(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2016-534044
(P2016-534044A)
(43)公表日　平成28年11月4日(2016.11.4)

| (51)Int.Cl. | | F I | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| A61K 45/00 | (2006.01) | A61K | 45/00 | 4B063 |
| C12N 5/0783 | (2010.01) | C12N | 5/0783 | 4B065 |
| C12N 5/09 | (2010.01) | C12N | 5/09 | 4C084 |
| C12Q 1/06 | (2006.01) | C12Q | 1/06 | 4C085 |
| A61P 35/00 | (2006.01) | A61P | 35/00 | 4C086 |

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 60 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2016-521742 (P2016-521742)
(86)(22)出願日　平成26年10月10日 (2014.10.10)
(85)翻訳文提出日　平成28年5月23日 (2016.5.23)
(86)国際出願番号　PCT/US2014/060147
(87)国際公開番号　WO2015/054642
(87)国際公開日　平成27年4月16日 (2015.4.16)
(31)優先権主張番号　61/890,041
(32)優先日　平成25年10月11日 (2013.10.11)
(33)優先権主張国　米国 (US)

(71)出願人　509012625
ジェネンテック，　インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア州　サウス　サンフランシスコ　ディーエヌエー　ウェイ　1
(71)出願人　513137422
コンステレーション・ファーマシューティカルズ・インコーポレイテッド
ＣＯＮＳＴＥＬＬＡＴＩＯＮ　ＰＨＡＲＭＡＣＥＵＴＩＣＡＬＳ，ＩＮＣ．
アメリカ合衆国、マサチューセッツ　０２１４２、ケンブリッジ、ファースト・ストリート　２１５、スイート２００
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策

最終頁に続く

(54)【発明の名称】癌の免疫療法のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの使用

(57)【要約】
本発明は、癌の処置のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの使用に関する。一局面において、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、上記個体において癌を処置するかもしくはその進行を遅らせるための方法が提供される。別の局面において、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、癌を有する上記個体において免疫機能を増強する方法が提供される。

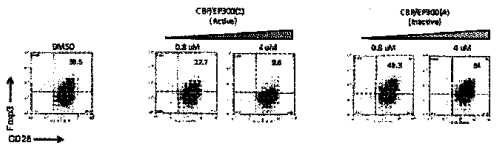



Figure 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、前記個体において癌を処置するかもしくはその進行を遅らせるための方法。
【請求項２】
有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、癌を有する前記個体において免疫機能を増強する方法。
【請求項３】
前記個体におけるＣＤ８　Ｔ細胞が、前記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より、増強されたプライミング、活性化、増殖および／もしくは細胞溶解活性を有する、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
ＣＤ８　Ｔ細胞の数が、前記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より上昇している、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
前記ＣＤ８　Ｔ細胞が、抗原特異的ＣＤ８　Ｔ細胞である、請求項３～４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項６】
前記癌が、Ｔ細胞浸潤の上昇したレベルを有する、請求項１～５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記癌が、増大した腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞密度と関連する、請求項１～６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記癌が、聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳の癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、異常増殖性の変化、胎生期癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲンレセプター陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、Ｈ鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞が起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性多血症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍から選択される、請求項１～７のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記癌が、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、腎臓癌、卵巣癌、結腸癌、膵臓癌、肝細胞癌、もしくは乳癌である、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記癌が、ＮＳＣＬＣ、卵巣癌、膵臓癌、肝細胞癌、もしくは乳癌である、請求項１～９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記癌が、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、もしくは腎細胞癌である、請求項１～８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１２】
前記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターが、ＣＢＰを阻害する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１３】
前記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターが、ＥＰ３００を阻害する、請求項１～１１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１４】
前記方法が、Ｔｒｅｇ機能を抑制する、請求項１～１３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１５】
前記方法が、ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低下させる、請求項１～１４のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１６】
前記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターが、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合しない、請求項１～１５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１７】
前記個体が、ヒトである、請求項１～１６のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１８】
癌の治療および／もしくは処置を含む、医学的処置もしくは診断において使用するためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター。
【請求項１９】
抗癌化合物を選択するための方法であって、前記方法は、試験化合物がＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物であるか否かを決定する工程であって、ここでＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物である試験化合物は、抗癌化合物として選択される、工程を包含する、方法。
【請求項２０】
前記試験化合物がＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合するか否かを決定する工程をさらに包含し、ここでＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合しない試験化合物は、抗癌化合物として選択される、請求項１９に記載の方法。
【請求項２１】
前記試験化合物がＴｒｅｇ機能を抑制するか否かを決定する工程をさらに包含し、ここでＴｒｅｇ機能を抑制する試験化合物は、抗癌化合物として選択される、請求項１９または２０に記載の方法。
【請求項２２】
前記試験化合物がＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低下させるか否かを決定する工程をさらに包含し、ここでＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低下させる試験化合物は、抗癌化合物として選択される、請求項１９～２１のいずれか１項に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
この出願は、２０１３年１０月１１日に出願された米国仮出願第６１／８９０，０４１号（これは、その全体が参考として本明細書に援用される）の利益およびそれに対する優先権を主張する。
【０００２】
配列表
この出願は、ＡＳＣＩＩ形式で電子的に提出され、かつその全体が参考としてここに援用される配列表を含む。２０１４年１０月１０日に作成された上記ＡＳＣＩＩコピーは、０１０７５．００４ＷＯ１＿ＳＬ．ｔｘｔとの名称であり、サイズは５３，０８４バイトである。

【０００３】
（技術分野）
本発明は、癌の処置のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの使用に関する。
【背景技術】
【０００４】
（背景）
クロマチンは、染色体を構成する、ＤＮＡとタンパク質との複雑な組み合わせである。それは、真核生物細胞の核の中に見出され、ヘテロクロマチン（凝縮）形態とユークロマチン（延びた）形態とに分けられる。クロマチンの主成分は、ＤＮＡおよびタンパク質である。ヒストンは、クロマチンの主要なタンパク質成分であり、ＤＮＡが周囲に巻き付く糸巻きとして作用する。クロマチンの機能は、ＤＮＡをより小さな容積へとパッケージして、細胞の中に収まるようにすること、有糸分裂および減数分裂が可能であるようにＤＮＡを強化すること、ならびに発現およびＤＮＡ複製を制御する機構として働くようにすることである。クロマチン構造は、ヒストンタンパク質、顕著なことには、ヒストンＨ３およびＨ４に対する、ならびに最も一般には、コアヌクレオソーム構造を超えて延びる「ヒストンテール」内での一連の翻訳後修飾によって制御される。ヒストンテールは、タンパク質間相互作用に関して束縛されない傾向にあり、翻訳後修飾を最も受けやすいヒストンの一部でもある。これら修飾としては、アセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化、ＳＵＭＯ化が挙げられる。これら後生的なしるしは、上記ヒストンテール内の特定の残基上にタグを配置する（それによって、後生的コードを形成し、次いで、これは細胞によって翻訳されて、クロマチン構造の遺伝子特異的調節を可能にし、それによって転写を可能にする）特異的酵素によって書き込まれたり消されたりする。
【０００５】
タンパク質の全てのクラスのうち、ヒストンは、中でも翻訳後修飾を最も受けやすい。ヒストン修飾は、特定の刺激に応じて付加され得るかもしくは除去され得ることから動的であり、これら修飾は、クロマチンに対する構造変化および遺伝子転写の変化の両方を指示する。酵素の別個のクラス、すなわち、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）およびヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）は、特定のヒストンリジン残基をアセチル化もしくは脱アセチル化する（Ｓｔｒｕｈｌ Ｋ．，Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．，１９８９，１２，５，５９９－６０６）。
【０００６】
ヒストンの共有結合的修飾は、遺伝子発現の基本的な制御機構であり、かつ真核生物細胞において効果を現している主要な後生的機構のうちの１つである（Ｋｏｕｚａｒｉｄｅｓ，Ｃｅｌｌ，１２８，６９３－７０５（２００７））。別個の転写状態が、基本的な細胞プロセス（例えば、細胞タイプ特異化、系統拘束、細胞活性化および細胞死）を規定するので、それらの異常な調節は、ある範囲の疾患の中心にある（Ｍｅｄｚｈｉｔｏｖ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．，９，６９２－７０３（２００９）；Ｐｏｒｔｅｌａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｂｉｏｔｅｃｈ．，２８，１０５７－１０６８（２０１０））。遺伝子発現の後生的制御の基本的成分は、このような修飾に結合する特殊化したモチーフを有するタンパク質によるヒストン修飾の翻訳である。それらの中で、ブロモドメインは、アセチル化ヒストンに結合するように進化し、そうすることによって、それらは、クロマチン構造と遺伝子転写との間の基本的関連性を表す（Ｆｉｌｌｉｐａｋｏｐｐｏｕｌｏｓ ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１４９，２１４－２３１（２０１２））。
【０００７】
ブロモドメイン（これは、約１１０アミノ酸の長さである）は、多数のクロマチン会合タンパク質において見出され、約７０種のヒトタンパク質において同定されており、しばしば、他のタンパク質モチーフに隣接している（Ｊｅａｎｍｏｕｇｉｎ Ｆ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．，１９９７，２２，５，

１５１－１５３；およびＴａｍｋｕｎ Ｊ．Ｗ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｅｌｌ，１９９２，７，３，５６１－５７２）。ブロモドメインと修飾されたヒストンとの間の相互作用は、クロマチン構造変化および遺伝子調節の根底にある重要な機構であり得る。ブロモドメイン含有タンパク質は、癌、炎症およびウイルス複製を含む疾患プロセスに関与していた。例えば、Ｐｒｉｎｊｈａ ｅｔ ａｌ．，Ｔｒｅｎｄｓ Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，３３（３）：１４６－１５３（２０１２）およびＭｕｌｌｅｒ ｅｔ ａｌ．，Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ．，１３（２９）：１－２０（Ｓｅｐｔｅｍｂｅｒ ２０１１）を参照のこと。

【０００８】

細胞タイプ特異性および適切な組織機能性は、それらの環境によって緊密に影響を受ける独特の転写プログラムの厳密な制御を要する。この転写ホメオスタシスに対する変更は、多くの疾患状態、最も顕著なことには、癌、免疫－炎症、神経学的障害、および代謝疾患と直接関連づけられる。ブロモドメインは、特有の疾患関連転写経路を制御するように働く重要なクロマチン修飾複合体中に存在する。これは、ブロモドメイン含有タンパク質中の変異が癌、ならびに免疫および神経学的な機能不全に関するという観察によって強調される。よって、そのファミリーにわたるブロモドメインの選択的阻害は、ヒトの機能不全における新規な治療剤として種々の機会を作り出す。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【０００９】

【非特許文献１】Ｓｔｒｕｈｌ Ｋ．、Ｇｅｎｅｓ Ｄｅｖ．（１９８９）１２、５、５９９～６０６

【非特許文献２】Ｋｏｕｚａｒｉｄｅｓ、Ｃｅｌｌ（２００７）１２８、６９３～７０５

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【００１０】

癌、免疫学的障害、および他のブロモドメイン関連疾患のための処置が必要である。

【課題を解決するための手段】

【００１１】

（要旨）

本発明の一局面は、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを動物に投与する工程を包含する、動物において癌を処置するための方法である。

【００１２】

本発明の一局面は、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、個体において癌を処置するかもしくはその進行を遅らせるための方法である。

【００１３】

本発明の一局面は、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを投与する工程を包含する、癌を有する個体において免疫機能を増強する方法である。

【００１４】

ある種の実施形態において、上記個体におけるＣＤ８　Ｔ細胞は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より増強されたプライミング、活性化、増殖および／もしくは細胞溶解活性を有する。

【００１５】

ある種の実施形態において、ＣＤ８　Ｔ細胞の数は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より上昇する。

【００１６】

ある種の実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞は、抗原特異的ＣＤ８　Ｔ細胞である。

【００１７】

ある種の実施形態において、上記癌は、Ｔ細胞浸潤の上昇したレベルを有する。

【００１８】

ある種の実施形態において、上記癌は、増大した腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞密度と関連する。

【００１９】

ある種の実施形態において、上記癌は、以下から選択される：聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳の癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄球性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｃｙｔｉｃ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、慢性骨髄性白血病（ｃｈｒｏｎｉｃ ｍｙｅｌｏｇｅｎｏｕｓ ｌｅｕｋｅｍｉａ）、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、異常増殖性の変化（ｄｙｓｐｒｏｌｉｆｅｒａｔｉｖｅ ｃｈａｎｇｅ）、胎生期癌、子宮内膜癌、内皮肉腫（ｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、上衣腫、上皮性癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲンレセプター陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、Ｈ鎖病、頭頸部癌、血管芽細胞腫、肝癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫（ｌｙｍｐｈａｇｉｏｅｎｄｏｔｈｅｌｉｏｓａｒｃｏｍａ）、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫、Ｔ細胞もしくはＢ細胞が起源のリンパ系悪性疾患、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＵＴ ｍｉｄｌｉｎｅ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性多血症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌腫（ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌（ｓｍａｌｌ ｃｅｌｌ ｌｕｎｇ ｃａｎｃｅｒ）、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫（ｓｙｎｏｖｉｏｍａ）、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌、およびウィルムス腫瘍。

【００２０】

ある種の実施形態において、上記癌は、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、腎臓癌、卵巣癌、結腸癌、膵臓癌、肝細胞癌、もしくは乳癌である。

【００２１】

ある種の実施形態において、上記癌は、ＮＳＣＬＣ、卵巣癌、膵臓癌、肝細胞癌、もしくは乳癌である。

【００２２】

ある種の実施形態において、上記癌は、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、もしくは腎細胞癌である。

【００２３】

ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰを阻害する。

【００２４】

ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００を阻害する。

【００２５】

ある種の実施形態において、上記方法は、Ｔｒｅｇ機能を抑制する。

【００２６】

ある種の実施形態において、上記方法は、$CD8^+$ Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低減する。

【００２７】

ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合しない。

【００２８】

ある種の実施形態において、上記個体は、ヒトであり、例えば、女性もしくは男性であ

る。

【００２９】

本発明の一局面は、癌の治療および／もしくは処置を含む医学的処置もしくは診断における使用のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターである。

【００３０】

本発明の一局面は、試験化合物がＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物であるか否かを決定する工程を包含し、ここでＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物である試験化合物は、抗癌化合物として選択される、抗癌化合物を選択するための方法である。

【００３１】

ある種の実施形態において、本明細書で開示される方法は、上記試験化合物がＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合するか否かを決定する工程をさらに包含し、ここでＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに結合しない試験化合物は、抗癌化合物として選択される。

【００３２】

ある種の実施形態において、上記方法は、上記試験化合物がＴｒｅｇ機能を抑制するか否かを決定する工程をさらに包含し、ここでＴｒｅｇ機能を抑制する試験化合物は、抗癌化合物として選択される。

【００３３】

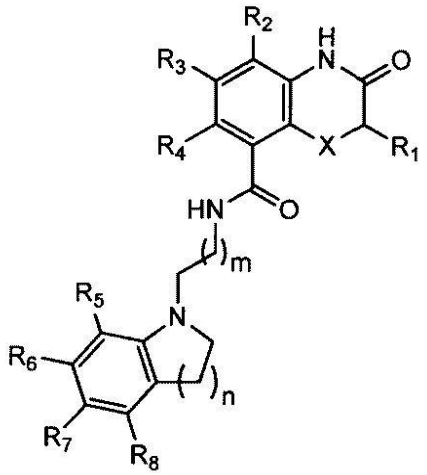
ある種の実施形態において、上記方法は、上記試験化合物が$CD8^+$ Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低減するか否かを決定する工程をさらに包含し、ここで$CD8^+$ Ｔ細胞のＴ細胞疲弊を低減する試験化合物は、抗癌化合物として選択される。

【００３４】

ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物は、式Ｉの化合物、その異性体もしくは異性体の混合物（例えば、エナンチオマー）、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグを含み得る。このような化合物、ならびにこのような化合物を調製するために有用なプロセスおよび中間体は、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，２０１４，ｖ５３，ｐａｇｅｓ１－６および対応する裏付け情報に記載される。いくつかの実施形態において、上記式Ｉの化合物は、以下：

【００３５】

【化１】



Ｉ

【００３６】

またはその塩を含み、ここで：

Ｘは、ＮＨもしくはＯであり；

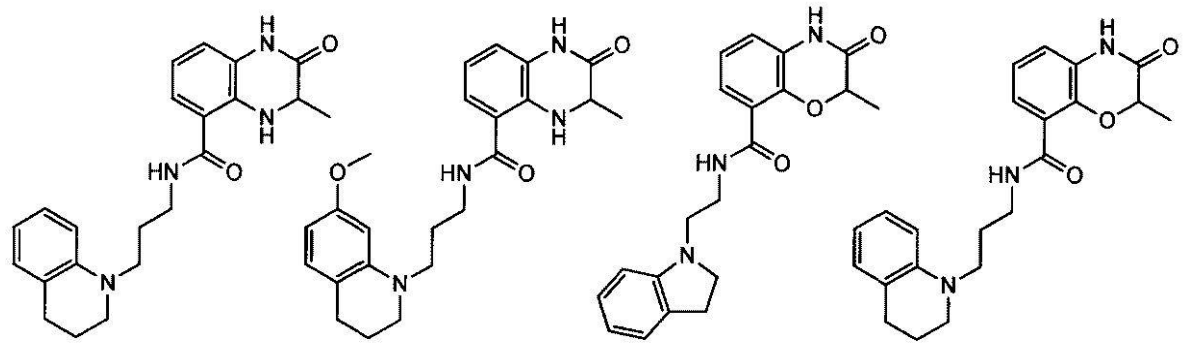
mは、１もしくは２であり；
nは、１もしくは２であり；
$R_1$は、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{3-6}$カルボシクリルからなる群より独立して選択され；
$R_2$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；
$R_3$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；
$R_4$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；
$R_5$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；
$R_6$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；
$R_7$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；そして
$R_8$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択される。

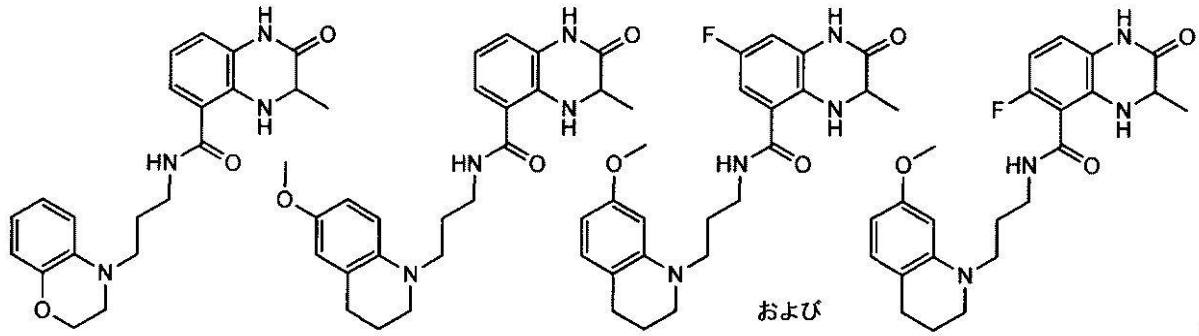
【００３７】

ある種の実施形態において、上記式Ｉの化合物は、以下：

【００３８】

【化２】





および

;

【００３９】
またはこれらの塩からなる群より選択される。
【図面の簡単な説明】
【００４０】
【図１】図１。ヒトナイーブＴ細胞を、ＣＢＰ／ＥＰ３００のブロモドメインを標的化する活性化合物もしくは不活性コントロール化合物の存在下で、Ｔｒｅｇ分化条件下で培養した。図１に示されるように、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００インヒビターＣＢＰ／ＥＰ３００（１）は、フローサイトメトリーによって認められるように、生成されたＦＯＸＰ３＋細胞数を低下させたが、上記不活性化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）では低下させなかった。
【図２】図２。用量応答曲線は、別個の化学的足場、ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（２）から２種の例示的活性化合物で決定した。これら活性化合物は、用量依存性様式でＦＯＸＰ３＋細胞の数を低減したが、不活性化合物であるＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（Ｂ）は低減しなかった（図２，上パネル）。活性化マーカーＣＤ２５は、いかなる化合物処理によっても影響を受けなかった。このことは、これら細胞が機能性であるが、Ｔｒｅｇ系統へと分化できないことを示唆する（図２，下パネル）。
【図３】図３。図３（上パネル）に示されるように、ヒトＣＤ８細胞とＣＢＰ／ＥＰ３００（１）とのインキュベーションは、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４の発現において用量依存性低下を生じたが、不活性化合物であるＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）とのインキュベーションでは低下を生じなかった。ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）でのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、ＣＤ８細胞におけるエフェクター機能に影響しなかった。なぜならパーフォリン、グランザイムＢおよびＥＯＭＥＳ（図３，下パネル）をコードする遺伝子は、化合物処理の際に有意に変化しなかったからである。
【図４】図４。図４に示されるように、エフェクターサイトカインＩＦＮ－γおよびＴＮＦαの生成は、化合物処置によって影響を受けなかった。
【図５】図５。ナイーブＴ細胞の増殖を、色素のＦＡＣＳベースの定量によってモニター

した。図５に示されるように、ナイーブＴ細胞のうちの約５０％は、Ｔｒｅｇ細胞の非存在下でのＣＤ３／ＣＤ２８刺激の際に増殖できた。しかし、ナイーブＴ細胞がＴｒｅｇ細胞と合わされたときに、１０％未満が増殖できた。ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）とのインキュベーションは、増殖できるナイーブＴ細胞のパーセンテージにおける対応する増大によって認められるように、Ｔｒｅｇ抑制能の用量依存性阻害を生じた。上記不活性化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）は、特異性を示す影響を有しなかった。

【図６】図６。抗腫瘍免疫の生成および調節。腫瘍細胞は、複数の免疫チェックポイントから逃れ得るので、本明細書で記載される免疫療法の目的は、癌細胞に対して免疫系に再度能力を与えることである（例えば、Ｍｅｌｌｍａｎ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔｕｒｅ，４８０，　４８０　（２０１１）を参照のこと）。

【図７】図７。ＣＢＰインヒビターであるＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）は、用量依存性様式において、ｉＴｒｅｇ細胞においてＦｏｘｐ３発現を低下させる。データは、ｉＴｒｅｇ分化細胞におけるＦｏｘｐ３発現（刺激されていないナイーブＴ細胞に対する倍数変化）を示す。

【図８】図８。ＣＢＰインヒビターであるＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）は、ｉＴｒｅｇ細胞におけるＦｏｘｐ３タンパク質発現を低減する。データは、コントロールとしてＤＭＳＯのみ（Ａ）、および種々の濃度のＣＢＰ／ＥＰ３００（４）（Ｂ）もしくはＣＢＰ／ＥＰ３００（３）（Ｃ）で、刺激後４日間処理したｉＴｒｅｇ分化細胞を使用して、Ｆｏｘｐ３発現のフローサイトメトリーゼブラプロットを示す。

【図９】図９。ＣＢＰインヒビターは、Ｌａｇ３、ＣＴＬＡ４およびＴＩＭ３の発現の用量依存性低減を生じた。データは、刺激されたＣＤ８＋Ｔ細胞におけるＬａｇ３、ＣＴＬＡ４およびＴＩＭ３発現（刺激されていないＣＤ８＋　Ｔ細胞に対する倍数変化）を示す。

【図１０】図１０。ＣＢＰインヒビターであるＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）は、ＣＤ８＋Ｔ細胞のエフェクター機能に影響しなかった。データは、刺激されたＣＤ８＋Ｔ細胞におけるＧＺＭＢ発現（刺激されていないＣＤ８＋　Ｔ細胞に対する倍数変化）を示す。

【発明を実施するための形態】

【００４１】

（詳細な説明）

本発明は、以下のタンパク質、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００（本明細書中ではＣＢＰ／ＥＰ３００とも記載される）のうちの１種以上に含まれるブロモドメインに薬理学的に干渉することによって、癌を処置するおよび／もしくはその進行を遅らせる方法に関する。本発明の実施形態は、癌細胞を標的化し、かつその数を排除／減少させる（本明細書中以降、癌免疫療法として記載される）ためのヒト免疫系の操作に関する。本明細書で記載される発見は、Ｔリンパ球、すなわち、調節性ＣＤ４＋　Ｔ細胞（本明細書中以降、Ｔｒｅｇ細胞と記載される）およびＣＤ８＋　細胞傷害性Ｔ細胞（本明細書中以降、ＣＤ８細胞と記載される）の２つのサブセットに対して特に焦点を当てる。なぜならこれら細胞は、免疫系の抗腫瘍活性の重要なメディエーターとして認識されるからである。よって、本発明のある種の実施形態は、癌の予防的処置もしくは治療的処置において使用するためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを提供する。

