

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6930991号
(P6930991)

(45) 発行日 令和3年9月1日(2021.9.1)

(24) 登録日 令和3年8月16日(2021.8.16)

(51) Int. Cl. F I
A 6 1 K 31/53 (2006.01) A 6 1 K 31/53
A 6 1 P 35/02 (2006.01) A 6 1 P 35/02

請求項の数 6 (全 76 頁)

(21) 出願番号	特願2018-544781 (P2018-544781)	(73) 特許権者	509307635
(86) (22) 出願日	平成28年12月2日 (2016.12.2)		セルジーン コーポレイション
(65) 公表番号	特表2019-513694 (P2019-513694A)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(43) 公表日	令和1年5月30日 (2019.5.30)		901, サミット, モリス アベニュー
(86) 国際出願番号	PCT/US2016/064615		86
(87) 国際公開番号	W02017/146794	(73) 特許権者	511223394
(87) 国際公開日	平成29年8月31日 (2017.8.31)		アジオス ファーマシューティカルズ,
審査請求日	令和1年11月26日 (2019.11.26)		インコーポレイテッド
(31) 優先権主張番号	62/300,673		アメリカ合衆国 マサチューセッツ 02
(32) 優先日	平成28年2月26日 (2016.2.26)		139, ケンブリッジ, シドニー ス
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)	(74) 代理人	100097456
			弁理士 石川 徹

最終頁に続く

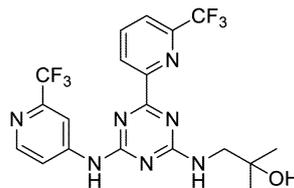
(54) 【発明の名称】 血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍の治療のためのIDH2阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

対象において再発性または難治性の急性骨髄性白血病を治療するための医薬組成物であって、以下の式を有する2-メチル-1-[(4-[(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、

【化1】



10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、同位体置換体、もしくは多形(化合物1)を含み、該再発性または難治性の急性骨髄性白血病が、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項2】

前記IDH2の変異対立遺伝子が、IDH2 R140QまたはR172Kである、請求項1に記載の医薬組成物。

20

【請求項3】

化合物1が、約20～2000mg/日の用量で投与されるように含まれる、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項4】

化合物1が、約50～500mg/日の用量で投与されるように含まれる、請求項1または2に記載の医薬組成物。

【請求項5】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールを含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

10

【請求項6】

2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オールのメシル酸塩を含む、請求項1～4のいずれか1項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

20

本出願は、2016年2月26日出願の米国仮出願第62/300,673号の優先権の利益を主張し、この開示の全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

特定の実施形態において、IDH1またはIDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍を含む悪性腫瘍を治療する方法が本明細書に提供される。一実施形態において、悪性腫瘍を治療する方法は、IDH1阻害剤またはIDH2阻害剤を、FLT3経路を標的とする1つ以上の化合物と組み合わせて投与することを含み、悪性腫瘍はそれぞれ、IDH1またはIDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。

【0003】

30

一態様において、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、血液学的悪性腫瘍及び固形腫瘍を含む悪性腫瘍を治療する方法における使用のためのIDH2阻害剤が本明細書に提供される。一実施形態において、IDH2阻害剤は、悪性腫瘍を治療する方法における使用のための、FLT3経路を標的とする1つ以上の化合物と組み合わせて提供されてもよく、悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。

【背景技術】

【0004】

イソクエン酸脱水素酵素(IDH)は、イソクエン酸の2-オキソグルタル酸(すなわち、 α -ケトグルタル酸)への酸化脱炭酸を触媒する。これらの酵素は、2つの異なるサブクラスに属し、一方はNAD(+), 他方はNADP(+)を電子受容体として利用する。5つのイソクエン酸脱水素酵素が報告されており、3つはNAD(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素で、ミトコンドリアマトリックスに局在しており、2つはNADP(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素で、一方はミトコンドリア、他方は主に細胞基質に存在している。各NADP(+)依存性アイソザイムは、ホモ二量体である。

40

【0005】

IDH1(イソクエン酸脱水素酵素1(NADP+)、細胞基質)はまた、IDH、IDP、IDCD、IDPC、またはPICDとしても知られている。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、細胞質及びペルオキシソームに見出されるNADP(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素である。それは、PTS-1ペルオキシソーム標的シグナル

50

配列を含有する。ペルオキシソームにおけるこの酵素の存在は、2,4-ジエノイル-CoAの3-エノイル-CoAへの変換などのペルオキシソーム内還元のためのNADPHの再生における、及び2-オキソグルタル酸を消費するペルオキシソーム反応(すなわち、フィタン酸のアルファ-ヒドロキシル化)における役割を示唆する。細胞質酵素は、細胞質NADPH産生において重要な役割を果たす。

【0006】

ヒトIDH1遺伝子は、414個のアミノ酸のタンパク質をコードする。ヒトIDH1のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列はそれぞれ、GenBank登録番号NM_005896.2及びNP_005887.2として見出すことができる。IDH1のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列はまた、例えば、Nekrutenko et al., Mol. Biol. Evol. 15:1674-1684(1998)、Geisbrecht et al., J. Biol. Chem. 274:30527-30533(1999)、Wiemann et al., Genome Res. 11:422-435(2001)、The MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)、Lubecら(UniProtKBに寄託(DEC-2008))、Kullmannら(EMBL/GenBank/DDBJデータベースに寄託(JUN-1996))、及びSjoebloom et al., Science 314:268-274(2006)にも記載されている。

10

【0007】

IDH2(イソクエン酸脱水素酵素2(NADP+)、ミトコンドリア)はまた、IDH、IDP、IDHM、IDPM、ICD-M、またはmNADP-IDHとしても知られている。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、ミトコンドリアに見出されるNADP(+)依存性イソクエン酸脱水素酵素である。それは、中間代謝及びエネルギー産生において役割を果たす。このタンパク質は、ピルビン酸脱水素酵素複合体と密接に関係するか、またはそれと相互作用することができる。ヒトIDH2遺伝子は、452個のアミノ酸のタンパク質をコードする。IDH2のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列はそれぞれ、GenBank登録番号NM_002168.2及びNP_002159.2として見出すことができる。ヒトIDH2のヌクレオチド配列及びアミノ酸配列はまた、例えば、Huhら(EMBL/GenBank/DDBJデータベースに寄託(NOV-1992))及びThe MGC Project Team, Genome Res. 14:2121-2127(2004)にも記載されている。

20

30

【0008】

非変異体、例えば、野生型IDH1及びIDH2は、イソクエン酸の α -ケトグルタル酸(α -KG)への酸化脱炭酸を触媒することにより、例えば、正反応で、 NAD^+ (NADP^+)を NADH (NADPH)に還元する。

イソクエン酸 + NAD^+ (NADP^+) \rightarrow α -KG + CO_2 + NADH (NADPH) + H^+ 。

【0009】

特定のがん細胞に存在するIDH1及びIDH2の変異が、 α -ケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸(2HG)へのNADPH依存性還元を触媒する、酵素の新たな能力をもたらしことが発見されている。2HGは、野生型IDH1またはIDH2によっては形成されない。2HGの産生は、がんの形成及び進行に寄与すると考えられている(Dang, L. et al., Nature 462:739-44, 2009)。

40

【0010】

IDH1またはIDH2変異酵素の選択的阻害剤の開発は、IDH1またはIDH2の変異対立遺伝子を担持するがん患者に対する、治療的利益の可能性を提供している。IDH1またはIDH2の変異対立遺伝子を担持するがん患者を治療するための、改善された治療法に対する必要性が存在する。

【発明の概要】

50

【 0 0 1 1 】

一実施形態において、対象に、治療有効量の変異 I D H 2 阻害剤を投与することによって、血液学的悪性腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、急性骨髄性白血病 (A M L) である。一実施形態において、A M L は、再発性または難治性である。血液学的悪性腫瘍を治療する方法における使用のための変異 I D H 2 阻害剤もまた、本明細書に提供され、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。

【 0 0 1 2 】

一実施形態において、対象に、治療有効量の変異 I D H 2 阻害剤を、F L T 3 経路を標的とする治療有効量の 1 つ以上の化合物と組み合わせて投与することによって、血液学的悪性腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D 及び / または F L T 3 - K D M) の存在を特徴とする。一実施形態において、F L T 3 の変異対立遺伝子は、F L T 3 - I T D である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、A M L である。血液学的悪性腫瘍を治療する方法における使用のための、F L T 3 経路を標的とする治療有効量の 1 つ以上の化合物との組み合わせでの I D H 2 阻害剤もまた、本明細書に提供され、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。

【 0 0 1 3 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄異形成症候群 (M D S)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T 細胞リンパ腫もしくは B 細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (A I T L)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの血液学的悪性腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、本方法は、対象に、治療有効量の 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、もしくは多形 (化合物 1) を投与することを含む。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、A M L である。一実施形態において、A M L は、再発性または難治性である。

【 0 0 1 4 】

I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄異形成症候群 (M D S)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T 細胞リンパ腫もしくは B 細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫 (A I T L)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの血液学的悪性腫瘍を治療する方法における使用のための化合物 1 もまた、本明細書に提供される。一実施形態において、進行血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、A M L である。一実施形態において、進行血液学的悪性腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、再発性または難治性 A M L である。

【 0 0 1 5 】

一態様において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L) を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。一態様において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする再発性または難治性急性骨髄性白血病 (A M L) を治療

10

20

30

40

50

する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 1 6 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、骨髄異形成症候群 (M D S) を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 1 7 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L) を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 1 8 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、骨髄性肉腫を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 1 9 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする多発性骨髄腫を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 2 0 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、リンパ腫 (例えば、T細胞リンパ腫またはB細胞リンパ腫) を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 2 1 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (A I T L) を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 2 2 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍を治療する方法における使用のための化合物 1 が提供される。

【 0 0 2 3 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D) の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄異形成症候群 (M D S)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (A I T L)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの血液学的悪性腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、本方法は、対象に、治療有効量の化合物 1 を、F L T 3 経路を標的とする治療有効量の 1 つ以上の化合物と組み合わせて投与することを含む。一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L)、骨髄異形成症候群 (M D S)、慢性骨髄単球性白血病 (C M M L)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫 (例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫 (A I T L)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの血液学的悪性腫瘍を治療する方法における使用のための、F L T 3 経路を標的とする 1 つ以上の化合物との組み合わせでの化合物 1 が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病 (A M L) を治療する方法における使用のための、F L T 3 経路を標的とする 1 つ以上の化合物との組み合わせでの化合物 1 が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の

10

20

30

40

50

変異対立遺伝子の存在を特徴とする、慢性骨髄単球性白血病（CMM L）を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。特定の実施形態において、I D H 2の変異対立遺伝子及びF L T 3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、骨髄性肉腫を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2の変異対立遺伝子及びF L T 3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、多発性骨髄腫を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2の変異対立遺伝子及びF L T 3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫またはB細胞リンパ腫）を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2の変異対立遺伝子及びF L T 3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（A I T L）を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。一実施形態において、I D H 2の変異対立遺伝子及びF L T 3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍を治療する方法における使用のためのF L T 3経路を標的とする1つ以上の化合物との組み合わせでの化合物1が本明細書に提供される。

10

【0024】

一実施形態において、化合物1は、対象に、キザルチニブ（A C 2 2 0）、スニチニブ（S U 1 1 2 4 8）、ソラフェニブ（B A Y 4 3 - 9 0 0 6）、ミドスタウリン（P K C 4 1 2）、レスタウルチニブ（C E P - 7 0 1）、クレノラニブ（C P - 8 6 8 5 9 6）、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ（A P 2 4 5 3 4）、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及びD C C - 2 0 3 6から選択される治療有効量のF L T 3阻害剤と組み合わせて投与される。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、A M Lである。一実施形態において、進行血液学的悪性腫瘍は、I D H 2の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、再発性または難治性A M Lである。

20

30

【0025】

一実施形態において、化合物1は、対象に、キザルチニブ（A C 2 2 0）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、スニチニブ（S U 1 1 2 4 8）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、ソラフェニブ（B A Y 4 3 - 9 0 0 6）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、ミドスタウリン（P K C 4 1 2）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、レスタウルチニブ（C E P - 7 0 1）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、クレノラニブ（C P - 8 6 8 5 9 6）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、P L X 3 3 9 7と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、P L X 3 3 9 7と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、E 6 2 0 1と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、A K N - 0 2 8と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、ポナチニブ（A P 2 4 5 3 4）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、A S P 2 2 1 5と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、K W - 2 4 4 9と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、ファミチニブと組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物1は、対象に、D C C - 2 0 3 6と組み合わせて投与される。

40

【0026】

一実施形態において、対象に、治療有効量の変異I D H 2阻害剤を投与することによ

50

て、固形腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、固形腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。一実施形態において、固形腫瘍は、進行固形腫瘍である。

【 0 0 2 7 】

一実施形態において、固形腫瘍を治療する方法における使用のための変異 I D H 2 阻害剤が本明細書に提供され、固形腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子（例えば、F L T 3 - I T D）の不在を特徴とする。

【 0 0 2 8 】

一実施形態において、対象に、治療有効量の変異 I D H 2 阻害剤を、F L T 3 経路を標的とする治療有効量の 1 つ以上の化合物と組み合わせて投与することによって、固形腫瘍を治療する方法が本明細書に提供され、固形腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子（例えば、F L T 3 - I T D）の存在を特徴とする。一態様において、固形腫瘍を治療する方法における使用のための、F L T 3 経路を標的とする 1 つ以上の化合物との組み合わせでの変異 I D H 2 阻害剤が本明細書に提供され、固形腫瘍は、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。一実施形態において、固形腫瘍は、進行固形腫瘍である。

10

【 0 0 2 9 】

一実施形態において、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）などの固形腫瘍を治療する方法、または血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）を治療する方法が本明細書に提供され、本方法は、対象に、治療有効量の化合物 1 を投与することを含む。

20

【 0 0 3 0 】

一実施形態において、対象において、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）などの固形腫瘍を治療する方法、または血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫（A I T L）を治療する方法が本明細書に提供され、本方法は、対象に、F L T 3 経路を標的とする治療有効量の化合物 1 を、治療有効量の 1 つ以上の化合物と組み合わせて投与することを含む。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、キザルチニブ（A C 2 2 0）、スニチニブ（S U 1 1 2 4 8）、ソラフェニブ（B A Y 4 3 - 9 0 0 6）、ミドスタウリン（P K C 4 1 2）、レスタウルチニブ（C E P - 7 0 1）、クレノラニブ（C P - 8 6 8 5 9 6）、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ（A P 2 4 5 3 4）、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 から選択される治療有効量の F L T 3 阻害剤と組み合わせて投与される。

30

【 0 0 3 1 】

一実施形態において、化合物 1 は、対象に、キザルチニブ（A C 2 2 0）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、スニチニブ（S U 1 1 2 4 8）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、ソラフェニブ（B A Y 4 3 - 9 0 0 6）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、ミドスタウリン（P K C 4 1 2）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、レスタウルチニブ（C E P - 7 0 1）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、クレノラニブ（C P - 8 6 8 5 9 6）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、P L X 3 3 9 7 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、P L X 3 3 9 7 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、E 6 2 0 1 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、A K N - 0 2 8 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、ポナチニブ（A P 2 4 5 3 4）と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、A S P 2 2 1 5 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、K W - 2 4 4 9 と組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 と組み合わせて投与される。

40

50

ミチニブと組み合わせて投与される。一実施形態において、化合物 1 は、対象に、DCC - 2036 と組み合わせて投与される。

【図面の簡単な説明】

【0032】

【図1】化合物 1 形態 1 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0033】

【図2】化合物 1 形態 2 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0034】

【図3】化合物 1 形態 3 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0035】

【図4】化合物 1 形態 4 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0036】

【図5】化合物 1 形態 5 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0037】

【図6】化合物 1 形態 6 の X 線粉末回折図 (XPRD) である。

【0038】

【図7】応答カテゴリーに従う、化合物 1 で治療した試料における、NRAS 変異を含む共変異を説明する。

【0039】

【図8】応答カテゴリーに従う、化合物 2 で治療した試料における、NRAS 変異を含む共変異を説明する。

【発明を実施するための形態】

【0040】

以下の説明に明記されるか、または図面に説明される構築物の詳細及び構成要素の配置は、限定的であることを意図するものではない。本発明を実施するための他の実施形態及び異なる方法が、明示的に含まれる。また、本明細書で使用される表現法及び用語法は、説明を目的としており、限定的なものとなされるべきではない。本明細書における「including (含む)」、「comprising (含む)」、または「有する」、「含有する」、「伴う」、及びこれらの変化形の使用は、その後列挙される項目及びそれらの等価物ならびに追加の項目を包含することを意味する。

【0041】

定義：

「変異 IDH2 阻害剤」または「IDH2 変異体 (複数可) の阻害剤」という用語は、IDH2 変異サブユニットに結合し、例えば、二量体、例えば、変異 IDH2 サブユニットのホモ二量体または変異体と野生型サブユニットとのヘテロ二量体の形成を阻害することによって新規活性を阻害する分子、例えば、ポリペプチド、ペプチド、もしくは小分子 (例えば、1,000 ダルトン未満の分子)、またはアプタマーを意味する。いくつかの実施形態において、新規活性阻害は、変異 IDH2 阻害剤の不在下での活性と比較して、少なくとも約 60%、70%、80%、90%、95%、または 99% である。一実施形態において、変異 IDH2 阻害剤は、化合物 1 (2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{ [2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ }-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、もしくは多形) である。

【0042】

「変異 IDH1 阻害剤」または「IDH1 変異体 (複数可) の阻害剤」という用語は、IDH1 変異サブユニットに結合し、例えば、二量体、例えば、変異 IDH1 サブユニットのホモ二量体または変異体と野生型サブユニットとのヘテロ二量体の形成を阻害することによって新規活性を阻害する分子、例えば、ポリペプチド、ペプチド、もしくは小分子 (例えば、1,000 ダルトン未満の分子)、またはアプタマーを意味する。いくつかの

10

20

30

40

50

実施形態において、新規活性阻害は、変異 I D H 1 阻害剤の不在下での活性と比較して、少なくとも約 60%、70%、80%、90%、95%、または 99% である。一実施形態において、変異 I D H 1 阻害剤は、化合物 2 ((S) - N - ((S) - 1 - (2 - クロロフェニル) - 2 - ((3 , 3 - ジフルオロシクロプロチル) アミノ) - 2 - オキソエチル) - 1 - (4 - シアノピリジン - 2 - イル) - N - (5 - フルオロピリジン - 3 - イル) - 5 - オキソピロリジン - 2 - カルボキサミド、その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、または多形) である。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用される場合、「野生型」という用語は、それが本来生じるような、典型的または最も一般的な形態の特徴 (例えば、遺伝子配列もしくは存在、またはタンパク質配列、存在、レベル、もしくは活性)、及び全ての他のものがそれに対して比較される基準を指す。当業者によって理解されるように、本明細書で使用される場合、野生型とは、それらが最も一般的に本来生じるような、典型的な遺伝子配列 (複数可) または遺伝子発現レベルを指す。

10

【 0 0 4 4 】

本明細書で使用される場合、「同時発生変異」とは、I D H 1 または I D H 2 変異に加えて、本明細書のがん対象に存在する 1 つ以上の遺伝子変異を指す。

【 0 0 4 5 】

「F L T 3 経路阻害剤」または「F L T 3 標的化合物」または「F L T 3 阻害剤」という用語は、F L T 3 に特異的に結合し、それを阻害する化合物を指し、それは、F L T 3 媒介シグナル伝達経路の活性化に干渉し、F L T 3 を過剰発現するがん細胞において細胞増殖を低減する。特定の実施形態において、F L T 3 阻害剤は、野生型 F L T 3 に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。特定の実施形態において、F L T 3 阻害剤は、F L T 3 の変異対立遺伝子、例えば、F L T 3 - I T D (F L T 3 遺伝子の J M ドメインコード配列内の内部タンデム複製変異) 及び/または F L T 3 - K D M (D 8 3 5 残基でのミスセンス点変異、ならびに F L T 3 の T K ドメイン内の D 8 3 5 を取り囲むコドンにおける点変異、欠失、及び挿入) に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。一実施形態において、F L T 3 の変異対立遺伝子は、F L T 3 - I T D である。本明細書における使用のための例示的な F L T 3 阻害剤としては、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 0 4 6 】

「上昇したレベルの 2 H G」という用語は、変異 I D H 1 対立遺伝子を担持しない対象において存在するよりも、変異 I D H 1 対立遺伝子を担持する対象において 10%、20%、30%、50%、75%、100%、200%、500%、またはそれより多い 2 H G が存在することを意味する。「上昇したレベルの 2 H G」という用語は、細胞内、腫瘍内、腫瘍を含む器官内、または体液内の 2 H G の量を指し得る。

40

【 0 0 4 7 】

「体液」という用語は、胎児を包み込む羊水、房水、血液 (例えば、血漿)、血清、脳脊髄液、耳垢、キームス、カウパー腺液、腔液、間質液、リンパ液、母乳、粘液 (例えば、鼻漏もしくは痰)、胸水、膿、唾液、皮脂、精液、血清、汗、涙、尿、腔分泌物、または嘔吐物のうちの 1 つ以上を含む。

【 0 0 4 8 】

「阻害する」または「予防する」という用語は、完全な及び部分的な阻害及び予防の両方を含む。阻害剤は、意図される標的を完全にまたは部分的に阻害することができる。

【 0 0 4 9 】

「対象」という用語は、ヒト及び非ヒト動物を含むことが意図される。例示的なヒト対

50

象としては、障害、例えば、本明細書に記載される障害を有するヒト患者（患者と称する）、または正常な対象が含まれる。本発明の一態様の「非ヒト動物」という用語としては、全ての脊椎動物、例えば、非哺乳動物（ニワトリ、両生類、爬虫類など）ならびに哺乳動物（非ヒト霊長類、家畜動物及び/または農業的に有用な動物、例えば、ヒツジ、イヌ、ネコ、ウシ、ブタなど）を含む。

【0050】

「治療する」という用語は、IDH1の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、疾患/障害（例えば、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPN）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、B-急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）、もしくはリンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫）などの進行血液学的悪性腫瘍を含む血液学的悪性腫瘍、または神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（肝内胆管癌（IHCC）を含む）、前立腺癌、結腸癌、もしくは非小細胞肺癌（NSCLC）を含む固形腫瘍、あるいはIDH2の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、もしくは芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍、または神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、もしくは胆管癌（例えば、神経膠腫）、もしくは血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）などの固形腫瘍）の発症または進行を減少、抑制、減弱、低下、抑止、または安定化するか、その疾患/障害の重症度を低下させるか、あるいはその疾患/障害に関連する症状を改善することを意味する。一実施形態において、進行血液学的悪性腫瘍は、再発性または難治性である。一実施形態において、固形腫瘍は、再発性または難治性である。

10

20

【0051】

障害を治療するのに有効な化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、もしくは多形を含む）の量、または「治療有効量」もしくは「治療有効用量」とは、対象への単回用量または複数回用量投与時に、細胞を治療する上で、またはそのような治療の不在下で予想されるものを超えて、障害を有する対象を治癒、軽減、緩和、または改善させる上で有効である化合物（その薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、もしくは多形を含む）の量を指す。

30

【0052】

本明細書で追加のがん治療剤に関して使用される場合、「同時投与」という用語は、本明細書に提供される化合物とともに、単回剤形（ある化合物及び上述の第2の治療剤を含む組成物など）の部分として、または別個の複数回剤形として、追加のがん治療剤が投与されてもよいことを意味する。あるいは、追加のがん治療剤は、本明細書に提供される化合物の投与前に、それと継続的に、またはその後投与されてもよい。そのような併用療法治療において、本明細書に提供される化合物及び第2の治療剤（複数可）の両方は、従来の方法によって投与される。本明細書に提供される化合物及び第2の治療剤の両方を含む組成物の対象への投与は、治療の経過中の別の時点での、その同一の治療剤、任意の他の第2の治療剤、または任意の本明細書に提供される化合物の該対象への別個の投与を排除しない。本明細書で追加のがん治療に関して使用される場合、「同時投与」という用語は、本明細書に提供される化合物の投与前に、それと継続的に、それと同時に、またはその後追加のがん治療が生じてもよいことを意味する。

40

【0053】

本明細書で使用される場合、「他の立体異性体を実質的に含まない」という用語は、1つ以上の選択された立体中心で、選択された立体化学を有する化合物が、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%濃縮された調製物を意味する。

【0054】

「濃縮された」という用語は、少なくとも指定されたパーセンテージの調製物が、1つ

50

以上の選択された立体中心で、選択された立体化学を有する化合物であることを意味する。

【0055】

「結晶性」という用語は、高度に規則的な化学構造を有する固体を指す。特に、結晶性化合物1は、化合物1の1つ以上の単結晶形態として産生され得、結晶性化合物2は、化合物2の1つ以上の単結晶形態として産生され得る。本出願の目的では、「結晶形態」、「単結晶形態」、及び「多形」という用語は、同義であり、これらの用語は、異なる特性（例えば、異なるXRPDパターン及び/または異なるDSC走査結果）を有する結晶を区別する。「多形」という用語は、典型的にはある材料の異なる溶媒和物であり、故にこれらの性質が互いに異なる擬似多形を含む。故に、化合物1の異なる各多形及び擬似多形は、本明細書において異なる単結晶形であると見なされ、化合物2の異なる各多形及び擬似多形は、本明細書において異なる単結晶形態であると見なされる。

10

【0056】

「実質的に結晶性」という用語は、少なくとも特定の重量パーセントが結晶性であり得る形態を指す。特定の重量パーセンテージは、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、または100%~100%の任意のパーセンテージである。いくつかの実施形態において、実質的に結晶性の化合物1とは、少なくとも70%結晶性である化合物1を指す。他の実施形態において、実質的に結晶性の化合物1とは、少なくとも90%結晶性である化合物1を指す。いくつかの実施形態において、実質的に結晶性の化合物2とは、少なくとも70%結晶性である化合物2を指す。他の実施形態において、実質的に結晶性の化合物2とは、少なくとも90%結晶性である化合物2を指す。

20

【0057】

「単離された」という用語は、化合物の特定の結晶形態が少なくとも特定の重量パーセントであり得る形態を指す。特定の重量パーセンテージは、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、または90%~100%の任意のパーセンテージである。

【0058】

「溶媒和物または溶媒和された」という用語は、本発明の化合物（その結晶形態を含む）と1つ以上の溶媒分子との物理的会合を意味する。この物理的会合は、水素結合を含む。特定の例において、例えば、1つ以上の溶媒分子が結晶性固体の結晶格子に組み込まれている場合、溶媒和物は単離することができる。「溶媒和物または溶媒和された」は、液相の溶媒和物と単離可能な溶媒和物との両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、例えば、水和物、エタノレート、またはメタノレートが挙げられる。

