(19)日本国特許庁(JP)　　(12)公表特許公報(A)　　(11)公表番号
特表2022-525149
(P2022-525149A)
(43)公表日　令和4年5月11日(2022.5.11)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*31/453(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/453		４Ｃ０８６
Ａ６１Ｋ	*31/661(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/661		
Ａ６１Ｋ	*31/7076(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/7076		
Ａ６１Ｐ	*35/02 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02		
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00	１２１	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全76頁）

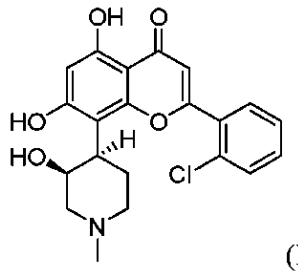
(21)出願番号　特願2021-555227(P2021-555227)
(86)(22)出願日　令和2年3月20日(2020.3.20)
(85)翻訳文提出日　令和3年11月5日(2021.11.5)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/023939
(87)国際公開番号　WO2020/191326
(87)国際公開日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(31)優先権主張番号　62/821,342
(32)優先日　平成31年3月20日(2019.3.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　62/871,934
(32)優先日　令和1年7月9日(2019.7.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA
最終頁に続く

(71)出願人　510055334
スミトモ ダイニッポン ファーマ オンコロジー， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， メモリアル ドライブ ６４０
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100118371
弁理士　▲駒▼谷 剛志
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ベネトクラクスが失敗した急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置

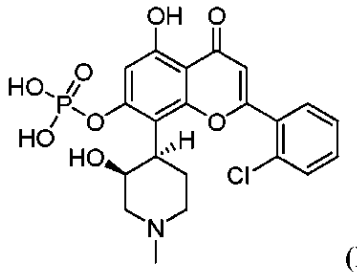
(57)【要約】
ベネトクラクスを含む１またはそれを超える以前の抗ＡＭＬ治療を受けたことがあり、１またはそれを超える以前の治療後に疾患進行を示したことがある被験体（例えば、患者）の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置するための様々なレジメンが本明細書で提供される。本明細書に開示される処置レジメンは、単剤療法としての、あるいはシタラビンまたは低メチル化剤、例えばデシタビンもしくはアザシチジンと組み合わせたアルボシジブを含む。本明細書に開示される処置レジメンは、アルボシジブとベネトクラクスの併用療法を含まない。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で有効量のアルボシジブを前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む、方法。
【請求項２】
前記低メチル化剤が、アザシチジン、デシタビン、またはアザシチジンおよびデシタビンである、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
ベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む、前記１またはそれを超える以前の治療が、導入療法である、請求項１または２に記載の方法。
【請求項４】
前記アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１４】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５】
前記アルボシジブが式（Ｉ－ｂ）の構造を有する化合物：
【化１５】

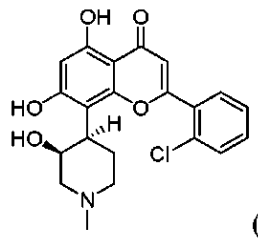


(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項１から３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６】
前記被験体が難治性ＡＭＬを有する、請求項１から５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７】
前記被験体が耐性ＡＭＬを有する、請求項１から６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８】
前記被験体が再発ＡＭＬを有する、請求項１から７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９】
前記被験体が、約９０日間～約１８か月間の第１の完全寛解（ＣＲ１）期間後に再発ＡＭＬを有する、請求項８に記載の方法。
【請求項１０】

ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、有効量のアルボシジブを前記被験体に投与するステップを含む、請求項１から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１】
有効量のシタラビンを前記被験体に投与するステップをさらに含む、請求項１から９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２】
ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、有効量のアルボシジブおよび有効量のシタラビンを前記被験体に投与するステップを含む、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
前記有効量が、１週間に１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブである、請求項１から１２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１４】
前記有効量が、１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブである、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１５】
前記アルボシジブが、１週間に１回、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で前記被験体に投与される、請求項１から１３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１６】
前記アルボシジブが、１週間に１回、約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で前記被験体に投与される、請求項１から１３および１５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１７】
前記アルボシジブが、１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で前記被験体に投与される、請求項１から１３、１５および１６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１８】
前記アルボシジブが、処置サイクルとして、１週間に１回、３週間連続して前記被験体に投与され、これに１週間の休薬期間が続く、請求項１から１０および１３から１７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１９】
前記方法が、１～８回の前記アルボシジブ処置サイクルを含む、請求項１から１８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２０】
前記方法が、前記処置が前記被験体に実質的に利益を示さなくなるまで、複数の前記アルボシジブ処置サイクルを含む、請求項１から１９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２１】
各処置サイクルが４週間からなり、（ｉ）前記アルボシジブを、前記処置サイクルの第１週の初日に約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で前記被験体に投与すること、（ｉｉ）前記アルボシジブを、前記処置サイクルの第２週の初日および第３週の初日に約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で前記被験体に投与すること、ならびに（ｉｉｉ）前記処置サイクルの第４週の間の約１週間の休薬期間を含む、請求項１８から２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２２】
前記有効量が、１週間に１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブ、および１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンである、請求項１１から１７、１９および２０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２３】
前記有効量が、１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブ、および１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンである、請求項２２に記載の方法。

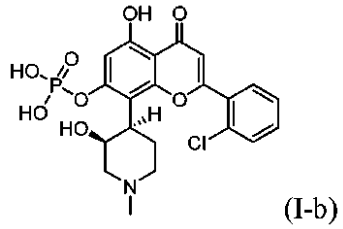
【請求項２４】
前記シタラビンが、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で前記被験体に投与される、請求項１１から１７、１９、２０、２２および２３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２５】
前記シタラビンが、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ２の用量で前記被験体に投与される、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記シタラビンが注射によって投与される、請求項１１から１７、１９、２０および２２から２５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２７】
前記シタラビンが皮下注射によって投与される、請求項２６に記載の方法。
【請求項２８】
各処置サイクルが４週間からなり、（ｉ）前記アルボシジブを、前記処置サイクルの第１週の初日に約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ２の用量で前記被験体に投与すること、（ｉｉ）前記シタラビンを、前記処置サイクルの第１週の３日目に始まる１０日間、約２０ｍｇ／ｍ２の１日量で、皮下注射によって前記被験体に投与すること、（ｉｉｉ）前記アルボシジブを、第３週の初日に約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ２の用量で前記被験体に投与すること、および（ｉｖ）前記処置サイクルの第４週の間の約１週間の休薬期間を含む、請求項１１から１７、１９、２０および２２から２７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項２９】
急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、
（ｉ）第１の処置過程で有効量のアルボシジブを前記被験体に投与するステップと；
（ｉｉ）第２の処置過程で有効量のシタラビンを前記被験体に投与するステップと；
（ｉｉｉ）第３の処置過程で有効量のアルボシジブを前記被験体に投与するステップと
を含み；
前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む、方法。
【請求項３０】
ベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む、前記１またはそれを超える以前の治療が、導入療法である、請求項２９に記載の方法。
【請求項３１】
前記低メチル化剤が、アザシチジン、デシタビン、またはアザシチジンおよびデシタビンである、請求項３０に記載の方法。
【請求項３２】
前記アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１６】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項２９から３１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項３３】
前記アルボシジブが式（Ｉ－ｂ）の構造を有する化合物：
【化１７】



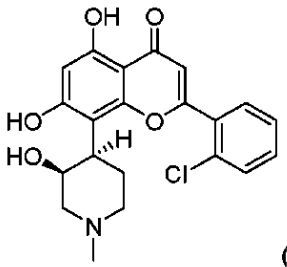
(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項２９から３１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３４】
ステップ（ｉｉ）がステップ（ｉ）の後に実施され、ステップ（ｉｉｉ）がステップ（ｉｉ）の後に実施される、請求項２９から３３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３５】
前記第１の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量が、前記第３の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量とは異なる、請求項２９から３４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３６】
前記第１の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項２９から３５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３７】
前記第１の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量が１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項３６に記載の方法。
【請求項３８】
前記第１の処置過程が約１～約４日間からなる、請求項２９から３７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項３９】
前記第１の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記第２の処置過程におけるシタラビンの前記有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項２９から３９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４１】
前記第２の処置過程におけるシタラビンの前記有効量が、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項４０に記載の方法。
【請求項４２】
前記第２の処置過程が８～１２日間からなる、請求項２９から４１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４３】
前記第２の処置過程が１０日間からなる、請求項４２に記載の方法。
【請求項４４】
前記第３の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量が、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項２９から４３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４５】
前記第３の処置過程におけるアルボシジブの前記有効量が１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項４４に記載の方法。
【請求項４６】
前記第３の処置過程が１～３日間からなる、請求項２９から４５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項４７】
前記第３の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項４６に記載の方法。
【請求項４８】
前記第１の処置過程が１日間からなり、これに、前記第２の処置過程の開始前の１日間の第１の休薬期間が続く、請求項２９から４７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項４９】
前記第２の処置過程が１０日間からなり、これに、前記第３の処置過程の開始前の２日間の第２の休薬期間が続く、請求項２９から４８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５０】
前記第３の処置過程が１日間からなり、これに、約１３日間の第３の休薬期間が続く、請求項２９から４９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５１】
前記方法が、複数の処置サイクルを含み；各処置サイクルが前記第１の処置過程、前記第２の処置過程、および前記第３の処置過程を含み、各処置サイクルが２８日毎に繰り返される、請求項２９から５０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５２】
各処置サイクルが、
（ｉ）前記アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに約１～約３日間の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）前記シタラビンを、８～１２日間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって前記被験体に投与し、これに１～３日間の第２の休薬期間が続くこと、および
（ｉｉｉ）前記アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに約１２～約１４日間の第３の休薬期間が続くこと
を含む、請求項５１に記載の方法。
【請求項５３】
各処置サイクルが、
（ｉ）前記アルボシジブを、１日間、約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに１日間の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）前記シタラビンを、１０日間、約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって前記被験体に投与し、これに２日間の第２の休薬期間が続くこと；および
（ｉｉｉ）前記アルボシジブを、１日間、約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに約１３日間の第３の休薬期間が続くこと
を含む、請求項５１または５２に記載の方法。
【請求項５４】
各処置サイクルが、
（ｉ）前記アルボシジブを、前記処置サイクルの１日目に、約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに前記処置サイクルの２日目の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）前記シタラビンを、前記処置サイクルの３～１２日目に、約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって前記被験体に投与し、これに前記処置サイクルの１３～１４日目の第２の休薬期間が続くこと；および
（ｉｉｉ）前記アルボシジブを、前記処置サイクルの１５日目に、約３０分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で前記被験体に投与し、これに前記処置サイクルの１６～２８日目の第３の休薬期間が続くこと
を含む、請求項５１から５３のいずれか一項に記載の方法。

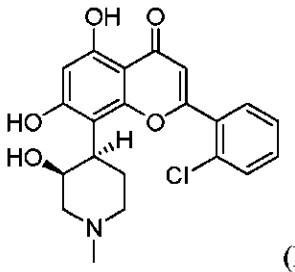
【請求項５５】
前記第１の処置過程、前記第３の処置過程、またはその両方における前記アルボシジブが、１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして投与される、請求項２９から５２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記第１の処置過程、前記第３の処置過程、またはその両方における前記アルボシジブが、３０分間～１時間の静脈内ボーラスとして投与される、請求項２９から５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記第２の処置過程における前記シタラビンが注射によって投与される、請求項２９から５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５８】
前記第２の処置過程における前記シタラビンが皮下注射によって投与される、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項１から５８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６０】
前記被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項１から５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記被験体が、前記被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記被験体が、前記アルボシジブを投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項１から６１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
前記被験体が、前記アルボシジブを投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項１から６２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
前記被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項１から６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記アルボシジブを前記被験体に投与する前に、前記被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６６】
前記アルボシジブを前記被験体に投与した後に、前記被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項６４に記載の方法。
【請求項６７】
前記アルボシジブを前記被験体に投与する前後に、前記被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項６４から６６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
前記被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、前記被験体への前記アルボシジブの投与を終了するステップをさらに含む、請求項１から６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、有効量のアルボシジブを前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、ベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法。

【請求項７０】
前記アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１８】



(I)

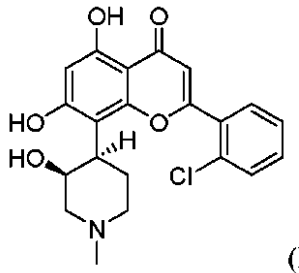
、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項６９に記載の方法。
【請求項７１】
約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラスによって投与され；
約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、前記２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に、静脈内ボーラスによって投与される、
請求項６９または７０に記載の方法。
【請求項７２】
難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、
約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１９】



(I)

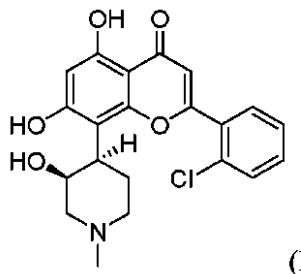
、またはその薬学的に許容され得る塩を、２８日の処置サイクルの１日目に静脈内ボーラスによって；および
約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２の式（Ｉ）の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を、前記２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に静脈内ボーラスによって
前記被験体に投与するステップを含み、
前記被験体が、ベネトクラクスおよびアザシチジン、またはベネトクラクスおよびデシタビンを含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法。
【請求項７３】
約２５ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラスによって投与され；
約５０ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、前記２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に、静脈内ボーラスによって投与される、
請求項７１または７２に記載の方法。
【請求項７４】
前記静脈内ボーラスが約３０分間～約６０分間にわたって投与される、請求項６９から７

２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、有効量のアルボシジブおよび低用量シタラビンを前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、ベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法。
【請求項７６】
前記アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化２０】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項７５に記載の方法。
【請求項７７】
約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の前記アルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラスによって投与され；
約４０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の前記アルボシジブが、前記２８日の処置サイクルの１５日目に、静脈内ボーラスによって投与される、
請求項７５または７６に記載の方法。
【請求項７８】
１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンが、前記２８日の処置サイクルの３、４、５、６、７、８、９、１０、１１および１２日目に注射によって投与される、
請求項７７に記載の方法。
【請求項７９】
難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、
約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化２１】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩を、２８日の処置サイクルの１日目に静脈内ボーラスによって；
１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンを、前記２８日の処置サイクルの３、４、５、６、７、８、９、１０、１１および１２日目に注射によって；およ

び
約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２の式（Ｉ）の構造を有する前記化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を、前記２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に静脈内ボーラスによって
前記被験体に投与するステップを含み、
前記被験体が、ベネトクラクスおよびアザシチジン、またはベネトクラクスおよびデシタビンを含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法。
【請求項８０】
約２５ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラスによって投与され；
約５０ｍｇ／ｍ２の前記アルボシジブが、前記２８日の処置サイクルの１５日目に、静脈内ボーラスによって投与される、
請求項７７から７９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
前記静脈内ボーラスが約３０分間～約６０分間にわたって投与される、請求項７７から８０のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
１日当たり約２０ｍｇ／ｍ２のシタラビンが、前記２８日の処置サイクルの３、４、５、６、７、８、９、１０、１１および１２日目に注射によって投与される、
請求項７８から８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８３】
前記シタラビンが皮下注射によって投与される、請求項７５から８２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８４】
前記被験体がヒトである、請求項１から８３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８５】
前記低メチル化剤がアザシチジンまたはデシタビンである、請求項６９から７１、７３から７８および８０から８４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発症を阻害する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項８７】
被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の重症度を低減する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項８８】
被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）による死亡率を低下させる方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、各被験体が独立に、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項８９】
被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発生率を低下させる方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、各被験体が独立に、１またはそれを超える以前の治

療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項９０】
被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を予防する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項９１】
腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を発症するリスクが高くない、被験体のＡＭＬを処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の第１の用量で前記被験体に投与するステップを含み、前記被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、前記以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
【請求項９２】
前記１またはそれを超える以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスおよび低メチル化剤を含む、請求項８６から９１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９３】
前記低メチル化剤が、アザシチジン、デシタビン、またはアザシチジンおよびデシタビンである、請求項９２に記載の方法。
【請求項９４】
アルボシジブの前記第１の用量が約２５ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項８６から９３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９５】
ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブを、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の第２の用量で前記被験体に投与するステップをさらに含む、請求項８６から９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９６】
アルボシジブの前記第２の用量が約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項９５に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本出願は、２０１９年３月２０日に出願された米国仮特許出願第６２／８２１，３４２号、および２０１９年７月９日に出願された米国仮特許出願第６２／８７１，９３４号の利益を主張する。これらの出願の教示全体は、参照により本明細書に組み込まれる。
【背景技術】
【０００２】
急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）は、骨髄細胞を冒す血液がんであり、成人で最も一般的なタイプの急性白血病である。アメリカがん協会は、２０１９年に米国で約２１，４５０件のＡＭＬの新規症例が発生すると推定している。ＡＭＬは、正常な血球の機能および産生を妨げる、骨髄および血液に蓄積する異常な血球（例えば、白血球、赤血球、血小板）の急速な増殖を特徴とする。未処置のまま放置すると、ＡＭＬは急速に進行し、数か月以内に死亡するおそれがある。
【０００３】
Ｂ細胞リンパ腫２（ＢＣＬ－２）阻害剤ベネトクラクス（ＡＢＴ－１９９、Ｖｅｎｃｌｅｘｔａ）が、ＡＭＬを含む血液がんの処置に使用されている。がん処置におけるベネトクラクスの成功にもかかわらず、患者のおよそ２０～３０％は反応を示さず、少数の患者は完全寛解を示し（８～２０％）、患者のほぼ５０％は１８か月後に疾患進行を示した（Ｈｕｂｅｒ，Ｈ．ら、Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔｓ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１７、１０

、６４５－５６）。
したがって、以前のベネトクラクス処置に失敗したＡＭＬ患者を処置するための治療法を開発することは非常に興味深く重要である。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００４】
【非特許文献１】Ｈｕｂｅｒ，Ｈ．ら、Ｏｎｃｏｔａｒｇｅｔｓ ａｎｄ Ｔｈｅｒａｐｙ、２０１７、１０、６４５－５６
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００５】
ベネトクラクスを含む１またはそれを超える以前の抗ＡＭＬ治療を受け、以前の治療後に疾患進行を示した患者の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置するための様々なレジメンが本明細書で提供される。本明細書に開示される処置レジメンは、単剤療法としての、またはシタラビンもしくは低メチル化剤、例えばデシタビンもしくはアザシチジンと組み合わせたアルボシジブを含む。本明細書に開示される処置レジメンは、アルボシジブとベネトクラクスの併用療法を含まない。
【０００６】
本明細書に開示される処置レジメンのいずれかで使用されるアルボシジブは、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩であり得る。式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、注射、例えば静脈内注射を介して処置レジメンを必要とする被験体に投与することができる。あるいは、アルボシジブは、式（Ｉ－ｂ）の構造を有する式（Ｉ）の化合物のホスフェートプロドラッグまたはその薬学的に許容され得る塩であり得る。式（Ｉ－ｂ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、処置を必要とする被験体に経口投与することができる。
【０００７】
一態様では、本開示は、ＡＭＬの処置を必要とする被験体のＡＭＬを処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよび低メチル化剤（ＨＭＡ））を含む、方法を特徴とする。１またはそれを超える以前の治療は、ベネトクラクスに加えて、ＡＭＬ処置のための１またはそれを超える治療薬（例えば、アザシチジンおよび／またはデシタビンなどの低メチル化剤）をさらに含み得る。場合によっては、本方法は、ＡＭＬのための単独の処置剤としてアルボシジブを含む。場合によっては、本方法は、追加の化学療法剤（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤）の非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップを含む。あるいは、場合によっては、本方法は、シタラビン（例えば、有効量のシタラビン）を被験体に投与するステップをさらに含む。場合によっては、本方法は、追加の化学療法剤（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤）の非存在下で、有効量のアルボシジブおよび有効量のシタラビンを被験体に投与するステップを含む。
【０００８】
いくつかの実施形態では、被験体が、難治性ＡＭＬを有し得、１またはそれを超える以前の治療が最大２サイクルのベネトクラクス処置を含む。いくつかの実施形態では、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に再発ＡＭＬを有する。例えば、被験体は、約９０日間～約１８か月間の第１の完全寛解（ＣＲ１）期間後に再発ＡＭＬを有し得る。
【０００９】
いくつかの実施形態では、アルボシジブの有効量は、１週間に１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは１週間に１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^2、より好ましくは１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。具体例では、アルボシジブの有効量は、１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ

２である。
【００１０】
いくつかの例では、アルボシジブが、１週間に１回、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２、より好ましくは約２５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与され得る。いくつかの例では、アルボシジブが、１週間に１回、約１５分間～約４５分間の静脈内ボーラスとして、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２、より好ましくは約２５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与され得る。例えば、アルボシジブは、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与され得る。１つの具体例では、アルボシジブが、約２５ｍｇ／ｍ２または約５０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与され得る。
【００１１】
本明細書に記載される方法のいずれにおいても、アルボシジブは、処置サイクルとして、１週間に１回、約１～４週間連続して、好ましくは、約３週間連続して被験体に投与され、これに約１～３週間、好ましくは約１週間の休薬期間が続くことができる。したがって、処置サイクルは、約１４日～約４９日（例えば、４９日、４２日、３５日、２８日、２１日、１４日）であり得る。１つの具体例では、アルボシジブが、処置サイクルとして、１週間に１回、３週間連続して被験体に投与され、これに１週間の休薬期間が続く。換言すれば、アルボシジブは、２８日の処置サイクルで、１週間に１回、３週間連続して投与される。
【００１２】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法のいずれもが、１またはそれを超える処置サイクル（例えば、１～８回、例えば４～８回、２～６回または３～５回の処置サイクル）を含み得る。臨床的に必要を示される場合（例えば、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード４などの毒性の証拠がない場合、処置が被験体に実質的に利益を示さなくなるまで）、処置は無期限に（例えば、確立された処置サイクルで）継続し得る。
【００１３】
いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法の各処置サイクルが、（ｉ）アルボシジブを約１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与すること、および（ｉｉ）ステップ（ｉ）の約１週間後、アルボシジブを、１週間に１回、２～４週間、約１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして、約４０～８０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し、これに約２～４週間の休薬期間が続くことを含み得る。一例では、各処置サイクルが４週間からなり、（ｉ）アルボシジブを、第１週の初日に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与すること、および（ｉｉ）アルボシジブを、第２週の初日および第３週の初日に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し、これに約１週間の休薬期間が続くことを含む。
【００１４】
いくつかの実施形態では、アルボシジブの投与が、白血病芽球数の少なくとも約２０～３０％の減少、好ましくは約２５％の減少を達成できない被験体で終了される。
【００１５】
本明細書に記載される方法のいずれかは、（ａ）アシクロビル、トリメトプリム、スルファメトキサゾールもしくはこれらの組み合わせ（例えば、有効量のアシクロビル、トリメトプリム、スルファメトキサゾールもしくはこれらの組み合わせ）を被験体に投与するステップ；および／または（ｂ）シプロフロキサシン（例えば、有効量のシプロフロキサシン）を、好中球減少症を有する被験体に投与するステップをさらに含み得る。あるいは、またはさらに、被験体は、顆粒球コロニー刺激因子を含む処置を受けていない。
【００１６】
別の態様では、本開示は、ＡＭＬの処置を必要とする被験体のＡＭＬを処置する方法であ

って、ベネトクラクスの非存在下で、（ｉ）第１の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと；（ｉｉ）第２の処置過程で、有効量のシタラビンを被験体に投与するステップと；（ｉｉｉ）第３の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップとを含む方法を特徴とする。被験体は、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し得、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む。１またはそれを超える以前の治療は、１またはそれを超える追加の抗ＡＭＬ剤、例えば、アザシチジン、デシタビンまたはこれらの組み合わせをさらに含み得る。いくつかの実施形態では、ステップ（ｉｉ）がステップ（ｉ）の後に実施され、ステップ（ｉｉｉ）がステップ（ｉｉ）の後に実施される。他の実施形態では、ステップ（ｉｉｉ）がステップ（ｉ）の後に実施され、ステップ（ｉｉ）がステップ（ｉｉｉ）の後に実施される。本明細書に開示される方法のいずれにおいても、ステップ（ｉ）～（ｉｉｉ）が１またはそれを超える休薬期間によって分離され得る。

【００１７】

いくつかの実施形態では、第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量とは異なり得る。例えば、第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、第１の処置過程におけるものよりも高くなり得る、またはその逆であり得る。

【００１８】

場合によっては、第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、例えば、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。場合によっては、第１の処置過程が、１～４日間、例えば、１日間または２日間からなり得る。

【００１９】

場合によっては、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは、１日当たり約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。一例では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。いくつかの例では、第２の処置過程が、８～１２日間、例えば、約１０日間からなる。

【００２０】

場合によっては、第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、例えば、１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。いくつかの例では、第３の処置過程が、１～３日間、例えば、１日間または２日間からなり得る。

【００２１】

いくつかの例では、第１の処置過程が１日間からなり得、これに、第２の処置過程の開始前の１日間の第１の休薬期間が続くことができる。あるいは、またはさらに、第２の処置過程が１０日間からなり得、これに、第３の処置過程の開始前の２日間の第２の休薬期間が続くことができる。さらに、第３の処置過程は１日間からなり得、これに約１３日間の第３の休薬期間が続くことができる。

【００２２】

処置サイクルで投与される第１、第２および第３の処置過程を含む実施形態では、各処置サイクルが、本明細書に記載される第１の処置過程、第２の処置過程および第３の処置過程を含む。いくつかの例では、各処置サイクルが２８日毎に繰り返される。

【００２３】

いくつかの例では、各処置サイクルが、（ｉ）アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１～約３日間の第１の薬物期間が続くこと；（ｉｉ）シタラビンを、８～１２日間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに１～３日間の第２の休薬期間が続くこと、および（ｉｉｉ）アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１２～約１４日間

の第３の休薬期間が続くことを含む。

【００２４】

具体例では、各処置サイクルが、（ｉ）第１の処置過程で、アルボシジブを、１日間、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに１日間の第１の薬物期間が続くこと；（ｉｉ）第２の処置過程で、シタラビンを、１０日間、約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに２日間の第２の休薬期間が続くこと、および（ｉｉｉ）第３の処置過程で、アルボシジブを、１日間、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１３日間の第３の休薬期間が続くことを含み得る。

【００２５】

追加の例では、各処置サイクルが２８日間からなり得、（ｉ）アルボシジブを、１日目に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに２日目の第１の休薬期間が続くこと；（ｉｉ）シタラビンを、３～１２日目に約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに１３～１４日目の第２の休薬期間が続くこと、および（ｉｉｉ）アルボシジブを、１５日目に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに１６～２８日目の第３の休薬期間が続くことを含む。

【００２６】

いくつかの実施形態では、第３の処置過程（ステップ（ｉｉｉ））が、第１の処置過程（ステップ（ｉ））の後に実施され、第２の処置過程（ステップ（ｉｉ））が、第３の処置過程（ステップ（ｉｉｉ））の後に実施される。ステップ（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）は、１またはそれを超える休薬期間によって分離され得る。

【００２７】

いくつかの例では、第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、例えば、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。第１の処置過程は、約１～約４日間、例えば、１日間または２日間からなり得る。あるいは、またはさらに、第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、例えば、１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。第３の処置過程は、１～３日間、例えば、１日間または２日間からなり得る。具体例では、第１の処置過程が１日間からなり得、第３の処置過程が２日間からなり得る。あるいは、第１の処置過程が２日間からなり得、第３の処置過程が１日間からなり得る。

【００２８】

いくつかの例では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは、１日当たり約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。一例では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。第２の処置過程は、８～１２日間、例えば、１０日間からなり得る。具体例では、（ａ）第２の処置過程におけるシタラビンが２０ｍｇ／ｍ^{2}であり、１０日間、１日１回または２回投与される；（ｂ）第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、２つの用量に分けられる１日２０ｍｇ／ｍ^{2}であり、この２つの用量は４日間投与され、この２つの用量は１２時間離して被験体に投与される；（ｃ）シタラビンが１週間に２日間被験体に投与される；（ｄ）第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１０日間、１日２回、２０ｍｇ／ｍ^{2}である；および／または（ｅ）第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１０日間、１日１回４０ｍｇ／ｍ^{2}もしくは１日２回２０ｍｇ／ｍ^{2}である。

