(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-517935
(P2024-517935A)
(43)公表日　令和6年4月23日(2024.4.23)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/706(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/706		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*7/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/00		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１０５	
Ａ６１Ｋ	*31/496(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/496		
Ａ６１Ｋ	*31/5375(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5375		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全30頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-569873(P2023-569873)
(86)(22)出願日　令和4年5月10日(2022.5.10)
(85)翻訳文提出日　令和6年1月9日(2024.1.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2022/028434
(87)国際公開番号　WO2022/240788
(87)国際公開日　令和4年11月17日(2022.11.17)
(31)優先権主張番号　63/201,743
(32)優先日　令和3年5月11日(2021.5.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　512212195
アッヴィ・インコーポレイテッド
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６４、ノース・シカゴ、ノース・ワウキガン・ロード・１
(74)代理人　110001173
弁理士法人川口國際特許事務所
(72)発明者　ヘイスリップ，ジョン
アメリカ合衆国、フロリダ・３２９３７、サテライト・ビーチ、ランタンバック・アイランド・ドライブ・４９０
(72)発明者　カイ，スティーブ・エイチ
アメリカ合衆国、イリノイ・６００６１、バーノン・ヒルズ、カウンシル・サークル・５３８
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＹＰ３Ａ阻害剤及びアザシチジンと組み合わせて骨髄異形成症候群の処置に使用されるベネトクラクス投与レジメン

(57)【要約】
本明細書に記載されている発明は、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を処置するために、アザシチジン及びＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせてベネトクラクスを投与することを含む治療投与レジメンに関する。

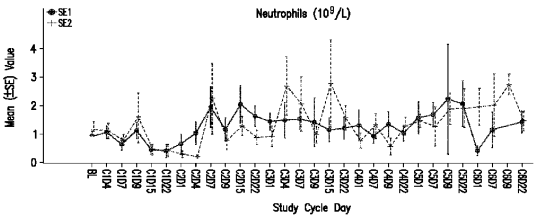


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法であって、１日用量の２００ｍｇ、１００ｍｇ、７０ｍｇ又は５０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む、方法。
【請求項２】
骨髄異形成症候群が、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ベネトクラクスの１日用量が２００ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤が中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項４】
中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤が、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択される、請求項３に記載の方法。
【請求項５】
ベネトクラクスの１日用量が１００ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤が強いＣＹＰ３Ａ阻害剤である、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項６】
強いＣＹＰ３Ａ阻害剤が、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される、請求項５に記載の方法。
【請求項７】
ベネトクラクスの１日用量が１００ｍｇである、請求項１～６に記載の方法。
【請求項８】
ベネトクラクスの１日用量が５０ｍｇである、請求項１～６に記載の方法。
【請求項９】
ベネトクラクスの１日用量が７０ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤がポサコナゾールである、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項１０】
ベネトクラクスの１日用量が１００ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤がポサコナゾールである、請求項１又は２に記載の方法。
【請求項１１】
ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法であって、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、
ベネトクラクスの１日用量が、
ａ．中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、
ｂ．ポサコナゾール以外の強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇであり、
ｃ．ポサコナゾールと組み合わせて投与される場合には７０ｍｇである
方法。

【請求項１２】
骨髄異形成症候群が、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤が、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、
強いＣＹＰ３Ａ阻害剤が、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される、請求項１１又は１２に記載の方法。
【請求項１４】
ベネトクラクスが、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される、請求項１１～１３に記載の方法。
【請求項１５】
アザシチジンの１日用量の７日間が、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である、請求項１１～１４に記載の方法。
【請求項１６】
アザシチジンが静脈内投与される、請求項１１～１５に記載の方法。
【請求項１７】
アザシチジンが皮下投与される、請求項１１～１５に記載の方法。
【請求項１８】
ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法であって、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、
ベネトクラクスの１日用量が、
ａ．中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、
ｂ．強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇ又は７０ｍｇ又は１００ｍｇである
方法。
【請求項１９】
骨髄異形成症候群が、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である、請求項１８に記載の方法。
【請求項２０】
ベネトクラクスの１日用量が、
ａ．中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、
ｂ．強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇである、請求項１８又は１９に記載の方法。
【請求項２１】
中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤が、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、

強いＣＹＰ３Ａ阻害剤が、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される、請求項２０に記載の方法。

【請求項２２】

ベネトクラクスの１日用量が、

ａ．中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、

ｂ．強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇである、請求項１８又は１９に記載の方法。

【請求項２３】

中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤が、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、

強いＣＹＰ３Ａ阻害剤が、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される、請求項２２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

本出願は、２０２１年５月１１日に出願した米国特許仮出願第６３／２０１，７４３号の利益を主張し、この開示は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【０００２】

本発明は、ヒト対象において骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を処置する方法であって、アザシチジンと組み合わせてベネトクラクスを対象に投与することを含み、対象がＣＹＰ３Ａ阻害剤も受けている方法に関する。

【背景技術】

【０００３】

骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）は、有意な罹患率及び高い死亡率を有するクローン性造血幹細胞障害の異種群を表す。これらの症候群は、血球減少として及び様々な率での急性骨髄性白血病への転換（続発性又はｓＡＭＬ）として臨床的に現れる無効造血（ｉｎｅｆｆｅｃｔｉｖｅ　ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｓｉｓ）によって特徴付けられる。ＭＤＳ患者の約三分の一が後にＡＭＬを発生するが、ＭＤＳは、初期形態のＡＭＬであると考えられない。ＭＤＳ患者の主要な死因はＡＭＬ転換ではなく、骨髄不全が原因であり、特に、肺血性ショックが含まれる感染をもたらす好中球減少症又は出血をもたらす血小板減少症が原因である。

【０００４】

ＭＤＳ患者のおよそ半分（４５％）が、高リスクのＭＤＳリスク（国際予後スコアリングシステム（Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ　Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ　Ｓｃｏｒｉｎｇ　Ｓｙｓｔｅｍ）（ＩＰＳＳ）の総合スコア＞１．５）を提示し、ベストサポーティブケア（ｂｅｓｔ　ｓｕｐｐｏｒｔｉｖｅ　ｃａｒｅ）により１年未満の生存期間中央値（ｍｅｄｉａｎ　ｓｕｒｖｉｖａｌ）を有する。高リスクＭＤＳの唯一の治癒的処置は、同種幹細

