

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7650798号
(P7650798)

(45)発行日 令和7年3月25日(2025.3.25)

(24)登録日 令和7年3月14日(2025.3.14)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	31/711 (2006.01)	A 6 1 K	31/711
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 1 2 Q	1/6851(2018.01)	C 1 2 Q	1/6851
C 1 2 Q	1/48 (2006.01)	C 1 2 Q	1/48
C 1 2 N	15/09 (2006.01)	C 1 2 N	15/09
		Z Z N A	
		請求項の数 35 (全52頁) 最終頁に続く	
(21)出願番号	特願2021-531007(P2021-531007)	(73)特許権者	595161223
(86)(22)出願日	令和1年11月26日(2019.11.26)		ジェロン・コーポレーション
(65)公表番号	特表2022-513162(P2022-513162 A)		GERON CORPORATION
(43)公表日	令和4年2月7日(2022.2.7)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
(86)国際出願番号	PCT/US2019/063372		0 4 , フォスター シティ, イースト
(87)国際公開番号	WO2020/112854		ヒルズデール ブールバード 9 1 9 ,
(87)国際公開日	令和2年6月4日(2020.6.4)		スイート 2 5 0
審査請求日	令和4年11月28日(2022.11.28)	(74)代理人	100078282
(31)優先権主張番号	62/772,861		弁理士 山本 秀策
(32)優先日	平成30年11月29日(2018.11.29)	(74)代理人	100113413
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		弁理士 森下 夏樹
(31)優先権主張番号	62/811,271	(72)発明者	リゾ, アレクサンドラ
(32)優先日	平成31年2月27日(2019.2.27)		アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8
最終頁に続く			8 6 9 , ラリタン, ユー. エス. ル
			ート 2 0 2 9 2 0
		最終頁に続く	

(54)【発明の名称】 骨髄異形成症候群を治療する方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

イメテルスタットを含む、前記イメテルスタットを用いた治療向けの骨髄異形成症候群（MDS）を有する対象を同定する方法において使用するための組成物であって、前記方法が、

前記組成物を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）発現レベルを測定することと、

前記生体試料中の前記hTERT発現レベルを、前記組成物を投与する前のベースラインhTERT発現レベルと比較することを含み、
ベースラインのhTERT発現レベルと比較した、前記生体試料中のhTERT発現レベルの50%以上の減少が、前記イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する、組成物。

【請求項2】

イメテルスタットを含む、骨髄異形成症候群（MDS）を治療する方法において使用するための組成物であって、前記方法が、

それを必要とする対象に前記組成物を投与することと、

前記組成物を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）発現レベルを評価することと
を含み、ベースラインのhTERT発現レベルと比較した、前記生体試料中のhTERT発現レベルの50%以上の減少が、イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性

が高い対象であると同定する、組成物。

【請求項 3】

前記方法が、前記対象に投与される前記イメテルスタットの薬用量、投与の頻度、または治療過程を変更することをさらに含む、請求項 1 または 2 に記載の組成物。

【請求項 4】

イメテルスタットを含む、骨髄異形成症候群（MDS）を有する対象における治療有効性をモニタリングする方法において使用するための組成物であって、前記方法が、

前記組成物を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のヒトテロメラーゼ逆転写酵素（hTERT）発現レベルを測定することと、

前記生体試料中の前記 hTERT 発現レベルを、前記組成物を投与する前のベースライン hTERT 発現レベルと比較することとを含み、

ベースラインの hTERT 発現レベルと比較した、前記生体試料中の hTERT 発現レベルの 50% 以上の減少が、前記イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する、組成物。

【請求項 5】

測定または評価される前記 hTERT 発現レベルが hTERT RNA 発現レベルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 6】

測定または評価される前記 hTERT 発現レベルが hTERT タンパク質発現レベルである、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 7】

前記対象が、低メチル化剤（HMA）、レナリドミド、及びこれらの組合せから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、請求項 1 ～ 6 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 8】

前記 MDS が再発性または不応性 MDS である、請求項 1 ～ 7 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 9】

前記 MDS が、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に再発性／不応性の MDS である、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 10】

前記対象が低または中等度－1 IPSS リスク MDS 対象として分類される、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 11】

前記対象が輸血依存である、請求項 1 ～ 10 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 12】

前記輸血依存の対象が、前記組成物を投与する前の 8 週間の間に約 4 単位以上の輸血を必要とする、請求項 11 に記載の組成物。

【請求項 13】

前記対象が非 del5q ヒト患者である、請求項 1 ～ 12 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 14】

前記対象が、レナリドミドを用いた治療にナীবである、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 15】

前記対象が、デシタビン及びアザシチジンから選択される HMA を用いた治療にナীবである、請求項 1 ～ 13 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 16】

前記イメテルスタットがイメテルスタットナトリウムである、請求項 1 ～ 15 のいずれか 1 項に記載の組成物。

【請求項 17】

イメテルスタットが1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える薬用量サイクルで投与され、各サイクルが、

(a) 4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、

(b) 週1回、4週間にわたるイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、

(c) 3週間に1回のイメテルスタット約2.5～10mg/kgの静脈内投与、または

(d) 4週間に1回のイメテルスタット約0.5～9.4mg/kgの静脈内投与

を含む、請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項18】

各薬用量サイクルが、4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与を含む、請求項17に記載の組成物。

【請求項19】

前記対象が8トリソミーを有すると診断された患者であり、8トリソミーの診断が、イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い患者であると同定する、請求項1～15のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項20】

前記対象がモザイク型8トリソミーを有すると診断された患者である、請求項19に記載の組成物。

【請求項21】

イメテルスタットを含む、骨髄異形成症候群(MDS)を治療する方法において使用するための組成物であって、前記方法が、

それを必要とする対象に前記組成物を投与することを含み、前記対象が8トリソミーを有すると診断された患者であり、8トリソミーの診断が、イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い患者であると同定する、組成物。

【請求項22】

イメテルスタットを含む、骨髄異形成症候群(MDS)を有する対象の治療において使用するための組成物であって、前記対象から得られた生体試料が、前記組成物を投与した後に、前記組成物を投与する前に前記対象から得られた生体試料中のベースラインのヒトテロメラーゼ逆転写酵素(hTERT)発現レベルに比べてhTERT発現レベルが50%以上減少すると判定され、前記生体試料中のhTERT発現レベルの前記減少が、イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い対象であると同定する、組成物。

【請求項23】

イメテルスタットを含む、骨髄異形成症候群(MDS)を有する対象の治療において使用するための組成物であって、前記対象が8トリソミーを有すると診断された患者であり、8トリソミーの診断が、イメテルスタットを用いた治療から利益を得る可能性が高い患者であると同定する、組成物。

【請求項24】

前記対象が、低メチル化剤(HMA)、レナリドミド、及びこれらの組合せから選択される薬剤を用いた治療にナীবプである、請求項21または23のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項25】

前記MDSが再発性または不応性MDSである、請求項21または23～24のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項26】

前記MDSが、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)に再発性/不応性のMDSである、請求項21または23～25のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項27】

前記対象が低または中等度-1 IPS SリスクMDS対象として分類される、請求項21または23～26のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項28】

前記対象が輸血依存である、請求項21または23～27のいずれか1項に記載の組成

10

20

30

40

50

物。

【請求項 29】

前記輸血依存の対象が、前記組成物を投与する前の8週間の間に約4単位以上の輸血を必要とする、請求項28に記載の組成物。

【請求項 30】

前記対象が非de l 5 q ヒト患者である、請求項21または23～29のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 31】

前記対象が、レナリドミドを用いた治療にナীবである、請求項21または23～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 32】

前記対象が、デシタピン及びアザシチジンから選択されるHMAを用いた治療にナীবである、請求項21または23～30のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 33】

前記イメテルスタットがイメテルスタットナトリウムである、請求項21または23～32のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 34】

イメテルスタットが1、2、3、4、5、6、7、8、または8回を超える薬用量サイクルで投与され、各サイクルが、

(a) 4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、

(b) 週1回、4週間にわたるイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、

(c) 3週間に1回のイメテルスタット約2.5～10mg/kgの静脈内投与、または

(d) 4週間に1回のイメテルスタット約0.5～9.4mg/kgの静脈内投与を含む、請求項21または23～33のいずれか1項に記載の組成物。

【請求項 35】

各薬用量サイクルが、4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与を含む、請求項34に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2018年11月29日に出願された米国仮出願第62/772,861号、2019年2月27日に出願された米国仮出願第62/811,271号、及び2019年6月12日に出願された米国仮出願第62/860,557号の優先権の恩典を主張するものであり、これらの各々はその全体が参照により本明細書に援用される。

【背景技術】

【0002】

骨髓異形成症候群(MDS)は、血液及び骨髓のがんを含む症状の一群である。また、MDSには、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、多系列異形成を伴う不応性血球減少、単系列異形成を伴う不応性血球減少、及び慢性骨髓単球性白血病などの疾患も含まれる。MDSは、骨髓系クラスの血球の効果的でない産生を伴う血液学的病状の集合である。MDSの場合、未熟な血液幹細胞(芽球)が正常な赤血球、白血球、または血小板になることはない。芽球は骨髓内で死滅するか、または血液中に移動した直後に骨髓内で健康な白血球、赤血球、及び/または血小板が形成される余地が少なくなる。

【0003】

MDSは主に高齢者に発症し、貧血及びその他の血球減少、ならびに白血病転化の高いリスクを特徴とする(Cheson et al., Blood 2006;108:419-425)。臨床現場では、MDSが疑われるのは、他の理由では説明できない貧血が、他の血球減少、平均赤血球容積の増加、または赤血球分布幅の増加と関連するときである。診断には骨髓検査及び細胞遺伝学的検査が含まれる。骨髓は、典型的には過剰増殖性

10

20

30

40

50

である。診断は、有益な細胞の10%以上における赤血球、顆粒球、または巨核球の異形成を証明することに基づく(Vardiman, et al., Blood 2009; 114(5):937-951)。MDSは経時的に進行し得る。例えば、MDS患者はしばしば重度の貧血を発症し、頻回の輸血を必要とする。また、出血及び感染症リスクも生じ、それぞれ血小板及び好中球の減少または機能不全に起因する。場合によっては疾患が悪化し、患者は進行性骨髄不全が原因の血球減少(血球数減少)を発症する。他の場合には、疾患が急性骨髄性白血病(AML)に転化する。骨髄の骨髄芽球の全体的な割合が特定のカットオフ値(世界保健機構(WHO)の20%及びFrench-American-British(FAB)の30%)を超えると、AMLへの転化が生じたとされる。再発性または赤血球造血刺激因子製剤(ESA)不応性の低リスクMDS患者に対する治療選択肢は限られている。

10

【0004】

MDSを評価するための標準的な予後予測ツールは国際予後予測スコアリングシステム(IPSS)であり、骨髄芽球、細胞遺伝学的所見、及び血球減少の有無を含めたいくつかの予後予測変数に基づいて、患者を低リスク、中等度-1リスク、中等度-2リスク、及び高リスクのカテゴリーに分類する。これらの4群の生存期間中央値は、それぞれ5.7年、3.5年、1.2年、及び0.4年と推定されている。これらの群において患者の25%がAMLを発症する期間の中央値は、それぞれ9.4年、3.3年、1.1年、及び0.2年であった(Greenberg et al., Blood 1997; 89(6):2079-2088)。低リスク及び中等度-1リスクのMDS患者は「低リスク」疾患を有すると称され得、中等度-2リスク及び高リスクのMDS患者は「高リスク」疾患患者と称され得る。

20

【0005】

西洋諸国の70歳以上の患者の場合、MDSの発生率は控えめに推定して年間で人口100,000人当たりおよそ30~40例である。人口の高齢化により、MDS症例数が増加すると予測される。低リスク患者では白血病への転化率が減少するにもかかわらず、ほとんどの患者は貧血及び貧血関連症状の影響を受け、患者報告型アウトカムに重大な影響を及ぼす(Almeida et al., Leukemia Res. 2017; 52:50-57)。MDSを伴う多くの貧血患者は、最終的には赤血球(「RBC」)輸血依存を発症する。エビデンスからは、慢性RBC輸血に起因する鉄過負荷が当該疾患の全体的罹患率の寄与因子であり得ることが示唆される(Malcovati et al., J Clin Oncol 2005; 23:7594-7603; Malcovati et al., Haematologica 2006; 91:1588-1590; Steensma DP., Mayo Clinic Proc. 2015; 90(7):969-983)。1992年から2004年の間にイタリアでWHO基準に従ってMDSと診断された患者426例の後ろ向きデータを解析したところ、月2単位の輸血の必要性がMDS患者の平均余命をおよそ50%減少させることが示された(Malcovati et al., Haematologica 2006)。

30

【0006】

MDSの治療戦略は、主にIPSSスコアに基づいている。IPSS中等度-2リスクまたは高リスク(高リスクMDS)に分類された患者においては、未治療の場合の生存期間中央値は約12ヵ月にとどまり、治療目標は、疾患経過の修正、AMLへの進行の回避、及び生存期間の延長となる。IPSS低リスクまたは中等度-1リスク(低リスクMDS)に分類された患者においては、生存期間はより長いものの、多くの患者がMDS以外の原因で死亡する。これらの患者の治療は主に、血球減少及び輸血の結果の改善、ならびにクオリティーオブライフの改善を目的とする(Ades et al., Lancet 2014; 383(9936):2239-2252)。

40

【0007】

低リスク非del(5q) MDS患者における貧血の第一選択治療は、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)またはその他の造血成長因子の使用を伴うことが多い。高用量ESA