【００２９】

本明細書に記載される方法のいずれにおいても、第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブが、静脈内注入によって投与される。例えば、第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブは、１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして投与される。１つの具体例では、第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブが、３０分間の静脈内ボーラスとして投与される

。
【００３０】
あるいは、またはさらに、第２の処置過程におけるシタラビンは注射によって投与される。第２の処置過程におけるシタラビンは皮下注射によって投与され得る。
【００３１】
本明細書に記載される方法は、（ａ）少なくともアルボシジブの第１の投与前に、静脈内水分供給液、アロプリノール、リン酸塩吸着剤（ｐｈｏｓｐｈａｔｅ　ｂｉｎｄｅｒ）もしくはこれらの組み合わせ（例えば、有効量の静脈内水分供給液、アロプリノール、リン酸塩吸着剤もしくはこれらの組み合わせ）を被験体に投与するステップ；および／または（ｂ）抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤もしくはこれらの組み合わせ（例えば、有効量の抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤もしくはこれらの組み合わせ）を被験体に投与するステップをさらに含み得る。
【００３２】
別の態様では、本開示は、難治性、耐性または再発ＡＭＬの処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発ＡＭＬを処置する方法であって、追加の化学療法剤（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤）の非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップを含み、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２（例えば、２５ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与され、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２（例えば、５０ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与される。
【００３３】
別の態様では、本開示は、難治性、耐性または再発ＡＭＬの処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発ＡＭＬを処置する方法であって、アルボシジブから本質的になる（例えば、からなる）ＡＭＬのための有効量の化学療法を被験体に投与するステップを含み、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２（例えば、２５ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与され、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２（例えば、５０ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの８日目および１５日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与される。
【００３４】
本開示の別の態様は、難治性、耐性または再発ＡＭＬの処置を必要とする被験体の難治性、耐性または再発ＡＭＬを処置する方法であって、追加の化学療法剤（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤）の非存在下で、有効量のアルボシジブおよびシタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２（例えば、２５ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与され、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２（例えば、５０ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１５日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与される。いくつかの実施形態では、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２（例えば、約２０ｍｇ／ｍ２）のシタラビンが、２８日の処置サイクルの３、４、５、６、７、８、９、１０、１１および１２日目に注射（例えば、皮下注射）によって投与される。
【００３５】
本開示の別の態様は、難治性、耐性または再発ＡＭＬの処置を必要とする被験体の難治性

、耐性または再発ＡＭＬを処置する方法であって、アルボシジブおよびシタラビンから本質的になる（例えば、からなる）ＡＭＬのための有効量の化学療法を被験体に投与するステップを含み、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む導入療法後に、難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、方法を提供する。いくつかの実施形態では、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２（例えば、２５ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与され、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２（例えば、５０ｍｇ／ｍ２）のアルボシジブが、２８日の処置サイクルの１５日目に、静脈内ボーラス（例えば、約３０分間～約６０分間）によって投与される。いくつかの実施形態では、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２（例えば、約２０ｍｇ／ｍ２）のシタラビンが、２８日の処置サイクルの３、４、５、６、７、８、９、１０、１１および１２日目に注射（例えば、皮下注射）によって投与される。

【００３６】

さらに別の態様では、本開示は、ＡＭＬの処置を必要とする被験体のＡＭＬを処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、（ｉ）第１の処置過程で、有効量のデシタビンまたはアザシチジンを被験体に投与するステップと；（ｉｉ）第２の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップとを含む方法を特徴とする。被験体は、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し得、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む。１またはそれを超える以前の治療は、１またはそれを超える追加の抗ＡＭＬ剤、例えば、アザシチジン（ａｚａｃｉｔｉｄｉｎｅ）、デシタビンまたはこれらの組み合わせをさらに含み得る。

【００３７】

いくつかの実施形態では、アルボシジブの有効量は、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２～約１５０ｍｇ／ｍ２、好ましくは、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２であり得る。いくつかの例では、アルボシジブが、１５分間～１時間の静脈内ボーラス、好ましくは約３０分間の静脈内ボーラスとして被験体に投与され得る。あるいは、アルボシジブの一部が、１５分間～１時間の静脈内ボーラス、好ましくは約３０分間の静脈内ボーラスとして被験体に投与され得、残りのアルボシジブが、約３～約６時間、好ましくは約４時間の静脈内注入によって被験体に投与され得る。

【００３８】

あるいは、またはさらに、デシタビンの有効量は、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２、好ましくは、約２０ｍｇ／ｍ２である。いくつかの例では、デシタビンが、必要に応じて、約３０分間～約２時間、好ましくは約１時間の静脈内注入によって被験体に投与される。

【００３９】

いくつかの例では、アザシチジンの有効量は、１日１回、約５０ｍ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは、約７５ｍｇ／ｍ２である。アザシチジンは、静脈内注射または皮下注射によって被験体に投与され得る。

【００４０】

具体例では、この方法が、各処置サイクルが（ｉ）（ａ）デシタビンを、３～１０日間、好ましくは５日間、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ２で、または（ｂ）アザシチジンを、３～１０日間、好ましくは５日間、１日１回、約５０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは７５ｍｇ／ｍ２で、被験体に投与し；これに約１～約４日間、好ましくは約２日間の休薬期間が続くこと；および（ｉｉ）アルボシジブを、１～３日間、好ましくは１日間、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ２～約９０ｍｇ／ｍ２の用量で、被験体に投与することを含む、１またはそれを超える処置サイクルを含み得る。

【００４１】

例えば、各処置サイクルは２８日間からなり得、（ｉ）デシタビンを、１～５日目に、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２で被験体に投与し；これに６日目および７日目の第１の休薬期

間が続くこと；および（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し；これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くことを含み得る。

【００４２】

別の例では、各処置サイクルが２８日間からなり、（ｉ）アザシチジンを、１～５日目に、１日１回、約７５ｍｇ／ｍ２で被験体に投与し；これに６日目および７日目の第１の休薬期間が続くこと；および（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し；これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くことを含む。

【００４３】

以下の例示的な方法も本明細書で提供される：

（ｉ）被験体（例えば、血液がんを有する患者）の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発症を阻害する方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

（ｉｉ）被験体（例えば、アルボシジブで処置される血液がん被験体）のＴＬＳの重症度を低減する方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

（ｉｉｉ）被験体（例えば、アルボシジブで処置される血液がん被験体）のＴＬＳを処置する方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

（ｉｖ）被験体（例えば、アルボシジブで処置される血液がん被験体）のＴＬＳによる死亡率を低下させる方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

（ｖ）被験体（例えば、アルボシジブで処置される血液がん被験体）のＴＬＳの発生率を低下させる方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

（ｖｉ）被験体（例えば、アルボシジブで処置される血液がん被験体）のＴＬＳを予防する方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２５ｍｇ／ｍ２の第１の用量で

）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
（ｖｉｉ）ＴＬＳを発症するリスクが高くない、被験体の血液がんを処置する方法であって、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかに従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}または約２５ｍｇ／ｍ^{2}の第１の用量で）および、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

【００４４】
上記の方法のいずれにおいても、血液がんはＡＭＬであり得る。患者はＴＬＳを発症するリスクがあると特定され得る。

【００４５】
本開示は、ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置するためのさらなる処置レジメンを提供する。例えば、ＡＭＬの処置を必要とする被験体のＡＭＬを処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、（ｉ）第１の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと；（ｉｉ）第２の処置過程で、シタラビンを約５００ｍｇ／ｍ^2～約３ｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与するステップと；（ｉｉｉ）第３の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップとを含む方法が本明細書で提供される。被験体は、その少なくとも１つがベネトクラクスを含み；必要に応じて、デシタビン、アザシチジンまたはこれらの組み合わせをさらに含む１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し得る。いくつかの実施形態では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、約３～約８日間（例えば、５日間）、１日当たり約１ｇ／ｍ^{2}であり得る。ステップ（ｉ）および／またはステップ（ｉｉｉ）は、アルボシジブ処置に関連して本明細書に記載される条件に従って実施され得る。

【００４６】
別の例では、ＡＭＬの処置を必要とする被験体のＡＭＬを処置する方法であって、ベネトクラクスおよびミトキサントロンの非存在下で、（ｉ）第１の処置過程で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと、（ｉｉ）第２の処置過程で、有効量のシタラビンを被験体に投与するステップとを含む方法が本明細書で提供される。被験体は、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し得、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む。

【００４７】
いくつかの実施形態では、ステップ（ｉ）がステップ（ｉｉ）の後に実施され得る。第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは、１日当たり約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。一例では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。第２の処置過程は、８～１２日間、好ましくは、１０日間からなり得る。あるいは、またはさらに、ステップ（ｉ）は、アルボシジブを、約１～４日間、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与することを含み得る。例えば、アルボシジブは、３日間、１日１回、約３０分間の静脈内ボーラスとして１日当たり５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与され得る。

【００４８】
いくつかの実施形態では、ステップ（ｉ）がステップ（ｉｉ）の前に実施され得る。いくつかの例では、ステップ（ｉ）が、アルボシジブを約８０～１２０ｍｇ／ｍ^2、好ましくは約９０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与することを含み得る。例えば、アルボシジブは、１日１回、３連続日間被験体に投与され得、これに２日間の休薬期間が続くことができる。あるいは、またはさらに、ステップ（ｉｉ）は、シタラビンを、約７２時間の静脈内注射によって、約１ｇ／ｍ^2～約３ｇ／ｍ^2、好ましくは２ｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に

投与することを含み得る。

【００４９】

本明細書に記載される方法のいずれにおいても、被験体はＭＣＬ－１依存性であり得る。被験体は、例えば、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性であると特定され得る。

【００５０】

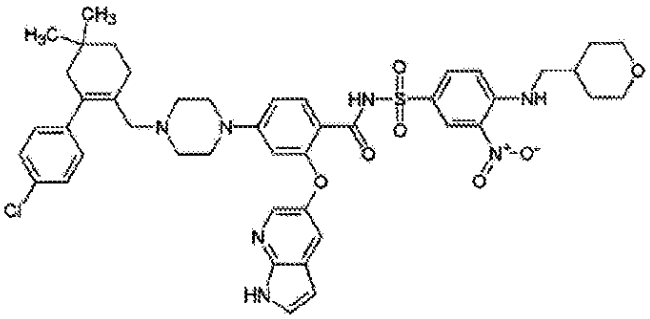
本発明の他の利点および新規な特徴は、添付の図と併せて検討すれば、本発明の様々な非限定的な実施形態の以下の詳細な説明から明らかになるだろう。本明細書および参照により組み込まれる文書が矛盾するおよび／または一致しない開示を含む場合、本明細書が優先するものとする。

【発明を実施するための形態】

【００５１】

ＭＣＬ－１は、抗アポトーシスＢＣＬ－２ファミリータンパク質のメンバーである。がん細胞は、典型的には、アポトーシスの誘導に抵抗するために、ＭＣＬ－１または代替ファミリーメンバー（例えば、ＢＣＬ－２、ＢＣＬ－ｘＬ等）に依存する。ベネトクラクスは、以下の構造を有するＢＣＬ－２阻害剤である：

【化１】



これはＡＭＬを処置するための第一線薬として使用される。

【００５２】

細胞が、依存を異なるファミリーメンバーに切り替えることによって、特定のＢＣＬ－２ファミリーメンバーを標的とする治療に対する耐性を獲得できることが知られている。例えば、ＢＣＬ－２阻害剤であるベネトクラクスは、がん細胞がＢＣＬ－２依存からＭＣＬ－１に切り替わると活性を失い、ＡＭＬ患者がベネトクラクス処置に失敗し、例えば単独の薬剤として、またはデシタビンもしくはアザシチジンなどのＡＭＬ処置のための１またはそれを超える他の治療薬と組み合わせてベネトクラクスを含む以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有する、ベネトクラクスの失敗につながる。

【００５３】

デシタビンとアザシチジンは共に、ＤＮＡメチル化酵素の活性を阻害する低メチル化剤（ＨＭＡ）である。低メチル化剤は、ＤＮＡメチル化を阻害し（例えば、ＤＮＡメチルトランスフェラーゼの活性を阻害することによって）、ＭＣＬ－１の天然阻害剤であるＮＯＸＡ遺伝子の再発現を誘導することができる。この作用機序と一致して、ＨＭＡアザシチジンは芽球のＭＣＬ－１タンパク質レベルを低下させることが示されている。ＫｏｎｏｐｌｅｖａおよびＬｅｔａｉ、Ｂｌｏｏｄ　１３２（１０）：１００７－１０１２を参照されたい。したがって、アザシチジンまたはデシタビンなどの低メチル化剤は、ベネトクラクスの治療有効性を高めるためにベネトクラクスにしばしば添加される。

【００５４】

しかしながら、ベネトクラクスと低メチル化剤を含む併用療法でさえ、有意な失敗率を伴う。アルボシジブは、ＣＤＫ９／ＭＣＬ－１シグナル伝達経路を阻害し得、ＭＣＬ－１依存性ＡＭＬ細胞の生存を標的にすることができる。いずれの特定の理論に拘束されることも望まないが、ＭＣＬ－１阻害剤であるアルボシジブは、ＭＣＬ－１の阻害（例えば、ＨＭＡによって媒介される）が以前の治療に既に含まれている場合であっても、ベネトクラ

クスと低メチル化剤を含む併用療法に関連する失敗を克服することができると考えられている。単剤療法としての、または本明細書に開示される他の治療薬（例えば、シタラビン）と組み合わせた、特定の投与量のアルボシジブおよび投与スケジュールを含む、本明細書に開示される処置レジメンは、ベネトクラクス耐性ＡＭＬ細胞を標的とするだけでなく、腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発生のリスクも低下させ（例えば、これを予防し）、よって、ＡＭＬ患者のＴＬＳによって引き起こされる死亡率を低下させると予想される。

【００５５】

したがって、ＢＣＬ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス）での処置後に疾患が進行した被験体のＡＭＬを処置する方法、ならびに関連する組成物、処置レジメン、およびキットが本明細書で提供される。本明細書に開示される処置方法は、その少なくとも１つがベネトクラクスを含む１またはそれを超える以前の抗ＡＭＬ治療を受けたことがあり、以前の処置に反応せず、処置後に難治性ＡＭＬを発症した、または処置後に疾患再発を有する、ＡＭＬ患者を標的とする。場合によっては、本明細書に記載される方法は、アルボシジブとベネトクラクスの併用療法を含まない。

原薬および原薬を含む医薬組成物

【００５６】

ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置する方法は、単独での、またはベネトクラクスを除く別の治療薬（例えば、シタラビンまたは低メチル化剤（ＨＭＡ）、例えばデシタビンもしくはアザシチジン）と組み合わせた、アルボシジブの使用を含む。全ての治療薬、ならびに治療薬を含む医薬組成物は、本開示の範囲内にある。

（ｉ）治療薬

【００５７】

本明細書で使用される場合、「化学療法剤」および「化学療法」は、それぞれ、例えば、細胞を死滅させること、または細胞分裂を阻害することによって、がん細胞の増殖を阻害する（例えば、停止させる）薬剤および療法を指す。「ＡＭＬのための化学療法剤」および「ＡＭＬのための化学療法」は、それぞれ、被験体のＡＭＬを処置する目的で被験体に投与される化学療法剤および化学療法を指す。「化学療法剤」、「化学療法」、「ＡＭＬのための化学療法剤」および「ＡＭＬのための化学療法」は、主に支持療法のために与えられる薬剤も療法も含まないことが理解されよう。ＡＭＬのための化学療法剤の代表的な例としては、アルボシジブ、シタラビン、ミトキサントロン、ダウノルビシン、ベネトクラクス、アザシチジンおよびデシタビンが挙げられる。

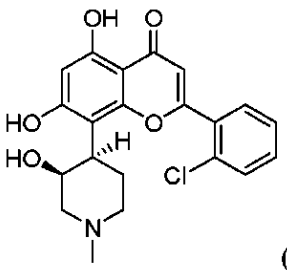
【００５８】

本明細書で使用される「支持療法」は、疾患の症状および／または疾患の処置によって引き起こされる副作用（例えば、ＡＭＬについては腫瘍崩壊症候群）を処置または予防するために与えられる処置（例えば、治療薬、療法）を指す。支持療法の例としては、水分供給（例えば、ＩＶ水分供給）、アロプリノール、リン酸塩吸着剤、ポリスチレンスルホン酸ナトリウム、透析、インスリン、デキストロース、カルシウム補充、ステロイド療法（例えば、デキサメタゾン）、止瀉療法（例えば、ロペルアミド）、制吐薬（例えば、５－ヒドロキシトリプタミン受容体阻害剤）、抗生物質（例えば、レボフロキサシン、バラシクロビル）、アゾール系抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール）および成長因子サポートが挙げられる。

【００５９】

アルボシジブは、ＣＤＫ９によって媒介されるＭＣＬ－１の発現の阻害剤である。本明細書で使用される場合、アルボシジブは、式（Ｉ）の化合物：

【化２】



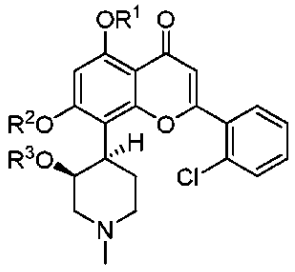
(I)

またはそのプロドラッグもしくは薬学的に許容され得る塩を指す。一定の実施形態では、アルボシジブが、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、その塩酸塩）である。式（Ｉ）の化合物は、２－（２－クロロフェニル）－５，７－ジヒドロキシ－８－［（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル］クロメン－４－オンとも呼ばれ得る。特に指示しない限り、アルボシジブの用量または有効量が本明細書で定量される場合、定量される用量または有効量は、式（Ｉ）の化合物の遊離塩基として与えられる場合のアルボシジブの用量または有効量を指す。

【００６０】

一定の実施形態では、アルボシジブが、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグ、またはその薬学的に許容され得る塩であり得る。各例で具体的に記載されていない場合でも、アルボシジブを含む全ての実施形態は、必要に応じて、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩の代わりに、またはこれに加えて（典型的には代わりに）、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグ、またはその薬学的に許容され得る塩の使用を含む。このようなプロドラッグは、国際公開第２０１６／１８７３１６号パンフレットおよび国際公開第２０１８／０９４２７５号パンフレットに記載されており、これらは、同プロドラッグに関するそれらの教示について全体が参照により本明細書に組み込まれる。実施形態では、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグが、式（Ｉ）の化合物のリン酸塩プロドラッグである。場合によっては、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグが、式（Ｉ－ａ）の化合物：

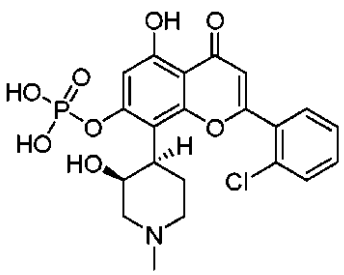
【化３】



(I-a)

（式中、Ｒ１、Ｒ２およびＲ３のうちの１つは－Ｐ（＝Ｏ）（ＯＨ）２であり、Ｒ１、Ｒ２およびＲ３の他の２つはそれぞれ－Ｈである）、またはその薬学的に許容され得る塩である。場合によっては、式（Ｉ）の化合物のプロドラッグが、式（Ｉ－ｂ）の化合物：

【化４】



(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である。式（Ｉ－ａ）および式（Ｉ－ｂ）の化合物、ならびにこれらの薬学的に許容され得る塩は、経口で生物学的に利用可能である。したがって、構造式Ｉ－ａおよびｉ－ｂの化合物、または前記の化合物の薬学的に許容され得る塩は、経口投与することができ、構造式Ｉ－ａもしくはｉ－ｂの化合物、またはその薬学的に許容され得る塩を含む組成物は経口投与用に製剤化することができる。

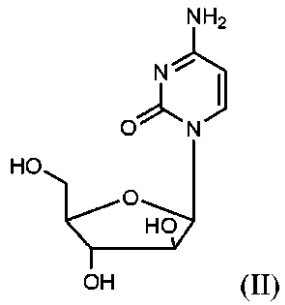
【００６１】

したがって、いくつかの実施形態では、アルボシジブのプロドラッグ（例えば、構造式Ｉ－ａもしくはｉ－ｂの化合物）、またはその薬学的に許容され得る塩が、例えば、１日当たり約０．５ｍｇ～約５ｍｇの量で被験体に経口投与される。いくつかの実施形態では、約１ｍｇまたは約２ｍｇのアルボシジブのプロドラッグ（例えば、構造式Ｉ－ａもしくはｉ－ｂの化合物）、またはその薬学的に許容され得る塩が、１日２回、被験体に投与される、あるいは約１ｍｇまたは約２ｍｇのアルボシジブのプロドラッグ（例えば、構造式Ｉ－ａもしくはｉ－ｂの化合物）、またはその薬学的に許容され得る塩が、１日１回、被験体に投与される。有効量のアルボシジブのプロドラッグは、１日間、２日間、３日間、４日間、５日間、６日間、７日間、２週間、３週間、４週間、２か月間、３か月間、４か月間、５か月間、６か月間、１年間、２年間等、被験体に投与されることができる。

【００６２】

シタラビンは、ＤＮＡ合成を妨げる代謝拮抗剤である。本明細書で使用されるシタラビンは、式（ＩＩ）の化合物：

【化５】



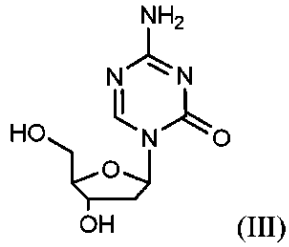
(II)

そのプロドラッグ、その薬学的に許容され得る塩、またはその立体異性体を指す。いくつかの実施形態では、シタラビンが、当技術分野で知られている、治療用途で使用される活性剤である。いくつかの実施形態では、シタラビンが、式（ＩＩ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、式（ＩＩ）の化合物）である。特に指示しない限り、シタラビンの用量または有効量が本明細書で定量される場合、定量される用量または有効量は、式（ＩＩ）の化合物の遊離塩基として与えられる場合のシタラビンの用量または有効量を指す。

【００６３】

本明細書で使用される場合、デシタビンは、式（ＩＩＩ）の化合物：

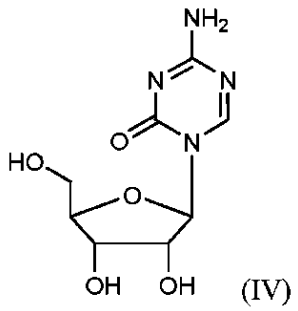
【化６】



(III)

、そのプロドラッグ、その薬学的に許容され得る塩、またはその立体異性体を指す。いくつかの実施形態では、デシタビンが、当技術分野で知られている、治療用途で使用される活性剤である。いくつかの実施形態では、デシタビンが、式（ＩＩＩ）の化合物、または

その薬学的に許容され得る塩（例えば、式（ＩＩＩ）の化合物）である。
【００６４】
本明細書で使用される場合、アザシチジンは、式（ＩＶ）の化合物：
【化７】



(IV)

、またはそのプロドラッグ、その薬学的に許容され得る塩、またはその立体異性体を指す。いくつかの実施形態では、アザシチジンが、当技術分野で知られている、治療用途で使用される活性剤である。いくつかの実施形態では、アザシチジンが、式（ＩＶ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩（例えば、式（ＩＶ）の化合物）である。
【００６５】
本明細書に記載される化合物は、１またはそれを超える不斉中心を含むことができ、したがって、様々な立体異性体、例えば、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーで存在することができる。例えば、本明細書に記載される化合物は、個々のエナンチオマー、ジアステレオマーまたは幾何異性体の形態であり得る、あるいはラセミ混合物および１またはそれを超える立体異性体に富む混合物を含む立体異性体の混合物の形態であり得る。異性体は、キラル高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）ならびにキラル塩の形成および結晶化を含む、当業者に公知の方法によって混合物から単離することができる；または好ましい異性体は不斉合成によって調製することができる。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓら、Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ ａｎｄ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ、ニューヨーク、１９８１）；Ｗｉｌｅｎら、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ ３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｃａｒｂｏｎ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ、ＮＹ、１９６２）；およびＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．Ｔａｂｌｅｓ ｏｆ Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ Ａｇｅｎｔｓ ａｎｄ Ｏｐｔｉｃａｌ Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ ２６８頁（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ編、Ｕｎｉｖ．ｏｆ Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ Ｐｒｅｓｓ、Ｎｏｔｒｅ Ｄａｍｅ、ＩＮ １９７２）を参照されたい。本発明はさらに、他の異性体を実質的に含まない個々の異性体として、あるいは、様々な異性体の混合物としての化合物を包含する。
【００６６】
化合物が別の化合物（単数または複数）（例えば、エナンチオマー、別のジアステレオマー（単数または複数））を「実質的に含まない」と本明細書に記載される場合、その化合物は、１０重量％未満、好ましくは５重量％未満、より好ましくは３重量％未満、最も好ましくは１重量％未満の他の化合物（単数または複数）を含有する。
【００６７】
特に明記しない限り、本明細書に示される構造はまた、１またはそれを超える同位体濃縮原子の存在においてのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、重水素もしくはトリチウムによる水素の置き換え、１８Ｆによる１９Ｆの置き換え、または１３Ｃもしくは１４Ｃ濃縮炭素による炭素の置き換えを除いて本構造を有する化合物は、本開示の範囲内である。このような化合物は、例えば、生物学的アッセイにおける分析ツールまたはプローブとして有用である。
【００６８】
本明細書に記載される化合物はまた、本明細書に記載される化合物のホモログ、類似体、

誘導体、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、シスおよびトランス異性体、ならびに機能的に等価な組成物として提供され得ることを理解すべきである。「機能的に等価な」とは、一般に、がんを有する患者またはがんに感受性の患者を処置することができる組成物を指す。

【００６９】

本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」という用語は、切断可能な基（単数または複数）を有し、加溶媒分解によって、または生理学的条件下で、インビボで薬学的に活性になる化合物の誘導体を指し得る。このような例としては、それだけに限らないが、エステル誘導体などが挙げられる。本明細書に記載される化合物の他の誘導体は、それらの酸形態と酸誘導体形態の両方で活性を有するが、酸感受性形態では、哺乳動物生物における溶解度、組織適合性、および／または遅延放出の利点をしばしば提供する（Ｂｕｎｄｇａｒｄ，Ｈ．、Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ Ｐｒｏｄｒｕｇｓ、７－９頁、２１－２４、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、Ａｍｓｔｅｒｄａｍ １９８５参照）。プロドラッグには、親酸と適切なアルコールとの反応によって調製されるエステル、あるいは親酸化合物と置換もしくは非置換アミンとの反応によって調製されるアミド、または酸無水物、または混合無水物などの当業者に周知の酸誘導体が含まれる。本発明の化合物に吊り下がる酸性基から誘導される単純な脂肪族または芳香族エステル、アミド、および無水物が、例示的なプロドラッグである。一定の実施形態では、プロドラッグがエステル型プロドラッグである。一定の実施形態では、プロドラッグが、１つの切断可能なエステル基を含むエステル型プロドラッグである。一定の実施形態では、プロドラッグが、２つの切断可能なエステル基を含むエステル型プロドラッグである。一定の実施形態では、プロドラッグが、（アシルオキシ）アルキルエステルまたは（（アルコキシカルボニル）オキシ）アルキルエステルなどの二重エステル型プロドラッグである。一定の実施形態では、プロドラッグが、本明細書に記載される化合物のリン酸エステル、Ｃ１～８アルキルエステル、Ｃ２～８アルケニルエステル、Ｃ２～８アルキニルエステル、アリールエステル、Ｃ７～１２置換アリールエステル、またはＣ７～１２アリールアルキルエステルである。

