

(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2014-526558

(P2014-526558A)

(43) 公表日 平成26年10月6日 (2014. 10. 6)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 45/06 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/06	4 C 0 8 4
<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 K 38/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 37/02	
<b>A 6 1 K 31/7076 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/7076	

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 39 頁)

(21) 出願番号	特願2014-531995 (P2014-531995)	(71) 出願人	509307635
(86) (22) 出願日	平成24年9月21日 (2012. 9. 21)		セルジーン コーポレイション
(85) 翻訳文提出日	平成26年5月19日 (2014. 5. 19)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 07
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/056485		901, サミット, モリス アベニュー
(87) 国際公開番号	W02013/043967		86
(87) 国際公開日	平成25年3月28日 (2013. 3. 28)	(74) 代理人	100097456
(31) 優先権主張番号	61/538, 734		弁理士 石川 徹
(32) 優先日	平成23年9月23日 (2011. 9. 23)	(72) 発明者	レインハルド デュムメル
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スイス国 チューリッヒ シーエイチ-8
(31) 優先権主張番号	61/698, 441		044 クラープフルストラッセ 78
(32) 優先日	平成24年9月7日 (2012. 9. 7)	(72) 発明者	シマ ロザティ
(33) 優先権主張国	米国 (US)		スイス国 チューリッヒ シーエイチ-8
			091 スセンベルグストラッセ 187
		Fターム (参考)	4C084 AA02 BA44 MA02 MA52 MA66
			NA05 ZB261 ZC751
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 リンパ腫の治療に使用するためのロミデプシン及び5-アザシチジン

## (57) 【要約】

リンパ腫を治療する、予防する、又は管理する方法を開示する。この方法は、HDAC阻害剤ロミデプシンと、VI DAZA(登録商標)としても公知であるDNA脱メチル化剤5-アザシチジンとの投与を包含する。本明細書で提供する方法における使用に適した医薬組成物及び単一単位剤形も開示する。

【選択図】 図 1

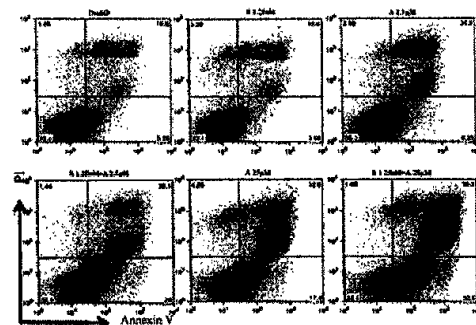


Figure 1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

リンパ腫を治療する方法であって、こうした治療を必要とする患者に、治療有効量のHDAC阻害剤と治療有効量のDNA脱メチル化剤とを投与することを含む前記方法。

## 【請求項 2】

前記リンパ腫が、T細胞リンパ腫である、請求項1記載の方法。

## 【請求項 3】

前記T細胞リンパ腫が、再発性、難治性、又は従来療法に対して抵抗性である、請求項1又は2記載の方法。

## 【請求項 4】

前記T細胞リンパ腫が、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)である、請求項1から3のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 5】

CTCLが、難治性又は再発性CTCLである、請求項4記載の方法。

## 【請求項 6】

前記HDAC阻害剤が、ロミデプシンである、請求項1から5のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 7】

前記DNA脱メチル化剤が、5-アザシチジンである、請求項1から6のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 8】

ロミデプシンの量が、1日あたり約0.5から約28mg/m<sup>2</sup>であり、かつ、5-アザシチジンの量が、1日あたり約10から150mg/m<sup>2</sup>である、請求項7記載の方法。

## 【請求項 9】

5-アザシチジンとロミデプシンが、静脈内に投与される、請求項8記載の方法。

## 【請求項 10】

5-アザシチジンの量が、1日あたり約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>である、請求項7から9のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 11】

ロミデプシンの量が、1日あたり約8、10、12、又は14mg/m<sup>2</sup>である、請求項6から9のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 12】

ロミデプシンの量が、1日あたり約10から約300mg/m<sup>2</sup>であり、かつ、5-アザシチジンの量が、1日あたり約10から150mg/m<sup>2</sup>である、請求項7記載の方法。

## 【請求項 13】

5-アザシチジンが静脈内に投与され、かつ、ロミデプシンが経口的に投与される、請求項12記載の方法。

## 【請求項 14】

5-アザシチジンが皮下に投与され、かつ、ロミデプシンが経口的に投与される、請求項12記載の方法。

## 【請求項 15】

5-アザシチジンが経口的に投与され、かつ、ロミデプシンが静脈内に投与される、請求項12記載の方法。

## 【請求項 16】

5-アザシチジンとロミデプシンが、経口的に投与される、請求項12記載の方法。

## 【請求項 17】

ロミデプシンの量が、1日あたり約25から約200mg/m<sup>2</sup>である、請求項12から16のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 18】

投与されるロミデプシンの量が、1日あたり約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>である、請求項12から17のいずれか1項記載の方法。

10

20

30

40

50

## 【請求項 19】

5-アザシチジンの量が、1日あたり約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>である、請求項12から18のいずれか1項記載の方法。

## 【請求項 20】

5-アザシチジンが、28日周期のうちの約7から約14日間、1日あたり約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>の量で投与され、約21から約14日の休薬がそれに続き、かつ、ロミデプシンが、28日周期の第1、8、及び15日に、1日あたり約10又は12mg/m<sup>2</sup>の量で投与される、請求項7から18のいずれか1項記載の方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

10

## 【0001】

(関連出願の相互参照)

本出願は、2011年9月23日に出願された米国仮特許出願第61/538,734号、及び2012年9月7日に出願された米国仮特許出願第61/698,441号(これらの開示の全体を参照により本明細書に組み込む)に対する優先権の利益を主張する。

## 【0002】

(分野)

提供するのは、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤とDNA脱メチル化剤との組み合わせを使用して、リンパ腫を治療するための方法である。一実施態様では、HDAC阻害剤は、ロミデプシンである。別の実施態様では、DNA脱メチル化剤は、5-アザシチジンである。さらに別の実施態様では、リンパ腫は、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)である。

20

## 【背景技術】

## 【0003】

リンパ腫は、免疫系のリンパ細胞の癌である。一般に、リンパ腫は、リンパ球の固形腫瘍として現れる。この悪性細胞はしばしば、リンパ節において生じ、リンパ節の腫脹、すなわち腫瘍として現れる。この悪性細胞はまた、他の器官に影響を及ぼす可能性があり、この場合、節外性リンパ腫と呼ばれる。節外部位としては、皮膚、脳、腸、及び骨が挙げられる。リンパ腫は、リンパ性白血病と密接に関連しており、また、リンパ球において生じるが、一般に循環血液及び骨髄のみに関わり、通常、静的な腫瘍を形成しない(Parham, P.の文献、「免疫系(The immune system)」New York:Garland Science社、p.414、2005)。治療は、化学療法、場合によっては放射線療法及び/又は骨髄移植を伴い、疾患の組織構造、タイプ、及び段階によっては治療可能であり得る(Parham, P.の文献、上記)。

30

## 【0004】

リンパ腫の分類は複雑である。当業者に最も受け入れられている分類では、リンパ腫は、成熟B細胞リンパ腫、成熟T細胞及びナチュラルキラー細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、並びに免疫不全関連リンパ増殖性疾患と定義されている。

## 【0005】

皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)は、成熟T細胞の癌であり、成熟T細胞の変異によって引き起こされる。体内の悪性のT細胞は、初期段階には皮膚に移動し、様々な病変を出現させる。これらの病変は、疾患が進行するにつれて形を変え、一般に、非常に痒い可能性がある発疹のように見えるものとして始まり、最終的には局面及び腫瘍を形成し、その後、体の他の部分に転移する。

40

## 【0006】

CTCLにおける腫瘍細胞は、染色体異常を示すことが多く(症例のうちの最大50%)、通常、PCR検出可能なTCR遺伝子再構成を特徴とするクローン集団をもたらす(Dummerらの文献、「Arch Dermatol Res」291(6):307-311、1999;Schwabらの文献、「Br J Haematol」118(4):1019-1026、2002)。異常性を特徴付けるために、いくつかの研究が実施されている;しかし、明らかにされた異常が再発生することはあまり多くなかった(Capriniらの文献、「Cancer Res」69(21):8438-8446、2009;Pham-Ledardらの文献、「J Invest Dermatol」130(3):816-825、2010;Van Doornらの文献、「Blood」113(1):127-136、2009;Vermeerらの

50

文献、「Cancer Res」68(8):2689-2698、2008)。CTCL腫瘍細胞のハイスループット遺伝子発現プロファイリングに関する研究によって、どの分子が疾患発症に關与しているのかということに関する有用なヒントが提供された(Van Doornらの文献、「Cancer Res」64(16):5578-5586、2004;Bookenらの文献、「Leukemia」22(2):393-399、2008;Maoらの文献、「Blood」101(4):1513-1519、2003;Maoらの文献、「J Invest Dermatol」126(6):1388-1395、2006)。この知見によって、CTCLの病因におけるエピジェネティック制御の役割という概念が導かれた。

#### 【 0 0 0 7 】

メチル化のパターンは、近年、研究の重要なテーマとなりつつある。正常な組織では、ある遺伝子のメチル化は大抵、シトシン-リン酸-グアニン(CpG)が乏しいコード領域に局在化していることが、研究によって判明している。それに対して、その遺伝子のプロモーター領域は、該領域の高密度のCpGアイランドにもかかわらず、メチル化されない。

#### 【 0 0 0 8 】

癌は、ゲノム全体の低メチル化に、局所的な過剰メチル化と、DNAメチルトランスフェラーゼの発現の増大とが伴われる、「メチル化不均衡」を特徴とする(Chenらの文献、「Nature」395(6697):89-93、1998)。ある細胞における全体的なメチル化状態はまた、ゲノム全体の低メチル化が、染色体不安定性及び突然変異率の増大をもたらす可能性があるという証拠によって示唆される通り、発癌の誘発因子である可能性がある(Baylinらの文献、「Adv.Cancer Res.」72:141-96、1998)。

#### 【 0 0 0 9 】

クロマチン構造は、DNAメチル化、及びヒストンアセチル化などのヒストン修飾を通して、維持及び調節される(Edenらの文献、「Nature」394(6696):842、1998)。メチル化されたDNAストレッチ(stretch)は、ヒストン脱アセチル化酵素を引き寄せ、続いてこれが、クロマチン再構成及び遺伝子発現変化をもたらす(Jonesらの文献、「Nat Genet」19(2):187-191、1998;Cameronらの文献、「Nat Genet」21(1):103-107、999;Wittらの文献、「Cancer Lett」277(1):8-21、2009;Marksらの文献、「Adv Cancer Res」91:137-168、2004)。インビトロ実験では、HDAC阻害剤と脱メチル化剤が、遺伝子発現の調節(解除/抑制)に關して相乗的に働くことが示された。さらに、造血器腫瘍における単独療法としての両方の薬剤タイプについて、臨床的に有望な結果が觀察されている(Wuらの文献、「Arch Dermatol」147(4):443-449、2011)。

#### 【 0 0 1 0 】

CTCL治療については、臨床におけるHDACの現在の成功によって、奏功率を増大させるための併用療法の追求が推進されている。有効かつ安全な併用療法は、代替の治療法がほとんど存在しないある種の癌において、非常に価値があるであろう。

#### 【 発明の概要 】

#### 【 0 0 1 1 】

(概要)

一実施態様では、本明細書で提供されるのは、患者におけるリンパ腫を治療する、予防する、又は管理するための方法であって、DNA脱メチル化剤と組み合わせた有効量のHDAC阻害剤を前記患者に投与することを含む前記方法である。

#### 【 0 0 1 2 】

本明細書で提供する方法において有用なHDAC阻害剤としては、限定はされないが、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が挙げられる。一実施態様では、HDAC阻害剤は、ロミデプシンである。

#### 【 0 0 1 3 】

本明細書で提供する方法において有用なDNA脱メチル化剤としては、限定はされないが、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)、ゼブラリン、及びプロカインが挙げられる。一実施態様では、DNA脱メチル化剤は、5-アザシチジンである。

#### 【 0 0 1 4 】

本明細書で提供する方法によって治療される造血器腫瘍としては、限定はされないが、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、形質細胞由来の癌、再発性造血器腫瘍、及び難治性造血器腫瘍が挙げられる。一実施態様では、本明細書で提供する方法によって治療することができるリンパ腫としては、限定はされないが、成熟B細胞リンパ腫、成熟T細胞及びナチュラルキラー細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、並びに免疫不全関連リンパ増殖性疾患が挙げられる。別の実施態様では、本明細書で提供する方法によって治療することができるリンパ腫としては、限定はされないが、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マンツル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、B細胞リンパ芽球性リンパ腫、小切れ込み核B細胞リンパ腫、非切れ込み核B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、及び末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)が挙げられる。一実施態様では、リンパ腫は、T細胞リンパ腫である。別の実施態様では、T細胞リンパ腫は、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)である。

10

#### 【0015】

別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、HDAC阻害剤とDNA脱メチル化剤とを含む、患者におけるリンパ腫を治療、予防、又は管理するための医薬組成物である。一実施態様では、HDAC阻害剤は、ロミデプシンである。別の実施態様では、DNA脱メチル化剤は、5-アザシチジンである。

#### 【0016】

さらに別の実施態様では、本明細書で提供されるのは、HDAC阻害剤とDNA脱メチル化剤とを含む、単一単位剤形、投薬計画、及びキットである。一実施態様では、HDAC阻害剤は、ロミデプシンである。別の実施態様では、DNA脱メチル化剤は、5-アザシチジンである。

20

#### 【図面の簡単な説明】

#### 【0017】

(図面の簡単な説明)

【図1】図1は、様々な濃度のロミデプシン及び5-アザシチジンでの、CTCL細胞株の個々の処理及び組み合わせ処理の、アポトーシスに対する効果(アネキシンV+/PI-による)を表す。CTCL細胞株SeAxは、漸増濃度の5-アザシチジンで48時間、前処理し、次いで、ロミデプシンを24時間、添加した。

#### 【0018】

【図2】図2A及び2Bは、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせでのCTCL細胞株SeAxの処理後の、p21及びDNMT 1の発現レベルを表す。

30

#### 【0019】

【図3】図3A及び3Bは、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせでのCTCL細胞株SeAxの処理後の、p21、p15の誘導レベル及びH3のアセチル化のレベルを表す。

