌、結腸直腸がん、結腸がん、直腸がん、肛門がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管

10

20

30

40

50

がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管癌、膵臓腺癌、神経膠腫、脳がん、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。

【0259】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）、肝芽腫、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、卵巣上皮がん、卵巣癌、卵管がん、乳頭状漿液性嚢胞腺癌、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）、肝臓胆管癌、軟部組織および骨滑膜肉腫、横紋筋肉腫、骨肉腫、未分化甲状腺がん、副腎皮質癌、膵臓がん、膵管癌、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。

10

【0260】

一部の実施形態では、がんは、肝細胞癌（HCC）である。一部の実施形態では、がんは、肝芽腫である。一部の実施形態では、がんは、結腸がんである。一部の実施形態では、がんは、直腸がんである。一部の実施形態では、がんは、卵巣がん、または卵巣癌である。一部の実施形態では、がんは、卵巣上皮がんである。一部の実施形態では、がんは、卵管がんである。一部の実施形態では、がんは、乳頭状漿液性嚢胞腺癌である。一部の実施形態では、がんは、子宮乳頭状漿液性癌（UPSC）である。一部の実施形態では、がんは、肝臓胆管癌である。一部の実施形態では、がんは、軟部組織および骨滑膜肉腫である。一部の実施形態では、がんは、横紋筋肉腫である。一部の実施形態では、がんは、骨肉腫である。一部の実施形態では、がんは、未分化甲状腺がんである。一部の実施形態では、がんは、副腎皮質癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓がん、または膵管癌である。一部の実施形態では、がんは、膵臓腺癌である。一部の実施形態では、がんは、神経膠腫である。一部の実施形態では、がんは、悪性末梢神経鞘腫（MPNST）である。一部の実施形態では、がんは、神経線維腫症1型関連MPNSTである。一部の実施形態では、がんは、ワルデンストレームマクログロブリン血症である。一部の実施形態では、がんは、髄芽腫である。

20

【0261】

一部の実施形態では、本発明は、白血病または血液がんから選択されるがん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、有効量の開示されるX4P-001組成物を、必要に応じて追加の治療剤、例えば本明細書に記載される治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、がんは、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。

30

【0262】

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、これは、患者の腫瘍が外科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、これは、患者の腫瘍が外科手術によって全体的にも部分的にも除去できないとみなされていることを意味する。

40

【0263】

一部の実施形態では、がんは、進行がん、例えば進行性腎臓がんまたは進行性腎細胞癌である。

【0264】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における難治性がん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、有効量の開示されるX4P-001組成物またはその医薬組成物を、必要に応じて追加の治療剤、例えば本明細書に記載される治療剤と組み合わせて投与するステップを含む、方法を提供する。

【0265】

ある特定の実施形態では、患者は、タンパク質キナーゼ阻害剤を既に投与されている。

50

一部の実施形態では、患者は、VEGF-Rアンタゴニストを既に投与されている。ある特定の実施形態では、患者は、免疫チェックポイント阻害剤を既に投与されている。一部の実施形態では、患者は、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既に投与されている。

【0266】

一部の実施形態では、開示されるX4P-001組成物は、絶食状態の患者に投与される。

細胞増殖性障害

【0267】

本発明は、細胞増殖性障害（例えば、がん）の診断および予後、ならびにCXCR4を標的にすることによるこれらの障害の処置のための方法および組成物を特徴とする。本明細書に記載される細胞増殖性障害には、例えば、がん、肥満、および増殖依存性疾患が含まれる。このような障害は、当技術分野で公知の方法を使用して診断することができる。

がん

【0268】

がんには、一実施形態では、限定されるものではないが、白血病（例えば、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性骨髄芽球性白血病、急性前骨髄球性白血病、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、慢性白血病、慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病）、真性赤血球増加症、リンパ腫（例えば、ホジキン病または非ホジキン病）、ワルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、重鎖病、ならびに固形腫瘍、例えば肉腫および癌腫（例えば、線維肉腫、粘液肉腫、脂肪肉腫、軟骨肉腫、骨肉腫、脊索腫、血管肉腫、内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ管内皮肉腫、滑膜腫、中皮腫、ユーイング腫瘍、平滑筋肉腫、横紋筋肉腫、結腸癌、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、汗腺癌、脂腺癌、乳頭状癌、乳頭状腺癌、嚢胞腺癌、髄質癌、気管支癌、腎細胞癌、肝細胞癌、胆管癌、絨毛癌、精上皮腫、胚性癌、ウィルムス腫瘍、子宮頸がん、子宮がん、精巣がん、肺癌、小細胞肺癌、膀胱癌、上皮癌、神経膠腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫（GBM、神経膠芽腫としても公知である）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、および網膜芽細胞腫）が含まれる。

【0269】

一部の実施形態では、がんは、神経膠腫、星状細胞腫、多形神経膠芽腫（GBM、神経膠芽腫としても公知である）、髄芽腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、松果体腫、血管芽細胞腫、聴神経腫、乏突起神経膠腫、シュワン腫、神経線維肉腫、髄膜腫、黒色腫、神経芽細胞腫、または網膜芽細胞腫である。

【0270】

一部の実施形態では、がんは、聴神経腫、星状細胞腫（例えばグレードI毛様細胞星状細胞腫、グレードII低悪性度星状細胞腫、グレードIII未分化星状細胞腫、またはグレードIV神経膠芽腫（GBM））、脊索腫、CNSリンパ腫、頭蓋咽頭腫、脳幹神経膠腫、上衣腫、混合神経膠腫、視神経膠腫、上衣下腫、髄芽腫、髄膜腫、転移性脳腫瘍、乏突起神経膠腫、下垂体腫瘍、原始神経外胚葉性（PNET）腫瘍、またはシュワン腫である。一部の実施形態では、がんは、一般に成人よりも子どもに多く見られるタイプ、例えば脳幹神経膠腫、頭蓋咽頭腫、上衣腫、若年性毛様細胞星状細胞腫（JPA）、髄芽腫、視神経膠腫、松果体腫瘍、原始神経外胚葉性腫瘍（PNET）、またはラブドイド腫瘍である。一部の実施形態では、患者は、成人のヒトである。一部の実施形態では、患者は、子どもまたは小児患者である。

【0271】

がんには、別の実施形態では、限定されるものではないが、中皮腫、肝胆道（hepatobiliary）（肝臓および胆管（biliary duct））、骨がん、膵臓がん、皮膚がん、頭部もしくは頸部がん、皮膚もしくは眼内黒色腫、卵巣がん、結腸がん、直腸がん、肛門領域のがん、胃がん、胃腸管（胃、結腸直腸、および十二指腸）、子宮がん、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰部癌、ホジキン病、食道がん、小腸がん、内分泌系がん、甲状腺がん、副甲状腺がん、副腎がん、軟部組織の肉腫、尿道がん、陰茎がん、前立腺がん、精巣がん、慢性もしくは急性白血病、慢性骨髄性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱がん、腎臓もしくは尿管がん、腎細胞癌、腎盂癌、非ホジキンリンパ腫、脊髄軸の腫瘍、脳幹神経膠腫、下垂体腺腫、副腎皮質がん、胆嚢がん、多発性骨髄腫、胆管細胞癌、線維肉腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、または先のがんの1つもしくは複数の組合せが含まれる。

10

【0272】

本発明はさらに、ヒト免疫不全ウイルス（HIV）関連固形腫瘍、ヒトパピローマウイルス（HPV）16型陽性の不治の固形腫瘍、およびヒトT細胞白血病ウイルスI型（HTLV-I）によって引き起こされ、白血病細胞におけるHTLV-Iのクローン性組込みによって特徴付けられるCD4+T細胞白血病の高悪性度形態である成人T細胞白血病を含めた、ウイルス関連がん（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02631746>を参照されたい）、ならびに胃がん、鼻咽頭癌、子宮頸がん、膣がん、外陰部がん、頭頸部扁平上皮癌およびメルケル細胞癌における、ウイルス関連腫瘍（<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02488759>を参照されたい。また、<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT0240886>；<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02426892>を参照されたい）の診断、予後および処置のための方法および組成物を特徴とする。

20

【0273】

一部の実施形態では、本発明は、それを必要とする患者における腫瘍を処置するための方法であって、患者に、開示されるX4P-001組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。一部の実施形態では、腫瘍は、本明細書に記載されるがんのいずれかを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、黒色腫がんを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、乳がんを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、肺がんを含む。一部の実施形態では、腫瘍は、小細胞肺がん（SCLC）を含む。一部の実施形態では、腫瘍は、非小細胞肺がん（NSCLC）を含む。

30

【0274】

一部の実施形態では、腫瘍は、腫瘍のさらなる成長を抑止することによって処置される。一部の実施形態では、腫瘍は、腫瘍のサイズ（例えば、体積または質量）を、処置前の腫瘍のサイズに対して少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、90%または99%低減することによって処置される。一部の実施形態では、腫瘍は、患者における腫瘍の量を、処置前の腫瘍の量に対して少なくとも5%、10%、25%、50%、75%、90%または99%低減することによって処置される。

原発性免疫不全

【0275】

一部の実施形態では、本発明は、障害、疾患、または状態が、それに限定されるものではないが、原発性免疫不全疾患または障害を含む、1つまたは複数の障害、疾患、および／または状態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、有効量の開示されるX4P-001組成物を投与するステップを含む、方法を提供する。本発明の方法によって処置可能な原発性免疫不全には、疣贅、低ガンマグロブリン血症、感染症、骨髄性細胞貯留（WHIM）症候群；重症先天性好中球減少症（SCN）、特にG6PC3欠乏から生じるもの（McDermott et al. (2010) Blood 116:2793-2802）；GATA2欠損症（Mono MAC症候群）（Maciejewski-Duval et al. (2015) J. Leukoc. Biol. 5MA0815-288R（印刷前に電子出版された））；特発性CD4+Tリンパ球減少症（ICL）；およびウィスコット-アルドリッチ症候群が含まれる。

40

【0276】

50

他の実施形態では、本発明は、生体試料におけるCXCR4活性を阻害する方法であって、前記生体試料を、開示されるX4P-001組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

【0277】

別の実施形態によれば、本発明は、生体試料中のCXCR4またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生体試料を、開示されるX4P-001組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。ある特定の実施形態では、本発明は、生体試料中のCXCR4またはその変異体の活性を阻害する方法であって、前記生体試料を、開示されるX4P-001組成物と接触させるステップを含む、方法に関する。

【0278】

「生体試料」という用語は、本明細書で使用される場合、限定されるものではないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞、精液、涙もしくは他の体液、またはその抽出物を含む。

追加の治療剤との併用投与

【0279】

一態様では、本発明は、それを必要とする患者に、開示されるX4P-001組成物を投与することによって、本明細書に記載されるものなどのがんを処置する方法を提供する。一部の実施形態では、本方法は、本明細書に記載されるものなどの有効量の1つまたは複数の追加の治療剤を、同時または逐次的に併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、1つの追加の治療剤を併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、本方法は、2つの追加の治療剤を併用投与するステップを含む。一部の実施形態では、開示されるX4P-001組成物および追加の1つまたは複数の治療剤の組合せは、がんの免疫回避および／または血管新生回避を予防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、アジュバント治療または免疫療法などの別の抗がん剤を既に投与されている。一部の実施形態では、がんは、難治性である。

【0280】

X4P-001を1つまたは複数の追加の薬剤と併用投与することによって疾患または障害を処置する、ある特定の方法は、2018年6月21日出願のPCT出願PCT/US2018/038776に記載されており、その全体は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0281】

処置される特定の状態または疾患に応じて、その状態を処置するために通常投与される追加の治療剤が、本発明の組成物中に存在してもよい。本明細書で使用される場合、特定の疾患または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患または状態に適している」として公知である。

【0282】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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、抗VEGFモノクローナル抗体であるババズマブ(Avastin(登録商標)、Genentech/Roche)；抗VEGFR-2抗体であるラムシルマブ(Cyramza(登録商標)、Eli Lilly)、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、例えばレゴラフェニブ(Stivarga(登録商標)、Bayer)；バンデタニブ(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)；ダブラフェニブ(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/

10

20

30

40

50

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) ;およびポナチニブ (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) ;アファチニブ (Gilotrif (登録商標)、Boehringer Ingelheim) ;オシメルチニブ (活性化EGFRを標的とする、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、例えばカボザニチニブ (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) ;ブルトン型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)、Pharmacyclics/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) 。

【0283】

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VEGF-Rアンタゴニストには、チボザニブ (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 (Chiauani b) (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、韓国) ;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 (第一三共) およびモテサニブ (Amgen/武田) が含まれる。

【0284】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

【0285】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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)、Tesarco) 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。

【0286】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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）；ピクチリシブ（GDC-0941、Genentech/Roche）；コパンリシブ（BAY806946、Bayer）；デュベリシブ（以前はIPI-145、Infinity Pharmaceuticals）；PQR309（Piquar Therapeutics、スイス）；およびTGR1202（以前はRP5230、TG Therapeutics）が含まれる。

10

【0287】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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）、武田）；カルフィルゾミブ（Kymprolis（登録商標）、Amgen）；およびイキサゾミブ（Ninlaro（登録商標）、武田）が含まれる。

【0288】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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、中国）が含まれる。

20

【0289】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

30

【0290】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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）；カブマチニブ（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。

40

【0291】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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）もしくはその受容体（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（Lartruvo（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

50

シマブ（Erbix（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を標的とする、Tagrisso（登録商標）、AstraZeneca）が含まれる。

【0292】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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（anastrozole）（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。

10

【0293】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

【0294】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

20

【0295】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、CCR4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（Poteligo（登録商標）、協和発酵キリン、日本）が含まれる。

【0296】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

30

【0297】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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相臨床試験において研究中のAEB1102（ペグ化組換えアルギナーゼ、Aeglea Biotherapeutics）；ならびにCB-1158（Calithera Biosciences）が含まれる。

【0298】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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。

40

【0299】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、腫瘍抗原、すなわち腫瘍細胞の細胞表面上に発現するタンパク質に結合する抗体である。腫瘍抗原に結合する、本発明において使用され得る承認されている抗体には、リツキシマブ（Rituxan（登録商標）、Genentech/BiogenIdec）；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 Pharmaceuti

50

cals) ; ダラツマブ (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) ; アドートラスツズマブエムタンシン (抗HER2、エムタンシンに融合、Kadcyla (登録商標)、Genentech) ; 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。

【0300】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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 (Hy camtin (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。

【0301】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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、もしくは他の方法で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)、Akte lion 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 (MTIC) へのプロドラッグ、Temodar (登録商標)、Merck) ; シタラビン注射薬 (ara-C、代謝拮抗性シチジンアナログ、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)、NextSource Biotechnology) ; アザシチジン (シチジンのピリミジンヌクレオシドアナログ、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酵素、Elspar (登録商標)、Lundbeck; Erwinaze (登録商標)、EUSA Pharma) ; エリブリンメシレート (微小管阻害剤、チューブリンベースの有糸分裂阻害薬、Halaven (登録商標)、Eisai) ; カバジタキセル (微小管阻害剤、チューブリンベースの有糸分裂阻害薬、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 (二官能性メクロレタミン誘導体、鎖間DNA架橋を形成すると考えられる、Treanda (登録商標)、Cephalon/Teva) ; イクサベピロン (エポチロンBの半合成アナログ、微小管阻害剤、チューブリンベースの有糸分裂阻害薬、Ixempra (登録商標)、Bristol-Myers Squibb) ; ネララビン (デオキシグアノシンアナログのプロドラッグ、ヌクレオシド代謝阻害剤、Arranon (登録商標)、Novartis) ; クロファラビン (リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤のプロドラッグ、デオキシシチジンの拮抗阻害剤、Clolar (登録商標)、Sanofi-Aventis) ; ならびに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アナログ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。

【0302】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、プラチンとも呼ばれる白金ベースの治療薬である。プラチンは、主にがん細胞などの急速に再生する細胞においてDNAの架橋を引き起こし、したがって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白金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（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。臨床検査を受けており、本発明において使用することができる他の白金ベースの治療薬には、ピコプラチン（Poniard Pharmaceuticals）；およびサトラプラチン（JM-216、Agennix）が含まれる。

10

【0303】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、細胞分裂に必須である微小管の破壊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；Docetaxel（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。臨床検査を受けており、本発明において使用することができる他のタキサン化合物には、SID530（SK Chemicals, Co.）（NCT00931008）が含まれる。

20

【0304】

一部の実施形態では、追加の治療剤は、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薬には、ベネトクラクス（Venclextra（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。臨床検査を受けており、本発明において使用することができる、アポトーシスタンパク質を標的とする他の治療剤には、ナビトクラクス（ABT-263、Abbott）、BCL-2阻害剤（NCT02079740）が含まれる。

30

【0305】

「チェックポイント阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、がん細胞が患者の免疫系を回避するのを予防するのに有用な薬剤に関する。抗腫瘍免疫破壊の主な機序の1つは、「T細胞の疲弊」として公知であり、これは、阻害性受容体の上方調節をもたらす抗原への長期的な曝露から生じる。これらの阻害性受容体は、制御の効かない免疫反応を予防するために、免疫チェックポイントとして働く。

【0306】

PD-1および共阻害性受容体、例えば細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4）、BおよびTリンパ球アテニュエーター（BTLA；CD272）、T細胞免疫グロブリンおよびムチンドメイン-3（Tim-3）、リンパ球活性化遺伝子-3（LAG-3；CD223）などは、しばしばチェックポイント調節因子と呼ばれる。それらは、細胞周期進行および他の細胞内シグナル伝達プロセスが進行するべきかどうかを細胞外情報が指示することを可能にする、分子「ゲートキーパー」として作用する。

40

【0307】

一態様では、チェックポイント阻害剤は、生物学的治療薬または小分子である。別の態様では、チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、融合タンパク質またはその組合せである。さらなる態様では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンドまたは

50

その組合せから選択されるチェックポイントタンパク質を阻害する。さらなる態様では、チェックポイント阻害剤は、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160、CGEN-15049、CHK1、CHK2、A2aR、B-7ファミリーリガンドまたはその組合せから選択されるチェックポイントタンパク質のリガンドと相互作用する。一態様では、チェックポイント阻害剤は、免疫刺激剤、T細胞増殖因子、インターロイキン、抗体、ワクチンまたはその組合せである。さらなる態様では、インターロイキンは、IL-7またはIL-15である。特定の態様では、インターロイキンは、グリコシル化IL-7である。さらなる態様では、ワクチンは、樹状細胞(DC)ワクチンである。

