



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0080592
(43) 공개일자 2015년07월09일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
 A61K 38/20 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 A61K 31/519 (2013.01)
 A61K 31/505 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7014129</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2013년11월01일
 심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년05월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2013/068132</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/071231
 국제공개일자 2014년05월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 61/722,107 2012년11월02일 미국(US)
 61/785,868 2013년03월14일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 파마시클릭스, 인코포레이티드
 미국 94085 캘리포니아 서니베일 이스트 아퀴스
 애브뉴995</p> <p>(72) 발명자
 부기 조셉 제이.
 미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 마릴린 드라
 이브 1229
 모디 타렉
 미국 89451 네바다주 인클라인 빌리지 노쓰우드
 블러바드 929 유닛 46
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 김진희, 김태홍</p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 56 항

(54) 발명의 명칭 **TEC 패밀리 키나제 억제제 에주번트 요법**

(57) 요약

에주번트 암 요법, 백신화, 그리고 면역 장애 및 병원성 감염의 치료를 포함한 에주번트 요법에 사용하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하는 방법 및 조성물이 본 명세서에 기재된다.

대표도

a

	타르산 키나제	이브루틴염 IC50(nM)
비가역적 억제 (Cys-481)을 함유함	ITK	2.2
	BTK	0.1
	Bmx	0.7
	Tec	0.4
	EGFR	4.5
	JAK3	3.8
	HER2	1.4
	HER4	<0.5
가역적 억제	Blk	<0.5
	Lck	0.9
	C-src	148.5
	Lyn	0.9
	Yes	<0.5
	Csk	4.2
VEGFR2	241	

도 1a

(52) CPC특허분류

A61K 38/20 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

(72) 발명자

러브 리차드 비.

미국 94037 캘리포니아주 몬타라 어빙 스트리트
935

버드 존 씨.

미국 43212 오하이오주 콜롬부스 알링턴 애비뉴
1950

창 베티

미국 95014 캘리포니아주 쿠퍼티노 린지 애비뉴
10375

두보브스키 제이슨 에이.

미국 43219 오하이오주 콜롬부스 아발론 플레이스
2505

무쓰사미 나타라잔

미국 43119 오하이오주 겔로웨이 글렌워쓰 코트
6129

존슨 에이미 조

미국 43016 오하이오주 듀블린 윈터스 런 로드
5396

명세서

청구범위

청구항 1

암을 가진 대상체에서 Th1:Th2 바이오마커 비를 증가시키기 위한 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 암은, Th1 반응이 억제되고 Th2 반응이 향상되는 바이오마커 프로파일을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 양은 대상체에서 Th2 반응을 감소시키기에 유효한 양인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 Th2 바이오마커는 IL-10, IL-4, IL-13 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 Th1 바이오마커는 IFN- γ , IL-2, IL-12, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 대상체에게는 제1 항암 요법이 적용되어 왔으며, 상기 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 제1 항암 요법은 화학치료제(chemotherapeutic agent), 생물학적 작용제(biologic agent), 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 대상체는 종양을 가진 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 종양은 육종, 암종, 림프종, 또는 흑색종인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종인 약제학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 암은 T 세포 악성종양(T cell malignancy)인 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(ibrutinib)인 약제학적 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제13항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day 의 투여량으로 사용되는 약제학적 조성물.

청구항 15

재연된 또는 불응성 질병(relapsed or refractory disease)을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 지연시키기 위하여, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 T-세포 악성종양을 가진 대상체를 치료하기 위한 치료학적 유효량의 이브루티닙을 포함하며, 상기 제1 항암 요법은 이브루티닙을 포함하지 않는 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술의 적용을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴), 안트라사이클린-기반 화학요법, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아솜 억제제, 면역조절제, 단일클론 항체, 뉴클레오시드 유사체, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 대상체는 이브루티닙의 투여 전에 암 재발의 고위험을 갖는 약제학적 조성물.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강(nasal) NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종인 약제학적 조성물.

청구항 20

제15항에 있어서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 함께 투여하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양인 약제학적 조성물.

청구항 22

Th2-매개 질병 또는 장애를 가진 대상체를 치료하기 위한 치료학적 유효량의 이브루티닙을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 Th2-매개 질병 또는 장애는 암, 염증성 질병, 자가면역 질병 또는 병원성 감염인 약제학적 조성물.

청구항 24

대상체에서 Th1:Th2 바이오마커 비를 증가시킴으로써 대상체에서 암을 치료하는 방법으로서, 대상체에서 Th2 반

응을 감소시키기에 유효한 양의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여함으로써 대상체에서 Th1 반응을 촉진시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 상기 암은, Th1 반응이 억제되고 Th2 반응이 향상되는 바이오마커 프로파일을 특징으로 하는 방법.

청구항 26

제24항에 있어서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제를 투여하기 전에 대상체에서 하나 이상의 Th1 또는 Th2 바이오마커의 발현을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제24항에 있어서, 상기 Th2 바이오마커는 IL-10, IL-4, IL-13 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 방법.

청구항 28

제24항에 있어서, 상기 Th1 바이오마커는 IFN- γ , IL-2, IL-12, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 방법.

청구항 29

제24항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법에 의해 상기 암을 치료한 후에 또는 그와 병용하여 투여되며, 상기 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여를 포함하지 않는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 제1 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술의 적용을 포함하는 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 중단되는 방법.

청구항 32

제30항에 있어서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 계속되는 방법.

청구항 33

제24항에 있어서, 상기 환자는 종양을 가진 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 종양은 육종, 암종, 림프종, 또는 흑색종인 방법.

청구항 35

제24항에 있어서, 상기 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종인 방법.

청구항 36

제24항에 있어서, 상기 암은 T 세포 악성종양인 방법.

청구항 37

제24항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제하는 방법.

청구항 38

제24항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙인 방법.

청구항 39

제24항에 있어서, 상기 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 40

제38항에 있어서, 이브루티닙이 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 41

제24항에 있어서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 42

재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여, 유효량의 이브루티닙을 투여함으로써, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 T-세포 악성종양을 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 상기 제1 항암 요법은 이브루티닙의 투여를 포함하지 않는 방법.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술의 적용을 포함하는 방법.

청구항 44

제41항에 있어서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 이브루티닙에 의한 치료의 개시 전에 중단되는 방법.

청구항 45

제41항에 있어서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 이브루티닙에 의한 치료의 개시 전에 계속되는 방법.

청구항 46

제41항에 있어서, 상기 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴), 안트라사이클린-기반 화학요법, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 프로테아솜 억제제, 면역조절제, 항체, 뉴클레오시드 유사체, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 방법.

청구항 47

제41항에 있어서, 이브루티닙이 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여되는 방법.

청구항 48

제41항에 있어서, 상기 대상체는 이브루티닙의 투여 전에 암 재발의 고위험을 갖는 방법.

청구항 49

제41항에 있어서, 이브루티닙이 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 함께 투여되는 방법.

청구항 50

제41항에 있어서, 상기 T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비장 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종인 방법.

청구항 51

제41항에 있어서, 상기 T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양인 방법.

청구항 52

Th2-매개 질병 또는 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법으로서, 대상체에서 Th2 반응을 억제하기에 유효한 양의 이브루티닙을 투여함으로써 대상체에서 Th1 반응을 촉진시키는 단계를 포함하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 공유결합성 TEC 패밀리의 키나제를 투여하기 전에 대상체에서 하나 이상의 Th1 또는 Th2 바이오마커의 발현을 측정하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 Th2 바이오마커는 IL-10, IL-4, IL-13 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 방법.

청구항 55

제53항에 있어서, 상기 Th1 바이오마커는 IFN- γ , IL-2, IL-12, 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 방법.

청구항 56

제52항에 있어서, 상기 Th2-매개 질병 또는 장애는 암, 염증성 질병, 자가면역 질병 또는 병원성 감염인 방법.

발명의 설명

배경 기술

관련 출원

[0001]

[0002]

본 출원은 2012년 11월 2일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/722,107호, 및 2013년 3월 14일에 출원된 미국 가특허 출원 제61/785,868호로부터의 우선권의 이득을 주장하며, 이들 각각은 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003]

T-림프구는 적응 면역 반응의 필수적인 성분을 포함하지만, 여전히 소정의 자가면역성, 감염성, 기생충성, 및 신생물성 질병은 T-헬퍼 세포 극성을 특이적으로 잘못 유도함으로써 적응 면역을 파괴시킨다. 면역 파괴 (immune subversion)의 공통 기전은, B-세포 항체 생산을 직접적으로 촉진시키고 직접적인 이펙터 세포 세포독성을 방해하는 Th2 우세 반응의 비정상적 동원(aberrant recruitment)이다. 대조적으로, Th1 우세 반응은 이펙터 세포-기반 면역 감시에 기여하는 IFN γ 및 IL2의 생산에 의해 세포독성 효과를 유발시킨다. 소정의 세포내 세균성 병원체, 예컨대 리스테리아(*Listeria*) 및 기생충, 예컨대 레이시마니아(*Leishmania*)의 제거뿐만 아니라 종양 면역 감시도 강력한 Th1 및 CD8 T-세포 반응을 유도하는 능력에 달려 있다.

[0004]

인터류킨-2 유도성 키나제(ITK)는 근위 T-세포 수용체(TCR) 신호전달을 유도하는 TEC-키나제 패밀리의 T-세포 우세 구성원이다. Th1 및 CD8 T-세포에서의 TCR 연결(ligation)시에, ITK 및 중복성(redundant) 휴먼 림프구 키나제(resting lymphocyte kinase)(RLK 또는 TXK)는 PLC γ 를 활성화시켜서, NFAT, NF κ B, 및 MAPK 경로를 포함하는 신호전달 캐스케이드(cascade)를 런칭(launching)하여, 그 결과 세포 활성화, 사이토카인 방출, 및 급속한 증식이 일어나게 된다. ITK는 Th1 극성화된 세포 및 CD8 이펙터 세포에서 RLK에 대해 지원하는 역할을 하면서도 불필요한 역할을 하지만, Th2 극성화된 T-세포에서의 신호전달에 있어서는 필수적이다.

발명의 내용

[0005]

소정 실시 형태에서, 암을 위한 그리고 면역 장애 및 병원성 감염의 치료를 위한 에주번트 요법의 방법이 본 명세서에 개시되며, 본 방법은 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.

[0006]

소정 실시 형태에서, Th1 반응이 억제되고 Th2 반응이 향상되는 사이토카인 프로파일을 특징으로 하는 암을 가진 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 Th1 반응을 촉진시키고 Th2 반응을 억제하기 위하여, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제를 투여하기 전에 대상체에서 하나 이상의 Th1 또는 Th2 사이토카인의 수준을 측정하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 투여되며, 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 Th2 극성화된 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 활성화된 CD8+ 세포독성 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 IL-10, IL-4 또는 IL-13의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 IFN- γ 의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 IL-2의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 대상체에서 IL-12의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제1 항암 요법은 화학치료제(chemotherapeutic agent), 생물학적 작용제(biologic agent), 방사선 요법, 골수 이식, 수술, 감광제, 독소, 또는 이들의 조합의 적용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 중단된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 계속된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사선면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 프로테오솜 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 루소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈(Xeljanz))), 에타네르셉트(엔브렐(Enbrel)), GLPG0634, R256), 미세관 억제제, 토포(Topo) II 억제제, 항 TWEAK 항체, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제(agonist), 융합 항-CD 19-세포독성 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKC 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락타이트 테하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, T 세포 수용체 억제제는 무로모나브(Muromonab)-CD3이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제는 하기 중에서 선택된다: 리투시맙(리투산(Rituxan)), 카르필조밐, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레블리미드, 레날리도마이드, 템시물리무스, 에베롤리무스, 포스타타티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 벤다무스틴, 프레드니손, CAL-

101, 이브리투모맵, 토시투모맵, 보르테조밍, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맵, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에블로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡(Gleevec)), 게피티닙, 에블로티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토티렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시플루셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조데파, 카르보퀸, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물(folic acid replenisher), 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈(Navelbine); 노반트론(Novantrone); 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다(Xeloda); 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페스타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로젠제 - 예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤(Fareston))을 포함함 -; 항안드로젠제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프플라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브(Bristol-Myers Squibb)), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스(CGI Pharma/Gilead Sciences)), CTA-056, GDC-0834(제넨테크(Genentech)), HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학(Peking University)), RN486(호프만-라 로슈(Hoffmann-La Roche)), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)) 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, 환자는 종양을 가진다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여함으로써, 종양의 크기를 감소시키거나, 종양의 진행을 예방 또는 지연시키거나, 종양의 퇴행(regression)을 추가로 촉진시키거나, 종양을 제거한다. 일부 실시 형태에서, 종양은 육종, 암종, 림프종, 또는 흑색종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 뇌 암종, 유방 암종, 방광 암종, 골 암종, 결장 암종, 신장 암종, 간 암종, 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 피부 암종 또는 근위 또는 원위 담관 암종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 림프종은 종대된 림프절 또는 림프절외 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 비호지킨 림프종(non-Hodgkin's lymphoma)이다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 만성 림프구성 백혈병/소립구성 림프종(CLL/SLL),

여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증(Waldenstrom's macroglobulinemia), 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종(Burkitt's lymphoma), 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 재연된(relapsed) 또는 불응성(refractory) 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 T-세포 악성종양(T-cell malignancy)이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(peripheral T-cell lymphoma not otherwise specified, PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강(nasal) NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 대상체에서 무질병 생존(disease free survival, DFS) 또는 전체 생존(overall survival, OS)을 연장시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(Bruton's tyrosine kinase, BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

[0007]

소정 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양을 제거하기 위해 제1 항암 요법에 의해 종양을 치료한 후에, 암을 가진 대상체에게, 종양의 진행을 예방 또는 지연시키거나, 종양의 퇴행을 추가로 촉진시키거나, 종양을 제거하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식, 수술, 감광제, 독소, 또는 이들의 조합의 적용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)을 연장시킨다. 일부 실시 형태에서, 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년 이상이 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 요법은 항암 요법의 적용 후 종양 크기가 감소된 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 중단된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 계속된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, 프로테아솜 억제제, PKC 억제제, PARP

억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포 독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 록소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성제 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케코카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, T 세포 수용체 억제제는 뮤로모납-CD3이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제는 하기 중에서 선택된다: 리톡시맙(리톡산), 카르필조밂, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레블리미드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타타미닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 벤다무스틴, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밂, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에틀로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 에틀로티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토티렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시플루셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리도마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테과, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조테과, 카르보퀸, 메투레테과 및 우레테과; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페폴로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 퓨린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티닙 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈테신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브),

BMS-509744(브리스틀-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 전에, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 검출가능한 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 전에, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 종양은 육종, 암종, 림프종, 또는 흑색종이다. 일부 실시 형태에서, 림프종은 종대된 림프절 또는 림프절외 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 뇌 암종, 유방 암종, 방광 암종, 골 암종, 결장 암종, 신장 암종, 간 암종, 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 피부 암종 또는 근위 또는 원위 담관 암종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 혈액암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 비호지킨 림프종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로블린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 재연된 또는 불응성 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 T-세포 악성종양을 가진다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 속발성 종양의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 일부 실시 형태에서, DFS 또는 OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 치료의 개시 후 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, 프로테오솜 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 록소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리투시맙(리투산), 카르필조밐, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밐, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세특시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에블로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토티렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시플루렐-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이

트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설펜에이트, 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카르보퀸, 메투레테파 및 우레테파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데토스파미드; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루티드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 퀴엔스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드릴라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라죽산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포브로만; 가사이트신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토티렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 팔록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합.

[0008]

소정 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 무질병 상태이거나 또는 최소 잔존 질병(minimal residual disease, MRD)을 가지는 것을 특징으로 하는 대상체에게, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식, 수술, 감광제, 독소, 또는 이들의 조합의 적용을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 대상체에서 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)을 연장시킨다. 일부 실시 형태에서, 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)은 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 중단된다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제에 의한 치료는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료의 개시 전에 계속된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공

유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사선면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 프로테오솜 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성체 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 톡소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토포시티닙(첼잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, T 세포 수용체 억제제는 뮤로모납-CD3이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리톡시맙(리톡산), 카르필조밋, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밋, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에블로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토크세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시플루셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리도마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카르보퀸, 메투레테파 및 우레테파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 각티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토락톨; 피포프로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메토크세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이

신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레티산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTX417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 암을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 원발성 또는 전이성 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 항암 요법은 원발성 또는 전이성 종양의 크기를 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에, 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 또는 10년 동안 무질병 상태이다. 일부 실시 형태에서, 속발성 종양의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 함께 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성제 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 록소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리톡시맙(리톡산), 카르필조밋, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타타티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밋, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토트렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사

티닙, 시폴류셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설펜네이트, 예컨대 부설피판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조데파, 카르보퀸, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 테토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르보푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도스포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데베콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티닙 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2',2'-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토푸린; 메토크세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합.

[0009]

소정 실시 형태에서, 에췌번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 종양의 제거를 위한 수술 후에, 암을 가진 대상체에게, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 근치 수술이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출가능한 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 종양의 부분 제거이다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게는 암의 치료를 위한 화학요법이 적용되어 오지 않았다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게

는 암의 치료를 위한 화학치료제 또는 생물학적 작용제가 투여되어 왔다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다. 일부 실시 형태에서, 속발성 종양의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료 전에 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 종양은 육종, 암종, 신경섬유종 또는 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 림프종은 종대된 림프절 또는 림프절의 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 뇌 암종, 유방 암종, 방광 암종, 골 암종, 결장 암종, 신장 암종, 간 암종, 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 피부 암종 또는 근위 또는 원위 담관 암종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 혈액암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 비호지킨 림프종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발텐스트롬 거대글로블린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 재연된 또는 불응성 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 T-세포 악성종양을 가진다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비장 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, DFS 또는 OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 치료의 개시 후 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년이 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, 프로테오솜 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성제 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성화제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, JAK 억제제 (예를 들어, 록소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙 (젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, T 세포 수용체 억제제는 뮤로모넵-CD3이다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리투시맵(리투산), 카르필조밐, 플루타라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니솔론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맵, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맵, 토시투모맵, 보르테조밐, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세특시맵, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 예를로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토트렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙,

시폴류셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조데파, 카르보퀸, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 탁티노마이신, 다우노루비신, 테토루비신, 6-디아아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르보푸르, 사이타라빈, 다이테옥시우리딘, 독시플루리딘, 예노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데베콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라퀸; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토푸린; 메토티렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합.

[0010]

소정 실시 형태에서, 에췌번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 종양의 제거를 위한 수술 후에, 암을 가진 대상체에게, 대상체에서 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)을 연장시키도록 하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 무질병 생존(DFS) 또는 전체 생존(OS)은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 근치 수술이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출가능한 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 종양의 부분 제거이다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게는 암의 치료를 위한 화학요법이 적용되어 오지 않았다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게

는 암의 치료를 위한 화학치료제 또는 생물학적 작용제가 투여되어 왔다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다. 일부 실시 형태에서, 속발성 종양의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 감소된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료 전에 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 종양은 육종, 암종, 신경섬유종 또는 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 림프종은 종대된 림프절 또는 림프절의 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 뇌 암종, 유방 암종, 방광 암종, 골 암종, 결장 암종, 신장 암종, 간 암종, 폐 암종, 난소 암종, 췌장 암종, 전립선 암종, 피부 암종 또는 근위 또는 원위 담관 암종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 혈액암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 암은 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 비호지킨 림프종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 만성 림프구성 백혈병/소림프구성 림프종(CLL/SLL), 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로블린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 비호지킨 림프종은 재연된 또는 불응성 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 T-세포 악성종양을 가진다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, DFS 또는 OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 치료의 개시 후 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년이 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 히스톤 데아세틸라제 억제제, 단백질 키나제 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제, 프로테아제 억제제, IRAK 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, 프로테오솜 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 산타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, JAK 억제제(예를 들어, 록소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, T 세포 수용체 억제제는 뮤로모납-CD3이다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리톡시맙, 카르필조밂, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시플리무스, 에베롤리무스, 포스타마티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밂, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맙, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에를로티닙, 에토포사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토포렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, GA-1101, 다사티닙, 시플루셀-T, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레

이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로설판 및 피포설판; 아지리딘, 예컨대 벤조테파, 카르보퀸, 메투레테파 및 우레테파; 에틸렌이딘, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에페루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 향대사물제, 예컨대 메토크세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토크세이트, 프테로프테린, 트리메토크세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토푸린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토락톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 미산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데베콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티닙 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니롤; 미토락톨; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토푸린; 메토크세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMFO); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로겐제 - 예를 들어, 타목시펜, 탈록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤)을 포함함 -; 항안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라 로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합.

[0011]

소정 실시 형태에서, 대상체에서 T-세포 악성종양을 치료하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 대상체에게 투여함으로써 T-세포 악성종양을 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비장 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 재연된 또는 불응성 T-세포 악성종양이다.

[0012]

소정 실시 형태에서, 손상된(impaired) Th1 면역 반응 또는 과다활성(overactive) Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애를 가진 대상체를 치료하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 대상체에서 Th1 면역 반응을 증가시키거나 또는 Th2 반응을 감소시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 대상체에게 투

여함으로써 면역 장애를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 병원성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성, 기생충성 또는 원충성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 바이러스성 또는 세균성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 혈액암과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 백혈병, 림프종, 또는 골수종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 비호지킨 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 만성 림프구성 백혈병(PLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로블린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 림프절외 변연부 B 세포 림프종 또는 세자리 증후군(Sezary syndrome)과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 자가면역 질병을 가진다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 바이러스성 감염과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 간염 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 A형, B형 또는 C형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인플루엔자 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 홍역 바이러스 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 유두종 바이러스 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 헤르페스바이러스 6A, 인간 헤르페스바이러스 6B, 또는 인간 헤르페스바이러스 7을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 단순 헤르페스 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 엡스타인-바(Epstein-Bar) 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 거대세포바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 라우스(Rous) 육종 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 육아종 질병을 가진다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 자가면역 관절염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 아토피성 피부염, 염증성 장 질병, 상세불명의 T-세포 림프종(U-PTCL), 류마티스성 관절염, 기관지 천식, 알러지성 기도 염증성 질병 또는 무형성 빈혈이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 리스테리아 모노사이토키네스(*Listeria monocytogenes*) 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 레이시마니아 마조르(*Leishmania major*) 감염이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TKK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 T-세포 면역요법과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 면역요법은 T 세포 입양 전달, 백신, 사이토카인, 인터류킨, 케모카인, 사이토카인 유도인자, 인터류킨 유도인자, 케모카인 유도인자, 또는 면역조절 항체 중에서 선택된다.

[0013]

소정 실시 형태에서, 대상체에서 Th1:Th2 비를 증가시킴으로써 Th2 세포-매개 질병 또는 질환을 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 대상체에게 투여함으로써 Th2 세포-매개 질병 또는 질환을 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TKK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, Th2 세포-매개 질병 또는 질환은 하기 중에서 선택된다: 암(예를 들어, 혈액 악성종양(hematologic malignancy) 및 고형 종양), 감염성 질병(예를 들어, 레이시마니아 마조르, 리스테리아 모노사이토키네스, 마이코박테리움 레프라에(*Mycobacterium leprae*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 톡소플라스마 곤디(*Toxoplasma gondii*), C형 간염 바이러스(HCV), 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV), 인플루엔자바이러스 A)에 의한 감염의 증악(exacerbation) 및 알러지성 장애, 예컨대 아나필락시 과민증, 천식, 알러지성 비염, 아토피성 피부염, 봄철 결막염, 습진, 두드러기 및 식품 알러지, 자가면역 질병, 염증성 질병, 염증성 장 질병, 췌양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 전신 진행성 피부경화증, 류마티스성 관절염, 간질성 방광염, 하시모토병(Hashimoto's disease), 바세도병(Basedow's disease), 자가면역 용혈 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 굿파스처 증후군(Goodpasture's syndrome), 위축성 위염, 악성 빈혈, 애디슨병(Addison disease), 천포창, 유사천포창, 수정체 포도막염, 교감성 안염, 원발성 담즙성 간경변, 활성 만성 간염, 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome), 다발성 근염, 피부근염, 결절성 다발동맥염, 류마티스성 열, 사구체신염(루푸스 신염, IgA 신장병증 등), 알러지성 뇌염, 아토피성 알러지성 질병(예를 들어, 기관지 천식, 알러지성 비염, 알러지성 피부염, 알러지성 결막염, 화분증, 두드러기, 식품 알러지 등), 옴넨 증후군(Omenn's syndrome), 봄철 결막염 및 과호산구성 증후군.

[0014]

소정 실시 형태에서, 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애를 가진 대상체에서 병원성 감염을 치료하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제를 대상체에게 투여함으로써 병원성 감염을 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성, 기생충성 또는 원충성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 바이러스성 또는 세균성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 혈액암과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 백혈병, 림프종, 또는 골수종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 비호지킨 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절외 변연부 B 세포 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 자가면역 질병을 가진다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 바이러스성 감염과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 간염 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 A형, B형 또는 C형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인플루엔자 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 홍역 바이러스 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 유두종 바이러스 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 헤르페스바이러스 6A, 인간 헤르페스바이러스 6B, 또는 인간 헤르페스바이러스 7을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 단순 헤르페스 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 엡스타인-바 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 인간 거대세포바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 라우스 육종 바이러스를 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 육아종 질병을 가진다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 자가면역 관절염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 아토피성 피부염, 염증성 장 질병, 상세불명의 T-세포 림프종(UTCL), 류마티스성 관절염, 기관지 천식, 알러지성 기도 염증성 질병 또는 무형성 빈혈이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 리스테리아 모노사이토게네스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 레이시마니아 마조르 감염이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리카나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 T-세포 면역요법과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 면역요법은 T 세포 입양 전달, 백신, 사이토카인, 인터류킨, 케모카인, 사이토카인 유도인자, 인터류킨 유도인자, 케모카인 유도인자, 또는 면역조절 항체 중에서 선택된다.

[0015]

소정 실시 형태에서, 대상체에서 병원성 감염을 치료하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제를 대상체에게 투여함으로써 병원성 감염을 치료하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 개체에서 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 만성 바이러스성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 만성 바이러스성 감염은 만성 HCV 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 HIV 감염이다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 인플루엔자 감염이다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 항바이러스제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 아시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르, 펜시클로비르, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 이독수리딘, 트리플루리딘, 브리부딘, 시도포비르, 도코사놀, 포미비르센, 포스카르네트, 트로만타딘, 이미퀴모드, 포도필로톡신, 엔테카비르, 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비르, 테노포비르, 보세프레비르, 텔라프레비르, 플레코나틸, 아르비돌, 아만타딘, 리만타딘, 오셀타미비르, 자나미비르, 페라미비르, 이노신, 인터페론(예를 들어, 인터페론 알파-2b, 폐기인터페론 알파-2a), 리바비린/타리바비린, 아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 디다노신, 지도부딘, 아프리시타빈, 스타피딘, 엘부시타빈, 라시비르, 암독소비르, 스타부딘, 잘시타빈, 테노포비르, 에파비렌즈, 네비라핀, 에트라비린, 텔피비린, 로비라이드, 텔라비르딘, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 로피나비르, 다루나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 암프레나비르, 인디나비르, 엔푸비르타이드, 마라비록, 비크리비록, PRO 140, 이발리주맙, 알테그라비르, 엘비테그라비르, 베비리마트, 또는 비베콘이다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 IFN- α 이다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제와 병용하여 리바비린 및 IFN- α 를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리카나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제

이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 매일 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회 또는 그 이상 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day의 투여량으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th2 극성화된 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 활성화된 CD8+ 세포독성 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비율을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th2 사이토카인의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-10, IL-4 또는 IL-13 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th1 사이토카인의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-2, GM-CSF, IFN- γ , IL-12(p70) 및 TNF- α 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 세포독성 CD8+ T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK의 시스테인 481에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK 및 ITK의 키나제 활성을 공유결합적으로 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 면역 세포 조절제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 면역 조절제는 T 세포 면역 조절제이다. 일부 실시 형태에서, 면역 조절제는 재조합 T 세포, 백신, 사이토카인, 인터류킨, 케모카인, 사이토카인 유도인자, 인터류킨 유도인자, 케모카인 유도인자, 또는 면역조절 항체이다. 일부 실시 형태에서, 면역 조절제는 시플류셀-T이다.

[0016]

소정 실시 형태에서, 대상체의 백신화(vaccination)의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 백신과 병용하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 백신은 동시적으로, 순차적으로, 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 백신은 종양 항원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 바이러스, 세균, 또는 기생충으로부터의 항원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 약독화 바이러스 또는 불활성화 바이러스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 약독화 세균 또는 사세균(killed bacteria)을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.

[0017]

소정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제; 및 항바이러스제를 포함하는 조성물이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 사이토카인, 프로테아제 억제제 또는 뉴클레오시드 유사체를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 리바비린을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 IFN- α 를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 리바비린 및 IFN- α 를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 브루톤 티로신 키나제(BTK) 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.

- [0018] 소정 실시 형태에서, Th1 반응이 억제되고 Th2 반응이 향상되는 사이토카인 프로파일을 특징으로 하는 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 용도가 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0019] 소정 실시 형태에서, Th1 반응이 억제되고 Th2 반응이 향상되는 사이토카인 프로파일을 특징으로 하는 암을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 용도가 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0020] 소정 실시 형태에서, 암을 가진 대상체에서 Th1:Th2 바이오마커 비를 증가시키기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 용도가 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0021] 소정 실시 형태에서, 암을 가진 대상체에서 Th1:Th2 바이오마커 비를 증가시키기 위한 약제를 제조하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 용도가 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0022] 소정 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 T-세포 악성종양을 가진 대상체를 치료하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)의 용도가 본 명세서에 기재되며, 본 용도에서 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0023] 소정 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여, 제1 항암 요법에 의한 치료 후에 T-세포 악성종양을 가진 대상체를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)의 용도가 본 명세서에 기재되며, 본 용도에서 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.
- [0024] 소정 실시 형태에서, Th2-매개 질병 또는 장애를 치료하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 용도를

기제한다. 일부 실시 형태에서, Th2-매개 질병 또는 장애는 암, 염증성 질병, 자가면역 질병 또는 병원성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.

[0025]

소정 실시 형태에서, Th2-매개 질병 또는 장애를 치료하기 위한 약제를 제조하기 위한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)의 용도가 기재된다. 일부 실시 형태에서, Th2-매개 질병 또는 장애는 암, 염증성 질병, 자가면역 질병 또는 병원성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 Th2 반응을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK, BTK, TEC, RLK/TXK 및 BMX 중에서 선택되는 하나 이상의 TEC 패밀리 키나제를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다.

도면의 간단한 설명

[0026]

도 1은 BTK-비의존성 항백혈병 잠재성을 나타내고 ITK뿐만 아니라 T-세포 활성화의 원위 마커들 및 Th2 신호전달의 성분들도 억제하는, ITK의 비가역적 분자 억제제로서의 이브루티닙을 예시한다. 도 1a는 이브루티닙에 대한 시험관내(*in vitro*) 키나제 검정 IC₅₀ 데이터를 예시한다. 비가역적이라고 여겨지는 표적들 모두는, 이브루티닙에 의해 공유 결합되는, BTK 내의 Cys481과 상동인 Cys 잔기를 함유한다. 도 1b는 ITK와 BTK 사이의 서열 및 도메인 상동성의 그래픽 묘사를 예시한다. 관련 인산화 부위뿐만 아니라 이브루티닙 비가역적 공유 결합 부위가 표시되어 있다. 도 1c는 결정화된 ITK(PDB 데이터뱅크 코드: 3QGW)의 활성 부위 내의 도킹된 이브루티닙의 인 실리코(*in silico*) 표현을 예시하는데, Cys442가 이브루티닙의 반응성 부위에 가깝게 접근해 있음을 보여주고 있다(하측 패널). 이브루티닙의 형상 및 화학적 상보성이 표면 표현에 도시되어 있다(상측 패널). 도 1d는 형광 프로브 검정을 사용하여 주르카트(Jurkat) 전 세포 용해물(whole cell lysate)에서 이브루티닙에 의해 비가역적으로 결합된 총 ITK의 %비가역적 점유율을 계산한 것을 예시한다. 에러 바(error bar) = s.e.m. 도 1e는 E μ TCL1 마우스로부터 유래된 CD8 T-세포 백혈병에서의 상대 ITK 및 BTK mRNA 수준의 qRT-PCR 분석을 예시한다. 대조군으로서 건강한 C57BL/6 마우스로부터의 비장세포를 사용하여 프파플(Pfaff1) 방법에 의해 배수 변화(fold change)를 계산한다. 에러 바 = s.e.m. 도 1f는 72시간 시험관내 CD8 T-세포 백혈병 비장세포 배양물에 대해 수행된 아넥신 V/PI 생존력 검정을 예시한다. 5회의 반복 시험에 걸친 데이터를 평균하고 비처리 샘플들에 대해 정규화하였으며; 3개의 독립된 공여자 마우스로부터의 세포들을 검사하였다. 에러 바, s.e.m. 도 1g는 형광 프로브 검정을 사용하여, CLL을 위한 매일 경구 이브루티닙 요법 직전에(투약 전) 그리고 8일째(이브루티닙)에 얻은 저온보존된 PBMC에서의 이브루티닙에 의한 ITK의 %비가역적 점유율을 계산한 것을 예시한다(n=8). 에러 바 = s.e.m. 도 1h는 이브루티닙으로 전처리된 2시간 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 주르카트 전 세포 용해물의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 pITK-Y180, 총 ITK, pI κ B α -S_{32/36}, 총 I κ B α , 및 액틴에 대해 프로빙하였다. 도 1i는 이브루티닙으로 전처리된 2시간 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 주르카트 전 세포 용해물의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 pSTAT6-Y641, 총 STAT6, pI κ B α -S_{32/36}, 총 I κ B α , JunB, 및 액틴에 대해 프로빙하였다. 도 1j는 이브루티닙으로 전처리된 45분 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 주르카트 세포질 및 핵 용해물의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 NFAT(및 활성화된 과다-탈인산화 NFAT), Brg1(핵 로딩/loading) 대조군, 및 액틴(세포질 로딩 대조군)에 대해 프로빙하였다. 도 1h 내지 도 1j에서는, 최소 3회의 독립적인 실험으로 각각의 블롯을 반복하였다.

도 2는 이브루티닙이 ITK 유래 TCR 신호전달, 특이적 Th2 신호전달 경로는 억제하지만 1차 CD4 T-세포에서의 전체 증식 능력은 억제하지 않음을 예시한다. 도 2a는 건강한 공여자의 2시간 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 전 세포 용해물로부터 새로 단리된 이브루티닙 전처리 1차 CD4+ 세포의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 pITK-Y180, 총 ITK, pSTAT1-Y701, 총 STAT1, pSTAT6-Y641, 총 STAT6, pI κ B α -S_{32/36}, 총 I κ B α , JunB, 및 액틴에 대해 프로빙하였다. 도 2b는 건강한 공여자의 45분 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 세포질 및 핵 용해물로부터 새로 단리된 이브루티닙 전처리 1차 CD4+ 세포의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 NFAT(및 활성화된 과다-탈인산화 NFAT), Brg1, 및 액틴에 대해 프로빙하였다. (a-b) 최소 3회의 독립적인 실험으로 각각의 블

를 반복하였다. 도 2c는 항-CD3/항-CD28로 45분 동안 자극되고(또는 비자극되고), 고정되고, NFAT(녹색) 및 핵(DAPI-청색)에 대해 염색된, 건강한 공여자로부터 새로 단리된 이브루티닙 전처리 1차 CD4+ 세포의 면역형광 현미경법(A 및 B)을 예시한다. 활성화된 세포는 핵 구역 내의 NFAT의 유입에 의해 특징지어지고(녹색이 청색과 겹침 = 청록색(cyan), 백색 화살표로 표시되어 있다. 도 2d는 10개의 독립적인 면역형광 현미경 시야(패널 2c에 도시된 것과 상이한 공여자들)의 피어슨(Pearson) 상관 분석으로부터 도출되고 평균 비자극 값에 대해 정규화된 %상대 NFAT1/DAPI 공존(colocalization)을 예시한다. CSA, 사이클로스포린 A 처리를 추가 음성 대조군으로서 사용하였다. 예러 바, s.e.m. 도 2e는 CLL을 위한 이브루티닙 요법을 적용받기 직전인 투약 전에 또는 이를 받은 지 8일 후에 얻은 1시간 항-CD3/항-CD28 자극된 저온보존된 PBMC에서의 pPLC γ 1-Tyr783의 인유동(phosflow) 분석을 예시한다(n=11). 최소 400,000개의 사건(event)을 수집하였으며, 그래프는 각각의 샘플에서의 살아 있는 CD3+CD4+pPLC γ 1-Tyr783+ 사건들의 전체 퍼센트를 도시한다. 예러 바, s.e.m. 도 2f에서, 상측 패널: 건강한 공여자로부터의 CFSE 염색된, 새로 단리된 이브루티닙 전처리 및 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) CD4+ 세포를 시험관내에서 배양한 지 7일 후에 유세포측정(flow cytometry)에 의해 검정하였다. 하측 패널: 처음 1주로부터의 세포를 PKH26으로 재염색하고 시험관내 배양으로 추가 7일 동안 재자극하였다. 매주 끝에 유세포측정 분석을 수행하였다. 게이팅된(gated) 세포는 적어도 1회의 세포 분열을 나타낸다.

도 3은 ITK-C442에 비가역적으로 결합하는 이브루티닙을 예시하고, RLK 발현은 Th1 및 CD8 T-세포에서의 보상적인 키나제 활성을 제공한다. 도 3a는 이브루티닙 또는 대체 BTK 억제제로 전처리되고 항-CD3/항-CD28로 자극된, 새로 정제된 건강한 공여자 1차 CD4+ 세포로부터의 45분 핵 및 2시간 전 세포 추출물의 면역블롯 분석을 예시한다. 핵 추출물은 NFAT1 및 Brg1에 대해 프로빙하였으며; 전 세포 추출물은 pSTAT1-Y701, 총 STAT1, pSTAT6-Y641, 총 STAT6, pIkb α -S32/36, 총 Ikb α , JunB, 및 액틴에 대해 프로빙하였다. 도 3b는 형광 프로브 검정을 사용하여 주르카트 전 세포 용해물에서 이브루티닙(검정 막대) 또는 대체 BTK 억제제(빈 막대)에 의해 비가역적으로 결합된 총 ITK의 %점유율을 계산한 것을 예시한다. 예러 바, s.e.m. 도 3c는 주르카트-ITK442A, 주르카트-ITKwt, 및 주르카트 부모 세포주로부터의 증폭된 mRNA 상에서 수행된 생거(Sanger) 서열분석 반응 크로마토그램이다. 강조된 염기쌍들은 wt-Cys(TGC) 또는 돌연변이체-Ala(GCC)를 코딩하는 ITK 코돈 442에서의 최초 2개의 뉴클레오티드이다. 도 3d는 이브루티닙 전처리 및 45분 항-CD3/항-CD28 자극 후의 주르카트 부모, 주르카트-ITKwt, 및 주르카트-ITK442A의 핵 용해물의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 NFAT1 및 Brg1에 대해 프로빙하였다. 도 3e는 항-CD3/항-CD28 자극 Th1 및 Th2 극성화된 세포 배양물에서의 IL4(검정 막대 및 우측 Y축) 및 IFN γ (빈 막대 및 좌측 Y축) 배지 수준의 사이토카인 분석을 예시한다. 이들은 패널 f에서 이용된 것과 동일한 세포 배양물이다. 도 3f는 이브루티닙에 의한 전처리 후에 항-CD3/항-CD28로 45분(핵) 및 2시간(전 세포) 동안 자극된 Th1, Th2, 및 CD8 정제 1차 세포를 예시한다. 면역블롯 분석을 수행하여 NFAT 및 Brg1뿐만 아니라 pIkb α -S32/36, 총 Ikb α , 및 액틴에 대해서도 프로빙하였다. 도 3g는 평균 qRT-PCR 전달 사이클(Ct) 값을 주르카트 부모, 주르카트-EV(빈 백터), 및 주르카트-RLK의 안정한 클론에서 GAPDH(대조 유전자) 및 RLK에 대해 나타낸 것을 예시한다. 도 3h는 이브루티닙 전처리 및 45분 항-CD3/항-CD28 자극 후의 주르카트 부모, 주르카트-RLK, 및 주르카트-EV(빈 백터)의 핵 용해물의 면역블롯 분석을 예시한다. 블롯은 NFAT1 및 Brg1에 대해 프로빙하였다.

도 4는 CD4 T-세포들의 혼합 집단에서 Th2 활성화를 제한하고, 이에 따라 Th1 확장을 선택적으로 촉진시키는 이브루티닙을 예시한다. 도 4a는 이브루티닙 또는 비히클로 전처리된 벌크(bulk) 5일 항-CD3/항-CD28 자극 CD4+ T-세포 배양물에서의 IFN γ (좌측) 및 IL4(우측)의 세포내 염색 분석을 예시한다. 실험을 5회 반복하였으며, 동형 염색 대조군(isotype staining control)이 제공되어 있다. 도 4b는 이브루티닙으로 전처리되고 시험관내에서 3일 동안 항-CD3/항-CD28로 자극된(또는 비자극된) 벌크 CD4+ 배양물에서 JunB(상측) 및 Tbet(하측) 수준의 면역블롯 분석을 예시하며, 액틴이 로딩 대조군으로서 사용된다. 도 4c는 이브루티닙으로 전처리되고 항-CD3/항-CD28로 자극된 CLL 공여자로부터 새로 단리된 CD4+ 세포에서의 IFN γ (상측) 및 IL4(하측)의 세포내 염색을 예시한다. 도 4d는 이브루티닙으로 전처리되고 항-CD3/항-CD28로 자극된 건강한 공여자 CD4+ 세포에서의 IL4(빈 막대) 및 IFN γ (채워진 막대)의 정규화된 세포내 염색 분석을 예시한다(n=3). 예러 바, s.e.m. 도 4e는 이브루티닙으로 전처리되고 항-CD3/항-CD28로 자극된 CLL 환자로부터 유래된 CD4+ 세포에서 IL4(빈 막대, n=6) 및 IFN γ (채워진 막대, n=9)의 정규화된 세포내 염색 분석을 예시한다. 예러 바, s.e.m.

도 5는 Th2 우세 피부 리슈만편모충증의 생체내(*in vivo*) 모델에서의 이브루티닙 유도성 Th1 매개 L. 마조르(L. major) 면역을 예시한다. 도 5a는 L. 마조르 마우스 실험 시간경과의 개략적 표현을 예시한다. 2E6 정지기(stationary phase) L. 마조르 전편모충으로 감염시키기 2일 전에 마우스에 이브루티닙 또는 비히클을 최초로 접하게 하였다. 병변 크기를 9주 동안 추적하였으며, 주수 9(week 9)에서 희생시에 면역 상관(immune correlate)을 수집하였다. 도 5b는 배출(draining) 림프절로부터 단리된 림프구를 72시간 동안 L. 마조르 항원

으로 자극하고, 배양 상청액을 IL4 및 IL10에 대해 ELISA에 의해 분석한 것을 예시한다. 에러 바, s.e.m. 도 5c는 배출 림프절로부터 단리된 림프구를 72시간 동안 L. 마조르 항원으로 자극하고, 배양 상청액을 IFN γ 에 대해 ELISA에 의해 분석한 것을 예시한다. 이브루티닙 또는 비히클 처리군에서의 상대 Th1 및 Th2 면역을 비교하기 위하여 IFN γ 반응이 IL4(좌측 패널) 또는 IL10(우측 패널)과의 비로서 표시되어 있다. 도 5d는 비히클 및 이브루티닙으로 처리된 L. 마조르 감염 발바닥의 전 마운트 육안 조직 프레파라트(whole mount gross histological preparation)를 크기 비교를 위하여 센티미터 자와 함께 도시한 것을 예시한다. 피부 병변이 발바닥 밑면에 보인다. 도 5e는 발바닥 병변으로부터 얻은 기생충의 로그 회석이 표시되어 있는 것을 예시한다. 에러 바, s.e.m. 도 5f는 L. 마조르 감염의 9주 기간에 걸친 피부 병변 크기의 시간경과 분석을 예시한다. 측정을 매주 간격으로 실시하였다. 에러 바, s.e.m.

도 6은 인간 CLL 환자뿐만 아니라 TCL1 백혈병 마우스에서의 이브루티닙 스퀴잉된(skewed) Th1/Th2 혈장 사이토카인 및 IgG 하위동형이 백혈병/리스테리아증 마우스 모델에서 면역을 기능적으로 회복시키는 것을 예시한다. 도 6a는 경구 이브루티닙의 I상(phase I) 시험에 등록된 재연된 불응성 CLL 환자에서의 전치리로부터 일수 28(day 28)의 요법까지의 혈장 사이토카인 수준에서의 %상대 변경률을 예시한다. 도 6b는 물을 마시는 것을 통해 이브루티닙(n=12) 또는 비히클(n=13)을 투여한 지 연속된 7개월 후의 생후 8개월된 C57BL/6 E μ TCL1 마우스의 혈장 IgG1(Th2) 및 IgG2c(Th1) 하위동형 분석을 예시한다. 도 6c는 백혈병/리스테리아증 마우스 실험 시간경과의 개략적 표현을 예시한다. E μ TCL1 유전자이식 동물의 비장으로부터 정제된 백혈병 세포를 I.V. 주사를 통해 마우스에 생착(engraft)하였다. I.V. L. 모노사이토게네스(L. monocytogenes) 접종(5000 CFU)을 생착 후 14일에 수행하였다. 도 6d는 리스테리아 접종 후 2일째에의 IFN γ 의 혈장 사이토카인 분석을 예시하고, 도 6e는 리스테리아 접종 후 2일째에의 TNF α 의 혈장 사이토카인 분석을 예시한다. 도 6f는 리스테리아 접종 후 2일째에의 IL6의 혈장 사이토카인 분석을 예시한다. 도 6g는 리스테리아 M. 감염 후 8일째에의 말초 CD8+ T-세포의 OVA-MHC I 사랑체 분석을 예시한다. %사랑체 양성이 총수와 함께 표시되어 있다. 도 6h는 백혈병/리스테리아증 마우스 연구로부터의 OVA-MHC I 사랑체 양성 말초 CD8 T-세포의 시간경과 분석을 예시한다. 5000 CFU의 OVA 발현-리스테리아 m.을 일수 0에서 주입하였다. 에러 바, s.e.m. 도 6i는 감염 후 일수 2(상측 행) 및 일수 8(하측 행)에서의 중간 분석 시점들에서 1:3(그램 : 밀리리터)으로 희석된 마우스 간으로부터 유래된 리스테리아 M. 배양물을 예시한다. 콜로니 형성 단위(colony forming unit, CFU)는 각각의 플레이트로부터 계산된 것으로 표시되어 있다. 리스테리아 M. 접종물의 1:1000 희석은 사전-주입된 리스테리아 m.의 생존력을 확인시켜 준다.

도 7은 C57BL/6 E μ TCL1 마우스에서 발생하는 T-세포 백혈병의 유세포측정 분석을 예시한다. 종대된 비장, 상승된 림프구 카운트, 및 명백한 CD8+ T-세포 백혈병을 제시하는 동물로부터의 말초 혈액(PBMC)(A 내지 C), 비장 세포(비장)(D 내지 F), 골수(G 내지 I), 및 장관막 림프절(J 내지 L)의 유세포측정 분석. 세포들을 CD45+ 상에 게이팅하고, 이어서 CD5 및 CD19(좌측 패널들), CD3 및 CD4(중간 패널들), 및 CD3 및 CD8(우측 패널들)에 의해 분석하였다. CD5+CD19+ B-세포 백혈병이 종종 이러한 동물에서 CD3+CD5+CD8+ T-세포 백혈병에 수반되었다.

도 8은 CD8 선택된 T-세포 백혈병에서의 TCL1 종양단백질 발현의 면역블롯 분석을 예시한다. CD3+CD5+CD8+ T-세포 백혈병을 제시하는 C57BL/6 E μ TCL1 마우스 비장으로부터 단리된 정제된 CD8+ T-세포 및 CD19+ B-세포에서의 TCL1 단백질 수준(및 액틴 대조군)의 면역블롯 분석.