#### 【0020】

【図4】図4A及び4Bは、MyLa(4A)細胞株及びSeAx(4B)細胞株における細胞生存率に対する、ロミデプシン及び5-アザシチジンの個々の処理及び組み合わせ処理の効果を表す。

#### 【0021】

【図5】図5A-5Dは、細胞アポトーシスに対する(フローサイトメトリーによって測定されるアネキシンVアッセイに基づく)、DMSO(5A)、5-アザシチジン(5B)、ロミデプシン(5C)、及び、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせ(5D)の効果を表す。

40

#### 【0022】

【図6】図6は、ロミデプシン及びアザシチジンでの個々の処理及び組み合わせ処理に基づく、 $\alpha$ -アクチン及びDNMT 1の誘導レベル、H3のアセチル化のレベルを表す。

#### 【0023】

【図7】図7は、細胞周期の調節を担う遺伝子(p21、p15、及び $\alpha$ -アクチン)の発現に対する、ロミデプシン及び5-アザシチジンでの個々の処理及び組み合わせ処理の効果を示す。

#### 【0024】

【図8】図8A-8Dは、免疫組織化学分析に基づく、細胞周期調節遺伝子p16の発現に対する

50

、DMSO(8A)、5-アザシチジン(8B)、ロミデプシン(8C)、及び、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせ(8D)での処理の効果を示す。

【0025】

【図9】図9は、カスパーゼカスケードアポトーシス調節経路に対する、5-アザシチジン、ロミデプシン、及びこれらの組み合わせでの処理の効果を表す。

【発明を実施するための形態】

【0026】

(詳細な説明)

(定義)

先述の一般的説明及び以下の詳細な説明は、例示的かつ説明的に過ぎず、主張するいかなる目的物も制限しないことを理解されたい。本出願では、他に特別な記述がない限り、単数の使用には、複数が含まれる。本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、文脈によってそうではないと明らかに決定付けられない限り、単数形「a」、「an」、及び「the」には、複数の指示物が含まれることに留意しなければならない。「又は」の使用は、他に記述がない限り、「及び/又は」を意味することにも留意するべきである。さらに、用語「含むこと(including)」、並びに「含む(include)」及び「含まれる(included)」などの他の形の使用は、限定的ではない。

【0027】

用語「治療すること」は、本明細書で使用する場合、障害又は疾患(例えば、癌又は腫瘍症候群)に伴う症状の完全又は部分的な軽減、或いはこれらの症状のさらなる進行又は悪化の遅延又は停止を意味する。

【0028】

用語「予防すること」は、本明細書で使用する場合、疾患若しくは障害(例えば癌)、又はこれらの症状の完全又は部分的な発症、再発、又は広がりの予防を意味する。

【0029】

HDAC阻害剤と関連する用語「有効量」は、障害、例えば癌に伴う症状を完全又は部分的に軽減すること、又はこれらの症状のさらなる進行若しくは悪化を遅延又は停止させること、又は癌のリスクがある対象における癌を予防する又は癌に対する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阻害剤の有効量は、所望の効果を与えることとなるレベル;例えば、経口投与と非経口投与どちらのための単位投薬量中でも、対象の体重1kgあたり約0.005mgから対象の体重1kgあたり約100mgであり得る。当業者には明らかである通り、本明細書で開示するHDAC阻害剤の有効量は、治療される適応症の重さに応じて変動し得ることが予想されることとなる。

【0030】

用語「医薬として許容し得る担体」は、本明細書で使用する場合、主題化合物を、ある器官又は身体の部分の投与部位から別の器官又は身体の部分に運搬又は移動させる際に、或いはインピトロアッセイ系において必要とされる、医薬として許容し得る材料、組成物、又はビヒクル、例えば液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒、又は封入材料などを意味する。各担体は、製剤の他の成分と適合性があり、かつ、その担体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。また、許容し得る担体は、主題化合物の特定の活性を変化させてはならない。

【0031】

用語「医薬として許容し得る」とは、ヒトに投与される場合に、生理学的に許容可能であり、かつ、急性胃蠕動、眩暈などのアレルギー性又は同様の有害な反応を一般にもたらさない、分子の実体及び組成物をいう。

【0032】

用語「医薬として許容し得る塩」は、その用語が指す化合物の非毒性の酸又は塩基付加塩を包含する。許容し得る非毒性の酸付加塩としては、当技術分野で公知の有機及び無機の酸又は塩基(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、

10

20

30

40

50

サリチル酸、フタル酸、エンボル酸(embolic acid)、エナント酸などが挙げられる)から誘導されるものが挙げられる。

【0033】

天然に酸性である化合物は、医薬として許容し得る様々な塩基との塩を形成することが可能である。こうした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、非毒性の塩基付加塩、すなわち薬理学的に許容し得る陽イオンを含有する塩(限定はされないが、アルカリ金属又はアルカリ土類金属塩、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)を形成するものである。適切な有機塩基としては、限定はされないが、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、メグルマイン(meglumine)(N-メチルグルカミン)、リシン、及びプロカインが挙げられる。

10

【0034】

用語「プロドラッグ」は、生体条件下で(インビトロ又はインビボで)加水分解、酸化、又は反応して、ある化合物を提供することができる、該化合物の誘導体を意味する。プロドラッグの例としては、限定はされないが、生物加水分解可能な部分(生物加水分解可能なアミド、生物加水分解可能なエステル、生物加水分解可能なカルバミン酸エステル、生物加水分解可能な炭酸エステル、生物加水分解可能なウレイド、及び生物加水分解可能なリン酸エステル類似体など)を含む、本発明の免疫調節性化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグの他の例としては、-NO、-NO<sub>2</sub>、-ONO、又は-ONO<sub>2</sub>部分を含む、本発明の免疫調節性化合物の誘導体が挙げられる。プロドラッグは一般に、「1 Burgerの医薬品化学及び創薬(1 Burger 's Medicinal Chemistry and Drug Discovery)」、172-178、949-982(Manfred E.Wolff編、第5版、1995)、及び「プロドラッグの設計(Design of Prodrugs)」(H.Bundgaard編、Elsevier社、New York 1985)に記載されている方法などの周知の方法を使用して調製することができる。

20

【0035】

用語「単位用量」とは、治療用組成物に関して使用する場合、ヒトのための投薬量単位として適した物理的に不連続な単位をいう。各単位は、必要とされる希釈剤(すなわち担体又はビヒクル)と共に、所望の治療効果をもたらすように算出された所定の量の活性な材料を含有する。

【0036】

用語「単位剤形」とは、ヒト及び動物対象への投与に適しており、かつ、当技術分野で公知である通りに個々に梱包された、物理的に不連続な単位をいう。各単位用量は、必要とされる医薬担体又は賦形剤と共に、所望の治療効果をもたらすのに十分な、所定の量の活性成分(1種又は複数)を含有する。単位剤形は、その分数量又は倍数量で投与することができる。単位剤形の例としては、アンプル、シリンジ、及び個々に梱包された錠剤及びカプセルが挙げられる。

30

【0037】

用語「複数回剤形」は、分離された単位剤形で投与されることとなる、単一の容器内に梱包された複数の同一の単位剤形である。複数回剤形の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセルの瓶、又はポイント若しくはガロンの瓶が挙げられる。

40

【0038】

用語「腫瘍」とは、悪性か良性かにかかわらずすべての新生細胞成長及び増殖、並びにすべての前癌性及び癌性細胞及び組織をいう。本明細書で使用する場合、用語「新生の」とは、悪性か良性かにかかわらず、異常な組織成長をもたらす、あらゆる形の異常調節性又は非調節性の細胞成長をいう。したがって、「新生細胞」には、異常調節性又は非調節性の細胞成長が行われている悪性及び良性細胞が含まれる。

【0039】

用語「癌」には、限定はされないが、固形腫瘍及び血液由来の腫瘍が含まれる。用語「癌」とは、限定はされないが、膀胱、骨又は血液、脳、乳房、子宮頸部、胸部、結腸、子宮内膜、食道、眼、頭部、腎臓、肝臓、リンパ節、肺、口腔、頸部、卵巣、脾臓、前立腺

50

、直腸、胃、精巣、咽頭、及び子宮の癌を含めて、皮膚組織、器官、血液、及び血管の疾患をいう。

【 0 0 4 0 】

用語「増殖性」障害又は疾患とは、多細胞生物に対して害(すなわち、不快、又は平均余命の低下)をもたらす、多細胞生物における細胞の1以上のサブセットの望ましくない細胞増殖をいう。例えば、本明細書で使用する場合、増殖性障害又は疾患には、腫瘍性障害及び他の増殖性障害が含まれる。

【 0 0 4 1 】

用語「再発性」とは、療法後に癌の寛解を経験した対象に癌細胞が再び戻る状況をいう。

10

【 0 0 4 2 】

用語「難治性」又は「抵抗性」とは、集中治療後も、対象の体内に癌細胞が残存している状況をいう。

【 0 0 4 3 】

用語「リンパ腫」は、免疫系のリンパ細胞に発生するタイプの癌を意味し、限定はされないが、成熟B細胞リンパ腫、成熟T細胞及びナチュラルキラー細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、並びに免疫不全関連リンパ増殖性疾患が含まれる。

【 0 0 4 4 】

用語「皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)」とは、皮膚のリンパ腫をいう。これは、T細胞から生じ、単一疾患ではなく、主として皮膚に影響を与える様々なリンパ腫の一群である。皮膚T細胞リンパ腫としては、特に、菌状息肉症、セザリー症候群、皮膚細網肉腫が挙げられる。

20

【 0 0 4 5 】

用語「活性成分」及び「活性物質」とは、ある状態、障害、又は疾患の1以上の症状を治療する、予防する、又は寛解させるために、単独で、又は医薬として許容し得る1種以上の賦形剤と組み合わせて対象に投与される化合物をいう。本明細書で使用する場合、「活性成分」及び「活性物質」は、本明細書に記載する化合物の光学活性異性体又は同位体的変形体であり得る。

【 0 0 4 6 】

用語「薬物」、「治療薬」、及び「化学療法薬」とは、ある状態、障害、又は疾患の1以上の症状を治療する、予防する、又は寛解させるために対象に投与される化合物又はその医薬組成物をいう。

30

【 0 0 4 7 】

用語「共投与」及び「と組み合わせて」には、他に指示がない限り、同時に、並行して、又は具体的な時間制限なしで連続的に、2種以上の治療薬を投与することが含まれる。一実施態様では、これらの治療薬は、細胞内若しくは対象の体内に同時に存在する、又は、その生物学的効果若しくは治療効果を同時に発揮する。一実施態様では、これらの治療薬は、同じ組成物又は単位剤形中に存在する。他の実施態様では、これらの治療薬は、別の組成物又は単位剤形中に存在する。ある種の実施態様では、第2の治療薬の投与の前に(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週間前に)、又は本質的に同時に、又は後に(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週間後に)、第1の薬剤を投与することができる。

40

【 0 0 4 8 】

本明細書で使用する場合、他に指定がない限り、用語「組成物」、「製剤」及び「剤形」は、(指示される場合には指定の量の)指定の成分(1種又は複数)を含む生成物、並びに、指定の量の指定の成分(1種又は複数)の組み合わせに直接的に又は間接的に由来する任意の生成物(1種又は複数)を包含するものとする。

【 0 0 4 9 】

50

本明細書で言及するシチジン類似体は、シチジン類似体、又はその塩、溶媒和物、水和物、共結晶、複合体、プロドラッグ、前駆体、代謝産物、及び/又は誘導体の遊離塩基を包含するものとする。ある種の実施態様では、本明細書で言及するシチジン類似体は、シチジン類似体、又はその塩、溶媒和物、水和物、共結晶、又は複合体の遊離塩基を包含する。ある種の実施態様では、本明細書で言及するシチジン類似体は、シチジン類似体、又はその医薬として許容し得る塩、溶媒和物、又は水和物の遊離塩基を包含する。

【0050】

用語「水和物」は、非共有結合的な分子間力によって結合した定比又は不定比量の水をさらに含む、本明細書で提供する化合物、又はその塩を意味する。

【0051】

用語「溶媒和物」は、本明細書で提供する化合物と1以上の溶媒分子との会合から形成される溶媒和物を意味する。用語「溶媒和物」には、水和物(例えば、半水和物、一水和物、二水和物、三水和物、四水和物など)が含まれる。

【0052】

本明細書で使用する場合、他に指定がない限り、本明細書に記載する化合物は、特定の立体化学が指定されない限りは、すべての可能な立体異性体を包含するものとする。ある化合物の構造異性体が、低エネルギー障壁を経由して転換可能である場合、その化合物は、単一の互変異性体又は互変異性体の混合物として存在することができる。これは、化合物中で、プロトン互変異性;又はいわゆる原子価互変異性の形をとる(例えば、芳香族部分を含有する)ことができる。

【0053】

一実施態様では、本明細書に記載する化合物は、同位体的に濃縮された類似体を包含するものとする。例えば、ある化合物中の1以上の水素位置で、重水素及び/又は三重水素を富化することができる。ある化合物の特定の位置で富化することができる他の適切な同位体としては、限定はされないが、C-13、C-14、N-15、O-17、及び/又はO-18が挙げられる。一実施態様では、本明細書に記載する化合物は、同じ又は異なる同位体を、2つ以上の位置で濃縮することができる。

【0054】

用語「約」又は「およそ」は、当業者によって決定される、特定の値に対する許容し得る誤差を意味する。これは、その値が測定又は決定される方法に、ある程度依存する。ある種の実施態様では、用語「約」又は「およそ」は、1、2、3、又は4標準偏差以内を意味する。ある種の実施態様では、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。

【0055】

(ロミデプシン)

ロミデプシンは、藤沢薬品工業株式会社によってクロモバクテリウムビオラセム(*Chromobacterium violaceum*)から単離された天然の産物である(日本公開特許出願第64872号、1990年12月11日発行の米国特許第4,977,138号、Uedaらの文献、「J.Antibiot」(東京)47:301-310、1994;Nakajimaらの文献、「Exp Cell Res」241:126-133、1998;及びWO 02/20817;これらをそれぞれ参照により本明細書に組み込む)。ロミデプシンは、4つのアミノ酸残基(D-パリン、D-システイン、デヒドロブチリン、及びL-パリン)と、アミド結合とエステル結合との両方を含有する新規の酸(3-ヒドロキシ-7-メルカプト-4-ヘプテン酸)とからなる二環式ペプチドである。ロミデプシンは、発酵を使用するC.ビオラセム(*C.violaceum*)からの産生の他に、合成又は半合成手段によって調製することもできる。Kahnらによって報告されたロミデプシンの全合成は、14ステップを必要とし、ロミデプシンが、全収率18%でもたらされる(Kahnらの文献「J.Am.Chem.Soc.」118:7237-7238、1996)。