【0308】

チェックポイント阻害剤には、免疫系の阻害経路を統計的に有意な方式で遮断または阻害する任意の薬剤が含まれる。このような阻害剤は、小分子阻害剤を含むことができ、あるいは免疫チェックポイント受容体に結合し、それを遮断もしくは阻害する抗体もしくはその抗原結合断片、または免疫チェックポイント受容体リガンドに結合し、それを遮断もしくは阻害する抗体を含むことができる。遮断または阻害のために標的とされ得る例示的なチェックポイント分子には、それに限定されるものではないが、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、B7-H3、B7-H4、BTLA、HVEM、GAL9、LAG3、TIM3、VISTA、KIR、2B4(CD2ファミリーの分子に属し、すべてのNK、 $\gamma\delta$ 、およびメモリーCD8⁺($\alpha\beta$)T細胞上に発現する)、CD160(BY55とも呼ばれる)、CGEN-15049、CHK1およびCHK2キナーゼ、A2aR、ならびに様々なB-7ファミリーリガンドが含まれる。B7ファミリーリガンドには、それに限定されるものではないが、B7-1、B7-2、B7-DC、B7-H1、B7-H2、B7-H3、B7-H4、B7-H5、B7-H6およびB7-H7が含まれる。チェックポイント阻害剤には、CTLA-4、PDL1、PDL2、PD1、BTLA、HVEM、TIM3、GAL9、LAG3、VISTA、KIR、2B4、CD160およびCGEN-15049のうちの1つまたは複数に結合し、その活性を遮断または阻害する、抗体もしくはその抗原結合断片、他の結合タンパク質、生物学的治療薬、または小分子が含まれる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、トレメリムマブ(CTLA-4遮断抗体)、抗OX40、PD-L1モノクローナル抗体(抗B7-H1; MEDI4736)、MK-3475(PD-1遮断薬)、ニボルマブ(Opdivo(登録商標)、BMS-936558; 抗PD1抗体)、CT-011(抗PD1抗体)、BY55モノクローナル抗体、AMP224(抗PDL1抗体)、BMS-936559(抗PDL1抗体)、MPLDL3280A(抗PDL1抗体)、MSB0010718C(抗PDL1抗体)、およびイピリムマブ(抗CTLA-4チェックポイント阻害剤)が含まれる。チェックポイントタンパク質リガンドには、それに限定されるものではないが、PD-L1、PD-L2、B7-H3、B7-H4、CD28、CD86およびTIM-3が含まれる。

【0309】

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または薬学的に許容されるその塩は、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。

【0310】

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（NCT03132636）、NSCLC（NCT03088540）、皮膚扁平上皮癌（NCT02760498）、リンパ腫（NCT02651662）、および黒色腫（NCT03002376）を有する患者において検査された抗PD-1抗体である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試験中の、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）；非小細胞肺がん、メルケル細胞癌、中皮腫、固形腫瘍、腎がん、卵巣がん、膀胱がん、頭頸部がん、および胃がんについて臨床試験中の、完全ヒトIgG1抗PD-L1抗体であるアベルマブ（Bavencio（登録商標）、Pfizer/Merck KGaA）、MSB0010718Cとしても公知）；ならびに非小細胞肺がん、黒色腫、トリプルネガティブ乳がんおよび進行性または転移性固形腫瘍について臨床試験中の、PD-1に結合する阻害抗体であるPDR001（Novartis）が含まれる。トレメリムマブ（CP-675, 206、Astrazeneca）は、中皮腫、結腸直腸がん、腎臓がん、乳がん、肺がんおよび非小細胞肺がん、膵管腺癌、膵臓がん、胚細胞がん、頭頸部の扁平上皮がん、肝細胞癌、前立腺がん、子宮内膜がん、肝臓の転移性がん、肝臓がん、大細胞型B細胞リンパ腫、卵巣がん、子宮頸がん、転移性未分化甲状腺がん、尿路上皮がん、卵管がん、多発性骨髄腫、膀胱がん、軟部組織肉腫、ならびに黒色腫を含むいくつかの適応症についての臨床試験で研究されている、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相臨床試験で研究中の抗CTLA4抗体である。

【0311】

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、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薬として作用する、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日にアクセスした<http://www.drugbank.ca/drugs/DB09035>に特定されており、その開示は本明細書に組み込まれる。ニボルマブは、過去に抗血管新生治療を受けた進行性腎細胞癌を有する患者の処置において、ある特定のタイプの切除不能もしくは転移性黒色腫における単剤として、切除不能もしくは転移性黒色腫の処置において、または切除不能もしくは転移性黒色腫の処置においてイピリムマブと組み合わせて使用するため、ならびに転移性非小細胞肺がんおよび白金ベースの化学療法中またはその後の進行の処置のために承認されている。さらに、ニボルマブは、固形腫瘍、皮膚黒色腫、神経膠芽腫、神経膠腫、膠肉腫、星状細胞腫、脳がん、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、進行性肝臓がんまたは肝細胞癌、ブドウ膜黒色腫、前立腺がん、膵臓新生物および膵臓がん、膀胱がん、結腸直腸がん、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、子宮頸がん、子宮内膜がん、子宮がん、卵巣がんおよび卵巣癌、腹膜癌、頭頸部扁平上皮がん、胃がん、食道がん、カポジ肉腫、乳房新生物、乳腺癌および乳がん、骨肉腫、軟部組織肉腫、髄膜腫、ならびに中皮腫を含めた他の腫瘍適応症において可能な処置として、検査または言及されてきた。

【0312】

過去に抗血管新生治療の1つまたは2つのレジメンを用いる処置を受けたことがあった、進行性腎明細胞癌を有する患者800人にわたる第3相試験では、患者は、体重1kg当たり3mgのニボルマブを2週間ごとに静脈内により受けるか、または10mgエベロリムス錠剤を毎日経口により受けるよう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、エベロリムス（5%）と比較して、ニボルマブ（25%）で処置された患者における、より長いメジアン全生存期間、死亡に関するハザード比の低下、およびより高い客観的奏功率（ $P < 0.001$ ）と共に、グレード3または4の処置関連有害事象のより低い発生率を示した（Motzer et al. (2015), New England Journal of Medi

10

20

30

40

50

cine, 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C X C R 4アンタゴニスト、例えばX 4 P - 0 0 1もしくは薬学的に許容されるその塩またはその医薬組成物を、必要に応じてニボルマブまたはエベロリムスと組み合わせて投与するステップを含み、必要に応じて、その患者が、過去に抗血管新生治療のレジメンを用いる処置を受けていた、方法を提供する。

【0313】

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、処置される患者のサイズ、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決まる。例えば、切除不能なまたは転移性腎細胞癌について現在処方されているその標識では、ニボルマブの推奨される投与過程は、疾患進行または許容されない毒性が生じるまで、静脈内注入として2週間ごとに60分にわたって3mg / kgである。ニボルマブの処方用量は、臨床医の裁量において、個々の忍容性に応じて増大することができ、例えば投薬量および／または頻度を増大することができる。ニボルマブの投与は、著しい有害効果が生じる場合には、処方情報と共に提供された警告と一緒に、臨床医の裁量において中断することができ、または用量を低減することができる。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標識指針に従って投与される。

【0314】

一部の実施形態では、本発明は、C X C R 4アンタゴニスト、例えばX 4 P - 0 0 1または薬学的に許容されるその塩を、免疫刺激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刺激性治療薬には、エロツズマブ（抗S L A M F 7 - 抗体、E m p l i c i t i（登録商標）、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b）が含まれる。本発明において使用することができる、研究中の免疫刺激性化合物には、ミファミルチド（M e p a c t（登録商標）、T a k e d a O n c o l o g y）が含まれる。

【0315】

本発明において使用することができる別の免疫刺激性治療薬は、組換えヒトインターロイキン15（r h I L - 1 5）である。r h I L - 1 5は、黒色腫および腎細胞癌（N C T 0 1 0 2 1 0 5 9およびN C T 0 1 3 6 9 8 8 8）、ならびに白血病（N C T 0 2 6 8 9 4 5 3）のための治療薬として診療所において検査されている。本発明において使用することができる別の免疫刺激性治療薬は、組換えヒトインターロイキン12（r h I L - 1 2）である。別の適切なI L - 1 5ベースの免疫療法薬は、ヘテロ二量体I L - 1 5（h e t I L - 1 5、N o v a r t i s / A d m u n e）であり、これは、可溶性I L - 1 5結合タンパク質I L - 1 5受容体アルファ鎖と複合体を形成した内因性I L - 1 5の合形成態から構成された融合複合体（I L 1 5 : s I L - 1 5 R A）であり、黒色腫、腎細胞癌、非小細胞肺癌および頭頸部扁平上皮癌（N C T 0 2 4 5 2 2 6 8）について第1相臨床試験において検査されてきた。組換えヒトインターロイキン12（r h I L - 1 2）は、例えば、リンパ腫（N M - I L - 1 2、N e u m e d i c i n e s , I n c .）（N C T 0 2 5 4 4 7 2 4およびN C T 0 2 5 4 2 1 2 4）のための治療薬として、多くの腫瘍適応症について診療所で検査されてきた。

【0316】

免疫刺激のための別のパラダイムは、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、開示されるX 4 P - 0 0 1組成物を、免疫刺激性治療薬、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刺激性腫瘍溶解性ウイルスには、タリモジーン・ラハーパレブベック（生、減弱化単純ヘルペスウイルス、I m l y g i c（登録商標）、A m g e n）が含まれる。

【0317】

「アロマターゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、エストロゲン産生、例えば基質であるアンドロステンジオンおよびテストステロンの、それぞれエストロン

10

20

30

40

50

およびエストラジオールへの変換を阻害する化合物に関する。この用語には、それに限定されるものではないが、ステロイド、特にアタメスタン、エキセメスタンおよびフォルメスタン、ならびに特に非ステロイド、特にアミノグルテチミド、ログレチミド、ピリドグルテチミド、トリロスタン、テストラクトン、ケトコナゾール (ketokonazole)、ボロゾール、ファドロゾール、アナストロゾールおよびレトロゾールが含まれる。エキセメスタンは、商標名 *Aromasin* (商標) で販売されている。フォルメスタンは、商標名 *Lentaron* (商標) で販売されている。ファドロゾールは、商標名 *Afema* (商標) で販売されている。アナストロゾールは、商標名 *Arimidex* (商標) で販売されている。レトロゾールは、商標名 *Femara* (商標) または *Femar* (商標) で販売されている。アミノグルテチミドは、商標名 *Orimeten* (商標) で販売されている。アロマターゼ阻害剤である化学療法剤を含む本発明の組合せは、ホルモン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に、特に有用である。

10

【0318】

「抗エストロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、エストロゲン受容体レベルでエストロゲンの効果に拮抗する化合物に関する。この用語には、それに限定されるものではないが、タモキシフェン、フルベストラント、ラロキシフェンおよびラロキシフェン塩酸塩が含まれる。タモキシフェンは、商標名 *Nolvadex* (商標) で販売されている。ラロキシフェン塩酸塩は、商標名 *Evista* (商標) で販売されている。フルベストラントは、商標名 *Faslodex* (商標) で投与することができる。抗エストロゲンである化学療法剤を含む本発明の組合せは、エストロゲン受容体陽性腫瘍、例えば乳房腫瘍の処置に、特に有用である。

20

【0319】

「抗アンドロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、アンドロゲンホルモンの生物学的作用を阻害することができる任意の物質に関し、それには、それに限定されるものではないが、ビカルタミド (*Casodex* (商標)) が含まれる。「ゴナドレリンアゴニスト」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、アバレリックス、ゴセレリンおよび酢酸ゴセレリンが含まれる。ゴセレリンは、商標名 *Zoladex* (商標) で投与することができる。

【0320】

「トポイソメラーゼⅠ阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、トポテカン、ジャイマテカン、イリノテカン、カンプトテシン (camptothecin) およびそのアナログ、9-ニトロカンプトテシン、ならびに巨大分子であるカンプトテシンコンジュゲート *PNU-166148* が含まれる。イリノテカンは、例えば販売されている形態で、例えば商標 *Camptosar* (商標) で投与することができる。トポテカンは、商標名 *Hycamtin* (商標) で販売されている。

30

【0321】

「トポイソメラーゼⅡ阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、アントラサイクリン、例えばドキソルビシン (リポソーム製剤、例えば *Caelyx* (商標) を含む)、ダウノルビシン、エピルビシン、イダルビシンおよびネモルビシン、アントラキノンであるミトキサントロンおよびロソキサントロン、ならびにポドフィロトキシシン (podophyllotoxine) であるエトポシドおよびテニポシドが含まれる。エトポシドは、商標名 *Etopophos* (商標) で販売されている。テニポシドは、商標名 *VM26-Bristol* で販売されている。ドキソルビシンは、商標名 *Acriclastin* (商標) または *Adriamycin* (商標) で販売されている。エピルビシンは、商標名 *Farmorubicin* (商標) で販売されている。イダルビシンは、商標名 *Zavedos* (商標) で販売されている。ミトキサントロンは、商標名 *Novantron* で販売されている。

40

【0322】

「微小管活性剤」という用語は、それに限定されるものではないが、タキサン、例えばパクリタキセルおよびドセタキセル；ビンカアルカロイド、例えばビンブラスチンまたは

50

硫酸ビンブラスチン、ビンクリスチンまたは硫酸ビンクリスチン、およびビノレルビン；ディスコデルモリド；コルヒチン（cochicine）およびエポチロン、ならびにそれらの誘導体を含めた、微小管安定化化合物、微小管不安定化化合物およびマイクロチューブリン（microtubulin）重合阻害剤に関する。パクリタキセルは、商標名Taxol（商標）で販売されている。ドセタキセルは、商標名Taxotere（商標）で販売されている。硫酸ビンブラスチンは、商標名Vinblastin R.P（商標）で販売されている。硫酸ビンクリスチンは、商標名Farmistin（商標）で販売されている。

【0323】

「アルキル化剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、シクロホスファミド、イホスファミド、メルファランまたはニトロソ尿素（BCNUまたはGliadel）が含まれる。シクロホスファミドは、商標名Cyclostin（商標）で販売されている。イホスファミドは、商標名Holoxan（商標）で販売されている。

【0324】

「ヒストンデアセチラーゼ阻害剤」または「HDAC阻害剤」という用語は、ヒストンデアセチラーゼを阻害し、抗増殖剤活性を有する化合物に関する。これには、それに限定されるものではないが、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（SAHA）が含まれる。

【0325】

「抗悪性腫瘍性代謝拮抗物質」という用語には、それに限定されるものではないが、5-フルオロウラシルまたは5-FU、カペシタビン、ゲムシタビン、DNA脱メチル化化合物、例えば5-アザシチジンおよびデシタビン、メトトレキサートおよびエダトレキサート、ならびに葉酸アンタゴニスト、例えばベメトレキセドが含まれる。カペシタビンは、商標名Xeloda（商標）で販売されている。ゲムシタビンは、商標名Gemzar（商標）で販売されている。

【0326】

「プラチン化合物」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、カルボプラチン、シスプラチン、シスプラチナムおよびオキサリプラチンが含まれる。カルボプラチンは、例えば販売されている形態で、例えば商標Carboplat（商標）で投与することができる。オキサリプラチンは、例えば販売されている形態で、例えば商標Eloxatin（商標）で投与することができる。

【0327】

「タンパク質もしくは脂質キナーゼ活性またはタンパク質もしくは脂質ホスファターゼ活性を標的とする／低減する化合物、あるいはさらなる抗血管新生化合物」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、タンパク質チロシンキナーゼおよび／またはセリンおよび／またはスレオニンキナーゼ阻害剤または脂質キナーゼ阻害剤、例えばa) 血小板由来増殖因子受容体（PDGFR）の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばPDGFRの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、特にPDGF受容体を阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブ、SU101、SU6668およびGFB-111、b) 線維芽細胞増殖因子受容体（FGFR）の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、c) インスリン様増殖因子受容体I（IGF-IR）の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばIGF-IRの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、特にIGF-I受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはIGF-I受容体もしくはその増殖因子の細胞外ドメインを標的とする抗体、d) Trk受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低減する、もしくは阻害する化合物、またはエフリンB4阻害剤、e) AxI受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、f) Ret受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、g) Kit／SCFR受容体チロシンキナーゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばイマチニブ、h) PDGFRファミリーの一部である、C-kit受容体チロシンキナー

10

20

30

40

50

ぜの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばc-Ki受容体チロシンキナーゼファミリーの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、特にc-Ki受容体を阻害する化合物、例えばイマチニブ、i) c-Ablファミリーのメンバー、それらの遺伝子融合産物(例えば、BCR-Ablキナーゼ)および変異体の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばc-Ablファミリーメンバーおよびそれらの遺伝子融合産物の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばN-フェニル-2-ピリミジン-アミン誘導体、例えばイマチニブまたはニロチニブ(AMN107)、PD180970、AG957、NSC680410、Parkes Davis製のPD173955、またはダサチニブ(BMS-354825)、j) セリン/スレオニンキナーゼのタンパク質キナーゼC(PKC)およびRafファミリーのメンバー、MEK、SRC、JAK/pan-JAK、FAK、PDK1、PKB/Akt、Ras/MAPK、PI3K、SYK、TYK2、BTKおよびTECファミリーのメンバー、ならびに/またはスタウロsporin誘導体、例えばミドスタウリンを含むサイクリン依存性キナーゼファミリー(CDK)のメンバーの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物(さらなる化合物の例として、UCN-01、サフィンゴール、BAY43-9006、ブリオスタチン1、ペリホシン、イルモホシン(ilmofosine)、RO318220およびRO320432、G06976、Ls153521、LY333531/LY379196、イソキノリン(isochinoline)化合物、FTI、PD184352またはQAN697(P13K阻害剤)またはAT7519(CDK阻害剤)が挙げられる)、k) タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物(例えば、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物には、メシル酸イマチニブ(Gleevec(商標))またはチルホスチン(tyrphostin)、例えばチルホスチンA23/RG-50810、AG99、チルホスチンAG213、チルホスチンAG1748、チルホスチンAG490、チルホスチンB44、チルホスチンB44(+))鏡像異性体、チルホスチンAG555、AG494、チルホスチンAG556、AG957およびアダホスチン(4-{[(2,5-ジヒドロキシフェニル)メチル]アミノ}-安息香酸アダマンチルエステル、NSC680410、アダホスチン)が含まれる)、l) 受容体チロシンキナーゼ(ホモ二量体またはヘテロ二量体としてのEGFR₁、ErbB₂、ErbB₃、ErbB₄)およびそれらの変異体の上皮増殖因子ファミリーの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物(例えば、上皮増殖因子受容体ファミリーの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物は、特にEGF受容体チロシンキナーゼファミリーのメンバー、例えばEGF受容体、ErbB₂、ErbB₃およびErbB₄を阻害し、またはEGFもしくはEGF関連リガンド、CP358774、ZD1839、ZM105180に結合する化合物、タンパク質または抗体、トラスツズマブ(Herceptin(商標))、セツキシマブ(Erbix(商標))、イレッサ、タルセバ、OSI-774、CLE-1033、EKB-569、GW-2016、E1.1、E2.4、E2.5、E6.2、E6.4、E2.11、E6.3またはE7.6.3、および7H-ピロロ-[2,3-d]ピリミジン誘導体である)、m) c-Met受容体の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えばc-Metの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、特にc-Met受容体のキナーゼ活性を阻害する化合物、またはc-Metの細胞外ドメインを標的にするもしくはHGFに結合する抗体、n) それに限定されるものではないが、PRT-062070、SB-1578、パリシチニブ、パクリチニブ、モメロチニブ、VX-509、AZD-1480、TG-101348、トファシチニブ、およびルキソリチニブを含む、1つまたは複数のJAKファミリーメンバー(JAK1/JAK2/JAK3/TYK2および/またはpan-JAK)のキナーゼ活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、o) それに限定されるものではないが、ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、プパルリシブ、ピクチリシブ(pictrelisib)、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765、およびイデラ