도 9는 T-세포 백혈병을 제시하는 C57BL/6 E μ TCL1 마우스로부터의 비장 및 흉선의 면역조직화학적 분석을 예시한다. IHC는 2차 림프구양 기관인, 비장(도 9a 및 도 9b) 및 흉선(도 9c 및 9d)이 T-림프구 계통의 CD3 세포 표면 마커를 발현하는 신생물성 원형 세포에 의해 확장되었음을 밝혀주었다(100X). 비장 속질(splenic pulp)은 어두운 호염기구성 적혈구 전구체들의 산재된 클러스터들(화살표)과 함께 다수의 열은 호염기구성 CD3+ 신생물성 T-림프구를 함유하였다(400X)(도 9e). 도 9f는 중간 정도의 양의 열은 호염기구성 세포질을 갖는 다수의 중간 크기의 원형의 신생물성 림프구들이 림프절의 피질 및 수질을 충전하고, 비장의 속질을 확장시키고, 흉선 피질 중에 산재되는 것을 예시하는데, 이는 B220(B-세포들)(도 9g)과는 대조적이다. 도 9f에서의 이들 세포는 림프절 및 흉선과 관련된 백색 지방 중에 광범위하게 분산된다. 이들 세포는 그들의 규칙적 특징부 및 낮은 유사 분열 속도에 의해 나타나는 바와 같이 상당히 잘 분화된 것으로 보인다. 면역조직화학적 분석은 이러한 종양 세포들이 T-세포 계통으로부터 발생되었음을 확인시켜 준다.

도 10은 1차 T-세포에서의 이브루티닙의 JAK3 억제 효과의 면역블롯 분석을 예시한다. 1차 T 세포를 로제트셉(RosetteSep) 인간 T 세포 농축 키트를 사용하여 단리하였으며, 1시간 동안 0, 0.01, 0.1 또는 1 μ M에서 PCI-32765 또는 CP-690, 550(JAK1/3 억제제)으로 처리하고 10분 동안 100 nM rhIL-2로 자극하였다. 블롯은 STAT5

(세포 신호전달 9358), pSTAT5(세포 신호전달 9359) 및 JAK3(세포 신호전달 3775)에 대해 프로빙하였다.

도 11은 이브루티닙으로 전처리되고 항-CD28 및 항-CD3을 통해 자극된 1차 CD4 T-세포의 면역블롯 분석을 예시한다. 건강한 공여자의 2시간 항-CD3/항-CD28 자극(또는 비자극) 전 세포 용해물로부터 새로 단리된 이브루티닙 전처리 1차 CD4+ 세포의 면역블롯 분석. 블롯은 pITK-Y₁₈₀, 총 ITK, pSTAT1-Y₇₀₁, 총 STAT1, pSTAT6-Y₆₄₁, 총 STAT6, pIκB α-S_{32/36}, 총 IκB α, JunB, 및 액틴에 대해 프로빙하였다.

도 12는 CD3+CD4+ 세포에서의 pPLC γ-Tyr783 분석에 대한 게이팅 전략을 예시한다. 최소 400,000개의 세포 사건들을 수집하고, 전방 및 측방 산란으로 게이팅하여 림프구를 단리하였다. 크기 선택된 세포들을 고정가능한 생사 마커(fixable live dead marker)를 사용하여 하위게이팅하였으며, 생 세포들을 CD3 및 CD4 상에 게이팅하여 이중 양성 세포들을 단리하였다. 살아 있는 CD3+CD4+를 pPLC γ 1-Tyr783 상에 게이팅하였으며, 상대 양성 및 음성 게이트들을 비자극 및 자극 대조군 샘플들에 기초하여 발생시켰다.

도 13은 이브루티닙 처리 전과 후의 나이브, 말단, 중심, 및 효과기 기억(naive, terminal, central, and effector memory) CD4+ T-세포의 유세포측정 분석을 예시한다. 건강한 공여자로부터 단리된 나이브(N)(CD62L+CD45RA+), 중심 기억(CM)(CD62L+CD45RA-), 효과기 기억(EM)(CD62L-CD45RA-), 및 말단 기억(TM)(CD62L-CD45RA+) CD4+ 선택된 T-세포의 유세포측정 분석. 세포들을, 분석 전에, 지시된 농도의 이브루티닙으로 전처리하고 24시간 동안 항-CD3/항-CD28로 자극(또는 비자극)하였다. 각각의 사분면에는 백분율이 표현되어 있으며, 각각의 행은 다양한 연령(30 내지 56세)의 상이한 건강한 공여자를 나타낸다.

도 14는 이브루티닙, 대체 BTK 억제제, 및 PCI-45292로부터의 시험관내 키나제 스크리닝 데이터를 예시한다. 이브루티닙, 대체 BTK 억제제, 및 PCI-45292에 대한 시험관내 키나제 검정 IC50 데이터. 비가역적이라고 여겨지는 표적들 모두는, 이브루티닙에 의해 공유 결합되는, BTK 내의 Cys488과 상동인 시스테인 잔기를 함유한다.

도 15는 대체 BTK 억제제의 화학적 구조를 예시한다.

도 16은 3개의 비가역적 BTK 억제제로 시험관내에서 처리된 백혈병 B-세포에서의 구조성 하류 BTK 신호전달(constitutive downstream BTK signaling)의 면역블롯 분석을 예시한다. CLL 공여자로부터의 새로 단리된 1 μM의 이브루티닙, PCI45292, 대체 BTK 억제제, 또는 비히클(DMSO) 처리된 1차 CD19+ B-세포로부터 전 세포 용해물의 면역블롯 분석. 블롯은 pERK, 총 ERK, 및 액틴에 대해 프로빙하였다.

도 17은 이브루티닙 또는 PCI-45292로 전처리된 주르카트 용해물에 대해 수행된 ITK 결합 프로브 검정을 예시한다. 형광 프로브 검정을 사용하여 이브루티닙(검정 막대) 또는 PCI-45292(빈 막대)에 의해 비가역적으로 결합된 주르카트 전 세포 용해물에서 총 ITK의 %점유율을 계산하였다. 에러 바, s.e.m.

도 18은 ITK 특이적 하류 신호전달이 이브루티닙에 의해서는 감쇄되지만 구조적으로 유사한 ITK 비-표적화 BTK 억제제에 의해서는 감쇄되지 않는다는 것을 예시한다. 이브루티닙 또는 PCI-45292로 전처리되고 항-CD3/항-CD28로 자극된, 새로 정제된 건강한 공여자 1차 CD4+ 세포로부터의 45분 핵 및 2시간 전 세포 추출물의 면역블롯 분석. 핵 추출물은 NFAT1 및 Brg1에 대해 프로빙하였으며(도 18a 및 도 18b); 전 세포 추출물은 pSTAT1-Y701, 총 STAT1, JunB, 및 액틴에 대해 프로빙하였다(도 18c 및 도 18d).

도 19는 B 및 CLL 세포 사이토카인 mRNA 분석이 IL10, IL13, IL4, 또는 IFN γ의 어떠한 이브루티닙-유도 조절도 밝혀주지 못한다는 것을 예시한다. CD19+ B-세포 및 CLL 세포는 이브루티닙에 대한 투약 전에 그리고 28일 후에 말초 혈액으로부터 단리하였다. IL10, IL13, IL4, 및 IFN γ mRNA 수준의 전사체-특이적 qRT-PCR 분석을 GAPDH와 비교하였으며, 이어서 프파플 배수-변화 계산을 사용하여 일수 28의 수준과 비교하였다.

도 20은 OVA-사량체 양성 CD8 T-세포를 위한 게이팅 전략을 예시한다. (1) T 및 B 림프구를 위한 FS/SS 게이트. 백게이팅(backgating)은 이 게이트가 모든 CD19/CD4/CD8 양성 사건들을 포함함을 입증하였다. (2) FS-피크 대 FS-면적 도표를 사용하여 싱글렛 사건들 상에 게이팅함. (3) CD19+ B-세포를 제외시킴. (4) CD4+ 및 CD8+ T-세포 상에 게이팅함. (5) 사량체 분석을 위하여 CD8+ T-세포 상의 게이트를 리파이닝함. 사량체 양성 CD8 T-세포를 위한 게이트를, 리스테리아 주입 7일 전에 기준선 사량체 염색을 사용하여 개체 기준으로 발생시켰다. 0.04% 미만의 CD8+ 사건이 일수 -7에서 사량체 양성을 나타내도록 사량체 양성 게이트를 설정하였다.

도 21은 IFN γ의 상승된 수준으로 인한 Th1/Th2 스큐잉을 입증하는 이브루티닙 PCYC-04753 I상 임상 시험을 예시한다. 도 21a는 CLL 환자에서 I상 PCYC-04753 연구의 종료 시점에서의 사이토카인 및 케모카인 반응을 예시한다. Th2형 마커인 IL10, IL4, IL13, MIP1 α, MIP1 β 및 MDC는 이브루티닙 요법의 전처리로부터 일수 28까지 감소를 나타내었다. 대조적으로, Th1형 마커인 IFN γ는 I상 연구 동안 증가를 나타내었다. Th1형 사이토카인

인 가용성 CD40L(sCD40L)은 I상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 환자에서 감소를 보여주었다. 도 21b는 CLL 환자에서 I상 PCYC-04753 연구의 종료 시점에서의 Th1 및 Th2 반응을 예시한다. 데이터는 혈청 마커인 IL4, IL13 및 sCD40L의 감소 및 IFN γ 의 증가를 입증하였다.

도 22는 코호트 4 연구의 일부로서 고위험 RR CLL 환자에서의 사이토카인/케모카인 반응에 대한 이브루티닙 효과를 예시한다. 데이터는 IL10, IL8, MCP-1, MDC, MIP1 α , 및 MIP1 β 를 포함한 혈청 Th2형 사이토카인의 수준에 있어서 이브루티닙 요법의 전처리로부터 일수 28까지 감소를 입증하였다. Th2형 사이토카인 IL6의 수준은 이브루티닙 요법 과정 동안 일정하게 유지되었다. Th1형 사이토카인 TNF- α 의 수준 또한 이브루티닙 요법 과정 동안 감소되었다.

도 23은 외투막 세포 림프종(mantle cell lymphoma) 환자에서의 Th1/Th2 스쿠잉에 대한 이브루티닙 효과를 예시한다. IL10(도 23a), MIP1 β (도 23b), sCD40L(도 23c), IL13(도 23d), IL4(도 23e) 및 IFN γ (도 23f)를 포함한 사이토카인 및 케모카인의 수준을 일수 0, 일수 1에서 4시간째, 일수 1에서 24시간째, 일수 15 및 일수 29에 측정하였다. IL10, IL13 및 IL4의 수준에 있어서의 감소가 이브루티닙 처리 후에 관찰되었다. 이는 IFN γ 수준의 증가와 침예하게 대조되었다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

소정 용어

달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용되는 모든 기술적 및 과학적 용어는 청구된 주제가 속한 본 기술분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 달리 언급되지 않는 한, 모든 특허, 특허출원, 공개 출원 및 공보, 진뱅크(GENBANK) 서열, 웹사이트 및 본 명세서의 전체 개시내용을 통해 언급된 기타 간행물이 전체적으로 참고로 포함된다. 본 명세서에서의 용어에 대해 복수의 정의가 있는 경우에는, 이 섹션에서의 정의가 우선한다. URL 또는 다른 그러한 식별자 또는 주소를 참고하는 경우에, 그러한 식별자는 변경될 수 있고 인터넷 상에서의 특정 정보가 변동될 수 있지만, 등가의 정보가 알려져 있으며, 예컨대 인터넷 및/또는 적절한 데이터베이스를 검색함으로써 이에 용이하게 접근할 수 있음이 이해된다. 그에 대한 참고는 그러한 정보의 이용가능성 및 공공 전파를 입증한다. 일반적으로, 세포 배양, 세포 감염, 항체 생산 및 분자 생물학 방법에 대한 절차는 당업계에서 일반적으로 사용되는 방법이다. 그러한 표준 기법은, 예를 들어 참고 매뉴얼, 예컨대 이블테면 문헌[Sambrook et al. (2000)] 및 문헌[Ausubel et al. (1994)]에서 찾을 수 있다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 단수형("a", "an" 및 "the")은 그 문맥에 달리 명확히 나타나 있지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다. 본 출원에서, 단수의 사용은 구체적으로 달리 언급되지 않는 한 복수를 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 달리 언급되지 않는 한, "또는"의 사용은 "및/또는"을 의미한다. 더욱이, 용어 "포함하는"뿐만 아니라 다른 형태들(예를 들어, "포함하다", "포함한다", 및 "포함되는")의 사용은 제한적이지 않다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 범위 및 양은 "약" 특정 값 또는 범위로 표현될 수 있다. 약은 또한 정확한 양을 포함한다. 그러므로 "약 40 mg"은 "약 40 mg"과 또한 "40 mg"을 의미한다. 일반적으로, 용어 "약"은 실험 오차 내에 있을 것으로 예측되는 양을 포함한다.

본 명세서에 사용되는 같이, 용어 "비가역적 억제제"는, 표적 단백질(예를 들어, 키나제)과의 접촉시에 그 단백질과 또는 그 단백질 내에 새로운 공유 결합의 형성을 야기시킴으로써, 그 후의 비가역적 억제제의 존재 또는 부재에 상관없이 표적 단백질의 생물학적 활성들 중 하나 이상(예를 들어, 포스포트랜스퍼라제 활성)이 감소되게 하거나 또는 파괴되게 하는 화합물을 지칭한다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "ACK"와 "접근가능 시스테인 키나제(Accessible Cysteine Kinase)"는 동의어이다. 이들은 접근가능 시스테인 잔기를 갖는 키나제를 의미한다. ACK에는 BTK, ITK, Bmx/ETK, TEC, EGFR, HER4, HER4, LCK, BLK, C-src, FGR, Fyn, HCK, Lyn, YES, ABL, Brk, CSK, FER, JAK3, SYK가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제"는 공유결합성 TEC 키나제 패밀리의 키나제 단백질의 하나 이상의 활성을 감소시키거나 또는 억제하는 임의의 비가역적 억제제를 지칭한다. 공유결합성 TEC 키나제 패밀리의 예시적인 구성원에는 ITK(IL-2-유도성 T-세포 키나제), BTK(브루톤 티로신 키나제), TEC, RLK/TXK(휴면 림프구 키나제) 및 BMX(골수 키나제)가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 키나제 패밀리의 2개 이상의 구성원을 억제한다. 일부 실시 형태에서,

공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK 및 BTK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유 결합함으로써 ITK를 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK의 시스테인 481에 공유 결합함으로써 BTK를 억제한다.

[0034] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 키나제 활성의 억제는 억제제의 부재 하에서의 동일한 활성과 비교하여, 억제제의 존재 하에서의 키나제 활성의 감소를 지칭한다.

[0035] 용어 "암" 및 "암성(cancerous)"은, 전형적으로 비조절(unregulated) 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 질환을 지칭하거나 또는 기재한다. 암의 예에는 B-세포 림프증식성 장애(BCLD), 예컨대 림프종 및 백혈병, 및 고형 종양이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0036] 암과 관련하여 "불응성"은 특정 암이 특정 치료제에 의한 요법에 내성을 나타내거나 또는 무반응인 것으로 의도된다. 암은 특정 치료제에 의한 치료의 개시부터 특정 치료제에 의한 요법에 불응성이거나(즉, 치료제에 대한 초기 노출에 무반응이거나), 또는 치료제에 의한 제1 치료 기간의 과정에 걸쳐 또는 치료제에 의한 후속 치료 기간 동안 치료제에 대해 내성을 일으킨 결과로서 특정 치료제에 의한 요법에 불응성이다.

[0037] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, IC₅₀은 최대 반응을 측정하는 검정에서 최대 반응의 50% 억제, 예컨대 TEC 키나제의 50% 억제를 달성하는 특정 시험 화합물의 양, 농도 또는 투여량을 지칭한다.

[0038] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, EC₅₀은 특정 시험 화합물에 의해 유도되거나, 유발되거나 또는 강력해지는 특정 반응의 최대 발현의 50%에서 용량-의존성 반응을 유발시키는 특정 시험 화합물의 투여량, 농도 또는 양을 지칭한다.

[0039] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료" 및 기타 문법적으로 등가인 표현은 예방학적으로 및/또는 치료학적으로 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상을 경감(alleviating), 감퇴(abating) 또는 개선(ameliorating)하거나, 질병 또는 질환의 하나 이상의 추가 증상의 발현, 중증도 또는 빈도를 개선, 예방 또는 감소시키거나, 질병 또는 질환의 하나 이상의 증상의 근본적인 대사성 원인을 개선 또는 예방하거나, 질병 또는 질환을 억제하는, 예컨대 이를테면 질병 또는 질환의 발생을 정지시키거나, 질병 또는 질환을 완화시키거나, 질병 또는 질환의 퇴행을 야기시키거나, 질병 또는 질환에 의해 야기된 질환을 완화시키거나, 또는 질병 또는 질환의 증상을 억제하는 것을 포함한다.

[0040] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 예방 또는 예방법은 질병 또는 질환을 발생시킬 위험의 감소를 지칭한다.

[0041] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량", "치료학적 유효량" 또는 "약제학적 유효량"은 장애를 치료하기에 충분한 BTK 억제제 화합물의 양을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 결과는 장애의 징후, 증상, 또는 원인의 감소 및/또는 경감이거나, 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 원하는 변경이다. 예를 들어, 치료학적 용도에 대한 "유효량"은 장애에 있어서의 임상적으로 유의한 감소를 제공하는 데 필요한 본 명세서에 개시된 BTK 억제제 화합물을 포함하는 조성물의 양이다. 임의의 개별 경우에서의 적절한 "유효"량은 임의의 적합한 기법(예를 들어, 용량 점증 연구)을 사용하여 결정된다.

[0042] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용되는"은 본 명세서에 기재된 BTK 억제제 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 파괴하지 않고, 비교적 비독성인 물질(예를 들어, 담체 또는 희석제)을 지칭한다(즉, 이러한 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기시키지 않고서 또는 그것이 함유된 조성물의 성분들 중 어느 것보다도 해로운 방식으로 상호작용하지 않고서 개체에게 투여된다).

[0043] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "최소 잔존 질병(MRD)"은, 환자가 관해기일 때(즉, 질병의 어떠한 증상 또는 징후도 없을 때), 치료 동안 또는 치료 후에 환자에게 남아 있는 소수의 암 세포를 지칭한다.

[0044] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "생존"은 살아 있는 상태를 유지하는 환자를 지칭하고, 무질병 생존(DFS) 및 전체 생존(OS)을 포함한다. 생존은 카플란-마이어(Kaplan-Meier) 방법에 의해 평가되고, 생존에서의 임의의 차이는 층별 로그-순위 검정을 사용하여 계산된다.

[0045] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "무질병 생존(DFS)"은 치료 개시로부터 또는 초기 진단으로부터 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 또는 그 이상과 같은 규정된 기간 동안, 암의 복귀 없이, 살아 있는 상태를 유지하는 환자를 지칭한다. 일 실시 형태에서, DFS는 치료-의향(intent-to-treat) 원칙에 따라 분석되며, 즉 환자들은 그들에게 배정된 요법에 기초하여 평가된다. DFS의 분석에서 사용되는 사건에는 암의 국소, 국부 및 원격 재발, 속발성 암의 발생, 및 이전 사건(예를 들어, 암 재발 또는 2차 원발성 암)을 갖지 않는 환자에서

의 임의의 원인으로부터의 사망이 포함된다.

- [0046] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "전체 생존"은 치료 개시로부터 또는 초기 진단으로부터 약 1년, 약 2년, 약 3년, 약 4년, 약 5년, 약 10년, 또는 그 이상과 같은 규정된 기간 동안 살아 있는 상태를 유지하는 환자를 지칭한다.
- [0047] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "생존 연장" 또는 "생존 가능성 증가"는 DFS 및/또는 OS의 증가를 지칭하거나, 또는 치료되지 않은 환자에 대하여(즉, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제로 치료되지 않은 환자에 대하여), 또는 대조군 치료 프로토콜, 예컨대 단지 화학치료제 또는 생물학적 작용제, 예컨대 특정 암에 대한 표준 치료(standard of care)에서 사용되는 것들에 의한 치료에 대하여 치료된 환자에서의 주어진 시점에서 살아 있는 상태를 유지하고/하거나 무질병일 가능성의 증가를 지칭한다. 생존은 치료 개시 후 또는 초기 진단 후, 적어도 약 2개월, 4개월, 6개월, 9개월, 또는 적어도 약 1년, 또는 적어도 약 2년, 또는 적어도 약 3년, 또는 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 등 동안 모니터링된다.
- [0048] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "병행적으로(concurrently)"는 둘 이상의 치료제의 투여에서, 그러한 투여의 적어도 일부분이 시간 내에 중첩되는 투여를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용된다. 따라서, 병행 투여는 하나 이상의 작용제(들)의 투여가 하나 이상의 다른 작용제(들)의 투여를 중단시킨 후에 계속될 때의 투약 계획(dosing regimen)을 포함한다.
- [0049] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "단일요법"은 치료 기간의 과정 동안 암 또는 종양의 치료를 위해 단일 치료제만을 포함하는 치료 계획(therapeutic regimen)을 지칭한다. 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 사용하는 단일요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 치료 기간 동안 추가 항암 요법의 부재 하에서 투여되는 것을 의미한다.
- [0050] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "애주버트 요법"은 1차 요법과 병용하여 적용되거나 또는 그 후에 적용되어서, 그러한 첫 번째 요법의 효과를 향상시키거나 또는 변형시키는 요법을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 국소 또는 전이성 암의 질병 재발의 위험을 감소시키도록 하기 위하여, 암 요법용 애주버트가 항암 요법에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 백신의 효능을 향상시키기 위하여, 항암 백신 또는 항바이러스 백신 요법과 같은 백신 요법용 애주버트가 백신과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스 요법의 효능을 향상시키기 위하여, 바이러스성 요법용 애주버트가 하나 이상의 항바이러스제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 개체에 투여되는 애주버트 요법은 개체에서 Th1 또는 세포독성 면역 반응을 향상시킨다.
- [0051] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "표준 치료" 요법은 특정 질병 또는 장애를 치료하기 위하여 일상적으로 사용되는 요법을 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "표준 치료" 화학요법은 특정 암을 치료하기 위하여 일상적으로 사용되는 화학치료제를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "표준 치료" 항바이러스 요법은 특정 바이러스 감염을 치료하기 위하여 일상적으로 사용되는 항바이러스제를 지칭한다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "표준 치료" 항세균 요법은 특정 세균성 감염을 치료하기 위하여 일상적으로 사용되는 항세균제를 지칭한다.
- [0052] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, "근치 수술"은 그 용어가 의학적 내에서 사용되는 바와 같이 사용되며, 전형적으로 결과가 잠재적으로 치유가능한 수술을 지칭한다. 근치 수술에는, 예를 들어, 종양의 제거 또는 절제로 이어지는 외과적 또는 다른 시술이 포함되며, 이러한 시술에는 육안으로 보이는 모든 종양의 제거 또는 절제로 이어지는 것들이 포함된다. 근치 수술에는, 예를 들어, 종양의 완전한 또는 치유적 절제 또는 완전한 육안 절제가 포함된다. 근치 수술에는 하나 이상의 스테이지로 일어나는 시술이 포함되며, 예를 들어 하나 이상의 외과적 또는 다른 시술이 종양의 절제 전에 수행되는 멀티-스테이지 외과적 시술이 포함된다. 근치 수술에는 종양을 포함하는 이환된 기관, 기관의 부분 및 조직뿐만 아니라 주위 기관, 예컨대 림프절, 기관의 부분, 또는 조직을 제거 또는 절제하기 위한 시술이 포함된다.
- [0053] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "암" 및 "암성"은, 전형적으로 비조절 세포 성장을 특징으로 하는 포유류에서의 생리학적 질환을 지칭하거나 또는 기재한다. 양성 및 악성 암뿐만 아니라 휴면 종양 또는 미세전이(micrometastasis)가 이러한 정의 내에 포함된다. 용어 암은 고형 종양 및 혈액암을 포함한다. 암의 예에는 암종, 림프종, 아세포종, 육종, 및 백혈병이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 그러한 암의 더 상세한 예에는 하기가 포함된다: 편평 세포암, 폐암(소세포 폐암, 비소세포 폐암, 폐의 선암종, 및 폐의 편평 세포 암종을 포함함), 복막암, 간세포암, 위암 또는 복부암(위장암을 포함함), 췌장암, 교아세포종, 자궁경부암, 난소암, 간암, 방광암, 간세포암, 유방암, 결장암, 결직장암, 자궁내막 또는 자궁 암종, 타액선 암종, 신장암, 간암, 전

림프선암, 외음부암, 난소암, 갑상선암, 근위 또는 원위 담관 암종, 간 암종 및 다양한 유형의 두경부암, T-세포 림프종뿐만 아니라 B-세포 림프종 - 저등급/여포성 비호지킨 림프종(NHL); 소림프구성(SL) NHL; 중등급/여포성 NHL; 중등급 미만성 NHL; 고등급 면역아구성 NHL; 고등급 림프아구성 NHL; 고등급 소비분할 세포(small non-cleaved cell) NHL; 거대 질병(bulky disease) NHL; 외투 세포 림프종; AIDS-관련 림프종; 및 발덴스트롬 거대 글로블린혈증을 포함함 -; 만성 림프구성 백혈병(CLL); 급성 림프아구성 백혈병(ALL); 모발상 세포 백혈병; 만성 골수아구성 백혈병; 및 이식후 림프증식성 장애 (PTLD)뿐만 아니라, 모반증, 부종(예컨대, 뇌 종양과 관련된 것), 및 메이그스 증후군(Meigs' syndrome)과 관련된 비정상 혈관 증식.

[0054]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "T-헬퍼 2형(Th2)-매개 질병"은 Th2 사이토카인의 과다생산을 특징으로 하는 질병을 의미하며, 이에는 T-세포들의 Th2 아형으로의 과다생산 또는 그로의 분화에 있어서의 편재(bias)로부터 기인된 것들이 포함된다. 그러한 질병에는, 예를 들어 하기가 포함된다: 암(예를 들어, 혈액 악성종양 및 고형 종양), 감염성 질병(예를 들어, 레이스마니아 마조르, 리스테리아 모노사이토게네스, 마이코박테리움 레프라에, 칸디다 알비칸스, 톡소플라스마 곤디, C형 간염 바이러스(HCV), 호흡기 세포 융합 바이러스(RSV), 인간 면역결핍 바이러스(HIV)에 의한 감염의 증악 및 알리지성 장애, 예컨대 아나필락시스 과민증, 천식, 알리지성 비염, 아토피성 피부염, 봄철 결막염, 습진, 두드러기 및 식품 알러지, 자가면역 질병, 염증성 질병, 염증성 장 질병, 궤양성 결장염, 전신 홍반성 루푸스, 중증 근무력증, 전신 진행성 피부경화증, 류마티스성 관절염, 간질성 방광염, 하시모토병, 바세도병, 자가면역 용혈 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반증, 궂파스처 증후군, 위축성 위염, 악성 빈혈, 에디슨병, 천포창, 유사천포창, 수정체 포도막염, 교감성 안염, 원발성 담즙성 간경변, 활성 만성 간염, 쇼그렌 증후군, 다발성 근염, 피부근염, 결절성 다발동맥염, 류마티스성 열, 사구체신염(루푸스 신염, IgA 신장병증 등), 알리지성 뇌염, 아토피성 알리지성 질병(예를 들어, 기관지 천식, 알리지성 비염, 알리지성 피부염, 알리지성 결막염, 화분증, 두드러기, 식품 알러지 등), 옌 증후군, 봄철 결막염 및 과호산구성 증후군.

[0055]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "전이"는 암이 그의 1차 부위로부터 체내의 다른 장소들로 퍼진 것을 지칭한다. 소정 실시 형태에서, 암 세포가 원발성 종양으로부터 분리되어 나오고, 림프관 및 혈관 내로 침투하고, 혈류를 통해 순환하고, 체내 어딘가 다른 곳의 정상 조직에서 먼 병소에서 성장한다(전이한다). 소정 실시 형태에서, 전이는 국소 또는 원격이다. 전이는, 종양 세포에 따라, 원발성 종양으로부터의 분리, 혈류를 통한 이동, 및 원격 부위에서의 정지의 순차적인 과정인 것으로 여겨진다. 새로운 부위에서, 세포는 혈액 공급을 확립하고 성장해서 생명-위협 덩어리를 형성시킨다. 종양 세포 내의 자극적 및 억제적 분자 경로 둘 모두가 이러한 거동을 조절하고, 원격 부위에서의 종양 세포와 숙주 세포 사이의 상호작용이 또한 중요하다.

[0056]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "암 재발", "암 재연", "재연된 또는 불응성 질병"이 치료 후의 암의 복귀를 지칭하기 위하여 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되며, 이에는 원발성 기관에서의 암의 복귀뿐만 아니라 암이 원발성 기관의 외부로 복귀하는 원격 재발도 포함된다.

[0057]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "암 재발 또는 재연의 고위험"에 있는 대상체는 암의 재발을 경험할 더 큰 기회를 갖는 자이다. 대상체의 위험 수준은 숙련된 의사에 의해 판정될 수 있다.

[0058]

"암 재발 또는 재연의 위험 감소"는 치료되지 않은 환자에 대하여(즉, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제로 치료되지 않은 환자에 대하여), 또는 대조군 치료 프로토콜, 예컨대 단지 화학치료제, 예컨대 특정 암에 대한 표준 치료에서 사용되는 것들에 의한 치료에 대하여 암의 재발을 경험하게 될 가능성을 감소시키는 것을 의미한다. 암 재발은 치료 개시 후 또는 초기 진단 후, 적어도 약 2개월, 4개월, 6개월, 9개월, 또는 적어도 약 1년, 또는 적어도 약 2년, 또는 적어도 약 3년, 또는 적어도 약 4년, 또는 적어도 약 5년, 또는 적어도 약 10년 등 동안 모니터링된다.

[0059]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "항암 요법"은 암을 치료하기에 유용한 요법을 지칭한다. 항암 치료제의 예에는, 예를 들어 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 수술, 화학치료제, 생물학적 작용제, 성장 억제제, 세포독성제, 나노입자제, 방사선 요법에 사용되는 작용제, 광역학 요법에 사용되는 작용제, 온열 요법(예를 들어, 고주파 절제)에 사용되는 작용제, 항혈관생성제, 아포토시스제(apoptotic agent), 항류블린제, siRNA제, 효소/전구약물제, 핵산제, 올리고핵티드제, 및 암을 치료하기 위한 다른 작용제, 예컨대 항-HER-2 항체, 항-CD20 항체, 표피 성장 인자 수용체(EGFR) 길항제(예를 들어, 티로신 키나제 억제제), HER1/EGFR 억제제(예를 들어, 에를로티닙(타르세바(Tarceva)®), 혈소판 유래 성장 인자 억제제(예를 들어, 글리벡®(이마티닙 메실레이트)), COX-2 억제제(예를 들어, 셀레콕싹), 인터페론, 사이토카인, 다음 표적들 ErbB2, ErbB3, ErbB4, PDGFR-베타, BlyS, APRIL, BCMA 또는 VEGF 수용체(들), TRAIL/Apo2 중 하나 이상에 결합되는 길항제(예를 들어, 중화 항

체), 및 기타 생물활성제 및 유기 화학제, 또는 이들의 조합.

[0060]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "세포독성제"는 세포의 기능을 억제 또는 방해하고/하거나 세포의 파괴를 야기시키는 물질을 지칭한다. 이 용어는 방사성 동위원소, 화학치료제, 및 독소, 예컨대 세균, 진균, 식물 또는 동물 기원의 소분자 독소 또는 효소적으로 활성인 독소 - 이의 단편(fragment) 및/또는 변이체를 포함함 - 를 포함하는 것으로 의도된다.

[0061]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, "화학치료제"는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이다. 화학치료제의 예에는 암의 치료에 유용한 화학적 화합물이 포함된다. 화학치료제의 예에는 하기가 포함된다: 알킬화제, 예컨대 리톡시맙, 카르필조밋, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레블리미드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타타티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테오밋, 펜토스타틴, 엔도스타틴, 리토나비르, 케토코나졸, 티오테파 및 사이톡산(CYTOXAN)® 사이클로포스파미드; 알킬 설포네이트, 예컨대 부셀판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조도파, 카르보퀸, 메투레도파, 및 우레도파; 에틸렌이민 및 메틸아밀아민 - 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸올로멜라민을 포함함 -; 아세토게닌(특히, 블라타신 및 블라타시논); 캄포테신(합성 유사체 토포테칸을 포함함); 브리오스타틴; 칼리스타틴; CC-1065(그의 아도젤레신, 카르젤레신 및 비젤레신 합성 유사체를 포함함); 크립토피신(특히 크립토피신 1 및 크립토피신 8); 돌라스타틴; 두오카르마이신(합성 유사체 KW-2189 및 CB1-TM1을 포함함); 엘레우테로빈; 판크라티스타틴; 사르코디티인; 스폰지스타틴; 질소 머스타드, 예컨대 벤다무스틴, 클로람부실, 클로르나파진, 클로로포스파미드, 에스트라무스틴, 이포스파미드, 메클로레타민, 메클로레타민 옥사이드, 하이드로클로라이드, 멜팔란, 노뎀비친, 페네스테린, 프레드니무스틴, 트로포스파미드, 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 및 라니무스틴; 항체, 예컨대 엔다이아인 항체(예를 들어, 칼리케아미신, 특히 칼리케아미신 감마 11 및 칼리케아미신 오메가 11(예를 들어, 문헌[Agnew, Chem IntL. Ed. Engl., 33: 183-186 (1994)] 참조); 다이네미신 - 다이네미신 A를 포함함 -; 비스포스포네이트, 예컨대 클로드로네이트; 에스페라미신; 이뿐만 아니라 네오키르지노스타틴 발색단 및 관련 색소단백질 엔다이아인 항생물질 발색단), 아클라시노마이신, 악티노마이신, 오프라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 캅티노마이신, 카라비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이시니스, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데토루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 아드리아마이신(ADRIAMYCIN)® 독소루비신(모르폴리노-독소루비신, 시아노모르폴리노-독소루비신, 2-피롤리노-독소루비신 및 데옥시독소루비신을 포함함), 에피루비신, 예소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 예컨대 미토마이신 C, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페플로마이신, 포트피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토트렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 염산 유사체, 예컨대 데노프테린, 메토트렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토프린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로겐, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스타놀, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스탄; 염산 보충물, 예컨대 프롤린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레볼린산; 에닐우라실; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트락세이트; 데포파민; 데메콜신; 디아지퀸; 엘포르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에포틸론; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌터난; 로니다민; 메이탄시노이드, 예컨대 메이탄신 및 안사미토신; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다물; 니트라에린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 로속산트론; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; PSK® 다당류 복합체(미국 오레곤주 유진 소재의 제이에이치에스 내추럴 프로덕츠(JHS Natural Products)); 게피티닙; 에를로티닙; 프로카르바진; 프레드니손; 라족산; 리족신; 시조피란; 스피로게르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2',2''-트라이클로로트라이에틸아민; 트라이코테센(특히, T-2 독소, 베라쿠린 A, 로리딘 A 및 안구이딘); 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미토라톨; 피포브로만; 가사이토신; 아라비노사이드("Ara-C"); 사이클로포스파미드; 티오테파; 탁소이드, 예를 들어 탁솔(TAXOL)® 파클리탁셀(미국 뉴저지주 프린세톤 소재의 브리스틀-마이어즈 스쿼브 온콜로지(Bristol-Myers Squibb Oncology)), 아브라세인(ABRAXAN E)® 크레모포-프리, 파클리탁셀의 알부민-조작된 나노입자 제형(미국 일리노이주 샴버그 소재의 아메리칸 파르마세우티컬 파트너즈(American Pharmaceutical Partners)), 및 탁소테레(TAXOTERE)® 독세탁셀(프랑스 안토니 소재의 롱-플랑 로러(Rhone-Poulenc Rorer)); 클로람부실; 겐자르(GEMZAR)® 겐시타빈; 6-티오구아닌; 메르캅토프린; 메토트렉세이트; 백금 유사체, 예컨대 시스플라틴, 옥살리플라틴 및 카르보플라틴; 빈블라스틴; 백금; 예

토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미톡산트론; 빈크리스틴; 나벨린® 비노렐린; 노반트론; 테니포사이드; 에다 트렉세이트; 다우노마이신; 아미노프테린; 켈로다; 이반드로네이트; 이리노테칸(캄프토사르(Camptosar), CPT-11)(5-FU 및 류코보린과 함께 이리노테칸의 치료 계획을 포함함); 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니딘(DMFO); 레티노이드, 예컨대 레틴산; 카페시타빈; 콤브레타스타틴; 류코보린(LV); 옥살리플라틴 - 옥살리플라틴 치료 계획(폴폭스(FOLFOX))을 포함함 -; CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도제, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성제 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제; 세포 증식을 감소시키는 하기의 억제제: PKC-알파, Raf, H-Ras, HDAC, Cyp3A4, IRAK, 프로테아제, AKT, Erk, JAK의 억제제(예를 들어, 특소리티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토포시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), EGFR의 억제제(예를 들어, 에를로티닙(타르세바®)) 및 VEGF-A의 억제제 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; GA-1101; 프로테오솜 억제제, 예컨대 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, 또는 MLN9708; R-406; 레날리노마이드; 스피로환형 피페리딘 유도제; 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물; ACK 억제제, 예컨대 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스)), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라로슈), 또는 HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드).

[0062]

이러한 정의에서는 중앙에 대한 호르몬 작용을 조절 또는 억제하도록 작용하는 항-호르몬제, 예컨대 하기가 포함된다: 항-에스트로겐제 및 선택적 에스트로겐 수용체 조절제(SERM) - 예를 들어, 타목시펜(놀바텍스(NOLVADEX)® 타목시펜을 포함함), 탈록시펜, 드룰록시펜, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤, 및 파레스톤® 토레미펜을 포함함 -; 부신에서의 에스트로겐 생산을 조절하는 효소 아로마타제를 억제하는 아로마타제 억제제, 예컨대 이를테면 4(5)-이미다졸, 아미노글루테티미드, 메가세(MEGASE)® 메게스트롤 아세테이트, 아로마신(AROMASIN)® 엑세메스탄, 포르메스테인, 파드로졸, 리비소르(RIVISOR)® 보로졸, 페마라(FEMARA)® 레트로졸, 및 아리미덱스(ARIMIDEX)® 아나스트로졸; 및 항-안드로겐제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프플라이드, 및 고세렐린; 이뿐만 아니라 트록사시타빈(1,3-다이옥솔란 뉴클레오시드 사이토신 유사체); 안티센스 올리고뉴클레오티드, 특히 부착 세포 증식에 관여하는 신호전달 경로에서 유전자의 발현을 억제하는 것들, 예컨대 이를테면 PKC-알파, Ralf 및 H-Ras; 리보자임, 예컨대 VEGF 발현 억제제(예를 들어, 안기오자임(ANGIOZYME)® 리보자임) 및 HER2 발현 억제제; 백신, 예컨대 유전자 요법 백신, 예를 들어 알로벡틴(ALLOVECTIN)® 백신, 류벡틴(LEUVECTIN)® 백신, 및 박시드(VAXID)® 백신; 프로류킨(PROLEUKIN)® rIL-2; 루르토테칸(LURTOTECAN)® 토포이소머라제 1 억제제; 아바렐릭스(ABARELIX)® rmRH; 및 상기 중 임의의 것의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체.

[0063]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "생물학적 작용제"는 단백질, 탄수화물, 지질 또는 핵산으로부터 유래되는 임의의 생물학적 분자를 지칭하는 일반적 용어이며, 질병의 치료에서 유용하다. 생물학적 작용제의 완전히 망라되지 않은 목록에는 하기가 포함된다: TNF 차단제(예를 들어, 에타네르셉트, 인플릭시맵, 아달리무맵, 세르톨리주맵 페골, 및 골리무맵); 인터류킨 1(IL-1) 차단제, 예컨대 아나킨라; 단일클론 항체(예를 들어, 트라스투주맵(헤르셉틴(Herceptin)), 베바시주맵(아바스틴(Avastin)), 세톡시맵(에르비투스(Erbix)), 파니투무맵(벡티빅스(Vectibix)), 이필리무맵(예르보이(Yervoy)), 리톡시맵(리톡산 및 맵테라(Mabthera)), 알렘투주맵(캄파스(Campath)), 오파투무맵(아르제라(Arzerra)), 겐투주맵 오조가미신(마일로타르그(Mylotarg)), 브렉투시맵 베도틴(아드세트리스(Adcetris)), ⁹⁰Y-이브리투모맵 티옥세탄(제발린(Zevalin)) 및 ¹³¹I-토시투모맵(벡사르(Bexxar)); T-세포 공자극 차단제, 예컨대 아바타셉트; 인터류킨 6(IL-6) 차단제, 예컨대 토실리주맵 및 산화인지질 및/또는 산화 지질단백질에 대한 항체 및/또는 이의 단편 또는 유도체.

[0064]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "바이오마커"와 "마커"는 상호교환적으로 사용되며, 혈액, 기타 체액, 또는 조직 중에서 발견되는 임의의 생물학적 분자를 지칭하는 일반적 용어이다. 바이오마커 및 마커의 완전히

망라되지 않은 목록에는 하기가 포함된다: ZAP70, t(14,18), 13-2 마이크로글로불린, p53 돌연변이 상태, ATM 돌연변이 상태, del(17)p, del(11)q, del(6)q, CD3, CD4, CD5, CD11c, CD19, CD20, CD22, CD25, CD26, CD28, CD30, CD33, CD38, CD45, CD52, CD62, CD81, CD94, CD103, CD119, CD152, CD138, CD183, CD184, CD191 (CCR1), CD195, CD197 (CCR7), CD212, CD278, CCR3, CCR4, CCR8, TBX21, NKG7, XCL1(림포타틴), TXK, GZMB(그랜자임 B), S100P, LIR9, KIR3DL2, VAV3, DLG5, MMP-9, MS4A4A, 림프톡신, 페르포린, t-bet, Tim-1, Tim-3, TRANCE, GATA-3, c-maf, CRTH2, ST2L/T1, 분비형, 표면 또는 세포질 면역글로불린 발현, V_H 돌연변이 상태; 케모카인, 예컨대 GCP-2(과립구 주화성 단백질 2), Gro- α (성장 관련 암유전자 α), Gro- β (성장 관련 암유전자 β), Gro- γ (성장 관련 암유전자 γ), NAP-2(호중구 활성화 단백질), ENA-78(상피-세포-유래 호중구-활성화 케모카인), IP-10(인터페론-유도성 단백질-10), Mig(인터페론 γ 에 의해 유도된 모노카인), I-TAC(인터페론-유도성 T-세포 알파 화학유인물질), SDF-1(간질 세포-유래 인자-1), PBSF(프리-B-세포 성장 자극 인자), BCA-1(B-림프구 화학유인물질 1), MIP-1(대식세포 염증성 단백질 1), RANTES(활성화시에 정상 T-세포의 발현 및 분비를 조절하는 케모카인(regulated upon activation, normal T-cell expressed and secreted)), MIP-5(대식세포 염증성 단백질 5), MCP-1(단핵구 화학유인물질 단백질 1), MCP-2(단핵구 화학유인물질 단백질 2), MCP-3(단핵구 화학유인물질 단백질 3), MCP-4(단핵구 화학유인물질 단백질 4), 에오타신, TARC(흉선- 및 활성화-조절 케모카인), MIP-1 α (대식세포 염증성 단백질 1 α), MIP-1 β (대식세포 염증성 단백질 1 β), 엑소두스(Exodus)-1, ELC(Eb11 리간드 케모카인); 사이토카인, 예컨대 림포카인, 모노카인, 통상적인 폴리펩티드 호르몬, 성장 호르몬(예를 들어, 인간 성장 호르몬, N-메티오닐 인간 성장 호르몬, 소 성장 호르몬); 부갑상선 호르몬; 티록신; 인슐린; 프로인슐린; 렐락신; 프로렐락신; 당단백질 호르몬(예를 들어, 여포 자극 호르몬(FSH), 갑상선 자극 호르몬(TSH) 및 황체형성 호르몬(LH)); 표피 성장 인자; 간 성장 인자; 섬유아세포 성장 인자; 프롤락틴; 대반성 락토겐; 종양 괴사 인자-알파 및 -베타; 뮐러관-억제 물질(mullerian-inhibiting substance); 마우스 성선자극 호르몬-관련 펩티드; 인히빈; 액티빈; 혈관 내피 성장 인자; 인테그린; 트롬보포이에틴(TPO); 신경 성장 인자, 예컨대 NGF-알파; 혈소판-성장 인자; 형질전환 성장 인자(TGF)(예를 들어, TGF-알파 및 TGF-베타); 인슐린-유사 성장 인자-I 및 -II; 에리트로포이에틴(EPO); 골유도성 인자; 인터페론(예를 들어, 인터페론-알파, -베타 및 -감마); 콜로니 자극 인자(CSF)(예를 들어, 대식세포-CSF(M-CSF), 과립구-대식세포-CSF(GM-CSF) 및 과립구-CSF(G-CSF)); 인터류킨(IL)(예를 들어, IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-19, IL-20, IL-21, IL-22, IL-23, IL-24, IL-25, IL-26, IL-27, IL-28, IL-29, IL-32, IL-33, IL-35 및 IL-36); 종양 괴사 인자(예를 들어, TNF-알파 및 TNF-베타), 그리고 LIF 및 키트 리간드(KL)를 포함한 기타 폴리펩티드 인자. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 바이오마커 및 마커는 천연 공급원으로부터의 또는 재조합 세포 배양물로부터의 단백질 및 천연 서열 (native sequence) 바이오마커/마커의 생물학적으로 활성인 증가물을 포함한다.

[0065] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "방사선 요법"은 빔(beam)과 같은 외부 인가 공급원으로부터 전달되거나 또는 소형 방사능 공급원의 삽입에 의해 전달되는 X선 또는 감마선을 포함하지만 이로 한정되지 않는다. 방사성 핵종이 그 방사성 핵종, 양 및 응용에 따라 진단 및/또는 치료에 사용될 수 있다. 이에는, 예를 들어, 32인, 60코발트, 90이트륨, 99테크니튬, 103팔라듐, 106루테튬, 111인듐, 117루테튬, 125요오드, 131요오드, 137세슘, 153사마륨, 186레늄, 188레늄, 192이리듐, 198금, 211아스타틴, 212비스무트 또는 213비스무트를 함유하는 화합물 또는 분자가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0066] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "감광제"는 인도시아닌 그린, 툴루이딘 블루, 아미노레블린산, 텍사피린, 벤조포르피린, 페노티아진, 프탈로시아닌, 포르피린, 예컨대 소듐 포르피머, 클로린, 예컨대 테트라(m-하이드록시페닐)클로린 또는 주석(IV) 클로린 e6, 푸르푸린, 예컨대 주석 에틸 에티오프루린, 푸르푸린이미드, 박테리오클로린, 페오포르바이드, 피로페오포르바이드 또는 양이온성 염료를 포함하지만 이로 한정되지 않는다.

