

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7562557号
(P7562557)

(45)発行日 令和6年10月7日(2024.10.7)

(24)登録日 令和6年9月27日(2024.9.27)

(51)国際特許分類		F I		
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 K	39/395 (2006.01)	A 6 1 K	39/395	T

請求項の数 35 (全64頁)

(21)出願番号	特願2021-559978(P2021-559978)	(73)特許権者	508027464 セルジーン コーポレーション CELGENE CORPORATION アメリカ合衆国08543ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード
(86)(22)出願日	令和2年4月9日(2020.4.9)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(65)公表番号	特表2022-527398(P2022-527398A)	(74)代理人	100126778 弁理士 品川 永敏
(43)公表日	令和4年6月1日(2022.6.1)	(74)代理人	100162695 弁理士 釜平 双美
(86)国際出願番号	PCT/US2020/027358	(74)代理人	100156155 弁理士 水原 正弘
(87)国際公開番号	WO2020/210418	(74)代理人	100162684
(87)国際公開日	令和2年10月15日(2020.10.15)		
審査請求日	令和5年4月7日(2023.4.7)		
(31)優先権主張番号	62/833,432		
(32)優先日	平成31年4月12日(2019.4.12)		
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		

最終頁に続く

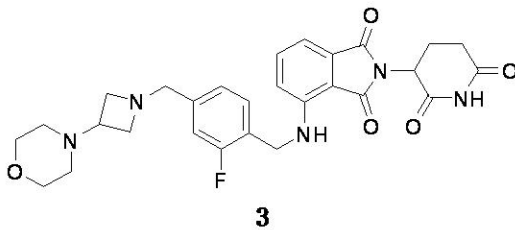
(54)【発明の名称】 2 - (2 , 6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - フルオロ - 4 - ((3 - モルホリノアゼチジン - 1 - イル) メチル) ベンジル) アミノ) イソインドリン - 1 , 3

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

非ホジキンリンパ腫 (NHL) を治療するための、式

【化1】



10

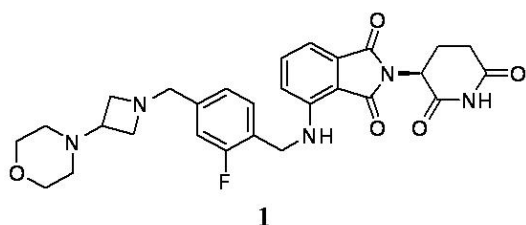
の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物であって、NHLが濾胞性リンパ腫 (FL)、マンツル細胞リンパ腫 (MCL) または中枢神経系原発リンパ腫 (PCNSL) である、医薬組成物。

【請求項2】

非ホジキンリンパ腫 (NHL) を治療するための、式

20

【化2】



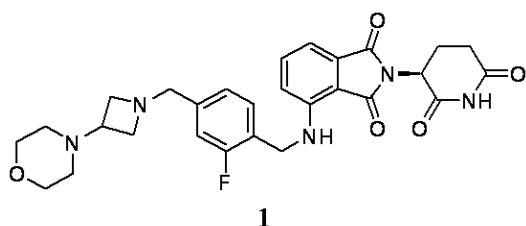
の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物であって、NHLが濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）または中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）である、医薬組成物。

10

【請求項3】

式

【化3】



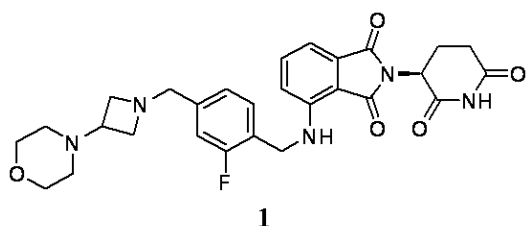
20

の化合物1を含む、請求項2の医薬組成物。

【請求項4】

式

【化4】



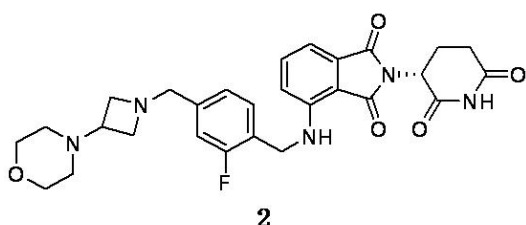
30

の化合物1の薬学的に許容される塩を含む、請求項2の医薬組成物。

【請求項5】

非ホジキンリンパ腫（NHL）を治療するための、式

【化5】



40

の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物であって、NHLが濾胞性リンパ腫（FL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）または中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）である、医薬組成物。

【請求項6】

NHLが濾胞性リンパ腫（FL）である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項7】

NHLがマンツル細胞リンパ腫（MCL）である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

50

【請求項 8】

NHLが中枢神経系原発リンパ腫（PCNSL）である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項 9】

NHLが再発または難治性濾胞性リンパ腫である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項 10】

NHLが再発または難治性マントル細胞リンパ腫である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項 11】

NHLが再発または難治性中枢神経系原発リンパ腫である、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

10

【請求項 12】

治療が少なくとも1つの先の治療で失敗している対象に対してである、請求項9～11の何れかの医薬組成物。

【請求項 13】

NHLが濾胞性リンパ腫と新たに診断された患者のNHLである、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項 14】

NHLがマントル細胞リンパ腫と新たに診断された患者のNHLである、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

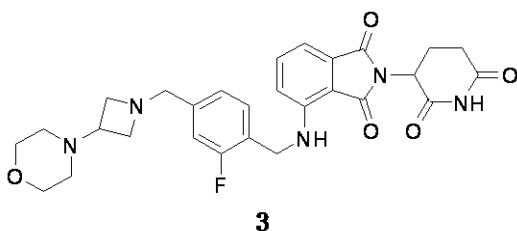
20

【請求項 15】

NHLが中枢神経系原発リンパ腫と新たに診断された患者のNHLである、請求項1～5の何れかの医薬組成物。

【請求項 16】

再発または難治性のびまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）を治療するための、式【化6】

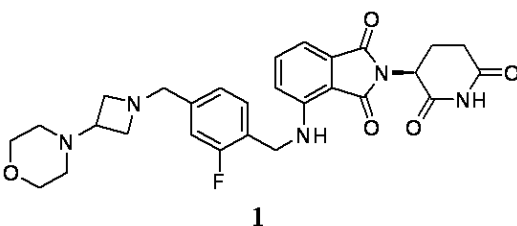


30

の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、治療が2以上の治療歴で治療されている対象に対してである、医薬組成物。

【請求項 17】

再発または難治性のびまん性大B細胞リンパ腫（DLBCL）を治療するための、式【化7】



40

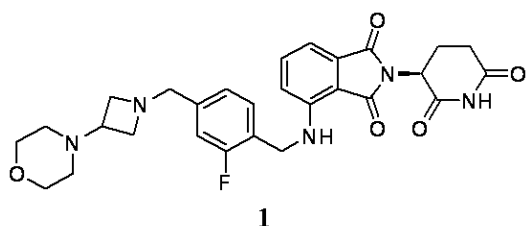
の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、治療が2以上の治療歴で治療されている対象に対してである、医薬組成物。

【請求項 18】

50

式

【化 8】



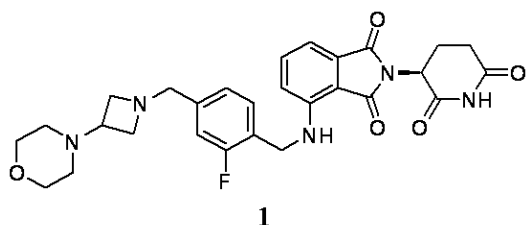
の化合物 1 を含む、請求項 17 の医薬組成物。

10

【請求項 19】

式

【化 9】



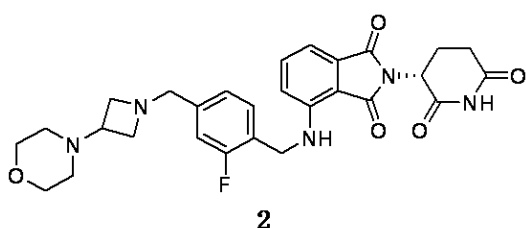
20

の化合物 1 の薬学的に許容される塩を含む、請求項 17 の医薬組成物。

【請求項 20】

再発または難治性のびまん性大 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) を治療するための、式

【化 10】



30

の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を含む医薬組成物であって、治療が 2 以上の治療歴で治療されている対象に対してである、医薬組成物。

【請求項 21】

DLBCL がドキシソルピシンに難治性である、請求項 16 ~ 20 の何れかの医薬組成物。

【請求項 22】

経口投与用である、請求項 1 ~ 21 の何れかの医薬組成物。

【請求項 23】

5 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 2 日間休薬がある、5 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 9 日間休薬がある、7 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 7 日間休薬がある、10 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 4 日間休薬がある、14 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 14 日間休薬がある、または 21 日間 1 日 1 回で投与され、続いて 7 日間休薬がある、請求項 1 ~ 22 の何れかの医薬組成物。

40

【請求項 24】

7 日サイクルの 1 日目 ~ 5 日目、14 日サイクルの 1 日目 ~ 5 日目、14 日サイクルの 1 日目 ~ 7 日目、14 日サイクルの 1 日目 ~ 10 日目、28 日サイクルの 1 日目 ~ 14 日目、28 日サイクルの 1 日目 ~ 21 日目、28 日サイクルの 1 日目 ~ 5 日目、8 日目 ~ 12 日目、15 日目 ~ 19 日目および 22 日目 ~ 26 日目、28 日サイクルの 1 日目 ~ 5 日目および 15 日目 ~ 19 日目、28 日サイクルの 1 日目 ~ 7 日目および 15 日目 ~ 21 日

50

たは28日サイクルの1日目～10日目および15日目～24日目に投与される、請求項1～22の何れかの医薬組成物。

【請求項25】

化合物の約0.1 mg、約0.2 mg、約0.4 mg、約0.6 mg、約0.8 mg、約1.2 mgまたは約1.6 mg/日の量で投与される、請求項1～24の何れかの医薬組成物。

【請求項26】

リツキシマブと組み合わせて投与される、請求項1～25の何れかの医薬組成物。

【請求項27】

リツキシマブが静脈内投与される、請求項26の医薬組成物。

【請求項28】

リツキシマブが約375 mg/m²の用量で投与される、請求項27の医薬組成物。

【請求項29】

リツキシマブが7日毎に1回、4週毎に1回または8週毎に1回投与される、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項30】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で5日間、続いて2日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項31】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で5日間、続いて9日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項32】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で7日間、続いて7日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項33】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で10日間、続いて4日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項34】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で14日間、続いて14日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

【請求項35】

(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六の28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)サイクル1の1日目から、化合物1またはその薬学的に許容される塩を含む医薬組成物を1日1回で21日間、続いて7日間の休薬のサイクルで投与することを特徴とする、請求項26～28の何れかの医薬組成物。

10

20

30

40

50

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2019年4月12日出願の米国仮出願62/833,432に基づく優先権を主張し、これは引用により本明細書に包含させる。

【0002】

分野

ここに提供されるのは、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンまたはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を、単独でまたはリツキシマブと組み合わせて非ホジキンリンパ腫の処置、予防または管理に使用する方法である。

10

バックグラウンド

【0003】

癌は、主にある正常組織由来の異常細胞数の増加、これら異常細胞による隣接組織の侵襲または領域リンパ節への悪性細胞のリンパ性もしくは血液担持の拡散および転移により特徴づけられる。臨床データおよび分子生物学的考察は、癌が、ある条件下で新生物に進行し得る、新生物発生前の微細な変化から始まる多段階過程であることを示す。新生物病変は、クローン性に進展し、特に、新生物細胞が宿主の免疫監視を回避する条件下に、増加した侵襲、増殖、転移および異種性を発展させる。現在の癌治療は、患者における新生物細胞を根絶するための手術、化学療法、ホルモン療法および/または放射線処置を含み得る。癌治療の最近の進歩は、Rajkumar et al. in Nature Reviews Clinical Oncology 11, 628-630 (2014)に記載されている。

20

【0004】

現在の癌治療アプローチの全てが患者に相当な不利益をもたらす。例えば、手術は、患者の健康状態により禁忌であり得るかまたは患者が受容しない可能性がある。さらに、手術は新生物組織を完全に除去できない可能性がある。放射線療法は、新生物組織が放射線に対して正常組織より高い感受性を示すときのみ有効である。放射線療法はまたしばしば重度副作用も引き起こし得る。ホルモン療法は、単剤として与えられるのは稀である。ホルモン療法は有効であり得るが、しばしば他の処置が癌細胞の大部分を除いた後に癌の予防または再発遅延のために使用される。

30

【0005】

化学療法に関して、癌の処置に利用可能な多様な化学療法剤がある。癌化学療法剤の大部分は、直接的または間接的に、DNA複製および付随する細胞分裂を阻止するための、デオキシリボヌクレオチド三リン酸前駆体の生合成を阻害し、DNA合成を阻害することにより働く。Gilman et al., Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Ed. (McGraw Hill, New York)。

【0006】

多様な化学療法剤が利用可能であるにもかかわらず、化学療法は多くの欠点を有する。Stoekdale, Medicine, vol. 3, Rubenstein and Federman, eds., ch. 12, sect. 10, 1998。ほぼ全ての化学療法剤は毒性であり、化学療法は重度悪心、骨髄抑制および免疫抑制を含む顕著かつしばしば危険な副作用を引き起こす。さらに、化学療法剤を組み合わせ投与しても、多くの腫瘍細胞は化学療法剤に耐性であるかまたは耐性を獲得する。事実、処置プロトコールで使用される特定の化学療法剤に耐性の細胞は、しばしば、当該特定の処置で使用した薬物と異なる作用機序で薬剤が作用しても、他の薬物に耐性であることが示されているこの現象は、多面的薬物または多剤耐性と称される。薬物耐性により、多くの癌は、標準的薬物処置プロトコールに難治性であることが証明されているかまたはそうなる。

40

【0007】

非ホジキン性リンパ腫としても知られる非ホジキンリンパ腫(NHL)は、米国の男性お

50

よび女性両者における5番目に多い癌である。2012年に世界中で推定385,700名の患者がNHLと診断され、約199,700名の患者が本疾患の結果として死亡している。Torre, L.A. et al. Global cancer statistics, 2012; CA Cancer J. Clin. 65, 87-108 (2015)。NHLは、多様なB細胞およびT細胞リンパ腫サブタイプを含む異種疾患であり、まとめて、米国(U.S.)の全新規癌症例の約4%を構成し、癌関連死の3%を示す。NHLの大部分(80%~90%)はB細胞起源であり、残りの大部分はT細胞リンパ腫である。NHLの一般的サブタイプは、びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、マンテル細胞リンパ腫(MCL)および中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)を含む。

【0008】

びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)は、NHLの最も一般的なサブタイプであり、新規診断症例の最大30%を占め、臨床的に高悪性度リンパ腫として分類される。リツキシマブ+化学療法組み合わせレジメンの導入により、DLBCLを有する患者の50%超が治癒する。しかしながら、寛解した患者の30%超が最終的に再発する。再発した患者に対して、DLBCLの第二選択処置アプローチは、あまり明確にされておらず、しばしば長期の疾患管理を達成するには無効である。第二選択治療以降を受けかつ再発性および/または難治性であり、年を重ねたまたは一般状態不良のために治癒する可能性のある治療の候補者とはならない患者において、DLBCLは不治の疾患のままであり、それは臨床治験が示している。新規治療的アプローチがなお必要である。

【0009】

濾胞性リンパ腫(FL)について、米国における2011~2012年の年齢調整発症率は、100,000名あたり3.4名であった。再発または難治性(R/R)FL患者のための標準処置はない。努力およびフロントライン処置の進歩にもかかわらず、FLの患者は、再発を繰り返し、さらなる治療を必要とする。第一選択全身抗癌処置も、第二選択治療で考慮される;より最近、第二選択以降の治療選択肢は、開発中であり、近い将来標準治療となり得る、「無化学療法」レジメンを含み得る。第三選択で、リツキシマブ含有レジメンに応答せず、さらなる治療で再発するかまたは難治性である患者の処置選択肢は限定的であり、予後不良である。標準治療に応答せず、疾患寛解のための処置選択肢が使い果たされたFL患者の新規処置の開発に、高いアンメットメディカルニーズがある。

【0010】

毎年全新リンパ腫症例の約6%がマンテル細胞リンパ腫(MCL)である。マンテル細胞リンパ腫(MCL)の米国における2011~2012年の年齢調整発症率は、100,000名あたり0.8名であった。MCLについて長期応答する数種の利用可能なフロントライン治療にもかかわらず、MCLは不治のB細胞悪性腫瘍のままである。MCLを有する患者は、しばしば幹細胞移植強化を伴うまたは伴わないリツキシマブ-化学療法組み合わせで処置される。再発は一般的であり、MCLは時間と共に、治療に対する耐性を増加し始める。

【0011】

中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)の米国における2011~2012年の年齢調整発症率は、100,000名あたり0.3名であった。初期の高用量メトトレキサート(HD-MTX)ベースのレジメンでの高い奏効率にも関わらず、半数を超える応答者が再発する。PCNSLが再発すると、予後は不良のままである。CNSに浸透し、良好な有効性および許容できる毒性プロファイルを有する新規治療剤が喫緊に必要とされる。

【0012】

間葉の治療に付随する毒性および/または副作用を低減または回避しながら、NHL、特に手術、放射線療法、化学療法およびホルモン療法などの標準処置に難治性のNHLの処置、予防および管理のための安全かつ有効な方法に対するかなりの要望がある。

【0013】

本明細書のこのセクションにおける引用または何らかの引用文献の特定は、引用文献が本出願の先行技術であることを認めると解釈されてはならない。

10

20

30

40

50

【発明の概要】

【0014】

概要

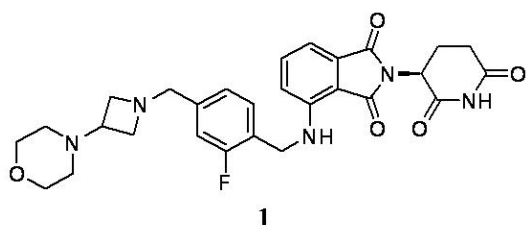
ここに提供されるのは、NHLの処置、予防または管理に、単独でまたはリツキシマブと組み合わせて、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンまたはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を使用する方法である。

【0015】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式

10

【化1】



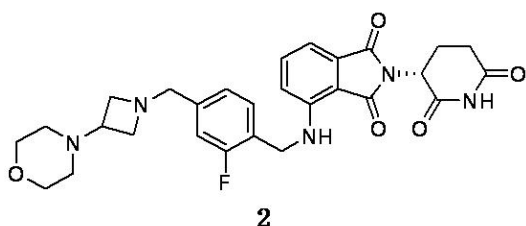
の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含み、方法である。

20

【0016】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式

【化2】



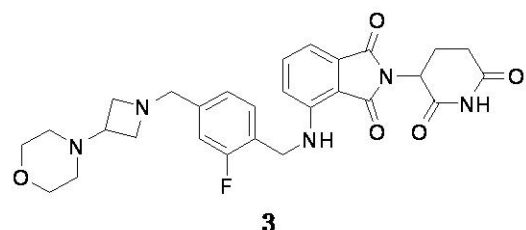
の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含み、方法である。

30

【0017】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式

【化3】



の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含み、方法である。

40

【0018】

ある実施態様において、NHLはびまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)ではない。

【0019】

50

ある実施態様において、NHLはびまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)または中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)である。

【0020】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、さらに対象にリツキシマブの治療有効量を投与することを含む。

【0021】

本実施態様は、詳細な記載および非限定的実施態様を例示することを意図する実施例を参酌して、より完全に理解され得る。

【図面の簡単な説明】

【0022】

【図1】図1は、リンパ腫細胞株WSU-DLCL2、SU-DHL6およびRLにおける化合物1とリツキシマブの組み合わせのNK介在細胞致死を示す。

【0023】

【図2】図2は、リンパ腫細胞株WSU-DLCL2、SU-DHL6およびRLにおける化合物1とリツキシマブの組み合わせのマクロファージ介在食作用を示す。

【0024】

【図3】図3Aおよび図3Bは、WSU-DLCL2(DLBCL)異種移植モデルにおける、それぞれ1mg/kgおよび3mg/kgの濃度の化合物1の、化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を示す。

【0025】

【図4】図4は、SUDHL-6(DLBCL)異種移植モデルにおける化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を示す。

【0026】

【図5】図5は、RL(濾胞性リンパ腫)異種移植モデルにおける化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を示す。

【0027】

【図6】図6は、OCI-LY-10-Luc CNSリンパ腫異種移植モデルにおける化合物1の抗腫瘍活性を示す。

【0028】

【図7】図7は、OCI-LY-10-Luc CNSリンパ腫異種移植モデルにおける化合物1の抗腫瘍活性(生存曲線)を示す。

【0029】

【図8】図8は、RL濾胞性リンパ腫における化合物1の単剤抗腫瘍活性を示す。

【発明を実施するための形態】

【0030】

詳細な記載

定義

他に定義されない限り、ここで使用する全ての技術的および科学的用語は、当業者に共通して理解されるのと同じ意味を有する。全特許、出願、公開された出願および他の刊行物は、引用により全体として本明細書に包含される。ここでの用語に複数の定義がある場合、特に断らない限り、本セクションに記載されるものが優先される。

