(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-505687
(P2025-505687A)
(43)公表日　令和7年2月28日(2025.2.28)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/04 (2006.01)		C07D	401/04	4C076
A61K 31/5377(2006.01)		A61K	31/5377	4C084
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	35/00	4C085
A61P 7/00 (2006.01)		A61P	7/00	4C086
A61K 9/20 (2006.01)		A61K	9/20	4C087

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全155頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-547223(P2024-547223)
(86)(22)出願日　令和5年2月9日(2023.2.9)
(85)翻訳文提出日　令和6年10月1日(2024.10.1)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/012734
(87)国際公開番号　WO2023/154417
(87)国際公開日　令和5年8月17日(2023.8.17)
(31)優先権主張番号　202210119643.2
(32)優先日　令和4年2月9日(2022.2.9)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　63/308,883
(32)優先日　令和4年2月10日(2022.2.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/328,659
最終頁に続く

(71)出願人　520370278
シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
アメリカ合衆国マサチューセッツ州０２４７２，ウォータータウン，アーセナル・ウェイ ４９０，スウィート ナンバー １２０
(74)代理人　110000796
弁理士法人三枝国際特許事務所
(72)発明者　ヘンダーソン ジェームズ エー．
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス，インコーポレイテッド
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＣＦＴ７４５５のモルフィック形態及びその製造方法

(57)【要約】
ＣＦＴ７４５５としても知られる化合物（１）の有利なモルフィック形態は、（Ｓ）－３－（６－（４－（モルホリノメチル）ベンジル）－２－オキソベンゾ［ｃｄ］インドール－１（２Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオンであり、治療用途向けに化合物１を調製する方法が提供される。本発明はまた、化合物（１）を投与するための新たな投与レジメンも提供する。

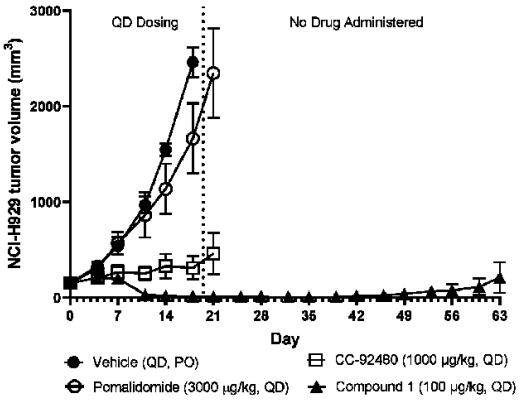
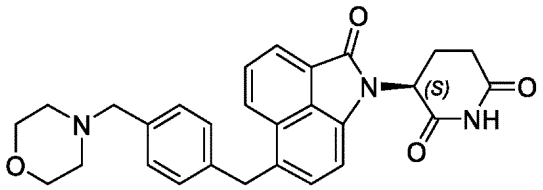


FIG. 19

【特許請求の範囲】
【請求項１】
構造：
【化１】



(化合物1);

の結晶化合物であって、４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、結晶化合物。
【請求項２】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも４つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１に記載の結晶化合物。
【請求項３】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも５つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１に記載の結晶化合物。
【請求項４】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも６つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１に記載の結晶化合物。
【請求項５】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも７つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１に記載の結晶化合物。
【請求項６】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも８つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１に記載の結晶化合物。
【請求項７】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１～６のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項８】
４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、請求項１～６のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項９】

前記ＸＲＰＤが、４．８±０．４°の２シータにピークを含む、請求項１～８のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１０】
前記ＸＲＰＤが、１６．４±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～９のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１１】
前記ＸＲＰＤが、１９．２±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１２】
前記ＸＲＰＤが、２２．９±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１１のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１３】
前記ＸＲＰＤが、１３．５±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１４】
前記ＸＲＰＤが、１９．６±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１３のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１５】
前記ＸＲＰＤが、２３．２±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１６】
前記ＸＲＰＤが、１７．８±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１５のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１７】
前記ＸＲＰＤが、２６．５±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１６のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１８】
前記ＸＲＰＤが、２１．５±０．２°の２シータにピークを含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の結晶化合物。
【請求項１９】
請求項１～１８のいずれか一項に記載の結晶化合物と１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項２０】
請求項１～１８のいずれか一項に記載の結晶化合物と１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とから調製される医薬組成物。
【請求項２１】
固体剤形である、請求項１９又は２０に記載の医薬組成物。
【請求項２２】
カプセル剤である、請求項２１に記載の医薬組成物。
【請求項２３】
錠剤である、請求項２１に記載の医薬組成物。
【請求項２４】
液体剤形である、請求項１９又は２０に記載の医薬組成物。
【請求項２５】
ゲル又は液体が充填されたカプセル剤である、請求項２４に記載の医薬組成物。
【請求項２６】
前記結晶化合物がポリエチレングリコールに溶解されている、請求項２０に記載の医薬組成物。
【請求項２７】
前記結晶化合物がＰＥＧ－４００に溶解されている、請求項２６に記載の医薬組成物。

【請求項２８】
約１マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項２９】
約５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３０】
約１０マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
約１２．５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３２】
約１５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３３】
約２０マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３４】
約２５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３５】
約３０マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３６】
約３５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３７】
約３７．５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３８】
約４０マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項３９】
約４５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４０】
約５０マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４１】
約６２．５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４２】
約７５マイクログラムの化合物１を含む、請求項１９～２７のいずれか一項に記載の医薬組成物。
【請求項４３】
医薬組成物であって、該医薬組成物が、溶媒、防腐剤、及びｐＨ制御剤を含む液体充填カプセル剤であり、結晶化合物が、溶解される前に本明細書に記載の化合物１形態Ｉである、医薬組成物。
【請求項４４】

前記カプセル剤が、約０．００１重量％、０．００５重量％、０．０１重量％、０．０１５重量％、０．０２重量％、０．０２５重量％、０．０３重量％、０．０３３重量％、０．０３５重量％、０．０４重量％、０．０４５重量％、０．０５重量％、０．０６重量％、０．０７重量％、０．０８重量％、０．０９重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０．６５重量％、０．７重量％、０．７５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．５重量％、２重量％、２．５重量％、３重量％、３．５重量％、４重量％、４．５重量％、又は５重量％の前記結晶化合物を含む溶液で充填されている、請求項４３に記載の医薬組成物。

【請求項４５】

前記溶媒が水性ではない、請求項４３又は４４に記載の医薬組成物。

【請求項４６】

前記溶媒がＰＥＧである、請求項４５に記載の医薬組成物。

【請求項４７】

前記溶媒がＰＥＧ　４００である、請求項４６に記載の医薬組成物。

【請求項４８】

前記カプセル剤が、約９５重量％、９５．５重量％、９６重量％、９６．５重量％、９７重量％、９７．５重量％、９８重量％、９８．１重量％、９８．２重量％、９８．３重量％、９８．４重量％、９８．５重量％、９８．６重量％、９８．６５重量％、９８．７重量％、９８．７５重量％、９８．８重量％、９８．８５重量％、９８．９重量％、９９重量％、９９．１重量％、９９．２重量％、９９．３重量％、９９．４重量％、又は９９．５重量％の溶媒を含む溶液で充填されている、請求項４３～４７のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項４９】

前記防腐剤がブチル化ヒドロキシトルエンである、請求項４３～４８のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５０】

前記カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、又は１重量％の防腐剤を含む溶液で充填されている、請求項４３～４９のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５１】

前記ｐＨ制御剤がクエン酸である、請求項４３～５０いずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５２】

前記ｐＨ制御剤が無水クエン酸である、請求項４３～５０のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５３】

前記カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．２５重量％、２．５重量％、２．７５重量％、又は３重量％のｐＨ制御剤を含む溶液で充填されている、請求項４３～５２のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項５４】

癌を治療する方法であって、有効量の請求項１～５３のいずれか一項に記載の結晶化合

物又は医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む、方法。
【請求項５５】
癌を治療する方法であって、有効量の化合物１若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は請求項１～５３のいずれか一項に記載の結晶化合物若しくは医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含み、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に選択された３日間、１日１回、１４日間投与し、その後１４日間の投与休止期間を続ける；２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回、約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量を１４日間連続して投与し、その後１４日間の投与休止期間を続ける；又は（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与し、その後１４日間の投与休止期間を続ける、方法。
【請求項５６】
前記化合物が、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回投与され、その後１４日間の投与休止期間が続く、請求項５５に記載の方法。
【請求項５７】
前記化合物が、その後の治療サイクルの間に、休薬期間を伴って数日間投与される、請求項５４に記載の方法。
【請求項５８】
前記化合物が、連続して少なくとも１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間又は２７日間、１日１回又は２回投与された後、次の２８日サイクルまで休薬期間が取られる、請求項５７に記載の方法。
【請求項５９】
前記化合物が、１日１回又は２回、２１日間投与され、その後７日間の休止が続く、請求項５７に記載の方法。
【請求項６０】
用量が約４００μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
用量が約３００μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６２】
用量が約２００μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６３】
用量が約１００μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６４】
用量が約７５μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
用量が約６２．５μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
用量が約５０μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６７】
用量が約３７．５μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６８】
用量が約２５μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
用量が約１２．５μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７０】
用量が約１０μｇ以下である、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７１】
用量が約１００μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７２】

用量が約８７．５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７３】
用量が約７５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７４】
用量が約６２．５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７５】
用量が約５０μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７６】
用量が約３７．５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
用量が約２５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７８】
用量が約１２．５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７９】
用量が約１０μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８０】
用量が約５μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８１】
用量が約１μｇである、請求項５４～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８２】
障害が、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、請求項５４～８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８３】
前記びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が、活性化Ｂ細胞リンパ腫である、請求項８２に記載の方法。
【請求項８４】
前記びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が、胚中心Ｂ細胞リンパ腫である、請求項８２に記載の方法。
【請求項８５】
障害が未分化大細胞型リンパ腫である、請求項５４～８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８６】
障害が皮膚Ｔ細胞リンパ腫である、請求項５４～８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８７】
障害がマントル細胞リンパ腫である、請求項５４～８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８８】
障害が多発性骨髄腫である、請求項５４～８１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項８９】
前記障害が、第１世代免疫調節イミド薬による治療に抵抗性である、請求項５４～８８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９０】
前記障害が、サリドマイドによる治療に抵抗性である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９１】
前記障害が、ポマリドミドによる治療に抵抗性である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９２】
前記障害が、レナリドミドによる治療に抵抗性である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９３】
前記障害が、イベルドミドによる治療に抵抗性である、請求項８９に記載の方法。
【請求項９４】
ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤も前記患者に投与される、請求項５４～９３のいず

れか一項に記載の方法。
【請求項９５】
前記ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤がイブルチニブである、請求項９４に記載の方法。
【請求項９６】
コルチコステロイドも前記患者に投与される、請求項５４～９４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９７】
前記コルチコステロイドがデキサメタゾンである、請求項９６に記載の方法。
【請求項９８】
ＣＡＲ　Ｔ細胞療法も前記患者に施される、請求項５４～９７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項９９】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、イデカブタゲン・ビクルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１００】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、リソカブタゲン・マラルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０１】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、シルタカブタゲン・オートルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０２】
前記ＣＡＲ Ｔ細胞療法が、チサゲンレクルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０３】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、ブレクスカブタゲン・オートルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０４】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、アキシカブタゲン・シロルユーセルである、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０５】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞療法である、請求項９８に記載の方法。
【請求項１０６】
前記ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、ＢＣＭＡ－ＣＤ３８　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法である、請求項１０５に記載の方法。
【請求項１０７】
抗体－薬物コンジュゲートも前記患者に投与される、請求項５４～１０６のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０８】
ＢｉＴＥ療法も前記患者に施される、請求項５４～１０７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１０９】
二重特異性抗体も前記患者に投与される、請求項５４～１０８のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１０】
モノクローナル抗体も前記患者に投与される、請求項５４～１０９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１１１】
アカラブルチニブ、スペブルチニブ、ザヌブルチニブ、ＬＯＸＯ－３０５、エボブルチニブ、ＴＧ－１７０１、トレブルチニブ、ＢＩＩＢ０９１、ＤＺＤ－９００８、ＨＺ－Ａ

－０１８、オレラブルチニブ、ＡＣ００５８ＴＡ、ＳＮ１０１１、リルザブルチニブ、ＡＲＱ　５３１、ＤＴＲＭＷＸＨＳ－１２、ＪＮＪ－６４２６４６８１、ブラネブルチニブ、イブルチニブ、及びフェネブルチニブから選択されるＢＴＫ阻害剤も前記患者に投与される、請求項５４～１１０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１２】

フェルザルタマブ、ダラツムマブ、ＧＢＲ　１３４２、ＴＡＫ－５７３、ＣＩＤ－１０３、ＯＫＴ１０、ＳＴＩ－６１２９、ＳＧＸ３０１、ＴＡＫ－０７９、及びメザギタマブから選択されるＣＤ３８抗体も前記患者に投与される、請求項５４～１１１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１３】

クエン酸イキサゾミブ、オプロゾミブ、デランゾミブ、ラクタシスチン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ＶＬＸ１５７０、エポキソマイシン、ＭＧ１３２、ＭＧ－２６２、ＣＥＰ－１８７７０、ＮＥＯＳＨ１０１、ＴＱＢ３６０２、及びＫＺＲ－６１６から選択されるプロテアソーム阻害剤も前記患者に投与される、請求項５４～１１２のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１４】

ポマリドミド、レナリドミド、サリドマイド、イベルドミド、ＣＣ－９２４８０、ＣＣ－９０００９、及びＣＣ－９９２８２から選択される免疫調節イミド薬も前記患者に投与される、請求項５４～１１３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１５】

トラポキシンＢ、フェニル酪酸ナトリウム、タセジナリン、モセチノスタット、ＢＲＤ７３９５４、ＢＧ４５、ドマチノスタット、ｃａｙ１０６０３、ＨＰＯＢ、ＴＭＰ２６９、ネクスツラスタットＡ、サンタクルツマートＡ、スプリトマイシン、ＬＭＫ－２３５、酪酸ナトリウム、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピロキサミド、アベキシノスタット、レスミノスタット、ジビノスタット、キシノスタット、プサムマプリンＡ、ＫＤ５１７０、１－アラニンクラミドシン、デプデシン及びＣＵＤＣ－１０１から選択されるＨＤＡＣ阻害剤も前記患者に投与される、請求項５４～１１４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１６】

セリネクソル、オキサフェナミド、ベランタマブ・マホドチン、デノスマブ、ゾレドロン酸、プレリキサホル、エルトロンボパグ、イピルムマブ、パルボシクリブ、リコリノスタット、アフレセルチブ、ディナシクリブ、フィラネシブ、インダツキシマブ・ラブタンシン、マシチニブ、ソニデギブ、ソタテルセプト、ウロクプルマブ、及びウレルマブから選択される化合物も前記患者に投与される、請求項５４～１１５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１７】

前記障害が非ホジキンリンパ腫である、請求項５４～１１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１８】

前記障害が多発性骨髄腫である、請求項５４～１１６のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１１９】

前記障害が再発性である、請求項５４～１１８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２０】

前記障害が難治性である、請求項５４～１１９のいずれか一項に記載の方法。

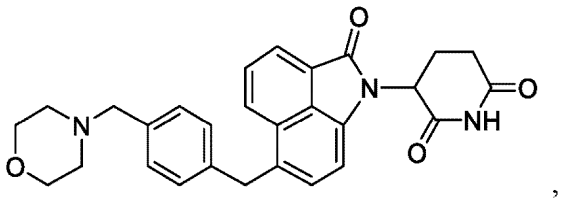
【請求項１２１】

前記癌が、Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される、請求項５４～１２０のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２２】

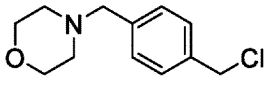
２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回前記化合物を投与し、その後１４日間の投与休止期間が続くことを含む、請求項５４～１２１のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２３】
２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して前記化合物を投与し、その後１４日間の投与休止期間が続くことを含む、請求項５４～１２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２４】
２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で１４日間連続して前記化合物投与し、その後１４日間の投与休止期間が続くことを含む、請求項５４～１２２のいずれか一項に記載の方法。
【請求項１２５】
癌の治療を必要とする患者において癌を治療するための医薬の製造における請求項１～５３のいずれか一項に記載の結晶化合物又は医薬組成物の使用。
【請求項１２６】
癌の治療を必要とする患者において癌の治療に使用される請求項１～５３のいずれか一項に記載の結晶化合物又は医薬組成物。
【請求項１２７】
式：
【化２】



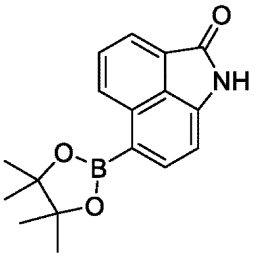
,

の化合物を調製するプロセスであって、前記プロセスが、
（ｉ）溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下で、式：
【化３】



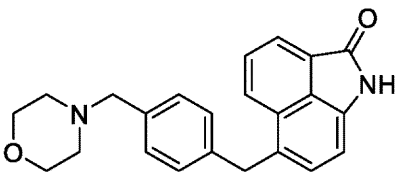
(1)

の中間体１又はその塩と、
式：
【化４】



(2)

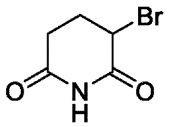
の中間体２とを反応させて、式：
【化５】



(3)

の中間体３を得る工程と、

（ｉｉ）溶媒中、塩基の存在下で、工程（ｉ）の前記中間体３と、式：
【化６】



の中間体４とを反応させて前記化合物を得る工程と、
を含む、プロセス。
【請求項１２８】
前記化合物をＳ－エナンチオマーとして得るためのアイソクラティックキラル分取高圧液体クロマトグラフィーによるキラル分離の工程（ｉｉｉ）を追加的に含む、請求項１２７に記載のプロセス。
【請求項１２９】
工程（ｉ）において、
前記塩基が、炭酸セシウムであり、
前記パラジウム触媒が、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体又はトリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）であり、
前記溶媒が、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグリム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、トリエチルアミン、又はそれらの混合物である、請求項１２７又は１２８に記載のプロセス。
【請求項１３０】
工程（ｉ）において、
前記塩基が、炭酸セシウムであり、
前記パラジウム触媒が、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体であり、
前記溶媒が、１，４－ジオキサンと水の混合物である、請求項１２７～１２９のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１３１】
工程（ｉｉ）において、
前記塩基が、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシドであり、
前記溶媒が、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグリム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、又はそれらの混合物である、請求項１２７～１３０のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１３２】
工程（ｉｉ）において、
前記塩基が、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシドであり、
前記溶媒が、テトラヒドロフランである、請求項１２７～１３１のいずれか一項に記載

のプロセス。
【請求項１３３】
工程（ｉｉｉ）において、
前記アイソクラティックキラル分取高圧液体クロマトグラフィーが、メタノールとジクロロメタンの混合物、エタノールとジクロロメタンの混合物、イソプロパノールとジクロロメタンの混合物から選択される溶離液を使用して行われる、請求項１２７～１３２のいずれか一項に記載のプロセス。
【請求項１３４】
工程（ｉｉｉ）において、
前記溶離液が、約２０％のエタノールと約８０％のジクロロメタン、又は約２０％のメタノールと約８０％のジクロロメタンである、請求項１２７～１３３のいずれか一項に記載のプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
［関連出願の相互参照］
本出願は、２０２２年２月９日付で出願された中国仮特許出願第２０２２１０１１９６４３．２号、２０２２年２月１０日付で出願された米国仮特許出願第６３／３０８，８８３号、２０２２年４月７日付で出願された米国仮特許出願第６３／３２８，６５９号、及び２０２３年１月８日付で出願された米国仮特許出願第６３／４３７，７１８号の利益を主張する。これらの各出願の全体があらゆる目的で引用することにより本明細書の一部をなす。
【０００２】
本発明は、ＣＦＴ７４５５又は（Ｓ）－３－（６－（４－（モルホリノメチル）ベンジル）－２－オキソベンゾ［ｃｄ］インドール－１（２Ｈ）－イル）ピペリジン－２，６－ジオンとしても知られる化合物１の有利な単離されたモルフィック形態、及び本明細書で更に説明するように治療用途向けに化合物１を調製する方法を提供する。本発明はまた、化合物１を投与するための新たな投与レジメンを提供する。
【背景技術】
【０００３】
Ｉｋａｒｏｓファミリーは、或る特定の生理的プロセス、特に造血細胞及びリンパ球発生に重要な一連のジンクフィンガータンパク質転写因子である（非特許文献１を参照されたい）。Ｉｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１）は、１９９２年に初めて発見され（非特許文献２を参照されたい）、その後の２０年でＨｅｌｉｏｓ（ＩＫＺＦ２）、Ａｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３）、Ｅｏｓ（ＩＫＺＦ４）及びＰｅｇａｓｕｓ（ＩＫＺＦ５）の４つの付加的なホモログが特定された（非特許文献３を参照されたい）。体内でのＩｋａｒｏｓタンパク質ファミリーの様々な成員の分布は、大きく異なる。
【０００４】
Ｉｋａｒｏｓ、Ｈｅｌｉｏｓ及びＡｉｏｌｏｓは、主にリンパ系細胞及びそれらの対応する前駆細胞にて発見され、Ｉｋａｒｏｓが付加的に脳で検出され、Ｉｋａｒｏｓ及びＨｅｌｉｏｓが赤血球系細胞で検出される。Ｅｏｓ及びＰｅｇａｓｕｓは、より広範囲に広がり、骨格筋、肝臓、脳及び心臓に見られる（非特許文献４、非特許文献５、非特許文献６を参照されたい）。
【０００５】
Ｉｋａｒｏｓは、適切なリンパ球発生に重要である。最初の３つのＮ末端ジンクフィンガーをコードするエクソンの欠失は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞及びそれらの前駆細胞を欠くマウスをもたらす。Ｉｋａｒｏｓの遺伝子変化は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）の治療における不良転帰と関連する。Ｉｋａｒｏｓ及びＡｉｏｌｏｓは、多発性骨髄腫細胞及びリンパ腫細胞の増殖に関与する。
【０００６】

多発性骨髄腫（ＭＭ）は、典型的には、モノクローナル免疫グロブリンの異常な産生、骨髄病変、腎機能障害、免疫機能障害、及び骨格損傷を特徴とする形質細胞悪性腫瘍である。米国では、ＭＭは全ての新規癌のほぼ１．８％を占めている。ＭＭを有する被験体の転帰は過去数十年間でかなり改善されているが、現在の５年相対生存率は５３．９％と予測され、依然として治癒不可能である。利用可能な治療法では根治することなく、ほとんど全ての患者が最終的に進行する。

【０００７】

歴史的にＭＭの管理は、コルチコステロイドとアルキル化剤を併用する化学療法を含んでいた。１９８０年代には、自家幹細胞移植による治療が更に進歩した。１９９０年代には、骨髄腫におけるサリドマイド（ＩＭｉＤ（商標）又はＩＭｉＤｓ（商標）とも呼ばれる、ファースト・イン・クラス（first-in-class）の免疫調節イミド薬（「ＩＩＤ」））の有効性が発見されたことにより、治療レジメンが大きく変化し、患者の転帰が改善された。後続承認されたＩＩＤであるレナリドミド及びポマリドミドは、現在、ファースト・イン・クラスの薬剤であるサリドマイドと同様に、ＭＭの治療に広く使用されている。このクラスの薬剤は、Ｅ３リガーゼ基質認識アダプタータンパク質セレブロン（ＣＲＢＮ）に結合し、Ｉｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１）及びＡｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３）の分解を促進し、抗腫瘍効果、腫瘍微小環境に対する効果、並びにＴ細胞プライミング及び抗腫瘍活性をもたらす免疫調節を生じる。ＭＭを有する患者の多くは、これらのＩＩＤの１つを含む複数のレジメンで治療される。現在、これらの薬物は、デキサメタゾン、抗分化抗原群３８（ＣＤ３８）抗体、及びボルテゾミブ等のプロテアソーム阻害剤を含む薬剤と組み合わせた、多くの種類の治療法におけるＭＭの治療に対する標準治療とされている。これらの薬剤は、ＭＭを有する患者の無増悪生存期間の延長に成功しているが、患者は一般に再発し、各再発後の無増悪生存期間は短くなる。新規薬剤であるベランタマブ及びセリネクソルを用いた最近の研究では、最近のＦＤＡによる承認の加速に至った多分類難治性骨髄腫（multiclass refractory myeloma）における転帰の改善が示されたが、奏効率は低く（２６％～３１％）、無増悪生存期間が短い（３．７ヶ月～４．９ヶ月）ため、これらの患者では依然として満たされていない医学的ニーズが継続していることが強調された。

【０００８】

非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）は、Ｔ細胞、Ｂ細胞、又はＮＫ細胞に由来するリンパ系悪性腫瘍の異種グループである。ＮＨＬは、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、ＭＡＬＴリンパ腫、及び小細胞リンパ球性リンパ腫を含む。

【０００９】

Ｂ細胞ＮＨＬが優勢であるのに対して、Ｔ細胞リンパ腫はそれほど一般的ではない。急速進行性ＮＨＬと新たに診断された患者のうち、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン及びダウノルビシン（ＣＨＯＰと称される）を含む化学療法に基づくレジメンが依然として治療の中心である。Ｂ細胞急速進行性リンパ腫では、リツキシマブとＣＨＯＰの併用が、新たに診断された患者に施される主な治療法である。一部の患者、特にＴ細胞ＮＨＬを有する患者では、初回化学療法の後に自家幹細胞レスキューを行う。再発難治性集団では、様々な標的薬剤が開発されており、それによりＮＨＬの複数のサブタイプにおける治療選択肢が改善するが、これらの治療選択肢では根治しない傾向がある。さらに、ＮＨＬサブタイプは、生物学的に不均一であり、広く適応症にわたる治療薬の開発を制限する。

【００１０】

急速進行性リンパ腫と新たに診断された患者では、初期治療はしばしば強力であり、根治目的で投与される。Ｂ細胞ＮＨＬにおいてリツキシマブをＣＨＯＰに、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）において、ブレンツキシマブをＣＨＯＰに追加した以外に、他の新規標的薬剤は生存率の改善を示しておらず、そのため、治療未経験の患者の治療において承認された他の薬剤はない。再発性ＮＨＬにおける最近の治療法の進歩は、特にマントル細

胞リンパ腫（ＭＣＬ）及びより緩徐な形態のＮＨＬに対するブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）及びＭＣＬに対して承認されているキメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）療法、並びにＤＬＢＣＬに対して承認されているポラツズマブ、ベランタマブ又はタファシタマブのような新規抗体薬物コンジュゲートを含む。Ｔ細胞ＮＨＬに対して最近承認された薬物としては、ロミデプシン、ベリノスタット、及びブレンツキシマブが挙げられる。このプロトコルで研究されているＮＨＬ集団に関連して、レナリドミドは、ＭＣＬ、ＤＬＢＣＬ及び末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）を含むＢ細胞及びＴ細胞の両方のＮＨＬで臨床活性を実証した。レナリドミドは、再発／難治性（ｒ／ｒ）ＭＣＬ集団において研究され、ボルテゾミブ投与後のＭＣＬを有するｒ／ｒ被験体におけるレナリドミドの有効性及び安全性を調査した第ＩＩ相ＥＭＥＲＧＥ試験の結果に従って、２０１３年６月に米国食品医薬品局（ＦＤＡ）により承認された（全奏効率［ＯＲＲ］２８％、奏効期間中央値［ＤＯＲ］１６．６ヶ月）。レナリドミドはＤＬＢＣＬ及びＰＴＣＬでも活性を示す。レナリドミド及び他の新規標的療法は、中等度から良好な奏効率を有するが、大部分のＮＨＬサブタイプにおいて奏効の持続性は短い傾向がある。１回～２回の治療レジメン後に患者が再発すると、奏効期間の中央値は低くなる傾向があり、これらの治療に耐える十分なパフォーマンスステータス及び臓器機能を有する患者に依存する。したがって、ｒ／ｒＮＨＬを有する患者には充足されていない医療ニーズが残されている。

【００１１】

タンパク質分解は、細胞ホメオスタシスを維持する、高度に調節された必須のプロセスである。ユビキチン－プロテアソーム経路（ＵＰＰ）を介して、損傷した、誤って折りたたまれた、又は過剰なタンパク質の選択的同定及び除去が達成される。ＵＰＰは、抗原プロセシング、アポトーシス、オルガネラの生合成、細胞周期、ＤＮＡ転写及び修復、分化及び発生、免疫応答及び炎症、神経及び筋肉の分解、神経ネットワークの形態形成、細胞表面受容体、イオンチャネル及び分泌経路の調節、ストレス及び細胞外モジュレーターへの応答、リボソーム生合成、並びにウイルス感染を含む、ほとんど全ての細胞プロセスの調節の中心である。Ｅ３ユビキチンリガーゼによる多数のユビキチン分子の末端リジン残基への共有結合による付着は、プロテアソーム分解のためにタンパク質に印をつけ、そこでタンパク質は小さなペプチドに消化され、最終的には新たなタンパク質の構成要素として働く構成アミノ酸になる。プロテアソーム分解の欠損は、とりわけアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋ジストロフィー、心血管疾患、及び癌等を含む様々な臨床障害と関連している。

【００１２】

或る特定のタンパク質分解剤を記載する特許出願としては、特許文献１、特許文献２、特許文献３、及び特許文献４、特許文献５、特許文献６、特許文献７が挙げられる。

【００１３】

C4 Therapeutics, Inc.により出願されたＥ３ユビキチンリガーゼ及び分解のための標的タンパク質に結合することができる化合物を記載する特許出願には以下が含まれる：「ＲＥＴの標的分解のための化合物」と題する特許文献８；「ブルトンのチロシンキナーゼの分解を標的化するための化合物」と題する特許文献９；「脳又はＣＮＳへの癌転移を治療するためのＥＧＦＲデグレーダー」と題する特許文献１０；「突然変異体ＢＲＡＦを分解する療法薬」と題する特許文献１１；「ＥＧＦＲの分解のためのイソインドリノン及びインドアゾール化合物」と題する特許文献１２；「二官能化合物」と題する特許文献１３；「がんの治療のための二官能性化合物」と題する特許文献１４；「Ｉｋａｒｏｓ及びＡｉｏｌｏｓの三環式分解誘導薬」と題する特許文献４；「医学的処置用の複素環式化合物（Heterocyclic Compounds for Medical Treatment）」と題する特許文献１５；「標的タンパク質分解（Targeted Protein Degradation）」と題する特許文献１６；「スピロ環化合物（Spirocyclic Compounds）」と題する特許文献１７；「ＢＲＤ９又はＭＴＨ１の分解のための化合物（Compounds for the degradation of BRD9 or MTH1）」と題する特許文献１８；「Ｉｋａｒｏｓの分解のためのセレブロン

結合剤」と題する特許文献１９；「スピロ環化合物（Spirocyclic Compounds）」と題する特許文献２０；「標的タンパク質分解のためのデグレーダー及びデグロン（Degraders and Degrons for Targeted Protein Degradation）」と題する特許文献２１；「タンパク質分解のためのＮ／Ｏ結合デグロン及びデグロニマー（N/O-Linked Degrons and Degronimers for Protein Degradation）」と題する特許文献２２；「標的タンパク質分解のためのアミン結合Ｃ３－グルタルイミドデグロニマー（Amine-Linked C3-Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation）」と題する特許文献２３；「標的タンパク質分解のための複素環式デグロニマー（Heterocyclic Degronimers for Target Protein Degradation）」と題する特許文献２４；「標的タンパク質分解のためのスピロ環デグロニマー（Spirocyclic Degronimers for Target Protein Degradation）」と題する特許文献２５；「標的タンパク質分解のためのＣ３－炭素結合グルタルイミドデグロニマー（C3-Carbon Linked Glutarimide Degronimers for Target Protein Degradation）」と題する特許文献２６；及び「標的タンパク質分解のためのデグロニマーを標的とするブロモドメイン（Bromodomain Targeting Degronimers for Target Protein Degradation）」と題する特許文献２７。

【００１４】

これらの努力にもかかわらず、異常な細胞増殖の治療に使用するために、セレブロンに結合してＩｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１）又はＡｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３）を分解する化合物を含む新たな治療法の必要性が残っている。

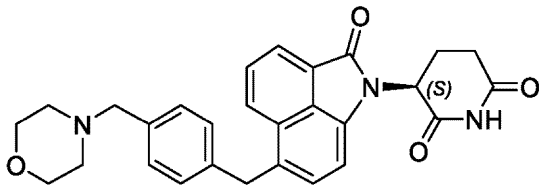
【先行技術文献】

【特許文献】

【００１５】

【特許文献１】国際公開第２０２２／０８１９２８号
【特許文献２】国際公開第２０２２／０８１９２７号
【特許文献３】国際公開第２０２２／０８１９２５号
【特許文献４】国際公開第２０２０／２１０６３０号
【特許文献５】国際公開第２０２０／００６２６２号
【特許文献６】国際公開第２０２０／０１０２２７号
【特許文献７】国際公開第２０２０／０１０１７７号
【特許文献８】国際公開第２０２２／０３２０２６号
【特許文献９】国際公開第２０２２／２３５９４５号
【特許文献１０】国際公開第２０２２／２５１５３９号
【特許文献１１】国際公開第２０２２／２６１２５０号
【特許文献１２】国際公開第２０２１／１２７５６１号
【特許文献１３】国際公開第２０２１／０８６７８５号
【特許文献１４】国際公開第２０２１／０８３９４９号
【特許文献１５】国際公開第２０２０／１８１２３２号
【特許文献１６】国際公開第２０２０／１３２５６１号
【特許文献１７】国際公開第２０１９／２３６４８３号
【特許文献１８】国際公開第２０２０／０５１２３５号
【特許文献１９】国際公開第２０１９／１９１１１２号
【特許文献２０】国際公開第２０１９／２０４３５４号
【特許文献２１】国際公開第２０１９／０９９８６８号
【特許文献２２】国際公開第２０１８／２３７０２６号
【特許文献２３】国際公開第２０１７／１９７０５１号
【特許文献２４】国際公開第２０１７／１９７０５５号
【特許文献２５】国際公開第２０１７／１９７０３６号
【特許文献２６】国際公開第２０１７／１９７０４６号
【特許文献２７】国際公開第２０１７／１９７０５６号

【非特許文献】
【００１６】
【非特許文献１】Fan, Y. and Lu, D. "The Ikaros family of zinc-finger proteins" Acta Pharmaceutica Sinica B, 2016, 6:513-521
【非特許文献２】Georgopoulos, K. et al. "Ikaros, an early lymphoid-specific transcription factor and a putative mediator for T cell commitment" Science, 1992, 258:802-812
【非特許文献３】John, L. B., and Ward, A.C. "The Ikaros gene family: transcriptional regulators of hematopoiesis and immunity" Mol Immunol, 2011, 48:1272-1278
【非特許文献４】Perdomo, J. et al. "Eos and Pegasus, two members of the Ikaros family of proteins with distinct DNA binding activities: J Biol Chem, 2000, 275:38347-38354
【非特許文献５】Schmitt, C. et al. "Aiolos and Ikaros: regulators of lymphocyte development, homeostasis and lymphoproliferation" Apoptosis, 2002, 7:277-284
【非特許文献６】Yoshida, T. and Georgopoulos, K. "Ikaros fingers on lymphocyte differentiation" Int J Hematol, 2014, 100:220-229
【発明の概要】
【００１７】
化合物１の非常に安定した結晶モルフィック形態が発見された。このモルフィック形態（形態Ｉ）は、その高い安定性、拡張性、及び再現性により、化合物１の他のモルフィック形態よりも優れている。例えば、化合物１形態Ｉを、例えばアセトン／水、ＤＭＳＯ／水、又は純水を含む水分含有量の高い溶媒で試験した場合、モルフィック形態に大きな変化はない（実施例９を参照されたい）。高水分含有量システムにおける化合物１形態Ｉの安定性は、化合物１形態Ｉの保存期間を延長し、製造規模の調製における純度及び再現性の向上を可能にする有用な特性である。この特性は、治療効果の向上ため、化合物１の送達速度を調節するために使用することもできる。化合物１形態Ｉを製造規模で生産する方法も発見されている（実施例１を参照されたい）。
【化１】



（化合物1）

【００１８】
化合物１（ＣＦＴ７４５５としても知られる）は、セレブロンＥ３リガーゼに高い親和性で結合する低分子抗癌剤であり、それにより、セレブロン上にＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３と相互作用する新たな表面を作り出す（特許文献４を参照されたい）。その結果、ＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３はセレブロンＥ３リガーゼにより効率的にユビキチン化され、プロテアソームにより分解される。化合物１の高いセレブロン結合親和性は、ＩＫＺＦ１／３の迅速で、深く、持続的な分解を可能にし、その結果、例えば多発性骨髄腫及び多発性非ホジキンリンパ腫等の造血器癌を含むが、これらに限定されない癌細胞において強力な活性をもたらす。
【００１９】
化合物１は、多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫の経口低用量治療について臨床試験中である。化合物１は、癌、及び／又はＩＫＺＦ１／３感受性の特定の血液癌を治療するために、例えば約１００マイクログラム（μｇ）、９５μｇ、９０μｇ、８５μｇ、８０

μｇ、７５μｇ、７０μｇ、６２．５μｇ、６５μｇ、６０μｇ、５５μｇ、５０μｇ、４５μｇ、４０μｇ、３７．５μｇ、３５μｇ、３０μｇ、２５μｇ、２０μｇ、１５μｇ、１２．５μｇ、１０μｇ、５μｇ、又は１μｇ以下のマイクログラム用量で投与することができる。本発明は、治療用途、例えば癌の低用量治療に使用するための化合物１の有利な安定した結晶モルフィック形態を提供し、また所望の使用のための追加のモルフィック形態も提供する。

【００２０】

一態様では、化合物１形態Ｉは、例えば医薬組成物の一部として、Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓ媒介性障害を治療するために、それを必要とする患者に投与される。他の態様では、化合物１形態Ｉは、Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓ媒介性障害を治療するために、それを必要とする患者に投与するための医薬組成物の生産に使用される。例えば、化合物１形態Ｉを適切な賦形剤に溶解し、その後ゲルカプセル剤にロードすることができる。ゲルカプセル剤に使用することができる賦形剤の非限定的な例としては、ポリエチレングリコール、ポリソルベート等の界面活性剤、エタノール等のアルコール、及びグリセリンが挙げられる。或る特定の実施の形態では、化合物１形態ＩはＰＥＧ－４００に溶解され、ゲルカプセル剤に充填される。

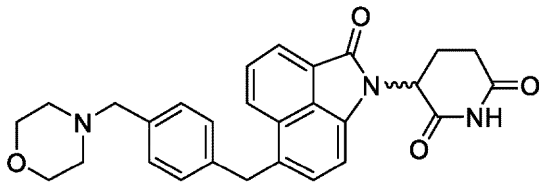
【００２１】

本明細書では、メタノール溶媒和物形態ＩＩ、並びに水和物の形態ＩＩＩ及び形態ＩＶを含む、化合物１の他のモルフィック形態も記載される。或る特定の実施の形態では、化合物１形態Ｉを、貧溶媒であるエタノール又は２－プロパノールをＤＭＳＯに添加することによって選択的に調製することができる。

【００２２】

ラセミ化合物５のモルフィック形態も発見された。化合物５をキラルクロマトグラフィーによって分離して、化合物１を調製することができる。本発明は、化合物１の製造のため、高い安定性及び純度を有する化合物５のモルフィック形態を提供する。形態Ｖ、形態ＶＩ、形態ＶＩＩ、及び形態ＶＩＩＩと名づけられた化合物５の４つの結晶形態は、多形又は疑似多形として識別された。これら４つの結晶形態のうち、形態ＶＩは有利な溶解性、化学的安定性、及び物理的安定性を有する水和物となる可能性がある。形態Ｖも非常に安定しており、試験した全ての溶媒系から平衡化によって得ることができ（実施例１４を参照されたい）、またベンジルアルコール及びＴＨＦからは急速蒸発によって得ることができる（実施例１５を参照されたい）。

【化２】

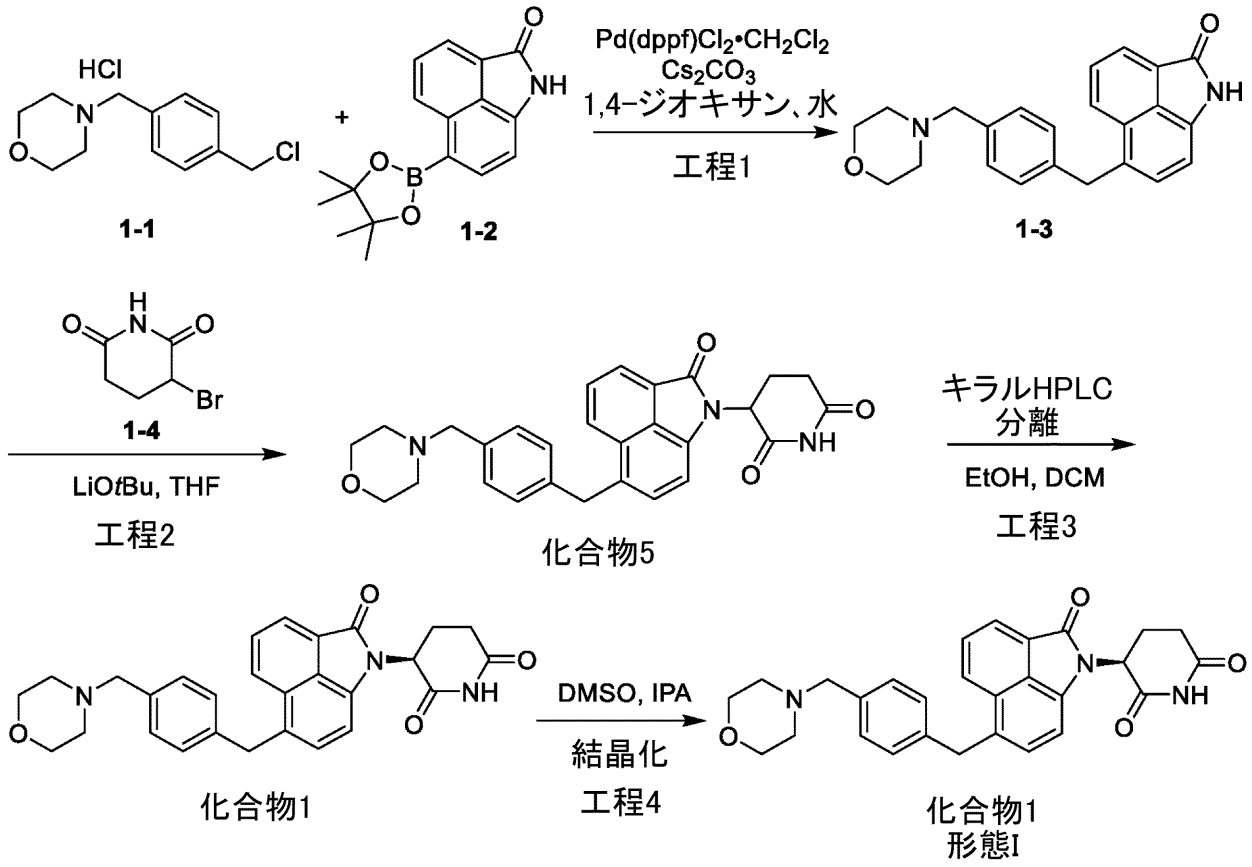


(化合物5)

【００２３】

別の態様では、化合物１及び化合物５の製造規模での生産方法が提供される。この方法は、リアクター規模のクロスカップリング反応（工程１）、求核置換（工程２）、分取キラル高速液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分離（工程３）、及び選択的結晶化（工程４）を含む。

【化３】



【００２４】

化合物１形態Ｉ又は化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物は、経口又は非経口の送達に使用され得る。或る特定の実施の形態では、化合物１形態Ｉ又は化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物が経口送達に使用される。或る特定の実施の形態では、化合物１形態Ｉから調製されるか、又は化合物１形態Ｉを含む医薬組成物は、経口送達用の固体、ゲル、又は液体の剤形で提供される。或る特定の実施の形態では、固体剤形は錠剤である。或る特定の実施の形態では、医薬組成物の用量の大きさは、少なくとも約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、３７．５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６２．５μｇ、６５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、８７．５μｇ、９０μｇ、９５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、４００μｇ、４２５μｇ、４５０μｇ、４７５μｇ、又は５００μｇであり、非限定的な一態様では、２８日間の治療サイクルの１日目から１４日目又は１日目から２１日目に治療が行われ、週１回、週２回、週３回、週４回、週５回、週６回、又は１日１回（ＱＤ）与えられ得る。或る特定の実施の形態では、化合物１若しくは化合物５から調製されるか、又は化合物１若しくは化合物５を含む医薬組成物の用量の大きさは、少なくとも約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、３７．５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、５５μｇ、６０μｇ、６５μｇ、６２．５μｇ、７０μｇ、７５μｇ、８０μｇ、８５μｇ、８７．５μｇ、９０μｇ、９５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、４００μｇ、４２５μｇ、４５０μｇ、４７５μｇ、又は５００μｇであり、非限定的な一態様では、２８日間の治療サイクルの１日目から１４日目又は１日目から２１日目に治療が行われ、週１回、週２回、週３回、週４回、週５回、週６回、又は１日１回（ＱＤ）与えられ得る。

【００２５】
化合物は、例えば、経口又は非経口送達のために提供され得る。或る特定の実施の形態では、化合物は、経口送達用の固体、ゲル、若しくは液体の剤形で提供されるか、又は静脈内で若しくはその他の方法で全身的に提供され得る。いくつかの実施の形態では、化合物１形態１は、経口投与のためのソフトシェルカプセル剤又は錠剤として提供される。或る特定の実施の形態では、固体又はゲルの剤形の用量の大きさは、約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、６２．５μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、又は１００μｇであり、非限定的な一態様では、２８日サイクルの１日目から１４日目に１日１回（ＱＤ）で、２８日サイクルの最初の２週間の月曜日、水曜日、及び金曜日にＱＤで、２１日サイクルの１日目から７日目にＱＤで、又は２８日サイクルの１日目から２１日目にＱＤで与えられ得る。

【００２６】
或る特定の態様では、化合物１、化合物１形態Ｉ、又は化合物１を含む医薬組成物の選択された剤形は、好中球の状態を確認するために採血をモニタリングすることによって決定され、その後、許容できない好中球減少症又は他の血球レベルの低下を回避するために必要に応じて用量を調節することができる。結果として得られる投与量を、サイクル内で２１日未満、例えば、全２８日間又は２１日間にわたり数日間投与した後、数日休むというサイクルが続き、例えば、１週間に１日、２日、３日、４日、５日、又は６日間投与し、これを１週間、２週間、３週間、又は４週間繰り返すというサイクルで投与してもよい。他の実施の形態では、化合物１は、治療サイクルにおいて１週間、２週間、又は３週間にわたって数日間投与し、数日間休み、その後１週間、２週間、又は３週間の休薬期間が続く。或る特定の実施の形態では、化合物１を１日おきに投与する。或る特定の実施の形態では、化合物１は、治療サイクルの毎日、非常に低い用量、例えば、約８７．５μｇ、７５μｇ、６２．５μｇ、５０μｇ、３７．５μｇ、２５μｇ、２０μｇ、１５μｇ、１２．５μｇ、１０μｇ、５μｇ、及び１μｇ未満の用量で投与される。

【００２７】
或る特定の態様では、癌の治療のための新しい投与レジメンが提供され、この投与レジメンは、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩、化合物１形態Ｉ、又は化合物１を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して投与した後、１４日間の投与休止期間が続く、（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回１４日間投与した後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与した後、１４日間の投与休止期間が続くことを含む。或る特定の実施の形態では、治療サイクルは、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回又はそれ以上繰り返される。或る特定の実施の形態では、化合物１は、約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、３７．５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、６２．５μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、又は１００μｇの用量で提供される。或る特定の実施の形態では、化合物１は、少なくとも約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、又は１００μｇの用量で提供される。或る特定の実施の形態では、化合物１は、約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３０μｇ、３５μｇ、４０μｇ、４５μｇ、５０μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、又は１００μｇ未満の用量で提供される。或る特定の実施の形態では、化合物１は、約５０μｇ、６２．５μｇ、又は７５μｇの用量で提供される。

【００２８】
或る特定の実施の形態では、化合物１は、免疫系の活性を調節する、例えばＩＦＮ－アルファ、ＩＦＮ－ベータ、又はＩＦＮ－ガンマを活性化するために使用される。免疫系を活性化することにより、化合物は癌をより効果的に治療することができる。この免疫調節活性は、ダラツムマブ等の別の抗癌剤と組み合わせることで化合物１の有効性を高める可

能性がある。
【００２９】
或る特定の実施の形態では、化合物１は、悪性Ｂ細胞又はＴ細胞からのＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３の分解を引き起こし、腫瘍細胞の死をもたらすために使用される。結果として腫瘍微小環境からＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３の枯渇をもたらし、Ｔ細胞を活性化する可能性がある。
【００３０】
本明細書に記載の化合物１の投与レジメンを、癌の治療に使用することができる。癌の非限定的な例としては、多発性骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、及びびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が挙げられる。或る特定の実施の形態では、化合物１は、単独療法として投与される。他の実施の形態では、化合物１は、２剤又は３剤の組合せの一部として投与される。
【００３１】
本発明の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかである。
【００３２】
したがって、本発明は、少なくとも以下の特徴を含む：
（ａ）本明細書に記載の化合物１又は化合物５のモルフィック形態；
（ｂ）化合物１形態Ｉ；
（ｃ）化合物５形態Ｖ；
（ｄ）化合物５形態ＶＩ；
（ｅ）実施の形態（ａ）～（ｄ）のいずれか１つの化合物を含む医薬組成物；
（ｆ）実施の形態（ａ）～（ｄ）のいずれか１つの化合物から調製された医薬組成物、例えば、化合物１形態Ｉが賦形剤に溶解されている液体賦形剤を含む組成物；
（ｇ）有効量の実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物を投与することを含む、Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療方法。
（ｈ）実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、２１日間にわたり１日１回投与された後、７日間の投与休止期間が続く、（ｇ）の方法；
（ｉ）有効量の化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物を投与することを含むＩｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療方法であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、方法；
（ｊ）化合物１が約１０μｇ～約７５μｇの用量で投与される、（ｉ）の方法。
（ｋ）化合物１が約２５μｇ～約７５μｇの用量で投与される、（ｉ）の方法。
（ｌ）化合物１が約５０μｇ～約７５μｇの用量で投与される、（ｉ）の方法。
（ｍ）化合物１が約５０μｇ～約１００μｇの用量で投与される、（ｉ）の方法。
（ｎ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療において使用される実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物；
（ｏ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療において使用される化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約

３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、化合物若しくは医薬組成物；

（ｐ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療のための実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用；

（ｑ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療のための医薬の製造における実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用；

（ｒ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療のための化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物の使用であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、使用；

（ｓ）Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療のための医薬の製造における化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物の使用であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、使用；

（ｔ）有効量の実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物を投与することを含む、癌の治療方法；

（ｕ）実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、２１日間にわたり、１日１回投与された後、７日間の投与休止期間が続く、（ｔ）の方法；

（ｖ）癌の治療において使用される、実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物；

（ｗ）癌の治療のための実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用：

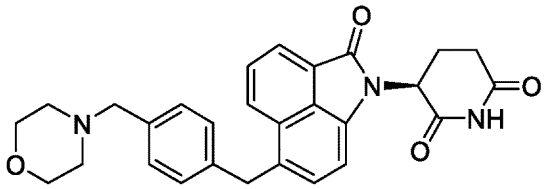
（ｘ）癌の治療のための医薬の製造における実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用；

（ｙ）有効量の化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物を投与することを含む癌の治療方法であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）

２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、方法；
（ｚ）癌の治療において使用される化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日、金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、化合物若しくは医薬組成物；
（ａａ）癌の治療のための化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物の使用であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日、金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、使用；
（ｂｂ）癌の治療のための医薬の製造における化合物１又は実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物若しくは医薬組成物の使用であって、化合物又は医薬組成物が、（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回１４日間連続して、約１２．５μｇ～約１００μｇ、例えば約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの用量で投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｂ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、例えば月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く；（ｃ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｄ）２８日間の治療サイクルにおいて、月曜日、水曜日及び金曜日に１日１回投与された後、１４日間の投与休止期間が続く、使用；
（ｃｃ）有効量の実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物を投与することを含む、多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫等の血液悪性腫瘍の治療方法；
（ｄｄ）多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫等の血液悪性腫瘍の治療において使用される実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物；
（ｅｅ）多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、又は非ホジキンリンパ腫等の血液悪性腫瘍の治療のための実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用；
（ｆｆ）多発性骨髄腫、白血病、リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫等の血液悪性腫瘍の治療のための医薬の製造における実施の形態（ａ）～（ｆ）のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用；並びに、
（ｇｇ）本明細書に記載の化合物１形態Ｉを調製する方法。
【図面の簡単な説明】
【００３３】

