(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-523114
(P2021-523114A)
(43)公表日　令和3年9月2日(2021.9.2)

(51)Int.Cl.		F I		テーマコード（参考）
A61K 31/506	***(2006.01)***	A61K	31/506	4C085
A61P 35/00	***(2006.01)***	A61P	35/00	4C086
A61P 35/02	***(2006.01)***	A61P	35/02	
A61K 39/395	***(2006.01)***	A61K	39/395　N	
A61P 43/00	***(2006.01)***	A61P	43/00　121	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 65 頁）

(21)出願番号　特願2020-561635 (P2020-561635)
(86)(22)出願日　令和1年5月3日 (2019.5.3)
(85)翻訳文提出日　令和2年11月2日 (2020.11.2)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/030690
(87)国際公開番号　WO2019/213589
(87)国際公開日　令和1年11月7日 (2019.11.7)
(31)優先権主張番号　62/667,249
(32)優先日　平成30年5月4日 (2018.5.4)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/678,934
(32)優先日　平成30年5月31日 (2018.5.31)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

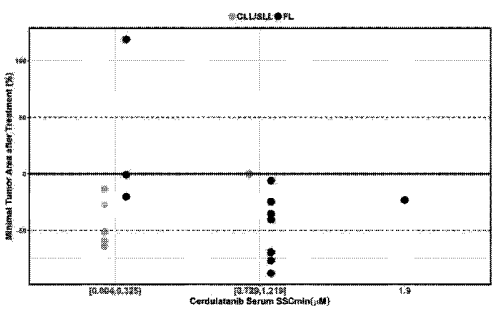
(71)出願人　506109155
ポートラ　ファーマシューティカルズ,
インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０,　サウス　サン　フランシスコ,
イー.　グランド　アベニュー　２７０,
スイート　２２
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹

最終頁に続く

(54)【発明の名称】リンパ腫の治療方法

(57)【要約】
ヒト患者のリンパ腫、特にT細胞リンパ腫及び濾胞性リンパ腫を治療するための組成物ならびに方法が提供される。上記方法は上記患者に有効量のセルデュラチニブを投与することを伴う。

FIG. 1



【特許請求の範囲】
【請求項１】
治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項２】
前記Ｔ細胞リンパ腫が再発性または難治性Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１に記載の方法。
【請求項３】
前記Ｔ細胞リンパ腫が、Ｔ細胞リンパ腫を治療するための薬剤による前治療を受けていない、請求項１に記載の方法。
【請求項４】
前記Ｔ細胞リンパ腫が、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、Ｔ細胞白血病、鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、及び皮膚Ｔ細胞リンパ腫から選択される、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項５】
前記Ｔ細胞リンパ腫が再発性または難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１に記載の方法。
【請求項６】
前記Ｔ細胞リンパ腫が末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項７】
前記Ｔ細胞リンパ腫が血管免疫芽球性リンパ腫である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項８】
前記Ｔ細胞リンパ腫が未分化大細胞リンパ腫である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項９】
前記Ｔ細胞リンパ腫が肝脾Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１０】
前記Ｔ細胞リンパ腫が腸症関連Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１１】
前記Ｔ細胞リンパ腫が皮膚Ｔ細胞リンパ腫である、請求項１～３のいずれか１項に記載の方法。
【請求項１２】
前記皮膚Ｔ細胞リンパ腫が菌状息肉腫またはセザリー症候群である、請求項１１に記載の方法。
【請求項１３】
治療を必要とし、ＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＮＯＴＣＨ１、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＸＩＮ１、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有するヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項１４】
治療を必要とし、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、ＦＡＴ４、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有するヒト患者のリンパ腫の治療方法で

あって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項１５】

前記患者が、ＢＣＬ２及び／またはＢＣＬ６に１種以上の変異をさらに有する、請求項１３または１４に記載の方法。

【請求項１６】

前記リンパ腫が再発性または難治性リンパ腫である、請求項１３～１５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１７】

前記リンパ腫が緩徐進行性リンパ腫またはＢ細胞急性リンパ性白血病である、請求項１３～１６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項１８】

治療を必要とし、ＮＯＴＣＨ１、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／またはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有するヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項１９】

治療を必要とし、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／またはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有するヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項２０】

治療を必要とし、ＴＥＴ２、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／またはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有するヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項２１】

前記患者が、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＴＰ５３、ＳＴＡＴ、Ａ２０、及び／またはＡＴＭにおける変異の１種以上をさらに有する、請求項１８～２０のいずれか１項に記載の方法。

【請求項２２】

治療を必要とするヒト患者の濾胞性リンパ腫または緩徐進行性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与して、前記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む、前記方法。

【請求項２３】

治療を必要とするヒト患者の慢性リンパ性白血病または小リンパ球性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与して、前記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む、前記方法。

【請求項２４】

治療を必要とするヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、前記リンパ腫が進行性慢性リンパ性白血病であり、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。

【請求項２５】

治療を必要とし、Ｍｃｌ－１、ＧＡＢＡ１、ＦｏｘＰ１、ＳＯＣＳ１、及びＳＯＣＳ３からなる群由来の少なくとも１種のタンパク質を正常なベースラインを超えて発現するヒ

ト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項２６】
有効量のリツキシマブを前記患者に投与することをさらに含む、請求項１～２５のいずれか１項に記載の方法。
【請求項２７】
治療を必要とするヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のリツキシマブを前記患者に投与することを含む、前記方法。
【請求項２８】
前記リンパ腫が再発性または難治性リンパ腫である、請求項２７に記載の方法。
【請求項２９】
前記リンパ腫がＢ細胞リンパ腫である、請求項２７または２８に記載の方法。
【請求項３０】
前記リンパ腫が、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、及びマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）からなる群より選択される、請求項２７～２９のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３１】
セルデュラチニブの前記有効量が１日に約１０ｍｇ～約４５ｍｇである、請求項１～３０のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３２】
セルデュラチニブの前記有効量が約１５ｍｇ～約３０ｍｇを１日に２回である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３３】
セルデュラチニブの前記有効量が、約１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、または３０ｍｇを１日に２回である、請求項１～３１のいずれか１項に記載の方法。
【請求項３４】
有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のリツキシマブを含む、組成物。
【請求項３５】
セルデュラチニブの前記有効量が約１０ｍｇ～約４５ｍｇである、請求項３４に記載の組成物。
【請求項３６】
セルデュラチニブの前記有効量が約１５ｍｇ～約３０ｍｇである、請求項３４に記載の組成物。

【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、２０１８年５月４日出願の米国仮出願６２／６６７，２４９、２０１８年５月３１日出願の６２／６７８，９３４、及び２０１８年９月２５日出願の６２／７３６，０４７の、米国特許法第１１９条（ｅ）に基づく利益を主張し、上記出願のそれぞれは、本記載をもってその全体が援用される。
【０００２】
本開示は、概括的には血液癌、特にはリンパ腫の治療に関する。
【背景技術】
【０００３】

リンパ腫は、リンパ系と呼ばれる免疫系の一部のがんである。多くの型のリンパ腫がある。１つの型はホジキン病である。残りは非ホジキンリンパ腫と呼ばれる。非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）は一般に、その起源がＢ細胞であるかまたはＴ細胞であるかに基づいて２種の主要な型（それぞれ、Ｂ細胞リンパ腫またはＴ細胞リンパ腫）に分けられる。

【０００４】

群としてのリンパ腫は、７番目に一般的ながんの形態であり、すべてのがんの３～４％を占める。リンパ腫は世界中で、２０１２年に約５６６，０００人に発症し、約３０５，０００人が死亡した。米国におけるすべてのホジキンリンパ腫サブタイプに関する５年生存率は８５％である一方、非ホジキンリンパ腫に関する５年生存率は６９％である。したがって、リンパ腫、特に非ホジキンリンパ腫に対する新規な治療薬が依然として必要とされている。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

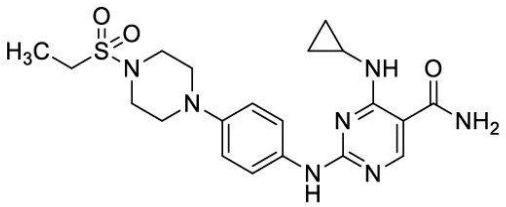
【０００５】

本開示はリンパ腫の治療におけるセルデュラチニブの使用に関する。

【０００６】

セルデュラチニブは、小分子、ＡＴＰ競合性の、ＳＹＫファミリーメンバー及びＪＡＫファミリーメンバーの両方の可逆的阻害剤であり、米国特許８，１３８，３３９及び米国特許８，５０１，９４４に記載される。セルデュラチニブの化学名は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－カルボキサミドであり、式Ｉ：

【化１】



Ｉ

の構造を有する。

【０００７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０００８】

いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は再発性または難治性Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、Ｔ細胞リンパ腫を治療するための薬剤による前治療を受けていない（すなわち、治療未経験）。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫はＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は再発性または難治性Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は再発性または難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。

【０００９】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、かつＭｃｌ－１、ＦｏｘＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、もしくはＳＯＣＳ３の１種以上を正常なベースラインを超えて発現するか、またはＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＮＯＴＣＨ１、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＸＩＮ１、ＮＯＴＣＨ１、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、$TET2^{M66L}$）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、REL^{I354T}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（

例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{Ａ４７Ｖ}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１０】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、及びＦＡＴ４における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１１】

いくつかの実施形態において、上記患者はＢＣＬ２及び／またはＢＣＬ６における変異の１種以上をさらに有する。

【００１２】

いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、Ｔ細胞リンパ腫、またはマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）である。

【００１３】

いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、緩徐進行性リンパ腫またはＢ細胞急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は緩徐進行性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記緩徐進行性リンパ腫は濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記緩徐進行性リンパ腫はワルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、上記緩徐進行性リンパ腫は辺縁帯リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＢ細胞急性リンパ性白血病である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は再発性または難治性濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は形質転換濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は再発性または難治性形質転換濾胞性リンパ腫である。

【００１４】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の進行性の慢性リンパ性白血病（Ｕ－ＣＬＬ）また緩徐進行性の慢性リンパ性白血病（Ｍ－ＣＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブ、または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１５】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＮＯＴＣＨ１、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{Ｍ６６Ｌ}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、ＲＥＬ^{Ｉ３５４Ｔ}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{Ａ４７Ｖ}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１６】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{Ｍ６６Ｌ}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、ＲＥＬ^{Ｉ３５４Ｔ}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{Ａ４７Ｖ}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有

効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{Ｍ６６Ｌ}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{Ａ４７Ｖ}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００１８】

いくつかの実施形態において、上記患者は、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＴＰ５３、ＳＴＡＴ（例えば、ＳＴＡＴ６^{Ｓ８６Ａ}）、Ａ２０（例えば、Ａ２０^{Ｑ１５０Ｒ}）及び／またはＡＴＭにおける変異の１種以上をさらに有する。

【００１９】

いくつかの実施形態において、上記患者は、ＥＰ３００、ＴＰ５３、及び／またはＢＴＫに変異を有さない。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＥＰ３００^{Ｓ６９７Ｒ}、ＥＰ３００^{Ｃ１２４７Ｆ}、ＴＰ５３^{Ｎ２８５Ｋ}、ＴＰ５３^{Ｒ２７３Ｃ}、及び／またはＢＴＫ^{Ｃ４８１Ｓ}を有さない。

【００２０】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の濾胞性リンパ腫または緩徐進行性非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与して、上記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む上記方法が提供される。

【００２１】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の慢性リンパ性白血病または小リンパ球性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与して、上記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む上記方法が提供される。

【００２２】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病、または小リンパ球性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与して、上記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む上記方法が提供される。

【００２３】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のＭｃｌ－１阻害剤または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００２４】

いくつかの実施形態において、本明細書では、本明細書に記載の治療方法におけるセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物の使用が提供される。

【００２５】

いくつかの実施形態において、本明細書では、本明細書に記載の治療方法において使用するための医薬の製造におけるセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結

晶、もしくは溶媒和物の使用が提供される。
【００２６】
いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のリツキシマブを上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。
【００２７】
いくつかの実施形態において、本明細書では、本明細書に記載の治療方法におけるセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及びリツキシマブの使用が提供される。
【００２８】
いくつかの実施形態において、本明細書では、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のリツキシマブを含む組成物が提供される。
【００２９】
いくつかの実施形態において、本明細書では、本明細書に記載の治療方法において使用するための医薬の製造におけるセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及びリツキシマブの使用が提供される。
【図面の簡単な説明】
【００３０】
【図１】セルデュラチニブに対する腫瘍反応、ならびにＣＬＬ／ＳＬＬ及びＦＬ患者における曝露との関連性を示す図である。
【図２】腫瘍反応であって、ＳＹＫ／ＪＡＫ阻害と関連性をもつ場合の上記腫瘍反応を示す図である。
【図３】炎症の血清マーカーの阻害が、ＣＬＬ／ＳＬＬの患者における腫瘍反応と有意に相関することを示す図である。
【図４】炎症の血清マーカーの阻害が、ＦＬの患者における腫瘍反応と有意に相関することを示す図である。
【図５Ａ】セルデュラチニブによる治療後のＣＬＬ／ＳＬＬの患者における、炎症の血清マーカーの有意な阻害を示す図である。
【図５Ｂ】セルデュラチニブによる治療後のＦＬの患者における、炎症の血清マーカーの有意な阻害を示す図である。
【図６Ａ】ＣＬＬ／ＳＬＬの患者において生じた、セルデュラチニブによる治療に関連する血中のリンパ球絶対数（ＡＬＣ）の増加を示す図である。
【図６Ｂ】ＦＬの患者において生じた、セルデュラチニブによる治療に関連する血中のリンパ球絶対数（ＡＬＣ）の増加を示す図である。
【図７Ａ】リンパ節が５２％縮小したＣＬＬの患者における、セルデュラチニブによる治療に関連する腫瘍細胞表面活性化のマーカー及びホーミングマーカーの変化を示す図である。
【図７Ｂ】リンパ節が５９％縮小したＣＬＬの患者における、セルデュラチニブによる治療に関連する腫瘍細胞表面活性化のマーカー及びホーミングマーカーの変化を示す図である。
【図８】実施例１において投与を受けたそれぞれの患者の、セルデュラチニブの持続時間を示す図である。
【図９】Ａは、セルデュラチニブの存在下または非存在下における、ＩＬ－４あり／なしでの処理後の、進行性のＣＬＬ（Ｕ－ＣＬＬ）細胞株のタンパク質発現を示す免疫ブロットを示す図である。Ｂは、セルデュラチニブの存在下または非存在下における、ＩＬ－４あり／なしでの処理後の、緩徐進行性のＣＬＬ（Ｍ－ＣＬＬ）細胞株のタンパク質発現を示す免疫ブロットを示す図である。
【図１０】Ａ～Ｇは、対照と比較した、１μＭ　セルデュラチニブの存在下または非存在

下における、ＩＬ－４あり／なしでの処理後のＣＬＬ細胞における、それぞれ、ＦＯＸＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、ＰＴＰＮ２２、ＳＯＣＳ３、ＣＤ７９ｂ、及びｐＳＴＡＴ６の発現の変化を示す免疫ブロット・デンシトメトリーをまとめた図である。Ａ～Ｇのそれぞれにおいて、左から右へ向かう棒は、それぞれ、対照、ＩＬ－４処理のみ、セルデュラチニブ処理のみ、及びＩＬ－４＋セルデュラチニブを表す。

【図１１】Ａ～Ｇは、対照と比較した、１μＭ　セルデュラチニブの存在下または非存在下における、ＩＬ－４あり／なしでの処理後の進行性のＣＬＬ細胞における、それぞれ、ＦＯＸＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、ＰＴＰＮ２２、ＳＯＣＳ３、ＣＤ７９ｂ、及びｐＳＴＡＴ６の発現の変化を示す免疫ブロット・デンシトメトリーをまとめた図である。Ａ～Ｇのそれぞれにおいて、左から右へ向かう棒は、それぞれ、対照、ＩＬ－４処理のみ、セルデュラチニブ処理のみ、及びＩＬ－４＋セルデュラチニブを表す。

【図１２】Ａ～Ｇは、対照と比較した、１μＭ　セルデュラチニブの存在下または非存在下における、ＩＬ－４あり／なしでの処理後の緩徐進行性のＣＬＬ細胞における、それぞれ、ＦＯＸＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、ＰＴＰＮ２２、ＳＯＣＳ３、ＣＤ７９ｂ、及びｐＳＴＡＴ６の発現の変化を示す免疫ブロット・デンシトメトリーをまとめた図である。Ａ～Ｇのそれぞれにおいて、左から右へ向かう棒は、それぞれ、対照、ＩＬ－４処理のみ、セルデュラチニブ処理のみ、及びＩＬ－４＋セルデュラチニブを表す。

【発明を実施するための形態】

【００３１】

本開示は、記載された特定の実施形態に限定されず、したがって当然に変化し得ることを理解されたい。また、本開示の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されることから、本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態を説明することのみを目的としており、限定することを意図するものではないことも理解されたい。

【００３２】

１．用語の定義

別段の定義がない限り、本明細書で用いられるすべての技術用語及び科学用語は、本開示が属する技術分野の当業者によって一般に理解されるものと同一の意味を有する。本明細書においては、以下の用語は以下の意味を有する。

【００３３】

本明細書及び添付の特許請求の範囲では、単数形「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈が明確に別段の指示をしない限り、複数の指示対象を包含することに留意されたい。したがって、例えば、「薬剤」への言及は複数の薬剤を包含する。

【００３４】

本明細書では、用語「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」または「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ」とは、本組成物及び方法が挙げられた要素を含むが、他のものを排除しないことを意味することを意図する。「本質的に～からなる」とは、組成物及び方法を規定するために用いられる場合、当該の組み合わせに対する、記載された目的にとってのいずれかの本質的な重要性をもつ他の要素を排除することを意味するものとする。したがって、本明細書で規定される要素から本質的になる組成物は、権利請求された基本的及び新規な特性（複数可）に実質的に影響を及ぼさない他の材料またはステップを除外しない。「～からなる」とは、他の成分の微量元素を超えるもの及び実質的な方法のステップは排除することを意味するものとする。これらの移行語のそれぞれによって規定される実施形態は、本開示の範囲内である。

【００３５】

用語「約」とは、数値の指定の前に用いられる場合、例えば、範囲を含む量及び濃度は、（＋）もしくは（－）１０％、５％、または１％変動する可能性のある近似値を示す。

【００３６】

本明細書では、用語「治療する」とは、腫瘍の増殖、拡大、転移、または発生を、予防する、治癒させる、逆転させる、減弱させる、緩和する、最小化する、抑制する、または停止させることをいう。

【００３７】
本明細書では、用語「患者」とは、がんまたは腫瘍を有する対象をいい、上記がんまたは腫瘍は良性または悪性であってよい。特定の実施形態において、特許はヒトまたは動物である。
【００３８】
本明細書では、用語「薬学的に許容される」とは、示された材料が、良識的に賢明な医師が、治療を受ける疾患または疾病及びそれぞれの投与経路を考慮して、患者に上記材料を投与することを回避する原因となる特性をもっていないことを指す。例えば、一般的に、かかる材料は本質的に無菌であることが要求される。
【００３９】
本明細書では、用語「薬学的に許容される担体」とは、任意のサプリメントもしくは組成物、またはその成分を、ある器官もしくは体の一部から別の器官もしくは体の一部へ運搬または輸送することに関与する、またはがん性組織もしくは上記がん性組織に隣接する組織に薬剤を送達するための、液体もしくは固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、またはカプセル化材料などの薬学的に許容される材料、組成物、あるいはビヒクルをいう。
【００４０】
本明細書では、用語「薬学的に許容される塩」とは、当該の塩の対イオンが該塩の医薬としての用量において当該の患者に対して無毒である、任意の酸付加塩または塩基付加塩をいう。多くの薬学的に許容される塩が製薬分野において周知である。本開示の化合物の薬学的に許容される塩がこれらの組成物に利用される場合、これらの塩は、好ましくは、無機または有機の酸及び塩基に由来する。かかる酸性塩の中には、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩（ｌｕｃｏｈｅｐｔａｎｏａｔｅ）、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、ハロゲン化水素酸塩（ｈｙｄｒｏｈａｌｉｄｅｓ）（例えば、塩酸塩及び臭化水素酸塩）、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、メチレン－ビス－ｂ－ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチジン酸塩、イセチオン酸塩、ジ－ｐ－トルオイル酒石酸塩、エタンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩などが含まれる。薬学的に許容される塩基付加塩としては、アルカリ金属もしくはアルカリ土類金属塩基または従来の有機塩基に由来する塩基付加塩、例えば、トリエチルアミン、ピリジン、ピペリジン、モルホリン、Ｎ－メチルモルホリン、アンモニウム塩、ナトリウム塩及びカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩及びマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ－メチル－Ｄ－グルカミンなどの有機塩基との塩、ならびにアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩等が挙げられるが、これらに限定はされない。
【００４１】
本明細書では、用語「製剤化された」または「製剤化」とは、１種以上の薬学的に活性な成分を含む異なる化学物質が組み合わされて剤形が製造されるプロセスをいう。特定の実施形態において、２種以上の薬学的に活性な成分を、単一の剤形もしくは組み合わせた投薬単位に共製剤化するか、または別個に製剤化し、続いて複合投薬単位に組み合わせてもよい。徐放性製剤は、長期間にわたって体内で治療薬をゆっくりと放出するように設計された製剤であり、一方、即時放出製剤は、短期間に体内で治療薬を迅速に放出するように設計された製剤である。
【００４２】
本明細書では、用語「送達」とは、その所望の治療効果を安全に達成するために、必要

に応じて体内で医薬組成物を輸送するための手法、製剤、技術、及びシステムをいう。いくつかの実施形態において、有効量の本組成物は、患者の血流中への送達のために製剤化される。

【００４３】

略語：

ＡＢＶＤ　ドキソルビシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、及びダカルバジン
ＡＵＣ　曲線下面積
ＢＥＡＭ　カルムスチン、エトポシド、シタラビン、及びメルファラン
ＢＩＤ　１日２回
ＣＨＯＰ　シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン
C_{max}　最大（またはピーク）濃度
C_{min}　最小（またはトラフ）濃度
ＣＲ　完全奏効
ＥＰＯＣＨ　エトポシド、プレドニゾン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、及びドキソルビシン
IC_{50}　５０％抑制濃度
ｍｇ　ミリグラム
ｍＬ　ミリリットル
ＯＲＲ　全奏効率
ＰＤ　進行
ｐｇ　ピコグラム
ＰＲ　部分奏効
ＱＤ　１日１回
ＳＤ　安定
SSC_{min}　定常状態C_{min}
μＬ　マイクロリットル
μＭ　マイクロモル濃度

【００４４】

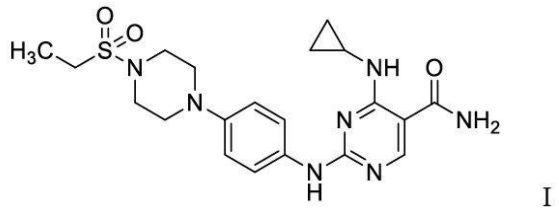
２．治療方法

本明細書においては、セルデュラチニブによるリンパ腫の治療方法が提供される。

【００４５】

セルデュラチニブは、小分子、ＡＴＰ競合性の、ＳＹＫファミリーメンバー及びＪＡＫファミリーメンバーの両方の可逆的阻害剤である。セルデュラチニブの化学名は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－カルボキサミドであり、式Ｉ：

【化２】



Ｉ

の化学構造を有する。

【００４６】

Ｔ細胞リンパ腫の治療

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫（ＴＣＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００４７】
Ｔ細胞リンパ腫にはさまざまな形態があり、それらの一部は侵攻性（増殖が速い）であり、また一部は緩徐進行性（増殖が遅い）である。Ｔ細胞リンパ腫には、Ｔ細胞リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＢＬ）などの未成熟Ｔ細胞リンパ腫、及び末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）などの成熟Ｔ細胞リンパ腫が含まれる。
【００４８】
Ｔ細胞と呼ばれる成熟した白血球において発症する末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）は、生存期間の中央値が５年未満である侵攻型の非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）であり、一般的に、ＰＴＣＬに相当するＢ細胞のリンパ腫と比較して予後が不良である。Ｏ’Ｃｏｎｎｏｒ，Ｏ．Ａ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｈａｎｇｉｎｇ ｔｈｅ Ｐａｒａｄｉｇｍｓ ｏｆ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｉｎ Ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ Ｔ－ｃｅｌｌ Ｌｙｍｐｈｏｍａ：Ｆｒｏｍ Ｂｉｏｌｏｇｙ ｔｏ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｐｒａｃｔｉｃｅ．Ｃｌｉｎ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓ，２０１４．２０（２０）：５２４０－５２５４；Ｓｗｅｒｄｌｏｗ，Ｓ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ２０１６ ｒｅｖｉｓｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｎｅｏｐｌａｓｍｓ．Ｂｌｏｏｄ，２０１６．１２７（２０）：２３７５－２３９０；Ｇａｕｌａｒｄ，Ｐ．，ａｎｄ ｄｅ Ｌｅｖａｌ，Ｌ．，Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ ｏｆ Ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｌｙｍｐｈｏｍａｓ：Ｗｈｅｒｅ Ｄｏ Ｗｅ Ｓｔａｎｄ？ Ｓｅｍｉｎａｒｓ ｉｎ Ｈｅｍａｔｏｌｏｇｙ，２０１４．５１（１）：５－１６。一般的に、ＰＴＣＬの患者は、Ｂ細胞ＮＨＬの患者と比較した場合に生存期間が短い。Ｓｗｅｒｄｌｏｗ，Ｓ．Ｈ．，ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ ２０１６ ｒｅｖｉｓｉｏｎ ｏｆ ｔｈｅ Ｗｏｒｌｄ Ｈｅａｌｔｈ Ｏｒｇａｎｉｚａｔｉｏｎ ｃｌａｓｓｉｆｉｃａｔｉｏｎ ｏｆ ｌｙｍｐｈｏｉｄ ｎｅｏｐｌａｓｍｓ．Ｂｌｏｏｄ，２０１６．１２７（２０）：２３７５－２３９０；Ｖｏｓｅ，Ｊ．Ｍ．，ｅｔ．ａｌ，Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ Ｔ－Ｃｅｌｌ ａｎｄ Ｎａｔｕｒａｌ Ｋｉｌｌｅｒ／Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｌｙｍｐｈｏｍａ Ｓｔｕｄｙ：Ｐａｔｈｏｌｏｇｙ Ｆｉｎｄｉｎｇｓ ａｎｄ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｕｔｃｏｍｅｓ．Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，２００８．２６（２５）：４１２４－４１３０；Ｇｉｓｓｅｌｂｒｅｃｈｔ，Ｃ．，ｅｔ．ａｌ，Ｐｒｏｇｎｏｓｔｉｃ Ｓｉｇｎｉｆｉｃａｎｃｅ ｏｆ Ｔ－Ｃｅｌｌ Ｐｈｅｎｏｔｙｐｅ ｉｎ Ａｇｇｒｅｓｓｉｖｅ Ｎｏｎ－Ｈｏｄｇｋｉｎ’ｓ Ｌｙｍｐｈｏｍａｓ．Ｂｌｏｏｄ，１９９８．９２（１）：７６－８２。
【００４９】
ＰＴＣＬの最先端の治療法は、転帰はＢ細胞悪性腫瘍において報告されている転帰よりも劣るが、一般的にはＣＨＯＰ（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）もしくはエトポシドを含むＣＨＯ（Ｅ）Ｐ、または他の強力な化学療法である。大多数の患者は標準治療後に再発し、全生存期間（ＯＳ）は依然として短い。最先端の治療後に再発した、または最先端の治療に対して抵抗性のＰＴＣＬ患者（ＡＬＣＬを除く）の場合、ＯＳの中央値は６ヶ月である。Ｍａｋ，Ｖ．，ｅｔ．ａｌ．，Ｓｕｒｖｉｖａｌ ｏｆ ｐａｔｉｅｎｔｓ ｗｉｔｈ ｐｅｒｉｐｈｅｒａｌ Ｔ－ｃｅｌｌ ｌｙｍｐｈｏｍａ ａｆｔｅｒ ｆｉｒｓｔ ｒｅｌａｐｓｅ ｏｒ ｐｒｏｇｒｅｓｓｉｏｎ：ｓｐｅｃｔｒｕｍ ｏｆ ｄｉｓｅａｓｅ ａｎｄ ｒａｒｅ ｌｏｎｇ－ｔｅｒｍ ｓｕｒｖｉｖｏｒｓ．Ｊ Ｃｌｉｎ Ｏｎｃｏｌ，２０１３．３１（１６）：１９７０－１９７６。
【００５０】
最先端の化学療法が奏功しない患者には限られた数の選択肢しか存在しない。米国では、ベリノスタット（ＨＤＡＣ阻害剤）、プララトレキサート（葉酸代謝拮抗剤）、及びロミデプシンが、再発性または難治性ＰＴＣＬの患者に対して認可されているが、これらの全奏効率（ＯＲＲ）は約２５％と低く、完全奏効（ＣＲ）率は８～１５％、奏効期間（Ｄ