【0031】

ここでおよび明細書および添付する特許請求の範囲において、文脈から他のことが明示されない限り、単数表現は複数および単数対象を定義する。

【0032】

ここで使用する用語「含む」および「包含する」は、相互交換可能に使用され得る。用語「含む」および「包含する」は、言及されるとおり記載する特性または成分の存在を特定するが1以上の特性または成分またはそれらの群の存在を排除しないと解釈される。さらに、用語「含む」および「包含する」は、用語「からなる」により包含される例を含む

10

20

30

40

50

ことが意図される。その結果、用語「からなる」は、本発明のより具体的な実施態様を提供するために、用語「含む」および「包含する」の代わりに使用され得る。

【0033】

用語「からなる」は、主題がそれを構成する記載する特性または成分を少なくとも90%、95%、97%、98%または99%有することを意味する。他の実施態様において、用語「からなる」は、達成すべき技術的效果に必須ではないことを例外として、あらゆる前の記載の範囲から、あらゆる他の特性または成分を除外する。

【0034】

ここで使用する用語「または」は、何れか一つまたは何れかの組み合わせを意味する、包括的「または」と解釈されるべきである。それ故に、「A、BまたはC」は、次の何れかを意味する：「A；B；C；AおよびB；AおよびC；BおよびC；A、BおよびC」。要素、機能、工程または作用の組み合わせが何らかの方法で本質的に相互排他的であるときのみ、この定義の例外が生ずる。

【0035】

ここで使用する用語「薬学的に許容される塩」は、無機酸および塩基ならびに有機酸および塩基を含む薬学的に許容される非毒性酸または塩基から調製される、塩をいう。ここに提供される化合物の適当な薬学的に許容される塩基付加塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムおよび亜鉛から製造される金属塩またはリシン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチル-グルカミン)およびプロカインから製造される有機塩を含むがこれらに限定されない。適当な非毒性酸は、酢酸、アルギン酸、アントラニル酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、クエン酸、エテンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、フロ酸、ガラクトロン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グリコール酸、臭化水素酸、塩酸、イセチオン酸、乳酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、硝酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、硫酸、酒石酸およびp-トルエンスルホン酸などの無機酸および有機酸を含むがこれらに限定されない。その他は、当分野で周知であり、例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th eds., Mack Publishing, Easton PA (1990)またはRemington: The Science and Practice of Pharmacy, 19th eds., Mack Publishing, Easton PA (1995)参照。

【0036】

ここで使用する限りおよび特に断らない限り、用語「立体異性体」または「立体異性的に純粋」は、化合物の他方の立体異性体を実質的にない、化合物の一方の立体異性体を意味する。例えば、1個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、化合物の逆のエナンチオマーが実質的にない。2個のキラル中心を有する立体異性的に純粋な化合物は、化合物の他のジアステレオマーが実質的にない。典型的な立体異性的に純粋な化合物は、約80重量%を超える化合物の一方の立体異性体および約20重量%未満の化合物の他方の立体異性体、約90重量%を超える化合物の一方の立体異性体および約10重量%未満の化合物の他方の立体異性体、約95重量%を超える化合物の一方の立体異性体および約5重量%未満の化合物の他方の立体異性体または約97重量%を超える化合物の一方の立体異性体および約3重量%未満の化合物の他方の立体異性体を含む。化合物は、キラル中心を有し得て、ラセミ体、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマーおよびそれらの混合物として生じ得る。全てのこのような異性体形態は、それらの混合物を含み、ここに提供される実施態様の範囲内に含まれる。

【0037】

このような化合物の立体異性的に純粋な形態使用およびこれら形態の混合物の使用は、ここに提供される実施態様により包含される。例えば、特定の化合物の同量または同量ではない量のエナンチオマーを含む混合物は、ここに提供される方法および組成物で使用され得る。これらの異性体は、不斉合成されるかまたはキラルカラムもしくはキラル分割剤

10

20

30

40

50

を使用する標準技術を使用して、分割され得る。例えば、Jacques, J., et al., *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S. H., et al., *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E. L., *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw Hill, NY, 1962); Wilen, S. H., *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* p. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN, 1972); Todd, M., *Separation Of Enantiomers : Synthetic Methods* (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2014); Toda, F., *Enantiomer Separation: Fundamentals and Practical Methods* (Springer Science & Business Media, 2007); Subramanian, G. *Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (John Wiley & Sons, 2008); Ahuja, S., *Chiral Separation Methods for Pharmaceutical and Biotechnological Products* (John Wiley & Sons, 2011)参照。

10

【0038】

ここに提供される化合物がキラル中心を有し得ることは理解される。このようなキラル中心は(R)または(S)配置であってよくまたはそれらの混合物であり得る。ここに提供される化合物のキラル中心はインピボでエピ化を受け得ることは理解される。すなわち、当業者は、その(R)形態での化合物の投与は、インピボでエピ化を受ける化合物について、その(S)形態での化合物の投与と等しいことを認識する。

【0039】

光学活性(+)および(-)、(R) - および(S) - または(D) - および(L) - 異性体は、キラルシントンもしくはキラル試薬を使用して調製されるかまたはキラル固定相上のクロマトグラフィーなどの慣用の技術を使用して分割され得る。

20

【0040】

「互変異性体」は、互いに平衡である、化合物の異性体形態をいう。異性体形態の濃度は、化合物がみられる環境に依存し、例えば、化合物が固体であるかまたは有機もしくは水溶液中にあるかにより異なり得る。例えば、水溶液中で、ピラゾールは、互いに互変異性体と称される次の異性体形態で存在し得る。

【化4】



30

【0041】

当業者には容易に理解されるとおり、多種多様な官能基および他の構造が互変異性を示し得て、化合物の全互変異性体は、ここに提供される化合物の範囲内である。

【0042】

ここに提供される化合物が原子の1以上で原子の同位元素を非天然比率で含み得ることに留意すべきである。例えば、化合物は、例えばトリチウム(³H)、ヨウ素 - 125 (¹²⁵I)、硫黄 - 35 (³⁵S)または炭素 - 14 (¹⁴C)などの放射性同位元素で放射標識できまたは重水素(²H)、炭素 - 13 (¹³C)または窒素 - 15 (¹⁵N)などで同位元素濃縮され得る。ここで使用する「同位元素置換体」は、同位元素濃縮された化合物である。用語「同位元素濃縮」は、原子の天然同位元素組成以外の同位元素組成を有する原子をいう。「同位元素濃縮」はまた原子の天然同位元素組成以外の同位元素組成を有する少なくとも1つの原子を含む化合物もいい得る。用語「同位元素組成」は、ある原子に存在する各同位元素の量をいう。放射標識および同位元素濃縮化合物は、治療剤、例えば、癌治療剤、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬および診断剤、例えば、インピボ造影剤として有用である。全ての化合物の同位元素異体が放射性であるとなかろうと、ここに提供される化合物の範囲内に包含されることが意図される。ある実施態様において、ここに提供されるのは、化合物の同位元素置換体であり、例えば、同位元素置換体は重水素、炭素 - 13 (¹³C)および/または窒素 - 15 (¹⁵N)濃縮化合物である。ここで使用する「重水素

40

50

化」は、少なくとも1つの水素(H)が重水素(Dまたは²Hにより示されている)で置換されている化合物を意味し、すなわち、化合物は、少なくとも1か所重水素で濃縮されている。

【0043】

立体化学または同位元素組成とは無関係に、ここに提供される各化合物は、ここに提供される薬学的に許容される塩の何れかの形態で提供され得ることは理解される。同様に、同位元素組成は、ここに提供される各化合物の立体組成と無関係に変わり得ることは理解される。さらに、同位元素組成は、各化合物またはその塩に存在する要素により制限されるが各化合物の薬学的に許容される塩と無関係に、それ以外は変わり得る。

【0044】

記載の構造とその構造の名称の間に矛盾があるならば、記載した構造により重きを置くべきであることは留意すべきである。

10

【0045】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「処置」は、障害、疾患または状態または障害、疾患または状態と関連する症状の1以上の、全体的であれ部分的であれ、軽減またはこれら症状のさらなる進行または悪化の緩徐化または停止または障害、疾患または状態字体の原因の軽減または根絶を意味する。

【0046】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「予防」は、障害、疾患または状態の、全体的であれ部分的であれ、発症、再発または拡散を遅延および/または防止する；対象が障害、疾患または状態を獲得するのを妨げる；または対象が障害、疾患または状態を獲得するリスクを低減する方法を意味する。

20

【0047】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「管理」は、特定の疾患または障害を有する患者のその再発の予防、疾患または障害を有する患者が寛解したままである期間の延長、患者の死亡率の減少および/または管理されている疾患または状態と関連する症状の重症度の低減の維持もしくは回避を包含する。

【0048】

特に断らない限り、化合物と関連してここで使用されている用語「有効量」は、障害、疾患もしくは状態またはその症状を処置、予防または管理できる量を意味する。

【0049】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「対象」は、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギまたはモルモットなどの動物を含むがこれらに限定されない動物、ある実施態様において、哺乳動物、他の実施態様において、ヒトを意味する。

30

【0050】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「再発」は、処置に応答し(例えば、完全奏効を達成)、その後進行した障害、疾患または状態をいう。処置は1種以上の治療を含み得る。

【0051】

ある実施態様において、「再発」DLBCLは、先に1種以上の治療で処置されているDLBCLをいい得る。ある実施態様において、再発DLBCLは、先に1種、2種、3種または4種の治療剤で処置されている、DLBCLをいう。ある実施態様において、再発DLBCLは、先に1種または2種の処置で処置されている、DLBCLをいう。

40

【0052】

ある実施態様において、「再発」FLは、先に1種以上の治療で処置されているFLをいい得る。ある実施態様において、再発FLは、先に1種、2種、3種または4種の治療剤で処置されている、FLをいう。ある実施態様において、再発FLは、先に1種または2種の処置で処置されている、FLをいう。

【0053】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「難治性」は、1種以上の治療を含み得

50

る先の処置に応答していない障害、疾患または状態をいう。ある実施態様において、障害、疾患または状態は、先に1種、2種、3種または4種の治療剤で処置されている。ある実施態様において、障害、疾患または状態は、先に1種または2種の処置剤で処置されており、大部分の最近の全身治療含有レジメンに対して完全奏効(CR)未満である。

【0054】

癌に関して、障害は、とりわけ、疾患進行の障害、腫瘍増殖の障害、原発腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子の障害、一次または二次腫瘍の出現遅延、一次または二次腫瘍の進展緩徐化、一次または二次腫瘍の出現減少、疾患に二次的影響の緩徐化または重症度低減、腫瘍増殖の停止および腫瘍の退行、無増悪期間(TTP)延長、無進行生存(PFS)延長、全生存期間(OS)延長により評価され得る。ここで使用するOSは、処置開始からあらゆる原因での死亡までの時間を意味する。ここで使用するTTPは、処置開始から腫瘍進行までの時間を意味する；TTPは死亡を含まない。ある実施態様において、PFSは、処置開始から腫瘍進行または死亡までの時間を意味する。ある実施態様において、PFSは、化合物の最初の投与から疾患進行の最初の発生またはあらゆる原因での死亡までの時間を意味する。ある実施態様において、PFS率は、カプラン・マイヤー推定を使用して、計算される。無イベント生存期間(EFS)は、処置開始から疾患進行、何らかの理由での処置中断または死亡を含むあらゆる処置失敗までの時間を意味する。ある実施態様において、全奏効率(ORR)は、奏効を達成した患者のパーセンテージを意味する。ある実施態様において、ORRは、完全奏効および部分奏効を達成した患者のパーセンテージの合計を意味する。ある実施態様において、ORRは、部分奏効(PR)以上の最良奏効の患者のパーセンテージをいう。ある実施態様において、奏効期間(DoR)は、奏効を達成してから再発または疾患進行までの期間である。ある実施態様において、DoRは、部分奏効(PR)以上の奏効から再発または疾患進行までの期間である。ある実施態様において、DoRは、奏効の最初の文書化から疾患進行または死亡の最初の文書化までの時間をいう。ある実施態様において、DoRは、部分奏効(PR)以上の奏効の最初の文書化から疾患進行または死亡の最初の文書化までの期間である。ある実施態様において、奏効までの期間(TTR)は、化合物の最初の投与から奏効の最初の文書化までの時間を意味する。ある実施態様において、TTRは、化合物の最初の投与から部分奏効(PR)以上の奏効の最初の文書化までの期間を意味する。極端には、完全障害はここで予防または化学的予防としていう。本明細書において、用語「予防」は、臨床的に明白な癌全体の発症の予防または前臨床的に明白なステージの癌の発症の予防を含む。また本定義に包含させることが意図されるのは、悪性細胞への形質転換の予防または前悪性細胞から悪性細胞への進行の停止もしくは逆転である。これは、癌発症のリスクのあるものの予防的処置を含む。

【0055】

ある実施態様において、NHLの処置は、表1～3に示す奏効およびエンドポイント定義を使用して、International Workshop基準 for Malignant Lymphoma(Cheson et al., J. Clin. Oncol., 2014, 32(27):3059-3068参照)およびフルデオキシグルコース - 陽電子放出断層撮影(FDG - PET)走査解釈のDeauville基準(Itti et al., Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging, 2013, 40(9):1312-20; Meignan et al., Leuk Lymphoma, 2014, 55(1):31-37)(「ルガーノ」)により評価され得る。

10

20

30

40

【表 1】

表 1. 部位の関与の基準。

組織部位	臨床	FDGアビディティ	試験	陽性所見
リンパ節	触知可能	FDGアビッド組織学	PET/CT	FDG取り込み増加
		非アビッド疾患	CT	不明なリンパ節腫脹
脾臓	触知可能	FDGアビッド組織学	PET/CT	汎発性取り込み、孤立性腫瘤、粟粒病変、小結節
		非アビッド疾患	CT	垂直長>13cm、塊、小結節
肝臓	触知可能	FDGアビッド組織学	PET/CT	汎発性取り込み、塊
		非アビッド疾患	CT	小結節
CNS	徴候、症状	N/A	CT	腫瘤病変
			MRI	軟膜浸潤、腫瘤病変
			CSF評価	細胞診、フローサイトメトリー
その他(例えば、皮膚、肺、GI管、骨、骨髄)	部位依存的	N/A	PET/CT ^a 、生検	リンパ腫関与

CNS = 中枢神経系；CSF = 脳脊髄液；CT = コンピュータ断層撮影；FDG = フルデオキシグルコース；GI = 消化器；MRI = 核磁気共鳴画像法；PET = 陽電子放出断層撮影；N/A = 適用せず。

^a PET/CTは骨髄関与の決定に適し、他のリンパ節外部位の関与を高度に示唆すると考えられ得る。これらの部位の生検確認は、必要であれば考慮され得る。

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

表 2. 非ホジキンリンパ腫のLugano奏効基準。

奏効	部位	PET/CT(代謝応答)	CT(放射線学的応答)
完全奏効	リンパ節およびリンパ節外部位	5-PSに残存塊があるまたはないスコア1、2、3(表3)	以下の全て： 標的節/節腫瘍はLDIで≤1.5cmに退縮しなければならない 疾患のリンパ節外部位無し
	非測定病変	N/A	非存在
	臓器腫大	N/A	正常まで退行
	新規病変	無し	無し
	骨髄	骨髄にFDGアビッド疾患の証拠なし	形態学により正常；不確定であるならば、IHC陰性 ^a
部分奏効	リンパ節およびリンパ節外部位	ベースラインと比較して取り込みが低減した5-PSのスコア4または5および何らかのサイズの残存塊 これら所見の中間解析は応答性疾患を示唆する処置終了時、これらの所見は疾患残存を示し得る	以下の全て： 6までの標的測定可能なリンパ節および節外部位のSPDの≥50%減少 病変がCTで測定するには小さすぎるとき、デフォルト値として5mm×5mmを割り当て可視でなくなったとき、0mm×0mm >5mm×5mmであるが正常より小さい節について、計算のために正確な測定値を使用
	非測定病変	N/A	非存在/正常、退行、しかし、増加なし
	臓器腫大	N/A	脾臓は、正常を超えて>50%の長さまで退行していなければならない
	新規病変	無し	無し
	骨髄	正常骨髄の取り込みより多いがベースラインと比較して低減した残存取り込み。節応答の状況で骨髄における永続性限局性変化があるならば、MRIまたは生検または合間の走査を考慮	N/A

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

疾患安定	標的節/節腫 瘤、節外病変	FDG取り込みにベースラインからの有意な変化なく5-PSのスコア4または5	6までの優勢な、測定可能な節および節外部位のベースラインからの<50%減少
疾患進行の基準に合わない	非測定病変	N/A	進行と一致した増加がない
	臓器腫大	N/A	進行と一致した増加がない
	新規病変	無し	無し
	骨髄	ベースラインから変化なし	N/A
疾患進行	リンパ節およびリンパ節外部位	ベースラインと比較して、取り込み強度が増加した5-PSのスコア4または5 および/またはリンパ腫と一致した新規FDGアビッド病巣	次の少なくとも1つ： PPD進行： 個々の節/病巣は以下の異常でなければならない： LDi > 1.5 cmおよび PPD最下点から≥50%増加および 最下点からLDiまたはSDiの増加 病変≤2 cmで0.5 cm 病変>2 cmで1.0 cm 脾腫大の状況で、脾長はそのベースラインを超える先の増加の程度 of >50%まで増加しなければならない(例えば、1.5 cm脾臓は>1.6 cmまで増加しなければならない)。脾腫大がないならば、ベースラインから少なくとも2 cm増加しなればならないベースラインから少なくとも2 cm増加しなればならない 新規または再発性脾腫大
	非測定病変	無し	既存の非測定病変の新規なまたは明らかな進行
	新規病変	他の病因(例えば、感染、炎症)よりむしろリンパ腫と一致した新規FDGアビッド病巣。病因不明であれば、生検または合間の走査を考慮	先に解消した病変の再増殖 新規節何らかの軸>1.5 cm 新規節外部位何らかの軸>1.0 cm；何らかの軸が<1.0 cmであるならば、その存在は明白であり、リンパ腫に起因するはずである リンパ腫に明白に起因し得る評価可能疾患
	骨髄	新規の再発性FDGアビッド病巣	新規または再発性関与

10

20

30

40

CMR = 完全代謝応答；LDi = 病変の最長横直径；PPD = LDiと垂直直径の外積；SDi = LDiに垂直な最短軸；SPD = 複数病変の垂直直径の積和；N/A = 適用せず。

a ベースラインで骨髄関与があるならばCRに必要

b ワルダイエル輪または脾臓または骨髄内の高生理的取り込みまたは活性化(例えば化学療法または骨髄コロニー刺激因子で)された節外部位において、取り込みは正常縦隔および/または肝臓より多い可能性がある。この状況で、初期関与の取り込みが周囲の正常組織を超えないならば、CMRが推測され得る。

c FDGアビッドリンパ腫は、PET-CTにより評価される応答を有するべきである。一部疾患は、一般にCT単独で追跡され得る(すなわち、辺縁帯リンパ腫)。

50

d PETは、造影診断CTと共に行うべきであり、同時にまたは別々の過程で行ってよい。

【表3】

表3. PET 5ポイントスケール(5-PS)。

1	取り込みがない
2	取り込みは縦隔以下
3	取り込みは縦隔より高いが肝臓以下
4	取り込みは肝臓より若干高い
5	取り込みは肝臓より著しく高いかつ/または新たな病変がある
X	リンパ腫と関係している可能性が低い新たな取り込み部位がある

10

a ドービル5ポイントスケール(5PS)は、ホジキンリンパ腫(HL)およびあるタイプの非ホジキンリンパ腫(NHL)の処置応答の初期ステージ分類および評価におけるFDG-PET/CTを使用する、臨床ルーチンおよび臨床試験のための国際的に推奨されるスケールである。

【0056】

ある実施態様において、疾患安定またはその欠如は、例えばFDG-PET(フルデオキシグルコース陽電子放出断層撮影)、PET/CT(陽電子放出断層撮影/コンピュータ断層撮影)走査、MRI(核磁気共鳴画像法)脳/脊椎、CSF(脳脊髄液)、眼科学的検診、硝子体液サンプリング、網膜写真、骨髄評価および他の一般に認められている評価モダリティを使用する、患者の症状の評価、身体検査、造影されている腫瘍の可視化などの当分野で知られる方法により決定され得る。

20

【0057】

特に断らない限り、ここで使用されている用語「共投与」および「と組み合わせる」は、同時に、一緒にまたは特定の時間制限なく逐次的に1以上の治療剤(例えば、ここに提供される化合物と他の抗NHL剤、癌剤または支持療法剤)を投与することを含む。ある実施態様において、これら薬剤は細胞または患者体内に同時に存在するか、その生物学的効果または治療効果を同時に発揮する。ある実施態様において、治療剤は同一組成物または単位剤形にある。他の実施態様において、治療剤は別の組成物または単位剤形にある。

30

【0058】

用語「支持療法剤」は、他の治療剤での処置による有害作用を処置、予防または管理するあらゆる物質をいう。

【0059】

ここで使用する用語「約」は、特に断らない限り、該用語により修飾される値を10%を超えて上回らないまたは下回らない値をいう。例えば、用語「約10mg/m²」は、9mg/m² ~ 11mg/m²の範囲を意味する。

化合物

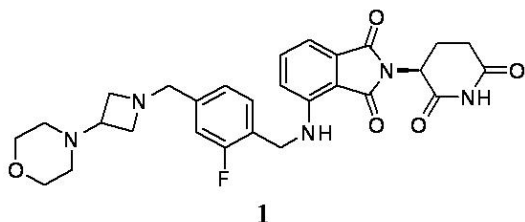
【0060】

ここに提供される方法において使用するためにまた提供されるのは、「化合物1」と称される、化合物(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