【００４２】

（定義）

本明細書で使用される場合、用語「ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター」とは、上記ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメインに結合しかつＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の生物学的活性を阻害および／もしくは低減する化合物をいう。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメインとの接触および／もしくは相互作用を通じて、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００に主に（例えば、専らそれらに対してのみ）結合する。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロ

モドメインインヒビターは、ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメイン、ならびにさらなるＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００残基および／もしくはドメインとの接触および／もしくは相互作用を通じて、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００に結合する。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の生物学的活性を実質的にもしくは完全に阻害する。いくつかの実施形態において、上記生物学的活性は、クロマチン（例えば、ＤＮＡと会合したヒストン）および／もしくは別のアセチル化タンパク質への、上記ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のブロモドメインの結合である。ある種の実施形態において、インヒビターは、約５０μＭ未満、約１μＭ未満、約５００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満、もしくは約１０ｎＭ未満の$IC_{50}$もしくは結合定数を有する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、抗原刺激に対する機能不全状態からＴ細胞による機能的応答（例えば、増殖、サイトカイン生成、標的細胞の殺傷）を回復させるように、ＣＢＰ／ＥＰ３００活性をブロックする。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰブロモドメインに結合し、阻害する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００ブロモドメインに結合し、阻害する。

【００４３】

用語「ＣＢＰ」および「ＣＲＥＢ結合タンパク質」とは、本明細書で使用される場合、別段示されなければ、任意の脊椎動物供給源（霊長類（例えば、ヒト）および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）のような哺乳動物が挙げられる）に由来する任意の天然のＣＢＰをいう。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＣＢＰ、ならびに細胞でのプロセシングから生じるＣＢＰの任意の形態を包含する。この用語はまた、天然に存在するＣＢＰの改変体、例えば、スプライス改変体もしくは対立遺伝子改変体を包含する。いくつかの実施形態において、例示的ヒトＣＢＰのアミノ酸配列は、ＵＮＩＰＲＯＴ　Ｑ９２７９３－１である。いくつかの実施形態において、例示的ヒトＣＢＰのアミノ酸配列は、ＵＮＩＰＲＯＴ　Ｑ９２７９３－２である。いくつかの実施形態において、例示的ヒトＣＢＰのアミノ酸配列は、配列番号１に示される。

【００４４】

用語「ＥＰ３００」および「Ｅ１Ａ結合タンパク質ｐ３００」とは、本明細書で使用される場合、別段示されなければ、任意の脊椎動物供給源（霊長類（例えば、ヒト）および齧歯類（例えば、マウスおよびラット）のような哺乳動物が挙げられる）に由来する任意の天然のＥＰ３００をいう。この用語は、「全長」のプロセシングされていないＥＰ３００、ならびに細胞でのプロセシングから生じるＥＰ３００の任意の形態を包含する。この用語はまた、天然に存在するＥＰ３００の改変体、例えば、スプライス改変体もしくは対立遺伝子改変体を包含する。いくつかの実施形態において、例示的ヒトＥＰ３００のアミノ酸配列は、ＵＮＩＰＲＯＴ　Ｑ０９４７２である。いくつかの実施形態において、例示的ヒトＥＰ３００のアミノ酸配列は、配列番号２に示される。

【００４５】

用語「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」とは、本明細書で使用される場合、（ｉ）ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその組成物およびこのようなブロモドメインを含むサンプルと、（ｉｉ）上記化合物もしくはその組成物の非存在下でのこのようなブロモドメインを含む等価なサンプルとの間のブロモドメインの活性の測定可能な低下をいう。

【００４６】

「薬学的に受容可能な塩」とは、酸付加塩および塩基付加塩の両方を含む。本明細書中の実施例の化合物が具体的な塩として示される場合、その対応する遊離塩基ならびにその対応する遊離塩基の他の塩（その対応する遊離塩基の薬学的に受容可能な塩を含む）が企図されることは、理解されるべきである。

【００４７】

「薬学的に受容可能な酸付加塩」とは、遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持し

かつ生物学的にも他の点からも望ましくないものではなく、無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸、リン酸など）および有機酸（有機酸の脂肪族の、脂環式の、芳香族の、芳香脂肪族（ａｒａｌｉｐｈａｔｉｃ）の、複素環式の、カルボン酸の、およびスルホン酸のクラス（例えば、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸（ｍａｌｏｎｅｉｃ　ａｃｉｄ）、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、エンボン酸（ｅｍｂｏｎｉｃ　ａｃｉｄ）、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸など）から選択され得る）とともに形成される塩をいう。

【００４８】

「薬学的に受容可能な塩基付加塩」は、無機塩基から得られるもの（ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムの塩など）を含む。特に、塩基付加塩は、アンモニウム、カリウム、ナトリウム、カルシウムおよびマグネシウムの塩である。薬学的に受容可能な非毒性の有機塩基から得られる塩としては、一級、二級、および三級のアミン、置換されたアミン（天然に存在する置換されたアミン、環式アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、２－ジエチルアミノエタノール、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｚｉｎｅ）、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｉｄｉｎｅ）、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などが挙げられる）の塩が挙げられる。特定の非毒性有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トロメタミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、およびカフェインである。

【００４９】

「溶媒和物」とは、１種以上の溶媒分子と本発明の化合物との会合物（ａｓｓｏｃｉａｔｉｏｎ）もしくは複合体をいう。溶媒の例としては、水、イソプロパノール、エタノール、メタノール、ＤＭＳＯ、酢酸エチル、酢酸およびエタノールアミンが挙げられる。用語「水和物」とは、上記溶媒分子が水である複合体をいう。

【００５０】

用語「薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクル」とは、製剤化される上記化合物の薬理学的活性を破壊しない、非毒性のキャリア、アジュバントもしくはビヒクルをいう。本発明の組成物において使用され得る薬学的に受容可能なキャリア、アジュバントもしくはビヒクルとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質（例えば、ヒト血清アルブミン）、緩衝物質（例えば、ホスフェート）、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩もしくは電解質、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、コロイド性シリカ、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－ポリオキシプロピレン－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。

【００５１】

語句「実質的に類似」とは、本明細書で使用される場合、当業者が、値（例えば、Ｋｄ値）によって測定される生物学的特徴の状況内で２つの値（一般には、一方は分子と関連し、他方は参照分子／比較分子と関連する）の間の差異が統計的に有意ではないとみなすように、上記２つの数値の間の類似性が十分に高度であることをいう。上記２つの値の間の差異は、その参照値／比較値の関数として、例えば、約２０％未満、約１０％未満、および／もしくは約５％未満であり得る。語句「実質的に正常（ｓｕｂｓｔａｎｔｉａｌｌ

ｙ　ｎｏｒｍａｌ）」とは、参照（例えば、正常参照）に実質的に類似であることをいう。

【００５２】

語句「実質的に異なる」とは、当業者が、値（例えば、Ｋｄ値）によって測定される生物学的特徴の状況内で２つの値（一般には、一方は分子と関連し、他方は参照分子／比較分子と関連する）の間の差異が統計的に有意であるとみなすように、上記２つの数値の間の差異が十分に高度であることをいう。上記２つの値の間の差異は、参照分子／比較分子に関する値の関数として、例えば、約１０％より大きい、約２０％より大きい、約３０％より大きい、約４０％より大きい、および／もしくは約５０％より大きい可能性がある。

【００５３】

個体に対する増大した臨床上の利益と関連する生体マーカーの「存在」、「量」、もしくは「レベル」は、生物学的サンプル中で検出可能なレベルである。これらは、当業者に公知でありかつ本明細書でも開示される方法によって測定され得る。評価される生体マーカーの発現レベルもしくは量は、上記処置への応答を決定するために使用され得る。

【００５４】

用語「発現のレベル」もしくは「発現レベル」とは、一般に交換可能に使用され、一般には、生物学的サンプル中の生体マーカーの量をいう。「発現」とは、一般に、情報（例えば、遺伝子がコードした、および／もしくは後生的な）が細胞に存在しかつ機能する構造へと変換されるプロセスをいう。従って、本明細書で使用される場合、「発現」とは、ポリヌクレオチドへの転写、ポリペプチドへの翻訳、またはさらにポリヌクレオチドおよび／もしくはポリペプチドの修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）をいい得る。転写されたポリヌクレオチド、翻訳されたポリペプチド、またはポリヌクレオチドおよび／もしくはポリペプチドの修飾（例えば、ポリペプチドの翻訳後修飾）のフラグメントはまた、それらが選択的スプライシングもしくは分解された転写物によって生成される転写物からまたは上記ポリペプチドの翻訳後プロセシング（例えば、タンパク質分解）から生じるか否かに拘わらず、発現されるとみなされるものとする。「発現される遺伝子」とは、ｍＲＮＡとしてポリヌクレオチドへと転写され、次いで、ポリペプチドへと翻訳されるもの、および、ＲＮＡへと転写されるがポリペプチドへと翻訳されないもの（例えば、トランスファーＲＮＡおよびリボソームＲＮＡ）を含む。

【００５５】

「上昇した発現」、「上昇した発現レベル」もしくは「上昇したレベル」とは、コントロール（例えば、疾患にも障害（例えば、癌）にも罹患していない個体（複数含む））または内部コントロール（例えば、ハウスキーピング生体マーカー）と比較して、個体における生体マーカーの増大した発現もしくは増大したレベルをいう。

【００５６】

「低下した発現」、「低下した発現レベル」、もしくは「低下したレベル」とは、コントロール（例えば、疾患にも障害（例えば、癌）にも罹患していない個体（複数含む））または内部コントロール（例えば、ハウスキーピング生体マーカー）と比較して、個体における生体マーカーの低下した発現もしくは低下したレベルをいう。

【００５７】

用語「ハウスキーピング生体マーカー」とは、代表的には全ての細胞タイプにおいて同様に存在する生体マーカー（例えば、ポリヌクレオチドおよび／もしくはポリペプチド）もしくは生体マーカーの群をいう。いくつかの実施形態において、上記ハウスキーピング生体マーカーは、「ハウスキーピング遺伝子」である。本明細書において「ハウスキーピング遺伝子」とは、タンパク質をコードする遺伝子もしくは遺伝子の群であって、その活性が細胞機能の維持に必須でありかつ代表的には全ての細胞タイプにおいて同様に存在するものをいう。

【００５８】

用語「サンプル」とは、本明細書で使用される場合、例えば、物理的、生化学的、化学的および／もしくは生理学的特徴に基づいて特徴付けおよび／または同定されることにな

る細胞実体および／もしくは他の分子実体を含む、目的の被験体および／もしくは個体から得られるかもしくはこれらに由来する組成物をいう。例えば、語句「疾患サンプル」およびそのバリエーションは、特徴付けられることになる細胞実体および／もしくは分子実体を含むことが予測されるかもしくは公知である目的の被験体から得られる任意のサンプルをいう。サンプルとしては、初代細胞もしくは培養細胞もしくは細胞株、細胞上清、細胞溶解物、血小板、血清、血漿、硝子体液、リンパ液、滑液、卵胞液（ｆｏｌｌｉｃｕｌａｒ　ｆｌｕｉｄ）、精液、羊水、乳汁、全血、血液由来の細胞、尿、脳脊髄液、唾液、痰、涙、汗、粘液、腫瘍溶解物、および組織培養培地、組織抽出物（例えば、ホモジネートした組織）、腫瘍組織、細胞抽出物、ならびにこれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【００５９】

「組織サンプル」もしくは「細胞サンプル」とは、被験体もしくは個体の組織から得られる類似細胞の収集物を意味する。上記組織サンプルもしくは細胞サンプルの供給源は、新鮮な、凍結されたおよび／もしくは保存された器官に由来するような固形組織、組織サンプル、生検材料、および／もしくは吸引物；血液もしくは任意の血液成分（例えば、血漿）；体液（例えば、脳脊髄液、羊水、腹水、もしくは間質液）；上記被験体の妊娠もしくは発生での任意の時点の細胞であり得る。上記組織サンプルはまた、初代細胞もしくは培養細胞もしくは細胞株であり得る。必要に応じて、上記組織サンプルもしくは細胞サンプルは、疾患組織／器官から得られる。上記組織サンプルは、本質的には上記組織と天然に混ざっていない化合物（例えば、保存剤、抗凝固剤、緩衝剤、固定液、栄養素、抗生物質などを含み得る。

【００６０】

「参照サンプル」、「参照細胞」、「参照組織」、「コントロールサンプル」、「コントロール細胞」、もしくは「コントロール組織」とは、本明細書で使用される場合、比較目的で使用されるサンプル、細胞、組織、標準もしくはレベルをいう。一実施形態において、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織は、同じ被験体もしくは個体の身体の健康なおよび／もしくは病的でない部分（例えば、組織もしくは細胞）から得られる。例えば、病的な細胞もしくは組織に隣接する健康なおよび／または病的でない細胞もしくは組織（例えば、腫瘍に隣接する細胞もしくは組織）。別の実施形態において、参照サンプルは、その同じ被験体もしくは個体の身体の処置されていない組織および／もしくは細胞から得られる。さらに別の実施形態において、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織は上記被験体でも個体でもない個体の身体の健康なおよび／もしくは病的でない部分（例えば、組織もしくは細胞）から得られる。さらに別の実施形態において、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織は、上記被験体でも個体でもない個体の身体の処置されていない組織および／もしくは細胞から得られる。

【００６１】

本明細書での目的のために、組織サンプルの「切片」とは、組織サンプルの単一部分もしくは単一片、例えば、組織サンプルから切断された組織もしくは細胞の薄いスライスを意味する。組織サンプルの複数の切片が採取され得、分析に供され得ることが理解されるが、ただし、組織サンプルのその同じ切片が形態レベルもしくは分子レベルの両方において分析され得るか、またはポリペプチドおよびポリヌクレオチドの両方に関して分析されることが理解される。

【００６２】

「相関する（ｃｏｒｒｅｌａｔｅ）」もしくは「相関する（ｃｏｒｒｅｌａｔｉｎｇ）」とは、いずれにしても、第１の分析もしくはプロトコルの実行および／もしくは結果と、第２の分析もしくはプロトコルの実行および／もしくは結果とを比較することを意味する。例えば、第１の分析もしくはプロトコルの結果は、第２のプロトコルを実施することにおいて使用され得、そして／または第１の分析もしくはプロトコルの結果は、第２の分

析もしくはプロトコルが行われるべきか否かを決定するために使用され得る。ポリヌクレオチド分析もしくはプロトコルの実施形態に関して、ポリヌクレオチド発現分析もしくはプロトコルの結果は、特定の治療レジメンが実施されるべきか否かを決定するために使用され得る。

【００６３】

薬剤、例えば、薬学的製剤の「有効量」とは、所望の治療結果もしくは予防結果を達成するために必要な、投与量においておよび期間にわたって有効な量をいう。いくつかの実施形態において、上記有効量は、（ｉ）上記特定の疾患、状態もしくは障害を処置する、（ｉｉ）上記特定の疾患、状態もしくは障害の１以上の症状を和らげる、改善するもしくは除去する、または（ｉｉｉ）本明細書で記載される特定の疾患、状態もしくは障害の１以上の症状の発生を防止もしくは遅らせる、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの量をいう。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの有効量は、癌細胞の数を低下させ得る；腫瘍サイズを縮小させ得る；周辺器官への癌細胞浸潤を阻害し得る（すなわち、ある程度まで遅らせ得、好ましくは停止し得る）；腫瘍転移を阻害し得る（すなわち、ある程度まで遅らせ得、好ましくは停止し得る）；腫瘍増殖をある程度まで阻害し得る；そして／または上記癌と関連する症状のうちの１以上をある程度まで軽減し得る。癌治療に関しては、効力は、例えば、疾患進行までの時間（ＴＴＰ）を評価することおよび／または応答率（ＲＲ）を決定することによって、測定され得る。免疫学的障害の場合には、治療上の有効量は、アレルギー性障害、自己免疫疾患および／もしくは炎症性疾患の症状、または急性炎症反応（例えば、喘息）の症状を低下もしくは緩和するために十分な量である。いくつかの実施形態において、有効量は、薬物耐性もしくは薬物耐性持続性の癌細胞の活性もしくは数を有意に低下させるために十分な、本明細書で記載される化学的実体の量である。

【００６４】

用語「機能不全」とは、免疫機能不全の状況において、抗原性刺激への免疫応答性が低下した状態をいう。この用語は、抗原認識が起こり得るが、続いて起こる免疫応答が、感染もしくは腫瘍増殖を制御するには不十分である、疲弊および／もしくはアネルギーの両方の共通する要素を含む。

【００６５】

用語「機能不全の（ｄｙｓｆｕｎｃｔｉｏｎａｌ）」とは、本明細書で使用される場合、抗原認識に対して不応性もしくは非応答性であること、具体的には、抗原認識を下流のＴ細胞エフェクター機能（例えば、増殖、サイトカイン生成（例えば、ＩＬ－２）および／もしくは標的細胞の殺傷）へと翻訳する能力が損なわれていることもまた含む。

【００６６】

用語「アネルギー」とは、Ｔ細胞レセプターを通じて送達される不完全なもしくは不十分なシグナルから生じる抗原刺激への非応答性の状態（例えば、ｒａｓ活性化の非存在下での細胞内$Ca^{+2}$の増大）をいう。Ｔ細胞アネルギーはまた、抗原での刺激の際に、共刺激の非存在下で生じ得、共刺激の状況ですら上記抗原によるその後の活性化に不応性になる細胞を生じる。上記非応答性の状態はしばしば、インターロイキン－２の存在によって覆され得る。アネルギーＴ細胞は、クローン性増殖を受けず、そして／またはエフェクター機能を獲得しない。

【００６７】

用語「疲弊」とは、多くの慢性的感染および癌の間に起こる継続したＴＣＲシグナル伝達から生じるＴ細胞機能不全の状態としての、Ｔ細胞疲弊をいう。これは、不完全なもしくは不十分なシグナル伝達を通じてではなく、継続したシグナル伝達から生じるという点で、アネルギーとは区別される。これは、不十分なエフェクター機能、阻害性レセプターの継続した発現、および機能的エフェクターもしくは記憶Ｔ細胞のものとは異なる転写状態によって定義される。疲弊は、感染および腫瘍の最適なコントロールを妨げる。疲弊は、外因性の負の調節経路（例えば、免疫調節性サイトカイン）ならびに細胞の内因性の負の調節（共刺激）経路（ＰＤ－１、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４など）の両方から生じ得る。

【００６８】
「Ｔ細胞機能を増強する」とは、継続したもしくは増幅された生物学的機能を有するか、または疲弊したかもしくは不活性なＴ細胞を再生もしくは再活性化するように、Ｔ細胞を誘発するか、引き起こすかもしくは刺激することを意味する。Ｔ細胞機能の増強の例としては、以下が挙げられる：ＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞からのγ－インターフェロンの分泌の増大、増大した増殖、介入前の抗原応答性（例えば、クリアランス）のレベルに対して増大した抗原応答性（例えば、クリアランス）。一実施形態において、増強のレベルは、少なくとも５０％、あるいは６０％、７０％、８０％、９０％、１００％、１２０％、１５０％、２００％である。この増強を測定する様式は、当業者に公知である。

【００６９】
「Ｔ細胞機能不全障害」とは、抗原性刺激への低下した応答性によって特徴付けられるＴ細胞の障害もしくは状態である。特定の実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、不適切なＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００活性と特異的に関連する障害である。別の実施形態において、Ｔ細胞機能不全障害は、Ｔ細胞がアネルギーであるか、またはサイトカインを分泌する、増殖する、もしくは細胞溶解活性を果たす能力が低下した障害である。具体的局面において、上記低下した応答性は、免疫原を発現する病原体もしくは腫瘍の不十分な制御を生じる。Ｔ細胞機能不全によって特徴付けられるＴ細胞機能不全障害の例としては、腫瘍免疫が挙げられる。

【００７０】
「腫瘍免疫」とは、腫瘍が免疫認識およびクリアランスから逃れるプロセスをいう。従って、治療概念として、腫瘍免疫は、このような回避が弱められる場合に「処置」され、上記腫瘍は、免疫系によって認識されかつ攻撃される。腫瘍認識の例としては、腫瘍結合、腫瘍収縮および腫瘍クリアランスが挙げられる。

【００７１】
「免疫原性」とは、特定の物質が免疫応答を誘起する能力をいう。腫瘍は、免疫原性であり、腫瘍免疫原性の増強は、免疫応答による腫瘍細胞のクリアランスを助ける。

【００７２】
「継続した応答」とは、処置の中止後に、腫瘍増殖の低下に対する継続した効果をいう。例えば、腫瘍サイズは、投与相の開始時のサイズと比較して、同じもしくは小さいままであり得る。いくつかの実施形態において、上記継続した応答は、処置継続時間と少なくとも同じ、処置継続時間の少なくとも１．５×、２．０×、２．５×、もしくは３．０×の長さの継続時間を有する。

【００７３】
「処置」（および「処置する（ｔｒｅａｔ）」もしくは「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」のようなバリエーション）とは、処置されている個体もしくは細胞の自然な過程を変化させようとする試みにおける臨床的介入をいい、予防のために、または臨床上の病状の過程の間のいずれかで行われ得る。処置の望ましい効果は、疾患の発生もしくは再発の防止、症状の軽減、上記疾患の何らかの直接的もしくは間接的な病的結果の減少、疾患の安定化した（すなわち、増悪していない）状態、転移の防止、疾患進行の速度の低下、上記疾患状態の改善もしくは一時的緩和、処置を受けていない場合に予測される生存と比較した場合の生存の長期化、ならびに寛解もしくは予後改善のうちの１以上を含む。ある種の実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、疾患もしくは障害の発生を遅らせるか、または疾患もしくは障害の進行を遅らせるために使用される。処置の必要性がある個体としては、上記状態もしくは障害を既に有する個体、ならびに上記疾患もしくは状態を（例えば、遺伝子もしくはタンパク質の遺伝的変異もしくは異常な発現を通じて）有しやすい個体、または上記状態もしくは障害が防止される予定である個体が挙げられる。

【００７４】
本明細書で使用される場合、「疾患の進行を遅らせる」とは、上記疾患（例えば、癌）の発生を遅延させるか、妨げるか、遅らせるか、妨害するか、安定化するか、そして／ま

たは延期することを意味する。この遅延は、処置されている疾患および／もしくは個体の病歴に依存して、種々の時間の長さであり得る。当業者に明らかであるように、十分なもしくは有意な遅延は、実質的に、上記個体が上記疾患を発生させないという点で防止を包含し得る。例えば、後期ステージの癌（例えば、転移の発生）は、遅延され得る。

【００７５】

用語「患者」もしくは「個体」とは、本明細書で使用される場合、動物、例えば、哺乳動物、例えば、ヒトをいう。一実施形態において、患者もしくは個体は、ヒトをいう。

【００７６】

用語「細胞傷害性薬剤」とは、本明細書で使用される場合、細胞機能を阻害もしくは妨げる、および／または細胞死もしくは破壊を引き起こす物質をいう。細胞傷害性薬剤としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：放射性同位体（例えば、$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$、$Pb^{212}$およびＬｕの放射性同位体）；化学療法剤；増殖阻害薬剤；酵素およびそのフラグメント（例えば、核酸分解酵素）；および毒素（例えば、低分子毒素または細菌、真菌、植物もしくは動物起源の酵素的に活性な毒素（そのフラグメントおよび／もしくは改変体を含む））。例示的な細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生剤、トポイソメラーゼＩＩインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼＩインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ脈管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進剤（ｐｒｏａｐｏｐｔｏｔｉｃ　ａｇｅｎｔ）、ＬＤＨ－Ａのインヒビター；脂肪酸生合成のインヒビター；細胞周期シグナル伝達インヒビター；ＨＤＡＣインヒビター、プロテアソームインヒビター；ならびに癌代謝のインヒビターから選択され得る。