ＯＲ）の中央値は最長で１２ヶ月である（表１を参照されたい）。

【表１】

表１　再発性／難治性ＰＴＣＬに対して認可された薬剤の臨床データ

	プララトレキサート[a]	ロミデプシン[b]	ベリノスタット	ブレンツキシマブ[c]
作用機序	葉酸代謝拮抗剤	HDAC 阻害剤	HDAC 阻害剤	CD30 指向性抗体薬物複合体
認可年次	2009	2011	2014	2011
用量及び投与	30mg/m^2 を 3～5 分かけて IV 注入、週 1 回で 6 週間、これを 7 週間周期で。	14mg/m^2 を 4 時間かけて IV 注入、これを 28 日周期の 1、8、15 日目に。	1,000mg/m^2 を 30 分かけて IV 注入、これを q3w(21 日周期)の 1～5 日目に。	1.8mg/kg で最大 180mg を 30 分かけて IV 注入、これを 3 週間毎に。
治験患者数	115	131	129	58
有効性の結果	ORR:27% (6%が CR) DOR:9.4 ヶ月	ORR:26% (13%が CR) DOR:11～15 ヶ月	ORR:26% (11%が CR) DOR:8.4 ヶ月	ORR:86% (57%が CR) DOR:12.6 ヶ月
安全性(有害事象のグレード 3/4)	血小板減少:33% 粘膜炎:21% 好中球減少:20% 貧血:17% 倦怠感:7%	血小板減少:21% 倦怠感:13% 吐き気:4%	貧血:11% 血小板減少:7% 倦怠感:5%	好中球減少:21% 末梢性感覚ニューロパチー:10% 血小板減少:10%

ａ：ＦＯＬＯＴＹＮ（登録商標）（プララトレキサート注射剤）添付文書；Ｗｅｓｔｍｉｎｓｔｅｒ，　ＣＯ；Ａｌｌｏｓ　Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ，　Ｉｎｃ．　２０１６；

ｂ：ＩＳＴＯＤＡＸ（登録商標）（ロミデプシン）添付文書；Ｓｕｍｍｉｔ，　ＮＪ；Ｃｅｌｅｇｅｎｅ　Ｃｏｒｐｏｒａｔｉｏｎ，　２０１６；

ｃ：未分化大細胞リンパ腫に対してのみ認可。

【００５１】

比較すると、治験におけるセルデュラチニブによる治療（例えば、３０ｍｇ　ＢＩＤ）では、４７％のＯＲＲが達成され、ＣＲは評価可能な患者の５名／１５名（３３％）で観測され、このことはＰＴＣＬの多様なサブタイプを表している。重要なことに、部分奏効（ＰＲ）及びＣＲが、プララトレキサート、ロミデプシン、ベリノスタット、及び治験中のＰＩ３Ｋ阻害剤を含む複数の種類の治療に対して抵抗性の患者で生じた。

【００５２】

セルデュラチニブの安全性プロファイルは予測可能かつ管理可能である。ＰＴＣＬ（ｎ＝１６）の安全性データには、４種の治験薬関連の重篤な有害事象（ＳＡＥ）が含まれ、該ＳＡＥは８名の患者においてグレード３～４であり、治療緊急有害事象（ＴＥＡＥ）によるＰＴＣＬ患者の死亡または治験の中止はなかった。表２は、ＰＴＣＬ特許におけるセルデュラチニブ及びＦＤＡ認可の薬物の安全性データの比較を示す。

【表２】

表２　ｒ／ｒ　ＰＴＣＬに対して認可された薬剤対セルデュラチニブにおけるグレード３以上の毒性

	ロミデプシン N=121	ベリノスタット N=139	プララトレキサート N=115	ブレンツキシマブ N=58	セルデュラチニブ N=16
粘膜炎	−	−	23%	−	−
感染症	19%	8.5%	−		18.8%
敗血症	5%	−	5%	−	−
無力症/倦怠感	8～19%	5%	8%	4%	6.3%
発熱	6～17%	2%	2%	2%	−
血小板減少	24～36%	7%	33%	10%	−
好中球減少	20～47%	−	20%	21%	6.3%
貧血	11～28%	11%	17%	2%	−
白血球減少	6～45%	−	7%	−	−
下痢/大腸炎	−	−	−	3%	6.3%

【００５３】

末梢性Ｔ細胞リンパ腫には、末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫（ＡＩＴＬ）、濾胞性Ｔ細胞リンパ腫（ＦＴＣＬ）、未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）、鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）などのさまざまなサブタイプが含まれ、末梢性Ｔ細胞リンパ腫は、結節性、節外性、及び白血病性の３つのカテゴリーに分類される。

【００５４】

末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型（ＰＴＣＬ－ＮＯＳ）とは、ＰＴＣＬの他のサブタイプのいずれにも当てはまらない一群の侵攻性疾患をいう。ＰＴＣＬ－ＮＯＳは最も一般的なＰＴＣＬサブタイプであり、すべてのＰＴＣＬの約４分の１を占めている。ＰＴＣＬ－ＮＯＳのほとんどの患者は、リンパ節に限局された疾患と診断される。肝臓、骨髄、胃腸管、及び皮膚などの、リンパ節の外側の部位も関与している場合がある。

【００５５】

未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＣＬ）は、すべての成人におけるＴ細胞リンパ腫の約１２％～１５％、かつすべての小児におけるリンパ腫の１０％～３０％を占める侵攻性Ｔ細胞リンパ腫である。ＡＬＣＬは３種の型、すなわち、２種の全身性（リンパ節または臓器中に存在する）サブタイプ及び１種の非全身性型に分けることができる。上記全身性サブタイプは、未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）陽性未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＫタンパク質の異常な形態がリンパ腫細胞の表面上に存在する）またはＡＬＫ陰性未分化大細胞リンパ腫（ＡＬＫタンパク質の異常な形態がリンパ腫細胞の表面上に存在しない）である。上記非全身型は皮膚上にのみ現れ、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫と呼ばれる。上記全身型は通常増殖が速い一方、非全身型は通常より増殖が遅い。

【００５６】

血管免疫芽球性リンパ腫（ＡＩＴＬ）は、米国のすべてのＴ細胞リンパ腫の１５％～１８％を占める侵攻性Ｔ細胞リンパ腫である。ＡＩＴＬの症状としては、高熱、皮膚発疹、寝汗、及び自己免疫性溶血性貧血（ＡＩＨＡ）及び免疫性血小板減少症（ＩＴＰ）などの自己免疫疾患が挙げられる。これらの自己免疫疾患の結果として、体の免疫系が赤血球（ＡＩＨＡの場合）及び血小板（ＩＴＰの場合）などの自身の細胞及び組織を認識せず、その結果これらを破壊する。Ｉ期のＡＩＴＬは局在化しており、腫瘍を越えて広がってはいない。ＩＩ期は近傍のリンパ節のみを冒す。ＩＩＩ期では、冒されたリンパ節が横隔膜の上下両方に見られる。ＩＶ期では、骨、骨髄、皮膚、または肝臓などの、リンパ節を超え

た１つ以上の臓器が冒される。
【００５７】
皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）は、皮膚上に発生し、ほとんどの場合皮膚に限局される、一般的には増殖が遅い一群の癌である。皮膚Ｔ細胞リンパ腫の最も一般的な型は菌状息肉腫であり、これは皮膚の斑点またはプラークとして現れる。他の型としては、セザリー症候群、原発性皮膚未分化大細胞リンパ腫、及びリンパ腫様丘疹症が挙げられる。
【００５８】
成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫（ＡＴＬＬ）は、ヒトＴ細胞リンパ球向性ウイルス１型（ＨＴＬＶ－１）ウイルスによる感染に関連する稀な形態のＴ細胞リンパ腫である。ウイルスをもつ人の約２パーセントがリンパ腫を発症する。ＡＴＬＬには４種のサブタイプ、すなわち、２種の侵攻性のサブタイプ、リンパ腫型ＡＴＬＬ及び急性ＡＴＬＬ、通常は増殖が遅い慢性ＡＴＬＬ、及び最も増殖が遅い型であるくすぶり型ＡＴＬＬがある。
【００５９】
腸症型Ｔ細胞リンパ腫（ＥＡＴＬ）は、腸に現れる非常に稀なＴ細胞リンパ腫のサブタイプであり、セリアック病と強い関連性がある。ＥＡＴＬには２種の型、すなわち、１型、古典的ＥＡＴＬ、及び２型、単形性上皮向性腸管Ｔ細胞リンパ腫とも呼ばれる単形性ＥＡＴＬがある。
【００６０】
肝脾Ｔ細胞リンパ腫（ＨＳＴＬ）は、細胞傷害性Ｔ細胞に由来する稀な節外性かつ全身性新生物である。ＨＳＬＴには、２種の型、すなわち、ガンマ－デルタ（γδ）Ｔ細胞受容体型及びアルファ－ベータ（αβ）型がある。別のγδＴ細胞リンパ腫である原発性皮膚γδＴ細胞リンパ腫（ＰＣＧＤ－ＴＣＬ）がある。これらのリンパ腫は、他のほとんどのＴＣＬと侵攻性の経過及び不良な予後を共有する。
【００６１】
Ｔ細胞リンパ芽球性リンパ腫（Ｔ－ＬＢＬ）は増殖が速く、ほとんどの場合小児期に診断される。
【００６２】
鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫は、一般的に鼻または上気道の内層に発生する、増殖が速いリンパ腫である。
【００６３】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は侵攻性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６４】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は緩徐進行性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６５】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は未成熟Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６６】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は成熟Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６７】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は結節性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６８】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、節外性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００６９】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は白血病性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７０】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、末梢性Ｔ細胞リンパ腫、末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、濾胞性Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞リンパ腫、腸症関連Ｔ細胞リンパ腫、成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫、Ｔ細胞白血病、鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、肝脾Ｔ細胞リンパ腫、及び皮膚Ｔ細胞リンパ腫から選択される。

【００７１】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７２】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は末梢性Ｔ細胞リンパ腫非特定型である。
【００７３】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７４】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は濾胞性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７５】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は未分化大細胞リンパ腫である。
【００７６】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は腸症関連Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７７】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は成人Ｔ細胞白血病／リンパ腫である。
【００７８】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は皮膚Ｔ細胞リンパ腫である。
【００７９】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫である。
【００８０】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、再発性もしくは難治性Ｔ細胞リンパ腫、または本明細書に記載される任意のサブタイプである。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、ＢＴＫ阻害剤、Ｂｃｌ－２阻害剤（例えば、ベネトクラクス）、及び／またはホスファチジルイノシトール３キナーゼ阻害剤（例えば、テナリシブ）による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗ＣＤ２０抗体、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）経路阻害剤、ベンダムスチン、ベリノスタット、ブレオマイシン、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、カルムスチン、シタラビン、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、エトポシド、ゲムシタビン、オキシプラチン、高用量ステロイド、レナリドミド、メルファラン、イキサゾミブ、フルダラビン、フェンレチニド、プララトレキサート、プレドニゾン、Ｒ－ＣＨＥＰ、リツキシマブ、ロミデプシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びＲＰ－６５３０の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、ＣＨＯＰ、ブレンツキシマブ＋リツキシマブ、リツキシマブ＋ＣＨＯＰ、ゲムシタビン＋オキシプラチン、ゲムシタビン、高用量ステロイド、ＢＥＡＭ、ＢＥＡＭ／Ｒ－ＣＨＥＰ、ＥＰＯＣＨ、ＡＢＶＤ、レナリドミド、イキサゾミブ、ボスチニブ、フェンレチニド、プララトレキサート、ロミデプシン、ベリノスタット、及びテナリシブなどのＰＩ３Ｋ阻害剤の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、ベリノスタット、ブレンツキシマブ、ベドチン、プララトレキサート、ロミデプシン、及びＰＩ３Ｋ阻害剤の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。
【００８１】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、第二選択治療、第三選択治療、第四選択治療、第五選択治療、第六選択治療、第七選択治療、第八選択治療、第九選択治療、第十選択治療、または第十一選択治療として投与される。
【００８２】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、Ｔ細胞リンパ腫を治療するため

の薬剤による前治療を受けていない（すなわち、治療未経験）
【００８３】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫はＴ細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は再発性または難治性Ｔ細胞非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は再発性または難治性末梢性Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、本明細書に記載されるＴ細胞リンパ腫の再発性または難治性サブタイプである。
【００８４】
いくつかの実施形態において、上記患者は濾胞が関与するＴ細胞リンパ腫を有する。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、濾胞が関与する本明細書に記載されるＴ細胞リンパ腫のサブタイプである。いくつかの実施形態において、上記患者は濾胞が関与するＡＩＴＬを有する。いくつかの実施形態において、上記患者は、濾胞が関与するＰＴＣＬ－ＮＯＳを有する。いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、濾胞が関与する本明細書に記載される再発性または難治性Ｔ細胞リンパ腫である。
【００８５】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、治療後にベースライン時の疾患から、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、少なくとも約７０％、少なくとも約８０％、または少なくとも約９０％縮小する。
【００８６】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブによる治療後に、上記患者の疾患は少なくとも安定する。「疾患が安定する」とは、セルデュラチニブによる治療（単独でのまたはリツキシマブなどの別の薬剤との併用での）に対する反応であって、当該リンパ腫の程度または重篤度が（例えば、実質的に）低下も上昇もしない上記反応をいう場合がある。いくつかの実施形態において、上記患者は、セルデュラチニブによる治療後に少なくとも部分奏効を得る。いくつかの実施形態において、上記患者は、セルデュラチニブによる治療後に完全奏効を得る。いくつかの実施形態において、上記患者のセルデュラチニブに対する奏効の持続期間は、少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約９ヶ月、または少なくとも約１２ヶ月である。いくつかの実施形態において、上記患者は、セルデュラチニブに対する奏効の持続期間が少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約９ヶ月、または少なくとも約１２ヶ月である、少なくとも部分奏効を得る。いくつかの実施形態において、上記患者は、セルデュラチニブに対する奏効の持続期間が少なくとも約２ヶ月、少なくとも約３ヶ月、少なくとも約４ヶ月、少なくとも約５ヶ月、少なくとも約６ヶ月、少なくとも約９ヶ月、または少なくとも約１２ヶ月である完全奏効を得る。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブによる治療を受けている上記患者の少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、または少なくとも約５０％の疾患は、少なくとも安定する。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブによる治療を受けている上記患者の少なくとも約３０％または少なくとも約４０％は、少なくとも部分奏効を得る。
【００８７】
いくつかの実施形態において、上記Ｔ細胞リンパ腫は、単形性上皮向性腸管Ｔ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記単形性上皮向性腸管Ｔ細胞リンパ腫は、治療後にベースライン時の疾患から、少なくとも約３０％、少なくとも約４０％、少なくとも約５０％、少なくとも約６０％、または少なくとも約９０％縮小する。
【００８８】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約３０ｍｇ～約９０ｍｇの日用量である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は、１日１回または２回投与される、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、または約７０ｍｇ～の日用量である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約３５ｍｇ、１日

２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約３０ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約２５ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約２０ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約３０ｍｇ、１日２回であり、約２５ｍｇ、１日２回まで低減される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約２０ｍｇ、１日２回までさらに低減される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は約１５ｍｇ、１日２回までさらに低減される。

【００８９】

いくつかの実施形態において、治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫（例えば、ＰＴＣＬ、ＰＴＣＬ－ＮＯＳ、ＡＬＣＬ、ＡＩＴＬ、ＣＴＣＬ、ＡＴＬＬ、ＥＡＴＬ、ＨＳＴＬ、Ｔ－ＬＢＬ、または鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含み、上記有効量が、１日当り約４０ｍｇ～約８０ｍｇのセルデュラチニブまたは対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である、上記方法が提供される。

【００９０】

いくつかの実施形態において、治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫（例えば、ＰＴＣＬ、ＰＴＣＬ－ＮＯＳ、ＡＬＣＬ、ＡＩＴＬ、ＣＴＣＬ、ＡＴＬＬ、ＥＡＴＬ、ＨＳＴＬ、Ｔ－ＬＢＬ、または鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含み、上記有効量が、投与当り約２０ｍｇ～約４０ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記有効量は、投与当り約３０ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、上記有効量は、投与当り約３５ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である。

【００９１】

いくつかの実施形態において、治療を必要とするヒト患者のＴ細胞リンパ腫（例えば、ＰＴＣＬ、ＰＴＣＬ－ＮＯＳ、ＡＬＣＬ、ＡＩＴＬ、ＣＴＣＬ、ＡＴＬＬ、ＥＡＴＬ、ＨＳＴＬ、Ｔ－ＬＢＬ、または鼻性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫）の治療方法であって、上記患者が、ＢＴＫ阻害剤、Ｂｃｌ－２阻害剤、及び／もしくはホスファチジルイノシトール３キナーゼ阻害剤による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性であり、上記方法が、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含み、上記有効量が、投与当り約２０ｍｇ～約４０ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記有効量は、投与当り約３０ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、上記有効量は、投与当り約３５ｍｇのセルデュラチニブを１日２回、または対応する量のセルデュラチニブの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施形態において、上記患者は、アルキル化剤、アントラサイクリン、抗ＣＤ２０抗体、Ｂ細胞受容体（ＢＣＲ）経路阻害剤、ベンダムスチン、ベリノスタット、ブレオマイシン、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、カルムスチン、シタラビン、シクロホスファミド、ダカルバジン、ドキソルビシン、エトポシド、ゲムシタビン、オキシプラチン、高用量ステロイド、レナリドミド、メルファラン、イキサゾミブ、フルダラビン、フェンレチニド、プララトレキサート、プレドニゾン、Ｒ－ＣＨＥＰ、リツキシマブ、ロミデプシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、及びＲＰ－６５３０の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＣＨＯＰ、ブレンツキシマブ＋リツキシマブ、リツ

キシマブ＋ＣＨＯＰ、ゲムシタビン＋オキシプラチン、ゲムシタビン、高用量ステロイド、ＢＥＡＭ、ＢＥＡＭ／Ｒ－ＣＨＥＰ、ＥＰＯＣＨ、ＡＢＶＤ、レナリドミド、イキサゾミブ、ボスチニブ、フェンレチニド、プララトレキサート、ロミデプシン、ベリノスタット、及びテナリシブなどのＰＩ３Ｋ阻害剤の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。いくつかの実施形態において、上記患者は、ベリノスタット、ブレンツキシマブ、ベドチン、プララトレキサート、ロミデプシン、及びＰＩ３Ｋ阻害剤の１種以上による治療の後に再発するか、または該治療に対して抵抗性である。

【００９２】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは食後または空腹時に投与される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、エソメプラゾール、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、デクスランソプラゾール、またはそれらの薬学的に許容される塩などのプロトンポンプ阻害剤と共に投与される。

【００９３】

リンパ腫の治療

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の、Ｍｃｌ－１、ＦＯＸＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、及びＳＯＣＳ３の１種以上を発現するリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、リンパ腫は、Ｍｃｌ－１、ＦＯＸＰ１、ＧＡＢ１、ＳＯＣＳ１、及びＳＯＣＳ３の１種以上を、ベースラインを越えて発現する。いくつかの実施形態において、ベースラインはリンパ腫のないヒトにおける発現レベルである。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＢ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＴ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。

【００９４】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＮＯＴＣＨ１、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＸＩＮ１、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＢ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＴ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、ＰＴＣＬ、ＦＬ、ＣＬＬ、またはＳＬＬである。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、及び／またはＡＸＩＮ１における変異の１種以上を有する。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、及びＦＡＴ４における変異の

１種以上を有する。

【００９５】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＮＯＴＣＨ１、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＸＩＮ１、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者の濾胞性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００９６】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＦＡＴ４、ＣＣＮＤ３、ＭＹＯＭ２、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、ＴＣＦ３、ＡＲＩＤ１Ａ、ＡＸＩＮ１、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者の濾胞性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００９７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、ＦＡＴ４、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及び／またはＴＹＫ２における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者の濾胞性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【００９８】

いくつかの実施形態において、上記患者は、ＢＣＬ２及び／またはＢＣＬ６における変異の１種以上をさらに有する。

【００９９】

いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫は再発性または難治性濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫は形質転換濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫は再発性または難治性形質転換濾胞性リンパ腫である。

【０１００】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＮＯＴＣＨ１、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、$TET2^{M66L}$）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、REL^{I354T}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、$HIST1H1E^{A47V}$）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（または有することが知られている）ヒト患者のリンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＢ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＴ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、マントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）、Ｂ細胞非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、末梢性Ｔ細胞リンパ腫（ＰＴＣＬ）、皮膚Ｔ細胞リンパ腫（ＣＴＣＬ）、辺縁帯リンパ腫、粘膜関連リンパ組織（ＭＡＬＴ）、またはワルデンストレームマクログロブリン血症（ＷＭ）である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、ＰＴＣＬ、ＦＬ、ＣＬＬ、またはＳＬＬである。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＴＥＴ２（例えば、$TET2^{M66L}$）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、$HIST1H1E^{A47V}$）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／またはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する

。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＴＰ５３、ＳＴＡＴ（例えば、ＳＴＡＴ６^{S86A}）、Ａ２０（例えば、Ａ２０^{Q150R}）及び／またはＡＴＭにおける変異の１種以上を有する。

【０１０１】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＮＯＴＣＨ１、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{M66L}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、ＲＥＬ^{I354T}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{A47V}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０１０２】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＳＥＴＤ２、ＳＩＧＬＥＣ１０、ＳＰＥＮ、ＰＣＬＯ、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{M66L}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＫＲＡＳ、ＲＥＬ（例えば、ＲＥＬ^{I354T}）、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{A47V}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０１０３】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とし、ＴＥＴ２（例えば、ＴＥＴ２^{M66L}）、ＭＫ１６７、ＦＡＴ３、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（例えば、ＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ^{A47V}）、ＫＭＴ２Ｃ、ＫＭＴ２Ｄ、及び／もしくはＳＦ３Ｂ１における変異の１種以上を有する（もしくは有することが知られている）ヒト患者の慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０１０４】

いくつかの実施形態において、上記患者は、ＳＹＫ、ＪＡＫ１、ＪＡＫ２、ＪＡＫ３、ＴＹＫ２、ＴＰ５３、ＳＴＡＴ（例えば、ＳＴＡＴ６^{S86A}）、Ａ２０（例えば、Ａ２０^{Q150R}）、及び／またはＡＴＭにおける変異の１種以上をさらに有する。

【０１０５】

いくつかの実施形態において、上記患者は、ＥＰ３００、ＴＰ５３、及び／またはＢＴＫにおける変異を有していない。いくつかの実施形態において、上記患者は、ＥＰ３００^{S697R}、ＥＰ３００^{C1247F}、ＴＰ５３^{N285K}、ＴＰ５３^{R273C}、及び／またはＢＴＫ^{C481S}を有していない。

【０１０６】

いくつかの実施形態において、上記ＣＬＬまたはＳＬＬは、再発性もしくは難治性ＣＬＬまたはＳＬＬである。

【０１０７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のリンパ腫（本明細書に記載される）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のＭｃｌ－１阻害剤または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０１０８】

いくつかの実施形態において、Ｍｃｌ－１阻害剤は、Ｓ６３８４５、ＭＩＫ６６５、４８３－ＬＭ、ＡＺＤ５９９１、ＡＭＧ１７６、またはＳｔｒｕｃｔｕｒｅ－Ｇｕｉｄｅｄ

Ｄｅｓｉｇｎ ｏｆ ａ Ｓｅｒｉｅｓ ｏｆ ＭＣＬ－１ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｗｉｔｈ Ｈｉｇｈ Ａｆｆｉｎｉｔｙ ａｎｄ Ｓｅｌｅｃｔｉｖｉｔｙ，Ｂｒｕｎｃｋｏ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．，２０１５，５８（５）：２１８０－２１９４，Ｓｍａｌｌ Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｍｃｌ－１ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｆｏｒ ｔｈｅ Ｔｒｅａｔｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ，Ｂｅｌｍａｒ，ｅｔ ａｌ．，Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．Ｔｈｅｒ．，２０１５，１４５：７６－８４、もしくはＳｍａｌｌ－Ｍｏｌｅｃｕｌｅ Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒｓ ｏｆ ｔｈｅ Ｍｃｌ－１ Ｏｎｃｏｐｒｏｔｅｉｎ，Ｃｈｅｎ，ｅｔ ａｌ．，Ａｕｓｔｉｎ Ｊ．Ａｎａｌ．Ｐｈａｒｍ．Ｃｈｅｍ．，２０１４，１（３）（それらは本記載をもってそれらの全体が援用される）に記載される化合物である。

【０１０９】

いくつかの実施形態において、Ｍｃｌ－１阻害剤の有効量は、約０．０１～２００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、約０．０１及び１５０ｍｇ／ｋｇが投与されてもよい。他の実施形態において、０．０５～１００ｍｇ／ｋｇの用量が投与されてもよい。上記日用量は、１日当りに投与されるＭｃｌ－１阻害剤の総量として記述される。Ｍｃｌ－１阻害剤の日用量は、約０．１ｍｇ～２，０００ｍｇ／日、約１～２，０００ｍｇ／日、約１～１，０００ｍｇ／日、約１～５００ｍｇ／日、約１０～１５０ｍｇ／日、約１～１００ｍｇ／日、約１～５０ｍｇ／日、約５～１００ｍｇ／日、約１０～１２５ｍｇ／日、約１０～１００ｍｇ／日、または約５～２００ｍｇ／日であってよい。Ｍｃｌ－１阻害剤の日用量は、すべて１回で（１日１回）、または数回、例えば１日を通して２回、３回、４回、５回、もしくはそれを超える回数で投与されてもよい。

【０１１０】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者のリンパ腫（本明細書に記載される）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物、及び有効量のリツキシマブ（例えば、ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、ＭＡＢＴＨＥＲＡ（登録商標）、ＺＹＴＵＸ（登録商標））を上記患者に投与することを含む、上記方法が提供される。

【０１１１】

いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は再発性または難治性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＢ細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｂ細胞リンパ腫はホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記Ｂ細胞リンパ腫は非ホジキンリンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、Ｂ細胞慢性リンパ性白血病（Ｂ－ＣＬＬ）（慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）としても知られている）である。いくつかの実施形態において、上記Ｂ細胞リンパ腫は小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はびまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬまたはＤＬＢＬ）である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）、形質転換濾胞性リンパ腫（ｔＦＬ）、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）、及びマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）からなる群より選択される。

【０１１２】

いくつかの実施形態において、上記リンパ腫は濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記リンパ腫はＰＴＣＬである。いくつかの実施形態において、リツキシマブは、ＰＴＣＬを有するヒト患者におけるウイルス感染症を管理するために同時投与される。

【０１１３】

いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は約０．０１～２００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、約０．０１及び１５０ｍｇ／ｋｇのリツキシマブが投与されてもよい。他の実施形態において、０．０５～１００ｍｇ／ｋｇの用量のリツ