[0067] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "병원성 감염"은 바이러스 또는 세균으로 인한 감염에 대한 일반적 용어이다. 감염성 바이러스의 예에는 하기가 포함된다: 레트로바이러스과(Retroviridae)(예를 들어, 인간 면역결핍 바이러스, 예컨대 HIV-1(HTLV-III, LAV 또는 HTLV-III/LAV, 또는 HIV-III; 및 기타 단리물(isolate), 예컨대 HIV-LP로도 지칭됨); 피코르나바이러스과(Picornaviridae)(예를 들어, 폴리오 바이러스, A형 간염 바이러스; 엔트로바이러스, 인간 콕사키 바이러스, 리노바이러스, 에코바이러스); 칼시바이러스과(Calciviridae)(예를 들어, 위장염을 야기시키는 바이러스주); 토가바이러스과(Togaviridae)(예를 들어, 말뇌염(equine encephalitis) 바이러스, 루벨라 바이러스); 플라바이러스과(Flaviridae)(예를 들어, 뎅기 바이러스, 뇌염 바이러스, 황열 바이러스); 코로나바이러스과(Coronaviridae)(예를 들어, 코로나바이러스); 랩도바이러스과(예를 들어, 소수포성 구내

염 바이러스, 광견병 바이러스); 필로바이러스과(Filoviridae)(예를 들어, 에볼라 바이러스); 파라믹소바이러스과(Paramyxoviridae)(예를 들어, 파라인플루엔자 바이러스, 볼거리 바이러스, 홍역 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스); 오르토믹소바이러스과(Orthomyxoviridae)(예를 들어, 인플루엔자 바이러스); 분야바이러스과(Bunyaviridae)(예를 들어, 한탄 바이러스, 분야 바이러스, 플레보바이러스 및 나이로 바이러스); 아레나 바이러스과(Arena viridae)(출혈열 바이러스); 레오바이러스과(Reoviridae)(예를 들어, 레오바이러스, 오르비바이러스 및 로타바이러스); 비르나바이러스과(Birnaviridae); 헤파드나바이러스과(Hepadnaviridae)(B형 간염 바이러스); 파르보바이러스과(Parvoviridae)(파르보바이러스); 파포바이러스과(Papovaviridae)(유두종 바이러스, 폴리오마 바이러스); 아데노바이러스과(Adenoviridae)(대부분의 아데노바이러스); 헤르페스바이러스과(Herpesviridae)(단순 헤르페스 바이러스(HSV) 1 및 2, 대상 포진 바이러스, 거대세포바이러스(CMV), 헤르페스 바이러스); 포스바이러스과(Poxviridae)(바리올라 바이러스, 우두 바이러스, 포스 바이러스); 및 이리도바이러스과(Iridoviridae)(예를 들어, 아프리카 돼지 열 바이러스); 및 미분류 바이러스(예를 들어, 해면상 뇌병증의 병원 인자(etiological agent), 델타 감염의 인자(B형 간염 바이러스의 결손 위성(defective satellite)인 것으로 여겨짐), 비(non)-A형, 비-B형 감염의 인자(클래스 1=내부 전파(internally transmitted); 클래스 2=비경구 전파(parenterally transmitted)(즉, C형 간염); 노르위크 바이러스 및 관련 바이러스, 및 아스트로바이러스).

[0068]

감염성 세균의 예에는 하기가 포함된다: 헬리코박터 파일로리스(*Helicobacter pyloris*), 보렐리아 부르그도르페리(*Borelia burgdorferi*), 레기오넬라 뉴모필라(*Legionella pneumophila*), 마이코박테리아 종(*Mycobacteria* spp.)(예를 들어, *M. 튜베르쿨로시스(M. tuberculosis)*, *M. 아비움(M. avium)*, *M. 인트라셀룰라레(M. intracellulare)*, *M. 칸사시(M. kansasii)*, *M. 고르도나에(M. gordonae)*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 나이세리아 고노로에아에(*Neisseria gonorrhoeae*), 나이세리아 메닝기티디스(*Neisseria meningitidis*), 리스테리아 모노사이토게네스(*Listeria monocytogenes*), 스트렙토코쿠스 파이오게네스(*Streptococcus pyogenes*)(그룹 A 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 아갈락티아에(*Streptococcus agalactiae*)(그룹 B 스트렙토코쿠스), 스트렙토코쿠스 (비리단스(viridans) 그룹), 스트렙토코쿠스 파에칼리스(*Streptococcus faecalis*, 스트렙토코쿠스 보비스(*Streptococcus bovis*), 스트렙토코쿠스(혐기성 종(anaerobic spp.)), 스트렙토코쿠스 뉴모니아에(*Streptococcus pneumoniae*), 병원성 캄필로박터 종(*Campylobacter* sp.), 엔테로코쿠스 종(*Enterococcus* sp.), 헤모필루스 인플루엔자에(*Haemophilus influenzae*), 바실루스 안트라시스(*Bacillus anthracis*), 코리네박테리움 디프테리아에(*Corynebacterium diphtheriae*), 코리네박테리움 종(*Corynebacterium* sp.), 에리시켈로트릭스 루시오파티아에(*Erysipelothrix rhusiopathiae*), 클로스트리디움 페르프린겐스(*Clostridium perfringens*), 클로스트리디움 테타니(*Clostridium tetani*), 엔테로박터 아에로게네스(*Enterobacter aerogenes*), 클렙시엘라 뉴모니아에(*Klebsiella pneumoniae*), 파스투렐라 몰토시다(*Pasturella multocida*), 박테로이데스 종(*Bacteroides* sp.), 푸소박테리움 누클레아툼(*Fusobacterium nucleatum*), 스트렙토바실루스 모닐리포르미스(*Streptobacillus moniliformis*), 트레포네마 팔리둠(*Treponema pallidum*), 트레포네마 페르테누에(*Treponema pertenu*), 렙토스피라(*Leptospira*), 및 악티노마이세스 이스라엘리(*Actinomyces israelii*).

[0069]

감염성 진균의 예에는 하기가 포함된다: 크립토코쿠스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*), 히스토플라스마 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum*), 콕시디오이데스 임미티스(*Coccidioides immitis*), 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*), 클라마이디아 트라코마티스(*Chlamydia trachomatis*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*). 기타 감염성 유기체(즉, 원충)에는 하기가 포함된다: 플라즈모디움 팔시파룸(*Plasmodium falciparum*) 및 톡소플라스마 곤디이(*Toxoplasma gondii*).

[0070]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "항체"는 가장 넓은 의미로 사용되며, 완전 조립 항체, 항원과 결합하는 항체 단편(예를 들어, Fab, F(ab')₂, Fv, 단일쇄 항체, 다이아바디(diabody), 항체 키메라, 혼성체 항체, 이중 특이성 항체, 인간화 항체 등), 및 상기를 포함하는 재조합 펩티드를 포함한다.

[0071]

본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "단일클론 항체" 및 "mAb"는 사실상 균질한 항체 집단으로부터 얻어진 항체를 지칭하기 위해 본 명세서에서 사용되며, 즉 이러한 집단을 구성하는 개별 항체들은, 소량으로 존재하는 가능한 천연 발생 돌연변이를 제외하고는 동일하다.

[0072]

"천연 항체" 및 "천연 면역글로불린"은 통상, 2개의 동일한 경쇄(L) 및 2개의 동일한 중쇄(H)로 구성된 약 150,000 달톤의 헤테로사량체 당단백질이다. 각각의 경쇄는 하나의 이황화물 공유 결합에 의해 중쇄에 연결되며, 이황화물 결합의 수는 상이한 면역글로불린 동형들의 중쇄들 사이에서 변한다. 각각의 중쇄 및 경쇄는 또한 규칙적으로 이격된 사슬내 이황화물 가교들을 갖는다. 각각의 중쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(V_H)을

가지며, 이어서 다수의 불변 도메인들을 갖는다. 각각의 경쇄는 한쪽 말단에 가변 도메인(V_L)을 그리고 그의 다른 쪽 말단에 불변 도메인을 가지며; 경쇄의 불변 도메인은 중쇄의 제1 불변 도메인과 정렬되고, 경쇄의 가변 도메인은 중쇄의 가변 도메인과 정렬된다. 특정 아미노산 잔기들이 경쇄 가변 도메인과 중쇄 가변 도메인 사이의 계면을 형성하는 것으로 여겨진다.

[0073] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "가변"은 가변 도메인들의 소정 부분들이 항체를 사이에서 서열에 있어서 광범위하게 상이하다는 사실을 의미한다. 가변 영역은 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 가변성은 항체의 가변 도메인들 전체를 통해 균일하게 분포되어 있지 않다. 이는, 경쇄 가변 도메인 및 중쇄 가변 도메인들 모두에서, 상보성 결정 영역(complementarity determining region, CDR) 또는 초가변 영역(hypervariable region)으로 불리는 3개의 절편(segment)에 집중되어 있다. 가변 도메인들의 더 고도로 보존된 부분들은 골격(RF) 영역으로 불린다. 천연 중쇄 및 경쇄의 가변 도메인들 각각은, 3개의 CDR에 의해 연결된, β -주름형-시트 입체구조(β -pleated-sheet configuration)를 주로 채택하는 4개의 FR 영역을 포함하며, 이들 영역은 루프 연결을 형성하고 일부 경우에는 β -주름형-시트 구조의 일부를 형성한다. 각각의 사슬 내의 CDR들은 FR 영역들에 의해 가까이 근접해서 결속되며, 다른 사슬로부터의 CDR들과 함께, 항체의 항원-결합 부위의 형성에 기여한다(문헌[Kabat et al. (1991) NIH Publ. No. 91-3242, Vol. I, pages 647-669] 참조). 불변 도메인들은 항체를 항원에 결합시키는 데 직접 관여하지는 않지만, 다양한 이펙터 기능, 예컨대 Fc 수용체(FcR) 결합, 항체-의존성 세포 독성에서의 항체의 참여, 보체 의존성 세포독성의 개시, 및 비만 세포 탈과립화를 나타낸다.

[0074] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "초가변 영역"은, 본 명세서에서 사용될 때, 항원-결합을 담당하는 항체의 아미노산 잔기들을 지칭한다. 초가변 영역은 "상보성 결정 영역" 또는 "CDR"로부터의 아미노산 잔기들(즉, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 24-34(L1), 5056(L2), 및 89-97(L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 잔기 31-35(H1), 50-65(H2), 및 95-102(H3); 문헌[Kabat et al. (1991) Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th Ed. Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md.] 및/또는 "초가변 루프"로부터의 잔기들(즉, 경쇄 가변 도메인 내의 잔기 26-32(L1), 50-52(L2), 및 91-96(L3) 및 중쇄 가변 도메인 내의 잔기 (H1), 53-55(H2), 및 96-101(H3); 문헌[Clothia and Lesk, (1987) J. Mol. Biol., 196:901-917])을 포함한다. "골격" 또는 "FR" 잔기들은 본 명세서에서 여겨지는 바와 같이 초가변 영역 잔기들 이외의 가변 도메인 잔기들이다.

[0075] "항체 단편"은 온전한 항체의 일부분을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 온전한 항체의 일부분은 온전한 항체의 항원-결합 또는 가변 영역이다. 항체 단편의 예에는 Fab, Fab, F(ab')₂, 및 Fv 단편; 다이아바디; 선형 항체(문헌[Zapata et al. (1995) Protein Eng. 10:1057-1062]); 단일쇄 항체 분자; 및 항체 단편으로부터 형성된 다중특이성 항체가 포함된다. 항체의 파파인(papain) 효소분해는, 각각이 단일 항원-결합 부위를 갖는, "Fab" 단편으로 불리는 2개의 동일한 항원-결합 단편, 및 잔류 "Fc" 단편 - 이의 명칭은 용이하게 결정화되는 그의 능력을 반영함 - 을 생성한다. 펩신 처리는, 2개의 항원-결합 부위를 갖고 여전히 항원과 가교결합할 수 있는 F(ab')₂ 단편을 생성한다.

[0076] "Fv"는 완전한 항원 인식 및 결합 부위를 함유하는 최소 항체 단편이다. 이 영역은 단단한 비공유결합성 회합 상태의 하나의 중쇄 가변 도메인과 하나의 경쇄 가변 도메인의 이량체로 이루어진다. 이러한 입체구조에서는, 각각의 가변 도메인의 3개의 CDR이 상호작용하여 V_H-V_L 이량체의 표면 상에 항원-결합 부위를 한정한다. 종합적으로, 6개의 CDR이 항체에 항원-결합 특이성을 부여한다. 그러나, 심지어 단일 가변 도메인(또는 항원에 특이적인 3개의 CDR만을 포함하는 Fv의 절반)조차도, 비록 전체 결합 부위보다 더 낮은 친화성으로 항원에 결합하지만, 항원을 인식하여 그와 결합하는 능력을 갖는다.

[0077] Fab 단편은 또한 경쇄의 불변 도메인 및 중쇄의 제1 불변 도메인(C_{H1})을 함유한다. Fab 단편은 항체 힌지(hinge) 영역으로부터의 하나 이상의 시스테인을 포함하는 몇몇 잔기가 중쇄 CH1 도메인의 카르복시 말단에 추가됨으로써 Fab' 단편과 상이하다. Fab'-SH는 본 명세서에서 불변 도메인들의 시스테인 잔기(들)가 유리 티올기를 보유하는 Fab'에 대한 표기이다. Fab' 단편은 F(ab')₂ 단편의 중쇄 이황화물 가교를 환원시킴으로써 생성된다. 항체 단편들의 다른 화학적 커플링이 또한 알려져 있다.

[0078] 임의의 척추동물 중으로부터의 항체(면역글로불린)의 "경쇄"는 이들의 불변 도메인의 아미노산 서열에 기초하여, 카파(κ) 및 람다(λ)로 불리는 2개의 명확히 구별되는 유형들 중 하나에 배정된다.

[0079] 면역글로불린들은, 그들의 중쇄의 불변 도메인의 아미노산 서열에 따라, 상이한 클래스들에 배정된다. 인간 면역글로불린의 5가지 주요 클래스, 즉 IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM이 있으며, 이들 중 몇몇은 하위클래스(동형),

예를 들어 IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1, 및 IgA2로 추가로 세분된다. 면역글로불린들의 상이한 클래스들에 상응하는 중쇄 불변 도메인들은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불린다. 면역글로불린들의 상이한 클래스들의 하위단위 구조들 및 3차원 입체구조들은 잘 알려져 있다. 상이한 동형들은 상이한 이펙터 기능들을 갖는다. 예를 들어, 인간 IgG1 및 IgG3 동형은 ADCC(항체 의존성 세포-매개 세포독성) 활성을 갖는다.

[0080] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "바이러스 로드(viral load)"는 생물학적 유체, 예컨대 혈액 또는 혈장 내의 바이러스성 입자들 또는 이들의 독성 단편들의 양을 지칭한다. "바이러스 로드"는 감염성, 복제성 및 비감염성인 모든 바이러스성 입자, 및 그의 단편을 포함한다. 따라서, 바이러스 로드는 생물학적 유체 내에서 순환하는 바이러스성 입자 및/또는 그의 단편의 총수를 나타낸다. 따라서, 바이러스 로드는 바이러스의 존재의 다양한 지표들 중 임의의 것, 예컨대 혈액 또는 혈장의 단위당 바이러스 카피수, 또는 혈액 또는 혈장의 단위당 바이러스성 단백질 또는 그의 단편의 단위들의 측정일 수 있다. 바이러스 로드는 당업자에 의해 알려진 기법, 예를 들어 폴리머라제-연쇄 반응(PCR) 시험 및 플라크-형성 단위 시험에 의해 결정될 수 있다. 예를 들어, 바이러스 로드 값은 치료의 초기에뿐만 아니라 치료 전, 동안, 또는 후의 바이러스 측정 시점 각각에서 바이러스 핵산의 양을 측정함으로써 결정될 수 있다. 치료 과정 동안의 바이러스 로드의 감소는 상이한 바이러스 측정 시점들에서 얻어진 바이러스 로드 값을 비교함으로써 결정될 수 있다. 환자의 바이러스 로드가 감소되는 속도는 시간에 대해 바이러스 로드 값의 감소를 도표로 나타냄으로써 결정될 수 있다.

[0081] 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 용어 "대상체", "개체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용된다. 이들 용어 중 어떠한 것도 의료 전문가(예를 들어, 의사, 간호사, 의사 보조사, 병원장역부, 호스피스 종사자)의 감독을 필요로 하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 본 명세서에 사용되는 바와 같이, 대상체는 포유류(예를 들어, 인간 또는 인간 이외의 동물) 및 비-포유류를 포함한 임의의 동물일 수 있다. 본 명세서에 제공된 방법 및 조성물의 일 실시 형태에서, 포유류는 인간이다.

[0082] **이브루티닙 및 면역 반응의 조절**

[0083] 만성 림프구성 백혈병(CLL)에서, 증가하는 증거는, 백혈병 세포 면역 회피를 유도하고 지지적 니치 미세환경(supportive niche microenvironment)의 형성을 촉진시키고 선천 및 적응 면역을 기능적으로 무능하게 하는, 비정상 종양 관련 Th2 편재를 지칭한다. 최종 결과는 CLL에서의 사망률의 1차 원인인 감염의 고발생물이다. 이와 동일한 Th2 편재는 많은 다른 유형의 암에 의해 유도된다. Th2 CD4 T-세포는 활성을 위하여 IL-2-유도성 T-세포 키나제(ITK)에 유일하게 의존하는 반면, Th1 CD4 및 CD8 T-세포는 보상적인 휴면 림프구 키나제(RLK)를 갖는데, 이러한 RLK는 심지어 ITK의 부재 하에서조차도 T-세포 수용체 활성화를 수행한다. 일부 실시 형태에서, 임상적으로 실행가능한 ITK 억제제가 CLL 및 암의 기타 유형과 관련된 면역 억제를 표적으로 하는 데 적합할 것이다.

[0084] B-세포 수용체의 하류 활성화를 비가역적으로 차단하는 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 확인된 억제제인 이브루티닙은 I/II상 임상 시험에서의 임상 활성이 CLL에서의 지속적인 관해(durable remission)를 가져온다는 것을 입증하였다. 유사하게, 이브루티닙과의 병용 요법은 III상 임상 시험으로 나아갔다. 최근에, 연구는 이브루티닙-치료 CLL 환자에서 이전에 특징규명되지 않은 Th1 사이토카인 스위치를 밝혀주었는데, 이는 B-림프구에 기인되지 않았다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 이러한 이브루티닙-유도 Th1 T-세포 스큐잉은 백혈병의 EμTCL1 마우스 모델을 사용하여 확인하였다. 사이토카인 패턴에서의 그러한 변경은 ITK의 유전자 절제가 Th2 면역을 파괴함으로써 Th1-기반 적응 면역을 강력하게 했다는 마우스 연구와 유사하였다. 이브루티닙에 대한 시험관내 키나제 억제 프로파일 및 인 실리코 도킹 연구와 조합된 BTK와 ITK 사이의 현저한 상동성은 이브루티닙이 임상적으로 실행가능한 비가역적 ITK 억제제임을 시사한다.

[0085] 본 명세서에 기재된 세포 프로브 검정(cellular probe assay)은, ITK의 활성 부위가 약리학적으로 관련된 용량에서 이브루티닙에 의해 공유결합적으로 차단되었음을 확인시켜 주었다. T-세포 신호전달의 종합적인 분자 분석은 주르카트 세포주에서 이를 확인시켜 주었다. 이는 1차 및 시험관내에서 극성화된 Th1 및 Th2 CD4 T-세포에서의 분자 결과 및 기능적 결과 둘 모두에서 추가로 확인되었다. 게다가, 이브루티닙에 대한 ITK-Cys442 공유 결합성 잔기의 돌연변이가 분자 억제를 경감시켰음을 확인하였다. 또한, RLK의 Th1 및 CD8 T-세포 한정 발현(restricted expression)이 세포독성 Th1 편재된 면역의 선택적 증생(outgrowth)에 대한 분자적 설명을 부여하는 T-세포 활성화에 대한 보상적인 플랫폼을 제공한다는 것이 입증되었다. 이러한 효과는 CLL 환자로부터 직접 유래된 T-세포를 사용하여 추가로 확인되었다.

[0086] 이브루티닙-유도 ITK 억제가 CLL의 세팅에서 직접적인 임상적 관련성을 가졌음을 입증하기 위하여, 신규한 리스 테리아증/백혈병 마우스 모델을 이용하였다. 이 모델에서는, 기능적 면역의 완전한 회복이 입증되었으며, 이브

루티닙 처리된 모든 마우스는 잠재적으로 치사가능한 리스테리아 모노사이토게네스 감염에서 생존하였다. 소정 실시 형태에서, 이브루티닙의 비가역적 ITK 억제 효과는 암 요법을 위한 애주번트로서, 그리고 다수의 다른 자가면역 질환, 염증성 질환, 및 C형 간염 바이러스, 인플루엔자 A 및 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염을 포함한 바이러스성 질환의 치료를 위한 애주번트로서 사용하는 데 응용가능하다.

[0087] **항암 요법 애주번트**

[0088] 소정 실시 형태에서, 암을 위한 애주번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 암을 가진 대상체에게 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 TEC 패밀리 키나제의 하나 이상의 구성원(예를 들어, ITK, BTK, TEC, RLK 및 BMX)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK의 시스테인 481에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-263, AVL-291, AVL-292, ONO-WG-37, BMS-488516, BMS-509744, CGI-1746, CTA-056, GDC-0834, HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059, ONO-WG37, PLS-123, RN486, HM71224, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 본 명세서에 제공된 방법들 중 임의의 것에서 사용하기 위한 추가의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제7,547,689호, 제7,960,396호 및 미국 특허 공개 US 2009-0197853 A1호 및 US 2012-0065201 A1호에서 확인되며, 이들 모두는 전체적으로 참고로 포함된다.

[0089] 일부 실시 형태에서, 암을 위한 애주번트 요법의 방법은 암을 가진 대상체에게, 면역 반응의 조절에 의해 암을 치료하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 암에 대한 Th1 면역 반응을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 암에 대한 Th2 면역 반응을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 암에 대한 Th1-Th2 면역 반응의 비를 변경시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 암에 대한 Th1-Th2 면역 반응의 비를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상으로 Th1 세포들의 집단을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상으로 Th2 세포들의 집단을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 하나 이상의 Th1 관련 마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상으로 하나 이상의 Th1 관련 마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 Th1 관련 마커에는 CCR1, CD4, CD26, CD94, CD119, CD183, CD195, CD212, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, 림포톡신, 페르포린, t-bet, Tim-3, TNF- α , TRANCE, sCD40L, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 Th1 관련 마커에는 IFN- γ , IL-2, IL-12 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 Th2 관련 마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 1%, 2%, 3%, 4%, 5%, 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상으로 Th2 관련 마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 Th2 관련 마커에는 CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD30, CD81, CD184, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, ST2L/T1, Tim-1, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 Th1 관련 마커에는 IL-4, IL-10, IL-13, 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다.

[0090] 소정 실시 형태에서, Th1 및 Th2 관련 마커는 대상체로부터의 고형 또는 유체 샘플로부터 분석된다. 일부 실시 형태에서, 고형 샘플은 말초 혈액 단핵 세포(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)를 포함한다. 일부 실

시 형태에서, 유체 샘플은 혈액, 소변 또는 척수액을 포함한다.

- [0091] 소정 실시 형태에서, 암을 위한 애주번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 암을 가진 대상체에게, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다.
- [0092] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 무질병 생존(DFS)을 연장시키도록 하기 위하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, DFS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, DFS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 5년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 개선된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다.
- [0093] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 대상체에서 전체 생존(OS)을 연장하도록 하기 위하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 후 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 지나서 평가된다. 일부 실시 형태에서, OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 5년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 개선된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 마지막 투여 후 약 6개월, 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년, 15년, 20년, 25년 또는 그 이상 동안 무질병 상태이다.
- [0094] 일부 실시 형태에서, 애주번트 요법의 방법은 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 무질병 상태이거나 또는 최소 잔존 질병(MRD)을 가지는 것을 특징으로 하는 대상체에게, 재연된 또는 불응성 질병을 예방, 그의 위험을 감소, 또는 그를 지연시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 아니다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 질병의 위험은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료되지 않은 경우와 비교하여 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술의 적용 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 암을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 원발성 또는 전이성 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에, 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에, 유체 샘플 중에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 유체 샘플은 혈액, 척수액 또는 소변 샘플이다.
- [0095] 일부 실시 형태에서, 애주번트 요법의 방법은 종양을 가진 대상체에게, 종양의 진행을 예방 또는 지연시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체에게는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 제1 항암 요법을 적용하며, 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 애주번트 요법의 방법은 종양을 가진 대상체에게, 종양의 추가의 퇴행을 촉진시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 대상체에게는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 제1 항암 요법을 적용하며, 제1 항암 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함하지 않는다. 일부 실시 형태에서, 제1 항암 요법은 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 골수 이식 또는 수술의 적용 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 전에, 항암 요법에 의한 치료 후에 검출가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 투여의 개시 전에, 항암 요법에 의한 치료 전과 비교하여 항암 요법에 의한 치료 후에 감소된 양의 검출가능한 순환 종양 세포를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출가능한 암을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서,

대상체는 제1 항암 요법에 의한 암의 치료 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출 가능한 원발성 또는 전이성 종양을 갖지 않는다.

[0096] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 종양의 제거를 위한 수술 후에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 근치 수술이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출 가능한 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 종양의 제거를 위한 수술은 종양의 부분 제거이다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게는 암의 치료를 위한 화학요법이 적용되어 오지 않았다. 일부 실시 형태에서, 대상체에게는 암의 치료를 위한 화학치료제 또는 생물학적 작용제가 투여되어 왔다. 일부 실시 형태에서, 종양은 육종, 암종, 림프종, 또는 흑색종이다. 일부 실시 형태에서, 림프종은 종대된 림프절 또는 림프절외 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출 가능한 원발성 또는 전이성 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 그리고 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 전에 검출 가능한 원발성 또는 전이성 종양을 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 검출 가능한 순환 종양 세포를 갖지 않는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 수술 후에 유체 샘플 중에 검출 가능한 순환 종양 세포를 갖는다. 일부 실시 형태에서, 유체 샘플은 혈액, 척수액 또는 소변 샘플이다.

[0097] 일부 실시 형태에서, 개체로의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 없는 경우와 비교하여 원발성 종양의 전이의 위험을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 개체로의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 없는 경우와 비교하여 속발성 종양의 위험을 감소시킨다.

[0098] 일부 실시 형태에서, 대상체는 방광암, 뇌암, 유방암, 방광암, 골암, 자궁경부암, 결장암, 식도암, 신장암, 간암, 폐암, 난소암, 췌장암, 근위 또는 원위 담관암, 전립선암, 피부암, 위암, 갑상선암, 또는 자궁암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 전이성 암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 급성 림프아구성 백혈병, 급성 림프아구성 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 전골수구성 백혈병, 선암종, 선종, 부신암, 부신피질 암종, AIDS-관련 암, AIDS-관련 림프종, 항문암, 충수암, 성상세포종, 기저 세포 암종, 담관암, 방광암, 골암, 골육종/악성 섬유성 조직구종, 뇌간 교종, 뇌암, 암종, 소뇌 성상세포종, 뇌 성상세포종/악성 교종, 뇌실막종, 수아세포종, 천막상부 원시 신경외배엽 종양, 시각 경로 또는 시상하부 교종, 유방암, 기관지 선종/카르시노이드, 버킷 림프종, 카르시노이드 종양, 암종, 중추신경계 림프종, 자궁경부암, 만성 림프구성 백혈병, 만성 골수성 백혈병, 만성 골수증식성 장애, 결장암, 피부 T-세포 림프종, 결합조직형성 소원형 세포 종양, 자궁내막암, 뇌실막종, 표피양 암종, 식도암, 유잉 육종(Ewing's sarcoma), 두개의 배아 세포 종양, 성선의 배아 세포 종양, 간의 담관암, 안암/안내 흑색종, 안암/망막아세포종, 담낭암, 담석 종양, 위암/복부암, 위장 카르시노이드 종양, 위장 간질 종양, 거대 세포 종양, 다형성 교아세포종, 교종, 모발상-세포 종양, 두경부암, 심장암, 간세포암/간암, 호지킨 림프종, 과형성, 과형성성 각막 신경 종양, 상피내 암종(in situ carcinoma), 하인두암, 장 신경절 신경종, 췌도 세포 종양, 카포시 육종(Kaposi's sarcoma), 신장암/신장세포암, 후두암, 평활근종 종양, 입술구강암, 지질육종, 간암, 비소세포 폐암, 소세포 폐암, 림프종, 거대글로불린혈증, 악성 카르시노이드, 골의 악성 섬유 조직구종, 악성 고칼슘혈증, 악성 흑색종, 마르파노이드 체질(marfanoid habitus) 종양, 수질성 암종, 흑색종, 메르켈 세포 암종, 중피종, 전이성 피부암종, 전이성 편평 목암, 구강암, 점막 신경종, 다발성 골수종, 균상 식육종, 골수이형성성 증후군, 골수종, 골수증식성 장애, 비강부비동암, 비인두 암종, 목암, 신경 조직암, 신경아세포종, 구강암, 구인두암, 골육종, 난소암, 난소 상피 종양, 난소 배아 세포 종양, 췌장암, 부갑상선암, 음경암, 인두암, 크립토회세포종, 송과체 성상세포종, 송과체 배아종, 송과체아세포종, 뇌하수체 선종, 흉막폐장 아세포종, 진성적혈구증가증, 원발성 뇌종양, 전립선암, 직장암, 신장 세포 종양, 망상 세포 육종, 망막아세포종, 횡문근육종, 타액선암, 고환종, 세자리 증후군, 피부암, 소장암, 연조직 육종, 편평 세포 암종, 편평 목암종, 위암, 천막상부 원시 신경외배엽 종양, 고환암, 인후암, 흉선종, 갑상선암, 국소 피부 병변, 영양아세포성 종양, 요도암, 자궁암/자궁내막암, 자궁 육종, 질암, 외음부암, 발덴스트롬 거대글로불린혈증 또는 윌름스 종양(Wilm's tumor)인 암을 가진다.

[0099] 일부 실시 형태에서, 대상체는 고형 종양을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 육종, 암종, 신경섬유종 또는 림프종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 결장암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 폐암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 난소암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 췌장암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 전립선암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 근위 또는 원위 근위 또는 원위 담관 암종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 유방암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 HER2-양성 유방암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 HER2-음성 유방암을 가진다.

[0100] 일부 실시 형태에서, 암은 혈액암이다. 일부 실시 형태에서, 암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일부 실

시 형태에서, 암은 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 암은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 활성화 B-세포 미만성 대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL), 배중심 미만성 대 B-세포 림프종(GCB DLBCL), 원발성 종격 B-세포 림프종(PMBL), 버킷 림프종, 면역아구성 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 번연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 림프절의 번연부 B 세포 림프종, 림프절 번연부 B 세포 림프종, 종격 (흉선) 대 B 세포 림프종, 혈관내 대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 또는 림프종양 육아종증이다. 일부 실시 형태에서, 암은 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 다발성 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 암의 퇴행은 중단된다.

[0101] 일부 실시 형태에서, 대상체는 재연된 또는 불응성 암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 방광암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 결장암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 폐암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 난소암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 췌장암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 전립선암이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 근위 또는 원위 담관 암종이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암은 유방암이다.

[0102] 일부 실시 형태에서, 대상체는 재연된 또는 불응성 혈액암을 가진다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 혈액암은 백혈병, 림프종, 또는 골수종이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 혈액암은 비호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 혈액암은 호지킨 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 혈액암은 B-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, B-세포 악성종양은 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 여포성 림프종(FL), 활성화 B-세포 미만성 대 B-세포 림프종(ABC-DLBCL), 배중심 미만성 대 B-세포 림프종(GCB DLBCL), 원발성 종격 B-세포 림프종(PMBL), 버킷 림프종, 면역아구성 대세포 림프종, 전구체 B-림프아구성 림프종, 외투 세포 림프종(MCL), B 세포 전림프구성 백혈병, 림프형질세포성 림프종, 발덴스트롬 거대글로불린혈증, 비장 번연부 림프종, 혈장 세포 골수종, 형질세포종, 림프절의 번연부 B 세포 림프종, 림프절 번연부 B 세포 림프종, 종격 (흉선) 대 B 세포 림프종, 혈관내 대 B 세포 림프종, 원발성 삼출액 림프종, 또는 림프종양 육아종증이다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 혈액암은 T-세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 피부 T-세포 림프종, 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 아구성 NK-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 감마-델타 T-세포 림프종, 림프아구성 림프종, 비강 NK/T-세포 림프종, 또는 치료-관련 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 재연된 또는 불응성 다발성 골수종을 가진다. 일부 실시 형태에서, 재연된 또는 불응성 암의 퇴행은 중단된다.

[0103] 일부 실시 형태에서, 대상체는 혈액암의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 B-세포 악성종양의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 T-세포 악성종양의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 백혈병, 림프종, 또는 골수종의 하나 이상의 증상을 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 하기와 같은 그러나 이로 한정되지 않는 하나 이상의 증상을 나타낸다: 비정상 B-세포 기능, 비정상 B-세포 크기 또는 형상, 비정상 B-세포 카운트, 피로, 열, 야간 발한, 빈번한 감염, 종대된 림프절, 창백, 빈혈, 쉽게 출혈 또는 멍듦, 식욕 상실, 체중 손실, 골 또는 관절 통증, 두통, 및 점상출혈.

[0104] 일부 실시 형태에서, 대상체는 암 재발의 고위험을 갖는다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이며, 예컨대 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 개, 고양이, 또는 소이지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 암 재발의 고위험은 바이오마커의 발현 또는 존재에 기초하여 판정된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커에는 PMSB1 P11A G/C 이형접합체, CD68, 사이토카인 신호전달 1 억제인자 (SOCS1), LIM 도메인 단독 2(LIM domain only 2)(LMO2), CD137, 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0105] 일부 실시 형태에서, 고위험 암에는 방광암, 결장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암, 근위 또는 원위 담관암 및 유방암이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 방광암, 결장암, 폐암, 난소암, 췌장암, 전립선암 및 근위 또는 원위 담관암 재발의 고위험은 바이오마커의 발현 또는 존재에 기초하여 판정된다. 일부 실시 형태에서, 방광암

에 대한 바이오마커에는 BTA 스타트(Stat), BTA 트랙(Track), NMP 22, 블래더 체크(Bladder Chek), 이뮤노사이트(immunocyt), 유로비전(UroVysion), 사이토케라틴(cytokeratin) 8, 18 및 19, 텔로머라제 TRAP, hTert 및 hTR, BLCA-4, 서비빈(survivin), 히알루론산/히알루로니다제, DD23 단일클론 항체, 피브로넥틴 및 HCG가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 결장암에 대한 바이오마커에는 CEA, CA 19-9, CYFRA 21-1, 페리틴(ferritin), 오스테오폰틴(osteopontin), p53, 세프라제(seprase) 및 EGFR이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 폐암에 대한 바이오마커에는 ERCC-1, NSE, ProGRP, SCC, 베타-튜블린, RRM1, EGFR, VEGF, CYFRA-21-1, CEA, CRP, LDH, CA125, CgA, NCAM 및 TPA가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 난소암에 대한 바이오마커에는 CA125, Her-2/neu, Akt-2, 인히빈(inhibin), HLA-G, TATI, CASA, TPA, CEA, LPA, PAI-1, IL-6, 칼리크레인(kallikrein) 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, hCG_{βcf}, 프로스타신(prostasin), 오스테오폰틴, HE4, 미토겐-활성화 단백질 키나제, IGFBP-2, RSF-1 및 NAC-1이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 췌장암에 대한 바이오마커에는 CA19-9, CEA, TIMP-1, CA50, CA242, MUC1, MUC5AC, 클라우딘(Claudin) 18 및 아넥신 A8이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 전립선암에 대한 바이오마커에는 PSA, 인간 칼리크레인 2, IGF-1, IGFBP-3, PCA3, AMACR, GSTPi, CDKN1B, Ki-67, PTEN, 및 PSCA가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 근위 또는 원위 담관 암종에 대한 바이오마커에는 CA125, CA19-9, CEA, CgA, MUC1, MUC5AC, PML, p53, DPC4, Ki67, 기질 금속단백질분해효소, 알파-페도단백질, N-카드헤린(N-cadherin), VEGF-C, 클라우딘, 트롬보스폰딘-1(thrombospondin-1), 사이토케라틴 및 CYFRA 21-1이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 유방암에 대한 바이오마커에는 HER-1, -2, -3, -4; EGFR 및 HER-2/neu가 포함된다.

[0106] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 TEC 패밀리 키나제의 하나 이상의 구성원(예를 들어, ITK, BTK, TEC, RLK 및 BMX)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK의 시스테인 481에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-263, AVL-291, AVL-292, ONO-WG-37, BMS-488516, BMS-509744, CGI-1746, CTA-056, GDC-0834, HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059, ONO-WG37, PLS-123, RN486, HM71224, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 본 명세서에 제공된 방법들 중 임의의 것에서 사용하기 위한 추가의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제7,547,689호, 제7,960,396호 및 미국 특허 공개 US 2009-0197853 A1호 및 US 2012-0065201 A1호에서 확인되며, 이들 모두는 전체적으로 참고로 포함된다.

[0107] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 방광암의 애쥬번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 방광암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 방광암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 시스플라틴, 미토마이신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토틀렉세이트, 빈블라스틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 티오테파(티오플렉스(Thioplex), 테파디나(Tepadina)), 면역치료제(예를 들어, 바실 칼메트-구에린(Bacille Calmette-Guerin), 인터페론 알파-2b), 및 방사선 치료제가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 시스플라틴, 미토마이신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토틀렉세이트, 빈블라스틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 티오테파(티오플렉스, 테파디나), 면역치료제(예를 들어, 바실 칼메트-구에린, 인터페론 알파-2b), 및 방사선 치료제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 방광암의 치료를 위한 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 시스플라틴, 미토마이신, 플루오로우라실, 겐시타빈, 메토틀렉세이트, 빈블라스틴, 카르보플라틴, 파클리탁셀, 도세탁셀, 티오테파(티오플렉스, 테파디나), 면역치료제(예를 들어, 바실 칼메트-구에린, 인터페론 알파-2b), 및 방사선 치료제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 방광암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0108] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 결장암의 애쥬번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 결장암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 결장암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 플루오로우라실(아드루실(Adrucil)), 베바시주맵(아바스틴(Avastin)), 이리노테칸 하이드로클로라이드(캄프토사르), 카페시타빈, 세톡시맵, 에푸덱스(Efudex), 옥살리플

라틴(엘록사틴(Eloxatin)), 에르부티스(Erbutix), 플루오로플렉스(Fluoroplex), 류코보린 칼슘(웰코보린(Wellcovorin)), 파니투마맵(벡티빅스(Vectibix)), 레고라페닙(스티바르가(Stivarga)), 지브-아플리베르셉트, 카폭스(CAPOX), 폴피리(FOLFIRI), 폴폭스(FOLFOX), 및 젤록스(XELOX)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 플루오로우라실(아드루실), 베바시주맵(아바스틴), 이리노테칸 하이드로클로라이드(캅프토사르), 카페시타빈, 세톡시맵, 에푸텍스, 옥살리플라틴(엘록사틴), 에르부티스, 플루오로플렉스, 류코보린 칼슘(웰코보린), 파니투마맵(벡티빅스), 레고라페닙(스티바르가), 지브-아플리베르셉트, 카폭스, 폴피리, 폴폭스, 및 젤록스와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 결장암의 치료를 위한 플루오로우라실(아드루실), 베바시주맵(아바스틴), 이리노테칸 하이드로클로라이드(캅프토사르), 카페시타빈, 세톡시맵, 에푸텍스, 옥살리플라틴(엘록사틴), 에르부티스, 플루오로플렉스, 류코보린 칼슘(웰코보린), 파니투마맵(벡티빅스), 레고라페닙(스티바르가), 지브-아플리베르셉트, 카폭스, 폴피리, 폴폭스, 및 젤록스와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 결장암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0109]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 폐암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 폐암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 폐암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아드리아마이신 IV, 류마트렉스(Rheumatrex), 무스타르겐(Mustargen), 메토티렉세이트(아비트렉세이트(Abitrexate)), 아브락세인, 아파티닙 다이말레에이트(길로트리프(Gilotrif)), 페메트렉시드 다이소듐(알림타(Alimta)), 베바시주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙, 에를로티닙 하이드로클로라이드, 에토포포스(Etopophos)(에토포사이드 포스페이트), 폴렉스(FoLex), 폴렉스 PFS, 게피티닙(이레사(Iressa)), 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 토포테칸 하이드로클로라이드(하이캄틴(Hycamtin)), 메토티렉세이트 LPF, 멕세이트(Mexate), 멕세이트-AQ, 파클리탁셀, 파라플라트(Paraplat), 파라플라틴(Paraplatin), 플라티놀(Platinol), 플라티놀-AQ, 타르세바, 탁솔(Taxol), 잘코리(Xalkor i), 토포사르(Toposar), 베페시드(VePesid) 및 MPDL3280A가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 아드리아마이신 IV, 류마트렉스, 무스타르겐, 메토티렉세이트(아비트렉세이트), 아브락세인, 아파티닙 다이말레에이트(길로트리프), 페메트렉시드 다이소듐(알림타), 베바시주맵, 카르보플라틴, 시스플라틴, 크리조티닙, 에를로티닙 하이드로클로라이드, 에토포포스(에토포사이드 포스페이트), 폴렉스, 폴렉스 PFS, 게피티닙(이레사), 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 토포테칸 하이드로클로라이드(하이캄틴), 메토티렉세이트 LPF, 멕세이트, 멕세이트-AQ, 파클리탁셀, 파라플라트, 파라플라틴, 플라티놀, 플라티놀-AQ, 타르세바, 탁솔, 잘코리, 토포사르, 베페시드 및 MPDL3280A와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 폐암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0110]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 난소암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 난소암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 난소암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 카르보플라틴, 사이클로포스파미드(클라펜(Clafen)), 시스플라틴, 사이톡산(Cytosan), 독스-SL(Dox-SL), 독실(DOXIL), 독소루비신 하이드로클로라이드 리포솜(에바세트(Evacet)), 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 토포테칸 하이드로클로라이드(하이캄틴), 네오사르(Neosar), 파클리탁셀, 파라플라트, 파라플라틴, 플라티놀, 플라티놀-AQ, 탁솔 및 BEP가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 독소루비신 하이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 카르보플라틴, 사이클로포스파미드(클라펜), 시스플라틴, 사이톡산, 독스-SL, 독실, 독소루비신 하이드로클로라이드 리포솜(에바세트), 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 토포테칸 하이드로클로라이드(하이캄틴), 네오사르, 파클리탁셀, 파라플라트, 파라플라틴, 플라티놀, 플라티놀-AQ, 탁솔 및 BEP와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 난소암의 치료를 위한 독소루비신 하

이드로클로라이드(아드리아마이신 PFS/RDF), 카르보플라틴, 사이클로포스파미드 (클라펜), 시스플라틴, 사이톡산, 독스-SL, 독실, 독소루비신 하이드로클로라이드 리소솜(에바세트), 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 토포테칸 하이드로클로라이드(하이캅틴), 네오사르, 파클리탁셀, 파라플라트, 파라플라틴, 플라티놀, 플라티놀-AQ, 탁솔 및 BEP와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 난소암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0111]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 췌장암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 췌장암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 췌장암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아드리아마이신 PFS IV, 아드루실, 에푸텍스, 에플로티닙 하이드로클로라이드, 플루오로플렉스, 플루오로우라실, 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 미토마이신 C, 타르세바, 단백질 결합 옥살리플라틴 파클리탁셀 IV(Oxaliplatin paclitaxel-protein bound IV), 및 카페시타빈이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 아드리아마이신 PFS IV, 아드루실, 에푸텍스, 에플로티닙 하이드로클로라이드, 플루오로플렉스, 플루오로우라실, 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 미토마이신 C, 타르세바, 옥살리플라틴 파클리탁셀-단백질 결합 IV, 및 카페시타빈과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 췌장암의 치료를 위한 아드리아마이신 PFS IV, 아드루실, 에푸텍스, 에플로티닙 하이드로클로라이드, 플루오로플렉스, 플루오로우라실, 겐시타빈 하이드로클로라이드(겐자르), 미토마이신 C, 타르세바, 옥살리플라틴 파클리탁셀-단백질 결합 IV, 및 카페시타빈과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 췌장암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0112]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 전립선암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 전립선암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 전립선암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아비라테론 아세테이트, 카바지탁셀, 데가렐릭스, 도세탁셀, 엔잘루타미드, 류프롤라이드 아세테이트, 프레드니손, 데노수맙, 시플루셀-T, 및 라둡 223 이염화물이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 아비라테론 아세테이트, 카바지탁셀, 데가렐릭스, 도세탁셀, 엔잘루타미드, 류프롤라이드 아세테이트, 프레드니손, 데노수맙, 시플루셀-T, 또는 라둡 223 이염화물과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 전립선암의 치료를 위한 아비라테론 아세테이트, 카바지탁셀, 데가렐릭스, 도세탁셀, 엔잘루타미드, 류프롤라이드 아세테이트, 프레드니손, 데노수맙, 시플루셀-T, 또는 라둡 223 이염화물과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 전립선암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0113]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 근위 또는 원위 담관암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 근위 또는 원위 담관암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 근위 또는 원위 담관암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 시스플라틴, 겐시타빈, 플루오로우라실, 및 독소루비신이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 시스플라틴, 겐시타빈, 플루오로우라실, 또는 독소루비신과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 근위 또는 원위 담관암의 치료를 위한 시스플라틴, 겐시타빈, 플루오로우라실, 또는 독소루비신과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 근위 또는 원위 담관암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0114]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 유방암의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 유방암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 유방암의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아나스트로졸, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신 하이드로클로라이드, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 풀베스트란트, 겐시타빈 하이드로클로라이드, 익사베필론, 라파티닙 다이토실레이트, 레트로졸, 메게스트롤 아세테이트, 메토프렉세이트, 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형, 파미드로네이트 다이소듐, 타목시펜 시트레이트, 토레미펜, 및 트라스투주맙이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 아도-트라스투주맙 엠탄신, 아나스트로졸, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신 하이드로클로라이드, 에피루비신 하이드로

클로라이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 플베스트란트, 겐시타빈 하이드로클로라이드, 익사베필론, 라파티닙 다이토실레이트, 레트로졸, 메게스트롤 아세테이트, 메토틀렉세이트, 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형, 파미드로네이트 다이소듐, 타목시펜 시트레이트, 토레미펜, 또는 트라스투주맵과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 유방암의 치료를 위한 아도-트라스투주맵 엠탄신, 아나스트로졸, 카페시타빈, 사이클로포스파미드, 도세탁셀, 독소루비신 하이드로클로라이드, 에피루비신 하이드로클로라이드, 에베롤리무스, 엑세메스탄, 플루오로우라실, 플베스트란트, 겐시타빈 하이드로클로라이드, 익사베필론, 라파티닙 다이토실레이트, 레트로졸, 메게스트롤 아세테이트, 메토틀렉세이트, 파클리탁셀, 파클리탁셀 알부민-안정화된 나노입자 제형, 파미드로네이트 다이소듐, 타목시펜 시트레이트, 토레미펜, 또는 트라스투주맵과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 유방암의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0115]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 애췌번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 침습성(aggresive) T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 애췌번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 무통성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 애췌번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 또는 NK 세포 악성종양은 피부 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 피부 악성종양은 근상 식육종(MF), 변형된 MF, 세자리 증후군, 원발성 피부 CD30+ T-세포 장애, 또는 원발성 피부 감마/델타 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 또는 NK 세포 악성종양은 림프절의 T-세포 또는 NK 세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 림프절외 악성종양은 비강 NK/T-세포 림프종, 장병증형 T-세포 림프종, 간비장 T-세포 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 또는 NK 세포 악성종양은 림프절 T-세포 또는 NK 세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 림프절 악성종양은 특정 불능의 말초성 T-세포 림프종(PTCL-NOS), 역형성 대세포 림프종, 혈관면역아구성 림프종, 아구성 NK-세포 림프종, 림프아구성 림프종이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 또는 NK 세포 악성종양은 백혈병 세포 또는 NK 세포 악성종양이다. 일부 실시 형태에서, 백혈병성 악성종양은 성인 T-세포 백혈병/림프종(ATLL), 침습성 NK-세포 백혈병, T-세포 전립구구성 백혈병, 또는 T-세포 대과립 림프구성 백혈병이다. 일부 실시 형태에서, T-세포 또는 NK 세포 악성종양은 치료-관련 T-세포 림프종이다.

[0116]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 예시적인 요법에는 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴), 안트라사이클린-기반 화학요법, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 예컨대 아백시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트, 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조밐, 면역조절 약물, 예컨대 레날리도마이드, 단일클론 항체, 예컨대 알렘투주맵 및 브렌독시맵 베도틴, 및 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 겐시타빈, 벨라라빈이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), 및 ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴)와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), 또는 ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴)와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 보르테조밐과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 HDAC 억제제, 예컨대 아백시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로,

또는 간헐적으로 투여된다.