50

(例えば、エポエチンアルファ)は、顆粒球コロニー刺激因子の有無にかかわらず、30%～50%の範囲でかつ持続期間中央値2年間の赤血球奏効率を得られている(同上)。ESAへの応答において重要な好ましい予後予測因子は、RBC輸血の必要性が低いまたはないこと(<2濃縮赤血球単位/月)、及び血清エリスロポエチンレベルが低いこと(≤500単位/L)である(Hellstrom-Lindberg et al., Br J Haematol. 2003;120(6):1037-1046)。複数の研究により、ESAが高リスクMDS及びAMLへの進行リスクに影響を及ぼさないことが示されており、このことから、ESAがRBC輸血単独と比較して低リスクMDSの生存期間を改善すらし得ることが強く示唆される(Garcia-Manero et al., J Clin Oncol. 2011;29(5):516-523)。高リスクMDSまたはAMLへの同時進行がない場合、ESAに対する一次不応性を有した患者または奏効達成後6ヵ月以内に再発した患者は、AMLに転化するリスクが比較的高く(23.1%)生存期間が短い(中央値3年)ことが観察されたが、治療に応答し6ヵ月超で再発した患者は失敗後のアウトカムが良好であり、7年時のAMLリスクが9%、全生存期間中央値が4.5年であった(Kelaidi et al., Leukemia 2013;27(6):1283-1290)。

【0008】

米国では、ESAに応答しない低リスク非del(5q)MDS患者に対する承認された治療法はなく、ESA失敗後の治療選択肢は限られている。低リスクMDS患者のほとんどは、最終的には長期のRBC輸血を必要とし、しばしば鉄過剰を伴う(Ades et al., Lancet 2014;Fenaux et al., Blood 2013;121:4280-4286;Steensma et al., Mayo Clinic Proc. 2015)。MDS患者の平均余命はRBC輸血負荷に逆相関することが示されている(Malcovati et al., Haematologica 2006)。頻回のRBC輸血にもかかわらず慢性貧血を有する患者は、関連する病的状態(例えば、心不全、転倒、疲労)及びクオリティーオブライフ低下のリスクがあり得る(Crawford et al., Cancer 2002;95:888-895)。

【0009】

低メチル化剤(HMA)(例えば、アザシチジン及びデシタビン)は、一部の低リスクMDS患者を含む全てのFrench-American-British(FAB)サブタイプに対する治療法として承認されている。これらの薬剤は高リスクMDS患者における輸血の必要性を減少させるものの、ESA失敗後にHMAを投与した低リスク患者の長期アウトカムを改善するエビデンスは存在しない。ESAで治療した非del(5q)低リスクMDS患者1698例を対象とした後ろ向き研究では、ESA治療失敗後にHMAで治療した患者(n=194)では、5年全生存率における顕著な改善は認められなかった(Park et al., J Clin Oncol. 2017;35(14):1591-1597)。他の報告によれば、ESA失敗後に輸血依存症となっている低リスクMDS患者コホート内で、アザシチジンは約14～33%の患者のRBC-TIを誘発する(Fill et al., Clin Cancer Res. 2013;19:3297-3308;Theriot et al., Haematologica 2016;101:918-925;Tobiasson et al., Blood Cancer J. 2014;4, e189)。有益性が限られることと毒性(好中球減少、感染)の観察とを考慮すると、アザシチジンをこのような患者に対する治療として推奨することはできない(Tobiasson et al., Blood Cancer J. 2014)。

【0010】

del(5q)染色体異常はMDS患者の10～15%に観察され、予後良好と関連している(Oliva et al., Ahh Hematol. 2013;92(1):25-32)。レナリドミドを用いた治療により、このような患者のおよそ3分の2に輸血非依存がもたらされる(Ades et al., Lancet 2014;Fenaux et al., Blood 2013;121(21):4280-4286)。第3相試

10

20

30

40

50

験では、T Iの持続期間中央値に達しなかった（追跡期間中央値、1.55年）（Fenaux et al., Blood 2011; 118 (14): 3765-3776）。骨髓抑制がグレード3または4の毒性として最も頻繁に報告されており、レナリドミド療法の最初の週に血球数の綿密なモニタリングが必要とされる（同上）。

【0011】

また、レナリドミドは、MDS集団の85%~90%に相当する輸血依存非del(5q) MDSに対する治療法としても研究されている。これらの対象の大多数はレナリドミドに応答しない。血液学的毒性（すなわち、好中球減少及び血小板減少）は、del(5q) MDS患者より軽度であった（Loiseau et al., Exp Hematol. 2015; 43 (8): 661-72）。HMAと同様、ESA失敗後のレナリドミドによる治療は、低リスク非del(5q) MDS患者の治療に使用したときに全生存期間を顕著に改善することが示されていない（Park et al., J Clin Oncol. 2017）。

免疫抑制療法は、ある特定の低リスク非del(5q)患者に対する治療選択肢であるが、転化なし生存期間に及ぼす顕著な影響は観察されず、血液毒性を含む有害事象ならびに関連する重篤な有害事象（例えば、出血及び感染）が報告されている（Almeida et al., Leukemia Res. 2017）。同種幹細胞移植は、典型的には、医学的に適合した高リスクMDS患者にのみ用いられるが、他の治療選択肢が有効でない場合の低リスク患者（例えば、IPSS中等度-1リスクMDS、予後不良の細胞遺伝学的所見、または持続的な芽球増加を有する60~70歳未満の患者）に対する選択肢と考えられ得る（同上）。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0012】

【文献】Cheson et al., Blood 2006; 108: 419-425

【文献】Vardiman, et al., Blood 2009; 114 (5): 937-951

【文献】Greenberg et al., Blood 1997; 89 (6): 2079-2088

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0013】

MDSを有する対象における治療有効性をモニタリングする方法が提供される。また、テロメラゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髓異形成症候群（MDS）を有する対象を同定する方法、及びMDSを治療する方法も提供される。主題方法は、対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することと、対象から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを評価することとを含み得る。いくつかの場合において、hTERT発現レベルの50%以上の減少は、テロメラゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する。対象は、HMA、レナリドミド、またはその両方による治療にナীবであり得る。いくつかの場合において、対象は、低もしくは中等度-1 IPSSリスクMDS及び／または赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に対し再発性／不応性のMDSを有すると分類される。ある特定の場 合において、対象は非del5qである。いくつかの場合において、テロメラゼ阻害剤はイメテルスタットまたはイメテルスタットナトリウムである。

【0014】

対象におけるMDSをテロメラゼ阻害剤で治療する方法が提供される。テロメラゼ阻害剤は、イメテルスタットまたはイメテルスタットナトリウムである。対象は、HMA、レナリドミド、またはその両方による治療にナীবであり得る。いくつかの場合において、対象は、低もしくは中等度-1 IPSSリスクMDS及び／または赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に対し再発性／不応性のMDSを有すると分類される。ある特定の場 合において、対象は非del5qである。いくつかの場合において、対象は、IPSS

ー R 中等度リスク及び不良細胞遺伝学的リスクに分類される。

【0015】

上記の概要及び以下の本発明の詳細な説明は、添付の図面と併せて読めば、より十分に理解されるであろう。本発明を例示する目的において、図面は本発明の実施形態を示す。ただし、本発明が、示される詳細な配置、実施例、及び手段に限定されないことを理解されたい。

【図面の簡単な説明】

【0016】

【図1A】図1A及び1B（第1のデータカット）は、本明細書の実験セクションで説明されるように、赤血球（RBC）輸血依存（TD）患者のイメテルスタットナトリウム試験における、最長の無輸血間隔のウォーターフォールプロット（図1A）と、最良の8週間間隔における輸血量の絶対変化（図1B）とを示している。HIE = 赤血球の血液学的改善（少なくとも8週間にわたる少なくとも1.5 g/dLの前治療レベルを上回るHb増加、または以前のRBC輸血負荷と比較して8週間当たり少なくとも4単位のRBC輸血の減少に基づく（IWG 2006から適応させた基準））；HIE-Hb = 8週間にわたる少なくとも1.5 g/dLのヘモグロビンの持続的な増加を伴うHIE；TI = 輸血非依存；TR = 8週間にわたる少なくとも4単位の輸血減少。

【図1B】同上。

【図2】図2（第1のデータカット）は、例示的な24週間の輸血非依存（TI）応答者についての血液学及びイメテルスタットナトリウム投与タイムラインを示している。

【図3A】図3A及び3B（第2のデータカット）は、本明細書の実験セクションで説明されるように、赤血球（RBC）輸血依存（TD）患者のイメテルスタットナトリウム試験における、最長の無輸血間隔のウォーターフォールプロット（図3A）と、最良の8週間間隔における輸血量の絶対変化（図3B）とを示している。HIE = 赤血球の血液学的改善（少なくとも8週間にわたる少なくとも1.5 g/dLの前治療レベルを上回るHb増加、または以前のRBC輸血負荷と比較して8週間当たり少なくとも4単位のRBC輸血の減少に基づく（IWG 2006から適応させた基準））；TI = 輸血非依存；TR = 8週間にわたる少なくとも4単位の輸血減少。

【図3B】同上。

【図4】図4（第2のデータカット）は、EPO及びRSサブグループにおける有効性の結果を示している。

【図5】図5（第2のデータカット）は、例示的な24週間の輸血非依存（TI）応答者についての最大115週間にわたる血液学及びイメテルスタットナトリウム投与タイムラインを示している。

【0017】

【図6】図6（第2のデータカット）は、持続性TI患者におけるヘモグロビン及びイメテルスタットナトリウム投与を示している。

【図7】図7（第4のデータカット）は、試験の第1サイクル及び第2サイクル中の患者において、平均hTERT RNA発現レベルが治療前のベースラインから減少することを示している。

【発明を実施するための形態】

【0018】

本出願は、MDSを有する対象における治療有効性をモニタリングする方法を提供する。また、テロメラーゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髓異形成症候群（MDS）を有する対象を同定する方法、及びMDSを治療する方法も提供される。主題方法は、対象にテロメラーゼ阻害剤の有効量を投与することと、対象から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを評価することとを含み得る。いくつかの場合において、hTERT発現レベルの50%以上の減少は、テロメラーゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する。対象は、HMA、レナリドミド、またはその両方による治療にナীবブであり得る。いくつかの場合において、治療する対象は、低IPSSリスクMDS、中等度ー

10

20

30

40

50

1 IPSSリスクMDS、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に対し再発性のMDS、MSに不応性のMDS、またはこれらの組合せを有するものとして分類される。また、対象は非del5qである場合もある。本発明の開示を明確にするために、かつ限定としてではなく、本発明の詳細な説明は、本発明のある特定の特徵、実施形態、または用途を説明または例示するサブセクションに分割される。いくつかの実施形態において、対象は8トリソミーを有すると診断される。

【0019】

A. 定義

本明細書で使用される「約」という用語は、量、時間的持続期間などの測定可能な値を指す場合、指定された値からの $\pm 20\% \sim \pm 0.1\%$ の変動、好ましくは $\pm 20\%$ または $\pm 10\%$ 、より好ましくは $\pm 5\%$ 、さらにより好ましくは $\pm 1\%$ 、なおより好ましくは $\pm 0.1\%$ の変動を包含するように意図され、このような変動が本開示の方法を実施するのに適切とされる。

【0020】

「医薬的に許容される塩」という用語は、患者（例えば、哺乳類）への投与に許容される塩（所与の薬用量レジメンに対する哺乳類の安全性が許容される対イオンを伴った塩）を意味する。このような塩は、医薬的に許容される無機または有機塩基及び医薬的に許容される無機または有機酸から誘導され得る。「医薬的に許容される塩」とは、化合物の医薬的に許容される塩を意味し、この塩は、当技術分野で周知されている様々な有機及び無機対イオンから誘導され、単なる例としてはナトリウムなどが挙げられ、分子が塩基性官能基を含む場合は有機または無機酸の塩、例えば塩酸塩などが挙げられる。対象となる医薬的に許容される塩としては、限定されるものではないが、アルミニウム、アンモニウム、アルギニン、バリウム、ベンザチン、カルシウム、コリネート、エチレンジアミン、リジン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、プロカイン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、N-メチルグルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、ピペラジン、亜鉛、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、及びトリエタノールアミンの塩が挙げられる。

【0021】

「その塩」という用語は、酸のプロトンがカチオン（例えば、金属カチオンまたは有機カチオンなど）によって置換されたときに形成される化合物を意味する。好ましくは、塩は医薬的に許容される塩である。例として、本発明の化合物の塩は、化合物が無機または有機酸によってプロトン化されてカチオンを形成し、無機または有機酸の共役塩基を塩のアニオン構成成分として有するものを含む。対象となる塩としては、限定されるものではないが、アルミニウム、アンモニウム、アルギニン、バリウム、ベンザチン、カルシウム、セシウム、コリネート、エチレンジアミン、リチウム、マグネシウム、メグルミン、プロカイン、N-メチルグルカミン、ピペラジン、カリウム、ナトリウム、トロメタミン、亜鉛、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、ピペラジン、ジイソプロピルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン、及びトリエタノールアミンの塩が挙げられる。ヌクレオシド間結合の骨格を含む本明細書に記載される任意のオリゴヌクレオチド構造に関して、このようなオリゴヌクレオチドが任意の好都合な塩形態を含んでもよいことを理解されたい。いくつかの実施形態において、酸性形態のヌクレオシド間結合が簡略化のために示される。いくつかの場合において、主題化合物の塩は一価のカチオン塩である。ある特定の場において、主題化合物の塩は二価カチオン塩である。いくつかの場合において、主題化合物の塩は三価のカチオン塩である。「溶媒和物」とは、溶媒分子と溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される複合体を意味する。溶媒は、有機化合物、無機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例としては、限定されるものではないが、メタノール、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、及び水が挙げられる。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【0022】

「立体異性体」及び「立体異性体」とは、同じ原子接続性を有するが空間内で異なる原子配列を有する化合物を意味する。立体異性体としては、例えば、シーストランス異性体、E及びZ異性体、エナンチオマー、ならびにジアステレオマーが挙げられる。本明細書で開示される1つ以上の置換基を含む任意の基については、当然ながら、このような基が、立体的に非実用的かつ／または合成的に非実用的ないかなる置換または置換パターンも含まないことを理解されたい。全ての立体異性体の本開示の範囲内に含まれるように意図されている。