10

20

30

40

50

リシブを含む、PI3キナーゼ (PI3K) を標的とする、そのキナーゼ活性を低減する、または阻害する化合物、ならびにq) それに限定されるものではないが、シクロパミン、ビスモデギブ、イトラコナゾール、エリスモデギブ、およびIPI-926 (サリデギブ) を含めた、ヘッジホッグタンパク質 (Hh) またはスムーズド受容体 (SMO) 経路を標的とする、またはそのシグナル伝達効果を低減するもしくは阻害する化合物が含まれる。

【0328】

「PI3K阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、PI3K α 、PI3K γ 、PI3K δ 、PI3K β 、PI3K-C2 α 、PI3K-C2 β 、PI3K-C2 γ 、Vps34、p110- α 、p110- β 、p110- γ 、p110- δ 、p85- α 、p85- β 、p55- γ 、p150、p101、およびp87を含めた、ホスファチジルイノシトール-3-キナーゼファミリーにおける1つまたは複数の酵素に対して阻害活性を有する化合物が含まれるが、それらに限定されない。本発明において有用なPI3K阻害剤の例として、それに限定されるものではないが、ATU-027、SF-1126、DS-7423、PBI-05204、GSK-2126458、ZSTK-474、ブパルリシブ、ピクチリシブ、PF-4691502、BYL-719、ダクトリシブ、XL-147、XL-765、およびイデラリシブが挙げられる。

【0329】

「Bcl-2阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、ABT-199、ABT-731、ABT-737、アポゴシポール、Ascentaのpan-Bcl-2阻害剤、クルクミン (およびそのアナログ)、二重Bcl-2/Bcl-xL阻害剤 (Infinity Pharmaceuticals/Novartis Pharmaceuticals)、ゲナセンス (G3139)、HA14-1 (およびそのアナログ; WO2008118802を参照されたい)、ナビトクラックス (およびそのアナログ、US7390799を参照されたい)、NH-1 (Shenayng Pharmaceutical University)、オバトクラックス (およびそのアナログ、WO2004106328を参照されたい)、S-001 (Gloria Pharmaceuticals)、TWシリーズの化合物 (ミシガン大学)、およびベネトクラックスを含めた、B細胞リンパ腫2タンパク質 (Bcl-2) に対して阻害活性を有する化合物が含まれるが、それらに限定されない。一部の実施形態では、Bcl-2阻害剤は、小分子治療薬である。一部の実施形態では、Bcl-2阻害剤は、ペプチド模倣薬である。

【0330】

「BTK阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、AVL-292およびイブルチニブを含めた、ブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) に対して阻害活性を有する化合物が含まれるが、それらに限定されない。

【0331】

「SYK阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、PRT-062070、R-343、R-333、Excellair、PRT-062607、およびフォスタマチニブを含めた、脾臓チロシンキナーゼ (SYK) に対して阻害活性を有する化合物が含まれるが、それらに限定されない。

【0332】

BTK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせてこのような化合物によって処置可能な状態は、WO2008039218およびWO2011090760に見出すことができ、それら全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0333】

SYK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせてこのような化合物によって処置可能な状態は、WO2003063794、WO2005007623、およびWO2006078846に見出すことができ、それら全体は参照により本明細

10

20

30

40

50

書に組み込まれる。

【0334】

PI3K阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせてこのような化合物によって処置可能な状態は、WO2004019973、WO2004089925、WO2007016176、US8138347、WO2002088112、WO2007084786、WO2007129161、WO2006122806、WO2005113554、およびWO2007044729に見出すことができ、それら全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0335】

JAK阻害性化合物のさらなる例、および本発明の化合物と組み合わせてこのような化合物によって処置可能な状態は、WO2009114512、WO2008109943、WO2007053452、WO2000142246、およびWO2007070514に見出すことができ、それら全体は参照により本明細書に組み込まれる。

【0336】

さらなる抗血管新生化合物には、例えばタンパク質または脂質キナーゼ阻害に無関係な、それらの活性に対して別の機序を有する化合物、例えばサリドマイド（Thalomid（商標））およびTNP-470が含まれる。

【0337】

本発明の化合物と組み合わせて使用するのに有用なプロテアソーム阻害剤の例として、それに限定されるものではないが、ボルテゾミブ、ジスルフィラム、エピガロカテキン-3-ガラート（EGCG）、サリノスポラミドA、カルフィルゾミブ、ONX-0912、CEP-18770、およびMLN9708が挙げられる。

【0338】

タンパク質または脂質ホスファターゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物は、例えば、ホスファターゼ1、ホスファターゼ2A、またはCDC25の阻害剤、例えばオカダ酸またはその誘導体である。

【0339】

細胞分化プロセスを誘発する化合物には、それに限定されるものではないが、レチノイン酸、 α -、 γ -もしくは δ -トコフェロール、または α -、 γ -もしくは δ -トコトリエノールが含まれる。

【0340】

シクロオキシゲナーゼ阻害剤という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、Cox-2阻害剤、5-アルキル置換2-アリールアミノフェニル酢酸および誘導体、例えばセレコキシブ（Celebrex（商標））、エトリコキシブ、バルデコキシブまたは5-アルキル-2-アリールアミノフェニル酢酸、例えば5-メチル-2-(2'-クロロ-6'-フルオロアニリノ)フェニル酢酸、ルミラコキシブが含まれる。

【0341】

「ビスホスホネート」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、エチドロロン酸（etidronic）、クロドロロン酸、チルドロン酸、パミドロロン酸、アレンドロン酸、イバンドロン酸、リセドロロン酸およびゾレドロロン酸が含まれる。エチドロロン酸は、商標名Didronel（商標）で販売されている。クロドロロン酸は、商標名Bonafos（商標）で販売されている。チルドロン酸は、商標名Skelid（商標）で販売されている。パミドロロン酸は、商標名Aredia（商標）で販売されている。アレンドロン酸は、商標名Fosamax（商標）で販売されている。イバンドロン酸は、商標名Bondranat（商標）で販売されている。リセドロロン酸は、商標名Actonel（商標）で販売されている。ゾレドロロン酸は、商標名Zometax（商標）で販売されている。「mTOR阻害剤」という用語は、ラパマイシンの哺乳動物標的（mTOR）を阻害し、抗増殖剤活性を有する化合物、例えばシロリムス（Rapamune（登録商標））、エベロリムス（Certican（商標））、CCI-779および

10

20

30

40

50

A B T 5 7 8 に関する。

【0342】

「ヘパラーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、ヘパリン硫酸分解を標的とする、低減する、または阻害する化合物を指す。この用語には、それに限定されるものではないが、P I - 8 8 が含まれる。「生物学的応答修飾物質」という用語は、本明細書で使用される場合、リンホカインまたはインターフェロンを指す。

【0343】

H - R a s、K - R a s、またはN - R a sなどの「R a s発癌アイソフォームの阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、R a sの発癌活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えば「ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤」、例えばL - 7 4 4 8 3 2、D K 8 G 5 5 7またはR 1 1 5 7 7 7 (Z a r n e s t r a (商標)) を指す。「テロメラゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、テロメラゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物を指す。テロメラゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物は、特にテロメラゼ受容体を阻害する化合物、例えばテロメスタチンである。

10

【0344】

「メチオニンアミノペプチダーゼ阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物を指す。メチオニンアミノペプチダーゼの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物には、それに限定されるものではないが、ベンガミドまたはその誘導体が含まれる。

20

【0345】

「プロテアソーム阻害剤」という用語は、本明細書で使用される場合、プロテアソームの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物を指す。プロテアソームの活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物には、それに限定されるものではないが、ボルテゾミブ (V e l c a d e (商標)) およびM L N 3 4 1が含まれる。

【0346】

「マトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤」という用語または(「MMP」阻害剤)には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、コラーゲンペプチド模倣および非ペプチド模倣阻害剤、テトラサイクリン誘導体、例えばヒドロキサメートペプチド模倣阻害剤であるパチマスタットおよびその経口的に生体利用可能なアナログであるマリマスタット (B B - 2 5 1 6)、プリノマスタット (A G 3 3 4 0)、メタスタット (metastat) (N S C 6 8 3 5 5 1)、B M S - 2 7 9 2 5 1、B A Y 1 2 - 9 5 6 6、T A A 2 1 1、M M I 2 7 0 BまたはA A J 9 9 6が含まれる。

30

【0347】

「血液系腫瘍の処置において使用される化合物」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、F M S様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物であるF M S様チロシンキナーゼ阻害剤；インターフェロン、1 - β - D - アラビノフラノシルシトシン (1 - β - D - a r a b i n o f u r a n s y l c y t o s i n e) (a r a - c) およびブスルファン (bisulfan) ；ならびに未分化リンパ腫キナーゼを標的とする、低減する、または阻害する化合物であるA L K阻害剤が含まれる。

40

【0348】

F M S様チロシンキナーゼ受容体 (F l t - 3 R) の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物は、特に、F l t - 3 R受容体キナーゼファミリーのメンバーを阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばP K C 4 1 2、ミドスタウリン、スタウロスポリン誘導体、S U 1 1 2 4 8およびM L N 5 1 8である。

【0349】

「H S P 9 0阻害剤」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、H S P 9 0の内因性A T P a s e活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物；ユビキチンプロテオソーム経路を介してH S P 9 0クライアントタンパ

50

ク質を分解する、標的とする、低減するまたは阻害する化合物が含まれる。HSP90の内因性ATPase活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物は、特にHSP90のATPase活性を阻害する化合物、タンパク質または抗体、例えばゲルダナマイシン誘導体である17-アリルアミノ、17-デメトキシゲルダナマイシン(17AAG)；他のゲルダナマイシン関連化合物；ラディシコールおよびHDAC阻害剤である。

【0350】

「抗増殖剤抗体」という用語には、本明細書で使用される場合、それに限定されるものではないが、トラスツズマブ(Herceptin(商標))、トラスツズマブ-DM1、アービタックス、ベバシズマブ(Avastin(商標))、リツキシマブ(Rituxan(登録商標))、PRO64553(抗CD40)および2C4抗体が含まれる。抗体とは、所望の生物活性を示す限り、無傷モノクローナル抗体、ポリクローナル抗体、少なくとも2つの無傷抗体から形成された多重特異的抗体、および抗体断片を意味する。

【0351】

急性骨髄性白血病(AML)の処置では、本発明の化合物は、標準白血病治療と組み合わせ、特にAMLの処置のために使用される治療と組み合わせ使用することができる。特に、本発明の化合物は、例えば、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、ならびに／またはAMLの処置に有用な他の薬物、例えばダウノルビシン、アドリアマイシン、Ara-C、VP-16、テニポシド、ミトキサントロン、イダルビシン、カルボプラチナムおよびPKC412と組み合わせ投与することができる。

【0352】

他の抗白血病性化合物には、例えば、ピリミジンアナログであるAra-Cが含まれ、これは、デオキシシチジンの2'-アルファ-ヒドロキシリボース(アラビノシド)誘導体である。また、ヒポキサンチンのプリンアナログ、6-メルカプトプリン(6-MP)およびリン酸フルダラビンが含まれる。ヒストンデアセチラーゼ(HDAC)阻害剤の活性を標的とする、低減する、または阻害する化合物、例えば酪酸ナトリウム塩およびスベロイルアニリドヒドロキサム酸(SAHA)は、ヒストンデアセチラーゼとして公知の酵素の活性を阻害する。具体的なHDAC阻害剤には、MS275、SAHA、FK228(以前はFR901228)、トリコスタチンA、ならびにそれに限定されるものではないが、N-ヒドロキシ-3-[4-[[(2-(2-メチル-1H-インドール-3-イル)-エチル)-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたは薬学的に許容されるその塩、およびN-ヒドロキシ-3-[4-[(2-ヒドロキシエチル){2-(1H-インドール-3-イル)エチル]-アミノ]メチル]フェニル]-2E-2-プロペンアミドまたは薬学的に許容されるその塩、特に乳酸塩を含む、US6,552,065に開示されている化合物が含まれる。ソマトスタチン受容体アンタゴニストは、本明細書で使用される場合、ソマトスタチン受容体を標的とする、処理する、または阻害する化合物、例えばオクトレオチドおよびSOM230を指す。腫瘍細胞に損傷を与える手法は、電離放射線などの手法を指す。先および以下に言及される「電離放射線」という用語は、電磁波(例えば、X線およびガンマ線)または粒子(例えば、アルファおよびベータ粒子)のいずれかとして発生する電離放射線を意味する。電離放射線は、それに限定されるものではないが放射線治療において提供され、当技術分野で公知である。Hellman, Principles of Radiation Therapy, Cancer, in Principles and Practice of Oncology, Devita et al., Eds., 4th Edition, Vol. 1, pp. 248-275 (1993)を参照されたい。

【0353】

また、EDG結合剤およびリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤も含まれる。「EDG結合剤」という用語は、本明細書で使用される場合、リンパ球再循環をモジュレートする、あるクラスの免疫抑制剤、例えばFTY720を指す。「リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤」という用語は、それに限定されるものではないが、フルダラビンおよび／またはシトシンアラビノシド(Ara-C)、6-チオグアニン、5-フルオロウラシル、クラドリビン、6-メルカプトプリン(特にALLに対してAra-Cと組み合わせ)お

10

20

30

40

50

よび／またはペントスタチンを含む、ピリミジンまたはプリンヌクレオシドアナログを指す。リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤は、特にヒドロキシ尿素または2-ヒドロキシ-1H-イソインドール-1,3-ジオン誘導体である。

【0354】

また、特にVEGFの化合物、タンパク質もしくはモノクローナル抗体、例えば1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンもしくは薬学的に許容されるその塩、1-(4-クロロアニリノ)-4-(4-ピリジルメチル)フタラジンスクシネート；Angiostatin（商標）；Endostatin（商標）；アントラニル酸アミド；ZD4190；Zd6474；SU5416；SU6668；ベバシズマブ；または抗VEGF抗体もしくは抗VEGF受容体抗体、例えばrhUMA bおよびRHUFab、VEGFアプタマー、例えばMacugon；FLT-4阻害剤、FLT-3阻害剤、VEGFR-2IgG I抗体、Angiozyme（RPI4610）およびベバシズマブ（Avastin（商標））が含まれる。

10

【0355】

光線力学的治療は、本明細書で使用される場合、がんを処置または予防するために光感作性化合物として公知のある特定の化学物質を使用する治療を指す。光線力学的治療の例として、Visudyne（商標）およびポルフィマーナトリウムなどの化合物を用いる処置が挙げられる。

【0356】

血管新生抑制ステロイドは、本明細書で使用される場合、血管新生を遮断または阻害する化合物、例えば、アネコルタブ、トリラムシノロン、ヒドロコルチゾン、11- α -エピヒドロコチゾール（11- α -epihydrocortisol）、コルテキソロン、17 α -ヒドロキシプロゲステロン、コルチコステロン、デスオキシコルチコステロン、テストステロン、エストロンおよびデキサメタゾンなどを指す。

20

【0357】

コルチコステロイドを含有するインプラントは、フルオシノロンおよびデキサメタゾンなどの化合物を指す。

【0358】

他の化学療法用化合物には、それに限定されるものではないが、植物性アルカロイド、ホルモン化合物およびアンタゴニスト；生物学的応答改変物質、好ましくはリンホカインまたはインターフェロン；アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体；shRNAまたはsiRNA；あるいは種々の化合物、または他のもしくは未知の作用機序を有する化合物が含まれる。

30

【0359】

コード番号、一般名または商標名によって同定された活性化合物の構造は、標準概論「メルクインデックス」の実際版から、またはデータベース、例えば国際特許文書（例えば、IMS World刊行物）から得ることができる。

【0360】

本発明の化合物は、公知の治療プロセス、例えばホルモンまたは放射線の投与と組み合わせ使用することもできる。ある特定の実施形態では、提供される化合物は、特に放射線療法に対して低い感度を示す腫瘍を処置するために、放射線増感剤として使用される。

40

【0361】

本発明の化合物は、単独で、または1つもしくは複数の他の治療用化合物と組み合わせ投与することができ、可能な併用療法は固定の組合せの形態をとり、あるいは本発明の化合物および1つまたは複数の他の治療用化合物の投与は、時間差を設けてもしくは互いに独立に与えられるか、または固定の組合せおよび1つもしくは複数の他の治療用化合物の併用投与となる。本発明の化合物は、それ以外に、またはさらに、特に化学療法、放射線療法、免疫療法、光線療法、外科的介入、またはこれらの組合せと組み合わせて腫瘍治療のために投与することができる。長期治療は、上述の通り、他の処置戦略の文脈でアジュバント治療と同様に可能である。他の可能な処置は、例えばリスクのある患者において

50

、腫瘍退縮の後または化学的予防治療の後でも、患者の状態を維持するための治療である。

【0362】

それらの追加の薬剤は、多回投薬量レジメンの一部として、開示されるX4P-001組成物とは別個に投与することができる。あるいは、それらの薬剤は、単一組成物中に開示されるX4P-001組成物と一緒に混合された単一剤形の一部であってもよい。2つの活性剤が、多回投薬量レジメンの一部として投与される場合、それらの活性剤は、同時、逐次的、または互いにある期間内に、普通は互いに5時間以内に提供され得る。

【0363】

本明細書で使用される場合、「組合せ」、「組み合わせられた」という用語および関連用語は、本発明による治療剤の同時または逐次的投与を指す。例えば本発明の化合物は、別の治療剤と、別個の単位剤形で同時もしくは逐次的に投与することができ、または単一の単位剤形で一緒に投与することができる。したがって、本発明は、本発明の化合物、追加の治療剤、および薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む単一の単位剤形を提供する。