【００７０】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などなしにヒトおよび下等動物の組織と接触して使用するのに適しており、合理的な利益／リスク比に見合った塩を指す。薬学的に許容され得る塩は当技術分野で周知である。例えば、Ｂｅｒｇｅらは、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ（１９７７）６６：１－１９で薬学的に許容され得る塩について詳細に説明している。本明細書に記載される化合物の薬学的に許容され得る塩には、適切な無機および有機の酸および塩基から誘導されるものが含まれる。

【００７１】

適切な酸から誘導される薬学的に許容され得る塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸により、あるいはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されるアミノ基の塩である。適切な酸から誘導される他の薬学的に許容され得る塩には、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカ

ン酸塩、吉草酸塩などが含まれる。

【００７２】

適切な塩基から誘導される薬学的に許容され得る塩には、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、およびＮ＋（Ｃ１～４アルキル）４塩が含まれる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。さらなる薬学的に許容され得る塩には、適切な場合、ハロゲン化物イオン、水酸化物イオン、カルボン酸イオン、硫酸イオン、リン酸イオン、硝酸イオン、低級アルキルスルホン酸イオン、およびアリールスルホン酸イオンなどの対イオンを使用して形成される、非毒性のアンモニウム、第四級アンモニウム、およびアミンカチオンが含まれる。

（ｉｉ）医薬組成物

【００７３】

アルボシジブ、シタラビン、デシタビンおよびアザシチジンを含む、本明細書に記載される治療薬のいずれかを、１またはそれを超える薬学的に許容され得る賦形剤および／または担体と混合して、医薬組成物を形成することができる。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容され得る賦形剤」または「薬学的に許容され得る担体」という用語は、非毒性の不活性な固体、半固体もしくは液体の充填剤、希釈剤、カプセル化材料または任意の種類の製剤補助剤を意味する。薬学的に許容され得る賦形剤として役立つことができる材料のいくつかの例は、糖（例えば、ラクトース、グルコースおよびスクロース）；デンプン（例えば、コーンスターチやジャガイモデンプン）；セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロース）；粉末トラガカント；麦芽；ゼラチン；タルク；賦形剤（例えば、カカオ脂および坐剤ワックス）；油（例えば、落花生油、綿実油；ベニバナ油；胡麻油；オリーブ油；コーン油および大豆油）；グリコール（例えば、プロピレングリコール）；エステル（例えば、オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチル）；寒天；界面活性剤（例えば、Ｔｗｅｅｎ８０）；緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウム）；アルギン酸；パイロジェンフリー水；等張生理食塩水；クエン酸；酢酸塩；リンゲル液；エチルアルコール；およびリン酸緩衝液、ならびに他の非毒性適合性滑沢剤（例えば、ラウリル硫酸ナトリウムおよびステアリン酸マグネシウム）、ならびに着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤および芳香剤、保存剤および抗酸化剤である。本発明の医薬組成物は、ヒトおよび／または動物に、経口、直腸、非経口（例えば、皮下注射などの注射により；静脈内ボーラスなどの静脈内で）、槽内、膣内、鼻腔内、腹腔内、局所（粉末、クリーム、軟膏、または液滴により）、頬側、または経口もしくは鼻スプレーとして投与することができる。

【００７４】

経口投与用の液体剤形には、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、液剤、懸濁剤、シロップ、およびエリキシルが含まれる。有効成分に加えて、液体剤形は、例えば、水または他の溶媒などの当技術分野で一般的に使用される不活性希釈剤、可溶化剤および乳化剤（例えば、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、油（特に綿実油、落花生油、コーン油、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、およびソルビタンの脂肪酸エステル）、ならびにこれらの混合物を含有し得る。不活性希釈剤に加えて、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤、および芳香剤などのアジュバントも含むことができる。

【００７５】

注射用調製物、例えば、無菌注射用水性または油性懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、公知の技術に従って製剤化され得る。無菌注射用調製物はまた、例えば、１，３－ブタンジオール中溶液などとしての、非毒性の非経口的に許容され

得る希釈剤または溶媒中の無菌注射用溶液、懸濁液、またはエマルジョンであり得る。使用され得る許容され得るビヒクルおよび溶媒の中には、水、リンゲル液、エタノール，Ｕ．Ｓ．Ｐ．、および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌不揮発性油が、溶媒または懸濁化媒体として慣用的に使用される。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激不揮発性油を使用することができる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸が注射剤の調製に使用される。

【００７６】

注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルターを通して濾過することによって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射媒体に溶解もしくは分散することができる滅菌固体組成物の形態で滅菌剤を組み込むことによって滅菌することができる。

【００７７】

直腸または膣投与用の組成物は、好ましくは、本明細書に記載される治療薬を、周囲温度では固体であるが体温では液体であり、したがって、直腸または膣腔で融解して、化合物を放出する、カカオ脂、ポリエチレングリコール、または坐剤ワックスなどの適切な非刺激性賦形剤または担体と混合することによって調製することができる坐剤である。

【００７８】

経口投与用の固形剤形には、カプセル剤、錠剤、丸剤、散剤および顆粒剤が含まれる。このような固体剤形では、粒子が、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウムなどの少なくとも１つの不活性で薬学的に許容され得る賦形剤または担体、ならびに／あるいはａ）デンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸などの充填剤または増量剤、ｂ）例えば、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロース、およびアカシアなどの結合剤、ｃ）グリセロールなどの保水剤、ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモまたはタピオカデンプン、アルギン酸、一定のケイ酸塩、および炭酸ナトリウムなどの崩壊剤、ｅ）パラフィンなどの溶液遅延剤、ｆ）第四級アンモニウム化合物などの吸収促進剤、ｇ）例えば、セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセロールなどの湿潤剤、ｈ）カオリンおよびベントナイト粘土などの吸収剤、ならびに／あるいはｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウム、およびこれらの混合物などの滑沢剤と混合される。カプセル剤、錠剤、および丸剤の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【００７９】

同様のタイプの固体組成物は、ラクトースまたは乳糖、ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどのような賦形剤を使用して、軟質および硬質充填ゼラチンカプセルの充填剤としても使用され得る。

【００８０】

錠剤、糖衣錠、カプセル剤、丸剤、および顆粒剤の固形剤形は、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製することができる。これらは、必要に応じて、乳白剤を含有してもよく、また、有効成分（単数または複数）を、腸管の一定の部分のみにおいて、または優先的に、必要に応じて、遅延様式で放出する組成物であることもできる。使用することができる包埋組成物の例としては、高分子物質およびワックスが挙げられる。

【００８１】

医薬組成物の局所または経皮投与用の剤形には、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、散剤、液剤、スプレー、吸入剤、またはパッチが含まれる。粒子は、滅菌条件下で、薬学的に許容され得る担体および必要とされ得る任意の必要な保存剤または緩衝剤と混和される。眼科用製剤、点耳薬、および点眼薬もまた、本発明の範囲内であると考えられる。

【００８２】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲルは、本明細書に記載される治療薬に加えて、動物および植物脂肪、油、ワックス、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導

体、ポリエチレングリコール、シリコーン、ベントナイト、ケイ酸、タルク、および酸化亜鉛、またはこれらの混合物などの賦形剤を含有し得る。

【００８３】

粉末およびスプレーは、本明細書に記載される治療薬に加えて、ラクトース、タルク、ケイ酸、水酸化アルミニウム、ケイ酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物などの賦形剤を含有することができる。スプレーはさらに、クロロフルオロ炭化水素などの慣用的な噴射剤を含有することができる。

【００８４】

経皮パッチには、治療薬の体への制御された送達を提供するという追加の利点がある。このような剤形は、治療薬（単数または複数）を適切な媒体に溶解または分注することによって調製することができる。吸収促進剤を使用して、皮膚を横切る薬剤（単数または複数）の流れを増加させることもできる。その速度は、速度制御膜を用意することによって、またはポリマーマトリックスもしくはゲルに薬剤（単数または複数）を分散させることによって制御することができる。

【００８５】

本明細書に記載される医薬組成物は、ただ１つの本明細書に記載される治療薬、例えば、アルボシジブ、シタラビン、デシタビンおよびアザシチジンのうちの１つを含み得る。あるいは、２またはそれを超える治療薬が、例えば、それらが本明細書に記載される処置方法のいずれかで同時使用されるべきである場合、１つの薬学的に許容され得る組成物に製剤化され得る。

ＡＭＬ被験体

【００８６】

本明細書に記載される処置方法のいずれかによって処置されるべき被験体は、単独の治療薬として、または１またはそれを超える他の抗ＡＭＬ剤（例えば、ＨＭＡ）と組み合わせて、ベネトクラクスを含む１またはそれを超える以前の治療を受けたことがある。このような被験体は、ベネトクラクス処置に反応しない（ベネトクラクスに耐性である）か、あるいは単独で、または１またはそれを超える抗ＡＭＬ剤（例えば、アザシチジンおよび／またはデシタビン）と組み合わせてベネトクラクスを含む処置後に、難治性または再発ＡＭＬを発症した。

【００８７】

投与が企図される「被験体」には、それだけに限らないが、ヒト（すなわち、任意の年齢群の男性または女性、例えば、小児被験体（例えば、乳児、子供、青年）または成人被験体（例えば、若年成人、中年成人、もしくは高齢者））および／または非ヒト動物、例えば、哺乳動物（例えば、霊長類（例えば、カニクイザル、アカゲザル））；商業的に関連する哺乳動物（例えば、ウシ、ブタ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ネコ、および／またはイヌ）および鳥（例えば、ニワトリ、アヒル、ガチョウ、および／またはシチメンチョウなどの商業的に関連する鳥）が含まれる。一定の実施形態では、動物が哺乳動物である。動物は、任意の発達段階の雄または雌であり得る。動物は、トランスジェニック動物または遺伝子操作動物であり得る。一定の実施形態では、被験体が非ヒト動物である。一定の実施形態では、動物が魚である。好ましい実施形態では、被験体がヒト（例えば、患者）である。「患者」は、疾患の処置を必要とするヒト被験体を指す。

【００８８】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される処置レジメンの被験体が、ベネトクラクスを含む以前の治療後に疾患進行を有する。本明細書で使用される場合、「疾患進行」、「疾患が進行した」、「疾患が進行している」という句またはこれらの均等物は、当技術分野での通常の意味を有し、前の期間と比較して臨床的に有意な様式で悪化したまたは体中に広がった疾患（例えば、がん）を指し得る。医療専門家（例えば、医師）は、疾患進行が起こったかどうかを容易に判断することができる。いくつかの実施形態では、正常な血球の数、白血病細胞のサイズおよび数、白血病細胞の染色体に現れる変化、ならびに発生した遺伝子異常を使用して、疾患進行を評価することができる。

【００８９】
本明細書で使用される場合、「耐性」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、処置に反応しないＡＭＬを指し得る。ＡＭＬは処置開始時に耐性である場合もあれば、処置中に耐性になる場合もある。例えば、ＡＭＬは、１またはそれを超える処置（例えば、ＢＣＬ－２阻害剤を含む最大２回の処置サイクルを含む）後、あるいは１またはそれを超える処置サイクル後に耐性になり得る。
【００９０】
本明細書で使用される場合、ＡＭＬを有する被験体に関する「難治性」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、処置後に骨髄中に白血病細胞が残存している被験体を指し得る。いくつかの実施形態では、「難治性」が、被験体が、疾患の処置後に、ＣＲ（例えば、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、完全な血液学的回復（例えば、絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１，０００／μＬおよび血小板数≧１００，０００／μＬ）があるＣＲ、および／またはＣＲｉ）を達成することができなかった、または疾患の処置後９０日未満しか続かないＣＲ（例えば、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、完全な血液学的回復（例えば、絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１，０００／μＬおよび血小板数≧１００，０００／μＬ）があるＣＲ、および／またはＣＲｉ）を達成したことを意味する。
【００９１】
本明細書で使用される場合、「再発」または「再発した」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、処置による完全寛解（例えば、最初の完全寛解）の期間後のＡＭＬの再開またはＡＭＬの徴候および症状を指し得る。いくつかの実施形態では、再発が、以下の基準（ｉ）骨髄または末梢血における５％以上の芽球、ならびに／あるいは（ｉｉ）髄外疾患、および／または臨床評価時に医師によって決定された疾患の存在のうちの１またはそれより多くを満たす、完全寛解後の疾患の再発を指し得る。いくつかの実施形態では、「再発」が、９０日またはそれを超えて続くＣＲ（例えば、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、完全な血液学的回復（例えば、絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１，０００／μＬおよび血小板数≧１００，０００／μＬ）があるＣＲ、および／またはＣＲｉ）後の疾患の再来を指す。
【００９２】
本明細書で使用される場合、「寛解」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、がんの徴候および症状の減少または消失を指し得る。部分寛解では、がんの全てではないが一部の徴候および症状が消失している。完全寛解（ＣＲ）では、がんの全ての徴候および症状が消失しているが、がんがまだ体内にある可能性がある。本明細書で使用される「完全寛解」は、骨髄中の細胞の５％未満が芽球（白血病細胞）であることを意味し、本明細書の実施例４で使用されるように、ＣＲ、ＣＲｉおよびＣＲｈを含む。いくつかの実施形態では、ＡＭＬの完全寛解が、疾患が処置され、以下が当てはまることを意味する：（ｉ）完全血球算定が正常である；（ｉｉ）骨髄中の細胞の５％未満が芽球（白血病細胞）である；および（ｉｉｉ）脳および脊髄、または体の他の場所に白血病の徴候も症状もない。いくつかの実施形態では、ＡＭＬの完全寛解が、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、完全な血液学的回復（例えば、絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１，０００／μＬおよび血小板数≧１００，０００／μＬ）があることを意味する。本明細書で使用される「ＣＲｉ」は、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、１種の末梢血細胞型の完全な血液学的回復（例えば、ＡＮＣ≧１，０００／μＬまたは血小板数≧１００，０００／μＬ）があることを意味する。本明細書で使用される「ＣＲｈ」は、骨髄中の細胞の５％未満が芽球であり、骨髄中にアウエル小体を伴う芽球が存在せず、髄外疾患がなく、両末梢血細胞型の部分的血液学的回復（例えば、ＡＮＣ≧５００／μＬおよび血小板数≧５０，０００／μＬ）があることを意味する。本明細書で使用される「部分寛解」は、骨髄中の細胞の５％に等しいかもしくはそれより大から２５％に等しい

かもしくはそれ未満が芽球であり、芽球の割合が少なくとも５０％減少することを意味する。いくつかの実施形態では、ＡＭＬの部分寛解が、（ｉ）骨髄中の細胞の５％に等しいかもしくはそれより大から２５％に等しいかもしくはそれ未満が芽球であり；（ｉｉ）芽球の割合が少なくとも５０％減少し；（ｉｉｉ）完全血球算定が正常であることを意味する。いくつかの実施形態では、ＣＲ、ＣＲｉおよびＣＲｈが、本明細書の実施例４に記載される通りである。

【００９３】

いくつかの実施形態では、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）に耐性であり得、難治性であり得、および／またはベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む１またはそれを超える処置後に再発した可能性がある。例えば、被験体は、ベネトクラクスに耐性であり得、難治性であり得、および／またはベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む２回以下の処置サイクルを含む１またはそれを超える処置後に再発した可能性がある。いくつかの実施形態では、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）に耐性であり得る。例えば、被験体は、ＢＣＬ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）に耐性である原発性ＡＭＬ（別名、デノボＡＭＬ）を有し得る。場合によっては、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）に耐性である続発性ＡＭＬを有し得る。いくつかの実施形態では、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む１またはそれを超える処置後に難治性であるＡＭＬ（例えば、原発性または続発性）を有し得る。いくつかの実施形態では、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む処置後に再発した可能性がある。例えば、被験体のＡＭＬ（例えば、原発性ＡＭＬおよび続発性ＡＭＬ）は、完全寛解の期間（例えば、約９０日～１８か月の間）後に再開した可能性がある。

【００９４】

いくつかの実施形態では、被験体が、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む処置後に、耐性、難治性である原発性ＡＭＬもしくは続発性ＡＭＬを有する、および／または再発している。本明細書で使用される場合、がんに関する「原発性」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、体内の元の、または最初のがんを指し得る。本明細書で使用される場合、がんに関する「続発性」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、非原発性がんを指し得る。続発性ＡＭＬは、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）もしくは慢性骨髄増殖性腫瘍（ｃＭＰＮ）などの造血の以前のクローン障害から、または白血病誘発因子（例えば、化学療法、放射線療法、免疫抑制薬、環境白血病誘発因子）への曝露後に発生し得る。

【００９５】

本明細書で使用される「導入療法」は、ＡＭＬなどの特定の疾患のために投与される最初の療法を指す。いくつかの実施形態では、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む１またはそれを超える以前の治療が、導入療法である。

【００９６】

ＡＭＬなどの血液がんを処置されている被験体における処置成績に影響を及ぼし得る他の因子がある。例えば、年齢、化学療法への適合性、およびＭＣＬ－１依存性は全て、ＡＭＬを処置されている被験体における処置成績に関連している。

【００９７】

したがって、本明細書に開示される方法のいくつかの実施形態では、被験体が若年（すなわち、６０歳未満）である。いくつかの実施形態では、被験体が高齢（すなわち、６０歳またはそれを超える）である。

【００９８】

いくつかの実施形態では、ベネトクラクスを含む処置後に耐性、難治性、および／または再発ＡＭＬを有する被験体が、高齢者および／または不適格であり得る。

【００９９】

本明細書で使用される場合、「不適格」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し

、被験体を一定の処置（例えば、標準治療化学療法、集中導入化学療法）に不適格にする１またはそれを超える生理学的障害を有することを指し得る。被験体の適格性を判断するためにコンセンサスベースアプローチを採用している人もいる。例えば、その関連する教示の全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｆｅｒｒａｒａ，Ｆ．ら、Ｌｅｕｋｅｍｉａ（２０１３）２７、９９７－９９９を参照されたい。いくつかの実施形態では、適格性が、Ｆｅｒｒａｒａ，Ｆ．らに提示されるコンセンサスアプローチによって決定され得る。このような実施形態では、集中化学療法への不適格性がＦｅｒｒａｒａ，Ｆ．らに特定される９個の基準のうちの少なくとも１つを満たすことを意味し、非集中化学療法への不適格性がＦｅｒｒａｒａ，Ｆ．らに特定される６個の基準のうちの少なくとも１つを満たすことを意味する。米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）は、がん患者の機能状態を０～５のスケールで定量するために使用されるツールである、ＥＣＯＧパフォーマンスステータスを発表した。いくつかの実施形態では、適合性がＥＣＯＧパフォーマンスステータスによって決定され得る。いくつかの実施形態では、２に等しいかもしくはそれより大きい（例えば、２、３より大きい、３、４、５より大きい）のＥＣＯＧスコアが、被験体を「不適格」にする。

【０１００】

「適格」被験体は、不適格ではない被験体である。

【０１０１】

いくつかの実施形態では、被験体が若年および／または適格である。いくつかの実施形態では、被験体が高齢および／または不適格である。

【０１０２】

いくつかの実施形態では、被験体が、ＡＭＬ（例えば、耐性、再発、難治性）、および６０歳を超える（例えば、７０歳を超える、７５歳を超える）年齢を有する。例えば、被験体は、ＡＭＬ（例えば、耐性、再発、難治性）、および７０歳を超える年齢を有し得る。場合によっては、被験体は、ＡＭＬ（例えば、耐性、再発、難治性）、６０歳を超える年齢、２に等しいかもしくはそれ未満のＥＣＯＧスコアを有し得る。いくつかの実施形態では、被験体が、ＡＭＬ（例えば、耐性、再発、難治性）を有し、不適格である。例えば、被験体は、ＡＭＬおよび２に等しいかもしくはそれより大きいＥＣＯＧスコアを有し得る。いくつかの実施形態では、被験体が、ＡＭＬ（例えば、耐性、再発、難治性）、６０歳を超える（例えば、７０歳を超える、７５歳を超える）年齢を有し、不適格である。例えば、被験体は、ＡＭＬ、６０歳を超える年齢、および２に等しいかもしくはそれより大きいＥＣＯＧスコアを有し得る。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、被験体が、ＢＣＬ－２阻害剤による処置を受けていない。例えば、被験体は、耐性、難治性状態、および／または再発をもたらした処置を中止した可能性がある。このような場合、被験体は、本明細書に記載される方法による処置の直前、処置中、および／または処置直後に、比較的低い以前の抗ＡＭＬ剤（単数または複数）（例えば、ＢＣＬ－２阻害剤）の血漿濃度を有し得る。いくつかの実施形態では、以前の抗ＡＭＬ剤（単数または複数）の血漿濃度が、約０ｎｇ／ｍｌであり得る。すなわち、被験体は、以前の抗ＡＭＬ剤（単数または複数）（例えば、ベネトクラクス）を実質的に含まない可能性がある。一般に、本明細書に記載される方法は、原発性ＡＭＬ、続発性ＡＭＬ、耐性ＡＭＬ、難治性ＡＭＬ、および／または再発ＡＭＬの処置に有効であり得る。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、被験体がＭＣＬ－１依存性である。一定の実施形態では、方法が、ＭＣＬ－１依存性である被験体を処置することを含み得る。

【０１０５】

本明細書で使用される場合、「ＭＣＬ－１依存性ＡＭＬ」は、骨髄性細胞白血病１（ＭＣＬ－１）がアポトーシスを抑制する主要な駆動因子であるＡＭＬのサブセットを指す。ＡＭＬを有する被験体に関する「ＭＣＬ－１依存性」は、ＭＣＬ－１が被験体のＡＭＬ芽球のアポトーシスを抑制する主要な駆動因子である、ＡＭＬ被験体（例えば、患者）のサブ

セットを指す。典型的には、ＭＣＬ－１依存性はＡＭＬ芽球生存を促進し、処置耐性および再発に関連する。ＭＣＬ－１依存性は、米国特許第７，８６８，１３３号明細書；同第８，２２１，９６６号明細書；および同第８，１６８，７５５号明細書、ならびに米国特許出願公開第２０１１／０１３０３０９号明細書、同第２０１６／０３０３１０１号明細書および同第２０１８／０１７２６７３号明細書に記載されるＢＨ３プロファイリングなどの、当技術分野で公知の方法に基づいて決定することができ、これらの刊行物の全ての関連する内容はこれにより全体が参照により組み込まれる。

【０１０６】

いくつかの実施形態では、被験体が、約５％に等しいかもしくはそれより大きい、約１０％に等しいかもしくはそれより大きい、約１５％に等しいかもしくはそれより大きい、約２０％に等しいかもしくはそれより大きい、約２５％に等しいかもしくはそれより大きい、約３０％に等しいかもしくはそれより大きい、約３５％に等しいかもしくはそれより大きい、または約４０％に等しいかもしくはそれより大きいＭＣＬ－１依存性パーセンテージを有する。場合によっては、被験体が、約８０％に等しいかもしくはそれ未満、約７０％に等しいかもしくはそれ未満、約６０％に等しいかもしくはそれ未満、約５０％に等しいかもしくはそれ未満、約４０％に等しいかもしくはそれ未満、約３０％に等しいかもしくはそれ未満、約２０％に等しいかもしくはそれ未満、約１５％に等しいかもしくはそれ未満、または約１０％に等しいかもしくはそれ未満ＭＣＬ－１依存性パーセンテージを有する。上記の参照される範囲の全ての組み合わせが可能である（例えば、約４０％に等しいかもしくはそれより大きい、約８０％に等しいかもしくはそれ未満）。

【０１０７】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載される方法が、ＭＣＬ－１依存性ＡＭＬを有する被験体を特定することをさらに含み得る。場合によっては、ＭＣＬ－１依存性ＡＭＬが、被験体の骨髄試料を検査することによって特定される。ＭＣＬ－１依存性およびＭＣＬ－１依存性パーセンテージを決定するための適切な方法は、米国特許第９，９０１，５７４号明細書、米国特許第１０，１３２，７９７号明細書、および国際公開番号国際公開第２０１９／０５５５７９号パンフレットに記載されており、これらのそれぞれの関連する開示は、全体がこの特定の目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【０１０８】

特定の理論に拘束されることを望まないが、ＭＣＬ－１依存性はＭＲＤ細胞と白血病幹細胞（ＬＳＣ）の両方に見られると考えられており、これらの細胞が被験体での再発の原因であり、難治性疾患において役割を果たすと考えられている。研究によって、マウスでＭＣＬ－１をノックアウトすると、初期の骨髄前駆細胞集団が失われることが示されており、ＭＣＬ－１が造血幹細胞の主要な生存シグナルであることが示唆されている。その関連する内容の全体が本明細書に組み込まれる、Ｏｐｆｅｒｍａｎ，Ｊ．Ｔ．ら、「Ｏｂｌｉｇａｔｅ Ｒｏｌｅ ｏｆ Ａｎｔｉ－Ａｐｏｐｔｏｔｉｃ ＭＣＬ－１ ｉｎ ｔｈｅ Ｓｕｒｖｉｖａｌ ｏｆ Ｈｅｍａｔｏｐｏｉｅｔｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌｓ」、Ｓｃｉｅｎｃｅ、第３０７巻、２００５年２月１８日。ＭＣＬ－１は、ＦＬＴ３陽性ＡＭＬ由来のＬＳＣにおける主要な生存機序としても特定されている。その関連する内容の全体が本明細書に組み込まれる、Ｙｏｓｈｉｍｏｔｏ，Ｇ．ら、「ＦＬＴ３－ＩＴＤ ｕｐ－ｒｅｇｕｌａｔｅｓ ＭＣＬ－１ ｔｏ ｐｒｏｍｏｔｅ ｓｕｒｖｉｖａｌ ｏｆ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｖｉａ ＦＬＴ３－ＩＴＤ－ｓｐｅｃｉｆｉｃ ＳＴＡＴ５ ａｃｔｉｖａｔｉｏｎ」、Ｂｌｏｏｄ、第１１４巻、第２４号、２００９年１２月３日。非ＦＬＴ３陽性ＬＳＣを含む全てのＬＳＣは、造血幹細胞全般とＦＬＴ３陽性ＬＳＣの両方で観察されるのと同様のＭＣＬ－１依存性生存機序を使用している可能性がある。

【０１０９】

白血病幹細胞とＭＲＤ細胞は互いに完全に同義というわけではない。しかしながら、最終的に再発疾患につながるＭＲＤ細胞は白血病幹細胞である。その関連する内容の全体が本明細書に組み込まれる、Ａｌ－Ｍａｌａｗｉ，Ａ．、「Ｌｅｕｋｅｍｉｃ Ｓｔｅｍ Ｃ

ｅｌｌｓ Ｓｈｏｗｓ ｔｈｅ Ｗａｙ ｆｏｒ Ｎｏｖｅｌ Ｔａｒｇｅｔ ｏｆ Ａｃｕｔｅ Ｍｙｅｌｏｉｄ Ｌｅｕｋｅｍｉａ Ｔｈｅｒａｐｙ」、Ｊ．Ｓｔｅｍ Ｃｅｌｌ Ｒｅｓ．Ｔｈｅｒ．、第３巻、第４号；Ｙａｎａｇｉｓａｗａ，Ｂ．ら、「Ｔｒａｎｓｌａｔｉｎｇ ｌｅｕｋｅｍｉａ ｓｔｅｍ ｃｅｌｌｓ ｉｎｔｏ ｔｈｅ ｃｌｉｎｉｃａｌ ｓｅｔｔｉｎｇ：Ｈａｒｍｏｎｉｚｉｎｇ ｔｈｅ ｈｅｔｅｒｏｇｅｎｅｉｔｙ」、Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ ２０１６；４４：１１３０－１１３７；およびＧｅｒｂｅｒ，Ｊ．Ｍ．ら、「Ａ ｃｌｉｎｉｃａｌｌｙ ｒｅｌｅｖａｎｔ ｐｏｐｕｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｌｅｕｋｅｍｉｃ ＣＤ３４＋ＣＤ３８－ｃｅｌｌｓ ｉｎ ａｃｕｔｅ ｍｙｅｌｏｉｄ ｌｅｕｋｅｍｉａ」、Ｂｌｏｏｄ、２０１２年４月１２日、第１１９巻、第１５号を参照されたい。したがって、特定の理論に拘束されることを望まないが、ＭＣＬ－１調節は、がん（例えば、ＡＭＬなどの血液がん）の合理的な治療戦略となり得ると考えられる。