[0117] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 재연된 또는 불응성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 재연된 또는 불응성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 예시적인 요법에는 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴), 안트라사이클린-기반 화학요법, 히스톤 데아세틸라제(HDAC) 억제제, 예컨대 아베시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트, 프로테아솜 억제제, 예컨대 보르테조미드, 면역조절 약물, 예컨대 레날리도마이드, 단일클론 항체, 예컨대 알렘투주맙 및 브르톡시맙 베도틴, 및 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 겐시타빈, 벨라라빈이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 재연된 또는 불응성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), 및 ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴)와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 재연된 또는 불응성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 CHOP(사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 프레드니손, 빈크리스틴, 사이클로포스파미드, 하이드록시독소루비신), 하이퍼-CVAD(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 하이드록시독소루비신, 텍사메타손), ICE(이포스파미드, 카르보플라틴, 에토포사이드), DHAP(고용량 사이타라빈[ara-C], 텍사메타손, 시스플라틴), 또는 ESHAP(에토포사이드, 메틸프레드니솔론, 사이타라빈[ara-C], 시스플라틴)와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 보르테조미드와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 HDAC 억제제, 예컨대 아베시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 재연된 또는 불응성 T-세포 또는 NK 세포 악성종양의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0118] 소정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 애쥬번트 요법을 위하여 암을 가진 환자를 선택하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 하나 초과 Th1 및/또는 Th2 사이토카인의 발현을 측정하는 단계, 및 정상 대조군과 비교하여 하나 이상의 Th1 사이토카인의 수준이 감소되고/되거나 하나 이상의 Th2 사이토카인의 수준이 증가되는 경우, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 요법을 위한 후보자로서 환자를 특징짓는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 결손 Th1 반응을 가진 환자가 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 요법을 위한 후보자로서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 과다활성 Th2 반응을 가진 환자가 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 요법을 위한 후보자로서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 낮은 Th1:Th2 비를 가진 환자가 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 요법을 위한 후보자로서 선택된다.

[0119] **암 관련 면역 장애의 치료를 위한 애쥬번트**

[0120] 소정 실시 형태에서, 면역 장애의 치료를 위한 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재되며, 본 방법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 암 관련 면역 장애이다. 소정 실시 형태에서, 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애의 치료를 위한 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애를 가진 대상체에게, 대상체에서 Th1 면역 반응을 증가시키거나 또는 Th2 반응을 감소시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 질환은 증가된 Th2 활성, 예컨대 알리지성 또는 천식성 장애와 관련된다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 자가면역 관절염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 아토피성 피부염, 염증성 장 질병, 상세불명의 T-세포 림프종(U-PTCL), 류마티스성 관절염, 기관지 천식, 알리지성 기도 염증성 질병 또는 무형성 빈혈이다.

[0121] 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 혈액암과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 백혈병, 림프종, 또는 골수종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 비호지킨 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면

역 장애는 호지킨 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 만성 림프구성 백혈병(CLL), 소림프구성 림프종(SLL), 고위험 CLL, 여포성 림프종(FL), 미만성 대 B-세포 림프종(DLBCL), 외투 세포 림프종(MCL), 말덴스트롬 거대글로불린혈증, 다발성 골수종, 변연부 림프종, 버킷 림프종, 비버킷 고등급 B 세포 림프종, 또는 림프절의 변연부 B 세포 림프종과 관련된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 자가면역 질병을 가진다.

[0122] 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이며, 예컨대 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 개, 고양이, 또는 소이지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다.

[0123] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 TEC 패밀리 키나제의 하나 이상의 구성원(예를 들어, ITK, BTK, TEC, RPK 및 BMX)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 BTK의 시스테인 481에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-263, AVL-291, AVL-292, ONO-WG-37, BMS-488516, BMS-509744, CGI-1746, CTA-056, GDC-0834, HY-11066(또한, CTK4I7891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059, ONO-WG37, PLS-123, RN486, HM71224, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 본 명세서에 제공된 방법들 중 임의의 것에서 사용하기 위한 추가의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제7,547,689호, 제7,960,396호 및 미국 특허 공개 US 2009-0197853 A1호 및 US 2012-0065201 A1호에서 확인되며, 이들 모두는 전체적으로 참고로 포함된다.

[0124] **바이오마커 프로파일을 이용한 치료 평가**

[0125] 소정 실시 형태에서, 종양의 크기를 감소시키거나 또는 종양을 제거하기 위해 제1 항암 요법에 의해 종양을 치료하는 것을 필요로 하는 개체에서 그러한 치료 후에 암 요법을 평가하기 위한 방법이 본 명세서에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 바이오마커 프로파일을 생성하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 Th2 극성화된 T 세포 바이오마커 프로파일이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 Th1 극성화된 T 세포 바이오마커 프로파일이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료 후에 Th2 극성화된 T 세포 집단의 감소를 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료 후에 Th1 극성화된 T 세포 집단의 증가를 나타낸다.

[0126] 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 바이오마커의 발현, 바이오마커의 발현 수준, 바이오마커에서의 돌연변이, 또는 바이오마커의 존재를 나타낸다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 임의의 세포유전학적, 세포표면 분자 또는 단백질 또는 RNA 발현 마커이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 CCR1, CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD26, CD28, CD30, CD81, CD94, CD119, CD183, CD184, CD195, CD212, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 β 1, IL-13, IL-15, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, ST2L/T1, Tim-1, Tim-3, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , 림포톡신, 페르포린, t-bet, TNF- α , TRANCE, sCD40L, 또는 이들의 조합이다.

[0127] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 하나의 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 세포 집단은 Th2 극성화된 T 세포이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 Th2 극성화된 T 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th2 극성화된 T 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 감소시킨다.

[0128] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 제2 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 제2 세포 집단은 Th1 극성화된 T 세포이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 Th1 극성화된 T 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 집단의 바이오마커 프로파일을 증가시킨다.

[0129] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비율을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비율을 약 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배,

70배, 80배, 90배, 100배, 200배, 300배, 400배, 500배, 600배, 700배, 800배, 900배, 1000배 또는 그 이상 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 세포독성 CD8+ T 세포의 수를 증가시킨다.

[0130] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 바이오마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 대상체에서 Th2 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD30, CD81, CD184, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, ST2L/T1 및 Tim-1 중에서 선택되는 하나 이상의 Th2 관련 마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, 또는 IL-15 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-4 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-5 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-6 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-10 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-13 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-15 발현을 감소시킨다.

[0131] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 하나 이상의 바이오마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 대상체에서 Th2 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD30, CD81, CD184, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, ST2L/T1 및 Tim-1 중에서 선택되는 하나 이상의 Th2 관련 마커의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, 또는 IL-15 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-4 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-5 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-6 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-10 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-13 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-15 발현을 감소시킨다.

[0132] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 바이오마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 대상체에서 Th1 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 CCR1, CD4, CD26, CD94, CD119, CD183, CD195, CD212, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, 림포톡신, 페르포린, t-bet, Tim-3, TNF- α , TRANCE, 및 sCD40L 중에서 선택되는 하나 이상의 Th1 관련 마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IFN- γ , GM-CSF, IL-2, IL-12(p70) 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IFN- γ 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 GM-CSF 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-2 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-12(p70) 발현을 증가시킨다.

[0133] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 하나 이상의 바이오마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 대상체에서 Th1 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 CCR1, CD4, CD26, CD94, CD119, CD183, CD195, CD212, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, 림포톡신, 페르포린, t-bet, Tim-3, TNF- α , TRANCE 및 sCD40L 중에서 선택되는 하나 이상의 Th1 관련 마커의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IFN- γ , GM-CSF, IL-2, IL-12(p70) 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IFN- γ 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 GM-CSF 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-2 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여는 대상체에서 IL-12(p70) 발현을 증가시킨다.

[0134] 일부 실시 형태에서, 본 방법은 제1 암 요법을 계속 제공하는 단계, 또는 제1 항암 요법의 중단 후에 바이오마커 프로파일에 기초한 제2 암 치료 계획의 개시를 제공하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본

방법은 바이오마커 프로파일에 기초하여 부여하지 않는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 본 방법은 바이오마커 프로파일에 기초한 치료 계획의 효능을 평가하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커에는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-2, 또는 IL-12가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IFN- γ 이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-4이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-10이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-13이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-2이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 IL-12이다.

[0135] 바이오마커의 발현 또는 존재를 판정하기 위한 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 후보 대상체로부터 얻어진 혈액 샘플 중의 바이오마커의 순환 수준은, 예를 들어 ELISA, 방사면역검정(RIA), 전기화학발광(ECL), 웨스턴 블롯(Western blot), 다중화 기술(multiplexing technology), 또는 기타 유사 방법에 의해 측정된다. 바이오마커의 세포 표면 발현은, 예를 들어 이들 세포 표면 마커들 중 어느 하나를 발현하는 세포들의 유세포측정, 면역조직화학, 웨스턴 블롯, 면역침전, 자기 비드 선택(magnetic bead selection), 및 정량화에 의해 측정된다. 바이오마커 RNA 발현 수준은 RT-PCR, Qt-PCR, 마이크로어레이, 노던 블롯(Northern blot), 또는 기타 유사한 기술에 의해 측정될 수 있다.

[0136] 앞서 기재된 바와 같이, 단백질 또는 뉴클레오티드 수준에서 관심 바이오마커의 발현 또는 존재를 판정하는 것은 당업자에게 알려진 임의의 검출 방법을 사용하여 달성된다. "발현을 검출하는 것" 또는 "~의 수준을 검출하는 것"은 생물학적 샘플 중의 바이오마커 단백질 또는 유전자의 발현 수준 또는 존재를 판정하는 것으로 의도된다. 따라서, "발현을 검출하는 것"은 바이오마커가 발현되지 않는 것으로, 검출가능하게 발현되지 않는 것으로, 낮은 수준으로 발현된 것으로, 정상 수준으로 발현된 것으로, 또는 과다발현된 것으로 판정되는 경우를 포괄한다.

[0137] 본 명세서에 제공된 방법의 소정 태양에서, 하나 이상의 림프구 하위집단이 단리, 검출 또는 측정된다. 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 림프구 하위집단은 면역표현형분석 기법을 사용하여 단리, 검출 또는 측정된다. 다른 실시 형태에서, 림프구의 하나 이상의 하위집단은 형광 활성화 세포 분류(fluorescence activated cell sorting, FACS) 기법을 사용하여 단리, 검출 또는 측정된다.

[0138] 본 명세서에 제공된 방법의 소정 실시 형태에서, 하나 이상의 바이오마커에는 IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-15, IFN- γ , GM-CSF, TNF- α , IL-2 또는 IL-12가 포함된다.

[0139] 본 명세서에 기재된 방법의 소정 태양에서, 판정하는 단계는 바이오마커들의 조합의 발현 또는 존재를 판정하는 단계를 필요로 한다. 소정 실시 형태에서, 바이오마커들의 조합은 CD3와 CD28이다.

[0140] 소정 태양에서, 생물학적 샘플 중의 이러한 다양한 바이오마커 및 임의의 임상적으로 유용한 예후 마커의 발현 또는 존재는, 예를 들어 면역조직화학 기법 또는 핵산-기반 기법, 예컨대 계내 혼성화(in situ hybridization) 및 RT-PCR를 사용하여 단백질 또는 핵산 수준에서 검출된다. 일 실시 형태에서, 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재는 핵산 증폭을 위한 수단, 핵산 서열분석을 위한 수단, 핵산 마이크로어레이(DNA 및 RNA)를 이용하는 수단, 또는 특이적으로 표지된 프로브를 사용하는 계내 혼성화를 위한 수단에 의해 수행된다.

[0141] 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재의 판정은 겔 전기영동을 통해 수행된다. 일 실시 형태에서, 이러한 판정은 막(membrane)으로의 전달 및 특이적 프로브와의 혼성화를 통해 수행된다.

[0142] 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재의 판정은 진단 영상화 기법에 의해 수행된다.

[0143] 또 다른 실시 형태에서, 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재의 판정은 검출가능한 고체 기재(solid substrate)에 의해 수행된다. 일 실시 형태에서, 검출가능한 고체 기재는 항체로 작용화된 상자성 나노입자이다.

[0144] 다른 태양에서, 치료를 계속하거나 중단하는 것, 또는 한 치료 계획으로부터 다른 한 치료 계획으로 변경하는 것을 안내하기 위해 치료 과정 후 잔류 림프종을 검출 또는 측정하기 위한 방법이 본 명세서에 제공되며, 본 방법은 대상체에서 하나 이상의 림프구 하위집단으로부터의 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재를 판정하는 단계를 포함하며, 여기서 치료 과정은 공유성 TEC 패밀러 키나제 억제제에 의한 치료이다.

[0145] 시험 생물학적 샘플 및 대조군 생물학적 샘플 내에서 본 명세서에 기재된 바이오마커의 발현을 검출하기 위한 방법은, 이들 마커들의 양 또는 존재를 핵산 또는 단백질 수준에서 판정하는 임의의 방법을 포함한다. 그러한 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 이에에는 웨스턴 블롯, 노던 블롯, ELISA, 면역침전, 면역형광, 유세포측정, 면역조직화학, 핵산 혼성화 기법, 핵산 역전사 방법, 및 핵산 증폭 방법이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

특정 실시 형태에서, 바이오마커의 발현은, 예를 들어, 특이적 바이오마커 단백질에 대해 유도된 항체를 사용하여 단백질 수준에서 검출된다. 이러한 항체는 웨스턴 블롯, ELISA, 다중화 기법, 면역침전, 또는 면역조직화학 기법과 같은 다양한 방법에서 사용된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커의 검출은 ELISA에 의해 달성된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커의 검출은 전기화학발광(ECL)에 의해 달성된다.

[0146] 후보 대상체의 생물학적 샘플에서 바이오마커(예를 들어, 바이오마커, 세포 생존 또는 증식의 바이오마커, 아폽토시스의 바이오마커, Btk-매개 신호전달 경로의 바이오마커)를 특이적으로 확인 및 정량화하기 위한 임의의 수단이 고려된다. 따라서, 일부 실시 형태에서, 생물학적 샘플 중의 관심 바이오마커 단백질의 발현 수준은 이러한 바이오마커 단백질 또는 그의 생물학적 활성 변이체와 특이적으로 상호작용할 수 있는 결합 단백질(binding protein)에 의해 검출된다. 일부 실시 형태에서, 표지된 항체, 그의 결합 부분, 또는 다른 결합 파트너가 사용된다. 본 명세서에서 사용될 때 단어 "표지"는, "표지된" 항체를 발생시키도록 하기 위해 항체에 직접적으로 또는 간접적으로 접합된 검출가능한 화합물 또는 조성물을 지칭한다. 일부 실시 형태에서, 표지는 그 자체로 검출가능하거나(예를 들어, 방사성동위원소 표지 또는 형광 표지), 또는 효소 표지의 경우에는, 검출가능한 기질 화합물 또는 조성물의 화학적 변형을 촉매한다.

[0147] 바이오마커 단백질의 검출을 위한 항체는 기원에 있어서 단일클론 또는 다중클론 항체이거나, 또는 합성적으로 또는 재조합적으로 생성된다. 복합체화된(complexed) 단백질의 양, 예를 들어 결합 단백질 - 예를 들어, 바이오마커 단백질에 특이적으로 결합하는 항체 - 과 회합된 바이오마커 단백질의 양은 당업자에게 알려진 표준 단백질 검출 방법을 사용하여 결정된다. 면역학적 검정 설계, 이론 및 프로토콜에 대한 상세한 검토가 당업계의 다수의 교재에 나와 있다(예를 들어, 문헌[Ausubel et al., eds. (1995) Current Protocols in Molecular Biology (Greene Publishing and Wiley-Interscience, NY)]; 문헌[Coligan et al., eds. (1994) Current Protocols in Immunology (John Wiley & Sons, Inc., New York, N.Y.) 참조].

[0148] 항체를 표지하는 데 사용되는 마커의 선택은 응용에 따라 달라질 것이다. 그러나, 이러한 마커의 선택은 당업자에게 의해 용이하게 결정될 수 있다. 이러한 표지된 항체는 임의의 관심 바이오마커 또는 단백질의 존재를 검출하기 위하여 면역검정에서만 아니라 조직학적 응용에서도 사용된다. 표지된 항체는 다중클론 또는 단일클론 항체이다. 또한, 관심 단백질의 검출에 사용하기 위한 항체는 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 기재된 바와 같이 방사성 원자, 효소, 발색 또는 형광 모이어티(moiety), 또는 비색성 태그(colorimetric tag)로 표지된다. 태그(tagging) 표지의 선택은 또한 원하는 검출 한계에 좌우될 것이다. 효소 검정(ELISA)은 전형적으로 효소-태그된 복합체와 효소 기질의 상호작용에 의해 형성된 착색된 생성물의 검출을 가능하게 한다. 검출가능한 표지로서의 역할을 하는 방사성 핵종에는, 예를 들어 I-131, I-123, I-125, Y-90, Re-188, Re-186, At-211, Cu-67, Bi-212, 및 Pd-109가 포함된다. 검출가능한 표지로서의 역할을 하는 효소의 예에는 고추냉이 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 베타-갈락토시다제, 및 글루코스-6-포스페이트 데하이드로게나제가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 발색 모이어티에는 플루오레세인 및 로다민이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 항체는 당업계에 알려진 방법에 의해 이러한 표지에 접합된다. 예를 들어, 효소 및 발색 분자는 커플링제, 예컨대 다이알데하이드, 카르보다이이미드, 다이말레이미드 등에 의해 항체에 접합된다. 대안적으로, 접합은 리간드-수용체 쌍을 통해 일어난다. 적합한 리간드-수용체 쌍의 예는 비오틴-아비딘 또는 비오틴-스트렙타비딘, 및 항체-항원이다.

[0149] 소정 실시 형태에서, 생물학적 샘플, 예를 들어 체액 샘플 내에서의 하나 이상의 관심 바이오마커 또는 다른 단백질의 발현 또는 존재는 방사면역검정 또는 효소-연결된 면역검정(ELISA), 경쟁적 결합 효소-연결된 면역검정, 도트 블롯(예를 들어, 문헌[Promega Protocols and Applications Guide, Promega Corporation (1991)] 참조), 웨스턴 블롯(예를 들어, 문헌[Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Vol. 3, Chapter18 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N.Y.)] 참조), 크로마토그래피, 예컨대 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 또는 당업계에 알려진 다른 검정에 의해 판정된다. 따라서, 검출 검정은 면역블롯팅, 면역확산, 면역전기영동, 또는 면역침전과 같은 그러나 이로 한정되지 않은 단계를 포함한다.

[0150] 소정의 다른 실시 형태에서, 본 발명의 방법은 1차 종양요법 치료(first-line oncotherapeutic treatment)에 대해 불응성을 나타내는(즉, 내성을 나타내거나, 또는 내성을 갖게 된) 상기에 나열된 암을 포함한 암을 확인 및 치료하는 데 유용하다.

[0151] 일부 실시 형태에서, 본 명세서에 기재된 바이오마커들 중 하나 이상의 발현 또는 존재는 또한 핵산 수준에서 판정된다. 발현을 평가하기 위한 핵산-기반 기법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 생물학적 샘플 중의 바이오마커 mRNA의 수준을 판정하는 단계를 포함한다. 많은 발현 검출 방법들이 단리된 RNA를 사용한다. mRNA

의 단리에 대해 선택하지 않는 임의의 RNA 단리 기법이 RNA의 정제를 위해 이용된다(예를 들어, 문헌[Ausubel et al., ed. (1987-1999) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, New York] 참조). 추가로, 많은 수의 조직 샘플들이 당업자에게 잘 알려진 기법, 예컨대 이를 테면 미국 특허 제4,843,155호에 개시된 단일 단계 RNA 단리 과정을 사용하여 용이하게 프로세싱된다.

[0152] 따라서, 일부 실시 형태에서, 관심 바이오마커 또는 다른 단백질의 검출은 핵산 프로브를 사용하여 핵산 수준에서 검정된다. 용어 "핵산 프로브"는 특이적으로 의도된 표적 핵산 분자, 예를 들어 뉴클레오티드 전사체에 선택적으로 결합할 수 있는 임의의 분자를 지칭한다. 프로브는 당업자에 의해 합성되거나, 또는 적절한 생물학적 작용제로부터 유도된다. 프로브는, 예를 들어 방사성 표지, 형광 표지, 효소, 화학발광 태그, 비색성 태그, 또는 상기에 논의되어 있거나 당업계에 알려진 다른 표지 또는 태그로 표지되도록 특이적으로 설계된다. 프로브로서 이용되는 분자의 예에는 RNA 및 DNA가 있지만 이로 한정되지 않는다.

[0153] 예를 들어, 단리된 mRNA는 서던 또는 노던 분석, 폴리머라제 연쇄 반응 분석 및 프로브 어레이를 포함하지만 이로 한정되지 않는 혼성화 또는 증폭 검정에서 사용된다. mRNA 수준을 검출하기 위한 한 가지 방법은, 단리된 mRNA를, 검출될 유전자에 의해 코딩된 mRNA에 혼성화되는 핵산 분자(프로브)와 접촉시키는 단계를 포함한다. 핵산 프로브는, 예를 들어 전장(full-length) cDNA 또는 그의 일부, 예컨대 길이에 있어서 적어도 7개, 15개, 30개, 50개, 100개, 250개 또는 500개의 뉴클레오티드를 갖고 엄격한 조건 하에서 바이오마커, 즉 본 명세서에 전술된 바이오마커를 코딩하는 mRNA 또는 게놈 DNA에 특이적으로 혼성화되기에 충분한 올리고뉴클레오티드를 포함한다. mRNA와 프로브의 혼성화는 관심 바이오마커 또는 다른 표적 단백질이 발현되고 있음을 나타낸다.

[0154] 일 실시 형태에서, 단리된 mRNA를 아가로스 겔 상에서 런닝(running)하고 이러한 mRNA를 겔로부터 막, 예컨대 니트로셀룰로스로 전달함으로써 이러한 mRNA를 고체 표면 상에 고정시키고 프로브와 접촉시킨다. 대안적인 실시 형태에서는, 프로브(들)를 고체 표면 상에 고정시키고, mRNA를, 예를 들어 유전자 칩 어레이 내에서 이러한 프로브(들)와 접촉시킨다. 당업자는 관심 바이오마커 또는 다른 단백질을 코딩하는 mRNA의 수준을 검출하는 데 사용하기 위한 공지된 mRNA 검출 방법을 용이하게 채택한다.

[0155] 샘플 중의 관심 mRNA의 수준을 결정하기 위한 대안적인 방법은, 예를 들어 RT-PCR(예를 들어, 미국 특허 제 4,683,202호 참조), 리가제 연쇄 반응(문헌[Barany (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193]), 자가-지속 서열 복제(문헌[Guatelli et al. (1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878]), 전사 증폭 시스템(문헌[Kwoh et al. (1989) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177]), Q-베타 레플리카제(문헌[Lizardi et al. (1988) Bio/Technology 6:1197]), 롤링 서클(rolling circle) 복제(미국 특허 제5,854,033호) 또는 임의의 다른 핵산 증폭 방법에 의한 핵산 증폭 과정 후, 당업자에게 잘 알려진 기법을 사용하여 증폭된 분자를 검출하는 것을 포함한다. 이러한 검출 체계들은, 핵산 분자들이 매우 적은 수로 존재하는 경우 그러한 분자의 검출에 특히 유용하다. 본 발명의 특정 태양에서, 바이오마커 발현은 정량적 형광발생성(fluorogenic) RT-PCR(즉, 택만(TaqMan)® 시스템)에 의해 평가된다.

[0156] 관심 RNA의 발현 수준은 (예컨대, 혼성화 분석, 예컨대 노던, 도트 등에서 사용되는) 막 블롯(membrane blot), 또는 마이크로웰, 샘플 튜브, 겔, 비드 또는 섬유(또는 결합된 핵산을 포함하는 임의의 고체 지지체)를 사용하여 모니터링된다. 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,770,722호, 제5,874,219호, 제5,744,305호, 제5,677,195호 및 제5,445,934호를 참조한다. 발현의 검출은 또한 용액 중의 핵산 프로브의 사용을 포함한다.

[0157] 본 발명의 일 실시 형태에서, 마이크로어레이가 하나 이상의 바이오마커의 발현 또는 존재를 판정하는 데 사용된다. 마이크로어레이는 상이한 실험들 사이의 재현가능성 때문에 이러한 목적에 특히 매우 적합하다. DNA 마이크로어레이는 많은 수의 유전자들의 발현 수준을 동시에 측정하기 위한 한 가지 방법을 제공한다. 각각의 어레이는 고체 지지체에 부착된 포획 프로브들의 재현가능한 패턴으로 이루어진다. 표지된 RNA 또는 DNA가 어레이 상의 상보적 프로브에 혼성화되고, 이어서 레이저 스캐닝에 의해 검출된다. 어레이 상의 각각의 프로브에 대한 혼성화 강도가 결정되고 상대적인 유전자 발현 수준을 나타내는 정량적 값으로 전환된다. 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제6,040,138호, 제5,800,992호, 제6,020,135호, 제6,033,860호 및 제6,344,316호를 참조한다. 고밀도 올리고뉴클레오티드 어레이가 샘플 중의 많은 수의 RNA에 대한 유전자 발현 프로파일을 결정하는 데 특히 유용하다.

[0158] 기계적 합성 방법을 사용하여 이러한 어레이를 합성하기 위한 기법이, 예를 들어 전체적으로 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,384,261호에 기재되어 있다. 일부 실시 형태에서, 어레이는 사실상 임의의 형태의 표면 또는 심지어 다수의 표면 상에 제작될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 어레이는 평면 어레이 표면이다. 일부 실시 형태에서, 어레이는 비드, 겔, 중합체 표면, 섬유, 예컨대 광학 섬유, 유리 또는 임의의 다른 적절한

기재 상의 펩티드 또는 핵산을 포함하며, 모든 목적을 위해 전체적으로 본 명세서에 참고로 각각 포함된 미국 특허 제5,770,358호, 제5,789,162호, 제5,708,153호, 제6,040,193호 및 제5,800,992호를 참조한다. 일부 실시 형태에서, 어레이는 포괄형 장치(all-inclusive device)의 진단 또는 다른 조작용을 허용하도록 하는 방식으로 패키징된다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 포함된 미국 특허 제5,856,174호 및 제5,922,591호를 참조한다.

[0159]

투여량, 투여 경로 및 치료 계획

[0160]

임의의 종래의 수단을 통해 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 투여하는 방법이 본 명세서에 기재되며, 이러한 종래의 수단에는 경구, 구강내, 직장, 비경구, 복강내, 진피내, 정맥내, 피하, 근육내, 종양내, 경진피, 기관내, 뇌척수내, 관절내, 골액낭내, 전신, 점막, 국소, 흡입 등의 투여가 포함된다. 일부 실시 형태에서, 2개의 상이한 투여 경로가 사용된다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 제1 항암 요법은 근육내, 피하, 또는 정맥내와 같은 경로에 의해 투여되고, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다.

[0161]

공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 피하 투여는 표준 방법 및 장치, 예를 들어 니들 및 시린지, 피하 주입 포트 전달 시스템 등을 사용하여 달성된다. 예를 들어, 미국 특허 제3,547,119호; 제4,755,173호; 제4,531,937호; 제4,311,137호; 및 제6,017,328호를 참조한다. 일부 실시 형태에서, 피하 투여는 장치들의 조합, 예를 들어 니들 및 시린지에 의한 볼루스(bolus) 전달에 이어지는 연속 전달 시스템을 사용한 전달에 의해 달성된다. 용어 "연속 전달 시스템"은 카테터, 주입 장치 등과 조합된 연속(예를 들어, 제어된) 전달 장치(예를 들어, 펌프)를 포괄하며, 매우 다양한 연속 전달 장치가 당업계에 알려져 있다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 연속 전달 시스템에 의해 전달된다.

[0162]

기계적 또는 전기기계적 주입 펌프가 또한 본 발명과 함께 사용하기에 적합하다. 그러한 장치의 예에는, 예를 들어 미국 특허 제4,692,147호; 제4,360,019호; 제4,487,603호; 제4,360,019호; 제4,725,852호; 제5,820,589호; 제5,643,207호; 제6,198,966호 등에 기재된 것들이 포함된다. 일반적으로, 약물 전달의 현재의 방법은 다양한 재충전가능한 펌프 시스템들 중 임의의 것을 사용하여 달성된다. 펌프는 시간 경과에 따라 일관성 있는 제어된 방출을 제공한다. 전형적으로, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약물-볼투과성 저장조 내에 액체 제형으로 존재하며, 개체에게 연속 방식으로 전달된다.

[0163]

약물 전달 시스템은 적어도 부분적으로 삽입가능한 장치이다. 삽입가능한 장치는 당업계에 잘 알려진 방법 및 장치를 사용하여 임의의 적합한 삽입 부위에 삽입된다. 삽입 부위는 대상체의 체내에서 약물 전달 장치가 도입 및 위치되는 부위이다. 삽입 부위에는 진피하, 피하, 근육내, 또는 대상체의 체내의 다른 적합한 부위가 포함되지만 이로 반드시 한정되는 것은 아니다.

[0164]

본 발명에서 사용하기에 적합한 약물 방출 장치는 다양한 작동 모드들 중 임의의 것에 기초한다. 예를 들어, 약물 방출 장치는 확산 시스템, 대류 시스템, 또는 침식성 시스템(예를 들어, 침식-기반 시스템)에 기초한다. 예를 들어, 약물 방출 장치는 전기화학 펌프, 삼투압 펌프, 전기삼투압 펌프, 증기압 펌프, 또는 삼투압 과열 매트릭스 - 예를 들어, 약물이 중합체 내로 포함되고 약물-함침된 중합체 물질(예를 들어, 생분해성의 약물-함침된 중합체 물질)의 분해에 수반하여 중합체가 약물 제형의 방출을 제공하는 경우 - 이다. 다른 실시 형태에서, 약물 방출 장치는 전기확산 시스템, 전기분해 펌프, 발포성 펌프, 압전 펌프, 가수분해 시스템 등에 기초한다.

[0165]

일부 실시 형태에서, 약제학적 투여형에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 투여된다. 하기의 방법 및 부형제는 단지 예시적이며 어떠한 식으로든 제한하지 않는다.

[0166]

일부 실시 형태에서, 경구 제제로서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 단독으로 사용되거나, 또는 정제, 분말, 과립 또는 캡슐을 제조하기 위하여 적절한 첨가제와 배합하여 사용되는데, 예를 들어 종래의 첨가제, 예컨대 락토스, 만니톨, 옥수수 전분 또는 감자 전분과; 결합제, 예컨대 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분 또는 젤라틴과; 붕해제, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분 또는 소듐 카르복시메틸셀룰로스와; 윤활제, 예컨대 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와; 그리고 필요하다면, 희석제, 완충제, 습윤제, 방부제 및 향미제와 배합하여 사용된다.

[0167]

공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 수성 또는 비수용 용매, 예컨대 식물성 또는 다른 유사 오일, 합성 지방산 글리세라이드, 고급 지방산의 에스테르 또는 프로필렌 글리콜 중에, 그리고 필요하다면, 종래의 첨가제, 예컨대 가용화제, 등장제, 현탁화제, 유화제, 안정제 및 방부제와 함께 이를 용해, 현탁 또는 유화시킴으로써 주사용 제제로 제형화된다.

[0168]

더욱이, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 다양한 기재(base), 예컨대 유화성 기재 또는 수용성 기재와

혼합함으로써 좌제로 제조된다. 좌제는 코코아 버터, 카르보왁스 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은 비히클을 포함하며, 이는 체온에서는 용융되지만, 여전히 실온에서는 고화된다.

[0169]

제1 항암 요법의 적용 후에 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의해 치료하는 방법이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법의 적용 후 종양 크기가 감소된 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법의 적용 후 종양이 제거된 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법의 적용 후 종양 크기가 감소된 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법의 적용 후 종양이 제거된 후에 개시된다.

[0170]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법의 중단 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법을 계속한 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 그리고 제2 항암 요법의 개시 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법을 계속한 후 그리고 제2 항암 요법의 개시 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법을 계속한 후 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 그리고 제2 항암 요법의 개시 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법의 중단 후 그리고 제2 항암 요법의 개시 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 개시된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 제1 항암 요법의 중단 후 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다.

[0171]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법의 중단 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법을 계속한 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 그리고 제2 항암 요법의 개시 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법을 계속한 후 그리고 제2 항암 요법의 개시 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법을 계속한 후에 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법을 계속한 후 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시적으로 또는 간헐적으로 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 그리고 제2 항암 요법의 개시 후에 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법의 중단 후 그리고 제2 항암 요법의 개시 후 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시

된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 제1 항암 요법의 중단 후에 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시에 또는 간헐적으로 개시된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 제1 항암 요법의 중단 후 그러나 제2 항암 요법의 개시와 동시에 또는 간헐적으로 1시간, 1시간, 2시간, 3시간, 4시간, 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간, 10시간, 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 1주, 2주, 3주 또는 그 이상 이내에 개시된다.

[0172]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 계속된 제1 항암 요법 치료의 전 과정 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들의 전 과정 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들과 겹치는 일정 기간 동안 투여되는데, 예를 들어 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 치료는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들이 종료되기 전에 종료되며; 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 치료는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들이 종료된 후에 종료된다.

[0173]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 계속된 제1 항암 요법 치료의 전 과정 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들의 전 과정 동안 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들과 겹치는 일정 기간 동안 투여되는데, 예를 들어 이브루티닙 치료는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들이 종료되기 전에 종료되며; 이브루티닙 치료는 계속된 제1 항암 요법 및 제2 항암 요법의 치료들이 종료된 후에 종료된다.

[0174]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 후에 치료 계획을 평가 또는 감정하기 위하여 바이오마커 프로파일은 측정된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 치료의 전 과정 동안 매일, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 매 2주에 1회, 1개월에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 이상 측정된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 CCR1, CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD26, CD28, CD30, CD81, CD94, CD119, CD183, CD184, CD195, CD212, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, ST2L/T1, Tim-1, Tim-3, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , 림포톡신, 페르포린, t-bet, TNF- α , TRANCE, sCD40L, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 Th1 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, Th1 관련 마커에는 CCR1, CD4, CD26, CD94, CD119, CD183, CD195, CD212, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, 림포톡신, 페르포린, t-bet, Tim-3, TNF- α , TRANCE 및 sCD40L이 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IFN- γ 이다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IL-2이다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IL-12이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 Th2 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, Th2 관련 마커에는 CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD30, CD81, CD184, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, ST2L/T1 및 Tim-1이 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-4이다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-10이다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-13이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 바이오마커 프로파일에 기초하여 수정된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 양은 바이오마커 프로파일에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 환자에 대한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 빈도는 바이오마커 프로파일에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 바이오마커 프로파일이 환자에서 Th1:Th2 비를 계산하기 위하여 사용된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제에 의한 치료는 Th1:Th2 비에 기초하여 수정된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 양은 Th1:Th2 비에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 환자에 대한 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 빈도는 Th1:Th2 비에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커를 발현하는 세포들의 수가 환자 샘플에서 측정된다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커를 발현하는 세포들의 수가 환자 샘플에서 측정된다. 일부 실시 형태에서, Th1:Th2 비는 환자 샘플에서 측정된 Th1 바이오마커를 발현하는 세포들의 수 대 Th2 바이오마커를 발현하는 세포들의 수에 기초하여 계산된다. 일부 실시 형태에서, Th1:Th2 비는 환자 샘플에서의 Th1 바이오마커 대 Th2 바이오마커의 총 발현에 기초하여 계산된다.

[0175]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙의 투여 후에 치료 과정을 평가 또는 감정하기 위하여 바이오마커 프로파일은 측정된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커 프로파일은 치료의 전 과정 동안 매일, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 매 2주에 1회, 1개월에

1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회, 8회, 9회, 10회 이상 측정된다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 CCR1, CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD26, CD28, CD30, CD81, CD94, CD119, CD183, CD184, CD195, CD212, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, ST2L/T1, Tim-1, Tim-3, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , 림포톡신, 페르포린, t-bet, TNF- α , TRANCE, sCD40L, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 Th1 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, Th1 관련 마커에는 CCR1, CD4, CD26, CD94, CD119, CD183, CD195, CD212, GM-CSF, 그랜자임 B, IFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-12, IL-15, IL-18R, IL-23, IL-27, IL-27R, 림포톡신, 페르포린, t-bet, Tim-3, TNF- α , TRANCE 및 sCD40L이 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IFN- γ 이다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IL-2이다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커는 IL-12이다. 일부 실시 형태에서, 바이오마커는 Th2 관련 마커이다. 일부 실시 형태에서, Th2 관련 마커에는 CCR3, CCR4, CCR7, CCR8, CD4, CD30, CD81, CD184, CD278, c-maf, CRTH2, Gata-3, GM-CSF, IFN γ R, IgD, IL-1R, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-13, IL-15, ST2L/T1 및 Tim-1이 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-4이다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-10이다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커는 IL-13이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 바이오마커 프로파일에 기초하여 수정된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 이브루티닙의 양은 바이오마커 프로파일에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 환자에 대한 이브루티닙의 투여 빈도는 바이오마커 프로파일에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 사이토카인 바이오마커 프로파일은 환자에서 Th1:Th2 비를 계산하기 위하여 사용된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙에 의한 치료는 Th1:Th2 비에 기초하여 수정된다. 일부 실시 형태에서, 환자에게 투여되는 이브루티닙의 양은 Th1:Th2 비에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 환자에 대한 이브루티닙의 투여 빈도는 Th1:Th2 비에 기초하여 증가되거나, 감소되거나, 또는 변경되지 않는다. 일부 실시 형태에서, Th1 바이오마커를 발현하는 세포들의 수가 환자 샘플에서 측정된다. 일부 실시 형태에서, Th2 바이오마커를 발현하는 세포들의 수가 환자 샘플에서 측정된다. 일부 실시 형태에서, Th1:Th2 비는 환자 샘플에서 측정된 Th1 바이오마커를 발현하는 세포들의 수 대 Th2 바이오마커를 발현하는 세포들의 수에 기초하여 계산된다. 일부 실시 형태에서, Th1:Th2 비는 환자 샘플에서의 Th1 바이오마커 대 Th2 바이오마커의 총 발현에 기초하여 계산된다.

[0176]

일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법은 단회 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법은 다회 주기의 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 투여 주기는 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월 또는 그 이상이다. 일부 실시 형태에서, 투여 주기는 그 주기에 걸쳐 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 단회 치료 투여량의 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 투여 주기는 그 주기에 걸쳐 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 2회 이상의 상이한 투여량들을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여량은 연속된 주기들에 걸쳐 상이하다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여량은 연속된 주기들에 걸쳐 증가된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여량은 연속된 주기들에 걸쳐 동일하다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1주 내지 5년 동안 투여된다.

[0177]

일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 1일 투여량(daily dosage)의 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 투여되는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 1일 투여량은 10 mg/day 내지 약 2000 mg/day 또는 약 10 mg/day 내지 약 2000 mg/day, 예컨대 이를테면, 약 40 mg/day 내지 약 1500 mg/day, 예컨대 이를테면, 약 40 mg/day 내지 약 1000 mg/day, 예컨대 이를테면 약 100 mg/day 내지 약 1000 mg/day, 예컨대 이를테면 약 250 mg/day 내지 약 850 mg/day, 예컨대 이를테면 약 300 mg/day 내지 약 600 mg/day이다. 특정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 1일 투여량은 약 420 mg/day이다. 특정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이고, 1일 투여량은 약 420 mg/day이다. 특정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 1일 투여량은 약 140 mg/day이다. 특정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이고, 1일 투여량은 약 140 mg 이브루티닙/day이다.

[0178]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년, 또는 그 이상의 범위의 일정 기간에 걸쳐 연속적으로, 1개월에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 격주, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 격일, 매일, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상의 빈도로 투여된다. 특정 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제

제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙인 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 약 1일 내지 약 1주, 약 2주 내지 약 4주, 약 1개월 내지 약 2개월, 약 2개월 내지 약 4개월, 약 4개월 내지 약 6개월, 약 6개월 내지 약 8개월, 약 8개월 내지 약 1년, 약 1년 내지 약 2년, 또는 약 2년 내지 약 4년, 또는 그 이상의 범위의 일정 기간에 걸쳐 연속적으로, 1개월에 1회, 1개월에 2회, 1개월에 3회, 격주, 주 1회, 주 2회, 주 3회, 주 4회, 주 5회, 주 6회, 격일, 매일, 1일 2회, 1일 3회 또는 그 이상의 빈도로 투여된다. 특정 실시 형태에서, 이브루티닙인 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 1일 1회 투여된다.

[0179] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 임의의 적합한 투여 경로에 의해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 경구 투여된다.

[0180] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 후에 DFS 또는 OS가 평가된다. 일부 실시 형태에서, DFS 또는 OS는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 개시 후 약 1년, 2년, 3년, 4년, 5년, 6년, 7년, 8년, 9년, 10년 또는 그 이상 지나서 평가된다.

[0181] 일부 실시 형태에서, 투여 주기는 추가 치료제와 병용된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 동시적으로, 순차적으로, 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 추가 치료제는 단일 조성물로서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 추가 치료제는 별개의 조성물들로서 투여된다.

[0182] 일부 실시 형태에서, 추가 치료제 또는 생물학적 작용제는 항암제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 고형 종양의 치료를 위한 항암제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 혈액암의 치료를 위한 항암제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 백혈병, 림프종 또는 골수종의 치료를 위한 항암제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 치료제는 방광암, 유방암, 결장암, 췌장암, 폐암, 전립선암, 난소암 및 근위 또는 원위 담관암의 치료를 위한 항암제이다. 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 투여하기 위한 예시적인 항암제가 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 제공되어 있으며, 이에 화학치료제, 생물학적 작용제, 방사선 요법, 열 요법, 또는 수술이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 특정 실시 형태에서, 항암제는 항-CD 20 항체(예를 들어 리툭산)이다. 특정 실시 형태에서, 항암제는 벤다무스틴이다. 일부 실시 형태에서, 추가 항암제는 가역적 TEC 패밀리 키나제 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 항암제는 가역적 ITK 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 항암제는 ITK에 결합하기 위하여 시스테인 442에 의존하지 않는 가역적 BTK 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 항암제는 가역적 BTK 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 추가 항암제는 BTK에 결합하기 위하여 시스테인 481에 의존하지 않는 가역적 BTK 억제제이다.

[0183] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 항체, B 세포 수용체 경로 억제제, T 세포 수용체 억제제, PI3K 억제제, IAP 억제제, mTOR 억제제, 방사성면역치료제, DNA 손상제, 프로테아솜 억제제, 히스톤 데아세틸라제(HDCA) 억제제, 단백질 키나제 억제제, IRAK 억제제, 헤지호그 억제제, Hsp90 억제제, 텔로머라제 억제제, Jak1/2 억제제(예를 들어, 록소티닙, 바리시티닙, CYT387, 레스타우리티닙, 파크리티닙, TG101348, SAR302503, 토파시티닙(젤잔즈), 에타네르셉트(엔브렐), GLPG0634, R256), 프로테아제 억제제, PKC 억제제, PARP 억제제, 프로테오솜 억제제, CYP3A4 억제제, AKT 억제제, Erk 억제제, 알킬화제, 항대사물제, 식물 알칼로이드, 테르페노이드, 세포독소, 토포이소머라제 억제제, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, B 세포 수용체 경로 억제제는 CD79A 억제제, CD79B 억제제, CD19 억제제, Lyn 억제제, Syk 억제제, PI3K 억제제, Blnk 억제제, PLC γ 억제제, PKC β 억제제, CD22 억제제, Bcl-2 억제제, IRAK 1/4 억제제, 미세관 억제제, 토포 II 억제제, 항 TWEAK, 항-IL17 이중특이성 항체, CK2 억제제, 역형성 림프종 키나제(ALK) 및 c-Met 억제제이고, T 세포 수용체 억제제는 류로모납-CD3, 데메틸라제 효소 억제제, 예컨대 데메틸라제, HDM, LSDI 및 KDM, 지방산 신타제 억제제, 예컨대 스피로환형 피페리딘 유도체, 글루코코르티코스테로이드 수용체 효능제, 융합 항-CD 19-세포독성제 접합체, 항대사물제, p70S6K 억제제, 면역 조절제, AKT/PKB 억제제, 프로카스파제-3 활성제 PAC-1, BRAF 억제제, 락테이트 데하이드로게나제 A(LDH-A) 억제제, CCR2 억제제, CXCR4 억제제, 케모카인 수용체 길항제, DNA 이중 가닥 절단 수복 억제제, NOR202, GA-101, TLR2 억제제, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 하기 중에서 선택된다: 리투시맙, 카르필조밋, 플루다라빈, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프레드니살론, 클로람부실, 이포스파미드, 독소루비신, 메살라진, 탈리도마이드, 레날리도마이드, 템시롤리무스, 에베롤리무스, 포스타타티닙, 파클리탁셀, 도세탁셀, 오파투무맙, 텍사메타손, 프레드니손, CAL-101, 이브리투모맙, 토시투모맙, 보르테조밋, 펜토스타틴, 엔도스타틴,

리토나비르, 케토코나졸, 항-VEGF 항체, 헤르셉틴, 세톡시맵, 시스플라틴, 카르보플라틴, 도세탁셀, 에블로티닙, 에토피사이드, 5-플루오로우라실, 겐시타빈, 이포스파미드, 이마티닙 메실레이트(글리벡), 게피티닙, 프로카르바진, 프레드니손, 이리노테칸, 류코보린, 메클로레타민, 메토티렉세이트, 옥살리플라틴, 파클리탁셀, 소라페닙, 수니티닙, 토포테칸, 빈블라스틴, 디설피람, 에피갈로카테킨-3-갈레이트, 살리노스포라미드 A, ONX0912, CEP-18770, MLN9708, R-406, 레날리노마이드, 스피로환형 피페리딘 유도체, 퀴나졸린 카르복사미드 아제티딘 화합물, 티오테파, DWA2114R, NK121, IS 3 295, 254-S, 알킬 설포네이트, 예컨대 부설판, 임프로셀판 및 피포셀판; 아지리딘, 예컨대 벤조데파, 카르보퀸, 메투레데파 및 우레데파; 에틸렌이민, 메틸멜라민, 예컨대 알트레타민, 트라이에틸렌멜라민, 트라이에틸렌포스포아미드, 트라이에틸렌티오포스포아미드 및 트라이메틸멜라민; 클로르나프진; 에스트라무스틴; 이포스파미드; 메클로레타민; 옥사이드 하이드로클로라이드; 노보비오신; 페네스테린; 프레드니무스틴; 트로포스파미드; 우라실 머스타드; 니트로소우레아, 예컨대 카르무스틴, 클로로조토신, 포테무스틴, 로무스틴, 니무스틴, 라니무스틴; 항생제, 예컨대 아클라시노마이신, 악티노마이신, 안트라마이신, 아자세린, 블레오마이신, 카티노마이신, 칼리케아미신, 카루비신, 카르미노마이신, 카르지노필린, 크로모마이신, 닥티노마이신, 다우노루비신, 데투루비신, 6-다이아조-5-옥소-L-노르류신, 독소루비신, 에피루비신, 에소루비신, 이다루비신, 마르셀로마이신, 미토마이신, 마이코페놀산, 노갈라마이신, 올리보마이신, 페폴로마이신, 포르피로마이신, 푸로마이신, 쿠엘라마이신, 로도루비신, 스트렙토니그린, 스트렙토조신, 투베르시딘, 우베니멕스, 지노스타틴, 조루비신; 항대사물제, 예컨대 메토티렉세이트 및 5-플루오로우라실(5-FU); 엽산 유사체, 예컨대 테노프테린, 메토티렉세이트, 프테로프테린, 트리메트렉세이트; 푸린 유사체, 예컨대 플루다라빈, 6-메르캅토포린, 티아미프린, 티오구아닌; 피리미딘 유사체, 예컨대 안시타빈, 아자시티딘, 6-아자우리딘, 카르모푸르, 사이타라빈, 다이데옥시우리딘, 독시플루리딘, 에노시타빈, 플록수리딘; 안드로젠, 예컨대 칼루스테론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에피티오스타놀, 메피티오스탄, 테스토라톤; 항부신제, 예컨대 아미노글루테티미드, 미토탄, 트릴로스타틴; 엽산 보충물, 예컨대 폴린산; 아세글라톤; 알도포스파미드 글리코시드; 아미노레블린산; 암사크린; 베스트라부실; 비산트렌; 에다트렉세이트; 데포스파미드; 데메콜신; 디아지퀸; 에플로르니틴; 엘립티늄 아세테이트; 에토글루시드; 질산갈륨; 하이드록시우레아; 렌티난; 로니다민; 미토구아존; 미톡산트론; 모피다몰; 니트라크린; 펜토스타틴; 페나메트; 피라루비신; 포도필린산; 2-에틸하이드라지드; 프로카르바진; 다당류-K; 라족산; 시조피란; 스피로케르마늄; 테누아존산; 트리아지퀸; 2,2',2"-트라이클로로트라이에틸아민; 우레탄; 빈데신; 다카르바진; 만노무스틴; 미토브로니톨; 미도라탈; 피포브로만; 가사이토신; 사이토신 아라비노사이드; 탁소이드, 예를 들어 파클리탁셀 및 도세탁셀; 6-티오구아닌; 메르캅토포린; 메토티렉세이트; 백금 유사체; 백금; 에토포사이드(VP-16); 이포스파미드; 미토마이신 C; 미톡산트론; 빈크리스틴; 비노렐빈; 나벨빈; 노반트론; 테니포사이드; 다우노마이신; 아미노프테린; 젤로다; 이반드로네이트; CPT11; 토포이소머라제 억제제 RFS 2000; 다이플루오로메틸로르니틴(DMF0); 레틴산; 에스페라마이신; 카페시타빈; 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 산 또는 유도체; 항-호르몬제, 예컨대 항-에스트로젠제 - 예를 들어, 타목시펜, 랄록시펜, 4(5)-이미다졸을 억제하는 아로마타제, 4-하이드록시타목시펜, 트리옥시펜, 케옥시펜, LY117018, 오나프리스톤 및 토레미펜(파레스톤(Fareston))을 포함함 -; 항안드로젠제, 예컨대 플루타미드, 닐루타미드, 바이칼루타미드, 류프롤라이드 및 고세렐린; 또는 이들의 조합. 일부 실시 형태에서, 화학치료제 또는 생물학적 작용제는 AVL-263(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-292(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), AVL-291(아빌라 테라페우틱스/셀진 코포레이션), BMS-488516(브리스톨-마이어스 스쿼브), BMS-509744(브리스톨-마이어스 스쿼브), CGI-1746(씨지아이 파르마/길리드 사이언시스), CTA-056, GDC-0834(제넨테크), HY-11066(또한, CTK417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), ONO-WG37(오노 파르마세우티컬 컴퍼니, 리미티드), PLS-123(베이징 대학), RN486(호프만-라로슈), HM71224(한미 파르마세우티컬 컴퍼니 리미티드) 또는 이들의 조합 중에서 선택된다.