【0023】

当業者は、本明細書に記載される基について他の互変異性体の配置が可能であることを認識するであろう。主題化合物の全ての互変異性体形態は、特に示されていない場合であっても、化合物の基の1つの可能な互変異性体配置が記載される構造によって包含されることを理解されたい。

【0024】

主題化合物の立体異性体の互変異性体の医薬的に許容される塩の溶媒和物を含むように意図されている。これらは本開示の範囲内に含まれるように意図されている。

【0025】

ある特定の実施形態についてより詳細に説明する前に、本発明が、説明がなされるある特定の実施形態に限定されず、当然ながらそれ自体が変動し得ることを理解されたい。また、本明細書で使用する用語は、ある特定の実施形態を説明するためのものに過ぎず、また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲によってのみ限定されるため、このような用語が限定的であるようには意図されていないことも理解されたい。

【0026】

値の範囲が示されている場合、その間に存在する各値（その範囲の上限と下限との間において、文脈による別段の明確な指示がない限り、下限の10分の1の単位まで）、及びその記述された値または間に存在する値は、本発明に含まれることを理解されたい。これらのより小さな範囲における上限及び下限は、その小さな範囲に独立的に含めることができ、これらは本発明にも包含され、記述範囲における任意の特定の除外された制限を受ける。記載範囲が上限下限の一方または両方を含む場合、この含まれた上限下限の一方または両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【0027】

別途定義されない限り、本明細書で使用する全ての技術的用語及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本発明の実施または試験を行う際には、本明細書に記載の方法及び材料に類似したまたは同等の、任意の方法及び材料を使用することもできるが、ここでは代表的な例示的方法及び材料について説明する。

【0028】

本明細書で引用される全ての刊行物及び特許は、個別の刊行物または特許が、参照により援用されることが具体的かつ個別に示されているかのように、参照により本明細書に援用され、刊行物が引用される方法及び／または材料を開示及び説明するために、参照により本明細書に援用される。任意の刊行物の引用は、出願日以前の開示に対するものであり、本発明が、事前の開示によってこのような刊行物に先行する権利がないことを認めるものとして解釈されるべきではない。さらに、示される公開日は実際の公開日と異なる可能性があり、実際の公開日は独立に確認する必要がある。

【0029】

本明細書及び付属の請求項で使用する単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈による別段の明確な定めがない限り、複数の指示対象を含むことに注意されたい。さらに、請求項がいかなる任意選択の要素も除外するように立案され得ることに留意されたい。そのため、本記載は、請求項の要素の列挙に関連して、「単に（solely）」、「～のみ（only）」のような排他的用語の使用、または「否定的な」限定の使用のた

10

20

30

40

50

めの先行的記載としての役目を果たすよう意図されている。

【0030】

本明細書で説明及び例示がなされている個々の実施形態は別々の要素及び特徴を有し、これらは、本発明の範囲及び趣旨から逸脱することなく、他のいくつかの実施形態のいずれかの特徴から分離することもそれらと組み合わせることも容易にできる。任意の示された方法は、示された事象の順に実行することも、他の任意の論理的に可能な順に実行することもできる。

【0031】

全体にわたって使用される「MDS」とは、骨髄異形成症候群（単数または複数）を意味する。

【0032】

B. 薬力学 (PD)

本開示は、部分的には、MDSを有する対象のテロメラーゼ阻害療法に対する応答と、対象のテロメラーゼhTERT発現レベルのベースラインレベルからの減少との間の関連性を示す薬力学的効果に基づくものである。例えば、本明細書で説明される臨床研究において、8週間輸血非依存(TI)応答者では、非応答者の場合よりも高い%の対象が、hTERT RNA発現レベルの50%以上の減少を達成した。

【0033】

本開示は、MDSに対するテロメラーゼ阻害療法から利益を得る可能性のある患者の層別化及び同定または選択を提供し、また、治療を受ける対象の応答、再発、及び予後予測をモニタリングする方法を提供する。

【0034】

本開示の態様は、テロメラーゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髄異形成症候群(MDS)を有する対象を同定または選択する方法、及びMDSを治療する方法を含む。MDSを有する対象における治療有効性をモニタリングする方法も提供される。いくつかの場合において、主題方法の実施形態に基づく薬力学効果は、hTERT RNA発現の50%以上の減少、例えば、60%以上、70%以上、80%以上、または90%以上の減少である。

【0035】

テロメラーゼリボ核タンパク質は構成成分またはサブユニットからなり、そのうち2つはテロメラーゼRNA鋳型(hTR)及びテロメラーゼ逆転写酵素タンパク質(hTERT)である。hTERT発現レベルは、任意の好都合な方法を用いて評価、定量、及び／または測定することができる。体液中のテロメラーゼ成分または関連タンパク質のmRNAの増幅、検出、及び測定には様々な方法が適用され得る。主題方法で使用するために適合され得る、対象となる方法及びアッセイとしては、限定されるものではないが、(例えば、TaqMan蛍光方法論に基づく)リアルタイム定量的RT-PCRアッセイ、タンパク質発現のための免疫組織化学法、ならびに米国特許第6,607,898号; Bieche et al., Clin. Cancer Res February 1 2000 (6) (2) 452-459; Terrin et al. ("Telomerase expression in B-cell chronic lymphocytic leukemia predicts survival and delineates subgroups of patients with the same igVH mutation status and different outcome." Leukemia 2007; 21: 965-972); 及びPalma et al. ("Telomere length and expression of human telomerase reverse transcriptase splice variants in chronic lymphocytic leukemia." Experimental Hematology 2013; 41: 615-626)で説明される方法が挙げられる。

【0036】

hTERT発現レベルは、任意の好都合な標的細胞で評価または測定することができる

10

20

30

40

50

。標的細胞は、患者の任意の好都合な細胞とすることができ、これには限定されるものではないが患者の骨髓または末梢血の細胞が含まれる。いくつかの場合において、標的細胞は、患者の骨髓試料から単離される。いくつかの場合において、標的細胞は、患者の末梢血試料から単離される。標的細胞は、顆粒球とすることができる。

【0037】

h T E R T R N A 発現レベルは、任意の好都合な方法を用いて R N A 試料中で評価または測定され得る。R N A 試料は、最初に骨髓試料、末梢血試料、またはその両方を得、次いで骨髓試料、末梢血試料、またはその両方から R N A を単離することによって得ることができる。1つの実施形態において、患者から試料を得るステップは、患者から骨髓試料を得ることと、骨髓試料から細胞を単離することと、単離された細胞から R N A 及び／または D N A を抽出することを含む。別の実施形態において、患者から R N A 試料を得るステップは、患者から末梢血試料を得ることと、末梢血試料から細胞（例えば顆粒球）を単離することと、単離細胞から R N A 及び／または D N A を抽出することを含む。

【0038】

C. 治療

本開示の態様は、特定の薬剤（例えば、低メチル化剤（HMA）及びレナリドミドから選択される薬剤）を用いた治療にナイブである対象における骨髓異形成症候群（MDS）をテロメラゼ阻害剤で治療する方法を含む。対象は、ある疾患に対する特定の治療を一度も受けたことがない場合、治療に「ナイブ」であるとみなされる。E S A 療法に再発性／不応性の M D S 患者をイメテルスタットで治療することにより、貧血の発生率低下を含めて、アウトカムを改善することができる。

【0039】

対象は、がんの治療を必要とする哺乳類である。概して、対象はヒト患者である。本発明のいくつかの実施形態において、対象は、非ヒト哺乳類（例えば、非ヒト霊長類）、動物モデル（例えば、医薬のスクリーニング、キャラクタリゼーション、及び評価で使用されるマウス及びラットなどの動物）、ならびにその他の哺乳類であり得る。本明細書で使用される場合、患者、対象、及び個体という用語は互換的に使用される。

【0040】

本明細書で使用され、また当技術分野で十分に理解されているように、「治療」とは、有益なまたは所望の臨床結果を含めた結果を得るためのアプローチである。本発明の目的において、有益なまたは所望の臨床結果としては、限定されるものではないが、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、1つ以上の症状の軽減または改善、疾患の程度の縮小、病状の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患の拡大の防止、疾患進行の遅延または減速、病態の改善または緩和、及び（部分的か完全にかかわらず）寛解が挙げられる。また、「治療」は、治療を受けていなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。

【0041】

ある特定の場合において、主題方法は、過去に低メチル化剤（HMA）またはレナリドミドで治療されたことがない対象に、過去にこのような治療を受けた対象との対比において、治療応答の強化を提供する。「治療応答の強化」とは、M D S 治療の一次エンドポイント及び／もしくは二次エンドポイントにおける統計的に有意な改善、ならびに／または M D S の1つ以上の症状（例えば、本明細書で説明されるような症状）の改善、例えば、適切な対照と比較した赤血球（RBC）輸血非依存（TI）の速度及び／もしくは持続期間、または血液学的改善（HI）速度の改善を意味する。いくつかの場合において、主題方法は、赤血球（RBC）輸血非依存（TI）の治療効果の、例えば、4週間以上の持続、例えば、5週間以上、6週間以上、7週間以上、8週間以上、9週間以上、10週間以上、12週間以上、16週間以上、20週間以上、24週間以上、またはそれ以上の持続をもたらす。いくつかの場合において、T I までの時間及び／または T I の持続期間が顕著に改善される。ある特定の場合において、主題方法は、24週間以上の T I の持続期間、例えば、30週間以上、36週間以上、42週間以上、48週間以上、60週間以上、

またはさらにそれ以上の持続期間を提供する。

【0042】

低メチル化剤（HMA）とは、例えば、DNAメチルトランスフェラーゼの活性を遮断することにより、DNAメチル化を阻害する薬剤（DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤／DNMT阻害剤）である。対象となるHMAとしては、限定されるものではないが、デシタビン（CAS登録番号：2353-33-5；5-アザ-2'-デオキシシチジン）、アザシチジン（CAS登録番号：320-67-2，5-アザシチジン）、及びグアデシタビン（SGI-110）が挙げられる。いくつかの場合において、対象は、デシタビンに治療ナীবである。いくつかの場合において、対象は、アザシチジンに治療ナীবである。他の場合において、対象は、デシタビン及びアザシチジンの両方に治療ナীবである。

10

【0043】

レナリドミドは、多発性骨髄腫及びMDSを含めた様々な炎症性疾患及びがんの治療に使用される薬物である。レナリドミド（CAS登録番号：191732-72-6；2，6-ピペリジンジオン、3-（4-アミノ-1，3-ジヒドロ-1-オキソ-2H-イソインドール-2-イル）-）；3-（4-アミノ-1-オキソイソインドリン-2-イル）ピペリジン-2，6-ジオン）は、サリドマイドの誘導体である。レナリドミドは様々な作用機序を有し、これらが広範な生物学的活性をもたらすことから、様々な血液がん及び固形がんの治療に活用することができる。

【0044】

欠失5q（del5q）とは、MDS対象の特定の形態に認められる染色体異常を意味する（Adema et al.，Haematologica. 2013 Dec；98（12）：1819-1821；Sole et al.，Haematologica 2005；90（9）：1168-78）。主題方法のいくつかの場合において、対象はdel5qを有するヒト患者である。いくつかの場合において、対象は非del5qのヒト患者である。非del5q対象とは、del5q染色体異常を有しない対象である。ある特定の場台において、非del5q対象はヒトである。

20

【0045】

ある特定の場台において、対象は、低メチル化剤（HMA）またはレナリドミドのいずれかを用いた前治療を受けておらず、かつdel（5q）染色体異常を有しない（例えば、非del5qである）。ある特定の場台において、非del5q対象はヒトである。

30

【0046】

ある特定の実施形態において、対象は、細胞遺伝学的リスクが中程度または低いヒト患者である。いくつかの場合において、対象は、8トリソミーを有すると診断されたヒト患者である。ある特定の場台において、対象は、モザイク型8トリソミーのヒト患者である。他の場合において、対象は、モザイクを伴わない8トリソミーのヒト患者である。「モザイク現象」という用語は、本明細書ではその従来の意味で使用され、対象内の細胞が異なる遺伝子構造を有する状態を意味する。モザイク型8トリソミーと診断されたヒト患者の場合、対象の一部の細胞は3コピーの8番染色体を有し、他の細胞は2コピーの8番染色体を有する。

40

【0047】

ある特定の実施形態において、方法は、テロメラーゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髄異形成症候群（MDS）を有する対象を同定することを含み、当該方法は、8トリソミー（モザイクありまたはなし）を有する対象を同定することと、テロメラーゼ阻害剤を投与した後に患者から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを測定することと、当該生体試料中の当該hTERT発現レベルを当該テロメラーゼ阻害剤を投与する前のベースラインhTERT発現レベルと比較することとを含み、当該生体試料中のhTERT発現レベルの減少は、当該テロメラーゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い患者を同定する。

【0048】

50

他の実施形態において、方法は、8トリソミーを有すると診断された対象において骨髓異形成症候群（MDS）を治療することを含み、当該方法は、8トリソミーを有すると診断された対象を同定することと、当該対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することと、テロメラゼ阻害剤を投与した後の患者から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを評価することを含む。

【0049】

また他の実施形態において、方法は、骨髓異形成症候群（MDS）を有する対象における治療有効性をモニタリングすることを含み、当該方法は、テロメラゼ阻害剤を投与した後に、8トリソミーを有すると診断された患者から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを測定することと、当該生体試料中の当該hTERT発現レベルを当該テロメラゼ阻害剤を投与する前のベースラインhTERT発現レベルと比較することを含み、当該生体試料中のhTERT発現レベルの50%以上の減少は、当該テロメラゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する。

【0050】

ある特定の実施形態に従う方法において、対象は、8トリソミーを有すると診断された患者である。他の実施形態において、対象は、8トリソミーを有すると診断された患者であり、かつ低メチル化剤（HMA）、レナリドミド、及びこれらの組合せから選択される薬剤を用いた治療にナীবである。他の実施形態において、対象は、8トリソミーを有すると診断された患者であり、かつ非del5qヒト患者である。さらに他の実施形態において、対象は、8トリソミーを有すると診断された患者であり、MDSは、再発性または不応性MDS、例えば、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に対して再発性／不応性のMDSである。