【００７７】

一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、抗微小管薬剤、白金配位錯体、アルキル化剤、抗生剤、トポイソメラーゼＩＩインヒビター、代謝拮抗物質、トポイソメラーゼＩインヒビター、ホルモンおよびホルモンアナログ、シグナル伝達経路インヒビター、非レセプターチロシンキナーゼ脈管形成インヒビター、免疫療法剤、アポトーシス促進剤、ＬＤＨ－Ａのインヒビター、脂肪酸生合成のインヒビター、細胞周期シグナル伝達インヒビター、ＨＤＡＣインヒビター、プロテアソームインヒビター、および癌代謝のインヒビターから選択される。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、タキサンである。一実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルもしくはドセタキセルである。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、白金薬剤である。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、ＥＧＦＲのアンタゴニストである。一実施形態において、上記ＥＧＦＲのアンタゴニストは、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）キナゾリン－４－アミン（例えば、エルロチニブ）である。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、ＲＡＦインヒビターである。一実施形態において、上記ＲＡＦインヒビターは、ＢＲＡＦおよび／もしくはＣＲＡＦインヒビターである。一実施形態において、上記ＲＡＦインヒビターは、ベムラフェニブである。一実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、ＰＩ３Ｋインヒビターである。

【００７８】

「化学療法剤」は、癌の処置において有用な化合物を含む。化学療法剤の例としては、以下が挙げられる：エルロチニブ（タルセバ（登録商標）, Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍ.）、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標）, Ｍｉｌｌｅｎｎｉｕｍ　Ｐｈａｒｍ.）、ジスルフィラム、没食子酸エピガロカテキン、サリノスポラミドＡ、カルフィルゾミブ、１７－ＡＡＧ（ゲルダナマイシン）、ラディシコール、乳酸デヒドロゲナーゼＡ（ＬＤＨ－Ａ）、フルベストラント（ＦＡＳＬＯＤＥＸ（登録商標）, ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、スニチニブ（ｓｕｎｉｔｉｂ）（ＳＵＴＥＮＴ（登録商標）, Ｐｆｉｚｅｒ／Ｓｕｇｅｎ）、レトロゾール（フェマーラ（登録商標）, Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、イマチニブメシル酸塩（グリベック（登録商標）, Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、フィナスネート（ｆｉｎａｓｕｎａｔｅ）（バタラニブ（登録商標）, Ｎｏｖａｒｔｉｓ）

、オキサリプラチン（エロキサチン（登録商標）, Ｓａｎｏｆｉ）、５－ＦＵ（５－フルオロウラシル）、ロイコボリン、ラパマイシン（シロリムス, ラパミューン（登録商標）, Ｗｙｅｔｈ）、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標）, ＧＳＫ５７２０１６, Ｇｌａｘｏ Ｓｍｉｔｈ Ｋｌｉｎｅ）、ロナファルニブ（Ｌｏｎａｆａｍｉｂ）（ＳＣＨ ６６３３６）、ソラフェニブ（ネクサバール（登録商標）, Ｂａｙｅｒ Ｌａｂｓ）、ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標）, ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）、ＡＧ１４７８、アルキル化剤、例えば、チオテパおよびサイトキサン（登録商標） シクロホスファミド；アルキルスルホネート（例えば、ブスルファン、インプロスルファンおよびピポスルファン）；アジリジン（例えば、ベンゾドパ、カルボコン、メツレドパ、およびウレドパ）；エチレンイミンおよびメチルメラミン（ｍｅｔｈｙｌａｍｅｌａｍｉｎｅｓ）（アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホルアミド、トリエチレンチオホスホルアミドおよびトリメチロメラミンを含む）；アセトゲニン（特に、ブラタシンおよびブラタシノン）；カンプトテシン（トポテカンおよびイリノテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成アナログを含む）；クリプトフィシン（特に、クリプトフィシン１およびクリプトフィシン８）；副腎皮質ステロイド（プレドニゾンおよびプレドニゾロンを含む）；酢酸シプロテロン；５α－レダクターゼ（フィナステリドおよびデュタステリドを含む）；ボリノスタット、ロミデプシン、パノビノスタット、バルプロ酸、モセチノスタット、ドラスタチン；アルデスロイキン、タルク、デュオカルマイシン（合成アナログ、ＫＷ－２１８９およびＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エリュテロビン（ｅｌｅｕｔｈｅｒｏｂｉｎ）；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；ナイトロジェンマスタード（例えば、クロラムブシル、クロマファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシドヒドロクロリド、メルファラン、ノブエンビキン（ｎｏｖｅｍｂｉｃｈｉｎ）、フェネステリン（ｐｈｅｎｅｓｔｅｒｉｎｅ）、プラドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード）；ニトロソウレア（例えば、カルムスチン、クロロゾトシン、ホテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、およびラニムスチン（ｒａｎｉｍｎｕｓｔｉｎｅ）；抗生物質（例えば、エンジイン抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特に、カリケアマイシンγ１Ｉおよびカリケアマイシンω１Ｉ（Ａｎｇｅｗ Ｃｈｅｍ. Ｉｎｔｌ. Ｅｄ. Ｅｎｇｌ. １９９４ ３３：１８３－１８６）；ジネマイシン（ｄｙｎｅｍｉｃｉｎ）（ジネマイシンＡを含む）；ビスホスホネート（例えば、クロドロネート）；エスペラミシン；ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連クロモプロテインエンジイン抗生物質発色団）、アクラシノマイシン（ａｃｌａｃｉｎｏｍｙｓｉｎ）、アクチノマイシン、アントラマイシン（ａｕｔｈｒａｍｙｃｉｎ）、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、アドリアマイシン（登録商標）（ドキソルビシン）、モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシンおよびデオキシドキソルビシン、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン（ｍａｒｃｅｌｌｏｍｙｃｉｎ）、マイトマイシン（例えば、マイトマイシンＣ）、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン（ｑｕｅｌａｍｙｃｉｎ）、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメクス、ジノスタチン、ゾルビシン；代謝拮抗物質（例えば、メトトレキサートおよび５－フルオロウラシル（５－ＦＵ））；葉酸アナログ（例えば、デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサート）；プリンアナログ（例えば、フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン）；ピリミジンアナログ（例えば、アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン）；アンドロゲン（例えば、カルステロン（ｃａｌｕｓｔｅｒｏｎｅ）、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン）；抗副腎因子

（ａｎｔｉ－ａｄｒｅｎａｌｓ）（例えば、アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン）；葉酸補充剤（ｆｏｌｉｃ ａｃｉｄ ｒｅｐｌｅｎｉｓｈｅｒ）（例えば、フォリン酸）；アセグラトン；アルドホスファミドグリコシド；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトレキサート（ｅｄａｔｒａｘａｔｅ）；デフォファミン（ｄｅｆｏｆａｍｉｎｅ）；デメコルシン（ｄｅｍｅｃｏｌｃｉｎｅ）；ジアジコン（ｄｉａｚｉｑｕｏｎｅ）；エフロルニチン（ｅｌｆｏｍｉｔｈｉｎｅ）；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシウレア；レンチナン；ロニダミン（ｌｏｎｉｄａｉｎｉｎｅ）；マイタンシノイド（例えば、マイタンシンおよびアンサマイトシン）；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダモール（ｍｏｐｉｄａｍｎｏｌ）；ニトラミン（ｎｉｔｒａｅｒｉｎｅ）；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（登録商標） ポリサッカリド複合体（ＪＨＳ Ｎａｔｕｒａｌ Ｐｒｏｄｕｃｔｓ，Ｅｕｇｅｎｅ，Ｏｒｅｇ．）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフィラン（ｓｉｚｏｆｕｒａｎ）；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２”－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特に、Ｔ－２毒素、ベラクリン（ｖｅｒｒａｃｕｒｉｎ）Ａ、ロリジン（ｒｏｒｉｄｉｎ）Ａおよびアングイジン（ａｎｇｕｉｄｉｎｅ））；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン（ｇａｃｙｔｏｓｉｎｅ）；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ；タキソイド、例えば、タキソール（パクリタキセル；Ｂｒｉｓｔｏｌ－Ｍｙｅｒｓ Ｓｑｕｉｂｂ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，Ｐｒｉｎｃｅｔｏｎ，Ｎ．Ｊ．）、アブラキサン（登録商標）（クレモフォール非含有）、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤（Ａｍｅｒｉｃａｎ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐａｒｔｎｅｒｓ，Ｓｃｈａｕｍｂｅｒｇ，Ｉｌｌ．）、およびタキソテール（登録商標）（ドセタキセル、ドキセタキセル；Ｓａｎｏｆｉ－Ａｖｅｎｔｉｓ）；クロラムブシル（ｃｈｌｏｒａｎｍｂｕｃｉｌ）；ジェムザール（登録商標）（ゲムシタビン）；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；白金アナログ（例えば、シスプラチンおよびカルボプラチン）；ビンブラスチン；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ナベルビン（登録商標）（ビノレルビン）；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；カペシタビン（ゼローダ（登録商標））；イバンドロネート；ＣＰＴ－１１；トポイソメラーゼインヒビターＲＦＳ ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイド（例えば、レチノイン酸）；ならびに上述のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸および誘導体。

【００７９】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：（ｉ）腫瘍に対するホルモン作用を調節もしくは阻害するように作用する抗ホルモン剤（例えば、抗エストロゲンおよび選択的エストロゲンレセプター調節因子（ＳＥＲＭ）（例えば、タモキシフェン（ＮＯＬＶＡＤＥＸ（登録商標）；クエン酸タモキシフェンが挙げられる）、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン（ｉｏｄｏｘｙｆｅｎｅ）、４－ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン（ｔｒｉｏｘｉｆｅｎｅ）、ケオキシフェン（ｋｅｏｘｉｆｅｎｅ）、ＬＹ１１７０１８、オナプリストン、およびフェアストン（登録商標）（クエン酸トレミフェン）が挙げられる）；（ｉｉ）酵素アロマターゼを阻害し、副腎におけるエストロゲン生成を調節するアロマターゼインヒビター（例えば、４（５）－イミダゾール、アミノグルテチミド、メゲース（登録商標）（酢酸メゲストロール）、アロマシン（登録商標）（エキセメスタン；Ｐｆｉｚｅｒ）、ホルメスタン（ｆｏｒｍｅｓｔａｎｉｅ）、ファドロゾール、リビゾール（ＲＩＶＩＳＯＲ）（登録商標）（ボロゾール）、フェマーラ（登録商標）（レトロゾール；Ｎｏｖａｒｔｉｓ）、およびアリミデックス（登録商標）（アナストロゾール；ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；（ｉｉｉ）抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリドおよびゴセレリン）；ブセレリン、トリプトレリン（ｔｒｉｐｔｅｒｅｌｉｎ）、酢酸メドロキシプロゲステロン、ジエチルス

チルベストロール、プレマリン、フルオキシメステロン、オールトランスレチノイン酸、フェンレチニド、ならびにトロキサシタビン（１，３－ジオキソランヌクレオシドシトシンアナログ）；（ｉｖ）プロテインキナーゼインヒビター；（ｖ）脂質キナーゼインヒビター；（ｖｉ）アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関わるシグナル伝達経路において遺伝子の発現を阻害するもの（例えば、ＰＫＣ－α、ＲａｌｆおよびＨ－Ｒａｓ）；（ｖｉｉ）リボザイム（例えば、ＶＥＧＦ発現インヒビター（例えば、アンジオザイム（登録商標））およびＨＥＲ２発現インヒビター）；（ｖｉｉｉ）ワクチン（例えば、遺伝子治療ワクチン、例えば、アロベクチン（登録商標）、ロイベクチン（登録商標）、およびＶＡＸＩＤ（登録商標））；プロロイキン（登録商標）、ｒＩＬ－２；トポイソメラーゼ１インヒビター（例えば、ラルトテカン（登録商標））；アバレリクス（登録商標）　ｒｍＲＨ；および（ｉｘ）上述のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸および誘導体。

【００８０】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：抗体、例えば、アレムツズマブ（Ｃａｍｐａｔｈ）、ベバシズマブ（アバスチン（登録商標），　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）；セツキシマブ（アービタックス（登録商標），　Ｉｍｃｌｏｎｅ）；パニツムマブ（ベクチビックス（登録商標），　Ａｍｇｅｎ）、リツキシマブ（リツキサン（登録商標），　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／Ｂｉｏｇｅｎ　Ｉｄｅｃ）、ペルツズマブ（オムニターグ（登録商標），　２Ｃ４，　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トラスツズマブ（ハーセプチン（登録商標），　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ）、トシツモマブ（ベキサール，　Ｃｏｒｉｘｉａ）、および抗体薬物結合体、ゲムツズマブオゾガマイシン（マイロターグ（登録商標），　Ｗｙｅｔｈ）。本発明の化合物と併用して薬剤としての治療可能性を有するさらなるヒト化モノクローナル抗体としては、以下が挙げられる：アポリズマブ、アセリズマブ（ａｓｅｌｉｚｕｍａｂ）、アトリズマブ、バピニューズマブ（ｂａｐｉｎｅｕｚｕｍａｂ）、ビバツズマブメルタンシン（ｂｉｖａｔｕｚｕｍａｂ　ｍｅｒｔａｎｓｉｎｅ）、カンツズマブメルタンシン、セデリズマブ（ｃｅｄｅｌｉｚｕｍａｂ）、セルトリズマブペゴル、シドフシツズマブ（ｃｉｄｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、シドツズマブ（ｃｉｄｔｕｚｕｍａｂ）、ダクリズマブ、エクリズマブ、エファリズマブ、エプラツズマブ、エルリズマブ（ｅｒｌｉｚｕｍａｂ）、フェルビズマブ（ｆｅｌｖｉｚｕｍａｂ）、フォントリズマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、イノツズマブオゾガマイシン、イピリムマブ、ラベツズマブ、リンツズマブ、マツズマブ、メポリズマブ、モタビズマブ、モトビズマブ（ｍｏｔｏｖｉｚｕｍａｂ）、ナタリズマブ、ニモツズマブ、ノロビズマブ（ｎｏｌｏｖｉｚｕｍａｂ）、ヌマビズマブ（ｎｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、オクレリズマブ、オマリズマブ、パリビズマブ、パスコリズマブ（ｐａｓｃｏｌｉｚｕｍａｂ）、ペクフシツズマブ（ｐｅｃｆｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ペクツズマブ（ｐｅｃｔｕｚｕｍａｂ）、パキセリズマブ、ラリビズマブ（ｒａｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、ラニビズマブ、レスリビズマブ（ｒｅｓｌｉｖｉｚｕｍａｂ）、レスリズマブ、レシビズマブ（ｒｅｓｙｖｉｚｕｍａｂ）、ロベリズマブ（ｒｏｖｅｌｉｚｕｍａｂ）、ルプリズマブ（ｒｕｐｌｉｚｕｍａｂ）、シブロツズマブ（ｓｉｂｒｏｔｕｚｕｍａｂ）、シプリズマブ、ソンツズマブ（ｓｏｎｔｕｚｕｍａｂ）、タカツズマブテトラキセタン、タドシズマブ（ｔａｄｏｃｉｚｕｍａｂ）、タリズマブ（ｔａｌｉｚｕｍａｂ）、テフィバズマブ（ｔｅｆｉｂａｚｕｍａｂ）、トシリズマブ、トラリズマブ（ｔｏｒａｌｉｚｕｍａｂ）、ツコツズマブセルモロイキン（ｔｕｃｏｔｕｚｕｍａｂ　ｃｅｌｍｏｌｅｕｋｉｎ）、ツクシツズマブ（ｔｕｃｕｓｉｔｕｚｕｍａｂ）、ウマビズマブ（ｕｍａｖｉｚｕｍａｂ）、ウルトキサズマブ（ｕｒｔｏｘａｚｕｍａｂ）、ウステキヌマブ（ｕｓｔｅｋｉｎｕｍａｂ）、ビシリズマブ、および専ら組換えヒト配列である抗インターロイキン－１２（ＡＢＴ－８７４／Ｊ６９５，　Ｗｙｅｔｈ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ　ａｎｄ　Ａｂｂｏｔｔ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）、インターロイキン－１２ｐ４０タンパク質を認識するように遺伝的に改変された全長ＩｇＧ$_{1}$　λ抗体。

【００８１】

化学療法剤としてはまた、「ＥＧＦＲインヒビター」（これは、ＥＧＦＲに結合するか

または別の方法で直接相互作用し、そのシグナル伝達活性を妨げるかもしくは低減する化合物をいい、代わりに「ＥＧＦＲアンタゴニスト」といわれる）が挙げられる。このような薬剤の例としては、ＥＧＦＲに結合する抗体および低分子が挙げられる。ＥＧＦＲに結合する抗体の例としては、以下が挙げられる：ＭＡｂ　５７９（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０６）、ＭＡｂ　４５５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　ＨＢ８５０７）、ＭＡｂ　２２５（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０８）、ＭＡｂ　５２８（ＡＴＣＣ　ＣＲＬ　８５０９）（米国特許第４，９４３，５３３号（Ｍｅｎｄｅｌｓｏｈｎ　ｅｔ　ａｌ．）もまた参照のこと）ならびにこれらの改変体、例えば、キメラ化２２５（Ｃ２２５もしくはセツキシマブ；アービタックス（ＥＲＢＵＴＩＸ）（登録商標））、および再構成ヒト２２５（ｒｅｓｈａｐｅｄ　ｈｕｍａｎ　２２５）（Ｈ２２５）（ＷＯ　９６／４０２１０（Ｉｍｃｌｏｎｅ　Ｓｙｓｔｅｍｓ　Ｉｎｃ．）を参照のこと）；ＩＭＣ－１１Ｆ８、全長ヒト，　ＥＧＦＲ標的化抗体（Ｉｍｃｌｏｎｅ）；タイプＩＩ変異型ＥＧＦＲを結合する抗体（米国特許第５，２１２，２９０号）；米国特許第５，８９１，９９６号に記載されるとおりＥＧＦＲを結合するヒト化およびキメラ抗体；ならびにＥＧＦＲを結合するヒト抗体（例えば、ＡＢＸ－ＥＧＦもしくはパニツムマブ）（ＷＯ９８／５０４３３（Ａｂｇｅｎｉｘ／Ａｍｇｅｎ）を参照のこと）；ＥＭＤ　５５９００（Ｓｔｒａｇｌｉｏｔｔｏ　ｅｔ　ａｌ．　Ｅｕｒ．　Ｊ．　Ｃａｎｃｅｒ　３２Ａ：６３６－６４０　（１９９６））；ＥＧＦＲ結合に関してＥＧＦおよびＴＧＦ－αの両方と競合する、ＥＧＦＲに対して指向されるＥＭＤ７２００（マツズマブ）ヒト化ＥＧＦＲ抗体（ＥＭＤ／Ｍｅｒｃｋ）；ヒトＥＧＦＲ抗体、ＨｕＭａｘ－ＥＧＦＲ（ＧｅｎＭａｂ）；Ｅ１．１、Ｅ２．４、Ｅ２．５、Ｅ６．２、Ｅ６．４、Ｅ２．１１、Ｅ６．３およびＥ７．６．３として公知であり、米国特許第６，２３５，８８３号に記載される完全ヒト抗体；ＭＤＸ－４４７（Ｍｅｄａｒｅｘ　Ｉｎｃ）；ならびにｍＡｂ　８０６もしくはヒト化ｍＡｂ　８０６（Ｊｏｈｎｓ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ｂｉｏｌ．　Ｃｈｅｍ．　２７９（２９）：３０３７５－３０３８４（２００４））。上記抗ＥＧＦＲ抗体は、細胞傷害性薬剤と結合体化され得、従って、免疫結合体を生じ得る（例えば、ＥＰ６５９，４３９Ａ２（Ｍｅｒｃｋ　Ｐａｔｅｎｔ　ＧｍｂＨ）を参照のこと）。ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、低分子（例えば、米国特許第５，６１６，５８２号、同第５，４５７，１０５号、同第５，４７５，００１号、同第５，６５４，３０７号、同第５，６７９，６８３号、同第６，０８４，０９５号、同第６，２６５，４１０号、同第６，４５５，５３４号、同第６，５２１，６２０号、同第６，５９６，７２６号、同第６，７１３，４８４号、同第５，７７０，５９９号、同第６，１４０，３３２号、同第５，８６６，５７２号、同第６，３９９，６０２号、同第６，３４４，４５９号、同第６，６０２，８６３号、同第６，３９１，８７４号、同第６，３４４，４５５号、同第５，７６０，０４１号、同第６，００２，００８号、および同第５，７４７，４９８号、ならびに以下のＰＣＴ公報：ＷＯ９８／１４４５１、ＷＯ９８／５００３８、ＷＯ９９／０９０１６、およびＷＯ９９／２４０３７に記載される化合物）が挙げられる。特定の低分子ＥＧＦＲアンタゴニストとしては、以下が挙げられる：ＯＳＩ－７７４（ＣＰ－３５８７７４、エルロチニブ、タルセバ（登録商標）　Ｇｅｎｅｎｔｅｃｈ／ＯＳＩ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓ）；ＰＤ　１８３８０５（ＣＩ　１０３３，　２－プロペンアミド，　Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－７－［３－（４－モルホリニル）プロポキシ］－６－キナゾリニル］－，　ジヒドロクロリド，　Ｐｆｉｚｅｒ　Ｉｎｃ．）；ＺＤ１８３９，ゲフィチニブ（イレッサ（登録商標））　４－（３’－クロロ－４’－フルオロアニリノ）－７－メトキシ－６－（３－モルホリノプロポキシ）キナゾリン，　ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＺＭ　１０５１８０（（６－アミノ－４－（３－メチルフェニル－アミノ）－キナゾリン，　Ｚｅｎｅｃａ）；ＢＩＢＸ－１３８２（Ｎ８－（３－クロロ－４－フルオロ－フェニル）－Ｎ２－（１－メチル－ピペリジン－４－イル）－ピリミド［５，４－ｄ］ピリミジン－２，８－ジアミン，　Ｂｏｅｈｒｉｎｇｅｒ　Ｉｎｇｅｌｈｅｉｍ）；ＰＫＩ－１６６（（Ｒ）－４－［４－［（１－フェニルエチル）アミノ］－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－イル］－フェノール）；（Ｒ）－６－（４－ヒドロキシフェニル）－４－［（１－フェニル

エチル）アミノ］－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン）；ＣＬ－３８７７８５（Ｎ－［４－［（３－ブロモフェニル）アミノ］－６－キナゾリニル］－２－ブチルアミド）；ＥＫＢ－５６９（Ｎ－［４－［（３－クロロ－４－フルオロフェニル）アミノ］－３－シアノ－７－エトキシ－６－キノリニル］－４－（ジメチルアミノ）－２－ブテンアミド）（Ｗｙｅｔｈ）；ＡＧ１４７８（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＡＧ１５７１（ＳＵ　５２７１；Ｐｆｉｚｅｒ）；デュアルＥＧＦＲ／ＨＥＲ２チロシンキナーゼインヒビター（例えば、ラパチニブ（タイケルブ（登録商標），　ＧＳＫ５７２０１６もしくはＮ－［３－クロロ－４－［（３　フルオロフェニル）メトキシ］フェニル］－６［５［［［２メチルスルホニル）エチル］アミノ］メチル］－２－フラニル］－４－キナゾリンアミン）。

