

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6508785号
(P6508785)

(45) 発行日 令和1年5月8日 (2019. 5. 8)

(24) 登録日 平成31年4月12日 (2019. 4. 12)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 31/519 (2006. 01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K 39/395 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 E
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 K 39/395 T
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1
請求項の数 20 (全 252 頁) 最終頁に続く	

(21) 出願番号	特願2016-550681 (P2016-550681)	(73) 特許権者	515255733
(86) (22) 出願日	平成26年10月24日 (2014. 10. 24)		ファーマサイクリックス エルエルシー
(65) 公表番号	特表2016-534157 (P2016-534157A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 94
(43) 公表日	平成28年11月4日 (2016. 11. 4)		085, サニーベイル, イースト アーク
(86) 国際出願番号	PCT/US2014/062278		エス アベニュー 995
(87) 国際公開番号	W02015/061752	(73) 特許権者	316014571
(87) 国際公開日	平成27年4月30日 (2015. 4. 30)		ザ ボード オブ トラスティーズ オブ
審査請求日	平成29年10月24日 (2017. 10. 24)		ザ レランド スタンフォード ジュニ
(31) 優先権主張番号	61/899, 764		ア ユニバーシティ
(32) 優先日	平成25年11月4日 (2013. 11. 4)		アメリカ合衆国 94305 カリフォル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		ニア州 スタンフォード セラ・モール
(31) 優先権主張番号	61/895, 988		450
(32) 優先日	平成25年10月25日 (2013. 10. 25)	(74) 代理人	100082072
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 清原 義博
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 プルトンチロシンキナーゼ阻害剤および免疫療法を使用する処置

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

イブルチニブ耐性の癌の処置のための薬物の製造におけるイブルチニブと抗PD-L1抗体の使用であって、

前記癌が、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、非CLL／SLLリンパ腫、マン
トル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、膀胱癌
、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌
、黒色腫、およびこれらの組み合わせから選択される、使用。

【請求項 2】

前記癌が、再発性、転移性、または難治性の癌であることを特徴とする、請求項 1 に記
載の使用。

【請求項 3】

抗PD-L1抗体がヒトモノクローナル抗体であることを特徴とする、請求項 1 に記載
の使用。

【請求項 4】

イブルチニブが、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回
、または1日当たり5回投与されることを特徴とする、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 5】

イブルチニブが、約40mg／日乃至約1000mg／日の量で投与されることを特徴

10

20

とする、請求項 3 または 4 に記載の使用。

【請求項 6】

イブルチニブが、経口で投与されることを特徴とする、請求項 3 乃至 5 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7】

イブルチニブと抗 PD-L1 抗体が、同時に、連続して、または断続的に投与されることを特徴とする、請求項 3 乃至 6 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 8】

被験体のイブルチニブ耐性の癌を処置するための、

a) イブルチニブ；および

b) 抗 PD-L1 抗体、を含む、

薬学的な組み合わせ物であって、

前記癌が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、慢性リンパ球性白血病、小リンパ球性リンパ腫、B 細胞前リンパ球性白血病、非 CLL/SLL リンパ腫、マン
トル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、黒色腫、およびこれらの組み合わせから選択され、

前記組み合わせ物が個別の剤形である、組み合わせ物。

【請求項 9】

抗 PD-L1 抗体がヒトモノクローナル抗体であることを特徴とする、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 10】

前記癌が再発性、転移性、または難治性の癌であることを特徴とする、請求項 8 に記載の組み合わせ物。

【請求項 11】

抗 PD-L1 抗体が MPDL3280A、クローン 10F.9G2、および、MDX-1105 から選択されることを特徴とする、請求項 8-10 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

【請求項 12】

抗 PD-L1 抗体が MEDI4736 であることを特徴とする、請求項 8-10 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

【請求項 13】

抗 PD-L1 抗体が MPDL3280A、クローン 10F.9G2、および、MDX-1105 から選択されることを特徴とする、請求項 1-7 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 14】

抗 PD-L1 抗体が MEDI4736 であることを特徴とする、請求項 1-7 のいずれか 1 つに記載の使用。

【請求項 15】

イブルチニブが、1 日当たり 1 回、1 日当たり 2 回、1 日当たり 3 回、1 日当たり 4 回、または 1 日当たり 5 回投与されることを特徴とする、請求項 8-12 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

【請求項 16】

イブルチニブが、約 40 mg/日乃至約 1000 mg/日の量で投与されることを特徴とする、請求項 8-12 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

【請求項 17】

イブルチニブが、経口で投与されることを特徴とする、請求項 8-12 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

【請求項 18】

イブルチニブと抗 PD-L1 抗体が、同時に、連続して、または断続的に投与されることを特徴とする、請求項 8-12 のいずれか 1 つに記載の組み合わせ物。

10

20

30

40

50

【請求項 19】

前記癌が慢性リンパ球性白血病である、請求項 1 に記載の使用。

【請求項 20】

前記癌が小リンパ球性リンパ腫である、請求項 1 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

<相互参照>

本出願は、2013年10月25日に出願の米国仮特許出願第61/895,988号；2013年11月4日に出願の第61/899,764号；2013年12月4日に出願の第61/911,953号；2014年2月7日に出願の第61/937,392号；2014年3月20日に出願の第61/968,312号；2014年7月11日に出願の第62/023,705；および2014年7月11日に出願の第62/023,742号の優先権の利益を主張し、それらすべては、その全体が引用によって本明細書に組み込まれる。

10

【背景技術】

【0002】

非受容体型チロシンキナーゼのT e cファミリーのメンバーである、ブルトンチロシンキナーゼ(BTK)は、Tリンパ球およびナチュラルキラー細胞以外のすべての造血細胞タイプにおいて発現される主要なシグナル伝達酵素である。Btkは、細胞表面B細胞受容体(BCR)刺激を下流の細胞内の応答に結びつけるB細胞シグナル伝達経路で本質的な役割を果たす。

20

【0003】

1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オンは、そのIUPAC名によって、1-{(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロプ-2-エン-1-オンまたは2-プロペン-1-オン、1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル-としても知られ、USAN名、イブルチニブ(Ibrutinib)を与えられた。イブルチニブに与えられた様々な名称は、本明細書で互換的に使用される。

30

【発明の概要】

【0004】

本明細書には、特定の実施形態において、癌の処置のためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェック

40

50

ポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、癌は血液の癌である。幾つかの実施形態では、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、またはB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、血液の癌は、B細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラスマ細胞骨髄腫、プラスマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のDLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、転移性のB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、転移性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、癌は、肉腫、または癌腫である。幾つかの実施形態では、癌は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巣癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；または外陰癌から選択される。幾つかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、癌は乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、乳管内癌、上皮内小葉癌、浸潤性（*invasive or infiltrating*）腺管癌、浸潤性小葉腺癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形態では、癌は結腸癌である。幾つかの実施形態では、結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、扁平上皮癌、粘液性腺癌、または印環細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌は、再発性または難治性の癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、癌は転移性の癌である。幾つかの実施形態では、転移性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は

10

20

30

40

50

、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、癌の処置のためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬 (radiation therapy) の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキシソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ (fostamatinib)、パクリタキセル、ドセタキセル、オフアツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【0005】

本明細書には、特定の実施形態において、(a) BTK阻害剤；および (b) 免疫チェックポイント阻害剤；および (c) 薬学的に許容可能な賦形剤を、含む薬学的組み合わせ (pharmaceutical combination) が開示される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、薬学的組み合わせは、組み合わせあった剤形にある。幾つかの実施形態では、薬学的組み合わせは、個別の剤形にある。幾つかの実施形態では、薬学的組み合わせは、追加の抗癌剤をさらに含む。

【0006】

本明細書には、特定の実施形態において、イブルチニブ耐性の癌の処置のためのイブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、I

10

20

30

40

50

COS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTGN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、イ
 ブルチニブ耐性の癌は、血液の癌である。幾つかの実施形態では、血液の癌は、白血病、リン
 パ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、またはB細胞悪性腫瘍である
 。幾つかの実施形態では、血液の癌は、B細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、
 B細胞悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLB
 CL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症
 、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキッ
 トリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL
 ）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性
 白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズ
 マ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発
 性滲出液リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である。幾つかの実施形態では、B細胞悪
 性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態で
 は、DLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL
 ）である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）
 、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL
 /SLLリンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマク
 ログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪
 性腫瘍は、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、再発性
 または難治性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）であ
 る。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のDLBCLは、活性化B細胞びまん性
 大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性
 または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リン
 パ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫
 、マンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、
 またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、転移性の
 B細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、転移性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大
 細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性
 リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリン
 パ腫、マンツル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血
 症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、イ
 ブルチニブ耐性の癌は、肉腫、または癌腫である。幾つかの実施形態では、イ
 ブルチニブ耐性の癌は、肛門癌；
 虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌
 （CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒
 色腫；口腔癌；卵巣癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌
 ；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；または外陰癌から選択され
 る。幾つかの実施形態では、イ
 ブルチニブ耐性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌
 、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から
 選択される。幾つかの実施形態では、イ
 ブルチニブ耐性の癌は、乳癌である。幾つかの実
 施形態では、乳癌は、乳管内癌、上皮内小葉癌、侵襲性または浸潤性の腺管癌、侵襲性ま
 たは浸潤性の小葉腺癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉

10

20

30

40

50

状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の癌は、結腸癌である。幾つかの実施形態では、結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、扁平上皮癌、粘液性腺癌、または印環細胞癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の癌は、再発性または難治性の癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の癌は、転移性の癌である。幾つかの実施形態では、転移性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【0007】

本明細書には、特定の実施形態において、癌患者においてTh1:Th2のバイオマーカー比率を増加させるためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示され、ここで組み合わせは、癌患者において、Th2反応を減少させ、Th1反応を増加させる。幾つかの実施形態では、癌は、Th1反応が抑制され、Th2反応が増強される、バイオマーカー特性が特徴である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの投与前に被験体において1つ以上のTh1またはTh2のバイオマーカーの発現を測定することをさらに含む。幾つかの実施形態では、Th2バイオマーカーは、IL-10、IL-4、IL-13、またはそれらの組み合わせの中から選択される。幾つかの実施形態では、Th1バイオマーカーは、IFN- γ 、IL-2、IL-12、またはそれらの組み合わせの中から選択される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTGN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態で

は、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、癌は血液の癌である。幾つかの実施形態では、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、またはB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、血液の癌は、B細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、またはリンパ腫様肉芽腫症である。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のDLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、B細胞悪性腫瘍は、転移性のB細胞悪性腫瘍である。

幾つかの実施形態では、転移性のB細胞悪性腫瘍は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、B細胞前リンパ球性白血病（B-PLL）、非CLL/SLLリンパ腫、マントル細胞リンパ腫、多発性骨髄腫、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、またはそれらの組み合わせである。幾つかの実施形態では、癌は、肉腫または癌腫である。幾つかの実施形態では、癌は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髓芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；または外陰癌から選択される。幾つかの実施形態では、癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巢癌、脾癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、癌は乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、乳管内癌、上皮内小葉癌、侵襲性または浸潤性の腺管癌、侵襲性または浸潤性の小葉腺癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形態では、癌は結腸癌である。幾つかの実施形態では、結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、扁平上皮癌、粘液性腺癌、または印環細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌は、再発性または難治性の癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巢癌、脾癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、癌は転移性の癌である。幾つかの実施形態では、転移性の癌は、膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器癌、腎臓癌、肺癌、卵巢癌、脾癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および

10

20

30

40

50

黒色腫から選択される。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリットモマブ、トシットモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【0008】

本明細書には、特定の実施形態において、乳癌を処置するためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示される。幾つかの実施形態では、乳癌は、乳管内癌、上皮内小葉癌、侵襲性または浸潤性の腺管癌、侵襲性または浸潤性の小葉腺癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、再発性または難治性の乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、転移性の乳癌である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レ

10

20

30

40

50

ナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【0009】

本明細書には、特定の実施形態において、結腸癌を処置するためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示される。幾つかの実施形態では、結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、扁平上皮癌、粘液性腺癌、または印環細胞癌である。幾つかの実施形態では、結腸癌は、再発性または難治性の結腸癌である。幾つかの実施形態では、結腸癌は、転移性の結腸癌である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキシソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【0010】

本明細書には、特定の実施形態において、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）を処置するためのBTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用が開示される。幾つかの実施形態では、DLBCLは、活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。幾つかの実施形態では、DLBCLは、再発性または難治性のDLBCLである。幾つかの実施形態では、DLBCLは、転移性のDLBCLである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラ

10

20

30

40

50

ム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1、PD-1、CTLA-4、LAG3、またはTIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、1日当たり1回、1日当たり2回、1日当たり3回、1日当たり4回、または1日当たり5回投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、約40mg/日乃至約1000mg/日の量で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、経口で投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、同時に、連続して、または断続的に投与される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの使用は、追加の抗癌剤の投与をさらに含む。幾つかの実施形態では、追加の抗癌剤は、化学療法剤または放射線治療薬の中から選択される。幾つかの実施形態では、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、ホスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタキセル、オファツムマブ、リツキシマブ、デキサメサゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。

【図面の簡単な説明】

【0011】

【図1】図1は、腹部の2つの側面上にA20 (イブルチニブ抵抗性) 細胞株を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例示する。イブルチニブは、A20細胞の注入の8-15日後に投与された。抗PD-L1抗体は、A20細胞の注入の8、10および13日後に投与され、一方で抗CTLA-4抗体は、A20細胞の注入の8及び12日後に投与された。血液は、注入の16日後に採取された。

【図2A】図2Aは、A20細胞の注入後の未処置の対照マウスからの腫瘍容積を例示する。

【図2B】図2Bは、A20細胞の注入後の未処置の対照マウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図3A】図3Aは、A20細胞の注入後の抗PD-L1抗体単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。

【図3B】図3Bは、A20細胞の注入後の抗PD-L1抗体単独で処置したマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図4A】図4Aは、A20細胞の注入後のイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。

【図4B】図4Bは、A20細胞の注入後のイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の組み合わせで処置したマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図5A】図5Aは、A20細胞の注入後のイブルチニブおよび抗CTLA-4抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。

【図5B】図5Bは、A20細胞の注入後のイブルチニブおよび抗CTLA-4抗体の組み合わせで処置したマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図6A】図6Aは、イブルチニブで処置した濾胞性リンパ腫（FL）患者におけるPD-1及び／又はPDL-1の発現を例示する。FL B細胞上でPD-1レベルが増加したイブルチニブで処置したFL患者はいなかった。一般に、イブルチニブで処置した患者のPD-1レベルは減少しなかった。使用される抗PD-L1抗体は、抗体クローンMIH1であった。使用される抗PD-1抗体は、抗体クローンMIH4であった。一般に、イブルチニブで処置した患者のPD-1レベルは減少しなかった。使用される抗PD-L1抗体は、抗体クローンMIH1であった。使用される抗PD-1抗体は、抗体クローンMIH4であった。したがって、濾胞性リンパ腫患者におけるPD-1またはPDL-1のレベルが減少しなかったため、ヒトの濾胞性リンパ腫患者が、イブルチニブと抗PD1/PDL1の組み合わせから恩恵を得ることが予想される。

10

【図6B】図6Bは、イブルチニブで処置した濾胞性リンパ腫（FL）患者におけるPD-1及び／又はPDL-1の発現を例示する。一般に、PDL-1発現に対する効果は、イブルチニブで処置したリンパ腫細胞において観察されなかった。一般に、イブルチニブで処置した患者のPD-1レベルは減少しなかった。使用される抗PD-L1抗体は、抗体クローンMIH1であった。使用される抗PD-1抗体は、抗体クローンMIH4であった。したがって、濾胞性リンパ腫患者におけるPD-1またはPDL-1のレベルが減少しなかったため、ヒトの濾胞性リンパ腫患者が、イブルチニブと抗PD1/PDL1の組み合わせから恩恵を得ることが予想される。

20

【図6C】図6Cは、イブルチニブで処置した濾胞性リンパ腫（FL）患者におけるPD-1及び／又はPDL-1の発現を例示する。CD4+T細胞上でPD-1レベルが増加したイブルチニブで処置したFL患者はいなかった。一般に、イブルチニブで処置した患者のPD-1レベルは減少しなかった。使用される抗PD-L1抗体は、抗体クローンMIH1であった。使用される抗PD-1抗体は、抗体クローンMIH4であった。したがって、濾胞性リンパ腫患者におけるPD-1またはPDL-1のレベルが減少しなかったため、ヒトの濾胞性リンパ腫患者が、イブルチニブと抗PD1/PDL1の組み合わせから恩恵を得ることが予想される。

30

【図6D】図6Dは、イブルチニブで処置した濾胞性リンパ腫（FL）患者におけるPD-1及び／又はPDL-1の発現を例示する。CD8+T細胞上でPD-1レベルが増加したイブルチニブで処置したFL患者が存在した。一般に、イブルチニブで処置した患者のPD-1レベルは減少しなかった。使用される抗PD-L1抗体は、抗体クローンMIH1であった。使用される抗PD-1抗体は、抗体クローンMIH4であった。したがって、濾胞性リンパ腫患者におけるPD-1またはPDL-1のレベルが減少しなかったため、ヒトの濾胞性リンパ腫患者が、イブルチニブと抗PD1/PDL1の組み合わせから恩恵を得ることが予想される。

【図7】図7は、TMD8（ABC-DLBC L）細胞の注入後にイブルチニブおよび抗PD1/PDL1抗体の組み合わせで処置したマウスからの平均腫瘍容積を例示する。イブルチニブおよび抗PD1/PDL1治療の組み合わせは、イブルチニブまたは抗PD1/PDL1抗体単独での処置と比較して、腫瘍容積の減少に相乗効果を有することが分かった。

40

【図8A】図8Aは、イブルチニブおよび抗PD1/PDL1抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。図8Aは、ビヒクル+IgGで処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図8B】図8Bは、イブルチニブおよび抗PD1/PDL1抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。図8Bは、ビヒクルおよび抗PD1+抗PD-L1で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図8C】図8Cは、イブルチニブおよび抗PD1/PDL1抗体の組み合わせで処置し

50

たマウスからの腫瘍容積を例示する。図 8 C は、イブルチニブ (P C I - 3 2 7 6 5) + I g G で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 8 D】図 8 D は、イブルチニブおよび抗 P D 1 / P D L 1 抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例示する。図 8 D は、イブルチニブ (P C I - 3 2 7 6 5) および抗 P D 1 + 抗 P D - L 1 で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 9 A】図 9 A は、イブルチニブ単独に耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D - L 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D - L 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された (図 9 A ; 図 9 B は図 9 A と同じデータを表わすが Y 軸が拡大されている)。

10

【図 9 B】図 9 B は、イブルチニブ単独に耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D - L 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D - L 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された (図 9 A ; 図 9 B は図 9 A と同じデータを表わすが Y 軸が拡大されている)。

【図 10 A】図 10 A は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

【図 10 B】図 10 B は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

20

【図 10 C】図 10 C は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

【図 10 D】図 10 D は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

30

【図 10 E】図 10 F は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

【図 10 F】図 10 F は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

【図 10 G】図 10 G は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

40

【図 10 H】図 10 H は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが観察された。

【図 10 I】図 10 I は、イブルチニブに耐性のある癌患者 (C L L、C L L / P L L および C L L / S L L) における P D 1 レベルのアップレギュレーションを例示する。P D 1 のレベルは、イブルチニブに耐性のある患者においてアップレギュレートされることが

50

観察された。

【図11A】図11Aは、マウス腫物モデルにおける抗PD-1/PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図11Aは、A20細胞の注入後のマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図11B】図11Bは、マウス腫物モデルにおける抗PD-1/PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図11Bは、A20細胞の注入後のマウスのパーセンテージ生存率を例示する。

【図12A】図12Aは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Aは、未処置(N/T)の対照群からの腫瘍容積を例示する。

【図12B】図12Bは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Bは、IC対照群からの腫瘍容積を例示する。

【図12C】図12Cは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Cは、イブルチニブ単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図12D】図12Dは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Dは、抗PD-1単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図12E】図12Eは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Eは、抗PD-L1単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図12F】図12Fは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Fは、イブルチニブおよび抗PD-1の群からの腫瘍容積を例示する。

【図12G】図12Gは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図12Gは、イブルチニブおよび抗PD-L1の群からの腫瘍容積を例示する。

【図13A】図13Aは、マウス腫物モデルにおける2つの異なる濃度の抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図13Aは、A20細胞の注入後のマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図13B】図13Bは、マウス腫物モデルにおける2つの異なる濃度の抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図13Bは、A20細胞の注入後のマウスのパーセンテージ生存率を例示する。

【図14A】図14Aは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Aは、未処置(N/T)の対照群からの腫瘍容積を例示する。

【図14B】図14Bは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Bは、イブルチニブ単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図14C】図14Cは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Cは、100 μ gの抗PD-L1群からの腫瘍容積を例示する。

【図14D】図14Dは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Dは、200 μ gの抗PD-L1群からの腫瘍容積を例示する。

【図14E】図14Eは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Eは、イブルチニブおよび100 μ gの抗PD-L1の群からの腫瘍容積を例示する。

【図14F】図14Fは、A20細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図14Fは、イブルチニブおよび200 μ gの抗PD-L1の群からの腫瘍容積を例示する。

【図15】図15は、イブルチニブまたはイブルチニブおよび抗PD-L1での処置によるCD8+T細胞のフローサイトメトリー分析を例証する。細胞は、示された濃度のイブルチニブ(図15のE-H)、100 μ gでの抗PD-L1(図15のI-L)または200 μ gでの抗PD-L1(図15のM-P)またはイブルチニブおよび抗PD-L1(100 μ gの抗PD-L1(図15のQ-T); 200 μ gの抗PD-L1(図15のU-X))で処置されなかった(図15のA-D)かあるいは前処置されたかのいずれかであり、また抗CD3/抗CD28で刺激されたか(または刺激されなかった)、あるいは照射されたかのいずれかであった。パーセンテージは、各四分円(quadrant)において表わされる。

【図16】図16は、イブルチニブまたはイブルチニブおよび抗PD-L1での処置によるCD4+T細胞のフローサイトメトリー分析を例証する。細胞は、示された濃度のイブ

10

20

30

40

50

ルチニブ（図16のE-H）、100 μ gでの抗PD-L1（図16のI-L）または200 μ gでの抗PD-L1（図16のM-P）またはイブルチニブおよび抗PD-L1（100 μ gの抗PD-L1（図16のQ-T；200 μ gの抗PD-L1（図16のU-X））で処置されなかった（図16のA-D）かあるいは前処置されたかのいずれかであり、また抗CD3／抗CD28で刺激されたか（または刺激されなかった）、あるいは照射されたかのいずれかであった。パーセンテージは、各四分円において表わされる。

【図17A】図17Aは、マウス腫瘍モデルにおける抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図17Aは、4T1細胞の注入後のマウスからの平均腫瘍容積を例示する。

【図17B】図17Bは、マウス腫瘍モデルにおける抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置を例示する。図17Bは、4T1細胞の注入後のマウスのパーセンテージ生存率を例示する。

10

【図18A】図18Aは、4T1細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図18Aは、未処置（N/T）の対照群からの腫瘍容積を例示する。

【図18B】図18Bは、4T1細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図18Bは、イブルチニブ単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図18C】図18Cは、4T1細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図18Cは、抗PD-L1単独の群からの腫瘍容積を例示する。

【図18D】図18Dは、4T1細胞の注入後のマウスの腫瘍容積を例示する。図18Dは、イブルチニブおよび抗PD-L1の群からの腫瘍容積を例示する。

20

【図19A】図19Aは、A20マウスのリンパ腫モデルにおける抗PD-L1およびイブルチニブの組み合わせを例証する。図19Aは、Btkのゲル発現を例示する。

【図19B】図19Bは、A20マウスのリンパ腫モデルにおける抗PD-L1およびイブルチニブの組み合わせを例証する。図19Bは、イブルチニブのIC₅₀が10 μ Mより大きいことを例証する。

【図19C】図19Cは、A20マウスのリンパ腫モデルにおける抗PD-L1およびイブルチニブの組み合わせを例証する。図19Cは、未処置およびイブルチニブ単独の群におけるA20腫瘍の位置を例証する。

【図19D】図19Dは、A20マウスのリンパ腫モデルにおける抗PD-L1およびイブルチニブの組み合わせを例証する。図19Dは、A20細胞の注入後の未処置およびイブルチニブ単独でのマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

30

【図20A】図20Aは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第1セットを例証する。図20Aは、マウスの腹部の右側面に4T1-Luc（0.05 x 10⁶）細胞を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例示する。イブルチニブは、4T1-Luc細胞の注入の6-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1（200 μ g）は、4T1-Luc細胞の注入の6、8、11、13、15および18日後に投与された。4T1細胞株は、トリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブルチニブに感受性がない。注入の約3-4週間後、乳癌は肺に転移する。

【図20B】図20Bは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第1セットを例証する。図20Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

40

【図21A】図21Aは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独で、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図21B】図21Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独で、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図21C】図21Cは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独で、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

50

【図21D】図21Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独で、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図22A】図22Aは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第2セットを例証する。図22Aは、マウスの腹部の右側面に4T1-Luc (0.01×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブラチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例示する。イブラチニブは、4T1-Luc細胞の注入の6-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (200 μ g) は、4T1-Luc細胞の注入の6、8、11、13、15および18日後に投与された。4T1細胞株は、トリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブラチニブに感受性がない。注入の約3-4週間後、乳癌は肺に転移する。

10

【図22B】図22Bは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第2セットを例証する。図22Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、イブラチニブ+抗PD-L1、およびイブラチニブ+抗PD-L1 (3日後に開始した) のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

【図23】図23は、対照 (ビヒクル) 群、イブラチニブ単独の群、抗PD-L1群、およびイブラチニブ+抗PD-L1の群に対する、肺転移、生物発光画像、および皮下腫瘍成長を例示する。イブラチニブおよび抗PD-L1の組み合わせは、同系の4T1モデルにおいて原発腫瘍成長および肺転移を有効に阻害する。

【図24】図24は、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、イブラチニブ+抗PD-L1、およびイブラチニブ+抗PD-L1 (3日後に開始した) のマウスにおける肺転移の数を例示する。

20

【図25A】図25Aは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第3セットを例証する。図25Aは、マウスの腹部の右側面に4T1-Luc (0.05×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブラチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例示する。イブラチニブは、4T1-Luc細胞の注入の6-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (200 μ g) は、4T1-Luc細胞の注入の6、8、11、13、15および18日後に投与された。4T1細胞株は、トリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブラチニブに感受性がない。注入の約3-4週間後、乳癌は肺に転移する。

【図25B】図25Bは、4T1乳癌モデルを使用する実験の第3セットを例証する。図25Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

30

【図26A】図26Aは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図26B】図26Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図26C】図26Cは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

40

【図26D】図26Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図27A】図27Aは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの生物発光画像法を例示する。

【図27B】図27Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブラチニブ+抗PD-L1のマウスからの生物発光画像法を例示する。

【図27C】図27Cは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブラチニブ単独、

50

抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの生物発光画像法を例示する。

【図27D】図27Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの生物発光画像法を例示する。

【図28】図28は、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスにおける肺転移の数を例示する。

【図29A】図29Aは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第1セットを例証する。図29Aは、マウスの腹部の右側面にCT26 (1×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例示する。イブルチニブは、CT26細胞の注入の5-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (200 μ g) は、CT26細胞の注入の5、7、10、12、14、および17日後に投与された。CT26細胞株は、イブルチニブに感受性がない。

10

【図29B】図29Bは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第1セットを例証する。図29Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

【図30A】図30Aは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図30B】図30Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

20

【図30C】図30Cは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図30D】図30Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図31A】図31Aは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第2セットを例証する。図31Aは、マウスの腹部の右側面にCT26 (0.5×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブは、CT26細胞の注入の5-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (200 μ g) は、CT26細胞の注入の5、7、10、12、14、および17日後に投与された。CT26細胞株は、イブルチニブに感受性がない。

30

【図31B】図31Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積および腫瘍位置を例証する。

【図31C】図31Cは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

【図31D】図31Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-L1単独、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからのパーセント生存率を例証する。

40

【図32A】図32Aは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第3セットを例証する。図32Aは、マウスの腹部の右側面にCT26 (0.5×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブは、CT26細胞の注入の5-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (200 μ g) および抗PD-1 (200 μ g) は、CT26細胞の注入の5、7、10、12、14、および17日後に投与された。CT26細胞株は、イブルチニブに感受性がない。

【図32B】図32Bは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第3セットを例証する。図32Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、抗PD-1単独、抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1、およびイブルチニブ+抗PD-1のマウスからの平均腫瘍

50

容積を例証する。

【図33】図33は、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブ単独、抗PD-1単独、抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1、およびイブルチニブ+抗PD-L1のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図34A】図34Aは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第4セットを例証する。図34Aは、マウスの腹部の右側面にCT26 (0.5×10^6) 細胞を注入したマウスモデルにおけるイブルチニブおよび抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブは、CT26細胞の注入の5-20日後に6mg/kgで投与された。抗PD-L1 (100μgまたは50μg) は、CT26細胞の注入の5、7、10、12、14、および17日後に投与された。CT26細胞株は、イブルチニブに感受性がない。

【図34B】図34Bは、CT26結腸癌モデルを使用する実験の第4セットを例証する。図34Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

【図35A】図35Aは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図35B】図35Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図35C】図35Cは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図35D】図35Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図35E】図35Eは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図36A】図36Aは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの平均腫瘍容積を例証する。

【図36B】図36Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからのパーセント生存率を例証する。

【図37A】図37Aは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図37B】図37Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図37C】図37Cは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図37D】図37Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L1単独、50μgでの抗PD-L1単独、イブルチニブ+抗PD-L1 (100μg)、およびイブルチニブ+抗PD-L1 (50μg) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図37E】図37Eは、CT26細胞の注入後の、未処置、100μgでの抗PD-L

10

20

30

40

50

1 単独、50 μ g での抗 PD-L1 単独、イブルチニブ+抗 PD-L1 (100 μ g)、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 (50 μ g) のマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 38】図 38 は、イブルチニブでの CD8+T 細胞のフローサイトメトリー分析を例証する。細胞は、イブルチニブで処置されていないまたは前処置されたかのいずれかであり、抗 CD3/抗 CD28 で刺激された（または刺激されなかった）。パーセンテージは、各四分円において表わされる。

【図 39】図 39 は、抗 PD-L1 単独またはイブルチニブ+抗 PD-L1 による CD8+T 細胞のフローサイトメトリー分析を例証する。細胞は、抗 PD-L1 単独またはイブルチニブ+抗 PD-L1 のいずれかで前処置され、抗 CD3/抗 CD28 で刺激された（または刺激されなかった）。パーセンテージは、各四分円において表わされる。

10

【図 40A】図 40A は、CD8 および CD4 の T 細胞における、未処置、イブルチニブ単独、抗 PD-L1 単独、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 による IFN- γ 発現する T_{eff} 細胞の分析を例証する。

【図 40B】図 40B は、CD8 および CD4 の T 細胞における、未処置、イブルチニブ単独、抗 PD-L1 単独、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 による IFN- γ 発現する T_{eff} 細胞の分析を例証する。

【図 41A】図 41A は、ひ臓、血液、および腫瘍における CD8、CD4 および CD4+/CD25+T 細胞中の、未処置、イブルチニブ単独、抗 PD-L1 単独、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 による処置からの抗原特異的な T 細胞のパーセンテージを例証する。

20

【図 41B】図 41B は、ひ臓、血液、および腫瘍における CD8、CD4 および CD4+/CD25+T 細胞中の、未処置、イブルチニブ単独、抗 PD-L1 単独、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 による処置からの抗原特異的な T 細胞のパーセンテージを例証する。

【図 41C】図 41C は、ひ臓、血液、および腫瘍における CD8、CD4 および CD4+/CD25+T 細胞中の、未処置、イブルチニブ単独、抗 PD-L1 単独、およびイブルチニブ+抗 PD-L1 による処置からの抗原特異的な T 細胞のパーセンテージを例証する。

【図 42A】図 42A は、100 万の CT26 腫瘍細胞を注入したマウスからの腫瘍容積を例証する。

30

【図 42B】図 42B は、500 万の CT26 腫瘍細胞を注入したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 42C】図 42C は、1000 万の CT26 腫瘍細胞を注入したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 43A】図 43A は、IgG 単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 43B】図 43B は、スケジュール 1 によって、イブルチニブと組み合わせて IgG で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 43C】図 43C は、スケジュール 2 によって、イブルチニブと組み合わせて IgG で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 44A】図 44A は、抗 PD-L1 抗体単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

40

【図 44B】図 44B は、スケジュール 1 によって、イブルチニブと組み合わせて抗 PD-L1 抗体で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 44C】図 44C は、スケジュール 2 によって、イブルチニブと組み合わせて抗 PD-L1 抗体で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 45A】図 45A は、抗 CTLA-4 抗体単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 45B】図 45B は、スケジュール 1 によって、イブルチニブと組み合わせて抗 CTLA-4 抗体で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図 45C】図 45C は、スケジュール 2 によって、イブルチニブと組み合わせて抗 CT

50

L A-4 抗体で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図46A】図46Aは、抗PD-L1および抗CTLA-4抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図46B】図46Bは、スケジュール2によって、イブルチニブとともに、抗PD-L1および抗CTLA-4抗体の組み合わせで処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図47A】図47Aは、IgG単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図47B】図47Bは、イブルチニブと組み合わせでIgGで処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図48A】図48Aは、抗CTLA-4 (αCTLA4) 単独で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図48B】図48Bは、イブルチニブと組み合わせで抗CTLA-4 (αCTLA4) で処置したマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図49】図49は、IgGまたは抗CTLA-4 (αCTLA4) のいずれか単独で、またはイブルチニブ (PCI-32765) と組み合わせで処置したマウスのパーセンテージ生存率を例証する。

【図50A】図50Aは、A20腫瘍細胞を注入され、IgG単独で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図50B】図50Bは、A20腫瘍細胞を注入され、イブルチニブと組み合わせでIgGで処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図51A】図51Aは、A20腫瘍細胞を注入され、抗CTLA-4単独で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図51B】図51Bは、A20腫瘍細胞を注入され、イブルチニブと組み合わせで抗CTLA-4で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図52】図52は、CD44+、Ki67+、およびCD4+の細胞における、免疫チェックポイントタンパク質のレベルを例証する。

【図53A】図53Aは、J558腫瘍細胞を注入され、IgG単独で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図53B】図53Bは、J558腫瘍細胞を注入され、イブルチニブと組み合わせでIgGで処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図54A】図54Aは、J558腫瘍細胞を注入され、抗PD-L1単独で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図54B】図54Bは、J558腫瘍細胞を注入され、イブルチニブと組み合わせで抗PD-L1で処置されたマウスからの腫瘍容積を例証する。

【図55】図55は、J558腫瘍細胞を注入され、IgGまたは抗PD-L1 (α-PD-L1) のいずれか単独で、またはイブルチニブ (PCI-32765) と組み合わせで処置されたマウスのパーセンテージ生存率を例証する。

【図56】図56は、システムを処理するために使用される典型的なコンピューターサーバーおよび本明細書に記載される方法の概念概略図を例証する。

【発明を実施するための形態】

【0012】

イブルチニブなどの小分子Btk阻害剤は、例えば、自己免疫性疾患、異種免疫性の疾病または疾患、炎症性疾患、癌（例えば、B細胞増殖性疾患）、および血栓塞栓性疾患を含む、造血系の多くの細胞タイプによって影響を受ける又はそれらに影響を与える様々な疾患のリスクの減少または処置に有用である。

【0013】

本明細書には、特定の実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含む癌の処置のための、方法、組み合わせ、組成物、バイオマーカー、およびキットが記載される。幾つかの実施形態では、本明細書において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含む乳癌の処置のための、方法、組み合わせ、組成物、バイオマーカー、およびキットが記載される。幾つかの実

10

20

30

40

50

施形態では、本明細書において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含む結腸癌の処置のための、方法、組み合わせ、組成物、バイオマーカー、およびキットが記載される。幾つかの実施形態では、本明細書において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含むびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）の処置のための、方法、組み合わせ、組成物、バイオマーカー、およびキットが記載される。

【0014】

本明細書にはまた、特定の実施形態において、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含むイブルチニブ耐性の癌の処置のための、方法、組み合わせ、組成物、バイオマーカー、およびキットが記載される。

10

【0015】

幾つかの態様では、本明細書において、癌患者においてTh1：Th2のバイオマーカー比率を増加させる方法が記載され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与を含み、ここで、その組み合わせは、癌患者においてTh2反応を減少させ、Th1反応を増加させる。

【0016】

幾つかの態様では、本明細書において、BTK阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、および薬学的に許容可能な賦形剤を含む薬学的組み合わせが記載される。幾つかの実施形態では、薬学的組み合わせは、追加の抗癌剤をさらに含む。

【0017】

特定の化学用語

20

特に他に定義のない限り、本明細書で使用されるすべての技術的および科学的用語は、請求される主題が属する当該技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同一意味を有する。前述の一般的な説明及び次の詳細な説明が、単に典型的且つ例示的なものであり、請求される任意の主題を限定するものでないことを理解されたい。本出願では、単数形の使用は、特に他に明記されない限り、複数形を包含している。本明細書および添付の請求項で使用されるように、単数形「a」、「an」、および「the」は、その内容が特に他に明確に指示していない限り、複数の指示対象を包含することが留意されなければならない。本出願では、「または」の使用は、特に他に明記されない限り、「及び／又は」を意味する。さらに、用語「含むこと（including）」の使用は、「含む（include）」、「含む（includes）」、および「含まれる（included）」といった他の形態と同じく、限定されない。

30

【0018】

本明細書で使用されるセクションの表題は、構成上の目的のみにあり、記載される主題を限定すると解釈されるものではない。限定されないが、特許、特許出願、記事、書籍、説明書、および論文を含む、本出願で引用されるすべての文献または文献の一部は、任意の目的のためにその全体が引用によって本明細書に明確に組み込まれる。

【0019】

本明細書で使用されているように、製剤、組成物または成分に関する、用語「許容可能な」または「薬学的に許容可能な」は、処置されている被験体の一般的な健康に対して持続的な有害効果を及ぼさないこと又は生物活性または化合物の特性を抑制しないこと、および比較的無毒であることを意味する。

40

【0020】

「バイオアベイラビリティ」は、研究される動物またはヒトの全身循環に送達される、投与されるイブルチニブのパーセンテージを指す。静脈内に投与された時の薬物の総曝露（AUC（0-∞））は、100%生物学的に利用可能である（bioavailable）（F%）ものとして通常定義される。「経口バイオアベイラビリティ」は、静脈注射と比較して、医薬組成物が経口でとられるときにイブルチニブが全身循環に吸収される程度を指す。

【0021】

50

「血漿濃度」は、被験体の血液の血漿成分中のイブランチニブの濃度を指す。代謝及び／又は他の治療剤との考えられる相互作用に関する変動性のため、イブランチニブの血漿濃度は、被験体間で著しく変わり得ることが理解される。本明細書に開示される一実施形態に従うと、イブランチニブの血液または血漿の濃度は、被験体ごとに変わり得る。同様に、最大血漿濃度（ C_{max} ）または最大血漿濃度に達する時間（ T_{max} ）、あるいは血漿濃度時間曲線下の合計領域（ $AUC(0-\infty)$ ）などの値は、被験体ごとに異なり得る。この変動性のため、イブランチニブの「治療上有効な量」を構成するのに必要な量は、被験体ごとに変わり得る。

【0022】

用語「同時投与」などは、本明細書で使用されるように、一人の患者に対する選択された治療剤の投与を包含することを意味し、同じ又は異なる投与経路または同じ又は異なる投与時間で薬剤が投与される処置レジメンを含むことが意図されている。

10

【0023】

用語「有効な量」または「治療上有効な量」は、本明細書で使用されるように、処置されている疾患または疾病の症状の1つ以上をある程度まで緩和する、投与されている薬剤または化合物の十分な量を指す。その結果、疾患の徴候、症状、または原因が減少および／または軽減され得るか、あるいは生物系の任意の他の所望の変化がもたらされ得る。例えば、治療用途での「有効な量」は、過度の有害な副作用なしで疾患症状を臨床的に十分に減少させるのに必要な本明細書に開示されるような化合物を含む組成物の量である。任意の個々の場合における適切な「有効な量」は、用量漸増試験などの技術を使用して判定され得る。用語「治療上有効な量」は、例えば、予防上有効な量を含む。本明細書に開示される化合物の「有効な量」は、過度の有害な副作用なしで所望の薬理学的効果または治療上の改善を達成するのに有効な量である。「有効な量」または「治療上有効な量」は、イブランチニブの代謝の変動、被験体の年齢、体重、全身状態、処置されている疾病、処置されている疾病の重症度、および主治医の判断によって、被験体ごとに変わり得ることが理解される。ほんの一例として、治療上有効な量は、限定されないが、用量漸増臨床試験を含む定期的な試験によって判定され得る。

20

【0024】

用語「増強する（*enhance*）」または「増強すること（*enhancing*）」は、効力または持続時間のいずれかにおいて所望の効果を増加または延長することを意味する。一例として、治療剤の効果を「増強すること」は、効力または持続時間のいずれかにおいて、疾患、障害、または疾病の処置の間に治療剤の効果を増加または延長する能力を指す。本明細書で使用されるように、用語「増強に有効な量」は、疾患、障害、または疾病の処置において治療剤の効果を増強するのに適切な量を指す。患者に用いる場合、この用途に有効な量は、疾患、障害、または疾病の重症度および経過、以前の治療、患者の健康状態及び薬物に対する応答、処置する医師の判断に依存する。

30

【0025】

用語「被験体」、「患者」、および「個体」は、交換可能に使用される。本明細書で用いられるように、それらは動物を指す。ほんの一例として、被験体は、限定されないが、ヒトを含む哺乳動物であり得る。この用語は、医療専門家の監督を（連続的でも断続的であっても）必要としない。

40

【0026】

用語「処置する（*treat*）」、「処置すること（*treating*）」、および「処置（*treatment*）」は、本明細書で用いられるように、疾患または疾病の症状を軽減、減少、または寛解すること、さらなる症状を予防すること、症状の根底にある代謝の原因を寛解または予防すること、疾患または疾病を阻害すること、例えば、疾患または疾病の進行を阻止すること、疾患または疾病を緩和すること、疾患または疾病を退行させること、疾患または疾病により生じる状態を緩和すること、あるいは疾患または疾病を止めることを含む。用語「処置する」、「処置すること」、または「処置」は、限定されないが、予防及び／又は治療上の処置を含む。

50

【0027】

本明細書で使用されるように、IC50は、最大反応を測定するアッセイにおいて、Btkの阻害などの、最大反応の50%阻害を達成する、特定の試験化合物の量、濃度または投与量を指す。

【0028】

本明細書で使用されるように、EC50は、特定の試験化合物によって誘発される、引き起こされる、または強められる特定の反応の最大発現の50%で用量依存性の反応を誘発する特定の試験化合物の投与量、濃度または量を指す。

【0029】

本明細書で使用されるように、「癌の再発 (cancer recurrence)」、「癌の再発 (cancer relapse)」、「再発性または難治性の疾患」は、処置後の癌の再発を指すように本明細書で交換可能に使用され、癌が主要な臓器の外部に戻る、遠隔再発と同様に主要な臓器における癌の再発を含んでいる。

【0030】

イブランチニブを含むBtk阻害剤化合物、およびその薬学的に許容可能な塩

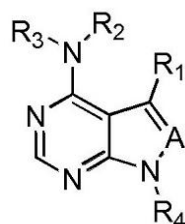
本明細書に記載されるBtk阻害剤化合物（即ち、イブランチニブ）は、Btkにおけるシステイン481のアミノ酸配列位置に相同性のあるチロシンキナーゼのアミノ酸配列位置においてシステイン残基を有しているBtkおよびキナーゼに対して選択的である。Btk阻害剤化合物は、（例えば、マイケル反応を介して）Btkのシステイン481との共有結合を形成することができる。

【0031】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、以下の構造を有する式(A)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩であり：

【0032】

【化1】



式(A);

式中、

Aは、Nであり；

R₁は、フェニル-オ-フェニルまたはフェニル-S-フェニルであり；

R₂およびR₃は、独立してHであり；

R₄は、L₃-X-L₄Gであり、ここで、

L₃は、随意であって、存在する場合、単結合、随意に置換された又は非置換のアルキル、随意に置換された又は非置換のシクロアルキル、随意に置換された又は非置換のアルケニル、随意に置換された又は非置換のアルキニルであり；

Xは、随意であって、存在する場合、単結合、-O-、-C(=O)-、-S-、-S(=O)-、-S(=O)₂-、-NH-、-NR₉-、-NHC(O)-、-C(O)NH-、-NR₉C(O)-、-C(O)NR₉-、-S(=O)₂NH-、-NHS(=O)₂-、-S(=O)₂NR₉-、-NR₉S(=O)₂-、-OC(O)NH-、-NHC(O)O-、-OC(O)NR₉-、-NR₉C(O)O-、-CH=NO-、-ON=CH-、-NR₁₀C(O)NR₁₀-、ヘテロアリール-、アリール-、-NR₁₀C(=NR₁₁)NR₁₀-、-NR₁₀C(=NR₁₁)-、-C(=NR₁₁)NR₁₀-、-OC(=NR₁₁)-、または-C(=NR₁₁)O-であり；

L₄は、随意であって、存在する場合、単結合、置換または非置換のアルキル、置換ま

10

20

30

40

50

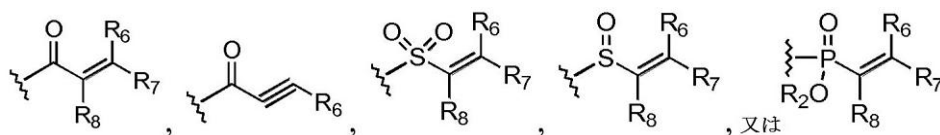
たは非置換のシクロアルキル、置換または非置換のアルケニル、置換または非置換のアルキニル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリール、置換または非置換の複素環であり；

または共に得られた L_3 、 X 、および L_4 は、窒素含有複素環を形成し；

G は、

【0033】

【化2】



10

であり、式中、

R_6 、 R_7 および R_8 は、H、ハロゲン、CN、OH、置換または非置換のアルキル、置換または非置換のヘテロアルキル、置換または非置換のシクロアルキル、置換または非置換のヘテロシクロアルキル、置換または非置換のアリール、置換または非置換のヘテロアリールの中から独立して選択され；

各 R_9 は、H、置換または非置換の低級アルキル、および置換または非置換の低級シクロアルキルの中から独立して選択され；

各 R_{10} は、独立して、H、置換または非置換の低級アルキル、または置換または非置換の低級シクロアルキルであり；または、

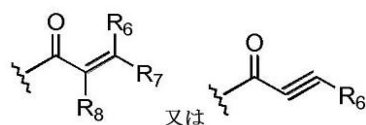
20

2つの R_{10} 基はともに、5、6、7、または8員環の複素環を形成することができ；または、

R_{10} および R_{11} はともに、5、6、7、または8員環の複素環を形成することができ；または各 R_{11} は、Hまたは置換または非置換のアルキルから独立して選択される。幾つかの実施形態では、共に得られた L_3 、 X および L_4 は、窒素含有複素環を形成する。幾つかの実施形態では、窒素含有複素環は、ピペリジン基である。幾つかの実施形態では、G は、

【0034】

【化3】



30

である。幾つかの実施形態では、式(A)の化合物は、1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル]プロプ-2-エン-1-オンである。

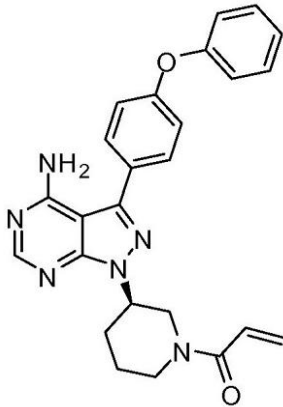
【0035】

「イブルチニブ」または「1-((R)-3-(4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン」または「1-{ (3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]ピペリジン-1-イル}プロプ-2-エン-1-オン」または「2-プロペン-1-オン, 1-[(3R)-3-[4-アミノ-3-(4-フェノキシフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル]-1-ピペリジニル-」またはイブルチニブまたは他の適切な名称は、以下の構造を有する化合物を指す：

40

【0036】

【化 4】



10

【0037】

種々様々な薬学的に許容可能な塩は、イブルチニブから形成され、次のものを含む：

脂肪族モノカルボン酸およびジカルボン酸、フェニルで置換したアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカンジオール（alkanedioic）酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族のスルホン酸、アミノ酸等を含む、および例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む、有機酸とイブルチニブとを反応させることによって形成された、酸付加塩；

20

塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などを含む無機酸とイブルチニブとを反応させることによって形成された、酸付加塩。

【0038】

イブルチニブに関連する用語「薬学的に許容可能な塩」は、イブルチニブの塩を指し、これは、投与される哺乳動物に対して著しい刺激作用を引き起こさず、生物学的活性および化合物の特性をほとんど抑制しない。

【0039】

薬学的に許容可能な塩に対する言及が、その溶媒付加形態（溶媒和物）を含むことを理解されたい。溶媒和物は、化学量または非化学量の溶媒のいずれかを含有し、水、エタノール、メタノール、メチル tert-ブチルエーテル（MTBE）、ジイソプロピルエーテル（DIPPE）、酢酸エチル、酢酸イソプロピル、イソプロピルアルコール、メチルイソブチルケトン（MIBK）、メチルエチルケトン（MEK）、アセトン、ニトロメタン、テトラヒドロフラン（THF）、ジクロロメタン（DCM）、ジオキサン、ヘプタン、トルエン、アニソール、アセトニトリルなどの、薬学的に許容可能な溶媒とともに、生産物の生成または分離のプロセスの間に形成される。一態様では、溶媒和物は、限定されないが、クラス3の溶媒を使用して形成される。溶媒のカテゴリーは、例えば、International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use（ICH），”Impurities：Guidelines for Residual Solvents，Q3C（R3），（November 2005）に定義されている。水和物は、溶媒が水であるときに形成されるか、あるいはアルコールは、溶媒がアルコールであるときに形成される。幾つかの実施形態では、イブルチニブの溶媒和物、またはその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載されるプロセスの間に好都合に調製または形成される。幾つかの実施形態では、イブルチニブの溶媒和物は、無水である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩は、非溶媒和形態で存在する。幾つかの実施形態では、イブルチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩は、非溶媒和形態で存在し、無水である。

30

40

【0040】

50

また他の実施形態では、イブルチニブ、またはその薬学的に許容可能な塩は、限定されないが、非晶相、結晶形態、粉碎された形態、およびナノ粒子形態を含む、様々な形態で調製される。幾つかの実施形態では、イブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩は、非晶質である。幾つかの実施形態では、イブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩は、非晶質であり、無水である。幾つかの実施形態では、イブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩は、結晶である。幾つかの実施形態では、イブルチニブまたはその薬学的に許容可能な塩は、結晶であり、無水である。

【0041】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、米国特許第7, 514, 444号に概説されるように調製される。

【0042】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。

【0043】

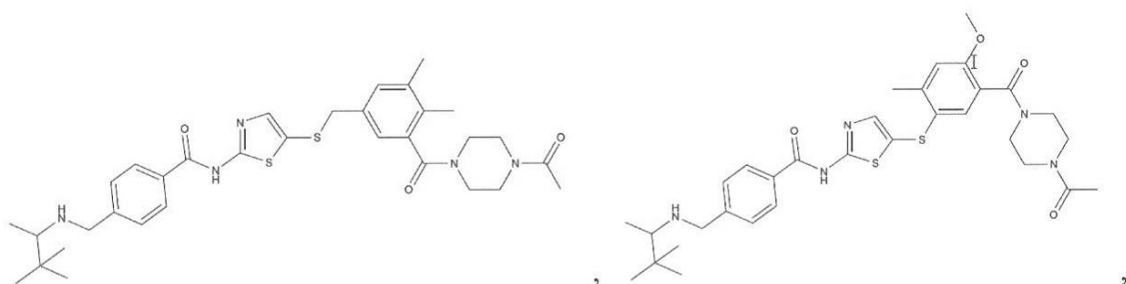
幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、4-(tert-ブチル)-N-(2-メチル-3-(4-メチル-6-(4-(モルホリン-4-カルボニル)フェニル)アミノ)-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル)フェニル)ベンズアミド (CGI-1746)；7-ベンジル-1-(3-(ピペリジン-1-イル)プロピル)-2-(4-(ピリジン-4-イル)フェニル)-1H-イミダゾ[4, 5-g]キノキサリン-6(5H)-オン (CTA-056)；(R)-N-(3-(6-(4-(1, 4-ジメチル-3-オキソピペラジン-2-イル)フェニルアミノ)-4-メチル-5-オキソ-4, 5-ジヒドロピラジン-2-イル)-2-メチルフェニル)-4, 5, 6, 7-テトラヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキサミド (GDC-0834)；6-シクロプロピル-8-フルオロ-2-(2-ヒドロキシメチル-3-{1-メチル-5-[5-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-6-オキソ-1, 6-ジヒドロ-ピリジン-3-イル}-フェニル)-2H-イソキノリン-1-オン (RN-486)；N-[5-[5-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル]スルファニル-1, 3-チアゾール-2-イル]-4-[(3, 3-ジメチルブタン-2-イルアミノ)メチル]ベンズアミド (BMS-509744、HY-11092)；またはN(5-(5-(4-アセチルピペラジン-1-カルボニル)-4-メトキシ-2-メチルフェニル)チオ)チアゾール-2-イル)-4-((3-メチルブタン-2-イル)アミノ)メチル)ベンズアミド (HY11066)；またはその薬学的に許容可能な塩である。

【0044】

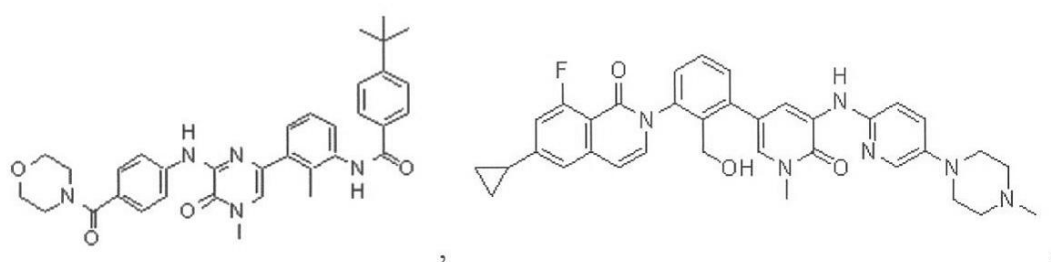
幾つかの実施形態では、B t k 阻害剤は以下であるか、またはその薬学的に許容可能な塩である：

【0045】

【化5】



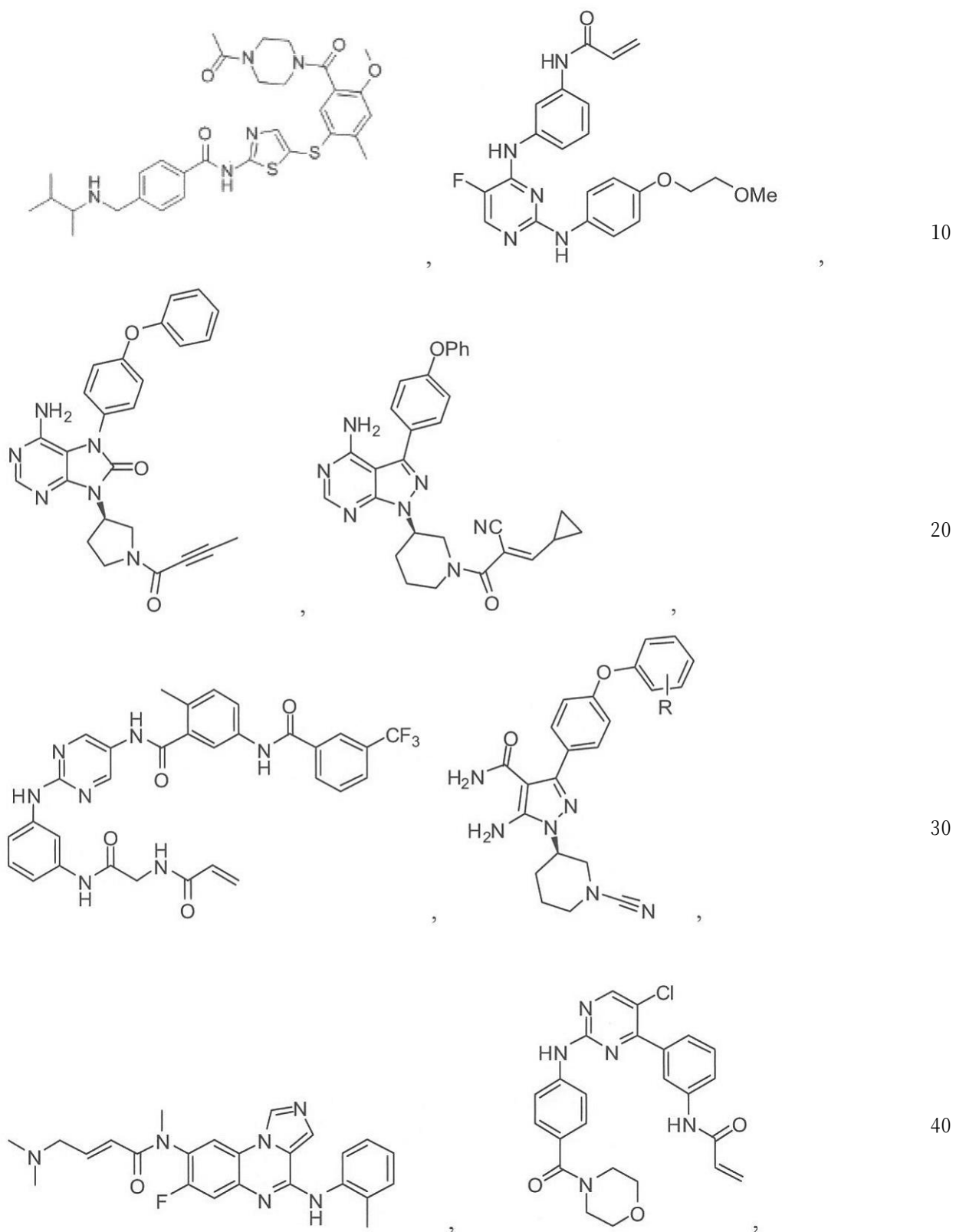
10



20

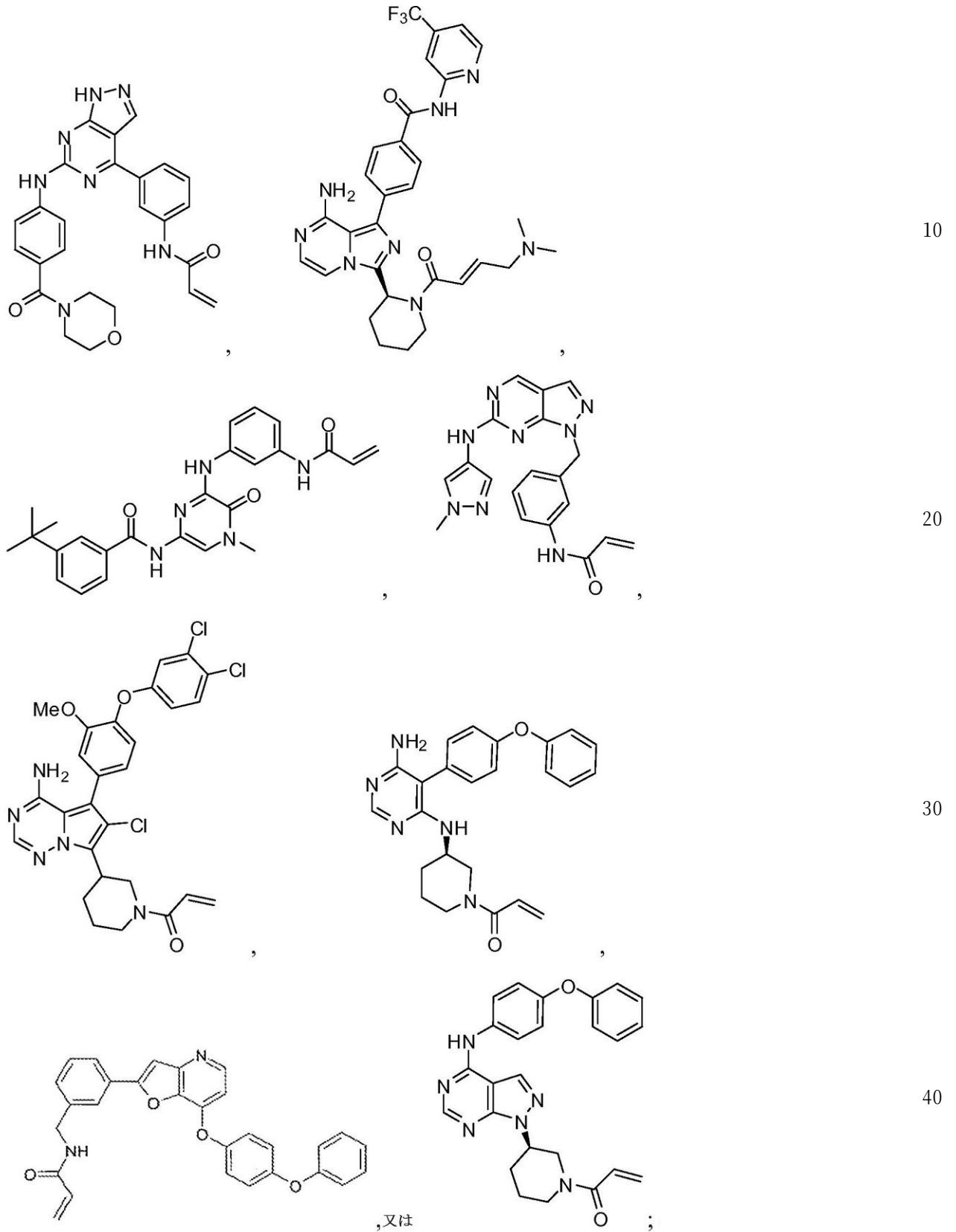
【0046】

【化 6】



【0047】

【化 7】



【0048】

追加の Tec ファミリーキナーゼ阻害剤

BTKは、キナーゼのチロシンタンパク質キナーゼ (TEC) ファミリーのメンバーである。幾つかの実施形態では、TECファミリーは、BTK、ITK、TEC、RLKおよびBMXを含む。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、BTK

10

20

30

40

50

、ITK、TEC、RLKおよびBMXのキナーゼ活性を抑制する。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、BTk阻害剤であり、これは本明細書で別に開示されている。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、ITk阻害剤である。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、TEC阻害剤である。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、RLK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TECファミリーキナーゼ阻害剤は、BMK阻害剤である。

【0049】

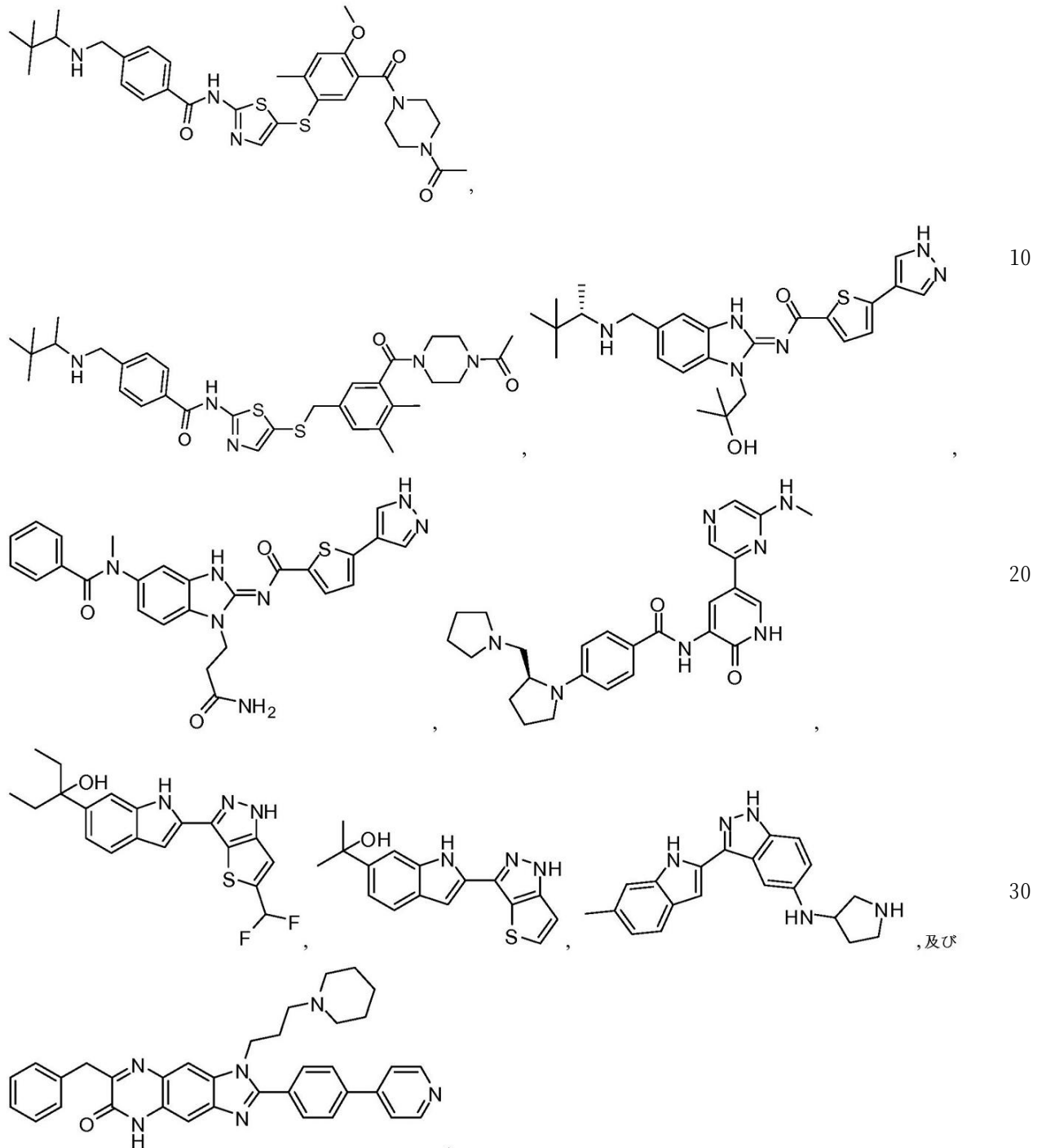
幾つかの実施形態では、ITk阻害剤は、ITkのシステイン442に共有結合する。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2002/0500071に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2005/070420に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2005/079791に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2007/076228に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2007/058832に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2004/016610に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2004/016611に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2004/016600に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2004/016615に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2005/026175に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2006/065946に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2007/027594に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2007/017455に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2008/025820に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2008/025821に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2008/025822に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2011/017219に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2011/090760に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2009/158571に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、WO2009/051822に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、US13/177657に記載されるItk阻害剤化合物であり、これは引用によってその全体が組み込まれる。