40

50

【化5】

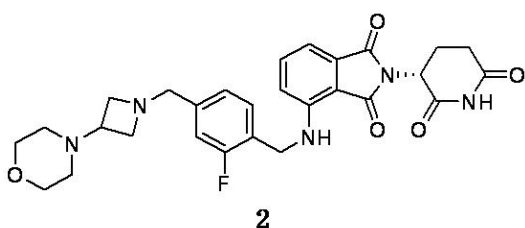


またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩である。

【0061】

ここに提供される方法において使用するためにまた提供されるのは、「化合物2」と称される、化合物(R)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

【化6】

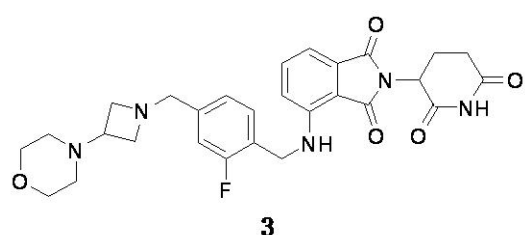


またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩である。

【0062】

ここに提供される方法において使用するために提供されるのは、「化合物3」と称される化合物2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン

【化7】



またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩である。

【0063】

ある実施態様において、化合物1はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物1の互変異性体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物1の同位元素置換体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物1の薬学的に許容される塩はここに提供される方法において使用される。

【0064】

ある実施態様において、化合物2はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物2の互変異性体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物2の同位元素置換体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物2の薬学的に許容される塩はここに提供される方法において使用される。

10

20

30

40

50

【 0 0 6 5 】

ある実施態様において、化合物 3 はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物 3 のエナンチオマーはここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物 3 のエナンチオマー混合物はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物 3 の互変異性体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物 3 の同位元素置換体はここに提供される方法において使用される。ある実施態様において、化合物 3 の薬学的に許容される塩はここに提供される方法において使用される。

【 0 0 6 6 】

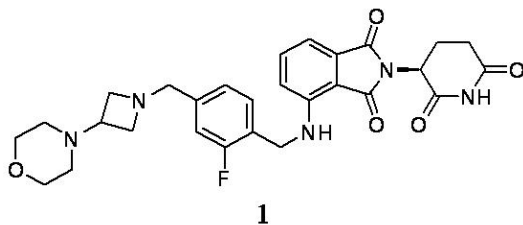
処置および予防の方法

ある実施態様において、ここに提供されるのは、2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル) - 4 - ((2 - フルオロ - 4 - ((3 - モルホリノアゼチジン - 1 - イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン - 1,3 - ジオンまたはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を、単独でまたはリツキシマブと組み合わせて非ホジキンリンパ腫の処置、予防または管理に使用する方法(NHL)である。

【 0 0 6 7 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式

【化 8】

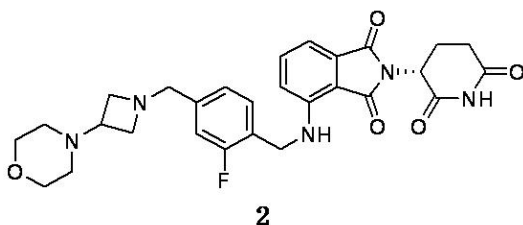


の化合物 1 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、びまん性大 B 細胞リンパ腫(DLBCL)ではない NHL を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物 1 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

【 0 0 6 8 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に、式

【化 9】



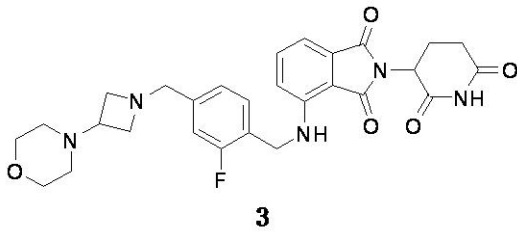
の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではない NHL を処置する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

【 0 0 6 9 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを処置する方法であって、それ

を必要とする対象に、式

【化10】



の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の治療有効量を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを処置する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

10

【0070】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

20

30

【0071】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、NHLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLではないNHLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCL

40

50

ではない NHL を管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量の化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。

【 0 0 7 2 】

ある実施態様において、NHL はびまん性大 B 細胞リンパ腫(DL BCL)ではない。

【 0 0 7 3 】

ある実施態様において、NHL は DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL は原発性 DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL は活性化 B 細胞様 DL BCL (ABC - DL BCL) である。ある実施態様において、DL BCL は胚中心 B 細胞様 DL BCL (GCB - DL BCL) である。ある実施態様において、DL BCL は未分類 DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL は原発性縦隔 B 細胞型 DL BCL (PMBL DL BCL) である。ある実施態様において、DL BCL は cMyc / Bcl - 2 変異体 DL BCL と称されるダブルヒット DL BCL (DHIT DL BCL) である。ある実施態様において、DL BCL は cMyc / Bcl 2 / Bcl 6 再配列 DL BCL と称されるトリプルヒット DL BCL (THIT DL BCL) である。

10

【 0 0 7 4 】

ある実施態様において、NHL は濾胞性リンパ腫(FL)である。

【 0 0 7 5 】

他の実施態様において、NHL はマンツル細胞リンパ腫(MCL)である。

【 0 0 7 6 】

さらに他の実施態様において、NHL は中枢神経系原発リンパ腫(PCNSL)である。

20

【 0 0 7 7 】

ある実施態様において、NHL は再発または難治性 NHL である。ある実施態様において、NHL は再発 NHL である。ある実施態様において、NHL は難治性 NHL である。ある実施態様において、再発または難治性 NHL は再発または難治性 DL BCL ではない。

【 0 0 7 8 】

ある実施態様において、NHL 対象は、完全奏効(CR)達成後、進行の放射線学的証拠がある。ある実施態様において、NHL 対象は、最も最近の全身治療含有レジメンで達成されたのが CR 未満であり、活動性疾患または疾患進行の放射線学的証拠を有するかまたは先の幹細胞移植(SCT)から 12 カ月以内に再発している。

30

【 0 0 7 9 】

ある実施態様において、NHL 対象は 1 種以上の治療で失敗しており、他の治療の候補者ではない。ある実施態様において、対象は少なくとも 1 つの先の治療を受けており、ここに記載する処置方法以外のあらゆる治療に適格ではない。ある実施態様において、対象は、標準抗癌治療後再発しているかまたは途中で進行している。

【 0 0 8 0 】

ある実施態様において、対象は少なくとも 1 つの先の治療で失敗している。ある実施態様において、対象は少なくとも 2 つの先の治療で失敗している。

【 0 0 8 1 】

ある実施態様において、NHL は再発または難治性 DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL は再発 DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL は難治性 DL BCL である。ある実施態様において、DL BCL はドキシソルピシンに難治性である。ある実施態様において、DL BCL はドキシソルピシンに耐性である。

40

【 0 0 8 2 】

ある実施態様において、DL BCL は、2 種以上の先の処置で処置されている。

【 0 0 8 3 】

ある実施態様において、DL BCL は形質転換リンパ腫である。他の実施態様において、DL BCL は非特定型(NOS)DL BCL である。

【 0 0 8 4 】

ある実施態様において、NHL は再発または難治性 FL である。ある実施態様において

50

、 F L は再発 F L である。ある実施態様において、 F L は難治性 F L である。

【 0 0 8 5 】

ある実施態様において、 F L は、 1 種以上の先の処置で処置されている。ある実施態様において、 F L は、 2 種以上の先の処置で処置されている。

【 0 0 8 6 】

ある実施態様において、 N H L は再発または難治性 M C L である。ある実施態様において、 M C L は再発 M C L である。ある実施態様において、 M C L は難治性 M C L である。

【 0 0 8 7 】

ある実施態様において、 M C L は、 1 種以上の先の処置で処置されている。ある実施態様において、 M C L は、 2 種以上の先の処置で処置されている。

10

【 0 0 8 8 】

ある実施態様において、 N H L は再発または難治性 P C N S L である。ある実施態様において、 P C N S L は再発 P C N S L である。ある実施態様において、 P C N S L は難治性 P C N S L である。

【 0 0 8 9 】

ある実施態様において、 N H L は新たに診断された N H L である。ある実施態様において、 N H L はびまん性大 B 細胞リンパ腫ではない新たに診断された N H L である。ある実施態様において、 N H L は新たに診断されたびまん性大 B 細胞リンパ腫である。ある実施態様において、 N H L は新たに診断された濾胞性リンパ腫である。ある実施態様において、 N H L は新たに診断されたマントル細胞リンパ腫である。ある実施態様において、 N H L は新たに診断された中枢神経系原発リンパ腫である。

20

【 0 0 9 0 】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 0 9 1 】

ある実施態様において、ここに提供される第一治療(例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの予防または治療剤)は、対象への第二治療(例えば、リツキシマブ)の投与前(例えば、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間または 12 週間前)に投与される。

30

【 0 0 9 2 】

ある実施態様において、ここに提供される第一治療(例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの予防または治療剤)は対象への第二治療(例えば、リツキシマブ)の投与と同時に投与される。

【 0 0 9 3 】

ある実施態様において、ここに提供される第一治療(例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの予防または治療剤)は対象への第二治療(例えば、リツキシマブ)の投与後(例えば、5 分、15 分、30 分、45 分、1 時間、2 時間、4 時間、6 時間、12 時間、24 時間、48 時間、72 時間、96 時間、1 週間、2 週間、3 週間、4 週間、5 週間、6 週間、8 週間または 12 週間後)投与される。

40

【 0 0 9 4 】

ある実施態様において、リツキシマブは、当局が承認したラベルまたは調剤・投与・保管情報に関する薬局のマニュアルにより投与される。ある実施態様において、リツキシマブは静脈内投与される。ある実施態様において、リツキシマブは皮下投与される。ある実施態様において、リツキシマブは I V 注射または I V 点滴により投与される。ある実施態様において、リツキシマブは I V 点滴により投与される。

【 0 0 9 5 】

50

ある実施態様において、ここに記載する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、約 0.1 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg ~ 約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg ~ 約 0.8 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg ~ 約 0.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg ~ 約 0.4 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg ~ 約 0.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg ~ 約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg ~ 約 0.8 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg ~ 約 0.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg ~ 約 0.4 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.4 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.4 mg ~ 約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.4 mg ~ 約 0.8 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.4 mg ~ 約 0.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.6 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.6 mg ~ 約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.8 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.8 mg ~ 約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 1.2 mg ~ 約 1.6 mg / 日の用量で投与される。

10

20

【 0 0 9 6 】

ある実施態様において、ここに記載する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、約 0.1 mg、約 0.2 mg、約 0.4 mg、約 0.6 mg、約 0.8 mg、約 1.2 mg または約 1.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.1 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.4 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.6 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 0.8 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 1.2 mg / 日の用量で投与される。ある実施態様において、化合物は、約 1.6 mg / 日の用量で投与される。

30

【 0 0 9 7 】

ある実施態様において、リツキシマブは、医師の決定に従う量で投与される。ある実施態様において、リツキシマブは 1 日 1 回または 2 回投与される。ある実施態様において、リツキシマブは約 50 ~ 約 1000 mg / m²、約 100 ~ 約 750 mg / m²、約 250 ~ 約 500 mg / m² または約 300 ~ 約 400 mg / m² の量で投与される。ある実施態様において、リツキシマブは 375 mg / m² / 日の量で投与される。

40

【 0 0 9 8 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCL を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 1 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 0 9 9 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCL を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

50

【0100】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0101】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

10

【0102】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、DLBCLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0103】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

20

【0104】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0105】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

30

【0106】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、FLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

40

【0107】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、FLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0108】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、MCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療

50

有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0109】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、MCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0110】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、MCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

10

【0111】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、MCLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0112】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、MCLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

20

【0113】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、PCNSLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0114】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、PCNSLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

30

【0115】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、PCNSLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

40

【0116】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、PCNSLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0117】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、PCNSLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同

50

位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0118】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性DLBCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0119】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性DLBCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

10

【0120】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性DLBCLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0121】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性DLBCLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

20

【0122】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性DLBCLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

30

【0123】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物1またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0124】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物2またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

40

【0125】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性FLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0126】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性FLを予防する方法

50

であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 1 2 7 】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 F L を管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

10

【 0 1 2 8 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 M C L を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 1 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 1 2 9 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 M C L を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

20

【 0 1 3 0 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 M C L を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 1 3 1 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 M C L を予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

30

【 0 1 3 2 】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 M C L を管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

40

【 0 1 3 3 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 P C N S L を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 1 またはその互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 1 3 4 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性 P C N S L を処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物 2 またはその互変異性体、同位元素置換体も

50

しくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0135】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性PCNSLを処置する方法であって、対象に治療有効量の化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【0136】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性PCNSLを予防する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

10

【0137】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、再発または難治性PCNSLを管理する方法であって、それを必要とする対象に治療有効量のここに提供される化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

20

【0138】

他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者におけるルガーノ応答基準により決定して、完全奏効、部分奏効または疾患安定を達成する方法であって、NHLを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者における全生存期間、無進行生存、無イベント生存期間、無増悪期間または無疾患生存の延長を達成する方法であって、NHLを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者における全生存期間の延長を達成する方法であって、NHLを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者における無進行生存の延長を達成する方法であって、NHLを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者における無増悪期間の延長を達成する方法であって、NHLを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、患者における無疾患生存の延長を達成する方法であって、N

30

40

50

H Lを有する患者に、有効量のここに記載する化合物、例えば、化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩を投与することを含む、方法である。ある実施態様において、方法は、対象に治療有効量のリツキシマブを投与することをさらに含む。

【 0 1 3 9 】

医薬組成物および投与経路

ここに提供される化合物は、カプセル剤、マイクロカプセル剤、錠剤、顆粒剤、散剤、トローチ剤、丸剤、坐薬、注射剤、懸濁液剤、シロップ剤、パッチ剤、クリーム剤、ローション剤、軟膏剤、ゲル剤、スプレー剤、溶液剤およびエマルジョン剤などの慣用の形の製剤で、対象に経口、局所的または非経腸的に投与され得る。適当な製剤は、添加物(例えば、スクロース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、ラクトース、グルコース、セルロース、タルク、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム)、結合剤(例えば、セルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリプロピルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、アラビアゴム、ポリエチレングリコール、スクロースまたはデンプン)、崩壊剤(例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、重炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたはクエン酸カルシウム)、滑沢剤(例えば、ステアリン酸マグネシウム、軽質無水ケイ酸、タルクまたはラウリル硫酸ナトリウム)、風味剤(例えば、クエン酸、メントール、グリシンまたはオレンジ粉末)、防腐剤(例えば、安息香酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、メチルパラベンまたはプロピルパラベン)、安定化剤(例えば、クエン酸、ナトリウムシトレートまたは酢酸)、懸濁化剤(例えば、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンまたはステアリン酸アルミニウム)、分散剤(例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース)、希釈剤(例えば、水)および基剤蠟(例えば、カカオバター、白色ワセリンまたはポリエチレングリコール)などの慣用の、有機または無機添加剤を使用して、一般に用いられる方法により製造され得る。医薬組成物における化合物の有効量は、所望の効果を発揮するレベルである；経口および非経腸投与両方で、単位投与量において約 0.001 mg / 対象体重 kg ~ 約 1 mg / 対象体重 kg。

【 0 1 4 0 】

ここに提供される化合物は、経口で投与され得る。ある実施態様において、経口投与するとき、ここに提供される化合物は食事および水と共に投与される。他の実施態様において、ここに提供される化合物は水またはジュース(例えば、リンゴジュースまたはオレンジジュース)に分散され、溶液または懸濁液として経口投与される。

【 0 1 4 1 】

ここに提供される化合物は、皮内に、筋肉内に、腹腔内に、経皮に、静脈内に、皮下に、鼻腔内に、硬膜外に、舌下に、脳内に、腔内に、経皮に、直腸に、粘膜に、吸入により、耳、鼻、眼または皮膚に局所的にも投与され得る。投与の様式は、医療従事者の裁量に委ねられ、部分的に、医学的状態の部位に依拠する。

【 0 1 4 2 】

ある実施態様において、ここに提供されるのは、さらなる担体、添加物または媒体を伴わず、ここに提供される化合物を含むカプセル剤である。他の実施態様において、ここに提供されるのは、有効量のここに提供される化合物および薬学的に許容される担体または媒体を含む組成物であって、ここで、薬学的に許容される担体または媒体は、添加物、希釈剤またはそれらの混合物を含み得る。ある実施態様において、組成物は医薬組成物である。

【 0 1 4 3 】

組成物は、錠剤、咀嚼錠剤、カプセル剤、溶液剤、非経腸溶液剤、トローチ剤、坐薬および懸濁液剤などの形であり得る。組成物は、1錠もしくはカプセルまたは簡便な体積の液体であり得る、投与量単位で1日用量または1日用量の簡便な分割量を含むよう製剤され得る。ある実施態様において、溶液は水可溶性塩から調製される。一般に、全組成物は、薬剤学で既知の方法により調製される。カプセル剤は、ここに提供される化合物と適当

10

20

30

40

50

な担体または希釈剤を混合し、適切な量の混合物をカプセルに充填することにより調製され得る。通常の担体および希釈剤は、多くの種々の種類のデンプン、粉末化セルロース、特に結晶および微結晶セルロース、フルクトース、マンニトールおよびスクロースなどの糖、穀粉および類似の可食粉末などの不活性粉末物質を含むがこれらに限定されない。

【0144】

錠剤は、直接圧縮、湿式造粒または乾式造粒により調製され得る。それらの製剤は、通常希釈剤、結合剤、滑沢剤および崩壊剤ならびに本化合物を含む。典型的希釈剤は、例えば、種々のタイプのデンプン、ラクトース、マンニトール、カオリン、リン酸カルシウムまたは硫酸カルシウム、塩化ナトリウムなどの無機塩および粉末化糖を含む。粉末化セルロース誘導體も有用である。典型的錠剤結合剤は、デンプン、ゼラチンおよびラクトース、フルクトース、グルコースなどの糖などの物質である。アカシア、アルギン酸、メチルセルロース、ポリビニルピロリジンなどを含む天然および合成ゴムも好都合である。ポリエチレングリコール、エチルセルロースおよび蠟も結合剤として作用し得る。

10

【0145】

滑沢剤は、錠剤および穿孔器に色素が付着することを防止するために、錠剤製剤が必要である。滑沢剤は、タルク、マグネシウムおよびステアリン酸カルシウム、ステアリン酸および水素化植物油などの滑りやすい固体から選択され得る。錠剤崩壊剤は、湿らせたとき膨潤し、錠剤を破壊し、化合物を放出する物質である。デンプン、クレイ、セルロース、アルギンおよびゴムを含む。より具体的に、例えば、トウモロコシおよびジャガイモデンプン、メチルセルロース、寒天、ベントナイト、木材セルロース、粉末化天然スポンジ、カチオン交換樹脂、アルギン酸、グアーガム、柑橘ジュース粕およびカルボキシメチルセルロースならびにラウリル硫酸ナトリウムが使用できる。錠剤を、風味付けおよび密閉剤として糖または錠剤の溶解性を修飾するためにフィルム形成保護剤でコーティングし得る。組成物は、例えば、製剤にマンニトールなどの物質を使用することにより、咀嚼錠剤としても製剤化され得る。

20

【0146】

ここに提供される化合物を坐薬として投与することが望まれるとき、典型的基剤が使用され得る。カカオバターは、伝統的坐薬基剤であり、これは、融点をわずかに上げるために蠟の付加により修飾され得る。特に、種々の分子量のポリエチレングリコールを含む水混和性坐薬基剤は広い用途がある。

30

【0147】

ここに提供される化合物の効果は、適切な製剤により遅延または長期化され得る。例えば、ここに提供される化合物のゆっくり溶けるペレットを調製し、錠剤またはカプセル剤にまたは徐放性埋込剤として形成することができる。数種の異なる溶解速度のペレットを製造し、ペレットの混合物をカプセルに充填する技術も含む。錠剤またはカプセルは、予定された一定時間溶解に耐えるフィルムでコートし得る。非経腸調製物も、ここに提供される化合物を血清中でゆっくり分散させる油性または乳化媒体に溶解または懸濁することにより、長時間作用型とし得る。

【0148】

ここに提供される方法は、患者の年齢と無関係の患者の処置を包含する。ある実施態様において、対象は18歳以上である。他の実施態様において、対象は18歳、25歳、35歳、40歳、45歳、50歳、55歳、60歳、65歳または70歳を超える。他の実施態様において、対象は65歳未満である。他の実施態様において、対象は65歳を超える。

40

【0149】

処置する疾患の状態および対象の状態によって、ここに提供する化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、経口、非経腸(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、大槽内注射または点滴、皮下注射またはインプラント)、吸入、経鼻、膺、直腸、舌下または局所(例えば、経皮または局所)投与経路により投与され得る。ここに提供す

50

る化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、単独でまたは共に、各投与経路に適する薬学的に許容される添加物、担体、アジュバントおよび媒体と共に、適当な投与量単位に製剤化され得る。

【0150】

ある実施態様において、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は経口投与される。他の実施態様において、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の化合物またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は非経腸的投与される。さらに他の実施態様において、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 の化合物またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は静脈内投与される。

10

【0151】

ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、例えば、単回ボラス注射または経口カプセル、錠剤または丸剤などの単回用量として；または例えば、長時間の連続点滴または長時間の分割ボラス投与などとして長時間送達され得る。ここに記載する化合物は、例えば、患者が疾患安定または退行を経験するまでまたは患者が疾患進行または許容されない毒性を経験するまで、必要に応じて繰り返し投与され得る。