胞又は骨髄移植である。しかし、全ての患者がこの集中処置手法に適格であるとは限らない。骨髄移植が可能でない場合、患者は通常アザシチジンなどの低メチル化剤で治療される。現在、アザシチジンは、治療未経験の（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｎａｉｖｅ）高リスクＭＤＳにおける生存期間の延長を示す唯一の薬物であるが、全体的な結果は改善される必要がある。

【０００５】

ベネトクラクスは、アポトーシス細胞死についての複数の顕著な特徴を急速に誘導するＢ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）の経口低分子阻害剤である。ベネトクラクスは、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）及び急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を含む多数の血液悪性腫瘍の処置のために、単剤療法として及び様々な化合物と組み合わせて臨床腫瘍研究において調査されている。しかし、ＭＤＳにおいてベネトクラクスの第１回臨床試験に使用された投与レジメンは、ある特定の患者に有害な副作用を生じた。例えば、２人の対象が、重度の好中球減少症の状況で致死的な敗血症を発症した。よって、当技術ではある特定の副作用を経験するＭＤＳ患者のための投与レジメンの必要性が存在する。加えて、ベネトクラクスは、ＣＹＰ３Ａ阻害剤と共に投与され得る。したがって、強い又は中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と共投与される場合の、ベネトクラクス及びアザシチジンを用いるＭＤＳの投与レジメンが当該技術において必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【０００６】

（発明の簡単な要旨）

本開示は、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法及び一部の態様において、より特定的には治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群を処置する方法に関する。

【課題を解決するための手段】

【０００７】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法であって、１日用量の２００ｍｇ、１００ｍｇ、７０ｍｇ又は５０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む方法が提供される。ある特定の態様において、骨髄異形成症候群は、治療未経験の（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｎａｉｖｅ）高リスク骨髄異形成症候群である。

【０００８】

ある特定の実施形態において、ベネトクラクスの１日用量は２００ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤は中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤である。他の実施形態において、ベネトクラクスの１日用量は１００ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤は強いＣＹＰ３Ａ阻害剤である。なお他の実施形態において、ベネトクラクスの１日用量は７０ｍｇであり、ＣＹＰ３Ａ阻害剤はポサコナゾールである。

【０００９】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供される。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、ポサコナゾール以外の強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇであり、ポサコナゾールと組み合わせて投与される場合には７０ｍｇである。

【００１０】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤

をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇである。

【００１１】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇである。

【図面の簡単な説明】

【００１２】

【図１】試験日サイクルによる好中球絶対数の平均値のプロットである。観察回数は表１１に示されている。

【図２】試験日サイクルによる血小板数の平均値のプロットである。観察回数は表１１に示されている。

【図３Ａ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である。

【図３Ｂ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である。

【図３Ｃ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である。

【図３Ｄ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である。

【図３Ｅ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である

【図３Ｆ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化（ｗｏｒｓｅｎｉｎｇ ｃｏｍｍｏｎ ｔｅｒｍｉｎｏｌｏｇｙ ｃｒｉｔｅｒｉａ ｇｒａｄｅ）を有する患者の数を示す血液毒性の棒グラフである。表３Ａは貧血症である。表３Ｂは発熱性好中球減少症である。表３Ｃは白血球減少症である。表３Ｄは好中球減少症である。表３Ｅは血小板減少症である。表３Ｆは感染症である

【図４Ａ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化を有する患者の数を示す胃腸毒性の棒グラフである。図４Ａは下痢である。図４Ｂは嘔吐である。表４Ｃは悪心である。

【図４Ｂ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化を有する患者の数を示す胃腸毒性の棒グラフである。図４Ａは下痢である。図４Ｂは嘔吐である。表４Ｃは悪心である。
【図４Ｃ】サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化を有する患者の数を示す胃腸毒性の棒グラフである。図４Ａは下痢である。図４Ｂは嘔吐である。表４Ｃは悪心である。
【発明を実施するための形態】
【００１３】
本開示は、ヒト対象において治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を処置する方法であって、アザシチジンと組み合わせてベネトクラクスを対象に投与することを含む方法に関する。
【００１４】
ベネトクラクスは、ＭＤＳの前病歴を有するＡＭＬ（ｓＡＭＬ）の患者に投与されてきたが、本明細書は、ＭＤＳを有する対象において、より特定的には治療未経験の高リスクＭＤＳを有する対象において、アザシチジンと組み合わせたベネトクラクスを評価する最初の開示であり、投与レジメンは、強い又は中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤も受けている対象に従って変更される。ベネトクラクスが投与されている間に強い又は中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤を受けている対象の本明細書に開示されている特定的な投与変更とは別に、ＭＤＳへのアザシチジンとの組み合わせによるベネトクラクスの投与についてＡＭＬへの場合との他の有意な差には、ＭＤＳの２８日サイクルにおいてベネトクラクスの投与期間が２８日間から１４日間へ低減すること、その上ＭＤＳを有する対象に任意の投与増加のないことが含まれる。
【００１５】
ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供される。方法は、１日用量の２００ｍｇ、１００ｍｇ、７０ｍｇ又は５０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。
【００１６】
「ベネトクラクス」は、４－（４－｛［２－（４－クロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル］メチル｝ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（｛３ニトロ－４－［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルメチル）アミノ］フェニル｝スルホニル）－２－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン５－イルオキシ）ベンズアミドである。ベネトクラクスは、ＣＬＬを有する成人患者及び７５歳以上である又は集中的誘導化学療法に不適格であるＡＭＬが新たに診断された成人患者に承認された選択的Ｂｃｌ－２阻害剤である。
【００１７】
アザシチジンは、４－アミノ－１－β－Ｄ－リボフラノシル－ｓ－トリアジン－２（１Ｈ）－オンである。アザシチジンは、皮下注射用懸濁剤として再構成される又は静脈内注入用に更に希釈される液剤として再構成される滅菌形態で供給される。
【００１８】
強い及び中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、それぞれ、ＣＹＰ３Ａ代謝経路の感受性指標基質（ｓｅｎｓｉｔｉｖｅ　ｉｎｄｅｘ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ）のＡＵＣを≧５倍及び≧２～＜５倍に増加する薬物である。
【００１９】
強いＣＹＰ３Ａ阻害剤の例には、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル、エルビテグラビル／リトナビル、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル、ト