【0364】

単一剤形を生成するために担体材料と合わせることができる、開示されるX4P-001組成物および追加の治療剤の両方の量（前述の通り追加の治療剤を含む組成物における）は、処置される宿主および特定の投与方法に応じて変わる。好ましくは、本発明の組成物は、0.01~100mg/kg体重/日の間の投薬量の本発明の化合物を投与できるように製剤化されるべきである。

【0365】

追加の治療剤を含む組成物において、その追加の治療剤および本発明の化合物は、相乗的に作用することができる。したがって、このような組成物における追加の治療剤の量は、その治療剤だけを利用する単剤療法に必要とされる量未満となる。このような組成物において、0.01~1,000μg/kg体重/日の投薬量の追加の治療剤を投与することができる。

【0366】

本発明の組成物中に存在する追加の治療剤の量は、その治療剤を唯一の活性剤として含む組成物で普通は投与され得る量以下となる。好ましくは、本開示のX4P-001組成物中の追加の治療剤の量は、その薬剤を唯一の治療活性剤として含む組成物中に普通は存在する量の約50%~100%の範囲となる。

【0367】

本発明の化合物またはその医薬組成物は、埋込式の医療デバイス、例えばプロテゼ、人工弁、血管移植片、ステントおよびカテーテルをコーティングするための組成物に組み込むこともできる。例えば、血管ステントは、再狭窄（傷害後の血管壁の再狭窄化）を克服するために使用されてきた。しかし、ステントまたは他の埋込式デバイスを使用する患者は、血栓形成または血小板活性化のリスクがある。これらの望ましくない効果は、キナーゼ阻害剤を含む薬学的に許容される組成物で、デバイスを予めコーティングすることによって予防または軽減することができる。本発明の化合物でコーティングされた埋込式デバイスは、本発明の別の実施形態である。

【0368】

本明細書に記載される本発明がより完全に理解され得るように、以下の実施例を記載する。これらの実施例は、単に例示目的であり、いかなる方式でも本発明を制限すると解釈されるべきでないことを理解されたい。

【実施例】

【0369】

以下の実施例に図示される通り、ある特定の例示的な実施形態では、化合物を以下の一般手順に従って調製する。一般法により、本発明のある特定の化合物の合成を図示しているが、以下の一般法および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載される通り、すべての化合物、ならびにこれらの化合物のそれぞれのサブクラスおよび種に適用され得るこ

10

20

30

40

50

とを理解されよう。

【0370】

本発明のある特定の化合物に適用できる調製方法は、Crawford et al. (2008) Org. Process Res. Dev. 12:823-830、US 7,354,934、WO 00/56729、US 6,023,891、およびUS 6,023,510、ならびにAn, H.; Wang, T.; Mohan, V.; Griffey, R. H.; Cook, P. D. Tetrahedron 1998, 54, 3999-4012に開示されており、そのそれぞれの内容全体は、参照により本明細書に組み込まれる。当業者は、単に慣用的な実験方法を使用して、開示されるこのような方法を変更して、本発明の化合物の調製、検査、および解析の代替手段を提供することができる。

10

(実施例1)

メチルイミン不純物

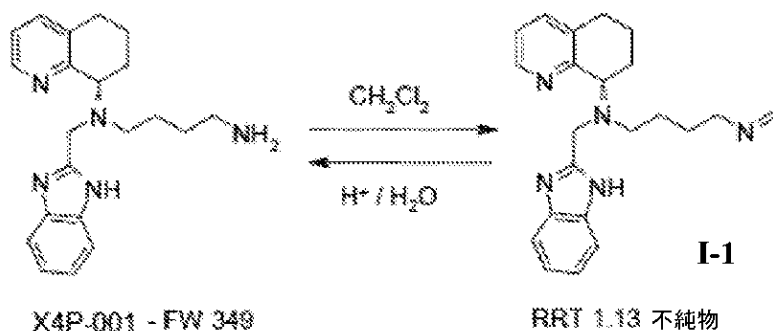
【0371】

高速液体クロマトグラフィー質量分析(HPLC-MS)解析によって、相対的保持時間(RRT)1.13におけるピークは、362 m/zの[M+1]⁺を示した(X4P-001よりも12質量単位高い)。そのピークは、X4P-001が酸性水性媒体に可溶化する場合には、数時間後に消失する。不純物の分子量は、その化学的挙動と共に、第一級アミン上のメチルイミン構造を示唆している。いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、ホルムアルデヒドまたはホルムアルデヒド供給源の存在下で化合物I-1が形成されると考えられる。イミン不純物であるI-1、および起こり得る形成経路は、以下のスキーム1に示される。

20

スキーム1

【化34】



30

(実施例2)

N-ホルミル不純物

【0372】

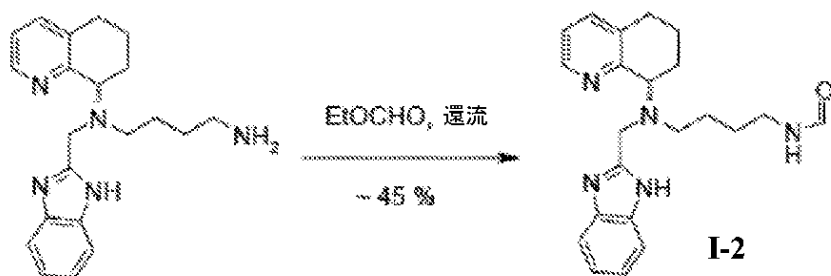
HPLC-MS解析によって、RRT1.28のピークは、378 m/zの[M+1]⁺を示し(X4P-001よりも28質量単位高い)、これはX4P-001のN-ホルミル誘導体を示唆した。このことは、独立な合成によって確認された。X4P-001とギ酸エチルとの直接反応によって、N-ホルミル化合物I-2が産生されたが、これはMSおよびHPLCデータに基づけば、バッチ不純物と同一である。ギ酸塩の形成は、以下のスキーム2に示される。

40

スキーム2

50

【化 3 5】



10

(実施例 3)

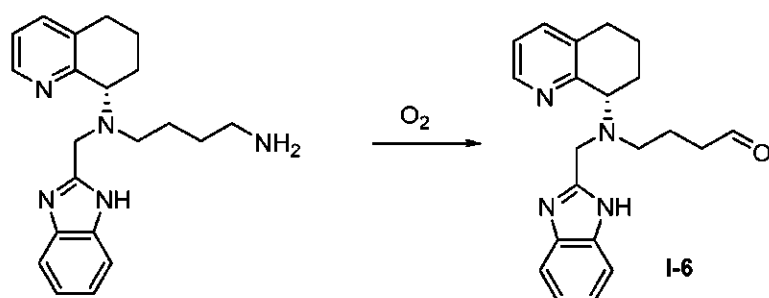
アルデヒド不純物

【0373】

RRT 1.14 のピークは、I-6 として特徴付けられた。いかなる特定の理論にも拘泥するものではないが、以下のスキーム 3 に示される通り、I-6 は、X4P-001 のアルキル鎖上のアミンの酸化から生じると考えられる。

スキーム 3

【化 3 6】



20

(実施例 4)

アセトアミド不純物

【0374】

HPLC-MS 解析によって、RRT 1.39 のピークは、 392 m/z の $[M+1]^+$ を示し (X4P-001 よりも 42 質量単位高い)、これは X4P-001 アセトアミドとして特徴付けられた。そのアセトアミドは、スキーム 4 に示される通り、X4P-001 と酢酸イソプロピル結晶化溶媒との反応によって、高温で形成される。アセトアミド不純物の独立な合成によって、その構造が確認された。X4P-001 と無水酢酸との反応によってアセトアミド I-5 が得られたが、これは MS および HPLC データに基づけば、バッチ不純物と同一である。酢酸イソプロピルは、X4P-001 の p-ヒドロキシ安息香酸塩を使用する、X4P-001 遊離塩基のある特定の製造方法のために使用される。

30

スキーム 4

【化 3 7】



40

50

(実施例 5)

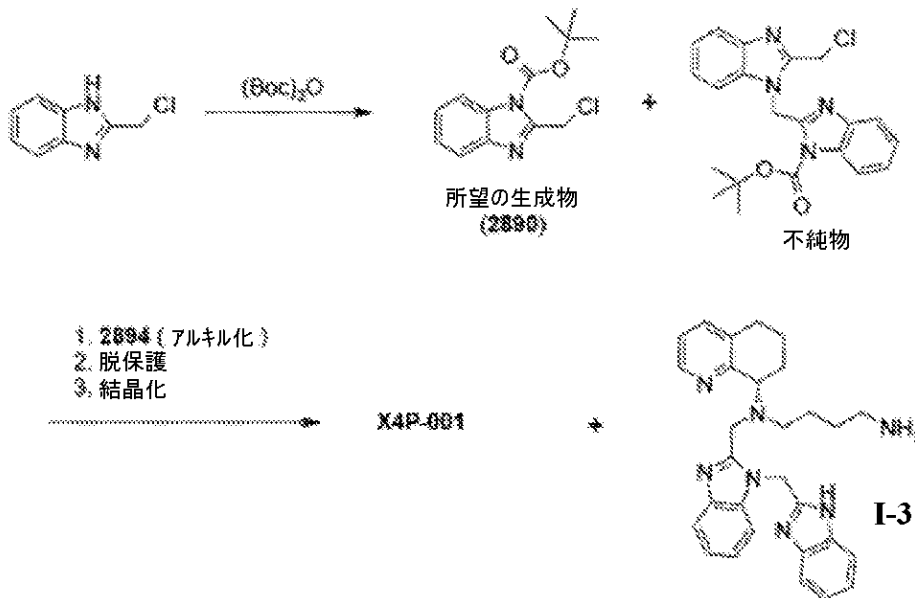
ベンゾイミダゾール不純物

【0375】

LC-MS 解析によって、RRT 1.67 のピークは、 481 m/z の $[M+1]^+$ を示し (X4P-001 よりも 131 質量単位高い)、これは M+ベンゾイミダゾール化合物 I-3 として特徴付けられた。I-3 は、以下のスキーム 5 に示される通り、2-クロロメチルベンゾイミダゾールの *t*-ブトキシカルボニル (Boc 基) 保護中に、不純物として形成される。N-アルキル化反応 (X4P-001 合成のステップ 2) 中、この不純物はアルキル化を受け、結果として製造プロセスの残りを通して存在する。

スキーム 5

【化 38】



【0376】

第二級アミン 2918 を boc-2-クロロメチルベンゾイミダゾール 2890 (I-9) と反応させた後に脱保護する独立な合成によって、I-3 が得られたが、これは MS および HPLC に基づいて観察された不純物と同一であった。

(実施例 6)

アミナール不純物

【0377】

アミナール不純物は、イミン不純物と *p*-ヒドロキシ安息香酸との反応によって X4P-001 の *p*-ヒドロキシ安息香酸塩の生成において生じる。この不純物は、X4P-001 の *p*-ヒドロキシ安息香酸塩またはその中間体を使用する方法における X4P-001 の製造と関連している。

【0378】

アミナール不純物 I-4 の構造およびその起源は、以下のスキーム 6 に示される。

スキーム 6

10

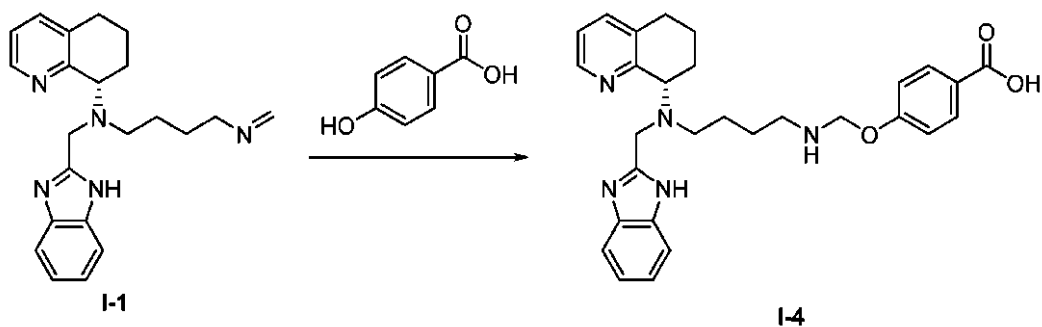
20

30

40

50

【化 3 9】



10

(実施例 7)

有機不純物のための許容基準を設定するための基本

【0379】

X4P-001 およびその p-ヒドロキシ安息香酸 (PHB) 塩の関連するバッチについての不純物の結果は、以下の表 2 に示される。初期毒性研究で使用した X4P-001 バッチは、主に、不純物の仕様の設定に使用した。X4P-001 の p-ヒドロキシ安息香酸塩のバッチを、より長期的な毒性研究で使用し、表 2 にも提示した。これらの 6 つのバッチにおける全不純物は、 $< 0.05\%$ ~ 1.4% の範囲であり、 $> 0.05\%$ の個々の不特定不純物が、単一バッチだけに 0.1% レベルで存在していた。生成されるバッチの制限された数、ならびに毒性および臨床研究のために使用される X4P-001 バッチの不純物プロファイルを考慮して、全不純物についての薬物物質放出の仕様を、 $\leq 3.0\% w/w$ に設定し、 $0.2\% w/w$ (安定性のためには 0.5%) を超える単一の不特定不純物を含まないものとした (表 2)。特定の個々の不純物および p-ヒドロキシ安息香酸の含量は、毒性研究で投与されたイミン不純物レベルに基づいて 1.1% に設定されたイミン不純物を除いて、すべて $\leq 0.5\% w/w$ である。生成物の別個のバッチ (表 2 には示されない)、すなわち X4P-001 バッチ 3-1 (表 4) によって、全不純物が $1.20\% w/w$ であり、 $0.62\% w/w$ であったイミン不純物を除いて $0.07\% w/w$ を超える特定の不純物がない高純度で薬物物質が提供された。X4P-001 臨床薬物物質バッチのアッセイの結果は、 $99.3\% w/w$ であり、キラル純度は、 $> 99\% ee$

20

30

40

50

【表 2】

表 2

バッチ番号	2-1	2-2	2-3	2-4	2-5	2-6	2-7
薬物物質 タイプ	遊離 塩基	遊離 塩基	遊離 塩基	遊離 塩基	遊離 塩基	PHB 塩	PHB 塩
HPLC (%w/w) による無水ベース での個々の 不純物	検査結果						
イミン (I-1)	1.1	0.5	0.1	0.49	0.65	0.02	0.02
ホルミル (I-2)	0.2	0.1	0.1	0.13	0.13	ND	ND
アセトアミド (I-5)	0.1	0.1	0.1	0.10	0.06	NA	NA
アミナール (I-4)	NA	NA	NA	NA	NA	0.01	ND
ベンゾイミダゾール (I-3)	0.01 ^a	NR	0.2	<LOQ	0.11	0.01	0.01
単一の 不特定物	NR	NR	0.1	ND	NR	ND	ND
PHB 含量	NA	NA	NA	NA	NA	28.1	28.4
全不純物 (%w/w) ^b	1.4	0.7	0.5	0.72	1.01	≤ 0.05	≤ 0.05
HPLC による (R)-鏡像異性体 %ee	>99	>99	>99	>99	>99	>99	>99

使用した略語：

- ^a L O Q（定量限界）未満の値
- ^b X 4 P - 0 0 1 の p - ヒドロキシ安息香酸塩を出発材料として使用して製造した遊離塩基である臨床薬物物質にのみ関連する仕様
- NA = 不適用
- ND = 検出されず
- N L T = 以上
- N M T = 以下
- NR = 報告されず

【 0 3 8 0 】

典型的に、各不純物の w t % は、H P L C によって決定され、初期または保存の後のいずれかに、および必要に応じて X 4 P - 0 0 1 組成物の保存期間中に継続的に、測定される。一部の実施形態では、不純物のレベルは、周囲条件下での長期間保存の効果に近づくために使用される、高温、高湿度、またはその両方の条件となるストレス条件下で組成物を保存した後に測定される。したがって一部の実施形態では、本発明は、1 . 1 % 以下のイミン（I - 1）、0 . 3 % 以下のホルミル（I - 2）、0 . 4 % 以下のベンゾイミダゾール（benzamidazole）（I - 3）、0 . 5 % 以下のアミナール（I - 4）、0 . 5 % 以下のアセトアミド（I - 5）、0 . 4 % 以下のアルデヒド（I - 6）、0 . 3 % 以下の脱 B O C N T - 3 1 6（I - 7）、および 0 . 2 % 以下の単一の不特定不純物を含む、X 4 P - 0 0 1 組成物を提供する。さらに、遊離塩基である臨床薬物物質が X 4 P - 0 0 1 の p - ヒドロキシ安息香酸塩を介して製造される場合、1 . 0 % 以下の P H B が、組成物中に存在する。一部の実施形態では、3 . 0 % 以下の全不純物が存在する。一部の実施形態では、R - 鏡像異性の鏡像体過剰率（% e e）は、9 7 . 0 % 以上である。

(実施例 8)

保存後に生じる不純物の同定

【0381】

安定性試験の解析の際に、25℃/60%相対湿度(25/60)で3カ月保存した、MET/CR/1448によるX4P-001(PTL/ST/0511)の試料は、2種の未知の不純物の形成を示した。

未知1-RRT1.14

未知2-RRT1.24

【0382】

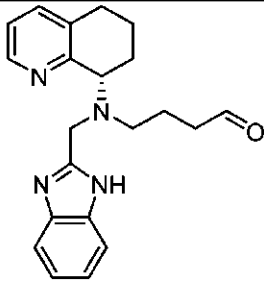
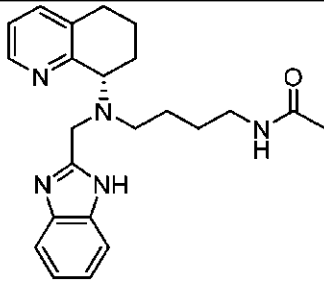
RRT1.14における不純物も、PTL/DA/0175における高温および高湿度(80℃/80%RH)条件下での主な分解生成物であった。

概要

【0383】

X4P-001に対する25℃/60%RHでt=3カ月の安定性研究中、および高温/高湿度下での強制分解研究において形成された2種の不純物を、LC-MSによって同定した。

【化40】

 I-6	 I-5
RRT 1.14 における不純物 MET/CR1448 アルデヒド酸化生成物 実験式 = C₂₁H₂₄N₄O モノアイソトピック質量 = 348.195	RRT 1.24 における不純物 MET/CR1448 アセトアミド不純物 実験式 = C₂₃H₂₉N₅O モノアイソトピック質量 = 391.237

実験

機器パラメーター

【0384】

ZQ2000シングル四重極MSに接続したGMP Waters Alliance HPLCシステムで研究を実施した。データをEmpower 2ソフトウェアに収集した。

