

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2014-532658

(P2014-532658A)

(43) 公表日 平成26年12月8日(2014.12.8)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/505 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/505	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 P 35/00 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 P 35/02 (2006.01)</b>	A 6 1 P 35/02	
<b>A 6 1 K 47/34 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/34	
<b>A 6 1 K 47/10 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/10	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2014-539046 (P2014-539046)	(71) 出願人	513032600
(86) (22) 出願日	平成24年10月26日 (2012.10.26)		セルジーン アヴィロミクス リサーチ, インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成26年6月18日 (2014.6.18)		アメリカ合衆国 マサチューセッツ O 1 7 3 0, ベッドフォード, ウィギンス アベニュー 4 5
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/062133	(74) 代理人	100078282
(87) 国際公開番号	W02013/063401		弁理士 山本 秀策
(87) 国際公開日	平成25年5月2日 (2013.5.2)	(74) 代理人	100113413
(31) 優先権主張番号	61/593, 056		弁理士 森下 夏樹
(32) 優先日	平成24年1月31日 (2012.1.31)	(74) 代理人	100181674
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 飯田 貴敏
(31) 優先権主張番号	61/604, 780	(74) 代理人	100181641
(32) 優先日	平成24年2月29日 (2012.2.29)		弁理士 石川 大輔
(33) 優先権主張国	米国 (US)		
(31) 優先権主張番号	61/569, 475		
(32) 優先日	平成23年12月12日 (2011.12.12)		
(33) 優先権主張国	米国 (US)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 プルトン型チロシンキナーゼ疾患または障害を治療する方法

## (57) 【要約】

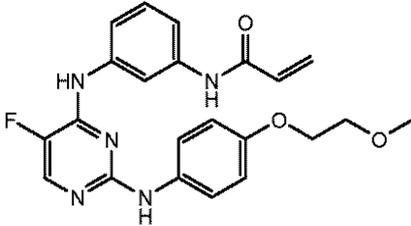
本発明は、BTKに関連する疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供する。例えば、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法であって、N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド(1)を含む薬学的に許容され得る組成物を、投与の必要がある患者に投与する工程を包含する、方法が提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法であって、N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミド ( 1 ) :

## 【化 3】



1

を含む薬学的に許容され得る組成物を、投与の必要がある患者に投与する工程を包含する、方法。

## 【請求項 2】

前記 B 細胞非ホジキンリンパ腫が不活性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記 B 細胞非ホジキンリンパ腫が濾胞性リンパ腫および辺縁層リンパ腫から選択される、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 4】

前記 B 細胞非ホジキンリンパ腫が侵襲性である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記 B 細胞非ホジキンリンパ腫が、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫およびマントル細胞リンパ腫から選択される、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記薬学的に許容され得る組成物が経口剤形として製剤化される、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の方法。

## 【請求項 7】

前記薬学的に許容され得る組成物が 1 日に 1 回投与される、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 8】

前記薬学的に許容され得る組成物が 1 日に 2 回投与される、請求項 6 に記載の方法。

## 【請求項 9】

前記薬学的に許容され得る組成物が少なくとも 1 回の 28 日サイクルの間投与される、請求項 7 または 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記患者が少なくとも 1 回の先の治療に失敗している、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

化合物 1 がベンゼンスルホン酸塩の形態である、請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 12】

前記組成物が約 10% ~ 約 50% の N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレートを含む、請求項 11 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記組成物が約 10% の N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレート

10

20

30

40

50

を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 4】

前記組成物が約 4 2 % の N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレートを含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 5】

前記組成物が約 5 重量 % ~ 約 1 5 重量 % の湿潤剤を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 6】

前記組成物が約 1 0 重量 % の湿潤剤を含む、請求項 1 2 に記載の方法。

【請求項 1 7】

前記湿潤剤が、ポロキサマー、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、セチルアルコール、グリセロール脂肪酸エステル、ポリオキシメチレンステアレート、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタン脂肪酸エステル、ショ糖脂肪酸エステル、塩化ベンザルコニウム、ポリエトキシ化ヒマシ油、およびドキュセートナトリウムから選択される、請求項 1 5 または 1 6 に記載の方法。

10

【請求項 1 8】

前記湿潤剤がポロキサマーである、請求項 1 7 に記載の方法。

【請求項 1 9】

前記ポロキサマーがポロキサマー 4 0 7 である、請求項 1 8 に記載の方法。

20

【請求項 2 0】

B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を予防、処置、安定化、または軽減する方法であって、治療有効量の化合物 1 を含む組成物を投与の必要がある患者に投与する工程を含有し、ここで、該治療有効量が約 1 2 5 m g ~ 約 1 2 5 0 m g である、方法。

【請求項 2 1】

前記治療有効量が約 1 2 5 m g ~ 約 1 0 0 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 2】

前記治療有効量が約 1 2 5 m g ~ 約 7 5 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

30

【請求項 2 3】

前記治療有効量が約 1 2 5 m g ~ 約 6 2 5 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 4】

前記治療有効量が約 2 5 0 m g ~ 約 1 2 5 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 5】

前記治療有効量が約 2 5 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 6】

前記治療有効量が約 2 5 0 m g ~ 約 7 5 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 7】

前記治療有効量が約 2 5 0 m g ~ 約 6 2 5 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

40

【請求項 2 8】

前記治療有効量が約 2 5 0 m g ~ 約 4 0 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 2 9】

前記治療有効量が約 4 0 0 m g ~ 約 1 2 5 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 3 0】

前記治療有効量が約 4 0 0 m g ~ 約 1 0 0 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 3 1】

前記治療有効量が約 4 0 0 m g ~ 約 7 5 0 m g である、請求項 2 0 に記載の方法。

【請求項 3 2】

50

前記治療有効量が約 400 mg ~ 約 625 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 33】

前記治療有効量が約 625 mg ~ 約 1250 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 34】

前記治療有効量が約 625 mg ~ 約 1000 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 35】

前記治療有効量が約 625 mg ~ 約 750 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 36】

前記治療有効量が約 750 mg ~ 約 1250 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 37】

前記治療有効量が約 750 mg ~ 約 1000 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 38】

前記治療有効量が約 1000 mg ~ 約 1250 mg である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 39】

前記治療有効量が約 375 mg B I D である、請求項 20 に記載の方法。

【請求項 40】

前記治療有効量が約 500 mg B I D である、請求項 20 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の引用

本願は、2011年10月28日に提出された米国仮出願第 61 / 552 , 936 号 ; 2011年12月12日に提出された米国仮出願第 61 / 569 , 475 号 ; 2012年1月30日に提出された米国仮出願第 61 / 592 , 351 号 ; 2012年1月31日に提出された米国仮出願第 61 / 593 , 056 号 ; 2012年2月29日に提出された米国仮出願第 61 / 604 , 780 号 ; 2012年3月30日に提出された米国仮出願第 61 / 618 , 347 号 ; 2012年5月21日に提出された米国仮出願第 61 / 649 , 450 号および2012年6月15日に提出された米国仮出願第 61 / 660 , 319 号に対する優先権を主張する。これらの出願のそれぞれは、全体が本明細書に参考として援用される。

【0002】

発明の分野

本発明は、ブルトン型チロシンキナーゼ (「BTK」) 阻害剤と関連する疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

新たな治療剤の探索は、近年、疾患と関連する酵素または他の生体分子の構造の良好な理解によって大きく助けられてきた。広範な研究の対象となっている1つの重要な酵素のクラスはプロテインキナーゼである。

【0004】

プロテインキナーゼは、細胞の中の様々なシグナル伝達プロセスの制御を担う、構造的に関連する酵素の大きなファミリーを構成している。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存性から、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられている。ほぼすべてのキナーゼが、類似する250~300アミノ酸触媒ドメインを含有している。これらのキナーゼは、これらがリン酸化する基質によってファミリーに分類されてもよい (例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン / スレオニン、脂質など)。

【0005】

一般的に、プロテインキナーゼは、シグナル伝達経路に関与しているタンパク質受容体にヌクレオシド三リン酸からのホスホリル転移をもたらすことによって細胞内シグナル伝

10

20

30

40

50

達を媒介する。これらのリン酸化事象は、標的タンパク質の生物学的機能を調節または制御できる分子のオン/オフスイッチとして作用する。これらのリン酸化事象は、最終的には、様々な細胞外刺激および他の刺激に応答して誘発される。このような刺激の例としては、環境および化学ストレスシグナル（例えば、浸透圧ショック、熱ショック、紫外線照射、細菌内毒素、および  $H_2O_2$ ）、サイトカイン（例えば、インターロイキン - 1（IL - 1）および腫瘍壊死因子（TNF - ））、および成長因子（例えば、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子（GM - CSF）、および線維芽細胞成長因子（FGF））が挙げられる。細胞外刺激は、細胞の増殖、移動、分化、ホルモンの分泌、転写因子の活性化、筋肉の収縮、グルコース代謝、タンパク質合成の調整、および細胞周期の制御に関連する 1 つ以上の細胞応答に影響を与え得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

多くの疾患は、上記のように、プロテインキナーゼによって媒介された事象によって誘発された異常な細胞応答と関連付けられている。これらの疾患には、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝性疾患、神経疾患および神経変性疾患、癌、循環器疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病、ならびにホルモン関連疾患が挙げられるがこれらに限定されない。従って、治療剤として有用であるプロテインキナーゼ阻害剤を見出すことの必要性が依然として存在する。

20

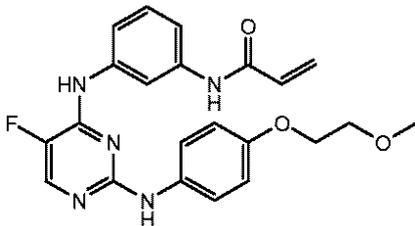
【課題を解決するための手段】

【0007】

発明の要旨

本発明は、BTKと関連する 1 つ以上の疾患および状態の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供する。ある局面において、本発明は、N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン - 4 - イルアミノ)フェニル)アクリルアミド (1) :

【化 1】



1

30

を含む薬学的に許容され得る組成物を、投与の必要がある患者に投与する工程を包含する、BTKと関連する 1 つ以上の疾患および状態の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供する。

【0008】

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択されるBTKと関連する 1 つ以上の疾患および状態の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を、投与の必要がある患者に投与する工程を包含する。

40

【0009】

ある実施形態において、提供される方法は、化合物 1 を含む組成物を患者に経口投与する工程を包含する。ある実施形態において、このような組成物はカプセル製剤である。一般的に、提供される方法は、化合物 1、ならびに、例えば、結合剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、および吸着剤などの 1 つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物を投与する工程を包含する。

50

## 【 0 0 1 0 】

ある実施形態において、本発明はまた、投与の必要がある患者への化合物 1 の投与のための投薬レジメンおよびプロトコールも提供する。

## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 1 1 】

【 図 1 】 図 1 は、2012 年 9 月 1 日までのコホート 1、2、3、4、および 5 についての処置期間を示す。各被験体は、継続的な 1 日の経口用量としてそれぞれミリグラム用量を投与された。ドットを付したバーは、2012 年 9 月 1 日の時点でなお処置中の被験体を示す。刻み線のバーは処置を中止した被験体を示す。

## 【 0 0 1 2 】

【 図 2 】 図 2 は、2012 年 9 月 1 日までのコホート 6 A および 6 B についての処置期間を示す。各被験体は、経口用量としてそれぞれミリグラム用量を投与された（1日に1回、1000 mg または 1日に2回、375 mg）。ドットを付したバーは、2012 年 9 月 1 日の時点でなお処置中の被験体を示す。

## 【 0 0 1 3 】

【 図 3 】 図 3 は、2012 年 9 月 1 日までの CLL 拡大コホート C についての処置期間を示す。各被験体は、継続的な 1 日の経口用量としてそれぞれミリグラム用量を投与された。ドットを付したバーは、2012 年 9 月 1 日の時点でなお処置中の被験体を示す。刻み線のバーは処置を中止した被験体を示す。

## 【 0 0 1 4 】

【 図 4 】 図 4 は、コホート 2、3、および 4 について 250 mg の N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレートを用いた B t k 占有率を示す。

## 【 0 0 1 5 】

【 図 5 】 図 5 は、2012 年 5 月 2 2 日までのコホート 1、2、3、4、および 5 について報告された有害事象を示す。

## 【 0 0 1 6 】

【 図 6 】 図 6 は、2012 年 9 月 1 日までの処置期間の CLL 患者におけるリンパ節サイズの変化を示す。

## 【 0 0 1 7 】

【 図 7 】 図 7 は、2012 年 9 月 1 日までの処置期間の CLL 患者における絶対リンパ球数 ( A L C ) の変化を示す。

## 【 0 0 1 8 】

【 図 8 】 図 8 は、2012 年 9 月 1 日までの処置期間の B - N H L 患者におけるリンパ節サイズのパーセント変化を示す。

## 【 発明を実施するための形態 】

## 【 0 0 1 9 】

発明の詳細な説明

## 定義

本明細書で使用される場合、「BTKと関連する疾患または障害」とは、BTKまたはその変異型が関与することが知られているかまたは疑われている、任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、BTKまたはその変異型が関与することが知られているかまたは疑われている、1つ以上の疾患の重症度または進行を予防、処置、安定化、または軽減することに関する。詳細には、本発明は、増殖性障害の重症度を処置または軽減する方法に関し、上記方法は、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を、投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

## 【 0 0 2 0 】

本明細書で使用される場合、「治療有効量」とは、所望の生物学的応答を引き起こす物質（例えば、治療剤、組成物、および/または製剤）の量を意味する。ある実施形態において、物質の治療有効量は、疾患、障害、および/または状態の発症を処置、診断、予防

10

20

30

40

50

、および/または遅延させるために、疾患、障害、および/または状態に罹患しているかまたはその感受性の被験体に投薬レジメンの一部として投与されるときに、十分である量である。当業者によって理解されるであろうように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達される物質、標的となる細胞または組織などのような因子に依存して変化する可能性がある。例えば、疾患、障害、および/または状態を処置するための製剤中の化合物の有効量は、疾患、障害、および/もしくは状態の1つ以上の徴候または特徴の発症を緩和し、改善し、取り除き、阻害し、予防し、遅延させ、その重症度を減少させ、ならびに/またはその発生を減少させる量である。ある実施形態において、「治療有効量」とは、ブルトン型チロシンキナーゼと関連する障害または状態の1つ以上の徴候を処置するのに十分である化合物、またはその化合物を含有する組成物の少なくとも最小限の量である。

