

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-517485

(P2019-517485A)

(43) 公表日 令和1年6月24日 (2019.6.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/4985 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	4 C 0 8 5
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 6
A 6 1 K 39/395 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 T	4 H 0 4 5
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 K 39/395 N	
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2018-562232 (P2018-562232)	(71) 出願人	518414317
(86) (22) 出願日	平成29年5月26日 (2017.5.26)		ティージー セラピューティクス、インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成30年12月26日 (2018.12.26)		アメリカ合衆国、ニューヨーク州 100
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/034855		14, ニューヨーク, 9階, 2 ガンセボート ストリート
(87) 国際公開番号	W02017/205843	(71) 出願人	518415277
(87) 国際公開日	平成29年11月30日 (2017.11.30)		ルヒゼン ファーマスティカルズ エスエー
(31) 優先権主張番号	62/342, 822		スイス国, 2300 ラ ショー ド フォン, フリッツ クールボワジエ 40
(32) 優先日	平成28年5月27日 (2016.5.27)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 B細胞増殖性障害を治療するための抗CD20抗体、P13キナーゼ-デルタ選択的阻害剤およびBTK阻害剤の組み合わせ

(57) 【要約】

(i) 少なくとも1つのP13K-デルタ選択的阻害剤、(ii) 少なくとも1つの抗CD20抗体、(iii) 少なくとも1つのブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤を含む、剤の組み合わせを投与することを含む、B細胞集団の増殖を阻害するための方法が提供される。B細胞血液学的悪性疾患などのB細胞増殖性障害を治療するための方法、ならびに特許請求された方法を実施するためのキットも提供される。

【選択図】図なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

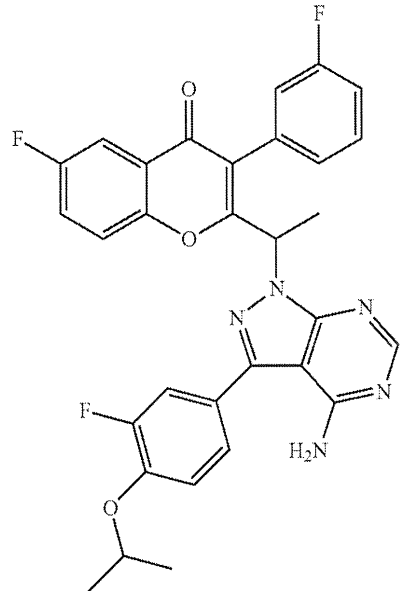
B 細胞集団の増殖を阻害する方法であって、

(a) 治療有効量の剤の組み合わせを前記 B 細胞集団に投与することであって、前記剤の組み合わせが、

(i)

【化 1】

(A)



10

20

30

40

(R S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ;

(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン ; および

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オンのうちの 1 つ以上から選択される、式 A の少なくとも 1 つの P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ ;

(i i) 少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体が、ウブリツキシマブであるか、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体または抗体断片である少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体 ; および

(i i i) ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) を含み、

(b) 前記 B 細胞集団の増殖を阻害すること、を含む、方法。

【請求項 2】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤は、投薬量約 2 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 8 0 0 m g 、約 4 0 0 m g 、約 5 0 0 m g 、約 6 0 0 m g 、約 7 0 0 m g 、約 8 0 0 m g 、約 9 0 0 m g 、約 1 0 0 0 m g 、または約 1 2 0 0 m g で投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が毎日投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 4】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が経口投与のために配合される、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 5】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オンである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 P 1 3 K - デルタ阻害剤が、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ[3, 4 - d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸塩 (TGR - 1 2 0 2) である、請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 7】

TGR - 1 2 0 2 が約 4 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g / 日の用量で投与される、請求項 6 に記載の方法。

【請求項 8】

前記 TGR - 1 2 0 2 が約 4 0 0 m g / 日の用量で投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 9】

前記 TGR - 1 2 0 2 が 6 0 0 m g / 日の用量で投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

20

前記 TGR - 1 2 0 2 が 8 0 0 m g / 日の用量で投与される、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 11】

前記 TGR - 1 2 0 2 が経口投与のために配合される、請求項 6 ~ 10 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 12】

前記抗 CD 2 0 抗体が、ウブリツキシマブである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 13】

前記ウブリツキシマブが、配列番号 1、2 および 3 の配列の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域、ならびに配列番号 6、7 および 8 の配列の V L C D R 1、C D R 2 および C D R 3 領域を含む、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記ウブリツキシマブが、配列番号 4 の V H および配列番号 9 の V L を含む、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記ウブリツキシマブが、約 4 5 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、または約 9 0 0 m g の用量で、約 1 ~ 9 週に 1 回、約 1 週に 1 回、約 1 週に 2 回、約 2 週に 1 回、約 3 週に 1 回、約 4 週に 1 回、約 5 週に 1 回、約 6 週に 1 回、約 7 週に 1 回、約 8 週に 1 回、または約 9 週に 1 回投与される、請求項 1 ~ 14 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 16】

前記ウブリツキシマブが、約 9 0 0 m g の用量で投与される、請求項 15 に記載の方法。

【請求項 17】

前記ウブリツキシマブが静脈内投与される、請求項 12 ~ 16 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 18】

前記ウブリツキシマブが、サイクル 1 の 1 日目、8 日目、および 15 日目、ならびにサイクル 2、3、4、5、6、9、および 12 の 1 日目に投与され、各サイクルは 28 日間

50

である、請求項 17 に記載の方法。

【請求項 19】

前記 BTK 阻害剤が、イブルチニブ；アカラブルチニブ；GDC - 0834；ONO - 4059；RN - 486；スペルチニブ；SNS - 062；HM - 71224；CGI - 560；CGI - 1746；CTA - 056；CNX - 774；BGB - 3111；LFM - A13；PCI - 45227；ダサチニブ；ONO - WG - 307；JTE - 051；AVL - 263；AVL - 291；AVL - 101；TP - 4207；PCI - 45292；PCI - 45466；CG - 036806；TAS - 5567；PCI - 45261；KBP - 7536；HCI - 1684；PLS - 123；BMS - 488516；BMS - 509744；および HY - 11066 からなる群から選択される、請求項 1 ~ 18 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 20】

前記 BTK 阻害剤がイブルチニブである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 BTK 阻害剤がアカラブルチニブである、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 22】

前記イブルチニブが、1日1回、約400～約600mg、約400mg、約420mg、約440mg、約480mg、約500mg、約520mg、約540mg、約560mg、約580mg、または約600mgの投薬量で投与される、請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 23】

前記イブルチニブが、1日1回、約420mgまたは約560mg/日の投薬量で投与される、請求項 22 に記載の方法。

【請求項 24】

前記イブルチニブが、1日1回、約420mg/日の投薬量で投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記イブルチニブが、1日1回、約560mg/日の投薬量で投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 26】

前記 B 細胞集団がヒト対象に存在する、請求項 1 ~ 25 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記ヒト対象が過剰な B 細胞増殖に関連する疾患または障害を有する、請求項 26 に記載の方法。

【請求項 28】

過剰な B 細胞増殖に関連する前記疾患または障害が癌である、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

前記癌が血液学的悪性疾患である、請求項 28 に記載の方法。

【請求項 30】

前記血液学的悪性疾患がリンパ腫、白血病または骨髓腫である、請求項 29 に記載の方法。

40

【請求項 31】

前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病 (ALL)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、多発性骨髄腫 (MM)、非ホジキンリンパ腫 (NHL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL)、濾胞性リンパ腫 (FL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (WM)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、辺縁帯リンパ腫 (MZL)、バーキットリンパ腫、ヘアリー細胞白血病 (HCL)、およびリヒタートランスフォーメーションからなる群から選択される、請求項 29 または 30 に記載の方法。

50

【請求項 3 2】

前記血液学的悪性疾患が、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、および辺縁帯リンパ腫（MZL）からなる群から選択される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 3】

前記癌が、CD 2 0 を過剰発現する、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記癌が化学療法に対して不応性である、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 3 5】

前記癌が、単独療法として投与される、抗CD 2 0 抗体、P 1 3 K - デルタ阻害剤、またはBTK阻害剤に対して不応性である、請求項 2 8 ~ 3 2 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記癌が非TGR - 1 2 0 2 P 1 3 K - デルタ阻害剤に対して不応性である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記癌が非ウブリツキシマブ抗CD 2 0 抗体に対して不応性である、請求項 3 5 に記載の方法。

20

【請求項 3 8】

前記癌がリツキシマブに対して不応性である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記癌がイブルチニブに対して不応性である、請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 4 0】

前記癌が再発している、請求項 2 8 ~ 3 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 1】

前記ヒト対象が、1 7 p 欠失、1 1 q 欠失、p 5 3、ZAP - 7 0 + および / またはCD 3 8 + を伴う非変異型IgVH、およびトリソミー 1 2 からなる群から選択される、1 つ以上の遺伝子突然変異を有する、請求項 2 6 ~ 4 0 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 4 2】

前記剤 i、i i および i i i の組み合わせは、別々に投与される、請求項 1 ~ 4 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 3】

前記剤 i、i i および i i i の組み合わせは、逐次的に投与される、請求項 4 2 に記載の方法。

【請求項 4 4】

前記剤の組み合わせが、誘導レジメン、地固めレジメンおよび / または維持レジメンで逐次的に投与される、請求項 4 3 に記載の方法。

【請求項 4 5】

部分的な抗腫瘍応答を誘導するために、前記剤 i、i i または i i i のうちの 2 つを一緒に投与し、続いて前記抗腫瘍応答を増強するために前記第 3 の剤を投与する、請求項 4 3 または 4 4 に記載の方法。

40

【請求項 4 6】

すべての剤 i、i i および i i i を前記対象に投与した後に、完全な抗腫瘍応答が観察される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 7】

すべての剤 i、i i および i i i を前記対象に投与した後に、部分的な抗腫瘍応答が観察される、請求項 4 5 に記載の方法。

【請求項 4 8】

50

前記剤 i および i i i が、1 日 1 回、同時にまたは逐次的に投与される、請求項 1 ~ 4 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 4 9】

前記剤 i および i i i が同じ医薬組成物に含有される、請求項 4 8 に記載の方法。

【請求項 5 0】

少なくとも 1 つの追加の治療剤を投与することをさらに含む、請求項 1 ~ 4 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 1】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、ビンカルカロイド、植物アルカロイド、窒素マスタード、プロ
10 テアソーム阻害剤、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、生物
応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン剤、DNA 相互作用剤、
プリン類似体、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、チューブリン
相互作用剤、ホルモン剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤、非 B T K および非 P 1 3 K - デ
ルタチロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、E G F 阻害剤、V E G F 阻害剤、C D K
阻害剤、S R C 阻害剤、c - K i t 阻害剤、H e r 1 / 2 阻害剤、m y c 阻害剤、抗腫瘍
抗体、成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体、タンパク質キナーゼモジ
ュレーター、放射性同位元素、免疫療法、グルココルチコイド、およびこれらの組み合わせ
20 からなる群から選択される、請求項 5 0 に記載の方法。

【請求項 5 2】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ（ベルケ
イド（登録商標））、カルフィルゾミブ（P R - 1 7 1 ）、P R - 0 4 7、ジスルフィラ
ム、ラクタシスチン、P S - 5 1 9、エポネマイシン、エポキシマイシン、アクラシノマ
イシン、C E P - 1 6 1 2、M G - 1 3 2、C V T - 6 3 4 1 7、P S - 3 4 1、ビニル
スルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、P I - 0 8 3、(+ / -) - 7 - メチルオム
ラリド、(-) - 7 - メチルオムラリド、レナリドミド、およびこれらの組み合わせから
なる群から選択される、請求項 5 0 または 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 3】

前記少なくとも 1 つの追加の治療剤が、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンク
リスチン、およびプレドニゾン（C H O P）；リツキサン、シクロホスファミド、ドキソ
30 ルビシン、ピンクリスチンおよびプレドニゾン（R - C H O P）；イホスファミド、カル
ボプラチン、およびエトポシド（I C E）；リツキサン、イホスファミド、カルボプラチ
ン、およびエトポシド（R - I C E）；リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファ
ミド、ビンデシン、ブレオマイシンおよびプレドニゾン（R - A C V B P）；用量調節エ
トポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ピンクリスチン、プレドニゾンおよ
びリツキシマブ（D A - E P O C H - R）；デキサメタゾン、シタラビン、およびシスプラ
チン（D H A P）；ベンダムスチンおよびリツキシマブ（R - ベンダムスチン）；リツキ
シマブ（G e m O x または R - G e m O x）の有無にかかわらず、ゲムシタビンおよびオ
キシリプラチンからなる群から選択される併用化学療法である、請求項 5 0 または請求項
40 5 1 に記載の方法。

【請求項 5 4】

B 細胞集団の増殖を阻害することが、B 細胞を枯渇させることを含む、請求項 1 ~ 5 3
のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 5】

B 細胞集団の増殖を阻害することが、アポトーシスを促進することを含む、請求項 1 ~
5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

B 細胞集団の増殖を阻害することが、細胞周期の停止を促進することを含む、請求項 1
~ 5 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

10

20

30

40

50

B細胞集団の増殖を阻害することが、B細胞受容体（BCR）シグナル伝達経路を遮断することを含む、請求項1～53のいずれか一項に記載の方法。

【請求項58】

B細胞集団の増殖を阻害する前記方法が、対象におけるB細胞増殖性障害を治療する、請求項1～57のいずれか一項に記載の方法。

【請求項59】

前記B細胞増殖性障害が血液学的悪性疾患である、請求項58に記載の方法。

【請求項60】

前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、B細胞リンパ腫、およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、バーキットリンパ腫（BL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、およびリヒターランスフォーメーションからなる群から選択される、請求項59に記載の方法。

10

【請求項61】

（a）請求項1の剤（i）～（iii）の組み合わせと、（b）前記P13K-デルタ選択的阻害剤を、ウブリツキシマブ、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体、またはその断片、およびBTK阻害剤と組み合わせるための説明書と、を含む、キット。

20

【請求項62】

前記キットが、ウブリツキシマブを含む、請求項61に記載のキット。

【請求項63】

前記BTK阻害剤がイブルチニブである、請求項61または62に記載のキット。

【請求項64】

前記BTK阻害剤がアカラブルチニブである、請求項61または62に記載のキット。

【請求項65】

前記P13K-デルタ阻害剤が、（S）-2-（1-（4-アミノ-3-（3-フルオロ-4-イソプロポキシフェニル）-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル）エチル）-6-フルオロ-3-（3-フルオロフェニル）-4H-クロメン-4-オンである、請求項61～64のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項66】

前記P13K-デルタ阻害剤が、TGR-1202である、請求項61～64のいずれか一項に記載のキット。

【請求項67】

B細胞集団の増殖を阻害する方法であって、

（a）治療有効量の剤の組み合わせを前記B細胞集団に投与することであって、前記剤の組み合わせが、

（i）少なくとも1つのP13K-デルタ選択的阻害剤；

（ii）少なくとも1つの抗CD20抗体；および

（iii）少なくとも1つのブルトン型チロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、を含み、

（b）前記B細胞集団の増殖を阻害すること、を含む、方法。

40

【請求項68】

前記抗CD20抗体がグリコエンジニアリングされ、低フコース含量を呈するか、または抗体依存性細胞傷害（ADCC）最適化されている、請求項67に記載の方法。

【請求項69】

前記抗CD20抗体が、ウブリツキシマブである、請求項68に記載の方法。

【請求項70】

前記P13K-デルタ選択的阻害剤が、TGR-1202、イデラリシブ、デュベリシブ（IPI-145）、ACP-319、INCB-50465、およびME-401か

50

らなる群から選択される、請求項 67 ~ 69 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 71】

前記 BTK 阻害剤が、イブルチニブ；アカラブルチニブ；GDC - 0834；ONO - 4059；RN - 486；スペブルチニブ；SNS - 062；HM - 71224；CGI - 560；CGI - 1746；CTA - 056；CNX - 774；BGB - 3111；LFM - A13；PCI - 45227；ダサチニブ；ONO - WG - 307；JTE - 051；AVL - 263；AVL - 291；AVL - 101；TP - 4207；PCI - 45292；PCI - 45466；CG - 036806；TAS - 5567；PCI - 45261；KBP - 7536；HCI - 1684；PLS - 123；BMS - 488516；BMS - 509744；および HY - 11066 からなる群から選択される、請求項 67 ~ 70 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 72】

前記 B 細胞集団がヒト対象に存在する、請求項 67 ~ 71 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 73】

前記ヒト対象が過剰な B 細胞増殖に関連する疾患または障害を有する、請求項 72 に記載の方法。

【請求項 74】

過剰な B 細胞増殖に関連する前記疾患または障害が癌である、請求項 73 に記載の方法。

20

【請求項 75】

前記癌が血液学的悪性疾患である、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

前記血液学的悪性疾患がリンパ腫、白血病または骨髄腫である、請求項 75 に記載の方法。

【請求項 77】

前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、パーキットリンパ腫（BL）、およびリヒター・トランスフォーメーションからなる群から選択される、請求項 75 または 76 に記載の方法。

30

【請求項 78】

前記血液学的悪性疾患は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）、および辺縁帯リンパ腫（MZL）からなる群から選択される、請求項 77 に記載の方法。

【請求項 79】

前記剤 i、ii および iii の組み合わせは、別々に投与される、請求項 67 ~ 78 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 80】

前記剤 i、ii および iii の組み合わせは、逐次的に投与される、請求項 79 に記載の方法。

【請求項 81】

前記剤の組み合わせが、誘導レジメン、地固めレジメンおよび / または維持レジメンで逐次的に投与される、請求項 80 に記載の方法。

【請求項 82】

部分的な抗腫瘍応答を誘導するために、前記剤 i、ii または iii のうちの 2 つを一緒に投与し、続いて前記抗腫瘍応答を増強するために前記第 3 の剤を投与する、請求項 8

50

0 または 8 1 に記載の方法。

【請求項 8 3】

すべての剤 i、i i および i i i を前記対象に投与した後に、完全な抗腫瘍応答が観察される、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

前記剤 i および i i i が、1 日 1 回、同時にまたは逐次的に投与される、請求項 6 7 ~ 8 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 5】

前記剤 i および剤 i i i が同じ医薬組成物に含有される、請求項 8 4 に記載の方法。

【請求項 8 6】

B 細胞集団の増殖を阻害する方法であって、

(a) 治療有効量の剤の組み合わせを前記 B 細胞集団に投与することであって、前記剤の組み合わせが、

(i) T G R - 1 2 0 2、

(i i) ウブリツキシマブ、および

(i i i) イブルチニブを含み、

(b) 前記 B 細胞集団の増殖を阻害すること、を含む、方法。

【請求項 8 7】

前記 B 細胞集団の増殖が血液学的悪性疾患に関連する、請求項 8 6 に記載の方法。

【請求項 8 8】

前記血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病 (A L L)、急性骨髄性白血病 (A M L)、慢性リンパ性白血病 (C L L)、小リンパ球性リンパ腫 (S L L)、多発性骨髄腫 (M M)、非ホジキンリンパ腫 (N H L)、マンツル細胞リンパ腫 (M C L)、濾胞性リンパ腫 (F L)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (W M)、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L)、辺縁帯リンパ腫 (M Z L)、バーキットリンパ腫、ヘアリー細胞白血病 (H C L)、およびリヒタートランスフォーメーションからなる群から選択される、請求項 8 7 に記載の方法。

【請求項 8 9】

(a) 請求項 6 7 ~ 8 8 のいずれか一項に記載の剤 (i) ~ (i i i) の組み合わせ；および (b) 前記 P 1 3 - K デルタ選択的阻害剤を抗 C D 2 0 抗体および B T K 阻害剤と組み合わせて使用するための説明書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、一般に、癌治療の分野に関する。より詳細には、本発明は、(i) 少なくとも 1 つの P 1 3 キナーゼ (P 1 3 K) - デルタ阻害剤、(i i) 少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体、および (i i i) 少なくとも 1 つのブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤を含む剤の組み合わせを対象に投与することにより、B 細胞集団の増殖を阻害し、血液癌などの B 細胞増殖性障害を治療するための方法およびキットに関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

1 世紀以上にわたる専門的な科学および臨床的研究にもかかわらず、癌の治療は現在までに最大の医療上の課題の 1 つである。癌治療は、主に手術、放射線療法、および / または細胞傷害性化学療法の組み合わせに依存していた。しかし、ここ 1 0 年間で、標的癌治療法は腫瘍学分野で新たな時代を切り開いてきた。標的化癌療法は、腫瘍の増殖および進行に必要な特定の分子を妨害するように設計された薬物であり、それらは、モノクローナル抗体 (m A b) または小分子に大別される。標的療法のいくつかの例としては、C D 2 0 (例えば、リンパ腫を治療するためのリツキシマブ / リツキサン (登録商標))、C D 5 2 (例えば、アレムツズマブ / キャンパス (登録商標))、V E G F (例えば、ペバシズマブ / アバスチン (登録商標))、H E R 2 (例えば、H e r 2 + 乳癌および胃癌を

10

20

30

40

50

治療するためのトラスツズマブ／ハーセプチン（登録商標）、EGFR（例えば、結腸直腸癌を治療するためのセツキシマブ／アービタックス（登録商標）、CTLA-4（例えば、黒色腫を治療するためのイピリムマブ／ヤーボイ（登録商標）、およびPD-1（例えば、MDX-1106、CT-011）に対する抗体が挙げられる。小分子療法は、癌細胞の調節不全経路、例えばRAS、RAF、PI3K、MEK、JAK、STAT、およびBTKを標的とする。

【0003】

有効なB細胞癌療法（例えば、リツキサン（登録商標））が存在するが、1つ以上の治療剤に対する次善の応答および／または抵抗性は依然として課題である。したがって、当該技術分野においては、B細胞悪性疾患などのB細胞増殖性疾患の治療のための、より有効で安全で耐久性のある併用療法が必要とされている。

10

【発明の概要】

【0004】

本明細書に記載の併用治療は、血液学的悪性疾患などの対象におけるB細胞増殖障害の進行を治療または遅延させるのに好適である。

【0005】

本明細書においては、1つの態様では、(a) B細胞集団に、治療有効量の剤の組み合わせを投与することであって、剤の組み合わせが、(i) 少なくとも1つのPI3K-デルタ選択的阻害剤、(ii) 少なくとも1つの抗CD20抗体、および(iii) 少なくとも1つのブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤を含み、(b) B細胞集団の増殖を阻害すること、を含むB細胞集団の増殖を阻害する方法を提供する。

20

【0006】

いくつかの実施形態では、PI3K-デルタ阻害剤は、TGR-1202(umbralisibとしても公知である)、イデラリシブ、デュベリシブ(IPI-145)、ACP-319; INCB-50465; およびME-401からなる群から選択される。

【0007】

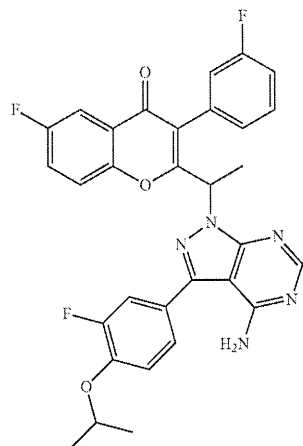
本明細書において、別の態様では、B細胞集団の増殖を阻害する方法であって、(a) 治療有効量の剤の組み合わせをB細胞集団に投与することであって、剤の組み合わせは、

30

【化1】

(i)

(A)



40

(RS) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン;
 (S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン; および

50

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オンのうちの 1 つ以上から選択される、式 A の少なくとも 1 つの P 1 3 K デルタ選択的阻害剤、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ；

(i i) 少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体が、ウブリツキシマブであるか、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体または抗体断片である少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体；および

(i i i) 少なくとも 1 つのブルトン型チロシンキナーゼ (B T K) 阻害剤、を含み、
(b) B 細胞集団の増殖を阻害すること、を含む、方法を提供する。

10

【 0 0 0 8 】

いくつかの実施形態では、式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オンである。

【 0 0 0 9 】

いくつかの実施形態では、式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸 (P T S A) の塩 (T G R - 1 2 0 2 としても公知である) である。

20

【 0 0 1 0 】

いくつかの実施形態では、B 細胞集団の増殖を阻害する方法は、B 細胞を枯渇させることを含む。いくつかの実施形態では、このような方法は、癌が再発した患者に対して使用される。

【 0 0 1 1 】

いくつかの実施形態では、B 細胞集団の増殖を阻害する方法は、B 細胞のアポトーシスを促進することを含む。

【 0 0 1 2 】

いくつかの実施形態では、B 細胞集団の増殖を阻害する方法は、細胞周期の停止を促進することを含む。

30

【 0 0 1 3 】

いくつかの実施形態では、B 細胞集団の増殖を阻害する方法は、B 細胞受容体 (B C R) シグナル伝達経路を遮断することを含む。

【 0 0 1 4 】

いくつかの実施形態では、P 1 3 K - デルタ阻害剤は、毎日、投薬量約 2 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g 、約 4 0 0 m g ~ 約 8 0 0 m g 、約 4 0 0 m g 、約 5 0 0 m g 、約 6 0 0 m g 、約 7 0 0 m g 、約 8 0 0 m g 、約 9 0 0 m g 、約 1 0 0 0 m g 、または約 1 2 0 0 m g で投与される。