[0184]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 백혈병, 림프종 또는 골수종의 치료를 위한 추가 화학치료제 또는 생물학적 작용제와 병용하여 투여된다. 백혈병, 림프종 또는 골수종의 치료를 위한 예시적인 화학치료제에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 아드리아마이신(독소루비신), 백사르, 벤다무스틴, 블레오마이신, 블레녹산, 보르테조밐, 다카르바진, 델타손, 시스플라틴, 사이클로포스파미드, 사이톡산, DTIC 다카르바진, 다사티닙, 독소루비신, 에토포사이드, 플루다라빈, 그라니세트론, 카이트릴, 레날리노마이드, 마톨란, 메클로레타민, 무스타르젠, 무스틴, 나톨란, 리톡산(리톡시맵, 항-CD20 항체), VCR, 네오사르, 질소 머스타드, 온코빈, 온단세트론, 오라손, 프레드니손, 프로카르바진, 탈리도마이드, VP-16, 벨반, 벨베, 벨사르, 베페시드, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 제발린®, 조프란, 줄기 세포 이식, 방사선 요법 또는 병용 요법들, 예컨대 이를테면, ABVD(아드리아마이신, 블레오마이신, 빈블라스틴 및 다카르바진), ChlvPP(클로람부실, 빈블라스틴, 프로카르바진 및 프레드니솔론), 스탠포드(Stanford) V(무스틴, 독소루비신, 빈블라스틴, 빈크리스틴, 블레오마이

신, 에토포사이드 및 스테로이드), BEACOPP(블레오마이신, 에토포사이드, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 프로카르바진 및 프레드니솔론), BEAM(카르무스틴(BiCNU) 에토포사이드, 사이타라빈(Ara-C, 사이토신 아라비노사이드), 및 멜팔란), CHOP(사이클로포스파미드, 독소루비신, 빈크리스틴, 및 프레드니손), R-CHOP(리톡시맙, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), EPOCH(에토포사이드, 빈크리스틴, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 및 프레드니손), CVP(사이클로포스파미드, 빈크리스틴, 및 프레드니손), ICE(이포스파미드-카르보플라틴-에토포사이드), R-ACVBP(리톡시맙, 독소루비신, 사이클로포스파미드, 빈테신, 블레오마이신, 및 프레드니손), DHAP(텍사메타손, 고용량 사이타라빈(Ara C), 시스플라틴), R-DHAP(리톡시맙, 텍사메타손, 고용량 사이타라빈(Ara C), 시스플라틴), ESHAP(에토포사이드(VP-16), 메틸-프레드니솔론, 및 고용량 사이타라빈(Ara-C), 시스플라틴), CDE(사이클로포스파미드, 독소루비신 및 에토포사이드), 벨케이드(Velcade)®(보르테조밂) + 독실®(리소프 독소루비신), 레블리미드®(레날리도마이드) + 텍사메타손, 및 보르테조밂 + 텍사메타손.

[0185] 일부 실시 형태에서, 항암제는 플루다라빈이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 벤다무스틴이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 리톡산이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 다사티닙이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 HDAC 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 Cyp3A4 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 카르필조밂이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 보르테조밂(벨로드(Veload))이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 IRAK 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 레블리미드이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 레날리도마이드이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 텍사메타손이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 프로테아제 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 JAK 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 AKT 억제제이다. 일부 실시 형태에서, 항암제는 Erk 억제제이다.

[0186] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 추가 치료제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 면역요법과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 면역요법은 T 세포 입양 전달, 백신, 사이토카인, 인터류킨, 케모카인, 사이토카인 유도인자, 인터류킨 유도인자, 케모카인 유도인자, 또는 면역조절 항체 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 백신은 항암 백신, 예컨대 이틀테면, 시플류셀-T이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 항암제, 항바이러스제 또는 항세균제와 병용하여 투여된다.

[0187] **병원성 감염의 치료를 위한 애쥬번트**

[0188] 소정 실시 형태에서, 면역 장애의 치료를 위한 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 면역 장애를 가진 대상체에게, 면역 장애를 치료하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 면역 장애를 가진 대상체에게, 면역 장애와 관련된 병원성 감염을 치료하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 병원성 감염을 가진 대상체에게, 병원성 감염을 치료하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제를 투여하는 단계를 포함한다.

[0189] 소정 실시 형태에서, 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애의 치료를 위한 애쥬번트 요법의 방법이 본 명세서에 기재된다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 면역 장애를 가진 대상체에게, 대상체에서 Th1 면역 반응을 증가시키거나 또는 Th2 반응을 감소시키기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 병원성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 질병 또는 질환은 증가된 Th2 활성, 예컨대 알러지성 또는 천식성 장애와 관련된다. 일부 실시 형태에서, 병원성 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성 또는 기생충성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 자가면역 질병은 자가면역 관절염이다. 일부 실시 형태에서, 면역 장애는 아토피성 피부염, 염증성 장 질병, 상세불명의 T-세포 림프종(U-PTCL), 류마티스성 관절염, 기관지 천식, 알러지성 기도 염증성 질병 또는 무형성 빈혈이다.

[0190] 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 개체에서 병원성 감염의 치료를 위한 것이다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 개체에서 병원성 감염의 치료를 위한 것이며, 여기서 병원성 감염은 손상된 Th1 면역 반응 또는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 병원성 감염을 치료하기 위하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 병원성 감염을 치료하기 위하여 하나 이상의 치료제와 병용하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

- [0191] 일부 실시 형태에서, 애쥬번트 요법의 방법은 바이러스성 감염의 치료를 위한 것이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 바이러스성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 급성 바이러스성 감염을 가진다.
- [0192] 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 DNA 바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스는 아데노바이러스, 유두종 바이러스, 파르보바이러스, 헤르페스 바이러스, 폭스 바이러스, 간염 바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 RNA 바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스는 레오바이러스, 피코르나 바이러스, 칼리시바이러스, 토가바이러스, 아레나바이러스, 플라비바이러스, 오르토믹소바이러스, 파라믹소바이러스, 분야바이러스, 랍도바이러스, 필로바이러스, 코로나바이러스, 아스트로바이러스, 보르나바이러스, 아르테리 바이러스, 또는 헤페바이러스이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 레트로바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 B형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 세포질 바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스 감염은 핵 바이러스 감염이다. 일부 실시 형태에서, 바이러스는 간염 바이러스(예를 들어, HCV), 인플루엔자 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스 감염, 홍역 바이러스, 인간 유두종 바이러스(HPV), 인간 헤르페스 바이러스(HHV-6A, -6B, -7), 단순 헤르페스 바이러스(HSV), 엡스타인-바 바이러스(EBV), 거대세포바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스 또는 만성 육아종 질병이다.
- [0193] 소정 실시 형태에서, 급성 바이러스성 감염으로부터 만성 바이러스성 감염으로의 바이러스성 감염의 진행은 증가된 Th2 면역 프로파일 및 감소된 Th1 면역 프로파일을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 급성 바이러스성 감염으로부터 만성 바이러스성 감염으로의 바이러스성 감염의 진행을 억제 또는 지연시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 만성 바이러스성 감염을 가진 대상체에서 Th1 면역 반응을 증가시킨다.
- [0194] 일부 실시 형태에서, 대상체는 간염 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 A형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 B형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 C형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 D형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 E형 간염 감염이다. 일부 실시 형태에서, 간염 감염은 HCV 감염이다. 일부 실시 형태에서, HCV 감염을 가진 대상체는 다수의 HCV 유전자형으로 감염된다. 일부 실시 형태에서, 다수의 HCV 유전자형에는 1형, 2형, 3형, 4형, 5형 또는 6형 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 유전자형 1은 1a 또는 1b로 추가로 정의된다. 유전자형 2는 2a, 2b, 2c 또는 2d로 추가로 정의된다. 유전자형 3은 3a, 3b, 3c, 3d, 3e 또는 3f로 추가로 정의된다. 유전자형 4는 4a, 4b, 4c, 4d, 4e, 4f, 4g, 4h, 4i 또는 4j로 추가로 정의된다. 유전자형 5는 5a로 추가로 정의된다. 유전자형 6은 6a로 추가로 정의된다. 일부 실시 형태에서, 다수의 HCV 유전자형에는 1형 및 2형 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 다수의 HCV 유전자형에는 1형 및 3형 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 다수의 HCV 유전자형에는 1형, 2형 및 3형 또는 이들의 임의의 조합이 포함된다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 HCV 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 만성 HCV 감염은 6개월 초과 동안 혈청 중의 항-HCV 및 HCV RNA의 존재를 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 급성 HCV 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 급성 HCV 감염은 초기 HCV 노출 후 6개월 이내에 혈청 중의 항-HCV 및 HCV RNA의 존재를 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 잠복성(occult) HCV 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 잠복성 HCV 감염은 검출 불가능한 항-HCV 및 혈청 바이러스 RNA와 함께 간 세포 중의 HCV-RNA의 존재를 특징으로 한다.
- [0195] 소정 실시 형태에서, 급성 바이러스성 감염으로부터 만성 바이러스성 감염으로의 HCV 감염의 진행은 증가된 Th2 면역 프로파일 및 감소된 Th1 면역 프로파일을 특징으로 한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 급성 HCV 감염으로부터 만성 HCV 감염으로의 HCV 감염의 진행을 억제 또는 지연시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 만성 HCV 감염을 가진 대상체에서 Th1 면역 반응을 증가시킨다.
- [0196] 일부 실시 형태에서, 대상체는 인플루엔자 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 인플루엔자 감염을 가진 대상체는 A형 인플루엔자 바이러스로 감염된다. 일부 실시 형태에서, A형 인플루엔자 바이러스에는 모든 아형-H1N1, H2N2, H3N2, H5N1, H7N7, H1N2, H9N2, H7N2, H7N3, H10N7 및 H7N9가 포함된다.
- [0197] 일부 실시 형태에서, 대상체는 AIDS를 가진다. 일부 실시 형태에서, AIDS를 가진 대상체는 인간 면역결핍 바이러스(HIV)로 감염된다. 일부 실시 형태에서, HIV에는 HIV-1 및 HIV-2가 포함된다.
- [0198] 일부 실시 형태에서, 대상체는 세균성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 세균성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 세균은 세포내 세균이다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 리스테리아 모노사이토게네

스 감염을 가진다.

[0199] 일부 실시 형태에서, 대상체는 진균성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 만성 진균성 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 대상체는 기생충성 감염을 가진다.

[0200] 일부 실시 형태에서, 대상체는 포유류이며, 예컨대 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 개, 고양이, 또는 소이지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다. 일부 실시 형태에서, 인간은 HCV 감염을 가지는 환자이다. 일부 실시 형태에서, 환자는 만성 HCV 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 만성 HCV 감염을 가지는 환자는 만성 HCV를 가지는 임의의 환자를 의미하며, 치료 미경험 환자, 재연자 및 비반응자를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 환자는 다수의 바이러스에 의해 야기된 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 환자는 1차 감염에 이어서 2차 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 환자는 HCV 및 HIV에 의해 야기된 감염을 가진다. 일부 실시 형태에서, 1차 감염은 HIV 감염이고, 2차 감염은 바이러스성, 세균성, 진균성 또는 기생충성 감염이다. 일부 실시 형태에서, 1차 감염은 HIV 감염이고, 2차 감염은 HCV 감염이다.

[0201] **애주번트 치료 계획**

[0202] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 T-세포 면역요법과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, T-세포 면역요법은 T 세포 입양 전달, 백신, 사이토카인, 인터류킨, 케모카인, 사이토카인 유도인자, 인터류킨 유도인자, 케모카인 유도인자, 또는 면역조절 항체 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 백신은 항암 백신, 예컨대 이를테면, 시플류셀-T이다.

[0203] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 바이러스성 감염의 치료를 위하여 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항바이러스제와 병용하여 투여된다. 애주번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 예시적인 항바이러스제에는 면역자극제, 예컨대 인터페론(예를 들어, 알파 인터페론, 베타 인터페론, 감마 인터페론, 폐길화 알파 인터페론, 폐길화 베타 인터페론, 폐길화 감마 인터페론 및 이들의 임의의 둘 이상의 혼합물), 과립구 대식세포 콜로니-자극 인자, 에키나신, 아이소프리노신, 애주번트, 생분해성 미세구체(예를 들어, 폴리락틱 갈락타이드) 및 리포솜(이것 내로 화합물이 포함됨), 및 흥선 인자; 면역억제제(immunosuppressant), 예컨대 사이클로스포린, 아자티오프린, 메토크렉세이트, 사이클로포스파미드, FK 506, 코르티솔, 베타메타손, 코르티손, 데사메타손, 플루니솔라이드, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 프레드니손, 트리암시놀론, 알클로메타손, 암시노나이드, 데소나이드, 데속시메타손, 프레드니손, 사이클로스포린, 마이코페놀레이트 모페틸, 및 타크로리무스; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 항바이러스제, 예컨대 아바카비르, 아시클로비르(ACV), 아테포비르, 지도부딘(ZDV), 리바비린, 라미부딘, 아테포비르 및 엔테카비르, 테노포비르, 엠트리시타빈, 텔부비딘, 클레부딘, 발토르시타빈, 시도포비르, 및 이들의 유도체; 프로테아제 억제제, 예컨대 사퀴나비르, 리토나비르, 인디나비르, 넬피나비르, 암프레나비르, 아타자나비르, 보세프레비르, 및 HCV NS3 프로테아제 억제제; 이노신 5'-모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH) 억제제, 예컨대 메리메포딤(VX-497); 바이러스 침입 억제제; 바이러스 돌연변이 억제제; 바이러스 탈외피(uncoating) 억제제, 예컨대 아만타딘, 리만타딘, 플레코나털, 및 이들의 유도체; 인테그라제 억제제; 바이러스 효소 억제제; 안티센스 항바이러스 분자; 리보자임 항바이러스제, 예컨대 RNase P 리보자임; 나노살바이러스제(nanoviricide)가 포함되지만 이로 한정되지 않으며, 안티센스 항바이러스 분자에는 바이러스성 유전자 및 항체를 인식 및 불활성화하도록 설계된 올리고뉴클레오티드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0204] 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체에는 단일클론 항체, 다중특이성 항체, 합성 항체, 인간 항체, 인간화 항체, 키메라 항체, 인트라바디(intrabody), 단일쇄 Fvs(scFv), 단일쇄 항체, Fab 단편, F(ab') 단편, 이황화물-연결된 Fvs(sdFv), 및 항-이디오타입(anti-idiotypic)(항-Id) 항체(예를 들어, 본 명세서에 제공된 항체에 대한 항-Id 항체를 포함함), 및 상기 중 임의의 것의 에피토프-결합 단편이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체는 임의의 유형(예를 들어, IgG, IgE, IgM, IgD, IgA 및 IgY), 클래스(예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2) 또는 하위클래스의 면역글로불린 분자의 것일 수 있다.

[0205] 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체는 조류 및 포유류(예를 들어, 인간, 뮌, 당나귀, 양, 토끼, 염소, 기니아 피크, 낙타, 말, 상어, 라마 또는 닭)를 포함한 임의의 동물 기원으로부터의 것일 수 있다. 전형적으로, 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체는 인간 또는 인간화 항체이다. 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체는 단일특이성, 이중특이성, 삼중특이성 항체이거나 또는 더 높은 다

중특이성을 갖는 항체일 수 있다.

- [0206] 본 명세서에 제공된 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 항체는, 예를 들어 항체 또는 그의 항원-결합 단편에 대한 임의의 유형의 분자의 부착에 의해, 예컨대 공유결합성 부착에 의해 변형된 유도체 항체(derivative antibody)를 포함할 수 있다. 예시적인 항체 또는 그의 항원-결합 단편은, 예를 들어 글리코실화, 아세틸화, 폐길화, 포스포릴화, 아미드화, 알려진 보호기/차단기에 의한 유도체화, 단백질분해 절단, 세포 리간드 또는 다른 단백질에 대한 연결에 의해 변형되었거나, 또는 FcRN 수용체에 대해 더 높은 친화성을 갖는 이중 Fc 도메인을 함유하는 항체를 포함한다(예를 들어, 미국 특허 제7,083,784호를 참조한다). 다수의 화학적 변형들 중 어느 것도 공지된 기법에 의해 수행될 수 있으며, 이러한 기법에는 특이적 화학적 절단, 아세틸화, 포르밀화, 또는 투니카마이신의 존재 하에서의 합성이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 추가적으로, 유도체는 하나 이상의 비고전적 아미노산을 함유할 수 있다.
- [0207] 일부 실시 형태에서, 항체에는 약독수막, 베즐로독수막, 아펠리모막, 바비독시막, CR6261, 에도바코막, 예푼구막, 펠비주막, 이발리주막, 리비비루막, 모타비주막, 네바쿠막, 파키박시막, 팔리비주막, 파노바쿠막, 피딜리주막, PRO 140, 라코비루막, 레가비루막, 세비루막, 수비주막 및 테피바주막이 포함된다.
- [0208] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 세포성 면역, 예컨대 세포성 점막 면역을 자극할 수 있는 하나 이상의 작용제와 병용하여 투여된다. 세포성 면역을 자극할 수 있는 임의의 작용제가 사용될 수 있다. 예시적인 면역자극제에는 사이토카인, 예컨대 제한 없이, 인터페론(예를 들어, IFN- α , β , γ , ω), 림포카인 및 조절 성장 인자, 예컨대 이룰테면, GM-CSF(과립구 대식세포 콜로니 자극 인자), 인터류킨-2(IL-2), 인터류킨-3(IL-3), 인터류킨-4(IL-4), 인터류킨-7(IL-7), 인터류킨-10(IL-10), 인터류킨-12(IL-12), 인터류킨-14(IL-14), 및 종양 괴사 인자(TNF)가 포함된다.
- [0209] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항바이러스제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 환자에서 바이러스에 대한 Th1 반응(예를 들어, 바이러스 감염된 세포에 대한 Th1 반응)을 촉진시킴으로써 항바이러스제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항바이러스제와 병용하여 투여될 때 대상체로부터의 바이러스의 제거를 개선한다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염을 가진 대상체는 과다활성 Th2 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 바이러스성 감염을 가진 대상체는 바이러스에 대한 결손 Th1 반응을 가진다.
- [0210] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 세균성 감염의 치료를 위하여 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항세균제와 병용하여 투여된다. 애쥬번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 예시적인 항세균제에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 아미노글리코시드, 예컨대 아미카신, 아르베카신, 베카나마이신, 디베카신, 프라마이세틴, 겐타미신, 카나마이신, 네오마이신, 네틸미신, 파로모마이신, 리보스타마이신, 로도스트렙토마이신, 스펙티노마이신, 하이그로마이신 B, 파로모마이신 설페이트, 이소미신, 이세파미신, 베르다미신, 아스트로미신, 스트렙토마이신, 토브라마이신, 및 아프라마이신; 안사마이신, 예컨대 겐다나마이신, 헤르비마이신, 리팍시민 또는 스트렙토마이신; 카바라페넴(베타-락탐), 예컨대 이미페넴, 메로페넴, 에르타페넴, 도리페넴, 파니페넴/베타미프론, 비아페넴, 라주페넴, 테비페넴, 레나페넴 또는 토모페넴; 세팔로스포린, 예컨대 세파세트릴(Cefacetrile)(세파세트릴(cephacetrile)), 세파드록실(Cefadroxil)(세파드록실(cefadroxy1); 두리세프(Duricef)), 세팔렉신(Cephalexin)(세팔렉신(cefalexin); 케플렉스(Keflex)), 세팔로글리신(Cefaloglycin)(세팔로글리신(cephaloglycin)), 세팔로늄(Cefalonium)(세팔로늄(cephalonium)), 세팔로리딘(Cefaloridine)(세팔로리딘(cephaloridine)), 세팔로틴(Cefalothin)(세팔로틴(cephalothin)); 케플린(Keflin), 세파피린(Cefapirin)(세파피린(cephapirin); 세파드릴(Cefadryl), 세파트리진(Cefatrizine), 세파자플루르(Cefazafalur), 세파제돈(Cefazedone), 세파졸린(Cefazolin)(세파졸린(cephazolin); 안세프(Ancef), 케프졸(Kefzol), 세프라딘(Cefradine)(세프라딘(cephradine); 벨로세프(Velosef)), 세프록사딘(Cefroxadine), 세프테졸(Ceftazole), 세파클로르(Cefaclor)(세클로르(Ceclor), 디스타클로르(Distaclor), 케플로르(Keflor), 라니클로르(Raniclor), 세포니시드(Cefonicid)(모노시드(Monocid)), 세프프로질(Cefprozil)(세프프로질(cefproxil); 세프질(Cefzil), 세푸록심(Cefuroxime)(제푸(Zefu), 진나트(Zinnat), 지나세프(Zinacef), 세프틴(Ceftin), 바이오푸록심(Biofuroksym), 조리막스(Xorimax), 세포페라존(Cefoperazone)(세포비드(Cefobid)), 세프타지딤(Ceftazidime)(미자트(Meezat), 포르툼(Fortum), 포르타즈(Fortaz), 세프트로비프로(Ceftobiprole), 세프타롤린(Ceftaroline); 글리코펩티드 항생제, 예컨대 반코마이신, 테이코플라닌, 텔라반신, 블레오마이신, 라모플라닌, 및 데카플라닌; 리코사미드, 예컨대 클린다마이신 또는 린코마이신; 지질펩티드, 예컨대 담토마이신; 마크로라이드, 예컨대 아지트로마이신, 클라리트로마이신, 디리트로마이신, 에리트로마이신, 록시트로마이신

신, 텔리트로마이신, 조사마이신, 기타사마이신, 미데카마이신, 올레안도마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 트롤레안도마이신, 또는 타이로신; 케토라이드, 예컨대 텔리트로마이신, 세트로마이신, 솔리트로마이신, 스피라마이신, 안사마이신, 올레안도마이신, 또는 카르보마이신; 모노박탐, 예컨대 아스트레오남; 니트로푸란, 예컨대 푸라졸리돈, 푸릴푸라미드, 니트로푸란토인, 니트로푸라존, 니푸라텔, 니푸르퀴나졸, 니푸르도이놀, 니푸록사지드 또는 란베졸리드; 옥사졸리디논, 예컨대 리네졸리드, 포시졸리드, 토레졸리드, 라데졸리드, 사이클로세린, 리바록사반 또는 옥사졸리디논 및 이들의 유도체; 페니실린, 예컨대 모든 천연 페니실린(예를 들어, P. 크리소게눔(*P. chrysogenum*))에 의해 천연적으로 생산되는 페니실린 - 예를 들어, 페니실린 G), 생합성 페니실린(예를 들어, 측쇄 산(side chain acid)이 배지에 첨가될 때 유도 생합성(directed biosynthesis)을 통해 P. 크리소게눔에 의해 생산되는 페니실린 - 예를 들어, 페니실린 V), 반합성 페니실린(천연 페니실린 또는 생합성 페니실린으로부터 화학적 수단에 의해 제조되는 페니실린 - 예를 들어, 암피실린), 합성 페니실린(예를 들어, 전체가 합성으로 제조되는 페니실린), 아디필-6-APA, 아목시실린, 암피실린, 부티릴-6-APA, 데카노일-6-APA, 헵타노일-6-APA, 핵사노일-6-APA, 노나노일-6-APA, 옥타노일-6-APA, 페니실린 F, 페니실린 G, 페니실린 V, 페니실린 mX, 페니실린 X, 2-티오펜아세틸-6-APA, 또는 발레릴-6-APA, 아즐로실린, 플루클록사실린, 아목시실린/클라불라네이트, 암피실린/설파박탐, 피페라실린/타조박탐, 티카르실린/클라불라네이트; 폴리펩티드, 예컨대 바시트라신, 콜리스틴 또는 폴리믹신 B; 퀴놀론, 예컨대 시녹사신, 날리딕스산, 옥솔린산, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 시프로플록사신, 예녹사신, 플록소사신, 이오메플록사신, 나디플록사신, 노르플록사신, 오픈록사신, 페플록사신, 루플록사신, 발로플록사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 파주플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신, 클리나플록사신, 가티플록사신, 게미플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 트로바플록사신, 프롤리플록사신, 텔라플록사신, JNJ-Q2 또는 네모녹사신; 설펜아미드, 예컨대 마페니드, 설파세타미드, 설파다디아진, 실버 설파다디아진, 설파다디메톡신, 설파메티졸, 설파메톡사졸, 설파살라진, 설파속사졸, TMP-SMX, 또는 설펜아미도크리소이딘; 테트라사이클린, 예컨대 천연 발생 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 데메클로사이클린, 독시사이클린, 리메사이클린, 메클로사이클린, 메타사이클린, 미노사이클린 또는 플리테트라사이클린; 항-마이코박테리아제, 예컨대 클로파지민, 답손, 카프레오마이신, 사이클로세린, 에탐부톨, 에티오나미드, 이소니아지드, 피라지나미드, 리팜핀(리팜피신), 리파부틴, 리파퀀틴 또는 스트렙토마이신.

[0211] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항세균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 세균에 대한 Th1 반응(예를 들어, 세포내 세균으로 감염된 세포에 대한 Th1 반응)을 촉진시킴으로써 항세균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 세균에 대한 Th17 반응을 촉진시킴으로써 항세균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 세균은 세포내 세균(예를 들어, 마이코박테리움 튜베르쿨로시스(*Mycobacterium tuberculosis*), 리스테리아 모노사이토게네스, 시겔라 플렉스네리(*Shigella flexneri*), 예르시니아 페스티스(*Yersinia pestis*))이다. 일부 실시 형태에서, 세균은 세포외 세균(예를 들어 스타필로코쿠스 아우레우스, 나이세리아 고노로에아, 클라미디아 트라코마티스, 스트렙토코쿠스 파이오게네스, 스트렙토코쿠스 뉴모니아에, 헤모필루스 인플루엔자, 에스케리키아 콜리(*Escherichia coli*), 살모넬라(*Salmonella*), 클로스트리디움)이다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항세균제와 병용하여 투여될 때 대상체로부터의 세균의 제거를 개선한다. 일부 실시 형태에서, 세균성 감염을 가진 대상체는 과다활성 Th2 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 세균성 감염을 가진 대상체는 세균에 대한 결손 Th1 또는 Th17 반응을 가진다.

[0212] 일부 실시 형태에서, 환자는 리스테리아증(즉, 리스테리아 모노사이토게네스 감염)을 가진다. 일부 실시 형태에서, 리스테리아증을 가진 환자에게는 리스테리아증의 애주번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 리스테리아증을 가진 환자에게는 리스테리아증의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 공유결합성 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 리스테리아증의 치료를 위한 예시적인 요법에는 항생제, 예컨대 암피실린 및 겐타미신, 트리메토프림/설파메톡사졸, 에리트로마이신, 반코마이신, 및 플루오로퀴놀론이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 리스테리아증의 치료를 위한 암피실린 및 겐타미신과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 리스테리아증의 치료를 위한 암피실린 및 겐타미신과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 리스테리아증의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0213] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 진균성 감염의 치료를 위하여 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항진균제와 병용하여 투

여된다. 애쥬번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 예시적인 항진균제에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 폴리엔 항진균제, 예컨대 암포테리신 B, 칸디시딘, 필리핀, 하마이신, 나타마이신, 니스타틴 또는 리모시딘; 이미다졸, 예컨대 비포나졸, 부토코나졸, 클로트리마졸, 에코나졸, 펜티코나졸, 이소코나졸, 케토코나졸, 미코나졸, 오모코나졸, 옥시코나졸, 세르타코나졸, 설코나졸 또는 티오코나졸; 트리아졸, 예컨대 알바코나졸, 플루코나졸, 이사부코나졸, 이트라코나졸, 포사코나졸, 라부코나졸, 테르코나졸 또는 보리코나졸; 티아졸, 예컨대 아바핀진; 알릴아민, 예컨대 아몰핀, 부테나핀, 나프티핀 또는 테르비나핀; 에키노칸딘, 예컨대 아니둘라핀진, 카스포핀진 또는 미카핀진; 항진균성 마크로라이드, 예컨대 폴리엔 항진균제(예를 들어, 암포테리신 B, 니스타틴 벤조산); 시클로피록스; 플루사이토신; 그리세오폴빈; 할로프로진; 폴리고디알; 톨나프테이트; 운데실린산; 또는 크리스탈 바이올렛; 및 천연 대체물, 예컨대 오레가노, 알리신, 시트로넬라 오일, 코코넛 오일, 요오드, 레몬 머틀, 님 시드 오일, 울리브 잎, 오렌지 잎, 팔마로사 오일, 파출리, 셀레늄, 차나무 오일, 아연, 호로피토(horopito), 순무, 차이브, 무 및 마늘.

[0214]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항진균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 진균에 대한 Th17 반응을 촉진시킴으로써 항진균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 세균에 대한 Th1 반응(예를 들어, 세포내 진균으로 감염된 세포에 대한 Th1 반응)을 촉진시킴으로써 항세균제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 진균은 세포내 진균(예를 들어, 크립토크쿠스 네오포르만스)이다. 일부 실시 형태에서, 세균은 세포외 진균(예를 들어 칸디다 알비칸스, 콕시디오데스(*Coccidiodes*), 아스페르길루스(*Aspergillus*))이다. 일부 실시 형태에서, 진균성 감염을 가진 대상체는 과다활성 Th2 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 진균성 감염을 가진 대상체는 진균에 대한 결손 Th17 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 진균성 감염을 가진 대상체는 진균에 대한 결손 Th1 반응을 가진다.

[0215]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 기생충성 감염의 치료를 위하여 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항기생충제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 애쥬번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 예시적인 항기생충제에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 항선충제, 예컨대 메벤다졸, 피란텔 파모에이트, 티아벤다졸, 다이에틸카르바마진 또는 이베르멕틴; 항촌충제, 예컨대 니클로사미드, 프라지퀸텔 또는 알벤다졸; 항흡충제, 예컨대 프라지퀸텔, 항아메바제, 예컨대 라팜핀 또는 암포테리신 B; 항원충제, 예컨대 멜라르소프롤, 에플로르니틴, 메트로니다졸, 티니다졸 또는 밀테포신.

[0216]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 항기생충제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 기생충에 대한 Th1 반응을 촉진시킴으로써 항기생충제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 기생충에 대한 Th17 반응을 촉진시킴으로써 항기생충제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 감염된 대상체에서 기생충에 대한 Th1 반응(예를 들어, 세포내 기생충으로 감염된 세포에 대한 Th1 반응)을 촉진시킴으로써 항기생충제의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 기생충은 세포내 기생충(예를 들어, 레이시마니아)이다. 일부 실시 형태에서, 기생충은 세포외 기생충이다. 일부 실시 형태에서, 기생충성 감염을 가진 대상체는 과다활성 Th2 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 기생충성 감염을 가진 대상체는 기생충에 대한 결손 Th17 반응을 가진다. 일부 실시 형태에서, 기생충성 감염을 가진 대상체는 기생충에 대한 결손 Th1 반응을 가진다.

[0217]

일부 실시 형태에서, 환자는 리슈만편모충증(leishmaniasis)을 가진다. 일부 실시 형태에서, 리슈만편모충증을 가진 환자에게는 리슈만편모충증(예를 들어, 레이시마니아 기생충에 의한 감염)의 애쥬번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 리슈만편모충증을 가진 환자에게는 리슈만편모충증의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 리슈만편모충증의 치료를 위한 예시적인 요법에는 안티몬-함유 화합물, 예컨대 메글루민 안티모니에이트 및 소듐 스티보글루코네이트, 암포테리신 B, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 밀테포신, 파로모마이신, 및 펜타미딘이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 리슈만편모충증의 치료를 위한 안티몬-함유 화합물, 예컨대 메글루민 안티모니에이트 및 소듐 스티보글루코네이트, 암포테리신 B, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 밀테포신, 파로모마이신, 펜타미딘, 또는 이들의 임의의 조합과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 리슈만편모충증의 치료를 위한 안티몬-함유 화합물, 예컨대 메글루민 안티모니에

이트 및 소듐 스티보글루코네이트, 암포테리신 B, 케토코나졸, 이트라코나졸, 플루코나졸, 밀테포신, 파로모마이신, 펜타미딘, 또는 이들의 임의의 조합과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제(예를 들어, 이브루티닙)는 리슈만편모충증의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0218]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 원충성 감염의 치료를 위하여 단독으로 투여된다(예를 들어, 단일요법). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 항원충제와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는 이브루티닙이다. 애쥬번트 요법을 위하여 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제와 병용하여 사용하기 위한 예시적인 항원충제에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 아세타르솔, 아자니다졸, 클로로퀸, 메트로니다졸, 니푸라텔, 니모라졸, 오미다졸, 프로페니다졸, 세크니다졸, 시네펜진, 테노니트로졸, 테미다졸, 티니다졸, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에스테르.

[0219]

소정 경우에, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제는, 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제의 부재 하에서의 항바이러스제 또는 항세균제를 투여하는 데 있어서의 표준 투여량과 비교하여, 항바이러스제 또는 항세균제가 동일한 치료학적 효과를 달성하는 데 더 낮은 투여량으로 투여될 수 있게 한다. 일부 실시 형태에서, HCV의 치료를 위하여 리바비린 또는 페그인터페론 알파-2a와 병용하여 공유결합성 TEC 패밀리카나제 억제제를 투여하는 것은 리바비린 또는 페그인터페론 알파-2a가 표준 요법과 비교하여 더 낮은 투여량으로 투여될 수 있게 한다. 소정 경우에, 개체에서의 만성 HCV의 치료를 위한 표준 요법은 1일당 100 내지 200 μg 페그인터페론 알파-2a 및 500 내지 2000 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 페그인터페론 알파-2a의 투여량은 1일당 135 μg 또는 약 135 μg 페그인터페론 알파-2a이다. 일부 실시 형태에서, 페그인터페론 알파-2a의 투여량은 1일당 180 μg 또는 약 180 μg 페그인터페론 알파-2a이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 500 mg 또는 약 500 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 600 mg 또는 약 600 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 700 mg 또는 약 700 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 800 mg 또는 약 800 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 900 mg 또는 약 900 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1000 mg 또는 약 1000 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1100 mg 또는 약 1100 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1200 mg 또는 약 1200 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1300 mg 또는 약 1300 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1400 mg 또는 약 1400 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1500 mg 또는 약 1500 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1600 mg 또는 약 1600 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1700 mg 또는 약 1700 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1800 mg 또는 약 1800 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 1900 mg 또는 약 1900 mg 리바비린이다. 일부 실시 형태에서, 리바비린의 투여량은 1일당 2000 mg 또는 약 2000 mg 리바비린이다.

[0220]

일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 바이러스 생활사(viral life cycle)의 하나 이상의 단계를 억제한다. 예를 들어, 일부 실시 형태에서, 항바이러스제는 숙주 세포에 대한 부착, 숙주 세포 내로의 바이러스성 핵산 또는 효소의 방출, 숙주-세포 기구(host-cell machinery)를 사용하는 바이러스 성분의 복제, 완전한 바이러스 입자로의 바이러스 성분의 집합, 또는 숙주 세포로부터의 바이러스 입자의 방출을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제에는 수용체, 리간드, 항체, 프로테아제 억제제, 사이토카인, 리보자임, 역전사효소 억제제, 폴리머라제 억제제, 인테그라제 억제제, HDAC 억제제, Cyp3A4 억제제, IRAK 억제제, JAK 억제제, 안티센스 핵산, 또는 푸린 뉴클레오사이드 유사체가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 항바이러스제에는 하기를 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 아시클로비르, 팜시클로비르, 간시클로비르, 펜시클로비르, 발라시클로비르, 발간시클로비르, 이독수리딘, 트리플루리딘, 브리부딘, 시도포비르, 도코사놀, 포미비르센, 포스카르네트, 트로만타딘, 이미퀴모드, 포도필로톡신, 엔테카비르, 라미부딘, 텔비부딘, 클레부딘, 아데포비르, 테노포비르, NS5B 폴리머라제의 항바이러스 뉴클레오사이드 억제제(예를 들어, 4-아미노-7-(2-C-메틸-D-리보푸라노실)-피롤로[2, 1-f][1,2,4]트리아진; PSI-7977; PSI-938; 메리시타빈; IDX-184; INX-189), NS5B 폴리머라제의 비-뉴클레오사이드 억제제(예를 들어, 테고부비르; 필리부비르; VX-222; IDX-375; ABT-072; ABT-333; VX-135; 세트로부비르; BI207127; JTK-853; GS-9669), NS3/4A 프로테아제 억제제(예를 들어, 보세프레비르; 텔라프레비르; BI-201335; TMC-435; 다노프레비르; 바니프레비르; GS-9451; GS-9256; BMS-650032; ACH-1625; ACH-2684; MK-5172; ABT-450; IDX-320; SCH-900518), NS5A 억제제(예를 들어, 다클라타스비르; GS-5885; ABT-267; PPI-461; ACH-2928; GSK2336805), 카르필조립, 보르테조립, 레블리미드, 레날리도마이드, 텍사메타손, 벤다무스틴, 플레코나탈, 아

르비들, 아만타딘, 리만타딘, 오셀타미비르, 자나미비르, 페라미비르, 이노신, 인터페론 또는 인터페론 유도체 (예를 들어, 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b), 컨센서스 인터페론(예를 들어, 인터페론 알파콘-1), 재조합 인터페론 알파 2A, 림프아구양(lymphoblastoid) 인터페론 타우, 페길화 인터페론 람다, 이노신-5'-모노포스페이트 데하이드로게나제(IMPDH)의 억제제, 리바비린/타리바비린, D-리바비린, L-리바비린, 아바카비르, 엠트리시타빈, 라미부딘, 디다노신, 아수나프레비르, 다클라타스비르, 소포스부비르, 지도부딘, 아프리시타빈, 스타피딘, 엘부시타빈, 라시비르, 암독소비르, 스타부딘, 잘시타빈, 테노포비르, 에파비렌즈, 네비라핀, 에트라비린, 텔피비린, 로비리드, 텔라비르딘, 아타자나비르, 포삼프레나비르, 로피나비르, 다루나비르, 벨피나비르, 리토나비르, 사퀴나비르, 티프라나비르, 암프레나비르, 인디나비르, 엔푸비르티드, 마라비록, 비크리비록, PRO 140, 이발리주맙, 탈테그라비르, 엘비테그라비르, 베비리마트, 비베론, 및 이들의 토토머 형태, 유사체, 이성체, 다형체, 용매화물, 유도체, 또는 염. 특정 실시 형태에서, 항바이러스제는 리바비린(1-β-D-리보푸라노실-1,2,4-트리아아졸-3-카르복시미드)이다.

[0221]

일부 실시 형태에서, 항세균제에는 세균성 세포 벽을 표적으로 하는 항세균제(예를 들어, 페니실린 및 세팔로스포린) 또는 세포막을 표적으로 하는 항세균제(예를 들어, 폴리믹신), 필수 세균성 효소를 방해하는 항세균제(예를 들어, 리파마이신, 리피아르마이신, 퀴놀론, 및 설피아미드), 및 세균성 단백질 합성을 표적으로 하는 항세균제(예를 들어, 아미노글리코사이드, 마크로라이드, 및 테트라사이클린)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 항세균제에는 페니실린, 세팔로스포린, 폴리믹신, 카르바페넴, 설피아미드, 리파마이신, 퀴놀론, 옥사올리디논(예를 들어, 리네졸리드), 환형 지질펩티드(예를 들어, 답토마이신), 글리실사이클린(예를 들어, 티게사이클린) 및 리피아르마이신(예를 들어, 피탁소미신)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0222]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCV 감염의 애쥬먼트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HCV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터페론 알파-2a, 수미페론(Sumiferon)(천연 알파 인터페론들의 정제된 블렌드), 알페론(ALFERON)[®](천연 알파 인터페론들의 혼합물), 컨센서스 알파 인터페론, 페길화 인터페론 람다; 뉴클레오사이드 유사체, 예컨대 리바비린 또는 그의 유도체, D-리바비린, L-리바비린, 또는 타리바비린; 뉴클레오사이드 및 뉴클레오티드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 소포스부비르; NS5A 억제제, 예컨대 다클라타스비르, 레디파스비르, ABT-267, ACH-3102, GS-5816, GS-5885, IDX719, MK-8742 또는 PPI-668; 비-뉴클레오사이드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, ABT-072, ABT-333, BMS-791325, VX-222, 또는 테고부비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 보세프레비르, 다노프레비르, 팔다프레비르, 인시백, 텔라프레비르, 시메프레비르, 빅트렐리스, ACH-1625, ACH-2684, ABT-450/r 또는 VX-950; 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, 소포스부비르 또는 VX-135; NS3/4A 프로테아제 억제제, 예컨대 아수나프레비르, 다노프레비르, MK-5172 또는 VX-950; ALN-VSP; PV-10; HDAC 억제제, 예컨대 아벡시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트; 티아졸리드, 예컨대 알리니아(Alinia)(니타족사닌드); A3AR 효능제, 예컨대 CF102; GI-5005(타르모겐(Tarmogen)); MBL-HCV1; 마이크로RNA, 예컨대 미라비르센; 오랄 인터페론; 사이클로필린 억제제, 예컨대 SCY-635; TG4040; 독소루비신, 리바타그(Livatag); 면역조절제, 예컨대 α-, β-, 및 γ-인터페론 또는 티모신, 페길화된 유도체화 인터페론-α 화합물, 및 티모신; 기타 항바이러스제, 예컨대 리바비린, 아만타딘, 및 텔부부딘; C형 간염 프로테아제의 기타 억제제(NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); HCV 생활사에서의 다른 표적들의 억제제 - 헬리카제, 폴리머라제, 및 금속단백질분해효소 억제제를 포함함 -; 내부 리포솜 침입의 억제제; 광범위-스펙트럼 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제(예를 들어, 미국 특허 제5,807,876호, 제6,498,178호, 제6,344,465호, 및 제6,054,472호; 및 PCT 공개 WO 97/40028호, WO 98/40381호, 및 WO 00/56331호에 기재된 화합물과; 마이코페놀산 및 그의 유도체, 그리고 VX-497, VX-148, 및 VX-944를 포함하지만 이로 한정되지 않음); 사이토크롬 P-450 억제제, 예컨대 리토나비르(WO 94/14436호), 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 사이클로스포린, 클로메티아졸, 시메티딘, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세르트랄린, 인디나비르, 벨피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 사퀴나비르, 로피나비르, 텔라비르딘, 에리트로마이신, VX-944, 및 VX-497; 키나제 억제제, 예컨대 메틸 2-시아노-3,12-다이옥소올레안-1,9-다이엔-28-오에이트(CHUK 억제제); 세특시맙(EGFR 억제제), AEE 788, 파니투무맙, BMS-599626, ARRY-334543, XL647, 카네르티닙, 게피티닙, HKI-272, PD 153035, 라파티닙, 반데타닙, 및 에를로티닙(EGFR 억제제); BMS-387032 및 플라보피리돌(CDK2, CDK3, CDK4, 및 CDK8 억제제); XL647(EPHB4 억제제); 다사티닙 및 AZM-475271(SRC 억제제); 이마티닙(BCR 억제제); 다사티닙(EPHA2 억제제); 및 AZD-1152(AURKB 억제제). 알려진 키나제 억제제의 다른 예에는 소라페닙(BRAF 억제제); BMS-599626(ERBB4 억제제); PD-0332991 및 플라보피리돌(CDK4 억제제)이 포함되지만 이

로 한정되지 않는다.

[0223]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 하기의 것과 병용하여 투여된다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터페론 알파-2a, 수미페론(천연 알파 인터페론들의 정제된 블렌드), 알페론[®](천연 알파 인터페론들의 혼합물), 컨센서스 알파 인터페론, 폐길화 인터페론 램다; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 리바비린 또는 그의 유도체, D-리바비린, L-리바비린, 또는 타리바비린; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 소포스부비르; NS5A 억제제, 예컨대 다클라타스비르, 레디파스비르, ABT-267, ACH-3102, GS-5816, GS-5885, IDX719, MK-8742 또는 PPI-668; 비-뉴클레오시드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, ABT-072, ABT-333, BMS-791325, VX-222, 또는 테고부비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 보세프레비르, 다노프레비르, 팔다프레비르, 인시백, 텔라프레비르, 시메프레비르, 빅트렐리스, ACH-1625, ACH-2684, ABT-450/r 또는 VX-950; 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, 소포스부비르 또는 VX-135; NS3/4A 프로테아제 억제제, 예컨대 아수나프레비르, 다노프레비르, MK-5172 또는 VX-950; ALN-VSP; PV-10; HDAC 억제제, 예컨대 아백시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트; 티아졸리드, 예컨대 알리니아(니타족사니드); A3AR 효능제, 예컨대 CF102; GI-5005(타르모겐); MBL-HCV1; 마이크로RNA, 예컨대 미라비르센; 오랄 인터페론; 사이클로필린 억제제, 예컨대 SCY-635; TG4040; 독소루비신, 리바타그; 면역조절제, 예컨대 α -, β -, 및 γ -인터페론 또는 티모신, 폐길화된 유도체화 인터페론- α 화합물, 및 티모신; 기타 항바이러스제, 예컨대 리바비린, 아만타딘, 및 텔비부딘; C형 간염 프로테아제의 기타 억제제(NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); HCV 생활사에서의 다른 표적들의 억제제 - 헬리카제, 폴리머라제, 및 금속단백질분해효소 억제제를 포함함 -; 내부 리포솜 침입의 억제제; 광범위-스펙트럼 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제(예를 들어, 미국 특허 제5,807,876호, 제6,498,178호, 제6,344,465호, 및 제6,054,472호; 및 PCT 공개 WO 97/40028호, WO 98/40381호, 및 WO 00/56331호에 기재된 화합물과; 마이코페놀산 및 그의 유도체, 그리고 VX-497, VX-148, 및 VX-944를 포함하지만 이로 한정되지 않음); 사이토크롬 P-450 억제제, 예컨대 리토나비르(WO 94/14436호), 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 사이클로스포린, 클로메타이졸, 시메티딘, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세르트랄린, 인디나비르, 벨피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 사퀴나비르, 로피나비르, 텔라비르딘, 에리트로마이신, VX-944, 및 VX-497; 키나제 억제제, 예컨대 메틸 2-시아노-3,12-다이옥소올레안-1,9-다이엔-28-오에이트(CHUK 억제용); 세톡시맵(EGFR 억제용), AEE 788, 파니투무맵, BMS-599626, ARRY-334543, XL647, 카네르티닙, 게피티닙, HKI-272, PD 153035, 라파티닙, 반데타닙, 및 에를로티닙(EGFR 억제용); BMS-387032 및 플라보피리돌(CDK2, CDK3, CDK4, 및 CDK8 억제용); XL647(EPH4 억제용); 다사티닙 및 AZM-475271(SRC 억제용); 이마티닙(BCR 억제용); 다사티닙(EPHA2 억제용); 및 AZD-1152(AURKB 억제용). 알려진 키나제 억제제의 다른 예에는 소라페닙(BRAF 억제용); BMS-599626(ERBB4 억제용); PD-0332991 및 플라보피리돌(CDK4 억제용)이 포함되지만 이로 한정되지 않는다.