10

#### 【0021】

「被験体」という用語は、本明細書で使用される場合、哺乳動物を意味し、ヒト被験体、および飼育動物などの動物被験体（例えば、ウマ、イヌ、ネコなど）を含む。

#### 【0022】

「処置する」または「処置すること」という用語は、本明細書で使用される場合、部分的にまたは完全に、障害もしくは状態の、または障害もしくは状態の1つ以上の徴候の発症を緩和し、阻害し、遅延させ、障害もしくは状態、または障害もしくは状態の1つ以上の徴候を予防し、改善し、および/もしくは取り除くことをいう。本明細書で使用される場合、「処置」、「処置する」、および「処置すること」という用語は、本明細書に記載されるように、部分的にまたは完全に、障害もしくは状態の、または障害もしくは状態の1つ以上の徴候の発症を緩和し、阻害し、遅延させ、障害もしくは状態、または障害もしくは状態の1つ以上の徴候を予防し、改善し、および/もしくは取り除くことをいう。ある実施形態において、処置は、1つ以上の徴候が現れた後に施されてもよい。ある実施形態において、「処置すること」という用語には、疾患または障害の進行を予防することまたは停止させることが含まれる。他の実施形態において、処置は、徴候の非存在下で施されてもよい。例えば、処置は、徴候の発症前に感受性個体に施されてもよい（例えば、徴候の病歴を考慮して、および/または遺伝因子もしくは他の感受性因子を考慮して）。処置はまた、徴候が解消した後で、例えば、それらの再発を予防または遅延させるために継続されてもよい。従って、ある実施形態において、「処置すること」という用語は、疾患または障害のぶり返しまたは再発を予防することを含む。

20

30

#### 【0023】

「単位剤形」という表現は、本明細書で使用される場合、処置される被験体に適した本発明の製剤の物理的に分けられた単位をいう。しかし、本発明の組成物の全体的な日々の用法は、担当の医師によって健全な医学的判断の範囲内で決定されることが理解されるであろう。任意の特定の被験体または生物のための具体的な有効用量レベルは、処置される障害およびその障害の重症度；利用される特定の活性剤の活性；利用される特定の組成物；被験体の年齢、体重、全体的健康、性別、および食事；利用される特定の活性剤の投与の時間、および排出の速度；処置の期間；利用される特定の化合物と組み合わせるまたは同時に使用される薬物および/またはさらなる療法、ならびに医学分野で周知である同様の要因を含む様々な要因に依存するであろう。

40

#### 【0024】

化合物1は不可逆的BTK阻害剤である

2010年2月4日に公開された米国特許出願公開番号US2010/0029610（「'610公開」、その全体は、参照により本明細書に援用される）は、TEC-キナーゼのメンバーであるBTKを含む1つ以上のプロテインキナーゼの活性を共有結合的かつ不可逆的に阻害する特定の2,4-二置換ピリミジン化合物を記載している。このような化合物としては、「'610公開」において化合物番号I-182と命名されている化合物1が挙げられる。化合物1の合成は、実施例20において詳細に記載されている。化合物1は、BTKの共有結合的、不可逆的阻害を実証する、様々なアッセイおよび治療モデル

50

において（酵素アッセイおよび細胞アッセイにおいて）活性である。注目すべきことに、化合物 1 は、B 細胞増殖および活性化を阻害することが見い出された。従って、化合物 1 は、BTK の活性と関連する 1 つ以上の障害を処置するために有用である。

#### 【0025】

本発明は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与の必要がある患者に投与する工程を包含する、BTK と関連する 1 つ以上の疾患および状態の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、ここで、薬学的に許容され得る組成物は経口剤形である。いくつかのこのような実施形態において、薬学的に許容され得る組成物はカプセルとして製剤化される。化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物の投与のためのこのような方法、投薬レジメン、およびプロトコールは、以下にさらに詳細に記載される。

10

#### 【0026】

##### I. 一般的投薬プロトコール

上記に記載されたように、本発明は、BTK と関連する 1 つ以上の疾患または状態の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、ここで、この方法は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、本発明は、BTK と関連する疾患または障害の進行を予防する方法を提供する。

#### 【0027】

ある実施形態において、提供される方法は、製剤の総重量に基づいて、約 5% ~ 約 60% の化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を、投与の必要のある患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、提供される方法は、組成物の総重量に基づいて、約 5% ~ 約 15% または約 7% ~ 約 15% または約 7% ~ 約 10% または約 9% ~ 約 12% の化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、提供される方法は、製剤の総重量に基づいて、約 25% ~ 約 75% または約 30% ~ 約 60% または約 40% ~ 約 50% または約 40% ~ 約 45% の化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、提供される方法は、所定の組成物または製剤の総重量に基づいて、約 6%、約 7%、約 8%、約 9%、約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 20%、約 30%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 50%、約 60%、約 70%、または約 75% の化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

20

30

#### 【0028】

ある実施形態において、提供される方法は、1日に1回、2回、3回、または4回、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与する工程を包含する。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は1日に1回投与される（「QD」）。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は1日に2回投与される（「BID」）。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は1日に3回投与される（「TID」）。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は1日に4回投与される（「QID」）。例えば、375 mg 用量の化合物 1 「BID」の投与は、患者が1日の中で2回の別々の375 mg 用量を投与されることを意味する。

40

#### 【0029】

ある実施形態において、提供される方法は、1日に1回（「QD」）、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与する工程を包含する。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、1日、2日、3日、4日、5日、6日、7日、8日、9日、10日、11日、12日、13日、14日、15日、16日、17日、18日、19日、20日、21日、22日、23日、24日、25日、26日、27日または28日の期間の間、1日に1回投与される。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、連続28日の間（「28日サイクル」）、1日に1回投与さ

50

れる。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、少なくとも 1 回の 28 日サイクルの間、1 日に 1 回投与される。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、少なくとも 2 回、少なくとも 3 回、少なくとも 4 回、少なくとも 5 回、または少なくとも 6 回の 28 日サイクルの間、1 日に 1 回投与される。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、少なくとも 7 回、少なくとも 8 回、少なくとも 9 回、少なくとも 10 回、少なくとも 11 回、または少なくとも 12 回の 28 日サイクルの間、1 日に 1 回投与される。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、少なくとも 13 回、少なくとも 14 回、少なくとも 15 回、少なくとも 16 回、少なくとも 17 回、少なくとも 18 回、少なくとも 19 回、または少なくとも 20 回の 28 日サイクルの間、1 日に 1 回投与される。ある実施形態において、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物は、患者の寿命の期間の間、患者に投与される。

10

**【0030】**

ある実施形態において、2つの隣接する28日サイクルは、休止期間によって分けられてもよい。このような休止期間は、患者が単位用量の化合物 1 を投与されない1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、またはそれ以上の日数の期間であってもよい。好ましい実施形態において、2つの隣接する28日サイクルは連続している。

**【0031】**

ある実施形態において、提供される方法は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、患者は少なくとも1回の先の治療に失敗している。

20

**【0032】****単位剤形**

本発明における使用のための薬学的組成物は、単位剤形として調製されてもよい。当業者は、本明細書に記載される単位剤形が遊離塩基としての化合物 1 の量をいうことを理解するであろう。当業者はさらに、薬学的組成物が塩型、例えば、ベシル酸塩型の化合物 1 を含む場合、組成物中に存在する塩型の量は、化合物 1 の遊離塩基の単位用量に等価な量であることを理解するであろう。例えば、化合物 1 のベシル酸塩を含む薬学的組成物は、化合物 1 の遊離塩基の 25 mg 相当の単位用量を送達するために必要な 34.97 mg のベシル酸塩型を含有することになる。

30

**【0033】**

ある実施形態において、提供される方法は、治療有効量の化合物 1 を含む組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、治療有効量は約 125 mg ~ 約 625 mg である。ある実施形態において、提供される方法は、治療有効量の化合物 1 を含む組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、治療有効量は約 125 mg ~ 約 750 mg である。ある実施形態において、提供される方法は、治療有効量の化合物 1 を含む組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、治療有効量は約 125 mg ~ 約 1000 mg である。ある実施形態において、提供される方法は、治療有効量の化合物 1 を含む組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、治療有効量は約 125 mg ~ 約 1250 mg である。

40

**【0034】**

ある実施形態において、化合物 1 の治療有効量は、約 125 mg ~ 約 500 mg、または約 125 mg ~ 約 400 mg、または約 125 mg ~ 約 325 mg、または約 125 mg ~ 約 250 mg、または約 250 mg ~ 約 1250 mg、または約 250 mg ~ 約 1000 mg、または約 250 mg ~ 約 750 mg、または約 250 mg ~ 約 625 mg、または約 250 mg ~ 約 500 mg、または約 250 mg ~ 約 400 mg、または約 250 mg ~ 約 325 mg、または約 325 mg ~ 約 1250 mg、または約 325 mg ~ 約 1000 mg、または約 325 mg ~ 約 750 mg、または約 325 mg ~ 約 625 mg、または約 325 mg ~ 約 500 mg、または約 325 mg ~ 約 400 mg、または約 400 mg ~ 約 1250 mg、または約 400 mg ~ 約 1000 mg、または約 400 mg ~

50

約 750 mg、または約 400 mg ~ 約 625 mg、または約 400 mg ~ 約 500 mg、または約 500 mg ~ 約 1250 mg、または約 500 mg ~ 約 1000 mg、または約 500 mg ~ 約 750 mg、または約 500 mg ~ 約 625 mg、または約 625 mg ~ 約 1250 mg、または約 625 mg ~ 約 1000 mg、または約 625 mg ~ 約 750 mg である。

【0035】

ある実施形態において、化合物 1 の治療有効量は、約 125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、350 mg、355 mg、360 mg、365 mg、370 mg、375 mg、380 mg、385 mg、390 mg、395 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mg、505 mg、510 mg、515 mg、520 mg、525 mg、530 mg、535 mg、540 mg、545 mg、550 mg、555 mg、560 mg、565 mg、570 mg、575 mg、580 mg、585 mg、590 mg、595 mg、600 mg、605 mg、610 mg、615 mg、620 mg、625 mg、630 mg、635 mg、640 mg、645 mg、650 mg、655 mg、660 mg、665 mg、670 mg、675 mg、680 mg、685 mg、690 mg、695 mg、700 mg、705 mg、710 mg、715 mg、720 mg、725 mg、730 mg、735 mg、740 mg、745 mg、750 mg、755 mg、760 mg、765 mg、770 mg、775 mg、780 mg、785 mg、790 mg、795 mg、800 mg、805 mg、810 mg、815 mg、820 mg、825 mg、830 mg、835 mg、840 mg、845 mg、850 mg、855 mg、860 mg、865 mg、870 mg、875 mg、880 mg、885 mg、890 mg、895 mg、900 mg、905 mg、910 mg、915 mg、920 mg、925 mg、930 mg、935 mg、940 mg、945 mg、950 mg、955 mg、960 mg、965 mg、970 mg、975 mg、980 mg、985 mg、990 mg、995 mg、1000 mg、1005 mg、1010 mg、1015 mg、1020 mg、1025 mg、1030 mg、1035 mg、1040 mg、1045 mg、1050 mg、1055 mg、1060 mg、1065 mg、1070 mg、1075 mg、1080 mg、1085 mg、1090 mg、1095 mg、1100 mg、1105 mg、1110 mg、1115 mg、1120 mg、1125 mg、1130 mg、1135 mg、1140 mg、1145 mg、1150 mg、1155 mg、1160 mg、1165 mg、1170 mg、1175 mg、1180 mg、1185 mg、1190 mg、1195 mg、1200 mg、1205 mg、1210 mg、1215 mg、1220 mg、1225 mg、1230 mg、1235 mg、1240 mg、1245 mg または 1250 mg である。

【0036】

ある実施形態において、提供される方法は、単位用量の化合物 1 を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。いくつかのこのような実施形態において、単位用量は、約 25 mg、約 50 mg、約 75 mg、約 100 mg、約 125 mg、約 150 mg、約 175 mg、約 200 mg、約 225 mg または約 250 mg である。

【0037】

II. 化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

本明細書に記載される化合物 1 および組成物は、一般的には、1 種以上の酵素のプロテ

10

20

30

40

50

インキナーゼ活性の阻害のために有用である。本明細書に記載される化合物 1 および組成物によって阻害され、かつ本明細書に記載される方法が有用であるキナーゼの例としては、BTK、ならびにITK、TEC、BMXおよびRLKを含む他のTEC-キナーゼ、またはこれらの変異型が挙げられる。

【0038】

TEC-キナーゼのメンバーであるブルトン型チロシンキナーゼ(「BTK」)は、Tリンパ球を除く大部分の造血細胞型において発現される、重要なシグナル伝達酵素である。BTKは、細胞表面B細胞受容体(BCR)刺激を下流の細胞内応答に結びつけるB細胞シグナル伝達経路において必須の役割を果たす。

【0039】

BTKは、B細胞の発生、活性化、シグナル伝達、および生存の重要な調節因子である(Kurosaki, Curr. Op. Imm., 2000, 276-281; Schaeffer and Schwartzberg, Curr. Op. Imm. 2000, 282-288)。加えて、BTKは、多数の他の造血細胞シグナル伝達経路、例えば、マクロファージにおけるToll様受容体(TLR)およびサイトカイン受容体媒介TNF-産生、肥満細胞におけるIgE受容体(Fc $\epsilon$ RI)シグナル伝達、B系統リンパ球様細胞におけるFas/APO-1アポトーシスシグナルの阻害、およびコラーゲンによって刺激される血小板凝集に關与する。例えば、C.A. Jeffries, et al., (2003), Journal of Biological Chemistry 278:26258-26264; N.J. Horwood, et al., (2003), The Journal of Experimental Medicine 197:1603-1611; Iwaki et al. (2005), Journal of Biological Chemistry 280(48):40261-40270; Vassilev et al. (1999), Journal of Biological Chemistry 274(3):1646-1656, and Quek et al. (1998), Current Biology 8(20):1137-1140を参照のこと。