【0056】

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-テトラザピシクロ[8.7.6]トリコサ-16-エン-

10

20

30

40

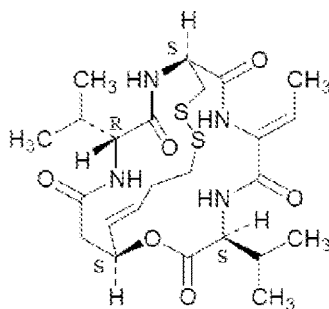
50

3,6,9,19,22-ペンタオンである。実験式は、 $C_{24}H_{36}N_4O_6S_2$ である。分子量は、540.71である。室温では、ロミデプシンは、白色粉末である。

【0057】

ロミデプシンの構造を、下に示す(式I)：

【化1】



(I)

10

【0058】

ロミデプシンは、抗菌、免疫抑制、及び抗腫瘍活性を有することが示されている。ロミデプシンは、例えば、造血器腫瘍(例えば、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、末梢性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)を患う患者の治療における使用について試験され、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って作用すると考えられており、したがって、新しい種類の抗癌療法の開発のための新しい標的となる見込みがある(Nakajimaらの文献、「Exp Cell Res」241:126-133、1998)。ロミデプシンの作用の様式は、1以上のクラスのヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)の阻害を含む。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号及び国際PCT出願公報WO 02/20817に記載されており、これらをそれぞれ、参照により本明細書に組み込む。

20

【0059】

ロミデプシンの例示的な形には、所望の活性(例えば、脱アセチル化酵素阻害活性、攻撃的阻害(aggressive inhibition)、細胞毒性)を有する、塩、エステル、プロドラッグ、異性体、立体異性体(例えば、鏡像異性体、ジアステレオ異性体)、互変異性体、保護形、還元形、酸化形、誘導体、及びこれらの組み合わせが含まれるが、これらに限定されない。ある種の実施態様では、ロミデプシンは、医薬等級の材料であり、米国薬局方、日本薬局方、又は欧州薬局方の基準を満たす。ある種の実施態様では、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。ある種の実施態様では、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%が単量体である。ある種の実施態様では、ロミデプシン材料中には、不純物(例えば、酸化された材料、還元された材料、二量体化した又はオリゴマー化した材料、副産物など)は検出されない。ロミデプシンは一般に、合計で1.0%未満、0.5%未満、0.2%未満、又は0.1%未満の他の未知物質を含む。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、又は質量分析によって評価することができる。

30

40

【0060】

ロミデプシンは、商品名Istodax(登録商標)で販売されており、少なくとも1つの全身的な前治療を受けている患者における皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)の治療のために、また、少なくとも1つの前治療を受けている患者における末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)の治療のために認可されている。

【0061】

(DNA脱メチル化剤)

50

一実施態様では、本明細書で提供する方法は、1種以上のDNA脱メチル化剤の投与又は共投与を含む。一実施態様では、DNA脱メチル化剤は、シチジン類似体である。ある種の実施態様では、シチジン類似体は、5-アザシチジン(azacytidine)(5-アザシチジン(azacitidine))である。ある種の実施態様では、シチジン類似体は、5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタビン)である。ある種の実施態様では、シチジン類似体は、5-アザシチジン(azacytidine)(5-アザシチジン(azacitidine))又は5-アザ-2'-デオキシシチジン(デシタビン)である。ある種の実施態様では、シチジン類似体は、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);シュードイソシチジン(pseudoiso-cytidine)(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(ファザラビン若しくは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);N<sup>4</sup>-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);N<sup>4</sup>-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。ある種の実施態様では、本明細書で提供するシチジン類似体としては、シチジン又はデオキシシチジンと構造的に関連性がある、また、シチジン又はデオキシシチジンの作用と機能的に類似している及び/又は拮抗している任意の化合物が挙げられる。

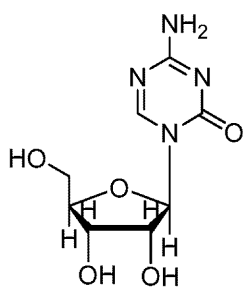
10

20

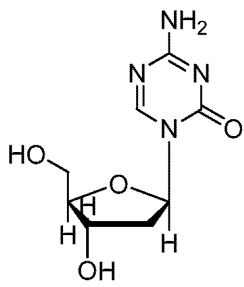
**【0062】**

ある種の実施態様では、例示的なシチジン類似体は、下に提供する構造を有する:

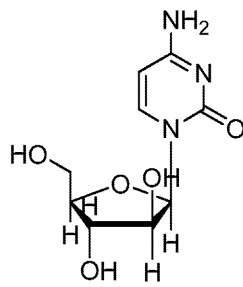
## 【化 2】



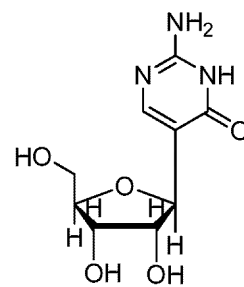
アザシチジン



デシタビン

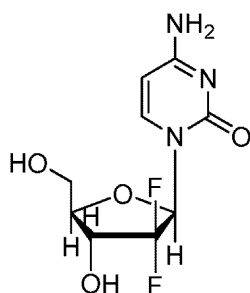


シタラビン (Ara-C)

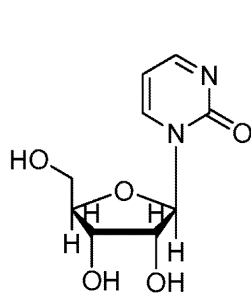


シュードイソシチジン (psi ICR)

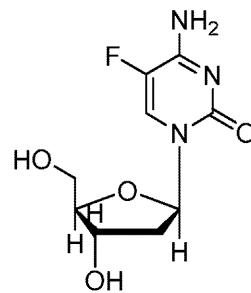
10



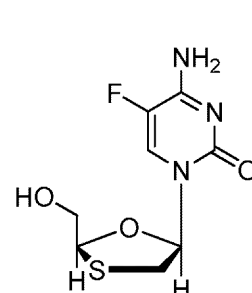
ゲムシタビン



ゼブラリン

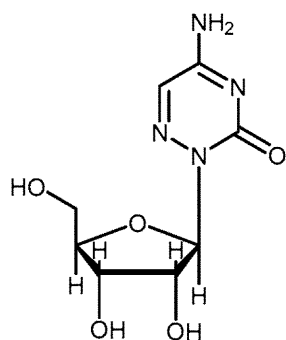


FCdR

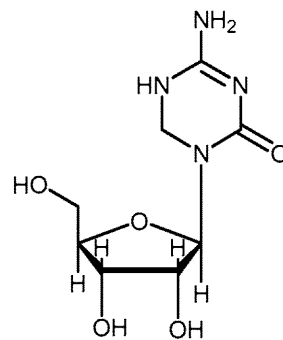


エムトリバ

20



6-アザシチジン



5-6-ジヒドロ-5-アザシチジン

30

## 【0063】

本明細書では、ある種の実施態様は、本明細書で提供するシチジン類似体の、塩、共結晶、溶媒和物(例えば水和物)、複合体、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)、複合体、前駆体、代謝産物、及び/又は他の誘導体を提供する。本明細書では、ある種の実施態様は、本明細書で提供するシチジン類似体の、塩、共結晶、及び/又は溶媒和物(例えば水和物)を提供する。本明細書では、ある種の実施態様は、本明細書で提供するシチジン類似体の、塩及び/又は溶媒和物(例えば水和物)を提供する。ある種の実施態様は、本明細書で提供するシチジン類似体の、塩、共結晶、溶媒和物(例えば水和物)、又は複合体ではない、シチジン類似体を提供する。例えば、特定の実施態様は、非イオン、非溶媒和物(例えば無水)、非複合体形の5-アザシチジンを提供する。本明細書では、ある種の実施態様は、本明細書で提供する2種以上のシチジン類似体の混合物を提供する。

40

## 【0064】

本明細書で提供するシチジン類似体は、本明細書に言及する、又は文献中で閲覧可能な合成の方法及び手順を使用して調製することができる。例えば、5-アザシチジンを合成す

50

るための詳細な方法は、例えば、米国特許第7,038,038号及び該特許中に記述されている参考文献(これらをそれぞれ参照により本明細書に組み込む)に開示されている。本明細書で提供する他のシチジン類似体は、例えば当技術分野で公知の手順を使用して調製することもできるし、販売業者から購入することもできる。一実施態様では、本明細書で提供するシチジン類似体は、特定の固体形態(例えば非結晶形又は結晶形)で調製することができる。例えば、2003年3月17日に出願された米国特許出願第10/390,578号及び2003年3月17日に出願された米国特許出願第10/390,530号(これらの両方の全体を参照により本明細書に組み込む)を参照のこと。

#### 【0065】

一実施態様では、本明細書で提供する方法に使用される化合物は、遊離塩基、又は医薬として許容し得るその塩若しくは溶媒和物である。一実施態様では、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、固体である。別の実施態様では、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、非結晶形の固体である。さらに別の実施態様では、遊離塩基又は医薬として許容し得る塩若しくは溶媒和物は、結晶形の固体である。例えば、特定の実施態様は、固体形態の5-アザシチジンを提供し、これは、例えば、米国特許第6,943,249号、第6,887,855号、及び第7,078,518号、並びに米国特許出願公開第2005/027675号及び第2006/247189号(これらをそれぞれその全体を参照により本明細書に組み込む)に記載されている方法に従って調製することができる。他の実施態様では、固体形態の5-アザシチジンは、当技術分野で公知の他の方法を使用して調製することができる。

10

#### 【0066】

一実施態様では、本明細書で提供する方法に使用される化合物は、シチジン類似体の、医薬として許容し得る塩であり、これには、限定はされないが、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)、重硫酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、樟脳酸塩、樟脳スルホン酸塩、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(napsylate))、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、パルモ酸塩(palmoate)、ペクチニン酸塩、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が挙げられる。

20

30

#### 【0067】

シチジン類似体は、当技術分野で公知の方法によって合成することができる。一実施態様では、合成の方法としては、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;及び米国特許出願第10/823,394号(すべて、その全体を参照により本明細書に組み込む)に開示されている方法が挙げられる。

#### 【0068】

5-アザシチジンは、4-アミノ-1-β-D-リボフラノジル(ribofuranosyl)-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。実験式は、 $C_8H_{12}N_4O_5$ であり、分子量は244である。5-アザシチジンは、白色ないしオフホワイトの固体であり、かつ、アセトン、エタノール、及びメチルケトンには溶解せず;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にわずかに溶解し;水、水飽和オクタノール、5%デキストロース水溶液、N-メチル-2-ピロリドン、ノーマルセーライン、及び5% Tween 80水溶液に少し溶解し、ジメチルスルホキシド(DMSO)に溶解する。

40

#### 【0069】

VIDAZA(登録商標)は、よりハイリスクのMDSを患う患者における治療のために認可されている。VIDAZAは、皮下注射用の懸濁剤として還元するための、又は静脈内注入用のさらなる希釈を伴う液剤として還元するための滅菌形態で供給されている。VIDAZA(登録商標)

50

のバイアルは、滅菌した凍結乾燥粉末としての100mgの5-アザシチジン及び100mgのマンニトールを含有する。

【0070】

(使用の方法)

一実施態様では、提供されるのは、患者におけるリンパ腫を治療する、予防する、又は管理するための方法であって、DNA脱メチル化剤、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、クラスレート、若しくはプロドラッグと組み合わせた、有効量のHDAC阻害剤を、前記患者に投与することを含む前記方法である。

【0071】

本明細書で提供する方法に使用するためのHDAC阻害剤としては、限定はされないが、トリコスタチンA(TSA)、ポリノスタット(SAHA)、パルプロ酸(VPA)、ロミデプシン、及びMS-275が挙げられる。一実施態様では、HDAC阻害剤は、ロミデプシンである。

10

【0072】

本明細書で提供する方法で使用するのに有用なDNA脱メチル化剤としては、限定はされないが、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)、ゼブラリン、及びプロカインが挙げられる。一実施態様では、DNA脱メチル化剤は、5-アザシチジンである。

【0073】

一実施態様では、本明細書で提供する方法によって治療することができる造血器腫瘍としては、限定はされないが、リンパ腫、白血病、多発性骨髄腫、形質細胞由来の癌、再発性造血器腫瘍、及び難治性造血器腫瘍が挙げられる。一実施態様では、本明細書で提供する方法によって治療することができるリンパ腫としては、限定はされないが、成熟B細胞リンパ腫、成熟T細胞及びナチュラルキラー細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、並びに免疫不全関連リンパ増殖性疾患が挙げられる。別の実施態様では、本明細書で提供する方法によって治療することができるリンパ腫としては、限定はされないが、小リンパ球性リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、パーキットリンパ腫、B細胞リンパ芽球性リンパ腫、小切れ込み核B細胞リンパ腫、非切れ込み核B細胞リンパ腫、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)、及び末梢性T細胞リンパ腫(PTCL)が挙げられる。一実施態様では、リンパ腫は、T細胞リンパ腫である。別の実施態様では、T細胞リンパ腫は、皮膚T細胞リンパ腫(CTCL)である。

20

30

【0074】

ロミデプシンと5-アザシチジンとの投与は、同じ又は違う投与経路によって、同時に、又は連続的に行うことができる。特定の活性な薬剤に対する、用いられる特定の投与経路の適合性は、活性な薬剤自体(例えば、その薬剤が、血流に入る前に分解せずに、経口的に投与可能かどうか)、及び、治療される疾患に依存することとなる。

【0075】

適切な投与経路としては、限定はされないが、患者に対する経口、粘膜(例えば、経鼻、舌下、膣内、口腔内、又は直腸内)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボーラス注入、筋肉内、又は動脈内)、局所(例えば、点眼薬又は他の眼科用製剤)、経真皮(transdermal)又は経皮(transcutaneous)投与が挙げられる。