【0050】

幾つかの実施形態では、Itk阻害剤は、以下から選択される構造を有している：

【0051】

【化 8】



【0052】

免疫療法との組み合わせ

本明細書には、特定の実施形態において、TEC阻害剤および免疫療法薬を含む薬学的組み合わせが開示される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK、またはBMX阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫療法薬は、免疫チェックポイント阻害剤である。

【0053】

本明細書で使用されるように、用語「免疫チェックポイント」は、CD4およびCD8のT細胞の細胞表面上の分子の群を指す。これらの分子は、抗腫瘍免疫反応をダウンモジ

10

20

30

40

50

ュレートする (down-modulate) または阻害する「ブレーキ」として効果的に働く。免疫チェックポイント分子は、限定されないが、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、2B4、IDO1、IDO2、VISTA、CD27、CD28、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、CD80、CD86、PDL2、B7H3、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2aR、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、HAVCR2、CD276、VTCN1、CD70、およびCD160を含む。

【0054】

本明細書で使用されるような、「免疫チェックポイント阻害剤」は、免疫チェックポイント分子の活性を阻害するモジュレーターを指す。免疫チェックポイント阻害剤は、小分子阻害剤、抗体、抗体誘導体 (FabフラグメントおよびscFvsを含む)、抗体薬物複合体、アンチセンスオリゴヌクレオチド、siRNA、アプタマー、ペプチドおよび擬似ペプチドを含む。免疫チェックポイント分子の発現及び／又は活性を減少させる阻害性 (Inhibitory) 核酸も、本明細書に開示される方法で使用する事ができる。一実施形態は、標的遺伝子の発現の干渉または阻害のための小さな阻害性RNA (siRNA) である。PD-1、PD-L1およびPD-L2をコード化する核酸配列は、GENBANKR Accession Nos. NM_005018、AF344424、NP_079515、およびNP_054862に開示される。

【0055】

本明細書で別記されるように、幾つかの例では、Btk阻害剤 (例えば、イブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤は、同時に (例えば、同時に、本質的に同時に、または同じ処置プロトコル内に) または連続して同時投与される。

【0056】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤 (例えば、イブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤は、個別の剤形で同時投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤は、組み合わせさせた剤形で同時投与される。

【0057】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤 (例えば、イブルチニブ) は、Th2反応を増強しながらTh1反応を抑制するように機能する。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、被験体におけるTh2極性化したT細胞の数を減少させるように機能する。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、被験体におけるTh1極性化したT細胞の数を増加させるように機能する。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、被験体における活性化したCD8+細胞毒性T細胞の数を増加させるように機能する。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、被験体におけるTh2極性化したT細胞に対するTh1極性化したT細胞の比率を増加させるように機能する。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、被験体におけるIFN-γ発現を増加させるように機能する。

【0058】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤 (例えば、イブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤の同時投与は、イブルチニブの経口バイオアベイラビリティを増加させる。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の同時投与は、イブルチニブのCmaxを増加させる。幾つかの実施形態では、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の同時投与は、イブルチニブのAUCを増加させる。

【0059】

幾つかの実施形態では、Btk阻害剤 (例えば、イブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤の同時投与は、免疫チェックポイント阻害剤なしで投与されたイブルチニブのTmaxおよびT1/2と比較して、イブルチニブのTmaxまたはT1/2に著しい影響を与えない。

【0060】

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときの B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）の毎日の投与量は、約 10 m g 乃至約 1000 m g である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときのイブルチニブの毎日の投与量は、約 10 m g、約 11 m g、約 12 m g、約 13 m g、約 14 m g、約 15 m g、約 16 m g、約 17 m g、約 18 m g、約 19 m g、約 20 m g、約 25 m g、約 30 m g、約 35 m g、約 40 m g、約 45 m g、約 50 m g、約 55 m g、約 60 m g、約 65 m g、約 70 m g、約 75 m g、約 80 m g、約 85 m g、約 90 m g、約 95 m g、約 100 m g、約 105 m g、約 110 m g、約 115 m g、約 120 m g、約 125 m g、約 130 m g、約 135 m g、約 140 m g、約 145 m g、約 150 m g、約 155 m g、約 160 m g、約 165 m g、約 170 m g、約 175 m g、約 180 m g、約 185 m g、約 190 m g、約 195 m g、約 200 m g、約 250 m g、約 300 m g、約 350 m g、約 400 m g、約 450 m g、約 500 m g、約 550 m g、約 600 m g、約 700 m g または約 800 m g である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときのイブルチニブの毎日の投与量は、約 40 m g 乃至約 140 m g である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときのイブルチニブの毎日の投与量は、約 40 m g 乃至約 100 m g である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときのイブルチニブの毎日の投与量は、約 40 m g 乃至約 70 m g である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されたときのイブルチニブの毎日の投与量は、約 40 m g である。

10

20

【0061】

免疫チェックポイント阻害剤の任意の適切な日用量は、本明細書で開示される組成物、剤形、および方法との使用のために熟考される。免疫チェックポイント阻害剤の日用量は、複数の因子に依存し、この決定は、当業者の技術内にある。例えば、免疫チェックポイント阻害剤の日用量は、免疫チェックポイント阻害剤の強度に依存する。弱い免疫チェックポイント阻害剤は、中程度の免疫チェックポイント阻害剤より多い日用量を必要とし、中程度の免疫チェックポイント阻害剤は、強い免疫チェックポイント阻害剤より多い日用量を必要とする。

【0062】

典型的な免疫チェックポイント阻害剤

30

幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤と同時に投与され、ここで、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド 1（B 7－H 1、C D 2 7 4 としても知られる P D－L 1）、プログラム死 1（P D－1）、C T L A－4、P D－L 2（B 7－D C、C D 2 7 3）、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S（誘発性 T 細胞補助刺激分子）、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、P S（ホスファチジルセリン）、O X－4 0、S L A M、T I G H T、V I S T A、V T C N 1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、B T K 阻害剤または I T K 阻害剤である。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、B T K 阻害剤である。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、I T K 阻害剤である。

40

【0063】

幾つかの実施形態では、I T K 阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤と同時に投与され、ここで、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド 1（B 7－H 1、C D 2 7 4 としても知られる P D－L 1）、プログラム死 1（P D－1）、C T L A－4、P D－L 2（B 7－D C、C D 2 7 3）、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6

50

、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。

【0064】

幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、免疫チェックポイント阻害剤と同時投与され、ここで、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0065】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、免疫チェックポイント阻害剤と同時投与され、ここで、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、モノクローナル抗体である。

【0066】

任意の適切な免疫チェックポイント阻害剤は、本明細書で開示される組成物、剤形、および方法との使用のために熟考される。免疫チェックポイント阻害剤の選択は、複数の因子に依存し、当業者の技術内にある。例えば、考慮されるべき因子は、イブルチニブの日用量の所望の減少、免疫チェックポイント阻害剤の任意の追加の薬物相互作用、および免疫チェックポイント阻害剤が摂取され得る期間を含む。特定の例では、免疫チェックポイント阻害剤は、長期間、例えば慢性的に摂取され得る免疫チェックポイント阻害剤である。本明細書で言及されるような免疫チェックポイント阻害剤は、問題の免疫のチェックポ

イント分子が調節する免疫チェックポイント遮断シグナルを阻害する任意の薬剤を指す。免疫チェックポイント阻害剤は、限定されないが、免疫チェックポイント分子結合タンパク質、免疫チェックポイント分子に結合する抗体（またはそのフラグメントまたはその変異体）、免疫チェックポイント分子の発現をダウンレギュレートする核酸、または免疫チェックポイント分子に結合する任意の他の分子（即ち、有機小分子、擬似ペプチド、アプタマーなど）を包含することができる。

【0067】

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗体である。本発明で使用するための抗体は、限定されないが、モノクローナル抗体、合成抗体、ポリクローナル抗体、多重特異性抗体（二重特異性抗体を含む）、ヒト抗体、ヒト化抗体、キメラ抗体、一本鎖Fvs（scFv）（二重特異性scFvsを含む）、一本鎖抗体、Fabフラグメント、F(ab')フラグメント、ジスルフィド結合したFvs（sdFv）、および上記のいずれかのエピトープ結合フラグメントを含む。特に、本発明で使用するための抗体は、免疫グロブリン分子および免疫グロブリン分子の免疫学的に活性な部分、即ち、免疫チェックポイント分子に免疫特異的に結合する免疫チェックポイント分子のための結合部位を含有する分子を含む。本発明で使用するための免疫グロブリン分子は、免疫グロブリン分子の任意のタイプ（例えば、IgG、IgE、IgM、IgD、IgA、およびIgY）、クラス（例えば、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4、IgA1、およびIgA2）またはサブクラスであり得る。好ましくは、本発明で使用するための抗体は、IgG、より好ましくはIgG1である。

【0068】

本明細書で開示される方法との使用に適した免疫チェックポイント分子に対する抗体は、鳥および哺乳動物（例えばヒト、ネズミ、ロバ、ヒツジ、ウサギ、ヤギ、モルモット、ラクダ、ウマ、サメまたはニワトリ）を含む任意の動物からのものであり得る。好ましくは、抗体は、ヒトまたはヒト化のモノクローナル抗体である。本明細書で使用されるように、「ヒト」抗体は、ヒト免疫グロブリンのアミノ酸配列を有している抗体を含み、ヒト免疫グロブリンライブラリー、マウス、またはヒト遺伝子から抗体を発現する他の動物から分離された抗体を含む。

【0069】

本明細書で開示される方法との使用に適した免疫チェックポイント分子に対する抗体は、単一特異性、二重特異性、三重特異性、またはそれ以上の多重特異性であり得る。多重特異性抗体は、ポリペプチドの異なるエピトープに免疫特異的に結合し得るか、あるいは異種ポリペプチドまたは固体担体物質（solid support material）などの、ポリペプチドと異種エピトープの両方に免疫特異的に結合し得る。

【0070】

PD-L1阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1に対するヒトまたはヒト化の抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1などの、1つ以上の免疫チェックポイントタンパク質の発現または活性を減少させる。別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L1との間の相互作用を減少させる。典型的な免疫チェックポイント阻害剤は、抗体（例えば、抗PD-L1抗体）、RNAi分子（例えば、抗PD-L1 RNAi）、アンチセンス分子（例えば、抗PD-L1 アンチセンスRNA）、優性ネガティブ型タンパク質（例えば、優性ネガティブ型PD-L1タンパク質）、および小分子阻害剤を含む。抗体は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫化（deimmunized）抗体、およびIg融合タンパク質を含む。典型的な抗PD-L1抗体は、クローンEH12を含む。PD-L1に対する典型的な抗体は、GenentechのMPDL3280A（RG

7446) ; BioXcellからの抗マウスPD-L1抗体クローン10F. 9G2 (Cat # BE0101) ; Bristol-Meyer's Squibbからの抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559 ; MSB0010718C ; マウス抗PD-L1クローン29E. 2A3 ; およびAstraZenecaのMED14736、を含む。幾つかの実施形態では、抗PD-L1抗体は、以下の特許公報（引用によって本明細書に組み込まれる）のいずれかに開示される抗PD-L1抗体である：WO2013079174 ; CN101104640 ; WO2010036959 ; WO2013056716 ; WO2007005874 ; WO2010089411 ; WO2010077634 ; WO2004004771 ; WO2006133396 ; WO201309906 ; US 20140294898 ; WO2013181634またはWO2012145493。

10

【0071】

幾つかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、PD-L1発現の核酸阻害剤である。幾つかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、以下の特許公報（引用によって本明細書に組み込まれる）の1つに開示される：WO2011127180またはWO2011000841。幾つかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、ラパマイシンである。

【0072】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載されるPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

20

30

【0073】

幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、GenentechのMPDL3280A (RG7446) ; BioXcellからの抗マウスPD-L1抗体クローン10F. 9G2 (Cat # BE0101) ; Bristol-Meyer's Squibbからの抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559 ; MSB0010718C ; マウス抗PD-L1クローン29E. 2A3 ; AstraZenecaのMED14736 ; EH12 ; およびラパマイシン、から選択される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のために、GenentechのMPDL3280A (RG7446) ; BioXcellからの抗マウスPD-L1抗体クローン10F. 9G2 (Cat # BE0101) ; Br

40

50

istol-Meyer's Squibbからの抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559; MSB0010718C; マウス抗PD-L1クローン29E. 2A3; AstraZenecaのMED14736; EH12; およびラパマイシン、から選択されるPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。

【0074】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-L1阻害剤は、GenentechのMPDL3280A (RG7446); BioXcellからの抗マウスPD-L1抗体クローン10F. 9G2 (Cat # BE0101); Bristol-Meyer's Squibbからの抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559; MSB0010718C; マウス抗PD-L1クローン29E. 2A3; AstraZenecaのMED14736; EH12; およびラパマイシン、から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、GenentechのMPDL3280A (RG7446); BioXcellからの抗マウスPD-L1抗体クローン10F. 9G2 (Cat # BE0101); Bristol-Meyer's Squibbからの抗PD-L1モノクローナル抗体MDX-1105 (BMS-936559) およびBMS-935559; MSB0010718C; マウス抗PD-L1クローン29E. 2A3; AstraZenecaのMED14736; EH12; およびラパマイシン、から選択されるPD-L1阻害剤と組み合わせて投与される。

【0075】

PD-L2 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2に対するヒトまたはヒト化の抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L2などの、1つ以上の免疫のチェックポイントタンパク質の発現または活性を減少させる。他の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1とPD-L2との間の相互作用を減少させる。典型的な免疫チェックポイント阻害剤は、抗体 (例えば、抗PD-L2抗体)、RNAi分子 (例えば、抗PD-L2 RNAi)、アンチセンス分子 (例えば、抗PD-L2アンチセンスRNA)、優性ネガティブ型タンパク質 (例えば、優性ネガティブ型PD-L2タンパク質)、および小分子阻害剤を含む。抗体は、モノクローナル抗体、ヒト化抗体、脱免疫化抗体、およびIg融合タンパク質を含む。

【0076】

幾つかの実施形態では、PD-L2阻害剤は、GlaxoSmithKlineのAMP-224 (Aplimmune) である。幾つかの実施形態では、PD-L2阻害剤は、rHlgM12B7である。

【0077】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載されるPD-L2阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeuti

cs/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および FM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。

10

【0078】

幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために PD-L2 阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-L2 阻害剤は、GlaxoSmithKline の AMP-224 (Amplimmune) および rHlgM12B7 から選択される。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために、GlaxoSmithKline の AMP-224 (Amplimmune) および rHlgM12B7 から選択される PD-L2 阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0079】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために PD-L2 阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-L2 阻害剤は、GlaxoSmithKline の AMP-224 (Amplimmune) および rHlgM12B7 から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、GlaxoSmithKline の AMP-224 (Amplimmune) および rHlgM12B7 から選択される PD-L2 阻害剤と組み合わせて投与される。

【0080】

PD-1 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PDL1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 に対するヒトまたはヒト化の抗体である。例えば、米国特許第 7,029,674 号；第 6,808,710 号；または米国特許第 20050250106 号および第 20050159351 号に開示される PD-1 の生物学的活性の阻害剤（またはそのリガンド）は、本明細書で提供される方法に使用され得る。PD-1 に対する典型的な抗体は、BioXcell からの抗マウス PD-1 抗体クローン J43 (Cat # BE0033-2)；BioXcell からの抗マウス PD-1 抗体クローン RMP1-14 (Cat # BE0146)；マウス抗 PD-1 抗体クローン EH12；Merck の MK-3475 抗マウス PD-1 抗体 (Keytruda、ペンブロリズマブ、ラムブロリズマブ (lambrolizumab))；および ANB011 として知られる、AnaptysBio の抗 PD-1 抗体；抗体 MDX-1106 (ONO-4538)；Bristol-Myers Squibb のヒト IgG4 モノクローナル抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-936558、MDX1106)；AstraZeneca の AMP-514、および AMP-224；および Pidilizumab (CT-011)、CureTech Ltd を含む。

30

40

【0081】

追加の典型的な抗 PD-1 抗体およびその使用のための方法は、Goldberg et al., Blood 110 (1): 186-192 (2007), Thoms

50

on et al, Clin. Cancer Res. 13 (6): 1757-1761 (2007), および Korman et al, 国際出願番号 PCT/J P 2006/309606 (国際公開番号 WO 2006/121168 A1) によって記載され、その各々は、本明細書に引用によって明確に組み込まれる。幾つかの実施形態では、抗 PD-1 抗体は、以下の特許公報 (引用によって本明細書に組み込まれる) のいずれかに開示される抗 PD-1 抗体である: WO 014557; WO 2011110604; WO 2008156712; US 2012023752; WO 2011110621; WO 2004072286; WO 2004056875; WO 20100036959; WO 2010029434; WO 201213548; WO 2002078731; WO 2012145493; WO 2010089411; WO 2001014557; WO 2013022091; WO 2013019906; WO 2003011911; US 20140294898; および WO 2010001617。

10

【0082】

幾つかの実施形態では、PD-1 阻害剤は、WO 200914335 (引用によって本明細書に組み込まれる) に開示されるような PD-1 結合タンパク質である。

【0083】

幾つかの実施形態では、PD-1 阻害剤は、WO 2013132317 (引用によって本明細書に組み込まれる) に開示されるような PD-1 の擬似ペプチド阻害剤である。

【0084】

幾つかの実施形態では、PD-1 阻害剤は、特定の悪性腫瘍の処置のために臨床研究で試験された、抗体 MDX-1 106 (ONO-4538) に加えて、PD-L1 タンパク質、PD-L2 タンパク質、またはフラグメントである (Brahmer et al., J Clin Oncol. 2010 28 (19): 3167-75, Epub 2010 Jun 1)。他の遮断抗体は、上に議論されるように、PD-1 と PD-L1 / PD-L2 との間の相互作用の既知のドメインに基づいて、当業者によって容易に特定且つ調製され得る。例えば、PD-1 または PD-L1 / PD-L2 の IgV 領域に (またはこの領域の一部に) 対応するペプチドは、当該技術分野に既知の方法を使用して遮断抗体を発達させるための抗原としてを使用され得る。

20

【0085】

幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載される PD-1 阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤または ITK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101 / CC-101 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-263 / CC-263 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-292 / CC-292 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、AVL-291 / CC-291 (Avila Therapeutics / Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma / Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930 も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LF

30

40

50

M-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0086】

幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにPD-1阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-1阻害剤は、BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンJ43 (Cat # BE0033-2) ; BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14 (Cat # BE0146) ; マウス抗PD-1抗体クローンEH12 ; MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体 (Keytruda、ペンブロリズマブ、ラムブロリズマブ) ; およびANB011として知られる、AnaptysBioの抗PD-1抗体 ; 抗体MDX-1 106 (ONO-4538) ; Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-936558、MDX1106) ; AstraZenecaのAMP-514およびAMP-224 ; Pidilizumab (CT-011)、CureTech Ltd ; MDX-1 106 (ONO-4538) ; PdL1 ; およびPD-L2、から選択される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のために、BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンJ43 (Cat # BE0033-2) ; BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14 (Cat # BE0146) ; マウス抗PD-1抗体クローンEH12 ; MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体 (Keytruda、ペンブロリズマブ、ラムブロリズマブ) ; およびANB011として知られる、AnaptysBioの抗PD-1抗体 ; 抗体MDX-1 106 (ONO-4538) ; Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-936558、MDX1106) ; AstraZenecaのAMP-514およびAMP-224 ; Pidilizumab (CT-011)、CureTech Ltd ; MDX-1 106 (ONO-4538) ; PdL1 ; およびPD-L2、から選択されるPD-1阻害剤と組み合わせて投与される。

【0087】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにPD-1阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、PD-1阻害剤は、BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンJ43 (Cat # BE0033-2) ; BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14 (Cat # BE0146) ; マウス抗PD-1抗体クローンEH12 ; MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体 (Keytruda、ペンブロリズマブ、ラムブロリズマブ) ; およびANB011として知られる、AnaptysBioの抗PD-1抗体 ; 抗体MDX-1 106 (ONO-4538) ; Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-936558、MDX1106) ; AstraZenecaのAMP-514およびAMP-224 ; Pidilizumab (CT-011)、CureTech Ltd ; MDX-1 106 (ONO-4538) ; PdL1 ; およびPD-L2、から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンJ43 (Cat # BE0033-2) ; BioXcellからの抗マウスPD-1抗体クローンRMP1-14 (Cat # BE0146) ; マウス抗PD-1抗体クローンEH12 ; MerckのMK-3475抗マウスPD-1抗体 (Keytruda、ペンブロリズマブ、ラムブロリズマブ) ; およびANB011として知られる、AnaptysBioの抗PD-1抗体 ; 抗体MDX-1 106 (ONO-4538) ; Bristol-Myers SquibbのヒトIgG4モノクローナル抗体ニボルマブ (Opdivo (登録商標)、BMS-936558、MDX1106) ; AstraZenecaのAMP-514およびAMP-224 ; Pidilizumab (CT-011)、CureTech Ltd ; MDX-1 106 (ONO-4538) ; PdL1 ; およびPD-L2、から選択されるPD-1阻害剤と組み合わせて投与される。

【0088】

10

20

30

40

50

C T L A - 4 阻 害 剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、C T L A - 4 に対するヒトまたはヒト化の抗体である。一実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体は、抗原提示細胞上で発現された C D 8 0 (B 7 - 1) 及び／又は C D 8 6 (B 7 - 2) に対する C T L A - 4 の結合を阻止する。C T L A - 4 に対する典型的な抗体は、B r i s t o l - M y e r s S q u i b b の抗 C T L A - 4 抗体イピリムマブ (Y e r v o y (登録商標)、M D X - 0 1 0、B M S - 7 3 4 0 1 6 および M D X - 1 0 1 とし
10
ても知られる) ; M i l l i p o r e からの抗 C T L A 4 抗体、クローン 9 H 1 0 ; P f i z e r のトレメリムマブ (C P - 6 7 5、2 0 6、チシリムマブ) ; および A b c a m からの抗 C T L A 4 抗体クローン B N I 3、を含む。

【0089】

幾つかの実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体は、以下の特許公報 (引用によって本明細書に組み込まれる) のいずれかに開示される抗 C T L A - 4 抗体である: W O 2 0 0 1 0 1 4 4 2 4 ; W O 2 0 0 4 0 3 5 6 0 7 ; U S 2 0 0 5 / 0 2 0 1 9 9 4 ; E P 1 2 1 2 4 2 2 B 1 ; W O 2 0 0 3 0 8 6 4 5 9 ; W O 2 0 1 2 1 2 0 1 2 5 ; W O 2 0 0 0 0 3 7 5 0 4 ; W O 2 0 0 9 1 0 0 1 4 0 ; W O 2 0 0 6 0 9 6 4 9 ; W O 2 0 0 5 0 9 2 3 8 0 ; W O 2 0 0 7 1 2 3 7 3 7 ; W O 2 0 0 6 0 2 9 2 1 9 ; W O 2 0 1 0 0 9 7 9 5 9 7 ; W O 2 0 0 6 1 2 1 6 8 ; および W O 1 9 9 7 0 2 0 5 7 4 。追加の C T L A - 4 抗体は、米国特許第 5, 8 1 1, 0 9 7 号、第 5, 8 5 5, 8 8 7 号、第 6, 0 5 1, 2 2 7 号、および第 6, 9 8 4, 7 2 0 号; P C T 公開番号 W O 0 1 / 1 4 4 2 4 および W O 0 0 / 3 7 5 0 4 ; および米国公開番号 2 0 0 2 / 0 0 3 9 5 8 1 および 2 0 0 2 / 0 8 6 0 1 4 ; 及び／又は米国特許第 5, 9 7 7, 3 1 8 号、第 6, 6 8 2, 7 3 6 号、第 7, 1 0 9, 0 0 3 号、および第 7, 1 3 2, 2 8 1 号 (引用によって本明細書に組み込まれる)。幾つかの実施形態では、抗 C T L A - 4 抗体は、以下に開示されるものである: W O 9 8 / 4 2 7 5 2 ; 米国特許第 6, 6 8 2, 7 3 6 号および第 6, 2 0 7, 1 5 6 号; H u r w i t z e t a l, P r o c. N a t l. A c a d. S c i. U S A, 9 5 (1 7) : 1 0 0 6 7 - 1 0 0 7 1 (1 9 9 8) ; C a m a c h o e t a l, J. C l i n. O n c o l., 2 2 (1 4 5) : A b s t r a c t N o. 2 5 0 5 (2 0 0 4) (抗体 C P - 6 7 5 2 0 6) ; M o k y r e t a l, C a n c e r R e s., 5 8 : 5 3 0 1 - 5 3 0 4 (1 9 9 8) (引用によって本明細書に組み込まれる)。
20
30

【0090】

幾つかの実施形態では、C T L A - 4 阻害剤は、W O 1 9 9 6 0 4 0 9 1 5 に開示されるような C T L A - 4 リガンドである。

【0091】

幾つかの実施形態では、C T L A - 4 阻害剤は、C T L A - 4 発現の核酸阻害剤である。例えば、抗 C T L A 4 R N A i 分子は、P C T 公開番号 W O 1 9 9 9 / 0 3 2 6 1 9 および W O 2 0 0 1 / 0 2 9 0 5 8 ; 米国公開番号 2 0 0 3 / 0 0 5 1 2 6 3、2 0 0 3 / 0 0 5 5 0 2 0、2 0 0 3 / 0 0 5 6 2 3 5、2 0 0 4 / 2 6 5 8 3 9、2 0 0 5 / 0 1 0 0 9 1 3、2 0 0 6 / 0 0 2 4 7 9 8、2 0 0 8 / 0 0 5 0 3 4 2、2 0 0 8 / 0 0 8 1 3 7 3、2 0 0 8 / 0 2 4 8 5 7 6、および 2 0 0 8 / 0 5 5 4 4 3 ; 及び／又は米国特許第 6, 5 0 6, 5 5 9 号、第 7, 2 8 2, 5 6 4 号、第 7, 5 3 8, 0 9 5 号、および第 7, 5 6 0, 4 3 8 号 (引用によって本明細書に組み込まれる) においてメローと M e l l o a n d F i r e によって記載される分子の形態をとり得る。幾つかの例では、抗 C T L A 4 R N A i 分子は、欧州特許番号 E P 1 3 0 9 7 2 6 (引用によって本明細書に組み込まれる) に T u s c h l によって記載される二本鎖 R N A i 分子の形態をとる。幾つかの例では、抗 C T L A 4 R N A i 分子は、米国特許第 7, 0 5 6, 7 0 4 号
40
50

および第7, 078, 196号(引用によって本明細書に組み込まれる)にTuschlによって記載される二本鎖RNA分子の形態をとる。幾つかの実施形態では、CTLA4阻害剤は、Del 60またはM9-14 del 55などの、PCT公開番号WO 2004081021に記載されるアプタマーである。

【0092】

さらに、本発明の抗CTLA4 RNA分子は、米国特許第5, 898, 031号、第6, 107, 094号、第7, 432, 249号、および第7, 432, 250号、および欧州出願番号EP 0928290(引用によって本明細書に組み込まれる)においてCrookeによって記載されるRNA分子の形態をとり得る。

【0093】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載されるCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774(Avila Therapeutics)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(Peking University)、RN486(Hoffmann-La Roche)、HM71224(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0094】

幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、Bristol-Myers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ(Yervoy(登録商標))、MDX-010、BMS-734016およびMDX-101としても知られる)；抗CTLA4抗体(Milliporeからのクローン9H10)；Pfizerのトレメリムマブ(CP-675, 206、チシリムマブ)；Abcamからの抗CTLA4抗体クローンBNI3；Del 60；およびM9-14 del 55、から選択される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のために、Bristol-Myers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ(Yervoy(登録商標))、MDX-010、BMS-734016およびMDX-101としても知られる)；抗CTLA4抗体(Milliporeからのクローン9H10)；Pfizerのトレメリムマブ(CP-675, 206、チシリムマブ)；Abcamからの抗CTLA4抗体クローンBNI3；Del 60；およびM9-14 del 55、から選択されるCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与される。

【0095】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、CTLA-4阻害剤は、Bristol-

10

20

30

40

50

Myers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ（Yervoy（登録商標）、MDX-010、BMS-734016およびMDX-101としても知られる）；抗CTLA4抗体（Milliporeからのクローン9H10）；Pfizerのトレメリムマブ（CP-675, 206、チシリムマブ）；Abcamからの抗CTLA4抗体クローンBNI3；Del 60；およびM9-14 del 55、から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、Bristol-Myers Squibbの抗CTLA-4抗体イピリムマブ（Yervoy（登録商標）、MDX-010、BMS-734016およびMDX-101としても知られる）；抗CTLA4抗体（Milliporeからのクローン9H10）；Pfizerのトレメリムマブ（CP-675, 206、チシリムマブ）；Abcamからの抗CTLA4抗体クローンBNI3；Del 60；およびM9-14 del 55、から選択されるCTLA-4阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0096】**LAG3阻害剤**

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3（CD223）の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3に対するヒトまたはヒト化の抗体である。追加の実施形態では、LAG3に対する抗体は、LAG3の主要組織適合複合体（MHC）クラスII分子との相互作用を遮断する。LAG3に対する典型的な抗体、以下を含む：eBioscienceからの抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W（C9B7W）；LifeSpan Biosciencesからの抗Lag3抗体LS-B2237；ImmutepからのIMP321（ImmuFact）；抗Lag3抗体BMS-986016；およびLAG-3キメラ抗体A9H12。幾つかの実施形態では、抗LAG3抗体は、以下の特許公報（引用によって本明細書に組み込まれる）のいずれかに開示される抗LAG3抗体である：WO2010019570；WO2008132601；またはWO2004078928。

20

【0097】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載されるLAG3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLF

30

40

50

M-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。

【0098】

幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにLAG3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、LAG3阻害剤は、eBioscienceからの抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W(C9B7W)；LifeSpan Biosciencesからの抗Lag3抗体LS-B2237；ImmutepからのIMP321(ImmuFact)；抗Lag3抗体BMS-986016；およびLAG-3キメラ抗体A9H12、から選択される。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のために、eBioscienceからの抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W(C9B7W)；LifeSpan Biosciencesからの抗Lag3抗体LS-B2237；ImmutepからのIMP321(ImmuFact)；抗Lag3抗体BMS-986016；およびLAG-3キメラ抗体A9H12、から選択されるLAG3阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0099】

幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにLAG3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、LAG3阻害剤は、eBioscienceからの抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W(C9B7W)；LifeSpan Biosciencesからの抗Lag3抗体LS-B2237；ImmutepからのIMP321(ImmuFact)；抗Lag3抗体BMS-986016；およびLAG-3キメラ抗体A9H12、から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、eBioscienceからの抗Lag-3抗体クローンeBioC9B7W(C9B7W)；LifeSpan Biosciencesからの抗Lag3抗体LS-B2237；ImmutepからのIMP321(ImmuFact)；抗Lag3抗体BMS-986016；およびLAG-3キメラ抗体A9H12、から選択されるLAG3阻害剤と組み合わせて投与される。

20

【0100】

TIM3阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3(HAVCR2としても知られる)に対する抗体である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するモノクローナル抗体である。他の又は追加の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3に対するヒトまたはヒト化の抗体である。追加の実施形態では、TIM3に対する抗体は、TIM3のガレクチン-9(Gal9)との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、抗TIM3抗体は、以下の特許公報(引用によって本明細書に組み込まれる)のいずれかに開示される抗TIM3抗体である：WO2013006490；WO201155607；WO2011159877；またはWO200117057。別の実施形態では、TIM3阻害剤は、WO2009052623に開示されるTIM3阻害剤である。

30

【0101】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために上に及び別に記載されるTIM3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774(Avila Therapeutics)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)、CGI-

40

50

1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、癌の処置のためにTIM3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにTIM3阻害剤と組み合わせて投与される。

10

【0102】

B7-H3 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、B7-H3 に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、MGA271 である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のためにB7-H3 阻害剤（例えばMGA271）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTk阻害剤またはITk阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTk阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、癌の処置のためにTIM3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにTIM3阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、癌の処置のためにB7-H3 阻害剤（例えばMGA271）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにB7-H3 阻害剤（例えばMGA271）と組み合わせて投与される。

20

30

40

【0103】

KIR 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、KIR に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、Lirilumab (IPH2101) である。幾つかの実施形態では、KIR に対する抗体は、KIR のHLA との相互作用

50

を遮断する。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにKIR阻害剤（例えばLirilumab）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにKIR阻害剤（例えばLirilumab）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにKIR阻害剤（例えばLirilumab）と組み合わせて投与される。

【0104】

CD137阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD137（4-1BBまたはTNFRSF9としても知られる）に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ウレルマブ（urelumab）（BMS-663513 Bristol-Myers Squibb）、PF-05082566（抗4-1BB、PF-2566、Pfizer）、またはXmAb-5592（Xencor）である。一実施形態では、抗CD137抗体は、米国公開出願番号2005/0095244に開示される抗体；米国特許第7,288,638号に開示される抗体（20H4.9-IgG4 [10C7またはBMS-663513] または20H4.9-IgG1 [BMS-663031] など）；米国特許第6,887,673号に開示される抗体 [4E9またはBMS-554271] ；米国特許第7,214,493号に開示される抗体；米国特許第6,303,121号に開示される抗体；米国特許第6,569,997号に開示される抗体；米国特許第6,905,685号に開示される抗体；米国特許第6,355,476号に開示される抗体；米国特許第6,362,325号に開示される抗体 [1D8またはBMS-469492；3H3またはBMS-469497；または3E1] ；米国特許第6,974,863号に開示される抗体（53A2など）；米国特許第6,210,669号に開示される抗体（1D8、3B8、または3E1など）、である。さらなる実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、WO 2014036412に開示される免疫チェックポイント阻害剤である。別の実施形態では、CD137に対する抗体は、CD137のCD137Lとの相互作用を遮断する。

【0105】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにCD137阻害剤（例えば、ガレクチン、PF-05082566、XmAb-5592）と組み合わせて投与され

る。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにCD137阻害剤（例えば、ガレクチン、PF-05082566、XmAb-5592）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにCD137阻害剤（例えば、ガレクチン、PF-05082566、XmAb-5592）と組み合わせて投与される。

【0106】

PS阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PSに対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、バビツキシマブ (Baviximab) である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにPS阻害剤（例えばバビツキシマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) お

よび LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために PS 阻害剤（例えばバビツキシマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために PS 阻害剤（例えばバビツキシマブ）と組み合わせて投与される。

【0107】

CD52 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD52 に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、アレムツズマブである。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のために CD52 阻害剤（例えばアレムツズマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤または ITK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930 も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために CD52 阻害剤（例えばアレムツズマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために CD52 阻害剤（例えばアレムツズマブ）と組み合わせて投与される。

【0108】

CD30 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD30 に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ブレンツキシマブベドチンである。別の実施形態では、CD30 に対する抗体は、CD30 の CD30L との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のために CD30 阻害剤（例えばブレンツキシマブベドチン）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤または ITK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)

b)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにCD30阻害剤（例えばブレンツキシマブベドチン）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにCD30阻害剤（例えばブレンツキシマブベドチン）と組み合わせて投与される。

10

【0109】

CD33阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD33に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、ジェムツツマブオゾガミシンである。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにCD33阻害剤（例えばジェムツツマブオゾガミシン）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにCD33阻害剤（例えばジェムツツマブオゾガミシン）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにCD33阻害剤（例えばジェムツツマブオゾガミシン）と組み合わせて投与される。

20

30

40

【0110】

CD20阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD20に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、イブリツモマブチウクセタンである。別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、オフアツムマブである。別の実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、リツキシマブである。別の実施形態では、免

50

疫チェックポイント阻害剤は、トシツモマブである。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにCD20阻害剤（例えば、イブリツモマブチウクセタン、オフアツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにCD20阻害剤（例えば、イブリツモマブチウクセタン、オフアツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにCD20阻害剤（例えば、イブリツモマブチウクセタン、オフアツムマブ、リツキシマブ、トシツモマブ）と組み合わせて投与される。

【0111】

CD27阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CD27 (TNFRSF7としても知られる) に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CDX-1127 (Celldex Therapeutics) である。別の実施形態では、CD27に対する抗体は、CD27のCD70との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のためにCD27阻害剤（例えばCDX-1127）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、4395

74-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために CD27 阻害剤 (例えば CDX-1127) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために OX40 阻害剤 (例えば CDX-1127) と組み合わせて投与される。

【0112】

10

OX40 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、OX40 (TNFRSF4 または CD134 としても知られる) に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、抗 OX40 マウス IgG である。別の実施形態では、OX40 に対する抗体は、OX40 の OX40L との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のために OX40 阻害剤 (例えば抗 OX40 マウス IgG) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤または ITK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために OX40 阻害剤 (例えば抗 OX40 マウス IgG) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために OX40 阻害剤 (例えば抗 OX40 マウス IgG) と組み合わせて投与される。

20

30

40

【0113】

GITR 阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、グルココルチコイド誘発性腫瘍壊死因子受容体 (GITR) に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TRX518 (GITR, Inc.) である。別の実施形態では、GITR に対する抗体は、GITR の GITRL との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、癌の処置のために GITR 阻害剤 (例えば TRX518) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤または ITK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC 阻害剤は、BTK 阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-

50

101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、癌の処置のために G I T R 阻害剤 (例えば TRX 518) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために O X 4 0 阻害剤 (例えば TRX 518) と組み合わせて投与される。

10

20

【0114】

I C O S の阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、誘発性 T 細胞 C O S t i m u l a t o r (CD278 としても知られる、I C O S) に対する抗体である。一実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、M E D I 5 7 0 (MedImmune, LLC) または A M G 5 5 7 (Amgen) である。別の実施形態では、I C O S に対する抗体は、I C O S の I C O S L 及び/又は B 7 - H 2 との相互作用を遮断する。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、癌の処置のために I C O S の阻害剤 (例えば M E D I 5 7 0 または A M G 5 5 7) と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、B T K 阻害剤または I T K 阻害剤である。幾つかの実施形態では、T E C 阻害剤は、B T K 阻害剤である。幾つかの実施形態では、B T K 阻害剤は、P C I - 4 5 2 9 2、P C I - 4 5 4 6 6、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブであ

30

40

50

る。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のためにICOS阻害剤（例えばMED1570またはAMG557）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のためにOX40阻害剤（例えばMED1570またはAMG557）と組み合わせて投与される。

【0115】

追加の免疫チェックポイント阻害剤

幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、BTLA（CD272）、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤である。本明細書で別記されるように、免疫チェックポイント阻害剤は、1つ以上の結合タンパク質、免疫チェックポイント分子に結合する抗体（またはそのフラグメントまたは変異体）、免疫チェックポイント分子の発現をダウンレギュレートする核酸、または免疫チェックポイント分子に結合する任意の他の分子（即ち、有機小分子、擬似ペプチド、アプタマーなど）であり得る。幾つかの例では、BTLA（CD272）の阻害剤は、HVEMである。幾つかの例では、CD160の阻害剤は、HVEMである。幾つかの例では、2B4の阻害剤は、CD48である。幾つかの例では、LAIR1の阻害剤は、コラーゲンである。幾つかの例では、TIGHTの阻害剤は、CD112、CD113、またはCD155である。幾つかの例では、CD28の阻害剤は、CD80またはCD86である。幾つかの例では、LIGHTの阻害剤は、HVEMである。幾つかの例では、DR3の阻害剤は、TL1Aである。幾つかの例では、CD226の阻害剤は、CD155またはCD112である。幾つかの例では、CD2の阻害剤は、CD48またはCD58である。幾つかの例では、SLAMは自己阻害であり、SLAMの阻害剤はSLAMである。

【0116】

幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、癌の処置のために、BTLA（CD272）、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、癌の処置のために、BTLA（CD272）、CD160、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態では、イブルチニブは、癌の処置のために、BTLA（CD272）、CD16

10

20

30

40

50

0、2B4、LAIR1、TIGHT、LIGHT、DR3、CD226、CD2、またはSLAMに対する阻害剤と組み合わせて投与される。

【0117】

使用の方法

本明細書には、特定の実施形態において、必要としている個体において癌を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK、またはBMXの阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、組み合わせは、イブルチニブまたは免疫チェックポイント阻害剤単独の投与と比較して、相乗的治療効果を提供する。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、癌は、固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、癌は、血液の癌である。

【0118】

本明細書にはまた、幾つかの実施形態において、イブルチニブ耐性の癌を処置する方法が開示され、該方法は、a) イブルチニブ；およびb) 免疫チェックポイント阻害剤を含む治療上有効な量の組み合わせを、それを必要としている被験体に投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、組み合わせは、イブルチニブまたは免疫チェックポイント阻害剤の投与と単独で比較して、相乗効果の治療効果を提供する。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の癌は、固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の癌は、血液の癌である。

【0119】

固形腫瘍

本明細書には、特定の実施形態において、必要としている個体において固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫または癌腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、癌腫である。

【0120】

幾つかの実施形態では、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨外性骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カポジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性（myxoinflammatory）線維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫、から選択される。

【0121】

幾つかの実施形態では、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、または小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巣癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；または外陰癌、から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、または上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、脾臓癌である。幾つかの実施形態では、脾臓癌は、腺癌、または島細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、大腸癌は、腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、結腸ポリープである。幾つかの実施形態では、結腸ポリープは、家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態では、癌腫は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、膀胱癌は、移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、または腺癌である。幾つかの実施形態では、膀胱癌は、尿生殖路の癌を包含する。幾つかの実施形態では、尿生殖路の癌はまた、腎臓癌、前立腺癌、および生殖器に関連する癌を包含する。幾つかの実施形態では、癌腫は、肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、非小細胞肺癌は、腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または大細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は、小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、前立腺癌は、腺癌または小細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、卵巣癌は、上皮性卵巣癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、胆管癌である。幾つかの実施形態では、胆管癌は、近位胆管癌腫または遠位胆管癌腫である。

【0122】

幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、脾臓癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、消化器

10

20

30

40

50

癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0123】

幾つかの実施形態では、乳癌は、腺管上皮内癌（分泌管内癌）、上皮内小葉癌、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形態では、浸潤性乳癌は、サブタイプへとさらに分類される。幾つかの実施形態では、サブタイプは、腺様嚢胞癌、低級の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド）癌、乳頭状癌、管状腺癌、化生性癌、微小乳頭癌（micropapillary carcinoma）または混合癌を含む。

【0124】

幾つかの実施形態では、乳癌は、ステージ、または腫瘍細胞が胸部組織内のどこまで転移したか及び身体の他の部分に転移したかどうかによって分類される。幾つかの実施形態では、乳癌には5つのステージ、ステージ0-I Vが存在する。幾つかの実施形態では、ステージ0の乳癌は、非侵襲性乳癌を指すか、または起点部位から飛び出す（breaking out）癌細胞または異常な非癌性細胞の証拠がないことを指す。幾つかの実施形態では、ステージIの乳癌は、癌細胞が周辺組織に侵入した、侵襲性乳癌を指す。幾つかの実施形態では、ステージIは、ステージI AおよびI Bに下位分類され、ステージI Aは、癌細胞の転移のない2 cmまでの腫瘍の測定を記載している。ステージI Bは、胸部に腫瘍がないことを記載しているが、リンパ節内に0.2 mm乃至2 mmの癌細胞の小塊を有している。幾つかの実施形態では、ステージIIの乳癌は、ステージII AおよびII Bへとさらに細分化される。幾つかの実施形態では、ステージII Aは、胸部のみに2 cm乃至5 cmの腫瘍があるか、または胸部に腫瘍はないが腋窩リンパ節に2 mm乃至2 cmの癌を有していることを記載している。幾つかの実施形態では、ステージII Bは、胸部のみに5 cmより大きな腫瘍があるか、または胸部に2 cm乃至5 cmの腫瘍を有し、腋窩リンパ節に0.2 mm乃至2 mmの小さな腫瘍があることを記載している。幾つかの実施形態では、ステージIIIの乳癌は、ステージIII A、III B、およびIII Cへとさらに細分化される。幾つかの実施形態では、ステージIII Aは、4-9の腋窩リンパ節に小さな腫瘍または腋窩リンパ節に0.2 mm-2 mmのサイズの小さな腫瘍を有して、胸部に腫瘍または5 cmを超える腫瘍がないことを記載している。幾つかの実施形態では、ステージIII Bは、腫脹または潰瘍を引き起こす胸部の胸壁または皮膚へと転移する腫瘍を有し、9つまでの腋窩リンパ節に腫瘍が存在していることを記載している。幾つかの実施形態では、炎症性乳癌も、ステージIII Bと考えられる。幾つかの実施形態では、ステージIII Cは、10以上の腋窩リンパ節に腫瘍を有して、胸部の腫瘍または胸壁または胸部の皮膚へと転移する腫瘍がないことを記載している。幾つかの実施形態では、ステージIVの乳癌は、リンパ節および身体の他の部分に転移した侵襲性乳癌を指す。

【0125】

幾つかの実施形態では、結腸癌は、大腸癌である。本明細書で使用されるように及びその全体にわたって、結腸癌は、大腸癌と交換可能に使用される。幾つかの実施形態では、大腸（結腸）癌は、直腸癌を指す。幾つかの実施形態では、結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、または扁平上皮癌である。幾つかの実施形態では、腺癌は、粘液性腺癌または印環細胞腺癌である。

【0126】

幾つかの実施形態では、結腸癌は、ステージ、または癌が結腸および直腸の壁を通過どこまで転移したかによって分類される。幾つかの実施形態では、結腸癌には5つのステージ、ステージ0-I Vが存在する。幾つかの実施形態では、ステージ0の結腸癌は、癌のまさに初期段階を指す。幾つかの実施形態では、ステージIの結腸癌は、癌が結腸の最も内側を構成する層を越えて第2および第3の層へと転移したときを指し、これは結腸の内壁も包含する。幾つかの実施形態では、ステージIIの結腸癌は、腫瘍が筋肉壁を通過して拡張したが、リンパ節にはまだ転移していないときを指す。幾つかの実施形態では、ステージIIIの結腸癌は、腫瘍が結腸を1つ以上のリンパ節へと転移させたときを指す。幾つかの実施形態では、ステージIVの結腸癌は、腫瘍が身体他の部位に転移したときを指す。幾つかの実施形態では、ステージ0およびステージIとして分類される、直腸癌の2つのステージがある。幾つかの実施形態では、ステージ0の直腸癌は、腫瘍が直腸の内側の層にのみに位置するときを指す。幾つかの実施形態では、ステージIは、腫瘍が、直腸の内側の層を通過して進行したが、筋肉壁をまだ通り過ぎていないときを指す。

10

【0127】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK、またはBMXの阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸 (結腸) 癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、大腸 (結腸) 癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、骨肉腫である。

20

30

40

幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

50

【0128】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、尿生殖路の癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0129】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharma

ceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LF M-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸 (結腸) 癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、大腸 (結腸) 癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0130】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、

TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

10

【0131】

幾つかの実施形態では、必要としている個体においてイブルチニブ耐性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTGN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、尿生殖路の癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、イブルチニブ耐性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、イ

20

30

40

50

ブルチニブ耐性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0132】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hamm Pharmaceuticals Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0133】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、ま

10

20

30

40

50

たはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0134】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において結腸癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hannmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0135】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において結腸癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD

28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

10

【0136】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において肺癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hami Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

20

30

40

【0137】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において肺癌を処置する方法が開示され、

50

該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0138】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において前立腺癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-

10

20

30

40

50

4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0139】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において前立腺癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0140】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hami Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (

10

20

30

40

50

コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0141】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において肝癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0142】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において卵巣癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774(Avila Therapeutics)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560(CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123(Peking University)、RN486(Hoffmann-La Roche)、HM71224(Hanmi Pharmaceutical Company Limited)およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA

10

20

30

40

50

−4、PD−L2（B7−DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX−40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD−L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD−1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA−4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

10

【0143】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において卵巣癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死−リガンド1（B7−H1、CD274としても知られるPD−L1）、プログラム死1（PD−1）、CTLA−4、PD−L2（B7−DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX−40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD−L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD−1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA−4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

20

30

【0144】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI−45292、PCI−45466、AVL−101/CC−101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL−263/CC−263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL−292/CC−292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL−291/CC−291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS−488516（Bristol−Myers Squibb）、BMS−509744（Bristol−Myers Squibb）、CGI−1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI−560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA−056、GDC−0834（Genentech）、HY−11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574−61−5、AG−F−54930も）、ONO−4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO−WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS−123（Peking Univers

40

50

ity)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hannmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

10

【0145】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

20

30

【0146】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において近位または遠位の胆管癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056

40

50

、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

10

20

【0147】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において近位または遠位の胆管癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

30

40

【0148】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において黒色腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutic

50

s/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LF M-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0149】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において黒色腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0150】

幾つかの実施形態では、癌は、未処置の癌である。幾つかの例では、未処置の癌は、例えば、TEC阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は本明細書で別に開示される追加の治療剤などによる治療によって処置されていない癌である。幾つかの実施形態で

は、未処置の癌は、固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、未処置の固形腫瘍は、膀胱、乳癌、結腸癌、膵臓癌、肺癌、前立腺癌、卵巣癌、近位または遠位の胆管癌、または黒色腫などの、固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、必要としている個体において未処置の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Science)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0151】

再発性または難治性の固形腫瘍

幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、再発性または難治性の固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肉腫または癌腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、癌腫である。幾つかの実施形態では、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨外性骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カポジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫 (MFH)；骨の悪性線維性組織球腫 (MFH)；悪

性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性線維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫、から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、または小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巢癌；脾臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；腔癌；または外陰癌、から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、又は上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は脾臓癌である。幾つかの実施形態では、脾臓癌は腺癌又は島細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌は大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、結腸直腸癌は腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は結腸ポリープである。幾つかの実施形態では、結腸ポリープは家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態では、癌腫は膀胱癌である。幾つかの実施形態では、膀胱癌は移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、又は腺癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、非小細胞肺癌は腺癌、扁平上皮細胞肺癌、又は大細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は前立腺癌である。幾つかの実施形態では、前立腺癌は腺癌又は小細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は卵巢癌である。幾つかの実施形態では、卵巢癌は上皮性卵巢癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は胆管癌である。幾つかの実施形態では、胆管癌は近位胆管癌腫又は末梢胆管癌腫である。

10

20

【0152】

幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巢癌、脾癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、卵巢癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

30

40

【0153】

幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、再発性または難治性の乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の乳癌は、腺管上皮内癌（分泌管内癌）、上皮内小葉癌、浸潤性腺管癌、浸潤性小葉癌、炎症性乳癌、トリプルネガティブ乳癌、乳頭のパジェット病、葉状腫瘍、血管肉腫または浸潤性乳癌である。幾つかの実施形

50

態では、浸潤性乳癌は、サブタイプへとさらに分類される。幾つかの実施形態では、サブタイプは、腺様嚢胞癌、低級の腺扁平上皮癌、髄様癌、粘液性（またはコロイド）癌、乳頭状癌、管状腺癌、化生性癌、微小乳頭癌または混合癌を含む。

【0154】

幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、再発性または難治性の結腸癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の結腸癌は、腺癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍、原発性結腸直腸リンパ腫、平滑筋肉腫、黒色腫、扁平上皮癌、粘液性腺癌、または印環細胞癌である。

【0155】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、個体は、再発したか、または難治性の固形腫瘍を進行させた。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK、またはBMX阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、睪癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0156】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、腭癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0157】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I78

91、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTk阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、

CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0158】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAV

CR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、10
 消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または20
 難治性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性の固形腫瘍は、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍である。

【0159】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、近位または遠位の胆管癌、および神経芽40
 50

細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、消化器癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、近位または遠位の胆管癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、胞状軟部肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0160】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891)、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジ

ルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0161】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0162】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の結腸癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、

10

20

30

40

50

2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

10

【0163】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の結腸癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

20

30

【0164】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の肺癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK417891）、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM7

40

50

1224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

10

【0165】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の肺癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

20

30

【0166】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の前立腺癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I78

40

50

91、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0167】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の前立腺癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0168】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Av

ila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891)、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

【0169】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の肺癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3 の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3 の阻害剤である。

【0170】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の卵巣癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Thera

10

20

30

40

50

peutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I789 10
1、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、20
2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。 30

【0171】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の卵巣癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。 40
50

【0172】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0173】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の膀胱癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、

免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0174】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の近位または遠位の胆管癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Science)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTGN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0175】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の近位または遠位の胆管癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80

10

20

30

40

50

、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

10

【0176】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の黒色腫を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CGI-560（CGI Pharma/Gilead Sciences）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

20

30

40

【0177】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において再発性または難治性の黒色腫を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組

50

み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0178】

転移性の固形腫瘍

幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、転移性の固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、肉腫または癌腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、肉腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、癌腫である。幾つかの実施形態では、肉腫は、胞巣状横紋筋肉腫；胞状軟部肉種；エナメル上皮腫；血管肉腫；軟骨肉腫；脊索腫；軟組織の明細胞肉腫；脱分化脂肪肉腫；類腱腫；線維形成性小円形細胞腫瘍；胎児性横紋筋肉腫；類上皮線維肉腫；類上皮血管内皮腫；類上皮肉腫；感覚神経芽腫；ユーイング肉腫；腎外ラブドイド腫瘍；骨格外粘液様軟骨肉腫；骨外性骨肉腫；線維肉腫；巨細胞腫；血管周囲細胞腫；乳児線維肉腫；炎症性筋線維芽細胞性腫瘍；カボジ肉腫；骨の平滑筋肉腫；脂肪肉腫；骨の脂肪肉腫；悪性線維性組織球腫（MFH）；骨の悪性線維性組織球腫（MFH）；悪性間葉腫；悪性末梢神経鞘腫；間充織軟骨肉腫；粘液線維肉腫；脂肪肉腫；粘液炎症性線維芽細胞肉腫；血管周囲の類上皮細胞分化を伴う新生物；骨肉腫；傍骨性骨肉腫；血管周囲の類細胞分化を伴う新生物；骨膜骨肉腫；多形成脂肪肉腫；多形型横紋筋肉腫；PNET／骨格外ユーイング腫瘍；横紋筋肉腫；円形細胞脂肪肉腫；小細胞骨肉腫；単発性線維性腫瘍；滑膜肉腫；血管拡張性骨肉腫、から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、腺癌、扁平上皮癌、腺扁平上皮癌、退形成癌、大細胞癌、または小細胞癌から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、肛門癌；虫垂癌；胆管癌（即ち、肝内胆管癌）；膀胱癌；乳癌；子宮頸癌；結腸癌；原発不明の癌（CUP）；食道癌；眼癌；卵管癌；消化器癌；腎臓癌；肝臓癌；肺癌；髄芽細胞腫；黒色腫；口腔癌；卵巣癌；膵臓癌；甲状腺傍疾患；陰茎癌；下垂体腫瘍；前立腺癌；直腸癌；皮膚癌；胃癌；精巣癌；咽喉癌；甲状腺癌；子宮癌；陰癌；または外陰癌、から選択される。幾つかの実施形態では、癌腫は、乳癌である。幾つかの実施形態では、乳癌は、浸潤性腺管癌、腺管上皮内癌、浸潤性小葉癌、または上皮内小葉癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、膵臓癌である。幾つかの実施形態では、膵臓癌は、腺癌、または島細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、大腸（結腸）癌である。幾つかの実施形態では、大腸癌は、腺癌である。幾つかの実施形態では、固形腫瘍は、結腸ポリープである。幾つかの実施形態では、結腸ポリープは、家族性腺腫性ポリポーシスに関連する。幾つかの実施形態では、癌腫は、膀胱癌である。幾つかの実施形態では、膀胱癌は、移行細胞膀胱癌、扁平上皮細胞膀胱癌、または腺癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は、非小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、非小細胞肺癌は、腺癌、扁平上皮細胞肺癌、または大細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、肺癌は、小細胞肺癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、前立腺癌は、腺癌または小細胞癌である。幾つかの実施形態では、癌腫は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、卵巣癌は、上皮性卵巣癌である。幾つかの実施形

10

20

30

40

50

態では、癌腫は、胆管癌である。幾つかの実施形態では、胆管癌は、近位胆管癌腫または末梢胆管癌腫である。

【0179】

幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、肺癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、卵巣癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、前立腺癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、尿生殖路の癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、骨肉腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、平滑筋肉腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、悪性線維性組織球腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、胞状軟部肉種である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、ユーイング骨肉腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、黒色腫である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、頭頸部癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、腎臓癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、大腸癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、膵癌である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、神経芽細胞腫である。

【0180】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK、またはBMXの阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤またはITK阻害剤である。幾つかの実施形態では、TEC阻害剤は、BTK阻害剤である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（カラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。

【0181】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、C

D160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。

10

【0182】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前

20

30

40

50

立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。

【0183】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。

【0184】

幾つかの実施形態では、転移性の固形腫瘍は、イブルチニブ耐性の固形腫瘍である。幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、転移性のイブルチニブ耐性の固形腫瘍は、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、尿生殖路の癌、骨肉腫、平滑筋肉腫、悪性線維性組織球腫、胞状軟部肉種、ユーイング骨肉腫、黒色腫、頭頸部癌、腎臓癌、大腸癌、膵癌、および神経芽細胞腫から選択される。

【0185】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI

10

20

30

40

50

-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CGI-560 (CGI Pharma/Gilead Sciences)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930も)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。幾つかの実施形態では、BTK 阻害剤は、イブルチニブである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、TIM3の阻害剤である。

【0186】

幾つかの実施形態では、必要としている個体において転移性の乳癌を処置する方法が開示され、該方法は、イブルチニブおよび免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、PD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害剤は、LAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態では、免疫チェックポイント阻害

10

20

30

40

50

剤は、TIM3の阻害剤である。

【0187】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の結腸癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (macrophage receptor with collagenous structure コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0188】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の肺癌を処置する方法が本明細書で開示される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb) 774、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子

)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40およびS L A M、T I G H T、V I S T A、V T C N 1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-L 1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はC T L A-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はL A G 3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はT I M 3の阻害剤である。

【0189】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の肺癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるP D-L 1)、プログラム死1 (P D-1)、C T L A-4、P D-L 2 (B7-DC、CD273)、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘発性T細胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40およびS L A M、T I G H T、V I S T A、V T C N 1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-L 1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はC T L A-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はL A G 3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はT I M 3の阻害剤である。

【0190】

いくつかの実施形態において、B T K阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示される。幾つかの実施形態において、B t k阻害剤は、P C I-45292、P C I-45466、A V L-101/CC-101 (A v i l a T h e r a p e u t i c s/C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、A V L-263/CC-263 (A v i l a T h e r a p e u t i c s/C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、A V L-292/CC-292 (A v i l a T h e r a p e u t i c s/C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、A V L-291/CC-291 (A v i l a T h e r a p e u t i c s/C e l g e n e C o r p o r a t i o n)、C N X (A v i l a T h e r a p e u t i c s)、B M S-488516 (B r i s t o l-M y e r s S q u i b b)、B M S-509744 (B r i s t o l-M y e r s S q u i b b)、C G I-1746 (C G I P H A R M A/G I L E A D S C I E N C E S)、C G I-560 (C G I P H A R M A/G I L E A D S C I E N C E S)、C T A-056、G D C-0834 (G e n e n t e c h)、H Y-11066 (同じく、C T K 4 I 7 8 9 1、H M S 3 2 6 5 G 2 1、H M S 3 2 6 5 G 2 2、H M S 3 2 6 5 H 2 1、H M S 3 2 6 5 H 2 2、4 3 9 5 7 4-61-5、A G-F-54930)、O N O-4059 (O n o P h a r m a c e u t i c a l C o., L t d.), O N O-W G 3 7 (O n o P h a r m a c e u t i c a l C o., L t d.), P L S-123 (P e k i n g U n i v e r s i t y)、R N 4 8 6 (H o f f m a n n-L a R o c h e)、H M 7 1 2 2 4 (H a n m i P h a r m a c e u t i c a l C o m p a n y L i m i t e d) および L F M-A 1 3 である。いくつかの実施形態において、B T K阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるP D-

10

20

30

40

50

L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

【0191】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の前立腺癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

30

【0192】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の膵臓癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291(Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX(Avila Therapeutics)、BMS-488516(Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744(Bristol-Myers Squibb)774、CGI-1746(CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560(CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834(Genentech)、HY-11066(同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37(Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-

40

50

123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

10

【0193】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の膵臓癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40 および SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

20

30

【0194】

いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の卵巣癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)

40

50

)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0195】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の卵巣癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0196】

いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の膀胱癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avil

10

20

30

40

50

a Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avisa Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

【0197】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の膀胱癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

【0198】

いくつかの実施形態において、転移性の近位の癌または BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において末梢胆管癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk

10

20

30

40

50

阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

【0199】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含むそれを必要とする個体の中で転移性の近位または遠位の胆管癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1) およびプログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である

10

20

30

40

50

。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。
 。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0200】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の黒色腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0201】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性黒色腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR

、L A I R 1、L I G H T、M A R C O（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、P S（ホスファチジルセリン）、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、V T C N 1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はP D-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はC T L A-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はL A G 3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はT I M 3の阻害剤である。

【0202】

＜血液の癌＞

10

特定の実施形態において、T E C阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において血液の癌を治療する方法がここに開示される。いくつかの実施形態において、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。

【0203】

いくつかの実施形態において、血液の癌はT細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、T細胞悪性腫瘍は、非特定型末梢T細胞リンパ腫（p e r i p h e r a l T - c e l l l y m p h o m a n o t o t h e r w i s e s p e c i f i e d）（P T C L-N O S）、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（A T L L）、芽球性NK細胞リンパ腫、腸疾患型T細胞リンパ腫、肝脾（h e m a t o s p l e n i c）ガンマ-デルタT細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、鼻型NK／T細胞リンパ腫、又は治療関連T細胞リンパ腫である。

20

【0204】

いくつかの実施形態において、血液の癌はB細胞増殖性疾患である。いくつかの実施形態において、癌は、慢性リンパ球性白血病（C L L）、小リンパ球性リンパ腫（S L L）、高リスクC L Lまたは非C L L／S L Lリンパ腫である。いくつかの実施形態において、癌は、濾胞性リンパ腫（F L）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（D L B C L）、マンツル細胞リンパ腫（M C L）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（P M B L）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、D L B C Lは次のサブタイプにさらに分けられる：活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（A B C-D L B C L）、胚中心びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（G C B D L B C L）およびダブルヒット（D H）D L B C L。いくつかの実施形態において、A B C-D L B C LはC D 7 9 B突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、A B C-D L B C LはC D 7 9 A突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、A B C-D L B C Lは、M y D 8 8、A 2 0の突然変異、またはそれらの組み合わせを特徴とする。幾つかの実施形態において、癌は、急性もしくは慢性骨髄性（或いは脊髄性）の白血病、骨髄異形成症候群、又は急性リンパ性白血病である。

30

40

【0205】

いくつかの実施形態において、癌はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（D L B C L）である。いくつかの実施形態において、癌は活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（A B C-D L B C L）である。いくつかの実施形態において、癌は濾胞性リンパ腫（F L）である。いくつかの実施形態において、癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、癌は慢性リンパ球性白血病（C L L）である。いくつかの実施形態において、癌は小リンパ球性リンパ腫（S L L）である。

【0206】

50

いくつかの実施形態において、癌は非CLL／SLLリンパ腫である。いくつかの実施形態において、癌は高リスクCLLまたは高リスクSLLである。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLKまたはBMX阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤またはITK阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔のB細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、血液の癌はCLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0207】

いくつかの実施形態において、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR

2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔のB細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔の（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内の大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、血液の癌はCLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0208】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイン

10

20

30

40

50

ト阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔の（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内の大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、血液の癌はCLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0209】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態に

において、血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、血液の癌はCLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0210】

いくつかの実施形態において、血液の癌はイブルチニブ耐性の血液の癌である。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてイブルチニブ耐性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はCLLで

10

20

30

40

50

ある。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0211】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0212】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログ

10

20

30

40

50

ラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

【0213】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

30

40

50

【0214】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

【0215】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてマントル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。

20

30

40

50

いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0216】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてマントル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0217】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてDLBCLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、

10

20

30

40

50

BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCLは、ABC-DLBCL、GCB-DLBCLまたはDH-DLBCLである。

10

【0218】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてDLBCLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCLはABC-DLBCL、GCB-DLBCLまたはDH-DLBCLである。

20

30

【0219】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてヴァルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61

40

50

－5、AG－F－54930）、ONO－4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO－WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS－123（Peking University）、RN486（Hoffmann－La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM－A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死－リガンド1（B7－H1、CD274としても知られるPD－L1）、プログラム死1（PD－1）、CTLA－4、PD－L2（B7－DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX－40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD－L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD－1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA－4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

20

【0220】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体においてヴァルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死－リガンド1（B7－H1、CD274としても知られるPD－L1）、プログラム死1（PD－1）、CTLA－4、PD－L2（B7－DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX－40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD－L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD－1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA－4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

30

40

【0221】

いくつかの実施形態において、癌は未処置の癌である。いくつかの実施例において、未処置の癌とは、たとえばTEC阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は、本明細書の他のところで開示した付加的な治療薬による治療法によって処置されていない癌である。いくつかの実施形態において、未処置の癌は血液の癌である。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において未処置の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死－リガンド1（B7－H1、CD274としても知られるPD－L1）、プログラム死1（PD－1）、CTLA－4、PD－L2（B7－DC、CD273）、LAG3、TIM

50

3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の血液の癌はB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はCLLである。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はSLLである。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はDLBCLである。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はFLである。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、未処置血液の癌はバーキットリンパ腫である。

【0222】

<再発性又は難治性の血液の癌>

いくつかの実施形態において、血液の癌は再発性または難治性の血液の癌である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。

【0223】

いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌はT細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のT細胞悪性腫瘍は、非特定末梢性T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞性リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、芽球性NK細胞リンパ腫、腸疾患タイプT細胞性リンパ腫、肝脾ガンマ・デルタT細胞性リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、鼻型NK／T細胞性リンパ腫または治療関連T細胞性リンパ腫。

【0224】

いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌はB細胞増殖性疾患である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の癌は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLLまたは非CLL/SLLリンパ腫である。いくつかの実施形態において、癌は、濾胞性リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンスト

10

20

30

40

50

レーママクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性の縦隔B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾臓性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のDLBCLは、次のサブタイプにさらに分割される：活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、胚中心びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（GCB-DLBCL）、およびダブルヒット（DH）DLBCL。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLはCD79B突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLはCD79A突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLは、MyD88、A20の突然変異、またはそれらの組み合わせを特徴とする。いくつかの実施形態において、癌は、急性もしくは慢性の骨髄性（または脊髄性）白血病、骨髄異形成症候群または急性リンパ芽球性白血病である。

【0225】

いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性のびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）である。いくつかの実施形態において、癌は、再発性または難治性の活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の慢性リンパ球性白血病（CLL）である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の非CLL/SLLリンパ腫である。いくつかの実施形態において、癌は再発性または難治性の高リスクCLLまたは高リスクSLLである。

【0226】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、個体は、既存の治療法に対する難治性の血液の癌を再発したか、または進行させた。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLKまたはBMX阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤またはITK阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は、白血病、リ

10

20

30

40

50

ンパ腫、骨髓腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髓腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性の大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髓腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のCLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のSLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のFLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性の多発性骨髓腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。