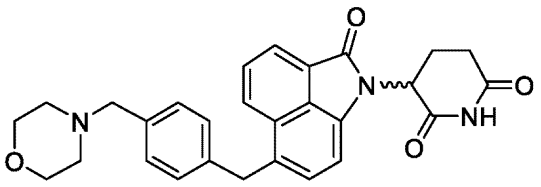
【図１】化合物１形態ＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。形態ＩのＸＲＰＤパターンは、鋭いピークを示し、試料が結晶性物質で構成されていることを示す。
【図２】化合物１形態ＩＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図３】化合物１形態ＩＩＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図４】化合物１形態ＩＶのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図５】化合物５形態ＶのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図６】化合物５形態ＶＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図７】化合物５形態ＶＩＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図８】化合物５形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤパターンを示す図である。
【図９】化合物５の形態Ｖ、形態ＶＩ、形態ＶＩＩ及び形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤオーバーレイパターンを示す図である。
【図１０】化合物１を５名の患者に経口投薬するために使用された治療レジメン及び観察された応答を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。応答（ＳＤ＝疾患安定、及びＰＤ＝進行性疾患）は、国際骨髄腫ワーキンググループ（ＩＭＷＧ：international myeloma working group）の統一応答基準を使用して決定された。ｘ軸は週単位の時間である。
【図１１】化合物１で治療した５名の患者の好中球濃度を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。ｘ軸は日単位の時間、ｙ軸は10^9／Ｌ単位の濃度である。
【図１２】化合物１で治療された５名の患者の化合物１の濃度を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。ｘ軸は時間単位の時間、ｙ軸はｎｇ／ｍＬ単位の濃度である。
【図１３】患者２におけるＩｋａｒｏｓ及びＡｉｏｌｏｓの濃度を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。ｙ軸はベースラインと比較した％単位の分解であり、ｘ軸は日単位で測定された時間である。
【図１４】患者４におけるＩｋａｒｏｓ及びＡｉｏｌｏｓの濃度を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。ｙ軸はベースラインと比較した％単位の分解であり、ｘ軸は日単位で測定された時間である。
【図１５】患者５におけるＩｋａｒｏｓ及びＡｉｏｌｏｓの濃度を示す図である。患者を実施例２４に記載のとおり治療した。ｙ軸はベースラインと比較した％単位の分解であり、ｘ軸は日単位で測定された時間である。
【図１６】化合物１で治療された患者について（実施例２４を参照されたい）、実施例２５で定義されたｄＦＬＣのパーセント変化を示す図である。ｙ軸はｄＦＬＣのパーセント変化であり、ｘ軸は時間×ｎｇ／ｍＬ単位で測定された１５日目に曲線下面積（ＡＵＣ）によって測定された化合物１の濃度である。
【図１７】異種移植研究において実施例２６に記載されるように投薬した場合の、腫瘍又は血漿中の化合物１及びＣＣ－９２４８０の濃度を示す図である。ｙ軸はｎｇ／ｍＬ（血漿）及びｎｇ／ｇ（腫瘍）単位の濃度であり、ｘ軸は時間単位で測定された時間である。
【図１８】実施例２６に記載の異種移植研究において化合物１、ＣＣ－９２４８０、又はポマリドミドを投与した後に残存するＩＫＺＦ３の濃度を示す図である。ｙ軸は、パーセントで測定された残存するＩＫＺＦ３の濃度であり、ｘ軸は時間単位で測定された時間である。
【図１９】実施例２６に記載の異種移植研究において化合物１、ＣＣ－９２４８０、又はポマリドミドを投与した後のマウスにおける腫瘍体積を示す図である。ｙ軸はmm^3単位で測定した腫瘍体積であり、ｘ軸は日単位で測定した時間である。
【図２０】ＯＣＩ－ＬＹ１０頭蓋内異種移植片を担持する雌性ＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスに試験物質を投与した後の体重変化を示す図である。データポイントは群の平均体重を表す。エラーバーは平均の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。実験手順を実施例２７に記載する。
【図２１】有効性研究におけるパーセント体重（ＢＷ）変化を示す図である。ＢＷ変化は、グループ分けの初日の動物の体重に基づいて計算された。データポイントは、ＢＷの群平均変化パーセントを表す。エラーバーは平均の標準誤差（ＳＥＭ）を表す。実験手順を

実施例２７に記載する。
【図２２】ビヒクル、１０ｍｇ／ｋｇ　ＱＤの用量の化合物１、２５ｍｇ／ｋｇ　ＱＤの用量のイブルチニブ、又は１０ｍｇ／ｋｇ　ＱＤの化合物１と２５ｍｇ／ｋｇ　ＱＤのイブルチニブの組合せで治療したマウスのカプラン－マイヤー生存曲線を示す図である。実験手順を実施例２７に記載する。
【発明を実施するための形態】
【００３４】
化合物１（ＣＦＴ７４５５としても知られる）は、セレブロンＥ３リガーゼに高い親和性で結合する低分子抗癌剤であり、それにより、セレブロン上にＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３と相互作用する新たな表面を作り出す（特許文献４を参照されたい）。その結果、ＩＫＺＦ１及びＩＫＺＦ３はセレブロンＥ３リガーゼにより効率的にユビキチン化され、プロテアソームにより分解される。化合物１の高いセレブロン結合親和性は、ＩＫＺＦ１／３の迅速で、深く、持続的な分解を可能にし、その結果、例えば多発性骨髄腫及び多発性非ホジキンリンパ腫等の造血器癌を含むが、これらに限定されない癌細胞において強力な活性をもたらす。
【００３５】
化合物１は、多発性骨髄腫及び非ホジキンリンパ腫の経口低用量治療について臨床試験中である。化合物１を、癌を治療するために、マイクログラム用量、例えば約１００マイクログラム（μｇ）、９５μｇ、９０μｇ、８５μｇ、８０μｇ、７５μｇ、７０μｇ、６７．５μｇ、６５μｇ、６０μｇ、５５μｇ、５０μｇ、４５μｇ、４０μｇ、３７．５μｇ、３５μｇ、３０μｇ、２５μｇ、２０μｇ、１５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、５μｇ、又は１μｇ以下の用量で投与することができる。本発明は、治療用途、例えば癌の低用量治療において使用される化合物１の安定した結晶モルフィック形態を提供する。
【化４】



化合物1

【００３６】
化合物５は、化合物１を調製するために分離されるラセミ混合物である。本発明は、化合物１の調製のため、高い安定性及び純度を有する化合物５のモルフィック形態を提供する。
【化５】



（化合物5）

【００３７】
化合物１モルフィック形態
遊離塩基としての化合物１を、様々な結晶化条件において調査した。他に指定がない限り、各実験において出発物質は形態Ｉである。試験された条件は、２５℃及び５０℃での平衡化、貧溶媒の添加による沈殿、遅い蒸発、並びに加熱及び冷却による結晶化を含む。

【００３８】

形態Ｉと名付けられた１つの無水物、形態ＩＩＩ及び形態ＩＶと名付けられた２つの水和物、並びに形態ＩＩと名付けられた１つのメタノール溶媒和物を含む、４つの結晶モルフィック形態が特定された。

【００３９】

化合物１形態Ｉ

形態Ｉは、結晶性の高い無水物である。或る特定の実施形態では、形態Ｉは、ピークリスト番号１に列挙されたピークの±０．４°の２シータ以内に１つ以上のピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法１を参照されたい）。

【００４０】

ピークリスト番号１

角度	d値	正味強度	総強度	相対強度
4.839 °	18.24596Å	5935.35	6007.09	100.0 %
9.493 °	9.30929Å	350.578	447.906	5.9 %
11.443 °	7.72664Å	121.206	239.469	2.0 %
12.589 °	7.02582Å	435.170	588.553	7.3 %
13.183 °	6.71066Å	586.459	767.979	9.9 %
13.508 °	6.55002Å	2034.22	2228.22	34.3 %
13.995 °	6.32280Å	72.3640	281.253	1.2 %
14.360 °	6.16294Å	292.209	509.197	4.9 %
15.411 °	5.74487Å	47.0664	289.945	0.8 %
15.974 °	5.54375Å	820.430	1095.66	13.8 %
16.367 °	5.41157Å	2616.51	2914.58	44.1 %
17.061 °	5.19281Å	289.538	620.641	4.9 %
17.472 °	5.07168Å	481.451	830.872	8.1 %
17.847 °	4.96592Å	1288.94	1653.67	21.7 %
17.934 °	4.94204Å	795.040	1162.94	13.4 %
18.295 °	4.84529Å	366.045	745.487	6.2 %
18.795 °	4.71765Å	68.6179	465.816	1.2 %
19.172 °	4.62575Å	2344.08	2754.74	39.5 %
19.626 °	4.51972Å	1574.26	1997.46	26.5 %
20.243 °	4.38319Å	42.5060	476.297	0.7 %
20.466 °	4.33600Å	180.328	616.113	3.0 %
20.856 °	4.25576Å	753.886	1190.84	12.7 %
21.540 °	4.12220Å	1038.35	1470.18	17.5 %
21.819 °	4.07014Å	673.549	1100.67	11.3 %
22.260 °	3.99048Å	301.141	717.726	5.1 %
22.539 °	3.94170Å	86.8583	494.814	1.5 %
22.920 °	3.87702Å	2341.17	2734.90	39.4 %
23.179 °	3.83433Å	1376.31	1758.76	23.2 %
24.022 °	3.70164Å	391.151	758.489	6.6 %
24.168 °	3.67950Å	262.061	632.012	4.4 %
24.527 °	3.62652Å	291.797	666.373	4.9 %
24.825 °	3.58372Å	664.895	1041.39	11.2 %
25.092 °	3.54607Å	149.165	525.928	2.5 %
25.405 °	3.50314Å	81.6576	456.952	1.4 %
25.543 °	3.48454Å	215.536	589.577	3.6 %
25.925 °	3.43407Å	373.243	741.882	6.3 %
26.463 °	3.36546Å	1276.56	1632.76	21.5 %
26.747 °	3.33038Å	422.316	769.677	7.1 %
27.122 °	3.28514Å	582.011	915.276	9.8 %
27.842 °	3.20181Å	518.598	838.739	8.7 %
28.031 °	3.18067Å	518.976	838.316	8.7 %
28.521 °	3.12710Å	229.905	546.391	3.9 %
28.669 °	3.11124Å	406.442	721.857	6.8 %
29.103 °	3.06586Å	309.609	619.429	5.2 %
29.316 °	3.04407Å	475.347	781.072	8.0 %

29.642 °	3.01132 Å	147.085	444.833	2.5 %
30.113 °	2.96532 Å	215.049	497.624	3.6 %
30.596 °	2.91958 Å	172.008	434.520	2.9 %
31.092 °	2.87413 Å	62.2168	312.450	1.0 %
31.343 °	2.85170 Å	741.565	994.781	12.5 %
31.627 °	2.82675 Å	67.1404	322.249	1.1 %
31.930 °	2.80061 Å	151.384	407.716	2.6 %
32.301 °	2.76922 Å	259.290	516.325	4.4 %
32.721 °	2.73466 Å	148.263	402.859	2.5 %
33.058 °	2.70758 Å	203.310	456.500	3.4 %
33.430 °	2.67830 Å	103.314	356.590	1.7 %
33.682 °	2.65883 Å	305.143	556.944	5.1 %
33.799 °	2.64987 Å	462.505	713.202	7.8 %
34.466 °	2.60013 Å	83.6017	327.866	1.4 %
34.851 °	2.57227 Å	164.004	409.101	2.8 %
35.402 °	2.53347 Å	111.720	354.819	1.9 %
36.038 °	2.49021 Å	47.5257	290.533	0.8 %
36.124 °	2.48448 Å	88.7372	332.242	1.5 %
36.750 °	2.44355 Å	177.393	423.471	3.0 %
37.036 °	2.42536 Å	238.750	484.651	4.0 %
37.741 °	2.38164 Å	60.7597	311.076	1.0 %
38.420 °	2.34114 Å	108.661	359.989	1.8 %
38.542 °	2.33398 Å	99.2534	349.815	1.7 %
38.807 °	2.31864 Å	422.346	670.224	7.1 %
39.251 °	2.29344 Å	48.1775	291.056	0.8 %
39.727 °	2.26703 Å	171.521	407.808	2.9 %

【００４１】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態Ｉは、４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

２．　化合物１形態Ｉが、４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

３．　化合物１形態Ｉが、４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１１．　ＸＲＰＤが、４．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。
１２．　ＸＲＰＤが、１６．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。
１３．　ＸＲＰＤが、１９．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。
１４．　ＸＲＰＤが、２２．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。
１５．　ＸＲＰＤが、１３．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。
１６．　ＸＲＰＤが、１９．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、２３．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、１７．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、２６．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
２０．　ＸＲＰＤが、２１．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。

【００４２】

或る特定の実施形態では、形態Ｉは、ＤＳＣサーモグラム上で約２３５℃の融解開始及び／又は約１１５Ｊ／ｇの融解エンタルピーを特徴とする。或る特定の実施形態では、形態Ｉは、ＴＧＡによって測定した場合、約２２５℃で約２％の重量減少を特徴とする。

【００４３】

或る特定の実施形態では、形態Ｉは、実施例２に記載されるように、約２５℃で可溶化した場合、ＤＭＳＯ中で少なくとも約５０ｍｇ／ｍＬの溶解度を特徴とする。

【００４４】

ＤＳＣにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態Ｉは、２３３．９℃の融解開始及び１１４Ｊ／ｇの融解エンタルピーを有した。ＴＧＡにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態Ｉは２２５℃で２．０％の重量減少を示した。形態ＩのＸＲＰＤを図１に示す。

【００４５】

貧溶媒の添加による化合物１形態Ｉの沈殿

化合物１形態Ｉは、メタノール、水、エタノール、又は２－プロパノール（ＩＰＡ）を貧溶媒として使用した場合、ＤＭＳＯ中での化合物１の貧溶媒結晶化（実施例５及び実施例１２を参照されたい）によって調製された。或る特定の実施形態では、化合物１形態Ｉは、エタノール又は２－プロパノールのＤＭＳＯへの貧溶媒添加によって調製される。

【００４６】

２５℃での水分活性研究

実施例９に記載された水分活性研究は、水が存在する場合の形態Ｉの安定性を評価するために実施された。この研究では、アセトン／水、ＤＭＳＯ／水系、純水中で形態Ｉのみが得られ、形態Ｉは高水分活性条件下で安定していることが示された。

【００４７】

化合物１形態ＩＩ

形態ＩＩは、結晶性メタノール溶媒和物である。これは、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）系でゆっくり蒸発させた後に得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲにより約１．０当量のメタノールが検出された。ＤＳＣにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態ＩＩは１０３．１℃での脱溶媒和の開始を有した。ＴＧＡにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態ＩＩは１２５℃で約７．１％の重量減少を示した。脱溶媒和の後、形態Ｉを得た。形態ＩＩのＸＲＰＤを図２に示す。形態ＩＩは、ピークリスト番号２に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法１）を特徴とする。

【００４８】

ピークリスト番号２

角度	ｄ値	正味強度	総強度	相対強度
3.480 °	25.37173Å	22.6684	80.4211	0.2 %
4.492 °	19.65521Å	14772.4	14835.3	100.0 %
8.959 °	9.86242Å	19.1863	85.4840	0.1 %
9.265 °	9.53782Å	54.1173	120.728	0.4 %
9.823 °	8.99669Å	14.7399	80.3800	0.1 %
12.072 °	7.32551Å	152.520	248.988	1.0 %
13.422 °	6.59163Å	446.966	563.439	3.0 %
14.220 °	6.22329Å	25.1592	160.772	0.2 %
14.495 °	6.10599Å	77.6058	216.542	0.5 %
16.075 °	5.50923Å	89.0934	254.798	0.6 %
16.227 °	5.45777Å	424.789	593.873	2.9 %
17.401 °	5.09212Å	33.7314	229.976	0.2 %
17.543 °	5.05136Å	131.050	333.299	0.9 %
17.912 °	4.94807Å	10417.7	10632.8	70.5 %
18.594 °	4.76805Å	203.333	431.209	1.4 %
19.558 °	4.53524Å	65.2252	297.047	0.4 %
20.852 °	4.25659Å	33.2161	251.584	0.2 %
22.429 °	3.96078Å	334.666	537.248	2.3 %
22.897 °	3.88088Å	197.027	386.070	1.3 %
23.063 °	3.85323Å	71.4862	254.097	0.5 %
23.887 °	3.72222Å	203.254	362.612	1.4 %
25.337 °	3.51245Å	241.141	406.173	1.6 %
26.087 °	3.41309Å	198.374	364.828	1.3 %
26.987 °	3.30126Å	1569.22	1736.61	10.6 %
27.968 °	3.18766Å	68.1211	222.227	0.5 %
29.146 °	3.06140Å	43.0084	168.224	0.3 %
31.584 °	2.83049Å	2051.86	2160.31	13.9 %
31.918 °	2.80164Å	60.8328	168.478	0.4 %
32.420 °	2.75936Å	43.6097	145.320	0.3 %
33.980 °	2.63613Å	21.4164	103.735	0.1 %
36.235 °	2.47711Å	1301.34	1401.79	8.8 %
36.735 °	2.44455Å	25.8030	123.197	0.2 %
39.212 °	2.29563Å	34.8849	114.986	0.2%

【００４９】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＩＩは、４．５、１７．９、２７．０、及び３１．６±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰ

Ｄパターンを特徴とする。
２．　化合物１形態ＩＩが、４．５、１７．９、２７．０、及び３１．６±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
３．　化合物１形態ＩＩが、４．５、１７．９、２７．０、及び３１．６±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
４．　ＸＲＰＤが、４．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
５．　ＸＲＰＤが、１７．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～４のいずれか１つのモルフィック形態。
６．　ＸＲＰＤが、３１．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～５のいずれか１つのモルフィック形態。
７．　ＸＲＰＤが、２７．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～６のいずれか１つのモルフィック形態。
【００５０】
　或る特定の実施形態では、形態ＩＩは、ＤＳＣサーモグラム上で約１０５℃でのメタノールの脱溶媒和を特徴とする。或る特定の実施形態では、形態ＩＩは、ＴＧＡによって測定した場合、約１２５℃で約７％の重量減少を特徴とする。
【００５１】
化合物１形態ＩＩＩ
　形態ＩＩＩは、結晶性水和物である。これは、ＴＨＦ／水（体積：体積＝９５：５）をゆっくり蒸発させた後に得られた。^{1}Ｈ－ＮＭＲでは残留溶媒は検出されなかった。ＤＳＣにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態ＩＩＩは融解前に脱水ピークを示した。ＴＧＡにより試験したところ（実施例８を参照されたい）、形態ＩＩＩは１５０℃で約５．８％（０．４当量の水）の重量減少があった。１５０℃に加熱して水分を蒸発させた後も形態の変化は見られなかった。場合によっては、反復条件は、形態ＩＩＩではなく形態ＩＶを生じた。例えば、蒸発を繰り返す実験の間に形態ＩＩＩのシードが添加されたにもかかわらず、形態ＩＶが得られた。これは、形態ＩＩＩが形態ＩＶと比較して準安定な形態である可能性があることを示唆している。形態ＩＩＩのＸＲＰＤを図３に示す。形態ＩＩＩは、ピークリスト番号３に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法１）を特徴とする。
【００５２】

ピークリスト番号３

角度	d 値	正味強度	総強度	相対強度
4.777 °	18.48364Å	1624.05	1684.75	100.0 %
9.509 °	9.29389Å	93.9899	167.435	5.8 %
10.900 °	8.11004Å	16.6179	95.2996	1.0 %
11.504 °	7.68614Å	40.9321	129.630	2.5 %
12.313 °	7.18292Å	70.4312	174.925	4.3 %
13.345 °	6.62918Å	475.837	601.599	29.3 %
14.315 °	6.18235Å	61.7909	199.331	3.8 %
14.762 °	5.99617Å	38.6435	179.940	2.4 %
16.138 °	5.48785Å	543.138	710.024	33.4 %
16.427 °	5.39202Å	377.330	548.352	23.2 %
17.147 °	5.16723Å	77.4393	265.299	4.8 %
17.637 °	5.02458Å	357.085	560.823	22.0 %
18.142 °	4.88592Å	377.834	595.465	23.3 %
18.543 °	4.78117Å	286.359	513.138	17.6 %
19.111 °	4.64027Å	554.677	791.559	34.2 %
19.507 °	4.54706Å	204.432	446.371	12.6 %
19.930 °	4.45131Å	240.192	485.737	14.8 %
20.194 °	4.39376Å	49.5975	296.442	3.1 %
20.827 °	4.26168Å	154.506	401.529	9.5 %
21.096 °	4.20790Å	91.0338	336.870	5.6 %
21.431 °	4.14299Å	80.3921	323.702	5.0 %
21.839 °	4.06641Å	169.164	407.813	10.4 %
22.635 °	3.92522Å	148.130	372.718	9.1 %
23.088 °	3.84921Å	670.310	883.950	41.3 %
23.918 °	3.71748Å	150.285	360.000	9.3 %
24.325 °	3.65621Å	54.3698	266.954	3.3 %
24.755 °	3.59365Å	156.214	369.961	9.6 %
25.067 °	3.54954Å	114.778	328.162	7.1 %
25.607 °	3.47596Å	181.856	392.227	11.2 %
25.978 °	3.42717Å	50.1903	256.731	3.1 %
26.533 °	3.35670Å	96.3725	294.511	5.9 %
27.430 °	3.24894Å	177.920	362.697	11.0 %
28.248 °	3.15673Å	35.6091	214.736	2.2 %
28.611 °	3.11749Å	81.9900	256.374	5.0 %
29.252 °	3.05059Å	72.1454	234.811	4.4 %
29.740 °	3.00161Å	59.9468	210.823	3.7 %
30.069 °	2.96949Å	68.6231	210.153	4.2 %
31.005 °	2.88196Å	49.7720	182.648	3.1 %
32.003 °	2.79436Å	158.582	295.912	9.8 %
32.681 °	2.73790Å	83.4681	218.001	5.1 %
33.729 °	2.65521Å	148.230	277.296	9.1 %

36.022 °	2.49130Å	32.6366	146.633	2.0 %
37.500 °	2.39640Å	70.7190	191.163	4.4 %
38.225 °	2.35259Å	38.5246	159.506	2.4 %
38.728 °	2.32322Å	125.994	248.294	7.8 %
39.642 °	2.27170Å	24.4198	142.373	1.5 %

【００５３】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＩＩＩは、４．８、１３．３、１６．１、

１６．４、１７．６、１８．１、１８．５、１９．１、１９．５、１９．９、２１．８、２３．１、２５．６、及び２７．４±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。
２．　化合物１形態ＩＩＩが、４．８、１３．３、１６．１、１６．４、１７．６、１８．１、１８．５、１９．１、１９．５、１９．９、２１．８，２３．１、２５．６、及び２７．４±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
３．　化合物１形態ＩＩＩが、４．８、１３．３、１６．１、１６．４、１７．６、１８．１、１８．５、１９．１、１９．５、１９．９、２１．８、２３．１、２５．６、及び２７．４±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１１．　ＸＲＰＤが、４．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。
１２．　ＸＲＰＤが、２３．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。
１３．　ＸＲＰＤが、１９．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。
１４．　ＸＲＰＤが、１６．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。
１５．　ＸＲＰＤが、１３．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。
１６．　ＸＲＰＤが、１８．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、１６．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、１７．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、１８．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
【００５４】
　或る特定の実施形態では、形態ＩＩＩは、ＤＳＣサーモグラム上において、融解する前に脱水することを特徴とする。或る特定の実施形態では、形態ＩＩＩは、ＴＧＡによって測定した場合、約１２０℃で約６％の重量減少を特徴とする。
【００５５】
化合物１形態ＩＶ
　形態ＩＶは、結晶性水和物である。^{1}Ｈ－ＮＭＲでは残留溶媒は検出されなかった。形

態ＩＶは、ＤＳＣ（実施例８を参照されたい）により融解前に脱水ピークを示し、ＴＧＡ（実施例８を参照されたい）により１０５℃で約１．３％の重量減少（０．４当量の水）を示した。脱水（１５０℃に加熱）後、形態の変化は見られなかった。形態ＩＶのＸＲＰＤを図４に示す。形態ＩＶは、ピークリスト番号４に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法１）を特徴とする。

【００５６】

ピークリスト番号４

角度	d値	正味強度	総強度	相対強度
4.652 °	18.98059Å	6802.05	6995.65	100.0 %
7.834 °	11.27653Å	77.3633	290.014	1.1 %
8.154 °	10.83508Å	61.4829	283.819	0.9 %
9.293 °	9.50895Å	463.732	720.597	6.8 %
10.618 °	8.32494Å	80.6318	387.519	1.2 %
11.463 °	7.71342Å	178.829	533.266	2.6 %
12.261 °	7.21273Å	1264.31	1678.59	18.6 %
13.174 °	6.71523Å	1419.97	1894.86	20.9 %
13.869 °	6.38029Å	496.485	1005.64	7.3 %
14.565 °	6.07696Å	86.0924	619.235	1.3 %
16.274 °	5.44231Å	2053.58	2702.59	30.2 %
17.089 °	5.18454Å	110.400	823.529	1.6 %
17.779 °	4.98476Å	1342.61	2119.60	19.7 %
18.100 °	4.89707Å	1509.93	2313.14	22.2 %
18.514 °	4.78859Å	4927.03	5760.80	72.4 %
19.285 °	4.59871Å	603.201	1484.24	8.9 %
19.469 °	4.55583Å	663.198	1553.59	9.7 %
19.875 °	4.46351Å	1479.53	2388.13	21.8 %
20.207 °	4.39099Å	341.367	1262.22	5.0 %
21.098 °	4.20747Å	310.647	1252.78	4.6 %
21.401 °	4.14867Å	837.757	1783.25	12.3 %
21.676 °	4.09670Å	485.342	1432.21	7.1 %
22.442 °	3.95848Å	660.142	1603.17	9.7 %
22.993 °	3.86486Å	1279.83	2213.34	18.8 %
23.741 °	3.74469Å	327.576	1253.21	4.8 %
24.271 °	3.66421Å	1015.72	1942.29	14.9 %
24.565 °	3.62101Å	321.639	1246.15	4.7 %
25.020 °	3.55619Å	214.392	1132.08	3.2 %
25.293 °	3.51838Å	972.569	1884.04	14.3 %
25.837 °	3.44551Å	658.355	1552.70	9.7 %
26.169 °	3.40253Å	138.475	1019.27	2.0 %
26.453 °	3.36669Å	453.822	1321.18	6.7 %
27.508 °	3.23991Å	660.609	1476.62	9.7 %
27.888 °	3.19662Å	492.653	1293.11	7.2 %
28.356 °	3.14495Å	240.166	1017.26	3.5 %
29.212 °	3.05466Å	1200.06	1922.26	17.6 %
30.090 °	2.96748Å	274.871	924.554	4.0 %
31.327 °	2.85314Å	189.241	810.815	2.8 %
31.839 °	2.80836Å	621.459	1251.49	9.1 %
32.649 °	2.74051Å	956.084	1588.06	14.1 %
33.271 °	2.69072Å	332.822	956.807	4.9 %
33.809 °	2.64911Å	90.1097	700.515	1.3 %

34.289 °	2.61311 Å	142.732	735.815	2.1 %
34.661 °	2.58590 Å	152.661	728.930	2.2 %
35.492 °	2.52726 Å	133.616	707.438	2.0 %
35.987 °	2.49365 Å	168.776	758.720	2.5 %
36.382 °	2.46745 Å	151.511	750.598	2.2 %
36.994 °	2.42800 Å	160.302	766.952	2.4 %
37.469 °	2.39834 Å	537.283	1144.30	7.9 %
38.120 °	2.35885 Å	256.488	864.751	3.8 %
39.339 °	2.28851 Å	198.728	823.916	2.9 %
39.473 °	2.28106 Å	242.198	867.751	3.6 %

【００５７】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＩＶは、４．７、１２．３、１３．２、１６．３、１７．８、１８．１、１８．５、１９．９、２１．４、２３．０、２４．３、２５．３、２９．２、及び３２．６±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

２．　化合物１形態ＩＶが、４．７、１２．３、１３．２、１６．３、１７．８、１８．１、１８．５、１９．９、２１．４、２３．０、２４．３、２５．３、２９．２、及び３２．６±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

３．　化合物１形態ＩＶが、４．７、１２．３、１３．２、１６．３、１７．８、１８．１、１８．５、１９．９、２１．４、２３．０、２４．３、２５．３、２９．２、及び３２．６±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

１１．　ＸＲＰＤが、４．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。

１２．　ＸＲＰＤが、１８．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。

１３．　ＸＲＰＤが、１６．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。

１４．　ＸＲＰＤが、１８．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。

１５．　ＸＲＰＤが、１９．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。

１６．　ＸＲＰＤが、１３．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、１７．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、２３．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、１２．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
２０．　ＸＲＰＤが、２９．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１９のいずれか１つのモルフィック形態。

【００５８】

或る特定の実施形態では、形態ＩＶは、ＤＳＣサーモグラム上において、融解する前に脱水することを特徴とする。或る特定の実施形態では、形態ＩＶは、ＴＧＡによって測定した場合、約１０５℃で約１％の重量減少を特徴とする。

【００５９】

競合平衡実験

異なる水分活性を有するＴＨＦ／水系及びＤＭＳＯ／水系において、形態Ｉ及び形態ＩＶの競合平衡実験を行い、水和物と無水物との間の相互変換関係を研究した（実施例１０を参照されたい）。ＴＨＦ／水系では、水分活性（ａ．ｗ．）が０．６以上の場合に形態ＩＶ（水和物）が得られ、ａ．ｗ．が０．３以下の場合に形態Ｉ（無水物）が得られた。ＤＭＳＯ／水系では、選択された全ての水分活性混合物から形態Ｉと形態ＩＶの物理的混合物が得られ、固体混合物では形態Ｉが優勢であった。注目すべきは、両方の水和物形態はＴＨＦ／水系において再結晶化によってのみ得られ、無水和物形態Ｉは水中で単独で非常に安定していたことである。したがって、形態ＩＶの形成は、溶媒及び水分活性に依存性である。形態ＩＶは、水分活性が高く、ＴＨＦ／水系で安定している。

【００６０】

上記の結果に基づくと、ＴＨＦは形態ＩＶの形成、及び形態Ｉと形態ＩＶとの間の変換において重要な役割を果たす。形態ＩＶの脱水温度は３０℃未満であり、比較的低かった。形態ＩＶの結晶化度は、水和－脱水プロセスが可逆的であるにもかかわらず、脱水後に低下した。形態Ｉは純水中であっても平衡実験において安定していた。

【００６１】

化合物５モルフィック形態

化合物５を、様々な結晶化条件で調査し、潜在的な多形及び疑似多形を特定し、キラル分離のための溶解性及び安定性の観点から準安定多形を選択した。他に指定がない限り、各実験における出発物質は形態Ｖである。試験された条件は、２５℃での平衡化、急速冷却、急速蒸発、及び貧溶媒の添加を含む。

【００６２】

化合物５の４つの結晶形態は、多形又は疑似多形として特定された。それらは、形態Ｖ、形態ＶＩ、形態ＶＩＩ、及び形態ＶＩＩＩと名付けられる。クロロホルムからの急速蒸発によって非晶質形態も得られた。

【００６３】

化合物５形態Ｖ

形態Ｖは、潜在的な水和物である。これは、試験した全ての溶媒系から平衡化によって得られ（実施例１４を参照されたい）、またベンジルアルコール及びＴＨＦからは急速蒸発によって得られた（実施例１５を参照されたい）。形態Ｖは、結晶性である。ＤＳＣ（実施例２１を参照されたい）は、３８．５℃で脱水ピーク、２２０．０℃で吸熱ピークを示した。ＴＧＡ（実施例を２１参照されたい）は、約１４０℃で約５．１％の重量減少を示した。形態ＶのＸＲＰＤを図５に示す。或る特定の実施形態では、形態Ｖは、ピークリスト番号５に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法２）を特徴とする。

【００６４】

ピークリスト番号５

角度	ｄ値	正味強度	総強度	相対強度
4.674 °	18.88945Å	112.589	227.805	21.7 %
9.381 °	9.42014Å	55.2203	166.999	10.7 %
11.303 °	7.82226Å	45.8820	180.260	8.9 %
12.345 °	7.16392Å	199.286	372.972	38.5 %
14.024 °	6.30993Å	37.5819	282.903	7.3 %
14.348 °	6.16822Å	119.256	377.197	23.0 %
14.718 °	6.01385Å	36.4057	307.912	7.0 %
16.153 °	5.48289Å	235.093	556.951	45.4 %
16.432 °	5.39040Å	226.778	557.832	43.8 %
17.584 °	5.03959Å	384.345	747.833	74.2 %
17.985 °	4.92811Å	259.139	631.817	50.0 %
18.681 °	4.74616Å	367.635	753.692	71.0 %
19.574 °	4.53154Å	306.382	704.846	59.2 %
20.329 °	4.36498Å	206.515	611.281	39.9 %
21.482 °	4.13323Å	269.924	676.924	52.1 %
22.598 °	3.93156Å	313.221	713.872	60.5 %
22.866 °	3.88604Å	517.829	915.706	100.0 %
24.823 °	3.58399Å	241.688	618.459	46.7 %
25.614 °	3.47497Å	221.863	596.634	42.8 %
26.199 °	3.39871Å	408.437	779.025	78.9 %
26.928 °	3.30837Å	98.8027	460.960	19.1 %
27.973 °	3.18710Å	63.2320	407.068	12.2 %
28.897 °	3.08729Å	117.034	438.561	22.6 %
29.172 °	3.05881Å	146.105	459.886	28.2 %
29.789 °	2.99679Å	59.4093	353.937	11.5 %
31.759 °	2.81528Å	135.096	388.178	26.1 %
32.472 °	2.75506Å	140.475	385.889	27.1 %
33.039 °	2.70907Å	92.8257	329.706	17.9 %
33.226 °	2.69421Å	91.4822	325.066	17.7 %
38.838 °	2.31684Å	33.0606	229.882	6.4 %

【００６５】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態Ｖは、４．７、９．４、１２．３、１４．３、１６．２、１６．４、１７．６、１８．０、１８．７、１９．６、２０．３、２１．５、２２．６、２２．９、２４．８、２５．６、２６．２、２６．９、２８．０、２８．９、２９．２、２９．８、３１．８、３２．５、３３．０、及び３３．２±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

２．　化合物１形態Ｖが、４．７、９．４、１２．３、１４．３、１６．２、１６．４、１７．６、１８．０、１８．７、１９．６、２０．３、２１．５、２２．６、２２．９、２４．８、２５．６、２６．２、２６．９、２８．０、２８．９、２９．２、２９．８、

３１．８、３２．５、３３．０、及び３３．２±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
３．　化合物１形態Ｖが、４．７、９．４、１２．３、１４．３、１６．２、１６．４、１７．６、１８．０、１８．７、１９．６、２０．３、２１．５、２２．６、２２．９、２４．８、２５．６、２６．２、２６．９、２８．０、２８．９、２９．２、２９．８、３１．８、３２．５、３３．０、及び３３．２±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１１．　ＸＲＰＤが、２２．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。
１２．　ＸＲＰＤが、２６．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。
１３．　ＸＲＰＤが、１７．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。
１４．　ＸＲＰＤが、１８．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。
１５．　ＸＲＰＤが、２２．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。
１６．　ＸＲＰＤが、１９．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、２１．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、１８．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、２４．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
２０．　ＸＲＰＤが、１６．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１９のいずれか１つのモルフィック形態。
２１．　ＸＲＰＤが、１６．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２０のいずれか１つのモルフィック形態。
２２．　ＸＲＰＤが、２５．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２１のいずれか１つのモルフィック形態。
２３．　ＸＲＰＤが、２０．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２２のいずれか１つのモルフィック形態。
２４．　ＸＲＰＤが、１２．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２３

のいずれか１つのモルフィック形態。
２５．　ＸＲＰＤが、２９．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２４のいずれか１つのモルフィック形態。
２６．　ＸＲＰＤが、３２．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２５のいずれか１つのモルフィック形態。
２７．　ＸＲＰＤが、３１．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２６のいずれか１つのモルフィック形態。
２８．　ＸＲＰＤが、１４．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２７のいずれか１つのモルフィック形態。
２９．　ＸＲＰＤが、２８．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２８のいずれか１つのモルフィック形態。
３０．　ＸＲＰＤが、４．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２９のいずれか１つのモルフィック形態。
【００６６】
　或る特定の実施形態では、形態Ｖは、ＤＳＣサーモグラム上で約４０℃での脱水の開始、及び／又は約２２０℃での吸熱の開始を特徴とする。或る特定の実施形態では、形態Ｖは、ＴＧＡによって測定した場合、約１４０℃で約５％の重量減少を特徴とする。
【００６７】
　或る特定の実施形態では、形態Ｖは、実施例１３に記載されるように、約２５℃で可溶化した場合、ＤＭＳＯ及び／又は１－メチル－２－ピロリジノン中で少なくとも約５０ｍｇ／ｍＬの溶解度を特徴とする。
【００６８】
化合物５形態ＶＩ
　形態ＶＩは、潜在的な水和物である。これは、ＴＨＦ／ＩＰＡ、ＴＨＦ／ヘプタン混合物から平衡化によって、またＤＭＳＯから高速蒸発によって得られた。形態ＶＩは結晶性である。ＤＳＣにより試験したところ（実施例２１を参照されたい）、形態ＶＩは５．９℃で脱水ピークを示し、約１５４℃で開始する蒸発ピークを示した。形態ＶＩはまた、２２６．４℃の融解開始及び３５Ｊ／ｇの融解エンタルピーを示した。ＴＧＡにより試験したところ（実施例２１を参照されたい）、形態ＶＩは約８５℃で約１．４％の重量減少、約８５℃から２１５℃で約８．３％の重量減少、及び約２１５℃から２５０℃で約１．４％の重量減少を示した。形態ＶＩのＸＲＰＤを図６に示す。形態ＶＩは、ピークリスト番号６に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法２）を特徴とする。
【００６９】

ピークリスト番号６

角度	ｄ値	正味強度	総強度	相対強度
4.759 °	18.55271Å	105.621	166.769	30.1 %
9.383 °	9.41766Å	29.3555	112.369	8.4 %
12.532 °	7.05746Å	25.8282	163.018	7.4 %
13.142 °	6.73141Å	69.0888	223.347	19.7 %
13.415 °	6.59511Å	251.212	414.499	71.6 %
16.182 °	5.47315Å	328.415	568.998	93.6 %
16.861 °	5.25402Å	73.2947	333.753	20.9 %
17.442 °	5.08049Å	155.910	431.153	44.4 %
17.894 °	4.95311Å	271.924	557.290	77.5 %
19.019 °	4.66257Å	169.637	474.889	48.3 %
19.262 °	4.60427Å	188.109	496.664	53.6 %
19.642 °	4.51594Å	173.956	486.973	49.6 %
20.866 °	4.25388Å	169.205	490.702	48.2 %
21.520 °	4.12600Å	243.093	565.454	69.3 %
21.709 °	4.09056Å	171.012	493.148	48.7 %
22.854 °	3.88805Å	351.014	667.211	100.0 %
23.036 °	3.85777Å	261.825	576.358	74.6 %
24.870 °	3.57722Å	121.960	423.441	34.7 %
25.448 °	3.49733Å	65.0797	362.421	18.5 %
25.901 °	3.43722Å	115.136	407.843	32.8 %
26.441 °	3.36814Å	212.451	498.012	60.5 %
27.089 °	3.28912Å	118.976	393.690	33.9 %
29.248 °	3.05104Å	37.2294	257.652	10.6 %
30.652 °	2.91436Å	26.2019	210.446	7.5 %
31.297 °	2.85579Å	69.6182	242.930	19.8 %
33.346 °	2.68483Å	38.3667	190.809	10.9 %

【００７０】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＶＩは、４．８、１３．１、１３．４、１６．２、１６．９、１７．４、１７．９、１９．０、１９．３、１９．６、２０．９、２１．５、２１．７、２２．９、２３．０、２４．９、２５．４、２５．９、２６．４、２７．１、２９．２、３１．３、及び３３．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

２．　化合物１形態ＶＩが、４．８、１３．１、１３．４、１６．２、１６．９、１７．４、１７．９、１９．０、１９．３、１９．６、２０．９、２１．５、２１．７、２２．９、２３．０、２４．９、２５．４、２５．９、２６．４、２７．１、２９．２、３１．３、及び３３．３±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

３．　化合物１形態ＶＩが、４．８、１３．１、１３．４、１６．２、１６．９、１７．４、１７．９、１９．０、１９．３、１９．６、２０．９、２１．５、２１．７、２２．

９、２３．０、２４．９、２５．４、２５．９、２６．４、２７．１、２９．２、３１．３、及び３３．３±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１１．　ＸＲＰＤが、２２．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。
１２．　ＸＲＰＤが、１６．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。
１３．　ＸＲＰＤが、１７．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。
１４．　ＸＲＰＤが、２３．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。
１５．　ＸＲＰＤが、１３．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。
１６．　ＸＲＰＤが、２１．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、２６．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、１９．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、１９．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
２０．　ＸＲＰＤが、２１．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１９のいずれか１つのモルフィック形態。
２１．　ＸＲＰＤが、１９．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２０のいずれか１つのモルフィック形態。
２２．　ＸＲＰＤが、２０．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２１のいずれか１つのモルフィック形態。
２３．　ＸＲＰＤが、１７．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２２のいずれか１つのモルフィック形態。
２４．　ＸＲＰＤが、２４．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２３のいずれか１つのモルフィック形態。
２５．　ＸＲＰＤが、２７．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２４のいずれか１つのモルフィック形態。
２６．　ＸＲＰＤが、２５．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２５のいずれか１つのモルフィック形態。
２７．　ＸＲＰＤが、４．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２６の

いずれか１つのモルフィック形態。
２８．　ＸＲＰＤが、１６．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２７のいずれか１つのモルフィック形態。
【００７１】
　或る特定の実施形態では、形態ＶＩは、ＤＳＣサーモグラム上で、約６℃での脱水の開始及び／又は約１５５℃での蒸発の開始、及び／又は約２２５℃の融解開始及び／又は約３５Ｊ／ｇの融解エンタルピーを特徴とする。或る特定の実施形態では、形態ＶＩは、ＴＧＡによって測定した場合、約８５℃で約１．５％の重量減少、約８５℃から２１５℃で約８％の重量減少、及び約２１５℃から２５０℃で約１．５％の重量減少を特徴とする。
【００７２】
　或る特定の実施形態では、形態ＶＩは、実施例２０に記載されるように、約２５℃で可溶化した場合、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）中で約３０ｍｇ／ｍＬの溶解度、及び／又はＥｔＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）中で２７ｍｇ／ｍＬの溶解度を特徴とする。
【００７３】
化合物５形態ＶＩＩ
　形態ＶＩＩは潜在的なＮＭＰ溶媒和物である。これは、ＮＭＰから高速蒸発によって得られた。形態ＶＩＩは、結晶性である。^{1}Ｈ－ＮＭＲにより約２５．２重量％（１．６当量）のＮＭＰ残留物が示される。形態ＶＩＩのＸＲＰＤを図７に示す。形態ＶＩＩは、ピークリスト番号７に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法２）を特徴とする。
【００７４】

ピークリスト番号７

角度	d値	正味強度	総強度	相対強度
3.854 °	22.90698Å	1013.05	1076.00	100.0 %
7.653 °	11.54211Å	128.022	198.783	12.6 %
8.589 °	10.28626Å	30.7290	110.786	3.0 %
8.875 °	9.95605Å	53.7373	137.240	5.3 %
10.715 °	8.25013Å	52.0005	161.327	5.1 %
11.207 °	7.88912Å	35.4492	160.116	3.5 %
11.478 °	7.70317Å	198.533	332.457	19.6 %
11.853 °	7.46049Å	47.6258	193.307	4.7 %
12.105 °	7.30574Å	37.9182	190.842	3.7 %
13.118 °	6.74389Å	78.0952	262.170	7.7 %
13.628 °	6.49243Å	60.1303	268.267	5.9 %
14.092 °	6.27957Å	65.1634	295.246	6.4 %
15.709 °	5.63661Å	300.166	601.622	29.6 %
16.174 °	5.47553Å	113.365	435.780	11.2 %
16.704 °	5.30324Å	154.337	498.368	15.2 %
17.208 °	5.14886Å	84.6822	447.129	8.4 %
17.776 °	4.98576Å	219.306	599.898	21.6 %
18.001 °	4.92383Å	284.772	671.820	28.1 %
18.378 °	4.82363Å	214.333	611.226	21.2 %
18.888 °	4.69466Å	164.251	572.534	16.2 %
19.153 °	4.63030Å	478.756	892.097	47.3 %
19.675 °	4.50842Å	165.893	587.482	16.4 %
20.016 °	4.43256Å	183.658	609.374	18.1 %
20.373 °	4.35557Å	212.606	641.610	21.0 %
21.102 °	4.20681Å	223.795	656.162	22.1 %
21.490 °	4.13157Å	154.704	587.035	15.3 %
22.202 °	4.00083Å	133.098	562.065	13.1 %
22.676 °	3.91822Å	405.761	830.115	40.1 %
23.300 °	3.81458Å	186.119	601.505	18.4 %
24.232 °	3.67005Å	112.304	511.253	11.1 %
25.072 °	3.54886Å	121.531	511.717	12.0 %
25.298 °	3.51774Å	131.002	517.824	12.9 %
25.777 °	3.45346Å	132.513	510.771	13.1 %
26.325 °	3.38281Å	140.958	507.046	13.9 %
27.041 °	3.29484Å	71.8471	418.210	7.1 %
27.494 °	3.24154Å	74.0419	405.690	7.3 %
28.419 °	3.13807Å	65.5421	371.348	6.5 %
28.765 °	3.10112Å	74.7617	373.893	7.4 %
29.055 °	3.07085Å	81.3561	374.118	8.0 %
31.898 °	2.80330Å	38.5669	277.519	3.8 %

32.102 °	2.78601Å	53.2113	289.284	5.3 %
32.571 °	2.74690Å	29.7687	260.055	2.9 %
32.825 °	2.72624Å	50.7136	277.761	5.0 %
33.189 °	2.69717Å	53.2870	275.500	5.3 %
34.856 °	2.57192Å	54.0743	255.176	5.3 %
38.836 °	2.31699Å	41.9273	231.735	4.1%

【００７５】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＶＩＩは、３．９、７．７、１１．５、１５．７、１６．２、１６．７、１７．８、１８．０、１８．４、１８．９、１９．２、１９．７、２０．０、２０．４、２１．１、２１．５、２２．２、２２．７、２３．３、２４．２、２５．１、２５．３、２５．８、及び２６．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。
２．　化合物１形態ＶＩＩが３．９、７．７、１１．５、１５．７、１６．２、１６．７、１７．８、１８．０、１８．４、１８．９、１９．２、１９．７、２０．０、２０．４、２１．１、２１．５、２２．２、２２．７、２３．３、２４．２、２５．１、２５．３、２５．８、及び２６．３±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
３．　化合物１形態ＶＩＩが、３．９、７．７、１１．５、１５．７、１６．２、１６．７、１７．８、１８．０、１８．４、１８．９、１９．２、１９．７、２０．０、２０．４、２１．１、２１．５、２２．２、２２．７、２３．３、２４．２、２５．１、２５．３、２５．８、及び２６．３±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。
４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。
１１．　ＸＲＰＤが、３．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。
１２．　ＸＲＰＤが、１９．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。
１３．　ＸＲＰＤが、２２．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。
１４．　ＸＲＰＤが、１５．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。
１５．　ＸＲＰＤが、１８．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。
１６．　ＸＲＰＤが、２１．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。
１７．　ＸＲＰＤが、１７．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。
１８．　ＸＲＰＤが、１８．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。
１９．　ＸＲＰＤが、２０．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。
【００７６】
化合物５形態ＶＩＩＩ
　形態ＶＩＩＩは、潜在的な水和物である。これは、貧溶媒の添加により、ＤＭＦ／H_2

Ｏ溶媒混合物から得られた。形態ＶＩＩＩは、結晶性である。ＤＳＣにより試験したところ（実施例２１を参照されたい）、形態ＶＩＩＩは、約８℃から脱水及び蒸発のピークを示し、２３１．４℃の融解開始及び約１０５Ｊ／ｇのエンタルピーを示した。ＴＧＡにより試験したところ（実施例２１を参照されたい）、形態ＶＩＩＩは約２００℃で約４．７％の重量減少を示した。^{1}Ｈ－ＮＭＲにより約１．６重量％（０．１当量）のＤＭＦ残留物が示される。形態ＶＩＩＩのＸＲＰＤを図８に示す。形態ＶＩＩＩは、ピークリスト番号８に列挙されるピークの±０．４°の２シータのピークを持つＸＲＰＤパターン（実施例２３におけるＸＲＰＤ方法２）を特徴とする。

【００７７】

ピークリスト番号８

角度	ｄ値	正味強度	総強度	相対強度
4.548 °	19.41368Å	181.558	234.995	33.7 %
9.172 °	9.63452Å	33.0569	118.199	6.1 %
11.093 °	7.96984Å	25.3710	131.118	4.7 %
12.074 °	7.32429Å	277.225	405.957	51.5 %
14.448 °	6.12554Å	116.085	317.291	21.5 %
16.101 °	5.50021Å	98.0776	358.650	18.2 %
16.198 °	5.46746Å	203.709	467.893	37.8 %
16.606 °	5.33412Å	50.3135	328.978	9.3 %
17.452 °	5.07737Å	237.048	542.234	44.0 %
17.937 °	4.94122Å	262.231	580.468	48.7 %
18.397 °	4.81874Å	538.761	867.931	100.0 %
19.547 °	4.53782Å	279.978	630.332	52.0 %
20.032 °	4.42906Å	162.985	519.639	30.3 %
20.916 °	4.24381Å	133.338	497.451	24.7 %
22.000 °	4.03708Å	114.695	480.855	21.3 %
22.368 °	3.97141Å	269.566	634.643	50.0 %
22.751 °	3.90537Å	385.494	748.489	71.6 %
24.265 °	3.66504Å	127.359	480.673	23.6 %
24.668 °	3.60613Å	118.815	469.681	22.1 %
25.447 °	3.49741Å	210.935	553.999	39.2 %
26.102 °	3.41114Å	377.164	710.552	70.0 %
26.521 °	3.35820Å	99.7499	425.452	18.5 %
26.910 °	3.31051Å	57.7672	375.282	10.7 %
27.437 °	3.24819Å	69.4528	375.896	12.9 %
28.042 °	3.17943Å	112.127	404.479	20.8 %
28.800 °	3.09740Å	85.6968	356.955	15.9 %
29.160 °	3.05999Å	63.8392	323.750	11.8 %
29.514 °	3.02410Å	55.0689	302.984	10.2 %
30.107 °	2.96585Å	45.3171	274.151	8.4 %
31.840 °	2.80826Å	163.323	364.805	30.3 %
32.793 °	2.72885Å	34.1858	222.495	6.3 %
34.526 °	2.59572Å	34.1789	210.946	6.3 %
35.579 °	2.52128Å	30.5723	204.689	5.7 %

【００７８】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１形態ＶＩＩＩは、４．５、１２．１、１４．４、１６．１、１６．２、１７．５、１７．９、１８．４、１９．５、２０．０、２０．９、２２．０、２２．４、２２．８、２４．３、２４．７、２５．４、２６．１、２６．５、２６．９、２７．４、２８．０、２８．８、２９．２、２９．５、及び３１．８±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする。

２．　化合物１形態ＶＩＩＩが、４．５、１２．１、１４．４、１６．１、１６．２、１７．５、１７．９、１８．４、１９．５、２０．０、２０．９、２２．０、２２．４、２２．８、２４．３、２４．７、２５．４、２６．１、２６．５、２６．９、２７．４、２８．０、２８．８、２９．２、２９．５、及び３１．８±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

３．　化合物１形態ＶＩＩＩが、４．５、１２．１、１４．４、１６．１、１６．２、１７．５、１７．９、１８．４、１９．５、２０．０、２０．９、２２．０、２２．４、２２．８、２４．３、２４．７、２５．４、２６．１、２６．５、２６．９、２７．４、２８．０、２８．８、２９．２、２９．５、及び３１．８±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つのピークを有するＸＲＰＤパターンを特徴とする、実施形態１のモルフィック形態。

４．　列挙されたピークから選択される少なくとも４つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

５．　列挙されたピークから選択される少なくとも５つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

６．　列挙されたピークから選択される少なくとも６つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

７．　列挙されたピークから選択される少なくとも７つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

８．　列挙されたピークから選択される少なくとも８つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

９．　列挙されたピークから選択される少なくとも９つのピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

１０．　列挙されたピークから選択される少なくとも１０個のピークが存在する、実施形態１～３のいずれか１つのモルフィック形態。

１１．　ＸＲＰＤが、１８．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つのモルフィック形態。

１２．　ＸＲＰＤが、２２．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つのモルフィック形態。

１３．　ＸＲＰＤが、２６．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つのモルフィック形態。

１４．　ＸＲＰＤが、１９．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つのモルフィック形態。

１５．　ＸＲＰＤが、１２．１±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つのモルフィック形態。

１６．　ＸＲＰＤが、２２．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つのモルフィック形態。

１７．　ＸＲＰＤが、１７．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つのモルフィック形態。

１８．　ＸＲＰＤが、１７．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つのモルフィック形態。

１９．　ＸＲＰＤが、２５．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１８のいずれか１つのモルフィック形態。

２０．　ＸＲＰＤが、１６．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１９のいずれか１つのモルフィック形態。
２１．　ＸＲＰＤが、４．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２０のいずれか１つのモルフィック形態。
２２．　ＸＲＰＤが、２０．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２１のいずれか１つのモルフィック形態。
２３．　ＸＲＰＤが、３１．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２２のいずれか１つのモルフィック形態。
２４．　ＸＲＰＤが、２０．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２３のいずれか１つのモルフィック形態。
２５．　ＸＲＰＤが、２４．３±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２４のいずれか１つのモルフィック形態。
２６．　ＸＲＰＤが、２４．７±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２５のいずれか１つのモルフィック形態。
２７．　ＸＲＰＤが、１４．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２６のいずれか１つのモルフィック形態。
２８．　ＸＲＰＤが、２２．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２７のいずれか１つのモルフィック形態。
２９．　ＸＲＰＤが、２８．０±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～２８のいずれか１つのモルフィック形態。

【００７９】

或る特定の実施形態では、形態ＶＩＩＩは、ＤＳＣサーモグラム上で、約８℃での脱水及び蒸発の開始、及び／又は約２３０℃での融解開始、及び／又は約１０５Ｊ／ｇの融解エンタルピーを特徴とする。或る特定の実施形態では、形態ＶＩＩＩは、ＴＧＡによって測定した場合、約２００℃で約５％の重量減少を特徴とする。

【００８０】

或る特定の実施形態では、形態ＶＩＩＩは、実施例２０に記載されるように、約２５℃で可溶化した場合、ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）中で約３０ｍｇ／ｍＬの溶解度、及び／又はＥｔＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）中で３９ｍｇ／ｍＬの溶解度を特徴とする。

【００８１】

おおよその溶解度

化合物５の４つの多形である形態Ｖ、形態ＶＩ、形態ＶＩＩ、及び形態ＶＩＩＩを、実施例１８においておおよその溶解度のため、ＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）中で試験した。目視観察により、形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩは、形態Ｖ及び形態ＶＩＩよりもＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）中で高い溶解度を示した。

【００８２】

溶解度

実施例２０では、化合物５の形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩの溶解度を、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）、ＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）、ＴＨＦ：２－プロパノール（体積：体積＝１：２）、ＴＨＦ：ヘプタン（体積：体積＝１：２）、及びＴＨＦ：水（体積：体積＝１：２．５）中、２５℃で２４時間調査した。形態ＶＩ（約３０ｍｇ／ｍＬ）及び形態ＶＩＩＩ（約３０ｍｇ／ｍＬ～４０ｍｇ／ｍＬ）は両方とも、ＭｅＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）及びＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）中で高い溶解度を示したが、ＴＨＦ：ＩＰＡ（体積：体積＝１：２）、ＴＨＦ：ヘプタン（体積：体積＝１：２）、及びＴＨＦ：ヘプタン（体積：体積＝１：２．５）中では低い溶解度（約１ｍｇ／ｍＬ）を示した。

【００８３】

溶解度試験後、形態ＶＩはＭｅＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）及びＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）ではほぼ非晶質形態に変換されたが、ＴＨＦ：２－プロパノ

ール（体積：体積＝１：２）、ＴＨＦ：ヘプタン（体積：体積＝１：２）、及びＴＨＦ：水（体積：体積＝１：２．５）では形態の変化は見られなかった。

【００８４】

溶解度試験後、形態ＶＩＩＩはＭｅＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）及びＴＨＦ：水（体積：体積＝１：２．５）中で形態Ｖに変換され、ＴＨＦ：２－プロパノール（体積：体積＝１：２）及びＴＨＦ：ヘプタン（体積：体積＝１：２）中で形態ＶＩに変換された。形態Ｖ及び形態ＶＩの物理的混合物をＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）で得た。

