

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7669396号
(P7669396)

(45)発行日 令和7年4月28日(2025.4.28)

(24)登録日 令和7年4月18日(2025.4.18)

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519		
A 6 1 K	31/538 (2006.01)	A 6 1 K	31/538		
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00		
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02		
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
請求項の数 27 (全33頁)					
(21)出願番号	特願2022-574520(P2022-574520)	(73)特許権者	505193450		
(86)(22)出願日	令和2年9月14日(2020.9.14)		インサイト・コーポレイション		
(65)公表番号	特表2023-529365(P2023-529365 A)		INCYTE CORPORATION		
(43)公表日	令和5年7月10日(2023.7.10)		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
(86)国際出願番号	PCT/US2020/050753		ウィルミントン、オーガスティン・カットー		
(87)国際公開番号	WO2021/247064	(74)代理人	100106518		
(87)国際公開日	令和3年12月9日(2021.12.9)		弁理士 松谷 道子		
審査請求日	令和5年9月12日(2023.9.12)	(74)代理人	100156144		
(31)優先権主張番号	63/034,214		弁理士 落合 康		
(32)優先日	令和2年6月3日(2020.6.3)	(72)発明者	シュトゥブス, マシュー		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		アメリカ合衆国19803デラウェア州		
			ウィルミントン、オーガスティン・カットー		
		(72)発明者	リウ, フィリップ シー		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 骨髄増殖性腫瘍の治療のための、ルキソリチニブとINCB057643との組合わせ

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療するための医薬組成物であって、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容される塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を含む、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキソリチニブリン酸塩である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンが固体形態である、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項4】

前記固体形態が無水物である、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項5】

前記固体形態が形態Iである、請求項3に記載の医薬組成物。

【請求項6】

形態Iが、2シートに関して、約8.7、約9.8、約11.6、約12.7、約14

． 7、約 15． 7、約 20． 0、約 21． 4、約 23． 3 及び約 27． 1 度から選択される 1 つまたは複数の特徴的な XRPD ピークを有する、請求項 5 に記載の医薬組成物。

【請求項 7】

前記固体形態が形態 II を有する、請求項 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

形態 II が、2 シータに関して、約 6． 7、約 9． 5、約 10． 5、約 14． 8、約 16． 2、約 17． 0、約 18． 8、及び約 19． 3 度から選択される 1 つまたは複数の特徴的な XRPD ピークを有する、請求項 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 9】

ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩の用量が約 5 mg / 日～約 60 mg / 日である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

10

【請求項 10】

ルキシソリチニブまたはその薬学的に許容される塩の用量が、約 2． 5 mg の BID ～約 30 mg の BID である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 11】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg / 日～約 20 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 12】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg / 日～約 18 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

20

【請求項 13】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg / 日～約 12 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 14】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 4 mg / 日～約 8 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 15】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 2 mg / 日、約 4 mg / 日、約 6 mg / 日、約 8 mg / 日、約 10 mg / 日、約 12 mg / 日、約 14 mg / 日、約 16 mg / 日、約 18 mg / 日、または約 20 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 16】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 2 mg / 日である、請求項 1～10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 17】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊

50

離塩基ベースで約 4 mg / 日である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 18】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 6 mg / 日である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 8 mg / 日である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 20】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 10 mg / 日である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 21】

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 12 mg / 日である、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 22】

前記骨髓増殖性腫瘍が、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髓線維症、慢性骨髓性白血病(CML)、慢性骨髓単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群(HES)、全身性肥満細胞症(SMCD)、慢性好中球性白血病(CNL)、及び慢性好酸球性白血病から選択される、請求項 1 ～ 21 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 23】

前記骨髓増殖性腫瘍が真性赤血球増加症(PV)である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 24】

前記骨髓増殖性腫瘍が本態性血小板血症(ET)である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 25】

前記骨髓増殖性腫瘍が原発性骨髓線維症である、請求項 22 に記載の医薬組成物。

【請求項 26】

ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩とを、経口投与するように製剤化される、請求項 1 ～ 25 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 27】

ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩とを、同時にまたは順次に投与するように製剤化される、請求項 1 ～ 26 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

優先権主張

本出願は、2020年6月3日に出願された米国仮特許出願第63／034，214号の優先権を主張し、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、JAK1／JAK2阻害剤であるルキシソリチニブを、BETタンパク質阻害剤である2，2，4-トリメチル-8-（6-メチル-7-オキソ-6，7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2，3-c]ピリジン-4-イル）-6-（メチルスルホニル）-2H-1，4-ベンゾオキサジン-3（4H）-オンと組み合わせて使用する骨髄増殖性腫瘍の治療に関し、この組み合わせは予想外にも相乗的である。

10

【背景技術】

【0003】

化合物1は、プロモドメイン及び極外ドメイン（BET）タンパク質内に見出されるアシル結合プロモドメインの小分子阻害剤である。4つのファミリメンバ（BRD2、3、4、T）は、アセチル化ヒストンに結合し、転写開始複合体及び伸長複合体を動員することによって転写を促進し、それによってクロマチンと転写活性化との間の連結として作用する（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Shi, J., and Vakoc, C. R., “The Mechanisms Behind the Therapeutic Activity of BET Bromodomain Inhibition” *Molecular Cell* 2014; 54, 728-736を参照されたい）。

20

【0004】

BRD4（及び場合によってはBRD3）遺伝子は、「NUT正中線」癌と呼ばれる扁平上皮癌の高悪性度亜型をもたらす染色体転座の構成要素である。これらの正中線癌は、BRD4-NUTがん遺伝子を生じさせるt（15；19）転座によって定義される。得られた融合タンパク質は、N末端のBRD4及びC末端のNUT（精巣の核タンパク質）からなる。RNAサイレンシングまたは小分子阻害剤のいずれかによるクロマチンからのこのタンパク質の除去は、これらの癌種における分化及び増殖停止をもたらす（参照により、その全体が本明細書に組み込まれる、P., et al., *Selective Inhibition of BET Bromodomains*. *Nature* 2010; 468, 1067-1073を参照されたい）。

30

【0005】

BETタンパク質は、とりわけc-myc等のがん遺伝子の転写を促進することによって増殖効果を発揮すると考えられている。BRD4阻害化合物は、多発性骨髄腫モデルにおいて、BRD4が、c-mycプロモーター上を含むクロマチンと会合するのを妨げることが示されている。この解離は、c-myc発現レベルの低下及び細胞生存率の低下をもたらす（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Delmore, J. E., et al., “BET Bromodomain Inhibition as a Therapeutic Strategy to Target c-MYC” *Cell* 2011; 146, 904-917を参照されたい）。BRD4は、最近、細胞の運命及び生存に必要な遺伝子内の膨大な転写調節エレメントである「スーパーエンハンサ」に結合することが発見された。一例が多発性骨髄腫において見出され、ここで、c-myc遺伝子は、BRD4によって結合され、高レベルのc-myc転写を生じさせるスーパーエンハンサ領域を有することが見出された（参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Loven, J., et al., “Selective Inhibition of Tumor Oncogenes by Disruption of Super-Enhancers” *Cell* 2013; 153, 320-334を参照されたい）。

40

【0006】

MPLW515L変異は、フィラデルフィア染色体陰性骨髄増殖性腫瘍（MPN）を有する患者のごく一部に見られる。この突然変異はJAK2の構成的活性化を引き起こし、

50

その下流標的を介したシグナル伝達の増強及びその後の細胞増殖レベルの増加をもたらす。JAK/STATシグナル伝達経路と、BETタンパク質によって転写的に調節される炎症経路との間には多くの重複があるため、MPN中のBET阻害剤とJAK阻害剤との組み合わせは、新しい治療処置プロトコルの基礎を形成し得る。

【0007】

患者の転帰を改善するための新しい治療法が必要とされている。本出願は、この必要性等を対象とする。

【発明の概要】

【0008】

本出願は、とりわけ、骨髓増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髓増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、ルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を提供する。

【0009】

本出願はまた、骨髓増殖性腫瘍の治療を必要とする患者の骨髓増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、遊離塩基ベースで約5 mg/日～約60 mg/日の用量のルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を提供する。

【0010】

本出願は更に、骨髓増殖性腫瘍の治療に使用するための医薬品の製造に使用するための本明細書に記載の用量の化合物の使用を提供する。

【0011】

本出願はまた、骨髓増殖性腫瘍の治療に使用するための本明細書に記載の用量の化合物を提供する。

【0012】

1つまたは複数の実施形態の詳細は、以下の説明に記載される。他の特徴、目的、及び利点は、説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1A】HEL異種移植モデルにおける化合物1の有効性、腫瘍体積(mm³)対接種後日数を示すグラフである。

【図1B】HEL異種移植モデルにおける化合物1の忍容性、腫瘍補正体重変化(%)対接種後日数を示すグラフである。

【図2A】SET-2モデルにおける化合物1とルキシリチニブとの組み合わせの有効性、腫瘍体積(mm³)対接種後日数を示すグラフである。

【図2B】SET-2モデルにおける化合物1とルキシリチニブとの組み合わせの忍容性、腫瘍補正体重変化(%)対接種後日数を示すグラフである。

【図3A】SET-2モデルにおける化合物1とルキシリチニブとの組み合わせの有効性、腫瘍体積(mm³)対接種後日数を示すグラフである。

【図3B】SET-2モデルにおける化合物1とルキシリチニブとの組み合わせの忍容性、腫瘍補正体重変化(%)対接種後日数を示すグラフである。

【図4A】MPNのMPLW515Lマウスモデルにおける化合物1及びルキシリチニブの有効性の尺度としての脾臓重量及び白血球数を示すグラフである。

【図4B】MPNのMPLW515Lマウスモデルにおける化合物1及びルキシリチニブの有効性の尺度としての脾臓重量及び白血球数を示すグラフである。

【図5】定常状態(サイクル1、8日目)における単剤療法(パート1及び2)としての

10

20

30

40

50

化合物 1 の化合物 1 薬物動態パラメータの要約を示す表（表 3）である。

【図 6】化合物 1 の血漿レベルに対する薬力学的スパイク細胞アッセイにおける c M y c タンパク質発現の阻害を示すグラフである。

【図 7】単剤療法として化合物 1 を 1 日 1 回投与した後の参加者における化合物 1 の定常状態の血漿中濃度（平均±標準偏差）を示すグラフである。

【図 8】単剤療法として化合物 1 を 1 日 1 回投与した後の化合物 1 の定常状態 A U C に対する応答（高血糖症）の確率を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0014】

「例えば」及び「等」という用語ならびにその文法上の等価物については、特に明記しない限り、「限定するものではないが」という語句が続くと理解される。

【0015】

本明細書で使用される場合、単数形「a」、「an」及び「the」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数の指示対象を含む。

【0016】

本明細書で使用される場合、「約」という用語は、「およそ」（例えば、示された値のプラスまたはマイナス約 10%）を意味する。

【0017】

本明細書で使用される場合、「固体形態」という語句は、非晶質状態または結晶状態（「結晶形態」または「結晶性固体」または「結晶性固体形態」）のいずれかで本明細書に提供される化合物を指し、結晶状態で本明細書に提供される化合物は、例えば溶媒和または水和結晶形態を形成するために、結晶格子内に溶媒または水を含んでいてもよい。本明細書で使用される「水和」という用語は、結晶格子中に水分子を含む結晶形態を指すことを意味する。「水和」結晶形態の例には、半水和物、一水和物、二水和物等が含まれる。チャンネルハイドレート等の他の水和形態も、この用語の意味の範囲内に含まれる。