キシマブが投与されてもよい。上記用量は、期間当りに投与されるリツキシマブの総量として記述される。リツキシマブの用量は、約０．１ｍｇ～２，０００ｍｇ／期間、約１～２，０００ｍｇ／期間、約１～１，０００ｍｇ／期間、約１～５００ｍｇ／期間、約１０～１５０ｍｇ／期間、約１～１００ｍｇ／期間、約１～５０ｍｇ／期間、約５～１００ｍｇ／期間、約１０～１２５ｍｇ／期間、約１０～１００ｍｇ／期間、または約５～２００ｍｇ／期間であってよい。リツキシマブの用量は、すべて１回で（期間あたり１回）、または数回、例えば上記期間を通して２回、３回、４回、５回、もしくはそれを超える回数で投与されてもよい。いくつかの実施形態において、上記期間は、（約）毎日、（約）２日毎、（約）３日毎、（約）４日毎、（約）５日毎、（約）６日毎、（約）毎週、（約）２週間毎、（約）３週間毎、（約）４週間毎、（約）１ヶ月毎、（約）２ヶ月毎、（約）３ヶ月毎、（約）４ヶ月毎、（約）５ヶ月毎、（約）６ヶ月毎、（約）７ヶ月毎、（約）８ヶ月毎、（約）９ヶ月毎、（約）１０ヶ月毎、（約）１１ヶ月毎、（約）毎年、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。

【０１１４】

用量

セルデュラチニブ投与の種々のレジメンを用いてもよい。例えば、セルデュラチニブは、１日１回投与または１日複数回投与のレジメンとして投与してもよい。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、１日に１回、２回、３回、または４回投与される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、１日１回または１日２回投与される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは経口投与される。

【０１１５】

本明細書に記載のセルデュラチニブの具体的な量は、セルデュラチニブ遊離塩基、すなわち式Ｉの化合物の量をいう。ただし、セルデュラチニブの薬学的に許容される塩、共結晶、もしくは溶媒和物、またはそれらの混合物を、記載された量のセルデュラチニブを与える量で投与してもよいことが理解されよう。セルデュラチニブの薬学的に許容される塩の例としては、セルデュラチニブ酢酸塩、セルデュラチニブアジピン酸塩、セルデュラチニブアルギン酸塩、セルデュラチニブアスパラギン酸塩、セルデュラチニブ安息香酸塩、セルデュラチニブベンゼンスルホン酸塩、セルデュラチニブ重硫酸塩、セルデュラチニブ酪酸塩、セルデュラチニブクエン酸塩、セルデュラチニブ樟脳酸塩、セルデュラチニブ樟脳スルホン酸塩、セルデュラチニブシクロペンタンプロピオン酸塩、セルデュラチニブジグルコン酸塩、セルデュラチニブドデシル硫酸塩、セルデュラチニブエタンスルホン酸塩、セルデュラチニブエジシル酸塩、セルデュラチニブフマル酸塩、セルデュラチニブルコヘプタン酸塩、セルデュラチニブグリセロリン酸塩、セルデュラチニブヘミ硫酸塩、セルデュラチニブヘプタン酸塩、セルデュラチニブヘキサン酸塩、セルデュラチニブ塩酸塩、セルデュラチニブビス塩酸塩、セルデュラチニブ臭化水素酸塩、セルデュラチニブヨウ化水素酸塩、セルデュラチニブ２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、セルデュラチニブ乳酸塩、セルデュラチニブマレイン酸塩、セルデュラチニブメタンスルホン酸塩、セルデュラチニブビスメタンスルホン酸塩、セルデュラチニブ２－ナフタレンスルホン酸塩、セルデュラチニブナフタレン二硫酸塩、セルデュラチニブニコチン酸塩、セルデュラチニブシュウ酸塩、セルデュラチニブパモ酸塩、セルデュラチニブペクチン酸塩、セルデュラチニブ過硫酸塩、セルデュラチニブ３－フェニルプロピオン酸塩、セルデュラチニブピクリン酸塩、セルデュラチニブピバリン酸塩、セルデュラチニブプロピオン酸塩、セルデュラチニブコハク酸塩、セルデュラチニブ酒石酸塩、セルデュラチニブチオシアン酸塩、セルデュラチニブトシル酸塩、セルデュラチニブウンデカン酸塩、セルデュラチニブハロゲン化水素酸塩（例えば、セルデュラチニブ塩酸塩及びセルデュラチニブ臭化水素酸塩）、セルデュラチニブ硫酸塩、セルデュラチニブリン酸塩、セルデュラチニブ硝酸塩、セルデュラチニブスルファミン酸塩、セルデュラチニブマロン酸塩、セルデュラチニブサリチル酸塩、セルデュラチニブメチレン－ビス－ｂ－ヒドロキシナフトエ酸塩、セルデュラチニブゲンチジン酸塩、セルデュラチニブイセチオン酸塩、セルデュラチニブジ－ｐ－トルオイル酒石酸塩、セルデュラチニブエタンスルホン酸塩、セルデュラチニブシクロヘキシルスルフ

ァミン酸塩、セルデュラチニブキナ酸塩などの、無機酸または有機酸に由来するセルデュラチニブの薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１１６】

セルデュラチニブまたはその塩は、非溶媒和の形態のみならず、水和の形態を含む溶媒和の形態で投与されてもよく、または別の化合物と共結晶を形成していてもよい。「水和物」とは、水分子と溶質の分子またはイオンとの結合によって形成される複合体をいう。「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの結合によって形成される複合体をいう。上記溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であってもよい。溶媒和物は、水和物、半水和物、チャネル型水和物などを包含することを意図する。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０１１７】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは塩酸塩（セルデュラチニブＨＣｌ）として投与される。いくつかの実施形態において、上記セルデュラチニブＨＣｌは結晶形態である。いくつかの実施形態において、上記セルデュラチニブＨＣｌは、Ｃｕ－Ｋα放射を用いた回折計で測定した、８．７、１５．９、及び２０．０°の２θ（それぞれ±０．２°の２θ）のピークを含む粉末Ｘ線回折図によって特徴付けられる結晶形態（セルデュラチニブＨＣｌ形態Ｉ）である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブＨＣｌ形態Ｉは、１１．５、２２．５、及び２５．５°の２θ（それぞれ±０．２°の２θ）における１つ以上のピークによってさらに特徴付けられる。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブＨＣｌ形態Ｉは、約２８８℃で開始する吸熱を含む示差走査熱量測定曲線によってさらに特徴付けられる。

【０１１８】

より良好な有効性を達成するためには、セルデュラチニブの定常状態血漿最小濃度（SSC_{min}）が重要であることが見出された。本明細書に記載の用量などの所与の用量では、異なる患者において異なるSSC_{min}が生じることが見出され、異なる疾患においてより良好な効力を達成するために必要なSSC_{min}もまた異なることが見出された。したがって、特定の疾患に合わせて調整された、個々の患者において十分であるが過剰ではないSSC_{min}を達成する個々の患者に合せた用量によって、副作用が最少化しつつ奏効が最大化することとなる。

【０１１９】

いくつかの実施形態において、治療有効量は１日当り少なくとも約５ｍｇのセルデュラチニブである。いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、少なくとも１日当り約１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、または１００ｍｇのセルデュラチニブである。いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、投与当り少なくとも約１０、２０、３０、４０、または５０ｍｇのセルデュラチニブである。いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、投与当り少なくとも約１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、または３５ｍｇのセルデュラチニブであり、これが１日２回投与される。

【０１２０】

いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、１日当り約１００ｍｇ以下、９５ｍｇ以下、９０ｍｇ以下、８５ｍｇ以下、８０ｍｇ以下、または７５ｍｇ以下のセルデュラチニブである。いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、投与当り約９０ｍｇ以下、８０ｍｇ以下、７０ｍｇ以下、６０ｍｇ以下、５５ｍｇ以下、または５０ｍｇ以下のセルデュラチニブである。いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、投与当り４５ｍｇ以下、４０ｍｇ以下、３５ｍｇ以下、または３０ｍｇ以下のセルデュラチニブであり、これが１日２回投与される。

【０１２１】

いくつかの実施形態において、上記治療有効量は、１日当り約１０ｍｇ～２００ｍｇ、

約１０ｍｇ～１５０ｍｇ、約２５ｍｇ～１５０ｍｇ、約２５～１２０ｍｇ、３０ｍｇ～１１０ｍｇ、約５０～１２０ｍｇ、約３０～８０ｍｇ、５０ｍｇ～８０ｍｇ、約４０～５０ｍｇ、または約８０～１００ｍｇのセルデュラチニブである。

【０１２２】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの日用量は、約３０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、または１５０ｍｇである。

【０１２３】

いくつかの実施形態において、約３０ｍｇ～約８０ｍｇのセルデュラチニブが１日１回投与される。いくつかの実施形態において、上記有効量は、約４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、または７０ｍｇのセルデュラチニブであり、これが１日１回投与される。

【０１２４】

いくつかの実施形態において、上記有効量は、投与当たり約１５ｍｇ～約６５ｍｇ、約２５ｍｇ～約５０ｍｇ、約２５ｍｇ～約４０ｍｇ、約３０ｍｇ～約４０ｍｇ、または約４０ｍｇ～約５０ｍｇのセルデュラチニブであり、これが１日２回投与される。いくつかの実施形態において、約２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、または６０ｍｇのセルデュラチニブが１日２回投与される。いくつかの実施形態において、約４５ｍｇのセルデュラチニブが１日２回投与される。いくつかの実施形態において、約３５ｍｇのセルデュラチニブが１日２回投与される。

【０１２５】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は、１日に約１０ｍｇ～約４５ｍｇである。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は、約１５ｍｇ～約３０ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブの有効量は、約１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、または３０ｍｇ、１日２回である。

【０１２６】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、（約、少なくとも、もしくは最大で）５回、６回、７回、８回、９回、１０回、２０回、３０回、４０回、５０回、６０回、７０回、８０回、９０回、１００回、またはこれらの値の任意の２つの間の回数もしくは回数の範囲で投与される。

【０１２７】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の濾胞性リンパ腫または非ホジキンリンパ腫（ｉＮＨＬ）の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与して、上記患者において約０．０５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記方法によって、治療を受けた患者において少なくとも部分奏効が達成される。

【０１２８】

いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫は再発性または難治性濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫形質転換濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記濾胞性リンパ腫は再発性または難治性形質転換濾胞性リンパ腫である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物は、ＦＬ患者に少なくとも３０週間、または少なくとも４０週間、または少なくとも５０週間投与される。

【０１２９】

いくつかの実施形態において、本明細書では、治療を必要とするヒト患者の、辺縁帯リンパ腫、ワルデンストレームマクログロブリン血症、慢性リンパ性白血病、または小リンパ球性リンパ腫の治療方法であって、有効量のセルデュラチニブまたは薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物を上記患者に投与して、上記患者において約０．０

５μＭ～約３μＭの定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度を達成及び維持することを含む、上記方法が提供される。いくつかの実施形態において、上記方法によって、治療を受けた患者において少なくとも部分奏効が達成される。いくつかの実施形態において、上記辺縁帯リンパ腫は再発性または難治性辺縁帯リンパ腫である。いくつかの実施形態において、上記ワルデンストレームマクログロブリン血症は再発性または難治性ワルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、上記慢性リンパ性白血病または小リンパ球性リンパ腫は、再発性または難治性慢性リンパ性白血病または小リンパ球性リンパ腫である。

【０１３０】

いくつかの実施形態において、上記ヒト患者において達成及び維持される定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度は約０．７μＭ～約３μＭである。いくつかの実施形態において、上記ヒト患者において達成及び維持される定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度は約０．０５μＭ～約０．５μＭである。いくつかの実施形態において、上記ヒト患者において達成される定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度は、（約、少なくとも、もしくは最大で）０．００１μＭ、０．００２μＭ、０．００３μＭ、０．００４μＭ、０．００５μＭ、０．００６μＭ、０．００７μＭ、０．００８μＭ、０．００９μＭ、０．０１μＭ、０．０２μＭ、０．０３μＭ、０．０４μＭ、０．０５μＭ、０．０６μＭ、０．０７μＭ、０．０８μＭ、０．０９μＭ、０．１μＭ、０．１μＭ、０．２μＭ、０．３μＭ、０．４μＭ、０．５μＭ、０．６μＭ、０．７μＭ、０．８μＭ、０．９μＭ、１．０μＭ、１．１μＭ、１．２μＭ、１．３μＭ、１．４μＭ、１．５μＭ、１．６μＭ、１．７μＭ、１．８μＭ、１．９μＭ、２．０μＭ、２．１μＭ、２．２μＭ、２．３μＭ、２．４μＭ、２．５μＭ、２．６μＭ、２．７μＭ、２．８μＭ、２．９μＭ、３．０μＭ、３．１μＭ、３．２μＭ、３．３μＭ、３．４μＭ、３．５μＭ、３．６μＭ、３．７μＭ、３．８μＭ、３．９μＭ、４．０μＭ、４．１μＭ、４．２μＭ、４．３μＭ、４．４μＭ、４．５μＭ、４．６μＭ、４．７μＭ、４．８μＭ、４．９μＭ、５．０μＭ、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲である。

【０１３１】

いくつかの実施形態において、上記方法によって、治療を受けた患者のリンパ節が少なくとも３０％縮小する。いくつかの実施形態において、上記方法によって、治療を受けた患者のリンパ節が少なくとも４０％縮小する。いくつかの実施形態において、治療を受けた患者のリンパ節が少なくとも５０％縮小する。

【０１３２】

定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度は、本明細書に記載されるかまたは当技術分野で公知の方法によって測定することができる。いくつかの実施形態において、上記患者の定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度は、セルデュラチニブが当該患者に１日、２日間、３日間、または１週間投与された後に測定される。いくつかの実施形態において、上記患者に投与される用量は、定常状態最小血漿セルデュラチニブ濃度が所望の範囲内となるように調整される。

【０１３３】

患者

本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、セルデュラチニブではない薬物に対する耐性を有する。これらの薬物の非限定的な例は、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、フルダラビン（フルダラビンリン酸エステル、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）、トファシチニブ、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤である。化学療法剤の他の非限定的な例としては、アルキル化剤、細胞骨格破壊剤、エポチオロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼＩの阻害剤、トポイソメラーゼＩＩの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬剤、レチノイド、ビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３４】
本明細書に記載の方法のいくつかの実施形態において、上記患者は、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、または血液がんの治療に使用される別の化学療法剤に対する耐性を有する。いくつかの実施形態において、上記患者は、イブルチニブ、イデラリシブ、トファシチニブ、フルダラビン（フルダラビンリン酸エステル、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、またはＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）からなる群より選択される薬物に対する耐性を有する。いくつかの実施形態において、上記患者はイブルチニブに対する耐性を有する。

【０１３５】
いくつかの実施形態において、上記患者には過去に、血液癌を治療するための薬物が投与されていた。上記薬物の非限定的な例としては、アルキル化剤、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、リツキシマブ、白金系薬物、代謝拮抗剤、イブルチニブ、イデラリシブ、トファシチニブ、フルダラルビン（フルダラビンリン酸エステル、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、ＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）、及び血液がんの治療に使用される他の薬剤が挙げられる。

【０１３６】
化学療法剤の他の非限定的な例としては、細胞骨格破壊剤、エポチオロン、ヒストンデアセチラーゼ阻害剤、トポイソメラーゼＩの阻害剤、トポイソメラーゼＩＩの阻害剤、ヌクレオチド類似体及び前駆体類似体、抗生物質、白金系薬剤、レチノイド、ビンカアルカロイド、またはそれらの組み合わせが挙げられる。

【０１３７】
いくつかの実施形態において、上記患者には、アルキル化剤、抗ＣＤ２０抗体、ＢＣＬ－２阻害剤、ＢＴＫ阻害剤、Ｐ１３Ｋδ阻害剤、白金系薬物、代謝拮抗剤、アントラサイクリン、ＢＣＲ経路阻害剤、及び血液癌の治療に使用されるその他の薬剤からなる群より選択される薬物が投与されていた。いくつかの実施形態において、上記薬物は、リツキシマブ、イブルチニブ、イデラリシブ、トファシチニブ、フルダラルビン（フルダラビンリン酸エステル、ＦＬＵＤＡＲＡ（登録商標））、またはＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）である。いくつかの実施形態において、上記薬物は、Ｒ－ＣＨＯＰ（リツキシマブ；シクロホスファミド；ドキソルビシン塩酸塩；（ビンクリスチン）；プレドニゾン）である。いくつかの実施形態において、上記薬物は、Ｒ－ＣＶＰ（リツキシマブ；シクロホスファミド；ビンクリスチン；プレドニゾン）である。いくつかの実施形態において、上記薬物はベバシズマブである。いくつかの実施形態において、上記薬物は、フルダラビンとリツキシマブの併用、ベンダムスチンとリツキシマブの併用、またはベバシズマブとリツキシマブの併用である。

【０１３８】
特定の実施形態において、上記患者は６０歳以上であり、第一選択がん治療後に再発している。特定の実施形態において、上記患者は１８歳以上であり、第二選択がん治療後に再発しているかまたは抵抗性である。特定の実施形態において、上記患者は、６０歳以上であり、第一選択がん治療に対して原発性抵抗性である。特定の実施形態において、上記患者は７０歳以上であり、前治療を受けていない。特定の実施形態において、上記患者は７０歳以上であり、がん治療の恩恵を受ける適格性がない、及び／またはその可能性が低い。

【０１３９】
３．併用療法剤
一実施形態において、上記治療方法は、有効量の、上記癌の治療に有用な化学療法剤などの別の薬剤の投与をさらに含んでいてもよい。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは、有効量の上記別の薬剤または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物と同時投与される（同時にまたは逐次的に）。いくつかの実施形態において、上

記別の薬剤は化学療法剤である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤は、Ｍｃｌ－１阻害剤である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤はリツキシマブである。いくつかの実施形態において、上記薬剤はセルデュラチニブと同時にまたは逐次的に同時投与される。

【０１４０】

本開示の化合物は、がんなどの疾患の治療のための、１種以上の他の酵素／タンパク質／受容体の阻害剤と併用してもよい。がんの例としては、固形腫瘍及び血液癌などの液体腫瘍が挙げられる。例えば、本開示の化合物は、がんの治療用の、以下のキナーゼ、すなわち、Ａｋｔ１、Ａｋｔ２、Ａｋｔ３、ＴＧＦβＲ、ＰＫＡ、ＰＫＧ、ＰＫＣ、ＣａＭキナーゼ、ホスホリラーゼキナーゼ、ＭＥＫＫ、ＥＲＫ、ＭＡＰＫ、ｍＴＯＲ、ＥＧＦＲ、ＨＥＲ２、ＨＥＲ３、ＨＥＲ４、ＩＮＳ－Ｒ、ＩＧＦ－１Ｒ、ＩＲ－Ｒ、ＰＤＧＦαＲ、ＰＤＧＦβＲ、ＣＳＦＩＲ、ＫＩＴ、ＦＬＫ－ＩＩ、ＫＤＲ／ＦＬＫ－１、ＦＬＫ－４、ｆｌｔ－１、ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、ＦＧＦＲ４、ｃ－Ｍｅｔ、Ｒｏｎ、Ｓｅａ、ＴＲＫＡ、ＴＲＫＢ、ＴＲＫＣ、ＦＬＴ３、ＶＥＧＦＲ／Ｆｌｔ２、Ｆｌｔ４、ＥｐｈＡ１、ＥｐｈＡ２、ＥｐｈＡ３、ＥｐｈＢ２、ＥｐｈＢ４、Ｔｉｅ２、Ｓｒｃ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｇｒ、Ｂｔｋ、Ｆａｋ、ＳＹＫ、ＦＲＫ、ＪＡＫ、ＡＢＬ、ＡＬＫ、及びＢ－Ｒａｆの１種以上の阻害剤と併用されてもよい。

【０１４１】

いくつかの実施形態において、本開示の化合物を、１種以上の以下のがん治療用の阻害剤と組み合わせてもよい。がんの治療のために本開示の化合物と組み合わせてもよい阻害剤の非限定的な例としては、ＦＧＦＲ阻害剤（ＦＧＦＲ１、ＦＧＦＲ２、ＦＧＦＲ３、もしくはＦＧＦＲ４、例えば、ＡＺＤ４５４７、ＢＡＹ１１８７９８２、ＡＲＱ０８７、ＢＧＪ３９８、ＢＩＢＦ１１２０、ＴＫ１２５８、ルシタニブ、ドビチニブ、ＴＡＳ－１２０、ＪＮＪ－４２７５６４９３、Ｄｅｂｉｏｌ３４７、ＩＮＣＢ５４８２８、ＩＮＣＢ６２０７９、及びＩＮＣＢ６３９０４）、ＪＡＫ阻害剤（ＪＡＫ１及び／もしくはＪＡＫ２、例えば、ルクソリチニブ、バリシチニブ、もしくＩＮＣＢ３９１１０）、ＩＤＯ阻害剤（例えば、エパカドスタット及びＮＬＧ９１９）、ＬＳＤ１阻害剤（例えば、ＧＳＫ２９７９５５２、ＩＮＣＢ５９８７２、及びＩＮＣＢ６０００３）、ＴＤＯ阻害剤、ＰＩ３Ｋデルタ阻害剤（例えば、ＩＮＣＢ５０７９７及びＩＮＣＢ５０４６５）、ＰＩ３Ｋ－ガンマ選択的阻害剤などのＰＩ３Ｋガンマ阻害剤、ＣＳＦ１Ｒ阻害剤（例えば、ＰＬＸ３３９７及びＬＹ３０２２８５５）、ＴＡＭ受容体チロシンキナーゼ（Ｔｙｒｏ－３、Ａｘｌ、及びＭｅｒ）、血管新生阻害剤、インターロイキン受容体阻害剤、ブロモ及び余剰末端ファミリーメンバー阻害剤（例えば、ＯＴＸ０１５、ＣＰＩ－０６１０、ＩＮＣＢ５４３２９、及びＩＮＣＢ５７６４３などのブロモドメイン阻害剤もしくはＢＥＴ阻害剤）、ならびにアデノシン受容体アンタゴニスト、またはそれらの組み合わせが挙げられる。パノビノスタット及びボリノスタットなどのＨＤＡＣの阻害剤。オナルツムズマブ（ｏｎａｒｔｕｍｚｕｍａｂ）、チバントニブ（ｔｉｖａｎｔｎｉｂ）、及びＩＮＣ－２８０などのｃ－Ｍｅｔの阻害剤。イブルチニブなどのＢＴＫの阻害剤。ラパマイシン、シロリムス、テムシロリムス、及びエベロリムスなどのｍＴＯＲの阻害剤。ベムラフェニブ及びダブラフェニブなどのＲａｆの阻害剤。トラメチニブ、セルメチニブ、及びＧＤＣ－０９７３などのＭＥＫの阻害剤。Ｈｓｐ９０の阻害剤（例えば、タネスピマイシン）、サイクリン依存性キナーゼの阻害剤（例えば、パルボシクリブ）、ＰＡＲＰの阻害剤（例えば、オラパリブ）、及びＰｉｍキナーゼの阻害剤（ＬＧＨ４４７、ＩＮＣＢ０５３９１４、及びＳＧＩ－１７７６）の阻害剤もまた、本開示の化合物と併用してよい。

【０１４２】

本開示の化合物は１以上の免疫チェックポイント阻害剤と併用してもよい。例示的な免疫チェックポイント阻害剤としては、ＣＤ２０、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ３９、ＣＤ４０、ＣＤ１２２、ＣＤ９６、ＣＤ７３、ＣＤ４７、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、ＣＳＦ１Ｒ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋデルタ、ＰＩ３Ｋガンマ、ＴＡＭ、アルギナーゼ、ＣＤ１３７（４－１ＢＢとしても知られる）、ＩＣＯＳ、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴ

ＬＡ－４、ＬＡＧ３、ＴＩＭ３、ＶＩＳＴＡ、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、及びＰＤ－Ｌ２などの免疫チェックポイント分子に対する阻害剤が挙げられる。いくつかの実施形態において、上記免疫チェックポイント分子は、ＣＤ２７、ＣＤ２８、ＣＤ４０、ＩＣＯＳ、ＯＸ４０、ＧＩＴＲ、及びＣＤ１３７から選択される刺激性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、上記免疫チェックポイント分子は、Ａ２ＡＲ、Ｂ７－Ｈ３、Ｂ７－Ｈ４、ＢＴＬＡ、ＣＴＬＡ－４、ＩＤＯ、ＫＩＲ、ＬＡＧ３、ＰＤ－１、ＴＩＭ３、及びＶＩＳＴＡから選択される抑制性チェックポイント分子である。いくつかの実施形態において、本明細書で提供される化合物は、ＫＩＲ阻害剤、ＴＩＧＩＴ阻害剤、ＬＡＩＲ１阻害剤、ＣＤ１６０阻害剤、２Ｂ４阻害剤、及びＴＧＦＲベータ阻害剤から選択される１種以上の薬剤と併用してもよい。

【０１４３】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、抗ＰＤ１抗体、抗ＰＤ－Ｌ１抗体、または抗ＣＴＬＡ－４抗体である。

【０１４４】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＰＤ－１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１モノクローナル抗体は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ（ＭＫ－３４７５としても知られる）、ピジリズマブ、ＳＨＲ－１２１０、ＰＤＲ００１、またはＡＭＰ－２２４である。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１モノクローナル抗体はニボルマブまたはペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体はペンブロリズマブである。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－１抗体はＳＨＲ－１２１０である。

【０１４５】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＰＤ－Ｌ１の阻害剤、例えば、抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体は、ＢＭＳ－９３５５５９、ＭＥＤＩ４７３６、ＭＰＤＬ３２８０Ａ（ＲＧ７４４６としても知られる）、またはＭＳＢ００１０７１８Ｃである。いくつかの実施形態において、上記抗ＰＤ－Ｌ１モノクローナル抗体はＭＰＤＬ３２８０ＡまたはＭＥＤＩ４７３６である。

【０１４６】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＣＴＬＡ－４の阻害剤、例えば、抗ＣＴＬＡ－４抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＣＴＬＡ－４抗体はイピリムマブである。

【０１４７】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＣＳＦ１Ｒの阻害剤、例えば、抗ＣＳＦ１Ｒ抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＣＳＦ１Ｒ抗体はＩＭＣ－ＣＳ４またはＲＧ７１５５である。

【０１４８】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＬＡＧ３の阻害剤、例えば、抗ＬＡＧ３抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＬＡＧ３抗体は、ＢＭＳ－９８６０１６、ＬＡＧ５２５、ＩＭＰ３２１、またはＧＳＫ２８３１７８１である。

【０１４９】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＧＩＴＲの阻害剤、例えば、抗ＧＩＴＲ抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＧＩＴＲ抗体は、ＴＲＸ５１８、ＭＫ－４１６６、ＭＫ１２４８、ＢＭＳ－９８６１５６、ＭＥＤＩ１８７３、またはＧＷＮ３２３である。

【０１５０】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＯＸ４０の阻害剤、例えば、抗ＯＸ４０抗体またはＯＸ４０Ｌ融合タンパク質である。いくつかの実

施形態において、上記抗ＯＸ４０抗体は、ＭＥＤＩ０５６２、ＭＥＤＩ６４６９、ＭＯＸＲ０９１６、ＰＦ－０４５１８６００、またはＧＳＫ３１７４９９８である。いくつかの実施形態において、上記ＯＸ４０Ｌ融合タンパク質はＭＥＤＩ６３８３である。

【０１５１】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＴＩＭ３の阻害剤、例えば、抗ＴＩＭ３抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＴＩＭ３抗体はＭＢＧ－４５３である。

【０１５２】

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント分子の上記阻害剤は、ＣＤ２０の阻害剤、例えば、抗ＣＤ２０抗体である。いくつかの実施形態において、上記抗ＣＤ２０抗体はオビヌツズマブまたはリツキシマブである。

【０１５３】

いくつかの実施形態において、本発明の化合物は１種以上の代謝酵素阻害剤と併用してもよい。いくつかの実施形態において、上記代謝酵素阻害剤は、ＩＤＯ１、ＴＤＯ、またはアルギナーゼの阻害剤である。ＩＤＯ１阻害剤の例としてはエパカドスタット及びＮＧＬ９１９が挙げられる。アルギナーゼ阻害剤の例はＣＢ－１１５８である。

【０１５４】

本開示の化合物は二重特異性抗体と併用してもよい。いくつかの実施形態において、上記二重特異性抗体の１種のドメインは、ＰＤ－１、ＰＤ－Ｌ１、ＣＴＬＡ－４、ＧＩＴＲ、ＯＸ４０、ＴＩＭ３、ＬＡＧ３、ＣＤ１３７、ＩＣＯＳ、ＣＤ３、またはＴＧＦβ受容体を標的とする。