10

20

【0227】

いくつかの実施形態において、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7ーH1、CD274としても知られるPDーL1）、プログラム死1（PDー1）、CTLAー4、PDーL2（B7ーDC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OXー40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPDーL1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPDー1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLAー4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髓腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髓腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔

30

40

50

のB細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のCLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のSLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のFLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。

【0228】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AGF-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の

10

20

30

40

50

阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラスマ細胞骨髄腫、プラスマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のCLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のSLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のFLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。

【0229】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレ

10

20

30

40

50

ムマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、原発性縦隔のB細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のCLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のSLCである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のDLBCである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のFLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のバーキットリンパ腫である。

10

【0230】

いくつかの実施形態において、再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌である。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（カラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、イブルチニブ耐性の再発性または難治性の血液の癌は再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBC）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内の大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性

20

30

40

50

または難治性のCLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のSLLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のFLである。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、再発性または難治性のイブルチニブ耐性の血液の癌は再発性または難治性のパーキッツリンパ腫である。

10

【0231】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

30

40

【0232】

50

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0233】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤

10

20

30

40

50

である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0234】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0235】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のマンツル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK4I7891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、C

10

20

30

40

50

D40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

【0236】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のマントル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

30

【0237】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のDLBCLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（H

40

50

offmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCL は ABC-DLBCL、GCB-DLBCL または DH-DLBCL である。

10

【0238】

20

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性の DLBCL を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCL は ABC-DLBCL、GCB-DLBCL または DH-DLBCL である。

30

【0239】

40

いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk 阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therape

50

utics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

【0240】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において再発性または難治性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

【0241】

< 転移性の血液の癌 >

いくつかの実施形態において、血液の癌は転移性の血液の癌である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホ

10

20

30

40

50

ジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。

【0242】

いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌はT細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、T細胞悪性腫瘍は、非特定型末梢T細胞リンパ腫（PTCL-NOS）、未分化大細胞リンパ腫、血管免疫芽細胞リンパ腫、悪性皮膚T細胞リンパ腫、成人T細胞白血病／リンパ腫（ATLL）、芽球性NK細胞リンパ腫、腸疾患型T細胞リンパ腫、肝脾ガンマーデルタT細胞リンパ腫、リンパ芽球性リンパ腫、鼻型NK／T細胞リンパ腫、又は治療関連T細胞リンパ腫である。

【0243】

いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌はB細胞増殖性疾患である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLLまたは非CLL／SLLリンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、DLBCLは、次のサブタイプにさらに分割される：活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）、胚中心びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（GCB-DLBCL）、およびダブルヒット（DH）DLBCL。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLはCD79B突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLはCD79A突然変異を特徴とする。いくつかの実施形態において、ABC-DLBCLは、MyD88、A20の突然変異、またはそれらの組み合わせを特徴とする。いくつかの実施形態において、癌は、急性か慢性の骨髄性（myelogenous または myeloid）白血病、骨髄異形成症候群または急性リンパ芽球性白血病である。

【0244】

いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌はびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は活性化B細胞びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（ABC-DLBCL）である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は濾胞性リンパ腫（FL）である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は慢性リンパ球性白血病（CLL）である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は小リンパ球性リンパ腫（SLL）である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は非CLL／SLLリンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は高リスクCLLまたは高リスクSLLである。

【0245】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLKまたはBMX阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤またはITK阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD

10

20

30

40

50

27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のCLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のSLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のFLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のバーキットリンパ腫である。

【0246】

いくつかの実施形態において、ITK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ

腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL／SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のCLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のSLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のマントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のFLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のバーキットリンパ腫である。

【0247】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101／CC-101（Avila Therapeutics／Celgene Corporation）、AVL-263／CC-263（Avila Therapeutics／Celgene Corporation）、AVL-292／CC-292（Avila Therapeutics／Celgene Corporation）、AVL-291／CC-291（Avila Therapeutics／Celgene Corporation）、CNX-774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA／GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA／GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIG

HT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のCLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のSLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のFLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のバーキットリンパ腫である。

【0248】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）

10

20

30

40

50

、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のCLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のSLLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のマンツル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のFLである。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌は転移性のバーキットリンパ腫である。

10

【0249】

いくつかの実施形態において、転移性の血液の癌はイブルチニブ耐性の血液の癌である。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX40、SLAM、LIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は、白血病、リンパ腫、骨髄腫、非ホジキンリンパ腫、ホジキンリンパ腫、T細胞悪性腫瘍またはB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のB細胞悪性腫瘍である。いくつかの実施形態において、転移性のB細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、高リスクCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞性リンパ腫（DLBCL）、マンツル細胞リンパ腫（MCL）、ヴァルデンストレームマクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、プラズマ細胞骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫またはリンパ腫様肉芽腫症である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のCLLである。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のSLLである。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のDLBCLである。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のマ

20

30

40

50

ントル細胞リンパ腫である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のFLである。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のヴァルデンストレームマクログロブリン血症である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性の多発性骨髄腫である。いくつかの実施形態において、転移性のイブルチニブ耐性の血液の癌は転移性のバーキットリンパ腫である。

【0250】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCE S)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0251】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のCLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、

10

20

30

40

50

CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

10

【0252】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffmann-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

30

40

【0253】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合

50

わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のSLLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0254】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のマントル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-263/CC-263 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-292/CC-292 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、AVL-291/CC-291 (Avila Therapeutics/Celgene Corporation)、CNX 774 (Avila Therapeutics)、BMS-488516 (Bristol-Myers Squibb)、BMS-509744 (Bristol-Myers Squibb)、CGI-1746 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CGI-560 (CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES)、CTA-056、GDC-0834 (Genentech)、HY-11066 (同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AGF-54930)、ONO-4059 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、ONO-WG37 (Ono Pharmaceutical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害

10

20

30

40

50

剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0255】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のマントル細胞リンパ腫を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGIT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【0256】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のDLBCLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、PLS-123（Peking University）、RN486（Hoffman-La Roche）、HM71224（Hanmi Pharmaceutical Company Limited）およびLFM-A13である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9

10

20

30

40

50

、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCLはABC-DLBCL、GCB-DLBCLまたはDH-DLBCLである。

10

【0257】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のDLBCLを処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死-リガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。いくつかの実施形態において、DLBCLはABC-DLBCL、GCB-DLBCLまたはDH-DLBCLである。

20

30

【0258】

いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のヴァルデンストリームマクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤は、PCI-45292、PCI-45466、AVL-101/CC-101（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-263/CC-263（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-292/CC-292（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、AVL-291/CC-291（Avila Therapeutics/Celgene Corporation）、CNX 774（Avila Therapeutics）、BMS-488516（Bristol-Myers Squibb）、BMS-509744（Bristol-Myers Squibb）、CGI-1746（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CGI-560（CGI PHARMA/GILEAD SCIENCES）、CTA-056、GDC-0834（Genentech）、HY-11066（同じく、CTK417891、HMS3265G21、HMS3265G22、HMS3265H21、HMS3265H22、439574-61-5、AG-F-54930）、ONO-4059（Ono Pharmaceutical Co., Ltd.）、ONO-WG37（Ono Pharmaceut

40

50

ical Co., Ltd.)、PLS-123 (Peking University)、RN486 (Hoffmann-La Roche)、HM71224 (Hanmi Pharmaceutical Company Limited) および LFM-A13 である。いくつかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

10

【0259】

20

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤との組み合わせを投与することを含む、それを必要とする個体において転移性のヴァルデンストレーママクログロブリン血症を処置する方法が本明細書で開示される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274 としても知られる PD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1 の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-L1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は PD-1 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は CTLA-4 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は LAG3 の阻害剤である。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は TIM3 の阻害剤である。

30

【0260】

<追加治療薬>

40

いくつかの実施形態において、TEC 阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤は、癌治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、追加治療薬は固形腫瘍の治療用の抗癌剤である。いくつかの実施形態において、追加治療薬は血液の癌の治療用の抗癌剤である。いくつかの実施形態において、追加抗癌剤は、CLL、SLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫またはヴァルデンストレーママクログロブリン血症のようなB細胞悪性腫瘍の治療用の抗癌剤である。いくつかの実施形態において、追加抗癌剤は、膀胱、胸、結腸、膵臓、肺、前立腺、卵巣、近位もしくは遠位胆管の癌または黒色腫のような、固形腫瘍の治療用の抗癌剤である。抗癌剤の制限しない実施例は、化学療法剤、生物学的薬剤、放射線治療薬、熱的治療または外科手術を含む。いくつかの実施形態において、TEC 阻害剤は、BTK、ITK、TEC、RLK または BMX 阻害剤

50

である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤またはITK阻害剤である。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘発性T細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1の阻害剤、またはそれらの任意の組み合わせである。

【0261】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、イリノテカン、シスプラチン、カルボプラチン、メトトレキサート、エトポシド、ブレオマイシン、ビンブラスチン、アクチノマイシン（ダクチノマイシン）、シクロホスファミド、イホスファミド、ゴシフォール（gossypol）、ゲナセンズ、ポリフェノールE、クロロフシン、オールトランス型レチノイン酸（ATRA）、ブリオスタチン、腫瘍壊死因子関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）、5-アザ-2'-デオキシシチジン、オールトランス型レチノイン酸、ドキシソルビシン、ビンクリスチン、エトポシド、ゲムシタビン、イマチニブ（Gleevec（登録商標））、ゲルダナマイシン、17-N-アリルアミノ-17-デメトキシゲルダナマイシン（17-AAG）、フラボピリドール、LY294002、ボルテゾミブ、トラスツズマブ、BAY 11-7082、PKC412、あるいはPD184352、微小管形成を増強および安定することによって作用する周知の抗癌剤である「パクリタキセル」とも呼ばれるTaxol（商標）、Taxotere（商標）のようなTaxol（商標）のアナログのような抗癌剤、またはこれらの組み合わせと組み合わせて投与される。

【0262】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、マイトゲン活性化蛋白質キナーゼシグナリングの阻害剤、例えばU0126、PD98059、PD184352、PD0325901、ARRY-142886、SB239063、SP600125、BAY 43-9006、ウォルトマニンまたはLY294002；Syk阻害剤；mTOR阻害剤；及び抗体（例えばリツキサン）のような抗癌剤と組み合わせて投与される。

【0263】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、以下のような抗癌剤と組み合わせて投与される。ドキシソルビシン、ダクチノマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチン、シスプラチン、アシビシン；アクリラルビシン；塩酸アコダゾール；アクロニン；アドゼレシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アムボマイシン；酢酸アメタントロン；アミノグルテチミド；アムサクリン；アナストロゾール；アントラマイシン；アスパラギナーゼ；アスペルリン；アザシチジン；アゼテーパー；アゾトマイシン；バチマスタット；ベンゾデパ；ビカルタミド；塩酸ビスアントレン（bisantrene hydrochloride）；ビスナフィドジメシレート（bisnafide dimesylate）；ピセレシン；硫酸ブレオマイシン；ブレキナーナトリウム；プロピリミン；プスルファン；カクチノマイシン；カルステロン；カラセミド；カルベティマー；カルボプラチン；カルムスチン；塩酸カルビシン；カルゼルシン；セデフィンゴル；ク

10

20

30

40

50

ロラムブシル；シロレマイシン；クラドリピン；クリスナトールメシレート；シクロホス
 ファミド；シタラビン；ダカルバジン；塩酸ダウノルビシン；デシタビン；デクソロマブ
 ラティン；デザグアミン；デザグアミンメシレート；ジアジコン；ドキソルビシン；塩酸
 ドキソルビシン；ドロロキシフェン；クエン酸ドロロキシフェン；プロピオン酸ドロモス
 タノロン；ドゥアゾマイシン；エダトレキセート；塩酸エフロルニチン；エルサミトルシ
 ン；エンロプラティン；エンプロメイト；エピプロピジン；塩酸エピルビシン；エルプロ
 ザール；塩酸エソルビシン；エストラムスチン；リン酸エストラムスチンナトリウム；エ
 タニダゾール；エトポシド；リン酸エトポシド；エトプリン；塩酸ファドロゾール；ファ
 ザラビン；フェンレチニド；フロクスウリジン；リン酸フルダラビン；フルオロウラシル
 ；フルシタビン；フォスキタン；フォストリエシンナトリウム；ゲムシタビン；塩酸
 ゲムシタビン；ヒドロキシ尿素；塩酸イダルビシン；イホスファミド；イイモフォシン；
 インターロイキン I I（組み換えインターロイキン I I 又は r l l 2 を含む）、インター
 フェロンアルファ-2 a；インターフェロンアルファ-2 b；インターフェロンアルファ-
 n 1；インターフェロンアルファ-n 3；インターフェロンベクター-1 a；インターフ
 ェロンガンマー-1 b；イプロプラティン；塩酸イリノテカン；酢酸ランレオチド；レトロ
 ザール；酢酸レウプロリド；塩酸リアロゾール；ロメトレキソールナトリウム；ロムスチ
 ン；塩酸ロソキサントロン；マソプロコール；メイタンシン；塩酸メクロレタミン；酢酸
 メゲストロール；酢酸メレンゲストロール；メルファラン；メノガリル；メルカプトプリ
 ン；メトトレキサート；メトトレキサートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチン
 ドミド；ミトカルシン；ミトクロミン；マイトジリン；ミトマルシン；マイトマイシン；
 ミトスベル；ミトタン；塩酸ミトキサントロン；ミコフェノール酸；ノコダゾイ；ノガラ
 マイシン；オルマプラチン；オクシスラン；ペガスパルガーゼ；ペリオマイシン；ペンタ
 マスチン；硫酸ペプロマイシン；ペルフォスファミド；ピポプロマン；ピポスルファン；
 塩酸ピロキサントロン；プリカマイシン；プロメスタン；ポルフィマーナトリウム；ボル
 フィロマイシン；プレドニマスチン；塩酸プロカルバジン；プロマイシン；塩酸プロマイ
 シン；ピラゾフリン；リボプリン；ログレチミド；サフィンゴル；塩酸サフィンゴル；セ
 ムスチン；シムトラゼーネ；スパルフォスエートナトリウム；スパルソマイシン；塩酸ス
 ピロゲルマニウム；スピロマスチン；スピロプラチン；ストレプトニグリン；ストレプト
 ゾシン；スロフェナール；タリソマイシン；テコガラナトリウム；テガフル；塩酸テ
 ロキサントロン；テモポルフィン；テニポシド；テロキシロン；テストラクトン；チアミ
 プリン；チオグアニン；チオテパ；チアゾフリン；チラパザミン；クエン酸トレミフェン
 ；酢酸トレストロン；リン酸トリシビリン；トリメトレキサート；グルクロン酸トリメ
 レキサート；トリプトレリン；塩酸ツプロゾール；ウラシルマスタード；ウレデパ；バブ
 レオチド；ベルテポルフィン；硫酸ビンブラスチン；硫酸ビンクリスチン；ビンデシン；
 硫酸ビンデシン；硫酸ビネピジン；硫酸ビングリシネート；硫酸ビンレウロジン；酒石酸
 ビノレルビン；硫酸ビンロシジン；硫酸ビンゾキジン；ボロゾール；ゼニプラチン；ジノ
 スタチン；塩酸ゾルビシン。

【0264】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻
 害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、以下のような
 抗癌剤と組み合わせて投与される。20-epi-1、25-ジヒドロキシビタミンD3
 ；5-エチニルウラシル；アビラテロン；アラルビシン；アキルフルベン；アデシペノ
 ール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン
 ；アムバマスチン；アミドックス；アミホスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；ア
 ムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォライド；血管形成阻害
 剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリックス；抗背方化形態形成タンパ
 ク質-1（anti-dorsalizing morphogenetic prote in-1）；抗アンドロゲン（前立腺癌）；抗エストロゲン；アンチネオプラストン；
 アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシナート；アポトーシス遺伝子モ
 ジュレーター；アポトーシスレギュレーター；アプリン酸；ara-CDP-DL-PT

10

20

30

40

50

BA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン；アタメスタン；アトリマスティン；アク
 シナスタチン1；アクシナスタチン2；アクシナスタチン3；アザセトロン；アザトキシ
 ン；アザチロシン；バックチンIII誘導体；バラノール；バチマスタット；BCR/A
 BLアンタゴニスト；ベンゾチロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘
 導体；ベーターアレチン；ベタクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタ
 ミド；ビスアントレン(bisantrene)；ビスジリジンイルスペルミン；ビスナフ
 イド(bisnafide)；ビストラテンA；ビセレシン；ブレフレート；プロピリミ
 ン；ブドチタン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カ
 ンプトテシン誘導体；カナリボックスIL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノ
 ートリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CARN 70
 0；軟骨由来の阻害剤；カルゼルシン；カゼインキナーゼ阻害剤(ICOS)；カスタノ
 スペルミン；セクロピンB；セトロレリックス；クロリン；クロロキノキサリンスルホン
 アミド；シカプロスト；cis-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェンアナログ；
 クロトリマゾール；コリスマイシンA；コリスマイシンB；コンプレタスタチンA4；コ
 ンプレタスタチンアナログ；コナゲニン；クラムベシジン(crambescidin)
 816；クリスナトール；クリプトファイシン8；クリプトファイシンA誘導体；クラシ
 ンA；シクロペンタンチラキノーズ；シクロプラタム；シペマイシン；シタラビンオクホ
 スファート；細胞傷害性因子；シトスタチン；ダクリズマブ；デシタビン；デヒドロジデ
 ミンB；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシフォスファミド；デクスラゾキサン；デ
 クスベラパミル；ジアジコン；ジデミンB；ジドックス；ジエチルノルスペルミン；ジヒ
 ドロー5-アザシチジン；9-ジオクサマイシン；ジフェニルスピロマスチン；ドコサノ
 ール；ドラセトロン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロナビノール；ズオカル
 マイシンSA；エブセレン；エコムスチン；エデルフォシン；エドレコロマブ；エフロル
 ニチン；エレメン；エミテフル；エピルピシン；エプリステリド；エストラムスチンア
 ナログ；エストロゲンアゴニスト；エストロゲンアンタゴニスト；エタニダゾール；リン
 酸エトポシド；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィ
 ルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン(flezelas
 tine)；フラステロン(flusterone)；フルダラビン；塩酸フルオロダ
 ウノルニシン；フォルフェニメックス；ホルメスタン；フォストリエシン；ホテムスチン
 ；ガドリニウムテクサピリン；硝酸ガリウム；ガロシタビン；ガニレリックス；ゼラチナ
 ーゼ阻害剤；ゲムシタビン；グルタチオン阻害剤；ヘプスルファム；ヘレグリン；ヘキサ
 メチレン・ビスアセトアミド；ヒペリシン；イバンドロニック酸；イダルピシン；イドキ
 シフェン；イドラマントーネ；イルモフォシン；イルモスタット；イミダゾアクリドン；
 イミキモド；免疫賦活剤ペプチド；インスリン様増殖因子-1受容体阻害剤；インターフ
 ェロンアゴニスト；インターフェロン；インターロイキン；イオベングアン；ヨードドキ
 ソルピシン；イポメアノール、4-；イロプラクト；イルソグラジン；イソベンガゾール
 ；イソホモハリコンドリチンB；イタセトロン；ジャスプラキノリド；カハラライドF；ラ
 メラリン-Nトリアセテート；ランレオチド；レイナマイシン；レノグラスチム；硫酸レ
 ンチナン；レプトルスタチン；レトロゾール；白血病阻害因子；白血球アルファインター
 フェロン；ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン；リュープロレリン；レバミソ
 ール；リアロゾール；直鎖ポリアミンアナログ；親油性二糖類ペプチド；親油性白金化合
 物；リッソクリナミド(lissoclinamide)7；ロバプラチン；ロンブリシ
 ン；ロメテレキソール；ロニダミン；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロクソリピン；
 ラルトテカン；ルテチウムテクサピリン；リソフィリン；細胞溶解ペプチド；マイタンシ
 ン；マンノスタチンA；マリマスタット；マソプロコール；マスピン；マトリリシン阻害
 剤；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；メノガリル；メルバロン；メタレリン；メ
 チオニナーゼ；メトクロプラミド；MIF阻害剤；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミ
 リモスチム；不適正二本鎖RNA；ミトグアゾン；ミトラクトール；マイトマイシンアナ
 ログ；ミトナファイド；マイトトキシン繊維芽細胞増殖因子-サポリン；ミトキサントロ
 ン；モファロテン；モルグラモスチム；モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピン

10

20

30

40

50

；モノホスホリル脂質A＋ミオバクテリア細胞壁s k；モピダモール；多剤耐性遺伝子阻害剤；複数腫瘍抑制因子1に基づく治療薬；マスタード抗癌剤；ミカペロキサイドB；ミコバクテリウムの細胞壁抽出物；ミラポロン；N－アセチルジナリン；N－置換ベンズアミド；ナファレリン；ナグレスティップ；ナロキソン＋ペンタゾシン；ナパビン；ナフターピン；ナルトグラスチム；ネダプラチン；ネモルビシン；ネリドロロン酸；中性エンドペプチターゼ；ニルタミド；ニサマイシン；一酸化窒素モジュレーター；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O 6－ベンジルグアミン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オندانセトロン；オندانセトロン；オラシン；経口サイトカインインデューサ；オルマプラチン；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルミトイルリゾキシシン；パミドロロン酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン；パゼリプチン；ペガスパルガーゼ；ペルデシン；ペントサン・ポリサルフェート・ナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール；ペルフルブロン；ペルフォスファミド；ペリルアルコール；フェナジノマイシン；酢酸フェニル；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニール；塩酸ピロカルピン；ピラルビシン；ピリトレキシム；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；白金複合体；白金化合物；白金トリアミン複合体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピル・ビス－アクリドン；プロスタグランジンJ 2；プロテアソーム阻害剤；プロテインA系免疫モジュレーター；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微細藻類；チロシンホスファターゼタンパク質阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドキシル化ヘモグロビンポリキシエチレン（polyoxyethylene）接合体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキシド；ラモセトロン；rasファルネシルタンパク質トランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras－GAP阻害剤；脱メチル化レテリプチン；レニウムRe186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチンアミド；ログレチミド；ロヒツキン；ロムルチド；ロキニメックス；ルビジノンB1；ルボキシル；サフィンゴル；セイントピン；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1ミメティック；セムスチン；セネセンス由来阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；シグナル伝達阻害剤；シグナル伝達モジュレーター；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフィラン；ソブゾキシサン；ナトリウムボロカブテート；フェニル酢酸ナトリウム；ソルベロール（solverol）；ソマトメジン結合タンパク質；ソナーミン；スパルフォス酸；スピカマイシンD；スピロマスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクワラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スティピアミド；ストロメリシン阻害剤；サルフィノジン；過活動的脈管活性腸管ペプチドアンタゴニスト；サラディスタ；スラミン；スウェインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロマスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン；サリブラスチン；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチン・ミメティック；チマルファジン；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプロプリン；チラパザミン；チタノセン二塩化物；トプセンチン；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン；トリメトレキサート；トリプトレリン；トロピセトロン；テュロステリド；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメクス；尿生殖洞由来の増殖阻害因子；ウロキナーゼ受容体アンタゴニスト；バプレオチド；バリオリンB；ベクターシステム、赤血球遺伝子治療薬；ベラレゾール；ベラミン；バーデン；ベルテポルフィン；ビノレルビン；ビンキサルチン；ビタキシシン；ボロゾール；ザノテロン；ゼニプラチン；ジラスコルブ；及びジノスタチンスチマラー。

【0265】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗薬、天然物またはホルモン、例えばナイトロジェンマスタード（例えばメクロ

10

20

30

40

50

レタミン、シクロホスファミド、クロラムブシルなど）、スルホン酸アルキル（例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチンなど）、トリアゼン（デカルバジンなど）のような抗癌剤と組み合わせて投与される。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、又はピリミジンアナログ（例えば、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されない。

【0266】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、ビンカアルカロイド（例えばビンブラスチン、ビンクリスチン）、エポドフィロトキシシン（例えばエトポシド）、抗生物質（例えばダウノルビシン、ドキソルビシン、ブレオマイシン）、酵素（例えばL-アスパラギナーゼ）または生物学的応答修飾物質（例えばインターフェロン α 、IL-2、IL-21）のような抗癌剤と組み合わせて投与される。

10

【0267】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、ナイトロジェンマスタード（例えばメクロレタミン、シクロホスファミド、クロラムブシル、メルファランなど）、エチレンイミン及びメチルメラミン（例えばヘキサメチルメラミン、チオテパ）、スルホン酸アルキル（例えばブルスファン）、ニトロソ尿素（例えばカルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ストレプトゾシンなど）、又はトリアゼン（デカルバジンなど）のような抗癌剤と組み合わせて投与される。代謝拮抗薬の例は、葉酸アナログ（例えばメトトレキサート）、又はピリミジンアナログ（例えばフルオロウラシル、フロクスウリジン、シタラビン）、プリンアナログ（例えばメルカプトプリン、チオグアニン、ペントスタチン）を含むが、これらに限定されない。

20

【0268】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、副腎皮質ステロイド（例えばプレドニゾン）、プロゲステロン（例えばカプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸メドロキシプロゲステロン）、エストロゲン（例えばジェチルスチルベストロール、エチニルエストラジオール）、抗エストロゲン（例えばタモキシフェン）、アンドロゲン（例えばプロピオン酸テストステロン、フルオキシメステロン）、抗アンドロゲン物質（例えばフルタミド）、ゴナドトロピン放出ホルモンアナログ（例えばロイプロリド）のような抗癌剤と組み合わせて投与されるが、これらに限定されない。癌の治療または予防のための本明細書に記載された方法および組成物に使用される他の薬剤は、白金配位化合物（例えばシスプラチン、カルボプラチン）、アントラセンジオン（例えばミトキサントロン）、置換された尿素（例えばヒドロキシ尿素）、メチルヒドラジン誘導体（例えばプロカルバジン）、副腎皮質の抑制薬（例えばミトタン、アミノグルエチミド）を含む。

30

【0269】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、血栓溶解剤（例えばアルテプラザーゼ、アニストレプラザーゼ、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子）、ヘパリン、チンザパリン、ワルファリン、ダビガトラン（例えばダビガトランエテキシレート）、因子Xa阻害剤（例えばフォンダパリヌクス、ドラパリヌクス、リバロキサバン、DX-9065a、オタミキサバン、LY517717またはYM150）、因子VIIa阻害剤、チクロピジン、クロピドグレル、CS-747（プラスグレル、LY640315）、キシメラガトランまたはBIBR1048のような抗癌剤と組み合わせて投与される。

40

【0270】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなど、ITK阻害剤

50

またはBTK阻害剤)と免疫のチェックポイント阻害剤は、例えば、ABVD(アドリマイシン、ブレオマイシン、ビンブラスチンおよびダカルバジン)、Chl v P P(クロラムブチル、ビンブラスチン、プロカルバジンおよびプレドニゾロン)、スタンフォードV(ムスチン、ドキソルビシン、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ブレオマイシン、エトポシドおよびステロイド)、BEACOPP(ブレオマイシン、エトポシド、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチン、プロカルバジン、およびプレドニゾロン)、BEAM(カルムスチン(BiCNU)エトポシド、シタラビン(Ara-C、サイトシンアラビノサイド)およびメルファラン)、CHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾロン)、R-CHOP(リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾロン)、EPOCH(エトポシド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、シクロホスファミドおよびプレドニゾロン)、CVP(シクロホスファミド、ビンクリスチンおよびプレドニゾロン)、ICE(イホスファミド-カルボプラチン-エトポシド、R-ACVBP(リツキシマブ、ドキソルビシン、シクロホスファミド、ビンデシン、ブレオマイシンおよびプレドニゾロン)、DHAP(デキサメタゾン、高用量シタラビン(Ara-C)、シスプラチン)、R-DHAP(リツキシマブ、デキサメタゾン、高用量のシタラビン(Ara-C)、シスプラチン)、ESHAP(エトポシド(VP-16)、メチルプレドニゾロンおよび高用量のシタラビン(Ara-C)、シスプラチン)、CDE(シクロホスファミド、ドキソルビシンおよびエトポシド)、Velcade(登録商標)(ボルテゾミブ)+Doxil(登録商標)(リボソーマルドキソルビシン)、Revlimid(登録商標)(レナリドミド)+デキサメタゾン、および、ボルテゾミブ+デキサメタゾン、のような抗癌剤と組み合わせて投与される。

10

20

【0271】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤(例えばイブルチニブのような、ITK阻害剤またはBTK阻害剤)および免疫チェックポイント阻害剤は、例えば癌ワクチンのような抗癌剤と組み合わせて投与される。いくつかの実例において、癌ワクチンは、ペプチド系ワクチン、核酸系ワクチン、細胞系ワクチン、ウイルス系もしくはウイルスフラグメント系ワクチン、抗体系もしくは抗体フラグメント系ワクチン、または、抗原提示細胞(APC)系ワクチン(例えば樹状細胞系ワクチン)である。典型的な癌ワクチンは、以下を含む。Gardasil(登録商標)、Cervarix(登録商標)、シプロイセルT(Provenge(登録商標))、NeuVax(商標)、HER-2 ICDペプチド系ワクチン、HER-2/neuペプチド系ワクチン、AdHER2/neu樹状細胞ワクチン、HER-2パルスDC1ワクチン、Ad-sig-hMUC-1/ecdCD40L融合タンパク質ワクチン、MVX-ONCO-1、hTERT/サバイビン/CMV多重ペプチドワクチン、E39、J65、P10s-PADRE、rV-CEA-Tricom、GVAX(登録商標)、Lucanix(登録商標)、HER2 VRP、AVX901、ONT-10、ISA101、ADX11-001、VGX-3100、INO-9012、GSK1437173A、BPX-501、AGS-003、IDC-G305、HyperAcute(登録商標)-腎臓(HAR)免疫療法、Prevenar13、MAGER-3、A1、NA17、A2、DCVax-Direct、潜在膜蛋白質2(LMP2)負荷樹状細胞ワクチン(NCT02115126)、HS410-101(NCT02010203、Heat Biologics)、EAU RF(NCT01435356、GSK)、140036(NCT02015104、Rutgers Cancer Institute of New Jersey)、130016(NCT01730118、National Cancer Institute)、MVX-201101(NCT02193503、Maxivax SA)、ITL-007-ATCR-MBC(NCT01741038、Immunovative Therapies, Limited)、CDR0000644921(NCT00923143、Abramson cancer center of the University of Pennsylvania)、SuMo-Sec-01(NCT00

30

40

50

108875、Julius Maximilians Universitaet Hospita)、またはMCC-15651 (NCT01176474、Medarex, Inc, BMS)。

【0272】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤、ITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、癌の治療用の追加抗癌剤または治療法と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤および免疫チェックポイント阻害剤は、癌の治療用の追加抗癌剤または治療法と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、癌の治療用の付加の治療法は、化学療法剤、生物学的薬剤、放射線治療、骨髄移植手術または外科手術の適用の中から選択される。いくつかの実施形態において、化学療法剤は、クロラムブチル、イホスファミド、ドキソルビシン、メサラジン、サリドマイド、レナリドマイド、テムシロリムス、エベロリムス、フルダラビン、フォスタマチニブ、パクリタキセル、ドセタセル、オフアツムマブ、リツキシマブ、デクサメタゾン、プレドニゾン、CAL-101、イブリツモマブ、トシツモマブ、ボルテゾミブ、ペントスタチン、エンドスタチン、またはそれらの組み合わせの中から選択される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。

10

【0273】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）は、1つ以上の免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）が1つ以上の免疫のチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）は、少なくとも2つの免疫のチェックポイント阻害剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVE M、IDO1、IDO2、ICOS (誘発性T細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を有するマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTAまたはVTCN1の阻害剤である。

20

30

【0274】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、乳癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、乳癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。乳癌の治療用の典型的な治療薬は、下記を含むが、これらに限定されない。ado-トラスツマブエムタンシン (Kadcyla)、アナストロゾール (Arimidex)、カベシタビン (Xeloda)、シクロホスファミド (Clafen、Cytosan、Nesosar)、ドセタセル (タキソテール)、塩酸ドキソルビシン (アドリアマイシンPFS、アドリアマイシンRDF)、塩酸エピルビシン (Ellence)、エベロリムス、エキセメスタン (Aromasin)、フルオロウラシル (Efudex、Fluoroplex)、フルベストラント (Faslodex)、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、酢酸ゴセリリン (Zoladex)、イクサベピロン (Ixempra)、ラパチニブジトシラート (Tykerb)、レトロゾール (Femara)、酢酸メゲストロール (Megace)、メトトレキサート (Abitrexate、Folex PFS、Folex、メトトレキサートLPF、Mexate-AQ、Mexate)、パクリタキセル (タキソール)、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤 (Abraxane

40

50

）、パミドロン酸二ナトリウム（アレディア）、ペルツズマブ（パジェット）、クエン酸タモキシフェン（ノルバデックス）、トレミフェン（Fareston）、トラスツズマブ（Herceptin）、AC（塩酸ドキソルビシンとシクロホスファミド）、AC-T（塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミドおよびパクリタキセル）、CAF（シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシンおよびフルオロウラシル）、CMF（シクロホスファミド、メトトレキサートおよびフルオロウラシル）、FEC（フルオロウラシル、塩酸エピルビシンおよびシクロホスファミド）およびTAC（ドセタセル、塩酸ドキソルビシンおよびシクロホスファミド）。

【0275】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、乳癌の治療用の下記と組み合わせて投与される。ado-トラスツズマブエムタンシン（Kadcyla）、アナストロゾール（Arimidex）、カペシタビン（Xeloda）、シクロホスファミド（Clafen、Cytosan、Neosar）、ドセタセル（Taxotere）、塩酸ドキソルビシン（アドリアマイシンPFS、アドリアマイシンRDF）、塩酸エピルビシン（Ellence）、エベロリムス、エキセメスタン（Aromasin）、フルオロウラシル（Efudex、Fluoroplex）、フルベストラント（Faslodex）、塩酸ゲムシタビン（Gemzar）、酢酸ゴセレリン（Zoladex）、イクサベピロン（Ixempra）、ラパチニブジトシラート（Tykerb）、レトロゾール（Femara）、酢酸メゲストロール（Megace）、メトトレキサート（Abitrexate、Folex PFS、Folex、メトトレキサートLPF、Mexate-AQ、Mexate）、パクリタキセル（Taxol）、パクリタキセルアルブミン安定化ナノ粒子製剤（Abraxane）、パミドロン酸二ナトリウム（アレディア）、ペルツズマブ（Perjeta）、クエン酸タモキシフェン（Nolvadex）、トレミフェン（Fareston）、トラスツズマブ（Herceptin）、AC（塩酸ドキソルビシンとシクロホスファミド）、AC-T（塩酸ドキソルビシン、シクロホスファミドおよびパクリタキセル）、CAF（シクロホスファミド、塩酸ドキソルビシンおよびフルオロウラシル）、CMF（シクロホスファミド、メトトレキサートおよびフルオロウラシル）、FEC（フルオロウラシル、塩酸エピルビシンおよびシクロホスファミド）、またはTAC（ドセタセル、塩酸ドキソルビシンおよびシクロホスファミド）。

【0276】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、乳癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。結腸癌の治療用の典型的な治療薬は、下記を含むが、これらに限定されない。カペシタビン（例えばXeloda）、セツキシマブ（例えばErbix）、ベバシズマブ（例えばAvastin）、フルオロウラシル（例えばAdrucil、Efudex、Fluoroplex）、塩酸イリノテカン（例えばCamptosar）、ロイコボリンカルシウム（例えばWellcovorin）、オキサリプラチン（例えばEloxatin）、パニツムマブ（例えばVectibix）、レゴラフェニブ（例えばStivarga）、ziv-アフリベルセプト（例えばZaltrap）、CAPOX（カペシタビンとオキサリプラチン）、FOLFIRI（ロイコボリンカルシウム、フルオロウラシルおよび塩酸イリノテカン）、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFOX（ロイコボリンカルシウム、フルオロウラシルおよびオキサリプラチン）またはXELOX（カペシタビンとオキサリプラチン）。

【0277】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、カペシ

10

20

30

40

50

タビン（例えばXeloda）、セツキシマブ（例えばErbitux）、ベバシズマブ（例えばAvastin）、フルオロウラシル（例えばAdrucil、Efudex、Fluoroplex）、塩酸イリノテカン（例えばCamptosar）、ロイコボリンカルシウム（例えばWellcovorin）、オキサリプラチン（例えばEloxatin）、パニツムマブ（例えばVectibix）、レゴラフェニブ（例えばStivarga）、ziv-アフリベルセプト（例えばZaltrap）、CAPOX（カペシタビンとオキサリプラチン）、FOLFIRI（ロイコボリンカルシウム、フルオロウラシルおよび塩酸イリノテカン）、FOLFIRI-BEVACIZUMAB、FOLFIRI-CETUXIMAB、FOLFOX（ロイコボリンカルシウム、フルオロウラシルおよびオキサリプラチン）、またはXELOX（カペシタビンとオキサリプラチン）と組み合わせて投与される。

10

【0278】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、膀胱癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、膀胱癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。膀胱癌の治療用の典型的な治療薬は、塩酸ドキソルビシン（アドリアマイシンPFS/RDF）、シスプラチン、マイトマイシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、ビンブラスチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、チオテパ（Thioplex、Tepadina）、免疫療法的薬剤（例えばBacille Calmette-Guerin、インターフェロン α -2b）、および放射線治療剤を含むが、これらに限定されない。

20

【0279】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、塩酸ドキソルビシン（アドリアマイシンPFS/RDF）、シスプラチン、マイトマイシン、フルオロウラシル、ゲムシタビン、メトトレキサート、ビンブラスチン、カルボプラチン、パクリタキセル、ドセタキセル、チオテパ（Thioplex、Tepadina）、免疫療法的薬剤（例えばBacille Calmette-Guerin、インターフェロン α -2b）、および放射線治療剤と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、膀胱癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

30

【0280】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。結腸癌の治療用の典型的な治療薬は、フルオロウラシル（Adrucil）、ベバシズマブ（Avastin）、塩酸イリノテカン（Camptosar）、カペシタビン、セツキシマブ、Efudex、オキサリプラチン（Eloxatin）、Erbutix、Fluoroplex、ロイコボリンカルシウム（Wellcovorin）、パニツムマブ（Vectibix）、レゴラフェニブ（Stivarga）、ziv-アフリベルセプト、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOXおよびXELOXを含むが、これらに限定されない。

40

【0281】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、フルオロウラシル（Adrucil）、ベバシズマブ（Avastin）、塩酸イリノテカン（Camptosar）、カペシタビン、セツキシマブ、Efudex、オキサリプラチン（Eloxatin）、Erbutix、Fluoroplex、ロイコボリンカルシウ

50

ム (Wellcovorin)、panitumumab (Vectibix)、レゴラフェニブ (Stivarga)、ziv-aflibercept、CAPOX、FOLFIRI、FOLFOXおよびXELOXと組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、結腸癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0282】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤 (例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤) および免疫チェックポイント阻害剤は、肺癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤 (例えばイブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤は、肺癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。肺癌の治療用の典型的な治療薬は、アドリマイシンIV、リウマトレックス、マスタートジェン、メトトレキサート (Abitrexate)、Abraxane、アフアチニブジマレアート (Gilotrif)、ペメトレキセド二ナトリウム (Alimta)、ベバシズマブ、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、エルロチニブ塩酸塩、Etopophos (エトポシドリン酸塩)、Folex、Folex PFS、ゲフィチニブ (Iressa)、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、トポテカン塩酸塩 (Hycamtin)、メトトレキサートLPF、Mexate、Mexate-AQ、パクリタキセル、Paraplat、Paraplatin、Platinol、Platinol-AQ、Tarceva、Taxo、Xalkori、Toposar、VePesidおよびMPDL3280Aを含むが、これらに限定されない。

10

20

【0283】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、下記と組み合わせて投与される。アドリマイシンIV、リウマトレックス、マスタートジェン、メトトレキサート (Abitrexate)、Abraxane、アフアチニブジマレアート (Gilotrif)、ペメトレキセド二ナトリウム (Alimta)、ベバシズマブ (bevacixumab)、カルボプラチン、シスプラチン、クリゾチニブ、エルロチニブ塩酸塩、Etopophos (エトポシドリン酸)、Folex、Folex PFS、ゲフィチニブ (Iressa)、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、塩酸トポテカン (Hycamtin)、メトトレキサートLPF、Mexate、Mexate-AQ、パクリタキセル、Paraplat、パラプラチン、Platinol、Platinol-AQ、Tarceva、Taxol、Xalkori、Toposar、VePesidおよびMPDL3280A。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、肺癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

30

【0284】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤 (例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤) および免疫チェックポイント阻害剤は、卵巣癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤 (例えばイブルチニブ) および免疫チェックポイント阻害剤は、卵巣癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。卵巣癌の治療用の典型的な治療薬は、塩酸ドキソルビシン (アドリマイシンPFS/RDF)、カルボプラチン、シクロホスファミド (Clafen)、シスプラチン、Cytosan、Dox-SL、DOXIL、塩酸ドキソルビシンリポソーム (Evacet)、塩酸ゲムシタビン (ジェムザール)、トポテカン塩酸塩 (ハイカムチン)、Neosar、Paclitaxe、Paraplat、Paraplatin、Platinol、Platinol-AQ、TaxolおよびBEPを含むが、これらに限定されない。

40

【0285】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、塩酸ドキソルビシン (アドリマイシンPFS/RDF)、カルボプラチン、シクロホスファミド (Clafen)、シスプラチン、Cytosan、Dox-SL、DOXIL、塩酸ドキソルビシンリポソーム (Evacet)、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、トポ

50

テカン塩酸塩 (Hycamtin)、Neosar、Paclitaxel, Paraplat, Paraplatin, Platinol, Platinol-AQ, Taxol および BEP と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、卵巣癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0286】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤はと組み合わせて投与される、膵臓癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、膵臓癌の治療用の追加治療薬と

10

組み合わせて投与される。膵臓癌の治療用の典型的な治療薬は、アドリマイシンPFS IV、Atracuril、Etoposide、エルロチニブ塩酸塩、Fluoroplex、フルオロウラシル、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、マイトマイシンC、Tarceva、オキサリプラチンパクリタキセルタンパク質結合IV、ancカペシタビンを含むが、これらに限定されない。

【0287】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、アドリマイシンPFS IV、Atracuril、Etoposide、エルロチニブ塩酸塩、Fluoroplex、フルオロウラシル、塩酸ゲムシタビン (Gemzar)、マイトマイシンC、Tarceva、オキサリプラチンパクリタキセルタンパク質結合IV、anc

20

カペシタビンと組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、膵臓癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0288】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、前立腺癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、前立腺癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。前立腺癌の治療用の典型的な治療薬は、アビラテロン酢酸塩、カバジタキセル、デガレリクス、ドセタセル、エンザルタミド、酢酸ロイプロリド、プレドニゾン、デノスマブ

30

シプロイセルT、アブラキサンおよびgemzar、およびラジウム223ジクロリドを含むが、これらに限定されない。

【0289】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、アビラテロン酢酸塩、カバジタキセル、デガレリクス、ドセタセル、エンザルタミド、酢酸ロイプロリド、プレドニゾン、デノスマブ、シプロイセルT、アブラキサンおよびgemzar、およびラジウム223ジクロリドと組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、前立腺癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

40

【0290】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、近位または遠位の胆管の癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、近位または遠位の胆管癌の治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。近位または遠位の胆管の癌の治療用の典型的な治療薬は、シスプラチン、ゲムシタビン、フルオロウラシルおよびドキシソルビシンを含むが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、シスプラチン、ゲムシタビン、フルオロウラシルおよびドキシソルビシンと組み合わせて投与される。

【0291】

50

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、近位または遠位の胆管癌の治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0292】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、CLLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、CLLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。CLLの治療用の典型的な治療薬は、アレムツズマブ（例えばCampath）、塩酸ベンダムスチン（例えばTreanda）、クロラムブチル（例えばAmbochlorin、Amboclorin、Leukeran、Linfolizine）、シクロホスファミド（例えばClafen、Cytosan、Neosar）、リン酸フルダラビン（例えばフルダラ）、イデラリシブ（idelalisib）（例えばZydelig）、塩酸メクロレタミン（例えばマスタートジェン）、オビヌツズマブ（例えばGazyva）、オフアツマブ（例えばArzerra）、プレドニゾン、リツキシマブ（例えばRituxan）、クロラムブチル・プレドニゾン（R-CHOP）、PCR（ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ）、FR（フルダラビン、リツキシマブ）、FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ（ritusimab））、BR（ベンダムスチン、リツキシマブ）およびCVP（シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン）を含むが、これらに限定されない。

【0293】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、アレムツズマブ（例えばCampath）、ベンダムスチン塩酸塩（例えばTreanda）、クロラムブチル（例えばAmbochlorin、Amboclorin、Leukeran、Linfolizine）、シクロホスファミド（例えばClafen、Cytosan、Neosar）、リン酸フルダラビン（例えばフルダラ）、イデラリシブ（例えばZydelig）、塩酸メクロレタミン（例えばマスタートジェン）、オビヌツズマブ（例えばGazyva）、オフアツマブ（例えばArzerra）、プレドニゾン、リツキシマブ（例えばリツキサン）、クロラムブチル・プレドニゾン、R-CHOP、PCR（ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ）、FR（フルダラビン、リツキシマブ）、FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ（ritusimab））、BR（ベンダムスチン、リツキシマブ）およびCVP（シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン）と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、CLLの治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0294】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤）および免疫チェックポイント阻害剤は、SLLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）および免疫チェックポイント阻害剤は、SLLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。SLLの治療用の典型的な治療薬は、アレムツズマブ（例えばCampath）、ベンダムスチン塩酸塩（例えばTreanda）、クロラムブチル（例えばAmbochlorin、Amboclorin、Leukeran、Linfolizine）、シクロホスファミド（例えばClafen、Cytosan、Neosar）、リン酸フルダラビン（例えばフルダラ）、イデラリシブ（例えばZydelig）、塩酸メクロレタミン（例えばマスタートジェン）、オビヌツズマブ（例えばGazyva）、オフアツマブ（例えばArzerra）、プレドニゾン、リツキシマブ（例えばリツキサン）、クロラムブチル・プレドニゾン（R-CHOP）、PCR（ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ）、FR（フルダラビン、リツキシマブ）、FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ（ritusimab））、BR（ベンダムスチン、リツキシ

10

20

30

40

50

マブ)およびCVP(シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン)を含むが、これらに限定されない。

【0295】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、アテムツズマブ(例えばCampath)、ベンダムスチン塩酸塩(例えばTreanda)、クロラムブチル(例えばAmbochlorin、Amboclorin、Leukeran、Linfolizin)、シクロホスファミド(例えばClafen、Cytosan、Neosar)、リン酸フルダラビン(例えばフルダラ)、イデラリシブ(例えばZydelig)、塩酸メクロレタミン(例えばマステージン)、オビヌツズマブ(例えばGazyva)、オフアツムマブ(例えばArzerra)、プレドニゾン、リツキシマブ(例えばリツキサン)、クロラムブチル・プレドニゾン、R-CHOP、PCR(ペントスタチン、シクロホスファミド、リツキシマブ)、FR(フルダラビン、リツキシマブ)、FCR(フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ(ritusimab))、BR(ベンダムスチン、リツキシマブ)およびCVP(シクロホスファミド、硫酸ビンクリスチン、プレドニゾン)と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、SLLの治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0296】

いくつかの実施形態において、TEC阻害剤(例えばBTK阻害剤またはITK阻害剤)および免疫チェックポイント阻害剤は、DLBCLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)および免疫チェックポイント阻害剤は、DLBCLの治療用の追加治療薬と組み合わせて投与される。DLBCLの治療用の典型的な治療薬は、R-CHOP、リツキシマブ、EPOCH、レナリドマイド、シスプラチン、シタラビン、デクサメタゾン、ICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、GDP(ゲムシタビン、デクサメタゾン、シスプラチン)、GEMP(ゲムシタビン、メチルプレドニゾロン、シスプラチン)、R+GEMOX(リツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン)、ESHAP(エトポシド、メチルプレドニゾロン、シスプラチン、シタラビン)、DHAP(デクサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)、R-DHAP、R-DHAP-VIM-DHAP、DHAP-VIM-DHAP、GV(ゲムシタビン、ビノレルビン)、GVP(ゲムシタビン、ビノレルビン、プレドニゾン)、ViGePP(ビノレルビン、ゲムシタビン、プロカルバジン、プレドニゾン)、IEV(イホスファミド、エトポシド、エピルビシン)、MINE(イホスファミド、エトポシド、ミトキサントロン)、IVAD(イホスファミド、エトポシド、シタラビン、デクサメタゾン)およびMini-BEAM(ブスルファン、エトポシド、シタラビン、メルファラン)を含むが、これらに限定されない。

【0297】

いくつかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、R-CHOP、リツキシマブ、EPOCH、レナリドマイド、シスプラチン、シタラビン、デクサメタゾン、ICE(イホスファミド、カルボプラチン、エトポシド)、GDP(ゲムシタビン、デクサメタゾン、シスプラチン)、GEMP(ゲムシタビン、メチルプレドニゾロン、シスプラチン)、R+GEMOX(リツキシマブ、ゲムシタビン、オキサリプラチン)、ESHAP(エトポシド、メチルプレドニゾロン、シスプラチン、シタラビン)、DHAP(デクサメタゾン、シタラビン、シスプラチン)、R-DHAP、R-DHAP-VIM-DHAP、DHAP-VIM-DHAP、GV(ゲムシタビン、ビノレルビン)、GVP(ゲムシタビン、ビノレルビン、プレドニゾン)、ViGePP(ビノレルビン、ゲムシタビン、プロカルバジン、プレドニゾン)、IEV(イホスファミド、エトポシド、エピルビシン)、MINE(イホスファミド、エトポシド、ミトキサントロン)、IVAD(イホスファミド、エトポシド、シタラビン、デクサメタゾン)およびMini-BEAM(ブスルファン、エトポシド、シタラビン、メルファラン)と組み合わせて投与される。いくつかの実施形態において、イブルチニブおよび免疫チェックポイ

10

20

30

40

50

ント阻害剤は、DLBCLの治療用の追加治療薬とともに、連続して、同時にまたは断続的に投与される。

【0298】

幾つかの実施形態において、TEC阻害剤（例えば、BTK阻害剤又はITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤は、マンツル細胞リンパ腫の処置用の追加の治療剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、マンツル細胞リンパ腫の処置用の追加の治療剤と組み合わせて投与される。マンツルリンパ腫の処置用の典型的な治療剤は、限定されないが、CHOP、R-CHOP、CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）、フルダラビン、シクロホスファミド、クロラムブシル、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、レナリドミド、イデラリシブ（GS-1101）、ボリノスタット（Zolanza）、オフアツムマブ（Arzerra）、エベロリムス（Afinitor）、パノビノスタット、及びテムシロリムス（Torisel）を含む。

10

【0299】

幾つかの実施形態において、イブルチニブ及び免疫チェックポイント阻害剤は、CHOP、R-CHOP、CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）、フルダラビン、シクロホスファミド、クロラムブシル、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、レナリドミド、イデラリシブ（GS-1101）、ボリノスタット（Zolanza）、オフアツムマブ（Arzerra）、エベロリムス（Afinitor）、パノビノスタット、及びテムシロリムス（Torisel）と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、イブルチニブ及び免疫チェックポイント阻害剤は、マンツル細胞リンパ腫の処置用の追加の治療剤と共に、連続的に、同時に、又は断続的に投与される。

20

【0300】

幾つかの実施形態において、TEC阻害剤（例えば、BTK阻害剤又はITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤は、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の処置用の追加の治療剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の処置用の追加の治療剤と組み合わせて投与される。ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の処置用の典型的な治療剤は、限定されないが、クロラムブシル、シクロホスファミド、フルダラビン、クラドリビン、リツキシマブ、プレドニゾン、メルファラン、2-クロロデオキシアデノシン、インターフェロン・アルファ及びインターフェロン・ガンマを含む。

30

【0301】

幾つかの実施形態において、イブルチニブ及び免疫チェックポイント阻害剤は、クロラムブシル、シクロホスファミド、フルダラビン、クラドリビン、リツキシマブ、プレドニゾン、メルファラン、2-クロロデオキシアデノシン、インターフェロン・アルファ、及びインターフェロン・ガンマと組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、イブルチニブ及び免疫チェックポイント阻害剤は、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症の処置用の追加の治療剤と共に、連続的に、同時に、又は断続的に投与される。

40

【0302】

<病原体感染の処置>

病原体感染（例えばウィルス感染）は、ヒトの癌の約15-20%に起因し得る。例えば、病原微生物（例えばウィルス）は、増殖、分化、細胞死、ゲノムの完全性、及び／又は免疫系を制御する宿主細胞シグナル経路を調節することができる、タンパク質をコード化することができる。幾つかの例において、病原体は、ゲノムに既に存在する腫瘍形成性遺伝子を増強するために、そのウィルス遺伝子を宿主細胞に挿入する。幾つかの例において、病原体は、癌の進行を引き起こす、宿主における慢性の非特異的炎症を及ぼす。

【0303】

幾つかの実施形態において、本明細書には、必要とする個体の感染症を処置する方法が開示され、該方法は、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤又はITK阻害剤）と免疫チェ

50

ックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、本明細書には、必要とする個体の感染症を処置する方法が開示され、該方法は、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを投与する工程を含む。幾つかの実施形態において、感染症は慢性感染症である。幾つかの実施形態において、感染症は、限定されないが、ウィルス、細菌、寄生虫、原虫、又は真菌類により引き起こされる感染症を含む。幾つかの実施形態において、病原体は癌に関連する病原体である。幾つかの実施形態において、癌に関連する病原体は、癌を直接又は間接的に引き起こすか又は誘発し得る任意の病原体、或いは、日和見感染性の病原体である。幾つかの例において、癌に関連する病原体は癌を誘発する病原体である。幾つかの例において、「間接的に」は、例えば病原体により引き起こされる炎症、又は、病原体により生成される毒素など、癌を引き起こし得る病原体の副産物を指す。

10

【0304】

幾つかの実施形態において、感染症はウィルスにより引き起こされる。幾つかの例において、ウィルスはDNAウィルスまたはRNAウィルスである。幾つかの例において、DNAウィルスは、単鎖（ss）DNAウィルス、二本鎖（ds）DNAウィルス、又は、ssとdsのDNA領域の両方を含有するDNAウィルスである。幾つかの場合、RNAウィルスは、単鎖（ss）RNAウィルス又は二本鎖（ds）RNAウィルスである。幾つかの場合、ssRNAウィルスは更に、正の向きのRNAウィルス又は負の向きのRNAウィルスに分類される。

【0305】

20

典型的なdsDNAウィルスは、以下のファミリーを含む：ミオウィルス科、ポドウィルス科、サイフォウィルス科、*Alloherpesviridae*、ヘルペスウィルス科、*Malacoherpesviridae*、リポスリクスウィルス科、ルディウィルス科、アデノウィルス科、*Ampullaviridae*、アスコウィルス科、アスファウィルス科、バキュロウィルス科、*Bicaudaviridae*、*Clavaviridae*、コルチコウィルス科、フセロウィルス科、*Globuloviridae*、グッタウィルス科、*Hytrosaviridae*、イリドウィルス科、*Marseillaviridae*、ミミウィルス科、ニムラブス科（*Nimaviridae*）、パンドラウィルス科、パピローマウィルス科、フィコドナウィルス科、プラズマウィルス科、ポリドナウィルス科、ポックスウィルス科、*Sphaerolipoviridae*、及びテクティウィルス科。

30

【0306】

典型的なssDNAウィルスは、以下のファミリーを含む：*Anelloviridae*、*Bacillariodnaviridae*、*Bidnaviridae*、サーコウィルス科、ジェミニウィルス科、イノウィルス科、ミクロウィルス科、ナノウィルス科、パルボウィルス科、及び*Spiraviridae*。

【0307】

ssとdsのDNA領域の両方を包含する典型的なDNAウィルスは、*pleolipoviruses*の群である。幾つかの場合、*pleolipoviruses*は、ハロアーキュラ *hispanica* 多形性ウィルス1、*Halogeometricum* 多形性ウィルス1、*Halorubrum* 多形性ウィルス1、*Halorubrum* 多形性ウィルス2、*Halorubrum* 多形性ウィルス3、及び *Halorubrum* 多形性ウィルス6を含む。

40

【0308】

典型的なdsRNAウィルスは、以下のファミリーを含む：ビルナウィルス科、*Chrysoviridae*、シストウィルス科、*Endornaviridae*、*Hypoviridae*、*Megavirnaviridae*、パルティティウィルス科、*Picobirnaviridae*、レオウィルス科、ロタウィルス、及びトティウィルス科。

【0309】

典型的な正の向きのssRNAウィルスは、以下のファミリーを含む：*Alphaf1*

50

exiviridae、Alphatetraviridae、Alvernaviridae、アルテリウィルス科、アストロウィルス科、バルナウィルス科、Betaflexiviridae、プロモウィルス科、カリシウィルス科、Carmotetraviridae、クロステロウィルス科、コロナウィルス科、ジシストロウィルス科、フラビウィルス科、Gammaflexiviridae、Iflaviridae、レヴィウィルス科、ルテオウィルス科、Marnaviridae、Mesoniviridae、ナルナウィルス科、ノダウィルス科、Permutotetraviridae、ピコルナウィルス科、Potyviridae、ロニウィルス科、Secoviridae、トガウィルス科、Tombusviridae、ティモウィルス科、及びVirgaviridae。

10

【0310】

典型的な負の向きのssRNAウィルスは、以下のファミリーを含む：ボルナウィルス科、フィロウィルス科、パラミクソウィルス科、ラブドウィルス科、Nyamiviridae、アレナウィルス科、ブニヤウィルス科、Ophioviridae、及びオルソミクソウィルス科。

【0311】

典型的なウィルスは、以下のものを含むがこれらに限定されない：エーベルソン白血病ウィルス、エーベルソンマウス白血病ウィルス、エーベルソンウィルス、急性喉頭気管支炎ウィルス、アデレードリバーウィルス、アデノ随伴ウィルス群、アデノウィルス、アフリカ馬疫ウィルス、アフリカ豚コレラウィルス、AIDSウィルス、アリューシャンミンク病バルボウィルス、アルファレトロウィルス、アルファウィルス、ALV関連ウィルス、アマパリウィルス、アフタウィルス、アクアレオウィルス、アルボウィルス、アルボウィルスC、アルボウィルス群A、アルボウィルス群B、アレナウィルス群、アルゼンチン出血熱ウィルス、アルゼンチン出血熱ウィルス、アルテリウィルス、アストロウィルス、Atelineヘルペスウィルス群、オーエスキー病ウィルス、アウラウィルス、Ausduk病ウィルス、オーストラリアバット・リッサウィルス、アピアデノウィルス、ニワトリ赤芽球症ウィルス、ニワトリ伝染性気管支炎ウィルス、トリ白血病ウィルス、ニワトリ白血病ウィルス、トリリンパ腫症ウィルス、トリ骨髓芽細胞症ウィルス、トリパラミクソウィルス、トリ肺脳炎ウィルス、トリ網内皮症ウィルス、トリ肉腫ウィルス、トリC型レトロウィルス群、アピヘパドナウィルス、アピボックスウィルス、Bウィルス、B19ウィルス、Babankiウィルス、ヒビヘルペスウィルス、バキュロウィルス、Barmah Forestウィルス、ベバルウィルス、Berrimahウィルス、ベータレトロウィルス、ビルナウィルス、ビットナーウィルス、BKウィルス、Black Creek Canalウィルス、ブルータングウィルス、ボリビア出血熱ウィルス、Bomadiseaseウィルス、ヒツジ・ボーダー病ウィルス、bornaウィルス、ウシ・アルファヘルペスウィルス1、ウシ・アルファヘルペスウィルス2、ウシ・コロナウィルス、ウシ流行熱ウィルス、ウシ免疫不全ウィルス、ウシ白血病ウィルス、ウシ白血病ウィルス、ウシ乳頭炎ウィルス、ウシ乳頭腫ウィルス、ウシ丘疹性口内炎ウィルス、ウシ・バルボウィルス、ウシ多核体ウィルス、ウシC型オンコウィルス、牛ウィルス性下痢症ウィルス、Buggy Creekウィルス、弾丸形状ウィルス群、ブニヤンペラウィルスの超群、ブニヤウィルス、バーキットリンパ腫ウィルス、ブワンバ熱、CAウィルス、カリチウィルス、カリフォルニア脳炎ウィルス、ラクダ痘ウィルス、カナリア痘ウィルス、canidヘルペスウィルス、イヌコロナウィルス、イヌジステンパーウィルス、イヌヘルペスウィルス、イヌ微小ウィルス、イヌバルボウィルス、Cano Delgaditoウィルス、ヤギ関節炎ウィルス、ヤギ脳炎ウィルス、ヤギヘルペスウィルス、Capripoxウィルス、カルジオウィルス、テンジクネズミ科ヘルペスウィルス1、サルヘルペスウィルス1、オナガザルヘルペスウィルス1、オナガザルヘルペスウィルス2、チャンディプラウィルス、チャンギノラウィルス、ブチナマズウィルス、チャールビルウィルス、水痘ウィルス、チクングニヤウィルス、チンパンジーヘルペスウィルス、ウグイレオウィルス、シロザケウィルス、球菌ウィルス、ギンザケレオウィルス、皰疹ウィルス、

20

30

40

50

コロラドダニ熱ウィルス、コルチウィルス、コロンビアSKウィルス、カゼウィルス、伝
 染性膿瘡ウィルス、伝染性膿胞性皮膚炎ウィルス、コロナウィルス、コリパルタウィルス
 、鼻風邪ウィルス、牛痘ウィルス、コクサッキーウィルス、CPV（細胞質多角体病ウィ
 ルス）、クリケット麻痺（cricket paralysis）ウィルス、クリミア・
 コンゴ出血熱ウィルス、偽膜性喉頭炎随伴ウィルス、クリプトウィルス、サイポウィルス
 、サイトメガロウィルス、サイトメガロウィルス基、細胞質多角体病ウィルス、シカ乳頭
 腫ウィルス、デルタレトロウィルス、デング熱ウィルス、デンソウィルス、デペンドウィ
 ルス、ドーリウィルス、diplomaウィルス、C型ショウジョウバエウィルス、B型
 アヒル肝炎ウィルス、アヒル肝炎ウィルス1、アヒル肝炎ウィルス2、duovirus
 、デュベンヘイジウィルス、変形翼ウィルス（Deformed wing virus）DWV、東部ウマ脳脊髄炎ウィルス、東部ウマ脳脊髄炎ウィルス、EBウィルス、エボ
 ラウィルス、エボラ様ウィルス、エコーウィルス、エコーウィルス、エコーウィルス10
 、エコーウィルス28、エコーウィルス9、エクトロメリアウィルス、EEEウィルス、
 EIAウィルス、EIAウィルス、脳炎ウィルス、脳心筋炎群ウィルス、脳心筋炎ウィル
 ス、エンテロウィルス、酵素上昇ウィルス、酵素上昇ウィルス（LDH）、流行性出血熱
 ウィルス、伝染性出血性疾患ウィルス、エプスタインバーウィルス、ウマアルファヘル
 ペスウィルス1、ウマアルファヘルペスウィルス4、ウマヘルペスウィルス2、ウマ流産
 ウィルス、ウマ動脈炎ウィルス、ウマ大脳症ウィルス、ウマ伝染性貧血ウィルス、ウマモ
 ルビリウィルス、ウマ鼻腔肺炎ウィルス、ウマリノウィルス、ユーベナンジーウィルス、
 ヨーロッパエルク乳頭腫ウィルス、ヨーロッパブタコレラウィルス、Everglades
 ウィルス、Eyachウィルス、ネコヘルペスウィルス1、ネコカリチウィルス、ネコ
 線維肉腫ウィルス、ネコヘルペスウィルス、ネコ免疫不全ウィルス、ネコ伝染性腹膜炎ウ
 イルス、ネコ白血病／肉腫ウィルス、ネコ白血病ウィルス、ネコ汎白血球減少症ウィルス
 、ネコパルボウィルス、ネコ肉腫ウィルス、ネコ多核体ウィルス、フィロウィルス、フラ
 ンダースウィルス、フラビウィルス、口蹄疫ウィルス、フォートモーガンウィルス、フォ
 ーコーナーズ・ハンタウィルス、家禽アデノウィルス1、鶏痘ウィルス、フレンドウィル
 ス、ガンマレトロウィルス、GB肝炎ウィルス、GBウィルス、風疹ウィルス、ゲタウィ
 ルス、テナガザル白血病ウィルス、腺熱ウィルス、ヤギ痘ウィルス、golden sh
 innerウィルス、Gonometawィルス、ガチョウパルボウィルス、顆粒病ウィ
 ルス、グロスウィルス、リスB型肝炎ウィルス、A群アルボウィルス、グアナリトウィル
 ス、モルモットーサイトメガロウィルス、モルモットC型ウィルス、ハンタンウィルス、
 ハンタウィルス、クォーホグレオウィルス、野兎線維腫ウィルス、HCMV（ヒトサイト
 メガロウィルス）、赤血球吸着ウィルス2、日本血球凝集性ウィルス、出血熱ウィルス、
 ヘンドラウィルス、ヘニパウィルス、ヘパドナウィルス、A型肝炎ウィルス、B型肝炎ウ
 イルス群、C型肝炎ウィルス、D型肝炎ウィルス、デルタ肝炎ウィルス、E型肝炎ウィル
 ス、F型肝炎ウィルス、G型肝炎ウィルス、肝炎nonA nonBウィルス、肝炎ウィ
 ルス、肝炎ウィルス（非ヒト）、肝因性脳脊髄炎レオウィルス3、ヘパトウィルス、アオ
 サギB型肝炎ウィルス、B型ヘルペスウィルス、単純疱疹ウィルス、単純疱疹ウィルス1
 、単純疱疹ウィルス2、ヘルペスウィルス、ヘルペスウィルス7、ヘルペスウィルスアテ
 レス、ヘルペスウィルスホミニス、ヘルペスウィルス感染、ヘルペスウィルスサイミリ、
 ヘルペスウィルススイス、ヘルペスウィルスvaricellae、高地Jウィルス（Highlands J virus）、ヒラメラブドウィルス、ブタコレラウィルス、ヒ
 トアデノウィルス2、ヒトアルファヘルペスウィルス1、ヒトアルファヘルペスウィルス
 2、ヒトアルファヘルペスウィルス3、B型ヒトリンパ向性ウィルス、ヒトベータヘルペ
 スウィルス5、ヒトコロナウィルス、ヒトサイトメガロウィルス群、ヒトフォーミーウィ
 ルス、ヒトガンマヘルペスウィルス4、ヒトガンマヘルペスウィルス6、ヒトA型肝炎ウ
 イルス、ヒトヘルペスウィルス1群、ヒトヘルペスウィルス2群、ヒトヘルペスウィルス
 3群、ヒトヘルペスウィルス4群、ヒトヘルペスウィルス6、ヒトヘルペスウィルス6、
 ヒト免疫不全ウィルス、ヒト免疫不全ウィルス1、ヒト免疫不全ウィルス2、ヒトパピロ
 ーマウィルス、ヒトT細胞白血球ウィルス2、ヒトT細胞白血球ウィルスI、ヒトT細胞