【0018】

本発明は、骨髓増殖性腫瘍を治療するための、B E T タンパク質阻害剤と組み合わせた J A K 1 / J A K 2 阻害剤、ルキシリチニブの使用に関する。ルキシリチニブ、（3 R）-3-シクロペンチル-3-[4-（7 H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イル）-1 H-ピラゾール-1-イル]プロパンニトリルは、J A K 1 及び J A K 2 の阻害剤である。ルキシリチニブの I C₅₀ を以下のアッセイ A によって 1 m M の A T P で測定し、J A K 1 及び J A K 2 で 10 n M 未満であることが分かった。ルキシリチニブは、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、2006 年 12 月 12 日に出願された U S 7,598,257（実施例 67）に記載されている手順によって作製することができる。ルキシリチニブリン酸塩は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる U S 2008/0312259 に記載されているように調製することができる。

【0019】

B E T 阻害が骨髓増殖性腫瘍における炎症性シグナル伝達を阻害することが実証されている（その全体が参照により本明細書に組み込まれる、K l e p p e M, K o c h e R, Z o u L, e t a l., ‘ ‘ D u a l t a r g e t i n g o f o n c o g e n i c a c t i v a t i o n a n d i n f l a m m a t o r y s i g n a l i n g i n c r e a s e s t h e r a p e u t i c e f f i c a c y i n m y e l o p r o l i f e r a t i v e n e o p l a s m s ’ ’. C a n c e r C e l l 2018;33:29-43.e7）。参照される研究では、J A K 阻害と組み合わせた B E T 阻害剤は、病理学的サイトカイン産生及び全体的な疾患負荷を減少させた。具体的には、骨髓増殖性腫瘍のインビボモデルにおいて、ルキシリチニブ及び J Q 1、J A K 1 / 2 及び B E T 阻害剤それぞれとの併用治療は、炎症の減少、疾患負荷の減少をもたらした。治療はまた、骨髓線維症マウスにおける線維症を排除し、これは単剤 J A K 阻害剤療法では以前に観察されなかった応答である。機構的には、J A K 及び B E T 阻害剤の相乗効果は、病理学的炎症シグナル伝達の 2 つのマスター調節因子、それぞれ J A K / S T A T 及び N F - k B を

10

20

30

40

50

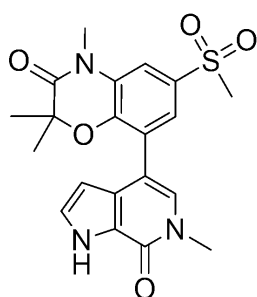
遮断することによって媒介されることが提案される。まとめると、これらのデータは、原発性骨髄線維症を含む骨髄増殖性腫瘍等の基礎炎症を特徴とする悪性腫瘍におけるBET阻害剤の評価を正当化する。

【0020】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、BRD2、BRD3、BRD4、及びBRD-t等のBETタンパク質の阻害剤である2,2,4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン(以下の化合物1)を投与することを含む方法を提供する。化合物1は、米国特許第9,540,368号または

10

【化1】



化合物1

20

【0021】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2,2,4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を提供する。化合物1とルキソリチニブとの組合わせを投与することにより、増強された有効性を提供することができる。本明細書で提供される実施例によって実証されるように、化合物1とルキソリチニブの組合わせは、インビボモデルにおいて増強された有効性を示し、ルキソリチニブ単独または化合物1単独のいずれよりも有意に($p < 0.05$)より有効であった。すなわち、ルキソリチニブと化合物1との組合わせは、部分の合計よりも良好な有効性を提供する。

30

【0022】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2,2,4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を提供する。

40

【0023】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2,2,4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を更に提供する。

50

【0024】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、遊離塩基ベースで約2mg/日～約20mg/日の用量の2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を更に提供する。

【0025】

いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約2mg/日～約18mg/日である。

10

【0026】

いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約2mg/日～約12mg/日である。

【0027】

いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約4mg/日～約8mg/日である。

20

【0028】

例えば、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約2、約4、約6、約10、約12、約14、約16、約18、または約20mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約2、約4、約6、約8、約10、約12、約14、約16、約18、または約20mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約2、約4、約6、約8、約10、または12mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約4、約6または約8mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約8、約10、約12、約14または約16mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約10、約12、約14、約16mg、または約18mg/日である。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル

30

40

50

－ 8 －（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 2 m g /日である。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 4 m g /日である。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 6 m g /日である。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 8 m g /日である。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 1 0 m g /日である。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 1 2 m g /日である。

【 0 0 2 9 】

いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オンまたはその薬学的に許容され得る塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩とを 1 日 1 回（ Q D ）投与する。いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルスルホニル）－ 2 H－ 1， 4－ベンゾオキサジン－ 3（ 4 H）－オンまたはその薬学的に許容され得る塩と、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩とを 1 日 2 回（ B I D ）投与する。

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態において、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 5 m g /日～約 6 0 m g /日である。例えば、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 5、約 1 0、約 1 5、約 2 0、約 2 5、約 3 0、約 3 5、約 4 0、約 4 5、約 5 0、約 5 5、または 6 0 m g /日である。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 2 . 5 m g の B I D ～約 3 0 m g の B I D である。例えば、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩の用量は、遊離塩基ベースで約 2 . 5、約 5、約 7 . 5、約 1 0、約 1 2 . 5、約 1 5、約 1 7 . 5、約 2 0、約 2 5、または約 3 0 m g の B I D である。

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、ルキソリチニブの薬学的に許容され得る塩はルキソリチニブリン酸塩である。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、 2， 2， 4－トリメチル－ 8－（ 6－メチル－ 7－オキソ－ 6， 7－ジヒドロ－ 1 H－ピロロ [2， 3－ c] ピリジン－ 4－イル）－ 6－（メチルス

10

20

30

40

50

ルホニル) - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) - オン、またはその薬学的に許容され得る塩は、リン酸塩、ジヒドロクロル酸塩、塩酸塩、マレイン酸塩、アジピン酸塩、臭化水素酸塩、(R) - (-) - マンデル酸塩、サリチル酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、L-ピログルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、(1S) - (+) - 10-カンファースルホン酸塩、フマル酸塩、硫酸塩、L-酒石酸塩、及び2, 2, 4-トリメチル-8 - (6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) - オンのD-酒石酸塩から選択される。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8 - (6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) - オンは、遊離塩基である。

10

【0034】

いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8 - (6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル) - 6 - (メチルスルホニル) - 2H - 1, 4-ベンゾオキサジン-3 (4H) - オンは、BETタンパク質の阻害剤の1つまたは複数の結晶性固体形態を含む。化合物1の結晶形態のより詳細な議論は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれ、本明細書に簡単に記載されている米国特許第10, 626, 114号に見出すことができる。典型的には、同じ物質の異なる結晶形態は、例えば、吸湿性、溶解性、安定性等に関する異なるバルク特性を有する。

【0035】

化合物1の結晶性固体形態は、水（例えば、水和形態）等の溶媒を含むか、または水及び溶媒を実質的に含まない（例えば、無水物の形成）可能性がある。いくつかの実施形態では、結晶性固体形態は無水物である。更なる実施形態では、結晶性固体形態は水和される。化合物1は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第10, 626, 114号に記載されている、形態I、形態II、形態III、形態IV、形態V、形態Va、形態VI、形態VII、形態VIII、形態IX、形態X、形態XI、形態XII、形態XIII、形態XIV及び形態Xと呼ばれる固体結晶形で得ることができる。

20

【0036】

実験データは、形態Iが無水物であることを示す。形態Iは、そのXRPDパターン及び他の固体状態特性を特徴とする。いくつかの実施形態では、形態Iは、2シートに関して、約8.7、約9.8、約12.7、約21.4、及び約23.3度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

30

【0037】

実験データは、形態IIが無水物であることを示す。形態IIは、そのXRPDパターン及び他の固体状態特性を特徴とする。いくつかの実施形態では、形態IIは、2シートに関して、約6.7、約9.5、約10.5、約14.8、約16.2、約17.0、約18.8、及び約19.3度から選択される、1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0038】

いくつかの実施形態では、形態IIIは、2シートに関して、約7.8、約12.4、約13.1、約15.2、約15.5、約16.9、約17.5、及び約20.3度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

40

【0039】

いくつかの実施形態では、形態IVは、2シートに関して、約11.2、約16.3、約18.7、及び約22.1度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0040】

いくつかの実施形態では、形態Vは、2シートに関して、約8.2、約8.5、約14.1、約16.3、約17.1、約18.9、約19.8、約21.8、及び約22.7度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

50

【0041】

いくつかの実施形態では、形態Vaは、2シートに関して、約8.7、約16.5、約17.3、約19.9、及び約21.6度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0042】

いくつかの実施形態では、形態VIは、2シートに関して、約8.5、約9.6、約11.4、約12.1、約13.5、約14.5、約15.2、約17.1、約17.7、約18.1、約19.2及び約20.7度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0043】

いくつかの実施形態では、VII形は、2シートに関して、約9.9、約12.2、約14.8、約15.7、約17.0、約17.5、及び約18.8度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0044】

いくつかの実施形態では、形態VIIIは、2シートに関して、約8.1、約8.5、約16.2、約16.6、約17.0、約17.5、約18.0、約18.9、約19.6、及び約20.1度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0045】

いくつかの実施形態では、形態IXは、2シートに関して、約8.6、約9.1、約11.4、約13.4、約15.2、約18.2、約22.1、約22.8、及び約23.9度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0046】

いくつかの実施形態では、形態Xは、2シートに関して、約14.9、約15.3、約15.8、約17.0、約17.7、約18.3、及び約19.7度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0047】

いくつかの実施形態では、形態XIは、2シートに関して、約8.9、約12.8、約18.0、約21.5、約22.6及び約23.3度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0048】

いくつかの実施形態では、形態XIIは、2シートに関して、約5.6、約11.7、約13.8、約14.5、約16.9、約17.7、約18.7、約23.5、約24.6、約34.3、約44.2、及び44.6度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0049】

いくつかの実施形態では、形態XIIIは、2シートに関して、約5.7、約8.6、約9.8、約11.8、約12.6、約13.4、約14.1、約14.8、約16.6及び約19.1度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0050】

いくつかの実施形態では、形態XIVは、2シートに関して、約4.0、約11.2、約11.9、約14.1、約14.8、及び約15.9度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0051】

いくつかの実施形態では、形態XVは、2シートに関して、約7.4、約9.6、約12.4、約13.4、約15.5、約16.9、約17.7、約19.0、約19.5、約20.6及び約22.5度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する。

【0052】

本出願は、骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、当該患者に、2,2,4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-

10

20

30

40

50

6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、治療有効量のルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、方法を提供する。いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍は、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群(HES)、全身性肥満細胞症(SMCD)、慢性好中球性白血病(CNL)、及び慢性好酸球性白血病から選択される。

