

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2023-537477

(P2023-537477A)

(43)公表日 令和5年9月1日(2023.9.1)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	4 C 0 7 6	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 C 0 8 4
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 K	45/00		4 C 0 8 6
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1	
A 6 1 K	31/519(2006.01)	A 6 1 K	31/496		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全68頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2023-507267(P2023-507267)	(71)出願人	520135644		
(86)(22)出願日	令和3年4月30日(2021.4.30)		キュリス, インコーポレイテッド		
(85)翻訳文提出日	令和5年2月1日(2023.2.1)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ州		
(86)国際出願番号	PCT/US2021/030192		0 2 4 2 1, レキシントン, スプリング		
(87)国際公開番号	WO2022/031330		ストリート, レッジモント リサーチ セ		
(87)国際公開日	令和4年2月10日(2022.2.10)		ンタービルディング シー 5 0 0 レ		
(31)優先権主張番号	63/060,413		ベル 1 2 8		
(32)優先日	令和2年8月3日(2020.8.3)	(74)代理人	110002572		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士法人平木国際特許事務所		
(31)優先権主張番号	63/115,312	(72)発明者	フォン レメリング, ラインハルト		
(32)優先日	令和2年11月18日(2020.11.18)		アメリカ合衆国 コネチカット州 0 6 8		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		7 7, リッジフィールド, クロスビー		
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(72)発明者	マルティネス, エリザベス		
			アメリカ合衆国 ノースカロライナ州 2		
				最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 疾患及び障害を治療するための組成物及び方法

(57)【要約】

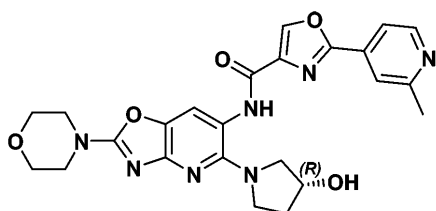
本開示は、特定の疾患及び障害（例えば、I R A K 4 関連疾患及び障害）を治療する方法に関する。本開示はまた、前述の疾患及び障害を治療するための化合物を含む医薬組成物に関する。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物を前記対象に投与することを含み、前記化合物が、
【化 1】

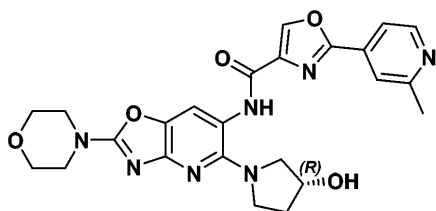


10

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項 2】

IRAK4に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、50～500mgの化合物を前記対象に投与することを含み、前記化合物が、
【化 2】

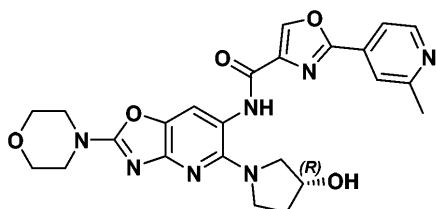


20

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項 3】

疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤又はBCL-2阻害剤を前記対象に共投与することを含み、前記化合物が、
【化 3】

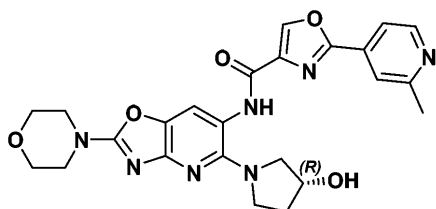


30

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項 4】

IRAK4に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤又はBCL-2阻害剤を前記対象に投与することを含み、前記化合物が、
【化 4】



40

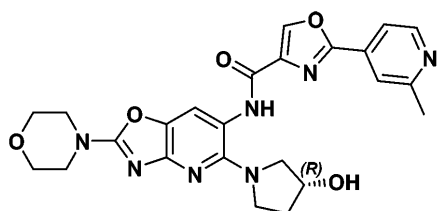
50

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法。

【請求項 5】

前記方法が、25～500mgの化合物及びBCL-2阻害剤を前記対象に共投与することを含み、前記化合物が、

【化 5】



10

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、請求項 3 又は 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記BCL-2阻害剤が、ベネトクラクスである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

400mgのベネトクラクスを毎日投与することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

前記ベネトクラクスが、経口投与される、請求項 6 又は 7 に記載の方法。

20

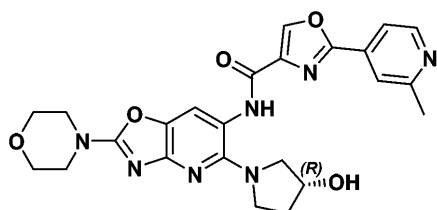
【請求項 9】

400mgのベネトクラクスを毎日経口投与することを含む、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 10】

前記方法が、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤を前記対象に共投与することを含み、前記化合物が、

【化 6】



30

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、請求項 2 又は 3 に記載の方法。

【請求項 11】

前記BTK阻害剤が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM71224である、請求項 10 に記載の方法。

【請求項 12】

前記BTK阻害剤が、イブルチニブ又はアカラブルチニブである、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 13】

前記BTK阻害剤が、アカラブルチニブである、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 14】

200mgのアカラブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

前記アカラブルチニブが、経口投与される、請求項 13 又は 14 に記載の方法。

【請求項 16】

200mgのアカラブルチニブを毎日経口投与することを含む、請求項 13 に記載の方

50

法。

【請求項 17】

前記 BTK 阻害剤が、イブルチニブである、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 18】

420mg のイブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

560mg のイブルチニブを毎日投与することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 20】

前記イブルチニブが、経口投与される、請求項 17～19 のいずれか一項に記載の方法

10

【請求項 21】

420mg のイブルチニブを毎日経口投与することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 22】

560mg のイブルチニブを毎日経口投与することを含む、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 23】

前記 BTK 阻害剤が、ザヌブルチニブである、請求項 10 又は 11 に記載の方法。

【請求項 24】

160mg のザヌブルチニブを 1 日 2 回投与することを含む、請求項 23 に記載の方法

20

【請求項 25】

320mg のザヌブルチニブを 1 日 1 回投与することを含む、請求項 23 に記載の方法

【請求項 26】

前記ザヌブルチニブが、経口投与される、請求項 21～25 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 27】

160mg のザヌブルチニブを 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

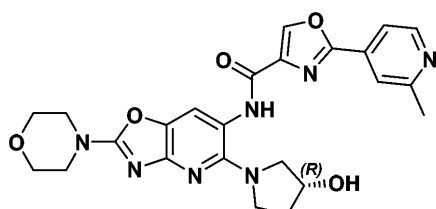
320mg のザヌブルチニブを 1 日 1 回経口投与することを含む、請求項 23 に記載の方法。

30

【請求項 29】

前記化合物が、

【化 7】



40

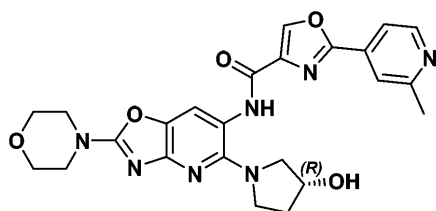
である、請求項 1～28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 30】

前記化合物が、

50

【化 8】



の薬学的に許容される塩である、請求項 1 ～ 28 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 31】

10

100 ～ 400 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 32】

200 ～ 400 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 33】

250 ～ 350 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 34】

約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、約 400 mg、約 425 mg、約 450 mg、約 475 mg、又は約 500 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 35】

約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 200 mg、約 225 mg、約 250 mg、約 275 mg、約 300 mg、約 325 mg、約 350 mg、約 375 mg、又は約 400 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 36】

30

約 50 mg、約 100 mg、約 200 mg、又は約 300 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 37】

約 200 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 38】

約 225 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 39】

約 250 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 40】

約 275 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 41】

約 300 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 42】

約 325 mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1 ～ 30 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 43】

約 350mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 44】

約 375mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 45】

約 400mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 46】

約 25mg、約 50mg、約 75mg、約 100mg、約 125mg、約 150mg、約 175mg、約 200mg、約 225mg、約 250mg、約 275mg、約 300mg、約 325mg、約 350mg、約 375mg、約 400mg、約 425mg、約 450mg、約 475mg、又は約 500mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 47】

約 50mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 48】

約 75mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 49】

約 100mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 50】

約 125mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 51】

約 150mg の前記化合物を前記対象に 1 日 1 回投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 52】

前記化合物が、前記対象に経口投与される、請求項 1～51 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 53】

約 200mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 54】

約 225mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 55】

約 250mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 56】

約 275mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 57】

約 300mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～30 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 58】

約 325mg の前記化合物を前記対象に 1 日 2 回経口投与することを含む、請求項 1～

50

30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

約350mgの前記化合物を前記対象に1日2回経口投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項60】

約375mgの前記化合物を前記対象に1日2回経口投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項61】

約400mgの前記化合物を前記対象に1日2回経口投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項62】

約50mgの前記化合物を前記対象に1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項63】

約75mgの前記化合物を前記対象に1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項64】

約100mgの前記化合物を前記対象に1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項65】

約125mgの前記化合物を前記対象に1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項66】

約150mgの前記化合物を前記対象に1日1回投与することを含む、請求項1～30のいずれか一項に記載の方法。

【請求項67】

前記疾患又は障害が、がんである、請求項1～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項68】

前記疾患又は障害が、血液悪性腫瘍である、請求項1～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項69】

前記血液悪性腫瘍が、非ホジキンリンパ腫である、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記血液悪性腫瘍が、白血病又はリンパ腫である、請求項68に記載の方法。

【請求項71】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病(myelogenous leukemia)、骨髄性白血病(myeloid leukemia)(例えば、急性骨髄性白血病)、骨髄異形成症候群、リンパ芽球性白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、高リスクCLL、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)(例えば、DLBCL又はABC-DLBCL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫(MZL)、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、形質転換高悪性度B細胞リンパ腫(HGBL)、リンパ形質細胞性リンパ腫(LPL)、中枢神経系リンパ腫(CNSL)、又はMALTLリンパ腫である、請求項68～70のいずれか一項に記載の方法。

【請求項72】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病(myelogenous leukemia)である、請求項68に記載の方法。

【請求項73】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄性白血病(myeloid leukemia)(例えば、急性骨髄性白

10

20

30

40

50

血病)である、請求項68に記載の方法。

【請求項74】

前記血液悪性腫瘍が、急性骨髄性白血病(例えば、AML)である、請求項68に記載の方法。

【請求項75】

前記AMLが、原発性AMLである、請求項74に記載の方法。

【請求項76】

前記AMLが、二次性AMLである、請求項74に記載の方法。

【請求項77】

前記AMLが、治療関連AMLである、請求項74～76のいずれか一項に記載の方法

10

【請求項78】

前記血液悪性腫瘍が、骨髄異形成症候群である、請求項68に記載の方法。

【請求項79】

前記骨髄異形成症候群が、高悪性度である、請求項78に記載の方法。

【請求項80】

前記骨髄異形成症候群が、低悪性度である、請求項78に記載の方法。

【請求項81】

前記骨髄異形成症候群が、高リスクである、請求項78～80のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項82】

前記血液悪性腫瘍が、リンパ芽球性白血病(例えば、急性リンパ芽球性白血病)である、請求項68に記載の方法。

【請求項83】

前記血液悪性腫瘍が、慢性リンパ球性白血病(CLL)である、請求項68に記載の方法。

【請求項84】

前記CLLが、高リスクCLLである、請求項83に記載の方法。

【請求項85】

前記血液悪性腫瘍が、小リンパ球性リンパ腫(SLL)である、請求項68に記載の方法。

30

【請求項86】

前記血液悪性腫瘍が、濾胞性リンパ腫である、請求項68に記載の方法。

【請求項87】

前記血液悪性腫瘍が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、請求項68に記載の方法。

【請求項88】

前記血液悪性腫瘍が、活性化B細胞様(ABC)DLBCLである、請求項68に記載の方法。

【請求項89】

前記血液悪性腫瘍が、胚中心B細胞様(GCB)DLBCLである、請求項68に記載の方法。

40

【請求項90】

前記DLBCLが、節外性である、請求項87～89のいずれか一項に記載の方法。

【請求項91】

前記DLBCLが、節外性脚リンパ種、節外性精巣リンパ種、又は節外性非特定(NOS)型リンパ種である、請求項87～90のいずれか一項に記載の方法。

【請求項92】

前記血液悪性腫瘍が、マントル細胞リンパ腫である、請求項68に記載の方法。

【請求項93】

50

前記血液悪性腫瘍が、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 9 4】

前記血液悪性腫瘍が、多発性骨髄腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 9 5】

前記血液悪性腫瘍が、辺縁帯リンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 9 6】

前記血液悪性腫瘍が、バーキットリンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 9 7】

前記血液悪性腫瘍が、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。 10

【請求項 9 8】

前記血液悪性腫瘍が、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 9 9】

前記血液悪性腫瘍が、形質転換高悪性度 B 細胞リンパ腫（HGBL）である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 0】

前記血液悪性腫瘍が、リンパ形質細胞性リンパ腫（LP L）である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 1】 20

前記血液悪性腫瘍が、CNS リンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 2】

前記 CNS リンパ腫が、原発性 CNS リンパ腫（PCNSL）である、請求項 1 0 1 に記載の方法。

【請求項 1 0 3】

前記血液悪性腫瘍が、MAL T リンパ腫である、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 1 0 4】

前記血液悪性腫瘍が、再発性である、請求項 6 8 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 5】 30

前記血液悪性腫瘍が、難治性である、請求項 6 8 ～ 1 0 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 0 6】

前記がんが、脳がん、腎臓がん、肝臓がん、胃がん（stomach cancer）、陰茎がん、膣がん、卵巣がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膀胱がん、結腸がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、子宮頸がん、表皮がん、前立腺がん、頭頸部がんから選択される、請求項 6 7 に記載の方法。

【請求項 1 0 7】

前記がんが、膵臓がんである、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 8】 40

前記がんが、結腸がんである、請求項 1 0 6 に記載の方法。

【請求項 1 0 9】

前記がんが、固形腫瘍である、請求項 1 0 6 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 0】

前記がんが、再発性である、請求項 1 0 6 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 1】

前記がんが、難治性である、請求項 1 0 6 ～ 1 0 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 2】

前記疾患又は障害が、BTK 阻害剤による治療に耐性である、請求項 1 ～ 1 1 1 のいずれか一項に記載の方法。 50

【請求項 1 1 3】

前記疾患又は障害が、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である、請求項 1 1 2に記載の方法。

【請求項 1 1 4】

前記疾患又は障害が、イブルチニブによる治療に耐性である、請求項 1 1 2に記載の方法。

【請求項 1 1 5】

前記疾患又は障害が、アカラブルチニブによる治療に耐性である、請求項 1 1 2に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

前記疾患又は障害が、炎症性疾患又は障害である、請求項 1～66のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

前記炎症性疾患又は障害が、自己免疫疾患又は障害である、請求項 1 1 6に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

前記炎症疾患又は障害が、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性吸収不良症候群、自己免疫性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部又は後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型腎症、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋肉消耗、異化作用障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無汗性蕁麻疹異形成、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、瘧疾、遺伝性周期熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、線維症、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘発性疾患、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧症、多発性神経炎、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植拒絶反応、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若年性関節リウマチ、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、脾炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、蕁麻疹、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、外陰炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性又は慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、クリオピリン関連周期熱症候群（CAPS）、及び骨関節症である、請求項 1 1 6に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

前記炎症性疾患又は障害が、高サイトカイン血症である、請求項 1 1 6又は1 1 7に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 2 0】

前記高サイトカイン血症が、感染体によって誘導される、請求項 1 1 9 に記載の方法。

【請求項 1 2 1】

前記感染体が、ウイルスである、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 2】

前記ウイルスが、コロナウイルス（例えば、C O V I D - 1 9）である、請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

前記感染体が、細菌である、請求項 1 2 0 に記載の方法。

【請求項 1 2 4】

前記炎症性疾患又は障害が、移植片対宿主病（G V H D）である、請求項 1 1 6 又は 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 5】

前記 G V H D が、慢性移植片対宿主病（c G V H D）である、請求項 1 1 6 又は 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 6】

前記 G V H D が、強皮症 G V H D、ステロイド耐性 G V H D、シクロスポリン耐性 G V H D、G V H D、口腔 G V H D、網状口腔 G V H D、びらん性 G V H D、又は潰瘍性口腔 G V H D である、請求項 1 1 6 又は 1 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 2 7】

前記 G V H D が、強皮症 G V H D である、請求項 1 2 4 又は 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 8】

前記 G V H D が、口腔 G V H D である、請求項 1 2 4 又は 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 2 9】

前記 G V H D が、網状口腔 G V H D である、請求項 1 2 4 又は 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 0】

前記 G V H D が、びらん性 G V H D である、請求項 1 2 4 又は 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 1】

前記 G V H D が、潰瘍性口腔 G V H D である、請求項 1 2 4 又は 1 2 5 に記載の方法。

【請求項 1 3 2】

前記 G V H D が、重複型慢性 G V H D である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 3】

前記 G V H D が、古典的慢性 G V H D である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 4】

前記 G V H D が、ステロイド耐性 G V H D である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 5】

前記 G V H D が、シクロスポリン耐性 G V H D である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記 G V H D が、難治性である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記 G V H D が、再発性である、請求項 1 2 4 ～ 1 3 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 8】

前記疾患又は障害が、慢性貧血に関連する、請求項 1 ～ 1 3 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記疾患又は障害が、慢性貧血である、請求項 1 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 4 0】

前記疾患又は障害が、輸血依存性に関連する、請求項 1 ～ 1 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 1】

前記対象が、成人である、請求項 1 ～ 1 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記対象が、以前に少なくとも 1 種の抗がん療法（例えば、抗がん療法又は抗炎症療法）を受けている、請求項 1 ～ 1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記対象が、以前に 1 種の抗がん療法を受けている、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記対象が、以前に 2 種の抗がん療法を受けている、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 5】

前記対象が、以前に 3 種の抗がん療法を受けている、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記対象が、以前に 4 種の抗がん療法を受けている、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記対象が、以前に 5 種の抗がん療法を受けている、請求項 1 4 2 に記載の方法。

【請求項 1 4 8】

前記少なくとも 1 種の抗がん療法が、抗 CD 20 抗体、ナイトロジェンマスタード、ステロイド、プリン類似体、DNA トポイソメラーゼ阻害剤、DNA インターカレーター、チューブリン阻害剤、BCL-2 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、toll 様受容体阻害剤、キナーゼ阻害剤、SRC キナーゼ阻害剤、PI3K キナーゼ阻害剤、BTK 阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、ステロイド、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、及びメチル化剤、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記抗がん療法が、イブルチニブ、リツキシマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、ベネトクラクス、イホスファミド、プレドニゾン、オプロゾミブ、イキサゾミブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、IMO-08400、イデラリシブ、アンブレラシブ、CB-839、フルダラビン、及びサリドマイド、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記療法が、デキサメタゾンである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 1】

前記抗がん療法が、イブルチニブである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 2】

前記抗がん療法が、イブルチニブ及びリツキシマブである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 3】

前記抗がん療法が、ベンダムスチンである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 4】

前記抗がん療法が、ベンダムスチン及びリツキシマブである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 5】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブである、請求項 1 4 2 ～ 1 4 7 のいずれか一項に記載

10

20

30

40

50

の方法。

【請求項 1 5 6】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 7】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ及びリツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 8】

前記抗がん療法が、ボルテゾミブ、リツキシマブ、及びデキサメタゾンである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 5 9】

前記抗がん療法が、クロラムブシルである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 0】

前記抗がん療法が、クラドリビンである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 1】

前記抗がん療法が、クラドリビン及びリツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 2】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CHOP-R）である、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 3】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CPR）である、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 4】

前記抗がん療法が、フルダラビンである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 5】

前記抗がん療法が、フルダラビン及びリツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 6】

前記抗がん療法が、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 7】

前記抗がん療法が、リツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 8】

前記抗がん療法が、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）である、請求項 1 4 2～1 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 6 9】

前記抗がん療法が、サリドマイドである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 0】

前記抗がん療法が、サリドマイド及びリツキシマブである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 1】

前記抗がん療法が、ベネトクラクスである、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 1 7 2】

前記抗がん療法が、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（すなわち、R-CyBorD）である、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 3】

前記抗がん療法が、低メチル化剤である、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 4】

前記対象が、以前に少なくとも 6 サイクルの低メチル化剤を受けている、請求項 1 4 2～1 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 5】

前記対象が、以前にエトポシド化学動員療法を受けている、請求項 1～1 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 6】

前記対象が、以前に骨髄移植を受けている、請求項 1～1 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 7】

前記対象が、以前に造血細胞移植を受けている、請求項 1～1 7 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 8】

前記対象が、以前に幹細胞移植を受けている、請求項 1～1 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 7 9】

前記対象が、以前に自己幹細胞移植を受けている、請求項 1～1 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 0】

前記対象が、以前に同種異系幹細胞移植を受けている、請求項 1～1 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 1】