40

【0076】

一実施態様では、使用される有効量のロミデプシン又は5-アザシチジンは、治療有効量である。一実施態様では、本明細書で提供する方法において使用されるロミデプシン又は5-アザシチジンの量としては、当技術分野で公知の症状、疾患の全経過、又は他のパラメータに関して、少なくとも一部の患者の改善を引き起こすのに十分な量が含まれる。医薬組成物中のロミデプシン又は5-アザシチジンの治療有効量に関する厳密な量は、患者の年齢、体重、疾患、及び状態に応じて変動することとなる。

【0077】

一実施態様では、ロミデプシンは、静脈内投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、1~6時間かけて静脈内投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、3~4時間かけ

50

て静脈内投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、5～6時間かけて静脈内投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、4時間かけて静脈内投与される。

【0078】

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

【0079】

一実施態様では、ロミデプシンは、28日周期の第1、8、及び15日に、4時間かけて、静脈内注入で $14\text{mg}/\text{m}^2$ の用量で投与される。一実施態様では、該周期は、28日毎に繰り返される。

【0080】

一実施態様では、1周期の過程を通して、漸増用量のロミデプシンが投与される。一実施態様では、1周期を通して、約 $8\text{mg}/\text{m}^2$ の用量、続いて約 $10\text{mg}/\text{m}^2$ の用量、続いて約 $12\text{mg}/\text{m}^2$ の用量が投与される。

【0081】

一実施態様では、ロミデプシンは、経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $10\text{mg}/\text{m}^2$ から $300\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $15\text{mg}/\text{m}^2$ から $250\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $20\text{mg}/\text{m}^2$ から $200\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ から $150\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ から $100\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、 $25\text{mg}/\text{m}^2$ から $75\text{mg}/\text{m}^2$ の範囲の用量で投与される。

【0082】

一実施態様では、ロミデプシンは、毎日、経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、1日おきに、経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、3日、4日、5日、又は6日おきに、経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、週1回、経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは、1週おきに、経口的に投与される。

【0083】

一実施態様では、5-アザシチジンは、例えば、静脈内(IV)、皮下(SC)、又は経口経路によって投与される。本明細書では、ある種の実施態様は、5-アザシチジンと、それを必要とする対象における相乗的治療効果を提供するための1種以上の追加の活性な薬剤との共投与を提供する。共投与される薬剤(1種又は複数)は、本明細書に記載する癌治療薬であり得る。ある種の実施態様では、共投与される薬剤(1種又は複数)は、例えば、経口的に、又は注射(例えばIV若しくはSC)によって投与することができる。

【0084】

本明細書では、ある種の実施態様は、リンパ腫を治療する方法であって、例えばIV、SC、及び/又は経口投与方法を使用して、5-アザシチジンを投与することを含む前記方法を提供する。ある種の実施態様では、治療周期は、治療を必要とする対象に、複数日数(例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14日、又は14日以上)にわたって投与される反復投与、場合によってはそれに続いて、治療施与の休み(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日、又は28日以上)を含む。本明細書で提供する方法のための適切な投薬量には、例えば、治療有効量及び予防有効量が含まれる。例えば、ある種の実施態様では、本明細書で提供する方法において投与される5-アザシチジンの量は、例えば、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約2,000mg/m<sup>2</sup>/日、約100mg/m<sup>2</sup>/日から約1,000mg/m<sup>2</sup>/日、約100mg/m<sup>2</sup>/日から約500mg/m<sup>2</sup>/日、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約500mg/m<sup>2</sup>/日、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約200mg/m<sup>2</sup>/日、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約100mg/m<sup>2</sup>/日、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約75mg/m<sup>2</sup>/日、又は約120mg/m<sup>2</sup>/日から約250mg/m<sup>2</sup>/日の範囲であり得る。ある種の実施態様では、詳細な投薬量は、例えば、約50mg/m<sup>2</sup>/日、約60mg/m<sup>2</sup>/日、約75mg/m<sup>2</sup>/日、約80mg/m<sup>2</sup>/日、約100mg/m<sup>2</sup>/日、約120mg/m<sup>2</sup>/日、約140mg/m<sup>2</sup>/日、約150mg/m<sup>2</sup>/日、約180mg/m<sup>2</sup>/日、約200mg/m<sup>2</sup>/日、約220mg/m<sup>2</sup>/日、約240mg/m<sup>2</sup>/日、約250mg/m<sup>2</sup>/日、約260mg/m<sup>2</sup>/日、約280mg/m<sup>2</sup>/日、約300mg/m<sup>2</sup>/日、約320mg/m<sup>2</sup>/日、約350mg/m<sup>2</sup>/日、約380mg/m<sup>2</sup>/日、約400mg/m<sup>2</sup>/日、約450mg/m<sup>2</sup>/日、又は約500mg/m<sup>2</sup>/日である。ある種の実施態様では、詳細な投薬量は、例えば、最大で約100mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約120mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約140mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約150mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約180mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約200mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約220mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約240mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約250mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約260mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約280mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約300mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約320mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約350mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約380mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約400mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約450mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約500mg/m<sup>2</sup>/日、最大で約750mg/m<sup>2</sup>/日、又は最大で約1000mg/m<sup>2</sup>/日である。

#### 【0085】

一実施態様では、本明細書で提供する方法において投与される5-アザシチジンの量は、例えば、約5mg/日から約2,000mg/日、約10mg/日から約2,000mg/日、約20mg/日から約2,000mg/日、約50mg/日から約1,000mg/日、約100mg/日から約1,000mg/日、約100mg/日から約500mg/日、約150mg/日から約500mg/日、又は約150mg/日から約250mg/日の範囲であり得る。ある種の実施態様では、詳細な投薬量は、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。ある種の実施態様では、詳細な投薬量は、例えば、最大で約10mg/日、最大で約20mg/日、最大で約50mg/日、最大で約75mg/日、最大で約100mg/日、最大で約120mg/日、最大で約150mg/日、最大で約200mg/日、最大で約250mg/日、最大で約300mg/日、最大で約350mg/日、最大で約400mg/日、最大で約450mg/日、最大で約500mg/日、最大で約600mg/日、最大で約700mg/日、最大で約800mg/日、最大で約900mg/日、最大で約1,000mg/日、最大で約1,200mg/日、又は最大で約1,500mg/日である。

#### 【0086】

一実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物又は剤形中の5-アザシチジンの量は、例えば、約5mgから約2,000mg、約10mgから約2,000mg、約20mgから約2,000mg、約50mgから約1,000mg、約50mgから約500mg、約50mgから約250mg、約100mgから約500mg、約150mgから約500mg、又は約150mgから約250mgの範囲であり得る。ある種の実施態様では、詳細な量は、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。ある種の実施態様では、詳細な量は、例えば、最大で約10mg、最大で約20mg、最大で約50mg、最大で約75mg、最大で約100mg、最大で約120mg、最大で約150mg、最大で約200mg、最大で約250mg、最大で約300mg、最大で約350mg、最大で約400mg、最大で約450mg、最大で約500mg、最大で約600mg、最

大で約700mg、最大で約800mg、最大で約900mg、最大で約1,000mg、最大で約1,200mg、又は最大で約1,500mgである。

【0087】

一実施態様では、治療される疾患及び対象の状態に応じて、5-アザシチジンを、経口、非経口(例えば、筋肉内、腹腔内、静脈内、CIV、大槽内注射若しくは注入、皮下注射、又は植え込み)、吸入、経鼻、膣内、直腸内、舌下、又は局所(例えば、経皮若しくは局部)投与経路によって投与することができる。5-アザシチジンは、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、及びビヒクルと共に、適切な投薬単位で、単独で、又は1種以上の活性な薬剤(1種又は複数)と共に製剤化することができる。一実施態様では、5-アザシチジンは、経口的に投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、非経口的に投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンは、静脈内投与される。

10

【0088】

一実施態様では、5-アザシチジンは、1回量として(例えば、単回ボラス注入、又は経口用錠剤若しくは丸剤など);或いは、時間をかけて(例えば、長時間にわたる持続注入又は長時間にわたるボラス用量の分割など)、送達することができる。一実施態様では、5-アザシチジンは、例えば、患者の疾患又は退縮が安定するまで、又は患者が疾患進行又は許容できない毒性を経験するまで、必要であれば繰り返して投与することができる。例えば、固形腫瘍について、疾患が安定するとは、一般に、測定可能な病変部の垂直直径(perpendicular diameter)が、最後の測定から25%以上増大していないことを意味する。例えば、「固形腫瘍の治療効果評価基準(RECIST)ガイドライン(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) Guidelines)」、Journal of the National Cancer Institute 92(3):205-216(2000)を参照のこと。疾患の安定又はその欠如は、患者の症状の評価、理学的検査、X線、CAT、PET、又はMRIスキャンを使用して画像化される腫瘍の視覚化、及び他の一般に認められている評価様式など、当技術分野で公知の方法によって決定される。

20

【0089】

一実施態様では、5-アザシチジンは、1日1回、又は1日量を複数回に分けて、例えば1日2回、1日3回、1日4回、投与することができる。一実施態様では、投与は、連続的(すなわち、連続した日数又はすべての日数の間、毎日)、断続的、例えば周期的(すなわち、薬物が投与されない休薬の日、週、又は月が含まれる)であり得る。一実施態様では、5-アザシチジンは、毎日、例えば、ある期間にわたって1日1回又は1回以上投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、少なくとも7日の連続期間、いくつかの実施態様では最大52週間にわたって毎日投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、断続的に投与される、すなわち、規則的又は不規則的な間隔で停止及び開始される。一実施態様では、5-アザシチジンは、1週間あたり1から6日間投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、周期的に(例えば、2から8週間の連続期間の毎日投与後、投与を行わない最大1週間の休薬期間;又は、例えば、1週間の毎日投与後、投与を行わない最大3週間の休薬期間)投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、1日おきに投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、周期的に(例えば、休薬期間の中断を伴って、毎日、又は、一定期間連続的に)投与される。

30

40

【0090】

一実施態様では、投与の頻度は、およそ1日1回からおよそ1か月に1回の範囲である。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、1日1回、1日2回、1日3回、1日4回、1日おきに1回、1週間に2回、1週間に1回、2週間に1回、3週間に1回、又は4週間に1回、投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、1日1回投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、1日2回投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンは、1日3回投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンは、1日4回投与される。

【0091】

一実施態様では、5-アザシチジンは、1日から6か月、1週間から3か月、1週間から4週間

50

、1週間から3週間、又は1週間から2週間、1日に1回投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、1週間、2週間、3週間、又は4週間の間、1日1回投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、1週間の間、1日1回投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、2週間の間、1日1回投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンは、3週間の間、1日1回投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンは、4週間の間、1日1回投与される。

【0092】

一実施態様では、5-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週間の間、1日1回投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、断続的に投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約2,000mg/m<sup>2</sup>/日の量で、断続的に投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、連続的に投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約1,000mg/m<sup>2</sup>/日の量で、連続的に投与される。

10

【0093】

ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、周期的に(例えば、1週間の毎日投与後、投与を行わない最大3週間の休薬期間)、患者に投与される。周期的治療法は、ある期間にわたる活性な薬剤の投与、それに続く、ある期間にわたる休薬、及び、この一連の投与を繰り返すことを含む。周期的治療法は、耐性の発現を低下させる、副作用を回避又は低下させる、及び/又は治療の有効性を向上させることができる。

20

【0094】

一実施態様では、5-アザシチジンは、患者に周期的に投与される。一実施態様では、本明細書で提供する方法は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、24、25、26、27、28、29、30、31、32、33、34、35、36、37、38、39、40周期、又は40以上の周期で5-アザシチジンを投与することを含む。一実施態様では、あるグループの患者において投与される周期数の中央値は、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周期、又は約30周期以上である。

30

【0095】

一実施態様では、5-アザシチジンは、7日の治療期間と21日の休薬期間からなる28日の周期にわたって、本明細書で提供する用量で、患者に投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、第1日から第7日までの毎日、本明細書で提供する用量で、患者に投与され、5-アザシチジンの投与を行わない第8日から第28日の休薬期間がそれに続く。一実施態様では、5-アザシチジンは、周期的に(各周期は、7日の治療期間、それに続く21日の休薬期間からなる)患者に投与される。特定の実施態様では、5-アザシチジンは、約50、約60、約70、約75、約80、約90、又は約100mg/m<sup>2</sup>/日の用量で、7日間患者に投与され、21日の休薬期間がそれに続く。一実施態様では、5-アザシチジンは、静脈内に投与される。一実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与される。

40

【0096】

他の実施態様では、5-アザシチジンは、周期的に経口的に投与される。

【0097】

したがって、一実施態様では、5-アザシチジンは、1回量又は分割量で、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、毎日投与され、約1日から約10週間の休薬期間がそれに続く。一実施態様では、本明細書で提供する方法は、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週間の周期的治療を意図する。いくつかの実施態様では、5-アザシチジンは、1回量又は分割量で、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、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日の休薬期間がそれに続く。いくつかの実施態様では、休薬期間

50

は、1日である。いくつかの実施態様では、休薬期間は、3日である。いくつかの実施態様では、休薬期間は、7日である。いくつかの実施態様では、休薬期間は、14日である。いくつかの実施態様では、休薬期間は、28日である。投薬周期の頻度、回数、及び長さは、増減可能である。