20

【0152】

ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は 1 日 1 回 (QD) 投与されまたは 1 日 2 回 (BID)、1 日 3 回 (TID) および 1 日 4 回 (QID) など複数日用量に分割され得る。さらに、投与は、連続的(すなわち、数日連続的に連日または毎日)、間欠性、例えば、サイクル(すなわち、数日、数週間または数カ月の薬物がない休薬日を含む)。ここで使用する用語「連日」は、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの治療化合物が例えば、一定期間、各日に 1 回以上投与されるを意味することを意図する。用語「連続」は、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの治療化合物が少なくとも 7 日間 ~ 5 2 週間の非中断期間について連日投与されることを意味することを意図する。ここで使用する用語「間欠性」または「間欠性に」は、一定のまたは不定の間隔で停止および開始されることを意味することを意図する。例えば、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩の間欠性投与は、1 週間あたり 1 ~ 6 日サイクルで投与の投与(例えば、2 ~ 8 週連続連日投与、次いで 1 週間まで投与がない休薬期間)または隔日投与である。ここで使用する用語「循環」は、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩などの治療化合物が連日または連続的に投与されるが休薬期間を伴うことを意味することを意図する。

30

40

【0153】

ある実施態様において、投与の頻度は、約毎日投与 ~ 約月 1 回投与の範囲である。ある実施態様において、投与は 1 日 1 回、1 日 2 回、1 日 3 回、1 日 4 回、隔日に 1 回、週 2 回、週 1 回、2 週に 1 回、3 週に 1 回または 4 週に 1 回である。ある実施態様において、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3 またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、1 日 1 回投与される。他の実施態様において、ここに提供する化合物 1、化合物 2 または化合物 3

50

またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、1日2回投与される。さらに他の実施態様において、ここに提供する化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、1日3回投与される。さらに他の実施態様において、ここに提供する化合物1、化合物2または化合物3またはそのエナンチオマー、エナンチオマー混合物、互変異性体、同位元素置換体もしくは薬学的に許容される塩は、1日4回投与される。

【0154】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、1以上の7日処置サイクルでの治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、7日サイクルの1～5日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。

10

【0155】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、1以上の14日処置サイクルでの治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、14日サイクルの1～5日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、14日サイクルの1～7日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、14日サイクルの1～10日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。

20

【0156】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、1以上の28日処置サイクルでの治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～14日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～21日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～5日目、8～12日目、15～19日目および22～26日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～5日目および15～19日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～7日目および15～21日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。他の実施態様において、ここに提供される方法は、28日サイクルの1～10日目および15～24日目の治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3の投与を含む。

30

【0157】

ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を5日間、1日1回で投与し、続いて2日間休薬する。ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を5日間、1日1回で投与し、続いて9日間休薬する。ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を7日間、1日1回で投与し、続いて7日間休薬する。ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を10日間、1日1回で投与し、続いて4日間休薬する。ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を14日間、1日1回で投与し、続いて14日間休薬する。ある実施態様において、化合物1、化合物2または化合物3を21日間、1日1回で投与し、続いて7日間休薬する。

40

【0158】

ある実施態様において、処置は、1以上の処置サイクルでの治療有効量のリツキシマブの投与を含む。ある実施態様において、リツキシマブは7日毎に1回投与される。ある実施態様において、リツキシマブは4週毎に1回投与される。ある実施態様において、リツキシマブは8週毎に1回投与される。ある実施態様において、リツキシマブは最初の28日サイクルの1日目、8日目、15日目および22日目投与され、第二～第六28日サイ

50

クルの1日目に投与され、次いで、8週毎に1回投与される。

【0159】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで5日間、続いて2日間の休薬で投与することを含む。

【0160】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで5日間、続いて9日間の休薬で投与することを含む。

10

【0161】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで7日間、続いて7日間の休薬で投与することを含む。

【0162】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで10日間、続いて4日間の休薬で投与することを含む。

20

【0163】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで14日間、続いて14日間の休薬で投与することを含む。

30

【0164】

ある実施態様において、ここに提供される方法は、(i)リツキシマブを最初の28日サイクル(「サイクル1」)の1日目、8日目、15日目および22日目、第二～第六28日サイクルの1日目、次いで、8週毎に1回投与し；そして(ii)は、サイクル1の1日目から開始して、化合物1を1日1回のサイクルで21日間、続いて7日間の休薬で投与することを含む。

【0165】

ここに記載するあらゆる処置サイクルは、少なくとも1、2、3、4、5、6、7、8またはそれ以上のサイクルで繰り返し売る。ある例において、ここに記載する処置サイクルは1～約24サイクル、約2～約16サイクルまたは約2～約4サイクル含む。ある例において、ここに記載する処置サイクルは1～約4サイクル含む。ある実施態様において、治療有効量の化合物1、化合物2または化合物3および/またはリツキシマブを、28日の1～13サイクル(例えば、約1年)投与する。ある例において、循環治療はサイクル数の制限はなく、治療は疾患が進行するまで継続される。サイクルは、ある例において、ここに記載する投与期間および/または休薬期間の変更を含み得る。

40

【実施例】

【0166】

次の実施例は、限定ではなく、説明の目的で示される。化合物は、ChemBiodraw Ultra(Cambridgesoft)に備えられた自動名称作成ツールを使用して命名し、これは、立体化

50

学のカーン・インゴルド・プレローグ則の支持を伴い、化学構造の組織名を作成する。当業者は、所望の生成物に到達するために、説明的实施例に示す手順を修飾し得る。

【表 4】

使用する略語：

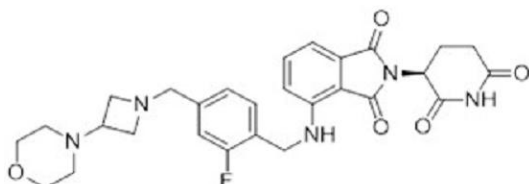
DCM	ジクロロメタン
DI EA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
ESI	エレクトロスプレーイオン化
Et OAc	エチルアセテート
LCMS	液体クロマトグラフィーマスマスペクトロメトリー
Me OH	メタノール
MS	マスマスペクトロメトリー
NMP	N-メチルピロリドン
NMR	核磁気共鳴
THF	テトラヒドロフラン

10

【0167】

実施例 1：(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物 1)の合成

【化 1 1】



20

30

(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン：(S)-4-アミノ-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(5.00 g、18.3 mmol)および2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンズアルデヒド(2.82 g、18.30 mmol)の2：1 ジオキサン-Me OH(75 mL)懸濁液を0 に冷却し、B₁₀H₁₄(4.92 g、40.3 mmol)を5分間かけて少しずつ加えた。反応フラスコにセプタムおよびニードルベント(圧)を設置し、10分間激しく攪拌した。混合物を環境温度に到達させ、3時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をシリカゲルクロマトグラフィー(0~10% Me OH-DCM)で精製して、(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオンを黄色固体(4.23 g、56%)として得た。LCMS (ESI) m/z 411.8 [M+H]⁺

40

【0168】

(S)-4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン：(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(0.727 g、1.77 mmol)の乾燥NMP(6 mL)溶液を0 に冷却し、メタンスルホニルクロライド(0.275 mL、3.35 mmol)およびDI EA(0.617 mL、3.53 mmol)を逐次的に加えた。反応混合物を環境温度に到達させ、18時間攪拌した。反応混合物を、激しく混合しながら0 に冷却したH₂O(60 mL)にゆっくり加えた。得られた懸濁液を濾過し、集めた固体をH₂OおよびEt₂Oで洗浄した。固

50

体をEtOAcに溶解し、溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮して、(S)-4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオンを黄色固体(0.600g、79%)として得た。LCMS (ESI) m/z 430.0 [M+H]⁺

【0169】

(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン : (S)-4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(300mg、0.698mmol)の乾燥DMSO(1.0mL)溶液に、4-(アゼチジン-3-イル)モルホリン塩酸塩(125mg、0.698mmol)およびDIEA(0.122mL、0.698mmol)を加えた。反応混合物を環境温度で18時間攪拌し、DMSO(1mL)で希釈した。溶液をキラル逆相クロマトグラフィーで精製して、(S)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(89mg、24%、97% ee)を得た。LCMS (ESI) m/z 536.2 [M+H]⁺

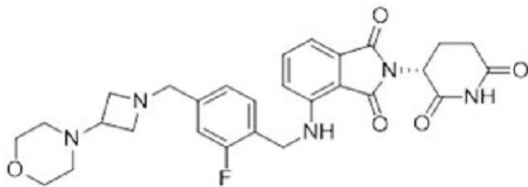
10

【0170】

実施例2 : (R)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物2)の合成

20

【化12】



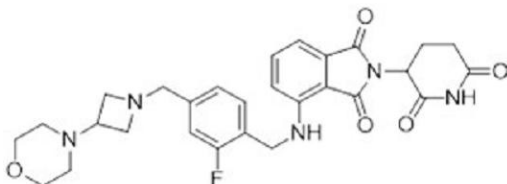
実施例1に記載するキラル逆相クロマトグラフィーにより、さらに(R)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(16mg、97% ee)を得た。LCMS (ESI) m/z 535.6 [M+H]⁺

30

【0171】

実施例3 : 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(化合物3)の合成

【化13】



40

(4-プロモ-3-フルオロ-フェニル)メタノール : 4-プロモ-3-フルオロ-安息香酸(15.0g、68.5mmol)のTHF(150mL)溶液を0℃に冷却し、ボラン-ジメチル硫化物錯体(13.7mL、137mmol、THF中10M)を、窒素雰囲気下滴下した。冷却浴を外し、混合物、混合物を0℃に冷却し、MeOH(50mL)で反応停止させ、水(30mL)に注加した。混合物を減圧下濃縮し、残存水性混合物を酢酸エチル(150mL)および水(150mL)で希釈し、15分間攪拌した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル(150mL×2)で抽出した。有機フラクションを合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2~10%酢酸エチ

50

ルの石油エーテル溶液)で精製して、(4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル)メタノール(13.1 g、93.3%収率)を無色液体として得た。LCMS (ESI) m/z 187.0 [MH-18⁺].
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.14 (d, J=9.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.64 (d, J=4.6 Hz, 2H), 2.20 (br s, 1H)

【0172】

(4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル)メトキシ - tert - ブチル - ジメチル - シラン : (4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル)メタノール(13.1 g、63.9 mmol)およびイミダゾール(12.2 g、179 mmol)のDMF(150 mL)溶液を0 に冷却し、tert - ブチルクロロジメチルシラン(14.4 g、95.8 mmol)を加えた。冷却浴を外し、混合物を環境温度で16時間撹拌した。反応物を冷却水(30 mL)に注加し、酢酸エチル(100 mL)および水(100 mL)で希釈し、15分間撹拌した。有機相を分離し、水相を酢酸エチル(150 mL × 2)で抽出した。有機フラクションを合わせ、飽和NaCl(50 mL × 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0 ~ 10%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、(4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル)メトキシ - tert - ブチル - ジメチル - シラン(18.6 g、91.2%収率)を無色液体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm 7.49 (dd, J=7.1, 8.1 Hz, 1H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 7.01 - 6.92 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 0.96 (s, 9H), 0.12 (s, 6H)

10

【0173】

4 - [[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル] - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド : 窒素雰囲気下、(4 - ブロモ - 3 - フルオロ - フェニル)メトキシ - tert - ブチル - ジメチル - シラン(18.6 g、58.3 mmol)のTHF(150 mL)溶液を-78 に冷却し、n - BuLi(25.6 mL、64.0 mmol、ヘキサン中2.5 M)を滴下した。混合物を-78 で5分間撹拌し、DMF(5.83 mL、75.7 mmol)を加えた。混合物を-78 で2時間撹拌し、環境温度に温めた。反応混合物を0 に冷却し、飽和塩化アンモニウム(60 mL)および水(30 mL)で反応停止させた。混合物を酢酸エチル(2 × 150 mL)で抽出し、合わせた抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(0 ~ 2%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、4 - [[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル] - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド(11.5 g、73.5%収率)を黄色液体として得た。MS (ESI) m/z: 269.1 [M+1]⁺

20

30

【0174】

3 - ((4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 - フルオロベンジル)アミノ)フタル酸 : 4 - [[tert - ブチル(ジメチル)シリル]オキシメチル] - 2 - フルオロ - ベンズアルデヒド(7.50 g、27.9 mmol)および3 - アミノフタル酸(5.06 g、27.9 mmol)の1 : 10 酢酸 - MeOH(110 mL)溶液を25 で30分間撹拌し、0 に冷却した。ボラン2 - メチルピリジン錯体(4.48 g、41.9 mmol)を加え、混合物を環境温度に到達させた。混合物を環境温度で16時間撹拌し、混合物を減圧下濃縮した。残留物を水(25 mL)および酢酸エチル(25 mL)で希釈し、15分間撹拌した。有機層を分離し、水層を酢酸エチル(30 mL × 2)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(2 ~ 5%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、3 - ((4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 - フルオロベンジル)アミノ)フタル酸(9.90 g、81.8%収率)を白色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 434.1 [M+1]⁺

40

【0175】

4 - ((4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 - フルオロベンジル)アミノ) - 2 - (2,6 - ジオキソピペリジン - 3 - イル)イソインドリン - 1,3 - ジオン : 3 - ((4 - ((tert - ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル) - 2 - フルオロベンジル)アミノ)フタル酸(11.8 g、27.2 mmol)および3 - アミノピペリジン - 2,6 - ジオン塩酸塩(6.72 g、40.8 mmol)のピリジン(150 mL)溶液を窒素雰囲気下、120 で12時間撹拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

50

-(2~5%酢酸エチルの石油エーテル溶液)で精製して、4-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(9.90g、69.2%収率)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 526.2 [M+1]⁺

【0176】

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン: 4-((4-(((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(9.90g、18.8mmol)のTHF(100mL)溶液に、濃硫酸(20.0mL、368mmol)を加え、混合物を環境温度で12時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物を1:5酢酸エチル-石油エーテル(20mL)で処理した。得られた懸濁液を30分間攪拌し、濾過した。集めた固体を1:5酢酸エチル-石油エーテルで洗浄し、減圧下乾燥させて、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(6.58g、85.2%収率)を黄色固体として得た。MS (ESI) m/z: 412.0 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.33 - 5.25 (m, 1H), 5.07 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.59 (d, J=6.3 Hz, 2H), 4.47 (d, J=5.8 Hz, 2H), 2.95 - 2.84 (m, 1H), 2.65 - 2.52 (m, 2H), 2.09 - 2.01 (m, 1H)

【0177】

4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン: 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-(ヒドロキシメチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(6.58g、16.0mmol)のジクロロメタン(200mL)溶液を0℃に冷却し、塩化チオニル(20.0mL、276mmol)を滴下した。添加完了後、冷却浴を外し、反応混合物を環境温度で2時間攪拌した。混合物を減圧下濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.00~1.25% MeOHのジクロロメタン溶液)で精製して、4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(3.80g、55.4%収率)を黄色固体として得た。LCMS (ESI) m/z: 430.0 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.12 (s, 1H), 7.54 (dd, J=7.3, 8.4 Hz, 1H), 7.38 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=1.5, 11.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J=1.6, 7.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=6.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.5 Hz, 1H), 5.08 (dd, J=5.3, 12.9 Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 4.63 (d, J=6.3 Hz, 2H), 2.95 - 2.85 (m, 1H), 2.66 - 2.53 (m, 2H), 2.09 - 2.02 (m, 1H)

【0178】

2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン: 4-((4-(クロロメチル)-2-フルオロベンジル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(215mg、0.500mmol)(ここに記載のとおり調製)および4-(アゼチジン-3-イル)モルホリン塩酸塩(107mg、0.600mmol)の乾燥DMSO(1.7mL)溶液に、DIEA(262μL、1.50mmol)を加え、混合物を環境温度で48時間攪拌した。反応混合物を20%ギ酸のDMSO溶液(2.5mL)で希釈し、膜シリンジフィルター(0.45μmナイロン)で濾過した。溶液を標準法で精製して、2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-((2-フルオロ-4-((3-モルホリノアゼチジン-1-イル)メチル)ベンジル)アミノ)イソインドリン-1,3-ジオン(173mg、64.6%収率)を得た。LCMS (ESI) m/z 536.2 [M+H]⁺

【0179】

実施例4: 単剤として化合物を使用する細胞ベースのアッセイ

以下は、例示的非ホジキンリンパ腫(NHL)細胞株を使用し、ここに記載する化合物の抗増殖活性およびアポトーシス効果を決定するために使用できる、細胞ベースのアッセイの例である。

【0180】

SU-DHL-4細胞株を使用する細胞増殖および生存能アッセイ：次の例示的アッセイは、DLBCL細胞株、例えば、SU-DHL-4細胞株(Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen GmbH [DSMZ]: catalogue number ACC-495)を処置120時間後使用する。SU-DHL-4の播種密度は、1536ウェルプレートにおけるアッセイ直線性を確実にするために最適化され得る。

【0181】

化合物1、2および3の濃度を増加させながら(0.5 nM ~ 10 μM)、各々を20点希釈形式(不均一な間隔のデータ点)で、アコースティック分注器(EDCATS-100)により空の1536ウェルプレートにスポットした。DMSO濃度を、0.1% DMSOの最終アッセイ濃度について一定のままとした。試験前、SU-DHL-4細胞を10% FBS(ウシ胎児血清: HyClone)添加RPMI-1640(Roswell Park Memorial Institute-1640)培地で増殖させ、培養フラスコで拡大させて、十分量の発芽物質を得た。次いで、細胞を5 μL体積で500細胞/ウェルに希釈し、化合物スポット1536ウェルプレートに直接加えた。細胞を、120時間、5% CO₂で37 °Cで増殖させた。細胞の化合物への暴露開始時(t₀)、初期生存可能細胞数を、Cell Titer-Glo(登録商標)Luminescent Cell Viability Assayで、1 vol : 2 vol比で製造業社の指示(Promega Corporation, Madison, WI)により、生存可能細胞に存在するアデノシン-5'-三リン酸(ATP)により産生されたルミネセンスレベルの定量により評価した。120時間後、処理細胞の細胞生存能をCell Titer-Glo(登録商標)で評価し、ルミネセンスを読んだ。全増殖阻害曲線を処理し、Activity Base(IDBS, Alameda, CA)を使用して評価した。細胞生存能IC₅₀値を、4パラメータロジスティックモデルを使用して、計算した(シグモイド用量-応答モデル)：

$$y = (A + ((B - A) / (1 + ((C / x)^D))))$$

式中、

$$A = Y_{Min}$$

$$B = Y_{Max}$$

$$C = EC_{50}$$

$$D = \text{ヒルスロープ}$$

$$IC_{50} = Y = \text{DMSO対照の50\%時の化合物濃度}$$

$$Y = \text{ルミネセンス単位としての細胞生存能測定値および}$$

$$x = \text{化合物濃度。}$$

【0182】

化合物1、2および3は、SU-DHL-4細胞増殖アッセイで活性が示された(表4)。

10

20



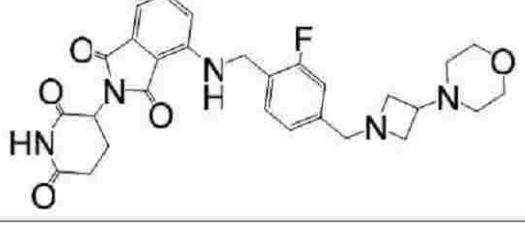
30

40

50

【表 5】

表 4. SU-DHL-4 細胞株における化合物 1、2 および 3 の抗増殖活性。

化合物番号	化合物構造	化合物名	IC ₅₀
1		(S)-2-(2-(2,6-ジ'オキソピ'ベ'リジン-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-((3-モルホリノアセ'チジン-1-イル)メチル)ベンジ'ルアミノ)イソインド'リン-1,3-ジ'オン	< 0.2 μM
2		(R)-2-(2-(2,6-ジ'オキソピ'ベ'リジン-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-((3-モルホリノアセ'チジン-1-イル)メチル)ベンジ'ルアミノ)イソインド'リン-1,3-ジ'オン	< 0.2 μM
3		2-(2-(2,6-ジ'オキソピ'ベ'リジン-3-イル)-4-(2-フルオロ-4-((3-モルホリノアセ'チジン-1-イル)メチル)ベンジ'ルアミノ)イソインド'リン-1,3-ジ'オン	< 0.2 μM

10

20

【0183】

NHL 細胞株を使用する細胞増殖および生存能アッセイ：次の例示的抗増殖性アッセイは、例示的非ホジキンリンパ腫(NHL)細胞株(びまん性大B細胞リンパ腫(DLBCL)、濾胞性リンパ腫(FL)およびマントル細胞リンパ腫(MCL)を含む)を使用する(表5)。ここに記載する化合物1のインビトロ増殖阻害活性を、384ウェルフローサイトメトリーアッセイを使用して評価した。