10

20

30

40

50

白血球ウィルス I I、ヒト T 細胞白血病 3 型ウィルス I I I、ヒト T 細胞リンパ腫ウィルス I、ヒト T 細胞リンパ腫ウィルス I I、1 型ヒト T リンパ球好性ウィルス、2 型ヒト T リンパ球好性ウィルス、ヒト T リンパ向性ウィルス I、ヒト T リンパ向性ウィルス I I、ヒト T リンパ向性ウィルス I I I、I c h n o v i r u s、幼児胃腸炎ウィルス、ウシ伝染性鼻気管炎ウィルス、伝染性造血性壊死ウィルス、伝染性脾臓壊死症ウィルス、インフルエンザウィルス A、インフルエンザウィルス B、インフルエンザウィルス C、インフルエンザウィルス D、インフルエンザウィルス p r 8、i n s e c t i r i d e s c e n t ウィルス、昆虫ウィルス、イリドウィルス、日本 B ウィルス、日本脳炎ウィルス、J C ウィルス、フニンウィルス、カポジ肉腫関連ヘルペスウィルス、ケメロボウィルス、キラムラットウィルス、クラマスウィルス、K o l o n g o ウィルス、韓国型出血熱ウィルス、k u m b a ウィルス、キャスサール森林病ウィルス、K y z y l a g a c h ウィルス、ラクロスウィルス、乳酸デヒドロゲナーゼ上昇ウィルス、乳酸脱水素酵素ウィルス、ラゴスコウモリウィルス、ラングールウィルス、l a p i n e パルボウィルス、ラッサ熱ウィルス、ラッサウィルス、潜伏性ラットウィルス、L C M ウィルス、L e a k y ウィルス、レンチウィルス、レポリボックスウィルス、白血病ウィルス、ロイコウィルス、ランピースキン病ウィルス、リンパ節腫関連ウィルス、リンホクリプトウィルス、リンパ球性脈絡髄膜炎ウィルス、リンパ増殖性ウィルス群、マチュポウィルス、狂犬病恐怖症ウィルス、B 型哺乳動物オンコウィルス群、B 型哺乳動物レトロウィルス、C 型哺乳動物レトロウィルス群、D 型哺乳動物レトロウィルス、乳癌ウィルス、M a p u e r a ウィルス、マールブルグウィルス、マールブルク様ウィルス、マソンファイザーサルウィルス、マストアダノウィルス、マヤロウィルス、M E ウィルス、麻疹ウィルス、メナングルウィルス、メンゴウィルス、メンゴウィルス、ミデルビュルフウィルス、授乳者小結節ウィルス、ミンク腸炎ウィルス、マウスの微小ウィルス、M L V 関連ウィルス、M M ウィルス、M o l l o l a ウィルス、モルシボックスウィルス、伝染性軟属腫ウィルス、サル B ウィルス、サル痘ウィルス、モノネガウィルス、モルビリウィルス、マウントエルゴンコウモリウィルス、マウスーサイトメガロウィルス、マウス脳脊髄炎ウィルス、マウス肝炎ウィルス、マウス K ウィルス、マウス白血病ウィルス、マウス乳癌ウィルス、マウス微小ウィルス、マウス肺炎ウィルス、マウスポリオウィルス、マウスポリオーマウィルス、マウス肉腫ウィルス、マウス痘ウィルス、モザンビークウィルス、ムカンボウィルス、粘膜病ウィルス、ムンプスウィルス、ネズミベータヘルペスウィルス 1、ネズミサイトメガロウィルス 2、ネズミサイトメガロウィルス群、マクス脳脊髄炎ウィルス、マウス肝炎ウィルス、マウス白血病ウィルス、マウス小結節誘発ウィルス、マウスポリオーマウィルス、マウス肉腫ウィルス、ムロメガロウィルス、マリーバレー脳炎ウィルス、ミキソーマウィルス、ミクソウィルス、ミクソウィルスの多形、耳下腺炎ミクソウィルス、ナイロビヒツジ病ウィルス、ナイロウィルス、N a n i r n a v i r u s、N a r i v a ウィルス、N d u m o ウィルス、ニースリングウィルス、ネルソンベイウィルス、神経向性ウィルス、ニューワールドアレナウィルス、新生児肺炎ウィルス、ニューカッスル病ウィルス、ニパウィルス、非細胞病原性ウィルス、ノーウォークウィルス、核多角体病ウィルス (N P V)、ニップルネックウィルス、オニョンニョンウィルス、O c k e l b o ウィルス、腫瘍ウィルス、腫瘍形成性ウィルス様粒子、オンコルナウィルス、オルビウィルス、オルフウィルス、オロポーシェウィルス、オルトヘパドナウィルス、オルトミクソウィルス、オルソボックスウィルス、オルソレオウィルス、O r u n g o、ヒツジパピロマウィルス、ヒツジカタル熱ウィルス、フクロウ・サル・ヘルペスウィルス、パリアムウィルス、パピロマウィルス、ウサギパピロマウィルス (P a p i l l o m a v i r u s s y l v i l a g i)、パポバウィルス、パラインフルエンザウィルス、1 型パラインフルエンザウィルス、2 型パラインフルエンザウィルス、3 型パラインフルエンザウィルス、4 型パラインフルエンザウィルス、パラミクソウィルス、パラボックスウィルス、パラワクシニアウィルス、パルボウィルス、パルボウィルス B 1 9、パルボウィルス群、ペスチウィルス、フレボウィルス、アザラシジステンパーウィルス、ピコドナウィルス、ピコルナウィルス、ブタサイトメガロウ

10

20

30

40

50

イルス鳩痘ウィルス、ピリウィルス、ピクスナウィルス、マウス肺炎ウィルス、肺炎ウィ
 ルス、灰白脊髄炎ウィルス、ポリオウィルス、ポリドナウィルス、多角性ウィルス、ポリ
 オーマウィルス、ポリオーマウィルス、ポリオーマウィルス *bovis*、ポリオーマウィ
 ルス *cercopithecii*、ポリオーマウィルス *hominis* 2、ポリオーマウィ
 ルス *macaca* 1、ポリオーマウィルス *muris* 1、ポリオーマウィルス
muris 2、ポリオーマウィルス *papionis* 1、ポリオーマウィルス *pap*
ionis 2、ポリオーマウィルス *sylvilagi*、*Pongine* ヘルペスウィ
 ルス 1、ブタ伝染性下痢ウィルス、ブタ血球凝集脳脊髄炎ウィルス、ブタパルボウィルス
 、ブタ伝染性胃腸炎ウィルス、ブタC型ウィルス、ポックスウィルス、ポックスウィルス
 、痘瘡ウィルス、*Prospect Hill* ウィルス、プロウィルス、偽牛痘ウィルス 10
 、仮性狂犬病ウィルス、*psittacin* *pox* ウィルス、*quail* *pox* ウィル
 ス、ウサギ線維腫ウィルス、ウサギ腎臓空胞化ウィルス、ウサギパピロマウィルス、狂犬
 病ウィルス、アライグマパルボウィルス、アライグマポックスウィルス、ラニケットウィ
 ルス、ラットサイトメガロウィルス、ラットパルボウィルス、ラットウィルス、ローシャ
 ーウィルス、組み換え型ワクシニアウィルス、組み替えウィルス、レオウィルス、レオウ
 イルス 1、レオウィルス 2、レオウィルス 3、爬虫類C型ウィルス、呼吸器感染症ウィル
 ス、呼吸系発疹ウィルス、呼吸系ウィルス、細網内皮症ウィルス、ラブドウィルス、ラブ
 ドウィルス *carpia*、ラジノウィルス、ライノウィルス、*Rhizidi* *ovirus*
 、リフトバレー熱ウィルス、ライリーウィルス、牛疫ウィルス、RNA腫瘍ウィルス、
 ロスリバーウィルス、ロタウィルス、*rougeole* ウィルス、ラウス肉腫ウィルス、
 風疹ウィルス、風疹ウィルス、ルビウィルス、ロシア秋脳炎ウィルス、SA 11シミア
 ンウィルス、SA 2 ウィルス、サビアウィルス、サギヤマウィルス、サイミリンヘルペス
 ウィルス 1、唾液腺ウィルス、パパタシ熱ウィルス群、*Sandjimba* ウィルス、S
 ARS ウィルス、SDAV（唾液腺炎ウィルス）、*sealpox* ウィルス、セムリキ森
 林熱ウィルス、ソウルウィルス、ヒツジ痘ウィルス、ショープ線維腫ウィルス、ショープ
 乳頭腫ウィルス、シミアンフォーミーウィルス、シミアンA型肝炎ウィルス、シミアンヒ
 ト免疫不全ウィルス、シミアン免疫不全ウィルス、シミアンパラインフルエンザウィルス
 、シミアンT細胞リンパ増殖性ウィルス、シミアンウィルス、シミアンウィルス 40、単
 純ウィルス、シンノンブルウィルス、シンドビスウィルス、天然痘ウィルス、南アメリカ
 出血熱ウィルス、スズメ痘ウィルス、スプマウィルス、リス線維腫ウィルス、リスザルレ
 トロウィルス、SSV 1 ウィルス群、I型STLV（シミアンTリンパ向性ウィルス）
 、II型STLV（シミアンTリンパ向性ウィルス）、III型STLV（シミアンTリ
 ンパ向性ウィルス）、口内炎 *papulosa* ウィルス、顎下腺ウィルス、ブタアルファ
 ヘルペスウィルス 1、ブタヘルペスウィルス 2、スイポックスウィルス、沼地熱ウィルス
 、豚痘ウィルス、スィスマウス白血病ウィルス、TACウィルス、タカリベウィルス群、
 タカリベウィルス、タナ痘ウィルス、*Taterapox* ウィルス、テンチレオウィルス
 、*Theiler* 脳脊髄炎ウィルス、*Theiler* ウィルス、トゴトウィルス、*Thot*
tapalayam ウィルス、ダニ媒介性脳炎ウィルス、チオマンウィルス、トガウィ
 ルス、トロウィルス、腫瘍ウィルス、*Tupaia* ウィルス、七面鳥鼻気管炎ウィルス、
 七面鳥痘ウィルス、C型レトロウィルス、D型オンコウィルス、D型レトロウィルス群、
 潰瘍性疾患ラブドウィルス、ウナウィルス、ウークニエミウィルス群、ワクシニアウィル
 ス、空胞形成ウィルス、水痘带状疱疹ウィルス、バリセロウィルス、*Varicola* ウ
 イルス、大痘瘡ウィルス、痘瘡ウィルス、*Vasin Gishu* 疾患ウィルス、VEE
 ウィルス、ベネズエラウマ脳炎ウィルス、ベネズエラウマ脳脊髄炎ウィルス、ベネズエラ
 出血熱ウィルス、水疱性口内炎ウィルス、ベシクロウィルス、ビリュイスクウィルス、ク
 サリヘビレトロウィルス、ウィルス性造血性敗血症ウィルス、ビスナマエディウィルス、
 ビスナウィルス、*volepox* ウィルス、VSV（水疱性口内炎ウィルス）、*Wall*
al ウィルス、ウォリゴウィルス、疣ウィルス、WEEウィルス、西ナイルウィルス、西
 部ウマ脳炎ウィルス、西部ウマ脳脊髄炎ウィルス、ワタロアウィルス、冬季嘔吐ウィルス
 、ウッドチャックB型肝炎ウィルス、ウーリーモンキー肉腫ウィルス、創傷腫瘍ウィルス 50

、WRSVウィルス、ヤバサル腫瘍ウィルス、ヤバウィルス、ヤタボックスウィルス、黄熱ウィルス、及びYug Bogdanovacウィルス。

【0312】

幾つかの例において、ウィルスは癌に関連するウィルスである。幾つかの例において、癌に関連するウィルスは、限定されないが、ヒトT細胞白血球ウィルス（HTLV-1）、C型肝炎ウィルス、B型肝炎ウィルス（HBV）、ヒトパピローマウィルス（HPV）、エプスタインバーウィルス（EBV）、カポジ肉腫関連ヘルペスウィルス（KSHV）／ヒトヘルペスウィルス8（HHV8）、ヒト免疫不全ウィルス（HIV）、及びインフルエンザを含む。

【0313】

幾つかの例において、癌に関連する病原体は、細菌、真菌類、寄生生物、又は原虫である。細菌の例は、次のものを含む：*Helicobacter pylori*s、*Borrelia burgdorferi*、*Legionella pneumophila*、*Mycobacteria* spp.（例えば、*M. tuberculosis*、*M. avium*、*M. intracellulare*、*M. kansasii*、*M. goodii*）、*Staphylococcus aureus*、*Neisseria gonorrhoeae*、*Neisseria meningitidis*、*Listeria monocytogenes*、*Streptococcus pyogenes*（群Aの*Streptococcus*）、*Streptococcus agalactiae*（群Bの*Streptococcus*）、*Streptococcus*（ピリダンス群）、*Streptococcus faecalis*、*Streptococcus bovis*、*Streptococcus*（anaerobic spp.）、*Streptococcus pneumoniae*、pathogenic *Campylobacter* sp.、*Enterococcus* sp.、*Haemophilus influenzae*、*Bacillus anthracis*、*Corynebacterium diphtheriae*、*Corynebacterium* sp.、*Erysipelothrix rhusiopathiae*、*Clostridium perfringens*、*Clostridium tetani*、*Chlamydia trachomatis*、*Enterobacter aerogenes*、*Klebsiella pneumoniae*、*Pasturella multocida*、*Bacteroides* sp.、*Fusobacterium nucleatum*、*Streptobacillus moniliformis*、*Treponema pallidum*、*Treponema pertenue*、*Leptospira*、及び*Actinomyces israelii*。

【0314】

真菌類の例は、次のものを含む：*Cryptococcus neoformans*、*Histoplasma capsulatum*、*Coccidioides immitis*、*Blastomyces dermatitidis*、*Chlamydia trachomatis*、*Candida albicans*。他の感染性の生体（即ち原生生物）は次のものを含む：*Plasmodium falciparum*及び*Toxoplasma gondii*。

【0315】

寄生生物の例は、*Schistosoma haematobium*（膀胱の扁平上皮癌）、*Schistosoma japonicum*、及びliver flukes、*Opisthorchis viverrini*並びに*Clonorchis sinensis*を含む。

【0316】

原虫の例はプラスモジウム（マラリア原虫としても知られる）を含む。

【0317】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポ

10

20

30

40

50

イント阻害剤は、病原体感染症の処置用の追加の治療剤と組み合わせて投与される感染症。幾つかの実施形態において、追加の治療剤は、ウィルス感染症、細菌感染症、真菌感染症、寄生生物感染症、又は原虫感染症の処置用の治療剤である。幾つかの実施形態において、ウィルス感染症の処置用の治療剤は抗ウィルス剤である。幾つかの実施形態において、細菌感染症の処置用の治療剤は抗菌剤である。幾つかの実施形態において、真菌感染症の処置用の治療剤は抗真菌剤である。幾つかの実施形態において、寄生生物感染症の処置用の治療剤は抗寄生虫剤である。幾つかの実施形態において、原虫感染症の処置用の治療剤は抗原虫剤である。幾つかの実施形態において、病原体は癌に関連する病原体である。

【0318】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、ウィルス感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、インターフェロン（例えば、アルファインターフェロン、ベータインターフェロン、ガンマインターフェロン、ペグ化アルファインターフェロン、ペグ化ベータインターフェロン、ペグ化ガンマインターフェロン、及びそれらの任意の2以上の混合物）、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子、エキナシン、イソプリノシン、アジュバント、生物分解性小球体（例えばポリ乳酸ガラクトド）及びリポソーム（化合物が組み込まれる）、及び胸腺因子などの免疫賦活剤；シクロスポリン、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミド、FK 506、コルチゾール、ベタメタゾン、コルチゾン、デキサメタゾン（desametasone）、フルニソリド、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、アルクロメタゾン、アムシノニド・デソニド、デスオキシメタゾン、プレドニゾン、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチル、及びタクロリムスなどの免疫抑制剤；アバカビル、アシクロビル（ACV）、アデフォビル、ジドブジン（ZDV）、リバビリン、ラミブジン、アデフォビル及びエンテカビル、テノホビル、エムトリシタビン、テルビブジン（telbivudine）、クレブジン、バルトシタビン、シドフォビル、並びにそれらの誘導体などの、ヌクレオシド及びヌクレオチドの抗ウィルス剤；サキナビル、リトナビル、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、アタザナビル、ボセプレビル、及びHCV、NS3プロテアーゼ阻害剤などのプロテアーゼ阻害剤；merimepodib（VX-497）などのイノシン5'-リン酸デヒドロゲナーゼ（IMPDH）阻害剤；ウィルス侵入阻害剤；ウィルス成熟阻害剤；アマンタジン、リマンタジン、プレコナリル、及びそれらの誘導体などのウィルス脱殻阻害剤；インテグラーゼ阻害剤；ウィルス酵素阻害剤；アンチセンス抗ウィルス分子；RNase Pリボザイムなどのリボザイム抗ウィルス剤；ナノ殺ウィルス剤を含み、アンチセンス抗ウィルス分子は、限定されないが、ウィルス遺伝子と抗体を認識且つ不活性化するように設計されたオリゴヌクレオチドを含む。

【0319】

幾つかの実施形態において、ウィルス感染症は、C型肝炎ウィルス又はB型肝炎ウィルスなどの肝炎ウィルス；ヒト免疫不全ウィルス（HIV）、或いは、インフルエンザA型ウィルス又はインフルエンザB型ウィルスなどのインフルエンザウィルスにより引き起こされる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、例えば、肝炎ウィルス、HIV、又はインフルエンザウィルスにより引き起こされるウィルス感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、C型肝炎ウィルス（HCV）又はB型肝炎ウィルス（HBV）により引き起こされる感染症などの、肝炎感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、HIV感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、インフルエンザウィルス感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。

10

20

30

40

50

【0320】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、HCV感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。HCV感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、インターフェロナルファ-2a、インターフェロナルファ-2b、ペグインターフェロナルファ-2a、ペグインターフェロナルファ-2b、組み換えインターフェロナルファ-2a、スミフェロン（天然のアルファインターフェロンの精製された混合物）、ALFERON（登録商標）（天然のアルファインターフェロンの混合物）、コンセンサスアルファインターフェロン、ペグ化インターフェロンラムダなどの、インターフェロン又はインターフェロン誘導体；リバビリン又はその誘導体、D-リバビリン、L-リバビリン、又はtaribavirinなどのヌクレオシド類似体；ソホスブビルなどのヌクレオシド及びヌクレオチドのNS5Bポリメラーゼ阻害剤；ダクラタスビル、レジパスビル、ABT-267、ACH-3102、GS-5816、GS-5885、IDX719、MK-8742、又はPPI-668などのNS5A阻害剤；deleobuvir、ABT-072、ABT-333、BMS-791325、VX-222、又はテゴブビルなどの非ヌクレオシドNS5Bポリメラーゼ阻害剤；ボセプレビル、ダノプレビル、faldaprevir、インシベック、テラプレビル、simeprevir、ビクトレリス、ACH-1625、ACH-2684、ABT-450/r、又はVX-950などのプロテアーゼ阻害剤；deleobuvir、ソフォスブビル、又はVX-135などのポリメラーゼ阻害剤；アスナプレビル、ダノプレビル、MK-5172、又はVX-950などのNS3/4Aプロテアーゼ阻害剤；ALN-VSP；PV-10；アベキシノスタット、resminostat、ボリノスタット、ベリノスタット、及びパノビノスタットなどのHDAAC阻害剤；アリニア（ニタゾキサニド）などのチアゾリド；CF102などのA3ARアゴニスト；GI-5005（Tarmogen）；MBL-HCV1；miravirsenなどのmicroRNA；経口インターフェロン；SCY-635などシクロフィリン阻害剤；TG4040；ドキシソルビシン、livatag；Cc-、 β -、及び γ -インターフェロン又はサイモシン、ペグ化され誘導されたインターフェロン- α 化合物、及びサイモシンなどの免疫調節剤；リバビリン、アマンタジン、及びテルビブジンなどの他の抗ウィルス剤；C型肝炎プロテアーゼの他の阻害剤（NS2-NS3阻害剤及びNS3-NS4A阻害剤）；ヘリカーゼ、ポリメラーゼ、及びメタロプロテアーゼ阻害剤を含む、HCVの生活環における他の標的の阻害剤；内部リボソーム侵入阻害剤；IMPDH阻害剤などの広域スペクトルウィルス阻害剤（例えば、米国特許第5,807,876号、第6,498,178号、第6,344,465号、及び第6,054,472号；及びPCT公報WO97/40028、WO98/40381、及びWO00/56331に記載される化合物；及び、ミコフェノール酸並びにその誘導体、そして限定されないがVX-497、VX-148、及びVX-944を含む）；リトナビル（WO94/14436）、ケトコナゾール、トロレアンドマイシン、4-メチルピラゾール、シクロスポリン、クロメチアゾール、シメチジン、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミコナゾール、フルボキサミン、フルオキセチン、ネファゾドン、セルトラリン、インジナビル、ネルフィナビル、アンブレナビル、ホスアンブレナビル、サキナビル、ロピナビル、デラビルジン、エリスロマイシン、VX-944、及びVX-497などのシトクロムP-450阻害剤；メチル 2-シアノー-3,12-ジオキソオレアノ-1,9-ジエン-28-オアートなどのキナーゼ阻害剤（CHUKの阻害用）；セツキシマブ（EGFRの阻害用）、AEE 788、パニツムマブ、BMS-599626、ARRY-334543、XL647、カネルチニブ、ゲフィチニブ、HKI-272、PD 153035、ラパチニブ、パンドタニブ、及びエルロチニブ（EGFRの阻害用）；BMS-387032及びフラボピリドール（CDK2、CDK3、CDK4、及びCDK8の阻害用）；XL647（EPHB4の阻害用）；ダサチニブ及びAZM-475271（SRCの阻害用）；イマチニブ（BCRの阻害用）；ダサチニブ（EPHA2の阻害用）；及びAZD-1152（AURKBの阻害用）を含む。既知のキナーゼ阻害剤の他の例は、限定されな

10

20

30

40

50

いが、ソラフェニブ（BRAFの阻害用）；BMS-599626（ERBB4の阻害用）；PD-0332991及びフラボピリドール（CDK4の阻害用）を含む。

【0321】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、HBV感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。HBV感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、インターフェロンアルファ-2b及びペグインターフェロンアルファ-2aなどのインターフェロン又はインターフェロン誘導体；ラミブジン（Epivir-HBV）、アデホビルジピボキシル（Hepsera）、エンテカビル（Baraclude）、テルビブジン（Tyzeka/Sebivo）、テノホビル（Viread）、L-FMAU（Clevudine）、LB80380（Besifovir）、及びAGX-1009などのヌクレオシドアナログ；BAM 205（NOV-205）、Myrccludex B、HAP化合物Bay 41-4109、REP 9AC、ニタゾキサニド（Alinia）、dd-RNAi化合物、ARC-520、NVR-1221、及びIHVR-25などの非ヌクレオシド抗ウィルス剤；サイモシナルファ-1（zadaxin）、インターロイキン-7（CYT107）、DV-601 HBVコア抗原ワクチン、GS-9620、及びGI13000などの非インターフェロン免疫増強剤；hyperHEP S/D、Nabi-HB、及びHepa Gam Bなどの曝露後及び／又は肝移植後の処置；及び、オオアザミなどの代替的な天然の薬剤を含む。

【0322】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、HIV感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。HIV感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、アトリプラ（エファビレンツ+テノホビル+エムトリシタビン）などの多クラスの配合剤；complera（eviplera、リルピビル+テノホビル+エムトリシタビン）；stribild（エルビテグラビル+コビスタット+テノホビル+エムトリシタビン）；「572-Trii」（ドルテグラビル+アバカビル+ラミブジン又はDTG+ABC+3TC）；コンビビル（ジドブジン+ラミブジン、AZT+3TC）を含むヌクレオシド／ヌクレオチド系逆転写酵素阻害剤（NRTI）；エムトリバ（エムトリシタビン、FTC）；エビビル（ラミブジン、3TC）；エプジコム（Livexa、アバカビル+ラミブジン、ABC+3TC）；レトロビル（ジドブジン、AZT、ZDV）；トリジビル（アバカビル+ジドブジン+ラミブジン、ABC+AZT+3TC）；ツルバダ（テノホビルDF+エムトリシタビン、TDF+FTC）；ヴァイデックス及びヴァイデックスEC（ジダノシン、ddl）；ビリアード（フマル酸テノホビルジソプロキシル、TDF）；ゼリット（スタブジン、d4T）；ザイアジェン（アバカビル、ABC）；アムドキシビル（AMDX、DAPD）；テノホビルアラフェンアミドフマラート（TAF）；edurant（リルピビル、RPV、TMC-278）を含む非核酸系逆転写酵素阻害薬（NNRTI）；インテレンス（エトラビル、ETR、TMC-125）；レスクリプター（デラビルジン、DLV）；サスティバ（ストックリン、エファビレンツ、EFV）；ビラミューン及びビラミューンXR（ネビラピン、NVP）、レルシビル（UK-453061）；aralen（リン酸クロロキン）、dermaVir、インターロイキン-7、lexgenleucel-T（VRX-496）、プラキニル（水酸化クロロキン）、プロロイキン（アルデスロイキン、IL-2）、SB-782-T、及びVacc-4xを含む免疫ベースの治療；アプティバス（チプラナビル、TPV）、クリキシバン（インジナビル、IDV）、インビラーゼ（サキナビル、SQV）、カレトラ（Aluvia、ロピナビル／リトナビル、LPV/r）、レクシヴァ（Telzir、ホスアンプレナビル、FPV）、ノーピア（リトナビル、RTV）、プレジスタ（ダルナビル、DRV）、レイアタツ（アタザナビル、ATV）、及びビラセプト（ネルフィナビル、NFV）などのプロテアーゼ阻害剤；フゼオン（エンフビルチド、ENF、T-20）、シーエルセントリ（Celsentri、マラビロク、UK-427, 857）、cenicriviroc

(TBR-652、TAK-652)、ibalizumab (TNX-355)、及び PRO140 などの侵入阻害剤（融合阻害剤を含む）；アイセントレス（ラルテグラビル、MK-0518）、tivicay（ドルテグラビル、S/GSK-572）、及びエルビテグラビル（GS-9137）などのインテグラーゼ阻害剤；ノービア（リトナビル、RTV）、コビシスタット（GS-9350）、及びSPI-452などの薬物動態増強剤；ペプチドワクチン、組み換えサブユニットタンパク質ワクチン、生ベクターワクチン、DNAワクチン、ウィルス様粒子ワクチン（偽ビリオンワクチン）、ワクチンの組み合わせ、rgp120 (AIDSVAX) (VAX003及びVAX004)、ALVAC HIV (vCP1521)/AIDSVAX B/E (gp120) (RV144)、5型アデノウィルス (Ad5)/gag/pol/nef (HVTN 502/Merck 023)、Ad5 gag/pol/nef (HVTB 503)、及びDNA-Ad5 gag/pol/nef/nev (HVTN505)などのHIVワクチン；ペグ化インターフェロンアルファ、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) 並びにそのエステル誘導体ミコフェノール酸モフェチル (MMF) などの、免疫応答を誘発する併用療法；リバビリン、IL-2、IL-12、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、或いはそれらの組み合わせ；コトリモキサゾールなどのHIV関連の日和見感染症の処置；及び、刺鍼術と運動などの代替的なライフスタイル併用療法を含む。

【0323】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、インフルエンザウィルス感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。インフルエンザウィルス感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、ノイラミニダーゼ阻害剤（例えばオセルタミビル、ペラミビル、及びザナミビル）、並びにアダマンタン（例えばアマンタジン及びリマンタジン）などの抗ウィルス薬；Flumist Quadrivalent (MedImmune, Gaithersburg, Maryland)、Fluarix Quadrivalent (Glaxo Smith Kline, Research Triangle Park, North Carolina)、Fluzone Quadrivalent (Sanofi Pasteur, Swiftwater, Pennsylvania)、FluLaval Quadrivalent (ID Biomedical Corporation of Quebec/GlaxoSmith Kline, Research Triangle Park, North Carolina)、Flucelvax (Novartis Vaccines and Diagnostics, Cambridge, Massachusetts)、及びFluBlok (Protein Sciences, Meriden, Connecticut)などの、季節性インフルエンザワクチン（3（三価）又は4（四価）のインフルエンザウィルス株を表わす抗原）；及び、免疫抑制剤又は免疫増強剤及び抗炎症剤などの1以上の免疫調節剤を含むインフルエンザの処置用の配合剤を含む。

【0324】

幾つかの実施形態において、抗炎症剤は、非ステロイド性、ステロイド性、又はその組み合わせであり得る。非ステロイド性の抗炎症剤の代表的な例は、限定されないが、ピロキシカム、イソキシカム、テノキシカム、スドキシカムなどのオキシカム；アスピリン、ジサルシド、ベノリレート、トリリサート、サファピリン、ソルブリン、ジフルニサル、及びフェンドサルなどのサリチル酸塩；ジクロフェナク、フェンクロフェナック、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、イソキセパック、フロフェナク、チオピナック、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、ゾメピラク、クリダナク、オキセピナク、フェルピナク、及びケトロラクなどの酢酸誘導体；メフェナム、メクロフェナム、フルフェナム、niflumic、トルフェナム酸などのフェナム酸塩；イブプロフェン、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、ケトプロフェン、フェノプロフェン、フェンブフェン、インドプロフェン、ピルプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラノプロフェン、miroprofen、チオキサプロフェン、スプロフェン

、アルミノプロフェン、及びチアプロフェン酸などのプロピオン酸誘導体；フェニルブタゾン、オキシフェンブタゾン、フェブラゾン、アザプロパゾン、及びトリメタゾンなどのピラゾールを含む。ステロイド抗炎症薬の代表的な例は、限定されないが、ヒドロコルチゾンなどのコルチコステロイド、ヒドロキシルートリアムシノロン、アルファーメチルデキサメタゾン、リン酸デキサメタゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、吉草酸クロベタゾール、デソニド、デスオキシメタゾン、酢酸デゾキシコルチコステロン、デキサメタゾン、ジクロリゾン、酢酸ジフロラゾン、吉草酸ジフルコルトロン、フルアドレノロン、フルクロロロンアセトニド、フルドロコルチゾン、ピバル酸フルメタゾン、フロシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルコルチンブチルエステル、フルオコルトロン、酢酸フルプレドニデン（フルプレドニリデン）、フルドロキシコルチド、ハルシノニド、酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾロン、トリウムシノロンアセトニド、コルチゾン、コルトドキソン、フルセトニド、フルドロコルチゾン、ジフルオロゾンジアセテート、フルアドレノロン、フルドロコルチゾン、ジフルオロゾンジアセテート、フルアドレノロンアセトニド、メドリゾン、アムシナフェル、アムシナフィド、ベタメタゾン及びそのエステルの平衡、クロロプレドニゾン、酢酸クロロプレドニゾン、クロコルトロン、クレスシノロン、ジクロリゾン、ジフルプレドナート、フルクロロニド、フルニソリド、フルオロメタロン、フルペロロン、フルプレドニソロン、ヒドロコルチゾン吉草酸塩、ヒドロコルチゾン、ハイドロコルタメート、メプレドニゾン、パラメタゾン、プレドニゾロン、プレドニゾン、ジプロピオン酸ベクロメタゾン、トリウムシノロン、及びそれらの混合物を含む。幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、インフルエンザウィルス感染症の処置用の抗炎症剤と組み合わせて投与される。

10

20

【0325】

幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、ヒトパピローマウィルス（HPV）感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。HPV感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、ポドフィロックス又はイミキモドを含む。

【0326】

幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、エプスタインバーウィルス（EBV）感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。EBV感染症の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、アシクロビル、ガンシクロビル、及びフォスカルネットを含む。

30

【0327】

幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、ヒトT細胞白血病ウィルス（HTLV-1）感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。HTLV-1の処置用の典型的な抗ウィルス剤薬剤は、限定されないが、モガリズマブ、インターフェロンアルファ、ジドブジン、バルプロ酸、三酸化ヒ素、及び、CHOPやR-CHOPなどの化学療法剤を含む。

【0328】

幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、カポジ肉腫関連ヘルペスウィルス（KSHV）／ヒトヘルペスウィルス8（HHV8）感染症の処置用の抗ウィルス剤と組み合わせて投与される。KSHV／HHV8の処置用の典型的な抗ウィルス剤は、限定されないが、ガンシクロビル、バルガンシクロビル、シドフォビル、及びフォスカルネットを含む。

40

【0329】

幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、細菌性感染症の処置用の抗菌剤と組み合わせて投与される。典型的な抗菌剤は、限定されないが、アミカシン、アルベカシン、ベカナマイシン、ジベカシン、フラマイセチン、ゲンタマイシン、カナマイシン、ネオマイシン、ネチルマイシン、パロモマイシン、リボスタマイシン、ロドストレプトマイシン、スペクチノマイシン、ヒグロマ

50

イシンB、硫酸パラモマイシン、シソマイシン、イセパミシン、ベルダマイシン、アスト
 ロマイシン、ストレプトマイシン、トブラマイシン、及びアブラマイシンなどのアミノグ
 リコシド；ゲルダナマイシン、ハービマイシン、リファキシミン、又はストレプトマイシ
 ンなどのアンサマイシン；イミペネム、メロペネム、エルタペネム、ドリペネム、パニペ
 ネム／ベタミプロン、ピアペネム、ラズペネム、テビペネム、レナペネム、又はトモペネ
 ムなどのカルバペネム（ベータ－ラクタム）；セファセトリル（セファセトリル）、セフ
 アドロキシル（セファドロキシル；Duricef）、セファレキシシ（セファレキシシ
 ；Keflex）、セファログリシ（セファログリシ）、セファロニウム（セファロ
 ニウム）、セファロリジ（セファロラジ）、セファロチン（セファロチン；ケフリン
 ）、セファピリン（セファピリン；セファドリル）、セファトリジ、セファザフル、セ
 ファゼドン、セファゾリン（セファゾリン；Ancef、Kefzol）、セフラジ（セ
 フラジ；Velocef）、セフロキサジ、セフテゾールセファクロル（セクラ
 、Distacolor、Keflor、Raniclor）、セフォニド（Monocid）、セフプロジ（cefproxil；Cefzil）、セフロキシム（Zefu
 、Zinnat、ジナセフ、セフチン、Biofuroksym、Xorimax）、セ
 フオペラゾン（セフォビッド）、セフタジジ（Meezat、フォータム、Fortaz）、セフトビプロール、セフタロリンなどのセファロスポリン；バンコマイシン、テイ
 コプラニン、テラバンシン、ブレオマイシン、ラモプラニン、及びデカプラニンなどのグ
 リコペプチド抗生物質；クリンダマイシン又はリンコマイシンなどのリンコサミド；ダブ
 トマイシンなどのリポペプチド；アジスロマイシン、クラリスロマイシン、ジリスロマイ
 シン、エリスロマイシン、ロキシスロマイシン、テリスロマイシン、ジョサマイシン、キ
 タサマイシン、ミデカマイシン、オレアンドマイシン、solithromycin、スピ
 ラマイシン、トロレアンドマイシン、又はチロシンなどのマクロライド；テリスロマイ
 シン、セスロマイシン、solithromycin、スピラマイシン、アンサマイシン
 、オレアンドマイシン、又はカルボマイシンなどのケトライド；アズトレオナムなどのモ
 ノバクタム；フラゾリドン、フリルフラミド、ニトロフラントイン、ニトロフラゾン、ニ
 フラテル、ニフルキナゾール、ニフルトイノール、ニフロキサジド、又はランベゾリドな
 どのニトロフラン；リネゾリド、posizolid、torezolid、radezo
 olid、シクロセリン、リバロキサバン、又はオキサゾリジノン並びにその誘導体など
 のオキサゾリジノン；全ての天然のペニシリン（例えば、P. chrysogenumに
 より自然に作られるペニシリンー例えば、ペニシリンG）、生合成ペニシリン（例えば、
 側鎖の酸が媒体に加えられる場合、生合成に向けられたP. chrysogenumth
 roughにより作られるペニシリンー例えば、ペニシリンV）、半合成のペニシリン（
 天然又は生合成のペニシリンからそれは化学的手段により作られるニシリンー例えば、ア
 ンピシリン）、合成ペニシリン（例えば、全体として合成的に作られるペニシリン）、ア
 ジピル－6－APA、アモキシシリン、アンピシリン、ブチリル－6－APA、デカノイル
 －6－APA、ヘプタノイル－6－APA、ヘキサノイル－6－APA、ノナノイル
 －6－APA、オクタノイル－6－APA、ペニシリンF、ペニシリンG、ペニシリンV、
 ペニシリンmX、ペニシリンX、2－チオフェニルアセチル－6－APA、又はバレリル
 基－6－APA、アズロシリン、フルクロキサシリン、アモキシシリン／クラブラン、ア
 ンピシリン／スルバクタム、ピペラシリン／タゾバクタム、チカルシリン／クラブランな
 どのペニシリン；バシトラシン、コリスチン、又はポリミキシシンBなどのポリペプチド；
 シノキサシン、ナリジクス酸、オキソリン酸、ピロミド酸、ピペミド酸、ロソキサシン、
 シプロフロキサシン、エノキサシン、フレロキサシン、ロメフロキサシン、ナジフロキサ
 シン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、ペフロキサシン、ルフロキサシン、バロフロ
 キサシン、グレパフロキサシン、レボフロキサシン、パズフロキサシン、スパルフロキサ
 シン、テマフロキサシン、トスフロキサシン、クリナフロキサシン、ガチフロキサシン、
 ゲミフロキサシン、モキシフロキサシン、シタフロキサシン、トロバフロキサシン、プル
 リフロキサシン、デラフロキサシン、JNJ－Q2、又はネモノキサシンなどのキノロン
 ；マフェナイド、スルファセタミド、スルファジアジン、スルファジアジン銀、スルファ

10

20

30

40

50

ジメトキシシ、スルファメチゾール、スルファメトキサゾール、スルファサラジン、スル
 フイソキサゾール、TMP-SMX、又はスルホンアミドクリイソジンなどのスルホンア
 ミド；自然発生のテトラサイクリン、クロールテトラサイクリン、オキシテトラサイクリ
 ン、デメクロサイクリン、ドキシサイクリン、リメサイクリン、メクロサイクリン、メタ
 サイクリン、ミノサイクリン、又はロリテトラサイクリンなどのテトラサイクリン；クロ
 ファジミン、ダブソン、カプレオマイシン、シクロセリン、エタンブトール、エチオナミ
 ド、イソニアジド、ピラジニアミド、リファンピン（リファンピシン）、リファブチン、
 リファペンチン、又はストレプトマイシンなどの抗ミコバクテリア剤を含む。

【0330】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポ
 イント阻害剤は、真菌感染症の処置用の抗真菌剤と組み合わせて投与される。典型的な抗
 真菌剤は、限定されないが、アムホテリシンB、カンジシジン、フィリピン、ハマイシン
 、ナタマイシン、ナイスタチン、又はリモシジンなどのポリエン抗真菌剤；ビホナゾール
 、ブトコナゾール、クロトリマゾール、エコナゾール、フェンチコナゾール、イソコナゾ
 ール、ケトコナゾール、ミチコナゾール、オモコナゾール、オキシコナゾール、セルタコ
 ナゾール、スルコナゾール、又はチオコナゾールなどのイミダゾール；アルバコナゾール
 、フルコナゾール、イサブコナゾール、イトラコナゾール、ポサコナゾール、ラブコナゾ
 ール、テルコナゾール、又はポリコナゾールなどのトリアゾール；抗真菌薬（a b a f u
 n g i n）などのチアゾール；アモロルフィン、ブテナフィン、ナフチフィン、又はテル
 ビナフィンなどのアリルアミン；アニデュラファンギン、カスポファンギン、又はミカフ
 ザンギンのなどエキノカンジン；ポリエン抗真菌剤（例えばアムホテリシンB、ナイス
 タチン安息香酸）などの抗真菌性マクロライド；シクロピロックス；フルシトシン；グリセ
 オフルビン；ハロプロジン；ポリゴジアル；トルナフタート；ウンデシレン酸；又はク
 リスタルバイオレット；及び、オレガノ、アリシン、シトロネラ油、ココナツ油、ヨウ素
 、レモンマートル、インドセンダン種子油、オリーブ（o l i f e）の葉、オレンジ油、
 パルマローザ油、パチョリ、セレンウム、ティー・ツリー油、亜鉛、ホロピト、カブラ、
 エゾアサツキ、ラディッシュ、及びガーリックなどの天然の代替物を含む。

【0331】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポ
 イント阻害剤は、寄生生物感染症の処置用の抗寄生虫剤と組み合わせて投与される。典型
 的な抗寄生虫剤は、限定されないが、アンチモン酸メグルミン及びスチボグルコン酸ナト
 リウム、アムホテリシンB、ケトコナゾール、イトラコナゾール、フルコナゾール、ミル
 テホシン、パロモマイシン、及びペンタミジンなどのアンチモン含有化合物を含む。

【0332】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えば、イブルチニブ）と免疫チェックポ
 イント阻害剤は、原虫感染症の処置用の抗原虫剤と組み合わせて投与される。典型的な抗
 原虫剤は、限定されないが、アセタルゾール、アザニダゾール、クロロキン、メトロニダ
 ザール、ニフラテル、ニモラゾール、オミダゾール（O m i d a z o l e）、プロベニダ
 ザール、セクニダゾール、シネファンギン（S i n e f l n g i n）、テノニトロゾール
 、テミダゾール（T e m i d a z o l e）、チニダゾール、及びそれらの薬学的に許容可
 能な塩又はエステルを含む。

【0333】

<Th1/Th2特性の調節>

適応免疫はT細胞とB細胞の複合ネットワークにより調節され、Tヘルパー（Th）細
 胞がこのネットワークのレギュレータである。Th細胞は、細胞性免疫を促進するTh1
 細胞、又は体液性免疫を促進するTh2細胞に分化することができる。特定の例において
 、癌細胞は、宿主免疫系からのこれら癌細胞の生存と回避を可能にするTh2反応を促進
 する。本明細書には、特定の実施形態において、必要とする被験体におけるTh1：Th
 2バイオマーカーの比率を増加させることにより、被験体の癌を処置する方法が記載され
 、該方法は、TEC阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤を含む組み合わせの治療上有効

10

20

30

40

50

な量を被験体に投与する工程を含み、ここで、前記組み合わせは被験体のTh2反応を減少させ、被験体のTh1反応を増加させる。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTk阻害剤又はITk阻害剤である。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTk阻害剤である。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、Th1反応を抑え、その間にTh2反応を増強させるように機能する。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh2極性化T細胞の数を減らすように機能する。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh1極性化T細胞の数を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体における活性化CD8+細胞毒性T細胞の数を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh2極性化T細胞に対するTh1極性化T細胞の比率を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、BTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるIFN-γ発現を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、癌は固形腫瘍である。幾つかの実施形態において、固形腫瘍は、胞状軟部肉種、膀胱癌、乳癌、大腸（結腸）癌、ユーイング骨肉腫、消化器の癌、頭頸部癌、腎臓癌、平滑筋肉腫、肺癌、黒色腫、骨肉腫、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、近位又は末梢胆管癌、及び神経芽腫から選択される。幾つかの実施形態において、癌は血液癌である。幾つかの実施形態において、血液癌はB細胞悪性腫瘍である。幾つかの実施形態において、B細胞悪性腫瘍は、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、ハイリスクのCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫（FL）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、ワルデンシュトレーム型マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、結節外辺縁帯B細胞リンパ腫、結節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫（PMBL）、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔（胸腺）大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、又はリンパ腫様肉芽腫症である。

【0334】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBtk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、Th1反応を抑え、その間にTh2反応を増強させるように機能する。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh2極性化T細胞の数を減らすように機能する。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh1極性化T細胞の数を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体における活性化CD8+細胞障害性T細胞の数を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるTh2極性化T細胞に対するTh1極性化T細胞の比率を増やすように機能する。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせたBTk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、被験体におけるIFN-γ発現を増やすように機能する。

【0335】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）による処置が無いものと比較して、癌に対するTh1免疫応答を増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）による処置が無いものと比較して、癌に対するTh2免疫応答を減少させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）は、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）による処置が無いものと比較して、癌に対するTh1-Th2免疫応答の比率を変更する。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤（例

例えばイブルチニブ)は、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)による処置が無いものと比較して、癌に対するTh1-Th2免疫応答の比率を増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)による処置が無いものと比較して、Th1細胞の集まりを約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)による処置が無いものと比較して、Th2細胞の集まりを約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に減少させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、1以上のTh1関連マーカーの発現を増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)による処置が無いものと比較して、1以上のTh1関連マーカーの発現を約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に増加させる。幾つかの実施形態において、1以上のTh1関連マーカーは、CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、グランザイムB、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、リンホトキシン、パーフォリン、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE、sCD40L、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1以上のTh1関連マーカーは、IFN- γ 、IL-2、IL-12、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、Th2関連マーカーの発現を減少させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)は、Btk阻害剤(例えばイブルチニブ)による処置が無いものと比較して、Th2関連マーカーの発現を約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に減少させる。幾つかの実施形態において、1以上のTh2関連マーカーは、CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IgD、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1以上のTh1関連マーカーは、IL-4、IL-10、IL-13、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0336】

幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するTh1免疫応答を増加させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するTh2免疫応答を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するTh1-Th2免疫応答の比率を変更する。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するTh1-Th2免疫応答の比率を増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、Th1細胞の集まりを約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に増加させる。幾つかの実施形態において、Btk阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、Th2細胞の集まりを約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、1以上のTh1関連マーカーの発現を増加

10

20

30

40

50

させる。幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、1 以上のT h 1 関連マーカーの発現を約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 以上に増加させる。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 1 関連マーカーは、C C R 1、C D 4、C D 2 6、C D 9 4、C D 1 1 9、C D 1 8 3、C D 1 9 5、C D 2 1 2、G M - C S F、グランザイムB、I F N - α、I F N - γ、I L - 2、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 8 R、I L - 2 3、I L - 2 7、I L - 2 7 R、リンホトキシン、パーフォリン、t - b e t、T i m - 3、T N F - α、T R A N C E、s C D 4 0 L、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 1 関連マーカーは、I F N - γ、I L - 2、I L - 1 2、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、B T K 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、T h 2 関連マーカーの発現を減少させる。幾つかの実施形態において、B t k 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、T h 2 関連マーカーの発現を約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 以上に減少させる。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 2 関連マーカーは、C C R 3、C C R 4、C C R 7、C C R 8、C D 4、C D 3 0、C D 8 1、C D 1 8 4、C D 2 7 8、c - m a f、C R T H 2、G a t a - 3、G M - C S F、I F N γ R、I g D、I L - 1 R、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 3、I L - 1 5、S T 2 L / T 1、T i m - 1、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 1 関連マーカーは、I L - 4、I L - 1 0、I L - 1 3、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

【0337】

幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するT h 1 免疫応答を増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するT h 2 免疫応答を減少させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するT h 1 - T h 2 免疫応答の比率を変更する。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、癌に対するT h 1 - T h 2 免疫応答の比率を増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、T h 1 細胞の集まりを約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 以上に増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、T h 2 細胞の集まりを約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 以上に減少させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、1 以上のT h 1 関連マーカーの発現を増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、1 以上のT h 1 関連マーカーの発現を約1 %、2 %、3 %、4 %、5 %、1 0 %、2 0 %、3 0 %、4 0 %、5 0 %、6 0 %、7 0 %、8 0 %、9 0 % 以上に増加させる。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 1 関連マーカーは、C C R 1、C D 4、C D 2 6、C D 9 4、C D 1 1 9、C D 1 8 3、C D 1 9 5、C D 2 1 2、G M - C S F、グランザイムB、I F N - α、I F N - γ、I L - 2、I L - 1 2、I L - 1 5、I L - 1 8 R、I L - 2 3、I L - 2 7、I L - 2 7 R、リンホトキシン、パーフォリン、t - b e t、T i m - 3、T N F - α、T R A N C E、s C D 4 0 L、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1 以上のT h 1 関連マーカーは、I F N - γ、I L - 2、I L - 1 2、又はそ

10

20

30

40

50

これらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、イブランチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、Th2関連マーカーの発現を減少させる。幾つかの実施形態において、イブランチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせは、これら組み合わせによる処置が無いものと比較して、Th2関連マーカーの発現を約1%、2%、3%、4%、5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%以上に減少させる。幾つかの実施形態において、1以上のTh2関連マーカーは、CCR3、CCR4、CCR7、CCR8、CD4、CD30、CD81、CD184、CD278、c-maf、CRTH2、Gata-3、GM-CSF、IFN γ R、IL-1R、IL-4、IL-5、IL-6、IL-9、IL-10、IL-13、IL-15、ST2L/T1、Tim-1、又はそれらの任意の組み合わせを含む。幾つかの実施形態において、1以上のTh1関連マーカーは、IL-4、IL-10、IL-13、又はそれらの任意の組み合わせを含む。

10

【0338】

<バイオマーカー特性>

本明細書には、特定の実施形態において、バイオマーカー特性に基づいて、患者の選択及び層別化、治療レジメンの選択、及び／又は治療レジメンの最適化を行う方法が、開示される。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、バイオマーカーの発現、バイオマーカーの発現レベル、バイオマーカーの変異、又はバイオマーカーの存在を示す。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、対照のバイオマーカー特性と比較される。幾つかの実施形態において、治療レジメンは、TEC阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせである。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、TEC阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与の前、最中、及び／又はその後に分析される。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤又はITK阻害剤である。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与の前、最中、及び／又はその後に分析される。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤はイブランチニブである。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、イブランチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与の前、最中、及び／又はその後に分析される。幾つかの実施形態において、バイオマーカー特性は、BTK阻害剤（例えばイブランチニブ）、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の治療剤との組み合わせの投与の前、最中、及び／又はその後に分析される。

20

30

【0339】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、任意の細胞遺伝学の細胞表面分子、又はタンパク質、又はRNA発現のマーカーである。幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導可能なT細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、及びVTCN1を含む。

40

【0340】

幾つかの例において、プログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導可能なT細胞

50

胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、及びV T C N 1から選択されるバイオマーカーの発現レベルが、対照と比較される。幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、C T L A-4、P D-L 2 (B7-DC、CD273)、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘導可能なT細胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、及びV T C N 1から選択されるバイオマーカーの発現レベルが、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、又は1000倍以下に減らされる。幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、C T L A-4、P D-L 2 (B7-DC、CD273)、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘導可能なT細胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、及びV T C N 1から選択されるバイオマーカーの発現レベルが、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、又は1000倍以上に増やされる。幾つかの実施形態において、対照は、癌を患っていない個体のプログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、C T L A-4、P D-L 2 (B7-DC、CD273)、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘導可能なT細胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、及びV T C N 1の発現レベル、或いはT E C阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置の前の個体の発現レベルである。

【0341】

幾つかの態様において、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、C T L A-4、P D-L 2 (B7-DC、CD273)、L A G 3、T I M 3、2 B 4、A 2 a R、B 7 H 1、B 7 H 3、B 7 H 4、B T L A、C D 2、C D 2 7、C D 2 8、C D 3 0、C D 4 0、C D 7 0、C D 8 0、C D 8 6、C D 1 3 7、C D 1 6 0、C D 2 2 6、C D 2 7 6、D R 3、G A L 9、G I T R、H A V C R 2、H V E M、I D O 1、I D O 2、I C O S (誘導可能なT細胞補助刺激分子)、K I R、L A I R 1、L I G H T、M A R C O (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、P S (ホスファチジルセリン)、O X-40、S L A M、T I G H T、V I S T A、及びV T C N 1から選択されるバイオマーカーの発現レベルの上昇は、予後不良に関連する。幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1 (

10

20

30

40

50

B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2、LAG3、及びTIM3から選択されるバイオマーカーの発現レベルの上昇は、予後不良に関連する。

【0342】

幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘導可能なT細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、及びVTCN1から選択されるバイオマーカーの発現レベルの上昇は、生存率の低下、腫瘍の大きさの増加、腫瘍の侵略性、再発、転移、及び/又は腫瘍浸潤リンパ球の減少に関連する。幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2、LAG3、及びTIM3から選択されるバイオマーカーの発現レベルの上昇は、生存率の低下、腫瘍の大きさの増加、腫瘍の侵略性、再発、転移、及び/又は腫瘍浸潤リンパ球の減少に関連する。

10

【0343】

幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘導可能なT細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、及びVTCN1から選択されるバイオマーカーの発現レベルは、TEC阻害剤(例えばイブルチニブ等のBTK阻害剤、ITK阻害剤)と免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法のための耐性の進行に関する、患者の選択、層別化、又はモニタリングに使用される。

20

30

【0344】

幾つかの実施形態において、プログラム死ーリガンド1(B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1(PD-1)、CTLA-4、PD-L2(B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS(誘導可能なT細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO(コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、PS(ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、LIGHT、VISTA、及びVTCN1から選択されるバイオマーカーの発現レベルは、TEC阻害剤(例えばイブルチニブ等のBTK阻害剤、ITK阻害剤)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを含む、治療レジメンの選択又は最適化のために使用される。

40

【0345】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、近位又は末梢胆管癌腫などの固形腫瘍により発現されるか又はそれに関連付けられる、バイオマーカーから選択される。幾つかの実施形態において、膀胱癌のためのバイオマーカーは、BTA Stat、BTA Track、NMP 2

50

2、Bladder Check、immunocyt、UroVysion、サイトケラチン8、18、及び19、テロメラーゼTRAP、hTert及びhTR、BLCA-4、サバイビン、ヒアルロン酸／ヒアルロニダーゼ、DD23モノクローナル抗体、フィブロネクチン、及びHCGを含む。幾つかの実施形態において、結腸癌のためのバイオマーカーは、CEA、CA 19-9、CYFRA 21-1、フェリチン、オステオポンチン、p53、セプラーゼ、及びEGFRを含む。幾つかの実施形態において、肺癌のためのバイオマーカーは、ERCC-1、NSE、ProGRP、SCC、ベーターチューブリン、RRM1、EGFR、VEGF、CYFRA-21-1、CEA、CRP、LDH、CA125、CgA、NCAM、及びTPAを含む。幾つかの実施形態において、卵巣癌のためのバイオマーカーは、CA125、Her-2/neu、Akt-2、インヒビ
 10
 ン、HLA-G、TATI、CASA、TPA、CEA、LPA、PAI-1、IL-6、カリクレイン5、6、7、8、9、10、11、13、14、15、hCGβcf、プロスタシン、オステオポンチン、HE4、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ、IGFBP-2、RSF-1、及びNAC-1を含む。幾つかの実施形態において、膵臓癌のためのバイオマーカーは、CA19-9、CEA、TIMP-1、CA50、CA242、MUC1、MUC5AC、Claudin 18、及びアネキシンA8を含む。幾つか
 の実施形態において、前立腺癌のためのバイオマーカーは、PSA、ヒトカリクレイン2、IGF-1、IGFBP-3、PCA3、AMACR、GSTPi、CDKN1B、Ki-67、PTEN、及びPSCAを含む。幾つかの実施形態において、近位又は末梢胆
 20
 管癌腫のためのバイオマーカーは、CA125、CA19-9、CEA、CgA、MUC1、MUC5AC、PML、p53、DPC4、Ki67、マトリックスメタロプロテイナーゼ、アルファーフェトプロテイン、N-カドヘリン、VEGF-C、クローディン、トロンボスポンジン-1、サイトケラチン、及びCYFRA 21-1を含む。幾つかの実施形態において、乳癌のためのバイオマーカーは、HER-1、-2、-3、-4；EGFR；HER-2/neu；Foxp3⁺；ATAD2；DERL1；ESR1；CCND1；MYC；E2F1；NEK2A；CRYAB；HSPB2；FOXMI；DNMT3B；及びMAT1Aを含む。

【0346】

幾つかの実施形態において、固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベル
 30
 は、対照と比較される。幾つかの実施形態において、固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、又は1000倍以上増加される。幾つかの実施形態において、固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位
 40
 又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、又は1000倍以下に減少される。幾つかの実施形態において、対照は、癌を患っていない個体における固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベル、或いはTEC阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置の前の個体の発現レベルである。

【0347】

幾つかの例において、固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTk阻害剤、ITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法のための耐性の進行に関する、患者の選択、層別化、又はモ
 50

ニタリングのために使用される。

【0348】

幾つかの例において、固形腫瘍（例えば膀胱癌、結腸癌、乳癌、肺癌、卵巣癌、前立腺癌、膵臓癌、及び近位又は末梢胆管癌腫）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTk阻害剤、ITk阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを含む、治療レジメンの選択又は最適化のために使用される。

【0349】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、例えばCLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、ワルデンシュトローム型マクログロブリン血症などの血液癌により発現されるか又はそれと関連付けられる、バイオマーカーから選択される。幾つかの実施形態において、CLLのためのバイオマーカーは、del(17p13.1)、del(11q22.3)、del(11q23)、ZAP-70+及び/又はCD38+とともに未変異のIgVH、トリソミー12、del(13q14)、複雑な核形、TP53、NOTCH1、SF3B1、BIRC3、LPL、及びCLLU1を含む。幾つかの実施形態において、DLBCLのためのバイオマーカーは、BCL6、GCET1、MUM1、CD10、FOXP1、miR-21、miR-23A、miR-27A、miR-19A、miR-195、miR-LET7G、miR-127、miR-222、miR-221、t(14:18)、トリソミー3、del(8p23.1)、del(8p23.1-21.2)、del(8p)、t(6;14)(p25;q32)、TP53、TP21、BCL2、BCL6、MYC、Ki-67、及びCD43を含む。幾つかの実施形態において、マンツル細胞リンパ腫のためのバイオマーカーは、t(11;14)(q13;q32)、MYC、CDKN2A、TNFRSF10B、CCDN1、Ki-67、及びSOX11を含む。幾つかの実施形態において、ワルデンシュトローム型マクログロブリン血症のためのバイオマーカーは、CD19、CD20、CD22、CD38、CD79a、CD5、CD138、モノクローナル表面Ig、MYD88、CXCR4、TP53、ATM、IgH、del(6q)、及びトリソミー18を含む。

【0350】

幾つかの実施形態において、血液癌のバイオマーカー特性は、細胞遺伝学的変異などの、バイオマーカーの存在又は不在である。幾つかの実施形態において、血液癌のバイオマーカー特性はバイオマーカーの発現レベルである。幾つかの実施形態において、血液癌（例えばCLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、対照と比較される。幾つかの実施形態において、血液癌（例えば、CLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍以上に増加される。幾つかの実施形態において、血液癌（例えば、CLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍以下に減少される。幾つかの実施形態において、対照は、癌を患っていない個体における血液癌（例えば、CLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レベル、或いはTEC阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置の前の個体の発現レベルである。

【0351】

幾つかの例において、血液癌（例えば、CLL、DLBCL、マンツル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レ

10

20

30

40

50

ベルの存在又は不在は、T E C 阻害剤（例えばイブルチニブなどのB T K 阻害剤、I T K 阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法のための耐性の進行に関する、患者の選択、層別化、又はモニタリングのために使用される。

【0352】

幾つかの場合、血液癌（例えば、C L L、D L B C L、マントル細胞リンパ腫、又はワルデンシュトローム型マクログロブリン血症）に関連したバイオマーカーの発現レベルの存在又は不在は、T E C 阻害剤（例えばイブルチニブなどのB T K 阻害剤、I T K 阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを含む、治療レジメンの選択又は最適化のために使用される。

【0353】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは腫瘍浸潤リンパ球（T I L）である。幾つかの実施形態において、腫瘍浸潤リンパ球による免疫チェックポイントタンパク質（例えばP D-1）の発現レベルは、対照の腫瘍浸潤リンパ球の発現レベルと比較される。幾つかの実施形態において、腫瘍浸潤リンパ球による免疫チェックポイントタンパク質（例えばP D-1）の発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍以上に増加される。幾つかの実施形態において、腫瘍浸潤リンパ球による免疫チェックポイントタンパク質（例えばP D-1）の発現レベルは、対照と比較して、0.5倍、1倍、1.5倍、2倍、2.5倍、3倍、3.5倍、4倍、4.5倍、5倍、5.5倍、6倍、6.5倍、7倍、7.5倍、8倍、8.5倍、9倍、9.5倍、10倍、15倍、20倍、50倍、75倍、100倍、200倍、500倍、1000倍以下に減少される。幾つかの実施形態において、対照は、癌を患っていない個体、又は、T E C 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置の前の個体から得られる。幾つかの実施形態において、腫瘍浸潤リンパ球による免疫チェックポイントタンパク質（例えばP D-1）の発現レベルの上昇は、サイトカイン産生などの損なわれたエフェクター機能、及び腫瘍細胞に対する細胞毒性効果、及び／又は予後不良に関連する。

【0354】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは絶対リンパ球数（A L C）である。幾つかの実施形態において、A L C レベルは、100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000細胞／ μ Lよりも大きい、或いはそれ以上である。幾つかの実施形態において、A L C レベルは、100、500、1000、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、5000細胞／ μ L未満、或いはそれ以下である。幾つかの実施形態において、約1000細胞／ μ Lより大きいA L C レベルは、粗生存率の改善に関連する。

【0355】

幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、B T K の変異又は修飾を含む。幾つかの実施形態において、修飾は、B T K のアミノ酸位置481における変異である。幾つかの実施形態において、変異はB T K のC 481Sである。幾つかの実施形態において、B T K 阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の治療レジメンは、B T K のC 481S変異の存在又は不在に基づいて修飾される。幾つかの実施形態において、B T K 阻害剤（例えばイブルチニブ）、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の治療剤の治療レジメンは、B T K のC 481S変異の存在又は不在に基づいて修飾される。幾つかの実施形態において、癌のC 481S変異の存在は、B T K 阻害剤（例えばイブルチニブ）に対する癌の耐性を付与する。幾つかの実施形態において、C 481S変異を有する癌は、イブルチニブ耐性の癌として特徴化される。

【0356】

幾つかの例において、B T K のT I L、A L C、及びC 481Sなどのバイオマーカーの発現レベルの存在又は不在は、T E C 阻害剤（例えばイブルチニブなどのB T K 阻害剤

10

20

30

40

50

、I T K阻害剤)と免疫チェックポイント阻害剤を含む併用療法のための耐性の進行に関する、患者の選択、層別化、又はモニタリングのために使用される。幾つかの例において、B T KのT I L、A L C、及びC 4 8 1 Sなどのバイオマーカーは、T E C阻害剤(例えばイブルチニブなどのB T K阻害剤、I T K阻害剤)と免疫のチェックポイント阻害剤の組み合わせを含む、治療レジメンの選択又は最適化のために使用される。

【0357】

<T h 1 / T h 2に関連したバイオマーカー特性>

幾つかの実施形態において、T E C阻害剤(例えばB T K阻害剤又はI T K阻害剤)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の1つの集まりのバイオマーカー特性を減少させる。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の1つの集まりのバイオマーカー特性を減少させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の1つの集まりのバイオマーカー特性を減少させる。幾つかの実施形態において、細胞の集まりは、T h 2極性化T細胞である。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、T h 2極性化T細胞の集まりのバイオマーカー特性を減少させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のT h 極性化T細胞の集まりのバイオマーカー特性を減少させる。

10

【0358】

幾つかの実施形態において、T E C阻害剤(例えばB T K阻害剤又はI T K阻害剤)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の第2の集まりのバイオマーカー特性を増加させる。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の第2の集まりのバイオマーカー特性を増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、細胞の第2の集まりのバイオマーカー特性を増加させる。幾つかの実施形態において、細胞の第2の集まりは、T h 1極性化T細胞である。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、T h 1極性化T細胞の集まりのバイオマーカー特性を増加させる。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のT h 1極性化T細胞の集まりのバイオマーカー特性を増加させる。

20

30

【0359】

幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体におけるT h 2極性化T細胞に対するT h 1極性化T細胞の比率を増加させる。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体におけるT h 2極性化T細胞に対するT h 1極性化T細胞の比率を、5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、200倍、300倍、400倍、500倍、600倍、700倍、800倍、900倍、1000倍以上に増加させる。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体におけるC D 8 + T細胞の数を増加させる。

40

【0360】

幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体の1以上のバイオマーカーの発現を減少させる。幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、被験体のT h 2関連マーカーである。幾つかの実施形態において、B T K阻害剤(例えばイブルチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、C C R 3、C C R 4、C C R 7、C C R 8、C D 4、C D 3 0、C D 8 1、C D 1 8 4、C D 2 7 8、c - m a f、C R T H 2、G a t a - 3、G M - C S F、I F N γ R、I g D、I L - 1 R、I L - 4、I L - 5、I L - 6、I L - 9、I L - 1 0、I L - 1 3、I L - 1 5、S T 2 L / T 1、及びT i m - 1の中から選択される、1以上のT h 2関連マーカーの発現を減少させる。幾つかの実施形態におい

50

て、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-4、IL-5、IL-6、IL-10、IL-13、又はIL-15の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-4の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-5の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-6の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-10の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-13の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-15の発現を減少させる。

10

【0361】

幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体の1以上のバイオマーカーの発現を増加させる。幾つかの実施形態において、バイオマーカーは、被験体のTh1関連マーカーである。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、CCR1、CD4、CD26、CD94、CD119、CD183、CD195、CD212、GM-CSF、グランザイムB、IFN- α 、IFN- γ 、IL-2、IL-12、IL-15、IL-18R、IL-23、IL-27、IL-27R、リンホトキシン、パーフォリン、t-bet、Tim-3、TNF- α 、TRANCE、及びsCD40Lの中から選択される、1以上のTh1関連マーカーの発現を増加させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIFN- γ 、GM-CSF、IL-2、IL-12（p70）の発現を減少させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIFN- γ の発現を増加させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のGM-CSFの発現を増加させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-2の発現を増加させる。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせの投与は、被験体のIL-12（p70）の発現を増加させる。

20

30

【0362】

<診断法>

上述のバイオマーカーの発現又は存在を判定する方法は、当該技術分野において周知である。候補の被験体から得た血液サンプル中のバイオマーカーの血中濃度は、例えばELISA、放射免疫測定法（RIA）、電気化学ルミネセンス（ECL）、ウェスタンブロット、多重化技術、又は他の同様の方法により測定される。バイオマーカーの細胞表面発現は、例えばフローサイトメトリー、免疫組織化学的検査、ウェスタンブロット、免疫沈降、磁気ビーズの選択、及び、これらの細胞表面マーカーの何れかを発現する細胞の定量化により測定される。バイオマーカーRNA発現レベルは、RT-PCR、Q β -PCR、マイクロアレイ、ノーザン法、又は他の同様の技術により測定され得る。

40

【0363】

本明細書に開示されるように、タンパク質及び／又はヌクレオチドのレベルでの対象のバイオマーカーの発現又は存在の判定は、当業者に既知の任意の検出方法を使用して達成される。「発現の検出」又は「そのレベルの検出」により、生物サンプルにおけるバイオマーカーのタンパク質又は遺伝子の発現レベル又は存在の判定が、意図される。故に、「

50

発現の検出」は、バイオマーカーが、発現されない、検出可能に発現されない、低レベルで発現される、通常レベルで発現される、又は過剰発現されると判定される例を、包含する。