【００８５】

バルク安定性

化合物５の形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩのバルク安定性を、実施例１９に記載されるように、開放容器内で２５℃／６０％ＲＨで１週間にわたって評価した。化合物５の形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩは、この条件下では化学的に安定している。形態ＶＩは、優れた物理的安定性も示した。形態ＶＩＩＩは、１週間かけて２５℃／６０％ＲＨに曝露されると形態Ｖに変換された。

【００８６】

或る特定の実施形態では、化合物５形態ＶＩは、化合物１、例えば化合物１形態Ｉの調製に使用される。

【００８７】

化合物１の新たな投与レジメン

本発明の別の態様では、癌の治療のための新たな投与レジメンが提供され、この投与レジメンは、化合物１若しくはその薬学的に許容可能な塩、化合物１形態ＩＩ、又は化合物１を含む医薬組成物を、それを必要とする患者に（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、１日１回投与した後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｂ）２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して投与した後、１４日間の投与休止期間が続く。或る特定の実施形態では、治療サイクルは、２回、３回、４回、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、１１回、１２回、１３回、１４回、１５回、１６回、１７回、１８回、１９回、２０回、２１回、２２回、２３回、２４回、２５回、２６回、２７回、２８回、２９回、３０回、３１回、３２回、３３回、３４回、３５回、３６回、又はそれ以上繰り返される。或る特定の実施形態では、化合物１は、約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、６２．５μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、又は４００μｇの用量で提供される。或る特定の実施形態では、化合物１は、少なくとも約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、又は４００μｇの用量で提供される。或る特定の実施形態では、化合物１は、約１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１５μｇ、２０μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、７５μｇ、８７．５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、又は４００μｇ未満の用量で提供される。

【００８８】

或る特定の実施形態では、化合物１は約５０μｇ未満の用量で投与される。或る特定の実施形態では、治療法は約２５μｇ未満の用量で施される。

【００８９】

或る特定の実施形態では、治療法は約５０μｇの用量で施される。

【００９０】

或る特定の実施形態では、治療法は約４５μｇの用量で施される。

【００９１】

或る特定の実施形態では、治療法は約４０μｇの用量で施される。
【００９２】
或る特定の実施形態では、治療法は約３５μｇの用量で施される。
【００９３】
或る特定の実施形態では、治療法は約３０μｇの用量で施される。
【００９４】
或る特定の実施形態では、治療法は約２５μｇの用量で施される。
【００９５】
或る特定の実施形態では、治療法は約２０μｇの用量で施される。
【００９６】
或る特定の実施形態では、治療法は約１５μｇの用量で施される。
【００９７】
或る特定の実施形態では、治療法は約１０μｇの用量で施される。
【００９８】
或る特定の実施形態では、治療法は約５μｇの用量で施される。
【００９９】
或る特定の実施形態では、治療法は約１μｇの用量で施される。
【０１００】
或る特定の実施形態では、治療法は、約８００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約６００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約４００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約３００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約２００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約１００μｇ未満の用量で行われる。
【０１０１】
或る特定の実施形態では、化合物１は、約２５μｇ、５０μｇ、７５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、４００μｇ、４２５μｇ、４５０μｇ、４７５μｇ、５００μｇ、５２５μｇ、５５０μｇ、５７５μｇ、６００μｇ、６２５μｇ、６５０μｇ、６７５μｇ、７００μｇ、７２５μｇ、７５０μｇ、７７５μｇ、８００μｇ、８２５μｇ、８５０μｇ、８７５μｇ、９００μｇ、９２５μｇ、９５０μｇ、９７５μｇ又は１０００μｇ以下の用量で投与される。
【０１０２】
Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害の治療
Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓが媒介する障害の有利な治療が提供され、この治療は、化合物１形態Ｉ、化合物１形態Ｉを含む医薬組成物、化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物（例えば、溶解される前に形態Ｉであった化合物１を含む液体剤形又はゲルカプセル剤）、又は本明細書に記載される新たな投与レジメンの一部としての化合物１を投与することを含む。或る特定の実施形態では、治療の方法は、低有効用量の化合物１を使用する。例えば、化合物１の用量は、週１回、週２回、週３回、週４回、週５回、週６回、又は１日１回（ＱＤ）に、約５００マイクログラム（μｇ）、４５０μｇ、４００μｇ、３５０μｇ、３２５μｇ、３００μｇ、２７５μｇ、２５０μｇ、２２５μｇ、２００μｇ、１７５μｇ、１５０μｇ、１２５μｇ、１００μｇ、７５μｇ、６２．５μｇ、５０μｇ、３７．５μｇ、２５μｇ、２０μｇ、１５μｇ、１０μｇ、５μｇ、又は１μｇ以下であり、任意に治療休止期間を伴う。例えば、２８日間の治療サイクルの１日目から１４日目、又は１日目から２１日目に治療が行われるレジメン。幾つかの実施形態では、患者は成人（通常は少なくとも１００ポンド以上、及び通常は１８歳以上のヒト）である。別の実施形態では、患者は小児である（１００ポンド未満であってもよく、典型的には１８歳未満であり得る）。
【０１０３】

化合物１を、単剤療法として投与することができ、又は本発明の背景に記載されるもののいずれかを含むがこれらに限定されない標的腫瘍若しくは癌に対する標準の治療法、若しくはプロテアソーム阻害剤及び／又は抗ＣＤ３８モノクローナル抗体（ｍＡｂ）等と組み合わせることもできる。ＭＣＬでは、化合物１を、例えば、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤又は抗ＣＤ２０モノクローナル抗体と組み合わせて使用することができる。ＰＴＣＬ、特にＡＬＣＬでは、化合物１を、例えば、抗ＣＤ３０又は抗ＣＤ３８モノクローナル抗体と組み合わせて投与することができる。

【０１０４】

或る特定の実施形態では、化合物１は、本明細書に記載された治療レジメンに従って、Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害を治療するために使用される。

【０１０５】

或る特定の実施形態では、化合物１は、転移した癌を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した癌を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した多発性骨髄腫を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した非ホジキンリンパ腫を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移したびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫を治療するために使用される。

【０１０６】

治療サイクル

或る特定の実施形態では、治療は、休薬期間を含む。休薬期間は、患者に活性化合物を投与しない期間である。例えば、２８日サイクル中、連続して１４日間又は２１日間にわたり患者に医薬組成物が投与され、化学療法薬は１４日間又は７日間投与されず、次いで、任意に、レジメンが１回、数回、又はそれ以上繰り返される。

【０１０７】

或る特定の実施形態では、治療サイクルは、血球レベルの回復を可能にするために提供され、非限定的な実施形態では、好中球数の低下を可能にするために提供される。医療提供者は治療中に血球レベルを監視し、２８日間の治療サイクル中の一定期間、患者に休薬期間を設けることができる。或いは、医療提供者は、低下した血球数が適切に回復するまで投与される用量を減らすことができる。必要に応じて、これら２つの手法を組み合わせて使用することができる。

【０１０８】

或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルのうち１４日間連続して１日１回投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、１週間に３回、例えば月曜日、水曜日、及び金曜日に投与され、次いで、化合物１は、２８日間の治療サイクルのうち連続して７日間又は１４日間は投与されない。

【０１０９】

或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、１日間投与される。

【０１１０】

或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、２日間投与される。

【０１１１】

或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、３日間投与される。

【０１１２】

或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、４日間投与される。

【０１１３】

或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、５日間投与される。

【０１１４】
或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、６日間投与される。
【０１１５】
或る特定の実施形態では、化合物１は、７日間の治療サイクルにおいて１日１回、７日間投与される。
【０１１６】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に１日、１日１回投与される。
【０１１７】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に２日、１日１回投与される。
【０１１８】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に３日、１日１回投与される。
【０１１９】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に４日、１日１回投与される。
【０１２０】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に５日、１日１回投与される。
【０１２１】
或る特定の実施形態では、化合物１は、１４日間の治療サイクルにおいて、１週間に６日、１日１回投与される。
【０１２２】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に１日、１日１回投与される。
【０１２３】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に２日、１日１回投与される。
【０１２４】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に３日、１日１回投与される。
【０１２５】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に４日、１日１回投与される。
【０１２６】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に５日、１日１回投与される。
【０１２７】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１週間に６日、１日１回投与される。
【０１２８】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に１日、１日１回投与される。
【０１２９】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に２日、１日１回投与される。
【０１３０】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に３

日、１日１回投与される。
【０１３１】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に４日、１日１回投与される。
【０１３２】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に５日、１日１回投与される。
【０１３３】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に６日、１日１回投与される。
【０１３４】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に７日を１週間、１日１回投与される。
【０１３５】
或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１週間に７日を２週間、１日１回投与される。
【０１３６】
或る特定の実施形態では、上記の治療スケジュールは、１週間の休止期間を含むように変更され、例えば、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回、週５日間投与され、化合物１は、２８日間の治療サイクルの最初の３週間にのみ投与される。
【０１３７】
或る特定の実施形態では、上記の治療スケジュールは、２週間の休止を含むように変更され、例えば、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回、週５日間投与され、化合物１は、２８日間の治療サイクルの最初の２週間にのみ投与される。
【０１３８】
或る特定の実施形態では、治療のために選択される３日は月曜日、水曜日、及び金曜日である。或る特定の実施形態では、治療のために選択される３日は火曜日、木曜日、及び土曜日である。或る特定の実施形態では、治療のために選択される３日は水曜日、金曜日、及び日曜日である。
【０１３９】
或る特定の実施形態では、化合物１は、経口投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ゲルカプセル剤又は錠剤として投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、錠剤として投与される。例えば、或る特定の実施形態では、化合物１は、噴霧乾燥分散体において作製された錠剤で投与される。
【０１４０】
投薬
或る特定の実施形態では、化合物１は約７５μｇ以下の用量で投与される。或る特定の実施形態では、治療法（すなわち、化合物１形態Ｉ、又は化合物１形態Ｉを含むか若しくは化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物、又は本明細書に記載される新たな投薬レジメンの一部としての化合物１）は、７５μｇ以下の用量で投与される。或る特定の実施形態では、治療法（すなわち、化合物１形態Ｉ、又は化合物１形態Ｉを含むか若しくは化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物、又は本明細書に記載される新たな投薬レジメンの一部としての化合物１）は、約５０μｇ以下の用量で投与される。或る特定の実施形態では、治療法（すなわち、化合物１形態Ｉ、又は化合物１形態Ｉを含むか若しくは化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物、又は本明細書に記載される新たな投薬レジメンの一部としての化合物１）は、約２５μｇ以下の用量で投与される。
【０１４１】
或る特定の実施形態では、治療法は約７５μｇの用量で施される。
【０１４２】
或る特定の実施形態では、治療法は約６２．５μｇの用量で施される。

【０１４３】
或る特定の実施形態では、治療法は約５０μｇの用量で施される。
【０１４４】
或る特定の実施形態では、治療法は約４５μｇの用量で施される。
【０１４５】
或る特定の実施形態では、治療法は約４０μｇの用量で施される。
【０１４６】
或る特定の実施形態では、治療法は約３７．５μｇの用量で施される。
【０１４７】
或る特定の実施形態では、治療法は約３５μｇの用量で施される。
【０１４８】
或る特定の実施形態では、治療法は約３０μｇの用量で施される。
【０１４９】
或る特定の実施形態では、治療法は約２５μｇの用量で施される。
【０１５０】
或る特定の実施形態では、治療法は約２０μｇの用量で施される。
【０１５１】
或る特定の実施形態では、治療法は約１５μｇの用量で施される。
【０１５２】
或る特定の実施形態では、治療法は約１２．５μｇの用量で施される。
【０１５３】
或る特定の実施形態では、治療法は約１０μｇの用量で施される。
【０１５４】
或る特定の実施形態では、治療法は約５μｇの用量で施される。
【０１５５】
或る特定の実施形態では、治療法は約１μｇの用量で施される。
【０１５６】
或る特定の実施形態では、治療法は、約８００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約６００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約４００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約３００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約２００μｇ未満の用量で行われる。或る特定の実施形態では、治療法は、約１００μｇ、７５μｇ、５０μｇ、又は２５μｇ未満の用量で行われる。
【０１５７】
或る特定の実施形態では、化合物１は、少なくとも約１０μｇ、１２．５μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、６２．５μｇ、７５μｇ、１００μｇ、１２５μｇ、１５０μｇ、１７５μｇ、２００μｇ、２２５μｇ、２５０μｇ、２７５μｇ、３００μｇ、３２５μｇ、３５０μｇ、３７５μｇ、４００μｇ、４２５μｇ、４５０μｇ、４７５μｇ、５００μｇ、５２５μｇ、５５０μｇ、５７５μｇ、６００μｇ、６２５μｇ、６５０μｇ、６７５μｇ、７００μｇ、７２５μｇ、７５０μｇ、７７５μｇ、８００μｇ、８２５μｇ、８５０μｇ、８７５μｇ、９００μｇ、９２５μｇ、９５０μｇ、９７５μｇ若しくは１０００μｇの用量、又はその間の用量で投与される。
【０１５８】
或る特定の態様では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回５０μｇの用量で１４日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回６２．５μｇの用量で１４日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１日１回７５μｇの用量で１４日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。
【０１５９】

或る特定の態様では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、１日１回５０μｇの用量で週３日投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、１日１回６２．５μｇの用量で週３日投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、１日１回７５μｇの用量で週３日投与される。

【０１６０】

或る特定の態様では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回５０μｇの用量で投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回６２．５μｇの用量で投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間の治療休止期間の最初の２週間にわたり、月曜日、水曜日、及び金曜日に７５μｇの用量で投与される。

【０１６１】

或る特定の態様では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回５０μｇの用量で７日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回６２．５μｇの用量で７日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。或る特定の実施形態では、化合物１は、２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７５μｇの用量で７日間投与された後、１４日間の治療休止期間が続く。

【０１６２】

Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害

本発明の一態様では、Ｉｋａｒｏｓ又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される障害は、化合物１によって治療される。或る特定の実施形態では、癌は造血器癌である。幾つかの実施形態では、癌はリンパ腫、白血病又は骨髄腫である。或る特定の態様では、癌は多発性骨髄腫である。或る特定の態様では、癌は非ホジキンリンパ腫又はホジキンリンパ腫である。

【０１６３】

或る特定の実施形態では、癌はびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫は活性化Ｂ細胞リンパ腫又は胚中心Ｂ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫はＢＣＬ２／６転座を伴う癌である。或る特定の実施形態では、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫はダブルヒットを持つ癌（double hit bearing cancer）である。或る特定の実施形態では、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫はＢＣＬ２／６　ＭＹＣ野生型癌である。

【０１６４】

或る特定の実施形態では、化合物１はカスパーゼ－３及び／又はカスパーゼ－７の濃度を増加させる。或る特定の実施形態では、カスパーゼ－３及び／又はカスパーゼ－７の濃度のこの増加は、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫の治療を媒介して、癌細胞死を引き起こす。

【０１６５】

或る特定の実施形態では、癌は、未分化大細胞型リンパ腫である。

【０１６６】

或る特定の実施形態では、癌は、皮膚Ｔ細胞リンパ腫である。

【０１６７】

或る特定の実施形態では、癌は、マントル細胞リンパ腫である。

【０１６８】

或る特定の実施形態では、癌は、多発性骨髄腫である。

【０１６９】

或る特定の実施形態では、患者は、髄外疾患を有する。

【０１７０】
或る特定の実施形態では、患者は、多発性骨髄腫及び髄外疾患を有する。髄外疾患は、癌細胞が骨髄の外側、例えば体の軟部組織又は臓器に腫瘍を形成する場合に発生することがある。或る特定の実施形態では、髄外疾患は、ＣＮＳ、頭蓋骨、眼窩、椎骨、乳房、甲状腺、首の軟部組織、肺、脾臓、心臓、肝臓、膵臓、消化管、腹膜の網（ｏｍｅｎｔｕｍ）、精巣、皮膚、皮下組織、リンパ節、筋肉、女性生殖器系、又は副腎で発生する。或る特定の実施形態では、髄外疾患は、多発性形質細胞腫、溶解性骨病変、又は形質細胞腫と骨病変の組合せから選択される。
【０１７１】
或る特定の実施形態では、患者は、多発性骨髄腫及び多発性形質細胞腫を有する。
【０１７２】
或る特定の実施形態では、患者は、多発性骨髄腫及び溶解性骨病変を有する。
【０１７３】
或る特定の実施形態では、患者は、多発性骨髄腫、形質細胞腫、及び骨病変を有する。
【０１７４】
或る特定の実施形態では、患者は、化合物１による治療の前、治療中、又は治療後のいずれかに外科的療法を受ける。
【０１７５】
或る特定の実施形態では、化合物１は、他のセレブロンリガンドによる治療に抵抗性の障害を治療するために有効な量でそれを必要とする患者に投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、免疫調節イミド薬難治性障害、又はＩＩＤ難治性障害を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、再発性又は難治性の多発性骨髄腫を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、再発性又は難治性の非ホジキンリンパ腫を治療するために使用される。
【０１７６】
一態様では、患者は、ＣＮＳが関与する癌、例えばＣＮＳにおけるリンパ腫を有する。或る特定の実施形態では、ＣＮＳが関与する癌を有する患者、例えばＣＮＳにおけるリンパ腫を有する患者には、１つ以上の追加の治療剤、例えばイブルチニブ又はリツキシマブも投与される。或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、末梢性中枢神経系リンパ腫の治療に使用される。
【０１７７】
或る特定の実施形態では、癌はＰＴＣＬ－ＮＯＳ（すなわち、特定されていないＰＴＣＬ）である。他の実施形態では、癌は、例えば未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞リンパ腫、又は節外性Ｔ細胞リンパ腫といった特定のサブタイプを有するＰＴＣＬである。
【０１７８】
或る特定の実施形態では、障害は、免疫調節障害（immunomodulatory disorder）である。或る特定の実施形態では、本明細書に記載のように治療される障害は、血管新生によって媒介される。或る特定の実施形態では、障害は、リンパ系に関連する。
【０１７９】
或る特定の実施形態では、障害は、良性成長、新生物、腫瘍、癌、異常な細胞増殖、免疫障害、炎症性障害、移植片対宿主拒絶反応、ウイルス感染、細菌感染、アミロイド系タンパク質症、タンパク質症、又は線維性障害から選択される。
【０１８０】
或る特定の実施形態では、「疾患状態」又は「病態」という用語は、本明細書で使用される場合、細胞増殖等のＩｋａｒｏｓ若しくはＡｉｏｌｏｓによって媒介される任意の疾患状態若しくは病態、又はＩｋａｒｏｓ若しくはＡｉｏｌｏｓの下流のタンパク質によって媒介される任意の疾患状態若しくは病態を指すことを意図し、患者におけるかかるタンパク質の分解は、有益な療法又は症状の緩和を、それを必要とする患者にもたらし得る。

場合によっては、疾患状態又は病態が治癒し得る。

【０１８１】

例えば、化合物１は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫を患う宿主に投与することができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、ＡＩＤＳ関連リンパ腫；未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；芽球性ＮＫ細胞リンパ腫；バーキットリンパ腫；バーキット様リンパ腫（小型非切れ込み核細胞性リンパ腫）；小型切れ込み核細胞性びまん性リンパ腫（ＤＳＣＣＬ）；慢性リンパ性白血病；小リンパ球性リンパ腫；非ホジキンリンパ腫（ＮＯＳ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；腸症型Ｔ細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；肝脾γ－δＴ細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；マントル細胞リンパ腫；辺縁帯リンパ腫；鼻性Ｔ細胞リンパ腫；小児リンパ腫；末梢性リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫；原発性中枢神経系リンパ腫；Ｔ細胞白血病；形質転換リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫；ランゲルハンス細胞組織球症又はワルデンストレームマクログロブリン血症等の非ホジキンリンパ腫を患っていてもよい。

【０１８２】

或る特定の実施形態では、障害は、限定するものではないが、結節硬化型古典的ホジキンリンパ腫（ＣＨＬ）、混合細胞型ＣＨＬ、リンパ球減少型ＣＨＬ、リンパ球豊富型ＣＨＬ、リンパ球優位型ホジキンリンパ腫又は結節性リンパ球優位型ＨＬ等のホジキンリンパ腫である。

【０１８３】

或る特定の実施形態では、障害は、免疫調節病態（immunomodulatory condition）である。免疫調節病態の非限定的な例としては、関節炎、ループス、セリアック病、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、シェーグレン症候群、リウマチ性多発筋痛症、多発性硬化症、強直性脊椎炎、１型糖尿病、円形脱毛症、血管炎及び側頭動脈炎が挙げられる。

【０１８４】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載のように治療される病態は、異常細胞増殖と関連する障害である。異常細胞増殖、特に過剰増殖は遺伝子突然変異、感染、毒素への曝露、自己免疫障害、及び良性又は悪性腫瘍の誘導を含む広範な要因の結果として生じる可能性がある。

【０１８５】

Ｂ細胞、Ｔ細胞及び／又はＮＫ細胞の異常増殖は癌、増殖性障害及び炎症性／免疫疾患等の広範な疾患を生じる可能性がある。これらの障害のいずれかに苦しむ宿主、例えばヒトを有効量の本明細書に記載される化合物で治療して、症状の減少（緩和剤（palliative agent））又は基礎疾患の減少（疾患修飾剤（disease modifying agent））を達成することができる。

【０１８６】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、多発性骨髄腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（ＭＡＬＴ）；小細胞リンパ球性リンパ腫；びまん性低分化型リンパ球性リンパ腫；縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＮＭＺＬ）；脾辺縁帯リンパ腫（ＳＭＺＬ）；血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；Ｂ細胞前リンパ性白血病；有毛細胞白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病；びまん性赤脾髄小型Ｂ細胞リンパ腫；有毛細胞白血病－亜型；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病；形質細胞性骨髄腫；骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫；Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；慢性炎症と関連するＤＬＢＣＬ；高齢者のエプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）＋ＤＬＢＣＬ；原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性皮膚ＤＬＢＣＬ下肢型；ＡＬＫ＋大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；形質芽細胞性リンパ腫；ＨＨＶ８関連多中心性キャッスルマン病に生ずる大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能Ｂ細胞リンパ腫；又はびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ

腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能Ｂ細胞リンパ腫等の特定のＢ細胞リンパ腫又は増殖性障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で投与することができる。

【０１８７】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）陽性、ＡＬＫ陰性未分化大細胞型リンパ腫若しくは原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫；血管免疫芽球性リンパ腫；皮膚Ｔ細胞リンパ腫、例えば菌状息肉症、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞型リンパ腫、原発性皮膚ＣＤ３０＋Ｔ細胞リンパ増殖性障害；原発性皮膚進行性表皮向性ＣＤ８＋細胞傷害性Ｔ細胞リンパ腫；原発性皮膚γ－δＴ細胞リンパ腫；原発性皮膚小／中細胞型ＣＤ４＋Ｔ細胞リンパ腫及びリンパ腫様丘疹症；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）；芽球性ＮＫ細胞リンパ腫；腸症型Ｔ細胞リンパ腫；肝脾γ－δＴ細胞リンパ腫；リンパ芽球性リンパ腫；鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫；治療関連Ｔ細胞リンパ腫；例えば、固形臓器若しくは骨髄の移植後に生じるリンパ腫；Ｔ細胞前リンパ性白血病；Ｔ細胞大顆粒リンパ性白血病；ＮＫ細胞の慢性リンパ増殖性障害；急速進行性ＮＫ細胞白血病；小児の全身性ＥＢＶ＋Ｔ細胞リンパ増殖性疾患（慢性活動性ＥＢＶ感染と関連する）；種痘様水疱症様リンパ腫；成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫；腸症関連Ｔ細胞リンパ腫；肝脾Ｔ細胞リンパ腫；又は皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫等のＴ細胞又はＮＫ細胞リンパ腫を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で投与することができる。

【０１８８】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその対応する薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体若しくはプロドラッグは、白血病を有する宿主、例えばヒトを治療するために投与することができる。例えば、宿主は、限定されるものではないが、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）；急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）；慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）；慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）；若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）；有毛細胞白血病（ＨＣＬ）；急性前骨髄球性白血病（ＡＭＬのサブタイプ）；大顆粒リンパ性白血病；又は成人Ｔ細胞慢性白血病等のリンパ球又は骨髄起源の急性又は慢性白血病を患っていてもよい。或る特定の実施形態では、患者は急性骨髄性白血病、例えば未分化ＡＭＬ（Ｍ０）；骨髄芽球性白血病（Ｍ１；最小限の細胞成熟を有する／有しない）；骨髄芽球性白血病（Ｍ２；細胞成熟を有する）；前骨髄球性白血病（Ｍ３又はＭ３亜型（Ｍ３Ｖ））；骨髄単球性白血病（Ｍ４又は好酸球増多症を伴うＭ４亜型（Ｍ４Ｅ））；単球性白血病（Ｍ５）；赤白血病（Ｍ６）；又は巨核芽球性白血病（Ｍ７）を患う。

【０１８９】

細胞過剰増殖と関連する多数の皮膚障害が存在する。例えば、乾癬は、概して肥厚鱗屑によって覆われたプラークを特徴とするヒト皮膚の良性疾患である。この疾患は、原因不明の表皮細胞の増殖増加に起因する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。皮膚細胞の過剰増殖に起因する他の疾患としては、アトピー性皮膚炎、扁平苔癬、疣贅、尋常性天疱瘡、日光角化症、基底細胞癌及び扁平上皮癌が挙げられる。

【０１９０】

他の過剰増殖性細胞障害としては、血管増殖性障害、線維性障害、自己免疫障害、移植片対宿主拒絶反応、腫瘍及び癌が挙げられる。

【０１９１】

血管増殖性障害は、血管新生障害及び血管原性障害を含む。血管組織中のプラークの発生の過程での平滑筋細胞の増殖は、例えば再狭窄、網膜症及びアテローム性動脈硬化症を引き起こす。細胞移動及び細胞増殖の両方が動脈硬化病変の形成において役割を果たす。

【０１９２】

線維性障害は、細胞外基質の異常形成が原因であることが多い。線維性障害の例としては、肝硬変及びメサンギウム増殖性細胞障害が挙げられる。肝硬変は、肝臓瘢痕の形成を生じる細胞外基質構成要素の増加を特徴とする。肝硬変は、肝臓の硬変等の疾患を引き起

こす可能性がある。肝臓瘢痕を生じる細胞外基質の増加は、肝炎等のウイルス感染に起因する可能性もある。脂質細胞が肝硬変において重要な役割を果たすようである。

【０１９３】

メサンギウム障害は、メサンギウム細胞の異常増殖によって引き起こされる。メサンギウム過剰増殖性細胞障害には、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、悪性腎硬化症、血栓性微小血管症症候群、移植片拒絶反応及び糸球体症等の様々なヒト腎疾患が含まれる。

【０１９４】

増殖性成分による別の疾患は関節リウマチである。関節リウマチは概して、自己反応性Ｔ細胞の活性と関連し、コラーゲン及びＩｇＥに対して産生される自己抗体に起因すると考えられる自己免疫疾患とみなされる。

【０１９５】

異常細胞増殖性成分を含み得る他の障害としては、ベーチェット症候群、急性呼吸促迫症候群（ＡＲＤＳ）、虚血性心疾患、透析後症候群、白血病、後天性免疫不全症候群、血管炎、脂質性組織球増殖症、敗血性ショック及び一般的な炎症が挙げられる。

【０１９６】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、骨髄増殖性障害（ＭＰＤ）、真性赤血球増加症（ＰＶ）、本態性血小板血症（ＥＴ）、骨髄線維症を伴う骨髄化生（ＭＭＭ）、慢性骨髄単球性白血病（ＣＭＭＬ）、好酸球増加症候群（ＨＥＳ）、全身性肥満細胞症（ＳＭＣＤ）等の増殖性病態を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で投与することができる。別の実施形態では、本明細書で提供される化合物は、原発性骨髄線維症、真性赤血球増加症後骨髄線維症、本態性血小板血症後骨髄線維症及び二次性急性骨髄性白血病の治療に有用である。

【０１９７】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、限定されるものではないが、単一血球系統の異形成を伴う不応性血球減少症、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（ＲＡＲＳ）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血－血小板増多症（ＲＡＲＳ－ｔ）、多血球系異形成及び環状鉄芽球を伴うＲＣＭＤ（ＲＣＭＤ－ＲＳ）を含む多血球系異形成を伴う不応性血球減少症（ＲＣＭＤ）、芽球増加を伴う不応性貧血Ｉ（ＲＡＥＢ－Ｉ）及びＩＩ（ＲＡＥＢ－ＩＩ）、５ｑ－症候群、小児不応性血球減少症等の骨髄異形成症候群（ＭＤＳ）を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で投与することができる。

【０１９８】

「新形成（neoplasia）」又は「癌」という用語は、癌性又は悪性新生物、すなわち、多くの場合、正常よりも急速に細胞増殖によって成長し、新たな成長を開始させた刺激が停止した後も成長し続ける異常組織の形成及び成長をもたらす病理過程を指すために使用される。悪性新生物は、構造的構成及び正常組織との機能的協調の部分的又は完全な欠如を示し、殆どが周辺組織に侵入し、幾つかの部位に転移し、除去を試みた後も再発する可能性があり、適切に治療しなければ患者の死亡を引き起こす。本明細書で使用される場合、新形成という用語は、全ての癌性疾患状態を記載するために使用され、悪性血液原性腫瘍、腹水腫瘍及び固形腫瘍と関連する病理過程を含む又は包含する。単独での又は少なくとも１つの付加的な抗癌剤と組み合わせた本化合物によって治療することができる例示的な癌としては、扁平上皮癌、基底細胞癌、腺癌、肝細胞癌、並びに腎細胞癌、膀胱、腸、乳房、子宮頸部、結腸、食道、頭部、腎臓、肝臓、肺、頚部、卵巣、膵臓、前立腺及び胃の癌；白血病；良性及び悪性リンパ腫、特にバーキットリンパ腫及び非ホジキンリンパ腫；良性及び悪性黒色腫；骨髄増殖性疾患；ユーイング肉腫、血管肉腫、カポジ肉腫、脂肪肉腫、筋肉腫、末梢性神経上皮腫、滑膜肉腫、神経膠腫、星状細胞腫、乏突起膠腫、上衣腫、膠芽腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫、神経節膠腫、髄芽腫、松果体細胞腫瘍、髄膜腫、髄膜肉腫、神経繊維腫及びシュワン細胞腫を含む肉腫；腸癌、乳癌、前立腺癌、子宮頸癌、子宮癌、肺癌、卵巣癌、精巣癌、甲状腺癌、星状細胞腫、食道癌、膵癌、胃癌、肝癌、結腸癌、黒色腫；癌肉腫、ホジキン病、ウィルムス腫瘍及び奇形癌が挙げられる。

本発明による化合物を用いて治療することができる付加的な癌としては、例えばＴ細胞性急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｐｒｅ－Ｂ　ＡＬＬ、Ｐｒｅ－Ｂリンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ及びフィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬが挙げられる。

【０１９９】

本発明による開示の化合物を用いて治療することができる付加的な癌としては、例えば急性顆粒球性白血病、急性リンパ性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、腺癌、腺肉腫、副腎癌、副腎皮質癌、肛門癌、未分化星状細胞腫、血管肉腫、虫垂癌、星状細胞腫、基底細胞癌、Ｂ細胞リンパ腫、胆管癌、膀胱癌、骨癌、骨髄癌、腸癌、脳癌、脳幹グリオーマ、乳癌、トリプル（エストロゲン、プロゲステロン及びＨＥＲ－２）ネガティブ乳癌、ダブルネガティブ乳癌（エストロゲン、プロゲステロン及びＨＥＲ－２の２つが陰性である）、シングルネガティブ（エストロゲン、プロゲステロン及びＨＥＲ－２の１つが陰性である）、エストロゲン受容体陽性、ＨＥＲ２陰性乳癌、エストロゲン受容体陰性乳癌、エストロゲン受容体陽性乳癌、転移性乳癌、ルミナルＡ乳癌、ルミナルＢ乳癌、Ｈｅｒ２陰性乳癌、ＨＥＲ２陽性又は陰性乳癌、プロゲステロン受容体陰性乳癌、プロゲステロン受容体陽性乳癌、再発乳癌、カルチノイド腫瘍、子宮頸癌、胆管癌、軟骨肉腫、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚リンパ腫、皮膚黒色腫、びまん性星状細胞腫、非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、子宮内膜癌、上衣腫、類上皮肉腫、食道癌、ユーイング肉腫、肝外胆管癌、眼癌、ファローピウス管癌、線維肉腫、胆嚢癌、胃癌、消化管癌、消化管カルチノイド癌、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、多形性膠芽腫（ＧＢＭ）、神経膠腫、有毛細胞白血病、頭頸部癌、血管内皮腫、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、浸潤性乳管癌（ＩＤＣ）、浸潤性小葉癌（ＩＬＣ）、炎症性乳癌（ＩＢＣ）、腸癌、肝内胆管癌、侵襲性／浸潤性乳癌、膵島細胞癌、顎癌、カポジ肉腫、腎癌、喉頭癌、平滑筋肉腫、軟膜転移、白血病、口唇癌、脂肪肉腫、肝癌、非浸潤性小葉癌、低悪性度星状細胞腫、肺癌、リンパ節癌、リンパ腫、男性乳癌、髄様癌、髄芽腫、黒色腫、髄膜腫、メルケル細胞癌、間葉性軟骨肉腫、間葉性（ｍｅｓｅｎｃｈｙｍｏｕｓ）中皮腫、転移性乳癌、転移性黒色腫、転移性扁平上皮頸部癌、混合神経膠腫、単胚葉性奇形腫（ｍｏｎｏｄｅｒｍａｌ ｔｅｒａｔｏｍａ）、口癌（ｍｏｕｔｈ ｃａｎｃｅｒ）、粘液癌、粘膜黒色腫、多発性骨髄腫、菌状息肉症、骨髄異形成症候群、鼻腔癌、鼻咽腔癌、頸部癌、神経芽細胞腫、神経内分泌腫瘍（ＮＥＴ）、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、燕麦細胞癌、眼癌、眼内黒色腫、乏突起膠腫、口部癌、口腔癌、口腔咽頭癌、骨原性肉腫、骨肉腫、卵巣癌、上皮性卵巣癌、卵巣胚細胞腫瘍、卵巣原発性腹膜癌、卵巣性索間質腫瘍、ページェット病、膵癌、乳頭状癌、副鼻腔癌、副甲状腺癌、骨盤癌、陰茎癌、末梢神経癌、腹膜癌、咽頭癌、褐色細胞腫、毛様細胞性星状細胞腫、松果体部腫瘍、松果体芽腫、脳下垂体癌、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、腎細胞癌、腎盂癌、横紋筋肉腫、唾液腺癌、軟部組織肉腫、骨の肉腫（ｂｏｎｅ ｓａｒｃｏｍａ）、肉腫、副鼻腔癌、皮膚癌、小細胞肺癌（ＳＣＬＣ）、小腸癌、脊椎癌、脊柱癌、脊髄癌、扁平上皮癌、胃癌、滑膜肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫／胸腺癌、甲状腺癌、舌癌、扁桃腺癌、移行上皮癌、卵管癌、管状癌（ｔｕｂｕｌａｒ ｃａｒｃｉｎｏｍａ）、診断未確定の癌、尿管癌、尿道癌、子宮腺癌、子宮癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌、Ｔ細胞性急性リンパ芽球性白血病（Ｔ－ＡＬＬ）、Ｔ細胞性リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病、Ｐｒｅ－Ｂ　ＡＬＬ、Ｐｒｅ－Ｂリンパ腫、大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、Ｂ細胞ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＡＬＬ、フィラデルフィア染色体陽性ＣＭＬ、若年性骨髄単球性白血病（ＪＭＭＬ）、急性前骨髄球性白血病（ＡＭＬのサブタイプ）、大顆粒リンパ性白血病、成人Ｔ細胞慢性白血病、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫；粘膜関連リンパ組織リンパ腫（ＭＡＬＴ）、小細胞リンパ球性リンパ腫、縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫（ＮＭＺＬ）；脾辺縁帯リンパ腫（ＳＭＺＬ）；血管内大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；原発性滲出性リンパ腫；又はリンパ腫様肉芽腫症；Ｂ細胞前リンパ

性白血病；分類不能脾リンパ腫／白血病、びまん性赤脾髄小型Ｂ細胞リンパ腫；リンパ形質細胞性リンパ腫；重鎖病、例えばα重鎖病、γ重鎖病、μ重鎖病、形質細胞性骨髄腫、骨の孤立性形質細胞腫；骨外性形質細胞腫；原発性皮膚濾胞中心リンパ腫、Ｔ細胞／組織球豊富型大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、慢性炎症と関連するＤＬＢＣＬ；高齢者のエプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）＋ＤＬＢＣＬ；原発性縦隔（胸腺）大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性皮膚ＤＬＢＣＬ下肢型、ＡＬＫ＋大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、形質芽細胞性リンパ腫；ＨＨＶ８関連多中心性キャッスルマン病に生ずる大細胞型Ｂ細胞リンパ腫；びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫の中間的な特徴を有する分類不能Ｂ細胞リンパ腫、又はびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫と古典的ホジキンリンパ腫との中間的な特徴を有する分類不能Ｂ細胞リンパ腫が挙げられる。或る特定の実施形態では、障害は腺様嚢胞癌である。或る特定の実施形態では、障害はＮＵＴ正中線癌である。

【０２００】

別の実施形態では、本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体誘導体も若しくはプロドラッグは、自己免疫障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で使用することができる。例としては、急性散在性脳脊髄炎（ＡＤＥＭ）；アジソン病；無ガンマグロブリン血症；円形脱毛症；筋萎縮性側索硬化症（ルーゲーリック病とも呼ばれる；運動ニューロン疾患）；強直性脊椎炎；抗リン脂質抗体症候群；抗合成酵素症候群；アトピー性アレルギー；アトピー性皮膚炎；自己免疫性再生不良性貧血；自己免疫性関節炎；自己免疫性心筋症；自己免疫性腸症；自己免疫性顆粒球減少症；自己免疫性溶血性貧血；自己免疫性肝炎；自己免疫性副甲状腺機能低下症；自己免疫性内耳疾患；自己免疫性リンパ増殖症候群；自己免疫性心筋炎；自己免疫性膵炎；自己免疫性末梢神経障害；自己免疫性卵巣不全；多腺性自己免疫症候群；自己免疫性プロゲステロン皮膚炎；自己免疫性血小板減少性紫斑病；自己免疫性甲状腺障害；自己免疫性蕁麻疹；自己免疫性ブドウ膜炎；自己免疫性血管炎；バロー病（Balo disease）／バロー同心円性硬化症；ベーチェット病；ベルガー病；ビッカースタッフ脳炎；ブラウ症候群；水疱性類天疱瘡；癌；キャッスルマン病；セリアック病；シャーガス病；慢性炎症性脱髄性多発神経炎；慢性炎症性脱髄性多発神経炎；慢性閉塞性肺疾患；慢性再発性多発性骨髄炎；チャーグ－ストラウス症候群；瘢痕性類天疱瘡；コーガン症候群；寒冷凝集素症；補体成分２欠損症；接触皮膚炎；頭蓋動脈炎；ＣＲＥＳＴ症候群；クローン病；クッシング症候群；皮膚白血球破砕性血管炎；デゴス病；ダーカム病；疱疹状皮膚炎；皮膚筋炎；１型糖尿病；びまん性皮膚全身性硬化症；円板状エリテマトーデス；ドレスラー症候群；薬剤誘発性ループス；湿疹；子宮内膜症；付着部炎関連関節炎；好酸球性筋膜炎；好酸球性胃腸炎；好酸球性肺炎；後天性表皮水疱症；結節性紅斑；胎児赤芽球症；本態性混合型クリオグロブリン血症；エヴァンズ症候群；外因性及び内因性反応性気道疾患（喘息）；進行性骨化性線維異形成症；線維化性肺胞炎（又は特発性肺線維症）；胃炎；胃腸類天疱瘡；糸球体腎炎；グッドパスチャー症候群；グレーブス病；ギラン－バレー症候群（ＧＢＳ）；橋本脳症；橋本病；溶血性貧血；ヘノッホ－シェーンライン紫斑病；妊娠性疱疹（妊娠性類天疱瘡）；化膿性汗腺炎；ヒューズ－ストーヴィン症候群；低ガンマグロブリン血症；特発性炎症性脱髄疾患；特発性肺線維症；特発性血小板減少性紫斑病；ＩｇＡ腎症；免疫性糸球体腎炎；免疫性腎炎；免疫性肺炎；封入体筋炎；炎症性腸疾患；間質性膀胱炎；若年性特発性関節炎、別名若年性関節リウマチ；川崎病；ランバート－イートン筋無力症候群；白血球破砕性血管炎；扁平苔癬；硬化性苔癬；線状ＩｇＡ病（ＬＡＤ）；ルポイド肝炎、別名自己免疫性肝炎；エリテマトーデス；マジード症候群；顕微鏡的多発性血管炎；ミラー－フィッシャー症候群；混合性結合組織病；限局性強皮症；ムッハ－ハーベルマン病、別名急性痘瘡状苔癬状粃糠疹；多発性硬化症；重症筋無力症；筋炎；メニエール病；ナルコレプシー；視神経脊髄炎（デビック病とも呼ばれる）；ニューロミオトニア；眼部瘢痕性類天疱瘡；オプソクローヌスミオクローヌス症候群；オード甲状腺炎（Ord's thyroiditis）；回帰性リウマチ；ＰＡＮＤＡＳ（小児自己免疫性溶連菌関連性神経精神障害）；傍腫瘍性小脳変性症；発作性夜間血色素尿症（ＰＮＨ）；パリー－ロンバーグ症候群；扁平部炎；パーソナージュ－ターナー症候群；尋常性天疱瘡；静脈周囲性脳脊髄炎；悪性貧

血；ＰＯＥＭＳ症候群；結節性多発動脈炎；リウマチ性多発筋痛症；多発性筋炎；原発性胆汁性肝硬変；原発性硬化性胆管炎；進行性炎症性ニューロパチー；乾癬；乾癬性関節炎；赤芽球癆；壊疽性膿皮症；ラスムッセン脳炎；レイノー現象；ライター症候群；再発性多発性軟骨炎；むずむず脚症候群；後腹膜線維症；リウマチ熱；関節リウマチ；サルコイドーシス；統合失調症；シュミット症候群；シュニッツラー症候群；強膜炎；強皮症；硬化性胆管炎；血清病；シェーグレン症候群；脊椎関節症；スティッフパーソン症候群；スティル病；亜急性細菌性心内膜炎（ＳＢＥ）；スザック症候群；スイート症候群；シデナム舞踏病；交感性眼炎；全身性エリテマトーデス；高安動脈炎；側頭動脈炎（「巨細胞性動脈炎」としても知られる）；血小板減少症；トロサ－ハント症候群；横断性脊髄炎；潰瘍性大腸炎；未分化結合組織病；未分化脊椎関節症；蕁麻疹様血管炎；血管炎；白斑；エプスタインバーウイルス（ＥＢＶ）、Ｂ型肝炎、Ｃ型肝炎、ＨＩＶ、ＨＴＬＶ　１、水痘帯状疱疹ウイルス（ＶＺＶ）及びヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）等のウイルス性疾患；又はウェゲナー肉芽腫症が挙げられるが、これらに限定されない。幾つかの実施形態では、自己免疫疾患は、喘息、食物アレルギー、アトピー性皮膚炎、慢性疼痛及び鼻炎によるものを含むアレルギー状態である。

【０２０１】

皮膚接触過敏症及び喘息は、顕著な罹患率を伴い得る免疫応答のほんの二例である。他にはアトピー性皮膚炎、湿疹、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び薬疹が挙げられる。これらの病態は、以下の症状又は兆候のいずれか１つ以上を生じる可能性がある：掻痒、腫脹、発赤、水疱、痂皮形成、潰瘍形成、疼痛、落屑、ひび割れ、脱毛、瘢痕化、又は皮膚、眼若しくは粘膜に生じる体液の滲出。

【０２０２】

アトピー性皮膚炎及び湿疹では、概して皮膚への免疫介在性白血球浸潤（特に単核細胞、リンパ球、好中球及び好酸球の浸潤）がこれらの疾患の発症に重要に寄与する。慢性湿疹も表皮の顕著な過剰増殖と関連する。免疫介在性白血球浸潤は、喘息では気道、乾性角結膜炎では眼の涙腺（tear producing gland）のように皮膚以外の部位にも生じる。

【０２０３】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体変異体若しくはプロドラッグは、乾癬（例えば、尋常性乾癬）、アトピー性皮膚炎、皮膚発疹、皮膚刺激、皮膚感作（例えば、接触皮膚炎又はアレルギー性接触皮膚炎）等の皮膚障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために有効量で投与することができる。例えば、幾つかの医薬品を含む或る特定の物質は、局所的に適用した場合に皮膚感作を引き起こす可能性がある。幾つかの実施形態では、皮膚障害は、本明細書に開示の化合物と組み合わせた当該技術分野で既知の化合物の局所投与によって治療される。非限定的な一実施形態では、本発明の障害は接触皮膚炎、アトピー性皮膚炎、湿疹様皮膚炎、乾癬、シェーグレン症候群に続発する乾性角結膜炎を含むシェーグレン症候群、円形脱毛症、節足動物刺咬反応によるアレルギー応答、クローン病、アフタ性潰瘍、虹彩炎、結膜炎、角結膜炎、潰瘍性大腸炎、喘息、アレルギー性喘息、皮膚エリテマトーデス、強皮症、膣炎、直腸炎及び薬疹から選択される。

【０２０４】

本発明によって治療することができる疾患状態又は病態としては、例えば喘息、多発性硬化症等の自己免疫疾患、様々な癌、繊毛関連疾患、口蓋裂、糖尿病、心臓病、高血圧、炎症性腸疾患、精神遅滞、気分障害、肥満、屈折異常、不妊、アンジェルマン症候群、カナバン病、セリアック病、シャルコー－マリー－トゥース病、嚢胞性線維症、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、ヘモクロマトーシス、血友病、クラインフェルター症候群、神経線維腫症、フェニルケトン尿症、多発性嚢胞腎１（ＰＫＤ１）又は２（ＰＫＤ２）、プラダー－ウィリー症候群、鎌状赤血球症、テイ－サックス病、ターナー症候群が挙げられる。

【０２０５】
本発明によって治療することができる更なる疾患状態又は病態としては、アルツハイマー病、筋萎縮性側索硬化症（ルーゲーリック病）、神経性無食欲症、不安障害、アテローム性動脈硬化症、注意欠陥多動性障害、自閉症、双極性障害、慢性疲労症候群、慢性閉塞性肺疾患、クローン病、冠状動脈性心疾患、認知症、鬱病、１型糖尿病、２型糖尿病、癲癇、ギラン－バレー症候群、過敏性腸症候群、ループス、メタボリックシンドローム、多発性硬化症、心筋梗塞、肥満、強迫性障害、パニック障害、パーキンソン病、乾癬、関節リウマチ、サルコイドーシス、統合失調症、脳卒中、閉塞性血栓性血管炎、トゥレット症候群、血管炎が挙げられる。

【０２０６】
本発明によって治療することができる更に付加的な疾患状態又は病態としては、特に無セルロプラスミン血症、軟骨無形成症ＩＩ型、軟骨形成不全、尖頭症、ゴーシェ病２型、急性間欠性ポルフィリン症、カナバン病、大腸腺腫性ポリポーシス、ＡＬＡデヒドラターゼ欠損症、アデニロコハク酸リアーゼ欠損症、副腎性器症候群、副腎白質ジストロフィー、ＡＬＡ－Ｄポルフィリン症、ＡＬＡデヒドラターゼ欠損症、アルカプトン尿症、アレキサンダー病、アルカプトン尿性組織褐変症、α１－アンチトリプシン欠損症、α－１プロテイナーゼ阻害剤欠損症、肺気腫、筋萎縮性側索硬化症、アルストレーム症候群、アレキサンダー病、エナメル質形成不全症、ＡＬＡデヒドラターゼ欠損症、アンダーソン－ファブリー病、アンドロゲン不応症、貧血、びまん性体部被角血管腫、網膜血管腫症（フォンヒッペル－リンドウ病）、アペール症候群、クモ指症（マルファン症候群）、スティックラー症候群、先天性多発性関節弛緩症（エーラス－ダンロス症候群＃多発性関節弛緩型）、毛細血管拡張性運動失調症、レット症候群、原発性肺高血圧、サンドホフ病、神経線維腫症ＩＩ型、ベーレ－スティーブンソン脳回状頭皮症候群、家族性地中海熱、ベンジャミン症候群、β－サラセミア、両側性聴神経線維腫症（神経線維腫症ＩＩ型）、第Ｖ因子ライデン栓友病、ブロッホ－サルツバーガー症候群（色素失調症）、ブルーム症候群、Ｘ連鎖鉄芽球性貧血、ボンネヴィー－ウルリッヒ症候群（ターナー症候群）、ブルヌヴィーユ病（結節性硬化症）、プリオン病、バート－ホッグ－デュベ症候群、骨粗鬆症（骨形成不全症）、幅広母指－母趾症候群（Broad Thumb-Hallux syndrome）（ルビンシュタイン－テイビ症候群）、青銅色糖尿病／青銅色肝硬変（Bronzed Cirrhosis）（ヘモクロマトーシス）、球脊髄型筋萎縮症（ケネディ病）、ビュルガー－グリュッツ症候群（リポタンパク質リパーゼ欠損症）、ＣＧＤ慢性肉芽腫症、屈曲肢異形成症、ビオチニダーゼ欠損症、心筋症（ヌーナン症候群）、猫鳴き症候群、ＣＡＶＤ（先天性精管欠損症）、ケイラー心臓顔症候群（ＣＢＡＶＤ）、ＣＥＰ（先天性赤芽球性ポルフィリン症）、嚢胞性線維症、先天性甲状腺機能低下症、軟骨形成異常症候群（軟骨形成不全）、耳脊椎巨大骨端異形成症、レッシュ－ナイハン症候群、ガラクトース血症、エーラス－ダンロス症候群、致死性異形成症、コフィン－ローリー症候群、コケイン症候群（家族性腺腫性ポリポーシス）、先天性赤芽球性ポルフィリン症、先天性心疾患、メトヘモグロビン血症／先天性メトヘモグロビン血症、軟骨形成不全、Ｘ連鎖鉄芽球性貧血、結合組織病、円錐動脈幹異常顔貌症候群、クーリー貧血症（β－サラセミア）、銅蓄積症（ウィルソン病）、銅輸送病（Copper transport disease）（メンケス病）、遺伝性コプロポルフィリン症、カウデン症候群、頭蓋顔面関節異常（クルーゾン症候群）、クロイツフェルト－ヤコブ病（プリオン病）、コケイン症候群、カウデン症候群、クルシュマン－バッテン－シュタイナート症候群（筋強直性ジストロフィー）、ベーレ－スティーブンソン脳回状頭皮症候群、原発性高シュウ酸尿症、脊椎骨端骨幹端異形成症（ストラドウィック型）、デュシェンヌ及びベッカー型筋ジストロフィー（ＤＢＭＤ）、アッシャー症候群、ドグルーシー症候群及びデジェリン－ソッタス症候群を含む退行性神経疾患、発達障害、遠位型脊髄性筋萎縮症Ｖ型、アンドロゲン不応症、びまん性グロボイド体硬化症（クラッベ病）、ディジョージ症候群、ジヒドロテストステロン受容体欠損症、アンドロゲン不応症、ダウン症候群、小人症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球型５－アミノレブリン酸合成酵素欠損症、赤芽球性ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリン症、赤血球産生性ウロポルフィリン

症、フリードライヒ運動失調症－家族性発作性多漿膜炎、晩発性皮膚、家族性圧過敏性ニューロパチー、原発性肺高血圧（ＰＰＨ）、膵臓線維性嚢胞、脆弱Ｘ症候群、ガラクトース血症、遺伝性脳障害、巨細胞性肝炎（新生児ヘモクロマトーシス）、グレンブラッド－ストランドベリー症候群（弾力繊維性仮性黄色腫）、ギュンター病（先天性赤芽球性ポルフィリン症）、ヘモクロマトーシス、ハルグレン症候群、鎌状赤血球貧血、血友病、肝性骨髄性ポルフィリン症（ＨＥＰ）、ヒッペル－リンドウ病（フォンヒッペル－リンドウ病）、ハンチントン病、ハッチンソン－ギルフォード－プロジェリア症候群（早老症）、高アンドロゲン症、軟骨低形成症、低色素性貧血、Ｘ連鎖重症複合免疫不全症を含む免疫系障害、インスレー－アストリー症候群、ジャクソン－ワイス症候群、ジュベール症候群、レッシュ－ナイハン症候群、ジャクソン－ワイス症候群、高シュウ酸尿症を含む腎疾患、クラインフェルター症候群、クニースト異形成症、まだら認知症、ランガー－サルディーノ軟骨無形成症、毛細血管拡張性運動失調症、リンチ症候群、リシルヒドロキシラーゼ欠損症、マチャド－ジョセフ病、クニースト異形成症を含む代謝障害、マルファン症候群、運動障害、モワット－ウィルソン症候群、嚢胞性線維症、ムエンケ症候群、多発性神経線維腫症、ナンス－インスレー症候群、ナンス－スウィーニー軟骨異形成症、ニーマン－ピック病、ノアク症候群（ファイファー症候群）、オスラー－ウェーバー－ランジュ病、ポイツ－ジェガース症候群、多発性嚢胞腎、多骨性線維性骨異形成（マッキューン－オールブライト症候群）、ポイツ－ジェガース症候群、プラダー－ラープハルト－ウィリー症候群、ヘモクロマトーシス、原発性高尿酸血症（レッシュ－ナイハン症候群）、原発性肺高血圧、原発性老年性変性認知症、プリオン病、早老症（ハッチンソンギルフォードプロジェリア症候群）、慢性遺伝性進行性舞踏病（ハンチントン）（ハンチントン病）、進行性筋萎縮症、脊髄性筋萎縮症、プロピオン酸血症、プロトポルフィリン症、近位型筋強直性ジストロフィー、肺動脈性肺高血圧症、ＰＸＥ（弾力繊維性仮性黄色腫）、Ｒｂ（網膜芽細胞腫）、レックリングハウゼン病（神経線維腫症Ｉ型）、再発性多発性漿膜炎、網膜障害、網膜芽細胞腫、レット症候群、３型ＲＦＡＬＳ、リッカー症候群、ライリー－デイ症候群、ルシー－レビー症候群、発達遅滞及び黒色表皮腫を伴う重度の軟骨形成不全（ＳＡＤＤＡＮ）、リー－フラウメニ症候群、肉腫、乳房、白血病及び副腎（sarcoma, breast, leukemia, and adrenal gland）（ＳＢＬＡ）症候群、結節性硬化症（sclerosis tuberose (tuberous sclerosis)）、ＳＤＡＴ、先天性ＳＥＤ（先天性脊椎骨端骨異形成症）、ストラドウィック型ＳＥＤ（ストラドウィック型脊椎骨端骨幹端異形成症）、ＳＥＤｃ（先天性脊椎骨端骨異形成症）、ストラドウィック型ＳＥＭＤ（ストラドウィック型脊椎骨端骨幹端異形成症）、シュプリンツェン症候群、皮膚色素沈着障害、スミス－レムリ－オピッツ症候群、南アフリカ遺伝性ポルフィリン症（異型ポルフィリン症）、乳児発症上行性遺伝性痙性麻痺、言語及びコミュニケーション障害、スフィンゴリピドーシス、テイ－サックス病、脊髄小脳失調、スティックラー症候群、脳卒中、アンドロゲン不応症、テトラヒドロビオプテリン欠損症、β－サラセミア、甲状腺疾患、ソーセージ様ニューロパチー（遺伝性圧脆弱性ニューロパチー）、トリーチャーコリンズ症候群、トリプロＸ症候群（トリプルＸ症候群）、トリソミー２１（ダウン症候群）、トリソミーＸ、ＶＨＬ症候群（フォンヒッペル－リンドウ病）、視力障害及び失明（アルストレーム症候群）、フロリク病、ワールデンブルグ症候群、ワールブルグ－ショー－フレデリウス症候群、ウォルフ－ヒルシュホーン症候群、ウォルフ周期性疾患、ヴァイセンバッハー－ツヴァイミューラー症候群、並びに色素性乾皮症が挙げられる。

