

(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2014-526564

(P2014-526564A)

(43) 公表日 平成26年10月6日 (2014. 10. 6)

(51) Int. Cl.	F 1	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/06 (2006. 01)	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	4 C 0 8 6
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 15/08 (2006. 01)	A 6 1 P 15/08	
A 6 1 P 13/12 (2006. 01)	A 6 1 P 13/12	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 51 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2014-532099 (P2014-532099)
 (86) (22) 出願日 平成24年9月26日 (2012. 9. 26)
 (85) 翻訳文提出日 平成26年5月23日 (2014. 5. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2012/057175
 (87) 国際公開番号 W02013/049093
 (87) 国際公開日 平成25年4月4日 (2013. 4. 4)
 (31) 優先権主張番号 61/539, 452
 (32) 優先日 平成23年9月26日 (2011. 9. 26)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 509307635
 セルジーン コーポレイション
 アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
 901, サミット, モリス アベニュー
 86
 (74) 代理人 100097456
 弁理士 石川 徹
 (72) 発明者 ジョン エー. コブランド ザ サード
 アメリカ合衆国 フロリダ州 32082
 ポンテ ベルデ ビーチ グリーンクレ
 スト ドライブ 181
 (72) 発明者 ハン ウィン ツン
 アメリカ合衆国 フロリダ州 32256
 ジャクソンビル ウォーターマーク レ
 ーン 7717

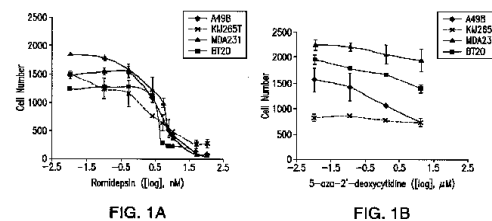
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 化学療法抵抗性癌の併用療法

(57) 【要約】

トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) 又は淡明細胞型腎細胞癌 (ccRCC) を治療、予防又は管理する方法が、明らかにされる。これらの方法は、HDACインヒビターロミデプシンをシチジンアナログと組合せて投与することを包含している。本明細書に提供される方法における使用に適した医薬組成物及び単独の単位剤形も、明らかにされる。

【選択図】 図1 A-B



【特許請求の範囲】

【請求項 1】

HDACインヒビターの治療的有效量及びDNA脱メチル化剤の治療的有效量を、そのような治療を必要とする患者へ投与することを含む、化学療法抵抗性癌を治療する方法。

【請求項 2】

前記化学療法抵抗性癌が、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)である、請求項1記載の方法。

【請求項 3】

前記化学療法抵抗性癌が、淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)である、請求項1記載の方法。

【請求項 4】

前記HDACインヒビターが、ロミデプシンである、請求項1～3のいずれか一項記載の方法。

【請求項 5】

前記DNA脱メチル化剤が、シチジニアナログである、請求項1～4のいずれか一項記載の方法。

【請求項 6】

前記シチジニアナログが、アザシチジン又はデシタビンである、請求項1～5のいずれか一項記載の方法。

【請求項 7】

前記HDACインヒビターが、一日に約0.5～約28mg/m²の量のロミデプシンであり、且つ該DNA脱メチル化剤が、一日に約10～150mg/m²の量のシチジニアナログである、請求項1～6のいずれか一項記載の方法。

【請求項 8】

前記シチジニアナログ及びロミデプシンが、静脈内投与される、請求項1～7のいずれか一項記載の方法。

【請求項 9】

前記シチジニアナログの量が、一日に約15、25、50、75又は100mg/m²である、請求項1～8のいずれか一項記載の方法。

【請求項 10】

前記ロミデプシンの量が、一日に約8、10、12又は14mg/m²である、請求項1～9のいずれか一項記載の方法。

【請求項 11】

前記HDACインヒビターが、一日に約10～約300mg/m²の量のロミデプシンであり、且つ該DNA脱メチル化剤が、一日に約10～150mg/m²の量のシチジニアナログである、請求項1～10のいずれか一項記載の方法。

【請求項 12】

前記シチジニアナログが、静脈内投与され、且つロミデプシンが、経口投与される、請求項11記載の方法。

【請求項 13】

前記シチジニアナログが、皮下投与され、且つロミデプシンが、経口投与される、請求項11記載の方法。

【請求項 14】

前記シチジニアナログが、経口投与され、且つロミデプシンが、静脈内投与される、請求項11記載の方法。

【請求項 15】

前記シチジニアナログ及びロミデプシンが、経口投与される、請求項11記載の方法。

【請求項 16】

前記ロミデプシンの量が、一日に約25～約200mg/m²である、請求項11～15のいずれか一項記載の方法。

【請求項 17】

10

20

30

40

50

前記ロミデプシンの量が、一日に約50、75又は100mg/m²である、請求項11～16のいずれか一項記載の方法。

【請求項18】

前記シチジンアナログの量が、一日に約15、25、50、75又は100mg/m²である、請求項11～17のいずれか一項記載の方法。

【請求項19】

前記脱メチル化剤が、28日サイクルにおいて、一日に約15、25、50、75又は100mg/m²の量で約3～約14日投与され、その後約21～約25日休薬される、シチジンアナログであり、且つ該HDACインヒビターが、該28日サイクルの1、8及び15日目に、一日に約10又は12mg/m²の量で投与されるロミデプシンである、請求項1～17のいずれか一項記載の方法。 10

【請求項20】

前記シチジンアナログが、デシタビンである、請求項5～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項21】

前記シチジンアナログが、アザシチジンである、請求項5～19のいずれか一項記載の方法。

【請求項22】

ロミデプシン及びシチジンアナログを含有する、医薬組成物。

【請求項23】

前記シチジンアナログが、デシタビンである、請求項22記載の医薬組成物。 20

【請求項24】

前記シチジンアナログが、アザシチジンである、請求項22記載の医薬組成物。

【請求項25】

ロミデプシン及びシチジンアナログによる組合せ治療後に改善された全般的生存を得る可能性が増大する、TNBC又はccRCCと診断された患者を同定する方法。

【請求項26】

前記シチジンアナログが、デシタビンである、請求項25記載の方法。

【請求項27】

前記シチジンアナログが、アザシチジンである、請求項25記載の方法。

【発明の詳細な説明】 30

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、その出願の開示の全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2011年9月26日に提出された米国特許仮出願第61/539,452号の優先権を主張するものである。

【0002】

(分野)

ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)インヒビター及びDNAメチル基転移酵素インヒビターの組合せを使用する、化学療法抵抗性癌を治療する方法が提供される。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。別の実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、アザシチジン又はデシタビンである。更に別の実施態様において、化学療法抵抗性癌は、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)又は淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)である。 40

【背景技術】

【0003】

(背景)

腎細胞癌(RCC)は、三番目に最も蔓延している泌尿器癌であり、且つ男性における癌死亡の最も一般的原因の第10位であり、女性において最も一般的原因の第9位である(van Sprienssenらの文献、Crit Rev Oncol Hematol. 55:177-91, 2005)。淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)は、RCCの最大の亜型であり、全ての腎臓癌のおよそ80%を占めている。 50

【0004】

乳癌は、女性における最も一般的な癌であり、新たに診断された乳癌のおよそ15%は、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)が占めている。TNBCには、予後不良、高い有糸分裂指数、及び比較的若い年齢が関連している(Kreikeらの文献、Breast Cancer Res.;9:R65, 2007)。

【0005】

ccRCC及び乳癌において、早期の診断及び治療は、生存率の中央値を劇的に上昇する。両疾患は、転移性である場合、大部分は攻撃的であり、且つ薬物抵抗性である。ccRCC患者における転移性疾患の進展は、5年生存率を、10%未満まで低下させ(Pantuckらの文献、J Urol. 166:1611-23, 2001)、且つTNBCにおいて、大多数の患者の生存率をおよそ18ヶ月まで減少させる(Berradaらの文献、Ann Oncol. 21 Suppl 7:vii30-vii5, 2010)。

【0006】

癌は、遺伝子異常の蓄積により促進され、その結果ゲノム不安定性並びに腫瘍抑制遺伝子及び発癌遺伝子の変異が生じる、多段階プロセスである。更に癌におけるエピジェネティックな変化は、DNAメチル化及びヒストン脱アセチル化の機構を通じた遺伝子発現の調節につながる。CpGリッチアイランド領域におけるシトシンの過剰メチル化、及びヒストンの脱アセチル化は、クロマチンのよりタイトな形成を促進するが、これらは両方共、遺伝子発現の不適切なサイレンシングの一因となる。トリコスタチンA(TSA)及びロミデプシンなどのHDACインヒビター、並びにデシタビン(DAC; 5-アザ-2'-デオキシシチジン(cytidine))及び5-アザシチジン(VIDAZA(登録商標))などの脱メチル化酵素(demethyltransferase)インヒビターは、これらのエピジェネティック事象を逆転させ、且つ癌表現型を抑制することが可能である。

【0007】

ヒストン脱アセチル化酵素インヒビターであるロミデプシンは、インビトロ及びインビボの両方で、ヒト細胞株において抗腫瘍特性を示す(Uedaらの文献、Biosci Biotechnol Biochem. 58:1579-83, 1994)。多くの研究が、腫瘍細胞のロミデプシン処理は、血管新生及び細胞成長の阻害に繋がる一方で、アポトーシス、細胞死及び細胞分化を誘導することを確定している(Jung M.の文献、Curr Med Chem. 8:1505-11, 2001; Zhuらの文献、Cancer Res. 61:1327-33, 2001; Sandorらの文献、Clin Cancer Res. 8:718-28, 2002; Konstantinopoulosらの文献、Cancer Chemother Pharmacol. 58:711-5, 2006; Liuらの文献、Mol Cancer Ther. 7:1751-61, 2008)。2009年に、ロミデプシンは、皮膚T細胞リンパ腫及び末梢T細胞リンパ腫の治療に関して、FDAにより承認された。

【0008】

DNAメチル基転移酵素インヒビターは、DNAメチル基転移酵素(DNMT)との共有結合前、複製時にDNAに組込まれるシトシンのアナログであり、その結果遺伝子メチル化の全般的喪失に繋がる(Christman J.K.の文献、Oncogene, 21:5483-95, 2002)。デシタビンによる癌細胞モデルの治療は、サイレンシングされた遺伝子の再発現により(Benderらの文献、Cancer Res. 58:95-101, 1998; Hermanらの文献、N Engl J Med. 349:2042-54, 2003)、並びにp53及びp21^{Waf1/Cip1}の活性化により(Zhuらの文献、J Biol Chem. 279:15161-6, 2004)、成長及びアポトーシスの抑制に繋がる。最新の研究は、デシタビンは、DNA断片化を引き起こし且つATM及びATR DNA修復経路を活性化する一方で、G2停止を引き起こし、クロール原性生存を減少し、且つ細胞成長を阻害することを確定している(Paliiらの文献、Mol Cell Biol. 28:752-71, 2008)。2006年に、デシタビンは、骨髄異形成症候群の治療に関して、FDAにより承認された。

【0009】

癌進展の機序としての、Wntシグナル伝達経路の構成的活性化は、結腸癌において最初に確定された(Korinekらの文献、Science, 275:1784-7, 1997)。分泌されたWntファミリーメンバーの細胞表面上のFrizzled受容体複合体への結合は、古典的(canonical)/ β -カテニン経路又はひとつの非古典的/ β -カテニン独立経路のいずれかにより、遺伝子標的下流の活性化に繋がる(Widelitz R.の文献、Growth Factors; 23:111-6, 2005)。これら

の経路のいずれが活性化されるかは、Wnt/Frizzled複合体の組成により決まる。古典的Wntシグナル伝達経路は、細胞増殖、生存及び侵襲に関連した遺伝子に影響を及ぼす(Gumzらの文献、Clin Cancer Res. 13:4740-9, 2007)が、非古典的経路は、細胞接着、遊走及び細胞骨格再構築に関連したものを活性化する(Komiyaらの文献、Organogenesis, 4:68-75, 2008)。分泌されたFrizzled関連タンパク質1であるsFRP1は、Wntタンパク質の捕捉により、及びFrizzledとのヘテロ二量体化により、Wntシグナル伝達の負の調節因子として機能し、非機能性受容体複合体を形成する。しかし結腸直腸癌(Suzukiらの文献、Nat Genet. 36:417-22, 2004)、卵巣癌(Takadaらの文献、Cancer Sci 95:741-4, 2004)；肺癌(Fukuiらの文献、Oncogene, 24:6323-7, 2005)；肝細胞癌(Shihらの文献、Int J Cancer, 121:1028-35, 2007)；腎臓癌(Gumzらの文献、前掲)、及び乳癌(Loらの文献、Cancer Biol Ther. 5:281-6, 2006)において、sFRP1プロモーターの過剰メチル化及びそれに続く発現の消失は、古典的又は非古典的の経路により、異常なWntシグナル伝達を可能にすることが確定された。

10

【0010】

エピジェネティックにサイレンシングされた遺伝子を再発現させる戦略は、薬物抵抗性TNBC及びccRCCにおける、魅力的な化学療法の実施態様である。有効且つ安全な併用療法は、代替治療がほとんど存在しない癌型においては、非常に価値があるであろう。

【発明の概要】

【0011】

(概要)

20

一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターと組合せたHDACインヒビターの有効量を、患者へ投与することを含む、該患者における化学療法抵抗性癌の診断、治療、又は管理のための方法が、本明細書において提供される。

【0012】

本明細書に提供される方法において有用なHDACインヒビターは、トリコスタチンA(TSA)、ボリノスタット(SAHA)、バルプロ酸(VPA)、ロミデプシン及びMS-275を含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。

【0013】

一実施態様において、本明細書に提供される方法において有用なDNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジンアナログである。本明細書に提供される方法において有用なシチジンアナログは、5-アザシチジン(アザシチジン)、5-アザデオキシシチジン(デシタビン)、シタラビン、プソイドイソシチジン、ゲムシタビン、ゼブラリン、FCdR、エムトリバ、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン及びプロカインを含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、シチジンアナログは、デシタビン又はアザシチジンである。

30

【0014】

本明細書に提供される方法により治療され得る化学療法抵抗性癌は、皮膚；リンパ節；乳房；頸部；子宮；胃腸管；脾臓、肺；卵巣；前立腺；結腸；直腸；口腔；脳；頭頸部；咽喉；睪丸；腎臓；脾臓；骨；脾臓；肝臓；膀胱；喉頭；又は、鼻道の癌、並びに再発性又は難治性の癌を含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、化学療法抵抗性癌は、乳癌、肝臓癌、腎臓癌又は脾臓癌である。一つの具体的実施態様において、癌は、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)又は淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)である。

40

【0015】

別の実施態様において、HDACインヒビター、DNAメチル基転移酵素インヒビター及び医薬として許容し得る担体を含む、患者における化学療法抵抗性癌の診断、治療、又は管理のための医薬組成物が、本明細書において提供される。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジンアナログである。一実施態様において、シチジンアナログは、デシタビン又はアザシチジンである。

50

【0016】

更に別の実施態様において、HDACインヒビター及びDNAメチル基転移酵素インヒビターを含有する、単独の単位剤形、投薬計画及びキットが、本明細書において提供される。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジニアナログである。一実施態様において、シチジニアナログは、デシタビン又はアザシチジンである。

【0017】

一実施態様において、癌の診断、治療、又は管理のためのバイオマーカーが、本明細書において提供される。一実施態様において、癌は、TNBC又はcRCCである。一実施態様において、これらの方法において有用なバイオマーカーは、RhoB、p21、p15、p16、T β RIII、GATA3、sFRP1、sFRP2、sFRP4、sFRP5、DKK1及びDKK3を含むが、これらに限定されるものではない。

【0018】

一実施態様において、HDACインヒビター及びDNAメチル基転移酵素インヒビターの組合せにより治療されるTNBC患者又はcRCC患者などの、それを必要とする患者における治療的処置の有効性又は臨床的有益性を予測又はモニタリングするためのバイオマーカーが、本明細書において提供される。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジニアナログである。一実施態様において、シチジニアナログは、デシタビン又はアザシチジンである。一実施態様において、本明細書において提供される方法において有用なバイオマーカーは、RhoB、p21、p15、p16、T β RIII、GATA3、sFRP1、sFRP2、sFRP4、sFRP5、DKK1及びDKK3を含むが、これらに限定されるものではない。

【0019】

一実施態様において、治療前又は治療時に、ある種の疾患を有する患者から入手した細胞中の1以上の特異的バイオマーカーのレベルを測定することを含む、治療的処置の有効性又は臨床的有益性を予測又はモニタリングする方法が、本明細書において提供される。一実施態様において、疾患は癌である。一実施態様において、癌は化学療法抵抗性癌である。一実施態様において、化学療法抵抗性癌は、TNBC又はcRCCである。一実施態様において、処置は、HDACインヒビター及びDNAメチル基転移酵素インヒビターの組合せの投与を含む。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジニアナログである。一実施態様において、シチジニアナログは、デシタビン又はアザシチジンである。

【0020】

一実施態様において、併用療法前又は療法時に、患者から入手した細胞中の、1以上の特異的バイオマーカーのレベルを測定することを含む、TNBC患者又はcRCC患者において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンの組合せの有効性を予測又はモニタリングする方法が、本明細書において提供される。

【図面の簡単な説明】

【0021】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1Aは、ccRCC細胞株及びTNBC細胞株におけるロミデプシン(0.01nM~100nM)に対する反応を描いている。図1Bは、ccRCC細胞株及びTNBC細胞株におけるデシタビン(0.01 μ M~10 μ M)に対する反応を描いている。細胞株A498、KIJ265T、MDA-231、及びBT-20は、1 $\times$ 10⁵個細胞/ウェルで、1投与量につき3つ組みで播種した。72時間処置を細胞に適用し、その後収集した。

【0022】

【図2】図2A、2B、2C及び2Dは、ccRCC細胞株及びTNBC細胞株におけるロミデプシン及びデシタビンに対する組合せ薬物用量反応を描いている。(A)A498、(B)KIJ265T、(C)MDA-231、及び(D)BT-20細胞株は、各被験薬物投与量に関して、1 $\times$ 10⁵個細胞/ウェルで、3つ組みで播種した。細胞は、デシタビン投与量0.1、1、又は10 μ Mと共に48時間インキュベ

10

20

30

40

50

ションし、その後ロミデプシン投与量範囲0.5~7.5nMにより更に24時間処理した。データは、単剤療法対照を含む、増殖曲線として表した。

【0023】

【図3】図3A、3B、3C及び3Dは、ロミデプシン及びデシタビンの組合せで処理したccRCC細胞株及びTNBC細胞株における細胞死の相乗的誘導を明らかにしている。細胞死に繋がる薬物作用に関して、デシタビン又はロミデプシンの単剤療法投与量により処理した(A)A498細胞株、(B)KIJ265T細胞株、(C)MDA-231細胞株、及び(D)BT-20細胞株を、組合せ処理に対して分析した。媒体対照(DMSO)により処理した細胞を、分析のための集団パラメータを設定するために使用した。ヨウ化プロピジウム染色を、処理した細胞に適用し、且つフローサイトメトリーにより分析した。

10

【0024】

【図4】図4A-4Bは、1 μ Mデシタビン及び5nMロミデプシンにより処理したccRCC細胞株及びTNBC細胞株におけるsFRP1発現及びアポトーシスマーカーの分析を描いている。図4Aは、PARP及びカスパーゼ-3切断についてプロービングされた、処理されたA498細胞、KIJ265T細胞、MDA-231細胞、及びBT-20細胞から作製されたタンパク質溶解液の免疫プロットを描いている。図4Cは、sFRP1のメチル化配列(M)又は脱メチル化配列(U)の増幅のための規定されたプライマーを使用するメチル化特異的PCRを介した、sFRP1プロモーターのメチル化状態、並びにこれらのメチル化事象を調節する単独及び組合せの薬物処理能力の分析を描いている。