[0224]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCV 감염의 치료를 위한 리바비린과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCV 감염의 치료를 위한 IFN- α 와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCV 감염의 치료를 위한 리바비린 및 IFN- α 와 병용하여 투여된다.

[0225]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HCV 감염의 치료를 위한 하기의 것과 병용하여 투여된다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2a, 인터페론 알파-2b, 페그인터페론 알파-2a, 페그인터페론 알파-2b, 재조합 인터페론 알파-2a, 수미페론(천연 알파 인터페론들의 정제된 블렌드), 알페론[®](천연 알파 인터페론들의 혼합물), 컨센서스 알파 인터페론, 폐길화 인터페론 램다; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 리바비린 또는 그의 유도체, D-리바비린, L-리바비린, 또는 타리바비린; 뉴클레오시드 및 뉴클레오티드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 소포스부비르; NS5A 억제제, 예컨대 다클라타스비르, 레디파스비르, ABT-267, ACH-3102, GS-5816, GS-5885, IDX719, MK-8742 또는 PPI-668; 비-뉴클레오시드 NS5B 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, ABT-072, ABT-333, BMS-791325, VX-222, 또는 테고부비르; 프로테아제 억제제, 예컨대 보세프레비르, 다노프레비르, 팔다프레비르, 인시백, 텔라프레비르, 시메프레비르, 빅트렐리스, ACH-1625, ACH-2684, ABT-450/r 또는 VX-950; 폴리머라제 억제제, 예컨대 텔레오부비르, 소포스부비르 또는 VX-135; NS3/4A 프로테아제 억제제, 예컨대 아수나프레비르, 다노프레비르, MK-5172 또는 VX-950; ALN-VSP; PV-10; HDAC 억제제, 예컨대 아백시노스타트, 레스미노스타트, 보리노스타트, 벨리노스타트 및 파노비노스타트; 티아졸리드, 예컨대 알리니아(니타족사니드); A3AR 효능제, 예컨대 CF102; GI-5005(타르모겐); MBL-HCV1; 마이크로RNA, 예컨대 미라비르센; 오랄 인터페론; 사이클로필린 억제제, 예컨대 SCY-635;

TG4040; 독소루비신, 리바타그; 면역조절제, 예컨대 α -, β -, 및 γ -인터페론 또는 티모신, 폐결핵화된 유도체화 인터페론- α 화합물, 및 티모신; 기타 항바이러스제, 예컨대 리바비린, 아만타딘, 및 텔비부딘; C형 간염 프로테아제의 기타 억제제(NS2-NS3 억제제 및 NS3-NS4A 억제제); HCV 생활사에서의 다른 표적들의 억제제 - 헬리카제, 폴리머라제, 및 금속단백질분해효소 억제제를 포함함 -; 내부 리포솜 침입의 억제제; 광범위-스펙트럼 바이러스 억제제, 예컨대 IMPDH 억제제(예를 들어, 미국 특허 제5,807,876호, 제6,498,178호, 제6,344,465호, 및 제6,054,472호; 및 PCT 공개 WO 97/40028호, WO 98/40381호, 및 WO 00/56331호에 기재된 화합물과; 마이코페놀산 및 그의 유도체, 그리고 VX-497, VX-148, 및 VX-944를 포함하지만 이로 한정되지 않음); 사이토크롬 P-450 억제제, 예컨대 리토나비르(WO 94/14436호), 케토코나졸, 트롤레안도마이신, 4-메틸 피라졸, 사이클로스포린, 클로메티아졸, 시메티딘, 이트라코나졸, 플루코나졸, 미코나졸, 플루복사민, 플루옥세틴, 네파조돈, 세르트랄린, 인디나비르, 벨피나비르, 암프레나비르, 포삼프레나비르, 사퀴나비르, 로피나비르, 텔라비르딘, 에리트로마이신, VX-944, 및 VX-497; 키나제 억제제, 예컨대 메틸 2-시아노-3,12-다이옥소올레안-1,9-다이엔-28-오에이트(CHUK 억제제); 세특시맵(EGFR 억제제), AEE 788, 파니투무맵, BMS-599626, ARRY-334543, XL647, 카네르티닙, 게피티닙, HKI-272, PD 153035, 라파티닙, 반테타닙, 및 에를로티닙(EGFR 억제제); BMS-387032 및 플라보피리돌(CDK2, CDK3, CDK4, 및 CDK8 억제제); XL647(EPHB4 억제제); 다사티닙 및 AZM-475271(SRC 억제제); 이마티닙(BCR 억제제); 다사티닙(EPHA2 억제제); 및 AZD-1152(AURKB 억제제). 알려진 키나제 억제제의 다른 예에는 소라페닙(BRAF 억제제); BMS-599626(ERBB4 억제제); PD-0332991 및 플라보피리돌(CDK4 억제제). 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HCV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0226] 일부 실시 형태에서, 이브루티닙이 HCV 감염의 치료를 위한 리바비린과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙이 HCV 감염의 치료를 위한 IFN- α 와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙이 HCV 감염의 치료를 위한 리바비린 및 IFN- α 와 병용하여 투여된다.

[0227] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HBV 감염의 애쥬번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HBV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HBV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2b 및 페그인터페론 알파-2a; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 라미부딘(에피비르-HBV(Epivir-HBV)), 아드포비르 디피복실(헵세라(Hepsera)), 엔테카비르(바라클루드(Baraclude)), 텔비부딘(티제카(Tyzeka)/세비보(Sebivo)), 테노포비르(비리드(Viread)), L-FMAU(클레부딘), LB80380(베시포비르) 및 AGX-1009; 비-뉴클레오시드 항바이러스제, 예컨대 BAM 205 (NOV-205), 미르클루덱스(Myrccludex) B, HAP 화합물 베이(Bay) 41-4109, REP 9AC, 니타족사니드(알리니아), dd-RNAi 화합물, ARC-520, NVR-1221 및 IHVR-25; 비-인터페론 면역 향상제, 예컨대 티모신 알파-1(자닥신(Zadaxin)), 인터류킨-7(CYT107), DV-601, HBV 코어 항원 백신, GS-9620 및 GI13000; 노출 후 및/또는 간 이식 후 치료제, 예컨대 하이퍼HEP(HyperHEP) S/D, 나비-HB(Nabi-HB) 및 헤파감(HepaGam) B; 및 대체 천연제, 예컨대 밀크 시슬(milk thistle).

[0228] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 하기의 것과 병용하여 투여된다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2b 및 페그인터페론 알파-2a; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 라미부딘(에피비르-HBV), 아드포비르 디피복실(헵세라), 엔테카비르(바라클루드), 텔비부딘(티제카/세비보), 테노포비르(비리드), L-FMAU(클레부딘), LB80380(베시포비르) 및 AGX-1009; 비-뉴클레오시드 항바이러스제, 예컨대 BAM 205 (NOV-205), 미르클루덱스(Myrccludex) B, HAP 화합물 베이(Bay) 41-4109, REP 9AC, 니타족사니드(알리니아), dd-RNAi 화합물, ARC-520, NVR-1221 및 IHVR-25; 비-인터페론 면역 향상제, 예컨대 티모신 알파-1(자닥신), 인터류킨-7(CYT107), DV-601, HBV 코어 항원 백신, GS-9620 및 GI13000; 노출 후 및/또는 간 이식 후 치료제, 예컨대 하이퍼HEP S/D, 나비-HB 및 헤파감 B; 또는 대체 천연제, 예컨대 밀크 시슬. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HBV 감염의 치료를 위한 하기의 것과 병용하여 투여된다: 인터페론 또는 인터페론 유도체, 예컨대 인터페론 알파-2b 및 페그인터페론 알파-2a; 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 라미부딘(에피비르-HBV), 아드포비르 디피복실(헵세라), 엔테카비르(바라클루드), 텔비부딘(티제카/세비보), 테노포비르(비리드), L-FMAU(클레부딘), LB80380(베시포비르) 및 AGX-1009; 비-뉴클레오시드 항바이러스제, 예컨대 BAM 205 (NOV-205), 미르클루덱스 B, HAP 화합물 베이 41-4109, REP 9AC, 니타족사니드(알리니아), dd-RNAi 화합물, ARC-520, NVR-1221 및 IHVR-25; 비-인터페론 면역 향상제, 예컨대 티모신 알파-1(자닥신), 인터류킨-7(CYT107), DV-601, HBV 코어 항원 백신, GS-9620 및 GI13000; 노출 후 및/또는 간 이식 후 치료제, 예컨대 하이퍼HEP S/D, 나비-HB 및 헤파감 B; 또는 대체 천연제, 예컨대 밀크 시슬. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HBV 감염의 치료를 위한

하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0229]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HIV 감염의 애즈버트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HIV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HIV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 멀티-클래스 병용 약물, 예컨대 아트리플라(Atripla)(에파비렌즈 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 콤플레라(Complera)(에비플레라, 릴피비린 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 스트리빌드(Stribild)(엘비테그라비르 + 코비시스타트 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); "572-트리이(572-Trii)"(돌루테그라비르 + 아바카비르 + 라미부딘 또는 DTG+ABC+3TC); 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NRTI) - 콤비비르(Combivir)(지도부딘 + 라미부딘, AZT + 3TC); 엠트리바(Emtriva)(엠트리시타빈, FTC); 에피비르(Epivir)(라미부딘, 3TC); 엡지콤(Epziocom)(리벡사(Livexa), 아바카비르 + 라미부딘, ABC+3TC); 레트로비르(Retrovir)(지도부딘, AZT, ZDV); 트리지비르(Trizivir)(아바카비르 + 지도부딘 + 라미부딘, ABC+AZT+3TC); 트루바다(Truvada)(테노포비르 DF+엠트리시타빈, TDF+FTC); 비텍스(Videx) 및 비텍스 EC(디다노신, ddI); 비리드(테노포비르 디소프록실 푸마레이트, TDF); 제리트(Zerit)(스타부딘, d4T); 지아젠(Ziagen)(아바카비르, ABC); 아마독소비르(Amadoxovir)(AMD, DAPD); 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트(TAF)를 포함함 -; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI) - 에두란트(Edurant)(릴피비린, RPV, TMC-278); 인텔렌스(Intelence)(에트라비린, ETR, TMC-125); 레스크립터(Rescriptor)(델라비르딘, DLV); 서스티바(Sustiva)(스토크린(Stocrin), 에파비렌즈, EFV); 비라문(Viramune) 및 비라문 XR(네비라핀, NVP), 레르시비린(UK-453061); 면역-기반 요법 - 아랄렌(Aralen)(클로로퀸 포스페이트), 데르마비르, 인터류킨-7, 렉스겐류셀-T(Lexgenleucel-T)(VRX-496), 플라켈닐(Plaquenil)(하이드록시클로로퀸), 프로류킨(알데스류킨, IL-2), SB-782-T 및 Vacc-4x를 포함함 -; 프로테아제 억제제, 예컨대 압티부스(Aptivus)(티프라나비르, TPV), 크릭시반(Crixivan)(인디나비르, IDV), 인비라제(Invirase)(사퀴나비르, SQV), 칼레트라(Kaletra)(알루비아(Aluvia), 로피나비르/리토나비르, LPV/r), 렉시바(Lexiva)(텔지르(Telzir), 포삼프레나비르, FPV), 노르비르(Norvir)(리토나비르, RTV), 프레지스타(Prezista)(다루나비르, DRV), 레야타즈(Reyataz)(아타자나비르, ATV) 및 비라셉트(Viracept)(네피나비르, NFV); 침입 억제제(융합 억제제를 포함함), 예컨대 푸제온(Fuzeon)(엔푸비르티드, ENF, T-20), 셀젠트리(Selzentry)(셀젠트리(Celsentri), 마라비록, UK-427, 857), 세니크리비록(Cenicriviroc)(TBR-652, TAK-652), 이발리주맙(TNX-355) 및 PRO140을 포함함 -; 인테그라제 억제제, 예컨대 이센트레스(Isentress)(랄테그라비르, MK-0518), 티비케이(Tivicay)(돌루테그라비르, S/GSK-572) 및 엘비테그라비르(GS-9137); 약동학적 향상제, 예컨대 노르비르(리토나비르, RTV), 코비시스타트(Cobicistat)(GS-9350) 및 SPI-452; HIV 백신, 예컨대 쉐프티드 백신, 재조합 하위단위 단백질 백신, 생 백신 백신, DNA 백신, 바이러스-유사 입자 백신(슈도바이러스 백신), 혼합 백신(vaccine combination), rgp120(AIDSVAX)(VAX003 및 VAX004), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144), 아데노바이러스 5형(Ad5)/gag/pol/nef(HVTN 502/Merck 023), Ad5 gag/pol/nef(HVTB 503) 및 DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505); 면역 반응을 유도하기 위한 병용 요법, 예컨대 폐길화 인터페론 알파, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 그의 에스테르 유도체 마이코페놀레이트 모페틸(MMF); 리바비린, IL-2, IL-12, 중합체 폴리에틸렌아민(polymer polyethyleneimine, PEI), 또는 이들의 조합; HIV-관련 기회성 감염 치료제, 예컨대 코-트리모자졸(Co-trimoxazole); 및 라이프-스타일 대체 병용 요법, 예컨대 침술 및 운동.

[0230]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 하기와 같은 멀티-클래스 병용 약물과 병용하여 투여된다: 아트리플라(에파비렌즈 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 콤플레라(에비플레라, 릴피비린 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 스트리빌드(엘비테그라비르 + 코비시스타트 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); "572-트리이"(돌루테그라비르 + 아바카비르 + 라미부딘 또는 DTG+ABC+3TC); 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NRTI) - 콤비비르(지도부딘 + 라미부딘, AZT + 3TC); 엠트리바(엠트리시타빈, FTC); 에피비르(라미부딘, 3TC); 엡지콤(리벡사, 아바카비르 + 라미부딘, ABC+3TC); 레트로비르(지도부딘, AZT, ZDV); 트리지비르(아바카비르 + 지도부딘 + 라미부딘, ABC+AZT+3TC); 트루바다(테노포비르 DF+엠트리시타빈, TDF+FTC); 비텍스 및 비텍스 EC(디다노신, ddI); 비리드(테노포비르 디소프록실 푸마레이트, TDF); 제리트(스타부딘, d4T); 지아젠(아바카비르, ABC); 아마독소비르(AMD, DAPD); 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트(TAF)를 포함함 -; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI) - 에두란트(릴피비린, RPV, TMC-278); 인텔렌스(에트라비린, ETR, TMC-125); 레스크립터(델라비르딘, DLV); 서스티바(스토크린, 에파비렌즈, EFV); 비라문 및 비라문 XR(네비라핀, NVP), 레르시비린(UK-453061); 면역-기반 요법 - 아랄렌(클로로퀸 포스페이트), 데르마비르, 인터류킨-7, 렉스겐류셀-T(VRX-496), 플라켈닐(하이드록시클로로퀸), 프로류킨(알데스류킨, IL-2), SB-782-T 및 Vacc-4x를 포함함 -; 프로테아제 억제제, 예컨대 압티부스(티프라나비르, TPV), 크릭시반(인디나비르, IDV), 인비라제(사퀴나비르, SQV), 칼레트라(알루비아, 로피나비르/리토나비르, LPV/r), 렉시바(텔지르, 포삼프레나비르, FPV),

노르비르(리토나비르, RTV), 프레지스타(다루나비르, DRV), 레야타즈(아타자나비르, ATV) 및 비라셉트(넬피나비르, NFV); 침입 억제제(융합 억제제를 포함함), 예컨대 푸제온(엔푸비르티드, ENF, T-20), 셀센트리(셀센트리(Celsentri), 마라비록, UK-427, 857), 세니크리비록(TBR-652, TAK-652), 이발리주맵(TNX-355) 및 PRO140을 포함함 -; 인테그라제 억제제, 예컨대 이센트레스(랄테그라비르, MK-0518), 티비케이(돌루테그라비르, S/GSK-572) 및 엘비테그라비르(GS-9137); 약동학적 향상제, 예컨대 노르비르(리토나비르, RTV), 코비시스타트(GS-9350) 및 SPI-452; HIV 백신, 예컨대 쥬피드 백신, 재조합 하위단위 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, 바이러스-유사 입자 백신(슈도비리온 백신), 혼합 백신, rgp120(AIDSVAX)(VAX003 및 VAX004), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144), 아데노바이러스 5형(Ad5)/gag/pol/nef(HVTN 502/Merck 023), Ad5 gag/pol/nef(HVTB 503) 및 DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505); 면역 반응을 유도하기 위한 병용 요법, 예컨대 폐길화 인터페론 알파, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 그의 에스테르 유도체 마이코페놀레이트 모페틸(MMF); 리바비린, IL-2, IL-12, 중합체 폴리에틸렌이민(PEI), 또는 이들의 조합; HIV-관련 기회성 감염 치료제, 예컨대 코-트리목사졸; 또는 라이프-스타일 대체 병용 요법, 예컨대 침술 및 운동.

[0231]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HIV 감염의 치료를 위한 하기와 같은 멀티-클래스 병용 약물과 병용하여 투여된다: 아트리플라(에파비렌즈 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 콤플레라(에비플레라, 릴피비린 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); 스트리빌드(엘비테그라비르 + 코비시스타트 + 테노포비르 + 엠트리시타빈); "572-트리이"(돌루테그라비르 + 아바카비르 + 라미부딘 또는 DTG+ABC+3TC); 뉴클레오시드/뉴클레오티드 역전사효소 억제제(NRTI) - 콤비비르(지도부딘 + 라미부딘, AZT + 3TC); 엠트리바(엠트리시타빈, FTC); 에피비르(라미부딘, 3TC); 엠지콤(리백사, 아바카비르 + 라미부딘, ABC+3TC); 레트로비르(지도부딘, AZT, ZDV); 트리지비르(아바카비르 + 지도부딘 + 라미부딘, ABC+AZT+3TC); 트루바다(테노포비르 DF+엠트리시타빈, TDF+FTC); 비텍스 및 비텍스 EC(디다노신, ddI); 비리드(테노포비르 디소프록실 푸마레이트, TDF); 제리트(스타부딘, d4T); 지아겐(아바카비르, ABC); 아마독소비르(AMDX, DAPD); 테노포비르 알라페나미드 푸마레이트(TAF)를 포함함 -; 비-뉴클레오시드 역전사효소 억제제(NNRTI) - 에두란트(릴피비린, RPV, TMC-278); 인텔렌스(에트라비린, ETR, TMC-125); 레스크립터(델라비르딘, DLV); 서스티바(스토크린, 에파비렌즈, EFV); 비라문 및 비라문 XR(네비라핀, NVP), 레르시비린(UK-453061); 면역-기반 요법 - 아랄렌(클로로퀸 포스페이트), 데르마비르, 인터류킨-7, 렉스겐류셀-T(VRX-496), 플라클닐(하이 드록시클로로퀸), 프로류킨(알테스류킨, IL-2), SB-782-T 및 Vacc-4x를 포함함 -; 프로테아제 억제제, 예컨대 압티부스(티프라나비르, TPV), 크릭시반(인디나비르, IDV), 인비라제(사퀴나비르, SQV), 칼레트라(알루비아, 로 피나비르/리토나비르, LPV/r), 렉시바(텔지르, 포삼프레나비르, FPV), 노르비르(리토나비르, RTV), 프레지스타(다루나비르, DRV), 레야타즈(아타자나비르, ATV) 및 비라셉트(넬피나비르, NFV); 침입 억제제(융합 억제제를 포함함), 예컨대 푸제온(엔푸비르티드, ENF, T-20), 셀센트리(셀센트리, 마라비록, UK-427, 857), 세니크리비록(TBR-652, TAK-652), 이발리주맵(TNX-355) 및 PRO140을 포함함 -; 인테그라제 억제제, 예컨대 이센트레스(랄테그라비르, MK-0518), 티비케이(돌루테그라비르, S/GSK-572) 및 엘비테그라비르(GS-9137); 약동학적 향상제, 예컨대 노르비르(리토나비르, RTV), 코비시스타트(GS-9350) 및 SPI-452; HIV 백신, 예컨대 쥬피드 백신, 재조합 하위단위 단백질 백신, 생 백신, DNA 백신, 바이러스-유사 입자 백신(슈도비리온 백신), 혼합 백신, rgp120(AIDSVAX)(VAX003 및 VAX004), ALVAC HIV(vCP1521)/AIDSVAX B/E(gp120)(RV144), 아데노바이러스 5형(Ad5)/gag/pol/nef(HVTN 502/Merck 023), Ad5 gag/pol/nef(HVTB 503) 및 DNA-Ad5 gag/pol/nef/nev(HVTN505); 면역 반응을 유도하기 위한 병용 요법, 예컨대 폐길화 인터페론 알파, 하이드록시우레아, 마이코페놀레이트 모페틸(MPA) 및 그의 에스테르 유도체 마이코페놀레이트 모페틸(MMF); 리바비린, IL-2, IL-12, 중합체 폴리에틸렌이민(PEI), 또는 이들의 조합; HIV-관련 기회성 감염 치료제, 예컨대 코-트리목사졸; 또는 라이프-스타일 대체 병용 요법, 예컨대 침술 및 운동. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HIV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0232]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 인플루엔자 바이러스 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 인플루엔자 바이러스 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 인플루엔자 바이러스 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 항바이러스 약물, 예컨대 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 오셀타미 비르, 페라미비르 및 자나미비르) 및 아드만탄(예를 들어, 아만탄딘 및 리만탄딘); 계절성 플루 백신(3개(3가) 또는 4개(4가)의 인플루엔자 바이러스주를 나타내는 항원), 예컨대 플루미스트 4가 백신(Flumist Quadrivalent)(메드이뮤(Immune)), 미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재), 플루아릭스 4가 백신(Fluarix Quadrivalent)(글락소 스미스 클라인(Glaxo Smith Kline), 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루존 4가 백신(Fluzone Quadrivalent)(사노피 패스처(Sanofi Pasteur), 미국 펜실베이니아주 스위프트

워터 소재), 플루라발 4가 백신(Flulaval Quadrivalent)(퀘벡/글락소스미스 클라인(Quebec/GlaxoSmith Kline)의 아이디 바이오메디칼 코포레이션(ID Biomedical Corporation), 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루셀박스(Flucelvac)(노바티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스(Novartis Vaccines and Diagnostics), 미국 매사추세츠주 케임브리지 소재), 및 플루블록(FluBlok)(프로테인 사이언시스(Protein Sciences), 미국 코네티컷주 메리덴 소재); 및 면역 억제제 또는 항상제와 같은 하나 이상의 면역조절제와 항염증제를 포함한 인플루엔자의 치료를 위한 병용 약물.

[0233]

소정 실시 형태에서, 항염증제는 비스테로이드성, 스테로이드성, 또는 이들의 조합일 수 있다. 비스테로이드성 항염증제의 대표적인 예에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 옥시카ם, 예컨대 피록시카ם, 이속시카ם, 테녹시카ם, 수독시카ם; 살리실레이트, 예컨대 아스피린, 디살시드, 베노릴레이트, 트릴리세이트, 사과프린, 솔프린, 디플루니살, 및 펜도살; 아세트산 유도체, 예컨대 디클로페낙, 펜클로페낙, 인도메타신, 설린달, 톨메틴, 이속세팍, 푸로페낙, 티오피낙, 지도메타신, 아세마타신, 펜티아작, 조메피락, 클린다낙, 옥세피낙, 켈비낙, 및 케토롤락; 페나메이트, 예컨대 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 니플롬산, 및 톨페남산; 프로피온산 유도체, 예컨대 이부프로펜, 나프록센, 베크사프로펜, 플루르비프로펜, 케토프로펜, 페노프로펜, 펜부펜, 인도프로펜, 피르프로펜, 카르프로펜, 옥사프로진, 프라노프로펜, 미로프로펜, 티옥사프로펜, 서프로펜, 알미노프로펜, 및 티아프로페닉; 피라졸, 예컨대 페닐부타존, 옥시펜부타존, 페프라존, 아자프로파존, 및 트리메타존. 스테로이드성 항염증 약물의 대표적인 예에는 제한없이 하기가 포함된다: 코르티코스테로이드, 예컨대 하이드로코르티손, 하이드록실-트리암시놀론, 알파-메틸 텍사메타손, 텍사메타손-포스페이트, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 클로베타솔 발레레이트, 데소니드, 데속시메타손, 데속시코르티코스테론 아세테이트, 텍사메타손, 디클로리손, 디플로라손 다이아세테이트, 디플루코르톨론 발레레이트, 플루아드레놀론, 플루클로롤론 아세토니드, 플루드로코르티손, 플루메타손 피발레이트, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 플루코르틴 부틸에스테르, 플루오코르톨론, 플루프레드니텐(플루프레드닐리텐) 아세테이트, 플루란드레놀론, 할시노니드, 하이드로코르티손 아세테이트, 하이드로코르티손 부티레이트, 메틸프레드니솔론, 트리암시놀론 아세토니드, 코르티손, 코르토독손, 플루세토니드, 플루드로코르티손, 디플루오로손 다이아세테이트, 플루라드레놀론, 플루드로코르티손, 디플루로손 다이아세테이트, 플루라드레놀론 아세토니드, 메드리손, 암시나켈, 암시나피드, 베타메타손 및 그의 에스테르의 밸런스, 클로로프레드니손, 클로로프레드니손 아세테이트, 클로코르텔론, 클레시놀론, 디클로리손, 디플루르프레드네이트, 플루클로로니드, 플루니솔리드, 플루오로메탈론, 플루페롤론, 플루프레드니솔론, 하이드로코르티손 발레레이트, 하이드로코르티손 사이클로펜틸프로피오네이트, 하이드로코르타메이트, 메프레드니손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 베클로메타손 다이프로피오네이트, 트리암시놀론, 및 이들의 혼합물.

[0234]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 하기의 것과 병용하여 투여된다: 항바이러스 약물, 예컨대 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 오셀타미비르, 페라미비르 및 자나미비르) 및 아드만탄(예를 들어, 아만타딘 및 리만타딘); 계절성 플루 백신(3개(3가) 또는 4개(4가)의 인플루엔자 바이러스주를 나타내는 항원), 예컨대 플루미스트 4가 백신(메드이퐁, 미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재), 플루아릭스 4가 백신(글락소스미스 클라인, 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루존 4가 백신(사노피 패스처, 미국 펜실베이니아주 스위프트워터 소재), 플루라발 4가 백신(퀘벡/글락소스미스 클라인의 아이디 바이오메디칼 코포레이션, 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루셀박스(노바티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스, 미국 매사추세츠주 케임브리지 소재), 및 플루블록(프로테인 사이언시스, 미국 코네티컷주 메리덴 소재); 또는 면역 억제제 또는 항상제와 같은 하나 이상의 면역조절제와 항염증제를 포함한 인플루엔자의 치료를 위한 병용 약물.

[0235]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 인플루엔자 감염의 치료를 위한 하기의 것과 병용하여 투여된다: 항바이러스 약물, 예컨대 뉴라미니다제 억제제(예를 들어, 오셀타미비르, 페라미비르 및 자나미비르) 및 아드만탄(예를 들어, 아만타딘 및 리만타딘); 계절성 플루 백신(3개(3가) 또는 4개(4가)의 인플루엔자 바이러스주를 나타내는 항원), 예컨대 플루미스트 4가 백신(메드이퐁, 미국 매릴랜드주 게이더스버그 소재), 플루아릭스 4가 백신(글락소스미스 클라인, 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루존 4가 백신(사노피 패스처, 미국 펜실베이니아주 스위프트워터 소재), 플루라발 4가 백신(퀘벡/글락소스미스 클라인의 아이디 바이오메디칼 코포레이션, 미국 노스 캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 파크 소재), 플루셀박스(노바티스 백신즈 앤드 다이아그노틱스, 미국 매사추세츠주 케임브리지 소재), 및 플루블록(프로테인 사이언시스, 미국 코네티컷주 메리덴 소재); 또는 면역 억제제 또는 항상제와 같은 하나 이상의 면역조절제와 항염증제를 포함한 인플루엔자의 치료를 위한 병용 약물. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀러 키나제 억제제는 인플루엔자 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적

으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0236] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 홍역 바이러스 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 홍역 바이러스 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. 홍역 바이러스 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 홍역 백신화 및 면역 혈청 글로불린이 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 홍역 바이러스 감염의 치료를 위한 홍역 백신화 및 면역 혈청 글로불린과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 홍역 바이러스 감염의 치료를 위한 홍역 백신화 및 면역 혈청 글로불린과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 홍역 바이러스 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0237] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 인간 유두종 바이러스(HPV) 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HPV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HPV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 포도필록스 또는 이미퀴모드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HPV 감염의 치료를 위한 포도필록스 또는 이미퀴모드와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HPV 감염의 치료를 위한 포도필록스 또는 이미퀴모드와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HPV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0238] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 인간 헤르페스바이러스 6A(HHV-6A), 인간 헤르페스바이러스 6B(HHV-6B), 또는 인간 헤르페스바이러스 7(HHV-7) 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HHV-6A, HHV-6B, 또는 HHV-7 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HHV-6A, HHV-6B, 또는 HHV-7 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 발간시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 및 포스카르네트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HHV-6A, HHV-6B, 또는 HHV-7 감염의 치료를 위한 발간시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 및 포스카르네트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HHV-6A, HHV-6B, 또는 HHV-7 감염의 치료를 위한 발간시클로비르, 간시클로비르, 시도포비르, 및 포스카르네트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HHV-6A, HHV-6B, 또는 HHV-7 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0239] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 단순 헤르페스 바이러스(HSV) 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HSV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HSV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아시클로비르, 팜시클로비르, 및 발라시클로비르가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HSV 감염의 치료를 위한 아시클로비르, 팜시클로비르, 및 발라시클로비르와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HSV 감염의 투여를 위한 아시클로비르, 팜시클로비르, 또는 발라시클로비르와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HSV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0240] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 엡스타인-바 바이러스(EBV) 감염의 애주번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 EBV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. EBV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 아시클로비르, 간시클로비르, 및 포스카르네트가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 EBV 감염의 치료를 위한 아시클로비르, 간시클로비르, 또는 포스카르네트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 EBV 감염의 치료를 위한 아시클로비르, 간시클로비르, 및 포스카르네트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 EBV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0241] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 인간 거대세포바이러스(HCMV) 감염의 애주번트 요

법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 HCMV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. HCMV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 간시클로비르, 발간시클로비르, 포스카르네트, 시도포비르, 마리바비르, 및 레플루노미드가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HCMV 감염의 치료를 위한 간시클로비르와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 HCMV 감염의 치료를 위한 간시클로비르, 포스카르네트, 시도포비르, 마리바비르, 또는 레플루노미드와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 HCMV의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0242]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 라우스 육종 바이러스(RSV) 감염의 애쥬번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 RSV 감염의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. RSV 감염의 치료를 위한 예시적인 요법에는 뉴클레오시드 유사체, 예컨대 리바비린, 면역글로불린의 정맥내 주입의 투여, 보조 호흡(assisted breathing) 또는 보충 산소 및 유체의 투여, 항-RSV 항체(예를 들어, 팔리비주맙), 안티센스 핵산, 폐의 성숙 및 및 계면활성제 단백질 발현을 조절하는 하나 이상의 작용제, 예컨대 제한 없이, 글루코코르티코이드, PPAR γ 리간드, 및 혈관 내피 세포 성장 인자(VEGF)가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 RSV 감염의 치료를 위한 리바비린 또는 항-RSV 항체와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 RSV의 치료를 위한 리바비린 또는 항-RSV 항체와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 RSV의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0243]

일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 만성 육아종 질병(CGD)의 애쥬번트 요법을 위해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제가 CGD의 치료를 위한 하나 이상의 요법, 예컨대 이를테면, CGD와 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 투여된다. CGD의 치료를 위한 예시적인 요법에는 CGD와 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제의 투여가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제는 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 제공되어 있으며, CGD와 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위하여 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 CGD와 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 CGD와 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 CGD의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0244]

일부 실시 형태에서, 환자는 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진다. 일부 실시 형태에서, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진 환자에게는 이러한 질병 또는 장애의 애쥬번트 요법을 위하여 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진 환자에게는 이러한 질병 또는 장애의 치료를 위한 하나 이상의 요법, 예컨대 이를테면, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료를 위한 예시적인 요법에는 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제의 투여가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제는 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 제공되어 있으며, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위하여 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진 환자는 Th1 사이토카인 생산 또는 Th1 사이토카인 수용체에서의 결손, 예컨대 이를테면, IFN- γ , IL-12 또는 IL-12 수용체에서의 결손을 가진다. 일부 실시 형태에서, 결손 Th1 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환은 이러한 환

자의 암(예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종)에 속발한다.

[0245] 일부 실시 형태에서, 환자는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진다. 일부 실시 형태에서, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진 환자에게는 이러한 질병 또는 장애의 에주버트 요법을 위하여 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 일부 실시 형태에서, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환을 가진 환자에게는 이러한 질병 또는 장애의 치료를 위한 하나 이상의 요법, 예컨대 이를테면, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 하나 이상의 요법과 병용하여 TEC 패밀리 키나제 억제제가 투여된다. 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료를 위한 예시적인 요법에는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제의 투여가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 예시적인 항바이러스제, 항세균제, 항진균제, 또는 항기생충제는 본 명세서의 어딘가 다른 곳에 제공되어 있으며, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위하여 TEC 패밀리 키나제 억제제와 병용하여 사용될 수 있다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 일부 실시 형태에서, 이브루티닙은 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환과 관련된 병원성 감염의 예방 또는 치료를 위한 감마-인터페론과 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환의 치료를 위한 하나 이상의 요법과 순차적으로, 동시에, 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환은 이러한 환자의 암(예를 들어, 백혈병, 림프종 또는 골수종)에 속발한다. 일부 실시 형태에서, 과다활성 Th2 반응을 특징으로 하는 질병 또는 질환은 염증성 또는 자가면역 질병이다.

[0246] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 TEC 패밀리 키나제의 하나 이상의 구성원(예를 들어, ITK, BTK, TEC, RLK 및 BMX)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-263, AVL-291, AVL-292, ONO-WG-37, BMS-488516, BMS-509744, CGI-1746, CTA-056, GDC-0834, HY-11066(또한, CTI417891, HMS3265G21, HMS3265G22, HMS3265H21, HMS3265H22, 439574-61-5, AG-F-54930), ONO-4059, ONO-WG37, PLS-123, RN486, HM71224, 또는 이들의 조합 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 본 명세서에 제공된 방법들 중 임의의 것에서 사용하기 위한 추가의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제7,547,689호, 제7,960,396호 및 미국 특허 공개 US 2009-0197853 A1호 및 US 2012-0065201 A1호에서 확인되며, 이들 모두는 전체적으로 참고로 포함된다.

[0247] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th2 극성화된 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 세포독성 CD8+ T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th2 사이토카인의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 또는 IL-13 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th1 사이토카인의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-2, GM-CSF, IFN- γ , IL-12(p70), IL-18 및 TNF- α 발현을 증가시킨다.

[0248] **백신화를 위한 에주버트**

[0249] 소정 실시 형태에서, 백신과 병용하여 유효량의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 대상체에게 투여함으로써, 백신 효능을 개선하기 위한 에주버트 요법의 방법이 본 명세서에 기재된다.

[0250] 일부 실시 형태에서, 상기 에주버트 요법의 효능의 향상은, 에주버트 요법 과정의 적용 동안 측정할 때 환자의 바이러스 로드 감소 속도가 감소되는 속도를, 상기 백신 또는 상기 에주버트 요법 과정의 단독 적용에 의해 달성되는 바이러스 감소 속도와 비교하여 증가하는 것을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 에주버트 요법 과정의 적용 동안 환자의 바이러스 로드 감소 속도의 증가율은, 백신 또는 에주버트 요법 과정의 단독 적용에 의해 달성되는

바이러스 감소 속도와 비교할 때, 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200% 이상이다. 일부 실시 형태에서, 에주번트 요법 과정의 적용 동안 환자의 바이러스 로드 감소되는 속도는, 렉틴 친화성 혈액투석 치료의 단독 적용에 의해 달성되는 바이러스 감소 속도를 에주번트 요법 과정의 단독 적용에 의해 달성되는 바이러스 로드 감소 속도와 합했을 때보다 약 1%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 100%, 110%, 120%, 130%, 140%, 150%, 160%, 170%, 180%, 190%, 200% 이상의 백분율만큼 더 높다. 일부 실시 형태에서, 에주번트 요법 과정의 적용 동안 환자의 바이러스 로드 감소되는 속도는 1시간당, 8시간당, 12시간당, 또는 1일당 적어도 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1%이다.

[0251] 일부 실시 형태에서, 상기 에주번트 요법의 효능의 향상은 에주번트 요법 과정의 적용 동안 환자에서 임상적으로 관련된 바이러스 로드를 달성하는 데 필요한 시간을, 상기 백신 치료 또는 상기 에주번트 요법 과정의 단독 적용과 비교할 때 감소시킴으로써 달성된다. 일부 실시 형태에서, 임상적으로 관련된 바이러스 로드는 약 100000, 90000, 80000, 70000, 60000, 50000, 40000, 30000, 20000, 10000, 9000, 8000, 7000, 6000, 5000, 4000, 3000, 2000, 1000, 900, 800, 700, 600, 500, 400, 300, 200, 100, 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 또는 1 카피/ml 미만이다. 일부 실시 형태에서, 백신 또는 에주번트 요법 과정의 단독 투여와 비교하여 임상적으로 관련된 바이러스 로드를 달성하는 데 필요한 시간은 약 99%, 98%, 97%, 96%, 95%, 90%, 85%, 80%, 75%, 70%, 65%, 60%, 55%, 50%, 45%, 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 또는 1% 이상 감소된다. 일부 실시 형태에서, 임상적으로 관련된 바이러스 로드를 달성하는 데 필요한 시간은 약 36개월, 35개월, 34개월, 32개월, 31개월, 30개월, 29개월, 28개월, 27개월, 26개월, 25개월, 24개월, 23개월, 22개월, 21개월, 20개월, 19개월, 18개월, 17개월, 16개월, 15개월, 14개월, 13개월, 또는 12개월, 또는 56주, 55주, 50주, 45주, 40주, 35주, 30주, 29주, 28주, 27주, 26주, 25주, 24주, 23주, 22주, 21주, 20주, 19주, 18주, 17주, 16주, 15주, 14주, 13주, 12주, 11주, 10주, 9주, 8주, 7주, 6주, 5주, 또는 4주, 또는 28일, 27일, 26일, 25일, 24일, 23일, 22일, 21일, 20일, 19일, 18일, 17일, 16일, 15일, 14일, 13일, 12일, 11일, 10일, 9일, 8일, 7일, 6일, 5일, 4일, 3일, 2 또는 1일 미만이다.

[0252] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 백신과 순차적으로, 동시적으로, 또는 간헐적으로 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 백신의 투여 전에 또는 후에 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 백신은 단일 조성물로서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 백신은 별개의 조성물들로서 투여된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 백신은 동일한 투여 경로에 의해 투여된다. 일부 실시 형태에서, 백신은 근육내, 피하, 비강내, 구강, 진피내, 경피, 또는 경진피 투여와 같은 그러나 이로 한정되지 않는 임의의 적합한 방법에 의해 투여된다.

[0253] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제와 백신은 동시적으로, 순차적으로, 또는 간헐적으로 투여된다.

[0254] 일부 실시 형태에서, 백신은 항암 백신이다. 일부 실시 형태에서, 암 백신은 면역화(immunization)를 위한 하나 이상의 암 또는 종양 항원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 암 항원은 급성 림프아구성 백혈병(etv6, aml1, 사이클로필린 b), B 세포 림프종(Ig-이디오타입(idiotype)), 교종(E-카드헤린, a-카테닌, P-카테닌, y-카테닌, p120ctn), 방광암(p21ras), 담도암(p21ras), 유방암(MUC 패밀리, HER2/neu, c-erbB-2), 자궁경부 암종(p53, p21ras), 결장 암종(p21ras, HER2/neu, c-erbB-2, MUC 패밀리), 결직장암(결직장 관련 항원(CRC)-C017-1A/GA733, APC), 용모막암종(CEA), 상피 세포암(사이클로필린 b), 위암(HER2/neu, c-erbB-2, ga733 당단백질), 간세포암(a-페토타닌), 호지킨 림프종(imp-1, EBNA-1), 폐암(CEA, MAGE-3, NY-ESO-1), 림프구양 세포-유래 백혈병(사이클로필린 b), 흑색종(p15 단백질, gp75, 종양태아성 항원, GM2 및 GD2 강글리오시드, Melan-A/MART-1, cdc27, MAGE-3, p21ras, gp100), 골수종(MUC 패밀리, p21ras), 비소세포 폐암종(HER2/neu, c-erbB-2), 비인두암(imp-1, EBNA-1), 난소암(MUC 패밀리, HER2/neu, c-erbB-2), 전립선암(전립선 특이적 항원(PSA) 및 그의 항원성 에피토프 PSA-1, PSA-2, 및 PSA-3, PSMA, HER2/neu, c-erbB-2, ga733 당단백질), 신장암(HER2/neu, c-erbB-2), 자궁목 및 식도의 편평 세포암(바이러스성 산물, 예컨대 인간 유두종 바이러스 단백질), 교환암(NY-ESO-1), 및 T 세포 백혈병(HTLV-1 에피토프)이지만 이로 한정되지 않는다.

[0255] 일부 실시 형태에서, 백신은 항바이러스 백신이다. 일부 실시 형태에서, 암 백신은 면역화를 위한 하나 이상의

바이러스성 항원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 약독화 바이러스 또는 불활성화 바이러스를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 아데노바이러스, 홍역, 볼거리, 광견병, 로타바이러스, 황열 바이러스, 수두 바이러스, 풍진, 폴리오, A형 간염 바이러스, B형 간염 바이러스, C형 간염 바이러스, 인간 유두종 바이러스, 인간 면역결핍 바이러스, 인간 헤르페스바이러스, 단순 헤르페스 바이러스, 엡스타인-바 바이러스, 인간 거대세포바이러스, 라우스 육종 바이러스, 두창 바이러스 또는 인플루엔자 바이러스 백신이다.

[0256] 일부 실시 형태에서, 백신은 항세균 백신이다. 일부 실시 형태에서, 암 백신은 면역화를 위한 하나 이상의 세균성 항원을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 약독화 세균 또는 사세균을 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 세균에 의해 생산된 독소를 포함한다. 일부 실시 형태에서, 백신은 디프테리아, 탄저, 백일해, 수막구균, 장티푸스, 폐렴구균 또는 과상풍 백신을 포함한다.

[0257] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th2 극성화된 T 세포의 수를 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포의 수를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 Th1 극성화된 T 세포 대 Th2 극성화된 T 세포의 비를 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th2 사이토카인의 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-10, IL-2 또는 IL-13 발현을 감소시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 하나 이상의 Th1 사이토카인의 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 IL-2, GM-CSF, IFN- γ , IL-12(p70) 및 TNF- α 발현을 증가시킨다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여는 대상체에서 세포독성 CD8+ T 세포의 수를 증가시킨다.

[0258] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 후에, Th1 및 Th2 극성화된 T 세포의 프로파일은 검사된다. 일부 실시 형태에서, Th1 및 Th2 극성화된 T 세포의 프로파일은 제3 하위세트의 T 헬퍼 세포인 Th17 극성화된 T 세포와 함께 검사된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 후에, Th1 및 Th2 관련 마커가 검사된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제의 투여 후에, Th1, Th2 및 Th17 관련 마커가 검사된다. 일부 실시 형태에서, Th1 관련 마커에는 IL-2, GM-CSF, IFN- γ , IL-12(p70) 및 TNF- α 가 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th2 관련 마커에는 IL-10, IL-4 또는 IL-13이 포함된다. 일부 실시 형태에서, Th17 관련 마커에는 IL17이 포함된다.

[0259] 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 TEC 패밀리 키나제의 하나 이상의 구성원(예를 들어, ITK, BTK, TEC, RLK 및 BMX)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 IL2-유도성 T-세포 키나제(ITK)의 키나제 활성을 억제한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 ITK의 시스테인 442에 공유적으로 결합한다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙(PCI-32765), PCI-45292, PCI-45466, AVL-101, AVL-291, AVL-292, 또는 ONO-WG-37 중에서 선택된다. 일부 실시 형태에서, 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는 이브루티닙이다. 본 명세서에 제공된 방법들 중 임의의 것에서 사용하기 위한 추가의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제는, 예를 들어 미국 특허 제7,547,689호, 제7,960,396호 및 미국 특허 공개 US 2009-0197853 A1호 및 US 2012-0065201 A1호에서 확인되며, 이들 모두는 전체적으로 참고로 포함된다.

[0260] 일부 실시 형태에서, 백신은 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제 및 하나 이상의 추가 애주번트와 병용하여 투여된다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 애주번트는 추가 애주번트가 부재하는 경우와 비교하여 백신의 효능을 개선한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 애주번트는 Th1 극성화된 반응을 유도하고/하거나, Th2 극성화된 반응을 감소시키고/시키거나, 이펙터 세포 상의 항원 제시를 개선하고/하거나, CD8+ 세포독성 T 세포를 유도하고/하거나, 면역 이펙터 세포로의 항원의 전달을 개선하고/하거나, 단기간 또는 장기간의 데포(depot) 전달을 제공한다. 일부 실시 형태에서, 하나 이상의 추가 애주번트에는 하기가 포함되지만 이로 한정되지 않는다: 알루미늄 염(예를 들어, 수산화알루미늄, 인산알루미늄 또는 명반), 연속 오일 상(예를 들어, 광유, 스쿠알렌 또는 스쿠알렌)에서의 유중수 에멀전(예를 들어, 계면활성제(예를 들어, 만니드 모노올레이트, 프로인트의 불완전 애주번트(Freund's Incomplete Adjuvant, IFA), 및 MF59)에 의해 안정화된 물의 미세소적(microdroplet), 수중유 에멀전, 면역 자극 복합체(예를 들어, ISCOM 애주번트-이스코텍 아베(Iscotec AB)), 리포솜, 나노입자 또는 마이크로입자, 칼슘 염, 프로테아제, 비로솜(virosome), 스테아릴 티로신, γ -이눌린, 알감플린, 무라밀 다이펩티드(MDP)(예를 들어, N-아세틸 무라밀-L-알라닌-D-아이소글루타민) 및 그의 유도체(예를 들어, 트레오닐 MDP, 무라부티드, N-아세틸글루코사미닐-MDP, GMDP, 메라메티드, 및 노르(nor)-MDP), 비이온성 블록 공중합체(예를 들어, 소수성 폴리옥시프로필렌(POP)), 사

포닌(예를 들어, QuilA, 스파이코사이드(Spikoside), QS21(스티뮬론(Stimulon)) 및 ISCOPREP703), 지질 A(MPL), 사이토카인(예를 들어, IL-1, IFN- γ , IL-2, 및 IL-12), 탄수화물 중합체(예를 들어, 만노스 중합체(예를 들어, 만난), 글루칸, 아세만난 및 렌티난), 유도체화된 다당류(예를 들어, 텍트린, 다이에틸아미노에틸 텍스트란), 패턴 인식 수용체(pattern recognition receptor, PRR) 리간드, 툴-유사 수용체 리간드(TLR)(예를 들어, 이중 가닥 RNA, 폴리(I:C), 지질다당, 모노포스포릴 지질 A, 세균 플라젤린, 이마다조퀴놀린, 이미퀴모드, 가르디퀴모드, R848, CpG 올리고데옥시뉴클레오티드, 예컨대 ODN1826 및 ODB2006), 노드-유사 수용체(Nod-like receptor, NLR) 리간드(예를 들어, MDP), RIG-I-유사 수용체(RLR) 리간드, 및 C형 렉틴 수용체(CLR) 리간드.