前記対象が、以前にカルムスチン、エトポシド、シタラビン、及びメルファラン（すなわち、BEAMコンディショニング）を受けている、請求項 1～1 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 2】

前記対象が、以前に再導入療法を受けている、請求項 1～1 8 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 3】

前記対象が、以前に部分奏効を達成している、請求項 1 4 2～1 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 4】

前記対象が、以前に良好な部分奏効を達成している、請求項 1 4 2～1 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 5】

前記対象が、以前に完全奏効を達成している、請求項 1 4 2～1 8 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 6】

前記対象が、R I C T O R において変異を有する、請求項 1～1 8 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 7】

前記対象が、R I C T O R において N 1 0 6 5 S 変異を有する、請求項 1～1 8 6 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 8 8】

10

20

30

40

50

前記対象が、MYD88において変異を有する、請求項1～187のいずれか一項に記載の方法。

【請求項189】

前記対象が、MYD88においてL265P変異を有する、請求項1～188のいずれか一項に記載の方法。

【請求項190】

前記対象が、TET2において変異を有する、請求項1～189のいずれか一項に記載の方法。

【請求項191】

前記対象が、CXCR4において変異を有さない、請求項1～190のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項192】

前記対象が、CXCR4において変異を有する、請求項1～191のいずれか一項に記載の方法。

【請求項193】

前記対象が、早期進行を示す、請求項1～192のいずれか一項に記載の方法。

【請求項194】

前記対象が、以前にBTK阻害剤を受けていない、請求項1～193のいずれか一項に記載の方法。

【請求項195】

20

前記化合物の投与後に、前記対象が、部分奏効を達成する、請求項1～194のいずれか一項に記載の方法。

【請求項196】

前記化合物の投与後に、前記対象が良好な部分奏効を達成する、請求項1～195のいずれか一項に記載の方法。

【請求項197】

前記化合物の投与後に、前記対象が完全奏効を達成する、請求項1～196のいずれか一項に記載の方法。

【請求項198】

前記化合物の投与後に、前記対象のIL-1誘導性シグナル伝達が減少する、請求項1～197のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項199】

前記化合物の投与後に、前記対象のサイトカイン産生が減少する、請求項1～198のいずれか一項に記載の方法。

【請求項200】

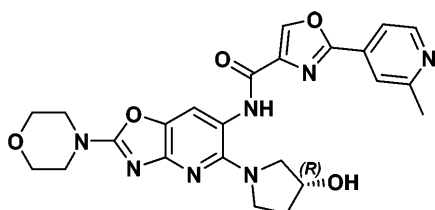
前記化合物が、疾患進行又は許容できない毒性まで投与される、請求項1～199のいずれか一項に記載の方法。

【請求項201】

50～500mgの化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、前記化合物が、

40

【化9】

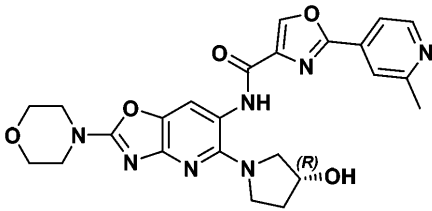


又は薬学的に許容されるその塩である、医薬組成物。

【請求項202】

50

前記化合物が、
【化 1 0】



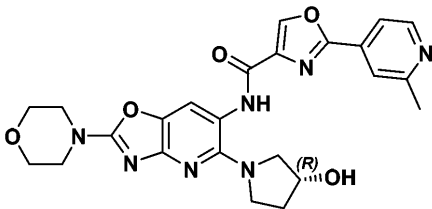
である、請求項 2 0 1 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 2 0 3】

前記化合物が、

【化 1 1】



の薬学的に許容される塩である、請求項 2 0 1 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 2 0 4】

5 0 ~ 4 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0 5】

1 0 0 ~ 4 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0 6】

2 0 0 ~ 4 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

【請求項 2 0 7】

2 5 0 ~ 3 5 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0 8】

約 5 0 m g 、約 7 5 m g 、約 1 0 0 m g 、約 1 2 5 m g 、約 1 5 0 m g 、約 1 7 5 m g 、約 2 0 0 m g 、約 2 2 5 m g 、約 2 5 0 m g 、約 2 7 5 m g 、約 3 0 0 m g 、約 3 2 5 m g 、約 3 5 0 m g 、約 3 7 5 m g 、約 4 0 0 m g 、約 4 2 5 m g 、約 4 5 0 m g 、約 4 7 5 m g 、又は約 5 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 0 9】

約 5 0 m g 、約 7 5 m g 、約 1 0 0 m g 、約 2 0 0 m g 、約 2 2 5 m g 、約 2 5 0 m g 、約 2 7 5 m g 、約 3 0 0 m g 、約 3 2 5 m g 、約 3 5 0 m g 、約 3 7 5 m g 、又は約 4 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 2 1 0】

約 5 0 m g 、約 1 0 0 m g 、約 2 0 0 m g 、又は約 3 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 1】

約 5 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ~ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

50

【請求項 2 1 2】

約 2 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 3】

約 2 2 5 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 4】

約 2 5 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 5】

約 2 7 5 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 6】

約 3 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 7】

約 3 2 5 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 8】

約 3 5 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 1 9】

約 3 7 5 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 0】

約 4 0 0 m g の前記化合物を含む、請求項 2 0 1 ～ 2 0 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 1】

前記化合物が、前記医薬組成物の総重量の約 5 %、約 1 0 %、又は約 1 5 % を構成する、請求項 2 0 1 ～ 2 2 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 2】

前記化合物が、前記医薬組成物の総重量の約 1 0 % を構成する、請求項 2 0 1 ～ 2 2 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 3】

前記医薬組成物が、希釈剤を更に含む、請求項 2 0 1 ～ 2 2 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 4】

前記希釈剤が、ラクトース一水和物若しくは微結晶性セルロース、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 2 2 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 5】

前記希釈剤が、ラクトース一水和物及び微結晶性セルロースを含む、請求項 2 2 3 又は 2 2 4 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 6】

前記希釈剤が、前記医薬組成物の総重量の約 7 5 %、約 8 0 %、又は約 8 5 % を構成する、請求項 2 2 3 ～ 2 2 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 7】

前記希釈剤が、前記医薬組成物の総重量の約 8 0 % を構成する、請求項 2 2 4 ～ 2 2 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 2 8】

前記医薬組成物が、結合剤を更に含む、請求項 2 0 1 ～ 2 2 7 のいずれか一項に記載の

10

20

30

40

50

医薬組成物。

【請求項 2 2 9】

前記結合剤が、ヒプロメロースである、請求項 2 2 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 0】

前記結合剤が、前記医薬組成物の総重量の約 2.5 %、約 5 %、又は約 7.5 % を構成する、請求項 2 2 8 又は 2 2 9 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 1】

前記結合剤が、前記医薬組成物の総重量の約 5 % を構成する、請求項 2 2 8 ～ 2 3 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 2】

前記医薬組成物が、界面活性剤を更に含む、請求項 2 0 1 ～ 2 3 1 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 3】

前記界面活性剤が、ラウリル硫酸塩（例えば、ラウリル硫酸ナトリウム）である、請求項 2 3 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 4】

前記界面活性剤が、前記医薬組成物の総重量の約 0.5 %、約 1 %、又は約 1.5 % を構成する、請求項 2 3 2 又は 2 3 3 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 5】

前記界面活性剤が、前記医薬組成物の総重量の約 1 % である、請求項 2 3 2 ～ 2 3 4 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 6】

前記医薬組成物が、崩壊剤を更に含む、請求項 2 0 1 ～ 2 3 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 7】

前記崩壊剤が、クロスカルメロース（例えば、クロスカルメロースナトリウム）である、請求項 2 3 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 8】

前記崩壊剤が、前記医薬組成物の総重量の約 1.5 %、約 2 %、又は約 2.5 % を構成する、請求項 2 3 6 又は 2 3 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 3 9】

前記崩壊剤が、前記医薬組成物の総重量の約 1 % を構成する、請求項 2 3 6 ～ 2 3 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 0】

前記医薬組成物が、滑沢剤を更に含む、請求項 2 0 1 ～ 2 3 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 1】

前記滑沢剤が、ステアリン酸塩（例えば、ステアリン酸マグネシウム）である、請求項 2 4 0 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 2】

前記滑沢剤が、前記医薬組成物の総重量の約 0.5 %、約 1 %、又は約 1.5 % を構成する、請求項 2 4 0 又は 2 4 1 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 3】

前記滑沢剤が、前記医薬組成物の総重量の約 1 % を構成する、請求項 2 4 0 ～ 2 4 2 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 4】

前記薬学的に許容される賦形剤が、水である、請求項 2 0 1 ～ 2 4 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 5】

前記医薬組成物が、錠剤又はカプセル剤の形態である、請求項 2 0 1 ～ 2 4 4 のいずれ

10

20

30

40

50

か一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 6】

前記医薬組成物が、錠剤の形態である、請求項 2 0 1～2 4 5 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 7】

前記錠剤が、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、非照射黄色酸化鉄、モノカプリロカプリン酸グリセリル、若しくはラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの組み合わせから選択される、請求項 2 4 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 8】

前記錠剤が、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、非照射黄色酸化鉄、モノカプリロカプリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムでコーティングされている、請求項 2 4 6 又は 2 4 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 2 4 9】

請求項 2 0 1～2 4 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物を含む整数個の単位剤形であって、前記整数個の単位剤形が、請求項 1～2 0 0 のいずれか一項に記載の全用量を供給する、整数個の単位剤形。

【請求項 2 5 0】

1、2、3、4、5、又は 6 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 1】

1 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 2】

2 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 3】

3 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 4】

4 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 5】

5 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 6】

6 つの単位剤形が、前記全用量を供給する、請求項 2 4 9 に記載の単位剤形。

【請求項 2 5 7】

化合物 1 が、前記対象に継続的に投与される、請求項 1～2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 8】

化合物 1 が、前記対象に間欠的に投与される、請求項 1～2 0 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 5 9】

前記方法が、1 日以上 の 休薬日によって中断される連続投与を含む、請求項 2 5 8 に記載の方法。

【請求項 2 6 0】

各休薬日が、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は 14 日間続く、請求項 2 5 9 に記載の方法。

【請求項 2 6 1】

各休薬日が、7 日間続く、請求項 2 5 9 又は 2 6 0 に記載の方法。

【請求項 2 6 2】

化合物 1 が、3 週間毎日投与され、それに続いて 1 週間の休薬日がある、請求項 2 5 8～2 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 2 6 3】

前記方法が、疾患状態の変化が観察されるまで、3 週間の投与期間と 1 週間の休薬日と

10

20

30

40

50

の間のサイクルを継続する、請求項 257～262 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 264】

前記疾患状態の変化が、完全奏効である、請求項 263 に記載の方法。

【請求項 265】

前記疾患状態の変化が、部分奏効である、請求項 263 に記載の方法。

【請求項 266】

前記疾患状態の変化が、許容できない毒性である、請求項 263 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

（関連出願の相互参照）

本出願は、2020年11月18日に提出された米国仮特許出願第63／115,312号及び2020年8月3日に提出された米国仮特許出願第63／060,413号の利益を主張し、これらの各々の内容は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

インターロイキン-1 (Interleukin-1、IL-1) 受容体関連キナーゼ4 (Interleukin-1 (IL-1) Receptor-Associated Kinase4、IRAK4) は、Toll/IL-1 受容体 (Toll/IL-1 receptor、TIR) によるシグナル伝達において欠くことのできない役割を果たすセリン/トレオニンキナーゼ酵素である。多様な IRAK 酵素は、インターロイキン-1 受容体 (interleukin-1 receptor、IL-1R) 及び Toll 様受容体 (Toll-like receptor、TLR) によって媒介されるシグナル伝達経路における重要な成分である (Janssens, S, et al. Mol. Cell. 11, 2003, 293-302)。哺乳動物 IRAK ファミリーには4つのメンバー: IRAK-1、IRAK-2、IRAK-M、及び IRAK4 が存在する。これらのタンパク質は、MyD88 ファミリーアダプタータンパク質との相互作用を媒介する典型的な N 末端デスドメイン及び中心に位置するキナーゼドメインを特徴とする。IRAK タンパク質及び MyD88 は、IL-18 受容体 (Kanakaraj, et al. J. Exp. Med. 189 (7): 1999, 1129-38) 及び LPS 受容体 (Yang, et al., J. Immunol. 163, 1999, 639-643) の活性化によって誘発されるシグナルを含む、IL-1R 受容体に由来するシグナル以外のシグナルの伝達において役割を果たすことが示されている。哺乳動物 IRAK ファミリーの4つのメンバーのうち、IRAK4 は、「マスター IRAK」であると考えられる。過剰発現条件下で、全ての IRAK は、核因子-κB (nuclear factor-κB、NF-κB) 及びストレス誘導性マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (mitogen activated protein kinase、MAPK) シグナル伝達カスケードの活性化を媒介することができる。しかしながら、IRAK-1 及び IRAK4 のみが、活性なキナーゼ活性を有することが示されている。IRAK-1 キナーゼ活性は、IL-1 誘導性 NF-κB 活性化における機能のためにはなくてもよいが (Kanakaraj et al., J. Exp. Med. 187 (12), 1998, 2073-2079) 及び (Xiaoxia Li, et al, Mol. Cell. Biol. 19 (7), 1999, 4643-4652)、IRAK4 は、シグナル伝達のためにキナーゼ活性を必要とする (Lis, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99 (8), 2002, 5567-5572) 及び (Lye, E et al, J. Biol. Chem. 279 (39); 2004, 40653-8)。Toll 様/IL-1R シグナル伝達及び免疫学的防御における IRAK4 の中心的役割を考慮すると、IRAK4 阻害剤は、炎症性疾患、敗血症及び自己免疫障害における貴重な治療薬として関連付けられている (Wietek C, et al, Mol. Interv. 2: 2002, 212-215)。

【0003】

IRAK4 を欠如するマウスは生存可能であり、IL-1、IL-18、又は LPS に

10

20

30

40

50

応答した炎症性サイトカイン産生の完全な抑止を示す (Suzuki et al. Nature, 416 (6882), 2002, 750-756)。同様に、IRAK4を欠如するヒト患者は、重度に免疫不全であり、これらのサイトカインに応答しない (Medvedev et al. J. Exp. Med., 198 (4), 2003, 521-531及びPicard et al. Science 299 (5615), 2003, 2076-2079)。不活性IRAK4を含むノックインマウスは、リポ多糖及びCpG誘導性ショック完全に耐性であり (Kim TW, et al. J Exp Med 204:2007, 1025-36) 及び (Kawagoe T, et al. J Exp Med 204 (5):2007, 1013-1024)、IRAK4キナーゼ活性が、TLRリガンドに応答したサイトカイン産生、MAPKの活性化、及びNF-κB調節遺伝子の誘導に必須であることを示した (Koziczak-Holbro M, et al. J Biol Chem; 282 (18):2007; 13552-13560)。マウスにおけるIRAK4キナーゼ (IRAK4 kinase、IRAK4 KI) の不活性化により、炎症細胞のCNSへの浸潤の減少及び抗原特異的CD4+T細胞媒介性IL-17産生の減少に起因して、EAEに対する耐性がもたらされる (Kirk A et al. The Journal of Immunology, 183 (1), 2009, 568-577)。

10

【0004】

非ホジキンリンパ腫 (Non-Hodgkin lymphoma、NHL) は、成人における最も一般的な血液悪性腫瘍であり、米国では2020年に推定で約7万8000人の新たな症例があり、約2万人が死亡している。NHLを駆動する分子病理は多様であるが、共通事項はNFκBシグナル伝達経路の活性に対するものである。この経路を駆動する同定されている特定の分子変化は、NHLのサブセットである。例えば、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (Diffuse large B-cell lymphoma) (以下、「DLBCL」とも称する) は、リンパ節又はリンパ系の外側、胃腸管、精巣、甲状腺、皮膚、乳房、骨、又は脳において生じ得る侵襲性リンパ腫である。DLBCLは、抗体産生を担う白血球の一種であるB細胞のがんである。これは成人の間で最も一般的なタイプの非ホジキンリンパ腫であり、年間発生率は100,000人当たり7~8症例/年である。このがんは、主に高齢者に発生し、診断年齢の中央値は約70歳であるが、稀な症例では小児及び若年成人にも発生し得る。DLBCLは侵襲性腫瘍であり、この病気の最初の徴候は、典型的には、塊の急速な成長が観察されることである。5年生存率はわずか58%である。DLBCLは、その起源の細胞に従って命名され、胚中心B細胞様 (germinal center B-cell-like、GCB) 及び活性化B細胞様 (activated B-cell-like、ABC) を含む、サブタイプを有する。それらは、より悪い予後を有する点で異なり、いくつかの場合には、治療に対する特殊なアプローチを必要とする。

20

30

【0005】

NHLの別の例は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenstrom's macroglobulinemia、WM) である。WMは、2つタイプのB細胞であるリンパ形質細胞様細胞及び形質細胞に罹患する非ホジキンリンパ腫である。WMは、この疾患に関与する細胞によって作られ、かつ分泌される、高レベルの循環抗体である免疫グロブリンM (immunoglobulin M、IgM) を特徴とする。WMは希少疾患であり、米国では年間約1,500症例しかない。WMに対する単一の承認された治療はなく、疾患の分子的基础の知識の差に起因して臨床転帰に著しい変動がある。客観的奏効率は高い (>80%) が、完全奏効率は低い (0~15%)。

40

【0006】

他の種類の非ホジキンリンパ腫には、マントル細胞リンパ腫 (mantle cell lymphoma、MCL)、辺縁帯リンパ腫 (marginal zone lymphoma、MZL)、濾胞性リンパ腫 (follicular lymphoma、FL)、慢性リンパ性白血病 (chronic lymphocytic leukemia、CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (small lymphocytic lymphoma、SLL)、CNSリンパ腫、及び精巣リンパ腫が含まれる。非ホジキンリンパ腫は、感

50

染体（エプスタイン・バー・ウイルス、C型肝炎ウイルス、及びヒトT細胞白血病ウイルス）、放射線及び化学療法治療、並びに自己免疫疾患などの様々な因子によって引き起こされ得る。一群として、非ホジキンリンパ腫には、米国人口の2.1%がその生涯を通じて罹患する。診断後5年を超えて生存する人の割合は71%である。

【0007】

上記を考慮すると、がん及びIRAK4に関連する他の疾患の治療のための追加の療法に対する明確かつ満たされていない必要性が存在する。

【発明の概要】

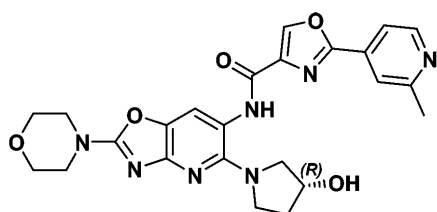
【0008】

一態様では、本開示は、疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、50～500mgの化合物を対象に投与することを含み、化合物が、

10

【0009】

【化1】



20

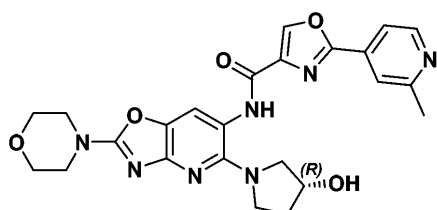
（すなわち、化合物1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

【0010】

別の態様では、本開示は、IRAK4に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、50～500mgの化合物を対象に投与することを含み、化合物が、

【0011】

【化2】



30

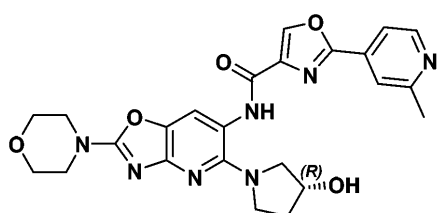
（すなわち、化合物1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

【0012】

更に別の態様では、本開示は、疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤又はBCL-2阻害剤を対象に共投与することを含み、化合物が、

【0013】

【化3】



40

（すなわち、化合物1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

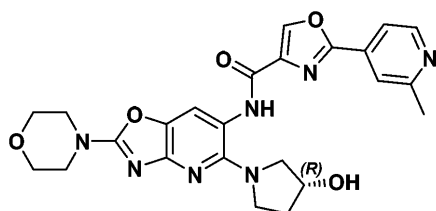
【0014】

50

更に別の態様では、本開示は、I R A K 4に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びB T K阻害剤又はB C L - 2阻害剤を対象に投与することを含み、化合物が、

【0015】

【化4】



10

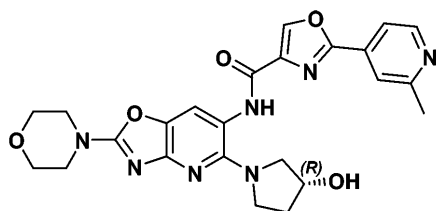
(すなわち、化合物1)又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

【0016】

更に別の態様では、本開示は、50～500mgの化合物と薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物であって、化合物が、