ロレアンドマイシン及びボリコナゾールが含まれる。
【００２０】
中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤の例には、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルが含まれる。
【００２１】
ポサコナゾールは、静脈内投与前に希釈される濃縮液剤、遅延放出錠又は経口投与用懸濁剤として入手可能である。
【００２２】
用語「ＡＥ」は、本明細書に使用されるとき、有害事象を指す。
【００２３】
用語「ＡＭＬ」は、本明細書に使用されるとき、急性骨髄性白血病を指す。
【００２４】
用語「ＡＮＣ」は、本明細書に使用されるとき、好中球絶対数を指す。
【００２５】
用語「ＣＬＬ」は、本明細書に使用されるとき、慢性リンパ性白血病を指す。
【００２６】
用語「ＣＭＬ」は、本明細書に使用されるとき、慢性骨髄性白血病を指す。
【００２７】
用語「ＣＭＭＬ」は、本明細書に使用されるとき、慢性骨髄単球性白血病を指す。
【００２８】
用語「ＣＲ」は、本明細書に使用されるとき、完全寛解を指す。
【００２９】
用語「ＣＴＣ」は、本明細書に使用されるとき、共通用語規準を指す。
【００３０】
用語「ＥＣＯＧ」は、本明細書に使用されるとき、米国東海岸癌臨床試験グループ（Ｅａｓｔｅｒｎ　Ｃｏｏｐｅｒａｔｉｖｅ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｇｒｏｕｐ）を指す。
【００３１】
用語「Ｇ－ＣＳＦ」は、本明細書に使用されるとき、顆粒球コロニー刺激因子を指す。
【００３２】
用語「ＨＲＱｏＬ」は、本明細書に使用されるとき、健康関連の生活の質を指す。
【００３３】
用語「ＨＭＡ」は、本明細書に使用されるとき、低メチル化剤を指す。
【００３４】
用語「ＨＲ－ＭＤＳ」は、本明細書に使用されるとき、高リスク骨髄異形成症候群を指す。
【００３５】
用語「ＩＰＳＳ」は、本明細書に使用されるとき、国際予後スコアリングシステムを指す。
【００３６】
用語「ＩＰＳＳ－Ｒ」は、本明細書に使用されるとき、改訂国際予後スコアリングシステムを指す。
【００３７】
用語「ＪＭＭＬ」は、本明細書に使用されるとき、若年性骨髄単球性白血病を指す。
【００３８】
用語「ｍＣＲ」は、本明細書に使用されるとき、骨髄完全寛解を指す。
【００３９】
用語「ＭＤＳ」は、本明細書に使用されるとき、骨髄異形成症候群を指す。
【００４０】

用語「ＭＰＮ」は、本明細書に使用されるとき、骨髄増殖性腫瘍を指す。

【００４１】

用語「ＯＳ」は、本明細書に使用されるとき、全生存期間を指す。

【００４２】

用語「ＰＲ」は、本明細書に使用されるとき、部分寛解を指す。

【００４３】

用語「ＲＡＥＢ」は、本明細書に使用されるとき、芽球増加を伴う不応性貧血（ｒｅｆｒａｃｔｏｒｙ　ａｎｅｍｉａ　ｗｉｔｈ　ｅｘｃｅｓｓ　ｂｌａｓｔｓ）を指す。

【００４４】

用語「ｓＡＭＬ」は、本明細書に使用されるとき、続発性急性骨髄性白血病を指す。

【００４５】

用語「ＳＥ１」は、本明細書に使用されるとき、安全性拡大コホート１を指す。

【００４６】

用語「ＳＥ２」は、本明細書に使用されるとき、安全性拡大コホート２を指す。

【００４７】

用語「ＴＥＡＥ」は、本明細書に使用されるとき、処置下で発現した有害事象（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ－ｅｍｅｒｇｅｎｔ　ａｄｖｅｒｓｅ　ｅｖｅｎｔｓ）を指す。

【００４８】

用語「ｔＭＤＳ」は、本明細書に使用されるとき、処置関連又は治療関連骨髄異形成症候群を指す。

【００４９】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の２００ｍｇ、１００ｍｇ、７０ｍｇ又は５０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。

【００５０】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の２００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。ある特定の態様において、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択される。

【００５１】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の２００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。

【００５２】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の２００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用

量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目毎に投与され、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００５３】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び強いＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含む。一部の態様において、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される。一部の態様において、ベネトクラクスの１日用量は１００ｍｇである。一部の態様において、ベネトクラクスの１日用量は５０ｍｇである。

【００５４】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び強いＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択され、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。

【００５５】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び強いＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択され、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与され、アザシチジンの１日用量の日数は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の

態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００５６】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の５０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及び強いＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択され、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。一部の態様において、アザシチジンの１日用量の日数は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００５７】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の７０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含む。

【００５８】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の７０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。

【００５９】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の７０ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与され、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。いくつかの態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００６０】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含む。

【００６１】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目

から１４日目に毎日投与される。

【００６２】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量の１００ｍｇのベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びポサコナゾールをヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与され、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００６３】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供される。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、ポサコナゾール以外の強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇであり、ポサコナゾールと組み合わせて投与される場合には７０ｍｇである。一部の態様において、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。

【００６４】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、ポサコナゾール以外の強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇであり、ポサコナゾールと組み合わせて投与される場合には７０ｍｇであり、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される。一部の態様において、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。他の態様において、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【００６５】

ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供される。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇ又は７０ｍｇ又は１００ｍｇである。一部の態様において、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。