30

【0059】

「水和物」という用語は、溶媒分子が定義された化学量論量で存在するH₂Oである溶媒和物であり、例えば、半水和物、一水和物、二水和物、または三水和物を含み得る。

【0060】

「混合物」という用語は、その組み合わせの相状態（例えば、液体または液体/結晶性）に関わらず、混合物の組み合わせられた要素を指すために使用される。

40

【0061】

「接種」という用語は、再結晶化または結晶化を開始するための結晶性材料の添加を指すために使用される。

【0062】

「貧溶媒」という用語は、化合物（その結晶形態を含む）が難溶性である溶媒を指すために使用される。

【0063】

「薬学的に許容される担体またはアジュバント」という用語は、本発明の一態様の化合物とともに対象に投与することができ、かつ治療量の化合物を送達するのに十分な用量で

50

投与されたとき、その薬理活性を損なわず、非毒性である、担体またはアジュバントを指す。

【0064】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩」という用語は、その用語が指す化合物の非毒性酸または塩基添加塩を指す。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acceptable Salts." J. Pharm. Sci. Vol. 66, pp. 1-19に論じられる。

【0065】

「約」という用語は、およそ、その範囲内、大まかに、またはその前後を意味する。「約」という用語が数値範囲と組み合わせて使用される場合、それは、その範囲を、明記された数値の上下にその境界を拡張することにより修飾する。一般に、「約」という用語は、本明細書において、述べられた値の10%の変動による上下の数値を修飾するために使用される。

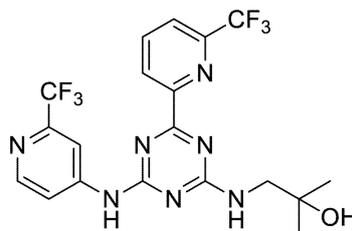
【0066】

化合物

A. 化合物1

一実施形態において、化合物1は、以下の式を有する2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形である。

【化1】



【0067】

化合物1はまた、1つ以上の同位体置換も含んでもよい(「同位体置換体」)。例えば、Hは、¹H、²H(Dまたは重水素)、及び³H(Tまたはトリチウム)を含む任意の同位体形態であってもよく、Cは、¹²C、¹³C、及び¹⁴Cを含む任意の同位体形態であってもよく、Oは、¹⁶O及び¹⁸Oを含む任意の同位体形態であってもよい、などである。例えば、化合物1は、特定の同位体形態のH、C、及び/またはOが、少なくとも約60%、65%、70%、75%、80%、85%、90%、95%、96%、97%、98%、または99%濃縮される。

【0068】

特定の実施形態において、化合物1はまた、複数の互変異性体形態で表されてもよく、そのような例において、単一の互変異性体形態のみが表されるとしても(例えば、ケト-エノール互変異性体)、本発明の一態様は、本明細書に記載される化合物1の全ての互変異性体形態を明示的に含む。化合物1の全てのそのような異性体形態が、本明細書に明示的に含まれる。化合物1の合成は、2013年7月25日公開の米国公開出願第US-2013-0190287-A1号に記載され、この全体が参照により組み込まれる。

【0069】

化合物1の対応する塩、例えば、薬学的に許容される塩を、調製、精製、及び/または処理することが好都合であるか、または望ましくあり得る。薬学的に許容される塩の例は、Berge et al., 1977, "Pharmaceutically Acc

10

20

30

40

50

e p t a b l e S a l t s . " J . P h a r m . S c i . V o l . 6 6 , p p . 1 - 1 9 に論じられる。

【 0 0 7 0 】

例えば、化合物 1 がアニオン性であるか、またはアニオン性であり得る官能基を有する場合（例えば、 $-NH-$ は、 $-N-$ であり得る）、好適なカチオンとともに塩が形成され得る。好適な無機カチオンの例としては、アルカリ金属イオン（ Na^+ 及び K^+ など）、アルカリ土類カチオン（ Ca^{2+} 及び Mg^{2+} など）、ならびに他のカチオン（ Al^{3+} など）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの好適な置換アンモニウムイオンの例は、エチルアミン、ジエチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、ブチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジン、ベンジルアミン、フェニルベンジルアミン、コリン、メグルミン、及びトロメタミン、ならびにアミノ酸（リジン及びアルギニンなど）に由来するものである。一般的な四級アンモニウムイオンの一例は、 $N(CH_3)_4^+$ である。

10

【 0 0 7 1 】

化合物 1 がカチオン性であるか、またはカチオン性であり得る官能基を有する場合（例えば、 $-NHR$ は、 $-NH_2R^+$ であり得る）、好適なアニオンとともに塩が形成され得る。好適な無機アニオンの例としては、以下の無機酸：塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、亜硫酸、硝酸、亜硝酸、リン酸、及び亜リン酸に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。

【 0 0 7 2 】

好適な有機アニオンの例としては、以下の有機酸：2 - アセトキシ安息香酸、酢酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、安息香酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、エドト酸、エタンジスルホン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフタレンカルボン酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ムチン酸、オレイン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモン酸、パントテン酸、フェニル酢酸、フェニルスルホン酸、プロピオン酸、ピルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、トルエンスルホン酸、及び吉草酸に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態において、化合物 1 は、2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オールのメシル酸塩を含む。好適なポリマー有機アニオンの例としては、以下のポリマー酸：タンニン酸、カルボキシメチルセルロースに由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【 0 0 7 3 】

したがって、本明細書に提供される方法及び薬学的組成物における使用のための化合物 1 は、化合物 1 自体、及びその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、または多形を含む。化合物 1 の代謝物は、特許出願公開第 WO 2 0 1 5 / 0 0 6 5 9 2 号に開示され、この全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に提供される化合物 1 は、適切な官能基を付加して、選択された生物学的特性（例えば、特定の組織を標的とすること）を増強することによって、修飾され、プロドラッグへと変換されてもよい。そのような修飾（すなわち、プロドラッグ）は、当該技術分野において既知であり、所与の生物学的区画（例えば、血液、リンパ系、中枢神経系）への生物学的浸透を増加させるもの、経口利用能を増加させるもの、溶解性を増加させて注射による投与を可能にするもの、代謝を改変するもの、及び排泄率を改変するものを含む。プロドラッグの例としては、対象への投与時に活性化化合物を提供することができる、エステル（例えば、リン酸、アミノ酸（例えば、パリン）エステル）、カルバミン酸、及び他の薬学的に許容される誘導体が挙げられる。

40

【 0 0 7 4 】

化合物 1 は、様々な固体形態で存在し得ることが見出されている。一実施形態において

50

、結晶形態をそのまま含む固体形態が本明細書に提供される。別の実施形態において、溶媒和形態及び非結晶形態を含む固体形態が本明細書に提供される。本開示は、化合物1の特定の固体形態を提供する。特定の実施形態において、本開示は、本明細書に記載される形態の化合物1を含む組成物を提供する。提供される組成物のいくつかの実施形態において、化合物1は、1つ以上の固体形態の混合物として存在し、提供される組成物のいくつかの実施形態において、化合物1は、単一形態で存在する。

【0075】

一実施形態において、化合物1は、単結晶形態、または本明細書に記載される単結晶形態のいずれか1つである。化合物1の結晶形態の合成は、2015年2月5日公開の国際出願公開第WO2015/017821号、及び2015年2月4日出願の米国特許仮出願第61/112,127号に記載され、これらの全体が参照により本明細書に組み込まれる。少なくとも1つの薬学的に許容される担体または希釈剤、及び化合物1を含む薬学的組成物もまた提供され、化合物1は、単結晶形態であるか、または本明細書に記載される結晶形態のいずれか1つである。薬学的組成物を調製するための化合物1の使用もまた提供され、化合物1は、単結晶形態であるか、または本明細書に記載される単結晶形態のいずれか1つである。

10

【0076】

化合物1の結晶形態を記載するための、各種の特徴付け情報が本明細書に提供される。しかしながら、そのような特定の形態が所与の組成物中に存在することを当業者が決定するためには、全てのそのような情報が必要とされるわけではなく、当業者が特定の形態の存在を確立するのに十分であると認識するであろう特徴付け情報のいずれかの部分を使用して、特定の形態の判定を達成することができ、例えば、単一の特徴的なピークでさえ、そのような特定の形態が存在することを当業者が理解するのに十分であり得ることを理解されたい。

20

【0077】

一実施形態において、化合物1の少なくとも特定の重量パーセンテージは、結晶性である。特定の重量パーセンテージは、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、

【0078】

80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、または10%~100%の任意のパーセンテージであり得る。化合物1の少なくとも特定の重量パーセンテージが結晶性である場合、化合物1の残りは、化合物1の非結晶形態である。結晶性化合物1の非限定的な例としては、化合物1の単結晶形態または異なる単結晶形態の混合物が挙げられる。いくつかの実施形態において、化合物1は、少なくとも90重量%結晶性である。いくつかの他の実施形態において、化合物1は、少なくとも95重量%結晶性である。

30

【0079】

別の実施形態において、結晶性化合物1の特定の重量パーセンテージは、特定の単結晶形態または単結晶形態の組み合わせである。特定の重量パーセンテージは、10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、75%、80%、85%、87%、88%、89%、90%、91%、92%、93%、94%、95%、96%、97%、98%、99%、99.5%、99.9%、または10%~100%の任意のパーセンテージであり得る。別の実施形態において、化合物1は、少なくとも重量90%が単結晶形態である。別の実施形態において、化合物1は、少なくとも95重量%が単結晶形態である。

40

【0080】

化合物1についての以下の説明において、本発明の実施形態は、本明細書において論じられる1つ以上の特性を特徴とする化合物1の特定の結晶形態に関して記載され得る。結晶形態を特徴付ける説明はまた、結晶性化合物1中に存在し得る異なる結晶形態の混合物を記載するためにも使用され得る。しかしながら、化合物1の特定の結晶形態はまた、特

50

定の結晶形態を参照して、または参照せずに、本明細書に記載される結晶形態の特徴のうちの1つ以上を特徴としてもよい。

【0081】

結晶形態は、以下に与えられる詳細な説明及び説明的な実施例によって更に説明される。表1～6に記載されるXRPDピークは、データを得るのに使用した機器によって、 $\pm 0.2^\circ$ 変動し得る。表1～6に記載されるXRPDピークの強度は、10%変動し得る。

(081)

形態1

一実施形態において、化合物1の単結晶形態、形態1は、図1に示されるX線粉末回折(XRPD)パターン、及びCuK α 線を使用して得られた表1に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表1に示されるように、図1から得られたピークのうちの1つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表1に示されるピークのうちの1または2または3または4または5または6または7または8または9つを特徴とし得る。

表1

【表1】

角度 2θ	強度%
6.7	42.2
8.9	61.8
9.1	41.9
13.0	46.7
16.4	33.2
18.9	100.0
21.4	27.3
23.8	49.2
28.1	47.5

(082)

別の実施形態において、形態1は、8.9、13.0、18.9、23.8、及び28.1 $^\circ$ の2 θ 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態1は、8.9、18.9、及び23.8 $^\circ$ の2 θ 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

(083)

形態2

一実施形態において、化合物1の単結晶形態、形態2は、図2に示されるX線粉末回折(XRPD)パターン、及びCuK α 線を使用して得られた表2に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表2に示されるように、図2から得られたピークのうちの1つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表2に示されるピークのうちの1または2または3または4または5または6または7または8または9つを特徴とし得る。

表2

【表 2】

角度 2 -	強度%
8. 4	65. 2
12. 7	75. 5
16. 9	57. 9
17. 1	69. 4
17. 7	48. 6
19. 2	100. 0
23. 0	69. 7
23. 3	61. 1
24. 2	87. 3

10

(0 8 4)

別の実施形態において、形態 2 は、12. 7、17. 1、19. 2、23. 0、及び 24. 2 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態 2 は、12. 7、19. 2、及び 24. 2 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

(0 8 5)

形態 3

一実施形態において、化合物 1 の単結晶形態、形態 3 は、図 3 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターン、及び CuK 線を使用して得られた表 3 に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表 3 に示されるように、図 3 から得られたピークのうちの 1 つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表 3 に示されるピークのうちの 1 または 2 または 3 または 4 または 5 または 6 または 7 または 8 または 9 つを特徴とし得る。

20

表 3

【表 3】

角度 2 -	強度%
6. 8	35. 5
10. 1	30. 7
10. 6	53. 1
13. 6	46. 0
14. 2	63. 8
17. 2	26. 4
18. 4	34. 0
19. 2	100. 0
23. 5	3. 8

30

(0 8 6)

別の実施形態において、形態 3 は、6. 8、10. 6、13. 6、14. 2、及び 19. 2 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態 3 は、10. 6、14. 2、及び 19. 2 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

40

(0 8 7)

形態 4

一実施形態において、化合物 1 の単結晶形態、形態 4 は、図 4 に示される X 線粉末回折 (XRPD) パターン、及び CuK 線を使用して得られた表 4 に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表 4 に示されるように、図 4 から得られたピークのうちの 1 つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表 4 に示されるピークのうちの 1 または 2 または 3 または 4 または 5 または 6 または 7 または 8 または 9 つを特徴とし得る。

表 4

【表 4】

角度 2 -	強度%
7. 2	53. 3
10. 1	26. 7
11. 5	20. 5
13. 6	100. 0
18. 5	72. 0
19. 3	46. 9
20. 3	39. 4
21. 9	55. 4
23. 5	77. 5

10

(0 8 8)

別の実施形態において、形態 4 は、7. 2、13. 6、18. 5、19. 3、21. 9、及び 23. 5 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態 4 は、13. 6、18. 5、及び 23. 5 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

(0 8 9)

形態 5

一実施形態において、化合物 1 の単結晶形態、形態 5 は、図 5 に示される X 線粉末回折 (X R P D) パターン、及び CuK 線を使用して得られた表 5 に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表 5 に示されるように、図 5 から得られたピークのうちの 1 つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表 5 に示されるピークのうちの 1 または 2 または 3 または 4 または 5 または 6 または 7 または 8 または 9 つを特徴とし得る。

20

表 5

【表 5】

角度 2 -	強度%
6. 4	45. 4
8. 4	84. 0
9. 8	100. 0
16. 1	26. 0
16. 9	22. 7
17. 8	43. 6
19. 7	40. 4
21. 1	20. 5
26. 1	15. 9

30

(0 9 0)

別の実施形態において、形態 5 は、6. 4、8. 4、9. 8、17. 8、及び 19. 7 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態 5 は、8. 4 及び 9. 8 ° の 2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

40

(0 9 1)

形態 6

一実施形態において、化合物 1 の単結晶形態、形態 6 は、図 15 に示される X 線粉末回折 (X R P D) パターン、及び CuK 線を使用して得られた表 6 に示されるデータを特徴とする。特定の一実施形態において、多形は、表 6 に示されるように、図 6 から得られたピークのうちの 1 つ以上を特徴とし得る。例えば、多形は、表 6 に示されるピークのうちの 1 または 2 または 3 または 4 または 5 または 6 または 7 または 8 つを特徴とし得る。

表 6

【表 6】

角度 2 -	強度%
8. 1	97. 9
11. 4	24. 9
14. 1	51. 5
15. 2	28. 4
16. 4	85. 0
17. 3	100. 0
20. 5	54. 7
24. 1	88. 7

10

(092)

別の実施形態において、形態6は、8. 1、14. 1、16. 4、17. 3、20. 5、及び24. 1°の2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。別の実施形態において、形態6は、8. 1、16. 4、17. 3、及び24. 1°の2 角度に特定されるピークを特徴とし得る。

【0082】

FLT3 標的化合物

一実施形態において、本明細書に提供される方法は、1つ以上の第2の薬剤の同時投与を含み、第2の薬剤は、FLT3 標的薬剤である。

20

【0083】

一態様において、第2の薬剤は、FLT3 に特異的に結合し、それを阻害し、これは、FLT3 媒介シグナル伝達経路の活性化に干渉し、FLT3 を過剰発現するがん細胞において細胞増殖を低減する。FLT3 を標的とする例示的な第2の薬剤は、参照により本明細書に組み込まれる、Hitoshi Kiyoy Nagoya J Med Sci. 2015 Feb; 77(1-2): 7-17及びFathi et al., Am J Blood Res 2011; 1(2): 175-189によって記載されている。

【0084】

特定の実施形態において、FLT3 阻害剤は、野生型FLT3 に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。特定の実施形態において、FLT3 阻害剤は、FLT3 の変異対立遺伝子に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。特定の実施形態において、FLT3 阻害剤は、FLT3 - ITD に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。特定の実施形態において、FLT3 阻害剤は、FLT3 - KDM に特異的に結合し、それを阻害する化合物である。

30

【0085】

特定の実施形態において、第2の薬剤は、キザルチニブ(AC220)、スニチニブ(SU11248)、ソラフェニブ(BAY43-9006)、ミドスタウリン(PKC412)、レスタウルチニブ(CEP-701)、クレノラニブ(CP-868596)、PLX3397、E6201、AKN-028、ポナチニブ(AP24534)、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及びDCC-2036から選択されるFLT3 阻害剤である。

40

【0086】

特定の実施形態において、第2の薬剤は、キザルチニブ(AC220)、スニチニブ(SU11248)、ソラフェニブ(BAY43-9006)、及びミドスタウリン(PKC412)から選択されるFLT3 阻害剤である。

【0087】

組成物及び投与経路

一実施形態において、治療有効量の変異IDH2 阻害剤を含む薬学的組成物が本明細書に提供される。一実施形態において、変異IDH1 阻害剤は、化合物1である。

50

【 0 0 8 8 】

一実施形態において、本明細書に提供される方法において利用される化合物は、対象に投与される前に、薬学的に許容される担体またはアジュバントとともに薬学的に許容される組成物へと製剤化されてもよい。別の実施形態において、そのような薬学的に許容される組成物は、本明細書に記載されるものを含む疾患及び疾患症状の調節を達成するのに有効な量で、追加の治療剤を更に含む。

【 0 0 8 9 】

本発明の一態様の薬学的組成物中で使用され得る薬学的に許容される担体、アジュバント、及びビヒクルとしては、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化薬物送達系 (SEDDS) (d- - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 サクシネートなど)、薬学的剤形において使用される界面活性剤 (Tween または他の類似したポリマー送達マトリックスなど)、血清タンパク質 (ヒト血清アルブミンなど)、緩衝剤物質 (リン酸など)、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸、水、塩、または電解質の部分グリセリド混合物 (硫酸プロタミンなど)、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレン - ポリオキシプロピレン - ブロックポリマー、ポリエチレングリコール、及び羊毛脂が挙げられるが、これらに限定されない。 - 、 - 、及び - シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、もしくは 2 - 及び 3 - ヒドロキシプロピル - - シクロデキストリンを含むヒドロキシアシルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体、または他の可溶化誘導体もまた、本明細書に記載される化合物 1 または化合物 2 の送達を増強するために有利に使用することができる。

【 0 0 9 0 】

一実施形態において、薬学的組成物は、化合物 1 及び賦形剤を含む。一実施形態において、化合物 1 及び賦形剤を含む薬学的組成物は、経口投与のためのものである。一実施形態において、賦形剤は、希釈剤、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、安定剤、流動促進剤、または滑沢剤である。

(0 8 1)

一実施形態において、希釈剤は、微結晶性セルロースである。

(0 8 2)

一実施形態において、結合剤は、ヒドロキシプロピルセルロースである。

(0 8 3)

一実施形態において、崩壊剤は、デンプングリコール酸ナトリウムである。

(0 8 4)

一実施形態において、湿潤剤は、ラウリル硫酸ナトリウムである。

(0 8 5)

一実施形態において、安定剤は、ヒプロメロースアセテートサクシネートである。

(0 8 6)

一実施形態において、流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素である。

(0 8 7)

一実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。

(0 8 8)

一実施形態において、薬学的組成物は、化合物 1 または化合物 2 及び賦形剤を含む。一実施形態において、化合物 1 または化合物 2 及び賦形剤を含む薬学的組成物は、経口投与のためのものである。

【 0 0 9 1 】

化合物 1 または化合物 2 の経口送達形式としては、錠剤、カプセル、カプレット、溶液、懸濁液、及びシロップが挙げられるが、これらに限定されず、カプセル封入されてもされなくてもよい複数の顆粒剤、ビーズ、粉末、またはペレットもまた含む。そのような形

10

20

30

40

50

式はまた、本明細書において化合物 1 または化合物 2 を含有する「薬物コア」と称され得る。

【0092】

本明細書の特定の実施形態は、錠剤またはカプセルである固体経口剤形を提供する。特定の実施形態において、製剤は、化合物 1 または化合物 2 を含む錠剤である。特定の実施形態において、製剤は、化合物 1 または化合物 2 を含むカプセルである。特定の実施形態において、本明細書に提供される錠剤またはカプセルは、1 つ以上の賦形剤（例えば、流動促進剤、希釈剤、滑沢剤、着色剤、崩壊剤、造粒剤、結合剤、ポリマー、及びコーティング剤など）を任意で含む。特定の実施形態において、製剤は、即時放出型錠剤である。特定の実施形態において、製剤は、例えば、実質的に胃内で活性薬学的成分（API）を放出する制御放出型錠剤である。特定の実施形態において、製剤は、硬質ゼラチンカプセルである。特定の実施形態において、製剤は、軟質ゼラチンカプセルである。特定の実施形態において、カプセルは、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）カプセルである。特定の実施形態において、製剤は、即時放出型カプセルである。特定の実施形態において、製剤は、例えば、実質的に胃内で API を放出する即時または制御放出型カプセルである。特定の実施形態において、製剤は、投与後に実質的に口腔内で溶解する急速崩壊型錠剤である。特定の実施形態において、本明細書の実施形態は、IDH2 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、悪性腫瘍を治療するための薬学的組成物調製のための化合物 1 の使用を包含し、組成物は、経口投与のために調製される。

10

【0093】

本明細書の特定の実施形態は、製剤が経口投与される対象（例えば、ヒト）において特定の AUC 値（例えば、 $AUC(0-t)$ または $AUC(0-\infty)$ ）を達成する、化合物 1 または化合物 2 を含む薬学的製剤（例えば、即時放出型経口製剤及び/または実質的に胃内で API を放出する製剤）を提供する。特定の実施形態は、少なくとも約 25 ng・時/mL、少なくとも約 50 ng・時/mL、少なくとも約 75 ng・時/mL、少なくとも約 100 ng・時/mL、少なくとも約 150 ng・時/mL、少なくとも約 200 ng・時/mL、少なくとも約 250 ng・時/mL、少なくとも約 300 ng・時/mL、少なくとも約 350 ng・時/mL、少なくとも約 400 ng・時/mL、少なくとも約 450 ng・時/mL、少なくとも約 500 ng・時/mL、少なくとも約 550 ng・時/mL、少なくとも約 600 ng・時/mL、少なくとも約 650 ng・時/mL、少なくとも約 700 ng・時/mL、少なくとも約 750 ng・時/mL、少なくとも約 800 ng・時/mL、少なくとも約 850 ng・時/mL、少なくとも約 900 ng・時/mL、少なくとも約 950 ng・時/mL、少なくとも約 1000 ng・時/mL、少なくとも約 1100 ng・時/mL、少なくとも約 1200 ng・時/mL、少なくとも約 1300 ng・時/mL、少なくとも約 1400 ng・時/mL、少なくとも約 1500 ng・時/mL、少なくとも約 1600 ng・時/mL、少なくとも約 1700 ng・時/mL、少なくとも約 1800 ng・時/mL、少なくとも約 1900 ng・時/mL、少なくとも約 2000 ng・時/mL、少なくとも約 2250 ng・時/mL、または少なくとも約 2500 ng・時/mL の AUC 値を達成する経口製剤を提供する。特定の実施形態において、AUC 判定は、投薬後の動物またはヒトボランティアの血液試料から得られる時間 - 濃度薬物動態プロファイルから得られる。

20

30

40

【0094】

本明細書の特定の実施形態は、製剤が経口投与される対象において特定の最大血漿濃度（「Cmax」）を達成する、化合物 1 または化合物 2 を含む薬学的製剤（例えば、即時放出型経口製剤及び/または実質的に胃内で API を放出する製剤）を提供する。特定の実施形態は、少なくとも約 25 ng/mL、少なくとも約 50 ng/mL、少なくとも約 75 ng/mL、少なくとも約 100 ng/mL、少なくとも約 150 ng/mL、少なくとも約 200 ng/mL、少なくとも約 250 ng/mL、少なくとも約 300 ng/mL、少なくとも約 350 ng/mL、少なくとも約 400 ng/mL、少なくとも約 450 ng/mL、少なくとも約 500 ng/mL、少なくとも約 550 ng/mL、少な

50

くとも約600 ng/mL、少なくとも約650 ng/mL、少なくとも約700 ng/mL、少なくとも約750 ng/mL、少なくとも約800 ng/mL、少なくとも約850 ng/mL、少なくとも約900 ng/mL、少なくとも約950 ng/mL、少なくとも約1000 ng/mL、少なくとも約1100 ng/mL、少なくとも約1200 ng/mL、少なくとも約1300 ng/mL、少なくとも約1400 ng/mL、少なくとも約1500 ng/mL、少なくとも約1600 ng/mL、少なくとも約1700 ng/mL、少なくとも約1800 ng/mL、少なくとも約1900 ng/mL、少なくとも約2000 ng/mL、少なくとも約2250 ng/mL、または少なくとも約2500 ng/mLの化合物1または化合物2のCmaxを達成する経口製剤を提供する。
【0095】

10

本明細書の特定の実施形態は、製剤が経口投与される対象において特定の最大血漿濃度までの時間(「Tmax」)を達成する、化合物1または化合物2を含む薬学的製剤(例えば、即時放出型経口製剤及び/または実質的に胃内でAPIを放出する製剤)を提供する。特定の実施形態は、約10分未満、約15分未満、約20分未満、約25分未満、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、約60分未満、約65分未満、約70分未満、約75分未満、約80分未満、約85分未満、約90分未満、約95分未満、約100分未満、約105分未満、約110分未満、約115分未満、約120分未満、約130分未満、約140分未満、約150分未満、約160分未満、約170分未満、約180分未満、約190分未満、約200分未満、約210分未満、約220分未満、約230分未満、または約240分未満のシチジン類似体のTmaxを達成する経口製剤を提供する。特定の実施形態において、Tmax値は、製剤が経口投与された時間から測定される。

20

【0096】

本明細書の特定の実施形態は、化合物1または化合物2を含む経口剤形を提供し、経口剤形は、腸溶コーティングを有する。特定の実施形態は、細孔を有する浸透性または部分浸透性(例えば、「漏出性」)腸溶コーティングを提供する。特定の実施形態において、浸透性または部分浸透性腸溶コーティング錠剤は、実質的に胃内で、即時放出型様式で化合物1または化合物2を放出する。

【0097】

経口投与時の化合物1または化合物2の吸収及び/または効果的な送達を最大化するように(例えば、実質的に胃内で放出するように)設計された剤形が本明細書に提供される。したがって、本明細書の特定の実施形態は、経口投与時に、例えば、実質的に胃内でAPIを即時放出するように設計された薬学的賦形剤を使用する、化合物1または化合物2の固体経口剤形を提供する。特定の即時放出型製剤は、特定の量の化合物1または化合物2及び任意で1つ以上の賦形剤を含む。特定の実施形態において、製剤は、即時放出型錠剤であっても、即時放出型カプセル(例えば、HPMCカプセルなど)であってもよい。