【0053】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍は真性赤血球増加症(PV)である。

10

【0054】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍は本態性血小板血症(ET)である。

【0055】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍は原発性骨髄線維症である。

【0056】

いくつかの実施形態では、骨髄増殖性腫瘍は骨髄線維症である。

【0057】

いくつかの実施形態では、ルキソリチニブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩とを経口投与する。いくつかの実施形態では、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩は経口投与される。いくつかの実施形態では、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩は、経口投与される。

20

【0058】

いくつかの実施形態では、ルキソリチニブまたはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩と、は、同時にまたは順次に投与される。

30

【0059】

前述の実施形態は、あたかも実施形態が多重従属請求項(例えば、ルキソリチニブの個々の用量に関する実施形態、BETタンパク質阻害剤(化合物1)の個々の用量に関する実施形態、塩の形態に関する実施形態、骨髄増殖性腫瘍の個々のタイプに関する実施形態、及び経口投与に関する実施形態は、任意の組合わせで組み合わせることができる)であるかのように、任意の適切な組合わせで組み合わせられることが意図されている。組合わせは、単に簡潔にするために本明細書では別個に列挙されていない。

【0060】

全ての化合物及びその薬学的に許容され得る塩は、水及び溶媒(例えば、水和物及び溶媒和物)等の他の物質と一緒に見出すことができ、または単離することができる。固体状態の場合、本明細書に記載の化合物及びその塩は、様々な形態で存在し得、例えば、水和物を含む溶媒和物の形態をとり得る。化合物は、多形または溶媒和物等の任意の固体形態であってもよい。特に明記しない限り、本明細書における化合物及びその塩への言及は、化合物の任意の固体形態を包含すると理解されるべきである。

40

【0061】

「薬学的に許容される」という語句は、健全な医学的判断の範囲内で、合理的な利益/リスク比に見合った、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症なしにヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適した化合物、材料、組成物及び/

50

または剤形を指すために本明細書で使用される。

【0062】

本発明はまた、本明細書中に記載される化合物の薬学的に許容され得る塩を含む。「薬学的に許容され得る塩」という用語は、既存の酸部分または塩基部分をその塩形態に変換することによって親化合物が修飾されている、開示された化合物の誘導体を指す。薬学的に許容される塩の例としては、アミン等の塩基性残基の無機または有機酸塩、カルボン酸等の酸性残基のアルカリ塩または有機塩等が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の薬学的に許容される塩には、例えば、非毒性の無機酸または有機酸から形成される親化合物の非毒性塩が含まれる。本発明の薬学的に許容される塩は、従来の化学的方法によって、塩基性部分または酸性部分を含有する親化合物から合成することができる。一般に、このような塩は、これらの化合物の遊離酸または遊離塩基形態を、化学量論量の適切な塩基または酸と、水または有機溶媒中、または2つの混合物中（一般に、エーテル、酢酸エチル、アルコール（例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、またはブタノール）またはアセトニトリル（MeCN）のような非水性媒体が好ましい）で反応させることによって調製することができる。適切な塩のリストは、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th Ed., (Mack Publishing Company, Easton, 1985), p. 1418, Berge et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66 (1), 1-19、及び Stahl et al., Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use, (Wiley, 2002)に見出される。いくつかの実施形態では、本明細書中に記載される化合物は、N-オキシド形態を含む。

10

20

【0063】

本明細書に記載の投与量は、遊離塩基ベースである。「遊離塩基ベース」とは、実際の有効成分が遊離塩基とは異なる分子量を有する化合物の塩である場合であっても、剤形中の化合物（例えば、ルキソリチニブまたはその塩）の量が、化合物の遊離塩基の分子量のみに基づいて測定されることを示す。例えば、ルキソリチニブリン酸塩の遊離塩基への変換係数は0.7575である。

【0064】

交換可能に使用される「個体」または「患者」という用語は、哺乳動物、好ましくはマウス、ラット、他のげっ歯類、ウサギ、イヌ、ネコ、ブタ、ウシ、ヒツジ、ウマ、または霊長類、最も好ましくはヒトを含む任意の動物を指す。

30

【0065】

「治療有効量」という語句は、研究者、獣医、医師または他の臨床医によって求められている組織、系、動物、個体またはヒトにおける生物学的または医学的応答を誘発する活性化合物または医薬品の量を指す。

【0066】

「治療すること」または「治療」という用語は、（1）疾患を阻害すること、例えば、疾患、状態または障害の病態または総体症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を阻害すること（すなわち、病態及び／または総体症状の更なる進展を阻止すること）、（2）疾患の改善、例えば、疾患、状態または障害の病状または総体症状を経験または示している個体における疾患、状態または障害を改善すること、例えば疾患の重症度を低下させること（すなわち、病状及び／または症状を逆転させること）のうちの1つまたは複数を目指す。一実施形態では、治療することまたは治療は、疾患を発症するリスクを予防または低減すること、例えば、疾患、状態または障害の素因を有する可能性があるが、疾患の病態または総体症状をまだ経験または提示していない個体において、疾患、状態または障害を発症するリスクを予防または低減することを含む。

40

【0067】

「BID」という用語は、1日に2回を意味する。

【0068】

50

用語「QD」は、1日1回を意味する。

【0069】

追加の組合わせ

化合物1は、化合物1が1つまたは複数の更なる治療剤の投与等の他の治療と併せて投与される更なる併用治療において使用することができる。追加の治療剤は、典型的には、治療される特定の状態を治療するために通常使用されるものである。更なる治療剤には、例えば、化学療法剤、抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、ならびにBETタンパク質関連疾患、障害または状態を治療するためのBcr-Abl、Flt-3、RAF、FAK、及びJAKキナーゼ阻害剤が含まれ得る。1つまたは複数の追加の医薬品は、同時にまたは順次に患者に投与することができる。

10

【0070】

いくつかの実施形態では、化合物1は、エピジェネティック調節因子を標的とする治療剤と組み合わせて使用することができる。エピジェネティック調節因子の例としては、ヒストンリジンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンアルギニンメチルトランスフェラーゼ、ヒストンデメチラーゼ、ヒストンデアセチラーゼ、ヒストンアセチラーゼ、及びDNAメチルトランスフェラーゼが挙げられる。ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤には、例えばボリノスタットが含まれる。

【0071】

がん及び他の増殖性疾患を処置するために、化合物1を化学療法剤または他の抗増殖剤と組み合わせて使用することができる。化合物1は、外科手術または放射線療法、例えば、ガンマ線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、陽子線療法、近接照射療法、及び全身放射性同位体等の医学的療法と組み合わせて使用することもできる。適切な化学療法剤の例としては、アバレリクス、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、ブレオマイシン、ボルテゾミブ、ボルテゾミブ、ブスルファン静脈内、ブスルファン経口、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダウノルビシン、デシタビン、デロイキン、デニロイキンジフィトックス、デキスラゾキサン、ドセタキセル、ドキシソルビシン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エクリズマブ、エピルビシン、エルロチニブ、エストラムスチン、リン酸エトポシド、エトポシド、エキセメスタン、クエン酸フェンタニル、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、酢酸ゴセレリン、酢酸ヒストレリン、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イホスファミド、メシル酸イマチニブ、インターフェロンアルファ2a、イリノテカン、ラパチニブジトシラート、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、酢酸リユープロリド、レバミソール、ロムスチン、メクロレタミン、酢酸メゲストロール、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、マイトマイシンC、マイトタン、ミトキサントロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、ネララビン、ノフェツモマブ、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロナート、パニツムマブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセドナトリウム、ペントスタチン、ピポプロマン、プリカマイシン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、リツキシマブ、ルキソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、マレイン酸スニチニブ、タモキシフェン、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、ウラシルマスタード、バルルビシン、ビンブラスチン、ピンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのうちのいずれかが挙げられる。

20

30

40

【0072】

がん及び他の増殖性疾患を処置するために、化合物1をルキソリチニブと組み合わせて

50

使用することができる。

【0073】

化合物1は、1つまたは複数の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて使用することができる。例示的な免疫チェックポイント阻害剤には、CD27、CD28、CD40、CD122、CD96、CD73、CD47、OX40、GITR、CSF1R、JAK、PI3K Δ 、PI3K γ 、TAM、アルギナーゼ、CD137（4-1BBとしても知られる）、ICOS、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、LAG3、TIM3、VISTA、PD-1、PD-L1及びPD-L2等の免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が含まれる。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、CD27、CD28、CD40、ICOS、OX40、GITR及びCD137から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子は、A2AR、B7-H3、B7-H4、BTLA、CTLA-4、IDO、KIR、LAG3、PD-1、TIM3、及びVISTAから選択される阻害性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態では、本明細書に提供される化合物は、KIR阻害剤、TIGIT阻害剤、LAIR1阻害剤、CD160阻害剤、2B4阻害剤及びTGFR β 阻害剤から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。

10

【0074】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、抗PD1抗体、抗PD-L1抗体、または抗CTLA-4抗体である。

20

【0075】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-1の阻害剤、例えば抗PD-1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ（MK-3475としても知られる）、ピジリズマブ、SHR-1210、PDR001、またはAMP-224である。いくつかの実施形態では、抗PD-1モノクローナル抗体はニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態では、抗PD1抗体はペンブロリズマブである。

【0076】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、PD-L1の阻害剤、例えば抗PD-L1モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体はBMS-935559、MEDI4736、MPDL3280A（RG7446としても知られている）、またはMSB0010718Cである。いくつかの実施形態では、抗PD-L1モノクローナル抗体はMPDL3280AまたはMEDI4736である。

30

【0077】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、CTLA-4の阻害剤、例えば抗CTLA-4抗体である。いくつかの実施形態では、抗CTLA-4抗体はイピリムマブである。

【0078】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、LAG3の阻害剤、例えば抗LAG3抗体である。いくつかの実施形態では、抗LAG3抗体は、BMS-986016またはLAG525である。

40

【0079】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、GITRの阻害剤、例えば抗GITR抗体である。いくつかの実施形態では、抗GITR抗体はTRX518またはMK-4166である。

【0080】

いくつかの実施形態では、免疫チェックポイント分子の阻害剤は、OX40の阻害剤、例えば抗OX40抗体またはOX40L融合タンパク質である。いくつかの実施形態では、抗OX40抗体は、MEDI0562である。いくつかの実施形態では、OX40L融

50

合タンパク質は、MEDI6383である。

【0081】

化合物1は、がん等の疾患を治療するための1つまたは複数の薬剤と組み合わせて使用することができる。いくつかの実施形態では、薬剤はアルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、シクロホスファミド(CY)、メルファラン(MEL)、ベンダムスチン等が挙げられる。いくつかの実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾン(DEX)である。いくつかの実施形態では、免疫調節剤はレナリドミド(LEN)またはポマリドミド(POM)である。

【0082】

自己免疫または炎症状態を治療するために、化合物1は、トリアムシノロン、デキサメタゾン、フルオシノロン、コルチゾン、プレドニゾロン、またはフルメトロン等のコルチコステロイドと組み合わせて投与することができる。