【 0 0 1 5 】

いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 4 0 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 4 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 6 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される。

40

【 0 0 1 6 】

いくつかの実施形態では、P 1 3 K - デルタ阻害剤は経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、P 1 3 K - デルタ阻害剤は T G R - 1 2 0 2 であり、経口投与のために配合される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、摂食状態で投与される。

50

【 0 0 1 7 】

いくつかの実施形態では、抗 C D 2 0 抗体はグリコエンジニアリングされて、その F c 領域に低フコース含量を呈するか、または抗体依存性細胞傷害 (A D C C) 最適化される。

【 0 0 1 8 】

いくつかの実施形態では、抗 C D 2 0 抗体は、ウブリツキシマブ (T G - 1 1 0 1 および U T X としても公知である) である。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号 1、2 および 3 の配列の V H C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域、ならびに配列番号 6、7、および 8 の配列の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号 4 の V H および配列番号 9 の V L を含む。

10

【 0 0 1 9 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約 4 5 0 m g ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 2 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 1 0 0 0 m g、約 6 0 0 ~ 約 9 0 0 m g、約 6 0 0 m g、約 7 0 0 m g、約 8 0 0 m g、または約 9 0 0 m g の用量で投与される。

【 0 0 2 0 】

ウブリツキシマブは、約 1 週ごとに 2 回、約 1 週 ~ 9 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、約 7 週ごとに 1 回、約 8 週ごとに 1 回、または約 9 週ごとに 1 回投与してもよい。当業者であれば、患者の臨床奏功率、副作用などに依存して、ウブリツキシマブの投薬量および / またはウブリツキシマブの投与頻度が治療の過程で変化し得る (減少するまたは増加する) ことを理解するであろう。

20

【 0 0 2 1 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約 9 0 0 m g の用量で投与される。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、静脈内投与される。好ましくは、ウブリツキシマブは、静脈内注入によって投与される。

【 0 0 2 2 】

いくつかの実施形態では、BTK 阻害剤は、以下からなる群から選択される ; 1 - [(3 R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (イムブルピカ (登録商標)、イブルチニブ、または P C I - 3 2 7 6 5) ; 1 - (R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 , - ジヒドロキシプロパン - 1 - オン (P C I - 4 5 2 2 7) ; 4 - { 8 - アミノ - 3 - [(2 S) - 1 - (2 - ブチノイル) - 2 - ピロリジニル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル } - N - (2 - ピリジニル) ベンズアミド (アカラブルチニブまたは A C P - 1 9 6) ; (R) - N - (3 - (6 - ((4 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (G D C - 0 8 3 4) ; (S) - 9 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 6 - アミノ - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7 , 9 - ジヒドロ - 8 H - プリン - 8 - オン (O N O - 4 0 5 9 または G S - 4 0 5 9) ; 6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - [1 - メチル - 5 - [[5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 6 - オキソピリジン - 3 - イル] フェニル] イソキノリン - 1 - オン (R N - 4 8 6) ; N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド (スペブルチニブまたは A V L - 2 9 2 または C C - 2 9 2) ; S N S - 0 6 2 (S u n e s i s P h a r m a c e u t i c a l s および B i o g e n により開発、Binner ts , M . E . ら、2015 A A C R - N C I - E O R T C International Conference on Molecular T

30

40

50

argets and Cancer Therapeutics, Boston, MA
 , 11月8日, 2015年を参照されたい); N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチル
 ピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 4 - イル
) オキシ) フェニル) アクリルアミド (HM - 71224); 4 - (tert - ブチル)
 - N - (3 - (8 - (フェニルアミノ) イミダゾ[1, 2 - a]ピラジン - 6 - イル) フ
 ェニル) ベンズアミド (CGI - 560); N - [3 - [4, 5 - ジヒドロ - 4 - メチル
 - 6 - [[4 - (4 - モルホリニルカルボニル) フェニル] アミノ] - 5 - オキソピラジ
 ニル] - 2 - メチルフェニル] - 4 - (1, 1 - ジメチルエチル) - ベンズアミド (CG
 I - 1746); 4 - (4 - ((4 - ((3 - アクリルアミドフェニル) アミノ) - 5 -
 フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (C
 NX - 774); 7 - ベンジル - 1 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 -
 (4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾ[4, 5 - g]キノキサリン
 - 6 (5H) - オン (CTA - 056); - シアノ - - ヒドロキシ - - メチル - N
 - (2, 5 - ジブromoフェニル) プロペンアミド (LFM - A13); N - (2 - クロロ
 - 6 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1
 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1, 3 - チアゾール - 5 - カル
 ボキサミド (スプリセル (登録商標) またはダサチニブまたはBMS - 354825);
 BGB - 3111 (Beigene Co. Ltd., により開発、Tam, C. ら、ア
 ブストラクト#832, Am. Society Hematology (ASH) Ann
 ual Meeting, Orlando, FL, 12月5日~8日, 2015年を参照
 されたい); ONO - WG - 307 (Ono Pharmaceuticals により開
 発、Kozaki, R. ら、Cancer Res 72(8 Suppl): アブスト
 ラクトNo. 857 (2012年)を参照されたい); Yasuhiro, T. ら、Ca
 ncer Res 72(8 Suppl): アブストラクトNo. 2021 (2012
 年); JTE - 051 (Japan Tobacco Inc. により開発); AVL -
 263 またはCC - 263 (Avila Therapeutics / Celgene
 Corporation により開発); AVL - 291 またはCC - 291 およびAVL
 - 101 またはCC - 101 (Avila Therapeutics / Celgene
 Corporation により開発、Evans, E. ら、Paper presen
 ted at the 100th AACR Annual Meeting; 4月1
 8日~22日, 2009年; Denver, COを参照されたい; また、D 'Cruz,
 O. J. らOncotargets Ther. 6:161 - 176 (2013年)を
 参照されたい; TP - 4207 (Tolero Pharmaceuticals, Inc.
 により開発); PCI - 45292 (Pharmacoclics, Inc., によ
 り開発、Chang, B. Y. ら、Arthritis Rheum 62: Suppl
 . 10, アブストラクトNo. 286 (2010年)を参照されたい); Pan, Z. ら
 、Chem Med Chem 2: 58 - 61 (2007年); PCI - 45466 (Pharmacoclics,
 Inc., により開発、米国特許出願公開第2016/0038495号を参照されたい); CG - 036806 (Crystal Genomi
 cs により開発); TAS - 5567 (Taiho Oncology により開発、Ka
 wagishi, A. ら、Mol Cancer Ther 12(11 Suppl)
 (2013年)を参照されたい); A274 およびIrie, H. ら、Mol Canc
 er Ther 12(11 Suppl): A273 (2013年); PCI - 452
 61 (Pharmacoclics, Inc. により開発); KBP - 7536 (KBP
 BioSciences により開発、例えば、米国特許出願公開第2015/0267
 261号を参照されたい); HCI - 1684 (Huntsman Cancer Ins
 titute により開発、Bears, D. J. ら、Cancer Res 71(8
 Suppl): アブストラクトNo. 2788 (2011年)を参照されたい; PLS
 - 123 (Peking University Cancer Hospital により開発、Ding, N. ら、Oncotarget 6: 15122 - 15136 (2

10

20

30

40

50

015年4月)を参照されたい; BMS-488516 (Bristol-Myers Squibbにより開発、Lin, T. A. ら、Biochemistry 43:11056-11062 (2004年); Won, J. ら、International Reviews of Immunology 27:19-41 (2008年)を参照されたい); BMS-509744 (Bristol-Myers Squibbにより開発、Lin, T. A. ら、Biochemistry 43:11056-11062 (2004年); Won, J. ら、International Reviews of Immunology 27:19-41 (2008年)を参照されたい); ベンズアミド、N-[5-[5-[4-アセチル-1-ピペラジニル)カルボニル]-4-メトキシ-2-メチルフェニル]チオ]-2-チアゾリル]-4-[[1,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル]-(HY-11066、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、CAS No. 439574-61-5、AG-F-54930)。

【0023】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ペリジン-1-イル]プロパ-2-エン-1-オン(イブルチニブ)である。

【0024】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、4-{8-アミノ-3-[(2S)-1-(2-ブチノイル)-2-ピロリジニル]イミダゾ[1,5-a]ピラジン-1-イル}-N-(2-ピリジニル)ベンズアミド(アカラブルチニブまたはACP-196)である。

【0025】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1日1回、約200~約800mg、約400~約600mg、約400mg、約420mg、約440mg、約480mg、約500mg、約520mg、約540mg、約560mg、約580mg、または約600mgの投薬量で投与される。

【0026】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは1日1回、約420mgまたは約560mg/日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは1日1回、約420mg/日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは1日1回、約560mg/日の投薬量で投与される。

【0027】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは経口投与される。

【0028】

いくつかの実施形態では、増殖が阻害されるB細胞集団は、ヒト対象内にある。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、過剰なB細胞増殖に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、過剰なB細胞増殖に関連する疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は癌を有する。いくつかの実施形態では、癌は、B細胞血液学的悪性疾患である。特定の実施形態では、B細胞血液学的悪性疾患は、リンパ腫または白血病である。

【0029】

いくつかの実施形態では、B細胞血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、急性単球性白血病(AMoL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、高リスクCLL、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、高リスクSLL、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、ヴァルデンストレーママクログロブリン血症(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、バーキットリンパ腫(BL)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、およびリヒタートランスフォーメーションからなる群から選択される。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 0 】

いくつかの実施形態では、B細胞血液学的悪性疾患は、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、および辺縁帯リンパ腫（MZL）からなる群から選択される。

【 0 0 3 1 】

いくつかの実施形態では、血液学的悪性疾患は、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、縦隔原発B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽球性大細胞型リンパ腫、前駆B-リンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、形質細胞腫、縦隔（胸腺）大B細胞リンパ腫、血管内大型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、ホジキンリンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症からなる群から選択される。

10

【 0 0 3 2 】

いくつかの実施形態では、癌は、CD20を過剰発現する。

【 0 0 3 3 】

いくつかの実施形態では、癌は化学療法に対して不応性である。

【 0 0 3 4 】

いくつかの実施形態では、剤が個別に投与される（すなわち、単独療法として使用される）場合、癌は、本明細書に記載の任意の剤、すなわち抗CD20抗体、P13Kデルタ選択的阻害剤、またはBTK阻害剤に対して不応性である。いくつかの実施形態では、癌は非TGR-1202 P13K-デルタ阻害剤に対して不応性である。

20

【 0 0 3 5 】

いくつかの実施形態では、癌は、非ウブリツキシマブ抗CD20抗体に対して不応性である。

【 0 0 3 6 】

いくつかの実施形態では、癌はリツキシマブに対して不応性である。

【 0 0 3 7 】

いくつかの実施形態では、癌はBTK阻害剤に対して不応性である。

【 0 0 3 8 】

いくつかの実施形態では、癌は、イブルチニブに対して不応性である。

30

【 0 0 3 9 】

いくつかの実施形態では、癌は再発している。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施形態では、ヒト対象は、17p欠失、11q欠失、p53、ZAP-70+および/またはCD38+を伴う非変異型IgVH、ならびにトリソミー12からなる群から選択される1つ以上の遺伝子突然変異を有する。

【 0 0 4 1 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法の剤（i、iiおよびiii）は、別々に投与される。

【 0 0 4 2 】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法の剤（i、iiおよびiii）は、特定の順序（または投与順）は必要ではないが、逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法の剤（iおよびiii）は、同時にまたは逐次的に投与される。

40

【 0 0 4 3 】

いくつかの実施形態では、剤の組み合わせは、誘導レジメン、地固めレジメンおよび/または維持レジメンで逐次的に投与される。

【 0 0 4 4 】

いくつかの実施形態では、剤i、ii、またはiiiのうちの2つと一緒に投与して、部分的な抗腫瘍応答を誘導し、続いて第3の剤を投与して、抗腫瘍応答を増強する。いく

50

つかの実施形態では、すべての剤（例えば、本明細書に開示される i、i i および i i i）を対象に投与後に、完全な抗腫瘍応答（C R）が観察される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、微小残存病変（M R D）で完全奏功を達成する。

【0045】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、3つの剤のすべてを組み合わせる場合、部分奏功（P R）を達成する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、少なくとも2ヶ月間持続する部分奏功（P R）または完全奏功（C R）を達成する。

【0046】

いくつかの実施形態では、剤 i、i i または i i i のうちの少なくとも1つは、奏功した治療後に B 細胞増殖性障害が戻ることのないように維持療法で投与される。いくつかの実施形態では、剤は、維持療法において、長期間、例えば、管理不能な毒性または疾患の進行が生じるまで投与される。いくつかの実施形態では、維持療法は、疾患の進行が生じるときに終了する。

【0047】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法の剤（i および i i i）は、同じ医薬組成物に含有される。いくつかの実施形態では、医薬組成物は経口投与用である。

【0048】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、B 細胞増殖を阻害するための少なくとも1つの追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、ピンカアルカロイド、植物アルカロイド、窒素マスタード、プロテアソーム阻害剤、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、生物応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン剤、DNA 相互作用剤、プリン類似体、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、チューブリン相互作用剤、ホルモン剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤、非 B T K および非 P 1 3 K - デルタチロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、E G F 阻害剤、V E G F 阻害剤、C D K 阻害剤、S R C 阻害剤、c - K i t 阻害剤、H e r 1 / 2 阻害剤、m y c 阻害剤、抗腫瘍抗体、成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体、タンパク質キナーゼモジュレーター、放射性同位元素、免疫療法、グルココルチコイド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0049】

いくつかの実施形態において、少なくとも1つの追加の治療剤は、DNA 相互作用剤（シスプラチンまたはドキソルビシンなど）；トポイソメラーゼ II 阻害剤（エトポシドなど）；トポイソメラーゼ I 阻害剤（C P T - 1 1 またはトボテカンなど）；天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤（パクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン（例えば、イクサベピロン）など）；ホルモン剤（タモキシフェンなど）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（5 - フルオロウラシルなど）；および代謝拮抗物質（メトトレキサートなど）；他のチロシンキナーゼ阻害剤（イレッサおよび O S I - 7 7 4 など）；血管新生阻害剤；E G F 阻害剤；V E G F 阻害剤；C D K 阻害剤；S R C 阻害剤；c - K i t 阻害剤；H e r 1 / 2 阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体（エルピタックス（E G F）およびハーセプチン（H e r 2）など）；および他のプロテインキナーゼモジュレーターからなる群から選択される抗癌剤である。本発明の方法およびキットにおいて使用され得る他の抗癌剤は、腫瘍学の当業者に知られているであろう。

【0050】

いくつかの実施形態では、少なくとも1つの追加の治療剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、カルフィルゾミブ（P R - 1 7 1）、P R - 0 4 7、ジスルフィラム、ラクタシスチン、P S - 5 1 9、エボネマイシン、エボキシマ

10

20

30

40

50

イシン、アクラシノマイシン、CEP - 1612、MG - 132、CVT - 63417、PS - 341、ビニルスルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、PI - 083、(+/-) - 7 - メチルオムラリド、(-) - 7 - メチルオムラリド、レナリドミド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0051】

いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、例えば、「CHOP」((i)シクロホスファミド(シトキサンなど)、(ii)ドキソルビシンまたは他のトポイソメラーゼII阻害剤(アドリアマイシンなど)、(iii)ビンクリスチンまたは他のビンカ(オンコピンなど)、および(iv)ステロイド(ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロンなど)を含む組み合わせ);「R-CHOP」(リツキサン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾンを含む組み合わせ);「ICE」(イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ);「R-ICE」(リツキサン、イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ);「R-ACVP」(リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、プレオマイシンおよびプレドニゾンの組み合わせ);「DA-EPOCH-R」(用量調節エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンおよびリツキシマブの組み合わせ);「R-ベンダムスチン」(ベンダムスチンおよびリツキシマブの組み合わせ);「GemOxまたはR-GemOx」(ゲムシタピンおよびオキサリプラチンの組み合わせ、リツキシマブの有無にかかわらず);「DHAP」(デキサメタゾン、シタラビン、およびシスプラチンを含む組み合わせ)など、化学療法の組み合わせである。

10

20

【0052】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法が提供され、本方法は、(a)治療有効量の剤の組み合わせをB細胞集団に投与することであって、剤は、(i)TGR - 1202、(ii)ウブリツキシマブ、および(iii)イブルチニブを含み、(b)B細胞集団の増殖を阻害することと、を含む。

【0053】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖は血液学的悪性疾患に関連する。いくつかの実施形態では、血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)、バーキットリンパ腫、ヘアリー細胞白血病(HCL)、およびリヒタートランスフォーメーションからなる群から選択される。

30

【0054】

一態様では、少なくとも1つのP13K-デルタ選択的阻害剤、少なくとも1つの抗CD20抗体、および少なくとも1つのBTK阻害剤、ならびに(b)P13-Kデルタ選択的阻害剤を抗CD20抗体およびBTKの阻害剤と組み合わせて使用するための説明書を含むキットが本明細書で提供される。

40

【0055】

別の態様では、式Aの少なくとも1つのP13K-デルタ選択的阻害剤、少なくとも1つの抗CD20抗体、および少なくとも1つのBTK阻害剤を含むキットが本明細書で提供される。特定の実施形態では、本明細書に記載の方法を実施するために使用することができる他の剤、およびこれらの組み合わせもキットに含まれる。

【0056】

いくつかの実施形態では、キットは、(a)本明細書に記載の式AのP13K-デルタ選択的阻害剤、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ;ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体またはその断片;およびBTK阻害剤、ならびに(b)上記のP13K-デルタ選択的阻害剤を

50

、ウブリツキシマブおよび B T K 阻害剤と同じエピトープに結合する、ウブリツキシマブ、または抗 C D 2 0 抗体もしくはその断片と組み合わせて使用するための説明書を含む。

【 0 0 5 7 】

いくつかの実施形態では、キット中の B T K 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態では、キット中の B T K 阻害剤はアカラブルチニブである。

【 0 0 5 8 】

いくつかの実施形態では、キット中の P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オンである。いくつかの実施形態では、キット中の P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロボキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸 (P T S A) 塩 (T G R - 1 2 0 2) である。

【 0 0 5 9 】

いくつかの実施形態では、キットは、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体またはその断片をさらに含む。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、キットは、B 細胞増殖を阻害するために使用することができる 1 つ以上の追加の治療剤をさらに含む。

【図面の簡単な説明】

【 0 0 6 1 】

【図 1】NHL (n = 2 2) および CLL (n = 1 6) の 3 8 名の患者に T G R 1 2 0 2 + ウブリツキシマブ + イブルチニブを投与した第 1 / 1 b 相臨床試験の研究デザインを示す略図である。NHL 患者には、DLBCL、FL、MCL、SLL、および MZL 患者が含まれていた。患者の組織学の詳細は実施例 1 に示す。T G R - 1 2 0 2 およびイブルチニブを 1 日目から 1 日 1 回投与した。ウブリツキシマブ注入は、サイクル 1 の 1 日目、8 日目、および 1 5 日目サイクル 2、3、4、5、6、9 および 1 2 の第 1 日目 (矢印 () によって示されるように) に与えられた。

【図 2】3 6 名の CLL および NHL 患者における T G R - 1 2 0 2 + ウブリツキシマブ + イブルチニブの併用の有効性を示す棒グラフである。有効性は、疾患 / 腫瘍負荷を評価するために少なくとも 1 回の事後ベースラインスキャンを受けたすべての患者における疾患負荷のベースラインからの最良変化率が奏功率と共に反映されている。これらは、NHL および CLL 標準国際作業部会基準 (実施例 1 を参照されたい) に従って決定された。

【図 3】種々の組織学を有する患者が試験に参加した日数 (期間) を示す棒グラフである。患者の 8 1 % が 6 ヶ月以上にわたり試験対象であった。試験の中央値は 1 1 . 1 ヶ月 (範囲は 0 . 4 ~ 3 0 . 1 + 月) であった。「PD」は進行性疾患を示す。

【図 4】3 6 名の CLL および NHL 患者における T G R - 1 2 0 2 + ウブリツキシマブ + イブルチニブの併用の有効性を示す表であり、臨床奏功率 (すなわち、完全奏功 (C R) ; 部分奏功 (P R) ; 全奏功率 (O R R) ; 不変 (S D) ; 進行性疾患 (P D) を示す。

【発明を実施するための形態】

【 0 0 6 2 】

定義

本発明の理解を容易にするために、いくつかの用語および語句を以下に定義する。

【 0 0 6 3 】

別段の指示がない限り、用語「C D 2 0」(B リンパ球 C D 2 0 抗原、M S 4 A 1、B リンパ球表面抗原 B 1、B p 3 5、および白血球表面抗原 L e u - 1 6 としても知られている) は、任意の天然 C D 2 0 を指す。本明細書で使用されるとき、用語「C D 2 0」は、「全長」の未処理 C D 2 0、ならびに細胞内での処理から生じるあらゆる形態の C D 2

10

20

30

40

50

0 を包含する。この用語はまた、C D 2 0 の天然に存在する多様体、例えば、スプライス変異型、対立遺伝子多型、およびアイソフォームも包含する。本明細書中に記載される C D 2 0 ポリペプチドは、ヒト組織型または他の供給源からなどの様々な供給源から単離され得るか、または組換えもしくは合成方法によって調製され得る。C D 2 0 配列の例としては、N C B I 参照番号 N P _ 0 6 8 7 6 9 . 2 および N P _ 6 9 0 6 0 5 . 1 が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 4 】

用語「抗体」は、タンパク質、ポリペプチド、ペプチド、炭水化物、ポリヌクレオチド、脂質、またはこれらの組み合わせなどの標的を、免疫グロブリン分子の可変領域内の少なくとも 1 つの抗原認識部位を介して認識し、特異的に結合する免疫グロブリン分子を意味する。本明細書で使用されるとき、用語「抗体」は、無処置のポリクローナル抗体、無処置のモノクローナル抗体、抗体断片 (F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 および F v 断片など)、一本鎖 F v (s c F v) 変異体、少なくとも 2 つの無処置の抗体から生成された二重特異性抗体などの多重特異性抗体、キメラ抗体、ヒト化抗体、ヒト抗体、抗体の抗原決定部分を含む融合タンパク質、および抗体が所望の生物学的活性を呈する限り、抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子などを包含する。抗体は、5 つの主なクラスの免疫グロブリン、I g A 、 I g D 、 I g E 、 I g G および I g M 、またはアルファ、デルタ、イプシロン、ガンマおよびミューとそれぞれ称される、それらの重鎖定常ドメインの同一性に基づく、そのサブクラス (アイソタイプ) (I g G 1 、 I g G 2 、 I g G 3 、 I g G 4 、 I g A 1 および I g A 2 など) のものであり得る。異なるクラスの免疫グロブリンは、異なる周知のサブユニット構造および三次元構造を有する。抗体は、毒素、放射性同位体などの他の分子に対して裸であっても、またはコンジュゲート結合されていてもよい。

【 0 0 6 5 】

「ブロック」抗体または「アンタゴニスト」抗体は、それが結合する抗原 (C D 2 0 など) の生物学的活性を阻害または低減するものである。特定の実施形態では、ブロック抗体またはアンタゴニスト抗体は、抗原の生物学的活性を実質的にまたは完全に阻害する。望ましくは、生物学的活性は、10%、20%、30%、50%、70%、80%、90%、95%、またはさらには 100% 低減される。

【 0 0 6 6 】

用語「抗 C D 2 0 抗体」または「C D 2 0 に結合する抗体」は、抗体が C D 2 0 を標的とする際の診断剤および / または治療剤として有用であるように十分な親和性で C D 2 0 に結合できる抗体を指す。関連のない非 C D 2 0 タンパク質への抗 C D 2 0 抗体の結合の程度は、例えばラジオイムノアッセイ (R I A) によって測定されたとき、抗体の C D 2 0 への結合の約 10% 未満である。特定の実施形態では、C D 2 0 に結合する抗体は、1 μ M 、 100 n M 、 10 n M 、 1 n M 、または 0 . 1 n M の解離定数 (K d) を有する。

【 0 0 6 7 】

用語「抗体断片」は、無処置の抗体の一部を指し、無処置の抗体の抗原決定性可変領域を指す。抗体断片の例としては、F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 、および F v 断片、線状抗体、一本鎖抗体、および抗体断片から形成される多重特異性抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 6 8 】

「モノクローナル抗体」とは、単一の抗原決定基またはエピトープの高度に特異的な認識および結合に関与する均質な抗体集団を指す。これは、典型的には異なる抗原決定基に対して向けられる異なる抗体を含むポリクローナル抗体とは対照的である。用語「モノクローナル抗体」は、無処置および全長のモノクローナル抗体、ならびに抗体断片 (F a b 、 F a b ' 、 F (a b ') 2 、 F v など)、一本鎖 (s c F v) 突然変異体、抗体部分を含む融合タンパク質、および抗原認識部位を含む任意の他の修飾免疫グロブリン分子を包含する。さらに、「モノクローナル抗体」は、ハイブリドーマ、ファージ選択、組換え発