【００８２】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：「チロシンキナーゼインヒビター」（先の段落に示されるＥＧＦＲ標的化薬物を含む）；低分子ＨＥＲ２チロシンキナーゼインヒビター（例えば、Ｔａｋｅｄａから入手可能なＴＡＫ１６５）；ＣＰ－７２４，７１４，ＥｒｂＢ２レセプターチロシンキナーゼの経口用選択的インヒビター（ＰｆｉｚｅｒおよびＯＳＩ）；ＥＧＦＲを優先的に結合するが、ＨＥＲ２およびＥＧＦＲ過剰発現細胞の両方を阻害するデュアルＨＥＲインヒビター（例えば、ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈから入手可能））；ラパチニブ（ＧＳＫ５７２０１６；Ｇｌａｘｏ－ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能）、経口用ＨＥＲ２およびＥＧＦＲチロシンキナーゼインヒビター；ＰＫＩ－１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓから入手可能）；汎ＨＥＲインヒビター（例えば、カネルチニブ（ＣＩ－１０３３；Ｐｈａｒｍａｃｉａ）；Ｒａｆ－１インヒビター（例えば、ＩＳＩＳ　Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌｓから入手可能であり、Ｒａｆ－１シグナル伝達を阻害するアンチセンス薬剤ＩＳＩＳ－５１３２）；非ＨＥＲ標的化ＴＫインヒビター（例えば、イマチニブメシル酸塩）（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅから入手可能なグリベック（登録商標））；マルチ標的化チロシンキナーゼインヒビター（例えば、スニチニブ（Ｐｆｉｚｅｒから入手可能なスーテント（登録商標））；ＶＥＧＦレセプターチロシンキナーゼインヒビター（例えば、バタラニブ（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧから入手可能なＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４））；ＭＡＰＫ細胞外調節性キナーゼＩインヒビターＣＩ－１０４０（Ｐｈａｒｍａｃｉａから入手可能）；キナゾリン（例えば、ＰＤ　１５３０３５，４－（３－クロロアニリノ）キナゾリン）；ピリドピリミジン；ピリミドピリミジン；ピロロピリミジン（例えば、ＣＧＰ　５９３２６、ＣＧＰ　６０２６１およびＣＧＰ　６２７０６）；ピラゾロピリミジン，　４－（フェニルアミノ）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン；クルクミン（ジフェルロイルメタン，　４，５－ビス（４－フルオロアニリノ）フタルイミド）；ニトロチオフェン部分を含むチルホスチン；ＰＤ－０１８３８０５（Ｗａｒｎｅｒ－Ｌａｍｂｅｒ）；アンチセンス分子（例えば、ＨＥＲコード核酸に結合するもの）；キノキサリン（米国特許第５，８０４，３９６号）；チルホスチン（ｔｒｙｐｈｏｓｔｉｎｓ）（米国特許第５，８０４，３９６号）；ＺＤ６４７４（Ａｓｔｒａ　Ｚｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；汎ＨＥＲインヒビター（例えば、ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ））；アフィニタック（Ａｆｆｉｎｉｔａｃ）（ＩＳＩＳ　３５２１；Ｉｓｉｓ／Ｌｉｌｌｙ）；イマチニブメシル酸塩（グリベック（登録商標））；ＰＫＩ　１６６（Ｎｏｖａｒｔｉｓ）；ＧＷ２０１６（Ｇｌａｘｏ　ＳｍｉｔｈＫｌｉｎｅ）；ＣＩ－１０３３（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＥＫＢ－５６９（Ｗｙｅｔｈ）；セマクサニブ（Ｓｅｍａｘｉｎｉｂ）（Ｐｆｉｚｅｒ）；ＺＤ６４７４（ＡｓｔｒａＺｅｎｅｃａ）；ＰＴＫ－７８７（Ｎｏｖａｒｔｉｓ／Ｓｃｈｅｒｉｎｇ　ＡＧ）；ＩＮＣ－１Ｃ１１（Ｉｍｃｌｏｎｅ），　ラパマイシン（シロリムス，　ラパミューン（登録商標））；または以下の特許公報のうちのいずれかに記載されるとおり：米国特許第５，８０４，３９６号；ＷＯ　１９９９／０９０１６（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ　１９９８／４３９６０（Ａｍｅｒｉｃａｎ　Ｃｙａｎａｍｉｄ）；ＷＯ　１９９７／３８９８３（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　１９９９／０６３７８（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　１９９９／０６３９６（Ｗａｒｎｅｒ　Ｌａｍｂｅｒｔ）；ＷＯ　１９９６／３０３４７（Ｐ

ｆｉｚｅｒ，　Ｉｎｃ）；ＷＯ　１９９６／３３９７８（Ｚｅｎｅｃａ）；ＷＯ　１９９６／３３９７（Ｚｅｎｅｃａ）およびＷＯ　１９９６／３３９８０（Ｚｅｎｅｃａ）。

【００８３】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：デキサメタゾン、インターフェロン、コルヒチン、メトプリン、シクロスポリン、アンホテリシン、メトロニダゾール、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アミホスチン、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生、ベバシズマブ（ｂｅｖａｃｕｚｉｍａｂ）、ベキサロテン、クラドリビン、クロファラビン、ダルベポエチンα、デニロイキン、デクスラゾキサン、エポエチンα、エルロチニブ（ｅｌｏｔｉｎｉｂ）、フィルグラスチム、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブ、インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ｂ、レナリドミド、レバミゾール、メスナ、メトキサレン、ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ（ｎｏｆｅｔｕｍｏｍａｂ）、オプレルベキン、パリフェルミン（ｐａｌｉｆｅｒｍｉｎ）、パミドロネート、ペガデマーゼ、ペグアスパラガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、プリカマイシン、ポルフィマーナトリウム、キナクリン、ラスブリカーゼ、サルグラモスチム、テモゾロミド、ＶＭ－２６、６－ＴＧ、トレミフェン、トレチノイン、ＡＴＲＡ、バルルビシン、ゾレドロネート、およびゾレドロン酸、ならびにこれらの薬学的に受容可能な塩。

【００８４】

化学療法剤としてはまた、以下が挙げられる：ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、チキソコルトールピバレート（ｔｉｘｏｃｏｒｔｏｌ　ｐｉｖａｌａｔｅ）、トリアムシノロンアセトニド、トリアムシノロンアルコール、モメタゾン、アムシノニド、ブデソニド、デソニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、ベタメタゾン、ベタメタゾンリン酸ナトリウム、デキサメタゾン、デキサメタゾンリン酸ナトリウム、フルオコルトロン、ヒドロコルチゾン－１７－ブチレート、ヒドロコルチゾン－１７－バレレート、ジプロピオン酸アルクロメタゾン（ａｃｌｏｍｅｔａｓｏｎｅ　ｄｉｐｒｏｐｉｏｎａｔｅ）、吉草酸ベタメタゾン、ジプロピオン酸ベタメタゾン、プレドニカルベート、クロベタゾン－１７－ブチレート、クロベタゾール－１７－プロピオネート、フルオコルトロンカプロエート、フルオコルトロンピバレートおよびフルプレドニデンアセテート（ｆｌｕｐｒｅｄｎｉｄｅｎｅ　ａｃｅｔａｔｅ）；免疫選択的抗炎症ペプチド（ＩｍＳＡＩＤｓ）（例えば、フェニルアラニン－グルタミン－グリシン（ＦＥＧ）およびそのＤ－異性体形態（ｆｅＧ）（ＩＭＵＬＡＮ　ＢｉｏＴｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，　ＬＬＣ））；抗リウマチ薬、例えば、アザチオプリン、シクロスポリン（シクロスポリンＡ）、Ｄ－ペニシラミン、金塩、ヒドロキシクロロキン、レフルノミドミノサイクリン（ｌｅｆｌｕｎｏｍｉｄｅｍｉｎｏｃｙｃｌｉｎｅ）、スルファサラジン、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦα）ブロッカー、例えば、エタネルセプト（エンブレル））、インフリキシマブ（レミケード）、アダリムマブ（ヒュミラ）、セルトリズマブペゴル（シムジア）、ゴリムマブ（シンポニー）、インターロイキン１（ＩＬ－１）ブロッカー（例えば、アナキンラ（キネレット））、Ｔ細胞共刺激ブロッカー（例えば、アバタセプト（オレンシア））、インターロイキン６（ＩＬ－６）ブロッカー（例えば、トシリズマブ（アクテムラ（ＡＣＴＥＭＥＲＡ）（登録商標））；インターロイキン１３（ＩＬ－１３）ブロッカー（例えば、レブリキズマブ）；インターフェロンα（ＩＦＮ）ブロッカー（例えば、ロンタリズマブ（Ｒｏｎｔａｌｉｚｕｍａｂ））；β７インテグリンブロッカー（例えば、ｒｈｕＭＡｂ　Ｂｅｔａ７）；ＩｇＥ経路ブロッカー（例えば、抗Ｍ１プライム）；分泌型ホモトリマーＬＴａ３および膜結合型ヘテロトリマーＬＴａ１／β２ブロッカー（例えば、抗リンホトキシンα（ＬＴａ））；放射性同位体（例えば、$At^{211}$、$I^{131}$、$I^{125}$、$Y^{90}$、$Re^{186}$、$Re^{188}$、$Sm^{153}$、$Bi^{212}$、$P^{32}$、$Pb^{212}$およびＬｕの放射性同位体）；その他の研究薬剤、例えば、チオプラチン（ｔｈｉｏｐｌａｔｉｎ）、ＰＳ－３４１、フェニルブチレート、ＥＴ－１８－$OCH_3$、もしくはファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（Ｌ－７３９７４９、Ｌ－７４４８３２）；ポリフェノール（例えば、ケルセチン、レスベラトロール、ピセアタンノール、没食子酸エ

ピガロカテキン、テアフラビン、フラバノール、プロシアニジン、ベツリン酸およびその誘導体）；オートファジーインヒビター（例えば、クロロキン）；δ－９－テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール（登録商標））；β－ラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；アセチルカンプトテシン、スコポレチン（ｓｃｏｐｏｌｅｃｔｉｎ）、および９－アミノカンプトテシン；ポドフィロトキシン；テガフール（ＵＦＴＯＲＡＬ（登録商標））；ベキサロテン（タルグレチン（登録商標））；ビスホスホネート（例えば、クロドロネート（例えば、ボネフォス（登録商標）もしくはＯＳＴＡＣ（登録商標））、エチドロネート（ＤＩＤＲＯＣＡＬ（登録商標））、ＮＥ－５８０９５、ゾレドロン酸／ゾレドロネート（ゾメタ（登録商標））、アレンドロネート（フォサマック（登録商標））、パミドロネート（アレディア（登録商標））、チルドロネート（ＳＫＥＬＩＤ（登録商標））、もしくはリセドロネート（アクトネル（登録商標））；ならびに表皮増殖因子レセプター（ＥＧＦ－Ｒ）；ワクチン、例えば、ＴＨＥＲＡＴＯＰＥ（登録商標）ワクチン；ペリホシン、ＣＯＸ－２インヒビター（例えば、セレコキシブもしくはエトリコキシブ）、プロテオソームインヒビター（例えば、ＰＳ３４１）；ＣＣＩ－７７９；ティピファルニブ（Ｒ１１５７７）；ソラフェニブ（ｏｒａｆｅｎｉｂ）、ＡＢＴ５１０；Ｂｃｌ－２インヒビター（例えば、オブリメルセンナトリウム（ジェナセンス（登録商標））；ピキサントロン；ファルネシルトランスフェラーゼインヒビター（例えば、ロナファルニブ（ＳＣＨ　６６３６、ＳＡＲＡＳＡＲ$^{TM}$）；および上記のうちのいずれかの薬学的に受容可能な塩、酸もしくは誘導体；ならびにＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾロンの併用療法の略語）；およびＦＯＬＦＯＸ（５－ＦＵとロイコボリンと併用したオキサリプラチン（ＥＬＯＸＡＴＩＮ$^{TM}$）での処置レジメンの略語）のような上記のうちの２種以上の組み合わせ。

【００８５】

化学療法剤はまた、鎮痛、解熱および抗炎症効果を有する非ステロイド抗炎症薬を含む。ＮＳＡＩＤとしては、酵素シクロオキシゲナーゼの非選択的インヒビターが挙げられる。ＮＳＡＩＤの具体例としては、以下が挙げられる：アスピリン、プロピオン酸誘導体（例えば、イブプロフェン、フェノプロフェン、ケトプロフェン、フルルビプロフェン、オキサプロジンおよびナプロキセン）、酢酸誘導体（例えば、インドメタシン）、スリンダク、エトドラク、ジクロフェナク、エノール酸誘導体（例えば、ピロキシカム、メロキシカム、テノキシカム、ドロキシカム、ロルノキシカムおよびイソキシカム）、フェナム酸誘導体（例えば、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、トルフェナム酸）、およびＣＯＸ－２インヒビター、例えば、セレコキシブ、エトリコキシブ、ルミラコキシブ、パレコキシブ、ロフェコキシブ、ロフェコキシブ、およびバルデコキシブ。ＮＳＡＩＤは、関節リウマチ、変形性関節症、炎症性関節症、強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、ライター症候群、急性痛風、月経困難症（ｄｙｓｍｅｎｏｒｒｈｏｅａ）、転移性骨痛（ｍｅｔａｓｔａｔｉｃ　ｂｏｎｅ　ｐａｉｎ）、頭痛および片頭痛、術後疼痛、炎症および組織傷害に起因する軽度から中程度の疼痛、発熱、イレウス、および腎仙痛のような状態の症状軽減に関して示され得る。

【００８６】

用語「ＰＤ－１軸結合アンタゴニスト（ＰＤ－１　ａｘｉｓ　ｂｉｎｄｉｎｇ　ａｎｔａｇｏｎｉｓｔ）」は、ＰＤ－１シグナル伝達軸に対するシグナル伝達から生じるＴ細胞機能不全を除去する（結果は、Ｔ細胞機能を回復もしくは増強することである（例えば、増殖、サイトカイン生成、標的細胞の殺傷）ために、ＰＤ－１軸結合パートナーとその結合パートナーのうちのいずれか１種以上との相互作用を阻害する分子である。本明細書で使用される場合、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストとしては、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤ－Ｌ１結合アンタゴニストおよびＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストが挙げられる。

【００８７】

用語「ＰＤ－１結合アンタゴニスト」とは、ＰＤ－１とその結合パートナー（例えば、ＰＤＬ１、ＰＤＬ２）のうちの１種以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉する分子である。いくつかの実施形態において、上記Ｐ

Ｄ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、ＰＤＬ１および／もしくはＰＤＬ２への結合を阻害する。例えば、ＰＤ－１結合アンタゴニストとしては、ＰＤ－１と、ＰＤＬ１および／もしくはＰＤＬ２との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉する、抗ＰＤ－１抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が挙げられる。一実施形態において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、機能不全Ｔ細胞がより機能不全にならないようにする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、ＰＤ－１を介するシグナル伝達を媒介したＴリンパ球上で発現される細胞表面タンパク質によってもしくはこれを介して媒介される負の共刺激性シグナルを低減する。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体である。具体的局面において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書で記載されるニボルマブ（ＭＤＸ－１１０６－０４、ＭＤＸ－１１０６、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、およびオプジーボ（登録商標）としても公知）である。別の具体的局面において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書で記載されるペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５、Ｍｅｒｃｋ　３４７５、キートルーダ（登録商標）、およびＳＣＨ－９００４７５としても公知）である。別の具体的局面において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書で記載されるＣＴ－０１１（ｈＢＡＴもしくはｈＢＡＴ－１としても公知）である。さらに別の具体的局面において、ＰＤ－１結合アンタゴニストは、本明細書で記載されるＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても公知）である。

【００８８】

用語「ＰＤＬ１結合アンタゴニスト」は、ＰＤＬ１と、その結合パートナー（例えば、ＰＤ－１、Ｂ７－１）のうちのいずれか１種以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉する分子である。いくつかの実施形態において、ＰＤＬ１結合アンタゴニストは、ＰＤＬ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、上記ＰＤＬ１結合アンタゴニストは、ＰＤＬ１の、ＰＤ－１および／もしくはＢ７－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、上記ＰＤＬ１結合アンタゴニストとしては、ＰＤＬ１とその結合パートナー（例えば、ＰＤ－１、Ｂ７－１）のうちの１種以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉する、抗ＰＤＬ１抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が挙げられる。一実施形態において、ＰＤＬ１結合アンタゴニストは、機能不全Ｔ細胞がより機能不全にならないようにする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、ＰＤＬ１を介するシグナル伝達を媒介したＴリンパ球上で発現される細胞表面タンパク質によってもしくはこれを介して媒介される負の共刺激性シグナルを低減する。いくつかの実施形態において、ＰＤＬ１結合アンタゴニストは、抗ＰＤＬ１抗体である。具体的局面において、抗ＰＤＬ１抗体は、本明細書で記載されるＹＷ２４３．５５．Ｓ７０である。別の具体的局面において、抗ＰＤＬ１抗体は、本明細書で記載されるＭＤＸ－１１０５（ＢＭＳ－９３６５５９としても公知）である。さらに別の具体的局面において、抗ＰＤＬ１抗体は、本明細書で記載されるＭＰＤＬ３２８０Ａである。さらに別の具体的局面において、抗ＰＤＬ１抗体は、本明細書で記載されるＭＥＤＩ４７３６である。

【００８９】

用語「ＰＤＬ２結合アンタゴニスト」は、ＰＤ－Ｌ２とその結合パートナー（例えば、ＰＤ－１）のうちのいずれか１種以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉する分子である。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、上記ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、ＰＤ－Ｌ２の、ＰＤ－１への結合を阻害する。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－Ｌ２アンタゴニストとしては、ＰＤ－Ｌ２とその結合パートナー（例えば、ＰＤ－１）のうちのいずれか１種以上との相互作用から生じるシグナル伝達を低下、ブロック、阻害、排除もしくは干渉す

る、抗ＰＤ－Ｌ２抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、オリゴペプチドおよび他の分子が挙げられる。一実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、機能不全Ｔ細胞がより機能不全にならないようにする（例えば、抗原認識に対するエフェクター応答を増強する）ために、ＰＤ－Ｌ２を介するシグナル伝達を媒介したＴリンパ球上で発現される細胞表面タンパク質によってもしくはこれを介して媒介される負の共刺激性シグナルを低減する。いくつかの実施形態において、ＰＤ－Ｌ２結合アンタゴニストは、イムノアドヘシンである。

【００９０】

本明細書中の値の範囲の記載は、本明細書で別段示されなければ、その範囲内に入る各別個の値に対して個々に言及する簡便法として働くと意図されるに過ぎず、各別個の値は、これが本明細書で個々に記載されているかのように本明細書に援用される。

【００９１】

当業者によって理解されるように、本明細書中の「ａｂｏｕｔ（約、およその）」値もしくはパラメーターへの言及は、その値もしくはパラメーター自体に関連する実施形態を含む（および記載する）。例えば、「約Ｘ」へ言及する記載は「Ｘ」の記載を含む。

【００９２】

本発明の実施形態を記載する文脈での用語「ａ（１つの、ある）」および「ａｎ（１つの、ある）」および「ｔｈｅ（上記、この、その）」および単数形の用語の使用は、本明細書で別段示されなければ、もしくは文脈によって明らかに矛盾しなければ、単数形および複数形の両方を網羅すると解釈されるべきである。用語「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ（含む、包含する）」、「ｈａｖｉｎｇ（有する）」、「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ（含む、包含する）」および「ｃｏｎｔａｉｎｉｎｇ（含む、含有する）」は、別段示されなければ、開放系の用語（すなわち、「～が挙げられるが、これらに限定されない」を意味する）と解釈されるべきである。本明細書で記載される本発明の局面および実施形態が、「からなる」および／もしくは「から本質的になる」局面および実施形態を包含することは理解される。

【００９３】

（ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの使用）

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインの阻害（インビトロもしくはインビボ）のためにＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを使用する方法が、本明細書で提供される。例えば、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、個体においてブロモドメイン媒介性障害を処置するための方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記ブロモドメイン媒介性障害は、癌である。

【００９４】

有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、個体において癌を処置するかもしくはその進行を遅らせるための方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｎｏ．Ｑ９２７９のアミノ酸残基１０８２～１１９７）のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、アミノ酸配列　配列番号３（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｎｏ．　Ｑ９２７９３のアミノ酸残基１１０３～１１７５）のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００のブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、アミノ酸配列　配列番号６（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｎｏ．　Ｑ０９４７２のアミノ酸残基１０４０～１１６１）のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、アミノ酸配列　配列番号４（ＵｎｉＰｒｏｔ　Ｎｏ．　Ｑ０９４７２のアミノ酸残基１０６７～１１３９）のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメ

インインヒビターは、ＥＰ３００のブロモドメインおよびＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５および配列番号６を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号３および配列番号４を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインの、クロマチンへの結合を阻害および／もしくは低減する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰ／ＥＰ３００のヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性を阻害しない。

【００９５】

さらに、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを投与する工程を包含する、癌を有する個体において免疫機能を増強する方法が本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号３のアミノ酸配列のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５のアミノ酸配列のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００のブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号４のアミノ酸配列のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号６のアミノ酸配列のうちの１以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００のブロモドメインおよびＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５および配列番号６を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号３および配列番号４を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインの、クロマチンへの結合を阻害および／もしくは低減する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰ／ＥＰ３００のヒストンアセチルトランスフェラーゼ活性を阻害しない。

【００９６】

上記の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記個体におけるＣＤ８Ｔ細胞は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より増強したプライミング、活性化、増殖、および／もしくは細胞溶解活性を有する。いくつかの実施形態において、ＣＤ８　Ｔ細胞の数は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より上昇している。いくつかの実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より、以下の生体マーカーのうちの１以上の発現の低下したレベルを有する：ＩＦＮＡ１７、ＩＧＦ１、ＦＳＣＮ１、ＳＵＭＯ２、Ｃ１ｏｒｆ１２９、ＥＩＦ２Ｓ２、ＴＤＧＦ１、ＡＩＤＡ、ＣＣＲ４、ＣＤ１６０、ＭＣ４Ｒ、ＫＲＴＡＰ２－２、ＭＴ１ＪＰ、ＯＲ４Ｎ２、ＫＲＴＡＰ４－５、ＭＴ１Ｌ　／／　ＭＴ１Ｌ、ＩＬ１３、ＬＣＥ１Ｄ、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＬＯＣ１５８６９６、ＬＩＦ、ＩＬ２８Ａ、ＴＡＳ２Ｒ１３、ＣＴＬＡ４、および／もしくはＦＯＸＰ３。いくつかの実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より低下したＣＤ１６０および／もしくはＫＩＲ２ＤＬ２の発現のレベルを有する。

【００９７】

上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記増強された免疫機能は、上記個体におけるＴｒｅｇ細胞（例えば、腫瘍部位において）によって特徴付けられ、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの投与前より、以下のマーカーのうちの

１種以上の発現の低下したレベルを有する：ＩＬ２８Ａ、ＧＰＲ８７、ＡＮＫＲＤ３７、ＣＡＢＬＥＳ１、ＲＡＰＧＥＦ２、ＴＲＩＭ６９、ＭＴ１Ｌ　／／　ＭＴ１Ｌ、ＦＡＭ１１３Ｂ、ＦＯＸＰ３、ＣＳＦ２、ＯＣＭ２、ＧＬＩＰＲ１、ＦＧＦＢＰ２、ＣＴＬＡ４、ＣＳＴ７、ＧＯＬＧＡ６Ｌ１、ＩＦＩＴ３、ＦＡＭ１３Ａ、ＡＰＯＤ、ＡＫ２、ＣＬＤＮ１、ＨＳＤ１１Ｂ１、ＤＮＡＪＣ１２、ＰＨＥＸ、ＩＬ２、ＦＯＸＤ４Ｌ３、ＧＮＡ１５、ＺＢＴＢ３２、ＲＤＨ１０、ＯＲ５２Ｅ５、ＣＹＰ２Ａ６、ＧＺＭＨ、ＣＣＬ２０、ＡＤＭ、ＬＯＣ１００１３１５４１、ＲＮＦ１２２、ＦＡＭ３６Ａ、ＡＭＹ２Ｂ、ＧＰＲ１８３、ＭＹＯＦ、ＩＬ２９、ＡＩＤＡ、ＳＰＲＹ１、ＥＮＯＰＨ１、ＩＬ１ＲＮ、ＳＬＡＭＦ１、ＰＧＭ２Ｌ１、ＳＳＢＰ３、ＭＭＰ２３Ｂ、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｊ、ＭＹＯ１Ｂ、ＢＥＮＤ５、Ｓ１ＰＲ１、ＣＤＫ６、ＧＰＲ５６、ＺＣ３Ｈ１２Ａ、ＤＯＫ５、ＤＵＳＰ１、ＣＹＢ５Ｒ２、ＫＣＮＡＢ２、ＬＡＧ３、ＫＬＦ１０、ＧＫ、ＳＨＣ４、ＩＬ１２ＲＢ２、ＣＤ１０９、ＨＡＶＣＲ２（ＴＩＭ－３）、ＬＴＡ、ＦＡＭ４０Ｂ、ＨＭＧＣＳ１、ＨＳＰＡ１Ａ、ＺＮＦ７０５Ａ、ＣＭＡＨ、ＫＩＦ３Ａ、ＣＨＮ１、ＫＢＴＢＤ８、ＴＮＦ、ＭＯＰ－１、ＲＡＳＧＲＰ４、ＩＮＳＩＧ１、ＳＬＡＭＦ７、ＯＲ１０Ｈ４、ＬＰＬ、ＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＪ、ＬＩＦ、ＩＧＦ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＯＲ５２Ｎ４、ＯＲ１Ｄ２、ＣＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＩＬ１Ｒ１、ＭＩＣＡＬ２、ＮＲＮ１、ＰＩＣＡＬＭ、Ｂ３ＧＮＴ５、ＩＦＩ４４Ｌ、ＣＸＣＲ３、ＩＣＯＳ、ＩＦＩＴ２、ＮＣＲ３、ＨＳＰＡ１Ｂ、ＣＤ８０、ＧＮＧ２、Ｃ７ｏｒｆ６８、ＧＰＲ１７１、ＲＰＳ１０Ｐ７、ＩＬ２３Ａ、ＬＯＣ２８３１７４、ＰＬＫ２、ＥＭＰ１、ＦＮＢＰ１Ｌ、ＣＤ２２６、ＲＢＭＳ３、ＩＬ２３Ｒ、ＰＴＧＥＲ４、ＧＺＭＢ、Ｆ５、および／もしくはＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＫ。いくつかの実施形態において、上記Ｔｒｅｇ細胞生体マーカーは、ＬＡＧ３、ＣＴＬＡ４、および／もしくはＦＯＸＰ３のうちの１種以上である。