【0051】

D. 骨髓異形成症候群（MDS）

骨髓異形成症候群（「MDS」）は、血液及び骨髓のがんを含む疾患群であり、いくつかの場合においては、有効でない造血に起因する血球減少によって特徴付けることができる。主題方法を用いて様々なMDSを治療することができ、このようなMDSとしては、限定されるものではないが、例えば、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、多系列異形成を伴う不応性血球減少、単系列異形成を伴う不応性血球減少、慢性骨髓単球性白血病、孤発型del（5q）を伴うMDS、及び分類不能MDSが挙げられる。

【0052】

MDSは、短いテロメア及び複数のクローン性遺伝子異常を有する悪性前駆細胞クローンから生じるクローン性の骨髓増殖を特徴とする。テロメラゼ活性（TA）及びヒトテロメラゼ逆転写酵素（hTERT）の発現は、MDSでは顕著に増加し、細胞成長の調節不全において役割を果たし、悪性前駆細胞クローンの持続的かつ制御不能な増殖をもたらし得る。より高いTA及びhTERT、ならびにより短いテロメア長は、低リスクMDS患者の予後不良の特徴であり、より短い全生存期間につながるものである。ESA療法後に再発した、またはESA療法に不応性である低リスクMDSの貧血に対する治療選択肢は限られている。イメテルスタットを用いてMDSクローンを標的化することにより、ESA治療に再発性／不応性のMDS患者において、貧血を含むアウトカムを改善することができる。

【0053】

いくつかの実施形態において、主題方法は、骨髓異形成症候群に関連する少なくとも1つの症状（例えば、不応性貧血、芽球増加型不応性貧血、多系列異形成を伴う不応性血球減少、単系列異形成を伴う不応性血球減少、及び慢性骨髓単球性白血病）の軽減に使用される。いくつかの実施形態において、症状には、息切れ、疲労、脱力、失神、鼻血、内出血、口もしくは歯肉からの出血、血便、点状出血、または卒中が含まれる。

【0054】

いくつかの場合において、対象は再発性または不応性MDSを有する。「不応性MDS」とは、任意の好都合なMDS関連療法を用いた治療後にも骨髓中にMDS細胞が残存し

10

20

30

40

50

ている患者を意味する。「再発性MDS」とは、骨髓中にMDS細胞が再発し、寛解後に正常な血球が減少した患者を意味する。ある特定の場合において、対象は、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）に再発性／不応性のMDSを有する。いくつかのMDS症例において、ESAはヘモグロビン値を増加させ、一定期間にわたって輸血依存を消失させることができる。対象となるESAとしては、限定されるものではないが、エリスロポエチン-アルファ、エリスロポエチン-ベータ、及びダルベポエチンが挙げられる。

【0055】

いくつかの実施形態において、対象は、8トリソミーを有するヒト患者として同定される。ある特定の場合において、対象は、モザイク型8トリソミーのヒト患者である。他の場合において、対象は、モザイクを伴わない8トリソミーのヒト患者である。

【0056】

主題方法のある特定の実施形態において、対象は、低または中等度-1 IPSSリスクMDS対象として分類される。骨髓異形成症候群（MDS）患者は、骨髓中のアポトーシス事象が多く、サイトカイン（エリスロポエチンを含む）に対する応答に欠陥がある低リスク群（低及び中等度-1 [INT-1] IPSS）と、骨髓前駆細胞の成熟遮断が主な変化である高リスク群（中等度-2 [INT-2] 及び高IPSS）とに分類され得る。いくつかの場合において、輸血依存は予後不良変数である。そのため、当該方法のある特定の実施形態において、対象は赤血球（RBC）輸血依存である。いくつかの場合において、輸血依存の対象は、主題方法に従って投与する前に、8週間にわたる約4単位以上、または8週間にわたる4～14単位、または8週間当たり約6単位以上のRBC輸血を必要とする。濃縮赤血球（PRBC）の単位は約300mL／単位であり得る。全血の単位は約450～500mL／単位であり得る。

【0057】

国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）は、MDSの病期分類のために開発されたシステムである。IPSSは、以下の3つの因子：骨髓細胞中の白血病性芽細胞のパーセンテージ（0～2の尺度でスコア化）；（存在する場合）骨髓細胞中の染色体異常（0～1でスコア化）；1つ以上の血球数減少の存在（0または0.5でスコア化）を評価する。各因子にスコアが与えられ、最も低いスコアが最良の見通しを有する。次いで、因子のスコアを合計してIPSSスコアを作成する。IPSSでは、MDS患者を以下の4群：低リスク、中等度-1リスク、中等度-2リスク、及び高リスクに分類する。

【0058】

E. テロメラーゼ阻害剤

任意の好都合なテロメラーゼ阻害剤が主題方法で使用され得る。いくつかの実施形態において、テロメラーゼ阻害剤は、テロメラーゼ阻害活性を有するオリゴヌクレオチドであり、詳細には、WO2005/023994及び／またはWO2014/088785（これらの開示内容はその全体が参照により本明細書に援用される）で定義されるオリゴヌクレオチドである。いくつかの場合において、1つまたは複数のテロメラーゼ阻害剤（例えば、2つまたは3つのテロメラーゼ阻害剤）は、血液学的悪性疾患を治療するために哺乳類に投与することができる。

【0059】

イメテルスタット

ある特定の実施形態において、テロメラーゼ阻害剤はイメテルスタット（その互変異性体及び塩（例えば、医薬的に許容される塩）を含む）である。イメテルスタットは、血液悪性腫瘍において臨床的活性を有するファースト・イン・クラスのテロメラーゼ阻害剤である（Baerlocher et al., NEJM 2015; 373: 920-928; Tefferi et al., NEJM 2015; 373: 908-919）（以下に示す）。

10

20

30

40

50

【0061】

イメテルスタットナトリウム

別段の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書でのイメテルスタットへの言及は、その互変異性体及び塩（例えば、医薬的に許容される塩）も含む。前述のように、イメテルスタットナトリウムは、詳細にはイメテルスタットのナトリウム塩である。別段の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書でのイメテルスタットナトリウムへの言及は、その全ての互変異性体も含む。

【0062】

イメテルスタット及びイメテルスタットナトリウムは、他の文献で説明されるように生成、製剤化、または入手することができる（例えば、Asai et al., Cancer Res., 63:3931-3939 (2003); Herbert et al., Oncogene, 24:5262-5268 (2005); 及びGryaznov, Chem. Biodivers., 7:477-493 (2010)を参照）。別段の指示がない限り、または文脈から明らかでない限り、本明細書でのイメテルスタットへの言及は、その塩も含む。前述のように、イメテルスタットナトリウムは、詳細にはイメテルスタットのナトリウム塩である。

【0063】

イメテルスタットは、テロメラゼのRNA鋳型を標的化し、様々ながん細胞株及びマウスの腫瘍異種移植片におけるテロメラゼ活性及び細胞増殖を阻害する。乳がん、非小細胞肺癌、及びその他の固形腫瘍、多発性骨髄腫、または慢性リンパ性白血病の患者を対象とした第1相試験では、薬物動態及び薬力学に関する情報がもたらされている。次に続く本態性血小板血症患者を対象とした第2相試験では、JAK2 V617F及びCALR変異アレル負荷の顕著な現象を伴う血小板低下活性が示された。イメテルスタットナトリウムは、通例的に静脈内投与されており、主題方法の実施においては、その他の投与経路、例えば、髄腔内投与、腫瘍内注射、経口投与なども使用され得ることが企図されている。イメテルスタットナトリウムは、臨床現場で通例的に利用される用量に匹敵する用量で投与することができる。ある特定の実施形態において、イメテルスタットナトリウムは、本明細書の他の箇所で説明されているように投与される。

【0064】

特定の実施形態は、他の実施形態のいずれか1つに従うものであり、このときイメテルスタットはイメテルスタットナトリウムに限定される。

【0065】

F. 医薬組成物

投与を容易にするために、（例えば、本明細書で説明される）テロメラゼ阻害剤は、投与目的のために様々な医薬形態に製剤化され得る。いくつかの場合において、テロメラゼ阻害剤は医薬組成物として投与される。医薬組成物の担体または希釈剤は、組成物の他の成分に適合性でありそのレシピエントに有害でないという意味において、「許容される」ものでなければならない。医薬組成物は、特に経口、経直腸、経皮による投与、非経口注入、または吸入による投与に適した単位剤形をとることができる。いくつかの場合において、投与は静脈内注射を介してもよい。例えば、経口用剤形の組成物を調製する際、任意の通常の医薬媒体を用いることができ、例えば、経口用液体調製物（例えば、懸濁液、シロップ、エリキシル、乳濁液、及び溶液）の場合には水、グリコール、油、アルコールなどを用い、または粉末、丸薬、カプセル、及び錠剤の場合にはデンプン、糖、カオリン、希釈剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤などの固体担体を用いることができる。投与の容易さゆえに、錠剤及びカプセルは、固体の医薬用担体が明らかに用いられる場合には最も有利な経口用剤形に相当する。非経口用組成物については、担体は通常、少なくとも大部分において滅菌水を含むが、例えば溶解性を補助する他の成分が含まれてもよい。例えば、担体が食塩溶液、グルコース溶液、または食塩水及びグルコース溶液の混合物を含む注射用溶液を調製することができる。例えば、担体が食塩溶液、グルコース溶液、または食塩水及びグルコース溶液の混合物を含む注射用溶液を調製することができる。本明細書で説

明されるテロメラーゼ阻害剤を含む注射用溶液は、作用持続のために油で製剤化され得る。この目的のための適切な油は、例えば、落花生油、ゴマ油、綿実油、トウモロコシ油、大豆油、長鎖脂肪酸の合成グリセロールエステル、ならびにこれら及びその他の油の混合物である。注射用懸濁液も調製することができ、この場合、適切な液体担体、懸濁化剤などが用いられ得る。また、使用直前に液体形態調製物に変換されることが意図されている固体形態の調製物も含まれる。経皮投与に適した組成物において、担体は、任意選択で浸透促進剤及び／または好適な湿潤剤を含み、これらは任意選択で、皮膚に顕著に有害な影響を導入しないわずかな比率の任意の性質を有する好適な添加物と合わせる。当該添加物は、皮膚への投与を容易にすることができ、及び／または所望の組成物の調製に有用であり得る。組成物は、様々な方法で、例えば、経皮パッチ、スポットオン（spot-on）、軟膏として投与することができる。

10

【0066】

前述の医薬組成物を単位剤形で製剤化することは、投与を容易にし薬用量を均一にするために特に有利である。本明細書で使用される場合、単位剤形とは、単位薬用量として好適な物理的に別々の単位を意味し、各単位は、必要とされる医薬担体と共に所望の治療的効果をもたらすように計算された活性成分の所定量を含む。このような単位剤形の例は、錠剤（分割錠またはコーティング錠を含む）、カプセル、丸薬、粉末パッケージ、ウェハース、座薬、注射用溶液または懸濁液など、及びこれらの複数の分離物である。

【0067】

本明細書で説明される薬物の医薬組成物中での可溶性及び／または安定性を強化するため、 α -、 β -、または γ -シクロデキストリンまたはその誘導体、特にヒドロキシルキル置換シクロデキストリン、例えば2-ヒドロキシプロピル- β -シクロデキストリンまたはスルホブチル- β -シクロデキストリンを用いることは有利であり得る。また、アルコールなどの共溶媒は、医薬組成物中のテロメラーゼ阻害剤の可溶性及び／または安定性を改善し得る。

20

【0068】

投与様式に応じて、医薬組成物は、好ましくは、0.05～99重量%、より好ましくは0.1～70重量%、なおより好ましくは0.1～50重量%の本明細書で説明されるテロメラーゼ阻害剤と、1～99.95重量%、より好ましくは30～99.9重量%、なおより好ましくは50～99.9重量%の医薬的に許容される担体とを含む（全てのパーセンテージは組成物の総重量に基づく）。

30

【0069】

G. 投与及び投与レジメン

投与頻度は、対象に対する顕著な毒性を生じることなく（例えば、本明細書で説明される）MDSの症状の重症度を低下させる任意の頻度とすることができる。例えば、投与頻度は、2ヵ月に約1回～1週間に約1回、代替的に1ヵ月に約1回～1ヵ月に約2回、代替的に6週間に約1回、5週間に約1回、代替的に4週間に約1回、代替的に3週間に約1回、代替的に2週間に約1回、または代替的に1週間に約1回とすることができる。投与頻度は、一定のままであってもよく、治療の持続期間中に変化してもよい。1つ以上のテロメラーゼ阻害剤を含む組成物を用いた治療過程は、休止期間を含むことができる。例えば、テロメラーゼ阻害剤を含む組成物は、3週間の期間にわたって毎週投与してから2週間の休止期間とすることができ、このようなレジメンは複数回反復することができる。有効量と同様、特定の適用に使用される実際の投与頻度には、様々な因子が影響を及ぼし得る。例えば、有効量、治療の持続期間、複数の治療剤の使用、投与経路、ならびにMDS及び関連症状の重症度は、投与頻度の増加または減少を必要とし得る。

40

【0070】

テロメラーゼ阻害剤（例えば、イメテルスタットまたはイメテルスタットナトリウム）を含む組成物を投与するための有効な持続期間は、対象に対する顕著な毒性を生じることなく（例えば、本明細書で説明される）MDSの症状の重症度を低下させる任意の持続期間とすることができる。したがって、有効な持続期間は、1ヵ月～数ヵ月または数年（例

50

例えば、1ヵ月～2年、1ヵ月～1年、3ヵ月～2年、3ヵ月～10ヵ月、または3ヵ月～18ヵ月)変動し得る。概して、MDSの治療のための有効な持続期間は、2ヵ月から20ヵ月までの範囲の期間であり得る。いくつかの場合において、個々の対象が生存している限り有効な持続期間とすることができる。複数の因子が、特定の治療に使用される実際の有効な持続期間に影響を及ぼすことがある。例えば、有効な持続期間は、投与頻度、有効量、複数の治療剤の使用、投与経路、ならびにMDS及び関連症状の重症度によって変動し得る。