【０２０７】

或る特定の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、多発性骨髄腫の治療が提供される。別の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、化合物を患者に投与することを含む多発性骨髄腫を治療する治療に使用される。

【０２０８】
或る特定の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、多発性骨髄腫の進行を管理するための治療が提供される。別の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグは、化合物を患者に投与することを含む多発性骨髄腫の進行を管理する治療に使用される。
【０２０９】
以前に治療を受けていない患者に加えて、以前に多発性骨髄腫の治療を受けたが、標準療法に応答しない患者の治療も提供される。外科手術を受けていない患者に加えて、多発性骨髄腫を治療するために外科手術を受けた患者の付加的な治療が提供される。移植療法を受けていない患者に加えて、以前に移植療法を受けた患者の治療も提供される。
【０２１０】
或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は野生型癌であり、「野生型」という用語は、以前に有効であった治療に対する耐性（すなわち、再発性癌）を発達させていない癌、抵抗性（すなわち、難治性癌）を付与する突然変異を有さない癌を指す。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は再発性癌である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は難治性癌である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の癌である。
【０２１１】
或る特定の実施形態では、癌は、切除不可能である。他の実施形態では、癌は、切除可能である。癌が切除可能である場合、本明細書に記載される方法を、癌を切除するための外科手術の有無にかかわらず実行することができる。或る特定の実施形態では、癌患者は、組織学的及び／又は細胞学的に確認された癌、例えば、組織学的又は細胞学的に確認された非ホジキンリンパ腫又は多発性骨髄腫を有する。
【０２１２】
本明細書に記載される化合物、例えば、化合物１又はその薬学的に許容可能な塩は、再発性、難治性、又は抵抗性である多発性骨髄腫又は非ホジキンリンパ腫の治療又は管理に投与することができる。幾つかの実施形態では、障害は原発性、続発性、３回、４回又は５回再発している。或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を使用して、微小残存病変（ＭＲＤ）を軽減、維持、又は排除することができる。
【０２１３】
化合物１を用いて治療することができる多発性骨髄腫のタイプとしては、意義不明の単クローン性高ガンマグロブリン血症（ＭＧＵＳ）、低リスク、中間リスク又は高リスクの多発性骨髄腫、新たに診断された多発性骨髄腫（低リスク、中間リスク又は高リスクの新たに診断された多発性骨髄腫を含む）、移植適応及び移植非適応の多発性骨髄腫、くすぶり型（無痛性）多発性骨髄腫（低リスク、中間リスク又は高リスクのくすぶり型多発性骨髄腫を含む）、活動性多発性骨髄腫、孤立性形質細胞腫、形質細胞白血病、中枢神経系多発性骨髄腫、軽鎖骨髄腫、非分泌性骨髄腫、免疫グロブリンＤ骨髄腫、並びに免疫グロブリンＥ骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。化合物１を用いて治療することができる多発性骨髄腫の他のタイプとしては、免疫グロブリンＡ骨髄腫、免疫グロブリンＭ骨髄腫、及び免疫グロブリンＧ骨髄腫が挙げられる
【０２１４】
或る特定の実施形態において、導入療法として、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、多発性骨髄腫を治療又は管理するための治療が提供される。
【０２１５】
或る特定の実施形態において、地固め療法として、任意に組成物を形成するための薬学

的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、多発性骨髄腫を治療又は管理するための治療が提供される。

【０２１６】

或る特定の実施形態において、維持療法として、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、多発性骨髄腫を治療又は管理する方法が提供される。

【０２１７】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は形質細胞白血病である。

【０２１８】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は高リスク多発性骨髄腫である。幾つかの実施形態において、高リスク多発性骨髄腫は、再発性又は難治性である。或る特定の実施形態において、高リスク多発性骨髄腫は、最初の治療の１２ヶ月以内に再発している。別の実施形態において、高リスク多発性骨髄腫は遺伝的異常、例えばｄｅｌ（１７／１７ｐ）及びｔ（１４；１６）（ｑ３２；ｑ３２）の１つ以上を特徴とする。幾つかの実施形態において、高リスク多発性骨髄腫は１種、２種又は３種の以前の治療に対して再発性又は難治性である。

【０２１９】

幾つかの実施形態において、多発性骨髄腫は、移植適応の新たに診断された多発性骨髄腫である。他の実施形態において、多発性骨髄腫は、移植非適応の新たに診断された多発性骨髄腫である。

【０２２０】

幾つかの実施形態において、多発性骨髄腫は、初期治療後に早期進行（例えば１２ヶ月未満）を示す。他の実施形態において、多発性骨髄腫は、自家幹細胞移植後に早期進行（例えば１２ヶ月未満）を示す。別の実施形態において、多発性骨髄腫は、レナリドミドに対して難治性である。別の実施形態において、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して難治性である。幾つかのかかる実施形態において、多発性骨髄腫は、ポマリドミドに対して難治性であることが予測される（例えば分子特性評価による）。別の実施形態において、多発性骨髄腫は、３種以上の治療に対して再発性又は難治性であり、プロテアソーム阻害剤（例えばボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブ又はマリゾミブ）及び免疫調節化合物（例えばサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミド又はアバドミド）に曝露されているか、又はプロテアソーム阻害剤及び免疫調節化合物に対して二重難治性である。更に他の実施形態において、多発性骨髄腫は、例えばＣＤ３８モノクローナル抗体（ＣＤ３８　ｍＡｂ、例えばダラツムマブ又はイサツキシマブ）、プロテアソーム阻害剤（例えばボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ又はマリゾミブ）及び免疫調節化合物（例えばサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミド又はアバドミド）を含む３種以上の以前の療法に対して再発性若しくは難治性であるか、又はプロテアソーム阻害剤若しくは免疫調節化合物及びＣＤ３８　ｍＡｂに対して二重難治性である。更に他の実施形態において、多発性骨髄腫は三重難治性であり、例えば多発性骨髄腫は、プロテアソーム阻害剤（例えばボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、オプロゾミブ又はマリゾミブ）、免疫調節化合物（例えばサリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、イベルドミド又はアバドミド）、及び本明細書に記載されるもう１つの活性剤に対して難治性である。

【０２２１】

別の態様では、癌は、下方制御されたセレブロンレベルを有する。或る特定の実施形態では、癌は、レナリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。或る特定の実施形態では、癌は、ポマリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。

【０２２２】

別の態様では、多発性骨髄腫は、下方制御されたセレブロンレベルを有する。或る特定の実施形態では、多発性骨髄腫は、レナリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。或る特定の実施形態では、多発性骨髄腫は、ポマリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。

【０２２３】

別の態様では、非ホジキンリンパ腫は、下方制御されたセレブロンレベルを有する。或る特定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、レナリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。或る特定の実施形態では、非ホジキンリンパ腫は、ポマリドミドによる事前治療後に下方制御されたセレブロン濃度を有する。

【０２２４】

或る特定の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、腎機能障害又はその症状を有する患者において再発性又は難治性の多発性骨髄腫を治療又は管理するための治療が提供される。

【０２２５】

別の実施形態において、虚弱患者において再発性又は難治性の多発性骨髄腫を管理するための治療であって、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含み、虚弱患者が導入療法への非適応又はデキサメタゾン治療に対する不耐性を特徴とする、治療が提供される。他の実施形態において、虚弱患者は高齢であり、例えば６５歳を超える。

【０２２６】

別の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、第四次（fourth line）の再発性又は難治性の多発性骨髄腫を管理するための治療が提供される。

【０２２７】

別の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、新たに診断された移植非適応の多発性骨髄腫を管理するための治療が提供される。

【０２２８】

別の実施形態において、別の療法又は移植後の維持療法として、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、新たに診断された移植非適応の多発性骨髄腫を管理するための治療が提供される。

【０２２９】

別の実施形態において、任意に組成物を形成するための薬学的に許容可能な担体中の本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、同位体アナログ若しくはプロドラッグを患者に有効量投与することを含む、１種、２種又は３種の以前の治療に対して再発性又は難治性の高リスク多発性骨髄腫を管理するための治療が提供される。

【０２３０】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の非ホジキンリンパ腫である。

【０２３１】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性

の多発性骨髄腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性多発性骨髄腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性多発性骨髄腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の多発性骨髄腫である。

【０２３２】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性非ホジキンリンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の非ホジキンリンパ腫である。

【０２３３】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２３４】

或る特定の実施形態では、化合物１はＰＴＣＬ－ＮＯＳ（すなわち、特定されていないＰＴＣＬ）の治療のために投与される。他の実施形態では、化合物１は、例えば未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＣＬ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、節外性ナチュラルキラー（ＮＫ）細胞／Ｔ細胞リンパ腫といった特定のサブタイプを有するＰＴＣＬの治療に投与される。

【０２３５】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{+}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{+}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{+}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{+}$）である。

【０２３６】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{-}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{-}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{-}$）である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{-}$）である。

【０２３７】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２３８】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の未分化大細胞型リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性未分化大細胞型リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性未分化大細胞型リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の未分化大細胞型リンパ腫である。

【０２３９】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性のマントル細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性マントル細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性マントル細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性のマントル細胞リンパ腫である。

【０２４０】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の濾胞性リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性濾胞性リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性濾胞性リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の濾胞性リンパ腫である。

【０２４１】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の濾胞性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性濾胞性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性濾胞性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の濾胞性Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２４２】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性の末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。

【０２４３】

或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性及び／又は難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、難治性びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。或る特定の実施形態では、本発明によって治療される障害は、再発した難治性のびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である。

【０２４４】

或る特定の実施形態では、化合物１は、濾胞性Ｔ細胞リンパ腫の治療に有効な量でそれを必要とする患者に投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫の治療に有効な量でそれを必要とする患者に投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{-}$）を治療するために有効な量でそれを必要とする患者に投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、全身性未分化大細胞型リンパ腫（ＡＬＫ$^{+}$）を治療するために有効な量でそれを必要とする患者に投与される。

【０２４５】

本明細書に記載される化合物で治療され得る非ホジキンリンパ腫の追加の例としては、ダブルヒットリンパ腫、トリプルヒットリンパ腫、ＭＡＬＴの節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、及び骨髄系統リンパ腫が挙げられる。

【０２４６】

顕著な突然変異を伴うＩＫＺＦ１／ＩＫＺＦ３媒介性癌の治療

或る特定の実施形態では、化合物１が、１つ以上の突然変異を有するタンパク質によって媒介される癌、例えば、１つ以上の突然変異を有するタンパク質によって媒介される多発性骨髄腫を治療するために有効な量で投与される。

【０２４７】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は遺伝的異常、例えば、限定されるものではないが、サイクリンＤ転座（例えばｔ（１１；１４）（ｑ１３；ｑ３２）

、ｔ（６；１４）（ｐ２１；３２）、ｔ（１２；１４）（ｐ１３；ｑ３２）又はｔ（６；２０））、ＭＭＳＥＴ転座（例えばｔ（４；１４）（ｐ１６；ｑ３２））、ＭＡＦ転座（例えばｔ（１４；１６）（ｑ３２；ａ３２）、ｔ（２０；２２）、ｔ（１６；２２）（ｑ１１；ｑ１３）又はｔ（１４；２０）（ｑ３２；ｑ１１））、又は他の染色体因子（例えば１７ｐ１３又は染色体１３の欠失、ｄｅｌ（１７／１７ｐ）、非高二倍体及び（１ｑ）増幅）を特徴とする多発性骨髄腫の治療又は管理に有効量で投与することができる。

【０２４８】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はｐ５３突然変異を有する。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＱ３３１突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＲ２７３Ｈ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＫ１３２突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＫ１３２Ｎ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＲ３３７突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＲ３３７Ｌ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＷ１４６突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＳ２６１突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＳ２６１Ｔ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＥ２８６突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＥ２８６Ｋ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＲ１７５突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＲ１７５Ｈ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＥ２５８突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＥ２５８Ｋ突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＡ１６１突然変異である。或る特定の実施形態において、ｐ５３突然変異はＡ１６１Ｔ突然変異である。

【０２４９】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、ｐ５３のホモ接合欠失を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、野生型ｐ５３のホモ接合欠失を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は野生型ｐ５３を有する。

【０２５０】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、１つ以上の発癌ドライバーの活性化を示す。或る特定の実施形態において、１つ以上の発癌ドライバーはＣ－ＭＡＦ、ＭＡＦＢ、ＦＧＦＲ３、ＭＭｓｅｔ、サイクリンＤ１及びサイクリンＤからなる群から選択される。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、Ｃ－ＭＡＦの活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、ＭＡＦＢの活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＣ－ＭＡＦ、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、サイクリンＤ１の活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、ＭＡＦＢ及びサイクリンＤ１の活性化を示す。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、サイクリンＤの活性化を示す。

【０２５１】

或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は、１つ以上の染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（１４；１６）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（１４；２０）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（４；１４）である。或る特定の実施形態において、染色体転座は、ｔ（４；１４）及びｔ（１４；１６）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（１１；１４）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（６；２０）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（２０；２２）である。或る特定の実施形態において、染色体転座は、ｔ（６；２０）及びｔ（２０；２２）である。或る特定の実施形態において、染色体転座はｔ（１６；２２）である。或る特定の実施形態において、染色体転座は、ｔ（１４；１６）及びｔ（１６；２２）である。或る特定の実施形態において、染色体転座は、ｔ（１４；２０）及びｔ（１１；１４）である。

【０２５２】
或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＱ３３１　ｐ５３突然変異、Ｃ－ＭＡＦの活性化、及びｔ（１４；１６）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はｐ５３のホモ接合欠失、Ｃ－ＭＡＦの活性化、及びｔ（１４；１６）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＫ１３２Ｎ　ｐ５３突然変異、ＭＡＦＢの活性化、及びｔ（１４；２０）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は野生型ｐ５３、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化、並びにｔ（４；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は野生型ｐ５３、Ｃ－ＭＡＦの活性化、及びｔ（１４；１６）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はｐ５３のホモ接合欠失、ＦＧＦＲ３、ＭＭｓｅｔ及びＣ－ＭＡＦの活性化、並びにｔ（４；１４）及びｔ（１４；１６）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はｐ５３のホモ接合欠失、サイクリンＤ１の活性化、及びｔ（１１；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＲ３３７Ｌ　ｐ５３突然変異、サイクリンＤ１の活性化、及びｔ（１１；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＷ１４６　ｐ５３突然変異、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化、並びにｔ（４；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＳ２６１Ｔ　ｐ５３突然変異、ＭＡＦＢの活性化、並びにｔ（６；２０）及びｔ（２０；２２）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＥ２８６Ｋ　ｐ５３突然変異、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化、並びにｔ（４；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＲ１７５Ｈ　ｐ５３突然変異、ＦＧＦＲ３及びＭＭｓｅｔの活性化、並びにｔ（４；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＥ２５８Ｋ　ｐ５３突然変異、Ｃ－ＭＡＦの活性化、並びにｔ（１４；１６）及びｔ（１６；２２）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫は野生型ｐ５３、ＭＡＦＢ及びサイクリンＤ１の活性化、並びにｔ（１４；２０）及びｔ（１１；１４）での染色体転座を有する。或る特定の実施形態において、多発性骨髄腫はＡ１６１Ｔ　ｐ５３突然変異、サイクリンＤの活性化、及びｔ（１１；１４）での染色体転座を有する。
【０２５３】
併用療法
化合物１形態Ｉ又は化合物１形態Ｉを含むか若しくは化合物１形態Ｉから調製された医薬組成物、又は本明細書に記載される新たな投与レジメンの一部としての化合物１は、本明細書に記載される障害を有する宿主、例えばヒトを治療するために、有効量を単独で又は組み合わせて投与され得る。或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、追加の生物活性剤と共に投与する。
【０２５４】
「生物活性剤」という用語は、療法の所望の結果を達成するために本発明の化合物と組み合わせて又は交互に投与することができる、本発明による化合物以外の作用物質を記載するために使用される。或る特定の実施形態において、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物及び生物活性剤は、それらが重複する期間中にｉｎ　ｖｉｖｏで活性な、例えばＣｍａｘ、Ｔｍａｘ、ＡＵＣ又は他の薬物動態パラメーターが重複する期間を有するように投与される。別の実施形態において、重複する薬物動態パラメーターを有しないが、一方が他方の治療効力に対して治療的影響を有する、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物及び生物活性剤がそれを必要とする宿主に投与される。
【０２５５】
本明細書で用いられるように、化合物を他の化合物と組み合わせて投与する場合、この組合せは、１つの剤形として、又は複数の剤形として同時に又は異なる時に投与されてもよい。さらに、組み合わせて投与される化合物は、異なる投薬スケジュールで投与されてもよい。例えば、化合物１とデキサメタゾンの組合せは、２８日間の治療サイクルにおいて、化合物１を１日１回２１日連続して投与し、治療サイクル中にデキサメタゾンを週１

回投与する治療レジメンにより達成され得る。代替の投薬スケジュールとしては、２８日間の治療サイクルにおいて、化合物１を１日１回１４日間連続して投与し、治療サイクル中にデキサメタゾンを週１回投与するか、又は２８日間の治療サイクルにおいて、化合物１を週３回、２週間若しくは３間連続して投与し、治療サイクル中にデキサメタゾンを週１回投与することが挙げられる。

【０２５６】

コルチコステロイド

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はコルチコステロイドと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾンである。

【０２５７】

治験薬（複数の場合もある）	投与製剤	投薬レベル（複数の場合もある）	頻度	投与経路
化合物１	カプセル剤 又は錠剤	表Ａ	QD 21/7 又はQD 14/14	経口
７５歳以下 デキサメタゾン	錠剤	40mg	週に１回（ＱＷ）、１日目、８日目、１５日目、２２日目	経口
７５歳超 デキサメタゾン	錠剤	20mg	週に１回（ＱＷ）、１日目、８日目、１５日目及び２２日目	経口

【０２５８】

或る特定の態様では、化合物１は、別の生物活性剤と組み合わせて（例えば週に１回デキサメタゾンを投与）、２８日サイクルごとに１４／１４又は２１／７の投薬スケジュールによりＱＤで投薬される。或る特定の実施形態では、７５歳以下の成人に対するデキサメタゾンの用量は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に４０ｍｇ　ＱＷである。或る特定の実施形態では、７５歳超の成人に対するデキサメタゾンの用量は、２８日サイクルの１日目、８日目、１５日目、及び２２日目に２０ｍｇ　ＱＷである。或る特定の態様では、化合物１は、別の生物活性剤と組み合わせて（例えば週に１回デキサメタゾンを投与）、２１日サイクルごとに７／１４の投薬スケジュールによりＱＤで投薬される。或る特定の実施形態では、７５歳以下の成人に対するデキサメタゾンの用量は、２１日サイクルの１日目、８日目、及び１５日目に４０ｍｇ　ＱＷである。或る特定の実施形態では、７５歳超の成人に対するデキサメタゾンの用量は、２１日サイクルの１日目、８日目、及び１５日目に２０ｍｇ　ＱＷである。

【０２５９】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載のモルフィック形態又は医薬組成物は、コルチコステロイドと組み合わせて投与される。コルチコステロイドの非限定的な例としては、デキサメタゾン、プレドニゾン、フルドロコルチゾン、ヒドロコルチゾン、コルチゾン、ベタメタゾン、メチルプレドニゾロンが挙げられる。

【０２６０】

或る特定の実施形態では、コルチコステロイドはデキサメタゾンである。

【０２６１】

コルチコステロイドの更なる非限定的な例としては、コルチコステロン、アルドステロン、プレドニゾロン、トリアムシノロン、ブデソニド、デフラザコート、フルゲストン、フルオロメトロン、メドリゾン、酢酸プレベジオロン、クロロプレドニゾン、クロプレドノール、ジフルプレドネート、フルオシノロン、フルペロロン、酢酸フルペロロン、フル

プレドニゾロン、ロテプレドノール、プレドニカルベート、チキソコルトール、アルクロメタゾン、ジプロピオン酸アルクロメタゾン、ベクロメタゾン、クロベタゾール、クロベタゾン、クロコルトロン、デソキシメタゾン、ジフロラゾン、二酢酸ジフロラゾン、ジフルオコルトロン、吉草酸ジフルオコルトロン、フルプレドニデン、酢酸フルプレドニデン、フルチカゾン、フルチカゾンフロエート、ハロメタゾン、メプレドニゾン、モメタゾン、モメタゾンフロエート、パラメタゾン、プレドニリデン、リメキソロン、ウロベタゾール、アムシノニド、シクレソニド、デソニド、ホルモコータル、フルクロロロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロキシコルチド、フルニソリド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノニド、ハルシノニド、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、コルチバゾール、ＲＵ－２８３６２、デキサメタゾンアセフレート、酢酸デキサメタゾン、デキサメタゾンシペシレート、デキサメタゾンジエチルアミノアセテート、ジプロピオン酸デキサメタゾン、イソニコチン酸デキサメタゾン、リノール酸デキサメタゾン、メタスルホ安息香酸デキサメタゾン、パルミチン酸デキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ピバル酸デキサメタゾン、コハク酸デキサメタゾン、硫酸デキサメタゾン、デキサメタゾンテブテート、デキサメタゾントロキスンデート、及び吉草酸デキサメタゾンが挙げられる。

【０２６２】

キナーゼ阻害剤

或る特定の実施形態では、生物活性剤はキナーゼ阻害剤、例えばブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤である。或る特定の実施形態では、キナーゼ阻害剤は、ホスホイノシチド３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）阻害剤、ブルトン型チロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、又は脾臓チロシンキナーゼ（Ｓｙｋ）阻害剤、又はそれらの組合せから選択される。

【０２６３】

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＢＴＫ阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はイブルチニブである。或る特定の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はアカラブルチニブである。或る特定の実施形態では、化合物１はＢＴＫ阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤はザヌブルチニブである。或る特定の実施形態では、化合物１はイブルチニブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はザヌブルチニブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はアカラブルチニブと組み合わせて投与される。

【０２６４】

或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した癌を有する患者に投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した癌を治療するためにイブルチニブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、脳に転移した癌を治療するためにリツキシマブと組み合わせて投与される。

【０２６５】

ＢＴＫ阻害剤の例としては、イブルチニブ（ＰＣＩ－３２７６５としても知られる）（Ｉｍｂｒｕｖｉｃａ（商標））（１－［（３Ｒ）－３－［４－アミノ－３－（４－フェノキシ－フェニル）ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－１－イル］ピペリジン－１－イル］プロパ－２－エン－１－オン）、ジアニリノピリミジン系阻害剤、例えばＡＶＬ－１０１及びＡＶＬ－２９１／２９２（Ｎ－（３－（（５－フルオロ－２－（（４－（２－メトキシエトキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）アクリルアミド）（Avila Therapeutics）（米国特許出願公開第２０１１／０１１７０７３号（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、ダサチニブ（［Ｎ－（２－クロロ－６－メチルフェニル）－２－（６－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）－２－メチルピリミジン－４－イルアミノ）チアゾール－５－カルボキサミド］）、ＬＦＭ－Ａ１３（α－シアノ－β－ヒドロキシ－β－メチル－Ｎ－（２，５－ジブロモフェニル）プロペンアミド）、ＧＤＣ－０８３４（［Ｒ－Ｎ－（３－（６－（４－（１，４－ジメチル－３－オキソピペラジン－２－イル）フェニルアミノ

）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－イル）－２－メチルフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド］）、ＣＧＩ－５６０　４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（３－（８－（フェニルアミノ）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ベンズアミド、ＣＧＩ－１７４６（４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－Ｎ－（２－メチル－３－（４－メチル－６－（（４－（モルホリン－４－カルボニル）フェニル）アミノ）－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－イル）フェニル）ベンズアミド）、ＣＮＸ－７７４（４－（４－（（４－（（３－アクリルアミドフェニル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）－Ｎ－メチルピコリンアミド）、ＣＴＡ０５６（７－ベンジル－１－（３－（ピペリジン－１－イル）プロピル）－２－（４－（ピリジン－４－イル）フェニル）－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｇ］キノキサリン－６（５Ｈ）－オン）、ＧＤＣ－０８３４（（Ｒ）－Ｎ－（３－（６－（（４－（１，４－ジメチル－３－オキソピペラジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－イル）－２－メチルフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）、ＧＤＣ－０８３７（（Ｒ）－Ｎ－（３－（６－（（４－（１，４－ジメチル－３－オキソピペラジン－２－イル）フェニル）アミノ）－４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロピラジン－２－イル）－２－メチルフェニル）－４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン－２－カルボキサミド）、ＨＭ－７１２２４、ＡＣＰ－１９６、ＯＮＯ－４０５９（Ono Pharmaceuticals）、ＰＲＴ０６２６０７（４－（（３－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェニル）アミノ）－２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－アミノシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド塩酸塩）、ＱＬ－４７（１－（１－アクリロイルインドリン－６－イル）－９－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）ベンゾ［ｈ］［１，６］ナフチリジン－２（１Ｈ）－オン）及びＲＮ４８６（６－シクロプロピル－８－フルオロ－２－（２－ヒドロキシメチル－３－｛１－メチル－５－［５－（４－メチル－ピペラジン－１－イル）－ピリジン－２－イルアミノ］－６－オキソ－１，６－ジヒドロ－ピリジン－３－イル｝－フェニル）－２Ｈ－イソキノリン－１－オン）、並びにＢＴＫ活性を阻害することが可能な他の分子、例えばAkinleye et ah, Journal of Hematology & Oncology, 2013, 6:59（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）に開示されるＢＴＫ阻害剤が挙げられる。

【０２６６】

或る特定の実施形態では、ＢＴＫ阻害剤は、アカラブルチニブ、スペブルチニブ、ザヌブルチニブ、ＬＯＸＯ－３０５、エボブルチニブ、ＴＧ－１７０１、トレブルチニブ、ＢＩＩＢ０９１、ＤＺＤ－９００８、ＨＺ－Ａ－０１８、オレラブルチニブ、ＡＣ００５８ＴＡ、ＳＮ１０１１、リルザブルチニブ、ＡＲＱ　５３１、ＤＴＲＭＷＸＨＳ－１２、ＪＮＪ－６４２６４６８１、ブラネブルチニブ、及びフェネブルチニブから選択される。或る特定の実施形態では、化合物１は、アカラブルチニブ、スペブルチニブ、ザヌブルチニブ、ＬＯＸＯ－３０５、エボブルチニブ、ＴＧ－１７０１、トレブルチニブ、ＢＩＩＢ０９１、ＤＺＤ－９００８、ＨＺ－Ａ－０１８、オレラブルチニブ、ＡＣ００５８ＴＡ、ＳＮ１０１１、リルザブルチニブ、ＡＲＱ　５３１、ＤＴＲＭＷＸＨＳ－１２、ＪＮＪ－６４２６４６８１、ブラネブルチニブ、及びフェネブルチニブから選択されるＢＴＫ阻害剤と組み合わせて投与される。

【０２６７】

ＰＩ３キナーゼ阻害剤の例としては、ワートマニン、デメトキシビリジン、ペリホシン、イデラリシブ、ピクチリシブ、Ｐａｌｏｍｉｄ　５２９、ＺＳＴＫ４７４、ＰＷＴ３３５９７、ＣＵＤＣ－９０７及びＡＥＺＳ－１３６、デュベリシブ（duvelisib）、ＧＳ－９８２０、ＢＫＭ１２０、ＧＤＣ－００３２（タセリシブ）、（２－［４－［２－（２－イソプロピル－５－メチル－１，２，４－トリアゾール－３－イル）－５，６－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｄ］［１，４］ベンゾオキサゼピン－９－イル］ピラゾール－１－イル］－２－メチルプロパンアミド）、ＭＬＮ－１１１７（（２Ｒ）－１－フェノキシ－

２－ブタニル水素（Ｓ）－メチルホスホネート；又はメチル（オキソ）｛［（２Ｒ）－１－フェノキシ－２－ブタニル］オキシ｝ホスホニウム））、ＢＹＬ－７１９（（２Ｓ）－Ｎ１－［４－メチル－５－［２－（２，２，２－トリフルオロ－１，１－ジメチルエチル）－４－ピリジニル］－２－チアゾリル］－１，２－ピロリジンジカルボキシアミド）、ＧＳＫ２１２６４５８（２，４－ジフルオロ－Ｎ－｛２－（メチルオキシ）－５－［４－（４－ピリダジニル）－６－キノリニル］－３－ピリジニル｝ベンゼンスルホンアミド）（オミパリシブ）、ＴＧＸ－２２１（（±）－７－メチル－２－（モルホリン－４－イル）－９－（１－フェニルアミノエチル）－ピリド［１，２－ａ］－ピリミジン－４－オン）、ＧＳＫ２６３６７７１（２－メチル－１－（２－メチル－３－（トリフルオロメチル）ベンジル）－６－モルホリノ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－カルボン酸ジヒドロクロリド）、ＫＩＮ－１９３（（Ｒ）－２－（（１－（７－メチル－２－モルホリノ－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－９－イル）エチル）アミノ）安息香酸）、ＴＧＲ－１２０２／ＲＰ５２６４、ＧＳ－９８２０（（Ｓ）－１－（４－（（２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－７－メチル－４－モヒドロキシプロパン（ｍｏｈｙｄｒｏｘｙｐｒｏｐａｎ）－１－オン）、ＧＳ－１１０１（５－フルオロ－３－フェニル－２－（［Ｓ］）－１－［９Ｈ－プリン－６－イルアミノ］－プロピル）－３Ｈ－キナゾリン－４－オン）、ＡＭＧ－３１９、ＧＳＫ－２２６９５５７、ＳＡＲ２４５４０９（Ｎ－（４－（Ｎ－（３－（（３，５－ジメトキシフェニル）アミノ）キノキサリン－２－イル）スルファモイル）フェニル）－３－メトキシ－４メチルベンズアミド）、ＢＡＹ８０－６９４６（２－アミノ－Ｎ－（７－メトキシ－８－（３－モルホリノプロポキシ）－２，３－ジヒドロイミダゾ［１，２－ｃ］キナズ（ｑｕｉｎａｚ））、ＡＳ　２５２４２４（５－［１－［５－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－フェニル）－フラン－２－イル］－メタ－（Ｚ）－イリデン］－チアゾリジン－２，４－ジオン）、ＣＺ　２４８３２（５－（２－アミノ－８－フルオロ－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－イル）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチルピリジン－３－スルホンアミド）、ブパルリシブ（５－［２，６－ジ（４－モルホリニル）－４－ピリミジニル］－４－（トリフルオロメチル）－２－ピリジンアミン）、ＧＤＣ－０９４１（２－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［４－（メチルスルホニル）－１－ピペラジニル］メチル］－４－（４－モルホリニル）チエノ［３，２－ｄ］ピリミジン）、ＧＤＣ－０９８０（（Ｓ）－１－（４－（（２－（２－アミノピリミジン－５－イル）－７－メチル－４－モルホリノチエノ［３，２－ｄ］ピリミジン－６－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－２－ヒドロキシプロパン－１－オン（ＲＧ７４２２としても知られる））、ＳＦ１１２６（（８Ｓ，１４Ｓ，１７Ｓ）－１４－（カルボキシメチル）－８－（３－グアニジノプロピル）－１７－（ヒドロキシメチル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキソ－１－（４－（４－オキソ－８－フェニル－４Ｈ－クロメン－２－イル）モルホリノ－４－イウム）－２－オキサ－７，１０，１３，１６－テトラアザオクタデカン－１８－オエート）、ＰＦ－０５２１２３８４（Ｎ－［４－［［４－（ジメチルアミノ）－１－ピペリジニル］カルボニル］フェニル］－Ｎ’－［４－（４，６－ジ－４－モルホリニル－１，３，５－トリアジン－２－イル）フェニル］尿素）（ゲダトリシブ）、ＬＹ３０２３４１４、ＢＥＺ２３５（２－メチル－２－｛４－［３－メチル－２－オキソ－８－（キノリン－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｃ］キノリン－１－イル］フェニル｝プロパンニトリル）（ダクトリシブ（ｄａｃｔｏｌｉｓｉｂ））、ＸＬ－７６５（Ｎ－（３－（Ｎ－（３－（３，５－ジメトキシフェニルアミノ）キノキサリン－２－イル）スルファモイル）フェニル）－３－メトキシ－４－メチルベンズアミド）及びＧＳＫ１０５９６１５（５－［［４－（４－ピリジニル）－６－キノリニル］メチレン］－２，４－チアゾリジンジオン）、ＰＸ８８６（［（３ａＲ，６Ｅ，９Ｓ，９ａＲ，１０Ｒ，１１ａＳ）－６－［［ビス（プロパ－２－エニル）アミノ］メチリデン］－５－ヒドロキシ－９－（メトキシメチル）－９ａ，１１ａ－ジメチル－１，４，７－トリオキソ－２，３，３ａ，９，１０，１１－ヘキサヒドロインデノ［４，５ｈ］イソクロメン－１０－イル］アセテート（ソノリシブ（ｓｏｎｏｌｉｓｉｂ）としても知られる））、ＬＹ２９４００２、ＡＺＤ８１８６、ＰＦ－４９８９２１６、ピラ

ラリシブ（pilaralisib）、ＧＮＥ－３１７、ＰＩ－３０６５、ＰＩ－１０３、ＮＵ７４４１（ＫＵ－５７７８８）、ＨＳ　１７３、ＶＳ－５５８４（ＳＢ２３４３）、ＣＺＣ２４８３２、ＴＧ１００－１１５、Ａ６６、ＹＭ２０１６３６、ＣＡＹ１０５０５、ＰＩＫ－７５、ＰＩＫ－９３、ＡＳ－６０５２４０、ＢＧＴ２２６（ＮＶＰ－ＢＧＴ２２６）、ＡＺＤ６４８２、ボクスタリシブ（voxtalisib）、アルペリシブ、ＩＣ－８７１１４、ＴＧＩ１００７１３、ＣＨ５１３２７９９、ＰＫＩ－４０２、コパンリシブ（ＢＡＹ　８０－６９４６）、ＸＬ　１４７、ＰＩＫ－９０、ＰＩＫ－２９３、ＰＩＫ－２９４、３－ＭＡ（３－メチルアデニン）、ＡＳ－２５２４２４、ＡＳ－６０４８５０、アピトリシブ（ＧＤＣ－０９８０；ＲＧ７４２２）、並びに国際公開第２０１４／０７１１０９号に記載の構造が挙げられるが、これらに限定されない。

【０２６８】

Ｓｙｋ阻害剤は、例えばセルデュラチニブ（４－（シクロプロピルアミノ）－２－（（４－（４－（エチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド）、エントスプレチニブ（entospletinib）（６－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－アミン）、フォスタマチニブ（［６－（｛５－フルオロ－２－［（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ］－４－ピリミジニル｝アミノ）－２，２－ジメチル－３－オキソ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル］メチル二水素ホスフェート）、フォスタマチニブ二ナトリウム塩（ナトリウム（６－（（５－フルオロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－３－オキソ－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－４（３Ｈ）－イル）メチルホスフェート）、ＢＡＹ　６１－３６０６（２－（７－（３，４－ジメトキシフェニル）－イミダゾ［１，２－ｃ］ピリミジン－５－イルアミノ）－ニコチンアミドＨＣｌ）、ＲＯ９０２１（６－［（１Ｒ，２Ｓ）－２－アミノ－シクロヘキシルアミノ］－４－（５，６－ジメチル－ピリジン－２－イルアミノ）－ピリダジン－３－カルボン酸アミド）、イマチニブ（Ｇｌｅｅｖａｃ；４－［（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル］－Ｎ－（４－メチル－３－｛［４－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－２－イル］アミノ｝フェニル）ベンズアミド）、スタウロスポリン、ＧＳＫ１４３（２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－４－（ｐ－トリルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド）、ＰＰ２（１－（ｔｅｒｔ－ブチル）－３－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－アミン）、ＰＲＴ－０６０３１８（２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－アミノシクロヘキシル）アミノ）－４－（ｍ－トリルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド）、ＰＲＴ－０６２６０７（４－（（３－（２Ｈ－１，２，３－トリアゾール－２－イル）フェニル）アミノ）－２－（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－アミノシクロヘキシル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド塩酸塩）、Ｒ１１２（３，３’－（（５－フルオロピリミジン－２，４－ジイル）ビス（アザンジイル））ジフェノール）、Ｒ３４８（３－エチル－４－メチルピリジン）、Ｒ４０６（６－（（５－フルオロ－２－（（３，４，５－トリメトキシフェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－２Ｈ－ピリド［３，２－ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン）、ピセアタンノール（３－ヒドロキシレスベラトロール）、ＹＭ１９３３０６（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643を参照されたい）、７－アザインドール、ピセアタンノール、ＥＲ－２７３１９（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、化合物Ｄ（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、ＰＲＴ０６０３１８（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhib

itors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、ルテオリン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、アピゲニン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、ケルセチン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、フィセチン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、ミリセチン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）、モリン（Singh et al. Discovery and Development of Spleen Tyrosine Kinase (SYK) Inhibitors, J. Med. Chem. 2012, 55, 3614-3643（その全体が引用することにより本明細書の一部をなす）を参照されたい）が挙げられる。

【０２６９】

プロテアソーム阻害剤

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はプロテアソーム阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はボルテゾミブである。或る特定の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はイキサゾミブである。或る特定の実施形態では、プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。或る特定の実施形態では、化合物１はプロテアソーム阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はボルテゾミブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はイキサゾミブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はカルフィルゾミブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はカルフィルゾミブ及びダラツムマブと組み合わせて投与される。

【０２７０】

プロテアソーム阻害剤の更なる例としては、クエン酸イキサゾミブ、オプロゾミブ、デランゾミブ、ラクタシスチン、エポキソマイシン、ＭＧ１３２、ＭＧ－２６２、ＣＥＰ－１８７７０、ＮＥＯＳＨ１０１、ＴＱＢ３６０２、及びＫＺＲ－６１６が挙げられる。或る特定の実施形態では、化合物１は、クエン酸イキサゾミブ、オプロゾミブ、デランゾミブ、ラクタシスチン、エポキソマイシン、ＭＧ１３２、ＭＧ－２６２、ＣＥＰ－１８７７０、ＮＥＯＳＨ１０１、ＴＱＢ３６０２、ＶＬＸ１５７０、及びＫＺＲ－６１６から選択されるプロテアソーム阻害剤と組み合わせて投与される。

【０２７１】

ＨＤＡＣ阻害剤

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はボリノスタットである。或る特定の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はロミデプシンである。或る特定の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はパノビノスタットである。或る特定の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤はベリノスタットである。或る特定の実施形態では、化合物１はＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はボリノスタットと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はロミデプシンと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はパノビノスタットと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はベリノスタットと組み合わせて投与される。

【０２７２】

或る特定の実施形態では、ＨＤＡＣ阻害剤は、トラポキシンＢ、フェニル酪酸ナトリウム、タセジナリン、モセチノスタット、ＢＲＤ７３９５４、ＢＧ４５、ドマチノスタット、ｃａｙ１０６０３、ＨＰＯＢ、ＴＭＰ２６９、ネクスツラスタットＡ、サンタクルザメートＡ、スプリトマイシン、ＬＭＫ－２３５、酪酸ナトリウム、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピロキサミド、アベキシノスタット、レスミノスタット、ジビノスタット、キシノスタット、プサムマプリンＡ、ＫＤ５１７０、１－アラニンクラミドシン、デプデシン、及びＣＵＤＣ－１０１から選択される。或る特定の実施形態では、化合物１は、トラポキシンＢ、フェニル酪酸ナトリウム、タセジナリン、モセチノスタット、ＢＲＤ７３９５４、ＢＧ４５、ドマチノスタット、ｃａｙ１０６０３、ＨＰＯＢ、ＴＭＰ２６９、ネクスツラスタットＡ、サンタクルザメートＡ、スプリトマイシン、ＬＭＫ－２３５、酪酸ナトリウム、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピロキサミド、アベキシノスタット、レスミノスタット、ジビノスタット、キシノスタット、プサムマプリンＡ、ＫＤ５１７０、１－アラニンクラミドシン、デプデシン、及びＣＵＤＣ－１０１から選択されるＨＤＡＣ阻害剤と組み合わせて投与される。

【０２７３】

免疫調節イミド薬

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、ＩＭｉＤ（商標）とも称される免疫調節イミド薬（ＩＩＤ）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＩＩＤはサリドマイドである。或る特定の実施形態では、ＩＩＤはレナリドミドである。或る特定の実施形態では、ＩＩＤはポマリドミドである。或る特定の実施形態では、化合物１はサリドマイドと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はレナリドミドと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はポマリドミドと組み合わせて投与される。

【０２７４】

或る特定の実施形態では、ＩＩＤはＣＣ－９０００９である。或る特定の実施形態では、ＩＩＤはＣＣ－９９２８２である。或る特定の実施形態では、ＩＩＤはＣＣ－９２４８０としても知られるメジグドミドである。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＣ－９０００９と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＣ－９９２８２と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＣ－９２４８０と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＣ－２２０としても知られるイベルドミドと組み合わせて投与される。

【０２７５】

或る特定の実施形態では、ＩＩＤは、ＣＣ－９０００９、ＣＣ－９９２８２、メジグドミド（ＣＣ－９２４８０）、及びイベルドミド（ＣＣ－２２０）から選択される。

【０２７６】

抗体

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、ＣＤ２０、ＣＤ３０、又はＣＤ３８を標的とする抗体と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、標的化抗体はリツキシマブである。或る特定の実施形態では、標的化抗体はダラツムマブである。或る特定の実施形態では、標的化抗体はエロツズマブである。或る特定の実施形態では、標的化抗体はイサツキシマブである。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＤ２０、ＣＤ３０、又はＣＤ３８を標的とする抗体と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はリツキシマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はダラツムマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はエロツズマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はイサツキシマブと組み合わせて投与される。

【０２７７】

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は抗体－薬物コンジュゲートと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはブレンツキシマブベドチンである。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュ

ゲートはイブリツモマブチウキセタンである。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはモガムリズマブである。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはオビヌツズマブである。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはポラツズマブベドチンである。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはベランタマブ・マホドチン（ＧＳＫ２８５７９１６）である。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはＭＥＤＩ２２２８である。或る特定の実施形態では、抗体－薬物コンジュゲートはＣＣ－９９７１２である。或る特定の実施形態では、化合物１は抗体－薬物コンジュゲートと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はブレンツキシマブベドチンと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はイブリツモマブチウキセタンと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はモガムリズマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はオビヌツズマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はポラツズマブベドチンと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はベランタマブ・マホドチン（ＧＳＫ２８５７９１６）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＭＥＤＩ２２２８と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＣ－９９７１２と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はタファシタマブと組み合わせて投与される。

【０２７８】

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、二重特異性抗体と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＰＦ－０６８６３１３５である。或る特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＴＮＢ－３８３Ｂである。或る特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＲＥＧＮ５４５８である。或る特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＪＮＪ－６４００７９５７である。或る特定の実施形態では、化合物１は、二重特異性抗体と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＰＦ－０６８６３１３５と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＴＮＢ－３８３Ｂと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＲＥＧＮ５４５８と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＪＮＪ－６４００７９５７と組み合わせて投与される。

【０２７９】

或る特定の実施形態では、二重特異性抗体は、ＰＦ－０６８６３１３５、ＴＮＢ－３８３Ｂ、ＲＥＧＮ５４５８、及びＪＮＪ－６４００７９５７から選択される。

【０２８０】

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、ネイキッドモノクローナル抗体（ｍＡｂ）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ネイキッドｍＡｂは、ＳＥＡ－ＢＣＭＡである。或る特定の実施形態では、化合物１は、ネイキッドｍＡｂと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＳＥＡ－ＢＣＭＡと組み合わせて投与される。

【０２８１】

ＣＤ３８抗体の追加の非限定的な例としては、フェルザルタマブ、ＧＢＲ　１３４２、ＴＡＫ－５７３、ＣＩＤ－１０３、ＯＫＴ１０、ＳＴＩ－６１２９、ＳＧＸ３０１、及びメザギタマブが挙げられる。或る特定の実施形態では、化合物１は、フェルザルタマブ、ＧＢＲ　１３４２、ＴＡＫ－５７３、ＣＩＤ－１０３、ＯＫＴ１０、ＳＴＩ－６１２９、ＳＧＸ３０１、ＴＡＫ－０７９、及びメザギタマブから選択されるＣＤ３８抗体と組み合わせて投与される。

【０２８２】

ＣＡＲ　Ｔ細胞療法

キメラ抗原受容体Ｔ細胞（ＣＡＲ－Ｔ）は、表面に合成ＣＡＲ分子を発現するように遺伝子操作されたＴリンパ球である。ＣＡＲ分子は、Ｔリンパ球に、目的の細胞表面標的抗原を認識し、これらの抗原を発現する細胞に対して排他的な細胞傷害性を媒介する能力を与える（S. Kozani et al. "Nanobody-based CAR-T cells for cancer immunot

herapy". Biomarker Research (2022) 10:24）。ＣＡＲ標的としては、Ｂ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）、ＳＬＡＭＦ７（ＣＳ１としても知られる）、ＣＤ１９、ＣＤ３８、ＣＤ１３８、及びＧＰＲＣ５Ｄが挙げられる。ＣＤ３８は、ＭＭ細胞上で高度に発現される。ＢＣＭＡは主に形質細胞及び形質細胞様樹状細胞に発現されるが、他の正常細胞には発現していないため、ｒ／ｒ　ＭＭの治療におけるＣＡＲ－Ｔ細胞の標的になると考えられている（M. Kleber et al., "BCMA in Multiple Myeloma - A Promising Key to Therapy". J. Clin. Med. 2021, 10, 4088、Nobari et al. "B-cell maturation antigen targeting strategies in multiple myeloma treatment, advantages and disadvantages" J. Transl. Med. (2022) 20:82）。最近、ＢＣＭＡ標的ドメイン及びＣＤ３８標的ドメインを含む二重特異性ＢＣＭＡ－ＣＤ３８　ＣＡＲ－Ｔ細胞が報告された（H. Mei et al. "A bispecific CAR-T cell therapy targeting BCMA and CD38 in relapsed or refractory multiple myeloma". J. Hematol. Oncol. (2021) 14:161、Y. Tang et al. "High efficacy and safety of CD38 and BCMA bispecific CAR-T in relapsed or refractory multiple myeloma". J. Exp. Clin. Cancer Res. (2022) 41:2）。ＢＣＭＡ／ＣＳ１二重特異性ＣＡＲ－Ｔ細胞は、ＢＣＭＡ又はＣＳ１を発現するＭＭ細胞を標的とすることにおいて有効であることも示されている（Zah, E., et al. "Systematically optimized BCMA/CS1 bispecific CAR-T cells robustly control heterogeneous multiple myeloma". Nat. Commun. (2020), 11, 2283、V. Golubovskaya et al. "Novel CS1 CAR-T Cells and Bispecific CS1-BCMA CAR-T Cells Effectively Target Multiple Myeloma". Biomedicines. 2021 Oct; 9(10): 1422）。二重特異性ＢＣＭＡ－ＣＤ１９及びＢＣＭＡ－ＧＰＲＣ５Ｄ　ＣＡＲ－Ｔも最近記載されている（G. Roex et al., "Two for one: targeting BCMA and CD19 in B-cell malignancies with off-the-shelf dual-CAR NK-92 cells". J. Transl. Med. (2022) 20:124、C. F. de Larrea et al., "Defining an Optimal Dual-Targeted CAR T-cell Therapy Approach Simultaneously Targeting BCMA and GPRC5D to Prevent BCMA Escape-Driven Relapse in Multiple Myeloma". Blood Cancer Discov. 2020 Sep; 1(2):146-154）。

【０２８３】

或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＣＡＲ　Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はアキシカブタゲン・シロルユーセル（Axicabtagene ciloleucel）である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＡＬＬＯ－７１５である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はｂｂ２１２１７である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔである。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＣＤ１３８　ＣＡＲ－Ｔである。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔである。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はチサゲンレクルユーセル（Tisagenlecleucel）である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はイデカブタゲン・ビクルユーセル（Idecabtagene vicleucel）（ｉｄｅ－ｃｅｌ；ｂｂ２１２１；ＡＢＥＣＭＡ（商標）（Celgene））である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ（ＪＮＪ－４５２８；ＪＮＪ－６８２８４５２８）である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＰ－ＢＣＭＡ－１０１である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＰＢＣＡＲ２６９Ａである。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はｂｂ２１２１７である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＪＣＡＲＫ１２５（ｏｒｖａ－ｃｅｌ；オルバカブタゲン・オートルユーセル（orvacabtagene autoleucel））である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＡＬＬＯ－７１５である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＤｅｓｃａｒｔｅｓ－０８である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＦＣＡＲＨ１４３である。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法はＣＴ０５３である。

【０２８４】
或る特定の実施形態では、化合物１はアキシカブタゲン・シロルユーセルと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はチサゲンレクルユーセルと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はイデカブタゲン・ビクルユーセル（ｉｄｅ－ｃｅｌ；ｂｂ２１２１）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ（ＪＮＪ－４５２８；ＪＮＪ－６８２８４５２８）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＰ－ＢＣＭＡ－１０１と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＰＢＣＡＲ２６９Ａと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はｂｂ２１２１７と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＪＣＡＲＫ１２５（ｏｒｖａ－ｃｅｌ；オルバカブタゲン・オートルユーセル）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＡＬＬＯ－７１５と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＤｅｓｃａｒｔｅｓ－０８と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＦＣＡＲＨ１４３と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＣＴ０５３と組み合わせて投与される。

【０２８５】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、アキシカブタゲン・シロルユーセル、チサゲンレクルユーセル、イデカブタゲン・ビクルユーセル（ｉｄｅ－ｃｅｌ；ｂｂ２１２１）、ＬＣＡＲ－Ｂ３８Ｍ（ＪＮＪ－４５２８；ＪＮＪ－６８２８４５２８）、及びＰ－ＢＣＭＡ－１０１から選択される。或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、ＰＢＣＡＲ２６９Ａ、ｂｂ２１２１７、ＪＣＡＲＫ１２５（ｏｒｖａ－ｃｅｌ；オルバカブタゲン・オートルユーセル）、ＡＬＬＯ－７１５、Ｄｅｓｃａｒｔｅｓ－０８、ＦＣＡＲＨ１４３、及びＣＴ０５３から選択される。

【０２８６】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、ＡＬＬＯ－７１５、ｂｂ２１２１７、ＢＣＭＡ　ＣＡＲ－Ｔ、ＣＤ１３８　ＣＡＲ－Ｔ、ＣＤ１９　ＣＡＲ－Ｔ、シルタカブタゲン・オートルユーセル（ciltacabtagene autoleucel）、ＣＳ１（ＳＬＡＭＦ７）ＣＡＲ－Ｔ、ＣＴ０５３、Ｄｅｓｃａｒｔｅｓ－１１、イデカブタゲン・ビクルユーセル、ＮＫＧ２Ｄ　ＣＡＲ－Ｔ、オルバカブタゲン・オートルユーセル、Ｐ－ＢＣＭＡ－１０１、及びＵＣＡＲＴＣＳ１から選択される。

【０２８７】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、イデカブタゲン・ビクルユーセル、例えばＡＢＥＣＭＡ（商標）である。

【０２８８】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、リソカブタゲン・マラルユーセル（lisocabtagene maraleucel）、例えばＢＲＥＹＡＮＺＩ（商標）である。

【０２８９】
或る特定の実施形態では、化合物１は、リソカブタゲン・マラルユーセル、例えばＢＲＥＹＡＮＺＩ（商標）と組み合わせて投与される。

【０２９０】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、シルタカブタゲン・オートルユーセル、例えばＣＡＲＶＹＫＴＩ（商標）である。

【０２９１】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、チサゲンレクルユーセル（tisagenelecleucel）、例えばＫＹＭＲＩＡＨ（商標）である。

【０２９２】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ　Ｔ細胞療法は、ブレクスカブタゲン・オートルユーセル（brexucabtagene autoleucel）、例えばＴＥＣＡＲＴＵＳ（商標）である。

【０２９３】
或る特定の実施形態では、化合物１は、ブレクスカブタゲン・オートルユーセル、例え

ばＴＥＣＡＲＴＵＳ（商標）と組み合わせて投与される。
【０２９４】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、アキシカブタゲン・シロルユーセル、例えばＹＥＳＣＡＲＴＡ（商標）である。
【０２９５】
或る特定の実施形態では、ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＢＣＭＡ－ＣＤ３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＢＣＭＡ－ＣＳ１ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＢＣＭＡ－ＣＤ１９ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＢＣＭＡ－ＧＰＲＣ５Ｄ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、Ｃ１９－Ｃ２０ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＣＤ１３８－ＣＤ３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。或る特定の実施形態では、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法は、ＣＤ１９－ＣＤ１３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法である。
【０２９６】
或る特定の実施形態では、化合物１は、二重特異性ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＢＣＭＡ－ＣＤ３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＢＣＭＡ－ＣＳ１ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＢＣＭＡ－ＣＤ１９ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＢＣＭＡ－ＧＰＲＣ５Ｄ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、Ｃ１９－Ｃ２０ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＤ１３８－ＣＤ３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＤ１９－ＣＤ１３８ ＣＡＲ Ｔ細胞療法と組み合わせて投与される。
【０２９７】
細胞療法
或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、細胞療法と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は細胞療法と組み合わせて使用される。
【０２９８】
細胞療法の非限定的な例としては、ａｌｌｏ－ＨＳＣＴ、ａｌｌｏ－ＮＫＴ、ａｕｔｏ－ＨＳＣＴ、及びａｕｔｏ－ＮＫＴが挙げられる。
【０２９９】
Ｔ細胞エンゲージャー
或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ブリナツモマブである。或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ＣＣ－９３２６８である。或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ＡＭＧ ４２０である。或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ＡＭＧ ７０１である。或る特定の実施形態では、化合物１は、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー（ＢｉＴＥ）と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ブリナツモマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＡＭＧ ４２０と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＣ－９３２６９と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＡＭＧ ７０１と組み合わせて投与される。
【０３００】
或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ブリナツモマブ、ＡＭＧ ４２０、ＣＣ－９３２６９、及びＡＭＧ ４７０１から選択される。或る特定の実施形態では、ＢｉＴＥは、ＢＣＭＡ－ＣＤ３８である。