【０１５５】

本開示の化合物は、１種以上の、がんなどの疾患の治療用の薬剤と併用してもよい。いくつかの実施形態において、上記薬剤は、アルキル化剤、プロテアソーム阻害剤、コルチコステロイド、または免疫調節剤である。アルキル化剤の例としては、ベンダムスチン、ナイトロジェンマスタード、エチレンイミン誘導体、アルキルスルホナート、ニトロソ尿素及びトリアゼン、ウラシルマスタード、クロルメチン、シクロホスファミド（Ｃｙｔｏｘａｎ（商標））、イホスファミド、メルファラン、クロラムブシル、ピポブロマン、トリエチレンメラミン、トリエチレンチオホスホラミン、ブスルファン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ダカルバジン、及びテモゾロミドが挙げられる。いくつかの実施形態において、上記プロテアソーム阻害剤はカルフィルゾミブである。いくつかの実施形態において、上記コルチコステロイドはデキサメタゾン（ＤＥＸ）である。いくつかの実施形態において、上記免疫調節剤はレナリドミド（ＬＥＮ）またはポマリドマイド（ＰＯＭ）である。

【０１５６】

本開示の化合物はさらに、例えば、化学療法、放射線療法、腫瘍標的療法、アジュバント療法、免疫療法、または外科手術による他のがんの治療方法と併用してもよい。免疫療法の例としては、サイトカイン治療（例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２）、ＣＲＳ－２０７免疫療法、がんワクチン、モノクローナル抗体、養子Ｔ細胞移入、腫瘍溶解性ウイルス療法、及びサリドマイドまたはＪＡＫ１／２阻害剤などを含む免疫調節小分子が挙げられる。上記化合物は、化学療法剤などの１種以上の抗がん剤との併用で投与してもよい。化学療法剤の例としては、アバレリクス、アビラテロン、アファチニブ、アフリベルセプト、アルデスロイキン、アレムツズマブ、アリトレチノイン、アロプリノール、アルトレタミン、アナストロゾール、三酸化ヒ素、アスパラギナーゼ、アキシチニブ、アザシチジン、ベバシズマブ、ベキサロテン、バリシチニブ、ビカルタミド、ブレオマイシン、ｂｏｒｔｅｚｏｍｂｉ、ボルテゾミブ、ブリバニブ、ブパルリシブ、静注ブスルファン、経口ブスルファン、カルステロン、カペシタビン、カルボプラチン、カルムスチン、セジラニブ、セツキシマブ、クロラムブシル、シスプラチン、クラドリビン、クロファラビン、クリゾチニブ、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダコミチニブ、ダクチノマイシン、ダルテパリンナトリウム、ダサチニブ、ダクチ

ノマイシン、ダウノルビシン、デシタビン、デガレリクス、デニロイキン、デニロイキンジフチトクス、デオキシコホルマイシン、デクスラゾキサン、ドセタキセル、ドキソルビシン、ドロロキシフェン、ドロスタノロンプロピオン酸エステル、エクリズマブ、エンザルタミド、エピポドフィロトキシン、エピルビシン、エルロチニブ、エスタラムスチン、エトポシドリン酸塩、エトポシド、エキセメスタン、フェンタニルクエン酸塩、フィルグラスチム、フロクスリジン、フルダラビン、フルオロウラシル、フルタミド、フルベストラント、ゲフィチニブ、ゲムシタビン、ゲムツズマブオゾガマイシン、ゴセレリン酢酸塩、ヒストレリン酢酸塩、イブリツモマブチウキセタン、イダルビシン、イデラリシブ、イホスファミド、イマチニブメシル酸塩、インターフェロンアルファ２ａ、イリノテカン、ラパチニブ二トシル酸塩、レナリドミド、レトロゾール、ロイコボリン、ロイプロリド酢酸塩、レバミゾール、ロムスチン、メクロレタミン、メゲストロール酢酸エステル、メルファラン、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトキサレン、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、ナンドロロンフェンプロピオン酸エステル、ナベルベン、ネシツムマブ、ネララビン、ネラチニブ、ニロチニブ、ニルタミド、ノフェツモマブ、オセレリン、オキサリプラチン、パクリタキセル、パミドロネート、パニツムマブ、パゾパニブ、ペガスパルガーゼ、ペグフィルグラスチム、ペメトレキセド二ナトリウム、ペントスタチン、ピララリシブ、ピポブロマン、プリカマイシン、ポナチニブ、プレドニゾン、プロカルバジン、キナクリン、ラスブリカーゼ、レゴラフェニブ、レロキサフィン（ｒｅｌｏｘａｆｉｎｅ）、リツキシマブ、ルクソリチニブ、ソラフェニブ、ストレプトゾシン、スニチニブ、スニチニブマレイン酸塩、タモキシフェン、テガフール、テモゾロミド、テニポシド、テストラクトン、サリドマイド、チオグアニン、チオテパ、トポテカン、トレミフェン、トシツモマブ、トラスツズマブ、トレチノイン、トリプトレリン、ウラシルマスタード、バルルビシン、バンデタニブ、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルビン、ボリノスタット、及びゾレドロネートのいずれかが挙げられる。

【０１５７】

他の抗がん剤（複数可）としては、トラスツズマブ（ハーセプチン）などの抗体治療薬、ＣＴＬＡ－４（例えば、イピリムマブまたはトレメリムマブ）、４－１ＢＢなどの共刺激分子に対する抗体、ＰＤ－１及びＰＤ－Ｌ１に対する抗体、またはサイトカイン（ＩＬ－１０、ＴＧＦ－ベータ等）に対する抗体が挙げられる。がんまたは、ウイルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、及び寄生虫感染症などの感染症の治療のために本開示の化合物と併用してもよいＰＤ－１及び／またはＰＤ－Ｌ１に対する抗体の例としては、ニボルマブ、ペムブロリズマブ、ＭＰＤＬ３２８０Ａ、ＭＥＤＩ－４７３６、及びＳＨＲ－１２１０が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０１５８】

他の抗がん剤としては、細胞増殖性障害に関連するキナーゼの阻害剤が挙げられる。これらのキナーゼとしては、Ａｕｒｏｒａ－Ａ、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ５、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、エフリン受容体キナーゼ、ＣＨＫ１、ＣＨＫ２、ＳＲＣ、Ｙｅｓ、Ｆｙｎ、Ｌｃｋ、Ｆｅｒ、Ｆｅｓ、Ｓｙｋ、Ｉｔｋ、Ｂｍｘ、ＧＳＫ３、ＪＮＫ、ＰＡＫ１、ＰＡＫ２、ＰＡＫ３、ＰＡＫ４、ＰＤＫ１、ＰＫＡ、ＰＫＣ、Ｒｓｋ、及びＳＧＫが挙げられるが、これらに限定はされない。

【０１５９】

他の抗がん剤としては、ＣＣＲ２及びＣＣＲ４を含むケモカイン受容体に対するアンタゴニストなどの免疫細胞遊走を遮断する抗がん剤も挙げられる。

【０１６０】

本開示の化合物はさらに、１種以上の抗炎症剤、ステロイド、免疫抑制剤、または治療用抗体と併用してもよい。

【０１６１】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載の式のいずれかの化合物、特許請求の範囲のいずれかに記載され、かつ本明細書に記載の化合物、またはそれらの塩は、がん性細胞、精製した腫瘍抗原（組換えのタンパク質、ペプチド、及び炭水化物分子を含む）、細胞、及び免疫

刺激性サイトカインをコードする遺伝子でトランスフェクトされた細胞などの別の免疫原性因子と併用してもよい。使用できる腫瘍ワクチンの非限定的な例としては、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴＩ、及び／もしくはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原のペプチド、またはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するようにトランスフェクトされた腫瘍細胞が挙げられる。

【０１６２】

式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請求の範囲のいずれかに記載され、かつ本明細書に記載の化合物、またはそれらの塩は、がん治療用のワクチン接種プロトコルと併用してもよい。いくつかの実施形態において、上記腫瘍細胞はＧＭ－ＣＳＦを発現するように形質導入されている。いくつかの実施形態において、腫瘍ワクチンは、ヒトパピローマウイルス（ＨＰＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ及びＨＣＶ）、ならびにカポジヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）などのヒトのがんに関係するウイルス由来のタンパク質を含む。いくつかの実施形態において、本開示の化合物は、腫瘍組織自体から単離された熱ショックタンパク質などの腫瘍特異的抗原と併用してもよい。いくつかの実施形態において、式（Ｉ）もしくは本明細書に記載のいずれかの式の化合物、特許請求の範囲のいずれかに記載され、かつ本明細書に記載の化合物、またはそれらの塩は、樹状細胞による免疫化と併用して、強力な抗腫瘍反応を活性化してもよい。

【０１６３】

本開示の化合物は、ＦｅアルファまたはＦｅガンマ受容体発現エフェクター細胞を腫瘍細胞に向けて標的化する二重特異性大環状ペプチドと併用してもよい。本開示の化合物はまた、宿主の免疫応答性を活性化する大環状ペプチドと併用してもよい。

【０１６４】

本開示の化合物は、造血起源のさまざまな腫瘍の治療のために骨髄移植と併用してもよい。

【０１６５】

本開示の化合物との併用が企図される好適な抗ウイルス剤は、ヌクレオシド及びヌクレオチド逆転写酵素阻害剤（ＮＲＴＩ）、非ヌクレオシド逆転写酵素阻害剤（ＮＮＲＴＩ）、プロテアーゼ阻害剤、及び他の抗ウイルス薬を含んでいてもよい。

【０１６６】

好適なＮＲＴＩの例としては、ジドブジン（ＡＺＴ）、ジダノシン（ｄｄｌ）、ザルシタビン（ｄｄＣ）、スタブジン（ｄ４Ｔ）、ラミブジン（３ＴＣ）、アバカビル（１５９２Ｕ８９）、アデホビルジピボキシル［ビス（ＰＯＭ）－ＰＭＥＡ］、ロブカビル（ＢＭＳ－１８０１９４）、ＢＣＨ－１０６５２、エミリシタビン［（－）－ＦＴＣ］、β－Ｌ－ＦＤ４（β－Ｌ－Ｄ４Ｄとも呼ばれ、β－Ｌ－２’，３’－ジクレオキシ－５－フルオロシチデンと命名される）、ＤＡＰＤ、（（－）－β－Ｄ－２，６－ジアミノプリンジオキソラン）、及びロデノシン（ＦｄｄＡ）が挙げられる。一般的な好適なＮＮＲＴＩとしては、ネビラピン（ＢＩ－ＲＧ－５８７）、デラビラジン（ＢＨＡＰ、Ｕ－９０１５２）、エファビレンツ（ＤＭＰ－２６６）、ＰＮＵ－１４２７２１、ＡＧ－１５４９、ＭＫＣ－４４２（１－（エトキシメチル）－５－（１－メチルエチル）－６－（フェニルメチル）－（２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ピリミジンジオン）、及び（＋）－カラノリドＡ（ＮＳＣ－６７５４５１）及びＢが挙げられる。一般的な好適なプロテアーゼ阻害剤としては、サキナビル（Ｒｏ　３１－８９５９）、リトナビル（ＡＢＴ－５３８）、インジナビル（ＭＫ－６３９）、ネルフナビル（ＡＧ－１３４３）、アンプレナビル（１４１Ｗ９４）、ラシナビル（ＢＭＳ－２３４４７５）、ＤＭＰ－４５０、ＢＭＳ－２３２２６２３、ＡＢＴ－３７８、及びＡＧ－１５４９が挙げられる。他の抗ウイルス剤としては、ヒドロキシ尿素、リバビリン、ＩＬ－２、ＩＬ－１２、ペンタフシド、及びＹｉｓｓｕｍ　Ｐｒｏｊｅｃｔ　Ｎｏ．１１６０７が挙げられる。

【０１６７】

２種以上の薬剤が患者に投与される場合、それらは、同時に、別個に、逐次的に、または組み合わせて（例えば、３種以上の薬剤に関して）投与してもよい。いくつかの実施形

態において、上記別の薬剤は、以下に詳述される種別、すなわち、
シクロホスファミド（ｃｙｔｏｘａｎ）、メクロレタミン、メルファラン（ａｌｋｅｒａｎ）、クロラムブシル（ｌｅｕｋｅｒａｎ）、チオペタ（ｔｈｉｏｐｌｅｘ）、ブスルファン（ｍｙｌｅｒａｎ）によって例示される多官能性アルキル化剤；
プロカルバジン（ｍａｔｕｌａｎｅ）、ダカルバジン（ｄｔｉｃ）、アルトレタミン（ｈｅｘａｌｅｎ）、クロラムブシル、シスプラチン（ｐｌａｔｉｎｏｌ）、カルボプラチン、イフォサファミド、オキサリプラチンによって例示されるアルキル化薬；
メトトレキサート（ＭＴＸ）、６－チオプリン（メルカプトプリン［６－ｍｐ］、チオグアニン［６－ＴＧ］）、メルカプトプリン（ｐｕｒｉｎｅｔｈｏｌ）、チオグアニン、フルダラビンリン酸エステル、クラドリビン：（ｌｅｕｓｔａｔｉｎ）、ペントスタチン、フルオロウラシル（５－Ｆｕ）、シタラビン（ａｒａ－Ｃ）、アザシチジンによって例示される代謝拮抗剤；
ビンブラスチン（ｖｅｌｂａｎ）、ビンクリスチン（ｏｎｃｏｖｉｎ）、ビンデシン、ビノレルビン、ポドフィロトキシン（エトポシド（ＶＰ－１６）及びテニポシド（ＶＭ－２６））、カンプトテシン（トポテカン及びイリノテカン）、パクリタキセル（ｔａｘｏｌ）及びドセタキセル（ｔａｘｏｔｅｒｅ）などのタキサンによって例示される植物アルカロイド、テルペノイド、及びトポイソメラーゼ阻害剤；
ドキソルビシン（アドリアマイシン、ｒｕｂｅｘ、ｄｏｘｉｌ）、ダウノルビシン、イダルビシン、ダクチノマイシン（ｃｏｓｍｅｇｅｎ）、プリカマイシン（ミトラマイシン）、マイトマイシン：（ムタマイシン）、ブレオマイシン（ブレノキサン）によって例示される抗生物質；
エストロゲン及びアンドロゲン阻害剤（タモキシフェン及びフルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニスト（ロイプロリド及びゴセレリン（Ｚｏｌａｄｅｘ））、アロマターゼ阻害剤（アミノグルテチミド及びアナストロゾール（ａｒｉｍｉｄｅｘ））によって例示されるホルモン剤；
アムサクリン、アスパラギナーゼ（Ｅｌ－ｓｐａｒ）、ヒドロキシ尿素、ミトキサントロン（ｎｏｖａｎｔｒｏｎｅ）、ミトタン（ｌｙｓｏｄｒｅｎ）、レチノイン酸誘導体、骨髄成長因子（サルグラモスチム及びフィルグラスチム）、アミフォスチンによって例示される種々の抗がん剤；
葉酸代謝を妨害する薬剤、例えばペメトレキセド；
ＤＮＡ低メチル化剤、例えば、アザシチジン、デシタビン；
イニパリブ、オラパリブ、ベリパリブなどのポリ（アデノシン二リン酸［ＡＤＰ］－リボース）ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）経路阻害剤；
ＰＩ３Ｋ／Ａｋｔ／ｍＴＯＲ経路阻害剤、例えば、エベロリムス；
ヒストンデアセチラーゼ（ＨＤＡＣ）阻害剤、例えば、ボリノスタット、エンチノスタット（ＳＮＤＸ－２７５）、モセチノスタット（ＭＧＣＤ０１０３）、パノビノスタット（ＬＢＨ５８９）、ロミデプシン、バルプロ酸；
サイクリン依存性キナーゼ（ＣＤＫ）阻害剤、例えば、フラボピリドール、オロモウシン、ロスコビチン、ケンパウロン、ＡＧ－０２４３２２（Ｐｆｉｚｅｒ）、ファスカプリシン、リュビジン（ｒｙｕｖｉｄｉｎｅ）、プルバラノールＡ、ＮＵ２０５８、ＢＭＬ－２５９、ＳＵ９５１６、ＰＤ－０３３２９９１、Ｐ２７６－００；
熱ショックタンパク質（ＨＳＰ９０）阻害剤、例えば、ゲルダナマイシン、タネスピマイシン、アルベスピマイシン、ラジシコール（ｒａｄｉｃｉｃｏｌ）、デグエリン（ｄｅｇｉｅｌｉｎ）、ＢＩＩＢ０２１；
マウス二重微小染色体２（ＭＤＭ２）阻害剤、例えば、ｃｉｓ－イミダゾリン、ベンゾジアゼピンジオン、スピロオキシインドール、イソキノリノン、チオフェン、５－デアザフラビン、トリプタミン；
未分化リンパ腫キナーゼ（ＡＬＫ）阻害剤、例えば、アミノピリジン、ジアミノピリミジン、ピリドインキノリン、ピロロピラゾール、インドロカルバゾール、ピロロピリミジン、ジアニリノピリミジン；

ベンズアミド、フタラジノン、三環式インドール、ベンズイミダゾール、インダゾール、ピロロカルバゾール、フタラジノン、またはイソインドリノンによって例示されるポリ［ＡＤＰリボース］ポリメラーゼ（ＰＡＲＰ）阻害剤；
白金系薬剤；代謝拮抗剤；ＢＣＬ－２阻害剤；ＢＴＫ阻害剤；Ｐ１３Ｋδ阻害剤；リツキシマブ、オビヌツズマブ、イブリツモマブチウキセタン、トシツモマブ、もしくベルツズマブなどの抗ＣＤ２０抗体；またはそれらの組み合わせ；あるいは
ＡＢＴ－１９９（ベネトクラクス）、リツキシマブ（ＲＩＴＵＸＡＮ（登録商標）、ＭＡＢＴＨＥＲＡ（登録商標）、ＺＹＴＵＸ（登録商標））、イブルチニブ（ＩＭＢＲＵＶＩＣＡ（登録商標））、イデラリシブ（ＺＹＤＥＬＩＧ（登録商標））、トファシチニブ、またはそれらの組み合わせ
のうちの１種から選択することができる。

【０１６８】
いくつかの実施形態において、他の化学療法剤は、Ｃｏｈｅｎ ｅｔ ａｌ．，“Ａ ｃｌｉｃｋａｂｌｅ ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ ｒｅｖｅａｌｓ ｃｏｎｔｅｘｔ－ｄｅｐｅｎｄｅｎｔ ａｕｔｏａｃｔｉｖａｔｉｏｎ ｏｆ ｐ９０ ＲＳＫ，” Ｎａｔ Ｃｈｅｍ Ｂｉｏｌ． ２００７ Ｍａｒ；３（３）： １５６－１６０、及び米国特許第７６０５２４１号に記載されているものなどのｐ９０ＲＳＫ阻害剤である。一態様において、上記ｐ９０ＲＳＫ阻害剤は、デキサメタゾン、メルファラン、ドキソルビシン、ボルテゾミブ、レナリドミド、プレドニゾン、カルムスチン、エトポシド、シスプラチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、ＢＩ－Ｄ１８７０、及びサリドマイドのうちの１種以上である。

【０１６９】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブ、または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物は、エソマプラゾール、オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾール、デクスランソプラゾール、またはそれらの薬学的に許容される塩などのプロトンポンプ阻害剤と共に投与してもよい。

【０１７０】
本明細書に記載の、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の具体的な量は、遊離塩基としての同時投与される上記薬剤の量をいう。ただし、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の薬学的に許容される塩、共結晶、もしくは溶媒和物、またはそれらの混合物を、記載された量の上記同時投与される薬剤を与える量で投与してもよいことを理解されたい。セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の薬学的に許容される塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、エジシル酸塩、フマル酸塩、ルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、ビス塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、メタンスルホン酸塩、ビスメタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ナフタレン二硫酸塩、ニコチン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、ウンデカン酸塩、ハロゲン化水素酸塩（例えば、塩酸塩及び臭化水素酸塩）、硫酸塩、リン酸塩、硝酸塩、スルファミン酸塩、マロン酸塩、サリチル酸塩、メチレン－ビス－ｂ－ヒドロキシナフトエ酸塩、ゲンチジン酸塩、イセチオン酸塩、ジ－ｐ－トルオイル酒石酸塩、エタンスルホン酸塩、シクロヘキシルスルファミン酸塩、キナ酸塩などの、無機酸または有機酸に由来するセルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の薬学的に許容される塩が挙げられる。

【０１７１】
上記同時投与される薬剤またはその塩は、非溶媒和の形態のみならず、水和の形態を含む溶媒和の形態で投与されてもよく、または別の化合物と共結晶を形成していてもよい。

「水和物」とは、水分子と溶質の分子またはイオンとの結合によって形成される複合体をいう。「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの結合によって形成される複合体をいう。上記溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であってもよい。溶媒和物は、水和物、半水和物、チャネル型水和物などを包含することを意図する。溶媒のいくつかの例としては、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が挙げられるが、これらに限定はされない。

【０１７２】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤（例えば、リツキシマブ）の有効量は、１日当り少なくとも約５ｍｇである。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、少なくとも１日当り約１０ｍｇ、１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、または１００ｍｇである。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、投与当り少なくとも約１０、２０、３０、４０、または５０ｍｇである。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、投与当り少なくとも約１５ｍｇ、２０ｍｇ、２５ｍｇ、３０ｍｇ、または３５ｍｇであり、これが１日２回投与される。

【０１７３】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、１日当り約１００ｍｇ以下、９５ｍｇ以下、９０ｍｇ以下、８５ｍｇ以下、８０ｍｇ以下、または７５ｍｇ以下である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、投与当り約９０ｍｇ以下、８０ｍｇ以下、７０ｍｇ以下、６０ｍｇ以下、５５ｍｇ以下、または５０ｍｇ以下である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、投与当り４５ｍｇ以下、４０ｍｇ以下、３５ｍｇ以下、または３０ｍｇ以下であり、これが１日２回投与される。

【０１７４】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、１日当り約１０ｍｇ～２００ｍｇ、約１０ｍｇ～１５０ｍｇ、約２５ｍｇ～１５０ｍｇ、約２５～１２０ｍｇ、３０ｍｇ～１１０ｍｇ、約５０～１２０ｍｇ、約３０～８０ｍｇ、５０ｍｇ～８０ｍｇ、約４０～５０ｍｇ、または約８０～１００ｍｇである。

【０１７５】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の日用量は、約３０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、７０ｍｇ、７５ｍｇ、８０ｍｇ、８５ｍｇ、９０ｍｇ、９５ｍｇ、１００ｍｇ、１１０ｍｇ、１２０ｍｇ、１３０ｍｇ、１４０ｍｇ、または１５０ｍｇである。

【０１７６】

いくつかの実施形態において、約３０ｍｇ～約８０ｍｇの上記薬剤が、１日１回セルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、上記有効量は、１日１回セルデュラチニブと同時投与される約４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、６０ｍｇ、６５ｍｇ、または７０ｍｇの上記薬剤である。

【０１７７】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、投与当り約１５ｍｇ～約６５ｍｇ、約２５ｍｇ～約５０ｍｇ、約２５ｍｇ～約４０ｍｇ、約３０ｍｇ～約４０ｍｇ、または約４０ｍｇ～約５０ｍｇであり、これが１日２回投与される。いくつかの実施形態において、約２５ｍｇ、３０ｍｇ、３５ｍｇ、４０ｍｇ、４５ｍｇ、５０ｍｇ、５５ｍｇ、または６０ｍｇの上記薬剤が、１日２回セルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、約４５ｍｇの上記薬剤が、１日２回セルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、約３５ｍｇの上記薬剤が１日２回セルデュラチニブと同時投与される。

【０１７８】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、約３０ｍｇ～約９０ｍｇの日用量である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は、１日１回または２回投与される、約４０ｍｇ、約５０ｍｇ、約６０ｍｇ、または約７０ｍｇ～の日用量である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約３５ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約３０ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約２５ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約２０ｍｇ、１日２回である。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約３０ｍｇ、１日２回であり、約２５ｍｇ、１日２回まで低減される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約２０ｍｇ、１日２回までさらに低減される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約１５ｍｇ、１日２回までさらに低減される。

【０１７９】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の有効量は約０．０１～２００ｍｇ／ｋｇである。いくつかの実施形態において、約０．０１及び１５０ｍｇ／ｋｇの薬剤がセルデュラチニブと同時投与されてもよい。他の実施形態において、０．０５～１００ｍｇ／ｋｇの用量のリツキシマブがセルデュラチニブと同時投与されてもよい。上記用量は、期間当りに投与されるリツキシマブの総量として記述される。セルデュラチニブと同時投与される上記薬剤の用量は、約０．１ｍｇ～２，０００ｍｇ／期間、約１～２，０００ｍｇ／期間、約１～１，０００ｍｇ／期間、約１～５００ｍｇ／期間、約１０～１５０ｍｇ／期間、約１～１００ｍｇ／期間、約１～５０ｍｇ／期間、約５～１００ｍｇ／期間、約１０～１２５ｍｇ／期間、約１０～１００ｍｇ／期間、または約５～２００ｍｇ／期間であってよい。リツキシマブの用量は、すべて１回で（期間あたり１回）、または数回、例えば上記期間を通して２回、３回、４回、５回、もしくはそれを超える回数で投与されてもよい。いくつかの実施形態において、上記期間は、（約）毎週、（約）２週間毎、（約）３週間毎、（約）４週間毎、（約）１ヶ月毎、（約）２ヶ月毎、（約）３ヶ月毎、（約）４ヶ月毎、（約）５ヶ月毎、（約）６ヶ月毎、（約）７ヶ月毎、（約）８ヶ月毎、（約）９ヶ月毎、（約）１０ヶ月毎、（約）１１ヶ月毎、（約）毎年、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。

【０１８０】

いくつかの実施形態において、リツキシマブはその添付文書に従って同時投与される。いくつかの実施形態において、リツキシマブは静脈内注射などによる注入によって投与される。いくつかの実施形態において、例えば、非ホジキンリンパ腫（ＮＨＬ）の患者を治療するためのリツキシマブの有効量は３７５ｍｇ／ｍ^{2}である。いくつかの実施形態において、上記ＮＨＬは、再発性または難治性、低悪性度または濾胞性の、ＣＤ２０陽性Ｂ細胞ＮＨＬである。いくつかの実施形態において、上記ＮＨＬは、例えば第一選択化学療法との併用での前治療を受けていない、濾胞性、ＣＤ２０陽性の、Ｂ細胞ＮＨＬである。いくつかの実施形態において、上記患者は、例えば化学療法との併用でのリツキシマブにより完全奏効または部分奏効を達成しており、例えばセルデュラチニブとの併用でのリツキシマブを維持療法に使用してもよい。いくつかの実施形態において、上記ＮＨＬは、例えば、第一選択のシクロホスファミド、ビンクリスチン、及びプレドニゾン（ＣＶＰ）化学療法後の、非進行性（安定を含む）、低悪性度、ＣＤ２０陽性Ｂ細胞ＮＨＬである。いくつかの実施形態において、上記ＮＨＬは、例えば、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、及びプレドニゾン（ＣＨＯＰ）または他のアントラサイクリン系化学療法レジメンとの併用による前治療を受けていない、びまん性大細胞型Ｂ細胞、ＣＤ２０陽性ＮＨＬである。いくつかの実施形態において、例えば、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の患者を治療するためには、リツキシマブの有効量は、フルダラビン及びシクロホスファミド（ＦＣ）との併用で、１回目の周期で３７５ｍｇ／ｍ^2、２～６回目の周期で５０

０ｍｇ／ｍ^{2}であり、これが２８日毎に投与される。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、例えば、イブリツモマブチウキセタンとの併用で、２５０ｍｇ／ｍ^{2}である。いくつかの実施形態において、例えばメトトレキサートとの併用におけるリツキシマブの有効量は、２４週間毎にまたは臨床評価に基づいて（ただし１６週間毎より早くはない）、２週間の間隔を空けた２回の１０００ｍｇの静脈内注入（１過程）である。いくつかの実施形態において、例えば、疾患制御を達成した患者を治療するためには、リツキシマブの有効量は、週に１回、４週間の３７５ｍｇ／ｍ^2（例えば、グルオコルチコイドとの併用で）、２週間の間隔を空けた２回の５００ｍｇの静脈内注入、その後に続く、臨床評価に基づいた６ヶ月毎の５００ｍｇの静脈内注入である。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、グルココルチコイドの漸減過程との併用での、２週間の間隔を空けた２回の１０００ｍｇの静脈内注入、次いで、１２ヶ月目及びその後の６ヶ月毎のまたは臨床評価に基づいた５００ｍｇの静脈内注入、及び再発時の１０００ｍｇの静脈内注入、その後の、前回の注入から１６週間以降での注入である。