【0040】

BTKの変異を有する患者は、B細胞発生において深刻な遮断を有し、成熟Bリンパ球および形質細胞のほぼ完全な非存在、激しく減少したIgレベル、およびリコール抗原に対する体液性応答の深刻な阻害を生じる(Vihinen et al Frontiers in Bioscience 5:d917-928において概説されている)。BTKが欠損しているマウスもまた、末梢B細胞の数が減少しており、IgMおよびIgG3の血清レベルが大きく減少している。マウスにおけるBTK欠失は、抗IgMによって誘導されるB細胞増殖に対して深刻な影響があり、胸腺非依存性II型抗原に対する免疫応答を阻害する(Ellmeier et al, J Exp Med 192:1611-1623(2000))。BTKはまた、高親和性IgE受容体(Fc $\epsilon$ RI)を通して、肥満細胞活性化において決定的な役割を果たす。BTK欠損マウス肥満細胞は、Fc $\epsilon$ RI架橋後に脱顆粒の減少および炎症誘発性サイトカインの産生の減少を有する(Kawakami et al. Journal of Leukocyte Biology 65:286-290)。

【0041】

化合物 1 は BTK の阻害剤であり、それゆえに、BTK の活性と関連する 1 つ以上の障害を処置するために有用である。従って、ある実施形態において、本発明は、N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミド、またはその薬学的に許容され得る組成物を、投与が必要な患者に投与する工程を包含する、BTK が媒介する障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供する。

【0042】

本明細書で使用される場合、「BTK が媒介する」障害または状態という用語は、本明

10

20

30

40

50

細書で使用されるように、BTKまたはその変異型が関与することが知られているかまたはそのことが疑われている任意の疾患または他の有害な状態を意味する。従って、本発明の別の実施形態は、BTKまたはその変異型が関与することが知られているかまたはそのことが疑われている1つ以上の疾患の重症度または進行を処置、安定化、または軽減することに関する。具体的には、本発明は、増殖性障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法に関し、ここで、上記方法は、本発明に従う化合物1または組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

#### 【0043】

多くがB細胞起源と分類されている非ホジキンリンパ腫(NHL)および慢性リンパ性白血病(CLL)は、米国において全体の癌の内でのかなりの割合を占めている。NHLについては、およそ65,500件の新たな症例および20,200件の死亡が2010年には予想され;一方、CLLについては、およそ15,000件の新たな症例および4,400件の新たな死亡が予測された。NHLは、米国における癌の発生および癌による死亡のおよそ4%を計上している。

10

#### 【0044】

##### 1. B細胞非ホジキンリンパ腫

B細胞非ホジキンリンパ腫(B-NHL)は、変動する臨床的挙動を示し、主に形態学的判断基準に基づいて分類される。多くの特定の实体が認識されているが、2つの最も割合が高いカテゴリーは、非ホジキンリンパ腫のおよそ33%であるびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)、および20~25%を含む濾胞性B細胞リンパ腫を含む。他の臨床的に関連するカテゴリーには、マンツル細胞リンパ腫、辺縁層リンパ腫(粘膜関連リンパ系組織[MALT]の節外性辺縁層リンパ腫を含む)、縦隔原発大細胞型B細胞リンパ腫、およびパーキットリンパ腫が含まれる。

20

#### 【0045】

びまん性大細胞型B細胞リンパ腫は、典型的には、侵襲性新生物として現れ、処置せずに放置したならば1年未満のメジアン生存である。数十年の間、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ビンクリスチン、およびプレドニゾン(CHOP)を用いる多剤併用化学療法が、最前線の標準処置であった。このレジメンは、3年目で41%の疾患のない状態、および54%の全生存(OS)を生じ、より複雑かつ毒性の化学療法の投薬レジメンと同程度に有効であることが実証された。CHOP単独と比較して、CHOPと同時に投与される抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブ(R-CHOP)の現在の最前線処置標準は、リスクが高い高齢患者(年齢60~80歳;7年間追跡:EF5 25%(CHOP)対42%(R-CHOP);OS 35%対53%)、ならびに、リスクが低い若年患者(年齢18~60歳;3年間の追跡:EF5 59%(CHOP)対79%(R-CHOP);OS 84%対93%)の両方において、優れたイベントフリー生存率(EFS)およびOSを生じる。臨床スコア指標、国際予後指標(IPI)は、予後によって患者を層別化するために開発された。より最近では、遺伝子発現プロファイリングが、DLBCLを有する患者を3つの予後グループ:胚中心B細胞様、活性化B細胞様、およびびまん性3型グループに区別するために利用された。これらの3つの分子サブグループは、DLBCLのいかなる特異的組織学的サブタイプにも厳密には関連しておらず、そしてこれらは、IPIとは独立したアントラサイクリンベースの化学療法後の生存を予測した。びまん性3型グループについての39%、および活性化B細胞様グループについての35%と比較して、胚中心B細胞様グループについてのアントラサイクリンベースの化学療法後の5年間OSは60%であった。

30

40

#### 【0046】

DLBCLを処置する際のR-CHOPの成功にも関わらず、いくらかの患者は再発する。主にPARMA研究に基づいて、疾患が再発した患者に適合する標準処置アプローチは、サルベージ化学療法、および自家幹細胞移植(ASCT)に伴う硬化を利用することである。PARMA治験において、サルベージ化学療法後の移植の利用は、継続的なサルベージ化学療法単独に対し、5年間EFS(46%対12%)およびOS(53%対32

50

% ) の改善を生じた。

【 0 0 4 7 】

濾胞性 NHL は、比較的不活性な ( i n d o l e n t ) 臨床経過、ならびに様々な化学療法、免疫療法、放射免疫療法、および放射線療法に対する高い応答率によって特徴付けられる。すべての症例で緊急処置が必要となるわけではなく、ある場合については「経過観察」が1つの選択肢のままである。それにも関わらず、多くの患者は、最終的には、進行的にかさばった腫瘍の臨床的合併症のための処置を必要とし、変動する寛解の程度、続いてますます間隔が短くなる連続的な進行によって特徴付けられる複数の処置の経過を経験する。リツキシマブ前の時期における診断からのメジアンOSは8～10年であったが、様々な臨床予後および分子による分類は、明確に乏しい転帰を伴うサブセットを同定し、これには、4～5年のメジアン生存のみを有するものが含まれた。リツキシマブを用いる単独療法は、最前線と再発性の両方の濾胞性リンパ腫において臨床的に有意義な応答を生じ；そしてリツキシマブを用いるものに対して、アルキル化剤および/またはアントラサイクリンベースの化学療法単独の組み合わせを比較するランダム化研究において、リツキシマブの追加は、進行なしかつ短期(3～4年間の追跡)のメジアンOSの改善を生じた。しかし、リツキシマブの導入および末期濾胞性リンパ腫の管理における他の進歩にも関わらず、これらの疾患は、それを患う人の大部分について多くが治癒不能のままである。

10

【 0 0 4 8 】

不活性 NHL は、ゆっくりと増殖する、または低悪性度型の NHL である。不活性 NHL 型は、10年もの長いメジアン生存を伴う比較的良好な予後を呈するが、これらは、末期の臨床段階においては通常は治癒不能である。初期段階の不活性 NHL ( I 期および I I 期 ) は、伝統的に、放射線療法を用いて処置されてきた。しかし、継続的再発率が通常は不活性 NHL の末期段階で見られる。従って、不活性 NHL の処置のための療法の改善の必要性が依然として存在する。本発明は、不活性非ホジキンリンパ腫の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、ここで、上記方法は、化合物1またはその薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

20

【 0 0 4 9 】

当業者は、「B細胞リンパ腫」として特徴付けられる疾患が、疾患または障害の連続体として存在することを理解しているであろう。B細胞リンパ腫の連続体は、時折、「侵襲性」B細胞リンパ腫または「不活性」B細胞リンパ腫の観点から議論されているが、当業者は、不活性と特徴付けられるB細胞リンパ腫が、進行しかつ侵襲性B細胞リンパ腫になるかもしれないことを理解しているであろう。逆に、侵襲性型のB細胞リンパ腫は、不活性または安定型のB細胞リンパ腫にダウングレードされるかもしれない。当業者により一般的に理解されているように、このような特徴付けは本質的に動的であり、個人の特定の状況に依存するという認識を伴って、不活性および侵襲性B細胞リンパ腫に対して言及がなされる。

30

【 0 0 5 0 】

ある実施形態において、B細胞リンパ腫は、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、縦隔(胸腺)大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫(節外性辺縁層B細胞リンパ腫および節性辺縁層B細胞リンパ腫を含む)、リンパ形質細胞性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択されるB細胞非ホジキンリンパ腫である。ある実施形態において、B細胞リンパ腫は慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)である。ある実施形態において、B細胞リンパ腫はワルデンシュトレームマクログロブリン血症である。

40

【 0 0 5 1 】

侵襲性B細胞非ホジキンリンパ腫としては、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBC)、パーキットリンパ腫/白血病、マントル細胞リンパ腫、および縦隔リンパ腫が挙げられる。

【 0 0 5 2 】

50

不活性または増殖が遅いB細胞非ホジキンリンパ腫としては、濾胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、およびリンパ芽球性リンパ腫/ワルデンシュトレームマクログロブリン血症が挙げられる。

#### 【0053】

### 2. 慢性リンパ性白血病

B細胞障害である慢性リンパ性白血病/小リンパ球性リンパ腫(CLL/SLL)は、血液/骨髄の関与(CLL)対リンパ節の関与(SLL)の程度が異なる、同じ疾患プロセスのスペクトルの2つの末端を表す。慢性リンパ性白血病は米国において最も一般的な白血病であり、典型的には、CD5+、CD23+、CD10-、CD19+、CD20dim、sIgdim、およびサイクリンD1-として免疫表現型的に特徴付けられる(後者の点はマントル細胞リンパ腫からの識別特徴である)。慢性リンパ性白血病は、モノクローナルBリンパ球増加症からもまた識別されなければならない(絶対モノクローナルB細胞数<5000/μLおよびアデノパシーまたはリンパ球増殖性障害の他の臨床的特徴の非存在)。CLL/SLL生物学および予後因子の理解、ならびにCLL/SLLの処置に対するリスク層別化アプローチを定式化する際の進歩が、最近、Lanasa、Furman、およびNational Comprehensive Cancer NetworkのNHLパネルによって検討された。

#### 【0054】

同種幹細胞移植は、CLLのための唯一治療の可能性のある処置であるが、罹患した患者の70%が診断の時点で年齢が65歳であり;このような療法のための適格性を限定する合併症状を有し;そして特定の処置のあるなしでの自然経過の延長を示すかもしれない。CLLの実際の予後は変動性であり、主として、臨床段階ならびに特定の遺伝的および分子的特徴に依存する。RaiとBinetの両方の臨床段階システムでは、最も末期の段階の19ヶ月(血小板減少)から、最も初期段階の>150ヶ月(アデノパシー、臓器肥大、または定義された貧血/血小板減少を伴わない血液および骨髄のリンパ球増加)までの範囲のメジアンOSを有する患者予後グループを識別することが可能である。免疫グロブリン重鎖遺伝子体細胞変異(IgVH)の存在または非存在による、および後天的な染色体異常について探索される間期蛍光インサイチュハイブリダイゼーション(iFISH)分析による分類は、臨床段階に対してさらなる予後の区別を加え、変異していないIgVHならびにdel(11q)およびdel(17p)細胞遺伝学が、乏しい転帰を予測する。

#### 【0055】

CLL処置アルゴリズムは複雑であり、第1に、処置の決定(例えば、疲労または寝汗;かさ高いアデノパシー/臓器肥大;進行性貧血/血小板減少などの徴候の存在);および第2に、通常は、プリンヌクレオシド(フルダラビン)、アルキル化剤(シクロホスファミド、クロラムブシル、ベンダムスチン)、コルチコステロイド、抗CD20モノクローナル抗体(リツキシマブ/オファツムマブ)、または抗CD52モノクローナル抗体(アレムツズマブ)の1つ以上を含む、処置レジメンの選択を必要とする。具体的な療法の選択は、患者の年齢、疾患パターン(例えば、主として結節性対非結節性)、予期される薬物耐容性、および禁忌、ならびにdel(11q)またはdel(17p)などの有害な予後特徴の有無に依存する。多数の療法の選択肢があるにもかかわらず、処置オプションは最終的には、薬物毒性および抵抗性によって限定され、他の疾病に屈しない患者は、血球減少に関連する進行性の合併症、リンパアデノパシーおよび臓器肥大の影響、全身性徴候、ならびに感染合併症に耐える。患者集団がしばしば高齢であることを考慮すると、CLLの新規な弱点を利用する、経口的に利用でき十分に耐容される処置が歓迎されるであろう。

#### 【0056】

### 3. ワルデンシュトレームマクログロブリン血症

ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)は、モノクローナル五量体免疫グロブリンM(IgM)の産生によって特徴付けられる悪性B細胞リンパ形質増殖性障害で

ある。米国では毎年およそ1000～1500件の新たな症例が発生し、白人男性において過度である。臨床徴候は、腫瘍浸潤（貧血、骨髄浸潤に続く血小板減少；リンパアデノパシーおよび臓器肥大）；過度のモノクローナルIgMからの血清過粘稠（出血、眼、神経学的、および心臓血管の徴候）；組織中のIgMの沈着（糸球体-タンパク尿、腸-下痢、皮膚-丘疹/結節）；およびIgMの自己抗体活性（寒冷凝集素に付随する慢性免疫溶血性貧血、末梢神経障害）に関連する。骨髄における特徴的なリンパ形質細胞浸潤は、最も頻繁には表面IgM陽性（sIgM+）、CD19+、CD20+、CD22+、およびCD79+であるが；WMのいくつかの症例は、CD5、CD10、またはCD23を発現するかもしれない。鑑別診断には、CLLおよびマントル細胞リンパ腫が含まれる。