【0017】

【化5】



20

(すなわち、化合物1)又はその薬学的に許容される塩である、医薬組成物を提供する。

【0018】

更に別の態様では、本開示は、本開示の医薬組成物を含む単位剤形を提供する。

【図面の簡単な説明】

30

【0019】

【図1】特定の投与量の化合物1を受けたヒト患者に対する用量依存的な客観的応答を示す。

【図2】アダプタータンパク質MYD88とのI R A K 1 / 4複合体の概略図である。基質がI L - R 1又はT L Rに結合した後、MYD88活性化によってI R A K 4 / 1複合体が動員され、I R A K - 1リン酸化を可能にする。次いで、リン酸化されたI R A K - 1は、T R A F - 6に結合し、N K - k Bシグナル伝達を活性化し、炎症及び腫瘍促進を引き起こす。MYD88-L265P変異は、この経路の持続的なアップレギュレーションをもたらす。化合物1はI R A K 4を阻害する。

【図3】特定の投与量の化合物1を受けたヒト患者に対する用量依存的な客観的応答を示す。

40

【図4】化合物1を受けた特定のヒト患者の応答を示す。

【図5A】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。各例において、化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

【図5B】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。各例において、化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

【図5C】非ホジキンリンパ腫の特定のインビボモデルに対する化合物1の有効性を示す。各例において、化合物1の投与によって腫瘍増殖が低減した。

【図6】イブルチニブと組み合わせた化合物1の有効性を示す。化合物1とイブルチニブとの組み合わせは、化合物1又はイブルチニブのいずれかの単独と比較して、腫瘍増殖の

50

相乗的低減を示した。

【図 7】例示的な投与量の化合物 1 の経口薬理学的プロファイルを示す。経口投与後、化合物 1 は急速に吸収され、投与後 0.5 ～ 8 時間で最大血漿濃度が観察される。化合物 1 は、用量に比例した曝露の増加を示し、約 6 時間の半減期を有する。複数回の 1 日単回用量の投与後、蓄積は最小限から全く観察されない。中程度の蓄積が、複数回の 1 日 2 回用量の投与後の定常状態で観察される。要約すると、化合物 1 の経口薬物動態は望ましい。

【図 8】300 mg B I D を受けた対象の腫瘍量の減少率を示す。化合物 1 は、1 ～ 2 年の試験中の 3 人の患者を含む、R P 2 D において許容可能な安全性及び忍容性プロファイルを有する。

【図 9 A】初代 M D S / A M L 造血幹細胞及び前駆細胞 (Hematopoietic Stem and Progenitor Cell、H S C P) からの赤血球分化に対する例示的濃度の化合物 1 の効果を示す。

【図 9 B】初代 M D S / A M L 造血幹細胞及び前駆細胞 (H S C P) からの好中球分化に対する例示的濃度の化合物 1 の効果を示す。

【図 10 A】12.5 mg / kg で 6 週間治療した後の白血病ゼログラフにおける脾重量に対する化合物 1 の効果を示す。

【図 10 B】12.5 mg / kg で 6 週間治療した後の白血病ゼログラフにおける肝臓重量に対する化合物 1 の効果を示す。

【図 10 C】12.5 mg / kg で 6 週間治療した後の白血病ゼログラフにおける骨髓中の白血病細胞 % に対する化合物 1 の効果を示す。化合物 1 は、T H P - 1 ゼログラフにおける疾患負荷を減少させた。

【図 11】実施例 4 に記載される試験の設計を示す。

【発明を実施するための形態】

【0020】

I L - 1 R 関連キナーゼ 4 (I R A K 4) は、ミドソーム (myddosome) 複合体の重要な成分であるセリン / トレオニンキナーゼである。自然免疫系の重要な構成要素であるミドソームは、I L - 1 R 及び T o l l 様受容体 (T L R) からの細胞内シグナルを伝達し、N F k B 活性化をもたらす。この経路はまた、多くの悪性腫瘍において発がん性である。W M 症例の 90 % 超において、アダプタータンパク質である骨髓分化一次応答 88 (Myeloid Differentiation Primary Response88、M Y D 8 8) において共通の活性化ミスセンス変異が起こり、ロイシンが 265 位のプロリンに置換され (L 265 P)、不制御な増殖がもたらされる。M Y D 8 8 は、N 末端のデスドメイン、中間リンカードメイン、及び C 末端における T o l l / インターロイキン - 1 受容体ドメインから構成される (図 2)。T o l l 様受容体 (T L R) 及びインターロイキン 1 受容体ファミリー (I L - 1 R) シグナル伝達は、M Y D 8 8 を介して生じる。M Y D 8 8 は、N F - k B 媒介性抗アポトーシスシグナル伝達カスケードを刺激する I L - 1 R 関連キナーゼ 4 (I R A K 4) の構築及び活性化に参与する。I L - 1 R 関連キナーゼ 1 (I R A K 1) は、最も近位の I R A K である I R A K 4 との直接的な相互作用を介して M Y D 8 8 によって動員される。I R A K 1 活性化は、最終的に、T R A F 6 - T A K 1 - I K K (tumor necrosis factor receptor associated factor 6 - transforming growth factor beta-activated kinase 1 - I k B kinase、腫瘍壊死因子受容体関連因子 6 - トランスフォーミング増殖因子 β 活性化キナーゼ 1 - I k B キナーゼ) の形成、N F - k B 経路の活性化、及び細胞生存の促進をもたらす。

【0021】

発がん性シグナル伝達は、活性化のために I R A K 4 を必要とするミドソームによって伝達される。T L R は、腫瘍細胞上で広く発現され、増殖及び他の腫瘍機能を調節する。M Y D 8 8 は、多くの悪性腫瘍において変異し、I R A K 4 を必要とする既知のがん遺伝子である。長い形態の I R A K 4 (long form of I R A K 4、I R A K 4 - L) は、それ自体が A M L 及び M D S において発がん性であることが既知であり、症例の半分超が I R

10

20

30

40

50

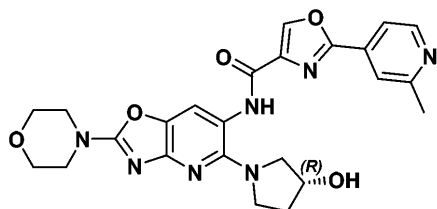
A K 4 - L を過剰発現する。化合物 1 は、がん患者において評価される I R A K 4 を標的化する最初の臨床候補であり、I R A K 4 を標的化することが患者において抗がん活性をもたらすという証拠が本明細書に開示される。

【 0 0 2 2 】

一態様では、本開示は、疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、50～500mgの化合物を対象に投与することを含み、化合物が、

【 0 0 2 3 】

【化6】



10

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

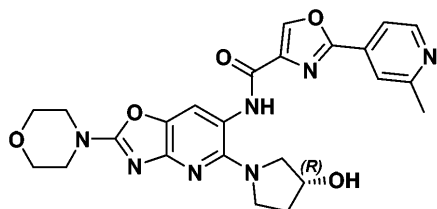
【 0 0 2 4 】

別の態様では、本開示は、I R A K 4 に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、50～500mgの化合物を対象に投与することを含み、化合物が、

20

【 0 0 2 5 】

【化7】



(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

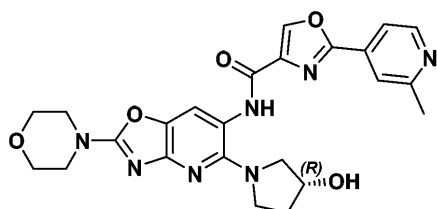
30

【 0 0 2 6 】

更に別の態様では、本開示は、疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤又はBCL-2阻害剤を対象に共投与することを含み、化合物が、

【 0 0 2 7 】

【化8】



40

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

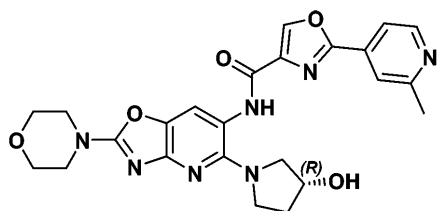
【 0 0 2 8 】

更に別の態様では、本開示は、I R A K 4 に関連する疾患又は障害の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤又はBCL-2阻害剤を対象に投与することを含み、化合物が、

【 0 0 2 9 】

50

【化 9】



（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。

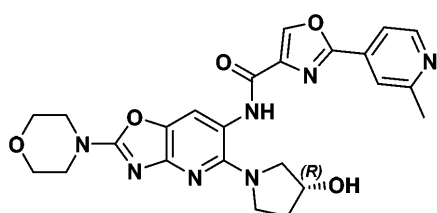
【0030】

10

本明細書に開示される方法の特定の実施形態では、方法は、25～500mgの化合物及びBCL-2阻害剤を対象に共投与することを含み、化合物が、

【0031】

【化10】

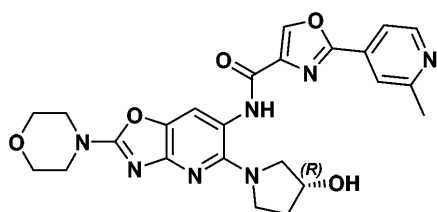


20

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である。特定の好ましい実施形態では、BCL-2阻害剤は、ベネトクラクスである。特定の実施形態では、方法は、400mgのベネトクラクスを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、ベネトクラクスが、経口投与される。特定の好ましい実施形態では、方法は、400mgのベネトクラクスを毎日経口投与することを含む。他の実施形態では、方法は、25～500mgの化合物及びBTK阻害剤を対象に共投与することを含み、化合物は、

【0032】

【化11】



30

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM71224である。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、アカラブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、200mgのアカラブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、アカラブルチニブが、経口投与される。特定の実施形態では、方法は、200mgのアカラブルチニブを毎日経口投与することを含む。特定の好ましい実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、420mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。他の実施形態では、方法は、420mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、イブルチニブが、経口投与される。特定の好ましい実施形態では、420mgのイブルチニブを毎日経口投与する。他の好ましい実施形態では、方法は、560mgのイブルチニブを毎日投与することを含む。特定の実施形態では、BTK阻害剤は、ザヌブルチニブである。特定の実施形態では、方法は、160mgのザヌブルチニブを1日2回投与する。他の実施形態では、方法は、320mgのザヌブルチニブを1

40

50

日1回投与することを含む。特定の実施形態では、ザヌブルチニブが、経口投与される。特定の実施形態では、方法は、160mgのザヌブルチニブを1日2回経口投与することを含む。他の実施形態では、方法は、320mgのザヌブルチニブを1日1回経口投与することを含む。

【0033】

化合物1は、対象において所望の応答を誘発する任意の量又は様式で投与され得る。例えば、100～400mgの化合物を対象に1日2回投与することができ、又は200～1000mgの化合物を対象に1日1回投与することができる。特定の実施形態では、100～400mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の実施形態では、200～400mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の好ましい実施形態では、250～350mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の実施形態では、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、又は約500mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の実施形態では、約50mg、約75mg、約100mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、又は約400mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の実施形態では、約50mg、約100mg、約200mg、又は約300mgの化合物が対象に1日2回投与される。特定の実施形態では、約50mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約200mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約225mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約250mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約275mgの化合物が対象に1日2回投与される。特に好ましい実施形態では、約300mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約325mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約350mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約375mgの化合物が対象に1日2回投与される。他の実施形態では、約400mgの化合物が対象に1日2回投与される。

【0034】

特定の実施形態では、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、又は約500mgの化合物が対象に1日1回投与される。特定の実施形態では、約50mgの化合物が対象に1日1回投与される。特定の実施形態では、約75mgの化合物が対象に1日1回投与される。特定の実施形態では、約100mgの化合物が対象に1日1回投与される。特定の実施形態では、約125mgの化合物が対象に1日1回投与される。特定の実施形態では、約150mgの化合物が対象に1日1回投与される。

【0035】

特定の好ましい実施形態では、化合物が対象に経口投与される。特定の実施形態では、約50mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約200mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約250mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。特に好ましい実施形態では、約300mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約325mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約350mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約375mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約400mgの化合物が対象に1日2回投与経口投与される。他の実施形態では、約50mgの化合物が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約75mgの化合物が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態では、約100mgの化合物が対象に1日1回投与される。更に他の実施形態で

は、約 125 mg の化合物が対象に 1 日 1 回投与される。更に他の実施形態では、約 150 mg の化合物が対象に 1 日 1 回投与される。

【0036】

特定の実施形態では、化合物 1 は、継続的に投与される（例えば、化合物 1 は、休薬日なしで投与される）。他の実施形態では、化合物 1 は、間欠的に投与される（例えば、化合物 1 は、1 日以上休薬日によって中断されながら継続的に投与される）。特定の実施形態では、各休薬日は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は 14 日間続く。特定の好ましい実施形態では、休薬日は、7 日間続く。更に好ましい実施形態では、化合物 1 は、3 週間毎日投与され、それに続いて 1 週間の休薬日があり、任意選択で、それに続いて 3 週間の毎日の投与及び 1 週間の休薬日があり、このサイクルは、更に繰り返され得る。特定の実施形態では、前述の投与レジメンは、疾患状態の変化が観察されるまで（例えば、完全奏効、部分奏効、又は許容できない毒性が観察されるまで）、投与期間と休薬日とを交互にして継続する。多くの疾患及び障害を治療するために、化合物 1 を投与することができる。例えば、IRAK4 に関連する疾患及び障害を治療するために、化合物 1 を投与することができる。特定の実施形態では、疾患又は障害は、がん、好ましくは、血液悪性腫瘍、例えば、白血病又はリンパ腫、例えば非ホジキンリンパ腫である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病（myelogenous leukemia）、骨髄性白血病（myeloid leukemia）（例えば、急性骨髄性白血病）、骨髄異形成症候群、リンパ芽球性白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）、慢性リンパ球性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）、小リンパ球性リンパ腫（small lymphocytic lymphoma、SLL）、高リスク CLL、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（diffuse large B-cell lymphoma、DLBCL）（例えば、DLBCL 又は ABC-DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（mantle cell lymphoma、MCL）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（Waldenstrom's、WM）、多発性骨髄腫、辺縁帯リンパ腫（marginal zone lymphoma、MZL）、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度 B 細胞リンパ腫、節外性辺縁帯 B 細胞リンパ腫、形質転換高悪性度 B 細胞リンパ腫（transformed high grade B-cell lymphoma、HGBL）、リンパ形質細胞性リンパ腫（lymphoplasmacytic lymphoma、LPL）、中枢神経系リンパ腫（central nervous system lymphoma、CNSL）、又は MALT リンパ腫である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病である。他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄性白血病（例えば、急性骨髄性白血病）である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia）（例えば、AML）である。特定の実施形態では、AML は、原発性 AML である。他の実施形態では、AML は、二次性 AML である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、骨髄異形成症候群である。特定の実施形態では、骨髄異形成症候群は高悪性度である。他の実施形態では、骨髄異形成症候群は低悪性度である。特定の実施形態では、骨髄異形成症候群は高リスクである。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、リンパ芽球性白血病（例えば、急性リンパ芽球性白血病）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）である。特定の実施形態では、CLL は、高リスク CLL である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、活性化 B 細胞様（ABC）DLBCL である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、胚中心 B 細胞様（GCB）DLBCL である。特定の実施形態では、DLBCL は、節外性である。特定の実施形態では、DLBCL は、節外性脚リンパ腫、節外性精巣リンパ腫、又は節外性非特定（not otherwise specified、NOS）型リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、マンツル細胞リンパ腫である。更なる実施形態では、血液悪性腫瘍は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、多発性骨髄腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、辺縁帯リンパ腫である。更に他の実施

10

20

30

40

50

形態では、血液悪性腫瘍は、バーキットリンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、形質転換高悪性度B細胞リンパ腫（HGBL）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、リンパ形質細胞性リンパ腫（LPL）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、CNSリンパ腫である。更に他の実施形態では、CNSリンパ腫は、原発性CNSリンパ腫（primary CNS lymphoma、PCNSL）である。更に他の実施形態では、血液悪性腫瘍は、MALTLリンパ腫である。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、再発性又は難治性であり得る。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、BTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記の血液悪性腫瘍は、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に耐性である。特定の実施形態では、血液悪性腫瘍は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、血液悪性腫瘍は、イブルチニブによる治療に対して耐性である。

【0037】

特定の実施形態では、がんは、脳がん、腎臓がん、肝臓がん、胃がん（stomach cancer）、陰茎がん、膣がん、卵巣がん、胃がん（gastric cancer）、乳がん、膀胱がん、結腸がん、前立腺がん、膵臓がん、肺がん、子宮頸がん、表皮がん、前立腺がん、頭頸部がんから選択される。特定の好ましい実施形態では、がんは、膵臓がんである。他の実施形態では、がんは、結腸がんである。特定の実施形態では、がんは、固形腫瘍である。様々なそのような実施形態では、がんは、再発性又は難治性であり得る。特定の実施形態では、上記のがんは、BTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記のがんは、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、がんは、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エポブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、がんは、イブルチニブによる治療に対して耐性である。

【0038】

他の実施形態では、疾患又は障害は、炎症性疾患又は障害である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、自己免疫疾患又は障害である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、眼アレルギー、結膜炎、乾性角結膜炎、春季結膜炎、アレルギー性鼻炎、自己免疫性血液疾患、溶血性貧血、再生不良性貧血、赤芽球癆、特発性血小板減少症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、多発性軟骨炎、強皮症、ウェゲナー肉芽腫症、皮膚筋炎、慢性活動性肝炎、重症筋無力症、スティーヴンス・ジョンソン症候群、特発性吸収不良症候群、自己免疫性炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、過敏性腸症候群、セリアック病、歯周炎、肺硝子膜症、腎臓病、糸球体疾患、アルコール性肝疾患、多発性硬化症、内分泌眼症、グレーブス病、サルコイドーシス、肺炎、慢性過敏性肺炎、原発性胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎（前部又は後部）、シェーグレン症候群、間質性肺線維症、乾癬性関節炎、全身性若年性特発性関節炎、腎炎、血管炎、憩室炎、間質性膀胱炎、糸球体腎炎、特発性ネフローゼ症候群、微小変化型腎症、慢性肉芽腫症、子宮内膜症、レプトスピラ腎疾患、緑内障、網膜疾患、頭痛、疼痛、複合性局所疼痛症候群、心肥大、筋肉消耗、異化作用障害、肥満、胎児発育遅延、高コレステロール血症、心臓病、慢性心不全、中皮腫、無汗性蕁麻疹異形成、ベーチェット病、色素失調症、パジェット病、膵炎、遺伝性周期熱症候群、喘息、急性肺損傷、急性呼吸窮迫症候群、好酸球増加症、過敏症、アナフィラキシー、線維症、胃炎、胃腸炎、副鼻腔炎、眼アレルギー、シリカ誘発性疾患、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease、COPD）、嚢胞性線維症、酸誘発性肺損傷、肺高血圧症、多発性神経炎、白内障、全身性硬化症に関連する筋肉の炎症、封入体筋炎、重症筋無力症、甲状腺炎、アジソン病、扁平苔癬、虫垂炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー、眼瞼炎、細気管支炎、気管支炎、滑液包炎、子宮頸管炎、胆管炎、胆嚢炎、慢性移植拒絶反応、大腸炎、結膜炎、膀胱炎、涙腺炎、皮膚炎、若

年性関節リウマチ、皮膚筋炎、脳炎、心内膜炎、子宮内膜炎、腸炎、全腸炎、上顎炎、精巣上体炎、筋膜炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、肝炎、化膿性汗腺炎、免疫グロブリンA腎症、間質性肺疾患、喉頭炎、乳腺炎、髄膜炎、脊髄炎、心筋炎、筋炎、腎炎、卵巣炎、精巣炎、骨炎、中耳炎、腭炎、耳下腺炎、心膜炎、腹膜炎、咽頭炎、蕁麻疹、静脈炎、肺臓炎、肺炎、多発性筋炎、直腸炎、前立腺炎、腎盂腎炎、鼻炎、卵管炎、副鼻腔炎、口内炎、滑膜炎、腱炎、扁桃腺炎、潰瘍性大腸炎、血管炎、外陰炎、円形脱毛症、多形紅斑、疱疹状皮膚炎、硬皮症、白斑、過敏性血管炎、蕁麻疹、水疱性類天疱瘡、尋常性天疱瘡、落葉状天疱瘡、腫瘍随伴性天疱瘡、後天性表皮水疱症、急性又は慢性痛風、慢性痛風性関節炎、乾癬、乾癬性関節炎、リウマチ性関節炎、クリオピリン関連周期熱症候群（Cryopyrin Associated Periodic Syndrome、CAPS）、及び骨関節症である特定の好ましい実施形態では、炎症性疾患又は障害は、高サイトカイン血症である。特定の実施形態では、高サイトカイン血症は、感染体によって誘導される。特定の実施形態では、感染体は、ウイルスである。特定の好ましい実施形態では、ウイルスは、コロナウイルス（例えば、COVID-19）である。他の実施形態では、感染体は、細菌である。特定の実施形態では、炎症性疾患又は障害は、移植片対宿主病（graft vs host disease、GVHD）である。特定の実施形態では、GVHDは、慢性移植片対宿主病（chronic graft vs host disease、cGVHD）である。特定の実施形態では、GVHDは、強皮症性GVHD、ステロイド耐性GVHD、シクロスポリン耐性GVHD、GVHD、口腔GVHD、網状口腔GVHD、びらん性GVHD、又は潰瘍性口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、強皮症性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、網状口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、びらん性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、潰瘍性口腔GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、重複型慢性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、古典的慢性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、ステロイド耐性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、シクロスポリン耐性GVHDである。特定の実施形態では、GVHDは、難治性である。特定の実施形態では、GVHDは、再発性である。