【０１８１】

いくつかの実施形態において、リツキシマブは、例えば、単回用量バイアル中の、１００ｍｇ／１０ｍＬ（１０ｍｇ／ｍＬ）及び５００ｍｇ／５０ｍＬ（１０ｍｇ／ｍＬ）溶液の剤形及び強度で投与される。

【０１８２】

いくつかの実施形態において、リツキシマブは、静脈内注入として３７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。いくつかの実施形態において、例えば、再発性または難治性、低悪性度または濾胞性、ＣＤ２０陽性のＢ細胞ＮＨＬの患者を治療するためには、リツキシマブは、週１回で４回または８回投与される。いくつかの実施形態において、例えば、再発性または難治性、低悪性度または濾胞性、ＣＤ２０陽性のＢ細胞ＮＨＬの患者を治療するためには、リツキシマブは、週１回で４回投与される。いくつかの実施形態において、例えば、前治療を受けていない、濾胞性、ＣＤ２０陽性のＢ細胞ＮＨＬの患者を治療するためには、リツキシマブは、化学療法の各周期の１日目の投与で、最大で８回投与される。いくつかの実施形態において、完全奏効または部分奏効が達成される場合、リツキシマブの維持療法は、例えば化学療法との併用でのリツキシマブの投与の完了の８週間後に開始される。いくつかの実施形態において、リツキシマブの維持療法は、リツキシマブをセルデュラチニブと共に８週間毎に１２回投与することを含む。いくつかの実施形態において、例えば、非進行性、低悪性度、ＣＤ２０陽性のＢ細胞ＮＨＬ（例えば、第一選択ＣＶＰ化学療法後の）の患者を治療するためには、リツキシマブは、週に１回で４回、これが６ヶ月間隔で最大で１６回投与される。いくつかの実施形態において、例えば、びまん性大細胞型Ｂ細胞ＮＨＬの患者を治療するためには、リツキシマブは、化学療法の各周期の１日目の投与で、最大で８回の注入が行われる。

【０１８３】

いくつかの実施形態において、例えば、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）の患者を治療するためには、リツキシマブは、ＦＣ化学療法の開始の前日に３７５ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与され、次いで、２～６回目の周期（２８日毎）の１日目に５００ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。

【０１８４】

いくつかの実施形態において、例えば、ＮＨＬの患者を治療するためには、リツキシマブは２５０ｍｇ／ｍ^{2}の用量で投与される。いくつかの実施形態において、リツキシマブは、インジウム－１１１－（Ｉｎ－１１１－）Ｚｅｖａｌｉｎの投与の４時間前、及びイットリウム－９０－（Ｙ－９０－）Ｚｅｖａｌｉｎの投与の前４時間以内に投与される。いくつかの実施形態において、リツキシマブ及びイン－１１１－Ｚｅｖａｌｉｎは、ＲＩＴＵＸＡＮ及びＹ－９０－Ｚｅｖａｌｉｎの投与の７～９日前に投与される。

【０１８５】

いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、当該疾患または適応症の治療に対して医師が決定する量である。

【０１８６】
いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量（例えば、１回目の周期の投与及びそれに続く周期の投与に関して）は、投与当りまたは数回の投与もしくは周期の期間当り、（約）１００ｍｇ／ｍ^2、（約）１１０ｍｇ／ｍ^2、（約）１２０ｍｇ／ｍ^2、（約）１３０ｍｇ／ｍ^2、（約）１４０ｍｇ／ｍ^2、（約）１５０ｍｇ／ｍ^2、（約）１６０ｍｇ／ｍ^2、（約）１７０ｍｇ／ｍ^2、（約）１８０ｍｇ／ｍ^2、（約）１９０ｍｇ／ｍ^2、（約）２００ｍｇ／ｍ^2、２１０ｍｇ／ｍ^2、２２０ｍｇ／ｍ^2、２３０ｍｇ／ｍ^2、２４０ｍｇ／ｍ^2、（約）２５０ｍｇ／ｍ^2、（約）２６０ｍｇ／ｍ^2、（約）２７０ｍｇ／ｍ^2、（約）２８０ｍｇ／ｍ^2、（約）２９０ｍｇ／ｍ^2、（約）３００ｍｇ／ｍ^2、（約）３１０ｍｇ／ｍ^2、（約）３２０ｍｇ／ｍ^2、（約）３３０ｍｇ／ｍ^2、（約）３４０ｍｇ／ｍ^2、（約）３５０ｍｇ／ｍ^2、（約）３６０ｍｇ／ｍ^2、（約）３７０ｍｇ／ｍ^2、（約）３７５ｍｇ／ｍ^2、（約）３８０ｍｇ／ｍ^2、（約）３９０ｍｇ／ｍ^2、（約）４００ｍｇ／ｍ^2、（約）４１０ｍｇ／ｍ^2、（約）４２０ｍｇ／ｍ^2、（約）４３０ｍｇ／ｍ^2、（約）４４０ｍｇ／ｍ^2、（約）４５０ｍｇ／ｍ^2、（約）４６０ｍｇ／ｍ^2、（約）４７０ｍｇ／ｍ^2、（約）４８０ｍｇ／ｍ^2、（約）４９０ｍｇ／ｍ^2、（約）５００ｍｇ／ｍ^2、（約）５１０ｍｇ／ｍ^2、（約）５２０ｍｇ／ｍ^2、（約）５３０ｍｇ／ｍ^2、（約）５４０ｍｇ／ｍ^2、（約）５５０ｍｇ／ｍ^2、（約）５６０ｍｇ／ｍ^2、（約）５７０ｍｇ／ｍ^2、（約）５８０ｍｇ／ｍ^2、（約）５９０ｍｇ／ｍ^2、（約）６００ｍｇ／ｍ^2、（約）６１０ｍｇ／ｍ^2、（約）６２０ｍｇ／ｍ^2、（約）６３０ｍｇ／ｍ^2、（約）６４０ｍｇ／ｍ^2、（約）６５０ｍｇ／ｍ^2、（約）６６０ｍｇ／ｍ^2、（約）６７０ｍｇ／ｍ^2、（約）６８０ｍｇ／ｍ^2、（約）６９０ｍｇ／ｍ^2、（約）７００ｍｇ／ｍ^2、（約）７１０ｍｇ／ｍ^2、（約）７２０ｍｇ／ｍ^2、（約）７３０ｍｇ／ｍ^2、（約）７４０ｍｇ／ｍ^2、（約）７５０ｍｇ／ｍ^2、（約）７６０ｍｇ／ｍ^2、（約）７７０ｍｇ／ｍ^2、（約）７８０ｍｇ／ｍ^2、（約）７９０ｍｇ／ｍ^2、（約）８００ｍｇ／ｍ^2、（約）８１０ｍｇ／ｍ^2、（約）８２０ｍｇ／ｍ^2、（約）８３０ｍｇ／ｍ^2、（約）８４０ｍｇ／ｍ^2、（約）８５０ｍｇ／ｍ^2、（約）８６０ｍｇ／ｍ^2、（約）８７０ｍｇ／ｍ^2、（約）８８０ｍｇ／ｍ^2、（約）８９０ｍｇ／ｍ^2、（約）９００ｍｇ／ｍ^2、（約）９１０ｍｇ／ｍ^2、（約）９２０ｍｇ／ｍ^2、（約）９３０ｍｇ／ｍ^2、（約）９４０ｍｇ／ｍ^2、（約）９５０ｍｇ／ｍ^2、（約）９６０ｍｇ／ｍ^2、（約）９７０ｍｇ／ｍ^2、（約）９８０ｍｇ／ｍ^2、（約）９９０ｍｇ／ｍ^2、（約）１０００ｍｇ／ｍ^2、あるいは、これらの値の任意の２つの間の数値または範囲である。

【０１８７】
いくつかの実施形態において、リツキシマブの投与当りの有効量は、３～５週間毎に最大で５～７回投与される約５０ｍｇ～約１０００ｍｇである。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、３～５週間毎に最大で６回投与される約１００ｍｇ～約５００ｍｇである。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、２８日毎に最大で６回投与される約１００ｍｇ～約５００ｍｇである。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量（例えば、１回目の周期の用量及びその後の周期の用量について）は、投与当りまたは数回の投与もしくは周期の期間当り、（約）５０ｍｇ、（約）１００ｍｇ、（約）１５０ｍｇ、（約）２００ｍｇ、（約）２５０ｍｇ、（約）３００ｍｇ、（約）３５０ｍｇ、（約）４００ｍｇ、（約）４５０ｍｇ、（約）５００ｍｇ、（約）５５０ｍｇ、（約）６００ｍｇ、（約）６５０ｍｇ、（約）７００ｍｇ、（約）７５０ｍｇ、（約）８００ｍｇ、（約）８５０ｍｇ、（約）９００ｍｇ、（約）９５０ｍｇ、（約）１０００ｍｇ、あるいは、これらの値の任意の２つの間の数値または範囲である。

【０１８８】
いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、週１回で約４回または８回の投与である。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、週１回で約４回の投与である。いくつかの実施形態において、２回の連続する投与の間の期間は、（約）毎日、（約）２日毎、（約）３日毎、（約）４日毎、（約）５日毎、（約）６日毎、（約）

毎週、（約）２週間毎、（約）３週間毎、（約）４週間毎、（約）１ヶ月毎、（約）２ヶ月毎、（約）３ヶ月毎、（約）４ヶ月毎、（約）５ヶ月毎、（約）６ヶ月毎、（約）７ヶ月毎、（約）８ヶ月毎、（約）９ヶ月毎、（約）１０ヶ月毎、（約）１１ヶ月毎、（約）１２ヶ月、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。いくつかの実施形態において、上記投与回数または周期数は、（約、もしく最大で）２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。

【０１８９】

いくつかの実施形態において、１回目の周期の用量及びその後の周期の用量は同一である。いくつかの実施形態において、１回目の周期の用量及びその後の周期の用量は異なる。

【０１９０】

いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、約２週間の間隔を空けた２回の初期用量及びその後の６ヶ月毎の用量を含む。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、約２週間の間隔を空けた２回の初期用量及びそれに続く１２ヶ月目及びその後の６ヶ月毎の用量を含む。いくつかの実施形態において、リツキシマブの有効量は、１回分、２回分、３回分、４回分、５回分、６回分、７回分、８回分、９回分、または１０回分などの、数回分の初期用量を含む。いくつかの実施形態において、２回の連続する初期用量の間の間隔は、（約）１日、（約）２日、（約）３日、（約）４日、（約）５日、（約）６日、（約）１週間、（約）２週間、（約）３週間、（約）４週間、（約）５週間、（約）６週間、（約）７週間、（約）８週間、（約）９週間、（約）１０週間、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。いくつかの実施形態において、その後の用量は、（約）６ヶ月、（約）７ヶ月、（約）８ヶ月、（約）９ヶ月、（約）１０ヶ月、（約）１１ヶ月、（約）１２ヶ月、（約）１３ヶ月、（約）１４ヶ月、（約）１５ヶ月、（約）１６ヶ月、（約）１７ヶ月、（約）１８か月後、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲の後に開始されて投与される。いくつかの実施形態において、上記その後の用量は、（約）１週間毎、（約）２週間毎、（約）３週間毎、（約）４週間毎、（約）５週間毎、（約）６週間毎、（約）７週間毎、（約）８週間毎、（約）９週間毎、（約）１０週間毎、（約）１１週間毎、（約）１２週間毎、（約）１３週間毎、（約）１４週間毎、（約）１５週間毎、（約）１６週間毎、（約）１７週間毎、（約）１８週間毎、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲毎に投与される。いくつかの実施形態において、その後の用量は、（約）１回分、（約）２回分、（約）３回分、（約）４回分、（約）５回分、（約）６回分、（約）７回分、（約）８回分、（約）９回分、（約）１０回分、（約）１１回分、（約）１２回分、（約）１３回分、（約）１４回分、（約）１５回分、（約）１６回分、（約）１７回分、（約）１９回分、（約）１９回分、（約）２０回分、またはこれら２つの値の間の数もしくは範囲である。

【０１９１】

いくつかの実施形態において、リツキシマブ（例えば、セルデュラチニブとの併用）が、リツキシマブ製品の終了後約８週間で完全奏効または部分奏効が開始した後の維持に使用される。いくつかの実施形態において、維持に使用されるリツキシマブは８週間毎に１２回投与される。いくつかの実施形態において、リツキシマブは、リツキシマブ製品の終了後（約）１週間、（約）２週間、(約）３週間、(約）４週間、(約）５週間、(約）６週間、（約）７週間、(約）８週間、(約）９週間、(約）１０週間、（約）１１週間、(約）１２週間、(約）１３週間、(約）１４週間、(約）１５週間、(約）１６週間、(約）１７週間、(約）１８週間、(約）１９週間、(約）２０週間後、またはこれら２つの値の間の数もしくは範囲の後の完全奏効または部分奏効の後の維持に使用される。いくつかの実施形態において、維持に使用されるリツキシマブは、(約）１週間毎、(約）２週間毎、(約）３週間毎、(約）４週間毎、(約）５週間毎、(約）６週間毎、(約）７週間毎、(約）８週間毎、(約）９週間毎、(約）１０週間毎、(約）１１週間毎、(約）１２週間毎、(約）１３週間毎、(約）１４週間毎、(約）１５週間毎、(約）１６週間毎、(約）１７週間毎、

(約）１８週間毎、(約）１９週間毎、(約）２０週間毎、またはこれら２つの値の間の数もしくは範囲毎に投与される。いくつかの実施形態において、維持に使用されるリツキシマブは、（約）１回分、（約）２回分、（約）３回分、（約）４回分、（約）５回分、（約）６回分、（約）７回分、（約）８回分、（約）９回分、（約）１０回分、（約）１１回分、（約）１２回分、（約）１３回分、（約）１４回分、（約）１５回分、（約）１６回分、（約）１７回分、（約）１９回分、（約）１９回分、（約）２０回分、またはこれら２つの値の間の数もしくは範囲で投与される。

【０１９２】

いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１００ｍｇ／１０ｍＬ～約５００ｍｇ／５０ｍＬでセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１００ｍｇ／１０ｍＬ～約２００ｍｇ／２０ｍＬでセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約２００ｍｇ／２０ｍＬ～約３００ｍｇ／３０ｍＬでセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約３００ｍｇ／３０ｍＬ～約４００ｍｇ／４０ｍＬでセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約４００ｍｇ／４０ｍＬ～約５００ｍｇ／５０ｍＬでセルデュラチニブと同時投与される。

【０１９３】

いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約５ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１０ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１５ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約５ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約５ｍｇ／ｍＬ～約１０ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１０ｍｇ／ｍＬ～約１５ｍｇ／ｍＬの濃度でセルデュラチニブと同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブは、約１５ｍｇ／ｍＬ～約２０ｍｇ／ｍＬの濃度で同時投与される。いくつかの実施形態において、有効量のリツキシマブ（または別の薬剤）は、約１ｍｇ／ｍＬ、２ｍｇ／ｍＬ、３ｍｇ／ｍＬ、４ｍｇ／ｍＬ、５ｍｇ／ｍＬ、６ｍｇ／ｍＬ、７ｍｇ／ｍＬ、８ｍｇ／ｍＬ、９ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、１１ｍｇ／ｍＬ、１２ｍｇ／ｍＬ、１３ｍｇ／ｍＬ、１４ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬ、１６ｍｇ／ｍＬ、１７ｍｇ／ｍＬ、１８ｍｇ／ｍＬ、１９ｍｇ／ｍＬ、２０ｍｇ／ｍＬ、２１ｍｇ／ｍＬ、２２ｍｇ／ｍＬ、２３ｍｇ／ｍＬ、２４ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ／ｍＬ、２６ｍｇ／ｍＬ、２７ｍｇ／ｍＬ、２８ｍｇ／ｍＬ、２９ｍｇ／ｍＬ、３０ｍｇ／ｍＬ、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲の濃度でセルデュラチニブと同時投与される。

【０１９４】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤（例えば、リツキシマブ）を含む組成物が提供される。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される薬剤とのモル比は、約３００：１～約３：１である。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、約９：１～約１：９のモル比で含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、約２：１～約１：２のモル比で含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、約２：１～約１：５のモル比で含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、約１：１のモル比で含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、約１：１、約１：２、約１：９、約２：１、または約９：１のモル比で含む。いくつかの

実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、（約、少なくとも、もしくは最大で）１：１、２：１、３：１、４：１、５：１、６：１、７：１、８：１、９：１、１０：１、２０：１、３０：１、４０：１、５０：１、６０：１、７０：１、８０：１、９０：１、１００：１、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲のモル比で含む。いくつかの実施形態において、上記組成物は、セルデュラチニブ及びセルデュラチニブと同時投与される薬剤を、（約、少なくとも、もしくは最大で）１：１、１：２、１：３、１：４、１：５、１：６、１：７、１：８、１：９、１：１０、１：２０、１：３０、１：４０、１：５０、１：６０、１：７０、１：８０、１：９０、１：１００、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲のモル比で含む。

【０１９５】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される薬剤（例えば、リツキシマブ）の有効量は、１回目の周期の用量及びその後の周期の用量を問わず、投与当りまたは数回の投与もしくは周期の期間当り、（約）１００ｍｇ／ｍ^2、（約）１１０ｍｇ／ｍ^2、（約）１２０ｍｇ／ｍ^2、（約）１３０ｍｇ／ｍ^2、（約）１４０ｍｇ／ｍ^2、（約）１５０ｍｇ／ｍ^2、（約）１６０ｍｇ／ｍ^2、（約）１７０ｍｇ／ｍ^2、（約）１８０ｍｇ／ｍ^2、（約）１９０ｍｇ／ｍ^2、（約）２００ｍｇ／ｍ^2、（約）２１０ｍｇ／ｍ^2、（約）２２０ｍｇ／ｍ^2、（約）２３０ｍｇ／ｍ^2、（約）２４０ｍｇ／ｍ^2、（約）２５０ｍｇ／ｍ^2、（約）２６０ｍｇ／ｍ^2、（約）２７０ｍｇ／ｍ^2、（約）２８０ｍｇ／ｍ^2、（約）２９０ｍｇ／ｍ^2、（約）３００ｍｇ／ｍ^2、（約）３１０ｍｇ／ｍ^2、（約）３２０ｍｇ／ｍ^2、（約）３３０ｍｇ／ｍ^2、（約）３４０ｍｇ／ｍ^2、（約）３５０ｍｇ／ｍ^2、（約）３６０ｍｇ／ｍ^2、（約）３７０ｍｇ／ｍ^2、（約）３７５ｍｇ／ｍ^2、（約）３８０ｍｇ／ｍ^2、（約）３９０ｍｇ／ｍ^2、（約）４００ｍｇ／ｍ^2、（約）４１０ｍｇ／ｍ^2、（約）４２０ｍｇ／ｍ^2、（約）４３０ｍｇ／ｍ^2、（約）４４０ｍｇ／ｍ^2、（約）４５０ｍｇ／ｍ^2、（約）４６０ｍｇ／ｍ^2、（約）４７０ｍｇ／ｍ^2、（約）４８０ｍｇ／ｍ^2、（約）４９０ｍｇ／ｍ^2、（約）５００ｍｇ／ｍ^2、（約）５１０ｍｇ／ｍ^2、（約）５２０ｍｇ／ｍ^2、（約）５３０ｍｇ／ｍ^2、（約）５４０ｍｇ／ｍ^2、（約）５５０ｍｇ／ｍ^2、（約）５６０ｍｇ／ｍ^2、（約）５７０ｍｇ／ｍ^2、（約）５８０ｍｇ／ｍ^2、（約）５９０ｍｇ／ｍ^2、（約）６００ｍｇ／ｍ^2、（約）６１０ｍｇ／ｍ^2、（約）６２０ｍｇ／ｍ^2、（約）６３０ｍｇ／ｍ^2、（約）６４０ｍｇ／ｍ^2、（約）６５０ｍｇ／ｍ^2、（約）６６０ｍｇ／ｍ^2、（約）６７０ｍｇ／ｍ^2、（約）６８０ｍｇ／ｍ^2、（約）６９０ｍｇ／ｍ^2、（約）７００ｍｇ／ｍ^2、（約）７１０ｍｇ／ｍ^2、（約）７２０ｍｇ／ｍ^2、（約）７３０ｍｇ／ｍ^2、（約）７４０ｍｇ／ｍ^2、（約）７５０ｍｇ／ｍ^2、（約）７６０ｍｇ／ｍ^2、（約）７７０ｍｇ／ｍ^2、（約）７８０ｍｇ／ｍ^2、（約）７９０ｍｇ／ｍ^2、（約）８００ｍｇ／ｍ^2、（約）８１０ｍｇ／ｍ^2、（約）８２０ｍｇ／ｍ^2、（約）８３０ｍｇ／ｍ^2、（約）８４０ｍｇ／ｍ^2、（約）８５０ｍｇ／ｍ^2、（約）８６０ｍｇ／ｍ^2、（約）８７０ｍｇ／ｍ^2、（約）８８０ｍｇ／ｍ^2、（約）８９０ｍｇ／ｍ^2、（約）９００ｍｇ／ｍ^2、（約）９１０ｍｇ／ｍ^2、（約）９２０ｍｇ／ｍ^2、（約）９３０ｍｇ／ｍ^2、（約）９４０ｍｇ／ｍ^2、（約）９５０ｍｇ／ｍ^2、（約）９６０ｍｇ／ｍ^2、（約）９７０ｍｇ／ｍ^2、（約）９８０ｍｇ／ｍ^2、（約）９９０ｍｇ／ｍ^2、（約）１０００ｍｇ／ｍ^2、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲である。

【０１９６】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される薬剤（例えば、リツキシマブ）の有効量は、１回目の周期の用量及びその後の周期の用量を問わず、投与当りまたは数回の投与もしくは周期の期間当り、（約）５０ｍｇ、（約）１００ｍｇ、（約）１５０ｍｇ、（約）２００ｍｇ、（約）２５０ｍｇ、（約）３００ｍｇ、（約）３５０ｍｇ、（約）４００ｍｇ、（約）４５０ｍｇ、（約）５００ｍｇ、（約）５５０ｍｇ、（約）６００ｍｇ、（約）６５０ｍｇ、（約）７００ｍｇ、（約）７５０ｍｇ、（約）８００ｍｇ、（約）８５０ｍｇ、（約）９００ｍｇ、（約）９５０ｍｇ、１０００ｍｇ、または

これらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲である。
【０１９７】
いくつかの実施形態において、２回の連続する投与の間の期間は、（約）毎日、（約）２日毎、（約）３日毎、（約）４日毎、（約）５日毎、（約）６日毎、（約）毎週、（約）２週間毎、（約）３週間毎、（約）４週間毎、（約）１ヶ月毎、（約）２ヶ月毎、（約）３ヶ月毎、（約）４ヶ月毎、（約）５ヶ月毎、（約）６ヶ月毎、（約）７ヶ月毎、（約）８ヶ月毎、（約）９ヶ月毎、（約）１０ヶ月毎、（約）１１ヶ月毎、（約）１２ヶ月、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。いくつかの実施形態において、上記投与回数または周期数は、（約、もしく最大で）２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４、１５、１６、１７、１８、１９、２０、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲である。
【０１９８】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される薬剤（例えば、リツキシマブ）の有効量は、約１ｍｇ／ｍＬ、２ｍｇ／ｍＬ、３ｍｇ／ｍＬ、４ｍｇ／ｍＬ、５ｍｇ／ｍＬ、６ｍｇ／ｍＬ、７ｍｇ／ｍＬ、８ｍｇ／ｍＬ、９ｍｇ／ｍＬ、１０ｍｇ／ｍＬ、１１ｍｇ／ｍＬ、１２ｍｇ／ｍＬ、１３ｍｇ／ｍＬ、１４ｍｇ／ｍＬ、１５ｍｇ／ｍＬ、１６ｍｇ／ｍＬ、１７ｍｇ／ｍＬ、１８ｍｇ／ｍＬ、１９ｍｇ／ｍＬ、２０ｍｇ／ｍＬ、２１ｍｇ／ｍＬ、２２ｍｇ／ｍＬ、２３ｍｇ／ｍＬ、２４ｍｇ／ｍＬ、２５ｍｇ／ｍＬ、２６ｍｇ／ｍＬ、２７ｍｇ／ｍＬ、２８ｍｇ／ｍＬ、２９ｍｇ／ｍＬ、３０ｍｇ／ｍＬ、またはこれらの値の任意の２つの間の数値もしくは範囲の濃度でセルデュラチニブと同時投与される。
【０１９９】
いくつかの実施形態において、セルデュラチニブと同時投与される薬剤（例えば、リツキシマブ）は、少なくとも、もしくは最大で、５回、６回、７回、８回、９回、１０回、２０回、３０回、４０回、５０回、６０回、７０回、８０回、９０回、１００回、またはこれらの値の任意の２つの間の数もしくは範囲で投与される。
【０２００】
４．投与及び組成物
セルデュラチニブは、有効量のセルデュラチニブ及び少なくとも１種の薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物で投与してもよい。
【０２０１】
担体の例としては、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、ラクトース、グルコース、もしくはスクロース、またはある種のデンプンなどのさまざまな糖、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、ポリエチレングリコール、及び生理学的に適合性のある溶媒が挙げられる。生理学的に適合性のある溶媒の例としては、注射用水（ＷＦＩ）の滅菌溶液、生理食塩水、及びデキストロースが挙げられる。
【０２０２】
好適な剤形は、一部には、使用目的または、例えば、経口投与、経皮投与、経粘膜投与、吸入、もしくは注射による（非経口）投与などの投与経路に依存する。かかる剤形は、セルデュラチニブを標的細胞に到達させる必要がある。他の因子としては、当技術分野において周知であるが、毒性及び、本化合物または本組成物がその効果を発現するのを遅延させる剤形などの考慮事項が挙げられる。
【０２０３】
セルデュラチニブは、静脈内投与、腹腔内投与、皮下投与、筋肉内投与、経口投与、経粘膜投与、直腸投与、経皮投与、または吸入を含む種々の経路で投与することができる。いくつかの実施形態において、セルデュラチニブは経口投与によって投与することができる。例えば、経口投与の場合、セルデュラチニブは、カプセル剤、錠剤などの従来の経口剤形、ならびにシロップ剤、エリキシル剤、及び濃縮滴下液剤（ｃｏｎｃｅｎｔｒａｔｅｄ　ｄｒｏｐｓ）などの液体製剤に製剤化することができる。
【０２０４】

吸入剤の場合、セルデュラチニブは、乾燥粉末または適宜の溶液、懸濁液、もしくはエアロゾルとして製剤化することができる。粉末剤及び溶液剤は、当技術分野で公知の適宜の添加剤を用いて製剤化することができる。例えば、粉末剤は、ラクトースまたはデンプンなどの適宜の粉末基剤を含んでいてもよく、溶液剤は、プロピレングリコール、滅菌水、エタノール、塩化ナトリウム、及び酸、アルカリ、及び緩衝塩などの他の添加剤を含んでいてもよい。かかる溶液剤または懸濁液剤は、スプレー、ポンプ、噴霧器、または吸入器などを介して吸入することによって投与することができる。セルデュラチニブはまた、他の吸入療法剤、例えば、フルチカゾンプロピオン酸エステル、ベクロメタゾンジプロピオン酸エステル、トリアムシノロンアセトニド、ブデソニド、及びモメタソンフロ酸エステルなどのコルチコステロイド；アルブテロール、サルメテロール、及びホルモテロールなどのベータアゴニスト；臭化イプラトロピウムまたはチオトロピウムなどの抗コリンアゴニスト；トレプロスチニル及びイロプロストなどの血管拡張剤；ＤＮＡアーゼなどの酵素；治療用タンパク質；免疫グロブリン抗体；一本鎖もしくは二本鎖ＤＮＡまたはＲＮＡ、ｓｉＲＮＡなどのオリゴヌクレオチド；トブラマイシンなどの抗生物質；ムスカリン受容体アンタゴニスト；ロイコトリエンアンタゴニスト；サイトカインアンタゴニスト；プロテアーゼ阻害剤；クロモリンナトリウム；ネドクリルナトリウム；ならびにクロモグリク酸ナトリウムと併用してもよい。