【0385】

X4P-001についてのアッセイおよび不純物の方法(MET/CR/1448)は、溶離剤中のモディファイアとしてイオン化を著しく抑制することがあるTFAを使用するので、質量分析に理想的に適しているわけではない。最初に、これを0.15%v/vギ酸で置換した。流速も、MS入口に直接的に接続できるように変更し(最大流速0.3mL/分)、これにしたがってグラジエントを調整した。

HPLC条件1

カラム: Zorbax Bonus-RP、150×4.6mm、3.5μm

注入体積：100 μL
検出：220 nm（190～400 nm）におけるUV
MS ES+ 100～700 Da、ES- 100～700 Da
移動相A：水中0.15%ギ酸
移動相B：MeCN中0.15%ギ酸

【表10】

時間（分）	%A	%B
0.0	95	5
6	95	5
51	5	95
60	5	95
60.1	95	5
75	95	5

10

流速：0.3 mL／分
カラム温度：周囲
分析時間：75分
MS 調整パラメーター1

20

【表11】

イオン源タブ	ES +	ES -
キャピラリー電圧(kV)	3.5	4
コーン電圧(V)	25	25
抽出器(V)	3	0
RF レンズ	0.4	3
供給源温度 °C	150	150
脱溶媒和温度 °C	150	150
脱溶媒和ガス流(L/時間)	300	300
コーンガス流(L/時間)	50	50
解析器タブ		
LM Res	15	15
HM Res	15	15
イオンエネルギー	1.8	2
乗数	521	521

30

【0386】
X4P-001は、TFAのイオン対化を必要としたため、これらの条件下で保持されなかった。クロマトグラフィーおよび得られた質量スペクトルは、図5に提示される。
【0387】
2種の不純物について、暫定的質量を得た。提示されたすべての質量スペクトルは、バックグラウンド補正されていた（目的のピークの直前および直後の領域が取られた）。
未知1 MET／CR／1448 RRT1.14 [M+H] = m／z 349.2
未知2 MET／CR／1448 RRT1.24 [M+H] = m／z 392.3
【0388】

40

50

本発明者らは、目的の不純物が他の不純物と共に溶離されていた可能性があるとは仮定した。したがって、試料をMET／CR／1448においてクロマトグラフィー条件を使用して分析した。濃度および注入体積を、TFAによって引き起こされるイオン化抑制を相殺するために増大した。

HPLC条件2

カラム：Zorbax SB-C8、150mm×4.6mm、3.5μm

ガードカラム：Zorbax SB-C8、12.5mm×4.6mm、5μm

注入体積：様々

検出：270nmにおけるUV

移動相：移動相A：水中0.2%TFA

移動相B：アセトニトリル中0.1%TFA

【表12】

グラジエント溶離

時間 (分)	%A	%B	流速 (mL/分)
0	92	8	0.8
5	90	10	0.8
15	89	11	0.8
25	80	20	0.8
28	80	20	0.8
37	55	45	0.8
44	20	80	0.8
47	20	80	0.8
48	92	8	1.2
53	92	8	1.2
54	92	8	0.8
55	92	8	0.8

【0389】

初期流速：0.8mL／分（グラジエントタイムテーブルを参照）でMS入口に4：1に分けた。

カラム温度：25℃

分析時間：55分

【0390】

MSパラメーターは前述の調整パラメーター1に従う。

【0391】

目的の不純物が検出されていたX4P-001の様々な試料を、1または10mg／mLのいずれかでメタノールにおいて調製した。

PTL／ST／0511、バッチ3-1、25／60 t=3カ月

PTL／DA／0175 分解試料 80℃／80%相対湿度（80／80） t=1および7日。

【0392】

得られたデータは、図6～9に提示される。

【0393】

HPLC条件2から得られた質量スペクトルデータを確認した。

未知1 MET／CR／1448 RRT1.14 [M+H]⁺=m/z 349.2

未知2 MET／CR／1448 RRT1.24 [M+H]⁺=m/z 392.3

【0394】

最後に、クロマトグラフィー条件を、流れを分けることなくMSに入るように修正した。HPLC条件3からの結果は、図10に示される。

HPLC条件3

カラム：Zorbax SB-C8、150mm×4.6mm、3.5μm

ガードカラム：Zorbax SB-C8、12.5mm×4.6mm、5μm

注入体積：様々

検出：270nmにおけるUV

移動相：移動相A：水中0.2% TFA

移動相B：アセトニトリル中0.1% TFA

【表13】

グラジエント溶離

時間 (分)	%A	%B
0	92	8
13.3	90	10
39.9	89	11
66.50	80	20
74.48	80	20
98.42	55	45
117	20	80
125	20	80
125.10	92	8
140	92	8

流速：0.3mL／分で直接的にMS入口に

カラム温度：25℃

分析時間：140分

MSパラメーターは前述の調整パラメーター1に従う。

結果の考察

【0395】

ピーク応答およびX4P-001からの分解は変わったが、得られたスペクトルのすべてによって、初期の結果が確認された。

未知1 MET/CR/1448 RRT1.14 [M+H]⁺=m/z 349.2

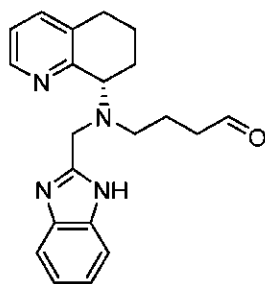
未知2 MET/CR/1448 RRT1.24 [M+H]⁺=m/z 392.3

未知1 RRT1.14 (アルデヒド)

【0396】

分子量348は、窒素の喪失を示している（窒素ルール）。これは、アルデヒドをもたらすアルキル鎖上のアミンの酸化と一致している。想定される構造は、以下に示される。

【化 4 1】

**I-6**実験式 = C₂₁H₂₄N₄O

モノアイソトピック質量 = 348.195

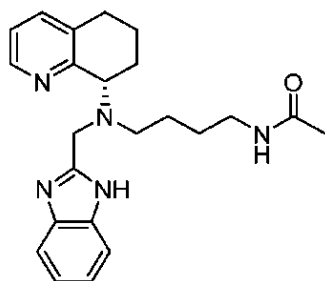
10

未知 2 R R T 1 . 2 4 (アセトアミド)

【 0 3 9 7】

分子量 391 は、アセトアミド不純物である I - 5 と一致している (X 4 P - 0 0 1 と残存酢酸イソプロピルとの反応を用いて形成した)。I - 5 の構造は、以下に示される。

【化 4 2】

**I-5**実験式 = C₂₃H₂₉N₅O

モノアイソトピック質量 = 391.237

20

30

結論

【 0 3 9 8】

両方の未知の不純物は、得られた質量スペクトルデータから同定した。R R T 1 . 1 4 における不純物は、アルデヒド酸化生成物であり、R R T 1 . 2 4 における不純物は、アセトアミド不純物 I - 5 である。

(実施例 9)

不純物レベルを低減および制御するための X 4 P - 0 0 1 についての製造プロセスの改善導入

40

【 0 3 9 9】

臨床研究を裏付ける、GMP 薬物物質の先の調製における最終ステップ (プロセスバージョン 2 ; 図 2 に示される) は、化合物 N T - 3 1 6 および A M D - 2 8 9 0 (I - 9) を用いて出発した。この調製で形成された最も重要な不純物の構造および起源を研究した後、不純物プロファイルの制御ならびに A P I の結晶化を改善する新しいプロセス (プロセスバージョン 3) を開発した。さらに、この試みは、そのプロセスにおける最終ステップの再現性およびロバスト性を著しく増強した。

合成経路および鍵となる中間体の説明

【 0 4 0 0】

A P I である X 4 P - 0 0 1 は、N T - 3 1 6 および A M D - 2 8 9 0 の 2 つの鍵とな

50

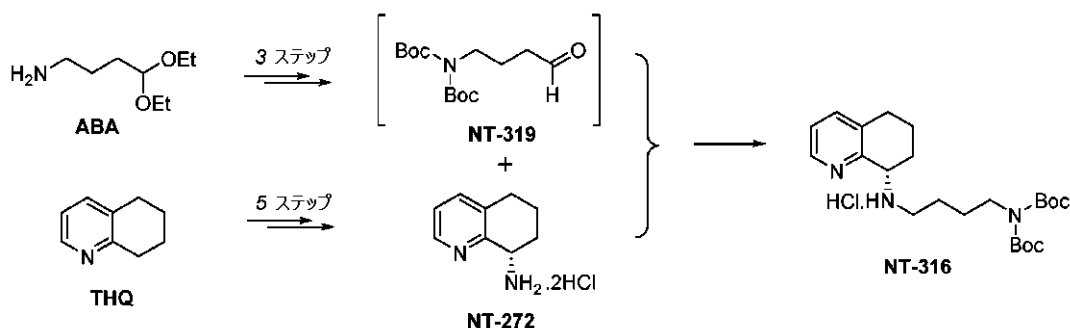
る断片から出発して、2ステップで収束方式に構築される。最後から2番目の中間体であるAMD-11070は、単離されず、すぐにAPIに変換され、後処理手順後に結晶化される。

【0401】

スキーム7およびスキーム8は、API分子であるX4P-001についての合成を示す。

スキーム7：X4P-001の合成の初期ステップ。

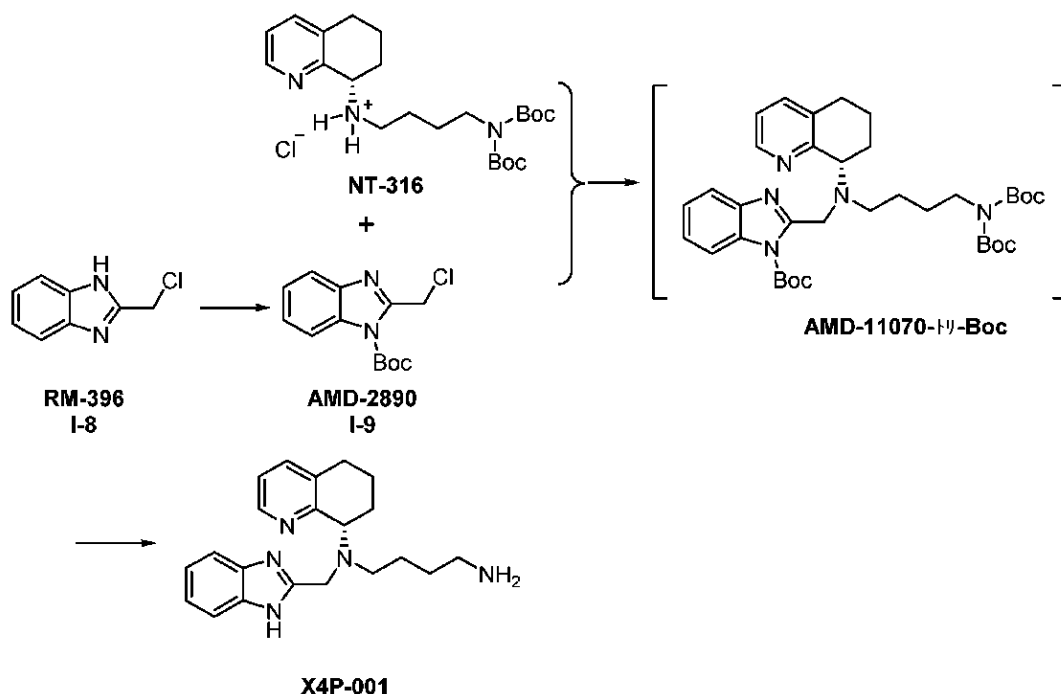
【化43】



10

スキーム8：X4P-001の合成の後期ステップ。

【化44】



20

30

【0402】

鍵となる断片AMD-2890を、RM-396 (I-8) から1ステップで合成する。RM-396は商業的に入手可能ではあるが、その純度は、供給源に応じて大きなばらつきがある。商業的に供給されている材料の純度は、HPLC解析によると高い(>97面積%)ように見える場合があるが、真のwt%純度は、90%という低さであることが見出されている。RM-396は、自己アルキル化を受けて、オリゴマー不純物の様々な混合物を形成する可能性が高い。RM-396がAMD-2890に変換した後に初めて、十分に定義付けられた不純物プロファイルを有する安定な化合物が得られる。

【0403】

その他の鍵となる断片は、NT-316であり、これは、API構造のかんりの部分を組み込む、十分に特徴付けられた安定な結晶性化合物である。NT-316は、NT-3

40

50

19とキラルアミン塩NT-272との反応を介する収束合成によって得られる。NT-272は、安定な結晶性化合物であり、これは、カスタム合成を介して生成することができる。

【0404】

NT-319は、分解なしには単離することができない、非常に不安定な中間体である。NT-319は、市販のABAから3ステップで調製される（それぞれ中間体の単離なしに）。ABAの純度の制御は、ABAが油であるというだけでなく、UV発色団を欠いており、その正確な解析的特徴付けのための方法が大幅に制限されるので、困難である。

【0405】

前述に基づくと、不純物プロファイルおよびAPIの質を決定するのは、2つの最終的な化学的ステップ（GMP制御下で実施されるべきである）の正確な条件と組み合わされる、これらの2つの断片NT-316およびAMD-2890（I-9）の不純物プロファイルである。

【0406】

つまり、NT-316の化学的および鏡像異体の純度、ならびにAMD-2890の化学的純度は、API（X4P-001）の化学的および鏡像異性の純度と直接的に相関付けることができる。

鍵となるプロセス変更の説明

【0407】

図3は、新しいプロセス（プロセス3）が、前バージョン（プロセス2）とどのように異なっているかを示す。プロセスバージョン2では、まず、APIをその4-ヒドロキシ安息香酸塩として単離する必要があることが証明された。次に、APIを得るために、この塩を、別個のステップで対応する遊離塩基に変換した。

【0408】

プロセスバージョン3における化学的ステップは、変更されない。化合物NT-316およびAMD-2890（I-9）は、互いに反応し、生じる生成物（トリ-BoC）（単離されず、むしろすぐに脱保護される）と反応して、粗製APIをもたらす。しかし、APIを単離するために利用される方法は、プロセスバージョン3ではかなり変更された。

【0409】

プロセスバージョン2において生成される最も重要な不純物には、スキーム9に示される、イミンA（RRT1.08）およびN-ホルミルB（RRT1.28）が含まれる。これらの不純物は、粗製APIの抽出中に、溶媒としてジクロロメタンを使用することから生じたことが示された。さらに、アセトアミド不純物C（RRT1.37）の形成は、API遊離塩基の最終的な結晶化のための溶媒として酢酸イソプロピルを使用することと相関付けることができた。

スキーム9：バルク薬物物質において発見された不純物

10

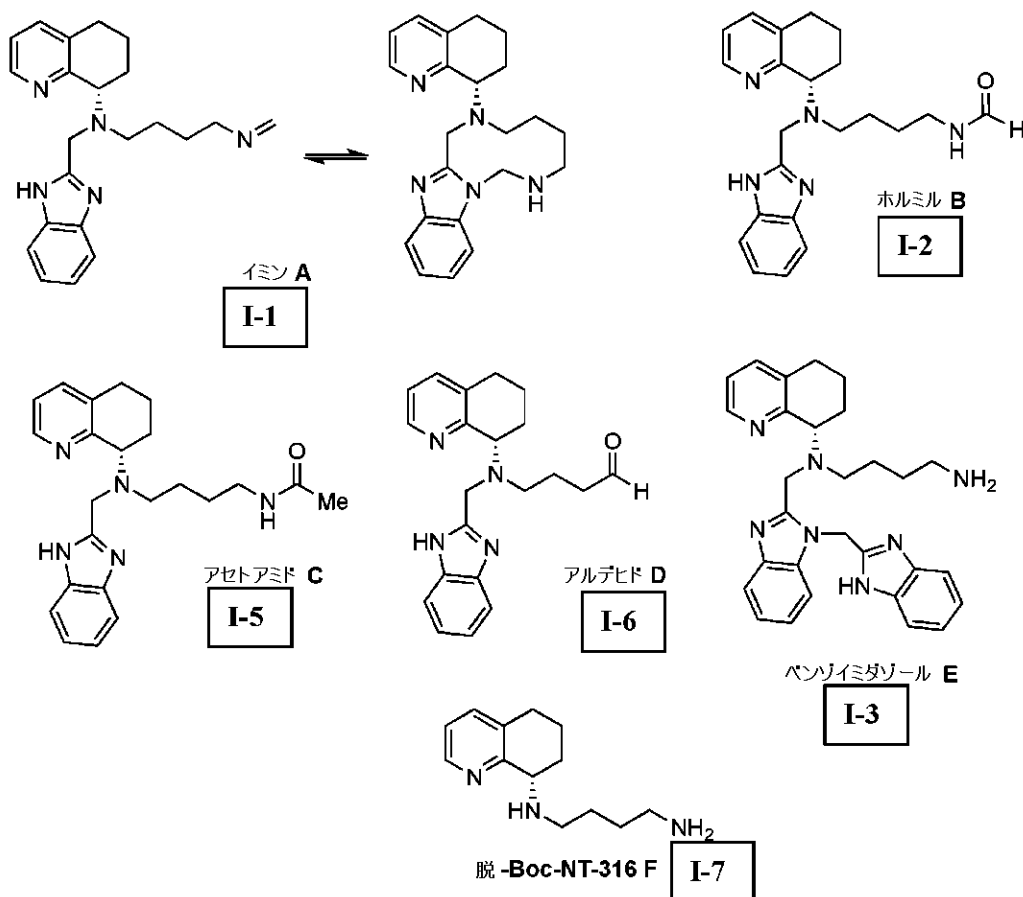
20

30

40

50

【化 4 5】



10

20

【0 4 1 0】

したがって、バージョン2においてX4P-001の後処理および単離に使用したジクロロメタンおよび酢酸イソプロピルを、バージョン3ではそれぞれ1-ブタノールおよびトルエン／メタノール混合物で置き換えた。本発明者らは、これらの溶媒がAPIと反応しないことを見出し、したがって本発明者らは、この変更が、本発明者らが観察した不純物A（イミン）、B（N-ホルミル）およびC（アセトアミド）の著しい減少を引き起こしたと考える。

30

【0 4 1 1】

さらに、プロセスバージョン2における最終生成物の結晶化中の、APIのガム状物および油状物の形成を伴う問題は、AMD-2890出発材料の質に起因していたことを見出した。この材料は、市販の2-クロロメチルベンゾイミダゾール（RM-396）から得られるが、これは、面積%純度が良好（>98%）と思われる場合でも低いwt%純度を有する場合がある。AMD-2890のための改善された単離手順の開発は、プロセスバージョン3の不可欠部分であり、これは、優れた%純度を有するだけでなく、優れたアッセイ%w/w純度も有する高い質のAMD-2890の生成を一貫してもたらした。