【0098】

一実施態様では、本明細書で提供する方法は、i)第1の1日量の5-アザシチジンを対象に投与することと;ii)少なくとも1日の間、任意に休薬を行う(ここでは5-アザシチジンが対象に投与されない)ことと;iii)第2の用量の5-アザシチジンを対象に投与することと;iv)ステップii)からiii)を複数回繰り返すこととを含む。ある種の実施態様では、第1の1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約2,000mg/m<sup>2</sup>/日である。ある種の実施態様では、第2の1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約2,000mg/m<sup>2</sup>/日である。ある種の実施態様では、第1の1日量は、第2の1日量よりも多い。ある種の実施態様では、第2の1日量は、第1の1日量よりも多い。一実施態様では、休薬期間は、2日、3日、5日、7日、10日、12日、13日、14日、15日、17日、21日、又は28日である。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも2日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも2日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも3日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも3日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも7日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも7日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも14日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも14日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも21日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも21日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも28日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも3回繰り返される。一実施態様では、休薬期間は、少なくとも28日であり、かつ、ステップii)からiii)が、少なくとも5回繰り返される。一実施態様では、本明細書で提供する方法は、i)第1の1日量の5-アザシチジンを、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象に投与することと;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日の間、休薬を行うことと;iii)第2の1日量の5-アザシチジンを、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象に投与することと;iv)ステップii)からiii)を複数回繰り返すこととを含む。一実施態様では、本明細書で提供する方法は、i)1日量の5-アザシチジンを、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日間、対象に投与することと;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日の間、休薬を行うことと;iii)ステップi)からii)を複数回繰り返すこととを含む。一実施態様では、本明細書で提供する方法は、i)1日量の5-アザシチジンを7日間、対象に投与することと;ii)21日間、休薬を行うことと;iii)ステップi)からii)を複数回繰り返すこととを含む。一実施態様では、1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約2,000mg/m<sup>2</sup>/日である。一実施態様では、1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約1,000mg/m<sup>2</sup>/日である。一実施態様では、1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約500mg/m<sup>2</sup>/日である。一実施態様では、1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約200mg/m<sup>2</sup>/日である。一実施態様では、1日量は、約50mg/m<sup>2</sup>/日から約100mg/m<sup>2</sup>/日である。

【0099】

ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、約1から約52週の間、連続的に投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、約1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、又は12か月の間、連続的に投与される。ある種の実施態様では、5-アザシチジンは、約14

、約28、約42、約84、又は約112日の間、連続的に投与される。治療の期間は、治療される対象の年齢、体重、及び状態によって変動する可能性があり、公知の試験プロトコルを使用して、又は、治療を提供する又は監督する人物の専門的判断に従って、経験的に決定することができることを理解されたい。熟練の臨床医は、必要以上の実験を行わずに、特定のタイプの癌を有する個々の対象を治療するための、有効な薬物用量及び治療期間を、容易に決定することができるであろう。

【0100】

一実施態様では、医薬組成物は、1回又は分割(2~3回)1日量として、(患者の体表面積に基づいて)約10から150mg/m<sup>2</sup>、又は(患者の体重に基づいて)約0.1から4mg/kgの1日量を提供するのに十分な量の5-アザシチジンを含有することができる。一実施態様では、投薬量は、臨床的に必要な期間、28日に1度の75mg/m<sup>2</sup>(皮下)の7日間の投与によって提供される。一実施態様では、投薬量は、臨床的に必要な期間、28日に1度の100mg/m<sup>2</sup>(皮下)の7日間の投与によって提供される。一実施態様では、28日周期が、最大で4、最大で5、最大で6、最大で7、最大で8、最大で9、又はそれ以上の回数、施される。有効量の5-アザシチジンを提供するための他の方法は、例えば、「シチジン類似体の結腸標的経口製剤(Colon-Targeted Oral Formulations of Cytidine Analogs)」(米国特許出願第11/849,958号)、及び「シチジン類似体の経口製剤及びその使用法(Oral Formulations of Cytidine Analogs and Methods of Use Thereof)」(米国特許出願第12/466,213号)(これらの両方の全体を参照により本明細書に組み込む)に開示されている。

【0101】

特定の実施態様では、投与される周期数は、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周期の5-アザシチジン治療である。特定の実施態様では、28日の期間のうち、例えば、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、又は14日、治療が施される。特定の実施態様では、5-アザシチジン用量は、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。

【0102】

特定の実施態様では、投薬は、例えば、皮下又は静脈内に行われる。特定の実施態様では、予想される具体的な5-アザシチジン用量は、例えば、少なくとも50mg/m<sup>2</sup>/日、少なくとも60mg/m<sup>2</sup>/日、少なくとも70mg/m<sup>2</sup>/日、少なくとも75mg/m<sup>2</sup>/日、少なくとも80mg/m<sup>2</sup>/日、少なくとも90mg/m<sup>2</sup>/日、又は少なくとも100mg/m<sup>2</sup>/日である。本明細書では、ある特定の実施態様は、28日の期間のうち7日間の治療を施すことを提供する。本明細書では、ある特定の実施態様は、7日間毎日の75mg/m<sup>2</sup>(皮下又は静脈内)の投薬計画を提供する。本明細書では、ある特定の実施態様は、7日間毎日の100mg/m<sup>2</sup>(皮下又は静脈内)の投薬計画を提供する。

【0103】

一実施態様では、ロミデプシンと5-アザシチジンは、静脈内に投与される。一実施態様では、該組み合わせが、1~6時間かけて静脈内に投与される。一実施態様では、該組み合わせが、3~4時間かけて静脈内に投与される。一実施態様では、該組み合わせが、5~6時間かけて静脈内に投与される。一実施態様では、該組み合わせが、4時間かけて静脈内に投与される。

【0104】

一実施態様では、1周期の過程を通して、漸増用量のロミデプシンを含む組み合わせが

投与される。一実施態様では、1周期を通して、約8mg/m<sup>2</sup>の用量、続いて約10mg/m<sup>2</sup>の用量、続いて約12mg/m<sup>2</sup>の用量のロミデプシンが投与される。

【0105】

一実施態様では、ロミデプシンは静脈内に投与され、5-アザシチジンは皮下に投与される。一実施態様では、ロミデプシンは静脈内に投与され、5-アザシチジンは経口的に投与される。一実施態様では、ロミデプシンと5-アザシチジンは、経口的に投与される。

【0106】

一実施態様では、5-アザシチジンは、第7から14日まで毎日投与を行い、約1週間又は2週間の休薬期間を伴う各28日周期で、4から40週の期間、1回量又は分割量で投与される。

【0107】

一実施態様では、5-アザシチジンは、4から40週間、約10から約150mg/m<sup>2</sup>の用量で、毎日連続的に投与され、1又は2週間の中断がそれに続く。特定の実施態様では、5-アザシチジンは、4から40週間、約0.1から約4.0mg/日の量で投与され、4又は6週の周期において1週間又は2週間の休薬が行われる。

【0108】

一実施態様では、5-アザシチジンは、リンパ腫を患う患者に、28日周期のうちの約7から約14日間、かつ、1日あたり約0.1から約4.0mgの量で、静脈内投与され、約14から約21日の休薬がそれに続き、かつ、28日周期の第1、8、及び15日に投与される約0.5mg/m<sup>2</sup>から約28mg/m<sup>2</sup>の用量の静脈内投与されるロミデプシンが、それに組み合わせられる。

【0109】

一実施態様では、5-アザシチジンは、28日周期のうちの約7から約14日間、1日あたり約0.10から約4.0mgの量で、リンパ腫を患う患者に静脈内投与され、約14から約21日の休薬がそれに続き、かつ、28日周期の第1、8、及び15日に投与される約10mg/m<sup>2</sup>から約300mg/m<sup>2</sup>の用量の経口投与されるロミデプシンが、それに組み合わせられる。

【0110】

一実施態様では、5-アザシチジンは、28日周期のうちの約7から約14日間、1日あたり約0.10から約4.0mgの量で、リンパ腫を患う患者に皮下投与され、約14から約21日の休薬がそれに続き、かつ、28日周期の第1、8、及び15日に投与される約10mg/m<sup>2</sup>から約300mg/m<sup>2</sup>の用量の静脈内投与されるロミデプシンが、それに組み合わせられる。

【0111】

一実施態様では、5-アザシチジンは、28日周期のうちの約7から約14日間、1日あたり約0.10から約4.0mgの量で、リンパ腫を患う患者に皮下投与され、約14から約21日の休薬がそれに続き、かつ、28日周期の第1、8、及び15日に投与される約10mg/m<sup>2</sup>から約300mg/m<sup>2</sup>の用量の経口投与されるロミデプシンが、それに組み合わせられる。

【0112】

一実施態様では、5-アザシチジンは、28日周期のうちの約7から約14日間、1日あたり約0.10から約4.0mgの量で、リンパ腫を患う患者に経口的に投与され、約14から約21日の休薬がそれに続き、かつ、28日周期の第1、8、及び15日に投与される約10mg/m<sup>2</sup>から約300mg/m<sup>2</sup>の用量の経口投与されるロミデプシンが、それに組み合わせられる。

【0113】

一実施態様では、4から40週の周期中、5-アザシチジンとロミデプシンが、静脈内に投与され、ロミデプシンの投与は、5-アザシチジンの30から60分前に行われる。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、静脈内注入によって投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、経口的に投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンとロミデプシンが、経口的に投与される。

【0114】

一実施態様では、4から40週の周期中、5-アザシチジンとロミデプシンが、静脈内に投与され、5-アザシチジンの投与は、ロミデプシンの30から60分前に行われる。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、静脈内注入によって投与

10

20

30

40

50

される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、経口的に投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンとロミデプシンが、経口的に投与される。

【0115】

一実施態様では、4から40週の周期中、5-アザシチジンとロミデプシンが、同時に静脈内に投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、静脈内注入によって投与される。別の実施態様では、5-アザシチジンは、皮下に投与され、ロミデプシンは、経口的に投与される。さらに別の実施態様では、5-アザシチジンとロミデプシンが、経口的に投与される。

【0116】

一実施態様では、1周期は、1日あたり約0.1から約4.0mgの5-アザシチジンと、約25から約150mg/m<sup>2</sup>のロミデプシンの、3から4週間の毎日の投与、及び、その後の1又は2週間の休薬を含む。一実施態様では、組み合わせ治療が患者に施される周期の数は、約1から約40周期、又は約1から約24周期、又は約2から約16周期、又は約4から約3周期となるであろう。

【0117】

(組成物)

ロミデプシン及び5-アザシチジンは、許容し得る担体又は賦形剤と組み合わせた場合、組成物として使用することができる。こうした組成物は、本明細書で提供する方法において有用である。

【0118】

本明細書で提供するのは、医薬として許容し得るビヒクル、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又はこれらの混合物と組み合わせて、活性成分としてのロミデプシン(鏡像異性体、鏡像異性体の混合物、2種以上のジアステレオ異性体の混合物、互変異性体、2種以上の互変異性体の混合物、若しくはこれらの同位体的変形体を含めて);又は医薬として許容し得る塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグを含む、医薬組成物である。

【0119】

本明細書で提供するのは、医薬として許容し得るビヒクル、担体、希釈剤、若しくは賦形剤、又はこれらの混合物と組み合わせて、活性成分としての5-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、若しくはプロドラッグを含む、医薬組成物である。

【0120】

適切な賦形剤は、当業者に周知であり、適切な賦形剤の非限定的な例は、本明細書に提供される。ある特定の賦形剤が、医薬組成物又は剤形への組み込みに適しているかどうかは、限定はされないが投与の方法を含めた、当技術分野で周知の様々な要因に依存する。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は適していない賦形剤を含有することができる。ある特定の賦形剤の適合性はまた、剤形中の具体的な活性成分に依存する可能性もある。例えば、ある種の活性成分の分解は、ラクトースなどのある種の賦形剤によって、又は水にさらされた場合に、速められる可能性がある。第一級又は第二級アミンを含む活性成分は特に、こうした分解の促進を受けやすい。したがって、本明細書で提供するのは、存在するとしてもほんの少しのラクトース又は他の単糖若しくは二糖を含有する医薬組成物及び剤形である。本明細書で使用する場合、用語「ラクトースを含まない」は、存在するラクトースの量が、存在するとしても活性成分の分解速度を増大させるには実質的に不十分であることを意味する。一実施態様では、ラクトースを含まない組成物は、本明細書で提供される活性成分、結合剤/充填剤、及び滑沢剤を含む。別の実施態様では、ラクトースを含まない剤形は、活性成分、微結晶セルロース、アルファ化デンプン、及びステアリン酸マグネシウムを含む。

【0121】

賦形剤の量及び種類と同様に、剤形中の活性成分の量及び具体的な種類も、限定はされないが剤形が患者に投与される経路などの要因に応じて異なり得る。一実施態様では、本

10

20

30

40

50

明細書で提供する剤形は、約0.5mg/m<sup>2</sup>から28mg/m<sup>2</sup>の量の、ロミデプシン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、クラスレート、若しくはプロドラッグを含む。別の実施態様では、本明細書で提供する剤形は、約8mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、又は14mg/m<sup>2</sup>の量の、ロミデプシン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、クラスレート、若しくはプロドラッグを含む。

【0122】

一実施態様では、本明細書で提供する剤形は、約10から約150mg/m<sup>2</sup>の量の、5-アザシチジン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、クラスレート、若しくはプロドラッグを含む。別の実施態様では、本明細書で提供する剤形は、約10、25、50、75、100、125、又は150mg/m<sup>2</sup>の量の、5-アザシチジン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、立体異性体、クラスレート、若しくはプロドラッグを含む。具体的実施態様では、剤形は、約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>の量の5-アザシチジンを含む。

10

【0123】

本明細書で提供する医薬組成物は、個々の単一単位剤形の調製において使用することができる。単一単位剤形は、患者への経口、粘膜(例えば、経鼻、舌下、腔内、口腔内、又は直腸内)、非経口(例えば、皮下、静脈内、ボラス注入、筋肉内、又は動脈内)、局所(例えば、点眼薬又は他の眼科用製剤)、経真皮又は経皮投与に適している。剤形の例としては、患者への経口又は粘膜投与に適した、錠剤;カプレット;カプセル(軟弾性ゼラチンカプセルなど);カシエ剤;トローチ;ロゼンジ;分散剤;座剤;散剤;エアロゾル(例えば、鼻腔スプレー又は吸入器);ゲル;液体剤形(懸濁剤(例えば、水性若しくは非水性の液体懸濁剤、水中油型エマルジョン、又は油中水型液体エマルジョン)、液剤、及びエリキシル剤を含めて);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科用製剤;及び、還元して患者への非経口投与に適した液体剤形を提供することができる滅菌固体(例えば結晶性又は非結晶性の固体)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0124】

一実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物は、経口投与のための様々な剤形に製剤化することができる。

【0125】

一実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物は、非経口投与のための様々な剤形に製剤化することができる。具体的実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物は、静脈内投与のための様々な剤形に製剤化することができる。具体的実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物は、皮下投与のための様々な剤形に製剤化することができる。

30

【0126】

一実施態様では、該医薬組成物は、ロミデプシン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと、医薬として許容し得る1種以上の賦形剤又は担体とを含む、経口投与のための剤形で提供される。一実施態様では、剤形は、約10mg/m<sup>2</sup>、25mg/m<sup>2</sup>、50mg/m<sup>2</sup>、100mg/m<sup>2</sup>、200mg/m<sup>2</sup>、又は300mg/m<sup>2</sup>の量のロミデプシンを含むカプセル又は錠剤である。別の実施態様では、カプセル又は錠剤剤形は、約50mg/m<sup>2</sup>又は75mg/m<sup>2</sup>の量のロミデプシンを含む。