【００６６】
ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇである。
【００６７】
ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には５０ｍｇであり、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリシブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される。一部の態様において、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。他の態様において、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。
【００６８】
ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には１００ｍｇである。
【００６９】
ある特定の実施形態では、ヒト対象において骨髄異形成症候群を処置する方法が提供され、骨髄異形成症候群は、治療未経験の高リスク骨髄異形成症候群である。方法は、１日用量のベネトクラクスを２８日投与サイクルの１４日間にわたって、１日用量の７５ｍｇ／ｍ^{2}のアザシチジンを２８日投与サイクルの７日間にわたって、及びＣＹＰ３Ａ阻害剤をヒト対象に投与することを含み、ベネトクラクスの１日用量は、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には２００ｍｇであり、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と組み合わせて投与される場合には７０ｍｇ又は１００ｍｇであり、中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤は、アプレピタント、シメチジン、シプロフロキサシン、コニバプタン、クリゾチニブ、シクロスポリン、ジルチアゼム、ドロネダロン、エリスロマイシン、フルコナゾール、イサブコナゾール、フルボキサミン、イマチニブ、トフィソパム及びベラパミルからなる群から選択され、強いＣＹＰ３Ａ阻害剤は、ボセプレビル、クラリスロマイシン、コビシスタット、ダノプレビル／リトナビル合剤、エルビテグラビル／リトナビル合剤、イデラリ

シブ、インジナビル、イトラコナゾール、ケトコナゾール、ミベフラジル、ロピナビル／リトナビル合剤、ネファゾドン、ネルフィナビル、パリタプレビル／リトナビル合剤、ポサコナゾール、リトナビル、サキナビル、テラプレビル、テリスロマイシン、チプラナビル／リトナビル合剤、トロレアンドマイシン及びボリコナゾールからなる群から選択される。一部の態様において、ベネトクラクスは、投与サイクルの１日目から１４日目に毎日投与される。他の態様において、アザシチジンの１日用量の７日間は、２８日投与サイクルの最初の９日間の期間内である。一部の態様において、アザシチジンは静脈内投与される。一部の態様において、アザシチジンは皮下投与される。

【実施例】

【００７０】

本明細書に記載されている本発明をより完全に理解することができるように、以下の実施例が記述される。

【００７１】

ＩＰＳＳリスク分類の中間－２又は高い（ＩＰＳＳ統合スコアの≧１．５）と定義された以前に未処置の高リスクＭＤＳを有する成人において、多施設非無作為化第１ｂ相試験を開始した。最初のプロトコールは、患者を３つの処置群：ベネトクラクス８００ｍｇ＋アザシチジン、ベネトクラクス４００ｍｇ＋アザシチジン及びアザシチジン単剤療法のうちの１つに無作為化した。最初のプロトコールでは、ベネトクラクスを各２８日サイクルにおいて１日目から２８日目まで投与し、投与は、サイクル１の増加投与に従って開始した。この投与スケジュールにより２人の患者が、重度の好中球減少症の状況で致死的な敗血症を発生し、その後試験を部分的な臨床保留にして、登録を一次停止した。部分的な臨床保留を、改訂プロトコールに基づいて解除し、このことは、感染症及び白血球減少症の症例の低い発生率を最終的に生じた。

【００７２】

試験設計

【００７３】

対象組み入れ基準

ＥＣＯＧ≦２を有する、治療未経験のＩＰＳＳ中間－２又は高リスク骨髄異形成症候群が診断された１８歳以上の対象を登録した。この試験では、組み入れ基準は以下を含んだ：

【００７４】

１．対象は≧１８歳でなければならない。

【００７５】

２．対象は、

ａ．国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ）リスク分類の中間－２若しくは高い（即ち、最小ＩＰＳＳスコアの１．５）、又は改訂ＩＰＳＳ（ＩＰＳＳ－Ｒ）分類の中間、高い若しくは非常に高い（スコア＞３）を有する、及び

ｂ．骨髄生検／吸引液毎に＜２０％の骨髄芽球の存在がある、

以前に未処置のデノボＭＤＳの文書化された診断を有さなければならない。

【００７６】

３．対象は、米国東海岸癌臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）パフォーマンススコアの≦２を有さなければならない。

【００７７】

国際予後スコアリングシステムに従って、骨髄異形成症候群の患者を低リスク及び高リスクの２つの主なリスク群に分ける。高リスク骨髄異形成症候群は、本明細書に使用されるとき、国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ）リスク分類の中間－２若しくは高い（即ち、最小ＩＰＳＳスコアの１．５）、又は改訂ＩＰＳＳ（ＩＰＳＳ－Ｒ）分類の中間、高い若しくは非常に高い（統合スコアの＞３）と定義される。

【００７８】

【表１】

表1:国際予後スコアリングシステム(IPSS)

	スコア				
分類	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髄芽球(%)	＜5	5~10	-	11~20	21~30
核型	正常, Y-, 5q-, 20q-	他の全ての細胞遺伝学的異常	第7若しくは3染色体の異常、又はそれ以上の異常		
下記のように定義される血球減少: ● ヘモグロビン＜10g/dL ● 好中球絶対数＜1800/μL ● 血小板数＜100,000μL	血球減少なし又は1つの細胞タイプで血球減少あり	2又は3つの細胞タイプで血球減少あり			

【００７９】

高リスクＭＤＳを有する対象を、改訂国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ－Ｒ）分類の中間、高い及び極めて高いに分類する。この患者集団は、ＩＰＳＳの中間リスク２及び高い群、並びに世界保健機関（ＷＨＯ）組織サブタイプの芽球増加を伴う不応性貧血（ＲＡＥＢ）－１及びＲＡＥＢ－２に概ね対応する。ＩＰＳＳ－Ｒも、積極的処置を受けることが臨床的に適切であると一般的に考慮される患者を確認するための、十分に検証済みの査定ツールであると現在考えられている。改訂国際予後スコアリングシステム（ＩＰＳＳ－Ｒ）は表２に示されており、細胞遺伝学的異常の高精度分類、より特定的な骨髄芽球数及び血球減少のカットオフを含み、これらの重症度で重み付けされている。骨髄異形成症候群の改訂国際予後スコアリングシステムリスク群は、統合スコアに基づいて定義される。統合スコアは、芽球スコア、細胞遺伝学的スコア、ヘモグロビンスコア、血小板スコア及び好中球絶対数スコアの合計として計算される。