10

#### 【0057】

WMにおける処置の開始のための判断基準は、専門家のコンセンサス委員会によって規定され、いくつかの最近の概説が、処置の推奨を要約している。療法の開始はIgMレベルそれ自体に基づいていないが、むしろ、全身症状、リンパアデノパシー/臓器肥大、貧血、血小板減少、血清過粘稠の所見などの臨床所見に基づく。推奨される第一選択療法には、リツキシマブ、アルキル化剤（クロラムブシル）、ヌクレオシドアナログ（フルダラビン、クラドリビン）、およびこれらの薬剤とリツキシマブとの種々の組み合わせが含まれる。シクロホスファミドまたはヌクレオシドアナログとリツキシマブとの組み合わせは、70～80%の全奏功率および10%の完全奏功を生じる。ボルテゾミブおよびデキサメタゾンとリツキシマブとの組み合わせは、96%の全奏功率を実証し、これには完全奏功を伴う22%が含まれる。結果的に、ボルテゾミブを伴うリツキシマブなどのレジメンが、即時の疾患制御の必要がある患者のためのサルベージレジメンとしてならびに第一線管理のために推奨されてきた。なぜなら、このレジメンを用いる応答のメジアン時間はわずか1.1ヶ月であったからである。他のサルベージアプローチには、以前に効果があった第一選択レジメンの再利用、リツキシマブを伴うサリドマイド、アレムツズマブ、ならびに自己幹細胞および強度軽減移植前処置を伴う同種幹細胞移植が含まれる。

20

#### 【0058】

リツキシマブは、特に、高IgMレベル $> 3 \text{ g/L}$ での患者への単独療法として投与されたときに、症候性過粘稠ならびに他の兆候および徴候をもたらし得るIgMフレアが付随する可能性がある。IgMレベルの上昇は数ヶ月間持続する可能性があり、これは、骨髄リンパ形質細胞浸潤の同時減少によって証明されるように、必ずしも処置の失敗の前兆ではない。その反対に、ボルテゾミブを用いる処置は、骨髄リンパ形質細胞浸潤の有意な減少を伴わずに血清IgMレベルの急速な減少が付随する可能性があり、このことは、顕在的な細胞の殺傷を伴わないIgM分泌の阻害を示唆する。確かに、骨髄クローンB細胞の迅速な減少にも関わらず、処置が血清Mタンパク質の減少の遅延を誘導し得ることが実証されてきたが；しかし、一方、骨髄中で容易に同定可能な残渣のCD138+モノクローナル形質細胞がそのままであり、Mタンパク質の持続的な産生を説明している。リツキシマブおよびボルテゾミブをベースとする療法を用いて観察される、血清IgMレベルと骨髄浸潤の度合いとの間の不調和応答は、血清IgMレベルが臨床状況から出現する可能性がある状況において、骨髄検査が、根底にある疾患負担を明らかにするために検討されるという推奨を生じた。

30

40

#### 【0059】

WMのための療法の発達および様々な利用可能な処置オプションにも関わらず、療法は、有害な耐容性および最終的な抵抗性によって限定されている。WMは、一般的に、治療不可のままであり、大部分の患者は疾患により死亡する。1999年の概説は5年間のメジアン生存を報告した。10年後、2009年に、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症のための国際予後スコアシステム（International Prognostic Scoring System for Waldenstrom's Macroglobulinemia）（ISSWM）が報告され、これは、処置のためのコンセンサス委員会判断基準に合致する587例のWM患者を分析し、4年未満から12年ま

50

での範囲のサブグループに分類されたリスクがある処置の開始からのメジアン生存を報告し、全体で7年間のメジアンであった。ある実施形態において、化合物1は、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症におけるリツキシマブで誘導されるIgMフレアを和らげ、および/またはそれを処置する際に有効である。

B-NHL、CLL、およびWMにおいてBtkを標的とすることの理論的根拠

#### 【0060】

B細胞リンパ腫病因のメカニズムが近年検討されている。大部分のB細胞リンパ腫は、生存のためにB細胞受容体の発現に依存しており、BCRを通しての抗原活性化シグナル伝達が、リンパ腫の病因にとって重要な因子であるようである。RNA干渉遺伝子スクリーニングは、BCRシグナル伝達成分であるBtkが、野生型カスパーゼ補充ドメインファミリーメンバー11(CARD11)を有する、活性化B細胞様(ABC)DLBCLの生存のために必須であることを明らかにした。Btkを標的とする低分子ヘアピンRNA(shRNA)は、下流の野生型CARD11を有するABC細胞系統に対して毒性であったが、NF- $\kappa$ B経路を通して構成的にシグナル伝達が可能な変異型CARD11を有する細胞系統に対しては有害ではなかった。このことは、さらなる分子経路精査および臨床相関が、腫瘍表現型に個別化したキナーゼ阻害ストラテジーへの道を開くかもしれないことを示唆している。

10

#### 【0061】

CLLにおけるBCRシグナル伝達の重要性もまた研究されており、そこでは、すべてのCLLの半分がインビトロでBCRシグナル伝達を保持していること、およびIgVHがBCR応答性の重要な決定因子であることが報告されている。2つのグループが、変異型および非変異型CLL細胞の、BCRのIgMライゲーションに対する応答は示差的であり、非変異型では、CLL細胞は、広範囲のチロシンリン酸化の増加を伴い、かつ細胞周期調節と関連するいくつかの遺伝子をアップレギュレートすることによってBCR刺激に応答し、細胞の増殖および拡大を可能にしたが、しかし変異型ではそうではなかったことを報告している。これらのデータは、BCRシグナル伝達がIgVH変異の状態に依存してCLL生理学において果たす示差的な役割を強調し、BCRシグナル伝達の阻害剤に対するCLLの示差的な応答性の可能性を示唆しているかもしれない。他のインビトロ研究は、治療薬PCI-32765を用いる特異的Btk阻害が、通常のB細胞と比較して、CLL細胞において実質的により多くのアポトーシスおよび細胞傷害性を生じ；ならば抗アポトーシス性微小環境シグナルにも関わらずアポトーシスを誘導すること、ケモカインCCL3およびCCL4の分泌の減少、ケモカインCXCL12およびCXCL13に向けた走化性の減少を報告している。WMの起源および/または維持におけるBtkの病態生理学的役割の詳細な研究はまだ報告されていない。しかし、トランスジェニックマウスモデルを調べた最近の報告は、脾臓および骨髄におけるIgM+形質細胞の数の増加および有意に上昇した血清IgMによって証明されるように、構成的に活性なBtk発現が、形質細胞分化とは独立して胚中心に追い込まれたB-1細胞の選択的拡大または生存を生じたことを実証した。抗ヌクレオソーム自己抗体および糸球体IgM沈着もまた観察された。しかし、低ガンマグロブリン血症および/またはAを有する19例のWM患者における配列決定分析の1つ研究は、Btkのプロモーター、隣接するイントロン、またはエキソンにおいて任意の新規な改変体を見い出すことに失敗した。

20

30

40

#### 【0062】

B細胞を特異的に標的とするストラテジー、例えば、B細胞を枯渇させる抗CD20モノクローナル抗体リツキシマブおよびオファツムマブは、B細胞リンパ腫およびCLLにおける臨床効力を実証してきた。脾臓チロシンキナーゼ(Syk)は、Btkに近接したBCRシグナル伝達経路におけるキナーゼである。経口的に利用可能なSyk阻害剤ホスタマチニブニトリウムを用いるSykの阻害は、DLBCL、CLL、およびマントル細胞リンパ腫において臨床応答を生じた。最も手応えのあることとして、Btk阻害のための概念の臨床的証拠は、DLBCL；マントル細胞、辺縁層/粘膜関連リンパ系組織(MALT)、および濾胞性リンパ腫；ワルデンシュトレームマクログロブリン血症；およ

50

びCLL/SLLの患者において、良好な耐容性を伴って目的の抗腫瘍応答が報告された、経口利用可能なBtk阻害剤PCI-32765の臨床研究によって実証されてきた。

【0063】

従って、種々の悪性B細胞の生存および増殖のためにBtkを通して媒介されるBCRシグナル伝達の決定的な重要性；B細胞、マクロファージ、および単球におけるBtkの限られた細胞発現；ならびに受容可能な臨床耐容性を伴って、Btk阻害が有益な抗リンパ腫、CLL、およびWM効果を生じるという概念の実証された臨床前および初期臨床証拠に基づいて、選択的Btk阻害剤を用いてBtkを標的とすることは、病院においてさらに研究すべき有望かつ適切な治療ストラテジーである。

【0064】

化合物1は、BCRシグナル伝達複合体の主要な成分であるブルトン型チロシンキナーゼ(Btk)の、強力で、選択的で、経口投与される低分子阻害剤である。Btkの発現は、主としてBリンパ球、肥満細胞、単球、および好塩基球に限られている。化合物1は、BtkのATP結合部位に高い親和性で結合すること、および標的Btkタンパク質と共有結合を形成することによってBtk活性を阻害し、急速、完全かつ長期的なBtk活性の阻害をインビトロとインビボの両方で提供する。

【0065】

強壮性と活性化の両方のBCRシグナル伝達は、区別できるB細胞リンパ腫ならびにCLLのサブタイプの増殖および生存に関与してきた。siRNAノックダウンによる、BCRの免疫グロブリン(Ig)または免疫グロブリン(Ig)サブユニットの発現の減少は、B細胞リンパ腫細胞系統の増殖を減少させた。加えて、侵襲性疾患は、典型的には、変異を有さない免疫グロブリン可変重鎖によってコードされたBCRを示すので、CLLにおける変異状態のBCRは、疾患進行の最強の予測因子の1つである。

【0066】

III. BTKと関連する疾患または障害を処置する方法

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、化合物1を含む治療有効量の薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、この薬学的に許容され得る組成物は経口剤形として投与される。いくつかのこのような実施形態において、この経口剤形はカプセルである。

【0067】

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、単位用量の化合物1を含む固形経口剤形を投与が必要な患者に投与する工程を含み、ここで、この単位用量は、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mgまたは約250mgである。

【0068】

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、化合物1を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、この患者は、少なくとも1回の先の治療に失敗している。ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の進行を予防する方法を提供し、この方法は、化合物1を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、この患者は、少なくとも1回の先の治療に失敗している。

【0069】

10

20

30

40

50

ある実施形態において、本発明は、不活性非ホジキンリンパ腫の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、上記方法は、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、不活性非ホジキンリンパ腫は、濾胞性リンパ腫、辺縁層リンパ腫、およびリンパ芽球形リンパ腫 / ワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択される。ある実施形態において、不活性非ホジキンリンパ腫は、濾胞性リンパ腫および辺縁層リンパ腫から選択される。

【0070】

ある実施形態において、本発明は、侵襲性非ホジキンリンパ腫の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、上記方法は、化合物 1 またはその薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、侵襲性非ホジキンリンパ腫は、びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫 (DLBCL)、パーキットリンパ腫 / 白血病、マンツル細胞リンパ腫、および縦隔リンパ腫から選択される。

10

【0071】

ある実施形態において、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、約 125 mg ~ 約 625 mg の化合物 1 を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、約 125 mg ~ 約 750 mg の化合物 1 を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、約 125 mg ~ 約 1000 mg の化合物 1 を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、約 125 mg ~ 約 1250 mg の化合物 1 を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

20

30

【0072】

ある実施形態において、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、治療有効量の化合物 1 を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、この治療有効量には、約 125 mg、130 mg、135 mg、140 mg、145 mg、150 mg、155 mg、160 mg、165 mg、170 mg、175 mg、180 mg、185 mg、190 mg、195 mg、200 mg、205 mg、210 mg、215 mg、220 mg、225 mg、230 mg、235 mg、240 mg、245 mg、250 mg、255 mg、260 mg、265 mg、270 mg、275 mg、280 mg、285 mg、290 mg、295 mg、300 mg、305 mg、310 mg、315 mg、320 mg、325 mg、330 mg、335 mg、340 mg、345 mg、350 mg、355 mg、360 mg、365 mg、370 mg、375 mg、380 mg、385 mg、390 mg、395 mg、400 mg、405 mg、410 mg、415 mg、420 mg、425 mg、430 mg、435 mg、440 mg、445 mg、450 mg、455 mg、460 mg、465 mg、470 mg、475 mg、480 mg、485 mg、490 mg、495 mg、500 mg、505 mg、510 mg、515 mg、520 mg、525 mg、530 mg、535 mg、540 mg、545 mg、550 mg、555 mg、560 mg、565 mg、570 mg、575 mg、580 mg、585

40

50

mg、590mg、595mg、600mg、605mg、610mg、615mg、620mg、625mg、630mg、635mg、640mg、645mg、650mg、655mg、660mg、665mg、670mg、675mg、680mg、685mg、690mg、695mg、700mg、705mg、710mg、715mg、720mg、725mg、730mg、735mg、740mg、745mg、750mg、755mg、760mg、765mg、770mg、775mg、780mg、785mg、790mg、795mg、800mg、805mg、810mg、815mg、820mg、825mg、830mg、835mg、840mg、845mg、850mg、855mg、860mg、865mg、870mg、875mg、880mg、885mg、890mg、895mg、900mg、905mg、910mg、915mg、920mg、925mg、930mg、935mg、940mg、945mg、950mg、955mg、960mg、965mg、970mg、975mg、980mg、985mg、990mg、995mg、1000mg、1005mg、1010mg、1015mg、1020mg、1025mg、1030mg、1035mg、1040mg、1045mg、1050mg、1055mg、1060mg、1065mg、1070mg、1075mg、1080mg、1085mg、1090mg、1095mg、1100mg、1105mg、1110mg、1115mg、1120mg、1125mg、1130mg、1135mg、1140mg、1145mg、1150mg、1155mg、1160mg、1165mg、1170mg、1175mg、1180mg、1185mg、1190mg、1195mg、1200mg、1205mg、1210mg、1215mg、1220mg、1225mg、1230mg、1235mg、1240mg、1245mgまたは1250mgの化合物1が含まれる。

10

20

30

40

50

**【0073】**

ある実施形態において、治療有効量の化合物1は、1日に1回、2回、3回、または4回投与される。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に1回投与される（「QD」）。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に2回投与される（「BID」）。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に3回投与される（「TID」）。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に4回投与される（「QID」）。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に1回投与され（「QD」）、ここで、治療有効量は125mg、250mg、400mg、625mg、750mg、1000mgまたは1250mgである。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は1日に2回投与され（BID）、ここで、治療有効量は125mg、250mg、375mgまたは500mgである。ある実施形態において、化合物1は、375mg BIDで投与される。ある実施形態において、化合物1は500mg BIDで投与される。