10

20

【0039】

特定の実施形態では、上記の疾患又は障害は、BTK阻害剤単独による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、上記の疾患又は障害は、単剤療法としてのBTK阻害剤による治療に対して耐性である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、イブルチニブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、エボブルチニブ、ONO-4059、スベブルチニブ、又はHM7 1224による治療に耐性である。特定の好ましい実施形態では、疾患又は障害は、イブルチニブによる治療に耐性である。

30

【0040】

特定の実施形態では、疾患又は障害は、慢性貧血に関連する。特定の実施形態では、疾患又は障害は、慢性貧血である。特定の実施形態では、疾患又は障害は、輸血依存性に関連する。

【0041】

特定の実施形態では、対象は、ヒト成人である。

40

【0042】

化合物1は、ファーストライン療法として使用され得、又は1種以上の以前の抗がん療法若しくは抗炎症療法を使用して部分効奏若しくは完全効奏のいずれかを達成できなかった患者に投与され得る。特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも1種の抗がん療法を受けている。特定の実施形態では、患者は、以前に1種の抗がん療法を受けている。他の実施形態では、患者は、以前に2種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に3種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に4種の抗がん療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に5種の抗がん療法を受けている。特定の実施形態では、少なくとも1種の抗がん療法は、抗CD20抗体、ナイトロジェンマスタード、ステロイド、プリン類似体、DNAトポイソメラーゼ

50

阻害剤、DNA インターカレーター、チューブリン阻害剤、BCL-2 阻害剤、プロテアソーム阻害剤、toll 様受容体阻害剤、キナーゼ阻害剤、SRC キナーゼ阻害剤、PI3K キナーゼ阻害剤、BTK 阻害剤、グルタミナーゼ阻害剤、PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤、及びメチル化剤、又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、抗がん療法は、イブルチニブ、リツキシマブ、ベンダムスチン、ボルテゾミブ、デキサメタゾン、クロラムブシル、クラドリビン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、ベネトクラクス、イホスファミド、プレドニゾン、オプロゾミブ、イキサゾミブ、アカラブルチニブ、ザヌブルチニブ、IMO-08400、イデラリシブ、アンブレラシブ、CB-839、フルダラビン、及びサリドマイド、又はそれらの組み合わせから選択される。特定の実施形態では、抗がん療法は、イブルチニブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、イブルチニブ及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ベンダムスチンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ベンダムスチン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ及びデキサメタゾンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ボルテゾミブ、リツキシマブ、及びデキサメタゾンである。特定の実施形態では、クロラムブシル。特定の実施形態では、抗がん療法は、クラドリビンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、クラドリビン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CHOP-R）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、プレドニゾン、及びリツキシマブ（すなわち、CPR）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビンである。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビン及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、フルダラビン、シクロホスファミド、及びリツキシマブである。特定の好ましい実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブである。特定の好ましい実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブを含む。特定の実施形態では、抗がん療法は、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、サリドマイドである。特定の実施形態では、抗がん療法は、サリドマイド及びリツキシマブである。特定の実施形態では、抗がん療法は、ベネトクラクスである。特定の実施形態では、抗がん療法は、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（すなわち、RCyB or D）である。特定の実施形態では、抗がん療法は、低メチル化剤である。特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも6サイクルの低メチル化剤を投与されている。特定の実施形態では、抗がん療法は、上記のいずれかの組み合わせであり、例えば、対象は、最初にリツキシマブを受け、次いで後日、リツキシマブ、シクロホスファミド、及びデキサメタゾン（すなわち、RCD）の組み合わせを受け得る。

10

20

30

40

50

【0043】

特定の実施形態では、対象は、以前に少なくとも1種の抗炎症療法を受けている。特定の実施形態では、患者は、以前に1種の抗炎症療法を受けている。他の実施形態では、患者は、以前に2種の抗炎症療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は、以前に3種の抗炎症療法を受けている。更に他の実施形態では、患者は以前に4種の抗炎症療法を受けている。特定の実施形態では、抗炎症剤は、ステロイド（例えば、コルチコステロイド）である。特定の実施形態では、抗炎症療法は、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、エタメタゾンネブ、プレドニゾン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、デキサメタゾン、若しくはフルドコルチゾン、又はそれらの組み合わせである。

【0044】

対象はまた、他の非化学療法治療、例えば、外科手術、放射線、又は骨髄移植を受けているか、又はそのために準備されていてもよい。特定の実施形態では、対象は、以前にエトポシド化学動員療法（etoposide chemo-mobilization therapy）を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に骨髄移植を受けている。特定の実施形態では、対

象は、以前に幹細胞移植を受けている。特定の実施形態では対象は、以前に自己細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に同種異系幹細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に造血細胞移植を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前にカルムスチン、エトポシド、シタラビン、及びメルファラン（すなわち、B E A Mコンディショニング）を受けている。特定の実施形態では、対象は、以前に再導入療法を受けている。

【0045】

対象はまた、後日に追加の治療を必要とするためだけに、以前の療法に対して好ましい転帰を以前に示し得る。特定の実施形態では、対象は、以前に部分奏効を達成している。特定の実施形態では、対象は、以前に良好な部分奏効を達成している。特定の実施形態では、対象は、以前に完全奏効を達成している。特定の実施形態では、がんは、再発性である。特定の実施形態では、がんは、難治性である。

10

【0046】

対象はまた、対象のがんを療法に対して多かれ少なかれ耐性とする1つ以上の既存の又は発生した遺伝子変異を有し得る。特定の実施形態では、対象は、R I C T O Rにおいて変異を有する。特定の実施形態では、対象は、R I C T O RにおいてN 1 0 6 5 S変異を有する。特定の好ましい実施形態では、対象は、M Y D 8 8において変異を有する。特定のなお更に好ましい実施形態では、上記対象は、M Y D 8 8においてL 2 6 5 P変異を有する。特定の実施形態では、対象は、T E T 2において変異を有する。特定の実施形態では、対象は、C X C R 4において変異を有さない。他の実施形態では、対象は、C X C R 4において変異を有する。特定の実施形態では、対象は、早期の進行を示す。特定の実施形態では、対象は、以前にB T K阻害剤を受けていない。

20

【0047】

特定の実施形態では、化合物の投与後に、対象は、部分奏効を達成する。特定の実施形態では、化合物の投与後、対象は、良好な部分奏効を達成する。他の実施形態では、化合物の投与後に、対象は、完全奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に部分奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に良好な部分奏効を達成する。特定の実施形態では、対象は、化合物を受けてから7日以内に完全奏効を達成する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、約5%、約10%、約15%、約20%、約25%、約30%、約35%、約40%、約45%、約50%、約55%、約60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、又は約95%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、5%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、10%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、15%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、20%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、25%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、30%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、35%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、40%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、45%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、50%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、55%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、60%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、65%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、70%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、80%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、85%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、90%減少する。特定の実施形態では、対象の腫瘍体積は、95%減少する。

30

40

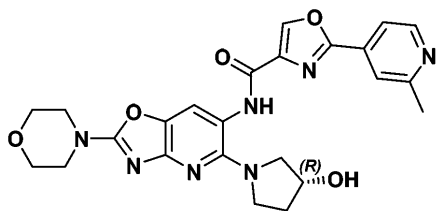
【0048】

更に別の態様では本開示は、D L B C Lの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約50mgの化合物を対象に1日1回経口投与することを含み、化合物が、

【0049】

50

【化 1 2】



（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、DLBCLは、再発性又は難治性である。

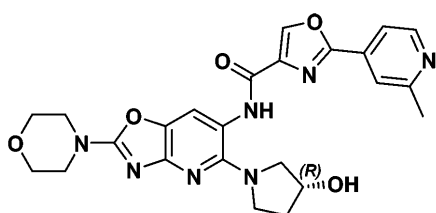
10

【0050】

更に別の態様では本開示は、FLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約50mgの化合物を対象に1日1回経口投与することを含み、化合物が、

【0051】

【化 1 3】



20

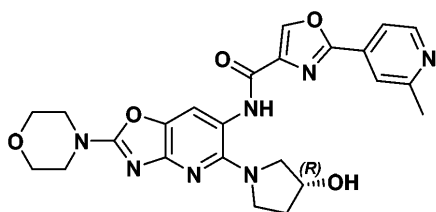
（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、FLは、再発性又は難治性である。

【0052】

更に別の態様では本開示は、WMの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約300mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物が、

【0053】

【化 1 4】



30

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、WMは、再発性又は難治性である。

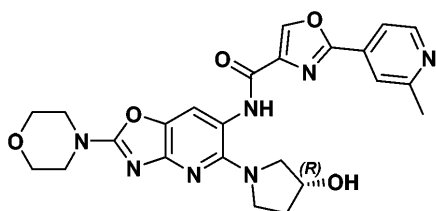
【0054】

更に別の態様では、本開示は、DLBCLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約50mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物が、

40

【0055】

【化 1 5】



50

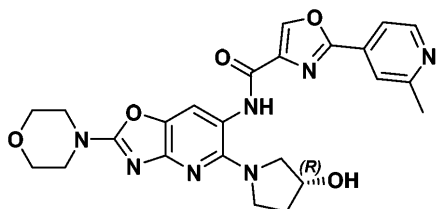
（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、DLBCLは、再発性又は難治性である。

【0056】

更に別の態様では、本開示は、LPLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約300mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物が、

【0057】

【化16】



10

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、LPLは、再発性又は難治性である。

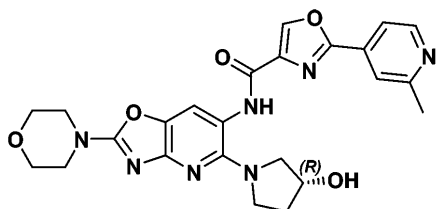
【0058】

更に別の態様では、本開示は、GCB DLBCLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約300mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物が、

20

【0059】

【化17】



30

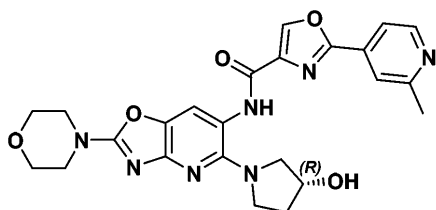
（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、GCB DLBCLは、再発性又は難治性である。

【0060】

更に別の態様では、本開示は、ABC DLBCLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約400mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物が、

【0061】

【化18】



40

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、ABC DLBCLは、再発性又は難治性である。

【0062】

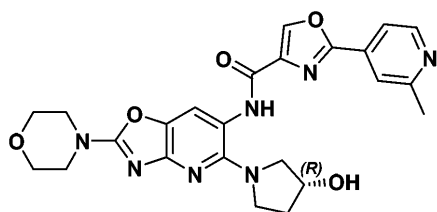
更に別の態様では、本開示は、MZLの治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約400mgの化合物を対象に1日2回経口投与することを含み、化合物

50

が、

【 0 0 6 3 】

【 化 1 9 】



10

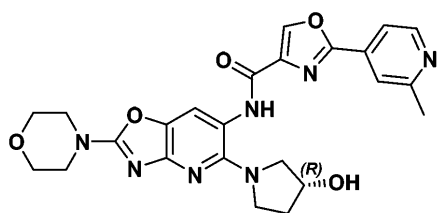
（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、M Z L は、再発性又は難治性である。

【 0 0 6 4 】

更に別の態様では、本開示は、M Z L の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約 3 0 0 m g の化合物を対象に 1 日 2 回経口投与することを含み、化合物が、

【 0 0 6 5 】

【 化 2 0 】



20

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、M Z L は、再発性又は難治性である。

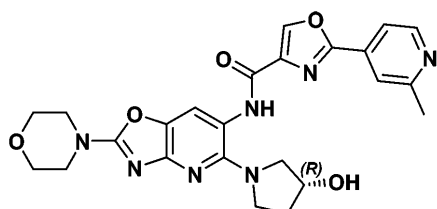
【 0 0 6 6 】

更に別の態様では本開示は、M A L T リンパ腫の治療を必要とする対象においてそれを治療する方法であって、約 3 0 0 m g の化合物を対象に 1 日 2 回経口投与することを含み、化合物が、

30

【 0 0 6 7 】

【 化 2 1 】



40

（すなわち、化合物 1）又はその薬学的に許容される塩である、方法を提供する。特定の実施形態では、M A L T リンパ腫は、再発性又は治療耐性である。

【 0 0 6 8 】

化合物 1 を投与した際に、対象は、対象のがんの治療に直接関連しない 1 つ以上の更なる利益を経験し得る。例えば、対象は、抗新生物、免疫調節、及び抗炎症効果を経験し得る。特定の実施形態では、化合物の投与後、対象の I L - 1 誘導性シグナル伝達が減少する。特定の実施形態では、化合物の投与後、対象のサイトカイン産生が減少する。特定の実施形態では、対象は、二次的状態に罹患しており、二次的状態の症状が改善される。特定の実施形態では、対象は、自己免疫状態に罹患している。特定の実施形態では、化合物の投与後、対象の自己免疫状態の症状が改善される。

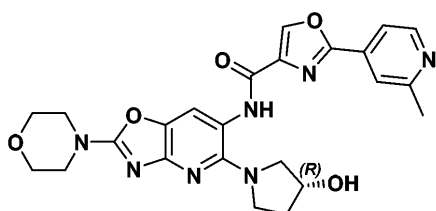
50

【 0 0 6 9 】

更に別の態様では、本開示は、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩と、希釈剤などの薬学的に許容される賦形剤とを含む、固体医薬組成物を提供する。例えば、特定の実施形態では、医薬組成物は、50～500mgの化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含み、化合物は、

【 0 0 7 0 】

【化 2 2】

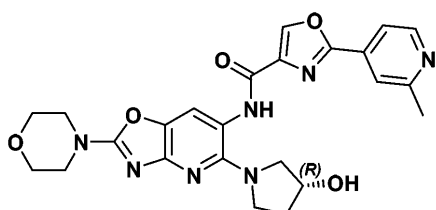


10

(すなわち、化合物 1) 又はその薬学的に許容される塩である。特定の実施形態では、化合物は、

【 0 0 7 1 】

【化 2 3】

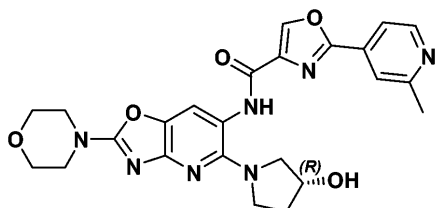


20

である。他の実施形態では、化合物は、

【 0 0 7 2 】

【化 2 4】



30

の薬学的に許容される塩である。

【 0 0 7 3 】

特定の実施形態では、医薬組成物は、50～400mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、100～400mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、200～400mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、約400mg、約425mg、約450mg、約475mg、又は約500mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約75mg、約100mg、約200mg、約225mg、約250mg、約275mg、約300mg、約325mg、約350mg、約375mg、又は約400mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mg、約100mg、約200mg、又は約300mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約50mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約75mgの化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約100mgの化合物を含む。特定の実施形態では、

40

50

、医薬組成物は、約 125 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 150 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 200 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 225 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 250 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 275 mg の化合物を含む。特定の好ましい実施形態では、医薬組成物は、約 300 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 325 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 350 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 375 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、医薬組成物は、約 400 mg の化合物を含む。特定の実施形態では、化合物は、医薬組成物の総重量の約 5 %、約 10 %、又は約 15 % を構成する。特定の好ましい実施形態では、化合物は、医薬組成物の総重量の約 10 % を構成する。

10

【0074】

特定の実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、希釈剤である。特定の実施形態では、希釈剤は、ラクトース水和物若しくは微結晶性セルロース、又はそれらの組み合わせを含む。特定の好ましい実施形態では、希釈剤は、ラクトース水和物及び微結晶性セルロースを含む。特定の好ましい実施形態では、希釈剤は、医薬組成物の総重量の約 75 %、約 80 %、又は約 85 %、最も好ましくは医薬組成物の総重量の約 80 % を構成する。

【0075】

特定の実施形態では、医薬組成物は、結合剤を更に含む。特定の好ましい実施形態では、結合剤は、ヒプロメロースである。特定の好ましい実施形態では、結合剤は、医薬組成物の総重量の約 2.5 %、約 5 %、又は約 7.5 %、最も好ましくは医薬組成物の総重量の約 5 % を構成する。

20

【0076】

特定の実施形態では、医薬組成物は、界面活性剤を更に含む。特定の実施形態では、界面活性剤は、ラウリル硫酸塩、好ましくはラウリル硫酸ナトリウムである。特定の好ましい実施形態では、界面活性剤は、医薬組成物の総重量の約 0.5 %、約 1 %、又は約 1.5 %、最も好ましくは医薬組成物の総重量の約 1 % を構成する。

【0077】

特定の実施形態では、医薬組成物は、崩壊剤を更に含む。特定の実施形態では、崩壊剤は、クロスカルメロース、好ましくはクロスカルメロースナトリウムである。特定の好ましい実施形態では、崩壊剤は、医薬組成物の総重量の約 1.5 %、約 2 %、又は約 2.5 %、最も好ましくは医薬組成物の総重量の約 1 % を構成する。

30

【0078】

特定の実施形態では、医薬組成物は、滑沢剤を更に含む。特定の実施形態では、滑沢剤は、ステアリン酸塩、好ましくはステアリン酸マグネシウムである。特定の好ましい実施形態では、滑沢剤は、医薬組成物の総重量の約 0.5 %、約 1 %、又は約 1.5 %、最も好ましくは医薬組成物の総重量の約 1 % を構成する。

【0079】

特定の実施形態では、医薬組成物は、溶媒を更に含む。特定の好ましい実施形態では、溶媒は水である。特定の好ましい実施形態では、溶媒は、医薬組成物の総重量の 1 % 未満、好ましくは医薬組成物の 0.5 % 又は 0.1 % 未満を構成する。

40

【0080】

特定の実施形態では、医薬組成物は、錠剤又はカプセルの形態である。特定の実施形態では、医薬組成物は、錠剤の形態である。特定の実施形態では、錠剤は、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、非照射黄色酸化鉄、モノカプリロカプリン酸グリセリル、若しくはラウリル硫酸ナトリウム、又はそれらの組み合わせでコーティングされている。特定の実施形態では、錠剤は、ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、非照射黄色酸化鉄、モノカプリロカプリン酸グリセリル、及びラウリル硫酸ナトリウムでコーティングされる。

【0081】

50

更に別の態様では、本開示は、整数個の単位剤形が、本明細書の他の箇所に開示される適切な用量の活性成分（例えば、化合物1）を供給するように、本開示の医薬組成物を含む単位剤形を提供する。特定の実施形態では、1、2、3、4、5、又は6つの単位剤形が、用量を供給する。特定の実施形態では、1つの単位剤形が、全用量を供給する。他の実施形態では、2つの単位剤形が、全用量を供給する。更に他の実施形態では、3つの単位剤形が、全用量を供給する。他の実施形態では、4つの単位剤形が、全用量を供給する。他の実施形態では、5つの単位剤形が、全用量を供給する。6つの実施形態では、2つの単位剤形が、全用量を供給する。

【0082】

医薬組成物

本開示の組成物及び方法は、治療を必要とする個体を治療するために利用することができる。特定の実施形態では、個体は、ヒトなどの哺乳動物、又は非ヒト哺乳動物である。ヒトなどの動物に投与される場合、組成物又は化合物は、好ましくは、例えば、本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物として投与される。薬学的に許容される担体は、当技術分野で周知であり、例えば、水若しくは生理学的に緩衝された生理食塩水若しくは他の溶媒などの水溶液、又はグリコール、グリセロールなどのビヒクル、オリーブ油などの油、又は注射可能な有機エステルが含まれる。好ましい実施形態では、そのような医薬組成物がヒト投与用、特に侵襲的投与経路（すなわち、上皮バリアを介した輸送又は拡散を回避する注射又は移植などの経路）用である場合、水溶液はパイロジェンフリーか、又は実質的にパイロジェンフリーである。賦形剤は、例えば、薬剤の遅延放出をもたらすように、又は1つ以上の細胞、組織又は臓器を選択的に標的化するように選択することができる。医薬組成物は、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル及びゼラチンカプセルを含む）、顆粒剤、再構成用の親液剤、散剤、液剤、シロップ剤、坐剤、注射剤などの投与単位形態であり得る。組成物はまた、経皮送達システム、例えば、皮膚パッチ内に存在することができる。組成物はまた、ローション、クリーム、又は軟膏などの局所投与に適した溶液中に存在することができる。