【0083】

自己免疫または炎症状態を治療するために、化合物1を、フルオシノロンアセトニド(Retisert(登録商標))、リメキソロン(AL-2178、Vexol、Alcon)またはシクロスポリン(Restasis(登録商標))等の免疫抑制剤と組み合わせて投与することができる。

【0084】

自己免疫または炎症状態を処置するために、化合物1を、Dehydrex(商標)(Hollis Labs)、シバミド(Opko)、ヒアルロン酸ナトリウム(Vismed, Lantibio/TRB Chemedia)、シクロスポリン(ST-603、Sirion Therapeutics)、ARG101(T)(testosterone, Argentis)、AGR1012(P)(Argentis)、エカベツトナトリウム(Senju-Ista)、ゲファルナート(Santen)、15-(s)-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(15(S)-HETE)、セビレミン、ドキシサイクリン(ALT-0501、Alacritty)、ミノサイクリン、iDestrin(商標)(NP50301, Nascent Pharmaceuticals)、シクロスポリンA(Nova 22007, Novagali)、オキシテトラサイクリン(デュラマイシン, MOL1901, Lantibio)、CF101(2S, 3S, 4R, 5R)-3, 4-ジヒドロキシ-5-[6-[(3-ヨードフェニル)メチルアミノ]プリン-9-イル]-N-メチル-オキソラン-2-カルバミル, Can-Fite Biopharma)、ボクロスポリン(LX212またはLX214, Lux Biosciences)、ARG103(Agentis)、RX-10045(合成レゾルビンアナログ, Resolvix)、DYN15(Dyanmis Therapeutics)、リボグリタゾン(DE011, Daiichi Sanko)、TB4(Regenerix)、OPH-01(Ophthalmis Monaco)、PCS101(Pericor Science)、REV1-31(Evolutec)、ラクリチン(Senju)、レバミピド(Otsuka-Novartis)、OT-551(Othera)、PAI-2(University of Pennsylvania及びTemple University)、ピロカルピン、タクロリムス、ピメクロリムス(AMS981, Novartis)、ロテプレドノールエタボネート、リツキシマブ、ジクアホソールテトラナトリウム(INS365, Inspire)、KLS-0611(Kissei Pharmaceuticals)、デヒドロエピアンドロステロン、アナキンラ、アナキンラ、エファリズマブ、ミコフェノール酸ナトリウム、エタネルセプト(Embrex(登録商標))、ヒドロキシシクロロキン、NGX267(Torrey Pines Therapeutics)、またはサリドマイドから選択される1つまたは複数の追加の薬剤と組み合わせて投与することができる。

【0085】

いくつかの実施形態では、化合物1は、抗生物質、抗ウイルス薬、抗真菌薬、麻酔薬、

10

20

30

40

50

ステロイド性及び非ステロイド性抗炎症薬を含む抗炎症薬、及び抗アレルギー薬から選択される1つまたは複数の薬剤と組み合わせて投与することができる。適切な医薬品の例としては、アミカシン、ゲンタマイシン、トブラマイシン、ストレプトマイシン、ネチルマイシン、及びカナマイシン等のアミノグリコシド；シプロフロキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トロバフロキサシン、ロメフロキサシン、レボフロキサシン、及びエノキサシン等のフルオロキノロン類；ナフチリジン；スルホンアミド；ポリミキシン；クロラムフェニコール；ネオマイシン；パラモマイシン；コリスチメタート；バシトラシン；バンコマイシン；テトラサイクリン；リファンピン及びその誘導体（「リファンピン類」）；シクロセリン；ベータラクタム；セファロスポリン；アンホテリシン；フルコナゾール；フルシトシン；ナタマイシン；ミコナゾール；ケトコナゾール；コルチコステロイド；ジクロフェナク；フルルビプロフェン；ケトロラク；スプロフェン；クロモリン；ロドキサミド；レボカバステン；ナファゾリン；アントラゾリン；フェニラミン；またはアザリド抗生物質が挙げられる。

10

【0086】

提供される化合物を組み合わせてもよい薬剤の他の例には、ドネペジル及びリバスチグミン等のアルツハイマー病の治療；L-DOPA／カルビドパ、エンタカポン、ロピニロール、プラミベキソール、プロモクリプチン、ペルゴリド、トリヘキシフェニジル及びアマタジン等のパーキンソン病の治療；ベターインターフェロン（例えば、Avonex（登録商標）及びRebif（登録商標））、酢酸グラチラマー、及びミトキサントロン等の多発性硬化症（MS）の治療剤；アルブテロール及びモンテルカスト等の喘息の治療；ジプレキサ、リスパダール、セロケル、及びハロペリドール等の統合失調症治療剤；デキサメタゾン、またはプレドニゾン等のコルチコステロイド、TNF遮断薬、IL-1RA、アザチオプリン、シクロホスファミド、スルファサラジン等の抗炎症剤；シクロスポリン、タクロリムス、ラパマイシン、ミコフェノール酸モフェチル、インターフェロン、コルチコステロイド、シクロホスファミド、アザチオプリン及びスルファサラジン等の免疫抑制剤を含む免疫調節剤；アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、MAO阻害剤、インターフェロン、抗痙攣薬、イオンチャネル遮断薬、リルゾール、または抗パーキンソン剤等の神経栄養因子；ベータ遮断薬、ACE阻害薬、利尿薬、ニトラート、カルシウムチャネル遮断薬、またはスタチン等の心血管疾患を治療するための薬剤；コルチコステロイド、コレステラミン、インターフェロン、及び抗ウイルス剤等の肝疾患治療剤；コルチコステロイド、抗白血病剤、または成長因子等の血液障害を治療するための薬剤；またはガンマグロブリン等免疫不全障害を処置するための薬剤が挙げられる。

20

30

【0087】

いくつかの実施形態では、化合物1は、JAKキナーゼ阻害剤（例えば、ルキシソリチニブ、トファシチニブ、バリシチニブ、CYT387、GLPG0634、レスタウルチニブ、パクリチニブ、TG101348、またはJAK1選択的阻害剤）、PIMキナーゼ阻害剤（PIM1、PIM2、及びPIM3のうちの1つまたは複数の阻害剤を含む）、PI3Kデルタ選択的かつ広域スペクトルのPI3K阻害剤を含むPI3キナーゼ阻害剤、MEK阻害剤、サイクリン依存性キナーゼ阻害剤、b-Raf阻害剤、mTOR阻害剤、プロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ）、HDAC阻害剤（例えば、パノビノスタット、ボリノスタット）、DNAMethylトランスフェラーゼ阻害剤、デキサメタゾン、メルファラン、または免疫調節剤（例えば、レノリドミド、ボマリドミド）と組み合わせて投与される。

40

【0088】

2つ以上の医薬品が患者に投与される場合、それらは同時に、順次に、または組み合わせて（例えば、3つ以上の薬剤について）投与され得る。

【0089】

組成物

化合物は、医薬組成物の形態で投与することができる。これらの組成物は、医薬分野で周知の方法で調製することができ、局所治療または全身治療が示されているかどうか、及

50

び治療される領域に応じて、様々な経路によって投与することができる。投与は、局所（経皮、表皮、眼及び粘膜（鼻腔内、膣及び直腸送達を含む）を含む）、肺（例えば、噴霧器によるものを含む、粉末またはエアロゾルの吸入または吹送；気管内または鼻腔内）、経口または非経口であり得る。非経口投与には、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内筋肉内または注射または注入、または頭蓋内、例えば髄腔内もしくは脳室内投与が含まれる。非経口投与は、単回ボーラス投与の形態であり得るか、または例えば連続灌流ポンプによるものであり得る。局所投与のための医薬組成物及び製剤は、経皮パッチ、軟膏、ローション、クリーム、ゲル、滴剤、坐剤、スプレー、液体及び粉末を含み得る。従来の医薬担体、水性、粉末または油性基剤、増粘剤等が必要または望ましい場合がある。

【0090】

医薬組成物は、1つまたは複数の薬学的に許容される担体（賦形剤）と組み合わせて、活性成分として、化合物またはその薬学的に許容される塩を含有することができる。いくつかの実施形態では、組成物は局所投与に適している。組成物の製造において、活性成分は、典型的には、賦形剤と混合されるか、賦形剤によって希釈されるか、または例えばカプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態でそのような担体内に封入される。賦形剤が希釈剤として働く場合、賦形剤は、活性成分のためのビヒクル、担体または媒体として作用する固体、半固体または液体材料であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、粉末、トロッチ剤、サシェ剤、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤、液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（固体または液体媒体として）、例えば最大10%重量の活性化合物を含有する軟膏、軟及び硬ゼラチンカプセル剤、坐剤、滅菌注射液及び滅菌包装粉末の形態であり得る。

【0091】

製剤を調製する際、他の成分と組み合わせる前に、活性化合物を粉碎して適切な粒径を得ることができる。活性化合物が実質的に不溶性である場合、200メッシュ未満の粒径に粉碎することができる。活性化合物が実質的に水溶性である場合、粒径は、製剤中に実質的に均一な分布、例えば約40メッシュを提供するために粉碎によって調整することができる。

【0092】

化合物は、錠剤形成及び他の製剤型に適した粒径を得るために、湿式粉碎等の公知の粉碎手順を用いて粉碎することができる。本発明の化合物の微細分割（ナノ粒子）調製物は、当技術分野で公知の方プロセスによって調製することができ、例えば、WO2002/000196を参照されたい。

【0093】

適切な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アカシアゴム、リン酸カルシウム、アルギナート、トラガカント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、水、シロップ及びメチルセルロースが挙げられる。配合物は、タルク、ステアリン酸マグネシウム及び鉱油等の潤滑剤；湿潤剤；乳化剤及び懸濁化剤；安息香酸メチル及びヒドロキシ安息香酸プロピル等の保存剤；甘味剤及び香味剤を含むことができる。本発明の組成物は、当技術分野で公知の手順を使用することによって、患者への投与後に活性成分の迅速な、持続的な、または遅延した放出を提供するように製剤化することができる。

【0094】

いくつかの実施形態では、医薬組成物は、ケイ化微結晶セルロース（SMCC）及び本明細書に記載の少なくとも1つの化合物、またはその薬学的に許容される塩を含む。いくつかの実施形態では、ケイ化微結晶セルロースは、約98%の微結晶セルロース及び約2%の二酸化ケイ素w/wを含む。

【0095】

いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩及び少なくとも1つの薬学的に許容される担体を含む持続放出

10

20

30

40

50

組成物である。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース水和物、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリエチレンオキシドから選択される少なくとも1つの成分と、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース水和物及びヒドロキシプロピルメチルセルロースと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、本明細書に記載の少なくとも1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、微結晶セルロース、ラクトース水和物及びポリエチレンオキシドと、を含む。いくつかの実施形態では、組成物は、ステアリン酸マグネシウムまたは二酸化ケイ素を更に含む。いくつかの実施形態では、微結晶性セルロースは Avicel PH102（商標）である。いくつかの実施形態では、ラクトース水和物は、Fast-flow 316（商標）である。いくつかの実施形態では、ヒドロキシプロピルメチルセルロースは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K4M（例えば、Methocel K4 M Premier（商標））及び／またはヒドロキシプロピルメチルセルロース2208 K100LV（例えば、Methocel K00LV（商標））である。いくつかの実施形態では、ポリエチレンオキシドは、ポリエチレンオキシドWSR 1105（例えば、Polyox WSR 1105（商標））である。