30

【0098】

本明細書に提供される化合物1または化合物2を含む、本明細書に提供される製剤(例えば、即時放出型経口製剤及び/またはAPIを実質的に胃内で放出する製剤)を作製する方法が本明細書に提供される。特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、例えば、関連するテキストに記載されるように、薬学的製剤分野の当業者にとって既知である従来の方法を使用して調製することができる。例えば、REMYNGTON, THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (2000)、ANSEL et al., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND DRUG DELIVERY SYSTEMS, 7th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, (1999)、GIBSON, PHARMACEUTICAL PREFORMULATION AND FORMULATION, CRC Press (2001)を参照されたい。

40

50

【 0 0 9 9 】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤（例えば、即時放出型経口製剤、APIを実質的に胃内で放出する製剤、または実質的に口内で溶解する急速崩壊型製剤）は、特定の量で化合物1または化合物2を含む。特定の実施形態において、製剤中の化合物1または化合物2の具体的な量は、例えば、約10mgである。一実施形態において、具体的な量は、約20mgである。一実施形態において、具体的な量は、約40mgである。一実施形態において、具体的な量は、約60mgである。一実施形態において、具体的な量は、約80mgである。一実施形態において、具体的な量は、約100mgである。一実施形態において、具体的な量は、約120mgである。一実施形態において、具体的な量は、約140mgである。一実施形態において、具体的な量は、約160mgである。一実施形態において、具体的な量は、約180mgである。一実施形態において、具体的な量は、約200mgである。一実施形態において、具体的な量は、約220mgである。一実施形態において、具体的な量は、約240mgである。一実施形態において、具体的な量は、約260mgである。一実施形態において、具体的な量は、約280mgである。一実施形態において、具体的な量は、約300mgである。一実施形態において、具体的な量は、約320mgである。一実施形態において、具体的な量は、約340mgである。一実施形態において、具体的な量は、約360mgである。一実施形態において、具体的な量は、約380mgである。一実施形態において、具体的な量は、約400mgである。一実施形態において、具体的な量は、約420mgである。一実施形態において、具体的な量は、約440mgである。一実施形態において、具体的な量は、約460mgである。一実施形態において、具体的な量は、約480mgである。一実施形態において、具体的な量は、約500mgである。一実施形態において、具体的な量は、約600mgである。一実施形態において、具体的な量は、約700mgである。一実施形態において、具体的な量は、約800mgである。一実施形態において、具体的な量は、約900mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1000mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1100mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1200mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1300mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1400mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1500mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1600mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1700mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1800mgである。一実施形態において、具体的な量は、約1900mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2000mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2100mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2200mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2300mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2400mgである。一実施形態において、具体的な量は、約2500mgである。一実施形態において、具体的な量は、約3000mgである。一実施形態において、具体的な量は、約4000mgである。一実施形態において、具体的な量は、約5000mgである。

10

20

30

【 0 1 0 0 】

特定の実施形態において、製剤は、錠剤であり、錠剤は、当該技術分野において認識されている標準的な錠剤加工手順及び機器を使用して製造される。特定の実施形態において、錠剤を形成するための方法は、単独で、または1つ以上の賦形剤（例えば、担体、添加剤、もしくはポリマーなど）との組み合わせで化合物1または化合物2を含む粉末、結晶性、及び/または顆粒組成物の直接加圧である。特定の実施形態において、直接加圧に対する代替手段として、錠剤は、湿式造粒または乾式造粒プロセスを使用して調製されてもよい。特定の実施形態において、錠剤は、湿性材料または別様に扱いやすい材料から出発して、加圧されるのではなく、むしろ成形される。特定の実施形態において、加圧及び造粒技術が使用される。

40

【 0 1 0 1 】

特定の実施形態において、製剤は、カプセルであり、カプセルは、当該技術分野におい

50

て認識されている標準的なカプセル加工手順及び機器を使用して製造することができる。特定の実施形態において、軟質ゼラチンカプセルが調製されてもよく、カプセルは、化合物 1 または化合物 2 と、植物油または非水性の水混和性材料（例えば、ポリエチレングリコールなど）との混合物を含有する。特定の実施形態において、固体粉末状担体（例えば、ラクトース、サッカロース、ソルビトール、マンニトール、ジャガイモデンプン、コーンスターチ、アミロペクチン、セルロース誘導体、またはゼラチンなど）との組み合わせで化合物 1 または化合物 2 の顆粒剤を含有する、硬質ゼラチンカプセルが調製されてもよい。特定の実施形態において、硬質ゼラチンカプセルのシェルは、ゼラチン及び少量の可塑剤（グリセロールなど）を含むカプセル組成物から調製されてもよい。特定の実施形態において、ゼラチンに対する代替物として、カプセルのシェルは、炭水化物材料から作製されてもよい。特定の実施形態において、カプセル組成物は、ポリマー、着色剤、香味剤、及び乳白剤を必要に応じて更に含んでもよい。特定の実施形態において、カプセルは、HPMC を含む。

10

【0102】

特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 の製剤は、化合物の著しい加水分解を引き起こすことなく、水性溶媒を使用して調製される。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 の製剤は、錠剤であり、製剤中の化合物の著しい加水分解を引き起こすことなく、水性溶媒を使用して薬物コアに適用されたコーティングを含有する。特定の実施形態において、薬物コアをコーティングするための溶媒として、水が用いられる。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 の経口剤形は、水性溶媒を使用して薬物コアに適用されたフィルムコーティングを含有する錠剤である。特定の実施形態において、フィルムコーティングのための溶媒として、水が用いられる。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 を含有する錠剤は、薬学的組成物の分解を引き起こすことなく、水性溶媒を使用してフィルムコーティングされる。特定の実施形態において、薬学的組成物の分解を引き起こすことなく、フィルムコーティング溶媒として、水が使用される。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 及び水性フィルムコーティングを含む経口剤形は、経口送達時に即時薬物放出をもたらす。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 及び水性フィルムコーティングを含む経口剤形は、経口投与時に上部胃腸管（例えば、胃）に対する制御薬物放出をもたらす。特定の実施形態において、水性フィルムコーティングを有する錠剤は、API として化合物 1 または化合物 2 を含む。

20

30

【0103】

特定の実施形態において、実質的に胃内での化合物 1 または化合物 2 の経口投与のための制御放出型薬学的製剤が本明細書に提供され、制御放出型薬学的製剤は、a) 特定の量の化合物 1 または化合物 2 と、b) 実質的に上部胃腸管（例えば、胃）内での化合物 1 または化合物 2 の放出を制御するための薬物放出制御構成要素と、c) 任意で 1 つ以上の賦形剤とを含む。特定の実施形態において、化合物 1 または化合物 2 を含む経口剤形は、薬学的組成物及び任意の賦形剤を含む薬物コアを含む、制御放出型錠剤またはカプセルとして調製される。任意で、「密封コーティング」または「シェル」が適用される。特定の実施形態において、本明細書に提供される化合物 1 または化合物 2 を含む本明細書に提供される製剤は、制御放出型錠剤またはカプセルであり、これは、治療有効量の化合物 1 または化合物 2 と、経口投与時に実質的に胃内での化合物 1 または化合物 2 の放出を制御する薬物放出制御構成要素と、任意で 1 つ以上の賦形剤とを含む。

40

【0104】

特定の実施形態は、ポリマーマトリックスである薬物放出制御構成要素を提供し、これは、胃液への曝露時に膨張して、製剤の胃保持、及び実質的に胃内でのポリマーマトリックスからの化合物 1 または化合物 2 の持続した放出をもたらす。特定の実施形態において、そのような製剤は、製剤化中に、化合物 1 または化合物 2 を好適なポリマーマトリックス中に組み込むことによって調製されてもよい。そのような製剤の例は、当該技術分野において既知である。例えば、これらの各々の全体が参照により本明細書に組み込まれる、Shell らの米国特許公開第 2002/0051820 号（出願第 09/990,06

50

1号)、Shellらの米国特許公開第2003/0039688号(出願第10/045,823号)、Guslerらの米国特許公開第2003/0104053号(出願第10/029,134号)を参照されたい。

【0105】

特定の実施形態において、薬物放出制御構成要素は、薬物含有コアを取り囲むシェルを含んでもよく、シェルは、例えば、コアからの化合物1または化合物2の拡散を許容し、胃液への曝露時に胃内で保持される大きさまで膨張することにより製剤の胃保持を促進することによって、コアから化合物1または化合物2を放出する。特定の実施形態において、そのような製剤は、まず化合物1または化合物2と1つ以上の賦形剤との混合物を加圧して薬物コアを形成し、薬物コアの上に別の粉末混合物を加圧してシェルを形成するか、または好適な材料で作製されたカプセルシェルで薬物コアを封入することによって調製される。そのような製剤の例は、当該技術分野において既知である。例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Berneraらの米国特許公開第2003/0104062号、出願第10/213,823号)を参照されたい。

10

【0106】

特定の実施形態において、本明細書に提供される薬学的製剤は、化合物1または化合物2及び任意で1つ以上の賦形剤を含有して、「薬物コア」を形成する。任意の賦形剤としては、例えば、当該技術分野において既知である、例えば、希釈剤(増量剤)、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、保存剤、着色剤、香味剤、結合剤、賦形支持剤、流動促進剤、浸透増強賦形剤、及び可塑剤などが挙げられる。当業者によって、いくつかの物質が薬学的組成物中で2つ以上の目的を果たすことが理解されるだろう。例えば、いくつかの物質は、加圧後に錠剤をともに保持するのを助ける結合剤でありながら、錠剤が標的送達部位に達したときにそれを分解するのを助ける崩壊剤でもある。賦形剤の選択及び使用量は、経験ならびに当該技術分野において利用可能な標準的手順及び参考文献の考慮に基づいて、製剤学者によって容易に決定され得る。

20

【0107】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の結合剤を含む。結合剤は、例えば、錠剤に粘着質を付与し、故に錠剤が加圧後に無傷のままであることを確実にするために使用することができる。好適な結合剤としては、中でも特に、デンプン(コーンスターチ及びアルファ化デンプンを含む)、ゼラチン、糖(スクロース、グルコース、デキストロース、及びラクトースを含む)、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、蠟、ならびに天然及び合成ゴム、例えば、アカシアアルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロースポリマー(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、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、及びカルボキシメチルセルロースなど)、Veegum、カルボマー(例えば、Carbopol)、ナトリウム、デキストリン、グアーガム、硬化植物油、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、ポリメタクリレート、ポビドン(例えば、KOLLIDON、PLASDONE)、微結晶性セルロースが挙げられるが、これらに限定されない。結合剤はまた、例えば、アカシア、寒天、アルギン酸、カボマー、カラギーナン、酢酸フタル酸セルロース、セラトニア、キトサン、粉砂糖、コポビドン、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エチルセルロース、ゼラチン、ベヘン酸グリセリル、グアーガム、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルデンプン、ヒプロメロース、イヌリン、ラクトース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、メチルセルロース、ポロクサマー、ポリカルボフィル、ポリデキストロース、ポリエチレンオキシド、ポリメチルアクリレート、ポビドン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、デンプン、アルファ化デンプン、ステアリン酸、スクロース、及びゼインも含む。結合剤は、薬物コアに対して、薬物コアの約2重量%、薬物コアの約4重量%、薬物コアの約6重量%、薬物コアの約8重量%、薬物コアの約10重量%、薬物コアの約12重量%、薬物コアの約14重量%、薬物コアの約16重量%、薬物

30

40

50

コアの約 1.8 重量%、薬物コアの約 2.0 重量%、薬物コアの約 2.2 重量%、薬物コアの約 2.4 重量%、薬物コアの約 2.6 重量%、薬物コアの約 2.8 重量%、薬物コアの約 3.0 重量%、薬物コアの約 3.2 重量%、薬物コアの約 3.4 重量%、薬物コアの約 3.6 重量%、薬物コアの約 3.8 重量%、薬物コアの約 4.0 重量%、薬物コアの約 4.2 重量%、薬物コアの約 4.4 重量%、薬物コアの約 4.6 重量%、薬物コアの約 4.8 重量%、薬物コアの約 5.0 重量%、薬物コアの約 5.2 重量%、薬物コアの約 5.4 重量%、薬物コアの約 5.6 重量%、薬物コアの約 5.8 重量%、薬物コアの約 6.0 重量%、薬物コアの約 6.2 重量%、薬物コアの約 6.4 重量%、薬物コアの約 6.6 重量%、薬物コアの約 6.8 重量%、薬物コアの約 7.0 重量%、薬物コアの約 7.2 重量%、薬物コアの約 7.4 重量%、薬物コアの約 7.6 重量%、薬物コアの約 7.8 重量%、薬物コアの約 8.0 重量%、薬物コアの約 8.2 重量%、薬物コアの約 8.4 重量%、薬物コアの約 8.6 重量%、薬物コアの約 8.8 重量%、薬物コアの約 9.0 重量%、薬物コアの約 9.2 重量%、薬物コアの約 9.4 重量%、薬物コアの約 9.6 重量%、薬物コアの約 9.8 重量%、または適切であると決定される場合、それ以上の量であり得る。特定の実施形態において、特定の結合剤の好適な量は、当業者によって決定される。

10

【0108】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の希釈剤を含む。希釈剤は、例えば、最終的に実用的な大きさの錠剤が提供されるように、嵩を増加させるために使用することができる。好適な希釈剤としては、中でも特に、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、微結晶性セルロース（例えば、AVICEL）、極微小セルロース、アルファ化デンプン、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、リン酸水素カルシウム二水和物、第三リン酸カルシウム、カオリン、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マンニトール、ポリメタクリレート（例えば、EUDRAGIT）、塩化カリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、及びタルクが挙げられる。希釈剤はまた、例えば、アルギン酸アンモニウム、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウム、酢酸セルロース、圧縮糖、粉砂糖、デキストレート、デキストリン、デキストロース、エリスリトール、エチルセルロース、フルクトース、フマル酸、パルミトステアリン酸グリセリル、イソマルト、カオリン、ラシトール、ラクトース、マンニトール、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、マルトデキストリン、マルトース、中鎖脂肪酸トリグリセリド、微結晶性セルロース、微結晶性ケイ化セルロース、粉末セルロース、ポリデキストロース、ポリメチルアクリレート、シメチコン、アルギン酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、スクロース、スルホブチルエーテル - シクロデキストリン、タルク、トラガカント、トレハロース、及びキシリトールも含む。希釈剤は、錠剤またはカプセルの所望される体積を得るように計算された量で使用することができ、特定の実施形態において、希釈剤は、薬物コアの約 5 重量%以上、約 10 重量%以上、約 15 重量%以上、約 20 重量%以上、約 22 重量%以上、約 24 重量%以上、約 26 重量%以上、約 28 重量%以上、約 30 重量%以上、約 32 重量%以上、約 34 重量%以上、約 36 重量%以上、約 38 重量%以上、約 40 重量%以上、約 42 重量%以上、約 44 重量%以上、約 46 重量%以上、約 48 重量%以上、約 50 重量%以上、約 52 重量%以上、約 54 重量%以上、約 56 重量%以上、約 58 重量%以上、約 60 重量%以上、約 62 重量%以上、約 64 重量%以上、約 68 重量%以上、約 70 重量%以上、約 72 重量%以上、約 74 重量%以上、約 76 重量%以上、約 78 重量%以上、約 80 重量%以上、約 85 重量%以上、約 90 重量%以上、または約 95 重量%以上、薬物コアの約 10 重量% ~ 約 90 重量%、薬物コアの約 20 重量% ~ 約 80 重量%、薬物コアの約 30 重量% ~ 約 70 重量%、薬物コアの約 40 重量% ~ 約 60 重量%の量で使用される。特定の実施形態において、特定の希釈剤の好適な量は、当業者によって決定される。

20

30

40

【0109】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の滑沢剤を含む。滑沢剤は、例えば、錠剤製造を促進するために使用することができ、好適な滑沢剤の例とし

50

ては、例えば、植物油（ピーナツ油、綿実油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油）ならびにカカオ、グリセリン、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、及びステアリン酸の油が挙げられる。特定の実施形態において、存在する場合、ステアリン酸は、薬物含有コアのおよそ2重量%以下となる。滑沢剤の更なる例としては、例えば、ステアリン酸カルシウム、モノステアリン酸グリセリン、ベヘン酸グリセリル、パルミトステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、ミリスチン酸、パルミチン酸、ポロクサマー、ポリエチレングリコール、安息香酸カリウム、安息香酸ナトリウム、塩化ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ステアリン酸、タルク、及びステアリン酸亜鉛が挙げられる。特定の実施形態において、滑沢剤は、ステアリン酸マグネシウムである。特定の実施形態において、滑沢剤は、薬物コアに対して、薬物コアの約0.2重量%、薬物コアの約0.4重量%、薬物コアの約0.6重量%、薬物コアの約0.8重量%、薬物コアの約1.0重量%、薬物コアの約1.2重量%、薬物コアの約1.4重量%、薬物コアの約1.6重量%、薬物コアの約1.8重量%、薬物コアの約2.0重量%、薬物コアの約2.2重量%、薬物コアの約2.4重量%、薬物コアの約2.6重量%、薬物コアの約2.8重量%、薬物コアの約3.0重量%、薬物コアの約3.5重量%、薬物コアの約4重量%、薬物コアの約4.5重量%、薬物コアの約5重量%、薬物コアの約6重量%、薬物コアの約7重量%、薬物コアの約8重量%、薬物コアの約10重量%、薬物コアの約12重量%、薬物コアの約14重量%、薬物コアの約16重量%、薬物コアの約18重量%、薬物コアの約20重量%、薬物コアの約25重量%、薬物コアの約30重量%、薬物コアの約35重量%、薬物コアの約40重量%、薬物コアの約0.2重量%～約10重量%、薬物コアの約0.5重量%～約5重量%、薬物コアの約1重量%～約3重量%の量で存在する。特定の実施形態において、特定の滑沢剤の好適な量は、当業者によって決定される。

10

20

【0110】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の崩壊剤を含む。崩壊剤は、例えば、錠剤の崩壊を促進するために使用することができ、例えば、デンプン、粘土、セルロース、アルギン、ゴム、または架橋ポリマーであり得る。崩壊剤はまた、例えば、アルギン酸、カルボキシメチルセルロースカルシウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム（例えば、AC-DI-SOL、PRIMELOSE）、コロイド状二酸化ケイ素、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン（例えば、KOLLIDON、POLYPLASDONE）、グアーガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、メチルセルロース、微結晶性セルロース、ポラクリリンカリウム、粉末セルロース、アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウム、デンプングリコール酸ナトリウム（例えば、EXPLOTAB）、及びデンプンも含む。追加の崩壊剤としては、例えば、アルギン酸カルシウム、キトサン、ドクサートナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、及びポビドンが挙げられる。特定の実施形態において、崩壊剤は、薬物コアに対して、薬物コアの約1重量%、薬物コアの約2重量%、薬物コアの約3重量%、薬物コアの約4重量%、薬物コアの約5重量%、薬物コアの約6重量%、薬物コアの約7重量%、薬物コアの約8重量%、薬物コアの約9重量%、薬物コアの約10重量%、薬物コアの約12重量%、薬物コアの約14重量%、薬物コアの約16重量%、薬物コアの約18重量%、薬物コアの約20重量%、薬物コアの約22重量%、薬物コアの約24重量%、薬物コアの約26重量%、薬物コアの約28重量%、薬物コアの約30重量%、薬物コアの約32重量%、薬物コアの約32重量%超、薬物コアの約1重量%～約10重量%、薬物コアの約2重量%～約8重量%、薬物コアの約3重量%～約7重量%、または薬物コアの約4重量%～約6重量%の量で存在する。特定の実施形態において、特定の崩壊剤の好適な量は、当業者によって決定される。

30

40

【0111】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の安定剤を含む。安定剤（吸収増強剤とも呼ばれる）は、例えば、一例として、酸化反応を含む分解反応を阻害するか、または遅延させるために使用することができる。安定剤としては、例えば、d

50

- アルファ - トコフェロールポリエチレングリコール 1000 サクシネート (ビタミン E T P G S)、アカシア、アルブミン、アルギン酸、ステアリン酸アルミニウム、アルギン酸アンモニウム、アスコルビン酸、パルミチン酸アスコルビル、ベントナイト、ブチル化ヒドロキシトルエン、アルギン酸カルシウム、ステアリン酸カルシウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、カラゲニン、セラトニア、コロイド状二酸化ケイ素、シクロデキストリン、ジエタノールアミン、エデト酸、エチルセルロース、パルミトステアリン酸エチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、グアーガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、転化糖、レシチン、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、モノエタノールアミン、ペクチン、ポロクサマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸カリウム、ポラクリリンカリウム、ポビドン、没食子酸プロピル、プロピレングリコール、アルギン酸プロピレングリコール、ラフィノース、酢酸ナトリウム、アルギン酸ナトリウム、ホウ酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、フマル酸ステアリルナトリウム、ソルビトール、ステアリルアルコール、スホブチル - b - シクロデキストリン、トレハロース、白蠟、キサンタンガム、キシリトール、黄蠟、及び酢酸亜鉛が挙げられる。特定の実施形態において、安定剤は、薬物コアに対して、薬物コアの約 1 重量%、薬物コアの約 2 重量%、薬物コアの約 3 重量%、薬物コアの約 4 重量%、薬物コアの約 5 重量%、薬物コアの約 6 重量%、薬物コアの約 7 重量%、薬物コアの約 8 重量%、薬物コアの約 9 重量%、薬物コアの約 10 重量%、薬物コアの約 12 重量%、薬物コアの約 14 重量%、薬物コアの約 16 重量%、薬物コアの約 18 重量%、薬物コアの約 20 重量%、薬物コアの約 22 重量%、薬物コアの約 24 重量%、薬物コアの約 26 重量%、薬物コアの約 28 重量%、薬物コアの約 30 重量%、薬物コアの約 32 重量%、薬物コアの約 1 重量% ~ 約 10 重量%、薬物コアの約 2 重量% ~ 約 8 重量%、薬物コアの約 3 重量% ~ 約 7 重量%、または薬物コアの約 4 重量% ~ 約 6 重量%の量で存在する。特定の実施形態において、特定の安定剤の好適な量は、当業者によって決定される。

【 0 1 1 2 】

特定の実施形態において、本明細書に提供される製剤は、1つ以上の流動促進剤を含む。流動促進剤は、例えば、粉末組成物もしくは顆粒の流動特性を改善するため、または投薬の正確性を改善するために使用することができる。流動促進剤として機能し得る賦形剤としては、例えば、コロイド状二酸化ケイ素、三ケイ酸マグネシウム、粉末セルロース、デンプン、第三リン酸カルシウム、ケイ酸カルシウム、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、二酸化ケイ素、デンプン、第三リン酸カルシウム、及びタルクが挙げられる。特定の実施形態において、流動促進剤は、薬物コアに対して、薬物コアの約 1 重量%、薬物コアの約 1 重量%、薬物コアの約 2 重量%、薬物コアの約 3 重量%、薬物コアの約 4 重量%、薬物コアの約 5 重量%、薬物コアの約 6 重量%、薬物コアの約 7 重量%、薬物コアの約 8 重量%、薬物コアの約 9 重量%、薬物コアの約 10 重量%、薬物コアの約 12 重量%、薬物コアの約 14 重量%、薬物コアの約 16 重量%、薬物コアの約 18 重量%、薬物コアの約 20 重量%、薬物コアの約 22 重量%、薬物コアの約 24 重量%、薬物コアの約 26 重量%、薬物コアの約 28 重量%、薬物コアの約 30 重量%、薬物コアの約 32 重量%未満、薬物コアの約 1 重量% ~ 約 10 重量%、薬物コアの約 2 重量% ~ 約 8 重量%、薬物コアの約 3 重量% ~ 約 7 重量%、または薬物コアの約 4 重量% ~ 約 6 重量%の量で存在する。特定の実施形態において、特定の流動促進剤の好適な量は、当業者によって決定される。

【 0 1 1 3 】

一実施形態において、本明細書に提供される薬学的組成物は、経口、非経口、吸入スプレーによって、局所、経直腸、経鼻、頬側、腔内、または埋め込み型リザーバを介して、好ましくは、経口投与または注射によって投与することができる。一実施形態において、本薬学的組成物は、任意の従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバント、またはビヒクルを含有してもよい。場合によっては、薬学的に許容される酸、塩基、または緩衝剤で製剤の pH を調節して、製剤化した化合物またはその送達形態の安定性を増強してもよい。本明細書で使用される場合、非経口という用語は、皮下、皮内、静脈内、筋肉内

10

20

30

40

50

、関節内、動脈内、滑液内、胸骨内、髄腔内、病巣内、及び頭蓋内の注射または注入技術を含む。

【0114】

一実施形態において、本明細書に提供される薬学的組成物は、無菌の注射可能調製物の形態、例えば、無菌の注射可能水性または油性懸濁液であってもよい。この懸濁液は、好適な分散剤または湿潤剤（例えば、Tween 80 など）及び懸濁化剤を使用して、当該技術分野において既知である技術に従って製剤化することができる。無菌の注射可能調製物はまた、非毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中、例えば、1,3-ブタンジオール中の溶液として、無菌の注射可能溶液または懸濁液であってもよい。用いることができる許容されるビヒクル及び溶媒には、マンニトール、水、リンゲル液、及び等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、溶媒または懸濁媒として、無菌固定油が慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む、任意の無刺激性固定油を用いることができる。オレイン酸及びそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射可能物の調製に有用であり、同様に、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容される油は、特にそれらのポリオキシエチル化の形で有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、長鎖アルコール希釈剤もしくは分散剤、または乳剤及びもしくは懸濁剤などの薬学的に許容される剤形の製剤化において一般的に使用されるカルボキシメチルセルロースもしくは類似の分散剤も含有し得る。Tween もしくは Span などの一般的に使用される他の界面活性剤、及び/または薬学的に許容される固体、液体、もしくは他の剤形の製造において一般的に使用される他の類似の乳化剤もしくは生物学的利用能増強剤もまた、製剤化の目的で使用することができる。

10

20

【0115】

一実施形態において、本明細書に提供される薬学的組成物はまた、経直腸投与のための坐剤の形態で投与することもできる。これらの組成物は、本発明の一態様の化合物を、室温では固体であるが直腸温度では液体になることにより直腸内で融解して活性構成要素を放出する好適な非刺激性賦形剤と混合することによって、調製することができる。そのような材料としては、ココアバター、蜜蝋、及びポリエチレングリコールが挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

本明細書に提供される薬学的組成物の局所投与は、所望される治療が局所適用によって容易に到達可能な領域または器官に関与する場合に有用である。皮膚への局所適用のためには、本薬学的組成物は、担体中に懸濁または溶解させた活性構成要素を含有する好適な軟膏で製剤化される必要がある。本発明の一態様の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、液体石油、白色石油、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレン化合物、乳化蝋、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、本薬学的組成物は、好適な乳化剤で担体中に懸濁または溶解させた活性化合物を含有する好適なローション剤またはクリーム剤で製剤化することができる。好適な担体としては、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコール、及び水が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書に提供される薬学的組成物はまた、直腸坐剤製剤または好適な注腸製剤によって下部胃腸管にも局所適用することができる。局所経皮パッチもまた、本明細書に含まれる。