30

40

50

【表 6 - 1】

表5. NHL細胞株。

細胞株	腫瘍タイプ	腫瘍サブタイプ	培養条件
ULA	DLBCL	未特定	RPMI+10%FBS、1X NEAA、 2mM L-グルタミン
SU-DHL-5	DLBCL	未特定	
OCI-LY18	DLBCL	未特定	
TMD8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-2	DLBCL	ABC	
Farage	DLBCL	PMBL	
SU-DHL-10	DLBCL	GCB	
NU-DHL-1	DLBCL	GCB	
VAL	DLBCL	未特定	
WILL-2	DLBCL	未特定	
SU-DHL-6	DLBCL	GCB	
KARPAS-422	DLBCL	GCB	
NU-DUL-1	DLBCL	ABC	
KARPAS-1106P	DLBCL	PMBL	
OCI-LY1	DLBCL	GCB	
SU-DHL-1	DLBCL	未特定	
WSU-DLCL2	DLBCL	GCB	
STR428	DLBCL	未特定	
U-2946	DLBCL	未特定	
U-2940	DLBCL	PMBL	
OCI-LY-19	DLBCL	GCB	
CARNAVAL	DLBCL	未特定	
Toledo	DLBCL	GCB	
RC-K8	DLBCL	ABC	
SU-DHL-8	DLBCL	GCB	
OCI-LY10	DLBCL	ABC	
SU-DHL-16	DLBCL	GCB	
U-2932	DLBCL	ABC	
WILL-1	DLBCL	未特定	
SU-DHL-4	DLBCL	GCB	
Pfeiffer	DLBCL	GCB	
U-2904	DLBCL	未特定	
WSU-DLCL	DLBCL	GCB	
HT	DLBCL	GCB	
RIVA	DLBCL	ABC	
ROS-50	DLBCL	未特定	
GCBDB	DLBCL	GCB	
OCI-LY-7	DLBCL	GCB	IMDM+20%ヒト血漿
OCI-LY-3	DLBCL	ABC	
DOHH2	FL	未特定	RPMI+10%FBS、1X NEAA、 2mM L-グルタミン
RL	FL	未特定	
Mino	MCL	未特定	RPMI1640+15%FBS+2mM L- グルタミン+10mM HEPES+1mM ビルビン酸ナトリウム+4.5g/L グル コース
Rec-1	MCL	未特定	RPMI+10%FBS+2mM L-グルタ ミン

10

20

30

ABC = 活性化B細胞様；FBS = ウシ胎児血清；GCB = 胚中心B細胞；IMDM = イスコフ改変ダルベッコ培地；NEAA = 非必須アミノ酸；RPMI = RPMI1640。

【0184】

40

表5における細胞株を384ウェル平底プレートに播種し、0.00015~10μMの範囲で化合物濃度を増加させるか、ジメチルスルホキシド(DMSO)対照で評価した。DMSOの最終濃度は0.1%(v/v)であった。化合物1またはDMSO添加および120時間のインキュベーション後、細胞数および細胞死亡を、Annexin Vおよび生存細胞不透過DNA色素、DRAQ7を使用するフローサイトメトリー(Attune(登録商標)、ThermoFisher)により分析した。ホスファチジルセリンは、アポトーシス早期に細胞膜の内層から外層に転位し、Annexin Vは、アポトーシス細胞の表面に見られる露出したホスファチジルセリンに結合する。バイタル色素DRAQ7は無傷の生存細胞により排除され、アポトーシスまたは壊死の結果死亡している細胞のみ染色する。

【0185】

50

次いで、Flow Jo_v10ソフトウェアを使用してフローサイトメトリーデータ解析を実施し、各条件での生存可能細胞(Annexin VおよびDRAQ7二重陰性染色細胞)の数およびアポトーシス細胞(Annexin V陽性細胞)のパーセンテージを決定した。全濃度での生存細胞数を、処置後残存する生存可能細胞のパーセンテージを計算するためにDMSO対照(100%と見なす)に対して正規化し、GraphPad Prism 7.03を使用してグラフ化した。次いで、 IC_{50} (50%阻害性濃度)および E_{max} (達成された最大有効性)値を対数(阻害剤)対正規化応答を使用する非線形回帰曲線フィッティングの実施により計算した - GraphPad Prism 7.03での可変勾配分析。曲線下面積(AUC)を、GraphPad Prism 7.03での曲線下面積分析実施により計算した。同様に、アポトーシス分析について、DMSOに対する「早期」(Annexin V陽性およびDRAQ7陰性)および「後期」アポトーシス(Annexin VおよびDRAQ7陽性)細胞ゲートの両者を組み合わせたアポトーシスのパーセンテージをGraphPad Prism 7.03を使用してグラフ化した。アポトーシス曲線からのAUC、 EC_{50} (最大の半分のアポトーシス応答を生じる化合物濃度1)および Y_{max} (達成されるアポトーシスの最大パーセンテージ)値を、対数(アゴニスト)対正規化応答を使用する曲線下面積分析および非線形回帰曲線フィッティングの実施により計算した - GraphPad Prism 7.03での可変勾配分析。

10

【0186】

表6において、NHL細胞株の一団についての用量 - 応答増殖曲線および非線形曲線フィット回帰を IC_{50} 、AUCおよび%生存可能細胞の E_{max} (生存能の E_{max} は、低用量での100から、全生存可能細胞の阻害に対応する高用量での0の間で変わる)の決定に使用し、用量 - 応答アポトーシス曲線を、 EC_{50} 、AUCおよび%アポトーシスの Y_{max} (アポトーシスの Y_{max} は、低用量での0から、全細胞死に対応する高用量での100の間で変わる)の決定に使用した。腫瘍細胞を、5日間、化合物1の連続希釈(0.00015 ~ 10 μ M)またはジメチルスルホキシド(DMSO)対照に曝した。全細胞株の生存能およびアポトーシスを、Annexin V / 7 - アミノアクチノマイシンD(7 - AAD)フローサイトメトリーにより決定した。化合物1は、NHL細胞株において抗増殖活性およびアポトーシス効果を有することが判明した(表6)。

20

30

40

50

【表 7 - 1】

表6. NHL細胞株における化合物1の抗増殖活性およびアポトーシス効果。

細胞株	%生存可能細胞			アポトーシス		
	AUC	IC ₅₀	E _{max}	AUC	EC ₅₀	Y _{max}
ULA	0.5518	0.00099	0.02523	995.3	0.00179	99.76
SU-DHL-5	1.873	0.002389	0.1398	934.1	0.003603	95.23
OCI-LY18	1.965	0.0009441	0.05973	965.2	0.002976	97.44
TMD8	4.187	0.002459	0.245	963.3	0.006172	97.2
SU-DHL-2	5.586	0.001263	0.2145	928.4	0.006242	95.98
Farage	10.16	0.002375	0.7936	728.7	0.03017	84.17
SU-DHL-10	10.36	0.006101	0.6716	903	0.03942	92.27
NU-DHL-1	12.37	0.001073	0.4919	981.8	0.001267	99.17
VAL	14.62	0.0005703	0.9632	936.7	0.0006045	95.68
WILL-2	17.1	0.002359	0.03115	916.9	0.08971	99.43
SU-DHL-6	19.94	0.03248	0.2469	920.7	0.1045	95.92
KARPAS-422	19.97	0.01313	0.8721	911.9	0.0461	93.99
NU-DUL-1	22.12	0.03527	0.0228	962.8	0.06304	99.84
KARPAS-1106P	22.22	0.01748	0.1698	885.2	0.09182	97.08
OCI-LY1	22.77	0.006002	1.037	852.3	0.03338	90.09
SU-DHL-1	31.14	0.0005495	2.485	690.1	0.001105	73.83
WSU-DLCL2	36.7	0.01691	1.387	858.9	0.08473	92.1
STR428	43.48	0.09471	1.227	905.9	0.1016	95.17
U-2946	45.47	0.004604	0.4821	762.6	0.1922	93.34
U-2940	70.43	0.006313	5.192	792.5	0.0314	82.19
OCI-LY19	72.49	0.02944	3.228	706.2	0.2829	80.91
CARNAVAL	110.6	0.009122	7.134	708.7	0.1516	77.84
Toledo	112.3	0.002002	8.56	231.4	0.2231	27.5
RC-K8	115.7	0.003371	10.06	349.2	0.07435	26.31
SU-DHL-8	119.5	0.4857	2.081	363.2	0.6025	85.44
OCI-LY10	125.3	0.01417	10.16	188.9	0.3202	22.31
SU-DHL-16	149.7	0.1545	7.137	492.6	0.6619	60.79
U-2932	163.7	0.03595	12.8	212.8	0.5669	25.81
WILL-1	233.7	0.8166	4.216	549.4	2.515	79.51
SU-DHL-4	296.2	0.2777	23.44	209	0.7823	25.33
Pfeiffer	313.5	0.04768	24.49	493.3	0.0136	51.82
U-2904	334.1	0.2006	7.609	456.1	3.294	77.39
WSU-DLCL	341.9	0.142	27.83	565.1	0.01804	59.91
HT	396.7	0.3192	30.39	225.3	0.06622	25.16
RIVA	452.6	0.1135	36.65	242.8	0.01774	27.92
ROS-50	762.1	10	65.57	87.92	0.3347	10.9
U-2973	853.4	6.776	19.45	391.9	2.161	60.8
DB	941.4	10	89.46	80.31	0.06883	11.62
OCI-LY7	48.18	0.006477	4.191	682.7	0.01627	71.18
OCI-LY3	965.1	10	85.63	24.63	0.000263	4.493
DOHH2	6.902	0.002801	0.2066	923.9	0.01753	95.1
RL	234.8	0.008755	21.55	115.9	0.1566	13.93
Mino	62.67	0.005782	5.638	968.2	0.002051	97.04
Rec-1	281.8	0.03199	21.04	508.5	0.009258	57.27

AUC = 曲線下面積 ; IC₅₀ = 50% 阻害性濃度 (μM) ; E_{max} = 達成される腫瘍細胞の最大有効性 ; Y_{max} = 最高化合物濃度 1 での計算される対照のパーセント。

【 0 1 8 7 】

ドキソルビシンに対する獲得耐性を有する DLBC L 細胞株を使用する細胞増殖および生存能アッセイ : 次の例示的抗増殖性アッセイは、ドキソルビシンに対する獲得耐性を有する例示的 DLBC L 細胞株を使用する(表 7)。ここに記載する化合物 1 のインビトロ増殖阻害活性を、384 ウェルフローサイトメトリーアッセイを使用して評価した。化合物 1 の活性を、ドキソルビシン(DLBC L 標準治療レジメン R - CHOP [リツキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン、ピンクリスチンおよびプレドニゾン]における治癒的薬剤の一つ)に対する獲得耐性を有する細胞株でも評価した(表 7)。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 7. ドキソルピシンに対する獲得耐性を有する DLBCL 細胞株および親細胞株。

細胞株	細胞培養培地
OCI-LY-10 親	RPMI + 10% FBS、1X NEA A、2mM L-グルタミン
OCI-LY-10 Doxor	
WSU-DLCL2 親	
WSU-DLCL2 Doxor	
SU-DHL-4 親	
SU-DHL-4 Doxor	
U2932 親	RPMI + 10% FBS、1X NEA A、2mM L-グルタミン
U2932 Doxor	

10

FBS = ウシ胎児血清 ; NEA = 非必須アミノ酸 ; RPMI = RPMI 1640 ; Doxor = ドキソルピシンに対する獲得耐性を有する細胞株。

【0188】

表 7 のける細胞株を 96 ウェル平底プレートに播種し、0.0015 ~ 10 μ M の範囲で濃度を増加させた化合物またはジメチルスルホキシド (DMSO) 対照で評価した。DMSO の最終濃度は 0.1 % (v/v) であった。化合物 1 または DMSO 添加および 120 時間のインキュベーション後、細胞数および細胞死亡を、Annexin V およびバイタル色素、7-AAD を使用するフローサイトメトリー (Attune (登録商標)、Thermo Fisher) により分析した。ホスファチジルセリンは、アポトーシス早期に細胞膜の内層から外層に転位し、Annexin V は、アポトーシス細胞の表面に見られる露出したホスファチジルセリンに結合する。dye 7-AAD は無傷の生存細胞により排除され、アポトーシスまたは壊死の結果死亡している細胞のみ染色する。

20

【0189】

次いで、Flow Jo_v10 ソフトウェアを使用してフローサイトメトリーデータ解析を実施し、各条件での生存可能細胞 (Annexin V および 7-AAD 二重陰性染色細胞) の数およびアポトーシス細胞 (Annexin V 陽性細胞) のパーセンテージを決定した。全濃度での生存細胞数を、処置後残存する生存可能細胞のパーセンテージを計算するために DMSO 対照 (100% と見なす) に対して正規化し、GraphPad Prism 7.03 を使用してグラフ化した。IC₅₀ (50% 阻害性濃度) および E_{max} (達成される腫瘍細胞排除の最大有効性) 値 were then 対数 (阻害剤) 対正規化応答を使用する非線形回帰曲線フィッティングの実施により計算した - GraphPad Prism 7.03 での可変勾配分析。曲線下面積 (AUC) を、GraphPad Prism 7.03 での曲線下面積分析実施により計算した。同様に、アポトーシス分析について、アポトーシス分析について、DMSO に対する「早期」(Annexin V 陽性および 7-AAD 陰性) および「後期」アポトーシス (Annexin V および 7-AAD 陽性) 細胞ゲートの両者を組み合わせたアポトーシスのパーセンテージを GraphPad Prism 7.03 を使用してグラフ化した。アポトーシス曲線からの AUC、EC₅₀ (最大の半分のアポトーシス応答を生じる化合物濃度 1) および Y_{max} (達成されるアポトーシスの最大パーセンテージ) 値を、対数 (アゴニスト) 対正規化応答を使用する曲線下面積分析および非線形回帰曲線フィッティングの実施により計算した - GraphPad Prism 7.03 での可変勾配分析。

30

40

【0190】

表 8 において、ドキソルピシンに対する獲得耐性を有する細胞株についての用量 - 応答増殖曲線および非線形曲線フィット回帰を IC₅₀、AUC および % 生存可能細胞の E_{max} (生存能の E_{max} は、低用量での 100 から、全生存可能細胞の阻害に対応する高用量での 0 の間で変わる) の決定に使用し、用量 - 応答アポトーシス曲線を、EC₅₀、AUC および % アポトーシスの Y_{max} (アポトーシスの Y_{max} は、低用量での 0 から、全細胞死

50

に対応する高用量での100の間で変わる)の決定に使用した。腫瘍細胞を、5日間、化合物1の連続希釈(0.00015~10 μ M)またはジメチルスルホキシド(DMSO)対照に曝した。全細胞株の生存能およびアポトーシスを、Annexin V / 7 - アミノアクチノマイシンD(7 - AAD)フローサイトメトリーにより決定した。化合物1は、ドキシソルピシンに対する獲得耐性を有するNHL細胞株において抗増殖活性およびアポトーシス効果を有することが判明した(表8)。

【表9】

表8. ドキシソルピシンに対する獲得耐性を有する細胞株における化合物1の抗増殖活性およびアポトーシス効果。

細胞株		%生存可能細胞			アポトーシス		
		AUC	IC ₅₀ (μ M)	E _{max}	AUC	EC ₅₀	Y _{max}
Oci-Ly10	親	285.5	0.2	52	13	0.81	10.12
	DoxoR	211.8	0.09	25	27	0.64	19.48
U2932	親	193	0.03	28.4	45.5	0.44	30
	DoxoR	256	0.25	27.7	15.7	1.12	16
WSU-DLCL2	親	166.7	0.01	28	51	0.32	29.5
	DoxoR	195.9	0.07	8.4	74.4	0.4	57
SUDHL4	親	335	NA	75	6	0.2	3.7
	DoxoR	182.4	0.072	7.5	84	0.4	63.5

AUC = 曲線下面積 ; IC₅₀ = 50%阻害性濃度(μ M) ; E_{max} = 達成される腫瘍細胞の最大有効性 ; NA = 達成されず ; Y_{max} = 最高化合物濃度1での計算される対照のパーセント ; DoxoR = ドキシソルピシンに対する獲得耐性を有する細胞株。

【0191】

実施例5 : リツキシマブと組み合わせた化合物1を使用する細胞ベースのアッセイ

リツキシマブ(ヒト化キメラ抗CD20モノクローナル抗体)は、抗体依存性細胞介在細胞毒性(ADCC)および抗体依存性細胞貪食(ADCP)を含む種々の機構を介して作用することが知られている。化合物1とリツキシマブの組み合わせのDLBCLおよびFL細胞株における効果を、これら2モダリティにおいてインビトロで評価した。

【0192】

NK介在細胞致死(ADCC) : ヒト末梢血単核細胞(PBMC)から単離した市販精製NK細胞を10⁶細胞/mLの濃度で播種し、10ng/mL r h I L - 2添加培地で培養し、細胞毒性アッセイ前に18時間、37^oで化合物1(100nM)で処理した。標的リンパ腫細胞株を、前処理したエフェクターNK細胞に、WSU-DLCL2およびRL株については1 : 10(標的 : エフェクター)細胞比またはSU-DHL6については1 : 3で加えた。共培養時、リツキシマブまたはアイソタイプ対照を7.5 μ g/mLで培地に加え、細胞を、4時間、37^oでインキュベートした。次いで、細胞を集め、CD20、Annexin V および7AADで染色し、FACSにより分析した。

【0193】

マクロファージ介在食作用(ADCP) : 単球由来マクロファージ(MDM)を、PBMCから単離した8 \times 10⁶市販単球を、6~7日間、10%FBS、1%L-グルタミンおよび60ng/mLマクロファージコロニー刺激因子(M-CSF)添加RPMIに播種することにより産生した。次いで、MDMを化合物1(10nM)またはDMSO対照で処理し、アッセイ前さらに48時間培養した。リンパ腫細胞株WSU-DLCL2、SU-DHL6およびRLを、CellTrace CFSEで、PBS中200nMで5分間、室温で染色し、MDM培養物に加えた。共培養時、リツキシマブまたはアイソタイプ対照を培地に加え、細胞を37^oで3時間インキュベートした。培養終了時、細胞を抗CD14 APCで染色し

、画像をOperettaに取得した。食作用指数をCFSE(緑色)およびCD14(赤色)に陽性の細胞として計算した。

【0194】

結果：化合物1とリツキシマブの組み合わせの効果を、リツキシマブ作用機序の種々の態様を探索するインビトロで分析した。

【0195】

ADCCは、自然免疫および適応免疫を橋渡しし、液性免疫応答および細胞免疫応答両者に関与する。この機構は、リツキシマブなどの治療モノクローナル抗体の標的腫瘍細胞を殺す有効性を確認するためのインビトロ細胞致死アッセイを作るために、適合されている。この過程は、エフェクター細胞からの溶解タンパク質(パーフォリンおよびプロテアーゼ)の放出を誘導し、これは腫瘍細胞に入り、溶解介在アポトーシスを介して殺す。図1に示すとおり、化合物1は、リンパ腫細胞株のリツキシマブ細胞毒性を増加できる。この作用は、WSU-DLCL2などのリツキシマブ単剤に低応答の細胞株でより顕著であった。最大約40%毒性誘導がこのアッセイで観察され、これはSU-DHL6で観察された結果を制限し得る。

10

【0196】

ADCPは、リツキシマブなどの抗体治療の一つの重要な機構である。抗体がそのFcドメインを食細胞上の特異的受容体に結合させ、食作用を誘導させることにより、結合標的を排除する、高度に制御された過程として定義される。ADCPは、単球、マクロファージ、好中球および樹状細胞により介在され得るがマクロファージは優勢な経路を代表する。図2に示すとおり、1µg/mLのリツキシマブの濃度で、化合物1の付加は、マクロファージが介在するリンパ腫細胞株の食作用を増強する。

20

【0197】

リツキシマブと化合物1の組み合わせは、リツキシマブ介在毒性を、アポトーシスの直接誘導だけでなく、ADCCおよびADCPの増加によっても増強する。さらに、組み合わせはDLBCLおよびFL両者に利益をもたらし得る。

【0198】

実施例6：インビボアッセイ

次は、例示的非ホジキンリンパ腫(NHL)細胞、例えばDLBCLおよびFL細胞株を使用するここに記載する化合物とリツキシマブの組み合わせの効果の決定に使用され得る、インビボアッセイの例である。

30

【0199】

一般法：次の例示的一般法に従い得る。

【0200】

細胞：WSU-DLCL2(DLBCL)、SUDHL-6(DLBCL)およびRL(FL)細胞をATCCから得て、ATCC推奨培地で培養した。

【0201】

動物：雌6~8週齢CB17SCIDマウスをCharles River Laboratoriesから得た。マウスを、10動物/ケージで、バリア施設のマイクロアイソレーターケージで飼育した。マウスは、Harlan-Teklad LM-485 Mouse/Rat Sterilizable Dietおよびオートクレーブ処理水を自由に摂取し、12時間明-暗サイクルに維持した。動物を、実験開始前7日間動物居住施設に順化させた。全動物試験を、Institutional Animal Care and Use Committeesにより承認されたプロトコル下で実施した。

40

【0202】

製剤：化合物1の懸濁液を、0.5%メチルセルロース水溶液、0.25%Tween 80および50mMクエン酸、pH3で調製した。製剤を、Teflon乳鉢と乳棒(Potter-Elvehjem tissue grinder)を使用して均質化した。複数日試験のため、化合物を毎日新たに調製した。化合物1および媒体を強制経口投与により投与した。リツキシマブを0.9%食塩水に希釈し、腹腔内投与した。