現、およびトランスジェニック動物を含むが、これに限定されない任意の数の様式で作製されたこれらの抗体を指す。

【0069】

用語「ヒト化抗体」は、特異的な免疫グロブリン鎖、キメラ免疫グロブリン、または最小の非ヒト（例えばマウス）配列を含むその断片である非ヒト（例えばマウス）抗体の形態を指す。典型的には、ヒト化抗体は、相補性決定領域（CDR）由来の残基が、所望の特異性、親和性、および能力を有する非ヒト種（例えばマウス、ラット、ウサギ、ハムスター）のCDR由来の残基によって置換されているヒト免疫グロブリンである（Jonesら、Nature 321:522-525（1986年）；Riechmannら、Nature 332:323-327（1988年）；Verhoeyenら、Science 239:1534-1536（1988年））。場合によっては、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク領域（FR）残基は、所望の特異性、親和性および能力を有する非ヒト種由来の抗体において対応する残基と置換される。ヒト化抗体は、抗体特異性、親和性および/または能力を改良および最適化するために、Fvフレームワーク領域および/または置換された非ヒト残基内のいずれかにおいて追加の残基の置換によってさらに修飾することもできる。一般に、ヒト化抗体は、非ヒト免疫グロブリンに対応するCDR領域のすべてまたは実質的にすべてを含有する少なくとも1つ、典型的には2つまたは3つの可変ドメインの実質的にすべてを含み、FR領域のすべてまたは実質的にすべてがヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、免疫グロブリン定常領域またはドメイン（Fc）の少なくとも一部分、典型的にはヒト免疫グロブリンのものを含むことができる。ヒト化抗体を作製するために使用される方法の例は、米国特許第5,225,539号または同第5,639,641号に記載されている。

【0070】

抗体の「可変領域」は、抗体軽鎖の可変領域または抗体重鎖の可変領域が単独であるもの、または組み合わせているもののいずれかを指す。重鎖および軽鎖の可変領域はそれぞれ、超可変領域としても公知である3つの相補性決定領域（CDR）によって連結された4つのフレームワーク領域（FR）からなる。各鎖中のCDRは、FRによって近接して一緒に保持され、他の鎖由来のCDRと共に、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する。CDRを決定するための少なくとも2つの技術がある：（1）異種間配列可変性に基づくアプローチ（すなわち、Kabatra、Sequences of Proteins of Immunological Interest（第5版、1991年、National Institutes of Health, Bethesda Md.））；および（2）抗原-抗体複合体の結晶学的研究に基づくアプローチ（Al-lazikaniら、Biol. 273:927-948（1997年））。さらに、CDRを決定するために、これらの2つのアプローチの組み合わせが当技術分野で使用されることもある。

【0071】

Kabatナンバリングシステムは、一般的に、可変ドメインの残基（軽鎖の約1~107残基および重鎖の1~113残基）を参照する際に使用される（例えば、Kabatra、Sequences of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.（1991年））。

【0072】

Kabatなどのアミノ酸位置のナンバリングは、抗体のコンパイルの重鎖可変ドメインまたは軽鎖可変ドメインに使用されるナンバリングシステムを指す（Kabatra、Sequences of Proteins of Immunological Interest, 第5版, Public Health Service, National Institutes of Health, Bethesda, Md.（1991年））。このナンバリングシステムを使用して、実際の線状アミノ酸配列は、可変ドメインのFRまたはCDRの短縮または挿入に対応する、より少ないまたは追加のアミノ酸を

含むことができる。例えば、重鎖可変ドメインは、H2の残基52の後の単一アミノ酸挿入物（Kabatによる残基52a）および重鎖FR残基82の後の挿入残基（例えば、Kabatによる残基82a、82bおよび82cなど）を含むことができる。残基のKabatナンバリングでは、所定の抗体については、抗体の配列の相同性領域における「標準的な」Kabat番号付き配列とアライメントすることにより決定することができる。Chothiaは、代わりに構造ループの位置を指す（Chothia and Lesk, J. Mol. Biol. 196: 901-917 (1987年)）。Kabatのナンバリング規則を使って番号を付けた場合、Chothia CDR-H1ループの終端は、ループの長さによってH32とH34の間で変化する（これはKabatナンバリングスキームがH35AとH35Bに挿入するためであり、35Aまたは35Bがいずれも存在しない場合、ループは32で終了し、35Aのみが存在する場合、ループは33で終了し、35Aおよび35Bが両方とも存在する場合、ループは34で終了する）。AbM超可変領域は、Kabat CDRとChothia構造ループとの間の妥協を表し、Oxford MolecularのAbM抗体モデリングソフトウェアによって使用される。

【表1】

ループ	Kabat	AbM	Chothia
L1	L24-L34	L24-L34	L24-L34
L2	L50-L56	L50-L56	L50-L56
L3	L89-L97	L89-L97	L89-L97
H1	H31-H35B	H26-H35B (Kabat ナンバリング)	H26-H32..34
H1	H31-H35	H26-H35 (Chothia ナンバリング)	H26-H32
H2	H50-H65	H50-H58	H52-H56
H3	H95-H102	H95-H102	H95-H102

【0073】

用語「ヒト抗体」は、ヒト、または当技術分野で公知の任意の技術を用いて作製されたヒトにより産生される抗体に対応するアミノ酸配列を有する抗体によって産生される抗体を意味する。ヒト抗体のこの定義には、無処置のまたは完全長の抗体、その断片、ならびに/または少なくとも1つのヒト重鎖および/または軽鎖ポリペプチドを含む抗体（例えば、マウス軽鎖およびヒト重鎖ポリペプチドを含む抗体など）を含む。

【0074】

用語「キメラ抗体」は、免疫グロブリン分子のアミノ酸配列が2つ以上の種に由来する抗体を指す。典型的には、軽鎖および重鎖の両方の可変領域が、所望の特異性、親和性および能力を有する哺乳動物のうちの1種（例えば、マウス、ラット、ウサギなど）に由来する抗体の可変領域に対応し、定常領域は、別の種（通常はヒト）由来の抗体の配列と相同であり、これにより、その種において免疫応答が誘発されるのを避けるようにする。

【0075】

用語「エピトープ」または「抗原決定基」は、本明細書中では同義的に使用され、特定の抗体によって認識され、特異的に結合され得る抗原の部分指す。抗原がポリペプチドである場合、エピトープは、隣接するアミノ酸およびタンパク質の三次折り畳みによって並置される非隣接アミノ酸の両方から形成され得る。隣接するアミノ酸から形成されたエピトープは、典型的にはタンパク質変性時に保持されるが、三次折り畳みによって形成さ

れたエピトープは、典型的には、タンパク質変性の際に失われる。エピトープは、典型的には、独特の空間立体配座で少なくとも3個、より通常には少なくとも5個または8～10個のアミノ酸を含む。

【0076】

「結合親和性」は、一般に、分子（例えば、抗体）の単一の結合部位とその結合パートナー（例えば、抗原）との間の非共有結合相互作用を総和した強度を指す。他に示されない限り、本明細書で使用されるとき、「結合親和性」は、結合対（例えば、抗体および抗原）のメンバー間の1:1の相互作用を反映する固有の結合親和性を指す。分子XのそのパートナーYに対する親和性は、一般に、解離定数（ K_d ）によって表すことができる。親和性は、本明細書に記載のものを含む当技術分野で公知の一般的な方法によって測定することができる。低親和性抗体は、一般に抗原にゆっくりと結合し、容易に解離する傾向があるが、高親和性抗体は、一般に抗原により速く結合し、長期間結合したままである傾向がある。結合親和性を測定する様々な方法が当技術分野で公知であり、そのいずれも本発明の目的のために使用することができる。特定の例示的な実施形態を本明細書に記載する。

10

【0077】

本明細書において結合親和性を指すために使用される場合、「それ以上」は、分子とその結合パートナーとの間のより強い結合を指す。本明細書で使用する場合、「それ以上」は、より小さい数値 K_d 値によって表されているものより強い結合を指す。例えば、「0.6 nMまたはそれ以上」である、抗原に対する親和性を有する抗体は、抗原に対する抗体の親和性が<0.6 nM、すなわち0.59 nM、0.58 nM、0.57 nMなどの0.6 nM未満の任意の値である。

20

【0078】

本明細書で使用されるとき、「実質的に類似している」または「実質的に同じ」という語句は、2つの数値（一般的に、一方は本発明の抗体に関連するものであり、他方は参照/比較抗体に関連するものである）間の類似度が十分に高いことを意味する。これにより、当業者は、値（例えば、 K_d 値）によって測定された生物学的特性の文脈内において、2つの値の差異は、生物学的および/または統計学的有意性がほとんどないか、またはまったくないと考えられるようになる。2つの値の差異は、参照/比較抗体の値に対応して、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約20%未満または約10%未満である。

30

【0079】

「単離された」ポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞または組成物は、自然界には見られない形態のポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞または組成物である。単離されたポリペプチド、抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞または組成物には、もはや自然界に存在する形態ではない程度に精製されたものが含まれる。いくつかの実施形態では、単離された抗体、ポリヌクレオチド、ベクター、細胞、または組成物は、実質的に純粋である。

【0080】

本明細書で使用されるとき、「実質的に純粋」とは、少なくとも50%純粋（すなわち、汚染物質を含まない）、少なくとも90%純粋、少なくとも95%純粋、少なくとも98%純粋、または少なくとも99%純粋である物質を指す。

40

【0081】

用語「癌」および「癌性」は、細胞の集団が制御されていないまたは調節されていない細胞成長によって特徴付けられている哺乳動物における生理学的状態を指すか、またはその状態を記載している。癌の例としては、例えば、癌腫、リンパ腫、芽腫、肉腫、および白血病が挙げられる。

【0082】

本明細書で使用されるとき、用語「B細胞増殖性障害」または「B細胞リンパ増殖性障害」は、B細胞悪性疾患（B細胞癌）などに見られる、対象においてB細胞の集団が過剰

50

量で産生されている対象における疾患または障害を指す。

【0083】

用語「B細胞癌」または「B細胞悪性疾患」は、血液、骨髄またはリンパ節におけるB細胞の制御されていない、または調節されていない成長を指す。当業者であれば、B細胞悪性疾患が、リンパ腫、白血病および骨髄腫を含む血液学的悪性疾患の一種であることを理解するであろう。B細胞悪性疾患は、不活性であるか、または高悪性度であり得る。本発明の方法またはキットによって治療され得る血液学的悪性疾患の非限定的例としては、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、ヴァルデンストレーンマクログロブリン血症(WM)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、辺縁帯リンパ腫(MZL)(外節MZL、結節MZL、および脾臓MZLなど)、ヘアリー細胞白血病(HCL)、パーキットリンパ腫(BL)、ならびにリヒター・トランスフォーメーションが挙げられる。いくつかの実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞DLBCL(ABC-DLBCL)、胚中心B細胞DLBCL(GBCL-DLBCL)、ダブルヒットDLBCL(DH-DLBCL)、またはトリプルヒットDLBCL(TH-DLBCL)である。いくつかの実施形態では、特定のCLL(または本明細書に記載のものなどの他の白血病)は、より多くの遺伝的突然変異のうちの1つが存在するために「高リスク」であると考えられる。本明細書で使用されるとき、例えば、「高リスク」CLLは、以下の遺伝子突然変異のうちの少なくとも1つを特徴とするCLLを意味する：17p欠失；11q欠失；p53；ZAP-70+および/またはCD38+を伴う非変異型IgVH；トリソミー12。

10

20

【0084】

「腫瘍」および「新生物」は、過剰な細胞成長または増殖に起因する任意の組織塊、前癌病変など良性(非癌性)または悪性(癌性)のいずれかを指す。

【0085】

用語「癌細胞」、「腫瘍細胞」および文法上の等価物は、腫瘍細胞集団の大部分を構成する非腫瘍形成細胞および腫瘍形成性幹細胞(癌幹細胞)の両方など、腫瘍または前癌病変に由来する細胞の総集団を指す。本明細書で使用されるとき、用語「腫瘍細胞」は、それらの腫瘍細胞を癌幹細胞と区別するために、更新および分化する能力を有さない腫瘍細胞のみに言及する場合、「非腫瘍原性」という用語によって変更される。

30

【0086】

用語「対象」は、特定の治療のレシピエントとなるヒト、非ヒト霊長類、げっ歯類などを含むが、これに限定されない任意の動物(例えば、哺乳動物)を指す。典型的には、用語「対象」および「患者」は、本明細書では、ヒト対象に関して同義的に使用される。

【0087】

細胞「集団」は、単一の細胞または複数の細胞を指すことができる。1つまたは複数の細胞は、培養中の細胞(インビトロ)または生体内の細胞(インビボ)であり得る。例えば、細胞集団は、ヒト対象または患者に存在し得る。「B細胞集団」は、単一のB細胞または複数のB細胞を指す。当業者であれば、「B細胞」(「Bリンパ球」としても公知である)は、リンパ球サブタイプの白血球(WBC)の型を指すことを理解するであろう。B細胞は、適応免疫系の体液性免疫構成成分において、抗体を分泌することによって機能する。

40

【0088】

用語「医薬製剤」は、有効成分の生物学的活性が有効であり得るような形態であり、製剤が投与される対象にとって容認できないほど毒性である追加の構成成分をいずれも含まない製剤を指す。このような製剤は、無菌であり得る。

【0089】

本明細書に開示される抗体または剤の「有効量」は、具体的に述べられた目的を果たすのに十分な量である。「有効量」は、記載された目的に関連して、当業者によって経験的

50

に、かつ常規的な様式で決定され得る。

【0090】

用語「治療有効量」は、対象または哺乳動物における疾患または障害を「治療する」ために有効である、本明細書に開示される剤（例えば、モノクローナル抗体、小分子、化学療法薬など）の量を指す。癌の場合、治療有効量の剤または薬物により、癌細胞の数を減少させること、腫瘍径を縮小すること、末梢器官への癌細胞の浸潤を阻害する（すなわち、ある程度まで遅く、特定の実施形態では停止させる）こと、腫瘍転移を阻害する（すなわち、ある程度まで遅くする、ある実施形態では停止させる）こと、腫瘍増殖をある程度まで阻害すること、および/または癌に関連する症状のうちの1つ以上をある程度まで緩和することが可能になる。本明細書の「治療する」の定義を参照されたい。薬物が既存の癌細胞の成長を防止し、および/またはこれらの癌細胞を死滅させることができる範囲で、これは細胞増殖抑制性および/または細胞傷害性であり得る。「予防的有効量」は、所望の予防結果を達成するのに必要な投薬量および期間で有効である量を指す。必ずしもではないが、典型的には、予防用量は、疾患の前または初期の対象において使用されるため、予防的有効量は、治療有効量より少ないものとなる。

10

【0091】

「治療する」、「治療」、「治療するために」、「治療効果を有する」、「緩和する」、「緩和するために」、または「進行を遅くする」などの用語は、1) 診断された病的状態または障害（例えば、血液学的悪性疾患）を治癒すること、これらの進行を遅らせること、症状を軽減すること、および/または進行を停止させること、ならびに2) 標的病理学的状態または障害の発症を予防および/または遅延させる予防的（prophylactic）または予防的（preventative）手段の両方を指す。従って、治療を必要とする患者としては、すでに障害を有する患者、障害を有する傾向がある患者、その障害を予防させる患者が挙げられる。特定の実施形態では、患者が、悪液質の減少、生存時間の増大、腫瘍の進行までの時間の延長、腫瘍質量の減少、腫瘍負荷の軽減および/または腫瘍転移までの時間、ならびに腫瘍の再発または進行性疾患、腫瘍応答、完全奏功（CR）、部分奏功（PR）、不変、無増悪生存期間（PFS）、全生存期間（OS）までの時間の延長のうちの1つ以上を示す場合、対象は、本発明の方法により、癌が奏功するように「治療」されている。これらは、そのそれぞれが国立癌研究所および米国食品医薬品局（FDA）によって設定された新薬の承認のための基準によって判定されたものである。Johnsonら, J. Clin. Oncol. 21: 1404 - 1411 (2003年)を参照されたい。いくつかの実施形態では、上記で定義した「治療効果」はまた、毒性もしくは有害な副作用の低下、および/または忍容性の改善を包含する。

20

30

【0092】

抗CD20抗体（例えば、ウブリツキシマブ）、P13K-デルタ選択的阻害剤（例えば、TGR-1202）、およびBTK阻害剤（例えば、イブルチニブ）の「組み合わせ」は、一般に、「剤の組み合わせ」と同義である。「剤の組み合わせ」とは、B細胞の同じ集団もしくは同じ対象に、同時に、逐次的に、または同時にかつ逐次的に行うこれらの3つの剤の各々の少なくとも1つ（各剤の2つ以上のタイプであってもよい）を投与することを指す。従って、一例として、P13K-デルタ選択的阻害剤の投与の前または後（例えば、時間（複数可）ごと、日（複数可）ごと、週（複数可）ごとまたは月（複数可）ごと）に抗CD20抗体を投与することは、BTK阻害剤を投与する前または後（例えば、時間（複数可）ごと、日（複数可）ごと、週（複数可）ごとまたは月（複数可）ごと）が、剤の組み合わせの投与を構成することになる。文脈から当業者に明らかであるように、「剤の組み合わせ」は、本明細書に記載のように、抗CD20抗体（例えば、ウブリツキシマブ）、P13K-デルタ選択的阻害剤（例えば、TGR-1202）、およびBTK阻害剤、および1つ以上の追加の治療剤を含み得る。さらに、抗CD20抗体またはその断片、P13K-デルタ選択的阻害剤およびBTK阻害剤の同時投与も、抗CD20抗体またはその断片、P13K-デルタ阻害剤およびBTK阻害剤が単一の医薬製剤中に一緒に投与されるか、または同じもしくは異なる投与経路のいずれかによって別個の医薬製

40

50

剤中に同時に投与されるかどうかにかかわらず、抗CD20抗体またはその断片、P13K-デルタ選択的阻害剤およびBTK阻害剤の組み合わせの投与を構成する。さらに、用語「剤の組み合わせ」は、剤が同じもしくは異なる投与経路によって、または同じ時間もしくは異なる時間で投与される治療レジメンを含むことが意図される。

【0093】

本明細書で使用されるとき、用語「誘導」または「誘導療法」は、B細胞増殖性障害を治療するために投与される、本明細書に開示される第1の剤または剤の組み合わせを指す。第1の剤または剤の組み合わせが完全奏功をもたらさないか、または重大な副作用を引き起こす場合は、代わりに他の剤を追加または使用することができる（「地固め」を参照）。誘導はまた、一次療法、または一次治療とも呼ばれ、疾患の負荷における若干の初期減少を誘導する目的で投与される。例えば、誘導療法は、抗CD20阻害剤およびP13Kデルタ阻害剤の使用を含み得る。

10

【0094】

本明細書で使用されるとき、「地固め」または「地固め療法」は、誘導療法後に与えられる治療を指す。地固め療法は、誘導療法後に体内に残っていると考えられるあらゆる悪性B細胞を死滅させるために用いられる。例えば、抗CD20阻害剤およびP13Kデルタ阻害剤が誘導療法として使用される場合、地固め療法ではBTK阻害剤を使用することを含み得る。地固めは、強化療法とも呼ばれている。

【0095】

本明細書で使用されるとき、「維持」または「維持療法」は、B細胞増殖性障害が最初の治療により奏功した後に戻ることのないように補助するために与えられる治療を指す。維持療法には、地固め段階で使用された剤と同じ剤による治療が含まれてもよく、この段階での剤は長期間投与されてもよい。

20

【0096】

治療（例えば、抗CD20抗体による）に対して「応答しない」、「不十分な応答である」、または「不応性」である腫瘍は、承認された動物モデルまたはヒト臨床試験において、治療していない場合、またはプラセボでの治療と比較して、その治療に対する応答において、統計的に有意な改善を示さないか、または最初の治療には応答するが、治療が続くにつれて腫瘍が成長する。

【0097】

本明細書において同義的に使用される「ポリヌクレオチド」または「核酸」は、任意の長さのヌクレオチドのポリマーを指し、これにはDNAおよびRNAを含む。ヌクレオチドは、デオキシリボヌクレオチド、リボヌクレオチド、修飾ヌクレオチドもしくは塩基、および/もしくはそれらの類似体、またはDNAもしくはRNAポリメラーゼによってポリマーに取り込まれ得る任意の基質であり得る。ポリヌクレオチドは、メチル化ヌクレオチドおよびそれらの類似体などの修飾ヌクレオチドを含むことができる。存在する場合、ヌクレオチド構造の改変は、ポリマーのアセンブリの前または後に行われ得る。ヌクレオチドの配列は、非ヌクレオチド構成成分によって中断され得る。

30

【0098】

用語「ポリペプチド」、「ペプチド」および「タンパク質」は、任意の長さのアミノ酸のポリマーを指すために本明細書では同義的に使用される。ポリマーは、直鎖状または分枝鎖状であってもよく、修飾アミノ酸を含んでもよく、非アミノ酸によって中断されてもよい。これらの用語はまた、天然の、または介入によって修飾された（例えばジスルフィド結合形成、グリコシル化、脂質化、アセチル化、リン酸化、または標識構成成分とのコンジュゲート結合などの他の任意の操作または修飾など）アミノ酸ポリマーを包含する。また、定義には、例えば、アミノ酸（例えば、非天然アミノ酸などを含む）の1つ以上の類似体、ならびに当該分野で公知の他の修飾を含むポリペプチドも含まれる。本発明のポリペプチドは抗体に基づくため、特定の実施形態では、ポリペプチドは一本鎖または関連鎖として発生し得ることが理解される。

40

【0099】

50

2つ以上の核酸またはポリペプチドの文脈における用語「同一性」またはパーセント「同一性」は、配列相同性の一部として、いかなる保存的アミノ酸置換も考慮することなく、最大の対応のために比較およびアラインされた場合（必要に応じてギャップを導入する）、同一であるか、または同一であるヌクレオチドまたはアミノ酸残基の特定の割合（パーセンテージ）を有する2つ以上の配列または部分配列を指す。パーセント同一性は、配列比較ソフトウェアもしくはアルゴリズム、または目視検査を用いて測定することができる。アミノ酸またはヌクレオチド配列のアライメントを得るために使用され得る、様々なアルゴリズムおよびソフトウェアが当該分野において公知である。配列アライメントアルゴリズムのこのような非限定的例の1つは、Karlinら、Proc. Natl. Acad. Sci., 87:2264-2268 (1990年)に記載されたアルゴリズムであり、Karlinら、Proc. Natl. Acad. Sci., 90:5873-5877 (1993年)において改訂され、NBLASTおよびXBLASTプログラム(Altschulら、Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997年))に組み込まれている。特定の実施形態では、Gapped BLASTをAltschulら、Nucleic Acids Res., 25:3389-3402 (1997年)に記載されているように使用することができる。BLAST-2、WU-BLAST-2(Altschulら、Methods in Enzymology, 266:460-480 (1996年))、ALIGN、ALIGN-2(Genentech、South San Francisco、California)またはMegalign(DNASTAR)は、配列をアラインするために使用され得る追加の公的に入手可能なソフトウェアプログラムである。特定の実施形態では、2つのヌクレオチド配列間のパーセント同一性は、GCGソフトウェアのGAPプログラムを使用して決定される(例えば、NWSgapdna.CMPマトリックスおよびギャップウェイト(gap weight)40、50、60、70、または90および長さウェイト(length weight)1、2、3、4、5または6を使用する)。特定の代替実施形態では、Needleman and Wunschのアルゴリズムを組み込んだGCGソフトウェアパッケージ内のGAPプログラム(J. Mol. Biol. 48:444-453 (1970年))を使用して、2つのアミノ酸配列間のパーセント同一性を決定することができる(例えば、Blossum 62マトリックスまたはPAM250マトリックスのいずれか、およびギャップウェイト16、14、12、10、8、6、または4、長さウェイト1、2、3、4、5を使用する)。あるいは、特定の実施形態では、ヌクレオチド配列またはアミノ酸配列間のパーセント同一性は、MyersおよびMillerのアルゴリズム(CABIOS, 4:11-17 (1989年))を用いて決定される。例えば、パーセント同一性は、ALIGNプログラム(バージョン2.0)を使用し、残基表、ギャップ長ペナルティ12およびギャップペナルティ4を有するPAM120を使用して決定することができる。特定のアライメントソフトウェアによる最大アライメントのための適切なパラメータは、当業者によって決定され得る。特定の実施形態では、アライメントソフトウェアのデフォルトパラメータが使用される。特定の実施形態では、第1のアミノ酸配列の第2の配列アミノ酸に対するパーセント同一性「X」は、 $100 \times (Y/Z)$ として計算され、Yは、第1および第2の配列のアライメントにおいて同一マッチとしてスコア付けされたアミノ酸残基の数であり(目視検査または特定の配列アライメントプログラムによってアラインされたもの)、Zは、第2の配列における残基の総数である。第1の配列の長さが第2の配列よりも長い場合、第2の配列に対する第1の配列のパーセント同一性は、第1の配列に対する第2の配列のパーセント同一性よりも長くなる。