【0096】

医薬組成物を製剤化するために使用される成分は、高純度であり、潜在的に有害な汚染物質を実質的に含まない（例えば、少なくとも国の食品グレード、一般に少なくとも分析グレード、及びより典型的には少なくとも医薬品グレード）。特にヒトの消費のために、組成物は、好ましくは、U. S. Food and Drug Administrationの適用される規制に定義されているGood Manufacturing Practice standardsの基準の下で製造または製剤化される。例えば、適切な製剤は、無菌及び／または実質的に等張であり得、及び／またはthe U. S. Food and Drug Administrationの全てのGood Manufacturing Practice規制を完全に遵守し得る。

【0097】

活性化合物は、広い投与量範囲にわたって有効であり得、一般に治療有効量で投与される。しかしながら、実際に投与される化合物の量は、通常、治療される状態、選択された投与経路、投与される実際の化合物、個々の患者の年齢、体重及び応答、患者の症状の重症度等を含む関連する状況に応じて、医師によって決定されることが理解されよう。

【0098】

本発明の化合物の治療投与量は、例えば、治療が行われる特定の用途、化合物の投与様式、患者の健康及び状態、ならびに処方医師の判断に従って変化し得る。医薬組成物中の本発明の化合物の割合または濃度は、投与量、化学的特性（例えば、疎水性）、及び投与経路を含む多くの要因に応じて変化し得る。

【0099】

錠剤等の固体組成物を調製するために、主活性成分を医薬賦形剤と混合して、本発明の化合物の均一な混合物を含有する固体予備製剤組成物を形成する。これらの予備製剤組成物を均質と称する場合、有効成分は、典型的には、組成物が等しく有効な単位剤形、例えば錠剤、丸剤及びカプセル剤に容易に細分され得るように、組成物全体に均一に分散される。次いで、この固体予備製剤を、例えば、約0.1～約1000mgの本発明の活性成分を含有する上記タイプの単位剤形に細分する。

【0100】

本発明の錠剤または丸剤は、長時間作用の利点を与える剤形を提供するためにコーティングまたは他の方法で配合することができる。例えば、錠剤または丸剤は、内側投与量及び外側投与量成分を含むことができ、後者は前者の上のエンベロープの形態である。2つの成分は、胃内での崩壊に抵抗し、内側成分が無傷で十二指腸に入ることを可能にするか、または放出が遅延されるのを可能にするように作用する腸溶性層によって分離すること

10

20

30

40

50

ができる。種々の材料をこのような腸溶性層またはコーティングに使用することができ、このような材料は、多数のポリマー酸、及びポリマー酸とシェラック、セチルアルコール及び酢酸セルロース等の材料との混合物を含む。

【0101】

本発明の化合物及び組成物を経口または注射による投与のために組み込むことができる液体形態には、水溶液、適切に風味付けされたシロップ、水性または油懸濁液、及び綿実油、ゴマ油、ヤシ油、または落花生油等の食用油を含む風味付けされたエマルジョン、ならびにエリキシル剤及び同様の医薬ビヒクルが含まれる。

【0102】

吸入または吹送のための組成物は、薬学的に許容される水性もしくは有機溶媒、またはそれらの混合物中の溶液及び懸濁液、ならびに粉末を含む。液体または固体組成物は、上記の適切な薬学的に許容される賦形剤を含有し得る。いくつかの実施形態では、組成物は、局所または全身効果のために経口または経鼻呼吸経路によって投与される。組成物は、不活性ガスの使用によって噴霧することができる。噴霧溶液は、噴霧装置から直接呼吸することができ、または噴霧装置は、フェイスマスク、テント、もしくは間欠的陽圧呼吸器に取り付けることができる。溶液、懸濁液、または粉末組成物は、適切な方法で製剤を送達する装置から経口的または経鼻的に投与することができる。

【0103】

局所製剤は、1つまたは複数の従来の担体を含むことができる。いくつかの実施形態では、軟膏は、水と、例えば流動パラフィン、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、プロピレングリコール、白色Vaseline（登録商標）（ワセリン）等から選択される1つまたは複数の疎水性担体とを含有することができる。クリームの担体組成物は、グリセロール及び1つまたは複数の他の成分、例えばグリセリンモノステアレート、PEG-グリセリンモノステアレート及びセチルステアリアルアルコールと組み合わせた水に基づくことができる。ゲルは、イソプロピルアルコール及び水を使用して、例えばグリセロール、ヒドロキシエチルセルロース等の他の成分と適切に組み合わせて製剤化することができる。

【0104】

患者に投与される化合物または組成物の量は、投与されるもの、予防または治療等の投与の目的、患者の状態、投与様式等に応じて変化する。治療用途では、組成物は、疾患及びその合併症の症状を治癒または少なくとも部分的に停止させるのに十分な量で、既に疾患に罹患している患者に投与することができる。有効用量は、治療される疾患状態、ならびに疾患の重症度、患者の年齢、体重及び全身状態等の要因に応じた主治医の判断に依存する。

【0105】

患者に投与される組成物は、上記の医薬組成物の形態であり得る。これらの組成物は、従来の滅菌技術によって滅菌することができ、または滅菌濾過することができる。水溶液は、そのまま使用するために包装するか、または凍結乾燥させることができ、凍結乾燥調製物は、投与前に滅菌水性担体と組み合わせる。化合物調製物のpHは、典型的には3～11、より好ましくは5～9、最も好ましくは7～8である。特定の前述の賦形剤、担体または安定剤の使用は、医薬塩の形成をもたらすことが理解されよう。

【0106】

キット

本出願はまた、治療有効量の化合物またはその実施形態のいずれかを含む医薬組成物を含有する1つまたは複数の容器を含む有用な医薬キットを含む。そのようなキットは、当業者には容易に明らかであるように、例えば、1つまたは複数の薬学的に許容される担体を含む容器、追加の容器等、様々な従来の医薬キット構成要素のうちの1つまたは複数を含めることができる。投与される成分の量、投与のための指針、及び／または成分を混合するための指針を示す、インサートまたはラベルのいずれかとしての説明書もキットに含めることができる。

【0107】

10

20

30

40

50

本発明を、具体例を用いてより詳細に説明する。以下の実施例は、例示目的のために提供されており、決して本発明を限定することを意図するものではない。当業者は、本質的に同じ結果をもたらすように変更または修正することができる様々な重要ではないパラメータを容易に認識するであろう。実施例の化合物は、本明細書に記載の少なくとも1つのアッセイにより、BETプロテインキナーゼ阻害剤であることが見出された。

【実施例】

【0108】

実施例1：JAK2V617F-MPN/AMLの異種移植モデルにおける化合物1の特性決定

化合物及び製剤：

化合物1をこれらの試験で使用し、Incyte Corporationで製造した。ルキシソリチニブをこれらの試験で使用し、Wilmington PharmaTech.によって製造した。

【0109】

方法：

およそ5～6週齢の雌SCIDマウスに、マトリゲル中の107 SET-2細胞を皮下接種した。腫瘍サイズが約200mm³に達した時に投与を開始した。これらの試験のための投薬は、強制経口投与によって行った。

【0110】

有効性研究のために、デジタルキャリパを使用して2～3日ごとに腫瘍の測定を行った。腫瘍体積を、式：体積＝（長さ×幅²）／2（式中、幅はより小さい寸法であった）を使用して計算した。体重も監視した。

【0111】

動物を、（1）試験終了時、（2）腫瘍サイズが総体重の10％に達した場合、または（3）体重の20％が減少した場合に 殺した。

【0112】

統計分析を、Prism Graphpadソフトウェアを使用して行った。全ての比較は、 $p < 0.05$ を有意とみなして二元配置ANOVAを用いて行った。

【0113】

赤白血病のJAK2 V617F発現HEL異種移植モデルにおける化合物1の有効性

この試験の目的は、JAK2 V617F変異を発現するMPN様AMLモデルにおいて、BET阻害剤化合物1が腫瘍増殖を阻害する能力を調査することであった。雌SCIDマウスにマトリゲル中10⁷個のHEL細胞を皮下接種した。腫瘍がおよそ160mm³に達したら、マウス（群当たりn＝10）に化合物1を以下のように14日間経口投与した。

1. 1または3mg/kgのいずれか、またはビヒクル対照のBID

2. 3、10、または30mg/kgのQD

【0114】

図1Aに示すように、化合物1の投与は、用量に関連した様式で腫瘍成長を阻害し、各化合物1処置群からの平均腫瘍体積は、ビヒクル群から統計学的に有意に減少した（各群について $p < 0.02$ 、二元配置ANOVA）。30mg/kgのQD用量が最も有効であり、一統計的腫瘍退縮をもたらした。データは、QD投与がこのモデルにおけるBID投与と同程度に有効であるので、BIDレジメンでの化合物1の投与が考慮され得るが不要であることを示している。図1Bに示すように、体重減少の欠如によって決定されるように、全ての用量が忍容された。

【0115】

SET-2異種移植モデルにおける化合物1とルキシソリチニブとの組合わせからの有効性

雌SCIDマウスにマトリゲル中10⁷個のSET-2細胞を皮下接種した。腫瘍が約175mm³に達したら、マウス（群当たりn＝8）に以下のように14日間経口投与した。

10

20

30

40

50

1. ビヒクル対照、または30 mg/kgのルキソリチニブのBID
2. 10 mg/kgの化合物1のQD
3. ルキソリチニブと化合物1の組合わせ

【0116】

可能性のある組合わせ効果の最適な読み出しのために、化合物1及びルキソリチニブを準最適に投与した。図2Aに見られるように、両方の単剤療法は、ビヒクル対照に対して腫瘍成長を有意に阻害した（それぞれ $p < 0.02$ 、二元配置ANOVA）。更に、化合物1とルキソリチニブの組合わせは、単剤の有効性に基づいて予想される結果と比較して、増強された有意な有効性を与えた（組合わせ対両方の単一薬剤アームについて $p < 0.007$ 、二元配置ANOVA）。組合わせ群では約15%の体重減少が起こったが（図2B）、この最下点は忍容性の限界内であった。

10

【0117】

SET-2異種移植モデルにおける化合物1とルキソリチニブとの組合わせからの有効性
雌SCIDマウスにマトリゲル中 10^7 個のSET-2細胞を皮下接種した。腫瘍が約 150mm^3 に達したら、マウス（群当たり $n = 8$ ）に以下のように11日間経口投与した。

1. ビヒクル対照、または60 mg/kgのルキソリチニブのBID
2. 10 mg/kgの化合物1のQD
3. ルキソリチニブと化合物1の組合わせ

【0118】

この試験では、ルキソリチニブを1、2よりも高い用量で投与し、単剤療法として有意な腫瘍増殖阻害をもたらした（図3A）。ルキソリチニブを用いた化合物1の投与は、単剤ルキソリチニブまたは単剤化合物1で見られた腫瘍増殖阻害を増加させなかった。化合物1とルキソリチニブの組合わせは許容範囲内の体重減少（図3Bの約12%）をもたらしたが、全ての用量が許容された。