【００８０】

【表２】

表2:MDSの改訂国際予後スコアリングシステム(IPSS-R)基準及びスコア付け

パラメーター	基準	スコア	リスク群 (統合スコア[1]及び 生存期間中央値)
骨髄中の芽球(%)	≤2	0	極めて低い: 統合リスクスコア≦1.5 生存期間中央値＝8.8年
	>2~<5	1.0	
	5~10	2.0	
	>10	3.0	
細胞遺伝学	極めて良好	0	低い: 統合リスクスコア＞1.5～3.0 生存期間中央値＝5.3年
	良好	1.0	
	中間	2.0	中間: 統合リスクスコア＞3.0～4.5 生存期間中央値＝3年
	不良	3.0	
	極めて不良	4.0	
ヘモグロビン(g/dL)	≥10	0	
	8~<10	1.0	
	<8	1.5	高い: 統合リスクスコア＞4.5～6.0 生存期間中央値＝1.6年
血小板(10^9/L)	≥100	0	
	50~<100	0.5	
	<50	1.0	極めて高い: 統合リスクスコア＞6.0 生存期間中央値＝0.8年
ANC (10^9/L)	≥0.8	0	
	<8	0.5	

[1] 統合スコアは、芽球スコア+細胞遺伝学的スコア+ヘモグロビンスコア+血小板スコア+好中球絶対数スコアとして計算される。

【００８１】

ＥＣＯＧパフォーマンスステータス（ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ　ｓｔａｔｕｓ）を、表３の基準を使用して査定した。

【００８２】

【表３】

表3:ECOGパフォーマンスステータス(performance status)

グレード	記述
0	十分に活動することができ、発症前の行動を全て制限なく行うことができる。
1	肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能であり、軽作業又は座った作業は行うことができる。例えば、軽い家事、事務作業である。
2	歩行可能であり、自分の身の回りのことは全て可能だが、作業活動はできない。日中の50%を超えてベッドから起き上がって動き回ることができる。
3	自分の身の回りのことは、限られたことしかできない。日中の50%を超えてベッド又は椅子にとどまっている。
4	全く動けない。自分の身の回りのことは全くできない。完全にベッド又は椅子にとどまっている。

【００８３】

主な除外基準

１．対象は、以前にＭＤＳの治療を受けている。

【００８４】

２．対象は、以前にＢＨ３模倣薬で治療を受けている。

【００８５】

３．対象は、

ａ．ＩＰＳＳリスク分類の低い又は中間－１（ＩＰＳＳ統合スコアの＜１．５）を有するＭＤＳ、

ｂ．治療関連ＭＤＳ（ｔ－ＭＤＳ）、

ｃ．以前に存在していた骨髄増殖性腫瘍（ＭＰＮ）から進展したＭＤＳ、

ｄ．慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、非定型慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）及び分類不能ＭＤＳ／ＭＰＮが含まれるＭＤＳ／ＭＰＮを含む、以前に未処置のデノボＭＤＳ以外の診断を有する。

【００８６】

４．対象は、試験薬の最初の用量前の７日以内に強い又は中程度のＣＹＰ３Ａ誘導剤を受けている。

【００８７】

５．用量漸増コホートに登録した対象は、安全性拡大コホートを除いて、試験薬の最初の用量前の３日以内に強い又は中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤を受けている。

【００８８】

アザシチジンの７５ｍｇ／ｍ^2（静脈内又は皮下により毎日）を７日間投与し、ベネトクラクスを４００ｍｇで各２８日サイクルに１４日間投与した。両方のコホートにおいて、サイクル１における用量変更は推奨されなかった。後続のサイクルにおける用量変更は、有害事象のために処方された。安全性拡大コホート１（ＳＥ１）では、有意な好中球又は血小板毒性のためにベネトクラクスを最初に低減した。プロトコール毎の用量低減は、各サイクルの１４日間においてアザシチジンでは３３％又はベネトクラクスでは５０％であった。後続のサイクルでは、ベネトクラクスの持続期間を各サイクルにおいて９日間に短縮することができた。安全性拡大コホート２（ＳＥ２）において、表４に示されているように、用量変更指針は、最初にアザシチジン用量（最初は５０ｍｇ／ｍ^2、次いで３６ｍｇ／ｍ^2）、続いてベネトクラクスの各サイクルで７日間の持続期間（ベネトクラクス

４００ｍｇ）の段階的低減を推奨した。ＳＥ１とＳＥ２における安全性及び有効性に対する各用量変更戦略の影響を比較した。処置下で発現した有害事象グレードのベースラインからの悪化を、サイクル毎に分析した。応答を、ＩＷＧ２００６基準を使用して評価した。分析は、≧１用量の試験薬を受けた全ての対象を含んだ。

【００８９】

【表４】

表4:SE2用量変更指針

	アザシチジン	ベネトクラクス
計画用量	75mg/m^2 x 7日間	400mg x 14日間
第1の用量低減	50mg/m^2 x 7日間	400mg x 14日間
第2の用量低減	36mg/m^2 x 7日間	400mg x 14日間
第3の用量低減	36mg/m^2 x 7日間	400mg x 7日間

【００９０】

ベネトクラクスが中程度のＣＹＰ３Ａ阻害剤又は強いＣＹＰ３Ａ阻害剤と同時投与される場合には、ベネトクラクス用量を表５に示されているように低減した。

【００９１】

【表５】

表5:CYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクスの用量変更A

ベネトクラクス初期用量	中程度のCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量	強いCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量
400 mg	200 mg	50 mg

【００９２】

処置の事前の中断、次のサイクルの開始の遅延、血液毒性を伴う有害事象の発症、好中球の有意な低減又は血小板の有意な低減の後、処置用量低減が指示され得る。段階的なアザシチジン用量変更が実行され、全てのアザシチジン用量変更ステップを実行した後に、最後のステップでベネトクラクス処置の１４日間から７日間への調整が続いた。ベネトクラクス及びアザシチジンを、処置における任意の遅延又は中断後の同日に再開した。

【００９３】

結果：

ＳＥ１及びＳＥ２のベースライン特性を表６に示す。ＳＥ１の２２人の対象及びＳＥ２の２１人の対象を、表７に示されているように、それぞれ７．５（１．０～８．９）及び７．９（１．８～１０．１）か月間の経過観察中央値（範囲）で比較した。