【0203】

50

異種移植腫瘍モデル：腫瘍細胞を、雌 C B 1 7 S C I D マウスの右後ろ足上の側腹部領域に皮下注射した。腫瘍体積が約 200 mm^3 に達したら、 $150 \sim 300\text{ mm}^3$ の腫瘍担持マウスを、試験の間、媒体、化合物 1、リツキシマブまたは化合物 1 (3 週間について 5 日投与および 2 日休薬) とリツキシマブ (週 2 回) の組み合わせの経口用量を受けるために無作為に割り当てた。腫瘍体積を処置開始前決定し、出発体積とみなした。腫瘍を、試験中週 2 回測定した。各腫瘍の長軸および短軸を、デジタルカリパスを使用して、ミリメートルで測定した。腫瘍体積を、式： $\text{幅}^2 \times \text{長さ} / 2$ を使用して計算した。腫瘍体積を、立法ミリメートル (mm^3) で表した。

【0204】

統計解析：異種移植データを平均 \pm S E M として表す。統計解析を GraphPad Prism を使用して実施した。一元配置または二元配置 A N O V A を、腫瘍体積および P D マーカー測定について実施した。事後解析を、全処置群を媒体対照と比較するダネット検定を使用して実施した。単剤単独と比較したときの組み合わせ処置の有意を決定するために、腫瘍体積測定について、二元配置 A N O V A を、全組み合わせ処置群を単剤処置群と比較するボンフェローニ検定を使用する事後解析と共に実施した。相乗性計算を、分数積法を使用して行った。次の式を使用した： $f u (1, 2) = f u (1) \times f u (2)$ 、式中、 $f u$ は、何れかの薬剤単独での処置後の影響を受けない分数の積である (Webb, J. L., Enzyme and Metabolic Inhibitors, Academic Press, New York, 1963)。

10

【0205】

W S U - D L C L 2 (D L B C L) 異種移植モデルにおける抗腫瘍活性：W S U - D L C L 2 (D L B C L) 異種移植モデルにおける化合物 1 単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を試験した。

20

【0206】

異種移植試験を、W S U - D L C L 2 D L B C L 異種移植腫瘍を担持する雌 S C I D マウスで実施した。雌 S C I D マウスに、右後ろ足上の側腹部領域に W S U - D L C L 2 細胞を皮下接種した。動物に接種後、腫瘍を約 200 mm^3 まで増殖させ、その後無作為化した。腫瘍細胞接種後 13 日目、 $150 \sim 250\text{ mm}^3$ 範囲の W S U - D L C L 2 腫瘍を担持するマウスを集め、種々の処置群に無作為化した。化合物 1 を、0.5% メチルセルロース、0.25% T w e e n 80 および 50 mM クエン酸 pH 3 の水溶液に製剤化した。リツキシマブを 0.9% 食塩水で希釈した。化合物 1 (1 mg / kg または 3 mg / kg) を、腫瘍細胞接種 13 日後から開始して、5 日投与、2 日休薬スケジュールで 3 週間経口投与した。リツキシマブ (10 mg / kg) を週 2 回 (B I W)、腹腔内投与した。組み合わせ群において、動物は、腫瘍細胞接種 13 日後から開始して、化合物 1 (1 mg / kg または 3 mg / kg / 日) およびリツキシマブ (10 mg / kg 週 2 回) を試験期間中同時に投与された。腫瘍を、カリパスを使用して週 2 回測定し、腫瘍体積を、 $W^2 \times L / 2$ の式を使用して計算した。統計解析を、一元配置または二元配置分散分析 (A N O V A) を使用して実施した。相乗性計算を、分数積法を使用して実施した。

30

【0207】

化合物 1 (1 mg / kg または 3 mg / kg、q d) およびリツキシマブ (10 mg / kg、B I W) を、W S U - D L C L 2 異種移植モデルで単剤および組み合わせで試験し、結果を、図 3 A (化合物 1、1 mg / kg) および図 3 B (化合物 1、3 mg / kg) に示す。単剤として、1 mg / kg および 3 mg / kg での化合物 1 は、W S U - D L C L 2 D L B C L 腫瘍増殖を有意に ($p < 0.0001$) 阻害し、それぞれ、腫瘍体積が 74% および 86% 減少した。単剤として、リツキシマブは有意に ($p < 0.0001$) (-66%) W S U - D L C L 2 異種移植腫瘍増殖を阻害した。1 mg / kg または 3 mg / kg での化合物 1 は、リツキシマブ 10 mg / kg と組み合わせで投与したとき、媒体対照と比較して有意な ($p < 0.0001$) 腫瘍体積減少をもたらし、それぞれ 99% および 100% の腫瘍体積減少を示した。リツキシマブと組み合わせで 1 mg / kg または 3 mg / kg の化合物 1 で処置された動物のそれぞれ 80% および 100% は、無腫瘍であった。二元配置 A N O V A とボンフェローニ事後検定において、この組み合わせ抗腫瘍活性は、1 mg / kg または 3 mg / kg での化合物 1 単独 (99%

40

50

または100%対74%または86%TVR; $p < 0.01$ または0.001)またはリツキシマブ単独(99%または100%対66%TVR; $p < 0.0001$)より有意に良好であった。分数積法を使用して、1mg/kgまたは3mg/kgの化合物1とリツキシマブ10mg/kgの組み合わせ抗腫瘍活性は、腫瘍体積減少に相乗的であることが決定された。

【0208】

化合物1(1mg/kgまたは3mg/kg、qd)およびリツキシマブ(10mg/kg、BIW、週2回)は、WSU-DLCL2 DLBCL腫瘍増殖を阻害した。化合物1とリツキシマブの組み合わせ処置は、相乗的抗腫瘍活性を示した。

【0209】

SUDHL-6(DLBCL)異種移植モデルにおける抗腫瘍活性：SUDHL-6(DLBCL)異種移植モデルにおける化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を試験した。

10

【0210】

異種移植試験を、SUDHL-6 DLBCL異種移植腫瘍を担持する雌SCIDマウスで実施した。雌SCIDマウスに、右後ろ足上の側腹部領域にSUDHL-6細胞を皮下接種した。動物に接種後、腫瘍を約200mm³まで増殖させ、その後無作為化した。腫瘍細胞接種後19日目、150~250mm³の範囲のSUDHL-6腫瘍を担持するマウスを集め、種々の処置群に無作為化した。化合物1を、0.5%メチルセルロース、0.25%Tween 80および50mMクエン酸pH3の水溶液に製剤化した。リツキシマブを0.9%食塩水で希釈した。化合物1(10mg/kg)を、腫瘍細胞接種19日後から開始して、5日投与、2日休薬スケジュールで3週間経口投与した。リツキシマブ(10mg/kg)は、週2回(BIW)腹腔内投与した。組み合わせ群において、動物は、腫瘍細胞接種19日後から開始して、化合物1(10mg/kg/日)およびリツキシマブ(10mg/kg週2回)を試験期間中同時に投与された。腫瘍を、カリパスを使用して週2回測定し、腫瘍体積を、 $W^2 \times L / 2$ の式を使用して計算した。統計解析を、一元配置または二元配置分散分析(ANOVA)を使用して実施した。相乗性計算を、分数積法を使用して実施した。

20

【0211】

化合物1(10mg/kg、qd)およびリツキシマブ(10mg/kg、BIW)を、SUDHL-6異種移植モデルで単剤および組み合わせで試験し、結果を、図4に示す。単剤として、化合物1は、有意に($p < 0.0001$)(-68%)SUDHL-6 DLBCL腫瘍増殖を阻害した。単剤として、リツキシマブは有意に($p < 0.001$)(-54%)SUDHL-6異種移植腫瘍増殖を阻害した。10mg/kgでの化合物1は、リツキシマブ10mg/kgと組み合わせで投与したとき、媒体対照と比較して有意な($p < 0.0001$)腫瘍体積減少をもたらし、96%の腫瘍体積減少を示した。二元配置ANOVAとボンフェローニ事後検定において、この組み合わせ抗腫瘍活性は、化合物1単独(96%対68%TVR; $p < 0.001$)またはリツキシマブ単独(96%対54%TVR; $p < 0.0001$)より有意に良好であった。分数積法を使用して、10mg/kgの化合物1および10mg/kgのリツキシマブの組み合わせ抗腫瘍活性は、腫瘍体積減少に相乗的であることが決定された。

30

【0212】

化合物1(10mg/kg、qd)およびリツキシマブ(10mg/kg、BIW、週2回)は、SUDHL-6 DLBCL腫瘍増殖を阻害した。化合物1とリツキシマブの組み合わせ処置は、相乗的抗腫瘍活性を示した。

40

【0213】

RL(濾胞性リンパ腫)異種移植モデルにおける抗腫瘍活性：RL(濾胞性リンパ腫)異種移植モデルにおける化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた抗腫瘍活性を試験した。

【0214】

異種移植試験を、RL濾胞性リンパ腫異種移植腫瘍を担持する雌SCIDマウスで実施した。雌SCIDマウスに、右後ろ足上の側腹部領域にRL細胞を皮下接種した。動物に接種後、腫瘍を約200mm³まで増殖させ、その後無作為化した。腫瘍細胞接種後19日目、150~250mm³の範囲のRL腫瘍を担持するマウスを集め、種々の処置群に無作

50

為化した。化合物 1 を、0.5%メチルセルロース、0.25% Tween 80 および 50 mM クエン酸 pH 3 の水溶液に製剤化した。リツキシマブを 0.9% 食塩水で希釈した。化合物 1 (0.3 mg/kg) を、腫瘍細胞接種 19 日後から開始して、5 日投与、2 日休薬スケジュールで 3 週間経口投与した。リツキシマブ (25 mg/kg) は、週 2 回 (BIW) 腹腔内投与した。組み合わせ群において、動物は、腫瘍細胞接種 19 日後から開始して、化合物 1 (0.3 mg/kg/日) およびリツキシマブ (25 mg/kg 週 2 回) を試験期間中同時に投与された。腫瘍を、カリパスを使用して週 2 回測定し、腫瘍体積を、 $W^2 \times L / 2$ の式を使用して計算した。統計解析を、一元配置または二元配置分散分析 (ANOVA) を使用して実施した。相乗性計算を、分数積法を使用して実施した。

【0215】

化合物 1 (0.3 mg/kg、q d) およびリツキシマブ (25 mg/kg、BIW) を、RL 異種移植モデルで単剤および組み合わせで試験し、結果を、図 5 に示す。単剤として、化合物 1 は、有意に ($p < 0.01$) (-36%) RL 濾胞性リンパ腫腫瘍増殖を阻害した。単剤として、リツキシマブは有意に ($p < 0.001$) RL 異種移植腫瘍増殖を阻害した (-56%)。0.3 mg/kg での化合物 1 は、25 mg/kg のリツキシマブと組み合わせで投与したとき、媒体対照と比較して有意な ($p < 0.0001$) 腫瘍体積減少を生じ、媒体対照と比較して、96% 腫瘍体積減少を示した。組み合わせ群の全動物は無腫瘍であった (無腫瘍は $< 50 \text{ mm}^3$ 腫瘍の動物として定義)。二元配置 ANOVA とボンフェローニ事後検定において、この組み合わせ抗腫瘍活性は、化合物 1 単独 (96% 対 36% TVR; $p < 0.0001$) またはリツキシマブ単独 (96% 対 56% TVR; $p < 0.0001$) より有意に良好であった。分数積法を使用して、0.3 mg/kg の化合物 1 と 25 mg/kg のリツキシマブの組み合わせ抗腫瘍活性は、腫瘍体積減少に相乗的であることが決定された。

【0216】

化合物 1 (0.3 mg/kg、q d) およびリツキシマブ (25 mg/kg、BIW、週 2 回) は、RL 濾胞性リンパ腫腫瘍増殖を阻害した。化合物 1 とリツキシマブの組み合わせ処置は、相乗的抗腫瘍活性を示した。

【0217】

実施例 7 : CNS リンパ腫のインビボモデル

化合物 1 の抗腫瘍活性を、単剤として中枢神経系 (CNS) リンパ腫のモデルとしてヌードマウスの頭蓋内に異種移植した OCI-LY10-Luc びまん性大 B 細胞リンパ腫 (DLBCL) において評価した。

【0218】

方法 : CNS リンパ腫試験を、ルシフェラーゼ (OCI-LY-10-Luc) でトランスフェクトした OCI-LY-10 細胞で実施した。ヌード (nu/nu) マウスに、OCI-LY10-Luc 細胞を、脳の右脳半球に頭蓋内接種した。動物に接種後、腫瘍を 5 日間増殖させた。腫瘍細胞接種後 5 日目、マウスを、IVIS100 イメージングシステムを使用して撮像した。 $1 \times 10^7 \sim 2 \times 10^7$ 光子/秒の範囲の平均フラックスを有する腫瘍を有するマウスを集め、種々の処置群に無作為化した。化合物 1 を、0.25% Tween 80 および 50 mM クエン酸 pH 3 (MCT) の水溶液に製剤化した。動物に、媒体 (MCT) または化合物 1 を 1 日 1 回 (QD)、3 週間経口投与した。化合物 1 の用量は 3 ~ 30 mg/kg の範囲であった。0.5% CMC 水溶液および 0.25% Tween-80 中に製剤化した陽性対照ボマリドミド (30 mg/kg、QD) を、PO 投与した。動物を、IVIS100 イメージングシステムを使用して、週 1 回生物発光について造影し、生存をモニタリングした。統計解析を、化合物 1 処置群と媒体処置対照群間のログランク検定を使用して実施した。

【0219】

結果および結論 : インビボで化合物 1 で治療介入した脳における確立された B 細胞リンパ腫の応答を評価するために、脳におけるリアルタイム腫瘍増殖を、生物発光造影 (図 6)、続いて生存分析 (図 7) により評価した。3 mg/kg、10 mg/kg または 30 mg/kg、q d での化合物 1 を、単剤として、脳への OCI-LY-10-Luc 腫瘍細胞接種 5 日後

10

20

30

40

50

、3週間1日1回(QD)投与で試験した。ポマリドミドを陽性対照として使用した。化合物1での動物の処置は、用量依存的様式での生物発光シグナルの減少および低減により証明されるとおり、腫瘍負荷の相当な低減をもたらした(図6；表9)。カプラン・マイヤー生存分析で、媒体処置動物の中央生存は、35日であった。化合物1での30mg/kg、10mg/kgおよび3mg/kg処置群の動物は、媒体対照群より有意に($p < 0.0001$ ；ロジランク検定)長く生存し、中央生存は、それぞれ97日、69日および61日であった(図7；表9)。120日目の実験終了時まで、30mg/kgおよび10mg/kg用量でそれぞれ33.3%(3/9)および22.2%(2/9)動物が検出可能生物発光シグナルなく生存した。結論として、単剤としての化合物1は、OCI-LY10 CNSリンパ腫異種移植モデルのマウスにおいて、腫瘍負荷低減および生存延長の用量-応答相関を示した。

10

【表10】

表9：OCI-LY10-Luc CNS DLBCL異種移植モデルにおける化合物1での処置後26日目の生物発光阻害のパーセンテージおよび生存分析

処置	用量 (mg/kg)	スケジュール	26日目 BLI阻害%	26日目 P値(BLI)	中央生存(日)	P値(生存)(ロジランク検定)
媒体	—	QD	0	—	35	—
化合物1	30	QD	99.5%	<0.0001	97	<0.0001
化合物1	10	QD	99.1%	<0.0001	69	<0.0001
化合物1	3	QD	97.2%	<0.0001	61	<0.0001
ポマリドミド	30	QD	68.8%	<0.0001	50	<0.001

20

BLI = 生物発光；QD = 1日1回；パーセント生物発光を、26日目媒体対照に対して計算した。

【0220】

実施例8：濾胞性リンパ腫のインピボモデル

化合物1の抗腫瘍活性を、単剤療法(1~30mg/kg、qd)としてRL(濾胞性リンパ腫)異種移植モデルで評価した。

30

【0221】

方法：異種移植試験を、RL濾胞性リンパ腫異種移植腫瘍を担持する雌SCIDマウスで実施した。雌SCIDマウスに、右後ろ足上の側腹部領域にRL細胞を皮下接種した。動物に接種後、腫瘍を約200mm³まで増殖させ、その後無作為化した。腫瘍細胞接種後14日目、150~250mm³の範囲のRL腫瘍を担持するマウスを集め、種々の処置群に無作為化した。化合物1を、0.5%メチルセルロース、0.25%Tween 80および50mMクエン酸pH3の水溶液に製剤化した。1mg/kg、3mg/kg、10mg/kgまたは30mg/kgの化合物1を、腫瘍細胞接種14日後から開始して、5日投与、2日休薬スケジュールで3週間経口投与した。腫瘍を、カリパスを使用して週2回測定し、腫瘍体積を、 $W^2 \times L / 2$ の式を使用して計算した。統計解析を、一元配置または二元配置分散分析(ANOVA)を使用して実施した。相乗性計算を、分数積法を使用して実施した。

40

【0222】

結果および結論：結果を、図8に示す。単剤として、1mg/kg(試験した最低用量)での化合物1は、有意に($p < 0.0001$)RL濾胞性リンパ腫腫瘍増殖を阻害した(-96.8%)。化合物1の3mg/kg、10mg/kgおよび30mg/kgの高用量で、腫瘍増殖は完全に阻害され、全動物は、無腫瘍となった。結論として、単剤療法としての化合物1は、RL濾胞性リンパ腫異種移植モデルで濾胞性リンパ腫腫瘍増殖を完全に阻害し、無腫瘍動物をもたらした。

【0223】

50

実施例 9：フェーズ I 臨床試験

フェーズ 1、多施設、オープンラベル試験を実施して、再発または難治性びまん性大 B 細胞リンパ腫(R/R DLBCL)、再発または難治性濾胞性リンパ腫(R/R FL)、再発または難治性中枢神経系原発リンパ腫(R/R PCNSL)および再発または難治性マン トル細胞リンパ腫(R/R MCL)などの再発または難治性(R/R) NHLにおける、化合物 1 単独およびリツキシマブと組み合わせた安全性、薬物動態および予備的有効性を評価 する。

【0224】

目的：本試験の主要目的は、R/R NHLを有する対象における化合物 1 単独およびリ ツキシマブと組み合わせた安全性および忍容性の決定である。他の主要目的は、R/R 10 NHLを有する対象における化合物 1 の最大耐量(MTD)および/または推奨フェーズ 2 用量(RP2D)の決定である。

【0225】

副次的目的は、R/R NHLにおける、化合物 1 単独およびリツキシマブと組み合 わせた化合物 1 の薬物動態(PK)の特徴づけおよび予備的有効性の情報提供である。

【0226】

試験設計：これは、単独およびリツキシマブと組み合わせて経口投与される化合物 1 の、 ヒトで最初(FIH)のオープンラベル、フェーズ 1、用量漸増(パート A)および用量拡大(パート B)臨床試験である。化合物 1 を、少なくとも 1 種の治療を受けている(または少な くとも 1 種の先の標準治療を受けており、あらゆる他の治療に適格ではない)DLBCL(20 特定不能[NOS]または形質転換)、FL、MCLまたはPCNSLを含む、R/R NHL を有する対象に単剤療法として投与する。化合物 1 を、R/R DLBCLおよびR/R FL対象でリツキシマブとの組み合わせとして試験する。用量漸増(パート A)は、単剤療 法としての化合物 1 の MTD を決定するために、R/R DLBCL および R/R FL に おける漸増用量の化合物 1 の安全性および忍容性を評価する。加速漸増設計を、初期用量 レベルで利用する；その後、過大用量制御を伴う増量(EWOC)を利用する 2 パラメータ ベイズロジスティック回帰モデル(BLRM)(Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer ph ase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. Stat Med 1998;17(10):1103-20; Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical asp 30 ects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. Stat Med)は、化合物 1 用量エスカレーション/デ・エスカレーション決定を導く参考となる。

【0227】

パート B は、RP2D を決定するための、それぞれの約 20 名までの評価可能対象の選 択拡大コホートにおける、単独でまたはリツキシマブと組み合わせて、静脈内(IV)投与 された MTD 以下の化合物 1 の安全性および有効性をさらに評価する。化合物 1 とリツキ シマブの組み合わせを、R/R DLBCL または R/R FL を有する対象で試験する。

【0228】

化合物 1 を、計画した投与日に 1 日 1 回(QD)経口投与する。パート B 拡大コホートは 、パート A における安全性および忍容性決定に基づく、化合物 1 の種々の用量および/ま たはスケジュールを試験する。全処置は、臨床的に顕著な疾患進行、許容されない毒性ま たは対象/医師による中止決定まで投与される。

【0229】

用量漸増(パート A)後、コホートあたり約 20 名の有効性評価可能対象の選択拡大コホ ートは、化合物 1 を単独でまたはリツキシマブと組み合わせて投与される。拡大は、パー ト A で確立された MTD でおよび/または低用量でまたは入手可能な安全性、PK および PD データのレビューに基づく別の許容できる投与スケジュールで行い得る

【0230】

試験は、臨床試験の調和国際会議(ICH)臨床試験の実施の基準(GCP)に沿って実施さ れる。

【0231】

10

20

30

40

50

試験集団：対象(男性または女性)、18歳、標準抗癌治療後再発、進行した(または医学的共存症もしくは許容されない毒性のために耐えることができない)または他の承認された慣用の治療が存在しないR/R NHLが試験に登録される。