【０２０５】

経口使用用の医薬製剤は、例えば、セルデュラチニブを固体賦形剤と混合し、任意選択で得られた混合物を粉砕し、この顆粒の混合物を、所望であれば適宜の助剤を添加した後に加工して、錠剤または糖衣錠のコアを得ることによって、得ることができる。好適な賦形剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、またはソルビトールを含む糖；セルロース調製物、例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントガム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム（ＣＭＣ）、及び／またはポリビニルピロリドン（ＰＶＰ：ポビドン）などの充填剤である。所望であれば、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸、もしくはアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などの崩壊剤を添加してもよい。

【０２０６】

経口投与に用いることができる製剤としては、ゼラチン製の押嵌め式のカプセル剤（「ゲルキャップ」）、ならびにゼラチン及びグリセロールまたはソルビトールなどの可塑剤から製造される、軟質で密封されたカプセル剤が挙げられる。上記押嵌め式のカプセル剤は、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤、ならびに任意選択で安定剤との混合物中の活性成分を含有していてもよい。ソフトカプセルでは、セルデュラチニブは、脂肪油、液体パラフィン、または液体ポリエチレングリコール（ＰＥＧ）などの適宜の液体中に溶解または懸濁させてもよい。さらに、安定剤を添加してもよい。

【０２０７】

経口製剤に代えて、注射（非経口投与）、例えば、筋肉内注射、静脈内注射、腹腔内注射、及び／または皮下注射を用いてもよい。注射の場合、セルデュラチニブは、生理食塩水、ハンクス液、またはリンガー液などの生理学的に適合性のある緩衝液または溶液などの滅菌液体溶液中で製剤化される。さらに、セルデュラチニブは、固体形態に製剤化され、使用直前に再溶解するかまたは懸濁させてもよい。凍結乾燥形態も製造することができる。

【０２０８】

投与はまた、経粘膜的手段、局所的手段、経皮的手段、または吸入手段によるものであってもよい。経粘膜投与、局所投与、または経皮投与の場合、セルデュラチニブが浸透すべき障壁に対して好適な浸透剤が当該製剤に用いられる。かかる浸透剤としては、当技術分野で一般的に知られているが、例えば、経粘膜投与用には胆汁酸塩及びフシジン酸誘導体が挙げられる。さらに、浸透を促進するために界面活性剤を用いてもよい。経粘膜投与

は、例えば、鼻スプレーまたは坐剤（直腸または膣投与）によって行うことができる。

【０２０９】

局所用組成物は、当技術分野で公知の適宜の担体を選択することにより、油剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏などとして製剤化することができる。好適な担体としては、植物油または鉱油、白色ペトロラタム（白色の軟質パラフィン）、分岐鎖油脂、動物性脂肪、及び高分子量アルコール（C_{12}超）が挙げられる。別の実施形態において、上記担体は本有効成分を溶解できるものである。乳化剤、安定剤、保湿剤、及び抗酸化剤、ならびに、所望であれば、着色剤または賦香剤が含まれていてもよい。局所塗布用のクリーム剤は、少量の溶媒（例えば、油）に溶解した活性成分を混合した、鉱油、自己乳化性蜜蝋、及び水の混合物から製剤化される。さらに、経皮的手段による投与は、有効成分及び任意選択で当技術分野において公知の１種以上の担体もしくは希釈剤を含浸した、経皮吸収パッチ剤または包帯などの包帯剤を含んでいてもよい。

【０２１０】

いくつかの実施形態において、セルデュラチニブ、または薬学的に許容されるその塩、共結晶、もしくは溶媒和物は、食物摂取に関して制限なしに経口投与され、例えば、セルデュラチニブは食後または空腹時に投与してもよい。

【実施例】

【０２１１】

実施例１

再発性／難治性Ｂ細胞悪性腫瘍の成人における第１相用量漸増試験において、セルデュラチニブを、１日１回（ＱＤ）及び１日２回（ＢＩＤ）のスケジュールを用い、逐次用量漸増コホートに対して経口投与した。慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）または小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）の６名の患者、濾胞性リンパ腫（ＦＬ）の１３名の患者、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫（ＤＬＢＣＬ）の１２名の患者、及びマントル細胞リンパ腫（ＭＣＬ）の６名の患者から繰り返し撮像したＣＴスキャンを得た。有意な臨床反応が観測されたＣＬＬ／ＳＬＬ及びＦＬの患者において、腫瘍反応とＰＤマーカーとの相関性を判定した。

【０２１２】

セルデュラチニブを、逐次用量コホート（ｓｅｑｕｅｎｔｉａｌ　ｄｏｓｅ　ｃｏｈｏｒｔｓ）に用量レベルを漸増させながら、最大耐用量（ＭＴＤ）を確認するまで投与した。開始用量レベルは、２８日間（周期１）、１５ｍｇ　ＰＯ　ＱＤであった（但し、単回投与の薬物動態学（ＰＫ）評価を実施した周期１の２日目及び３日目を除く）。セルデュラチニブの忍容性が良好である場合、患者は治験責任医師の裁量で、中止の判定基準が満たされるまで治療を受け続けた。

【０２１３】

薬力学的アッセイ用試薬

細胞シグナル伝達事象を誘導するために、以下の試薬を調達した。ヤギ抗ヒトＩｇＤ（ＩｇＧ画分;Ｂｅｔｈｙｌ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ　Ｉｎｃ.，　Ｍｏｎｔｇｏｍｅｒｙ，　ＴＸ）、ロバ抗ヒトＩｇＭ　Ｆ（ａｂ）’２（Ｊａｃｋｓｏｎ　ＩｍｍｕｎｏＲｅｓｅａｒｃｈ，　Ｗｅｓｔ　Ｇｒｏｖｅ，　ＰＡ）、及び組換えヒトＩＬ－２、ＩＬ－４、ＩＬ－６、及びＧＭ－ＣＳＦ（Ｒ&Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ，　Ｍｉｎｎｅａｐｏｌｉｓ，　ＭＮ）。Ｌｙｓｅ／Ｆｉｘ緩衝液及びＢＤ　ＦＡＣＳ／Ｌｙｓｅ緩衝液（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ，　Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，　ＣＡ）を使用して、それぞれ細胞内及び表面での抗体染色用の全血を調製した。細胞系譜は、フローサイトメトリーにより、抗体、すなわち、マウス抗ヒトＣＤ３　ＡＰＣ－Ｃｙ７及びＡｌｅｘａｆｌｕｏｒ　ＰＥ－ＣＦ５９４コンジュゲート、ＣＤ５　Ａｌｅｘａｆｌｕｏｒ　７００、ＣＤ１４　ＡＰＣ、ＣＤ１６　ＡＰＣ－Ｃｙ７、ＣＤ１９　ＦＩＴＣ及びＰｅｒＣＰコンジュゲート、ＣＤ２０　ＰＥ－Ｃｙ７、ならびにＣＤ５６　ＦＩＴＣ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を用いることによって識別した。細胞内リン酸化事象は、ウサギ抗ヒトｐＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６　ＰＥ及びｐＥＲＫ　Ｙ２０４　ＡＰＣ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈ

ｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｄａｎｖｅｒｓ，　ＭＡ）、ならびにマウス抗ヒトｐＡＫＴ　Ｓ４７３　ＰＥ－ＣＦ５９４、ｐＳＴＡＴ３　Ｙ７０５　ＰＥ、ｐＳＴＡＴ５　Ｙ６９５ＰＥ、及びｐＳＴＡＴ６　Ｙ６４１　ＰＥコンジュゲート（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使用して検出した。ＣＬＬ表面の表現型は、マウス抗ヒトＣＤ６９　ＰＥ、ＣＤ８６　ＰＥ－ＣＦ５９４、ＣＤ５　Ａｌｅｘａｆｌｕｏｒ　７００、及びＣＸＣＲ４　ＰｅｒＣＰ（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）に結合した細胞系譜マーカーを用いて監視した。

【０２１４】

生体分析、薬物動態学、及び薬力学

総セルデュラチニブ血漿濃度を測定するために、１日目の投与前ならびに投与の０．５、１、２、３、４、６、８、及び１２時間後；８日目の投与前及び投与の２時間後；１５日目の投与前；ならびに２８日目（１回目の治療周期の終了日）の投与前及び投与の０．５、１、２、３、４、６、８、及び１２時間後に、Ｋ２ＥＤＴＡ上に血液試料を採取した。ヒト血漿中のセルデュラチニブ濃度の測定用の液体クロマトグラフィー－タンデム質量分析（ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ）法は、Ａｌｔｕｒａｓ　Ａｎａｌｙｔｉｃｓ，　Ｉｎｃ．（Ｍｏｓｃｏｗ，　ＩＤ）が開発及び検証を行った。血漿ＰＫ解析法は、Ｃｏｆｆｅｙ，　Ｇ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｔｈｅ　ｎｏｖｅｌ　ｋｉｎａｓｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ＰＲＴ０６２０７０（Ｃｅｒｄｕｌａｔｉｎｉｂ）　ｄｅｍｏｎｓｔｒａｔｅｓ　ｅｆｆｉｃａｃｙ　ｉｎ　ｍｏｄｅｌｓ　ｏｆ　ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ　ａｎｄ　Ｂ－ｃｅｌｌ　ｃａｎｃｅｒ．　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ，　２０１４．　３５１（３）：　ｐ．　５３８－４８に記載されている。クロマトグラフィーによる分離は、Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｓｙｎｅｒｇｉ　Ｐｏｌａｒ－ＲＰカラム（５０×２．０ｍｍ、４μｍ）（Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ，　Ｔｏｒｒａｎｃｅ，　ＣＡ，　ＵＳＡ）上で行った。ＭＳ／ＭＳ分析は、ＴｕｒｂｏＳｐｒａｙイオン源を備えたＳｃｉｅｘ　ＡＰＩ－４０００トリプル四重極質量分析計（Ａｐｐｌｉｅｄ　Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，　Ｆｏｓｔｅｒ　Ｃｉｔｙ，　ＣＡ，　ＵＳＡ）を使用して実施した。ｍ／ｚ　３９４→３６０のセルデュラチニブの生成イオンのピーク面積を、ｍ／ｚ　３９７→３６３の内部標準の生成イオンのピーク面積に対して測定した。アッセイ内精度（ＣＶ（％））及び正確度（バイアス（％））はそれぞれ０．８％～４．５％内及び－１０．１％～７．８％内であり、アッセイ間精度（ＣＶ（％））及び正確度（バイアス（％））はそれぞれ２．０％～３．８％内及び－７．３％～６．０％内であった。

【０２１５】

ＰＤ評価のために、１日目の投与前及び再度投与の０．５、１、２、及び４時間後；８日目の投与前及び投与の２時間後；ならびに２８日目の投与前に、リチウム－ヘパリンｖａｃｕｔａｉｎｅｒ管中に経時的な血液試料を採取した。１日目及び８日目のＰＤ試料を使用して複数のアッセイを実施した。１００μＬの全血を２μＬの抗ヒトＩｇＤ（ＩｇＧ画分）及び１０μｇの抗ヒトＩｇＭで、３７℃にて１０分間刺激し、ｐＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６、ｐＡＫＴ　Ｓ４７３、及びｐＥＲＫ　Ｙ２０４の誘導を測定することにより、投与前及び投与後に全血中のＳＹＫ媒介ＢＣＲシグナル伝達を測定した。同様に、全血を１０ｎｇ／ｍＬのＩＬ－２（ＪＡＫ１／３依存性）、ＩＬ－４（ＪＡＫ１／３依存性）、ＩＬ－６（ＪＡＫ１／ＴＹＫ２依存性）、またはＧＭ－ＣＳＦ（ＪＡＫ２依存性）で２０分間刺激し、それぞれ、Ｔ細胞及びＮＫ細胞におけるｐＳＴＡＴ５　Ｙ６９４の誘導、Ｂ細胞、Ｔ細胞、ＮＫ細胞、及び単球におけるｐＳＴＡＴ６　Ｙ６４１の誘導、単球、Ｂ細胞、及びＴ細胞におけるｐＳＴＡＴ３　Ｙ７０５の誘導、ならびに単球におけるｐＳＴＡＴ５　Ｙ６９４の誘導を測定した。これらのアッセイの技術的な詳細は、Ｃｏｆｆｅｙ，　Ｇ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ　Ｐｈａｒｍａｃｏｌ　Ｅｘｐ　Ｔｈｅｒ，　２０１４．　３５１（３）：　ｐ．　５３８－４８に記載されていた。ＣＬＬ患者由来の血液試料のみを用いて、１日目及び２８日目の投与前の腫瘍細胞表面のＣＤ５、ＣＤ６９、ＣＤ８６、及びＣＸＣＲ４の発現を監視した。推奨量の抗体を１００μＬの全血に直接適用し、室温で１時間インキュベートした。その後、４ｍＬのＢＤ　Ｌｙｓｅ／Ｆｉｘ試薬をこの血液に添加して赤血球を溶解し、残りの白血球を固定化し、その後洗浄及びＦＡＣＳ分析を

行った。各アッセイについて、ＬＳＲ　ＩＩ装置（ＢＤ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ，　Ｓａｎ　Ｊｏｓｅ，　ＣＡ）を使用してデータを収集し、Ｆｌｏｗｊｏソフトウェア（Ｆｌｏｗｊｏ　ＬＬＣ，　Ａｓｈｌａｎｄ，　ＯＲ）を用いて解析した。データを、１日目の投与前の各パラメータの誘導に対して正規化し、投与後の阻害率を得た。

【０２１６】

炎症及び免疫機能のタンパク質マーカーの変化を測定するために、１、８、及び２８日目の投与前に、血清を単離するための全血を採取した。血清試料を分離直後にドライアイス上で急速冷凍し、－８０℃で保存した。試料を、多重化Ｌｕｍｉｎｅｘに基づく技術（Ｍｙｒｉａｄ　ＲＢＭ，　Ａｕｓｔｉｎ，　ＴＸ）を用い、同社のＩｍｍｕｎｏＭＡＰ（４０検体）及びＩｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎＭＡＰ（４５検体）プラットフォームを利用して分析した。健康なドナー由来の血清を対照として用いた。

【０２１７】

ベースラインでのＣＬＬ患者由来の末梢血Ｂ細胞を、ＲｏｓｅｔｔｅＳｅｐ　Ｂ細胞単離キットを用い、製造元のプロトコル（Ｓｔｅｍ　Ｃｅｌｌ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，　Ｖａｎｃｏｕｖｅｒ，　Ｃａｎａｄａ）に従って単離した。細胞をリン酸緩衝生理食塩水で２回洗浄し、ペレットとしてドライアイス上で急速冷凍した。細胞ペレットを、ホルマリンで固定化し、パラフィン中に包埋したアーカイブ腫瘍切片と共に、ｔｈｅ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　ｏｆ　Ｃｈｉｃａｇｏ　Ｍｅｄｉｃａｌ　ＣｅｎｔｅｒのＤｅｐａｒｔｍｅｎｔ　ｏｆ　Ｇｅｎｏｍｉｃ　ａｎｄ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｐａｔｈｏｌｏｇｙに送付し、ここで標準的な方法を使用してＤＮＡを単離し、Ｈｉ－Ｓｅｑ２５００を使用して次世代シーケンシング（ＮＧＳ）に供した。Ｋａｄｒｉ，　Ｓ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｃｌｉｎｉｃａｌ　Ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ　ｏｆ　ａ　Ｎｅｘｔ－Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ　Ｇｅｎｏｍｉｃ　Ｏｎｃｏｌｏｇｙ　Ｐａｎｅｌ　ｖｉａ　Ｃｒｏｓｓ－Ｐｌａｔｆｏｒｍ　Ｂｅｎｃｈｍａｒｋｉｎｇ　ａｇａｉｎｓｔ　Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ　Ａｍｐｌｉｃｏｎ　Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ　Ａｓｓａｙｓ．　Ｊ　Ｍｏｌ　Ｄｉａｇｎ，　２０１７．　１９（１）：　ｐ．　４３－５６を参照されたい。

【０２１８】

統計学的解析

統計言語Ｒ及びアクセサリパッケージｇｇｐｌｏｔ２（Ｗｉｃｋｈａｍ，　Ｈ．，　Ｅｌｅｇａｎｔ　Ｇｒａｐｈｉｃｓ　ｆｏｒ　Ｄａｔａ　Ａｎａｌｙｓｉｓ．　２０１６：　Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ．）及びｄｒｃ（Ｒｉｔｚ，　Ｃ．，　ｅｔ　ａｌ．，　Ｄｏｓｅ－Ｒｅｓｐｏｎｓｅ　Ａｎａｌｙｓｉｓ　Ｕｓｉｎｇ　Ｒ．　ＰＬｏＳ　Ｏｎｅ，　２０１５．　１０（１２）：　ｐ．　ｅ０１４６０２１）を使用してデータの解析を行った。細胞シグナル伝達アッセイについては、受容体誘導リン酸化事象の平均蛍光強度（ＭＦＩ）を投与前の受容体誘導ＭＦＩのそれに正規化することによって阻害率を測定した。得られた相対的な活性を、上限及び下限を１００％及び０％に設定した３パラメータ対数ロジスティック関数への非線形回帰によって分析した。血清中の免疫及び炎症マーカーの解析については、さまざまな濃度単位を共通の尺度ｐｇ／ｍＬに変換した。検出限界未満及び検出限界を超える値は、それぞれ検出限界の半値及び上限に置き換えた。欠落した値については、当該治療群の各マーカーの中央値を入力した。すべての周期（周期１の１日目、周期１の８日目、及び周期２の１日目）における、健常者と患者の血清マーカーの間の統計的に有意な差を、対応のあるｔ検定によって検出した。Ｒにおいて実施される線形弁別解析を用いて、健常者及び患者の血清におけるバイオマーカーの一覧の発現の次元削減を行った。バイオマーカー及び腫瘍反応については、治療後のバイオマーカーの低下を治療前の当該バイオマーカーに正規化し、治療後の最小腫瘍面積と治療前の腫瘍面積の比を表す最大腫瘍反応（増殖または縮小）と相関付けた。最大腫瘍反応と特定のバイオマーカーの変化との間の関係の有意性は、スピアマンの順位相関及びｐ値を用いて評価した。

【０２１９】

定常状態のC_{max}及びＡＵＣは腫瘍反応に明確な影響を与えないことが留意されたが

、予備的な分析において、定常状態のC_{min}（SSC_{min}）が腫瘍反応に影響を及ぼすことが示唆された。用量漸増試験により、最大１μMのSSC_{min}が十分に忍容されることが明らかになった。ＣＬＬ／ＳＬＬ患者のほとんどは低用量コホートに属し、０．００４～０．３２５μMのSSC_{min}を達成した（図１）。この曝露において、５名中３名の患者が５０％を超えるリンパ節の縮小を達成した。より高い曝露を達成した１名のＣＬＬ患者は、イブルチニブによる治療において侵攻性の再発が起きた後に研究に参加し、セルデュラチニブに反応しなかった。ＦＬ患者はセルデュラチニブに対して異なる反応を示すように思われ、０．７２９～１．２１９μMの範囲のSSC_{min}での曝露において腫瘍反応がより明白であった（図１）。このより高い曝露範囲では、６名の患者のうちの３名が部分奏効を達成した（形質転換ＦＬの患者（グレード３Ｂ）である１名を含む）一方で、SSC_{min}がより低い場合には、２例の安定及び１例の進行という結果となった。

【０２２０】

腫瘍反応とＳＹＫ／ＪＡＫ阻害との関係

さまざまな全血アッセイを用いて、患者に経口投与した後の標的阻害の効力及び選択性を測定した。ＢＣＲ誘導ＳＹＫ自己リン酸化（ｐＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６）及びＥＲＫ（ｐＥＲＫ　Ｙ２０４）及びＡＫＴ（ｐＡＫＴ　Ｓ４７３）への下流シグナル制御の高レベルの阻害が、忍容される曝露において観測された。同様に、ＩＬ－２、ＩＬ－４、及びＩＬ－６シグナル伝達（ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及びＴＹＫ２依存性）が濃度依存的な形態で強力に阻害された。本発明者らは、ＪＡＫファミリー内での特異性を実証するために、患者の試料に対して更にＧＭ－ＣＳＦ刺激を実施し、これにより、ＪＡＫ２依存性のＳＴＡＴ５リン酸化が誘導される。セルデュラチニブは、前臨床データと一致して、ＳＹＫ及びＪＡＫ２を除いたＪＡＫファミリーメンバーの強力な阻害を示した。ＰＭＡに媒介されるＢ細胞ｐＥＲＫ　Ｙ２０４の阻害は観測されず、これも作用の特異性を示している。

【０２２１】

実施したすべてのアッセイについてＰＫ／ＰＤの関係性を評価して、IC_{50}を見積もった。ＢＣＲシグナル伝達の測定値は、０．３３～０．７３μMの範囲のIC_{50}で阻害されていた。ＪＡＫ／ＳＴＡＴシグナル伝達の測定値は、細胞系譜に応じて０．１９～１．１１μMの範囲のIC_{50}で阻害されていた。全血アッセイにおける腫瘍容積の最大変化率とＳＹＫ及びＪＡＫのシグナル伝達経路の阻害率との関係を図２に示す。ＢＣＲ誘導ＳＹＫ自己リン酸化（ｐＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６）の阻害は、Ｒが－０．７９（ｐ＝０．０２）で、腫瘍反応と有意に相関していた。ｐＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６が５０％を超えて阻害された５名の患者のうち４名が部分奏効を達成した。Ｂ細胞及び単球（データを組み合わせた）ＩＬ－４の阻害も腫瘍反応と有意に相関した（Ｒは－０．６１；ｐ＝０．００４）。ただし、高レベルでＩＬ－４が阻害された数名の患者においては、腫瘍の大きさの減少はわずかであった。このことはＴ細胞ＩＬ－２シグナル伝達の阻害でも観測され、５０％を超える当該経路の阻害が達成された数名の患者の腫瘍反応はわずかではあったが、上記阻害は腫瘍反応と有意に相関していた（Ｒは－０．５３；ｐ＝０．０５）。ＩＬ－６シグナル伝達の阻害と腫瘍反応の間に関連性はなかった。

【０２２２】

両方の患者群において、ベースラインにおいては高かったが、セルデュラチニブの影響を受けなかった血清マーカーは、ＨＣＣ４、ＩＬ１８、及びＭＩＧであった。さらに、ＣＬＬ／ＳＬＬ患者のみについては、健康な対照と比較して、ベースラインにおいて、トロンボスポンジン、ＢＤＮＦ、ＤＫＫ１、ＭＰＯ（ミエロペルオキシダーゼ）、ＣＤ４０、ＲＡＮＴＥＳ、ＭＭＰ９、及びＥＮＡ７８が有意に低かった。これらのうち、ＭＰＯ及びＣＤ４０の血清レベルはセルデュラチニブによる治療により正常化した。ＦＬ患者のみについては、ＣＤ４０及びＢＤＮＦが、健常者と比較して、ベースラインにおいて低く、後者はセルデュラチニブによる治療により正常化した。

【０２２３】

侵攻性リンパ腫（ＤＬＢＣＬ／ＭＣＬ）において、血清炎症マーカーの限定的な阻害が

観測された。

【０２２４】

次に、周期２の１日目（Ｃ２Ｄ１）において、腫瘍反応は炎症の血清マーカーの阻害率と関連性があった。ＣＬＬ／ＳＬＬ患者の腫瘍反応と血清ＣＲＰ及びＩＰ１０の低下との間に有意な相関関係が観測された（図３）。ＦＬ患者においては、腫瘍反応とＭＩＲ３β、ＭＤＣ、ＩＰ１０、β２Ｍ、及びＡＰＲＩＬの阻害との間に有意な相関性が存在した（図４）。これらのタンパク質のベースライン血清濃度からは、治療に対する腫瘍反応が生じることは予測されなかった。これらのデータは、セルデュラチニブが全身性炎症を調節することができることを示しており、この全身性炎症は、いくつかのタンパク質に関して腫瘍反応と関連性があった。

【０２２５】

炎症のマーカーと腫瘍反応との関係

がん患者は多くの場合、血清タンパク質プロファイリングによって検出することができる根底にある炎症を呈する。これを評価し、全身性炎症に対するセルデュラチニブの効果を判定するために、患者から採取した連続的な血清試料の、炎症及び一般的な免疫機能に関連する血清タンパク質を分析した。９０種のタンパク質の血清濃度を測定し、そのうちの３１種が一貫して検出限界を下回っていた。図５Ａ及び図５Ｂは、測定が可能であった残りの５９種のタンパク質の分析を示している。ベースラインにおいては、ＣＬＬ／ＳＬＬ患者及びＦＬ患者の炎症プロファイルはかなり異なっており、クラスター分析によって互いに及び健康な対照と区別することができ、これによりデータの妥当性に関する信頼性を得た。

【０２２６】

ＣＬＬ／ＳＬＬ患者及びＦＬ患者の両方で、ベースライン（周期１の１日目；Ｃ１Ｄ１）において有意に高かった共通の血清マーカーは、ｖＷＦ、ＭＩＲ３β、ＣＲＰ、ＨＣＣ４、β２Ｍ、ＶＣＡＭ１、ＩＬ１８、ＴＮＦＲ２、ＩＰ１０、及びＭＩＧであった（図５Ａ及び５Ｂ）。周期１の８日目（Ｃ１Ｄ８）及び周期２の１日目（Ｃ２Ｄ１）までに、これらのマーカーの数種において、健常者と比較して有意差がなくなり、セルデュラチニブによる治療によって炎症が正常化をしたことを示した。ほとんどの場合、炎症の血清マーカーの低下は、セルデュラチニブによる治療の最初の８日以内、周期１の８日目（Ｃ１Ｄ８）までに生じた。セルデュラチニブにより、ＣＬＬ／ＳＬＬ患者及びＦＬ患者の両方において、ＭＩＲ３β、ＣＲＰ、及びＶＣＡＭ１が有意に低下した。

【０２２７】

臨床反応

血中の絶対リンパ球数（ＡＬＣ）の治療関連の増加が、ＣＬＬ／ＳＬＬ患者及びＦＬ患者の両方で生じた（図６Ａ及び６Ｂ）。セルデュラチニブによる治療を受けた６名のＣＬＬ／ＳＬＬ患者のうち、５名がＡＬＣを監視するのに十分な期間薬物を服用し続け、ＡＬＣの治療前と比較した上昇の倍率は０．３～１０であった。これらの患者のうちの２名について、腫瘍細胞表面活性化のマーカー及びホーミングマーカーの治療関連の変化をさらに評価した（図７Ａ及び７Ｂ）。経時的なＡＬＣのプロット（図６Ａ及び６Ｂ）に示すように、治療の２回目の周期の開始（周期２の１日目；Ｃ２Ｄ１）までに、腫瘍細胞の末梢血中へのかなりの流動化があった。治療前（周期１の１日目；Ｃ１Ｄ１）に行い、周期２の１日目（Ｃ２Ｄ１）に再度行ったこれらの細胞のＦＡＣＳ分析により、表面活性化マーカーＣＤ６９及びＣＤ８６の発現低下、ならびにＣＤ５発現の低下（ＢＣＲシグナル伝達の負の調節因子）及びＣＸＣＲ４発現の亢進（リンパ組織への細胞ホーミングに関与）が明らかになった。これらのデータは、セルデュラチニブが腫瘍細胞を末梢中へと流動化し、かつ腫瘍細胞が二次リンパ器官に戻るのを防止することを示唆している。

【０２２８】

遺伝子異常を、１，２１２種のがん関連遺伝子のパネルであるＯｎｃｏＰｌｕｓを用いた次世代ＤＮＡシーケンシング（Ｋａｄｒｉ，Ｓ．，ｅｔ ａｌ．，Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｖａｌｉｄａｔｉｏｎ ｏｆ ａ Ｎｅｘｔ－Ｇｅｎｅｒａｔｉｏｎ Ｓｅｑｕｅ