【0025】

20

【図5】図5Aから5Gは、デシタビン及びロミデプシンにより処理したccRCC細胞株及びTNBC細胞株における細胞生存に対するsFRP1発現レベルの影響を明らかにしている。図5Aは、sFRP1 shRNAにより感染されたMDA-231細胞及びKIJ265T細胞のリアルタイムPCRである。図5B及び5Cは、デシタビン及びロミデプシンの組合せ投与量範囲により処理した場合の、KIJ265T細胞及びMDA-231細胞の増大した細胞生存を明らかにしている。図5Dは、デシタビン及びロミデプシンの組合せで処理した場合の、非標的対照に対する、KIJ265T及びMDA-231 sFRP1ノックダウン細胞におけるアポトーシスの減弱化は、PARP及びカスパーゼ-3切断の減少によるものであることを明らかにしている。図5Eは、組換えヒトsFRP1により処理した場合の、投与量-依存的様式でのKIJ265T及びMDA-231親細胞株の減少した増殖を明らかにしている。図5Fは、1 μ M5A2D及び5nMロミデプシンの組合せ投与量により処理した場合の、生じるsFRP1再-発現の消失は、KIJ265T細胞及びMDA-231細胞の細胞生存の増大を生じたことを描いている。図5Gは、組換えヒトsFRP1により処理した場合に投与量-依存的様式で観察され、且つ1.4nM sFRP1の単回投与量後の、PARP切断により認められるアポトーシスの誘導を介して証明される、KIJ265T及びMDA-231親細胞株の減少した増殖を明らかにしている。

30

【0026】

【図6】図6A及び6Bは、VHL変異体(エキソン2 c.407T>C)KIJ265T淡明細胞型腎細胞癌細胞株の確証を描いている。図6Aは、KIJ265T患者RCC組織における、12種の腎特異性マーカーの発現に関するSTR分析を明らかにしている。図6Bは、RCC-Ma、アクアポリン、ポドシン、PAX2、及びGGTを含む腎細胞マーカーのIHC染色を使用することにより、KIJ265T ccRCC細胞株は、腎組織を起源としていることを明らかにしている。

40

【0027】

【図7】図7A-7Dは、媒体対照又は72時間の組合せ療法により処理した、(A)A498細胞株、(B)KIJ265T細胞株、(C)MDA231細胞株及び(D)BT20細胞株における、sFRP1プロモーター領域(開始点の前の-299bpから-70bpまで)のメチル化パターンの配列決定分析を描いている。プロモーターメチル化の全体的減少が、組合せ処理後、全ての細胞株において認められた(n=10クローン)。

【発明を実施するための形態】

【0028】

(詳細な説明)

50

(定義)

先の全般的説明及び以下の詳細な説明は、単に例証的且つ説明的であり、主張されたいずれの主題の限定でもないことは、理解されるべきである。本出願において、単数の使用は、別に具体的に言及しない限りは、複数を含む。本明細書及び添付された請求項において使用されるように、単数形「ある(a、an及びthe)」は、その文脈が別に明確に指摘しない限りは、複数の言及を含むことは留意されるべきである。「又は(or)」の使用は、別に指摘しない限りは、「及び／又は(and/or)」を意味することも留意されるべきである。更に用語「含んでいる(including)」に加え「含む(include)」、「を含む(includes)」及び「含んだ(included)」などのその他の形の使用は、限定ではない。

【0029】

10

本明細書において使用される用語「治療する」とは、障害もしくは疾患(例えば、癌又は腫瘍症候群)に関連した症状の全体又は一部の軽減、又はそれらの症状の更なる進行もしくは増悪の遅延、もしくは停止することを意味する。

【0030】

本明細書において使用される用語「予防する」とは、疾患もしくは障害(例えば、癌)、又はそれらの症状の全体又は一部の発症、再発又は蔓延を防ぐことを意味する。

【0031】

HDACインヒビターと結びついた用語「有効量」は、障害、例えば癌に関連した症状の全体もしくは一部を軽減するか、又はそれらの症状の更なる進行もしくは増悪を遅延もしくは停止するか、又は癌のリスクのある対象において癌を予防するかもしくは予防法を提供することが可能な量を意味する。例えば医薬組成物中の、HDACインヒビターの有効量は、所望の作用を発揮するであろうレベルであることができ；例えば、経口投与及び非経口投与の両方に関する単位用量は、対象の体重1kgあたり約0.005mg～対象の体重1kgあたり約100mgである。当業者には明らかであるように、本明細書に明らかにされたHDACインヒビターの有効量は、治療される適応症の重症度に応じて変動し得ることが予想される。

20

【0032】

本明細書に使用される用語「医薬として許容し得る担体」とは、一つの臓器又は体の一部の投与部位から、別の臓器又は体の一部への対象化合物の運搬又は輸送に参与した、或いはインビトロアクセスシステムにおける、液体又は固形の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶剤もしくはカプセル封入剤などの、医薬として許容し得る物質、組成物又は媒体を意味する。各担体は、製剤の他の成分と相溶性があり、且つそれが投与される対象にとって有害ではないという意味で「許容し得る」ものでなければならない。許容し得る担体は、対象化合物の特異的活性を変更してはならない。

30

【0033】

用語「医薬として許容し得る」とは、ヒトへ投与された場合に、生理学的に忍容性があり、且つ急性胃蠕動、眩暈などの、アレルギー反応又は同様の厄介な反応を通常は生じない分子実体及び組成物をいう。

【0034】

用語「医薬として許容し得る塩」は、その用語が言及する化合物の無毒の酸付加塩及び塩基付加塩を包含している。許容し得る無毒の酸付加塩は、例えば、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸、メタンスルホン酸、酢酸、酒石酸、乳酸、コハク酸、クエン酸、リンゴ酸、マレイン酸、ソルビン酸、アコニット酸、サリチル酸、フタル酸、エンボン酸(embolic acid)、エナント酸などを含む、当該技術分野において公知の有機及び無機の酸及び塩基に由来するものを含む。

40

【0035】

酸性性質である化合物は、様々な医薬として許容し得る塩基と塩を形成することが可能である。そのような酸性化合物の医薬として許容し得る塩基付加塩を調製するために使用することができる塩基は、無毒の塩基付加塩、すなわち、非限定的にアルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、及び特にカルシウム、マグネシウム、ナトリウム又はカリウム塩などの、医薬として許容し得る陽イオンを含有する塩を形成するものである。好適な有機塩基

50

は、N,N-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン(N-メチルグルカミン)、リジン、及びプロカインを含むが、これらに限定されるものではない。

【0036】

用語「プロドラッグ」とは、該化合物を提供するために、生物学的条件下(インビトロ又はインビボ)で、加水分解、酸化、又は別の方法で反応することができる化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、生加水分解性アミド、生加水分解性エステル、生加水分解性カルバミン酸塩、生加水分解性炭酸塩、生加水分解性ウレイド、及び生加水分解性リン酸塩のアナログなどの生加水分解性部分を含む、本発明の免疫調節化合物の誘導体を含むが、これらに限定されるものではない。プロドラッグのその他の例は、-NO₂、-NO、-NO₂、又は-ONO₂部分を含む本発明の免疫調節化合物の誘導体を含む。プロドラッグは典型的には、「Burger薬化学と創薬(1 Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、172-178, 949-982(Manfred E. Wolff編集、第5版、1995年)、及び「プロドラッグのデザイン(Design of Prodrugs)」、(H. Bundgaard編集、Elsevier社、ニューヨーク、1985年)に説明されたものなどの、周知の方法を使用し、調製することができる。

【0037】

治療的組成物に関連して使用される場合、用語「単位投与量」は、各単位が、所望の治療的作用を生じるように算出された活性薬剤の予め決定された量を、必要な希釈剤；すなわち担体又は媒体に会合して含有する、ヒトへの単回投薬に適した物理的に個別の単位をいう。

【0038】

用語「単位剤形」とは、当該技術分野において公知のように、ヒト及び動物対象への投与に好適で、且つ個別に包装された、物理的に個別の単位をいう。各単位投与量は、所望の治療的作用を生じるのに十分な活性成分の予め決定された量を、必要な医薬担体又は賦形剤に会合して含有する。単位剤形は、それらの画分又は複数で投与することができる。単位剤形の例は、アンプル、注射器、並びに個別に包装された錠剤及びカプセル剤を含む。

【0039】

用語「反復剤形」は、分離された単位剤形で投与されるように、単独の容器内に包装された複数の同一の単位剤形である。反復剤形の例は、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤の瓶、又はポイント瓶もしくはガロン瓶を含む。

【0040】

用語「腫瘍」とは、悪性又は良性にかかわらず、全ての新生物形成性細胞の成長及び増殖、並びに全ての前癌性及び癌性の細胞及び組織をいう。本明細書において使用される用語「新生物形成性」とは、悪性又は良性にかかわらず、異常な組織成長を生じる、調節異常又は無調節の細胞成長のいずれかの形をいう。従って「新生物形成性細胞」は、調節異常又は無調節の細胞成長を有する悪性細胞及び良性細胞を含む。

【0041】

用語「癌」は、固形腫瘍及び血液伝播性腫瘍を含むが、これらに限定されるものではない。用語「癌」とは、非限定的に、膀胱、骨又は血液、脳、乳房、頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口、首、卵巣、脾臓、前立腺、直腸、胃、睾丸、咽喉、及び子宮の癌を含む、皮膚組織、臓器、血液、及び管腔の疾患をいう。

【0042】

用語「増殖性」障害又は疾患とは、多細胞生物にとって危害(すなわち、不快感又は減少した余命)を生じる、多細胞生物における1つ以上の細胞サブセットの望ましくない細胞増殖をいう。例えば、本明細書において使用される増殖性障害又は疾患は、新生物形成性障害及び他の増殖性障害をいう。

【0043】

用語「再発した」とは、療法後癌の寛解を有した対象が、癌細胞の再発を有する状況を

いう。

【0044】

用語「難治性」又は「抵抗性」とは、対象が、例えば集中治療後であっても、体内に残存する癌細胞を有する状況をいう。

【0045】

用語「化学療法抵抗性癌」とは、療法に反応した癌が、癌細胞が化学療法の作用に反応しないために、突然成長し始める場合の癌型を意味する。

【0046】

用語「活性成分」及び「活性物質」とは、状態、障害、又は疾患の1種以上の症状の治療、予防、又は軽減のために、単独で又は1種以上の医薬として許容し得る賦形剤と組合せて、対象へ投与される化合物をいう。本明細書において使用される「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に説明された化合物の光学活性異性体又は同位体変種であってよい。

10

【0047】

用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」とは、状態、障害、又は疾患の1つ以上の症状を治療、予防、又は改善するために、対象へ投与される、化合物又はそれらの医薬組成物をいう。

【0048】

用語「共時投与」及び「との組合せ」は、2種以上の治療薬を、別に指摘しない限りは、具体的でない時間制限内に同時に、並行して又は連続して投与することを含む。一実施態様において、これらの薬剤は、細胞内又は対象の体中に同時に存在しているか、又はそれらの生物学的もしくは治療的作用を同時に発揮する。一実施態様において、これらの治療薬は、同じ組成物又は単位剤形中にある。他の実施態様において、これらの治療薬は、個別の組成物又は単位剤形中にある。いくつかの実施態様において、第一の薬剤は、第二の治療薬の投与の前(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間前)、本質的に同時に、又は連続して(例えば、5分、15分、30分、45分、1時間、2時間、4時間、6時間、12時間、24時間、48時間、72時間、96時間、1週間、2週間、3週間、4週間、5週間、6週間、8週間、又は12週間後)投与することができる。

20

【0049】

本明細書に使用される用語「組成物」、「製剤」、及び「剤形」は、別に特定しない限りは、特定された成分を(指定された場合は、特定された量で)含有する製品に加え、特定された量で特定された成分の組合せから直接又は間接に生じる任意の製品を包含することが意図される。

30

【0050】

用語「DNAメチル基転移酵素インヒビター」は、メチル基のDNAへの転移を阻害する薬剤をいう。一実施態様において、DNAメチル基転移酵素インヒビターは、シチジニアナログである。

【0051】

本明細書において言及されるシチジニアナログは、シチジニアナログの遊離塩基、又はそれらの塩、溶媒和物、水和物、共結晶、錯体、プロドラッグ、前駆体、代謝産物、及び／もしくは誘導体を包含することが意図されている。いくつかの実施態様において、本明細書において言及されるシチジニアナログは、シチジニアナログの遊離塩基、又はそれらの塩、溶媒和物、水和物、共結晶もしくは錯体を包含している。いくつかの実施態様において、本明細書に言及されるシチジニアナログは、シチジニアナログの遊離塩基、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、もしくは水和物を包含している。

40

【0052】

用語「水和物」とは、非共有分子間力により結合された、化学量論的又は非化学量論的な量の水を更に含有する、本明細書に提供される化合物又はそれらの塩を意味する。

【0053】

50

用語「溶媒和物」とは、本明細書に提供される化合物への1つ以上の溶媒分子の会合から形成された溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」は、水和物(例えば、半水化物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など)を含む。

【0054】

別に特定しない限りは、本明細書に使用される本明細書に記載の化合物は、特定の立体化学が指定されない限りは、全ての可能な立体異性体を包含することが意図されている。化合物の構造異性体が、低いエネルギー障壁を介して相互変換可能である場合、この化合物は、単独の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在してよい。これは、プロトン互変異性；又は、例えば芳香族部分を含む化合物における、いわゆる原子価互変異性の形をとることができる。

10

【0055】

一実施態様において、本明細書記載の化合物は、同位体濃縮されたアナログを包含することが意図されている。例えば、化合物中の1つ以上の水素位置が、ジュウテリウム及び／又はトリチウムにより濃縮されてよい。化合物の特定の位置で濃縮され得る他の好適な同位体は、C-13、C-14、N-15、O-17、及び／又はO-18を含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、本明細書記載の化合物は、同じ又は異なる同位体と、2つ以上の位置で濃縮され得る。

【0056】

用語「約」又は「およそ」とは、その値がどのように測定もしくは決定されるかに一部左右される、当業者により決定される際の特定の値に関する許容し得る誤差を意味する。いくつかの実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差内を意味する。いくつかの実施態様において、用語「約」又は「およそ」は、所与の値又は範囲の50%、20%、15%、10%、9%、8%、7%、6%、5%、4%、3%、2%、1%、0.5%、又は0.05%以内を意味する。

20

【0057】

(ロミデプシン)

ロミデプシンは、藤沢薬品工業(Fujisawa Pharmaceuticals)によりクロモバクテリウム・ビオラセウム(*Chromobacterium violaceum*)から単離された天然の製品である(日本国特許公開公報番号64872、1990年12月11日に発行された米国特許第4,977,138号、Uedaらの文献、J. Antibiot. (Tokyo) 47:301-310, 1994; Nakajimaらの文献、Exp Cell Res. 241:126-133, 1998; 及び、WO 02/20817; これらは各々引用により本明細書中に組み込まれている)。これは、4個のアミノ酸残基(D-バリン、D-システイン、デヒドロブチリン、及びL-バリン)、及びアミド結合とエステル結合の両方を含む新規酸(3-ヒドロキシ-7-メルカプト-4-ヘプテン酸)からなる、二環式ペプチドである。ロミデプシンはまた、発酵を使用するC.ビオラセウムからの製造に加え、合成又は半合成手段により調製することもできる。Kahnらにより報告されたロミデプシンの全合成には、14工程が関与し、且つ全体のロミデプシン収率18%を得た(Kahnらの文献、J. Am. Chem. Soc. 118:7237-7238, 1996)。

30

【0058】

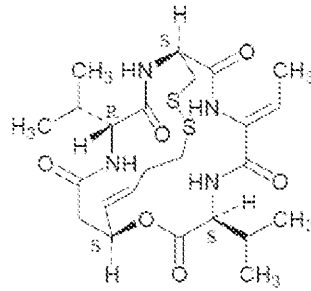
ロミデプシンの化学名は、(1S,4S,7Z,10S,16E,21R)-7-エチリデン-4,21-ビス(1-メチルエチル)-2-オキサ-12,13-ジチア-5,8,20,23-テトラアザビシクロ[8.7.6]トリコサ-16-エン-3,6,9,19,22-ペントンである。実験式は、 $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$ である。分子量は、540.71である。室温で、ロミデプシンは、白色の粉末である。

40

【0059】

その構造を、以下に示す(式I)：

【化 1】



(I)

10

。

【0060】

ロミデプシンは、抗微生物活性、免疫抑制活性、及び抗腫瘍活性を有することが示されている。これは、例えば、悪性血液疾患(例えば、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、末梢T細胞リンパ腫(PTCL)、多発性骨髄腫など)及び固形腫瘍(例えば、前立腺癌、膵臓癌など)の患者の治療における使用について試験され、且つ脱アセチル化酵素(例えば、ヒストン脱アセチル化酵素、チューブリン脱アセチル化酵素)を選択的に阻害することにより作用すると考えられ、従って抗癌療法の新規クラスの開発のための有望な新規標的である(Nakajimaらの文献、Exp Cell Res. 241:126-133, 1998)。ロミデプシンの一つの作用様式は、1種以上のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)のクラスの阻害に参与している。ロミデプシンの調製及び精製は、例えば、米国特許第4,977,138号及びPCT国際出願公開番号WO 02/20817に開示されており、これらは各々引用により本明細書中に組み込まれている。

【0061】

ロミデプシンの形の例は、望ましい活性(例えば、脱アセチル化酵素阻害活性、攻撃的阻害、細胞傷害性)を持つ塩、エステル、プロドラッグ、異性体、立体異性体(例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー)、互変異性体、保護された形、還元型、酸化型、誘導体、及びそれらの組合せを含むが、これらに限定されるものではない。いくつかの実施態様において、ロミデプシンは、医薬等級の物質であり、且つ米国薬局方、日本薬局方、又は欧州薬局方の規格に合致する。いくつかの実施態様において、ロミデプシンは、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.9%、又は少なくとも99.95%純粋である。いくつかの実施態様において、ロミデプシンは、少なくとも95%、少なくとも98%、少なくとも99%、少なくとも99.9%、又は少なくとも99.95%の単量体性である。いくつかの実施態様において、ロミデプシン物質中に検出可能な不純物(例えば、酸化された物質、還元された物質、二量体化又はオリゴマー化された物質、副生物など)は存在しない。ロミデプシンは典型的には、他の不明物を合計で1.0%未満、0.5%未満、0.2%未満、又は0.1%未満含む。ロミデプシンの純度は、外観、HPLC、比旋光度、NMR分光法、IR分光法、UV/可視分光法、粉末X線回折(XRPD)分析、元素分析、LC-質量分析、又は質量分析により評価され得る。

【0062】

ロミデプシンは、商品名Istodax(登録商標)で販売されており、且つ少なくとも1回の先行する全身療法を受けた患者における皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の治療のため、及び少なくとも1回の先行する療法を受けた患者における末梢T細胞リンパ腫(PTCL)の治療のために、承認されている。

【0063】

(DNA脱メチル化剤)

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、1種以上のDNA脱メチル化剤の投与又は共時投与を含む。一実施態様において、DNA脱メチル化剤は、シチジニアナログである。いくつかの実施態様において、シチジニアナログは、5-アザシチジン(アザシチジン)又は5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタビン)である。いくつかの実施態様において、シ