【０１１０】

サイクリン依存性キナーゼ、すなわちＣＤＫは、細胞周期進行または転写調節のいずれかに関与する複合体を形成するタンパク質ファミリーである。ＣＤＫ９は、ＲＮＡポリメラーゼＩＩの最大サブユニットのカルボキシル末端ドメインをリン酸化することによってＭＣＬ－１の発現を促進し、ＭＣＬ－１ ｍＲＮＡの転写伸長を可能にする転写調節ＣＤＫである。したがって、アルボシジブなどのＣＤＫ９阻害剤によるようなＣＤＫ９の阻害は、単剤療法として単独で、または１またはそれを超える治療薬と組み合わせて、ＭＲＤ細胞およびＬＳＣなどのＭＣＬ－１依存性細胞を排除または実質的に排除し、それによって、被験体をＭＲＤ陽性状態からＭＲＤ陰性状態に変換し、例えば、がん（例えば、ＡＭＬなどの血液がん）を処置する、および／またはがん（例えば、ＡＭＬなどの血液がん）を有する被験体における再発のリスクを低下させるために使用され得るＭＣＬ－１調節をもたらすと考えられる。

【０１１１】

いくつかの実施形態では、処置を必要とする被験体が、１またはそれを超える以前の治療後、本明細書に記載される処置レジメン（例えば、単剤療法として単独での、または別の治療薬、例えば、シタラビンまたは低メチル化剤、例えばアザシチジンもしくはデシタビンと組み合わせた、アルボシジブ）を投与される前に測定可能残存疾患（ｍｅａｓｕｒａｂｌｅ ｒｅｓｉｄｕａｌ ｄｉｓｅａｓｅ）（ＭＲＤ）陽性である。いくつかの実施形態では、被験体が、本明細書に記載される処置レジメン（例えば、単剤療法として単独での、または別の治療薬、例えば、シタラビンまたは低メチル化剤、例えばアザシチジンもしくはデシタビンと組み合わせた、アルボシジブ）を投与された後にＭＲＤ陰性である。

【０１１２】

ＡＭＬなどの血液がんでは、測定可能残存病変、最小残存病変、微小残存病変およびＭＲＤは、形態学的検出を下回るレベルでの白血病細胞の治療後の持続を指す。特定の理論に拘束されることを望まないが、ＭＲＤは、ＡＭＬなどの血液がんを有する患者の再発リスクの増加または生存期間の短縮の強力な予後指標であると考えられる。ＡＭＬのＭＲＤ試験は、典型的には、マルチパラメータフローサイトメトリー（ＭＦＣ）による免疫表現型検出、リアルタイム定量ＰＣＲ（ＲＴ－ｑＰＣＲ）、および次世代シーケンシング技術の３つの手法のうちの１つを使用して行われる。ＭＦＣは、蛍光色素標識モノクローナル抗体のパネルを使用して、白血病細胞の異常に発現した抗原を特定する。ＲＴ－ｑＰＣＲを使用して、白血病に関連する遺伝子異常を増幅することができる。次世代シーケンシング技術を使用して、いくつかの遺伝子またはゲノム全体を評価することができる。ＲＴ－ｑＰＣＲと次世代シーケンシング技術は合わせて、ＭＲＤ試験への分子アプローチとなる。被験体のＭＲＤ状態を検出する前記方法のそれぞれは、その関連する内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｒａｖａｎｄｉ，Ｆ．ら、Ｂｌｏｏｄ Ａｄｖａｎｃｅｓ ２０１８年６月１２日、第２巻、第１１号およびＳｃｈｕｕｒｈｕｉｓ，Ｇ．Ｊ．ら、Ｂｌｏｏｄ ２０１８年３月２２日、１３１（１２）：１２７５－１２９１に記載されている。

【０１１３】
ＭＲＤ試験への標準化されたアプローチの開発を導くために、欧州白血病ネット（ＥＬＮ）は、ＡＭＬにおけるＭＲＤの測定に関するコンセンサス勧告を発行した。ＥＬＮによると、ＭＦＣによるＭＲＤ試験に関するＥＬＮの勧告に従ってＭＦＣによって測定された、被験体の骨髄中の０．１％またはそれを超える白血球に対するがん（例えば、ＡＭＬ）細胞の割合は、ＭＦＣによるＭＲＤ試験に関するＥＬＮの勧告によると、被験体がＭＦＣによるＭＲＤ陽性（ＭＲＤ＋）であることを示している。ＭＦＣによるＭＲＤ試験に関するＥＬＮの勧告に従ってＭＦＣによって測定された、被験体の骨髄中の０．１％未満の白血球に対するがん細胞の割合は、ＭＦＣによるＭＲＤ試験に関するＥＬＮの勧告によると、被験体がＭＦＣによるＭＲＤ陰性（ＭＲＤ－）であることを示している。

【０１１４】
ＥＬＮは、ＡＭＬにおける分子ＭＲＤ試験のガイドラインも発行している。ＥＬＮは、完全分子寛解を、完全な形態学的寛解に加えて、少なくとも１０００分の１の感度レベルで４週間以上の間隔内に取得された２つの連続する陰性ＭＲＤ試料として定義しており、試料は、分子ＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って収集および測定される。ＥＬＮは、低い再発リスクに関連する、低コピー数での分子持続性を、形態学的ＣＲの患者における低コピー数（１～２％の参照遺伝子に対する標的または遺伝子変異割合（ａｌｌｅｌｅ　ｂｕｒｄｅｎ）に相当する１００～２００コピー／10^4ＡＢＬコピー未満）、および処置終了時に収集された任意の２つの陽性試料間の１　ｌｏｇ未満のコピー数または相対的増加を有するＭＲＤとして定義しており、試料は、分子ＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って収集および測定される。ＥＬＮは、分子持続性がある患者における分子進行を、分子ＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って収集および測定された任意の２つの陽性試料間の１　ｌｏｇ　１０以上のＭＲＤコピー数の増加として定義している。ＥＬＮは、分子再発を、以前に試験して陰性であった患者における２つの陽性試料間の１　ｌｏｇ　１０以上のＭＲＤレベルの増加として定義しており、試料は、分子ＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って収集および測定される。分子持続性と分子再発の両方が、ＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ陽性被験体の指標である。したがって、完全分子寛解の患者および低コピー数で分子持続性があると標識された患者は、ＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによってＭＲＤ陰性である。Ｒａｖａｎｄｉ，Ｆ．らおよびＳｃｈｕｕｒｈｕｉｓ，Ｇ．Ｊ．らに論じられているように、ＲＴ－ｑＰＣＲはＭＲＤ試験への推奨される分子アプローチである。ＭＲＤ試験用の試料（例えば、骨髄試料）を回収および測定するための具体的な推奨事項は、その関連する内容全体が参照により本明細書に組み込まれる、Ｒａｖａｎｄｉ，Ｆ．ら、Ｂｌｏｏｄ　Ａｄｖａｎｃｅｓ　２０１８年６月１２日、第２巻、第１１号およびＳｃｈｕｕｒｈｕｉｓ，Ｇ．Ｊ．ら、Ｂｌｏｏｄ　２０１８年３月２２日、１３１（１２）：１２７５－１２９１に記載されている。

【０１１５】
ＡＭＬなどの血液がんを有する被験体が、本明細書において、ＭＦＣによる、またはＲＴ－ｑＰＣＲによるなどのさらなる修飾語なしで、「測定可能残存病変陰性」、「微小残存病変陰性」、「ＭＲＤ陰性」または「ＭＲＤ－」であると記載される場合、被験体は、本明細書に記載されるＥＬＮの基準（例えば、ＭＦＣ、分子生物学）のうちの少なくとも１つに従ってＭＲＤ陰性である。いくつかの実施形態では、被験体が、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＭＦＣによるＭＲＤ陰性である。いくつかの実施形態では、被験体が、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ陰性である。いくつかの実施形態では、被験体が、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＭＦＣとＲＴ－ｑＰＣＲの両方によるＭＲＤ陰性である。いくつかの実施形態では、被験体が、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＭＦＣによるＭＲＤ陰性であり、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ陽性である。いくつかの実施形態では、被験体が、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＭＦＣによ

るＭＲＤ陽性であり、ＭＲＤ試験のためのＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ陰性である。被験体が本明細書に記載されるＥＬＮの基準（例えば、ＭＦＣの基準）のうちの１つに従ってＭＲＤ陰性であるが、本明細書に記載される別のＥＬＮの基準（例えば、ＲＴ－ｑＰＣＲの基準）に従ってＭＲＤ陽性である場合、この被験体は、本明細書に記載されるＥＬＮの基準のうちの少なくとも１つに従ってＭＲＤ陰性であるため、本明細書におけるその用語の使用によれば、この被験体は依然としてＭＲＤ陰性として記載され得る。

【０１１６】

ＡＭＬなどの血液がんを有する被験体が、本明細書において「測定可能残存病変陽性」、「微小残存病変陽性」、「ＭＲＤ陽性」または「ＭＲＤ＋」であると記載される場合、被験体は、本明細書に記載されるＭＦＣおよびＲＴ－ｑＰＣＲについてのＥＬＮの基準によるＭＲＤ陽性である。例えば、ＡＭＬについてＭＲＤ陽性である被験体は、ＡＭＬにおけるＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って実施されたＭＦＣによるＭＲＤ陽性であり得、ＡＭＬにおけるＭＲＤ試験のＥＬＮガイドラインに従って実施されたＲＴ－ｑＰＣＲによるＭＲＤ陽性であり得る。

【０１１７】

したがって、本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態では、本方法が、（例えば、１またはそれを超える以前の治療後、本明細書に記載される処置レジメンを投与する前、および／または本明細書に記載される処置レジメンを投与した後に）、被験体のＭＲＤ状態を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法が、本明細書に記載される処置レジメンを投与する前後の被験体のＭＲＤ状態を検出することをさらに含む。いくつかの実施形態では、処置レジメンにおける少なくとも１つの薬剤（例えば、アルボシジブ）の投与が、被験体がＭＲＤ陰性であると決定された場合に終了される。

ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置する方法

【０１１８】

以前のベネトクラクス処置に失敗したＡＭＬ被験体（例えば、患者）を処置する方法が本明細書で提供される。本明細書（例えば、「ＡＭＬ被験体」という表題の節）に記載される任意のＡＭＬ被験体（例えば、患者）を、本明細書に開示される処置レジメンのいずれかによって処置することができる。

【０１１９】

本明細書で使用される「処置する」という用語は、疾患、疾患の症状、または疾患の素因を治す、治癒させる、軽減する、緩和する、変化させる、救済する、改善する、向上させるまたはこれに影響を及ぼすことを目的とした、ＡＭＬ、ＡＭＬの症状、またはＡＭＬの素因を有する被験体への１またはそれを超える活性剤を含む組成物の施用または投与を指す。

【０１２０】

アルボシジブ、シタラビン、または低メチル化剤（ＨＭＡ）、例えばデシタビンおよびアザシチジンを含む、本明細書に開示される治療薬のいずれも、適切な投与スケジュールで適切な経路を介してＡＭＬ被験体（例えば、患者）に投与することができる。ベネトクラクスが失敗したＡＭＬ被験体を処置するためのアルボシジブの使用を含む例示的な処置レジメンを以下に説明する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される処置レジメンが、ベネトクラクスの使用を含まない。

（ｉ）アルボシジブ単剤療法を含む処置レジメン

【０１２１】

いくつかの実施形態では、以前のベネトクラクス処置に失敗したＡＭＬ患者（例えば、本明細書に記載される患者）を処置するためのアルボシジブ単剤療法が本明細書で提供される。このような単剤療法は、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップ（単数または複数）を含み得る。このような単剤療法はまた、追加の化学療法剤の非存在下で（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤の非存在下で、ベネトクラクスの非存在下で）有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップ（単数ま

たは複数）を含み得る。被験体は、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有するヒト患者であり得、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む。

【０１２２】

本明細書で使用される「ベネトクラクスの非存在下で」は、治療がアルボシジブとベネトクラクスの併用療法を含まないことを意味する。本明細書に開示される処置レジメン（例えば、単剤療法）の被験体（例えば、ＡＭＬ患者）は、ベネトクラクスを含む以前の治療（単独でまたは他の抗ＡＭＬ療法と組み合わせて行われる）が終了した後、本明細書に開示される処置レジメンの開始前にベネトクラクス処置がなくてよい。本明細書に開示される処置レジメン（例えば、単剤療法）の被験体（例えば、ＡＭＬ患者）はまた、代わりに、ベネトクラクスを含む以前の治療（単独でまたは他の抗ＡＭＬ療法と組み合わせて行われる）後、ベネトクラクスの適切な休薬期間後、本明細書に開示される処置レジメンの開始前にベネトクラクス処置がなくてよい。ベネトクラクスの典型的な休薬期間は、約３８時間を超える、例えば、約５７時間を超える、約５７時間、約７２時間、または約９０～約９５時間である。したがって、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される処置レジメンの投与が、以前の治療（単数または複数）のベネトクラクスを受けた約５７時間またはそれを超える後（例えば、少なくとも３日後、少なくとも４日後、少なくとも５日後、少なくとも６日後、少なくとも７日後、少なくとも８日後等）に開始する。換言すれば、単剤療法を含む本明細書に記載される処置レジメンのいずれも、アルボシジブとベネトクラクスの併用療法を除外する（アルボシジブの投与がベネトクラクスと組み合わせられていない）。

【０１２３】

本明細書で使用される「追加の化学療法剤の非存在下で」は、治療がアルボシジブと追加の化学療法剤（例えば、シタラビン、アザシチジン、デシタビン）の併用療法を含まないことを意味する。本明細書に開示される処置レジメン（例えば、単剤療法、低用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブ）の被験体（例えば、ＡＭＬ患者）は、追加の化学療法剤（単独で、または他の化学療法と組み合わせて行われる）を含む以前の治療（単数または複数）が終了した後、追加の化学療法剤を除く処置レジメンの開始前に、追加の化学療法剤を用いる処置がなくてよい。本明細書に開示される処置レジメン（例えば、単剤療法、低用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブ）の被験体（例えば、ＡＭＬ患者）はまた、代わりに、追加の化学療法剤（単独で、または他の化学療法と組み合わせて行われる）を含む以前の治療（単数または複数）後、追加の化学療法剤の適切な休薬期間後、本明細書に開示される処置レジメンの開始前に、追加の化学療法剤を用いる処置がなくてよい。本明細書に開示される単剤療法の被験体（例えば、ＡＭＬ患者）は、追加の化学療法剤による処置がなくてもよいが、非化学療法剤を依然として受けていてもよい、例えば、支持療法を受けていてもよいことが理解される。

【０１２４】

「併用療法」という用語は、本明細書に記載される疾患、障害または状態を処置するための２またはそれを超える治療薬の投与を指す。このような投与は、医薬組み合わせ物など、実質的に同時に行われる治療薬の共投与を包含する。あるいは、このような投与は、キットにおいてなどの、各有効成分について、複数の容器、または別々の容器（例えば、カプセル剤、散剤、および液剤）での共投与を包含する。このような投与はまた、ほぼ同時または異なる時間のいずれかでの、順次の各タイプの治療薬の使用を包含する。治療薬および追加の治療薬（単数または複数）は、同じ投与経路を介して、または異なる投与経路を介して投与することができる。

【０１２５】

併用療法では、治療薬は、同じまたは異なる製造業者によって製造および／または製剤化され得る。さらに、治療薬は、例えば、（ｉ）組み合わせ製品を医師にリリースする前に（例えば、治療薬を含むキットまたは医薬組み合わせ物の場合）；（ｉｉ）投与直前に医師によって（または医師の指導の下で）；（ｉｉｉ）例えば、治療薬の順次投与中、患者

において、併用療法にまとめられ得る。
【０１２６】
いくつかの実施形態では、本方法は、有効量のアルボシジブから本質的になる（例えば、からなる）ＡＭＬのための化学療法を被験体に投与することを含む。
【０１２７】
ベネトクラクスが失敗したＡＭＬ被験体（例えば、患者）は、本明細書に記載されるアルボシジブ単剤療法の対象となり得る。場合によっては、ＡＭＬ被験体（例えば、患者）は、ベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）によって最大２サイクル処置され得、難治性ＡＭＬを発症した可能性がある。他の例では、ＡＭＬ被験体（例えば、患者）は、ベネトクラクスを含む以前の治療（単数または複数）後一定の期間（例えば、約９０日間～１８か月間）の第１の完全寛解（ＣＲ１）を示し得、その後、疾患再発を示し得る。
【０１２８】
いくつかの実施形態では、単剤療法が、適切な用量（単数または複数）で特定の投与スケジュール（例えば、１日１回、２日に１回、または１週間に１回）で被験体に与えられ得る、単独の抗ＡＭＬ剤としてアルボシジブを含み得る。場合によっては、単剤療法は、１またはそれを超える処置サイクル（例えば、４～８サイクル、例えば６サイクル）を含み得る。本明細書で使用される場合、「処置サイクル」という用語は、当技術分野での通常の意味を有し、休薬期間を含む規則的なスケジュールで繰り返される１またはそれを超える処置過程を指し得る。他の例では、被験体は、臨床的に必要を示される場合（例えば、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード４などの毒性の証拠がない場合、処置が被験体に実質的に利益を示さなくなるまで）、例えば、一定数の処置サイクルを有する処置を続けてもよく、これは医師によって決定され得る。場合によっては、実質的な処置利益の欠如が、被験体が処置を受けている際の疾患進行によって表され得る。他の例では、処置利益の欠如が、治療効果を上回る副作用の発生によって表され得る。
【０１２９】
各処置サイクルは、同じまたは異なる用量でのアルボシジブの１またはそれを超える投与および１またはそれを超える休薬期間を含み得る。本明細書で使用される場合、「休薬期間」は、被験体がＡＭＬ処置レジメンに記載されている抗ＡＭＬ化学療法剤を与えられていない期間を指す。いくつかの実施形態では、被験体が、休薬期間中にいかなる治療薬も与えられないかもしれない。
【０１３０】
本明細書に記載される単剤療法を実施するために、有効量のアルボシジブを、適切な経路、例えば、本明細書に記載される経路によって被験体に投与することができる。本明細書に記載される治療薬（例えば、アルボシジブ、シタラビン、デシタビン、およびアザシチジン）のいずれかに関連する「投与する」、「投与すること」、または「投与」という用語は、治療薬（単数または複数）またはその組成物を、被験体中、被験体上、または被験体に移植する、吸収させる、摂取させる、注射する、吸入させる、またはその他の方法で導入することを指す。
【０１３１】
本明細書で使用される「有効量」は、単独で、または１またはそれを超える他の活性剤と組み合わせて、被験体に治療効果を与えるのに必要な、本明細書に記載される各活性剤（例えば、アルボシジブ、シタラビン、デシタビン、およびアザシチジン）の量を指す。有効量は、当業者によって認識されるように、例えば、投与経路、賦形剤の使用、および他の活性剤との併用に応じて変化する。特定の疾患または状態を処置する場合、所望の治療効果は、疾患の進行を阻害することである。これは、疾患の進行を一時的に遅延させることのみを含み得るが、より好ましくは、疾患の進行を永久に停止させることを含む。これは、慣用的な方法によって監視することができる、または本明細書で論じられる診断方法に従って監視することができる。疾患または状態の処置に対する所望の反応はまた、疾患もしくは状態の発症を遅延させること、または疾患もしくは状態の発症を予防することで

さえあり得る。

【０１３２】

有効量の特定の治療薬は、例えば、処置される特定の状態、状態の重症度、年齢、体調、サイズ、性別および体重を含む個々の患者のパラメータ、処置の持続期間、同時療法（もしあれば）の性質、具体的な投与経路、ならびに医療従事者の知識および専門技術の範囲内の同様の要因に依存する。これらの要因は当業者に周知であり、慣用的な実験のみで対処することができる。一般に、個々の成分またはそれらの組み合わせの最大用量、すなわち、健全な医学的判断による最高の安全用量を使用することが好ましい。しかしながら、患者が、医学的理由、心理的理由、または事実上任意の他の理由のために、より低い用量または耐容量を主張し得ることが当業者によって理解されるだろう。

【０１３３】

いくつかの実施形態では、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物）の単剤療法投与量が、約１５ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約２０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約３０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約４０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約５０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約６０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約７０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約８０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約９０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約１００ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約１１０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約１２０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約１３０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、約１４０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大、または約１５０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大であり得る。

【０１３４】

いくつかの実施形態では、単剤療法用量のアルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物）が、約１５ｍｇ／ｍ^2～約７５ｍｇ／ｍ^2、約１５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１６０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１４０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１２０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間、約２０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１６０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１４０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１２０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間、約４０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約６０ｍｇ／ｍ^2～約１６０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約６０ｍｇ／ｍ^2～約１２０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約６０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間、または約６０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の間であり得る。

【０１３５】

「約」または「およそ」という用語は、当業者によって決定される特定の値についての許容され得る誤差範囲内を意味し、これは、部分的には、値がどのように測定または決定されるか、すなわち、測定システムの制限に依存する。例えば、「約」は、当技術分野の慣行に従って、許容され得る標準偏差内を意味することができる。あるいは、「約」は、所与の値の最大±２０％、好ましくは最大±１０％、より好ましくは最大±５％、より好ましくはさらに最大±１％の範囲を意味することができる。あるいは、特に生物学的システムまたはプロセスに関して、この用語は、値の１桁以内、好ましくは２倍以内を意味することができる。特定の値が本出願および特許請求の範囲に記載されている場合、特に明記しない限り、「約」という用語は暗黙的であり、本文脈において、特定の値についての許容され得る誤差範囲内を意味する。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、適切なＡＭＬ被験体（例えば、患者）が、適切な期間（例えば、２～５日間）、１日１回、適切な用量のアルボシジブ（例えば、上記のもの）を与えられ得る。必要に応じて、患者は、適切な休薬期間、例えば、２～４日間（例えば、２日間）を有し得る。必要に応じて、処置期間および休薬期間（一緒になって処置サイクルを構成し得る）を複数回、例えば４～８回（例えば、６回）繰り返すことができる。

【０１３７】
他の実施形態では、適切なＡＭＬ被験体（例えば、患者）が、適切な期間（例えば、２～６週間、例えば４週間）、１週間に１回、適切な用量のアルボシジブ（例えば、約１５ｍｇ／ｍ２～約７５ｍｇ／ｍ２、約１５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、約２０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２、約２５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２、約１９ｍｇ／ｍ２、約２５ｍｇ／ｍ２または約５０ｍｇ／ｍ２）を与えられ得る。必要に応じて、患者は、適切な休薬期間、例えば、２～４週間（例えば、２週間）を有し得る。必要に応じて、処置期間および休薬期間（一緒になって処置サイクルを構成し得る）を複数回、例えば４～８回（例えば、６回）繰り返すことができる。臨床的に必要を示さなくなった場合（例えば、実質的な処置利益が観察されない場合、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード４などの毒性の証拠がある場合）、処置は終了し得る。

【０１３８】
いくつかの実施形態では、アルボシジブ単剤療法が、その各々が３～６週間、例えば、４週間を含み得る（例えば、からなる、から本質的になる）４～８回の処置サイクル（例えば、６サイクル）を含み得る。いくつかの例では、各サイクルが、２８日間（４週間）を含み得る（例えば、からなる、から本質的になる）。各サイクルは、（ｉ）アルボシジブの第１の用量での適切なＡＭＬ被験体（例えば、患者）への投与、および（ｉｉ）アルボシジブの、（ｉ）の約１週間後の、第２の用量での被験体（例えば、患者）への投与であって、第２の用量が１～４週間連続して（例えば、２週間）、１週間に１回患者に与えられる投与；および１～４週間、例えば１週間からなり得る休薬期間を含み得る。いくつかの例では、第１の用量が、約１０ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２、例えば約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２または約２０ｍｇ／ｍ２～約３０ｍｇ／ｍ２の範囲であり得る低用量のアルボシジブである。一例では、低用量のアルボシジブが約２５ｍｇ／ｍ２である。一例では、低用量のアルボシジブが約１９ｍｇ／ｍ２である。あるいは、またはさらに、第２の用量のアルボシジブが、高用量のアルボシジブ（これは、第１の、低用量のアルボシジブよりも高い）である。高用量のアルボシジブは、約４０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、例えば、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２、または約４０ｍｇ／ｍ２～約６０ｍｇ／ｍ２の範囲であり得る。一例では、高用量が約５０ｍｇ／ｍ２である。

【０１３９】
一般に、アルボシジブは、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載される方法によって投与され得る。例えば、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩）は、静脈内投与され得る（例えば、ボーラス、注入）。いくつかの実施形態では、１用量のアルボシジブが、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得る。他の例では、１用量のアルボシジブの一部が、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得、残りの部分が、例えば、４～６時間の静脈内注入によって投与され得る。

【０１４０】
いくつかの実施形態では、アルボシジブ単剤療法が、他の治療薬（ベネトクラクスを含まない）と組み合わせられ得る。このような追加の治療薬は、追加の抗がん剤であり得る。あるいは、追加の薬学的に活性な薬剤それ自体は抗ＡＭＬ効果を有さないかもしれないが、アルボシジブの抗ＡＭＬ効果を増強し得るか、またはアルボシジブの潜在的な副作用を低減し得る。このような追加の治療薬には、それだけに限らないが、静脈内水分供給液、アロプリノール、リン酸塩吸着剤、またはこれらの組み合わせが含まれる。一定の実施形態では、本方法が、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、またはこれらの組み合わせ（例えば、有効量の抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、またはこれらの組み合わせ）を被験体に投与することをさらに含み得る。

（ｉｉ）低用量のシタラビンと組み合わせてアルボシジブを含む処置レジメン

【０１４１】
低用量シタラビンと組み合わせてアルボシジブを含む処置レジメンも本明細書で提供され

る。このような処置レジメンは、１またはそれを超える処置サイクル（例えば、４～８サイクル、例えば６サイクル）を含み、それぞれが２８日を含有し得る。

【０１４２】

いくつかの実施形態は、処置を必要とする被験体（例えば、本明細書に記載される被験体）のＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップを含み、シタラビン（例えば、有効量のシタラビン）を被験体に投与するステップをさらに含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後にＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む。

【０１４３】

いくつかの実施形態は、処置を必要とする被験体（例えば、本明細書に記載される被験体）のＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を処置する方法であって、追加の化学療法剤（例えば、ＡＭＬのための追加の化学療法剤）の非存在下で、有効量のアルボシジブおよび（例えば、有効量の）シタラビン（例えば、低用量シタラビン）を被験体に投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後にＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む。

【０１４４】

いくつかの実施形態は、処置を必要とする被験体（例えば、本明細書に記載される被験体）のＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を処置する方法であって、有効量の、アルボシジブおよびシタラビン（例えば、低用量シタラビン）から本質的になる（例えば、からなる）ＡＭＬのための化学療法を、被験体に投与するステップを含む方法を提供する。いくつかの実施形態では、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後にＡＭＬ（例えば、難治性、耐性または再発ＡＭＬ）を有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクス（例えば、ベネトクラクスおよびＨＭＡ）を含む。

【０１４５】

本明細書で使用される場合、シタラビンに関する「低用量（ｌｏｗ　ｄｏｓｅ）」または「低用量（ｌｏｗ－ｄｏｓｅ）」または「低投与量」という用語は、当技術分野での通常の意味（ｍｅｅｔｉｎｇ）を有する。いくつかの実施形態では、低用量のシタラビンが、約１００ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約９０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約８０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約７０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約６０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約５０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約４０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約３０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約２５ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、約２０ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満、または約１５ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれ未満であり得る。一定の実施形態では、低用量のシタラビンが、約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約９０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約７０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約６０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１０ｍｇ／ｍ^2～約３０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約９０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約７０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約６０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の間、または約１５ｍｇ／ｍ^2～約２０ｍｇ／ｍ^{2}の間であり得る。いくつかの実施形態では、低用量のシタラビンが、約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の間（例えば、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の間）である。いくつかの実施形態では、低用量のシタラビンが約２０ｍｇ／ｍ^{2}である。