[0261] 일부 실시 형태에서, 면역화를 위한 대상체는 포유류이며, 예컨대 인간, 인간 이외의 영장류, 마우스, 래트, 토끼, 염소, 개, 고양이, 또는 소이지만 이로 한정되지 않는다. 일부 실시 형태에서, 포유류는 인간이다.

[0262] **키트 및 제품**

[0263] 본 명세서에 기재된 진단 및 치료 응용에서의 사용을 위해, 키트 및 제품이 또한 본 명세서에 기재되어 있다. 그러한 키트는 하나 이상의 용기, 예컨대 바이알, 튜브 등을 수용하도록 구획화된 담체, 패키지 또는 용기를 포함하며, 이때 이들 각각의 용기(들)는 본 명세서에 기재된 방법에서 사용될 별개의 요소들 중 하나를 포함한다. 적합한 용기에는, 예를 들어 병, 바이알, 시린지 및 시험 튜브가 포함된다. 용기는, 예를 들어 유리 또는 플라스틱을 비롯한 임의의 허용가능한 재료로부터 형성된다.

[0264] 일부 실시 형태에서, 용기(들)는 조성물 상태로 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 다른 치료제와 병용된 상태로 하나 이상의 공유결합성 TEC 패밀리 키나제 억제제를 포함한다. 용기(들)는 선택적으로 투여용 도구, 예컨대, 시린지, 니들, 투약 컵 또는 바이알을 갖는다. 그러한 키트는 선택적으로 본 명세서에 기재된 방법에서의 화합물의 사용에 관한 확인 설명 또는 표지 또는 사용설명서와 함께 화합물을 포함한다.

[0265] **실시예**

[0266] 이들 실시예는 단지 예시적인 목적으로 제공되며, 본 명세서에 제공된 특허청구범위의 범주를 제한하지 않는다.

[0267] **실시예 1**

[0268] T-림프구는 적응 면역 반응의 필수적인 성분을 포함하지만, 여전히 소정의 자가면역성, 감염성, 기생충성, 및 신생물성 질병은 T-헬퍼 세포 극성을 특이적으로 잘못 유도함으로써 적응 면역을 파괴시킨다. 면역 파괴의 공통 기전은, B-세포 항체 생산을 직접적으로 촉진시키고 직접적인 이펙터 세포 세포독성을 방해하는 Th2 우세 반응의 비정상적 동원이다. 대조적으로, Th1 우세 반응은 이펙터 세포-기반 면역 감시에 기여하는 IFN γ 및 IL2의 생산에 의해 세포독성 효과를 유발시킨다. 소정의 세포내 세균성 병원체, 예컨대 리스테리아 및 기생충, 예컨대 레이시마니아의 제거뿐만 아니라 중앙 면역 감시도 강력한 Th1 및 CD8 T-세포 반응을 유도하는 능력에 달려 있다.

[0269] 인터류킨-2 유도성 키나제(ITK)는 근위 T-세포 수용체(TCR) 신호전달을 유도하는 공유결합성 TEC-키나제 패밀리의 T-세포 우세 구성원이다. Th1 및 CD8 T-세포에서의 TCR 연결시에, ITK 및 중복성 휴먼 림프구 키나제(RLK 또는 TXK)는 PLC γ 를 활성화시켜서, NFAT, NF κ B, 및 MAPK 경로를 포함하는 신호전달 캐스케이드를 런칭하여, 그 결과 세포 활성화, 사이토카인 방출, 및 급속한 증식이 일어나게 된다. 중요한 것은, ITK는 Th1 극성화된 세포 및 CD8 이펙터 세포에서 RLK에 대해 지원하는 역할을 하면서도 불필요한 역할을 한다는 것이다. 그러나, Th2 세포의 후성유전학적 진화(epigenetic evolution)는 ITK의 유일한 우세 역할을 보존하여, 그것을 Th2 T-세포의 아킬레스 건으로서 작용하게 한다. 임상적으로 적용가능한 ITK-특이적 억제제가 의학계에 의해 모색되고 있는데, 이는 아토피성 피부염부터 염증성 장 질병에 이어 암 면역억제 및 심지어 HIV/AIDS에 이르는 범위의 다수의 Th2 우세 자가면역성, 염증성, 및 감염성 질병을 특이적으로 억제할 잠재성을 고려한 것이다. 다수의 화학 유사체들이 보고되어 왔지만, 어떠한 것도 임상 시험으로 성공적으로 이행되지 못했다. 이브루티닙은 하류 B-세포 수용체(BCR) 활성화를 차단하는 브루톤 티로신 키나제(BTK)의 비가역적 억제제이다. 다수의 시험관내 및 생체내 연구는 BTK 제한 표적에 대한 이브루티닙의 특이적 활성을 확인시켜 준다. 이브루티닙은, 외투 세포 림프종, 여포성 림프종, 및 만성 림프구성 백혈병(CLL)을 포함한 다양한 B-세포 악성종양에 대한 지속적인 관해와 함께, I/II상 임상 시험에서 임상 활성을 입증해 왔다. 아주 흥미롭게도, ITK는 BTK와 상당한 서열 및 기능적 상동성을 공유하며, 둘 모두는 활성 부위의 C 로브(lobe)와 N 로브를 연결시키는 힌지 영역 내에 SH3 자가인산화가능한 티로신(Tyr) 및 공유 결합 시스테인(Cys) 잔기로 이루어진 이브루티닙 억제 모티프를 함유한다. 완화된 시험관내 키나제 억제 프로파일 및 충분한 시험관내 증거의 부족을 고려할 때, ITK는 이전에는 이브루티닙의 관련 표적으로서 생각해보지 않았다. 아주 흥미로운 인 실리코 도킹 연구 및 유망한 시험관내 키나제 억제

프로파일과 조합된 BTK와 ITK 사이의 현저한 상동성은 이브루티닙이 최초로 임상적으로 실행가능한 비가역적 ITK 억제제라는 가설로 이어졌다. 이상조절되는 Th2-편재된 면역억제의 모델 시스템으로서 건강한 인간 T-세포와 인간 및 뮤린 CLL을 사용하여 이를 탐색하였다. CLL에서, 점점 더 증가하는 결손 면역 시냅스는 T-세포 무반응뿐만 아니라 부적절한 Th2 극성화를 유도함으로써 악성 B-세포가 면역 검출을 빠져나갈 수 있게 한다. 환경 병원체(environmental pathogen)에 반응할 수 없는 것에 더하여, 이러한 부적절하게 극성화된 T-세포는 사이토카인을 제공하고 악성 B-세포로 신호전달 지원을 유도한다. 이러한 면역억제의 최종 결과는 심각한 감염의 고발생률이며, 이는 종종 환자 사망률로 이어진다.

[0270]

본 명세서에서, 상세한 분자 분석은 이브루티닙이 Cys442에서 ITK와 비가역적으로 결합하고, TCR 자극 후에 Th2 세포의 하류 활성화를 억제하는 것을 확인시켜 준다. 이러한 억제는 Th2 극성화된 CD4 T-세포에 특이적인데, 이는 RLK가 이브루티닙에 의해 억제되지 않은 상태로 남아서 Th1 및 CD8 T-세포의 활성화 및 증식에 대한 보상적인 플랫폼을 제공하기 때문이다. 이러한 데이터는 CLL 환자로부터 단리된 CD4 T-세포 집단이 이브루티닙에 대한 짧은 노출 후에 Th1 프로파일을 향해 분자 수준 및 표현형 수준에서 스쿠잉되는 것을 입증한다. 백혈병, 피부 리슈만편모충증, 및 리스테리아 모노사이토크네스 감염의 마우스 모델을 사용하여 결과를 검증하였다. I 상 임상 시험에서 이브루티닙으로 처리된 CLL 환자로부터의 비가역적 ITK 결합, 사이토카인, 및 T-세포 신호전달 분석을 사용하여 인간에서의 ITK 억제를 확인하였다. 종합해 보면, 이들 결과는, 이브루티닙이 임상적 실행가능성을 달성하여 다수의 신규한 치료 응용을 위하여 이 약물을 잠재적으로 다른 목적에 맞게 변경하는 데 있어서 ITK의 가장 강력하고 선택적인 비가역적 억제제임을 입증한다.

[0271]

방법:

[0272]

대상체 집단

[0273]

헬싱키 선언(Declaration of Helsinki)에 따라 정상 공여자 또는 CLL을 가진 환자로부터 혈청 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)를 얻었다. 모든 대상체는 임상시험심사위원회(institutional review board, IRB)-승인 프로토콜 하에서 연구에 사용될 그들의 혈액 제제(blood product)에 대한 사전동의서를 제공하였다. 오하이오 주립대학 웨스너 메디칼 센터(The Ohio State University Wexner Medical Center)(미국 오하이오주 콜럼버스 소재)에서 혈액을 수집하였다. PBMC는 새로운 것으로 사용하거나 또는 -140℃에서 1 ml의 분취물들로 보관하였으며, 혈청은 사용될 때까지 -80℃에서 분취물들로 보관하였다.

[0274]

세포 배양, 약물 처리, 및 T 세포 극성화

[0275]

제조업체의 프로토콜에 따라 또는 로제트셀 본래의 CD3 또는 CD4 선택(RosetteSep untouched CD3 or CD4 selection), 이지셀(EasySep) 나이트 CD4+ T 세포 농축 키트(스텔셀 테크놀로지스(STEMCELL Technologies), 캐나다 브리티시 컬럼비아주 밴쿠버 소재) 또는 자기 분리(magnetic separation)(MACS 인간 CD8+ 마이크로비드(MACS Human CD8+ microbeads), 밀테니(Miltenyi), 미국 캘리포니아주 어번 소재)를 사용하여 1차 T-세포를 단리하였다. RPMI1640/10% 소태아 혈청을 사용하여 37℃ 및 5% CO2에서 시험관내에서 세포를 배양하였다. 세포를 이브루티닙으로 30분 동안 전처리하고, 2회 세척하고, 이어서 플레이트-결합된 항-CD3 및 가용성 항-CD28(이바이오사이언시스(eBiosciences), 미국 캘리포니아주 샌디에고 소재)로 자극하였다. 핵 및 세포질 용해물(NEN-PER 키트, 서모(Thermo), 미국 일리노이주 록포드 소재)을 45분 후에 수집하였으며, 전 세포 용해물을 2시간째에 수집하였다. Th1 및 Th2 극성화된 1차 CD4 T-세포를 본 발명자들이 이전에 공개했던 방법에 따라 생성시켰다. 간략히 말하면, 자기 정제된(magnetically purified) 나이트 인간 CD4 T 세포로부터 T-세포를 얻었다. Th1의 경우에는 IL-12(10 ng/ml) 및 항-IL-4(1:100), 또는 IL-4(5 ng/ml) 및 항-IL-12(1:100)의 존재 하에서 플레이트-결합된 항-CD3, 가용성 항-CD28, 및 IL-2(20 U/ml)로 매주 세포를 자극하였다.

[0276]

역전사효소-PCR(RT-PCR)

[0277]

펠릿형 세포들(알엔이지 미니 컬럼들(RNeasy mini columns) 및 알엔아제 프리 디엔아제(RNase free DNase), 퀴아젠(Qiagen), 미국 캘리포니아주 발렌시아 소재)로부터 총 RNA를 제조하였다. 전사체-특이적 프라이머들 (mITK: 5' GGCATCAAGGTGCCACT, 3' TCGTATGGGATTTGCCTTC)(mBTK: 5' AAAGTTCCCGTACCCATTC, 3' CCCATAGCATTCTTGGCTGT)(mGAPDH: 5' CTCATGACCACAGTCCATGC, 3' CACATTGGGGTAGGAACAC)(hGAPDH: 5' AGAAGGCTGGGGTCATTTG, 3' AGGGCCATCCACAGTCTTC)(hRLK: GTACGGAGGCTGCCATAAAA, 3' CAGCTGTGGCTGGTAACAA) 및 200 ng의 총 RNA를 가지고 퀴아젠 1 단계 RT-PCR 키트(퀴아젠) 또는 아이스크립트(iScript) SYBR 그린 RT-PCR 키트(바이오라드(BioRad), 미국 캘리포니아주 허큘레스 소재)를 사용하여 RT-PCR 및 qRT-PCR 반응을 수행하였다. RT-PCR 증폭 반응을 2% 아가로스 겔 상에서 분석하였으며, 증폭된 전사체의 크기는 표준 DNA 래더

(ladder)(겔과일릿 1 Kb 플러스 래더(GelPilot 1 Kb Plus Ladder), 퀴아젠)와 비교함으로써 확인하였다. MyiQ 소프트웨어 패키지를 사용하여 qRT-PCR 실험을 분석하였다. 단일 응용 곡선 피크를 확인한 후에, 프라플 방법을 사용하여 GAPDH에 대한 CT 값을 관심 전사체에 대한 CT 값과 비교하였다.

[0278]

칼슘 플럭스(flux) 분석

[0279]

주르카트 세포를 Fluo4-AM(인비트로젠(Invitrogen))으로 염색하고, 2회 세척하고, 페놀-레드 무함유 RPMI 중에 재현탁시켰다. 535 nm에서 플레이트 리더를 사용하여 Fluo4 형광을 측정하였다.

[0280]

이브루티닙 프로브 검정

[0281]

단백질 용해물을 이브루티닙의 비오티닐화 유도체로 표지하고, 스트렙타비딘(Streptavidin) 코팅된 플레이트에 첨가하고, 3회 세척하고, 마우스 항-ITK와 함께 인큐베이팅하였다. 설향-태그(SULFO-TAG) 접합된 항-마우스 항체(MSD, 카탈로그 번호 R32AC-5)로 세척한 후에, 세척하고, S12400 상에서 판독하였다.

[0282]

유세포측정 및 사이토카인 비드 어레이(CBA)

[0283]

형광색소-표지된 단일클론 항체(mAb; 항-CD3, -CD4, -CD5, -CD8, -CD19, -CD62L, -CD45RA, -IL-4, -IFN γ , 아넥신 V, PI, 벡톤 디킨슨(Becton Dickinson), 미국 캘리포니아주 새너제이 소재)를 사용하여 유세포측정 분석을 수행하였다. 적절한 제조업체 프로토콜(벡톤 디킨슨)에 따라 세포내 염색을 수행하였다. IL-4 및 IFN γ 의 세포내 염색의 경우, PMA 및 이노마이신 자극을 이용하였다. PLC γ 1 세포의 인유동 분석을 위해서, 표면 염색 후에 4% 파라포름알데하이드/PBS로 고정시키고 차가운 90% 메탄올 중에서 투과화하였다. 세포내 염색은 항-pPLC γ 1-Tyr783(셀 시그널링 테크놀로지스(Cell Signaling Technologies), 카탈로그 번호 2821S)에 이어서 항-토키 알렉사(Alexa)488(인비트로젠, 카탈로그 번호 A11008)을 사용하였다. 마우스 혈장 또는 3회 반복 실험으로부터의 세포 상청액을 사용하여 제조업체에 의해 공개된 프로토콜에 따라 CBA(벡톤 디킨슨)를 수행하였다. 이전에 기재된 바와 같이 CFSE 및 PKH26-기반 세포 증식 검정을 수행하였다(문헌[Dubovsky, J.A., et al. *Leukemia research* 35, 1193-1199 (2011)] 및 문헌[Dubovsky, J.A., et al. *Leukemia research* 35, 394-404 (2011)]). 최소 30,000개의 수집 사건들에 대해 플로우조(FlowJo) 또는 칼루자(Kaluza) 소프트웨어(트리 스타(Tree Star), 미국 오레곤주 에쉬랜드 소재) 또는 다른 소프트웨어(벡만 컬터(Beckman Coulter), 미국 인디애나주 인디애나폴리스 소재)를 사용하여 유세포측정 데이터를 분석하였다. 항-CD4, CD8, CD19(벡톤 디킨슨) 및 2 μ g/ml의 알렉사647-H-2K(b) SIINFEKL 사량체(엔아이에이치 테트라머 퍼실리티(NIH Tetramer Facility))를 사용하여 PBS(+5% FBS, +0.02% NaN₃) 중의 얼음 상에서 1시간 동안 50 μ l의 전혈에 대해 유세포측정-기반 사량체 염색을 수행하였다. 이후에, 제조업체의 프로토콜(이바이오사이언시스)에 따라 RBC를 용해시켰으며, 분석 전에 샘플을 1회 세척하였다. 리스테리아 감염 7일 전에 얻어진 기준선 샘플을 사용하여 사량체 양성 CD8 T-세포에 대한 게이트를 입증하였으며, FMO 대조군을 사용하여 확인하였다.

[0284]

면역블롯 분석

[0285]

문헌[Lapalombella, R., et al. *Cancer Cell* 21, 694-708 (2012)]에 이전에 기재된 종래의 방법을 사용하여 실험을 수행하였다. pSTAT1 #9177S, STAT1 #9176, NFAT1 #4389S, pITK #3531S, ITK #2380S, JUNB #3746S, pIKB α #9246L, pSTAT6 #9361S, 및 STAT6 #9362S(셀 시그널링 테크놀로지스, 미국 매사추세츠주 덴버스 소재), T-bet #14-5825-82(이바이오사이언시스), Ikb α #sc-371, BRG1 #sc-17796, TCL1 #sc-32331, 및 β -액틴 #sc-1616(산타 크루즈 바이오테크놀로지(Santa Cruz Biotechnology), 미국 캘리포니아주 산타 크루즈 소재) 특이적 항체들을 사용하여 블롯팅을 수행하였다.

[0286]

고정된 세포의 공초점 면역형광 현미경법

[0287]

사이토스핀3(Cytospin3)(서모) 원심분리기를 사용하여 세포를 현미경 슬라이드 상에 원심력으로 농축시키고, 이전에 기재된 바와 같이 염색하였다(문헌[Dubovsky, J.A., et al. *Leukemia research* 35, 394-404 (2011)]). 이어서, PBS/2% 파라포름알데하이드 중에 세포를 고정시켰다. 슬라이드를 블로킹 용액(PBS 중 4% 소혈청 알부민) 중에서 인큐베이팅하고, 4 $^{\circ}$ C에서 하룻밤 1차 항원과 함께 인큐베이팅함으로써 NFAT1(셀 시그널링, 미국 매사추세츠주 보스턴 소재)에 대해 염색한 후, 형광 2차 항체 알렉사 플루오르(fluor) 488(인비트로젠, 미국 캘리포니아주 칼스배드 소재)과 함께 인큐베이팅하였다. DAPI(벡터 래버러토리즈(Vector Laboratories), 미국 캘리포니아주 벌링게임 소재)를 사용하여 핵을 청색으로 염색하였다. 오하이오 주립대학 CMIF(Campus Microscopy and Imaging Facility)에서 60x 대물렌즈 및 4x 디지털 줌을 사용하여 올림푸스 플루오뷰 1000 레이저 스캐닝 공초점(Olympus Fluoview 1000 Laser Scanning Confocal) 현미경으로 이미지를 촬영하였다.

- [0288] **마우스 모델**
- [0289] C57BL/6 마우스 및 C57BL/6 백그라운드 상의 E μ TCL1 유전자이식(Tg) 마우스를 제어된 온도 및 습도 하에서 마이크로아이스레이터 케이지 내에 하우징하였다. FIACUC(Federal and Institutional Animal Care and Use Committee) 요건에 따라 모든 동물 시술을 수행하였다. Th1/Th2 스큐잉의 종단적 분석(longitudinal analysis)을 위하여, 생후 4주된 E μ TCL1 유전자이식 동물에게 멸균 대조 비히클(1% HP- β -CD) 또는 1% HP- β -CD 중 이브루티닙(0.16 mg/mL)을 함유하는 음용수를 제공하였다. 소비된 물의 부피 및 마우스의 체중을 기록하였다. 평균해서, 마우스는 총 16일 동안 0, 2.5, 또는 25 mg/kg/d 이브루티닙을 섭취하였다. 백혈병/리스테리아증 연구를 위하여, E μ TCL1 동물로부터의 1x10⁷개의 새로 단리된 비장세포의 입양 전달(adoptive transfer)을 수행하였다. 이 모델에서, 마우스는 통상 8 내지 10주 내에 종양으로 쓰러진다.
- [0290] 주입 후 1주째에, 마우스에게 멸균 대조 비히클(1% HP- β -CD) 또는 1% HP- β -CD 중 이브루티닙(0.16 mg/mL)을 함유하는 음용수를 제공하였다. 평균해서, 마우스는 총 16일 동안 25 mg/kg/d 이브루티닙을 섭취하였다. 생착 후 14일째에, 재조합 리스테리아 모노사이토게네스(rLM-OVA, 미국 워싱턴주 시애틀 소재의 워싱턴 대학의 마이클 J. 베반 박사(Dr. Michael J. Bevan)로부터의 선물)의 아치사(sub-lethal) I.V. 용량(5000 CFU)을 마우스에게 시험투여(challenge)하였다. 처리 동안, 질병 진행을 추적하기 위하여 규칙적으로 혈액을 채취하였다. 개개의 마우스를 안락사시키고, 일수 2, 8 및 13에서 간 구획에서의 리스테리아 성장에 대해 평가하였다. 감염 2일 전에, 생후 6 내지 8주된 BALB/c 마우스(잭슨 랩스(Jackson labs), 미국 메인주 바 하버 소재)를 비히클 또는 이브루티닙 처리군으로 무작위 배정하였다. L. 모노사이토게네스 실험에 대해 이전에 기재된 바와 같이 음용수를 통해 이브루티닙을 투여하였다. 일수 0에서, 2E6 정지기 레이시마니아 마조르 전편모충을 좌측 뒷발바닥 내로 주입하였으며, 피부 리슈만편모충증의 발달에 대해 병변을 매주 모니터링하였다. 주수 6 및 9에 T-세포 사이토카인의 중간 분석을 위해 오금 림프절을 수집하였다. 발바닥 병변을 으개고(mash), 표준 방법을 사용하여 기생충 로드를 계산하였다(문헌[Fowell, D.J., et al. *Immunity* 11, 399-409 (1999)]).
- [0291] **효소 연결된 면역흡수 검정(ELISA)**
- [0292] 약화 혈액을 수집하고, 혈장을 원심 분리하였다. EIA/RIA 고결합 6웰 플레이트(코스타(Costar) 3590, 미국 뉴욕주 코닝 소재) 상에서 제조업체의 사용설명서에 따라 클론형(clonotyping) 시스템(B6/C57J-AP-5300-04B, 서던 바이오텍(Southern Biotech), 미국 알리바마주 버밍엄 소재)을 사용하여, 각각의 IgG 하위동형(subisotype)에 대해 ELISA 검정을 수행하였다. 다음과 같이 혈장 희석물들을 1XBBS 중에서 제조하였다: IgG1-1:10,000, IgG2c-1:10,000. 각각의 개별 플레이트(B6/C57J 마우스 면역글로불린 패널-5300-01B, 서던 바이오텍) 상에서 각각의 동형에 대해 표준 곡선을 이용하였으며, 분광광도계(랩시스템 멀티스칸(Labsystem Multiskan) MCC/340, 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))를 사용하여 405 nm에서 곡선으로부터, 샘플 3회 반복(sample triplicate) 평균들을 판독하였다. L. 마조르 감염된 마우스로부터 유래된 오금 림프절 세포의 IL4, IL10, IL13, 및 IFN γ 분석을 이전에 기재된 바와 같이 수행하였다(문헌[Cummings, H.E., et al. *PNAS USA* 109, 1251-1256 (2012)]). 간략히 말하면, 72시간 동안 가용성 L. 마조르 항원으로 세포를 자극하였다. ELISA 기반 분석을 위해 배양 상청액을 수집하였다.
- [0293] **키나제 스크리닝**
- [0294] 문헌[Honigberg et al. in *PNAS USA* 107, 13075-13080 (2010)]에 의해 이전에 기재된 바와 같이 시험관내 키나제 억제 검정을 수행하였다.
- [0295] **통계학**
- [0296] 달리 언급되지 않는 한, 등분산성(equal variance)으로 정상 데이터에 대해 양측 스튜던트 T-검정(two-tailed Student's T-test)을 사용하였다. 유의성은 p<0.05가 고려되었다. 동일한 환자로부터의 관찰치들 사이의 의존성을 허용하기 위하여 혼합 효과 모델(mixed effects model)을 사용하여, CD4 T-세포에서의 IL4 및 IFN γ 발현의 비교를 수행하였다. 이 모델로부터, 5개의 용량 수준 각각에서의 발현에서의 추정차(estimated difference)를, $\alpha=0.01$ 의 조정된 유의성 수준으로, 95% CI로 추정하였다. 유사하게, 리스테리아/백혈병 마우스 모델의 경우에도, 로그-변환 데이터에 혼합 효과 모델을 적용하였으며, 질환과 시간 사이의 상호작용을 평가하였다. 이 모델로부터, 이브루티닙군과 비히클군 사이뿐만 아니라 건강한 상태에 대한 리스테리아군과 대조군 사이에서의 기준선(일수 -7)으로부터 피크(일수 +8)까지의 백분율 사랑제 양성에서의 변화를 95% CI로 추정하였다. SAS/STAT 소프트웨어, v9.2(사스 인스티튜트 인크.(SAS Institute Inc.), 미국 노스 캐롤라이나주 캐리 소재)를 사용하여 모든 분석을 수행하였다.

- [0297] **이브루티닙은 ITK의 비가역적 억제제이며, ITK 발현(ITK expressing) BTK-널(null) T-세포 백혈병에 대한 세포 독성 잠재성을 나타낸다.**
- [0298] 이브루티닙의 시험관내 키나제 스크리닝은 T-세포 우세 ITK를 포함한 소수의 검증되지 않은(unvalidated) 표적들을 밝혀주었다(도 1a). 잠재적인 비가역적 표적들을 BTK 내의 Cys481과 상동인 시스테인 잔기의 존재에 의해 확인하였다. ITK는 BTK와 상당한 구조적 및 기능성 상동성을 유지하는데, 이는 활성 부위의 힌지 영역 내에 위치한 Cys442 공유 결합 부위 및 SH3 도메인 내의 자가인산화가능한 Tyr180을 포함한다(도 1b). 인 실리코 도킹 연구는 Cys442에서의 ITK의 잠재적인 공유 결합 및 활성 부위의 점유율을 보여주었다(도 1c). 시험관내 프로브 결합 검정은, 이브루티닙이 생리적으로 관련된 농도들에서 주르카트 T 세포 백혈병 세포주 내의 내인성 ITK와 유의한 백분율로 비가역적으로 결합할 수 있음을 확인시켜 주었다(도 1d). T-세포에서의 E μ 프로모터의 누설 발현(leaky expression)으로 인해 E μ TCL1 마우스 모델에서 거의 발달되지 않는 신규한 CD8+ T-세포 백혈병의 qRT-PCR 분석은 건강한 C57BL/6 마우스 비장 림프구와 비교하여 ITK의 상승된 전사체 수준을 밝혀주었다(도 1e, 도 7 내지 도 9). 본 발명자들의 선행 연구는 BTK 관련 백혈병 표적들에서의 이브루티닙에 대한 시험관내 LD50(세포의 50%까지 치사되게 하는 용량)이 72시간의 연속 노출에 의해 1 내지 10 μ M임을 확인시켜 주었다. 이들과 동일한 조건을 사용하여, BTK-널 E μ TCL1 T-세포 백혈병 세포에서 유사한 세포독성 수준을 확인하였다(도 1f).
- [0299] 이브루티닙이 생체내에서 ITK와 비가역적으로 결합하는 것을 확인하기 위하여, 본 발명자들은 이브루티닙의 I형 임상 시험 중인 CLL 환자로부터 얻은 PBMC 샘플에 대해 ITK 프로브 검정을 수행하였다. 이브루티닙을 투여받기 직전에, 그리고 8일간의 매일 경구 투여 후에 샘플을 시험하였다. 데이터는 유의한 백분율(40 내지 80%)의 ITK가 이브루티닙에 의해 비가역적으로 결합됨을 밝혀주었다(도 1g).
- [0300] 주르카트 T-세포주는 Th2-유사 CD4 T-세포의 널리 받아들여지고 있는 형질전환된 종양 모델이다. 이브루티닙-전처리된 CD3/CD28 자극 주르카트 세포에 대해 수행된 면역블롯은 ITK의 Tyr180 자가인산화 부위의 기능적 억제제임을 확인시켜 주었다(도 1h). 강력한 NF κ B, MAPK, 및 NFAT 신호전달시에 하류 T-세포 활성화가 예측되며; 이에 따라, 이브루티닙의 T-세포 특이적 효과를 판정하기 위해 각각의 경로의 구성인자들을 검사하였다. 예상된 바와 같이, 이브루티닙 처리는 I κ B α , JunB, 및 NFAT 신호전달의 용량-의존성 억제를 가져왔으며, 이는 ITK 및 이에 따라 근위 TCR 시그날로솜(signalosome)을 억제하는 데 있어서의 이브루티닙의 역할을 지지한다(도 1i 및 도 1j). 특히, JunB 및 pSTAT6 둘 모두의 신호전달의 억제가 관찰되었는데, 이는 Th2 우세 IL4/STAT6 자가분비 축(autocrine axis)이 이브루티닙에 대한 짧은 노출에 의해 파괴되었음을 나타낸다. JAK3 억제가 본 발명자들의 시험관내 데이터 중 일부를 설명할 수 있었지만, 본 발명자들의 초기 표적 검증 연구는 이브루티닙이 세포-기반 검정에서 이 키나제에 직접적으로 영향을 주지 않음을 입증하였다(도 10).
- [0301] **이브루티닙은 불균형적으로 Th2 신호전달 경로를 억제하면서도 여전히 혼합 집단 T-세포 배양물의 증식 능력을 억제하지 않는다.**
- [0302] 이러한 결과를 1차 인간 CD4 T-세포로 전환시키기 위하여, 이브루티닙 처리 후에 ITK 및 하류 TCR 억제를 평가하였다. 주르카트 세포에서의 선행 연구와 일치하여, TCR-유도 ITK 인산화의 강력한 비가역적 억제를 확인하였다(도 2a). 더욱이, 1차 CD4 T-세포에서 NFAT, JunB, 및 I κ B α 하류 신호전달의 억제를 확인하였다(도 2a 및 도 2b). 역시, JunB-IL4/pSTAT6 Th2 신호전달 축은 파괴되었지만, IFN γ /pSTAT1 Th1 분자 축은 면역블롯에 의해 입증된 바와 같이 이브루티닙의 대략 10배 더 높은 농도에서 온전하게 남아 있었다(도 2a 및 도 11). CD4 T-세포들 중 일부에서 NFAT 핵 국재화를 억제하였으며(도 2c 및 도 2d), 이는 CD4 T-세포 활성화의 억제를 추가로 확인시켜 주었다. 그러나, 활성화된 CD4 T-세포들의 나머지 집단은 1 μ M을 초과하는 이브루티닙 전처리 용량들에서조차도 존재하였다.
- [0303] ITK 자가인산화 전의 TCR-유도 활성화 사건들이 변경되지 않았음을 확인하기 위하여, 1차 CD4 및 주르카트 T-세포 둘 모두를 사용하여 근위 경로 구성인자들을 검사하였다. 면역블롯 데이터는 LCK, ZAP70 및 LAT의 상류 인산화가 변하지 않은 채로 남아 있음을 밝혀주었다. 더욱이, PKC 활성화제, 포르볼(phorbol) 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA), 및 칼슘 이오노포어, 이오노마이신을 이용하여, NFAT 활성화 및 I κ B α 인산화를 포함한 TCR 활성화의 원위 요소들이 주르카트 세포에서의 이브루티닙 처리에 관계없이 참여하는 것을 확인하였다.
- [0304] PLC γ 1이 활성화 ITK에 의해 Tyr783에서 직접 인산화되는 것을 고려하여, 투약 전 및 일수 8의 저온보존된 PBMC로부터의 CD3/CD28 자극 CD4 T-세포에 대해 pPLC γ 1-Tyr783 인유동 분석을 수행하였다. 이는 경구 이브루티닙을 투여받은 CLL 환자에서의 기능적 ITK 억제를 확인하기 위한 것이었다. 결과는 TCR-유도 pPLC γ 1 활성화에서의 유의한 감소가 이들 환자에서 CD4 T-세포 ITK 신호전달의 억제를 확인시켜 주는 것으로 나타난다(도 2e 및 도

12).

- [0305] 마우스에서의 사전 연구는 ITK의 손실이 TCR 신호전달에 반응하여 세포내 칼슘 플럭스를 감소시키지만 제거하지는 않음을 입증하였다. 주르카트 세포의 이브루티닙 처리는 유사한 결과를 산출하였다. 이는 이브루티닙-기반 ITK 억제제가 TCR 자극에 반응하여 세포내 칼슘 플럭스를 유의하게 감소시킴을 입증한다.
- [0306] 급속한 증식은 TCR-유도 자극의 특징이다. 반복된 CD3/CD28 유도 증식에 대한 이브루티닙 전처리의 효과를 연구하기 위하여, CFSE-염색된 CD4 T 세포의 7일된 배양물을 분석하였다. 전체 CD4 T-세포 증식 능력의 매우 작은 억제가 이브루티닙 처리 후 초기 7일에 관찰되었다(도 2f). 회상 반응(recall response) 증식에 또한 영향을 주지 않았음을 보장하기 위하여, 배양물을 CD3/CD28을 통해 재자극하였으며, 세포를 PKH26 증식 트래커 염료(tracker dye)로 재염색하였다. 이브루티닙 처리된 CD4 T-세포 배양물은, 10 μ M의 초-약리학적 용량(suprapharmacologic dose)을 제외하고는, 비처리 배양물보다 회상 자극시에 더 많이 증식하였다. 더욱이, 나이브, 중심 기억, 효과기 기억, 및 말단 기억 하위세트들은 이브루티닙에 의한 영향을 받지 않았다(도 13). 종합적으로, 이들 데이터는 Th1-편재된 T-세포의 나머지 집단이 이브루티닙 억제에 내성을 나타내고, TCR 자극을 통해 활성화하는 기능적 능력을 유지하여, 그렇지 않으면 억제되는 CD4 T-세포 다중클론 집단에서의 증식 이점을 달성함을 나타낸다.
- [0307] **이브루티닙-유도 ITK-C442 비가역적 억제는 RLK-발현 Th1 및 CD8 T 세포에 대해 선택적 이점을 제공한다.**
- [0308] CD4 T-세포에서의 이브루티닙의 1차 비가역적 분자 표적이 ITK임을 확인하기 위하여, NFAT, pSTAT1, pSTAT6, pIkb α , 및 JunB의 TCR-유도 활성화를 이브루티닙 또는 ITK를 표적으로 하지 않는 2개의 대체 BTK 억제제들(IC50 > 22.5 nM) 중 하나로 전처리된 1차 CD4 T 세포에서 평가하였다(도 3a, 도 3b 및 도 14 내지 도 18). 이들 2개의 ITK 비-표적화 대체 BTK 억제제와 비교할 때, 단지 이브루티닙(ITK IC50 = 2.2 nM)만이 생체외에서(ex vivo) TCR 하류 분자 활성화를 억제할 수 있었다.
- [0309] ITK가 CD4 T-세포에서 1차 비가역적 표적이라는 분자적 확인으로서, 안정하게 형질도입된 주르카트주(stably transduced Jurkat line)를 ITK-C442A에 의해 발생시켰는데, 이때 ITK-C442A는 이브루티닙에 대한 비가역적 공유 결합 부위가 결여되어 있는 ITK의 변형체이다(도 3c). ITK-C442A 주르카트주는 8 μ M을 초과하는 약물 농도들까지 NFAT 활성화를 유지한 반면, 야생형 주 및 부모 주는 2 내지 4 μ M에서 억제하였다(도 3d).
- [0310] 이브루티닙은, 0.1 내지 1 μ M의 생리적으로 관련된 용량들에서 STAT1과 같은 Th1 관련 신호전달 경로를 보존하면서, 생체의 Th1/Th2 반응을 스큐잉하고 JunB 및 STAT6과 같은 소정의 Th2-필수 신호전달 경로를 감소시킨다. 이러한 분자 억제 패턴은 증생 비억제(outgrowth uninhibited) CD4 T-세포와 동시에 일어난다. Th1과 관련하여 Th2 극성화된 T-세포의 차별적인 억제를 설명하기 위하여, 이전에 기재된 전략을 사용하여 나이브 CD4 T-세포를 시험관내에서 극성화하여 IFN γ -생산(IFN γ -producing) Th1 세포 및 IL4-생산 Th2 세포의 농축된 배양물을 얻었다(도 3e). 감소된 IL4 생산에 의해 입증된 바와 같이, 단지 Th2 배양물만이 이브루티닙의 생리적으로 관련된 수준들에 감수성을 나타내었다. 추가적으로, 이브루티닙은 Th2 T-세포에서 NFAT 및 Ikb α 활성화를 억제하는 반면, Th1 극성화된 CD4 T-세포뿐만 아니라 정제된 CD8 T-세포는 10 μ M 미만의 이브루티닙 전처리 수준에 내성을 나타내었다(도 3f).
- [0311] Th1 CD4 및 통상의 CD8 T-세포에서, RLK는 ITK에 대해 중복된 역할을 하지만; Th2 극성화된 CD4 T-세포 및 Th2-유사 주르카트 세포주 둘 모두가 RLK31을 발현하는 것은 아니다. RLK 발현이 이브루티닙 억제로부터 Th1 T-세포를 보호한다는 가설을 시험하기 위하여, RLK를 발현하도록 안정하게 형질도입된 주르카트 세포를 시험하였다(도 3g). 주르카트-RLK 세포주에서는 8 μ M을 초과하는 이브루티닙 용량들에서 NFAT의 TCR 하류 활성화가 보호된 반면, 부모 및 빈 벡터의 안정한 형질도입체들은 2 내지 4 μ M의 시험관내 농도들에서 이브루티닙 억제에 취약하였다(도 3h). 세포내 칼슘 방출 확인 실험은 RLK를 안정하게 발현하는 주르카트 세포에서 칼슘 플럭스의 유의한 회복을 입증한다. 이 결과는 RLK가 이브루티닙-억제된 ITK를 보상하며, 그럼으로써 T-세포의 특이적 RLK-발현 하위세트들의 대체 활성화 플랫폼을 제공한다는 것을 입증한다.
- [0312] **이브루티닙은 Th2 활성화를 제한하며, 그럼으로써 건강한 공여자 및 만성 림프구성 백혈병 환자로부터의 CD4 T-세포들의 혼합 집단에서의 Th1 확장을 선택적으로 촉진시킨다.**
- [0313] 시간 경과에 따른 CD4 T-세포 집단의 Th1/Th2 극성화에 대한 이브루티닙의 효과를 평가하기 위하여, 건강한 공여자로부터 단리된 CD4 T-세포들을 이브루티닙 전처리 후 3일 동안 배양하였다. IFN γ 양성 T-세포의 증생을 세포내 염색 분석에 의해 확인하였다(도 4a). 이러한 증생은 JunB 단백질 수준의 감소 및 T-bet 발현의 급격한 증가와 상관되었다(도 4b). 이들 데이터는 Th1 세포가 이브루티닙-처리된 CD4 T-세포 배양물에서 급속히 확장

되는 우세 하위집단을 형성함을 나타낸다.

- [0314] CLL의 세팅에서의 이들 결과의 기능적 관련성을 확인하기 위하여, 이브루티닙으로 처리되지 않은 CLL 환자로부터 정제된, 이브루티닙-전처리되고 CD3/CD28로 자극된 별크 CD4 T-세포 배양물에서 IFN γ 및 IL4에 대해 세포내 염색을 수행하였다. 데이터는 IL4+ Th2 CD4 T-세포의 감소를 밝혀주었지만, IFN γ + Th1 CD4 T-세포에는 영향을 주지 않았다(도 4c). 이브루티닙 유도 Th2 억제제가 더 대규모의 환자 코호트에서 관련이 있음을 확인하기 위하여, 건강한 공여자 및 CLL 환자로부터 단리된 CD4 T-세포를 이브루티닙으로 전처리하였다. 자극 후, CD4 T-세포들의 IL4-생산 Th2 집단에서 유의한 감소가 확인되었으며; 반면, 1 μ M 미만의 이브루티닙 전처리 용량에서 IFN γ -생산 Th1 세포에는 크게 영향을 주지 않았다(도 4d 및 도 4e). 0.1 내지 1 μ M의 이브루티닙 용량들에서 2개의 집단의 유의한 차이(divergence)가 관찰되었는데, 이러한 용량은 마우스 및 인간 시험 둘 모두에서의 이 작용제의 투여의 생체내 약동학으로부터 환자에서 달성가능한 농도들과 일치한다.
- [0315] **이브루티닙은 Th2 우세 피부 리슈만편모충증의 생체내 모델에서 Th1 매개 L. 마조르 면역을 유도한다.**
- [0316] ITK 녹아웃(knockout) 마우스에서 수행된 연구는 Th1 편재된 면역을 밝혀주었는데, 이때 Th1 편재된 면역은 구 체적으로 피부 L. 마조르 기생충성 감염에 대한 유효 반응을 마운팅할 수 있었다. Th1/Th2 면역의 이러한 원형 (archetypal) 모델을 사용하여, 본 발명자들은 ITK 억제제로서 이브루티닙을 사용하여 비견되는 결과를 입증하고자 시도하였다(도 5a). 세포 사이토카인 분석은 Th1 사이토카인 IFN γ 에 비하여 Th2 사이토카인 IL10, IL4, 및 IL13의 유의한 감소를 입증하였다(도 5b 및 도 5c). 향상된 Th1 면역은, 더 작은 피부 병변 및 더 낮은 기생충 부하(parasitic burden)에 의해 입증된 바와 같이, 이브루티닙 처리된 마우스에서의 개선된 기생충 제거와 상관되었다(도 5d, 도 5e, 및 도 5f).
- [0317] **E μ TCL1 백혈병 모델과 함께 행해진 이브루티닙 I상 임상 시험은 감염의 세팅에서의 직접적인 기능적 관련성 및 Th1/Th2 스큐잉을 확인시켜 준다.**
- [0318] 인간 환자에서 이러한 생화학적 결과들을 검증하기 위하여, I상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 재연된 또는 불응성 CLL 환자에서 일련의 혈청 사이토카인 수준들을 조사하였다. 데이터는 IL10, IL4, 및 IL13을 포함한 혈청 Th2형 사이토카인에 있어서 이브루티닙 요법의 전처리로부터 일수 28까지 감소를 입증하였다(도 6a). 이는 Th1형 사이토카인 IFN γ 의 동시적인 증가와 침엽하게 대조되었다. 이러한 증가된 사이토카인 수준은 B-세포 또는 BTK 유도 표적의 억제에 용이하게 기인될 수 없었는데, 그 이유는 혈장 IFN γ , IL4, 및 IL13의 대부분이 활성화된 이펙터 T-세포로부터 유래되기 때문이다. 관찰된 Th1 사이토카인 스큐잉에 대한 B-세포의 어떠한 잠재적 기여도 추가로 배제시키기 위하여, 본 발명자들은 동일한 시점들에서 말초 CD19+ B-세포 및 CLL mRNA 수준을 분석하였으며, B-세포 사이토카인 발현에서의 그러한 변형을 발견하지 못했다(도 19).
- [0319] 이러한 이브루티닙-유도 Th1 사이토카인 스큐잉의 장기간의 기능적 관련성을 평가하기 위하여, 생후 8개월된 C57BL/6 E μ TCL1 마우스의 코호트에서 IgG 하위동형 분석을 수행하였다. 이들 마우스를 이브루티닙 또는 비히클로 7개월 동안 연속적으로 처리하였다. 이러한 분석은 IgG1(Th2)과 IgG2c(Th1)의 상대 수준에 의해 측정된 바와 같이 Th1/Th2 비의 유의한(p = 0.002) 반전을 밝혀주었는데, 이는 생체내 이브루티닙 관련 Th1 스큐잉을 확인시켜 준다(도 6b).
- [0320] 면역억제와 연관된 감염이 CLL 환자에서의 1차 사망 원인이다. 따라서, 백혈병/리스테리아증 마우스 동시 모델에서 이브루티닙 면역조절(immunomodulation)의 치료학적 관련성을 조사하였다. 이 모델에서는, E μ TCL1 백혈병-생착 마우스를 이브루티닙 또는 비히클로 처리하였다. 7일의 요법 후, (비-백혈병 대조 코호트와 함께) 마우스에 면역우세 닭 오브알부민(OVA) 단백질질을 발현하는 L. 모노사이토게네스(리스테리아)의 아치사 정맥내 용량(5000 CFU)을 시험투여하였다(도 6c). 리스테리아는 세포내 병원체이기 때문에, 멸균화 면역(sterilizing immunity)을 달성하기 위해 강력한 Th1 및 CD8 T-세포 반응이 요구된다. 리스테리아-반응성 Th1-편재된 면역이, 상승된 혈장 IFN γ 및 TNF α 와, 이와 함께 강력한 단핵구 IL6 생산에 의해 나타난다. 감염 후 일수 2에서의 혈장 사이토카인 분석은, 이브루티닙-처리된 마우스가 비히클-처리된 백혈병 동물과 비교하여 IFN γ , TNF α , 및 IL6이 유의하게 상승되었음(p = 0.0198)을 밝혀주었다(도 6d 내지 도 6f). 사랑체 분석은 비히클-처리된 백혈병군에서의 OVA-특이적 CD8 T-세포 반응의 저하를 밝혀주었지만; 이러한 면역억제는 이브루티닙 요법에 의해 역전되었다(도 6g 및 도 20). 중단적 분석은 리스테리아 반응의 전체 크기가 백혈병 마우스에서 유의하게 감쇄되었음을 확인시켜 주었다(6일 동안 p = 0.025). 그러나, 이브루티닙은 건강한 비-백혈병 마우스에 근접할 정도로 반응의 신뢰성(veracity)을 유의하게 회복시켰다(p = 0.028)(도 6h). 중간 분석은 건강한 마우스 및 이브루티닙-처리된 백혈병 마우스 모두는 일수 8일 정도에는 감염을 제거하였지만, 여전히 일수 8에 분석된 비히클 처리된 마우스의 절반은 간 내에서 제어되지 않은 리스테리아 감염 - 이는 사망으로 이어질 가능성이

높았을 것임 - 을 나타내었음을 밝혀주었다(도 6i).

[0321] 실시예 2: 이브루티닙 PCYC-04753 I상 임상 시험은 IFN γ 의 상승된 수준으로 인한 Th1/Th2 스큐잉을 입증한다.

[0322] I상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 CLL 환자에서 일련의 혈청 사이토카인 및 케모카인 수준들을 조사하였다. 데이터는 IL10, IL4, 및 IL13을 포함한 혈청 Th2형 사이토카인에 있어서 이브루티닙 요법의 전처리로부터 일수 28까지 감소를 입증하였다(도 21a). MIP1 α , MIP1 β 및 MDC를 포함한 Th2형 케모카인 또한 전처리로부터 일수 28까지 감소를 나타내었다. 이들 Th2형 사이토카인/케모카인 수준은 Th1형 사이토카인 IFN γ 의 동시적인 증가와 침례하게 대조되었다. Th1형 사이토카인인 가용성 CD40L(sCD40L)은 I상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 환자에서 감소를 보여주었다. I상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 CLL 환자에서 Th1/Th2 비를 또한 조사하였다(도 21b). 데이터는 혈청 사이토카인인 IL4, IL13 및 sCD40L의 감소 및 IFN γ 의 증가를 입증하였다.

[0323] 실시예 3: 고위험 RR CLL 환자에서의 사이토카인/케모카인 반응에 대한 이브루티닙 효과

[0324] 코호트 4 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 고위험 RR CLL 환자에서 일련의 혈청 사이토카인 및 케모카인 수준들을 조사하였다. 데이터는 IL10, IL8, MCP-1, MDC, MIP1 α , 및 MIP1 β 를 포함한 혈청 Th2형 사이토카인의 수준에 있어서 이브루티닙 요법의 전처리로부터 일수 28까지 감소를 입증하였다(도 22). Th2형 사이토카인 IL6의 수준은 이브루티닙 요법 과정 동안 일정하게 유지되었다. Th1형 사이토카인 TNF- α 의 수준 또한 이브루티닙 요법 과정 동안 감소되었다.