40

50

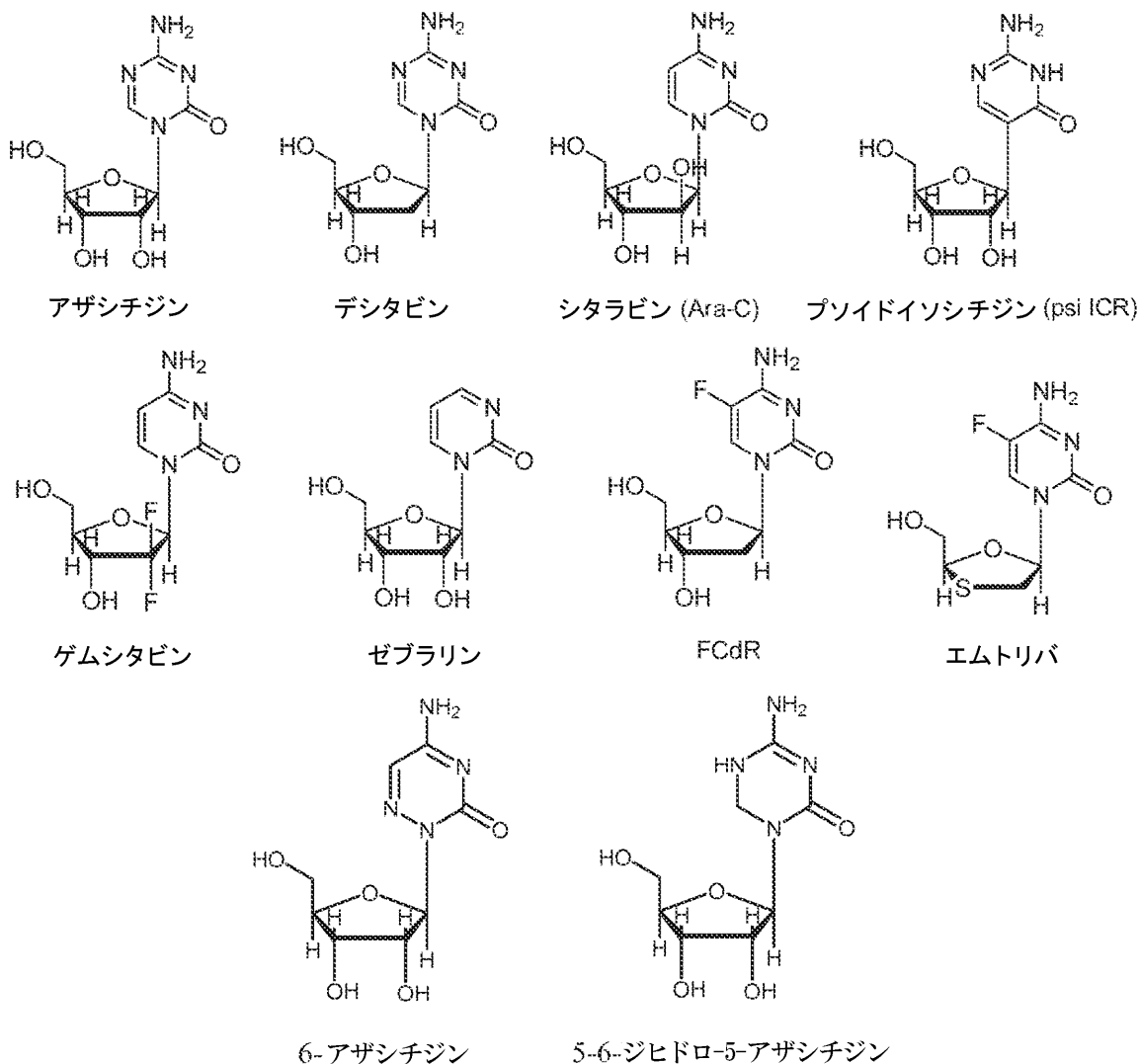
チジンアナログは、5-アザシチジン(アザシチジン)である。いくつかの実施態様において、シチジンアナログは、5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタビン)である。いくつかの実施態様において、シチジンアナログは、例えば：1-β-D-アラビノフラノシルシトシン(シタラビン又はara-C)；プソイドイソ-シチジン(psi ICR)；5-フルオロ-2'-デオキシシチジン(FCdR)；2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン(ゲムシタビン)；5-アザ-2'-デオキシ-2',2'-ジフルオロシチジン；5-アザ-2'-デオキシ-2'-フルオロシチジン；1-β-D-リボフラノシル-2(1H)-ピリミジノン(ゼブラリン)；2',3'-ジデオキシ-5-フルオロ-3'-チアシチジン(エムトリバ)；2'-シクロシチジン(アンシタビン)；1-β-D-アラビノフラノシル-5-アザシトシン(ファザラビン又はara-AC)；6-アザシチジン(6-アザ-CR)；5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン(dH-アザ-CR)；N⁴-ペンチルオキシ-カルボニル-5'-デオキシ-5-フルオロシチジン(カペシタビン)；N⁴-オクタデシル-シタラビン；又は、エライジン酸シタラビンである。いくつかの実施態様において、本明細書に提供されるシチジンアナログは、シチジン又はデオキシシチジンに構造的に関連し、且つシチジン又はデオキシシチジンの作用を機能的に模倣し及び／又は拮抗する任意の化合物を含む。

10

【0064】

いくつかの実施態様において、例証的シチジンアナログは、以下に提供された構造を有する：

【化2】



20

30

40

。

【0065】

本明細書のいくつかの実施態様は、本明細書に提供されるシチジンアナログの塩、共結

50

晶、溶媒和物(例えば水和物)、錯体、プロドラッグ、前駆体、代謝産物、及び／又は他の誘導体を提供する。例えば特定の実施態様は、5-アザシチジンの塩、共結晶、溶媒和物(例えば水和物)、錯体、前駆体、代謝産物、及び／又は他の誘導体を提供する。本明細書のいくつかの実施態様は、本明細書に提供されるシチジンアナログの塩、共結晶、及び／又は溶媒和物(例えば水和物)を提供する。本明細書のいくつかの実施態様は、本明細書に提供されるシチジンアナログの塩及び／又は溶媒和物(例えば水和物)を提供する。いくつかの実施態様は、本明細書に提供されるシチジンアナログの塩、共結晶、溶媒和物(例えば水和物)、又は錯体ではない、シチジンアナログを提供する。例えば特定の実施態様は、非イオン化、非溶媒和物化(例えば無水物)、非錯体化された形の5-アザシチジンを提供する。本明細書のいくつかの実施態様は、本明細書に提供される2種以上のシチジンアナログの混合物を提供する。

10

【0066】

本明細書に提供されるシチジンアナログは、本明細書で言及された又は別に文献において入手可能な合成方法及び手順を用いて調製することができる。例えば5-アザシチジン及びデシタピンを合成する特定の方法は、例えば、米国特許第7,038,038号及びそれにおいて考察された参考文献に開示されており、それらの各々は引用により本明細書中に組み込まれている。他の本明細書に提供されるシチジンアナログは、例えば、当該技術分野において公知の手順を用いて調製することができるか、或いは商業的供給業者から購入することができる。一実施態様において、本明細書に提供されるシチジンアナログは、特定の固体の形(例えば、非晶質形又は結晶形)で調製されることができる。例えば、両方共それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2005年5月8日に発行された米国特許第6,887,855号、及び2005年9月13日に発行された米国特許第6,943,249号を参照されたい。

20

【0067】

一実施態様において、本明細書に提供される方法において使用される化合物は、遊離塩基、又はそれらの医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物である。一実施態様において、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、固体である。別の実施態様において、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、非晶質形中の固体である。更に別の実施態様において、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩もしくは溶媒和物は、結晶形中の固体である。例えば特定の実施態様は、固体形の5-アザシチジン及びデシタピンを提供し、これらは、例えば米国特許第6,943,249号、第6,887,855号、第7,078,518号、第7,772,199号及び米国特許出願番号2005/027675に開示された方法に従い調製することができる、それらの各々はそれらの全体として引用により本明細書中に組み込まれている。他の実施態様において、固形の5-アザシチジン及びデシタピンは、他の当該技術分野において公知の方法を用い、調製することができる。

30

【0068】

一実施態様において、本明細書に提供される方法において使用される化合物は、シチジンアナログの医薬として許容し得る塩であり、これは、酢酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩(ベシル酸塩)、硫酸水素塩、酪酸塩、クエン酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、1,2-エタンジスルホン酸塩(エジシル酸塩)、エタンスルホン酸塩(エシル酸塩)、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、グリコール酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサノ酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩(メシル酸塩)、2-ナフタレンスルホン酸塩(ナブシル酸塩)、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩、又はウンデカン酸塩を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0069】

50

シチジンアナログは、当該技術分野において公知の方法により合成することができる。一実施態様において、合成方法は、全てそれらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている、米国特許第7,038,038号；米国特許第6,887,855号；米国特許第7,078,518号；米国特許第6,943,249号；及び、米国特許第7,192,781号に開示された方法を含む。

【0070】

アザシチジンは、4-アミノ-1-β-D-リボフラノジル-s-トリアジン-2(1H)-オンであり、VIDAZA(登録商標)としても公知である。その実験式は、 $C_8H_{12}N_4O_5$ であり、分子量は244である。アザシチジンは、白色から帯黄白色の固体であり、アセトン、エタノール及びメチルケトンに不溶性であり；エタノール/水(50/50)、プロピレングリコール及びポリエチレングリコール中にわずかに溶け；水、水に飽和されたオクタノール、水溶媒5%デキストロース、N-メチル-2-ピロリドン、生理食塩水及び水溶媒5%Tween 80中にやや溶け；且つ、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に可溶性である。

10

【0071】

VIDAZA(登録商標)は、MDSのリスクの比較的高い患者の治療について、承認されている。これは、皮下注射のために懸濁剤として再構成されるか、又は静脈内点滴のための更に希釈し液剤として再構成するための、滅菌形で供給される。VIDAZA(登録商標)バイアルは、滅菌凍結乾燥された粉末として、アザシチジン100mg及びマンニトール100mgを含有する。

【0072】

デシタピンは、4-アミノ-1-(2-デオキシ-β-D-エリスロ-ペントフラノシル)-1,3,5-トリアジン-2(1H)オンであり、DACOGEN(登録商標)(商標)としても公知である。その実験式は、 $C_8H_{12}N_4O_4$ であり、分子量は228.21である。デシタピンは、細かい白色からほぼ白色の粉末であり、エタノール/水(50/50)、メタノール/水(50/50)及びメタノール中にわずかに溶け；水中にやや溶け；且つ、ジメチルスルホキシド(DMSO)中に可溶性である。

20

【0073】

DACOGEN(商標)は、骨髄異形成症候群の患者の治療について、承認されている。これは、注射用の白色滅菌凍結乾燥された粉末として、透明な無色のガラスバイアル中に供給される。単回投与量として、ガラスバイアル各20mLは、デシタピン50mg、リン酸一カリウム(リン酸二水素カリウム)68mg及び塩酸ナトリウム(sodium hydrochloride)11.6mgを含有する。

30

【0074】

(使用方法)

一実施態様において、有効量のHDACインヒビターを、DNA脱メチル化剤又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグと組合せて、患者へ投与することを含む、該患者においてTNBC又はccRCCを治療、予防、又は管理する方法が提供される。

【0075】

本明細書に提供される方法において使用するためのHDACインヒビターは、トリコスタチンA(TSA)、ポリノスタット(SAHA)、バルプロ酸(VPA)、ロミデプシン及びMS-275を含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、HDACインヒビターは、ロミデプシンである。

40

【0076】

本明細書に提供される方法において有用なDNA脱メチル化剤は、シチジンアナログである。一実施態様において、シチジンアナログは、5-アザシチジン(アザシチジン)、5-アザデオキシシチジン(デシタピン)、シタラビン、プソイドイソシチジン、ゲムシタビン、ゼブラリン、FCdR、エムトリバ、5,6-ジヒドロ-5-アザシチジン及びプロカインを含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、シチジンアナログは、デシタピン又はアザシチジンである。

【0077】

本明細書に提供される方法により治療することができる化学療法抵抗性癌は、皮膚；リ

50

ンパ節；乳房；頸部；子宮；胃腸管；脾臓、肺；卵巣；前立腺；結腸；直腸；口腔；脳；頭頸部；咽喉；睪丸；腎臓；脾臓；骨；脾臓；肝臓；膀胱；喉頭；又は、鼻道の癌、並びに再発性又は難治性癌を含むが、これらに限定されるものではない。一実施態様において、化学療法抵抗性癌は、乳癌、肝臓癌、腎臓癌又は脾臓癌である。一つの具体的実施態様において、癌は、トリプルネガティブ乳癌(TNBC)又は淡明細胞型腎細胞癌(ccRCC)である。

【0078】

ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンの投与は、同じ又は異なる投与経路により、同時に又は連続して起こり得る。特定の活性薬剤に利用される特定の投与経路の適合性は、活性薬剤それ自身(例えば、血流に進入する前に分解されることなく経口投与することができかどうか)及び治療される疾患により決まるであろう。

10

【0079】

好適な投与経路は、患者への、経口、経粘膜(例えば、鼻、舌下、膣、口腔内、又は直腸)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボラス注射、筋肉内、又は動脈内)、局所的(例えば、点眼薬又は他の眼用調製品)、経真皮又は経皮投与を含むが、これらに限定されるものではない。

【0080】

一実施態様において、使用されるべきロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンの有効量は、治療的有效量である。一実施態様において、本明細書に提供される方法において使用されるべきロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンの量は、症状、全般的疾患の経過、又は当該技術分野において公知の他のパラメータに関して、少なくとも患者サブセットにおいて改善を引き起こすのに十分な量を含む。医薬組成物中のロミデプシン又はアザシチジンの治療的有效量の正確な量は、患者の年齢、体重、疾患、及び状態に応じて変動するであろう。

20

【0081】

一実施態様において、ロミデプシンは、静脈内投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、1~6時間の期間にわたって静脈内投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、3~4時間の期間にわたって静脈内投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、5~6時間の期間にわたって静脈内投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、4時間の期間にわたって静脈内投与される。

30

【0082】

一実施態様において、ロミデプシンは、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 28\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $0.5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 5\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $1\text{mg}/\text{m}^2 \sim 25\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $1\text{mg}/\text{m}^2 \sim 20\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $1\text{mg}/\text{m}^2 \sim 15\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $2\text{mg}/\text{m}^2 \sim 15\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $2\text{mg}/\text{m}^2 \sim 12\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $4\text{mg}/\text{m}^2 \sim 12\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $6\text{mg}/\text{m}^2 \sim 12\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $8\text{mg}/\text{m}^2 \sim 12\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $8\text{mg}/\text{m}^2 \sim 10\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $8\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $9\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $10\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $11\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $12\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $13\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $14\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、約 $15\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で投与される。

40

【0083】

50

一実施態様において、ロミデプシンは、28日サイクルの1、8及び15日目に、 $14\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量で4時間にわたって静脈内(iv)点滴で投与される。一実施態様において、このサイクルは、28日毎に繰り返される。

【0084】

一実施態様において、漸増する投与量のロミデプシンが、サイクル過程にわたり投与される。一実施態様において、約 $8\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量、引き続き約 $10\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量、引き続き約 $12\text{mg}/\text{m}^2$ の投与量が、あるサイクルにわたり投与される。

【0085】

一実施態様において、ロミデプシンは、経口投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $10\text{mg}/\text{m}^2 \sim 300\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $15\text{mg}/\text{m}^2 \sim 250\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $20\text{mg}/\text{m}^2 \sim 200\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2 \sim 100\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2 \sim 75\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の投与量で投与される。

【0086】

一実施態様において、ロミデプシンは、毎日を基本に経口投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、隔日で経口投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、3日、4日、5日又は6日毎に経口投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、毎週経口投与される。一実施態様において、ロミデプシンは、隔週に経口投与される。

【0087】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、例えば、静脈内(IV)、皮下(SC)又は経口経路で投与される。本明細書のいくつかの実施態様は、それを必要とする対象において相乗的治療作用を提供するために、デシタビン又はアザシチジンの、1種以上の追加の活性薬剤との共投与を提供する。共投与される薬剤は、本明細書に記載されるように、癌治療薬であってよい。いくつかの実施態様において、共投与される薬剤は、例えば経口的、又は注射(例えば、IVもしくはSC)により投与されてよい。

【0088】

いくつかの実施態様において、治療サイクルは、複数日間(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、又は14日間よりも長く)にわたるそれを必要とする対象に投与される反復投与量、任意にそれに続く治療投薬の休止(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、又は28日間よりも長く)を含む。本明細書に提供される方法に適した用量は、例えば、治療的有効量及び予防的有効量を含む。例えばいくつかの実施態様において、本明細書に提供される方法において投与されるデシタビン又はアザシチジンの量は、例えば、約 $10\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、又は約 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{日} \sim 250\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の範囲であってよい。いくつかの実施態様において、特定の用量は、例えば約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $60\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $75\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $80\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $140\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $380\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、約 $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、又は約 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。いくつかの実施態様において、特定の用量は、例えば最大約 $100\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $120\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $140\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $150\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $180\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $200\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $220\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $240\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $250\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $260\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $280\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $300\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $320\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $350\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $380\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $400\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $450\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $500\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、最大約 $750\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ 、又は最大約 $1000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ である。

【0089】

一実施態様において、本明細書に提供される方法により投与されるデシタビン又はアザシチジンの量は、例えば約5mg/日～約2,000mg/日、約10mg/日～約2,000mg/日、約20mg/日～約2,000mg/日、約50mg/日～約1,000mg/日、約100mg/日～約1,000mg/日、約100mg/日～約500mg/日、約150mg/日～約500mg/日、又は約150mg/日～約250mg/日の範囲であってよい。いくつかの実施態様において、特定の用量は、例えば、約10mg/日、約20mg/日、約50mg/日、約75mg/日、約100mg/日、約120mg/日、約150mg/日、約200mg/日、約250mg/日、約300mg/日、約350mg/日、約400mg/日、約450mg/日、約500mg/日、約600mg/日、約700mg/日、約800mg/日、約900mg/日、約1,000mg/日、約1,200mg/日、又は約1,500mg/日である。いくつかの実施態様において、特定の用量は、例えば最大約10mg/日、最大約20mg/日、最大約50mg/日、最大約75mg/日、最大約100mg/日、最大約120mg/日、最大約150mg/日、最大約200mg/日、最大約250mg/日、最大約300mg/日、最大約350mg/日、最大約400mg/日、最大約450mg/日、最大約500mg/日、最大約600mg/日、最大約700mg/日、最大約800mg/日、最大約900mg/日、最大約1,000mg/日、最大約1,200mg/日、又は最大約1,500mg/日である。

【0090】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物又は剤形中のデシタビン又はアザシチジンの量は、例えば、約5mg～約2,000mg、約10mg～約2,000mg、約20mg～約2,000mg、約50mg～約1,000mg、約50mg～約500mg、約50mg～約250mg、約100mg～約500mg、約150mg～約500mg、又は約150mg～約250mgの範囲であってよい。いくつかの実施態様において、特定の量は、例えば、約10mg、約20mg、約50mg、約75mg、約100mg、約120mg、約150mg、約200mg、約250mg、約300mg、約350mg、約400mg、約450mg、約500mg、約600mg、約700mg、約800mg、約900mg、約1,000mg、約1,200mg、又は約1,500mgである。いくつかの実施態様において、特定の量は、例えば、最大約10mg、最大約20mg、最大約50mg、最大約75mg、最大約100mg、最大約120mg、最大約150mg、最大約200mg、最大約250mg、最大約300mg、最大約350mg、最大約400mg、最大約450mg、最大約500mg、最大約600mg、最大約700mg、最大約800mg、最大約900mg、最大約1,000mg、最大約1,200mg、又は最大約1,500mgである。

【0091】

一実施態様において、治療されるべき疾患及び対象の状態に応じて、デシタビン又はアザシチジンは、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、大槽内注射又は点滴、皮下注射、又は埋植)、吸入、鼻、膣、直腸、舌下、又は局所的(例えば、経真皮もしくは局部的)投与経路により投与されてよい。デシタビン又はアザシチジンは、好適な用量単位で、単独で、又は1種以上の活性薬剤と一緒に、各投与経路に適した、医薬として許容し得る賦形剤、担体、補助剤及び媒体と共に、製剤されてよい。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、経口投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、非経口投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、静脈内投与される。

【0092】

一実施態様において、5デシタビン又はアザシチジンは、例えば、単回ボーラス注射、又は経口錠剤もしくは丸剤などの単回投与量として；又は、例えば、時間をかけた連続点滴、もしくは時間をかけた分割ボーラス投与量など時間をかけて、送達することができる。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、必要ならば、例えば患者が安定した疾患又は寛解を経験するまで、或いは患者が疾患進行又は許容し難い毒性を経験するまで、反復投与することができる。例えば固形腫瘍に関する安定した疾患とは一般に、測定可能な病巣の垂直直径が、最後の測定から25%以上増加しないことを意味する。例えば、「固形癌反応評価基準(RECIST)指針(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors Guidelines)」、Journal of the National Cancer Institute, 92(3): 205-216 (2000)を参照されたい。安定した疾患又はそれらの欠如は、患者の症状の評価、物理的試験、X-線、CAT、PET、又はMRI走査を使用し造影された腫瘍の可視化、及び他の通常許容される評価様式などの、当該技術分野において公知の方法により決定される。