40

【0 4 1 2】

APIの単離中の通気および炭素処理のさらなる最適化によって、単離されたAPIの色がより良好に制御され、これらの操作も、プロセスバージョン3に含まれる。

【0 4 1 3】

最後に、トルエンからの遊離塩基APIの結晶化を、狭い範囲で定義した。準安定なゾーンおよび最適な播種点を決定した。本発明者らはまた、種子床を形成した後の最適な冷却速度、ならびに適切な洗浄および乾燥プロトコルを開発した。

【0 4 1 4】

図4は、APIの後処理および単離における連続的下流操作について、プロセスバージョン2と3の詳細な比較を提供する。

50

【0415】

プロセスバージョン3のロバスト性および再現性を、3つの同一の実験室実験の実施によって100gスケールで実証した。表3および表4のデータが示す通り、このプロセスの実証は成功した。その後、本発明者らは、そのプロセスを10kgスケールにスケールアップした。合計9.75kgのGMP X4P-001を、単一のバッチで調製し、ほぼ同じ成果を得た。これらの実験の詳細を、以下に論じる。

プロセスバージョン3の説明ならびにプロセス1およびプロセス2の改善

【0416】

以下の節では、プロセスバージョン3の最終ステップでのAPIの合成および単離における様々な操作の簡単な説明を提供する。

NT-316の合成

【0417】

カスタム合成したキラルアミンNT-272およびABAからの鍵となる出発材料NT-316の調製のための初期プロセスステップは、初期の活動から変わっていない。

AMD-2890の合成

【0418】

前述の通り、AMD-2890 (I-9) の合成、特にその単離および結晶化は、市販の2-クロロメチルベンゾイミダゾール (RM-396) の様々な純度および色に適応させるために改善されてきた。この材料は、典型的に暗褐色から黒色である。したがって活性炭処理を導入すると、AMD-2890の色をより良好に制御することができた。

【0419】

したがって、2-クロロメチルベンゾイミダゾール (RM-396) を、DMF (N, N-ジメチルホルムアミド) 8.6体積 (vol) 中、0.1当量 (equiv.) のDIEA (ジイソプロピルエチルアミン) の存在下で40℃において1.3当量のジ-tert-ブチルジカーボネートと反応させる。反応の完了後に、脱色炭を添加する。40℃で1.5時間熟成させた後、混合物を濾過し、固体を1体積のDMFで洗浄する。水 (3.5体積) を濾液にゆっくり添加すると、わずかに濁った混合物が得られ、それに1%のAMD-2890を播種する。熟成時に、スラリーが生成され、それを20℃にゆっくり冷却する。追加の水 (1体積) をゆっくり添加し、0℃にさらに冷却した後、スラリーを濾過する。固体を、すべて0℃で、まずDMFおよび水の2:1の混合物で洗浄し、次に水 (2×3体積) で洗浄する。濾過ケーキを、窒素ストリーム下で乾燥させて、淡黄色のAMD-2890を提供する。この化合物は、典型的に>99面積% (HPLCによる) および>99wt% (NMRによる) 純粋である。

X4P-001の合成および単離

【0420】

前述の通り、等モル量のNT-316およびAMD-2890を、アセトニトリル中ジイソプロピルエチルアミン (DIEA) およびヨウ化テトラブチルアンモニウム (TBAI) の存在下で、60~65℃で反応させる。完了したら、反応物を周囲温度に冷却し、0.3体積のアンモニアでクエンチした後、1体積の水を添加する。次に、得られた混合物を、2体積の濃塩酸および3体積の水の混合物に添加する。この酸性溶液中で35~40℃において数時間熟成させると、APIの保護中間体の脱保護が生じる。その後、アセトニトリルを真空蒸留によって除去する。

【0421】

この時点で、2体積の1-ブタノールを添加し、pHを、20% NaOH溶液で12に調整する。得られた二相性混合物を、窒素中10%酸素の混合物で20℃において2時間スパージする。その後、pHを、18% HCl水溶液で3.0~3.5に調整する。得られた二相を分離し、水層を1-ブタノール (3×3体積) で洗浄する。有機層を合わせ、3体積の水で抽出する。次に、すべての水相を合わせ、0.4% (wt) の炭素を添加する。1~2時間後に、混合物を濾過し、固体を3体積の水で洗浄する。

【0422】

トルエン（7体積）およびメタノール（1体積）を、合わせた濾液に添加し、温度を45～55℃に増大した後、pHを、20%水酸化ナトリウム溶液で9.5～10.0に調整する。相を分離し、水層を3体積のトルエンでさらに2回抽出する。

【0423】

すべてのトルエン層を合わせ、真空蒸留によって45～50℃で部分的に濃縮する。新しいトルエンを添加して真空蒸留を45～50℃で継続することを数回行って他の揮発性溶媒を除去した後に、およそ3体積のトルエン中、APIの溶液が得られる。この溶液を60℃に加熱し、ライン濾過を介して清澄にする。

【0424】

50℃に冷却したら、この溶液に0.5wt%までのX4P-001を注意深く播種する。種床が展開した後、2～3時間にわたってAPIの着実な結晶化を生じさせた後、スラリーを0℃にゆっくり冷却する。生じたスラリーを、徐々に加温して30～35℃に戻し、次に0℃に冷却し戻して、結晶の成長を促進する。最後にスラリーを濾過し、最終的な固体をトルエンで洗浄し、真空下で60℃において16時間、時々注意深くかき混ぜながら、加熱によって濾過乾燥機中で乾燥させる。

【0425】

この手順により、10kgスケールで99.0～99.5面積%純度(>99.9%エナンチオ純度)および1337ppmの残存トルエンを有するX4P-001が提供されたことが実証された。

プロセス2およびプロセス3の比較

【0426】

表3は、プロセス2および3を用いてごく最近生成されたバッチについての鍵となるプロセスパラメーターおよび成果の比較を提供する。前述の通り、プロセスバージョン3を、まず実験室スケールで実証し、その後X4P-001を生成するための工場にスケールアップした。表4は、これらのバッチの不純物プロファイルの比較を提供する。

【0427】

最も重要なことには、表4は、プロセスバージョン2からプロセスバージョン3への切替えにより、全不純物の全体的な0.5～1.1面積%低減、およびAPI中の全残存溶媒の著しい低減が一貫してもたらされ、他の重大なプロセスの成果には有害な影響がなかったことを示している。

10

20

30

40

50

表 3: プロセスバージョン2および3を用いて生成したバッチの鍵となるプロセスパラメーターおよび成果の比較。

バッチ番号	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6
プロセスバージョン	2	2	3	3	3	3
外観	薄黄色固体	薄黄色固体	薄黄色固体	薄黄色固体	薄黄色固体	薄黄色固体
キラル純度	>99%	>99%	>99.9%	>99.9%	>99.9%	>99.9%
重金属	<20 ppm	<20 ppm	<5 ppm	<5 ppm	<5 ppm	実施されず
残存溶媒 (GCによる)	iPAc 4148 ppm	iPAc 7440 ppm	iPAc ND	iPAc ND	iPAc ND	iPAc ND
	DCM 8 ppm	DCM ND	DCM ND	DCM ND	DCM ND	DCM ND
	IPA 6 ppm	IPA 52 ppm	IPA 65 ppm	IPA ND	IPA 109 ppm	IPA ND
	Tol ND	Tol ND	Tol 2020 ppm	Tol 3022 ppm	Tol 2020 ppm	Tol 1337 ppm
水分 (KFによる)	<0.1 wt%	0.2 wt%	0.2 wt%	0.2 wt%	0.3 wt%	0.2 wt%
PSD (レーザー回折による)	D(50) 140 μm	D(50) 118 μm	D(50) 91 μm	D(50) 169 μm	D(50) 122 μm	D(50) 48 μm

ND = 検出されず ; iPAc = 酢酸イソプロピル ; DCM = ジクロロメタン ; IPA = イソプロピルアルコール ; Tol = トルエン。

【表 4】

表 4: プロセスバージョン2および3を用いて生成したバッチの HPLC 不純物プロファイルの比較。

バッチ番号	3-1	3-2	3-3	3-4	3-5	3-6
プロセスバージョン	2	2	3	3	3	3
アッセイ (wt%, oab)	99.3	97.9	99.9	96.7	97.8	98.4
純度 (%)	98.8	98.3	99.46	99.40	99.28	99.51
同定された不純物 (%)						
RRT 0.38 (脱-Boc NT-316) (I-7)	ND	ND	0.11	0.09	0.13	0.05
RRT 1.08 (イミン) (I-1)	0.62	0.95	0.10	0.13	0.04	0.09
RRT 1.21 (アルデヒド) (I-6)	NT*	NT*	0.09	0.14	0.20	0.14
RRT 1.28 (ホルミル) (I-2)	0.03	ND	0.03	0.03	0.03	0.05
RRT 1.37 (アセトアミド) (I-5)	0.07	0.42	0.02	0.04	0.06	ND
RRT 1.93 (ベンゾイミダゾール) (I-3)	0.01	ND	0.06	0.05	0.04	0.04
全不純物 (%)	1.20	1.67	0.54	0.60	0.72	0.49

ND = 検出されず。

NT = 検査されず。

* これらの2つのバッチについて、これらのバッチに何らかのアルデヒド不純物が存在していたかどうかは未知である。

プロセス3における残存溶媒レベルの改善
【0428】

X4P-001（以前はAMD110170）の初期臨床開発中に、酢酸エチルを結晶化溶媒として使用して、薬物物質を遊離塩基として直接単離した（プロセス1）。しかし、粉碎および加熱窒素への曝露を含む骨の折れる試みを必要とする開発ロットを用いる最終APIからの酢酸エチルの除去において、そのレベルを医薬品規制調和国際会議（ICH）によるNMT 5000 ppmの制限未満に低減するためには困難に遭遇した。AMD-110170の開発中の初期の試みでは、APIのいくつかのバッチにおいて、プロセス1の単離溶媒として酢酸イソプロピルも用いた。

【0429】

開発の後半では、AMD-11070のパラオキシ安息香酸（PHB）塩を、中間体として単離した後、遊離塩基に変換した（プロセス2）。本発明者らは、最近の臨床試験のためにこのプロセスを使用して、薬物物質を製造した。プロセス2では、酢酸エチルの代わりに酢酸イソプロピルを使用して、塩を放出した後に遊離塩基を単離した。このAPIは、プロセス1によって作製したAPIに見られるのと同様に高レベルの残存溶媒を呈した。さらに、本発明者らは、酢酸イソプロピルが、生成中のアセトアミド不純物の産生に関与していたことを見出した。したがって、最終的なAPI単離溶媒の変更は、当然のことであった。

【0430】

本発明者らの最近のプロセス開発では、直接的な遊離塩基の単離手順が可能になったが（PHB塩は、もはやそのプロセスの中間体ではない）、ここでは最終的な結晶化溶媒として、酢酸イソプロピルの代わりにトルエンを用いる（プロセス3）。本発明者らは、トルエンがX4P-001と反応せず、したがって、単離により適した溶媒を提供することを見出した。前述の通り、酢酸イソプロピルの使用を排除することにより、不純物レベルも低下する。X4P-001のバッチにおける残存溶媒レベル、およびそれらの残存結晶化溶媒レベルの概要は、表5に提示される。

10

20

30

40

50

【表 5】

表5: 開発中の X4P-001 の残存単離溶媒レベル

単離溶媒	測定レベル (ppm)
プロセス番号 1	
酢酸エチルまたは 酢酸イソプロピル	7219
酢酸エチルまたは 酢酸イソプロピル	9108
酢酸エチルまたは 酢酸イソプロピル	1971
酢酸エチルまたは 酢酸イソプロピル	6820
酢酸エチルまたは 酢酸イソプロピル	9298
プロセス番号 2	
酢酸イソプロピル	2500
酢酸イソプロピル**	4148**
酢酸イソプロピル	7440
酢酸イソプロピル およびトルエン*	ND (iPAc)*
	2280 (トルエン)*
プロセス番号 3	
トルエン	4487
トルエン	2020
トルエン	3022
トルエン	2020
トルエン	1337

* A P I バッチは、元々は酢酸イソプロピルを使用して結晶化されたバッチから、最終的な結晶化段階でトルエンを使用して再製したものであり、したがってこのロットを、酢酸イソプロピル (i P A c) およびトルエンの両方についてアッセイした。

** バッチ 3 - 1。

【 0 4 3 1】

歴史的には、X 4 P - 0 0 1 のバッチは、一次結晶化溶媒の、1 9 7 1 p p m ~ 9 2 9 8 p p m の範囲の平均残存溶媒レベルを示した。本発明者らは、X 4 P - 0 0 1 遊離塩基中の残存トルエンについての仕様を設定するために、P D E 手法を用いた。

【 0 4 3 2】

1 日当たり 6 0 0 m g の X 4 P - 0 0 1 の用量 (1 日当たり 4 0 0 m g の例示的な臨床

10

20

30

40

50

的用量を50%を超える安全マージン)を想定すると、APIであるX4P-001中の算出トルエンレベルは、4500ppm以下になると思われる。したがって、本発明のある特定の実施形態では、X4P-001中の残存トルエンについての仕様は、4500ppm以下である。したがって一部の実施形態では、本発明は、4500ppm以下のトルエンまたは1350ppm以下のトルエンを含む、X4P-001組成物を提供する。

結論

【0433】

まとめると、プロセスバージョン3の前述の改善は、バージョン2と比較した場合、よりロバストで再現できる最終的なプロセスステップをもたらした。最も重要なことには、単離されたAPIであるX4P-001の純度は、以前のプロセスバージョンと比較した場合、著しく改善された。重要なことに、本発明者らは、X4P-001の後処理および単離における溶媒の選択が、前述の不純物プロファイルの改善にとって鍵となることを発見した。具体的には、本発明者らは、プロセスバージョン2においてX4P-001の後処理および単離に使用したジクロロメタンおよび酢酸イソプロピルを、プロセスバージョン3では、それぞれ1-ブタノールおよびトルエン/メタノール混合物で置き換えた。本発明者らは、プロセスバージョン2を使用して生成したバッチでは、APIであるX4P-001がジクロロメタンおよび酢酸イソプロピルと反応することに起因して、不純物のいくつかは、最終生成物において増大した量で存在することを見出した。別の鍵となる発見は、プロセスバージョン2における最終生成物の結晶化中の、APIのガム状物の形成および油状化が、AMD-2890出発材料の様々な(しばしば低い)質に起因するものであったことであった。前述の通り、本発明者らは、高い質のAMD-2890を一貫して生成し、APIのガム状物の形成および油状化を回避する、AMD-2890の改善された単離手順を導入した。

(実施例10)

変異原性評価

【0434】

本発明者らは、X4P-001、すべてのプロセス中間体、潜在的不純物および実際の不純物を産生した合成プロセスに対して、変異原性リスクアセスメントを実施した。そのアセスメントは、鍵となる出発材料、ならびに潜在的なおよび実際のプロセス不純物および分解生成物を含めたすべての原材料の再調査を含んでいた。すべてのアセスメントを、ICH M7(R1)指針に従って行った。

【0435】

以下のスキーム10およびスキーム11は、それぞれX4P-001についての合成プロセス2およびプロセス3を図示している。スキーム12は、NT-319およびAMD-2890プロセス中間体の合成を図示している。