30

40

【0117】

一実施形態において、本明細書に提供される薬学的組成物は、経鼻エアゾールまたは吸入によって投与することができる。そのような組成物は、薬学的製剤の当該技術分野において周知の技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な保存剤、生物学的利用能を増強するための吸収促進剤、フッ化炭素、及び/または当該技術分野において既知である他の可溶化剤もしくは分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製することができる。

【0118】

50

一実施形態において、本明細書に提供される組成物は、例えば、注射によって、静脈内、動脈内、皮下、腹腔内、筋肉内、もしくは皮下に、または経口、頬側、経鼻、経粘膜、局所、点眼用調製物で、もしくは吸入によって、約0.5～約100mg/kg体重の範囲の投薬量、あるいは1mg～1000mg/用量の投薬量で、4～120時間毎に、または特定の薬物の要件に従って、投与することができる。本明細書の方法は、所望される効果または述べられた効果を達成するために、有効量の化合物または化合物組成物を投与することを企図する。一実施形態において、本薬学的組成物は、1日当たり約1～約6回、またはあるいは持続注入として投与される。そのような投与は、慢性期療法または急性期療法として使用することができる。単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、治療される宿主及び特定の投与方法によって変動する。典型的な調製物は、約5重量%～約95重量%の活性化化合物を含有する。あるいは、そのような調製物は、約20%～約80%の活性化化合物を含有する。

10

【0119】

上に引用されたものよりも少ない用量または多い用量が必要とされる場合がある。任意の特定の対象に対する具体的な投薬量及び治療レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全体的な健康状態、性別、食事、投与時間、排泄率、薬物の組み合わせ、疾患、病態、または症状の重症度及び経過、疾患、病態、または症状に対する対象の素因、ならびに治療を行う医師の判断を含む、様々な要因に依存する。

【0120】

対象の病態の改善時に、本明細書に提供される化合物、組成物、または組み合わせの維持用量を、必要に応じて投与してもよい。その後、投薬量もしくは投与頻度、またはその両方を、症状に応じて、症状が所望されるレベルにまで軽減されたときの改善状態が保持されるレベルまで低減してもよい。しかしながら、対象は、疾患症状の再発時には、長期的に断続的な治療を必要とし得る。

20

【0121】**使用方法**

F L T 3の変異状態は、化合物1で治療したとき、I D H 2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんにおける応答に、及び化合物2で治療したとき、I D H 1の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんにおける応答に関連することが観察されている。いかなる特定の動作理論によっても拘束されることを意図するものではないが、F L T 3における体細胞変異、例えば、F L T - I T D変異は、I D H 2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするA M Lにおいて化合物1での治療に対する耐性に、及びI D H 1の変異対立遺伝子の存在を特徴とするA M Lにおいて化合物2での治療に対する耐性に関連し得る。

30

【0122】

一実施形態において、本明細書に提供される方法は、治療有効量のI D H 2阻害剤を投与することによる、対象におけるがんの治療、予防、または管理を包含し、がんは、I D H 2の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。一実施形態において、I D H 2阻害剤は、化合物1である。

【0123】

一実施形態において、治療有効量の化合物1を投与することによって、対象において固形腫瘍を治療、予防、または管理する方法が本明細書に提供され、固形腫瘍は、I D H 2の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。一実施形態において、固形腫瘍は、進行固形腫瘍である。

40

【0124】

一実施形態において、治療有効量の化合物1を投与することによって、対象において血液学的悪性腫瘍を治療、予防、または管理する方法が本明細書に提供され、血液学的悪性腫瘍は、I D H 2の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、A M Lである。

【0125】

50

特定の実施形態において、本方法は、治療有効量のIDH2阻害剤（化合物1など）を、FLT3経路を標的とする治療有効量の1つ以上の化合物と組み合わせて投与することによる、対象におけるがんの治療、予防、または管理を包含し、がんは、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。一実施形態において、FLT3経路を標的とする化合物は、キザルチニブ（AC220）、スニチニブ（SU11248）、ソラフェニブ（BAY43-9006）、ミドスタウリン（PKC412）、レスタウルチニブ（CEP-701）、クレノラニブ（CP-868596）、PLX3397、E6201、AKN-028、ボナチニブ（AP24534）、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及びDCC-2036から選択されるFLT3阻害剤である。

10

【0126】

特定の実施形態において、本方法は、治療有効量のIDH2阻害剤（化合物1など）を、FLT3経路を標的とする治療有効量の1つ以上の化合物と組み合わせて投与することによる、対象における固形腫瘍の治療、予防、または管理を包含し、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。一実施形態において、FLT3経路を標的とする化合物は、キザルチニブ（AC220）、スニチニブ（SU11248）、ソラフェニブ（BAY43-9006）、ミドスタウリン（PKC412）、レスタウルチニブ（CEP-701）、クレノラニブ（CP-868596）、PLX3397、E6201、AKN-028、ボナチニブ（AP24534）、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及びDCC-2036から選択されるFLT3阻害剤である。

20

【0127】

一実施形態において、固形腫瘍は、進行固形腫瘍である。

【0128】

特定の実施形態において、本方法は、治療有効量のIDH2阻害剤（化合物1など）を、FLT3経路を標的とする治療有効量の1つ以上の化合物と組み合わせて投与することによる、対象における血液学的悪性腫瘍の治療、予防、または管理を包含し、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。一実施形態において、FLT3経路を標的とする化合物は、キザルチニブ（AC220）、スニチニブ（SU11248）、ソラフェニブ（BAY43-9006）、ミドスタウリン（PKC412）、レスタウルチニブ（CEP-701）、クレノラニブ（CP-868596）、PLX3397、E6201、AKN-028、ボナチニブ（AP24534）、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及びDCC-2036から選択されるFLT3阻害剤である。

30

【0129】

一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、進行血液学的悪性腫瘍である。一実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、AMLである。

【0130】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法は、患者などの対象内の、または対象に由来するがん細胞を、治療有効量の化合物1と接触させることを含み、がん細胞は、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。特定の実施形態において、本明細書に提供される方法は、患者などの対象内の、または対象に由来するがん細胞を、治療有効量の化合物2と接触させることを含み、がん細胞は、IDH1の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。接触は、インピトロ、インピボ、またはエキソピボであり得る。一実施形態において、本方法は、がん細胞をインピボで接触させることを含む。

40

【0131】

一実施形態において、IDH2阻害剤での治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a)がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b)生体試料を、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子（例えば、FLT3-ITD）についてス

50

クリーニングすることと、(c)がんが、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする場合、対象を、IDH2阻害剤での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、IDH2阻害剤での治療に好適ながん対象として特定される対象は、IDH2阻害剤で治療される。

【0132】

一実施形態において、がん対象においてがんを治療するための方法における使用のためのIDH2阻害剤が提供され、がん対象は、IDH2阻害剤での治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a)がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b)生体試料を、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c)がんが、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする場合、対象を、IDH2阻害剤での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法によって特定されている。

10

【0133】

一実施形態において、化合物1での治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a)がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b)生体試料を、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子(例えば、FLT3-ITD)についてスクリーニングすることと、(c)がんが、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする場合、対象を、化合物1での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、化合物1での治療に好適ながん対象として特定される対象は、化合物1で治療される。

20

【0134】

がん対象においてがんを治療するための方法における使用のための化合物1もまた提供され、がん対象は、化合物1での治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a)がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b)生体試料を、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c)がんが、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする場合、対象を、化合物1での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法によって特定されている。

【0135】

別の実施形態において、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんを有する複数のがん対象から、IDH2阻害剤での治療に好適な1人以上のがん対象を特定するための方法が本明細書に提供される。本方法は、IDH2阻害剤での治療に好適な複数のがん対象から、FLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象を特定することを含む。一実施形態において、1人以上の好適な対象は、IDH2阻害剤で治療される。

30

【0136】

IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象において、がんを治療するための方法における使用のためのIDH2阻害剤もまた提供され、1人以上のがん対象は、IDH2阻害剤での治療に好適な複数のがん対象から、FLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象を特定することを含む方法によって特定される。

40

【0137】

別の実施形態において、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんを有する複数のがん対象から、化合物1での治療に好適な1人以上のがん対象を特定するための方法が本明細書に提供される。本方法は、化合物1での治療に好適な複数のがん対象から、FLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象を特定することを含む。一実施形態において、1人以上の好適な対象は、化合物1で治療される。

【0138】

IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象におい

50

て、がんを治療するための方法における使用のための I D H 2 阻害剤もまた提供され、1人以上のがん対象は、I D H 2 阻害剤での治療に好適な複数のがん対象から、F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とするがんを有する1人以上のがん対象を特定することを含む方法によって特定される。

【 0 1 3 9 】

別の実施形態において、I D H 1 の変異対立遺伝子の存在を特徴とするがんを有する複数のがん対象から、化合物 2 での治療に好適な1人以上のがん対象を特定するための方法が本明細書に提供される。本方法は、化合物 2 での治療に好適な複数のがん対象から、F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする1人以上のがん対象を特定することを含む。一実施形態において、1人以上の好適な対象は、化合物 2 で治療される。

10

【 0 1 4 0 】

一実施形態において、I D H 2 阻害剤と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせでの治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 生体試料を、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D) についてスクリーニングすることと、(c) がんが、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D) の存在を特徴とする場合、対象を、I D H 2 阻害剤及び F L T 3 経路阻害剤での併用療法での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、併用療法での治療に好適ながん対象として特定される対象は、I D H 2 阻害剤と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせで治療される。

20

【 0 1 4 1 】

がん対象においてがんを治療するための方法における使用のための I D H 2 阻害剤と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせもまた提供され、がん対象は、I D H 2 阻害剤と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせでの治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 生体試料を、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c) がんが、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする場合、対象を、I D H 2 阻害剤及び F L T 3 経路阻害剤での併用療法での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法によって特定されている。

【 0 1 4 2 】

一実施形態において、F L T 3 阻害剤は、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 から選択される。

30

【 0 1 4 3 】

一実施形態において、化合物 1 と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせでの治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 生体試料を、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D) についてスクリーニングすることと、(c) がんが、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子 (例えば、F L T 3 - I T D) の存在を特徴とする場合、対象を、化合物 1 及び F L T 3 経路阻害剤での併用療法での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、併用療法での治療に好適ながん対象として特定される対象は、化合物 1 と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせで治療される。一実施形態において、F L T 3 阻害剤は、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 から選択される。

40

50

【 0 1 4 4 】

一実施形態において、化合物 2 と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせでの治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 生体試料を、I D H 1 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c) がんが、I D H 1 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする場合、対象を、化合物 2 及び F L T 3 経路阻害剤での併用療法での治療に好適ながん対象として特定することを含む、方法が本明細書に提供される。別の実施形態において、併用療法での治療に好適ながん対象として特定される対象は、化合物 2 と F L T 3 経路阻害剤との組み合わせで治療される。一実施形態において、F L T 3 阻害剤は、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 から選択される。

10

【 0 1 4 5 】

別の実施形態において、複数のがん対象から、I D H 2 阻害剤 (例えば、化合物 1) 及び F L T 3 経路阻害剤 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) での併用療法での治療に好適な 1 人以上のがん対象を特定するための方法が本明細書に提供される。本方法は、I D H 2 阻害剤 (例えば、化合物 1) 及び F L T 3 経路阻害剤 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) での併用療法での治療に好適な複数のがん対象から、1 人以上のがん対象を特定することを含み、がんは、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。一実施形態において、1 つ以上の好適な対象は、I D H 2 阻害剤 (例えば、化合物 1) と F L T 3 経路阻害剤 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) との組み合わせで治療される。

20

30

【 0 1 4 6 】

1 人以上のがん対象においてがんを治療するための方法における使用のための、I D H 2 阻害剤 (例えば、化合物 1) と F L T 3 経路阻害剤 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) との組み合わせもまた提供され、1 人以上のがん対象は、I D H 2 阻害剤 (例えば、化合物 1) 及び F L T 3 経路阻害剤 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) での併用療法での治療に好適な複数のがん対象から、1 人以上のがん対象を特定することを含む方法によ

40

50

て特定され、がんは、IDH2の変異対立遺伝子及びFLT3の変異対立遺伝子の存在を特徴とする。

【0147】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍である。

【0148】

本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする急性骨髄性白血病(AML)である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、急性骨髄性白血病(AML)は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする再発性または難治性AMLである。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする骨髄異形成症候群(MDS)である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする慢性骨髄単球性白血病(CMML)である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする骨髄性肉腫である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とするリンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫またはB細胞リンパ腫)である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)である。本明細書に記載される方法のいくつかの実施形態において、血液学的悪性腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍である。

【0149】

本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌(例えば、神経膠腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、肉腫、または非小細胞肺癌である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする神経膠腫である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする黒色腫である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする軟骨肉腫である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする胆管癌(例えば、神経膠腫)である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする肉腫である。本明細書に提供される方法の一実施形態において、固形腫瘍は、IDH2の変異対立遺伝子の存在を特徴とする非小細胞肺癌である。

【0150】

一実施形態において、治療される悪性腫瘍は、IDH1またはIDH2の変異対立遺伝子を特徴とし、IDH1またはIDH2変異は、酵素が、患者におけるケトグルタル酸のR(-)-2-ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する、新たな能力をもたらす。この実施形態の一態様において、変異IDH1は、R132X変異を有する。この実施形態の一態様において、R132X変異は、R132H、R132C、R132L、R132V、R132S、及びR132Gから選択される。別の態様において、R132X変異は、R132HまたはR132Cである。更に別の態様において、R132X変異は、R132Hである。この実施形態の一態様において、変異IDH2は、R140X変異を有する。この実施形態の別の態様において、R140X変異は、R140Q

10

20

30

40

50

変異である。この実施形態の別の態様において、R140X変異は、R140W変異である。この実施形態の別の態様において、R140X変異は、R140L変異である。この実施形態の別の態様において、変異IDH2は、R172X変異を有する。この実施形態の別の態様において、R172X変異は、R172K変異である。この実施形態の別の態様において、R172X変異は、R172G変異である。

【0151】

一実施形態において、悪性腫瘍は、細胞試料を配列決定して、IDH2のアミノ酸140及び/または172における変異の存在及び特異的性質（例えば、そこに存在するアミノ酸変化）を決定することによって分析することができる。

【0152】

別の態様において、本明細書に記載される化合物2及び方法は、そのような活性及び特にIDH1 R132HまたはR132C変異を付与する、IDH1の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌（肝内胆管癌（IHCC）を含む）、前立腺癌、結腸癌、または非小細胞肺癌（NSCLC）などの固形腫瘍の治療に有用である。

【0153】

別の態様において、理論によって拘束されるものではないが、本出願者らは、IDH2の変異対立遺伝子（IDH2変異は、酵素が、ケトグルタル酸のR（）2ヒドロキシグルタル酸へのNADPH依存性還元を触媒する、新たな能力をもたらす）ならびに特にIDH2のR140Q及び/またはR172K変異が、それらの細胞性質または体内での位置とは無関係に、全ての種類のがんのサブセットを特徴付けることを見出した。故に、本明細書に提供される化合物、組成物、及び方法は、そのような活性を付与する、IDH2の変異対立遺伝子ならびに特にIDH2 R140Q及び/またはR172K変異の存在を特徴とする、あらゆる種類のがんの治療に有用である。

【0154】

故に、化合物1及び本明細書に記載される方法は、そのような活性を付与する、IDH2の変異対立遺伝子ならびに特にIDH2 R140Q及び/またはR172K変異の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫（AITL）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの進行血液学的悪性腫瘍を含む血液学的悪性腫瘍の治療に有用である。

【0155】

一実施形態において、悪性腫瘍の治療の有効性は、対象における2HGのレベルを測定することによって監視される。典型的には、2HGのレベルは、治療前に測定され、化合物1または化合物2の使用には、上昇したレベルが示される。上昇したレベルの確立後、治療の経過中及び/またはその終了後に2HGのレベルを決定して、有効性を確立する。特定の実施形態において、2HGのレベルは、治療の経過中及び/またはその終了後のみ決定される。治療の経過中及び治療後の2HGレベルの低減は、有効性を示す。同様に、治療の経過中またはその後2HGレベルが上昇しないという決定もまた、有効性を示す。典型的には、2HG測定は、腫瘍及び/または他のがん関連病変の数及び大きさの低減、対象の全体的な健康状態の改善、ならびに悪性腫瘍治療の有効性に関連する他のバイオマーカーの変化などの悪性腫瘍治療の有効性の他の周知の判定とともに利用される。

【0156】

試料中の2HGは、PCT公開第WO2011/050210号及び米国公開第US2012/0121515号（ここに、これらの全体が参照により組み込まれる）の方法、または類似の方法によって検出することができる。一例示的な方法において、試料中の2HGは、LC/MSによって検出することができる。試料を、メタノールと80：20で混合し、3,000rpm、摂氏4で20分間遠心分離する。結果として得られる上清を回収し、2-ヒドロキシグルタル酸レベルを評価するためのLC-MS/MS前に摂氏

10

20

30

40

50

- 80 で保管することができる。様々な異なる液体クロマトグラフィー (LC) 分離方法を使用することができる。各方法を、MSパラメータを注入される代謝物の標準的な溶液に最適化した複数反応監視 (MRM) モードで動作する三連四重極型質量分析計に、負エレクトロスプレーイオン化 (ESI、-3.0 kV) によって組み合わせてもよい。代謝物は、以前に報告されている方法 (Luo et al. J Chromatogr A 1147, 153-64, 2007) の変形に従って、水性移動相中、イオン対合剤として 10 mM のトリブチル-アミンを使用する逆相クロマトグラフィーによって、分離することができる。1つの方法は、TCA代謝物の分解を可能にし、t = 0、50%のB、t = 5、95%のB、t = 7、95%のB、t = 8、0%のB (Bは、100%のメタノールの有機移動相を指す) である。別の方法は、50% ~ 95%のB (上に定義された緩衝剤) で高速の直線的勾配で5分間かけて流れる、2-ヒドロキシグルタル酸に特異的である。上述のように、Synergi Hydro-RP (100 mm x 2 mm、2.1 μmの粒径 (Phenomenex)) をカラムとして使用してもよい。代謝物は、既知の濃度の純粋な代謝物標準物とのピーク領域の比較によって定量化することができる。¹³C-グルタミンからの代謝物流束研究を、例えば、Munger et al. Nat Biotechnol 26, 1179-86, 2008に記載されるように実行することができる。

10

【0157】

一実施形態において、2HGは、直接評価される。

【0158】

20

別の実施形態において、分析方法の実行のプロセスにおいて形成された2HGの誘導体が、評価される。一例として、そのような誘導体は、MS分析において形成された誘導体であり得る。誘導体としては、例えば、MS分析において形成される、塩付加体 (例えばNa付加体)、水和変異形、または塩付加体 (例えばNa付加体) でもある水和変異形を挙げることができる。

【0159】

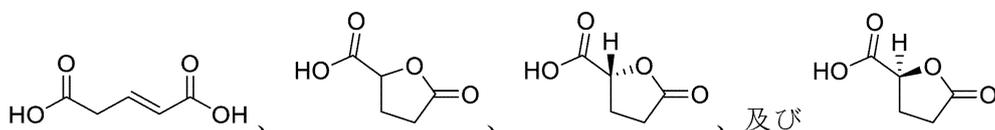
別の実施形態において、2HGの代謝誘導体が、評価される。例としては、2HG、例えば、R-2HGに相関するグルタル酸またはグルタミン酸などの2HGの存在の結果として、蓄積されるか、または上昇もしくは低減する種が挙げられる。

【0160】

30

例示的な2HG誘導体としては、以下に提供される化合物などの脱水誘導体またはその塩付加体、

【化2】



が挙げられる。

【0161】

40

2HGは、遺伝性代謝障害である2-ヒドロキシグルタル酸酸性尿症において蓄積されることが知られている。この疾患は、2HGを -KGに変換する酵素である2-ヒドロキシグルタル酸脱水素酵素の欠乏によって引き起こされる (Struys, E. A. et al. Am J Hum Genet 76, 358-60 (2005))。2-ヒドロキシグルタル酸脱水素酵素欠乏を有する患者は、MRI及びCSF分析によって評価されるように、脳内に2HGを蓄積し、白質脳症を発症し、脳腫瘍を発症する増加したリスクを有する (Aghili, M., Zahedi, F. & Rafiee, J. Neurooncol 91, 233-6 (2009)、Kolker, S., Mayatepek, E. & Hoffmann, G. F. Neuropediatrics 33, 225-31 (2002)、Wajner, M., Latini, A., Wyse, A. T. & Du

50

tra-Filho, C. S. J. *Inherit Metab Dis* 27, 427-48 (2004)。更に、2HGの上昇した脳内レベルは、増加したROSレベルをもたらす(Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002)、Latini, A. et al. *Eur J Neurosci* 17, 2017-22 (2003))、潜在的にはがんの増加したリスクに寄与する。2HGがNMDA受容体アゴニストとして作用する能力は、この効果に寄与し得る(Kolker, S. et al. *Eur J Neurosci* 16, 21-8 (2002))。2HGはまた、グルタミン酸及び/またはKG利用酵素を競合的に阻害することによって、細胞に対して毒性であり得る。これらは、グルタミン酸窒素のアミノ及び核酸合成への利用を可能にするトランスアミナーゼ、ならびにHif1-アルファレベルを制御するものなどのKG依存性プロリルヒドロキシラーゼを含む。

10

【0162】

本明細書に記載される治療方法は、化合物1または化合物2での治療の前及び/またはその後、様々な評価ステップを更に含んでもよい。

【0163】

一実施形態において、単独またはFLT3経路阻害剤との組み合わせでの、化合物1または化合物2での治療の前及び/または後に、本方法は、悪性腫瘍の成長、大きさ、重量、侵襲性、段階、及び/または他の表現型を評価するステップを更に含む。

【0164】

一実施形態において、単独またはFLT3経路阻害剤との組み合わせでの、化合物1での治療の前及び/または後に、本方法は、悪性腫瘍のIDH2遺伝子型を評価するステップを更に含む。これは、DNA配列決定、免疫分析、及び/または2HGの存在、分布、もしくはレベルの評価などの当該技術分野における通常の方法によって達成することができる。一実施形態において、単独またはFLT3経路阻害剤との組み合わせでの、化合物2での治療の前及び/または後に、本方法は、悪性腫瘍のIDH1遺伝子型を評価するステップを更に含む。これは、DNA配列決定、免疫分析、及び/または2HGの存在、分布、もしくはレベルの評価などの当該技術分野における通常の方法によって達成することができる。

20

【0165】

一実施形態において、単独またはFLT3経路阻害剤との組み合わせでの、化合物1または化合物2での治療の前及び/または後に、本方法は、対象における2HGレベルを決定するステップを更に含む。これは、分光分析、例えば、磁気共鳴に基づく分析、例えば、MRI及び/またはMRS測定、血清もしくは脊髄液分析などの体液試料分析、または外科材料の分析、例えば、質量分析によって達成することができる。

30

【0166】

一実施形態において、化合物1及びFLT3経路阻害剤は、同時に投与される。一実施形態において、化合物1及びFLT3経路阻害剤は、連続的に投与される。一実施形態において、化合物2及びFLT3経路阻害剤は、同時に投与される。一実施形態において、化合物2及びFLT3経路阻害剤は、連続的に投与される。

【0167】

一実施形態において、治療される疾患及び対象の病態によって、化合物1は、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、または埋め込み)、吸入、経鼻、腔内、経直腸、舌下、あるいは局所(例えば、経皮または局部)投与経路によって投与されてもよい。化合物1は、各投与経路に適切な薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、及びビヒクルを有する好適な投薬量単位で、単独で、または1つ以上の活性薬剤(複数可)とともに製剤化されてもよい。

40

【0168】

一実施形態において、本明細書に提供される方法において投与される化合物1または化合物2の量は、例えば、約5mg/日~約2,000mg/日の範囲であり得る。一実施形態において、範囲は、約10mg/日~約2,000mg/日である。一実施形態にお

50

いて、範囲は、約20mg/日～約2,000mg/日である。一実施形態において、範囲は、約50mg/日～約1,000mg/日である。一実施形態において、範囲は、約100mg/日～約1,000mg/日である。一実施形態において、範囲は、約100mg/日～約500mg/日である。一実施形態において、範囲は、約150mg/日～約500mg/日である。一実施形態において、範囲は、または約150mg/日～約250mg/日である。特定の実施形態において、特定の投薬量は、例えば、約10mg/日である。一実施形態において、用量は、約20mg/日である。一実施形態において、用量は、約50mg/日である。一実施形態において、用量は、約75mg/日である。一実施形態において、用量は、約100mg/日である。一実施形態において、用量は、約120mg/日である。一実施形態において、用量は、約150mg/日である。一実施形態において、用量は、約200mg/日である。一実施形態において、用量は、約250mg/日である。一実施形態において、用量は、約300mg/日である。一実施形態において、用量は、約350mg/日である。一実施形態において、用量は、約400mg/日である。一実施形態において、用量は、約450mg/日である。一実施形態において、用量は、約500mg/日である。一実施形態において、用量は、約600mg/日である。一実施形態において、用量は、約700mg/日である。一実施形態において、用量は、約800mg/日である。一実施形態において、用量は、約900mg/日である。一実施形態において、用量は、約1,000mg/日である。一実施形態において、用量は、約1,200mg/日である。一実施形態において、用量は、または約1,500mg/日である。特定の実施形態において、特定の投薬量は、例えば、最大約10mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約20mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約50mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約75mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約100mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約120mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約150mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約200mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約250mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約300mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約350mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約400mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約450mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約500mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約600mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約700mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約800mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約900mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約1,000mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約1,200mg/日である。一実施形態において、特定の用量は、最大約1,500mg/日である。

【0169】

一実施形態において、本明細書に提供される薬学的組成物または剤形中の化合物1または化合物2の量は、例えば、約5mg～約2,000mgの範囲であり得る。一実施形態において、範囲は、約10mg～約2,000mgである。一実施形態において、範囲は、約20mg～約2,000mgである。一実施形態において、範囲は、約50mg～約1,000mgである。一実施形態において、範囲は、約50mg～約500mgである。一実施形態において、範囲は、約50mg～約250mgである。一実施形態において、範囲は、約100mg～約500mgである。一実施形態において、範囲は、約150mg～約500mgである。一実施形態において、範囲は、約150mg～約250mgである。特定の実施形態において、特定の量は、例えば、約10mgである。一実施形態において、特定の量は、約20mgである。一実施形態において、特定の量は、約30mgである。一実施形態において、特定の量は、約50mgである。一実施形態において、特定の量は、約75mgである。一実施形態において、特定の量は、約100mgである。一実施形態において、特定の量は、約120mgである。一実施形態において、特定の