【0093】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日1回投与するか、又は1日2回

、1日3回、及び1日4回など反復一日投与量に分割して投与することができる。一実施態様において、投与は、連続(すなわち、連続する日数毎日又は全ての日)、間欠的、例えば、サイクルで(すなわち、薬物が投与されない休薬を数日間、数週間、又は数ヶ月含む)であることができる。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、毎日、例えばある期間各日1回又は2回以上投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、少なくとも7日間の中断されない期間、一部の実施態様においては、最大52週間、毎日投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、間欠的に、すなわち定期的又は不定期的のいずれかの間隔で停止及び開始して、投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1週間につき1～6日間投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクルで投与される(例えば、連続する2～8週間について毎日投与され、その後最大1週間の無投与の休薬期間；又は、例えば、1週間の毎日投与、その後最大3週間の無投与の休薬期間)。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日おきに投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクルで投与される(例えば、休薬期間により中断されるある期間毎日又は連続して投与される)。

【0094】

一実施態様において、投与頻度は、約毎日から約毎月までの範囲である。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、隔日1回、1週間に2回、毎週1回、2週間おきに1回、3週間おきに1回、又は4週間おきに1回投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日1回投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日2回投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日3回投与される。また別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日4回投与される。

【0095】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日から6ヶ月まで、1週間から3ヶ月まで、1週間から4週間まで、1週間から3週間まで、又は1週間から2週間まで、一日1回投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1週間、2週間、3週間、又は4週間、一日1回投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1週間、一日1回投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、2週間、一日1回投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、3週間、一日1回投与される。また別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、4週間、一日1回投与される。

【0096】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約6週間、約9週間、約12週間、約15週間、約18週間、約21週間、又は約26週間、一日1回投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、間欠的に投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $2,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で間欠的に投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、連続的に投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約 $50\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ ～約 $1,000\text{mg}/\text{m}^2/\text{日}$ の量で連続的に投与される。

【0097】

いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクル(例えば、1週間の毎日投与、その後最大3週間の無投与の休薬期間)で患者に投与される。サイクリング療法は、ある期間の活性薬剤の投与、それに続くある期間の休薬、及びこの逐次投与の繰り返しに関与している。サイクリング療法は、抵抗性の発達を減少し、副作用を回避もしくは軽減し、及び／又は治療の有効性を改善する。

【0098】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクルで患者へ投与される。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、デシタビン又はアザシチジンを、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サイクル、又は40サイクルよりも多く投与することを含む。一実施態様において、患者群に投与されるサイクル数の中央値は、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12、約13、約14、約15、約16、約17、約18、約19、約20、約21、約22、約23、約24、約25、約26、約27、約28、約29、約30サイクル、又は約30サイクルよりも多い。

【0099】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、7日の治療期間及び21日の休薬期間からなる28日間のサイクルにわたる本明細書に提供される投与量で、患者へ投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、1日目から7日目まで毎日、デシタビン又はアザシチジンの本明細書に提供される投与量で、それに続く8日目から28日目まで無投与による休薬期間で、患者へ投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクルで患者へ投与され、各サイクルは、7日の治療期間、それに続く21日の休薬期間からなる。特定の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、7日間の約50、約60、約70、約75、約80、約90、又は約100mg/m²/日の投与量、それに続く21日間の休薬期間で、患者へ投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、静脈内投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与される。

【0100】

他の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、サイクルで経口投与される。

【0101】

従って一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間、単回投与量又は分割投与量で毎日投与され、それに約1日から約10週間の休薬期間が続く。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、約6週間、約8週間、約10週間、約15週間、又は約20週間のサイクリング治療を企図している。一部の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1週間、約2週間、約3週間、約4週間、約5週間、又は約6週間、単回投与量又は分割投与量で毎日投与され、約1、3、5、7、9、12、14、16、18、20、22、24、26、28、29、又は30日間の休薬期間を伴う。一部の実施態様において、休薬期間は1日である。一部の実施態様において、休薬期間は3日間である。一部の実施態様において、休薬期間は7日間である。一部の実施態様において、休薬期間は14日間である。一部の実施態様において、休薬期間は28日間である。投薬サイクルの頻度、回数及び長さは、増加又は減少することができる。

【0102】

一実施態様において、本明細書に提供される方法は、以下を含む：i)デシタビン又はアザシチジンの第1の一日投与量を対象へ投与すること；ii)任意に、少なくとも1日の期間、デシタビン又はアザシチジンが対象へ投薬されないよう休薬すること；iii)デシタビン又はアザシチジンの第2の投与量を対象へ投与すること；並びに、iv)工程ii)からiii)を複数回繰り返すこと。いくつかの実施態様において、第1の一日投与量は、約50mg/m²/日～約2,000mg/m²/日である。いくつかの実施態様において、第2の一日投与量は、約50mg/m²/日～約2,000mg/m²/日である。いくつかの実施態様において、第1の一日投与量は、第2の一日投与量よりも大きい。いくつかの実施態様において、第2の一日投与量は、第1の一日投与量よりも大きい。一実施態様において、休薬期間は、2日間、3日間、5日間、7日間、10日間、12日間、13日間、14日間、15日間、17日間、21日間、又は28日間である。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも2日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも2日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも3日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも3日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも7日間であり、且つ工程

ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも7日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも14日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも14日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも21日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも21日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも28日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも3回繰り返される。一実施態様において、休薬期間は、少なくとも28日間であり、且つ工程ii)からiii)は、少なくとも5回繰り返される。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、以下を含む：i)デシタビン又はアザシチジンの第1の一日投与量を、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象へ投与すること；ii)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、又は28日の期間、休薬すること；iii)デシタビン又はアザシチジンの第2の投与量を、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象へ投与すること；並びに、iv)工程ii)からiii)を複数回繰り返すこと。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、以下を含む：i)デシタビン又はアザシチジンの一日投与量を、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象へ投与すること；ii)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、又は28日の期間、休薬すること；並びに、iii)工程i)からii)を複数回繰り返すこと。一実施態様において、本明細書に提供される方法は、以下を含む：i)デシタビン又はアザシチジンの一日投与量を、7日間、対象へ投与すること；ii)21日の期間、休薬すること；並びに、iii)工程i)からii)を複数回繰り返すこと。一実施態様において、一日投与量は、約50mg/m²/日～約2,000mg/m²/日である。一実施態様において、一日投与量は、約50mg/m²/日～約1,000mg/m²/日である。一実施態様において、一日投与量は、約50mg/m²/日～約500mg/m²/日である。一実施態様において、一日投与量は、約50mg/m²/日～約200mg/m²/日である。一実施態様において、一日投与量は、約50mg/m²/日～約100mg/m²/日である。

【0103】

いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1～約52週間、連続して投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12ヶ月間連続して投与される。いくつかの実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約14、約28、約42、約84、又は約112日間連続して投与される。治療期間は、治療される対象の年齢、体重、及び状態により変動してよく、且つ公知の試験プロトコルを用い経験的に、又は治療を提供するか又は監督する者の専門家の判断に従い、決定してよいことが理解される。熟練した臨床医は、特定の癌型を有する個々の対象を治療するために、有効な薬物投与量及び治療期間を、過度の実験をせずに、容易に決定することができるであろう。

【0104】

一実施態様において、医薬組成物は、単回又は分割された(2-3)一日投与量として、約10～150mg/m²(患者体表面積を基に)又は約0.1～4mg/kg(患者の体重を基に)の1日用量を提供するのに、十分な量のデシタビン又はアザシチジンを含有することができる。一実施態様において、用量は、臨床上必要とされる限りは、28日毎に1回の、皮下への75mg/m²の7日間投与により、提供される。一実施態様において、用量は、臨床上必要とされる限りは、28日毎に1回の、皮下への100mg/m²の7日間投与により、提供される。一実施態様において、最大4回、最大5回、最大6回、最大7回、最大8回、最大9回又はそれよりも多い28日サイクルが投与される。有効量のデシタビン又はアザシチジンを提供する他の方法は、例えば、「シチジンアナログ結腸-標的化経口製剤(Colon-Targeted Oral Formulations of Cytidine Analogs)」、米国特許出願第11/849,958号、及び「シチジンアナログ経口製剤及びそれらの使用方法(Oral Formulations of Cytidine Analogs and Methods of Use Ther

eof)」、米国特許出願第12/466,213号に開示されており、これらは両方共それらの全体が引用により本明細書中に組み込まれている。

【0105】

特定の実施態様において、デシタビン又はアザシチジン治療の投与されるサイクルの回数は、例えば、少なくとも4、少なくとも5、少なくとも6、少なくとも7、少なくとも8、少なくとも9、少なくとも10、少なくとも11、少なくとも12、少なくとも13、少なくとも14、少なくとも15、少なくとも16、少なくとも17、少なくとも18、少なくとも19、少なくとも20、少なくとも22、少なくとも24、少なくとも26、少なくとも28、少なくとも30、少なくとも32、少なくとも34、少なくとも36、少なくとも38、少なくとも40、少なくとも42、少なくとも44、少なくとも46、少なくとも48、又は少なくとも50サイクルである。特定の実施態様において、この治療は、28日の期間中、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間投与される。特定の実施態様において、デシタビン又はアザシチジン投与量は、例えば、少なくとも10mg/日、少なくとも20mg/日、少なくとも30mg/日、少なくとも40mg/日、少なくとも50mg/日、少なくとも55mg/日、少なくとも60mg/日、少なくとも65mg/日、少なくとも70mg/日、少なくとも75mg/日、少なくとも80mg/日、少なくとも85mg/日、少なくとも90mg/日、少なくとも95mg/日、又は少なくとも100mg/日である。

【0106】

特定の実施態様において、投薬は、例えば、皮下又は静脈内に行われる。特定の実施態様において、企図された具体的デシタビン又はアザシチジン投与量は、例えば、少なくとも10mg/m²/日、少なくとも15mg/m²/日、少なくとも20mg/m²/日、少なくとも25mg/m²/日、少なくとも50mg/m²/日、少なくとも60mg/m²/日、少なくとも70mg/m²/日、少なくとも75mg/m²/日、少なくとも80mg/m²/日、少なくとも90mg/m²/日、又は少なくとも100mg/m²/日である。本明細書の一つの特定の実施態様は、各28日の期間中3日間治療を投与することを提供する。本明細書の一つの特定の実施態様は、各28日の期間中7日間治療を投与することを提供する。本明細書の一つの特定の実施態様は、73日間にわたり8時間毎に15mg/m²の静脈内への投薬計画を提供する。本明細書の一つの特定の実施態様は、7日間にわたり毎日75mg/m²の、皮下又は静脈内への投薬計画を提供する。本明細書の一つの特定の実施態様は、7日間にわたり毎日100mg/m²の皮下又は静脈内への投薬計画を提供する。

【0107】

一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンは、静脈内投与される。一実施態様において、この組合せは、1～6時間の期間にわたり静脈内投与される。一実施態様において、この組合せは、3～4時間の期間にわたり静脈内投与される。一実施態様において、この組合せは、5～6時間の期間にわたり静脈内投与される。一実施態様において、この組合せは、4時間の期間にわたり静脈内投与される。

【0108】

一実施態様において、ロミデプシンの投与量の増大を伴うこの組合せは、サイクルの過程を通して投与される。一実施態様において、約8mg/m²の投与量、それに続く約10mg/m²の投与量、それに続く約12mg/m²の投与量のロミデプシンが、サイクルを通して投与される。

【0109】

一実施態様において、ロミデプシンは静脈内投与され、且つデシタビン又はアザシチジンは皮下投与される。一実施態様において、ロミデプシンは静脈内投与され、且つデシタビン又はアザシチジンは経口投与される。一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンは経口投与される。

【0110】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1週間又は2週間の休薬期間を伴う、4～40週間の期間において、単回又は分割投与量で、28日サイクル毎に3～14日間の投与を基に毎日投与される。一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約1週間又は2週間の休薬期間を伴う、4～40週間の期間において、単回又は分割投与量で、28

日サイクル毎に7～14日間の投与を基に毎日投与される。

【0111】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、約10～約150mg/m²の投与量で4～40週間毎日連続して投与され、それに1又は2週間の中断が続く。特定の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、4又は6週間のサイクル中、1週間又は2週間の休薬を伴い、約0.1～約4.0mg/日の量で4～40週間投与される。

【0112】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、TNBC又はccRCCの患者へ、約0.1～約4.0mg/日の量で、約3～約14日間静脈内投与され、それに続けて28日サイクルの約14～約25日間は休薬され、これは該28日サイクルの1、8及び15日目に投与される投与量約0.5mg/m²～約28mg/m²で静脈内投与されるロミデプシンと組合せられる。

10

【0113】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、TNBC又はccRCCの患者へ、約0.10～約4.0mg/日の量で、約3～約14日間静脈内投与され、それに続けて28日サイクルの約14～約25日間は休薬され、これは該28日サイクルの1、8及び15日目に投与される投与量約10mg/m²～約300mg/m²で経口投与されるロミデプシンと組合せられる。

【0114】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、TNBC又はccRCCの患者へ、約0.10～約4.0mg/日の量で、約3～約14日間皮下投与され、それに続けて28日サイクルの約14～約25日間は休薬され、これは該28日サイクルの1、8及び15日目に投与される投与量約10mg/m²～約300mg/m²で静脈内投与されるロミデプシンと組合せられる。

20

【0115】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、TNBC又はccRCCの患者へ、約0.10～約4.0mg/日の量で、約3～約14日間皮下投与され、それに続けて28日サイクルの約14～約25日間は休薬され、これは該28日サイクルの1、8及び15日目に投与される投与量約10mg/m²～約300mg/m²で経口投与されるロミデプシンと組合せられる。

【0116】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、TNBC又はccRCCの患者へ、約0.10～約4.0mg/日の量で、約3～約14日間経口投与され、それに続けて28日サイクルの約14～約25日間は休薬され、これは該28日サイクルの1、8及び15日目に投与される投与量約10mg/m²～約300mg/m²で経口投与されるロミデプシンと組合せられる。

30

【0117】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、静脈内投与され、ロミデプシン投与は、4～40週間のサイクル期間中、デシタビン又はアザシチジンの30～60分前に行われる。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、静脈内点滴により投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、経口投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、経口投与される。

【0118】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、静脈内投与され、デシタビン又はアザシチジンの投与は、4～40週間のサイクル期間中、ロミデプシンの30～60分前に行われる。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、静脈内点滴により投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、経口投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、経口投与される。

40

【0119】

一実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、4～40週間のサイクル期間中、同時に、静脈内投与される。別の実施態様において、デシタビン又はア

50

ザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、静脈内点滴により投与される。別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジンは、皮下投与され、且つロミデプシンは、経口投与される。更に別の実施態様において、デシタビン又はアザシチジン及びロミデプシンは、経口投与される。

【0120】

一実施態様において、1サイクルは、3～4週間の、デシタビン又はアザシチジンの約0.1～約4.0mg/日、及びロミデプシンの約25～約150mg/m²の毎日の投与、並びにその後の1又は2週間の休薬を含む。一実施態様において、その間にこの組合せ治療が患者へ投与されるサイクルの回数は、約1～約40サイクル、又は約1～約24サイクル、又は約2～約16サイクル、又は約4～約3サイクルである。

10

【0121】

一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンによる最大の臨床的有益性を予測するバイオマーカーの開発は、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法に特に適したそれらの患者の同定を可能にするであろう。従って一実施態様において、例えばTNBC又はccRCCの患者のための治療選択の管理において使用することができるバイオマーカーが、本明細書において提供される。他の実施態様において、その療法から最大の臨床的有益性を引き出すために、特定の癌に関する、特定の療法、例えばロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法のための癌患者の選択において、本明細書に提供されるバイオマーカーを使用する方法が、本明細書において提供される。

【0122】

一実施態様において、癌療法の可能性のある臨床的有益性を評価するための予測的バイオマーカーが、本明細書において提供される。一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法の可能性のある臨床的有益性を評価するための予測的バイオマーカーが、本明細書において提供される。一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法の有効性を評価するために、本明細書に提供される予測的バイオマーカー(例えば、クロマチンバイオマーカーの発現のレベル)を使用する方法が、本明細書において提供される。一実施態様において、本明細書に提供されるクロマチンバイオマーカーは、RhoB、p21、p15、p16、TβRIII、GATA3、sFRP1、sFRP2、sFRP4、sFRP5、DKK1及びDKK3を含むが、これらに限定されるものではない。特定の実施態様において、クロマチンバイオマーカーは、sFRP1である。一実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカーは、反応速度、全般的生存、又は他の臨床的有益性を評価又は予測するために使用することができる。一実施態様において、臨床的有益性は、生存の延長、転移進行までの遅延、及び/又は他の有益な臨床反応を含むが、これらに限定されるものではない。

20

30

【0123】

一実施態様において、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法の開始後に、臨床的有益性を評価するか或いは長期の臨床反応を予測する(例えば、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法による治療後又は治療中の患者における臨床的有益性又は可能性のある長期臨床反応を評価する)ためのバイオマーカーが、本明細書に提供される。一実施態様において、クロマチンバイオマーカーの発現レベルを測定することにより、本明細書に提供されるバイオマーカーを使用する方法が、本明細書において提供される。例えば、治療後の試料中のクロマチンマーカーの発現レベルは、ベースライン試料と比較することができる(例えば、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約11、約12ヶ月、又は約12ヶ月よりも長い治療サイクル後；或いは、約1、約2、約3、約4、約5、約6、約7、約8、約9、約10、約12、約14、約16、約18、約20、約22、約24、約26、約28、約30、約32、約34、約36、約38、約40、約42、約44、約46、約48、約50、約52、約54、約56週間、又は約56週間よりも長い治療サイクル後)。一実施態様において、特定のクロマチンマーカーの発現レベルは、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法の開始後、定期的にモニタリングされる。一実施態様において、臨床的有益性は、生存の延長、転移進行までの遅延、及び/又は他の有益な臨床反応を含むが、これ

40

50

らに限定されるものではない。

【0124】

一実施態様において、癌患者が、特定の癌療法から最大又は最小の臨床的有益性を有するであろうことを予測するために使用することができるバイオマーカーが、本明細書において提供される。一実施態様において、本明細書に提供される方法又はバイオマーカーは、固形癌などの癌、又は本明細書の別所記載の癌型に適用されてよい。例えば、その全体が引用により本明細書中に組み込まれている、2010年2月9日に出願され、W02010/093435として公開された、国際特許出願番号PCT/US2010/000361を参照されたい。一実施態様において、本明細書に提供される方法又はバイオマーカーは、TNBC又はccRCCに適用されてよい。一実施態様において、本明細書に提供されるバイオマーカーは、RhoB、p21、p15、p16、T β RIII、GATA3、sFRP1、sFRP2、sFRP4、sFRP5、DKK1及びDKK3からなる群から選択されるクロマチンバイオマーカーである。特定の実施態様において、クロマチンバイオマーカーは、sFRP1である。他の実施態様において、クロマチンバイオマーカーの発現レベルは、本明細書に記載の方法においてバイオマーカーとして使用されてよい。

10

【0125】

例えば生体試料は、ある種の癌を有する患者から入手することができる(例えば、血液試料又は組織試料が、本明細書に提供される方法において使用されてよい)。一実施態様において、1種以上のクロマチンマーカーの発現レベルが、特定の患者に関して測定され、且つ参照値と比較される。一実施態様において、患者は、1種以上のクロマチンマーカーの発現レベルを基に、群別され且つ選択される。一実施態様において、選択された患者は更に、最大の反応又は臨床的有益性を引き出すために、特定の療法により治療される。一実施態様において、特定の療法は、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法である。一実施態様において、患者は、TNBC又はccRCCを有する。