【００９４】

【表６】

表6. SE1及びSE2のベースライン特性

n (%)	SE1 n=22	SE2 n=21
男性	15 (68)	13 (62)
年齢中央値、歳 [範囲]	70 [55–79]	68 [59–87]
ECOGパフォーマンススコア		
0	7 (32)	11 (52)
1	13 (59)	9 (43)
2	2 (9)	1 (5)
骨髄芽球		
≤5%	1 (4.5)	2 (9.5)
>5%~≤10%	7 (32)	6 (29)
>10%~≤20%	14 (64)	13 (62)
ベースライン輸血依存性		
RBC又は血小板	13 (59)	10 (48)
RBC	13 (59)	9 (43)
血小板	3 (14)	2 (10)
IPSSリスク分類		
中間-2	17 (77)	15 (71)
高い	5 (23)	6 (29)
IPSS-Rリスク分類		
中間	5 (23)	3 (14)
高い	5 (23)	7 (33)
極めて高い	12 (54)	11 (52)
ベースライン血球減少(グレード≧3)		
好中球減少症	14 (64)	14 (67)
血小板減少症	6 (27)	7 (33)
白血球減少症	10 (46)	10 (48)
貧血症	3 (14)	3 (14)

【００９５】

【表７】

表7：経過観察期間及び用量投与

	SE1 n=22	**SE2 n=21**
経過観察中央値、月数（最小、最大）	7.5 (1.0, 8.9)	7.9 (1.8, 10.1)
アザシチジン		
持続期間中央値、日数	156	184
サイクル、中央値（範囲）	4 (1–17)	5 (1–11)
アザシチジンの用量低減を有する患者、n （%）：		
0回の低減	16 (73)	14 (67)
1回の低減	5 (23)	5 (24)
2回の低減	0	2 (10)
＞2回の低減	1 (4.5)	0
用量変更までの日数中央値	125.5	115
ベネトクラクス		
持続期間中央値、日数	156	184
投与日数の中央値	56	70
ベネトクラクス期間における低減回数*	3 (14)	0
≧1回の**ベネトクラクス用量低減を有する患者**、n (%)	10 (45)	10 (48)
期間低減までの日数中央値	52	n/a

*血液毒性が原因の低減

【００９６】

対象の＞２０％における有害事象の要約を表８に示す。類似した頻度のグレード≧３の血液学的な処置下発現有害事象（およその％）がＳＥ１及びＳＥ２それぞれにおいて報告され、貧血症（１４％及び３３％）、発熱性好中球減少症（４６％及び４８％）、白血球減少症（３６％及び１９％）、好中球減少症（５５％及び４８％）、並びに血小板減少症（３２％及び３８％）が含まれる。感染症（５９％及び３８％）、並びに白血球減少症（３６％及び１９％）は、ＳＥ２よりもＳＥ１において頻繁であった。

【００９７】

【表８】

表8:有害事象の要約

n (%)	SE1 n=22	SE2 n=21
任意の有害事象		
感染症	13 (59)	8 (38)
好中球減少症	12 (55)	10 (48)
発熱性好中球減少症	10 (46)	10 (48)
血小板減少症	8 (36)	10 (48)
白血球減少症	8 (36)	4 (19)
貧血症	3 (14)	10 (48)
悪心	7 (32)	13 (62)
便秘	8 (36)	9 (43)
嘔吐	8 (36)	11 (52)
下痢	6 (27)	12 (57)
グレード≧3の有害事象		
好中球減少症	12 (55)	10 (48)
発熱性好中球減少症	10 (46)	10 (48)
感染症	9 (41)	4 (19)
白血球減少症	8 (36)	4 (19)
血小板減少症	7 (32)	8 (38)
貧血症	3 (14)	7 (33)
重篤な有害事象[a]		
発熱性好中球減少症	8 (36)	9 (43)
感染症	8 (36)	3 (14)
GI障害	3 (13)	3 (14)

[a] 死亡、生命を脅かすもの、入院又は外科的介入を要するもの、持続的/有意な身体障害を含む。

[b] SE1:腹痛、憩室穿孔及び胃食道逆流性疾患;SE2:悪心、膵炎、嘔吐及び胃腸出血。

【００９８】

処置下で発現した有害事象グレードのベースラインからの悪化を、サイクル毎に分析した。図３Ａ～３Ｆ及び図４Ａ～４Ｃに示されているように、有害事象の進行は、最初の数サイクル、例えば、サイクル１及び２の後は低いままである。図３Ａ～３Ｆは、サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化を有する患者の数を示す血液毒性である。図４Ａ～４Ｃは、サイクル毎のベースラインに対する共通用語規準グレードの悪化を有する患者の数を示す胃腸毒性である。

【００９９】

奏効率は、表９に示されているように、ＳＥ１及びＳＥ２で同一であり、ＳＥ１及びＳＥ２の両方における対象の８６％が、完全寛解（ＣＲ）又は骨髄完全寛解（ｍＣＲ）を有した。ｍＣＲを有する対象において、血液改善はＳＥ１の対象では５０％及びＳＥ２の対象では４６％に起こった。

【０１００】

【表９】

表9：奏効率

n (%)	SE1 n=22	SE2 n=21
全奏効率(CR+mCR+PR)	86.30%	85.7%
最良奏効		
完全寛解	7 (32)	5 (24)
骨髄完全寛解	12 (55)	13 (62)
+ 血液改善	6 (50)	6 (46)
− 血液改善	6 (50)	7 (54)
部分寛解	0	0
安定した疾患	2 (9)	2 (10)
進行性疾患	0	0
評価不能	1 (5)	1 (5)
試験の期間、月数中央値 [最小、最大]	7.5 [1.0, 8.9]	7.9 [1.8, 10.1]

【０１０１】

サイクル遅延の要約を表１０に示す。サイクル遅延は、ＳＥ１及びＳＥ２では同等であり、初期のサイクルではＳＥ１の持続期間のほうが僅かに長かった。

【０１０２】

【表１０】

表10：サイクル遅延の要約

	SE1 n=22		SE2 n=21	
各サイクルの終了時までのベネトクラクス用量遅延	**n (%)**	**日数中央値（範囲）**	**n (%)**	**日数中央値（範囲）**
サイクル2	14 (63)	7.5 (1-21)	13 (62)	8 (5-21)
サイクル3	12 (55)	14 (3-28)	10 (48)	8.5 (1-48)
サイクル4	8 (36)	17 (1-54)	6 (28)	9 (6-43)
サイクル5	7 (32)	14 (3-28)	9 (43)	14 (1-97)
サイクル6	7 (32)	7 (1-21)	5 (24)	14 (6-91)