10

20

30

40

50

量は、約150mgである。一実施形態において、特定の量は、約200mgである。一実施形態において、特定の量は、約250mgである。一実施形態において、特定の量は、約300mgである。一実施形態において、特定の量は、約350mgである。一実施形態において、特定の量は、約400mgである。一実施形態において、特定の量は、約450mgである。一実施形態において、特定の量は、約500mgである。一実施形態において、特定の量は、約600mgである。一実施形態において、特定の量は、約650mgである。一実施形態において、特定の量は、約700mgである。一実施形態において、特定の量は、約800mgである。一実施形態において、特定の量は、約900mgである。一実施形態において、特定の量は、約1,000mgである。一実施形態において、特定の量は、約1,200mgである。一実施形態において、特定の量は、または約1,500mgである。特定の実施形態において、特定の量は、例えば、最大約10mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約20mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約50mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約75mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約100mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約120mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約150mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約200mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約250mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約300mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約350mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約400mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約450mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約500mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約600mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約700mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約800mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約900mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約1,000mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約1,200mgである。一実施形態において、特定の量は、最大約1,500mgである。

10

20

【0170】

一実施形態において、化合物1または化合物2は、例えば、単回ボラス注射などの単回用量、または経口錠剤もしくは丸剤として、あるいは経時的に（例えば、経時的な持続注入または経時的な分割ボラス用量など）送達してもよい。一実施形態において、化合物1は、例えば、患者が安定した疾患もしくは退行を経験するまで、または患者が疾患進行もしくは許容し得ない毒性を経験するまで、必要に応じて反復的に投与されてもよい。安定した疾患またはその欠如は、患者の症状の評価、身体診察、X線、CAT、PET、またはMRI走査を使用して撮像した腫瘍の可視化、及び他の一般的に許容される評価様式などの、当該技術分野において既知である方法によって決定される。

30

【0171】

特定の実施形態において、化合物1または化合物2は、周期（例えば、1週間毎日の投与、その後最大3週間投与しない休薬期間）で患者に投与される。周期療法は、ある期間の活性薬剤の投与、その後ある期間の休薬を伴い、この連続的投与を反復する。周期療法は、耐性の発生を低減し、副作用を回避もしくは低減し、かつ/または有効性を改善することができる。

40

【0172】

一実施形態において、本明細書に提供される方法は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40、または40を超える周期で化合物1または化合物2を投与することを含む。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約1である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約2である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約3である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、

50

約 4 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 5 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 6 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 7 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 8 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 9 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 10 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 11 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 12 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 13 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 14 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 15 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 16 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 17 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 18 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 19 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 20 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 21 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 22 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 23 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 24 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 25 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 26 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 27 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 28 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 29 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 30 である。一実施形態において、ある患者群において投与される周期数の中央値は、約 30 周期を超える。

10

20

【 0 1 7 3 】

特定の実施形態において、治療周期は、複数日（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または14日超）にわたる、化合物1または化合物2の複数用量であって、それを必要とする対象に投与される化合物1または化合物2の複数用量を含み、任意で、治療投薬休薬日（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、または28日超）が続く。

30

【 0 1 7 4 】

一実施形態において、治療される疾患及び対象の病態によって、F L T 3 経路阻害剤は、経口、非経口（例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、C I V、嚢内注射もしくは注入、皮下注射、または埋め込み）、吸入、経鼻、腔内、経直腸、舌下、あるいは局所（例えば、経皮または局部）投与経路によって投与されてもよい。一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、各投与経路に適切な薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、及びビヒクルを有する好適な投薬量単位で、単独で、または化合物1及び/または1つ以上の活性薬剤（複数可）とともに製剤化されてもよい。一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、各投与経路に適切な薬学的に許容される賦形剤、担体、アジュバント、及びビヒクルを有する好適な投薬量単位で、単独で、または化合物2及び/または1つ以上の活性薬剤（複数可）とともに製剤化されてもよい。

40

【 0 1 7 5 】

一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、例えば、静脈内（I V）、皮下（S C）、または経口経路によって投与される。本明細書の特定の実施形態は、F L T 3 経路阻害剤と、化合物1もしくは化合物2及び/または1つ以上の追加の活性薬剤との同時投与を

50

提供して、相乗的な治療効果を、それを必要とする対象において提供する。同時投与される活性薬剤（複数可）は、本明細書に記載されるがん治療剤であり得る。特定の実施形態において、同時投与される活性薬剤（複数可）は、I D H 1 の阻害剤であり得る。特定の実施形態において、同時投与される活性薬剤（複数可）は、I D H 2 の阻害剤であり得る。特定の実施形態において、同時投与される薬剤（複数可）は、例えば、経口または注射（例えば、I V もしくは S C ）によって投薬される。

【 0 1 7 6 】

特定の実施形態において、治療周期は、複数日（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、または14日超）にわたる、F L T 3 経路阻害剤の複数用量であって、それを必要とする対象に投与されるF L T 3 経路阻害剤の複数用量を含み、任意で、治療投薬休業日（例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、または28日超）が続く。本明細書に提供される方法の好適な投薬量としては、例えば、治療有効量及び予防有効量が挙げられる。

10

【 0 1 7 7 】

一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、例えば、単回ボラス注射などの単回用量、または経口錠剤もしくは丸剤として、あるいは経時的に（例えば、経時的な持続注入または経時的な分割ボラス用量など）送達してもよい。一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、例えば、患者が安定した疾患もしくは退行を経験するまで、または患者が疾患進行もしくは許容し得ない毒性を経験するまで、必要に応じて反復的に投与されてもよい。安定した疾患またはその欠如は、患者の症状の評価、身体診察、X線、C A T、P E T、またはM R I 走査を使用して撮像した腫瘍の可視化、及び他の一般的に許容される評価様式などの、当該技術分野において既知である方法によって決定される。

20

【 0 1 7 8 】

一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、1日1回投与されても、複数の1日用量（1日2回、1日3回、及び1日4回など）に分割されてもよい。一実施形態において、投与は、持続的（すなわち、連続した数日間毎日、または毎日）、断続的、例えば、周期で（すなわち、いかなる薬物も投与されない、数日間、数週間、または数ヶ月間の休業を含む）であってもよい。一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、ある期間毎日（例えば、各日1回または2回以上）投与される。一実施形態において、F L T 3 経路阻害剤は、断続的に投与される（すなわち、規則的または不規則な間隔で中止し、開始する）。

30

【 0 1 7 9 】

患者集団

本明細書に提供される方法の特定の実施形態において、治療される対象は、動物、例えば、哺乳動物または非ヒト霊長類である。特定の実施形態において、対象は、ヒト患者である。対象は、男性であっても女性であってもよい。

【 0 1 8 0 】

特に、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、がんを有する対象が挙げられ、がんは、I D H 1 及び/またはI D H 2 の変異対立遺伝子の存在ならびにF L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする。

40

【 0 1 8 1 】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、がんを有する対象が挙げられ、がんは、I D H 1 及び/またはI D H 2 の変異対立遺伝子の存在を特徴とし、F L T 3 の変異対立遺伝子を更に特徴とする。

【 0 1 8 2 】

一実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、I D H 1 の変異対立遺伝子の存在及びF L T 3 の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病（A M L）、骨髄異形成症候群（M D S）、骨髄増殖性疾患（M P N）、慢性骨髄単球性白血病（C M M L）、B - 急性リンパ芽球性白血病（B - A L L）、またはリンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫）などの進行血液学的悪性腫瘍を有する

50

対象が挙げられる。

【0183】

一実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの進行血液学的悪性腫瘍を有する対象が挙げられる。

【0184】

一実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌(例えば、神経膠腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、肉腫、または非小細胞肺癌などの固形腫瘍を有する対象が挙げられる。

10

【0185】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、IDH2の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とし、FLT3の1つ以上の変異対立遺伝子を更に特徴とする、急性骨髄性白血病(AML)、骨髄異形成症候群(MDS)、慢性骨髄単球性白血病(CMML)、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫(例えば、T細胞リンパ腫もしくはB細胞リンパ腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍などの進行血液学的悪性腫瘍を有する対象が挙げられる。

20

【0186】

一実施形態において、治療される進行血液学的悪性腫瘍は、AMLである。いくつかの実施形態において、AMLは、再発性及び/または難治性である。他の実施形態において、AMLは、未治療である。いくつかの実施形態において、AMLは、60歳以上の患者において再発性及び/または難治性である。いくつかの実施形態において、AMLは、60歳以上の患者において未治療である。いくつかの実施形態において、AMLは、60歳未満の患者において再発性及び/または難治性である。一実施形態において、AMLの第1選択治療として、化合物1が投与される。一実施形態において、AMLの第2、第3、または第4選択治療として、化合物1が投与される。一実施形態において、AMLの第1選択治療の後に、化合物1が投与される。一実施形態において、AMLの第2、第3、または第4選択治療の後に、化合物1が投与される。一実施形態において、化合物1は、初回再発後に投与される。一実施形態において、化合物1は、一次誘導失敗後に投与される。一実施形態において、化合物1は、再誘導失敗後に投与される。一実施形態において、化合物1の投与は、移植前、移植中、または移植後に生じ得る。一実施形態において、化合物1は、移植後の再発後に投与される。一実施形態において、AMLの出現は、MPDの後に続く。一実施形態において、AMLの出現は、MDS及びCMMLの後に続く。

30

【0187】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法に従う治療を受け入れられる対象としては、IDH2の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とし、FLT3の1つ以上の変異対立遺伝子を更に特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌(例えば、神経膠腫)、血管免疫芽球性T細胞リンパ腫(AITL)、肉腫、または非小細胞肺癌などの固形腫瘍を有する対象が挙げられる。

40

【0188】

いくつかの疾患または障害は、特定の年齢群において最も一般的であるものの、対象の年齢に関わらず対象を治療する方法もまた、包含される。いくつかの実施形態において、対象は、少なくとも18歳のヒト患者である。いくつかの実施形態において、患者は、10、15、18、21、24、35、40、45、50、55、65、70、75、80、または85歳以上である。

50

【0189】

特定の実施形態において、本明細書に提供される方法は、以前にがんを治療されていない対象の治療を包含する。他の実施形態において、本方法は、以前に治療されているが、標準的な療法に対して非応答性である対象、及び現在がんを治療されている対象の治療を包含する。例えば、対象は、当業者にとって既知である標準的な治療レジメンで以前にがんを治療されていてもよいか、または現在治療されている。

【0190】

前述の詳細な説明及び添付の実施例は、単に説明的であるに過ぎず、主題の範囲に対する限定であると解釈されるべきではないことが理解される。開示される実施形態に対する様々な変更及び修正が、当業者にとって明らかであるだろう。本明細書に提供される使用方法に関連するものを非限定的に含む、そのような変更及び修正は、その主旨及び範囲から逸脱することなく行うことができる。本明細書において参照される特許、特許公報、及び他の刊行物は、参照により組み込まれる。

10

【実施例】

【0191】

本明細書で使用される場合、特定の略語が具体的に定義されるかどうかに関わらず、実施例において使用される記号及び慣例は、現代の科学文献（例えば、Journal of the American Chemical SocietyまたはJournal of Biological Chemistry）において使用されるものと一貫する。具体的ではあるが非限定的には、以下の略語が、実施例において及び本明細書全体を通して使用され得る。FMI = Foundation Medicine Inc.、CR = 完全な寛解、CRi = 不完全な血球数回復での完全な寛解、CRp = 不完全な血小板回復での完全な寛解、MLFS = 形態的な無白血病状態、FLT3 - ITD - = Fms関連チロシンキナーゼ3内部タンデム反復陰性、FLT3 - ITD + = Fms関連チロシンキナーゼ3内部タンデム反復陽性、mFLT3 = 変異体Fms関連チロシンキナーゼ3内部タンデム反復、ORR = 全奏成功率、PM - = 点変異陰性、PM + = 点変異陽性、g（グラム）、mg（ミリグラム）、mL（ミリリットル）、 μ L（マイクロリットル）、M（モル）、mM（ミリモル）、 μ M（マイクロモル）、hrまたはhrs（時間（複数可））、及び（分）。

20

【0192】

実施例1。IDH2変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する対象において経口投与された化合物1の、第1/2相、多施設、非盲検、用量漸増及び拡大、安全性、薬物動態的、薬力学的、及び臨床的活性研究

30

効能：IDH2変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する患者の治療。

【0193】

第1相（用量漸増及び1部拡大）の目的：

【0194】

一次的目的

【0195】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、28日間の周期の1～28日目に経口投薬される単一薬剤として持続的に投与される化合物1での治療の安全性及び耐容性を評価すること。

40

【0196】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物1の、最大許容用量（MTD）もしくは最大投与用量（MAD）及び/または推奨される第2相用量（RP2D）を決定すること。

【0197】

二次的目的

【0198】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物1の用量制限毒性（DLT）を記

50

載すること。

【0199】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物1及びその代謝物の薬物動態（PK）を特性評価すること。

【0200】

化合物1と2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）とのPK/薬力学的（PD）関係を評価すること。

【0201】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物1に関連する臨床的活性を特性評価すること。

10

【0202】

第2相の目的：

【0203】

一次的目的

【0204】

IDH2変異を有する再発性または難治性AMLを有する対象の治療としての、化合物1の有効性を評価すること。

【0205】

二次的目的

【0206】

IDH2変異を有する再発性または難治性AMLを有する対象における、化合物1の安全性プロファイルを更に評価すること。

20

【0207】

IDH2変異を有する再発性または難治性AMLを有する対象における、化合物1及びその代謝物の薬物動態（PK）を特性評価すること。

【0208】

化合物1と2-ヒドロキシグルタル酸（2-HG）とのPK/薬力学的（PD）関係を評価すること。

【0209】

方法論：

30

【0210】

これは、IDH2変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、経口投与される化合物1の、第1/2相、多施設、非盲検、3部（第1相用量漸増、第1相1部拡大、及び第2相）、安全性、PK/PD、ならびに臨床的活性評価である。

【0211】

第1相部分において、研究は、MTD/MAD及び/またはRP2Dを決定するための用量漸増相、ならびに選択集団における化合物1の安全性、耐容性、及び臨床的活性を更に評価するための拡大相（1部拡大）を含む。第2相部分（以前は、2部拡大）は、IDH2変異を有する難治性または再発性AMLを有する対象における、化合物1の有効性、安全性、耐容性、及び臨床的活性についての情報を更に提供する。

40

【0212】

用量漸増相

【0213】

用量漸増相は、標準的な「3+3」設計を利用するだろう。用量漸増相中、再発性または難治性急性骨髄性白血病（AML）、標準療法の候補ではない未治療のAML（60歳以上）、または芽球増加を伴う不応性貧血を有する骨髄異形成症候群を有する、同意した適格対象を、1日1回の650mgの用量を超えない増加用量のAG-221の連続コホートに登録する。各用量コホートに、最低3人の対象を登録する。研究の用量漸増部分中、各投薬コホートに登録された最初の3人の対象は、-3日目（すなわち、毎日の投薬の開始の3日前）に治験薬の単回用量を受け、72時間にわたる安全性及びPK/PD評価

50

を受けて、薬物濃度ならびに 2 - H G 及び - K G レベルを評価する。治験薬の次の用量は、第 1 周期の 1 日目 (C 1 D 1) とし、その時点から毎日の投薬を開始する。初期投薬スケジュールは、1 日 2 回 (およそ 1 2 時間毎) であった。新たなデータに基づいて、1 日 1 回の投薬スケジュールもまた実施した。臨床研究チームによって合意される場合、用量漸増及び拡大相において、代替的な投薬スケジュール (例えば、負荷用量の後、1 日 1 回の投薬) の調査が継続されてもよい。コホート内の第 3 の対象が治療を開始する時点で、スクリーニングプロセスにおいて複数の対象が存在する場合、最大 2 人の追加の対象を医療モニターの承認を受けて登録することができる。これらの追加の対象について、- 3 日目から 1 日目の P K / P D 評価は、医療モニターとの検討後、任意である。

【 0 2 1 4 】

用量漸増相中の投薬の安全性は、スポンサー被指名人 (医務官責任者)、研究医療モニター、及び治験責任医師で構成される臨床研究チームによって評価されるだろう。臨床研究チームは、各コホートからの新たな安全性データを審査して、用量漸増が生じるかどうかを決定するだろう。

【 0 2 1 5 】

毒性重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (N C I C T C A E) バージョン 4 . 0 3 に従って段階付けされるだろう。D L T は、以下に概要が述べられるように定義される。

【 0 2 1 6 】

非血液学的：

【 0 2 1 7 】

UDP (ウリジン二リン酸) - グルクロノシルトランスフェラーゼ 1 ファミリー、ポリペプチド A 1 (U G T 1 A 1) 変異を有する対象における、段階 3 以上の血液ビリルビン増加を除く、全ての臨床的に有意な非血液学的毒性、段階 3 以上の C T C A E。U G T 1 A 1 変異を有する対象において、正常な上限 (U L N) の 5 超倍の血液ビリルビン増加が、D L T と見なされ得る。

【 0 2 1 8 】

血液学的：

【 0 2 1 9 】

第 1 周期の療法開始後少なくとも 4 2 日間、段階 3 以上の好中球減少症または血小板減少症 (N C I C T C A E、バージョン 4 . 0 3、白血病特異的基準による、すなわち、治験薬の開始から 2 8 日目以降に白血病の証拠がない 5 % 未満の骨髓細胞充実性) が持続していることと定義される、延長した骨髓抑制。血球減少症には、白血病特異的段階付けが使用されるべきである (ベースラインからの減少パーセンテージに基づく：5 0 ~ 7 5 % = 段階 3、7 5 % 超 = 段階 4)。

【 0 2 2 0 】

研究下の集団における高頻度の併存症及び同時薬物療法のため、有害事象 (A E) が特定の薬物に起因すると考えることは、困難である。したがって、化合物 1 と無関係であることを明確に決定できない全ての A E を、D L T の決定に関連するものと見なし、臨床研究チームによって審査する。臨床研究チームはまた、D L T 基準によって明確に定義されていない任意の他の出現する毒性も審査して、いずれかが D L T 指定に値するかどうかを決定するだろう。

【 0 2 2 1 】

第 3 の対象が 2 8 日間の D L T 評価期間 (すなわち、第 1 周期) を完了し、D L T が観察されない場合、研究は、臨床研究チームによる安全性審査後、次のコホートへの用量漸増を進める。第 1 周期中に 3 人の対象のうち 1 人が D L T を経験する場合、3 人の追加の対象をそのコホートに登録する。追加の 3 人の対象のいずれも D L T を経験しない場合、臨床研究チームによる安全性審査後、次のコホートへと用量漸増を継続することができる。第 1 周期中に、コホート内の 2 人以上の対象が D L T を経験する場合、用量漸増を中

10

20

30

40

50

止し、1つ下の用量レベルをMTDと定める。MTDコホートが3人の対象のみを含んでいた場合、その用量レベルに追加の3人の対象を登録して、その用量でDLTを経験するのが6人の対象のうち2人未満であることを確認する。あるいは、非許容用量レベルと以前の許容用量レベルとの間の用量レベル中間を調査し、その用量でDLTを経験するのが6人の対象のうち2人未満である場合、MTDを定めてもよい。

【0222】

各用量コホートに対するAG-221の用量の増加は、加速滴定設計により導かれ、用量は、AG-221に関連するNCI CTCAE段階2以上の毒性がコホート内のいずれかの対象に観察されるまで、あるコホートから次のコホートへと倍加(100%増加)されるだろう。臨床研究チームによる評価の後、その後の用量の増加は、MTDが決定されるまで50%以下であるだろう。用量の絶対パーセント増加は、それまでの用量コホートにおいて見られたいずれかの毒性の種類及び重症度に基づいて、臨床研究チームによって決定されるだろう。MTDは、6人の対象のうち2人未満にDLTを引き起こす最高用量である。

10

【0223】

潜在的に臨床的に適切である用量で治療される対象の数を最適化するために、医療モニターの承認を受けて、対象内での用量漸増が許容されるだろう。

【0224】

1部拡大相

【0225】

1部拡大相中、安全性、PK/PD、及び予備臨床的活性データが、臨床研究チームによって継続的に審査されるだろう。

20

【0226】

1部において、IDH2変異型血液学的悪性腫瘍を有する、1群当たりおよそ25人の対象の、4つのランダム化されていないコホートを、以下の通り登録する。

【0227】

群1：再発性または難治性AMLかつ年齢60歳以上、または年齢に関わらず、骨髄移植(BMT)後に再発した、AMLを有する任意の対象。

【0228】

群2：BMT後に再発した、AMLを有する対象を除く、再発性または難治性AMLかつ年齢60歳未満。

30

【0229】

群3：標準的治療の化学療法を拒否する、未治療のAMLかつ年齢60歳以上。

【0230】

群4：群1～3に適格ではない、IDH2変異型進行血液学的悪性腫瘍。

【0231】

第2相

【0232】

本研究の中心的な部分である第2相は、以下のように定義されるIDH2変異型再発性または難治性AMLを有する対象において進行中の用量漸増相において決定される、推奨される第2相用量(RP2D)での化合物1の有効性及び安全性プロファイルを更に確立するだろう。

40

【0233】

同種移植後に再発する対象

【0234】

第2の再発または後期再発の対象、

【0235】

初期誘導または再誘導治療に対して難治性である対象、

【0236】

NCCNガイドラインに従う好ましいリスク状態を有する患者を除く、初期治療の1年

50

以内に再発する対象。好ましいリスクの細胞遺伝学：i n v (1 6)、+ (1 6、1 6)、t (8、2 1)、t (1 5、1 7)。

【 0 2 3 7 】

治験のこの部において、およそ125人の対象を登録する。

【 0 2 3 8 】

一般的な研究遂行：

【 0 2 3 9 】

インフォームドコンセントの後、全ての対象は、C 1 D 1 の前の28日以内にスクリーニング手順を受けて、適格性を決定する。全ての対象は、骨髓吸引液及び末梢血液からI D H 2 変異型疾患を確認することが必要とされる。用量漸増相及び1部拡大の対象について、I D H 2 変異状態の記録は、遡及的に実行される中央検査室試験を伴う施設内試験に基づいてもよい。第2相の対象は、研究治療前のスクリーニング中の中央検査室試験に基づいて、I D H 2 変異状態を有することが必要とされる。追加のスクリーニング手順は、医療、外科、及び薬物療法歴、生殖系列変異分析のための類側スワブ、身体診察、生命徴候、米国東海岸がん臨床試験グループ (E C O G) 活動指標 (P S)、12誘導心電図 (E C G)、左室駆出率 (L V E F) の評価、臨床検査評価 (血液学、化学、凝固、及び血清妊娠試験)、骨髓生検及び吸引液、2 - H G 及び - K G 測定の血液及び骨髓試料、ならびにU G T 1 A 1 変異状態の判定のための血液を含む。加えて、1部拡大の対象は、2 - H G 及び - K G 測定のための尿試料ならびにコレステロールのための血液試料、ならびに4 - O H - コレステロールレベルがスクリーニング中に回収されるだろう。

10

20

【 0 2 4 0 】

用量漸増及び1部拡大

【 0 2 4 1 】

毎日のA G - 2 2 1 の投与を開始する3日前 (- 3 日目) に、用量漸増相の各コホートに登録された最初の3人の対象、及び1部拡大の各群に登録された最初の15人の対象は、診療所でA G - 2 2 1 の単回用量を受け、連続の血液及び尿試料を所得して、A G - 2 2 1、その代謝産物A G I - 1 6 9 0 3、2 - H G、及び - K G の血液及び尿中濃度を決定する。完全な72時間P K / P D プロファイルを行う。対象は、- 3 日目に10時間研究施設に留まり、24、48、及び72時間の試料を得るために、それぞれ- 2、- 1、及び1日目に戻ることが必要とされるだろう。- 3 日目の診療所内期間中、臨床観察ならびに連続12誘導E C G 及び生命徴候評価を行う。A G - 2 2 1 での毎日の治療は、C 1 D 1 に開始する。- 3 日目のP K / P D 評価を受けなかった用量漸増相及び1部拡大の対象について、C 1 D 1 でのその対象のA G - 2 2 1 の第1の用量後から8時間かけて、臨床観察ならびに連続12誘導E C G 及び生命徴候評価を行う。

30

【 0 2 4 2 】

用量漸増相及び1部拡大の対象はまた、C 1 D 1 5、C 2 D 1、及びC 4 D 1 の10時間にわたっても、P K / P D 評価を受けるだろう。用量前血液試料 (トラフ) を、C 1 D 1 (- 3 日目のP K / P D 評価を受けなかった対象)、C 1 D 8、C 1 D 2 2、C 2 D 1 5、C 3 D 1、C 3 D 1 5、C 5 D 1、及びその後の全周期の1日目に得て、A G - 2 2 1、2 - H G、及び - K G 濃度を決定する。これらの対象は、スクリーニング時、C 1 D 1 5、C 2 D 1、及びその後の全周期の1日目の投薬前、ならびに治療来院の終了時に、P K / P D 評価のために尿が回収されるだろう。利用可能な骨髓生検試料もまた、2 - H G 及び - K G レベルについて評価する。

40

【 0 2 4 3 】

第2相

【 0 2 4 4 】

治験の第2相部分の対象は、3日目の評価を受けることは必要とされず、これらの対象は、第1及び第2周期の1日目に行われる8時間のP K / P D プロファイルを受け、C 1 D 2 及びC 2 D 2 の用量前血液試料 (トラフ) を得て、24時間のP K / P D を評価する。P K / P D 評価のための追加の血液試料を、第3周期の1日目の用量前 (30分以内)

50

及び治療来院の終了時に採血する。第1及び第2周期の1日目に、時間一致12誘導ECGを3連で行い、3連ECGはまた、治療来院の終了時にも得られる。第3周期から開始して各周期の1日目、及び経過観察来院時に、単一12誘導ECGを行う。利用可能な骨髓生検試料を、2-HG及び-KGレベルについて評価する。

【0245】

他の安全性評価(全ての相)

【0246】

全ての対象は、身体診察、生命徴候、ECOG PS、12誘導ECG、LVEFの評価、臨床検査評価(血液学、化学、凝固、及び妊娠試験)を含むように、治療期間中に安全性評価を受けるだろう。

10

【0247】

臨床的活性評価:

【0248】

第1相(用量漸増及び1部拡大)

【0249】

用量漸増相及び1部拡大の対象は、スクリーニング時、C1D15、C2D1、及びC3D1、治験薬治療間のその後の28日毎(末梢血液のみ)もしくは56日毎(骨髓生検及び/または吸引液ならびに末梢血液)(用量遅延及び/または用量中断とは独立)、及び/または疾患の進行が疑われるあらゆる時点で、骨髓生検及び/または吸引液ならびに末梢血液を含む、疾患の程度が評価されるだろう。全ての対象における治療に対する応答及び治療判断は、修正International Working Group(IWG)応答基準または研究下の悪性腫瘍の他の適切な応答基準に基づいて、治験責任医師によって決定される。