【００９８】

上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記増強された免疫機能は、Ｔｒｅｇ細胞の存在下でのＣＤ３／ＣＤ２８刺激への増強されたナイーブＴ細胞応答性によって特徴付けられる。

【００９９】

いくつかの実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞プライミングは、ＣＤ８　Ｔ細胞における増大されたＴ細胞増殖および／もしくは増強された細胞溶解活性によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞活性化は、γ－ＩＦＮ$^{+}$　ＣＤ８　Ｔ細胞の上昇した頻度によって特徴付けられる。いくつかの実施形態において、上記ＣＤ８　Ｔ細胞は、抗原特異的Ｔ細胞である。いくつかの実施形態において、上記免疫回避は阻害される。

【０１００】

本明細書で提供される方法は、増強された免疫原性が所望される状態を処置するにあたって有用である（例えば、癌の処置のために腫瘍免疫原性を増大させる）。例えば、Ｔ細胞機能を増強して、細胞媒介性免疫応答をアップレギュレートするために、およびＴ細胞機能不全障害（腫瘍免疫）の処置のために使用するためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターが本明細書で提供される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、調節性Ｔ（Ｔｒｅｇ）細胞の抑制機能を阻害する、および／もしくは慢性的に刺激されたＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞に関するＴ細胞疲弊を軽減することによって、抗腫瘍免疫を促進する。

【０１０１】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、胸腺外Ｔｒｅｇ細胞分化の間にＦｏｘｐ３発現を低下させることにおいてさらに有用である。継続的なＦｏｘｐ３発現は、Ｔｒｅｇ細胞における抑制活性を維持するために必須である。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害による低下したＦｏｘｐ３発現は、Ｔｒｅｇ細胞抑制活性を損ない、抗腫瘍免疫（ｔｕｍｏｒ　ａｎｔｉ－ｉｍｍｕｎｉｔｙ）を促進する。Ｔｒｅｇ細胞は、複数の癌の適応症（黒色腫、ＮＳＣＬＣ、腎臓癌、卵巣癌、結腸癌、膵臓癌、肝細胞癌、および乳癌が挙げられる）に由来する腫瘍において非常に豊富で

ある。これら適応症の部分セットにおいて、増大された腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞密度は、不良な患者予後と関連する。これら適応症としては、ＮＳＣＬＣ、卵巣癌、膵臓癌、肝細胞癌、および乳癌が挙げられる。ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、これら癌適応症における腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞機能を損なって、エフェクターＴ細胞活性を増強すると推測される。

【０１０２】

Ｔ細胞疲弊は、抗原クリアランスの非存在下での慢性的なＣＤ８$^{+}$　Ｔ細胞刺激によって特徴付けられる。ナイーブもしくは活性化エフェクターＴ細胞と比較すると、疲弊したＴ細胞は、阻害性レセプター（ＰＤ－１、ＬＡＧ－３、およびＴＩＭ－３が挙げられる）の増大した発現に起因して、Ｔ細胞レセプター刺激に不応性である。これら阻害性レセプターをブロックするアンタゴニスト抗体は、Ｔ細胞抑制を軽減し、それによって腫瘍細胞の殺傷を促進する。ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、阻害性レセプターＬＡＧ－３およびＴＩＭ－３の発現を低減する。

【０１０３】

別の実施形態は、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを個体に投与する工程を包含する、個体において癌処置の効力（例えば、第２の治療剤を含む癌処置）を増大させる方法を包含する。

【０１０４】

別の実施形態は、癌治療を受けている個体に、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを投与する工程を含む個体において癌治療（例えば、第２の治療剤）への応答の継続時間を延ばす方法を包含し、ここで上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその薬学的に受容可能な塩が投与される場合の上記癌治療への応答の継続時間は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその薬学的に受容可能な塩の投与がない場合の上記癌治療への応答の継続時間より延びる。

【０１０５】

別の実施形態は、（ａ）ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび（ｂ）１種以上の第２の治療剤を個体に投与する工程を包含する、個体において癌を処置する方法を包含する。（ａ）有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび（ｂ）有効量の１種以上の第２の治療剤を個体に投与する工程を包含する、癌を有する個体において応答の継続時間を延ばす方法が本明細書でさらに提供される。いくつかの実施形態において、上記第２の治療剤は、細胞傷害性薬剤および／もしくは化学療法剤である。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび上記第２の治療剤は、付随して投与される。ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記１種以上の第２の治療剤より前に、および／もしくはこれと同時に投与される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび上記第２の治療剤は、共投与される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび上記第２の治療剤は、共に製剤化される。

【０１０６】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、以下のうちの１種以上である：アレムツズマブ、ドロナビノール、ダクリズマブ、ミトキサントロン、塩酸キサリプロデン、ファンプリジン（ｆａｍｐｒｉｄｉｎｅ）、酢酸グラチラマー、ナタリズマブ、シンナビドール（ｓｉｎｎａｂｉｄｏｌ）、イムノカイン（ｉｍｍｕｎｏｋｉｎｅ）　ＮＮＳ０３、ＡＢＲ－２１５０６２、ＡｎｅｒｇｉＸ．ＭＳ、ケモカインレセプターアンタゴニスト、ＢＢＲ－２７７８、カラグアリン（ｃａｌａｇｕａｌｉｎｅ）、ＣＰＩ－１１８９、ＬＥＭ（リポソーム被包化ミトキサントロン）、ＴＨＣ．ＣＢＤ（カンナビノイドアゴニスト）、ＭＢＰ－８２９８、メソプラム（ＰＤＥ４インヒビター）、ＭＮＡ－７１５、抗ＩＬ－６レセプター抗体、ニューロバックス（ｎｅｕｒｏｖａｘ）、ピルフェニドン（ｐｉｒｆｅｎｉｄｏｎｅ）　ａｌｌｏｔｒａｐ　１２５８（ＲＤＰ－１２５８）、ｓＴＮＦ－Ｒｌ、タランパネル、テリフルノミド、

ＴＧＦ－β２、チプリモチド、ＶＬＡ－４アンタゴニスト（例えば、ＴＲ－１４０３５、ＶＬＡ４　Ｕｌｔｒａｈａｌｅｒ、もしくはＡｎｔｅｇｒａｎ－ＥＬＡＮ／Ｂｉｏｇｅｎ）、インターフェロンγアンタゴニスト、もしくはＩＬ－４アゴニスト。

【０１０７】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、Ｔ細胞シグナル伝達インヒビター（例えば、チロシンキナーゼインヒビター）、もしくはＴ細胞活性化を標的化する分子（例えば、ＣＴＬＡ－４－ＩｇＧ、抗Ｂ７ファミリー抗体、もしくは抗ＰＤ－１ファミリー抗体）である。例えば、個体において癌を処置するかもしくはその進行を遅らせる方法は、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよびＴ細胞活性化を標的化する分子を投与する工程を包含する。さらに、有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび有効量のＴ細胞活性化を標的化する分子を個体に投与する工程を包含する、癌を有する個体において免疫機能を増強する方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその薬学的に受容可能な塩および上記第２の治療剤は、付随して投与される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその薬学的に受容可能な塩および上記第２の治療剤は、共投与される。ある種の実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記１種以上の第２の治療剤より前におよび／もしくはこれと同時に投与される。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその薬学的に受容可能な塩および上記第２の治療剤は、共に製剤化される。

【０１０８】

例えば、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを使用して、ＰＤ－１軸結合アンタゴニストと併用して、癌を処置および／もしくはその進行を遅らせるための方法が提供される。有効量のＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターおよび有効量のＰＤ－１軸結合アンタゴニストを個体に投与する工程を包含する、癌を有する個体において免疫機能を増強する方法がさらに本明細書で提供される。ＰＤ－１軸結合アンタゴニストとしては、ＰＤ－１結合アンタゴニスト、ＰＤＬ１結合アンタゴニストおよびＰＤＬ２結合アンタゴニストが挙げられる。「ＰＤ－１」に代わる名称としては、ＣＤ２７９およびＳＬＥＢ２が挙げられる。「ＰＤＬ１」に代わる名称としては、Ｂ７－Ｈ１、Ｂ７－４、ＣＤ２７４、およびＢ７－Ｈが挙げられる。「ＰＤＬ２」に代わる名称としては、Ｂ７－ＤＣ、Ｂｔｄｃ、およびＣＤ２７３が挙げられる。いくつかの実施形態において、ＰＤ－１、ＰＤＬ１、およびＰＤＬ２は、ヒトＰＤ－１、ＰＤＬ１およびＰＤＬ２である。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＰＤ－１の、そのリガンド結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、上記ＰＤ－１リガンド結合パートナーは、ＰＤＬ１および／もしくはＰＤＬ２である。別の実施形態において、ＰＤＬ１結合アンタゴニストは、ＰＤＬ１の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、ＰＤＬ１結合パートナーは、ＰＤ－１および／もしくはＢ７－１である。別の実施形態において、上記ＰＤＬ２結合アンタゴニストは、ＰＤＬ２の、その結合パートナーへの結合を阻害する分子である。具体的局面において、ＰＤＬ２結合パートナーは、ＰＤ－１である。上記アンタゴニストは、抗体、その抗原結合フラグメント、イムノアドヘシン、融合タンパク質、もしくはオリゴペプチドであり得る。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、抗ＰＤ－１抗体（例えば、ヒト抗体、ヒト化抗体、もしくはキメラ抗体）である。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、およびＣＴ－０１１からなる群より選択される。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、イムノアドヘシン、例えば、定常領域（例えば、免疫グロブリン配列のＦｃ領域）に融合されたＰＤＬ１もしくはＰＤＬ２の細胞外部分もしくはＰＤ－１結合部分を含むイムノアドヘシンである。いくつかの実施形態において、上記ＰＤ－１結合アンタゴニストは、ＡＭＰ－２２４である。ニボルマブ（ＭＤＸ－１１０６－０４、ＭＤＸ－１１０６、ＯＮＯ－４５３８、ＢＭＳ－９３６５５８、およびオプジーボ（登録商標）としても公知）

は、ＷＯ２００６／１２１１６８に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５、Ｍｅｒｃｋ　３４７５、ラムブロリズマブ、キートルーダ（登録商標）、およびＳＣＨ－９００４７５としても公知）は、ＷＯ２００９／１１４３３５に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＣＴ－０１１（ｈＢＡＴもしくはｈＢＡＴ－１としても公知）は、ＷＯ２００９／１０１６１１に記載される抗ＰＤ－１抗体である。ＡＭＰ－２２４（Ｂ７－ＤＣＩｇとしても公知）は、ＷＯ２０１０／０２７８２７およびＷＯ２０１１／０６６３４２に記載されるＰＤＬ２－Ｆｃ融合可溶性レセプターである。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体は、ニボルマブ（ＣＡＳ登録番号：９４６４１４－９４－４）である。いくつかの実施形態において、上記癌は、黒色腫、ＮＳＣＬＣ、および腎細胞癌である。

【０１０９】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、ＩＬ－１１抗体、抗サイトカイン抗体（例えば、フォントリズマブ（ｆｏｎｏｔｏｌｉｚｕｍａｂ）（抗ＩＦＮｇ抗体））、もしくは抗レセプター抗体（例えば、抗ＩＬ－６レセプター抗体もしくはＢ細胞表面分子に対する抗体）である。

【０１１０】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、ＬＪＰ　３９４（アベチムス（ａｂｅｔｉｍｕｓ））、Ｂ細胞を枯渇させるもしくは不活性化する薬剤（例えば、リツキシマブ（抗ＣＤ２０抗体）もしくはｌｙｍｐｈｏｓｔａｔ－Ｂ（抗ＢｌｙＳ抗体））、ＴＮＦアンタゴニスト（例えば、抗ＴＮＦ抗体）、Ｄ２Ｅ７（アダリムマブ）、ＣＡ２（インフリキシマブ）、ＣＤＰ　５７１、ＴＮＦＲ－Ｉｇ構築物、（ｐ７５ＴＮＦＲｉｇＧ（エタネルセプト）、またはｐ５５ＴＮＦＲｉｇＧ（レネルセプト$^{TM}$）のうちの１種以上である。

【０１１１】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、標的化療法である。ある種の実施形態において、上記標的化療法は、ＥＧＦＲアンタゴニスト、ＲＡＦインヒビター、および／もしくはＰＩ３Ｋインヒビターのうちの１種以上である。

【０１１２】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記標的化療法は、ＥＧＦＲアンタゴニストである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記ＥＧＦＲアンタゴニストは、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミンおよび／もしくはその薬学的に受容可能な塩である。ある種の実施形態において、上記ＥＧＦＲアンタゴニストは、Ｎ－（３－エチニルフェニル）－６，７－ビス（２－メトキシエトキシ）－４－キナゾリンアミンである。ある種の実施形態において、上記ＥＧＦＲアンタゴニストは、Ｎ－（４－（３－フルオロベンジルオキシ）－３－クロロフェニル）－６－（５－（（２－（メチルスルホニル）エチルアミノ）メチル）フラン－２－イル）キナゾリン－４－アミン、ジ４－メチルベンゼンスルホネート（例えば、ラパチニブ）である。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、標的化療法は、ＲＡＦインヒビターである。ある種の実施形態において、上記ＲＡＦインヒビターは、ＢＲＡＦインヒビターである。ある種の実施形態において、上記ＲＡＦインヒビターは、ＣＲＡＦインヒビターである。ある種の実施形態において、上記ＢＲＡＦインヒビターは、ベムラフェニブである。ある種の実施形態において、上記ＲＡＦインヒビターは、３－（２－シアノプロパン－２－イル）－Ｎ－（４－メチル－３－（３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イルアミノ）フェニル）ベンズアミド（例えば、ＡＺ６２８（ＣＡＳ＃　８７８７３９－０６－１））である。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記標的化療法は、ＰＩ３Ｋインヒビターである。

【０１１３】

併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２

の治療剤は、タキサンである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、ドセタキセルである。併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、白金薬剤である。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、カルボプラチンである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、シスプラチンである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記細胞傷害性薬剤は、タキサンおよび白金薬剤である。ある種の実施形態において、上記タキサンは、パクリタキセルである。ある種の実施形態において、上記タキサンは、ドセタキセルである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、カルボプラチンである。ある種の実施形態において、上記白金薬剤は、シスプラチンである。併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、ビンカ・アルカロイドである。ある種の実施形態において、上記ビンカ・アルカロイドは、ビノレルビンである。上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記化学療法は、ヌクレオシドアナログである。ある種の実施形態において、上記ヌクレオシドアナログは、ゲムシタビンである。併用療法の方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記１種以上の第２の治療剤は、放射線療法である。

【０１１４】

ある種の実施形態において、処置は、１以上の症状が発生した後に投与され得る。他の実施形態において、処置は、症状の非存在下で投与され得る。例えば、処置は、症状の発生前に（例えば、症状の履歴に鑑みて、および／または遺伝的もしくは他の感受性因子に鑑みて）感受性のある個体に投与され得る。処置はまた、症状が消散した後にも、例えば、それらの再発を防止もしくは遅らせるために継続され得る。

【０１１５】

上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、Ｔ細胞浸潤の上昇したレベルを有する。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、増大した腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞密度と関連づけられる。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、参照と比較して、以下の生体マーカーのうちの１種以上の上昇したレベルを発現する：ＩＬ２８Ａ、ＧＰＲ８７、ＡＮＫＲＤ３７、ＣＡＢＬＥＳ１、ＲＡＰＧＥＦ２、ＴＲＩＭ６９、ＭＴ１Ｌ ／／ ＭＴ１Ｌ、ＦＡＭ１１３Ｂ、ＦＯＸＰ３、ＣＳＦ２、ＯＣＭ２、ＧＬＩＰＲ１、ＦＧＦＢＰ２、ＣＴＬＡ４、ＣＳＴ７、ＧＯＬＧＡ６Ｌ１、ＩＦＩＴ３、ＦＡＭ１３Ａ、ＡＰＯＤ、ＡＫ２、ＣＬＤＮ１、ＨＳＤ１１Ｂ１、ＤＮＡＪＣ１２、ＰＨＥＸ、ＩＬ２、ＦＯＸＤ４Ｌ３、ＧＮＡ１５、ＺＢＴＢ３２、ＲＤＨ１０、ＯＲ５２Ｅ５、ＣＹＰ２Ａ６、ＧＺＭＨ、ＣＣＬ２０、ＡＤＭ、ＬＯＣ１００１３１５４１、ＲＮＦ１２２、ＦＡＭ３６Ａ、ＡＭＹ２Ｂ、ＧＰＲ１８３、ＭＹＯＦ、ＩＬ２９、ＡＩＤＡ、ＳＰＲＹ１、ＥＮＯＰＨ１、ＩＬ１ＲＮ、ＳＬＡＭＦ１、ＰＧＭ２Ｌ１、ＳＳＢＰ３、ＭＭＰ２３Ｂ、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｊ、ＭＹＯ１Ｂ、ＢＥＮＤ５、Ｓ１ＰＲ１、ＣＤＫ６、ＧＰＲ５６、ＺＣ３Ｈ１２Ａ、ＤＯＫ５、ＤＵＳＰ１、ＣＹＢ５Ｒ２、ＫＣＮＡＢ２、ＬＡＧ３、ＫＬＦ１０、ＧＫ、ＳＨＣ４、ＩＬ１２ＲＢ２、ＣＤ１０９、ＨＡＶＣＲ２（ＴＩＭ－３）、ＬＴＡ、ＦＡＭ４０Ｂ、ＨＭＧＣＳ１、ＨＳＰＡ１Ａ、ＺＮＦ７０５Ａ、ＣＭＡＨ、ＫＩＦ３Ａ、ＣＨＮ１、ＫＢＴＢＤ８、ＴＮＦ、ＭＯＰ－１、ＲＡＳＧＲＰ４、ＩＮＳＩＧ１、ＳＬＡＭＦ７、ＯＲ１０Ｈ４、ＬＰＬ、ＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＪ、ＬＩＦ、ＩＧＦ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＯＲ５２Ｎ４、ＯＲ１Ｄ２、ＣＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＩＬ１Ｒ１、ＭＩＣＡＬ２、ＮＲＮ１、ＰＩＣＡＬＭ、Ｂ３ＧＮＴ５、ＩＦＩ４４Ｌ、ＣＸＣＲ３、ＩＣＯＳ、ＩＦＩＴ２、ＮＣＲ３、ＨＳＰＡ１Ｂ、ＣＤ８０、ＧＮＧ２、Ｃ７ｏｒｆ６８、ＧＰＲ１７１、ＲＰＳ１０Ｐ７、ＩＬ２３Ａ、ＬＯＣ２８３１７４、ＰＬＫ２、ＥＭＰ１、ＦＮＢＰ１Ｌ、ＣＤ２２６、ＲＢＭＳ３、ＩＬ２３Ｒ、ＰＴＧＥＲ４、ＧＺＭＢ、Ｆ５、および／もしくはＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＫ。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、参照と比較して、ＬＡＧ３、ＣＴＬＡ４、および／もしくはＦＯＸＰ３のうちの１種以上の上昇したレベルを発現する。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、参照と比較して

、以下の生体マーカーのうちの１種以上の上昇したレベルを発現する：ＩＦＮＡ１７、ＩＧＦ１、ＦＳＣＮ１、ＳＵＭＯ２、Ｃ１ｏｒｆ１２９、ＥＩＦ２Ｓ２、ＴＤＧＦ１、ＡＩＤＡ、ＣＣＲ４、ＣＤ１６０、ＭＣ４Ｒ、ＫＲＴＡＰ２－２、ＭＴ１ＪＰ、ＯＲ４Ｎ２、ＫＲＴＡＰ４－５、ＭＴ１Ｌ ／／ ＭＴ１Ｌ、ＩＬ１３、ＬＣＥ１Ｄ、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＬＯＣ１５８６９６、ＬＩＦ、ＩＬ２８Ａ、ＴＡＳ２Ｒ１３、ＣＴＬＡ４、および／もしくはＦＯＸＰ３。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、ＣＤ８細胞であって、上記ＣＤ８細胞が参照と比較して、以下の生体マーカーのうちの１種以上の上昇したレベルを発現するものを含む：ＩＦＮＡ１７、ＩＧＦ１、ＦＳＣＮ１、ＳＵＭＯ２、Ｃ１ｏｒｆ１２９、ＥＩＦ２Ｓ２、ＴＤＧＦ１、ＡＩＤＡ、ＣＣＲ４、ＣＤ１６０、ＭＣ４Ｒ、ＫＲＴＡＰ２－２、ＭＴ１ＪＰ、ＯＲ４Ｎ２、ＫＲＴＡＰ４－５、ＭＴ１Ｌ ／／ ＭＴ１Ｌ、ＩＬ１３、ＬＣＥ１Ｄ、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＬＯＣ１５８６９６、ＬＩＦ、ＩＬ２８Ａ、ＴＡＳ２Ｒ１３、ＣＴＬＡ４、および／もしくはＦＯＸＰ３。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記癌は、ＣＤ８細胞であって、上記ＣＤ８細胞が参照と比較して、ＣＤ１６０および／もしくはＫＩＲ２ＤＬ２の上昇したレベルを発現するものを含む。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記参照は、上記目的の生体マーカーの既知の発現レベルを有する細胞もしくは組織である。上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上記組織は、低レベルのＴ細胞浸潤および／もしくは低い腫瘍内Ｔｒｅｇ細胞密度を有する癌組織である。

【０１１６】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン媒介性障害の例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない癌が挙げられる：聴神経腫、急性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病（単球性、骨髄芽球性、腺癌、血管肉腫、星細胞腫、骨髄単球性および前骨髄球性）、急性Ｔ細胞白血病、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、脳の癌、乳癌、気管支原性癌、子宮頸癌、軟骨肉腫、脊索腫、絨毛癌、慢性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性（顆粒球性）白血病、慢性骨髄性白血病、結腸癌、結腸直腸癌、頭蓋咽頭腫、嚢胞腺癌、びまん性大細胞型Ｂ細胞性リンパ腫、異常増殖性の変化（異形成および化生）、胎生期癌、子宮内膜癌、内皮肉腫、上衣腫、上皮性癌腫、赤白血病、食道癌、エストロゲンレセプター陽性乳癌、本態性血小板血症、ユーイング腫瘍、線維肉腫、濾胞性リンパ腫、胚細胞性精巣癌、神経膠腫、膠芽腫、神経膠肉腫、Ｈ鎖病、血管芽細胞腫、肝癌、肝細胞癌、ホルモン不応性前立腺癌、平滑筋肉腫、白血病、脂肪肉腫、肺癌、リンパ管内皮肉腫、リンパ管肉腫、リンパ芽球性白血病、リンパ腫（ホジキンおよび非ホジキン）、膀胱、乳房、結腸、肺、卵巣、膵臓、前立腺、皮膚および子宮の悪性疾患および過剰増殖障害、Ｔ細胞もしくはＢ細胞が起源のリンパ系悪性疾患、白血病、リンパ腫、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、中皮腫、多発性骨髄腫、骨髄性白血病、骨髄腫、粘液肉腫、神経芽腫、ＮＵＴ正中線癌腫（ＮＭＣ）、非小細胞肺癌、乏突起神経膠腫、口腔癌、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、乳頭状腺癌、乳頭状癌、松果体腫、真性多血症、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、肉腫、脂腺癌、精上皮腫、皮膚癌、小細胞肺癌腫、固形腫瘍（癌腫および肉腫）、小細胞肺癌、胃癌、扁平上皮癌、滑膜腫、汗腺癌、甲状腺癌、ワルデンストレーム高ガンマグロブリン血症、精巣腫瘍、子宮癌ならびにウィルムス腫瘍。