【0083】

薬学的に許容される担体は、例えば、本発明の化合物などの化合物を安定化し、その溶解度の増加し、又はその吸収を増加するために作用する生理学的に許容される薬剤を含むことができる。そのような生理学的に許容される薬剤には、例えば、グルコース、スクロース又はデキストランなどの炭水化物、アスコルビン酸又はグルタチオンなどの抗酸化剤、キレート剤、低分子量タンパク質又は他の安定剤若しくは賦形剤が含まれる。生理学的に許容される薬剤を含む、薬学的に許容される担体の選択は、例えば、組成物の投与経路に依存する。調製物又は医薬組成物は、自己乳化型薬物送達システム又は自己マイクロ乳化型薬物送達システムであり得る。医薬組成物（調製物）はまた、リポソーム又は他のポリマーマトリックスであり得、例えば、本発明の化合物をその中に組み込むことができる。例えば、リン脂質又は他の脂質を含むリポソームは、無毒であり、生理学的に許容され、かつ代謝可能な担体であり、製造及び投与が比較的容易である。

【0084】

「薬学的に許容される」という句は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題及び合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に見合った化合物、材料、組成物、及び／又は剤形を指すように本明細書で使用される。

【0085】

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、患者に有害ではないという意味で「許容される」必要がある。薬学的に許容される担体として機能し得る材料のいくつかの例としては、以下：（1）糖、例えば、ラクトース、グルコース、及びスクロース、（2）デンプン、例えば、トウモロコシデンプン及びジャガイモデンプン、（3）

セルロース及びその誘導体、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロース、及び酢酸セルロース、（４）トラガント粉末、（５）麦芽、（６）ゼラチン、（７）タルク、（８）賦形剤、例えば、カカオ脂及び坐剤ワックス、（９）油類、例えば、落花生油、綿実油、サフラワー油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及び大豆油、（１０）グリコール、例えば、プロピレングリコール、（１１）ポリオール、例えば、グリセリン、ソルビトール、マンニトール、及びポリエチレングリコール、（１２）エステル、例えば、オレイン酸エチル及びラウリン酸エチル、（１３）寒天、（１４）緩衝剤、例えば、水酸化マグネシウム及び水酸化アルミニウム、（１５）アルギン酸（１６）発熱物質を含まない水、（１７）等張生理食塩水、（１８）リンガー溶液、（１９）エチルアルコール、（２０）リン酸緩衝液、及び（２１）医薬製剤に使用される他の非毒性適合性物質が挙げられる。

10

【００８６】

医薬組成物（調製物）は、例えば、経口（例えば、水性又は非水性の溶液又は懸濁液としての水薬、錠剤、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、ボーラス剤、散剤、顆粒剤、舌への適用のためのペースト剤）、口腔粘膜を通じた吸収（例えば、舌下）、皮下、経皮（例えば、皮膚に適用されるパッチとして）、及び局所（例えば、皮膚に適用されるクリーム、軟膏、又はスプレーとして）を含む、多数の投与経路のうちのいずれかによって対象に投与することができる。化合物はまた、吸入用に調製され得る。特定の実施形態では、化合物は、滅菌水に単純に溶解又は懸濁され得る。適切な投与経路及びこれに適切な組成物の詳細は、例えば、米国特許第 6, 110, 973 号、同第 5, 763, 493 号、同第 5, 731, 000 号、同第 5, 541, 231 号、同第 5, 427, 798 号、同第 5, 358, 970 号、及び同第 4, 172, 896 号、並びにそこに引用されている特許に見出すことができる。

20

【００８７】

製剤は、単位剤形で都合よく提示することができ、薬局の分野でよく知られている任意の方法によって調製することができる。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、治療される宿主、特定の投与様式に応じて変化する。単一剤形を生成するために担体材料と組み合わせることができる有効成分の量は、一般に、治療効果を生じる化合物のその量である。一般に、１００パーセントのうち、この量は、有効成分の約１パーセント～約９９パーセント、好ましくは約５パーセント～約７０パーセント、最も好ましくは約１０パーセント～約３０パーセントの範囲である。

30

【００８８】

これらの製剤又は組成物を調製する方法は、本発明の化合物などの活性化合物を、担体、及び任意選択で１つ以上の補助成分と合わせるステップを含む。一般に、製剤は、本発明の化合物を液体担体又は細かく分割された固体担体、あるいはその両方と均一かつ密接に合わせ、次に任意選択で生成物を成形することによって調製される。

【００８９】

経口投与に適した本発明の製剤は、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、カシェ剤、丸剤、錠剤、ロゼンジ剤（風味付け基剤、通常はスクロース及びアカシア又はトラガントを使用）、親液剤（lyophile）、散剤、顆粒剤、又は水性若しくは非水性液体中の液剤若しくは懸濁剤として、又は水中油型若しくは油中水型乳剤として、又は舐剤若しくはシロップ剤として、又はトローチ剤として（不活性基剤、例えば、ゼラチン及びグリセリン、又はスクロース及びアカシアを使用）、及び／あるいは口腔洗浄薬などの形態であり得、各々は本発明の化合物の所定量を有効成分として含有する。組成物又は化合物はまた、ボーラス剤、舐剤又はペースト剤として投与され得る。

40

【００９０】

経口投与用の固体剤形（カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤、丸剤、糖衣錠、散剤、顆粒剤など）を調製するために、活性成分は、クエン酸ナトリウム若しくはリン酸二カルシウムなどの１つ以上の薬学的に許容される担体

50

、及び／又は以下のうちのいずれかと混合される：（１）充填剤又は増量剤、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、及び／又はケイ酸、（２）結合剤、例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロース、及び／又はアカシア、（３）保湿剤、例えばグリセロール、（４）崩壊剤、例えば、寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモ又はタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩、及び炭酸ナトリウム、（５）溶解遅延剤、例えば、パラフィン、（６）吸収促進剤、例えば、四級アンモニウム化合物、（７）湿潤剤、例えば、セチルアルコール及びモノステアリン酸グリセロール、（８）吸収剤、例えば、カオリン及びベントナイト粘土、（９）滑沢剤、例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、及びそれらの混合物、（１０）錯化剤、例えば、修飾及び非修飾シクロデキストリン、並びに（１１）着色剤。カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、錠剤及び丸薬の場合、医薬組成物はまた、緩衝剤を含み得る。同様のタイプの固体組成物は、ラクトース又は乳糖、並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、軟質及び硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤として使用することもできる。

10

20

30

40

50

【００９１】

錠剤は、圧縮又は成形によって、任意選択で１つ以上の補助成分を用いて作製することができる。圧縮錠剤は、結合剤（例えば、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロース）、潤滑剤、不活性希釈剤、保存剤、崩壊剤（例えば、デンプングリコール酸ナトリウム又は架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム）、表面活性剤又は分散剤を使用して調製することができる。湿製錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適切な機械で成形することによって作製することができる。

【００９２】

錠剤、及び糖衣錠、カプセル剤（スプリンクルカプセル剤及びゼラチンカプセル剤を含む）、丸薬及び顆粒剤などの医薬組成物の他の固形の剤形は、任意選択で、割線を入れるか、又は腸溶コーティング及び医薬製剤分野で知られている他のコーティングなどのコーティング及びシェルを用いて調製することができる。それらはまた、例えば、所望の放出プロファイルをもたらすように様々な比率でのキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリックス、リポソーム及び／又はミクロスフェアを使用して、その中の活性成分の徐放又は制御放出を提供するように調製され得る。それらは、例えば、細菌保持フィルターによる過によって、又は使用直前に滅菌水又は他の滅菌注射用媒体に溶解することができる滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。これらの組成物はまた、任意選択で乳白剤を含み得、それらが活性成分のみ、又は優先的に、消化管の特定の部分において、任意選択で、遅延様式で放出する組成物であり得る。使用できる埋め込み組成物の例には、高分子物質及びワックスが含まれる。有効成分はまた、適切な場合、上記の賦形剤のうちの１つ以上とともにマイクロカプセル化された形態であり得る。

【００９３】

経口投与に有用な液体剤形には、薬学的に許容される乳剤、再構成用の親液剤、マイクロ乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤及びエリキシル剤が含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、例えば、水又は他の溶媒、シクロデキストリン及びその誘導体、可溶化剤及び乳化剤、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、油（特に綿実、落花生、トウモロコシ、胚芽、オリーブ、ヒマシ油、ゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフリルアルコール、ポリエチレングリコール及びソルビタンの脂肪酸エステル、並びにそれらの混合物などを含み得る。

【００９４】

不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤及び懸濁化剤、甘味剤、香料、着色剤、香料剤及び保存剤などの補助剤を含むことができる。

【0095】

懸濁剤は、活性化合物に加えて、例えば、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトール及びソルビタンエステル、微結晶性セルロース、メタヒドロキシアルミニウム、ベントナイト、寒天及びトラガカント、並びにそれらの混合物などの懸濁化剤を含み得る。

【0096】

局所又は経皮投与用の剤形には、散剤、スプレー剤、軟膏、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、液剤、パッチ剤及び吸入剤が含まれる。活性化合物は、無菌条件下で、薬学的に許容される担体、及び任意の保存剤、緩衝剤、又は必要とされ得る噴射剤と混合され得る。

10

【0097】

軟膏、ペースト剤、クリーム剤及びゲル剤は、活性化合物に加えて、動植及び物性脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、ケイ酸、タルク及び酸化亜鉛、又はそれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【0098】

散剤及びスプレー剤は、活性化合物に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム及びポリアミド粉末、又はこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレー剤は、クロロフルオロ炭化水素などの通常の噴射剤並びに、ブタン及びプロパンなどの揮発性の非置換炭化水素を追加で含有し得る。

20

【0099】

経皮パッチ剤は、身体への本発明の化合物の制御送達を提供するという追加の利点をする。そのような剤形は、活性化合物を適切な媒体に溶解又は分散させることによって作製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る化合物の流れを増加させることもできる。そのような流束の速度は、速度制御膜を提供するか、又は化合物をポリマーマトリックス又はゲルに分散させることによって制御することができる。

【0100】

本明細書で使用される「非経口投与」及び「非経口的に投与される」という句は、通常は注射による経腸及び局所投与以外の投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、くも膜下腔内、髄腔内、嚢胞内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、被膜下、くも膜下、脊髄内及び胸骨内の注射及び注入を含むがこれらに限定されない。非経口投与に適した医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容される滅菌等張水溶液若しくは非水溶液、分散液、懸濁液若しくは乳濁液、又は使用直前に滅菌注射液若しくは分散液に再構成され得、抗酸化剤、緩衝剤、静菌薬、目的のレシipientの血液若しくは懸濁剤若しくは増粘剤と製剤を等張にする溶媒を含有し得る、滅菌粉末と組み合わせた1つ以上の活性化合物を含む。

30

【0101】

本発明の医薬組成物に使用することができる適切な水性及び非水性担体の例には、水、エタノール、ポリオール（グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）、及びそれらの適切な混合物、オリーブ油などの植物油、並びにオレイン酸エチルなどの注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散液の場合に必要なとされる粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

40

【0102】

これらの組成物はまた、保存剤、湿潤剤、乳化剤及び分散剤などの補助剤を含み得る。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤及び抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノールソルビン酸などを含めることによって確実にすることができる。糖、塩化ナトリウムなどの等張剤を組成物に含めることも望ましいこともあり得る。更に、注射可能な剤形の持続的吸収は、モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの吸収を遅らせる薬剤を含めることによってもたらされ得る。

50

【0103】

場合によっては、薬物の効果を維持するために、皮下又は筋肉内注射からの薬物の吸収を遅らせることが望ましい。これは、水溶性が低い結晶性又はアモルファス材料の液体懸濁液を使用することによって達成することができる。次に、薬物の吸収速度は、その溶解速度に依存し、それは次に、結晶サイズ及び結晶形に依存し得る。あるいは、非経口的に投与された薬物形態の遅延吸収は、薬物を油性ビヒクルに溶解又は懸濁することによって達成される。

【0104】

注射可能なデポ形態は、ポリラクチドーポリグリコリドなどの生分解性ポリマーで対象化合物のマイクロカプセル化マトリックスを形成することによって作製される。ポリマーに対する薬物の比率、及び使用される特定のポリマーの性質に応じて、薬物放出の速度を制御することができる。他の生分解性ポリマーの例には、ポリ（オルトエステル）及びポリ（無水物）が挙げられる。デポ注射可能な製剤はまた、身体組織と適合性のあるリポソーム又はマイクロ乳剤に薬物を閉じ込めることによって調製される。

【0105】

本発明の方法で使用するために、活性化合物は、それ自体で、又は例えば、薬学的に許容される担体と組み合わせて0.1～99.5%（より好ましくは0.5～90%）の活性成分を含有する医薬組成物として与えることができる。

【0106】

導入の方法はまた、充電式又は生分解性デバイスによって提供され得る。タンパク質性バイオ医薬品を含む薬物の制御送達のために、近年、様々な徐放性ポリマーデバイスが開発され、インビボで試験されてきた。生分解性ポリマー及び非分解性ポリマーの両方を含む、様々な生体適合性ポリマー（ヒドロゲルを含む）を使用して、特定の標的部位で化合物を持続放出するためのインプラントを形成することができる。

【0107】

医薬組成物中の有効成分の実際の投与量レベルは、特定の患者のための治療反応、組成物、及び投与様式を、患者に毒性を及ぼすことなく達成するのに効果的な有効成分の量が得られるように変えることができる。

【0108】

選択される投与量レベルは、例えば、使用されている特定の化合物若しくは化合物の組み合わせ、又はそれらのエステル、塩若しくはアミドの活性、投与経路、投与時間、使用される特定の化合物の排出速度、治療期間、使用されている特定の化合物と組み合わせて用いられている他の薬物、化合物及び／又は物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、一般的な健康状態、及び以前の病歴など、医療分野でよく知られている要因を含む様々な要因に依存する。

【0109】

当技術分野で通常の実能を有する医師又は獣医は、必要とされる治療有効量の医薬組成物を容易に決定及び処方することができる。例えば、医師又は獣医は、所望の治療効果を達成するために必要とされるレベルよりも低いレベルで医薬組成物又は化合物の用量を開始し、所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加させることができる。「治療有効量」とは、所望の治療効果を引き出すのに十分な化合物の濃度を意味する。有効量の化合物は、対象の体重、性別、年齢、及び病歴によって異なることが一般的に理解されている。有効量に影響を与える他の要因には、患者の状態の重症度、治療される障害、化合物の安定性、及び所望する場合、本発明の化合物とともに投与される別のタイプの治療薬が挙げられるが、これらに限定されない。薬剤の複数回投与により、多くの総用量を送達することができる。有効性及び投与量を決定する方法は、当業者に知られている（Isselbacher et al. (1996) Harrison's Principles of Internal Medicine 13 ed., 1814-1882、参照により本明細書に組み入れられる）。

【0110】

一般に、本発明の組成物及び方法で使用される活性化合物の適切な１日量は、治療効果を生み出すのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効量は、一般に上記の要因に依存する。

【０１１１】

必要に応じて、活性化合物の有効な１日量は、１日を通して適切な間隔で、任意選択で、単位剤形で別々に投与される１、２、３、４、５、６以上のサブ用量として投与され得る。本発明の特定の実施形態では、活性化合物は、１日２回又は３回投与され得る。好ましい実施形態では、活性化合物は、１日１回投与される。

【０１１２】

この治療を受ける患者は、治療を必要とする任意の動物であり、これには、霊長類、特にヒト；並びに他の哺乳動物、例えば、ウマ、ウシ、ブタ、ヒツジ、ネコ、及びイヌ；家禽；並びに一般的なペットが含まれる。

10

【０１１３】

特定の実施形態では、本発明の化合物は、単独で使用され得るか、又は別のタイプの治療薬と共投与され得る。

【０１１４】

本開示は、本発明の組成物及び方法における本発明の化合物の薬学的に許容される塩の使用を含む。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、アルキル、ジアルキル、トリアルキル、又はテトラアルキルアンモニウム塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、Ｌ－アルギニン、ベネンタミン、ベンザチン、ベタイン、水酸化カルシウム、コリン、デアノール、ジエタノールアミン、ジエチルアミン、２－（ジエチルアミノ）エタノール、エタノールアミン、エチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、ヒドラバミン、１Ｈ－イミダゾール、リチウム、Ｌ－リジン、マグネシウム、４－（２－ヒドロキシエチル）モルホリン、ピペラジン、カリウム、１－（２－ヒドロキシエチル）ピロリジン、ナトリウム、トリエタノールアミン、トロメタミン、及び亜鉛塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩にとしては、Na、Ca、K、Mg、Zn又は他の金属塩が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、本発明の企図される塩としては、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸、２，２－ジクロロ酢酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、２－オキシグルタル酸、４－アセトアミド安息香酸、４－アミノサリチル酸、酢酸、アジピン酸、Ｌ－アスコルビン酸、Ｌ－アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、（＋）－カンフル酸、（＋）－カンフル－１０－スルホン酸、カプリン酸（デカン酸）、カプロン酸（ヘキサ酸）、カプリリン酸（オクタン酸）、炭酸、桂皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン－１，２－ジスルホン酸、エタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、d－グルコヘプトン酸、d－グルコン酸、d－グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、ヒブリン酸、臭化水素酸、塩酸、イソ酪酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、Ｌ－リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナフタレン－１，５－ジスルホン酸、ナフタレン－２－スルホン酸、ニコチン酸、硝酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、リン酸、プロピオン酸、Ｌ－ピログルタミン酸、サリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、硫酸、Ｌ－酒石酸、チオシアン酸、p－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、及びウンデシレン酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

40

【０１１５】

薬学的に許容される酸付加塩はまた、水、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミドなどとの様々な溶媒和物として存在することができる。そのような溶媒和物の混合物も調製することができる。そのような溶媒和物の供給源は、結晶化溶媒から、調製又は結晶化溶媒に固有のもの、又はそのような溶媒に不定のものであり得る。

【０１１６】

ラウリル硫酸ナトリウム及びステアリン酸マグネシウムなどの湿潤剤、乳化剤及び潤滑

50

剤、並びに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味料、香味料及び芳香剤、保存剤及び抗酸化剤もまた、組成物中に存在し得る。

【0117】

薬学的に許容される抗酸化剤の例としては、(1)水溶性抗酸化剤、例えば、アスコルビン酸、塩酸システイン、重亜硫酸ナトリウム、メタ重亜硫酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウムなど、(2)油溶性抗酸化剤、例えば、パルミチン酸アスコルビル、ブチル化ヒドロキシアニソール (butylated hydroxyanisole、BHA)、ブチル化ヒドロキシトルエン (butylated hydroxytoluene、BHT)、レシチン、没食子酸プロピル、アルファートコフェロールなど、及び(3)金属キレート剤、例えば、クエン酸、エチレンジアミン四酢酸 (ethylenediamine tetraacetic acid、EDTA)、ソルビトール、酒石酸、リン酸などが挙げられる。

10

【0118】

定義

本明細書で別段の定義がない限り、本出願で使用される科学的及び技術的用語は、当技術分野の通常の技術者によって一般的に理解される意味を有するものとする。一般に、本明細書に記載の化学、細胞及び組織培養、分子生物学、細胞及びがん生物学、神経生物学、神経化学、ウイルス学、免疫学、微生物学、薬理学、遺伝学及びタンパク質及び核酸化学に関連して使用される命名法、及びそれらの技術は、当技術分野で周知であり、一般的に使用されているものである。

【0119】

本開示の方法及び技術は、通常、他に示されない限り、当技術分野で周知であり、本明細書全体で引用及び考察される様々な一般的かつより具体的な参考文献に記載の従来の方法に従い、行われる。例えば、「Principles of Neural Science」、McGraw-Hill Medical, New York, N. Y. (2000)、Motulsky, 「Intuitive Biostatistics」、Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., 「Molecular Cell Biology, 4th ed.」、W. H. Freeman & Co., New York (2000)、Griffiths et al., 「Introduction to Genetic Analysis, 7th ed.」、W. H. Freeman & Co., N. Y. (1999)、及び Gilbert et al., 「Developmental Biology, 6th ed.」、Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000)を参照されたい。

20

30

【0120】

上記の全て、及び本出願で言及されている任意の他の刊行物、特許、及び公開された特許出願は、参照により本明細書に具体的に組み込まれる。矛盾する場合は、特定の定義を含む本明細書が優先される。

【0121】

「薬剤」という用語は、本明細書では、化合物（有機又は無機化合物、化合物の混合物など）、生物学的高分子（核酸、抗体、その一部、並びにヒト化、キメラ及びヒト抗体及びモノクローナル抗体、タンパク質又はその一部、例えば、ペプチド、脂質、炭水化物）、又は細菌、植物、真菌、若しくは動物（特に哺乳動物）の細胞若しくは組織などの生物学的材料から作製された抽出物を示すために使用される。薬剤には、例えば、構造がわかっている薬剤及び構造がわかっていない薬剤が含まれる。ARを阻害するか又はAR分解を促進するそのような薬剤の能力は、それらを本開示の方法及び組成物における「治療薬」として適切にし得る。