【0364】

本明細書で提供される方法の特定の態様において、リンパ球の1以上の亜集団は、単離され、検出され、又は測定される。特定の実施形態において、リンパ球の1以上の亜集団は、免疫表現型検査技術を使用して、単離され、検出され、又は測定される。他の実施形態において、リンパ球の1以上の亜集団は、蛍光活性化細胞分類（FACS）技術を使用して、単離され、検出され、又は測定される。

【0365】

特定の態様において、判定する工程は、バイオマーカーの発現又は存在を判定する工程を必要とする。特定の態様において、本明細書に記載される方法、判定する工程は、バイオマーカーの組み合わせの発現又は存在を判定する工程を必要とする。特定の態様において、生物サンプル中のこれらの様々なバイオマーカー及び任意の臨床的に有用な予後のマーカーの発現又は存在は、インサイハイブリダイゼーション及びRT-PCRなどの例えば、免疫組織化学的検査技術又は核酸ベースの技術を使用して、タンパク質又は核酸のレベルで検出される。1つの実施形態において、1以上のバイオマーカーの発現又は存在は、核酸増幅のための手段、核酸配列のための手段、核酸マイクロアレイ（DNA及びRNA）を利用する手段、又は明確に標識化したプローブを使用するインサイツハイブリダイゼーションのための手段により、実行される。

【0366】

他の実施形態において、1以上のバイオマーカーの発現又は存在の判定は、ゲル電気泳動法を介して行なわれる。1つの実施形態において、判定は、膜への移動、及び特異的プローブによるハイブリダイゼーションを介して行なわれる。

【0367】

他の実施形態において、1以上のバイオマーカーの発現又は存在の決定は、画像診断法により行われる。

【0368】

また他の実施形態において、1以上のバイオマーカーの発現又は存在の判定は、検知可能な固体基板により行われる。1つの実施形態において、検知可能な固体基板は、抗体により機能化された常磁性ナノ粒子である。

【0369】

別の態様において、本明細書には、処置の継続又は中止に誘導するために、或いは1つの治療レジメンから別の治療レジメンへの変更を誘導するために、処置の過程の後に残りのリンパ腫を検出又は測定する方法が提供され、該方法は、被験体におけるリンパ球の1以上の亜集団から1以上のバイオマーカーの発現又は存在を判定する工程を含み、ここで、処置の過程は、Btk阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤による処置である。

【0370】

試験及び対照の生物サンプル内で、本明細書に記載されるバイオマーカーの発現を検出する方法は、核酸又はタンパク質のレベルの何れかで、これらマーカーの量又は存在を判定する任意の方法を含む。そのような方法は当該技術分野で周知であり、限定されないが、ウェスタンブロット、ノーザンブロット、ELISA、免疫沈降、免疫蛍光法、フローサイトメトリー、免疫組織化学的検査、核酸ハイブリダイゼーション技術、核酸逆転写方法、及び核酸増幅方法を含む。特定の実施形態において、バイオマーカーの発現は、例えば、特異的なバイオマーカータンパク質に対して向けられる抗体を使用して、タンパク質レベル上で検出される。これら抗体は、ウェスタンブロット、ELISA、多重化技術、免疫沈降、又は免疫組織化学的検査技術など様々な方法に使用される。幾つかの実施形態において、バイオマーカーの検出はELISAにより達成される。幾つかの実施形態において、バイオマーカーの検出は電気化学ルミネセンス（ECL）により達成される。

【0371】

候補被験体の生物サンプルにおけるバイオマーカー（例えば、バイオマーカー、細胞の生存又は増殖のバイオマーカー、アポトーシスのバイオマーカー、Btk媒介シグナル伝達経路のバイオマーカー）を具体的に同定し且つ定量化するための任意の手段が、考慮される。故に、幾つかの実施形態において、生物サンプルにおける対象のバイオマーカーのタンパク質の発現レベルは、そのバイオマーカーのタンパク質或いは生物学的に活性な変異体と具体的に相互に作用することができる、結合タンパク質によって検出される。幾つかの実施形態において、標識抗体、その結合部分、或いは他の結合パートナーが使用される。単語「ラベル」は、本明細書で使用される場合、「標識化」抗体を生じさせるように抗体に直接又は間接的に共役する、検知可能な化合物又は組成物を指す。幾つかの実施形態において、ラベルはそれ自体により（例えば、放射性同位体ラベル又は蛍光ラベル）により検知可能であり、又は、酵素ラベルの場合、検知可能な基質化合物或いは組成物の化学変換を触媒する。

10

【0372】

バイオマーカータンパク質の検出のための抗体は、元来はモノクローナル又はポリクローナルの何れかであるか、又は合成的或いは組み換えにより作られる。複合タンパク質の量、例えば、結合タンパク質（例えばバイオマーカータンパク質に特異的に結合する抗体）に関連したバイオマーカータンパク質の量は、当業者に既知の標準タンパク質検出方法を使用して判定される。免疫アッセイの設計、理論、及びプロトコルの詳細なレビューは、当該技術分野における多くのテキストに見出される（例えば、Ausubel et al., eds. (1995) *Current Protocols in Molecular Biology* (Greene Publishing and Wiley-Interscience, NY)); Coligan et al., eds. (1994) *Current Protocols in Immunology* (John Wiley & Sons, Inc., New York, N. Y.) を参照）。

20

【0373】

抗体を標識化するために使用されるマーカーの選択は、用途に依存して異なる。しかし、マーカーの選択は、当業者により容易に決定可能である。これら標識抗体は、任意のバイオマーカー又は対象のタンパク質の存在を検出するために、組織学的な用途と同様、免疫アッセイにおいても使用される。標識抗体はポリクローナル又はモノクローナルの何れかである。更に、対象のタンパク質の検出に使用される抗体は、放射性原子、酵素、発色団又は蛍光性の部分、或いは本明細書に別記されるような比色定量のタグにより標識化される。ラベルにタグを付けるという選択肢も、所望の検出制限に依存する。酵素アッセイ（ELISA）は典型的に、酵素でタグを付けた複合体の酵素基質との相互作用により形成された有色の生成物の検出を可能にする。検知可能なラベルとして役立つ放射性核種は、例えば、 $^{1-131}$ 、 $^{1-123}$ 、 $^{1-125}$ 、 ^{90}Y 、 ^{188}Re 、 ^{186}Re 、 ^{211}At 、 ^{67}Cu 、 ^{212}Bi 、及び ^{109}Pd を含む。検知可能なラベルとして役立つ酵素の例は、限定されないが、ホースラディッシュペルオキシダーゼ、アルカリフォスファターゼ、ペーターガラクトシダーゼ、及びグルコース-6-リン酸デヒドロゲナーゼを含む。発色団部分は、フルオレセイン及びローダミンを含むが、これらに限定されない。抗体は、当該技術分野で既知の方法により、これらのラベルに共役される。例えば、酵素と発色団分子は、ジアルデヒド、カルボジイミド、ジマレイミドなどのカップリング剤により抗体に共役される。代替的に、共役はリガンド受容体の対を介して生じる。適切なリガンド受容体の対の例は、ビオチン-アビジン又はビオチン-ストレプトアビジン、及び抗体-抗原である。

30

40

【0374】

特定の実施形態において、生物サンプル、例えば体液のサンプルを伴う1以上のバイオマーカー又は対象の他のタンパク質の発現又は存在は、放射免疫測定法又は酵素免疫測定法（ELISA）、競合的結合酵素免疫測定法、ドットプロット（例えば、Promeg

50

a Protocols and Applications Guide, Promega Corporation (1991)を参照)、ウェスタンブロット(例えば、Sambrook et al. (1989) Molecular Cloning, A Laboratory Manual, Vol. 3, Chapter 18 (Cold Spring Harbor Laboratory Press, Plainview, N. Y.)を参照)、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)などのクロマトグラフィー、又は当該技術分野で既知の他のアッセイにより判定される。故に、検出アッセイは、限定されないが、免疫ブロット法、免疫拡散、免疫電気泳動法、又は免疫沈降などの工程を含む。

【0375】

10

特定の他の実施形態において、本発明の方法は、癌の同定及び処置に有用であり、癌は上記に連居したものを含み、第1腫瘍治療(oncotherapeutic)処置に対する耐性がある(即ち、耐性を持つ、或いは耐性を持つようになる)。

【0376】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるバイオマーカーの1以上の発現又は存在も、核酸レベルで判定される。発現を評価するための核酸ベースの技術は当該技術分野で周知であり、例えば、生物サンプルにおけるバイオマーカーmRNAのレベルを判定する工程を含む。多くの発現検出方法は、単離されたRNAを使用する。mRNAの単離に対して選択されない任意のRNA単離方法は、RNAの精製のために利用される(例えば、Ausubel et al., ed. (1987-1999) Current Protocols in Molecular Biology (John Wiley & Sons, New Yorkを参照)。加えて、多くの組織サンプルは、例えば米国特許第4,843,155号に開示された単一工程のRNA単離プロセスなど、当業者に周知の技術を使用して、容易に処理される。

20

【0377】

故に、幾つかの実施形態において、バイオマーカー又は他の対象のタンパク質の検出は、核酸プローブを使用して核酸レベルで分析される。用語「核酸プローブ」は、具体的に意図した標的核酸分子(例えばヌクレオチド転写物)と選択的に結合することができる任意の分子を指す。プローブは、当業者により合成されるか、又は適切な生物学的調製物から生じる。プローブは、例えば、放射性標識、蛍光標識、酵素、化学発光のタグ、比色定

30

量のタグ、又は、上記に議論した或いは当該技術分野で既知の他のラベル又はタグにより標識化されるように、特異的に設計される。プローブとして利用される分子の例は、限定されないが、RNA及びDNAを含む。

【0378】

例えば、単離されたmRNAは、限定されないがサウザン解析又はノーザン解析、ポリメラーゼ連鎖反応解析、及びプローブアレイを含む、ハイブリダイゼーション又は増幅のアッセイに使用される。mRNAレベルの検出のための1つの方法は、単離したmRNAを、検知されている遺伝子によりコード化されるmRNAにハイブリダイズする核酸分子(プローブ)と接触させる工程を含む。核酸プローブは、例えば、少なくとも長さが7、15、30、50、100、250、又は500であり、且つ厳密な条件下で上記の本明細書に記載されるバイオマーカーをコード化するmRNA又はゲノムDNAに特異的にハイブリダイズするのに十分である、ヌクレオチドのオリゴヌクレオチドなどの完全長のcDNA、又はその一部で構成される。プローブによるmRNAのハイブリダイゼーションは、バイオマーカー又は他の対象の標的タンパク質が発現されていることを示す。

40

【0379】

1つの実施形態において、mRNAは固体表面上に固定され、例えばアガロースゲル上で単離したmRNAを実行し(running)、且つmRNAをゲルからニトロセルロースなどの膜まで転写することにより、プローブに接触させられる。代替的な実施形態において、プローブは固体表面上に固定され、mRNAは、例えばDNA遺伝子チップアレイにおいてプローブに接触させられる。当業者は、バイオマーカー又は他の対象のタンパ

50

ク質をコード化するmRNAのレベルの検出における使用に、既知のmRNAの検出方法を適応させる。

【0380】

サンプルにおける対象のmRNAのレベルを判定するための代替的な方法は、例えば、RT-PCR（例えば、米国特許第4,683,202号を参照）、リガーゼ連鎖反応（Barany（1991）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:189-193）、自律的配列複製（Guatelli et al.（1990）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:1874-1878）、転写増幅システム（Kwoh et al.（1989）Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:1173-1177）、Q-ベータ・レプリカーゼ（Lizardi et al.（1988）Bio/Technology 6:1197）、ローリングサークル複製（米国特許第5,854,033号）、又は、任意の他の核酸増幅方法、その後の当業者に周知の技術を使用した増幅分子の検出による、核酸増幅のプロセスを含む。これら検出スキームは、そのような分子が非常に少ない数で存在する場合、核酸分子の検出に特に有用である。本発明の特定の態様において、バイオマーカー発現は、定量的な蛍光発生RT-PCR（即ち、TaqMan System）により評価される。対象のRNAの発現レベルは、膜プロット（ノーザンやドットなどのハイブリダイゼーション解析に使用されるようなもの）、又は微小ウェル、サンプルチューブ、ゲル、ビーズ、又は繊維（或いは、結合された核酸を含む任意の固体支持体）を使用してモニタリングされる。参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,770,722号、第5,874,219号、第5,744,305号、第5,677,195号、及び第5,445,934号を参照。発現の検出は、溶液中で核酸プローブを使用する工程も含む。

【0381】

本発明の1つの実施形態において、マイクロアレイは、1以上のバイオマーカーの発現又は存在を判定するために使用される。マイクロアレイは、異なる実験間での再現性のため、この目的に特に十分に適している。DNAマイクロアレイは、多くの遺伝子の発現レベルの同時測定のための1つの方法を提供する。各アレイは、固体支持体に付けられた捕捉プローブの再生可能なパターンから成る。標識化したRNA又はDNAは、アレイ上で相補的なプローブにハイブリダイズされ、そして、アレイ上の各プローブに関してハイブリダイゼーション強度を走査するレーザーにより検出され、判定され、相対的な遺伝子発現レベルを表わす定量値に変換される。参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第6,040,138号、第5,800,992号、及び第6,020,135号、第6,033,860号を参照。高密度オリゴヌクレオチドアレイは、サンプル中の多くのRNAに関して遺伝子発現プロファイルを判定するのに特に有用である。

【0382】

機械的な合成方法を使用するこれらアレイの合成のための技術は、例えば、その全体において参照により本明細書に組み込まれる、米国特許第5,384,261号に記載される。幾つかの実施形態において、アレイは、事実上任意の形状の表面、又は数多くの表面上にも製作される。幾つかの実施形態において、アレイは、平面アレイ表面である。幾つかの実施形態において、アレイは、ビーズ、ゲル、高分子表面、光ファイバーなどの繊維、ガラス、又は任意の他の適切な基質上のペプチド又は核酸を含む。全ての目的のためにその全体において本明細書に組み込まれる、米国特許第5,770,358号、第5,789,162号、第5,708,153号、第6,040,193号、及び第5,800,992号を参照。幾つかの実施形態において、アレイは、診断、又は包括的なデバイスの他の操作を可能にするといった方法で、包まれる。

【0383】

<サンプル>

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される方法に使用されるサンプルは、患者の任意の組織又は流体のものである。サンプルは、限定されないが、全血液、乖離された

骨髓、骨髓穿刺液、胸膜液、腹腔液、中心の髄液、腹部の流体、腓液、脳脊髄液、腹水、囲心腔液、尿、唾液、気管支洗浄液 (bronchial lavage)、汗、涙、耳流体 (ear flow)、痰、陰嚢水腫流体、精液、膣流体、乳、羊水、及び、呼吸器又は腸管又は尿生殖器管の分泌物を含む。幾つかの実施形態において、サンプルは血清サンプルである。幾つかの実施形態において、サンプルは、リンパ系又は循環系の一部、又はそれらに関連する、流体又は組織からのものである。幾つかの実施形態において、サンプルは、静脈、動脈、末梢、組織、臍帯の血液サンプルである、血液サンプルである。幾つかの実施形態において、サンプルは、1以上の末梢血単核細胞 (PBMC) を包含する血液細胞サンプルである。幾つかの実施形態において、サンプルは、1以上の循環腫瘍細胞 (CTC) を含む。幾つかの実施形態において、サンプルは、1以上の播種性の腫瘍細胞 (例えば骨髓穿刺液サンプルにおけるDTC) を含む。

10

【0384】

幾つかの実施形態において、サンプルは、周知の及び型通りの臨床方法を使用してサンプルを得る任意の適切な手段により、患者から得られる。個体から流体サンプルを得るための手順は、周知である。例えば、全血液及びリンパ液を引き抜き且つ処理するための手順は周知であり、提供される方法に使用するためにサンプルを得るために利用され得る。典型的に、血液サンプルの収集のために、抗凝固剤 (例えばEDTA、又はクエン酸塩とヘパリン、又はCPD (クエン酸塩、リン酸塩、デキストロース)、或いは同等の物質) が、血液の凝固を妨げるためにサンプルに加えられる。幾つかの例において、血液サンプルは、血液サンプルの凝固を妨げる量のEDTAを含有する、収集チューブの中に収集される。

20

【0385】

更に、様々な身体サンプルを収集するための手順が、当該技術分野で周知である。例えば、乳房組織サンプルを収集するための手順は周知であり、例えば、穿刺吸引生検、コア針生検、又は切除生検により得ることができる。固定剤と染色液が、試料の保存のために、及び診察の促進のために、細胞又は組織に適用され得る。

【0386】

幾つかの例において、サンプルは、血液の悪性細胞株、又は固形腫瘍細胞株の細胞などの、細胞サンプルである。幾つかの例において、血液の悪性細胞株は、例えば、慢性リンパ球性白血病 (CLL)、小リンパ球性リンパ腫 (SLL)、ハイリスクのCLL、非CLL/SLLリンパ腫、濾胞性リンパ腫 (FL)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫 (DLBCL)、マントル細胞リンパ腫 (MCL)、ワルデンシュトローム型マクログロブリン血症、多発性骨髄腫、節外性辺縁帯B細胞リンパ腫、節性辺縁帯B細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、非バーキット高悪性度B細胞リンパ腫、縦隔原発性B細胞リンパ腫 (PMBL)、免疫芽細胞性大細胞型リンパ腫、前駆Bリンパ芽球性リンパ腫、B細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯リンパ腫、形質細胞性骨髄腫、プラズマ細胞腫、縦隔 (胸腺) 大細胞型B細胞リンパ腫、血管内大細胞型B細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、又はリンパ腫様肉芽腫症から得られる細胞を含む。幾つかの例において、固形腫瘍細胞株は、例えば膀胱癌、乳癌、結腸癌、消化器の癌、腎臓癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、前立腺癌、近位又は末梢胆管癌、或いは黒色腫から得られる細胞を含む。

30

40

【0387】

幾つかの例において、サンプルは、血液の悪性細胞又は血液の悪性細胞の集まりである。幾つかの例において、細胞株は、A20、J558、BALM-1、BALM-2、BALM-3、EL4、Jurkat、THP1、OCI-Ly1、OCI-Ly2、OCI-Ly3、OCI-Ly4、OCI-Ly6、OCI-Ly7、OCI-Ly10、OCI-Ly18、OCI-Ly19、U2932、DB、HBL-1、RIVA、SUDHL2、又はTMD8を含む。幾つかの例において、細胞株は、TEC阻害剤 (例えばBTK阻害剤、ITK阻害剤) と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害

50

剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせによる処置に感受性がある。

【0388】

幾つかの例において、サンプルは、固形腫瘍細胞又は固形腫瘍細胞の集まりである。幾つかの例において、細胞株は、293-T、4T1、721、9L、A2780、ALC、B16、B35、BCP-1、BEAS-2B、BHK-21、BR293、BxPC3、C3H-10T1/2、COR-L23、COS-7、CT26、DH82、DU145、DuCaP、EMT6/AR1、EMT6/AR10.0、H1299、H69、HeLa、Hepalclc7、High Five cell、HT-29、MCF-7、MDAP-MB-231、MDAP-MB-468、MG63、MDCK I I、MRC5、RIN-5F、又はT84を含む。幾つかの例において、細胞株は、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤、ITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に感受性がある。幾つかの例において、細胞株は、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせによる処置に感受性がある。

【0389】

幾つかの実施形態において、個体からのサンプルの収集は、例えば、1日、2日、3日、4日、5日、6日、1週、2週、3週、4週、1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、1年、毎日、毎週、隔月、四半期、二年毎、又は毎年といった、規則的な間隔で実行される。

【0390】

幾つかの実施形態において、サンプルの収集は、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置に関連して、予め定めた時間又は規則的な間隔で、実行される。例えば、サンプルは、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置の前、最中、或いはその後、又は成功的な処置の間の、予め定めた時間又は規則的な間隔で、患者から収集される。幾つかの例において、サンプルは、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせによる処置の前、最中、或いはその後、又は成功的な処置の間の、予め定めた時間又は規則的な間隔で、患者から収集される。幾つかの例において、サンプルはまた、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）、免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は追加の抗癌剤の1以上による処置の前、最中、或いはその後、又は成功的な処置の間の、予め定めた時間又は規則的な間隔で、患者から収集される。

【0391】

＜治療上の解析をベースとするシステム＞

本明細書にはまた、特定の態様において、本明細書に記載されるバイオマーカーの1以上の存在又は不在、或いはその発現レベルに基づく治療上の処置のために、癌を患う個体を評価するためのシステムが記載される。例えば、本明細書には、処置のために癌（例えば、固形腫瘍、血液癌、再発性、難治性、又は転移性の癌）を患う個体を評価するシステムが記載され、該システムは、（a）実行可能命令を実行するように構成された操作システムと電子メモリとを含むデジタル処理デバイス；（b）例えばプログラム死ーリガンド1（B7-H1、CD274としても知られる、PD-L1）、プログラム死1（PD-1）、CTLA-4、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、TIM3、2

10

20

30

40

50

B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS（誘導可能なT細胞補助刺激分子）、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO（コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1、又はそれらの組み合わせといった、本明細書に別記されたバイオマーカーのデータを含む、電子メモリに保存されたデータセット；及び、（c）アプリケーションを作成するためにデジタル処理デバイスにより実行可能な命令を含むコンピュータプログラムであって、（i）本明細書に別記されるバイオマーカーの存在又は不在、或いはその発現レベルを判定するためにデータセットを解析するよう構成された、第1のソフトウェアモジュール；並びに（ii）バイオマーカーの結果に基づいてTEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTk阻害剤、ITk阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせによる処置のための候補として個体を割り当てる、第2のソフトウェアモジュールを含む、コンピュータプログラム、を備える。

10

【0392】

幾つかの態様において、及び本明細書の記載に従って、適切なデジタル処理デバイスは、限定されないが、サーバコンピュータ、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、ノートブックコンピュータ、サブノートブックコンピュータ、ネットブックコンピュータ、ネットパッド（net pad）コンピュータ、セットトップコンピュータ、メディアストリーミングデバイス、ハンドヘルドコンピュータ、インターネット家電、モバイルスマートホン、タブレットコンピュータ、パーソナルデジタルアシスタント、ビデオゲームコンソール、及び伝達手段（vehicles）を含む。当業者は、多くのスマートホンが、本明細書に記載されるシステムにおいて使用するのに適していることを認識する。当業者はまた、随意のコンピュータネットワーク接続性を備えた、選択したテレビ、ビデオプレーヤー、及びデジタル音楽プレーヤーが、本明細書に記載されるシステムにおいて使用するのに適していることを認識する。適切なタブレットコンピュータは、当業者に既知の、ブックレット、スレート、及び変換可能な構成を備えたものを含む。

20

【0393】

幾つかの実施形態において、デジタル処理デバイスは、実行可能命令を実行するように構成された操作システムを含む。操作システムは、例えば、デバイスのハードウェアを管理し、アプリケーションの遂行のためのサービスを提供する、プログラム及びデータを含むソフトウェアである。当業者は、適切なサーバ操作システムが、限定されないが、FreeBSD、OpenBSD、NetBSD（登録商標）、Linux（登録商標）、Apple（登録商標）、Mac OS X Server（登録商標）、Oracle（登録商標）Solaris（登録商標）、Windows Server（登録商標）、及びNovell（登録商標）NetWare（登録商標）を含み；且つ、適切なパーソナルコンピュータ操作システムが、限定されないが、Microsoft（登録商標）Windows（登録商標）、Apple（登録商標）Mac OS X（登録商標）、UNIX（登録商標）、及び、GNU/Linux（登録商標）などのUNIX（登録商標）のような操作システムを含むことを、認識するであろう。幾つかの実施形態において、付加的な操作システムは、例えば、モバイルスマートホン操作システム（例えば、Nokia（登録商標）Symbian（登録商標）OS、Apple（登録商標）iOS（登録商標）、Research In Motion（登録商標）BlackBerry OS（登録商標）、Google（登録商標）Android（登録商標）、Microsoft（登録商標）Windows Phone（登録商標）OS、Microsoft（登録商標）Windows Mobile（登録商標）OS、Linux（登録商標）、及びPalm（登録商標）WebOS（登録商標）；メディアストリーミングデバイス操作システム（例えば、Apple TV（登録商標）、Roku（登録商標）、Boxee（登録商標）、Google TV（登録商標）、Google Chrome

30

40

50

cast（登録商標）、Amazon Fire（登録商標）、及びSamsung（登録商標）HomeSync（登録商標））；及び、ビデオゲームコンソール操作システム（例えば、Sony（登録商標）PS3（登録商標）、Sony（登録商標）PS4（登録商標）、Microsoft（登録商標）Xbox 360（登録商標）、Microsoft Xbox One、Nintendo（登録商標）Wii（登録商標）、Nintendo（登録商標）Wii U（登録商標）、及びOuya（登録商標））などのクラウドコンピューティングにより提供されるものを含む。

【0394】

幾つかの実施形態において、デバイスは、記憶デバイス及び／又はメモリデバイスを含む。記憶デバイス及び／又はメモリデバイスは、一時的又は恒久的な基礎に基づいてデータ又はプログラムを記憶するために使用される1以上の物理的な装置である。幾つかの実施形態において、デバイスは揮発性メモリであり、記憶した情報を維持するための電力を必要とする。幾つかの実施形態において、デバイスは不揮発性メモリであり、デジタル処理デバイスに電力が供給されない場合、記憶した情報を保持する。更なる実施形態において、不揮発性メモリはフラッシュメモリを含む。幾つかの実施形態において、不揮発性メモリはダイナミック・ランダム・アクセス・メモリ（DRAM）を含む。幾つかの実施形態において、不揮発性メモリは強誘電体ランダムアクセスメモリ（FRAM（登録商標））を含む。幾つかの実施形態において、不揮発性メモリは相変化ランダムアクセスメモリ（PRAM）を含む。他の実施形態において、デバイスは、限定されないが、CD-ROM、DVD、フラッシュメモリデバイス、磁気ディスクドライブ、磁気テープドライブ、光ディスクドライブ、及びクラウドコンピューティングベースの記憶装置などを含む、記憶デバイスである。更なる実施形態において、記憶及び／又はメモリデバイスは、本明細書に開示されるものなどのデバイスの組み合わせである。

【0395】

幾つかの実施形態において、デジタル処理デバイスは、ユーザーに視覚情報を送信するためのディスプレイを備える。幾つかの実施形態において、ディスプレイはブラウン管（CRT）である。幾つかの実施形態において、ディスプレイは液晶ディスプレイ（LCD）である。更なる実施形態において、ディスプレイは薄膜トランジスタ液晶ディスプレイ（TFT-LCD）である。幾つかの実施形態において、ディスプレイは有機発光ダイオード（OLED）ディスプレイである。様々な更なる実施形態において、OLEDディスプレイは、パッシブマトリクスOLED（PMOLED）又はアクティブマトリクスOLED（AMOLED）のディスプレイである。幾つかの実施形態において、ディスプレイはプラズマディスプレイである。他の実施形態において、ディスプレイはビデオプロジェクタである。また更なる実施形態において、ディスプレイは、本明細書に開示されるものなどのデバイスの組み合わせである。

【0396】

幾つかの実施形態において、デジタル処理デバイスは、ユーザーから情報を受信するための入力デバイスを備える。幾つかの実施形態において、入力デバイスはキーボードである。幾つかの実施形態において、入力デバイスは、限定されないが、マウス、トラックボール、トラックパッド、ジョイスティック、ゲームコントローラ、又はスタイラスを含むポインティングデバイスである。幾つかの実施形態において、入力デバイスはタッチスクリーン又はマルチタッチスクリーンである。他の実施形態において、入力デバイスは、声又は他の音入力を捕らえるマイクロホンである。他の実施形態において、入力デバイスは、動作又は視覚の入力を捕捉するビデオカメラ又は他のセンサである。更なる実施形態において、入力デバイスは、Kinect（商標）、Leap Motion（商標）などである。また更なる実施形態において、入力デバイスは、本明細書に開示されるものなどのデバイスの組み合わせである。

【0397】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示されるシステム及び方法は、少なくとも1つのコンピュータプログラム、又はその使用を含む。コンピュータプログラムは、デジタ

10

20

30

40

50

ル処理デバイスのCPUにおいて実行可能であり、特別なタスクを実行するために文書化した一連の命令を含む。幾つかの実施形態において、コンピュータ読み取り可能な命令は、特定のタスクを実行するか又は特定の抽象データ型を実装する、機能、対象（objects）、アプリケーションプログラムインターフェース（API）、データ構造などのプログラムモジュールとして実行される。本明細書で提供される開示に照らして、当業者は、コンピュータプログラムが特定の実施形態において、様々な言語の様々なバージョンで文書化されることを認識するであろう。

【0398】

幾つかの場合、コンピュータ読み取り可能な命令の機能性は、様々な環境に所望されるものとして組み合わせられるか、又は配置されてもよい。幾つかの実施形態において、コンピュータプログラムは命令の1つの順序を含む。幾つかの実施形態において、コンピュータプログラムは命令の複数の順序を含む。幾つかの実施形態において、コンピュータプログラムは、1つの場所から提供される。他の実施形態において、コンピュータプログラムは複数の場所から提供される。様々な実施形態において、コンピュータプログラムは、1以上のソフトウェアモジュールを含む。様々な実施形態において、コンピュータプログラムは、部分的又は全体的に、1以上のウェブアプリケーション、1以上のモバイルアプリケーション、1以上の独立型アプリケーション、1以上のウェブブラウザプラグイン、エクステンション、アドイン、又はアドオン、或いはそれらの組み合わせを含む。

【0399】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法及びシステムは、1以上のデータベース又はその使用を含む。本明細書で提供される開示に照らして、当業者は、多くのデータベースが、本明細書に別記される解析情報の保管及び復旧に適切であることを認識するであろう。様々な実施形態において、適切なデータベースは、限定されないが、リレーショナルデータベース、非リレーショナルデータベース、オブジェクト指向型データベース、オブジェクトデータベース、実体関連モデルデータベース、連想型データベース、及びXMLデータベースを含む。他の実施形態において、データベースはインターネットベースである。更なる実施形態において、データベースはウェブベースである。また更なる実施形態において、データベースは、クラウドコンピューティングベースである。他の実施形態において、データベースは、1以上のローカルコンピュータ記憶デバイスベースである。

【0400】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される方法及びシステムは、サービスとして実行される。幾つかの実施形態において、サービスプロバイダは、顧客が解析を望む癌のサンプルを得る。幾つかの実施形態において、サービスプロバイダはその後、本明細書に記載される方法の何れかにより解析される癌のサンプルそれぞれをコード化し、解析を実行し、そして顧客に報告を提供する。幾つかの実施形態において、顧客はまた、解析を実行し、解読のためにサービスプロバイダに結果を提供する。幾つかの実施形態において、サービスプロバイダはその後、顧客に解読された結果を提供する。幾つかの実施形態において、顧客はまた、癌のサンプルをコード化し、サンプルを解析し、そして、局所的（顧客がいる場所で）又は遠隔的（例えば、ネットワークを介して到達可能なサーバ上で）にインストールされたソフトウェアと相互に作用することにより結果を解読する。幾つかの実施形態において、ソフトウェアは、報告を作成し、顧客にその報告を送達する。典型的な顧客は、臨床検査室や病院などを含む。幾つかの実施形態において、顧客又は関係当事者は、本発明の方法、システム、薬学的組み合わせ、組成物、及び／又はキットを必要或いは所望する、任意の適切な顧客又は関係当事者である。

【0401】

幾つかの実施形態において、本明細書に提供される方法は、サーバ又はコンピュータサーバ上で処理される（図56）。幾つかの実施形態において、サーバ（401）は、シングルコアプロセッサ、マルチコアプロセッサ、又は、並行処理のための複数のプロセッサである、中央処理装置（CPU、「プロセッサ」とも称す）（405）を含む。幾つかの

実施形態において、制御組立体の一部として使用されるプロセッサは、マイクロプロセッサである。幾つかの実施形態において、サーバ（４０１）はまた、メモリ（４１０）（例えば、ランダムアクセスメモリ、読み出し専用メモリ、フラッシュメモリ）；電子記憶装置ユニット（４１５）（例えばハードディスク）；１以上の他のシステムと通信するための通信用インターフェース（４２０）（例えばネットワークアダプタ）；及び、キャッシュ、他のメモリ、データストレージ、及び／又は電子表示装置アダプタを含む周辺機器（４２５）を含む。メモリ（４１０）、保管ユニット（４１５）、インターフェース（４２０）、及び周辺機器（４２５）は、マザーボードなどの通信バス（実線）を介してプロセッサ（４０５）と通信状態にある。幾つかの実施形態において、保管ユニット（４１５）は、データを保存するためのデータ記憶装置である。サーバ（４０１）は、通信用インターフェース（４２０）の補助によりコンピュータネットワーク（「ネットワーク」）（４３０）に操作自在につながれる。幾つかの実施形態において、追加のハードウェアの補助によりプロセッサも、ネットワークに操作自在につながれる。幾つかの実施形態において、ネットワーク（４３０）は、インターネット、イントラネット及び／又はエクストラネット、インターネットと通信状態にあるイントラネット及び／又はエクストラネット、テレコミュニケーション、又はデータネットワークである。幾つかの実施形態において、サーバ（４０１）の補助によりネットワーク（４３０）は、サーバ（４０１）につながれたデバイスがクライアント又はサーバとして作用するのを可能にする、ピアツーピアのネットワークを実施する。幾つかの実施形態において、サーバは、ネットワーク（４３０）を

10

20

30

40

50

通って運ばれた電子信号を介して、コンピュータ読み取り可能な命令（例えば、デバイス／システム操作プロトコル又はパラメータ）、又はデータ（例えば、センサ測定値、代謝物質の検出から得た生データ、代謝物質の検出から得た生データの解析、代謝物質の検出から得た生データの解釈など）を送受信することができる。更に、幾つかの実施形態において、ネットワークは例えば、国境線にわたってデータを送受信するために使用される。

【０４０２】

幾つかの実施形態において、サーバ（４０１）は、ディスプレイ又はプリンタなどの１以上の出力デバイス（４３５）と通信状態、及び／又は、例えばキーボード、マウス、又はジョイスティックなどの１以上の入力デバイス（４４０）と通信状態にある。幾つかの実施形態において、ディスプレイはタッチスクリーンディスプレイであり、その場合、ディスプレイデバイスと入力デバイスの両方として機能する。幾つかの実施形態において、異なる及び／又は追加の入力デバイスは、アナンシエイタ（*enunciator*）、スピーカ、又はマイクロホンなどとして存在する。幾つかの実施形態において、サーバは、例えば、Windows（登録商標）、Mac OS（登録商標）、又はUnix（登録商標）、或いはLinux（登録商標）の幾つかのバージョンの何れか１つなどの、様々な操作システムの何れか１つを使用する。

【０４０３】

幾つかの実施形態において、記憶装置（４１５）は、本明細書に記載されるデバイス、システム、又は方法の操作に関連したファイル又はデータを保存する。

【０４０４】

幾つかの実施形態において、サーバは、ネットワーク（４３０）を通って１以上のリモートコンピュータシステムと通信する。幾つかの実施形態において、１以上のリモートコンピュータシステムは、例えば、パーソナルコンピュータ、ラップトップ、タブレット、電話、スマートホン、又は携帯情報端末を含む。

【０４０５】

幾つかの実施形態において、制御組立体は単一のサーバ（４０１）を含む。他の状況において、システムは、イントラネット、エクストラネット、及び／又はインターネットを通じて互いに通信する複数のサーバを含む。

【０４０６】

幾つかの実施形態において、サーバ（４０１）は、デバイス操作パラメータ、プロトコル、本明細書に記載される方法、及び潜在的な関連の他の情報を保存するのに適している

幾つかの実施形態において、そのような情報は、記憶装置（４１５）又はサーバ（４０１）に保存され、そのようなデータはネットワークを通じて送信される。

【０４０７】

<薬学的組み合わせ／製剤>

本明細書には、特定の実施形態において、（a）Btk阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤、及び（b）薬学的に許容可能な賦形剤を含む、薬学的組み合わせ及び／又は組成物が開示される。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態において、組み合わせは、イブルチニブ又は第２の抗癌剤のみの投与と比較して、相乗的な治療効果を提供する。幾つかの例において、組み合わせは、イブルチニブ又は第２の抗癌剤のみの投与と比較して、付加的な治療効果を提供する。幾つかの例において、組み合わせは、イブルチニブ又は第２の抗癌剤のみの投与と比較して、拮抗作用を提供する。幾つかの例において、組み合わせは、癌（例えば固形腫瘍、血液癌）をBTK阻害剤に対して敏感にする。幾つかの例において、組み合わせは、癌（例えば固形腫瘍、血液癌）を免疫チェックポイント阻害剤に対して敏感にする。幾つかの例において、組み合わせは、癌（例えば固形腫瘍、血液癌）をBTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の両方に対して敏感にする。幾つかの例において、組み合わせは更に、追加の抗癌剤を含む。幾つかの例において、BTK阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせは、BTK阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、又は追加の抗癌剤のみの投与と比較して、或いは二重の組み合わせにおいて、相乗的な治療効果、又は付加的な治療効果を提供する。幾つかの例において、BTK阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせは、癌（例えば固形腫瘍、血液癌）を、追加の抗癌剤、或いは、BTK阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び追加の抗癌剤の組み合わせに対して敏感にする。

【０４０８】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド１（B7-H1、CD274としても知られるPD-L1）、プログラム死１（PD-1）、CTLA-4、B7H1、B7H4、OX-40、CD137、CD40、2B4、IDO1、IDO2、VISTA、CD27、CD28、PD-L2（B7-DC、CD273）、LAG3、CD80、CD86、PDL2、B7H3、HVEM、BTLA、KIR、GAL9、TIM3、A2aR、MARCO（コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体）、PS（ホスファチジルセリン）、ICOS（誘導可能なT細胞補助刺激分子）、HAVCR2、CD276、VTCN1、CD70、CD160、又はそれらの任意の組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

【０４０９】

幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約１０mgと約１０００mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は、約１０mg、約１１mg、約１２mg、約１３mg、約１４mg、約１５mg、約１６mg、約１７mg、約１８mg、約１９mg、約２０mg、約２５mg、約３０mg、約３５mg、約４０mg、約４５mg、約５０mg、約５５mg、約６０mg、約６５mg、約７０mg、約７５mg、約８０mg、約８５mg、約９０mg、約９５mg、約１００mg、約１０５mg、約１１０mg、約１１５mg、約１２０mg、約１２５mg、約１３０mg、約１３５mg、約１４０mg、約１４５mg、約１５０mg、約１５５mg、約１６０mg、約１６５mg、約１７０mg、約１７５mg、約１８０mg、約１８５mg、約１９０mg、約１９５mg、約２００mg、約２５０mg、約３００mg、約３５０mg、約４００mg、約４５０mg、約５００mg、約５５０mg、約６００mg、約７００mg、又は約８００m

gである。幾つかの実施形態において、治療上有効な量のイブルチニブは約40mgと約140mgの間である。幾つかの実施形態において、治療上有効な量のイブルチニブは約40mgと約100mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約40mgと約70mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約40mgである。幾つかの実施形態において、イブルチニブは非晶質又は結晶である。幾つかの実施形態において、イブルチニブは粉碎されるか、又はナノ粒子である。幾つかの実施形態において、医薬組成物は、組み合わせた剤形である。

【0410】

薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、薬学的に使用され得る製剤への活性化合物の処理を促進する、賦形剤及び助剤を含む1以上の生理学的に許容可能な担体を使用する従来の方法で、処方されてもよい。適切な製剤は、選択される投与経路に依存する。周知の技術、担体、及び賦形剤の何れかは、適切な、及び当該技術分野において理解されるものとして使用され得る。本明細書に記載される医薬組成物の概要は、例えば、引用によりその全体が本明細書に組み込まれる、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995)、Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975、Lieberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980、及びPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999)に見出され得る。

【0411】

薬学的組み合わせは、本明細書で使用されるように、担体、安定剤、希釈剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、及び／又は賦形剤などの他の化学成分を含む、イブルチニブ、免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は追加の治療剤の混合物を指す。

【0412】

本明細書に提供される処置又は使用の方法の実施において、治療上有効な量の本明細書に開示される化合物は、処置される疾患、障害、疾病を患うものへと投与される。幾つかの実施形態において、哺乳動物は、ヒトである。治療上有効な量の化合物は、化合物、疾患の重症度、被験体の年齢及び相対的な健康状態、及び他の因子に依存して異なってもよい。

【0413】

用語「組み合わせ」は、本明細書に使用されるように、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤（及び、任意の追加の治療剤）の混合又は結合に起因し、且つ、固定及び非固定の両方の組み合わせを含む、生成物を意味する。用語「固定の組み合わせ」は、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤が両方とも単一の実体又は剤形で投与されることを意味する。用語「非固定の組み合わせ」は、イブルチニブ及び免疫チェックポイント阻害剤が、特定の時間制限の介入なく同時に、平行して、又は連続して、別個の実体又は剤形として投与されることを意味し、このような投与は患者の体に2つの化合物の有効なレベルを提供する。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の活性成分の投与に適応する。

【0414】

幾つかの実施形態において、薬学的組み合わせ及び／又は組成物はまた、酢酸、ホウ酸、クエン酸、乳酸、リン酸、及び塩酸などの酸；水酸化ナトリウム、リン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、及びトリスーヒドロキシメチルアミノメタンなどの塩基；及びクエン酸塩／デキストロース、重炭酸ナトリウム、並びに塩化アンモニウムなどのバッファーを含む、1以上のpH調整剤、又

は緩衝剤を含む。このような酸、塩基、及びバッファーは、組成物の pH を許容可能な範囲で維持することを必要とする量で含まれる。

【0415】

幾つかの実施形態において、薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、組成物の重量モル浸透圧濃度を許容可能な範囲にするために必要な量で、1以上の塩も含む。このような塩は、ナトリウムカチオン、カリウムカチオン、又はアンモニウムカチオン、及び塩化物アニオン、クエン酸塩アニオン、アスコルビン酸塩アニオン、ホウ酸塩アニオン、リン酸塩アニオン、重炭酸塩アニオン、硫酸塩アニオン、チオ硫酸塩アニオン、又は亜硫酸水素塩アニオンを有するものを含み；適切な塩は、塩化ナトリウム、塩化カリウム、チオ硫酸ナトリウム、亜硫酸水素ナトリウム、及び硫酸アンモニウムを含む。

10

【0416】

本明細書に記載される医薬製剤は、経口、非経口（例えば、静脈内、皮下、筋肉内）、鼻腔内、頬側、局所、直腸、又は経皮の投与経路を含むが、これらに限定されない複数の投与経路によって、被験体に投与される。本明細書に記載される医薬製剤は、水性液体分散、自己乳化分散、固溶体、リポソーム分散液、エアロゾル、固形剤形、粉末剤、即時放出製剤、制御放出製剤、速溶製剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、即時混合且つ制御放出製剤を含むが、これらに限定されない。

【0417】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物を含む薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、ほんの一例ではあるが、従来の混合、溶解、造粒、糖衣錠製造、粉碎、乳化、封入、包括、又は圧縮のプロセスの手段などの、従来の方法で製造され得る。

20

【0418】

「消泡剤」は、水分散液の凝集、完成したフィルム中の気泡を結果としてもたらし得、又は一般的に処理を損なう処理中に、泡立ちを減少させる。典型的な消泡剤は、シリコンエマルジョン又はセスキオレイン酸 (sesquileate) ソルビタンを含む。

【0419】

「酸化防止剤」は、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン (BHT)、アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸、亜硫酸ナトリウム、及びトコフェロールを含む。特定の実施形態において、酸化防止剤は、必要とされる化学安定性を高める。

30

【0420】

幾つかの実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、微生物活性を阻害するための1以上の防腐剤を含む。適切な防腐剤は、メルフェン (merfen) 及びチオマーサルなどの水銀含有物質；安定した二酸化塩素；及び、塩化ベンザルコニウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、及び塩化セチルピリジウムなどの第四級アンモニウム化合物を含む。

【0421】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される製剤は、抗酸化剤、金属キレート剤、チオール含有化合物、及び他の一般的な安定化剤から利益を得る。前記安定化剤の例は、限定されないが：(a) 約0.5%乃至約2% w/v のグリセロール、(b) 約0.1%乃至約1% w/v のメチオニン、(c) 約0.1%乃至約2% w/v のモノチオグリセロール、(d) 約1 mM乃至約10 mM の EDTA、(e) 約0.01%乃至約2% w/v のアスコルビン酸、(f) 0.003%乃至約0.02% w/v のポリソルベート80、(g) 0.001%乃至約0.05% w/v のポリソルベート20、(h) アルギニン、(i) ヘパリン、(j) 硫酸デキストラン、(k) シクロデキストリン、(l) ペントサンポリサルフェート及び他のヘパリノイド、(m) マグネシウム及び亜鉛などの2価カチオン；又は(n) それらの組み合わせを含む。

40

【0422】

「結合剤」は接着性の性質を付与するものであり、例えば、アルギン酸及びその塩；カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば Methocel（登録商標））

50

、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばKlucel（登録商標））、エチルセルロース（例えばEthocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えばAvicel（登録商標））などのセルロース誘導体；微結晶性デキストロース；アミロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；ポリサッカリド酸（polysaccharide acids）；ベントナイト；ゼラチン；ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー；クロスポビドン；ポビドン；デンプン； α 化デンプン；トラガカント、デキストリン、スクロース（例えばDipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））、及びラクトースなどの糖；アカシア、トラガカント、ガッチガム、イサポールハスク（isapol husk）の粘液、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyplasdone（登録商標）XL-10）、カラマツアラビノガラクトン（larch arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなどの天然又は合成ゴム、を含む。

【0423】

「担体」又は「担体材料」は、医薬品において使用される任意の通常の賦形剤を含み、且つ、イプルチニブの化合物等の本明細書に開示される化合物との適合性、及び所望の投薬形態の放出プロファイル特性に基づいて選択されねばならない。典型的な担体材料としては、例えば、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、滑沢剤、湿潤剤、希釈剤などが含まれる。「薬学的に適合する担体材料」は、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン（PVP）、コレステロール、コレステロールエステル、カゼイン塩ナトリウム、大豆レシチン、タウロコール酸、ホスファチジルコリン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、セルロース及びセルロース接合体、糖ステアロイル乳酸ナトリウム（sugars sodium stearyl lactylate）、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、 α 化デンプンなどを含むが、これらに限定されない。例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H. A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980; 及び Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999) を参照。

【0424】

「分散剤」及び／又は「粘度調節剤」は、液体培地、又は造粒方法或いは混合方法を介して薬物の拡散性及び均質性を制御する材料を含む。幾つかの実施形態において、これらの薬剤はまた、コーティングの効果又はマトリックスを腐食する効果を促進する。典型的な拡散促進剤／分散剤は、例えば、親水性ポリマー、電解液、Tween（登録商標）60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP；商業上、Plasdone（登録商標）として知られる）、及び炭水化物系の分散剤（例えば、ヒドロキシプロピルセルロース（例えばHPC、HPC-SL、及びHPC-L）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えばHPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセ

10

20

30

40

50

ルロース・フタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアラート（HPMCAS）、非晶質セルロースなど）、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール（PVA）、ビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S630）、エチレンオキシドとホルムアルデヒドを伴う4-（1, 1, 3, 3-テトラメチルブチル）-フェノールポリマー（チロキサポールとしても知られる）、ポロクサマー（例えばPluronic F68（登録商標）、F88（登録商標）、F108（登録商標）であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである）；及びポロキサミン（例えば、ポロキサミン908（登録商標）とも知られるTetronic908（登録商標）であり、それは、エチレンジアミンへのプロピレンオキシドとエチレンオキシドの連続的な追加から得た四官能性のブロックコポリマーである（BASF Corporation, Parsippany, N. J.））、ポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30、ポリビニルピロリドン／酢酸ビニルコポリマー（S-630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300乃至約6000、又は約3350乃至約4000、又は約7000乃至約5400の分子量を持つことができる）、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ゴム（例えばトラガカントゴム、アカシアゴム、グアーゴム、キサンタンゴムを含むキサンタン）、糖、セルロース化合物（例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなど）、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポリエトキシ化モノラウリン酸ソルビタン、ポビドン、カルボマー、ポリビニルアルコール（PVA）、アルギン酸塩、キトサン、及びそれらの組み合わせを含む。セルロース又はトリエチルセルロースなどの可塑剤も、分散剤として使用され得る。リポソーム分散と自己乳化性分散に特に有用な分散剤は、ジミリスチル・ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルコリン、卵由来の天然ホスファチジルグリセロール、コレステロール、及びミリスチン酸イソプロピルである。

【0425】

1以上の侵食促進剤と1以上の拡散促進剤の組み合わせも、本組成物において使用することができる。

【0426】

用語「希釈剤」は、送達前に対象となる化合物を希釈するために用いられる化学化合物を表す。希釈剤はまた、より安定した環境を提供できるので、化合物を安定させるために用いられることもある。緩衝液（pHの制御又は維持も提供できる）中で溶解された塩は、当技術分野で希釈剤として利用され、希釈剤はリン酸緩衝生理食塩溶液を含むが、これに限定されない。特定の実施形態において、希釈剤は、圧縮を促進するか、又はカプセル充填のための均質混合のために十分な大きさ（bulk）を作成するために、組成物の大きさを増加させる。そのような化合物は、例えばラクトース、デンプン、マンニトール、ソルビトール、デキストロース、Avicel（登録商標）などの微結晶性セルロース；リン酸水素カルシウム、リン酸カルシウム二水和物；リン酸三カルシウム、リン酸カルシウム；無水乳糖、噴霧乾燥したラクトース；α化デンプン、Dierpac（登録商標）（Amstar）などの圧縮可能な糖；マンニトール、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアラート、スクロース系の希釈剤、粉砂糖；一塩基の硫酸カルシウム一水和物、硫酸カルシウム二水和物；乳酸カルシウム三水和物、デキストラート（dextrans）；加水分解したシリアル固形物、アミロース；粉末セルロース、炭酸カルシウム；グリシン、カオリン；マンニトール、塩化ナトリウム；イノシトール、ベントナイトなどを含む。

【0427】

用語「分解する」は、胃腸液と接触した場合の剤形の溶解と分散の両方を含む。「崩壊剤（Disintegration agents or disintegrants）」は、物質の分解又は崩壊を促進する。崩壊剤の例は、デンプン（例えば、トウモロコ

10

20

30

40

50

シデンプン又はジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551 又はAmijel（登録商標）などの α 化デンプン、又は、Promogel（登録商標）或いはExplotab（登録商標）などのナトリウムデンプングリコラート）、セルロース、例えば、木製品、メチル結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Min Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標））、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース（例えば架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロース）、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩といったアルギン酸塩、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、ゴム（寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガカントなど）、ナトリウムデンプングリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなど、を含む。

10

【0428】

「薬物吸収」又は「吸収」は典型的に、障壁をわたる薬物の投与部位から、血管又は作用部位までの薬物の移動のプロセスを指し、例えば薬物は、胃腸管から門脈又はリンパ系に移動する。

20

【0429】

「腸溶コーティング」は、胃の中でほぼ無傷のまま残るが、小腸又は結腸において薬物を溶解及び放出する物質である。一般的に、腸溶コーティングはポリマー材料であり、該ポリマー材料は、胃の低pH環境での放出を妨げるが、より高いpH、典型的には6乃至7のpHでイオン化し、及び故に、小腸又は結腸の中で十分に溶解することで中にある活性薬剤を放出する。

【0430】

「侵食促進剤」は、胃腸液の中の特定の材料の侵食を制御する材料を含む。侵食促進剤は一般的に、当業者に既知である。例示的な侵食促進剤は、例えば親水性ポリマー、電解液、タンパク質、ペプチド、及びアミノ酸を含む。

30

【0431】

「充填剤」は、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、第二リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンプン、 α 化デンプン、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどの化合物を含む。

【0432】

本明細書に記載される製剤に有用な「香味剤」及び／又は「甘味料」は、例えばアカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、ババロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラス・パンチ、シトラス・クリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート（cyclamate）、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツ・パンチ、ショウガ、グリチルレチナート（glycyrrhetinate）、カンゾウ（甘草）シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモン・クリーム、モノアンモニウム・グリリチナート（glyrrhizinate）（Magna Sweet（登録商標））、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミント・クリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジン（neohesperidi

40

50

ne) DC、ネオテーム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミント・クリーム、Prosweet（登録商標）パウダー、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミント・クリーム、イチゴ、イチゴ・クリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテーム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン（talin）、シリトール（sylimitol）、スクラロース、ソルビトール、スイス・クリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、又はこれらの香味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニスーメントール、チェリーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーシナモン、チョコレートミント、ハチミツーレモン、レモンーライム、レモンーミント、メントールユーカリ、オレンジクリーム、バニラミント、及びそれらの組み合わせを含む。

10

【0433】

「潤滑剤」及び「流動促進剤」は、材料の接着又は摩擦を妨げるか、減少させるか、又は阻害する化合物である。典型的な潤滑剤は、例えばステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、ナトリウム・ステアリル・フマレート、鉱油などの炭化水素、例えば水素添加大豆油（Sterotex（登録商標））などの硬化植物油、高級脂肪酸、及びアルカリ金属とアルカリ土類金属塩、例えばアルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、グリセロール、タルク、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール（例えばPEG-4000）又はCarbowax（商標）などのメトキシポリエチレングリコール、オレイン酸ナトリウム、安息香酸ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸マグネシウム又はラウリル硫酸ナトリウム、Syloid（商標）などのコロイダルシリカ、Cab-O-Sil（登録商標）、トウモロコシデンプンなどのデンプン、シリコン油、界面活性剤などを含む。

20

【0434】

「測定可能な血清中濃度」又は「測定可能な血漿濃度」は、投与後に血流へ吸収された、血清1ml、1dL又は1L当たりの治療薬のmg、 μ g又はngで典型的に測定された、血清又は血漿濃度について記載する。本明細書に使用されるように、測定可能な血漿濃度は、ng/ml又は μ g/mlで典型的に測定される。

30

【0435】

「薬力学」は、生物学的な反応が作用部位で薬物の濃度に関係すると観察されたと断定する因子を指す。

【0436】

「薬物動態学」は、作用部位における薬物の適切な濃度の達成と維持を断定する因子を指す。

【0437】

「可塑剤」は、マイクロカプセル化材料又はフィルムコーティングを軟化することでこれらの脆さを抑えるために使用される化合物である。適切な可塑剤は、例えばPEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、及びPEG800などのポリエチレングリコール、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、トリエチルセルロース、トリアセチンを含む。幾つかの実施形態において、可塑剤はまた、分散剤又は湿潤剤としても機能することができる。

40

【0438】

「可溶化剤」は、トリアセチン、クエン酸トリエチル、オレイン酸エチル、カプリル酸エチル、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクサートナトリウム、ビタミンE TP GS、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、N-ヒドロキシエチルピロリドン、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルシクロデキストリン、エタノール、n-ブタノール、イソプロピルアルコール、コレステロール、胆汁

50

塩、ポリエチレングリコール200-600、グリコフロール、トランスクトール、プロピレングリコール、及びジメチルイソソルビド等の化合物を含む。

【0439】

「安定剤」は、任意の抗酸化剤、バッファー、酸、防腐剤などの化合物を含む。

【0440】

「定常状態」は、本明細書に用いられるように、投与された薬物の量がプラトー又は定常性の血漿薬物曝露を結果としてもたらす1つの投与間隔内で除去された薬の量と等しい場合のことである。

【0441】

「懸濁化剤」は、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30）、ビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー（S630）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300乃至6000、約3350乃至約4000、又は約7000乃至約5400の分子量を持つことができる）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースアセテートステアレート、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム（例えば、トラガカントゴム、アカシアゴム、グアーゴム、キサントランゴムを含むキサントランなど）、砂糖、セルロース化合物（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなど）、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポビドンなどの化合物を含む。

【0442】

「界面活性剤」は、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクセート、Tween60又は80、トリアセチン、ビタミンE TPGS、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー（polaxamer）、胆汁塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシド及びプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などの化合物を含む。他の幾つかの界面活性剤は、ポリオキシエチレン脂肪酸グリセリド及び植物油（例えばポリオキシエチレン（60）水素化ヒマシ油）；及び、例えば、オクトキシノール10、オクトキシノール40等のポリオキシエチレンアルキルエーテルとアルキルフェニルエーテルを含む。幾つかの実施形態において、界面活性剤は、物理的安定性を高めるために、又は他の目的のために含まれる。

【0443】

「粘度増強剤」は、例えば、メチルセルロース、キサントランゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸塩、アカシア、キトサン、及びそれらの組み合わせを含む。

【0444】

「湿潤剤」は、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ナトリウムドクセート、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、Tween80、ビタミンE TPGS、アンモニウム塩などの化合物を含む。

【0445】

<剤形>

本明細書には、特定の実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤

10

20

30

40

50

を含む剤形が開示される。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態において、剤形は、組み合わせた剤形である。幾つかの実施形態において、剤形は、固形経口投薬形態である。幾つかの実施形態において、剤形は、錠剤、丸剤、又はカプセルである。幾つかの実施形態において、剤形は、制御放出剤形、遅延放出剤形、拡張放出剤形、パルス放出剤形、多重微粒子剤形、又は混合した即時放出及び制御放出の製剤である。幾つかの実施形態において、剤形は制御放出コーティングを含む。幾つかの実施形態において、剤形は、イブルチニブの放出を制御する第1の制御放出コーティングと、免疫チェックポイント阻害剤の放出を制御する第2の制御放出コーティングを含む。幾つかの実施形態において、組み合わせは、イブルチニブ又は第2の抗癌剤のみの投与と比較して、相乗的又は付加的な治療効果を提供する。

10

【0446】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、プログラム死ーリガンド1 (B7-H1、CD274としても知られるPD-L1)、プログラム死1 (PD-1)、CTLA-4、PD-L2 (B7-DC、CD273)、LAG3、TIM3、2B4、A2aR、B7H1、B7H3、B7H4、BTLA、CD2、CD27、CD28、CD30、CD40、CD70、CD80、CD86、CD137、CD160、CD226、CD276、DR3、GAL9、GITR、HAVCR2、HVEM、IDO1、IDO2、ICOS (誘導可能なT細胞補助刺激分子)、KIR、LAIR1、LIGHT、MARCO (コラーゲン構造を伴うマクロファージ受容体)、PS (ホスファチジルセリン)、OX-40、SLAM、TIGHT、VISTA、VTCN1、又はそれらの任意の組み合わせの阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-L1の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はPD-1の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はCTLA-4の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はLAG3の阻害剤である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤はTIM3の阻害剤である。

20

【0447】

幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約10mgと約1000mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、約75mg、約80mg、約85mg、約90mg、約95mg、約100mg、約105mg、約110mg、約115mg、約120mg、約125mg、約130mg、約135mg、約140mg、約145mg、約150mg、約155mg、約160mg、約165mg、約170mg、約175mg、約180mg、約185mg、約190mg、約195mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約550mg、約600mg、約700mg、又は約800mgである。幾つかの実施形態において、治療上有効な量のイブルチニブは約40mgと約140mgの間である。幾つかの実施形態において、治療上有効な量のイブルチニブは約40mgと約100mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約40mgと約70mgの間である。幾つかの実施形態において、イブルチニブの用量は約40mgである。幾つかの実施形態において、イブルチニブは非晶質又は結晶である。

30

40

【0448】

本明細書に記載される薬学的組み合わせは、限定されないが、経口、非経口 (例えば、静脈内、皮下、又は筋肉内)、頬側、鼻腔内、直腸、又は経皮の投与経路を含む、任意の従来の手段を介する投与のために処方され得る。本明細書で使用されるように、用語「被験体」、「個体」、及び「患者」は互換的に使用され、動物、好ましくは、ヒト又は非ヒトを含む哺乳動物を意味する。この用語は、医療専門家の監督 (連続的又は別のもの (otherwise)) を要求しない。

50

【0449】

本明細書に記載される薬学的組み合わせは、限定されないが、固形経口剤形、制御放出製剤、速溶製剤、発泡性製剤、錠剤、粉末剤、丸剤、カプセル、遅延放出製剤、拡張放出製剤、パルス放出製剤、多重微粒子製剤、及び、混合した即時放出及び制御放出製剤を含む、任意の適切な剤形に処方される。

【0450】

経口用の医薬調製物は、所望される場合、錠剤又は糖衣錠コアを得るために、適切な助剤を添加した後、1以上の固形賦形剤を、本明細書に記載の1以上の化合物と混合し、結果として生じる混合物を随意に粉碎し、及び顆粒の混合物を処理することによって得ることができる。適切な賦形剤は、例えば、ラクトース、スクロース、マンニトール、又はソルビトールを含む糖などの充填材；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、米デンプン、ジャガイモデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどのセルロース調製物；又は、ポリビニルピロリドン（PVP又はポビドン）或いはリン酸カルシウムなどの他のものを含む。幾つかの実施形態において、架橋結合クロスカルメロースナトリウム、ポリビニルピロリドン、寒天、又はアルギン酸、或いはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの、崩壊剤が添加される。

10

【0451】

糖衣錠コアは適切なコーティングと共に提供される。この目的のため、幾つかの実施形態において、濃縮した糖液が使用され、それは、特定の実施形態において、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カルボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／又は二酸化チタン、ラッカー溶液、及び適切な有機溶媒又は溶媒混合物を随意に含む。幾つかの実施形態において、染料又は色素が、活性化化合物の用量の異なる組み合わせの識別又は特徴化のために、錠剤又は糖衣錠のコーティングに添加される。

20

【0452】

経口で使用され得る医薬調製物は、ゼラチン製の押し出し型カプセル、同様に、ゼラチン製のソフト密封カプセル、及び、グリセロール又はソルビトールなどの可塑剤を含む。押し出し型カプセルは、ラクトースなどの充填材、デンプンなどの結合剤、及び／又はタルク或いはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤、及び随意に安定剤を備えた混合剤中に、活性成分を含み得る。幾つかの実施形態において、ソフトカプセル中、活性化化合物は、脂肪油、液体パラフィン、又は液体ポリエチレングリコールなどの適切な液体中で溶解される又は懸濁される。加えて、幾つかの実施形態において、安定剤が添加される。経口投与用の全ての製剤は、そのような投与に適した投与量でなければならない。

30

【0453】

幾つかの実施形態において、本明細書に開示される固形剤形は、錠剤（懸濁液錠剤、速溶錠剤、咬傷分解錠剤、急崩壊錠剤、発泡錠、又はカプレットを含む）、丸剤、粉末剤（無菌包装した粉末剤、分配可能な粉末剤、又は発泡粉末を含む）、カプセル剤（ソフトカプセル剤又はハードカプセル剤、例えば、動物由来のゼラチン又は植物由来のHPMCから作られるカプセル、或いは、「スプリンクルカプセル」）、固形分散剤、固溶体、生物分解可能な剤形、制御放出製剤、パルス放出剤形、多重微粒子剤形、ペレット剤、果粒剤、又はエアロゾルの形態である。他の実施形態において、医薬製剤は、粉末剤の形態である。また他の実施形態において、医薬製剤は、限定されないが速溶錠剤を含む錠剤の形態である。加えて、幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬製剤は、単一のカプセルとして、又は複数のカプセルの剤形として、投与される。幾つかの実施形態において、医薬製剤は、2、3、又は4つのカプセル又は錠剤で投与される。

40

【0454】

幾つかの実施形態において、固形剤形（例えば錠剤、発泡錠、カプセル）は、バルク混合組成物を形成するために、イブルチニブの粒子を1以上の医薬賦形剤と混合することにより、調製される。均質なものとしてこれらバルク混紡組成に言及する場合、組成物が錠剤、丸剤、及びカプセル剤などの均等に効果的な単位剤形へと容易に細分され得るように

50

、イブルチニブの粒子が組成物の全体にわたって平等に分散することを意味する。幾つかの実施形態において、個々の単位投与量はまた、経口摂取或いは希釈剤との接触後に崩壊する、フィルムコーティングを含み得る。これら製剤は、従来の薬理学的技術によって製造され得る。

【0455】

従来の薬理学的技術は、例えば、以下の方法の1つ又は組み合わせを含む：(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)ミリング、(4)乾燥又は非水性の造粒、(5)湿式造粒法、又は(6)融合。例えば、Lachman et al., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (1986)を参照。他の方法は、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶解造粒(melt granulation)、造粒、流動床噴霧乾燥又はコーティング(例えばウースターコーティング)、接点コーティング(tangential coating)、頂部噴霧(top spraying)、錠剤化、押し出しなどを含む。

10

【0456】

本明細書に記載された薬学的に固形の剤形は、本明細書に記載の化合物、及び、互換性をもつ担体、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香料添加剤、甘味料、崩壊剤、分散剤、界面活性剤、潤滑剤、着色剤、希釈剤、溶解剤、加湿剤、可塑剤、安定剤、経皮吸収促進剤、湿潤剤、抗起泡剤、酸化防止剤、防腐剤又はそれらの1つ以上の組み合わせなどの、1つ以上の薬学的に許容可能な添加剤を含み得る。また外の態様において、Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition (2000)に記載されるものなどの、標準のコーティング手順を使用し、フィルムコーティングは、イブルチニブの製剤の周囲に提供される。また別の実施形態において、イブルチニブの粒子の幾つか又は全ては、マイクロカプセル化されず、コーティングされない。

20

【0457】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な担体は、限定されないが、アカシア、ゼラチン、コロイド状二酸化ケイ素、グリセロリン酸カルシウム、乳酸カルシウム、マルトデキストリン、グリセリン、ケイ酸マグネシウム、カゼインナトリウム、大豆レシチン、塩化ナトリウム、リン酸三カルシウム、リン酸二カリウム、ナトリウムステアロイルラクチレート、カラゲナン、モノグリセリド、ジグリセリド、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアレート、スクロース、微結晶性セルロース、ラクトース、マンニトールなどを含む。

30

【0458】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な充填剤は、限定されないが、ラクトース、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、微結晶性セルロース、セルロース粉末、デキストロース、デキストラート、デキストラン、デンプン、 α 化デンプン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアレート(HPMCAS)、スクロース、キシリトール、ラクチトール、マンニトール、ソルビトール、塩化ナトリウム、ポリエチレングリコールなどを含む。

40

【0459】

出来るだけ効率的に、固形剤形マトリクスから、本明細書に記載される1以上の治療剤の化合物を放出するために、特に剤形が結合剤と共に圧縮される場合、崩壊剤が大抵、製剤において使用される。崩壊剤は、水分が剤形に吸収される場合、膨張又は毛管作用によって剤形マトリクスの破裂を支援する。本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な崩壊剤は、限定されないが、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551又はAmijel(登録商標)などの α 化デンプン、又は、Promogel(登録商標)或いはExploTab(登録商標)などのナトリウムデンプングリコラート、木製品、メチル結晶セルロース(例えば、Avicel(登録商標)、Avicel(登録商標) PH101、Avicel(登録商標)