【0100】

非限定的な例として、任意の特定のポリヌクレオチドが、参照配列に対して、あるパーセンテージ配列同一性(例えば、少なくとも80%同一であり、少なくとも85%同一であり、少なくとも90%同一であり、およびいくつかの実施形態では少なくとも95%、96%、97%、98%、または99%である)を有するかどうかを、特定の実施形態で

は、Bestfitプログラム（ウィスコンシン配列分析パッケージ、バージョン8、Unix、Genetics Computer Group、University Research Park、575 Science Drive、Madison、WI 53711）を用いて決定することができる。Bestfitは、局所相同性アルゴリズム（Smith and Waterman, Advances in Applied Mathematics 2: 482-489 (1981年)）を用いて、2つの配列間の相同性の最良のセグメントを見つける。Bestfitまたは任意の他の配列アライメントプログラムを使用して、特定の配列が、例えば、本発明によって参照配列と95%同一であるかを決定する場合、パラメータは、同一性のパーセンテージが参照ヌクレオチド配列の全長にわたって計算され、参照配列中のヌクレオチドの総数の5%までの相同性のギャップが許容されるように設定される。

10

【0101】

いくつかの実施形態では、本発明の2つの核酸またはポリペプチドは実質的に同一であり、これは、最大の対応のために比較され、アラインされたとき、配列比較アルゴリズムを使用して測定すると、または目視検査により、少なくとも70%、少なくとも75%、少なくとも80%、少なくとも85%、少なくとも90%、およびいくつかの実施形態では、少なくとも95%、96%、97%、98%、99%のヌクレオチドまたはアミノ酸残基の同一性を有することを意味する。特定の実施形態では、同一性が、少なくとも約10、約20、約40～60残基の長さ、またはそれらの間の任意の整数値、または60～80残基より長い領域、少なくとも約90～100残基である配列の領域に存在するか、または配列が、例えば、ヌクレオチド配列のコード領域など、比較される配列の全長において実質的に同一である。

20

【0102】

量、材料の比、材料の物理的特性、および/または使用を示す本開示における数字はすべて、別のように明示的に指示されている場合を除いて、「約」という語によって修飾されていると理解されるべきである。数値または数値範囲を指すときの用語「約」は、言及された数値または数値範囲が実験的変動内の（または統計的実験誤差内の）近似であることを意味し、したがって数値または数値範囲は、例えば、記載された数または数値範囲の1%～15%の間で変動し得る。

30

【0103】

本発明の化合物は、1つ以上の不斉中心（キラル中心）を含むことができ、従って、エナンチオマー、ジアステレオマー、および絶対立体化学の観点から、(R)-または(S)-として定義できる他の立体異性体を生じさせることができる。本開示は、このような可能な形態のすべて、ならびにそれらのラセミ体および分割体およびそれらの混合物を包含することを意味する。個々のエナンチオマーは、本開示を考慮して当該分野で公知の方法に従って分離することができる。

40

【0104】

本明細書で使用されるとき、用語「立体異性体」は、空間におけるそれらの原子の配向のみが異なる個々の分子のすべての異性体の総称である。これには、互いに鏡像ではない2つ以上のキラル中心を有する化合物のエナンチオマーおよび異性体（ジアステレオマー）を含む。

40

【0105】

用語「キラル中心」は、4つの異なる基が付着している炭素原子を指す。

【0106】

用語「エナンチオマー」および「エナンチオマー性」は、その鏡像に重ね合わせることができない分子を指し、したがって光学活性であり、エナンチオマーは一方に偏光面を回転させ、その鏡像化合物は、その反対方向に偏光面を回転させる。

【0107】

用語「ラセミ」は、エナンチオマーの等価部分の混合物を指し、その混合物は光学的に不活性である。

50

【0108】

用語「分割」は、分子の2つのエナンチオマー形態のうちの1つの分離、濃縮または枯渇を指す。

【0109】

本開示は、本発明の化合物の溶媒和物を包含する。溶媒和物は、典型的には、化合物の生理活性または毒性を有意に変化させず、また同様に薬理的等価物として機能し得る。本明細書で使用される用語「溶媒和物」は、本開示の化合物と溶媒分子、例えば、溶媒和物、ジソルベート、モノソルベートまたはヘミソルベートとの組み合わせ、物理的会合および/または溶媒和であり、本開示の化合物に対する溶媒分子の比は、それぞれ、約2:1、約1:1、または約1:2である。この物理的会合は、水素結合を含む様々な程度のイオン結合および共有結合を伴う。場合によっては、溶媒和物は、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれる場合などで、単離され得る。したがって、「溶媒和物」は、溶液相および単離可能な溶媒和物の両方を包含する。本発明の化合物は、水、メタノール、エタノールなどの薬学的に許容される溶媒との溶媒和形態として存在することができ、本開示は、本発明の化合物の溶媒和形態および非溶媒和形態の両方を含むことが意図される。1つのタイプの溶媒和物は水和物である。「水和物」は、溶媒分子が水である溶媒和物の特定のサブグループに関する。溶媒和物は、典型的には、薬理的等価物として機能し得る。溶媒和物の調製は、当該分野で公知である。例えば、Caira, M.ら、J. Pharmaceut. Sci. 93: 601-611 (2004); van Tonder, E. C.ら、AAPS Pharm. Sci. Tech. 5(1): Article 12 (2004年); および Bingham, A. L.ら、Chem. Commun. 603-604 (2001) を参照されたい。溶媒和物を調製する典型的な非限定的プロセスは、約20 ~ 約25 の温度で本発明の化合物を所望の溶媒（有機、水またはそれらの混合物）に溶解すること、次いで結晶を形成するのに十分な速度で溶液を冷却すること、および例えばろ過などの公知の方法により結晶を単離することを伴う。赤外分光法などの分析技術を用いて、溶媒和物の結晶中の溶媒の存在を確認することができる。

10

20

【0110】

用語「プロドラッグ」は、化合物の不活性前駆体であり、正常な代謝プロセスによって体内でその活性形態に変換される化合物を指す。プロドラッグ設計は、一般に、Hardman, J. G.ら（編）「Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics」（第9版、11~16頁（1996年））で論じられている。Higuchiら「Prodrugs as Novel Delivery Systems」第14巻、ASCD Symposium Series、およびRoche（編）「Bioreversible Carriers in Drug Design」（American Pharmaceutical Association and Pergamon Press（1987年））では、より深く論じられている。例解すると、プロドラッグは、例えば、エステルまたはアミド結合の加水分解によって薬理的活性形態に変換され、それにより、得られた生成物に官能基を導入するか、または官能基に曝露することができる。プロドラッグは、内因性化合物と反応して化合物の薬理学的特性、例えば循環半減期の増加をさらに促進する水溶性コンジュゲートを形成するように設計することができる。あるいは、プロドラッグは、例えば、グルクロン酸、硫酸塩、グルタチオン、アミノ酸、または酢酸塩などの官能基において共有結合修飾を受けるように設計され得る。得られたコンジュゲートは、不活性化され、尿中で排泄され得るか、または親化合物よりも強力にされ得る。高分子量コンジュゲートもまた、胆汁中に排泄され、酵素切断に供され、循環系に戻って放出され、それによって元々投与された化合物の生物学的半減期を効果的に増加させることができる。本発明の化合物のプロドラッグは、本発明の範囲内に包含されることが意図される。

30

40

【0111】

50

本発明はまた、1つ以上の同位体濃縮原子の存在のみが異なる化合物、例えば水素を重水素または三重水素で置き換えること、または炭素を ^{13}C - または ^{14}C - 濃縮炭素で置き換えることを含む化合物も含む。本発明の化合物はまた、そのような化合物を構成する原子のうちの1つ以上に原子同位体の天然でない割合を含むことができる。例えば、化合物は、例えば三重水素(^3H)、ヨウ素 - 125 (^{125}I) または炭素 - 14 (^{14}C) などの放射性同位元素で放射性標識されてもよい。本発明の化合物のすべての同位体変化は、放射性であるか否かにかかわらず、本発明の範囲内に包含される。

【0112】

本開示は、非毒性の薬学的に許容される塩など、本発明の化合物の塩をさらに包含する。薬学的に許容される付加塩の例としては、無機および有機酸付加塩および塩基性塩が含まれる。薬学的に許容される塩としては、これらに限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、セシウム塩などの金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン塩などの有機アミン塩類；塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩などの無機酸塩類；クエン酸塩、乳酸塩、酒石酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、マンデル酸塩、酢酸塩、ジクロロ酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、シュウ酸塩、ギ酸塩、コハク酸塩、パルモ酸塩、安息香酸塩、サリチル酸塩、アスコルビン酸塩、グリセロリン酸塩、ケトグルタル酸塩などの有機酸塩；メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p - トルエンスルホン酸塩などのスルホン酸塩；グリシン、アラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、ノルロイシン、チロシン、シスチン、システイン、メチオニン、プロリン、ヒドロキシプロリン、ヒスチジン、オミチン(omitnine)、リシン、アルギニン、およびセリンなどの天然アミノ酸の塩；D - 異性体または置換アミノ酸などの非天然アミノ酸の塩；グアニジンの塩；および置換グアニジンの塩が挙げられ、置換基は、ニトロ、アミノ、アルキル、アルケニル、アルキニル、アンモニウムまたは置換アンモニウム塩およびアルミニウム塩から選択される。

【0113】

生物学的活性剤に適用される用語「選択的阻害剤」は、オフターゲットシグナル伝達活性と比較したときに、標的との直接的なまたは間接的な相互作用を介して、標的シグナル伝達活性を選択的に低下させる剤の能力を指す。

【0114】

用語「P13K - デルタ選択的阻害剤」(P13K - 阻害剤としても公知である)は、P13Kファミリーの他のアイソフォーム(、 、 および) よりも効果的にP13K - デルタアイソフォームの活性を選択的に阻害する化合物を指す。いくつかの実施形態では、P13K - デルタ選択的阻害剤は、本明細書に記載の式Aの化合物を指し、P13Kファミリーの他のアイソフォーム(例えば、 、 、 および) よりも効果的にP13K - デルタアイソフォームの活性を選択的に阻害する。例えば、式AのP13K - デルタ選択的阻害剤は、他のタイプのP13Kアイソフォームの残り(すなわち、 、 、 および) に対して、阻害剤の IC_{50} の少なくとも20倍以下である、 タイプのP13 - キナーゼに対する50%阻害濃度(IC_{50})を呈する化合物であってもよい。

【0115】

用語「ブルトン型チロシンキナーゼ」(「BTK」、無ガンマグロブリン血症チロシンキナーゼ(ATK)またはB細胞前駆体キナーゼ(BPK)としても公知である)は、B細胞抗原受容体(BCR)シグナル伝達経路における非受容体チロシンキナーゼ酵素を指す。BTKは、タンパク質チロシンキナーゼのTecファミリーのメンバーであり、様々な発達段階(最終分化形質細胞を除く)においてBリンパ球中で主に発現する。BTKは、正常なB細胞の発達、分化および機能を調節するシグナル伝達タンパク質であり、B細胞悪性疾患などの成熟B細胞リンパ増殖性障害の開始、生存、および進行にも関与している。Akinyele, A.ら、J. Hematol. Oncol. 6:59(2013年)。本明細書で使用されるとき、BTKは、米国特許第6,326,469号で開示さ

10

20

30

40

50

れているホモサピエンスからのもの (Gen Bank Acc. No. NP__000052) である。

【0116】

「BTK阻害剤 (inhibitor of BTK)」または「BTK阻害剤 (BTK inhibitor)」は、BTKを標的とし、BTKチロシンリン酸化および/もしくはB細胞活性化を阻害するか、かつ/またはBTKタンパク質の生物学的活性を阻害するか、減少させるか、または消滅させる小分子を指す。「不可逆的BTK阻害剤」は、BTKと接触すると、BTKのアミノ酸残基との新たな共有結合の形成を引き起こす分子を指す。可逆的BTK阻害剤および不可逆的BTK阻害剤の両方を、本発明の方法およびキットに使用することができる。

10

【0117】

本明細書で使用されるとき、用語「相乗効果」は、組み合わせで得られる治療効果が、化合物単独の個々の投与の結果生じる相加効果を超える、化合物の併用投与によって生じる相加治療効果を上回る効果を指す。本発明の実施形態は、血液癌の治療において相乗効果を生じる方法を含み、この効果は、対応する相加効果を少なくとも5%、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも100%、少なくとも200%、少なくとも500%、または少なくとも1000%上回る。

20

【0118】

本明細書で使用されるとき、「治療的相乗作用」は、本明細書に記載の剤（すなわち、抗CD20抗体、および式AのP13K-デルタ選択的阻害剤、およびBTK阻害剤）の併用投与が、それぞれの剤が単独で使用される場合および/または2つの剤が組み合わされる場合の抗CD20抗体、P13K-デルタ選択的阻害剤、およびBTK阻害剤の相加効果を上回る治療効果となることを意味する。

【0119】

本開示および特許請求の範囲で使用されるように、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈上他に明確に指示されない限り、複数形を含む。

【0120】

実施形態が本明細書において「含む (comprising)」という言葉で記載される場合は、そうでなければ「からなる (consisting of)」および/または「から本質的になる (consisting essentially of)」という言葉で記載される類似の実施形態も提供されることが理解される。

30

【0121】

方法 本明細書においては、1つの態様では、(a) B細胞集団に、治療有効量の剤の組み合わせを投与することであって、剤の組み合わせが、(i) 少なくとも1つのP13K-デルタ選択的阻害剤、(ii) 少なくとも1つの抗CD20抗体、および(iii) 少なくとも1つのブルトン型チロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤を含み、(b) B細胞集団の増殖を阻害すること、を含むB細胞集団の増殖を阻害する方法を提供する。

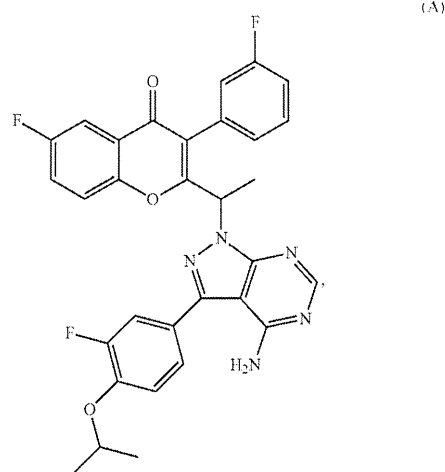
40

【0122】

本明細書において、別の態様では、B細胞集団の増殖を阻害する方法であって、(a) 治療有効量の剤の組み合わせをB細胞集団に投与することであって、剤の組み合わせは、

【化 2】

(i)



10

(RS) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン;

(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン; および

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンのうちの1つ以上から選択される、式Aの少なくとも1つのP13K - デルタ選択的阻害剤、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグ;

(ii) 少なくとも1つの抗CD20抗体が、ウブリツキシマブであるか、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体または抗体断片である少なくとも1つの抗CD20抗体; および

(iii) 少なくとも1つのブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)阻害剤、を含み、
(b) B細胞集団の増殖を阻害すること、を含む、方法を提供する。

【0123】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、B細胞を枯渇させることを含む。いくつかの実施形態では、この方法は、癌が再発した対象において有効である。

【0124】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、B細胞のアポトーシスを促進することを含む。

【0125】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、細胞周期の停止を促進することを含む。

【0126】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、B細胞を枯渇させることを含む。

【0127】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、B細胞受容体(BCR)シグナル伝達経路を遮断することを含む。

【0128】

いくつかの実施形態では、B細胞集団の増殖を阻害する方法は、対象におけるB細胞増

20

30

40

50

殖性障害を治療する。いくつかの実施形態では、B細胞増殖性障害は血液学的悪性疾患である。いくつかの実施形態では、血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、バーキットリンパ腫（BL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、およびリヒター・トランスフォーメーションからなる群から選択される。

【0129】

P13K - デルタ選択的阻害剤

ホスホイノシチド3-キナーゼ（P13K）は、ホスホイノシチドのセカンドメッセンジャー分子を生成することによって、あらゆる細胞型において多様な生物学的機能を調節する酵素のファミリーである。P13Kは、細胞増殖および生存、細胞分化、細胞内移動および免疫など、様々な細胞機能に関与する。これらのホスホイノシチドセカンドメッセンジャーの活性は、それらのリン酸化状態によって決定されるため、これらの脂質を修飾するように作用するキナーゼおよびホスファターゼ（phosphatase）は、細胞内シグナル伝達事象を正しく実行するための中心となる。P13Kは、Aktおよびホスホイノシチド依存性キナーゼ-1（PDK1）など、脂質結合ドメイン（プレクストリン相同（PH）領域）などを有するキナーゼを動員するセカンドメッセンジャーとして作用するリン酸化リン脂質（PIP3）を生成するために、イノシトール環の3-ヒドロキシル残基の脂質をリン酸化する（Whitmanら, Nature 332: 664 (1988年)）。Aktが膜PIP3に結合することで、原形質膜へのAktの転位を引き起こし、AktがPDK1と接触する。これが、Aktの活性化となる。腫瘍抑制因子ホスファターゼPTEN（10番染色体上で欠失したホスファターゼおよびテンシン相同体）は、PIP3を脱リン酸化し、したがってAkt活性化の負の調節因子として作用する。P13K AktおよびPDK1は、細胞周期調節、増殖、生存、アポトーシスおよび運動性など多くの細胞プロセスの調節において重要であり、癌、糖尿病および免疫炎症などの疾患の分子メカニズムの重要な構成成分である（Vivancoら, Nature Rev. Cancer 2: 489 (2002年); Phillipsら, Cancer 83: 41 (1998年)）。

【0130】

P13Kファミリーは、クラスI、II、III、およびIVの4つの異なるクラスから構成されている。クラスI~IIIは脂質キナーゼであり、クラスIVはセリン/スレオニンプロテインキナーゼである。

【0131】

P13KのクラスIファミリーのメンバーは、調節および触媒サブユニットの二量体である。クラスIファミリーは、110kDaの触媒サブユニットによって決定される4つのアイソフォームからなる（ 、 、 および ）。Engelman, J. A., Nat Rev Genet 606-619 (2006年); Carnero, A., Curr Cancer Drug Targets 8: 187-198 (2008年); および Vanhaesebroeck, B., Trends Biochem Sci 30: 194-204 (2005年)を参照されたい。クラスIは、2つのサブクラス、クラスIa（p110 、 、 および の組み合わせ、ならびに調節サブユニット（p85、p55またはp50）によって形成される）、ならびにクラスIb（p110 および p101調節サブユニットによって形成される）にさらに分類することができる。P13Kのデルタ（ ）アイソフォームは、造血起源の細胞で高度に発現し、種々の血液学的悪性腫瘍において強くアップレギュレートされ、多くの場合突然変異している。

【0132】

P13Kおよび関連タンパク質キナーゼ経路に関する試験は、Liuら, Nature Reviews Drug Discovery 8: 627-644 (2009年)

; Nathanら, Mol. Cancer Ther. 8 (1) (2009年); および Maroneら, Biochimica et Biophysica Acta 1784: 159 - 185 (2008年) など、多くのグループによって公表されている。2つの公知の阻害剤 (P13K、LY294002) およびワートマニンは、クラスI P13Kの4つのメンバー、
、
、
、
 および
 を区別しないため、非特異的P13K阻害剤である。複数のP13K阻害剤が癌治療のための臨床試験に入っており、様々な種類の癌 (乳癌、非小細胞肺癌 (NSCLC) および血液癌など) が治療上の関心領域として考慮されている。

【0133】

P13K - デルタ選択的阻害剤の一例は、イデラリシブ (商品名ザイデリグ (登録商標)) であり、再発CLL (リツキサン (登録商標) との組み合わせ; Furman, R. R.ら、N. Eng. J. Med. 370: 997 - 1007 (2014年) を参照されたい)、再発性濾胞性B細胞非ホジキンリンパ腫 (FL)、および別のタイプの非ホジキンリンパ腫である再発小リンパ球性リンパ腫 (SLL) の治療のために2014年に米国FDAによって承認されている。ザイデリグ (登録商標) の全処方情報 (Gilead Sciences) を参照されたい。イデラリシブは、免疫介在性大腸炎 (グレード3 5%)、肺炎 (グレード3 4%)、および高トランスアミナーゼ血症 (グレード3 8%) など、独特かつ限定的な毒性プロファイルを有する。したがって、FDA認可のザイデリグ (登録商標) は、肝毒性、重度の下痢、大腸炎、肺炎および腸穿孔などの致命的および重篤な毒性の可能性を注意する枠付きの警告を伴う (同文献)。

10

20

【0134】

P13K - デルタ選択的阻害剤の別の例は、デュベリシブ (IPI - 145) である。O' Brian, S.ら、Blood 124: アブストラクト3334 (2014年) を参照されたい。デュベリシブは、開発中の用量 (1日2回25mg) でP13Kデルタとガンマの両方を標的とするが、まさにデルタアイソフォームを主に阻害する (同文献)。別のP13K - デルタ選択的阻害剤は、ACP - 319 (以前のAMG - 319) である。Lanasa, M. C.ら、Blood 122: アブストラクト678 (2013年) を参照されたい。ACP - 319は現在、Acerta Pharma BVによって開発されている。ME - 401は、MEI Pharmaによって開発されている新規経口P13K - デルタ選択的阻害剤である。ニューオーリンズで開催された米国癌学会議 (AACR) 年次総会 (2016年4月16 ~ 20日) で発表されたMoreno, O.らの「Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ME - 401, an Oral, Potent, and Selective Inhibitor of Phosphatidylinositol 3 - Kinase P110, Following Single Ascending Administration to Healthy Volunteers」 (アブストラクト#CT157) を参照されたい。INCB - 50465は、Incyte Corporationにより開発されている別のP13K - デルタ選択的阻害剤であり、B細胞悪性疾患の治療のために第I / II相臨床試験中である。ニューオーリンズで開催されたAACR年次総会 (2016年4月16 ~ 20日) で発表されたForero - Torres, A.ら、「Preliminary safety, efficacy, and pharmacodynamics of a highly selective PI3K inhibitor, INCB050465, in patients with previously treated B - cell malignancies」 (アブストラクト#CT056) を参照されたい。

30

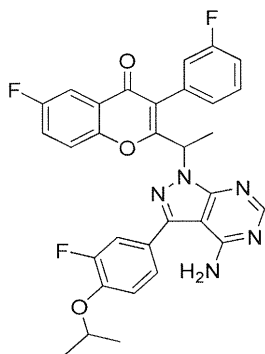
40

【0135】

本明細書において提供されるように、少なくとも1つのP13K - デルタ選択的阻害剤が、本発明の方法 (およびキット) において使用される。一実施形態では、本明細書に記載の抗CD20抗体およびBTK阻害剤と組み合わせて使用されるP13K - デルタ選択的阻害剤は、式Aの化合物、

50

【化 3】



(A)

10

もしくはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、もしくはプロドラッグである。好ましい実施形態では、式 A の化合物は、

(RS) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン；

(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン；および

(R) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンのうちの1つ以上から選択される。

20

【0136】

式 A の P13K - デルタ阻害剤は、国際特許出願公開第 2011/055215 (A2) 号および米国特許出願公開第 2011/0118257 (A1) 号に開示されている、一般的な合成方法を用いて調製することができる。

【0137】

いくつかの実施形態では、P13K - デルタ阻害剤は、毎日、投薬量約 200 mg ~ 約 1200 mg、約 400 mg ~ 約 1000 mg、約 400 mg ~ 約 800 mg、約 400 mg、約 500 mg、約 600 mg、約 700 mg、約 800 mg、約 900 mg、約 1000 mg、または約 1200 mg で対象に対して投与される。

30

【0138】

いくつかの実施形態では、式 A の P13K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オンである。

【0139】

好ましい実施形態では、式 A の P13K - デルタ阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル)エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン p - トルエンスルホン酸 (PTSA) の塩 ((S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1H - ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン - 1 - イル) - エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4H - クロメン - 4 - オン 4 - メチルベンゼンスルホネート、TGR - 1202、および umbralissib としても公知である) である。

40

【0140】

TGR - 1202 の調製は、国際公開第 2014/006572 号、および米国特許公開第 2014/0011819 号に記載されており、これらの各々は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。国際出願公開第 2014/006572 号および米国特許

50

公開第2014/0011819号はまた、TGR-1202の合成の記載に加えて、P13Kのシグナル伝達を阻害、調節および/または調整するためのこの分子の治療活性を開示している。TGR-1202は、2015年10月6日に発行された米国特許第9,150,579号にも記載されている。国際公開第2015/181728号(その全体が参照により本明細書に組み込まれる)は、経口投与の際の溶解度および薬物動態の向上を呈する固体状態の形態のTGR-1202について記載している。これらの出願および特許の各々の全体が、参照により本明細書に組み込まれる。