40

【0122】

「患者」、「対象」、又は「個人」は互換的に使用され、ヒト又は非ヒト動物のいずれかを指す。これらの用語には、ヒト、霊長類、家畜（ウシ、ブタなどを含む）、コンパニオンアニマル（例えば、イヌ、ネコなど）、及びげっ歯類（例えば、マウス、ラット）な

50

どの哺乳動物が含まれる。

【0123】

状態又は患者を「治療すること」とは、臨床結果を含む有益な又は望ましい結果を得るための措置を講じることを指す。有益な又は望ましい臨床結果には、検出可能又は検出不可能にかかわらず、1つ以上の症状又は状態の緩和又は改善、疾患の程度の減少、疾患の安定した（すなわち悪化しない）状態、疾患の拡大の防止、疾患の進行の遅延又は進行を遅らせること、病状の改善又は一時的緩和、及び寛解（部分寛解又は完全寛解）が含まれるが、これらに限定されない。「治療」はまた、治療を受けていない場合に期待される生存と比較して生存を延長することを意味する場合がある。

【0124】

「予防する」という用語は、当技術分野で認識されており、局所再発（例えば、疼痛）、がんなどの疾患、心不全などの複合症候群、又は任意の他の病状などの状態に関連して使用される場合、当技術分野で十分に理解されており、組成物を受け取らない対象と比較して、対象における病状の症状の頻度を低減するか、又は発症を遅らせる組成物の投与を含む。したがって、がんの予防には、例えば、未治療の対照集団と比較して予防的治療を受けている患者の集団における検出可能ながん性成長の数を低減すること、及び／又は未治療対照集団に対して治療集団における検出可能ながん性成長の出現を統計的及び／又は臨床的に有意な量によって遅らせることが含まれる。

【0125】

対象への物質、化合物又は薬剤の「投与すること」又は「投与」は、当技術分野で既知の様々な方法のうちの1つを使用して行うことができる。例えば、化合物又は薬剤は、静脈内、動脈、皮内、筋肉内、腹腔内、皮下、眼、舌下、経口（摂取による）、鼻腔内（吸入による）、脊髄内、脳内、及び経皮（吸収による、例えば、皮膚管を通して）に投与することができる。化合物又は薬剤はまた、充電式若しくは生分解性ポリマーデバイス又は他のデバイス、例えば、パッチ及びポンプ、又は化合物又は薬剤の持続、徐放又は制御放出を提供する製剤によって適切に導入することができる。投与はまた、例えば、1回、複数回、及び／又は1期間以上の長期間にわたって行うことができる。

【0126】

物質、化合物又は薬剤を対象に投与する適切な方法はまた、例えば、対象の年齢及び／又は身体的状態、並びに化合物又は薬剤の化学的及び生物学的特性（例えば、溶解度、消化性、生物学的利用能、安定性及び毒性）に依存する。いくつかの実施形態では、化合物又は薬剤は、経口的に、例えば、摂取によって対象に投与される。いくつかの実施形態では、経口投与される化合物若しくは薬剤は、持続放出又は徐放性製剤であるか、又はそのような徐放性又は持続放出のためのデバイスを使用して投与される。更に、化合物の特定の量が特定される場合（例えば、500mgの化合物1又はその薬学的に許容される塩）、化合物の量は、化合物の塩形態の重量を増加させる塩対イオン（例えば、付加酸）の追加の重量を考慮せずに、化合物の遊離塩基に基づいて計算される。したがって、化合物が遊離塩基又は塩形態として含まれるかどうかにかかわらず、同じモル量の化合物が示される。

【0127】

本明細書で使用される場合、「共同投与」という句は、以前に投与された治療薬が依然として体内で有効である間に第2の薬剤が投与されるような2つ以上の異なる治療薬の任意の形態の投与を指す（例えば、2つの薬剤は同時に患者に効果的であり、2つの薬剤の相乗効果が含まれる）。例えば、異なる治療用化合物は、同じ製剤で、又は別々の製剤で、同時に又は連続して投与することができる。したがって、そのような治療を受ける個人は、異なる治療薬の複合効果から恩恵を受けることができる。

【0128】

薬物又は薬剤の「治療有効量」又は「治療上有効な用量」は、対象に投与されたときに意図された治療効果を有する薬物又は薬剤の量である。完全な治療効果は、必ずしも1回の投与で生じるわけではなく、一連の投与後にのみ生じ得る。したがって、治療有効量は

10

20

30

40

50

、1回以上の投与で投与することができる。対象が必要とする正確な有効量は、例えば、対象のサイズ、健康及び年齢、並びにがん又はMDSなどの治療されている状態の性質及び程度に依存する。当業者は、日常的な実験によって、所与の状況に対する有効量を容易に決定できる。

【0129】

本明細書で使用される場合、「任意選択」又は「任意選択で」という用語は、後に記載するイベント又は状況が発生する可能性がある、又は発生しない可能性があることを意味し、説明には、イベント又は状況が発生する場合と発生しない場合が含まれる。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、アルキルが置換され得る場合、並びにアルキルが置換されていない場合を指す。

10

【0130】

本明細書で使用される「調節する」という用語は、機能又は活性（細胞増殖など）の阻害又は抑制、並びに機能又は活性の増強を含む。

【0131】

「薬学的に許容される」という句は、当技術分野で認められている。特定の実施形態では、この用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応、又は他の問題及び合併症なしに、ヒト及び動物の組織と接触して使用するのに適し、合理的な利益／リスク比に見合った組成物、賦形剤、アジュバント、ポリマー及び他の材料及び／又は剤形を含む。

【0132】

「薬学的に許容される塩」又は「塩」は、本明細書では、患者の治療に適しているか又は適合性がある酸付加塩又は塩基性付加塩を指すために使用される。

20

【0133】

本明細書で使用される「薬学的に許容される酸付加塩」という用語は、化合物1によって表される任意の塩基化合物の任意の非毒性有機塩又は無機塩を意味する。適切な塩を形成する例示的な無機酸としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、及びリン酸、並びにオルトリン酸一水素ナトリウム及び硫酸水素カリウムなどの金属塩が挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機酸には、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸及びサリチル酸などのモノカルボン酸、ジカルボン酸、及びトリカルボン酸、並びにp-トルエンスルホン酸及びメタンスルホン酸などのスルホン酸が挙げられる。一酸塩又は二酸塩のいずれかを形成することができ、そのような塩は、水和物、溶媒和、又は実質的に無水の形態のいずれかで存在し得る。一般に、化合物1の化合物の酸付加塩は、水及び様々な親水性有機溶媒により可溶であり、一般に、それらの遊離塩基形態と比較してより高い融点を示す。適切な塩の選択は、当業者に知られている。他の非薬学的に許容される塩、例えば、シュウ酸塩は、例えば、実験室での使用のための、又は薬学的に許容される酸付加塩へのその後の変換のための、化合物1の化合物の単離において使用され得る。

30

【0134】

本明細書で使用される「薬学的に許容される塩基付加塩」という用語は、化合物1又はそれらの中間体のいずれかによって表される任意の酸化合物の任意の非毒性有機又は無機塩基付加塩を意味する。適切な塩を形成する例示的な無機塩基には、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、又は水酸化バリウムが挙げられる。適切な塩を形成する例示的な有機塩基には、メチルアミン、トリメチルアミン及びピコリン又はアンモニアなどの脂肪族、脂環式、又は芳香族有機アミンが挙げられる。適切な塩の選択は、当業者に知られている。

40

【0135】

一部の化合物は、互変異性体の形態でも存在し得る。このような形態は、本明細書に記載の式には明示的に示されていないが、本開示の範囲内に含まれることを意図される。

【0136】

50

本明細書で使用される「薬学的に許容される担体」という句は、薬用又は治療用途の薬物を調製するのに有用な液体又は固体のフィルター、希釈剤、賦形剤、溶媒又はカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物又はビヒクルを意味する。

【0137】

本明細書で使用される「溶解度の対数」、「Log S」又は「log S」という用語は、化合物の水溶性を定量化するために当技術分野で使用されている。化合物の水溶性は、その吸収及び分布特性に著しく影響する。溶解度が低いと、吸収が不十分になることがよくある。Log S値は、mol／リットルで測定された溶解度の単位ストリップ対数（10進数）である。

【0138】

本明細書で使用される「部分奏効」という用語は、他の場所で進行の証拠がない対象の少なくとも1つの器官又は組織における客観的応答を意味する。例えば、部分奏効は、疾患状態（例えば、腫瘍体積）の50%以上の低減を指し得る。

【0139】

本明細書で使用される「完全奏効」という用語は、対象における疾患の測定可能な証拠の完全な消失を意味する。例えば、特定の実施形態では、完全奏効は、対象のがんの完全な測定可能な消失を指し得る。他の実施形態では、完全奏効は、対象の症状の完全な測定可能な消失を指し得る（例えば、対象のサイトカイン数が正常に戻り得る）。

【実施例】

【0140】

ここでは本発明を一般的に説明するが、単に本発明の特定の態様及び実施形態の例示の目的のために含まれ、本発明を限定することを意図しない以下の実施例を参照することにより、より容易に理解される。

【0141】

実施例1：WMにおける化合物1の性能

患者は、重度の疲労を訴えるがそれ意外は健康な、49歳の男性である。通常の実験室検査により、赤血球沈降速度の高さ及び貧血が顕著であり、したがって、血液学／腫瘍学に付託した。更なるワークアップにより、血清タンパク質電気泳動におけるIgMラムダmタンパク質、並びに三系統造血及び非定型リンパ形質細胞浸潤を伴う多細胞骨髄が明らかとなり、WMと一致した。CTスキャンでは、リンパ節腫大又は肝脾腫大は明らかとならなかった。

【0142】

症候性血球減少症及び深刻な疲労のため、治療が推奨された。患者は、リツキシマブ誘導375mg／m² IVを週1回8週間受け、その後、2005～2007年にリツキシマブ維持を3ヶ月ごとに8用量で受け、非常に良好な部分寛解を達成した。患者は約4年間元気であったが、その約4年間で疾患が進行し、再発性の症候性貧血並びに手及び足を含む新たなグレード1の末梢性感覚ニューロパチーを発症した。患者は、2011年6月～9月にリツキシマブで再治療し、この期間中にIgMが1476から2042mg／dLへと数値増加し、かつ、症状改善のない、安定な疾患が達成された。2011年11月の反復骨髄生検では、90%の細胞骨髄が示され、WMが細胞充実度（cellularity）の20%を占め、IgMラムダ形質細胞が細胞充実度の5～10%を占め、細胞遺伝学は正常であり、レチクリン染色は増加せず、鉄はわずかに染色可能であった。その時点でのCTスキャンは、リンパ節腫大又は臓器肥大はなかった。2012年12月までに、患者の血清IgMは3380mg／dLに増加し、IgMラムダmタンパク質は2.37g／dLであった。患者は、更なる管理のために三次医療センターに紹介され、導入化学療法に続く自己幹細胞移植が推奨された。2013年初期に、患者は、リツキシマブ、シクロホスファミド、ボルテゾミブ、及びデキサメタゾン（R-CyBorD）の2サイクルを受け、IgMが1285mg／dLに減少し、mタンパク質が0.88g／dLに減少して、部分寛解（partial remission、PR）を達成した。次いで、患者は、2013年6月にリツキシマブ、イホスファミド、エトポシド化学動員、及び幹細胞収集を受け、その

10

20

30

40

50

後、I g M及びmタンパク質は変化しないままであった。ベンダムスチン及びリツキシマブ (bendamustine and rituximab、B R) の2サイクルを用いた更なる細胞減少を移植前に実施することによって、患者の部分奏効が進んだ (I g M 4 5 4 m g / d L、mタンパク質 0 . 3 0 g . d L)。次いで、患者は、2 0 1 3 年 1 0 月に、B E A Mコンディショニング (カルムスチン、エトポシド、シタラビン、メルファラン) とともに合併症なく自己幹細胞移植を受けたところ、移植後 I g M 最下点が 1 3 5 m g / d L であり、mタンパク質が 2 0 1 4 年 1 月にのみ免疫固定による検出可能となり、非常に良好な部分奏効 (very good partial response、V G P R) を達成した。

【0143】

患者は4年超にわたって無症候性のままであり、その間にmタンパク質及びI g Mがゆっくりと増加した。2 0 1 7 年半ばまでに、患者は、疲労感が増していることを経験し始めた。2 0 1 7 年 1 1 月の骨髄評価により、WMによる関与が3 0 %であった正常細胞骨髄及び正常細胞遺伝学が明らかとなった。次世代配列決定法により、サブクローナル集団におけるR I C T O R N 1 0 6 5 S 変異並びにM Y D 8 8 L 2 6 5 P 変異及びT E T 2 変異が明らかとなった。C X C R 4 ゲノム変化の証拠はなかった。2 0 1 8 年後半までに、疲労が通常の活動を行う患者の能力を妨げ始めたので、治療が再び推奨された。臨床試験及び標準治療のブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤 (Bruton's tyrosine kinase inhibitor、B T K i) 療法を含むいくつかの選択肢が議論された。病歴、現在の症状、既知の変異景観、及び個人の好みを考慮して、患者は、再発性又は難治性B細胞悪性腫瘍を有する患者の新規経口I R A K 4 阻害剤である化合物1の第1相用量漸増試験に登録された (N C T 0 3 3 2 8 0 7 8)。

【0144】

2 0 1 8 年 1 2 月のベースライン検査には、WMによる5 ~ 1 0 %の関与を示した骨髄生検、1 . 6 6 g / d L のmタンパク質、2 , 8 0 1 m g / d L のI g M、及び病学的リンパ節腫大又は肝脾腫大がなかったコンピューター断層撮影スキャンが含まれた。定量的免疫グロブリン及び血清タンパク質電気泳動を各サイクルにおいて取得して、治療に対する応答を決定した (図1)。

【0145】

患者は、5 0 m g の最初の用量レベルで治療を開始した。患者は、有害事象なく、治療に十分に忍容性であった。最初の6回の2 1日サイクルの間、mタンパク質は、ゆっくりであるが着実に1 . 5 5 g / d L に低下する傾向であり、I g Mは、最初の2サイクルの間に2 8 0 1 から2 8 6 6 m g / d L に最初に増加し、次いでサイクル6の1日目までに2 6 3 9 に減少した (図1)。標準的な3 + 3 設計を使用して、その後の用量レベルである1 0 0 m g p o B I D をプロトコルごとにクリアした。注目すべき毒性を伴わない応答の証拠を考慮すると、患者は、2 0 1 9 年 4 月にサイクル7の1日目から開始して1 0 0 m g p o B I D へと漸増する候補となった。患者は、サイクル7及び8の間にI g M及びmタンパク質が減少傾向であり、毒性の証拠を伴うことなく、安定した疾患 (stable disease、S D) を継続し、したがって、2 0 1 9 年 5 月にサイクル9の1日目から開始して次の明確な用量レベルの2 0 0 m g p o B I D へと漸増する候補になった。2 0 0 m g B I D 用量漸増の前では、ベースラインI g Mは2 2 4 5 m g / d L であり、mタンパク質は1 . 3 7 g / d L であった。疲労のベースライン症状はわずかに改善されたが、持続的であった。患者は、2 0 0 m g p o B I D 用量レベルで、腫瘍マーカーの見かけ上用量依存的な減少を享受し続け、2 0 1 9 年の夏までに疲労は完全に解消した。患者は、疲労の解消を伴う生活の質の有意な改善を報告し、WM関連症状のために過去2年間行うことができなかった厳密な毎日の運動プログラムに戻った。2 0 1 9 年 8 月に、患者は、広範な精密検査及び身体検査では明らかにならなかった無症候性グレード2クレアチンホスホキナーゼ (creatine phosphokinase、C P K) の上昇を有することが認められた。患者は、運動プログラムの度合いを低下させ、化合物1の用量の遅延又は低減を必要とせずに、無症候性C P K の上昇が完全に解消した。サイクル15 ~ 2 0 の間、2 0 0 m g p o B I D 用量では、患者のI g Mは約1 5 0 0 m g / d L でプラ

トーに達し、mタンパク質は約0.9 g/dLでプラトーに達した。より高い用量レベルでの安全性データの展開に基づいて、患者は、2020年1月にサイクル20から開始される300 g po BIDに漸増した。患者は、顕著な毒性を伴わずに、見かけ上用量依存的な応答が促進されることを再び経験し、C22の1日目の時点でPRを達成した（mタンパク質0.68 g/dL、IgM1241 mg/dL）。患者は、化合物1 300 mg po BIDを維持している。

【0146】

WMにおける治療は、MYD88及びCXCR-4の既知の変異に関連する経路を標的化することを含む。以前の試験は、MYD88との複合体を形成することによって炎症性サイトカインの刺激効果に関与するシグナル伝達カスケードにおけるIRAK4の役割を示している。したがって、IRAK4は、免疫応答を調節する際の必須成分であり、複合体のいずれかの部分に機能不全を有するものは、免疫不全又は免疫調節不全をもたらす得る。IRAK4阻害剤を添加すると、IRAK4とMYD88との間に強い会合が形成され、IRAK-1と弱い会合が形成され、したがって、IRAK1のコビキチン化の減少によって、IL-1誘導性シグナル伝達及びサイトカイン産生の減少が最終的にもたらされる。

10

【0147】

IRAK4を阻害することにより、化合物1は、NF-κB活性化を妨げ、これにより、炎症性サイトカイン産生の減少並びに潜在的な抗腫瘍効果、免疫調節効果、及び抗炎症効果がもたらされる。前臨床研究はまた、化合物1がTLR/IL1Rシグナル伝達に影響を及ぼし、これが自己免疫状態における炎症プロセスを妨げ得ることを示唆する。

20

【0148】

この患者は、18ヶ月間近くにわたって、化合物1での十分に忍容性の連続経口治療を受けている。患者の腫瘍量は用量依存的に縮小し、WM応答基準に関する第6回国際ワークショップに従って部分奏効状態（PR）に達した（図1）。患者の生活の質は、疲労の解消を伴ってベースラインから改善し、疾患発症前に享受していた活発な身体運動さえも可能にした。しかしながら、これにより、断続的な無症候性グレード2のCK上昇がもたらされ、これは、化合物1の曝露を保持又は低減する必要なく、運動の緩和によって解消した。

【0149】

30

実施例2：DLBCL、FL、HGBL、WM、LPL、MZL、及びMCLにおける化合物1の性能

試験設計及び方法

第I相試験化合物1は、3+3設計を用いた用量漸増試験である。7つの投与コホートには、21日サイクルで、50及び100 mg QD、並びに50、100、200、300、又は400 mg BIDの毎日の継続的な経口単剤療法が含まれた。目的には、安全性及び忍容性（一次）、pk/pd及び早期有効性（二次）、並びにバイオマーカー相関（探索的）が含まれた。31人の耐性又は難治性の進行性NHL患者が登録された。患者集団の詳細を以下の表1に示す。

【0150】

40

【表 1】

表 1 副作用の概要

特性及び性質	全体 (N=31)
男性、n (%)	26 (80)
女性、n (%)	5 (16)
年齢、年齢中央値 (範囲)	69 (40~75)
組織学、n (%)	
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)	14 (45)
形質転換濾胞性リンパ腫 (t-FL/DLBCL) *	6 (19)
ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (WM)	4 (13)
他のリンパ腫 **	4 (13)
以前の療法	
以前のレジメンなし [中央値 (範囲)]	4 (1~8)
イブルチニブ阻害剤、n (%)	6 (19)
CAR-T、n (%)	5 (16)
ASCT	7 (23)

10

* 局所病理報告ごとに、高グレード複合低 - 高グレード疾患

** リンパ形質細胞 (n = 2)、マントル細胞 (n = 2)、辺縁帯 (n = 2)、高悪性度 MYC-BCL6 (n = 1 を含む

20

【0151】

結果

化合物 1 は良好な忍容性を示した。8 人の患者に 400 mg B I D の最高用量レベルで曝露した：5 人の D L T 評価可能な患者のうちの 2 人は、グレード 3 の横紋筋融解症 (D L T) を有し、合併症並びに治療の中断及び水分補給 / 鎮痛治療後における可逆性を伴わなかった (その後、両名とも、それぞれ 200 又は 300 mg B I D のより低い用量での治療を継続した)。6 人の患者は、D L T を伴わずに、300 mg B I D に十分に忍容性を有した。ほとんどの非血液学的 T E A E は、グレード 1 又は 2 であり、下痢、嘔吐、疲労、呼吸困難、及び筋肉痛を含めて管理可能であった。軽度 / 中等度、好中球減少症、貧血、血小板減少症；200 ~ 400 mg B I D の範囲の用量レベルでは、合併症を伴わずに、18 人の患者においてグレード 3 のエピソードの組み合わせは 4 つのみ (表 2)。毒性死なし。薬物動態は、用量に比例した曝露の増加に伴って好ましい特徴を示した。同様の薬力学的変化がサイトカイン減少において示された。治療期間は 1 ヶ月未満 ~ 18 ヶ月 + の範囲であり、疾患制御が持続した。28 人の評価可能な患者のうちの 8 人が、ベースラインから 20 % 以上の全腫瘍量の減少を (より高い用量でより多く) 経験した (表 4)。持続的な P R を有する WM 患者は、患者内用量漸増を受け、用量 / 応答関係及び非常に良好な治療忍容性を有した (図 3)。I R A K 4 の下流の薬力学的マーカー及び起源細胞を含む分子特性を示す。