40

【0127】

一実施態様では、該医薬組成物は、ロミデプシン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと、医薬として許容し得る1種以上の賦形剤又は担体とを含む、非経口投与のための剤形で提供される。一実施態様では、剤形は、約0、5mg/m<sup>2</sup>、2.5mg/m<sup>2</sup>、7.5mg/m<sup>2</sup>、15mg/m<sup>2</sup>、20mg/m<sup>2</sup>、又は28mg/m<sup>2</sup>の量のロミデプシンを含むシリンジ又はバイアルである。別の実施態様では、シリンジ又はバイアル剤形は、約8mg/m<sup>2</sup>、10mg/m<sup>2</sup>、12mg/m<sup>2</sup>、又は14mg/m<sup>2</sup>の量のロミデプシンを含む。

【0128】

一実施態様では、該医薬組成物は、5-アザシチジン、又は医薬として許容し得るその塩、溶媒和物、水和物、若しくはプロドラッグと、医薬として許容し得る1種以上の賦形剤又は担体とを含む、非経口投与のための剤形で提供される。一実施態様では、剤形は、10

50

、25、50、75、100、125、又は150mg/m<sup>2</sup>の量の5-アザシチジンを含むシリンジ又はバイアルである。別の実施態様では、シリンジ又はバイアル剤形は、約50、75、又は100mg/m<sup>2</sup>の量の5-アザシチジンを含む。

#### 【0129】

本明細書で提供する医薬組成物は、単位剤形又は複数回剤形で提供することができる。単位剤形の例としては、アンプル、シリンジ、及び個々に梱包された錠剤及びカプセルが挙げられる。例えば、100mg単位用量は、梱包された錠剤又はカプセル中に約100mgの活性成分を含有する。単位剤形は、その分数又は倍数量で投与することができる。複数回剤形は、分離された単位剤形で投与されることとなる、単一の容器内に梱包された複数の同一の単位剤形である。複数回剤形の例としては、バイアル、錠剤若しくはカプセルのビン、又はポイント若しくはガロンのビンが挙げられる。

10

#### 【0130】

本明細書で提供する医薬組成物は、一度に、又は時間間隔をあけて複数回投与することができる。厳密な投薬量及び治療の期間は、治療される患者の年齢、体重、及び状態によって変動する可能性があり、公知の試験プロトコルを経験的に使用して、又はインビボ又はインビトロ試験又は診断データからの推測によって決定することができることが理解されよう。いかなる特定の個人についても、具体的な投薬レジメンを、個々の必要性、及び製剤を投与する又は製剤の投与を指導する人物の専門的判断に従って、時間と共に調節するべきであることがさらに理解されよう。

20

#### 【0131】

##### (A. 経口投与)

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、経口投与用の固体、半固体、又は液体剤形で提供することができる。本明細書で使用する場合、経口投与には、口腔内、舌上(lingual)、及び舌下投与も含まれる。適切な経口剤形としては、限定はされないが、錠剤、ファストメルト(fastmelt)、咀嚼錠、カプセル、丸薬、ストリップ(strip)、トローチ、ロゼンジ、香錠、カシェ剤、ベレット、医薬用チューインガム、バルク粉末(bulk powder)、発泡性若しくは非発泡性の散剤若しくは顆粒剤、経口用噴霧剤、液剤、乳剤、懸濁剤、オブラート、微粒子剤(sprinkle)、エリキシル剤、及びシロップ剤が挙げられる。医薬組成物は、活性成分(1種又は複数)に加えて、限定はされないが結合剤、充填剤、希釈剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤、滑剤、着色剤、移染阻害剤、甘味剤、着香料、乳化剤、懸濁及び分散剤、保存剤、溶媒、非水性の液体、有機酸、及び二酸化炭素源を含めた、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。

30

#### 【0132】

結合剤又は造粒剤(granulator)は、錠剤に凝集性を付与して、圧縮後も錠剤が損傷しないことを確実にする。適切な結合剤又は造粒剤としては、限定はされないが、トウロモロコシデンプン、パレイショデンプン、及びアルファ化デンプン(例えば、STARCH 1500)などのデンプン;ゼラチン;スクロース、グルコース、デキストロース、糖蜜、及びラクトースなどの糖;アカシアゴム、アルギン酸、アルギナート、ヤハズツノマタの抽出物、パンワールゴム(panwar gum)、ガッチゴム、オオバコ外皮(isabgol husk)の粘質物、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)、Veegum、カラマツアラボガラクトン(larch arabogalactan)、粉末状のトラガカント、及びグアーガムなどの天然及び合成のゴム;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、Marcus Hook,PA)などの微結晶セルロース;並びにそれらの混合物が挙げられる。適切な充填剤としては、限定はされないが、タルク、炭酸カルシウム、微結晶セルロース、粉末状セルロース、デキストレート(dextrate)、カオリン、マンニトール、ケイ酸、ソルビトール、デンプン、アルファ化デンプン、及びそれらの混合物が挙げられる。本明細書で提供する医薬組成物中の結合剤又は充填剤の量は、製剤の種類によ

40

50

って変動し、当業者に容易に認識可能である。結合剤又は充填剤は、本明細書で提供する医薬組成物中に約50から約99%の重量で存在することができる。

【0133】

適切な希釈剤としては、限定はされないが、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、ソルビトール、スクロース、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、及び粉糖が挙げられる。マンニトール、ラクトース、ソルビトール、スクロース、及びイノシトールなどのある種の希釈剤は、十分な量で存在する場合、ある種の圧縮錠剤に、咀嚼による口内での崩壊を可能にするという特性を付与する。こうした圧縮錠剤は、咀嚼錠として使用することができる。本明細書で提供する医薬組成物中の希釈剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者に容易に認識可能である。

10

【0134】

適切な崩壊剤としては、限定はされないが、寒天;ペントナイト;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;木材生成物;海綿;陽イオン交換樹脂;アルギン酸;グアーガム及びVeegum HVなどのゴム;柑橘類果肉;クロスカルメロースなどの架橋セルロース;クロスポピドンなどの架橋ポリマー;架橋デンプン;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結晶セルロース;ボラクリリン・カリウム;トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、タピオカデンプン、及びアルファ化デンプンなどのデンプン;粘土;アライン(algin);並びにそれらの混合物が挙げられる。本明細書で提供する医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者に容易に認識可能である。本明細書で提供する医薬組成物中の崩壊剤の量は、製剤の種類によって変動し、当業者に容易に認識可能である。本明細書で提供する医薬組成物は、重量で約0.5から約15%又は約1から約5%の崩壊剤を含有することができる。

20

【0135】

適切な滑沢剤としては、限定はされないが、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;ベヘン酸グリセロール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;ラッカセイ油、綿実油、ヒマワリ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油、及びダイズ油を含めた硬化植物油;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;ライカポジウム;AEROSIL(登録商標)200(W.R.Grace社、Baltimore,MD)及びCAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社、Boston,MA)などのシリカ又はシリカゲル;及びこれらの混合物が挙げられる。本明細書で提供する医薬組成物は、重量で約0.1から約5%の滑沢剤を含有することができる。

30

【0136】

適切な滑剤としては、限定はされないが、コロイド状二酸化ケイ素、CAB-O-SIL(登録商標)(Cabot社、Boston,MA)、及びアスベストを含まないタルクが挙げられる。適切な着色剤としては、限定はされないが、認可された食用の水溶性FD&C染料、及びアルミナ水和物に懸濁させた非水溶性FD&C染料、及びレーキ顔料のいずれか、並びにそれらの混合物が挙げられる。レーキ顔料は、不溶性形態の染料をもたらす、水溶性染料の重金属水和酸化物への吸着による組み合わせである。適切な着香料としては、限定はされないが、果実などの植物から抽出された天然のフレーバー、及び、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もたらす化合物の合成混和物が挙げられる。適切な甘味剤としては、限定はされないが、スクロース、ラクトース、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テムなどの人工甘味料が挙げられる。適切な乳化剤としては、限定はされないが、ゼラチン、アカシアゴム、トラガカント、ペントナイト、並びにモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン(TWEEN(登録商標)20)、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン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が挙げられる。適切な懸濁及び分散剤としては、限定はされないが、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、Veegum、アカシアゴム、ナトリウムカルボメチルセルロース(sodium carbomethylcellulose)、ヒドロキシブ

40

50

ロピルメチルセルロース、及びポリビニルピロリドンが挙げられる。

【0137】

適切な保存剤としては、限定はされないが、グリセリン、メチル及びプロピルパラベン、安息香酸、安息香酸ナトリウム、及びアルコールが挙げられる。適切な湿潤剤としては、限定はされないが、モノステアリン酸プロピレングリコール、モノオレイン酸ソルビタン、モノラウリン酸ジエチレングリコール、及びポリオキシエチレンラウリルエーテルが挙げられる。適切な溶媒としては、限定はされないが、グリセリン、ソルビトール、エチルアルコール、及びシロップが挙げられる。乳剤に利用する適切な非水性の液体としては、限定はされないが、鉱油及び綿実油が挙げられる。適切な有機酸としては、限定はされないが、クエン酸及び酒石酸が挙げられる。適切な二酸化炭素源としては、限定はされないが、炭酸水素ナトリウム及び炭酸ナトリウムが挙げられる。

10

【0138】

多くの担体及び賦形剤は、同じ製剤内にあっても、複数の機能を果たすことができることを理解するべきである。

【0139】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、圧縮錠剤、湿製錠剤、咀嚼ロゼンジ、速溶性錠剤、多重圧縮錠剤、又は腸溶コーティング錠、糖衣、若しくはフィルムコーティング錠として提供することができる。腸溶コーティング錠は、胃酸の働きに耐えるが、腸内で溶解又は分解する物質でコーティングされ、それによって活性成分が胃の酸性環境から保護される圧縮錠剤である。腸溶コーティングとしては、限定はされないが、脂肪酸、脂肪、サリチル酸フェニル、蝋、シェラック、アンモニア処理シェラック(ammoniated shellac)、及び酢酸フタル酸セルロースが挙げられる。糖衣錠は、不快な味や臭いを隠すのに、また、錠剤を酸化から保護するのに有益であり得る糖衣で囲まれた圧縮錠剤である。フィルムコーティング錠は、水溶性材料の薄層又はフィルムで被覆された圧縮錠剤である。フィルムコーティングとしては、限定はされないが、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が挙げられる。フィルムコーティングは、糖衣と同様の一般特性を付与する。多重圧縮錠剤は、層状錠剤及び圧縮コーティング(press-coated)又は乾燥コーティング(dry-coated)錠を含めた、2以上の圧縮サイクルによって製造される圧縮錠剤である。

20

30

【0140】

錠剤剤形は、単独の、又は本明細書に記載する1種以上の担体又は賦形剤(結合剤、崩壊剤、制御放出ポリマー、滑沢剤、希釈剤、及び/又は着色料を含めて)と組み合わせた、粉末状、結晶性、又は顆粒状の活性成分から調製することができる。咀嚼錠及びロゼンジの形成では、着香料及び甘味剤が特に有用である。

【0141】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、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されるソフト又はハードカプセルとして提供することができる。乾燥充填カプセル(DFC)としても公知であるハードゼラチンカプセルは、2つの部分で構成されており、一方が他方をすっぽり覆うので、活性成分が完全に封入される。軟弾性カプセル(SEC)は、グリセリン、ソルビトール、又は同様のポリオールの添加によって可塑化された、ゼラチンシェルなどの柔らかい球状のシェルである。ソフトゼラチンシェルは、微生物の成長を妨げるための保存剤を含有することができる。適切な保存剤は、メチル-及びプロピル-パラベン、並びにソルビン酸を含めた、本明細書に記載する通りのものである。本明細書で提供する液体、半固体、及び固体剤形は、カプセルに封入することができる。適切な液体及び半固体剤形としては、炭酸プロピレン、植物油、及びトリグリセリド中の溶液及び懸濁液が挙げられる。こうした溶液を含有するカプセルは、米国特許第4,328,245号;第4,409,239号;及び第4,410,545号に記載されている通りに調製することができる。これらのカプセルは、活性成分の溶解を改変する又は持続させるために、当業者に公知である通りにコーティングすることもできる。

40

50

## 【0142】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、乳剤、液剤、懸濁剤、エリキシル剤、及びシロップ剤を含めた、液体及び半固体剤形で提供することができる。乳剤は二相系であり、一方の液体が、もう一方の液体の全体にわたって小球の形で分散されており、これは、水中油型又は油中水型であり得る。乳剤は、医薬として許容し得る非水性の液体又は溶媒、乳化剤、及び保存剤を含むことができる。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むことができる。水性のアルコール性液剤は、低級アルキルアルデヒドのジ(低級アルキル)アセタールなどの医薬として許容し得るアセタール、例えば、アセトアルデヒドジエチルアセタール;並びに1以上のヒドロキシル基を有する水混和性の溶媒(プロピレングリコール及びエタノールなど);を含むことができる。エリキシル剤は、透明で甘味のある、水性アルコール性の液剤である。シロップ剤は、糖、例えばスクロースの濃縮された水溶液であり、かつ、保存剤を含有することもできる。液体剤形については、例えば、ポリエチレングリコール溶液を、好都合には投与のために計量することとなる、十分な量の医薬として許容し得る液体担体、例えば水で希釈することができる。

10

## 【0143】

他の有用な液体及び半固体剤形としては、限定はされないが、本明細書で提供する活性成分(1種又は複数)と、ジアルキル化モノ-又はポリ-アルキレングリコール(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(ここでは、350、550、及び750は、ポリエチレングリコールのおよその平均分子量を指す)を含めて)とを含有するものが挙げられる。これらの製剤は、1種以上の酸化防止剤、例えば、ブチルヒドロキシトルエン(BHT)、ブチル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ミン酸塩などをさらに含むことができる。

20

## 【0144】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、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もできる。ミセル剤形は、米国特許第6,350,458号に記載されている通りに調製することができる。