【0141】

TGR-1202(またはumbralisib)は、特に肝毒性および大腸炎に関して、(1)P13Kのデルタアイソフォームに対するより高い選択性、(2)1日1回用量を可能にする長期にわたる半減期、(3)他のP13K-デルタ阻害剤とは異なる安全性プロファイル、など、開発中の他のP13K-デルタ阻害剤とは異なる独特な分子構造および活性プロファイルを有する次世代のP13K-デルタ阻害剤である。

10

【0142】

TGR-1202は、再発性および不応性の血液学的悪性腫瘍を有する患者における単剤第I相用量漸増試験で評価された(Burrisら、「Activity of TGR-1202, a novel once-daily PI3K inhibitor, in patients with relapsed or refractory hematologic malignancies」J. Clinical Oncology (ASCO年次総会アブストラクト)32(15):2513(2014年)を参照されたい)。この試験では、TGR-1202は、再発性または不応性の血液学的悪性腫瘍を有する患者において良好な耐受性を示し、毎日800mg以上の用量において肝毒性および臨床活性の徴候はいずれも報告されなかった(同文献)。これまでの阻害剤と比較したTGR-1202の好ましい安全性プロファイルも、長期フォローアップにおいて実証されている。Burris, H.らの「Long-term follow-up of the PI3K delta inhibitor TGR-1202 demonstrates a differentiated safety profile and high response rates in CLL and NHL: Integrated analysis of TGR-1202 monotherapy and combined with ublituximab(米国臨床腫瘍学会年次総会(ASCO)、アブストラクト#7512(2016年6月3日))を参照されたい。

20

30

【0143】

いくつかの実施形態では、TGR-1202は、約400mg~約1200mg/日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TGR-1202は、約400mg/日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TGR-1202は、約600mg/日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、TGR-1202は、約800mg/日の用量で投与される。

【0144】

いくつかの実施形態では、P13K-デルタ阻害剤は経口投与のために配合される。特定の実施形態では、P13K-デルタ阻害剤はTGR-1202であり、毎日の経口投与のために配合される。特定の実施形態では、TGR-1202は、摂食状態で投与される。

40

【0145】

抗CD20抗体CD20は、ヒトおよびマウスにおいて前B細胞および成熟末梢B細胞において主に発現される疎水性膜貫通リタンパク質である。ヒトにおいて、CD20はまた、例えばほとんどの非ホジキンB細胞リンパ腫(NHL)およびB型慢性リンパ性白血病(B-CLL)など、ほとんどの成熟B細胞悪性疾患において強くかつ均一に発現される。CD20抗原は、造血幹細胞上または形質細胞上に発現することはない。

【0146】

50

抗CD20モノクローナル抗体は、B細胞疾患の治療のために開発されており、今後も開発が行われる。キメラ抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ（リツキサン（登録商標））は、多くのCD20陽性B細胞リンパ腫の標準的治療法となり、あらゆる腫瘍学的適応症について承認された最初のmAbであった。Demarest, S.J.ら、mAbs 3:338-351（2011年）。しかし、リツキシマブによる治療に対して不応性である患者、またはリツキシマブによる長期治療過程（単剤として、または化学療法レジメンと組み合わせて）において抵抗性を発する患者が相当数存在する。

【0147】

本明細書で提供されるように、抗CD20抗体およびその抗原結合断片は、B細胞悪性疾患などのB細胞増殖性障害を治療するために、P13K-デルタ選択的阻害剤およびBTK阻害剤と組み合わせて使用することができる。2つ以上の抗CD20抗体が、本発明の方法およびキットにおいて使用され得る。

10

【0148】

リツキシマブとは別に、例えば、ウブリツキシマブ、オフアツムマブ（HuMax；Intracel）、オクレリズマブ、ヴェルツズマブ、GA101（オビヌツズマブ）、AME-133v（Applied Molecular Evolution）、オカラツズマブ（Mentrik Biotech）、PRO131921、トシツモマブ、イブリツモマブチウキセタン、hA20（Immunomedics, Inc.）、BLX-301（Biolex Therapeutics）、Reditux（Dr. Reddy's Laboratories）、およびPRO70769（国際出願第2004/056312号に記載）などの複数の他の抗CD20抗体が当該分野で公知である。

20

【0149】

リツキシマブは、CD20抗原に対して向けられた、遺伝子操作されているキメラマウス/ヒトモノクローナル抗体である。リツキシマブは、米国特許第5,736,137号では、「C2B8」と称されている抗体である。リツキシマブ抗体のアミノ酸配列およびチャイニーズハムスター卵巣（CHO）細胞における組換え発現を介したその産生のための例示的な方法は、米国特許第5,736,137号に開示されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。リツキシマブは、リツキサン（登録商標）として市販されている。

30

【0150】

オフアツムマブは、抗CD20 IgG1 ヒトモノクローナル抗体である。試験により、オフアツムマブは、リツキシマブと比較して遅い速度でCD20から解離し、膜近位エピトープに結合することが示されている。Zhangら、Mabs 1:326-331（2009年）。エピトープマッピングは、オフアツムマブが、リツキシマブによって標的化された位置と比較してCD20のN末端により近い位置にあるエピトープに結合し、抗原の細胞外ループを含むことを示している（同文献）。

【0151】

ウブリツキシマブ（UTX、TG-1101、TGTX-1101、Utuxin（商標）、LFB-R603、TG20、EMAB603としても公知である）は、CD20抗原上のユニークなエピトープを標的とするキメラモノクローナル抗体であり、かつFc

40

RIIIa受容体のすべての多様体について、親和性を増強させるためにグリコエンジニアリングされ、これにより、リツキシマブおよびオフアツムマブよりも大きな抗体依存性細胞傷害（「ADCC」）活性が実証されている。Miller, J.ら、Blood 120:アブストラクトNo.2756（2012年）；Deng, C.ら、J. Clin. Oncol. 31:アブストラクトNo.8575（2013年）；O'Connor, O.A.ら、J. Clin. Oncol. 32:5s（2014年）,（suppl;アブストラクトNo.8524）を参照されたい。ウブリツキシマブは、米国特許第9,234,045号にも記載されている。ウブリツキシマブは、強力な活性を示し、ユニークな一次アミノ酸配列を呈し、低フコース含量を可能にするように操作され、優れたADCCを誘導するように設計された。リツキシマブ不応性患者では、単剤のウブリツ

50

キシマブでの反応が観察された（同文献）。

【 0 1 5 2 】

好ましい実施形態では、本明細書に記載の方法（およびキット）に使用される抗CD20抗体は、ウブリツキシマブ（同じくTG-1101として公知である）またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体である。特に好ましい実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号1、2および3の配列のVH CDR1、CDR2、およびCDR3領域、ならびに配列番号6、7、および8の配列のVL CDR1、CDR2、およびCDR3領域を含む。いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、配列番号4のVHおよび配列番号9のVLを含む。

10

【 0 1 5 3 】

ウブリツキシマブは、以下に示す抗体配列を含む：

可変重鎖（VH）CDR1：Gly Tyr Thr Phe Thr Ser Tyr

Asn（配列番号1）

可変重鎖（VH）CDR2：Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp

Thr（配列番号2）

可変重鎖（VH）CDR3：Ala Arg Tyr Asp Tyr Asn Tyr

Ala Met Asp Tyr（配列番号3）

可変重鎖（VH）：

Gln Ala Tyr Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu

20

Leu Val Arg Pro Gly Ala Ser Val Lys Met

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr

Ser Tyr Asn Met His Trp Val Lys Gln Thr

Pro Arg Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Gly

Ile Tyr Pro Gly Asn Gly Asp Thr Ser Tyr

Asn Gln Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

Thr Val Gly Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr

Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Glu Asp

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Tyr Asp

Tyr Asn Tyr Ala Met Asp Tyr Trp Gly Gln

30

Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser（配列番号4）

定常重鎖：

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro

Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly

Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys

Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser

Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr

40

Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser

Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro

Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser

His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala

50

Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr Asn

Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr
 Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln
 Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Asp Glu
 Leu Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val
 Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys (

配列番号5)

10

可変軽鎖 (VL) CDR1: Ser Ser Val Ser Tyr (配列番号6)

可変軽鎖 (VL) CDR2: Ala Thr Ser (配列番号7)

可変軽鎖 (VL) CDR3: Gln Gln Trp Thr Phe Asn Pro
 Pro Thr (配列番号8)

20

可変軽鎖 (VL):

Gln Ile Val Leu Ser Gln Ser Pro Ala Ile
 Leu Ser Ala Ser Pro Gly Glu Lys Val Thr
 Met Thr Cys Arg Ala Ser Ser Ser Val Ser
 Tyr Met His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
 Ser Ser Pro Lys Pro Trp Ile Tyr Ala Thr
 Ser Asn Leu Ala Ser Gly Val Pro Ala Arg
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Ser Tyr
 Ser Phe Thr Ile Ser Arg Val Glu Ala Glu
 Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Trp
 Thr Phe Asn Pro Pro Thr Phe Gly Gly Gly
 Thr Arg Leu Glu Ile Lys (配列番号9)

30

定常軽鎖:

Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe
 Pro Pro Ser Asp Glu Gln Leu Lys Ser Gly
 Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp
 Lys Val Asp Asn Ala Leu Gln Ser Gly Asn
 Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser
 Lys Asp Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr
 Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr Glu Lys
 His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His
 Gln Gly Leu Ser Ser Pro Val Thr Lys Ser
 Phe Asn Arg Gly Glu Cys (配列番号10)

40

【0154】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、約450mg～約1200mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約600mg、約700mg、約800mg、または約900mgの用量で投与される。特定の実施形態では、ウブリツキシマブは、約900mgの用量で投与される。

【0155】

50

ウブリツキシマブは、約 1 ~ 9 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 1 回、約 1 週ごとに 2 回、約 2 週ごとに 1 回、約 3 週ごとに 1 回、約 4 週ごとに 1 回、約 5 週ごとに 1 回、約 6 週ごとに 1 回、約 7 週ごとに 1 回、約 8 週ごとに 1 回、または約 9 週ごとに 1 回、投与され得る。当業者であれば、患者の臨床奏功率、副作用などに依存して、ウブリツキシマブの投薬量および / またはウブリツキシマブの投与頻度が治療の過程で変化し得る（減少するまたは増加する）ことを理解するであろう。

【 0 1 5 6 】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、静脈内に、好ましくは注入によって投与される。

【 0 1 5 7 】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する。いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、CD 20 のアミノ酸 N 1 5 3 ~ S 1 7 9 を含む配列に結合する。いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、CD 20 のアミノ酸 N 1 5 3 ~ S 1 7 9 中の不連続エピトープに結合する。

【 0 1 5 8 】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、約 10^{-7} M 未満、約 10^{-8} M 未満または約 10^{-9} M 未満の解離定数 KD によって特徴付けられる親和性で CD 20 に結合する。いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、 $10^{-10} \sim 10^{-9}$ M の解離定数 KD によって特徴付けられる親和性で CD 20 に結合する。いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体またはその断片は、 0.7×10^{-9} M の解離定数 KD によって特徴付けられる親和性で CD 20 に結合する。抗体結合解離定数の文脈で使用されるように、用語「約」は、抗体親和性を測定するために利用される方法において固有の変動度を可能にする。例えば、使用される計器の精度のレベル、測定された試料の数に基づく標準誤差、および丸め誤差に応じて、用語「約 10^{-2} M」は、例えば 0.05 M ~ 0.005 M を含むことができる。

【 0 1 5 9 】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体は、Fc R I I I (CD 1 6) に対して高い親和性を呈する。いくつかの実施形態では、CD 1 6 に対する抗体の Fc 領域の、その高い親和性の結果として、このような抗体は、Ig G ポリクローナル抗体によって、特に血清中に存在する Ig G によって置換されることはない。いくつかの実施形態では、抗体は、例えばスキャチャード解析または B I A c o r e 技術（非標識表面プラズモン共鳴に基づく技術）によって決定されるように、少なくとも 2×10^6 M $^{-1}$ 、少なくとも 2×10^7 M $^{-1}$ 、 2×10^8 M $^{-1}$ または 2×10^7 M $^{-1}$ の親和性で CD 1 6 に結合する（例えば、マクロファージ上に発現する）。

【 0 1 6 0 】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体はグリコエンジニアリングされている。本明細書で使用されるとき、「グリコエンジニアリングされた」抗 CD 20 抗体は、抗体の Fc 領域中の糖分子（N - グリカン）が、例えば、エフェクター細胞上の Fc 受容体について抗体の親和性を増加させ、かつ / またはその Fc 領域におけるその特異的な炭水化物含量を減少させるために、製造プロセスの間、遺伝子的に、酵素的に、化学的に改変されるか、もしくは操作されるか、または選択されていることを意味する。

【 0 1 6 1 】

いくつかの実施形態では、抗 CD 20 抗体は、その Fc 領域において低フコース含量によって特徴付けられるグリコシル化パターンを呈する。例えば、いくつかの実施形態では、組成物は抗 CD 20 抗体を含んでおり、この抗体は、Fc - グリコシル化部位に結合している N - グリコシド結合糖鎖（A s n 2 9 7、E U 番号付け）を含み、本組成物の全抗体の N - グリコシド結合糖鎖において、フコース含量が 6 5 % 未満、6 0 % 未満、5 5 % 未満、5 0 % 未満、4 5 % 未満、または 4 0 % 未満である。いくつかの実施形態では、本組成物の全抗体の N - グリコシド結合糖鎖において、フコース含量は 1 5 ~ 4 5 % また

10

20

30

40

50

は20～40%である。

【0162】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は強力なインビトロ抗体依存性細胞傷害(ADCC)を呈し、「ADCC最適化され」ということができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、健常ドナー由来のナチュラルキラー(NK)細胞を用いて、50ng/mlの濃度で少なくとも約10%、少なくとも約15%、少なくとも約20%、少なくとも約25%、または少なくとも約30%のADCCプラトーを産生する。ADCCを測定するための技術は当該分野で公知であり、例えば、Romeuf, C.ら, British Journal of Haematology 140:635-643(2008年)に提供されている。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、健常ドナー由来のNK細胞を用いて50ng/mlの濃度で約35%のADCCプラトーを産生する。

10

【0163】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、NF- κ B活性を低下させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はSNAIL発現を減少させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はRIP活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体はPTEN活性を増加させることができる。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、TRAIL-アポトーシスに対する細胞の感作を増加させることができる。

20

【0164】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、最適化されたFc γ R1(16)である。III型Fc受容体を活性化でき、特定のグリカン構造を有し得る抗体は、例えば、米国特許第7,931,895号に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。したがって、いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、米国特許第7,931,895号に記載されているように、二分岐であり、かつ/またはオリゴマンノシドタイプのN-グリコシル化によりAsn297(EU番号付け)で修飾される。免疫系のエフェクター細胞の受容体CD16について強い親和性を有する抗体を産生する方法は、例えば、米国出願公開第2005/0271652号に記載され、その全体が参照により本明細書に組み込まれている。

30

【0165】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、高いADCC活性を有する。高いADCC活性を有する抗体を産生する方法は、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる米国特許第7,713,524号に記載されている。

【0166】

したがって、いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(VHドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ)は、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2、CDR3領域に対して、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致しているか、または完全に一致しているアミノ酸配列を有し、VHドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的にCD20に結合し得る。

40

【0167】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(VHドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ)は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保守的アミノ酸置換を除き、配列番号1、2または3のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VHドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

50

【0168】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号4のVHアミノ酸配列と、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有するVHドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0169】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号4および5を含む重鎖アミノ酸配列に、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有する重鎖を含むか、またはそれらの重鎖から本質的になるか、それらの重鎖からなり、重鎖を含む抗体、その抗原結合断片、多様体、またはその誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0170】

いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(VLドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ)は、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2、CDR3領域に対して、少なくとも80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、99%一致しているか、または完全に一致しているアミノ酸配列を有し、VLドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的にCD20に結合し得る。

【0171】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(VLドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ)は、1つ、2つ、3つ、4つまたは5つの保存的アミノ酸置換を除き、配列番号6、7または8のCDR1、CDR2またはCDR3領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、VLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体が特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0172】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号9のVLアミノ酸配列に対して少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有するVLドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VLドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0173】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号9および10を含む軽鎖アミノ酸配列と、少なくとも80%、85%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%または100%一致しているアミノ酸配列を有する軽鎖を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、軽鎖を含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0174】

いくつかの実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン(VHドメイン)および免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン(VLドメイン)を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、VHドメインのCDRのうちの少なくとも1つ(すなわち、1つ、2つまたは3つ

10

20

30

40

50

）は、配列番号 1、2 または 3 の C D R 1、C D R 2 または C D R 3 領域に対して少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 一致しているか、完全に同一であるアミノ酸配列を有し、V L ドメインの C D R のうちの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つ、2 つまたは 3 つ）は、配列番号 6、7 または 8 の C D R 1、C D R 2 または C D R 3 領域に対して少なくとも 80 %、85 %、90 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % 一致しているか、完全に同一であるアミノ酸配列を有し、V H ドメインおよび V L ドメインを含む抗体またはその抗原結合断片は、特異的にまたは優先的に C D 20 に結合することができる。

【0175】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、免疫グロブリン重鎖可変ドメイン（V H ドメイン）および免疫グロブリン軽鎖可変ドメイン（V L ドメイン）を含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、V H ドメインの C D R のうちの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つ、2 つまたは 3 つ）は、1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの保存的アミノ酸置換を除き、配列番号 1、2 または 3 の C D R 1、C D R 2 または C D R 3 領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、V L ドメインの C D R のうちの少なくとも 1 つ（すなわち、1 つ、2 つまたは 3 つ）は、1 つ、2 つ、3 つ、4 つまたは 5 つの保存的アミノ酸置換を除き、配列番号 6、7 または 8 の C D R 1、C D R 2 または C D R 3 領域に対して同一のアミノ酸配列を有し、V H および V L ドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体が特異的にまたは優先的に C D 20 に結合することができる。

【0176】

いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、配列番号 1、2 および 3 の配列の V H C D R 1、C D R 2 および C D R 3 領域、ならびに配列番号 6、7 および 8 の V L C D R 1、C D R 2、および C D R 3 領域を含む。

【0177】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、V H ドメインおよび V L ドメインを含むか、本質的にそれらからなるか、またはそれらからなり、V H は、配列番号 4 の V H アミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、V L ドメインは、配列番号 9 の V L アミノ酸配列に対して、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、V H ドメインおよび V L ドメインを含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体が特異的にまたは優先的に C D 20 に結合することができる。

【0178】

いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 4 の V H および配列番号 9 の V L を含む。

【0179】

いくつかの実施形態では、抗 C D 20 抗体またはその抗原結合断片は、配列番号 4 の V H および配列番号 9 の V L を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【0180】

別の実施形態では、単離された抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、重鎖および軽鎖を含むか、またはそれらから本質的になるか、それらからなり、重鎖は、配列番号 4 および 5 を含む重鎖アミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 % または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、軽鎖は、配列番号 9 および 10 を含む軽鎖アミノ酸配列に、少なくとも 80 %、85 %、90 %、91 %、92 %、93 %、94 %、95 %、96 %、97 %、98 %、99 %、または 100 % 一致しているアミノ酸配列を有し、重鎖および軽鎖を含む抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体は、特

異的にまたは優先的にCD20に結合することができる。

【0181】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4および5を含む重鎖ならびに配列番号9および10を含む軽鎖を含む。

【0182】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、配列番号4および配列番号5を含む抗体と同じエピトープに結合する。

【0183】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。

【0184】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、EMAB603であり（その全体が参照により本明細書に組み込まれる国際出願第2006/064121号を参照されたい）、クローンR603-12D11によって産生され、受託番号CNCMI-3529でCollection Nationale des Cultures de Microorganismesに寄託された。

【0185】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ラットハイブリドーマYB2/0細胞株（細胞YB2/3HL.P2.G11.16Ag.20、American Type Culture CollectionにATCC番号CRL-1662にて登録）で産生される。

【0186】

CD20に特異的に結合し、かつ所望の活性を保持することができる抗体の正確な化学構造は、複数の要因に依存する。イオン化可能なアミノ基およびカルボキシル基が分子中に存在するので、特定のポリペプチドは、酸性または塩基性の塩として、または中性の形態で得ることができる。適切な環境条件に置かれたときにその生物学的活性を保持するこうした調製物はすべて、本明細書で使用される抗CD20抗体の定義に含まれる。さらに、抗体の一次アミノ酸配列は、糖部分を用いた誘導体化（グリコシル化）によって、または脂質、リン酸、アセチル基などの他の補助分子によって増強され得る。この配列はまた、糖類とのコンジュゲーションによって増強することもできる。こうした増強の特定の態様は、産生宿主の翻訳後プロセッシングシステムによって達成され、他のこうした修飾は、インビトロで導入することができる。いずれにしても、こうした修飾は、抗CD20抗体の所望の特性が破壊されない限り、本明細書で使用される抗CD20抗体の定義に含まれる。こうした修飾は、種々のアッセイにおいて、ポリペプチドの活性を増強するか、または減少させることによって、活性に定量的または定性的に影響を与えることが期待される。さらに、鎖中の個々のアミノ酸残基は、酸化、還元または他の誘導体化によって修飾することができ、ポリペプチドを切断して活性を保持する断片を得ることができる。所望の特性（例えば、CD20に対する結合特異性）を破壊することのないこうした改変により、本明細書で使用される対象の抗CD20抗体の定義からポリペプチド配列が外されることはない。

【0187】

当該技術は、ポリペプチド多様体の調製および使用に関する実質的な指針を提供する。抗CD20結合分子、例えば、抗体もしくはその抗原結合断片、多様体、または誘導体を調製する際に、当業者は、天然タンパク質のヌクレオチドまたはアミノ酸配列に対するどの修飾により、医薬組成物の治療活性構成成分としての使用に適した多様体となるかを容易に判断できる。

【0188】

フレームワーク領域にのみ、または抗体分子のCDR領域にのみ突然変異を導入することが可能である。導入された突然変異は、サイレントまたはニュートラルミスセンス突然変異、すなわち、抗原に結合する抗体の能力に影響を及ぼさないか、またはほとんど影響を及ぼさない突然変異であり得る。これらのタイプの突然変異は、コドン使用を最適化す

10

20

30

40

50

るため、またはハイブリドーマの抗体産生を改善するために有用であり得る。あるいは、非ニュートラルなミスセンス突然変異は、抗原に結合する抗体の能力を変えることができる。最もサイレントでニュートラルなミスセンス突然変異の位置は、フレームワーク領域内にある可能性が高く、ほとんどの非ニュートラルミスセンス突然変異の位置は、CDR内にある可能性が高いが、これは絶対要件ではない。当業者は、抗原結合活性の改変または結合活性の改変（例えば、抗原結合活性の改善または抗体特異性の変化）がないなどの所望の特性を有する突然変異分子を設計および試験することができるであろう。突然変異誘発後、コードされたタンパク質を常規的に発現させることができ、コードされたタンパク質の機能的活性および/または生物学的活性（例えば、CD20ポリペプチドの少なくとも1つのエピトープに免疫特異的に結合する能力）は、本明細書に記載の技術、または当技術分野で公知の常規的修飾技術を用いて決定することができる。

10

【0189】

特定の実施形態では、抗CD20抗体は、少なくとも1つの最適化された相補性決定領域（CDR）を含む。「最適化されたCDR」は、CDRが、最適化されたCDRを含む抗CD20抗体に付与される持続しているか、または改善された結合親和性および/または抗CD20活性に基づいて選択された、修飾され、かつ最適化された配列であることを意図する。「抗CD20活性」としては、例えば、例えば、B細胞のアポトーシスを誘導する能力、B細胞（例えば、CLL細胞）に対するADCCを誘導する能力、NK-B活性を阻害する能力、Snail発現を阻害する能力、RKIPを抑制する能力、PTENを抑制する能力、腫瘍細胞をTRAIL-アポトーシスに対して感作させる能力など、CD20に関連する活性の1つ以上を調節する活性、またはCD20に関連する任意の他の活性を挙げることができる。このような活性は、例えば、Baritaki, S.ら, Int. J. Oncol. 38:1683-1694 (2011年)に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。修飾には、CDR内でのアミノ酸残基の置換を伴ってもよく、これにより、抗CD20抗体がCD20抗原に対する特異性を保持し、改善された結合親和性および/または改善された抗CD20活性を有するようになる。

20

【0190】

ある種の抗CD20抗体またはその抗原結合断片では、定常領域ドメインのうちの1つ以上の少なくとも一分画が欠失されているか、そうでなければ改変されて、これにより、ほぼ同じ免疫原性の全体的に改変されていない抗体と比較して、エフェクター機能、非共有結合により二量体化する能力、腫瘍部位に局在化する能力の増加、血清半減期の減少、または血清半減期の増加など、所望の生化学的特徴をもたらすようになる。例えば、特定の抗体は、免疫グロブリン重鎖に類似しているが、1つ以上の重鎖ドメインの少なくとも一部分を欠いているポリペプチド鎖を含むドメイン欠失抗体である。例えば、ある種の抗体では、修飾された抗体の定常領域の1つのドメイン全体が欠失し、例えば、CH2ドメインの全部または一部分が欠失している。