50

PH102、Avicel（登録商標） PH105、Elcema（登録商標） P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Min Tia（登録商標）、及びSolka-Floc（登録商標）、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース（架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム（Ac-Di-Sol（登録商標））、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロースなど）、ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン、クロスポビドンなどの架橋ポリマー、架橋ポリビニルピロリドン、アルギン酸又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などのアルギン酸塩、Veegum（登録商標）HV（ケイ酸アルミニウムマグネシウム）などの粘土、ゴム（寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガカント）、ナトリウムデンプングリコラート、ベントナイト、天然のスポンジ、界面活性剤、陽イオン交換樹脂などの樹脂、柑橘類のパルプ、ラウリル硫酸ナトリウム、デンプンを組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなど、を含む。

10

【0460】

結合剤は、固形経口剤形の製剤に粘着性を与える：粉末を充填したカプセル製剤について、それらは、ソフトシェル又はハードシェルのカプセルに充填され得る栓の形成を支援し、及び錠剤製剤について、それらは、圧縮後に錠剤を確実に無傷で残るようにし、圧縮又は充填の工程前に混合均一性を確実にするのを支援する。本明細書に記載される固形剤形中の結合剤としての使用に適した材料は、限定されないが、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース（例えば、Methocel（登録商標））、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（例えば、Hyprumellose USP Pharmaccoat-603）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアレート（Aquate HS-LF及びHS）、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース（例えば、Klucel（登録商標））、エチルセルロース（例えば、Ethocel（登録商標））、及び微結晶性セルロース（例えば、Avicel（登録商標））、微結晶性デキストロース、アミロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ポリサッカリド酸、ベントナイト、ゼラチン、ポリビニルピロリドン／ビニルアセタートコポリマー、クロスポビドン、ポビドン、デンプン、 α 化デンプン、トラガカント、デキストリン、糖（スクロース（例えばDipac（登録商標））、グルコース、デキストロース、糖蜜、マンニトール、ソルビトール、キシリトール（例えばXylitab（登録商標））、ラクトース）、天然又は合成のゴム（アカシア、トラガカント、ガッチゴム、イサポールハスク（isapol husk）粘液）、デンプン、ポリビニルピロリドン（例えば、Povidone（登録商標）CL、Kollidon（登録商標）CL、Polyp lasdone（登録商標）XL-10、及びPovidone（登録商標）K-12）、カラマツアラビノガラクトン（arabogalactan）、Veegum（登録商標）、ポリエチレングリコール、ワックス、アルギン酸ナトリウムなど、を含む。

20

30

【0461】

一般に、20-70%の結合剤レベルが、粉末剤を充填したゼラチンカプセル製剤に使用される。錠剤製剤における結合剤の使用レベルは、直接圧縮、湿式造粒法、ローラー圧縮、又は、それ自体が中程度の結合剤として作用し得る充填剤などの他の賦形剤の使用の何れかで、異なる。当該技術分野における処方者は、製剤に関する結合剤レベルを決定することができるが、錠剤製剤における70%までの結合剤使用レベルは、共通である。

40

【0462】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な潤滑剤又は流動促進剤は、限定されないが、ステアリン酸、水酸化カルシウム、タルク、トウモロコシデンプン、ナトリウムステアシルフマレート、アルカリ金属及びアルカリ土類金属の塩、例えば、アルミニウム、カルシウム、マグネシウム、亜鉛、ステアリン酸、ステアリン酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸亜鉛、ワックス、Stearowet（登録商標）、ホウ酸、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ロイシン、ポリエチレングリコール又はメトキシポリエチレングリコール（Carbowax（商標）、PEG 4000、PEG 5000、PEG 6000など）、プロピレングリコール、オレイン酸

50

ナトリウム、ベヘン酸グリセリル、パルミチン酸ステアリン酸グリセリル、安息香酸グリセリル、マグネシウム、又はラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

【0463】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な希釈剤は、限定されないが、糖（ラクトース、スクロース、及びデキストロースを含む）、ポリサッカリド（デキストラート、及びマルトデキストリンを含む）、ポリオール（マンニトール、キシリトール、及びソルビトールを含む）、シクロデキストリンなどを含む。

【0464】

用語「非水溶性希釈剤」は、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、デンプン、加工デンプン、及び微結晶性セルロースなどの製薬、及び微細セルロース（例えば、約0.45 g/cm³の密度を有し、例えばアビセル、粉末セルロースである）、及びタルクの処方において典型的に使用される化合物を表わす。

【0465】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な湿潤剤は、例えば、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、第四アンモニウム化合物（例えばPolyquat 10（登録商標））、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸マグネシウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE、TPGSなどを含む。

【0466】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な界面活性剤は、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、モノオレイン酸ソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ポリソルベート、ポロキサマー、胆汁酸塩、モノステアリン酸グリセリル、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのコポリマー、例えば、Pluronic（登録商標）（BASF）などを含む。

【0467】

本明細書に記載され固形剤形に使用される適切な懸濁化剤は、限定されないが、ポリビニルピロリドン（例えばポリビニルピロリドンK12、ポリビニルピロリドンK17、ポリビニルピロリドンK25、又はポリビニルピロリドンK30）、ポリエチレングリコール（例えば、ポリエチレングリコールは、約300乃至6000、約3350乃至約4000、又は約7000乃至約5400の分子量を持つことができる）、ビニルピロリドン／ビニルアセテートコポリマー（S630）、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ゴム（例えば、トラガカントゴム、アカシアゴム、グアーゴム、キサントランゴムを含むキサントランなど）、砂糖、セルロース化合物（例えばナトリウムカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロースなど）、ポリソルベート80、アルギン酸ナトリウム、ポリオキシエチレン硬化ソルビタンモノラウリン酸、ポビドンなどを含む。

【0468】

本明細書に記載される固形剤形における使用に適切な抗酸化剤は、例えば、ブチル化ヒドロキシトルエン（BHT）、アスコルビン酸ナトリウム、及びトコフェロールを含む。

【0469】

本明細書に記載される固形剤形において使用される添加剤の間に、相当な重なりが存在することを、理解されたい。故に、上記の列挙された添加剤は、単に例示的なものとして、及び、限定されないが、本明細書に記載される固形剤形に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0470】

10

20

30

40

50

他の実施形態において、医薬製剤の1以上の層が可塑化される。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量%(w/w)まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油を含む。

【0471】

圧縮錠剤は、上記の製剤のバルク混合の圧縮により調製される、固形剤形である。様々な実施形態において、口の中で溶解するように設計される圧縮錠剤は、1以上の香味料を含む。他の実施形態において、圧縮錠剤は、最終的な圧縮錠剤を囲むフィルムを含む。幾つかの実施形態において、フィルムコーティングは、製剤からのイブランチニブ又は第2の薬剤の遅延放出を提供することができる。他の実施形態において、フィルムコーティングは、患者のコンプライアンスを支援する(例えば、Opadry(登録商標)コーティング、又は糖衣)。Opadry(登録商標)を含むフィルムコーティングは典型的に、約1%から約3%までの錠剤重量の範囲にある。他の実施形態において、圧縮錠剤は1以上の賦形剤を含む。

10

【0472】

幾つかの実施形態において、カプセルは、例えば、カプセルの内部に、上述のイブランチニブ又は第2の薬剤の製剤のバルク配合(bulk blend)を入れることにより、調製され得る。幾つかの実施形態において、製剤(非水性の懸濁液及び溶液)は、ソフトゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤は、HPMCを含むカプセルなどの、標準のゼラチンカプセル又は非ゼラチンカプセルに入れられる。他の実施形態において、製剤はスプリンクルカプセルに入れられ、ここで、カプセルはその全てが吞み込まれ得るか、又は、カプセルが開かれ、内容物を食事前に食物にまき散らしてもよい。幾つかの実施形態において、治療用量は、複数の(例えば2、3、又は4の)カプセルに分けられる。幾つかの実施形態において、製剤の全用量は、カプセル形態で送達される。

20

【0473】

様々な実施形態において、イブランチニブの粒子及び1以上の賦形剤は、乾燥混合され、錠剤などの塊に圧縮され、該塊は、経口投与後、約30分未満、約35分未満、約40分未満、約45分未満、約50分未満、約55分未満、又は約60分未満で実質的に崩壊し、それにより胃腸液の中に製剤を放出する医薬組成物を提供するのに十分な硬度を有する。

30

【0474】

別の態様において、幾つかの実施形態では、剤形はマイクロカプセル化した製剤を含む。幾つかの実施形態において、1つ以上の他の互換性をもつ材料が、マイクロカプセル化材料の中に存在する。典型的な材料は、限定されないが、pH調整剤、侵食促進剤、消泡剤、抗酸化剤、香味料、及び、結合剤、懸濁化剤、崩壊剤、充填剤、界面活性剤、可溶化剤、安定剤、潤滑剤、湿潤剤、及び希釈剤などの担体材料を含む。

【0475】

本明細書に記載されるマイクロカプセル化に役立つ材料は、他の互換性のない賦形剤からイブランチニブの何れかの化合物を十分に単離する、イブランチニブと互換性をもつ材料を含む。イブランチニブの何れかの化合物と互換性をもつ材料は、インビボでイブランチニブの何れかの化合物の放出を遅らせるものである。

40

【0476】

本明細書に記載される化合物を含む製剤の放出を遅らせるのに有用な、典型的なマイクロカプセル化材料は、限定されないが、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(HPC)(Klucel(登録商標)又はNisso HPC、低置換ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(L-HPC)など)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(HPMC)(Seppifilm-LC、Pharmacoat(登録商標)、Meto

50

lose SR、Methocel（登録商標）-E、Opadry YS、Prima Flo、Benecel MP824、及びBenecel MP843など）、メチルセルロースポリマー（Methocel（登録商標）-A、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・ステアレートAqoat（HF-L S、HF-L G、HF-MS）、及びMetolose（登録商標）など）、エチルセルロース（EC）及びその混合物（E461、Ethocel（登録商標）、Aqualon（登録商標）-EC、Surelease（登録商標）など）、ポリビニルアルコール（PVA）（Opadry AMBなど）、ヒドロキシエチルセルロース（Natrosol（登録商標）など）、カルボキシメチルセルロース及びカルボキシメチルセルロース（CMC）の塩（Aqualon（登録商標）-CMCなど）、ポリビニルアルコール、及びポリエチレングリコール
10
コポリマー（Kollicoat IR（登録商標）など）、モノグリセリド（Myverol）、トリグリセリド（KLX）、ポリエチレングリコール、加工食物デンプン、アクリルポリマー及びアクリルポリマーとセルロースエーテルとの混合物（Eudragit（登録商標）EPO、Eudragit（登録商標）L30D-55、Eudragit（登録商標）FS 30D、Eudragit（登録商標）L100-55、Eudragit（登録商標）L100、Eudragit（登録商標）S100、Eudragit（登録商標）RD100、Eudragit（登録商標）E100、Eudragit（登録商標）L12.5、Eudragit（登録商標）S12.5、Eudragit（登録商標）NE30D、及びEudragit（登録商標）NE 40Dなど）、酢酸フタル酸セルロース、セプフィルム（sepi films）（HPMCとステアリン酸
20
の混合物など）、シクロデキストリン、及びこれら材料の混合物を含む。

【0477】

また他の実施形態において、ポリエチレングリコール（例えば、PEG300、PEG400、PEG600、PEG1450、PEG3350、及びPEG800）、ステアリン酸、プロピレングリコール、オレイン酸、及びトリアセチンなどの可塑剤は、マイクロカプセル化材料に組み込まれる。他の実施形態において、医薬組成物の放出を遅らせるのに有用なマイクロカプセル化材料は、USP又は国民医薬品集（NF）からのものである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はKlucelである。また他の実施形態において、マイクロカプセル化材料はmethocelである。

【0478】

幾つかの実施形態において、イブルチニブの何れかのマイクロカプセル化した化合物は、当業者に既知の方法によって処方され得る。そのような既知の方法は、例えば、噴霧乾燥法、回転盤による溶解プロセス、ホットメルトプロセス、噴霧冷却方法、流動床、静電気沈着、遠心排出、回転懸濁液分離、液体ガス又は固形ガスのインターフェースでの重合、圧力排出、又はスプレー溶媒抽出槽を含む。これらに加え、様々な化学技術、例えば、複合コアセルベーション、溶解蒸発、ポリマー-ポリマーの不適合性、液体培地中の界面重合、インサイツの重合、液中乾燥法、及び液体培地中の脱溶媒和も、使用され得る。更に、幾つかの実施形態において、ローラー圧縮、排出／球形化、コアセルベーション、又はナノ粒子コーティングなど他の方法も使用される。

【0479】

1つの実施形態において、イブルチニブの何れかの化合物の粒子は、上記の形態の1つに処方される前に、マイクロカプセル化される。また別の実施形態において、粒子の幾つか又は大半は、標準のコーティング手順（Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition（2000）に記載されるものなど）を使用することによって更に処方される前に、コーティングされる。

【0480】

他の実施形態において、イブルチニブの何れかの化合物の固形投与製剤は、1以上の層で可塑化される（コーティングされる）。例示的に、可塑剤は一般的に高沸点の固体又は液体である。適切な可塑剤は、コーティング組成物の約0.01重量%乃至約50重量%（w/w）まで加えられ得る。可塑剤は、限定されないが、フタル酸ジエチル、クエン酸
50

エステル、ポリエチレングリコール、グリセロール、アセチル化グリセリド、トリアセチン、ポリプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、セバシン酸ジブチル、ステアリン酸、ステアロール、ステアレート、及びヒマシ油を含む。

【0481】

他の実施形態において、何れかのイブランチブの化合物を備えた製剤を含む粉末は、1以上の医薬賦形剤と着香料を含むように処方される。幾つかの実施形態において、そのような粉末は、例えば、バルク混合組成物を形成するために製剤と任意の医薬賦形剤を混合することにより、調製され得る。追加の実施形態はまた、懸濁化剤及び／又は湿潤剤を含む。このバルク混合は、単位投与量パッケージ又は多重投与量パッケージのユニットへと均一に細分される。

10

【0482】

また他の実施形態において、消泡剤も、本開示に従って調製される。発泡塩は、経口投与のために水中で薬を分散させるために使用されてきた。発泡塩は、通常は重炭酸ナトリウム、クエン酸、及び／又は酒石酸で構成される、乾燥混合物中で薬剤を含む果粒剤又は粗粉である。本明細書に記載される組成物の塩が水に加えられる場合、酸と塩基は反応して炭酸ガスを遊離し、それにより「発泡」を引き起こす。発泡塩の例は、例えば以下の成分を含む：重炭酸ナトリウム、又は重炭酸ナトリウムと炭酸ナトリウムの混合物、クエン酸及び／又は酒石酸。成分が医薬的用途に適しており、且つ結果として約6.0以上のpHをもたらす限り、二酸化炭素の遊離を結果的にもたらす任意の酸-塩基の組み合わせは、重炭酸ナトリウム、クエン酸、及び酒石酸の組み合わせの代わりに使用され得る。

20

【0483】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される固形剤形は、腸溶コーティングした遅延放出経口剤形、即ち、胃腸管の小腸における放出に影響を及ぼすために腸溶コーティングを利用する、本明細書で記載されるような医薬組成物の経口剤形として、処方され得る。幾つかの実施形態において、腸溶コーティングした剤形は、活性成分及び／又は他の組成成分（それ自体がコーティングされる又はコーティングされない）の、果粒剤、粉末、ペレット、ビーズ、又は微粒子を含む、圧縮した、成型した、又は押し出し加工した錠剤／特徴（コーティングされる又はコーティングされない）である。幾つかの実施形態において、腸溶コーティングした経口剤形は、固形担体又は組成物（それ自体がコーティングされる又はコーティングされない）のペレット、ビーズ、又は顆粒を含むカプセル（コーティングされる又はコーティングされない）であり得る。

30

【0484】

本明細書で使用されるように、用語「遅延放出」は、遅延放出の変化が存在しない場合に達成されるものよりも遠位の胃腸管にある、幾つかの一般的に予測可能な位置で、放出が達成され得るような送達を指す。幾つかの実施形態において、放出の遅延の方法は、コーティングである。任意のコーティングは、全体のコーティングが、約5未満のpHで胃腸液中で溶解しないが、約5以上のpHでは溶解するような、十分な厚みに適用されねばならない。下方の胃腸管への送達を達成するための、本明細書に記載される方法及び組成物における腸溶コーティングとして、pH依存性の可溶性特性を示す任意の陰イオンポリマーが使用され得ることが、予測される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載されるポリマーは、陰イオンのカルボン酸ポリマーである。他の実施形態において、ポリマー及びその互換性をもつ混合物、及びそれらの特性の幾つかは、限定されないが次のものを含む：

40

【0485】

セラック、精製されたラックとも称され、昆虫の樹脂質の分泌物から得た精製品である。このコーティングは、 $\text{pH} > 7$ の培地で溶解する；

【0486】

アクリルポリマー。アクリルポリマーのパフォーマンス（主として生体液中のそれらの可溶性）は、置換の程度及び型に基づいて異なり得る。適切なアクリルポリマーの例は、メタクリル酸コポリマー及びアンモニウムメタクリル酸塩コポリマーを含む。E u d r a

50

gitシリーズE、L、S、RL、RS、及びNE (Rohm Pharma) は、有機溶媒、水分散液、又は乾燥粉末中で可溶化されるように、利用可能である。EudragitシリーズRL、NE、及びRSは、胃腸管において不溶性であるが、透過性であり、主として結腸の標的化に使用される。EudragitシリーズEは胃で溶解する。EudragitシリーズL、L-30D、及びSは、胃において不溶性であり、腸で溶解する；

【0487】

セルロース誘導体。適切なセルロース誘導体の例は次のとおりである：エチルセルロース；セルロースの部分的酢酸エステルの無水フタル酸との反応混合物。そのパフォーマンスは、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。酢酸フタル酸セルロース (CAP) は、 $\text{pH} > 6$ で溶解する。Aquateric (FMC) は、水性ベースの系であり、 $< 1 \mu\text{m}$ の粒子を伴うスプレー乾燥したCAP偽ラテックス (psuedolatex) である。Aquateric中の他の成分は、pluronic、Tween、及びアセチル化モノグリセリドを含み得る。他の適切なセルロース誘導体は：酢酸セルローストリメリテート (Eastman)；メチルセルロース (Pharmacoat、Methocel)；ヒドロキシプロピルメチルセルロース・フタレート (HPMCP)；ヒドロキシプロピルメチルセルロース・スクシナート (HPMCS)；及び、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・スクシナート (例えば、AQOAT (Shin Etsu)) を含む。そのパフォーマンスは、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。例えば、HPMCP (HP-50、HP-55、HP-55S、HP-55Fのグレードなど) が、適切である。そのパフォーマンスは、置換の程度及びタイプに基づいて異なり得る。例えば、適切なグレードのヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセタート・スクシナートは、限定されないが、 $\text{pH} 5$ で溶解するAS-LG (LF)、 $\text{pH} 5.5$ で溶解するAS-MG (MF)、及びより高い pH で溶解するAS-HG (HF) を含む。これらのポリマーは、水分散液のために果粒剤又は微粉として提供される；ポリ酢酸ビニル・フタレート (PVAP)。PVAPは $\text{pH} > 5$ で溶解し、それは、水蒸気及び胃液に対する浸透性があまりない。

【0488】

幾つかの実施形態において、コーティングは、可塑剤、及び、当該技術分野で周知の着色剤、タルク、及び／又はステアリン酸マグネシウムなどの他のコーティング賦形剤を含有し得、及びそれらを通常は含有している。適切な可塑剤は、クエン酸トリエチル (Citroflex 2)、トリアセチン (グリセリルトリアセタート)、クエン酸アセチルトリエチル (Citroflex A2)、Carbowax 400 (ポリエチレングリコール400)、フタル酸ジエチル、クエン酸トリブチル、アセチル化モノグリセリド、グリセロール、脂肪酸エステル、プロピレングリコール、及びフタル酸ジブチルを含む。特に、陰イオンのカルボン酸アクリルポリマーは通常、可塑剤、特にフタル酸ジブチル、ポリエチレングリコール、クエン酸トリエチル、及びトリアセチンの10-25重量%を含む。噴霧又はパンコーティングなどの従来のコーティング技術が、コーティングを施すために利用される。コーティングの厚みは、経口剤形が、胃管中の局所送達の所望の部位が到達するまで無傷のまま残ることを確実にするのに、十分でなければならない。

【0489】

幾つかの実施形態において、着色剤、脱粘着剤 (detackifiers)、界面活性剤、消泡剤、潤滑剤 (例えば、カルナウバロウ (carnuba wax) 又はPEG) は、コーティング材料を可溶化又は分散するため、及びコーティングパフォーマンス及びコーティングした生成物を改善するために、可塑剤に加えてコーティングに加えられる。

【0490】

他の実施形態において、イブランチニブを含む、本明細書に記載される製剤は、パルス剤形を使用して送達される。パルス剤形は、制御された遅延時間の後の予め定めた時点で、又は特定の部位で、1以上の即時放出パルスを提供することができる。当業者に既知の他

10

20

30

40

50

の多くの型の制御放出システムは、本明細書に記載される製剤の用途に適している。そのような送達システムの例は、例えば、ポリ乳酸及びポリグリコール酸、ポリ酸無水物（polyanhydrides）、及びポリカプロラクトンなどのポリマーベースの系；ステロール（コレステロール、コレステロールのエステル及び脂肪酸、又は中性脂肪（モノグリセリド、ジグリセリド、及びトリグリセリド）など）を含む脂質である、多孔性のマトリクス、非ポリマーベースの系；ヒドロゲル放出系；サイラスティック系（silastic systems）；ペプチドベースの系；ワックスコーティング、生体分解可能な剤形、従来の結合剤等を使用する圧縮錠を含む。例えば、Lieberman et al., Pharmaceutical Dosage Forms, 2 Ed., Vol. 1, pp. 209-214 (1990)；Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 751-753 (2002)；米国特許第4,327,725号、第4,624,848号、第4,968,509号、第5,461,140号、第5,456,923号、第5,516,527号、第5,622,721号、第5,686,105号、第5,700,410号、第5,977,175号、第6,465,014号、及び第6,932,983号を参照。

【0491】

幾つかの実施形態において、医薬製剤は、被験体への経口投与のために、本明細書に記載されるイブルチニブの粒子、少なくとも1つの分散剤又は懸濁化剤を含んで提供される。幾つかの実施形態において、製剤は、懸濁液用の粉末剤及び／又は顆粒剤であり、水との混合後、実質的に均一な懸濁液が得られる。

【0492】

経口投与のための液体製剤の剤形は、薬学的に許容可能な水性の経口分散剤、乳剤、溶液、エリキシル剤、ゲル剤、及びシロップ剤を含むが、これらに限定されない群から選択された水性懸濁液であり得る。例えば、Singh et al., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002)を参照。加えて、幾つかの実施形態において、液体剤形は、次のものなどの添加物を含む：(a)崩壊剤；(b)分散剤；(c)湿潤剤；(d)少なくとも1つの防腐剤、(e)粘度増強剤、(f)少なくとも1つの甘味料、及び(g)少なくとも1つの香味料。幾つかの実施形態において、水性分散剤は更に、結晶化阻害剤を含み得る。

【0493】

本明細書に記載される水性懸濁液及び分散剤は、USP薬剤師薬局方（2005年版、第905章）において定められるように、少なくとも4時間、均質な状態で残り得る。均質性は、全体の組成物の均質性の判定に関して一貫したサンプリング法によって判定されねばならない。1つの実施形態において、水性懸濁液は、1分未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。別の実施形態において、水性懸濁液は、45秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、水性懸濁液は、30秒未満続く物理的な攪拌によって、均質な懸濁液に再懸濁され得る。また別の実施形態において、攪拌は、均質な水性分散液を維持するのに必要ではない。

【0494】

水性懸濁液及び分散剤における使用のための崩壊剤の例は、限定されないが、デンプン（例えば、トウモロコシデンプン又はジャガイモデンプンなどの天然のデンプン、National 1551又はAmijel（登録商標）などのα化デンプン、又は、Promogel（登録商標）或いはExploTab（登録商標）などのナトリウムデンプングリコラート）、セルロース（木製品など）、メチル結晶セルロース（例えば、Avicel（登録商標）、Avicel（登録商標）PH101、Avicel（登録商標）PH102、Avicel（登録商標）PH105、Elcema（登録商標）P100、Emcocel（登録商標）、Vivacel（登録商標）、Ming Tia（登録商

標)、及びSolka-Floc(登録商標)、メチルセルロース、クロスカルメロース、又は架橋セルロース(架橋ナトリウムカルボキシメチルセルロース(Ac-Di-Sol(登録商標)など)、架橋カルボキシメチルセルロース、又は架橋クロスカルメロース;ナトリウムデンプングリコラートなどの架橋デンプン;クロスボイドンなどの架橋ポリマー;架橋ポリビニルピロリドン;アルギン酸、又はアルギン酸ナトリウムなどのアルギン酸の塩などの、アルギナート;Veegum(登録商標)HV(ケイ酸アルミニウムマグネシウム)などの粘土;寒天、グアー、ローカストビーン、カラヤ、ペクチン、又はトラガカントなどのゴム;ナトリウムデンプングリコラート;ベントナイト;天然スポンジ;界面活性剤;カチオン交換樹脂などの樹脂;シトラスパルプ;ラウリル硫酸ナトリウム;デンプンと組み合わせたラウリル硫酸ナトリウムなどを含む。

10

【0495】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される水性懸濁液と分散液に適切な分散剤は、当該技術分野で既知であり、例えば、親水性ポリマー、電解液、Tween(登録商標)60又は80、PEG、ポリビニルピロリドン(PVP;商業上、Plasdone(登録商標)として知られる)、及び炭水化物系の分散剤、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース及びヒドロキシプロピルセルロースエーテル(例えばHPC、HPC-SL、及びHPC-L)、メチルセルロース及びヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(例えばHPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、及びHPMC K100M)、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアラート、非晶質セルロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、トリエタノールアミン、ポリビニルアルコール(PVA)、ポリビニルピロリドン/酢酸ビニルコポリマー(Plasdone(登録商標)、例えばS-630)、エチレンオキシドとホルムアルデヒドを伴う4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー(チロキサポールとしても知られる)、ポロクサマー(例えばPluronic F68(登録商標)、F88(登録商標)、及びF108(登録商標)であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである);及びポロキサミン(例えば、Poloxamine 908(登録商標)としても知られるTetronic 908(登録商標)であり、プロピレンオキシドとエチレンオキシドのエチレンジアミンへの連続する追加から得た四官能性のブロックコポリマーである(BASF Corporation, Parsippany, N. J.))を含む。

他の実施形態において、分散剤は、以下の薬剤の1つを含まない群から選択される:親水性ポリマー;電解液;Tween(登録商標)60又は80;PEG;ポリビニルピロリドン(PVP);ヒドロキシプロピルセルロースとヒドロキシプロピルセルロースエーテル(例えばHPC、HPC-SL、及びHPC-L);ヒドロキシプロピルメチルセルロースとヒドロキシプロピルメチルセルロースエーテル(例えばHPMC K100、HPMC K4M、HPMC K15M、HPMC K100M、及びPharmacoat(登録商標)USP 2910(Shin-Etsu));カルボキシメチルセルロースナトリウム;メチルセルロース;ヒドロキシエチルセルロース;ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタラート;ヒドロキシプロピルメチルセルロース・アセテート・ステアラート;非晶質セルロース;ケイ酸アルミニウムマグネシウム;トリエタノールアミン;ポリビニルアルコール(PVA);エチレンオキシド及びホルムアルデヒドを伴う4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-フェノールポリマー;ポロクサマー;(例えばPluronic F68(登録証用)、F88(登録商標)、及びF108(登録商標)であり、エチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロックコポリマーである);又はポロキサミン(例えばPoloxamine 908(登録商標)としても知られるTetronic 908(登録商標))を含む。

20

30

40

【0496】

本明細書に記載される水性懸濁液と分散液に適切な湿潤剤は当該技術分野で既知であり、限定されないが、セチルアルコール、モノステアリン酸グリセロール、ポリオキシエチ

50

レンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、市販で入手可能なTweens 20（登録商標）及びTween 80などのTween（登録商標）（ICI Specialty Chemicals））、及びポリエチレングリコール（例えば、Carbowax 3350（登録商標）と1450（登録商標）、及びCarbopol 934（登録商標）（Union Carbide））、オレイン酸、モノステアリン酸グリセリル、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ソルビタン、オレイン酸トリエタノールアミン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、オレイン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ナトリウムドクセート、トリアセチン、ビタミンE TPGS、タウロコール酸ナトリウム、シメチコン、ホスファチジルコリンなどを含む。

10

【0497】

本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液に適切な防腐剤は、例えば、ソルビン酸カリウム、パラベン（例えばメチルパラベン及びプロピルパラベン）、安息香酸及びその塩、ブチルパラベンなどのパラオキシ安息香酸の他のエステル、エチルアルコール又はベンジルアルコールなどのアルコール、フェノールなどのフェノール化合物、或いは塩化ベンザルコニウムなどの四級化合物を含む。本明細書で使用されるように、防腐剤は、微生物増殖を阻害するのに十分な濃度で剤形に組み込まれる。

【0498】

本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液に適切な粘度増強剤は、限定されないが、メチルセルロース、キサンタンゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、Plasdon（登録商標）S-630、カルボマー、ポリビニルアルコール、アルギナート、アカシア、キトサン、及びそれらの組み合わせを含む。粘度増強剤の濃度は、選択された薬剤及び所望の粘度に依存する。

20

【0499】

本明細書に記載される水性懸濁液又は分散液に適切な甘味料は、例えば、アカシアシロップ、アセスルファムK、アリタム、アニス、リンゴ、アスパルテム、バナナ、パバロア、ベリー、クロフサスグリ、バタースコッチ、クエン酸カルシウム、カンファー、カラメル、チェリー、チェリークリーム、チョコレート、シナモン、バブルガム、シトラス、シトラス・パンチ、シトラス・クリーム、コットンキャンディー、ココア、コーラ、クールチェリー、クールシトラス、シクラメート、シラメート（cyclamate）、デキストロース、ユーカリ、オイゲノール、フルクトース、フルーツ・パンチ、ショウガ、グリチルレチナート（glycyrrhetinate）、カンゾウ（甘草）シロップ、ブドウ、グレープフルーツ、ハチミツ、イソマルト、レモン、ライム、レモン・クリーム、モノアンモニウム・グリリチナート（glyrrhizinate）（MagnaSweet（登録商標））、マルトール、マンニトール、カエデ、マシュマロ、メントール、ミント・クリーム、ミックスベリー、ネオヘスペリジン（neohesperidine）DC、ネオテム、オレンジ、西洋ナシ、モモ、ペパーミント、ペパーミント・クリーム、Prosweet（登録商標）パウダー、ラズベリー、ルートビア、ラム、サッカリン、サフロール、ソルビトール、スペアミント、スペアミント・クリーム、イチゴ、イチゴ・クリーム、ステビア、スクラロース、スクロース、ナトリウムサッカリン、サッカリン、アスパルテム、アセスルファム・カリウム、マンニトール、タリン（talin）、スクラロース、ソルビトール、スイス・クリーム、タガトース、タンジェリン、タウマチン、トゥッティフルッティ、バニラ、クルミ、スイカ、アメリカザクラ、ヒメコウジ、キシリトール、又はこれらの香味成分の任意の組み合わせ、例えば、アニスーメントール、チェリーーアニス、シナモンーオレンジ、チェリーーシナモン、チョコレートーミント、ハチミツーレモン、レモンーライム、レモンミント、メントールーユーカリ、オレンジークリーム、バニラーミント、及びそれらの組み合わせを含む。1つの実施形態において、水性液体分散液は、水分散液の容量の約0.001%から約1.0%に及ぶ濃度で、甘味料又は香味料を含むことができる。別の実施形態において、水性液体分散液は、水分散液

30

40

50

の容量の約0.005%から約0.5%に及ぶ濃度で、甘味料又は香料を含むことができる。また別の実施形態において、水性液体分散液は、水分散液の容量の約0.01%から約1.0%に及ぶ濃度で、甘味料又は香料を含むことができる。

【0500】

上記に列挙した添加剤に加えて、液体製剤はまた、水又は他の溶媒などの当該技術分野で共通して使用される不活性希釈剤、可溶化剤、及び乳化剤を含む。典型的な乳化剤は、エチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、ラウリル硫酸ナトリウム、ドクセートナトリウム、コレステロール、コレステロールエステル、タウロコール酸、ホスファチジルコリン (phosphatidylcholine)、油（綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油、及びゴマ油など）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコール、ソルビタンの脂肪酸エステル、又はこれら物質の混合物などである。

【0501】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬製剤は、自己乳化薬物送達システム (SEDDS) であり得る。乳剤は、通常は液滴の形であるが、別の形で不混和相における1つの不混和相の分散液である。一般的に、乳剤は激しい機械分散によって作成される。任意の外部の機械的な分散又は攪拌無しで過剰な水を加えると、SEDDSは、乳剤又はマイクロエマルジョンとは反対に、自発的に乳剤を形成する。SEDDSの利点は、溶液の全体にわたって液滴を分配するために、緩やかな混合だけが要求されるということである。加えて、水又は水相は、投与の直前に加えられ得、不安定な又は疎水性の活性成分の安定性を確保する。故に、SEDDSは、疎水性活性成分の経口及び非経口の送達に有効な送達システムを提供する。幾つかの実施形態において、SEDDSは、疎水性活性成分のバイオアベイラビリティの改善を提供する。自己乳化剤形を作る方法は、当該技術分野で既知であり、限定されないが、米国特許第5,858,401号、第6,667,048号、及び第6,960,563号を含み、その各々は参照によって本明細書に明確に組み込まれる。

【0502】

与えられた添加剤が頻繁に、当該技術分野における異なる従事者によって異なって分類され、又は様々な異なる機能の何れかのために共通して使用されるので、本明細書に記載される水分散液又は懸濁液において使用される、上記に列挙した添加剤の間に重なりが存在することが、理解される。故に、上記に列挙した添加剤は、単に例示的なものとして、及び限定されないが、本明細書に記載される製剤に含まれ得る添加剤のタイプのものとして、得られねばならない。そのような添加剤の量は、所望される特定の特性に従って、当業者によって容易に決定され得る。

【0503】

<鼻腔内製剤>

鼻腔内製剤は当該技術分野で既知であり、例えば、米国特許第4,476,116号、第5,116,817号、及び第6,391,452号に記載されており、その各々は参照によって本明細書に明確に組み込まれる。当該技術分野で周知であるこれら及び他の技術に従って調製される、イブuprofenを含む製剤は、ベンジルアルコール又は他の適切な防腐剤、フルオロカーボン、及び／又は、当該技術分野で既知の他の可溶化剤又は分散剤を利用して、生理食塩水中の溶液として調製される。例えば、Ansel, H. C. et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Sixth Ed. (1995) を参照。好ましくは、これらの組成物及び製剤は、適切な無毒の薬学的に許容可能な成分と共に調製される。これらの成分は、鼻の剤形の調製において当業者に既知であり、その幾つかは、当該技術分野で標準の文献、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005に見出され得る。適切な担体の選択は、所望される鼻用剤形、例えば溶液、懸

濁液、軟膏、又はゲルの正確な性質に多いに依存する。鼻用剤形は一般的に、活性成分に加えて大量の水を含む。幾つかの実施形態において、pH調整剤、乳化剤、又は分散剤、防腐剤、界面活性剤、ゲル化剤、又はバッファー、及び他の安定化剤並びに可溶化剤などの少量の他の成分も、存在する。鼻用剤形は、鼻汁と等張でなければならない。

【0504】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される吸入による投与のため、薬学的組み合わせは、エアロゾル、霧、又は粉末の形態である。本明細書に記載される医薬組成物は、適切な推進剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、トリクロロフルオロメタン、ジクロロテトラフルオロエタン、二酸化炭素、又は他の適切な気体を使用して、加圧バック又はネブライザからのエアロゾル噴霧提供の形態で、都合よく送達される。幾つかの実施形態において、加圧したエアロゾルの場合、投与量単位は、測定した量を送達するためのバルブを提供することにより決定されてもよい。幾つかの実施形態において、吸入器又は注入器で使用するための、ほんの一例ではあるが、ゼラチンなどから成るカプセル剤及び薬包は、本明細書に記載される化合物の粉末混合、及びラクトース又はデンプンなどの適切な粉末基剤を含んで処方される。

10

【0505】

< 頬側製剤 >

幾つかの実施形態において、頬側製剤は、当該技術分野で既知の様々な製剤を使用して投与される。例えば、そのような製剤は、限定されないが、米国特許第4, 229, 447号、第4, 596, 795号、第4, 755, 386号、及び第5, 739, 136号に記載されるものを含み、各々は参照によって明確に組み込まれる。加えて、本明細書に記載される頬側剤形は更に、頬側粘膜に剤形を付着させるようにも機能する、生体分解可能な（加水分解性の）ポリマー担体を含み得る。頬側剤形は、予め定めた期間にわたって徐々に浸蝕するように製作され、送達は実質的に全体に提供される。頬側薬物送達は、当業者に認識されるように、経口薬物投与が遭遇する不都合、例えば、遅い吸収、胃腸管に存在する流体による活性薬剤の劣化、及び／又は肝臓における初回通過不活性化を回避する。生体腐食性（加水分解性）ポリマー担体に関して、所望の薬物放出特性が損なわれない限り、任意のそのような担体を使用され得、該担体は、イブランチニブ、及び、頬側投与単位に存在し得る任意の他の構成要素に適合可能であることが、認識される。一般的に、ポリマー担体は、頬側粘膜の湿った表面に接着する疎水性（水溶性及び水膨張性）ポリマーを含む。本明細書で有用なポリマー担体の例は、アクリル酸ポリマー、及びコポリマー（co）、例えば「カルボマー」として知られるものを含む（B. F. Goodrichから得られるCarbopol（登録商標）が、1つのそのようなポリマーである）。幾つかの実施形態において、他の構成要素も、本明細書に記載される頬側剤形に組み込まれ、限定されないが、崩壊剤、希釈剤、結合剤、潤滑剤、香味料、着色剤、防腐剤などを含む。幾つかの実施形態において、頬側投与又は舌下投与のために、組成物は、従来の方法で処方される錠剤、ロゼンジ、又はゲル剤の形態である。

20

30

【0506】

< 経皮製剤 >

本明細書に記載される経皮製剤は、当該技術分野で述べられている様々なデバイスを使用して投与される。例えば、そのようなデバイスは、限定されないが、米国特許第3, 598, 122号、第3, 598, 123号、第3, 710, 795号、第3, 731, 683号、第3, 742, 951号、第3, 814, 097号、第3, 921, 636号、第3, 972, 995号、第3, 993, 072号、第3, 993, 073号、第3, 996, 934号、第4, 031, 894号、第4, 060, 084号、第4, 069, 307号、第4, 077, 407号、第4, 201, 211号、第4, 230, 105号、第4, 292, 299号、第4, 292, 303号、第5, 336, 168号、第5, 665, 378号、第5, 837, 280号、第5, 869, 090号、第6, 923, 983号、第6, 929, 801号、及び第6, 946, 144号に記載されるものを含み、その各々は全体において参照によって明確に組み込まれる。

40

50

【0507】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される経皮剤形は、当該技術分野において従来の特定の薬学的に許容可能な賦形剤を組み込んでもよい。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、少なくとも3つの構成成分：(1) イブランチニブの化合物の製剤；(2) 浸透促進剤；及び(3) 水性アジュバントを含む。加えて、経皮製剤は、限定されないがゲル化剤、クリーム剤、及び軟膏基剤などの追加の構成成分を含み得る。幾つかの実施形態において、経皮製剤は更に、吸収を促進するとともに、皮膚からの経皮製剤の除去を防ぐために、織布又は不織布のバックング材を含み得る。他の実施形態において、本明細書に記載される経皮製剤は、皮膚への拡散を促進するために、飽和又は過飽和の状態を維持することができる。

10

【0508】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物の経皮投与に適切な製剤は、経皮送達装置及び経皮送達パッチを利用し、且つ、ポリマー又は粘着剤で溶解及び／又は分散される、親油性エマルジョン又は緩衝水溶液であり得る。幾つかの実施形態において、このようなパッチは、治療剤の連続送達、パルス送達、又はオンデマンド送達のために構築される。また更に、本明細書に記載される化合物の経皮送達は、イオン泳動性パッチなどの手段により達成され得る。更に、経皮パッチは、イブランチニブの制御送達を提供し得る。吸収速度は、律速膜(rate-controlling membrane)を使用することで、又は化合物をポリマーマトリクス或いはゲル内に捕捉することで遅くされ得る。反対に、吸収促進剤は吸収性を高めるために使用され得る。吸収促進剤又は担体は、皮膚を介する通過を補助する、薬学的に許容可能な吸収性溶媒を含み得る。例えば、経皮デバイスは、バックング材、担体を随意に備える化合物を含むリザーバ、長時間にわたって制御された速度及び予め定められた速度で宿主の皮膚に化合物を送達するための律速バリア、及び皮膚にデバイスを固定する手段を含む、包帯の形態である。

20

【0509】

<注入可能な製剤>

幾つかの実施形態において、筋肉内、皮下、腫瘍周囲、又は静脈内の注入に適切なBTK阻害剤(例えばイブランチニブ)と免疫チェックポイント阻害剤の組み合わせを含む製剤は、生理学的に許容可能な無菌の水性又は非水性の溶液、分散液、懸濁液又はエマルジョン、及び無菌の注入可能な溶液又は分散液への再構成のための無菌の粉末剤を含む。適切な水性及び非水性の担体、希釈剤、溶媒、又はビヒクルの例は、水、エタノール、ポリオール、(プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセロール、クレモホル(cremophor)など)、それらの適切な混合物、植物油(オリーブ油など)、及びオレイン酸エチルなどの注入可能な有機エステルを含む。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散の場合に必要なとされた粒径の維持、及び界面活性剤の使用によって、維持され得る。幾つかの実施形態において、皮下注入に適した製剤は、保存料、湿潤剤、乳化剤、及び分配剤(dispersing agent)などの添加剤も含む。微生物の増殖の予防は、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸などの様々な抗菌性及び抗真菌性の薬剤によって確実にされ得る。幾つかの実施形態において、糖、塩化ナトリウムなどの等張性の薬剤を含むことも望ましい。モノステアリン酸アルミニウム及びゼラチンなどの、吸収を遅らせる薬剤の使用によって、注入可能な医薬形態の持続的吸収が引き起こされ得る。

30

40

【0510】

幾つかの実施形態において、静脈注入のために、本明細書に記載される化合物は、水溶液中で、好ましくはハंक溶液、リンガー溶液、又は生理的食塩水のバッファーなどの生理学的に互換性をもつバッファー中で処方されてもよい。口腔粘膜投与のために、浸透される障壁に適切な浸透剤が、製剤の中で使用される。そのような浸透剤は通常、当該技術分野で既知である。幾つかの実施形態において、他の非経口注入のために、適切な製剤は、好ましくは生理学的に互換性をもつバッファー又は賦形剤を備えた、水性又は非水性の溶液を含む。そのような賦形剤は通常、当該技術分野で既知である。

50

【0511】

幾つかの実施形態において、非経口注入は、ボラス注入又は持続注入を含む。幾つかの実施形態において、注入用製剤は、単位投薬形態（例えば、アンプル）において、又は追加の保存料を伴う複数回用量容器において提供される。幾つかの実施形態において、本明細書に記載される医薬組成物は、油性又は水性のビヒクル内で無菌の懸濁液、溶液又は乳剤のように、非経口注入に適した形態であり、懸濁剤、安定化剤及び／又は分散剤などの調合剤を含む。非経口投与のための医薬製剤は、水溶性の形態である活性化合物の水溶液を含む。加えて、幾つかの実施形態において、活性な化合物の懸濁剤は、適切な油性注入懸濁剤として調製される。適切な親油性の溶媒又はビヒクルは、ゴマ油などの脂肪油、又はオレイン酸エチル或いはトリグリセリドなどの合成の脂肪酸エステル、又はリポソームを含む。幾つかの実施形態において、水性注入懸濁剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ソルビトール、又はデキストランのような懸濁剤の粘度を増加させる物質を含む。随意に、幾つかの実施形態において、懸濁剤は、高濃縮溶液の調製を可能にするため、化合物の溶解度を増加させる適切な安定剤又は薬剤も含む。代替的に、幾つかの実施形態において、活性成分は、使用前に適切なビヒクル、例えば発熱物質を含まない滅菌水と共に構成するために粉末形態である。

10

【0512】

<他の製剤>

特定の実施形態において、医薬化合物のための送達システムは、例えばリポソーム及びエマルジョンなどで利用される。特定の実施形態において、本明細書で提供される組成物はまた、例えばカルボキシメチルセルロース、カルボマー（アクリル酸ポリマー）、ポリ（メチルメタクリレート）、ポリアクリルアミド、ポリカルボフィル、アクリル酸／アクリル酸ブチルコポリマー、アルギン酸ナトリウム、及びデキストランの中から選択される、粘膜付着性ポリマーを含み得る。

20

【0513】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は局所投与され、且つ、溶液、懸濁液、ローション剤、ゲル剤、ペースト剤、薬用スティック、バーム、クリーム剤、又は軟膏剤などの、様々な局所投与可能な組成物へと処方される。そのような医薬化合物は、可溶化剤、安定剤、等張増強剤、バッファー、及び保存剤を含み得る。

30

【0514】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される化合物は、ポリビニルピロリドン、PEGなどの合成ポリマーだけでなく、ココアバター又は他のグリセリドなどの従来の坐薬用基剤を含む、浣腸剤、直腸用ゲル剤、直腸用気泡剤、直腸用エアロゾル、坐薬、ゼリー状坐薬、又は保持用浣腸剤などの直腸用組成物で処方される。組成物の坐薬形態において、限定されないが例えば脂肪酸グリセリドの混合物などの低融点ワックスは、随意にココアバターと組み合わせられて最初に融解する。

【0515】

<投薬及び処置レジメン>

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されるTEC阻害剤の量は、10mg／日までであり、及び1000mg／日を含む。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤又はITK阻害剤である。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。

40

【0516】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されるBtk阻害剤の量は、10mg／日までであり、及び1000mg／日を含む。幾つかの実施形態において、投与されるBtk阻害剤の量は約40mg／日乃至70mg／日である。幾つかの実施形態において、1日につき投与されるBtk阻害剤の量は、約10mg、約11mg、約12mg、約13mg、約14mg、約15mg、約16mg、約17mg、約18mg、約19mg、約20mg、約25mg、約30mg、約35mg、約40mg、約45mg、約50mg、約55mg、約60mg、約65mg、約70mg、

50

約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、又は約 140 mg である。幾つかの実施形態において、BTK 阻害剤はイブルチニブである。

【0517】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせて投与されるイブルチニブの量は、10 mg/日までであり、及び 1000 mg/日を含む。幾つかの実施形態において、投与されるイブルチニブの量は約 40 mg/日乃至 70 mg/日である。幾つかの実施形態において、1 日につき投与されるイブルチニブの量は、約 10 mg、約 11 mg、約 12 mg、約 13 mg、約 14 mg、約 15 mg、約 16 mg、約 17 mg、約 18 mg、約 19 mg、約 20 mg、約 25 mg、約 30 mg、約 35 mg、約 40 mg、約 45 mg、約 50 mg、約 55 mg、約 60 mg、約 65 mg、約 70 mg、約 75 mg、約 80 mg、約 85 mg、約 90 mg、約 95 mg、約 100 mg、約 110 mg、約 120 mg、約 125 mg、約 130 mg、約 135 mg、又は約 140 mg である。幾つかの実施形態において、投与されるイブルチニブの量は、約 40 mg/日である。幾つかの実施形態において、投与されるイブルチニブの量は、約 50 mg/日である。幾つかの実施形態において、投与されるイブルチニブの量は、約 60 mg/日である。幾つかの実施形態において、投与されるイブルチニブの量は、約 70 mg/日である。

10

【0518】

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と同時投与されるイブルチニブの AUC_{0-24} は、約 50 と約 10000 ng/mL の間である。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤と同時投与されるイブルチニブの C_{max} は、約 5 ng/mL と約 1000 ng/mL の間である。

20

【0519】

幾つかの実施形態において、TEC 阻害剤（例えばイブルチニブなどの BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）と組み合わせて投与される、本明細書に記載される免疫チェックポイント阻害剤の量は、0.001 mg/kg 乃至 500 mg/kg である。幾つかの実施形態において、投与される免疫チェックポイント阻害剤の量は、約 0.01 mg/kg 乃至約 100 mg/kg である。幾つかの実施形態において、投与される免疫チェックポイント阻害剤の量は、約 0.05 mg/kg、約 0.06 mg/kg、約 0.07 mg/kg、約 0.08 mg/kg、約 0.09 mg/kg、約 0.1 mg/kg、約 0.2 mg/kg、約 0.3 mg/kg、約 0.4 mg/kg、約 0.5 mg/kg、約 0.6 mg/kg、約 0.7 mg/kg、約 0.8 mg/kg、約 0.9 mg/kg、約 1 mg/kg、約 1.5 mg/kg、約 2 mg/kg、約 2.5 mg/kg、約 3 mg/kg、約 3.5 mg/kg、約 4 mg/kg、約 4.5 mg/kg、約 5 mg/kg、約 5.5 mg/kg、約 6 mg/kg、約 6.5 mg/kg、約 7 mg/kg、約 7.5 mg/kg、約 8 mg/kg、約 8.5 mg/kg、約 9 mg/kg、約 9.5 mg/kg、約 10 mg/kg、約 11 mg/kg、約 12 mg/kg、約 13 mg/kg、約 14 mg/kg、約 15 mg/kg、約 16 mg/kg、約 17 mg/kg、約 18 mg/kg、約 19 mg/kg、約 20 mg/kg、約 21 mg/kg、約 22 mg/kg、約 23 mg/kg、約 24 mg/kg、約 25 mg/kg、約 26 mg/kg、約 27 mg/kg、約 28 mg/kg、約 29 mg/kg、約 30 mg/kg、約 35 mg/kg、約 40 mg/kg、約 45 mg/kg、約 50 mg/kg、約 55 mg/kg、約 60 mg/kg、約 65 mg/kg、約 70 mg/kg、約 75 mg/kg、約 80 mg/kg、約 85 mg/kg、約 90 mg/kg、又は約 95 mg/kg である。

30

40

【0520】

幾つかの実施形態において、TEC 阻害剤（例えば BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）は、月に 1 回、月に 2 回、月に 3 回、隔週、週に 1 回、週に 2 回、週に 3 回、週に 4 回、週に 5 回、週に 6 回、1 日おき、毎日、1 日 2 回、1 日 3 回、又はそれよりも頻繁に、約 1 日乃至約 1 週、約 2 週乃至約 4 週、約 1 か月乃至約 2 か月、約 2 か月乃至約 4 か月、約 4 か月乃至約 6 か月、約 6 か月乃至約 8 か月、約 8 か月乃至約 1 年、約 1 年乃至約 2 年、又は

50

約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、投与される。

幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。

【0521】

幾つかの実施形態において、BTK阻害剤は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約6か月、約6か月乃至約8か月、約8か月乃至約1年、約1年乃至約2年、又は約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、投与される。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。

10

【0522】

幾つかの実施形態において、イブルチニブは、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約6か月、約6か月乃至約8か月、約8か月乃至約1年、約1年乃至約2年、又は約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、投与される。幾つかの実施形態において、イブルチニブは、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。幾つかの実施形態において、イブルチニブは1日1回投与される。

【0523】

20

幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約6か月、約6か月乃至約8か月、約8か月乃至約1年、約1年乃至約2年、又は約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、投与される。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、1日1回、1日2回、又は1日3回投与される。幾つかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は1日1回投与される。

【0524】

幾つかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばBTK阻害剤、ITK阻害剤）及び免疫チェックポイント阻害剤は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約6か月、約6か月乃至約8か月、約8か月乃至約1年、約1年乃至約2年、又は約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、連続的に又は同時に投与される。幾つかの実施形態において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。

30

【0525】

幾つかの実施形態において、Btk阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約6か月、約6か月乃至約8か月、約8か月乃至約1年、約1年乃至約2年、又は約2年乃至約4年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、連続的に又は同時に投与される。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤はイブルチニブである。

40

【0526】

幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、月に1回、月に2回、月に3回、隔週、週に1回、週に2回、週に3回、週に4回、週に5回、週に6回、1日おき、毎日、1日2回、1日3回、又はそれよりも頻繁に、約1日乃至約1週、約2週乃至約4週、約1か月乃至約2か月、約2か月乃至約4か月、約4か月乃至約

50

6 か月、約 6 か月乃至約 8 か月、約 8 か月乃至約 1 年、約 1 年乃至約 2 年、又は約 2 年乃至約 4 年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、連続的に又は同時に投与される。

【0527】

幾つかの例において、TEC 阻害剤（例えばイブルチニブなどの BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）は、予定されたレジメンの後に投与され、一方で免疫チェックポイント阻害剤は断続的に投与される。他の例において、TEC 阻害剤（例えばイブルチニブなどの BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）は、断続的に投与され、一方で免疫チェックポイント阻害剤は、予定されたレジメンの後に投与される。

【0528】

幾つかの例において、TEC 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の両方が、断続的に投与される。幾つかの例において、TEC 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤は、追加の抗癌剤と共に断続的に投与される。幾つかの例において、TEC 阻害剤は BTK 阻害剤又は ITK 阻害剤である。幾つかの例において、BTK 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤の両方が、断続的に投与される。幾つかの例において、BTK 阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤は、追加の抗癌剤と共に断続的に投与される。幾つかの場合、BTK 阻害剤はイブルチニブである。幾つかの例において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の両方が、断続的に投与される。幾つかの例において、イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤は、追加の抗癌剤と共に断続的に投与される。

【0529】

幾つかの実施形態において、TEC 阻害剤（例えば BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤は、月に 1 回、月に 2 回、月に 3 回、隔週、週に 1 回、週に 2 回、週に 3 回、週に 4 回、週に 5 回、週に 6 回、1 日おき、毎日、1 日 2 回、1 日 3 回、又はそれよりも頻繁に、約 1 日乃至約 1 週、約 2 週乃至約 4 週、約 1 か月乃至約 2 か月、約 2 か月乃至約 4 か月、約 4 か月乃至約 6 か月、約 6 か月乃至約 8 か月、約 8 か月乃至約 1 年、約 1 年乃至約 2 年、又は約 2 年乃至約 4 年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、追加の抗癌剤と共に同時投与される（例えば、単一の剤形で）。幾つかの実施形態において、TEC 阻害剤は BTK 阻害剤である。

【0530】

幾つかの実施形態において、BTK 阻害剤（例えばイブルチニブ）と免疫チェックポイント阻害剤は、月に 1 回、月に 2 回、月に 3 回、隔週、週に 1 回、週に 2 回、週に 3 回、週に 4 回、週に 5 回、週に 6 回、1 日おき、毎日、1 日 2 回、1 日 3 回、又はそれよりも頻繁に、約 1 日乃至約 1 週、約 2 週乃至約 4 週、約 1 か月乃至約 2 か月、約 2 か月乃至約 4 か月、約 4 か月乃至約 6 か月、約 6 か月乃至約 8 か月、約 8 か月乃至約 1 年、約 1 年乃至約 2 年、又は約 2 年乃至約 4 年、又はそれ以上に及ぶ期間にわたり継続的に、追加の抗癌剤と共に同時投与される（例えば、単一の剤形で）。

【0531】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、未処置の癌患者に投与される。幾つかの実施形態において、未処置の癌患者は、癌に関連する未処置の患者、TEC 阻害剤（例えばイブルチニブなどの BTK 阻害剤、ITK 阻害剤）の未処置の患者、免疫チェックポイント阻害剤を受けていない患者、又は、TEC 阻害剤、免疫チェックポイント阻害剤、及び／又は本明細書に別記される追加の抗癌剤の任意の組み合わせを受けていない患者である。

【0532】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、1 以上の前処置を既に受けた癌患者に投与される。幾つかの実施形態において、1 以上の前処置は、手術、化学療法、放射線治療などの処置を含み、及び、本明細書に別記された抗癌剤の 1 以上による処置を含む。

【0533】

幾つかの実施形態において、本明細書に記載される薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、予防的処置、治療的処置、又は維持療法のために患者に投与される。幾つかの実施形

10

20

30

40

50

態において、本明細書に開示される組成物は、治療用途のために投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物は、治療用途のために投与される。幾つかの実施形態において、本明細書に開示される組成物は、例えば小康状態の患者のための維持療法として投与される。

【0534】

幾つかの実施形態において、TEC阻害剤（例えばイブルチニブなどのBTK阻害剤、ITK阻害剤）と免疫チェックポイント阻害剤は、維持療法として投与される。幾つかの例において、TEC阻害剤はBTK阻害剤である。幾つかの実施形態において、BTK阻害剤と免疫チェックポイント阻害剤は、維持療法として投与される。幾つかの例において、BTK阻害剤はイブルチニブである。幾つかの実施形態において、イブルチニブと免疫

10

【0535】

患者の状態が改善する場合、医師の判断後、化合物の投与が連続的に与えられ得；代替的に、投与される薬物の用量は、特定の期間、一時的に減らされ、又は一時的に中止され得る（即ち、「休薬期間」）。休薬期間の長さは、2日と1年の間（ほんの一例として、2日、3日、4日、5日、6日、7日、10日、12日、15日、20日、28日、35日、50日、70日、100日、120日、150日、180日、200日、250日、280日、300日、320日、350日、又は365日を含む）で異なり得る。休薬期間中の用量の減少は、10%－100%（ほんの一例として、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、又は100%を含む）であり得る。

20

【0536】

一旦患者の疾病の改善が生じると、必要ならば維持量が投与される。続いて、投与量又は投与頻度、或いはその両方が、症状に応じて、疾患、障害、又は疾病の改善を持続するレベルにまで減らされ得る。しかし、患者は、任意の症状の再発後、断続的な処置を長期的に必要とする。

【0537】

このような量に対応する、与えられた薬剤の量は、特定の化合物、疾患の重症度、バイオマーカー特性（例えば、Th1：Th2の比率、又は本明細書に記載されるバイオマーカーの何れか）、処置が必要とされている被験体又は宿主のアイデンティティ（例えば、体重）などの因子に依存して異なるが、それにもかかわらず、例えば、投与される特定の薬剤、投与経路、及び処置される被験体又は宿主を含む、症例を取り囲む特定の状況に従って、当該技術分野で既知の様式で環境に応じて日常的に決定され得る。しかし、一般的に、成人のヒトの処置に利用される用量は典型的に、1日につき0.02－5000mg、又は1日につき1－1500mgの範囲にある。所望の用量は、単回投与で、又は、同時に（或いは短時間にわたって）、或いは適切な間隔（例えば1日に2回、3回、4回、或いはそれ以上のサブ用量）で投与される分割用量で、都合よく提供されてもよい。

30

【0538】

本明細書に記載される薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、正確な投与量の単回投与に適した単位剤形ユニットにある。単位剤形において、製剤は、適量の1以上の化合物を含む単位用量に分割される。単位投与量は、製剤の離散量を含むパッケージの形態でもよい。制限のない例は、包装された錠剤又はカプセル、及びバイアル又はアンプルの中にある粉末剤である。水性懸濁液組成物は、単回用量の再密閉できない容器に包装され得る。代替的に、複数回用量用の再密閉可能な容器が使用され得、この場合、組成物中に保存料を含むことが一般的である。ほんの一例ではあるが、非経口注入用の製剤は、限定されないがアンプルを含む単位剤形で、又は追加の保存料を備えた複数回用量容器で、提供されてもよい。

40

【0539】

個々の処置レジメンに関して変更可能なものの数が大きいため、前述の範囲は単に示唆的なものであり、これらの推奨値からの相当な可動域は、珍しいものではない。このよう

50

な投与量は、限定されないが、使用される化合物の活性、処置される疾患又は疾病、投与の形態、個々の被験体の必要条件、処置される疾患又は疾病の重症度、及び医師の判断といった多くの変更可能なものに依存して変更されてもよい。

【0540】

このような処置レジメンの毒性及び治療効果は、LD50（個体群の50%致死量）及びED50（個体群の50%における治療上有効な用量）の決定などを含むが、これらに限定されない細胞培養物又は実験動物における標準の薬学的手順により定められ得る。毒性と治療効果との間の用量比は、治療指数であるとともに、LD50とED50との間の比率として表され得る。高い治療上の指数を示す化合物が、好ましい。細胞培養アッセイ及び動物研究から得たデータは、ヒトにおける使用のために様々な範囲の投与量を処方する際に、使用され得る。そのような化合物の投与量は、好ましくは最小の毒性を備えたED50を含む、一連の血中濃度内にある。投与量は、利用された剤形及び利用された投与経路に依存して、この範囲内で異なってもよい。

10

【0541】

＜キット／製造品＞

本明細書に記載される使用の治療方法において使用するために、キット及び製品も本明細書中に記載される。このようなキットは、例えば、バイアル、チューブ、及びその他同種のもの、つまり、本明細書中に記載される方法で使用される、別個の要素の1つを含む容器の各々などの、1以上の容器を受けるために仕切られる、運搬装置、パッケージ、又は容器を含む。適切な容器は、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、及び試験管を含む。1つの実施形態において、容器は、ガラス又はプラスチックのような様々な材料から形成される。

20

【0542】

本明細書で提供される製造品は、パッケージ材料を含む。医薬パッケージ材料の例は、ブリスターパック、瓶、チューブ、バッグ、容器、瓶、及び、選択された製剤並びに意図された投与と処置の様式に適切な任意のパッケージ材料を含むが、これらに限定されない。

【0543】

例えば、容器は、随意に組成物中に、又は、本明細書に開示されるような免疫チェックポイント阻害剤と組み合わせた、イブルチニブを含む。このようなキットは、本明細書に記載される方法での使用に関する、識別の解説書、ラベル、或いは説明書を随意に含む。

30

【0544】

キットは典型的に、内容物を列挙するラベル及び／又は使用説明書、及び、使用説明書を備えた添付文書を含む。1セットの説明書も典型的に含まれる。

【0545】

1つの実施形態において、ラベルは包装容器の上にあるか、又は包装容器に付随する。1つの実施形態において、ラベルを形成する文字、数字、又は他の表示が、容器自体に貼り付けられ、成形され、又は刻まれる場合、ラベルは容器上に取り付けられる。例えば添付文書として、コンテナを同様に保持するレセプタクル又は運搬装置内に存在する場合、ラベルはコンテナに付随する。1つの実施形態において、ラベルは、内容物が特定の治療用途に用いられるべきであることを示すために用いられる。ラベルはまた、本明細書に記載される方法などで、内容物の使用のための指示を示す。

40

【0546】

特定の実施形態において、薬学的組み合わせ及び／又は組成物は、本明細書で提供される化合物を含む1以上の単位剤形を含む、パック又はディスペンサーデバイスで提供される。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属又はプラスチック箔を含む。1つの実施形態において、パック又はディスペンサーデバイスには、投与の説明書が添付してある。1つの実施形態において、パック又はディスペンサーデバイスには、医薬品の製造、使用、又は、販売を規制する政府機関によって規定された形態で容器に付随する通知書が添付され、この通知書は、ヒト又は動物の投与のための薬物の形態についての、政府機関

50

の承認を反映するものである。このような通知書は、例えば、処方薬又は承認された生成物の挿入物に関する、米国食品医薬品局により承認されたラベルである。1つの実施形態において、適合する医薬担体に処方された、本明細書に記載される化合物を含む組成物はまた、示された疾病の処置のために、調製され、適切な容器に配され、且つラベル付けされる。

【実施例】

【0547】

本明細書に開示される方法を実行するための、以下の成分、製剤、プロセス、及び手順は、上記のものに対応する。

【0548】

10

<実施例1：イブルチニブ耐性のマウス腫瘍モデルにおける、イブルチニブと、抗PD-L1抗体又は抗CTLA-4抗体何れかとの併用療法>

マウスの腹部の両側部に、イブルチニブによる処置に耐性があるA20 BALB/C B細胞リンパ腫細胞株から細胞を注入した。イブルチニブを、A20細胞の注入後、8-15日目に注入した。抗PD-L1抗体（例えば、Genentechの抗PD-L1抗体MPDL3280A（RG7446））を、A20の注入後、8日目、10日目、及び13日目に投与した。抗CTLA-4抗体を、A20の注入後、8日目と12日目に投与した（図1）。

【0549】

20

腫瘍容積を、A20細胞の注入後15日まで周期的に測定した。抗PD-L1抗体とイブルチニブの組み合わせは、抗PD-L1抗体のみと比較して、腫瘍容積を減らすのに相乗効果があると見出された（図3A乃至3B、及び4A乃至4B）。同様の効果が、イブルチニブと抗CTLA-4抗体の組み合わせに見られた（図5A乃至5B）。

【0550】

<実施例2：イブルチニブと免疫チェックポイント阻害剤の同時投与の安全性と耐用性の研究>

目的：この研究の目的は、B細胞慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫／びまん性分化型リンパ性リンパ腫を患う患者における、経口投与されたイブルチニブと、注入された抗PD-L1抗体（例えば、Genentechの抗PD-L1抗体MPDL3280A（RG7446））の、安全性及び最適な投与量を確立することである。

30

【0551】

第1評価項目：イブルチニブと抗PD-L1抗体の組み合わせの安全性と耐用性（頻度、重症度、及び有害事象の関連性）。

【0552】

第2評価項目：薬物動態学／薬力学の評価。

【0553】

腫瘍反応-CLL及びSLL（B細胞リンパ腫）に関する最近のガイドラインによって定義されるような全奏功率、及び反応の持続時間。

【0554】

適格性：18歳以上；両方の性別が適格である。

40

【0555】

包含基準：

未処置の群のみについて：NCI又はInternational Working Groupのガイドライン11-14について処置を必要とする、CLL／SLLの確定診断を備えた、 ≥ 65 歳の男性及び女性。

【0556】

再発した／耐性がある群のみについて：治療に無反応の、再発した／耐性があるCLL／SLLの確定診断を備えた、 ≥ 18 歳の男性及び女性（即ち、CLL／SLLについて ≥ 2 の以前の処置に失敗し、且つ、少なくとも1つのレジメンが、CLLを持つ被験体のためにプリンアナログ〔例えば、フルダラビン〕を有していなければならない）。

50

【0557】

体重 ≥ 40 kg。

【0558】

≤ 2 の ECOG パフォーマンスステータス。

【0559】

性的に活動的且つ子供を生むことができる場合、研究中、及び治験薬の最後の投与後 30 日間、避妊法の使用に同意する。

【0560】

難なくカプセルを呑み込むことを含む、この研究プロトコルにおける全ての必要とされた評価及び手順に、快く参加することができる。

10

【0561】

研究の目的及び危険性を理解し、インフォームドコンセント、及び保護された健康情報の使用の承認についての署名及び日付を付けることができる（全国及び地方の被験体のプライバシー規則に従う）。

【0562】

除外基準：

研究者の意見において、被験体の安全性を損ね、イブルチニブの PO の吸収及び代謝に干渉し、又は研究結果を過度の危険に曝し得る、生命にかかわる病気、病状、又は臓器系機能不全。

【0563】

20

治験薬の最初の投与前の 4 週以内の、任意の免疫療法、化学療法、放射線療法、又は実験的治療（疾患関連の症状に関するコルチコステロイドは認められるが、治験薬の投与前に 1 週間の洗い流しを必要とする）。