【０３０１】
或る特定の実施形態では、化合物１は、ＡＭＧ　４２０、ＡＭＧ　７０１、ＢＦＣＲ４３５０Ａ、ブリナツモマブ、ＣＣ－９３２６９、エルラナタマブ、ＥＭ８０１、ＲＥＧＮ５４５８、タルケタマブ、テクリスタマブ、及びＴＮＢ－３８３Ｂから選択される二重特異性抗体と組み合わせて使用される。
【０３０２】
免疫モジュレーターチェックポイント阻害剤
或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＰＤ－１チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＰＤ－Ｌ１チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物はＩＦＮＡＲチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はニボルマブである。或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はペムブロリズマブである。或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はインターフェロンアルファ－２ｂである。或る特定の実施形態では、化合物１はチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＰＤ－１チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＰＤ－Ｌ１チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はＩＦＮＡＲチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はニボルマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はペムブロリズマブと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はインターフェロンアルファ－２ｂと組み合わせて投与される。
【０３０３】
ＰＤ－１受容体に結合することによってＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害するＰＤ－１阻害剤としては例えば、ニボルマブ（ＯＰＤＩＶＯ（商標）(Bristol-Myers Squibb)）、ペムブロリズマブ（ＫＥＹＴＲＵＤＡ（商標）(Merck & Co)）、ピディリズマブ、ＡＭＰ－２２４（AstraZeneca及びMedImmune）、ＰＦ－０６８０１５９１（Pfizer）、ＭＥＤＩ０６８０（AstraZeneca）、ＰＤＲ００１（Novartis）、ＲＥＧＮ２８１０（Regeneron）、ＳＨＲ－１２－１（Jiangsu Hengrui Medicine Company及びIncyte Corporation）、ＴＳＲ－０４２（Tesaro Inc.）及びＰＤ－Ｌ１／ＶＩＳＴＡ阻害剤ＣＡ－１７０（Curis Inc.）が挙げられる。ＰＤ－Ｌ１受容体に結合することによってＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１の相互作用を遮断し、免疫抑制を阻害するＰＤ－Ｌ１阻害剤としては例えば、アテゾリズマブ（ＴＥＣＥＮＴＲＩＱ（商標）（Genentech））、デュルバルマブ（AstraZeneca及びMedImmune）、ＫＮ０３５（Alphamab Oncology）及びＢＭＳ－９３６５５９（Bristol-Myers Squibb）が挙げられる。ＣＴＬＡ－４に結合し、免疫抑制を阻害するＣＴＬＡ－４チェックポイント阻害剤としては、イピリムマブ、トレメリムマブ（AstraZeneca及びMedImmune）、ＡＧＥＮ１８８４及びＡＧＥＮ２０４１（Agenus）が挙げられるが、これらに限定されない。ＬＡＧ－３チェックポイント阻害剤としては、ＢＭＳ－９８６０１６（Bristol-Myers Squibb）、ＧＳＫ２８３１７８１（GlaxoSmithKline）、ＩＭＰ３２１（Prima BioMed）、ＬＡＧ５２５（Novartis）、並びにＰＤ－１及びＬＡＧ－３の二重阻害剤ＭＧＤ０１３（MacroGenics）が挙げられるが、これらに限定されない。ＴＩＭ－３阻害剤の一例は、ＴＳＲ－０２２（Tesaro）である。
【０３０４】
或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はニボルマブ／ＯＰＤＩＶＯ（商標）；ペムブロリズマブ／ＫＥＹＴＲＵＤＡ（商標）；及びピジリズマブ／ＣＴ－０１１、ＭＰＤＬ３２８０Ａ／ＲＧ７４４６；ＭＥＤＩ４７３６；ＭＳＢ００１０７１８Ｃ；ＢＭＳ９３６５５９、ＡＭＰ　２２４等のＰＤＬ２／Ｉｇ融合タンパク質、又はＢ７－Ｈ３の

阻害剤（例えば、ＭＧＡ２７１）、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＨＶＥＭ、ＴＩＭ３、ＧＡＬ９、ＬＡＧ３、ＶＩＳＴＡ、ＫＩＲ、２Ｂ４、ＣＤ１６０、ＣＧＥＮ－１５０４９、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、Ａ２ａＲ、Ｂ－７ファミリーリガンド、又はそれらの組合せから選択される。

【０３０５】

或る特定の実施形態では、ＰＤ－１阻害剤はＢＧＢ－Ａ３１７である。或る特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ１阻害剤はＭＥＤ１４７３６である。或る特定の実施形態では、ＰＤ－Ｌ２阻害剤はｒＨＩｇＭ１２Ｂ７Ａである。

【０３０６】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＢ７阻害剤、例えばＢ７－Ｈ３阻害剤又はＢ７－Ｈ４阻害剤である。或る特定の実施形態では、Ｂ７－Ｈ３阻害剤はＭＧＡ２７１である。

【０３０７】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＯＸ４０アゴニストである。或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤は抗ＯＸ４０抗体、例えば抗ＯＸ－４０又はＭＥＤＩ６４６９である。

【０３０８】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＧＩＴＲアゴニストである。或る特定の実施形態では、ＧＩＴＲアゴニストは抗ＧＩＴＲ抗体、例えばＴＲＸ５１８である。

【０３０９】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＣＤ１３７アゴニストである。或る特定の実施形態では、ＣＤ１３７アゴニストは抗ＣＤ１３７抗体、例えばＰＦ－０５０８２５６６である。

【０３１０】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＣＤ４０アゴニストである。或る特定の実施形態では、ＣＤ４０アゴニストは抗ＣＤ４０抗体、例えばＣＦ－８７０，８９３である。

【０３１１】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤はＩＤＯ阻害剤、例えばＩＮＣＢ２４３６０又はインドキシモドである。

【０３１２】

或る特定の実施形態では、チェックポイント阻害剤は、アテゾリズマブ、アベルマブ、デュルバルマブ、ニボルマブ、及びペムブロリズマブから選択される。

【０３１３】

追加の生物活性剤

別の実施形態では、本明細書に記載される活性化合物は、前立腺癌又は精巣癌等の男性生殖器系の異常組織の治療のために、選択的アンドロゲン受容体モジュレーター、選択的アンドロゲン受容体分解剤、完全アンドロゲン受容体分解剤、又は別の形態の部分若しくは完全アンドロゲンアンタゴニストを含むが、これらに限定されない有効量のアンドロゲン（テストステロン等）阻害剤と組み合わせて又は交互に有効量で投与することができる。或る特定の実施形態では、前立腺又は精巣癌はアンドロゲン耐性である。抗アンドロゲン化合物の非限定的な例は、国際公開第２０１１／１５６５１８号、並びに米国特許第８，４５５，５３４号及び同第８，２９９，１１２号に提示されている。抗アンドロゲン化合物の付加的な非限定的な例としては、エンザルタミド、アパルタミド、酢酸シプロテロン、酢酸クロルマジノン、スピロノラクトン、カンレノン、ドロスピレノン、ケトコナゾール、トピルタミド、酢酸アビラテロン及びシメチジンが挙げられる。

【０３１４】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＡＬＫ阻害剤である。ＡＬＫ阻害剤の例としては、クリゾチニブ、アレクチニブ、セリチニブ、ＴＡＥ６８４（ＮＶＰ－ＴＡＥ６８４）

、ＧＳＫ１８３８７０５Ａ、ＡＺＤ３４６３、ＡＳＰ３０２６、ＰＦ－０６４６３９２２、エントレクチニブ（ＲＸＤＸ－１０１）及びＡＰ２６１１３が挙げられるが、これらに限定されない。

【０３１５】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＥＧＦＲ阻害剤である。ＥＧＦＲ阻害剤の例としては、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（商標）（Genentech））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標）（AstraZeneca））、アファチニブ（ＧＩＬＯＴＲＩＦ（商標）（Boehringer Ingelheim））、ロシレチニブ（ＣＯ－１６８６）、オシメルチニブ（ＴＡＧＲＩＳＳＯ（商標）（AstraZeneca））、オルムチニブ（ＯＬＩＴＡ（商標）（Hanmi Pharm Co.））、ナコチニブ（ＡＳＰ８２７３）、ナザルチニブ（ＥＧＦ８１６）、ＰＦ－０６７４７７７５（Pfizer）、イコチニブ（ＢＰＩ－２００９）、ネラチニブ（ＨＫＩ－２７２；ＰＢ２７２）；アビチニブ（avitinib）（ＡＣ００１０）、ＥＡＩ０４５、タルロキソチニブ（tarloxotinib）（ＴＨ－４０００；ＰＲ－６１０）、ＰＦ－０６４５９９８８（Pfizer）、テセバチニブ（tesevatinib）（ＸＬ６４７；ＥＸＥＬ－７６４７；ＫＤ－０１９）、トランスチニブ（transtinib）、ＷＺ－３１４６、ＷＺ８０４０、ＣＮＸ－２００６及びダコミチニブ（ＰＦ－００２９９８０４；Pfizer）が挙げられる。

【０３１６】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＨＥＲ－２阻害剤である。ＨＥＲ－２阻害剤の例としては、トラスツズマブ、ラパチニブ、ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン及びペルツズマブが挙げられる。

【０３１７】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＣＤ２０阻害剤である。ＣＤ２０阻害剤の例としては、オビヌツズマブ、リツキシマブ、オファツムマブ、イブリツモマブ、トシツモマブ及びオクレリズマブが挙げられる。

【０３１８】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＪＡＫ３阻害剤である。ＪＡＫ３阻害剤の例としては、タソシチニブが挙げられる。

【０３１９】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＪＡＫ阻害剤、例えばルキソリチニブである。

【０３２０】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＢＣＬ－２阻害剤である。ＢＣＬ－２阻害剤の例としては、ベネトクラクス、ＡＢＴ－１９９（４－［４－［［２－（４－クロロフェニル）－４，４－ジメチルシクロヘキサ－１－エン－１－イル］メチル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［［３－ニトロ－４－［［（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メチル］アミノ］フェニル］スルホニル］－２－［（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）オキシ］ベンズアミド）、ＡＢＴ－７３７（４－［４－［［２－（４－クロロフェニル）フェニル］メチル］ピペラジン－１－イル］－Ｎ－［４－［［（２Ｒ）－４－（ジメチルアミノ）－１－フェニルスルファニルブタン－２－イル］アミノ］－３－ニトロフェニル］スルホニルベンズアミド）（ｎａｖｉｔｏｃｌａｘ）、ＡＢＴ－２６３（（Ｒ）－４－（４－（（４’－クロロ－４，４－ジメチル－３，４，５，６－テトラヒドロ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（（４－（（４－モルホリノ－１－（フェニルチオ）ブタン－２－イル）アミノ）－３（（トリフルオロメチル）スルホニル）フェニル）スルホニル）ベンズアミド）、ＧＸ１５－０７０（メシル酸オバトクラックス、（２Ｚ）－２－［（５Ｚ）－５－［（３，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－２－イル）メチリデン］－４－メトキシピロール－２－イリデン］インドール；メタンスルホン酸））、２－メトキシ－アンチマイシンＡ３、ＹＣ１３７（４－（４，９－ジオキソ－４，９－ジヒドロナフト［２，３－ｄ］チアゾール－２－イルアミノ）－フェニルエステル）、ポゴシン、エチル２－アミノ－６－ブロモ－４－（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチル）－４Ｈ－クロメン－３－カルボキシレート、

ニロチニブ－ｄ３、ＴＷ－３７（Ｎ－［４－［［２－（１，１－ジメチルエチル）フェニル］スルホニル］フェニル］－２，３，４－トリヒドロキシ－５－［［２－（１－メチルエチル）フェニル］メチル］ベンズアミド）、アポゴッシポロン（ＡｐｏＧ２）、ＨＡ１４－１、ＡＴ１０１、ｓａｂｕｔｏｃｌａｘ、ガンボギン酸又はＧ３１３９（オブリメルセン）が挙げられる。

【０３２１】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はベネトクラクスである。

【０３２２】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＭＥＫ阻害剤である。ＭＥＫ阻害剤は既知であり、例えばトラメチニブ／ＧＳＫ１１２０２１２（Ｎ－（３－｛３－シクロプロピル－５－［（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ］－６，８－ジメチル－２，４，７－トリオキソ－３，４，６，７－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－１（２Ｈ）－イル｝フェニル）アセトアミド）、セルメチニブ（６－（４－ブロモ－２－クロロアニリノ）－７－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－３－メチルベンゾイミダゾール－５－カルボキサミド）、ピマセルチブ／ＡＳ７０３０２６／ＭＳＣ　１９３５３６９（（Ｓ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－３－（（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ）イソニコチンアミド）、ＸＬ－５１８／ＧＤＣ－０９７３（１－（｛３，４－ジフルオロ－２－［（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ］フェニル｝カルボニル）－３－［（２Ｓ）－ピペリジン－２－イル］アゼチジン－３－オール）、レファメチニブ／ＢＡＹ８６９７６６／ＲＤＥＡ１１９（Ｎ－（３，４－ジフルオロ－２－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）－６－メトキシフェニル）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）シクロプロパン－１－スルホンアミド）、ＰＤ－０３２５９０１（Ｎ－［（２Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ］－３，４－ジフルオロ－２－［（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ］－ベンズアミド）、ＴＡＫ７３３（（Ｒ）－３－（２，３－ジヒドロキシプロピル）－６－フルオロ－５－（２－フルオロ－４－ヨードフェニルアミノ）－８－メチルピリド［２，３－ｄ］ピリミジン－４，７（３Ｈ，８Ｈ）－ジオン）、ＭＥＫ１６２／ＡＲＲＹ４３８１６２（５－［（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）アミノ］－４－フルオロ－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－１－メチル－１Ｈ－ベンゾイミダゾール－６－カルボキサミド）、Ｒ０５１２６７６６（３－［［３－フルオロ－２－（メチルスルファモイルアミノ）－４－ピリジル］メチル］－４－メチル－７－ピリミジン－２－イルオキシクロメン－２－オン）、ＷＸ－５５４、Ｒ０４９８７６５５／ＣＨ４９８７６５５（３，４－ジフルオロ－２－（（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－５－（（３－オキソ－１，２－オキサジナン－２イル）メチル）ベンズアミド）又はＡＺＤ８３３０（２－（（２－フルオロ－４－ヨードフェニル）アミノ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエトキシ）－１，５－ジメチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリジン－３－カルボキサミド）、Ｕ０１２６－ＥｔＯＨ、ＰＤ１８４３５２（ＣＩ－１０４０）、ＧＤＣ－０６２３、ＢＩ－８４７３２５、コビメチニブ、ＰＤ９８０５９、ＢＩＸ０２１８９、ＢＩＸ０２１８８、ビニメチニブ、ＳＬ－３２７、ＴＡＫ－７３３、ＰＤ３１８０８８が挙げられる。

【０３２３】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＲａｆ阻害剤である。Ｒａｆ阻害剤は既知であり、例えばベムラフェニブ（Ｎ－［３－［［５－（４－クロロフェニル）－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－３－イル］カルボニル］－２，４－ジフルオロフェニル］－１－プロパンスルホンアミド）、トシル酸ソラフェニブ（４－［４－［［４－クロロ－３－（トリフルオロメチル）フェニル］カルバモイルアミノ］フェノキシ］－Ｎ－メチルピリジン－２－カルボキサミド；４－メチルベンゼンスルホネート）、ＡＺ６２８（３－（２－シアノプロパン－２－イル）－Ｎ－（４－メチル－３－（３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－６－イルアミノ）フェニル）ベンズアミド）、ＮＶＰ－ＢＨＧ７１２（４－メチル－３－（１－メチル－６－（ピリジン－３－イル）－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（３－（トリフルオロメチル）フ

ェニル）ベンズアミド）、ＲＡＦ－２６５（１－メチル－５－［２－［５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－イル］ピリジン－４－イル］オキシ－Ｎ－［４－（トリフルオロメチル）フェニル］ベンゾイミダゾール－２－アミン）、２－ブロモアルジシン（２－ブロモ－６，７－ジヒドロ－１Ｈ，５Ｈ－ピロロ［２，３－ｃ］アゼピン－４，８－ジオン）、Ｒａｆキナーゼ阻害剤ＩＶ（２－クロロ－５－（２－フェニル－５－（ピリジン－４－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）フェノール）、ソラフェニブＮ－オキシド（４－［４－［［［［４－クロロ－３（トリフルオロメチル）フェニル］アミノ］カルボニル］アミノ］フェノキシ］－Ｎ－メチル－２ピリジンカルボキサミド１－オキシド）、ＰＬＸ－４７２０、ダブラフェニブ（ＧＳＫ２１１８４３６）、ＧＤＣ－０８７９、ＲＡＦ２６５、ＡＺ６２８、ＳＢ５９０８８５、ＺＭ３３６３７２、ＧＷ５０７４、ＴＡＫ－６３２、ＣＥＰ－３２４９６、ＬＹ３００９１２０及びＧＸ８１８（エンコラフェニブ）が挙げられる。

【０３２４】

或る特定の実施形態では、生物活性剤は、限定されるものではないが、ＭＫ－２２０６、ＧＳＫ６９０６９３、ペリホシン（ＫＲＸ－０４０１）、ＧＤＣ－００６８、トリシリビン、ＡＺＤ５３６３、ホノキオール、ＰＦ－０４６９１５０２及びミルテホシンを含むＡＫＴ阻害剤、限定されるものではないが、Ｐ４０６、ドビチニブ、キザルチニブ（ＡＣ２２０）、アムバチニブ（ＭＰ－４７０）、タンズチニブ（ＭＬＮ５１８）、ＥＮＭＤ－２０７６及びＫＷ－２４４９を含むＦＬＴ－３阻害剤、又はそれらの組合せである。

【０３２５】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はｍＴＯＲ阻害剤である。ｍＴＯＲ阻害剤の例としては、ラパマイシン及びその類縁体、エベロリムス（ＡＦＩＮＩＴＯＲ（商標）（Ｎｏｖａｒｔｉｓ））、テムシロリムス、リダフォロリムス、シロリムス及びデフォロリムスが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２６】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＲＡＳ阻害剤である。ＲＡＳ阻害剤の例としては、Ｒｅｏｌｙｓｉｎ及びｓｉＧ１２Ｄ　ＬＯＤＥＲが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２７】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はＨＳＰ阻害剤である。ＨＳＰ阻害剤としては、ゲルダナマイシン又は１７－Ｎ－アリルアミノ－１７－デメトキシゲルダナマイシン（１７ＡＡＧ）、及びラディシコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３２８】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はビホスホネートである。ビホスホネートの例としては、限定されるものではないが、クロドロネート、パミドロネート、及びゾレドロン酸が挙げられる。

【０３２９】

付加的な生物活性化合物としては、例えばエベロリムス、トラベクテジン、アブラキサン、ＴＬＫ　２８６、ＡＶ－２９９、ＤＮ－１０１、パゾパニブ、ＧＳＫ６９０６９３、ＲＴＡ　７４４、ＯＮ　０９１０．Ｎａ、ＡＺＤ　６２４４（ＡＲＲＹ－１４２８８６）、ＡＭＮ－１０７、ＴＫＩ－２５８、ＧＳＫ４６１３６４、ＡＺＤ　１１５２、エンザスタウリン、バンデタニブ、ＡＲＱ－１９７、ＭＫ－０４５７、ＭＬＮ８０５４、ＰＨＡ－７３９３５８、Ｒ－７６３、ＡＴ－９２６３、ＦＬＴ－３阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、オーロラキナーゼ阻害剤、ＰＩＫ－１モジュレーター、ＨＤＡＣ阻害剤、ｃ－ＭＥＴ阻害剤、ＰＡＲＰ阻害剤、Ｃｄｋ阻害剤、ＩＧＦＲ－ＴＫ阻害剤、抗ＨＧＦ抗体、焦点接着斑キナーゼ阻害剤、Ｍａｐキナーゼ（ｍｅｋ）阻害剤、ＶＥＧＦ　ｔｒａｐ抗体、ペメトレキセド、パニツムマブ、アムルビシン、オレゴボマブ、Ｌｅｐ－ｅｔｕ、ノラトレキシド、ａｚｄ２１７１、バタブリン（batabulin）、オファツムマブ、ザノリムマブ、エドテカリン、テトランドリン、ルビテカン、テスミリフェン（tesmilifene）、オブリメルセン、チシリムマブ、イピリムマブ、ゴシポール、Ｂｉｏ　１１１、１３１－Ｉ－ＴＭ－

６０１、ＡＬＴ－１１０、ＢＩＯ　１４０、ＣＣ　８４９０、シレンギチド、ギマテカン、ＩＬ１３－ＰＥ３８ＱＱＲ、ＩＮＯ　１００１、ＩＰｄＲ$_1$　ＫＲＸ－０４０２、ルカントン、ＬＹ３１７６１５、ノイラジアブ（neuradiab）、ビテスパン（vitespan）、Ｒｔａ　７４４、Ｓｄｘ　１０２、タランパネル、アトラセンタン、Ｘｒ　３１１、ロミデプシン、ＡＤＳ－１００３８０、スニチニブ、５－フルオロウラシル、ボリノスタット、エトポシド、ゲムシタビン、ドキソルビシン、リポソームドキソルビシン、５’－デオキシ－５－フルオロウリジン、ビンクリスチン、テモゾロミド、ＺＫ－３０４７０９、セリシクリブ；ＰＤ０３２５９０１、ＡＺＤ－６２４４、カペシタビン、Ｌ－グルタミン酸、Ｎ－［４－［２－（２－アミノ－４，７－ジヒドロ－４－オキソ－１Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－５－イル）エチル］ベンゾイル］－，二ナトリウム塩七水和物、カンプトテシン、ＰＥＧ標識イリノテカン、タモキシフェン、クエン酸トレミフェン、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、ＤＥＳ（ジエチルスチルベストロール）、エストラジオール、エストロゲン、結合型エストロゲン、ベバシズマブ、ＩＭＣ－１Ｃ１１、ＣＨＩＲ－２５８）；３－［５－（メチルスルホニルピペラジンメチル）－インドリル－キノロン、バタラニブ、ＡＧ－０１３７３６、ＡＶＥ－０００５、酢酸ゴセレリン、酢酸ロイプロリド、パモ酸トリプトレリン、酢酸メドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、ラロキシフェン、ビカルタミド、フルタミド、ニルタミド、酢酸メゲストロール、ＣＰ－７２４７１４；ＴＡＫ－１６５、ＨＫＩ－２７２、エルロチニブ、ラパチニブ、カネルチニブ、ＡＢＸ－ＥＧＦ抗体、アービタックス、ＥＫＢ－５６９、ＰＫＩ－１６６、ＧＷ－５７２０１６、ロナファルニブ、ＢＭＳ－２１４６６２、チピファルニブ；アミホスチン、ＮＶＰ－ＬＡＱ８２４、スベロイルアニリドヒドロキサム酸（suberoyl analide hydroxamic acid）、バルプロ酸、トリコスタチンＡ、ＦＫ－２２８、ＳＵ１１２４８、ソラフェニブ、ＫＲＮ９５１、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナグレリド、Ｌ－アスパラギナーゼ、カルメット－ゲラン桿菌（ＢＣＧ）ワクチン、アドリアマイシン、ブレオマイシン、ブセレリン、ブスルファン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロドロネート、シプロテロン、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、ジエチルスチルベストロール、エピルビシン、フルダラビン、フルドロコルチゾン、フルオキシメステロン、フルタミド、グリベック、ゲムシタビン、ヒドロキシウレア、イダルビシン、イホスファミド、イマチニブ、ロイプロリド、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メルファラン、６－メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、マイトマイシン、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、オクトレオチド、オキサリプラチン、パミドロネート、ペントスタチン、プリカマイシン、ポルフィマー、プロカルバジン、ラルチトレキセド、リツキシマブ、ストレプトゾシン、テニポシド、テストステロン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トレチノイン、ビンデシン、１３－シス－レチノイン酸、フェニルアラニンマスタード、ウラシルマスタード、エストラムスチン、アルトレタミン、フロクスウリジン、５－デオキシウリジン、シトシンアラビノシド、６－メルカプトプリン、デオキシコホルマイシン、カルシトリオール、バルルビシン、ミトラマイシン、ビンブラスチン、ビノレルビン、トポテカン、ラゾキシン、マリマスタット、ＣＯＬ－３、ネオバスタット（neovastat）、ＢＭＳ－２７５２９１、スクアラミン、エンドスタチン、ＳＵ５４１６、ＳＵ６６６８、ＥＭＤ１２１９７４、インターロイキン－１２、ＩＭ８６２、アンギオスタチン、ビタキシン（vitaxin）、ドロロキシフェン、イドキシフェン（idoxyfene）、スピロノラクトン、フィナステリド、シミチジン（cimitidine）、トラスツズマブ、デニロイキンジフチトクス、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、パクリタキセル、クレモフォールを含まないパクリタキセル、ドセタキセル、エポチロンＢ、ＢＭＳ－２４７５５０、ＢＭＳ－３１０７０５、ドロロキシフェン、４－ヒドロキシタモキシフェン、ピペンドキシフェン、ＥＲＡ－９２３、アルゾキシフェン、フルベストラント、アコルビフェン、ラソフォキシフェン、イドキシフェン、ＴＳＥ－４２４、ＨＭＲ－３３３９、ＺＫ１８６６１９、トポテカン、ＰＴＫ７８７／ＺＫ２２２５８４、ＶＸ－７４５、ＰＤ　１８４３５２、ラパマイシン、４０－Ｏ－（２－ヒ

ドロキシエチル）－ラパマイシン、テムシロリムス、ＡＰ－２３５７３、ＲＡＤ００１、ＡＢＴ－５７８、ＢＣ－２１０、ＬＹ２９４００２、ＬＹ２９２２２３、ＬＹ２９２６９６、ＬＹ２９３６８４、ＬＹ２９３６４６、ワートマニン、ＺＭ３３６３７２、Ｌ－７７９，４５０、ＰＥＧ－フィルグラスチム、ダルベポエチン、エリトロポエチン、顆粒球コロニー刺激因子、ゾレドロネート、プレドニゾン、セツキシマブ、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、ヒストレリン、ペグ化インターフェロンα－２ａ、インターフェロンα－２ａ、ペグ化インターフェロンα－２ｂ、インターフェロンα－２ｂ、アザシチジン、ＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ、レナリドミド、ゲムツズマブ、ヒドロコルチゾン、インターロイキン－１１、デキスラゾキサン、アレムツズマブ、オールトランスレチノイン酸、ケトコナゾール、インターロイキン－２、メゲストロール、免疫グロブリン、ナイトロジェンマスタード、メチルプレドニゾロン、イブリツモマブチウキセタン、アンドロゲン、デシタビン、ヘキサメチルメラミン、ベキサロテン、トシツモマブ、三酸化ヒ素、コルチゾン、エチドロネート、ミトタン、シクロスポリン、リポソームダウノルビシン、Ｅｄｗｉｎａ－アスパラギナーゼ、ストロンチウム８９、カソピタント、ネツピタント（ｎｅｔｕｐｉｔａｎｔ）、ＮＫ－１受容体アンタゴニスト、パロノセトロン、アプレピタント、ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、メトクロプラミド、ロラゼパム、アルプラゾラム、ハロペリドール、ドロペリドール、ドロナビノール、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プロクロルペラジン、グラニセトロン、オンダンセトロン、ドラセトロン、トロピセトロン、ペグフィルグラスチム、エリトロポエチン、エポエチンα、ダルベポエチンα及びそれらの混合物が挙げられる。

【０３３０】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はメシル酸イマチニブ（ＧＬＥＥＶＡＣ（商標））、ダサチニブ（ＳＰＲＹＣＥＬ（商標））、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（商標））、ボスチニブ（ＢＯＳＵＬＩＦ（商標））、トラスツズマブ（ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標））、トラスツズマブ－ＤＭ１、ペルツズマブ（ＰＥＲＪＥＴＡ（商標））、ラパチニブ（ＴＹＫＥＲＢ（商標））、ゲフィチニブ（ＩＲＥＳＳＡ（商標））、エルロチニブ（ＴＡＲＣＥＶＡ（商標））、セツキシマブ（ＥＲＢＩＴＵＸ（商標））、パニツムマブ（ＶＥＣＴＩＢＩＸ（商標））、バンデタニブ（ＣＡＰＲＥＬＳＡ（商標））、ベムラフェニブ（ＺＥＬＢＯＲＡＦ（商標））、ボリノスタット（ＺＯＬＩＮＺＡ（商標））、ロミデプシン（ＩＳＴＯＤＡＸ（商標））、ベキサロテン（ＴＡＧＲＥＴＩＮ（商標））、アリトレチノイン（ＰＡＮＲＥＴＩＮ（商標））、トレチノイン（ＶＥＳＡＮＯＩＤ（商標））、カルフィルゾミブ（ＫＹＰＲＯＬＩＳ（商標））、プララトレキサート（ＦＯＬＯＴＹＮ（商標））、ベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（商標））、Ｚｉｖ－アフリベルセプト（ＺＡＬＴＲＡＰ（商標））、ソラフェニブ（ＮＥＸＡＶＡＲ（商標））、スニチニブ（ＳＵＴＥＮＴ（商標））、パゾパニブ（ＶＯＴＲＩＥＮＴ（商標））、レゴラフェニブ（ＳＴＩＶＡＲＧＡ（商標））及びカボザンチニブ（ＣＯＭＥＴＲＩＱ（商標））から選択されるが、これらに限定されない。

【０３３１】

或る特定の態様では、生物活性剤は抗炎症剤、化学療法剤、放射線治療剤、付加的な治療剤又は免疫抑制剤である。

【０３３２】

好適な化学療法生物活性剤としては、放射性分子、細胞毒素又は細胞毒性薬とも称される毒素が挙げられるが、これらに限定されず、細胞の生存能力にとって有害な任意の作用物質、及び化学療法化合物を含有するリポソーム又は他のベシクルが含まれる。一般的な抗癌医薬品としては、ビンクリスチン（ＯＮＣＯＶＩＮ（商標））又はリポソームビンクリスチン（ＭＡＲＱＩＢＯ（商標））、ダウノルビシン（ダウノマイシン又はＣＥＲＵＢＩＤＩＮＥ（商標））又はドキソルビシン（ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（商標））、シタラビン（シトシンアラビノシド、ａｒａ－Ｃ又はＣＹＴＯＳＡＲ（商標））、Ｌ－アスパラギナーゼ（ＥＬＳＰＡＲ（商標））又はＰＥＧ－Ｌ－アスパラギナーゼ（ペグアスパルガーゼ又はＯＮＣＡＳＰＡＲ（商標））、エトポシド（ＶＰ－１６）、テニポシド（ＶＵＭＯ

Ｎ（商標））、６－メルカプトプリン（６－ＭＰ又はＰＵＲＩＮＥＴＨＯＬ（商標））、メトトレキサート、シクロホスファミド（ＣＹＴＯＸＡＮ（商標））、プレドニゾン、デキサメタゾン（Ｄｅｃａｄｒｏｎ）、イマチニブ（ＧＬＥＥＶＥＣ（商標））、ダサチニブ（ＳＰＲＹＣＥＬ（商標））、ニロチニブ（ＴＡＳＩＧＮＡ（商標））、ボスチニブ（ＢＯＳＵＬＩＦ（商標））及びポナチニブ（ＩＣＬＵＳＩＧ（商標））が挙げられる。付加的な好適な化学療法剤の例としては、１－デヒドロテストステロン、５－フルオロウラシル、ダカルバジン、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、アクチノマイシンＤ、アドリアマイシン、アルデスロイキン、アルキル化剤、アロプリノールナトリウム、アルトレタミン、アミホスチン、アナストロゾール、アントラマイシン（ＡＭＣ）、抗有糸分裂剤、シス－ジクロロジアミン白金（ＩＩ）（ＤＤＰ）（シスプラチン）、ジアミノジクロロ白金、アントラサイクリン、抗生物質、代謝拮抗物質、アスパラギナーゼ、ＢＣＧ生菌（BCG live）（膀胱内）、ベタメタゾンリン酸ナトリウム及び酢酸ベタメタゾン、ビカルタミド、硫酸ブレオマイシン、ブスルファン、ロイコボリンカルシウム、カリケアマイシン、カペシタビン、カルボプラチン、ロムスチン（ＣＣＮＵ）、カルムスチン（ＢＳＮＵ）、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、コルヒチン、結合型エストロゲン、シクロホスファミド、シクロトスファミド（Cyclothosphamide）、シタラビン、シタラビン、サイトカラシンＢ、シトキサン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダクチノマイシン（以前はアクチノマイシン）、ダウノルビシンＨＣＬ、クエン酸ダウノルビシン、デニロイキンジフチトクス、デキスラゾキサン、ジブロモマンニトール、ジヒドロキシアントラシンジオン（dihydroxy anthracin dione）、ドセタキセル、メシル酸ドラセトロン、ドキソルビシンＨＣＬ、ドロナビノール、大腸菌（E. coli）Ｌ－アスパラギナーゼ、エメチン、エポエチン－α、エルウィニアＬ－アスパラギナーゼ、エステル化エストロゲン、エストラジオール、リン酸エストラムスチンナトリウム、エチジウムブロミド、エチニルエストラジオール、エチドロネート、エトポシド、シトロボラム因子、リン酸エトポシド、フィルグラスチム、フロクスウリジン、フルコナゾール、リン酸フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フォリン酸、ゲムシタビンＨＣＬ、グルココルチコイド、酢酸ゴセレリン、グラミシジンＤ、グラニセトロンＨＣＬ、ヒドロキシウレア、イダルビシンＨＣＬ、イホスファミド、インターフェロンα－２ｂ、イリノテカンＨＣＬ、レトロゾール、ロイコボリンカルシウム、酢酸ロイプロリド、レバミゾールＨＣＬ、リドカイン、ロムスチン、メイタンシノイド、メクロレタミンＨＣＬ、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファランＨＣＬ、メルカプトプリン、メスナ、メトトレキサート、メチルテストステロン、ミトラマイシン、マイトマイシンＣ、ミトタン、ミトキサントロン、ニルタミド、酢酸オクトレオチド、オンダンセトロンＨＣＬ、パクリタキセル、パミドロン酸二ナトリウム、ペントスタチン、ピロカルピンＨＣＬ、プリマイシン（plimycin）、ポリフェプロザン２０カルムスチンインプラント、ポルフィマーナトリウム、プロカイン、プロカルバジンＨＣＬ、プロプラノロール、リツキシマブ、サルグラモスチム、ストレプトゾトシン、タモキシフェン、タキソール、テニポシド、テノポシド（tenoposide）、テストラクトン、テトラカイン、チオエパクロラムブシル（thioepa chlorambucil）、チオグアニン、チオテパ、トポテカンＨＣＬ、クエン酸トレミフェン、トラスツズマブ、トレチノイン、バルルビシン、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン及び酒石酸ビノレルビンが挙げられるが、これらに限定されない。

【０３３３】

幾つかの実施形態では、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物は、化学療法剤（例えば、細胞傷害剤又は癌の治療に有用な別の化学化合物）と組み合わせて投与される。化学療法剤の例としては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、葉酸類縁体、ピリミジン類縁体、プリン類縁体及び関連阻害剤、ビンカアルカロイド、エピポドピロトキシン、抗生物質、Ｌ－アスパラギナーゼ、トポイソメラーゼ阻害剤、インターフェロン、白金配位錯体、アントラセンジオン置換尿素、メチルヒドラジン誘導体、副腎皮質抑制剤、副腎皮質ステロイド、プロゲスチン、エストロゲン、抗エストロゲン、アンドロゲン、抗アンドロゲン、及びゴナドトロピン放出ホルモン類縁体が挙げられる。５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）

、ロイコボリン（ＬＶ）、イリノテカン、オキサリプラチン、カペシタビン、パクリタキセル、及びドセタキセルも含まれる。化学療法剤の非限定的な例としては、チオテパ及びシクロホスファミド等のアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファン及びピポスルファン等のアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メチュレドパ、及びウレドパ等のアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、及びトリメチロールメラミンを含むエチレンイミン及びメチルメラミン；アセトゲニン（特にブラタシン及びブラタシノン）；カンプトテシン（合成類縁体トポテカンを含む）；ブリオスタチン；カリスタチン；ＣＣ－１０６５（そのアドゼレシン、カルゼレシン及びビゼレシン合成類縁体を含む）；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン１及びクリプトフィシン８）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類縁体、ＫＷ－２１８９及びＣＢ１－ＴＭ１を含む）；エレウテロビン；パンクラチスタチン；サルコジクチイン；スポンギスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミン酸化物塩酸塩、メルファラン、ノベンビチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタード等のナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、及びラニムスチン等のニトロ尿素；エンジイン系抗生物質等の抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシンガンモール及びカリケアマイシンオメガール）（例えば、Agnew, Chem. Inti. Ed Engl. 33:183-186 (1994)を参照されたい）；ダイネマイシンＡを含むダイネマイシン；クロドロネート等のビスホスホネート；エスペラマイシン；並びにネオカルジノスタチンクロモフォア及び関連する色素タンパク質（エンジイン、抗生物質クロモフォア）、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、６－ジアゾ－５－オキソ－Ｌ－ノルロイシン、ＡＤＲＩＡＭＹＣＩＮ（商標）（モルホリノ－ドキソルビシン、シアノモルホリノ－ドキソルビシン、２－ピロリノ－ドキソルビシン、及びデオキシドキソルビシンを含むドキソルビシン）、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシンＣ等のマイトマイシン、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポトフィロマイシン、ピューロマイシン、ケラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ゾルビシン；メトトレキサート及び５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）等の代謝拮抗物質；デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキセート等の葉酸類縁体；フルダラビン、６－メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニン等のプリン類縁体；アンシタビン、アザシチジン、６－アザウリジン、カルモフール、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジン等のピリミジン類縁体；カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトン等のアンドロゲン；アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタン等の抗副腎薬；フロリン酸等の葉酸補給剤；アセグラトン；アルドホスファミド配糖体；アミノレブリン酸；エニルウラシル；アムサクリン；ベストラブシル；ビサントレン；エダトラキサート；デフォファミン；デメコルシン；ジアジコン；エルフォミチン；酢酸エリプチニウム；エポチロン；エトグルシド；硝酸ガリウム；ヒドロキシ尿素；レンチナン；ロニダミン；メイタンシン及びアンサミトシン等のマイタンシノイド；ミトグアゾン；ミトキサントロン；モピダンモール；ニトラエリン；ペントスタチン；フェナメット；ピラルビシン；ロソキサントロン；ポドフィリン酸；２－エチルヒドラジド；プロカルバジン；ＰＳＫ（商標）多糖類複合体（JHS Natural Products、オレゴン州ユージーン）；ラゾキサン；リゾキシン；シゾフラン；スピロゲルマニウム；テヌアゾン酸；トリアジコン；２，２’，２’’－トリクロロトリエチルアミン；トリコテセン（特にＴ－２毒素、ベラクリンＡ、ロリジンＡ、及びアンギジン）；ウレタン；ビンデシン；ダカルバジン；マンノムスチン；ミトブロニトール；ミトラクトール；ピポブロマン；ガシトシン；アラビノシド（「Ａｒａ－Ｃ」）；シクロホスファミド；チオテパ

；タキソイド、例えばＴＡＸＯＬ（商標）（パクリタキセル、Bristol-Myers Squibb Oncology、ニュージャージー州プリンストン）、ＡＢＲＡＸＡＮＥ（商標）、クレモフォールフリー、パクリタキセルのアルブミン工学ナノ粒子製剤（American Pharmaceutical Partners、イリノイ州ショームバーグ）、及びＴＡＸＯＴＥＲＥ（商標）ドセタキセル（Rhone-Poulenc Rorer、フランス国アントニー）；クロランブシル（chloranbucil）；ＧＥＭＺＡＲ（商標）ゲムシタビン；６－チオグアニン；メルカプトプリン；メトトレキサート；シスプラチン、オキサリプラチン及びカルボプラチン等の白金配位錯体；ビンブラスチン；白金；エトポシド（ＶＰ－１６）；イホスファミド；ミトキサントロン；ビンクリスチン；ＮＡＶＥＬＢＩＮＥ（商標）ビノレルビン；ノバントロン；テニポシド；エダトレキサート；ダウノマイシン；アミノプテリン；ゼローダ；イバンドロネート；イリノテカン（例えば、ＣＰＴ－１１）；トポイソメラーゼ阻害剤ＲＦＳ２０００；ジフルオロメチルオルニチン（ＤＭＦＯ）；レチノイン酸等のレチノイド；カペシタビン；並びに上記のいずれかの薬学的に許容可能な塩、酸、又は誘導体が挙げられる。２種類以上の化学療法剤をカクテルに使用して、本発明のモルフィック形態又は医薬組成物と組み合わせて投与することができる。多剤併用化学療法の適切な投薬レジメンは当該技術分野において広く知られている。例えば、併用投薬レジメンはSaltz et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. 18:233a (1999)及びDouillard et al., Lancet 355 (9209):1041 -1047 (2000)に記載されている。

【０３３４】

本明細書に開示される化合物と組み合わせて投与することができる付加的な治療剤としては、ベバシズマブ、スチニブ（sutinib）、ソラフェニブ、２－メトキシエストラジオールすなわち２ＭＥ２、フィナスネート（finasunate）、バタラニブ、バンデタニブ、アフリベルセプト、ボロシキシマブ、エタラシズマブ（ＭＥＤＩ－５２２）、シレンギチド、エルロチニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ゲフィチニブ、トラスツズマブ、ドビチニブ、フィギツムマブ、アタシセプト、リツキシマブ、アレムツズマブ、アルデスロイキン（aldesleukine）、アトリズマブ、トシリズマブ、テムシロリムス、エベロリムス、ルカツムマブ（lucatumumab）、ダセツズマブ、ＨＬＬ１、ｈｕＮ９０１－ＤＭ１、アチプリモード、ナタリズマブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、マリゾミブ、タネスピマイシン、メシル酸サキナビル、リトナビル、メシル酸ネルフィナビル、硫酸インジナビル、ベリノスタット、パノビノスタット、マパツムマブ、レクサツムマブ、デュラネルミン（dulanermin）、ＡＢＴ－７３７、オブリメルセン、プリチデプシン（plitidepsin）、タルマピモド（talmapimod）、Ｐ２７６－００、エンザスタウリン、チピファルニブ、ペリホシン、イマチニブ、ダサチニブ、レナリドミド、サリドマイド、シンバスタチン、セレコキシブ、バゼドキシフェン、ＡＺＤ４５４７、リロツムマブ、オキサリプラチン（Ｅｌｏｘａｔｉｎ）、ＰＤ０３３２９９１、リボシクリブ（ＬＥＥ０１１）、アベマシクリブ（ＬＹ２８３５２１９）、ＨＤＭ２０１、フルベストラント（Ｆａｓｌｏｄｅｘ）、エキセメスタン（Ａｒｏｍａｓｉｎ）、ＰＩＭ４４７、ルキソリチニブ（ＩＮＣ４２４）、ＢＧＪ３９８、ネシツムマブ、ペメトレキセド（Ａｌｉｍｔａ）及びラムシルマブ（ＩＭＣ－１１２１Ｂ）が挙げられる。

【０３３５】

或る特定の実施形態では、付加的な療法はモノクローナル抗体（ＭＡｂ）である。一部のＭＡｂは、癌細胞を破壊する免疫応答を刺激する。Ｂ細胞によって自然に産生される抗体と同様に、これらのＭＡｂは癌細胞表面を「被覆し」、免疫系によるその破壊を誘発する可能性がある。例えば、ベバシズマブは腫瘍細胞、及び腫瘍微小環境中の他の細胞によって分泌されるタンパク質であり、腫瘍血管の発生を促進する血管内皮成長因子（ＶＥＧＦ）を標的とする。ＶＥＧＦはベバシズマブに結合すると、その細胞受容体と相互作用することができず、新たな血管の成長をもたらすシグナル伝達が妨げられる。同様に、セツキシマブ及びパニツムマブは上皮成長因子受容体（ＥＧＦＲ）を標的とし、トラスツズマブはヒト上皮成長因子受容体２（ＨＥＲ－２）を標的とする。細胞表面成長因子受容体に結合するＭＡｂは、標的受容体が正常な成長促進シグナルを送るのを防ぐ。これらはアポ

トーシスを誘発し、腫瘍細胞を破壊するように免疫系を活性化する可能性もある。

【０３３６】

本発明の一態様では、生物活性剤は免疫抑制剤である。免疫抑制剤は、カルシニューリン阻害剤、例えばシクロスポリン又はアスコマイシン、例えばシクロスポリンＡ（ＮＥＯＲＡＬ（商標））、ＦＫ５０６（タクロリムス）、ピメクロリムス、ｍＴＯＲ阻害剤、例えばラパマイシン又はその誘導体、例えばシロリムス（ＲＡＰＡＭＵＮＥ（商標））、エベロリムス（ＣＥＲＴＩＣＡＮ（商標））、テムシロリムス、ゾタロリムス、バイオリムス－７、バイオリムス－９、ラパログ、例えばリダフォロリムス、アザチオプリン、ｃａｍｐａｔｈ　１Ｈ、Ｓ１Ｐ受容体モジュレーター、例えばフィンゴリモド又はその類縁体、抗ＩＬ－８抗体、ミコフェノール酸又はその塩、例えばナトリウム塩又はそのプロドラッグ、例えばミコフェノール酸モフェチル（ＣＥＬＬＣＥＰＴ（商標））、ＯＫＴ３（ＯＲＴＨＯＣＬＯＮＥ　ＯＫＴ３（商標））、プレドニゾン、ＡＴＧＡＭ（商標）、ＴＨＹＭＯＧＬＯＢＵＬＩＮ（商標）、ブレキナルナトリウム、ＯＫＴ４、Ｔ１０Ｂ９．Ａ－３Ａ、３３Ｂ３．１、１５－デオキシスペルグアリン、トレスペリムス（tresperimus）、レフルノミド（ＡＲＡＶＡ（商標））、ＣＴＬＡＩ－Ｉｇ、抗ＣＤ２５、抗ＩＬ２Ｒ、バシリキシマブ（ＳＩＭＵＬＥＣＴ（商標））、ダクリズマブ（ＺＥＮＡＰＡＸ（商標））、ミゾリビン、メトトレキサート、デキサメタゾン、ＩＳＡｔｘ－２４７、ＳＤＺ　ＡＳＭ　９８１（ピメクロリムス、ＥＬＩＤＥＬ（商標））、ＣＴＬＡ４Ｉｇ（アバタセプト）、ベラタセプト、ＬＦＡ３Ｉｇ、エタネルセプト（ImmunexによりＥＮＢＲＥＬ（商標）として販売される）、アダリムマブ（ＨＵＭＩＲＡ（商標））、インフリキシマブ（ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標））、抗ＬＦＡ－１抗体、ナタリズマブ（ＡＮＴＥＧＲＥＮ（商標））、エンリモマブ、ガビリモマブ（gavilimomab）、抗胸腺細胞免疫グロブリン、シプリズマブ、アレファセプト、エファリズマブ、ペンタサ、メサラジン、アサコール、リン酸コデイン、ベノリレート、フェンブフェン、ナプロシン、ジクロフェナク、エトドラク及びインドメタシン、アスピリン及びイブプロフェンであり得る。

【０３３７】

幾つかの実施形態では、生物活性剤は、癌治療に用いられるサイトカイン（例えば、インターフェロン又はインターロイキン（例えば、ＩＬ－２））のような生物製剤である治療薬である。幾つかの実施形態では、生物製剤は、抗ＶＥＧＦ剤、例えばベバシズマブ（ＡＶＡＳＴＩＮ（商標））等の抗血管新生剤である。幾つかの実施形態では、生物製剤は、免疫グロブリンベースの生物製剤、例えば、標的をアゴナイズして抗癌反応を刺激するか、又は癌にとって重要な抗原に拮抗するモノクローナル抗体（例えば、ヒト化抗体、完全ヒト抗体、Ｆｃ融合タンパク質又はその機能性フラグメント）である。かかる薬剤としては、ＲＩＴＵＸＡＮ（商標）（リツキシマブ）；ＺＥＮＡＰＡＸ（商標）（ダクリズマブ）；ＳＩＭＵＬＥＣＴ（商標）（バシリキシマブ）；ＳＹＮＡＧＩＳ（商標）（パリビズマブ）；ＲＥＭＩＣＡＤＥ（商標）（インフリキシマブ）；ＨＥＲＣＥＰＴＩＮ（商標）（トラスツズマブ）；ＭＹＬＯＴＡＲＧ（商標）（ゲムツズマブオゾガマイシン）；ＣＡＭＰＡＴＨ（商標）（アレムツズマブ）；ＺＥＶＡＬＩＮ（商標）（イブリツモマブチウキセタン）；ＨＵＭＩＲＡ（商標）（アダリムマブ）；ＸＯＬＡＩＲ（商標）（オマリズマブ）；ＢＥＸＸＡＲ（商標）（トシツモマブ－Ｉ－１３１）；ＲＡＰＴＩＶＡ（商標）（エファリズマブ）；ＥＲＢＩＴＵＸ（商標）（セツキシマブ）；ＡＶＡＳＴＩＮ（商標）（ベバシズマブ）；ＴＹＳＡＢＲＩ（商標）（ナタリズマブ）；ＡＣＴＥＭＲＡ（商標）（トシリズマブ）；ＶＥＣＴＩＢＩＸ（商標）（パニツムマブ）；ＬＵＣＥＮＴＩＳ（商標）（ラニビズマブ）；ＳＯＵＲＩＳ（商標）（エクリズマブ）；ＣＩＭＺＩＡ（商標）（セルトリズマブペゴル）；ＳＩＭＰＯＮＩ（商標）（ゴリムマブ）；ＩＬＡＲＩＳ（商標）（カナキヌマブ）；ＳＴＥＬＡＲＡ（商標）（ウステキヌマブ）；ＡＲＺＥＲＲＡ（商標）（オファツムマブ）；ＰＲＯＬＩＡ（商標）（デノスマブ）；ＮＵＭＡＸ（商標）（モタビズマブ）；ＡＢＴＨＲＡＸ（商標）（ラキシバクマブ）；ＢＥＮＬＹＳＴＡ（商標）（ベリムマブ）；ＹＥＲＶＯＹ（商標）（イピリムマブ）；ＡＤＣＥＴＲＩＳ（商標）（ブレンツキシマブベドチン）、ＰＥＲＪＥＴＡ（商標）（ペルツズマブ）、ＫＡ

ＤＣＹＬＡ（商標）（ａｄｏ－トラスツズマブエムタンシン）；及びＧＡＺＹＶＡ（商標）（オビヌツズマブ）が挙げられる。抗体－薬物コンジュゲートも含まれる。

【０３３８】

或る特定の実施形態では、付加療法はベンダムスチンである。或る特定の実施形態では、付加療法はオビヌツズマブである。或る特定の実施形態では、付加療法はプロテアソーム阻害剤、例えばイキサゾミブ又はオプロゾミブである。或る特定の実施形態では、付加療法はヒストン脱アセチラーゼ阻害剤、例えばＡＣＹ２４１である。或る特定の実施形態では、付加療法はＢＥＴ阻害剤、例えば、ＧＳＫ５２５７６２Ａ、ＯＴＸ０１５、ＢＭＳ－９８６１５８、ＴＥＮ－０１０、ＣＰＩ－０６１０、ＩＮＣＢ５４３２９、ＢＡＹ１２３８０９７、ＦＴ－１１０１、ＡＢＢＶ－０７５、ＢＩ　８９４９９９、ＧＳ－５８２９、ＧＳＫ１２１０１５１Ａ（Ｉ－ＢＥＴ－１５１）、ＣＰＩ－２０３、ＲＶＸ－２０８、ＸＤ４６、ＭＳ４３６、ＰＦＩ－１、ＲＶＸ２１３５、ＺＥＮ３３６５、ＸＤ１４、ＡＲＶ－７７１、ＭＺ－１、ＰＬＸ５１１７、４－［２－（シクロプロピルメトキシ）－５－（メタンスルホニル）フェニル］－２－メチルイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、ＥＰ１１３１３及びＥＰ１１３３６である。或る特定の実施形態では、付加療法はＭＣＬ－１阻害剤、例えばＡＺＤ５９９１、ＡＭＧ１７６、ＭＩＫ６６５、Ｓ６４３１５、又はＳ６３８４５である。或る特定の実施形態では、付加療法はＬＳＤ－１阻害剤であり、例えば、ＯＲＹ－１００１、ＯＲＹ－２００１、ＩＮＣＢ－５９８７２、ＩＭＧ－７２８９、ＴＡＫ－４１８、ＧＳＫ－２８７９５５２、４－［２－（４－アミノ－ピペリジン－１－イル）－５－（３－フルオロ－４－メトキシ－フェニル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－４－イル］－２－フルオロ－ベンゾニトリル又はその塩である。或る特定の実施形態では、付加療法はＣＳ１抗体、例えばエロツズマブである。或る特定の実施形態では、付加療法はＣＤ３８抗体、例えばダラツムマブ又はイサツキシマブである。或る特定の実施形態では、付加療法はＢＣＭＡ抗体又は抗体－コンジュゲート、例えばＧＳＫ２８５７９１６又はＢＩ　８３６９０９である。

【０３３９】

或る特定の実施形態では、生物活性剤はセリネクソルである。或る特定の実施形態では、化合物１はセリネクソルと組み合わせて投与される。或る特定の実施形態では、化合物１はアスピリンと組み合わせて投与される。

【０３４０】

他の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、セリネクソル、オキサフェナミド、ベランタマブ・マホドチン、デノスマブ、ゾレドロン酸、プレリキサホル、エルトロンボパグ、イピルムマブ、パルボシクリブ、リコリノスタット、アフレセルチブ、ディナシクリブ、フィラネシブ、インダツキシマブ・ラブタンシン、マシチニブ、ソニデギブ、ソタテルセプト、ウロクプルマブ、及びウレルマブから選択される薬物と組み合わせて投与される。

【０３４１】

或る特定の実施形態では、化合物１はケモカイン受容体アンタゴニスト、例えばプレリキサホルと組み合わせて使用される。

【０３４２】

或る特定の実施形態では、化合物１はワクチン、例えばＰＶＸ－４１０と組み合わせて使用される。

【０３４３】

或る特定の実施形態では、化合物１は化学療法剤、例えばベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、フルダラビン、メルファラン、又はビンクリスチンと組み合わせて使用される。