20

【0250】

第2相

【0251】

治験の第2相部分に登録された対象について、スクリーニング時、C2D1、その後12ヶ月目まで28日毎、及び治験薬治療間のその後の56日毎(用量遅延及び/または用量中断とは独立)、及び/または疾患の進行が疑われるあらゆる時点で、骨髓生検及び/または吸引液ならびに末梢血液を含む、疾患の程度が評価されるだろう。適格性、治療判断、及び治療に対する応答は、修正International Working Group(IWG)応答基準に基づいて、治験責任医師によって決定されるだろう。応答はまた、独立応答判定委員会(IRAC)によっても遡及的に評価されるだろう。

30

【0252】

治療の終了及び経過観察:

【0253】

対象は、疾患進行または許容し得ない毒性の発生まで、化合物1での治療を継続してもよい。

【0254】

証拠は、がん関連IDH変異が正常な細胞分化を遮断し、潜在的ながん代謝物である2-HGの異常な産生を介して腫瘍発生を促進することを支持する。化合物1は、IDH2変異によって誘導された分化遮断を逆転させ、適切な細胞分化を促進することによって、抗腫瘍効果を産生することができる。

40

【0255】

化合物1の作用の独特の機構のため、臨床的応答は、細胞毒性剤について観察される応答とは異なる。化合物1による応答は、2回以上の治療周期後に生じ得、それらは、稀な場合、対応する臨床徴候、ならびに分化様症候群と命名されている発熱、体液貯留、低酸素症、及び発疹の症状を伴って、末梢血液及び/または骨髓における白血球増加症の開始期間後に生じ得る。

【0256】

50

したがって、細胞毒性化学療法剤からの経験に基づいて開発された標準的な評価基準は、この新規のクラスのIDH2阻害剤には、完全かつ正確な応答評価を提供しない。したがって、対象の評価が、最初の2周期内の進行と類似した徴候を示す設定において、治験薬を中断する上で注意が払われるべきであり、特に、疾患進行及び/または一般的な病態が安定または改善していることを示す、急速な悪化の徴候及び症状の不在によって限定的に支持されているために、対象の臨床病態が安定している状況において、医療モニターとの検討が必要とされる。

【0257】

適用可能な応答基準に従って疾患の進行(PD)を経験する対象には、確認を待つ間、上述のように治療を継続する選択肢をもって、PDを確認するために、疾患の評価が28日後に反復されるべきである。反復評価がPDを確認した場合、対象の研究治療を中断し、生存経過観察相に進む。

10

【0258】

安定した疾患または進行性疾患を有する対象は、治験責任医師の裁量で、かつ医療モニターの承認を受けて、AG-221での研究治療を受け続けてもよい。

【0259】

全ての対象は、治療終了評価(治験薬の最終用量からおよそ5日以内)を受けるものとし、加えて、最終用量後28日に経過観察安全性評価が予定されるものとする。更に、全ての対象は、死亡、同意の撤回、または研究終了のいずれかが最初に生じるまで、疾患状態、全体的な生存、及び研究以外の抗悪性腫瘍療法の開始について毎月経過観察されるだろう。

20

【0260】

AG-221での治療に対して妥当な応答を達成し、造血幹細胞移植(HSCT)を受けるのに必要とされる他の基準を満たす対象は、研究治療の中断後に、HSCTに進むことができる。それらの対象は、再発またはこの設定におけるAG-221の全体的な臨床的利益を支持する研究終了まで、予後について研究中に経過観察されるだろう。

【0261】

HSCT後に再発する対象は、医療モニターの承認を受けて、かつ治験責任医師の裁量で、AG-221での治療を再開するのに適格となり得、その対象が再発性IDH2変異体陽性疾患を確認し、AG-221の最終用量から、HSCT以外のいかなる他のがん治療(条件付けレジメンまたは誘導型レジメンなどのHSCTの経過において使用される抗悪性腫瘍療法、及び抗GVHD予防法[すなわち、メトトレキサート]を除く)も投与されていない場合、対象は、組み入れ/除外基準に列挙される安全性パラメータを満たし、治験が開始する。対象は、HSCT前のAG-221治療の中断時点と同一の用量及びスケジュールでAG-221療法を再開する。

30

【0262】

HSCT後に再発し、治療再開を選ばない対象を含む全ての対象は、死亡または研究終了まで、治験薬の中断からの生存状態及び研究以外の抗悪性腫瘍療法の評価について、その後毎月経過観察されるだろう。

【0263】

対象の数(計画) :

40

【0264】

この研究において(すなわち、治験の用量漸増、1部拡大、及び第2相部分において)、合計で最低およそ291人の対象の登録を計画する。

【0265】

MTD/MADが6人の対象を必要とする場合を除いて、MTD/MADの特定は、1つの用量レベル当たり最大5人の対象での化合物1の13の用量レベル/スケジュールの評価を必要とすると想定し、研究の用量漸増部の間に66人の対象を登録する。RP2D及びレジメン(複数可)を最適化するために、用量漸増中のコホート拡大には、PK/PD、安全性、もしくは臨床的活性に評価不可能な対象の交替には、または計画された漸増

50

スキームもしくはMTD/MAD以外の代替投薬レジメンの評価には、追加の対象が必要とされる可能性がある。用量レベル(30mg~150mgの範囲)は、BIDスケジュールにおいて評価されており、8つの用量レベル(50mg~650mgの範囲)は、1日1回のスケジュールにおいて評価されている。

【0266】

特定の血液学的悪性腫瘍サブセット内の最低25人の追加の対象の4つのコホート(合計で最低100人の対象)を、研究の1部拡大に登録する。

【0267】

治験の第2相部分は、IDH2変異を有する再発性または難治性AMLを有する、およそ125人の対象を登録する。PK/PD、安全性、及び/または臨床的活性に評価可能な対象の交替には、または代替投薬レジメンの評価には、追加の対象が必要とされる可能性がある。最終的な合計試料サイズは、観察される毒性率、及び拡大評価に登録される対象の数に従って調節することができる。

【0268】

組み入れ基準

【0269】

研究に登録されるには、対象は、以下の基準の全てを満たさなくてはならない。

1. 対象は、年齢18歳以上でなくてはならない。
2. 対象は、以下を含む進行血液学的悪性腫瘍を有さなくてはならない。

第1相/用量漸増:

世界保健機関(WHO)基準に従うAMLの診断、

疾患が難治性または再発性(骨髄内で5%超の芽球の再出現と定義される)。

治療を行う医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、年齢60歳以上、かつ年齢、活動指標、及び/または有害リスク要因のために標準療法の候補ではない、未治療のAML。

治療を行う医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、芽球増加を伴う不応性貧血を有する、WHO分類に従うMDSの診断(サブタイプRAEB-1もしくはRAEB-2)、または修正国際予後スコアリングシステム(IPS-S-R)によって再発性もしくは難治性である高リスクと見なされるか、あるいは対象が、その対象の病態に臨床的利益を提供することが既知である確立された療法に対して不耐性である(すなわち、対象は臨床的利益を提供することが既知であるレジメンの候補であってはならない)。(組み入れ/除外基準を満たす、他の再発性及び/または原発性難治性血液学的がん(例えば、CMML)を有する対象は、医療モニターの承認を受けて個々別々に考慮され得る。)

第1相/1部拡大:

群1:再発性または難治性AMLかつ年齢60歳以上、または年齢に関わらず、BMT後に再発した、AMLを有する任意の対象。

群2:BMT後に再発した、AMLを有する対象を除く、再発性または難治性AMLかつ年齢60歳未満。

群3:標準的治療の化学療法を拒否する、未治療のAMLかつ年齢60歳以上。

群4:群1~3に適格ではない、IDH2変異型進行血液学的悪性腫瘍。

第2相:

世界保健機関(WHO)基準に従うAMLの診断、かつ疾患が以下によって定義されるように再発性または難治性である。

同種移植後に再発する対象、

第2の再発または後期再発の対象、

初期導入または再誘導治療に対して難治性である対象、

NCCNガイドラインに従う好ましいリスク状態を有する患者を除く、初期治療の1年以内に再発する対象。好ましいリスクの細胞遺伝学:inv(16)、+(16、16)、t(8、21)、t(15、17)。

3. 対象は、IDH2遺伝子変異型疾患の記録を有していなくてはならない。

10

20

30

40

50

用量漸増相及び1部拡大の対象について、IDH2変異は、施設内評価に基づいてもよい。(中央集中化試験が遡及的に実行されるだろう)。

4. 治験の第2相部分の対象について、骨髄吸引液及び末梢血液の試料中のIDH2変異の中央試験が、適格性を確認するために、スクリーニング中に必要とされる。対象は、研究中、連続骨髄試料採取、末梢血液試料採取、及び尿試料採取を受け入れなくてはならない。

AMLまたはMDSの診断及び評価は、骨髄吸引及び生検によって行う。吸引液が得られない(すなわち、「吸引不能」)場合、診断はコア生検から行ってもよい。

骨髄吸引液及び末梢血液試料のスクリーニングは、全ての対象に必要とされる。妥当な吸引液が達成可能ではない場合、骨髄生検が回収されなくてはならないが、以下の場合はその限りではない。

骨髄吸引液及び生検が、研究治療の開始前の28日以内に標準的治療の部分として実行された、かつ

骨髄吸引液、生検、及び染色末梢血液スミアのスライドが、施設内及び中央病理学審査者の両方のために入手可能である。

5. 対象は、インフォームドコンセントを理解することができ、自発的にそれに署名しなくてはならない。施設及び/または施設の治験審査委員会の(IRB)/医療機関内倫理委員会(IEC)に許容され、それによって承認される場合、法的代理人が、さもなければインフォームドコンセントを提供することができない対象の代わりに同意することができる。

6. 対象は、0~2のECOG PSを有さなくてはならない。

7. 血小板数が20,000/ μ L以上である(このレベルを達成するための輸血が許容される。)根底にある悪性腫瘍のために20,000/ μ L未満のベースライン血小板数を有する対象は、医療モニターの承認を受けて適格とされる。

8. 対象は、以下によって証明される、妥当な肝機能を有さなくてはならない。

医療モニターによる承認後、ジルベール病、UGT1A1の遺伝子変異、または白血病性器官関与によるものであると見なされない限り、血清合計ビリルビンが正常な上限(ULN)の1.5倍以下である、

白血病性器官関与によるものであると見なされない限り、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、及びアルカリホスファターゼ(ALP)がULNの3.0倍以下である。

9. 対象は、以下によって証明される、妥当な腎機能を有さなくてはならない。

血清クレアチニンがULNの2.0倍以下、
または

以下のコッククロフト・ゴールト糸球体濾過率(GFR)予測法に基づく、40 mL/分超のクレアチンクリアランス。

$(140 - \text{年齢}) \times (\text{kgでの体重}) \times (\text{女性の場合} 0.85) / 72 \times \text{血清クレアチニン}$

10. 対象は、あらゆる事前の外科手術、放射線療法、またはがんの治療のために意図された他の療法のいかなる臨床的に関連する毒性効果からも回復しなくてはならない。(残存段階1の毒性(例えば、段階1の末梢神経障害または残存脱毛症)を有する対象は、医療モニターの承認を受けて許容される。)

11. 生殖能力を有する女性を対象は、治験薬の開始前に医学的に管理された妊娠試験を受けることに合意しなくてはならない。第1の妊娠試験は、スクリーニング時(第1の治験薬投与の前の7日以内)、及び第1の治験薬投与の日に行われ、投薬前、及びその後全ての周期の投薬前の1日目に陰性であることが確認されるだろう。

12. 生殖能力を有する女性を対象は、治療の開始前の7日以内に陰性の血清妊娠試験を行わなくてはならない。生殖能力を有する対象は、子宮摘出、両側卵巣摘出、もしくは卵管閉塞を受けていないか、または少なくとも連続した24ヶ月間自然閉経後(すなわち、全く月経がない)ではない(すなわち、その前の連続した24ヶ月間の任意の時点で月

10

20

30

40

50

経があった)、性的に成熟した女性と定義される。生殖能力のある女性、ならびに繁殖力のある男性及び生殖能力のある女性であるその男性のパートナーは、インフォームドコンセントに同意した時点から、研究中、及び化合物1の最終用量から120日間(女性及び男性)、性交を絶つこと、または2つの高度に有効な形態の避妊を使用することに合意しなくてはならない。高度に有効な形態の避妊は、ホルモン経口避妊剤、注射剤、パッチ、子宮内避妊具、二重障壁法(例えば、合成コンドーム、ペッサリー、または殺精子フォーム、クリーム、もしくはゲルを有する子宮頸部キャップ)、あるいは男性パートナーの不妊化と定義される。

13. 研究来院スケジュール(すなわち、特定の研究来院が別様に認められていない限り、研究施設の診療所来院は必須である)及び他のプロトコル要件を遵守することができる

10

【0270】

除外基準

以下の基準のいずれかを満たす対象は、研究には登録されないだろう。

1. 化合物1の第1の用量の60日以内に造血幹細胞移植(HSCT)を受けている対象、またはスクリーニング時にHSCT後の免疫抑制療法にあるか、もしくは臨床的に有意な移植片対宿主病(GVHD)を有する対象。(HSCT後の経口ステロイド、及び/または進行中の皮膚GVHDのための外用ステロイドの安定した用量の使用は、医療モニターの承認を受けて許容される。)

2. 治験薬投与の初日前の14日未満に全身抗がん療法または放射線療法を受けた対象。(白血球増加症(白血球[WBC]数30,000/ μ L超)を有する対象において、末梢白血球芽球を制御するためのヒドロキシ尿素は、登録前及び化合物1の開始後に許容される)。

20

3. 治験薬投与の初日前の14日未満に小分子治験薬剤を受けた対象。加えて、化合物1の第1の用量は、治験薬剤の5以上の半減期が経過する期間まで生じるべきではない。

4. 狭い治療的範囲を有する以下の感受性CYP基質薬物(パクリタキセル(CYP2C8)ワルファリン、フェニトイン(CYP2C9)、S-メフェニトイン(CYP2C19)、チオリダジン(CYP2D6)、テオフィリン、及びチザニジン(CYP1A2))を服用する対象は、投薬前の5以上の半減期のうちに他の薬物へと移行され得ない限り、研究から除外される。

30

5. P-gp及びBCRP輸送体感受性基質ジゴキシン及びロスバスタチンを服用する対象は、投薬前の5以上の半減期のうちに別の薬物へと移行され得ない限り、研究から除外されるべきである。

6. 潜在的に治癒可能な抗がん療法が利用可能である対象。

7. 妊娠中または授乳中の対象。

8. スクリーニング来院中または治験薬投与の初日に、抗感染療法を必要とした重度の活性感染症を有するか、または38.5を超え原因不明の発熱を有する対象(治験責任医師の裁量で、腫瘍発熱を有する対象は登録されてもよい)。

9. 化合物1の構成成分のいずれかに対して、既知の過敏症を有する対象。

10. ニューヨーク心臓病学会(NYHA)クラスIIIもしくはIVのうっ血性心不全、またはC1D1のおよそ28日以内に得られる心エコー図(ECHO)もしくはマルチゲート収集(MUGA)走査による40%未満のLVEFを有する対象。

40

11. スクリーニングの最近6ヶ月以内に心筋梗塞歴を有する対象。

12. スクリーニング時に制御されない高血圧症(収縮期血圧[BP]が180mmHg超または拡張期BPが100mmHg超)を有する対象は、除外される。高血圧症を制御するために2つ以上の薬物を必要とする対象は、医療モニターの承認を受けて適格とされる。

13. 不安定な、または制御されない既知の狭心症を有する対象。

14. 重度の及び/または制御されない既知の心室性不整脈歴を有する対象。

15. スクリーニング時に、450ミリ秒以上のQTcF(Fridericiaの等

50

式に基づいて補正されたQT)間隔、またはQT延長もしくは不整脈事象のリスクを増加させる他の要因(例えば、心不全、低カリウム血症、長QT間隔症候群の家族歴)を有する対象。脚ブロック及び延長したQTc間隔を有する対象は、組み入れの潜在性について医療モニターによって審査されるべきである。

16.投薬前の5以上の半減期のうちに他の薬物へと移行され得ない限り、QT間隔を延長させることが既知である薬物を服用する対象。

17.ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または活動性B型もしくはC型肝炎ウイルスへの既知の感染を有する対象。

18.治験責任医師によって、対象がインフォームドコンセントに署名するか、研究に協力するか、または研究に参加する能力に干渉する可能性が高いと見なされる、任意の他の医学的または心理学的病態を有する対象。

10

19.既知の嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、または経口投与される薬物の摂取もしくは胃腸吸収を制限する他の病態を有する対象。

20.活性中枢神経系(CNS)白血病または既知のCNS白血病を示唆する臨床症状を有する対象。脳脊髄液の評価は、スクリーニング中に白血病によるCNS関与の臨床的な疑いが存在する場合にのみ必要とされる。

21.直ちに生命を危うくする白血病の重度の合併症(制御されない出血、低酸素症もしくはショックを伴う肺炎、及び/または播種性血管内凝固など)を有する対象。

22.治験の第2相部分においてのみ、以前にIDHの阻害剤での治療を受けていた対象。

20

【0271】

治験薬、投薬量、及び投与方法：

【0272】

化合物1(2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール)のメシル酸塩)を、5、10、25、50、100、150、及び200mgの経口投与される遊離塩基換算強度の錠剤として提供する。

【0273】

第1相/用量漸増

30

【0274】

研究の用量漸増部分中、各コホートの最初の3人の対象、及び1部拡大の各群の最初の15人の対象は、-3日目に治験薬の単回用量を受け、次の治験薬の用量は、C1D1に投与し、その時点で、対象は、28日周期での1~28日目の毎日の投薬を開始する。C1D1から開始して、投薬を持続し、周期間の休薬期間はない。-3日目のPK/PD評価を受ける必要がない対象は、毎日の化合物1の投薬をC1D1に開始するだろう。

【0275】

対象は、治験薬投与前の2時間及び治験薬投与後の1時間、絶食が必要とされる(水は許容される)。

【0276】

40

対象に投与される化合物1の用量は、対象が研究に適格とされたときに、いずれの用量コホートが登録可能であるかに依存するだろう。第1の対象コホートに投与される化合物1の出発用量は、1日2回経口投与される30mgであり、投与される化合物1の最大投与用量は、1日1回経口投与される650mgである。

【0277】

第1相/1部拡大及び第2相

【0278】

評価に推奨される化合物1の出発用量は、100mgを1日1回である。これは、AG221-C-001において現在まで観察されている化合物1の安全性、PK、薬力学的、及び臨床的活性に基づく。薬力学的応答の評価は、第2周期の1日目までに、2-HG

50

血漿レベルの持続した低減を、及び全ての用量で、R140Q変異を有するほとんどの対象において最大98%の阻害を実証した。増加用量は、R172K変異を有する対象における2-HGのより高い曝露及び阻害に関連付けられる。重要なことに、100mgを1日1回で治療した44人の対象の予備有効性データは、36.4%の全奏功率を示した。故に、100mgの用量は、R140QまたはR172K変異のいずれかを有する対象において2-HGの阻害を妥当に達成するはずである。更に、100mgでの安全性プロファイル(段階3以上を含む)は、より低い用量の安全性プロファイルと一貫する。

【0279】

対象内での用量漸増が可能である。

【0280】

実施例1に記載される治験からの臨床試料のサブセットを、スクリーニング時に分析した。試料の種類は、骨髄、末梢血液、及び骨髄または末梢血液から単離した単核細胞を含んだ。これらの試料からDNAを抽出し、次世代配列決定技術を使用してFoundation Medicine(Heme Panel、<http://foundationone.com/learn.php>を参照されたい)で配列決定した。

【0281】

治療期間：

【0282】

対象は、疾患進行または許容し得ない毒性の発生まで、化合物1での治療を継続してもよい。治験責任医師の見解では治療から利益を得ている、適用可能な応答基準に従って疾患進行を経験する対象は、医療モニターの承認を受けて、治験薬の継続が許容され得る。

【0283】

研究終了：

【0284】

研究終了は、以下の時点と定義される。

全ての対象が化合物1での治療を中断し、少なくとも12ヶ月間生存について経過観察されているか、または経過観察の少なくとも12ヶ月間前に死亡しているか、追跡不能となっているか、もしくは同意を撤回した

あるいは、プロトコル及び/または統計分析計画書(SAP)(いずれかより後の日付)に事前に指定される、一次、二次、及び/または調査分析に必要とされる、最後の対象からの最終データ点の受領日。

【0285】

評価基準：

【0286】

安全性：

【0287】

DLTの決定、重度の有害事象(SAE)、及び中断をもたらすAEを含む、AE、安全性検査パラメータ、身体診察所見、生命徴候、12誘導ECG、LVEF、ならびにECOG PSの監視。

【0288】

AEの重症度は、NCI CTCAEバージョン4.03によって評価される。

【0289】

薬物動態及び薬力学：

【0290】

化合物1及びその代謝物(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン)の濃度・時間プロファイルの決定のための連続血液試料採取。化合物1及びその代謝物(6-(6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)-N2-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル)-1,3,5-トリアジン-2,4-ジアミン)の濃度の決定のための尿試料採取(用量漸増及び1部拡大の対象のみ)。2-

10

20

30

40

50

H G 及び - K G レベルの決定のための血液及び骨髄試料採取。

【 0 2 9 1 】

臨床的活性：

【 0 2 9 2 】

修正 I W G 応答基準、または研究下の悪性腫瘍に基づく他の適切な応答基準に基づいて、治療に対する応答を決定するための連続血液及び骨髄試料採取。

【 0 2 9 3 】

一次有効性エンドポイントである全奏功率 (O R R) は、完全な寛解 (C R)、不完全な血小板回復での C R (C R p)、骨髄 C R (m C R) (A M L を有する対象について、形態的な無白血病状態 [M L F S])、不完全な血液学的回復での C R (C R i)、及び部分的寛解 (P R) を含む応答者の比率と定義される。完全な寛解率 (C R R)、寛解 / 応答の持続期間、無再発生存期間、全体的な生存、及び寛解 / 応答までの時間を含む、臨床的活性の他の尺度をまとめる。

【 0 2 9 4 】

第 1 相用量漸増 / 1 部拡大について、施設の治験責任医師によって修正 I n t e r n a t i o n a l W o r k i n g G r o u p (I W G) 応答基準を使用して評価される応答率の有効性分析が、各用量レベル、拡大群、及び適切な場合全体について、最大の解析対象集団において行われるだろう。1 部拡大群の分析はまた、拡大群の対象と同一の用量 / レジメンを受け、個々の群の適格性基準を満たす、用量 - 漸増相からの対象も含み得る。

【 0 2 9 5 】

治験の第 2 相部分について、化合物 1 の一次有効性分析は、修正 I n t e r n a t i o n a l W o r k i n g G r o u p (I W G) 応答基準に基づいて、治験責任医師によって決定されるだろう。応答はまた、最大の解析対象集団 (F A S) を使用して、独立応答判定委員会 (I R A C) によっても遡及的に評価されるだろう。重要な支持分析は、F A S における応答の独立した中央審査に基づくだろう。

【 0 2 9 6 】

化合物 1 の治験からの臨床試料のサブセットの分析を行った。図 7 は、化合物 1 の応答カテゴリーに従う F L T 変異の視覚図を提供する。図 7 は、遺伝子が 2 つ以上で変異していた場合のみの、患者のスクリーニング来院時の骨髄の特性を明らかにする。図 7 において、遺伝子 (y 軸) は、I D H 2 を除いて頻度の減少順で示される一方で、患者 (x 軸) は、応答によって、その後変化の類似性によって群化され、評価可能な応答を有する用量漸増相の患者のみが含まれる。

【 0 2 9 7 】

特定の実施形態において、F L T 3 における体細胞変異を特徴とする A M L を有する患者は、化合物 1 の治療に対する耐性がある。

【 0 2 9 8 】

特定の実施形態において、化合物 1 及び F L T 3 経路を標的とする 1 つ以上の化合物 (例えば、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ボナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、または D C C - 2 0 3 6) での併用療法は、F L T 3 における体細胞変異を特徴とする A M L を有する患者において A M L を治療する上で有効である。

【 0 2 9 9 】

実施例 2 : I D H 1 変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する対象において経口投与された化合物 2 の、第 1 相、多施設、非盲検、用量漸増、安全性、薬物動態、薬力学的、及び臨床的活性研究

効能 : I D H 1 変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する患者の治療。

【 0 3 0 0 】

10

20

30

40

50

目的：

【0301】

一次：

【0302】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、28日間の周期の1～28日目に経口投薬される単一薬剤として持続的に投与される化合物2での治療の安全性及び耐受性を評価すること。初期投薬スケジュールは、1日2回（およそ12時間毎）であるだろう。臨床研究チームによって合意される場合、新たなデータに基づいて正当化されれば、同時コホートにおいて異なる投薬スケジュールを使用する、同一の合計1日用量の投与を含む、代替的な投薬スケジュール（例えば、1日1回または1日3回）が調査されてもよい。

10

【0303】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物2の、最大許容用量（MTD）及び/または推奨される第2相用量を決定すること。

【0304】

拡大相の群1に登録される、IDH1変異を有する再発性または難治性急性骨髄性白血病（AML）を有する対象における、AG-120の臨床的活性を評価すること。

【0305】

二次：

【0306】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物2の用量制限毒性（DLT）を記載すること。

20

【0307】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物2の薬物動態（PK）を特性評価すること。

【0308】

化合物2と2-ヒドロキシグルタル酸（2HG）とのPK/薬力学的（PD）関係を評価すること。

【0309】

進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、化合物2に関連する臨床的活性を特性評価すること。

30

【0310】

方法論：

【0311】

本研究は、IDH1変異を有する進行血液学的悪性腫瘍を有する対象における、経口投与される化合物2の、第1相、多施設、非盲検、用量漸増、安全性、PK/PD、及び臨床的活性評価である。本研究は、MTD及び/またはRP2Dを決定するための用量漸増相、その後を選択集団における化合物2の安全性、耐受性、及び臨床的活性を更に評価するための拡大群を含む。

【0312】

用量漸増相

40

【0313】

用量漸増相は、標準的な「3+3」設計を利用するだろう。用量漸増相中、再発性または難治性AML、標準療法の候補ではない未治療のAML（60歳以上）、または芽球増加を伴う不応性貧血を有する骨髄異形成症候群（MDS）を有する、同意した適格対象を、増加用量の化合物2の連続コホートに登録する。各用量コホートに、最低3人の対象の登録を計画する。研究の用量漸増相中、各投薬コホートに登録された最初の3人の対象は、-3日目（すなわち、毎日の投薬の開始の3日前）に治験薬の単回用量をまず受け、72時間にわたるPK/PD評価を受けて、薬物濃度及び2-HGレベルを評価する。治験薬の次の用量は、第1周期の1日目（C1D1）とし、その時点から毎日の投薬を開始する。初期投薬レジメンは、1日2回（およそ12時間毎）であった。新たなデータに基づ

50

いて、1日1回（およそ24時間毎）の投薬スケジュールを実施した。臨床研究チームによって合意される場合、同時コホートにおいて異なる投薬スケジュールを使用する、同一の合計1日用量の投与を含む、代替的な投薬スケジュールが調査されてもよい。コホート内の第3の対象が治療を開始する時点で、スクリーニングプロセスにおいて複数の対象が存在する場合、最大2人の追加の対象を医療モニターの承認を受けて登録することができる。これらの追加の対象について、-3日目から1日目のPK/PD評価は、医療モニターとの検討後、任意と見なされてもよい。