【０１０３】

好中球絶対数及び血小板数の平均値を、図１及び２にそれぞれ示す。好中球絶対数及び血小板数の両方ついての試験サイクル日毎の数の観察回数を、表１１に示す。

【０１０４】

【表１１】

表11：試験サイクル日毎の数の観察回数

	好中球絶対数の観察		血小板数の観察	
試験サイクル日	**SE1**	**SE2**	**SE1**	**SE2**
ベースライン	22	21	19	19
C1D4	16	19	15	18
C1D7	11	13	9	12
C1D9	9	8	8	7
C1D15	20	20	20	17
C1D22	20	18	19	16
C2D1	8	12	8	12
C2D4	5	6	5	6
C2D7	9	12	9	11
C2D9	7	6	7	6
C2D15	17	17	17	16
C2D22	19	16	20	17
C3D1	15	14	15	13
C3D4	3	3	3	3
C3D7	9	10	8	10
C3D9	4	4	4	4
C3D15	13	16	12	16
C3D22	11	13	11	12
C4D1	15	11	15	12
C4D7	11	5	10	5
C4D9	3	5	3	5
C4D22	13	11	13	12
C5D1	8	5	8	6
C5D7	6	6	6	6
C5D9	2	2	2	2
C5D22	13	12	13	12
C6D1	4	8	4	7
C6D7	7	5	7	5
C6D9	0	2	0	2
C6D22	10	9	10	9

【０１０５】

ＳＥ１及びＳＥ２の両方の患者の８６％が、完全寛解又は骨髄完全寛解を有した。

【０１０６】

中程度又は強いＣＹＰ３Ａ阻害剤を受けている患者におけるベネトクラクス用量の変更を、表１２及び表１３に示されているように後続の臨床試験に使用した。

【０１０７】

【表１２】

表12. CYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクスの用量変更B

ベネトクラクス初期用量	中程度のCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量	強いCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量	ポサコナゾール(Posaconzaloe)と同時投与される場合のベネトクラクス用量
400 mg	200 mg	100 mg	70 mg

【０１０８】
【表１３】

表13. CYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクスの用量変更C

ベネトクラクス初期用量	中程度のCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量	強いCYP3A阻害剤と同時投与される場合のベネトクラクス用量
400 mg	200 mg	100 mg

【０１０９】
前述の詳細な記載及び付随している実施例は単に説明のためであり、本発明の範囲の制限と解釈されるべきではなく、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲及び同等物によってのみ定義されることが理解される。開示されている実施形態への様々な変更及び修正は、当業者に明白である。本発明の使用方法に関連するものを含むそのような変更及び修正は、本発明の精神及び範囲を逸脱することなく行うことができる。本明細書に引用される全ての出版物、特許及び特許出願は、全ての目的においてその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【図面】