【０３４４】

或る特定の実施形態では、化合物１はコンジュゲート化抗体、例えばベランタマブ・マホドチン、ＣＣ－９９７１２、ＨＤＰ－１０１、又はＭＥＤＩ２２２８と組み合わせて使用される。

【０３４５】
或る特定の実施形態では、化合物１はリン脂質－薬物コンジュゲート、例えばＣＬＲ１３１と組み合わせて使用される。
【０３４６】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ケモカイン受容体アンタゴニスト、例えばプレリキサホルと組み合わせて使用される。
【０３４７】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ワクチン、例えばＰＶＸ－４１０と組み合わせて使用される。
【０３４８】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、化学療法剤、例えばベンダムスチン、ブスルファン、カルムスチン、シクロホスファミド、ドキソルビシン、エトポシド、フルダラビン、メルファラン、又はビンクリスチンと組み合わせて使用される。
【０３４９】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、コンジュゲート化抗体、例えばベランタマブ・マホドチン、ＣＣ－９９７１２、ＨＤＰ－１０１、又はＭＥＤＩ２２２８と組み合わせて使用される。
【０３５０】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、リン脂質－薬物コンジュゲート、例えばＣＬＲ　１３１と組み合わせて使用される。
【０３５１】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、ＣＨＯＰレジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びダウノルビシン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＨＯＰレジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン、及びダウノルビシン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１、リツキシマブ、及びＣＨＯＰが組み合わせて投与される。
【０３５２】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物はＣＶＰレジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は、ＣＶＰレジメン（シクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１、リツキシマブ、及びＣＶＰが組み合わせて投与される。
【０３５３】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物をロミデプシン、ベリノスタット、又はブレンツキシマブと組み合わせて用いて、癌、例えばＴ－ＮＨＬを治療する。或る特定の実施形態では、化合物１は、ロミデプシン、ベリノスタット、又はブレンツキシマブと組み合わせて使用して、癌、例えばＴ－ＮＨＬを治療する。
【０３５４】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物を、ポラツズマブ、タファシタマブ、ＣＡＲ－Ｔ、ＢＴＫ阻害剤、又はＰＩ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えばＢ－ＮＨＬを治療する。或る特定の実施形態では、化合物１を、ポラツズマブ、タファスタマブ、ＣＡＲ－Ｔ、ＢＴＫ阻害剤、又はＰＩ３キナーゼ阻害剤と組み合わせて使用して、癌、例えばＢ－ＮＨＬを治療する。
【０３５５】
或る特定の実施形態では、化合物１は、再発性及び／又は難治性マントル細胞白血病の治療に使用される。或る特定の実施形態では、化合物１及びリツキシマブは、再発性及び／又は難治性マントル細胞白血病の治療に使用される。或る特定の実施形態では、化合物１、リツキシマブ、及びベンダムスチンは、再発性及び／又は難治性マントル細胞白血病の治療に使用される。或る特定の実施形態では、化合物１、リツキシマブ、及びイブルチ

ニブは、再発性及び／又は難治性マントル細胞白血病の治療に使用される。
【０３５６】
或る特定の実施形態では、癌は、原発性中枢神経系リンパ腫（ＰＣＮＳＬ）である。
【０３５７】
或る特定の実施形態では、化合物１は、再発性及び／又は難治性の辺縁帯白血病の治療に使用される。或る特定の実施形態では、化合物１及びリツキシマブは、再発性及び／又は難治性の辺縁帯白血病の治療に使用される。或る特定の実施形態では、化合物１、リツキシマブ、及びデキサメタゾンは、再発性及び／又は難治性の辺縁帯白血病の治療に使用される。
【０３５８】
或る特定の実施形態では、化合物１はリツキシマブ及びＤＨＡＰ（デキサメタゾン、シタラビン、及びシスプラチン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はＤＨＡＰ（デキサメタゾン、シタラビン、及びシスプラチン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はリツキシマブ及びＩＣＥ（イホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はＩＣＥ（イホスファミド、カルボプラチン、及びエトポシド）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はリツキシマブ及びＧｅｍＯｘ（ゲムシタビン及びオキサリプラチン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はＧｅｍＯｘ（ゲムシタビン及びオキサリプラチン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はポラツズマブ及びブレンツキシマブと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はポラツズマブと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はタファシタマブと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はタファシタマブ及びレナリドミドと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はリツキシマブ及びレナリドミドと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１は抗ＣＤ１９　ＣＡＲＴ（例えば、アキシカブタゲン、リソカブタゲン、チサゲンレクルユーセル、ロンカスツキシマブ、又はテシリン）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、上記の組み合わせのうちの１つがＤＬＢＣＬ又はＢ－ＮＨＬの治療に使用される。
【０３５９】
或る特定の実施形態では、化合物１はプラルトレキサート（praltrexate）と組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はベンダムスチンと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はブレクスカブタゲンと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はボルテゾミブ及びリツキシマブと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はベンダムスチン及びリツキシマブと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はＶＲ－ＣＡＰ（リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、プレドニゾン、及びボルテゾミブ）と組み合わせて使用される。
【０３６０】
或る特定の実施形態では、化合物１はカルフィルゾミブ及びダラツムマブと組み合わせて使用される。
【０３６１】
或る特定の実施形態では、化合物１はアベクマと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はメルフルフェンと組み合わせて使用される。或る特定の実施形態では、化合物１はシルタカブタゲン・オートルユーセルと組み合わせて使用される。
【０３６２】
特定の癌に対する化合物１形態Ｉ、化合物１形態Ｉから調製された薬学的に許容可能な組成物、又は化合物１の新しい投与レジメンを含む併用療法又は単独療法の非限定的な例を以下に記載する。
【０３６３】

疾患	特徴	薬剤（複数の場合もある）
MCL	再発性及び／又は難治性	化合物１
MCL	再発性及び／又は難治性	化合物１及びリツキシマブ
MCL	再発性及び／又は難治性	化合物１、リツキシマブ、及びベンダムスチン
MCL	再発性及び／又は難治性	化合物１、リツキシマブ、及びイブルチニブ
濾胞性リンパ腫又は辺縁帯リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１
濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、又は小リンパ球性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１及びリツキシマブ
マントル細胞リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１及びリツキシマブ
濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織リンパ腫、又は小リンパ球性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１、リツキシマブ、及びデキサメタゾン
マントル細胞リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１、リツキシマブ、及びデキサメタゾン
びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１
形質転換型：びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１
びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１及びリツキシマブ
形質転換型：びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、又は濾胞性リンパ腫	再発性及び／又は難治性	化合物１、リツキシマブ、及びベンダムスチン
MCL	フロントライン	化合物１
MCL	フロントライン	化合物１及びリツキシマブ
MCL	フロントライン	化合物１、リツキシマブ、及びベンダムスチン
濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、又は小リンパ球性リンパ腫	フロントライン	化合物１及びリツキシマブ
濾胞性リンパ腫、辺縁帯リンパ腫、又は小リンパ球性リンパ腫	フロントライン	化合物１、リツキシマブ、及びＣＨＯＰ
びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫	フロントライン	化合物１、リツキシマブ、及びＣＨＯＰ

【０３６４】

特定の癌に対する化合物１形態Ｉ、化合物１形態Ｉから調製された薬学的に許容可能な組成物、又は化合物１の新しい投与レジメンを含む併用療法又は単独療法の追加の非限定的な例を以下に記載する。

【０３６５】

疾患	併用療法又は治療法
MM	化合物１とＣＤ３８抗体とデキサメタゾン
MM	化合物１
MM	化合物１とデキサメタゾン
MM	化合物１とモノクローナル抗体
MM	化合物１とＢ細胞成熟抗原（ＢＣＭＡ）
MM	化合物１とダラツムマブ
MM	化合物１とＣＡＲ－Ｔ
MM	化合物１と二重特異性ＣＡＲ－Ｔ
MM	化合物１とＢＣＭＡ　ＣＤ３８　ＣＡＲ－Ｔ
MM	化合物１と二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー
MM	化合物１とデキサメタゾンとカルフィルゾミブ
PTCL	化合物１とＣＨＯＰ
PTCL	化合物１とロミデプシン
PTCL	化合物１
MCL	化合物１及びリツキシマブ
MCL	化合物１
DLBCL	化合物１とＣＨＯＰ
DLBCL	化合物１
NHL	化合物１とポラツズマブ
NHL	化合物１とＣＤ２０二重特異性抗体
NHL	化合物１及びリツキシマブ
NHL	化合物１とＢＴＫ阻害剤
NHL	化合物１とタファシタマブ
NHL	化合物１とＢＴＫ阻害剤
NHL	化合物１と、抗体、シクロホスファミド、プレゾニゾン、及び／又はドキソルビシン
NHL	化合物１とベンダムスチンとリツキシマブ
NHL	化合物１と、モノクローナル抗体、二重特異性Ｔ細胞エンゲージャー及び／又はＣＨＰ

【０３６６】

或る特定の実施形態では、上に記載される組合せは、異なる癌を治療するために使用される。或る特定の実施形態では、癌は、２剤抵抗性（doubly refractory）、３剤抵抗性（triply refractory）、４剤抵抗性（quad refractory）、又は５剤抵抗性（penta refractory）であり、例えば５剤抵抗性多発性骨髄腫である。

【０３６７】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の単独療法又は組合せは、治療の副作用を軽減するために１つ以上の追加の治療剤を投与することを更に含む。例えば、或る特定の実施形態では、化合物１又は化合物１を含む組合せは、抗好中球減少症薬、制吐薬、抗ヒスタミン薬、及び／又は鎮痛（antipain）薬の投与と同時に、それらの投与前に、又はそれらの投与後に投与される。抗好中球減少症薬の非限定的な例としては、成長因子、例えば顆粒球コロニー刺激因子（Ｇ－ＣＳＦ）が挙げられる。或る特定の実施形態では、上記の表の治療法はＧ－ＣＳＦと組み合わせて施される。Ｇ－ＣＳＦ（又は他の活性剤）を、化合物１の前、化合物１の後、又は化合物１とは別の日に与えることができる。

【０３６８】

顆粒球コロニー刺激因子の非限定的な例としては、フィルグラスチム（ニューポジェン（neupogen）、ザルキシオ（zarxio）、ニベスティム（nivestym）、又は別の形態）、ＣＧ－１０６３９、及びＰＥＧＦが挙げられる。

【０３６９】

或る特定の実施形態では、顆粒球コロニー刺激因子は、ペグフィルグラスチムである。或る特定の実施形態では、顆粒球コロニー刺激因子は、ニューラスタ（Ｎｅｕｌａｓｔａ）である。或る特定の実施形態では、顆粒球コロニー刺激因子は、リステンパ（Ｒｉｓｔｅｍｐａ）、テズモタ（Ｔｅｚｍｏｔａ）、フルフィラ（Ｆｕｌｐｈｉｌａ）、ペルグラズ（Ｐｅｌｇｒａｚ）、ユーデニカ（Ｕｄｅｎｙｃａ）、ユーデニカ（Ｕｄｅｎｙｃａ）、ペルメグ（Ｐｅｌｍｅｇ）、ジエキステンゾ（Ｚｉｅｘｔｅｎｚｏ）、グラスステク（Ｇｒａｓｕｓｔｅｋ）、ジエキステンゾ（Ｚｉｅｘｔｅｎｚｏ）、ラペルガ（Ｌａｐｅｌｇａ）、ニュートロペグ（Ｎｅｕｔｒｏｐｅｇ）、セグフィラ（Ｃｅｇｆｉｌａ）、ナイベプリア（Ｎｙｖｅｐｒｉａ）、及びスティムフェンド（Ｓｔｉｍｕｆｅｎｄ）から選択される。

【０３７０】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の治療法は、更に制吐薬を含む。制吐薬の非限定的な例としては、アプレピタント、ドラセトロン、グラニセトロン、オンダンセトロン、パロノセトロン、プロクロルペラジン、プロメタジン、ネツピタント－パロノセトロン、ロラピタント、ロラゼパム、メトクロプラミド、ファモチジン、デキサメタゾン、及びラニチジンが挙げられる。

【０３７１】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の治療法は、抗ヒスタミン薬を更に含む。抗ヒスタミン薬の非限定的な例としては、ベナドリル、セチリジン、ロラタジン、及びフェキソフェナジンが挙げられる。

【０３７２】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の治療法は、鎮痛薬を更に含む。鎮痛薬の非限定的な例としては、トラマドール、ヒドロモルフォン、メタドン、モルヒネ、オキシコドン、ヒドロコドン、オキシモルフォン、フェンタニル、及びタペンタドールが挙げられる。

【０３７３】

医薬組成物

或る特定の実施形態では、有効量の化合物１形態Ｉと１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。他の実施形態では、医薬組成物は化合物１形態Ｉから調製される。例えば、化合物１形態Ｉを賦形剤に溶解又は懸濁することができ、次いで、混合物をゲルカプセル剤に充填するために使用することができ、又は液体剤形、例えば静脈内投与用の医薬組成物として使用することができる。他の実施形態では、化合物１形態Ｉを溶媒に溶解し、任意に１つ以上の賦形剤と混合し、次いで乾燥又は噴霧乾燥して固体を形成する。他の実施形態では、化合物１は、本明細書に記載される新たな投与レジメンで使用するために医薬組成物中にて使用される。医薬組成物は、唯一の活性剤として化合物若しくは塩を含有してもよく、又は代替実施形態では、化合物及び少なくとも１つの追加の活性剤を含有してもよい。

【０３７４】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、約１μｇ～約２０００μｇ、約１０μｇ～約１０００μｇ、約５０μｇ～約６００μｇ、又は約１００μｇ～約４００μｇの活性化合物を含む剤形である。別の実施形態では、医薬組成物は、約１μｇ～約４００μｇ、約５μｇ～約４００μｇ、約１０ｍｇ～約２５０μｇ、又は約２５μｇ～約２５０μｇの活性化合物を含む剤形である。例としては、少なくとも又は幾つかの実施形態では、０．１μｇ、１μｇ、５μｇ、１０μｇ、１２．５μｇ、２５μｇ、３７．５μｇ、５０μｇ、６２．５μｇ、７５μｇ、１００μｇ、２００μｇ、２５０μｇ、３００μｇ、４００μｇ、５００μｇ、６００μｇ、７００μｇ、又は７５０μｇ以下の活性化合物又はその塩を含む剤形である。

【０３７５】

医薬組成物はまた、或るモル比の活性化合物及び付加的な生物活性剤を含み得る。例えば、医薬組成物は、約０．０００５：１、約０．００１：１、約０．０１：１、約０．０５：１、又は約０．１：１のモル比の活性化合物対抗炎症剤又は免疫抑制剤を含み得る。例えば、医薬組成物は、約０．５：１、約１：１、約２：１、約３：１又は約１．５：１

～約４：１のモル比の活性化合物対抗炎症剤又は免疫抑制剤を含有し得る。本明細書に開示される化合物は、経口で、局部的に、非経口的に、吸入若しくはスプレーによって、舌下で、眼インプラントを含むインプラントにより、経皮的に、口腔投与により、直腸で、点眼液、眼内注射剤を含む注射剤として、静脈内、大動脈内（intra-aortal）、頭蓋内、真皮下、腹腔内、皮下、経鼻、舌下若しくは直腸、又は他の手段によって従来の薬学的に許容可能な担体を含有する投薬単位製剤中で投与することができる。眼内送達については、化合物は所望に応じて、例えば硝子体内、基質内、前房内、テノン嚢下、網膜下、球後、球周囲、脈絡膜上、結膜、結膜下、強膜上、眼周囲、経強膜、球後、後強膜近傍、角膜周囲若しくは涙管注射により、又は粘液、ムチン若しくは粘膜関門を介して即時若しくは制御放出方式で、又は眼内デバイスにより投与することができる。

【０３７６】

医薬組成物は任意の薬学的に有用な形態、例えばエアロゾル、クリーム、ゲル、丸薬、注射液若しくは輸液、カプセル剤、錠剤、シロップ、経皮パッチ、皮下パッチ、乾燥粉末、医療機器内の吸入製剤、坐剤、口腔若しくは舌下製剤、非経口製剤、又は点眼液として配合することができる。錠剤及びカプセル剤等の一部の剤形は、適切な量の活性成分、例えば所望の目的を達成する有効量を含有する適切なサイズの単位用量へと分割される。

【０３７７】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、経口投与に適した錠剤である。

【０３７８】

担体は賦形剤及び希釈剤を含み、治療される患者への投与に好適なものとなるように十分に高純度かつ十分に低毒性である必要がある。担体は不活性であってもよく、又はその独自の薬効を有していてもよい。化合物と併せて用いられる担体の量は、化合物の単位用量当たりの投与に実用的な量の材料を与えるのに十分である。

【０３７９】

担体の種類としては、結合剤、緩衝剤、着色料、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、着香剤、流動促進剤（glidents）、滑剤、保存料、安定剤、界面活性剤、錠剤化剤及び湿潤剤が挙げられるが、これらに限定されない。一部の担体は２つ以上の種類に挙げられる場合があり、例えば植物油は一部の製剤で滑剤として、他の製剤で希釈剤として使用することができる。薬学的に許容可能な担体は、対応する医薬組成物中で使用される量で投与した場合にヒトの身体内で任意の重大な有害反応を引き起こさない担体である。例示的な薬学的に許容可能な担体としては、糖、デンプン、セルロース、トラガント末、モルト、ゼラチン；タルク及び植物油が挙げられる。本発明のモルフィック形態又は医薬組成物の活性を実質的に妨げない任意の活性剤が医薬組成物に含まれていてもよい。

【０３８０】

直腸投与に適した製剤は通例、単位用量坐剤として与えられる。これらは活性化合物と１つ以上の従来の固体担体、例えばココアバターとを混和させた後、得られる混合物を成形することによって調製することができる。

【０３８１】

皮膚への局所適用に適した製剤は軟膏、クリーム、ローション、ペースト、ゲル、スプレー、エアロゾル又は油の形態をとるのが好ましい。使用することができる担体としては、ワセリン、ラノリン、ポリエチレングリコール、アルコール、経皮浸透促進剤（transdermal enhancers）及びそれらの２つ以上の組合せが挙げられる。

【０３８２】

経皮投与に適した製剤は、長時間にわたって受容者の表皮と密接に接触して留まるように適合させた個別パッチとして与えることができる。経皮投与に適した製剤は、イオン導入によって送達することもでき（例えば、Pharmaceutical Research 3 (6):318 (1986)を参照されたい）、典型的には任意に緩衝化した活性化合物の水溶液の形態をとる。或る特定の実施形態では、マイクロニードルパッチ又はデバイスが生体組織、特に皮膚を越えた又はその中への薬物の送達のために提供される。マイクロニードルパッチ又はデバイスは、皮膚又は他の組織の障壁を越えた又はその中への臨床的に関連する速度での薬

物送達を、組織に対する損傷、疼痛又は刺激が殆ど又は全くなしに可能にする。

【０３８３】

肺への投与に好適な製剤は、広範な受動呼吸駆動及び能動動力駆動の単回／複数回投与乾燥粉末吸入器（ＤＰＩ）によって送達することができる。呼吸器送達に最も一般的に使用されるデバイスとしては、ネブライザー、定量吸入器及び乾燥粉末吸入器が挙げられる。ジェットネブライザー、超音波ネブライザー及び振動メッシュネブライザーを含む幾つかのタイプのネブライザーが利用可能である。好適な肺送達デバイスの選択は、薬物及びその製剤の性質、作用部位及び肺の病態生理等のパラメーターによって決まる。

【０３８４】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、例えば化合物１は、表Ａに記載されているように製剤化される。

【０３８５】

医薬組成物／組合せを、経口投与用に製剤化することができる。これらの組成物は、所望の結果を達成する任意の量の活性化合物、例えば０．１重量％（ｗｔ．％）～９９ｗｔ．％（重量％）の化合物、通常は少なくとも約５ｗｔ．％の化合物を含有し得る。いくつかの実施形態は、約２５ｗｔ．％～約５０ｗｔ．％、又は約５ｗｔ．％～約７５ｗｔ．％の化合物を含有する。

【０３８６】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、１２．５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３８７】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、２５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３８８】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、３７．５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３８９】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、５０μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３９０】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、６２．５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３９１】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、７５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３９２】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、８７．５μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３９３】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は、１００μｇの化合物１又はその薬学的に許容可能な塩を含む錠剤である。

【０３９４】

液体充填カプセル剤及びゲルカプセル剤

或る特定の実施形態では、懸濁液として有効量の化合物１形態Ｉと１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む液体充填カプセル剤又はゲル充填カプセル剤（本明細書で使用される場合、ゲルカプセル剤は、液体充填カプセル剤又はゲル充填カプセル剤のいずれかを指す）が提供される。他の実施形態では、ゲルカプセル剤は化合物１形態Ｉから調製される。或る特定の実施形態では、ゲルカプセル剤は、懸濁液としての化合物１形態Ｉ、又は溶液としての化合物１と液体賦形剤とを含む。液体賦形剤の非限定的な例としては、ポリエチレングリコール、ポリソルベート等の水性界面活性剤、エタノール等のアルコール

、及びグリセリンが挙げられる。

【０３９５】

或る特定の実施形態では、ゲルカプセル剤は、ハイドロゲルカプセル剤である。ハイドロゲルは、膨張及び弾性を含む独特な形態を提供する。ハイドロゲルの膨張速度を調節することで薬剤の放出速度を変えることができ、系の弾性を調節することで安定性を変えて放出を遅らせることができる。ハイドロゲルカプセル剤は、化合物１形態Ｉ又は化合物１の放出に対して、空間的制御と時間的制御の両方を提供することができる。他の実施形態では、化合物１形態Ｉ又は化合物１は、カプセル剤の外側のハイドロゲルとして投与される。例えば、体内に投与されるとハイドロゲルを形成する、液体溶液又は懸濁液として。ハイドロゲルの非限定的な例としては、ｉｎ　ｓｉｔｕゲル化ハイドロゲル（例えば、体内に注入した後にゲルを形成する液体溶液）、剪断減粘ハイドロゲル（例えば、剪断応力を介して体内に注入され得るハイドロゲル）、微多孔性ハイドロゲル（機械的な力によって潰れた後、回復することができる、大きく相互接続した細孔を持つハイドロゲル）等の様々な巨視的ハイドロゲルが挙げられる。或いは、非巨視的ハイドロゲル、例えばマイクロゲル又はナノゲルを使用することもできる。

【０３９６】

或る特定の実施形態では、化合物１形態Ｉは、ハイドロゲル中に懸濁された固体である。

【０３９７】

表Ａ：医薬品組成物の例

項目番号	原材料	A ｍｇ／カプセル	B ｍｇ／カプセル	C ｍｇ／カプセル
1	化合物１	0.40	0.10	0.025
2	PEG 400	1187.48	296.87	249.21
	合計	1200	300	250

【０３９８】

或る特定の実施形態では、表Ａの化合物１の濃度は、代わりに約０．２０ｍｇ／カプセル、０．１５ｍｇ／カプセル、０．１０ｍｇ／カプセル、０．０５ｍｇ／カプセル、又は０．０１ｍｇ／カプセルであり、ＰＥＧ　４００の濃度は、総容量が１２００ｍｇ／カプセル、３００ｍｇ／カプセル、又は２５０ｍｇ／カプセルに維持されるように調整される。

【０３９９】

或る特定の実施形態では、本発明は、化合物１、非水性溶媒、防腐剤、及び／又はｐＨ制御剤を含む医薬組成物を提供する。

【０４００】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物、例えば化合物１は、本明細書に記載されるように、例えば表Ｂ又は表Ｃに記載されるように製剤化される。

【０４０１】

防腐剤の非限定的な例としては、アルコール（例えば、エタノール、ベンジルアルコール）、酢酸アルミニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、安息香酸及びその塩（例えば、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム）、ホウ酸及びその塩（例えば、ホウ酸ナトリウム）、ブロノポール、ブチレングリコール、ブチル化ヒドロキシアニソール、酢酸カルシウム、塩化カルシウム、セトリミド、クロルヘキシジン、クロロブタノール、クロロクレゾール、クロロキシレノール、クエン酸一水和物、クレゾール、ジメチルエーテル、エデト酸及びその塩、ゼラチン、グリセリン、ヘキセチジン、イミド尿素、乳酸及びその塩（例えば、乳酸カルシウム、乳酸ナトリウム）、モノチオグリセロール、パラベン（例えば、ブチルパラベン、エチルパラベン、メチルパラベン、プロピルパラベン

、プロピルパラベンナトリウム）、ペンテト酸及びその塩、フェノール、フェノキシエタノール、フェニルエチルアルコール、酢酸フェニル水銀、ホウ酸フェニル水銀、硝酸フェニル水銀、没食子酸プロピル、メタ重亜硫酸カリウム、ソルビン酸及びその塩（例えば、ソルビン酸カリウム）、プロピオン酸及びその塩（例えば、プロピオン酸ナトリウム）、プロピレングリコール、酢酸ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、二酸化硫黄、チメロサール、及びキシリトールが挙げられる。

【０４０２】

ｐＨ制御剤という用語は、ｐＨ調整剤、ｐＨ調節剤、及び／又は緩衝剤と区別なく使用され得る。ｐＨ制御剤の非限定的な例としては、酢酸、氷酢酸、アジピン酸、強アンモニア溶液及びその塩（例えば、炭酸アンモニウム、塩化アンモニウム、リン酸アンモニウム）、アルギニン、ホウ酸及びその塩（例えば、ホウ酸ナトリウム）、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム三塩基性、クエン酸（無水又は一水和物）及びそれらの塩（例えば、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリウム）、ジエタノールアミン、フマル酸及びその塩、グリシン、グルコン酸、塩酸、希塩酸、アルファ－ラクトアルブミン、乳酸及びその塩（例えば、乳酸ナトリウム溶液）、塩酸リジン、マレイン酸、リンゴ酸、メチオニン、モノエタノールアミン、グルタミン酸一ナトリウム、メグルミン、硝酸、リン酸及びその塩（例えば、二塩基性リン酸ナトリウム、一塩基性リン酸ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸水素カリウム、二塩基性リン酸カリウム）、希リン酸、重炭酸カリウム、水酸化カリウム、メタリン酸カリウム一塩基性、プロピオン酸、ラセメチオニン、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、コハク酸、硫酸、酒石酸、トロラミン、水酸化物、アミン、及びそれらの塩が挙げられる。

【０４０３】

緩衝剤の非限定的な例としては、限定されるものではないが、アジピン酸、アンモニア溶液、ホウ酸、炭酸カルシウム、水酸化カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、クエン酸、リン酸ナトリウム、ジエタノールアミン、マレイン酸、リンゴ酸、メチオニン、モノエタノールアミン、グルタミン酸ナトリウム、リン酸、クエン酸カリウム、酢酸ナトリウム、重炭酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、乳酸ナトリウム、及びトリエタノールアミンが挙げられる。

【０４０４】

或る特定の実施形態では、緩衝剤は、炭酸塩、クエン酸塩、グルコン酸塩、乳酸塩、リン酸塩、酒石酸塩、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム一塩基性、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムの無水物及び二水和物から選択される。

【０４０５】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は水を含む。

【０４０６】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は非水性又は無水溶媒を含む。

【０４０７】

非水性溶媒の非限定的な例としては、アルコール（例えばエタノール）、ＰＥＧ　３００、ＰＥＧ　４００、プロピレングリコール、クレモフォール、ｃａｐｌｅｘ　３５５、Ｃａｐｒｙｏｌ（商標）９０、Ｌａｕｒｏｇｌｙｃｏｌ（商標）９０、ＴｒａｎｓｃｕｔｏｌＨＰ、ブチル化ヒドロキシトルエン、ベンジルアルコール、クエン酸、トリアセチン、プロピレングリコール、脂質及び油が挙げられる。

【０４０８】

表Ｂ：２５μｇ量の製剤

原料	ｍｇ／カプセル(25μｇ)	パーセント重量／重量	機能
化合物１	0.0250	0.010	原薬物質
PEG 400	247.4125	98.965	非水溶媒
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.0625	0.025	防腐剤
クエン酸、無水	2.500	1.000	ｐＨ制御
合計	250.0000	100.000	

【０４０９】

表Ｃ：１００μｇ量の製剤

原料	ｍｇ／カプセル(100μｇ)	パーセント重量／重量	機能
化合物１	0.100	0.033	原薬物質
PEG 400	296.825	98.942	非水溶媒
ブチル化ヒドロキシトルエン	0.075	0.025	防腐剤
クエン酸、無水	3.000	1.000	ｐＨ制御
合計	300.0000	100.000	

【０４１０】

或る特定の実施形態では、表Ａの化合物１の濃度は、代わりに約０．２０ｍｇ／カプセル、０．１５ｍｇ／カプセル、０．１０ｍｇ／カプセル、０．０５ｍｇ／カプセル、又は０．０１ｍｇ／カプセルであり、他の賦形剤の濃度は、総容量が１２００ｍｇ／カプセル、３００ｍｇ／カプセル、又は２５０ｍｇ／カプセルに維持されるか、又はそれを達成するように調整される。

【０４１１】

１．　或る特定の実施形態では、化合物１は、溶媒、防腐剤、及びｐＨ制御剤を含む液体充填カプセル剤で提供され、化合物１が、溶解される前に本明細書に記載の化合物１形態Ｉであった。

２．　カプセル剤が、約０．００１重量％、０．００５重量％、０．０１重量％、０．０１５重量％、０．０２重量％、０．０２５重量％、０．０３重量％、０．０３３重量％、０．０３５重量％、０．０４重量％、０．０４５重量％、０．０５重量％、０．０６重量％、０．０７重量％、０．０８重量％、０．０９重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０．６５重量％、０．７重量％、０．７５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．５重量％、２重量％、２．５重量％、３重量％、３．５重量％、４重量％、４．５重量％、又は５重量％の化合物１を含む溶液で充填されている、実施形態１の医薬組成物。

３．　カプセル剤が、少なくとも約０．００１重量％、０．００５重量％、０．０１重量％、０．０１５重量％、０．０２重量％、０．０２５重量％、０．０３重量％、０．０３３重量％、０．０３５重量％、０．０４重量％、０．０４５重量％、０．０５重量％、０．０６重量％、０．０７重量％、０．０８重量％、０．０９重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０．６５重量％、０．７重量％、０．７５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．５重量％、２重量％、２．５重量％、３重量％、３．５重量％、４重量％、４．５重量％、又は５重量％の化合物１を含む溶液で充填されている、実施形態１の医薬組成物。

４．　溶媒が水性ではない、実施形態１～３のいずれか１つの医薬組成物。

５．　溶媒がＰＥＧである、実施形態４の医薬組成物。
６．　溶媒がＰＥＧ　４００である、実施形態５の医薬組成物。
７．　カプセル剤が、約９５重量％、９５．５重量％、９６重量％、９６．５重量％、９７重量％、９７．５重量％、９８重量％、９８．１重量％、９８．２重量％、９８．３重量％、９８．４重量％、９８．５重量％、９８．６重量％、９８．６５重量％、９８．７重量％、９８．７５重量％、９８．８重量％、９８．８５重量％、９８．９重量％、９９重量％、９９．１重量％、９９．２重量％、９９．３重量％、９９．４重量％、又は９９．５重量％の溶媒を含む溶液で充填されている、実施形態１～６のいずれか１つの医薬組成物。
８．　カプセル剤が、少なくとも約８５重量％、９０重量％、９５重量％、９５．５重量％、９６重量％、９６．５重量％、９７重量％、９７．５重量％、９８重量％、９８．１重量％、９８．２重量％、９８．３重量％、９８．４重量％、９８．５重量％、９８．６重量％、９８．６５重量％、９８．７重量％、９８．７５重量％、９８．８重量％、９８．８５重量％、９８．９重量％、９９重量％、９９．１重量％、９９．２重量％、９９．３重量％、９９．４重量％、又は９９．５重量％の溶媒を含む溶液で充填されている、実施形態１～６のいずれか１つの医薬組成物。
９．　防腐剤がブチル化ヒドロキシトルエンである、実施形態１～８のいずれか１つの医薬組成物。
１０．　カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、又は１重量％の防腐剤を含む溶液で充填されている、実施形態１～９のいずれか１つの医薬組成物。
１１．　カプセル剤が、約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、又は１重量％の防腐剤を含む溶液で充填されている、実施形態１～９のいずれか１つの医薬組成物。
１２．　ｐＨ制御剤がクエン酸である、実施形態１～１１のいずれか１つの医薬組成物。
１３．　ｐＨ制御剤が無水クエン酸である、実施形態１～１１のいずれか１つの医薬組成物。
１４．　カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．２５重量％、２．５重量％、２．７５重量％、又は３重量％のｐＨ制御剤を含む溶液で充填されている、実施形態１～１３のいずれか１つの医薬組成物。
１５．　カプセル剤が、約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．２５重量％、２．５重量％、２．７５重量％、又は３重量％のｐＨ制御剤を含む溶液で充填されている、実施形態１～１３のいずれか１つの医薬組成物。
１６．　約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
１７．　約１２．５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成

物。
１８．　約２５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
１９．　約３７．５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
２０．　約５０μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
２１．　約６２．５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
２２．　約７５μｇの化合物１を含む、実施形態１～１５のいずれか１つの医薬組成物。
【０４１２】
他の実施形態では、化合物１は、１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む錠剤として提供される。或る特定の実施形態では、化合物１。或る特定の実施形態では、錠剤は、約１２．５μｇ、約２５μｇ、約３７．５μｇ、約５０μｇ、約６２．５μｇ、又は約７５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約１２．５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約２５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約３７．５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約５０μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約６２．５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約７５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約８７．５μｇの化合物１を含む。或る特定の実施形態では、錠剤は、約１００μｇの化合物１を含む。
【０４１３】
追加の賦形剤
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、医薬品賦形剤ハンドブック（Handbook of Pharmaceutical Excipients）第９版（又はそれより前の版）からの１つ以上の賦形剤を含む医薬組成物として投与される。
【０４１４】
或る特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物は、油脂成分に溶解又は分散される。経口投与すると、油脂成分が消化器系でマイクロエマルジョンを形成し、その結果、化合物が体内でより早く吸収され得る。
【０４１５】
或る特定の実施形態では、油は、食用油、医薬油、薬学的に許容可能な油脂、又は食品に許容可能な油脂である。例えば、薬学的に許容可能な油脂、又は食品に許容可能な油脂としては、限定されるものではないが、植物油、動物油、魚油又は鉱油が挙げられる。
【０４１６】
或る特定の実施形態では、食用油は、中鎖脂肪酸トリグリセリド、アマランス油、アプリコット油、リンゴ油、アルガン油、アーティチョーク油、アボカド油、アーモンド油、アサイベリー抽出物、落花生油、バッファローパンプキン油、ルリジサ種子油、ルリジサ油、ババス油、ココナッツ油、コーン油、綿実油（cottonseed oil (cotton seed oil)）、カシュー油、キャロブ油、コリアンダー油、カメリア油（camellia oil (Camellia oil)）、カリフラワー油、クリ油、カシス油、シカ油、月見草油、グレープシロップオイラ油（ハイビスカス油）、グレープシード油、ひょうたん油、ヘーゼルナッツ油、ヘンプ油、カポック油、クリル油、アマニ油、マカダミアナッツ油、モンゴル油、モリンガ油、マルーラ油、メドウフォーム油、マスタード油、ニジェールシード油、オリーブ油、オクラオ油（ハイビスカス油）、パーム油、パーム核油、ピーナッツ油、ピーカン油、パイン油、ピスタチオ油、パンプキン油、パパイヤ油、シソ油（perilla oil (perilla oil)）、ケシの実油、プルーン油、ノコギリヤシ油、キノア油、菜種油、コメ胚芽油、コメヌカ油、コメ油、ラレルマンチア油、サフラワー油（Safflower oil (safflower oil)）、大豆油、ゴマ油、ヒマワリ油、アザミ油、トマト油、小麦胚芽油、クルミ油、スイカ油、ドコサヘキサエン酸（ＤＨＡ）、エイコサペンタエン酸（ＥＰＡ）、及びそれらの任意の組合せからなる群から選択される。
【０４１７】

或る特定の実施形態では、脂溶性油は、限定されるものではないが、ビタミンＡ油、ビタミンＤ油、ビタミンＥ油、ビタミンＫ油及びそれらの誘導体、並びにレシチン等のグリセロリン脂質、及びそれらの任意の組合せを含むビタミンであり、本発明では油脂としても使用することができる。

【０４１８】

或る特定の実施形態では、本発明において油は、室温で液体（油脂等）又は固体（脂肪等）であってもよい。或る特定の実施形態では、本発明において油は、生体内の温度（特に、胃の温度、約３７℃）で液体である。或る特定の実施形態では、脂肪は多くの飽和脂肪酸（例えば、パルミチン酸、ステアリン酸）を含み、及び／又は脂肪油は多くの不飽和脂肪酸（例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸）を含有し、これらの脂肪酸及び油はエステル化されてもよい。

【０４１９】

或る特定の実施形態では、２個～４個の炭素原子を有する脂肪酸を短鎖脂肪酸（低級脂肪酸）、５個～１２個の炭素原子を有する脂肪酸を中鎖脂肪酸、１２個以上の炭素原子を有する脂肪酸を長鎖脂肪酸（高級脂肪酸）と呼ぶ。脂肪酸は一般に炭素原子数が少ないと親水性が高いため、本発明の油としては、中鎖脂肪酸（例えば、トリ（カプリル酸／カプリン酸）グリセロール及びトリカプリル酸グリセリル等の中鎖脂肪酸トリグリセリド）及び長鎖脂肪酸が挙げられる。

【０４２０】

或る特定の実施形態では、脂肪酸は、水添植物油とポリエチレングリコール、モノグリセリド、ジグリセリド又はトリグリセリド、及びポリエチレングリコールのモノ脂肪酸エステル又はジ脂肪酸エステルとの多糖分解によって得られる飽和ポリグリコール化グリセリドと組み合わせて使用される。

【０４２１】

或る特定の実施形態では、医薬組成物は希釈剤を含む。カプセル剤に使用される希釈剤の非限定的な例としては、限定されるものではないが、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム二塩基性又はリン酸カルシウム三塩基性、カオリン、ラクトース、ラクチトール、マンニトール、微結晶セルロース、粉末セルロース、酢酸セルロース、ソルビトール、デンプン、硫酸カルシウム、デキストレート、デキストリン、デキストロース、マルトデキストリン、エリスリトール、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マンニトール、塩化ナトリウム、スクロース、スルホブチルエーテルｂ－シクロデキストリン、タルク、及びキシリトールが挙げられる。

【０４２２】

剤形パック

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、剤形パック又はキットの一部として、例えばブリスターパックの一部として投与される。例えば、治療法の１日投与量を個別の錠剤又は丸剤で入れたブリスターパックと、任意に休薬期間の日の非治療用錠剤又は丸剤を入れたブリスターパック。或る特定の実施形態では、治療用錠剤又は丸剤は、非治療用錠剤又は丸剤とは異なる色、形状、又はサイズである。

【０４２３】

或る特定の実施形態では、他の治療剤が、別個の錠剤、丸剤若しくはカプセル剤として、又は化合物１と同じ錠剤、丸剤若しくはカプセル剤の成分としてのいずれかでブリスターパック内に含まれる。例えば、ブリスターパックには、化合物１と同じ錠剤、丸剤若しくはカプセル剤の一部として、又は異なる錠剤、丸剤若しくはカプセル剤の一部として、デキサメタゾンの週用量が提供される場合がある。他の実施形態では、異なる医薬組成物を含む複数のブリスターパックが使用される。例えば、化合物１の錠剤が入ったブリスターパックと、１つ以上の追加の治療剤の錠剤又はカプセル剤が入った別のブリスターパック。

【０４２４】

或る特定の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、例えば直径が約９ミリメー

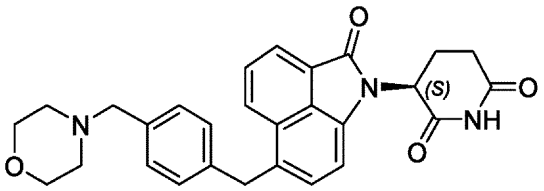
トル、８ミリメートル、７ミリメートル、６ミリメートル、５ミリメートル、４ミリメートル、３ミリメートル、２ミリメートル、又は１ミリメートル未満の錠剤等のミニタブレットとして投与される。或る特定の実施形態では、ミニタブレットは、遅延放出、即時放出、又は断続放出用に製剤化される。

【０４２５】

本発明の追加実施形態

１．　或る特定の実施形態では、構造：

【化６】



;

の結晶化合物であって、４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、結晶化合物が提供される。

２．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも４つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１の結晶化合物。

３．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも５つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１の結晶化合物。

４．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも６つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１の結晶化合物。

５．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも７つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１の結晶化合物。

６．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．４°の２シータから選択される少なくとも８つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１の結晶化合物。

７．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．３°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１～６のいずれか１つの結晶化合物。

８．　４．８、１３．５、１６．０、１６．４、１７．８、１７．９、１９．２、１９．６、２０．９、２１．５、２１．８、２２．９、２３．２、２４．８、２６．５、及び３１．３±０．２°の２シータから選択される少なくとも３つの２シータ値を含むＸ線粉末回折（ＸＲＰＤ）パターンを特徴とする、実施形態１～６のいずれか１つの結晶化合物。

９．　ＸＲＰＤが、４．８±０．４°の２シータにピークを含む、実施形態１～８のいずれか１つの結晶化合物。

１０．　ＸＲＰＤが、１６．４±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～９のいずれか１つの結晶化合物。

１１．　ＸＲＰＤが、１９．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１０のいずれか１つの結晶化合物。
１２．　ＸＲＰＤが、２２．９±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１１のいずれか１つの結晶化合物。
１３．　ＸＲＰＤが、１３．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１２のいずれか１つの結晶化合物。
１４．　ＸＲＰＤが、１９．６±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１３のいずれか１つの結晶化合物。
１５．　ＸＲＰＤが、２３．２±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１４のいずれか１つの結晶化合物。
１６．　ＸＲＰＤが、１７．８±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１５のいずれか１つの結晶化合物。
１７．　ＸＲＰＤが、２６．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１６のいずれか１つの結晶化合物。
１８．　ＸＲＰＤが、２１．５±０．２°の２シータにピークを含む、実施形態１～１７のいずれか１つの結晶化合物。
１９．　或る特定の実施形態において、実施形態１～１８のいずれか１つの結晶化合物と１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物が提供される。
２０．　或る特定の実施形態において、実施形態１～１８のいずれか１つの結晶化合物と１つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤とから調製される医薬組成物が提供される。
２１．　固体剤形である、実施形態１９又は２０の医薬組成物。
２２．　カプセル剤又は錠剤である、実施形態２１の医薬組成物。
２３．　液体剤形である、実施形態１９又は２０の医薬組成物。
２４．　ゲル又は液体が充填されたカプセル剤である、実施形態２３の医薬組成物。
２５．　結晶化合物が、ポリエチレングリコールに溶解される、実施形態２０の医薬組成物。
２６．　結晶化合物が、ＰＥＧ－４００に溶解される、実施形態２５の医薬組成物。
２７．　約１マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
２８．　約５マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
２９．　約１０マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３０．　約１５マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３１．　約２０マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３２．　約２５マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３３．　約３０マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３４．　約３５マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３５．　約４０マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３６．　約４５マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３７．　約５０マイクログラムの化合物１を含む、実施形態１９～２６のいずれか１つの医薬組成物。
３８．　或る特定の実施形態において、医薬組成物が提供され、医薬組成物が、溶媒、防

腐剤、及びｐＨ制御剤を含む液体充填カプセル剤であり、化合物１が、溶解される前に本明細書の化合物１形態Ｉであった。

３９．　カプセル剤が、約０．００１重量％、０．００５重量％、０．０１重量％、０．０１５重量％、０．０２重量％、０．０２５重量％、０．０３重量％、０．０３３重量％、０．０３５重量％、０．０４重量％、０．０４５重量％、０．０５重量％、０．０６重量％、０．０７重量％、０．０８重量％、０．０９重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０．６５重量％、０．７重量％、０．７５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．５重量％、２重量％、２．５重量％、３重量％、３．５重量％、４重量％、４．５重量％、又は５重量％の化合物１を含む溶液で充填されている、実施形態３８の医薬組成物。

４０．　溶媒が水性ではない、実施形態３８又は３９の医薬組成物。

４１．　溶媒がＰＥＧである、実施形態４０の医薬組成物。

４２．　溶媒がＰＥＧ　４００である、実施形態４１の医薬組成物。

４３．　カプセル剤が、約９５重量％、９５．５重量％、９６重量％、９６．５重量％、９７重量％、９７．５重量％、９８重量％、９８．１重量％、９８．２重量％、９８．３重量％、９８．４重量％、９８．５重量％、９８．６重量％、９８．６５重量％、９８．７重量％、９８．７５重量％、９８．８重量％、９８．８５重量％、９８．９重量％、９９重量％、９９．１重量％、９９．２重量％、９９．３重量％、９９．４重量％、又は９９．５重量％の溶媒を含む溶液で充填されている、実施形態３８～４２のいずれか１つの医薬組成物。

４４．　防腐剤がブチル化ヒドロキシトルエンである、実施形態３８～４３のいずれか１つの医薬組成物。

４５．　カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、又は１重量％の防腐剤を含む溶液で充填されている、実施形態３８～４４のいずれか１つの医薬組成物。

４６．　ｐＨ制御剤がクエン酸である、実施形態３８～４５いずれか１つの医薬組成物。

４７．　ｐＨ制御剤が無水クエン酸である、実施形態３８～４５のいずれか１つの医薬組成物。

４８．　カプセル剤が、少なくとも約０．０１重量％、０．０５重量％、０．１重量％、０．１５重量％、０．２重量％、０．２５重量％、０．３重量％、０．３５重量％、０．４重量％、０．４５重量％、０．５重量％、０．５５重量％、０．６重量％、０６５重量％、０．８重量％、０．８５重量％、０．９重量％、０．９５重量％、１重量％、１．１重量％、１．２重量％、１．３重量％、１．４重量％、１．５重量％、１．６重量％、１．７重量％、１．８重量％、１．９重量％、２重量％、２．２５重量％、２．５重量％、２．７５重量％、又は３重量％のｐＨ制御剤を含む溶液で充填されている、実施形態３８～４７のいずれか１つの医薬組成物。

４９．　或る特定の実施形態において、癌を治療する方法が提供され、この方法は、有効量の実施形態１～４８のいずれか１つの結晶化合物又は医薬組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。

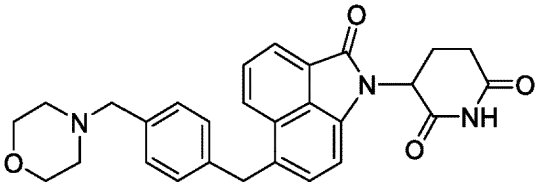
５０．　或る特定の実施形態では、癌を治療する方法が提供され、この方法は、有効量の化合物１若しくはその薬学的に許容可能な塩若しくは医薬組成物、又は実施形態１～４８のいずれか１つの結晶化合物若しくは医薬組成物を、それを必要とする患者に（ａ）２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、１週間に選択された３日間、１日１回投与した後、１４日間の投与休止期間が続く、又は（ｂ）２１日間の治療サイクルにおいて、７日間連続して１日１回投与した後、１４日間の投与休止期間が続く。

５１．　化合物が、２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり月曜日、水曜日

、及び金曜日に１日１回投与し、その後１４日間の投与休止期間が続く、実施形態５０の方法。
５２．　化合物が、その後の治療サイクルの間に、休薬期間を伴って数日間投与される、実施形態４９の方法。
５３．　化合物が、連続して少なくとも１３日間、１４日間、１５日間、１６日間、１７日間、１８日間、１９日間、２０日間、２１日間、２２日間、２３日間、２４日間、２５日間、２６日間又は２７日間、１日１回又は２回投与された後、次の２８日サイクルまで休薬期間が取られる、実施形態５２の方法。
５４．　化合物が、１日１回又は２回、２１日間投与され、その後７日間の休止期間が続く、実施形態５２の方法。
５５．　用量が約４００μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
５６．　用量が約３００μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
５７．　用量が約２００μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
５８．　用量が約１００μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
５９．　用量が約５０μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６０．　用量が約２５μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６１．　用量が約１０μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６２．　用量が約５μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６３．　用量が約１μｇ以下である、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６４．　用量が約５０μｇである、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６５．　用量が約２５μｇである、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６６．　用量が約１０μｇである、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６７．　用量が約５μｇである、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６８．　用量が約１μｇである、実施形態４９～５４のいずれか１つの方法。
６９．　障害が、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫である、実施形態４９～６８のいずれか１つの方法。
７０．　びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が、活性化Ｂ細胞リンパ腫である、実施形態６９の方法。
７１．　びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫が、胚中心Ｂ細胞リンパ腫である、実施形態６９の方法。
７２．　障害が未分化大細胞型リンパ腫である、実施形態４９～６８のいずれか１つの方法。
７３．　障害が皮膚Ｔ細胞リンパ腫である、実施形態４９～６８のいずれか１つの方法。
７４．　障害がマントル細胞リンパ腫である、実施形態４９～６８のいずれか１つの方法。
７５．　障害が多発性骨髄腫である、実施形態４９～６８のいずれか１つの方法。
７６．　障害が、第１世代免疫調節イミド薬による治療に抵抗性である、実施形態４９～７５のいずれか１つの方法。
７７．　障害が、サリドマイドによる治療に抵抗性である、実施形態７６の方法。
７８．　障害が、ポマリドミドによる治療に抵抗性である、実施形態７６の方法。
７９．　障害が、レナリドミドによる治療に抵抗性である、実施形態７６の方法。
８０．　障害が、イベルドミドによる治療に抵抗性である、実施形態７６の方法。
８１．　ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤も患者に投与される、実施形態４９～８０のいずれか１つの方法。
８２．　ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤がイブルチニブである、実施形態８１の方法。
８３．　コルチコステロイドも患者に投与される、実施形態４９～８１のいずれか１つの方法。
８４．　コルチコステロイドがデキサメタゾンである、実施形態８３の方法。
８５．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法も患者に施される、実施形態４９～８４のいずれか１つの方法。
８６．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、イデカブタゲン・ビクルユーセルである、実施形態８５

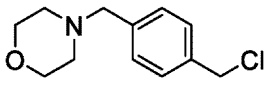
の方法。
８７．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、リソカブタゲン・マラルユーセルである、実施形態８５の方法。
８８．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、シルタカブタゲン・オートルユーセルである、実施形態８５の方法。
８９．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、チサゲンレクルユーセルである、実施形態８５の方法。
９０．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、ブレクスカブタゲン・オートルユーセルである、実施形態８５の方法。
９１．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、アキシカブタゲン・シロルユーセルである、実施形態８５の方法。
９２．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、二重特異性ＣＡＲ　Ｔ細胞療法である、実施形態８５の方法。
９３．　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法が、ＢＣＭＡ－ＣＤ３８　ＣＡＲ　Ｔ細胞療法である、実施形態９２の方法。
９４．　抗体－薬物コンジュゲートも患者に投与される、実施形態４９～９３のいずれか１つの方法。
９５．　ＢｉＴＥ療法も患者に施される、実施形態４９～９４のいずれか１つの方法。
９６．二重特異性抗体も患者に投与される、実施形態４９～９５のいずれか１つの方法。
９７．　モノクローナル抗体も患者に投与される、実施形態４９～９６のいずれか１つの方法。
９８．　アカラブルチニブ、スペブルチニブ、ザヌブルチニブ、ＬＯＸＯ－３０５、エボブルチニブ、ＴＧ－１７０１、トレブルチニブ、ＢＩＩＢ０９１、ＤＺＤ－９００８、ＨＺ－Ａ－０１８、オレラブルチニブ、ＡＣ００５８ＴＡ、ＳＮ１０１１、リルザブルチニブ、ＡＲＱ　５３１、ＤＴＲＭＷＸＨＳ－１２、ＪＮＪ－６４２６４６８１、ブラネブルチニブ、イブルチニブ、及びフェネブルチニブから選択されるＢＴＫ阻害剤も患者に投与される、実施形態４９～９７のいずれか１つの方法。
９９．　フェルザルタマブ、ダラツムマブ、ＧＢＲ　１３４２、ＴＡＫ－５７３、ＣＩＤ－１０３、ＯＫＴ１０、ＳＴＩ－６１２９、ＳＧＸ３０１、ＴＡＫ－０７９、及びメザギタマブから選択されるＣＤ３８抗体も患者に投与される、実施形態４９～９８のいずれか１つの方法。
１００．　クエン酸イキサゾミブ、オプロゾミブ、デランゾミブ、ラクタシスチン、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、ＶＬＸ１５７０、エポキソマイシン、ＭＧ１３２、ＭＧ－２６２、ＣＥＰ－１８７７０、ＮＥＯＳＨ１０１、ＴＱＢ３６０２、及びＫＺＲ－６１６から選択されるプロテアソーム阻害剤も患者に投与される、実施形態４９～９９のいずれか１つの方法。
１０１．　ポマリドミド、レナリドミド、サリドマイド、イベルドミド、ＣＣ－９２４８０、ＣＣ－９０００９、及びＣＣ－９９２８２から選択される免疫調節イミド薬も患者に投与される、実施形態４９～１００のいずれか１つの方法。
１０２．　トラポキシンＢ、フェニル酪酸ナトリウム、タセジナリン、モセチノスタット、ＢＲＤ７３９５４、ＢＧ４５、ドマチノスタット、ｃａｙ１０６０３、ＨＰＯＢ、ＴＭＰ２６９、ネクスツラスタットＡ、サンタクルツマートＡ、スプリトマイシン、ＬＭＫ－２３５、酪酸ナトリウム、ピバロイルオキシメチルブチレート、ピロキサミド、アベキシノスタット、レスミノスタット、ジビノスタット、キシノスタット、プサムマプリンＡ、ＫＤ５１７０、１－アラニンクラミドシン、デプデシン及びＣＵＤＣ－１０１から選択されるＨＤＡＣ阻害剤も患者に投与される、実施形態４９～１０１のいずれか１つの方法。
１０３．　セリネクソル、オキサフェナミド、ベランタマブ・マホドチン、デノスマブ、ゾレドロン酸、プレリキサホル、エルトロンボパグ、イピルムマブ、パルボシクリブ、リコリノスタット、アフレセルチブ、ディナシクリブ、フィラネシブ、インダツキシマブ・ラブタンシン、マシチニブ、ソニデギブ、ソタテルセプト、ウロクプルマブ、及びウレルマブから選択される化合物も患者に投与される、実施形態４９～１０２のいずれか１つの