**【0074】**

ある実施形態において、治療有効量の化合物1は、連続28日の期間にわたって投与される（「28日サイクル」）。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は、2回、3回、4回、5回、または6回の28日サイクルの間投与される。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は、7回、8回、9回、10回、11回、12回、またはそれ以上の28日サイクルの間投与される。ある実施形態において、化合物1を含む薬学的に許容され得る組成物は、少なくとも13回、少なくとも14回、少なくとも15回、少なくとも16回、少なくとも17回、少なくとも18回、少なくとも19回、または少なくとも20回の28日サイクルの間、1日に1回投与される。ある実施形態において、治療有効量の化合物1は、患者の寿命の期間の間、患者に投与される。

**【0075】**

ある実施形態において、2つの隣接する28日サイクルは、休止期間によって分けられてもよい。このような休止期間は、患者が単位用量の化合物1を投与されない1日間、2日間、3日間、4日間、5日間、6日間、7日間、またはそれ以上の日数の期間であってもよい。好ましい実施形態において、2つの隣接する28日サイクルは連続している。

## 【 0 0 7 6 】

ある実施形態において、治療有効量の化合物 1 は、少なくとも 1 回の先の治療に失敗している患者に投与される。

## 【 0 0 7 7 】

## I V . 化合物 1 を含む製剤

上記に記載されるように、提供される方法は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、この薬学的に許容され得る組成物は、経口剤形である。ある実施形態において、薬学的に許容され得る組成物はカプセルとして製剤化される。

## 【 0 0 7 8 】

特定の実施形態において、提供される方法は、化合物 1、ならびに、例えば、結合剤、フィルムコーティング、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、および吸着剤などの 1 つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤、またはこれらの組み合わせを含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。当業者は、特定の成分が挙げられているカテゴリーが限定を意図するものではなく；ある場合において、特定の成分は 1 つよりも多くのカテゴリーに適切に適合する可能性があることを容易に理解するであろう。また、理解されるであろうように、同一の成分が、時折、例えば、配合成分の量ならびに / または他の配合成分および / もしくは活性化合物の存在に依存して、異なる機能を発揮できるか、または特定の製剤の状況において 1 つよりも多くの機能を発揮できる。ある実施形態において、薬学的に許容され得る組成物はブレンド粉末である。

## 【 0 0 7 9 】

## i . 結合剤および希釈剤

本発明における使用のための薬学的組成物は 1 種以上の結合剤を含んでもよい。結合剤は、固形経口剤形の製剤において、活性医薬配合成分および不活性配合成分と一緒に粘性混合物の中で保持するために使用される。ある実施形態において、本発明の薬学的組成物は、約 5 % ~ 約 5 0 % ( w / w ) の 1 種以上の結合剤および / または希釈剤を含む。ある実施形態において、本発明の薬学的組成物は、約 2 0 % ( w / w ) の 1 種以上の結合剤および / または希釈剤を含む。適切な結合剤および / または希釈剤 ( 「充填剤」とも呼ばれる ) は当該分野において公知である。代表的な結合剤および / または希釈剤としては、セルロース ( 低分子量 H P C ( ヒドロキシプロピル セルロース ) 、微結晶セルロース ( 例えば、A v i c e l ( 登録商標 ) ) 、低分子量 H P M C ( ヒドロキシプロピルメチルセルロース ) 、低分子量カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース ) などのデンプン、ラクトース ( すなわち、ラクトース一水和物 ) 、スクロース、デキストロース、フルクトース、マルトース、グルコースなどの糖類、ならびにソルビトール、マンニトール、ラクチトール、マリトール、およびキシリトールなどのポリオール、またはこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。ある実施形態において、提供される組成物は、微結晶セルロースおよび / またはラクトース一水和物の結合剤を含む。

## 【 0 0 8 0 】

## i i . 崩壊剤

本発明における使用のための薬学的組成物は、1 種以上の崩壊剤をさらに含んでもよい。適切な崩壊剤は当該分野において公知であり、寒天、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、架橋カルボキシメチルセルロースナトリウム ( クロスカルメロースナトリウム ) 、カルボキシメチルデンプンナトリウム ( デンプングリコール酸ナトリウム ) 、微結晶セルロース、またはこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。ある実施形態において、提供される製剤は、製剤の総重量に基づいて、約 1 % ~ 約 2 5 % の崩壊剤を含む。

## 【 0 0 8 1 】

## i i i . 湿潤剤

生物学的利用能のエンハンサーとも呼ばれる湿潤剤は、当該分野において周知であり、典型的には、乏しい溶解性の薬物の溶解度を増強することによって、薬物放出および吸収

10

20

30

40

50

を容易にする。代表的な湿潤剤としては、ポロキサマー、ポリオキシエチレンエーテル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、およびこれらの組み合わせが挙げられるがこれらに限定されない。特定の実施形態において、湿潤剤はポロキサマーである。いくつかのこのような実施形態において、ポロキサマーはポロキサマー 407 である。ある実施形態において、本発明における使用のための組成物は、ブレンド粉末の総重量に基づいて、約 1 重量% ~ 約 30 重量%の湿潤剤を含む。

#### 【0082】

##### i v . 滑沢剤

本発明の薬学的組成物は 1 種以上の滑沢剤をさらに含んでもよい。滑沢剤は、特定のプロセス特性を改善するために製剤に少量で添加される薬剤である。滑沢剤は、粒子間の摩擦を減少させることによって、製剤混合物が圧縮機械に粘着することを防止し、生成物の流れを増強する。代表的な滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ベヘン酸グリセリル、フマル酸ステアリルナトリウム、および脂肪酸（すなわちパルミチン酸およびステアリン酸）が挙げられるがこれらに限定されない。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。ある実施形態において、提供される製剤は、所定の製剤の総重量に基づいて、約 0.2% ~ 約 3%の滑沢剤を含む。

10

#### 【0083】

##### v . 吸着剤

本発明の薬学的組成物は 1 種以上の吸着剤をさらに含んでもよい。代表的な吸着剤としては、シリカ（すなわち、ヒュームドシリカ）、微結晶セルロース、デンプン（すなわち、トウモロコシデンプン）および炭酸塩（すなわち、炭酸カルシウムおよび炭酸マグネシウム）が挙げられるがこれらに限定されない。ある実施形態において、提供される製剤は、所定の製剤の総重量に基づいて、約 0.2% ~ 約 3%の吸着剤を含む。

20

#### 【0084】

##### v i . N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレート

上記に記載されたように、本発明は、B 細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症から選択される疾患または障害を処置する方法を提供し、この方法は、化合物 1 を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。化合物 1、N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベンゼンスルホン酸塩のベシル酸塩が最近同定され、再発したかまたは難治性の B 細胞非ホジキンリンパ腫 ( B - N H L )、慢性リンパ性白血病 ( C L L )、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症 ( W M ) を有する被験体における単独療法として、現在、臨床試験中である。従って、ある実施形態において、提供される方法は、化合物 1 のベシル酸塩を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

30

#### 【0085】

ある実施形態において、提供される方法は、製剤の総重量に基づいて、約 5% ~ 約 60%の化合物 1 のベシル酸塩を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、提供される方法は、組成物の総重量に基づいて、約 5% ~ 約 15%または約 7% ~ 約 15%または約 7% ~ 約 10%または約 9% ~ 約 12%の化合物 1 のベシル酸塩を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。ある実施形態において、提供される方法は、製剤の総重量に基づいて、約 25% ~ 約 75%または約 30% ~ 約 60%または約 40% ~ 約 50%または約 40% ~ 約 45%の化合物 1 のベシル酸塩を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。特定の実施形態において、提供される方法は、所定の組成物または製剤の総重量に基づいて、約 8%、約 9%、約 10%、約 11%、約 12%、約 13%、約 20%、約 30%、約 40%、約 41%、約 42%、約 43%、約 44%、約 45%、約 50%、約 60%、約 70%、または約 75%の化合物 1 のベシル

40

50

酸塩を含む薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

【0086】

いくつかのこのような実施形態において、提供される方法は、単位用量の化合物1を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、化合物1はベシル酸塩の形態である。いくつかのこのような実施形態において、単位用量は、約25mg、約50mg、約75mg、約100mg、約125mg、約150mg、約175mg、約200mg、約225mgまたは約250mgの化合物1の遊離塩基を提供するために十分な量である。ある実施形態において、化合物1のベシル酸塩を含む薬学的組成物は固形経口剤形である。

【0087】

ある実施形態において、本発明は、不活性非ホジキンリンパ腫の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、ここで、上記方法は、化合物1のベシル酸塩またはその薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

【0088】

ある実施形態において、本発明は、侵襲性非ホジキンリンパ腫の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、ここで、上記方法は、化合物1のベシル酸塩またはその薬学的に許容され得る組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

【0089】

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、化合物1のベシル酸塩、ならびに、結合剤、フィルムコーティング、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、および吸着剤から選択される1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含する。

【0090】

ある実施形態において、本発明は、B細胞非ホジキンリンパ腫、慢性リンパ性白血病、およびワルデンシュトレームマクログロブリン血症からなる群より選択される疾患または障害の重症度または進行を処置、安定化、または軽減する方法を提供し、この方法は、化合物1のベシル酸塩を含む薬学的組成物を投与が必要な患者に投与する工程を包含し、ここで、ベシル酸塩の量は、約125mg、約250mg、約325mg、約375mg、約400mg、約500mg、約625mg、約750mg、約1000mgまたは約1250mgの化合物1の遊離塩基を送達するために十分である。いくつかのこのような実施形態において、薬学的組成物は、結合剤、フィルムコーティング、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、および吸着剤から選択される1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含む。いくつかのこのような実施形態において、薬学的組成物は、微結晶セルロース、ラクトース一水和物、デンプンナトリウム、ポロキサマー407、ヒュームドシリカ、およびステアリン酸マグネシウムから選択される1種以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む。

【0091】

V. 薬学的組成物を調製するためのプロセス

ドライブレンドプロセス

粉碎したN-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニル)ピリミジン-4-イル)フェニル)アクリルアミドベシレート、粉碎した微結晶セルロース、粉碎したデンプングリコール酸ナトリウム、粉碎したラクトース一水和物、粉碎したポロキサマー407、およびふるいにかけたヒュームドシリカを秤量し、機械的にブレンドする。ブレンド機に、ふるいにかけたステアリン酸マグネシウムの顆粒内部分(0.5%または2.0%、表1、以下による)を加え、製剤をブレンドする。次いで、このブレンドした製剤をローラーで圧縮し、粉碎し、次いでブレンドする。ステアリン酸マグネシウムの残りすなわち顆粒外部分(0.5%または1.0%、表1、以下による)を加え、最終製剤をブレンドする。カプセルに、フラッドフィル法により、機械的に

10

20

30

40

50

または手作業のいずれかで充填する。

【0092】

本発明の各局面のすべての特徴は、必要な変更を加えて、すべての他の局面に適用される。

【0093】

本明細書に記載された発明がより十分に理解され得るように、以下の実施例が説明される。これらの実施例は、例示目的のみのためであり、いかなる様式においても、本発明を限定するものとして解釈すべきでないことが理解されるべきである。

【実施例】

【0094】

10

例示

以下の実施例において示されるように、特定の例示的な実施形態において、化合物は、以下の一般的手順に従って調製される。一般的方法は本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的方法、および当業者に公知である他の方法は、本明細書に記載されるように、すべての化合物、ならびにこれらの化合物の各々のサブクラスおよび種に適用できることが理解されるであろう。

【0095】

実施例 1

用量増加研究

活性医薬配合成分 (API)、N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートは、ベンゼンスルホン酸塩として開発された、化学合成された低分子置換ピリミジンであり、白色からオフホワイトの結晶性粉末である。N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートは、経口用の、強力 (IC<sub>50</sub> < 0.5 nM)、かつ選択的な Btk の低分子阻害剤である。N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートは、水中でおよそ 0.16 mg/mL の溶解度を示し、およそ pH 3.0 において 0.40 mg/mL の最大水溶解度を示す。エタノール中での N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートの溶解度は、およそ 10 mg/mL である。N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートは、特別な取り扱いを必要とする、環境による不安定性 (すなわち、熱、酸、塩基) を示さない。

20

30

【0096】

API は、研究薬物を得るために、表 1 に列挙された成分および量を含有するカプセルに製剤化された。表 1 に列挙されたすべてのカプセルは、用量増加研究および拡大コホート研究の間に、投与されたか、または投与されることになる。

表 1. N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートカプセルの成分

40

## 【表 1】

表1. N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートカプセルの成分

成分	第1世代のカプセル		第2世代のカプセル	
	25mgカプセルあたりの量	125mgカプセルあたりの量	25mgカプセルあたりの量	125mgカプセルあたりの量
カプセルシェル	1、サイズ0 暗緑色カプセル	1、サイズ0 白色カプセル	1、サイズ0 白色カプセル	1、サイズ0 白色カプセル
N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレート	34.97mg(25mg 遊離塩基)	174.86mg(125mg 遊離塩基)	34.97mg(25mg 遊離塩基)	174.30mg(125mg 遊離塩基)
微結晶セルロース	186.03mg	105.27mg	186.03mg	101.68mg
ラクトース水和物	32.50mg	41.50mg	32.50mg	41.50mg
デンプングリコール酸ナトリウム	32.50mg	41.50mg	32.50mg	41.50mg
ポロキサマー407	32.50mg	41.50mg	32.50mg	41.50mg
ヒュームドシカ	3.25mg	4.15mg	3.25mg	4.15mg
ステアリン酸マグネシウム	3.25mg <sup>†</sup>	6.23mg <sup>ˆ</sup>	3.25mg <sup>†</sup>	10.38mg <sup>‡</sup>

<sup>†</sup>0.5%(1.625mg)顆粒内;0.5%(1.625mg)顆粒外。

<sup>ˆ</sup>0.5%(2.08mg)顆粒内;1.0%(4.15mg)顆粒外。

<sup>‡</sup>2.0%(8.30mg)顆粒内;0.5%(2.08mg)顆粒外。

## 【0097】

研究設計：コホート1～5。少なくとも1回の先の処置レジメンに失敗し、2以下のECOG Performance Statusグレードを有し、かつ適正な臓器機能を示す、再発したかまたは難治性のB-NHL、CLL/SLL、またはWMを有する被験体を、修正フィボナッチ数列に従って一連の用量増加コホートに登録した。用量増加は、標準「3+3」方法論によってコホート5(750mg用量)まで進め、3例の患者を用量レベル1に登録し、QDで28日間処置した。最初の3例(3)の登録被験体のいずれもがより低い用量で最初の28日の処置の間に用量制限毒性(「DLT」)を経験しなかったか(0)、または最初の6例(6)の登録被験体のわずか1例(1)がより低い用量で最初の28日の処置の間に用量制限毒性(「DLT」)を経験した場合においてのみ、次のより多い用量への登録による用量増加を許可した。患者内での用量増加は許可した。