30

【0152】

40

【表 2】

表 2－副作用の概要

有害反応	200mg BID (n=5)		300mg BID (n=6) (%)		400mg BID (n=8) (%)	
	全ての グレード (%)	グレード 3又は4 (%)	全ての グレード (%)	グレード 3又は4 (%)	全ての グレード (%)	グレード 3又は4 (%)
下痢	20	0	40	0	25	0
悪心	20	0	17	0	50	0
嘔吐	20	0	20	20	25	0
便秘	20	0	0	0	20	0
上気道感染	40	20	0	0	12.5	0
咳	40	0	0	0	0	0
筋肉痛	40	0	0	0	37.5	0
疲労	40	0	0	0	50	0
浮腫	25	0	0	0	0	0
頭痛	20	0	0	0	12.5	0
めまい	0	0	0	0	25	0
不眠症	20	0	0	0	12.5	0
呼吸困難	20	0	0	0	12.5	12.5
末梢性感覚ニューロ パチー	0	0	0	0	25	0
背痛	20	0	0	0	12.5	0
筋力低下	20	20	0	0	12.5	0
横紋筋融解症	0	0	0	0	25	25
脱水症	20	0	0	0	12.5	0

10

20

【0153】

【表 3】

表 3－有害な血液学的効果の概要

	化合物1 200mg BID N=5		化合物1 300mg BID N=6		化合物1 400mg BID N=8	
	全ての グレード n(%) [E]	グレード3 以上 n(%) [E]	全ての グレード n(%) [E]	グレード3 以上 n(%) [E]	全ての グレード n(%) [E]	グレード3 以上 n(%) [E]
好中球減少症	2(40.0) [3]	2(40.0) [2]	1(16.7) [5]	1(16.7) [1]	2(25.0) [3]	0
貧血	1(20.0) [1]	0	2(33.3) [3]	0	1(12.5) [1]	1(12.5) [1]
血小板減少症	0	0	0	0	1(12.5) [2]	1(12.5) [2]

30

40

【0154】

50

【表 4】

表 4－応答の概要

NHL	初回用量レベル	最終用量レベル	腫瘍減少
サブタイプ			
DLBCL	50mg qd	50mg qd	24%
(形質転換MZL)			
FL	50mg qd	50mg qd	35%
FL	100mg qd	50mg qd	49%
WM	50mg bid	300mg bid*	66%(PR)
DLBCL	50mg bid	50mg bid	11%
LPL	200mg bid	300mg bid*	20%
DLBCL-GCB	200mg bid	300mg bid	35%
DLBCL-ABC	400mg bid	400mg bid	42%
MZL	400mg bid	400mg bid	5%
MALT/MZL	400mg bid	300mg bid*	25%

10

【0155】

要約すると、化合物 1 は、良好な安全性及び忍容性、望ましい薬物動態特性、並びに予備的臨床活性を示した。

20

【0156】

実施例 3：AML 及び MDS における化合物 1 の性能

試験設計及び方法

これは、AML 又は高リスク MDS を有する成人患者における経口投与された化合物 1 単剤療法の単群用量漸増第 1 相試験である（NCT04278768）。この試験は、2 つのパート：初期用量漸増及び用量拡大相で行われる。開始用量レベルは、安全であると決定された 200mg BID であり、薬物曝露の関連するレベルを達成するだけでなく、NHL 試験において生物学的活性及び臨床的有効性の兆候を示すことができる。AML 又は MDS を有する 3 人の患者が、指定された用量で登録される。最初の 3 人の患者のいずれも最初のサイクル中に DLT を経験しなかった場合には、患者は、安全かつ有効な RP2D が確立されるまで、次に高い用量レベルの 300mg bid に登録され得る。

30

【0157】

この試験は、初期 RP2D を確立するために約 18 人の患者を登録することが予想される。安全性集団には、任意の用量の化合物 1 を受けた試験における全ての患者が含まれ、有効性集団には、有効なベースライン及びベースライン後の疾患評価を有し、少なくとも 1 用量の試験薬物を受けた患者が含まれる。化合物 1 の各治療サイクルは、28 日間の長さであり、毒性又は疾患進行の非存在下で繰り返される。

【0158】

主要な試験組み入れ基準及び除外基準は以下のとおりである：少なくとも 6 サイクルの低メチル化剤 [HMA] 又は早期進行の証拠の後の治験責任医師の評価又は高リスク／非常に高リスクの再発性／難治性 MDS（IPSS-R 基準）の評価に基づく、少なくとも 1 種の標準治療（化学療法、再導入療法、又は幹細胞移植を含む）後における、再発性又は難治性 AML（一次又は二次、治療関連を含む）。急性前骨髄球性白血病（APL、M3）、CML の急性転化期、化合物 1 の最初の用量の 60 日以内の同種異系造血幹細胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplant、ALLO-HSCT）、又は化合物 1 の開始前に免疫抑制薬の継続的な漸増を必要とする臨床的に有意な移植片対宿主病（GVHD）を有すると診断された患者は除外される。

40

【0159】

一次目的は、安全性及び忍容性、DLT 及び PK/PD 所見に基づいて、AML 及び高リスク MDS を有する患者における化合物 1 の最大忍容用量（maximum tolerated d

50

ose、MTD) 及び推奨第2相用量 (recommended Phase2 dose、RP2D) を決定することである。

【0160】

結果

全ての初期患者は、いくつかの骨髄完全奏効を含む骨髄芽球減少を伴ってサイクル1を完了した。

コホート1 (200mg BID、サイクル持続時間4週間)

hr-MDSを有する3人の患者、全員が治療継続中 (現在、2~4サイクル)。DLTなし第1のサイクル。

グレード3のめまいについて1用量の減少C2。

コホート2 (300mg BID)

4人の患者 (3人はAML、1人はhr-MDS)、全員が治療継続中 (現在、1~2サイクル)。最初の3人の患者にDLTなし)。

コホート3オープン (400mg BID)

登録についてオープンである。

【0161】

実施例4：再発性又は難治性血液悪性腫瘍における化合物1の性能

試験設計及び方法

これは、再発性又は難治性血液悪性腫瘍を有する成人患者においてイブルチニブと組み合わせて経口投与された化合物1の試験である (NCT03328078)。これは2つのパート：初期用量漸増相 (パートA2) 及び4つのコホートの拡大パートを有する。3×3用量漸増設計において、化合物1の開始経口用量は200mg BIDであり、毎日投与される。同時に、患者は、それぞれのNHLサブタイプについてラベル付けされた用量 (560mg又は420mg) のイブルチニブを毎日受ける。忍容性が良好であれば、化合物1の用量を300mg BIDに漸増する。目的には、安全性／耐性、薬物動態、予備的有効性評価、及び探索的バイオマーカー相関が含まれる。組み合わせ用量について推奨第2相用量 (RP2D) が決定されたら、拡大相 (パートB) は、化合物1とイブルチニブとの組み合わせの有効性 (CR/ORR率／持続時間)、安全性／忍容性、集団PK、及びバイオマーカー相関を評価する。パートBは、イブルチニブ適応耐性 (バスケットデザイン) を有する1-MZL、2-DLBCL、3-CNSL、及び4-NHLを含む4つのコホートを含む。

【0162】

コホート1~3は、BTK阻害剤ナীবでなければならない。後者の集団は、イブルチニブ単独療法を受け、それに応答した (一次耐性なし)。患者が適応性の二次耐性を発現し、かつ、腫瘍進行を示した際、イブルチニブと化合物1との組み合わせを投与する。

(3週間未満の短い間隔のイブルチニブ治療が許容可能である。) このコホートは、イブルチニブ承認又はNCCN推奨適応症：MCL、MZL、CLL／SLL、WM／LPL、PCNSL (NCCNに列挙) を有する患者を含む。

【0163】

一次目的：過去のデータと比較してコホート1~3における改善された客観的応答の予備的有効性シグナルの同定、及び先行する進行の後に客観的応答を示すことによるコホート4における耐性の反転の実証。

【0164】

パートA2における最大約18人の患者の推定される試料サイズは、用量漸増についての標準的な3+3試験設計に基づく。患者の正確な数は、イブルチニブと組み合わせて投与される場合の化合物1についての最大忍容用量 (MTD) 及び推奨第2相用量 (RP2D) を確立するために必要とされるコホートの数によって決定される。パートBの用量拡大のために、最大46人の患者が4つのNHLコホートのそれぞれにおいて登録される。安全性集団には、イブルチニブと組み合わせて任意の用量の化合物1を受けた試験における全ての患者が含まれ、有効性集団には、有効なベースライン及びベースライン後の疾患

10

20

30

40

50

評価を有し、少なくとも1用量の組み合わせ試験薬物を受けた患者が含まれる。安全性観察及び測定には、薬物曝露、A E、安全性臨床検査、バイタルサイン、身体検査、E C G、及びE C O G性能状況が含まれる。化合物1の各治療サイクルは、21日間の長さであり、毒性又は腫瘍進行の非存在下で繰り返され、イブルチニブは、ラベルに従って投与される。

【0165】

組み合わせ療法用量漸増のパートA2についての主要な試験組み入れ基準及び除外基準は、以下のとおりである：WHO2016分類に従った組織病理学的に確認されたB細胞NHLの診断。適格なNHLサブタイプには、濾胞性リンパ腫、MZL、マンツル細胞リンパ腫、DLBCL（脚、精巣、又は非特定型節外性リンパ腫を含む）、CLL／SLL、一次又は二次CNSリンパ腫、及びワルデンシュトレームマクログロブリン血症／LP Lが含まれる。マンツル細胞リンパ腫、MZL、WM／LP L、又はCLL／SLLを有する患者は、その疾患の必要な治療のための臨床基準を満たす必要がある。試験開始前の7日以内にNCI CTCAE v4.03によって決定した際、1以下のグレードまで解消していない、脱毛を除く以前の抗がん療法から生じる急性又は慢性毒性が存在している患者は除外される。

10

【0166】

試験治療エンドポイントは、イブルチニブと組み合わせた経口化合物1の安全性及び忍容性、DLT、MTD、及びRP2Dを決定することであり、二次エンドポイントは、イブルチニブと組み合わせた化合物1による治療後の客観的奏効率（objective response rate、ORR）、持続的奏効率（duration response rate、DOR）、DCR、PFS、及びOSを評価することである。

20

【0167】

方法

パートA：用量漸増単剤療法、第1相試験の結果をAmerican Society of Hematology（ASH）2020において示した。

【0168】

パートA2の組み合わせ：用量漸増、短縮された3+3設計。一次目的：安全性／耐性、最大忍容量（MTD）、推奨第2相用量（RP2D）。二次目的：薬物動態（PK）及び予備的有效性。探索的：MYD88－L265P変異体経路シグナル伝達及びNFκB活性の相関。

30

【0169】

パートBの組み合わせ：各コホートに適用されるSimon2段階アプローチを用いた4つの拡大コホートのバスケットデザイン。

【0170】

一次目的：有効性；完全奏効（complete response、CR）、客観的奏効率（ORR）、及び奏効持続期間（DOR）。二次目的：安全性及び忍容性、無増悪生存期間（progression free survival、PFS）並びに集団－PK。探索的目的：バイオマーカー相関。

【0171】

パートA2の組み入れ基準、NHLサブタイプ（WHO2016）：濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（MZL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、及び／又は小リンパ球性リンパ腫（SLL）、原発性又は二次性中枢神経系リンパ腫（CNS）、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、並びにリンパ形質細胞性リンパ腫（LP L）。パートBコホート1～3は、同様の組織学であるが全てのBTK阻害剤について未治療である患者を含み、第4のコホートについては、イブルチニブ適応耐性を有する患者を含む。

40

【0172】

パートA2及びBの両方についての除外：以前の治療の有意な急性又は慢性の毒性が解消されていない；重篤な併存症。

50

【 0 1 7 3 】

実施例 5：自己免疫疾患における化合物 1 の性能

自己免疫状態（例えば、移植片対宿主病）に罹患している対象に、50mg で開始する用量漸増試験において化合物 1 を投与する。化合物 1 の有効性は、当業者に既知の方法によって決定される。

【 0 1 7 4 】

【表 5】

実施例 6：化合物 1 の例示的な製剤

成分	50mg錠剤当たりの 量 (mg)	機能
顆粒内成分		
化合物 1	50.00	活性成分
ラクトース水和物 (Pharmatose 200M)	190.00	希釈剤
微結晶セルロース (Avicel PH 101)	158.20	希釈剤
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	10.40	崩壊剤
ヒプロメロース (HPMC E5 LV Premium)	20.80	結合剤
ラウリル硫酸ナトリウム (Kolliphor SLS Fine)	5.00	界面活性剤／溶解性促進剤
精製水	q. s	溶媒
顆粒外成分		
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)	10.40	崩壊剤
微結晶セルロース (Avicel PH 102)	50.00	希釈剤
ステアリン酸マグネシウム (植物性グレード)	5.20	滑沢剤
コア錠剤重量	500.00	
Opadry AMB II 88A520004 Yellow 定性的組成物 (ポリビニルアルコール、タルク、二酸化チタン、黄色酸化鉄 (非照射)、モノカプリロカプリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム)	20.00	被覆材料
精製水	q. s	溶媒
被覆錠剤重量	520.00	

【 0 1 7 5 】

10

20

30

40

50

【表 6】

成分		化合物1 25mgフィルムコート錠	
		錠剤当たりの量 (mg)	錠剤当たりの量 (%)
顆粒内成分			
化合物1薬物材料		25.00*	10%*
ラクトース水和物 (Pharmatose 200M)		95.00	38%
微結晶セルロース (Avicel PH 101)		79.10 [#]	32% [#]
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)		5.20	2%
ヒプロメロース (HPMC E5 LV Premium)		10.40	4%
ラウリル硫酸ナトリウム (Kolliphor SLS Fine)		2.50	1%
精製水		N/A ^{\$}	N/A ^{\$}
顆粒外成分			
クロスカルメロースナトリウム (Ac-Di-Sol)		5.20	2%
微結晶セルロース (Avicel PH 102)		25.00	10%
ステアリン酸マグネシウム (植物性グレード)		2.60	1%
コア錠剤重量		250.00	
Opadry AMB II 88A180040 White		10.00	4%
精製水		N/A ^{\$}	N/A ^{\$}
被覆錠剤重量		260.00	

【0176】

参照による組み込み

本明細書で言及する全ての刊行物及び特許は、個々の刊行物又は特許が参照により組み込まれることが具体的かつ個別に示されているかのように、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。矛盾する場合は、本明細書の定義を含め、本出願が優先する。

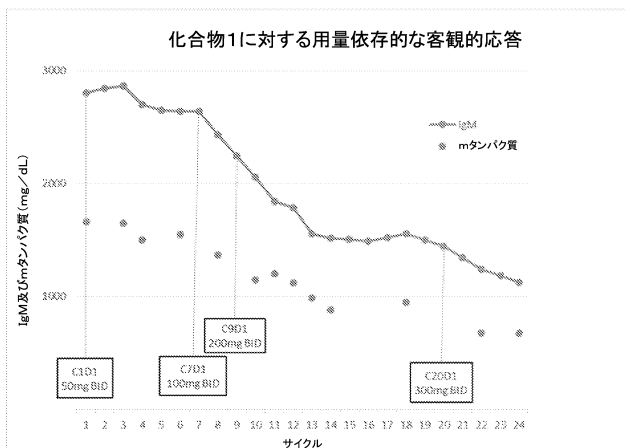
【0177】

均等物

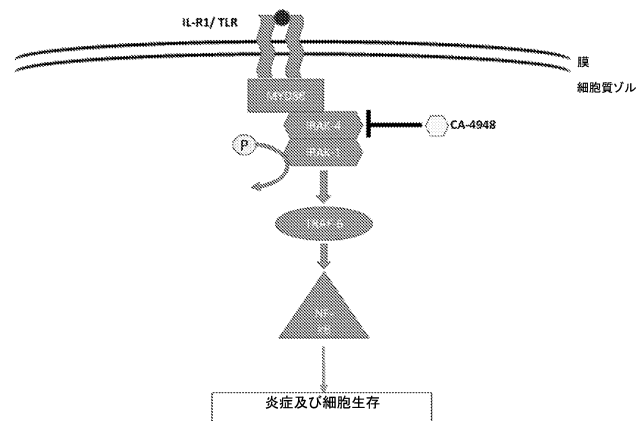
主題の開示の特定の実施形態を議論してきたが、上記の明細書は、例示的なものであり、限定的なものではない。本明細書及び以下の特許請求の範囲を検討すると、本開示の多くの変形が当業者に明らかになるであろう。本開示の全範囲は、均等物の全範囲とともに特許請求の範囲、及びそのような変形とともに明細書を参照することによって決定されるべきである。