30

【0191】

ある種の抗CD20抗体またはその抗原結合断片では、当該分野で公知の技術を用いてFc部分を突然変異させてエフェクター機能を低下させることができる。例えば、定常領域の修飾を用いて、ジスルフィド結合またはオリゴ糖部分を修飾することができ、これにより、抗原特異性または抗体柔軟性の増大により生じる、局在化の向上が可能になる。その結果得られた生理学的プロファイル、バイオアベイラビリティおよび他の生化学的修飾効果は、過度の実験をせずに周知の免疫学的技術を用いて容易に測定し、かつ定量することができる。

40

【0192】

特定の実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片が、治療される動物において、例えばヒトにおいて有害な免疫応答を誘発することはない。一実施形態では、抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、当技術分野で認識されている技術を使用してその免疫原性を低下させるように修飾されてもよい。例えば、抗体は、ヒト化、霊長類化、脱

50

免疫化させることができるか、またはキメラ抗体を作製することができる。これらのタイプの抗体は、親抗体の抗原結合特性を保持しているかまたは実質的に保持している非ヒト抗体、典型的にはマウス抗体または霊長類抗体に由来するが、ヒトにおいては免疫原性が低い。これは、(a) 非ヒト可変ドメイン全体をヒト定常領域上にグラフトしてキメラ抗体を生成すること、(b) 非ヒト相補性決定領域(CDR)のうちの1つ以上の少なくとも一部分を、重要なフレームワーク残基の保持を伴って、または伴わないで、ヒトフレームワークおよび定常領域にグラフトすること、または(c) 非ヒト可変ドメイン全体を移植するが、表面残基を置換することによりそれらをヒト様部位で「覆うこと(cloaking)」など、様々な方法で達成され得る。このような方法は、Morrissonら, Proc. Natl. Acad. Sci. 81: 6851 - 6855 (1984年); Morrisonら, Adv. Immunol. 44: 65 - 92 (1988年); Verhoeyenら, Science 239: 1534 - 1536 (1988年); Padlan, Molec. Immun. 28: 489 - 498 (1991年); Padlan, Molec. Immun. 31: 169 - 217 (1994年)、および米国特許第5,585,089号、同第5,693,761号、同第5,693,762号、および同第6,190,370号に開示されており、これらはすべて、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

【0193】

抗体またはその抗原結合断片の修飾形態は、当技術分野で公知の技術を使用して、全前駆体または親抗体全体から作製され得る。

20

【0194】

抗CD20抗体またはその抗原結合断片は、当技術分野で公知の技術を用いて作製または製造することができる。特定の実施形態では、抗体分子またはその断片は「組換えにより產生される」、すなわち組換えDNA技術を用いて產生される。抗CD20抗体またはそれらの断片は、ポリクローナル抗体の生成またはモノクローナル抗体の調製(例えば、ハイブリドーマまたはファージディスプレイによる)など、当技術分野で公知の任意の適切な方法によって生成することができる。

【0195】

様々な宿主-発現ベクター系を利用して、抗体分子を発現させることができる。宿主細胞は、重鎖由来ポリペプチドをコードする第1のベクターおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードする第2のベクターの2つの発現ベクターで同時トランスフェクトすることができる。2つのベクターは、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの同等の発現を可能にする同一の選択可能なマーカを含むことができる。あるいは、重鎖ポリペプチドおよび軽鎖ポリペプチドの両方をコードする単一のベクターを使用することができる。このような状況では、軽鎖を、有利にも、重鎖の前に配置することで、過剰な毒性のない重鎖を回避する(Proudfoot, Nature 322: 52 (1986年); Kohler, Proc Natl. Acad. Sci. USA 77: 2197 (1980年))。宿主細胞はまた、重鎖由来ポリペプチドおよび軽鎖由来ポリペプチドをコードする単一のベクターでトランスフェクトされ得る。重鎖および軽鎖のコード配列は、cDNAまたはゲノムDNAを含み得る。

30

40

【0196】

発現ベクター(複数可)は、従来技術によって宿主細胞に移入され得、次いでトランスフェクトされた細胞は、従来技術によって培養されて、抗体を產生する。したがって、抗体またはその重鎖もしくは軽鎖をコードし、異種プロモーターに作動可能に連結される、ポリヌクレオチドを含有する宿主細胞が提供される。二重鎖抗体を発現させるための特定の実施形態では、重鎖および軽鎖の両方をコードするベクターは、免疫グロブリン分子全体を発現させるために宿主細胞において同時発現され得る。

【0197】

宿主発現系は、対象のコード配列が產生され、その後に精製され得るビヒクルを表すが、適切なヌクレオチドコード配列で形質転換またはトランスフェクトされたときに、in

50

s i t uにおいてC D 2 0抗体を発現し得る細胞も表す。これらには、限定されるものではないが、抗体コード配列を含む組換えバクテリオファージD N A、プラスミドD N AまたはコスミドD N A発現ベクターで形質転換された細菌（例えば、大腸菌、枯草菌）などの微生物；抗体コード配列を含む組換え酵母発現ベクターで形質転換した酵母（例えば、サッカロミセス属、ピチア属）；抗体コード配列を含む組換えウイルス発現ベクター（例えば、バキュロウイルス）で感染させた昆虫細胞系；抗体コード配列を含む組換えウイルス発現ベクターで感染させた（例えば、カリフラワーモザイクウイルス、C a M V；タバコモザイクウイルス、T M V）か、または抗体コード配列を含む組換えプラスミド発現ベクター（例えば、T iプラスミド）で形質転換させた植物細胞系；哺乳動物細胞のゲノム由来のプロモーター（例えば、メタロチオネインプロモーター）または哺乳動物ウイルス由来のプロモーター（例えば、アデノウイルス後期プロモーター；ワクシニアウイルス7.5 Kプロモーター）を含む組換え発現構築物を含む哺乳動物細胞系（例えば、C O S、C H O、B L K、2 9 3、3 T 3細胞）が挙げられる。組換え抗体分子の発現のために、例えば、完全な組換え抗体分子の発現のために、大腸菌などの細菌細胞、または真核細胞が使用される。例えば、ヒトサイトメガロウイルス由来の主要な中間初期遺伝子プロモーターエレメントなどのベクターと共に、チャイニーズハムスター卵巣細胞（C H O）などの哺乳動物細胞は、抗体の有効な発現系である（F o e c k i n g ら、G e n e 4 5 : 1 0 1（1 9 8 6年）；C o c k e t t ら、B i o / T e c h n o l o g y 8 : 2（1 9 9 0年））。いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体は、C H O細胞ではない宿主細胞において産生される。

10

20

【0198】

一旦、抗体が組換え発現されると、例えば、クロマトグラフィー（例えば、イオン交換、親和性、特にプロテインA後の特異的抗原に対する親和性、およびサイズ排除カラムクロマトグラフィー）、遠心分離、示差溶解度、またはタンパク質の精製のための任意の他の標準技術など、免疫グロブリン分子の精製のための当技術分野で公知の任意の方法によって精製され得る。

【0199】

いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体は、ラットハイブリドーマ細胞株によって産生される。いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体は、Y B 2 / 0（A T C C C R L - 1 6 6 2）において産生される。

30

【0200】

いくつかの実施形態では、抗C D 2 0抗体は、ウブリツキシマブであり、約4 5 0 m g ~ 約1 2 0 0 m g、約6 0 0 ~ 約1 2 0 0 m g、約6 0 0 ~ 約1 0 0 0 m g、約6 0 0 ~ 約9 0 0 m g、約6 0 0 m g、約7 0 0 m g、約8 0 0 m g、または約9 0 0 m gの用量で、約1週に2回、約1 ~ 9週に1回、約1週に1回、約1週に2回、約2週に1回、約3週に1回、約4週に1回、約5週に1回、約6週に1回、約7週に1回、約8週に1回、または約9週に1回、投与される。好ましい実施形態では、ウブリツキシマブは、約1週 ~ 9週に1回、約9 0 0 m gの用量で投与される。

【0201】

ブルトン型チロシンキナーゼ（B T K）阻害剤

40

B T Kは、非受容体チロシンキナーゼのT e cファミリーのメンバーであり、Tリンパ球およびナチュラルキラー（N K）細胞を除くすべての造血細胞型で発現する重要なシグナル伝達酵素である。B T Kは、細胞表面B細胞受容体（B C R）刺激と下流の細胞内応答とを結ぶB細胞シグナル伝達経路の重要な構成成分である。B T Kは、B細胞の発達、活性化、シグナル伝達および生存を調節する（K u r o s a k i , T . , C u r r O p I m m 1 2 : 2 7 6 - 2 8 1（2 0 0 0年）；S c h a e f f e r , E . M . a n d S c h w a r t z b e r g , P . L . , C u r r O p I m m 1 2 : 2 8 2 - 2 8 8（2 0 0 0））。さらに、B T Kは、例えば、マクロファージにおけるT o l l様受容体（T L R）およびサイトカイン受容体媒介T N F - の産生、マスト細胞におけるI g E受容体（F c e p s i l o n R I）のシグナル伝達、B系統（B - l i n e a g e）リ

50

ンパ球における Fas / APO - 1 アポトーシスシグナル伝達の阻害、およびコラーゲン刺激による血小板凝集など、複数の他の造血細胞シグナル伝達経路に関与している。例えば、Jeffries, C. A. ら, J. Biol. Chem. 278: 26258 - 26264 (2003年); Horwood, N. J. ら, The Journal of Experimental Medicine 197: 1603 - 1611 (2003年); Iwaki, S. ら, J. Biol. Chem. 280: 40261 - 40270 (2005年); Vassilev, A. ら, J. Biol. Chem. 274: 1646 - 1656 (1999年)、および Quek, L. S. ら, Current Biology 8: 1137 - 1140 (1998年)を参照されたい。BTKは、種々のB細胞悪性疾患における細胞増殖および細胞生存の重要な調節因子として機能する。

10

【0202】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、以下からなる群から選択される；1 - [(3R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (イムブルピカ (登録商標)、イブルチニブ、または PCI - 32765) ; 1 - (R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 , - ジヒドロキシプロパン - 1 - オン (PCI - 45227) ; 4 - { 8 - アミノ - 3 - [(2S) - 1 - (2 - ブチノイル) - 2 - ピロリジニル] イミダゾ [1 , 5 - a] ピラジン - 1 - イル } - N - (2 - ピリジニル) ベンズアミド (アカラブルチニブまたは ACP - 196) ; (R) - N - (3 - (6 - ((4 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - オキソピペラジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) - 4 - メチル - 5 - オキソ - 4 , 5 - ジヒドロピラジン - 2 - イル) - 2 - メチルフェニル) - 4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロベンゾ [b] チオフェン - 2 - カルボキサミド (GDC - 0834) ; (S) - 9 - (1 - アクリロイルピペリジン - 3 - イル) - 6 - アミノ - 7 - (4 - フェノキシフェニル) - 7 , 9 - ジヒドロ - 8H - プリン - 8 - オン (ONO - 4059 または GS - 4059) ; 6 - シクロプロピル - 8 - フルオロ - 2 - [2 - (ヒドロキシメチル) - 3 - [1 - メチル - 5 - [[5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル] アミノ] - 6 - オキソピリジン - 3 - イル] フェニル] イソキノリン - 1 - オン (RN - 486) ; N - (3 - ((5 - フルオロ - 2 - ((4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド (スベブルチニブまたは AVL - 292 または CC - 292) ; SNS - 062 (Sunesis Pharmaceuticals および Biogen により開発、Binnersts, M. E. ら、2015 AACR - NCI - EORTC International Conference on Molecular Targets and Cancer Therapeutics, Boston, MA, 11月8日, 2015年を参照されたい) ; N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド (HM - 71224) ; 4 - (tert - ブチル) - N - (3 - (8 - (フェニルアミノ) イミダゾ [1 , 2 - a] ピラジン - 6 - イル) フェニル) ベンズアミド (CGI - 560) ; N - [3 - [4 , 5 - ジヒドロ - 4 - メチル - 6 - [[4 - (4 - モルホリニルカルボニル) フェニル] アミノ] - 5 - オキソピラジニル] - 2 - メチルフェニル] - 4 - (1 , 1 - ジメチルエチル) - ベンズアミド (CGI - 1746) ; 4 - (4 - ((4 - ((3 - アクリルアミドフェニル) アミノ) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) - N - メチルピコリンアミド (CNX - 774) ; 7 - ベンジル - 1 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) - 2 - (4 - (ピリジン - 4 - イル) フェニル) - 1H - イミダゾ [4 , 5 - g] キノキサリン - 6 (5H) - オン (CTA - 056) ; - シアノ - - ヒドロキシ - - メチル - N - (2 , 5 - ジブromoフェニル) プロペンアミド (LFM - A13) ; N - (2 - クロロ - 6 - メチルフェニル) - 2 - [[6 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 - メチルピリミジン - 4 - イル] アミノ] - 1 , 3 - チアゾール - 5 - カルボキ

20

30

40

50

サミド（スプリセル（登録商標）またはダサチニブまたはBMS - 354825）；BGB - 3111（Beigene Co. Ltd.，により開発、Tam, C.ら、アブストラクト#832, Am. Society Hematology (ASH) Annual Meeting, Orlando, FL, 12月5日～8日, 2015年を参照されたい）；ONO - WG - 307（Ono Pharmaceuticalsにより開発、Kozaki, R.ら、Cancer Res 72(8 Suppl)：アブストラクトNo. 857(2012年)を参照されたい）；Yasuhiro, T.ら、Cancer Res 72(8 Suppl)：アブストラクトNo. 2021(2012年)；JTE - 051（Japan Tobacco Inc.により開発）；AVL - 263またはCC - 263（Avila Therapeutics / Celgene Corporationにより開発）；AVL - 291またはCC - 291およびAVL - 101またはCC - 101（Avila Therapeutics / Celgene Corporationにより開発、Evans, E.ら、Paper presented at the 100th AACR Annual Meeting；4月18日～22日, 2009年；Denver, COを参照されたい；また、D' Cruz, O. J.らOncotargets Ther. 6:161-176(2013年)を参照されたい；TP - 4207（Tolero Pharmaceuticals, Inc.により開発）；PCI - 45292（Pharmacyclics, Inc.，により開発、Chang, B. Y.ら、Arthritis Rheum 62: Suppl. 10, アブストラクトNo. 286(2010年)を参照されたい）；Pan, Z.ら、Chem Med Chem 2:58-61(2007年)；PCI - 45466（Pharmacyclics, Inc.，により開発、米国特許出願公開第2016/0038495号を参照されたい）；CG - 036806（Crystal Genomicsにより開発）；TAS - 5567（Taiho Oncologyにより開発、Kawagishi, A.ら、Mol Cancer Ther 12(11 Suppl)(2013年)を参照されたい；A274およびIrie, H.ら、Mol Cancer Ther 12(11 Suppl)：A273(2013年)；PCI - 45261（Pharmacyclics, Inc.により開発）；KBP - 7536（KBP BioSciencesにより開発、例えば、米国特許出願公開第2015/0267261号を参照されたい）；HCI - 1684（Huntsman Cancer Instituteにより開発、Bears, D. J.ら、Cancer Res 71(8 Suppl)：アブストラクトNo. 2788(2011年)を参照されたい；PLS - 123（Peking University Cancer Hospitalにより開発、Ding, N.ら、Oncotarget 6:15122-15136(2015年4月)を参照されたい；BMS - 488516（Bristol - Myers Squibbにより開発、Lin, T. A.ら、Biochemistry 43:11056-11062(2004年)；Won, J.ら、International Reviews of Immunology 27:19-41(2008年)を参照されたい）；BMS - 509744（Bristol - Myers Squibbにより開発、Lin, T. A.ら、Biochemistry 43:11056-11062(2004年)；Won, J.ら、International Reviews of Immunology 27:19-41(2008年)を参照されたい）；ベンズアミド、N - [5 - [[5 - [(4 - アセチル - 1 - ピペラジニル) カルボニル] - 4 - メトキシ - 2 - メチルフェニル] チオ] - 2 - チアゾリル] - 4 - [[(1, 2 - ジメチルプロピル) アミノ] メチル] - (HY - 11066、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、CAS No. 439574-61-5、AG - F - 54930)。

【0203】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、4 - { 8 - アミノ - 3 - [(2S) - 1 - (2 - ブチノイル) - 2 - ピロリジニル] イミダゾ [1, 5 - a] ピラジン - 1 - イル } 50

- N - (2 - ピリジニル) ベンズアミド (アカラブルチニブまたは A C P - 1 9 6) である。

【 0 2 0 4 】

いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、1 - [(3 R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ペリジン - 1 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (イブルチニブ) である。イムブルピカ (登録商標) の全処方情報 (P h a r m a c y c l i c s L L C および J a n s s e n B i o t e c h , I n c .) を参照されたい。また、H o n i g s b e r g , L . A . ら、P N A S 1 0 7 : 1 3 0 7 5 - 1 3 0 8 0 (2 0 1 0 年) および米国特許第 7 , 5 1 4 , 4 4 4 号、同第 8 , 6 9 7 , 7 1 1 号、同第 8 , 7 0 3 , 7 8 0 号、同第 8 , 0 8 8 , 3 0 9 号、および同第 8 , 0 8 8 , 7 8 1 号も参照されたい。

10

【 0 2 0 5 】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日 1 回、約 2 0 0 ~ 約 8 0 0 m g 、約 4 0 0 ~ 約 6 0 0 m g 、約 4 0 0 m g 、約 4 2 0 m g 、約 4 4 0 m g 、約 4 8 0 m g 、約 5 0 0 m g 、約 5 2 0 m g 、約 5 4 0 m g 、約 5 6 0 m g 、約 5 8 0 m g 、または約 6 0 0 m g の投薬量で投与される。

【 0 2 0 6 】

いくつかの実施形態では、イブルチニブは 1 日 1 回、約 4 2 0 m g または約 5 6 0 m g / 日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは 1 日 1 回、約 4 2 0 m g / 日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは 1 日 1 回、約 5 6 0 m g / 日の投薬量で投与される。

20

【 0 2 0 7 】

B 細胞悪性疾患などの B 細胞増殖性障害を治療する方法

いくつかの実施形態では、増殖が阻害される B 細胞集団は、ヒト対象内にある。いくつかの実施形態では、ヒト対象は、過剰な B 細胞増殖に関連する疾患または障害を有する。いくつかの実施形態では、過剰な B 細胞増殖に関連する疾患は、癌である。いくつかの実施形態では、ヒト対象は癌を有する。いくつかの実施形態では、癌は、血液学的悪性疾患である。特定の実施形態では、血液学的悪性疾患は、リンパ腫、白血病、または骨髓腫である。

【 0 2 0 8 】

30

いくつかの実施形態では、血液学的悪性疾患が、急性リンパ球性白血病 (A L L) 、急性骨髄性白血病 (A M L) 、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) 、多発性骨髄腫 (M M) 、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 、マンツル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (W M) 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、辺縁帯リンパ腫 (M Z L) (外節および結節性 M Z L など) 、ヘアリー細胞白血病 (H C L) 、パーキットリンパ腫、およびリヒター・トランスフォーメーションからなる群から選択される。

【 0 2 0 9 】

いくつかの実施形態では、血液学的悪性疾患は、慢性リンパ性白血病 (C L L) 、小リンパ球性リンパ腫 (S L L) 、非ホジキンリンパ腫 (N H L) 、マンツル細胞リンパ腫 (M C L) 、濾胞性リンパ腫 (F L) 、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (D L B C L) 、および辺縁帯リンパ腫 (M Z L) からなる群から選択される。

40

【 0 2 1 0 】

いくつかの実施形態では、癌は、C D 2 0 を過剰発現する。

【 0 2 1 1 】

いくつかの実施形態では、癌は化学療法に対して不応性である。

【 0 2 1 2 】

いくつかの実施形態では、癌は非 T G R - 1 2 0 2 P 1 3 K - デルタ阻害剤に対して不応性である。

【 0 2 1 3 】

50

いくつかの実施形態では、癌は、非ウブリツキシマブ抗CD20抗体に対して不応性である。

【0214】

いくつかの実施形態では、剤が対象に個別に投与される（すなわち、単独療法として使用される）場合、癌は、本明細書に記載の任意の剤、すなわち抗CD20抗体、P13Kデルタ選択的阻害剤、またはBTK阻害剤に対して不応性である。

【0215】

いくつかの実施形態では、癌はBTK阻害剤に対して不応性である。いくつかの実施形態では、癌は、イブルチニブに対して不応性である。

【0216】

いくつかの実施形態では、癌はリツキシマブに対して不応性である。

【0217】

いくつかの実施形態では、癌は再発している。

【0218】

いくつかの実施形態では、ヒト対象は、17p欠失、11q欠失、p53、ZAP-70+および/またはCD38+を伴う非変異型IgVH、ならびにトリソミー12からなる群から選択される1つ以上の遺伝子突然変異を有する。

【0219】

組み合わせの投与

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法において組み合わせて使用される剤（すなわち、本明細書に記載のi、iiおよびiii）が、別々に対象に投与される。

【0220】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法において組み合わせて使用される剤（すなわち、i、iiおよびiii）は、以下に記載するように、特定の投与順序は問題ではないが、対象に逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法において抗CD20抗体（すなわち、ii）と組み合わせて使用される剤（すなわち、iおよびiii）は、対象に同時にまたは逐次的に投与される。いくつかの実施形態では、これらの剤（すなわち、iおよびiii）は、同じ医薬組成物に含有される。いくつかの実施形態では、これらの剤（すなわち、iおよびiii）は、経口投与のために配合される。

【0221】

いくつかの実施形態では、剤の組み合わせは、誘導レジメン、地固めレジメンおよび/または維持レジメンで逐次的に投与される。

【0222】

いくつかの実施形態では、剤i、ii、またはiiiのうちの2つを一緒に投与して、部分的な抗腫瘍応答を誘導し、続いて第3の剤を投与して、抗腫瘍応答を増強する。いくつかの実施形態では、すべての剤（例えば、本明細書に開示されるi、iiおよびiii）を対象に投与後に、完全な抗腫瘍応答（CR）が観察される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、微小残存病変（MRD）で完全奏功を達成する。

【0223】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、3つの剤のすべてを組み合わせ投与する場合、部分奏功（PR）を達成する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法のいずれかを投与された対象は、少なくとも2ヶ月間持続する部分奏功（PR）または完全奏功（CR）を達成する。

【0224】

いくつかの実施形態では、剤i、iiおよび/またはiiiのうちの少なくとも1つは、B細胞増殖性障害が奏功した治療後に戻らないように維持療法で投与される。いくつかの実施形態では、剤は、維持療法において、長期間、例えば、管理不能な毒性または疾患の進行が生じるまで投与される。いくつかの実施形態では、維持療法は、疾患の進行が生

10

20

30

40

50

じるときに終了する。いくつかの実施形態では、U T X 注入は、疾患が進行するまで 3 ヶ月毎に続けて投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 単剤療法は、疾患が進行するまで毎日投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブ単剤療法は、疾患が進行するまで毎日投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 およびイブルチニブ療法は、疾患が進行するまで毎日投与される。

【0225】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法は、B 細胞増殖を阻害するための少なくとも 1 つの追加の治療剤を対象に投与することをさらに含む。いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの追加の治療剤は、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、アントラサイクリン、ピンカアルカロイド、植物アルカロイド、窒素マスタード、プロテアソーム阻害剤、インターカレート抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、生物応答修飾物質、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤、抗アンドロゲン剤、DNA 相互作用剤、プリン類似体、トポイソメラーゼ I 阻害剤、トポイソメラーゼ II 阻害剤、チューブリン相互作用剤、ホルモン剤、チミジル酸シンターゼ阻害剤、非 B T K および非 P 1 3 K - デルタチロシンキナーゼ阻害剤、血管新生阻害剤、E G F 阻害剤、V E G F 阻害剤、C D K 阻害剤、S R C 阻害剤、c - K i t 阻害剤、H e r 1 / 2 阻害剤、m y c 阻害剤、抗腫瘍抗体、成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体、タンパク質キナーゼモジュレーター、放射性同位元素、免疫療法、グルココルチコイド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0226】

いくつかの実施形態において、少なくとも 1 つの追加の治療剤は、DNA 相互作用剤（シスプラチンまたはドキソルビシンなど）；トポイソメラーゼ II 阻害剤（エトポシドなど）；トポイソメラーゼ I 阻害剤（C P T - 1 1 またはトポテカンなど）；天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤（バクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン（例えば、イクサベピロン）など）；ホルモン剤（タモキシフェンなど）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（5 - フルオロウラシルなど）；および代謝拮抗物質（メトトレキサートなど）；他のチロシンキナーゼ阻害剤（イレッサおよび O S I - 7 7 4 など）；血管新生阻害剤；E G F 阻害剤；V E G F 阻害剤；C D K 阻害剤；S R C 阻害剤；c - K i t 阻害剤；H e r 1 / 2 阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体（エルピタックス（E G F）およびハーセプチン（H e r 2）など）；および他のプロテインキナーゼモジュレーターからなる群から選択される抗癌剤である。本発明の方法およびキットにおいて使用され得る他の抗癌剤は、腫瘍学の当業者に知られているであろう。