30

## 【0145】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、液体剤形に還元することにな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。非発泡性の顆粒剤又は散剤に使用される、医薬として許容し得る担体及び賦形剤としては、希釈剤、甘味料、及び湿潤剤が含まれ得る。発泡性の顆粒剤又は散剤に使用される、医薬として許容し得る担体及び賦形剤としては、有機酸及び二酸化炭素源が含まれ得る。

## 【0146】

先述の剤形のすべてにおいて、着色料及び着香料を使用することができる。

## 【0147】

経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型、及びプログラム型の放出形を含めた、即効性又は改変型放出剤形として製剤化することができる。

40

## 【0148】

(B. 非経口投与)

本明細書で提供する医薬組成物は、局所的又は全身的投与のために、注射、注入、植込によって、非経口的に投与することができる。非経口投与には、本明細書で使用する場合、静脈内、動脈内、腹腔内、クモ膜下、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、滑液包内、膀胱内、及び皮下投与が含まれる。

## 【0149】

非経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、液剤、懸濁剤、乳剤、ミセル

50

、リポソーム、ミクロスフェア、ナノシステム、及び注射前に液体に溶解又は懸濁させるのに適した固体形態を含めた、非経口投与に適した任意の剤形に製剤化することができる。こうした剤形は、薬学分野の当業者に公知である従来の方法に従って調製することができる(Remingtonの文献:「薬学の技術及び実践(The Science and Practice of Pharmacy)」(上記)を参照のこと)。

#### 【0150】

非経口投与を目的とする医薬組成物は、限定はされないが、水性ビヒクル、水混和性ビヒクル、非水性ビヒクル、微生物の成長に対する抗菌剤又は保存剤、安定剤、溶解性増強剤、等張剤、緩衝薬、酸化防止剤、局所麻酔薬、懸濁及び分散剤、湿潤又は乳化剤、錯化剤、金属イオン封鎖又はキレート剤、凍結防止剤、分散保護剤(lyoprotectant)、増粘剤、pH調整剤、及び不活性ガスを含めた、医薬として許容し得る1種以上の担体及び賦形剤を含むことができる。

10

#### 【0151】

適切な水性のビヒクルとしては、限定はされないが、水、塩類溶液、生理食塩水又はリン酸緩衝生理食塩水(PBS)、塩化ナトリウム注射剤、リンゲル注射剤、等張性デキストロース注射剤、滅菌水注射剤、デキストロース及び乳酸塩リンゲル注射剤が挙げられる。適切な非水性ビヒクルとしては、限定はされないが、野菜由来の不揮発性油、ヒマシ油、トウモロコシ油、綿実油、オリーブ油、ラッカセイ油、ペパーミント油、サフラワー油、ゴマ油、ダイズ油、硬化植物油、硬化ダイズ油、及びヤシ油の中鎖トリグリセリド、及びバーム核油が挙げられる。適切な水混和性ビヒクルとしては、限定はされないが、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、並びにジメチルスルホキシドが挙げられる。

20

#### 【0152】

適切な抗菌剤又は保存剤としては、限定はされないが、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、並びにソルビン酸が挙げられる。適切な等張剤としては、限定はされないが、塩化ナトリウム、グリセリン、及びデキストロースが挙げられる。適切な緩衝薬としては、限定はされないが、リン酸塩及びクエン酸塩が挙げられる。適切な酸化防止剤は、亜硫酸水素塩及びメタ重亜硫酸ナトリウムを含めた、本明細書に記載する通りのものである。適切な局所麻酔薬としては、限定はされないが、塩酸プロカインが挙げられる。適切な懸濁及び分散剤は、カルボキシメチルセルオースナトリウム(sodium carboxymethylcellulose)、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めた、本明細書に記載する通りのものである。適切な乳化剤は、モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、モノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビタン80、及びオレイン酸トリエタノールアミンを含めた、本明細書に記載するものである。適切な金属イオン封鎖又はキレート剤としては、限定はされないが、EDTAが挙げられる。適切なpH調整剤としては、限定はされないが、水酸化ナトリウム、塩酸、クエン酸、及び乳酸が挙げられる。適切な錯化剤としては、限定はされないが、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、及びスルホブチルエーテル $\alpha$ - $\gamma$ -シクロデキストリン(CAPTISOL(登録商標)、CyDex社、Lenexa,KS)を含めた、シクロデキストリンが挙げられる。

30

40

#### 【0153】

本明細書で提供する医薬組成物が、複数回投与のために製剤化される場合、複数回投薬用非経口製剤は、静菌又は静真菌濃度の抗菌剤を含有しなければならない。すべての非経口製剤は、当技術分野で公知であるかつ実践されている通り、無菌でなければならない。

#### 【0154】

一実施態様では、非経口投与のための医薬組成物は、すぐに使用できる滅菌溶液として提供される。別の実施態様では、該医薬組成物は、使用前にビヒクルを用いて還元するこ

50

となる凍結乾燥粉末及び皮下注射用錠剤を含めた、無菌の乾燥した可溶性生成物として提供される。さらに別の実施態様では、該医薬組成物は、すぐに使用できる滅菌懸濁液として提供される。さらに別の実施態様では、該医薬組成物は、使用前にビヒクルを用いて還元することとなる無菌の乾燥した不溶性生成物として提供される。さらに別の実施態様では、該医薬組成物は、すぐに使用できる滅菌乳濁液として提供される。

【0155】

非経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、遅延型、持続型、パルス型、制御型、標的型、及びプログラム型の放出形を含めた、即効性又は改変型放出剤形として製剤化することができる。

【0156】

非経口投与のための、本明細書で提供する医薬組成物は、植込型デポー剤としての投与のための、懸濁液、固体、半固体、又は揺変性液体として製剤化することができる。一実施態様では、本明細書で提供する医薬組成物は、体液中では溶解しないが医薬組成物中の活性成分を膜を通して拡散させる外側の高分子膜に囲まれた、内側の固体マトリックス中に分散される。

【0157】

適切な内側マトリックスとしては、限定はされないが、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・炭酸塩コポリマー、親水性ポリマー(アクリル酸及びメタクリル酸のエステルのヒドロゲルなど)、コラーゲン、架橋ポリビニルアルコール、及び架橋された部分的に加水分解されたポリ酢酸ビニルが挙げられる。

【0158】

適切な外側の高分子膜としては、限定はされないが、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、アイオノマーポリエチレンテレフタレート、ブチルゴム、エポキシヒドロリンゴム、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が挙げられる。

【0159】

(C. 遅延放出剤形)

ロミデプシンと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-ジオンとを含む医薬組成物は、制御放出手段によって、又は当業者に周知である送達装具によって投与することができる。例としては、限定はされないが、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(これらをそれぞれ参照により本明細書に組み込む)に記載されているものが挙げられる。こうした剤形は、例えばヒドロプロピルメチル(hydropropylmethyl)セルロース、他のポリマーマトリックス、ゲル、透過膜、浸透圧系、多層コーティング、微粒子、リボソーム、ミクロスフェア、又はこれらの組み合わせを、所望される放出プロファイルを提供するために様々な割合で使用して、1種以上の活性成分の遅延又は制御放出を提供するために使用することができる。本発明の活性成分と共に使用するための、本明細書に記載するものを含めた当業者に公知である適切な制御放出製剤は、容易に選択することができる。したがって、本発明は、限定はされないが、制御放出に適合させた錠剤、カプセル、ジェルキャップ、及びカプレットなどの、経口投与に適した単一単位剤形を包含する。

【0160】

すべての制御放出医薬生成物は、薬物療法を、非制御同等物によって実現されるよりも向上させるといった共通の目標を有する。理論的には、医療における最適に設計された制御放出調製物の使用は、状態を最少量の時間で治療又は制御するために用いられる薬物原料が最少量であることが特徴である。制御放出製剤の利点としては、薬物の活性の延長、投薬頻度の低減、及び患者コンプライアンスの増大が挙げられる。さらに、制御放出製剤は、作用開始時間、又は薬物の血中濃度などの他の特性に影響を与えるために使用することができるので、副作用(例えば有害作用)の発生に影響を与えることができる。

#### 【0161】

ほとんどの制御放出製剤は、所望の治療効果をすぐにもたらす量の薬物(活性成分)を最初に放出し、このレベルの治療又は予防効果を長時間にわたって維持するための別の量の薬物を徐々にかつ継続的に放出するように設計される。体内での薬物のこの一定レベルを維持するために、薬物は、体から代謝又は排出される量の薬物と置き換わることとなる速度で、剤形から放出されなければならない。活性成分の制御放出は、限定はされないが、pH、温度、酵素、水、又は他の生理的条件若しくは化合物を含めた様々な条件によって刺激することができる。

#### 【0162】

(ロミデプシン製剤)

一実施態様では、ロミデプシンは、滅菌した凍結乾燥白色粉末として、注射のために製剤化され、10mgロミデプシンと20mgポリドン(USP)とを含有する使い捨てバイアルで供給される。希釈剤は、滅菌した透明な溶液であり、2mlの送達可能量を含有する使い捨てバイアルで供給される。ロミデプシンのための希釈剤は、プロピレングリコール(USP)80%(v/v)、及び脱水アルコール(USP)20%(v/v)を含有する。ロミデプシンは、2つのバイアルを含有するキットとして供給される。

#### 【0163】

注射用のロミデプシンは、供給された希釈剤での還元後、かつ0.9%塩化ナトリウム(USP)でのさらなる希釈後の、静脈内注入を意図している。

#### 【0164】

(5-アザシチジン製剤)

一実施態様では、5-アザシチジンは、滅菌した凍結乾燥粉末として、注射のために製剤化され、100mgの5-アザシチジンと100mgのマニトールとを含有する使い捨てバイアルで供給される。

#### 【0165】

注射用の5-アザシチジンは、溶液としての還元、それに伴うさらなる希釈後の、静脈内注射を意図している。注射用の5-アザシチジンは、懸濁液としての還元後の皮下注射を意図している。

#### 【0166】

(キット)

一実施態様では、本明細書で提供するのは、ロミデプシン又はその医薬組成物が装入された1以上の容器と、5-アザシチジン又はその医薬組成物が装入された1以上の容器とを含むキットである。

#### 【実施例】

#### 【0167】

(実施例1. CTCL細胞株におけるアポトーシス及び細胞生存率に対する、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせの効果)

ヒトCTCL細胞株(Hut78、SeAx、及びMyLa)を、10%熱失活ウシ胎児血清(FBS)と、グルタミン(2mM)と、ストレプトマイシン(100 µg/ml)とを添加したRPMI 1640培地で、37 °C、5% CO<sub>2</sub>、かつ湿度95%で成長させた。

#### 【0168】

CTCL初代培養細胞株を、薬物の以下の組み合わせで処理した: 各薬剤を別々に; 間に48時間のクリアランス期間を伴う、両方の薬物での連続処理; 及び両方の薬物での同時処理。

ロミデプシンは、0.25nMから10  $\mu$  Mまでの範囲の濃度で使用した。5-アザシチジンは、50 nMから10  $\mu$  Mまでの範囲の濃度で使用した。併用薬物処理の24から72時間後、アポトーシス及びネクローシスのレベルを、アネキシンV-FITC検出キットを用いるフローサイトメトリーによって測定した。結果を図1、4A、4B、及び5A～5Dに示す。

【0169】

ロミデプシンと5-アザシチジンでのCTCL初代培養細胞株の併用処理によって、ネクローシス及びアポトーシスの時間依存的かつ用量依存的な増大による、細胞生存率の顕著な変化が実証された(図1)。細胞生存率は、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせでの処理の48時間以上後に、個々の薬剤での処理と比べて、有意に低下した。これらの薬剤の組み合わせでのMyLa CTCL細胞株(図4A)及びSeAx CTCL細胞株(図4B)の処理の72時間後、ほぼ完全な細胞死が認められた。ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせが、CTCL細胞におけるアポトーシスに対する相乗効果を及ぼすことも示された。併用処理が、48%アポトーシスをもたらしたのに対し、個々の処理は、ロミデプシンについては18.8%、5-アザシチジンについては21.4%のアポトーシスをもたらした(図5A～5D)。

10

【0170】

(実施例2.細胞周期調節遺伝子のタンパク質発現に対する、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせの効果)

細胞周期調節遺伝子(p15、p16、p21、及びp27)、HDAC(HDAC1、HDAC2、HDAC3、及びHDAC6)、並びにDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT1、DNMT3a、及びDNMT3b)の遺伝子発現レベルを、RT-PCR及び免疫組織化学法によって調べた。結果を図2、3、及び6～8に示す。

20

【0171】

ロミデプシンと5-アザシチジンとの併用は、p21(図2)、p15(図3及び7)、及びp16(図8 A-D)のような細胞周期調節遺伝子の有意に高いレベルの発現、並びにH3のアセチル化の増大(図6)をもたらした。これらの発見は、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせが、単一の薬剤よりも顕著に細胞周期停止を誘発し、かつ、細胞周期制御の喪失を停止することができることを示唆している。

【0172】

(実施例3.アポトーシスのカスパーゼ経路に対する、ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせの効果)

アポトーシス調節カスケードに關与する様々なカスパーゼの発現レベルを、ウェスタンブロットによって決定した。結果を図9に示す。

30

【0173】

ロミデプシンと5-アザシチジンとの組み合わせは、カスパーゼ3、7、及び9の切断の増加を示した。これらの発見は、この組み合わせによって示される相乗効果が、共通の(切断されたカスパーゼ3及び7)及び固有の(切断されたカスパーゼ9)アポトーシス経路の關与に基づくことを示している。

【0174】

したがって、ロミデプシンと5-アザシチジンでのCTCL初代細胞培養株の併用処理は、CTCLを患う患者における、この組み合わせの使用に対する有望な結果を示した。

【0175】

本明細書に挙げたすべての刊行物、特許、及び特許出願を、まるで、それぞれ個々の刊行物、特許、又は特許出願が、具体的かつ個々に参照によって組み込まれることが示されるかのような程度まで、参照によって本明細書に組み込む。

40

【0176】

本開示を、例示的な実施態様に関して上に記載してきた。しかし、この開示を読む当業者は、本開示の範囲を逸脱せずに、この例示的な実施態様に対して変更及び改変を行うことができることを認識するであろう。この変更及び改変は、以下の特許請求の範囲で表される通りの本開示の範囲内に含まれるものとする。