【０１４６】

いくつかの実施形態では、各処置サイクルが、低用量のアルボシジブを含む第１の処置過程、低用量のシタラビンを含む第２の処置過程、および高用量のアルボシジブを含む第３の処置過程を含む。第１～３の処置過程は任意の順序で実施することができる。一例では、各サイクルが、低用量アルボシジブ（第１の過程）－シタラビン（第２の過程）－高用量アルボシジブ（第３の過程）の順序を含む。他の例では、各サイクルが、低用量アルボシジブ（第１の過程）－高用量アルボシジブ（第３の過程）－シタラビン（第２の過程）、または高用量アルボシジブ（第３の過程）－シタラビン（第２の過程）－低用量アルボシジブ（第１の過程）の順序を含む。

【０１４７】

いくつかの例では、低用量のアルボシジブが、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、例えば、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}または約２０ｍｇ／ｍ^2～約３０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲であり得る。一例では、低用量のアルボシジブが約２５ｍｇ／ｍ^{2}である。一例では、低用量のアルボシジブが約１９ｍｇ／ｍ^{2}である。あるいは、またはさらに、高用量のアルボシジブは、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、例えば、約４０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^2、または約４０ｍｇ／ｍ^2～約６０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲であり得る。一例では、高用量が約５０ｍｇ／ｍ^{2}である。

【０１４８】

いくつかの実施形態では、低用量のシタラビンが、約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、例えば、約１０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^2、約１０ｍｇ／ｍ^2～約６０ｍｇ／ｍ^2、約１０ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^2、または約１０ｍｇ／ｍ^2～約３０ｍｇ／ｍ^{2}の範囲であり得る。一例では、低用量のシタラビンが約２０ｍｇ／ｍ^{2}である。

【０１４９】

一般に、アルボシジブおよびシタラビンは、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載される方法によって投与され得る。例えば、アルボシジブは静脈内投与され得る（例えば、ボーラス、注入）。いくつかの例では、１用量のアルボシジブが、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得る。他の例では、１用量のアルボシジブの一部が、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得、残りの部分が、例えば、４～６時間の静脈内注入によって投与され得る。あるいは、またはさらに、シタラビンは注射（例えば、皮下注射）によって投与され得る。

【０１５０】

いくつかの例では、この処置レジメンの処置サイクルが、（ｉ）１～４日間（例えば、１日間）の第１の休薬期間が続き得る、１～４日間（例えば、１日間）続くアルボシジブを含む第１の処置過程；（ｉｉ）約２～４日間（例えば、２日間）の第２の休薬期間が続き得る、８～１２日間（例えば、１０日間）続くシタラビンを含む第２の処置過程；および（ｉｉｉ）１０～１４日間（例えば、１３日間）続く休薬期間が続き得る、約１～４日間（例えば、１日間）続くアルボシジブを含む第３の処置過程を含む。処置サイクルは２８日間を含み得、これは必要に応じて複数回、例えば４～８回（例えば、６回）繰り返され得る。場合によっては、被験体は、処置がもはや臨床的に必要を示されなくなるまで（例えば、処置が実質的な処置利益を与えない、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード４などの毒性の証拠がある）、例えば、不定数の処置サイクルを有する処置を続けてもよく、これは医師によって決定され得る。

【０１５１】

第１の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^2）での静脈内（例えば、ボーラスによる）での本明細書に記載される処置サイクルの１日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。第２の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２０ｍｇ／ｍ^2）での皮下での、１０日間の期間にわたる（例えば、処置サイクルの３～１２日目）、毎日の１回のシタラビン投与からなり得る。あるいは、シタラビンは１０日間の期間にわたって１日２回被験体に与えられ得る。第３の処置過程は、本明細書に記載される高用量（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^2）での、例えば、静脈

内（例えば、ボーラスによる）での処置サイクルの１５日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。

【０１５２】

いくつかの例では、このレジメンの処置サイクルが、（ｉ）２日間続くアルボシジブを含む第１の処置過程；（ｉｉ）１０日間続くシタラビンを含む第２の処置過程（例えば、２日間の休薬期間が続く）；および（ｉｉｉ）１２日間続く休薬期間が続く、１日間続くアルボシジブを含む第３の処置過程を含む。処置サイクルは２８日間を含み得、これは４～８回、例えば６回繰り返され得る。第１の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^2）での静脈内（例えば、ボーラス）での１日目および２日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。第２の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２０ｍｇ／ｍ^2）での皮下での毎日（例えば、３～１２日目）の１回のシタラビン投与からなり得る。第３の処置過程は、本明細書に記載される高用量（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^2）での、例えば、静脈内（例えば、ボーラス）での１５日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。

【０１５３】

いくつかの例では、このレジメンの処置サイクルが、（ｉ）１日間続くアルボシジブを含む第１の処置過程；（ｉｉ）１０日間続くシタラビンを含む第２の処置過程（例えば、２日間の休薬期間が続く）；および（ｉｉｉ）１２日間続く休薬期間が続く、２日間続くアルボシジブを含む第３の処置過程を含む。処置サイクルは２８日間を含み得、これは４～８回、例えば６回繰り返され得る。第１の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^2）での静脈内（例えば、ボーラス）での１日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。第２の処置過程は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２０ｍｇ／ｍ^2）での皮下での毎日（例えば、３～１２日目）の１回のシタラビン投与からなり得る。第３の処置過程は、本明細書に記載される高用量（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^2）での、例えば、静脈内（例えば、ボーラス）での１４日目および１５日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。

【０１５４】

いくつかの例では、このレジメンの処置サイクルが、（ｉ）１日間続く低用量のアルボシジブを含む処置過程；（ｉｉ）２日間続く高用量のアルボシジブを含む処置過程；および（ｉｉｉ）休薬期間が続く、１０日間の低用量のシタラビンを含む処置過程を含む。処置サイクルは２８日間を含み得、これは４～８回、例えば６回繰り返され得る。低用量アルボシジブ処置は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^2）での静脈内（例えば、ボーラス）での１日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。高用量アルボシジブ処置は、本明細書に記載される高用量（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^2）での、例えば、静脈内（例えば、ボーラス）での２連続日のアルボシジブ投与からなり得る。低用量シタラビン処置は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２０ｍｇ／ｍ^2）での皮下での毎日（例えば、３～１２日目）の１回のシタラビン投与からなり得る。

【０１５５】

いくつかの例では、このレジメンの処置サイクルが、（ｉ）２日間続く低用量のアルボシジブを含む処置過程；（ｉｉ）１日間続く高用量のアルボシジブを含む処置過程；および（ｉｉｉ）休薬期間が続く、１０日間の低用量のシタラビンを含む処置過程を含む。処置サイクルは２８日間を含み得、これは４～８回、例えば６回繰り返され得る。低用量アルボシジブ処置は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^2）での静脈内（例えば、ボーラス）での１日目および２日目の１回のアルボシジブ投与からなり得る。高用量アルボシジブ処置は、本明細書に記載される高用量（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^2）での、例えば、静脈内（例えば、ボーラス）での１日の１回のアルボシジブ投与からなり得る。低用量シタラビン処置は、例えば、本明細書に記載される低用量（例えば、約２０ｍｇ／ｍ^2）での皮下での毎日（例えば、３～１２日目）の１回のシタラビン投与からなり得る。

【０１５６】
本明細書で使用される場合、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩）に関する「低用量」または「低投与量」という用語は、当技術分野での通常の意味を有する。いくつかの実施形態では、低用量のアルボシジブが、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約４５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約４０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約３５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約３０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約２５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約２０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、約１５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満、または約１０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満であり得る。一定の実施形態では、低用量のアルボシジブが、約１０ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の間、約１０ｍｇ／ｍ２～約４５ｍｇ／ｍ２の間、約１０ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の間、約１０ｍｇ／ｍ２～約３５ｍｇ／ｍ２の間、約１０ｍｇ／ｍ２～約３０ｍｇ／ｍ２の間、約１５ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の間、約１５ｍｇ／ｍ２～約４５ｍｇ／ｍ２の間、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の間、約１５ｍｇ／ｍ２～約３５ｍｇ／ｍ２の間、約１５ｍｇ／ｍ２～約３０ｍｇ／ｍ２の間、約２０ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の間、約２０ｍｇ／ｍ２～約４５ｍｇ／ｍ２の間、約２０ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２の間、約２０ｍｇ／ｍ２～約３５ｍｇ／ｍ２の間、または約２０ｍｇ／ｍ２～約３０ｍｇ／ｍ２の間であり得る。いくつかの実施形態では、低用量のアルボシジブが、約１０ｍｇ／ｍ２～約５０ｍｇ／ｍ２の間（例えば、２５ｍｇ／ｍ２、１９ｍｇ／ｍ２）である。

【０１５７】
本明細書で使用される場合、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩）に関する「高用量」または「高投与量」という用語は、当技術分野での通常の意味を有する。いくつかの実施形態では、高用量のアルボシジブが、約２５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約３０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約３５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約４０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約４５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約５０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約５５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約６０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約６５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約７０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約７５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約８０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約８５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約９０ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、または約９５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大であり得る。場合によっては、高用量のアルボシジブが約１００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満である。いくつかの実施形態では、高用量のアルボシジブが、約２５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約３０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約３５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約４０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約４５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約５０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間、約３０ｍｇ／ｍ２～約９０ｍｇ／ｍ２の間、約３０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２の間、約３０ｍｇ／ｍ２～約７０ｍｇ／ｍ２の間、約３０ｍｇ／ｍ２～約６０ｍｇ／ｍ２の間、約４０ｍｇ／ｍ２～約９０ｍｇ／ｍ２の間、約４０ｍｇ／ｍ２～約８０ｍｇ／ｍ２の間、約４０ｍｇ／ｍ２～約７０ｍｇ／ｍ２の間、または約４０ｍｇ／ｍ２～約６０ｍｇ／ｍ２の間であり得る。いくつかの実施形態では、高用量のアルボシジブが、約２５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の間（例えば、約５０ｍｇ／ｍ２）である。

【０１５８】
いくつかの実施形態では、低用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブのレジメンが、それぞれ１またはそれを超える休薬期間の間隔を含み得る２つの処置過程を含む、１またはそれを超えるサイクルを含み得る。１つの処置過程は、本明細書に記載される低用量シタラビン処置のいずれかに続く、２～５連続日間（例えば、３連続日間）の本明細書に記載される高用量のアルボシジブを含み得る。場合によっては、高用量アルボシジブ処置過程が、低用量シタラビン処置過程の前に実施される。

【０１５９】
いくつかの実施形態では、低用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブのレジメンが、他の治療薬（ベネトクラクスを含まない）と組み合わせて実施され得る。このような追加の治療薬は、追加の抗がん剤であり得る。あるいは、追加の治療薬それ自体は抗ＡＭＬ効果を有さないかもしれないが、アルボシジブの抗ＡＭＬ効果を増強し得るか、またはアルボシジブの潜在的な副作用を低減し得る。このような追加の治療薬には、それだけに限らないが、静脈内水分供給液、アロプリノール、リン酸塩吸着剤、またはこれらの組み合わせが含まれる。一定の実施形態では、本方法が、抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、またはこれらの組み合わせ（例えば、有効量の抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤、またはこれらの組み合わせ）を被験体に投与することをさらに含み得る。

【０１６０】
代替の低用量シタラビン処置が本明細書に開示される処置レジメンに予定され得る。例として以下が挙げられる：
－２０ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンを、１０連続日間、１日１回または２回（医師の選択による）、ＳＣ注射する。この投与量は、７０歳を超えるＡＭＬ患者に与えられ得る。
－２０ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンを、４週間にわたって１週間に４日間、１２時間離して２回に分けてＳＣ注射する（ＣＲまたは部分寛解（ＰＲ）患者の場合、シタラビンが維持処置として２日／週与えられ得る）。この投与量は、６０歳を超えるＡＭＬ患者に与えられ得る。
－修飾ＬＤＡＣ（ｍＬＤＡＣ）シタラビン（２０ｍｇ／ｍ^2　ＳＣ　ＢＩＤ）および経口エトポシド（５０ｍｇ　ＰＯ　ＢＩＤ）を１４日間の第１のサイクル。この投与条件は、６０歳を超える不適格ＡＭＬ患者（例えば、ＥＣＯＧ　２またはそれを超える）に適用され得る。
－シタラビン、２０ｍｇ／ｍ^2、１日２回（ＢＩＤ）、ＳＣ、１日目から１０日目、１日目＋１５日目のみ１時間ＩＶ。この投与条件は、ＥＣＯＧ≦２を有するＡＭＬ患者に適用され得る。
－シタラビン、１日目～１０日目、４０ｍｇ／ｍ^2、１日１回、または２０ｍｇ／ｍ^2、１日２回、ＳＣ、サイクル頻度２８～４２日毎。この投与条件は、不適格ＡＭＬ患者に適用され得る。
－シタラビン、２０ｍｇ／ｍ^2　ＳＣ、１日２回、１～１０日目（必要に応じて、１日１回経口のグラスデギブ１００ｍｇと組み合わせて）。この投与条件は、７５歳を超えるＡＭＬ患者に適用され得る。
（ｉｉｉ）低メチル化剤と組み合わせてアルボシジブを含む処置レジメン
【０１６１】
いくつかの実施形態では、デシタビンまたはアザシチジンなどの低メチル化剤と組み合わせてアルボシジブを含む処置レジメンが本明細書で提供される。このレジメンは、その各々が２８日間を含み得る１またはそれを超える処置サイクルを含み得る。
【０１６２】
いくつかの例では、各処置サイクルが、有効量のアルボシジブの適切なＡＭＬ被験体（例えば、本明細書に記載される患者などの患者）への１またはそれを超える投与を含む第１の処置過程、およびアルボシジブ処置前またはアルボシジブ処置後のいずれかの、有効量のデシタビンまたはアザシチジンの被験体（例えば、患者）への１またはそれを超える投与を含む第２の処置過程を含み得る。第１の処置過程と第２の処置過程は直接連結されてもよい。あるいは、２つの処置過程の間に休薬期間があってもよい。
【０１６３】
いくつかの実施形態では、アルボシジブの有効量は、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１５０ｍｇ／ｍ^2、好ましくは１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、より好ましくは１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約９０ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。アルボシジブは、適切な期間、例えば、１～４連続日間、１日１回、適切な経路（例えば、経口または静脈内注射などの本明細書に記載される経路）を介して患者に与えられ得る。いくつかの例で

は、アルボシジブが１日間、１日１回患者に与えられる。あるいは、アルボシジブは、１～４週間連続して、例えば、２週間または３週間、１週間に１回、被験体（例えば、患者）に与えられ得る。

【０１６４】

あるいは、またはさらに、デシタビンの有効量は、がん治療においてこの化合物を使用することの慣用的な慣行に従うことができる。いくつかの例では、これは、３～１０日間、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^2、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ^{2}でＡＭＬ患者に与えられ得る。いくつかの例では、デシタビンが、５日間、毎日、被験体に与えられる。他の例では、デシタビンが、１０日間、毎日、被験体に与えられる。

【０１６５】

同様に、アザシチジンは慣用的な実務後にＡＭＬ患者に与えられ得る。いくつかの例では、アザシチジンの有効量は、５～１０日間、好ましくは、５日間または７日間、１日１回、約５０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは、約７５ｍｇ／ｍ^{2}であり得る。

【０１６６】

一般に、アルボシジブ、デシタビンおよびアザシチジンは、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載される方法によって投与され得る。例えば、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩）は、静脈内投与され得る（例えば、ボーラス、注入）。いくつかの例では、１用量のアルボシジブ（ａｌｖｏｄｉｃｉｂ）が、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得る。他の例では、１用量のアルボシジブの一部が、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得、残りの部分が、例えば、４～６時間の静脈内注入によって投与され得る。あるいは、またはさらに、デシタビンは静脈内注射によって投与され得る；および／またはアザシチジンは静脈内注射もしくは皮下注射によって投与され得る。

【０１６７】

いくつかの具体例では、本明細書に記載されるＨＭＡ薬剤レジメンと組み合わせたアルボシジブが、必要に応じて複数の処置サイクル、例えば、４～８回の処置サイクル、例えば６サイクルを含み得る。場合によっては、被験体は、処置がもはや臨床的に必要を示されなくなるまで（例えば、処置が実質的な処置利益を与えない、ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥグレード４などの毒性の証拠がある）、例えば、不定数の処置サイクルを有する処置を続けてもよく、これは医師によって決定され得る。

【０１６８】

２８日を含み得る、各サイクルは、（ｉ）（ａ）デシタビンを、３～１０日間（例えば、５日間または１０日間）、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^2、好ましくは約２０ｍｇ／ｍ^{2}で、または（ｂ）アザシチジンを、５～１０日間、好ましくは５日間または７日間、１日１回、約５０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは約７５ｍｇ／ｍ^{2}で、被験体に投与すること；および（ｉｉ）アルボシジブを、約１～約４日間（例えば、１日間）、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^2、好ましくは１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約９０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で、被験体に投与することを含み得る。必要に応じて、第１の休薬期間（例えば、２～４日間、例えば２日間）を（ｉ）と（ｉｉ）の間に適用することができる、および／または第２の休薬期間（例えば、１５～２５日間、例えば２０日間）をステップ（ｉｉ）の後に適用することができる。

【０１６９】

１つの特定の例では、２８日のサイクルが、（ｉ）デシタビンを、１～５日目に、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ^{2}で被験体に投与し、これに６日目および７日目の第１の休薬期間が続くこと；および（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に２０～９０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与し、これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くことを含み得る。

【０１７０】

別の特定の例では、２８日のサイクルが、（ｉ）アザシチジンを、１～５日目に、１日１回、約７５ｍｇ／ｍ^{2}で被験体に投与し、これに６日目および７日目の第１の休薬期間が

続くこと；および（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に約２０ｍｇ／ｍ２～約９０ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し、これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くことを含み得る。

【０１７１】

本明細書に記載される追加の治療薬（ベネトクラクスを含まない）のいずれも、本明細書に記載されるＨＭＡ薬剤と組み合わせたアルボシジブを含む処置レジメンと併用することができる。

（ｉｖ）アルボシジブを含む他の処置レジメン

【０１７２】

ベネトクラクスが失敗したＡＭＬ被験体を処置するためのアルボシジブを含む代替処置レジメンもまた、本開示の範囲内である。

【０１７３】

いくつかの実施形態では、ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置するための中用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブが本明細書で提供される。このようなレジメンは、低用量のシタラビンが中用量のシタラビンに置き換えられることを除いて、低用量のシタラビンと組み合わせたアルボシジブを含むレジメンと本質的に類似である。

【０１７４】

本明細書で使用される場合、シタラビンに関する「中用量」または「中投与量」という用語は、当技術分野での通常の意味（ｍｅｅｔｉｎｇ）を有する。いくつかの実施形態では、中用量のシタラビンが、約５００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約６００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約７００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約８００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約９００ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１．２ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１．４ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１．５ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１．６ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約１．８ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約２ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約２．２ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約２．４ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約２．５ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、約２．６ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大、または約２．８ｍｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれより大であり得る。場合によっては、中用量のシタラビンが３ｇ／ｍ２に等しいかもしくはそれ未満である。いくつかの実施形態では、中用量のシタラビンが、約５００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間、約６００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間、約７００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間、約８００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間、約９００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間、約５００ｍｇ／ｍ２～約２．５ｇ／ｍ２の間、約６００ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２の間、約７００ｍｇ／ｍ２～約２．５ｍｇ／ｍ２の間、約８００ｍｇ／ｍ２～約２．５ｇ／ｍ２の間、約９００ｍｇ／ｍ２～約２．５ｇ／ｍ２の間、約５００ｍｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２の間、約６００ｍｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２の間、約７００ｍｇ／ｍ２～約２ｍｇ／ｍ２の間、約８００ｍｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２の間、約９００ｍｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２の間、約５００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｇ／ｍ２の間、約６００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｇ／ｍ２の間、約７００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｍｇ／ｍ２の間、約８００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｇ／ｍ２の間、約９００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｇ／ｍ２の間、約５００ｍｇ／ｍ２～約１．２ｇ／ｍ２の間、約６００ｍｇ／ｍ２～約１．２ｇ／ｍ２の間、約７００ｍｇ／ｍ２～約１．２ｍｇ／ｍ２の間、約８００ｍｇ／ｍ２～約１．２ｍｇ／ｍ２の間、または約９００ｍｇ／ｍ２～約１．２ｇ／ｍ２の間であり得る。いくつかの実施形態では、中用量のシタラビンが約５００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２の間である。いくつかの実施形態では、中用量のシタラビンが約１ｇ／ｍ２である。

【０１７５】

中用量のシタラビンは、約５００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２、例えば、約８００ｍｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２、約１ｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２、約１ｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２、約５００ｍｇ／ｍ２～約２ｇ／ｍ２、または約８００ｍｇ／ｍ２～約１．５ｇ／ｍ２の範囲であ

り得る。一例では、中用量のシタラビンが約１ｇ／ｍ２である。中用量のシタラビンは、３～８連続日間、好ましくは５日間患者に与えられ得る。

【０１７６】

他の実施形態では、代替レジメンが、第２のアルボシジブ処置過程なしに各処置サイクル中に１つのアルボシジブ処置過程および１つのシタラビン処置過程を含み得る、アルボシジブとシタラビンの組み合わせを含む。このような処置レジメンはまた、ミトキサントロンを含まなくてもよい。例えば、このレジメンは、その各々が２８日間を含み得る１または複数の処置サイクル（例えば、４～８回、例えば６回）を含み得る。各サイクルにおいて、有効量のアルボシジブが第１の処置過程で患者に与えられ得、有効量のシタラビンが第２の処置過程で患者に与えられ得る。いくつかの例では、第１の処置過程が第２の処置過程前に実施される。他の例では、第２の処置過程が第１の処置過程前に実施される。２つの処置過程は次々と直ちに実施され得る。あるいは、これらは休薬期間によって分離され得る。

【０１７７】

いくつかの実施形態では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約５０ｍｇ／ｍ２～約５００ｍｇ／ｍ２、好ましくは、１日当たり約１００ｍｇ／ｍ２～約１ｇ／ｍ２である。一例では、第２の処置過程におけるシタラビンの有効量は、１日当たり約１ｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２である。シタラビンは、８～１２日間、好ましくは１０日間、毎日患者に与えられ得る。

【０１７８】

あるいは、または組み合わせて、第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量は、約１～約４日間、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２、好ましくは１日当たり約５０ｍｇ／ｍ２であり得る。いくつかの例では、アルボシジブが、約８０ｍｇ／ｍ２～約１２０ｍｇ／ｍ２、好ましくは約９０ｍｇ／ｍ２の用量で、毎日、患者に与えられる。

【０１７９】

いくつかの例では、アルボシジブが、最初に、３連続日間、本明細書に記載される用量のいずれかで患者に与えられ、これに２日間の休薬期間が続く。次いで、シタラビンが、約７２時間の静脈内注射によって、約１ｇ／ｍ２～約３ｇ／ｍ２、好ましくは２ｇ／ｍ２の用量で患者に与えられる。

【０１８０】

一般に、アルボシジブおよびシタラビンは、任意の適切な方法、例えば、本明細書に記載される方法によって投与され得る。例えば、アルボシジブ（例えば、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容され得る塩）は、静脈内投与され得る（例えば、ボーラス、注入）。いくつかの例では、１用量のアルボシジブが、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得る。他の例では、１用量のアルボシジブの一部が、約１５分間～約１時間、例えば、約３０分間～約１時間または約３０分間の静脈内ボーラスとして投与され得、残りの部分が、例えば、４～６時間の静脈内注入によって投与され得る。あるいは、またはさらに、シタラビンは、静脈内注入または皮下注射を介して投与され得る。

腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を軽減する方法

【０１８１】

腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）は、化学療法、放射線療法等による腫瘍細胞の突然の死滅、または腫瘍の自然溶解によって引き起こされる代謝症候群である。腫瘍細胞が急速に死滅すると、これらは大量のカリウム、リン酸および核酸を含む細胞内容物を全身循環に放出する。ＴＬＳは、高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症、高尿酸血症、ならびに正常より高いレベルの血中尿素窒素（ＢＵＮ）およびその他の窒素含有化合物（高窒素血症）を引き起こす。例えば、高尿酸血症および高リン血症は、急性腎障害および急性腎不全につながる。場合によっては、ＴＬＳが、送達される化学療法剤の量の減少、または患者が回復するまでの処置の中止につながり、これはがんの処置全体にとって有害となり得る。

【０１８２】
処置レジメンのいずれかを使用して、ＴＬＳ発生のリスクを低下させること、および／またはこのような処置レジメンの対象となる血液がんを有する被験体（例えば、ＡＭＬ患者）におけるＴＬＳ発生を防止することができる。したがって、以前のベネトクラクス処置に失敗したＡＭＬ患者のＴＬＳ発生のリスクを低下させる、ＴＬＳ発生を予防する、および／またはＴＬＳによって引き起こされる死亡率を低下させる方法も本明細書で提供される。このような方法は、本明細書に記載される投与量および投与スケジュールに従って、単独で、またはシタラビン、デシタビン、もしくはアザシチジンと組み合わせて、アルボシジブを被験体に投与することを含むであろう。

【０１８３】
血液がんは、造血組織または免疫系の細胞で発生するがんである。血液がんには、それだけに限らないが、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性リンパ性白血病、慢性リンパ向性白血病、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、または非ホジキンリンパ腫が含まれる。具体的な実施形態では、血液がんが、多発性骨髄腫、ＡＭＬ、急性リンパ性白血病、慢性リンパ向性白血病、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、および非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態では、血液がんがＡＭＬである。いくつかの実施形態では、血液がんがＣＬＬである。いくつかの実施形態では、血液がんが多発性骨髄腫である。

【０１８４】
血液がん被験体（単数または複数）のＴＬＳの重症度を低減する（例えば、ＴＬＳについてのＣＴＣＡＥ　５．０評価スケールに従って、グレード５からグレード３または４、グレード４または５からグレード３、グレード３、４または５のＴＬＳを排除する；ＴＬＳの症状の重症度を低減する）、アルボシジブで処置されている血液がん被験体（単数または複数）のＴＬＳの発生率を低下させる（例えば、ＴＬＳについてのＣＴＣＡＥ　５．０評価スケールに従って、グレード３のＴＬＳ、グレード４のＴＬＳ、グレード５のＴＬＳ、グレード４またはグレード５のＴＬＳ、グレード３、４または５のＴＬＳ）、血液がん被験体（単数または複数）をアルボシジブで処置しながら、ＴＬＳを監視する、アルボシジブで処置されている血液がん被験体（単数または複数）のＴＬＳによる死亡率を低下させる、アルボシジブで処置されている血液がん被験体（単数または複数）の生存期間を延長する、アルボシジブで処置されている血液がん被験体（単数または複数）のＴＬＳを予防する（例えば、ＴＬＳについてのＣＴＣＡＥ　５．０評価スケールに従って、グレード３のＴＬＳ、グレード４のＴＬＳ、グレード５のＴＬＳ、グレード４またはグレード５のＴＬＳ、グレード３、４または５のＴＬＳ）、ならびに／あるいはアルボシジブで処置されている血液がん被験体（単数または複数）のＴＬＳを診断および／または処置する方法も本明細書に記載される。一態様では、本方法が、（例えば、１人を超える被験体が関係している場合、各被験体について）本明細書に記載される処置レジメンのいずれかに従って被験体を処置することを含む。１人を超える被験体が特定のプリアンブルに関係している場合、列挙される投与ステップ（単数または複数）が、各被験体に関して個別に行われるべきであることが理解されるだろう。