【図１】

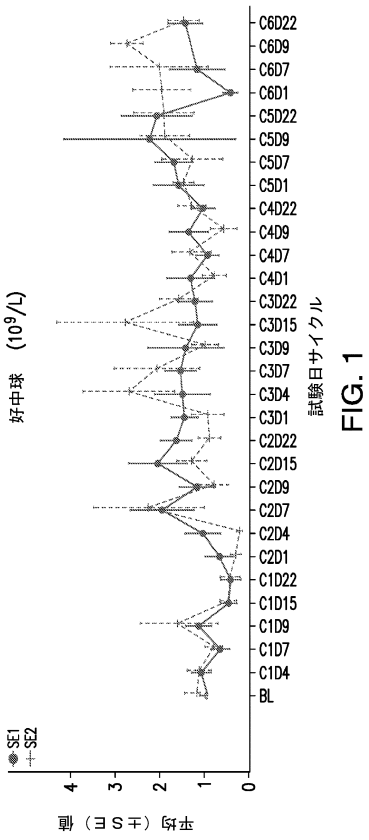


FIG. 1

【図２】

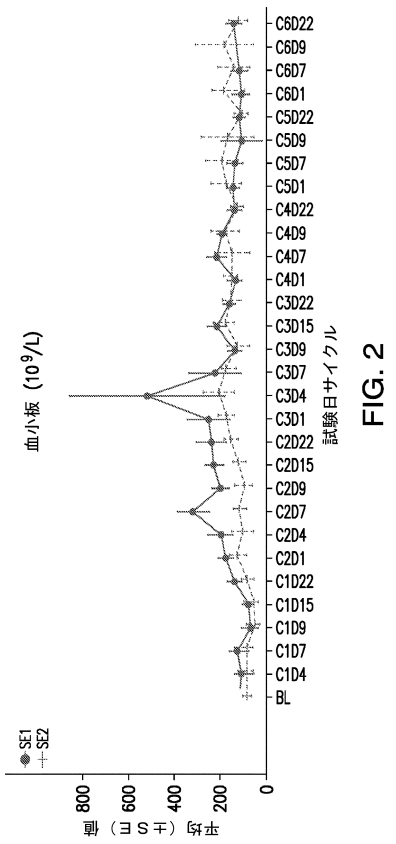


FIG. 2

【図３Ａ】

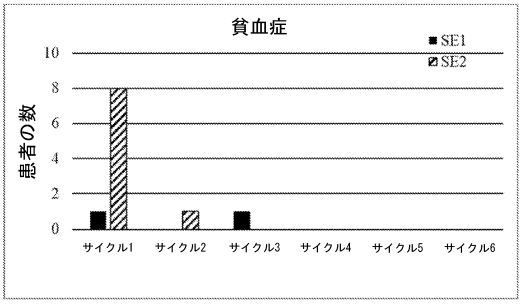


FIG. 3A

【図３Ｂ】

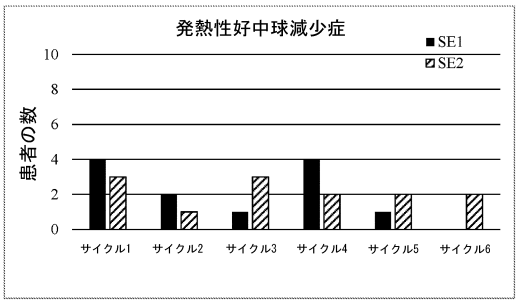


FIG. 3B

【図３Ｃ】

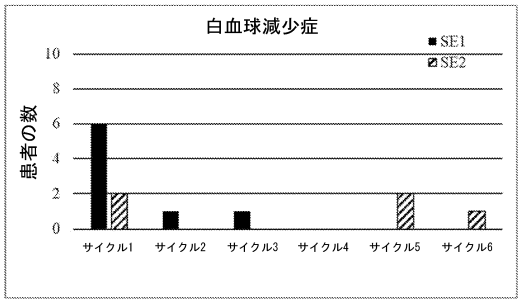


FIG. 3C

【図３Ｄ】

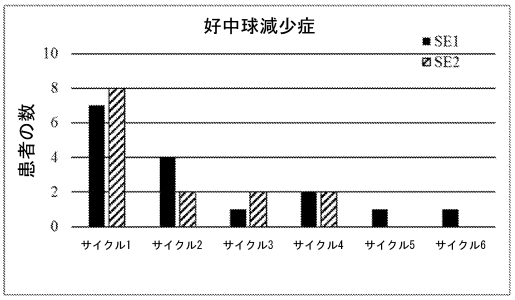


FIG. 3D

【図３Ｅ】

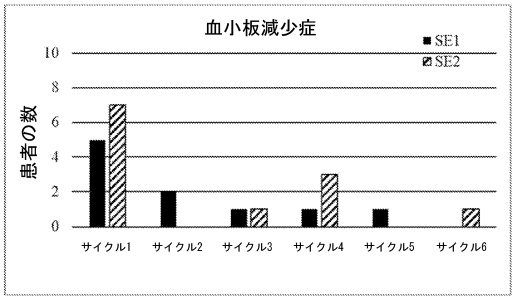


FIG. 3E

【図３Ｆ】

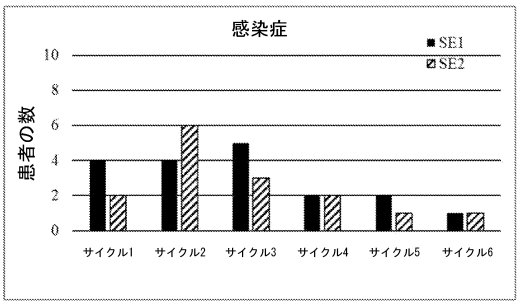


FIG. 3F

【図４Ａ】

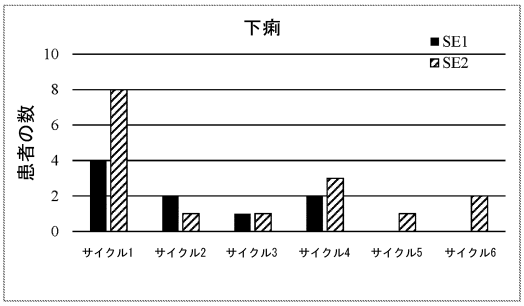


FIG. 4A

【図４Ｂ】

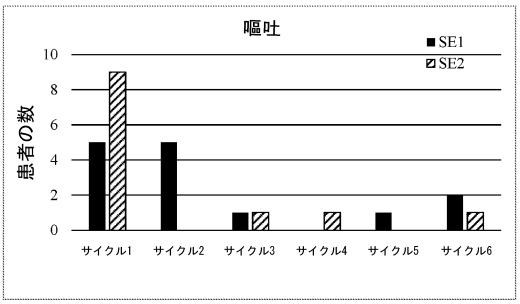


FIG. 4B

【図４Ｃ】

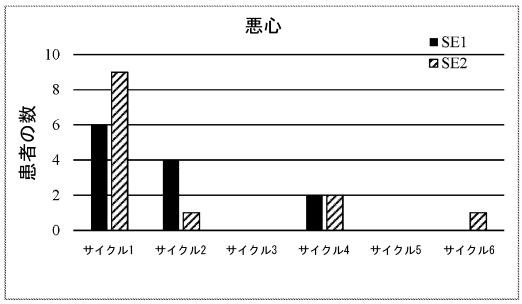


FIG. 4C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/28434

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/496; A61K 31/706; A61K 39/395 (2022.01)
CPC - A61K 31/496; A61K 31/635; A61K 31/706

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Clinical experience with the BCL2-inhibitor venetoclax incombination therapy for relapsed and refractory acutemyeloid leukemia and related myeloid malignancies" (DiNardo et al.) 04 December 2017 (04.12.2017) entire document especially Page 401, Para 1; Page 403, Para 1; Page 403, Para 2; Table 1	1-6, 9-13, and 18-23
A	Samra et al., "Venetoclax-Based Combinations in Acute Myeloid Leukemia: Current Evidence and Future Directions" 05 November 2020 (05.11.2020) entire document especially Page 7, Para 3; Page 10, Para 1	1-6, 9-13, and 18-23
A	WO 2020/257671 A1 (CELGENE CORPORATION) 24 December 2020 (24.12.2020) entire document especially Claim 1	1-6, 9-13, and 18-23
A	US 2019/0135811 A1 (G1 Therapeutics , Inc .) 09 May 2019 (09.05.2019) entire document	1-6, 9-13, and 18-23
A	US 2016/0235779 A1 (Cantex Pharmaceuticals, Inc.) 18 August 2016 (18.08.2016) entire document	1-6, 9-13, and 18-23

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 July 2022	AUG 12 2022
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Kari Rodriquez Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 22/28434

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.: 7, 8, and 14-17
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

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

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

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

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

Remark on Protest

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

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

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2019)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/4164(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4164		
Ａ６１Ｋ	*31/55 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/55		
Ａ６１Ｋ	*31/4545(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/4545		
Ａ６１Ｋ	*31/403(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/403		
Ａ６１Ｋ	*31/7048(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7048		
Ａ６１Ｋ	*31/5377(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/5377		
		Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

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

(72)発明者　サーレム，アハメド
アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、リバティビル、サウス・オスプレイ・レーン・１９０６
(72)発明者　ジャア，ジウホン
アメリカ合衆国、イリノイ・６０６４６、シカゴ、ノース・リーダー・アベニュー・６０４３

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC10 BC21 BC38 BC73 CB03 CB11 EA01 EA13
GA02 GA07 GA09 GA12 MA03 MA04 NA05 NA14 ZA51 ZB21 ZC75