【0436】

以下の表6は、X4P-001を製造するためのプロセスにおいて同定された潜在的に変異原性の不純物を図示している。

スキーム10: X4P-001のための合成プロセス2。

10

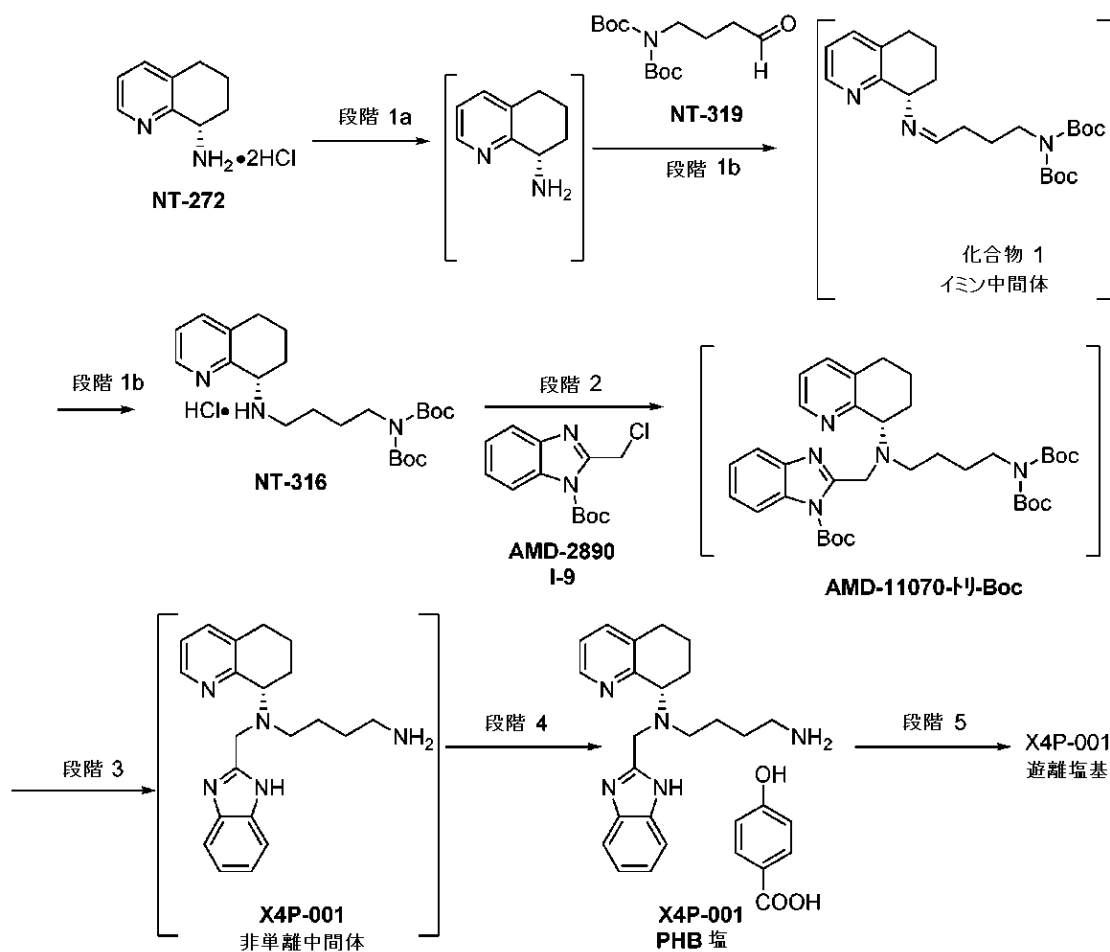
20

30

40

50

【化 4 6】



スキーム 11：X4P-001のための合成プロセス3。

10

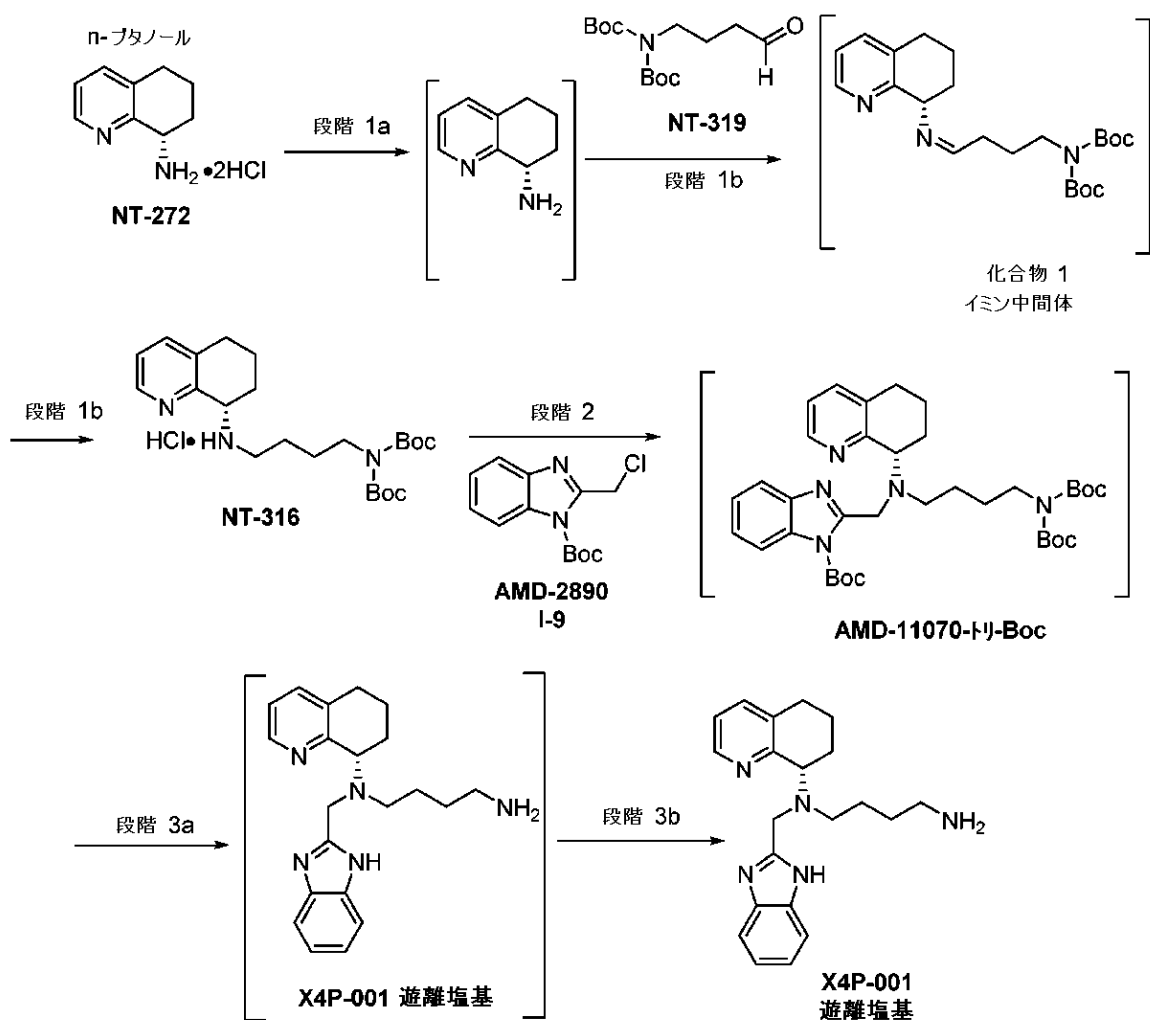
20

30

40

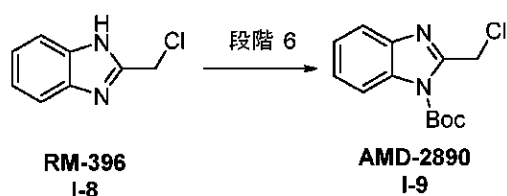
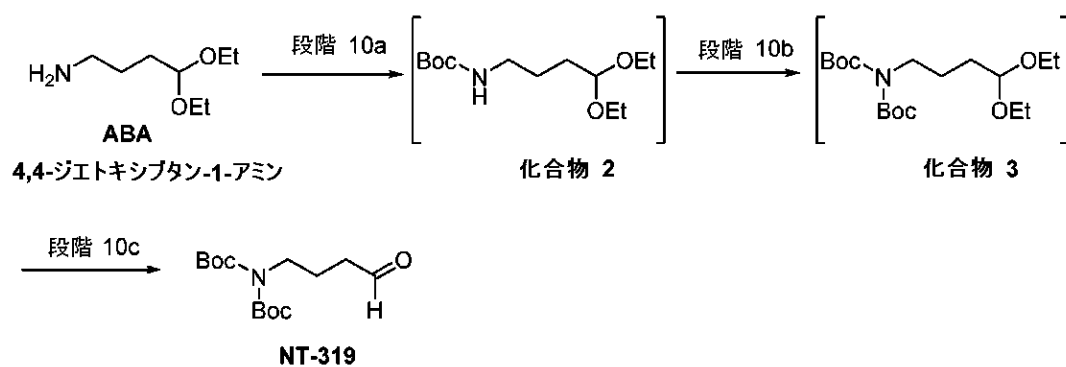
50

【化 4 7】



スキーム 12 : NT-319 および AMD-2890 の合成。

【化 4 8】



10

20

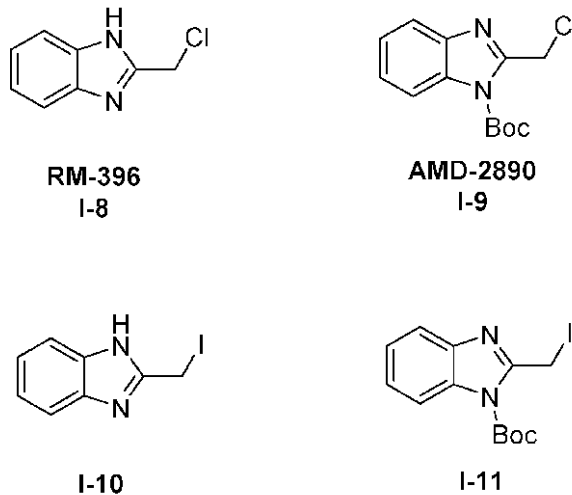
30

40

50

【表 6】

表 6: X4P-001 のための合成プロセスにおいて同定された潜在的に変異原性の不純物。



10

【0437】

臨床試験で患者について予測される処置期間は、10年未満である。>1～10年の曝露による許容される薬物摂取量は、表2のICH M7 (R1)に基づいて10 µg/日の変異原性不純物である。

20

【0438】

X4P-001の用量400 mg/日に基づいて、25 ppmまでの限度の潜在的に変異原性の不純物が許容される(10 µg/日/400 mg = 25 ppm (µg/g))。

【0439】

潜在的な不純物I-10およびI-11は、X4P-001において一度も検出されなかった。さらに、合成プロセス3の理論的パージファクター(purge factor)の算出は、Teasdale et al.による(Org. Process Res. Dev. 2013, 17, 221)などの刊行されている参考文献に基づいて、そのプロセスが、約 9×10^8 (I-10)および約 9×10^{10} (I-11)の理論的パージファクターで潜在的な不純物I-10およびI-11の両方を効率的にパージすることを示した。

30

【0440】

算出されたパージファクターに基づいて、X4P-001において約<0.0001 ppmのI-10および約<0.000001 ppmのI-11の、I-10およびI-11の理論的残存量が算出され、それは、潜在的に変異原性の不純物の両方が、このプロセスで効率的にパージされ、X4P-001の制御が必要ないことを示している。

【0441】

潜在的な不純物RM-396およびAMD-2890 (I-9)は、X4P-001において一度も検出されなかったが(定量限界、すなわちLOQ、2.5 ppm)、それは潜在的に変異原性の不純物の両方が、このプロセスで効率的にパージされることを示している。

40

(実施例11)

25 mg、100 mg、および200 mgの固体制剤

【0442】

製剤の開発中、賦形剤は、様々な賦形剤の短期適合性を含むスクリーニング研究に基づいて選択した。25 mgおよびそれよりも低い強度のカプセル剤のための希釈剤/充填剤として、微結晶性セルロースを選択した。100 mgまたはそれよりも高い強度の製剤では、流動性を改善するために、リン酸水素カルシウム二水和物希釈剤/充填剤を製剤に添加した。リン酸水素カルシウム二水和物に対する微結晶性セルロースの比は、混合中の分離可能性を低減するために、薬物物質のバルク密度に近似するように選択した。フマル酸

50

ステアリルナトリウム (sodium stearyl fumurate) を、滑沢剤として選択した。自動化カプセル剤充填機でのカプセル剤の充填を促進するために、流動促進剤であるコロイド状二酸化ケイ素を、流動助剤として製剤に添加した。クロスカルメロースナトリウム (croscarmellose sodium) を、自動化カプセル剤充填を可能にするための崩壊剤として選択した。カプセル封入中の薬物物質の固着を低減するために、および湿潤剤として、ラウリル硫酸ナトリウムを製剤に添加した。

【表 7】

表7: 例示的な X4P-001 の 25 mg カプセル剤の組成

構成成分	規格の参照	機能	量 (mg/カプセル剤)	% w/w
X4P-001 組成物	自家	活性成分	25.0	14.7
微結晶性 セルロース	NF	希釈剤	132.7	78.1
クロスカルメロース ナトリウム	NF	崩壊剤	10.2	6.0
フマル酸ステアリル ナトリウム	NF	滑沢剤	1.7	1.0
コロイド状 二酸化ケイ素	USP	流動助剤	0.4	0.2
全合計			170.0	100.0
硬ゼラチン カプセル剤、1号	USP	パッケージング	NA	NA

【表 8】

表8:X4P-001 の 100 mg カプセル剤の組成

構成成分	規格の参照	機能	100 mg	
			量 (mg/カプセル剤)	w/w
X4P-001 組成物	自家	活性物質	100.0	37.6%
リン酸水素カルシウム二水和物	USP/NF	希釈剤	84.3	31.7%
微結晶性セルロース	NF/EP	希釈剤	60.9	22.9%
クロスカルメロースナトリウム	NF/EP	崩壊剤	16.0	6.0%
フマル酸ステアリルナトリウム	NF	滑沢剤	2.7	1.0%
ラウリル硫酸ナトリウム	NF/EP	湿潤剤	1.3	0.5%
コロイド状二酸化ケイ素	NF/EP	流動助剤	0.8	0.3%
合計			266.0	100%
硬ゼラチンカプセル剤、1号 白色／白色。質的組成:ゼラチンおよび二酸化チタン。	USP	カプセル封入	N/A	N/A

【表 9】

表9:X4P-001 の 200 mg カプセル剤の組成

成分	200 mg	
	カプセル剤1個当たりのパーセント(%)	カプセル剤1個当たりの理論量(mg)
X4P-001 組成物	61.5	200.0
微結晶性セルロース、NF/EP (Avicel PH101)または等価物	12.9	41.93
リン酸水素カルシウム二水和物、USP/NF	17.8	57.85
クロスカルメロースナトリウム、NF/EP (Ac-Di-Sol)	6.0	19.50
ラウリル硫酸ナトリウム、NF/Ph. Eur.	0.5	1.625
コロイド状二酸化ケイ素、NF/Ph. Eur. (Cab-O-Sil M-5P)	0.3	0.9750
フマル酸ステアリルナトリウム、NF (Pruv)	1.0	3.250
全カプセル剤充填	100	325.0

【 0 4 4 3 】

賦形剤の適合性を、薬物生成物の継続的な長期間安定性研究によって示し、ここで生成物は、100mgカプセル剤の3つのロットについて、特定の冷蔵保存条件に関する安定性要件を満たす。24カ月までの安定性の結果は、琥珀色ガラス瓶30個にパッケージされ、5℃±3℃および25℃／60%RHの保存条件でアルミニウム箔バッグに入れて封

止したX4P-001の100mgカプセル剤ロット15K227について入手可能である。推奨される $5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ の保存条件では、結果は、24カ月まで、いかなる安定性検査パラメーターにも著しい傾向を示さない（アッセイ、不純物、溶解、水分、および微生物検査）。

【0444】

$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ で保存し、アルミニウム箔バッグに封止された琥珀色ガラス瓶またはOxy-Guard HDPE瓶にパッケージされた100mgカプセル剤の9カ月までの安定性結果は、経時的にイミン不純物の増大を示したが、十分に仕様内であった。その他の安定性検査パラメーターのいずれにも、初期値からの傾向は観察されなかった。

【0445】

$5^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$ および $25^{\circ}\text{C} / 60\% \text{RH}$ で保存し、Oxy-Guard HDPE瓶にパッケージされた100mgカプセル剤の3カ月までの安定性結果は、経時的にイミン不純物の増大を示したが、十分に仕様内であった。その他の安定性検査パラメーターのいずれにも、初期値からの傾向は観察されなかった。これらのカプセル剤は、トルエンによる再製手順を使用して製造したX4P-001薬物物質を用いて生成した。

【0446】

冷蔵コールドチェーン保存の継続的な使用は、X4P-001薬物生成物の予測される要件である。第3相臨床試験で使用されるべき、X4P-001薬物生成物の一次容器パッケージングは、インダクションシーリングによる33mmキャップを有するOxy-Guard 60cc HDPE瓶である。各瓶内のカプセル剤の上にレーヨンコイル (rayon coil) を置き、乾燥剤パック1つ (0.5gのSorb-Itまたは等価物) を、各瓶の上部のレーヨンコイルとキャップの間に入れる (30個)。

【0447】

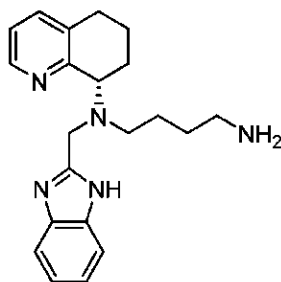
製造プロセスの詳細な概要は、図1に提供される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目1)

式I:

【化49】



I

の化合物または薬学的に許容されるその塩、および検出可能な量の以下の化合物のうちの少なくとも1つ

10

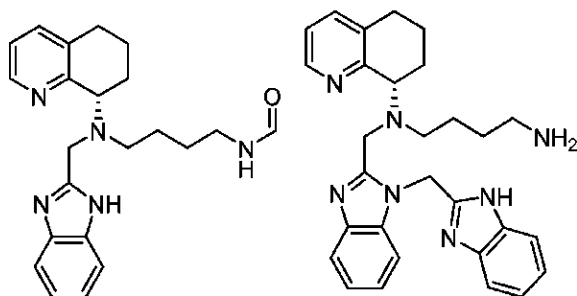
20

30

40

50

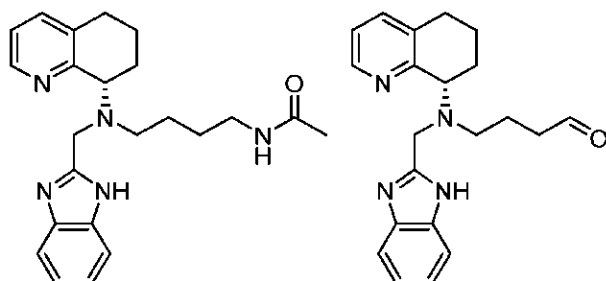
【化 5 0】



I-2

I-3

10

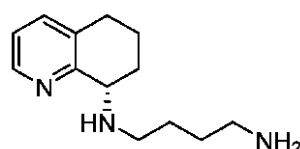


I-5

I-6

20

【化 5 1】

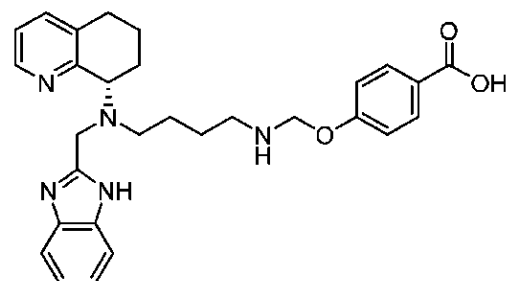


I-7

または薬学的に許容されるその塩を含む X 4 P - 0 0 1 組成物であって、検出可能な量の以下の化合物

30

【化 5 2】



I-4

40

または薬学的に許容されるその塩を含まない、X 4 P - 0 0 1 組成物。

(項目 2)

前記 X 4 P - 0 0 1 組成物が、少なくとも検出可能な量の I - 2、I - 3、I - 5、I - 6、および I - 7 のそれぞれ、または薬学的に許容されるその塩を含む、項目 1 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

(項目 3)

I - 2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P - 0 0 1 組成物の約 0 . 3 % w / w 未満である、項目 1 または 2 に記載の X 4 P - 0 0 1 組成物。

50

(項目 4)

I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満である、項目 1～3 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 5)

I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満である、項目 1～4 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 6)

I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満である、項目 1～5 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 7)

I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.25 % w/w 未満である、項目 1～6 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 8)

I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.3 % w/w である、項目 3 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 9)

I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w である、項目 4 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 10)

I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w である、項目 5 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 11)

I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w である、項目 6 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 12)

I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である、項目 7 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 13)

(a) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.3 % w/w 未満であり、

(b) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(c) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(d) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.4 % w/w 未満であり、

(e) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.25 % w/w 未満である、項目 1 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 14)

(a) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.3 % w/w であり、

(b) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(c) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(d) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

(e) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である、項目 1 に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 15)

(a) I-2、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

(b) I-3、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

(c) I-5、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.2 % w/w であり、

(d) I-6、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.4 % w/w であり、

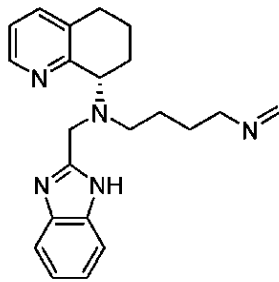
(e) I-7、または薬学的に許容されるその塩の量が、前記 X 4 P-001 組成物の約 0.01～約 0.25 % w/w である、項目 1 に記載の X 4 P-001 組成物。

10

(項目 16)

前記 X 4 P-001 組成物の約 0.02～約 0.5 % w/w の量の、以下の化合物

【化 53】



I-1

20

もしくはその異性体形態、または薬学的に許容されるその塩を必要に応じてさらに含む、項目 13～15 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物。

(項目 17)

項目 1～16 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物、および薬学的に許容される賦形剤、アジュバント、担体、またはビヒクルを含む、医薬組成物。

(項目 18)