【０１８５】
本明細書で使用される「ＴＬＳの重症度を低減する」は、例えば臨床的に意味のある程度まで、ＴＬＳに関連する状態、症状、障害、またはパラメータを改善することを含む。ＴＬＳの重大度を低減することは、ＣＴＣＡＥ　５．０　ＴＬＳ評価スケールに従って、ＴＬＳをグレード５からグレード３もしくは４に、グレード４もしくは５からグレード３に低減する、および／またはグレード３、４もしくは５のＴＬＳを完全に排除することによって証明され得る。ＴＬＳの重大度を低減することは、ＴＬＳに関連する症状の重大度の低減によっても証明され得る。

【０１８６】
本明細書で使用される「ＴＬＳの発生率を低下させる」は、個々の被験体におけるＴＬＳ

（例えば、ＣＴＣＡＥ　５．０　ＴＬＳ評価による、グレード３、グレード４および／またはグレード５のＴＬＳ）、例えば、ＴＬＳの発生または再発の予防、および被験体集団におけるＴＬＳの発生、割合または頻度の低減を含む。

【０１８７】

本明細書で使用される「ＴＬＳによる死亡率を低下させる」は、個々の被験体におけるＴＬＳまたはその続発症による死亡の予防、および被験体集団におけるＴＬＳまたはその続発症による死亡の発生、割合または頻度の低減を含む。特にがん処置の文脈では、死亡が必ずしも特定の原因（単数または複数）に単独でまたは決定的に起因するとは限らないことが理解される。したがって、「ＴＬＳによる」には、ＴＬＳまたはその続発症が死亡の唯一および／または決定的な原因である死亡率に加えて、ＴＬＳまたはその続発症が実質的なおよび／または可能性のある寄与因子である死亡率が含まれる。

【０１８８】

本明細書で使用される「生存期間を延長する」は、例えば、特定のがんおよび／または治療レジメンに関連する平均および／または中央生存期間を超えて、個々の被験体の寿命を延長すること、ならびに例えば、特定のがんおよび／または治療レジメンに関連する平均および／または中央生存時間を超えて、被験体集団の平均および／または中央生存期間を延長することを含む。

【０１８９】

アルボシジブで処置されている血液がん被験体のＴＬＳの重症度を低減すること、ＴＬＳの発生率を低下させること、処置しながらＴＬＳの発生を監視すること、ＴＬＳによる死亡率を低下させること、生存期間を延長すること、および／またはＴＬＳを予防することは、個々の被験体のレベルで行うことができるが、このような方法を、被験体集団にも適用することができ、例えば、臨床試験の状況で一般的に行われるように、集団全体のレベルで評価することができる。適切な対照および／または比較対象の選択およびこれらとの比較を含む、個人および集団全体のレベルでのこれらの方法の評価は、関連技術の当業者の能力の範囲内である。

【０１９０】

本明細書に記載されるＴＬＳを低減する方法のいずれも、ベネトクラクスの非存在下で、低用量アルボシジブ（例えば、約５０ｍｇ／ｍ^{2}未満または約５０ｍｇ／ｍ^2、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^2、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}または約２５ｍｇ／ｍ^{2}の第１の用量で）を被験体（例えば、本明細書に記載される被験体）に投与することを含み得る。いくつかの実施形態では、本方法が、ベネトクラクスの非存在下で、高用量アルボシジブ（例えば、約２５ｍｇ／ｍ^{2}に等しいかもしくはそれより大きい、約４０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}の第２の用量で）を被験体に投与することをさらに含む。

【０１９１】

本開示の方法（例えば、本明細書に記載されるＴＬＳを低減する方法）は、１またはそれを超えるＴＬＳ治療を含むことができる。

［０００１］

本明細書で使用される場合、「ＴＬＳ治療」という用語は、高カリウム血症、高尿酸血症、高リン血症、凝固障害、血清クレアチニンの増加、サイトカイン放出症候群、乏尿性腎不全（例えば、尿量が８００ｍＬ／日未満）、心不整脈、テタニーおよび／または発作の処置を指す。このような処置は、予防的に、あるいは前記状態または障害のうちの１またはそれを超えるものの発症に応じて患者に投与され、このような処置は、１回または複数回、被験体に投与され得る。ＴＬＳ治療には、それだけに限らないが、処置前ＩＶ水分供給、経口アロプリノール、経口リン酸塩吸着剤の予防的投与、および尿量が流入水分量と等しくなることを確実にするように注意深く監視することが含まれる。流入量が流出量より１０％多い場合は、利尿剤の投与が推奨される。下痢に起因するものを含む過度の水分喪失の補充も、臨床的に特に指示がない限り、実験室異常に関連する以下の処置とともに推奨される：

・　カリウムレベルが４．０ｍＥｑ／Ｌ超に上昇している場合、ＴＬＳ以外の高カリウム血症の他に考えられる原因も、その使用の禁忌もない限り、患者は３０ｇｍ用量のポリスチレンスルホン酸ナトリウムを受けるべきである。
・　カリウムレベルが５．０ｍＥｑ／Ｌ超に上昇した場合、ＴＬＳ以外の高カリウム血症の他に考えられる原因も、その使用の禁忌もない限り、患者は、３０ｇｍ用量のポリスチレンスルホン酸ナトリウムに加えて、１０単位のＩＶ速効型インスリンおよび２５ｇｍ（１アンプル）のＩＶデキストロース５０％も受けるべきである。
・　カリウムレベルが５．５ｍＥｑ／Ｌ超に上昇した場合、患者は緊急の断続的または連続的な透析を検討されるべきである。
・　リン酸カルシウム結晶の腎沈殿を回避するために、この設定ではカルシウム補給が症候性低カルシウム血症に対してのみ行われるべきである。
・　サイトカイン放出症候群の臨床的証拠を示す患者、または透析を必要とする高カリウム血症の患者は、少なくとも２０ｍｇのＩＶデキサメタゾンに相当する即時ステロイド療法を受ける。

【０１９２】

本明細書で使用される場合、「予防上有効量」は、疾患または状態（例えば、ＴＬＳ）の予防を達成する量である。いくつかの実施形態では、予防上有効量の１またはそれを超えるＴＬＳ治療（例えば、ＩＶ水分供給、アロプリノール、経口リン酸塩吸着剤）が被験体に投与される。熟練した臨床医は、薬剤の有効量および予防上有効量が、本発明の文脈において異なる必要はないが、異なってもよいことを理解するだろう。

【０１９３】

一実施形態では、本方法が、例えば、アルボシジブの投与の約２４時間、約１２時間、約６時間、約２時間、または約１時間前に開始する、（例えば、予防上有効量の）静脈内（ＩＶ）水分供給（例えば、約５０～約７５０ｃｃ／時間、約１００～約５００ｃｃ／時間、約２５０～約５００ｃｃ／時間、約１００ｃｃ／時間、２００ｃｃ／時間、２５０ｃｃ／時間、３００ｃｃ／時間、３５０ｃｃ／時間、４００ｃｃ／時間、４５０ｃｃ／時間、または５００ｃｃ／時間の速度で）を被験体に投与することをさらに含み得る。一実施形態では、本方法が、連続的ＩＶ水分供給を被験体に投与することをさらに含む。本明細書で使用される場合、「ＩＶ水分供給」という用語は、０．４５％のＮａＣｌ水溶液、または同様の水分供給液を意味する。

【０１９４】

いくつかの実施形態では、ＩＶ水分供給が、アルボシジブ投与の開始前に（例えば、アルボシジブ投与に至るまでの期間中に、例えば、アルボシジブ投与が、ＩＶ水分供給が完了して直ちにまたはほぼ直ちに、例えば、３０分以内に開始されるように）投与される。いくつかの実施形態では、ＩＶ水分供給が、アルボシジブ投与の開始の少なくとも２時間（例えば、約１～約２時間、約１時間、約２時間）前に始めて投与され、少なくとも２時間（例えば、少なくとも２時間、約１時間～約２時間、約１時間、約２時間）続く。いくつかの実施形態では、ＩＶ水分供給がまた、または代わりに、アルボシジブ投与の終わりに始めて、約１時間～約２時間投与される。

【０１９５】

ＴＬＳを低減する方法の一定の実施形態は、有効量および／または予防上有効量（例えば、予防上有効量）のアロプリノール（例えば、約３００ｍｇ～約６００ｍｇ／日）ならびに／あるいは有効量および／または予防上有効量（例えば、予防上有効量）の経口リン酸塩吸着剤を被験体に投与することをさらに含む。一定の実施形態では、連続的ＩＶ水分供給の投与と同時に、被験体が、ＩＶ水分供給の投与の開始時に予防上有効量のアロプリノール、および必要に応じて予防上有効量の経口リン酸塩吸着剤（例えば、ＩＶ水分供給の投与の開始時）も投与される。一定の実施形態では、被験体が、ＩＶ水分供給物の投与の開始時に始まる有効量のアロプリノールおよび／またはＩＶ水分供給物の投与の開始時に始まる有効量の経口リン酸塩吸着剤を投与される。一定の実施形態では、被験体が、アルボシジブ投与の開始の少なくともしくは約７２時間前、少なくともしくは約４８時間

前、少なくとももしくは約３６時間前、少なくとももしくは約２４時間前、少なくとももしくは約１２時間前、少なくとももしくは約６時間前、またはアルボシジブ投与の開始時に始まる有効量のアロプリノール、ならびに／あるいは連続的ＩＶ水分供給の投与の開始時に始まる有効量の経口リン酸塩吸着剤を投与される。典型的には、アロプリノールおよび／または経口リン酸塩吸着剤の投与が、処置の第１のサイクルを通して（例えば、２８日の処置サイクルの２８日目まで）続くが、いくつかの実施形態では、アロプリノールおよび／または経口リン酸塩吸着剤の投与が、独立に、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４もしくは１５日間、第１の処置サイクルの間、または例えばアルボシジブ含有処置レジメンのアルボシジブの投与の各日の間続く。いくつかの実施形態では、アロプリノールの投与が、第１の処置サイクルを通して続き、経口リン酸塩吸着剤の投与が、７日間続く。アロプリノールおよび／または経口リン酸塩吸着剤の有効量および予防上有効量は当技術分野で周知である、および／または当業者が容易に決定することができる。

【０１９６】

経口リン酸塩吸着剤の例としては、それだけに限らないが、酢酸カルシウム、セベラマー（ｓｅｖｅｌａｍｅｒ）、クエン酸第二鉄、炭酸ランタン、スクロオキシ水酸化鉄および水酸化アルミニウムが挙げられる。

【０１９７】

本開示の方法（例えば、本明細書に記載されるＴＬＳを低減する方法）は、ＴＬＳについて被験体を監視することをさらに含むことができる。いくつかの実施形態では、ＴＬＳについて被験体を監視することは、アルボシジブ投与の終了時およびアルボシジブ投与の終了の約２時間後に被験体に対して血清カリウムアッセイを実施すること、ならびにアルボシジブ投与の終了の約４時間後に被験体に対して血清実験室ＴＬＳパネルを実施することを含む。いくつかの実施形態では、ＴＬＳについて被験体を監視することが、アルボシジブ投与前に被験体に対して血清実験室ＴＬＳパネルを実行することをさらに含む。いくつかの実施形態では、ＴＬＳについて被験体を監視することが、アルボシジブ投与後の最初の週の後、毎週、被験体に対して追加の血清実験室ＴＬＳパネルを実施することをさらに含む。

【０１９８】

本明細書で使用される場合、「実験室ＴＬＳパネル」という用語は、ＴＬＳの存在について被験体を診断するために、または被験体における臨床的に意味のあるＴＬＳの証拠を得るために、単独でまたは組み合わせて利用される少なくとも２つの診断試験を意味する。実験室ＴＬＳパネルを構成する具体的な診断試験は、施設ごとに異なり得るが、典型的には、以下の診断アッセイのうちの１またはそれを超えるものを含む：高リン血症を検出するための血清リン酸塩アッセイ；高尿酸血症を検出するための血清尿酸アッセイ；高ナトリウム血症を検出するための血清ナトリウム、高カリウム血症を検出するための血清カリウム、高塩素血症を検出するための血清塩化物、およびアシドーシスまたはアルカローシスを検出するための二酸化炭素を含む血清電解質アッセイ；高カルシウム血症または低カルシウム血症を検出するための血清カルシウムアッセイ；腎障害または腎不全を検出するための血清クレアチニンアッセイ；ならびに組織の損傷を検出するための乳酸デヒドロゲナーゼ（ＬＤＨ）アッセイ。一実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、血清カリウムアッセイを含む。一実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、血清カリウムアッセイ、血清尿酸アッセイ、血清塩化物アッセイ、血清ナトリウムアッセイ、血清クレアチニンアッセイ、血清リン酸塩アッセイ、血清カルシウムアッセイ、血清ＬＤＨアッセイ、および血清二酸化炭素アッセイを含む。別の実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、血清カリウムアッセイ、血清尿酸アッセイ、血清リン酸塩アッセイ、および血清カルシウムアッセイを含む。別の実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、血清カリウムアッセイを含む。さらに別の実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、高リン血症を検出するための血清リン酸塩アッセイ；高尿酸血症を検出するための血清尿酸アッセイ；高ナトリウム血症を検出するための血清ナトリウム、高カリウム血症を検出するための血清カリウム、高塩素血症を検出するた

めの血清塩化物、およびアシドーシスまたはアルカローシスを検出するための二酸化炭素を含む血清電解質アッセイ；高カルシウム血症または低カルシウム血症を検出するための血清カルシウムアッセイ；ならびに腎障害または腎不全を検出するための血清クレアチニンアッセイを含む。さらに他の実施形態では、実験室ＴＬＳパネルが、血清カルシウムアッセイ；血清リン酸塩アッセイ；血清カリウムアッセイ；血清尿酸アッセイ；血清ＬＤＨアッセイ；および血清クレアチニンアッセイを含む。

【０１９９】

本開示の方法（例えば、本明細書に記載されるＴＬＳを低減する方法）はまた、被験体が上昇した血清カリウムレベルまたは異常な実験室ＴＬＳパネルを有する場合に、有効量の１またはそれを超えるＴＬＳ治療を被験体に投与することをさらに含むことができる。

【０２００】

本明細書で使用される場合、「異常な実験室ＴＬＳパネル」という用語は、（ｉ）カリウム、尿酸、リン酸塩およびカルシウムの診断試験からの結果の少なくとも２つが、ベースライン値から２５％を超える変化もしくは正常な実験室値を超えていることを示すこと、または（ｉｉ）カリウム、尿酸、リン酸塩およびカルシウムの診断試験の少なくとも１つが正常範囲を超えており、血清クレアチニンレベルが１．４ｍｇ／ｄＬを超えていることを意味する。正常範囲は施設によって異なる可能性があるが、当業者は正常実験室値または正常実験室値を超えていることを容易に認識することができる。例えば、５ｍＥｑ／Ｌを超えるカリウム、７．５ｍｇ／ｄＬを超える尿酸、５ｍｇ／ｄＬを超えるリン酸塩、および／または８ｍｇ／ｄＬ未満のカルシウムの血清レベルは全て、正常範囲を超える血清レベルを示し得る。

【０２０１】

いくつかの実施形態では、本方法が、予防上有効量の、ＩＶ水分供給（例えば、連続ＩＶ水分供給）、アロプリノールおよび経口リン酸塩吸着剤の各々を被験体に投与することと；アルボシジブ投与の終了時およびアルボシジブ投与の終了の約２時間後に被験体に対して血清カリウムアッセイを実施し、アルボシジブ投与の終了の約４時間（例えば、４時間±３０分）後に被験体に対して血清実験室ＴＬＳパネルを実施することによって、ＴＬＳについて被験体を監視することとをさらに含む。いくつかの実施形態では、本方法が、被験体が上昇した血清カリウムレベルまたは異常な実験室ＴＬＳパネルを有する場合に、治療上有効量の１またはそれを超えるＴＬＳ治療を被験体に投与することをさらに含む。

【０２０２】

本明細書に記載される方法はまた、ＡＭＬ処置においてＴＬＳを発症するリスクがあるＡＭＬ患者を特定すること、および／または本明細書に記載される処置中にＴＬＳ発生を監視することを含み得る。このようなＡＭＬ患者を特定する、および／またはＴＬＳの発生を監視する方法は、米国仮特許出願第６２／７４５２６９号および同第６２／８７１７９９号、ならびに国際出願第ＰＣＴ／ＵＳ２０１９／０５５９８６号に記載されており、これらの関連する開示は、この特定の目的のために全体が参照により組み込まれる。

ベネトクラクスが失敗したＡＭＬの処置に使用するためのキット

【０２０３】

本開示はまた、ベネトクラクスが失敗したＡＭＬの処置に使用するためのキットを提供する。このようなキットは、アルボシジブと、シタラビン、デシタビン、およびアザシチジンを含む本明細書に記載される他の治療薬のうちの１つ、またはこれらを含む医薬組成物とを含む、１またはそれを超える容器を含むことができる。

【０２０４】

いくつかの実施形態では、キットが、本明細書に記載される方法のいずれかに従って使用するための説明書を含むことができる。例えば、含まれる説明書は、本明細書に記載される標的疾患を処置する、発症を遅延させる、または軽減するためのアルボシジブまたは他の治療薬を含む組成物の投与の説明を含むことができる。キットは、個体が標的疾患を有するかどうか、および／または以前のベネトクラクス処置に失敗したかどうかを特定することに基づいて、処置に適した個体を選択することの説明をさらに含み得る。さらに他の

実施形態では、説明書が、アルボシジブおよび／または本明細書に記載される他の治療薬を含む組成物を、ベネトクラクスが失敗した標的疾患を有する個体に投与することの説明を含む。

【０２０５】

本明細書に記載される医薬組成物のいずれかの使用に関する説明書は、一般に、意図した処置のための投与量、投与スケジュール、および投与経路に関する情報を含む。容器は、単位用量、バルクパッケージ（例えば、複数用量パッケージ）または単位用量未満であり得る。本発明のキットで提供される説明書は、典型的には、ラベルまたは添付文書（例えば、キットに含まれる紙シート）に書かれた説明書であるが、機械で読み取り可能な説明書（例えば、磁気または光記憶ディスクで運ばれる説明書）もまた許容され得る。

【０２０６】

ラベルまたは添付文書は、組成物（単数または複数）が、がんに関連する疾患または障害、例えば本明細書に記載されるもの（例えば、ＡＭＬ）を処置する、発症を遅延させる、および／または軽減するために使用されることを示すことができる。本明細書に記載される方法のいずれかを実施するための説明書が提供され得る。

【０２０７】

本明細書に記載されるキットは、適切なパッケージに入っている。適切なパッケージには、それだけに限らないが、バイアル、ボトル、ジャー、可撓性パッケージ（例えば、密閉Ｍｙｌａｒまたはビニール袋）などが含まれる。吸入器、経鼻投与装置（例えば、噴霧器）または注入装置、例えばミニポンプなどの特定の装置と組み合わせて使用するためのパッケージも企図される。キットは、無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルであり得る）。容器もまた、無菌アクセスポートを有し得る（例えば、容器は、皮下注射針によって貫通可能なストッパーを有する静脈内溶液バッグまたはバイアルであり得る）。

【０２０８】

キットは、必要に応じて、緩衝液および解釈上の情報などの追加の構成要素を提供し得る。通常、キットは、容器と、容器上のまたは容器に関連したラベルまたは添付文書（単数または複数）とを含む。いくつかの実施形態では、本発明は、上記のキットの内容物を含む製品を提供する。

一般的な技術

【０２０９】

本開示の実施は、特に指示しない限り、当該分野の技能の範囲内の分子生物学（組換え技術を含む）、微生物学、細胞生物学、生化学、および免疫学の従来技術を使用する。このような技術は、Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｍａｎｕａｌ、第２版（Ｓａｍｂｒｏｏｋら、１９８９）Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｐｒｅｓｓ；Ｏｌｉｇｏｎｕｃｌｅｏｔｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（Ｍ．Ｊ．Ｇａｉｔ編 １９８４）；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ、Ｈｕｍａｎａ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｅｌｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ：Ａ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｎｏｔｅｂｏｏｋ（Ｊ．Ｅ．Ｃｅｌｌｉｓ編、１９８９）Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ編 １９８７）；Ｉｎｔｒｏｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｊ．Ｐ．ＭａｔｈｅｒおよびＰ．Ｅ．Ｒｏｂｅｒｔｓ、１９９８）Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ；Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｔｉｓｓｕｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ：Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｏｃｅｄｕｒｅｓ（Ａ．Ｄｏｙｌｅ、Ｊ．Ｂ．ＧｒｉｆｆｉｔｈｓおよびＤ．Ｇ．Ｎｅｗｅｌｌ編 １９９３－８）Ｊ．Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ；Ｍｅｔｈｏｄｓ ｉｎ Ｅｎｚｙｍｏｌｏｇｙ（Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｉｎｃ．）；Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｄ．Ｍ．ＷｅｉｒおよびＣ．Ｃ．Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ編）：Ｇｅｎｅ Ｔｒａｎｓｆｅｒ Ｖｅｃｔｏｒｓ ｆｏｒ Ｍａｍｍａｌｉａｎ Ｃｅｌｌｓ（Ｊ．Ｍ．ＭｉｌｌｅｒおよびＭ．Ｐ．Ｃａｌｏｓ編、１９８７）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏ

ｌｏｇｙ（Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら編 １９８７）；ＰＣＲ：Ｔｈｅ Ｐｏｌｙｍｅｒａｓｅ Ｃｈａｉｎ Ｒｅａｃｔｉｏｎ，（Ｍｕｌｌｉｓら編 １９９４）；Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ（Ｊ．Ｅ．Ｃｏｌｉｇａｎら編、１９９１）；Ｓｈｏｒｔ Ｐｒｏｔｏｃｏｌｓ ｉｎ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｂｉｏｌｏｇｙ（Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ、１９９９）；Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ（Ｃ．Ａ．ＪａｎｅｗａｙおよびＰ．Ｔｒａｖｅｒｓ、１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｐ．Ｆｉｎｃｈ、１９９７）；Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ａ ｐｒａｃｔｉｃｅ ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｄ．Ｃａｔｔｙ編、ＩＲＬ Ｐｒｅｓｓ、１９８８－１９８９）；Ｍｏｎｏｃｌｏｎａｌ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ ａｐｐｒｏａｃｈ（Ｐ．ＳｈｅｐｈｅｒｄおよびＣ．Ｄｅａｎ編、Ｏｘｆｏｒｄ Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｐｒｅｓｓ、２０００）；Ｕｓｉｎｇ ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ：ａ ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ ｍａｎｕａｌ（Ｅ．ＨａｒｌｏｗおよびＤ．Ｌａｎｅ（Ｃｏｌｄ Ｓｐｒｉｎｇ Ｈａｒｂｏｒ Ｌａｂｏｒａｔｏｒｙ Ｐｒｅｓｓ、１９９９）；Ｔｈｅ Ａｎｔｉｂｏｄｉｅｓ（Ｍ．ＺａｎｅｔｔｉおよびＪ．Ｄ．Ｃａｐｒａ編 Ｈａｒｗｏｏｄ Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ、１９９５）；ＤＮＡ Ｃｌｏｎｉｎｇ：Ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ａｐｐｒｏａｃｈ、第Ｉ巻および第ＩＩ巻（Ｄ．Ｎ．Ｇｌｏｖｅｒ編 １９８５）；Ｎｕｃｌｅｉｃ Ａｃｉｄ Ｈｙｂｒｉｄｉｚａｔｉｏｎ（Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ＆Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ編（１９８５＞＞；Ｔｒａｎｓｃｒｉｐｔｉｏｎ ａｎｄ Ｔｒａｎｓｌａｔｉｏｎ（Ｂ．Ｄ．Ｈａｍｅｓ＆Ｓ．Ｊ．Ｈｉｇｇｉｎｓ編（１９８４＞＞；Ａｎｉｍａｌ Ｃｅｌｌ Ｃｕｌｔｕｒｅ（Ｒ．Ｉ．Ｆｒｅｓｈｎｅｙ編（１９８６＞＞；Ｉｍｍｏｂｉｌｉｚｅｄ Ｃｅｌｌｓ ａｎｄ Ｅｎｚｙｍｅｓ（ｌＲＬ Ｐｒｅｓｓ、（１９８６＞＞；およびＢ．Ｐｅｒｂａｌ，Ａ ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｇｕｉｄｅ Ｔｏ Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ Ｃｌｏｎｉｎｇ（１９８４）；Ｆ．Ｍ．Ａｕｓｕｂｅｌら（編）などの文献で十分に説明されている。

【０２１０】

さらに詳述することなく、当業者であれば、上記の説明に基づいて、本発明を最大限に利用することができると考えられる。したがって、以下の具体的な実施形態は、単なる例示として解釈されるべきであり、いかなる方法であれ、本開示の残りの部分を限定するものではない。本明細書で引用されている全ての刊行物は、本明細書で言及される目的または主題のために参照により組み込まれる。

例示的実施形態

Ａ１．急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。

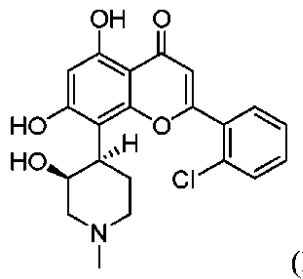
Ａ２．１またはそれを超える以前の治療が、ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ａ１に記載の方法。

Ａ３．ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬が、アザシチジン、デシタビン、またはこれらの組み合わせである、請求項Ａ２に記載の方法。

Ａ４．上記方法が、ＡＭＬのための単独の処置剤としてアルボシジブを含む、請求項Ａ１からＡ３のいずれか一項に記載の方法。

Ａ５．アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：

【化８】

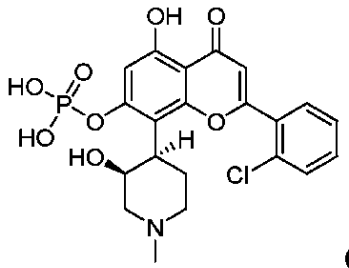


(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ａ１からＡ４のいずれか一項に記載の方法。

Ａ６．アルボシジブが式（Ｉ－ｂ）の構造を有する化合物：

【化９】



(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ａ１からＡ４のいずれか一項に記載の方法。

Ａ７．被験体が、難治性ＡＭＬを有し、１またはそれを超える以前の治療が最大２サイクルのベネトクラクス処置を含む、請求項Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の方法。

Ａ８．被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に再発ＡＭＬを有する、請求項Ａ１からＡ６のいずれか一項に記載の方法。

Ａ９．被験体が、約９０日間～約１８か月間の第１の完全寛解（ＣＲ１）期間後に再発ＡＭＬを有する、請求項Ａ８に記載の方法。

Ａ１０．アルボシジブの有効量が、１週間に１回、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ａ１からＡ９のいずれか一項に記載の方法。

Ａ１１．アルボシジブの有効量が、１週間に１回、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ａ１からＡ１０のいずれか一項に記載の方法。

Ａ１２．アルボシジブが、１週間に１回、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与される、請求項Ａ１からＡ１１のいずれか一項に記載の方法。

Ａ１３．アルボシジブが、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与される、請求項Ａ１からＡ１０のいずれか一項に記載の方法。

Ａ１４．アルボシジブが、約２５ｍｇ／ｍ^{2}または約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与される、請求項Ａ１３に記載の方法。

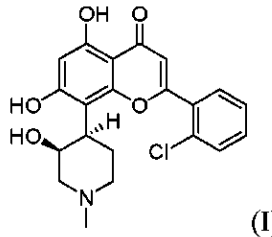
Ａ１５．アルボシジブが、処置サイクルとして、１週間に１回、約１～約４週間連続して被験体に投与され、これに約１～約３週間の休薬期間が続く、請求項Ａ１からＡ１４のいずれか一項に記載の方法。