【0071】

ある特定の場合において、治療過程及びMDSに関連する1つ以上の症状の重症度がモニタリングされ得る。MDSの症状の重症度が低下しているかどうかを判定するために任意の方法が使用され得る。例えば、(例えば、本明細書で説明される)MDSの症状の重症度は、生検技法を用いて評価することができる。

【0072】

主題方法で使用されるテロメラゼ阻害剤は、治療的に有効な任意の用量で、例えば、臨床現場で通例的に利用される用量に匹敵する用量で投与することができる。既知の及び承認された抗がん剤に対する特定の用量レジメン(例えば、推奨される有効用量)は、医師に知られており、例えば、PHYSICIANS' DESK REFERENCE, 2003, 57th Ed., Medical Economics Company, Inc., Oradell, N. J.; Goodman & Gilman's "THE PHARMACOLOGICAL BASIS OF THERAPEUTICS" 2001, 10th Edition, McGraw-Hill, New Yorkの製品説明に示され、かつ/またはFederal Drug Administrationから入手可能であり、及び/または医学文献で論じられている。

【0073】

いくつかの態様において、対象に投与されるテロメラゼ阻害剤、イメテルスタットナトリウムの用量は、約1.0mg/kg～約13.0mg/kgである。他の態様において、テロメラゼ阻害剤の用量は、約4.5mg/kg～約11.7mg/kg、または約6.0mg/kg～約11.7mg/kg、または約6.5mg/kg～約11.7mg/kgである。いくつかの実施形態において、テロメラゼ阻害剤の用量は、少なくとも約4.7mg/kg、4.8mg/kg、4.9mg/kg、5.0mg/kg、5.1mg/kg、5.2mg/kg、5.3mg/kg、5.4mg/kg、5.5mg/kg、5.6mg/kg、5.7mg/kg、5.8mg/kg、5.9mg/kg、6.0mg/kg、6.1mg/kg、6.2mg/kg、6.3mg/kg、6.4mg/kg、6.5mg/kg、6.6mg/kg、6.7mg/kg、6.8mg/kg、6.9mg/kg、7.0mg/kg、7.1mg/kg、7.2mg/kg、7.3mg/kg、7.4mg/kg、7.5mg/kg、7.6mg/kg、7.7mg/kg、7.8mg/kg、7.9mg/kg、8.0mg/kg、8.1mg/kg、8.2mg/kg、8.3mg/kg、8.4mg/kg、8.5mg/kg、8.6mg/kg、8.7mg/kg、8.8mg/kg、8.9mg/kg、9.0mg/kg、9.1mg/kg、9.2mg/kg、9.3mg/kg、9.4mg/kg、9.5mg/kg、9.6mg/kg、9.7mg/kg、9.8mg/kg、9.9mg/kg、10.0mg/kg、10.1mg/kg、10.2mg/kg、10.3mg/kg、10.4mg/kg、10.5mg/kg、10.6mg/kg、10.7mg/kg、10.8mg/kg、10.9mg/kg、11.0mg/kg、11.1mg/kg、11.2mg/kg、11.3mg/kg、11.4mg/kg、11.5mg/kg、11.6mg/kg、11.7mg/kg、11.8mg/kg、11.9mg/kg、12.0mg/kg、12.1mg/kg、12.2mg/kg、12.3mg/kg、12.4mg/kg、12.5mg/kg、12.6mg/kg、12.7mg/kg、12.8mg/kg、12.9mg/kg、または13mg/kgのいずれかを含む。

【0074】

いくつかの実施形態において、個体に投与されるテロメラゼ阻害剤の有効量は、少なくとも約1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、4.7mg/kg、5m

10

20

30

40

50

g/kg、6.0mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、9.4mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、または20mg/kgのいずれかを含む。いくつかの実施形態において、個体に投与されるテロメラゼ阻害剤の有効量は、約1mg/kg、2.5mg/kg、3.5mg/kg、5mg/kg、6.5mg/kg、7.5mg/kg、9.4mg/kg、10mg/kg、15mg/kg、または20mg/kgのいずれかである。様々な実施形態において、個体に投与されるテロメラゼ阻害剤の有効量は、約350mg/kg、300mg/kg、250mg/kg、200mg/kg、150mg/kg、100mg/kg、50mg/kg、30mg/kg、25mg/kg、20mg/kg、10mg/kg、7.5mg/kg、6.5mg/kg、5mg/kg、3.5mg/kg、2.5mg/kg、1mg/kg、または0.5mg/kgのいずれか未満のテロメラゼ阻害剤を含む。

10

【0075】

テロメラゼ阻害剤を含む医薬組成物の例示的な投与頻度としては、限定されるものではないが、毎日；隔日；1週間に2回；1週間に3回；中断なしで毎週；毎週、4週間に3回；3週間に1回；2週間に1回；毎週、3週間に2回が挙げられる。いくつかの実施形態において、医薬組成物は、1週間に約1回、2週間に1回、3週間に1回、4週間に1回、5週間に1回、6週間に1回、7週間に1回、または8週間に1回投与される。いくつかの実施形態において、組成物は、1週間に少なくとも約1回、2回、3回、4回、5回、6回、もしくは7回（すなわち、毎日）のいずれか、または1日3回、1日2回投与される。いくつかの実施形態において、各投与間の間隔は、約6ヵ月、3ヵ月、1ヵ月、20日、15日、12日、10日、9日、8日、7日、6日、5日、4日、3日、2日、または1日のいずれか未満である。いくつかの実施形態において、各投与間の間隔は、約1ヵ月、2ヵ月、3ヵ月、4ヵ月、5ヵ月、6ヵ月、8ヵ月、または12ヵ月のいずれかを超える。いくつかの実施形態において、投与スケジュールに中断は存在しない。いくつかの実施形態において、各投与間の間隔は約1週間以下である。

20

【0076】

テロメラゼ阻害剤、例えば、イメテルスタット（例えば、イメテルスタットナトリウム）は、任意の適切な方法を用いて投与することができる。例えば、テロメラゼ阻害剤、例えば、イメテルスタット（例えば、イメテルスタットナトリウム）は、4週間に1回、一定期間（例えば、1、2、3、4、または5時間）にわたって静脈内投与することができる。いくつかの実施形態において、イメテルスタットは、週に1回、7~10mg/kgで約2時間の期間にわたって静脈内投与される。ある特定の実施形態において、イメテルスタットは、3週間に1回、2.5~7mg/kgで約2時間の期間にわたって静脈内投与される。1つの実施形態において、イメテルスタットは、4週間に1回、0.5~5mg/kgで約2時間の期間にわたって静脈内投与される。1つの実施形態において、イメテルスタットは、3週間に1回、約2.5~10mg/kgで約2時間の期間にわたって静脈内投与される。代替的に、イメテルスタットは、4週間に1回、約0.5~9.4mg/kgで約2時間の期間にわたって静脈内投与される。

30

【0077】

当該方法のある特定の実施形態において、イメテルスタットは、1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える薬用量サイクルにわたって投与され、各サイクルは、4週間に1回のイメテルスタット約7~10mg/kgの静脈内投与、週1回、4週間にわたるイメテルスタット約7~10mg/kgの静脈内投与、3週間に1回のイメテルスタット約2.5~10mg/kgの静脈内投与、または4週間に1回のイメテルスタット約0.5~9.4mg/kgの静脈内投与を含む。ある特定の場合において、各薬用量サイクルは、4週間に1回のイメテルスタット約7~10mg/kgの静脈内投与を含む。いくつかの場合において、各薬用量サイクルは、4週間に1回のイメテルスタット約7.5mg/kgの静脈内投与を含む。

40

【0078】

本発明の1つの実施形態において、イメテルスタットは、抗ヒスタミン薬、コルチコス

50

テロイド、または両方の前投薬の後に、4週間に1回、イメテルスタット約7～10 mg/kgの薬用量で静脈内投与される。他の実施形態において、イメテルスタットは、抗ヒスタミン剤、コルチコステロイド、または両方の前投薬の後に、4週間に1回、イメテルスタット約7.5 mg/kgの薬用量で、代替的に約7.0 mg/kg～約7.7 mg/kgの薬用量で静脈内投与される。

【0079】

ある特定の実施形態において、イメテルスタットは、4週間に1回、少なくとも3サイクルにわたり、約7.5 mg/kgの薬用量で、代替的に約7.0 mg/kg～約7.7 mg/kgの薬用量で投与され、次いで薬用量が増やされる。ある特定の実施形態において、ANC及び血小板最低値がそれぞれ約 $1.5 \times 10^9/L$ ～約 $75 \times 10^9/L$ に低下しておらず、かつグレード3以上の非血液学的毒性が認められない場合、イメテルスタットの薬用量を約9.4 mg/kgに、代替的に約8.8 mg/kg～約9.6 mg/kgに増加させることができる。

【0080】

がんの治療は、時として薬物投与の複数の「ラウンド」または「サイクル」を伴い、各サイクルが、指定されたスケジュール（例えば、3週間ごとに連続3日間、週1回など）に従った1回以上の薬物の投与を含むことが理解されよう。例えば、抗がん剤は、1～8サイクルまたはより長い期間にわたって投与され得る。複数の薬物（例えば、2つの薬物）が対象に投与される場合、各々は、その独自のスケジュール（例えば、毎週、3週間に1回など）に従って投与され得る。複数の薬物の投与は、異なる周期で投与される薬物であっても、両方の薬物が少なくとも時々同じ日に投与されるように、または代替的に薬物が少なくとも時々連続した日に投与されるように調整され得ることは明らかであろう。

【0081】

当技術分野で理解されるように、がん治療薬を用いた治療は、本発明の範囲から逸脱することなく、毒性が観察される場合、または患者の便宜のために一時的に中断し、次いで再開することができる。

【0082】

ある特定の実施形態において、本発明は、骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法で使用するためのテロメラゼ阻害剤であって、当該方法が、それを必要とする対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することを含み、当該対象が、低メチル化剤（HMA）及びレナリドミドから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、テロメラゼ阻害剤に関する。他の実施形態において、本発明は、骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法で使用するためのテロメラゼ阻害剤であって、当該方法が、それを必要とする対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することを含み、当該対象が、HMA、レナリドミド、及びこれらの組合せから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、テロメラゼ阻害剤に関する。

【0083】

ある特定の実施形態において、本発明は、任意の他の実施形態で定義される方法で使用するためのテロメラゼ阻害剤に関する。

【0084】

H. 例示的な実施形態

それを必要とする対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することを伴い、当該対象が、低メチル化剤（HMA）及びレナリドミドから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、本発明のMDSを治療する方法の例示的な実施形態を、以下の表Aに示す。

【0085】

例示的な実施形態は、表Aに示す対象のいずれか1つにおける、表Aに示すMDSのタイプのいずれか1つを治療するために、表A内の任意のテロメラゼ阻害剤を使用することを含み、対象は、表Aに示す治療のいずれか1つにナীবである。ある特定の実施形態において、表Aに記載の投与レジメンの1つが使用される。他の実施形態において、当該方法は、表Aに示す対象のいずれか1つにおける、表Aに示すMDSのタイプのいずれ

か1つを、イメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）を用いて治療するために使用することができ、対象は、表Aに示す治療のいずれか1つにナイーブである。イメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）が使用される際には、表Aに示す任意の投与レジメンが使用され得る。

【表A-1】

表A 本発明の例示的な実施形態	
MDSのタイプ	MDS
	再発性または不応性MDS
	再発性MDS
	不応性MDS
	赤血球造血刺激因子製剤（ESA）（例えば、エリスロポエチン-α、エリスロポエチン-β、ダルベポエチン、またはこれらの組合せ）に再発性／不応性のMDS。
対象	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象
	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象・輸血依存
	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象・輸血依存（テロメラゼ阻害剤を投与する前の8週間の間に約4単位以上の輸血が必要）
	輸血依存（例えば、テロメラゼ阻害剤を投与する前の8週間の間に約4単位以上の輸血が必要な輸血依存）
	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象・非del5q
	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象・非del5q・輸血依存
	低または中等度-1 IPSSリスクのMDS対象・非del5q・輸血依存（テロメラゼ阻害剤を投与する前の8週間の間に約4単位以上の輸血が必要）

10

20

30

40

50

【表 A - 2】

	非 d e l 5 q
	非 d e l 5 q ・ 輸血 依存
	非 d e l 5 q ・ 輸血 依存（テロメラゼ阻害剤を投与する前の 8 週間の間に約 4 単位以上の輸血が必要）
対象がナイーブな治療	低メチル化剤（例えば、デシタビンまたはアザシチジン） 低メチル化剤（例えば、デシタビンまたはアザシチジン）・レナリドミド デシタビン アザシチジン アザシチジン・デシタビン レナリドミド レナリドミド・デシタビン レナリドミド・アザシチジン レナリドミド・アザシチジン・デシタビン
テロメラゼ阻害剤	任意の好適な阻害剤または イメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）
投与	1、2、3、4、5、6、7、8、または 8 を超える薬用量サイクルにわたるテロメラゼ阻害剤の投与 1、2、3、4、5、6、7、8、または 8 を超える薬用量サイクルにわたるイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与（各サイクルが、（a）4 週間に 1 回のイメテルスタット約 7 ～ 1 0 m g / k g の静脈内投与、（b）週 1 回、4 週間にわたるイメテルスタット約 7 ～ 1 0 m g / k g の静脈内投与、（c）3 週間に 1 回のイメテルスタット約 2 . 5 ～ 1 0 m g / k g の静脈内投与、または（d）4 週間に 1 回のイメテルスタット約 0 . 5 ～ 9 . 4 m g / k g の静脈内投与を含む） 1、2、3、4、5、6、7、8、または 8 を超える薬用量サイクルにわたるイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与（各サイクルが、4 週間に 1 回のイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）約 7 ～ 1 0 m g / k g の静脈内投与を含む） 1、2、3、4、5、6、7、8、または 8 を超える薬用量サイクルにわたるイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）の投与（各サイクルが、4 週間に 1 回のイメテルスタット（イメテルスタットナトリウム）約 7 . 5 m g / k g の静脈内投与を含む）
薬力学	h T E R T RNA 発現の 5 0 % 以上の減少（例えば、6 0 % 以上、7 0 % 以上、8 0 % 以上、または 9 0 % 以上の減少） h T E R T 発現の 5 0 % 以上の減少（例えば、6 0 % 以上、7 0 % 以上、8 0 % 以上、または 9 0 % 以上の減少）