【0564】

リンパ腫による中枢神経系（CNS）の関与。

【0565】

治験薬の最初の投与前の 4 週以内の大手術。

【0566】

クレアチニン $> 1.5 \times$ 制度上の正常上限（ULN）；総ビリルビン $> 1.5 \times$ ULN（ジルベール病によるものでない限り）；及び、疾患が関連しない限り、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）又はアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT） $> 2.5 \times$ ULN。

30

【0567】

QT の延長又はトルサードドポアンを引き起こすと知られる薬の併用。

【0568】

左脚ブロック、二次 AV ブロック型 II（2nd degree AV block type II）、三次ブロック、徐脈、及び QTc > 470 msec 含む、有意なスクリーニング心電図（ECG）異常性。

【0569】

乳を分泌している、又は妊娠している。

40

【0570】

<実施例 3：FL 患者における、イブルチニブと抗 PD1 / PDL1 抗体の併用療法>

濾胞性リンパ腫（FL）患者を、イブルチニブと抗 PD1 / PDL1 抗体の組み合わせで処置した（図 6A 乃至 6D）。全体的に、PDL-1 発現に対する効果は、イブルチニブで処置したリンパ腫細胞には観察されなかった。イブルチニブで処置した FL 患者の中には、CD8 + T 細胞上の PD-1 レベルを増加させた者がいることが分かった。全体的に、イブルチニブで処置した患者の PD-1 レベルは減少しなかった。使用される抗 PD-1 抗体は抗体クローン MIH1 であった。使用される抗 PD-1 抗体は抗体クローン MIH4 であった。従って、濾胞性リンパ腫患者における PD-1 又は PDL-1 のレベルが減少しなかったため、ヒト濾胞性リンパ腫患者は、抗 PD1 / PDL1 とイブルチニ

50

ブの組み合わせから利益を得ることが予測された。

【0571】

<実施例4：DLBCL腫瘍モデルにおける、イブルチニブと抗PD1/PDL1抗体の併用療法>

CB17 SCIDマウス（6-8週齢）の、100%のマトリゲルを備えた横腹に、1000万のTMD8腫瘍細胞（ABC-DLBCL）を植え付けた。腫瘍サイズが約150mm³に達した時、腫瘍が膨れた（tumor ed）動物の腫瘍内に、3mg/kgの用量のイブルチニブ、又は抗PDL1/PD1、又はイブルチニブと抗PDL1とPD1（100μg）の何れかを投与した。全身腫瘍組織量を2日ごとに測定し、8日目に終えた。抗PD1/PD-L1抗体とイブルチニブの組み合わせは、イブルチニブ又は抗PD1/PD-L2抗体のみによる処置と比較して、腫瘍容積を減らすことに相乗効果があると分かった（図7と8）。

10

【0572】

<実施例5：CLL患者における、イブルチニブと抗PD1/PDL1抗体の併用療法>

処置の前、反応を伴う処置中、及び（平均2年での）イブルチニブへの逆戻りの後に、慢性リンパ性白血病（CLL）、CLL/PLL、及びCLL/SLLを患う患者から、RNAを単離した。その後、これらRNAサンプルを、RNAseq（発現解析）にさらし、トランスクリプトームアライメント（transcriptome alignment）用のBowtie、異なる転写物に対する数を定量化するRSEM、及び差次的に発現した遺伝子を位置合わせするEBSeqを使用して、差次的な発現を分析した。

20

【0573】

イブルチニブによる処置に耐性のある患者において、PD1とPD-L1のレベルは、アップレギュレートされると観察された（図9A乃至9B、と10A乃至10I）。

【0574】

<実施例6：イブルチニブ耐性のマウス腫瘍モデルにおける異なる腫瘍サイズを標的とする、イブルチニブと抗PD-1/PD-L1の併用療法>

<材料>

細胞株A20、MHCクラスIとクラスIIのH-2d分子を発現するBALB/c B細胞リンパ腫株を、ATCCから得た。A20細胞を、10%のウシ胎仔血清（FBS；Thermo Scientific）、100U/mLのペニシリン、100μg/mLのストレプトマイシン（共にInvitrogen由来）、及び50μMの2-ME（Sigma-Aldrich）を含有する、完全なRoswell Park Memorial Institute 1640の培地（cRPMI；Invitrogen）の中で培養した。

30

【0575】

マウスの抗PD-L1-10F.9G2抗体を、アイソタイプ対照ラットのハイブリドーマSFR8-B6（ATCC HB-152）から精製し、SCIDマウスの腹水からBionexus Inc.により集めた。

【0576】

Stanford University Medical Center（Stanford, CA）の実験動物施設にマウスを収容した。全ての実験は、Laboratory Animal Care上のStanford Administrative Panelにより承認され、Stanford University Animal Facility及びNational Institutes of Healthのガイドラインに従って行なわれた。

40

【0577】

<腫瘍移植と処置>

異なる処置レジメン（regiments）を、最大直径が0.7-1cm又は0.5-0.7cmの何れかの腫瘍サイズで適用した。指数増殖期（1.5×10⁶細胞/mLより下）にある間、腫瘍細胞をマウスに移植した。処置レジメンの第1セットにおいて、

50

6乃至8週齢のメスのBALB/cの腹部の右側と左側に、皮下(s.c.)注射により 5×10^6 A20細胞を植え付けた。腫瘍増殖を2〜3日ごとにデジタルキャリパ(Mitutoyo)でモニタリングし、容量(長さ×幅×高さ)として発現した。s.c.腫瘍サイズが 1.5 cm^2 に達した時、マウスを安楽死させた。

【0578】

腫瘍が最大直径0.7〜1 cmの大きさに達した時、治療を始めた。抗PD-L1(200 μg /注入; BioXcell)を週に3回、腹腔内に与えた。イブルチニブ(6 mg/kg)を、1〜8日目に毎日、IPで与えた。

【0579】

処置レジメンの第2セットにおいて、6乃至8週齢のメスのBALB/cに、s.c.注入により 5×10^6 A20細胞を植え付けて、腫瘍増殖をキャリパ測定によりモニタリングした。腫瘍が最大直径0.5〜0.7 cmの大きさに達した時、処置を始めた。イブルチニブ(6 mg/kg)を8日間毎日、IPで与えて、抗PD-L1(100又は200 μg /注入)を週に3回、IPで与えた。

【0580】

腫瘍増殖が0.7〜1 cmの大きさに達した時、抗PD-1/PD-L1処置へのイブルチニブの追加(200 μg /注入)により、抗PD-1/PD-L1処置のみと比較して、腫瘍サイズが減少した(図11Aと図12A乃至12G)。同様に、マウスの生存率は、抗PD-1/PD-L1処置のみと比較して、イブルチニブを組み合わせた処置により改善した(図11B)。抗PD-1と組み合わせたイブルチニブで処置したマウスの生存率は、抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブで処置したマウスの生存率よりも高かった。

【0581】

腫瘍サイズが0.5〜0.7 cmに達した時、抗PD-L1(α -PD-L1)処置へのイブルチニブの追加により、抗PD-L1処置のみと比較して、腫瘍サイズは減少した(図13A、図14A乃至14F、及び図19A乃至19D)。マウスの生存率は、抗PD-L1処置のみと比較して、イブルチニブを組み合わせた処置により改善した(図13B)。200 μg /注入の抗PD-L1濃度では、マウスの生存率は50%より上であった。100 μg /注入の抗PD-L1濃度では、マウスの生存率は50%より下であった。

【0582】

<IFN- γ 産生アッセイ>

単細胞浮遊液を、処置したマウスの脾臓から作り、塩化アンモニウム・カリウム・バッファー(Quality Biological, Gaithersburg, MD)により赤血球を溶解した。その後、脾細胞をRPMIで共培養し、0.05 μg の抗マウスCD3mAb(BD Pharmingen)で刺激し、0.5 μg の抗マウスCD28mAbで24時間、そして37°Cと5%のCO₂で最後の6時間モネンシン(Golgi stop; BD Biosciences)の存在下で、 1×10^6 の照射された2F3又はA20の細胞と共培養した。細胞内のIFN- γ とパーフォリンの発現を、1つのインストラクションにつき、BD Cytotfix/Cytoperm Plus Kitを使用して評価した。

【0583】

<フローサイトメトリー>

細胞を洗浄バッファー(PBS、1%のFBS、及び0.01%のナトリウムアジド)で表面染色し、2%のパラホルムアルデヒドで固定し、FACSCalibur(BD Biosciences)上でのフローサイトメトリーにより分析した。マウスFc受容体を、 1×10^6 細胞につき1 μg のFc γ RII/I-特異的抗体(クローン2.4G2、ラットIgG2b κ ; BD Bioscience)で遮断した。CytoBankを使用してFACSデータを分析した。

【0584】

10

20

30

40

50

CD8⁺とCD4⁺T細胞を、イブルチニブ又は抗PD-L1 (100 µg/注入又は200 µg/注入)のみ、或いは抗PD-L1と組み合わせたイブルチニブによる処置にさらした(図15と図16)。CD8⁺T細胞において、照射されたA20は、照射2F3ではなくPD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置に反応した。同様に、CD4⁺T細胞において、照射されたA20は、PD-L1と組み合わせたイブルチニブの処置に反応した。2F3はサブクロンの腎細胞株であり、A20はマウスBリンパ腫細胞株である。

【0585】

＜実施例7：マウス腫瘍モデルにおける抗癌免疫応答を誘導するための、イブルチニブと抗PD-L1の併用療法＞

10

マウスに4T1細胞株の細胞を注入し、それは動物の第4期のヒト乳癌を誘導する。抗PD-L1 (α-PD-L1) 処置へのイブルチニブの追加により、抗PD-L1処置のみと比較して、腫瘍サイズは減少した(図17Aと図18A乃至18D)。マウスの生存率は、抗PD-L1処置のみと比較して、イブルチニブを組み合わせた処置により改善した(図17B)。

【0586】

＜実施例8：乳癌と結腸癌のマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1/抗PD-1の併用療法＞

＜試薬＞

イブルチニブは、Pharmacyclics, Inc. (Sunnyvale, CA) により提供された。抗マウスPD-L1、クローン10F.9G2; 及び抗マウスPD-1、クローンRMP1-14の抗体を、(BioXcell West Lebanon, NH) から購入した。アイソタイプ対照ラットのハイブリドーマ、SFR8-B6 (ATCC HB-152) を、Bionexus (Oakland, CA) によりSCIDマウス中の腹水として作成した。

20

【0587】

以下のモノクローナル抗体(mAb)を、フローサイトメトリーに使用した：ラット抗マウスCD4-PerCP-cy5.5、ラット抗マウスCD3-PerCP-cy5.5、ラット抗マウスCD8α-FITC、ラット抗マウスCD44-APC、ラット抗マウスCD49b-APC、ラット抗マウスIFN-γ-GAMMA-PE、ラット抗マウス・パーフォリン-PE、ハムスター抗マウスCD80-PE、抗H-2Kb-PE、及び抗Ia-PE。これら抗体とそのアイソタイプ対照を、BD Biosciences又はeBioscienceの何れかから購入した。

30

【0588】

＜細胞株とマウス＞

CT26結腸癌株を、ATCC (Manassas, VA) から得た。4T1-Luc乳癌細胞株は、S. Stober laboratory (Stanford University) とC. Contag laboratory (Stanford University) から贈られた。腫瘍細胞を、10%のウシ胎仔血清(FBS; HyClone)、100 U/mLのペニシリン、100 µg/mLのストレプトマイシン、及び50 µMの2-ME (Gibco) を含有する、完全培地(RPMI 1640; cellgro)の中で培養した。

40

【0589】

6~8週齢のメスのBALB/cマウスをJAX Laboratoriesから購入した。Stanford University Medical Center (Stanford, CA) の実験動物施設にマウスを収容した。全ての実験は、Laboratory Animal Care上のStanford Administrative Panelにより承認され、Stanford University Animal Facility及びNational Institutes of Healthのガイドラインに従って行なわれた。

50

【0590】

＜腫瘍の接種＞

4T1-LucとCT26腫瘍細胞（それぞれ 0.01×10^6 、 0.5×10^6 ）を、腹部の右側に注入した。腫瘍移植後8日目の始めに、又は腫瘍が最大直径5mmの最小サイズに達した時に、イブルチニブを 6 mg/kg の用量で腹腔内経路により注入し、8-14日間毎日継続した。

【0591】

腫瘍サイズを2-3日ごとにデジタルキャリパ（Mitutoyo）でモニタリングし、容量（長さ×幅×高さ）として発現した。腫瘍サイズが1.5cmに達した時、2つの腫瘍を植え付けた時、及びガイドラインにつき1つの腫瘍を植え付けて 2 cm^2 に達した時に、マウスを屠殺した。

10

【0592】

＜フローサイトメトリー＞

細胞をリン酸緩衝生理食塩水（PBS）、1%のFBS、及び0.01%のナトリウムアジドで表面染色し、2%のパラホルムアルデヒドで固定し、FACSCalibur（BD Biosciences）上でのフローサイトメトリーにより分析した。データを保存し、Cytobank（<http://www.cytobank.org>）を使用して分析した。

【0593】

＜統計分析＞

Prismソフトウェア（GraphPad; La Jolla, CA）を使用して、腫瘍増殖を分析し、かつ無対のチューデントのt検定の適用により群の間の差の統計的有意差を判定した。<0.05のP値を、有意であると考慮した。

20

【0594】

＜IFN- γ 及びパーフォリンアッセイ＞

単細胞浮遊液を、処置したマウスの脾臓から作り、塩化アンモニウム・カリウム・バッファー（Quality Biological, Gaithersburg, MD）により赤血球を溶解した。その後、脾細胞を、0.5の μg の抗マウスCD28mAb（BD Pharmingen）の存在下で、 37°C と5%の CO_2 において24時間、 1×10^6 の照射したCT26、4T1-Luc、A20、又は2F3の細胞で共同培養した。モネンシン（Golgistop; BD Biosciences, San Jose, CA）を、最後の5時間に加えた。細胞内のIFN- γ とパーフォリンの発現を、製造業者のインストラクションにつき、BD Cytotfix/Cytoperm Plus Kitを使用して評価した。

30

【0595】

＜考察＞

3セットの実験を、4T1乳癌モデルを使用して行った。図20A乃至20B、及び図21A乃至21Dは、4T1乳癌モデルを使用する、実験の第1セットを示す。図20Aは、4T1-Luc（ 0.05×10^6 ）細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、4T1-Luc細胞の注入後6-20日目に、 6 mg/kg で投与した。抗PD-L1（ $200 \mu\text{g}$ ）を、4T1-Luc細胞の注入後6、8、11、13、15、及び18日目に投与した。4T1細胞株はトリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブルチニブに感受性がない。約3-4週間の注入の後、乳癌は肺に転移する。図20Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、平均腫瘍容積を示す。図21A-21Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。

40

【0596】

50

図22A乃至22B-図24は、4T2乳癌モデルを使用する、実験の第2セットを示す。図22Aは、4T1-Luc (0.01×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、4T1-Luc細胞の注入後6-20日目に、 6 mg/kg で投与した。抗PD-L1 ($200\text{ }\mu\text{g}$) を、4T1-Luc細胞の注入後6、8、11、13、15、及び18日目に投与した。4T1細胞株はトリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブルチニブに感受性がない。約3-4週間の注入の後、乳癌は肺に転移する。図22Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置した(3日後に開始)マウスの、平均腫瘍容積を示す。図23は、対照(ビヒクル)群、イブルチニブのみの群、抗PD-L1の群、及びイブルチニブ+抗PD-L1の群に関する、肺転移、生物発光画像、及び皮下腫瘍の増殖を例証する。イブルチニブと抗PD-L1の組み合わせは、同系の4T1モデルにおいて、原発腫瘍成長と肺転移を有効に阻害する。図24は、4T1-Luc細胞の注入後の、処置していない、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置した(3日後に開始)マウスにおける、肺転移の数を例証する。

【0597】

図25A乃至25B-図28は、4T1乳癌モデルを使用する、実験の第3セットを示す。図25Aは、4T1-Luc (0.05×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、4T1-Luc細胞の注入後6-20日目に、 6 mg/kg で投与した。抗PD-L1 ($200\text{ }\mu\text{g}$) を、4T1-Luc細胞の注入後6、8、11、13、15、及び18日目に投与した。4T1細胞株はトリプルネガティブ乳癌のモデルであり、イブルチニブに感受性がない。約3-4週間の注入の後、乳癌は肺に転移する。図25Bは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、平均腫瘍容積を示す。図26A-26Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。図27A-27Dは、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、生物発光画像を例証する。図28は、4T1-Luc細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスにおける、肺転移の数を例証する。

【0598】

これら3セットの実験から、イブルチニブと抗PD-L1の組み合わせは、イブルチニブ及び抗PD-L1のみのものよりも、腫瘍の減少に対する大きな効果があった。このことは、肺転移においても観察された。

【0599】

4セットの実験を、CT26結腸癌モデルを使用して行った。図29A乃至29B、及び図30A乃至30Dは、CT26結腸癌モデルを使用する、実験の第1セットを示す。図29Aは、CT26 (1×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、CT26細胞の注入後5-20日目に、 6 mg/kg で投与した。抗PD-L1 ($200\text{ }\mu\text{g}$) を、CT26細胞の注入後5、7、10、12、14、及び17日目に投与した。CT26細胞株はイブルチニブに感受性がない。図29Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、平均腫瘍容積を示す。図30A-30Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置し

た、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。

【0600】

図31A乃至31Dは、VCT26結腸癌モデルを使用する、実験の第2セットを示す。図31Aは、CT26 (0.5×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、CT26細胞の注入後5-20日目に、6mg/kgで投与した。抗PD-L1 (200 μ g) を、CT26細胞の注入後5、7、10、12、14、及び17日目に投与した。CT26細胞株はイブルチニブに感受性がない。図31Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、腫瘍容積及び腫瘍位置を例証する。図31Cは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、平均腫瘍容積を例証する。図31Dは、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1で処置したマウスの、パーセント生存率を例証する。

10

【0601】

図32A乃至32Bと図14は、CT26結腸癌モデルを使用する、実験の第3セットを例証する。図32Aは、CT26 (0.5×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、CT26細胞の注入後5-20日目に、6mg/kgで投与した。抗PD-L1 (200 μ g) と抗PD-1 (200 μ g) を、CT26細胞の注入後5、7、10、12、14、及び17日目に投与した。CT26細胞株はイブルチニブに感受性がない。図32Bは、4T1細胞の注入後の、未処置、抗PD-1のみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-1で処置したマウスの、平均腫瘍容積を例証する。図33は、CT26細胞の注入後の、未処置、イブルチニブのみで処置した、抗PD-1のみで処置した、抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-1で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。

20

【0602】

図34A乃至34Bと図41A乃至41Cは、CT26結腸癌モデルを使用する、実験の第4セットを例証する。図34Aは、CT26 (0.5×10^6) 細胞を乳房の脂肪体に注入されたマウスモデルにおける、イブルチニブと抗PD-L1抗体の投与スケジュールを例証する。イブルチニブを、CT26細胞の注入後5-20日目に、6mg/kgで投与した。抗PD-L1 (100 μ g又は50 μ g) を、CT26細胞の注入後5、7、10、12、14、及び17日目に投与した。CT26細胞株はイブルチニブに感受性がない。図34Bは、CT26細胞の注入後の、処置していない、100 μ gの抗PD-L1のみで処置した、50 μ gの抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1 (100 μ g) で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1 (50 μ g) で処置したマウスの、平均腫瘍容積を例証する。図35A-35Eは、CT26細胞の注入後の、未処置、100 μ gの抗PD-L1のみで処置した、50 μ gの抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1 (100 μ g) で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1 (50 μ g) で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。図36Aは、CT26細胞の注入後の、未処置、100 μ gの抗PD-L1のみで処置した、50 μ gの抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1 (100 μ g) で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1 (50 μ g) で処置したマウスの、平均腫瘍容積を例証する。図36Bは、CT26細胞の注入後の、未処置、100 μ gの抗PD-L1のみで処置した、50 μ gの抗PD-L1のみで処置した、イブルチニブ+抗PD-L1 (100 μ g) で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1 (50 μ g) で処置したマウスの、パーセント生存率を例証する。図37A-37Eは、CT26細胞の注入後の、未処置、100 μ gの抗PD-L1のみで処置した、50 μ gの抗PD-L1のみで処置した、イブルチ

30

40

50

ニブ+抗PD-L1 (100 µg) で処置した、及びイブルチニブ+抗PD-L1 (50 µg) で処置したマウスの、腫瘍容積を例証する。図38は、イブルチニブでのCD8+T細胞のフローサイトメトリー分析を示す。細胞をイブルチニブで処置せず、或いはイブルチニブで予め処置して、抗CD3/抗CD28で刺激した(又は刺激しなかった)。パーセンテージを各四分円に表わす。図39は、抗PD-L1のみ、又はイブルチニブ+抗PD-L1による、CD8+T細胞のフローサイトメトリー分析を示す。細胞を処置せず、或いは抗PD-L1のみ又はイブルチニブ+抗PD-L1で予め処置して、抗CD3/抗CD28で刺激した(又は刺激しなかった)。パーセンテージを各四分区間に表わす。図40Aと40Dは、CD8及びCD4のT細胞における、未処置、イブルチニブのみ、抗PD-L1のみ、及びイブルチニブ+抗PD-L1による、INF-γ-発現T_{eff}細胞の分析を示す。図41A-41Cは、脾細胞、血液、及び腫瘍における、未処置、イブルチニブのみ、抗PD-L1のみ、及びイブルチニブ+抗PD-L1による処置からの、抗原特異的なT細胞のパーセンテージを示す。

10

【0603】

4つの実験のセットを、CT26結腸癌モデル上で行った。抗PD1とイブルチニブの組み合わせはCT26腫瘍増殖を阻害したが、この阻害は、抗PD-L1+イブルチニブの組み合わせほど強力ではなかった。加えて、併用療法は、腫瘍細胞の死滅に重要なインターフェロナーガンマを発現する、抗原特異的なT細胞を増加させた。

【0604】

<実施例9：CT26マウスモデルにおける腫瘍増殖を評価するための試験規模の研究>
<材料>

20

細胞株CT26 (ATCC CRL-2638、Lot: 61559123) は、BALB/cからの、N-ニトロソ-N-メチルウレタンで誘導した、未分化の結腸癌細胞株である。CT26はH-2d抗原を発現する。CT26細胞を、10%のウシ胎仔血清 (FBS; Thermo Scientific)、100 U/mLのペニシリン、100 µg/mLのストレプトマイシン (共にInvitrogen由来) を含有する、完全なRoswell Park Memorial Institute 1640の培地 (cRPMI; Invitrogen) の中で培養した。細胞を4つのT75 (75 cm²) フラスコに分けて、約80%のコンフルエンスに増殖させた。次に、細胞を2つのT175 (175 cm²) フラスコに更に継代して、約100%のコンフルエンスに増殖させた。更に、細胞を計数し、4つのT75フラスコに分けて、約80%のコンフルエンスに増殖させて、凍結細胞の19のバイアルを培養物から調製した。残りの細胞を、T175フラスコへと4分の1の希釈度で分離した。一旦細胞を用意すると、それらをトリプシン処理し、RPMI-1640で3回洗浄し、100万の細胞/mL、500万の細胞/mL、及び1000万の細胞/mLの3つの異なる濃度で、RPMI-1640の中で再懸濁した。

30

【0605】

<腫瘍移植>

BALB/cマウスの右後の大腿 (5匹のマウス) と背中 (5匹のマウス) に、CT26結腸癌細胞株の500万の細胞を注入した。腫瘍は8日後に目に見え、腫瘍容積は約100 mm³であると測定された。右後の大腿の腫瘍のサイズと背中のものとの間に差は検出されなかった。腫瘍容積を、10日目と12日目で再度測定した。結果を表1に示す。

40

【0606】

【表 1】

表 1：試験規模の研究における腫瘍容積

腫瘍細胞注 入部位	マウス 番号	腫瘍容積 (mm ³)		
		8 日目	10 日目	12 日目
大腿	1	49.7	82.1	133.5
	2	35.6	118.9	194.4
	3	164.1	298.1	572.4
	4	88.4	110.7	200
	5	63.9	78.2	245.2
背中	1	105.5	106	103.9
	2	77.7	101.6	214.7
	3	97.4	145.3	269.8
	4	50.2	59.3	102.8
	5	78.8	104.3	205.7

【0607】

<実施例 10：腫瘍増殖について C T 2 6 細胞の最適な接種物を判定するための大規模研究>

B A L B / c マウスの 3 つの群の右後の大腿に、C T 2 6 結腸癌細胞株の 1 0 0 万、5 0 0 万、及び 1 0 0 0 万の細胞を注入した。実施例 9 に記載される方法に従い、C T 2 6 細胞を調製した。腫瘍容積を、注入後 7、9、14、16、19、22、及び 26 日目に測定した。結果を表 2 - 4 と、図 4 2 A - C において示す。

【0608】

注入の 7 日後、群 I の 1 0 匹のマウスの内 3 匹は視認可能な腫瘍を示さなかったが（表 2 及び図 4 2 A）、群 I I の 9 匹のマウス全て（表 3 と図 4 2 B）と群 I I I の 1 0 匹のマウスの内 9 匹（表 4 と図 4 2 C）は、視認可能な腫瘍を示した。平均の腫瘍サイズは群 I I 及び I I I マウスについて同様であったが、より多くの用量は、群 I I I に属する幾つかのマウスにおいて 16 日目以後、結果として壊死をもたらした。上記の観察に基づいて、5 0 0 万の C T 2 6 細胞を、後の実験に最適な接種物として選択した。

【0609】

【表 2】

表 2 : 100 万の CT26 細胞を注入したマウスの腫瘍容積 (群 I)

マウス 番号	腫瘍容積 (mm) ³							
	0 日目	7 日目	9 日目	14 日目	16 日目	19 日目	22 日目	26 日目
1	0	66.6	89.3	150.4	185.0	383.4	462.9	**
2	0	0.0	0.0	141.1	135.5	180.1	265.4	1064.0
3	0	66.6	125.8	199.6	287.8	636.6	802.0	1539.0
4	0	59.5	78.7	183.3	351.7	681.0	868.8	**
5	0	0.0	75.3	114.7	207.2	439.1	541.2	**
6	0	50.0	60.7	66.5	166.5	321.6	432.5	719.4
7	0	53.0	60.6	164.1	299.2	707.3	838.3	763.9
8	0	78.0	103.0	129.3	212.6	316.8	411.6	1136.1
9	0	78.0	140.6	470.1	645.7	1360.2	1956.6	2781.2
10	0	0.0	131.3	146.1	172.5	233.6	331.4	694.3
平均腫 瘍容積 (mm) ³	0	45.2	86.5	176.5	266.4	526.0	691.1	
SEM		10.3	13.2	34.6	47.3	109.7	156.2	

** : 壊死のためマウスを屠殺した。

【0 6 1 0】

【表 3】

表 3 : 500 万の CT26 腫瘍細胞を注入したマウスにおける腫瘍容積 (群 II)

マウス 番号	腫瘍容積 (mm) ³							
	0 日目	7 日目	9 日目	14 日目	16 日目	19 日目	22 日目	26 日目
1	0	50.0	61.7	457.1	679.2	1597.9	1778.6	**
2	0	66.6	71.5	95.3	113.0	225.7	294.7	476.3
3	0	70.2	63.0	206.3	352.1	1034.3	1272.4	2239.2
4	0	64.9	72.6	139.2	122.9	254.3		##
5	0	106.1	153.2	306.3	535.8	1365.7	1374.3	2628.5
6	0	78.0	68.5	215.2	507.7	656.7	756.5	**
7	0	89.3	75.3	98.2	112.2	196.4	214.7	304.2
8	0	66.6	83.4	116.6	95.0	147.0	170.9	307.3
9	0	67.4	87.7	121.7	125.5	139.0	121.7	92.3
平均腫 瘍容積 (mm) ³	0	73.2	81.9	195.1	293.7	624.1		
SEM		5.4	9.4	40.1	76.3	190.4		

** : 壊死のためマウスを屠殺した。## : 機械的な問題のためマウスを屠殺した。

【0 6 1 1】

【表 4】

表 4：1000 万の CT26 腫瘍細胞を注入したマウスにおける腫瘍容積（群Ⅲ）

マウス 番号	腫瘍容積 (mm) ³							
	0 日目	7 日目	9 日目	14 日目	16 日目	19 日目	22 日目	26 日目
1	0	72.6	80.6	168.8	285.1	622.8	865.1	**
2	0	80.7	83.2	118.1	193.6	376.0	621.0	**
3	0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	
4	0	55.0	80.6	111.5	114.9	147.2	175.5	217.8
5	0	67.1	82.3	96.9	115.3	189.7	215.0	360.5
6	0	88.3	150.8	563.3	517.7			**
7	0	89.3	77.4	330.5	429.1	855.8	1356.3	2178.0
8	0	86.4	86.4	125.8	157.7	269.5	403.8	**
9	0	67.3	114.2	170.7	355.0	679.0	1031.3	**
10	0	93.6	97.9	209.7	211.7	292.9	407.7	**
平均腫 瘍容積 (mm) ³	0	77.8	94.8	210.6	264.5			
SEM		4.3	8.0	50.1	47.7			

**: 壊死のためマウスを屠殺した。

【0612】

<実施例 11：マウスモデルにおける、イブルチニブと抗 PDL-1 抗体又は抗 CTLA-4 抗体との併用療法>

<材料>

ラット IgG2b/k 抗マウス PDL-1（クローン 10F.9G2、Bio X Cell、cat# BE0101、Lot: 5360/0814、6.15 mg/mL）を、Bio X Cell から入手し、無菌のダルベッコ燐酸緩衝生理食塩水（DPBS）の中で 2 mg/mL に希釈した。マウス IgG2b 抗マウス CTLA-4（クローン 9D9、Bio X Cell、cat# BE0164、Lot: 5159/0614、6.43 mg/mL）を、Bio X Cell から入手し、無菌の DPBS の中で 1 mg/mL に希釈した。ラット IgG2b/k 抗体（クローン LTF-2、Bio X Cell、cat# BE0090、Lot: 5101-4/0714、8.34 mg/mL）を、Bio X Cell から入手し、無菌の DPBS の中で 2 mg/mL に希釈した。マウス IgG2b/（クローン MPC-11、Bio X Cell、cat# BE0086、Lot: 4700-2/0414、8.71 mg/mL）を、Bio X Cell から入手し、無菌の DPBS の中で 2 mg/mL に希釈した。LTF-2 と MPC-11 のクローンを、IgG 対照を作るために 1:1 の比率で混合した。

【0613】

イブルチニブ（PCI-32765）を、0.5% のメチルセルロースと 0.1% のラウリル硫酸ナトリウム（SLS）の中で、4.8 mg/mL の濃度で調製した。

【0614】

<腫瘍移植と処置>

合計 140 匹のマウスの右後の大腿に、実施例 9 に記載される方法に従って調製した 500 万の CT26 腫瘍細胞を注入した。腫瘍が膨らんだマウスを 11 の群に分けて、表 5

10

20

30

40

50

に列挙されるように、ビヒクルとして100 μ lのRPMI培地を使用して24 mg/kgの用量で毎日イブルチニブ（PCI-32765）のみ、又は、様々な組み合わせで、抗PD-L1抗体（200 μ g）、抗CTLA-4抗体（100 μ g）、又はIgG（200 μ g）の何れかと共に、同じ用量でイブルチニブを、動物に投与した。特定の群において、抗PD-L1抗体と抗CTLA-4抗体の両方の組み合わせを、各々100 μ gの用量で投与した。経口洗浄を介してイブルチニブをマウスに与えて、抗体を腹腔内（i.p.）に注入した。処置のタイムラインを、2つの異なる投与スケジュールが併用療法を受ける動物に従うように、設計した。スケジュール1の群（群4、6、及び8）に属する動物に、処置の初日から抗体と組み合わせたイブルチニブを投与し、一方でスケジュール2の群（群5、7、9、及び11）に属する動物には、最初の4日間だけ抗体を投与し、5日目にイブルチニブの投薬を開始した。

【0615】

【表5】

表5：処置群

群 番号	処置
1	ビヒクル + IgG
2	ビヒクル + 抗PD-L1 抗体
3	ビヒクル + 抗CTLA-4 抗体
4	イブルチニブ + IgG (スケジュール 1)
5	イブルチニブ + IgG (スケジュール 2)
6	イブルチニブ + 抗PD-L1 (スケジュール 1)
7	イブルチニブ + 抗PD-L1 (スケジュール 2)
8	イブルチニブ + 抗CTLA-4 (スケジュール 1)
9	イブルチニブ + 抗CTLA-4 (スケジュール 2)
10	イブルチニブ + 抗PD-L1 + aCTLA4
11	イブルチニブ + 抗PD-L1 + 抗CTLA-4 (スケジュール 2)

【0616】

<結果>

腫瘍容積を、40日間周期的に測定した。IgGのみによる処置の結果、遅い腫瘍の増加がもたらされた（図43A）。図43Bに例証されるようにイブルチニブとIgGが同時に投与された時（スケジュール1）、イブルチニブとIgG対照の組み合わせは全身腫瘍組織量を減らしたが、効果はイブルチニブの遅い投薬により逆転され（スケジュール2）、また結果として、図43Cに例証されるように、腫瘍の遅い増殖をもたらした。

【0617】

抗PD-L1のみによる処置の結果、腫瘍の遅い進行がもたらされた（図44A）。抗PD-L1のみで処置した11匹のマウス（図44A）から、3匹のマウスが完全回帰を示した。図44Bに例証されるように、スケジュール1の後のイブルチニブと抗PD-L1の同時発生的な投与は、抗PD-L1の効果を拮抗した。拮抗作用は、スケジュール2に従う場合、図44Cに示されるようにあまり明白ではなく、そこでは、イブルチニブの用量が遅らされ、抗PD-L1抗体のみでの処置の4日後にのみ開始された。

【0618】

抗CTLA-4抗体のみでの処置は、腫瘍のより速い増殖を引き起こしたが（図45A）、効果は、イブルチニブとの併用療法により逆転された（図45B）。故に、スケジュール1に従う、イブルチニブと抗CTLA-4抗体の同時発生的な投与による併用療法は、明白な相乗的又は相加的作用を作り出した。図45Cに例証されるように、この効果は、イブルチニブ投薬がスケジュール2の後に遅くされた場合には、観察されなかった。

【0619】

10匹のマウスを、各々100 μ gの抗PD-L1と抗CTLA-4抗体で処置した（図46A）。10匹の治療したマウスのうち、3匹のマウスが完全回帰を示し、2匹のマウスの腫瘍容積は200mm³未満であった。同様に、10匹のマウスを、イブルチニブと組み合わせた各々100 μ gの抗PD-L1及び抗CTLA-4抗体で処置した（図46B）。10匹の治療したマウスのうち、3匹のマウスが完全回帰を示し、2匹のマウスの腫瘍容積は200mm³未満であった。

【0620】

<実施例12：マウスモデルにおける、イブルチニブと抗CTLA-4抗体の併用療法>
<腫瘍移植と処置>

BALB/cマウスの皮下に、0日目の500万のCT26腫瘍細胞を注入した。腫瘍容積が約85mm³に達した時、IgG対照又は抗CTLA-4抗体のみ、或いはイブルチニブとの組み合わせの何れかによる処置を、7日目に開始した。イブルチニブを、24mg/kgの用量で、経口経管栄養を介して毎日投与した。IgG対照又は抗CTLA-4抗体（ α CTLA-4）を、処置全体の間、一日おきに腹腔内に注入した。サイズが2000mm³以上に達した腫瘍を持つマウスを安楽死させた。

【0621】

<結果>

腫瘍増殖は、IgGのみ、又はイブルチニブと組み合わせて処置したマウスにおいては抑えられなかった（図47A、47B）。 α CTLA-4抗体のみで処置したマウスはまた、急速に腫瘍を増大させたが（図48A）、 α CTLA-4とイブルチニブの併用療法は、腫瘍の増殖を遅くした（図48B）。腫瘍が無い生存に関して長期間の間、マウスをモニタリングした。 α CTLA-4とイブルチニブの組み合わせで処置された、10匹のマウスのうちの6匹は、44日後に腫瘍を残していなかったが、 α CTLA-4抗体のみで処置された11匹のマウスのうちの1匹しか、表6に例証されるように、同じ期間の後に腫瘍を残していなかった。IgGのみ、又はイブルチニブと組み合わせて処置したマウスはいずれも、表6に例証されるように、44日後に腫瘍を残していないものはいなかった。マウスの生存率は、 α CTLA-4の処置のみと比較して、イブルチニブ（PCI-32765）を組み合わせた処置により改善した（図49）。

【0622】

【表 6】

表 6：44 日後の腫瘍の無いマウス

処置	腫瘍の無いマウス/マウスの総数
ビヒクル + IgG	0/10
イブルチニブ + IgG	0/10
ビヒクル + α CTLA-4	1/11
イブルチニブ + α CTLA-4	6/11

10

【0623】

<実施例 13：イブルチニブ耐性 A20 マウス腫瘍モデルにおける、イブルチニブと抗 CTLA-4 抗体の併用療法>

<材料>

細胞株 A20 (ATCC TIB-208)、MHC クラス I とクラス II の H-2 d 分子を発現する BALB/c B 細胞リンパ腫株を、ATCC から得た。A20 細胞を、10% のウシ胎仔血清 (FBS; Thermo Scientific)、100 U/mL のペニシリン、100 μ g/mL のストレプトマイシン (共に Invitrogen 由来)、及び 50 μ M の β -ME を含有する、完全な Roswell Park Memorial Institute 1640 の培地 (cRPMI; Invitrogen) の中で培養した。

20

【0624】

イブルチニブ (PCI-32765) を、0.5% のメチルセルロースと 0.1% の SLS の中で、4.8 mg/mL で調製した。

【0625】

<腫瘍移植と処置>

マウスの背中に、イブルチニブによる処置に耐性がある A20 BALB/C B 細胞リンパ腫細胞株から 5 百万の細胞を注入した。A20 細胞の注入後、5～17 日目に 24 mg/kg で毎日、経口胃管栄養を介してイブルチニブを投与した。抗 CTLA-4 抗体 (例えば、マウス IgG2b/k 抗マウス CTLA-4 (クローン 9D9、BioX Cell、cat # BE 0164、Lot: 5159/0414) を BioX cell から得て、無菌の DPBS の中で希釈した。A20 の注入後、5、7、9、11、13、及び 15 日目に、抗 CTLA-4 抗体を、単独で、又は上述の用量でイブルチニブと組み合わせて投与した。

30

【0626】

<結果>

腫瘍容積を、注入後 64 日目まで周期的に測定した。図 50A と 50B に例証されるように、腫瘍増殖は、IgG のみ、又はイブルチニブと組み合わせて処置したマウスにおいては抑えられなかった。イブルチニブと抗 CTLA-4 抗体との併用療法は、A20 腫瘍細胞を注入されたマウスにおいて、明白な相乗効果をもたらし、腫瘍進行を遅くした。結果を図 51A と 51B に例証する。 α CTLA-4 とイブルチニブの組み合わせで処置された、9 匹のマウスのうちの 7 匹は、20 日後に腫瘍を残しておらず、 α CTLA-4 抗体のみで処置された 9 匹のマウスのうちの 5 匹しか、表 7 に例証されるように、同じ期間の後に腫瘍を残していなかった。IgG のみ、又はイブルチニブと組み合わせて処置したマウスはいずれも、表 7 に例証されるように、20 日後に腫瘍を残していないものはいなかった。

40

50

【0627】

【表7】

表7：20日後の腫瘍の無いマウス-A20 DLBCL モデル

処置	腫瘍の無いマウス/マウスの総数
ビヒクル + IgG	0/9
イブルチニブ + IgG	0/9
ビヒクル + α CTLA-4	5/9
イブルチニブ + α CTLA-4	7/9

10

【0628】

<実施例14：イブルチニブと抗CTLA-4抗体の組み合わせにより処置されたマウスにおける、腫瘍特異的T細胞反応>

<材料と方法>

ゴールドデンシリアンハムスターIgG2/11 抗マウスCD28（クローン37.51、BD 553294、NA/LE）をBD Pharmingenから得て、5%のFBSを含有するRPMIの中で1mg/mLの濃度で調製した。ArハムスターIgG1/k抗マウスCD3e（クローン145-2C11、BD 553057、NA/LE）をBD Pharmingenから得て、5%のFBSを含有するRPMIの中で1mg/mLの濃度で調製した。FcブロッキングラットIgG2/11 抗マウスCD16/32（クローン2.42G2、BD 553294、NA/LE）をBD Pharmingenから得て、0.5mg/mLの濃度で調製した。

20

【0629】

細胞培養グレードのマイトマイシンC（Sigma M4287）を、10%のFBSを含有するRPMIの中で1:24の比率で、NaClと合わせた。LIVE/DEAD Fixable Aqua Stain（Invitrogen L34957）を室温で平衡に保ち、50 μ LのDMSOを各バイアルに加え、1 μ Lの混合物をPBS1mLごとに加えた。Golgi stop（モネンシン（monensin）を含有するBD 554724）をBD Biosciencesから得て、1X濃縮物は6mLの培養物につき4 μ Lであった。

30

【0630】

フロー染色（flow staining）用の抗体は全て、0.2mg/mLの抗マウス・モノクローナル抗体であり、0.25 μ Lの容量を1つのサンプルにつき使用した。AF488接合体は、ラットIgG2b/k抗CD4（クローンGK1.5、eBio 53-0041-82）であった。PE接合体は、ラットIgG2b/k抗CD11b（クローンM1/70、BD 557397）、ラット（LEW）IgG2a/k抗CD19（クローン1D3、BD 557399）、ラット（F344）IgG2a/k抗マウスCD138（クローン281-2、BD 561070）、ラット（Lou）IgG2a/k抗CD4（クローンH129.19、BD 553653）であった。PerCP-Cy5.5-接合体は、ArハムスターIgG1/k抗CD3e（クローン145-2C11、BD 551163）、ラット（DA）IgG2a/k抗CD4（クローンRM4-5、BD 550954）であった。PE-Cy7-接合体は、ラットIgG2b/k抗CD44（クローンIM7、BD 560569）、ラット（DA）IgG2a/k抗CD4（クローンRM4-5、BD 552775）であった。eFluor 660-接合体は、ラットIgG2a/k抗ms/hu Ki-67（クローンSolA1

40

50

5、eBioscience 50-5698-80)、ラットIgG2b/k抗CD4 (クローンGK1. 5、eBio 17-0041-81/83)であった。APC-Cy7接合体は、ラット(Lou)IgG2a/k抗CD8a(Lyt-2)(クローン53-6. 7、BD 557654)、ラット(LEW)IgG2b/k抗CD4(L3T4)(RM4-4ではなくH129. 19とRM4-5を遮断する、クローンGK1. 5、BD 552051)であった。BV421接合体は、ラットIgG1/k抗IFN- γ (クローンXMG1. 2、BD 563376)であった。V450接合体は、ラット(DA)IgG2a/k抗CD4(クローンRM4-5、BD 560468)であった。

【0631】

抗CTLA-4とイブルチニブの組み合わせによる処置後、長期間腫瘍が無いまま生存した、選択されたマウスの脾臓から単細胞浮遊液を作り、氷の上で一晩インキュベートした。脾細胞懸濁液を5分間、1000rpmで遠心分離し、赤血球を、塩化アンモニウム・カリウム溶解バッファー(ACK溶解バッファー; Life Technologies)で溶解した。加えて、腫瘍細胞懸濁液(それぞれ1500万のJ558、A20、又は2PK3の細胞を含有する)を、10%のFBSを含有するRPMI培地の中で調製し、37℃で20分間、50 μ g/mLのマイトマイシンCで予め処理した。その後、平底の96ウェルのプレートの各ウェルにおいて500, 000の細胞を蒔くことにより、脾細胞をRPMIで共培養した。培地を遠心分離により取り除き、48時間、5%のFBS(培地)で補われたRPMI培地、抗CD28抗体を備えた培地、抗CD28抗体と、マイトマイシンCで予め処理した腫瘍細胞とを備えた培地、又は抗CD28抗体と1 μ gの抗CD3抗体とを備えた培地の何れか200 μ Lの中で、細胞をインキュベートした。100 μ Lの容量を48時間後に各ウェルから取り除き、インキュベーションを更に11時間継続し、その後、同じ容量の新鮮培地と交換して、Golgistopを含有する50 μ Lの新鮮培地を加えた。最終のインキュベーション工程は、Golgistopの存在下で5時間であった。細胞を遠心分離して分離し、培地を取り除き、200 μ LのPBS(又は2%のFBS/PBS)の中で再懸濁し、96-ウェルのU形状の底を持つプレートに移した。

【0632】

<フローサイトメトリー>

上述の手順に従い刺激した細胞を、固定洗浄バッファー(fixation wash buffer)(FW)の中で50 μ LのマウスFcブロッカー抗体でインキュベートし、洗浄し、再懸濁して、抗CD4-AF488、抗CD19、抗CD11b、抗CD138-PE、抗CD3-PerCP-Cy5. 5、抗CD44-PE-Cy7、及び抗CD8a-APCを含む、50 μ Lの表面染色抗体カクテルで表面染色した。細胞を洗浄し、遠心分離し、50 μ LのPBS含有Aquaで再懸濁し、20分間氷の上でインキュベートした。細胞をFWで2回洗浄し、1%のパラホルムアルデヒド/PBSの中で固定し、-4℃で保管した。その後、細胞を解凍し、Permeabilizationバッファー/洗剤(PW)(ebio 00-8333-56)で洗浄し、1%のラット血清を含有する洗浄バッファーの中で再懸濁し、10分間氷の上でインキュベートした。抗IFN γ -BV421と抗Ki67を含有する、50 μ Lの容量のPWを細胞に加え、30分間氷の上でインキュベートし、PWで2回、PBSで1回洗浄して、200 μ Lの1%のパラホルムアルデヒドで固定した。補償細胞及びFluorescence minus one(FMO)細胞を、未処置の脾臓から得て、マウスFcブロッカー抗体で遮断して、抗CD4、抗CD19、抗CD11b、抗CD138-PE、及び抗CD4-PEを含むカクテルで染色した。Aqua染色のために70℃で7分間インキュベートすることにより、補償細胞を、熱で死滅させた。FMOサンプルは、A20又はJ558の細胞株の何れかに由来する500, 000の細胞を備えた2000万の脾細胞を含んでいた。FMO細胞もAquaで染色した。対照、及び処置した細胞を、FACSCalibur(BD Biosciences)上でのフローサイトメトリーにより分析した。Cyt

o b a n k を使用して F A C S データを分析した。

【0633】

<結果>

I F N- γ の有意な分泌物は、抗 C D 3 抗体と抗 C D 2 8 抗体により刺激された細胞からのサンプルについては、検出されなかった。K i 6 7 についての読み出しも、特異的な腫瘍刺激の後に観察した。同様に、分泌物は、C D 4 + 細胞における特異的な腫瘍刺激の後には観察されたが、C D 8 細胞+においては観察されなかった。図 5 2 は、C D 4 4 + と K i 6 7 + 細胞における、免疫チェックポイントタンパク質のレベルを例証する。

【0634】

<実施例 15：イブルチニブと抗 P D-L 1 抗体の併用療法を使用する、J 5 5 8 マウスモデルにおける腫瘍増殖研究>

<材料>

細胞株 J 5 5 8 (A T C C T I B-6、L o t : 3 6 3 8 8 2 4)、B A L B/c からのプラズマ細胞腫細胞株、マウス発現 H-2 d 及び P C. 1 抗原を、A T C C から得た。細胞を、2-ME の無い、10%の F B S で補われた D M E M の中で最初に増殖させたが、後に増殖培地を、10%の F B S で補われた R P M I-1 6 4 0 に切り替えた。

【0635】

ラット I g G 2 b/k 抗マウス P D-L 1 (クローン 1 0 F. 9 G 2、B i o X C e l l、c a t # B E 0 1 0 1、L o t : 5 0 8 9-4/0 1 1 4、5. 2 m g/mL) を、B i o X c e l l から入手し、無菌のリン酸緩衝生理食塩水 (P B S) の中で 2 m g/mL に希釈した。ラット I g G 2 b/k 抗体 (クローン L T F-2、B i o X C e l l、c a t # B E 0 0 9 0、L o t : 4 6 8 9-2/1 0 1 3、4. 6 8 m g/mL) を、B i o X c e l l から入手し、無菌の P B S の中で 2 m g/mL に希釈した。

【0636】

イブルチニブ (P C I-3 2 7 6 5) を、0. 5%のメチルセルロースと 0. 1%の S L S の中で、4. 8 m g/mL で調製した。

【0637】

<腫瘍移植と処置>

マウスの後方の横腹に、500 万の J 5 5 8 細胞を摂取させた。注入量は 100 μ L であった。J 5 5 8 細胞の注入後、12~20 日目に 24 m g/kg で毎日、経口胃管栄養を介してイブルチニブを投与した。抗 P D-L 1 抗体又はアイソタイプ対照 (i s o t y p e c o n t r o l l e d) I g G を、200 μ g で、注入後 12、14、16、18、及び 20 日目に腹腔内に注入した。処置を始めた時、大半の腫瘍容積は約 100 mm³ 未満であった。

【0638】

<結果>

腫瘍増殖は、I g G のみ、又はイブルチニブと組み合わせて処置したマウスにおいては抑えられなかった (図 5 3 A、5 3 B)。抗 P D-L 1 のみでの処置には、この処置群に属する 9 匹のマウスのうち 4 匹において腫瘍退縮に繋がる効果があった (図 5 4 A)。3 つの場合において、退行は完全ではなく、処置が止められた後に腫瘍増殖が促進された。1 匹のマウスにおいて、遅発性再発は完全に退行した腫瘍から見られた。イブルチニブは、抗 P D-L 1 抗体と組み合わせて投与された時、この処置群に属する 1 匹のマウスを除く全てにおいて腫瘍の退行に通じる明白な相乗効果を結果としてもたらした (図 5 4 B)。動物は全て、遅発性再発を有していたもの以外、完全寛解を示した。イブルチニブと抗 P D-L 1 抗体による処置群における 10 匹のマウスのうち、2 匹のマウスが死亡し、残りのマウスは、他の群には観察されなかった体重の減少を経験した。抗 P D-L 1 とイブルチニブの組み合わせで処置された、8 匹のマウスのうちの 6 匹は、20 日後に腫瘍を残しておらず、 α 抗 P D-L 1 抗体のみで処置された 10 匹のマウスのうちの 3 匹しか、表 8 に例証されるように、同じ期間の後に腫瘍を残していなかった。表 8 にも例証されるように、イブルチニブと I g G の組み合わせで処置された 10 匹のマウスのうち 1 匹だけが

、20日後に腫瘍は無く、IgGのみで処置されたマウスには、腫瘍があった。

【0639】

【表8】

表8：20日後の腫瘍の無いマウス-J558モデル

処置	腫瘍の無いマウス/マウスの総数
ビヒクル + IgG	0/10
イブルチニブ + IgG	1/9
ビヒクル + αPD-L1	3/10
イブルチニブ + αPD-L1	6/8

【0640】

＜実施例16：イブルチニブと抗PD-L1抗体の組み合わせにより処置されたマウスにおける、腫瘍特異的T細胞反応＞

＜材料と方法＞

ゴールデンシリアンハムスターIgG2/11抗マウスCD28（クローン37.51、BD 553294）を、1mg/mLで調製した。ArハムスターIgG1/k抗マウスCD3e（クローン145-2C11、BD 553057、NA/LE）を、1mg/mLで調製した。マウスIgG2b/k抗ArとSyrハムスターIgG1（クローンG94-56、BD 554005、NA/LE）を、1mg/mLで調製した。

【0641】

細胞培養グレードのマイトマイシンC（Sigma M4287）を、10%のFBSを含有するRPMIの中で1：24の比率で、NaClと合わせた。LIVE/DEAD Fixable Aqua Stain（Invitrogen L34957）を室温で平衡に保ち、50μLのDMSOを各バイアルに加え、1μLの混合物をPBS1mLごとに加えた。Golgistop（モネンシン（monensin）を含有するBD 554724）をBD Biosciencesから得て、1X濃縮物は6mLの培養物につき4μLであった。

【0642】

フロー染色抗体は全て、0.2mg/mLの抗マウス・モノクローナル抗体であり、1μLを1つのサンプルにつき使用した。FITC接合体は、ラットIgG2b/k抗CD4（クローンRM4-4、BD 553055）であった。Alexa Fluor 488接合体は、ArハムスターIgG抗マウスCD3e（クローン145-2C11、eBio 53-0031-82）であった。PE接合体は、ラットIgG2b/k抗Nkp46（クローン29A1.4、eBio 12-3351-82）、及びラットIgG2a/k抗CD4（クローンH129.19、BD 553653）であった。PerCP-Cy5.5-接合体は、ラットIgG2b/k抗CD44（クローンIM7、eBio 45-0441-82）、及びラットIgG2a/k抗CD4（クローンRM4-5、BD 553954）であった。PE-Cy7-接合体は、ラットIgG1/k抗INFγ（クローンXMG1.2、eBio 25-7311-82）、及びラットIgG2a/k抗CD4（クローンRM4-5、BD 552775）であった。APC接合体は、ラットIgG2b/k抗CD4（クローンGK1.5、eBio 17-0041-81）であった。APC-Cy7接合体は、ラットIgG2a/k抗CD8a（クローン53-6.7、BD 557654）、及びラットIgG2b/k抗CD4（クローンGK1.5、BD 552051）であった。e450接合体は、ArハムスターIgG抗CD

69 (クローンH1. 2F3、eBio 48-0691-82)であった。BV421接合体は、ラットIgG2a/k抗CD4 (クローンRM4-5、BD 560468)であった。

【0643】

選択された処置済みのマウスから脾臓を集め、10%のFBSを含有するRPMIの中で懸濁した。脾臓を、70 μ mのストレーナー上で単細胞浮遊液に縮小した。脾細胞を10mLのRPMI-1640で洗浄し、5mLのRPMI-1640の中で再懸濁した。2mLの容量のLympholyte Mを、懸濁液の下に加えた。脾細胞を20分間、2000rpmで遠心分離した。細胞を平坦な培地の中で培養した。マイトマイシンCで標的細胞を処置するために、1億のJ558細胞又はA20細胞を、2-MEを備えた10%のFBSを含有する1.425mLのRPMIの中で再懸濁した。マイトマイシンCを50 μ g/mLで加えて、20分間インキュベートした。細胞を培地により2回洗浄した。各々が500,000の脾細胞を含有する、3つのサンプルのセットを、0.5 μ gの抗CD28抗体を備えた培地、0.5 μ gの抗CD28抗体と500,000のJ558細胞を備えた培地、又は0.5 μ gの抗CD28抗体と500,000のA20細胞を備えた培地の何れかで刺激した。500,000の脾細胞を、0.5 μ gの抗CD28、0.25 μ gの抗CD3、及び1 μ gの抗ハムスターを備えた培地でインキュベートした場合、正の対照も設定した。細胞を24時間、GolgiStopの存在下で最後に5時間、インキュベートした。

【0644】

<フローサイトメトリー>

細胞を、上述のように刺激した後、採取し、遠心分離して、氷の上で10分間、2%のFBS/PBS (FW)における0.5 μ g/サンプルFcブロッカーで遮断した。抗CD3-FITC、抗CD4-APC、抗CD8-APC-Cy7、抗CD69-eF450、抗NKp46-PE、抗CD44-PerCP-Cy5.5を含む、蛍光色素 (fluorochrome) 抗体のカクテルを、1つのサンプルにつき50 μ Lで加えた。Aquaも、短い遅延の後に加えた。細胞を、Fixation/Permeabilization (F/P) 溶液 (eBio 00-5523-00) で透過処理して、4 $^{\circ}$ Cで暗所の中で一晩保管した。細胞をPermeabilizationバッファー/洗剤 (PW) (eBio 00-8333-56) で洗浄し、室温で15分間、2%のラット血清を含有する100 μ LのPWの中で再懸濁した。抗IFN γ -PE-Cy7を備えた、50 μ Lの容量のPWを細胞に加え、30分間暗所の中、室温でインキュベートした。細胞を最初にPWで、その後FWで洗浄して、200 μ Lの2%のPFAで固定した。補償チューブとFluorescence minus one (FMO) を、各セットにおいて脾細胞のプールから作成した。補償チューブをCD4蛍光色素抗体で染色し、熱で死滅させた脾細胞をAquaで染色した。数日後、サンプルをCantoIIの上で取得した。細胞を、FACSCalibur (BD Biosciences) 上でのフローサイトメトリーにより分析した。Cytobankを使用してFACSデータを分析した。

【0645】

<結果>

回復したマウスからのCD44+脾臓T細胞は、培地のみと比較した場合にJ558での一晩のインキュベーションの後にIFN γ の産生を増加させたと観察され、そして、A20細胞での一晩のインキュベーションと比較した場合にレベルを同様に増加させたと観察された。CD8+細胞には、CD4+細胞よりも頑強なIFN γ の反応があったことが観察された。

【0646】

本明細書に記載される実施例及び実施形態は、実例的なものであり、当業者に示唆される様々な修正又は変更は、本開示内に含まれるべきである。当業者によって認識されるように、上記実施例に列挙される特定の構成成分は、他の機能的に同等な構成成分、例えば

10

20

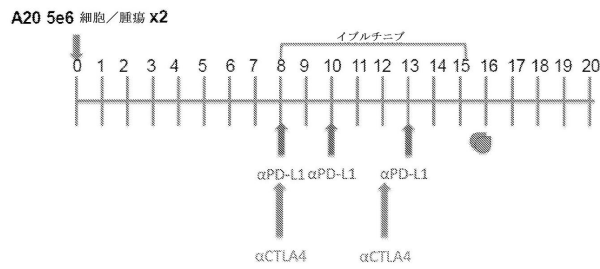
30

40

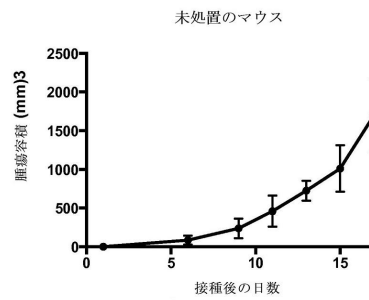
50

、賦形剤、結合剤、潤滑剤、充填剤などに取り替えられてもよい。

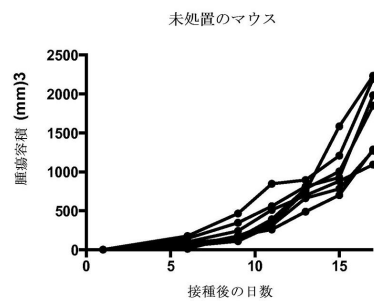
【図 1】



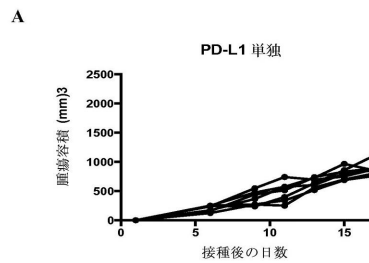
【図 2 B】



【図 2 A】

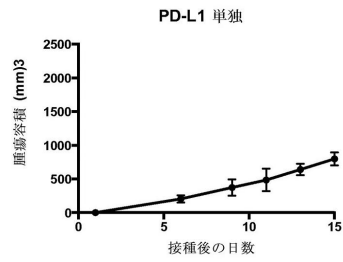


【図 3 A】



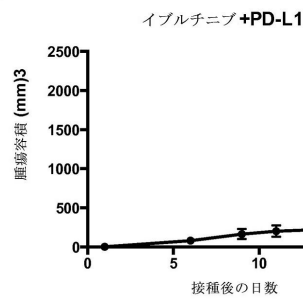
【図 3 B】

B



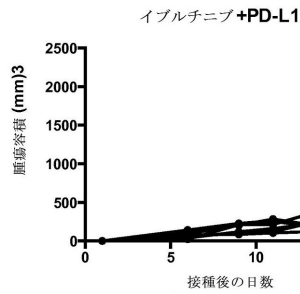
【図 4 B】

B



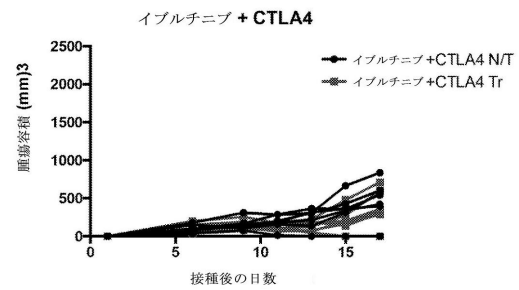
【図 4 A】

A



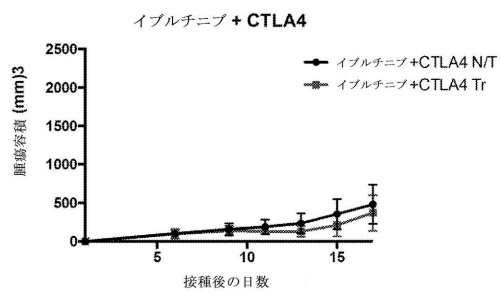
【図 5 A】

A



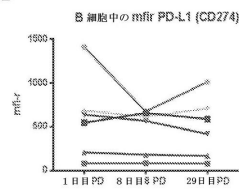
【図 5 B】

B



【図 6 B】

B

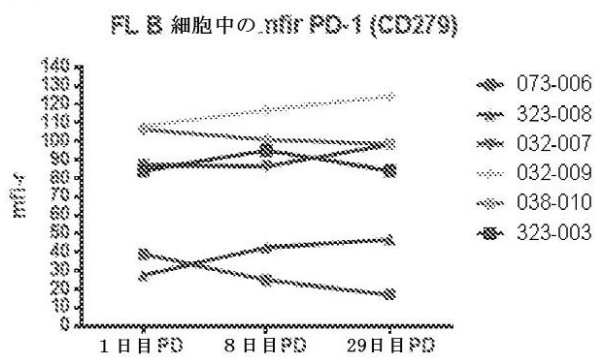


【図 6 C】

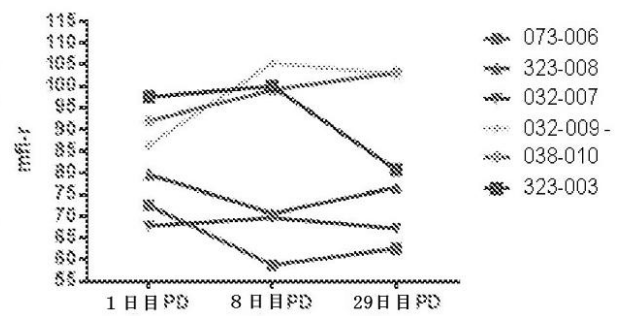
C

【図 6 A】

A

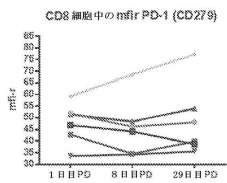


CD4 細胞中の mflr PD-1 (CD279)