【0227】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの追加の治療剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ（ベルケイド（登録商標））、カルフィルゾミブ（P R - 1 7 1）、P R - 0 4 7、ジスルフィラム、ラクタシスチン、P S - 5 1 9、エポネマイシン、エポキシマイシン、アクラシノマイシン、C E P - 1 6 1 2、M G - 1 3 2、C V T - 6 3 4 1 7、P S - 3 4 1、ビニルスルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、P I - 0 8 3、(+ / -) - 7 - メチルオムラリド、(-) - 7 - メチルオムラリド、レナリドミド、およびこれらの組み合わせからなる群から選択される。

【0228】

いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの追加の治療剤は、例えば、「C H O P」（(i) シクロホスファミド（シトキサンなど）、(i i) ドキソルビシンまたは他のトポイソメラーゼ II 阻害剤（アドリアマイシンなど）、(i i i) ピンクリスチンまたは他のピンカ（オンコピンなど）、および (i v) ステロイド（ヒドロコルチゾンまたはプレドニゾロンなど）を含む組み合わせ）；「R - C H O P」（リツキサン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチンおよびプレドニゾンを含む組み合わせ）；「I C E」（イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ）；「R - I C E」（リツキサン、イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシドを含む組み合わせ）

せ) ; 「 R - A C V B P 」 (リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、プレオマイシンおよびプレドニゾンの組み合わせ) ; 「 D A - E P O C H - R 」 (用量調節エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾンおよびリツキシマブの組み合わせ) ; 「 R - ベンダムスチン 」 (ベンダムスチンリツキシマブの組み合わせ) ; 「 G e m O x または R - G e m O x 」 (ゲムシタビンおよびオキサリプラチンの組み合わせ、リツキシマブの有無にかかわらず) ; 「 D H A P 」 (デキサメタゾン、シタラビン、およびシスプラチンを含む組み合わせ) など、血液学的悪性疾患を治療することが公知である化学療法の組み合わせである。

【 0 2 2 9 】

癌治療の文脈において定期的に使用されるいかなる腫瘍溶解剤も、本開示の治療方法における使用が見出されている。例えば、米国食品医薬品局 (F D A) は、米国での使用が承認された腫瘍溶解剤の処方集を保持している。F D A の国際カウンターパート機関も同様の処方集を維持している。当業者は、すべての米国で承認された化学療法剤に要求される「製品ラベル」が、例示的な剤について承認された適応症、投薬情報、毒性データなどを記述していることを理解するであろう。

10

【 0 2 3 0 】

P 1 3 K - デルタ阻害剤、抗 C D 2 0 抗体、および B T K 阻害剤 (または任意のもしくはすべての剤のうちの 1 つ以上) を含む剤の組み合わせは、当業者によって決定される任意の順序または任意の間隔で投与され得る。例えば、式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体および B T K 阻害剤は、逐次的に (任意の順序で) 、または同時に、または逐次的投与かつ同時投与のあらゆる組み合わせにより、投与され得る。式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤、ウブリツキシマブ、ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗 C D 2 0 抗体、および B T K 阻害剤の組み合わせはいずれも、同じ医薬組成物中においてまたは別個の医薬組成物中において投与することができる。例えば、式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤および B T K 阻害剤は、同じ医薬組成物中で投与することができる。

20

【 0 2 3 1 】

剤の組み合わせの投与は、同時であるか、逐次的であるか (任意の順序で) 、またはその両方であるかにかかわらず、当業者によって決定および確定され得るように、任意の所望の分間隔 (例えば、0 ~ 6 0 分) 、時間間隔 (例えば、0 ~ 2 4 時間) 、日間隔 (例えば、0 ~ 7 日) および / または週間隔 (例えば、0 ~ 5 2 週) に従って実施され得る。投薬はまた、例えば、一定期間 (例えば、1、2、3、4、5 または 6 週間) 、1 週に 1 回の投薬から開始した後、2 週ごとに 1 回、3 週ごとに 1 回、4 週ごとに 1 回、5 週ごとに 1 回、または 6 週ごとに 1 回など、時間と共に変化してもよい。

30

【 0 2 3 2 】

本発明の方法において組み合わせて使用される P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、抗 C D 2 0 抗体、および B T K 阻害剤は、ヒトなどの哺乳動物に投与するための医薬組成物に配合することができる。医薬組成物は、例えば、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質 (ヒト血清アルブミンなど) 、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂など、薬学的に許容される担体を含む。

40

【 0 2 3 3 】

本発明の方法に従って組み合わせて使用される剤は、任意の好適な方法、例えば経口、非経口、脳室内、吸入スプレー、局所、直腸、鼻腔、頬側、膣または移植リザーバーを介して投与され得る。各剤の投与様式は同じである必要はない。

50

【0234】

好ましい実施形態では、P13K - デルタ阻害剤（例えば、TGR - 1202）は、経口投与される。

【0235】

好ましい実施形態では、BTK阻害剤（例えば、イブルチニブ）は経口投与される。

【0236】

本明細書で使用されるとき、用語「非経口」は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑液嚢内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。非経口製剤は、単回ボラス用量、注入量、または負荷ボラス用量後に、維持用量が投与されてもよい。これらの組成物は、特定の固定または可変間隔で、例えば1日1回、または「必要に応じて」投与されてもよい。好ましい実施形態では、抗CD20抗体ウブリツキシマブは、好ましくは注入により、静脈内（IV）投与される。

10

【0237】

ある医薬組成物は、例えば、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む許容可能な剤形で経口投与されてもよい。ある医薬組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与されてもよい。このような組成物は、ベンジルアルコールまたは他の適切な防腐剤、バイオアベイラビリティを高めるための吸収促進剤、および/または他の従来の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水の溶液として調製することができる。

【0238】

あらゆる特定の患者のための具体的な投薬量および治療レジメンは、使用される特定の治療剤、患者の年齢、体重、全身の健康状態、性別および食事、ならびに投与時間、排泄速度、薬物の組み合わせ、および治療される疾患の重篤度など、様々な要因に依存する。場合によっては、スキャンまたは生検結果に基づいて投薬量を変更する必要がある場合もある。医療従事者によるこのような要因の判断は、当業者の範囲内である。投薬量はまた、治療される個々の患者、投与経路、製剤の種類、使用される化合物の特徴、腫瘍負荷、および所望の効果に依存する。使用される量は、当該分野で周知の薬理学的および薬物動態学的原理によって決定され得る。

20

【0239】

いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、ウブリツキシマブは、約450mg～約1200mg、約600～約1200mg、約600～約1000mg、約600～約900mg、約600mg、約700mg、約800mg、または約900mgの用量で投与される。好ましい実施形態では、ウブリツキシマブは、約900mgの用量で投与される。

30

【0240】

ウブリツキシマブは、約1週ごとに2回、約1週～9週ごとに1回、約1週ごとに1回、約2週ごとに1回、約3週ごとに1回、約4週ごとに1回、約5週ごとに1回、約6週ごとに1回、約7週ごとに1回、約8週ごとに1回、または約9週ごとに1回投与してもよい。当業者であれば、患者の臨床奏功率、副作用などに依存して、ウブリツキシマブの投薬量および/またはウブリツキシマブの投与頻度が治療の過程で変化し得る（減少するまたは増加する）ことを理解するであろう。

40

【0241】

いくつかの実施形態では、ウブリツキシマブは、サイクル1、およびサイクル2の1日目、8日目、15日目、ならびにサイクル4、6、9、および12の1日目に投与する。各サイクルは、28日間である。

【0242】

いくつかの実施形態では、式AのP13K - デルタ選択的阻害剤は、1日1回、約200mg～約1200mg、約400mg～約1000mg、約400mg～約800mg、約400mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1000mg、または約1200mgの投薬量で投与される。

【0243】

50

いくつかの実施形態では、式 A の P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤は、(S) - 2 - (1 - (4 - アミノ - 3 - (3 - フルオロ - 4 - イソプロポキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル) エチル) - 6 - フルオロ - 3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 H - クロメン - 4 - オン P T S A 塩 (T G R - 1 2 0 2) であり、約 4 0 0 m g / 日 ~ 約 1 2 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 4 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 6 0 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、T G R - 1 2 0 2 は、約 8 0 0 m g / 日の用量で投与される。

【 0 2 4 4 】

いくつかの実施形態では、B T K 阻害剤は、1 - [(3 R) - 3 - [4 - アミノ - 3 - (4 - フェノキシフェニル) - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 1 - イル] ペリジン - 1 - イル] プロパ - 2 - エン - 1 - オン (イブルチニブ) である。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、1 日 1 回、約 2 0 0 ~ 約 8 0 0 m g 、約 4 0 0 ~ 約 6 0 0 m g 、約 4 0 0 m g 、約 4 2 0 m g 、約 4 4 0 m g 、約 4 8 0 m g 、約 5 0 0 m g 、約 5 2 0 m g 、約 5 4 0 m g 、約 5 6 0 m g 、約 5 8 0 m g 、または約 6 0 0 m g の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、約 4 2 0 m g / 日または約 5 6 0 m g / 日の投薬量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、約 4 2 0 m g / 日の用量で投与される。いくつかの実施形態では、イブルチニブは、約 5 6 0 m g / 日の用量で投与される。本発明の方法において使用され得る他の非イブルチニブ B T K 阻害剤の投薬量は、科学 / 医学文献に基づいて当業者によって定期的に決定され得る。

【 0 2 4 5 】

補助活性化化合物も、本発明の方法およびキットに組み込むことができる。例えば、抗 C D 2 0 抗体、P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、および B T K 阻害剤は、1 つ以上の追加の治療剤と共配合および / または共投与することができる。非限定的な例として、本方法およびキットは、D N A 相互作用剤 (シスプラチンまたはドキソルビシンなど) ; トポイソメラーゼ I I 阻害剤 (エトポシドなど) ; トポイソメラーゼ I 阻害剤 (C P T - 1 1 またはトポテカンなど) ; 天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤 (パクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン (例えば、イクサベピロン) など) ; ホルモン剤 (タモキシフェンなど) ; チミジル酸シンターゼ阻害剤 (5 - フルオロウラシルなど) ; および代謝拮抗物質 (メトトレキサートなど) ; 他のチロシンキナーゼ阻害剤 (イレッサおよび O S I - 7 7 4 など) ; 血管新生阻害剤 ; E G F 阻害剤 ; V E G F 阻害剤 ; C D K 阻害剤 ; S R C 阻害剤 ; c - K i t 阻害剤 ; H e r 1 / 2 阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体 (エルビタックス (E G F) およびハーセプチン (H e r 2) など) ; および他のプロテインキナーゼモジュレーターなどの抗癌剤と共配合され得る。追加の活性剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ (ベルケイド (登録商標)) 、カルフィルゾミブ (P R - 1 7 1) 、P R - 0 4 7 、ジスルフィラム、ラクタシスチン、P S - 5 1 9 、エポネマイシン、エポキシマイシン、アクラシノマイシン、C E P - 1 6 1 2 、M G - 1 3 2 、C V T - 6 3 4 1 7 、P S - 3 4 1 、ビニルスルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、P I - 0 8 3 、(+ / -) - 7 - メチルオムラリド、(-) - 7 - メチルオムラリド、レナリドミド (レブラミド (登録商標)) 、またはこれらの組み合わせであってもよい。

【 0 2 4 6 】

キット

一態様では、(a) 少なくとも 1 つの P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体、および少なくとも 1 つの B T K 阻害剤、ならびに (b) P 1 3 - K デルタ選択的阻害剤を抗 C D 2 0 抗体および B T K の阻害剤と組み合わせて使用するための説明書を含むキットが本明細書で提供される。

【 0 2 4 7 】

別の態様では、本明細書では、式 A の少なくとも 1 つの P 1 3 K - デルタ選択的阻害剤、ウブリツキシマブである少なくとも 1 つの抗 C D 2 0 抗体、またはウブリツキシマブと

10

20

30

40

50

同じエピトープに結合する抗体、および少なくとも１つのＢＴＫ阻害剤を含むキットが提供される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の方法を実施するために使用することができる他の剤、およびこれらの組み合わせがキットに含まれる。このようなキットには、例えば、当業者に公知であるＢ細胞悪性疾患を治療するための他の化合物および／または組成物、化合物および／または組成物を投与するためのデバイス（複数可）、ならびに医薬品または生物学的製剤の製造、使用または販売を規制する政府機関によって規定された書式における説明書を含んでもよい。

【０２４８】

いくつかの実施形態では、キットは、（ａ）式ＡのＰ１３Ｋ－デルタ選択的阻害剤（例えば、ＴＧＲ－１２０２）、またはその立体異性体、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ；ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗ＣＤ２０抗体またはその断片；およびＢＴＫ阻害剤、ならびに（ｂ）上記のＰ１３Ｋ－デルタ選択的阻害剤を、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗ＣＤ２０抗体もしくはその断片、およびＢＴＫ阻害剤と組み合わせて使用するための説明書を含む。

10

【０２４９】

いくつかの実施形態では、キット中のＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態では、キット中のＢＴＫ阻害剤はアカラブルチニブである。

【０２５０】

いくつかの実施形態では、キット中のＰ１３Ｋ－デルタ選択的阻害剤は、（Ｓ）－２－（１－（４－アミノ－３－（３－フルオロ－４－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ[３，４－ｄ]ピリミジン－１－イル）エチル）－６－フルオロ－３－（３－フルオロフェニル）－４Ｈ－クロメン－４－オンである。

20

【０２５１】

いくつかの実施形態では、キット中のＰ１３Ｋ－デルタ選択的阻害剤は、（Ｓ）－２－（１－（４－アミノ－３－（３－フルオロ－４－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ[３，４－ｄ]ピリミジン－１－イル）エチル）－６－フルオロ－３－（３－フルオロフェニル）－４Ｈ－クロメン－４－オンＰＴＳＡ塩である（ＴＧＲ－１２０２、umbrellisibとしても公知である）

【０２５２】

いくつかの実施形態では、キットは、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗ＣＤ２０抗体またはその断片をさらに含む。

30

【０２５３】

いくつかの実施形態では、キットはウブリツキシマブをさらに含む。

【０２５４】

当業者であれば、本発明の方法における使用のための本明細書に記載された剤（抗体および小分子阻害剤）の開示された組み合わせが、当技術分野で周知の確立されたキットフォーマットのうちの１つに容易に組み込まれ得ることを容易に認識するであろう。

【０２５５】

さらに提供されるのは、（ａ）式ＡのＰ１３Ｋ－デルタ選択的阻害剤、抗ＣＤ２０抗体、ＢＴＫ阻害剤、またはこれらの組み合わせ、および（ｂ）追加の抗癌剤を含むキットである。いくつかの実施形態では、キットは、ＴＧＲ－１２０２、ウブリツキシマブ、およびイブルチニブ、または別のＢＴＫ阻害剤（本明細書に記載されるような）、ＤＮＡ相互作用剤（シスプラチンまたはドキソルビシンなど）；トポイソメラーゼⅡ阻害剤（エトポシドなど）；トポイソメラーゼⅠ阻害剤（ＣＰＴ－１１またはトポテカンなど）；天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤（パクリタキセル、ドセタキセル、またはエポチロン（例えば、イクサベピロン）など）；ホルモン剤（タモキシフェンなど）；チミジル酸シンターゼ阻害剤（５－フルオロウラシルなど）；および代謝拮抗物質（メトトレキサートなど）；他のチロシンキナーゼ阻害剤（イレッサおよびＯＳＩ－７７４など）；血管新生阻害剤；ＥＧＦ阻害剤；ＶＥＧＦ阻害剤；ＣＤＫ阻害剤；ＳＲＣ阻害

40

50

剤；c - K i t 阻害剤；H e r 1 / 2 阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体（エルピタックス（E G F）およびハーセプチン（H e r 2）など）；および他のプロテインキナーゼモジュレーターからなる群から選択される化学療法剤を含む。

【0256】

式AのP13K - デルタ選択的阻害剤、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体、およびBTK阻害剤との組み合わせの使用法

式AのP13K - デルタ選択的阻害剤、ウブリツキシマブまたはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗CD20抗体、およびBTK阻害剤との組み合わせは、対象においてB細胞増殖性疾患（B細胞悪性疾患など）の治療方法に使用され得る。

10

【0257】

いくつかの実施形態では、式AのP13K - デルタ選択的阻害剤は、B細胞増殖性障害の治療のための医薬品の製造において使用することができ、式AのP13K - デルタ選択的阻害剤は、ウブリツキシマブである抗CD20抗体、または、ウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗体、およびBTK阻害剤と組み合わせて（逐次的にまたは同時に）投与される。さらに、抗CD20抗体は、B細胞増殖性障害の治療のための医薬品の製造に使用することができ、抗CD20抗体は、式AのP13K - デルタ選択的阻害剤およびBTK阻害剤と組み合わせて（例えば、逐次的にまたは同時に）投与される。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、P13K - デルタ選択的阻害剤は、TGR - 1202である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K - デルタ選択的阻害剤は、TGR - 1202である。

20

【0258】

本発明は、有効量の本発明の剤を組み合わせる対象に投与することによって、対象においてP13K - デルタアイソフォームおよび/またはCD20および/またはBTKを阻害する方法をさらに提供する。

【0259】

本発明は、有効量の本発明の剤を組み合わせる患者に投与することによって、患者において、P13K - デルタ媒介性疾患、障害もしくは状態、および/またはCD20媒介性疾患、障害もしくは状態（癌、または他の増殖性疾患もしくは障害など）、および/またはBTK媒介性疾患、障害もしくは状態を治療、予防、および/または阻害する方法をさらに提供する。

30

【0260】

本発明は、有効量の本発明の剤を組み合わせる患者に投与することによって、患者において、P13K - デルタアイソフォーム関連、および/またはCD20関連、またはBTK関連の疾患、障害もしくは状態を治療する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態では、組み合わせる投与される剤の量は、P13K - デルタ、および/もしくはCD20、および/もしくはBTKの選択的阻害によって、P13K - デルタアイソフォーム関連、および/もしくはCD20関連、および/もしくはBTK関連の疾患、障害、もしくは状態を治療するために十分な量である。

40

【0261】

いくつかの実施形態では、本発明は、こうした治療を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つのP13Kデルタ選択的阻害剤、少なくとも1つの抗CD20抗体、および少なくとも1つのBTK阻害剤を投与することによる、B細胞増殖性疾患を治療する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、P13K - デルタ選択的阻害剤は、TGR - 1202である。いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K - デルタ選択的阻害剤は、TGR - 1202である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K - デルタ選択的阻害剤は、TGR - 1202であり、BTK阻害剤は

50

、イブルチニブである。

【0262】

いくつかの実施形態では、本発明は、こうした治療を必要とする患者に、本発明の有効量の式Aの少なくとも1つのP13Kデルタ選択的阻害剤、ウブリツキシマブである少なくとも1つの抗CD20抗体、またはウブリツキシマブと同じエピトープに結合する抗体、および少なくとも1つのBTK阻害剤を投与することによる、B細胞増殖性疾患を治療する方法をさらに提供する。いくつかの実施形態では、組み合わせて投与される剤の量は、P13K-デルタの選択的阻害および/またはCD20の阻害および/またはBTKの阻害によってB細胞増殖性疾患を治療するのに十分な量である。いくつかの実施形態では、B細胞増殖性障害は、B細胞悪性疾患（例えば、リンパ腫、白血病または骨髄腫）である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202である。いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202であり、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

10

【0263】

本発明は、B細胞増殖性疾患を治療するための方法であって、こうした治療を必要とする患者に、少なくとも1つの他の抗癌剤とさらに組み合わせて（同時にまたは逐次的に）、有効量の本発明の剤の組み合わせを投与することによる方法をさらに提供する。一実施形態では、投与される式AのP13K-デルタ選択的阻害剤の量は、P13K-デルタの選択的阻害によってB細胞増殖性疾患を治療する（またはその治療を促進する）のに十分な量である。

20

【0264】

本発明の剤の組合せは、これらに限定するものではないが、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、多発性骨髄腫（MM）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫（FL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症（WM）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、辺縁帯リンパ腫（MZL）、ヘアリー細胞白血病（HCL）、パーキットリンパ腫（BL）、リヒタートランスフォーメーションなど、種々の血液癌の治療に特に有用である。

30

【0265】

当業者であれば、例えば、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、形質細胞性骨髄腫/形質細胞腫、ホジキンリンパ腫、パーキットリンパ腫/パーキット細胞白血病など、他の型のリンパ腫または白血病において、本発明の剤の組み合わせを使用できることを理解するであろう。

【0266】

いくつかの実施形態では、非ホジキンリンパ腫（NHL）は、高悪性度NHLまたは無痛性NHLである。高悪性度NHLの例としては、B細胞新生物、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、T/NK細胞新生物、未分化大細胞型リンパ腫、末梢性T細胞リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性白血病/リンパ腫、前駆Tリンパ芽球性白血病/リンパ腫、パーキットリンパ腫、成人T細胞リンパ腫/白血病（HTLV1+）、原発性CNSリンパ腫、マントル細胞リンパ腫（MCL）、多型移植後リンパ増殖性疾患（PTLD）、AIDS関連リンパ腫、真性組織球性リンパ腫、芽球性NK細胞リンパ腫が挙げられる。最も一般的な型の高悪性度NHLは、びまん性大細胞型リンパ腫である。無痛性NHLの非限定的例としては、濾胞性リンパ腫、小リンパ球性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫（例えば、外節辺縁帯リンパ腫（粘膜関連リンパ組織-MALTリンパ腫とも呼ばれる）、結節辺縁帯B細胞リンパ腫（単球様B細胞リンパ腫）、脾辺縁帯リンパ腫）、リンパ形質細胞性リンパ腫（ヴァルデンストレームマクログロブリン血症）が挙げられる。いくつかの実

40

50

施形態では、対象は、高悪性度NHLまたは無痛性NHLを有する。

【0267】

いくつかの実施形態では、患者は、マントル細胞リンパ腫(MCL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、多発性骨髄腫(MM)および辺縁帯リンパ腫からなる群から選択される状態を有する。

【0268】

アポトーシスのモジュレーターとしての本発明の剤の組み合わせは、癌の治療、予防、および阻害(これに限定されないが、上記のB細胞悪性疾患の型を含む)において有用である。

10

【0269】

本発明の剤の組み合わせは、癌の化学予防においても有用である。化学予防は、初期突然変異誘発事象を阻止すること、すでに傷害を受けている前悪性細胞の進行を阻止すること、または腫瘍再発を阻害することによって、侵襲性癌の発生を阻害することを伴う。この化合物はまた、腫瘍血管新生および転移の阻害にも有用である。本発明の1つの実施形態は、有効量の本発明の1つ以上の化合物を投与することによって、患者において腫瘍血管新生または転移を阻害する方法である。

【0270】

前述の治療方法では、1つ以上の追加の治療剤を本発明の剤の組み合わせと共に投与することができる。例えば、本発明の剤の組み合わせは、放射線療法などの既知の抗癌治療、または1つ以上の細胞増殖抑制剤、細胞傷害性または抗癌剤、例えばDNA相互作用剤(シスプラチンまたはドキソルビシンなど);トポイソメラーゼII阻害剤(エトポシドなど);トポイソメラーゼI阻害剤(CPT-11またはトポテカンなど);天然に存在するかまたは合成されたチューブリン相互作用剤(パクリタキセル、ドセタキセルまたはエポチロン(例えば、イクサベピロン)など);ホルモン剤(タモキシフェンなど);チミジル酸シンターゼ阻害剤(5-フルオロウラシルなど);代謝拮抗物質(メトトレキサートなど);他のチロシンキナーゼ阻害剤(イレッサおよびOSI-774など);血管新生阻害剤;EGF阻害剤;VEGF阻害剤;CDK阻害剤;SRC阻害剤;c-Kit阻害剤;Her1/2阻害剤および成長因子受容体に対して向けられたモノクローナル抗体(エルビタックス(EGF)およびハーセプチン(Her2)など);および他のプロテインキナーゼモジュレーターと組み合わせる(一緒にまたは逐次的に投与される)際に有用である。追加の活性剤は、プロテアソーム阻害剤、ボルテゾミブ(ベルケイド(登録商標))、カルフィルゾミブ(PR-171)、PR-047、ジスルフィラム、ラクタシスチン、PS-519、エポネマイシン、エポキソマイシン、アクラシノマイシン、CEP-1612、MG-132、CVT-63417、PS-341、ビニルスルホントリペプチド阻害剤、リトナビル、PI-083、(+/-)-7-メチルオムラリド、(-)-7-メチルオムラリド、レナリドミド(レブラミド(登録商標))、またはこれらの組み合わせであってもよい。