ｎｃｉｎｇ Ｇｅｎｏｍｉｃ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ Ｐａｎｅｌ ｖｉａ Ｃｒｏｓｓ－Ｐｌａｔｆｏｒｍ Ｂｅｎｃｈｍａｒｋｉｎｇ ａｇａｉｎｓｔ Ｅｓｔａｂｌｉｓｈｅｄ Ａｍｐｌｉｃｏｎ Ｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ Ａｓｓａｙｓ．Ｊ Ｍｏｌ Ｄｉａｇｎ，２０１７．１９（１）：ｐ．４３－５６）によって監視した。セルデュラチニブを投与する前の６名のＣＬＬ患者の末梢血から新たに採取した腫瘍試料、ならびに４名のＦＬ患者及び１名のＭＣＬ患者由来のアーカイブ腫瘍生検試料を入手した。観測された変異の一覧を表３に詳述する。

【表３－１】

表３

患者	疾患	腫瘍の変化率(%)(CT)	関連する変異
1	イブルチニブ再発 CLL	100	EP300、TP53、BTK^{C481}、NOTCH1、SPEN、PIK3R1、PCDHGA2、MYOM2、KMT2D
2	イブルチニブ再発 CLL	100	EP300、TP53、BTK^{C481}、XPO1、WHSC1、MED12
3	MCL	42	ID3、SETD2、WHSC1、KMT2C、ATM、KMT2D、SOCS1、MED12
4	FL	1	NOTCH2、FAT3、FAT4、EGR2、CREBBP、KLHL14、ASXL1

【表３－２】

患者	疾患	腫瘍の変化率(%)(CT)	関連する変異
5	FL	-6	FAT4、CCND3、MYOM2、KMT2D、BCL2、ZMYM3
6	FL	-12	BCL6、FAT4、NOTCH1、KMT2D、BCL2、TCF3
7	CLL	-14	NOTCH1、TP53、SETD2、SIGLEC10
8	FL	-20	ARID1A、$STAT6^{S86A}$、AXIN1、CD79B、ZMYM3
9	CLL	-27	SPEN、PCLO
10	CLL	-52	TET2、A20、MK167、FAT3、ATM、KRAS
11	CLL	-59	NOTCH1、REL、HIST1H1E、KMT2C
12	CLL	-64	KMT2D、MK167、TP53、SF3B1

【０２２９】

ＮＯＴＣＨ１、ＡＴＭ、ＴＰ５３、及びＫＲＡＳに変異を有するＣＬＬ患者において臨床活性が観測された。奏効のあった患者の１名は、ＴＰ５３遺伝子座を含む１７ｐの欠失を有していた。重要なことに、セルデュラチニブによる治療の１回目の周期内で進行したイブルチニブ再発ＣＬＬの２名の患者は、特有の３種の共通する変異、すなわち、ＴＰ５３、ＥＰ３００、及び$ＢＴＫ^{Ｃ４８１Ｓ}$を共有していた。ＦＬにおける遺伝子の相関性はより限定的であり、４名の患者に関するデータがあり、そのうち３名においては治療の最良の奏効として安定が得られ、１名は進行が生じた。曝露は第２相の用量によって得られる曝露（３０ｍｇ ＢＩＤ、$ＳＳＣ_{ｍｉｎ}$が約０．８μＭ）を十分に下回っているが、２名の、当該患者に関する遺伝情報が存在した、最良の奏効のあった患者は、ＺＭＹＭ３、ＫＭＴ２Ｄ、ＦＡＴ４、ＢＣＬ２、ＢＣＬ６、及びＳＴＡＴ６に変異を有していた。最後に、免疫組織化学によってＭＹＣ、ＢＣＬ２、及びＢＣＬ６の発現の増加を示した形質転換ＦＬの患者（「トリプルヒット」リンパ腫）において、強い臨床活性が観測された。

【０２３０】

ＦＬの患者は、曝露の持続期間の中央値が、ＣＬＬ／ＳＬＬ及びａＮＨＬ（それぞれ１

１．２週間及び７．９週間）と比較して、最大の３３．９週間であった。投与を受けた各患者に関するセルデュラチニブの継続時間を図８に示す。

【０２３１】

ＢＣＲに対してより遠位のリン酸化事象、すなわちｐＥＲＫ　Ｙ２０４及びｐＡＫＴ　Ｓ４７３は、ＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６自己リン酸化部位と比較してより強力に阻害されると思われ、これはおそらくシグナル伝達経路が遮断されるＳＹＫ阻害の閾値を反映している。ＢＣＲシグナル伝達に対するセルデュラチニブのIC_{50}は、ＥＲＫ及びＡＫＴの信頼区間の下限及び上限を反映して、経口投与後に０．１７～０．７４μＭの範囲にあると推定された。Ｂ細胞におけるＪＡＫ／ＳＴＡＴ経路の活性化を監視するために実施した２種のアッセイは、それぞれＩＬ－４及びＩＬ－６誘導ｐＳＴＡＴ６　Ｙ６４１及びｐＳＴＡＴ３　Ｙ７０５であった。ＩＬ－４シグナル伝達の阻害は、平均IC_{50}が１．０８μＭ（ＣＩ：０．３６～１．７９μＭ）であり、患者間でかなり異なっていた。ＩＬ－６シグナル伝達は、平均IC_{50}が０．２２μＭ（ＣＩ：０．１４－０．６１）であり、患者全体を通してより一貫した効力で阻害が起こった。重要なことに、ＢＣＲ媒介ＳＹＫ　Ｙ５２５／５２６及びＩＬ－４媒介ｐＳＴＡＴ６　Ｙ６４１の阻害は、どちらも腫瘍反応と有意に相関していた。これらの相関性は、提唱するセルデュラチニブの抗腫瘍活性の機序を支持している。

【０２３２】

上記用量漸増試験の間、ほとんどのＳＹＫ及びＪＡＫシグナル伝達アッセイの完全な阻害が、忍容される曝露において達成可能であった。３０ｍｇ、１日２回の選択した第２相の用量は約０．８μＭのSSC_{min}を目標とし、このSSC_{min}は１日を通してほとんどの全血アッセイでＳＹＫ及びＪＡＫの＞５０％の阻害を維持すると予想される。末梢血中で測定される曝露のピークとトラフの比は、患者においておおよそ２：１であり、このことは、上記第２相の用量が、１日を通してＳＹＫ／ＪＡＫシグナル伝達網のほぼ完全な阻害を達成することになることを示している。ただし、実際の腫瘍微小環境における曝露及び標的の阻害の程度は不明であり、したがって本発明者らが全血アッセイから推定した値よりも高いまたは低い場合があり得る。

【０２３３】

この治験に登録した患者は、さまざまな程度の炎症を示していた。炎症反応の性質は、疾患サブグループと健康で正常な被験者の間で十分に異なっており、その結果、クラスター解析によってそれらを区別することができた。腫瘍に対する免疫反応が機能しなかったことによって、現在腫瘍の増殖及び生存を支援している炎症環境が生じたと想定される場合には、これらの炎症シグナルを抑制することによって、腫瘍にとっての悪影響を与える可能性がある。セルデュラチニブは迅速（治療の第１週以内に）かつ有意に、数種の炎症のタンパク質マーカーの血清濃度を低下させた。さらに、治療の時間と共にこれらの血清タンパク質の数種が減少することは、腫瘍反応と有意に相関していた。ＦＬにおいては、これらのタンパク質は、ＡＰＲＩＬ、β２Ｍ、ＩＰ１０、ＭＤＣ、及びＭＩＲ３βであった。これらのデータは、セルデュラチニブが抗腫瘍活性を発現する１つの機序が、腫瘍微小環境の組織化に関与する重要なシグナルの破壊によるものであることを示唆している。

【０２３４】

治療前に全血から単離した循環ＣＬＬ腫瘍に加えて、４名のＦＬ患者及び１名のＭＣＬ患者由来のホルマリン固定化アーカイブ腫瘍切片からもＤＮＡを調製し、次世代シーケンシングに供した。この限られたデータセットから、薬理ゲノミクス上の関係性に対するヒントが得られた。セルデュラチニブが奏効しなかった２名のＣＬＬ患者は、治験への参加の前に、イブルチニブによる治療において再発があり、進行を呈していた。これらの患者は両方とも、ＥＰ３００（一方の患者はＳｅｒ６９７Ａｒｇ、他方の患者はＣｙｓ１２４７Ｐｈｅ）、ＴＰ５３（一方はＧｌｕ２８５Ｌｙｓ、他方はＡｒｇ２７３Ｃｙｓ）、及びＢＴＫ（両方共Ｃｙｓ４８１Ｓｅｒ）にミスセンス変異を有していた。興味深いことに、ベンダムスチン／リツキシマブによる治療における進行、イブルチニブによる治療における進行、及び最後の３種の治療法としてのＲ－ＣＨＯＰによる４か月未満の奏効を含む、

５種の前治療の後に再発した１名のＦＬの患者は、ＳＴＡＴ二量体化ドメイン中に含まれるＳＴＡＴ６（Ｓｅｒ８６Ａｌａ）に対する新規の変異を含んでいた。この患者は、０．３２～０．３８μＭのＳＳＣ$_{min}$～ＳＳＣ$_{max}$のセルデュラチニブ血清濃度を達成し、この血清濃度は第ＩＩ相の曝露よりもかなり低いが、それでも６ヶ月を超える奏効の持続期間で、腫瘍容積の２０％の減少を示した。最大のリンパ節の縮小があった３名のＣＬＬ患者に関連するさらなる変異は、ＮＦｋＢ２の成分であるＲＥＬ（Ｉｌｅ３５４Ｔｈｒ）、ＤＮＡのメチル化状態を調節するジオキシゲナーゼであるＴＥＴ２（Ｍｅｔ６６Ｌｅｕ）、ＮＦｋＢの阻害剤であるＡ２０（Ｇｌｎｌ５０Ａｒｇ）、及びＨＩＳＴ１Ｈ１Ｅ（Ａｌａ４７Ｖａｌ）であった。

【０２３５】

要約すると、第１相用量漸増試験のデータは、忍容性が高く、ＳＹＫ及びＪＡＫシグナル伝達経路の高レベルでの阻害につながる薬物レベルを達成する第２相の用量を特定し、かつ抗腫瘍活性の証拠を示した。ＣＬＬ／ＳＬＬ及びＦＬの患者におけるセルデュラチニブの安全性及び有効性を確立するための第２相試験が進行中である。

【０２３６】

実施例２

この検討は、再発性／難治性（ｒ／ｒ）Ｂ細胞及びＴ細胞リンパ腫の患者における、３０ｍｇ　ＢＩＤで経口投与されたセルデュラチニブの安全性ならびに有効性を確認することを意図していた。用量の低減は最低１５ｍｇ　ＢＩＤまで許容された。奏効はＬｕｇａｎｏ分類の判定基準によって評価した。

【０２３７】

９９名の患者が登録した（ＦＬ：３６名、ＣＬＬ／ＳＬＬ：２８名、ＰＴＣＬ：１８名、辺縁帯リンパ腫：８名、侵攻性：５名、ワルデンストレームマクログロブリン血症：４名）（表４）。年齢の中央値は６８歳（４２～９３歳）であり、前治療の中央値は３種（１～１３種）である（表５）。３０名の患者が、ＢＴＫ阻害剤、ＰＩ３Ｋ阻害剤、またはＢＣＬ－２阻害剤による前治療を受けていた。グレードを問わず最も一般的なＡＥは、下痢（４２％）、倦怠感（３６％）、及び吐き気（３２％）である。５％を超える患者に発生するグレード３以上のＡＥは、好中球減少（１８％）、リパーゼ増加（１５％）、肺炎（１２％）、下痢（１０％）、及び倦怠感（７％）である。５名の患者が治験薬に関連すると考えられるグレード５の感染症を経験している（ＣＬＬコホートの５名中３名）。目標ＰＫ範囲は、平均ＳＳＣ$_{min}$が約０．８μＭで達成されている。

【０２３８】

ＣＬＬ／ＳＬＬにおいて６１％、ＦＬにおいて４９％、及びＰＴＣＬにおいて４７％のＯＲＲ（１５名の患者中、５名のＣＲ、２名のＰＲ）が見られた（表６）。最初のＰＴＣＬの患者はＣＲを達成し、１１か月で服薬している。奏効は概して２周期の治療後に生じた。持続性のあるＰＲが、ＢＴＫ阻害剤による治療において再発が起きた患者（ＣＬＬ：５ヶ月以上、ＷＭ：７ヶ月以上、ＦＬ：１２ヶ月）、ベネトクラクスによる治療において再発が起きた患者（ＳＬＬ：１８ヶ月以上）、及びテナリシブによる治療において再発が起きた患者（ＰＴＣＬ：３ヶ月以上）において生じている。更新されたＰＫ／ＰＤ、安全性、及び有効性が提示される予定である。

【０２３９】

患者のうちの１８名は再発性／難治性ＰＴＣＬの患者であり、該患者には、ＰＴＣＬ－ＮＯＳ（７名）、ＡＩＴＬ（６名）、ＡＬＣＬ（２名）、ＨＳＴＣＬ（１名）、ガンマ－デルタＴＣＬ（１名）、及びＥＩＴＬ（１名）が含まれ、中央値の年齢は７０歳［４８～８４歳］、２８％が過去に移植を受けており、４４％が最後に受けた治療に対して抵抗性である。１１名の患者の臨床反応を評価し、３名が評価前に試験中止となり（２名は進行により、１名は同意を撤回）、４名の患者はまだ評価を受けていない。７名の患者において奏効が得られている（ＯＲＲ　４７％）。これらのうち、５名が２周期後にＣＲを達成し、２名がＰＲを、２名がＳＤを達成した。奏効の大部分はＰＴＣＬ－ＮＯＳ及びＡＩＴＬで観測された。

【０２４０】
ＰＴＣＬでのセルデュラチニブの奏効の持続性はまだ保留中であるが、奏効を得た最初の２名の患者（両方共ＣＲ）は、それぞれ１０ヶ月及び６ヶ月の奏効持続期間（それぞれ１２ヶ月及び８ヶ月の治療期間に相当）で現在も服薬している。ＣＲを得た１名の患者は、同種移植に回され、周期２の後に打ち切りとなっていた。更に別の患者は標的病変の完全寛解を達成したが、新たな病変のために治療を中止した。
【０２４１】
重要なことに、ＣＲ及びＰＲは、ＣＨＯＰ、ブレンツキシマブ＋リツキシマブ、リツキシマブ＋ＣＨＯＰ、ゲムシタビン＋オキシプラチン、ゲムシタビン、高用量ステロイド、レナリドミド、ＥＰＯＣＨ、ＢＥＡＭ、ＢＥＡＭ／Ｒ－ＣＨＥＰ、ＡＢＶＤ、イキサゾミブ、ボスチニブ、フェンレチニド、プララトレキサート、ロミデプシン、ベリノスタット、及び治験中のＰＩ３Ｋ阻害剤であるＲＰ－６５３０を含む複数の種類の治療が奏効しなかった患者において生じた。セルデュラチニブによってＣＲを達成した１名のＡＩＴＬ患者は１０種の異なる前治療を受けており、ロミデプシン、ボスチニブ、ブレンツキシマブ、及びゲムシタビン＋オキシプラチンによる治療中にＰＤが生じていた。
【０２４２】
グレードを問わず最も一般的なＡＥは、下痢（３３％）、倦怠感（２２％）、リパーゼ増加（１７％）、及び吐き気（１７％）であった。２名以上の患者に生じたグレード３以上のＡＥは、好中球減少（４名）、下痢（３名）、リパーゼ増加（２名）、及び肺炎（２名）である。目標ＰＫ範囲は、平均$ＳＳＣ_{min}$が約０．８μＭで達成された。
【表４】

表４

初期用量	CLL/SLL	FL	他の iNHL*	PTCL	aNHL**	合計
35mg BID	6	2	4	0	5	17
30mg BID	22	34	8	18	0	72
合計	28	36	12	18	5	99

*緩徐進行性リンパ腫
**侵攻性リンパ腫

【表５－１】
表５

	CLL/SLL n=28	FL n=36	他の iNHL n=12	PTCL n=18	aNHL n=5	全て n=99
男性、n(%)	16(57)	19(68)	8(67)	8(73)	4(80)	55(65)
年齢中央値、歳[範囲]	70[52～93]	64[42～81]	65[45～88]	70[48～84]	78[61～93]	68[42～93]
前治療方法の数の中央値[範囲]	3[1～13]	3[1～8]	3[1～5]	3[1～9]	3[1～4]	3[1～13]

【表５－２】

前治療薬、n(%)						
抗 CD20 抗体	27(96)	35(97)	12(100)	3(17)	5(100)	82(83)
ベンダムスチン	10(36)	19(53)	5(42)	2(11)	1(20)	37(37)
いずれかのアルキル化剤	21(75)	31(86)	10(83)	16(89)	5(100)	83(84)
フルダラビン	9(32)	0	0	0	0	9(9)
アントラサイクリン	5(18)	17(47)	3(25)	14(78)	3(60)	42(42)
いずれかの BCR 経路阻害剤	13(46)	10(28)	3(25)	2(11)	1(20)	29(29)
難治性疾患、n(%)	11(39)	11(39)	6(50)	8(44)	0	36(36)

【表６】

表６

奏効	CLL/SLL	FL	他の緩徐進行性リンパ腫	DLBCL、tFL、及び MCL	PTCL
N	28	31	12	5	15
ORR	61%	49%	42%	20%	47%
CR(%)	1(4)	3(10)	0	0	5(33)
PR(%)	16(57)	12(39)	5(42)	1(20)	2(13)
SD(%)	2(7)	8(26)	2(17)	1(20)	2(13)
PD(%)	1(4)	3(10)	4(33)	3(60)	5(33)
NE/安全性	8	5	1	0	1

【表７】

表７　完全奏効を得たＰＴＣＬ患者の前治療薬

疾患	前治療薬
PTCL-NOS	CHOP、ベンダムスチン-リツキシマブ、ベンダムスチン、ロミデプシン
AITL	CHOEP→BEAM/ASCR
PTCL-NOS	EPOCH、プララトレキサート
AITL	BEAM
AITL	ABVD、ロミデプシン、ロミデプシン、ベリノスタット、RP-6530、フェンレチニド
AITL	ABVD、CHOP、ロミデプシン、イキサゾミブ、ボスチニブ、ブレンチシキマブ、ゲムシタビン-オキサプラチン、高用量ステロイド、レナリドミド、RP-6530
AITL	R-CHOP、ゲムシタビン

【０２４３】

両者のＰＴＣＬ－ＮＯＳにおける完全奏効には濾胞の関与がある。

【０２４４】

３０ｍｇ　ＢＩＤのセルデュラチニブの用量は、多数の前治療を受けたＰＴＣＬを含むｒ／ｒ　Ｂ細胞ＮＨＬ及びｒ／ｒ　Ｔ細胞ＮＨＬにおいて、良好な忍容性及び有効性を示

している。
【０２４５】
実施例３
ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏ、ＥｄＵ、及びカスパーゼ３アッセイを用いて、セルデュラチニブ単独及びベネトクラクスとの併用の効果を調べた。ビヒクル対照と比較した阻害率を測定した。９６ウェル黒色プレート中で、ＦＡＣＳベースのアッセイ及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ　Ｇｌｏを用いてＥｄＵの取り込み及びカスパーゼ３切断を行った。
【０２４６】
濾胞性リンパ腫（ＦＬ）細胞株ＳＵ－ＤＨＬ６、ＤＯＨＨ２、またはＷＳＵ－ＦＳＣＣＬを、表示した濃度のベネトクラクスの存在下または非存在下、セルデュラチニブで２４～７２時間処理し、ＥｄＵ、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ、アネキシンＶ／ＰＩ、及びＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏによって分析した。
【０２４７】
全細胞溶解物を１２％ゲル上での免疫ブロットに供し、確立されたプロトコルを使用し、表示した抗体を用いて探索した。４％　ＰＦＡで細胞を固定化し、５０％　メタノールで透過処理した後、ＬＳＲＩＩ上でホスホフローサイトメトリーを実施した。ホスホ抗体染色は室温で１時間行った。
【０２４８】
セルデュラチニブはＦＬ細胞株中で機能し、ホスホ（ｐ）ＡＫＴ及びｐＥＲＫの基底発現、ならびに抗ＩｇＭ媒介及び抗ＩｇＧ媒介シグナル伝達を阻害することができた。
【０２４９】
セルデュラチニブはベネトクラクスと相乗作用して、ＭＣＬ－１の下方制御によって部分的にＣＬＬ細胞のアポトーシスを誘導した。ＭＣＬ－１の上方制御がベネトクラクスに対する重要な耐性機序であることを仮定すると、これは重要である。
【０２５０】
用いたアッセイに依らず常に、セルデュラチニブとベネトクラクスの併用によって、これらのＦＬ株におけるより強力な増殖の抑止及びアポトーシスが生じた。
【０２５１】
セルデュラチニブがＦＬ株におけるＢｃｌ－２の発現に与える影響は最小限であったが、Ｍｃｌ－１の発現低下が生じ、この発現低下はＷＳＵ－ＦＳＣＣＬ細胞において最も顕著であり、他の株では影響が最小限であった。ＢｉｍはＷＳＵ細胞及びＤＨＬ６細胞の両方においてＲＮＡレベルで増加した一方、Ｍｃｌ－１　ＲＮＡレベルは、セルデュラチニブ単独及びベネトクラクスとの併用で変化なしのままであった。
【０２５２】
ヌードマウスにおける異種移植の検討を行い、セルデュラチニブとベネトクラクスの併用を評価した。ヌードマウスに１０６個のＳＵ－ＤＨＬ６細胞を皮下接種した。腫瘍が２００ｍｍ^{3}に達したところで、マウスを、４群、すなわち、ビヒクル、セルデュラチニブのみ、ベネトクラクスのみ、またはセルデュラチニブとベネトクラクスの併用の群に無作為に分割した。セルデュラチニブとベネトクラクスの併用によって、他の治療と比較して腫瘍増殖が優位に低下した。セルデュラチニブによる治療を受けた腫瘍においては、本発明者らのインビトロでのデータと一致して、Ｂｉｍ発現の増加が観測され、ＭＣＬ－１に変化はなかった。
【０２５３】
実施例４
原発性ＣＬＬのケースを、イブルチニブ、イデラリシブ、エントスプレチニブ、ＰＲＴ０６２６０７、またはセルデュラチニブ（すべて１μＭ）の存在下または非存在下で、ＩＬ－４／ＣＤ４０あり／なしで処理した。１０ｎＭもしくは１００ｎＭのベネトクラクスまたは３００ｎＭ及び１０００ｎＭのＳ６３８４６を用いて併用試験を実施した。フローサイトメトリーを用い、アネキシンＶ／ＰＩによって細胞生存率を評価し、免疫ブロットによってタンパク質発現の変化を評価した。

【０２５４】
ＣＬＬ細胞をＩＬ－４／ＣＤ４０Ｌまたはビヒクル対照で処理し、Ｂｃｌ－２ファミリータンパク質の発現を調べるために免疫ブロットを実施した。基底のＭｃｌ－１、Ｂｃｌ－ＸＬ、及びＢｉｍタンパク質は、Ｂｃｌ－２と比較して比較的低レベルで発現した。ただし、ＩＬ－４／ＣＤ４０Ｌによる処理により、ビヒクル対照と比較して、Ｍｃｌ－１及びＢｃｌ－ＸＬの実質的かつ有意な増加が誘導された一方で、Ｂｃｌ－２及びＢｉｍの発現は相対的に安定したままであった。イブルチニブ、イデラリシブ、エントスプレチニブ、ＰＲＴ０６２６０７、またはセルデュラチニブで前処理したＣＬＬ細胞は、ＩＬ－４／ＣＤ４０Ｌに誘導されるＭｃｌ－１及びＢｃｌ－ＸＬの発現を有意に減少させたが、すべての場合において、セルデュラチニブは他のキナーゼ阻害剤と比較して、これらのタンパク質をより強力に阻害した。興味深いことに、すべてのＢＣＲキナーゼ阻害剤による処理によって、当該ＲＮＡのレベル及びタンパク質レベルの両方でＢｉｍ発現が増加した。しかし、同等の薬物濃度では、イデラリシブ及びイブルチニブと比較して、セルデュラチニブによる処理の後にＢｉｍがより高いレベルに誘導された。免疫沈降を用いて、ＢｉｍのＢｃｌ－２及びＭｃｌ－１タンパク質との共局在を検討した。インビトロでのすべての上記ＣＬＬの場合、Ｂｉｍは主にＢｃｌ－２と共局在し、Ｍｃｌ－１とはより少ない程度でしか共局在しなかった。ベネトクラクス及びＳ６３８４５は、セルデュラチニブを含むすべてのＢＣＲキナーゼ阻害剤と相乗作用を示し、Ｂｉｍを置換することにより高いレベルのＣＬＬ細胞死を誘導した。

【０２５５】
実施例５
非盲検、無作為化３期交差試験において、健康な被験者は３０ｍｇのセルデュラチニブを経口投与により服用した。３期間の治療において、空腹時に服用し、高脂肪食であり、プロトンポンプ阻害剤（ＰＰＩ）エソマプラゾールを服用し、治療と治療の間に１４日間のウォッシュアウトを設けた。セルデュラチニブによる治療後７２時間まで、血液試料を採取した。ＰＫエンドポイントは、曲線下面積（ＡＵＣ）、最大濃度（C_{max}）、C_{max}までの時間（T_{max}）、及び半減期（$T_{1/2}$）であった。

【０２５６】
空腹時群、食後群、及びＰＰＩ群にはそれぞれ２２名、２４名、及び２１名の被験者が存在した。食後群及びＰＰＩ群においては空腹時群と比較して、セルデュラチニブのＡＵＣ及びC_{max}に対する有意な影響が見られず、$T_{1/2}$は類似していた（表８）。セルデュラチニブを食後に服用した後では、T_{max}の中央値にわずかな遅延が見られた。

【０２５７】
セルデュラチニブの食物またはＰＰＩへの曝露が多少増加したが、セルデュラチニブのＰＫに対する臨床的に関連のある影響は見られなかった。これらの予備検討での結果は、食物またはＰＰＩにかかわらずセルデュラチニブを投与することができることを示唆している。

【表８】
表８　予備検討でのセルデュラチニブのＰＫパラメータ

治療		T_{max} 中央値(h)	$T_{1/2}$ 平均値 (h)	C_{max} 平均値 (ng/mL)	AUC_{0-inf} 平均値 (h・ng/mL)
空腹時	幾何平均値	4.0	14.5	168	3460
	CV(%)	(3.0～6.0)	15.2	36.5	38.2
食後	幾何平均値	6.00	13.6	187	4060
	CV(%)	(4.0～12.0)	18.4	26.0	36.1
PPI	幾何平均値	4.0	14.5	170	3680
	CV(%)	(3.0～6.0)	16.9	37.4	36.8
食後/空腹時比(90% CI)				1.11 (1.01～1.22)	1.16 (1.10～1.22)
PPI/空腹時比(90% CI)				1.02 (0.92～1.12)	1.06 (1.01～1.12)

【０２５８】
実施例６
Ｕ－ＣＬＬ細胞及びＭ－ＣＬＬ細胞を、１μＭ　セルデュラチニブの存在下または非存在下で、１０ｎｇ／ｍＬ　ＩＬ－４のあり／なしで２４時間処理した。免疫ブロットを、異なる処理間でのタンパク質の発現に用いた。図９Ａ及び９Ｂは、ＩＬ－４がＧＡＢＡ１、ＦＯＸＰ１、ＳＯＣＳ１、及びＳＯＣＳ３のタンパク質発現を有意に増加させる一方で、セルデュラチニブによる治療がこの効果を抑制することを示している。図１０Ａ～１０Ｇ、図１１Ａ～１１Ｇ、及び図１２Ａ～１２Ｇは、タンパク質発現の変化の倍率を示す。
【０２５９】
実施例７
ＳＹＫ／ＪＡＫ二重阻害剤セルデュラチニブは、再発性／難治性濾胞性リンパ腫の患者における第２相試験において、単剤として及びリツキシマブとの併用で迅速かつ持続性のある腫瘍反応を示す
背景：
濾胞性Ｂ細胞リンパ腫（ＦＬ）は最も一般的な緩徐進行性リンパ腫であり、現在、最先端の環境においては、抗ＣＤ２０モノクローナル抗体を単剤として、または化学療法剤（すなわち、ＣＨＯＰ、ベンダムスチン）との併用で用いて管理されている。現在の疾患病理学の理解に基づき、ＰＩ３Ｋの阻害を介してＢ細胞抗原受容体シグナル伝達を標的とするイデラリシブ、コパンリシブ、デュベリシブの最近の認可によって強調されている、数種の標的薬剤が再発性／難治性の（ｒ／ｒ）状況で研究されている。最近の進歩にもかかわらず、ｒ／ｒ　ＦＬの患者向けの、十分な忍容性がありかつ有効な治療上の選択肢が依然として必要とされている。
【０２６０】
ＳＹＫはＢＣＲシグナル伝達（ＢＴＫ及びＰＩ３Ｋの上流）の重要な調節因子であり、エントスプレチニブを使用したその阻害は、Ｂ細胞悪性腫瘍における臨床活性を示している（Ｓｈａｒｍａｎ　ｅｔ　ａｌ，　２０１３　ａｎｄ　２０１４；Ｗａｌｋｅｒ　ｅｔ　ａｌ，　２０１６）。重要なことに、ＦＬの増殖が、オートクリンまたは微小環境由来のサイトカインによってさらに支援される場合がある。ＦＬ腫瘍微小環境の研究は、生存に必須の重要なＩＬ－４シグナル伝達軸を示唆している。ＦＬ患者由来のリンパ節では、冒されていないリンパ節と比較して、ＪＡＫ１／３経路の活性化を介して腫瘍を支援すると思われる高レベルのＩＬ－４を発現する濾胞性ヘルパーＴ細胞の数が多い（Ｐａｎｇａｕｌｔ　ｅｔ　ａｌ，　２０１０）。
【０２６１】