【0314】

用量漸増相中の投薬の安全性は、スポンサー（医務官責任者）、研究医療モニター、及び治験責任医師で構成される臨床研究チームによって評価されるだろう。臨床研究チームは、各コホートからの新たな安全性データを審査して、用量漸増が生じるかどうかを決定するだろう。

10

【0315】

毒性重症度は、National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE)バージョン4.03に従って段階付けされるだろう。DLTは、以下に概要が述べられるように定義される。

【0316】

非血液学的：

【0317】

CTCAE段階3以上の全ての非血液学的毒性。

20

【0318】

血液学的：

【0319】

第1周期の療法開始後少なくとも42日間、白血病（芽球数5%未満）の不在下での段階4以上の好中球減少症または血小板減少症の持続を有する、延長した骨髄抑制。

【0320】

研究下の集団における高頻度の併存症及び同時薬物療法のため、有害事象（AE）が特定の薬物に起因すると考えることは、困難である。したがって、化合物2と無関係であることを明確に決定できない全てのAEを、DLTの決定に関連するものと見なし、臨床研究チームによって審査する。臨床研究チームはまた、DLT基準によって明確に定義されていない任意の他の出現する毒性も審査して、いずれかがDLT指定に値するかどうかを決定するだろう。

30

【0321】

第3の対象が28日間のDLT評価期間（すなわち、第1周期）を完了し、DLTが観察されない場合、研究は、臨床研究チームによる安全性審査後、次のコホートへの用量漸増を進める。第1周期中に3人の対象のうち1人がDLTを経験する場合、3人の追加の対象をそのコホートに登録する。追加の3人の対象のいずれもDLTを経験しない場合、臨床研究チームによる安全性審査後、次のコホートへと用量漸増を継続することができる。第1周期中に、コホート内の2人以上の対象がDLTを経験する場合、用量漸増を中止し、1つ下の用量レベルをMTDと定める。あるいは、MTDを超えるレベルと以前の用量レベルとの間の用量レベル中間を調査し、その用量でDLTを経験するのが6人の対象のうち2人未満である場合、MTDを定めてもよい。MTDコホートが3人の対象のみを含んでいた場合、その用量レベルに追加の3人の対象を登録して、その用量でDLTを経験するのが6人の対象のうち2人未満であることを確認する。

40

【0322】

各用量コホートに対するAG-120の用量の増加は、加速滴定設計により導かれ、1日用量は、AG-120に関連するCTCAE段階2以上の毒性がコホート内のいずれかの対象に観察されるまで、あるコホートから次のコホートへと倍加（100%増加）されてもよい。臨床研究チームによる評価の後、その後の用量の増加は、MTDが決定される

50

まで、観察される毒性、ならびに潜在的にはPK及びPK/PDデータにより導かれるだろう。1日用量の絶対パーセント増加は、それまでの用量コホートにおいて見られたいずれかの毒性の種類及び重症度に基づいて、臨床研究チームによって決定される（が、決して100%は超えない）だろう。MTDは、6人の対象のうち2人未満にDLTを引き起こす最高用量である。

【0323】

用量漸増相中にDLTが特定されない場合、進行中のPK/PDの評価及び観察されるあらゆる臨床的活性によって決定される予想最大臨床的曝露を超える少なくとも2つの用量レベルで用量漸増を継続し、これは、拡大相と並行して生じてよい。

【0324】

潜在的に臨床的に適切である用量で治療される対象の数を最適化するために、医療モニターの承認を受けて、対象内での用量漸増が許容されるだろう。

【0325】

拡大相

【0326】

用量漸増相からの推奨される用量及び投薬レジメンの決定後、特定の血液学的悪性腫瘍を有する対象における用量を更に調査するために、拡大相が開始するだろう。拡大相中、IDH1変異型血液学的悪性腫瘍を有する、1群当たりおよそ25人の対象の、4つのランダム化されていない群を、以下の通り登録する。

【0327】

群1：以下のように定義される再発性または難治性AML：
移植後に再発する対象、
第2の再発または後期再発の対象、
初期誘導または再誘導治療に対して難治性である対象、
NCCNガイドラインバージョン1.2015に従う好ましいリスク状態を有する患者を除く、初期治療の1年以内に再発する対象。

【0328】

群2：治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、年齢、併存状態、活動指標、及び/または有害リスク要因のために標準療法の候補ではない未治療のAML。

【0329】

群3：いかなる標準的治療の選択肢も利用可能ではない、他の非AML IDH1変異型再発性及び/または難治性進行血液学的悪性腫瘍。例としては、
低メチル化剤（複数可）が失敗した後であり、かつ医療モニターの承認を受けた、再発性または難治性である骨髄異形成症候群。

医療モニターの承認を受けた、再発性及び/または原発性難治性慢性骨髄単球性白血病[CMML]。

治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、標準的治療が失敗しているか、いかなる標準的治療の選択肢も利用可能ではない、他の非AML IDH1変異型再発性及び/または難治性進行血液学的悪性腫瘍。

【0330】

群4：治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、利用可能な標準的治療が失敗しているか、年齢、併存状態、活動指標、及び/または有害リスク要因のために標準的治療を受けることができない、群1に適格ではない再発性AML患者。

【0331】

最初の25人の対象を治療し、2周期経過観察したか、またはより早くに中断した、拡大相の群1について、安全性及び不利益についての中間解析を行う。完全な寛解（CR）、不完全な血小板回復でのCR（CRp）、形態的な無白血病状態（MLFS）、不完全な血液学的回復でのCR（CRi）、及び部分的寛解（PR）の全ての応答を含めると定義される奏効率（ORR）が15%未満（すなわち、4人未満の応答者）である場合、群1への追加の登録は終了してもよく、ORRが15%以上である場合、追加のおよそ

10

20

30

40

50

100人の対象を登録するだろう。登録は、中間解析には行わない。

【0332】

一般的な研究遂行：

【0333】

インフォームドコンセントの後、全ての対象は、C1D1の前の28日以内にスクリーニング手順を受けて、適格性を決定する。全ての対象は、骨髄吸引液及び/または生検からIDH1 R132遺伝子変異型疾患を確認することが必要とされる。用量漸増相の対象について、記録は、遡及的に実行される中央検査室試験を伴う施設内試験に基づいてもよい。拡大相の対象は、治療前のスクリーニング中の中央検査室試験に基づいて、IDH1 R132遺伝子変異型疾患を有することが必要とされる。追加のスクリーニング手順は、医療、外科、及び薬物療法歴、生殖系列変異分析のための頬側スワブ、完全な身体診察、生命徴候、米国東海岸がん臨床試験グループ（ECOG）活動指標（PS）、12誘導心電図（ECG）、左室駆出率（LVEF）、臨床検査評価（血液学、化学、凝固、検尿、及び血清妊娠試験）、骨髄生検及び/または吸引液、ならびに2-HG測定 of 血液及び骨髄試料、ならびに他の調査評価を含む。加えて、用量漸増相の対象は、スクリーニング中、2HG測定のための尿試料ならびに血漿コレステロール及び4-OH-コレステロールレベルの決定のための血液試料を有するだろう。

10

【0334】

用量漸増相：

【0335】

毎日の化合物2の投与を開始する3日前（-3日目）に、用量漸増相の各コホートに登録された最初の3人の対象は、診療所で化合物2の単回用量を受け、連続の血液及び尿試料を得て、化合物2及び2-HGの濃度を決定する。完全な72時間PK/PDプロファイルを行う。対象は、-3日目に10時間研究施設に留まり、24、48、及び72時間の試料を得るために、それぞれ-2、-1、及び1日目に戻ることが必要とされるだろう。化合物2での毎日の治療は、C1D1に開始する。-3日目のPK/PD評価を受けなかった用量漸増相の対象は、臨床的観察のため、C1D1用量後から4時間診療所に留まる。

20

【0336】

用量漸増相の対象はまた、C1D15及びC2D1の両方の10時間にわたっても、PK/PD評価を受けるだろう。追加の用量前尿及び/または血液試料採取を、C1D8、C1D22、C2D15、C3D1、C3D15、及びその後全ての周期の1日目に行って、化合物2及び2-HG濃度を決定する。利用可能な骨髄生検試料もまた、2-HGレベルについて評価する。

30

【0337】

拡大相：拡大相の対象は、-3日目の評価を受けることは必要とされず、これらの対象は、第1及び第2周期の1日目に行われる8時間のPK/PDプロファイルを受けるだろう。PK/PD評価のための追加の血液試料を、第1周期の8及び15日目、第3周期の1日目、その後全ての周期の1日目の用量前（30分以内）、及び治療来院の終了時に採血する。第1及び第2周期の1日目に、時間一致12誘導ECGを3連で行い、3連ECGはまた、治療来院の終了時にも行う。スクリーニング時、第1周期の8及び15日目の用量の4時間後、第3周期から開始して各周期の1日目、ならびに経過観察来院時に、単一12誘導ECGを行う。利用可能な骨髄生検試料を、2-HGレベルについて評価する。

40

【0338】

他の安全性評価：

【0339】

全ての対象は、身体診察、生命徴候、ECOG PS、12誘導ECG、LVEF、臨床検査評価（血液学、化学、凝固、検尿、及び妊娠試験）を含むように、治療期間中に安全性評価を受けるだろう。

50

【0340】

臨床的活性評価：

【0341】

全ての対象は、スクリーニング時、15日目（用量漸増相のみ）、29日目、その後12ヶ月目まで28日毎、及び治験薬治療間のその後の56日毎（用量遅延及び/または用量中断とは独立）、及び/または疾患の進行が疑われるあらゆる時点で、骨髓生検及び/または吸引液ならびに末梢血液を含む、疾患の程度が評価されるだろう。用量漸増中の15日目の骨髓評価は、研究治療継続状態の決定には使用するべきではないことに留意されたい。全ての対象における治療に対する応答及び治療判断は、修正International Working Group (IWG) 応答基準または研究下の悪性腫瘍の他の適切な応答基準に基づいて、治験責任医師によって決定される。拡大相に登録された再発性または難治性AMLを有する対象について、応答はまた、独立審査委員会によっても評価される。

10

【0342】

治療の終了及び経過観察：

【0343】

対象は、疾患進行、他の許容し得ない毒性の発生、妊娠の確認、造血幹細胞移植（HSCT）の受容、死亡、同意の撤回、追跡不能、またはスポンサーによる研究の終了のいずれかが最初に生じるまで、化合物2での治療を継続してもよい。治験責任医師の見解では治療から利益を得ている、適用可能な応答基準に従って疾患進行を経験する対象は、医療

20

【0344】

全ての対象は、治療終了評価（治験薬の最終用量からおおよそ5日以内）を受けるとし、加えて、最終用量後28日に経過観察安全性評価が予定されるものとする。

【0345】

化合物2での治療に対して妥当な応答を達成し、HSCTを受けるのに必要とされる他の基準を満たす対象は、化合物2の中断後に、HSCTに進むことができ、疾患再発、死亡、同意の撤回、追跡不能、または研究終了まで、疾患評価について（標準的治療の場合、おおよそ毎月）及び任意の新たな骨髓移植（BMT）条件付け抗悪性腫瘍療法について研究で経過観察されるだろう。対象が、HSCTを受けるために化合物2を中断するが、その後HSCTに不適格と見なされた場合、その対象は、医療モニターの承認を受けて化合物2を再開してもよい。HSCTが失敗し、IDH1変異体陽性疾患が再発した対象は、医療モニターの承認を受けて、化合物2での治療を再開するのに適格とされてもよい。

30

【0346】

HSCT後に再発し、治療再開を選ばない対象を含む全ての対象は、生存経過観察に入り、治験薬の中断から、死亡、同意の撤回、追跡不能、または研究終了まで、生存状態及びBMT条件付け抗悪性腫瘍療法の評価のために毎月連絡を受けるだろう。

【0347】

対象がもはや化合物2を受けていない間、すなわち、HSCTまたは生存経過観察期間、併用薬物は回避される必要はない。

40

【0348】

対象の数（計画）：

【0349】

本研究には、おおよそ236人の対象の登録が予測される。

【0350】

MTDが6人の対象を必要とする場合を除いて、MTDの特定は、1つの用量レベル当たり3～5人の対象でのAG-120の7つの用量レベルの評価を必要とすると想定し、研究の用量漸増部の間に36人の対象を登録する。

【0351】

各々が特定の血液学的悪性腫瘍にあるおおよそ25人の対象の4つのコホート（合計10

50

0 人の対象)を、研究の拡大相にまず登録し、中間解析での安全性及び臨床的活性の審査によって、群 1 に、再発性または難治性 A M L を有する 1 0 0 人の対象を追加で登録する可能性がある。

【 0 3 5 2 】

追加の対象は、用量漸増の評価に、代替的な投薬レジメンの評価に、または安全性、P K、P K / P D、もしくは R P 2 D の選択を導くために使用される予備臨床的活性の更なる調査に評価不可能な対象の交替のために、用量漸増中に登録してもよい。

【 0 3 5 3 】

診断及び主要組み入れ基準：

【 0 3 5 4 】

組み入れ基準：

研究に登録されるには、対象は、以下の基準の全てを満たさなくてはならない。

対象は、年齢 1 8 歳以上でなくてはならない。

対象は、以下を含む進行血液学的悪性腫瘍を有さなくてはならない。

【 0 3 5 5 】

用量漸増相：

世界保健機関 (W H O) 基準によって定義される、再発性及び / または原発性難治性 A M L、または

治療を行う医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、年齢 6 0 歳以上、かつ年齢、活動指標、及び / または有害リスク要因のために標準療法の候補ではない、未治療の A M L。

治療を行う医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、芽球増加を伴う不応性貧血を有する骨髓異形成症候群 (サブタイプ R A E B - 1 もしくは R A E B - 2)、または修正国際予後スコアリングシステム (I P S S - R) Greenberg et al. Blood. 2012; 120 (12) : 2454 - 65 によって再発性もしくは難治性である高リスクと見なされるか、あるいは対象が、その対象の病態に臨床的利益を提供することが既知である確立された療法に対して不耐性である (すなわち、対象は臨床的利益を提供することが既知であるレジメンの候補であってはならない)。

(組み入れ / 除外基準を満たす、他の再発性及び / または原発性難治性血液学的がん (例えば、C M M L) を有する対象は、医療モニターの承認を受けて個々別々に考慮され得る。)

【 0 3 5 6 】

拡大相：

【 0 3 5 7 】

群 1 : 以下のように定義される再発性または難治性 A M L :

移植後に再発する対象、

第 2 の再発または後期再発の対象、

初期誘導または再誘導治療に対して難治性である対象、

N C C N ガイドラインバージョン 1 . 2 0 1 5 に従う好ましいリスク状態を有する患者を除く、初期治療の 1 年以内に再発する対象。

【 0 3 5 8 】

群 2 : 治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、年齢、併存状態、活動指標、及び / または有害リスク要因のために標準療法の候補ではない未治療の A M L。

【 0 3 5 9 】

群 3 : いかなる標準的治療の選択肢も利用可能ではない、他の非 A M L I D H 1 変異型再発性及び / または難治性進行血液学的悪性腫瘍。例としては、

低メチル化剤 (複数可) が失敗した後であり、かつ医療モニターの承認を受けた、再発性または難治性である骨髓異形成症候群。

医療モニターの承認を受けた、再発性及び / または原発性難治性 C M M L

治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、標準的治療が失敗している

10

20

30

40

50

か、いかなる標準的治療の選択肢も利用可能ではない、他の非AML IDH1変異型再発性及び/または難治性進行血液学的悪性腫瘍。

【0360】

群4：治験責任医師に従い、かつ医療モニターの承認を受けた、利用可能な標準的治療が失敗しているか、年齢、併存状態、活動指標、及び/または有害リスク要因のために標準的治療を受けることができない、群1に適格ではない再発性AML患者。

【0361】

対象は、IDH1 R132遺伝子変異型疾患の記録を有していなくてはならない。

用量漸増相の対象について、IDH1変異は、施設内評価に基づいてもよい。(中央集中化試験が適時的に実行されるだろう。)

拡大相の対象について、IDH1遺伝子変異型疾患の中央試験が、適格性を確認するために、スクリーニング中に必要とされる。

【0362】

対象は、研究中、連続骨髄試料採取、末梢血液試料採取、及び尿試料採取を受け入れなくてはならない。

AMLまたはMDSの診断及び/または評価は、骨髄吸引及び/または生検によって行う。吸引液が得られない(すなわち、「吸引不能」)場合、診断はコア生検から行ってもよい。

【0363】

対象は、インフォームドコンセントを理解することができ、自発的にそれに署名しなくてはならない。施設及び/または施設の治験審査委員会の(IRB)に許容され、それによって承認される場合、法的代理人が、さもなければインフォームドコンセントを提供することができない対象の代わりに同意することができる。

【0364】

対象は、0～2のECOG PSを有さなくてはならない。

【0365】

血小板数が20,000/μL以上である(このレベルを達成するための輸血が許容される。)根底にある悪性腫瘍のために20,000/μL未満のベースライン血小板数を有する対象は、医療モニターの承認を受けて適格とされる。

【0366】

対象は、以下によって証明される、妥当な肝機能を有さなくてはならない。

ジルベール病または白血病性関与によるものであると見なされない限り、血清合計ビリルビンが正常な上限(ULN)の1.5倍以下である、

白血病性関与によるものであると見なされない限り、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(ALT)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)、及びアルカリホスファターゼ(ALP)がULNの3.0倍以下である。

【0367】

対象は、以下によって証明される、妥当な腎機能を有さなくてはならない。

血清クレアチニンがULの2.0倍以下、または

以下のコッククロフト・ゴルト系球体濾過率(GFR)予測法に基づく、40mL/分超のクレアチンクリアランス。(140-年齢)×(kgでの体重)×(女性の場合0.85)/72×血清クレアチニン

【0368】

対象は、あらゆる事前の外科手術、放射線療法、またはがんの治療のために意図された他の療法のいかなる臨床的に関連する毒性効果からも回復しなくてはならない。(残存段階1の毒性(例えば、段階1の末梢神経障害または残存脱毛症)を有する対象は、医療モニターの承認を受けて許容される。)

【0369】

生殖能力を有する女性の対象は、治験薬の開始前に医学的に管理された妊娠試験を受けることに合意しなくてはならない。第1の妊娠試験は、スクリーニング時(第1の治験薬

10

20

30

40

50

投与の前の7日以内)、及び第1の治験薬投与の日に実行され、投薬前、及びその後全ての周期の投薬前の1日目に陰性であることが確認されるだろう。

【0370】

生殖能力を有する女性の対象は、治療の開始前の7日以内に陰性の血清妊娠試験を行わなくてはならない。生殖能力を有する対象は、子宮摘出、両側卵巣摘出、もしくは卵管閉塞を受けていないか、または少なくとも連続した24ヶ月間自然閉経後(すなわち、全く月経がない)ではない(すなわち、その前の連続した24ヶ月間の任意の時点で月経があった)、性的に成熟した女性と定義される。生殖能力のある女性、ならびに繁殖力のある男性及び生殖能力のある女性であるその男性のパートナーは、インフォームドコンセントに同意した時点から、研究中、及び化合物2の最終用量から90日間(女性及び男性)、性交を絶つこと、または2つの高度に有効な形態の避妊を使用することに合意しなくてはならない。高度に有効な形態の避妊は、ホルモン経口避妊剤、注射剤、パッチ、子宮内避妊具、二重障壁法(例えば、合成コンドーム、ペッサリー、または殺精子フォーム、クリーム、もしくはゲルを有する子宮頸部キャップ)、あるいは男性パートナーの不妊化と定義される。

10

【0371】

除外基準:

【0372】

以下の基準のいずれかを満たす対象は、研究には登録されないだろう。

【0373】

以前に変異体特異的IDH1阻害剤での事前治療を受け、治療を進行した対象。

20

【0374】

化合物2の第1の用量の60日以内に造血幹細胞移植(HSCT)を受けている対象、またはスクリーニング時にHSCT後の免疫抑制療法にあるか、もしくは臨床的に有意な移植片対宿主病(GVHD)を有する対象。(HSCT後の経口ステロイド、及び/または進行中の皮膚GVHDのための外用ステロイドの安定した用量の使用は、医療モニターの承認を受けて許容される。)

【0375】

治験薬投与の初日前の14日未満に全身抗がん療法または放射線療法を受けた対象。(白血球増加症(白血球[WBC]数 $30,000/\mu\text{L}$ 超)を有する対象において、末梢白血病芽球を制御するためのヒドロキシ尿素は、登録前及び化合物2の開始後に許容される)。

30

【0376】

治験薬投与の初日前の14日未満に治験薬剤を受けた対象。加えて、化合物2の第1の用量は、治験薬剤の5以上の半減期が経過する期間まで生じるべきではない。

【0377】

感受性チトクロムP450(CYP)3A4基質薬物を服用する対象は、投薬前の5以上の半減期のうちに他の薬物へと移行され得ない限り、または研究中に薬物が適切に監視され得ない限り、研究から除外される。

【0378】

P-糖タンパク質(P-gp)輸送体感受性基質薬物を服用する対象は、投薬前の5以上の半減期のうちに他の薬物へと移行され得ない限り、または研究中に薬物が適切に監視され得ない限り、研究から除外される。

40

【0379】

潜在的に治癒可能な抗がん療法が利用可能である対象。

【0380】

妊娠中または授乳中の対象。

【0381】

スクリーニング来院中または治験薬投与の初日に、抗感染療法を必要とした重度の活性感染症を有するか、または 38.5 を超える原因不明の発熱を有する対象(治験責任医

50

師の裁量で、腫瘍発熱を有する対象は登録されてもよい)。

【0382】

化合物2の構成成分のいずれかに対して、既知の過敏症を有する対象。

【0383】

ニューヨーク心臓病学会(NYHA)クラスIIIもしくはIVのうっ血性心不全、またはC1D1のおよそ28日以内に得られる心エコー図(ECHO)もしくはマルチゲート収集(MUGA)走査による40%未満のLVEFを有する対象。

【0384】

スクリーニングの最近6ヶ月以内に心筋梗塞歴を有する対象。

【0385】

不安定な、または制御されない既知の狭心症を有する対象。

【0386】

重度の及び/または制御されない既知の心室性不整脈歴を有する対象。

【0387】

スクリーニング時に、450ミリ秒以上のQTc間隔を有するか、またはQT延長もしくは不整脈事象のリスクを増加させる他の要因(例えば、心不全、低カリウム血症、長QT間隔症候群の家族歴)を有する対象。脚ブロック及び延長したQTc間隔を有する対象は、組み入れの潜在性について医療モニターによって審査されるべきである。

【0388】

投薬前の5以上の半減期のうちに他の薬物へと移行され得ない限り、または研究中に薬物が適切に監視され得ない限り、QT間隔を延長させることが既知である薬物を服用する対象。

【0389】

ヒト免疫不全ウイルス(HIV)または活動性B型もしくはC型肝炎ウイルスへの既知の感染を有する対象。

【0390】

治験責任医師によって、対象がインフォームドコンセントに署名するか、研究に協力するか、または研究に参加する能力に干渉する可能性が高いと見なされる、任意の他の医学的または心理学的病態を有する対象。

【0391】

既知の嚥下障害、短腸症候群、胃不全麻痺、または経口投与される薬物の摂取もしくは胃腸吸収を制限する他の病態を有する対象。

【0392】

活性中枢神経系(CNS)白血病または既知のCNS白血病を示唆する臨床症状を有する対象。脳脊髄液の評価は、スクリーニング中に白血病によるCNS関与の臨床的な疑いが存在する場合にのみ必要とされる。

【0393】

直ちに生命を危うくする白血病の重度の合併症(制御されない出血、低酸素症もしくはショックを伴う肺炎、及び/または播種性血管内凝固など)を有する対象。

【0394】

治験薬、投薬量、及び投与方法：

【0395】

化合物2は、10、50、200、及び250mgの強度の経口投与される錠剤として提供する。

【0396】

研究の用量漸増部分中、各用量漸増コホートの最初の3人の対象は、-3日目に治験薬の単回用量を受け、次の治験薬の用量は、C1D1に投与し、その時点で、対象は、正当化される場合、代替的な投薬レジメンを調査する計画で、28日周期での1~28日目の毎日の投薬を開始する。C1D1から開始して、投薬を持続し、周期間の休薬期間はない。-3日目のPK/PD評価を受ける必要がない対象は、毎日の化合物2の投薬をC1D

10

20

30

40

50

1 に開始するだろう。

【0397】

対象に投与される化合物2の用量は、対象が研究に適格とされたときに、いずれの用量コホートが登録可能であるかに依存するだろう。用量漸増相において第1の対象コホートに投与されるAG-120の出発用量は、1日2回経口投与される100mg(200mg/日)である。研究の用量漸増相からの、安全性、PK、PK/PD、及び臨床的活性結果に基づいた拡大相の対象の出発用量及びレジメン(500mgを1日1回)は、10、50、及び200mgの強度の経口投与される錠剤として提供する。

【0398】

治療期間：

10

【0399】

対象は、疾患進行、他の許容し得ない毒性の発生、妊娠の確認、HSC Tの受容、死亡、同意の撤回、追跡不能、またはスポンサーによる研究の終了のいずれかが最初に生じるまで、化合物2での治療を継続してもよい。治験責任医師の見解では治療から利益を得ている、適用可能な応答基準に従って疾患進行を経験する対象は、医療モニターの承認を受けて、治験薬の継続が許容され得る。

【0400】

研究終了：

【0401】

研究終了は、全ての対象が化合物2での治療を中断し、少なくとも12ヶ月間生存について経過観察されているか、または経過観察の少なくとも12ヶ月間前に死亡しているか、追跡不能となっているか、もしくは同意を撤回した時点と定義される。

20

【0402】

評価基準：

【0403】

安全性：

【0404】

DLTの決定、重度の有害事象(SAE)、及び中断をもたらすAEを含む、AE、安全性検査パラメータ、身体診察所見、生命徴候、12誘導ECG、LVEF、ならびにECOG PSの監視。

30

【0405】

AEの重症度は、NCI CTC AEバージョン4.03によって評価される。

【0406】

薬物動態及び薬力学：

【0407】

化合物2の濃度・時間プロファイルの決定のための連続血液試料採取。2-HGレベルの決定のための血液及び骨髄試料採取。化合物2の尿中濃度及び2-HGレベルの決定のための尿試料採取(用量漸増対象のみ)。

【0408】

臨床的活性：

40

【0409】

AMLにおける修正IWG応答基準、または研究下の悪性腫瘍に基づく他の適切な応答基準に基づいて、治療に対する応答を決定するための連続血液及び骨髄試料採取。

【0410】

修正IWGまたは研究下の疾患の他の適切な応答基準を使用して、施設の治験責任医師によって評価される治療に対する応答を、一覧にする。最良の客観的応答カテゴリーである、完全な寛解率(CRR)、及び奏効率(ORR)(CR、CRp、mCR(AMLを有する対象の形態的な無白血病状態[MLFS])、CRi、及びPRの全ての応答を含む)によって、応答をまとめる。完全な寛解の持続期間、応答の持続期間、無再発生存期間、全体的な生存、及び寛解/応答までの時間を含む、臨床的活性の他の尺度をまとめる