10

20

30

40

50

## 【 0 0 9 8 】

6 用量レベル ( 6 ) および 2 つの条件付用量レベル ( 2 ) を規定し、表 2 にまとめた。

## 【 表 2 】

表 2. 研究の用量部分を増加するための研究投薬スキーマ

コホート	用量レベル	頻度
1 開始用量	125mg	QD × 28日
2	250mg	QD × 28日
2.5(条件付)*	325mg	QD × 28日
3	400mg	QD × 28日
3.5(条件付)*	500mg	QD × 28日
4	625mg	QD × 28日
5	750mg	QD × 28日

10

20

\* 用量増加研究の間、用量レベル 2 および 3 が安全かつ十分に耐容性であることが判明したならば、用量レベル 2 から 3 へ、また用量レベル 3 から 4 へ直接進めることが意図された。条件付用量レベル 2 . 5 および 3 . 5 は、用量レベル 3 または 4 のいずれかが最大耐量 ( 「 M T D 」 ) を超えることが見い出された場合において定義された ( 6 例の被験体の 2 が D L T を経験 ) 。

## 【 0 0 9 9 】

コホート 1 ~ 5 の登録は、制限されず、また特定の B - N H L / C L L / W M の診断に基づく条件的なものでもなかった。各コホートの中では、被験体を、最初の 2 8 日処置サイクルの間に N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレート単独療法で、P O ( 経口 ) Q D ( 毎日 ) 処置し、安全性、耐容性、D L T、薬物動態 ( 「 P K 」 )、および薬力学 ( 「 P D 」 )、ならびに疾患応答について評価した。特定の例において、医師 - 治験担当者は、研究の間に患者を休ませることを選択してもよく、その時間の間、患者は処置を受けない。例えば、医師 - 治験担当者は、有害事象の発生または再発に起因して、患者を休ませることを選択してもよい。透明性のために、休んだ患者は、その患者が処置を継続するべきでないことを医師 - 治験担当者が決定し、その決定の時点で、このような患者がさらなる処置を中断されるまで、研究における登録が維持される。この状況において、処置期間とは、すべての休止中の期間を含め、処置が中断するまでの、患者が研究に登録されている時間をいう。

30

40

## 【 0 1 0 0 】

研究設計：コホート 6 A / B ~ 7 A / B . コホート 6 ( 1 0 0 0 m g ) で開始し、1 2 例の患者 ( 1 2 ) を各々引き続く D L および用量に登録した。4 用量レベル ( 4 ) を規定し、表 3 にまとめた。

## 【表3】

表3. 拡大コホートーコホート6A/Bおよび7A/B

コホート	用量レベル	頻度
6A*	1000mg	QD×28日
6B*	375mg	BID×28日
7A <sup>+</sup>	1250mg	QD×28日
7B <sup>+</sup>	500mg	BID×28日

10

\*コホート6Aおよび6Bは、2コホート間で交互にしている被験体登録と並行して補充および開始した。

拡大コホートが同時にアクティブならば、被験体登録はまた拡大コホートと交互にすることになる。

<sup>+</sup>コホート7Aは、コホート6Aが安全かつ十分に耐容性であると判明した場合に進めることになる。コホー

ト7Bは、コホート6Bが安全かつ十分に耐容性であると判明した場合に進めることになる。拡大コホート

20

が同時にアクティブならば、登録はまた拡大コホートと交互にすることになる。

## 【0101】

CLLと診断された6例の被験体(6)およびB-NHLと診断された6例の患者(6)は、コホート6Aおよび6Bの各々に登録された。コホート6Aおよび6Bは同時に登録したが、続く増加のための要件に合致する場合、コホート7Aおよび7Bを登録および評価することになる。各コホートの中で、被験体は、最初の28日処置サイクルの間、表3に示されるように、PO(経口)で、QD(毎日)またはBID(1日2回)のいずれかで、N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレート単独療法で処置し、安全性、耐容性、および用量制限毒性(「DLT」)について、ならびに薬物動態(「PK」)、薬力学(「PD」)、および疾患応答について評価した。

30

## 【0102】

すべてのコホートについて、用量制限毒性(DLT)は、最初の28日サイクルの中で観察され、処置に関連すると見なされた特定の有害事象(AE)であった。血液学的DLTは、CLLの患者のためのInternational Workshop Criteria 2008、およびB-NHLまたはWMの患者のためのNational Cancer Institute Common Terminology Criteria for AE v4に従って等級付けした。血液学的DLTには、グレード4の貧血または血小板減少、顆粒球コロニー刺激因子(G-CSF)にかかわらず5日間より長いグレード4の好中球減少、およびグレード3以上の発熱性好中球減少が含まれた。非血液学的DLTには、医学療法後に24時間未満続く悪心、嘔吐、および下痢を例外とするグレード3以上の非血液学的AE、グレード4まで進行せずかつ医学的管理を伴う7日未満で消散する腫瘍溶解症候群、および一過性、急速に可逆性、かつ無症候性のグレード3の非血液学的実験室アノマリーが含まれた。

40

## 【0103】

処置の最初の28日サイクルの終わりに疾患の進行を伴わず、かつDLTを伴わない被験体は、(i)患者が受け入れがたい毒性を経験するまで、(ii)根底にある悪性病変が進行するまで、(iii)患者が同意を撤回するまで、または(iv)処置を行う医師-治験担当者が他の場合に患者が処置を継続するべきでないとは決定するまで、さらなる2

50

8日サイクルの間、N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレート単独療法として継続して受容するのに適格であろう。リンパ球増加に伴う結節性応答（これは薬物が媒介するリンパ球再分布と関連するかもしれない）を経験しているCLL被験体もまたさらなる処置について適格であった。最初の28日サイクルの終わりに血清免疫グロブリンM（「IgM」）レベルの増加を伴うWM被験体もまた、リンパアデノパシー/臓器肥大および骨髓浸潤について評価した。治験担当者は、IgMの増加と、安定なまたは減少したリンパアデノパシー/臓器肥大および骨髓浸潤の間の調和しない応答が存在したならば、第2の28日サイクルにこれらの被験体を継続させるか否かを決定する際の判断を使用するよう許可された。

10

## 【0104】

用量増加はDLTが観察されるまで継続されることになる。処置の最初の28日サイクルおよび観察の間に、最初の3例の登録された被験体（3）のうちの誰もDLTを経験しなかったか（0）、または先行する用量コホートの最初の6例の登録した被験体（6）のうちのわずか1例（1）がDLTを経験した場合においてのみ、次のより多い用量への登録による用量増加が許可された。研究の用量増加部分についての1つの主要目的は、最大耐量（MTD）および最適生物学的有効用量（OBE）を特定することであった。OBEは以下のように定義された：

- a . 任意の用量レベルで、末梢血またはリンパ節生検のいずれかにおいて、12例の被験体のうちの9例における90%標的占有率；および/または
- b . 用量の増加に伴う露出のさらなる増加がないこと；および/または
- c . サイクル1～3の間に4/6のCLL被験体サブコホートにおいてリンパ球増加の25%増加を生じること

20

## 【0105】

## 結果

研究結果の要約。60例の以前に処置されたCLLまたはB-NHLの患者（60）は2012年9月11日付けで登録した。36例の患者（36）は以下のように用量増加コホート1～6A/Bに登録した。

## 【表4】

表4. 用量増加コホートの患者の数

30

コホート	用量	登録した患者の数
1	125mg QD	3
2	250mg QD	3
3	400mg QD	6
4	625mg QD	6
5	750mg QD	6
6A	1000mg QD	7
6B	375mg BID	5

40

## 【0106】

別の24例の患者を、以下の実施例2でより詳細に議論されるように、CLL拡大コホートに登録した。19例の患者（19）は、用量増加コホート1～6A/BにおいてCLLと診断された。コホート1～5における13例のCLL患者は以下の染色体異常を示し

50

た（蛍光インサイチュハイブリダイゼーション、FISH）：2つの（2）17p-、1つの（1）11q22-、1つの（1）17p- / 11q22- / 13q- / +12、1つの（1）17p- / 11q22- / 13q-、1つの（1）17p- / 13q-；1つの（1）11q22- / 13q-、1つの（1）13q- / +12、1つの（1）+12、3つの（3）同定可能な染色体異常を伴わないもの、および1つの（1）未知の染色体状態。13例のうち3例（3）が変異したIGHVを有し、8例（8）が変異していないIGHVを有し、そして2例（2）でIGHV状態は不明であった。

【0107】

17例の患者は、B-NHLと診断された（4例がびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）；5例が濾胞性（FL）；1例が脾臓辺縁層（sMZL）、1例が辺縁層リンパ腫（MZL）；2例がマントル細胞リンパ腫（MCL）、2例がワルデンシュトレムマクログロブリン血症（WM）、1例が縦隔大細胞型B細胞リンパ腫（MLBCL）、および1例が小リンパ球性リンパ腫（SLL））。

10

【0108】

24例の患者は、進行性疾患（PD）または毒性まで、継続28日サイクルで3+3設計を使用する125、250、400、625または750mg po QDの5コホートの1つでAPI投与した。12例の患者（12）は、1000mg po QD（7例の患者）または375mg po BID（5例の患者）の2つのコホートの1つでAPI投与した。コホート6Aおよび6Bの12例の患者のうち、6例の患者をCLLと診断し、6例の患者をB-NHLと診断した。主要目的は、安全性、DLT、MTD、PKおよびBtk占有率であった。血漿APIレベルは、LC-MS-MSによって評価した。Btk占有率レベルは、末梢血単核細胞中での共有結合プローブアッセイによって評価した。今日まで、36例の患者のうち23例が、77.5日間のメジアン処置時間（9~357日間の範囲）で処置を継続中である。

20

【0109】

コホート1。CLLに罹患している3例の被験体を最初のコホート（125mg）に登録した。1例の男性および2例の女性のコホート1患者は、メジアン年齢59（45~64の範囲）であり、メジアン2の先の治療（2~10の範囲）であった。どの被験体もDLTまたは疾患の進行を示さず、処置は継続された。コホート1（125mg）の3例の患者のうちの2例は、4回目の28日サイクルの最後またはその近くで250mg用量に増加した。250mg用量に増加した2例の被験体のうちの1例は10回目の28日サイクルの最後またはその近くで625mgにさらに増加した。3例すべての患者が、それぞれ、187日（6.68サイクル）、319日（11.4サイクル）および332日（11.9サイクル）後に進行性の疾患を示し、処置は中断した。

30

【0110】

コホート2。2番目のコホートは、CLLと診断された1例の被験体およびB-NHLと診断された2例の被験体（1例の脾臓辺縁層リンパ腫および1例のDLBCL）からなった。1例は男性であり2例は女性であるコホート2患者はメジアン年齢69歳（67~76の範囲）であり、メジアン5の先の治療（2~5の範囲）であった。第2のコホート（250mg）において処置された3例の被験体のうちの2例は、DLTまたは疾患進行を示さず、処置は継続された。DLBCLと診断された被験体は28日の処置後に進行性疾患を示し、処置は中断された。1例の患者は、6回目の28日サイクルの最後またはその近くで400mg用量まで増加された。1例の患者は、11回目の28日サイクルの最後またはその近くで750mg用量まで増加された。両方の患者は、現在、13回目の28日サイクル中である。

40

【0111】

コホート3。第3のコホートは、CLLと診断された4例の被験体およびB-NHLと診断された2例の被験体（1例の辺縁層リンパ腫および1例の濾胞性リンパ腫）からなった。3例の男性および3例の女性のコホート3患者はメジアン年齢69歳（51~79の範囲）であり、メジアン2.5の先の治療（1~5の範囲）であった。1例が辺縁層リン

50

パ腫 (M Z L) と診断され、2 例が C L L と診断され、第 3 のコホート (4 0 0 m g) で処置された 3 例の患者は、D L T または疾患の進行を示さず、処置が継続された。辺縁層リンパ腫 (M Z L) の患者は 7 回目の 2 8 日サイクルの最後またはその近くで 6 2 5 m g 用量まで増加された。C L L 患者は D L T または疾患進行を継続して示さず、現在、1 1 回目の 2 8 日サイクルの処置中である。濾胞性リンパ腫と診断された被験体は用量制限毒性血小板減少 (低血小板数 ; グレード 4) を経験し、最初の 2 8 日サイクルの完了前に処置は中断された。残りの C L L 患者は進行性疾患を示し、1 例は 1 6 8 日 (6 サイクル) 後および 1 例は 2 3 1 日 (8 サイクル) 後であり、処置は中断された。

【 0 1 1 2 】

コホート 4。第 4 のコホートは、C L L と診断された 1 例の被験体および B - N H L と診断された 5 例の被験体 (3 例の濾胞性リンパ腫、1 例のマントル細胞リンパ腫 (M C L)、および 1 例の D L B C L) からなった。3 例の男性および 3 例の女性のコホート 4 患者はメジアン年齢 6 2 . 5 歳 (5 2 ~ 7 4 の範囲) であり、メジアン 1 . 5 の先の治療 (1 ~ 6 の範囲) であった。1 例の患者 (濾胞性リンパ腫) は D L T または疾患の進行を示さず、7 回の間処置を継続し、そして現在、8 回目の 2 8 日サイクル中である。4 例の患者は進行性疾患を示した。マントル細胞リンパ腫患者は 1 0 5 日 (3 . 7 5 サイクル) 後に進行性疾患を示し、処置は中断された。D L B C L 患者は 3 3 日 (1 . 1 8 サイクル) 後に進行性疾患を示し、処置は中断された。残りの 2 例の濾胞性リンパ腫患者は 2 サイクル (5 6 日) 後および 7 . 6 サイクル (2 1 2 日) 後にそれぞれ進行性疾患を示し、処置は中断された。C L L 患者は、3 サイクル (8 5 日) の完了後に好中球減少 (有害事象) を示し、処置は中断された。