20

30

【0271】

本発明の剤の組み合わせはまた、1つ以上のステロイド系抗炎症薬(例えば、プレドニゾンもしくはプレドニゾロン)、非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)または免疫選択性抗炎症性誘導体(ImSAID)と組み合わせる(一緒にまたは逐次的に投与される)際に有用である。

40

【0272】

いくつかの実施形態では、患者は、再発性または不応性の状態(すなわち、B細胞癌)を有する。いくつかの実施形態では、対象は、化学療法による治療に対して不応性であるか、または化学療法による治療後の再発である。いくつかの実施形態では、対象は非TGR-1202 P13K-デルタ阻害剤に対して不応性である。いくつかの実施形態では、対象は、本明細書に記載の剤(i、iiまたはiii)に対して不応性であり、剤は個

50

別に（すなわち、単独療法として）投与される。

【0273】

いくつかの実施形態では、癌はリツキシマブによる治療に対して耐性である。いくつかの実施形態では、癌は、リツキシマブによる治療に対する応答の低下を示す。いくつかの実施形態では、対象は、以前にリツキシマブで治療されている。

【0274】

特定の実施形態では、本方法は、対象において、NF- κ B活性レベルを低下させること、SNAI1発現を減少させること、RKIP活性を増加させること、PTEN活性を増加させること、TRAIL-アポトーシスに対する腫瘍感受性を増加させること、P13K-デルタ活性のレベルを低下させること、またはこれらの組み合わせを含む。

10

【0275】

特定の実施形態では、本明細書に記載のとおり、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体であるウブリツキシマブおよびBTK阻害剤の組み合わせは、ヒト全血からB細胞を枯渇させる。いくつかの実施形態では、記載された3剤の組み合わせは、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体であるウブリツキシマブ、またはBTK阻害剤のいずれか単独でヒト全血からB細胞を枯渇させる場合よりも、大幅にヒト全血からB細胞を枯渇させる。いくつかの実施形態では、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体であるウブリツキシマブ、およびBTK阻害剤の組み合わせは、式AのP13K-デルタ阻害剤による枯渇、抗CD20抗体であるウブリツキシマブによる枯渇、およびBTK阻害剤による枯渇の合計よりも大幅にヒト全血からB細胞を枯渇させる。

20

【0276】

いくつかの実施形態では、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、およびBTK阻害剤は、過剰なB細胞増殖に関連する疾患または障害を治療する方法において使用され、この方法は、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体であるウブリツキシマブ、およびBTK阻害剤を、それらを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、およびBTK阻害剤は、過剰なB細胞活性に関連する疾患または障害を治療する方法において使用され、この方法は、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、およびBTK阻害剤を、それらを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、およびBTK阻害剤は、過剰な数のB細胞に関連する疾患または障害を治療する方法において使用され、この方法は、式AのP13K-デルタ阻害剤、抗CD20抗体、およびBTK阻害剤を、それらを必要とする対象に投与することを含む。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブである。いくつかの実施形態では、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202である。いくつかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202である。いくつかの実施形態では、抗CD20抗体は、ウブリツキシマブであり、P13K-デルタ選択的阻害剤は、TGR-1202であり、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

30

【0277】

本開示の剤が対象（例えばヒト対象）に投与される場合、剤は、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む組成物として、任意の適切な経路、例えば、皮内、筋肉内、腹腔内、非経口、静脈内、皮下、鼻内、硬膜外、経口、舌下、頬側、大脳内、腔内、経皮、経粘膜、直腸、吸入、または局所などで投与され得る。送達は、局所または全身のいずれかであり得る。医薬組成物は、溶液、懸濁液、エマルジョン、錠剤、丸剤、ペレット、散剤、多微粒子、カプセル、液体含有カプセル、散剤含有カプセル、多微粒子含有カプセル、ロゼンジ、徐放性製剤、坐剤、経粘膜フィルム、舌下錠またはタブ、エアロゾル、スプレー、または使用に好適である他の任意の形態を取ってもよい。一実施形態では、組成物は錠剤の形態である。別の実施形態では、組成物はカプセルの形態である。好適な医薬賦形剤の他の例は、Remington's Pharmaceutical Science

40

50

s 1447-1676 (Alfonso R. Gennaro 編, 第19版, 1995年)に記載されており、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0278】

特定の実施形態では、本開示の剤は、例えば、錠剤、カプセル、ジェルキャップ、カプレット、ロゼンジ、水性または油性溶液、懸濁液、顆粒、散剤、エマルジョン、シロップまたはエリキシル剤の形態での経口投与のために配合される。錠剤は、圧縮、腸溶性コーティング、糖衣コーティング、フィルムコーティング、多重圧縮または多層化されてもよい。

【0279】

特定の実施形態では、本開示の剤は、静脈内投与のための医薬組成物に配合される。典型的には、このような組成物は、滅菌等張水性緩衝液を含む。必要に応じて、組成物は可溶化剤を含むこともできる。一般的に、成分は、例えば、活性剤の量を示すアンプルまたはサシットなどの密閉容器中において、乾燥凍結乾燥粉末または水を含まない濃縮物として、個別に、または単位剤形で、一緒に混合して供給される。注入によって投与される場合、組成物は、例えば、無菌の薬学的等級の水または生理食塩水の入った注入瓶で分配することができる。注射によって投与される場合、投与の前に成分を混合することができるように、注射用滅菌水または生理食塩水のアンプルを提供することができる。

【0280】

実施例

実施例 1: 式 A の P 1 3 K - デルタ阻害剤 (TGR - 1202)、抗 - CD 20 抗体 (ウブリツキシマブ)、および BTK 阻害剤 (イブルチニブ) の 3 種の組み合わせによる B 細胞悪性疾患の治療

背景: B 細胞悪性疾患に対して新規の標的剤が出現しているが、これらの剤を首尾よく安全に組み合わせた試験はほとんどない。ウブリツキシマブ (UTX) は、リツキシマブまたはオフアツムマブによって標的化されていない CD 20 抗原の唯一のエピトープを標的とする新規なグリコエンジニアリングされた 1 型キメラ IgG1 mAb である。Miller, J. ら, Blood 120: アブストラクト No. 2756 (2012 年); Deng, C. ら, J. Clin. Oncol. 31: アブストラクト No. 8575 (2013 年); O' Connor, O. A. ら, J. Clin. Oncol. 32: 5s (2014 年), (suppl; アブストラクト No. 8524) を参照されたい。ウブリツキシマブは、強力な活性を示し、ユニークな一次アミノ酸配列を呈し、低フコース含量を可能にするようにグリコエンジニアリングされ、高い抗体依存性細胞媒介性細胞傷害 (「ADCC」) を誘導するように設計された。リツキシマブ不応性患者では、単剤でのウブリツキシマブによる反応を観察した (同文献)。

【0281】

umbralisisib (TGR - 1202 としても公知である) は、幅広い再発性または不応性 (rel/ref) 血液学的悪性腫瘍を有する患者において有効である、次世代の高度に特異的な 1 日 1 回の経口利用可能な P 1 3 K - デルタ阻害剤である。O' Connor, O. A. ら, Blood 126: アブストラクト No. 4154 (2015 年); Burris, H. ら, J. Clin. Oncol. 33 (2015 年) (suppl; アブストラクト 7069); Burris, H. ら, J. Clin. Oncol. 32: 5s, (2014 年) (suppl; アブストラクト 2513); Burris, H. ら, Blood 124: アブストラクト No. 1984 (2014 年) を参照されたい。TGR - 1202 は、特に肝毒性および大腸炎に関して有利な安全性プロファイルとなるユニークな分子構造を有する (同文献)。長期フォローアップを含み、これまでの阻害剤と比較した TGR - 1202 の好ましい安全性プロファイルも実証されている。Burris, H. らの「Long-term follow-up of the PI3K delta inhibitor TGR - 1202 demonstrates a differentiated safety profile and high response rates in CLL and NHL: Integrated

- analysis of TGR-1202 monotherapy and combined with ublituximab (米国臨床腫瘍学会年次総会 (ASCO)、アブストラクト#7512 (2016年6月3日))。P13Kのデルタアイソフォームは、造血起源の細胞で高度に発現し、種々の血液学的悪性腫瘍において強くアップレギュレートされ、多くの場合突然変異している。

【0282】

経口投与用BTK阻害剤であるイブルチニブは、現在FDAによって承認されており、マンツル細胞リンパ腫、CLL、およびヴァルデンストレームマクログロブリン血症 (非ホジキンリンパ腫 (NHL) の形態) など、様々なB細胞新生物の治療のために、商品名イムブルピカ (登録商標) で市販されている。イムブルピカ (登録商標) の全処方情報 (Pharmacyclics LLCおよびJanssen Biotech, Inc.) を参照されたい。また、Honigsberg, L. A. ら, PNAS 107: 13075-13080 (2010年) および米国特許第7,514,444号、同第8,697,711号、同第8,703,780号、同第8,088,309号、および同第8,088,781号も参照されたい。

10

【0283】

抗CD20抗体であるウブリツキシマブ、PI3K-デルタ阻害剤であるTGR-1202、BTK阻害剤であるイブルチニブの3種の組み合わせの安全性、最大耐量 (MTD)、および有効性を、例えば、慢性リンパ性白血病 (CLL) および非ホジキンリンパ腫 (NHL) など、再発し、不応性であるB細胞悪性疾患患者38名において、第1相臨床試験において評価した。

20

【0284】

方法: 試験適格患者は、ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) のパフォーマンスステータス (PS) 2、および適切な器官系機能 (すなわち、ANC 500/ μ l; 血小板 30K/ μ l) を有する慢性リンパ性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、またはB細胞非ホジキンリンパ腫 (NHL) の確定診断を有した。一般に、患者は、先行治療の数を限定するものではないが、少なくとも1つの先行治療レジメン後に再発しているか、または不応性であるものとした (治療未経験のCLL/SLL患者は、1つの例外とした)。他のB細胞リンパ増殖性障害 (すなわち、リヒタートランスフォーメーション) を有する患者、または以前のP13K-デルタ阻害剤または以前のBTK阻害剤に対して不応性 (応答しなかった) の患者も適格とした。以前の自己幹細胞移植から90日後に再発した患者も適格とした。

30

【0285】

濾胞性リンパ腫 (FL) 患者6名、慢性リンパ性白血病 (CLL) 患者16名、小リンパ球性リンパ腫 (SLL) 患者4名、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL) 患者6名、辺縁帯リンパ腫 (MZL) 患者2名、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) 患者4名の合計38名の患者 ($n=38$) に3剤を組み合わせ投与した。患者の中央年齢は65歳 (32~85歳) であった。29名の男性および9名の女性患者では、受けていた治療レジメンの中央値は、3回 (0~6の範囲) であった。3つ以上の先行療法を有する患者の数は21名 (55%) であった。試験を行った38名の患者のパフォーマンスステータスのECOGスケールについては、14名の患者がECOG 0であり、21名の患者がECOG 1であり、3名の患者がECOG 2であった。Oken, M. M. ら, Am J Clin. Oncol. 5: 649-655 (1982年) を参照されたい。直前の治療に対して不応性であった患者は13名 (34%) であり、15名 (39%) がリツキシマブに対して不応性であった。

40

【0286】

CLL患者およびSLL患者の3つのコホート (コホート1、2および3) およびNHL (サブタイプFL、DLBCL、MZLおよびMCLを含む) 患者の3つのコホート (コホート1、2および3) を用量漸増設計において、安全性および用量制限毒性 (DLT) を評価するために、独立して評価した。400mg (コホート1) の微粒子化用量から

50

開始し、続く600mg（コホート2）、および800mg（コホート3）のTGR-1202用量漸増により、各CLLおよびNHL患者群の3つのコホートを評価した。TGR-1202は、イブルチニブと組み合わせて1日1回投与され、420mg（CLL患者）および560mg（NHL患者）で1日1回投与された。TGR-1202およびイブルチニブの両方を、サイクル1の1日目から始めて1日1回投与した。図1を参照されたい。

【0287】

しかし、ウブリツキシマブ（UTX）の投与は、毎日行われなかった。UTXは、サイクル1の1日目、8日目、および15日目、およびサイクル2、3、4、5、6、9および12の1日目に、900mg/日の用量で静脈内注入によって患者に投与された。各サイクルは28日間であった。その後8週目、および12週ごとにスキャンを行い、有効性を評価した。第12月以降、すべての患者はTGR-1202およびイブルチニブの両方で毎日療法を継続した。図1を参照されたい。

10

【0288】

結果

安全性および耐容性

38名の患者が安全性について評価された。TGR-1202およびイブルチニブと組み合わせたUTXは、最大800mg（本試験において、今まで試験された中で最大用量レベル）のTGR-1202の用量レベルで、38名の患者において、良好な耐容が示された。最も高頻度で報告された有害事象（AE）は、下痢および疲労であり、患者の47%で報告された。1名のみグレード3またはグレード4の下痢が報告された。他の有害事象は、以下のとおり報告された：めまい（37%）、1名がグレード3または4の事象；不眠症および悪心（34%）；好中球減少、咳嗽および輸液関連反応（IRR）（32%）、7名の患者（18%）が、グレード3または4の好中球減少を経験；血小板減少（29%）、3名の患者（8%）がグレード3または4の事象を経験；発熱および発疹（29%）それぞれ1名がグレード3または4の事象；貧血（26%）、1名がグレード3または4の事象；副鼻腔炎（24%）；呼吸困難および口内炎（21%）、それぞれ1名がグレード3または4の事象；および肺炎（18%）、11%がグレード3または4の事象を経験。肺炎および好中球減少は、10%を超える患者において、グレード3または4の唯一の有害事象であった。

20

30

【0289】

現在までに治療された38名の患者のうち、2名の患者は有害事象（肺炎および敗血症）のために中止した。CLLレベル1のコホート（TGR-1202、400mg）において、水痘带状疱疹の再活性化が原因で、1つの用量制限毒性（DLT）が観察された。他のDLTは観察されなかった。

【0290】

臨床活動

38名中36名の患者について、有効性を評価した（最初の有効性評価の前に2名の患者が中止となった - 1名は調査官の裁量で除外され、1名の患者は肺炎により除外された）。CLL治療の有効性は、Hall et al, Blood 111:5446-5456（2008年）に設定された標準国際作業部会指針に従って調査された。NHL治療の有効性は、Cheson, BD et al, J Clin Oncol 25:579-586（2007年）に示された標準国際作業部会指針に従って調査された。

40

【0291】

臨床奏功率は、TGR-1202の3つの用量レベルすべてで観察された。

【0292】

図2は、疾患/腫瘍負荷を評価するために少なくとも1回の事後ベースラインスキャンを受けたすべての患者の疾患負荷におけるベースラインからの最良変化率に反映された有効性を示す棒グラフである。図4は、臨床奏功率（すなわち、CR、PR、ORR、SDおよびPD）レベルに関して有効性の結果を示す。

50

【0293】

C L L / S L L コホートでは、100%の患者（19名中19名）が客観的反応を得、C L L 患者16名中8名が17qおよび/または11q欠失（高リスクを特徴とする）を有していた。図2および図4を参照されたい。3名のC L L 患者は、事前にB T Kおよび/またはP 1 3 K - デルタ阻害剤療法を受けており、その中の1名の患者が、イデラリシブおよびイブルチニブの両方に対して不応性であり、1.5年間継続して完全奏功を達成した。

【0294】

辺縁帯リンパ腫（M Z L）の2名の患者は、1名が完全奏功（C R）であり、1名が部分奏功（P R）である客観的反応を達成した。図2および図4を参照されたい。

10

【0295】

高度に前処置された（4前の治療ライン）5名の濾胞性リンパ腫（F L）患者において、80%（5名中4名）は、客観的反応を得て、その中の2名は、事前に自己幹細胞移植（A S C T）を受け、1名は、事前のイブルチニブに対して不応性であり、1名は、リビチマブをベースとした5つの先行ラインを伴っていた。図2および図4を参照されたい。

【0296】

4名のマントル細胞リンパ腫（M C L）患者のうち、100%の患者（4名中4名）は、客観的反応を得て、骨髄確認が保留中であり、放射線撮影によって判断したとき、完全奏功（C R）を2名の患者が達成し、2名の患者が部分奏功（P R）を達成した。図2および図4を参照されたい。1名のM C L 患者は、現在800日近くも試験中である（図3）。

20

【0297】

試験中の進行性疾患（P D）を示した5名の患者は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（D L B C L）を有していた。D L B C L 患者は、以前の治療の中央値4を有し、D L B C L を有する患者6名のうちの4名は、非胚中心のB細胞様（G C B）サブタイプであった。図4を参照されたい。

【0298】

試験期間：患者の81%が6ヶ月以上試験に参加していた。試験の中央期間は11.1ヶ月（範囲は0.4～30.1ヶ月）であった（図3を参照されたい）。C L L 患者1名およびF L 患者1名は、900日以上にわたって試験中である。図3。

30

【0299】

結論：これは、B細胞悪性疾患を治療するために使用される、抗C D 2 0 抗体、P 1 3 K - デルタ阻害剤、およびB T K 阻害剤の第1の3剤の組み合わせである。U T X + T G R - 1 2 0 2 + イブルチニブの組み合わせは、高度の前処置および高リスクのB細胞悪性疾患で観察された臨床活性により耐容性が良好であった。

【0300】

特定の機能の実施およびその関係を例解する機能的構成ブロックの補助により、本発明を上記のとおり記述した。これらの機能的構成ブロックの境界は、説明の便宜上、本明細書において任意に定義されている。指定された機能およびそれらの関係が適切に実行される限り、代替的境界を定義することができる。

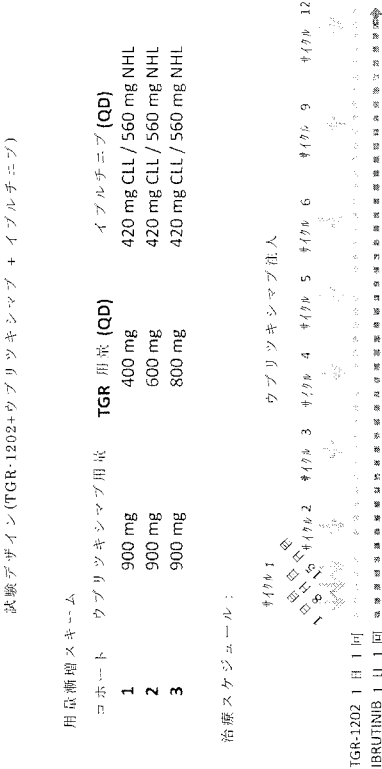
40

【0301】

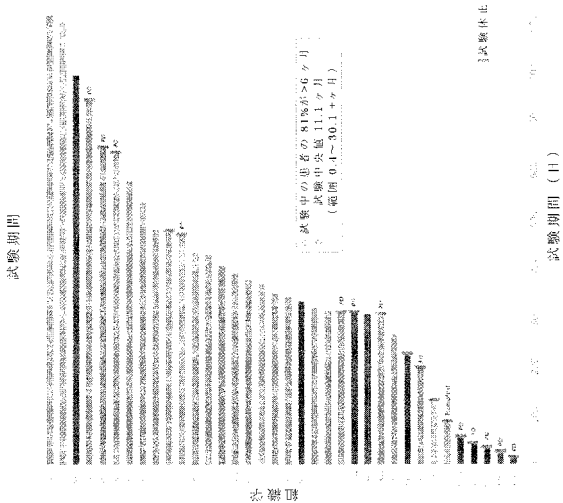
特定の実施形態の前述の説明は、過度の実験をすることなく、本発明の一般的な概念から逸脱することなく、当業者内の知識を適用することにより、他のものが、このような特定の実施形態を様々な用途に対して、容易に変更および/または適合できる、本発明の一般的性質が完全に明らかになる。したがって、このような適合および修正は、本明細書に提示された教示および指針に基づいて、開示された実施形態の均等物の意味および範囲内にあるものとする。本明細書の表現または用語は、本明細書の用語または表現が教示および指針に照らして当業者によって解釈されるようにしたものであり、限定することを目的としたものではなく、説明のためのものであることを理解されたい。

50

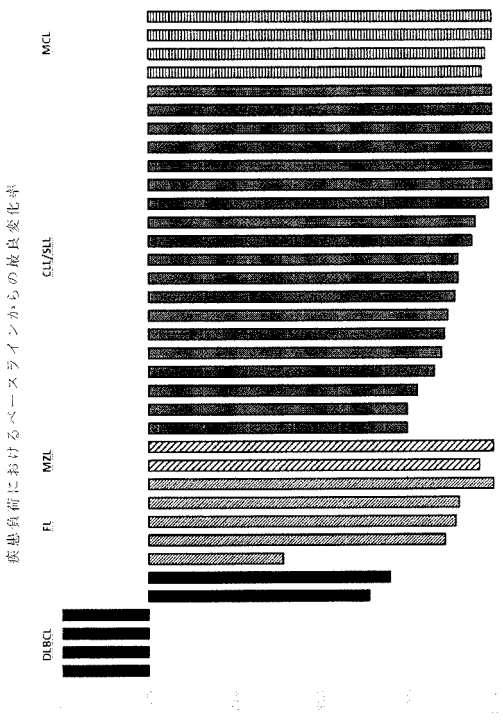
【図 1】



【図 3】



【図 2】



【図 4】

病	Pts (n)	CR [†] (n)	PR (n)	ORR n (%)	SD (n)	PD (n)
CLL/SLL	19	6	13	19 (100%)	-	-
MZL	2	1	1	2 (100%)	-	-
MCL	4	2	2	4 (100%)	-	-
FL	5	1	3	4 (80%)	1	-
DLBCL	6	-	1	1 (17%)	-	5
合計	36	10	20	30 (83%)	1	5

[†]CLL 有腫瘍が保留している最善線最影での CR

【配列表】

2019517485000001.app

【手続補正書】

【提出日】平成31年3月15日(2019.3.15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2019517485000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/34855
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 31/00, A61K 39/395, A61K 31/4155, A61K 31/416 (2017.01) CPC - A61K 31/00, A61K 39/395, A61K 31/4155, A61K 31/416		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X - Y	"Safety and activity of the chemotherapy-free triplet of ublituximab, TGR-1202, and ibrutinib in relapsed B-cell malignancies" (Fowler et al.) Journal of Clinical Oncology 33, no. 15_suppl (May 2015) 8501-8501 [retrieved on 09 August 2017 from http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2015.33.15_suppl.8501] abstract	1-3, 5, 67-70, 86, 88, 89 4, 61-64
Y	WO 2016/024232 A1 (ACERTA PHARMA B.V) 18 February 2016 (18.02.2016) claims 1, 2, 8, 17, para [00874], [00879]	4, 61-64
T	"CHEMO-FREE TRIPLET COMBINATION OF TGR-1202, UBLITUXIMAB, AND IBRUTINIB IS WELL TOLERATED AND HIGHLY ACTIVE IN PATIENTS WITH ADVANCED CLL AND NHL" (Nastoupil et al.) Hematological Oncology Volume 35, Issue Supplement S2 June 2017, Pages 112-113 [retrieved on 09 August 2017 from http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hon.2437_101/full] abstract	1-5, 61-64, 67-70, 86, 88, 89
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 August 2017		Date of mailing of the international search report 29 AUG 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/34855

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

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

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

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

3. ☒ Claims Nos.: 6-60, 65, 66, 71-85, 90
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	
A 6 1 P 7/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
C 1 2 N 9/99 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
C 0 7 K 16/28 (2006.01)	A 6 1 P 7/00	
	C 1 2 N 9/99 Z N A	
	C 0 7 K 16/28	

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

(71) 出願人 518415288

ラボラトワ フランセーズ デュ フラクションメント エ デ バイオテクノロジーズ
フランス国, 9 1 9 4 0 レ ジュリス, 3 アベニュー デ トロピック

(74) 代理人 100114775

弁理士 高岡 亮一

(74) 代理人 100121511

弁理士 小田 直

(74) 代理人 100202751

弁理士 岩堀 明代

(74) 代理人 100191086

弁理士 高橋 香元

(72) 発明者 ワイス, マイケル, エス.

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 1 4, ニューヨーク, 9 階, 2 ガンセボート ストリート, ティージャー セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72) 発明者 ミスキン, ハリ, ピー.

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 1 4, ニューヨーク, 9 階, 2 ガンセボート ストリート, ティージャー セラピューティクス, インコーポレイテッド内

(72) 発明者 スポルテリ, ピーター

アメリカ合衆国, ニューヨーク州 1 0 0 1 4, ニューヨーク, 9 階, 2 ガンセボート ストリート, ティージャー セラピューティクス, インコーポレイテッド内

F ターム(参考) 4C084 AA22 AA23 MA02 MA52 MA66 NA05 ZA511 ZB261 ZB271 ZC202

ZC412 ZC751

4C085 AA14 CC02 CC23 DD62 EE03 GG02

4C086 AA01 AA02 CB05 CB06 GA13 GA16 MA03 MA04 MA52 MA66

NA05 NA14 ZA51 ZB26 ZB27 ZC41 ZC75

4H045 AA10 AA11 AA30 BA10 BA15 CA40 DA50 DA55 DA75 DA76

EA20