前記薬学的に許容されるアジュバントが、少なくとも 1 つの希釈剤、崩壊剤、滑沢剤、および流動助剤を含む、項目 17 に記載の医薬組成物。

30

(項目 19)

(a) 組成物の約 10～20 重量%の、項目 1～16 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物、

(b) 組成物の約 70～85 重量%の、微結晶性セルロース、

(c) 組成物の約 5～10 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、

(d) 組成物の約 0.5～2 重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および

(e) 組成物の約 0.1～1.0 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素

を含む医薬組成物を含む単位剤形。

(項目 20)

40

(a) 組成物の約 10～20 重量%の、項目 1～16 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物、

(b) 組成物の約 70～85 重量%の、微結晶性セルロース、

(c) 組成物の約 5～10 重量%の、クロスカルメロースナトリウム、

(d) 組成物の約 0.5～2 重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、および

(e) 組成物の約 0.1～1.0 重量%の、コロイド状二酸化ケイ素

を含む医薬組成物を含む単位剤形。

(項目 21)

(a) 組成物の約 35～75 重量%の、項目 1～16 のいずれか一項に記載の X 4 P-001 組成物、

50

(b) 組成物の約5～28重量%の、微結晶性セルロース、
(c) 組成物の約7～30重量%の、リン酸水素カルシウム二水和物、
(d) 組成物の約2～10重量%の、クロスカルメロースナトリウム、
(e) 組成物の約0.3～2.5重量%の、フマル酸ステアリルナトリウム、
(f) 組成物の約0.05～1.2重量%の、コロイド状二酸化ケイ素、および
(g) 組成物の約0.2～1.2重量%の、ラウリル硫酸ナトリウム
を含む医薬組成物を含む単位剤形。

(項目22)

CXCR4と関連する疾患、障害、または状態を処置することを必要とする対象におけるCXCR4と関連する疾患、障害、または状態を処置する方法であって、前記対象に、有効量の項目1～16のいずれか一項に記載のX4P-001組成物を投与するステップを含む、方法。

10

(項目23)

前記疾患、障害、または状態が、腎細胞癌(RCC)もしくは腎臓がん；肝細胞癌(HCC)もしくは肝芽腫もしくは肝臓がん；黒色腫；乳がん；結腸直腸癌もしくは結腸直腸がん；結腸がん；直腸がん；肛門がん；非小細胞肺癌(NSCLC)；小細胞肺癌(SCLC)；卵巣上皮がん；卵巣癌；卵管がん；乳頭状漿液性嚢胞腺癌もしくは子宮乳頭状漿液性癌(UPSC)；前立腺がん；精巣がん；胆嚢がん；肝臓胆管癌；軟部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；未分化甲状腺がん；副腎皮質癌；膵臓がん；膵管癌；膵臓腺癌；胃腸管／胃(GIST)がん；リンパ腫；頭頸部扁平上皮癌(SCCHN)；唾液腺がん；神経膠腫もしくは脳がん；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がんである、項目22に記載の方法。

20

(項目24)

前記疾患、障害、または状態が、進行性腎細胞癌、腎明細胞癌(ccRCC)、乳頭状腎癌、転移性黒色腫、またはワルデンストレームマクログロブリン血症から選択されるがんである、項目22に記載の方法。

(項目25)

前記疾患、障害、または状態が、原発性免疫不全である、項目22に記載の方法。

(項目26)

前記疾患、障害、または状態が、疣贅、低ガンマグロブリン血症、感染症、骨髓性細胞貯留(WHIM)症候群、重症先天性好中球減少症(SCN)、GATA2欠損症(MonoMAC症候群)、特発性CD4+Tリンパ球減少症(ICL)、またはウィスコット-アルドリッチ症候群から選択される、項目22に記載の方法。

30

(項目27)

前記疾患、障害、または状態が、WHIM症候群である、項目22に記載の方法。

(項目28)

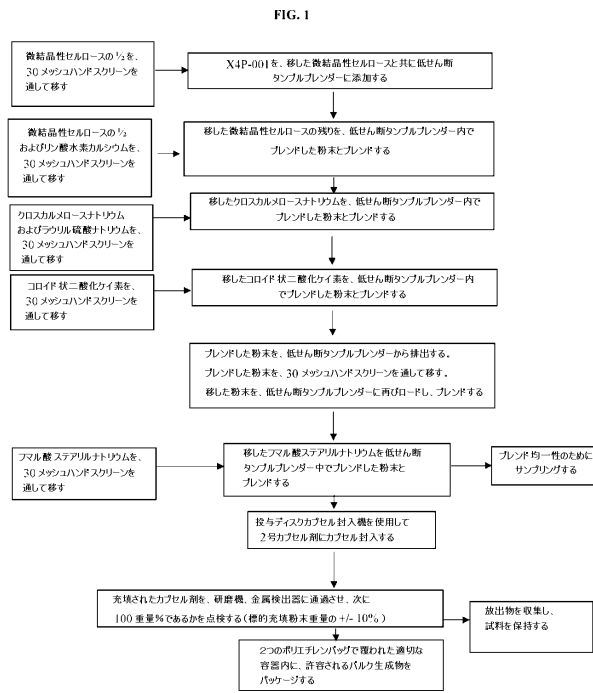
前記疾患、障害、または状態が、SCNである、項目22に記載の方法。

40

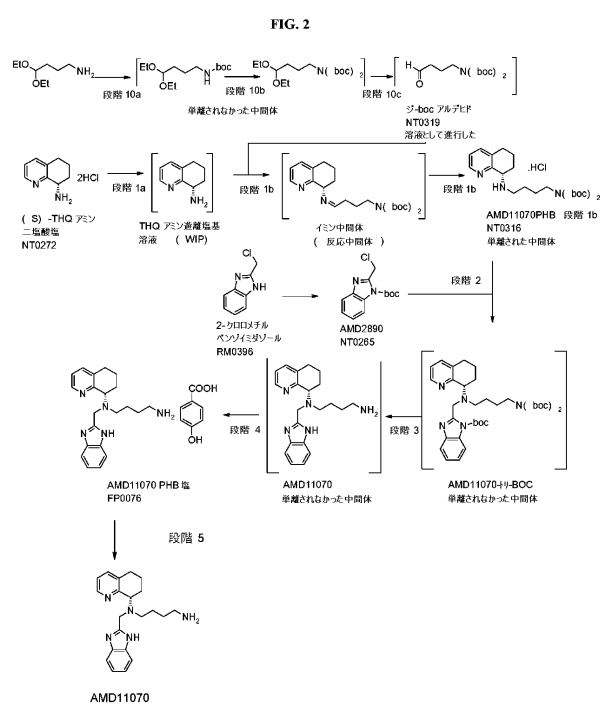
50

【図面】

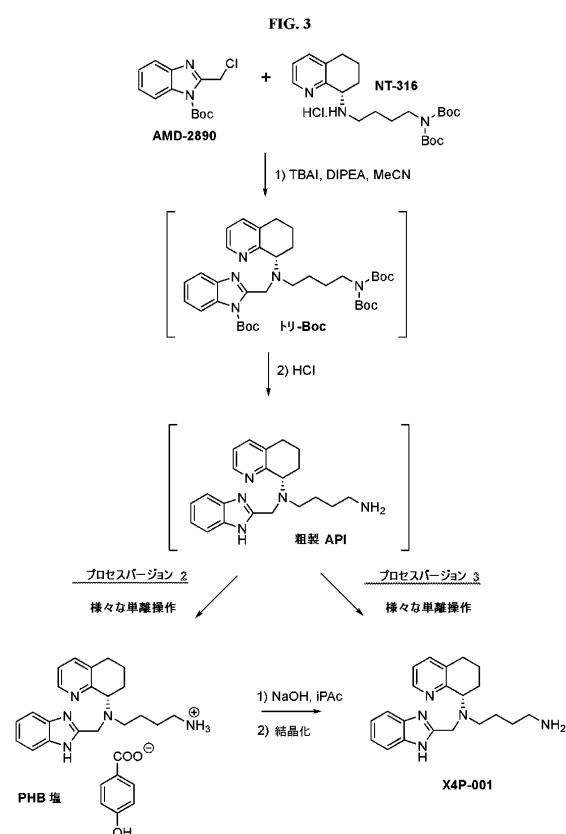
【図 1】



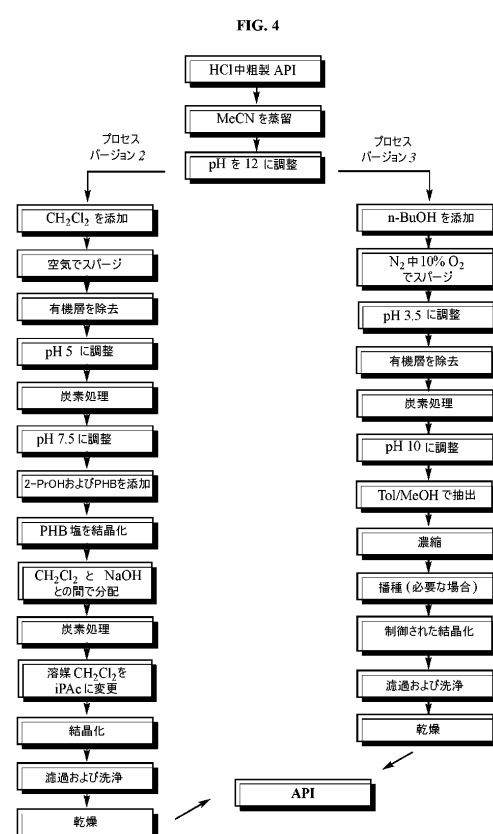
【図 2】



【図 3】



【図 4】



10

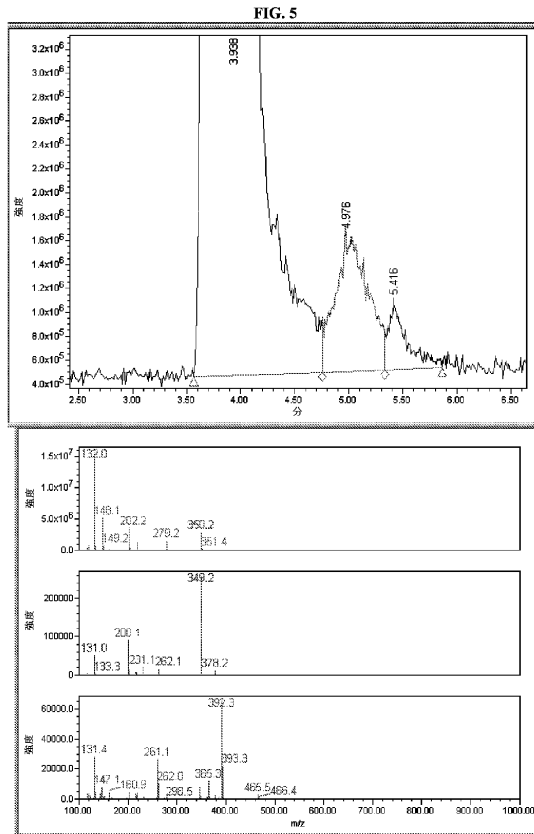
20

30

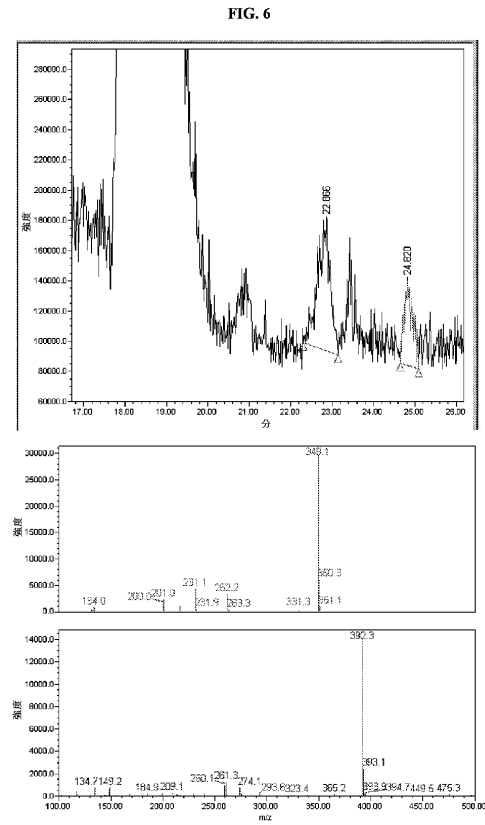
40

50

【図 5】



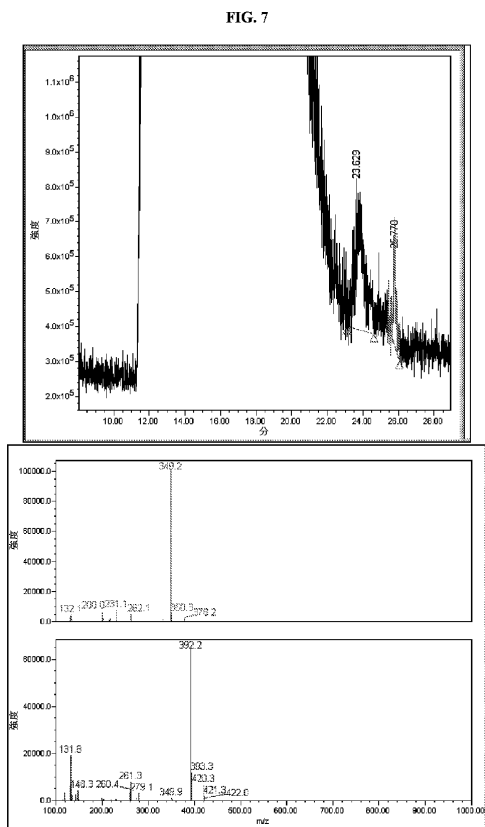
【図 6】



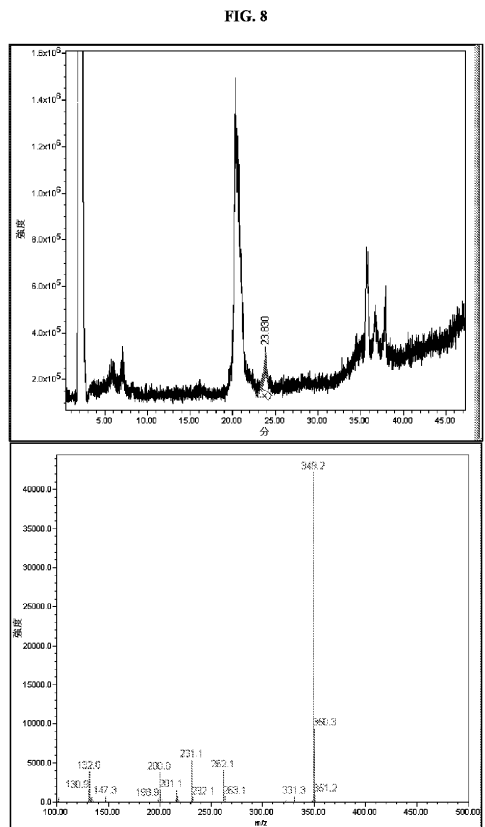
10

20

【図 7】



【図 8】



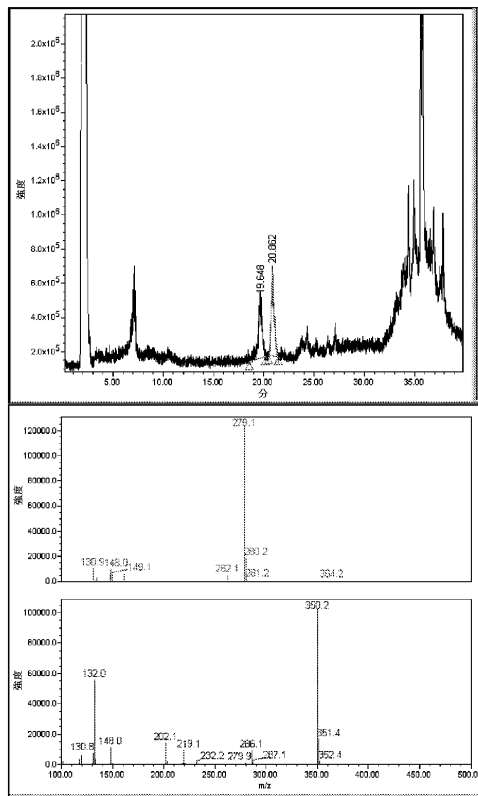
30

40

50

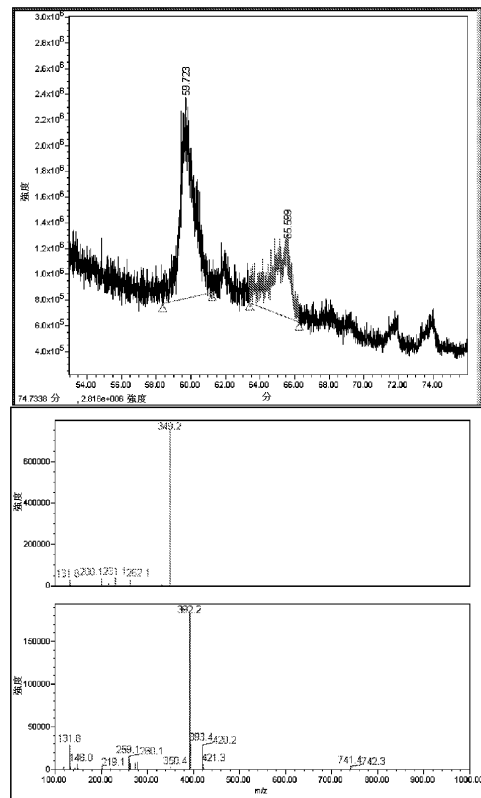
【図 9】

FIG. 9



【図 10】

FIG. 10



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	47/02	
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	37/02	(2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	7/00	(2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	31/00	(2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	17/12	(2006.01)	A 6 1 P	17/12	
C 0 7 D	401/12	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
			C 0 7 D	401/12	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

(72)発明者 ブランズ, カレル マリー ジョゼフ

アメリカ合衆国 ネバダ 8 9 1 2 1, ラスベガス, モハビ ロード 3 1 3 5, アパートメント
2 5 6

審査官 田澤 俊樹

(56)参考文献 特表 2 0 0 7 - 5 2 9 5 2 6 (J P, A)

特表 2 0 0 7 - 5 0 2 8 6 4 (J P, A)

特表 2 0 0 5 - 5 1 8 3 9 7 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 6 3 3 2 (W O, A 1)

米国特許第 9 2 6 7 9 3 4 (U S, B 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

A 6 1 K 3 1 / 0 0 - 3 3 / 4 4

9 / 0 0 - 9 / 7 2

4 7 / 0 0 - 4 7 / 6 9

A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0

C 0 7 D 4 0 1 / 1 2

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C a p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)