【 0 1 1 3 】

コホート 5。第 5 のコホートは、C L L と診断された 4 例の被験体、B - N H L (D L B C L) と診断された 1 例の被験体、および縦隔大細胞型 B 細胞リンパ腫 (M L B C L) と診断された 1 例の被験体からなった。4 例の男性および 2 例の女性のコホート 5 患者は、メジアン年齢 6 7 歳 (4 3 ~ 8 1 の範囲)、メジアン 3 の先の治療 (範囲 2 ~ 6) であった。5 例の患者は D L T または疾患の進行を示さず、処置は継続された。2 例の C L L 患者は 3 回を完了し、現在、4 回目の 2 8 日サイクル中である。2 例の残りの C L L 患者は 4 回を完了し、現在、5 回目の 2 8 日サイクル中である。D L B C L 患者は 5 回目の 2 8 日サイクルを完了し、その後、関係のない有害事象のために処置を中断した。M L B C L 患者は 6 4 日 (2 . 3 サイクル) 後に進行性疾患を示し、処置は中断された。

【 0 1 1 4 】

コホート 6 A および 6 B。第 6 のコホートは、C L L を有する 6 例の被験体、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (W M) を有する 2 例の被験体、F L を有する 1 例の被験体、S L L を有する 1 例の被験体、D L B C L を有する 1 例の被験体、および M C L を有する 1 例の被験体からなった。2 0 1 2 年 9 月 1 1 日現在で、1 1 例の患者は D L T または疾患の進行を示さず、N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミドベシレート、継続的な単独療法として、継続して受容している。コホート 6 A および 6 B の登録は継続中である。

【 0 1 1 5 】

図 1 は、コホート 1、2、3、4 および 5 についての処置期間を示す。図 2 は、コホート 6 A および 6 B についての処置期間を示す。ドットを付したバーは 2 0 1 2 年 9 月 1 1 日現在でなお処置中の被験体を示す。刻み線のバーは処置を中止した被験体を示す。各被験体に、コホート 1 ~ 5 および 6 A については 1 日に 1 回、コホート 6 B については 1 日に 2 回、それぞれミリグラム用量を投与した。

【 0 1 1 6 】

B t k 占有率。N - (3 - (5 - フルオロ - 2 - (4 - (2 - メトキシエトキシ) フェニルアミノ) ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミドベシレートの作用の共有結合メカニズムは、組織培養、動物組織、または臨床サンプルに由来する溶解物中

10

20

30

40

50

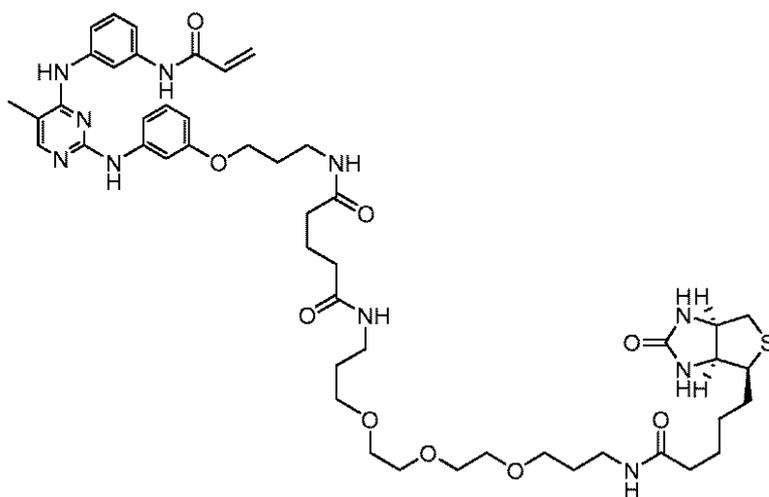
の遊離の阻害されていないBtkを検出するための共有結合プローブの開発を可能にした。投薬30分前、投薬4時間後、または投薬24時間後の全血サンプルから単離されたPBMC溶解物は、ビオチン化共有結合プローブとともにインキュベートした。阻害されていないBtkは共有結合プローブによって捕捉し、ELISAによって定量した。未処理対照サンプルへの標準化は、Btk占有率%の決定を可能にした。

【0117】

Btk標的部位占有率ELISA：細胞溶解物または脾臓ホモジネートは、PBS、0.05% Tween-20、1% BSA溶液中の1 $\mu$ MのN<sup>1</sup>-(3-(3-(4-(3-アクリルアミドフェニルアミノ)-5-メチルピリミジン-2-イルアミノ)フェノキシ)プロピル)-N<sup>5</sup>-(15-オキソ-19-((3aS,4S,6aR)-2-オキソヘキサヒドロ-1H-チエノ[3,4-d]イミダゾール-4-イル)-4,7,10-トリオキサ-14-アザノナデシル)グルタミド(2)とともに、室温で1時間、インキュベートした。化合物2は以下の構造を有する；

10

【化2】



20

2

【0118】

標準およびサンプルは、ストレプトアビジンコートされた96ウェルELISAプレートに移し、振盪しながら室温で1時間混合した。次いで、Btk抗体(BD61116、PBS+0.05% Tween-20+0.5% BSA中で1:1000希釈)を室温で1時間インキュベートした。洗浄後、ヤギマウスHRP(PBS+0.05% Tween-20+0.5% BSA中で1:5000希釈)を加え、室温で1時間インキュベートした。ELISAは、テトラメチルベンジジン(TMB)の添加により発色させ、続いて、停止溶液を加えてOD450nmにおいて読み取りを行った。ヒト全長組換えBtkタンパク質を用いて標準曲線(11.7~3000pg/ $\mu$ L)を生成し、Gen5ソフトウェア中で4パラメーターカーブフィットを使用してプロットした。サンプルによって検出された阻害されていないBtkは、BCAタンパク質分析(Pierce Cat. 23225)によって決定されるように、 $\mu$ g総タンパク質に標準化した。

30

40

【0119】

図4は、コホート2、3、および4についてのBtk占有率を示す。完全標的占有率は、すべての場合における各用量レベルでのN-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレート投薬4時間後に達成された。コホート1の3例の患者の1例のみからの占有率は評価可能であり、投薬4時間後の76%占有率および投薬29日前の36%占有率を実証した。これらの結果は、N-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートにおいて同定されたBtk占有率を達成する用量レベルはまた、CLLおよび

50

B - NHL を有する患者における毎日 1 回反復される投薬に伴って、完全な占有率を送達することを示唆する。コホート 5、6 A および 6 B についての B t k 占有率は評価中である。

【0120】

有害事象。図 5 は、コホート 1、2、3、4 および 2012 年 5 月 22 日までの初期のコホート 5 について報告された有害事象を示す。拡大コホート 5、ならびにコホート 6 A および 6 B についての有害事象は、検討中である。

【0121】

コホート 1 の被験体は以下の発生を報告した：挫傷（打撲）（2 例の患者）、下痢（3 例の患者）、悪心（1 例の患者）、上気道感染（2 例の患者）、疲労（2 例の患者）、頭痛（2 例の患者）、肺炎（1 例の患者）、血小板減少（1 例の患者）、呼吸困難（1 例の患者）、リンパ節痛（2 例の患者）、消化不良（1 例の患者）、腹部膨満（1 例の患者）、顎の痛み（1 例の患者）、筋けいれん（1 例の患者）、体重減少（1 例の患者）、発疹（1 例の患者）、じんま疹（1 例の患者）および副鼻腔炎（1 例の患者）。

10

【0122】

コホート 2 の被験体は以下の発生を報告した：下痢の減少（2 例の患者）、悪心（1 例の患者）、疲労（1 例の患者）、肺炎（1 例の患者）、咳（1 例の患者）、呼吸困難（1 例の患者）、味覚障害（1 例の患者）、好中球減少（1 例の患者）、腹部膨満（1 例の患者）、および体重減少（1 例の患者）。

【0123】

コホート 3 の被験体は以下の発生を報告した：下痢（4 例の患者）、上気道感染（2 例の患者）、肺炎（1 例の患者）、血小板減少（3 例の患者）、好中球減少（2 例の患者）、咳（2 例の患者）、頭痛（1 例の患者）、疲労（1 例の患者）、貧血（1 例の患者）、顎の痛み（1 例の患者）、筋けいれん（1 例の患者）、インフルエンザ様の病気（1 例の患者）、発疹（1 例の患者）、じんま疹（1 例の患者）、尿貯留（1 例の患者）および不眠（1 例の患者）。

20

【0124】

コホート 4 の被験体は以下の発生を報告した：下痢（5 例の患者）、悪心（2 例の患者）、血小板減少（1 例の患者）、頭痛（2 例の患者）、好中球減少（1 例の患者）、腹部の痛み（2 例の患者）、消化不良（2 例の患者）、味覚障害（2 例の患者）、貧血（1 例の患者）、インフルエンザ様の病気（1 例の患者）、脱水（2 例の患者）、尿貯留（1 例の患者）、不眠（1 例の患者）、眼の痛み（2 例の患者）、および副鼻腔炎（1 例の患者）。

30

【0125】

コホート 5 の被験体は以下の発生を報告した：下痢（1 例の患者）および腹部の痛み（1 例の患者）。

【0126】

報告された有害事象は、ANC の減少（好中球減少）、肺炎、および血小板減少を除いては、重症度グレード 1 および 2 であった。4 例の患者（4）は、グレード 3 ~ 4 の血小板減少を報告した。2 例の患者（2）はグレード 3 ~ 4 の肺炎を報告した。3 例の患者（3）はグレード 3 ~ 4 の好中球減少を報告した。

40

【0127】

コホート 3 における濾胞性リンパ腫患者について報告された DLT 以外には、他の DLT は起こらず、MTD には到達しなかった。研究に関連がない重篤な有害事象としては、播種性帯状疱疹（コホート 1 の 1 例の患者）、肺炎（コホート 1 の 1 例の患者）、心房細動（コホート 2 の 1 例の患者）、血尿 / 尿貯留（コホート 3 の 1 例の患者）、肺炎 / 血小板減少 / ANC 減少（コホート 3 の 1 例の患者）、および扁桃肥大（コホート 4 の 1 例の患者）が挙げられる。

【0128】

最も頻繁な処置中に発現した AE（TEAE）（用量に関係なく少なくとも 2 例の被験

50

体について報告された有害事象として定義される)としては、グレード1または2の一過性下痢(15/21; 71.4%)、グレード1または2の頭痛(5/21; 23.8%)、および血小板減少(5/21; 23.8%)があった。最も一般的なグレード3/4の有害事象としては、好中球減少(3/21; おそらく関連がある)、肺炎(2/21; おそらく関連がある)および血小板減少(4/21; おそらく関連がある)があった。

#### 【0129】

CLL患者のリンパ節サイズ。図6は、利用可能なリンパ節評価を用いての、CLL患者におけるリンパ節サイズの変化を示し、その12例(12)がコホート1~5からである。これらの患者は、ある程度のリンパ節減少を経験していた: 図に示される処置期間および追跡期間にわたって、2/12の患者は結節性応答(>50%減少)を経験し; 6/12の患者は25から50%の間の減少を経験していた。示される用量は患者の開始用量を指す。各バーの上端の数字は、最後の利用できるリンパ節測定の時点での各被験体について完了したサイクルの数を示す。

10

#### 【0130】

CLL患者における絶対リンパ球数。図7は、CLL患者における絶対リンパ球数(ALC)の変化を示す。2012年9月11日の時点で、少なくとも1回の28日サイクルを完了し、絶対リンパ球数(ALC)が利用可能であったコホート1~6A/Bの15例(15)のCLL患者のうち11例(11)が、最初の28日サイクルの間に絶対リンパ球数(ALC)の早期増加(25%)を示し、これは、APIがCLLリンパ球トラフィックに影響しているという仮説と一致していた。図7は、ベースラインからC1D8(サイクル1、8日)までのALCの増加または減少、ならびに、サイクル1から29日(サイクル2、1日、すなわちC2D1)を含めた期間の任意の時間において観察された、ベースラインから最大までのALCのパーセント変化を示す。サイクル1を通しての追跡による、すべての用量レベルでの、すべてのCLL被験体を示す。750mg以上で処置された被験体は点線の下に示す。

20

#### 【0131】

NHL患者のリンパ節サイズ。6例のB-NHL患者は、リンパ節サイズの減少を示した。図8は、ベースラインリンパ節測定および少なくとも1回の処置後追跡測定を行ったこれらのB-NHL患者についてのリンパ節サイズのパーセント変化を示す。示される用量は患者の開始用量を指す。各バーの上端の数字は、最後の利用できるリンパ節測定の時点での各被験体について完了したサイクルの数を示す。1例のFL患者は示されていない。なぜなら、この患者は、DLTのため最初の処置のサイクルにおいて研究から撤退し、応答について評価できなかったからである。

30

#### 【0132】

観察。最初の5用量にわたり、125mg、250mg、400mg、625mgおよび750mgのN-(3-(5-フルオロ-2-(4-(2-メトキシエトキシ)フェニルアミノ)ピリミジン-4-イルアミノ)フェニル)アクリルアミドベシレートの1日1回投薬は、一般的に安全でありかつ十分に耐容性であることが見い出された。2012年9月11日時点で、コホート1~6A/Bにおける36例(36)の患者のうち21例(21)が処置を継続し、77.5日のメジアン処置時間である(9~357日の範囲)。PK露出(AUC<sub>last</sub>)は直線状であり、1日目~15日目の蓄積を伴わなかった。完全Btk占有率は、用量レベル250mg QDで達成され、PKは蓄積なしで予測可能であった。750mg QDのさらなる研究が進行中である。MTDにはまだ到達しておらず、コホート拡大が計画されている。

40

#### 【0133】

##### 実施例2

##### 診断 - 特異的拡大コホート

実施例1におけるDLTについての観察の完了後、実施例1からの蓄積された安全性、PK、およびPDのデータを評価して、診断特異的拡大コホート研究における独立かつ非ランダム化診断特異的拡大コホートに登録されるさらなる被験体への投与のために予備的

50

な推奨されるフェーズ2用量を選択した。

コホートA：再発性、および/または難治性のびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）；

コホートB：再発性、および/または難治性の不活性マントルB細胞リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症、および不確かな悪性潜在性の他のBリンパ球増殖性障害（24例の登録枠のうちの少なくとも10例がマントル細胞リンパ腫を有する被験体に確保されることになる）；ならびに