【０１１７】

上記方法のうちのいずれかのある種の実施形態において、上記癌は、肺癌、乳癌、膵臓癌、結腸直腸癌、および／もしくは黒色腫である。ある種の実施形態において、上記癌は、肺癌である。ある種の実施形態において、上記肺癌は、ＮＳＣＬＣである。ある種の実施形態において、上記癌は、乳癌である。ある種の実施形態において、上記癌は、黒色腫である。

【０１１８】

生体マーカーの存在および／もしくは発現レベル／量は、当該分野で公知の任意の適切な基準（ＤＮＡ、ｍＲＮＡ、ｃＤＮＡ、タンパク質、タンパク質フラグメントおよび／もしくは遺伝子コピー数が挙げられるが、これらに限定されない）に基づいて、定性的にお

よび／もしくは定量的に決定され得る。ある種の実施形態において、第１のサンプル中の生体マーカーの存在および／もしくは発現レベル／量は、第２のサンプル中の存在／非存在および／もしくは発現レベル／量と比較して、増大している。ある種の実施形態において、第１のサンプル中の生体マーカーの存在／非存在および／もしくは発現レベル／量は、第２のサンプル中の存在および／もしくは発現レベル／量と比較して、減少している。ある種の実施形態において、上記第２のサンプルは、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織である。遺伝子の存在／非存在および／もしくは発現レベル／量を決定するためのさらなる開示は、本明細書で記載される。

【０１１９】

上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、上昇した発現とは、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織と比較して、標準的な当該分野で公知の方法（例えば、本明細書で記載されるもの）によって検出される生体マーカー（例えば、タンパク質もしくは核酸（例えば、遺伝子もしくはｍＲＮＡ））のレベルにおいて、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのほぼいずれかの全体的な増大をいう。ある種の実施形態において、上昇した発現とは、上記サンプル中の生体マーカーの発現レベル／量における増大であって、ここで上記増大が参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織におけるそれぞれの生体マーカーの発現レベル／量の１．５×、１．７５×、２×、３×、４×、５×、６×、７×、８×、９×、１０×、２５×、５０×、７５×、もしくは１００×のうちの少なくともほぼいずれかであるものをいう。いくつかの実施形態において、上昇した発現とは、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、コントロール組織、もしくは内部コントロール（例えば、ハウスキーピング遺伝子）と比較して、約１．５倍、約１．７５倍、約２倍、約２．２５倍、約２．５倍、約２．７５倍、約３．０倍、もしくは約３．２５倍より大きい全体的な増大をいう。

【０１２０】

上記方法のうちのいずれかのいくつかの実施形態において、低下した発現とは、参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織と比較して、標準的な当該分野で公知の方法（例えば、本明細書で記載されるもの）によって検出される生体マーカー（例えば、タンパク質もしくは核酸（例えば、遺伝子もしくはｍＲＮＡ））のレベルにおいて、１０％、２０％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％、９０％、９５％、９６％、９７％、９８％、９９％以上のうちのほぼいずれかの全体的な低下をいう。ある種の実施形態において、低下した発現とは、上記サンプル中の生体マーカーの発現レベル／量における減少であって、ここで上記減少が参照サンプル、参照細胞、参照組織、コントロールサンプル、コントロール細胞、もしくはコントロール組織におけるそれぞれの生体マーカーの発現レベル／量の０．９×、０．８×、０．７×、０．６×、０．５×、０．４×、０．３×、０．２×、０．１×、０．０５×、もしくは０．０１×のうちの少なくともほぼいずれかであるものをいう。

【０１２１】

サンプル中の種々の生体マーカーの存在および／もしくは発現レベル／量は、多くの方法論（そのうちの多くは、当該分野で公知でありかつ当業者によって理解されており、免疫組織化学（「ＩＨＣ」）、ウェスタンブロット分析、免疫沈降、分子結合アッセイ、ＥＬＩＳＡ、ＥＬＩＦＡ、蛍光活性化セルソーティング（「ＦＡＣＳ」）、ＭａｓｓＡＲＲＡＹ、プロテオミクス、定量的血液ベースのアッセイ（例えば、血清ＥＬＩＳＡのようなもの）、生化学的酵素活性アッセイ、インサイチュハイブリダイゼーション、サザン分析、ノーザン分析、全ゲノム配列決定、定量的リアルタイムＰＣＲ（「ｑＲＴ－ＰＣＲ」）および他の増幅タイプ検出法（例えば、分枝ＤＮＡ、ＳＩＳＢＡ、ＴＭＡなど）を含むポリメラーゼ連鎖反応（「ＰＣＲ」）、ＲＮＡ－Ｓｅｑ、ＦＩＳＨ、マイクロアレイ分析、

遺伝子発現プロファイリング、および／または遺伝子発現の連続分析（ｓｅｒｉａｌ ａｎａｌｙｓｉｓ ｏｆ ｇｅｎｅ ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ）（「ＳＡＧＥ」）、ならびにタンパク質、遺伝子および／もしくは組織アレイ分析によって行われ得る広く種々のアッセイのうちのいずれか１つが挙げられるが、これらに限定されない）によって分析され得る。遺伝子および遺伝子生成物の状態を評価するための代表的プロトコルは、例えば、Ａｕｓｕｂｅｌ ｅｔ ａｌ．，ｅｄｓ．，１９９５，Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ Ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ，Ｕｎｉｔｓ ２（Ｎｏｒｔｈｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ）、４（Ｓｏｕｔｈｅｒｎ Ｂｌｏｔｔｉｎｇ）、１５（Ｉｍｍｕｎｏｂｌｏｔｔｉｎｇ）および１８（ＰＣＲ Ａｎａｌｙｓｉｓ）に見出される。多重化イムノアッセイ（例えば、Ｒｕｌｅｓ Ｂａｓｅｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ｏｒ Ｍｅｓｏ Ｓｃａｌｅ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ（「ＭＳＤ」）から入手可能なもの）が使用され得る。

【０１２２】

単一投与形態を生成するためにキャリア物質と合わされ得る上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩およびさらなる薬剤（上記で記載されるとおりのさらなる治療剤を含むそれら組成物中にある）の両方の量は、処置される宿主および特定の投与形態に依存して変動する。ある種の実施形態において、本発明の組成物は、本発明の０．０１～１００ｍｇ／ｋｇ 体重／日の間の投与量が投与され得るように製剤化される。

【０１２３】

上記さらなる治療剤および上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、相乗作用的に作用し得る。従って、このような組成物中のさらなる治療剤の量は、その治療剤のみを利用する単剤療法において必要とされる量より少なくてもよく、より低い用量が使用され得るのであれば、上記患者に関する副作用がより少なくなり得る。ある種の実施形態において、このような組成物において、上記さらなる治療剤の０．０１～１，０００μｇ／ｋｇ 体重／日の間の投与量が投与され得る。

【０１２４】

（ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター）

ある種の化合物が、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のうちの１種以上に含まれるブロモドメインモチーフに特異的に結合するＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターであることが発見された。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号３のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＥＰ３００のブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号６のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号４のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基に結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＥＰ３００のブロモドメインおよび上記ＣＢＰのブロモドメインに結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号５および配列番号６を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号３および配列番号４を結合する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、以下のＣＢＰ残基のうちの少なくとも１個（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個もしくは１３個）に結合する： ＬＥＵ １１０９、ＰＲＯ １１

１０、ＰＨＥ　１１１１、ＶＡＬ　１１１５、ＬＥＵ　１１２０、ＩＬＥ　１１２２、ＴＹＲ　１１２５、ＡＬＡ　１１６４、ＴＹＲ　１１６７、ＡＳＮ　１１６８、ＡＲＧ　１１７３、ＶＡＬ　１１７４もしくはＰＨＥ　１１７７。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、以下のＥＰ３００残基のうちの少なくとも１個（例えば、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個もしくは１３個）に結合する：ＬＥＵ　１０７３、ＰＲＯ　１０７４、ＰＨＥ　１０７５、ＶＡＬ　１０７９、ＬＥＵ　１０８４、ＩＬＥ　１０８６、ＴＹＲ　１０８９、ＡＬＡ　１１２８、ＴＹＲ　１１３１、ＡＳＮ　１１３２、ＡＲＧ　１１３７、ＶＡＬ　１１３８もしくはＴＹＲ　１１４１。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００とヒストン、特に、ヒストンの中のアセチル化リジンとの会合に干渉する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の、クロマチンへの結合（例えば、ヒストン会合ＤＮＡ）を阻害する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメインの、クロマチンへの結合（例えば、ヒストン会合ＤＮＡ）を阻害および／もしくは低減する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の他のドメインの、クロマチンへの会合に影響を及ぼさない。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメインとの接触および／もしくは相互作用によって、上記ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００に主に（例えば、専らそれらに対してのみ）結合する。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、上記ＣＢＰブロモドメインおよび／もしくはＥＰ３００ブロモドメイン、ならびにさらなるＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００残基および／もしくはドメインとの接触および／もしくは相互作用によって、上記ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００に結合する。クロマチンとの会合をアッセイするための方法は、当該分野で公知であり、クロマチン分画、ＢＲＥＴアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）、ＦＲＡＰアッセイ、クロマチン免疫沈降（ＣｈＩＰ）、生物物理学的結合アッセイ、および／もしくはヒストン会合アッセイが挙げられるが、これらに限定されない。例えば、Ｄａｓ　ｅｔ　ａｌ．，　ＢｉｏＴｅｃｈｎｉｑｕｅｓ　３７：９６１－９６９（２００４）を参照のこと。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＤ８細胞におけるエフェクター機能に影響しない（すなわち、エフェクター機能は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの存在および／もしくは非存在下で実質的に同じである）。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、パーフォリン、グランザイム、および／もしくはＥＯＭＥＳの発現レベルに影響しない（すなわち、パーフォリン、グランザイム、および／もしくはＥＯＭＥＳのうちの１以上の発現レベルは、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの存在および／もしくは非存在下で実質的に同じである）。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、エフェクターサイトカインであるＩＦＮ－γおよび／もしくはＴＮＦαの発現レベルに影響しない（すなわち、エフェクターサイトカインであるＩＦＮ－γおよび／もしくはＴＮＦαの発現レベルは、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの存在および／もしくは非存在下で実質的に同じである）。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、Ｔｒｅｇ細胞の存在下でＣＤ３／ＣＤ２８刺激へのナイーブＴ細胞応答性を増強する。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは

、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに実質的に結合しない（例えば、結合しない）。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、Ｄｅｌｖｅｃｃｈｉｏ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｓｔｒｕｃｔ．＆Ｍｏｌ．Ｂｉｏｌ．２０：１０４０－１０４６（２０１３）（これは、その全体において本明細書に参考として援用される）で同定されるように、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のＨＡＴドメインに実質的に結合しない（例えば、結合しない）。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号８のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基（ＵｎｉＰｒｏｔ Ｎｏ．Ｑ９２７９３のアミノ酸残基１３２１～１７０１）に実質的に結合しない。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、配列番号７のアミノ酸配列のうちの１個以上の残基（ＵｎｉＰｒｏｔ Ｎｏ．Ｑ０９４７２のアミノ酸残基１２８５～１６６４）に実質的に結合しない。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００のヒストンアセチルトランスフェラーゼ（ＨＡＴ）触媒活性を阻害しない。

【０１２９】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターである化合物は、他の化合物（例えば、「ＨＡＴ」インヒビター化合物）より改善されかつ／または異なる特性を有すると予測される。ＨＡＴ阻害は、顕著な方法で細胞生存性におそらく影響を及ぼして、タンパク質アセチル化（ヒストンおよび非ヒストン）における全体的な低減を生じると予測される。いくつかの実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、これらタンパク質のＨＡＴ活性を保存すると同時に、表２および表３に示されるように、標的遺伝子の比較的小さなサブセットの転写活性の低減を生じる（Ｔｒｅｇ細胞において２４４遺伝子およびＣＤ８細胞において２５遺伝子が、２分の１以下に低減する）。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００インヒビターは、標的調節部位における転写トランス活性化を阻害する。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８細胞の１種以上の標的部位においてＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の結合を除去もしくは減少させる。いくつかの実施形態において、Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８細胞における標的部位は、以下のうちの１種以上である：ＩＬ２８Ａ、ＧＰＲ８７、ＡＮＫＲＤ３７、ＣＡＢＬＥＳ１、ＲＡＰＧＥＦ２、ＴＲＩＭ６９、ＭＴ１Ｌ ／／ ＭＴ１Ｌ、ＦＡＭ１１３Ｂ、ＦＯＸＰ３、ＣＳＦ２、ＯＣＭ２、ＧＬＩＰＲ１、ＦＧＦＢＰ２、ＣＴＬＡ４、ＣＳＴ７、ＧＯＬＧＡ６Ｌ１、ＩＦＩＴ３、ＦＡＭ１３Ａ、ＡＰＯＤ、ＡＫ２、ＣＬＤＮ１、ＨＳＤ１１Ｂ１、ＤＮＡＪＣ１２、ＰＨＥＸ、ＩＬ２、ＦＯＸＤ４Ｌ３、ＧＮＡ１５、ＺＢＴＢ３２、ＲＤＨ１０、ＯＲ５２Ｅ５、ＣＹＰ２Ａ６、ＧＺＭＨ、ＣＣＬ２０、ＡＤＭ、ＬＯＣ１００１３１５４１、ＲＮＦ１２２、ＦＡＭ３６Ａ、ＡＭＹ２Ｂ、ＧＰＲ１８３、ＭＹＯＦ、ＩＬ２９、ＡＩＤＡ、ＳＰＲＹ１、ＥＮＯＰＨ１、ＩＬ１ＲＮ、ＳＬＡＭＦ１、ＰＧＭ２Ｌ１、ＳＳＢＰ３、ＭＭＰ２３Ｂ、ＨＩＳＴ１Ｈ３Ｊ、ＭＹＯ１Ｂ、ＢＥＮＤ５、Ｓ１ＰＲ１、ＣＤＫ６、ＧＰＲ５６、ＺＣ３Ｈ１２Ａ、ＤＯＫ５、ＤＵＳＰ１、ＣＹＢ５Ｒ２、ＫＣＮＡＢ２、ＬＡＧ３、ＫＬＦ１０、ＧＫ、ＳＨＣ４、ＩＬ１２ＲＢ２、ＣＤ１０９、ＨＡＶＣＲ２ （ＴＩＭ－３）、ＬＴＡ、ＦＡＭ４０Ｂ、ＨＭＧＣＳ１、ＨＳＰＡ１Ａ、ＺＮＦ７０５Ａ、ＣＭＡＨ、ＫＩＦ３Ａ、ＣＨＮ１、ＫＢＴＢＤ８、ＴＮＦ、ＭＯＰ－１、ＲＡＳＧＲＰ４、ＩＮＳＩＧ１、ＳＬＡＭＦ７、ＯＲ１０Ｈ４、ＬＰＬ、ＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＪ、ＬＩＦ、ＩＧＦ１、ＩＬ１８ＲＡＰ、ＯＲ５２Ｎ４、ＯＲ１Ｄ２、ＣＣＲ４、ＣＸＣＲ５、ＩＬ１Ｒ１、ＭＩＣＡＬ２、ＮＲＮ１、ＰＩＣＡＬＭ、Ｂ３ＧＮＴ５、ＩＦＩ４４Ｌ、ＣＸＣＲ３、ＩＣＯＳ、ＩＦＩＴ２、ＮＣＲ３、ＨＳＰＡ１Ｂ、ＣＤ８０、ＧＮＧ２、Ｃ７ｏｒｆ６８、ＧＰＲ１７１、ＲＰＳ１０Ｐ７、ＩＬ２３Ａ、ＬＯＣ２８３１７４、ＰＬＫ２、ＥＭＰ１、ＦＮＢＰ１Ｌ、ＣＤ２２６、ＲＢＭＳ３、ＩＬ２３Ｒ、ＰＴＧＥＲ４、ＧＺＭＢ、Ｆ５、ＨＩＳＴ１Ｈ２ＢＫ、ＩＦＮＡ１７、ＩＧＦ１、ＦＳＣＮ１、ＳＵＭＯ２、Ｃ１ｏｒｆ１２９、ＥＩＦ２Ｓ２、ＴＤＧＦ１、ＡＩＤＡ、ＣＣＲ４、

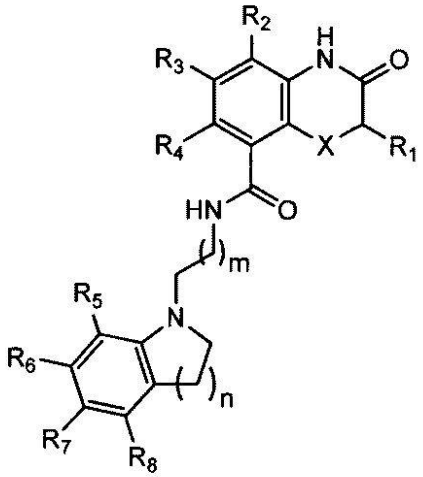
ＣＤ１６０、ＭＣ４Ｒ、ＫＲＴＡＰ２－２、ＭＴ１ＪＰ、ＯＲ４Ｎ２、ＫＲＴＡＰ４－５、ＩＬ１３、ＬＣＥ１Ｄ、ＫＩＲ２ＤＬ２、ＬＯＣ１５８６９６、ＩＬ２８Ａ、および／もしくはＴＡＳ２Ｒ１３の遺伝子座。いくつかの実施形態において、上記標的部位は、ＦＯＸＰ３、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４の遺伝子座のうちの１以上である。いくつかの実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターは、ＦＯＸＰ３におけるＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００の結合を低減することによって、ＦＯＸＰ３のＣＢＰおよび／もしくはＥＰ３００媒介性アセチル化を阻害し、ヒストンアセチルトランスフェラーゼ触媒活性に影響しない。

【０１３１】

ＣＢＰおよびＥＰ３００（ｐ３００としても公知）の説明は、例えば、Ｃｈｒｉｖｉａ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔｕｒｅ，３６５，８５５（１９９３）およびＴｅｕｆｅｌ ｅｔ ａｌ．，ＰＮＡＳ，１０４，７００９（２００７）で見出され得る。ある種の実施形態の実施において有用であり得るＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター化合物の例としては、式Ｉの化合物、その異性体もしくは異性体の混合物（例えば、エナンチオマー）またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物もしくはプロドラッグが挙げられる。このような化合物、ならびにこのような化合物を調製するために有用であるプロセスおよび中間体は、Ａｎｇｅｗ．Ｃｈｅｍ．Ｉｎｔ．Ｅｄ．，２０１４，ｖ５３，第１－６ページおよびその対応する裏付け情報に記載される。このような化合物（またはその塩）は、ＣＢＰ／ＥＰ３００のブロモドメインに結合し、上記ＣＢＰブロモドメインのＲ１１７３残基とのカチオン－π相互作用を形成する：

【０１３２】

【化３】



Ｉ

【０１３３】

ここで：

Ｘは、ＮＨもしくはＯであり；

ｍは、１もしくは２であり；

ｎは、１もしくは２であり；

$R_1$は、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{3-6}$カルボシクリルからなる群より独立して選択され；

$R_2$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；

$R_3$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；

$R_4$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、および置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニルからなる群より独立して選択され；

$R_5$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；

$R_6$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；

$R_7$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択され；そして

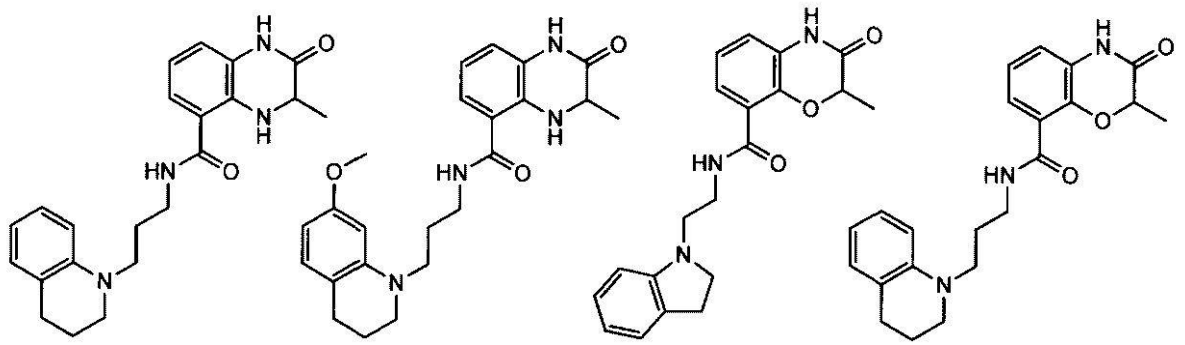
$R_8$は、水素、ハロゲン、置換されているかもしくは置換されていない$C_1$－$C_6$アルキル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルケニル、置換されているかもしくは置換されていない$C_{2-6}$アルキニル、および$OC_1$－$C_6$アルキルからなる群より独立して選択される。

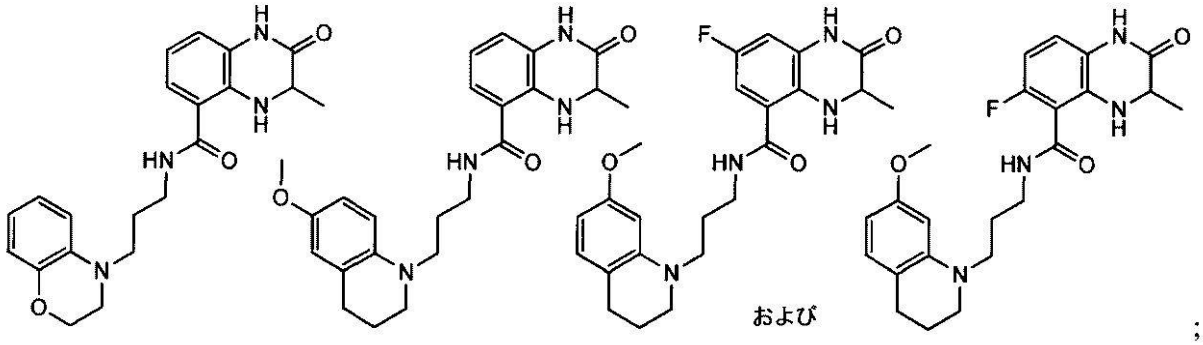
【０１３４】

ある種の実施形態において、上記式Ｉの化合物は、以下：

【０１３５】

【化４】





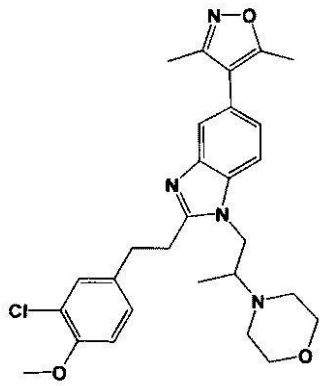
および

;

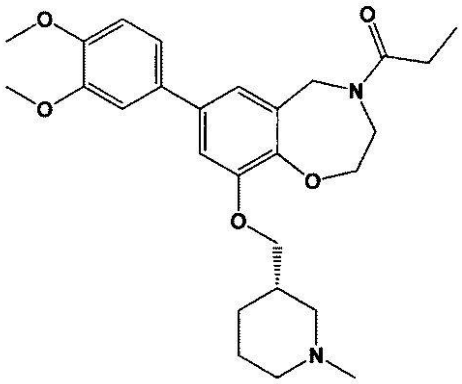
またはその塩

【０１３６】
からなる群より選択される。
【０１３７】
ある種の実施形態において、本発明の方法および使用は、これら化合物：
【０１３８】

【化５】



II



III

【０１３９】
の全てを除く。
【０１４０】
（薬学的組成物および投与方法）
本明細書でさらに提供されるのは、本明細書で記載される方法における使用のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを含む薬学的組成物である。一実施形態において、上記組成物は、薬学的に受容可能なキャリア、アジュバント、もしくはビヒクルをさらに含む。別の実施形態において、上記組成物は、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインを測定可能に阻害するために有効な量の化合物をさらに含む。ある種の実施形態において、上記組成物は、その必要性がある患者への投与のために製剤化される。
【０１４１】
ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含む組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、経皮的に、直腸に、鼻に、口腔に、舌下に、膣に、腹腔に、肺内に、皮内に、硬膜外に、または埋め込まれたレザバを介して投与され得る。用語「非経口」とは、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、くも膜下、肝臓内、病変内および頭蓋内の注射もしくは注入技術を含む。
【０１４２】
一実施形態において、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含む組成物は、経口投与のために固体投与形態として製剤化される。経口投与のための固体投与形態としては、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤、および顆粒剤が挙げられる。ある種の実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくは

その塩を含む上記固体経口投与形態は、（ｉ）不活性な、薬学的に受容可能な賦形剤もしくはキャリア（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）、および（ｉｉ）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、もしくはケイ酸）、（ｉｉｉ）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、スクロースもしくはアカシア）、（ｉｖ）保湿剤（ｈｕｍｅｃｔａｎｔ）（例えば、グリセロール）、（ｖ）崩壊剤（例えば、アガー、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカのデンプン、アルギン酸、ある種のケイ酸塩もしくは炭酸ナトリウム）、（ｖｉ）溶解遅延剤（例えば、パラフィン）、（ｖｉｉ）吸収促進剤（例えば、四級アンモニウム塩）、（ｖｉｉｉ）湿潤剤（例えば、セチルアルコールもしくはモノステアリン酸グリセロール）、（ｉｘ）吸収剤（例えば、カオリンもしくはベントナイトクレイ）、ならびに（ｘ）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、ポリエチレングリコールもしくはラウリル硫酸ナトリウム）のうちの１種以上をさらに含む。ある種の実施形態において、上記固体経口投与形態は、カプセル剤、錠剤もしくは丸剤として製剤化される。ある種の実施形態において、上記固体経口投与形態は、緩衝剤をさらに含む。ある種の実施形態において、固体経口投与形態のためのこのような組成物は、ラクトースもしくは乳糖、ポリエチレングリコールなどのような１種以上の賦形剤を含む軟質充填および硬質充填ゼラチンカプセル中の充填剤として製剤化される。

【０１４３】

ある種の実施形態において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含む上記組成物の錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤および顆粒剤は、腸溶性コーティングのような被覆もしくは殻を必要に応じて含む。組成物は、不透明化剤を必要に応じて含んでいてもよく、必要に応じて遅延した様式で、腸管の特定の部分において、活性成分のみを放出するかもしくは優先的に活性成分を放出する組成物であり得る。埋め込み組成物の例は、ポリマー物質およびワックスを含み、これらはまた、ラクトースもしくは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質充填および硬質充填ゼラチンカプセルの中に充填剤として使用され得る。

【０１４４】

別の実施形態において、組成物は、微小被包されたＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含み、そして必要に応じて１種以上の賦形剤をさらに含む。

【０１４５】

別の実施形態において、組成物は、経口投与のためのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含む液体投与製剤を包含し、そして必要に応じて、薬学的に受容可能なエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁物、シロップおよびエリキシルのうちの１種以上をさらに含む。ある種の実施形態において、上記液体投与形態は、必要に応じて、不活性希釈剤、例えば、水もしくは他の溶媒、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、ひまし油および胡麻油）、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、またはソルビタンの脂肪酸エステル、およびこれらの混合物のうちの１種以上をさらに含む。ある種の実施形態において、液体経口組成物は、１種以上のアジュバント（例えば、湿潤剤、懸濁剤、甘味剤、矯味矯臭剤および芳香剤（ｐｅｒｆｕｍｉｎｇ　ａｇｅｎｔ））を必要に応じてさらに含む。

【０１４６】

注射用調製物、例えば、滅菌注射用水性もしくは油性懸濁物は、適切な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤を使用して、公知技術に従って製剤化され得る。上記滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に受容可能な希釈剤もしくは溶媒中（例えば、１，３－ブタンジオール中の液剤として）の滅菌注射用液剤、懸濁物もしくはエマルジョンであり得る

。使用され得る上記受容可能なビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液（米国薬局方）、および等張性塩化ナトリウム溶液がある。さらに、滅菌の不揮発性油は、溶媒もしくは懸濁媒体として従来から使用されている。この目的のために、任意の刺激の強くない不揮発性油が、合成のモノグリセリドもしくはジグリセリドを含め、使用され得る。さらに、脂肪酸（例えば、オレイン酸）は、注射物の調製において使用される。

【０１４７】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタに通す濾過によって、もしくは使用前に、滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体の中に溶解もしくは分散させ得る滅菌固体組成物の形態の中に滅菌剤を組み込むことによって、滅菌され得る。

【０１４８】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの効果を長引かせるために、皮下注射もしくは筋肉内注射から化合物の吸収を遅らせることはしばしば望ましい。これは、水溶性が乏しい結晶性もしくは非晶質の材料の液体懸濁物の使用によって達成され得る。その結果、上記組成物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、これは翻って、結晶サイズおよび結晶形態に依存し得る。あるいは、非経口投与される化合物形態の遅延した吸収は、油ビヒクル中に上記化合物を溶解もしくは懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、生分解性ポリマー（例えば、ポリラクチド－ポリグリコリド）中に上記化合物の微小被包マトリクスを形成することによって作製される。化合物　対　ポリマーの比および使用される特定のポリマーの性質に依存して、化合物放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、身体組織と適合性であるリポソームもしくはマイクロエマルジョン中に上記化合物を捕捉することによって調製される。

【０１４９】

ある種の実施形態において、直腸投与もしくは膣投与のための組成物は、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩と、適切な非刺激性賦形剤もしくはキャリア（例えば、カカオ脂、ポリエチレングリコールもしくは坐剤用ワックス（例えば、周囲温度では固体であるが体温で液体であり、従って、直腸もしくは膣の腔の中では融解し、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターを放出するもの）とを混合することによって調製され得る坐剤として製剤化される。

【０１５０】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターの局所投与もしくは経皮投与のための例示的な投与形態としては、軟膏剤、パスタ剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入薬もしくはパッチが挙げられる。上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩は、滅菌条件下で薬学的に受容可能なキャリア、および必要に応じて保存剤もしくは緩衝剤と混合される。さらなる製剤例としては、眼科用製剤、点耳剤、点眼剤、経皮パッチが挙げられる。経皮投与形態は、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を媒体（例えば、エタノールもしくはジメチルスルホキシド）の中に溶解もしくは調剤することによって、作製され得る。吸収増強剤はまた、皮膚を横断する化合物のフラックスを増大させるために使用され得る。その速度は、速度制御膜を提供するか、またはポリマーマトリクスもしくはゲルの中に上記化合物を分散させるかのいずれかによって、制御され得る。

【０１５１】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩の鼻用エアロゾルもしくは吸入製剤は、ベンジルアルコールもしくは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティー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剤を使用して、生理食塩水中の液剤として調製され得る。

【０１５２】

ある種の実施形態において、薬学的組成物は、食物とともに、もしくは食物なしで投与され得る。ある種の実施形態において、薬学的に受容可能な組成物は、食物なしで投与される。ある種の実施形態において、本発明の薬学的に受容可能な組成物は、食物とともに

投与される。

【０１５３】

任意の特定の患者のための具体的投与および処置レジメンは、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食餌、投与時間、排出速度、薬物組み合わせ、処置している医師の判断、および処置されている特定の疾患の重症度を含む種々の要因に依存する。上記組成物中に提供されるＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩の量はまた、上記組成物中の特定の化合物に依存する。

【０１５４】

一実施形態において、１用量あたり非経口投与される本発明の化合物の有効量は、１日あたり約０．０１～１００ｍｇ／患者体重ｋｇ、あるいは約０．１～２０ｍｇ／患者体重ｋｇの範囲にあり、使用される化合物の代表的な初期範囲は、０．３～１５ｍｇ／ｋｇ／日である。別の実施形態において、経口単位投与形態（例えば、錠剤およびカプセル剤）は、約５～約１００ｍｇの本発明の化合物を含む。

【０１５５】

例示的な錠剤経口投与形態は、約２ｍｇ、５ｍｇ、２５ｍｇ、５０ｍｇ、１００ｍｇ、２５０ｍｇもしくは５００ｍｇのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩を含み、約５～３０ｍｇ　無水ラクトース、約５～４０ｍｇ　クロスカルメロースナトリウム、約５～３０ｍｇ　ポリビニルピロリドン（ＰＶＰ）　Ｋ３０および約１～１０ｍｇ　ステアリン酸マグネシウムをさらに含む。上記錠剤を製剤化するプロセスは、粉末化成分を一緒に混合し、上記ＰＶＰの溶液とさらに混合する工程を包含する。その得られる組成物は、乾燥され得、造粒され得、ステアリン酸マグネシウムと混合され得、従来の装置を使用して錠剤形態へと圧縮され得る。エアロゾル製剤の例は、約２～５００ｍｇの式Ｉの化合物もしくはその塩を適切な緩衝溶液、例えば、リン酸緩衝液中に溶解し、所望であれば、張度剤（ｔｏｎｉｃｉｆｉｅｒ）、例えば、塩化ナトリウムのような塩を添加することによって、調製され得る。上記溶液は、不純物および夾雑物を除去するために、例えば、０．２ミクロンフィルタを使用して濾過され得る。

【０１５６】

上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩は、単独で使用されてもよいし、上記のような処置のために他の薬剤と併用されてもよい。例えば、上記薬学的併用製剤もしくは投与レジメンの第２の薬剤は、互いに有害に影響しないように、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターに対して補完的な活性を有し得る。上記化合物は、一体の薬学的組成物の中で一緒に投与されてもよいし、別個に投与されてもよい。一実施形態において、化合物もしくは薬学的に受容可能な塩は、増殖性疾患および癌を処置するために、細胞傷害性薬剤と共投与され得る。

【０１５７】

用語「共投与する」とは、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビターもしくはその塩、およびさらなる活性な薬学的成分（複数含む）（細胞傷害性薬剤および照射処置を含む）の同時投与、または別個の逐次的投与の任意の様式のいずれかをいう。上記投与が同時ではない場合、上記化合物は、互いに近接した時間で投与される。さらに、上記化合物が同じ投与形態の中で投与されるか否かは問題ではない。例えば、１つの化合物は局所投与され得、別の化合物は経口投与され得る。

【０１５８】

代表的には、処置されている疾患もしくは状態に対して活性を有する任意の薬剤は、共投与され得る。このような薬剤の例は、Ｃａｎｃｅｒ　Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ（Ｖ．Ｔ．　Ｄｅｖｉｔａ　ａｎｄ　Ｓ．　Ｈｅｌｌｍａｎ　（ｅｄｉｔｏｒｓ），　６$^{ｔｈ}$　ｅｄｉｔｉｏｎ　（Ｆｅｂｒｕａｒｙ　１５，　２００１），　Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ　Ｗｉｌｌｉａｍｓ　＆　Ｗｉｌｋｉｎｓ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓによる）で見出され得る。当業者は、薬剤のどの組み合わせが薬物の具体的特徴および関わっている疾患に基づいて有用であるかを識別し得る。

【実施例】

【０１５９】
以下は、本発明の方法および組成物の例である。上記で提供される一般的記載を考慮すれば、種々の他の実施形態が実施され得ることは理解される。
【０１６０】
（実施例１：癌免疫療法の低分子標的としてのＣＢＰ／ＥＰ３００）
ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインがどの程度、癌の処置の標的となり得るかを見出すために、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインに結合するように設計された強力かつ選択的な低分子インヒビター化合物の使用の機能的影響を調査し、このようにして、クロマチンにおけるアセチル化ヒストンとのそれらの会合を妨げた。低分子インヒビターは、オフターゲット効果を有し得るので、ある範囲の生化学的有効性を有する異なる化学的足場に由来する化合物のパネル（活性化合物，表１）を、このようなオフターゲット効果を排除するために試験した。さらに、上記活性化合物と同じ足場を共有するが、ＣＢＰ／ＥＰ３００のブロモドメインに対する活性がない化合物（不活性化合物，表１）を、陰性コントロールとして使用した。
【０１６１】
【表１】
表1

| 化合物 | 有効性 (IC50, uM) | |
|---|---|---|
| CBP/EP300(1) | 0.5 | 活性 |
| CBP/EP300(2) | 0.27 | 活性 |
| CBP/EP300(A) | >20 | 不活性 |
| CBP/EP300(B) | >20 | 不活性 |

【０１６２】
第１の実験セットにおいて、精製ナイーブヒトＣＤ４＋　Ｔ細胞からＴｒｅｇ細胞を調製した。これらナイーブＴ細胞を、マーカーＣＤ４５ＲＡのそれらの表面発現によって同定し得、次いで、方法の節で記載されるように、標準的かつ十分に確立されたサイトカインのミックスで、インビトロでＴｒｅｇ細胞へと分化させた。Ｔｒｅｇ細胞は、それらがＦＯＸＰ３（これら細胞の分化および機能に必須である転写因子）を発現することによって容易に同定され得る（Ｊｏｓｅｆｏｗｉｃｚ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｉｍｍｕｎｉｔｙ，３０，　６１６－６２５　（２００９））。ヒトナイーブＴ細胞を、ＣＢＰ／ＥＰ３００のブロモドメインを標的化する活性化合物、もしくは不活性コントロール化合物の存在下で、Ｔｒｅｇ分化条件下で培養した。図１に示されるように、上記ＣＢＰ／ＥＰ３００インヒビターであるＣＢＰ／ＥＰ３００（１）は、フローサイトメトリーによって認められるように、これら実験において生成されたＦＯＸＰ３＋細胞の数を低減することを示したが、不活性化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）では低減しなかった。これら観察を、異なる化学的足場に由来する２種の例示的活性化合物、ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（２）を用いて、上記の同じ培養条件下で、用量応答曲線を作成することによって、確認し、拡張させた。これら活性化合物は、用量依存性様式においてＦＯＸＰ３＋細胞の数を確かに低減したが、不活性化合物であるＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（Ｂ）は低減しなかった（図２，上パネル）。重要なことには、活性化マーカーＣＤ２５は、いかなる化合物処理によっても影響を受けなかった。このことは、これら細胞が機能的であるが、Ｔｒｅｇ系統へと分化できないことを示唆する（図２，下パネル）。これら実験セットから、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害によって、ナイーブＴ細胞がＴｒｅｇ細胞へ分化し損なうということが結論づけられた。
【０１６３】

Ｔｒｅｇ細胞遺伝子発現におけるＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害の影響を、さらに調査した。その目的で、全ゲノム転写プロファイリングを行って、活性化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）、もしくはＤＭＳＯ（化合物ビヒクル，コントロール）とともにインキュベートした、図１に記載されるものと同じ条件下での培養物に由来するサンプルを比較した。さらなるコントロールとして、ナイーブＴ細胞を、分化させるサイトカインの非存在下（本明細書中以降、ＴＨ０と記載される（方法の節を参照のこと））で培養した。２４４の遺伝子は、転写物レベルで２分の１以下に下方調節された。上記下方調節された遺伝子としては、ＦＯＸＰ３（図１および図２において示されるデータから推測されるとおり）が挙げられるが、Ｔｒｅｇ細胞機能において重要な役割を果たすと考えられる他の遺伝子（例えば、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４）もまた同様であった。これら結果から、ＣＰＢ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害が、Ｔｒｅｇ細胞およびそれらの生物学的機能（従来のＴ細胞の増殖の抑制が挙げられる）を主に規定する遺伝子のネットワークの抑制を生じると結論づけられた。

【０１６４】

【表２】

表2 CBP／EP300ブロモドメイン阻害は、Treg細胞において244遺伝子の転写活性を2分の1以下に低減する

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| IL28A | GPR87 | ANKRD37 | CABLES1 | RAPGEF2 | TRIM69 |
| MT1L // MT1L | FAM113B | FOXP3 | CSF2 | OCM2 | GLIPR1 |
| FGFBP2 | CTLA4 | CST7 | GOLGA6L1 | IFIT3 | FAM13A |
| APOD | AK2 | CLDN1 | HSD11B1 | DNAJC12 | PHEX |
| IL2 | FOXD4L3 | GNA15 | ZBTB32 | RDH10 | OR52E5 |
| CYP2A6 | GZMH | CCL20 | ADM | LOC100131541 | RNF122 |
| FAM36A | AMY2B | GPR183 | MYOF | IL29 | AIDA |
| SPRY1 | ENOPH1 | IL1RN | SLAMF1 | PGM2L1 | SSBP3 |
| MMP23B | HIST1H3J | MYO1B | BEND5 | S1PR1 | CDK6 |
| GPR56 | ZC3H12A | DOK5 | DUSP1 | CYB5R2 | KCNAB2 |
| LAG3 | KLF10 | GK | SHC4 | IL12RB2 | CD109 |
| HAVCR2 (TIM-3) | LTA | FAM40B | HMGCS1 | HSPA1A | ZNF705A |
| CMAH | KIF3A | CHN1 | KBTBD8 | TNF | MOP-1 |
| RASGRP4 | INSIG1 | SLAMF7 | OR10H4 | LPL | HIST1H2BJ |
| LIF | IGF1 | IL18RAP | OR52N4 | OR1D2 | CCR4 |
| CXCR5 | IL1R1 | MICAL2 | NRN1 | PICALM | B3GNT5 |
| IFI44L | CXCR3 | ICOS | IFIT2 | NCR3 | HSPA1B |
| CD80 | GNG2 | C7orf68 | GPR171 | RPS10P7 | IL23A |
| LOC283174 | PLK2 | EMP1 | FNBP1L | CD226 | RBMS3 |
| IL23R | PTGER4 | GZMB | F5 | HIST1H2BK | |

【０１６５】

【表３】

表3 CBP／EP300ブロモドメイン阻害は、CD8細胞において25遺伝子の転写活性を2分の1以下に低減する

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| IFNA17 | IGF1 | FSCN1 | SUMO2 | C1orf129 |
| EIF2S2 | TDGF1 | AIDA | CCR4 | |
| CD160 | MC4R | KRTAP2-2 | MT1JP | |
| OR4N2 | KRTAP4-5 | MT1L // MT1L | IL13 | |
| LCE1D | KIR2DL2 | LOC158696 | LIF | |
| IL28A | TAS2R13 | CTLA4 | FOXP3 | |

【０１６６】

癌細胞による免疫系の回避の１つの主要な機構は、Ｔ細胞疲弊として公知である。この状況において、癌細胞は、Ｔ細胞において、および特にＣＤ８＋　Ｔ細胞において、これら細胞を非応答性にして、細胞傷害機能を発揮できないようにする転写状況を誘発する。このプロセスの重要な特徴は、これらＣＤ８細胞の表面上の阻害性レセプター（例えば、ＰＤ－１、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４）の発現である（Ｗｈｅｒｒｙ，　Ｎａｔ．　Ｉｍｍｕｎｏｌ．，　１２，　４９２～４９９（２０１１））。本明細書で記載されるように、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４がＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインの転写制御下にあることを発見したので、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害がＣＤ８細胞におけるそれら遺伝子の抑制を生じるか否かを、ＣＢＰ／ＥＰ３００インヒビターでそれら発現を阻害し、それによって、ＣＤ８疲弊を逆転するための方法として調査した。図３（上パネル）に示されるように、ヒトＣＤ８細胞とＣＢＰ／ＥＰ３００（１）とのインキュベーションは、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４の発現における用量依存性の減少を生じたが、不活性化合物であるＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）とのインキュベーションは減少を生じなかった。同様に、図９に示されるように、ＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）はともに、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３およびＣＴＬＡ４の発現において用量依存性の減少を生じた。興味深いことに、ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）でのＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、ＣＤ８細胞におけるエフェクター機能に影響しなかった。なぜならパーフォリン、グランザイムＢおよびＥＯＭＥＳをコードする遺伝子（図３，下パネル）は、化合物処理の際に有意に変化しなかったからである。さらに、エフェクターサイトカインＩＦＮ－γおよびＴＮＦα（図４）の生成は、化合物処理によって影響されなかった。同様の傾向が図１０で示されるようにＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）についても認められた。さらに、ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）での処理の際のＣＤ８細胞の全ゲノム転写分析から、疲弊に関与するさらなる遺伝子（例えば、ＣＤ１６０およびＫＩＲ２ＤＬ２）も低減することが明らかにされた。これら結果から、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害が、ＣＤ　８細胞疲弊の調節において重要である鍵となる阻害性レセプターの選択的ブロックを生じると結論づけられた。

【０１６７】

Ｔｒｅｇ細胞に対するＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害の効果によって、これら細胞が、従来のＴ細胞の増殖を機能的に抑制し損ねたか否かを調査するために、ＴｒｅｇおよびＣＦＳＥ標識ナイーブＴ細胞とを組み合わせる抑制アッセイを行った。ナイーブＴ細胞の増殖を、色素ＣＦＳＥ（なぜなら、これは、各細胞分裂周期で希釈されるからである）のＦＡＣＳベースの定量によってこれら研究においてモニターした。図５に示されるように、ナイーブＴ細胞のうちの約５０％が、Ｔｒｅｇ細胞の非存在下でのＣＤ３／ＣＤ２８刺激の際に増殖できた。しかし、ナイーブＴ細胞がＴｒｅｇ細胞と合わせられた場合、１０％未満しか増殖できなかった。ＣＢＰ／ＥＰ３００（１）とのインキュベーションは、増殖できるナイーブＴ細胞のパーセントの対応する増大によって認められるように、Ｔｒｅｇ抑制能力の用量依存性阻害を生じた。不活性化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（Ａ）は、影響を有さず、このことは特異性を実証した。

【０１６８】

まとめると、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインは、Ｔｒｅｇ細胞およびＣＤ８＋　Ｔ細胞において、予測外であるが重要な役割を果たす。ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインは、Ｔｒｅｇ細胞の分化およびＴｒｅｇ細胞において鍵となる生物学的機能を制御する重要遺伝子の発現を制御する。さらに、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、Ｔｒｅｇ細胞の抑制能力の障害を生じる。ＣＤ８＋　Ｔ細胞において、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインは、疲弊を制御する重要な遺伝子を含む遺伝子サブセットを制御する。従って、Ｔｒｅｇ機能を協調して抑制してＣＤ８＋　Ｔ細胞疲弊を逆転することによって、ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメイン阻害は、癌免疫療法によるヒト癌の処置において有益である。

【０１６９】

（方法）

図１～６に示されるデータに関する方法

ヒトＴ細胞培養：ナイーブＣＤ４＋　ＣＤ４５ＲＡ＋　Ｔ細胞を、ＭｉｌｔｅｎｙｉナイーブヒトＴ細胞単離キット（Ｃａｔ　＃　１３０－０９４－１３１）を使用して、健康なヒトドナーロイコパック（ｌｅｕｋｏｐａｋｓ）から純度＞９５％になるように単離した。単離した細胞を、１：１比のビーズ　対　細胞でのヒトＴアクチベーターＤｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；Ｃａｔ＃１１１３２Ｄ）、１０ｎｇ／ｍＬのヒトＴＧＦβおよび１０Ｕ／ｍＬのヒトＩＬ－２（それぞれ、Ｒ＆Ｄ　Ｃａｔ＃１００－Ｂおよび２０２－ＩＬ）を使用するｉＴｒｅｇ極性化（ｐｏｌａｒｉｚｉｎｇ）条件下で、$10^6$細胞／ｍＬで培養した。化合物を、活性化後１６時間で添加した；終濃度は培養物中０．５％　ＤＭＳＯ。「極性化なし（ｕｎｐｏｌａｒｉｚｅｄ）」Ｔｈ０培養物については、単離した細胞を、外因性のサイトカインの添加なしでＤｙｎａｂｅａｄｓのみと培養した。ＣＤ８　Ｔ細胞を、健康なヒトドナーロイコパックから、ＭｉｌｔｅｎｙｉヒトＣＤ８　Ｔ細胞単離キット（Ｃａｔ＃　１３０－０９５－２３６）を使用して単離し、１００Ｕ／ｍＬ　ヒトＩＬ－２の存在下で、１：１比のビーズ　対　細胞でのヒトＴアクチベーターＤｙｎａｂｅａｄｓとともに$10^6$細胞／ｍＬで培養した。

【０１７０】

ＦＡＣＳ：上記ｉＴｒｅｇ培養物由来の細胞を、ＣＤ２５：ＰＥ（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ；Ｃａｔ＃　１２－０２５９－４２）で最初に染色した；これに続いて、固定／透過化工程、および製造業者のプロトコルに従ってヒトＦＯＸＰ３染色キット（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ；Ｃａｔ＃　７７－５７７４－４０）を使用する細胞内ＦＯＸＰ３の染色を行った。ＦＡＣＳによるＦＯＸＰ３発現を、代表的には、活性化後４日間で測定した。