20

【0126】

一実施態様において、生体試料(例えば、血液試料又は組織試料)は、予備治療した患者(例えば、先にある種の治療を受けているTNBC又はccRCC患者)から入手される。一実施態様において、本明細書に提供される1種以上のクロマチンマーカーの発現レベルが測定される。一実施態様において、患者の1種以上のクロマチンマーカーの発現レベルは、参照値と比較される。一実施態様において、1種以上のクロマチンマーカーの特定の発現レベルを使用し、特定の療法(例えば、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法)に対しより大きい又はより小さい反応の可能性のある患者、又は特定の療法から全般的生存の恩恵を有する患者を識別する。一実施態様において、本明細書に提供される方法を基に選択されるTNBC又はccRCC患者の特定の群は、ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジン併用療法により治療される。

30

【0127】

(組成物)

ロミデプシン及びデシタビン又はアザシチジンは、許容し得る担体又は賦形剤と組合せた場合に、組成物として使用することができる。そのような組成物は、本明細書に提供される方法において有用である。

【0128】

活性成分として、ロミデプシンのエナンチオマー、エナンチオマーの混合物、2種以上のジアステレオマーの混合物、互変異性体、2種以上の互変異性体の混合物、又は同位体変種を含む、ロミデプシン；又は、医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、医薬として許容し得る媒体、担体、希釈剤、もしくは賦形剤、又はそれらの混合物と組合せて含有する医薬組成物が、本明細書において提供される。

40

【0129】

活性成分として、デシタビン又はアザシチジン、又は医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグを、医薬として許容し得る媒体、担体、希釈剤、もしくは賦形剤、又はそれらの混合物と組合せて含有する医薬組成物が、本明細書において提供される。

50

【0130】

好適な賦形剤は、当業者には周知であり、且つ好適な賦形剤の非限定的例が、本明細書に提供される。特定の賦形剤が、医薬組成物又は剤形への組込みに適しているかどうかは、投与方法を含むが、これに限定されるものではない当該技術分野において周知の様々な要因によって決まる。例えば錠剤などの経口剤形は、非経口剤形における使用に適していない賦形剤を含有してよい。特定の賦形剤の好適性はまた、剤形中の具体的な活性成分によっても決まり得る。例えば一部の活性成分の分解は、乳糖などのいくつかの賦形剤によるか、又は水への曝露により、加速されてよい。第一級アミン又は第二級アミンを含有する活性成分は、そのような加速された分解を特に受けやすい。結果的に、もしあったとしても、乳糖、他の単糖又は二糖をほとんど含まない医薬組成物及び剤形が、本明細書において提供される。本明細書において使用される用語「乳糖フリー」とは、もしあったとしても、存在する乳糖量が、活性成分の崩壊速度を実質的に増大するには不十分であることを意味する。一実施態様において、乳糖フリー組成物は、本明細書に提供された活性成分、結合剤／充填剤、及び滑沢剤を含有する。別の実施態様において、乳糖フリー剤形は、活性成分、微晶質セルロース、 α 化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含有する。

10

【0131】

剤形中の賦形剤の量及び型のように、活性成分の量及び具体的型は、非限定的に、それにより患者へ投与される経路などの要因に応じて異なってよい。一実施態様において、本明細書に提供される剤形は、ロミデプシン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを、約 $0.5\text{mg}/\text{m}^2 \sim 28\text{mg}/\text{m}^2$ の量で含有する。別の実施態様において、本明細書に提供される剤形は、ロミデプシン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを、約 $8\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ 、 $12\text{mg}/\text{m}^2$ 、又は $14\text{mg}/\text{m}^2$ の量で含有する。

20

【0132】

一実施態様において、本明細書に提供される剤形は、デシタビン又はアザシチジン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを、約 $10 \sim 150\text{mg}/\text{m}^2$ の量で含有する。別の実施態様において、本明細書に提供される剤形は、デシタビン又はアザシチジン、又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、包接化合物、もしくはプロドラッグを、約10、15、25、50、75、100、125、又は $150\text{mg}/\text{m}^2$ の量で含有する。具体的実施態様において、剤形は、デシタビン又はアザシチジンを約15、25、50、75又は $100\text{mg}/\text{m}^2$ の量で含有する。

30

【0133】

本明細書に提供される医薬組成物は、個別の、単独の単位剤形の調製に使用することができる。単独の単位剤形は、患者への経口、経粘膜(例えば、鼻、舌下、膺、口腔内、又は直腸)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注射、筋肉内、又は動脈内)、局所用(例えば、点眼薬又は他の眼用調製品)、経真皮又は経皮投与に適している。剤形の例は、錠剤；カプレット；軟弾性ゼラチンカプセルなどの、カプセル剤；カシェ剤；トローチ剤；舐剤；分散剤；坐剤；散剤；エアロゾル(例えば、鼻腔内噴霧器又は吸入器)；ゲル剤；懸濁剤(例えば、水性又は非水性液体懸濁剤、水中油型乳剤、又は油中水型液体乳剤)、液剤、及びエリキシル剤を含む、患者への経口又は経粘膜投与に適した液体剤形；患者への非経口投与に適した液体剤形；局所投与に適した点眼薬又は他の眼用調製品；並びに、患者への非経口投与に適した液体剤形を提供するために再構成することができる滅菌固形物(例えば、結晶性又は非晶質固形物)を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0134】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための様々な剤形で製剤される。

【0135】

一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、非経口投与のための様々な剤形で製剤される。具体的実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、静脈

50

内投与のための様々な剤形で製剤される。具体的実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、皮下投与のための様々な剤形で製剤される。

【0136】

一実施態様において、医薬組成物は、ロミデプシン又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグ；並びに、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含有する、経口投与のための剤形で提供される。一実施態様において、剤形は、ロミデプシンを約10mg/m²、25mg/m²、50mg/m²、100mg/m²、200mg/m²、又は300mg/m²の量で含有する、カプセル剤又は錠剤である。別の実施態様において、カプセル剤又は錠剤の剤形は、ロミデプシンを約50mg/m²又は75mg/m²の量で含有する。

【0137】

10

一実施態様において、医薬組成物は、ロミデプシン又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグ；並びに、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含有する、非経口投与のための剤形で提供される。一実施態様において、剤形は、ロミデプシンを約0.5mg/m²、2.5mg/m²、7.5mg/m²、15mg/m²、20mg/m²、又は28mg/m²の量で含有する、注射器又はバイアルである。別の実施態様において、注射器又はバイアルの剤形は、ロミデプシンを約8mg/m²、10mg/m²、12mg/m²、又は14mg/m²の量で含有する。

【0138】

一実施態様において、医薬組成物は、デシタビン又はアザシチジン又はそれらの医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、もしくはプロドラッグ；並びに、1種以上の医薬として許容し得る賦形剤又は担体を含有する、非経口投与のための剤形で提供される。一実施態様において、剤形は、デシタビン又はアザシチジンを10、15、25、50、75、100、125、又は150mg/m²の量で含有する、注射器又はバイアルである。別の実施態様において、注射器又はバイアルの剤形は、デシタビン又はアザシチジンを約10、15、25、50、75、又は100mg/m²の量で含有する。

20

【0139】

本明細書に提供される医薬組成物は、単位剤形又は反復剤形において提供することができる。単位剤形の例は、アンプル、注射器、並びに個別包装された錠剤及びカプセル剤を含む。例えば、100mgの単位投与量は、包装された錠剤又はカプセル剤中に活性成分約100mgを含む。単位剤形は、それらの画分又は複数で投与されてよい。反復剤形は、分離された単位剤形中で投与されるべき、単独の容器内に包装された多数の同一の単位剤形である。反復剤形の例は、バイアル、錠剤もしくはカプセル剤の瓶、又はポイント瓶もしくはガロン瓶を含む。

30

【0140】

本明細書に提供される医薬組成物は、単回、又は間隔をあけて複数回投与することができる。正確な用量及び治療期間は、治療される患者の年齢、体重及び状態により変動することができ、且つ公知の試験プロトコルを使用するか、又はインビボもしくはインビトロでの試験もしくは診断データからの外挿により、経験的に決定することができることが理解される。任意の特定の個人に関して、具体的投薬計画は、故人の必要性、及び製剤を投与するか又は投与を監督する専門家の判断に従い、経時的に調節されなければならないことが更に理解される。

40

【0141】

(A. 経口投与)

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、経口投与のための固形、半固形、又は液体の剤形で提供することができる。本明細書において使用されるように、経口投与はまた、口腔内、舌側、及び舌下投与も含む。好適な経口剤形は、錠剤、急速溶解剤(fastmelt)、咀嚼錠剤、カプセル剤、丸剤、ストリップ剤、トローチ剤、舐剤、香錠、カシエ剤、ペレット剤、薬用チューインガム、バルク散剤、発泡性又は非発泡性散剤又は顆粒剤、経口噴霧剤、液剤、乳剤、懸濁剤、ウェファー、スプリンクル、エリキシル剤、及びシロップ剤を含むが、これらに限定されるものではない。医薬組成物は、活性成分に加え

50

、非限定的に、結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、流動促進剤、着色剤、色素移動阻害剤、甘味剤、香味剤、乳化剤、懸濁化剤及び分散剤、保存剤、溶媒、非水性液体、有機酸、及び二酸化炭素給源を含む1種以上の医薬として許容し得る担体又は賦形剤を、含有することができる。

【0142】

結合剤又は造粒剤は、圧縮後錠剤が無傷であり続けることを確実にするために、錠剤に凝集性を付与する。好適な結合剤又は造粒剤は、トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、及び α 化デンプン(例えば、STARCH 1500)などのデンプン；ゼラチン；ショ糖、グルコース、デキストロース、糖蜜、及び乳糖などの糖類；アカシアガム、アルギン酸、アルギネート、トチャカ抽出物、パンワールガム、ガッティガム、イサゴール殻皮の粘液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ポリビニルピロリドン(PVP)、ビーガム、カラマツアラボガラクトタン(larch arabogalactan)、トラガカント末、及びグアーガムなどの天然及び合成ゴム；エチルセルロース、酢酸セルロース、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、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース(HEC)、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)などのセルロース；AVICEL-PH-101、AVICEL-PH-103、AVICEL RC-581、AVICEL-PH-105(FMC社、マークスフック、PA)などの微晶質セルロース；並びに、それらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。好適な充填剤は、タルク、炭酸カルシウム、微晶質セルロース、粉末セルロース、デキストレート、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、 α 化デンプン、及びそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。本明細書に提供される医薬組成物中の結合剤又は充填剤の量は、製剤の型により変動し、且つ当業者には容易に識別可能である。結合剤又は充填剤は、本明細書に提供される医薬組成物中約50～約99重量%で存在してよい。

【0143】

好適な希釈剤は、リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウム、乳糖、ソルビトール、ショ糖、イノシトール、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、及び粉糖を含むが、これらに限定されるものではない。マンニトール、乳糖、ソルビトール、ショ糖、及びイノシトールなどのいくつかの希釈剤が、十分量で存在する場合、咀嚼により口中で崩壊することができる特性を一部の圧縮錠剤へ付与することができる。そのような圧縮錠剤は、咀嚼錠剤として使用することができる。本明細書に提供される医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の型により変動し、且つ当業者には容易に識別可能である。

【0144】

好適な崩壊剤は、寒天；ベントナイト；メチルセルロース及びカルボキシメチルセルロースなどのセルロース；木製品；天然の海綿；カチオン交換樹脂；アルギン酸；グアーガム及びビーガムHVなどのガム；シトラスパルプ；クロスカルメロースなどの架橋されたセルロース；クロスポビドンなどの架橋されたポリマー；架橋されたデンプン；炭酸カルシウム；デンプングリコール酸ナトリウムなどの微晶質セルロース；ボラクリリンカリウム；トウモロコシデンプン、ジャガイモデンプン、タピオカデンプン、及び α 化デンプンなどのデンプン；クレ－；アルギン(algins)；並びに、それらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の型により変動し、且つ当業者には容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の型により変動し、且つ当業者には容易に識別可能である。本明細書に提供される医薬組成物は、崩壊剤を約0.5～約15%又は約1～約5重量%含有してよい。

【0145】

好適な滑沢剤は、ステアリン酸カルシウム；ステアリン酸マグネシウム；鉱油；軽質鉱油；グリセリン；ソルビトール；マンニトール；ベヘン酸グリセリル(glycerol behenate)及びポリエチレングリコール(PEG)などのグリコール；ステアリン酸；ラウリル硫酸ナトリウム；タルク；ピーナッツ油、綿実油、ひまわり油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコ

シ油、及びダイズ油を含む硬化植物油；ステアリン酸亜鉛；オレイン酸エチル；ラウリン酸エチル；寒天；デンプン；リコポジウム；AEROSIL(登録商標)200(W.R. Grace社、ボルチモア、MD)及びCAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社、ボストン、MA)などのシリカ又はシリカゲル；並びに、それらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。本明細書に提供される医薬組成物は、滑沢剤を約0.1～約5重量%含有してよい。

【0146】

好適な流動促進剤は、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社、ボストン、MA)、及びアスベスト非含有タルクを含むが、これらに限定されるものではない。好適な着色剤は、任意の承認され認証されたアルミナ水和物上に懸架された水溶性FD&C色素、及び水不溶性FD&C色素、並びにカラーレーキ、並びにそれらの混合物を含むが、これらに限定されるものではない。カラーレーキは、水溶性色素の重金属の水酸化物への吸着による組合せであり、結果的に該色素の不溶性型を生じる。好適な香味剤は、果実などの植物から抽出された天然香料、並びにペパーミント及びサリチル酸メチルなどの、心地よい味覚を生じる化合物の合成配合物を含むが、これらに限定されるものではない。好適な甘味剤は、ショ糖、乳糖、マンニトール、シロップ、グリセリン、並びにサッカリン及びアスパルタムなどの人工甘味料を含むが、これらに限定されるものではない。好適な乳化剤は、ゼラチン、アカシアガム、トラガカント、ベントナイト、並びにポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート(TWEEN(登録商標)20)、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80(TWEEN(登録商標)80)、及びオレイン酸トリエタノールアミンなどの界面活性剤を含むが、これらに限定されるものではない。好適な懸濁化剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ペクチン、トラガカント、ビーガム、アカシアガム、カルボメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含むが、これらに限定されるものではない。

【0147】

好適な保存剤は、グリセリン、メチルパラベン及びプロピルパラベン、安息香酸(add)、安息香酸ナトリウム及びアルコールを含むが、これらに限定されるものではない。好適な湿潤剤は、プロピレングリコールモノステアレート、ソルビタンモノオレエート、ジエチレングリコールモノラウレート、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルを含むが、これらに限定されるものではない。好適な溶媒は、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップを含むが、これらに限定されるものではない。好適な乳剤中に利用される非水性液体は、鉱油及び綿実油を含むが、これらに限定されるものではない。好適な有機酸は、クエン酸及び酒石酸を含むが、これらに限定されるものではない。好適な二酸化炭素給源は、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムを含むが、これらに限定されるものではない。

【0148】

多くの担体及び賦形剤は、同じ製剤内であっても、複数の機能を果たすことができることは理解されなければならない。

【0149】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、圧縮錠剤、粉薬錠剤、咀嚼舐剤、急速溶解錠、多重圧縮錠剤、又は腸溶性-コーティング錠、糖衣錠、又はフィルム-コーティング錠として提供され得る。腸溶性-コーティング錠は、胃酸の作用には抵抗するが、小腸内で溶解もしくは崩壊する物質によりコートされ、従って活性成分を胃の酸性環境から保護する圧縮錠剤である。腸溶性-コーティングは、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、ワックス、シェラック、アンモニア処理されたシェラック、及び酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されるものではない。糖衣錠は、糖コーティングにより取り囲まれた圧縮錠剤であり、これは不愉快な味又は臭気を被覆する点、及び錠剤を酸化から保護する点において恩恵がある。フィルム-コーティング錠は、水に不溶性の物質の薄層又はフィルムにより被覆された圧縮錠剤である。フィルムコーティングは、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリエチレングリコール4000、及び酢酸フタル酸セルロースを含むが、これらに限定されるものではない。フィルム

コーティングは、糖衣と同じ全般的特徴を付与する。多重圧縮錠剤は、2回以上の圧縮サイクルにより作製された圧縮錠剤であり、多層錠剤、及び有核錠(press-coated)又は乾式コーティング錠を含む。

【0150】

錠剤剤形は、粉末形、結晶形、又は顆粒形の活性成分から、単独で、又は結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び／又は着色剤を含む、1種以上の本明細書記載の担体もしくは賦形剤と組合せて調製することができる。香味剤及び甘味剤は、咀嚼錠剤及び舐剤の形成において特に有用である。

【0151】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、ゼラチン、メチルセルロース、デンプン、又はアルギン酸カルシウムから製造することができる、軟又は硬カプセル剤として提供されることができる。硬ゼラチンカプセル剤は、乾式充填カプセル剤(DFC)としても公知であり、これは一方が他方の上にはめ込まれている2つの部分からなり、結果的に活性成分を完全に被包している。軟弾性カプセル剤(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、又は類似のポリオールの添加により可塑化されている、ゼラチンシェルなどの、軟性で球形のシェルである。軟ゼラチンシェルは、微生物の増殖を防止するために、保存剤を含有してよい。好適な保存剤は、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸を含む、本明細書に記載されたものである。本明細書に提供される液体、半固形、及び固形の剤形は、カプセル中に被包することができる。好適な液体及び半固形の剤形は、炭酸プロピレン、植物油、又はトリグリセリド中の液体及び懸濁液を含む。そのような液体を含有するカプセル剤は、米国特許第4,328,245号；第4,409,239号；及び、第4,410,545号に開示されたように調製することができる。これらのカプセル剤はまた、活性成分の溶解を修飾又は持続するために、当業者に公知のようにコーティングされてよい。

【0152】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、及びシロップ剤を含む、液体及び半固形の剤形で提供されることができる。乳剤は、一つの液体が別の液体全体に小さい球状の形で分散され、水中油型又は油中水型であることができる、二相システムである。乳剤は、医薬として許容し得る非水性液体又は溶媒、乳化剤、及び保存剤を含有してよい。懸濁剤は、医薬として許容し得る懸濁化剤及び保存剤を含有してよい。水性アルコール液剤は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタール、例えばアセトアルデヒドジエチルアセタールなどの医薬として許容し得るアセタール；並びに、プロピレングリコール及びエタノールなどの、1個以上のヒドロキシル基を有する水混和性溶媒を含有してよい。エリキシル剤は、透明で、甘味のある水性アルコール溶液である。シロップ剤は、糖、例えばショ糖の濃縮された水溶液であり、且つ保存剤も含有してよい。液体剤形に関して、例えば、ポリエチレングリコール中の液剤は、投与に都合良く測定されるように十分量の医薬として許容し得る液体担体、例えば水により希釈されてよい。

【0153】

他の有用な液体及び半固形の剤形は、本明細書に提供される活性成分、並びに1,2-ジメトキシメタン、ジグリム、トリグリム、テトラグリム、ポリエチレングリコール-350-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-550-ジメチルエーテル、ポリエチレングリコール-750-ジメチルエーテル（ここで350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおおよその平均分子量をいう）を含む、ジアルキル化されたモノ-又はポリ-アルキレングリコールを含有するものを含むが、これらに限定されるものではない。これらの製剤は更に、ブチル化ヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル化ヒドロキシアニソール(BHA)、没食子酸プロピル、ビタミンE、ヒドロキノン、ヒドロキシクマリン、エタノールアミン、レシチン、セファリン、アスコルビン酸、リンゴ酸、ソルビトール、リン酸、亜硫酸水素塩、メタ重亜硫酸ナトリウム、チオジプロピオン酸及びそのエステル、並びにジチオカルバメートなどの1種以上の抗酸化剤を含有することができる。

【0154】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物はまた、リボソーム、ミセル、ミクロスフェア、又はナノシステムの形状で提供することができる。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に開示されたように調製することができる。