【0232】

編入基準：対象は試験に登録するために、次の基準を満たさなければならない。

1. 対象はインフォームドコンセント書類(ICF)署名時18歳である。
2. 対象は、実施されるあらゆる試験関連評価/過程前に、ICFを理解し、自発的に署名しなければならない。
3. 対象は、試験来院スケジュールおよび他のプロトコル要件を遵守する意思があり、かつ可能である。 10
4. 対象は、次の定義の1つに従う、再発または難治性疾患のNHL(DLBCL、FL、MCLおよびPCNSLを含む)の病歴を有する：
 - a. R/R DLBCL(不特定[NOS])について：少なくとも2種の先の治療の後であるまたは少なくとも1種の先の標準治療に失敗しており、SCTに適格ではない。1種の先の標準治療のみの対象は、登録時、自己SCTに不適格でなければならない。
 - b. R/R DLBCL(形質転換リンパ腫)について：低グレードリンパ腫について化学療法およびDLBCLについて少なくとも1つの標準処置レジメン後。
 - c. R/R FLについて：少なくとも2種の先の治療後であり、登録時、治験医の評価に基づき、処置基準を満たす(例えば、Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [GELF] criteria [National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: B-cell Lymphomas; V.2.2018. 2018 Feb 26; V.2. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_g1]). 20
 - d. パートBにおけるR/R MCLについて：少なくとも2種の先の治療後。
 - e. パートBにおけるR/R PCNSLについて：少なくとも2種の先の治療後。
5. 対象は測定可能な疾患を有しなければならない：
 - a. NHLのルガーノ分類により定義されるとおり、コンピュータ断層撮影(CT)または核磁気共鳴画像法(MRI)による断面造影で2次的に測定可能な疾患で、少なくとも1病変の横直径 > 1.5 cm(Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068). 30
 - 測定可能な疾患は、先に照射されていない。
 - b. パートBにおけるPCNSL対象は、原発CNSリンパ腫のベースライン評価および応答基準を標準化するための国際ワークショップ(Abrey LE, Batchelow TT, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. JCO: 2005, (23): 5034-5043)、脳脊髄液(CSF)細胞診(軟髄膜のみの疾患の場合)または硝子体吸引細胞診および/または網膜写真(臨床的に示されるならば、眼リンパ腫の場合)により客観的に測定可能である疾患を有しなければならない。
6. 対象は、最後の1年以内に集め、かつパートAにおけるPDのスクリーニング生検の代わりに使用するならば、腫瘍塊または薄片/搭載検体いずれかでの、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)アーカイバル腫瘍組織回収に同意しなければならない。 40
7. パートAに参加した対象について、対象は、腫瘍生検またはスクリーニング時のFNAおよびサイクル1におけるFNAに同意し、利用可能な腫瘍を有しなければならない；パートBについて、対象スクリーニングおよびサイクル1の間、対になった腫瘍生検に同意し、利用可能な腫瘍を有しなければならない。
8. 対象は、米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータス0、1または2を有しなければならない。
9. 対象は次の臨床検査値を有しなければならない：
 - a. 7日間(ペグフィルグラスチムならば14日間)増殖因子の支持なく絶対好中球数(ANC) $1.5 \times 10^9 / L$ 。 50

- b. ヘモグロビン(H g b) 8 g / dL。
- c. 7日間輸血なく血小板(p l t) $75 \times 10^9 / L$ 。
- d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ / 血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(A S T / S G O T)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ / 血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(A L T / S G P T) 正常上限(U L N) $2.5 \times$ 。
- e. 血清ビリルビン $1.5 \times U L N$ であるがジルベール症候群の場合例外であり、 $2.0 \times U L N$
- f. コッククロフト・ゴールト式を使用してまたは24時間採尿法により直接決定して、推定血清クレアチニンクリアランス 60 mL / 分 。
- g. 国際標準比(I N R) $< 1.5 \times U L N$ および部分トロンボプラスチン時間(a P T T) $< 1.5 \times U L N$ 。

10

10. 対象は、化合物1投与中、投与中断中および化合物1の投与後少なくとも28日間献血しないことに同意しなければならない。

11. 妊娠の可能性のある女性(F C B P)は以下であるべきである：

- a. I C F 署名日、化合物1開始少なくとも28日前から、試験中および化合物1の最後の投与後28日までおよびリツキシマブの最後の投与1年まで、異性との性交を真の禁欲をすることに同意する(毎月かつ文書源で評価されなければならない)または少なくとも2種の有効な避妊法(経口、注射用または埋め込み型ホルモン不妊法；卵管結紮術；子宮内デバイス；殺精子を伴うバリア避妊法；または精管切除術を受けたパートナー)の使用に同意し、遵守が可能であり、その一つはバリアでなければならない；および

20

b. 化合物1開始前治験医に2つの妊娠試験陰性が確認される：

- スクリーニング(サイクル1の1日目の10～14日前)時血清妊娠試験(少なくとも25 mIU / mLの感度)陰性。
- 試験処置のサイクル1の1日目の前24時間以内の血清または尿妊娠試験陰性(治験医の裁量)(前の24時間以内に実施されたならば、試験処置1日前に、スクリーニング血清妊娠試験を本試験として使用できることは注意)。

c. 化合物1の最後の投与後28日は妊娠を回避。

d. 試験中および試験処置終了後の妊娠試験実施に同意。これは、対象が異性との性交の真の禁欲を実施していても適用される。(真の禁欲は、対象の好ましいおよび通常のライフスタイルに沿うならば、許容される。対照的に、定期禁欲(例えば、カレンダー、排卵、症状体温、排卵後方法)および膈外射精は避妊法として許容されない。)

30

e. 化合物1の中止後30日間卵子提供禁止に同意。

f. 化合物1中および中止後28日間、授乳または母乳提供の自粛に同意。

12. 男性は、精管切除を受けて、成功していても、I C F 署名日から、試験参加中、投与中断中および化合物1中断後少なくとも90日真の禁欲を実施するか(毎月レビューされなければならない)または妊婦またはF C B Pとの性交中コンドームの使用に同意し(ラテックスコンドームが推奨)、妊娠を避けなければならない。

a. 男性は化合物1中および中止後90日、精液または精子提供の禁止に同意しなければならない。

【 0 2 3 3 】

40

除外基準：次の何れかが存在する対象は登録から除外する。

1. 対象は、対象の試験参加を阻む、何らかの顕著な医学的状態、検査値異常または精神病を有する。
2. 対象は、試験に参加したならば、対象を許容されないリスクにさらす、臨床検査値異常を含む何らかの状態を有する。
3. 対象は、試験のデータ解釈をする能力を混同させる何らかの状態を有する。
4. 対象は余命 2カ月である。
5. 生命を脅かす結果となる可能性(例えば、腫瘍位置による)のある即時の細胞減少性治療を必要とする侵襲性リンパ腫再発を有する対象。
6. 対象は、化合物1開始前 5半減期または4週間の何れか短い期間に、先の全身抗癌

50

処置(承認または治験)を受けている。

7. 対象は、化合物 1 開始前 4 週間に先の C A R - T または他の T 細胞標的化処置(承認または治験)を受けている。

8. 対象は、化合物 1 開始前 4 週間に先の C R B N 修飾薬物(例えば、レナリドマイド、アバドミド / C C - 1 2 2、ポマリドミド)での治療を受けている。

9. 対象は、妊娠しているか授乳しているか試験中に妊娠する意思のある女性である。

10. 対象は、疾患の症候的 C N S 関与を有する(パート B における P C N S L 対象には適用されない)。

11. 医学的管理にかかわらず、永続性下痢または吸収不良 グレード 2 米国国立がん研究所(N C I)有害事象共通用語規準(C T C A E)

10

12. 末梢ニューロパチー N C I C T C A E グレード 2。

13. 対象は、慢性全身免疫抑制性治療またはコルチコステロイド(例えば、最近 1 4 日以内に 1 0 mg / 日を超えないプレドニゾンまたは同等物)にあるまたは対象は臨床的に顕著な移植片対宿主病(G V H D)を有する。

a. 吸入コルチコステロイドの安定的使用は許容される。

b. 継続中の皮膚または眼 G V H D のための局所ステロイドの使用は許容される。

c. パート B において、グルココルチコイドを摂取している P C N S L 対象は許容されるがサイクル 1 の 1 日目の前 7 日は安定な用量でなければならない。

14. 対象は、以下の何れかを含む、心機能障害または臨床的に顕著な心疾患を有する：

20

a. 心臓スキャンマルチゲート収集法(M U G A)または心エコー図(E C H O)により決定して、左心室駆出率(L V E F) < 4 5 %。

b. 完全左脚または 2 束ブロック。

c. 先天性 Q T 延長症候群。

d. 永続性または臨床的に意味のある心室性不整脈。

e. スクリーニング心電図(E C G ; 3 回記録の平均)で Q T c F 4 7 0 msec。

f. 開始前 3 カ月の不安定狭心症または心筋梗塞。

15. 対象は化合物 1 開始前 3 カ月に先の自己 S C T を有し、何らかの処置関連毒性が未解消である(グレード > 1)。

16. 対象は化合物 1 開始前 6 カ月に強度が標準的または低減したコンディショニングを伴う同種 S C T を有しており、何らかの処置関連毒性が未解消である(グレード > 1)。

30

17. 対象化合物 1 開始前 2 週間に大手術を受けている。対象は、最近の手術のあらゆる臨床的に重大な影響から回復していなければならない。

18. 試験薬物開始前 1 か月以内の先の放射線療法。

19. 対象はヒト免疫不全ウイルス(H I V)感染を有することが知られる。

20. は慢性活動性 B 型肝炎または C 型肝炎ウイルス(H B V / H C V)感染を有することが知られる。

21. 対象は、積極的、継続的全身処置を必要とする、第二の癌の並存の病歴を有する。

22. 強 C Y P 3 A 4 / 5 モジュレーターの同時投与。

【 0 2 3 4 】

試験期間：試験の総期間は、約 4 ~ 5 年と予測される。約 1 8 カ月が試験の用量漸増部分(パート A)における対象の登録および評価に必要である。約 1 2 ~ 1 8 カ月が試験のパート B 部分における対象の登録に必要である。積極的処置および処置後フォローアップの完了は、さらに 1 2 ~ 2 4 カ月かかることが予測される。治験終了は、処置後フォローアップを完了するための最後の対象の最後の来院日またはプロトコルであらかじめ特定された主要、副次的および / または探索的分析に必要な最後の対象からの最後のデータ点の受領日の、何れか遅い日として定義される。

40

【 0 2 3 5 】

試験処置：対象は、対象の適格性およびスロット空き状況に基づき、スポンサーにより、用量レベルおよびコホートに割り当てられる。パート A における用量レベルおよび単剤コホートに割り当てられた対象は、単剤療法として化合物 1 を受ける。パート B 組み合わせ

50

コホートに割り当てられた対象はリツキシマブと組み合わせた化合物 1 を受ける。化合物 1 は、適切な用量強度での経口投与用カプセルとして提供される。

【 0 2 3 6 】

パート B においてリツキシマブと組み合わせて化合物 1 を受ける対象について、リツキシマブは、 $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の固定用量で計画された投与日に投与される(添付文書かつ組織の標準的実務に従う)。サイクル 1 において、リツキシマブは 1 日目、8 日目、15 日目および 22 日目に投与する；サイクル 2 ~ 6 で、リツキシマブは各サイクルの 1 日目に投与し、その後、リツキシマブは、疾患進行までその後の 8 週毎に 1 回(例えば、C 8 D 1、C 1 0 D 1 など)投与する。

【 0 2 3 7 】

重要な有効性評価の概要：一次有効性変数は腫瘍応答率である。腫瘍応答は治験医により決定される。NHL に関して、悪性リンパ腫についての国際ワークショップ基準((Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068)およびフルデオキシグルコース - 陽電子放出断層撮影(FDG - PET)走査解釈についてのDeauville基準(Itti E, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Sep;40(9):1312-20; Meignan M, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. Leuk Lymphoma. 2014 Jan; 55(1):31-37)が有効性評価のために使用される(「ルガーノ」)。PCNSL についての原発 CNS リンパ腫のベースライン評価および応答基準を標準化するための国際ワークショップ(Abreu LE, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. JCO: 2005, (23): 5034-5043)を含む、他の応答基準が適宜使用される。分析すべき有効性変数は、処置終了時の腫瘍応答、生存および無進行の対象の比率ならびに奏効期間を含む。

【 0 2 3 8 】

有効性評価は、臨床所見(例えば、身体検査、全身症状)、適切であれば造影コンピュータ断層撮影(CT)走査、適切であればFDG - PET / CT走査、適切であれば骨髄試験(生検および吸引)および適切であれば核磁気共鳴画像法(MRI)を含む。

【 0 2 3 9 】

全処置対象を有効性解析に含める。

【 0 2 4 0 】

抗腫瘍活性の証拠の記述分析は、標的病変、非標的病変、新規病変および全体的応答の評価を含む、治験医による臨床、検査値およびX線撮影評価に基づく。

【 0 2 4 1 】

パート A で注目すべき有効性変数は客観的応答率(ORR)である。分析すべきさらなる有効性変数は、奏効までの期間、奏効期間、無進行生存(PFS)および全生存期間(OS)を含む。

【 0 2 4 2 】

各コホートの最後の対象が試験から撤退するかまたは 1 年の処置が完了したとき、有効性変数は完成する。

【 0 2 4 3 】

副次的および探索的エンドポイントは、化合物 1 の PD ならびに血液および / または腫瘍中の予測的バイオマーカーの評価ならびに PK、PD、毒性および活性相関の探索を含む。

【 0 2 4 4 】

重要な安全性評価の概要：安全性評価は、有害事象(AE)のモニタリング、身体検査、バイタルサイン / 体重、米国東部腫瘍学共同研究グループ(ECOG)パフォーマンスステー

10

20

30

40

50

タス、安全性検査値評価(血液および臨床化学、凝固試験および尿検査を含む)、12誘導心電図(ECG)および左心室駆出率(LVEF)評価を含む心臓モニタリング、付随する医薬、方法、治療および妊娠試験(妊娠の可能性のある女性[FCBP]について)を含む。

【0245】

薬物動態評価の概要：化合物1のPKプロファイルは、連続採血から決定される。

【0246】

実施例10：フェーズI臨床試験

フェーズ1、多施設、オープンラベル試験を実施して、再発または難治性びまん性大B細胞リンパ腫(R/R DLBCL)、再発または難治性濾胞性リンパ腫(R/R FL)、再発または難治性中枢神経系原発リンパ腫(R/R PCNSL)および再発または難治性マン

10

【0247】

目的：本試験の主要目的は、R/R NHLを有する対象における、化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた安全性および忍容性の決定である。他の主要目的は、R/R NHLを有する対象における化合物1の最大耐量(MTD)および/または推奨フェーズ2用量(RP2D)の決定である。

【0248】

副次的目的は、R/R NHLにおける、化合物1単独およびリツキシマブと組み合わせた化合物1の薬物動態(PK)の特徴づけおよび予備的有効性の情報提供である。

20

【0249】

試験設計：これは、単独およびリツキシマブと組み合わせて経口投与される化合物1の、ヒトで最初(FIH)のオープンラベル、フェーズ1、用量漸増(パートA)および用量拡大(パートB)臨床試験である。化合物1を、少なくとも2種の治療に失敗している(または少なくとも1種の先の標準治療を受けており、あらゆる他の治療に適格ではない)DLBCL(デノボまたは形質転換)、FL、MCLまたはPCNSLを含むR/R NHLを有する対象に、単剤療法として投与する。化合物1を、R/R DLBCLおよびR/R FL対象でリツキシマブとの組み合わせとして試験する。用量漸増(パートA)は、単剤療法としての化合物1のMTDを決定するために、R/R DLBCLおよびR/R FLにおける漸増用量の化合物1の安全性および忍容性を評価する。加速漸増設計を、初期用量レベルで利用する；その後、過大用量制御を伴う増量(EWOC)を利用する2パラメータベイズロジスティック回帰モデル(BLRM)(Babb J, Rogatko A, Zacks S. Cancer phase I clinical trials: efficient dose escalation with overdose control. Stat Med 1998;17(10):1103-20; Neuenschwander B, Branson M, Gsponer T. Critical aspects of the Bayesian approach to phase I cancer trials. Stat Med)は、化合物1用量エスカレーション/デ・エスカレーション決定を導く参考となる。

30

【0250】

パートBは、RP2Dを決定するための、それぞれの約20名までの評価可能対象の選択拡大コホートにおける、単独でまたはリツキシマブと組み合わせて、静脈内(IV)投与されたMTD以下の化合物1の安全性および有効性をさらに評価する。化合物1とリツキシマブの組み合わせを、R/R DLBCLまたはR/R FLを有する対象で試験する。

40

【0251】

化合物1を、計画した投与日に1日1回(QD)経口投与する。パートB拡大コホートは、パートAにおける安全性および忍容性決定に基づく、化合物1の種々の用量および/またはスケジュールを試験する。全処置は、臨床的に顕著な疾患進行、許容されない毒性または対象/医師による中止決定まで投与される。

【0252】

パートAにおいて、各対象は、サイクル1の1日目およびその後の投薬日に連日、割り当てられた用量の化合物1を受ける。化合物1の出発用量/スケジュールは、各28日サ

50

イクルで、7日毎に連続5日の1日目0.4 mg/日で開始し、試験薬物を2日休薬(5/7日スケジュール)である。出発用量/スケジュールが忍容性ではないならば、低用量または低強度スケジュールを探索し得る。パートAにおける化合物1の仮の用量レベルは、0.1 mg(用量レベル-2)、0.2 mg(用量レベル-1)、0.4 mg(用量レベル1)、0.6 mg(用量レベル2)、0.8 mg(用量レベル3)、1.2 mg(用量レベル4)および1.6 mg(用量レベル5)を含む。利用可能な臨床的安全性、PKおよびPDデータのレビューに基づく、例えば、各28日サイクルで、14日毎に連続7日の1日目で開始し、試験薬物を7日休薬(7/14日スケジュール)；各28日サイクルで、14日毎に連続5日の1日目で開始し、試験薬物を9日休薬(5/14日スケジュール)；各28日サイクルで、28日毎に連続14日の1日目で開始し、試験薬物を14日休薬(14/28日スケジュール)；および各28日サイクルで、28日毎に連続21日の1日目で開始し、試験薬物を7日休薬(21/28日スケジュール)を含む、別の投与スケジュールが探索され得る。

10

【0253】

用量漸増(パートA)後、コホートあたり約20名の有効性評価可能対象の選択拡大コホートは、化合物1を単独でまたはリツキシマブと組み合わせて投与される。拡大は、パートAで確立されたMTDおよび/または低用量でまたは入手可能な安全性、PKおよびPDデータのレビューに基づく別の許容できる投与スケジュールで行い得る

【0254】

試験は、臨床試験の調和国際会議(ICH)臨床試験の実施の基準(GCP)に沿って実施される。

20

【0255】

試験集団：対象(男性または女性)、18歳、標準抗癌治療後再発、進行した(または医学的共存症もしくは許容されない毒性のために耐えることができない)または他の承認された慣用の治療が存在しないR/R NHLが試験に登録される。

【0256】

編入基準：対象は試験に登録するために、次の基準を満たさなければならない。

1. 対象はインフォームドコンセント書類(ICF)署名時 18歳である。
2. 対象は、実施されるあらゆる試験関連評価/過程前に、ICFを理解し、自発的に署名しなければならない。
3. 対象は、試験来院スケジュールおよび他のプロトコル要件を遵守する意思があり、かつ可能である。
4. 対象は、次の定義の1つに従う、再発または難治性疾患のNHL(DLBCL、FL、MCLおよびPCNSLを含む)の病歴を有する：
 - a. R/R DLBCL(デノボ)について：少なくとも2種の先の治療の後であるまたは少なくとも1種の先の標準治療に失敗しており、SCTに適格ではない。1種の先の標準治療のみの対象は、登録時、自己SCTに不適格でなければならない。
 - b. R/R DLBCL(形質転換リンパ腫)について：低グレードリンパ腫について化学療法およびDLBCLについて少なくとも1つの標準処置レジメン後。
 - c. R/R FLについて：少なくとも2種の先の治療後であり、登録時、治験医の評価に基づき、処置基準を満たす(例えば、Groupe d'Etude des Lymphomes Folliculaires [
5. 対象は測定可能な疾患を有しなければならない：
 - a. NHLのルガーノ分類により定義されるとおり、コンピュータ断層撮影(CT)または核磁気共鳴画像法(MRI)による断面造影で二次元的に測定可能な疾患で、少なくとも1病変の横直径 > 1.5 cm(Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz L

30

40

H, Zucca E, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and respon

50

se assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068)。

- 測定可能な疾患は、先に照射されてはならない。

b. パートBにおけるPCNSL対象は、原発CNSリンパ腫のベースライン評価および応答基準を標準化するための国際ワークショップ(Abrey LE, Batchelow TT, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. JCO: 2005, (23): 5034-5043)、脳脊髄液(CSF)細胞診(軟髄膜のみの疾患の場合)または硝子体吸引細胞診および/または網膜写真(臨床的に示されるならば、眼リンパ腫の場合)により客観的に測定可能である疾患を有しなければならない。

6. 対象は、最後の1年以内に集め、かつパートAにおけるPDのスクリーニング生検の代わりに使用するならば、腫瘍塊または薄片/搭載検体いずれかでの、ホルマリン固定パラフィン包埋(FFPE)アーカイバル腫瘍組織回収に同意しなければならない。

7. パートAに参加した対象について、対象は、腫瘍生検またはスクリーニング時のFNAおよびサイクル1におけるFNAに同意し、利用可能な腫瘍を有しなければならない; パートBについて、対象スクリーニングおよびサイクル1の間、対になった腫瘍生検に同意し、利用可能な腫瘍を有しなければならない。