方法。
１０４．　障害が非ホジキンリンパ腫である、実施形態４９～１０３のいずれか１つの方法。
１０５．　障害が多発性骨髄腫である、実施形態４９～１０３のいずれか１つの方法。
１０６．　障害が再発性である、実施形態４９～１０５のいずれか１つの方法。
１０７．　障害が難治性である、実施形態４９～１０６のいずれか１つの方法。
１０８．　癌が、Ｉｋａｒｏｓ及び／又はＡｉｏｌｏｓによって媒介される、実施形態４９～１０７のいずれか１つの方法。
１０９．　２８日間の治療サイクルにおいて、１４日間にわたり、月曜日、水曜日、及び金曜日に１日１回化合物を投与し、その後１４日間の投与休止期間が続くことを含む、実施形態４９～１０８のいずれか１つの方法。
１１０．　２１日間の治療サイクルにおいて、１日１回７日間連続して化合物を投与し、その後１４日間の投与休止期間が続くことを含む、実施形態４９～１０９のいずれか１つの方法。
１１１．　或る特定の実施形態において、癌の治療を必要とする患者において癌を治療するための医薬の製造における、実施形態１～４８のいずれか１つの化合物又は医薬組成物の使用が提供される。
１１２．　或る特定の実施形態において、癌の治療を必要とする患者において癌の治療に使用される実施形態１～４８のいずれか１つの化合物又は医薬組成物が提供される。
１１３．　或る特定の実施形態において、式：
【化７】



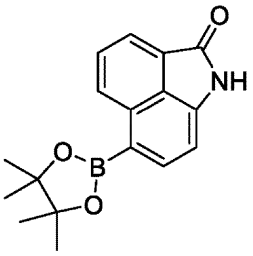
,

の化合物を調整するプロセスが提供され、プロセスが、
（ｉ）溶媒中、塩基及びパラジウム触媒の存在下で、式：
【化８】



(1)

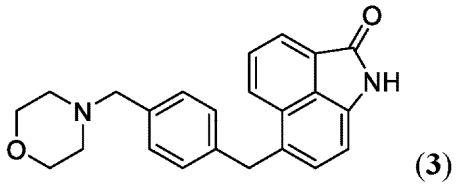
の中間体１又はその塩と、
式：
【化９】



(2)

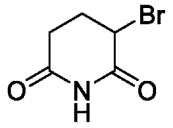
の中間体２とを反応させて、式：

【化１０】



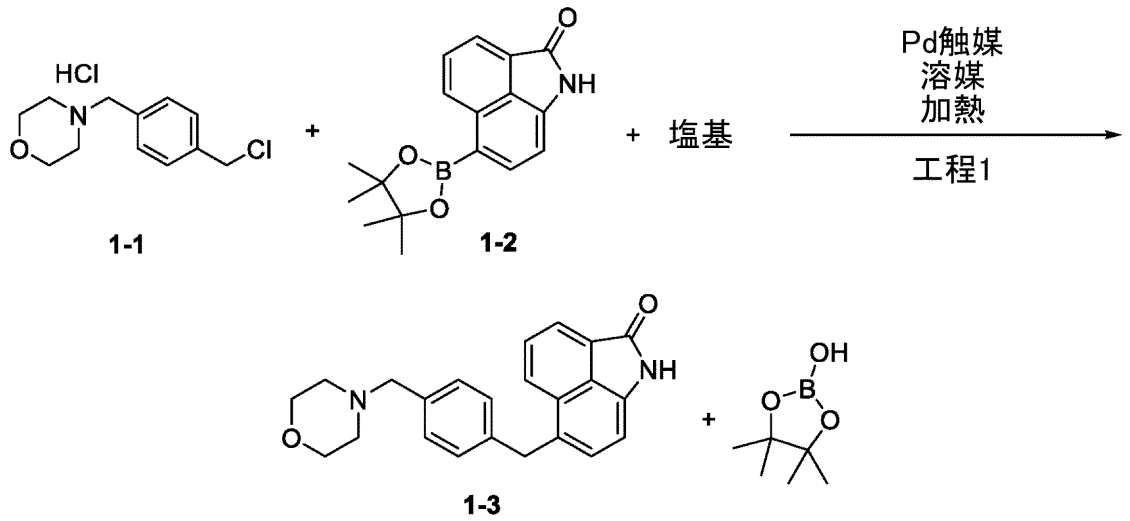
(3)

の中間体３を得る工程と、
（ｉｉ）溶媒中、塩基の存在下で、工程（ｉ）の中間体３と、式：
【化１１】



の中間体４とを反応させて化合物を得る工程と、
を含む。
１１４．　化合物をＳ－エナンチオマーとして得るためのアイソクラティックキラル分取高圧液体クロマトグラフィーによるキラル分離の工程（ｉｉｉ）を追加的に含む、実施形態１１３のプロセス。
１１５．　工程（ｉ）において、
　塩基が、炭酸セシウムであり、
　パラジウム触媒が、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体又はトリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）であり、
　溶媒が、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグライム（ｄｉｇｌｙｍｅ）、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、トリエチルアミン、又はそれらの混合物である、実施形態１１３又は１１４のプロセス。
１１６．　工程（ｉ）において、
　塩基が、炭酸セシウムであり、
　パラジウム触媒が、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体であり、
　溶媒が、１，４－ジオキサンと水の混合物である、実施形態１１３～１１５のいずれか１つのプロセス。
１１７．　工程（ｉｉ）において、
　塩基が、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシドであり、
　溶媒が、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、又はそれらの混合物である、実施形態１１３～１

１６のいずれか１つのプロセス。
１１８．　工程（ｉｉ）において、
　塩基が、リチウムｔｅｒｔ－ブトキシドであり、
　溶媒が、テトラヒドロフランである、実施形態１１３～１１７のいずれか１つのプロセス。
１１９．　工程（ｉｉｉ）において、
　アイソクラティックキラル分取高圧液体クロマトグラフィーが、メタノールとジクロロメタンの混合物、エタノールとジクロロメタンの混合物、及びイソプロパノールとジクロロメタンの混合物から選択される溶離液を使用して行われる、実施形態１１３～１１８のいずれか１つのプロセス。
１２０．　工程（ｉｉｉ）において、
　溶離液が、約２０％のエタノールと約８０％のジクロロメタン、又は約２０％のメタノールと約８０％のジクロロメタンである、実施形態１１３～１１９のいずれか１つのプロセス。
【実施例】
【０４２６】
実施例１：製造プロセス
工程１：
【化１２】



【０４２７】
　出発物質１－１及び１－２を、溶媒又は溶媒の混合物（例えば１，４－ジオキサン及び水）中、高温（例えば９０℃～１００℃）でパラジウム触媒（例えばＰｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）及び塩基（例えば炭酸セシウム）とカップリングさせて中間体１－３を生成する。反応が完了した後、パラジウム捕捉剤（例えばトリチオシアヌル酸（ＴＭＴ））を使用して残留パラジウムを除去した。次いで、粗中間体１－３を酸（例えば１ＮＨＣｌ）との塩形成により精製し、続いてＥｔＯＨでスラリー化した。濾過後、抽出溶媒又は溶媒混合物（例えば、ＴＨＦ／ＥｔＯＡｃ）中の塩基（例えば、水性Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$）を用いて、その後の塩の破壊を行うことができる。
【０４２８】
　或る特定の実施形態では、パラジウム触媒は、ジクロロメタンとの［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）錯体（Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Ｃｌ$_2$・ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$）である。他の実施形態では、パラジウム触媒はトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）である。
【０４２９】
　或る特定の実施形態では、工程１で少なくとも約０．０１当量、０．０２当量、０．０

３当量、０．０４当量、０．０５当量、０．０６当量、０．０７当量、０．０８当量、０．０９当量、又は０．１当量のパラジウム触媒が使用される。

【０４３０】

或る特定の実施形態では、工程１で約０．０６当量の触媒が使用される。

【０４３１】

或る特定の実施形態では、パラジウム捕捉剤はＴＭＴである。他の実施形態では、パラジウム捕捉剤は、Ｘ　ＳｉｌｉａＭｅｔｓ　Ｔｈｉｏｌ、活性炭、Ｓｉ－ＴＭＴ、Ｎａ－ＴＭＴ、又はシリカゲルである。或る特定の実施形態では、少なくとも約０．３当量、０．４当量、０．５当量、０．６当量、０．７当量、又は０．８当量のＰｄ捕捉剤が使用される。或る特定の実施形態では、約０．６当量のＰｄ補足剤が使用される。

【０４３２】

或る特定の実施形態では、反応溶媒は、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、及びトリエチルアミンから選択されるか、又はこれらから選択される溶媒の混合物である。

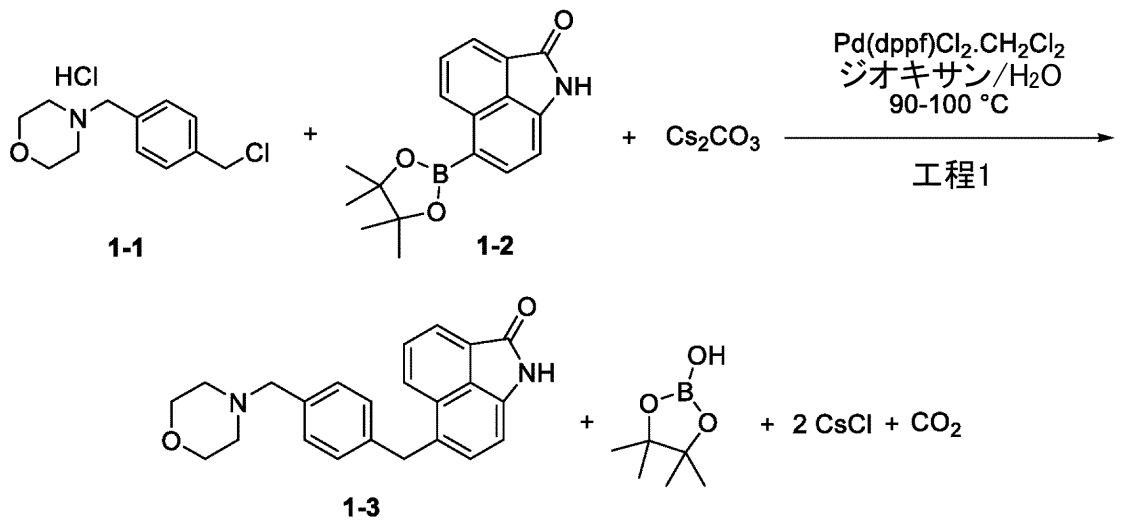
【０４３３】

或る特定の実施形態では、抽出溶媒は、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、トルエン、及びトリエチルアミンから選択されるか、又はこれらから選択される溶媒の混合物である。

【０４３４】

工程１を製造規模で行い、化合物１の調製に使用する１－３を大量に調製することができる。このスケールアップされた反応の非限定的な例を以下に提供し、この反応シーケンスは１００グラム規模で行われた。

【化１３】



【０４３５】
このスケールアップされた反応及び原材料投入量の非限定的な例を以下に示す。
【０４３６】

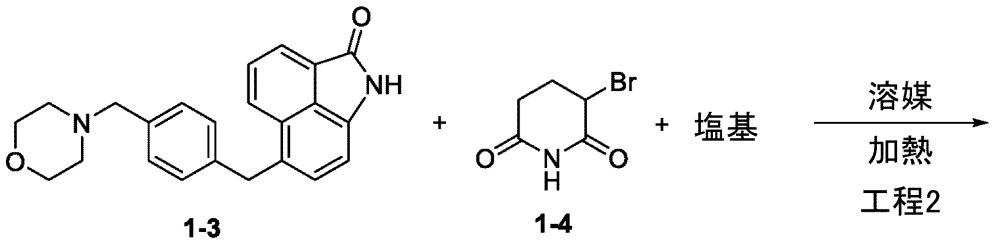
原材料リスト					
材料	MW	重量（ｇ）	モル	当量	比率（重量：重量）
1-2	295.14	100.0	0.34	1.00	1.00
1-1	262.18	115.5	0.44	1.30	1.15
Cs_2CO_3	325.82	364.3	1.12	3.30	3.64
$Pd(dppf)Cl_2$・CH_2Cl_2	816.64	16.7	0.02	0.06	0.17
１，４－ジオキサン	/	1100	/	/	11
TMT	/	50	/	/	0.5
セライト	/	150	/	/	1.5
MTBE	/	370	/	/	3.7
EtOH	/	340	/	/	3.4
1N HCl	/	500	/	/	5.0
Na_2CO_3	/	100	/	/	1.0
10% Na_2SO_4水溶液	/	300	/	/	3.0
EtOAc	/	1440	/	/	14.4
精製水	/	210		/	2.1
プロセス水	/	2700	/	/	27.0
THF	/	712	/	/	7.1
1-3	358.43	42.5	0.12	0.35	0.43

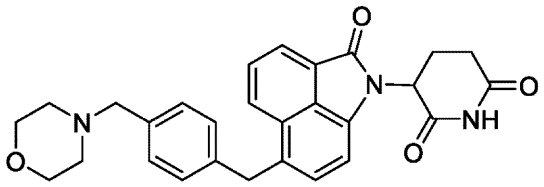
【０４３７】

プロセスの説明
操作工程
１．　８７８．０ｇの１，４－ジオキサンをＲ１に投入する。
２．　１００．０ｇの１－２をＲ１に投入する。
３．　１１５．５ｇの１－１をＲ１に投入する。
４．　２１０．０ｇの精製水をＲ１に投入する
５．　３６４．３ｇのCs_2CO_3を数回に分けてＲ１に加える
６．　不活性ガスでＲ１をパージする
７．　１６．７ｇのＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2をＲ１に投入する
８．　不活性ガスでＲ１をパージする
９．　Ｒ１を加熱する
１０．　Ｒ１を４時間～２４時間撹拌する
１１．　Ｒ１を冷却する
１２．　８００ｇのプロセス水をＲ１に投入する
１３．　７２０ｇのＥｔＯＡｃをＲ１に投入する
１４．　Ｒ１を０．５時間～１時間撹拌する
１５．　Ｒ１を１５０ｇのセライトを通して濾過し、ウェットケーキを２００ｇのＥｔＯＡｃ／１，４－ジオキサン（体積／体積）で洗浄する
１６．　濾液をＲ１に投入する
１７．　Ｒ１を１時間～２時間放置する
１８．　下部の水層をＴ１に分離する
１９．　３００ｇの１０％Na_2SO_4水溶液をＲ１に投入する
２０．　Ｒ１を０．５時間～１時間撹拌する
２１．　Ｒ１を０．５時間～２時間放置する
２２．　下部の水層をＴ１に分離する
２３．　５０ｇのＴＭＴをＲ１に投入する
２４．　Ｒ１を５時間～１０時間撹拌する
２５．　Ｒ１を濾過し、ウェットケーキを１５０ｇのＥｔＯＡｃ／１，４－ジオキサン（体積／体積）で洗浄する
２６．　濾液をＲ１に投入する
２７．　５００ｇの１Ｎ　ＨＣｌをＲ１に滴下して投入する
２８．　Ｒ１を０．５時間～４時間撹拌する
２９．　濾過し、濾液でケーキを洗浄する
３０．　濾液をＲ１に投入する
３１．　Ｒ１を０．５時間～２時間放置する
３２．　下部の水層をＴ２に分離する
３３．　上部の有機層をＴ３に分離する
３４．　Ｔ２からの水層をＲ１に投入する
３５．　Ｒ１を２０℃～３０℃に調整する
３６．　３７０ｇ（３．５倍～３．９倍）のＭＴＢＥをＲ１に滴下して投入する
３７．　Ｒ１を３時間～１２時間撹拌する
３８．　濾過し、濾液でケーキを洗浄する
３９．　２４０ｇのＥｔＯＨを投入する
４０．　合わせた粗湿潤ＨＣｌ塩をＲ１に投入する
４１．　Ｒ１を２時間～６時間撹拌する
４２．　濾過
４３．　ウェットケーキを１００ｇのＥｔＯＨですすぐ
４４．　ウェットケーキをＲ１に投入する
４５．　７１２ｇのＴＨＦをＲ１に投入する

４６．	７２０ｇのＥｔＯＡｃをＲ１に投入する
４７．	Ｒ１を１５分間～３０分間撹拌する
４８．	５００ｇの１０％Na_2CO_3水溶液をＲ１に投入する
４９．	Ｒ１を２時間～４時間撹拌する
５０．	Ｒ１を０．５時間～４時間放置する
５１．	下部の水層をＴ４に分離する
５２．	５００ｇの５％Na_2CO_3水溶液をＲ１に投入する
５３．	Ｒ１を１時間～４時間撹拌する
５４．	Ｒ１を０．５時間～４時間放置する
５５．	下部の水層をＴ４に分離する
５６．	５００ｇの５％Na_2CO_3水溶液をＲ１に投入する
５７．	Ｒ１を１時間～４時間撹拌する
５８．	Ｒ１を０．５時間～４時間放置する
５９．	下部の水層をＴ４に分離する
６０．	５００ｇのプロセス水をＲ１に投入する
６１．	Ｒ１を１時間～４時間撹拌する
６２．	Ｒ１を０．５時間～４時間放置する
６３．	下部の水層をＴ４に分離する
６４．	有機層を真空下で濃縮乾固する
６５．	ウェットケーキを真空下で１２時間～４８時間加熱して乾燥させる

【０４３８】
工程２：
【化１４】





化合物5

【０４３９】
中間体１－３を塩基（例えばリチウムｔｅｒｔ－ブトキシド（ｔ－ＢｕＯＬｉ））で処理し、続いてブロモグルタルイミド（１－４）を溶媒又は溶媒の混合物（例えばＴＨＦ）中で加熱（例えば５５℃～６５℃）してラセミ化合物５を生成した。反応が完了した後、反応を酸（例えば、塩酸の１Ｎ水溶液）でクエンチし、重炭酸ナトリウム水溶液で中和し、濾過して化合物５を得た。
【０４４０】
或る特定の実施形態では、中間体１－４を添加する前に、高温で脱プロトン化するために中間体１－３をリチウムｔｅｒｔ－ブトキシドと共に撹拌する。或る特定の実施形態で

は、脱プロトン化の温度は約３０℃～約７０℃である。或る特定の実施形態では、脱プロトン化の温度は約５５℃～６５℃である。或る特定の実施形態では、脱プロトン化の温度は約２５℃～３５℃である。或る特定の実施形態では、脱プロトン化の温度は約６０℃～７０℃である。或る特定の実施形態では、１－４を供給する温度は、５５℃～６５℃又は４０℃～４５℃である。好ましい実施形態では、脱プロトン化及び１－４を供給する温度は約５５℃～６５℃である。

【０４４１】

或る特定の実施形態では、少なくとも約４．５当量、５．５当量、７当量又は１０当量のｔ－ＢｕＯＬｉが使用される。或る特定の実施形態では、少なくとも約４当量、４．５当量又は５当量の１－４が使用される。好ましい実施形態では、約５当量の１－４及び約１０当量のｔ－ＢｕＯＬｉが使用される。

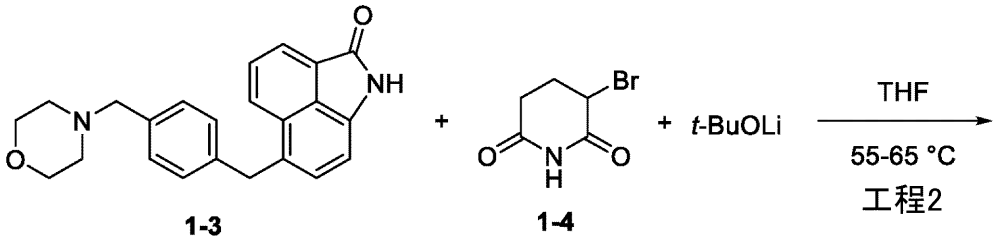
【０４４２】

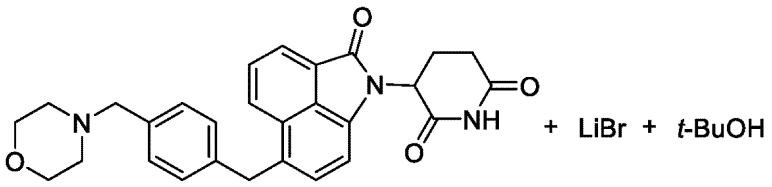
或る特定の実施形態では、反応溶媒は、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、水、エタノール、トルエン、ベンゼン、イソプロピルアルコール、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、ジクロロメタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、４－ジメチルアミノピリジン、酢酸、アセトン、ベンゼン、１－ブタノール、２－ブタノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール、四塩化炭素、クロロホルム、シクロヘキサン、ヘキサン、ジエチルエーテル、ジグライム、ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、エチレングリコール、グリセリン、ヘプタン、メタノール、メチルターシャリーブチルエーテル、ｎ－メチル－２－ピロリドン、ペンタン、ピリジン、及びトルエンから選択されるか、又はこれらの溶媒の混合物である。

【０４４３】

工程２を製造規模で行い、化合物１の調製に使用する化合物５を大量に調製することができる。１００グラム規模でのこのスケールアップされた反応の非限定的な例を以下に示す。

【化１５】





化合物5

【０４４４】

このスケールアップされた反応及び原材料投入量の非限定的な例を以下に示す。

【０４４５】

原材料リスト					
材料	MW.	重量（ｇ）	モル	当量	比率 （重量：重量）
1-3	358.43	100	0.279	1.0	1.00
1-4	192.01	267.9	1.396	5.0	2.68
1-4	192.01	10.7	0.056	0.2	0.11
t-BuOLi	80.06	223.4	2.790	10.0	2.23
THF	72.11	890	/	/	8.90
THF	72.11	890	/	/	8.90
THF	72.11	35.6	/	/	0.36
プロセス水	18.02	1450	/	/	14.5
35% HCl	36.46	156.3	1.500	5.4	1.60
プロセス水	18.02	791	/	/	7.9
$NaHCO_3$	84.01	59.5	0.708	2.5	0.60
プロセス水	18.02	3400	/	/	34.0
$NaHCO_3$	84.01	75	/	/	0.75
DMSO	78.13	5500	/	/	55.0
精製水	18.02	2500	/	/	25.0
DMSO	78.13	5500	/	/	55.0
精製水	18.02	2500	/	/	25.0
化合物５	469.53	85.2	0.181	0.65	0.85

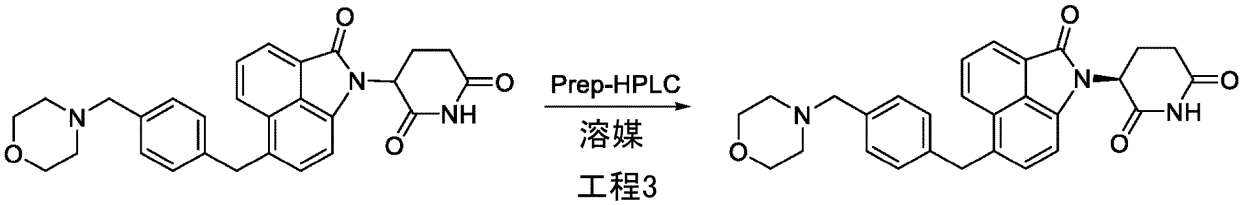
【０４４６】

プロセスの説明
操作工程
１．　１００ｇの１－３をＲ１に投入する。
２．　８９０ｇのＴＨＦをＲ１に投入する。
３．　Ｒ１を３０分間～６０分間撹拌する。
４．　２２３．４ｇのｔ－ＢｕＯＬｉをＲ１に投入する。
５．　Ｒ１を加熱しながら２～６時間撹拌する。
６．　２６７．９ｇの１－４をＲ２に投入する。
７．　８９０ｇのＴＨＦをＲ２に投入する。
８．　Ｒ２を３０分間～６０分間撹拌する。
９．　Ｒ２内の混合物を高温のＲ１に移す。
１０．　Ｒ１を高温で２時間～８時間撹拌する。
１１．　１０．７１ｇの１－４をＲ２に投入する。
１２．　３５．６ｇのＴＨＦをＲ２に投入する。
１３．　Ｒ２を３０分間～６０分間撹拌する。
１４．　Ｒ２の混合物をＲ１に移す。
１５．　Ｒ１を高温で２時間～６時間撹拌する。
１６．　１３００ｇの１Ｎ　ＨＣｌ（１１倍～１５倍）をＲ３に投入する。
１７．　Ｒ３を冷やす。
１８．　Ｒ１内の反応混合物をＲ３にゆっくりと滴下して移す。
１９．　６５０ｇの７％$NaHCO_3$をＲ３に投入し、ｐＨを７～８に調整する。
２０．　Ｒ３を温める。
２１．　３４００ｇのプロセス水をＲ３にゆっくりと投入する。
２２．　Ｒ３を２時間～６時間撹拌する。
２３．　スラリーを濾過する。
２４．　ウェットケーキを５００ｇのプロセス水で洗浄する。
２５．　ウェットケーキをＲ４に投入する。
２６．　５５００ｇのＤＭＳＯをＲ４に投入する。
２７．　Ｒ４を１時間～６時間撹拌する。
２８．　精製水２５００ｇをＲ５に投入する。
２９．　７５ｇの$NaHCO_3$をＲ５に投入する。
３０．　Ｒ５を１時間～３時間撹拌する。
３１．　Ｒ４からＲ５に溶液をゆっくりと滴下する。
３２．　Ｒ５を１時間～３時間撹拌する。
３３．　Ｒ５を濾過する。
３４．　ケーキを５００ｇの精製水で洗浄する。
３５．　ウェットケーキをＲ５に投入する。
３６．　５５００ｇのＤＭＳＯをＲ５に投入する。
３７．　Ｒ５を１時間～３時間撹拌する。
３８．　溶液をＲ５からＴ２に移す。
３９．　２５００ｇの製水をＲ５に精投入する。
４０．　Ｔ２からＲ５に溶液をゆっくり滴下する。
４１．　Ｒ５を１時間～３時間撹拌する。
４２．　Ｒ５を濾過する。
４３．　ウェットケーキを５００ｇの精製水で洗浄する。
４４．　ウェットケーキを真空中で加熱しながら１２～４８時間乾燥させる。

【０４４７】

工程３：

【化１６】



化合物5　　化合物1

【０４４８】

キラルカラム（例えば、ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（商標）ＩＣ固定相）と溶媒（例えば、メタノール／ジクロロメタン又はエタノール／ジクロロメタン移動相）を使用したアイソクラティック、キラル、分取高圧液体クロマトグラフィー（ＨＰＬＣ）分離を実施し、化合物１（Ｓエナンチオマー）をＲエナンチオマーから分離した。溶媒を濃縮した後、化合物１を濾過により収集し、乾燥させた。

【０４４９】

或る特定の実施形態では、分取ＨＰＬＣの溶離液は、約１／１の比率のＩＰＡ／ＤＣＭである。或る特定の実施形態では、分取ＨＰＬＣの溶離液は、約１／４の比率のＥｔＯＨ／ＤＣＭである。１／４の比率のＥｔＯＨ／ＤＣＭはカラム圧力が高くなるのを回避し、分離は、ＩＰＡ／ＤＣＭ比率が１／１の場合には１回の注入当たり約６０分であるのと比較して、１回の注入当たり３０分以内に完了する。或る特定の実施形態では、溶離液は、約１／４の比率のＭｅＯＨ／ＤＣＭである。

【０４５０】

工程３を製造規模で行い、化合物１の原薬（ＣＦＴ７４５５）の調製に使用する化合物１を大量に調製することができる。このスケールアップされた反応及び原材料投入量の非限定的な例を以下に示す。

【化１７】



化合物5　　化合物1

【０４５１】

このスケールアップされた反応及び原材料投入量の非限定的な例を以下に示す。

【０４５２】

原材料リスト					
材料	MW.	重量（ｇ）	モル	当量	比率（重量：重量）
化合物５	469.53	100 g	0.213	1.0	1.0
DCM	/	5.3 kg	/	/	53
EtOH	/	790 g	/	/	7.9
DCM	/	106 kg	/	/	1060
EtOH	/	15.8 kg	/	/	158
化合物１	469.53	40 g	0.085	0.40	0.40

【０４５３】

プロセスの説明
操作工程
１．　７９０ｇのＥｔＯＨをＲ１に投入する。
２．　５３００ｇのＤＣＭをＲ１に投入する。
３．　Ｒ１を撹拌する。
４．　Ｒ１の溶液をＴ１に移す。
５．　１００ｇの粗化合物５をＲ１に投入する。
６．　ＥｔＯＨ／ＤＣＭ＝２／８（体積／体積）溶液をＲ１に投入する。
７．　Ｒ１を３０分間～１２０分間撹拌する。
８．　Ｒ１を０．２２μｍのマイクロフィルターを介してＴ２に濾過する。
９．　パッケージカラム：ＣＨＩＲＡＬＰＡＫ（商標）ＩＣ　１０μｍ、２５ｃｍ×１０ｃｍ。
１０．　ＥｔＯＨ／ＤＣＭ＝２／８（体積／体積）でバランスをとる。
１１．　化合物５溶液を注入する。
１２．　３５０ｍＬ／分の流量で３０分間のＮＬＴについて溶離液：ＥｔＯＨ／ＤＣＭ＝２／８（体積／体積）
１３．　合わせた画分を濃縮する。
１４．　ウェットケーキを真空乾燥する。

【０４５４】

工程４：

【化１８】



化合物1　　化合物1 形態I

【０４５５】

化合物１を、本明細書に記載の結晶化によって（例えば、約２５℃にてジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）及び２－プロパノール（ＩＰＡ）から）精製して、化合物１形態Ｉを得た。

【０４５６】

或る特定の実施形態では、化合物１をＤＭＳＯに溶解し、使用される貧溶媒は水、２－プロパノール、又はエタノールである。

【０４５７】

或る特定の実施形態では、化合物１を溶解するために使用されるＤＭＳＯと使用される貧溶媒との比は、約６体積／１２体積、約３．５体積／１４体積、又は約６．５体積／２６体積である。

【０４５８】

工程４を、製造規模で行い、大量の化合物１形態Ｉを調製することができる（例えば、１０グラム以上のバッチ）。

【０４５９】

このスケールアップされた反応及び原材料投入量の非限定的な例を以下に示す。

【０４６０】

原材料リスト					
材料	MW.	重量（ｇ）	モル（ｍｏｌ）	当量	比率（重量：重量）
化合物１	469.53	10	0.0213	1.0	1.0 X
化合物１（シード）	469.53	0.1	0.00021	0.01	0.01 X
DMSO	78.13	66.0	/	/	6.6 X
IPA	60	268.6	/	/	26.9 X

【０４６１】

プロセスの説明
操作工程
１．　化合物１（１０ｇ）をＲ１に混合する。
２．　６６．０ｇのＤＭＳＯをＲ１に投入する。
３．　Ｒ１を１時間～３時間撹拌する。
４．　ポリッシュフィルターで濾過を行い、溶液をＲ２に移す。
５．　５．５ｇのＤＭＳＯをＲ１に投入する。
６．　１１．４ｇのＩＰＡをＲ２に投入する。
７．　０．１ｇの化合物１シードをＲ２に投入する。
８．　Ｒ２を２時間～４時間撹拌する。
９．　１９４ｇのＩＰＡをＲ２に投入する。
１０．　Ｒ２を６時間～３０時間撹拌する。
１１．　Ｒ２中の懸濁液を濾過する
１２．　ＩＰＡでケーキを洗浄する
１３．　ケーキを乾燥させる

【０４６２】

化合物１のモルフィック形態の評価

以下の手法を使用して化合物１を特性評価した。

【０４６３】

実施例２：２５℃及び５０℃におけるおおよその溶解度

約５ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離形態）を２ｍＬガラスバイアルに量り取り、各溶媒を２０μＬずつ加えて２５℃での溶解度を決定した。

【０４６４】

約１０ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離形態）を２ｍＬガラスバイアルに量り取り、各溶媒を２０μＬずつ加えて５０℃での溶解度を決定した。添加した各溶媒の最大量は１ｍＬであった。おおよその溶解度を、目視観察によって決定した。

【０４６５】

結果を表１に要約する。

【０４６６】

表１．　２５℃及び５０℃におけるおおよその溶解度

溶媒	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	
	25℃	50℃
メタノール	<5	<10
エタノール	<5	<10
アセトン	<5	<10
アセトニトリル	<5	<10
THF	8-13	16-25
酢酸エチル	<5	<10
MTBE	<5	<10
ヘプタン	<5	<10
DCM	8-13	16-25
水	<5	<10
DMSO	83-125	167-250
ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（体積：体積＝１：１）	17-20	29-33
ＴＨＦ：水（体積：体積＝９５：５）	17-20	40-50
エタノール：水（８：２、体積：体積）	<5	<10

【０４６７】

実施例３：２５℃で２週間にわたる溶媒による平衡化

約３０ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離型）を１ｍＬの溶媒中で撹拌プレートを用いて２５℃で２週間平衡化した。得られた懸濁液を濾過した。固体部分（ウェットケーキ）をＸＲＰＤにより調査した。結果を表２に要約する。

【０４６８】

表２．　２５℃で２週間にわたる溶媒による平衡化

溶媒	XRPD	注
THF	形態Ｉ	固体
DCM	形態Ｉ	固体
ＤＣＭ：ＴＨＦ（体積：体積＝８：２）	形態Ｉ	固体
ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（体積：体積＝１：１）	形態Ｉ	固体
アセトン	形態Ｉ	固体
EtOH	形態Ｉ	固体 融解開始：２３９．０℃、エンタルピー：１０７Ｊ／ｇ ０．４％残留ＤＣＭ
EA	形態Ｉ	固体
ACN	形態Ｉ	固体
ＴＨＦ：水（体積：体積＝９５：５）	形態Ｉ	固体
MeOH	形態Ｉ	固体

【０４６９】

実施例４：５０℃で１週間にわたる溶媒による平衡化

約５０ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離型）を１ｍＬの溶媒中で撹拌プレートを用いて５０℃で１週間平衡化した。得られた懸濁液を濾過し、固体部分（ウェットケーキ）をＸＲＰＤにより調査した。結果を表３に要約する。

【０４７０】

表３．　５０℃で１週間にわたる溶媒による平衡化

溶媒	XRPD	注
THF	形態Ｉ	固体
DCM	形態Ｉ	固体
ＤＣＭ：ＴＨＦ（体積：体積＝８：２）	形態Ｉ	固体
ＤＣＭ：ＭｅＯＨ（体積：体積＝１：１）	形態Ｉ	固体
アセトン	形態Ｉ	固体
EtOH	形態Ｉ	固体 融解開始：２３９．５℃、エンタルピー：１０９Ｊ／ｇ ０．４％残留ＤＣＭ
EA	形態Ｉ	固体
CAN	形態Ｉ	固体
ＴＨＦ：水（体積：体積＝９５：５）	形態Ｉ	固体
MeOH	形態Ｉ	固体

【０４７１】

実施例５：貧溶媒添加による沈殿

約２０ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離形態）をＤＭＳＯに溶解し、得られた溶液に貧溶媒をゆっくりと加えた。沈殿物を濾過により収集した。固体部分（ウェットケーキ）をＸＲＰＤにより調査した。これらの固体の残留溶媒も、８０℃で２時間真空乾燥した後、^{1}Ｈ－ＮＭＲにより分析した。結果を表４に要約する。

【０４７２】

表４．　貧溶媒の添加による沈殿

溶媒	貧溶媒	XRPD	注
DMSO	MeOH	-	懸濁液 ０．１４当量　残留ＤＭＳＯ
DMSO	アセトン	//	透明溶液[a]
DMSO	水	-	懸濁液 ０．９０当量　残留ＤＭＳＯ
DMSO	EtOH	-	懸濁液 ０．０５当量　残留ＤＭＳＯ
DMSO	EtOAc	//	透明溶液
DMSO	水	-	懸濁液[b]

説明　「－」：形態変化なし。
「／／」：検出されず。
「ａ」：透明な溶液を５℃で２日間保持したが、固体は得られなかった。
「ｂ」：約２ｍｇのシードを追加した。

【０４７３】

実施例６：遅い蒸発による室温での結晶化

約２０ｍｇの化合物１形態Ｉ（遊離型）を溶解し、０．４５μｍナイロンフィルターにより濾過した。得られた溶液を、周囲条件でゆっくりと蒸発させた。固体残留物をそれらの多形形態について調査した。結果を表５に要約する。

【０４７４】

表５．　遅い蒸発による室温での結晶化

溶媒	XRPD	注
THF	+	形態ＩＩＩ
DCM	-	形態Ｉ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）	//	//
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）	+	形態ＩＩ １５０℃に加熱した後、形態Ｉを得た ２日間にわたる２５℃／９２％ＲＨでの形態変化なし
ＴＨＦ：水（体積：体積＝９５：５）	+	形態ＩＩＩ

説明　「－」：形態変化なし。
「＋」：形態変化が検出された。
「／／」：検出されず。

【０４７５】
実施例７：加熱時及び冷却時の挙動
化合物１形態Ｉ（遊離形態）の多形挙動を、ＤＳＣの２つの異なる加熱冷却サイクルによって調査した。結果を表６に要約した。
ＨＣＨ１：１０℃／分で３０℃から３００℃、２０℃／分で３００℃から－２０℃、１０℃／分で３００℃まで再加熱。
ＨＣＨ２：１０℃／分で３０℃から３００℃、２℃／分で３００℃から－２０℃、１０℃／分で３００℃まで再加熱。
【０４７６】
表６．　加熱時及び冷却時の挙動

実施例ＩＤ	加熱速度	熱イベント
HCH1	サイクル１：１０℃／分で３０℃から３００℃、２０℃／分で３００℃から－２０℃、１０℃／分で３００℃まで再加熱。	融解開始２３１．４℃；エンタルピー１１５Ｊ／ｇ
HCH2	サイクル２：１０℃／分で３０℃から３００℃、２℃／分で３００℃から－２０℃、１０℃／分で３００℃まで再加熱。	融解開始２３１．３℃；エンタルピー１０８Ｊ／ｇ

【０４７７】
実施例８：スケールアップ実験（２００ｍｇ）
スケールアップ１：約２００ｍｇの化合物１形態Ｉを４０℃で１０ｍＬのＴＨＦ／水（９５：５、体積：体積）に溶解した。溶液を濾過して透明な溶液を得て、次いで２５℃で蒸発させた。化合物１形態ＩＶを得た。これを特性評価に供した。
【０４７８】
スケールアップ２：約２００ｍｇの化合物１形態Ｉを４０℃で１０ｍＬのＴＨＦ／水（９５：５、体積：体積）に溶解した。溶液を濾過して透明な溶液を得て、約１ｍｇのシードを加え、次いで２５℃で蒸発させた。これを特性評価に供した。
【０４７９】
機器による方法は実施例２３に含まれており、結果を表７に要約する。
【０４８０】

表７．　新たな多形の特性評価及び研究

結晶形態		形態Ｉ	形態ＩＩ	形態ＩＩＩ	形態ＩＶ
パラメーター	方法	//	ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）	ＴＨＦ／水（体積：体積＝９５：５）	ＴＨＦ／水（体積：体積＝９５：５）
収率：	//	//	//	//	85.9%
純度	HPLC	99.0%	//	//	96.2%
Ｘ線回折	3-40°（２シータ）	結晶性が高い（ＸＲＰＤ法１）	結晶性（ＸＲＰＤ法１）	結晶性（ＸＲＰＤ法１）	結晶性（ＸＲＰＤ法１）
ＤＳＣ融解開始	ＤＳＣ、１０℃／分	融解開始２３３．９℃；エンタルピー１１４Ｊ／ｇ	１０３．１℃でのメタノール脱溶媒和	融解前の脱水	融解前の脱水
熱重量測定	ＴＧＡ、１０℃／分	２２５℃で約２．０％の重量減少	１２５℃で約７．１％の重量減少 １５０℃に加熱した後、形態Ｉを得た ２日間にわたる２５℃／９２％ＲＨでの形態変化なし	１２０℃で約５．８％の重量減少（１．５当量の水） １５０℃まで加熱しても形態変化なし	１０５℃で約１．３％の重量減少（０．４当量の水） １５０℃まで加熱しても形態変化なし サイクルＤＳＣで加熱した後、形態Ｉを得た １０℃／分で３０℃から１２０℃、１０℃／分で１２０℃から０℃、１０℃／分で２３２℃まで再加熱
化学量論	^{1}H-NMR	0.6% DCM	０．３％ＤＣＭ及び１．０当量のＭｅＯＨ	残留溶媒なし	残留溶媒なし

【０４８１】

実施例９：２５℃での水分活性研究

化合物１形態Ｉの臨界水分活性を決定するため、７つの異なる水分活性溶媒混合物中、２５℃で水分活性実験を行った。約２０ｍｇの化合物１形態Ｉを１．０ｍＬのアセトン／水又はＤＭＳＯ／水混合物に加え、４００ｒｐｍ、２５℃で１週間撹拌した。結果を表８に要約する。

【０４８２】

表８．　１週間にわたる２５℃での水分活性研究

溶媒	a.w.	XRPD
形態Ｉ		
水	1	形態Ｉ
アセトン／水 （９１：９、体積：体積）	1	形態Ｉ
アセトン／水 （９４：６、体積：体積）	0.5	形態Ｉ
アセトン／水 （９７：３、体積：体積）	0.3	形態Ｉ
アセトン／水 （９９：１、体積：体積）	0.1	形態Ｉ
アセトン	0	形態Ｉ
ＤＭＳＯ／水 （６４：３６、体積：体積）	0.5	形態Ｉ

【０４８３】

実施例１０：競合平衡実験

約１０ｍｇの化合物１形態Ｉ及び１０ｍｇの化合物１形態ＩＶを、選択した溶媒中の０．８ｍＬ飽和溶液に加えた。得られた懸濁液を４００ｒｐｍ及び２５℃で１週間撹拌した。得られた固体を濾過により分離し、ＸＲＰＤによって特性評価した。結果を表９に要約する。

【０４８４】

表９．　１週間の競合平衡実験

溶媒	a.w.	XRPD
		形態Ｉ＋形態ＩＶ
ＴＨＦ／水 （９９．１：０．９、体積：体積）	0.1	形態Ｉ
ＴＨＦ／水 （９８．１：１．９、体積：体積）	0.2	形態Ｉ
ＴＨＦ／水 （９７．０：３．０、体積：体積）	0.3	形態Ｉ
ＴＨＦ／水 （９２．３：７．７、体積：体積）	0.6	形態ＩＶ
ＴＨＦ／水 （８６．９：１３．１、体積：体積）	0.8	形態ＩＶ
ＴＨＦ／水 （６３．９：３６．１、体積：体積）	1.0	形態ＩＶ
ＤＭＳＯ／水 （６４．２：３５．８、体積：体積）	0.5	形態Ｉと形態ＩＶの物理的混合物、主に形態Ｉ
ＤＭＳＯ／水 （５７．０：４３．０、体積：体積）	0.6	形態Ｉと形態ＩＶの物理的混合物、主に形態Ｉ

【０４８５】

実施例１１：熱挙動研究

平衡化後の化合物１形態Ｉ試料を、ＤＣＭが存在する場合、平衡化後に除去できるかどうかを確認するためにＤＳＣによって特性評価した。

【０４８６】
化合物１形態ＩＶ試料を、２℃／分の加熱速度でＤＳＣによって特性評価し、融解する前に化合物１形態Ｉに完全に変換できるかどうかを確認した。加熱しても新たな形態は観察されず、結晶化度は低いものの、約２３０℃の最初の融解ピークを超えて加熱すると形態Ｉが得られることがわかった。追加のピークが新たな多形形態によるものであるという証拠はない。２２０℃付近から開始する分解による重量減少があったことから、分解生成物と関係がある可能性がある。
【０４８７】
実施例１２：化合物１形態Ｉの調製
化合物１形態Ｉを、ＭｅＯＨ、水、エタノール、又は２－プロパノール（ＩＰＡ）を貧溶媒として使用した場合、ＤＭＳＯ中での化合物１の貧溶媒結晶化によって調製した。
【０４８８】
この結晶化方法の非限定的な例を以下に提供する。
１．　化合物１（１倍、アッセイに基づく）をＲ１に投入する
２．　ＤＭＳＯ（６Ｖ）をＲ１に投入する
３．　Ｒ１を２５℃で１時間～３時間撹拌する
４．　溶液をポリッシュフィルターで濾過し、Ｒ２に移す
５．　Ｒ１をＤＭＳＯ（０．５Ｖ）ですすいで、Ｒ２に移す
６．　ＩＰＡ（１．５Ｖ）をＲ２　１．１５に投入する
７．　シード（１％、化合物１形態Ｉ）をＲ２に投入する
８．　スラリーを２５℃で撹拌しながら２時間熟成させる
９．　ＩＰＡ（２４．５Ｖ）を２５℃で１２時間かけてＲ２に投入する
１０．　Ｒ２を２５℃で６時間～１２時間撹拌する
１１．　アッセイ用に母液からサンプリングし、ＸＲＰＤ及び純度用に固体からサンプリングする
１２．　２５℃で濾過し、ＩＰＡ（２Ｖ）で４回すすぐ
１３．　ケーキを真空下５０℃で１６時間～２４時間乾燥させて黄色の固体を得る。
【０４８９】
化合物５のモルフィック形態評価
以下の手法を使用して化合物５を特性評価した。
【０４９０】
実施例１３：２５℃でのおおよその溶解度
約５ｍｇの化合物５形態Ｖを８ｍＬガラスバイアルに量り取った。各溶媒を１００μＬずつ加え、２５℃で原薬を溶解した。溶解を補助するためにボルテックス及び超音波処理を適用した。添加する各溶媒の最大量は１ｍＬである。おおよその溶解度を、目視観察によって決定した。
【０４９１】
溶解度が低い試料の場合：選択した溶媒のアリコートを５ｍｇの化合物５に加えて懸濁液を作製した。懸濁液を２５℃で２４時間維持した。懸濁液を取り出し、遠心分離した。溶媒の影響を排除するために、５０μＬ又は１００μＬの上清を２ｍＬガラスバイアルに加え、周囲条件（２２℃～２５℃、３０％～６０％ＲＨ）で蒸発させた。得られた固体をＡＣＮ：ＤＭＳＯ（体積：体積＝３：２）によって溶解し、ＨＰＬＣによる溶解度試験に使用した。
【０４９２】
結果を表１０に要約する。
【０４９３】

表１０．　２５℃でのおおよその溶解度

溶媒	２５℃での溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	コメント
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）	約5	観察により試験した
DMSO	>50	観察により試験した
１，４－ジオキサン	2.3	ＨＰＬＣにより試験した
ピリジン	25-50	観察により試験した
プロピレングリコールメチルエーテル	2.3	ＨＰＬＣにより試験した
クロロホルム	5-10	観察により試験した
メトキシノナフルオロブタン	0	ＨＰＬＣにより試験した
１－メチル－２－ピロリジノン	>50	観察により試験した
トルエン	0.2	ＨＰＬＣにより試験した
トリフルオロエタノール	25-50	観察により試験した
アニソール	1.1	ＨＰＬＣにより試験した
DMF	25-50	観察により試験した
プロピレングリコール	3.4	ＨＰＬＣにより試験した
酢酸	5.5	ＨＰＬＣにより試験した
ベンジルアルコール	12-25	観察により試験した
メタノール	0.2	ＨＰＬＣにより試験した
エタノール	0.6	ＨＰＬＣにより試験した
アセトン	3.3	ＨＰＬＣにより試験した
アセトニトリル	2.2	ＨＰＬＣにより試験した
酢酸エチル	0.1	ＨＰＬＣにより試験した
THF	3.8	ＨＰＬＣにより試験した
2-Me THF	0.2	ＨＰＬＣにより試験した
MTBE	0	ＨＰＬＣにより試験した
ヘプタン	0	ＨＰＬＣにより試験した

【０４９４】

実施例１４：１週間にわたる２５℃での溶媒よる平衡化

おおよその溶解度の結果に基づいて、約５０ｍｇの化合物５形態Ｖを、磁気撹拌プレート上の撹拌子を用いて、４００ｒｐｍの速度で１週間、２５℃にて０．２ｍＬ～０．５ｍＬの溶媒中で平衡化した。得られた懸濁液を１４０００ｒｐｍで遠心分離した。固体部分（ウェットケーキ）をＸＲＰＤで調査した。結果を表１１に要約する。

【０４９５】

表１１．　１週間にわたる２５℃での溶媒による平衡化

溶媒	XRPD
ピリジン	形態Ｖ
トリフルオロエタノール	形態Ｖ
DMF	形態Ｖ
ベンジルアルコール	形態Ｖ
アセトン	形態Ｖ
THF	形態Ｖ
ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：１）	形態Ｖ
クロロホルム	形態Ｖ

【０４９６】

実施例１５：急速蒸発による室温での結晶化

おおよその溶解度の結果に基づいて、約２０ｍｇの化合物５形態Ｖを１ｍＬ～６ｍＬの溶媒に溶解した。溶液を遠心分離し、得られた透明な溶液を乾燥窒素流下、室温（約２０℃～２５℃）で急速に蒸発させた。固体残留物をＸＲＰＤによって調査した。異なるＸＲＰＤパターンを持つ試料については、^{1}Ｈ－ＮＭＲを実施した。結果を表１２に要約する。

【０４９７】

表１２．　急速蒸発による室温での結晶化

溶媒	XRPD	追加の分析
DMSO	形態ＶＩ	^{1}Ｈ－ＮＭＲ：０．４当量ＤＭＳＯ
ピリジン	形態Ａと形態Ｂの物理的混合物	//
クロロホルム	非晶質形態	//
１－メチル－２－ピロリジノン	形態ＶＩＩ	^{1}Ｈ－ＮＭＲ：１．６当量ＮＭＰ；２つの未知のピーク
トリフルオロエタノール	//	油
DMF	形態Ｖと形態ＶＩの物理的混合物	//
ベンジルアルコール	形態Ｖ	//
THF	形態Ｖ	//

説明　「／／」：実施していない。

【０４９８】

実施例１６：急速冷却による高温飽和溶液からの結晶化

おおよその溶解度の結果に基づいて、約３０ｍｇの化合物５形態Ｖを、最小量の選択された溶媒に５０℃で溶解した。溶液を遠心分離し、得られた透明溶液を約０℃の結晶選別プラットフォームに置いた。急速冷却により沈殿物は発生しなかった。結果を表１３に要約する。

【０４９９】

表１３．　急速冷却による高温飽和溶液からの結晶化

溶媒	コメント
アセトン	透明溶液
ピリジン	透明溶液
クロロホルム	透明溶液
１－メチル－２－ピロリジノン	透明溶液
トリフルオロエタノール	透明溶液
DMF	透明溶液
ベンジルアルコール	透明溶液
THF	透明溶液

【０５００】

実施例１７：貧溶媒添加による結晶化

おおよその溶解度の結果に基づいて、約５０ｍｇの化合物５形態Ｖを、周囲温度（約２０℃～２５℃）で最小量の選択された溶媒に溶解した。得られた溶液を０．４５μｍシリンジメンブレンフィルターで濾過した。大量の固体が沈殿するまで、１倍～４倍の貧溶媒をゆっくりと透明な溶液に加えた。沈殿物をＸＲＰＤによって調査した。異なるＸＲＰＤパターンを持つ試料については、^{1}Ｈ－ＮＭＲを行った。結果を表１４に要約する。

【０５０１】

表１４．　貧溶媒添加による結晶化

溶媒（ｍＬ）	貧溶媒（ｍＬ）	XRPD	追加の分析	コメント
DMSO（0.5mL）	H_2O（0.5mL）	ほぼ非晶質形態	//	-
ピリジン（１．０ｍＬ）	酢酸エチル（４．０ｍＬ）	//	//	濁った懸濁液
クロロホルム（５ｍＬ）	MTBE（20mL）	//	//	濁った懸濁液
１－メチル－２－ピロリジノン（０．５ｍＬ）	酢酸エチル（２．０ｍＬ）	形態Ｖと形態ＶＩの物理的混合物	//	-
トリフルオロエタノール（１．５ｍＬ）	メトキシノナフルオロブタン（６．０ｍＬ）	ほぼ非晶質形態	//	-
DMF(1.0mL)	H_2O（2.0mL）	形態ＶＩＩＩ	^{1}Ｈ－ＮＭＲ：２当量ＤＭＦ	-
ベンジルアルコール（１．０ｍＬ）	ヘプタン（１．０ｍＬ）	//	//	濁った懸濁液
THF（6.0mL）	ヘプタン（１２．０ｍＬ）	//	//	濁った懸濁液

説明　「／／」：実行していない。
「－」：コメントなし。

【０５０２】

実施例１８：ＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）における多形のおおよその溶解度

４つの多形（形態Ｖ、形態ＶＩ、形態ＶＩＩ、及び形態ＶＩＩＩ）をそれぞれ計量し、適量の溶媒混合物ＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）を加えた。得られた試料を２５℃で４００ｒｐｍの速度で撹拌した。観察結果を表１５に要約して示す。視覚的な外観に基づくと、形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩは、形態Ｖ及び形態ＶＩＩよりも高い溶解度を示した。

【０５０３】

表１５．　ＥｔＯＨ：ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）における多形のおおよその溶解度

濃度	形態Ｖ	形態ＶＩ	形態ＶＩＩ	形態ＶＩＩＩ
20mg/mL	懸濁液	懸濁液	懸濁液	固形物が少ない
10mg/mL	懸濁液	懸濁液	懸濁液	固形物が少ない
5mg/mL	懸濁液	懸濁液	懸濁液	//

説明　「／／」：実行していない。

【０５０４】

実施例１９：バルク安定性

化合物５形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩを、開放容器内で２５℃／６０％ＲＨに１週間置いた。負荷をかけた後の試料を、ＸＲＰＤ及びＨＰＬＣによって特性評価し、色の変化を検査した。結果を表１６に要約する。

【０５０５】

表１６．　バルク安定性

多型	形態ＶＩ		形態ＶＩＩＩ	
初期の純度	93.1%		95.6%	
	純度	色	純度	色
固体状態、２５℃／６０％ＲＨ、開放容器、１週間				
バルク（ＨＰＬＣ）	93.1%	色の変化なし	95.6%	色の変化なし
バルク（ＸＲＰＤ）	形態ＶＩ		形態Ｖ	

【０５０６】

実施例２０：溶解度

化合物５の形態ＶＩ及び形態ＶＩＩＩ（１０ｍｇ又は２０ｍｇの無水遊離塩基に相当）１１ｍｇ（２０ｍｇ／ｍＬの標的濃度の場合）又は２２ｍｇ（５０ｍｇ／ｍＬ～６０ｍｇ／ｍＬの標的濃度の場合）をそれぞれ４ｍＬのガラスバイアルに量り取った。最大０．５ｍＬの潜在的な溶離液媒体を添加した。得られた懸濁液／溶液を２５℃、４００ｒｐｍで２４時間撹拌し、次いで２５℃、１４０００ｒｐｍで５分間遠心分離した。残留固体を、物理的形態を決定するためにＸＲＰＤによって特性評価した。上清（０．１ｍＬ）を約２２℃～２５℃／３０％～６０％ＲＨで蒸発させた。残留固形物をＡＣＮ：ＤＭＳＯ（体積：体積＝３：２）によって溶解し、ＨＰＬＣにより溶解度を分析した。結果を表１７に要約する。