10

20

30

40

以下の実施例は、限定としてではなく、例として提供するものである。

【実施例】

【0086】

実施例 1：国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）低／中等度－1 リスク骨髓異形成症候群を伴い、赤血球造血刺激因子製剤（ESA）治療（IMerge（商標））に再発性／不応性を示す輸血依存（TD）患者におけるイメテルスタットの有効性及び安全性

【0087】

序論

IMerge（商標）：赤血球（RBC）輸血依存（TD）患者（ESA 再発性／不応

50

性及び低リスクMDS)におけるイメテルスタットナトリウムの進行中の2パートグローバル試験。パート1は、イメテルスタットナトリウム単剤療法を用いた非盲検単一群設計からなる。この実施例は、パート1に登録された患者32例からの安全性及び有効性の知見を提供する。レナリドミド及び低メチル化剤(HMA)の治療にナイーブでありかつdel(5q)なしの患者のサブグループ解析も提示する。結果からは、これらの患者における有効性の改善が示唆された。

【0088】

方法

適格性：以下の内容を本試験の適格性要件とした。

・MDSと診断された成人；国際予後予測スコアリングシステム(IPSS)低または中等度-1

・輸血依存(TD)：試験登録前の8週間にわたり4単位以上の赤血球(RBC)輸血が必要と定義される。

・週1回少なくとも8週間のエポエチンアルファ40,000Uまたはダルベポエチンアルファ150mcg(もしくは同等量)または血清エリスロポエチン(sEPO)>500mU/mLによりESA再発性または不応性となっていること。

・任意の前治療(レナリドミド又はHMAを含む)が許容される。del(5q)核型を有する患者は前治療に関係なく登録を認めた。

・Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)スコアが0~2であること。

・好中球絶対数(ANC) $\geq 1.5 \times 10^9 / L$ かつ血小板数 $\geq 75 \times 10^9 / L$ (増殖因子又は輸血支持にかかわらず)であること。

・肝機能検査：AST、ALT、及びALPが基準値上限の2.5倍以下、総ビリルビンが基準値上限の3倍以下、直接ビリルビンが基準値上限の2倍以下(ジルベール症候群による場合を除く)であること。

【0089】

治療：イメテルスタットナトリウムを開始用量7.5mg/kgで4週間ごとに2時間のIV注入として投与し、その後抗ヒスタミン剤及びコルチコステロイドの前投薬を行った。初回用量で少なくとも3サイクル投与した後に十分な応答が見られなかったため、ANC及び血小板最低値がそれぞれ $1.5 \times 10^9 / L$ 及び $75 \times 10^9 / L$ 未満に低下しておらず、かつグレード3以上の非血液学的毒性が認められないことを条件に、9.4mg/kgへの用量増量が許容された。臨床的に示される輸血及び骨髄増殖因子を含む支持療法が許可された。

【0090】

評価項目及び解析：

・主要評価項目：8週間以上持続したRBC輸血非依存(TI)率

・主な副次的評価項目：

○安全性

○24週間以上のTI率

○TIまでの時間及びTIの持続期間

○血液学的改善(HI)率

○国際作業部会(IWG)ごとの完全奏効(CR)率及び部分奏効(PR)率

【0091】

結果

患者

・ベースライン時のRBC輸血負荷中央値：6単位/8週間(範囲：4~14)

【0092】

ベースライン特性を以下の表1に示す。表1では以下の略語が使用される：Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータススコア0-1(「ECOG PS 0~1」)、環状鉄芽球を伴う不応性貧血(「RARS

10

20

30

40

50

」)、または多系列異形成及び環状鉄芽球を伴う不応性血球減少(「RCMD-RS」)。

【表1】

表1：ベースラインの特性 (N = 32)	
年齢中央値 (範囲) (y)	68.5 (46 ~ 83)
男性 (n (%))	16 (50)
ECOG PS 0 ~ 1 (%)	29 (91)
IPSSリスク (n (%))	19 (59)
低	13 (41)
中等度 - 1	17 (53)
核型	11 (34)
正常	7 (22)
任意の異常	4 (13)
del (5q)	16 (50)
不明 (ない、または成長なし)	16 (50)
WHOカテゴリー (n (%))	13* (43)
RARS/RCMD-RS	28 (88)
その他全て	12 (38)
sEPO > 500 mU/mL (n (%))	8 (25)
ESA前治療	13 (41)
レナリドミド前治療 (n (%))	
デシタビンまたはアザシチジン前治療	
レナリドミド及びHMAにナイーブ・非	
del (5q) (n (%))	
* sEPOレベルが報告された患者30例中	

【0093】

主な血液学的基準：ANC = 1,500及びPLT = 75,000。ベースラインのRBC輸血負荷に基づき、これを大量輸血患者群とした。

結果 (第1のデータスナップショット)

【0094】

曝露

- ・本解析の観察期間中央値：66.1週間
- ・治療サイクル数中央値：6.5 (範囲：1 ~ 20サイクル)
- ・有害事象により、用量減量が患者16例 (50%)、サイクル遅延が患者19例 (59%) に認められた。
- ・イメテルスタットナトリウムの9.4 mg/kgへの用量増量を患者7例に行った。

【0095】

有効性

以下の表2に主要な有効性アウトカムを示す。

10

20

30

40

50

【表 2】

表 2：主な有効性アウトカム		
アウトカム	全ての治療群（N = 32）	レナリドミド及びHMAにナイーブかつ非de l（5q）（n = 13）
8週間以上のT I率（n（%））	12*（38）	7（54）
ベースライン輸血負荷からの平均相対減少（%）	-64	-71
24週間以上のT I率（n（%））	5（16）	4（31）
T I発生までの期間中央値（週）	8.1	8.3
T Iの持続期間中央値（週）	23.1	42.9
赤血球H I率（n（%））	20†（63）	9†（69）
CR + mCR + PR（IWG当たり）（n（%））	4（13）	3（23）
* 結果は、2017年10月16日のデータスナップショット（「第1のデータスナップショット」）に基づく。この時点では、治験責任医師との連絡に基づけば、8週間以上のT I 1例が十分に確認されていなかった。 † 最良の8週間試験間隔中に4単位以上の輸血減量があった患者、及び治療前のレベルからヘモグロビンが増加した患者を含む。		

【0096】

主要評価項目である8週間以上のRBC T Iは、患者32例中12例（38%）で達成された。

【0097】

32例中5例（16%）は、24週間T Iを達成した（図1A、1B、及び図2を参照）。また、これらの患者は、8週間にわたる少なくとも1.5 g/dLの持続的なヘモグロビン増加（H I-E Hb）を達成した（H I-E Hb = 8週間にわたる少なくとも1.5 g/dLの持続的なヘモグロビン増加を伴うH I-E）。これらの患者のT Iの持続期間（65.1週間）は1年を超えた。

【0098】

患者32例中20例（63%）は、赤血球の血液学的改善（H I）を示した（図1A及び図1Bを参照）。

【0099】

レナリドミド及びHMAにナイーブであり、かつde l（5q）が欠如した患者のサブセットでは、8週間及び24週間T I率はそれぞれ54%、31%であり（全集団よりも高い）、赤血球H I率は69%（全集団での報告と同様）であった。完全奏効（CR）と骨髄CR（mCR）がそれぞれ患者2例で報告され、部分奏効（PR）は認められず、CR + PR + mCR率は13%であった。

【0100】

レナリドミド及びHMAにナイーブでありde l（5q）が欠如した患者サブセットで1例のCR及び両例のmCRが認められた。8週間T Iは環状鉄芽球（RS）の有無に基づく差が見られず、RS+が38%（16例中6例）、RS-が38%（16例中6例）であった。応答はsEPOレベルに依存しないように思われた。報告されたベースラインsEPOレベルを有する患者30例のうち、sEPOレベル ≤ 500 mU/Lの患者の41%（17例中7例）が8週間以上のT Iを達成し、sEPOレベル > 500 mU/Lの

患者の38%（13例中5例）が8週間以上のTIを達成した。

【0101】

安全性

血球減少、特に好中球減少及び血小板減少が、全体において、またレナリドミド及びHMAにナীবでありdel（5q）が欠如したサブセットにおいても最も頻繁に報告された有害事象であった（以下の表3を参照）。この患者サブセットでは、全集団と比較してグレード3以上の好中球減少の発生率が低かったが、グレード3以上の血小板減少の発生率は同程度であった（下記の表4を参照）。ほとんどの症例において、グレード3以上の血球減少は臨床的続発症を伴うことなく4週間以内に回復可能となり、患者は用量調節後にイメテルスタットナトリウム治療を継続することができた。

10

【0102】

患者1例（好中球減少22例中）に好中球減少性発熱が認められ、患者2例（血小板減少18例中）にグレード3の血小板減少及びグレード1の出血事象が同時に認められたが、いずれもイメテルスタットナトリウムに関連すると考えられた。これらの事象は、続発症を伴うことなく回復した。患者28例（88%）で肝機能検査（LFT）が少なくとも1グレード上昇した。これらの事象は概してグレード1または2であり、回復可能であった。患者4例（レナリドミド及びHMAにナীবでありdel〔5q〕が欠如した患者サブセットの3例を含む）でグレード3のアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び／またはアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）の悪化が認められ、これらの患者のうち1例ではグレード3のビリルビンの悪化が認められたが、いずれも回復可能であった。

20

【0103】

表3は、治療下で最も一般的に発現した有害事象を示している。表4は、血球減少のベースラインからの最大グレード変化を示している。

【表3-1】

表3：最も一般的に治療下で発現した有害事象（全ての治療群のうち10%以上の患者に発現）	
全ての治療レナリドミド及びHMAにナীবかつ非del（5q）（N=32）（n=13）	
治療中に発現した有害事象（「AE」）	31（97）12（92）
1例以上が認められた患者（n（%））	

30

40

50

【表 3 - 2】

好中球減少	2 2 (6 9)	7 (5 4)	
血小板減少	1 8 (5 6)	8 (6 2)	
頭痛	8 (2 5)	2 (1 5)	
アラニンアミノトランスフェラーゼ (「ALT」) 増加	6 (1 9)	3 (2 3)	
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ (「AST」) 増加	5 (1 6)	3 (2 3)	
白血球減少	5 (1 6)	2 (1 5)	10
筋肉の痙攣	5 (1 6)	2 (1 5)	
貧血	4 (1 3)	2 (1 5)	
無力症	4 (1 3)	4 (3 1)	
便秘	4 (1 3)	2 (1 5)	
咳	4 (1 3)	1 (8)	
下痢	4 (1 3)	1 (8)	
呼吸困難	4 (1 3)	2 (1 5)	
インフルエンザ様症状	4 (1 3)	1 (8)	
悪心	4 (1 3)	2 (1 5)	
末梢性浮腫	4 (1 3)	2 (1 5)	20
ウイルス性 U R I	4 (1 3)	4 (3 1)	

【表 4】

表 4 : 血球減少のベースラインからの最大グレード変化		
全ての治療群 (N = 3 2)		レナリドミド及びHMAに ナイーブかつ非 d e l (5 q) (n = 1 3)
好中球 (n (%))		
悪化なし	4 (1 3)	3 (2 3)
1	3 (9)	1 (8)
2	4 (1 3)	2 (1 5)
3	8 (2 5)	2 (1 5)
4	1 3 (4 1)	5 (3 8)
血小板 (n (%))		
悪化なし	7 (2 2)	3 (2 3)
1	2 (6)	1 (8)
2	7 (2 2)	2 (5)
3	1 0 (3 1)	5 (3 8)
4	6 (1 9)	2 (1 5)

表 4 の結果は第 1 のデータスナップショットに基づく。

【 0 1 0 4 】

結果 (第 2 のデータスナップショット)

曝露

- ・本解析の観察期間中央値：9 5 週間
- ・治療サイクル数中央値：6 . 5 (範囲：1 ~ 2 8 サイクル)
- ・用量減量が患者 1 6 例 (5 0 %)、サイクル遅延が患者 1 9 例 (5 9 %) に認められた。
- ・イメテルスタットナトリウムの 9 . 4 m g / k g への用量増量を患者 7 例に行った。

効率

【0105】

以下の表5は、第2のデータスナップショット時の主な効率アウトカムを示している。

【表5】

表5：主な有効性アウトカム		
パラメーター	全ての治療群 (N = 32)	レナリドミド及びHM Aにナイーブかつ非 d e l (5 q) (n = 13)
8週間TI率 (n (%))	11 (34)	7 (54)
24週間TI率 (n (%))	5 (16)	4 (31)
TI発生までの期間中央値 (範囲) (週)	8.0 (0.1 ~ 33.1)	8.3 (0.1 ~ 33. 1)
TIの持続期間中央値 (範囲) (週)	23.1 (8 ~ 105)	42.9 (8 ~ 105)
輸血減量率 (HIE) (n (%))	19 (59)	9 (69)
RBC輸血負荷のベースラインからの 平均相対低下率 (%)	-60	-71
CR + 骨髄CR + PR (IWG当たり) (n (%))	6 (19)	4 (31)
*結果は、2018年5月10日のデータスナップショット（「第2のデータス ナップショット」）に基づく。 †最良の8週間試験間隔中に4単位以上の輸血減量があった患者、及び治療前 のレベルからヘモグロビンが増加した患者を含む。		