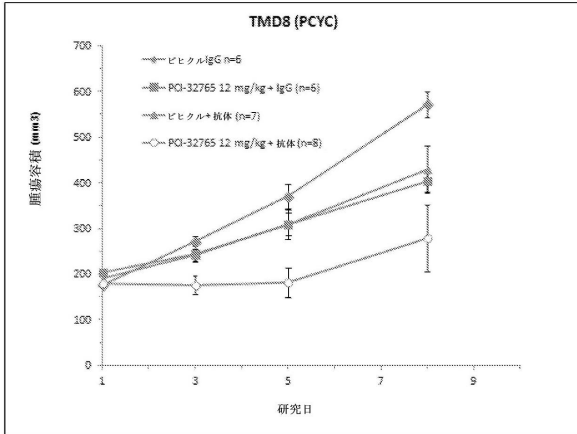


【図 6 D】

D

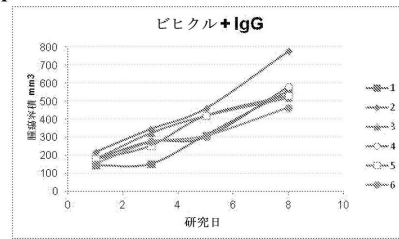


【図 7】



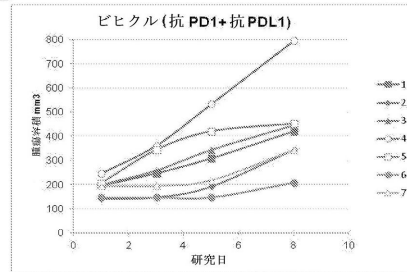
【図 8 A】

A



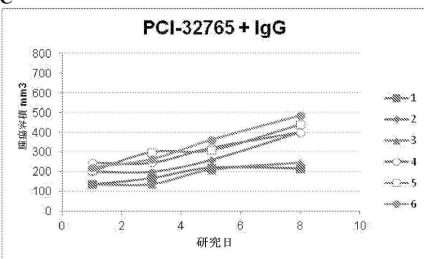
【図 8 B】

B



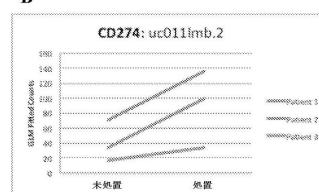
【図 8 C】

C



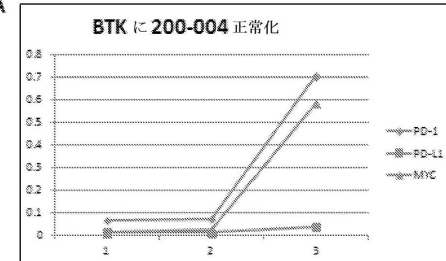
【図 9 B】

B



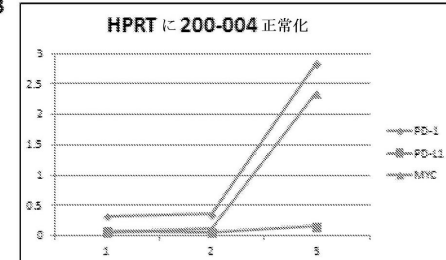
【図 10 A】

A



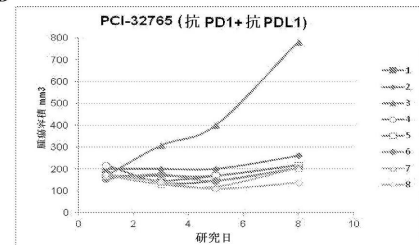
【図 10 B】

B



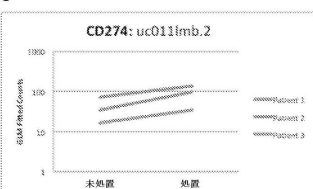
【図 8 D】

D

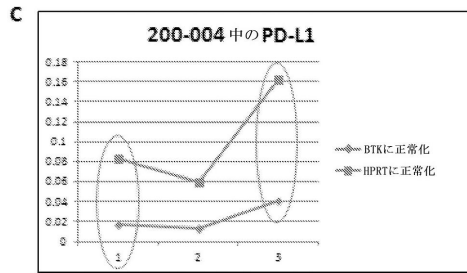


【図 9 A】

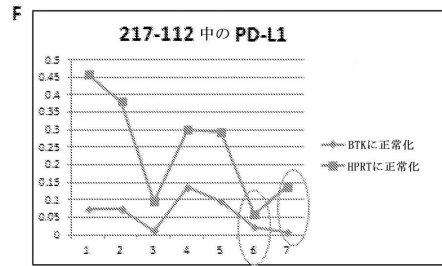
A



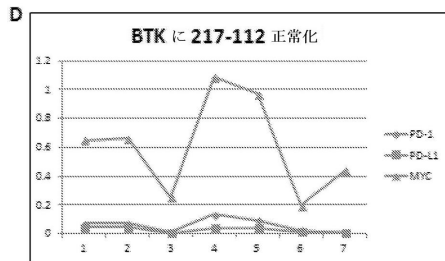
【図10C】



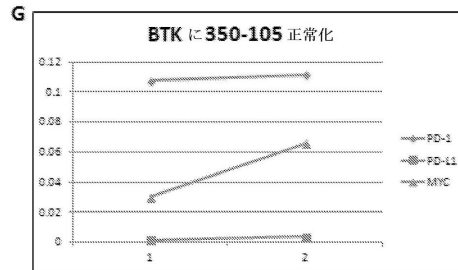
【図10F】



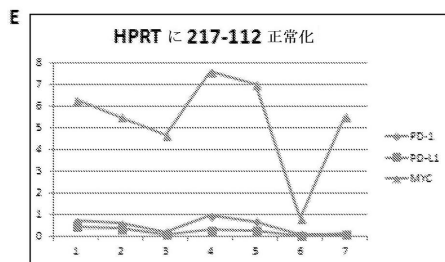
【図10D】



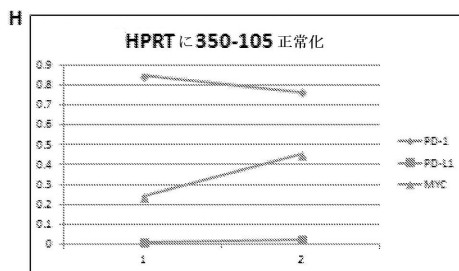
【図10G】



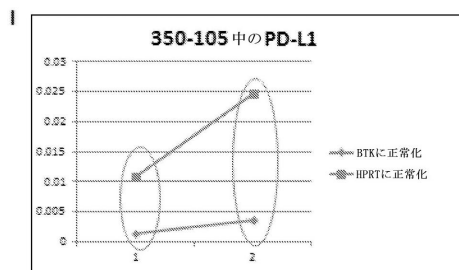
【図10E】



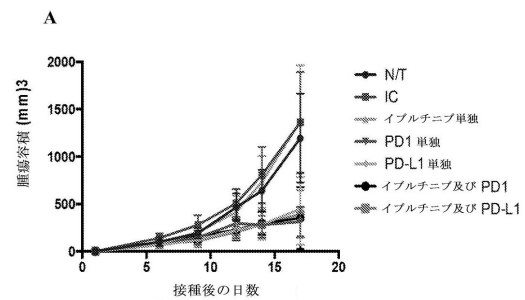
【図10H】



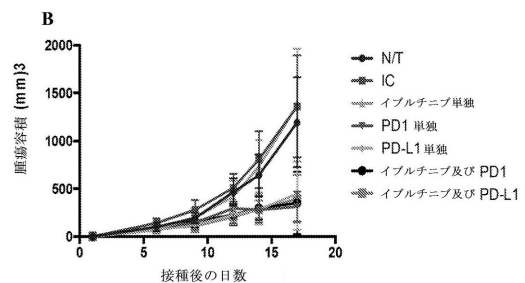
【図10I】



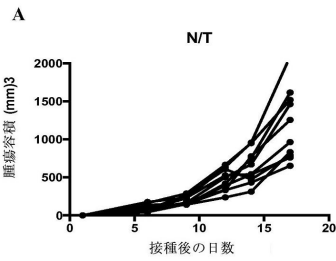
【図11A】



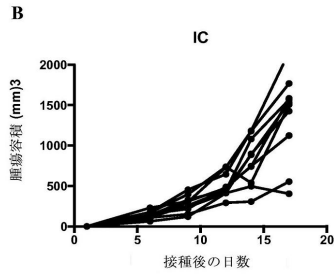
【図11B】



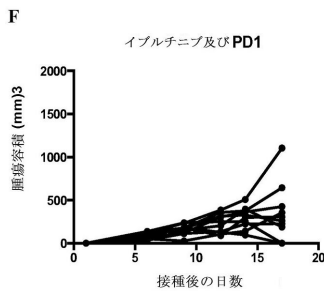
【図 1 2 A】



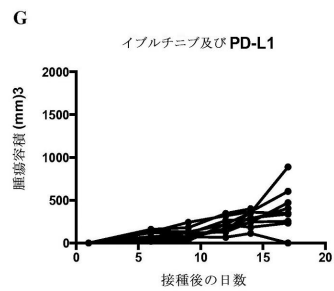
【図 1 2 B】



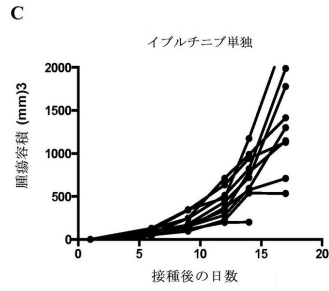
【図 1 2 F】



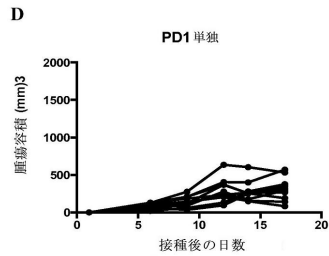
【図 1 2 G】



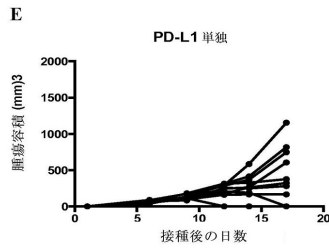
【図 1 2 C】



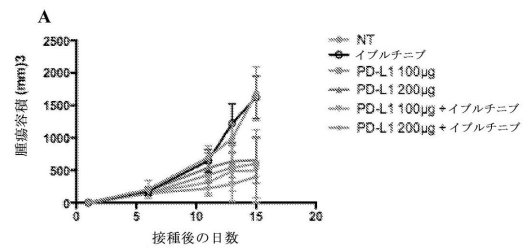
【図 1 2 D】



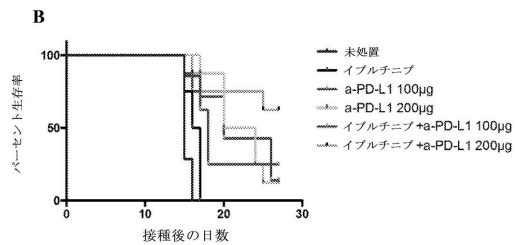
【図 1 2 E】



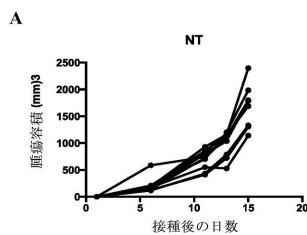
【図 1 3 A】



【図 1 3 B】

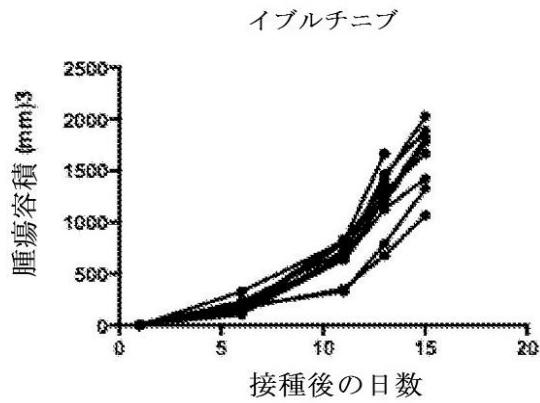


【図 1 4 A】



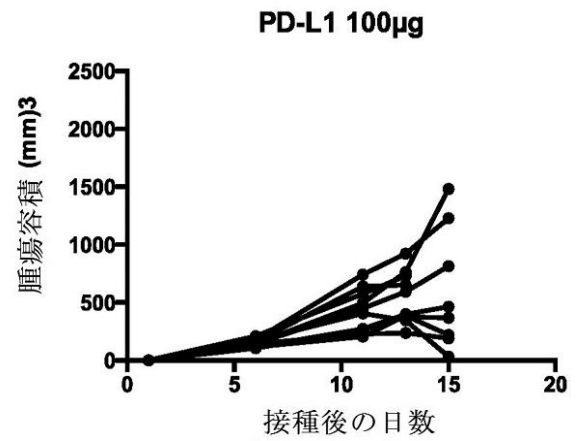
【図 1 4 B】

B



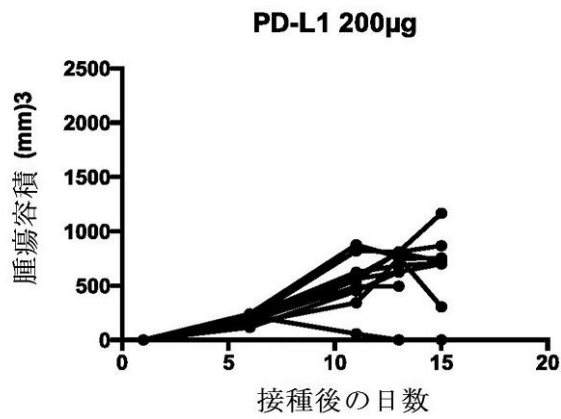
【図 1 4 C】

C



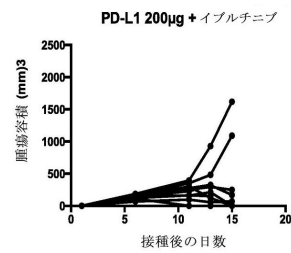
【図 1 4 D】

D



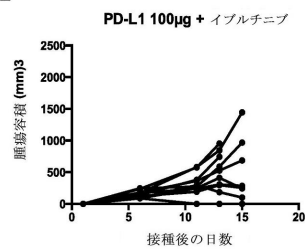
【図 1 4 F】

F

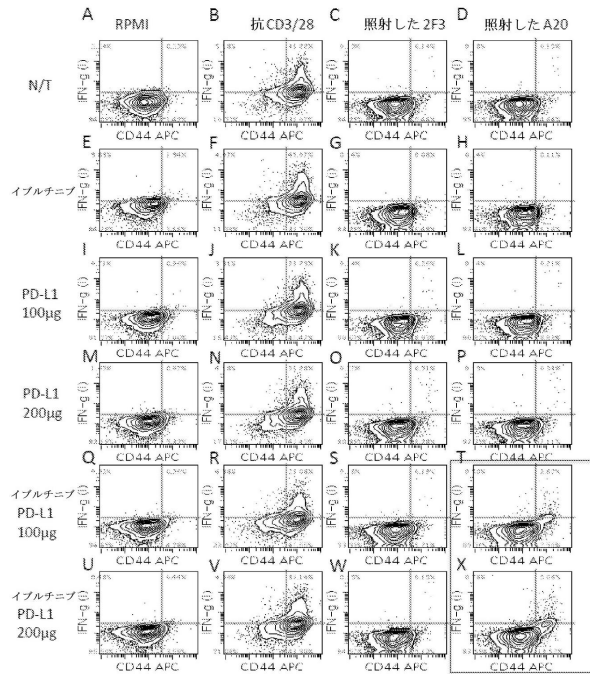


【図 1 4 E】

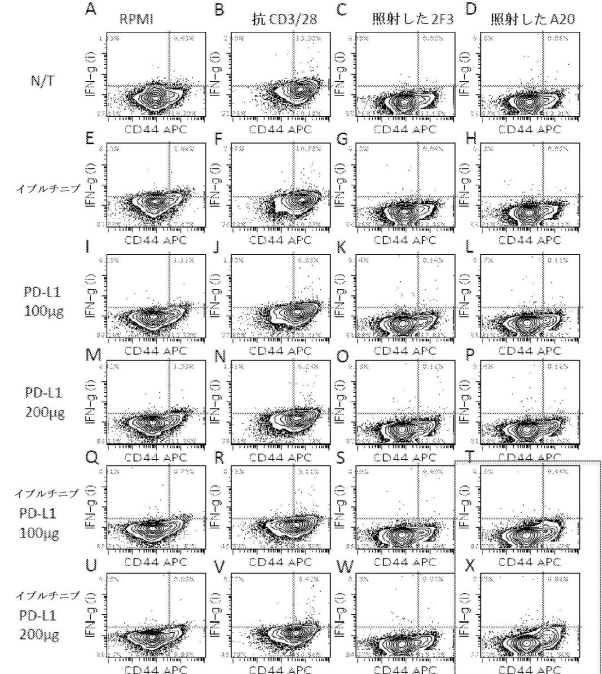
E



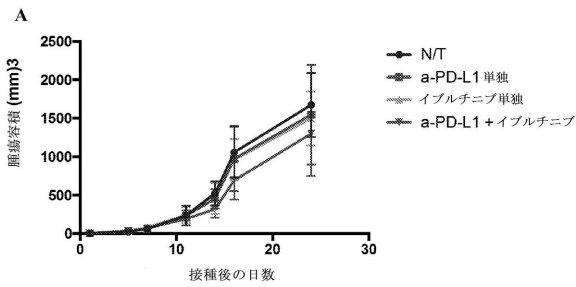
【図 15】



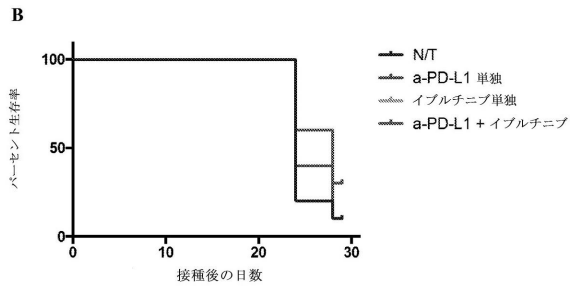
【図 16】



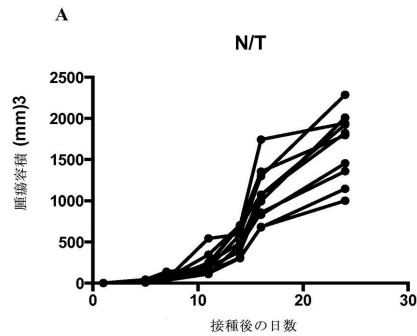
【図 17 A】



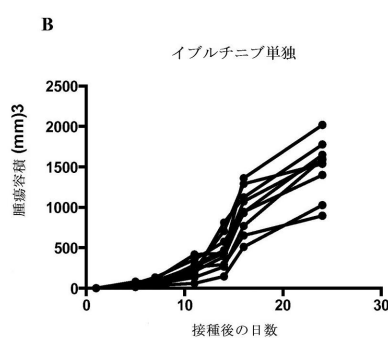
【図 17 B】



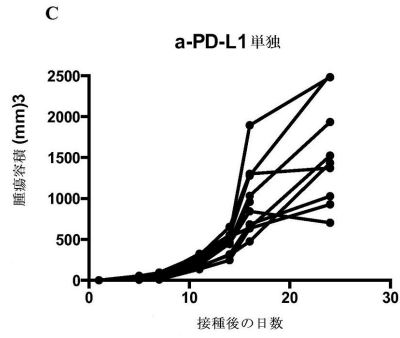
【図 18 A】



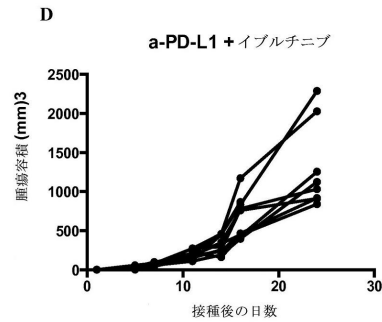
【図 18 B】



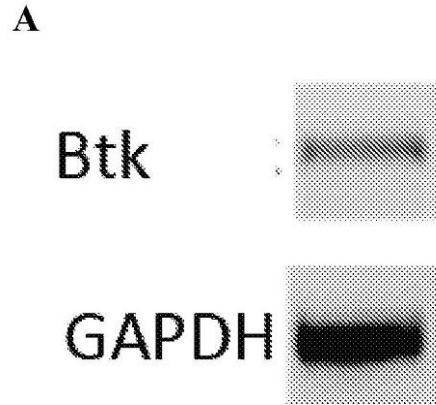
【図 18 C】



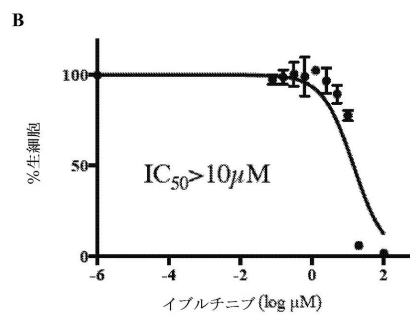
【図 18 D】



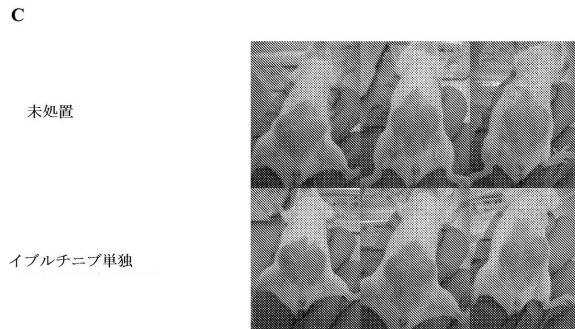
【図 19 A】



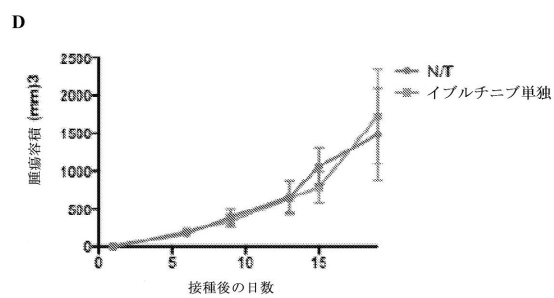
【図 19 B】



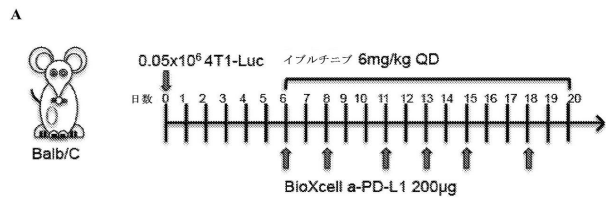
【図 19 C】



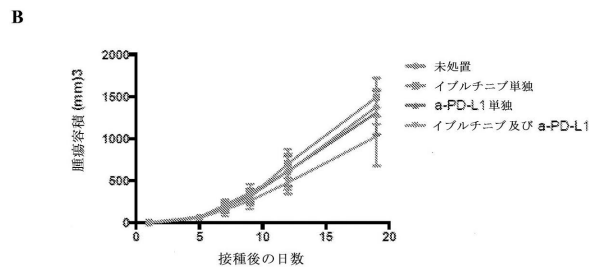
【図 19 D】



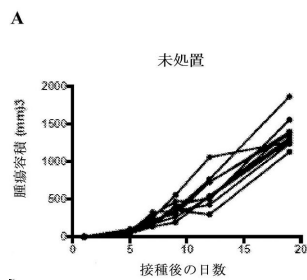
【図 20 A】



【図 20 B】

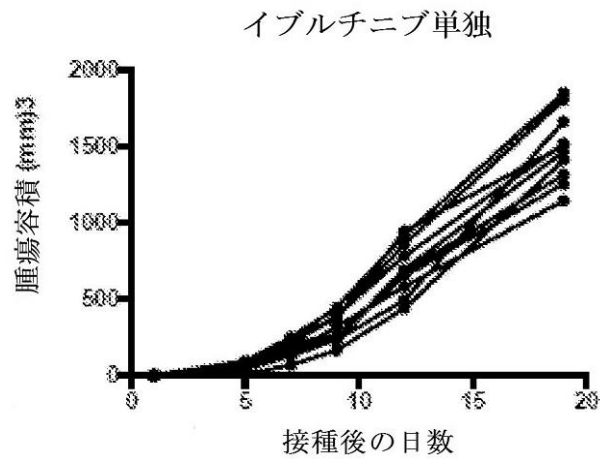


【図 21 A】



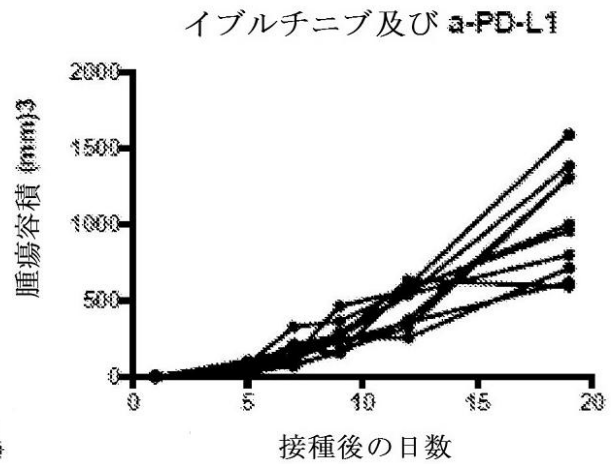
【図 2 1 B】

B



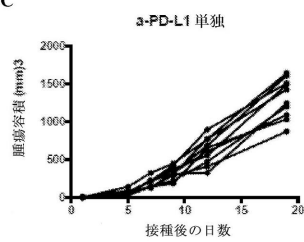
【図 2 1 D】

D



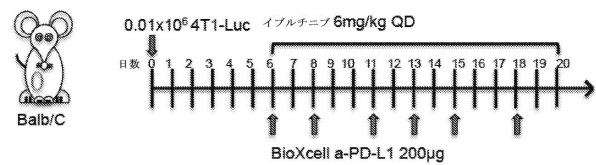
【図 2 1 C】

C



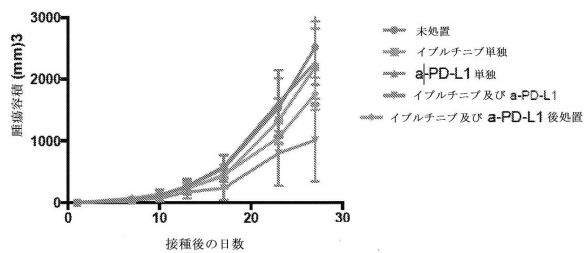
【図 2 2 A】

A

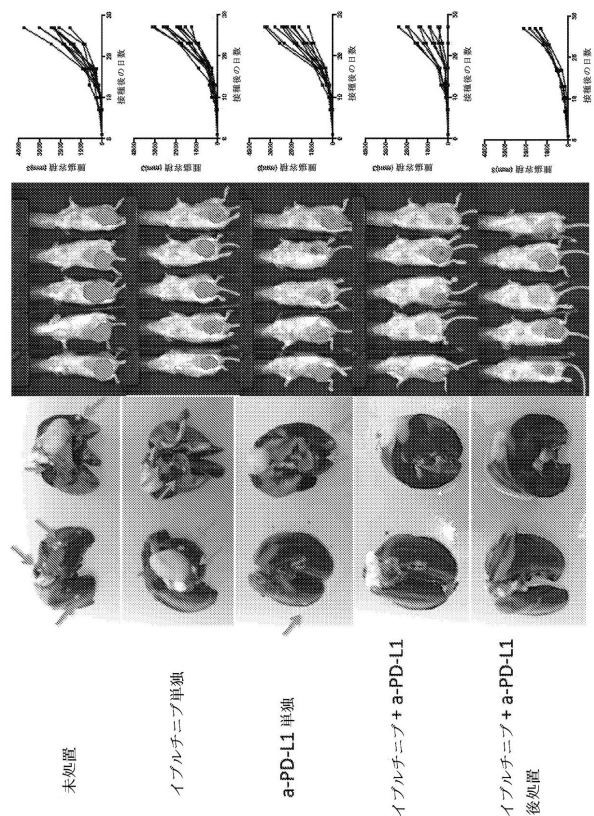


【図 2 2 B】

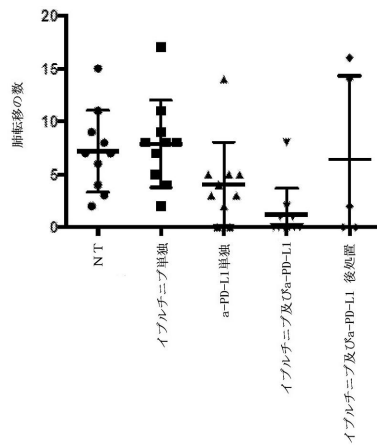
B



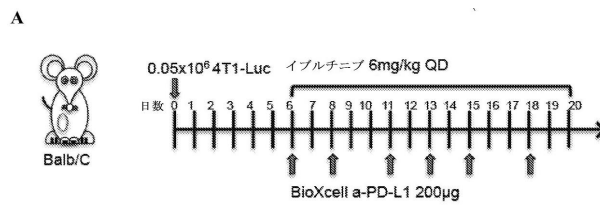
【図 2 3】



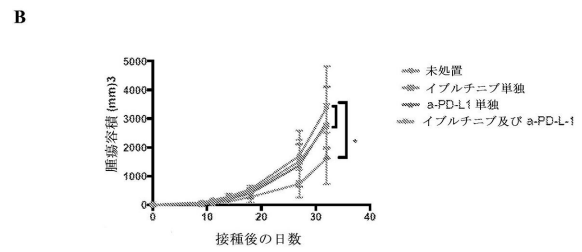
【図 2 4】



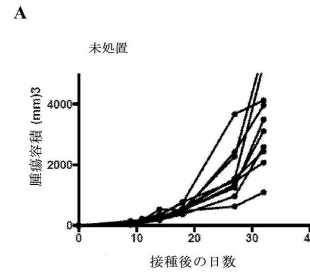
【図 2 5 A】



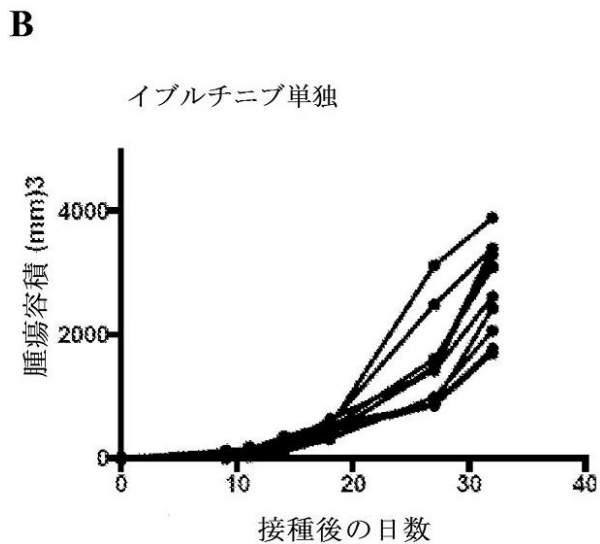
【図 2 5 B】



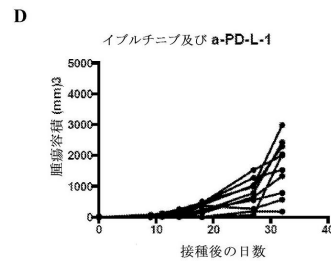
【図 2 6 A】



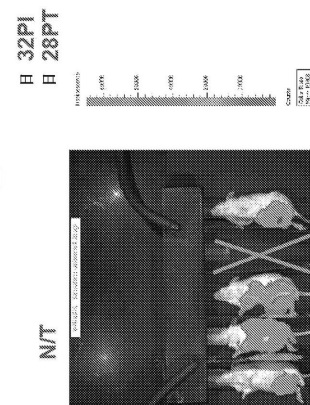
【図 2 6 B】



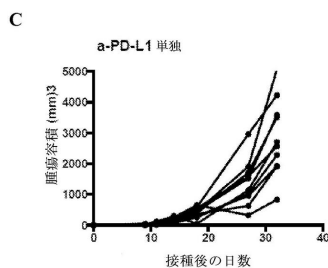
【図 2 6 D】



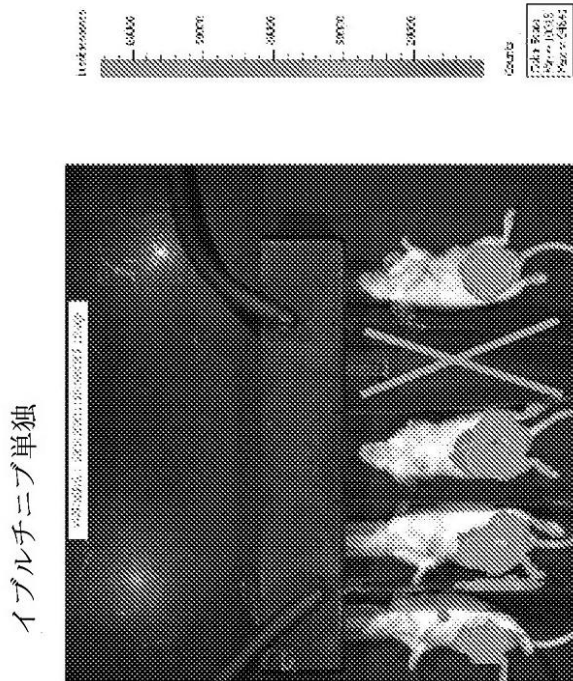
【図 2 7 A】



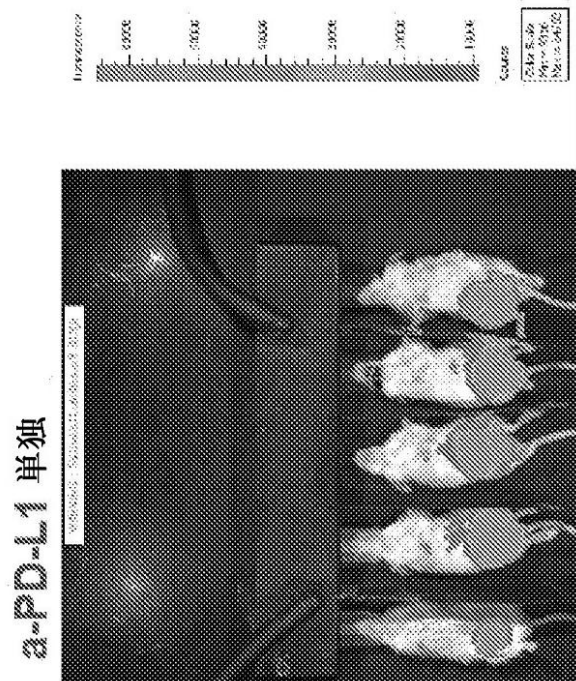
【図 2 6 C】



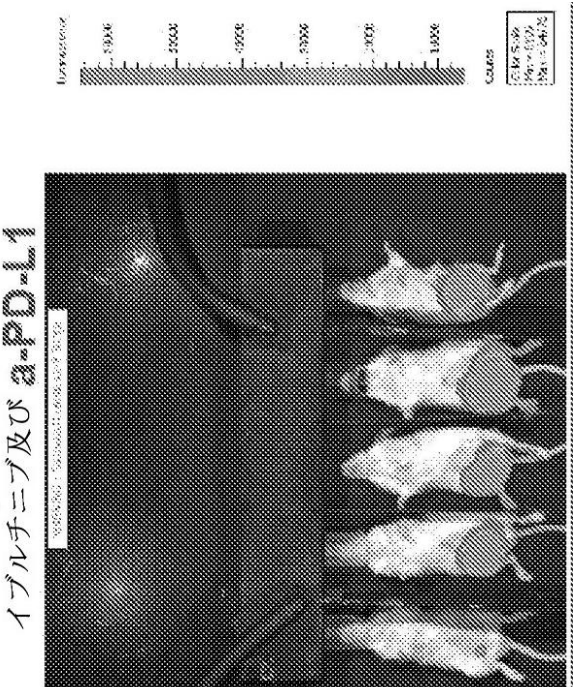
【図 27 B】



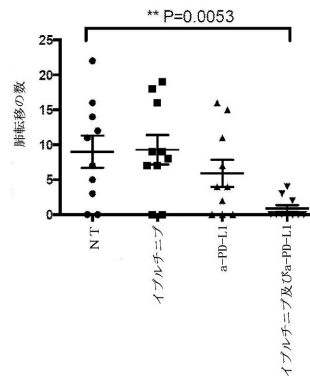
【図 27 C】



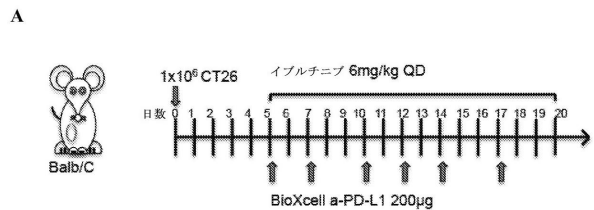
【図 27 D】



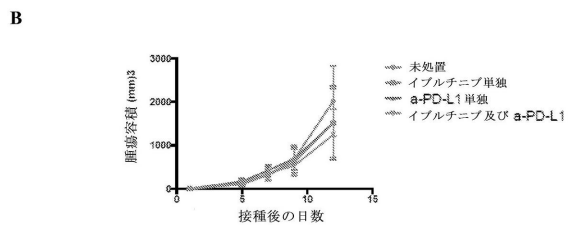
【図 28】



【図 29 A】

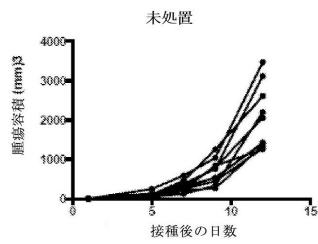


【図 29 B】



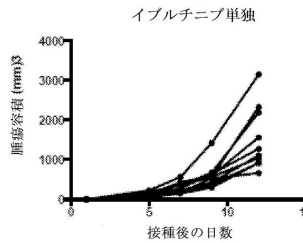
【図 30 A】

A



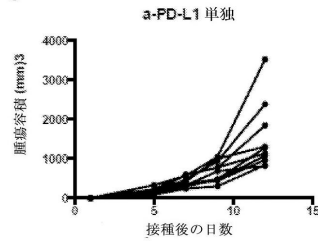
【図 30 B】

B



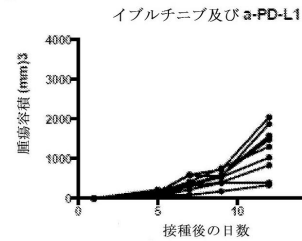
【図 30 C】

C



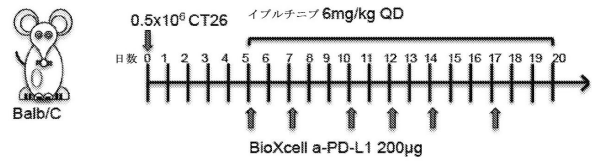
【図 30 D】

D



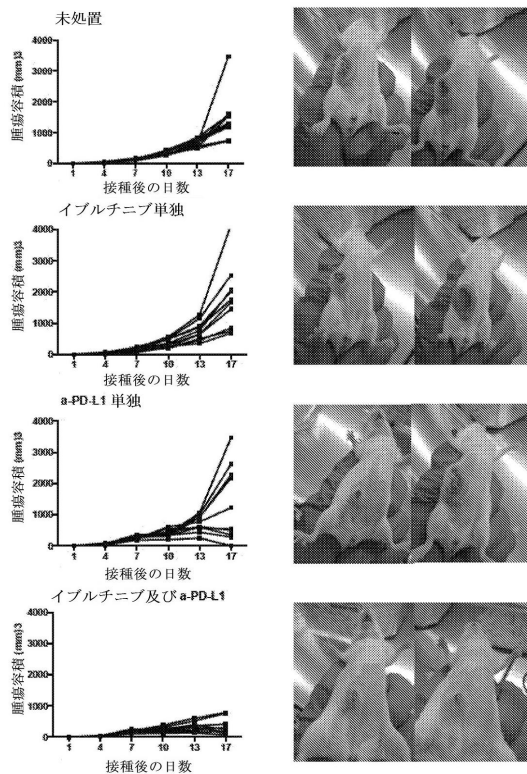
【図 31 A】

A



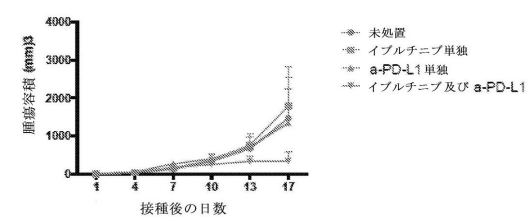
【図 31 B】

B



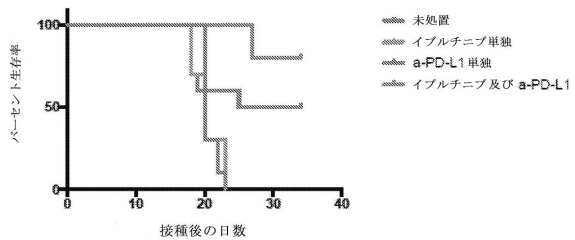
【図 31 C】

C



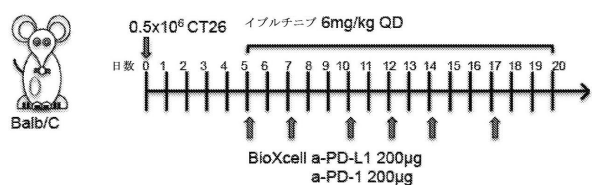
【図 31 D】

D



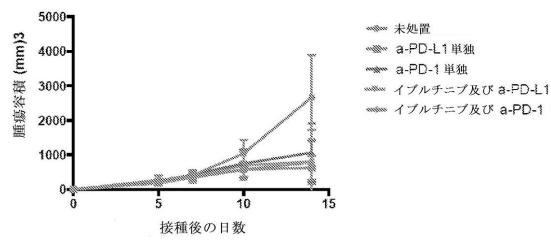
【図 32 A】

A

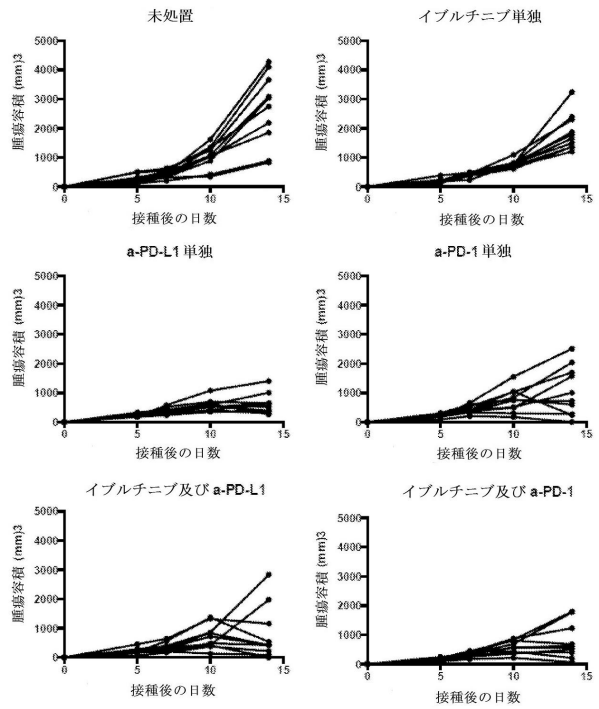


【図 3 2 B】

B

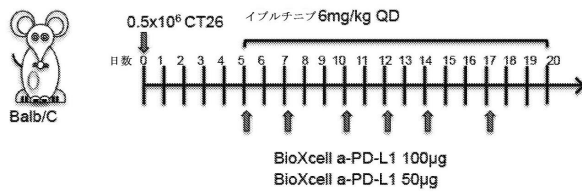


【図 3 3】



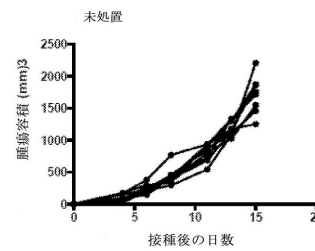
【図 3 4 A】

A



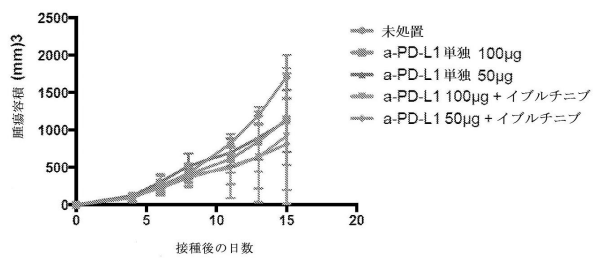
【図 3 5 A】

A



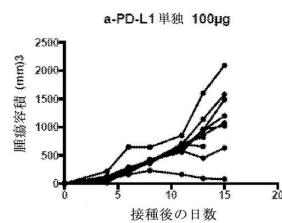
【図 3 4 B】

B



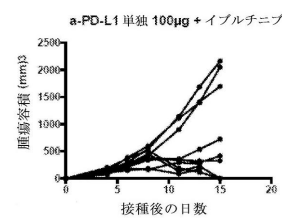
【図 3 5 B】

B



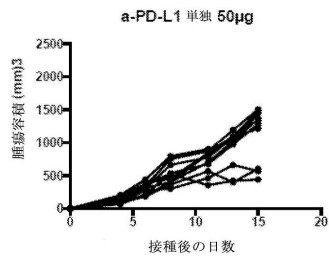
【図 3 5 C】

C



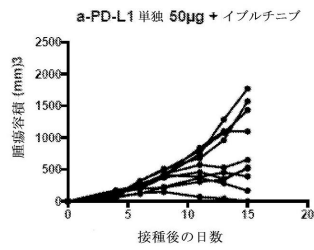
【図 3 5 D】

D



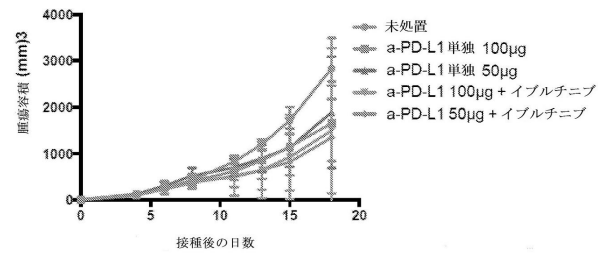
【図 3 5 E】

E



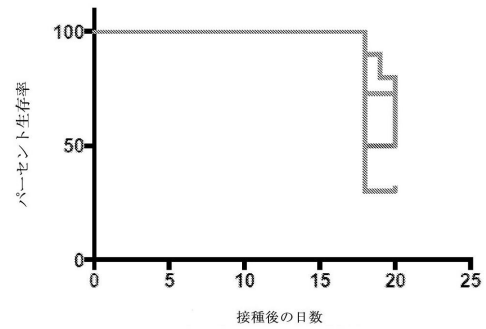
【図 3 6 A】

A



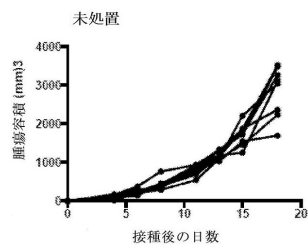
【図 3 6 B】

B



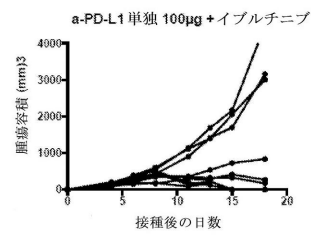
【図 3 7 A】

A



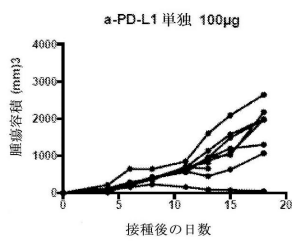
【図 3 7 C】

C



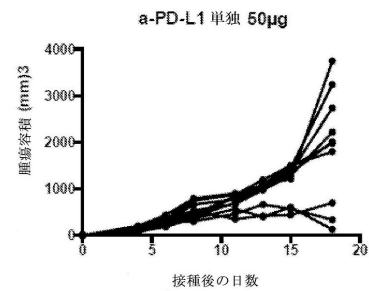
【図 3 7 B】

B



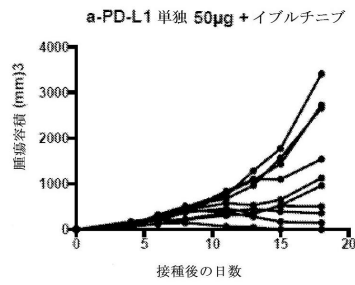
【図 3 7 D】

D

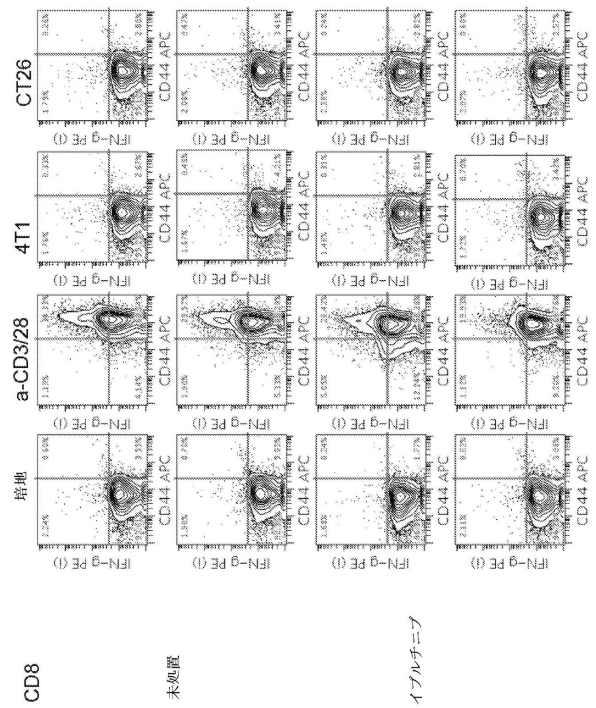


【図 37 E】

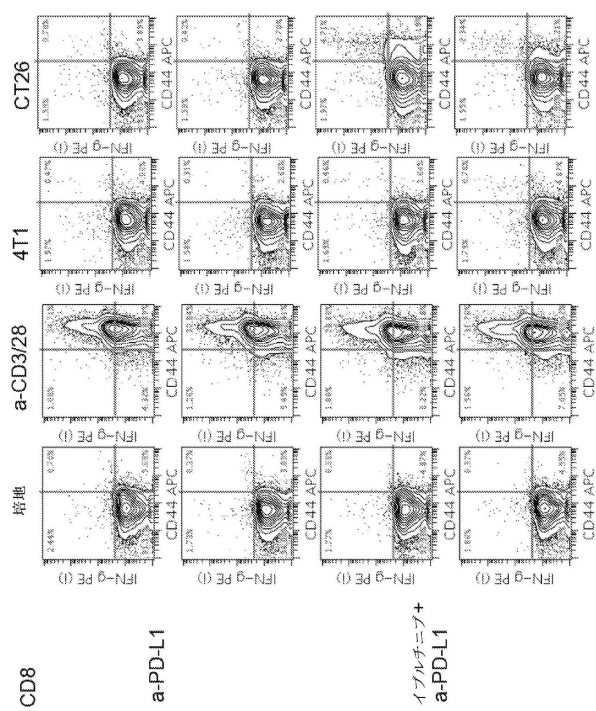
E



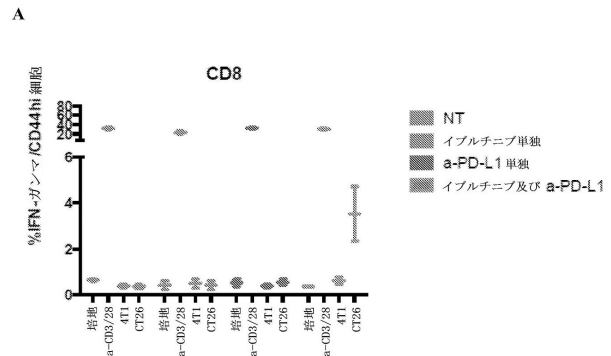
【図 38】



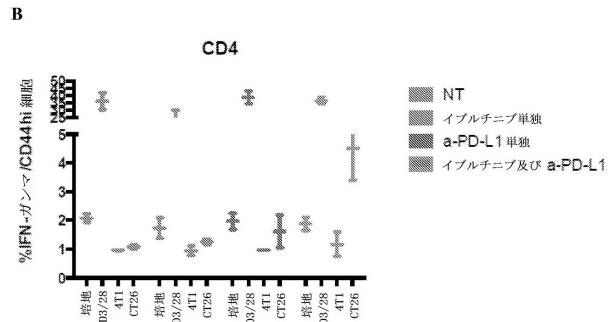
【図 39】



【図 40 A】

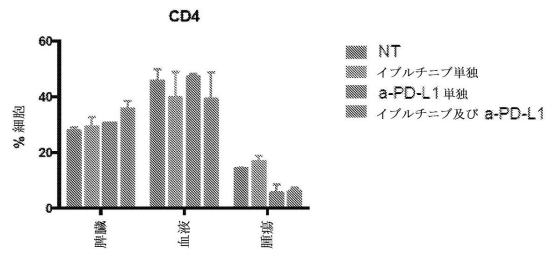


【図 40 B】



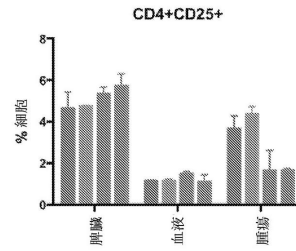
【図 4 1 A】

A



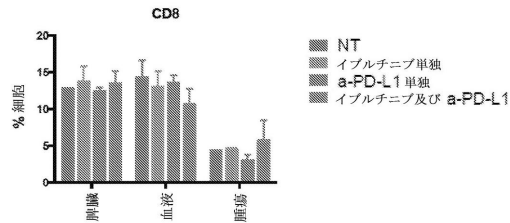
【図 4 1 C】

C



【図 4 1 B】

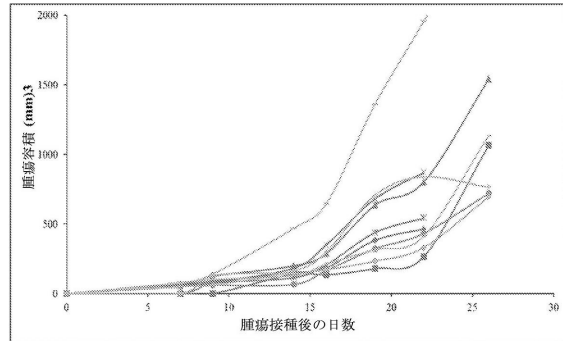
B



【図 4 2 A】

A

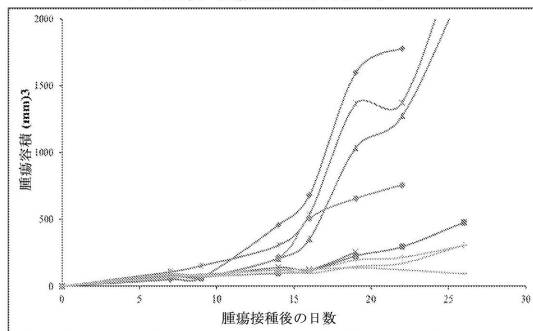
100万個の腫瘍細胞を注入したマウス



【図 4 2 B】

B

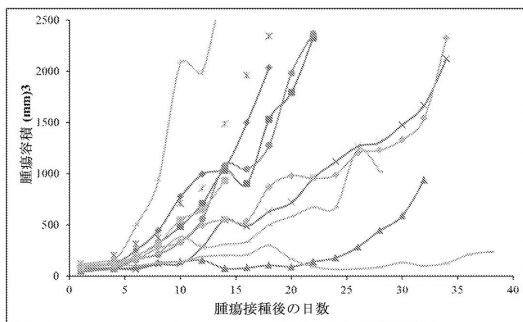
500万個の腫瘍細胞を注入したマウス



【図 4 3 A】

A

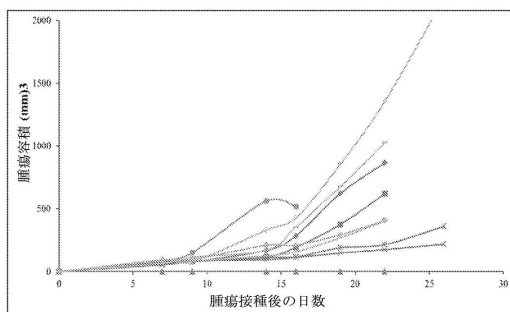
ビヒクル+IgG



【図 4 2 C】

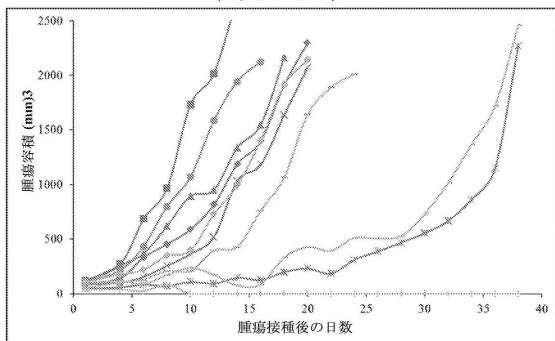
C

1000万個の腫瘍細胞を注入したマウス

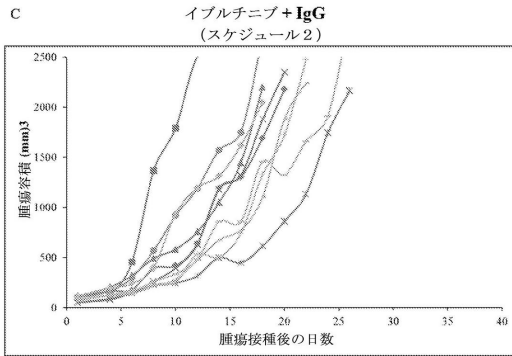


【図 4 3 B】

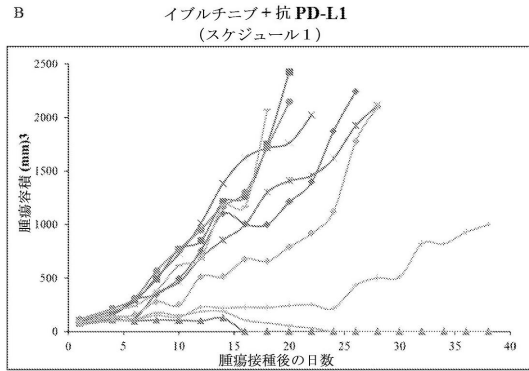
B

イブルチニブ+IgG
(スケジュール1)

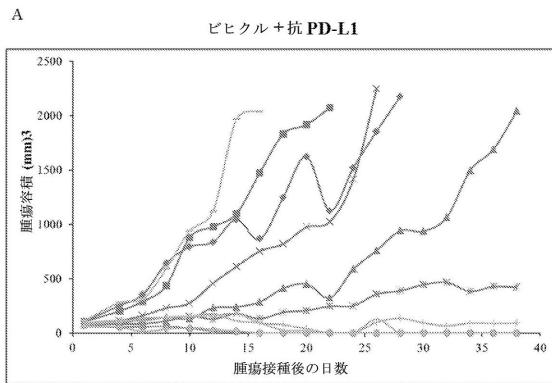
【図 4 3 C】



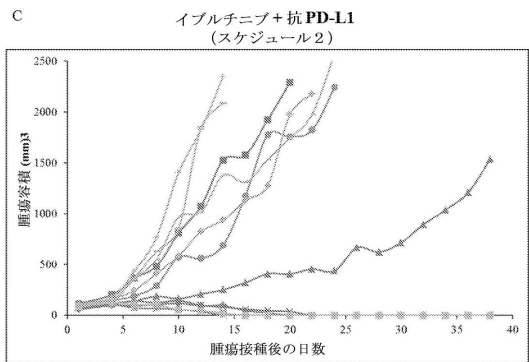
【図 4 4 B】



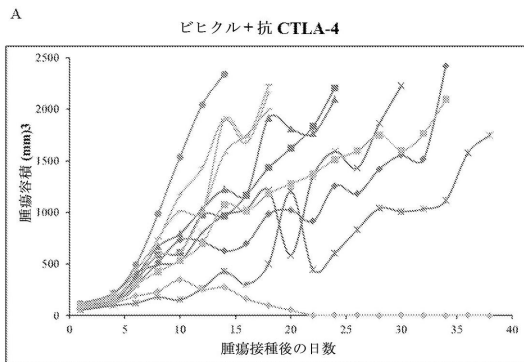
【図 4 4 A】



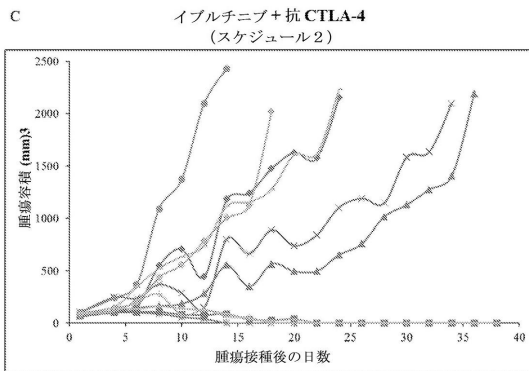
【図 4 4 C】



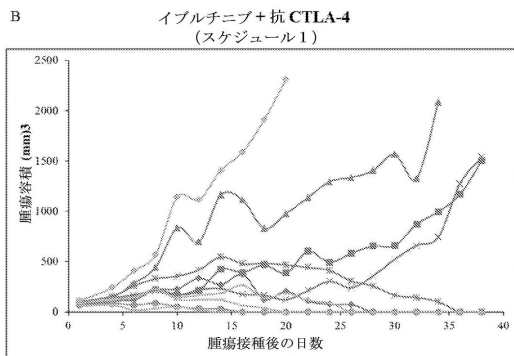
【図 4 5 A】



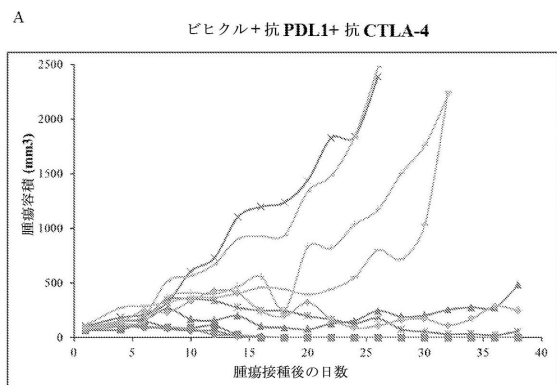
【図 4 5 C】



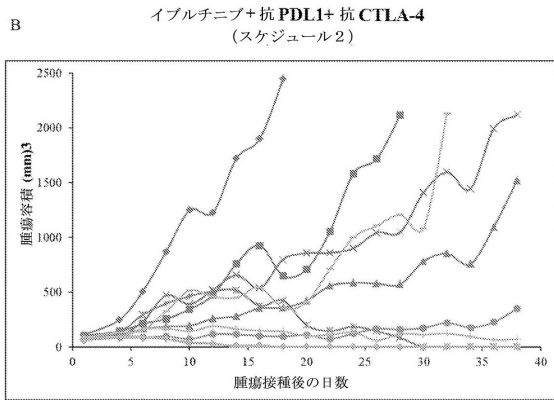
【図 4 5 B】



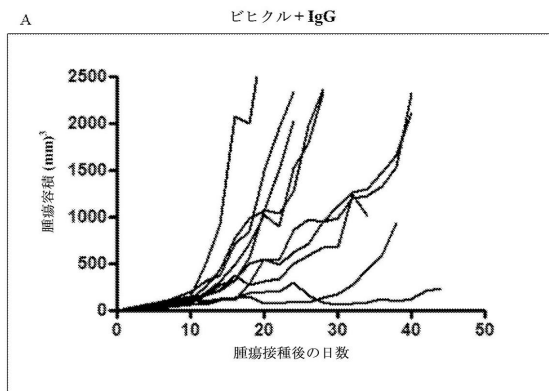
【図 4 6 A】



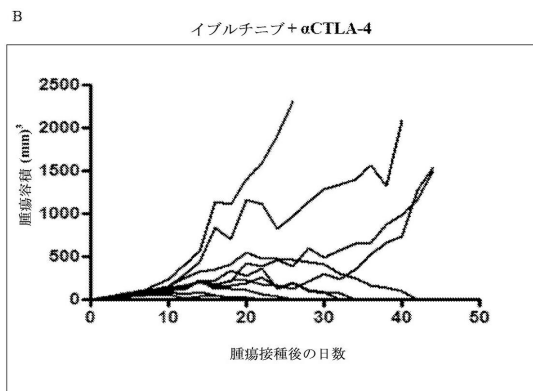
【図 4 6 B】



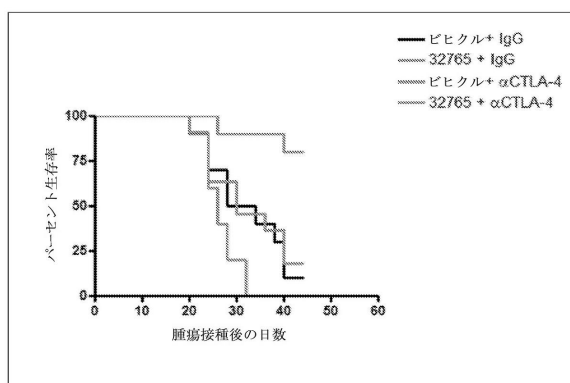
【図 4 7 A】



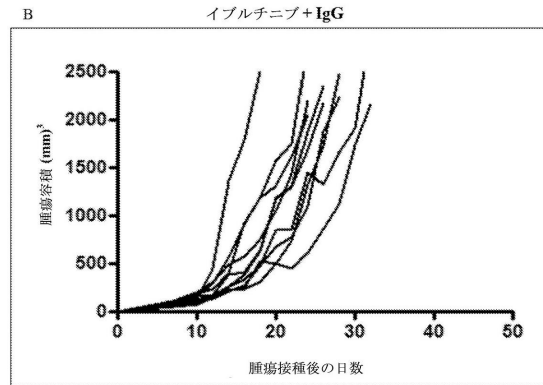
【図 4 8 B】



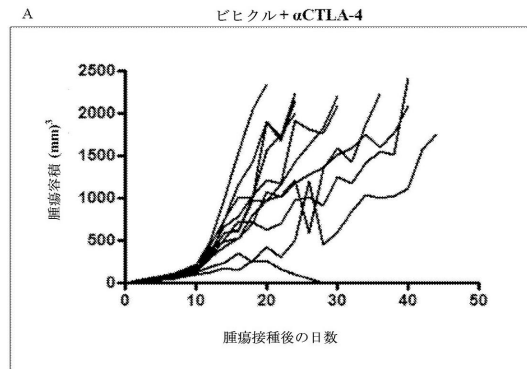
【図 4 9】



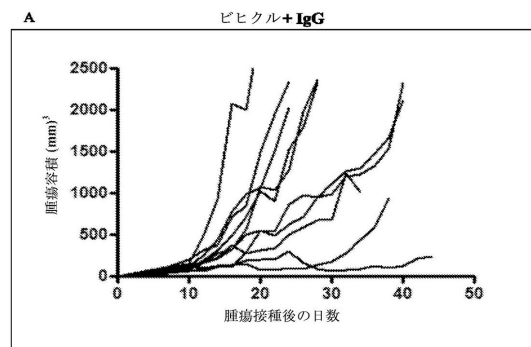
【図 4 7 B】



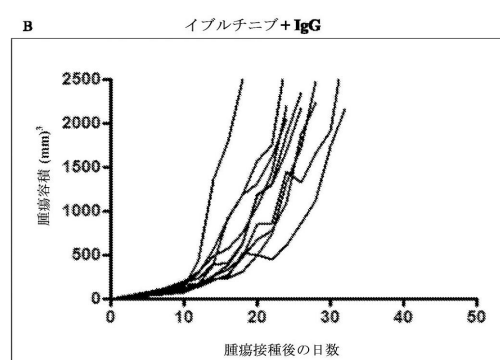
【図 4 8 A】



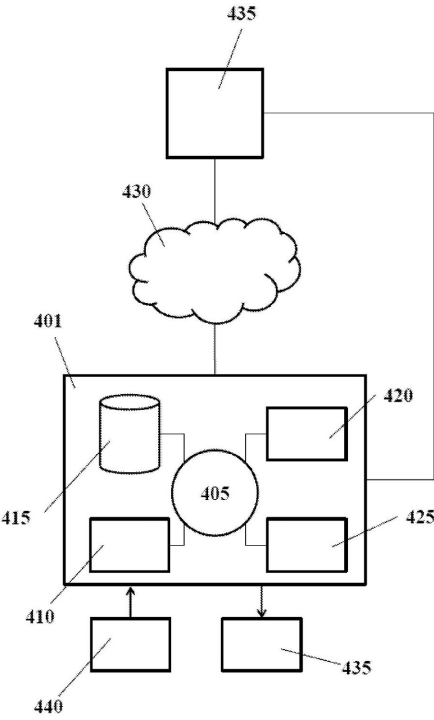
【図 5 0 A】



【図 5 0 B】



【図 5 6】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
 A 6 1 P 35/04 (2006.01) A 6 1 P 35/02
 A 6 1 P 35/04

(31)優先権主張番号 61/911,953
 (32)優先日 平成25年12月4日(2013.12.4)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/937,392
 (32)優先日 平成26年2月7日(2014.2.7)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/023,705
 (32)優先日 平成26年7月11日(2014.7.11)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/023,742
 (32)優先日 平成26年7月11日(2014.7.11)
 (33)優先権主張国 米国(US)
 (31)優先権主張番号 61/968,312
 (32)優先日 平成26年3月20日(2014.3.20)
 (33)優先権主張国 米国(US)

(72)発明者 レヴィー, ロナルド
 アメリカ合衆国 9 4 3 0 5 カリフォルニア州 スタンフォード ミアーズ・コート 9 6 6
 (72)発明者 チャン, ベティー
 アメリカ合衆国 9 5 0 1 4 カリフォルニア州 クバチーノ リンゼイ・アベニュー 1 0 3 7
 5
 (72)発明者 イング, パトリック
 アメリカ合衆国 9 4 0 8 9 カリフォルニア州 サニーベール モルッカ・テラス 5 5 8
 (72)発明者 サジフーバルフィ, イディット
 アメリカ合衆国 9 4 0 2 5 カリフォルニア州 メンロパーク フレモント・ストリート 8 1
 6 アpartment・ディー
 (72)発明者 コート, ホルブルック, イー., ケイ.
 アメリカ合衆国 9 4 1 3 3 カリフォルニア州 サンフランシスコ ジェノア・プレイス 3 8

審査官 馬場 亮人

(56)参考文献 Ibrutinib/Rituximab Combination Leads to High Response Rate Among Patients With CLL,
 2 0 1 3 年 1 0 月 1 2 日, Retrieved from the Internet: URL: <http://www.ascopost.com/News/10831> [retrieved on 2018-08-16]
 View of NCT01880567 on 2013_09_27", 2 0 1 3 年 9 月 2 7 日, Retrieved from the Internet: URL: https://clinicaltrials.gov/archive/NCT01880567/2913_09_27
 British Journal of Haematology, 2 0 1 3 年, vol.162, no.3, p.313-325
 Scandinavian Journal of Immunology, 2 0 1 3 年, vol.78, p.130-139

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
 A 6 1 K 3 1 / 5 1 9
 A 6 1 K 3 9 / 3 9 5
 A 6 1 P 3 5 / 0 0
 A 6 1 P 3 5 / 0 2

A 6 1 P 3 5 / 0 4

A 6 1 P 4 3 / 0 0

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)