20

【0119】

BET阻害剤化合物1は、JAK2V617F AMLの2つのモデルにおいて許容可能な用量で有効である。化合物1と準最適用量のJAK1/2阻害剤ルキソリチニブ（30 mg/kg BID）との組合わせは、単剤療法と比較して腫瘍増殖阻害の有意な増加をもたらす。これらのデータは、JAK2V617F主導の骨髄性腫瘍におけるJAK阻害剤と組み合わせたBET阻害剤の可能性を実証している。

30

【0120】

実施例2：MPLW515L駆動MPNのマウスモデルにおけるルキソリチニブと組み合わせた化合物1の有効性

化合物及び製剤：

化合物1及びルキソリチニブをこれらの試験で使用し、Wilmington PharmaTech.によって製造した。

【0121】

方法：

骨髄移植の1週間前に、8週齢の雌Balb/cマウス（Charles River Laboratories）に、 150mg/kg の5-フルオロウラシルを腹腔内に1回注射した。5日後、これらのマウスを殺し、大腿骨の吸引によって骨髄を採取した。赤血球細胞を、BD Pharma Lyse緩衝液（BD Biosciences）を使用して溶解し、次いで、PBSで洗浄した。残りの骨髄を、標準的な細胞培養インキュベーションにおいて一晩、10%FBS/RPMIに播種した。翌日、1mlのウイルスを 10^6 個の細胞に添加し、次いで、6ウェルプレートにおいて 1800rpm 、 37°C 、90分で遠心分離することによって、MPLW515L遺伝子を発現するエコトロピックレトロウイルス（MSCVピューロマイシン骨格）を骨髄に感染させた。遠心分離後、感染細胞を翌日にレシピエントに注射するまでインキュベータ内に維持した。

40

【0122】

50

レシピエントマウスの骨髄を、8週齢のB a l b / cマウスにおいて、レトロウイルス感染（レシピエントマウス当たりおよそ 2×10^5 細胞）を介してM P L W 5 1 5 Lを発現するB a l b / c骨髄による移植の5日前に、 $50 \text{ mg} / \text{kg}$ の5-フルオロウラシルを使用してアブレーションした。移植の7日後に血液カウントを行い、平均血小板数が等しい4つのコホート（ $n = 10 / \text{コホート}$ ）を処置のために作製した。投与を移植後8日目に開始し、13日間続けた。移植後14日目に、マウスを殺し、心臓穿刺によって血液を採取し、疾患負荷に代わるものとして脾臓を秤量した。

【0123】

血液を週に1回眼窩洞によって収集し、全血球計算値（C B C）を血液計測器（A b a x i s , m o d e l H M 5）によって決定した。

【0124】

統計分析を、P r i s m G r a p h p a dソフトウェアを使用して行った。全ての比較を、対応のないt検定を用いて行い、 $p < 0.05$ を有意とみなした。

【0125】

マウスM P NのM P L W 5 1 5 Lモデルにおけるルキソリチニブと組み合わせた化合物1の有効性

前臨床M P Nモデルにおいてルキソリチニブ単独の活性を改善するB E T阻害剤化合物1の能力を評価するために、雌B a l b / cマウスに、M P L W 5 1 5 L発現骨髄を移植した。移植後7日目に、マウスを、C B Cによって決定される血小板レベルに基づいて投薬のためのコホートに無作為化した。翌日、 $10 \text{ mg} / \text{kg}$ 、Q Dでの化合物1、 $60 \text{ mg} / \text{kg}$ 、B I Dでのルキソリチニブ、化合物1とルキソリチニブとの組み合わせ、またはビヒクル対照をマウスに投与して経口投与を開始した。投与を14日間続け、その後、マウスをC B Cのために採血し、脾臓を採取し、疾患負荷に代わるものとして秤量した。2匹のビヒクル処置マウスは、投与後14日目の試験終了前に死亡し、一方は投与後12日目に死亡し、他方は投与後13日目に死亡した。

【0126】

各単一薬剤は脾臓サイズを減少させることができた一方で、組み合わせが最も高い有効性を与えた。化合物1／ルキソリチニブの組み合わせで処置したマウスの脾臓は、いずれかの単剤単独の脾臓よりも有意に小さかった（図4A）。ルキソリチニブは、化合物1よりも白血球数の減少に大きな影響を及ぼし、ルキソリチニブ処置マウスと併用療法を受けたマウスとの間でW B C数にほとんど差はなかった（図4B）。

【0127】

統計を、P r i s m G r a p h p a dソフトウェア（** $p < 0.01$ 、*** $p < 0.0001$ ）を使用して行われた対応のないt検定によって決定した。

【0128】

この研究のために選択された用量において、化合物1及びルキソリチニブの両方が、白血球の拡大を遅らせ、M P L W 5 1 5 L発現骨髄によってもたらされる脾腫を抑制することができた。化合物1とルキソリチニブとの組み合わせは、脾臓重量によって測定した場合、いずれかの単剤療法よりも疾患負荷の有意な減少をもたらした。これらのデータは、骨髄増殖性腫瘍におけるJ A K阻害剤と組み合わせたB E T阻害剤の可能性を実証している。

【0129】

実施例3：化合物1とルキソリチニブとの間の相乗効果の統計的実証

化合物1とルキソリチニブとの間の相乗効果を、C h o u - T a l a l a yの式（参照により本明細書に組み込まれる、C h o u , ‘ ‘ D r u g C o m b i n a t i o n S t u d i e s a n d T h e i r S y n e r g y Q u a n t i f i c a t i o n U s i n g t h e C h o u - T a l a l a y M e t h o d ’ ’ C a n c e r R e s ; 7 0 (2) J a n u a r y 1 5 , 2 0 1 0を参照されたい）を用いて評価した。相乗効果は、個々の化合物がどのように作用しているかに基づいて予想されるものよりも、組み合わせによるより大きな効果を示す。表1には、本明細書に記載の2つの実験のデータがある。列挙された最初のd a s aセットはM P L W 5 1 5 Lモデルであり、脾臓重量を疾患進行マ

10

20

30

40

50

ーカとして使用する（すなわち、より大きな脾臓＝より悪化した疾患）。MPL SPLは、MPLW515LマウスMPNモデルからの脾臓のサイズをグラムで示す。Faは、ビヒクルと比較したパーセント変化である影響を受けた割合を示す。期待値の行は、Chou-Talalay相乗効果指数に基づく組合わせの期待される効果を示す。数は影響を受けた画分における効果よりも小さいため、これは、化合物1とルキシリチニブとを組み合わせることから予想されるよりも大きな効果を実証し、2つの化合物間で相乗効果が生じており、予想外の効果をもたらすことを実証している。第2の実験は、異種移植腫瘍モデルにおいて使用されるJAK2V617F発現細胞株であるSET-2である。SET-2のFaは、使用した各用量及び組合わせの腫瘍増殖阻害レベルである。ここでも、期待値は実際の効果よりも小さく、予想外の相乗効果を示している。両方の実験において、Chou-Talalayの式は、ルキシリチニブ＋化合物1の組合わせで見られる効果よりも小さい値を与え、これは各実験において相乗的である組合わせとして解釈される。

【0130】

【表1】

表1

	ビヒクル	ルキシリチニブ 60mg/kg BID	化合物1 10mg/kg QD	組合わせ
MPL SPL	0.812975	0.3367	0.3611	0.0965
Fa		0.585842123	0.5558289	0.881300163
期待値				0.81604304
SET-2				
Fa		0.44	0.24	0.71
期待値				0.5744

【0131】

実施例4：骨髄線維症の参加者における単剤療法としての化合物1の臨床試験プロトコル試験設計

これは、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、再発性または難治性骨髄線維症を有する参加者における単剤療法としての化合物1の第1相非盲検2部試験である（更なる詳細については、‘ ‘ Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Participants With Myelofibrosis ’ ’, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04279847を参照されたい）。INCB057643は、本開示において化合物1とも呼ばれる。参加者には、ルキシリチニブを含む少なくとも1種類の以前の治療を受けたことがあり、臨床的利益を提供することが知られている更なる利用可能な治療を有しておらず、DIPSSによる中程度～2または高のリスクカテゴリを有する者が含まれる。参加者は、化合物1の4mgのQDを連続的に受けることになる。

【0132】

研究は2部に分けて行う。パート1は、再発性または難治性骨髄線維症を有する参加者における4mgのQDの化合物1の初期安全性及び忍容性を評価する。試験薬物は、1サイクルである28日間毎日1回自己投与される。参加者は、利益が得られ、中止基準が満たされない限り、試験薬の服用を継続する。

【0133】

4mgのQDの開始用量がパート1で許容されると考えられる場合、パート2の開始用量は4mgのQDであり、そうでない場合、パート2の開始用量は2mgのQDとなる。パート2も、化合物1を単剤療法として投与する。

【0134】

試験全体を通して、パート1とパート2の両方で、AEを継続的に監視する。グレード3または4の薬物関連AEの累積発生率が参加者の40%超で発生する場合、試験を中止する。同様に、1を超える致死的な薬物関連事象がある場合、試験は中止される。試験は、FDAとの議論後にのみ再開され得る。

【0135】

単剤療法としての化合物1の薬物動態

進行性悪性腫瘍（固形及び血液悪性腫瘍）を有する参加者における化合物1の臨床PKを、第1／2相非盲検、用量漸増／用量拡大、安全性及び忍容性試験で評価した。参加者は化合物1の連続QD用量を受けた。データカットオフ日（2019年9月23日）の時点で、パート1及びパート2に（単剤療法として治療された化合物1）わたってそれぞれ8mg、12mg及び16mgを投与された25名、101名及び8名の参加者がPKについて評価されている。親化合物1のPKパラメータを表2及び表3に要約する（図5参照）。表2は、サイクル1の1日目での単剤療法（パート1及び2）としての化合物1についての化合物1の薬物動態パラメータの要約を示す。表3は、定常状態（サイクル1、8日目）での単剤療法（パート1及び2）としての化合物1についての化合物1の薬物動態パラメータの要約を示す。

【0136】

【表2】

表2

分析物	用量	参加者（複数可）	C_{max} (nM)	T_{max} (時間)	AUC_{last} (h*nM)
化合物1 (親)	8mg	N=12	201±83.6 188 (38.8)	2.00 (1.00, 24.0)	2310±1120 2090 (50.1)
	12mg	N=99	266±94.7 249 (39.1)	0.50 (2.00, 8.00)	2740±1090 2550 (39.5)
	16mg	N=7	343±93.2 329 (34.5)	2.00 (2.00, 4.00)	3370±1060 3210 (34.3)

注：値は、 T_{max} が中央値（範囲）として報告されることを除いて、平均±SD及び幾何平均（CV%）の形式で提示される。

【0137】

パート1及び2の化合物1の血漿中濃度を決定するための血液試料を、サイクル1の1日目、サイクル1の2日目、及びサイクル1の8日目に導入用量で、ならびにサイクル1の1日目及びサイクル1の8日目に0.5、1、2、4、6、及び8時間で採取した。化合物1の血漿試料を、検証されたLC-MS/MS法によってアッセイした。