【0106】

奏効した患者の最長追跡持続期間は115週間（26ヵ月）であった。

【0107】

用量を増量した対象7例のうち、対象1例が8週間TIに到達し、対象3例がHIEに到達した。サブグループの治療サイクル数中央値は8サイクルであった。全体及びサブグループの治療の持続期間中央値は、それぞれ24週間及び29週間であった。

【0108】

図3Aは、第2のデータスナップショット時の最長の無輸血間隔を示している。24週間TIの患者5例のうち3例は、依然として治療中である。図3Aに示すデータを以下の表6で要約する。

【表6-1】

表6：最長の無輸血間隔	
パラメーター	全ての治療群 (N = 32)
8週間TI率 (n (%))	11 (34)
24週間TI率 (n (%))	5 (16)
TI発生までの期間中央値 (範囲) (週)	8.0 (0.1 ~ 33.1)

【表6-2】

TIの持続期間中央値 (範囲) (週)	23.1 (8 ~ 105)
---------------------	----------------

10

20

30

40

50

【0109】

図3Bは、最良の8週間間隔における輸血量の絶対変化を示している。患者1例の輸血負荷が10から0に減少した。T I (H I - E (T R)) を達成しなかった患者では、かなり意味のある輸血負荷減少が認められた。図3Bに示すデータを以下の表7で要約する。

【表7】

表7：最良の8週間間隔における輸血量の絶対変化	
パラメーター	全ての治療群 (N = 32)
輸血減量率 (H I - E) (n (%))	19 (59)
R B C 輸血負荷のベースラインからの平均相対低下率 (%)	-60

10

【0110】

図4は、第2のデータスナップショット時のE P O及びR Sサブグループの有効性の結果を示している。これらのサブグループにおいても同様の有効性が観察された。図5は、第2のデータスナップショット時の患者による経時的な血液学及びイメテルスタットナトリウム投与を示している。図6は、持続性T I患者におけるヘモグロビン及びイメテルスタットナトリウム投与を示している。図6の患者の上位3例は依然として治療を受けている。図6の対象の上位2例の追跡調査が最も長い。

【0111】

20

安全性

レナリドミド／HMAナイーブ／非d e l (5 q) の安全性の知見は、全体の試験集団と同様であった。

【0112】

表8は、第2のデータスナップショット時に治療下で最も一般的に発現した有害事象を示している。表9は、グレード3／4血球減少の発生及び回復を示している。表10は、血球減少のベースラインから悪化した最大ベースライン後有害事象共通用語規準 (C T C A E) グレードを集団別に示しており、安全性解析は第2のデータスナップショット時に設定されている。

【表8-1】

30

表8：最も一般的に治療下で発現した有害事象 (全ての治療群のうち10%以上の患者に発現)		
	全ての治療群 (N = 32)	レナリドミド及びH MAにナイーブかつ 非d e l (5 q) (n = 13)
治療中に発現した有害事象 (「A 3 1 (9 7) E」) 1例以上が認められた患者 (n (%))		12 (92)
好中球減少	23 (72)	7 (54)
血小板減少	18 (56)	8 (62)
頭痛	8 (25)	2 (15)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (「A L T」) 増加	6 (19)	3 (23)

40

50

【表 8 - 2】

アスパラギン酸アミノトランスフ	5 (16)	3 (23)
エラーゼ (「AST」) 増加		
白血球減少	5 (16)	2 (15)
筋肉の痙攣	5 (16)	2 (15)
下痢	5 (16)	2 (15)
貧血	4 (13)	2 (15)
無力症	4 (13)	4 (31)
背部痛	4 (13)	2 (15)
便秘	4 (13)	2 (15)
咳	4 (13)	1 (8)
呼吸困難	4 (13)	2 (15)
インフルエンザ様症状	4 (13)	1 (8)
悪心	4 (13)	2 (15)
末梢性浮腫	4 (13)	2 (15)
ウイルス性URI	4 (13)	4 (31)

10

【表 9】

表 9 : グレード 3 / 4 血球減少の発生及び回復		
	全ての治療群 (N = 32)	レナリドミド及びHMA にナイーブかつ非de l (5 q) (n = 13)
好中球 (n (%))		
グレード 3	8 (25)	2 (15)
4 週間未満で回復	4 (50)	1 (50)
グレード 4	13 (41)	5 (38)
4 週間未満で回復	12 (92)	5 (100)
血小板 (n (%))		
グレード 3	10 (31)	5 (38)
4 週間未満で回復	9 (90)	5 (100)
グレード 4	8 (25)	3 (23)
4 週間未満で回復	6 (75)	3 (100)

20

30

【0113】

患者 11 例に対し、有害事象または進行中の病歴の治療のため (n = 10) または予防として (n = 1)、試験中に G - C S F を投与した。

40

50

【表 10-1】

表 10 : 血球減少のベースライン以降に悪化した最大ベースライン後 C T C A E グレード (集団別) ; 安全性解析セット			
	全ての対象	標的集団	その他の対象
解析セット : 安全性	32	13	19
好中球 ($\times 10^9$ / L)			
悪化なし	4 (12.5%)	3 (23.1%)	1 (5.3%)
1	3 (9.4%)	1 (7.7%)	2 (10.5%)
2	4 (12.5%)	2 (15.4%)	2 (10.5%)
3	8 (25.0%)	2 (15.4%)	6 (31.6%)

10

【表 10-2】

4	13 (40.6%)	5 (38.5%)	8 (42.1%)
血小板 ($\times 10^9$ / L)			
悪化なし	5 (15.6%)	2 (15.4%)	3 (15.8%)
1	2 (6.3%)	1 (7.7%)	1 (5.3%)
2	7 (21.9%)	2 (15.4%)	5 (26.3%)
3	10 (31.3%)	5 (38.5%)	5 (26.3%)
4	8 (25.0%)	3 (23.1%)	5 (26.3%)

注 : 悪化はベースライン後の C T C A E グレード上昇として定義した。グレード 1 ~ 4 概要は、ベースライン以降に悪化した臨床検査値のうちの最大グレードの臨床検査値に従って対象を分類する。

標的集団には、HMA も L e n も事前に使用せず、ベースライン時に d e l (5 q) を有しない対象が含まれることに注意。

2018 年 5 月 10 日のスナップショットに従ったデータ (「第 2 のデータスナップショット」)

20

30

【0114】

観察結果 (両方のデータスナップショットに基づく)

本試験のパート 1 で登録した患者 32 例の安全性及び有効性のデータは、現在の投与レジメンである 4 週間ごとの 7.5 mg / kg を用いたイメテルスタットナトリウムの継続的な検討を支持するものである。

【0115】

第 1 のデータスナップショット時には、ESA に再発性 / 不応性の IPSS 低 / 中等度 - 1 RBC 輸血依存 MDS 患者の 38% に 8 週間の RBC TI、63% に赤血球 HI が示された。Hb の持続的上昇を伴う持続的な 24 週間 TI が患者の 16% で観察された。

40

【0116】

第 1 のデータスナップショット時には、d e l (5 q) を伴わずレナリドミドにも HMA にも事前曝露していない患者 13 例において 54% の RBC TI が観察され (これに対し全体集団では 38%)。応答はより持続的であった (24 週間 TI 率は 31%)。

【0117】

全体的には、8 週間 TI は全患者の 34% で観察され、24 週間 TI 率は 16% であった。TI までの期間中央値は 8.0 週間であった。TI の持続期間中央値は 23.1 週間であった。

【0118】

レナリドミド / HMA ナイーブかつ非 d e l (5 q) 患者では、8 週間及び 24 週間 T

50

I率は、それぞれ54%及び31%であった。これらの患者におけるTIの持続期間中央値は42.9週間であった。

【0119】

全体的には、TR(HI-E)は全ての患者の59%に観察された。RBC輸血負荷のベースラインからの平均相対低下率は60%であった。

【0120】

これらの結果は、IPSS低／中等度-1、TD、ESA再発性／不応性MDSにおけるイメテルスタットナトリウム(7.5mg/kg/4週間)のさらなる試験を支持するものである。LR-MDSを有するRBC TD患者(中央値:6U/8週間)の場合、イメテルスタットナトリウム治療は患者の大多数に赤血球改善をもたらした。

10

【0121】

この試験を、HMAにもレナリドミドにも事前曝露していない非del(5q)MDSを有する13対象からなる標的集団に対し繰り返した。この標的集団では、53.8%が主要評価項目である8週間のRBC TIを達成した。これに対し、標的集団に含まれないその他の対象では21.1%が達成した。応答は、他の対象よりも標的集団の方が持続的であり(持続期間中央値、13.9週に対し42.9週)、標的集団ではより多くの対象が24週間のRBC TIを達成した(5.3%に対し30.8%)。標的集団では、血球減少及びその他の有害事象について同等以上の安全性プロファイルが示され、血球減少は標的集団ではより早く消失するよう思われた。

実施例2:第3のデータスナップショット時の結果

20

【0122】

第3のデータスナップショットを実施し、2018年10月26日の臨床カットオフを行った。del(5q)を伴わないレナリドミド及びHMAナীব患者25例が追加で登録され、先に説明した最初のdel(5q)を伴わないレナリドミド及びHMAナীব患者13例と合わせて、この群の最新の結果がまとめられた。合計で患者N=38。

【0123】

最初の患者13例の追跡期間中央値は29.1ヵ月であった。追加の患者25例の追跡期間中央値は8.7ヵ月であった。

【0124】

治療サイクル数中央値:8.0(範囲:1~34)サイクル。平均用量強度は6.9mg/kg/サイクルであった。

30

【0125】

40

50

【表 11】

表 11 : I M e r g e : 主な有効性アウトカム

パラメーター	N = 38
8 週間 T I 率 (n (%))	14 (37)
24 週間 T I 率 (n (%))	10 (26)
T I 発生までの期間中央値 (範囲) (週)	8.1 (0.1 ~ 33.1)
T I の持続期間中央値 (範囲) (週)	N E (17.0 - N E)
輸血減量率 (H I - E) (n (%))	27 (71)
R B C 輸血負荷のベースラインからの平均相対低下率 (%)	-68
C R + 骨髄 C R + P R (I W G 当たり) (n (%))	8 (21)

【0126】

C R : 完全寛解 ; H I - E : 赤血球の血液学的改善 ;

I W G : 国際作業部会 ; N E : 推定不能 ; P R : 部分寛解 ;

R B C : 赤血球 ; T I : 輸血非依存。

【0127】

実施例 3 : 第 4 のデータスナップショット時の結果

第 4 のデータスナップショットを実施し、2019 年 1 月 23 日に臨床カットオフを行って、I M e r g e (商標) 試験の非盲検単一群パート 1 からの E S A に再発性 / 不応性かつレナリドミド / H M A にナイーブな L R 非 d e l (5 q) M D S 患者 38 例の追跡調査中央値 12.1 ヶ月における最新の有効性データを報告した。

【0128】

方法

【0129】

I M e r g e (商標) 試験のパート 1 には、低または中等度 - 1 I P S S リスク M D S (L R - M D S) 患者が含まれた。当該患者は、大量輸血 (4 U / 8 週以上) を受けているか、E S A に再発性 / 不応性であるか、または s E P O が 500 mU / mL 超であった。イメテルスタット 7.5 mg / kg を 4 週間ごとに静脈内投与した。主要評価項目は 8 週間輸血非依存 (T I) 率であり、副次的評価項目には 24 週間 T I 率、安全性、T I 持続期間、及び血液学的改善 (H I) 率が含まれた。最初に登録された患者では、非 d e l 5 q、レナリドミド / H M A ナイーブ患者において、より高い 8 週間 T I 率が観察された。そのため、以後これらの患者のみを登録するように試験を改訂した。パート 1 で登録した患者 57 例のうち、38 例が非 d e l (5 q)、レナリドミド / H M A ナイーブ患者 (初回コホート 13 例、拡大コホート 25 例) であった。これらの患者 38 例からの長期の有効性、安全性、及びバイオマーカーのデータが報告される。

【0130】

結果

【0131】

事前 R B C 輸血負荷中央値は 8 単位 / 8 週 (範囲 4 ~ 14) であり、患者の 37 % が I P S S 中等度 - 1 を有し、71 % が W H O 2008 R A R S (環状鉄芽球を伴う不応性貧血) または R C M D - R S (多系列異形成及び環状鉄芽球を伴う不応性血球減少) サブ

タイプを有し、評価可能な s E P O（血清エリスロポエチン）値を有する 32% がベースラインレベル > 500 mU / mL であった。

【0132】

2019年1月23日現在、追跡期間中央値は12.1ヵ月であり、それぞれ初回の患者13例では30.4ヵ月、追加の患者25例では11.6ヵ月であった。8週間TI率は45%（38例中17例）、TI持続期間中央値は8.5ヵ月（範囲1.8～32.4）であった。応答した患者17例のうち、10例（59%）が6ヵ月以上にわたって無輸血であった。8週間TI率は、環状鉄芽球の有無またはベースラインsEPOレベルに基づく差が認められなかった。24週間TI率は26%（38例中10例）、持続期間中央値は10.5ヵ月（範囲8.3～32.4）であった。68%（38例中26例）が、少なくとも8週間にわたる輸血負荷の50%以上の減少として定義される赤血球の血液学的改善（HI）を達成した。最も頻繁に報告された有害事象は、管理可能かつ回復可能なグレード3以上の血球減少であった。

10

【0133】

概括

ESAに再発性／不応性でありレナリドミド／HMAにナイーブな非del（5q）LR-MDSを有する高RBC輸血負荷患者では、イメテルスタット単剤による8週間TI率は45%であり、持続期間中央値は8.5ヵ月（範囲1.8～32.4）であった。24週間TI率は26%、持続期間中央値は10.5ヵ月（範囲8.3～32.4ヵ月）であった。IPSS-R中等度で細胞遺伝学的リスクが低い患者の全てが応答した。テロメラーゼ活性及び変異アレル負荷のバイオマーカー解析は、以下で説明されるように、悪性変異体クローンに及ぼす効果を示している。