Ａ１６．アルボシジブが、処置サイクルとして、１週間に１回、３週間連続して被験体に投与され、これに１週間の休薬期間が続く、請求項Ａ１５に記載の方法。

Ａ１７．上記方法が、１～８回の処置サイクルを含む、請求項Ａ１からＡ１６のいずれか一項に記載の方法。

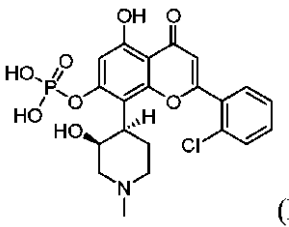
Ａ１８．処置が被験体に実質的に利益を示さなくなるまで、複数の処置サイクルを含む、請求項Ａ１からＡ１６のいずれか一項に記載の方法。
Ａ１９．各処置サイクルが、（ｉ）アルボシジブを約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与すること、および（ｉｉ）ステップ（ｉ）の約１週間後、アルボシジブを、１週間に１回、２～４週間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約４０ｍｇ／ｍ^2～約８０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与し、これに約２～約４週間の休薬期間が続くことを含む、請求項Ａ１５からＡ１８のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２０．各処置サイクルが４週間からなり、（ｉ）アルボシジブを、第１週の初日に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与すること、および（ｉｉ）アルボシジブを、第２週の初日および第３週の初日に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与し、これに約１週間の休薬期間が続くことを含む、請求項Ａ１５からＡ１９のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２１．上記方法が、２～６回の処置サイクルを含む、請求項Ａ１５からＡ２０のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２２．上記方法が、３～５回の処置サイクルを含む、請求項Ａ２１に記載の方法。
Ａ２３．白血病芽球数の少なくとも約２０％の減少を達成できない被験体でアルボシジブの投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ａ１からＡ２２のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２４．有効量のアシクロビル、トリメトプリム、スルファメトキサゾール、またはこれらの組み合わせを被験体に投与するステップをさらに含む、請求項Ａ１からＡ２３のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２５．有効量のシプロフロキサシンを、好中球減少症を有する被験体に投与するステップをさらに含む、請求項Ａ１からＡ２４のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２６．被験体が、顆粒球コロニー刺激因子を含む処置を受けていない、請求項Ａ１からＡ２５のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２７．被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項Ａ１からＡ２６のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２８．被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ａ１からＡ２７のいずれか一項に記載の方法。
Ａ２９．被験体が、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ａ２８に記載の方法。
Ａ３０．式（Ｉ－ｂ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、被験体に経口投与される、請求項Ａ６に記載の方法。
Ａ３１．被験体が、アルボシジブを投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項Ａ１からＡ３０のいずれか一項に記載の方法。
Ａ３２．被験体が、アルボシジブを投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項Ａ１からＡ３１のいずれか一項に記載の方法。
Ａ３３．被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項Ａ１からＡ３２のいずれか一項に記載の方法。
Ａ３４．アルボシジブを被験体に投与する前に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ａ３３に記載の方法。
Ａ３５．アルボシジブを被験体に投与した後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ａ３３に記載の方法。
Ａ３６．アルボシジブを被験体に投与する前後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ａ３３からＡ３５のいずれか一項に記載の方法。
Ａ３７．被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、被験体へのアルボシジブの投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ａ１からＡ３６のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ１．急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭ

Ｌ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、
（ｉ）第１の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと；
（ｉｉ）第２の処置過程で有効量のシタラビンを被験体に投与するステップと；
（ｉｉｉ）第３の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと
を含み；
被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｂ２．１またはそれを超える以前の治療が、ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ｂ１に記載の方法。
Ｂ３．１またはそれを超える他の治療薬が、アザシチジン、デシタビン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項Ｂ２に記載の方法。
Ｂ４．アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１０】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ｂ１からＢ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５．アルボシジブが式（Ｉ－ｂ）の構造を有する化合物：
【化１１】



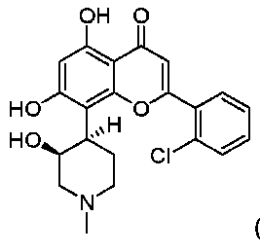
(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ｂ１からＢ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ６．ステップ（ｉｉ）がステップ（ｉ）の後に実施され、ステップ（ｉｉｉ）がステップ（ｉｉ）の後に実施される、請求項Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ７．第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量とは異なる、請求項Ｂ１からＢ６のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ８．第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ７のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ９．第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ８に記載の方法。
Ｂ１０．第１の処置過程が約１～約４日間からなる、請求項Ｂ１からＢ９のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ１１．第１の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項Ｂ１０に記載の方法。
Ｂ１２．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ１１のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ１３．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１２に記載の方法。
Ｂ１４．第２の処置過程が８～１２日間からなる、請求項Ｂ１からＢ１３のいずれか一項

に記載の方法。
Ｂ１５．第２の処置過程が１０日間からなる、請求項Ｂ１４に記載の方法。
Ｂ１６．第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ１５のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ１７．第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１６に記載の方法。
Ｂ１８．第３の処置過程が１～３日間からなる、請求項Ｂ１からＢ１７のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ１９．第３の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項Ｂ１８に記載の方法。
Ｂ２０．第１の処置過程が１日間からなり、これに、第２の処置過程の開始前の１日間の第１の休薬期間が続く、請求項Ｂ１からＢ１９のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ２１．第２の処置過程が１０日間からなり、これに、第３の処置過程の開始前の２日間の第２の休薬期間が続く、請求項Ｂ１からＢ２０のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ２２．第３の処置過程が１日間からなり、これに、約１３日間の第３の休薬期間が続く、請求項Ｂ１からＢ２１のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ２３．複数の処置サイクルを含み、各処置サイクルが第１の処置過程、第２の処置過程、および第３の処置過程を含み、２８日毎に繰り返される、請求項Ｂ１からＢ２２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ２４．各処置サイクルが以下を含む、請求項Ｂ２３に記載の方法：
（ｉ）アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１～約３日間の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）シタラビンを、８～１２日間、約１５ｍｇ／ｍ^2～約４０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに１～３日間の第２の休薬期間が続くこと；
（ｉｉｉ）アルボシジブを、約１～約３日間、約１５分間～約１時間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１２～約１４日間の第３の休薬期間が続くこと。
Ｂ２５．各処置サイクルが以下を含む、請求項Ｂ２４に記載の方法：
（ｉ）アルボシジブを、第１の処置過程で、１日間、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに１日間の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）シタラビンを、第２の処置過程で、１０日間、約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに２日間の第２の休薬期間が続くこと；
（ｉｉｉ）アルボシジブを、第３の処置過程で、１日間、約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに約１３日間の第３の休薬期間が続くこと。
Ｂ２６．各処置サイクルが２８日間からなり、以下を含む、請求項Ｂ２４またはＢ２５に記載の方法：
（ｉ）アルボシジブを、１日目に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約２５ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに２日目の第１の休薬期間が続くこと；
（ｉｉ）シタラビンを、３～１２日目に約２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で皮下注射によって被験体に投与し、これに１３～１４日目の第２の休薬期間が続くこと；および
（ｉｉｉ）アルボシジブを、１５日目に約３０分間の静脈内ボーラスとして、約５０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与し、これに１６～２８日目の第３の休薬期間が続くこと。
Ｂ２７．ステップ（ｉｉｉ）がステップ（ｉ）の後に実施され、ステップ（ｉｉ）がステップ（ｉｉｉ）の後に実施される、請求項Ｂ１からＢ５のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ２８．ステップ（ｉ）、（ｉｉ）および（ｉｉｉ）が、１またはそれを超える休薬期間によって分離される、請求項Ｂ２７に記載の方法。
Ｂ２９．第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ２７または請求項Ｂ２８に記載の方法。

Ｂ３０．第１の処置過程におけるアルボシジブの有効量が約２５ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ２９に記載の方法。
Ｂ３１．第１の処置過程が約１～４日間からなる、請求項Ｂ２７からＢ２９のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ３２．第１の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項Ｂ３１に記載の方法。
Ｂ３３．第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ２７からＢ３２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ３４．第３の処置過程におけるアルボシジブの有効量が、１日当たり約５０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ３３に記載の方法。
Ｂ３５．第３の処置過程が１～３日間からなる、請求項Ｂ２７からＢ３４のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ３６．第３の処置過程が１日間または２日間からなる、請求項Ｂ３５に記載の方法。
Ｂ３７．第１の処置過程が１日間からなり、第３の処置過程が２日間からなる、または第１の処置過程が２日間からなり、第３の処置過程が１日間からなる、請求項Ｂ２７からＢ３６のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ３８．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ２７からＢ３７のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ３９．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ３８に記載の方法。
Ｂ４０．第２の処置過程が８～１２日間からなる、請求項Ｂ３８またはＢ３９に記載の方法。
Ｂ４１．第２の処置過程が１０日間からなる、請求項Ｂ４０に記載の方法。
Ｂ４２．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１０日間、１日１回または２回、２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ４１のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ４３．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、４日間、２つの用量に分けられる１日２０ｍｇ／ｍ^{2}であり、上記２つの用量が１２時間離して被験体に投与される、請求項Ｂ１からＢ４２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ４４．シタラビンが１週間に２日間被験体に投与される、請求項Ｂ４３に記載の方法。
Ｂ４５．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１０日間、１日２回、２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ４２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ４６．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１０日間、１日１回４０ｍｇ／ｍ^2、または１日２回２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｂ１からＢ４１のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ４７．第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブが、静脈内注入によって投与される、請求項Ｂ１からＢ４６のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ４８．第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブが、１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして投与される、請求項Ｂ４７に記載の方法。
Ｂ４９．第１の処置過程、第３の処置過程、またはその両方におけるアルボシジブが、３０分間の静脈内ボーラスとして投与される、請求項Ｂ４８に記載の方法。
Ｂ５０．第２の処置過程におけるシタラビンが注射によって投与される、請求項Ｂ１からＢ４９のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５１．第２の処置過程におけるシタラビンが皮下注射によって投与される、請求項Ｂ５０に記載の方法。
Ｂ５２．少なくともアルボシジブの第１の投与前に、有効量の静脈内水分供給液、アロプリノール、リン酸塩吸着剤またはこれらの組み合わせを被験体に投与するステップをさらに含む、請求項Ｂ１からＢ５１のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５３．有効量の抗生物質、抗ウイルス剤、抗真菌剤またはこれらの組み合わせを被験体に投与するステップをさらに含む、請求項Ｂ１からＢ５２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５４．被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項Ｂ１からＢ５３のいずれか一項に記載の方法。

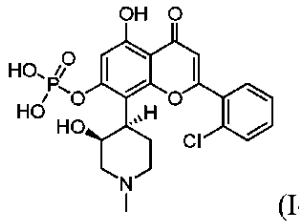
Ｂ５５．被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｂ１からＢ５４のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５６．被験体が、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｂ５５に記載の方法。
Ｂ５７．式（Ｉ－ｂ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、被験体に経口投与される、請求項Ｂ５に記載の方法。
Ｂ５８．被験体が、第１、第２および第３の処置過程を投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項Ｂ１からＢ５７のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ５９．被験体が、第１、第２および第３の処置過程を投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項Ｂ１からＢ５８のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ６０．被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項Ｂ１からＢ５９のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ６１．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与する前に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｂ６０に記載の方法。
Ｂ６２．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与した後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｂ６０に記載の方法。
Ｂ６３．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与する前後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｂ６０からＢ６２のいずれか一項に記載の方法。
Ｂ６４．被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、被験体への少なくとも第１および第３の処置過程の投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ｂ１からＢ６３のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ１．急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、
（ｉ）第１の処置過程で有効量のデシタビンまたはアザシチジンを被験体に投与するステップと；
（ｉｉ）第２の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと
を含み；
被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｃ２．１またはそれを超える以前の治療が、ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ｃ１に記載の方法。
Ｃ３．１またはそれを超える他の治療薬が、アザシチジン（ａｚａｃｉｔｉｂｉｎｅ）、デシタビン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項Ｃ２に記載の方法。
Ｃ４．アルボシジブが式（Ｉ）の構造を有する化合物：
【化１２】



(I)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ｃ１からＣ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ５．アルボシジブが式（Ｉ－ｂ）の構造を有する化合物：

【化１３】



(I-b)

、またはその薬学的に許容され得る塩である、請求項Ｃ１からＣ４のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ６．アルボシジブの有効量が、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２～約１５０ｍｇ／ｍ２である、請求項Ｃ１からＣ５のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ７．アルボシジブが、１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして被験体に投与される、請求項Ｃ６に記載の方法。

Ｃ８．アルボシジブの一部が、１５分間～１時間の静脈内ボーラスとして被験体に投与され、残りのアルボシジブが、約３～約６時間の静脈内注入によって被験体に投与される、請求項Ｃ６に記載の方法。

Ｃ９．デシタビンの有効量が、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２である、請求項Ｃ１からＣ８のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１０．デシタビンが静脈内注入によって被験体に投与される、請求項Ｃ１からＣ９のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１１．アザシチジンの有効量が、１日１回、約５０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２である、請求項Ｃ１からＣ１０のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１２．アザシチジンが静脈内注射または皮下注射によって被験体に投与される、請求項Ｃ１からＣ１１のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１３．上記方法が、１またはそれを超える処置サイクルを含み、各治療サイクルが以下を含む、請求項Ｃ１からＣ１２のいずれか一項に記載の方法：

（ｉ）（ａ）デシタビンを、３～１０日間、１日１回、約１５ｍｇ／ｍ２～約４０ｍｇ／ｍ２で、または（ｂ）アザシチジンを、３～１０日間、１日１回、約５０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２で、被験体に投与し；これに約１～約４日間の休薬期間が続くこと；および

（ｉｉ）アルボシジブを、１～３日間、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で、被験体に投与すること。

Ｃ１４．各処置サイクルが２８日間からなり、以下を含む、請求項Ｃ１３に記載の方法：

（ｉ）デシタビンを、１～５日目に、１日１回、約２０ｍｇ／ｍ２で被験体に投与し；これに６日目および７日目の第１の休薬期間が続くこと；および

（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し；これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くこと。

Ｃ１５．各処置サイクルが２８日間からなり、以下を含む、請求項Ｃ１３に記載の方法：

（ｉ）アザシチジンを、１～５日目に、１日１回、約７５ｍｇ／ｍ２で被験体に投与し；これに６日目および７日目の第１の休薬期間が続くこと；および

（ｉｉ）アルボシジブを、８日目に約２０ｍｇ／ｍ２～約１００ｍｇ／ｍ２の用量で被験体に投与し；これに９～２８日目の第２の休薬期間が続くこと。

Ｃ１６．被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項Ｃ１からＣ１５のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１７．被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｃ１からＣ１６のいずれか一項に記載の方法。

Ｃ１８．被験体が、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｃ１７に記載の方法。

Ｃ１９．式（Ｉ－ｂ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、被験体に経口投与

される、請求項Ｃ５に記載の方法。
Ｃ２０．被験体が、第２の処置過程を投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項Ｃ１からＣ１９のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ２１．被験体が、第２の処置過程を投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項Ｃ１からＣ２０のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ２２．被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項Ｃ１からＣ２１のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ２３．第２の処置過程を被験体に投与する前に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｃ２２に記載の方法。
Ｃ２４．第２の処置過程を被験体に投与した後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｃ２２に記載の方法。
Ｃ２５．第２の処置過程を被験体に投与する前後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｃ２２からＣ２４のいずれか一項に記載の方法。
Ｃ２６．被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、被験体への少なくとも第２の処置過程の投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ｃ１からＣ２５のいずれか一項に記載の方法。
Ｄ１．血液がんを有する被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発症を阻害する方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、アルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ２．血液がんを有し、アルボシジブで処置されている被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の重症度を低減する方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ３．血液がんを有し、アルボシジブで処置されている被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を処置する方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ４．血液がんを有し、アルボシジブで処置されている被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）による死亡率を低下させる方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ５．血液がんを有し、アルボシジブで処置されている被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の発生率を低下させる方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ６．血液がんを有し、アルボシジブで処置されている被験体の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を予防する方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラク

スを含む、方法。
Ｄ７．腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）を発症するリスクが高くない、被験体の血液がんを処置する方法であって、前記請求項のいずれか一項に示される条件に従って、ベネトクラクスの非存在下で、有効量のアルボシジブおよび、必要に応じて、シタラビンを被験体に投与するステップを含み、被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発血液がんを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｄ８．血液がんが急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）である、請求項Ｄ１からＤ７のいずれか一項に記載の方法。
Ｄ９．被験体が、ＴＬＳを発症するリスクがあると特定されている、請求項Ｄ１からＤ８のいずれか一項に記載の方法。
Ｄ１０．１またはそれを超える以前の治療が、ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ｄ１からＤ９のいずれか一項に記載の方法。
Ｄ１１．１またはそれを超える他の治療薬が、アザシチジン、デシタビン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項Ｄ１０に記載の方法。
Ｅ１．急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスの非存在下で、
（ｉ）第１の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと；
（ｉｉ）第２の処置過程でシタラビンを約５００ｍｇ／ｍ^2～約３ｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与するステップと；
（ｉｉｉ）第３の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと
を含み；
被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｅ２．１またはそれを超える以前の治療が、１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ｅ１に記載の方法。
Ｅ３．１またはそれを超える他の治療薬が、デシタビン、アザシチジン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項Ｅ２に記載の方法。
Ｅ４．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約１ｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｅ１からＥ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ５．第２の処置過程が３～８日間からなる、請求項Ｅ１からＥ４のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ６．第２の処置過程が５日間からなる、請求項Ｅ５に記載の方法。
Ｅ７．ステップ（ｉ）およびステップ（ｉｉｉ）が、請求項Ｂ７からＢ１１、Ｂ１７からＢ２２、Ｂ２９からＢ３６、およびＢ４６からＢ４８のいずれか一項に示されるように実施される、請求項Ｅ１からＥ６のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ８．被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項Ｅ１からＥ７のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ９．被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｅ１からＥ８のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ１０．被験体が、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｅ９に記載の方法。
Ｅ１１．被験体が、第１、第２および第３の処置過程を投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項Ｅ１からＥ１０のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ１２．被験体が、第１、第２および第３の処置過程を投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項Ｅ１から１１のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ１３．被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項Ｅ１からＥ１２のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ１４．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与する前に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｅ１３に記載の方法。

Ｅ１５．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与した後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｅ１３に記載の方法。
Ｅ１６．第１、第２および第３の処置過程を被験体に投与する前後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｅ１３からＥ１５のいずれか一項に記載の方法。
Ｅ１７．被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、被験体への少なくとも第１および第３の処置過程の投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ｅ１からＥ１６のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１．急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の処置を必要とする被験体の急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を処置する方法であって、ベネトクラクスおよびミトキサントロンの非存在下で、
（ｉ）第１の処置過程で有効量のアルボシジブを被験体に投与するステップと；
（ｉｉ）第２の処置過程で有効量のシタラビンを被験体に投与するステップと
を含み
被験体が、１またはそれを超える以前の治療後に難治性、耐性または再発ＡＭＬを有し、この以前の治療のうちの少なくとも１つがベネトクラクスを含む、方法。
Ｆ２．１またはそれを超える以前の治療が、ＡＭＬを処置するための１またはそれを超える他の治療薬をさらに含む、請求項Ｆ１に記載の方法。
Ｆ３．１またはそれを超える他の治療薬が、アザシチジン、デシタビン、またはこれらの組み合わせを含む、請求項Ｆ２に記載の方法。
Ｆ４．ステップ（ｉ）がステップ（ｉｉ）の後に実施される、請求項Ｆ１からＦ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ５．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約１０ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｆ１からＦ４のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ６．第２の処置過程におけるシタラビンの有効量が、１日当たり約２０ｍｇ／ｍ^{2}である、請求項Ｆ５に記載の方法。
Ｆ７．第２の処置過程が８～１２日間からなる、請求項Ｆ１からＦ６のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ８．ステップ（ｉ）が、アルボシジブを、約１～４日間、１日当たり約２５ｍｇ／ｍ^2～約１００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与することを含む、請求項Ｆ１からＦ７のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ９．アルボシジブが、３日間、１日１回、約３０分間の静脈内ボーラスとして１日当たり５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与される、請求項Ｆ８に記載の方法。
Ｆ１０．ステップ（ｉ）がステップ（ｉｉ）の前に実施される、請求項Ｆ１からＦ３のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１１．ステップ（ｉ）が、アルボシジブを、約８０ｍｇ／ｍ^2～約１２０ｍｇ／ｍ^{2}の１日量で被験体に投与することを含む、請求項Ｆ１０に記載の方法。
Ｆ１２．ステップ（ｉ）で、アルボシジブが、１日１回、３連続日間被験体に投与され、これに２日間の休薬期間が続く、請求項Ｆ１１に記載の方法。
Ｆ１３．ステップ（ｉｉ）が、シタラビンを、約７２時間の静脈内注射によって、約１ｇ／ｍ^2～約３ｇ／ｍ^{2}の用量で被験体に投与することを含む、請求項Ｆ１０からＦ１２のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１４．被験体がＭＣＬ－１依存性である、請求項Ｆ１からＦ１３のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１５．被験体がＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｆ１からＦ１４のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１６．被験体が、被験体の骨髄試料を検査することによって、ＭＣＬ－１依存性として特定されている、請求項Ｆ１５に記載の方法。
Ｆ１７．被験体が、第１および第２の処置過程を投与される前に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陽性である、請求項Ｆ１からＦ１６のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ１８．被験体が、第１および第２の処置過程を投与された後に測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性である、請求項Ｆ１からＦ１７のいずれか一項に記載の方法。

Ｆ１９．被験体の測定可能残存病変（ＭＲＤ）状態を検出するステップをさらに含む、請求項Ｆ１からＦ１８のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ２０．第１および第２の処置過程を被験体に投与する前に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｆ１９に記載の方法。
Ｆ２１．第１および第２の処置過程を被験体に投与した後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｆ１９に記載の方法。
Ｆ２２．第１および第２の処置過程を被験体に投与する前後に、被験体のＭＲＤ状態が検出される、請求項Ｆ１８からＦ２０のいずれか一項に記載の方法。
Ｆ２３．被験体が測定可能残存病変（ＭＲＤ）陰性であると決定された場合、被験体への少なくとも第１の処置過程の投与を終了するステップをさらに含む、請求項Ｆ１からＦ２２のいずれか一項に記載の方法。
実施例１．アルボシジブ単剤療法
【０２１１】
ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置するための例示的なアルボシジブ単剤療法レジメンを説明する予言的な例が本明細書で提供される。
【０２１２】
最大２サイクルのベネトクラクス処置後に原発性難治性ＡＭＬを有する、またはベネトクラクス処置後９０日間を超え１８か月間以下の第１の完全寛解（ＣＲ１）期間で再発ＡＭＬを有するヒト患者が、この単剤療法の対象となり得る。
【０２１３】
単剤療法は、その各々が２８日間（４週間）を含む４～８回の処置サイクルを含む。各処置サイクルでは、アルボシジブが、第１週の１日目に３０分間の静脈内ボーラスを介して２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量でＡＭＬ患者に与えられる。２週目および３週目（例えば、２週目の１日目および３週目の１日目）に、アルボシジブが、３０分間、静脈内ボーラスを介して５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量でＡＭＬ患者に与えられる。その後、患者は１週間のアルボシジブフリー（休薬）期間を有する。
実施例２．低用量シタラビンと組み合わせたアルボシジブ
【０２１４】
これは、単独で、またはアザシチジンもしくはデシタビンと組み合わせたベネトクラクスによる処置後、耐性または再発（すなわち、完全寛解後）のために進行したＡＭＬを有する患者における第２相非盲検臨床試験を説明する予言的な例である。
【０２１５】
この試験では、ヒト被験体が、必要に応じてアザシチジンまたはデシタビンと組み合わせた、ベネトクラクスで以前に処置されており、以下を含み、導入療法に不適格であると見なされた：
ａ．７５歳以上
ｂ．集中導入化学療法の使用を妨げる以下の併存症のうちの少なくとも１つを有する１８歳以上～６５歳：
ｉ．２または３の米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータス；
ｉｉ．処置を必要とするうっ血性心不全（ＣＨＦ）または駆出率５０％以下または慢性安定狭心症の心臓病歴；
ｉｉｉ．６５％以下の一酸化炭素肺拡散能（ＤＬＣＯ）または６５％以下の１秒間での努力呼気量（ＦＥＶ１）；
ｉｖ．３０ｍＬ／分以上～４５ｍｌ／分未満のクレアチニンクリアランス；
ｖ．１．５超～３．０以下×基準値上限（ＵＬＮ）の総ビリルビンを伴う中等度の肝障害；
ｖｉ．医師が集中化学療法に適合しないと判断するその他のあらゆる併存症は、スクリーニング中および試験登録前に、治療医長によって審査および承認されなければならない。
【０２１６】

任意の試験関連手順の前に、書面によるインフォームドコンセントを提出する。（患者が試験参加のために再スクリーニングされた場合、またはプロトコルの修正により進行中の患者のケアが変更された場合、新たなインフォームドコンセントフォームに署名しなければならない）。

【０２１７】

試験への参加資格を得るためには、患者は以下の選択基準を全て満たされなければならない：

１．１８歳以上である

２．組織学またはフローサイトメトリーに基づいて、骨髄が５％を超える芽球を伴う急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ－Ｍ３）を除く、世界保健機関（ＷＨＯ）の基準によって確立された病理学的に確認されたＡＭＬの診断がある

３．アザシチジンまたはデシタビンと組み合わせた以前のベネトクラクスで進行を示した

４．２以下の米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータス（ＰＳ）を有する

５．１．８ｍｇ／ｄＬ以下の血清クレアチニンレベルを有する

６．基準値上限（ＵＬＮ）の５倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルを有する

７．２．０ｍｇ／ｄＬ以下の総ビリルビンレベルを有する（ジルベール症候群、溶血、または白血病に続発する場合を除く）

８．心エコー検査（ＥＣＨＯ）またはマルチゲート収集法（ＭＵＧＡ）スキャンで４５％を超える左心室駆出率（ＬＶＥＦ）を有する

９．不妊であるか、適切な避妊方法を使用することに同意する。性的に活発な患者とそのパートナーは、試験治療中およびその終了後６か月間、失敗率が低い有効な避妊方法を使用しなければならない

【０２１８】

これらの除外基準のいずれか１つでも満たす患者は、この試験への参加が禁止される。

１．アルボシジブまたはいずれかの他のＣＤＫ阻害剤による以前の何らかの処置を受けた

２．化学療法、放射線療法、または免疫療法の併用が必要である

ヒドロキシウレアは、いずれかのアームの開始処置の開始前の夕方まで（ただし１２時間以内ではない）許可される。

３．３０，０００／ｍｍ^{3}を超える末梢芽球数を有する（上記の５番のようにヒドロキシウレアを使用する場合がある）

４．過去３週間以内に抗白血病治療を受けた（ヒドロキシウレアを除く、または患者が明確な難治性疾患を患っている場合を除く）。過去３週間以内に治療を受けた難治性患者は、メディカルモニターの事前承認が望ましい場合がある

５．急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ、Ｍ３）と診断された

６．活動性の中枢神経系（ＣＮＳ）白血病を患っている

７．制御されていない播種性血管内凝固の証拠がある

８．活動的で制御されていない感染症を有する

９．他の生命を脅かす病気を有する

１０．非黒色腫皮膚がんまたは子宮頸部上皮内新生物を除いて、過去６か月以内に、他の活動性悪性腫瘍を有しているか、または他の悪性腫瘍と診断されている

１１．書面によるインフォームドコンセントを与える能力または試験プロトコルを遵守する能力を損なう可能性のある精神障害および／または精神病歴がある

１２．妊娠中および／または授乳中である

１３．最初の試験薬物投与前１４日以内に何らかの生ワクチンを接種した

【０２１９】

患者は、その各々が２８日間を含む４～８回の処置サイクルを含む併用療法を受ける。各処置サイクルは、（ｉ）アルボシジブを１日目に毎日３０分間の静脈内（ＩＶ）ボーラスとして２５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与し、これに２日目の第１の休薬期間が続くこと；（ｉ

ｉ）シタラビンを３～１２日目（１０日間）に皮下注射によって２０ｍｇ／ｍ２の用量で投与し、これに２日間の休息（休薬期間）が続くこと、および（ｉｉｉ）アルボシジブを１５日目に３０分間の静脈内（ＩＶ）ボーラスとして５０ｍｇ／ｍ２の用量で投与し、これに１３日間の休息（１６～２８日目）が続くことからなる。