【0138】

絶食状態での複数回用量投与により、化合物1の血漿中濃度は、典型的には投与後1～2時間（ T_{max} の中央値）でピーク値（ C_{max} ）に達し、その後、単相性減衰を示し、定常状態の幾何平均 $t_{1/2}$ は約10時間であり、用量依存的ではなかった。定常状態は、10時間の有効半減期に基づいて、1日1回の投与で2日後に達成されると予測された。定常状態 AUC_{0-24} を第1の用量 AUC_{0-24} と比較することによって、化合物1曝露の蓄積は最小限である（<10%）。8から16mgのQDの用量範囲内で、化合物1の定常状態 C_{max} 及び AUC_{0-24} の増加は用量に比例しており、すなわち、化合物1は、試験した用量範囲にわたってほぼ線形の薬物動態を示した。全試験またはペアワイズ比較（表2参照）を用いた用量正規化PKパラメータ（ C_{max} 、 ss 及び $AUC_{ss, 0-24}$ ）のANOVAは、用量正規化 $C_{max, ss}$ または $AUC_{ss, 0-24}$ が用量にわたって、または用量間で統計学的に有意に異なる（ $P>0.05$ ）ことを実証した。化合物1は、9.92～10.7L/hの幾何平均 CL_{ss}/F を有する低い定常状態経口

クリアランス及び138～197 Lの幾何平均 V_z/F を有する中程度の分布体積を示した。12 mgのQDの用量では、 $t_{1/2}$ 、定常状態 C_{max} 、及び AUC_{0-24} の幾何平均(CV%)は、それぞれ9.17 h(49.7%)、272 nM(40.9%)、及び2740 h・nM(43.2%)であった。

【0139】

化合物1の推定定常状態 AUC_{0-24} は、12 mgのQD幾何平均 $AUC_{ss, 0-24}$ からの線形PK外挿に基づいて、2 mgのQD及び4 mgのQDについてそれぞれ457 h・nM及び913 h・nMである。4 mgのQDでの化合物1のシミュレートされたPKデータを図7に示す。

【0140】

単剤療法としての化合物1の治療のための薬力学

薬力学的分析は、KMS12BM細胞中のBRD4標的遺伝子であるcMy cのタンパク質レベルを測定するエクスピボアッセイを使用して実施し、これを投与前及び投与後の様々な時点で採取した参加者血漿試料にスパイクした。8 mg、12 mg及び16 mgの経口投与後の予備的PD分析では、化合物1は、総cMy cタンパク質発現の阻害を示し、最大阻害は1～4時間の間に生じた。定常状態(8日目、投与前から8時間)での平均cMy c阻害は、8 mg($n=11$)、12 mg($n=51$)及び16 mg($n=7$)の用量でそれぞれ30%、44%及び65%であった。総cMy cタンパク質発現の最大個別ピーク阻害は、8 mgで16%～77%、12 mgで20%～92%、及び16 mg用量レベルで61%～97%の範囲であった。cMy cの阻害は、8 mg及び12 mgコホートではトラフ(サイクル1、8日前投与)で10%未満に、16 mgコホートでは約30%に減少した。70名の参加者について複合PK PD曲線をプロットし、202.4 nMのIC50値を非線形回帰曲線フィッティングによって決定した(図6参照)。定常状態濃度の化合物1に対するエクスピボIC50被覆率を図7に示す。

【0141】

化合物1の定常状態AUCと治療発生有害事象との関係

適切であると考えられる選択された臨床安全性エンドポイント(例えば、頻繁に発生するTEAE(治療下で発現した有害事象)、全AE(有害事象)の発生率>20%、及び臨床的に顕著な有害事象)を使用して、曝露-安全性関係を評価した。パート1及び2の化合物1($n=10$ (8 mg)、 $n=89$ (12 mg)及び $n=8$ (16 mg))の単剤療法治療を受けている合計106名の参加者(固形腫瘍及び血液悪性腫瘍の両方を含む)からの安全性データを分析に使用した。少なくとも1用量の試験薬を投与された参加者において頻繁に発生するTEAE(全てのグレード及び因果関係)には、悪心(47.9%)、疲労(45.5%)、食欲不振(35.5%)、血小板減少症(28.9%)、嘔吐(28.1%)、貧血(27.3%)、下痢(27.3%)、便秘(20.7%)、及び味覚異常(19.8%)、ならびに高血糖(17.4%)、鼻血(9.9%)、INR増加(8.5%)及び胃腸出血(1.9%)を含む臨床的に顕著なAEが含まれた。

【0142】

定常状態の化合物1のAUCと、高血糖症(p 値<0.05)を除いて、この分析で評価した任意のTEAEまたは臨床的に顕著なAEとについて、統計学的に有意な相関は同定されなかった。図8は、化合物1の定常状態AUC及び高血糖の確率のモデル予測対観察された関係を示す。2 mg及び4 mgの用量での高血糖発生の予測確率は、AUC及び高血糖の関係に基づいて、それぞれ8.0%及び9.2%である(注:白抜き正方形は、化合物1 $AUC_{ss, 0-24}$ の第1(893-2035 h・nM)、第2(2074-2605 nM)、第3(2622-3564 nM)及び第4(3606-9788 nM)。化合物1の $AUC_{ss, 0-24}$ とTEAEとの間の相関の欠如は、この試験で調査された狭い用量範囲(8、12、または16 mg)ならびに試験の8 mg及び16 mg群における小さいサンプルサイズに起因し得る(参加者の大部分は12 mgを受けた)。

【0143】

表4は、化合物1のAUC及びグレード3のINR(国際標準化比)の増加及びグレー

10

20

30

40

50

ド4の胃腸出血についての推定パラメータを列挙している。INRの2つのグレード3事象が、同時にワーファリンを服用している参加者において生じた。これらの2名の参加者の定常状態AUCは、それぞれ化合物1の12mgのQD及び16mgのQDを投与された6990h・nM及び9770h・nMであり、AUCは、それぞれ12mgのQD（2740h・nM）及び16mgのQD（3610h・nM）における幾何平均定常状態AUCよりもはるかに高かった。

【0144】

胃腸出血の2つのグレード4事象が12mgのQD用量を受けた2名の参加者において観察され、これらの2名の参加者の定常状態AUCはそれぞれ3470h・nM及び3610h・nMであり、AUCは12mgのQDにおける幾何平均定常状態AUCよりもわずかに高かった。

【0145】

【表3】

表4

参加者	有害事象	グレード	用量 (mg)	AUC _{ss, 0-24} (h・nM)
1011	胃腸出血	4	12	3470
9002	胃腸出血	4	12	2150
12005	INR増加	3	12	6990
16001	INR増加	3	16	9790

【0146】

実施例5：骨髄線維症の参加者におけるルキシソリチニブと組み合わせた化合物1の有効性予備的有効性（脾臓の長さ及び／または体積の減少）は、本明細書で言及される試験で治療された3名の骨髄線維症参加者のうち2名で観察された（更なる詳細については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、‘ ‘ Safety and Tolerability Study of INCB057643 in Participants With Myelofibrosis ’ ’, ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04279847を参照されたい）。3名の参加者全員に、ルキシソリチニブを6ヶ月間前に投与した。第1の参加者及び第2の参加者は、化合物1単剤療法で治療された骨髄線維症を再発した。第3の参加者は、単一薬剤のルキシソリチニブで治療されていたが、最適以下の応答を有していた。準最適な応答に対する反応において、第3の参加者は、その後、ルキシソリチニブと組み合わせて化合物1で処置された。

【0147】

第1の参加者は、化合物1単剤療法12mgのQDを受け、脾臓触診によって92.5%の脾臓の長さの減少を有していた（ベースラインと比較した最下点）。再発性骨髄線維症を有する第2の参加者は、化合物1単剤療法8mgのQDを受けた。低用量の化合物1の第2の参加者は疾患進行のみをもたらし、第2の参加者は24日間試験に留まった。第3の参加者は、ルキシソリチニブと組み合わせて化合物1の8mgのQDを投与され、脾臓触診によって77%の脾臓の長さの減少、及びイメージングによって44%の脾臓の体積の減少を経験した（ベースラインと比較した最下点）。第1及び第3の参加者の肯定的な結果を文脈に置くと、ルキシソリチニブ単剤療法を臨床試験で使用した場合、脾臓サイズの約35%の減少が観察された（更なる詳細については、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、Verstovsek S., Morgan G. ‘ ‘ Results of COMFORT-I, a randomized double-blind phase III trial of JAK 1/2 inhibitor INCB18424 (424) vs placebo (PB) for patients with myelof

fibrosis (MF) ’ ’, Abstract #6500. 2011 American Society of Clinical Oncology Annual Meetingを参照されたい)。

【0148】

骨髄線維症参加者におけるBET阻害剤(CPI-0610)の更なる予備的有効性も、MANIFEST試験で報告された(参照によりその全体が本明細書に組み込まれる、NCT02158858; Hoffman et al 2019, Mascarenha et al 2019)。登録された骨髄線維症参加者は、(CPI-0610単剤療法コホートでは)難治性、不耐性、またはルキシリチニブに不適格であったか、またはルキシリチニブを投与されていたが、(CPI-0610とルキシリチニブの組み合わせコホートでは)最適以下の応答または骨髄線維症の進行を経験していた。参加者は、10名の評価可能な参加者(単剤療法及び組み合わせ)において6% - 44%の範囲の最良の脾臓容積減少を経験した。

【0149】

本明細書に記載されたものに加えて、本発明の様々な変更は、前述の説明から当業者には明らかであろう。そのような変更もまた、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図される。本出願で引用された全ての特許、特許出願、及び刊行物を含むがこれらに限定されない各参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

また、本願は下記の態様も包含する。

〔態様1〕

骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法であって、前記患者に、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容される塩と、ルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩と、を投与することを含む、前記骨髄増殖性腫瘍の治療を必要とする患者において骨髄増殖性腫瘍を治療する方法。

〔態様2〕

前記ルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩が、ルキシリチニブリン酸塩である、態様1に記載の方法。

〔態様3〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンが固体形態である、態様1または2に記載の方法。

〔態様4〕

前記固体形態が無水物である、態様3に記載の方法。

〔態様5〕

前記固体形態が形態Iである、態様3に記載の方法。

〔態様6〕

形態Iが、2シートに関して、約8.7、約9.8、約11.6、約12.7、約14.7、約15.7、約20.0、約21.4、約23.3及び約27.1度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する、態様5に記載の方法。

〔態様7〕

前記固体形態が形態IIを有する、態様3に記載の方法。

〔態様8〕

形態IIが、2シートに関して、約6.7、約9.5、約10.5、約14.8、約16.2、約17.0、約18.8、及び約19.3度から選択される1つまたは複数の特徴的なXRPDピークを有する、態様7記載の方法。

〔態様9〕

ルキシリチニブまたはその薬学的に許容される塩の用量が約5mg/日～約60mg/日である、態様1～8のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 10〕

ルキソリチニブまたはその薬学的に許容される塩の用量が、約 2.5 mg の B I D ～約 30 mg の B I D である、態様 1 ～ 8 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 11〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg/日～約 20 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 12〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg/日～約 18 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

10

〔態様 13〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 2 mg/日～約 12 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 14〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩の用量が約 4 mg/日～約 8 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