【０１７１】

発現分析：ＲＮＡを、ＲＮｅａｓｙ　Ｐｌｕｓキット（Ｑｉａｇｅｎ；Ｃａｔ　＃　７４１３６）を使用して単離した。この次に、Ｔａｑｍａｎプライマーおよびプローブ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を使用してｃＤＮＡ合成およびｑＰＣＲを行った。反応を二連もしくは三連で行い、結果を、ＤＭＳＯコントロールに対して正規化して、ｄｅｌｄｅｌＣＴ法によって分析した；グルコース－６－ホスフェートデヒドロゲナーゼ（Ｇ６ＰＤ）を、ハウスキーピング遺伝子として使用した（Ｒｏｃｈｅ；Ｃａｔ＃　０５　０４６　２４６　００１）。全体の転写プロファイリングのために、サンプルを加工処理し、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘエキソンアレイにハイブリダイズさせ、ＡＬＭＡＣ　Ｄｉａｇｎｏｓｔｉｃｓでデータを入手した。ＣＥＬファイルを、Ａｆｆｙｍｅｔｒｉｘ’　Ｅｘｐｒｅｓｓｉｏｎ　Ｃｏｎｓｏｌｅプログラムを使用して、コアプローブセットに対してＲＭＡアルゴリズムで加工処理した。二連のｌｏｇ２発現値を平均し、引き算して、ｌｏｇ倍数変化（ｌｏｇ　ｆｏｌｄ　ｃｈａｎｇｅ）を得た。ヒートマップに関しては、少なくとも２倍変化および調整していないスチューデントｔ検定ｐ値＜０．１０を有する遺伝子を選択した。

【０１７２】

抑制アッセイ：ｉＴｒｅｇ細胞を、記載されるとおり８４時間培養し、ＣＦＳＥ（Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐｒｏｂｅｓ；Ｃａｔ＃　Ｃ３４５５４；製造業者のプロトコル）で染色したナイーブＣＤ４　Ｔ細胞と１：１比で添加した。細胞を、９６ウェル丸底プレートの中で最終容積２００μＬにおいて、Ｄｙｎａｂｅａｄｓを使用して活性化した。化合物を、培養物中で最終濃度０．５％　ＤＭＳＯにおいて、活性化後１６時間添加した。増殖（ＣＦＳＥの希釈およびより低い密度ピークの出現によってアッセイされるとおり）を、活性化後６０時間で測定した。

【０１７３】

図７～１０に示されるデータに関する方法

ヒトＴ細胞培養：ナイーブＣＤ４＋ＣＤ４５ＲＡ＋Ｔ細胞を、Ｍｉｌｔｅｎｙｉ　Ｂｉｏｔｅｃナイーブヒト Ｔ細胞単離キット（ｃａｔ＃　１３０－０９４－１３１）を使用して健康なヒトＰＢＭＣから単離した。単離した細胞を、１：１比のビーズ　対　細胞でのＤｙｎａｂｅａｄｓ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；ｃａｔ＃　１１１３２Ｄ）＋ヒト組換えＩＬ－２（１０ｎｇ／ｍｌ）（Ｒ＆Ｄ，　ｃａｔ＃　２０２－ＩＬ－０１０）＋ヒト組換え

ＴＧＦｂ（１０ｎｇ／ｍｌ）（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；ｃａｔ＃　ＰＨＧ９２０４）を使用するｉＴｒｅｇ分化条件下で、１０ｅ６細胞／ｍｌにおいて培養した。１６時間後、ＣＢＰインヒビターであるＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）を、コントロールとしてＤＭＳＯを使用して、添加した。ＣＤ８＋Ｔ細胞を、健康なヒトＰＢＭＣから、Ｍｉｌｉｔｅｎｙｉ　ＢｉｏｔｅｃヒトＣＤ８　Ｔ細胞単離キット（ｃａｔ＃　１３０－０９５－２３６）を使用して単離し、１０ｅ６細胞／ｍｌにおいて、１：１比のビーズ　対　細胞でのヒトＴアクチベーターＤｙｎａｂｅａｄｓとともに、１０ｎｇ／ｍｌの組換えヒトＩＬ－２を添加して、培養した。ＣＤ８＋Ｔ細胞刺激の３日後、上清を集め、Ｌｕｍｉｎｅｘによって、エフェクター機能サイトカインＩＦＮｇおよびＴＮＦａと関連するＣＤ８＋Ｔ細胞について分析した。図１０のデータは、コントロールとしてＤＭＳＯを使用して、化合物ＣＢＰ／ＥＰ３００（３）およびＣＢＰ／ＥＰ３００（４）で刺激したＣＤ８＋Ｔ細胞の上清中に分泌されたＩＦＮγ（Ａ）およびＴＮＦα（Ｂ）（ｐｇ／ｍｌ）を示す。ＣＢＰインヒビターは、ＣＤ８＋Ｔ細胞によるサイトカイン生成に最小限にしか影響しない。

【０１７４】

ＦＡＣＳ：ｉＴｒｅｇ培養物の細胞を、ＣＤ４　ＡＰＣ－ＣＹ７およびＣＤ２５　Ｐａｃｉｆｉｃ　ｂｌｕｅ（ともに、ＢＤ　ｐｈａｒｍｉｇｅｎから，　それぞれ、ｃａｔ＃　５５７８１１および５６０３５５）で最初に染色した；この次に、固定／透過化工程および細胞内Ｆｏｘｐ３　ＦＩＴＣに関してヒトＦｏｘｐ３染色キット（ｅＢｉｏｓｃｉｅｎｃｅ；ｃａｔ＃　７７－５７７４－４０）を使用して製造業者のプロトコルに従って染色を行った。ＦＡＣＳによるＦＯＸＰ３発現を、代表的には、活性化後４日間で測定した。

【０１７５】

発現分析：ＣＤ８＋Ｔ細胞刺激の３日後に、ｍＲＮＡを、ｍＲＮＡ　Ｃａｔｃｈｅｒ$^{TM}$　ＰＬＵＳ　Ｐｕｒｉｆｉｃａｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ；Ｋ１５７０－０２）を使用して抽出した。Ｌａｇ３、ＣＴＬＡ４およびＴＩＭ３（ＣＤ８＋Ｔ細胞の表面上の阻害性レセプターをコードし、ＣＢＰ／ｐ３００の転写制御下にある遺伝子）の遺伝子発現を、ｑ－ＲＴ－ＰＣＲによって分析した。Ｆｏｘｐ３発現およびグランザイムＢ（ＧＺＭＢ）発現（ＣＤ８＋Ｔ細胞のエフェクター機能をコードする遺伝子）もまた、ｑ－ＲＴ－ＰＣＲによって分析した。β－２－ミクログロブリン（Ｂ２Ｍ）を、ハウスキーピング遺伝子として使用した。ＣＢＰインヒビターは、Ｌａｇ３、ＣＴＬＡ４およびＴＩＭ３の発現において用量依存性減少を生じた。

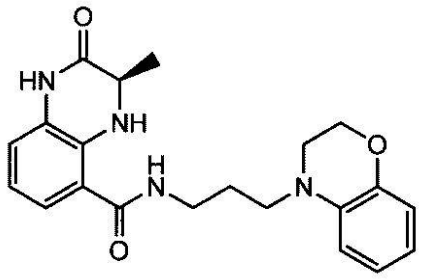
【０１７６】

ＣＢＰ／ＥＰ３００ブロモドメインインヒビター：

ＣＢＰ／ＥＰ３００（３）は、以下：

【０１７７】

【化６】



【０１７８】

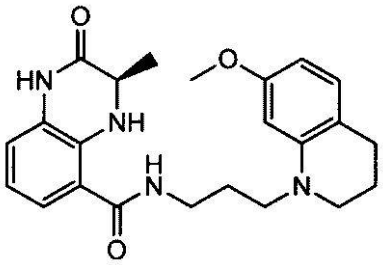
の構造を有する。

【０１７９】

ＣＢＰ／ＥＰ３００（４）は、以下：

【０１８０】

【化７】



【０１８１】

の構造を有する。

【０１８２】

本明細書で記載される順序に加えて、本明細書で記載される方法は、本明細書で別段示されなければ、もしくは状況が別段明確に矛盾していなければ、任意の適切な順序で行われ得る。本明細書で提供される任意のおよび全ての例、または例示的文言（例えば、「ｓｕｃｈ　ａｓ（～のような、例えば）」）の使用は、本発明の実施形態をよりよく解明するに過ぎないことが意図され、特許請求の範囲に別段具体的に記載されなければ、必ずしも本発明の範囲に限定を課すわけではない。本明細書中に文言がなくても、何らかの特許請求されていない要素が本発明の実施に必須であるということを示すと解釈されるべきである。

【０１８３】

本明細書で引用される全ての文書は、参考として援用される。

【０１８４】

多くの実施形態が記載されてきたものの、これら例は、本明細書で記載される化合物および方法を利用する他の実施形態を提供するために変化させられ得る。従って、本発明の範囲は、例示によって表されてきた具体的実施形態によってではなく、むしろ添付の特許請求の範囲によって定義されるべきである。

【図８】

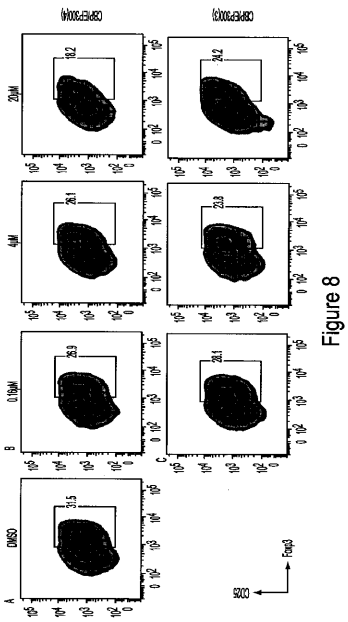


Figure 8

【図１】

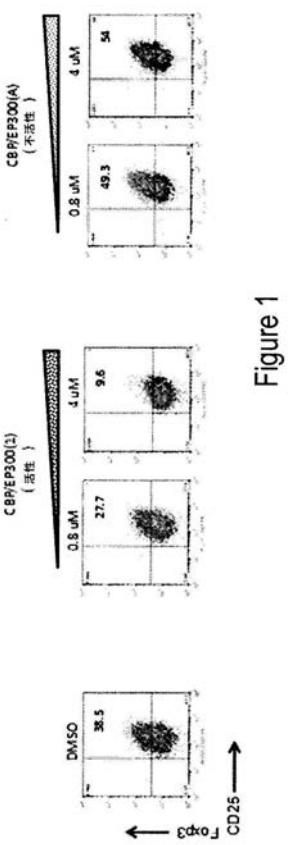


Figure 1

【図２】

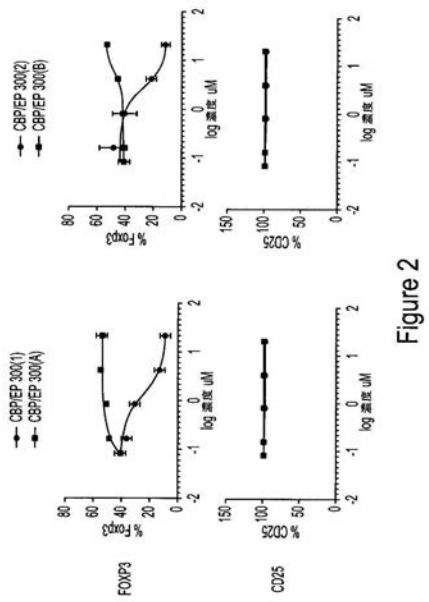


Figure 2

【図３】

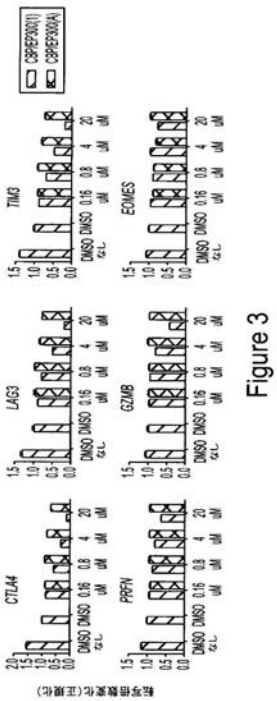


Figure 3

【図４】

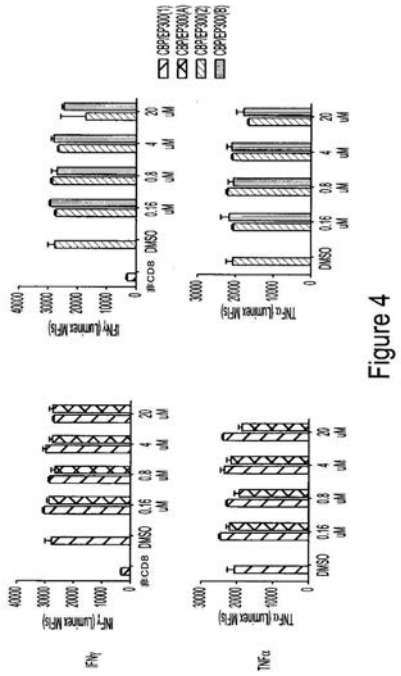


Figure 4

【図５】

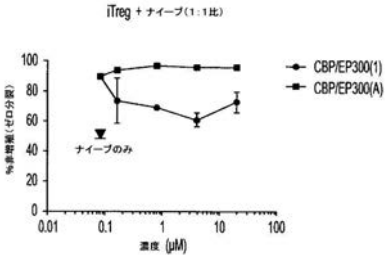
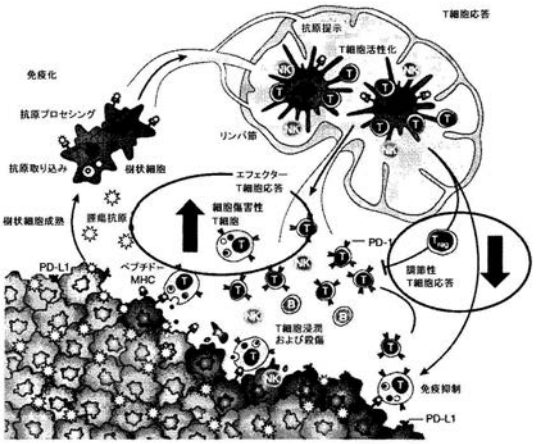


Figure 5

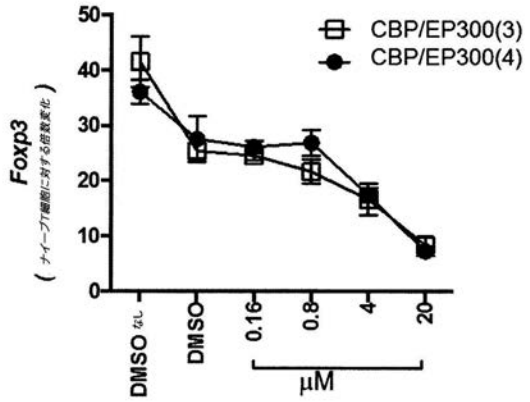
【図６】

Figure 6



【図７】

Figure 7



【図９】

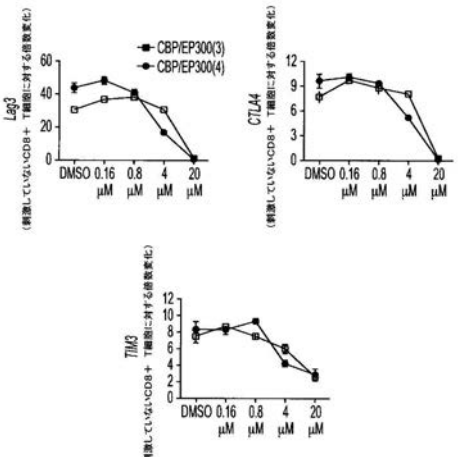


Figure 9

【図１０】

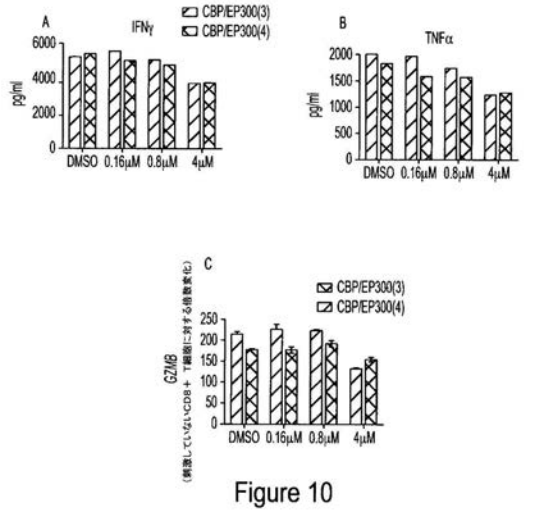



Figure 10

【国際調査報告】

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.
PCT/US 14/60147

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 38/00; A61P 17/00 (2015.01)
CPC - A61K 39/0011; A61K 38/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC(8): A61K 38/00; A61P 17/00 (2015.01)
CPC: A61K 39/0011; A61K 38/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
CPC: A61K 39/0011; A61K 38/00 (text search)
USPC: 424/184.1; 424/277.1; 514/19.3; 514/18.7 (text search)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Electronic data bases: PatBase; Google Scholar; Google Patents
Search terms: CBP/EP300 (also known as CBP/P300), bromodomain inhibitor, acetylysine motif recognition, lysine acetylase, FoxP3+, Treg, CD25+, cancer, anti-tumor immunity, CD8+ proliferation

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X<br>---<br>Y | WO 2012/116170 A1 (ZHOU et al.) 30 August 2012 (30.08.2012). Especially pg 2-5 [including chemical structures], pg 16 para 2, pg 17 para 1-2. | 1, 18<br>---<br>3/1, 4/1 |
| X<br>---<br>Y | LIU et al. Inhibition of p300 impairs Foxp3+ T-regulatory cell function and promotes anti-tumor immunity. Nature Methods ePub 18 August 2013 Vol 19 No 9 Pages 1173-1177 [PubMed Authors copy used in pagination). Especailly abstract, pg 2 para 1, pg 3 para 1-2). | 2, 3/2, 4/2<br>---<br>3/1, 4/1 |
| A | XIAO et al. Histone acetyltransferase mediated regulation of FOXP3 acetylation and Treg function. Curr Opin Immunol October 2010 Vol 22 No 5 Pages 583-591. Especially pg 5 para 6, pg 6 para 3-5, pg 7 para 6-7. | 2-4 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 03 March 2015 (03.03.2015) | 26 MAR 2015 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. 571-273-3201 | Authorized officer:<br>Lee W. Young<br>PCT Helpdesk: 571-272-4300<br>PCT OSP: 571-272-7774 |

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 14/60147

**Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.c of the first sheet)**

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of a sequence listing filed or furnished:

   a. (means)
   - ☐ on paper
   - ☒ in electronic form

   b. (time)
   - ☒ in the international application as filed
   - ☐ together with the international application in electronic form
   - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search

2. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 14/60147

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 5-17 and 22
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
-----Go to Extra Sheet for Box NO IIII------

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-4 and 18

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 14/60147

-----continuation of Box III (Lack of Unity of Invention)---------

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I: Claims 1-4 and 18, drawn to a CBP/EP300 bromodomain inhibitor and method for use thereof in treating or delaying progression of cancer in an individual or for enhancing immune function in an individual having cancer.

Group II: Claims 19-21, drawn to a method for selecting an anti-cancer compound by determining whether a test compound is a CBP/EP300 bromodomain inhibitor compound.

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

Special Technical Features:

Group I has the special technical feature of administering an effective amount of a CBP/EP300 bromodomain inhibitor to the individual, not required by Group II.

Group II has the special technical feature of determining whether a test compound is a CBP/EP300 bromodomain inhibitor compound, not required by Group I.

Common Technical Features:

Groups I and II share the common technical feature of a CBP/EP300 bromodomain inhibitor and its application to cancer.

However, said common technical feature does not represent a contribution over the prior art, and is anticipated by WO 2012/116170 A1 to ZHOU et al. (hereinafter "Zhou").

Zhou discloses a compound that is a CBP bromodomain inhibitor (pg 2 para 2; "Provided herein are inhibitors (e.g., compounds of formula (1) and (2)) of the acetyl-lysine binding activity of the bromodomain of CBP"; compound structures provided on pg 2-5) and also teaches its' use in the treatment of cancer (pg 17 para 1-2; "administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (1) or (2), or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, to the patient. In the methods described above, the transcriptional co-activator, transcription regulator protein, or chromatin remodeling regulator protein can be [...] p300/CBP"; pg 16 para 2-" The compounds provided herein are useful in a number of therapeutic methods. For example, provided herein is a method of treating cancer in a patient, the method comprising administering a therapeutically effective amount of a compound of formula (1) or (2), or a pharmaceutically acceptable salt form thereof, to the patient. In some embodiments, the cancer is selected from the group consisting of: B cell lymphoma, Hodgkins disease, T cell lymphoma").

As the common technical features were known in the art at the time of the invention, they cannot be considered common special technical features that would otherwise unify the groups. The inventions lack unity with one another.

Therefore, Groups I and II lack unity of invention under PCT Rule 13 because they do not share a same or corresponding special technical feature.

Note concerning item 4: Claims 5-17 and 22 are multiple dependent claims and are held unsearchable because they are not drafted according to the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

フロントページの続き

| (51)Int.Cl. | | | FI | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ***A61P 37/04*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 37/04 | | |
| ***A61P 35/02*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 35/02 | | |
| ***A61P 25/02*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 25/02 | １０１ | |
| ***A61P 27/16*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 27/16 | | |
| ***A61P 7/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 7/00 | | |
| ***A61P 43/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 43/00 | １０５ | |
| ***A61P 1/16*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 1/16 | | |
| ***A61P 13/10*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 13/10 | | |
| ***A61P 25/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 25/00 | | |
| ***A61P 15/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 15/00 | | |
| ***A61P 11/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 11/00 | | |
| ***A61P 19/08*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 19/08 | | |
| ***A61P 1/04*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 1/04 | | |
| ***A61P 21/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 21/00 | | |
| ***A61P 17/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 17/00 | | |
| ***A61P 1/02*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 1/02 | | |
| ***A61P 1/18*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 1/18 | | |
| ***A61P 13/08*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 13/08 | | |
| ***A61P 13/12*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 13/12 | | |
| ***A61P 5/14*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 5/14 | | |
| ***A61K 49/00*** | | ***(2006.01)*** | A61P | 43/00 | １０７ | |
| *A61K* | *31/538* | *(2006.01)* | A61P | 43/00 | １１１ | |
| *A61K* | *31/498* | *(2006.01)* | A61K | 49/00 | | A |
| | | | A61K | 31/538 | | |
| | | | A61K | 31/498 | | |

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

(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 アルブレヒト, ブライアン ケー.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９, ケンブリッジ, チェスナット ストリート １７９, ナンバー２
(72)発明者 オーディア, ジェイムズ エドモンド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１４２, ケンブリッジ, ファースト ストリート ２１５, スイート ２００
(72)発明者 ベロン, スティーブン エフ.
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２４８１, ウェルズリー, グリーンローン アベニュー １４
(72)発明者 コクラン, アンドレア
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０－４９９０, サウス サンフランシスコ, ディ

ーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　コート，　アレクサンドル
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　クローフォード，　テリー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ファウバー，　ベンジャミン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ゴーシュ，　スリモイー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　ハーマンジ，　ジーン－クリストフ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　ハトジヴァッシリュー，　ジョージア
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ジャヤラム，　ハリハラン
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　キム，　ジョン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ローラ，　ホセ　エム.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　マグヌソン，　スティーブン
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　メルマン，　イラ
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　ロメロ，　エフ.　アントニー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１
(72)発明者　テイラー，　アレクサンダー　エム.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２１４２，　ケンブリッジ，　ファースト　ストリート　２１５，　スイート　２００
(72)発明者　ツイ，　ビッキー
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０－４９９０，　サウス　サンフランシスコ，　ディーエヌエー　ウェイ　１

Ｆターム(参考)　4B063 QA01　QA18　QQ08　QR77　QS40
4B065 AA94X
4C084 AA17　NA14　ZA011 ZA021 ZA211 ZA341 ZA511 ZA591 ZA661 ZA671
ZA751 ZA811 ZA891 ZA941 ZA961 ZB091 ZB211 ZB221 ZB261 ZB271
ZC061 ZC411 ZC412
4C085 KA36　KB56　LL18
4C086 AA01　AA02　BC51　BC74　GA07　GA09　GA16　MA01　MA04　NA14

ZA01 ZA02 ZA21 ZA34 ZA51 ZA59 ZA66 ZA67 ZA75 ZA81
ZA89 ZA94 ZA96 ZB09 ZB21 ZB22 ZB26 ZB27 ZC06 ZC41