【０２２０】

支持療法が提供され、これは以下を含む：腫瘍崩壊の予防および処置（例えば、生理食塩水または同様の水分補給液による強制的な水分供給）；尿量の入念な監視；処置サイクル１中の各投与日の経口での強制的なアロプリノール（後続のサイクルでは必要に応じて）；禁忌でない限り、サイクル１中のＩＶ水分供給の開始と同時に開始する強制的な経口リン酸塩吸着剤（後続のサイクルでは必要に応じて）；処置サイクル１中の腫瘍崩壊症候群（ＴＬＳ）の実験室指標の評価；ベースライン時およびその後、臨床的に必要を示された場合のフィブリノーゲンレベルの監視；ならびに予防的抗生物質、抗ウイルスおよび／または抗真菌治療。

【０２２１】

この試験で実施された有効性評価には、国際ワーキンググループ基準および２０１７欧州白血病ネットによって定義された反応評価、安全性評価、処置評価、ならびに薬力学的評価が含まれる。反応評価には、完全寛解率、全生存、複合的完全寛解率（例えば、完全寛解と完全血液学的寛解）、複合的奏効率（例えば、完全寛解と完全血液学的寛解と部分寛解）、および無イベント生存が含まれていた。処置評価には、処置前および血液学的回復時（すなわち、１，０００μＬを超える絶対好中球数（ＡＮＣ）および１００，０００μＬを超える血小板数）または４５日目のいずれか最初に起こった方で実施された骨髄生検および／または穿刺が含まれていた。さらに、化学療法投与のための入院中は毎日、その後は毎週、完全血球算定および化学が評価される。薬力学的評価には、骨髄を使用したベースラインでのＭＣＬ－１依存性の決定が含まれる。

実施例３．低メチル化剤（ＨＭＡ）と組み合わせたアルボシジブ

【０２２２】

ベネトクラクスが失敗したＡＭＬを処置するためのデシタビンまたはアザシチジンなどのＨＭＡ剤と組み合わせた例示的なアルボシジブ治療を説明する予言的な例が本明細書で提供される。

【０２２３】

最大２サイクルのベネトクラクス処置後に原発性難治性ＡＭＬを有する、またはベネトクラクス処置後９０日間を超え１８か月間以下の第１の完全寛解（ＣＲ１）期間で再発ＡＭＬを有するヒト患者が、この治療の対象となり得る。

【０２２４】

この実施例に記載される治療は、必要に応じて複数の処置サイクル、例えば、４～８回の処置サイクルを含み得る。各処置サイクルは２８日間（４週間）を含む。各処置サイクルにおいて、デシタビンは、約１５ｍｇ／ｍ２～約４５ｍｇ／ｍ２、好ましくは、約２０ｍｇ／ｍｇ２の１日量で、１～５日目（場合によっては最大１０日間まで延長され得る）に毎日被験体に与えられ得る。休薬期間（例えば、１～４日間を有し、例えば２日間、例えば、６日目および７日目）後、アルボシジブは、例えば、８日目に、１～４日間の静脈内注射を介して、約２０ｍｇ／ｍ２～約９０ｍｇ／ｍ２の用量でＡＭＬ患者に与えられる。アルボシジブは、３０分間の静脈内ボーラスとして被験体に与えられ得る。あるいは、１日量の一部（例えば、約１０ｍｇ／ｍ２～約３０ｍｇ／ｍ２の間、例えば、約２０ｍｇ／ｍ２）が３０分間の静脈内ボーラスとして被験体に与えられ得、残りの用量（例えば、約１０ｍｇ／ｍ２～約６０ｍｇ／ｍ２の間、例えば、約１０ｍｇ／ｍ２、約２０ｍｇ／ｍ２、約３０ｍｇ／ｍ２、約４５ｍｇ／ｍ２、または約６０ｍｇ／ｍ２）が、約３～約６時間、例えば約４時間の静脈内注入によって被験体に与えられ得る。その後、被験体は、約１５～約２５日間、例えば、約２０日間（例えば、９～２８日目）の休薬期間を有することができる。

実施例４．ベネトクラクス併用療法による処置後の再発／難治性急性骨髄性白血病患者に

おけるアルボシジブの第２相試験
【０２２５】
この試験は、アザシチジンまたはデシタビンと組み合わせたベネトクラクスによる導入療法から再発した（例えば、９０日に等しいかもしくはそれより長い期間のＣＲ／ＣＲｉ後に疾患の再発を経験）、または難治性である（例えば、ＣＲ／ＣＲｉを達成できなかった、もしくは９０日未満の持続期間のＣＲ／ＣＲｉを達成した）ＡＭＬ患者におけるアルボシジブの安全性および有効性を評価する。
【０２２６】
以下の選択基準をこの試験に適用する：
１．１８歳以上である。
２．組織学またはフローサイトメトリーに基づいて、骨髄が５％を超える芽球を伴う急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ－Ｍ３）を除く、世界保健機関（ＷＨＯ）の基準によって確立された病理学的に確認されたＡＭＬの診断がある。
３．アザシチジンまたはデシタビンと組み合わせたベネトクラクスによる初期導入療法を受けており、難治性であった（ＣＲ／ＣＲｉを達成できなかった、もしくは９０日未満の持続期間のＣＲ／ＣＲｉを達成した）または再発した（９０日以上の持続時間のＣＲ／ＣＲｉ後の疾患の再発）。
４．２以下の米国東海岸がん臨床試験グループ（ＥＣＯＧ）のパフォーマンスステータス（ＰＳ）を有する。
５．コッククロフト・ゴールトの式を使用して、３０ｍＬ／分以上の糸球体濾過量（ＧＦＲ）を有する。
６．基準値上限（ＵＬＮ）の５倍以下のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ＡＬＴ）／アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（ＡＳＴ）レベルを有する。
７．２．０ｍｇ／ｄＬ以下の総ビリルビンレベルを有する（ジルベール症候群、溶血、または白血病に続発する場合を除く）。
８．不妊であるか、適切な避妊方法を使用することに同意する：性的に活発な患者とそのパートナーは、試験登録前、試験参加期間中ならびに試験薬物の最後の投与後少なくとも３か月間（男性）および６か月間（女性）、失敗率が低い有効な避妊方法を使用しなければならない。
９．試験全体の要件を遵守することができる。
１０．試験に関連する任意の手順の前に書面によるインフォームドコンセントを提出する：患者が試験参加のために再スクリーニングされた場合、またはプロトコルの修正により進行中の患者のケアが変更された場合、新たなインフォームドコンセントフォームに署名しなければならない。
【０２２７】
以下の除外基準をこの試験に適用する：
１．アルボシジブもしくは別のＣＤＫ阻害剤による以前の処置を受けた、またはアザシチジンもしくはデシタビンと組み合わせた第一選択ベネトクラクス（ｖｅｎｔｅｏｃｌａｘ）以外の以前の抗白血病治療を受けた。
２．化学療法、放射線療法、または免疫療法の併用が必要である。ヒドロキシウレアは、いずれかのアームの開始処置の開始前の夕方まで（ただし１２時間以内ではない）許可される。
３．試験処置開始の６０日以内に同種幹細胞移植を受けた。同種幹細胞移植を受けた患者は、試験処置の時点で全ての免疫抑制剤をやめていなければならない。
４．移植片対宿主病の全身治療を受けている、または受けていた。
５．３０，０００／ｍｍ^{3}を超える末梢芽球数を有する（上記の２番のようにヒドロキシウレアを使用する場合がある）
６．過去３週間以内に抗白血病治療を受けた（ヒドロキシウレアを除く、また患者が明確な難治性疾患を患っている場合を除く）。過去３週間以内に治療を受けた難治性患者は、メディカルモニターの事前承認が望ましい場合がある。

７．急性前骨髄球性白血病（ＡＰＬ－Ｍ３）と診断された。
８．活動性の中枢神経系（ＣＮＳ）白血病を患っている。
９．制御されていない播種性血管内凝固の証拠がある。
１０．活動的で制御されていない感染症を有する。
１１．他の生命を脅かす病気を有する。
１２．非黒色腫皮膚がんまたは子宮頸部上皮内新生物を除いて、過去６か月以内に、処置を要する他の活動性悪性腫瘍を有しているか、または他の悪性腫瘍と診断されている。
１３．書面によるインフォームドコンセントを与える能力または試験プロトコルを遵守する能力を損なう可能性のある精神障害および／または精神病歴がある。
１４．妊娠中および／または授乳中である。
１５．最初の試験薬物投与前１４日以内に生ワクチンを接種した。

【０２２８】

これは、非盲検、無作為化、２段階臨床試験である。試験のステージ１は無作為化されており、２つのアーム（１アーム当たり２６人の患者）からなる。ステージ１では、２６人の患者がアザシチジンまたはデシタビンと組み合わせたベネトクラクスに対する以前の反応によって層別化された２つの処置群：難治性または再発のそれぞれに無作為化される。

【０２２９】

追加の安全対策として、独自の患者集団および外来患者の処置投与を考慮して、６人の患者（ステージ１処置アームの各々の３人の患者）のリードインコホートを登録し、処置し、用量制限毒性（ＤＬＴ）について評価する。リードインコホートの各アームの３人の患者を登録し、同時に処置することができる。用量制限毒性（ＤＬＴ）がない場合、試験は概説される通りに進行し、アーム１またはアーム２への無作為化が始まる。リードインコホートの患者が第１のサイクル中にＤＬＴを経験した場合、表１に示されるように、その患者のアルボシジブ用量を２５％（用量レベル－１に）減少させる。リードインコホートのそのアームは、イベントが自然に分離されたかどうかを判断するために、少なくとも１人の患者によって拡張される。追加のＤＬＴが観察されない場合、試験は概説される通りに進行する。６人の患者全員がリードインコホートで処置され、観察されるＤＬＴが１以下であると、患者が発生し、アーム１またはアーム２に無作為化される。しかしながら、リードインアームの２人以上の患者がＤＬＴを経験する場合、現在設計されている通りに試験を継続することを議論するための臨床会議が予定されるだろう。

【表１】

表 1.

ステージ 1	試験薬物成分	投与日	用量レベル 1	用量レベル -1[a]
アーム 1	アルボシジブ[b]	1	25 mg/m² IV ボーラス	19 mg/m² IV ボーラス
	シタラビン	3 ～ 12	20 mg/m² SC 注射	20 mg/m² SC 注射
	アルボシジブ[b]	15	50 mg/m² IV ボーラス	39 mg/m² IV ボーラス
アーム 2	アルボシジブ[b]	1	25 mg/m² IV ボーラス	19 mg/m² IV ボーラス
	アルボシジブ	8, 15	50 mg/m² IV ボーラス	39 mg/m² IV ボーラス

ａ　６人の患者（３人の患者／処置群）のリードインコホートでＤＬＴが観察された場合に使用されるべき用量レベル－１
ｂ　３０～６０分間にわたってＩＶボーラスとして投与されるべきアルボシジブ

【０２３０】

アーム１の患者は、２８日の処置サイクルでアルボシジブおよび低用量シタラビンを与えられる。１日目に、アーム１の患者は、３０～６０分間の静脈内（ＩＶ）ボーラスとして２５ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブを与えられる。３～１２日目（１０日間）に、アーム１の

患者は、毎日、皮下（ＳＣ）注射によって、２０ｍｇ／ｍ^{2}のシタラビンを与えられる。１５日目に、アーム１の患者は、３０～６０分間のＩＶボーラスとして５０ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブを与えられる。試験のアーム２の患者は、２８日の処置サイクルでアルボシジブを与えられる。１日目に、アーム２の患者は、３０～６０分間のＩＶボーラスとして２５ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブを与えられる。８日目および１５日目に、アーム２の患者は、３０～６０分間のＩＶボーラスとして５０ｍｇ／ｍ^{2}のアルボシジブを与えられる。

【０２３１】

試験のステージ２は７６人の患者からなり、ステージ１のパフォーマンスに基づいて選択されたレジメンで投与される。

【０２３２】

第１のサイクル（全ての投与の完了）後にＣＲ、ＣＲｉ、ＣＲｈ、ＭＬＦＳまたはＰＲを達成した患者は、疾患進行まで、追加の任意の処置サイクルを受け得る。４サイクルの処置後にＣＲ、ＣＲｉ、ＣＲｈ、ＭＬＦＳまたはＰＲの証拠を示さない患者は、試験からの除外が検討されるが、メディカルモニターの許可を得て、臨床的に必要を示され、ＮＣＩＣＴＣＡＥグレード４以上の毒性の証拠がない場合には、処置が継続され得る。

【０２３３】

支持療法が提供され得、これは以下を含み得る：腫瘍崩壊の予防および処置（例えば、アルボシジブの前の１～２時間、５００ｃｃ、次いで、サイクル１（ＣＲを達成した患者については後続のサイクルで必要に応じて）中のアルボシジブの後の１～２時間、さらに５００ｃｃの０．４５％ＮａＣｌ（または施設標準による同様の水分供給液）滅菌溶液による強制的なＩＶ水分供給；下痢に起因するものを含む過度の水分喪失の補充を、臨床的に別段の指示がない限り行うべきである（この設定では、早期に開始した場合、通常、店頭での対策が有効である；持続性の下痢は最適な外来管理にもかかわらず医療相談を誘因する）；強制的な経口アロプリノールを、サイクル１の１日目の少なくとも７２時間前に開始し、第１のサイクルが完了するまで（すなわち、２８日間）継続する（尿酸レベルが正常範囲内であり、ＴＬＳの証拠がない場合、後続の処置サイクルでこれを中断してもよい）；強制的な経口リン酸塩吸着剤を、サイクル１の１日目のＩＶ水分供給の開始と同時に開始し、最初の１週間（すなわち、７日間）継続する（アルボシジブによる第１の処置後、血清リンレベルが３未満であり、ＴＬＳの証拠がない場合、後続の処置サイクルでこれを中断してもよい）；サイクル１中のＴＬＳの実験室指標の評価（アルボシジブ注入の最後にＳＴＡＴ血清カリウムを取得する；腫瘍崩壊実験室評価（腫瘍崩壊ラボ）には、電解質（ナトリウム、カリウム、塩化物、二酸化炭素）ならびにクレアチン、カルシウム、乳酸デヒドロゲナーゼ、尿酸、およびリンレベルが含まれる；注入前およびアルボシジブ後のＩＶ水分供給の完了２時間（±３０分）後に腫瘍崩壊ラボを監視する（ラボは最初のアルボシジブ投与後の最初の３日間、毎日（２～４日目、およびサイクル１の残りの期間は少なくとも毎週にも採取する）；サイクル２＋の間、腫瘍崩壊ラボをアルボシジブの各投与の前に評価し；ベースラインで、その後臨床的に必要を示される場合、フィブリノーゲンレベルを監視する）；感染予防（１日１回、経口の５００ｍｇのレボフロキサシン（または等価物）を含む予防抗生物質およびアゾール系抗真菌剤（例えば、フルコナゾール、ポサコナゾール、ボリコナゾール、イサブコナゾール）を、ＡＮＣが５００／μＬ未満の場合、全ての処置アームの患者に投与すべきであり、ＡＮＣが施設基準および医師の裁量により５００／μＬ以上の場合は中断することができる、バラシクロビル（または等価物）を、禁忌がない限り、施設基準に基づいて、試験全体を通じて全ての患者に毎日投与する）；定期的な成長因子の補助は許可されていない；成長因子の補助は、調査者の裁量で、進行中の好中球減少症による生命を脅かす感染症の存在下でメディカルモニターの承認により行うことができる；ドナーリンパ球注入は、試験中はいかなる時も許可されていない）。

【０２３４】

この試験で実施された有効性評価には、国際ワーキンググループ基準および２０１７欧州白血病ネットによって定義された反応評価、安全性評価、処置評価、ならびに薬力学的評

価が含まれる。反応評価には、完全寛解率；標準化された技術（例えば、マルチパラメトリックフローサイトメトリー、次世代シーケンシングを含む分子試験）を使用して骨髄がＭＲＤについて陰性であると決定されたＣＲを達成した患者として定義される、ＣＲＭＲＤ－；全生存期間中央値（処置（１日目）から何らかの原因による死亡までの時間）；ＣＲ（５％未満の骨髄芽球、アウエル小体を伴う芽球の欠如、髄外疾患の欠如、血液学的回復（絶対好中球数（ＡＮＣ）≧１，０００／μＬおよび血小板数≧１００，０００／μＬ）として定義される）を達成した患者の割合として定義される、ＣＲ率；ＣＲ、ＣＲｉ（全てのＣＲ基準を満たしているが、１つの末梢血細胞型の完全回復のみを伴う（ＡＮＣ≧１，０００／μＬまたは血小板数≧１００，０００／μＬ）ものとして定義される）またはＣＲｈ（両末梢血細胞型の部分的回復（ＡＮＣ≧５００／μＬおよび血小板数≧５０，０００／μＬ）のみを伴うＣＲとして定義される）を達成する患者の割合として定義される、複合的ＣＲ率；以下：ＣＲ、ＣＲｉ、ＣＲｈ、形態学的無白血病状態（ＭＬＦＳ；５％未満の骨髄芽球、アウエル小体を伴う芽球の欠如、髄外疾患の欠如、血液学的回復は不要）および部分寛解（ＰＲ；ＣＲに必要な全ての血液学的値を満たすが、骨髄中の芽球の割合が少なくとも５０％減少して５％に等しいかもしくはそれより大～２５％に等しいかもしくはそれ未満になる）のうちの少なくとも１つを達成する患者の複合的割合として定義される、複合的奏効率；無イベント生存（ＥＦＳ；最初の処置（１日目）から（ａ）処置の失敗、（ｂ）ＣＲ、ＣＲｉもしくはＣＲｈ後の再発、または（ｃ）何らかの原因による死亡のいずれか最初に起こるものまでの時間、２年で打ち切った）；ＣＲ、ＣＲｉまたはＣＲｈの最初の文書化された反応から、再発または何らかの原因による死亡までの時間として定義される、複合的ＣＲの期間；２８日および５６日輸血非依存率（ＴＩ；赤血球（ＲＢＣ）輸血、血小板（ＰＬＴ）輸血、またはＲＢＣおよびＰＬＴ輸血をそれぞれ２８日間および５６日間受けなかった患者の割合として定義される）が含まれる。

【０２３５】

レジメンの安全性および忍容性は、ＭｅｄＤＲＡの優先語で要約されている治験治療下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率およびプライマリー器官別大分類レベルを分析することによって評価される。同様の要約が、（１）研究者によって試験処置に関連すると判断されたもの、および（２）重篤な有害事象（ＳＡＥ）などの有害事象（ＡＥ）のサブセットについて作製される。

【０２３６】

レジメンの安全性および忍容性は、ＭｅｄＤＲＡの優先語で要約されている治験治療下で発現した重篤な有害事象（ＴＥＡＥ）の発生率およびプライマリー器官別大分類レベルを分析することによって評価される。同様の要約が、（１）研究者によって試験処置に関連すると判断されたもの、および（２）重篤な有害事象（ＳＡＥ）などの有害事象（ＡＥ）のサブセットについて作製される。

【０２３７】

その他の慣用的な安全性評価（例えば、臨床実験室パラメータおよびバイタルサイン）は、平均、標準偏差、中央値、ベースライン値からの最小および最大変化を使用して、シフトテーブルおよび処置群により要約される。

【０２３８】

最後の処置から３０日後および６０日後の死亡率（全原因）も計算される。

【０２３９】

有害事象は、米国国立がん研究所の有害事象共通用語基準（ＮＣＩ　ＣＴＣＡＥ）バージョン５．０に従って評価される。

【０２４０】

データ安全性モニタリング委員会（ＤＳＭＢ）は、試験の主要な結果を監視する。

他の実施形態

【０２４１】

本発明のいくつかの実施形態が本明細書に記載および例示されているが、当業者は、機能を実施する、ならびに／あるいは本明細書に記載される結果および／または１またはそれ

を超える利点を得るための様々な他の手段および／または構造を容易に想起し、このような変形および／または修正の各々は、本発明の範囲内にあると見なされる。より一般的には、当業者は、本明細書に記載される全てのパラメータ、寸法、材料および構成が例示的であることを意味し、実際のパラメータ、寸法、材料および／または構成が、本発明の教示が使用される具体的な用途（単数または複数）に依存することを容易に理解するであろう。当業者は、本明細書に記載される本発明の具体的な実施形態との多くの均等物を認識する、または慣用的な実験のみを使用して確認することができる。したがって、前記実施形態は単なる例として提示されており、添付の特許請求の範囲およびその均等物の範囲内で、本発明が具体的に記載および特許請求される以外の方法で実施され得ることを理解すべきである。本発明は、本明細書に記載される各特徴、システム、物品、材料、キットおよび／または方法のそれぞれに関する。さらに、このような特徴、システム、物品、材料、キットおよび／または方法が相互に矛盾しない場合、２またはそれを超えるこのような特徴、システム、物品、材料、キット、および／または方法の任意の組み合わせが、本発明の範囲に含まれる。

【０２４２】

明細書および特許請求の範囲において、本明細書で使用される不定冠詞「ａ」および「ａｎ」は、反対に明確に指示しない限り、「少なくとも１つの」を意味すると理解されるべきである。

【０２４３】

明細書および特許請求の範囲において、本明細書で使用される「および／または」という句は、そのように結合された要素の「いずれかまたは両方」、すなわち、ある場合には結合的に存在し、他の場合には分離的に存在する要素を意味すると理解されるべきである。明確に反対に指示されない限り、具体的に特定される要素に関連するか関連しないかにかかわらず、「および／または」節によって具体的に特定される要素以外の他の要素が、必要に応じて存在してもよい。したがって、非限定的な例として、「Ａおよび／またはＢ」への言及は、「含む」などのオープンエンド言語と組み合わせて使用される場合、一実施形態では、Ｂを含まないＡ（必要に応じてＢ以外の要素を含む）；別の実施形態では、Ａを含まないＢ（必要に応じてＡ以外の要素を含む）；さらに別の実施形態では、ＡとＢの両方（必要に応じて他の要素を含む）；等々を指すことができる。

【０２４４】

明細書および特許請求の範囲において本明細書で使用される場合、「または」は、上に定義される「および／または」と同じ意味を有すると理解されるべきである。例えば、リスト内の項目を区切る場合、「または」または「および／または」は包括的である、すなわち、ある数またはリストの要素のうちの少なくとも１つを含むが、１つより多くも含み、必要に応じて、追加の列挙されていない項目も含むと解釈される。「ただ１つの」または「正確に１つの」、または特許請求の範囲で使用される場合、「からなる」などの明確に反対に指示される用語のみが、ある数またはリストの要素うちの正確に１つの要素を含むことを指す。一般に、本明細書で使用される「または」という用語は、「いずれか」、「の一方」、「の一方のみ」または「の正確に一方」などの排他性の用語が先行する場合にのみ、排他的代替（すなわち、「一方または他方であるが両方ではない」）を示すと解釈されるものとする。「から本質的になる」は、特許請求の範囲で使用される場合、特許法の分野で使用される通常の意味を有するものとする。

【０２４５】

明細書および特許請求の範囲において使用される場合、１またはそれを超える要素のリストに関連する「少なくとも１つの」という句は、その要素のリスト中のいずれかの１またはそれを超える要素から選択される少なくとも１つの要素を意味するが、その要素のリスト内に具体的に列挙される各々のおよび全ての要素の少なくとも１つを必ずしも含むものではなく、その要素のリスト中の要素のいずれの組み合わせをも除外するものでもないと理解されるべきである。この定義はまた、具体的に特定される要素に関連するか関連しないかにかかわらず、「少なくとも１つの」という句が言及する要素のリスト内で具体的に

特定される要素以外の要素が必要に応じて存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「ＡおよびＢのうちの少なくとも１つ」（または、同等に、「ＡまたはＢのうちの少なくとも１つ」、または同等に「Ａおよび／またはＢのうちの少なくとも１つ」）は、一実施形態では、必要に応じて１つより多くのＡを含み、Ｂが存在しない（および必要に応じてＢ以外の要素を含む）少なくとも１つ；別の実施形態では、必要に応じて１つより多くのＢを含み、Ａが存在しない（および必要に応じてＡ以外の要素を含む）少なくとも１つ；さらに別の実施形態では、必要に応じて１つより多くのＡを含む少なくとも１つ、および必要に応じて１つより多くのＢを含む（および必要に応じて他の要素を含む）少なくとも１つ；等々を指すことができる。

【０２４６】

特許請求の範囲および上記明細書において、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」、「含む（ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ）」、「保有する」、「有する」、「含有する」、「伴う」、「保持する」などの全ての移行句は、オープンエンドである、すなわち、含むがこれに限定されないことを意味すると理解されるべきである。米国特許庁の特許審査手続マニュアルの第２１１１．０３節に示されるように、「からなる」および「から本質的になる」という移行句のみが、それぞれクローズまたはセミクローズ移行句であるものとする。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/23939

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC - A61K 31/337; A61K 31/395; A61K 31/4188 (202.01)
CPC - A61K 31/337; A61K 31/395; A61K 31/4188; A61K 31/4545

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.
Y	Zeidner et al. 'Clinical activity of alvocidib (flavopiridol) in acute myeloid leukemia', Leukemia Research, 19 October 2015 (19.10.2015), Vol.39, pages1312-1318; Abstract p1316	1-3, 29-33, 69-72, 75-79, 86-93
Y	Benyon 'FDA Grants Venclexta an Accelerated Approval for AML Treatment', Cure, 21 November 2018 (21.11.2018), pages 1-2 (retrieved from https://www.curetoday.com/articles/fda-grants-venclexta-an-accelerated-approval-for-aml-treatment on 31 May 2020); p1	1-3, 29-33, 69-72, 75-79, 86-93
Y	US 2016/0340376 A1 (Tolero Pharmaceuticals Inc.) 24 November 2016 (24.11.2016); para[0044]	33
A	Szabo et al. 'Understanding What Causes Relapse in Patients with Acute Myeloid Leukemia', Pharmacy Times, 08 September 2015 (08.09.2015), pages1-2 (retrieved from https://www.pharmacytimes.com/ajax/understanding-what-causes-relapse-in-patients-with-acute-myeloid-leukemia on 31 May 2020); p1	1-3, 29-33, 69-72, 75-79, 86-93
A	Montesinos et al. 'Tumor Lysis Syndrome in Patients With Acute Myeloid Leukemia: Identification of Risk Factors and Development of a Predictive Model', Haematologica, January 2008, Vol.93, pages67-74; Abstract	86-93
E/A	WO 2020/077300 A1 (Tolero Pharmaceuticals, Inc.) 16 April 2020 (16.04.2020); entire document	1-3, 29-33, 69-72, 75-79, 86-93
E/A	WO 2020/092615 A1 (Oregon Health & Science University) 07 May 2020 (07.05.2020); entire document	1-3, 29-33, 69-72, 75-79, 86-93

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 May 2020	16 JUN 2020
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 Young Telephone No PCT Helpdesk: 571-272-4300

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 20/23939

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.: 4-28, 34-68, 73-74, 80-85, 94-96
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

,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,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

弁理士　石川 大輔

(74)代理人　230113332

弁護士　山本 健策

(72)発明者　ベアス， デイビッド ジェイ．

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， メモリアル ドライブ ６４０，スミトモ ダイニッポン ファーマ オンコロジー， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　アンソニー， スティーブン パトリック

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， メモリアル ドライブ ６４０，スミトモ ダイニッポン ファーマ オンコロジー， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　マッカラー， マイケル ヴィンセント

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， メモリアル ドライブ ６４０，スミトモ ダイニッポン ファーマ オンコロジー， インコーポレイテッド 気付

(72)発明者　スミス， スーザン キャロル

アメリカ合衆国 マサチューセッツ ０２１３９， ケンブリッジ， メモリアル ドライブ ６４０，スミトモ ダイニッポン ファーマ オンコロジー， インコーポレイテッド 気付

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 BC21 DA38 EA17 GA02 GA07 GA16 MA04 MA66 NA05 NA14 ZB27 ZC75