【0155】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、液体剤形に再構成される、非発泡性又は発泡性の、顆粒剤及び散剤として提供することができる。非発泡性顆粒剤又は散剤中で使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤を含んでよい。発泡性顆粒剤又は散剤中で使用される医薬として許容し得る担体及び賦形剤は、有機酸及び二酸化炭素給源を含んでよい。

【0156】

着色剤及び香味剤は、前述の剤形全てにおいて使用することができる。

【0157】

経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、即時放出型剤形、又は遅延-、持続、パルス-、制御、標的化-、及びプログラム-放出型を含む放出調節型剤形で製剤されることができる。

【0158】

(B. 非経口投与)

本明細書に提供される医薬組成物は、局部又は全身投与のために、注射、点滴、又は埋植により、非経口投与することができる。本明細書において使用される非経口投与は、静脈内、動脈内、腹腔内、髄腔内、脳室内、尿管内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液嚢内、膀胱内、及び皮下投与を含む。

【0159】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル、リボソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、及び注射前に液体中の液剤又は懸濁剤に適した固体形を含む、非経口投与に適した任意の剤形に製剤することができる。そのような剤形は、薬科学分野の業者に公知の通常の方法に従い調製することができる(「レミントン：薬学の科学と実践(Remington: The Science and Practice of Pharmacy)、前掲を参照されたい)。

【0160】

非経口投与が意図される医薬組成物は、非限定的に、水性媒体、水混和性媒体、非水性媒体、微生物の増殖に対する抗微生物剤又は保存剤、安定化剤、溶解増強剤、等張化剤、緩衝剤、抗酸化剤、局所麻酔薬、懸濁化剤及び分散剤、湿潤剤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖剤又はキレート剤、凍結保護剤、リオプロテクタント(lyoprotectant)、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含む、1種以上の医薬として許容し得る担体及び賦形剤を含有することができる。

【0161】

好適な水性媒体は、水、食塩水、生理食塩水又はリン酸緩衝食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射液、リンゲル注射液、等張デキストロース注射液、滅菌注射液、デキストロース及び乳酸加リンゲル注射液を含むが、これらに限定されるものではない。好適な非水性媒体は、野菜起源の不揮発性油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ピーナッツ油、ペパーミント油、ベニバナ油、ゴマ油、ダイズ油、硬化植物油、硬化ダイズ油、及びココナツ油の中鎖トリグリセリド、ヤシの実油を含むが、これらに限定されるものではない。好適な水混和性媒体は、エタノール、1,3-ブタンジオール、液体ポリエチレングリコール(例えば、ポリエチレングリコール300及びポリエチレングリコール400)、プロピレングリコール、グリセリン、N-メチル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアセトアミド、及びジメチルスルホキシドを含むが、これらに限定されるものではない。

【0162】

好適な抗微生物剤又は保存剤は、フェノール、クレゾール、水銀剤、ベンジルアルコール、クロロブタノール、p-ヒドロキシ安息香酸メチル及びプロピル、チメロサル、塩化ベンザルコニウム(例えば塩化ベンゼトニウム)、メチル-及びプロピル-パラベン、並びに

10

20

30

40

50

ソルビン酸を含むが、これらに限定されるものではない。好適な等張化剤は、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースを含むが、これらに限定されるものではない。好適な緩衝剤は、リン酸塩及びクエン酸塩を含むが、これらに限定されるものではない。好適な抗酸化剤は、亜硫酸水素塩及びメタ亜硫酸ナトリウムを含む、本明細書に記載されたものである。好適な局所麻酔薬は、塩酸プロカインを含むが、これらに限定されるものではない。好適な懸濁化剤及び分散剤は、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンを含む、本明細書に記載されたものである。好適な乳化剤は、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート80、及びトリエタノールアミンオレエートを含む、本明細書に記載されたものである。好適な金属イオン封鎖剤又はキレート剤は、EDTAを含むが、これらに限定されるものではない。好適なpH調整剤は、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸を含むが、これらに限定されるものではない。好適な錯化剤は、 α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリン、スルホブチルエーテル- β -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル7- β -シクロデキストリン(CAPTISOL(登録商標)、CyDex社、レネキサ、KS)を含むシクロデキストリンを含むが、これらに限定されるものではない。

【0163】

本明細書に提供される医薬組成物が反復用量の投与のために製剤される場合、反復用量非経口製剤は、静菌又は静真菌濃度の抗微生物剤を含有しなければならない。全ての非経口製剤は、当該技術分野において公知且つ実践されるように、無菌でなければならない。

【0164】

一実施態様において、非経口投与のための医薬組成物は、そのまま使用する無菌液剤として提供される。別の実施態様において、本医薬組成物は、使用前に媒体により再構成される、凍結乾燥された散剤及び皮下用錠剤を含む、無菌の乾燥可溶性製品として提供される。更に別の実施態様において、本医薬組成物は、そのまま使用する滅菌懸濁剤として提供される。更に別の実施態様において、本医薬組成物は、使用前に媒体により再構成される無菌乾燥不溶性製品として提供される。また別の実施態様において、本医薬組成物は、そのまま使用する無菌乳剤として提供される。

【0165】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、即時放出型剤形、又は遅延-、持続、パルス-、制御、標的化-、及びプログラム-放出型を含む放出調節型剤形で製剤されることができる。

【0166】

非経口投与のための本明細書に提供される医薬組成物は、移植されるデポ剤として投与するための、懸濁液、固形物、半固形物、又はチキソトロピー液体として製剤することができる。一実施態様において、本明細書に提供される医薬組成物は、体液中で不溶性であるが、医薬組成物中の活性成分が体全体に拡散することは可能である、外側の高分子膜により取り囲まれた、固形の内側マトリックス中に分散される。

【0167】

好適な内側マトリックスは、ポリメチルメタクリレート、ポリブチル-メタクリレート、可塑化又は非可塑化ポリ塩化ビニル、可塑化ナイロン、可塑化ポリエチレンテレフタレート、天然ゴム、ポリイソブレン、ポリイソブチレン、ポリブタジエン、ポリエチレン、エチレン-酢酸ビニルコポリマー、シリコーンゴム、ポリジメチルシロキサン、シリコーンカーボネート(silicone carbonate)コポリマー、アクリル酸及びメタクリル酸エステルなどの親水性ポリマー、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋され部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルを含むが、これらに限定されるものではない。

【0168】

好適な外側高分子膜は、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン/プロピレンコポリマー、エチレン/アクリル酸エチルコポリマー、エチレン/酢酸ビニルコポリマー、シリ

コーンゴム、ポリジメチルシロキサン、ネオプレンゴム、塩素化ポリエチレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニルとの塩化ビニルコポリマー、塩化ビニリデン、エチレン及びプロピレン、イオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴムエピクロロヒドリンゴム、エチレン／ビニルアルコールコポリマー、エチレン／酢酸ビニル／ビニルアルコールターポリマー、及びエチレン／ビニルオキシエタノールコポリマーを含むが、これらに限定されるものではない。

【0169】

(C. 遅延放出剤形)

ロミデプシン及び3-(4-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル)-ピペリジン-2,6-ジオンを含む医薬組成物は、当業者に周知である放出制御手段によるか又は送達装置により投与することができる。例は、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；及び、第4,008,719号、第5,674,533号、第5,059,595号、第5,591,767号、第5,120,548号、第5,073,543号、第5,639,476号、第5,354,556号、及び第5,733,566号に説明されたものを含むが、これらに限定されるものではなく、これらの各々は引用により本明細書中に組み込まれている。そのような剤形は、比率が変動する所望の放出プロファイルを提供するために、例えばヒドロプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過膜、浸透圧システム、多層コーティング、微粒子、リポソーム、ミクロスフェア、又はそれらの組合せを使用し、1種以上の活性成分の緩徐放出又は放出制御を提供するために使用することができる。本明細書に記載されたものを含む、当業者に公知の好適な放出制御製剤は、本発明の活性成分と共に使用するために、容易に選択することができる。従って本発明は、非限定的に放出制御に適合されている錠剤、カプセル剤、ゲルキャップ剤、及びカプレットなどの、経口投与に適した単独の単位剤形を包含している。

【0170】

全ての放出制御された医薬品は、それらの非制御型の対応物により達成されるものに優る、薬物療法の改善という共通の目標を有する。理想的には、医学的治療において最適にデザインされた制御された放出の調製品の使用は、最短の時間で状態を治癒又は管理するために利用される薬物物質の量が最小であることを特徴としている。制御された放出製剤の利点は、該薬物の延長された活性、減少された用量頻度、及び増大された患者の服薬遵守を含む。加えて制御された放出の製剤は、作用の開始時間、又は薬物の血液レベルなどの他の特徴に影響を及ぼすように使用することができ、且つ結果的に副(例えば有害)作用の発生に影響を及ぼすことができる。

【0171】

ほとんどの放出制御製剤は、所望の治療作用を即座に生じる量の薬物(活性成分)を最初に放出し、且つ長期間にわたりこの治療的又は予防的作用のレベルを維持する別の量の薬物を徐々に及び連続して放出するようにデザインされる。体内でこの薬物の一定レベルを維持するために、薬物は、代謝され且つ体から排泄される薬物の量と置き換わる速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の放出制御は、非限定的に、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件もしくは化合物を含む、様々な条件により刺激を受け得る。

【0172】

(ロミデプシン製剤)

一実施態様において、ロミデプシンは、無菌の凍結乾燥された白色散剤として注射用に製剤され、且つロミデプシン10mg及びボビドン(米局方(USP))20mgを含む、使い捨てバイアル中で供給される。その希釈剤は、無菌の透明な溶液であり、且つ送達可能容積2mlを含む使い捨てバイアル中で供給される。ロミデプシン用の希釈剤は、80%(v/v)プロピレングリコール(USP)及び20%(v/v)脱水アルコール(USP)を含む。ロミデプシンは、2つのバイアルを含むキットとして供給される。

【0173】

注射用ロミデプシンは、供給された希釈剤による再構成後及び0.9%塩化ナトリウム(USP)による更なる希釈後の静脈内点滴が意図されている。

10

20

30

40

50

【0174】

(アザシチジン製剤)

一実施態様において、アザシチジンは、無菌の凍結乾燥された散剤として注射用に製剤され、且つアザシチジン100mg及びマンニトール100mgを含む使い捨てバイアル中で供給される。

【0175】

注射用アザシチジンは、更なる希釈により溶液として再構成された後、静脈内注射が意図される。注射用アザシチジンは、懸濁液として再構成後、皮下注射が意図されている。

【0176】

(デシタピン製剤)

一実施態様において、デシタピンは、無色透明のガラスバイアル中に供給される、白色からほぼ白色の無菌の凍結乾燥された散剤として注射用に製剤される。各バイアル(単回投与量20mL)は、デシタピン50mg、リン酸一カリウム(リン酸二水素カリウム)68mg、及び水酸化ナトリウム11.6mgを含有する。

【0177】

(キット)

一実施態様において、ロミデプシン又はそれらの医薬組成物が充填された1個以上の容器、及びアザシチジン又はデシタピン又はそれらの医薬組成物が充填された1個以上の容器を備えるキットが、本明細書において提供される。

【実施例】

【0178】

(実施例)

下記実施例は、例証として提供されるが、限定するものではない。

【0179】

(実施例1. 細胞株検証)

STR分析は、KIJ265T試料について、メイヨークリニック、ロチェスターコア施設により行った。一次組織及びマッチする細胞株由来のゲノムDNAを、Purelink(商標)ゲノムDNAミニキット(Invitrogen社)を用いて単離した。12種の腎特異性STRマーカーを、ABI(Applied Biosystems社)の蛍光標識したプライマーを用い、PCR反応において増幅した。結果は、ABI 3130(Applied Biosystems社)を用いて分析した。マーカーは、以下を含む：D7S484、D13S158、D10S197、D14S70、mycL、D21S1252、D8S262、D17S250、D15S1002、D16S520、D2S2368、及びD6S441。ピークサイズは、Gene Marker(Soft Genetics社、ステートカレッジ、PA)を用い、同時注射したサイズの標準に対して計算した。免疫組織化学を使用し、KIJ265T細胞が腎起源であることをバリデートした(図6A及び6B)。細胞をスライド上に播種し、2%パラホルムアルデヒド(Sigma社)を用いて固定し、1%Triton X-100(Sigma社)を用いて透過性とし、その後バックグラウンド低下成分(Dakocytomation社、デンマーク)を含有する希釈剤によりブロックし、その後一次抗体で染色した。対照スライドは、染色時に一次抗体を除いて調製した。一次抗体は、RCC-Ma(Cell Marque社、ロックリン、CA)、ポドシン(ABCAM社、ケンブリッジ、MA)、ガンマグルタミルトランスぺプチダーゼ(Lifespan Biosciences社、シアトル、WA)、PAX2(Lifespan社)、及びアクアポリン2(Santa Cruz社、サンタクルズ、CA)を含んだ。KIJ265T細胞株は、DNAシーケンシングにより、VHL変異体(エキソン2 c.407T>C; p.F136Sのタンパク質修飾)であることが同定された。

【0180】

(実施例2. 細胞培養)

ヒト腎細胞癌細胞株A498(ATCC、マナサス、VA)及びKIJ265T(Copland laboratoryにおいて樹立された原発性腫瘍部位ステージ4のヒト腎細胞癌患者組織由来)に加え、トリプルネガティブ乳癌細胞株BT-20(ATCC)及びMDA-231(ATCC)を、10%FBS(Hyclone社、ローガン、UT)及びペニシリン-ストレプトマイシン(Invitrogen社、カールスバッド、CA)を補充したフェノールレッド非含有DMEM培地(Cellgro社、ハーダン、VA)において、5%CO₂を伴う加湿条件において、37℃で維持した。

【0181】

(実施例3. 薬物処理及び増殖アッセイ)

全ての薬物ストックを、DMSO中に1000×濃度で調製した。細胞を、12-ウェルプレート(Midwest Scientific社、セントルイス、MO)において、培地1mlにつき播種し(1×10^5 個/ウェル)、且つ各処理を、3つ組みで実行した。単独-治療的処理に関して、細胞を、デシタビン(Sigma-Aldrich社、セントルイス、MOから購入)の投与量0.01 μ M~10 μ Mの範囲、及びロミデプシン(Gloucester Pharmaceuticals社により提供)の投与量0.01nM~100nMの範囲で処理した。DMSOを、媒体対照に使用した。細胞は、処理後72時間トリプシン処理し、コールター粒子カウンター(Beckman社、ブレア、CA)を使用し計測した。組合せ投与量(combination dose-outs)に関して、細胞を、デシタビン投与量0.1、1、又は10 μ Mの範囲で処理した。48時間後、細胞を、ロミデプシン投与量0.5nM~7.5nMの範囲で24時間処理した。その後細胞を、24時間トリプシン処理し、計測した。適切な単独-治療的処理及びDMSO処理を、対照群として含み、組合せの時点(combinatorial time-points)に従い投与した。72時間の1 μ Mデシタビンに加え、最後の24時間の5nMロミデプシンの最適組合せ投与量を、更なる処理に使用した。

10

【0182】

細胞の組換えヒトsFRP1による処理に関して、MDA231細胞及びKIJ265T細胞を、96-ウェル培養プレートに、PSA及び10%FBSを補充したDMEMの100 μ l中に、5000個細胞/ウェルで播種した。一晚インキュベーションした後、細胞をPBSで洗浄し、且つsFRP1の最終濃度を含有する血清非含有DMEMの100 μ lを添加した。細胞を、6時間インキュベーションした。血清を、これらのウェルにFBSの最終濃度2%で再導入した。プレートを72時間インキュベーションし、その後細胞をトリプシン処理し、計測した。

20

【0183】

(実施例4. RNA単離、RT-PCR、及び定量的PCR)

RNAを、各試料群から単離し、且つRNAqueous Midi Kit(Ambion社、オースチン、TX)を用いて精製した。全ての試料に関して、O.D. 260/280 mRNA比は、1.8~2.0であり、且つ18S/28Sバンドは、1%アガロースゲル上で純度について証明した。RNAを、ハイキャパシティcDNA逆転写酵素キット(Applied Biosystems社、フォスターシティ、CA)を製造業者の指示に従い用いて逆転写した。cDNA試料を、sFRP1 (Hs00610060_m1)、RhoB (Hs00269660_s1)、p21 (Hs00355782_m1)、T β RIII (Hs00234257_m1)、GATA3 (Hs00231122_m1)、及びGAPDH (Hs99999905_m1)を含む、TaqMan(登録商標)Fast Universal PCR Master Mix(Applied Biosystems社)及びTaqMan(登録商標)FAM(商標)色素-標識プローブと一緒にした。遺伝子発現を、定量的リアルタイムPCR(QPCR)を用いて分析した。GAPDHを、規準化対照として使用し他。薬物処理した試料間の倍数変化値を、比較C(T)法(Schmittgenらの文献、Nat Protocol, 3:1101-1108, 2008)により、DMSO対照試料の倍数変化値と比較した。

30

【0184】

(実施例5. タンパク質発現分析)

細胞を、100mmプレート(Midwest Scientific社)上に播種し(1×10^7 個)、且つ処理プロトコルにおいて決定した最適組合せ投与量で処理した。細胞を収集し、プロテアーゼインヒビターカクテル(Roche社、マンハイム、独国)及びホスファターゼインヒビター(Pierce社、ロックフォード、IL.)を含有するM-PER試薬(Pierce社)を用いて溶解した。定量及び0.2 μ M Immobilon Psqメンブレンへの転写を、Coplandらの文献(Oncogene, 25:2304-2317, 2006)に記載のように実行した。メンブレンを、トリス-緩衝食塩水+Tween-20(TBS-T)(Fisher Scientific社、フェアローン、NJ)中の5%ミルクによりブロックし、一次抗体[PARP(Cell Signaling社、ボストン、MA)、カスパーゼ-3(Cell Signaling社)、sFRP1(Cell Signaling社)、又は β -アクチン(Sigma-Aldrich社)]と一緒に、4°Cで一晩インキュベーションした。メンブレンを、5%ミルクTBS-Tに希釈した種-特異的ホースラディッシュペルオキシダーゼ-標識二次抗体(Jackson Immunoresearch社、ウェストグローブ、PA)中で、室温で1時間インキュベーションした。スーパーシグナル化学発光キット(Pierce社)を、検出に使用した。

40

50

【0185】

(実施例6. フローサイトメトリーによる細胞死分析)

細胞を、最適組合せ療法により処理し、且つ適切な対照群を調製した。72時間処理後、接着細胞及び浮遊細胞の両方を収集し、4℃で遠心分離し、DPBSを用いて洗浄した。細胞を遠心分離し、且つ1×冷結合緩衝液(BD Pharmingen社、サンノゼ、CA)中に濃度 1×10^6 個細胞/mlで再浮遊させた。細胞を、ヨウ化プロピジウム(BD Pharmingen社)により10分間染色し、FACS分析を、Accuri C6フローサイトメーター(Accuri社、アンナーバー、MI)を用いて行った。未染色の細胞を、細胞集団パラメータ設定のための対照として使用した。

【0186】

(実施例7. レンチウイルス及び感染症)

MISSION shRNA pLK0.1構築体(Sigma-Aldrich社)を、sFRP1に関する自己-失活性shRNAレンチウイルス[標的配列 5'-CGAGATGCTTAAGTGTGACAA-3'(クローン NM_003012.3-758s1c1)(Sigma-Aldrich社)]、及び対照として使用する非標的ランダムスクランブル配列(SHC002)の作製に使用した。レンチウイルスは、HEK293FT (ATCC(登録商標)、マナサス、VA)細胞を用い、ViraPower(Invitrogen社)と組合せたLipofectamine 2000(Invitrogen社)を用いる一過性トランスフェクションにより、パッケージングした。ウイルスを含む上清を、トランスフェクション後72時間で収集し、0.45 µm PVDFシリジ付きフィルター(Millipore社)を使用し濾過した。ウイルスの形質導入のために、MDA-231細胞又はKIJ265T細胞を、増殖培地5mL中、 2×10^7 個細胞/100mmプレートで播種し、且つレンチウイルス+5 µg/ml ポリブレン(American Bioanalytical社、ネーティック、MA)と一緒に24時間インキュベーションした。クローンを、ピューロマイシン(Fisher Scientific社)選択により同定した。