セルデュラチニブは、ｒ／ｒ　ＦＬの治療用のＳＹＫ及びＪＡＫファミリーキナーゼ（ＪＡＫ１、ＪＡＫ３、及びＴＹＫ２）の、経口の、可逆的ＡＴＰ競合性二重阻害剤であり、単剤として使用した場合に、ｒ／ｒ　ＦＬにおけるＯＲＲが約４５％であることを以前報告した。前臨床データはまた、ベネトクラクスとの相乗作用を示唆しており、この相乗作用はおそらくセルデュラチニブ媒介性のＭＣＬ－１発現の低下及び腫瘍によるＢＩＭの誘導の結果である。さらに、異種移植研究により、セルデュラチニブがリツキシマブの抗腫瘍活性を妨害しないことが示されており、このことは、これらの２種の薬剤が臨床的に適切に組み合わされて、抗腫瘍活性を高める可能性があることを示唆している。ここで本発明者らは、セルデュラチニブを単剤として評価した第２ａ相用量拡大試験の最新の結果と、ｒ／ｒ　ＦＬにおいてセルデュラチニブをリツキシマブと併用した初期の結果を報告する。

【０２６２】

方法：これは第２ａ相用量拡大試験であり、再発性／難治性（ｒ／ｒ）Ｂ細胞リンパ腫の患者において、３０ｍｇ　ＢＩＤのセルデュラチニブを経口投与して実施した。用量の低減は最低１５ｍｇ　ＢＩＤまで許容された。セルデュラチニブによる治療及びセルデュラチニブとリツキシマブの併用による治療の奏効はＬｕｇａｎｏ分類の判定基準によって評価した。

【０２６３】

合計４０名の患者がシングルアームのセルデュラチニブによる治療コホートに登録され、１１名の患者がセルデュラチニブとリツキシマブの併用コホートに登録された。年齢の中央値は６４歳（４２～８１歳）であり、前治療の数の中央値は３種（１～８種）であった。５０名（９８％）の患者が抗ＣＤ２０治療薬による前治療を受けており、８名（１６％）の患者がＰＩ３ＫまたはＢＴＫ阻害剤による前治療を受けていた。グレードを問わず最も一般的な有害事象（ＡＥ）は、下痢（４７％）、吐き気（３７％）、リパーゼ増加（２９％）、及びアミラーゼ増加（２２％）であった。５％を超える患者に生じるグレード３以上のＡＥは、リパーゼ増加（２４％）、下痢（１２％）、アミラーゼ増加（１０％）、吐き気（８％）、高血圧（８％）、及び好中球減少（６％）である。グレード３以上の感染症が６名（１２％）の患者で発生した。１名の患者には、可能性として治験薬に関連するグレード５の多臓器不全が見られた。アミラーゼ及びリパーゼの上昇は、概括的には腹痛及び膵炎との関連はなかった。併用コホートにおける安全性プロファイルは、単剤のセルデュラチニブで見られるプロファイルと類似しているように思われた。

【０２６４】

両方のコホートについて観測された奏効としては、シングルアームコホートにおける４６％のＯＲＲ（４０名の患者のうち５名のＣＲ及び１３名のＰＲ）、ならびに併用コホートにおける６７％のＯＲＲ（６名の患者のうち４名のＰＲ）が含まれていた。奏効は通常２周期の治療後に生じた。シングルアームコホートにおいては奏効が持続し、１０名の患者が１年を超えて服薬している。併用コホートのすべての患者が服薬を維持した（最長６ヶ月）。

【０２６５】

要約すると、第２ａ相の用量拡大試験のデータは、推奨される、３０ｍｇ　ＢＩＤのセルデュラチニブの第２相の用量が、多数の前治療を受けたｒ／ｒ　ＦＬにおいて、忍容性及び有効性が良好であったことを示した。セルデュラチニブのリツキシマブとの併用は忍容性が高く、この併用により評価したすべての患者において腫瘍が縮小し、ＳＤを達成した患者の両方が、最初の再スキャンでベースラインでの標的腫瘍において４０％を超える縮小を示した。

【０２６６】

本明細書では、本開示を広範かつ概括的に説明してきた。概括的な開示の範囲内に入るより狭い種及び下位の概括的な群のそれぞれもまた、本開示の一部を形成する。これには、除外された要素が本明細書に具体的に記載されているかどうかに関わらず、当該の群からいずれかの主題を除去する但し書きまたは否定的な限定を伴う概括的な説明が含まれる

。

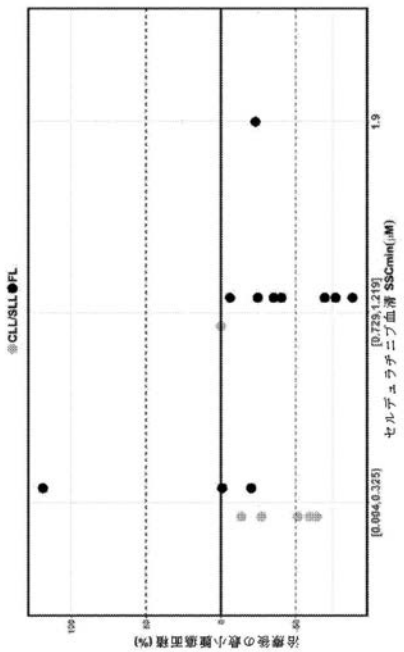
【０２６７】

本明細書に記載のすべての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、それぞれが参照により個別に援用されているのと同程度に、それらの全体が明示的に援用される。矛盾がある場合には、定義を含む本明細書が優先される。

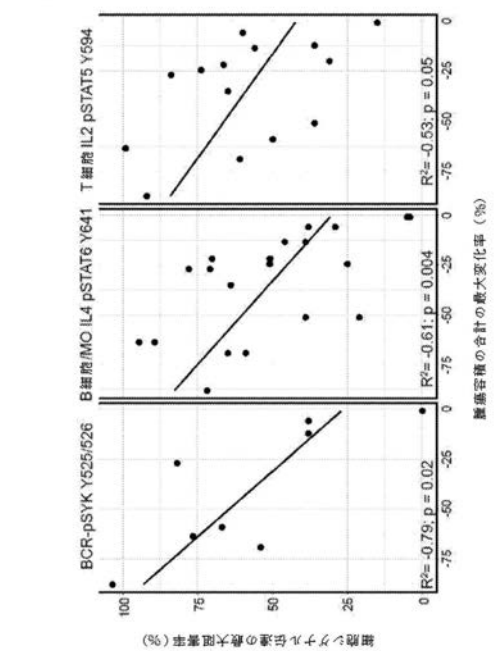
【０２６８】

本開示を上記の実施形態と共に説明してきたが、上述の説明及び例は、例証することを意図しており、本開示の範囲を限定することを意図するものではないことを理解されたい。本開示の範囲内の他の態様、利点、及び改変は、本開示が関係する当業者には明らかであろう。

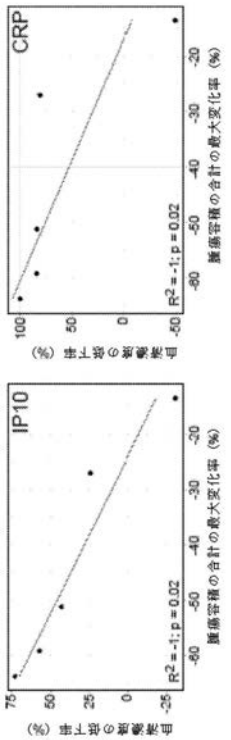
【図１】



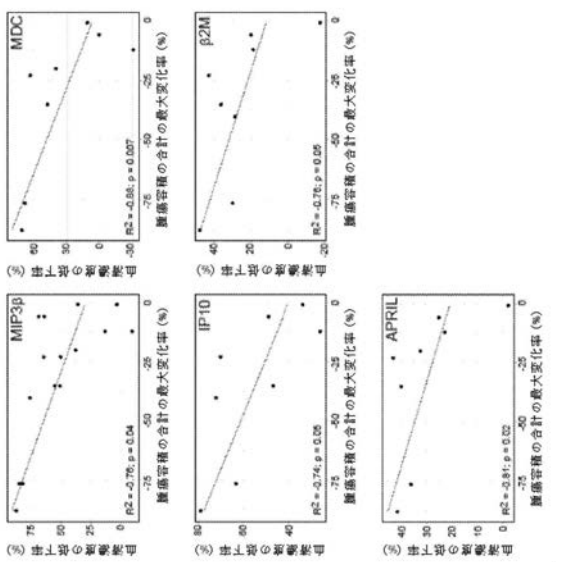
【図２】



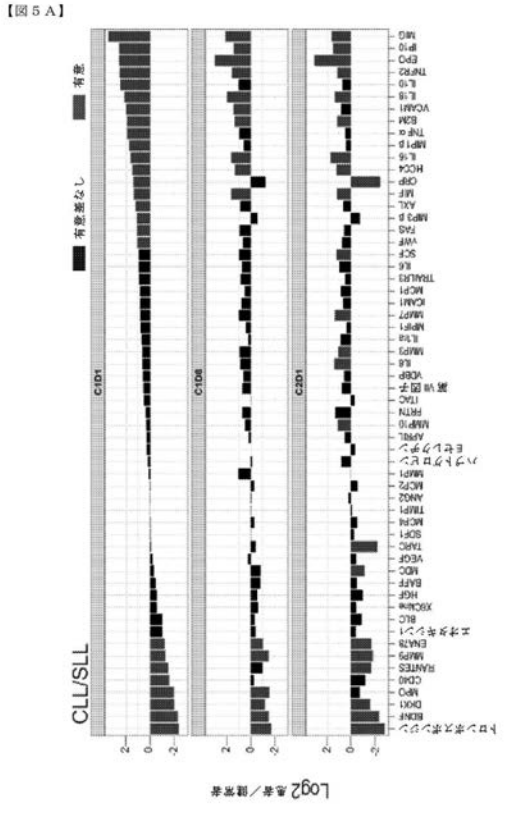
【図３】


【図３】
CRP
IP10
血清濃度の低下率（%）
腫瘍容積の合計の最大変化率（%）
R² = -1; p = 0.02

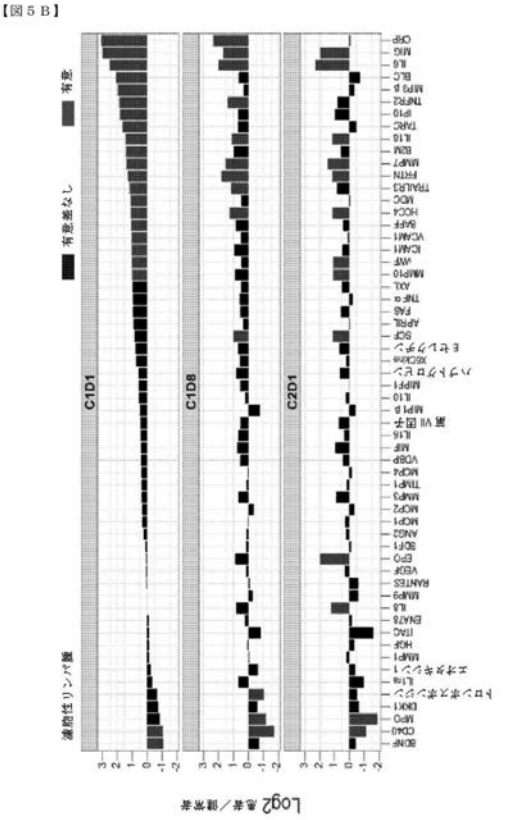
【図４】


【図４】
MDC
β2M
MIP3β
IP10
APRIL
血清濃度の低下率（%）
腫瘍容積の合計の最大変化率（%）

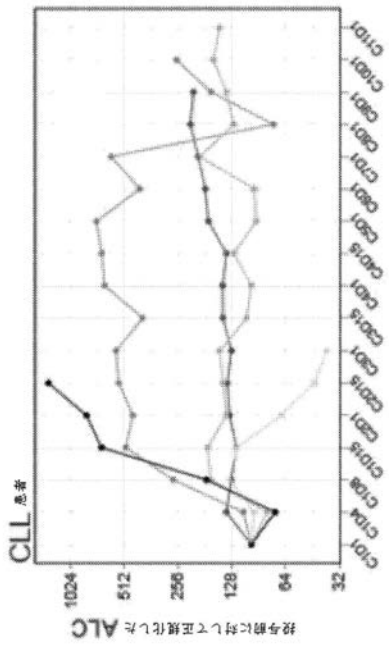
【図５Ａ】


【図５Ａ】
CLL/SLL
有意差なし
有意
C1D1
C1D8
C2D1
Log2 患者／健常者

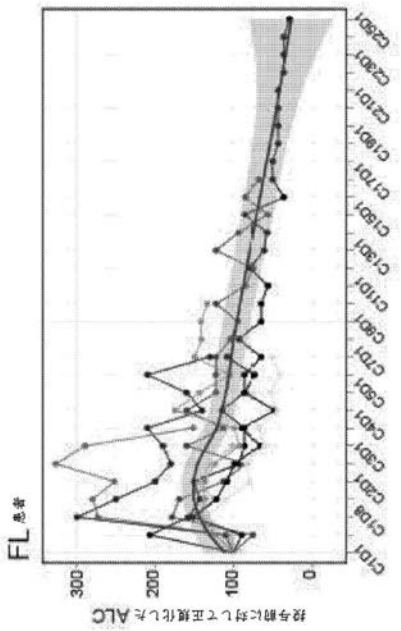
【図５Ｂ】


【図５Ｂ】
濾胞性リンパ腫
有意差なし
有意
C1D1
C1D8
C2D1
Log2 患者／健常者

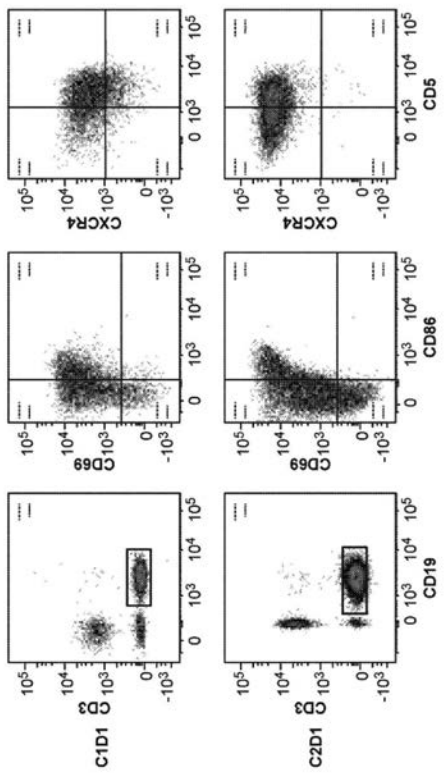
【図６Ａ】



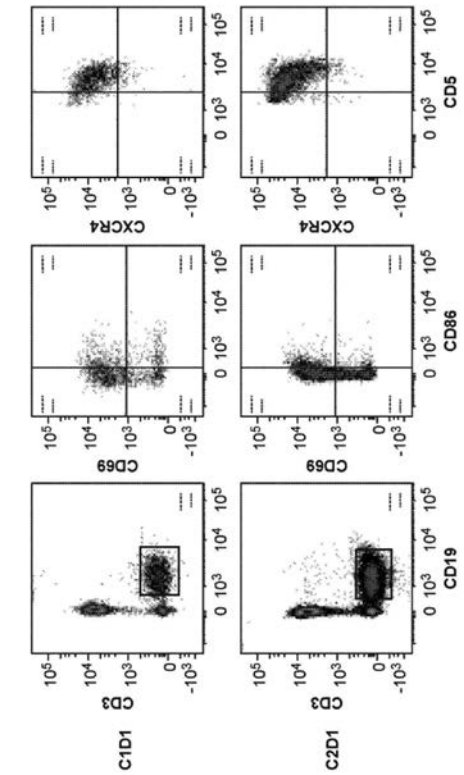
【図６Ｂ】



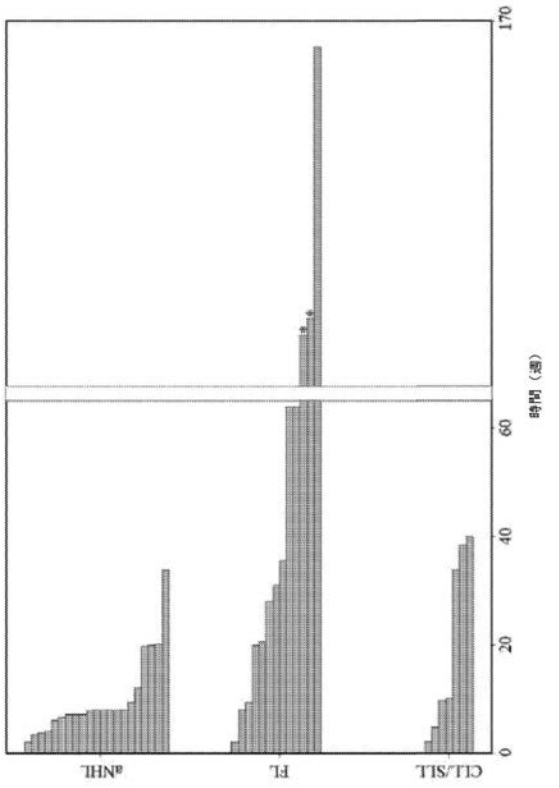
【図７Ａ】



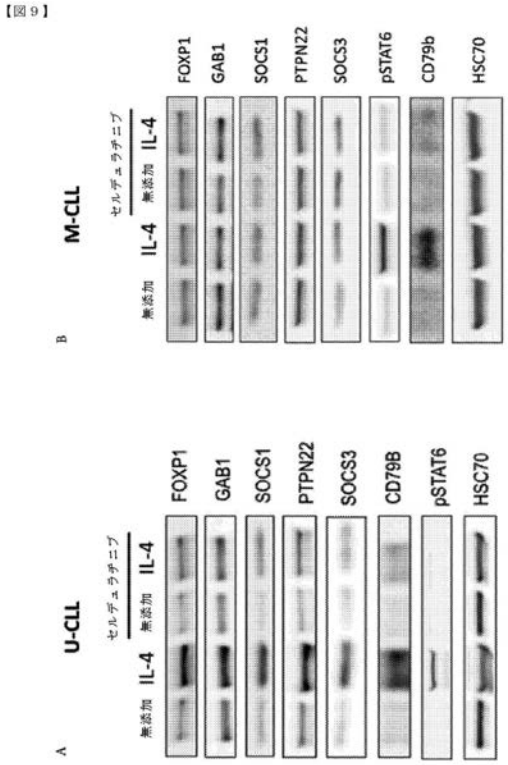
【図７Ｂ】



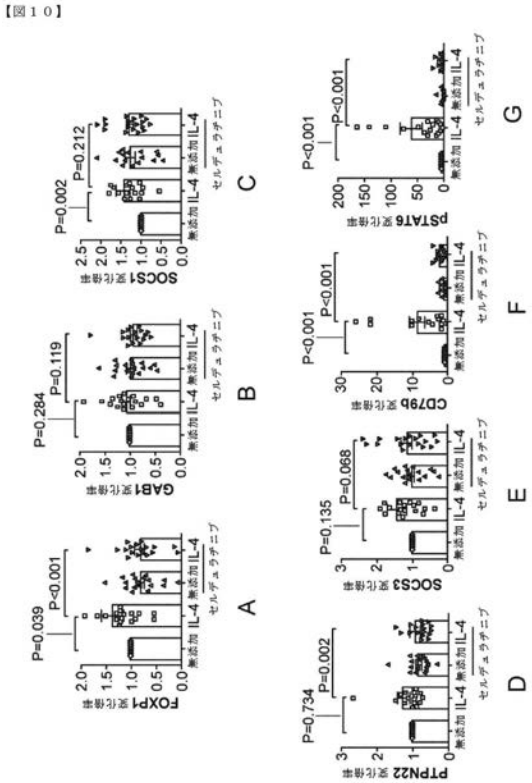
【図８】


【図８】
CLL/SLL
FL
aNHL
0
20
40
60
170
時間（週）

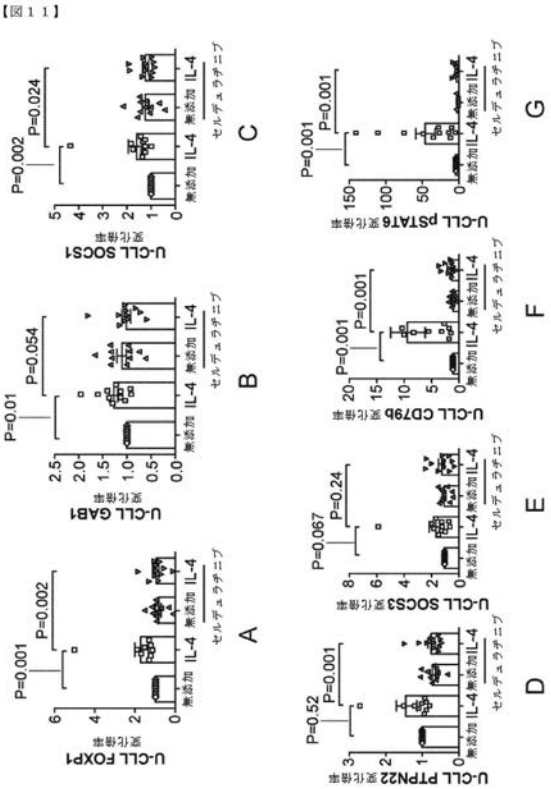
【図９】


【図９】
A
U-CLL
B
M-CLL
無添加
IL-4
セルデュラダニン
FOXP1
GAB1
SOCS1
PTPN22
SOCS3
CD79B
pSTAT6
HSC70

【図１０】

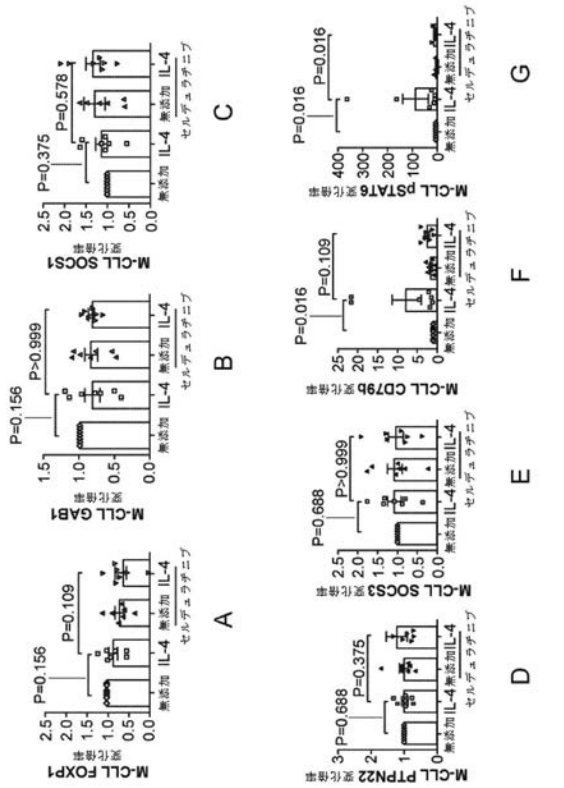

【図１０】
A
B
C
D
E
F
G
FOXP1 変化倍率
GAB1 変化倍率
SOCS1 変化倍率
PTPN22 変化倍率
SOCS3 変化倍率
CD79b 変化倍率
pSTAT6 変化倍率
無添加
IL-4
セルデュラダニン

【図１１】


【図１１】
A
B
C
D
E
F
G
U-CLL FOXP1 変化倍率
U-CLL GAB1 変化倍率
U-CLL SOCS1 変化倍率
U-CLL PTPN22 変化倍率
U-CLL SOCS3 変化倍率
U-CLL CD79b 変化倍率
U-CLL pSTAT6 変化倍率
無添加
IL-4
セルデュラダニン

【図１２】

【図１２】


M-CLL FOXP1
M-CLL GAB1
M-CLL SOCS1
M-CLL PTPN22
M-CLL SOCS3
M-CLL CD79b
M-CLL pSTAT6
変化倍率
無添加
IL-4
無添加IL-4
セルデュラダニブ
P=0.156
P=0.109
P=0.156
P>0.999
P=0.375
P=0.578
P=0.688
P=0.375
P=0.688
P>0.999
P=0.016
P=0.109
P=0.016
P=0.016
A
B
C
D
E
F
G

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/030690

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K31/506 A61P35/02 A61K39/395
ADD.

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)
A61K A61P C07K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE, SCISEARCH, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	ANDREW J. STEELE ET AL: "Abstract 305: Cerdulatinib induces Bim expression and synergistic cell kill in combination with venetoclax in follicular lymphoma cell lines", MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY / GENETICS, vol. 78, no. 13, 14 April 2018 (2018-04-14), - 1 July 2018 (2018-07-01), pages 305-305, XP055602404, DOI: 10.1158/1538-7445.AM2018-305	22,25-30
Y	abstract	26-30
	----- -/--	

[X] 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

"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
5 July 2019	15/07/2019

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Venturini, Francesca

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2019/030690

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	HAMLIN PAUL A JR ET AL: "Clinical and Correlative Results of a Phase 1 Study of Cerdulatinib (PRT062070) a Dual SYK/JAK Inhibitor in Patients with Relapsed/Refractory B Cell Malignancies", BLOOD, THE AMERICAN SOCIETY OF HEMATOLOGY, US, vol. 126, no. 23, 1 December 2015 (2015-12-01), page 3929, XP009193500, ISSN: 0006-4971	25
Y	abstract	26-30

X	MA, J. ET AL:: "Cerdulatinib, a novel dual SYK/KAJ kinase inhibitor, has broad anti-tumor activity in both ABC and GCB types of diffuse large B cell lymphoma", ONCOTARGET, vol. 6, no. 41, 5 November 2015 (2015-11-05), pages 43881-43896, XP5555730,	25
Y	results, discussion	26-30

X,P	CHIE ISHIKAWA ET AL: "Anti-adult T-cell leukemia/lymphoma activity of cerdulatinib, a dual SYK/JAK kinase inhibitor", INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY, 1 August 2018 (2018-08-01), XP55602627, GR ISSN: 1019-6439, DOI: 10.3892/ijo.2018.4513 discussion results	1-4

1

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 62/736,047
(32)優先日 平成30年9月25日(2018.9.25)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

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

(72)発明者 コフィー, グレゴリー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 ビレル, マシュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 コンリー, パメラ ビー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 カーナット, ジョン ティー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 パンディー, アンジャリ
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 スティール, アンドリュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付
(72)発明者 マイケルソン, グレン
アメリカ合衆国 カリフォルニア ９４０８０, サウス サンフランシスコ, イー. グランド アベニュー ２７０, スイート ２２, ポートラ ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド 気付

Ｆターム(参考) 4C085 AA14 CC23 DD62 EE03 GG01
4C086 AA01 AA02 BC50 GA07 MA01 MA02 MA04 MA66 NA05 NA14
ZB26 ZB27 ZC75