【図 1】

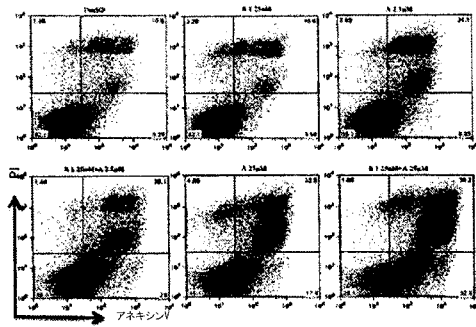


図 1

【図 2】

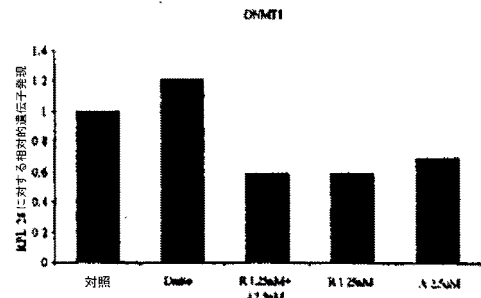


図 2A

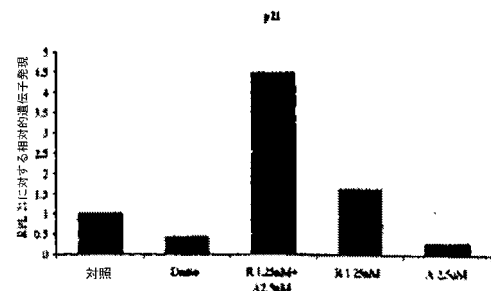


図 2B

【図 3】

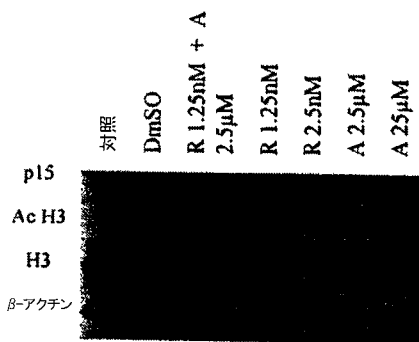


図 3A

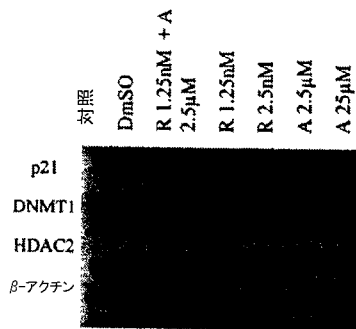


図 3B

【図 4】

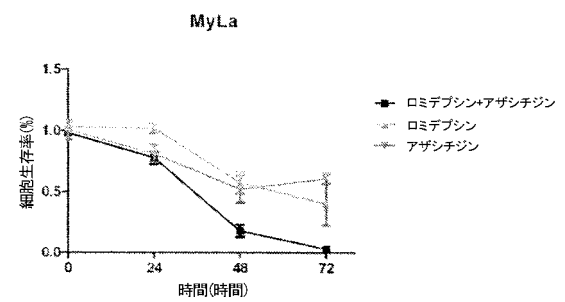


図 4A

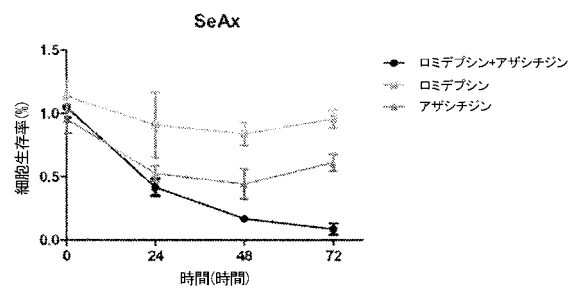


図 4B

【 図 5 】

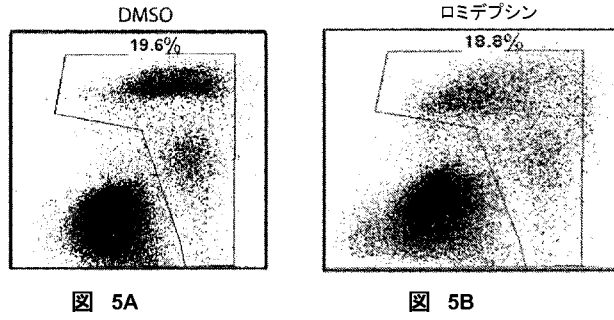


図 5A

図 5B

【 図 6 】

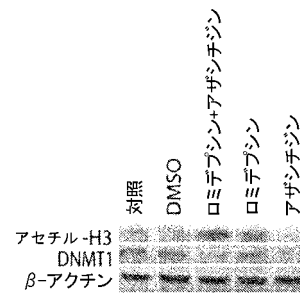


図 6

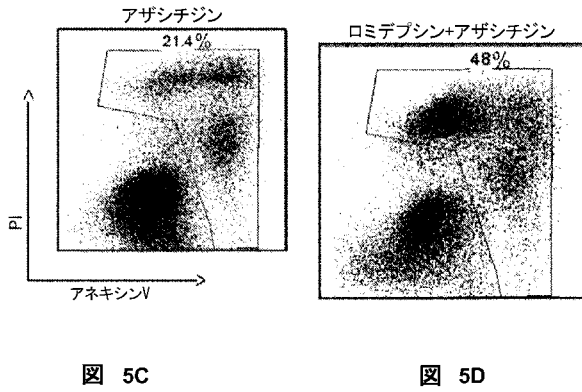


図 5C

図 5D

【 図 7 】

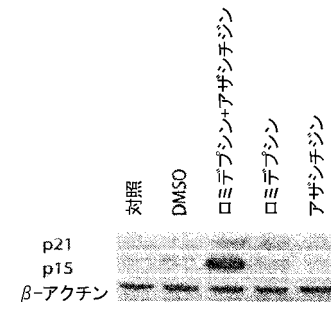


図 7

【 図 8 】

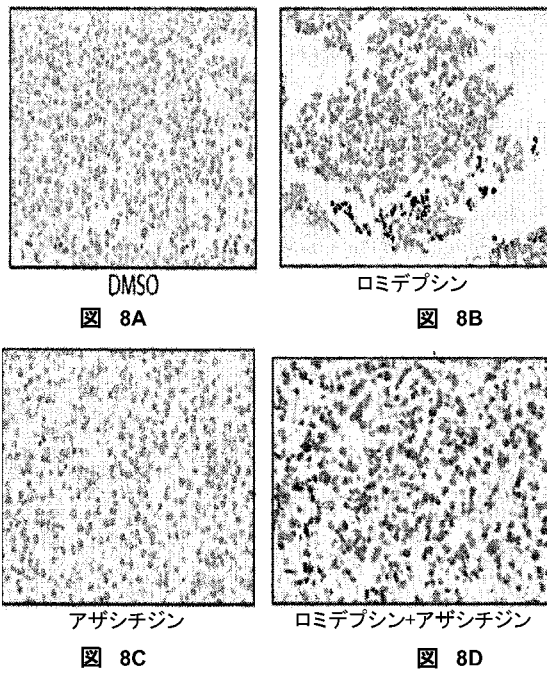


図 8A

図 8B

図 8C

図 8D

【 図 9 】

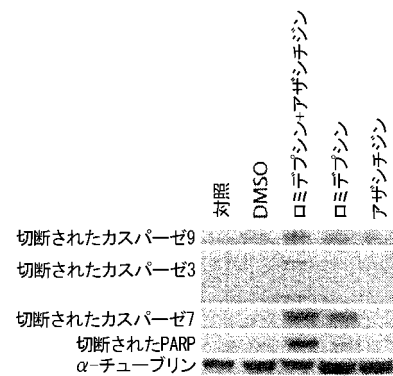


図 9

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/056485

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> INV. A61K38/15 A61K31/7068 A61P35/00 ADD.		
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) A61K		
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) EP0-Internal, BIOSIS, EMBASE, WPI Data		
<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	DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2010 (2010-11), MARCHI ENRICA ET AL: "The Combination of Histone Deacetylase Inhibitors and Hypomethylating Agents Exhibits Marked Synergy In Preclinical Models of T-Cell Lymphoma", XP002688841, Database accession no. PREV201100426478	1-7
Y	abstract -/--	8-20
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 48%;"> <p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>"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)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> </div> <div style="width: 48%;"> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"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</p> <p>"&amp;" document member of the same patent family</p> </div> </div>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
7 December 2012		19/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 6818 Patentaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel: (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer  Hars, Jesko

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/056485

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>&amp; BLOOD, vol. 116, no. 21, November 2010 (2010-11), pages 1605-1606, 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 04 -07, 2010 ISSN: 0006-4971(print) -----</p> <p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2010 (2010-11), KALAC MATKO ET AL: "Synergistic Combifations of Histone Deacetylase Inhibitors and Decitabine Induce a Unique Gene Expression and Epigenetic Profile In Models of Diffuse Large B-Cell Lymphoma", XP002688842, Database accession no. PREV201100422982 abstract</p>	1-3
Y	<p>&amp; BLOOD, vol. 116, no. 21, November 2010 (2010-11), pages 195-196, 52ND ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); ORLANDO, FL, USA; DECEMBER 04 -07, 2010 ISSN: 0006-4971(print) -----</p> <p>DATABASE BIOSIS [Online] BIOSCIENCES INFORMATION SERVICE, PHILADELPHIA, PA, US; November 2011 (2011-11), MARCHI ENRICA ET AL: "Combination of Epigenetic Agents Synergistically Reverse the Malignant Phenotype in Models of T-Cell Lymphoma", XP002688843, Database accession no. PREV201200220007 abstract</p>	4-20
X,P	<p>&amp; BLOOD, vol. 118, no. 21, November 2011 (2011-11), page 1173, 53RD ANNUAL MEETING AND EXPOSITION OF THE AMERICAN-SOCIETY-OF-HEMATOLOGY (ASH); SAN DIEGO, CA, USA; DECEMBER 10 -13, 2011 ISSN: 0006-4971(print) -----</p> <p>WO 2007/114697 A1 (UNIV ERASMUS MEDICAL CT [NL]; HOFLAND LEENDERT JOHANNES [NL]) 11 October 2007 (2007-10-11) claims 2-4,8 ----- -/--</p>	1-7
Y,P		8-20
X		1,6,7

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/US2012/056485

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/145704 A2 (GLOUCESTER PHARMACEUTICALS [US]; MCCULLOCH WILLIAM [US]; KEEGAN MITCHE) 21 December 2007 (2007-12-21)	1-6
Y	page 10 - page 11 page 28 page 59 page 77	7-20
X	----- anonymous: "NCT01120834 on 2010_10_27: ClinicalTrials.gov Archive", 27 October 2010 (2010-10-27), pages 1-3, XP002688844, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 1120834/2010_10_27 [retrieved on 2012-12-05]	1,7,10
Y	the whole document	6,8,9, 11-20
X	----- anonymous: "NCT00543582 on 2011_04_28: ClinicalTrials.gov Archive", 28 April 2011 (2011-04-28), pages 1-3, XP002688845, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 0543582/2011_04_28 [retrieved on 2012-12-05]	1,7,10
Y	the whole document	6,8,9, 11-20
X	----- anonymous: "NCT00336063 on 2011_03_08: ClinicalTrials.gov Archive", 8 March 2011 (2011-03-08), pages 1-3, XP002688846, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 0336063/2011_03_08 [retrieved on 2012-12-05]	1,7
Y	the whole document	
Y	----- anonymous: "NCT00114257 on 2011_06_06: ClinicalTrials.gov Archive", 6 June 2011 (2011-06-06), pages 1-4, XP002688847, Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT0 0114257/2011_06_06 [retrieved on 2012-12-05]	1-20
	the whole document	
	----- -/--	

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2012/056485

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>anonymous: "NCT00106431 on 2011_03_15: ClinicalTrials.gov Archive",</p> <p>15 March 2011 (2011-03-15), pages 1-4, XP002688848,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00106431/2011_03_15 [retrieved on 2012-12-05] the whole document</p>	1-20
Y	<p>anonymous: "NCT00379639 on 2011_03_15: ClinicalTrials.gov Archive",</p> <p>15 March 2011 (2011-03-15), pages 1-2, XP002688849,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT00379639/2011_03_15 [retrieved on 2012-12-06] the whole document</p>	1-20
Y,P	<p>anonymous: "NCT01537744 on 2012_02_22: ClinicalTrials.gov Archive",</p> <p>22 February 2012 (2012-02-22), pages 1-4, XP002688850,</p> <p>Retrieved from the Internet: URL:http://clinicaltrials.gov/archive/NCT01537744/2012_02_22 [retrieved on 2012-12-06] the whole document</p>	1-20
X	<p>AL-JANADI ANAS ET AL: "Histone deacetylation : an attractive target for cancer therapy?",</p> <p>DRUGS IN R &amp; D, ADIS INTERNATIONAL, AUCKLAND, NZ,</p> <p>vol. 9, no. 6, 1 January 2008 (2008-01-01), pages 369-383, XP009165485,</p> <p>ISSN: 1174-5886, DOI: 10.2165/0126839-200809060-00003 the whole document</p>	1-20
Y	<p>CAMERON E E ET AL: "Synergy of demethylation and histone deacetylase inhibition in the re-expression of genes silenced in cancer",</p> <p>NATURE GENETICS, NATURE PUBLISHING GROUP, NEW YORK, US,</p> <p>vol. 21, 1 January 1999 (1999-01-01), pages 103-107, XP002528988,</p> <p>ISSN: 1061-4036, DOI: 10.1038/5047 the whole document</p>	1-20

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International application No

PCT/US2012/056485

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007114697 A1	11-10-2007	CA 2647986 A1	11-10-2007
		EP 2007370 A1	31-12-2008
		EP 2389930 A1	30-11-2011
		JP 2009532346 A	10-09-2009
		US 2010093614 A1	15-04-2010
		WO 2007114697 A1	11-10-2007
-----			
WO 2007145704 A2	21-12-2007	CA 2649877 A1	21-12-2007
		CA 2650520 A1	31-01-2008
		EP 2012801 A2	14-01-2009
		EP 2049139 A2	22-04-2009
		US 2009305956 A1	10-12-2009
		US 2010137239 A1	03-06-2010
		US 2012302520 A1	29-11-2012
		WO 2007145704 A2	21-12-2007
		WO 2008013589 A2	31-01-2008
-----			

---

フロントページの続き

(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

Fターム(参考) 4C086 AA01 AA02 EA16 MA02 MA04 MA52 MA66 NA05 ZB26 ZC75