8. 対象は、米国東海岸癌臨床試験グループ(ECOG)パフォーマンスステータス0、1または2を有しなければならない。

9. 対象は次の臨床検査値を有しなければならない:

a. 7日間(ペグフィルグラスチムならば14日間)増殖因子の支持なく絶対好中球数(ANC) $1.5 \times 10^9 / L$ 。

b. ヘモグロビン(Hgb) $8 g / dL$ 。

c. 7日間輸血なく血小板(plt) $75 \times 10^9 / L$ 。

d. アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(AST/SGOT)およびアラニンアミノトランスフェラーゼ/血清グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ(ALT/SGPT) 正常上限(ULN) $2.5 \times$ 。

e. 血清ビリルビン $1.5 \times ULN$ であるがジルベール症候群の場合例外であり、 $2.0 \times ULN$ 。

f. コッククロフト・ゴルト式を使用してまたは24時間採尿法により直接決定して、推定血清クレアチニンクリアランス $60 mL / 分$ 。

g. 国際標準比(INR) $< 1.5 \times ULN$ および部分トロンボプラスチン時間(aPTT) $< 1.5 \times ULN$ 。

10. 対象は、化合物1投与中、投与中断中および化合物1の投与後少なくとも28日間献血しないことに同意しなければならない。

11. 妊娠の可能性がある女性(FCBP)は次のものを含む避妊計画要件を遵守すべきである:

a. ICF署名日、化合物1開始少なくとも28日前から、試験中および化合物1の最後の投与後28日までおよびリツキシマブの最後の投与1年まで、異性との性交を真の禁欲をすることに同意する(毎月かつ文書源で評価されなければならない)または少なくとも2種の有効な避妊法(経口、注射用または埋め込み型ホルモン不妊法; 卵管結紮術; 子宮内デバイス; 殺精子を伴うバリア避妊法; または精管切除術を受けたパートナー)の使用に同意し、遵守が可能であり、その一つはバリアでなければならない; および

b. 化合物1開始前治験医に2つの妊娠試験陰性が確認される:

- スクリーニング(サイクル1の1日目の10~14日前)時血清妊娠試験(少なくとも25 mIU/mLの感度)陰性。

- 試験処置のサイクル1の1日目の前24時間以内の血清または尿妊娠試験陰性(治験医の裁量)(前の24時間以内に実施されたならば、試験処置1日前に、スクリーニング血清妊娠試験を本治験として使用できることは注意)。

c. 化合物1の最後の投与後28日は妊娠を回避。

d. 試験中および試験処置終了後の妊娠試験実施に同意。これは、対象が異性との性交の

10

20

30

40

50

真の禁欲を実施していても適用される。(真の禁欲は、対象の好ましいおよび通常のライフスタイルに沿うならば、許容される。対照的に、定期禁欲(例えば、カレンダー、排卵、症状体温、排卵後方法)および膣外射精は避妊法として許容されない。)

e. 化合物 1 の中止後 30 日間卵子提供禁止に同意。

f. 化合物 1 中および中止後 28 日間、授乳または母乳提供の自粛に同意。

12. 男性は、精管切除を受けて、成功していても、ICF署名日から、試験参加中、投与中断中および化合物 1 中断後少なくとも 90 日、真の禁欲(毎月レビューしなければならない)または妊婦または FCBP との性交中コンドームの使用に同意し(ラテックスコンドームが推奨)、妊娠を避ける避妊計画要件を遵守すべきである。

a. 男性は化合物 1 中および中止後 90 日、精液または精子提供の禁止に同意しなければならない。

10

【0257】

除外基準：次の何れかが存在する対象は登録から除外する。

1. 対象は、対象の試験参加を阻む、何らかの顕著な医学的状態、検査値異常または精神病を有する。

2. 対象は、試験に参加したならば、対象を許容されないリスクにさらす、臨床検査値異常を含む何らかの状態を有する。

3. 対象は、試験のデータ解釈をする能力を混同させる何らかの状態を有する。

4. 対象は余命 2 カ月である。

5. 生命を脅かす結果となる可能性(例えば、腫瘍位置による)のある即時の細胞減少性治療を必要とする侵襲性リンパ腫再発を有する対象。

20

6. 対象は、化合物 1 開始前 5 半減期または 4 週間の何れか短い期間に、先の全身抗癌処置(承認または治験)を受けている。

7. 対象は、化合物 1 開始前 4 週間に先の CAR-T または他の T 細胞標的化処置(承認または治験)を受けている。

8. 対象は、化合物 1 開始前 4 週間に先の CRBN 修飾薬物(例えば、レナリドマイド、アバドミド/CC-122、ボマリドミド)での治療を受けている。

9. 対象は、妊娠しているか授乳しているか試験中に妊娠する意思のある女性である。

10. 対象は、疾患の症候的 CNS 関与を有する(パート B における PCNSL 対象には適用されない)。

30

11. 医学的管理にかかわらず、持続性下痢または吸収不良 グレード 2 米国国立がん研究所(NCI)有害事象共通用語規準(CTCAE)。

12. 末梢ニューロパチー NCI CTCAE グレード 2。

13. 対象は、慢性全身免疫抑制性治療またはコルチコステロイド(例えば、最近 14 日以内に 10 mg/日を超えないプレドニゾンまたは同等物)にあるまたは対象は臨床的に顕著な移植片対宿主病(GVHD)を有する。

a. 吸入コルチコステロイドの安定的使用は許容される。

b. 継続中の皮膚または眼 GVHD のための局所ステロイドの使用は許容される。

c. パート B において、グルココルチコイドを摂取している PCNSL 対象は許容されるがサイクル 1 の 1 日目前 7 日は安定な用量でなければならない。

40

14. 対象は、以下の何れかを含む、心機能障害または臨床的に顕著な心疾患を有する：

a. 心臓スキャンマルチゲート収集法(MUGA)または心エコー図(ECHO)により決定して、左心室駆出率(LVEF) < 45%。

b. 完全左脚または 2 束ブロック。

c. 先天性 QT 延長症候群。

d. 持続性または臨床的に意味のある心室性不整脈。

e. スクリーニング心電図(ECG; 3 回記録の平均)で QTcF 470 msec。

f. 開始前 3 カ月の不安定狭心症または心筋梗塞。

15. 対象は化合物 1 開始前 3 カ月に先の自己 SCT を有している。対象が化合物 1 開始前 > 3 カ月に先の自己 SCT を有しているならば、あらゆる処置関連毒性が未解消であ

50

る(グレード > 1)。

16. 対象は化合物1開始前 6カ月に強度が標準的または低減したコンディショニングを伴う同種SCTを有している。対象が化合物1開始前 > 6カ月に先の同種SCTを有しているならば、あらゆる処置関連毒性が未解消である(グレード > 1)。

17. 対象化合物1開始前 2週間に大手術を受けている。対象は、最近の手術のあらゆる臨床的に重大な影響から回復していなければならない。

18. 試験薬物開始前1か月以内の先の放射線療法。

19. 対象はヒト免疫不全ウイルス(HIV)感染を有することが知られる。

20. は慢性活動性B型肝炎またはC型肝炎ウイルス(HBV / HCV)感染を有することが知られる。

21. 対象は、積極的、継続的全身処置を必要とする、第二の癌の並存の病歴を有する。

22. 強CYP3A4 / 5モジュレーターの同時投与。

【0258】

試験の長さ：試験の総期間は、約4～5年と予測される。約18カ月が試験の用量漸増部分(パートA)における対象の登録および評価に必要である。約12～18カ月が試験のパートB部分における対象の登録に必要である。積極的処置および処置後フォローアップの完了は、さらに12～24カ月かかることが予測される。治験終了は、処置後フォローアップを完了するための最後の対象の最後の来院日またはプロトコルであらかじめ特定された主要、副次的および/または探索的分析に必要な最後の対象からの最後のデータ点の受領日の、何れか遅い日として定義される。

【0259】

試験処置：対象は、対象の適格性およびスロット空き状況に基づき、スポンサーにより、用量レベルおよびコホートに割り当てられる。パートAにおける用量レベルおよび単剤コホートに割り当てられた対象は、単剤療法として化合物1を受ける。パートB組み合わせコホートに割り当てられた対象はリツキシマブと組み合わせた化合物1を受ける。化合物1は、適切な用量強度での経口投与用カプセルとして提供される。

【0260】

パートBにおいてリツキシマブと組み合わせる化合物1を受ける対象について、リツキシマブは、 $375 \text{ mg} / \text{m}^2$ の固定用量で計画された投与日に投与される(添付文書かつ組織の標準的実務に従う)。サイクル1において、リツキシマブは1日目、8日目、15日目および22日目に投与する；サイクル2～6で、リツキシマブは各サイクルの1日目に投与し、その後、リツキシマブは、疾患進行までその後の8週毎に1回(例えば、C8D1、C10D1など)投与する。

【0261】

重要な有効性評価の概要：一次有効性変数は腫瘍応答率である。腫瘍応答s は治験医により決定される。NHLに関して、悪性リンパ腫についての国際ワークショップ基準((Cheson BD, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. J Clin Oncol. 2014;32(27):3059-3068)およびフルデオキシグルコース - 陽電子放出断層撮影(FDG - PET)走査解釈についてのDeauville基準(Itti E, et al. An international confirmatory study of the prognostic value of early PET/CT in diffuse large B-cell lymphoma: comparison between Deauville criteria and DeltaSUVmax. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2013 Sep;40(9):1312-20; Meignan M, et al. Report on the 4th International Workshop on Positron Emission Tomography in Lymphoma held in Menton, France, 3-5 October 2012. Leuk Lymphoma. 2014 Jan;55(1):31-37)が有効性評価のために使用される(「ルガーノ」)。PCNSLについての原発CNSリンパ腫のベースライン評価および応答基準を標準化するための国際ワークショップ(Abreu LE, et al. Baseline Evaluation and Response Criteria for Primary CNS Lymphoma. JCO: 2005, (23): 5034-5043)を含む、他の応答基準が適宜使用される。分析すべき有効性変数は、処置終了時の腫瘍応答、生存および無進行の対象の

10

20

30

40

50

比率ならびに奏効期間を含む。

【0262】

有効性評価は、臨床所見(例えば、身体検査、全身症状)、適切であれば造影コンピュータ断層撮影(CT)走査、適切であればFDG-PET/CT走査、適切であれば骨髄試験(生検および吸引)および適切であれば核磁気共鳴画像法(MRI)を含む。

【0263】

全処置対象を有効性解析に含める。

【0264】

抗腫瘍活性の証拠の記述分析は、標的病変、非標的病変、新規病変および全体的応答の評価を含む、試験医による臨床、検査値およびX線撮影評価に基づく。

10

【0265】

パートAで注目すべき有効性変数は客観的応答率(ORR)である。分析すべきさらなる有効性変数は、奏効までの期間、奏効期間、無進行生存(PFS)および全生存期間(OS)を含む。

【0266】

各コホートの最後の対象が試験から撤退するかまたは1年の処置が完了したとき、有効性変数は完成する。

【0267】

副次的および探索的エンドポイントは、化合物1のPDならびに血液および/または腫瘍中の予測的バイオマーカーの評価ならびにPK、PD、毒性および活性関連の探索を含む。

20

【0268】

重要な安全性評価の概要：安全性評価は、有害事象(AE)のモニタリング、身体検査、バイタルサイン/体重、米国東部腫瘍学共同研究グループ(ECOG)パフォーマンスステータス、安全性検査値評価(血液および臨床化学、凝固試験および尿検査を含む)、12誘導心電図(ECG)および左心室駆出率(LVEF)評価を含む心臓モニタリング、付随する医薬、方法および治療および妊娠試験(妊娠の可能性のある女性[FCBP]について)を含む。

【0269】

薬物動態評価の概要：化合物1のPKプロファイルは、連続採血から決定される。

【0270】

多数の引用文献が引用されており、その開示は、引用によりそれら全体として本明細書に包含させる。

30

【0271】

上記実施態様は、単なる例示を意図し、当業者は、日常的を超える実験を必要とせず、特定の化合物、材料および方法の多数の等価物の使用を認識しまたは確認することができる。全てのこのような等価物は、本発明範囲内であることが意図され、添付する特許請求の範囲に含まれる。

40

50

【図面】

【図 1】

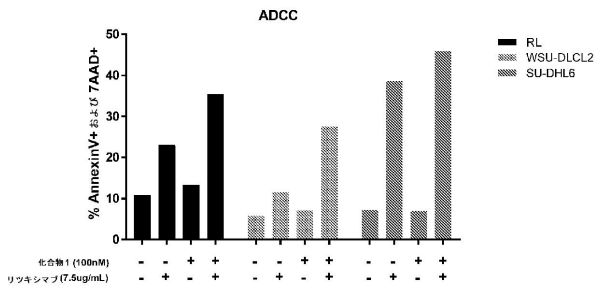


FIG. 1

【図 2】

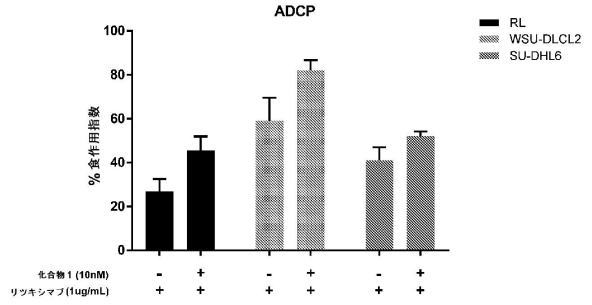


FIG. 2

10

【図 3 A】

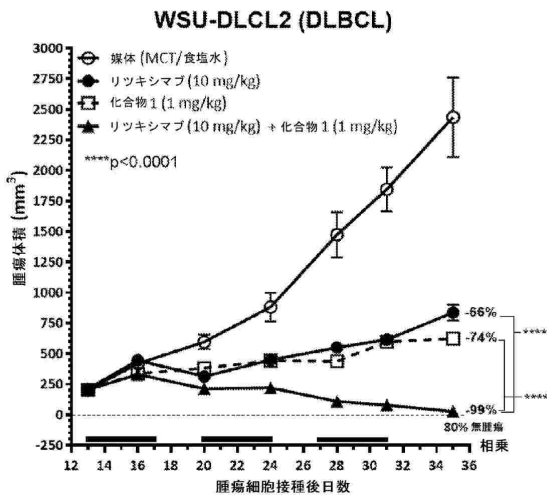


FIG. 3A

【図 3 B】

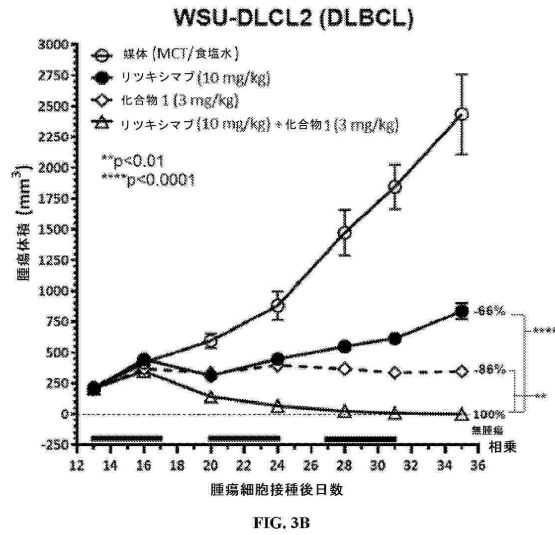


FIG. 3B

20

30

40

50

【 図 4 】

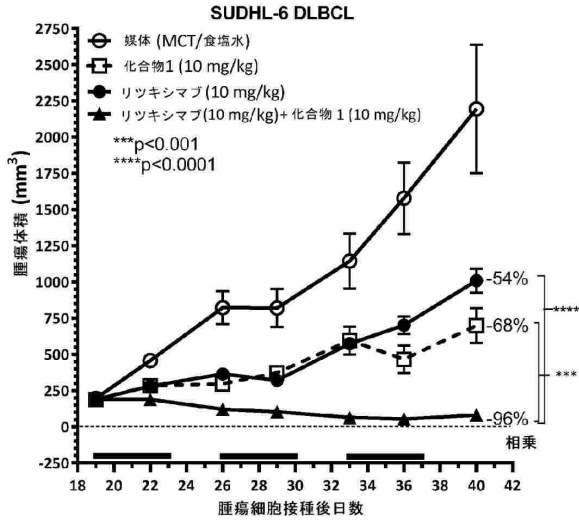


FIG. 4

【 図 5 】

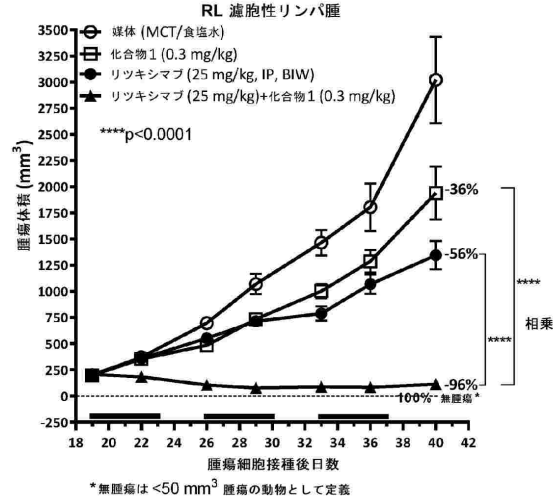


FIG. 5

10

【 図 6 】

CNSリンパ腫における化合物1の抗腫瘍活性

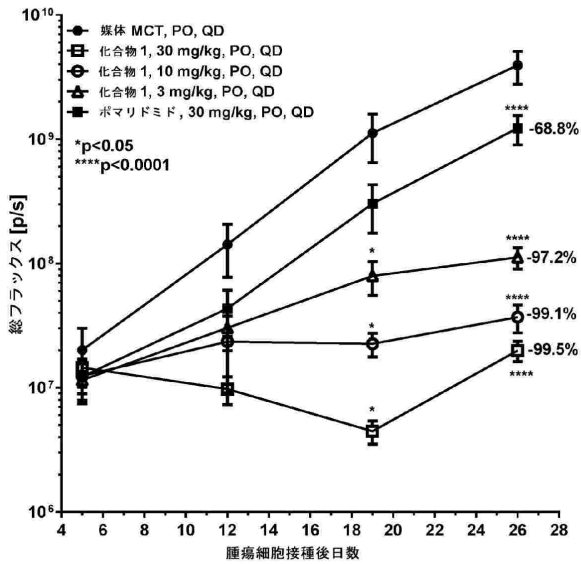


FIG. 6

【 図 7 】

CNSリンパ腫における化合物1の抗腫瘍活性(生存分析)

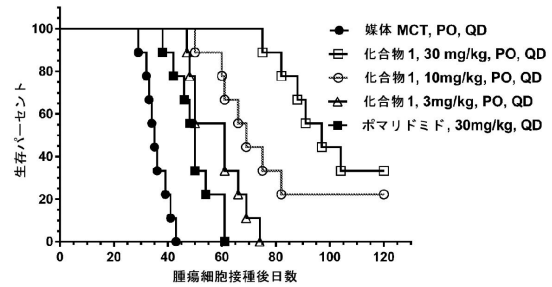


FIG. 7

20

30

40

50

【 図 8 】

RL 濾胞性リンパ腫における化合物 1 の抗腫瘍活性

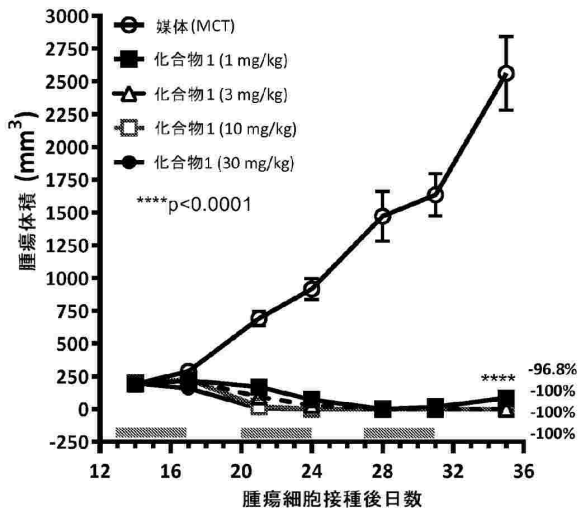


FIG. 8

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(54)【発明の名称】 - ジオンを使用する非ホジキンリンパ腫の処置方法
弁理士 呉 英燦

(72)発明者 アントン, マリア ソラジャ カランシオ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、キャンパス・ポイント・ドライブ 1 0
3 0 0、スウィート 1 0 0

(72)発明者 バックホルツ, トニア ジェイ
アメリカ合衆国 9 4 1 5 8 カリフォルニア州サンフランシスコ、オーウェンズ・ストリート 1 5 0
0、スウィート 6 0 0

(72)発明者 ロペス - ヒロナ, アントニア
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、キャンパス・ポイント・ドライブ 1 0
3 0 0、スウィート 1 0 0

(72)発明者 ナルラ, ラマ クリシュナ
アメリカ合衆国 9 2 1 2 1 カリフォルニア州サンディエゴ、キャンパス・ポイント・ドライブ 1 0
3 0 0、スウィート 1 0 0

(72)発明者 ブーダーナッド, マイケル
アメリカ合衆国 9 4 1 5 8 カリフォルニア州サンフランシスコ、オーウェンズ・ストリート 1 5 0
0、スウィート 6 0 0

審査官 六笠 紀子

(56)参考文献 特許第 7 4 5 8 3 2 4 (J P , B 2)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K 3 1 / 3 3 - 3 3 / 4 4

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T
N)