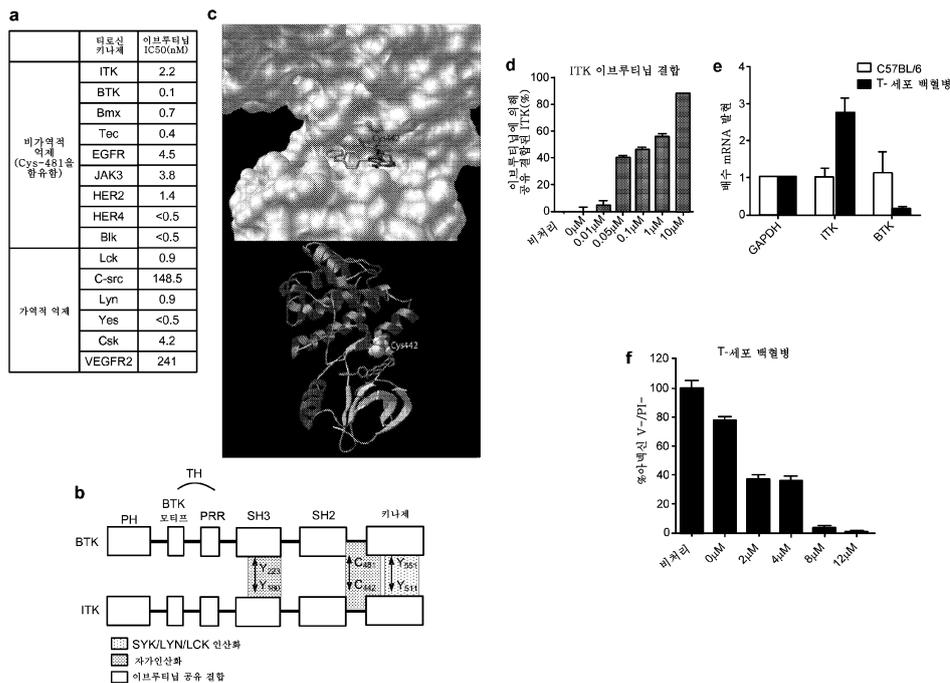
[0325] 실시예 4: 이브루티닙 임상 시험은 외투 세포 림프종 환자에서 Th1/Th2 스큐잉을 입증한다.

[0326] 임상 연구의 일부로서 이브루티닙을 투여받은 MCL 환자에서 일련의 혈청 사이토카인 및 케모카인 수준들을 조사하였다. IL10, IL13, IL4, sCD40L, IFN γ 및 MIP1 β 를 포함한 사이토카인 및 케모카인의 수준을 일수 0, 일수 1에서 4시간째, 일수 1에서 24시간째, 일수 15 및 일수 29에 측정하였다(도 23). IL10, IL13 및 IL4의 수준에 있어서의 감소가 이브루티닙 처리 후에 관찰되었다. 이는 IFN γ 수준의 증가와 침례하게 대조되었다.

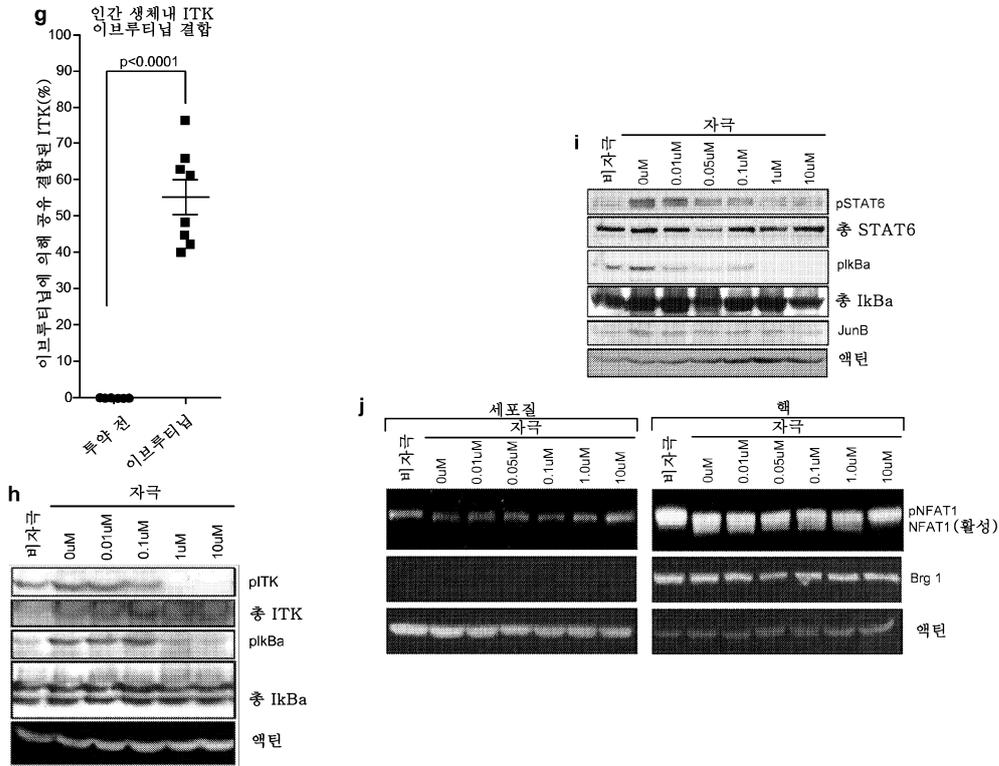
[0327] 본 명세서에 기재된 실시예 및 실시 형태는 단지 예시적인 목적을 위한 것이며, 당업자에게 떠오르는 다양한 변형 또는 변경은 본 출원의 사상 및 범위 그리고 첨부된 특허청구범위의 범주 내에 포함되어야 한다.

도면

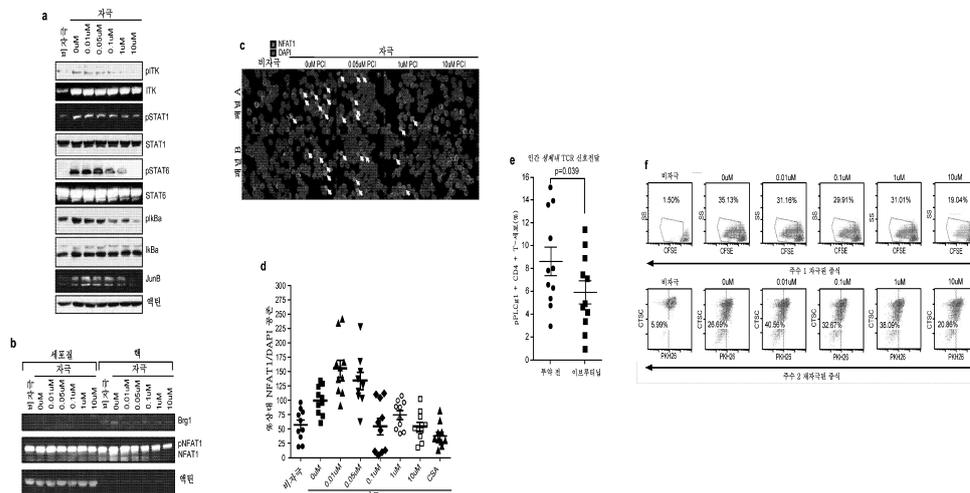
도면1a



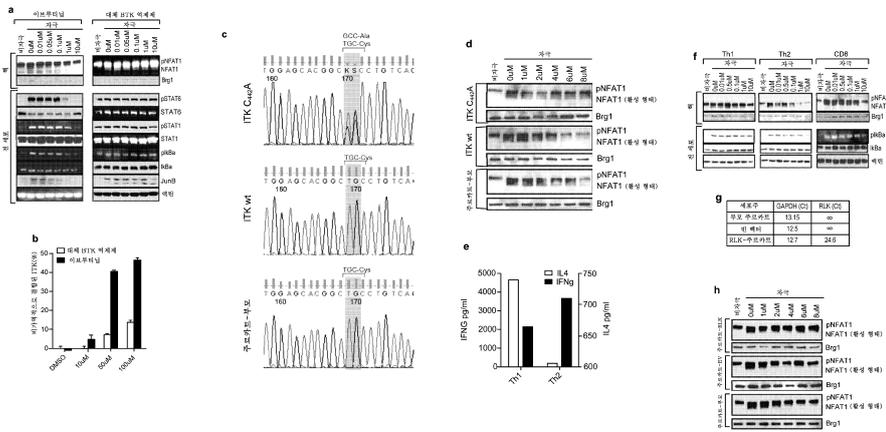
도면1b



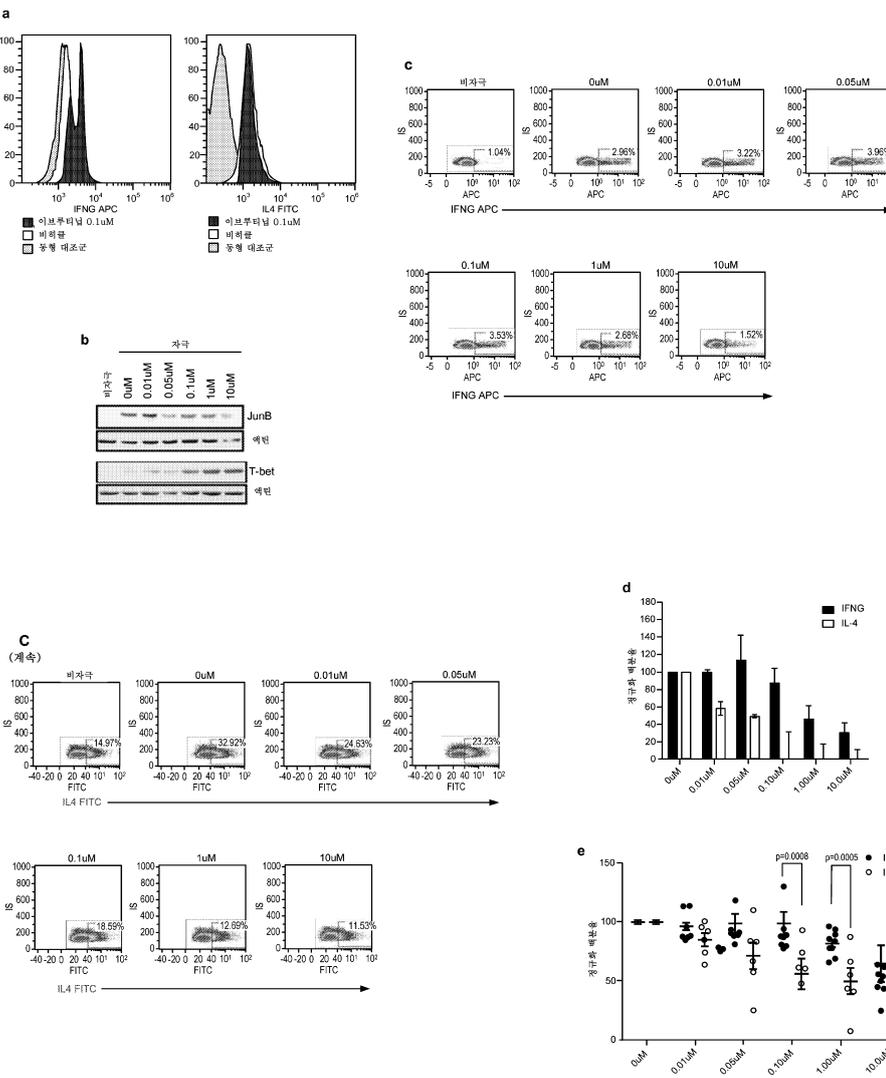
도면2



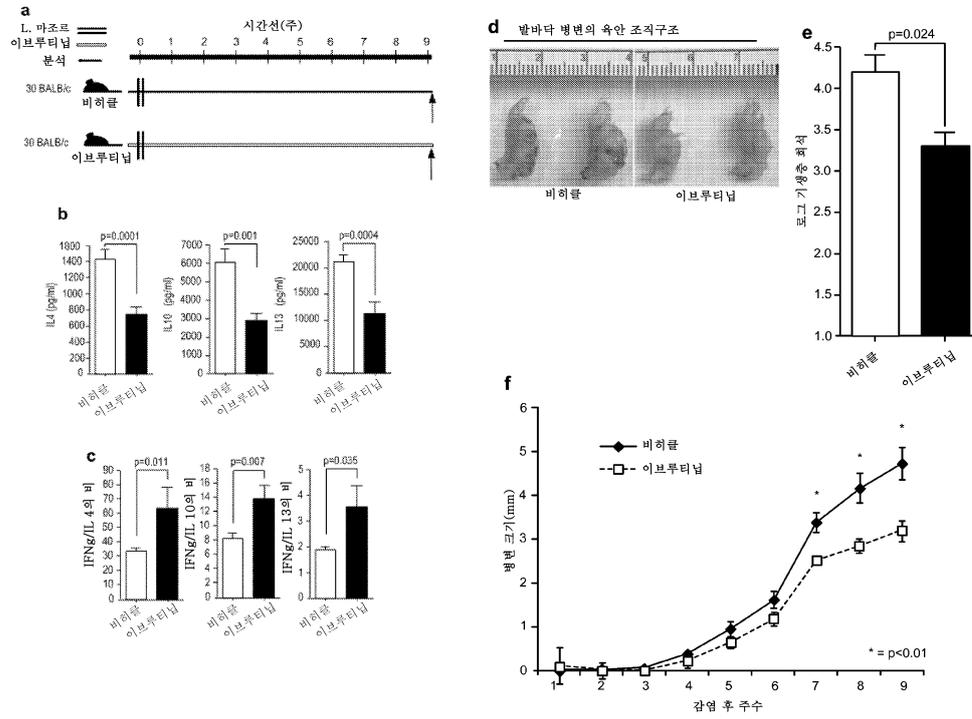
도면3



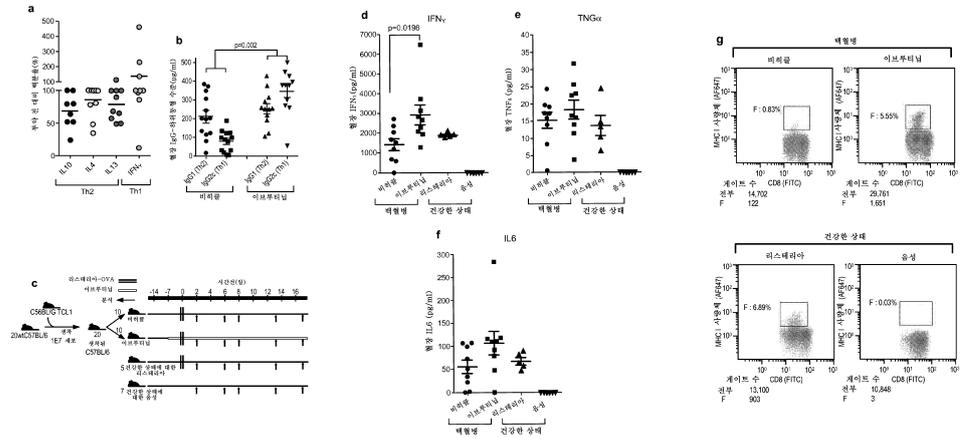
도면4



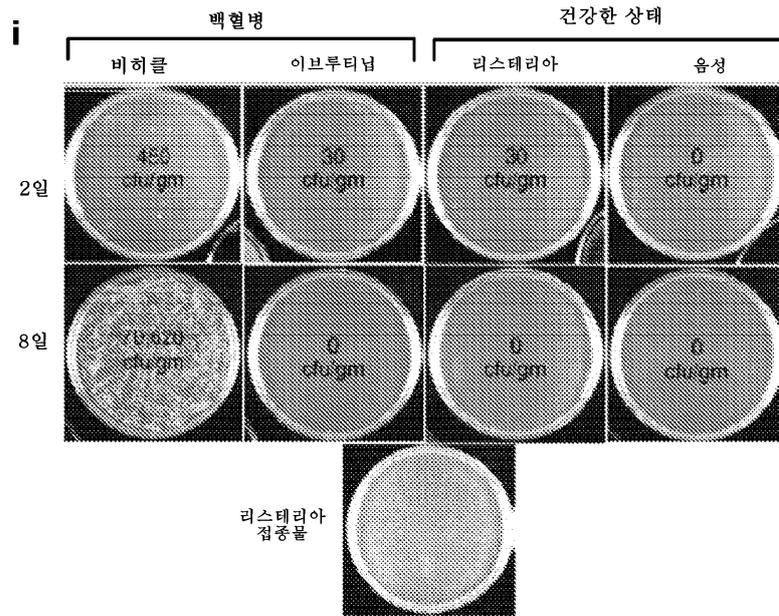
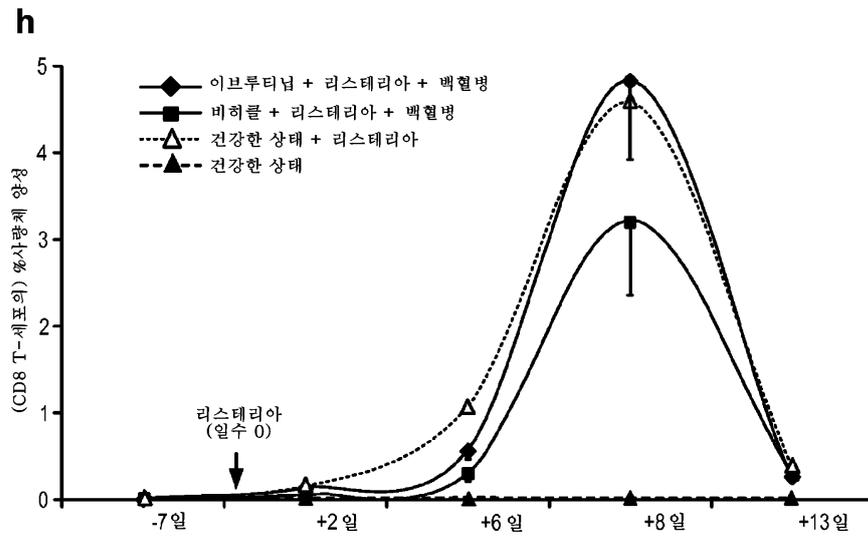
도면5



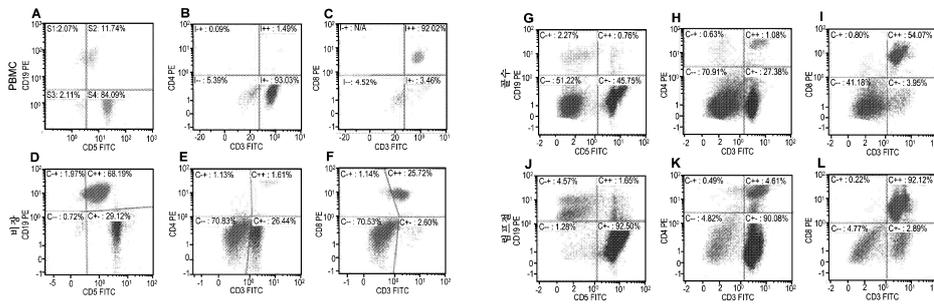
도면6a



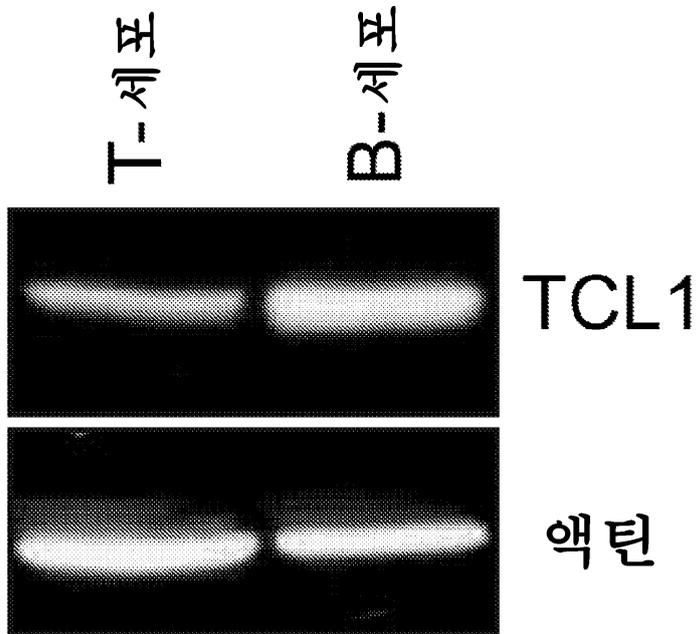
도면6b



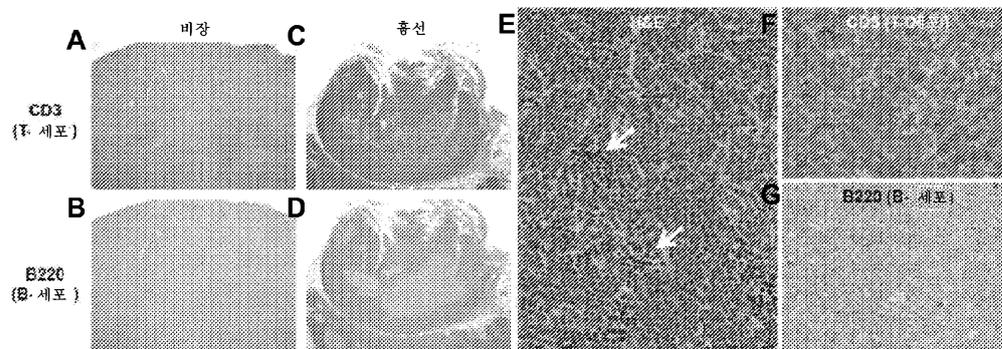
도면7



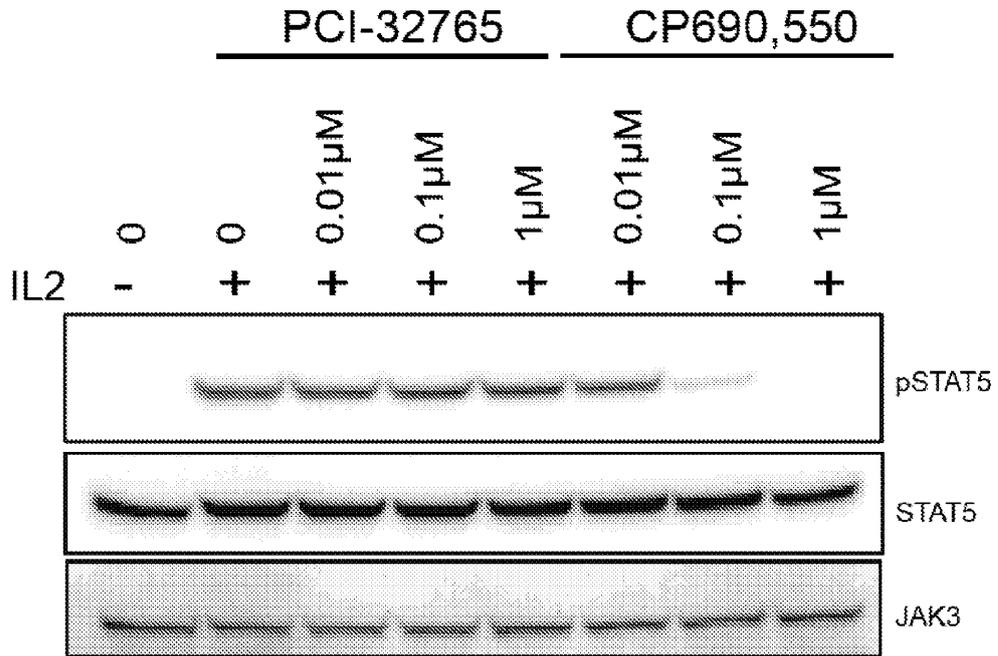
도면8



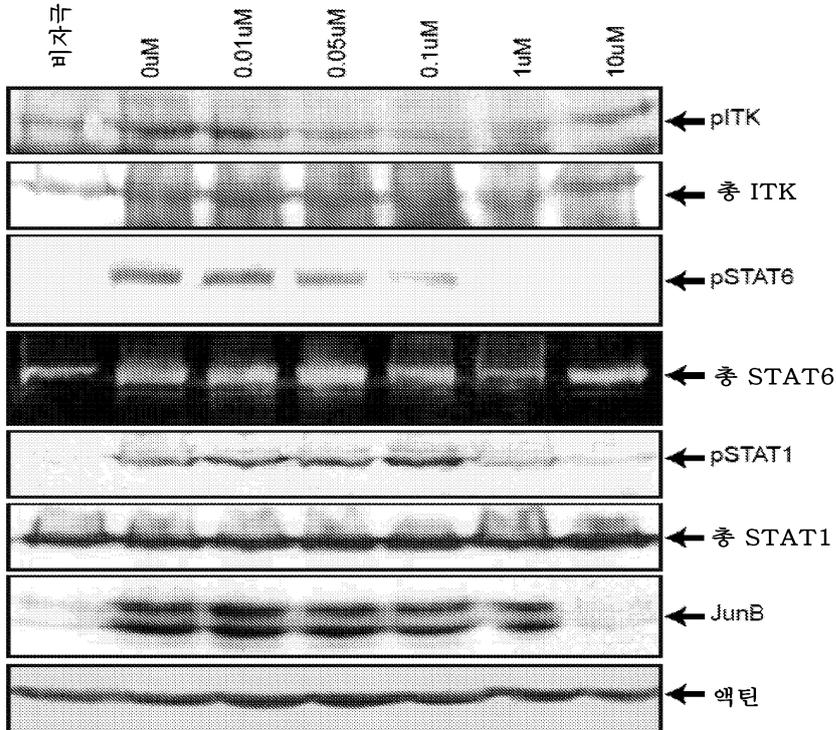
도면9



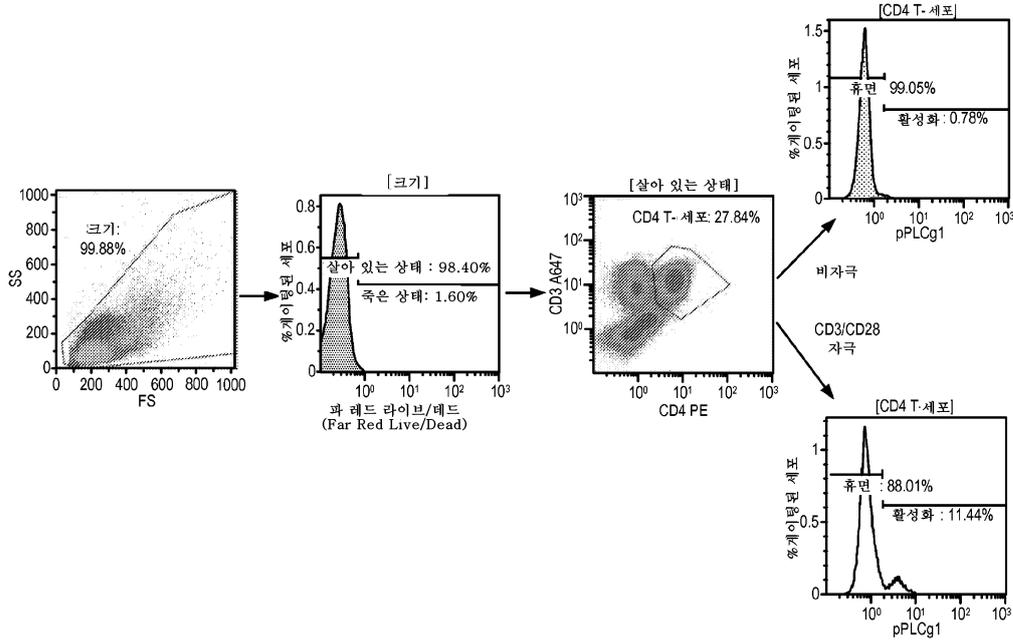
도면10



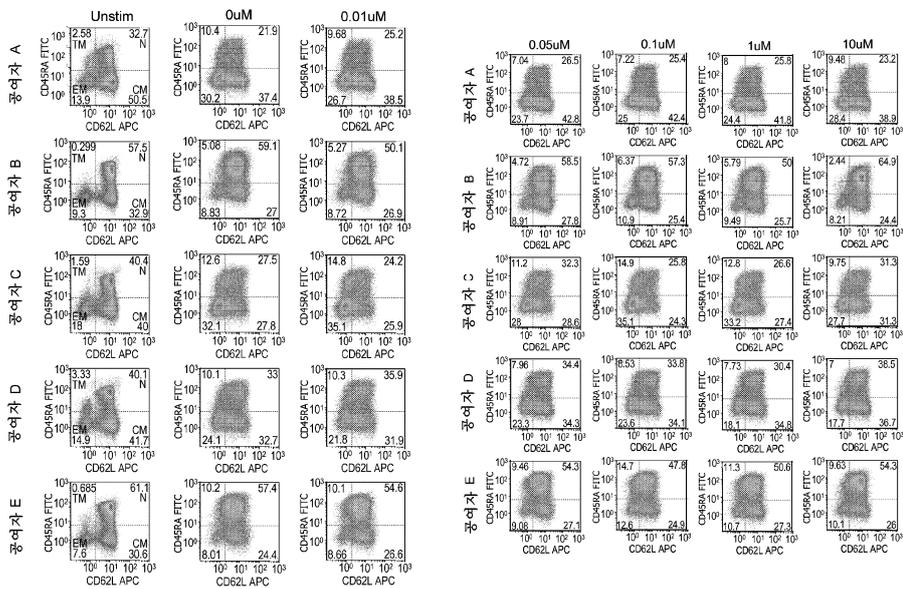
도면11



도면12



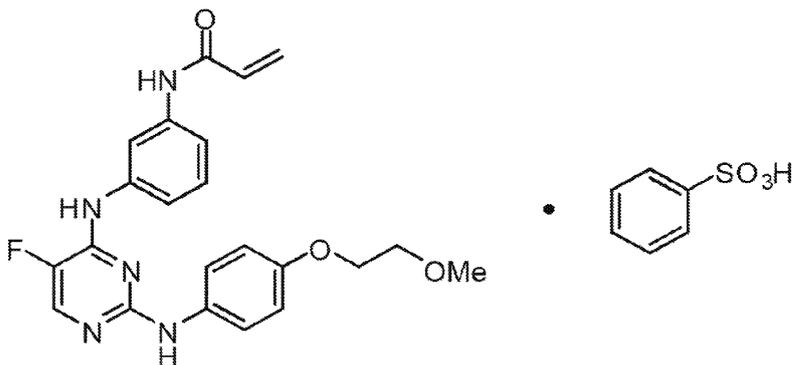
도면13



도면14

	티로신 키나제	이브루티닙 IC 50 (nM)	대체 BTK 억제제 IC50(nM)	PCI-45292 IC50(nM)
비가역적 억제제 (Cys-461을 함유함)	ITK	2.2	22.5	139
	BTK	0.1	1.8	0.78
	Bmx	0.7	1.2	0.77
	Tec	0.4	2.2	32
	EGFR	4.5	108.9	4,156
	JAK3	3.8	0.9	>10,000
	HER2	1.4	141	3,256
	HER4	<0.5	7.5	3.9
	Blk	<0.5	20.5	2.6
가역적 억제제	Lck	0.9	352.9	4.3
	C-src	148.5	378.2	147
	Lyn	0.9	904	40
	Yes	<0.5	88.3	0.94
	Csk	4.2	3931	3.2
	VEGFR2	241	nd	4,437

도면15



대체 BTK 억제제

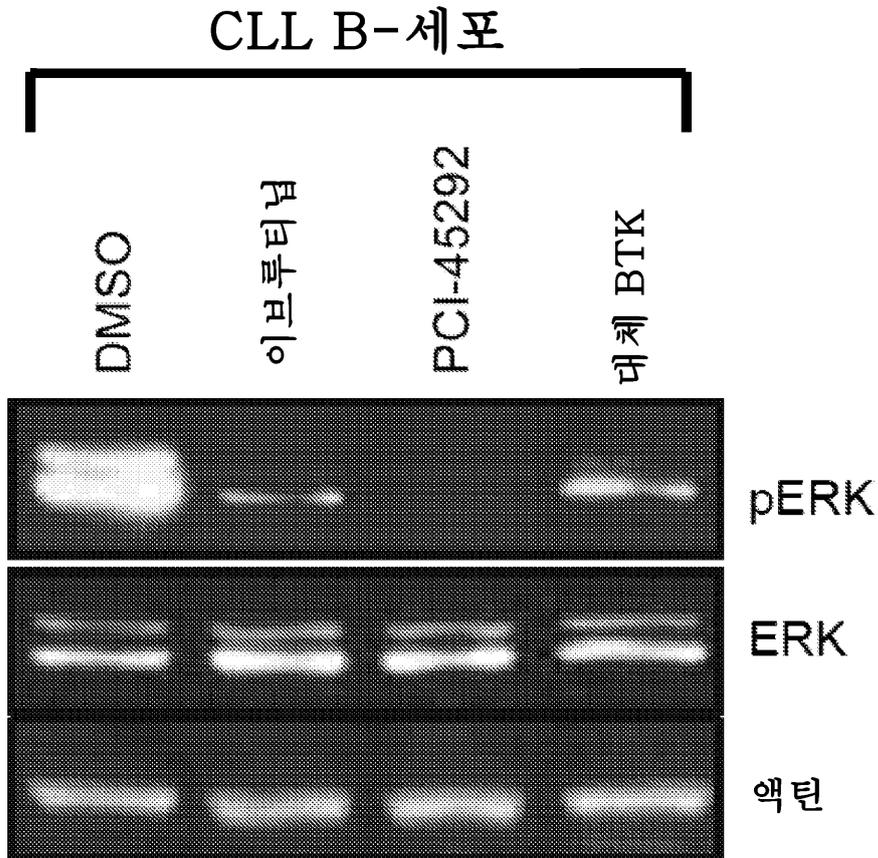
화학식 : $C_{22}H_{22}FN_5O_3$

정확한 질량 : 423.17

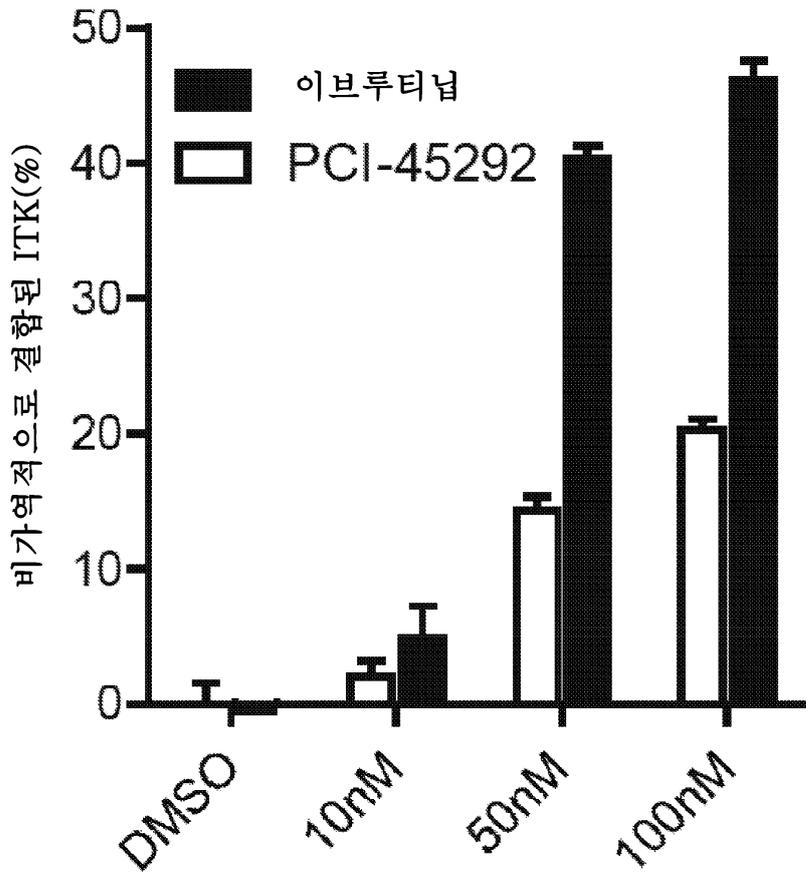
분자량 : 423.44

화학식량 : 581.62

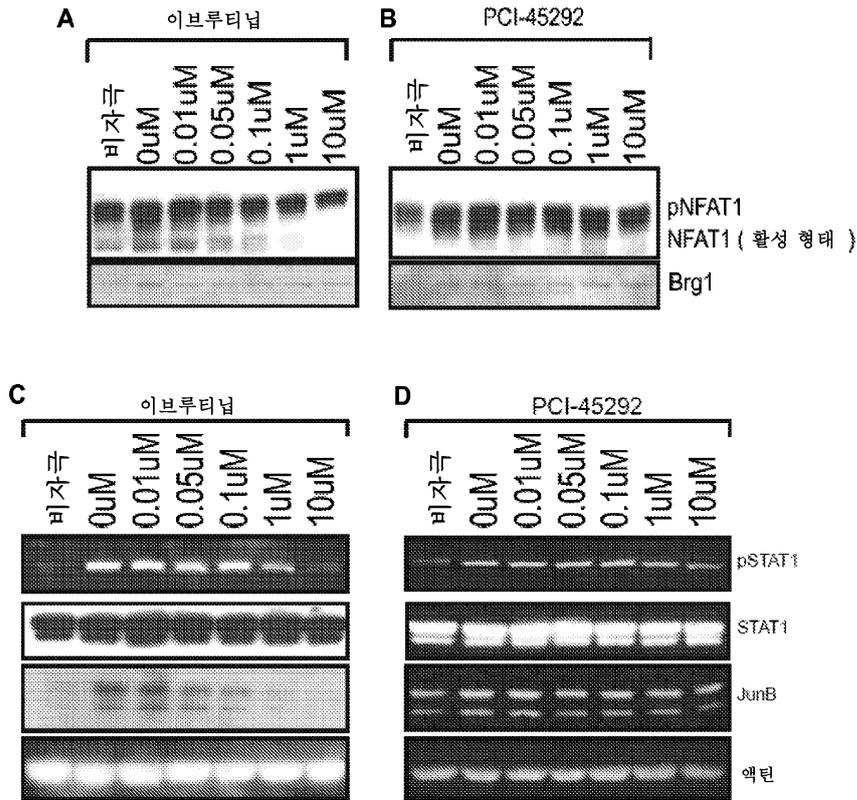
도면16



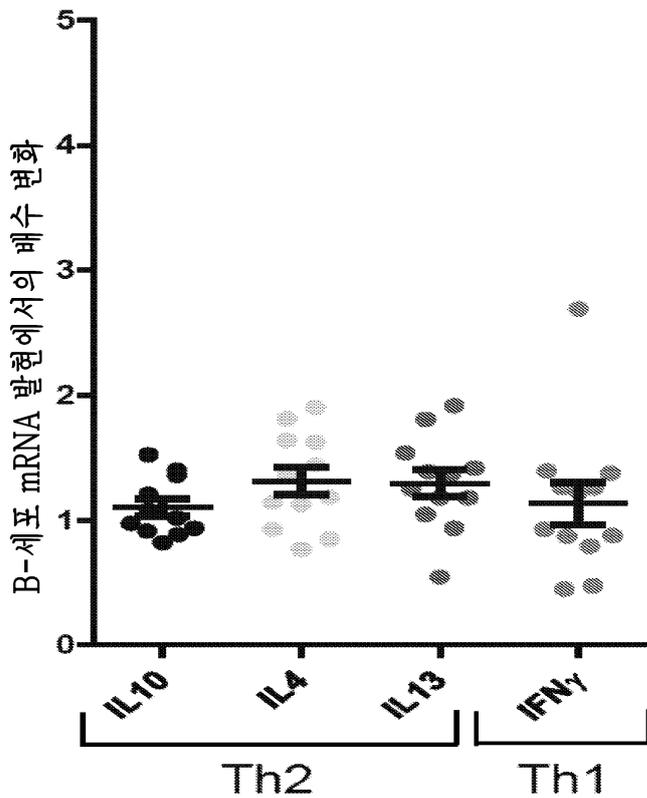
도면17



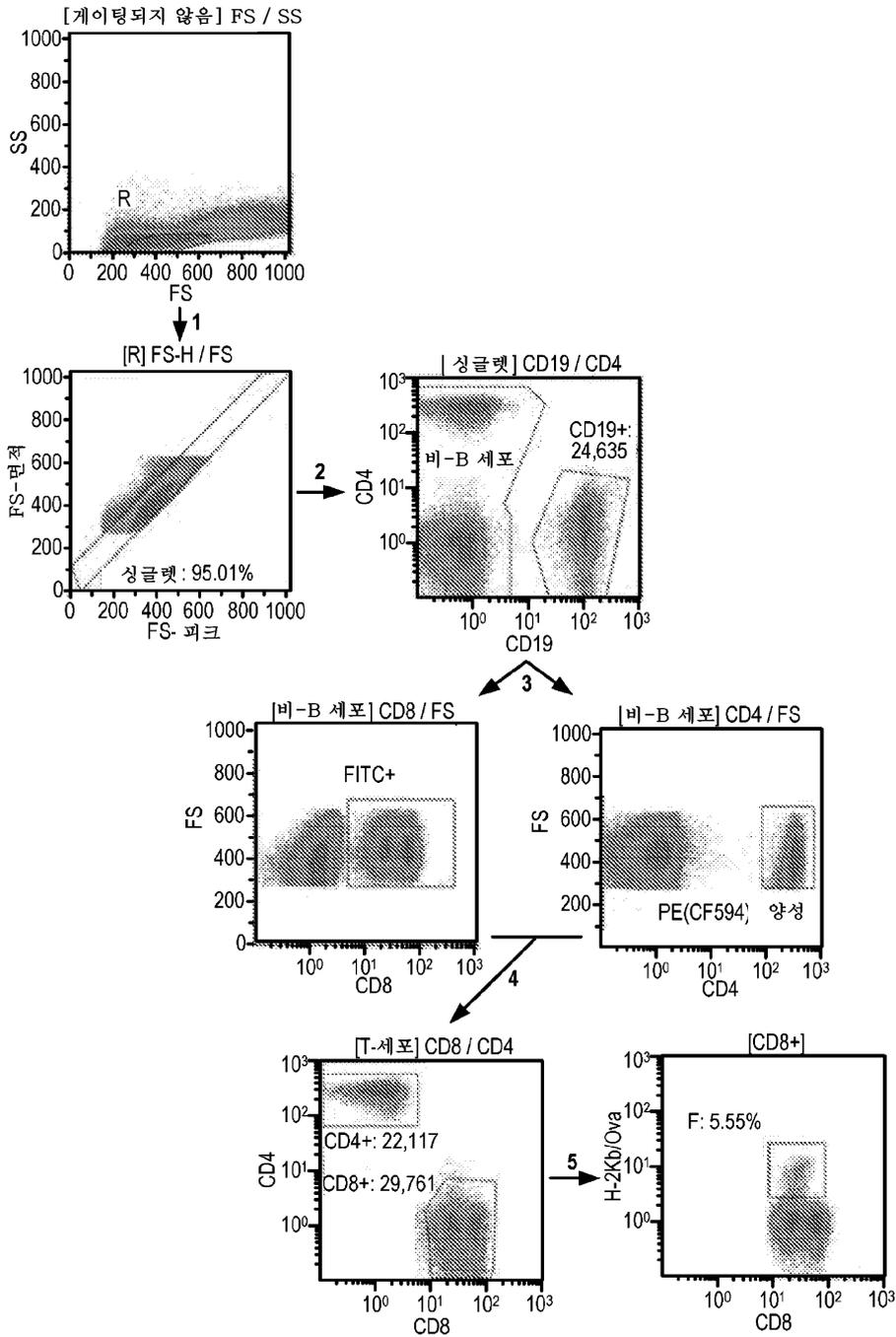
도면18



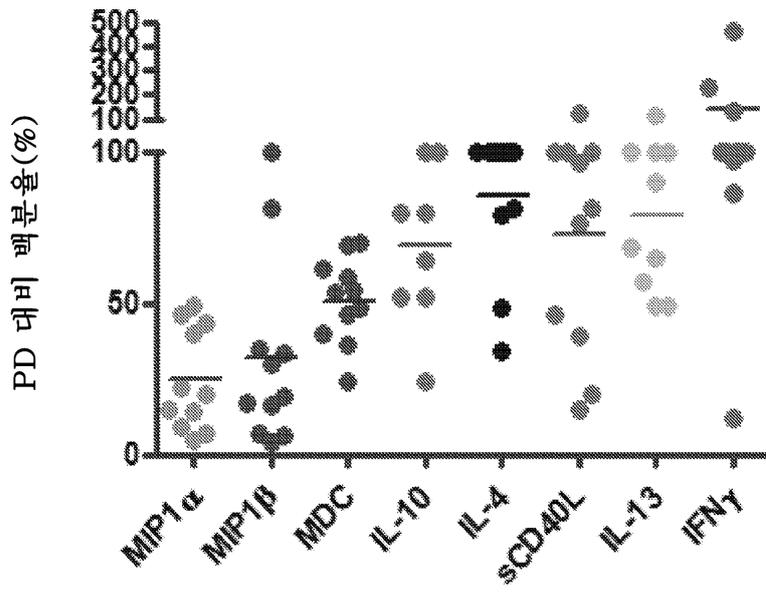
도면19



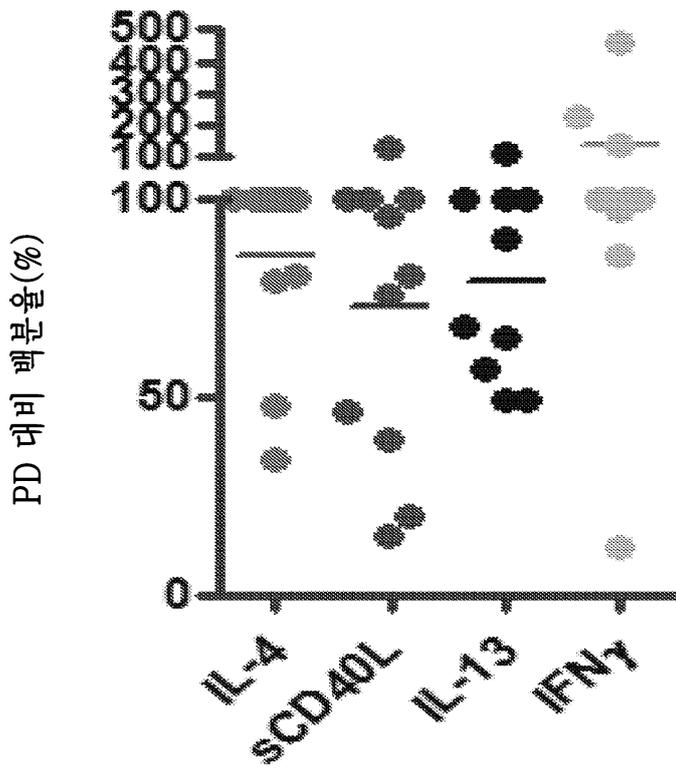
도면20



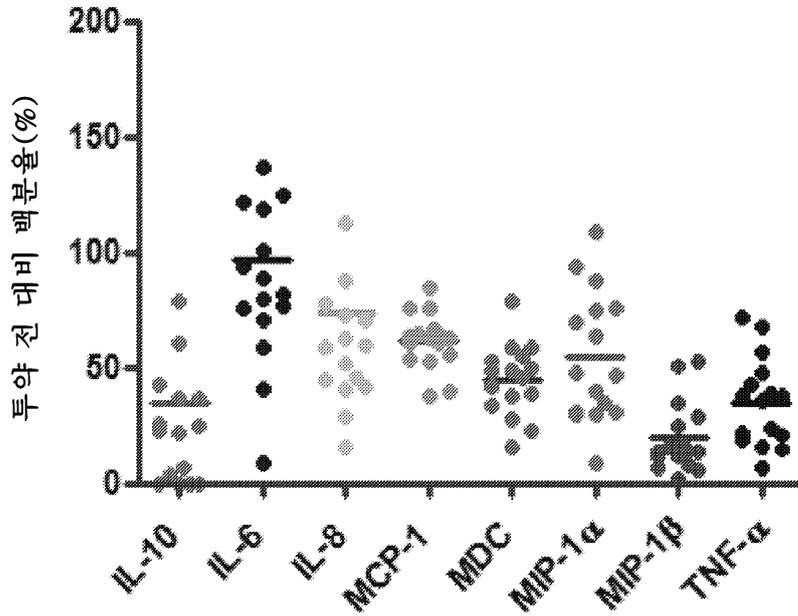
도면21a



도면21b



도면22



도면23