【図面】

【図 1】



【図 2】



10

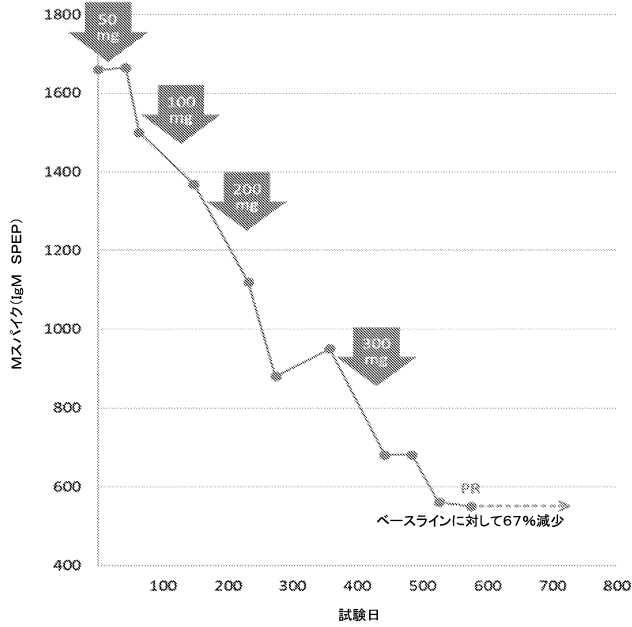
20

30

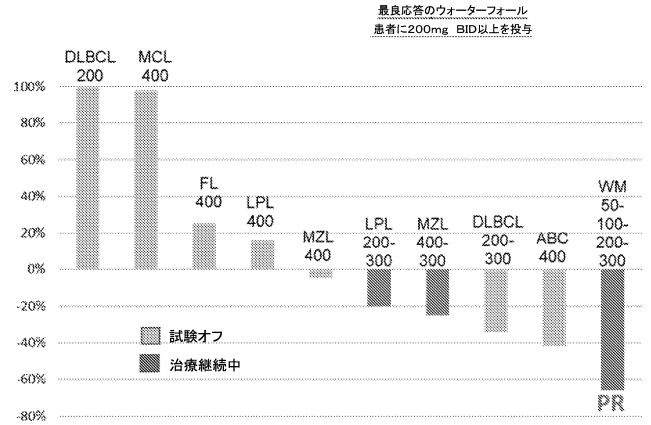
40

50

【図 3】

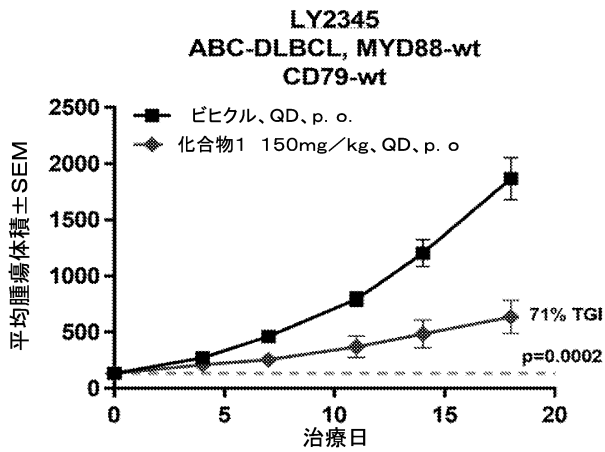


【図 4】

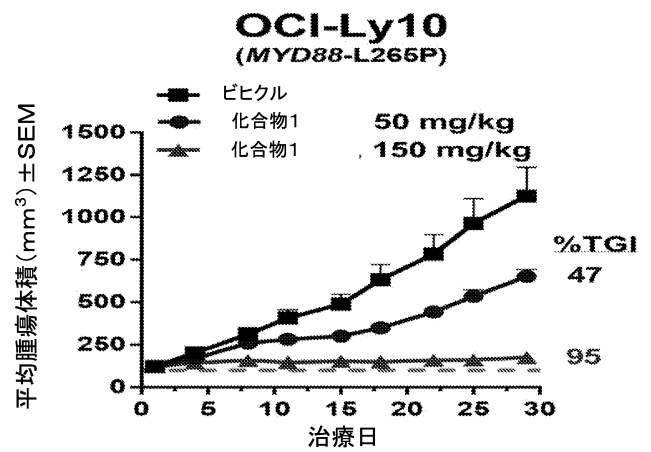


10

【図 5 A】



【図 5 B】



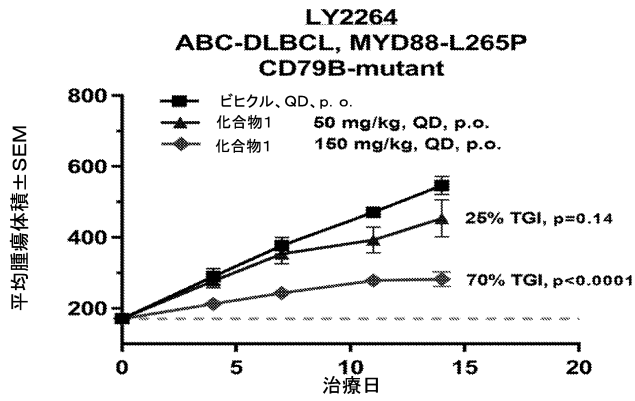
20

30

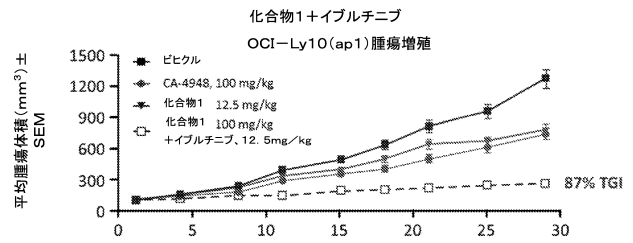
40

50

【図 5 C】

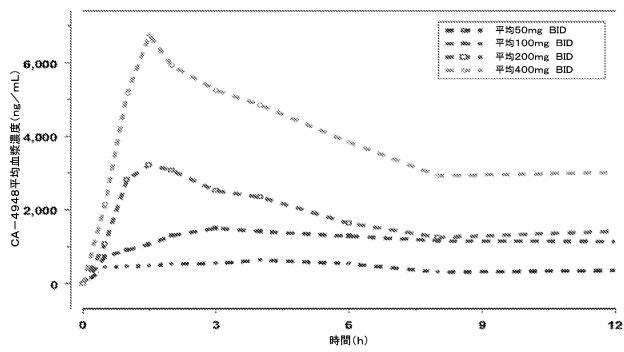


【図 6】

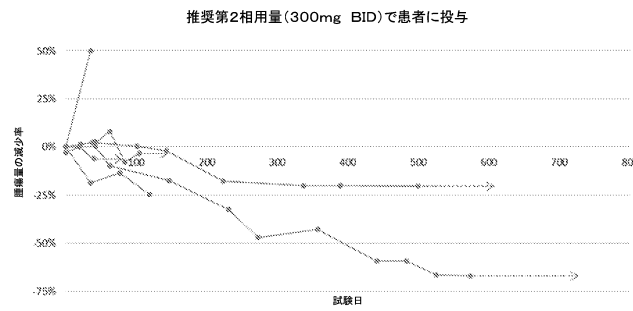


10

【図 7】

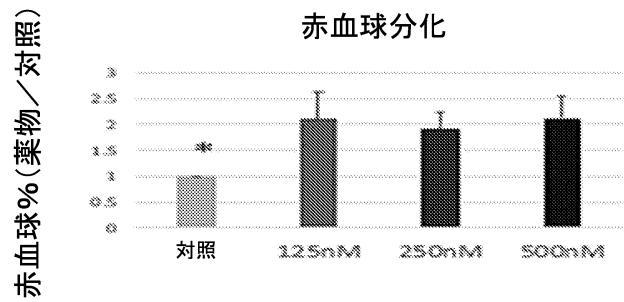


【図 8】

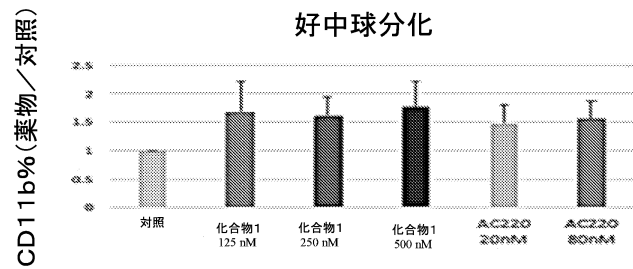


20

【図 9 A】



【図 9 B】

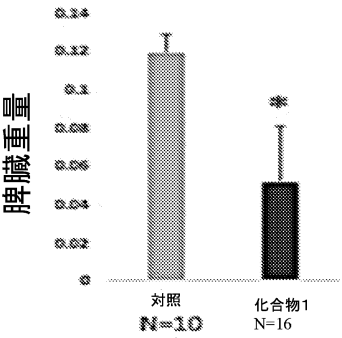


30

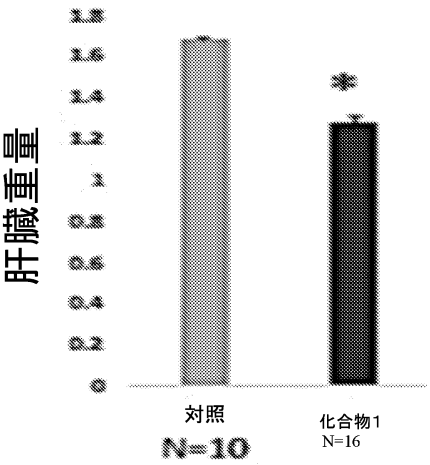
40

50

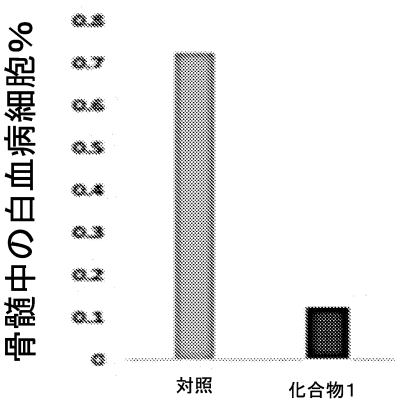
【図 10 A】



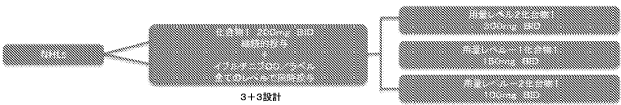
【図 10 B】



【図 10 C】



【図 11】



10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/030192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER See extra sheet.		
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 extra sheet.		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See extra sheet.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2019089580 A1 (CURIS INC [US] ET AL.) 09 May 2019 (2019/05/09) Abstract, pages 27, 51-53, 58, 60-70, figures 1-4	1-9,29-111,141-199, 201-248
Y	Abstract, pages 27, 51-53, 58, 60-70, figures 1-4	10-28,112-140,200, 249-266
X	YOUNES A ET AL.: "Phase 1 dose-finding study investigating CA-4948, an IRAK4 kinase inhibitor, in patients with R/R NHL: Report of initial efficacy and updated safety information"; Blood, vol. 134, suppl. 1, page 5327, DOI: 10.1182/blood-2019-131851 13 Nov 2019 (2019/11/13) The whole document	1,2,29,31-71,81-93, 104,105,141-199,201, 202,204-220
Y	The whole document	3-28,30,72-80, 94-103,106-140,200,203, 221-266
☒ 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 "I" 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 22 Jul 2021		Date of mailing of the international search report 25 Jul 2021
Name and mailing address of the ISA: Israel Patent Office Technology Park, Bldg.5, Malcha, Jerusalem, 9695101, Israel Email address: pctoffice@justice.gov.il		Authorized officer GEFTER Julia Telephone No. 972-2-5651682

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2021/030192

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Clinical study NCT04278768 (V3): "An Open Label Dose Escalation Trial of CA-4948 in Patients With Acute Myelogenous Leukemia or Myelodysplastic Syndrome"; retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/history/NCT04278768?V_3=View#StudyPageTop [retrieved on 2021/07/19] 16 Jun 2020 (2020/06/16) The whole document	1,2,29,31-45,52-61, 67-82,104,105,141-202, 204-220
Y	The whole document	3-28,30,46-51,62-66, 83-103,106-140,203, 221-266
X	WO 2018178947 A2 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN] ET AL.) 04 Oct 2018 (2018/10/04) Abstract, pages 52-55, 61, examples, figures 2-5	1,2,29-81,141-199, 201-248
Y	Abstract, pages 52-55, 61, examples, figures 2-5	3-28,82-140,200, 249-266
X	WO 2015104688 A1 (AURIGENE DISCOVERY TECH LTD [IN] ET AL.) 16 Jul 2015 (2015/07/16) Abstract, page 11, page 17 line 26 – page 19 line 31, example 41	1,2,29,30,52,67-199, 201-220
Y	Abstract, page 11, page 17 line 26 – page 19 line 31, example 41	3-28,31-51,53-66, 200,221-266
Y	LANDGREN O ET AL.: "MYD88 and beyond: novel opportunities for diagnosis, prognosis and treatment in Waldenström's Macroglobulinemia"; Leukemia, vol. 28, no. 9, pages 1799-1803, DOI: 10.1038/leu.2014.88 27 Feb 2014 (2014/02/27) Abstract, page 1800 right column first paragraph, page 1801 right column first paragraph	10-28
Y	CHEN Y ET AL.: "Design and synthesis of Imidazo[1,2-b]pyridazine IRAK4 inhibitors for the treatment of mutant MYD88 L265P diffuse large B-cell lymphoma"; vol. 190, page 112092 (internal pages 1-33), DOI: 10.1016/j.ejmech.2020.112092 25 Jan 2020 (2020/01/25) Abstract	10-28
A	DAS JK ET AL.: "Impact analysis of sars-cov2 on signaling pathways during covid19 pathogenesis using codon usage assisted host-viral protein interactions"; BioRxiv, DOI: 10.1101/2020.07.29.226217 29 Jul 2020 (2020/07/29) Table 3	122
P,X	GUMMADI VR ET AL.: "Discovery of CA-4948, an orally bioavailable IRAK4 inhibitor for treatment of hematologic malignancies"; ACS Med Chem Lett, vol. 11, no. 12, pages 2374-2381, DOI: 10.1021/acsmchemlett.0c00255. 14 Oct 2020 (2020/10/14) The whole document	1-266

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (revised January 2019)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2021/030192

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

IPC (20210101) A61K 31/437, A61K 31/424, A61K 31/4355, A61K 31/5377, A61K 31/496, A61K 31/519, A61K 31/4985, A61K 31/4162, A61K 31/4025, A61K 31/52, A61K 31/506, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 31/00, A61P 37/00
 CPC (20130101) A61K 31/437, A61K 2300/00, A61K 31/424, A61K 31/4355, A61K 31/5377, A61K 31/496, A61K 31/519, A61K 31/4985, A61K 31/4162, A61K 31/4025, A61K 31/52, A61K 31/506, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 31/00, A61P 37/00

B. FIELDS SEARCHED:

* Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC (20210101) A61K 31/437, A61K 31/424, A61K 31/4355, A61K 31/5377, A61K 31/496, A61K 31/519, A61K 31/4985, A61K 31/4162, A61K 31/4025, A61K 31/52, A61K 31/506, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 31/00, A61P 37/00
 CPC (20130101) A61K 31/437, A61K 2300/00, A61K 31/424, A61K 31/4355, A61K 31/5377, A61K 31/496, A61K 31/519, A61K 31/4985, A61K 31/4162, A61K 31/4025, A61K 31/52, A61K 31/506, A61P 35/00, A61P 35/02, A61P 31/00, A61P 37/00

* Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

Databases consulted: NCBI, Google Patents, CAPLUS, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, MARPAT, REGISTRY, Google Scholar, COMPENDEX, DWPI, Orbit

Search terms used: CA-4948, 1801344-14-8/RN, emavusertib, IRAK4, cancer, leukemia, myeloma, lymphoma, AML, DLBCL, inflammation, autoimmune, COVID-19, BCL-2, venetoclax, BTK, ibrutinib, acalabrutinib, zanubrutinib, evobrutinib, ONO-4059, spebrutinib, HM& 1224, mutation, refractory, resistant, relapsed, N1065S, RICTOR, MYD88, L265P, TETZ, CXC4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2021/030192

Patent document cited search report			Publication date	Patent family member(s)			Publication Date
WO	2019089580	A1	09 May 2019	WO	2019089580	A1	09 May 2019
				AU	2018359248	A1	26 Mar 2020
				BR	112020008214	A2	27 Oct 2020
				CA	3079628	A1	09 May 2019
				CN	111225911	A	02 Jun 2020
				EA	202090497	A1	23 Nov 2020
				EP	3704108	A1	09 Sep 2020
				IL	274248	D0	30 Jun 2020
				JP	2021501145	A	14 Jan 2021
				KR	20200080254	A	06 Jul 2020
				PH	12020550457	A1	22 Mar 2021
				SG	11202002386W	A	29 Apr 2020
				US	2019134010	A1	09 May 2019
				US	10758518	B2	01 Sep 2020
				US	2020345704	A1	05 Nov 2020
WO	2018178947	A2	04 Oct 2018	WO	2018178947	A2	04 Oct 2018
				AU	2018242623	A1	17 Oct 2019
				BR	112019018991	A2	14 Apr 2020
				CA	3056893	A1	04 Oct 2018
				CN	110691589	A	14 Jan 2020
				EA	201992322	A2	31 Jul 2020
				EA	201992322	A3	30 Sep 2020
				EP	3600270	A2	05 Feb 2020
				EP	3600270	A4	26 Aug 2020
				IL	269536	D0	28 Nov 2019
				JP	2020512343	A	23 Apr 2020
				KR	20190130023	A	20 Nov 2019
				MX	2019011158	A	17 Oct 2019
				PH	12019502138	A1	29 Jun 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/030192

Patent document cited search report			Publication date		Patent family member(s)		Publication Date	
WO	2015104688	A1	16 Jul 2015	SG	11201908171T	A	30 Oct 2019	
				WO	2015104688	A1	16 Jul 2015	
				AU	2015205374	A1	28 Jul 2016	
				AU	2015205374	B2	23 Aug 2018	
				AU	2018267569	A1	06 Dec 2018	
				AU	2018267569	B2	26 Sep 2019	
				AU	2019283795	A1	16 Jan 2020	
				AU	2019283795	B2	01 Apr 2021	
				AU	2021203761	A1	08 Jul 2021	
				CA	2935887	A1	16 Jul 2015	
				CN	106456619	A	22 Feb 2017	
				CN	106456619	B	27 Mar 2020	
				CN	111362966	A	03 Jul 2020	
				CU	20160111	A7	03 Mar 2017	
				CU	24389	B1	04 Apr 2019	
				CY	1121433	T1	29 May 2020	
				DK	3094329	T3	19 Nov 2018	
				DK	3466955	T3	01 Feb 2021	
				EA	201691428	A1	30 Dec 2016	
				EA	031913	B1	29 Mar 2019	
				EA	201891917	A1	28 Feb 2019	
				EP	3094329	A1	23 Nov 2016	
				EP	3094329	A4	31 May 2017	
				EP	3094329	B1	26 Sep 2018	
				EP	3466955	A1	10 Apr 2019	
				EP	3466955	B1	16 Dec 2020	
				EP	3805233	A1	14 Apr 2021	
				ES	2692852	T3	05 Dec 2018	
				HK	1231410	A1	22 Dec 2017	
				HR	P20181795	T1	25 Jan 2019	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
 Information on patent family members

International application No.

PCT/US2021/030192

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		HR P20210094 T1	05 Mar 2021
		HU E041926 T2	28 Jun 2019
		HU E052252 T2	28 Apr 2021
		IL 246575 D0	31 Aug 2016
		IL 246575 A	31 Dec 2019
		IL 271364 D0	30 Jan 2020
		JP 2017502088 A	19 Jan 2017
		JP 6479850 B2	06 Mar 2019
		JP 2019077729 A	23 May 2019
		JP 6750053 B2	02 Sep 2020
		JP 2020164546 A	08 Oct 2020
		KR 20160115934 A	06 Oct 2016
		LT 3094329 T	26 Nov 2018
		LT 3466955 T	25 Feb 2021
		MX 2016009013 A	23 Jan 2017
		MX 359909 B	16 Oct 2018
		PH 12016501344 A1	15 Aug 2016
		PL 3094329 T3	29 Mar 2019
		PT 3094329 T	26 Nov 2018
		PT 3466955 T	29 Jan 2021
		RS 58024 B1	28 Feb 2019
		RS 61448 B1	31 Mar 2021
		SG 10201811204R A	30 Jan 2019
		SG 11201605486W A	30 Aug 2016
		SI 3094329 T1	28 Feb 2019
		SI 3466955 T1	31 May 2021
		TR 201815683 T4	21 Nov 2018
		US 2016340366 A1	24 Nov 2016
		US 9732095 B2	15 Aug 2017
		US 2018022758 A1	25 Jan 2018
		US 10047104 B2	14 Aug 2018

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (revised January 2019)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/US2021/030192

Patent document cited search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication Date
		US 2018370988 A1	27 Dec 2018
		US 10640517 B2	05 May 2020
		US 2020190112 A1	18 Jun 2020
		US 10995100 B2	04 May 2021

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/506 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K	31/506	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	1/18 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	1/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/18	
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	1/00	
A 6 1 P	37/02 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	27/14 (2006.01)	A 6 1 P	37/02	
A 6 1 P	27/00 (2006.01)	A 6 1 P	27/14	
A 6 1 P	11/02 (2006.01)	A 6 1 P	27/00	
A 6 1 P	37/08 (2006.01)	A 6 1 P	11/02	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	37/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	7/04 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	19/02 (2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	21/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	1/16 (2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	1/04 (2006.01)	A 6 1 P	21/00	
A 6 1 P	21/04 (2006.01)	A 6 1 P	1/16	
A 6 1 P	1/02 (2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	11/00 (2006.01)	A 6 1 P	21/04	
A 6 1 P	13/12 (2006.01)	A 6 1 P	1/02	
A 6 1 P	25/00 (2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	17/06 (2006.01)	A 6 1 P	13/12	
A 6 1 P	13/10 (2006.01)	A 6 1 P	25/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	27/06 (2006.01)	A 6 1 P	13/10	
A 6 1 P	25/06 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	25/04 (2006.01)	A 6 1 P	27/06	
A 6 1 P	9/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/06	
A 6 1 P	3/04 (2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	3/04	
A 6 1 P	11/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06	
A 6 1 P	11/16 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	9/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	27/12 (2006.01)	A 6 1 P	11/16	
A 6 1 P	27/16 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 0 5
A 6 1 P	13/08 (2006.01)	A 6 1 P	9/12	
A 6 1 P	17/14 (2006.01)	A 6 1 P	27/12	
A 6 1 P	19/06 (2006.01)	A 6 1 P	27/16	
A 6 1 P	31/12 (2006.01)	A 6 1 P	13/08	
A 6 1 P	31/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14	
A 6 1 P	31/16 (2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	31/04 (2006.01)	A 6 1 P	31/12	
A 6 1 K	47/26 (2006.01)	A 6 1 P	31/14	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 P	31/16	

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/26
A 6 1 K	9/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/38
A 6 1 K	9/48	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	9/20
A 6 1 K	47/02	(2006.01)	A 6 1 K	9/48
A 6 1 K	47/14	(2017.01)	A 6 1 K	47/32
			A 6 1 K	47/04
			A 6 1 K	47/02
			A 6 1 K	47/14

,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,D
K,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),O
A(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,B
B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,IT,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,Z
W

7 7 1 3, ダーラム, ピアソン ドライブ 4 0 1

(72)発明者 マーテル, ロバート

アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 0 2 4 9 3, ウェストン, ホイットニー ターバン ロード 3 6

F ターム (参考) 4C076 AA36 AA53 BB01 CC04 CC07 CC10 CC11 CC14 CC15 CC16
CC17 CC18 CC21 CC26 CC27 CC32 CC35 DD21 DD28 DD41C DD46
DD55F DD67 EE06 EE31 EE31B EE32 FF04 FF05 FF06
4C084 AA19 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA32 ZA33
ZA34 ZA36 ZA37 ZA42 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA60 ZA66 ZA67
ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11
ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC31 ZC33 ZC41 ZC75
4C086 AA01 AA02 BC42 CB05 CB06 CB22 GA13 MA01 MA02 MA03
MA04 MA05 MA35 MA37 MA52 NA05 NA14 ZA01 ZA08 ZA32 ZA33
ZA34 ZA36 ZA37 ZA42 ZA51 ZA53 ZA55 ZA59 ZA60 ZA66 ZA67
ZA68 ZA70 ZA75 ZA81 ZA89 ZA92 ZA94 ZA96 ZB07 ZB08 ZB11
ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB33 ZB35 ZC31 ZC33 ZC41 ZC75