20

〔態様 15〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 2、約 4、約 6、約 8、約 10、約 12、約 14、約 16、約 18、または約 20 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 16〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 2 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

30

〔態様 17〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 4 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 18〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 6 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

40

〔態様 19〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約 8 mg/日である、態様 1 ～ 10 のいずれか一つに記載の方法。

〔態様 20〕

50

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約10mg/日である、態様1～10のいずれか一つに記載の方法。

〔態様21〕

2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンまたはその薬学的に許容され得る塩の用量が、遊離塩基ベースで約12mg/日である、態様1～10のいずれか一つに記載の方法。

〔態様22〕

前記骨髄増殖性腫瘍が、真性赤血球増加症(PV)、本態性血小板血症(ET)、原発性骨髄線維症、慢性骨髄性白血病(CML)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、好酸球増加症候群(HES)、全身性肥満細胞症(SMCD)、慢性好中球性白血病(CNL)、及び慢性好酸球性白血病から選択される、態様1～21のいずれか一つに記載の方法。

〔態様23〕

前記骨髄増殖性腫瘍が真性赤血球増加症(PV)である、態様22に記載の方法。

〔態様24〕

前記骨髄増殖性腫瘍が本態性血小板血症(ET)である、態様22に記載の方法。

〔態様25〕

前記骨髄増殖性腫瘍が原発性骨髄線維症である、態様22に記載の方法。

〔態様26〕

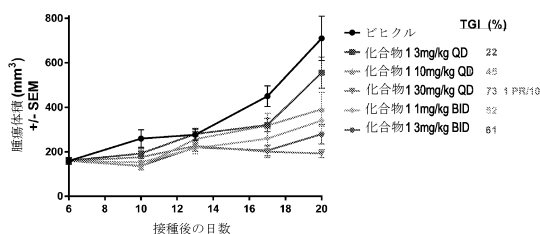
ルキシソリチニブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩とが経口投与される、態様1～25のいずれか一つに記載の方法。

〔態様27〕

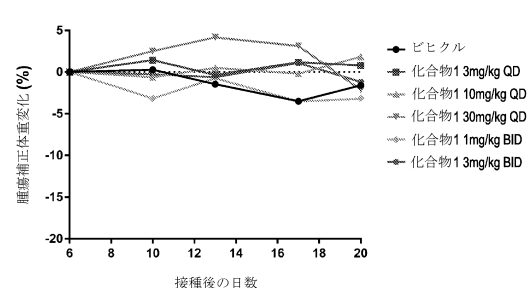
ルキシソリチニブ、またはその薬学的に許容され得る塩と、2, 2, 4-トリメチル-8-(6-メチル-7-オキソ-6, 7-ジヒドロ-1H-ピロロ[2, 3-c]ピリジン-4-イル)-6-(メチルスルホニル)-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン、またはその薬学的に許容され得る塩とが、同時にまたは順次に経口投与される、態様1～26のいずれか一つに記載の方法。

【図面】

【図1A】



【図1B】



10

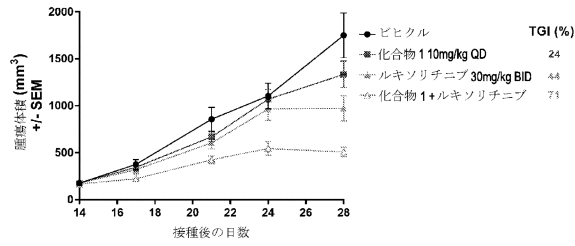
20

30

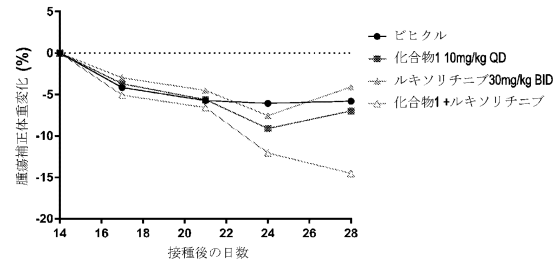
40

50

【図 2 A】

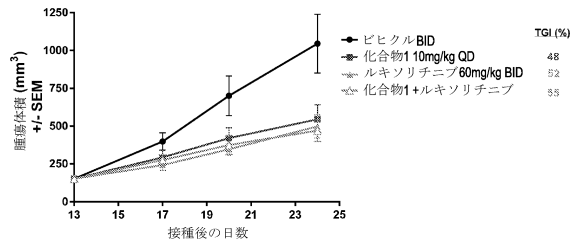


【図 2 B】

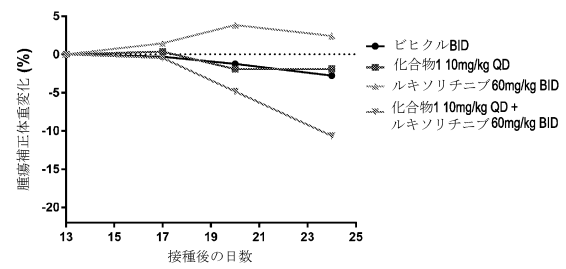


10

【図 3 A】

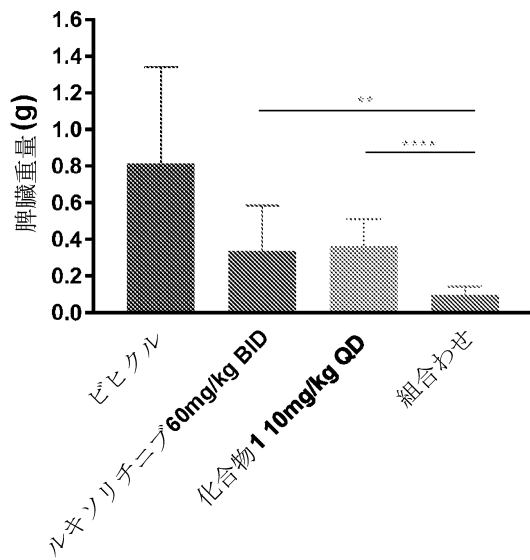


【図 3 B】

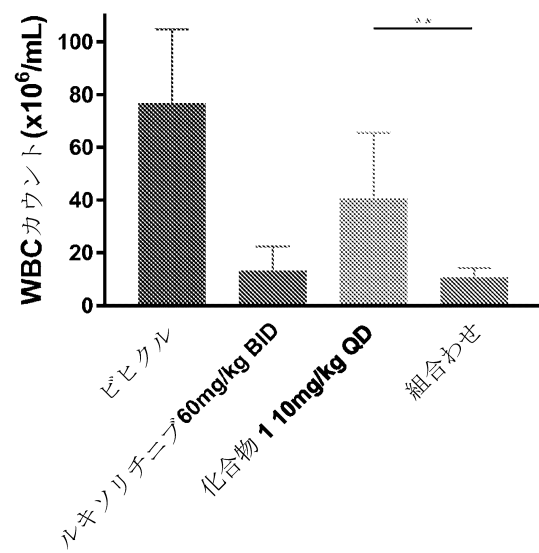


20

【図 4 A】



【図 4 B】



30

40

50

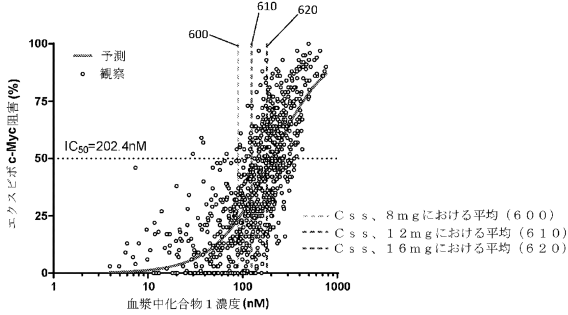
【図 5】

表 3

分析物 化合物1 (錠)	用量	参加者 (総数)	C _{max} (nmol)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	C _{min} (nmol)	AUC ₀₋₂₄ (h・nmol)	CL _{CR} /F (L/h)	V _d /F (L)
	8 mg	N=10	210±93.2 191 (50.3)	1.00 (1.00, 4.00)	10.7±5.51 9.67 (50.8)	35.5± 27.8	2100±860 1940 (45.1)	10.8±4.99 9.92 (45.1)	150±57.6 138 (46.1)
	12 mg	N=89	293±113 272 (40.9)	0.50 (2.00, 8.00)	11.0±14.8 9.17 (49.7)	50.6± 41.8	2990± 2740 (43.2)	11.4±4.86 10.5 (43.2)	158±99.9 139 (51.2)
	16 mg	N=7	340±165 310 (47.5)	2.00 (2.00, 4.00)	15.3±9.96 12.8 (71.4)	101±87.5 63.7 (65)	4370± 3600 (71.9)	13.6±7.46 10.7 (71.9)	210±73.9 197 (42.9)
対数変換の1ファクタANOVA、用量正規化データ (ファクタ=用量) のP値			--						
用量			0.556	--	--	--	0.915	--	--
対数変換の1ファクタANOVA、用量正規化データ (ファクタ=用量) のP値			--						
8 mg vs 12 mg			0.689	--	--	--	0.685	--	--
8 mg vs 16 mg			0.298	--	--	--	0.739	--	--
12 mg vs 16 mg			0.334	--	--	--	0.942	--	--

注：値は、T_{max}が中央値 (範囲) として報告されることを除いて、平均±SDおよび幾何平均 (CV%) の形式で表示される。

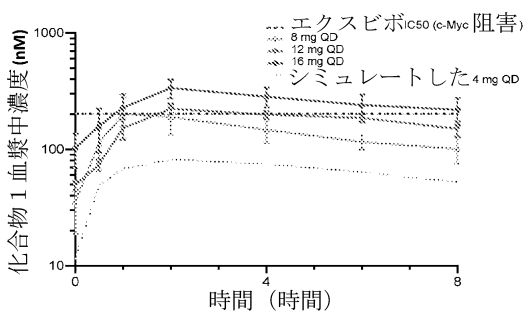
【図 6】



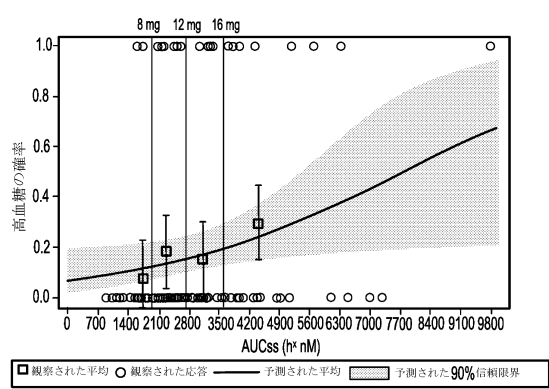
10

20

【図 7】



【図 8】



30

40

50

フロントページの続き

アメリカ合衆国19803デラウェア州ウィルミントン、オーガスティン・カッターオフ1801

審査官 梅田 隆志

(56)参考文献 特表2019-524660 (JP, A)

FALCHOOK G et al., Clinical Cancer Research, 2020年03月, Vol. 26, No. 6, pp.1247-1257.

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

A61K 31/00-31/80

A61P 1/00-43/00

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580 (JDreamIII)

CAPLUS/REGISTRY/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS (STN)