50

【0411】

拡大相の化合物2の臨床的活性の一次的分析は、最大の解析対象集団を使用して、応答（CRR、ORR、及び寛解/応答の持続期間）についての治験責任医師の審査に基づくだろう。重要な支持分析は、独立した中央審査に基づくだろう。追加の有効性分析は、有効性の解析対象集団を使用して行うことができる。

【0412】

化合物2の治験からの臨床的試料のサブセットの分析を行った。図8は、化合物2の応答カテゴリーに従うFLT変異の視覚図を提供する。図8は、遺伝子が2つ以上で変異していた場合のみの、患者のスクリーニング来院時の骨髄の特性を明らかにする。図8において、遺伝子（y軸）は、IDH2を除いて頻度の減少順で示される一方で、患者（x軸）は、応答によって、その後変化の類似性によって群化され、評価可能な応答を有する用量漸増相の患者のみが含まれる。

10

【0413】

特定の実施形態において、FLT3における体細胞変異を特徴とするAMLを有する患者は、化合物2の治療に対する耐性がある。

【0414】

特定の実施形態において、化合物2及びFLT3経路を標的とする1つ以上の化合物（例えば、キザルチニブ（AC220）、スニチニブ（SU11248）、ソラフェニブ（BAY43-9006）、ミドスタウリン（PKC412）、レスタウルチニブ（CEP-701）、クレノラニブ（CP-868596）、PLX3397、E6201、AKN-028、ボナチニブ（AP24534）、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、またはDCC-2036から選択されるFLT3阻害剤）での併用療法は、FLT3における体細胞変異を特徴とするAMLを有する患者においてAMLを治療する上で有効である。

20

【0415】

実施例5：FLT3変異状態及び化合物1応答

実施例1に記載される治験におけるrrAML患者からの100個のスクリーニング試料について、FoundationOne Hemeパネル分析を実行した。試料の種類は、末梢血液及び骨髄を含んだ。

30

【0416】

FLT3における変異は、AML患者（基準）の生存の減少に関連付けられることが既知であるが、分析されたコホートにおいて、AMLにおいて予想される一般的な有病率（約25%）（基準）と比較して、FLT3-ITD（6%）を有するより少ない割合の患者が観察された。臨床的ポリメラーゼ連鎖反応（PCR）試験による、患者のサブセットにおけるFoundationOne Hemeパネル結果の確認は、97%超の一致を示した（表7）。したがって、上の研究において報告されるより少ない頻度は、FLT3-ITD変異を有する患者の募集の欠如によるものである可能性が高い。

表7：FoundationOne Hemeパネル対LabPMM FLT3-ITD PCRによるFLT3-ITDの判定

40

【表 7】

患者	最良の応答	L a b P M M	F M I	不一致
1 0 1 - 0 0 1	標準偏差	-	0	
1 0 1 - 0 0 4	標準偏差	-	0	
1 0 2 - 0 0 2	標準偏差	+	I T D	
1 0 2 - 0 0 4	C R	-	0	
1 0 2 - 0 0 5	C R	-	0	
1 0 4 - 0 0 2	標準偏差	+	0	X
1 0 4 - 0 0 3	C R	-	V 5 9 2 A	
1 0 4 - 0 0 5	M L F S	-	0	
1 0 4 - 0 0 7	0	+	I T D	
1 0 4 - 0 0 8	P D	-	0	
1 0 4 - 0 1 3	標準偏差	-	0	
1 0 4 - 0 1 5	0	+	I T D	
1 0 4 - 0 1 6	C R	-	0	
1 0 4 - 0 2 1	P R	-	0	
1 0 4 - 0 2 2	標準偏差	-	D 8 3 5 V	
1 0 4 - 0 2 3	標準偏差	-	0	

10

20

患者	最良の応答	L a b P M M	F M I	不一致
104-024	CR	—	0	
104-026	PR	—	0	
104-030	PD	—	0	
105-001	PD	—	0	
105-002	PD	—	0	
105-007	標準偏差	—	0	
106-002	CR	—	0	
107-001	標準偏差	—	0	
107-004	CR	—	0	
107-005	0	—	0	
108-002	MLFS	—	0	
109-001	PD	—	0	
109-002	CR	—	0	
109-003	CR	—	ITD	X
109-004	0	—	0	
109-008	標準偏差	—	D835E、D835H	
109-009	標準偏差	—	0	
109-011	標準偏差	—	0	
110-001	CR	—	0	
110-002	標準偏差	—	0	
110-003	NE	—	0	
110-004	標準偏差	—	D835H	
110-005	NE	—	0	
110-006	CR	—	0	
111-004	標準偏差	—	0	
111-005	標準偏差	—	0	
111-007	MLFS	—	0	
111-009	PD	—	0	
111-010	標準偏差	—	0	
111-011	標準偏差	—	0	
111-012	標準偏差	—	0	
111-013	CR	—	0	
111-015	標準偏差	—	0	
111-017	PR	—	0	
111-020	標準偏差	—	0	
111-022	標準偏差	—	0	
111-023	標準偏差	—	0	
111-024	標準偏差	—	0	

10

20

30

40

患者	最良の応答	L a b P M M	F M I	不一致
1 1 1 - 0 2 5	標準偏差	+	D 8 3 5 Y、F 5 9 4 I、 I T D	
1 1 1 - 0 2 6	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 0 1	C R i	-	0	
2 0 1 - 0 0 2	C R	-	0	
2 0 1 - 0 0 3	P R	-	0	
2 0 1 - 0 0 4	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 0 5	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 0 7	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 0 9	M L F S	-	0	
2 0 1 - 0 1 1	C R	-	0	
2 0 1 - 0 1 3	P R	-	0	
2 0 1 - 0 1 4	C R p	-	0	
2 0 1 - 0 1 6	M L F S	-	0	
2 0 1 - 0 1 7	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 1 8	P R	-	0	
2 0 1 - 0 1 9	C R p	-	0	
2 0 1 - 0 2 1	標準偏差	-	0	
2 0 1 - 0 2 2	C R	-	0	
2 0 1 - 0 2 3	C R	-	0	
2 0 1 - 0 2 7	C R p	-	0	
9 0 0 - 0 0 1	標準偏差	-	0	
9 0 0 - 0 0 3	標準偏差	-	0	
9 0 0 - 0 0 4	標準偏差	-	0	
9 0 0 - 0 0 6	C R	-	0	
9 0 0 - 0 0 8	標準偏差	-	D 8 3 5 Y、d e l	

10

20

30

【 0 4 1 7 】

表 8 は、F L T 3 - I T D を呈する有効性が評価可能な患者において観察される、より低い O R R の統計学的有意性の欠如を示す分割表を提供し、表 9 は、F L T 3 - I T D または F L T 3 点変異 (P M) のいずれかを呈する患者において見られる、より低い O R R の統計学的有意性を示す分割表を提供する。

表 8 : F L T 3 - I T D 相関度試験

【 表 8 】

フィッシャー直接検定	応答なし	応答
F L T 3 - I T D -	3 8	3 3
F L T 3 - I T D +	3	0

40

O R R = 0 %、オッズ比 = 0 . 1 6 4、p = 0 . 2 4 9

表 9 : m F L T 3 相関度試験

【 表 9 】

フィッシャー直接検定	応答なし	応答
F L T 3 - I T D - / P M -	4 2	4 0
F L T 3 - I T D + / P M +	9	1

50

ORR = 10.0%、オッズ比 = 0.117、p = 0.039

【0418】

いくつかの実施形態のいくつかの態様をこのように記載したことで、当業者にとって、様々な変更、修正、及び改善が容易に想起されることが理解されるべきである。そのような変更、修飾、及び改善は、本開示の一部であることが意図され、本発明の趣旨及び範囲内であることが意図される。したがって、前述の説明及び図面は、一例に過ぎない。

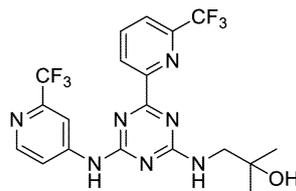
本件出願は、以下の構成の発明を提供する。

(構成1)

対象において血液学的悪性腫瘍を治療する方法であって、前記対象に、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素2 (IDH2) 阻害剤である2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、

10

(化1)



20

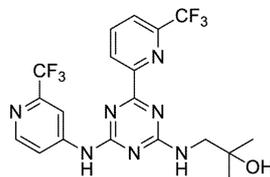
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形(化合物1)を投与することを含み、前記血液学的悪性腫瘍が、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする悪性腫瘍である、前記方法。

(構成2)

対象において固形腫瘍を治療する方法であって、前記対象に、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素2 (IDH2) 阻害剤である2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、

30

(化2)



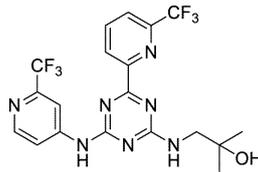
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形(化合物1)を投与することを含み、前記固形腫瘍が、IDH2の変異対立遺伝子の存在及びFLT3の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、前記方法。

40

(構成3)

対象において血液学的悪性腫瘍を治療する方法であって、前記対象に、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素2 (IDH2) 阻害剤である2-メチル-1-[(4-[6-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル]-6-{[2-(トリフルオロメチル)ピリジン-4-イル]アミノ}-1,3,5-トリアジン-2-イル)アミノ]プロパン-2-オール、

(化3)



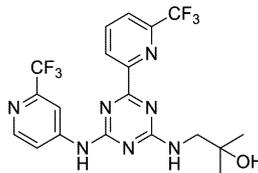
またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形（化合物 1）を、FLT3 阻害剤と組み合わせて投与することを含み、前記血液学的悪性腫瘍が、IDH2 の変異対立遺伝子及び FLT3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする悪性腫瘍である、前記方法。

10

（構成 4）

対象において固形腫瘍を治療する方法であって、前記対象に、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素 2（IDH2）阻害剤である 2 - メチル - 1 - [（4 - [6 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - （トリフルオロメチル）ピリジン - 4 - イル] アミノ} - 1, 3, 5 - トリアジン - 2 - イル）アミノ]プロパン - 2 - オール、

（化 4）



20

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形（化合物 1）を、FLT3 阻害剤と組み合わせて投与することを含み、前記固形腫瘍が、IDH2 の変異対立遺伝子及び FLT3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、前記方法。

（構成 5）

前記 IDH2 の変異対立遺伝子が、IDH2 R140Q または R172K である、構成 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

（構成 6）

前記 FLT3 阻害剤が、キザルチニブ（AC220）、スニチニブ（SU11248）、ソラフェニブ（BAY43-9006）、ミドスタウリン（PKC412）、レスタウルチニブ（CEP-701）、クレノラニブ（CP-868596）、PLX3397、E6201、AKN-028、ポナチニブ（AP24534）、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及び DCC-2036 から選択される、構成 3 または 4 に記載の方法。

（構成 7）

前記血液学的悪性腫瘍が、IDH2 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病（AML）、骨髄異形成症候群（MDS）、慢性骨髄単球性白血病（CMML）、骨髄性肉腫、多発性骨髄腫、リンパ腫（例えば、T細胞リンパ腫もしくは B細胞リンパ腫）、血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫（AITL）、または芽球性形質細胞様樹状細胞腫瘍であり、前記方法が、治療有効量の化合物 1 を前記対象に投与することを含む、構成 1 または 3 に記載の方法。

40

（構成 8）

前記血液学的悪性腫瘍が、IDH2 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病（AML）である、構成 1、3、及び 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

（構成 9）

前記固形腫瘍が、IDH2 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌、血管免疫芽球性 T細胞リンパ腫（AITL）、肉腫、または非小

50

細胞肺癌であり、前記方法が、治療有効量の化合物 1 を前記対象に投与することを含む、構成 2 または 4 に記載の方法。

(構成 10)

化合物 1 が、約 20 ~ 2000 mg / 日の用量で投与される、構成 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成 11)

化合物 1 が、約 50 ~ 500 mg / 日の用量で投与される、構成 1 ~ 9 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成 12)

IDH2 阻害剤での治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 前記生体試料を、IDH2 の変異対立遺伝子及びFLT3 の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c) 前記がんが、IDH2 の変異対立遺伝子の存在及びFLT3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする場合、前記対象を、IDH2 阻害剤での治療に好適ながん対象として特定することと、を含む、前記方法。

10

(構成 13)

前記がん対象を、IDH2 阻害剤で治療することを更に含む、構成 12 に記載の方法。

(構成 14)

前記 IDH2 阻害剤が、化合物 1 である、構成 13 に記載の方法。

(構成 15)

IDH2 阻害剤と FLT3 阻害剤との組み合わせでの治療に好適ながん対象を特定する方法であって、(a) がんを有する対象から生体試料を得ることと、(b) 前記生体試料を、IDH2 の変異対立遺伝子及びFLT3 の変異対立遺伝子についてスクリーニングすることと、(c) がんが、IDH2 の変異対立遺伝子及びFLT3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする場合、前記対象を、IDH2 阻害剤及びFLT3 阻害剤での併用療法での治療に好適ながん対象として特定することと、を含む、前記方法。

20

(構成 16)

前記がん対象を、IDH2 阻害剤及びFLT3 阻害剤で治療することを更に含む、構成 15 に記載の方法。

(構成 17)

前記 IDH2 阻害剤が、化合物 1 である、構成 16 に記載の方法。

30

(構成 18)

前記 FLT3 阻害剤が、キザルチニブ (AC220)、スニチニブ (SU11248)、ソラフェニブ (BAY43-9006)、ミドスタウリン (PKC412)、レスタウルチニブ (CEP-701)、クレノラニブ (CP-868596)、PLX3397、E6201、AKN-028、ボナチニブ (AP24534)、ASP2215、KW-2449、ファミチニブ、及び DCC-2036 から選択される、構成 15 に記載の方法。

(構成 19)

前記がんが、固形腫瘍である、構成 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

(構成 20)

前記がんが、血液学的悪性腫瘍である、構成 12 ~ 18 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成 21)

前記血液学的悪性腫瘍が AML である、構成 20 に記載の方法。

(構成 22)

前記 AML が、再発性または難治性である、構成 8 または 21 に記載の方法。

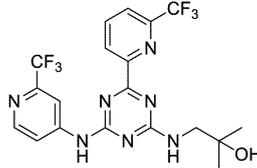
(構成 23)

前記 FLT3 の変異対立遺伝子が、FLT3-ITD である、構成 1 ~ 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

(構成 24)

50

対象において血液学的悪性腫瘍を治療する方法における使用のための化合物であって、前記化合物が、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素 2 (I D H 2) 阻害剤である 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール、
(化 5)



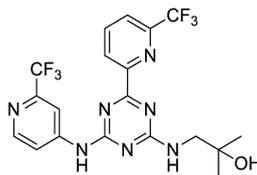
10

またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形 (化合物 1) であり、前記血液学的悪性腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする悪性腫瘍である、前記化合物。

(構成 2 5)

対象において固形腫瘍を治療する方法における使用のための化合物であって、前記化合物が、以下の式を有する変異体イソクエン酸脱水素酵素 2 (I D H 2) 阻害剤である 2 - メチル - 1 - [(4 - [6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 2 - イル] - 6 - { [2 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 4 - イル] アミノ } - 1 , 3 , 5 - トリアジン - 2 - イル) アミノ] プロパン - 2 - オール、
(化 6)

20



またはその薬学的に許容される塩、溶媒和物、互変異性体、立体異性体、同位体置換体、プロドラッグ、代謝物、もしくは多形 (化合物 1) であり、前記固形腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在及び F L T 3 の変異対立遺伝子の不在を特徴とする、前記化合物

30

(構成 2 6)

前記方法が、前記対象に、化合物 1 を、F L T 3 経路阻害剤と組み合わせて投与することを含み、前記血液学的悪性腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする悪性腫瘍である、構成 2 3 に記載の使用のための化合物。

(構成 2 7)

前記方法が、前記対象に、化合物 1 を、F L T 3 経路阻害剤と組み合わせて投与することを含み、前記固形腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子及び F L T 3 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、構成 2 4 に記載の使用のための化合物。

40

(構成 2 8)

前記 I D H 2 の変異対立遺伝子が、I D H 2 R 1 4 0 Q または R 1 7 2 K である、構成 2 3 ~ 2 6 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 2 9)

前記 F L T 3 阻害剤が、キザルチニブ (A C 2 2 0)、スニチニブ (S U 1 1 2 4 8)、ソラフェニブ (B A Y 4 3 - 9 0 0 6)、ミドスタウリン (P K C 4 1 2)、レスタウルチニブ (C E P - 7 0 1)、クレノラニブ (C P - 8 6 8 5 9 6)、P L X 3 3 9 7、E 6 2 0 1、A K N - 0 2 8、ポナチニブ (A P 2 4 5 3 4)、A S P 2 2 1 5、K W - 2 4 4 9、ファミチニブ、及び D C C - 2 0 3 6 から選択される、構成 2 5 ~ 2 7 のい

50

れか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 0)

前記悪性腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、急性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群、慢性骨髄単球性白血病、B - 急性リンパ芽球性白血病、またはリンパ腫であり、前記方法が、治療有効量の化合物 1 を前記対象に投与することを含む、構成 2 3 または 2 5 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 1)

前記悪性腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在を特徴とする、急性骨髄性白血病である、構成 2 3、2 5、及び 2 9 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

(構成 3 2)

前記 A M L が、再発性または難治性である、構成 3 0 に記載の使用のための化合物。

(構成 3 3)

前記固形腫瘍が、I D H 2 の変異対立遺伝子の存在を各々特徴とする、神経膠腫、黒色腫、軟骨肉腫、胆管癌、血管免疫芽球性 T 細胞リンパ腫、肉腫、または非小細胞肺癌であり、前記方法が、治療有効量の化合物 1 を前記対象に投与することを含む、構成 2 4、2 6、及び 2 7 ~ 2 8 のいずれかに記載の使用のための化合物。

(構成 3 4)

化合物 1 の前記用量が、約 2 0 ~ 2 0 0 0 m g / 日である、構成 2 3 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

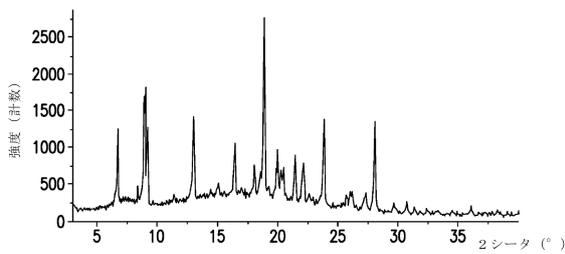
(構成 3 5)

化合物 1 の前記用量が、約 5 0 ~ 5 0 0 m g / 日である、構成 2 3 ~ 3 2 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

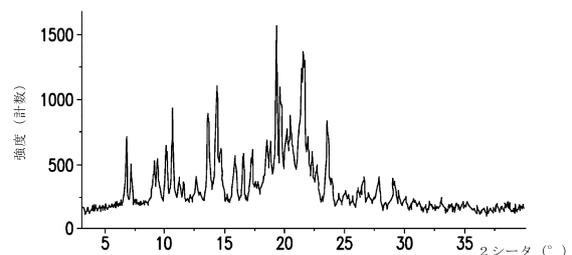
(構成 3 6)

前記 F L T 3 の変異対立遺伝子が、F L T 3 - I T D である、構成 2 3 ~ 3 3 のいずれか 1 項に記載の使用のための化合物。

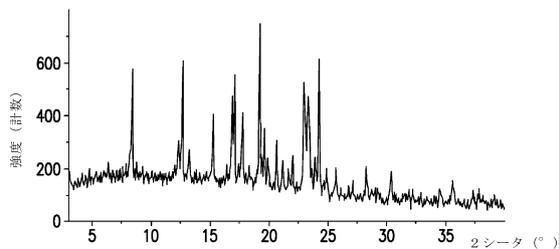
【図 1】



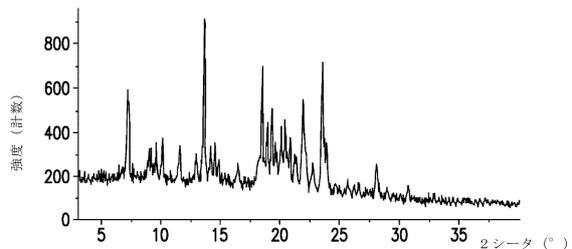
【図 3】



【図 2】



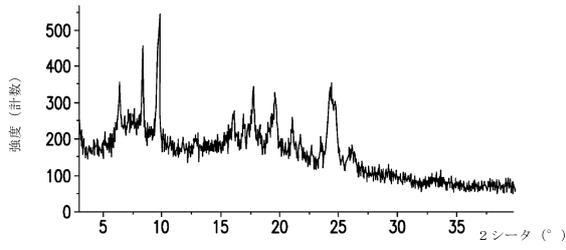
【図 4】



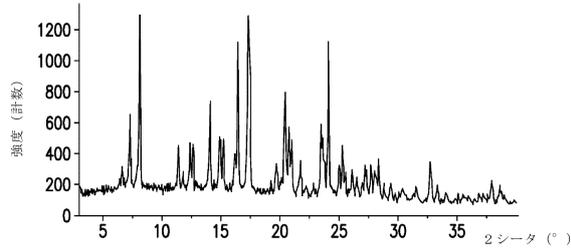
10

20

【 図 5 】



【 図 6 】



【 図 7 - 1 】

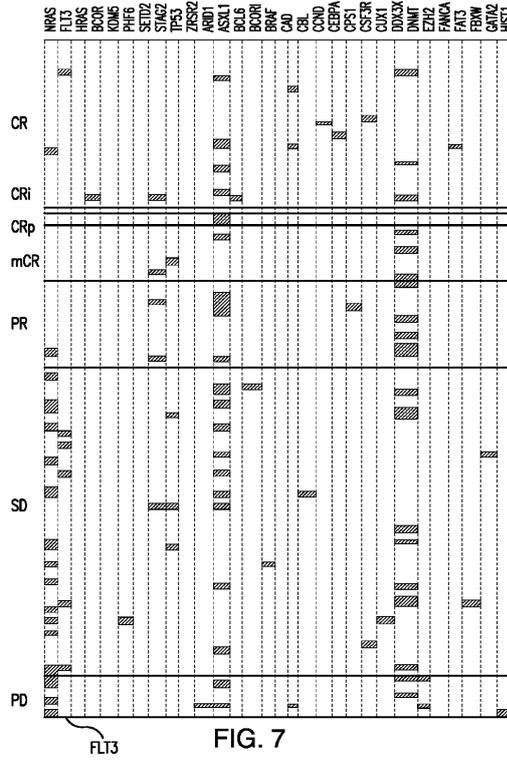


FIG. 7

【 図 7 - 2 】

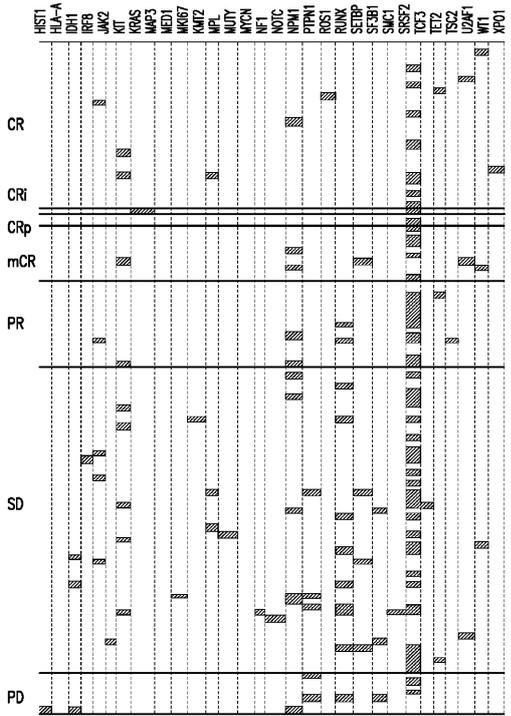
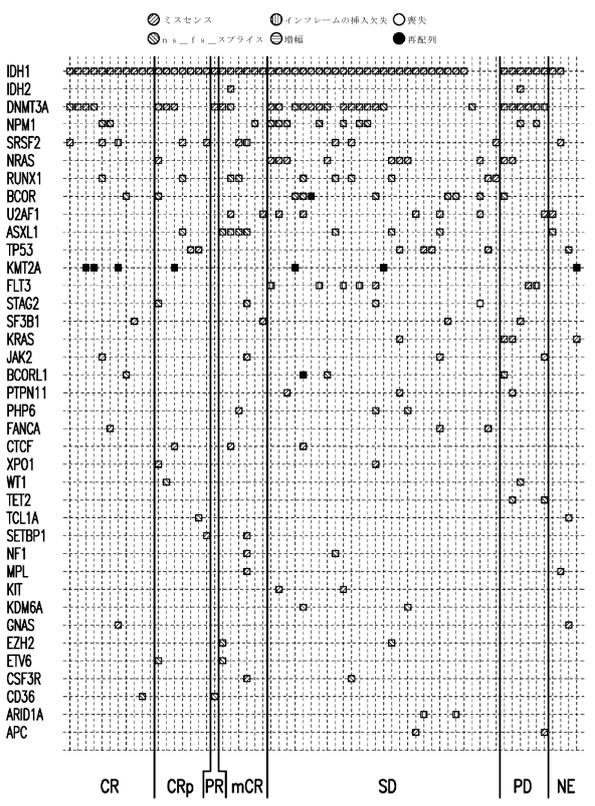


FIG. 7 Continued

【 図 8 】



○ ミスセンス ○ インフレームの挿入欠失 ○ 喪失
 ○ 5' - 3' スプライス ○ 増幅 ● 再配列

CR CRp PR mCR SD PD NE

フロントページの続き

- (72)発明者 マイケル アマタンゲロ
アメリカ合衆国 ペンシルベニア州 18940 ニュータウン ケンブリッジ レーン 146
- (72)発明者 シャオラン フ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 08558 スキルマン チャールストン ドライブ 3
1
- (72)発明者 アンジャン サクルタ
アメリカ合衆国 ニュージャージー州 07920 パスキング リッジ ベネディクト クレ
セント 30
- (72)発明者 サング エウン チョエ
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02421 レキシントン キムボール ロード 12
- (72)発明者 ビン ウー
アメリカ合衆国 マサチューセッツ州 02478 ベルモント アルバート アベニュー 32

審査官 星 功介

- (56)参考文献 blood , 2014, Vol.124, No.21 , p.437 , <URL:http://www.bloodjournal.org/content/124/21/437> , [retrieved on 2019.01.30]
Best Practice & Research Clinical Haematology , 2015, Vol.28 , pp.112-115

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

A61K 31/00 - 31/80

JSTPlus / JMEDPlus / JST7580 (JDreamIII)

Caplus / REGISTRY / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)