【0187】

(実施例8. 統計解析)

データは、平均±SDとして表し、且つ処置群の比較は、両側スチューデントの対応のあるt検定により解析した。複数群の比較のためのデータは、平均±SDで表し、且つANOVAにより解析した。 $p < 0.05$ を、統計学的に有意とみなした。

【0188】

(実施例9. 単剤療法の細胞増殖に対する作用)

ロミデプシン及びデシタビンの個別の薬物処理を、2種のccRCCステージ4細胞株(A498及びKIJ265T)並びに2種のTNBC細胞株(MDA231及びBT20)において、薬物曝露後72時間で細胞増殖を阻害するそれらの能力について評価した(図1A及び1B)。ロミデプシンは、投与量2.5~100nMの範囲で、細胞増殖の有意な阻害を生じた(図1A)。デシタビンによる処理は、図1Bに示したように、試験した全ての投与量で、細胞増殖に対し最小の作用を有した。これらのデータは、ロミデプシンを、ccRCC細胞株及びTNBC細胞株における細胞増殖の強力なインヒビターとして同定した。

【0189】

(実施例10. 組合せ薬物療法の細胞増殖に対する作用)

ロミデプシン及びデシタビンの組合せ処理を、ccRCC細胞株及びTNBC細胞株におけるそれらの細胞増殖を阻害する能力について評価した(図2A-2D)。ロミデプシン投与量は、0.1、0.5、2.5及び5nMに規準化し、5nMは、単剤処理試料において3日間の曝露で~50%細胞死を誘導する投与量である。細胞を、デシタビン投与量0.1、1及び10 µMで処理した。これらの試験に関する処理プロトコールは、ロミデプシン単独の24時間処理、デシタビン単独の72時間処理、又はデシタビンの72時間と最後の24時間のロミデプシンとの組合せ処理のいずれかに対する細胞の反応を評価した。ccRCC細胞株及びTNBC細胞株において、ロミデプシン及びデシタビンの組合せ薬物処理は、単独の薬物処理のみよりもより大きい細胞増殖の阻害を誘導した。

【0190】

これらの細胞株をまた、薬物が誘導した細胞死についても分析した。5nMロミデプシン又は1 µMデシタビン単独又は組合せで処理した細胞株のヨウ化プロピジウム染色は、組合

10

20

30

40

50

せ薬物療法群における細胞死の相乗的誘導を同定した(図3A及び3B)。組合せ処理による細胞死の最大の誘導が、ccRCC細胞株KIJ265Tにおいて認められ、死は、DMSO処理対照よりも21.1%上回って誘導された(図3B)。細胞株A498、MDA231及びBT20に関して、組合せ処理群の細胞死は、DMSO対照と比較した場合に、それぞれ13.6%、10.7%及び10.8%誘導された。単独の薬物曝露は、試験した細胞株にわたり細胞死を一貫して誘導することができなかったが、KIJ265Tにおけるデシタピン単独及びBT20におけるロミデプシンは、死滅率が統計学的に増加した(各々、対照を6.3%及び5.8%上回った)。

【0191】

(実施例11. 組合せ薬物療法のアポトーシスに対する作用)

単独及び組合せ薬物で処理した細胞における細胞死の機序を調べるために、総細胞タンパク質を、アポトーシスのマーカーについて分析した。前述の最適投薬計画に基づき処理した細胞由来の総タンパク質を収集し、且つウェスタンブロット技術により試験した。全ての実験細胞株において、カスパーゼ-3及びPARPの両方の切断は、対照群又は単独薬物処理群には存在しなかった。しかし、5nMロミデプシン及び1 μ Mデシタピンの組合せによる細胞の処理は、全ての細胞株においてカスパーゼ-3及びPARPの切断を引き起こし(図4A)、これはこれらの薬物の組合せは、アポトーシスの強力な誘導因子であることを示唆している。

【0192】

(実施例12. 組合せ薬物療法のスFRP1の発現に対する作用)

本発明者らは、ccRCC細胞及びTNBC細胞のロミデプシン及びデシタピンの組合せに対する曝露で生じる分子事象を解明するために、先に本発明者らが癌におけるエピジェネティックサイレンシングにより直接又は間接に影響を受けると同定した分子標的を分析した。単独又は組合せ処理後、全ての実験細胞株由来のタンパク質及びRNAの発現レベルを、Rho B(Marlowらの文献、J Clin Endocrinol Metab. 95:5337-5347, 2010; Marlowらの文献、Cancer Res. 69:1536-1544, 2009)、p21(Marlowの文献、前掲)、T β RIII(Cooperらの文献、Oncogene, 29:2905-2915, 2010)、GATA3(Cooperの文献、前掲)、及びsFRP1(Gumzの文献、前掲)について試験した。調べた分子標的のsFRP1は、組合せ療法により処理した全ての細胞株にわたる、RNA発現の一貫したアップレギュレーションを示し、且つアップレギュレーションは、タンパク質レベルでも確認された(図4A及び4B)。従ってsFRP1発現の蓄積は、リアルタイムPCRにより示されたように、タンパク質レベル及びRNAレベルの両方で、組合せ処理により観察された。処理した試料におけるsFRP1の発現の倍数変化値は、各細胞株に関して、DMSO対照に対し規準化し、組合せ処理による相乗的アポトーシス増大(apoptotic escalation)を同定した。sFRP1は、腫瘍抑制遺伝子として働くことが明らかにされている。二重療法で処理した癌細胞におけるsFRP1の再発現は、細胞生存を調節するのに十分である。

【0193】

(実施例13. 二重処理の誘導したsFRP1のサイレンシングは細胞生存の獲得に繋がる)

sFRP1の内因性レベルを、shRNA技術を用い、TNBC細胞株(MDA231)及びccRCC細胞株(KIJ265T)においてサイレンシングした。sFRP1サイレンシング細胞を、5nMロミデプシン及び1 μ Mデシタピンの組合せに曝露し、且つsFRP1 RNAメッセージの発現を評価した(図5A)。MDA231及びKIJ265T非標的細胞株における組合せ処理が誘導したsFRP1の発現は、未処理の非標的対照と比べた場合に、それぞれ、~1300倍及び~600倍であった。sFRP1のshRNAサイレンシングにより、組合せ処理によるRNAメッセージの誘導は、MDA231細胞及びKIJ265T細胞においてその発現を6倍以上低下した。誘導性sFRP1の消失は、KIJ265T細胞及びMDA231細胞の両方における組合せ処理の作用を低下することが認められた。ロミデプシン及びデシタピンによる処理後、sFRP1 shRNAサイレンシング細胞の増殖は、処理したshRNA非標的対照と比較した場合に、最小に影響された。ロミデプシン5nM及びデシタピン1 μ Mの投与量で、sFRP1 shRNAサイレンシング細胞は、KIJ265T細胞及びMDA231細胞に関して、非標的の処理した対照よりも、この組合せに対する反応が、それぞれ1.7倍及び1.8倍少なかった(図5B及び5C)。総細胞タンパク質の分析は、sFRP1 shRNAサイレンシング細胞は、PARP及

びカスパーゼ-3で切断された生成物の低下したレベルを有することを確定し、これはこれらの細胞における組合せ処理後の細胞生存は、阻害されたアポトーシス反応に起因したことを同定した(図5D)。これらのデータは、sFRP1は、ロミデプシン／デシタビン処理の標的であること、及びその再発現は、細胞増殖の阻害及び細胞死の誘導において役割を果たすことを確定している。

【0194】

(実施例14. 組換えsFRP1の細胞増殖に対する作用)

sFRP1のエピジェネティックサイレンシングは、TNBC細胞及びccRCC細胞の生存にとって不可欠であることを証明するために、本発明者らは、組換えヒトsFRP1を、細胞の培地へ再導入し、且つ細胞増殖に対するその作用を試験した。培地中の組換えsFRP1の投与量の漸増は、MDA231及びKIJ265T細胞増殖の投与量-依存した減少につながり(図5E)、これは、sFRP1の再発現は、癌細胞成長を阻害することが可能であることを示している。従ってロミデプシン及びデシタビンの組合せは、これらの薬物の組合せによるsFRP1の相乗的再発現を介したccRCC及びTNBC治療に関する可能性のある薬物療法の選択肢である。

【0195】

ロミデプシン及びデシタビンの併用療法による原発部位、転移性のccRCC細胞及びTNBC細胞株の処理は、細胞増殖の相乗的阻害及びアポトーシスを介した細胞死の誘導を示した。薬物の組合せは、そのサイレンシングがccRCC細胞及びTNBC細胞の生存において顕著な役割を果たす腫瘍抑制遺伝子sFRP1の再発現を引き起こした。これらのデータをまとめると、ロミデプシン及びデシタビンの組合せは、ccRCC及びTNBCの治療のための有望な治療的薬物投与計画であることを示唆している。

【0196】

本明細書において言及された全ての刊行物、特許、及び特許出願は、各々個別の刊行物、特許、及び特許出願が引用により組み込まれていることを具体的且つ個別に指摘されるのと同程度に、引用により本明細書中に組み込まれている。

【0197】

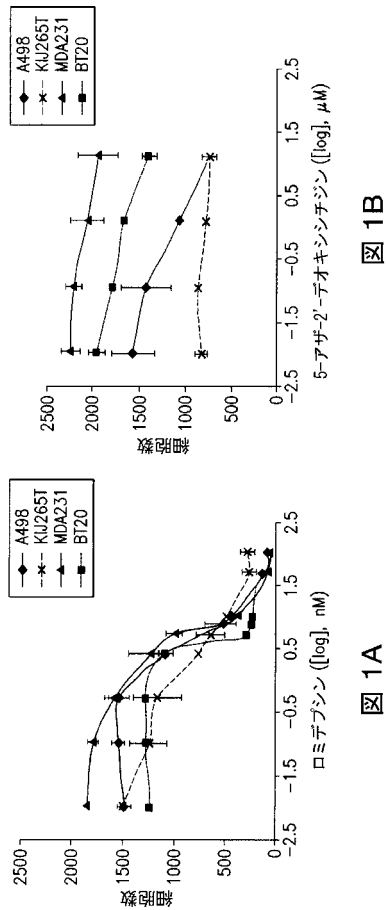
本開示は、例証的实施態様を参照し先に説明されている。しかし、本開示を読んだ当業者は、本開示の範囲から逸脱しない限りは、例証的实施態様に対し変更及び修飾を行うことができることを認めるであろう。これらの変更及び修飾は、下記請求項において表現されるように、本開示の範囲内に含まれることが意図されている。

10

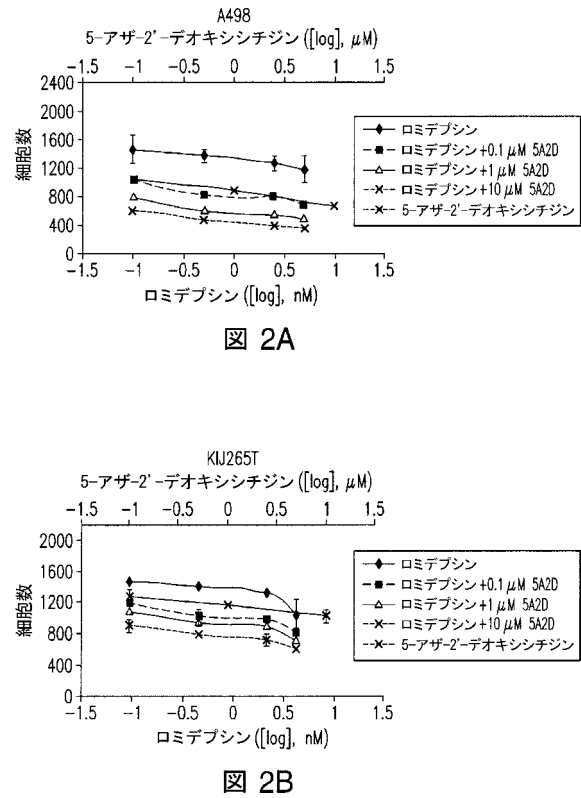
20

30

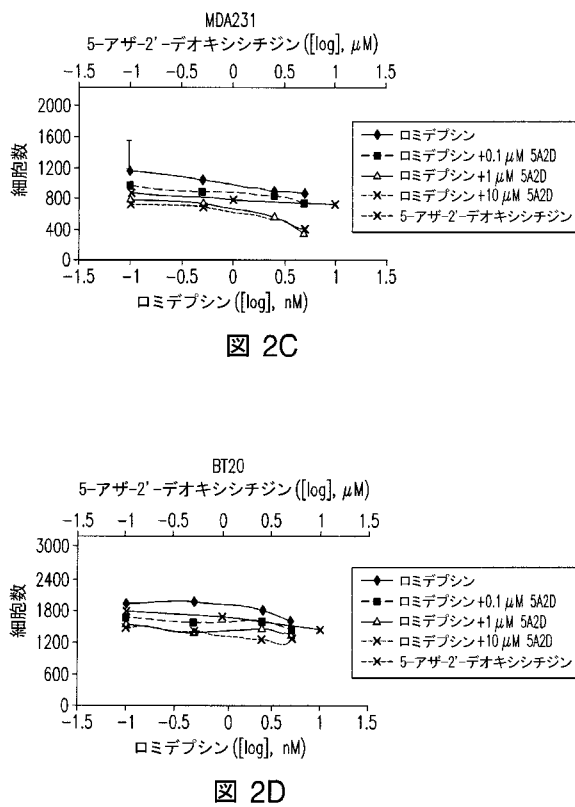
【図 1 A - B】



【図 2 A - B】



【図 2 C - D】



【図 3 A】

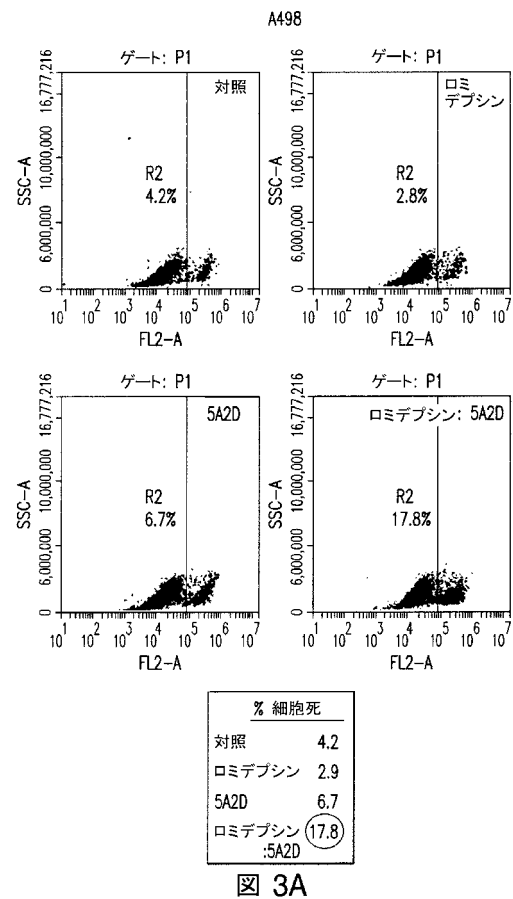


図 3A

【図 3 B】

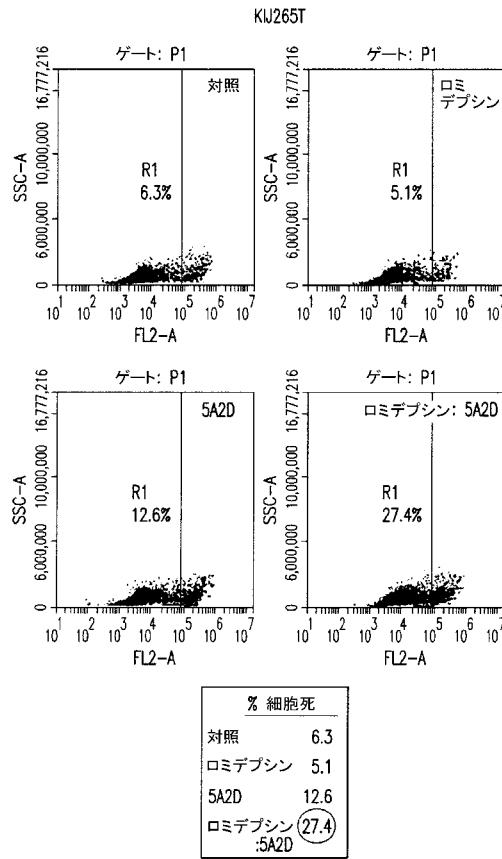


図 3B

【図 3 C】

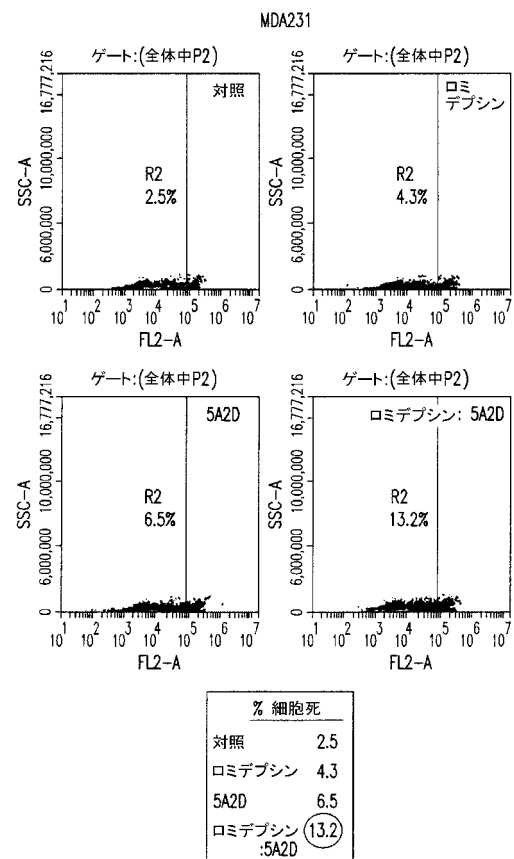


図 3C

【図 3 D】

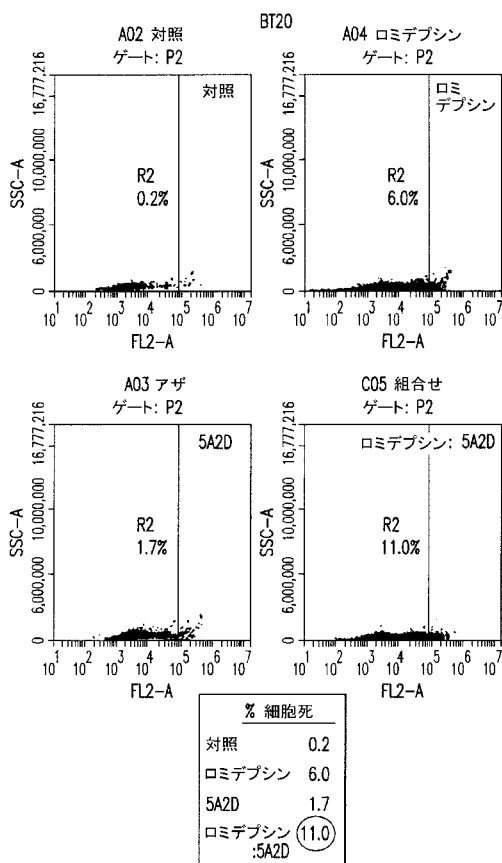


図 3D

【図 4 A - C】

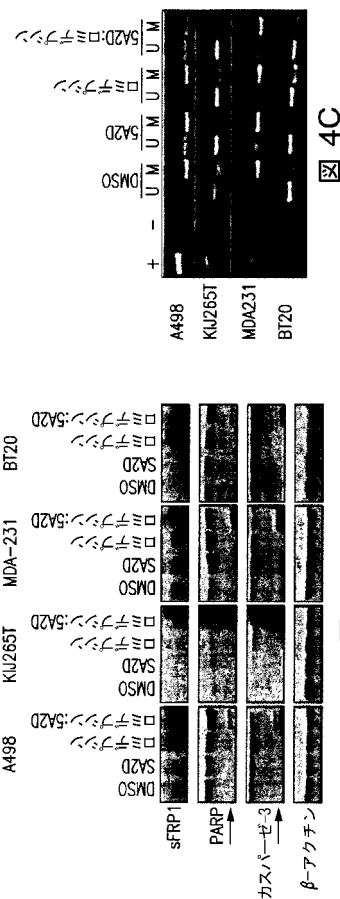


図 4C

図 4A

タンパク質	対照	5A2D	ロミデブシン	ロミデブシン:5A2D
sFRP1	38.5	1.0±0.1	1.4±0.9	35.3±2.5*
PARP	34.3	1.1±0.5	2.5±0.7	62.4±6.6*
β -actin	39.2	1.0±0.2	95.4±15.9	1302.6±49.5*
BT20	27.7	1.0±0.1	2.6±0.1	3.6±0.4*