コホートC：再発性、および/または難治性のCLL/SLL

【0134】

研究結果：コホートC。24例の被験体をCLL拡大コホートCに登録し、安全性、耐容性、DLT、PK、PDおよび疾患応答について評価した。各被験体は、最小血液学的判断基準が満足されることを保証するために、登録の前に評価した。

10

【表5】

表5. 最小血液学的判断基準

CLL	
血小板	$\geq 30,000/\text{mm}^3$
絶対好中球数(ANC)	$\geq 1,000/\text{mm}^3$
ヘモグロビン(Hgb)	$\geq 8\text{g/dL}$

20

【0135】

コホートCの中で、24例の被験体は、初回28日処置サイクルの間、N-（3-（5-フルオロ-2-（4-（2-メトキシエトキシ）フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）アクリルアミドベシレート単独療法として用いて、750mg po QDで処置し、安全性、耐容性、DLT、PK、PD、および疾患応答について評価した。

【0136】

拡大コホートCに登録したすべての被験体は、DLTについて継続して評価した（以下のDLTの定義を参照のこと）。24例の患者はDLTを示さず、そして23例の患者は疾患の進行を示さず、N-（3-（5-フルオロ-2-（4-（2-メトキシエトキシ）フェニルアミノ）ピリミジン-4-イルアミノ）フェニル）アクリルアミドベシレート単独療法として継続して受容している。1例の患者は73日（2.6サイクル）後に進行性疾患を示し、処置は中断された。図3は、2012年9月11日までのCLL拡大コホートCの処置期間を示す。

30

【0137】

図6は、利用可能なリンパ節評価を用いてのCLL患者におけるリンパ節サイズの変化を示し、その11例（11）が拡大コホートCからである。これらの患者は、ある程度のリンパ節減少を経験しており：図に示される処置および追跡期間にわたって、1/11の患者が結節性応答を経験し（ $> 50\%$ 減少）；6/11の患者が25から50%の間の減少を経験した。

40

【0138】

2012年9月11日の時点で、少なくとも1回の28日サイクルを完了し、かつその絶対リンパ球数（ALC）が利用可能であったCLL拡大コホートCに登録された18例（18）の患者のうち17例（17）が、最初の28日サイクルの間に絶対リンパ球数（ALC）の早期増加（25%）を示し、これは、APIがCLLリンパ球トラフィックに影響を与えるという仮説と一致した。拡大コホートCについてのALCは図7に提示されている。

50

## 【 0 1 3 9 】

同様のプロトコルは、拡大コホート A および B についても使用されることになる。しかし、特に、任意の特異的拡大コホートにおいて、9 の被験体が DLT を経験するならば、その特異的拡大コホートに登録されているすべての将来の被験体、およびその特異的コホートのサイクル 1 になおいる被験体は、1 用量レベル減量することになる（表 2 による）。任意の特異的拡大コホートの 2 例以上の被験体がグレード 4 の同じ DLT を経験する場合には、そのコホートのすべての被験体は 1 用量レベル減量され、そして治験担当者およびスポンサーは、3 つのすべての拡大コホートに用量減少を適用するか否かを決定することになる。適用可能であれば、この用量減少はまた、継続フェーズに入った実施例 2 からの任意の被験体に適用されることになり、これらは初期の予備的な推奨されるフェーズ 2 用量に増加された被験体内用量であった。

10

## 【 0 1 4 0 】

## 実施例 3

## 継続フェーズの処置

用量増加研究と診断特異的拡大コホート研究の両方において、治療の最初の 28 日サイクルを完了した被験体は、研究の継続フェーズへのエントリーについて評価されることになる。被験体は以下の場合に継続について適格であることになる：1) 彼らが疾患進行の証拠を明示していない；2) 治験担当者の意見において、彼らは処置からの利益を継続して得るらしいと見なされている；および 3) 彼らは、中断を要求するいかなる毒性も経験していない。リンパ球増加に伴う結節性応答を経験している CLL の被験体もまた、さらなる処置のために適格であろう。処置の 6 サイクルの最後に血清 IgM レベルの増加を伴う WM の被験体は、リンパアデノパシー / 臓器肥大および骨髄浸潤についてもまた評価されるべきである。IgM の増加と、安定しまたは減少したリンパアデノパシー / 臓器肥大および骨髄浸潤の間の調和しない応答が存在する場合、治験担当者は、これらの被験体を継続サイクルに継続させるか否かを決定する際の判断を使用してもよい。継続療法の間、受容できない毒性まで、または何らかの理由で被験体もしくは治験担当者が処置を中断するよう決断するまで、被験体は、28 日サイクルの中で、N - ( 3 - ( 5 - フルオロ - 2 - ( 4 - ( 2 - メトキシエトキシ ) フェニルアミノ ) ピリミジン - 4 - イルアミノ ) フェニル ) アクリルアミドベシレートを、単独療法として継続して受容することになる。

20



【 図 5 】

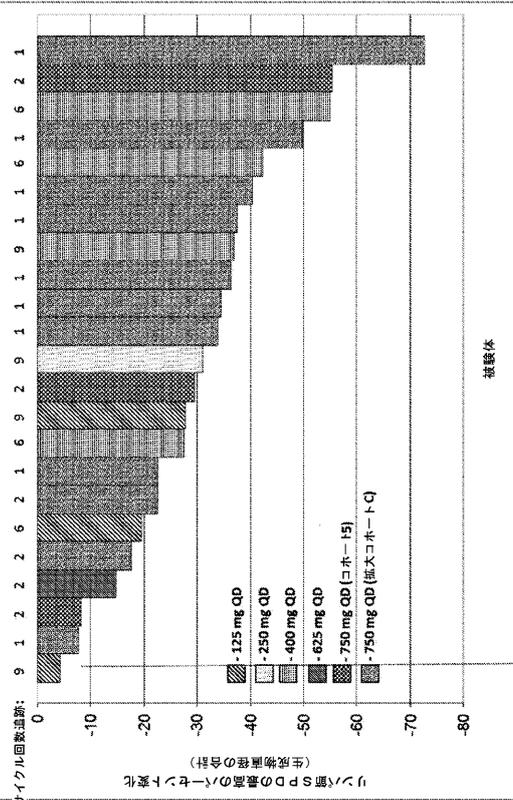
Figure 5. 処置中に発現したAE

AE: n	すべてのグレード						グレード 1-2	グレード 3-4
	125 mg (n=3)	250 mg (n=3)	400 mg (n=6)	625 mg (n=6)	750 mg (n=3)	750 mg (n=3)		
下痢	15	3	2	4	5	1	0	
頭痛	5	2	0	1	2	0	0	
血小板減少	5	1	0	3	1	0	4	
悪心	4	1	1	0	2	0	0	
上気道感染	4	2	0	2	0	0	0	
疲労	4	2	1	1	0	0	0	
腹部の痛み	3	0	0	0	2	1	0	
消化不良	3	1	0	0	2	0	0	
味覚障害	3	0	1	0	2	0	0	
好中球減少	4	0	1	2	1	0	1	
眩暈	3	0	1	2	0	0	0	
腹痛	2	1	0	0	0	0	0	
貧血	2	0	0	1	1	0	0	
リンパ節痛	2	2	0	0	0	0	0	
腕の痛み	2	1	0	1	0	0	0	
筋けいれん	2	1	0	1	0	0	0	
呼吸困難	2	1	0	0	0	0	0	
インフルエンザ様の病氣	2	0	0	1	1	0	0	
体重減少	2	1	0	0	0	0	0	
発疹	2	1	0	1	0	0	0	
じんま疹	2	0	0	1	0	0	0	
尿閉	2	0	0	0	1	0	0	
腰痛	2	2	0	0	1	0	0	
不眠	2	0	0	1	1	0	0	
眼の痛み	2	0	0	0	2	0	0	
副鼻腔炎	2	1	0	0	1	0	0	

\*患者はデーターカットオフの前に1サイクルの750mgを受容した。

【 図 6 】

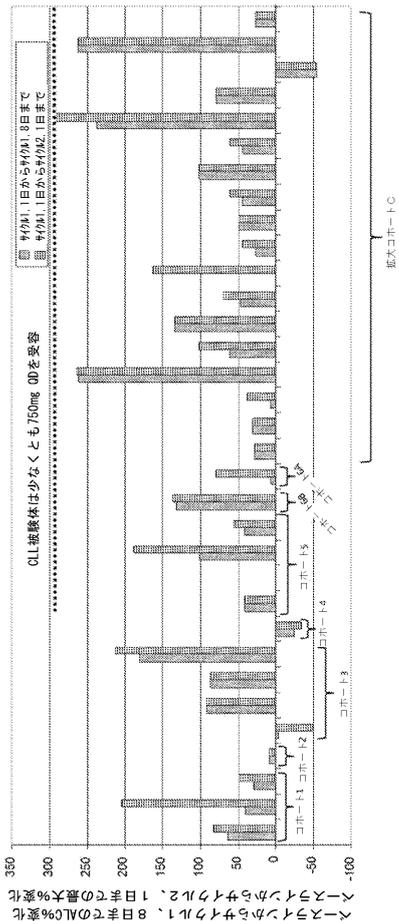
Figure 6. 最高のリンパ節応答、NHLのすべての被験体 (ベースラインおよび少なくとも1回のベースライン後腫瘍評価) (N=23)



被験体

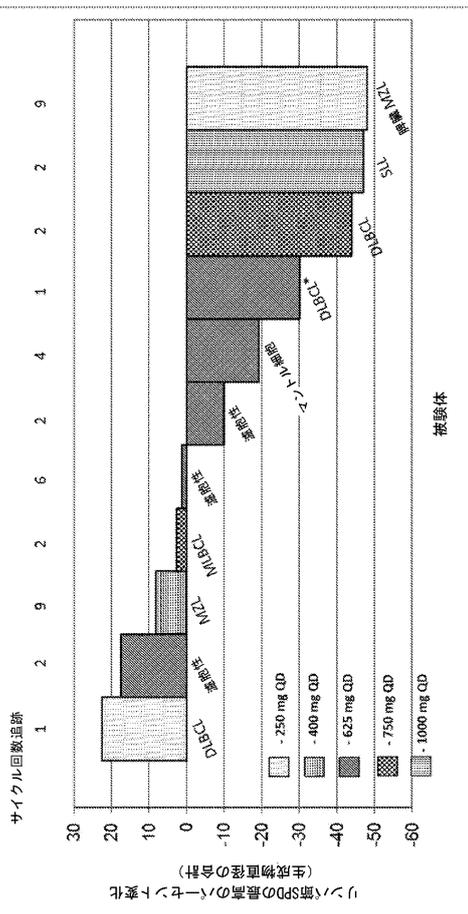
【 図 7 】

Figure 7. 絶対リンパ球数のパーセント変化-すべてのCLL被験体



【 図 8 】

Figure 8. 最高のリンパ節応答、NHLのすべての被験体 (ベースラインおよび少なくとも1回のベースライン後腫瘍) (N=11)



被験体

\*被験体は、研究登録時には腫瘍が寛治されていた以前の部位である。眼において測定できない進行を経験した。

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 12/62133
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(8) - A01N 43/54 (2012.01) USPC - 514/267; 514/275; 514/257; 514/252.14 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) USPC: 514/267 IPC: A01N 43/54 (2012.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC: 514/275; 514/257; 514/252.14 (See search words below)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) PUBWEST: PGPB, USPT, USOC, EPAB, JPAB Google: Scholar/Patents: 2-methoxyethoxy pyrimidin-4-yl bruton's tyrosine kinase inhibitors aminopyrimidine lymphoma non-hodgkin's indolent oral drug delivery weight percent wetting agent poloxamer 407		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	US 2010/0029810 A1 (SINGH et al) 04 February 2010 (04.02.2010) para [0071];[0283]; [0282]; [0380];[01472]; pg 70, Table 5, Compound I-182	1;11;20-40  2-10;12-19
Y	US 2007/0208034 A1 (STADLWIESER) 06 September 2007 (06.09.2007) para [0008];[0822]	2-10
Y	US 2007/0141143 A1 (SMITHEY et al) 21 June 2007 (21.06.2007) para [0004];[0018];[0019];[0033]	12-19
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/>		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 30 November 2012 (30.11.2012)		Date of mailing of the international search report <b>28 DEC 2012</b>
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-3201		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/20 (2006.01)	A 6 1 K 47/20	
A 6 1 K 47/18 (2006.01)	A 6 1 K 47/18	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1

- (31)優先権主張番号 61/618,347  
(32)優先日 平成24年3月30日(2012.3.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/552,936  
(32)優先日 平成23年10月28日(2011.10.28)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/649,450  
(32)優先日 平成24年5月21日(2012.5.21)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/592,351  
(32)優先日 平成24年1月30日(2012.1.30)  
(33)優先権主張国 米国(US)
- (31)優先権主張番号 61/660,319  
(32)優先日 平成24年6月15日(2012.6.15)  
(33)優先権主張国 米国(US)

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

- (74)代理人 230113332  
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 ウィトウスキ, スティーブン リチャード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 2 1 7 6 , メルローズ, ローレル ストリート 1 7  
1
- (72)発明者 ウェストリン, ウィリアム フレデリック ザ サード  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 1 9 , ボックスボロー, パートー レーン 1 3  
0
- (72)発明者 ラウンズベリー, ヘザー  
アメリカ合衆国 マサチューセッツ 0 1 7 0 1 , フレーミングハム, サンセット ドライブ  
4 1
- (72)発明者 スティード, キャスリン  
アメリカ合衆国 ニューハンプシャー 0 3 0 4 9 , ホリス, ネビンズ ロード 4 9
- (72)発明者 シルバー, ブルース エー.  
アメリカ合衆国 メリーランド 2 0 7 5 4 - 9 4 3 0 , ダンコーク, パリセイズ ドライブ  
1 2 1 3 2
- (72)発明者 メイ, ジェイ エム.

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 19454, ノース ウェルズ, ペリー サークル 13  
73

Fターム(参考) 4C076 AA53 BB01 CC27 DD29 DD37 DD41 DD46 DD49 DD55 DD68  
EE23 EE31 EE38 FF09 FF27 FF70  
4C086 AA01 AA02 BC42 GA14 MA52 NA14 ZB26 ZB27 ZC20