【０５０７】

表１７．　溶解度

方法	２５℃での溶解度、２４時間平衡、ＬＯＱ：０．８μｇ／ｍＬ；標的濃度：５０ｍｇ／ｍＬ～６０ｍｇ／ｍＬ				
多形	溶解性媒体	形態ＶＩ		形態ＶＩＩＩ	
		溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	残留固形物のＸＲＰＤ	溶解度（ｍｇ／ｍＬ）	残留固形物のＸＲＰＤ
	ＭｅＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：２）	30	ほぼ非晶質形態	30	形態Ｖ
	ＥｔＯＨ／ＤＣＭ（体積：体積＝１：４）	27	ほぼ非晶質形態	39	形態Ｖ及び形態ＶＩ
方法	２５℃での溶解度、２４時間平衡；標的濃度：２０ｍｇ／ｍＬ				
	ＴＨＦ／ＩＰＡ（体積：体積＝１：２）	0.9	形態ＶＩ	1	形態ＶＩ
	ＴＨＦ／ヘプタン（体積：体積＝１：２）	0.1	形態ＶＩ	0.1	形態ＶＩ
	ＴＨＦ／水（体積：体積＝１：２．５）	4	形態ＶＩ	0.5	形態Ｖ

【０５０８】

実施例２１：多形及び擬似多形の特性評価

機器による方法が実施例２３に記載されており、結果を表１８に要約する。

【０５０９】

表１８．　多形及び擬似多形の特性評価

	形態Ｖ 潜在的な水和物	形態ＶＩ 潜在的な水和物	形態ＶＩＩ 潜在的なＮＭＰ溶媒和物	形態ＶＩＩＩ 潜在的な水和物
結晶化度（ＸＲＰＤによる）	結晶性（ＸＲＰＤ法２）	結晶性（ＸＲＰＤ法２）	結晶性（ＸＲＰＤ法２）	結晶性（ＸＲＰＤ法２）
融解開始及びエンタルピー（ＤＳＣによる、℃又はＪ／ｇ）	$T_{開始}$３８．５℃での脱水；２２０．０℃での吸熱開始	約６℃で脱水；約１５４℃からの溶媒の蒸発；$T_{開始}$２２６．４℃、３５Ｊ／ｇ	//	約８℃からの脱水及び溶媒の蒸発。 $T_{開始}$２３１．４℃、１０５Ｊ／ｇ
重量減少（ＴＧＡによる）	１４０℃で５．１％	２１５℃で９．７％	//	２００℃で４．７％
残留溶媒（^{1}Ｈ－ＮＭＲによる）	ＴＨＦ残留量０．４％	０．６当量（９．０重量％）ＤＭＳＯ	１．６当量ＮＭＰ；２つの未知のピーク	０．１当量（１．６重量％）ＤＭＦ
残留イオン（ＩＣによる）	//	Li^{+}：0.17当量； Na_{+}：0.02当量 Cl^{-}：0.08当量； Br^{-}：0.22当量	//	Li^{+}：0.04当量； Na^{+}：0.01当量 Cl^{-}:0.005当量； Br^{-}：0.01当量

説明　「／／」：実施していない。

【０５１０】

実施例２２：

化合物５形態ＶＩの調製

約３００ｍｇの化合物５形態Ｖを７ｍＬのＤＭＳＯに溶解した。（ほぼ透明な溶液）得られた溶液を０．４５μｍシリンジメンブレンフィルターで濾過した。（透明溶液）透明溶液を乾燥窒素流下、約２０℃～２５℃で５日間急速蒸発させた。固体を真空下５０℃で４時間乾燥させた。化合物５形態ＶＩ（２９０ｍｇ）を、８８％の収率で灰色がかった固体として得た。

【０５１１】

化合物５形態ＶＩＩＩの調製

約３００ｍｇの化合物５形態Ｖを８ｍＬのＤＭＦに溶解した。（ほぼ透明な溶液）得られた溶液を０．４５μｍシリンジメンブレンフィルターで濾過した。（透明溶液）透明溶液に水（１６ｍＬ）をゆっくりと加えた。（透明溶液から懸濁液）懸濁液を２５℃で約２４時間撹拌し続けた（懸濁液）。固形物を吸引濾過により収集し、次いで、周囲条件（２０℃～２５℃、３０％～６０％ＲＨ）で２日間乾燥した。化合物５形態ＶＩＩＩ（２１０ｍｇ）を灰色がかった固体として７０％の収率で得た。

【０５１２】

実施例２３：

【０５１３】

Ｘ線粉末回折計（ＸＲＰＤ）	
機器	Bruker D8 Advance
ＸＲＰＤ法１	
検出器	ＬＹＮＸＥＹＥ＿ＸＥ＿Ｔ（１Ｄモード）
開放角	2.94°
スキャンモード	連続ＰＳＤ高速
放射線	Ｃｕ／Ｋ－アルファ１（λ＝１．５４１８Å）
Ｘ線発生器の出力	40kV, 40mA
刻み幅	0.02°
工程当たりの時間	１工程当たり０．３秒
スキャン範囲	２°～４０°
一次ビームパススリット	試料長さによるＴｗｉｎ＿Ｐｒｉｍａｒｙ電動スリット１０．０ｍｍ；ＳｏｌｌｅｒＭｏｕｎｔ軸方向ソラー２．５°
二次ビームパススリット	Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　ＯｐｔｉｃｓＭｏｕｎｔソラースリット２．５°；Ｔｗｉｎ＿Ｓｅｃｏｎｄａｒｙ電動スリット５．２ｍｍ
試料回転速度	15rpm
ＸＲＰＤ法２	
検出器	ＬＹＮＸＥＹＥ＿ＸＥ＿Ｔ（１Ｄモード）
開放角	2.94°
スキャンモード	連続ＰＳＤ高速
放射線	Ｃｕ／Ｋ－アルファ１（λ＝１．５４１８Å）
Ｘ線発生器の出力	40kV, 40mA
刻み幅	0.02°
工程当たりの時間	１工程当たり０．１２秒
スキャン範囲	３°～４０°
一次ビームパススリット	試料長さによるＴｗｉｎ＿Ｐｒｉｍａｒｙ電動スリット１０．０ｍｍ；ＳｏｌｌｅｒＭｏｕｎｔ軸方向ソラー２．５°
二次ビームパススリット	Ｄｅｔｅｃｔｏｒ　ＯｐｔｉｃｓＭｏｕｎｔソラースリット２．５°；Ｔｗｉｎ＿Ｓｅｃｏｎｄａｒｙ電動スリット５．２ｍｍ
試料回転速度	15rpm
示差走査熱量測定法（ＤＳＣ）	
機器	ＴＡ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　２５００又はＱ２０００
試料パン	Ｔｚｅｒｏパン、及びピンホール付きＴｚｅｒｏ密閉蓋
温度範囲	３０℃～２５０℃
加熱速度	１０℃／分
窒素流量	５０ｍＬ／分
試料質量	約１ｍｇ～２ｍｇ
熱重量分析（ＴＧＡ）	
機器	Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　５５００
試料パン	アルミニウム、開放
窒素流量	バランス１０ｍＬ／分；試料２５ｍＬ／分
開始温度	周囲条件（３５℃未満）
最終温度	300℃
加熱速度	10℃/分
試料質量	約２ｍｇ～１０ｍｇ
核磁気共鳴（ＮＭＲ）	

機器	Bruker Avance-AV 400M
周波数	400MHz
プローブ	5 mm PABBO BB-1H/D
スキャン回数	8
温度	297.6K
緩和遅延	１秒
イオンクロマトグラフィー（ＩＣ）	
機器	Metrohm 940 professional IC
試料センター	889 IC
検出器	導電率検出器
溶離液（陰イオン）	3.2 mmol/L Na_2CO_3 + 1.0 mmol/L $NaHCO_3$
溶離液（陽イオン）	2.5 mmol/L MSA
サプレッサー溶液	0.5% H_2SO_4
カラム：	アニオンＡ　ＳＵＰＰ　５－１５０又はカチオンカラムＣ４－１５０
カラム温度：	30℃
流量：	０．７ｍＬ／分（陰イオン）又は０．９ｍＬ／分（陽イオン）
希釈剤：	ACN
注入量：	20μL
高速液体クロマトグラフ（ＨＰＬＣ）	
機器	LC-20ADXR Shimadzu
ＨＰＬＣ法	波長：２２０ｎｍ カラム：Ｚｏｒｂａｘ　ＳＢ－Ｃ１８、４．６ｍｍ×１５０ｍｍ　３．５μｍ－ミクロン 検出器：SPD－M20A 230V Shimadzu 流量：１．０ｍＬ／分 移動相Ａ：水中０．０５％ＴＦＡ 移動相Ｂ：ＡＣＮ中０．０５％ＴＦＡ 希釈剤：ＭｅＯＨ 注入量：５μＬ 勾配： 時間（分）　移動相Ａ（％）　移動相Ｂ（％） 0.01　90　10 6.00　80　20 20.00　65　35 26.00　5　95 28.00　5　95 28.10　90　10 33.00　停止
機器	Agilent 1260 Infinity II Binary Pump
ＨＰＬＣ法	波長：２２０ カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、４．６ｍｍ×１５０ｍｍ　３．５μｍ、ＰＮ：１８６００３０３４ 検出器：DAD カラム温度：２０℃ 流量：１．０ｍＬ／分 移動相Ａ：水中０．０５％ＴＦＡ 移動相Ｂ：ＡＣＮ中０．０５％ＴＦＡ 注入量：１０μＬ

	勾配：		
	時間（分）	移動相Ａ（％）	移動相Ｂ（％）
	0.01	90	10
	6.00	80	20
	20.00	65	35
	25.00	5	95
	28.00	5	95
	28.01	90	10
	33.00	停止	

【０５１４】
実施例２４：ヒト患者における化合物１の抗癌効果
５名の患者に、図１０に示す治療間隔で、５０μｇ又は２５μｇのいずれかの化合物１を経口投与した。初回用量及び存在する場合は患者の髄外疾患状態を以下の表１９に示す。

【０５１５】
表１９

患者	初回用量（μｇ）	髄外疾患	ｄＦＬＣの最低値での変化率*
患者１	50	なし	▽48.2
患者２	50	多発性形質細胞腫	▽78.1
患者３	50	溶解性骨病変	▽41.0
患者４	50	なし	△56.3
患者５	25	形質細胞腫及び骨病変	N/A

*患者１～患者４はMプロテイン（骨髄腫タンパク質）が測定不能であったため、多発性骨髄腫（ＭＭ）応答基準のＩＭＷＧに基づく応答基準のドライバーとしてｄＦＬＣの％変化を生じた。

【０５１６】
標準的な臨床慣行を用いて、定期的に血液試料を採取し、応答を測定した。これらの測定結果を、図１０及び図１１に要約する。図１２は、患者１、患者２、患者３、及び患者４においてこの投薬レジメンを使用して確立された化合物１の濃度を示す。

【０５１７】
Ｉｋａｒｏｓ（ＩＫＺＦ１としても知られる）及びＡｉｏｌｏｓ（ＩＫＺＦ３としても知られる）の分解を、治療前の第１のサイクルの１日目（サイクル１、１日目又はＣ１Ｄ１）、化合物１の治療４時間後、並びに治療サイクルの７日目、１４日目、及び２１日目に採取された患者２、患者４、及び患者５の全血試料から抽出された全末梢血単核細胞（ＰＢＭＣ）集団の質量分析を使用して評価した。図１３～図１５に示すように、５０μｇ／日又は２５μｇ／日で治療した患者では、深い分解（deep degradation）が観察された。

【０５１８】
実施例２５　化合物１への単剤曝露後のｄＦＬＣの減少
実施例２４で収集した試料を使用して、患者１～患者３について関与する遊離軽鎖と関与しない遊離軽鎖の変化の差（又はｄＦＬＣ）を以下式で計算した。
ｄＦＬＣ方程式：［異常な軽鎖$_{ベースライン}$－正常な軽鎖$_{ベースライン}$］－［異常な軽鎖$_{最低値}$－正常な軽鎖$_{最低値}$］／［異常な軽鎖$_{ベースライン}$－正常な軽鎖$_{ベースライン}$］×１００

【０５１９】

結果として得られたデータを図１６及び表１９に示す。治療を受けた患者で治療を受けていない患者と比較してｄＦＬＣレベルが低下したことは、多発性骨髄腫細胞の細胞増殖が減少したことを示す。

【０５２０】

実施例２６　ＮＣＩ－Ｈ９２９異種移植研究

ＮＣＩ－Ｈ９２９　ＭＭ腫瘍を担持する雌性ＮＯＤ　ＳＣＩＤマウスにおいて異種移植研究を行った。雌性ＳＣＩＤマウスに、マトリゲルを補充した０．２ｍＬのＰＢＳ（ＰＢＳ：マトリゲル＝１：１）中の10×10^{6}の腫瘍細胞を右脇に皮下接種した。腫瘍の体積を、ノギスを用いて２次元的に週２回測定し、１ｍｇが腫瘍体積の$1mm^{3}$に相当すると仮定して、式：（ｗ２×ｌ）／２＝mm^{3}を用いて体積を計算した。この研究の有効性部分については、腫瘍が平均体積$419mm^{3}$に達すると、マウスをそれぞれ４匹ずつの４群に無作為化した。この研究の薬力学的及び薬物動態学的な部分については、腫瘍が平均腫瘍体積$620mm^{3}$に達すると、マウスを１群当たりマウス１２匹で４群に無作為化した。

【０５２１】

研究の有効性部分については、化合物１（１００μｇ／ｋｇ）、ＣＣ－９２４８０（１０００μｇ／ｋｇ）、ポマリドミド（３０００μｇ／ｋｇ）、及びビヒクル対照を０日目にＮＣＩ－Ｈ９２９腫瘍を担持するマウスに投与し、１８日間毎日ＰＯ投薬した。化合物１、ＣＣ－９２４８０及びポマリドミドは、クエン酸緩衝液（ｐＨ５）中のＰＥＧ４００（３０％体積／体積）＋７０％体積／体積ＨＰＭＣ（１％重量／体積）で製剤化され、これをビヒクル対照としても使用した。体重及びＭＴＶを週２回のスケジュールで測定した。ビヒクル対照群の研究エンドポイントは、１８日目であり、これは群の平均腫瘍体積が$2000mm^{3}$を超えたときであった。ＣＣ－９２４８０群のマウスを２１日目に研究から除外した。化合物１群のマウスを、１８日間の投薬期間後に腫瘍の成長について監視した。この群の研究エンドポイントは、６３日目であった。データをＭＴＶ±ＳＥＭとして表す。

【０５２２】

この研究の薬力学的及び薬物動態学的な部分については、腫瘍と血漿を回収した時点で３匹のマウスを　　殺し、ビヒクル対照群のマウスを単回投与から２４時間後に　　殺した。研究化合物１（１００μｇ／ｋｇ）、ＣＣ－９２４８０（１０００μｇ／ｋｇ）、ポマリドミド（３０００μｇ／ｋｇ）のマウスを単回投与の１時間、４時、２４時及び４８時間後にサンプリングし、各時点で３匹のマウスをサンプリングした。次いで、腫瘍を機械的に均質化し、ＲＩＰＡバッファー（Sigma Aldrich）を使用してタンパク質を抽出した。タンパク質濃度はＰｉｅｒｃｅ（商標）ＢＣＡタンパク質アッセイキットを用いて定量し、試料を減少させた後、分析のため等量のタンパク質をウエスタンブロットゲルにロードした。ＩＫＺＦ３（ＣＳＴ、１５１０３）の発現について腫瘍を分析した。ＩｍａｇｅＳｔｕｄｉｏ　ＮＩＲソフトウェアを使用してデータ分析を行うために、個々のバンドの強度を測定した。総タンパク質濃度を制御するために、参照タンパク質であるＧＡＰＤＨと関連付けてタンパク質発現を定量した。次いで、データをビヒクル対照試料と比較して化合物１で治療した試料における標的の量に対して正規化した。データは、ビヒクル対照に存在する標的のパーセントとして表され、総タンパク質について正規化される。血漿及び腫瘍試料の薬物動態分析では、腫瘍試料を均質化溶液（ＭｅＯＨ／１５ｍＭ　ＰＢＳ（１：２、体積：体積））を使用して機械的に均質化し、血漿タンパク質では、沈殿を行った。試料をクエンチし、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ分析による標準曲線と比較した。エラーバーは、±ＳＥＭ値を表す。結果のデータを図１７、図１８、及び図１９に示す。

【０５２３】

実施例２７　ＯＣＩ－ＬＹ１０ヒトＤＬＢＣＬ頭蓋内異種移植研究

ＯＣＩ－ＬＹ１０ヒトＤＬＢＣＬ頭蓋内異種移植片を担持する雌性ＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスにおける化合物１、イブルチニブ、及びリツキシマブのｉｎ　ｖｉｖｏ有効性を評価するために、異種移植研究を行った。薬剤を、ＯＣＩ－ＬＹ１０ヒトＤＬＢＣＬ頭蓋内

モデルで試験した。化合物１及びイブルチニブを、ＯＣＩ－ＬＹ１０頭蓋内異種移植片を担持するＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスに１日目から１日１回ｐ．ｏ．により投与した。化合物１を、単剤として、又はイブルチニブ若しくはリツキシマブとの併用で、０．０１ｍｇ／ｋｇで投与した。イブルチニブを、１２．５ｍｇ／ｋｇ又は２５ｍｇ／ｋｇで投与した。リツキシマブを、１日目から週１回ｉ．ｖ．投与した。リツキシマブを、１０ｍｇ／ｋｇ及び３０ｍｇ／ｋｇで投与した。個々のマウスの体重減少が２０％を超えたら、そのマウスを安楽死させた。

【０５２４】

１．　実験計画

研究の群及び治療

【０５２５】

表２０．　研究計画

群	N[a]	治療[b]	用量（ｍｇ／ｋｇ）	投与経路	スケジュール[c]
1	8	ビヒクル１＋ビヒクル２	-	p.o. + i.v.	QD + QW
2	8	化合物１	0.01	p.o.	QD
3	8	イブルチニブ	12.5	p.o.	QD
4	8	イブルチニブ	25	p.o.	QD
5	8	リツキシマブ	10	p.o.	QW
6	8	リツキシマブ	30	p.o.	QW
7	8	化合物１＋イブルチニブ	0.01 + 12.5	p.o. + p.o.	QD + QD
8	8	化合物１＋イブルチニブ	0.01 + 25	p.o. + p.o.	QD + QD
9	8	化合物１＋リツキシマブ	0.01 + 10	p.o. + i.v.	QD + QW
10	8	化合物１＋リツキシマブ	0.01 + 30	p.o. + i.v.	QD + QW

注：ａ．Ｎ：動物数；投薬量：体重に基づいて投薬量を調整。化合物１及びイブルチニブの場合は５μＬ／ｇ、リツキシマブの場合は１０μＬ／ｇ。

ｂ．ビヒクル及び化合物１の製剤は、３０％ＰＥＧ４００＋７０％（１００ｍＭクエン酸バッファー（ｐＨ＝５．０）中の１％ＨＰＭＣ）であった。イブルチニブの製剤は、ｄｄＨ$_2$Ｏ中の０．５％ＭＣ＋０．４％ＥＬ＋０．１％ＳＤＳであった。リツキシマブの製剤は、生理食塩水であった。

ｃ．個々のマウスの体重減少が２０％を超えたら、そのマウスを安楽死させた。

【０５２６】

２．　材料

動物及び飼育条件：

動物：

種：ハツカネズミ（Mus Musculus）

系統：ＣＢ１７　ＳＣＩＤ

年齢：６週間～８週間

性別：雌性

体重：１８ｇ～２２ｇ

動物の数：マウス８０匹＋予備

動物供給元：Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.

【０５２７】
飼育条件：
マウスを、一定の温度及び湿度に保たれた個別の換気ケージに、ケージごとに４匹ずつ入れて飼育した。
温度：２０°～２６℃
湿度４０％～７０％
ケージ：ポリカーボネート製。サイズは３７５ｍｍ×２１５ｍｍ×１８０ｍｍである。敷き材はトウモロコシの芯であり、週に２回交換した。
食餌：動物は、全研究期間中、放射線滅菌された乾燥顆粒飼料を自由に摂取することができた。
水：動物は、滅菌飲料水を自由に摂取することができた。
ケージの識別：各ケージの識別ラベルは、動物の数、性別、系統、受領日、治療、研究番号、群番号、及び治療開始日の情報を含んでいた。
動物の識別：動物に耳コードで印をつけた。
【０５２８】
３．　実験方法及び手順
細胞培養
ＯＣＩ－ＬＹ１０　ＤＬＢＣＬ細胞を、２０％ウシ胎児血清、１％ペニシリン　ストレプトマイシン、０．０５ｍＭ　２－メルカプトエタノールを補充したＩＭＤＭ培地中、空気中５％CO_2の雰囲気で、３７℃にて、ｉｎ　ｖｉｔｒｏで維持した。腫瘍細胞を定期的に週２回継代培養した。指数関数的増殖期で増殖している細胞を回収し、腫瘍接種のために計数した。
【０５２９】
試薬の詳細を表２１に示す。
【０５３０】
表２１．　細胞株及び試薬の供給業者及びカタログ番号

細胞株／試薬	供給業者
OCI-LY10	National Cancer Institute
IMDM	Gibco
ペニシリン　ストレプトマイシン	Gibco
２－メルカプトエタノール	Invitrogen
FBS	Corning
DPBS	Corning
マトリゲルマトリックス	Corning

【０５３１】
腫瘍接種
９９匹のＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスに、腫瘍発生のためＯＣＩ－ＬＹ１０細胞（１×10^6個）を頭蓋内注入により接種した。
【０５３２】
腫瘍接種：アベルチンを２４０ｍｇ／ｋｇの用量で腹腔内注射して、ＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスを麻酔した。麻酔をかけたマウスの頭部を脳固定装置に固定し、頭部皮膚を７０％アルコールで消毒した。滅菌したメスで頭頂骨と後頭骨の上に約１ｃｍの矢状方向の切開を行い、頭蓋骨を露出させて綿棒で清掃し、この場合、大泉門を利用することができた。２５Ｇ針を用いて、頭蓋骨の大泉門の右側約２ｍｍ、冠状面の前方１ｍｍに穴を開けた。細胞懸濁液を混合し、気泡の形成を避けるために一定量を５μＬインジェクターにゆっ

くりと吸い込んだ。頭蓋外腫瘍の発生を避けるために、細胞を針の周りでアルコールと交換した。形成された穴に針を垂直に刺し、１×１０^{6}個のＯＣＩ－ＬＹ１０細胞を含む細胞懸濁液５μＬを１分間かけてゆっくりと注入した。次いで、インジェクターを更に１分間保持し、その後、細胞懸濁液の排出を減らすために引き戻した。皮膚をピンセットで閉じた後、縫い合わせた。痛みを和らげるために、手術の３０分後にメロキシカムを５ｍｇ／ｋｇの用量で注射した。動物を覚醒するまで監視下に置いた。

【０５３３】

腫瘍接種後７日目に、動物を治療のためにグループ分けした。試験物質を、表２０の実験計画に示されるレジメンに従ってマウスに投与した。

【０５３４】

研究で使用した試薬

【０５３５】

表２２．　製剤調製に使用した試薬の供給業者及びカタログ番号

試薬	供給業者
PEG400	Sigma
MC	Aladdin
Tween-80	Sigma
クエン酸	Sigma
クエン酸ナトリウム三塩基性二水和物	Sigma
HPMC	Sigma
DMSO	Sigma
PBS	CORNING
Kolliphor EL	Sigma
SDS	Sinopharm Chemical Reagent Co. LTD
生理食塩水	Zhejiang Dubang Pharmzceutical Co.LTD

【０５３６】

ビヒクルの調製

１００ｍＭクエン酸バッファー（ｐＨ＝５．０）中の１％ＨＰＭＣの調製

１）溶液１：７．３７ｇのクエン酸ナトリウム三塩基性二水和物を２５０ｍＬのｄｄＨ$_{2}$Ｏに溶解し、撹拌して１００ｍＭのクエン酸ナトリウム溶液を得た。

２）溶液２：３．８５ｇのクエン酸（無水）を２００ｍＬのｄｄＨ$_{2}$Ｏに溶解し、撹拌して１００ｍＭのクエン酸溶液を得た。

３）クエン酸バッファー：バッファーのｐＨが５．０に達するまで、溶液１を溶液２にゆっくりと加える。

４）１ｇのＨＰＭＣを１００ｍＬの１００ｍＭクエン酸バッファー（ｐＨ５．０）に加え、撹拌してよく混合した。

【０５３７】

０．５％ＭＣ＋０．４％Ｋｏｌｌｉｐｈｏｒ　ＥＬ＋０．１％ＳＤＳ溶液の調製

１）１ｇのＭＣを正確に量り取って、２５０ｍＬメスフラスコに入れた。１８０ｍＬのｄｄＨ$_{2}$Ｏを加え、一晩撹拌してよく混合した。

２）溶液に０．８ｍＬのＫｏｌｌｉｐｈｏｒ　ＥＬを加え、しばらく撹拌してよく混合した。

３）０．２ｇのＳＤＳを正確に量り取って溶液に加え、撹拌してよく混合した。

４）ｄｄＨ$_{2}$Ｏを２００ｍＬまで加え、次いで撹拌してよく混合した。

【０５３８】

試験物質製剤の調製

【０５３９】

表２３．　化合物１高濃度製剤の調製

化合物[a]	用量（ｍｇ／ｋｇ）	溶液の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	化合物量（ｍｇ）	添加するＰＥＧ４００（ｍＬ）（３０％）	添加する１００ｍＭクエン酸バッファー（ｐＨ＝５．０）中の１％ＨＰＭＣ（ｍＬ）（７０％）	投与溶液の観察
化合物１	1	0.2	1.02	1.470	3.431	溶液

注：ａ．溶液を３日又は４日ごとに１回調製した。

【０５４０】

表２４．　化合物１の低濃度製剤の調製

化合物[a]	用量（ｍｇ／ｋｇ）	溶液の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	高濃度製剤の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	添加する高濃度製剤の量（ｍＬ）	添加するビヒクル[b]（ｍＬ）	投与溶液の観察
化合物１	0.01	0.002	0.2	0.250	24.750	溶液

注：ａ．投与溶液を３日又は４日ごとに１回調製した。
ｂ．ビヒクルは、３０％ＰＥＧ４００＋７０％（１００ｍＭクエン酸中の１％ＨＰＭＣ（ｐＨ＝５．０））であった。

【０５４１】

表２５．　リツキシマブ投与溶液の調製

化合物[a]	用量（ｍｇ／ｋｇ）	溶液の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	ストック溶液の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	添加するストック溶液の量（ｍＬ）	添加する生理食塩水（ｍＬ）	投与溶液の観察
リツキシマブ	10	1	10	0.600	5.400	溶液
リツキシマブ	30	3	10	1.800	4.200	溶液

注：ａ．投与溶液を毎週１回調製した。

【０５４２】

表２６．　イブルチニブ投与溶液の調製

化合物[a]	用量（ｍｇ／ｋｇ）	溶液の濃度（ｍｇ／ｍＬ）	化合物量（ｍｇ）	添加するビヒクル[b]（ｍＬ）	投与溶液の観察
イブルチニブ	12.5	2.5	23.62	9.397	懸濁液
イブルチニブ	25	5	45.34	9.019	懸濁液

注：ａ．投与溶液を３日又は４日ごとに１回調製した。
ｂ．ビヒクルは、ｄｄH_2O中の０．５％ＭＣ＋０．４％ＥＬ＋０．１％ＳＤＳであった。

【０５４３】
観察
定期監視時には、腫瘍の成長及び治療が、運動能力、食物及び水の摂取量（目視のみ）、体重の増減（体重は週２回測定）、眼／毛のもつれ（matting）、及びプロトコルに記載されるその他の異常な影響等の通常の行動に及ぼすあらゆる影響について、動物を毎日確認した。死亡及び観察された臨床徴候を、各サブセット内の動物の数に基づいて記録した。
【０５４４】
結果
体重の変化
毒性の間接的な測定として、動物の体重を定期的に監視した。試験物質投与後の体重及び体重変化を図２０及び図２１に示す。
【０５４５】
生存日数及び生存曲線
安楽死した日又は死亡した日のマウスの生存日数を表２７に示す。各群の動物のカプラン－マイヤー生存曲線を図２２に示す。
【０５４６】

表２７．　エンドポイントにおける生存日数

治療	動物ＩＤ	安楽死／死亡日	動物ＩＤ	安楽死／死亡日
ビヒクル１、ｐ．ｏ.、ＱＤ＋ビヒクル２、ｉ．ｖ.、ＱＷ	1-1	PG-D12	2-1	PG-D13
	1-2	PG-D14	2-2	PG-D13
	1-3	PG-D14	2-3	PG-D14
	1-4	PG-D15	2-4	PG-D14
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ	3-1	PG-D18	4-1	PG-D17
	3-2	PG-D20	4-2	PG-D18
	3-3	PG-D19	4-3	PG-D22
	3-4	PG-D29	4-4	PG-D24
イブルチニブ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ	5-1	PG-D24	6-1	PG-D17
	5-2	PG-D17	6-2	PG-D17
	5-3	PG-D19	6-3	PG-D18
	5-4	PG-D16	6-4	PG-D17
イブルチニブ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ	7-1	PG-D22	8-1	PG-D26
	7-2	PG-D21	8-2	PG-D18
	7-3	PG-D18	8-3	PG-D28
	7-4	PG-D17	8-4	PG-D25
リツキシマブ、１０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ.、ＱＷ	9-1	PG-D17	10-1	PG-D18
	9-2	PG-D17	10-2	PG-D16
	9-3	PG-D23	10-3	PG-D17
	9-4	PG-D21	10-4	PG-D16
リツキシマブ、３０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ.、ＱＷ	11-1	PG-D15	12-1	PG-D17
	11-2	PG-D16	12-2	PG-D18
	11-3	PG-D15	12-3	PG-D16
	11-4	PG-D18	12-4	PG-D43
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ＋イブルチニブ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ	13-1	PG-D28	14-1	PG-D30
	13-2	PG-D27	14-2	PG-D27
	13-3	PG-D18	14-3	PG-D31
	13-4	PG-D28	14-4	PG-D27
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ＋イブルチニブ、２５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ	15-1	PG-D26	16-1	PG-D31
	15-2	PG-D29	16-2	PG-D32
	15-3	PG-D27	16-3	PG-D42
	15-4	PG-D29	16-4	PG-D33
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ＋リツキシマブ、１０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ.、ＱＷ	17-1	PG-D24	18-1	PG-D28
	17-2	PG-D43	18-2	PG-D31
	17-3	PG-D32	18-3	PG-D35
	17-4	PG-D27	18-4	PG-D32
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ.、ＱＤ＋リツキシマブ、３０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ.、ＱＷ	19-1	PG-D30	20-1	PG-D18
	19-2	PG-D28	20-2	PG-D26
	19-3	PG-D29	20-3	PG-D31
	19-4	PG-D27	20-4	PG-D27

注：ａ．マウス番号１２－４及び番号１７－２を、ＰＧ－Ｄ４３で安楽死させた。

【０５４７】

生存統計分析

中央生存期間及び統計結果を表２８に示す。

【０５４８】

表２８．　中央生存期間及び統計結果

治療	中央生存期間（日数）[a]	９５％信頼区間		生存期間の延長（％）	ログランク p[b]値
		下限	上限		
ビヒクル１、ｐ．ｏ．、ＱＤ＋ビヒクル２、ｉ．ｖ．、ＱＷ	14.00±0.23	13.542	14.458	--	--
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ	19.00±1.41	16.228	21.772	35.7	0.001
イブルチニブ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ	17.00±0.34	16.329	17.671	21.4	<0.001
イブルチニブ、２５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ	21.00±2.83	15.456	26.544	50.0	0.001
リツキシマブ、１０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ．、ＱＷ	17.00±0.46	16.105	17.895	21.4	0.001
リツキシマブ、３０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ．、ＱＷ	16.00±0.94	14.152	17.848	14.3	0.085
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ＋イブルチニブ、１２．５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ	27.00±2.83	21.456	32.544	92.9	<0.001
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ＋イブルチニブ、２５ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ	31.00±1.89	25.304	32.696	121.4	<0.001
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ＋リツキシマブ、１０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ．、ＱＷ	27.00±0.94	25.152	28.848	92.9	<0.001
化合物１、０．０１ｍｇ／ｋｇ、ｐ．ｏ．、ＱＤ＋リツキシマブ、３０ｍｇ／ｋｇ、ｉ．ｖ．、ＱＷ	21.00±2.44	16.219	25.781	50.0	<0.001

注：ａ．中央生存期間±ＳＥＭ。
　　ｂ．ｐ値を、対照としてビヒクル群を使用し、異なる生存期間の群に基づいて計算した。

【０５４９】

結論

この研究では、ＯＣＩ－ＬＹ１０頭蓋内異種移植片を担持する雌性ＣＢ１７　ＳＣＩＤマウスの治療における試験化合物の治療効果を評価した。

【０５５０】

毒性の間接的な測定として、動物の体重を定期的に監視した。化合物投与後の体重変化を、図２０及び図２１に示す。最初の週には全てのマウスが、わずかな体重減少を示した。マウスの体重が１０％を超えて減少したら追加の栄養素をマウスに与え、体重が２０％を超えて減少したらマウスを安楽死させた。

【０５５１】

マウスの生存日数を表２７に示す。各群における動物のカプラン－マイヤー生存曲線を図２２に示す。中央生存期間及び統計結果を表２８に示す。生存期間の延長は、それぞれ

、化合物１　０．０１ｍｇ／ｋｇで３５．７％（ｐ＝０．００１）、イブルチニブ１２．５ｍｇ／ｋｇで２１．４％（ｐ＜０．００１）、イブルチニブ２５ｍｇ／ｋｇで５０％（ｐ＝０．００１）、リツキシマブ１０ｍｇ／ｋｇで２１．４％（ｐ＝０．００１）、リツキシマブ３０ｍｇ／ｋｇで１４．３％（ｐ＝０．０８５）、化合物１　０．０１ｍｇ／ｋｇ＋イブルチニブ１２．５ｍｇ／ｋｇで９２．９％（ｐ＜０．００１）、化合物１　０．０１ｍｇ／ｋｇ＋イブルチニブ２５ｍｇ／ｋｇで１２１．４％（ｐ＜０．００１）、化合物１　０．０１ｍｇ／ｋｇ＋リツキシマブ１０ｍｇ／ｋｇで９２．９％（ｐ＜０．００１）、及び化合物１　０．０１ｍｇ／ｋｇ＋リツキシマブ３０ｍｇ／ｋｇで５０％（ｐ＜０．００１）であった。

【０５５２】

本明細書に引用される全ての刊行物及び特許出願は、個々の刊行物又は特許出願がそれぞれ具体的かつ個別に引用することにより本明細書の一部をなすことが示されるかのように、引用することにより本明細書の一部をなす。

【０５５３】

上記の発明は、理解を明確にする目的で説明及び例として幾らか詳細に記載しているが、当業者には、本発明の教示を踏まえることで、特許請求の範囲に規定される本発明の趣旨又は範囲を逸脱することなく、或る特定の変更及び修正をそれに加えることができることが容易に明らかである。

【図面】

【図１】

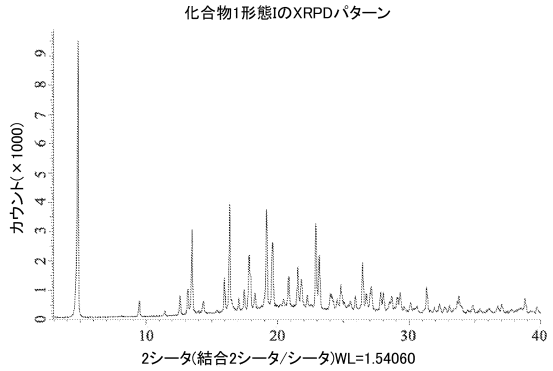


FIG. 1

【図２】

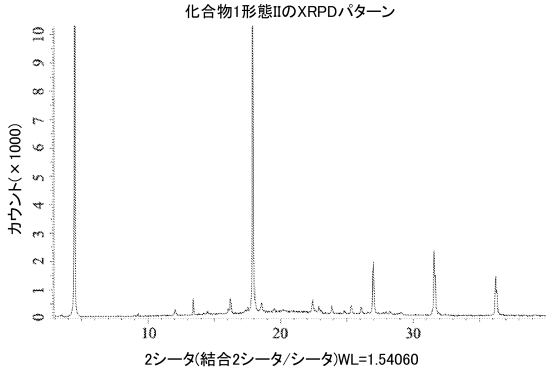


FIG. 2

【図３】

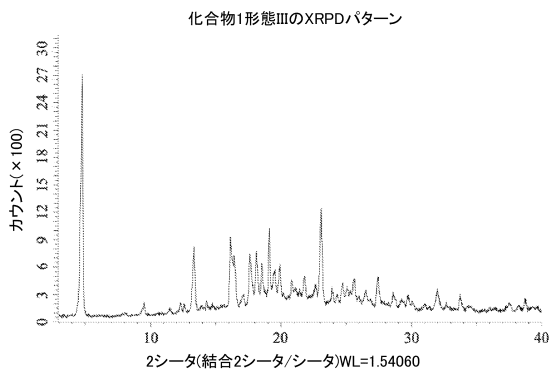


FIG. 3

【図４】

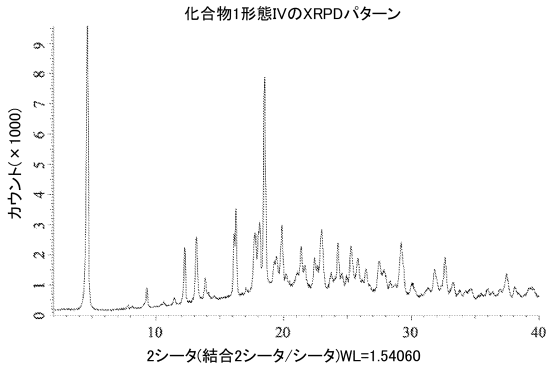


FIG. 4

【図５】

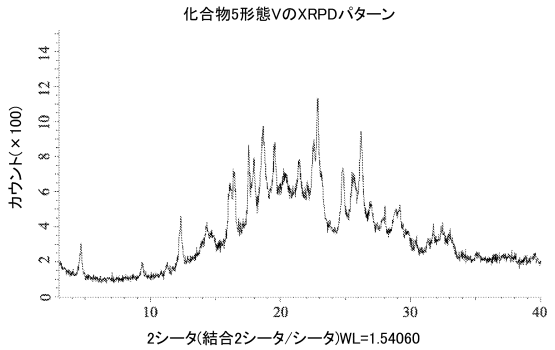


FIG. 5

【図６】

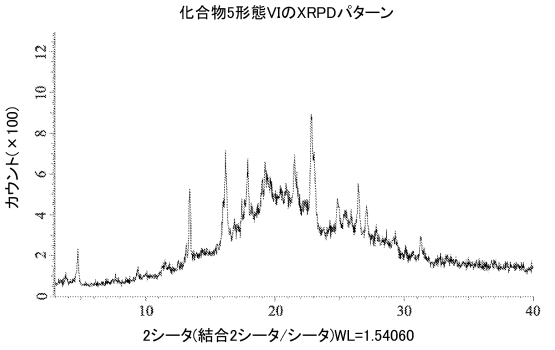


FIG. 6

【図７】

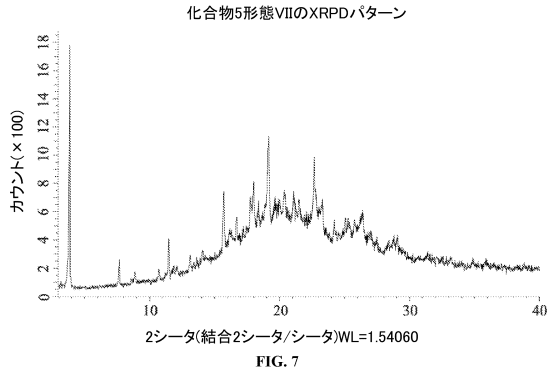


FIG. 7

【図８】

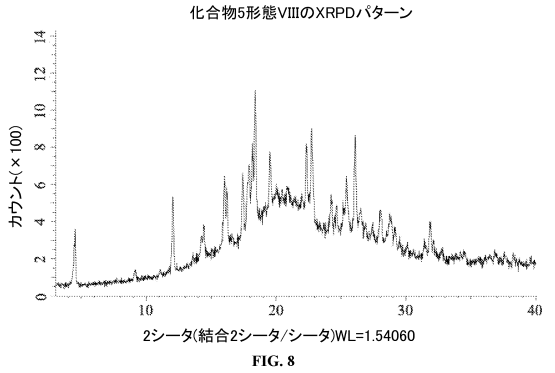


FIG. 8

【図９】

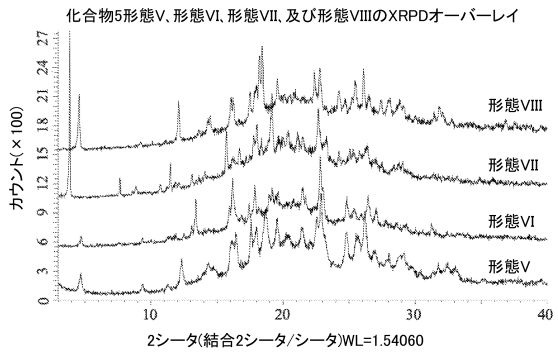


FIG. 9

【図１０】

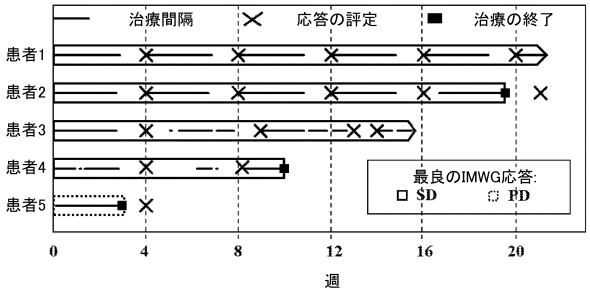
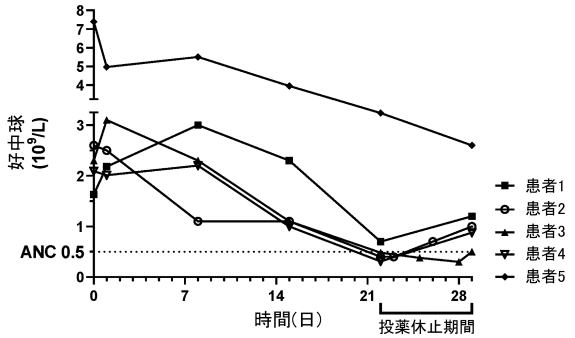


FIG. 10

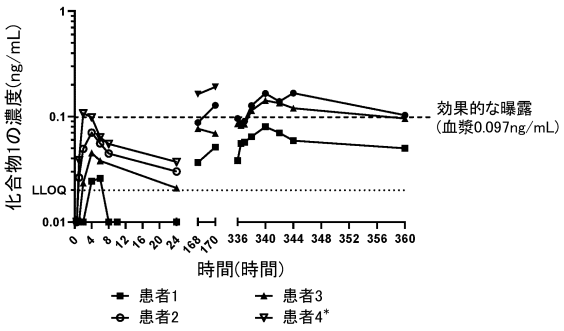
【図１１】



患者4は50μgを8日間受け、続いて25μgを受けた
患者5は25μgの用量を受けた

FIG. 11

【図１２】



*患者4は、28日サイクルにおいて、サイクル1では50μgを8日間、続いて25μgを13日間受け、続いて通常の7日間の休薬があり、後のサイクルは25μgを21日間継続し、7日間は投薬がなかった。
患者5についてのデータは利用できなかった。

FIG. 12

【図１３】

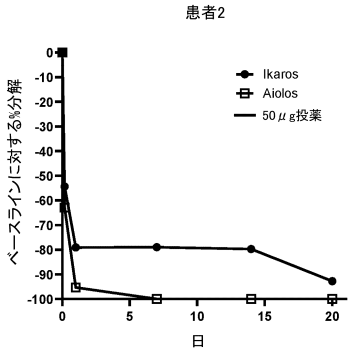


FIG. 13

【図１４】

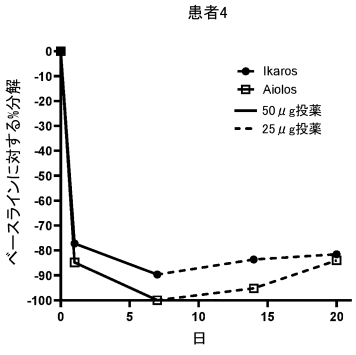


FIG. 14

【図１５】

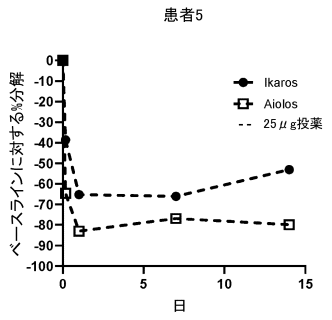


FIG. 15

【図１６】

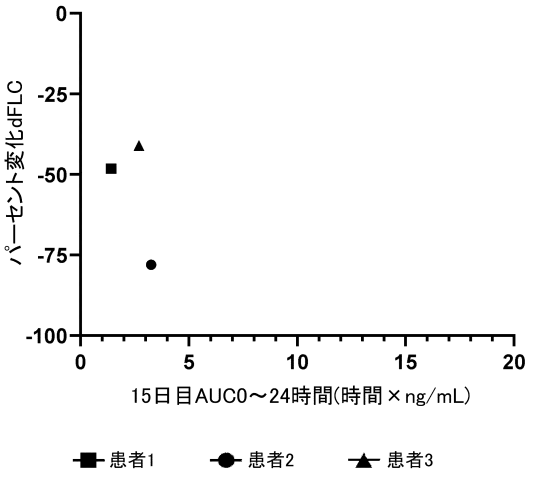


FIG. 16

【図１７】

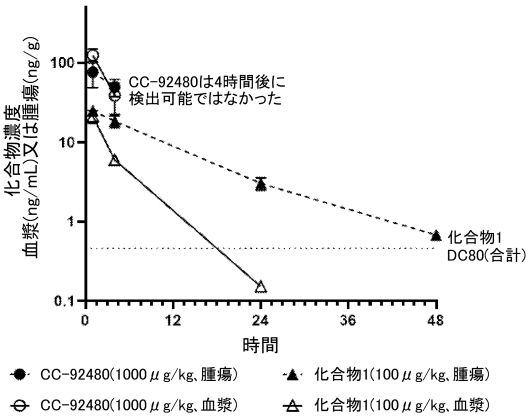


FIG. 17

【図１８】

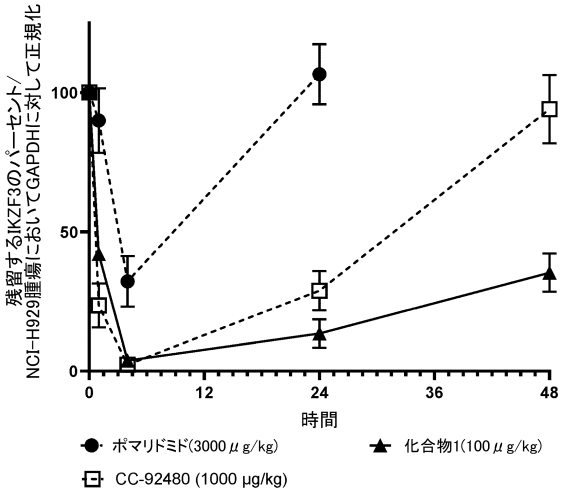


FIG. 18

【図１９】

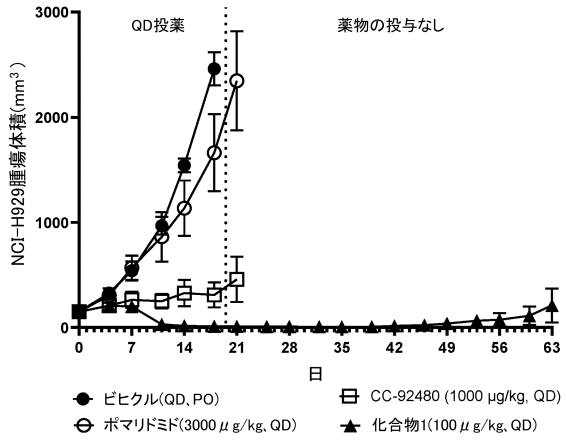


FIG. 19

【図２０】

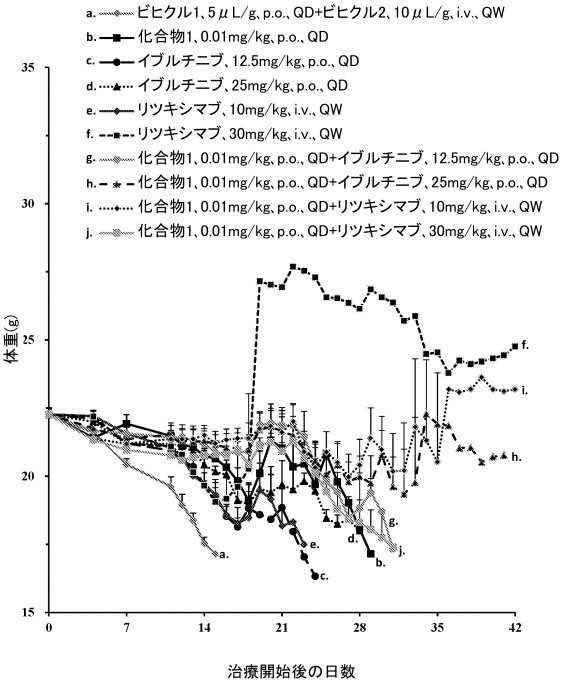


FIG. 20

【図２１】

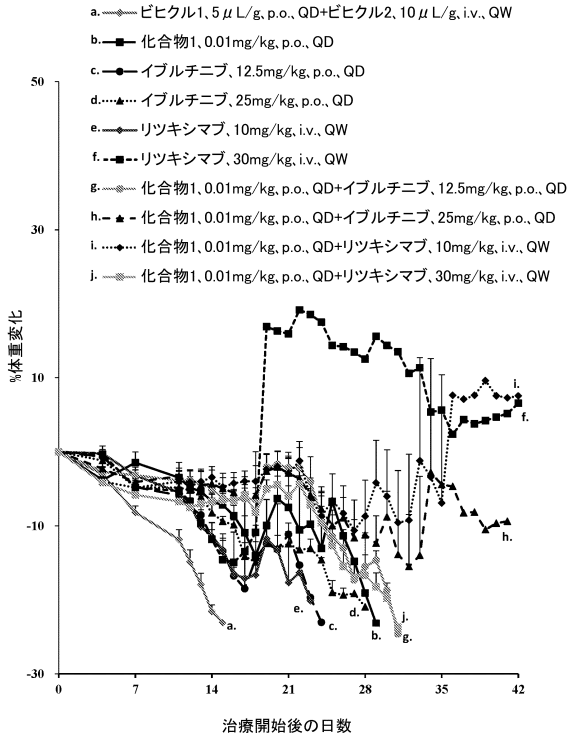


FIG. 21

【図２２】

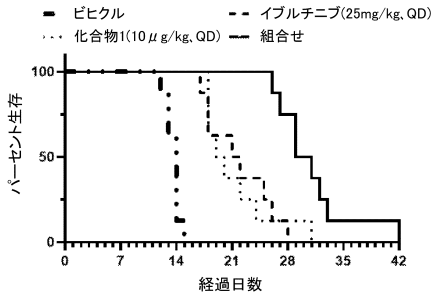


FIG. 22

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/012734

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

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

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

2. ☒ Claims Nos.: 43-47
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

Claims 43-47 are *omnibus* claims.

3. ☒ Claims Nos.: 9-42, 48-126, 130-134
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

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

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

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

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

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2023/012734

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(8) - INV. - C07D 413/14; A61P 35/00 (2023.01)
ADD. - A61K 31/5377; A61K 45/06 (2023.01)

CPC - INV. - C07D 413/14; A61P 35/00 (2023.02)
ADD. - A61K 31/5377; A61K 45/06; C07B 2200/13 (2023.02)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History document

Electronic database consulted during the international search (name of database and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020/210630 A1 (C4 THERAPEUTICS INC) 15 October 2020 (15.10.2020) entire document	1-8, 127-129
A	US 2002/0147343 A1 (CHEN et al) 10 October 2002 (10.10.2002) entire document	1-8, 127-129
A	US 2018/0008574 A1 (GUANGZHOU INSTITUTES OF BIOMEDICIENE AND HEALTH CHINESE ACADEMY OF SCIENCES) 11 January 2018 (11.01.2018) entire document	1-8, 127-129
A	US 2021/0147383 A1 (BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY) 20 May 2021 (20.05.2021) entire document	1-8, 127-129
P, A	WO 2022/032132 A1 (C4 THERAPEUTICS INC) 10 February 2022 (10.02.2022) entire document	1-8, 127-129
E, A	WO 2023/025112 A1 (HANGZHOU GLUBIO PHARMACEUTICAL CO LTD) 02 March 2023 (02.03.2023) see machine translation	1-8, 127-129
E, A	WO 2023/011533 A1 (CULLGEN SHANGHAI INC) 09 February 2023 (09.02.2023) entire document	1-8, 127-129

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
31 March 2023	JUN 05 2023
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Taina Matos Telephone No. PCT Helpdesk: 571-272-4300

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/08 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/08	
Ａ６１Ｋ	*9/06 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/06	
Ａ６１Ｋ	*9/48 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	
Ａ６１Ｋ	*47/10 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	
Ａ６１Ｋ	*47/12 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*45/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｋ	45/00	
Ａ６１Ｋ	*31/519(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/519	
Ａ６１Ｋ	*31/573(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/573	
Ａ６１Ｋ	*35/17 (2025.01)*	Ａ６１Ｋ	35/17	
Ａ６１Ｋ	*47/68 (2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/68	
Ａ６１Ｋ	*39/395(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	39/395	Ｔ
Ａ６１Ｋ	*31/454(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/454	

(32)優先日　令和4年4月7日(2022.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/437,718
(32)優先日　令和5年1月8日(2023.1.8)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

(72)発明者　シュナーダーベック マシュー ジェー.
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　ホァ ミンション
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　ダイ ダンメイ
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　リー ホァ
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　フー ビン
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　ヂャン ユー
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　ディン マン
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ スイート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者　ジャン シーイー
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ ス

イート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者 リー メイチー
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ ス
イート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド
(72)発明者 シー ジュエンジュエン
アメリカ合衆国 ０２４７２ マサチューセッツ ウォータータウン アーセナル ウェイ ４９０ ス
イート １２０ シー／オー シーフォー セラピューティクス， インコーポレイテッド

Ｆターム（参考） 4C076 AA09 AA11 AA36 AA53 CC14 CC27 DD37R DD43Z EE23 EE59 FF70
4C084 AA19 MA02 MA16 MA28 MA34 MA35 MA37 NA05 NA20 ZA51 ZB26
4C085 AA13 AA14 AA16 BB31 CC23 EE03
4C086 AA01 AA02 AA04 BC22 BC73 CB06 DA10 GA07 GA09 GA15 MA01 MA02 MA04 MA16 MA28 MA34 MA35 MA37 NA05 NA20 ZA51 ZB26
4C087 AA01 AA02 BB37 MA02 MA16 MA28 MA34 MA35 MA37 NA05 NA20 ZA51 ZB26