図 4B

【図 5 A - B】

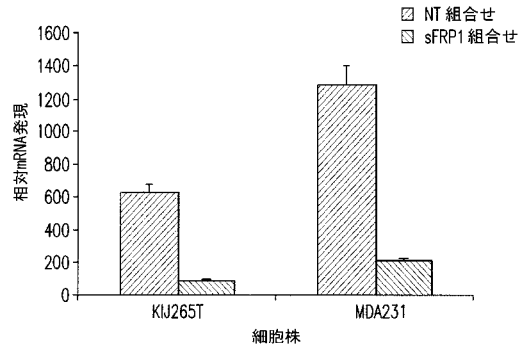


図 5A

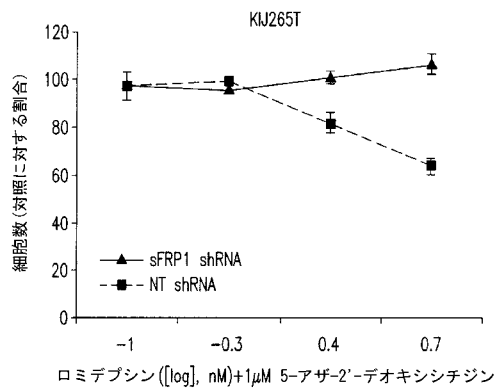


図 5B

【図 5 C - D】

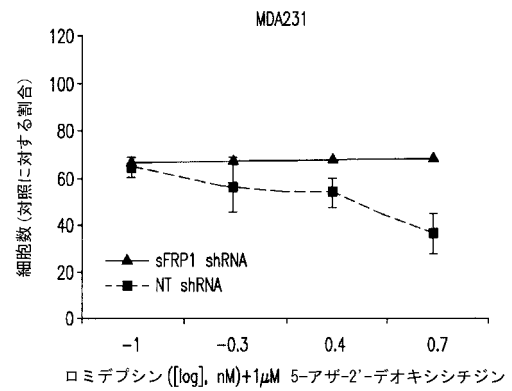


図 5C

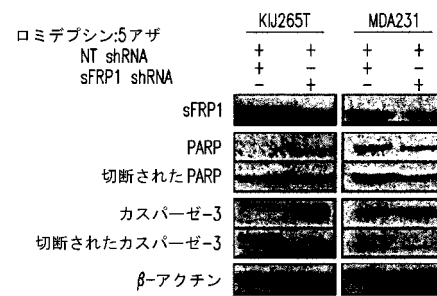


図 5D

【図 5 E - F】

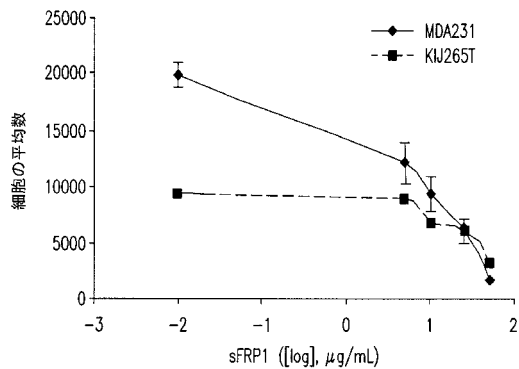


図 5E

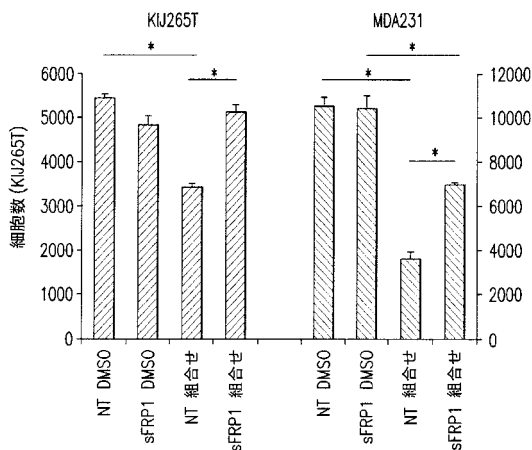


図 5F

【図 5 G】

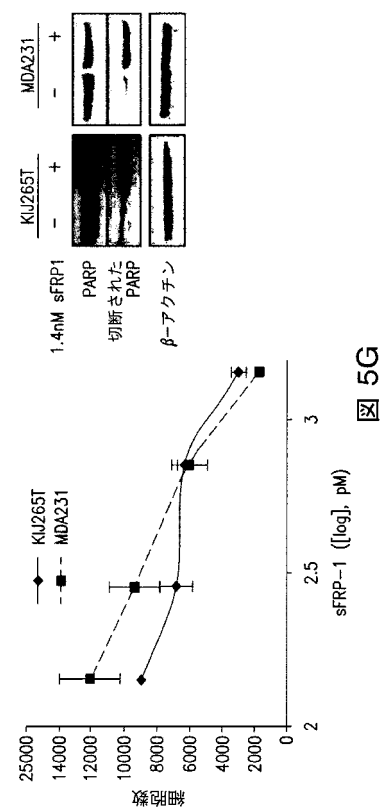
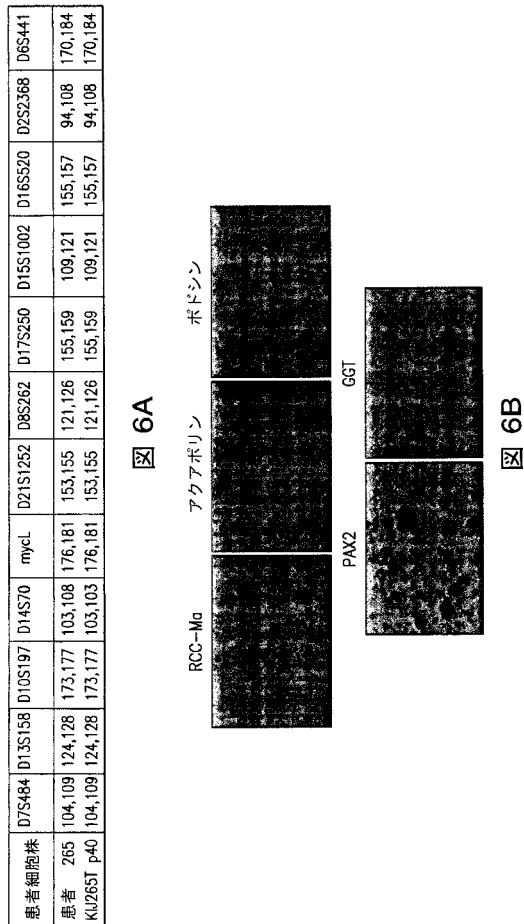
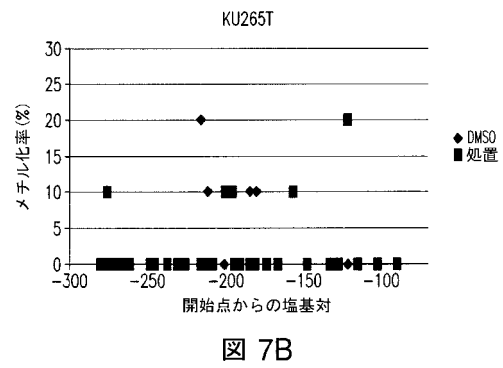
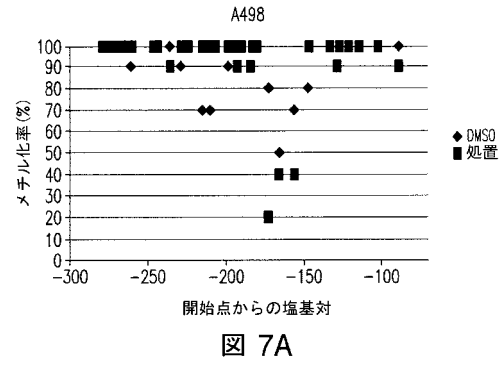


図 5G

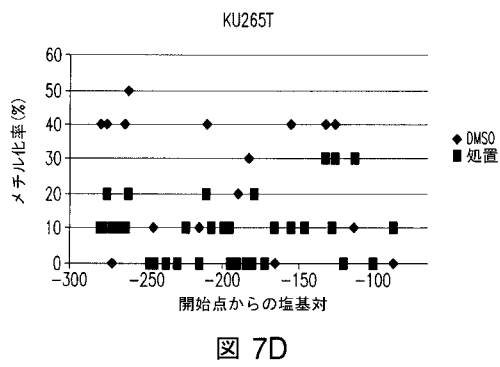
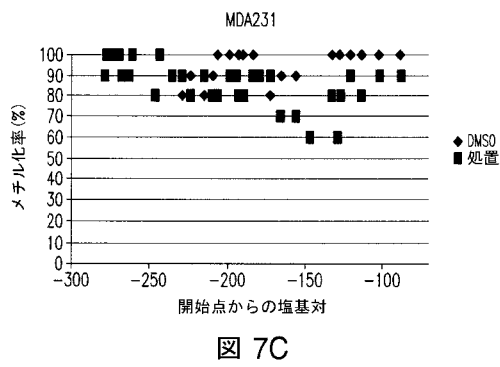
【図 6 A - B】



【図 7 A - B】



【図 7 C - D】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/057175

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K31/706 A61K45/06 A61K38/15 G01N33/574 A61K31/53
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K G01N

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	W G Zhu ET AL: "DNA methyltransferase inhibition enhances apoptosis induced by histone deacetylase inhibitors", cancer res, 15 February 2001 (2001-02-15), pages 1327-1333, XP055044126, Retrieved from the Internet: URL: http://cancerres.aacrjournals.org/content/61/4/1327.full.pdf#page=1&view=FitH [retrieved on 2012-11-14] abstract page 1328, left-hand column, paragraph 1 page 1332 ----- -/--	1,4-6, 20,22,23

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier application or patent but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

17 January 2013

Date of mailing of the international search report

23/01/2013

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Haider, Ursula

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/057175

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	"Decitabine and FR901228 in Treating Patients With Relapsed or Refractory Leukemia, Myelodysplastic Syndromes, or Myeloproliferative Disorders", 1 September 2006 (2006-09-01), pages 1-4, XP055044094, Retrieved from the Internet: URL: http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114257?term=nct00114257&rank=1 [retrieved on 2012-11-13] the whole document -----	1,4-11, 16-20, 22,23
X	"Study of Gene Induction Mediated by Sequential Decitabine/Depsipeptide Infusion in Patients with Pulmonary and Pleural Malignancies", 23 June 2005 (2005-06-23), pages 1-5, XP055044141, Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0037817/2005_06_23 [retrieved on 2012-11-14] the whole document -----	1,4-11, 16-20, 22,23
X	WO 02/085400 A1 (SUPERGEN INC [US]; DIMARTINO JORGE [US]) 31 October 2002 (2002-10-31) claims 1,3,4,7,16-22 page 9, lines 16-18 page 33, lines 6-9 page 34, lines 29,30 page 33, line 32 - page 34, line 19 -----	1-20,22, 23
X	MELANIE PRIMEAU ET AL: "Synergistic antineoplastic action of DNA methylation inhibitor 5-AZA-2'-deoxycytidine and histone deacetylase inhibitor depsipeptide on human breast carcinoma cells", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 103, no. 2, 26 November 2002 (2002-11-26), pages 177-184, XP055044276, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.10789 abstract page 179, right-hand column, last paragraph - page 183 ----- -/--	1,2,4-6, 20,22, 23,25,26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/057175

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DAI Z ET AL: "5-Aza-2'-deoxycytidine and depsipeptide synergistically induce expression of BIK (BCL2-interacting killer)", BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH COMMUNICATIONS, ACADEMIC PRESS INC. ORLANDO, FL, US, vol. 351, no. 2, 15 December 2006 (2006-12-15), pages 455-461, XP024925702, ISSN: 0006-291X, DOI: 10.1016/J.BBRC.2006.10.055 [retrieved on 2006-12-15] the whole document page 459 - page 460 -----	1,3-6, 20,22, 23,25-27
X	GAGNON JACYNTHIE ET AL: "Interaction of 5-aza-2'-deoxycytidine and depsipeptide on antineoplastic activity and activation of 14-3-3[sigma], E-cadherin and tissue inhibitor of metalloproteinase 3 expression in human breast carcinoma cells", ANTI-CANCER DRUGS, LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS, US; NL, vol. 14, no. 3, 1 March 2003 (2003-03-01), pages 193-202, XP008115603, ISSN: 0959-4973, DOI: 10.1097/01.CAD.0000060628.27490.25 abstract page 194, right-hand column, paragraph 3 page 199 - page 201 -----	1,2,4-6, 20,22,23
X	US 2005/059682 A1 (RUBINFELD JOSEPH [US]) 17 March 2005 (2005-03-17) claims 1, 4-13, 30-35, 40-43 page 13, paragraphs 135, 141, 142, 147 -----	1-20,22, 23
X	FEDERICO A STEINER ET AL: "Sequential 5-Aza 2'-deoxycytidine/depsipeptide FK228 treatment induces tissue factor pathway inhibitor 2 (TFPI-2) expression in cancer cells", ONCOGENE, vol. 24, no. 14, 31 March 2005 (2005-03-31), pages 2386-2397, XP055044670, ISSN: 0950-9232, DOI: 10.1038/sj.onc.1208376 the whole document page 2393, right-hand column, last paragraph - page 2394, left-hand column, paragraph 1 ----- -/--	1,4-6, 20,22,23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/057175

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	F. BRAITEH ET AL: "Phase I Study of Epigenetic Modulation with 5-Azacytidine and Valproic Acid in Patients with Advanced Cancers", CLINICAL CANCER RESEARCH, vol. 14, no. 19, 1 October 2008 (2008-10-01), pages 6296-6301, XP055049272, ISSN: 1078-0432, DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1247 abstract page 6298, right-hand column, paragraph 2; table 1 page 6299, left-hand column, paragraph 1 page 6301, left-hand column, paragraph 1 -----	1-3,5,6, 9,12
X	KRISTENSEN L S ET AL: "Epigenetics and cancer treatment", EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, ELSEVIER SCIENCE, NL, vol. 625, no. 1-3, 25 December 2009 (2009-12-25), pages 131-142, XP026762255, ISSN: 0014-2999, DOI: 10.1016/J.EJPHAR.2009.10.011 [retrieved on 2009-10-18] page 137, right-hand column, paragraph 3 - page 138 -----	1,2,5,6, 21,25-27
X	JOSE A. KARAM ET AL: "The use of histone deacetylase inhibitor FK228 and DNA hypomethylation agent 5-azacytidine in human bladder cancer therapy", INTERNATIONAL JOURNAL OF CANCER, vol. 120, no. 8, 17 January 2007 (2007-01-17), pages 1795-1802, XP055049461, ISSN: 0020-7136, DOI: 10.1002/ijc.22405 abstract page 1801, left-hand column, paragraph 2 -----	1,4-6, 21,22,24
X	YAN L YANG X DAVIDSON N E: "Role of DNA methylation and histone acetylation in steroid receptor expression in breast cancer", JOURNAL OF MAMMARY GLAND BIOLOGY AND NEOPLASIA, PLENUM PRESS, NEW YORK, NY, US, vol. 6, no. 2, 1 April 2001 (2001-04-01), pages 183-192, XP002955249, ISSN: 1083-3021, DOI: 10.1023/A:1011308707512 the whole document page 189, right-hand column, paragraph 3 ----- -/--	1,5,6, 21,25-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/057175

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STIMSON L ET AL: "Biomarkers for predicting clinical responses to HDAC inhibitors", CANCER LETTERS, NEW YORK, NY, US, vol. 280, no. 2, 8 August 2009 (2009-08-08), pages 177-183, XP026146050, ISSN: 0304-3835, DOI: 10.1016/J.CANLET.2009.03.016 [retrieved on 2009-04-10] page 179, right-hand column, last paragraph - page 182 -----	25-27
X	I. IBANEZ DE CACERES: "Identification of Novel Target Genes by an Epigenetic Reactivation Screen of Renal Cancer", CANCER RESEARCH, vol. 66, no. 10, 15 May 2006 (2006-05-15), pages 5021-5028, XP055044279, ISSN: 0008-5472, DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-3365 abstract page 5021, right-hand column, paragraphs 1,2 page 5027 -----	25-27
X,P	"A Phase I Trial of Oral 5-azacitidine in Combination With Romidepsin in Advanced Solid Tumors, With an Expansion Cohort in Non-small Cell Lung Cancer", 22 February 2012 (2012-02-22), XP055049153, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01537744/2012_02_22 [retrieved on 2013-01-10] the whole document -----	1,4-7, 9-11,14, 16-19, 21,22,24
X,P	S. J. COOPER ET AL: "Reexpression of Tumor Suppressor, sFRP1, Leads to Antitumor Synergy of Combined HDAC and Methyltransferase Inhibitors in Chemoresistant Cancers", MOLECULAR CANCER THERAPEUTICS, vol. 11, no. 10, 1 October 2012 (2012-10-01), pages 2105-2115, XP055044122, ISSN: 1535-7163, DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-0873 the whole document -----	1-21, 23-27

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2012/057175**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. ☒ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☒ No protest accompanied the payment of additional search fees.

International Application No. PCT/ US2012/ 057175

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 20, 23(completely); 1-19, 22(partially)

A method of treating a chemoresistant cancer, said method comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of an HDAC inhibitor and a therapeutically effective amount of a DNA demethylating agent, wherein the DNA-demethylating agent is decitabine.

A pharmaceutical composition comprising romidepsin and decitabine.

2. claims: 21, 24(completely); 1-19, 22(partially)

A method of treating a chemoresistant cancer, said method comprising administering to a patient in need of such treatment a therapeutically effective amount of an HDAC inhibitor and a therapeutically effective amount of a DNA demethylating agent, wherein the DNA-demethylating agent is azacitidine.

A pharmaceutical composition comprising romidepsin and azacitidine.

3. claims: 25-27

A method for identifying a patient diagnosed with TNBC or ccRCC having an increased probability of obtaining improved overall survival following a combined treatment with romidepsin and a cytidine analog.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/057175

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 02085400	A1	31-10-2002	CA 2443560 A1 31-10-2002
			EP 1389127 A1 18-02-2004
			EP 2450048 A2 09-05-2012
			US 2004204339 A1 14-10-2004
			US 2005159347 A1 21-07-2005
			US 2008108559 A1 08-05-2008
			WO 02085400 A1 31-10-2002

US 2005059682	A1	17-03-2005	CA 2538403 A1 21-04-2005
			EP 1663259 A2 07-06-2006
			US 2005059682 A1 17-03-2005
			WO 2005034845 A2 21-04-2005

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 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
A 6 1 K 38/00 (2006.01)	A 6 1 K 37/02	

(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, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, 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, HU, 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

(72)発明者 サイモン ジェームス クーパー
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 2 2 5 ジャクソンビル セレブランチ ドライブ 1 1 4 7

(72)発明者 ローラ アン マーロー
アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 2 2 5 ジャクソンビル ロメイン サークル 1 1 0 4

Fターム(参考) 4C084 AA02 AA20 BA01 BA26 BA27 BA28 CA59 MA02 MA52 MA66
MA70 NA05 ZA811 ZB082 ZB261 ZB262 ZB322 ZC202 ZC412
4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 MA52 MA66 MA70 NA05 ZA81
ZB26