20

【0134】

実施例4：バイオマーカーデータ

様々なバイオマーカー（テロメラーゼhTERT RNAレベル、テロメラーゼ活性（TA）、細胞遺伝学データ、及び変異データを含む）をモニタリングし、IMerge（商標）試験の途中で評価した。治療前及び治療後に患者から採取した全血試料からhTERT RNA発現レベルを測定した。結果を以下に要約する。

【0135】

Greenberg et al. (“Revised International Prognostic Scoring System for Myelodysplastic Syndromes”, Blood. 2012 Sep 20; 120(12): 2454–2465)（当該文献の開示内容は、その全体が参照により本明細書に援用される）には、原発性未治療成人MDS患者の予後を評価するための改訂版国際予後予測スコアリングシステム（IPSS-R）について説明されている。Greenberg et al. の表2には、MDS細胞遺伝学スコアリングシステムが記載されているが、これを以下の表12に再掲し、IMerge（商標）試験の患者分類に利用した。

30

【0136】

40

50

【表 12-1】

表 12: Greenberg et al. の MDS 細胞遺伝学的スコアリングシステム

予後サブグループ (患者の%)	細胞遺伝学的異常	生存期間中央値 (*年数)	AML 進化中央値、25% (*年数)	ハザード比 OS / AML *	ハザード比 OS / AML †
非常に良い (4% * / 3% †)	-Y、del (11q)	5.4	NR	0.7 / 0.4	0.5 / 0.5
良好 (72% * / 3% †)	正常、del (5q)、del (12p)、del (20q)、del (5q) を含む二重	4.8	9.4	1 / 1	1 / 1
中等度 (13% * / 19% †)	del (7q)、+8、+19、i (17q)、その他の任意の単一または二重独立クロソーム	2.7	2.5	1.5 / 1.8	1.6 / 2.2

10

20

【表 12-2】

不良 (4% * / 5% †)	-7、inv (3) / t (3q) / del (3q)、-7 / del (7q) を含む二重、複合型: 3つの異常	1.5	1.7	2.3 / 2.3	2.6 / 3.4
非常に不良 (7% * / 7% †)	複合型: 3を超える異常	0.7	0.7	3.8 / 3.6	4.2 / 4.9

30

OS は全生存期間を示し、NR は未到達を示す。

* この MDS の予後予測国際作業部会 (IWG-PM) データベースからの患者データ、多変量解析 (n=7012)。

† データ (n=2754) は Schanz et al. ("New comprehensive cytogenetic scoring system for primary myelodysplastic syndromes and oligoblastic AML following MDS derived from an international database merge." J. Clin. Oncol. 2012; 30 (8): 820-829) からのもの。

【0137】

PD 作用: テロメララーゼ hTERT RNA レベルの減少

【0138】

40

50

【表 1 3】

表 1 3：第 3 のデータスナップショット時の h T E R T R N A 発現解析 (h T E R T)

ベースラインからの h T E R T R N A 発現減少を伴う対象			
	N (データあり)	h T E R T > = 5 0 % 減少	h T E R T の任意の減少
ベースライン	3 5		
サイクル 1、1 日目 (2 4 時間)	3 0	9 (3 0 . 0 %)	1 8 (6 0 . 0 %)
サイクル 1、8 日目	2 9	1 0 (3 4 . 5 %)	1 5 (5 1 . 7 %)
サイクル 2、8 日目	3 0	1 0 (3 3 . 3 %)	1 8 (6 0 . 0 %)
サイクル 1 ~ 2 (C 1 ~ C 2) の任意の時点	3 4	1 8 (5 2 . 9 %)	2 5 (7 3 . 5 %)

10

【0 1 3 9】

第 4 のデータスナップショット時には、利用可能な試料を有する患者 3 4 例中 2 5 例 (7 3 . 5 %) で治療後のテロメラーゼ h T E R T R N A レベルの減少が観察された。図 7 も参照。

20

【0 1 4 0】

h T E R T の減少と反応との関連性

【0 1 4 1】

8 週間輸血非依存 (T I) 応答者では、非応答者の場合よりも高い % の対象が、h T E R T R N A 発現レベルの 5 0 % 以上の減少を達成した。

【0 1 4 2】

【表 1 4】

表 1 4：第 3 のデータスナップショット時の T I 応答による h T E R T のベースラインからの少なくとも 5 0 % の減少。

30

8 週間 T I 応答	パート 1 標的集団	パート 1 拡大	合計
あり	3 / 7 (4 2 . 9 %)	6 / 7 (8 5 . 7 %)	9 / 1 4 (6 4 . 3 %)
なし	1 / 6 (1 6 . 7 %)	8 / 1 8 (4 4 . 4 %)	9 / 2 4 (3 7 . 5 %)

【0 1 4 3】

P D 作用：テロメラーゼ活性 (T A)

40

【0 1 4 4】

一部の患者では治療後に T A が減少した。

【0 1 4 5】

50

【表 15】

表 15：第 3 のデータスナップショット時にテロメラーゼ活性（T A）がベースラインから減少した対象。

	N（データあり）	T A ≥ 5 0 % 減少	T A ≥ 3 0 % 減少
ベースライン	1 6		
サイクル 1、1 日目（2 4 時間）	5	1（2 0 %）	3（6 0 %）
サイクル 1、8 日目	6	2（3 3 %）	3（5 0 %）

10

【0146】

変異バリエーション頻度の変化

【0147】

第 3 のデータスナップショット時には、対象 6 例がベースライン時に S F 3 B 1 変異を有し、T I 持続期間が最長の対象 2 例で変異頻度の減少が観察された。対象の 1 例において D N M T 3 A 変異が減少し、骨髄環状鉄芽球が大幅に減少した（7 5 % から 3 % に）。

【0148】

第 4 のデータスナップショット時には、治療前及び治療後の変異解析を受けた患者 7 例のうち、6 例がベースライン時に S F 3 B 1 変異を有し、試験時に T I 期間が最長だった患者 2 例で変異バリエーション頻度の減少が観察された。

20

【0149】

細胞遺伝学的リスク

【0150】

改訂版国際予後予測スコアリングシステム（I P S S - R）に基づき、表 1 2 に示すように患者を分類した。

【0151】

第 4 のデータスナップショット時には、患者 3 8 例中 6 例が I P S S - R の中等度／不良の細胞遺伝学的リスクを有し、患者 6 例中 5 例が 8 週間 T I を達成し、患者 6 例中 2 例が部分的な細胞遺伝学的応答を達成した。

30

【0152】

概括

【0153】

イメテルスタットの P D 作用を示す対象のサブセットで、治療後のテロメラーゼ活性／h T E R T R N A レベルの減少が観察された。h T E R T の 5 0 % 超の減少を達成した対象は、非応答者と比較して 8 週間 T I 応答者が多かった。

【0154】

大多数の対象は細胞遺伝学的リスク分類が良好または中等度であり、8 週間輸血非依存（T I）応答が観察されている。第 3 のデータスナップショット時には、細胞遺伝学的リスクが低い対象 2 例は T I 応答を示さなかった。しかし、第 4 のデータスナップショットまでには、I P S S - R の中等度／不良の細胞遺伝学的リスクを有した患者 3 8 例中 6 例において、患者 6 例中 5 例が 8 週間 T I を達成し、患者 6 例中 2 例が部分的な細胞遺伝学的応答を達成した。

40

【0155】

治療前及び治療後の変異試料を有する 7 対象のうち、6 例がベースライン時に S F 3 B 1 変異を有し、T I 期間が最長だった患者において変異バリエーション頻度の変化が観察された。

実施例 5：赤血球造血刺激因子製剤（E S A）に再発性／不応性である、大量輸血した非 d e l（5 q）低リスク骨髄異形成症候群患者のイメテルスタットによる治療

【0156】

50

この実施例は、IMerge（商標）に登録された患者38例からの安全性及び有効性の知見を提供するものであり、本試験の指示内容は上記でより詳細に説明されている。本実施例から得られた結果は、この患者群においてイメテルスタットを用いた治療が意味があり持続的な輸血非依存をもたらすことを示している。

【0157】

方法

適格性：以下の内容を本試験の適格性要件とした。

- ・MDSと診断された成人；国際予後予測スコアリングシステム（IPSS）低または中等度－1
- ・輸血依存（TD）：試験登録前の8週間にわたり4単位以上の赤血球（RBC）輸血が必要と定義される。
- ・ESA再発性またはESA不応性または血清エリスロポエチン（「sEPO」） $>500\text{ mU/mL}$
- ・患者は非del（5q）かつレナリドミド又はHMAにナীবであることとした。
- ・患者の年齢の範囲は46～83歳、中央値71.5歳
- ・Eastern Cooperative Oncology Group（ECOG）スコアがPS 0～1であること。

【0158】

治療：イメテルスタットナトリウムを開始用量 7.5 mg/kg で4週間ごとに2時間のIV注入として投与し、その後抗ヒスタミン剤及びコルチコステロイドの前投薬を行った。初回用量で少なくとも3サイクル投与した後に十分な応答が見られなかったため、ANC及び血小板最低値がそれぞれ $1.5 \times 10^9/\text{L}$ 及び $75 \times 10^9/\text{L}$ 未満に低下しておらず、かつグレード3以上の非血液学的毒性が認められないことを条件に、 9.4 mg/kg への用量増量が許容された。臨床的に示される輸血及び骨髄増殖因子を含む支持療法が許可された。

【0159】

結果

患者

- ・ベースライン時のRBC輸血負荷中央値：8単位／8週間（範囲：4～14）

【表15A】

表15A：治療曝露パラメーター（N=38）	
追跡期間中央値（月（範囲））	15.7（5.6～37.5）
初回コホート（n=13）	33.7（5.6～37.5）
拡大コホート（n=25）	14.3（10.9～16.5）
治療持続期間中央値（月（範囲））	8.5（0.02～37.5）
治療サイクル中央値（範囲）	9（1～39）
用量強度中央値（%）	95.2

【0160】

ベースライン特性を以下の表16に示す。表16では以下の略語が使用される：Eastern Cooperative Oncology Groupパフォーマンスステータススコア0～1（「ECOG PS 0～1」）、環状鉄芽球を伴う不応性貧血（「RA-RS」）、または多系列異形成及び環状鉄芽球を伴う不応性血球減少（「RCMD-RS」）、RAEB-1：芽球増加を伴う不応性貧血。

10

20

30

40

50

【表 1 6】

表 1 6 : ベースラインの特性 (N = 3 8)	
年齢中央値 (年 (範囲))	7 1 . 5 (4 6 ~ 8 3)
男性 (n (%))	2 5 (6 6)
E C O G P S 0 ~ 1 (%)	3 4 (8 9)
I P S S リスク (n (%))	
低	2 4 (6 3)
中等度 - 1	1 4 (3 7)
R B C 輸血負荷 (単位 / 8 週、中央値 (範囲))	8 (4 ~ 1 4)
ベースライン時 > 4 単位 / 8 週 (n (%))	3 5 (9 2)
W H O カテゴリー (n (%))	
R A R S / R C M D - R S	2 7 (7 1)
R A、R C M D、または R A E B - 1	1 1 (2 9)
s E P O > 5 0 0 m U / m L (n (%)) *	1 2 (3 2)
事前の E S A 使用 (n (%))	3 4 (8 9)
* ベースライン s E P O レベルを有する患者 3 7 例から	

10

【0 1 6 1】

結果

20

曝露

- ・本解析の観察期間中央値：1 5 . 7 ヲ月
- ・治療サイクル数中央値：9 (範囲：1 ~ 3 9 サイクル)

【0 1 6 2】

有効性

【0 1 6 3】

以下の表 1 7 に主要な有効性アウトカムを示す。

【表 1 7】

表 1 7 : 主な有効性アウトカム	
アウトカム	全ての治療群 (N = 3 8)
8 週間以上の輸血非依存率 (T I) (n (%)) (発生までの時間 (週)、中央値 (範囲))	1 6 * (4 2) 8 . 3 (0 . 1 ~ 4 0 . 7)
輸血非依存持続期間 (T I) (週、中央値 (範囲))	8 5 . 9 (8 . 0 ~ 1 4 0 . 9)
2 4 週間以上の輸血非依存 (T I) 率 (n (%))	1 1 (2 9)
赤血球 H I 率 (n (%))	2 6 (6 8)
1 . 5 g / d L 以上の H g b 増加が 8 週間以上継続すること	1 2 (3 2) 2 6 (6 8)
8 週間に 4 単位以上の輸血減量	
C R + m C R + P R (I W G 当たり) (n (%))	9 (2 4)
C R	5 (1 3)
骨髄 C R	4 (1 0)
P R	0
* 8 週間輸血非依存 (T I) 患者 2 例追加 ; 2 4 週間輸血非依存 (T I) 患者 1 例追加 ; C R 患者 2 例追加	

30

40

【0 1 6 4】

50

主要評価項目である8週間以上のRBC TIは、表18に示すように異なるサブグループにわたり達成された。

【表18】

表18：異なるサブグループにおける8週間輸血非依存（TI）		
	N	8週間TI
全ての対象（%）	38	16（42.1）
WHO 2008分類		
RARS／RCMD-RS	27	12（44.4）
その他	11	4（36.4）
RBC輸血負荷		
4～6単位	17	8（47.1）
>6単位	21	8（38.1）
IPSSリスクステータス		
中等度－1	14	11（78.6）
低	24	5（20.8）
血清エリスロポエチンレベル		
≤500mU／mL	25	12（48）
>500mU／mL	12	4（33.3）

【0165】

ベースライン細胞遺伝学的データを有する患者34例において：

・34例中6例（18%）に中等度または不良の細胞遺伝学的リスクが認められた（表19参照）

6例中5例（83%）が8週間輸血非依存（TI）を達成し、全例が環状鉄芽球WHOサブタイプを有した

8トリソミーを有する3例中3例が8週間輸血非依存（TI）を達成し、3例中2例が24週間輸血非依存（TI）を達成した

・治療後の細胞遺伝学的データが利用可能な3例中2例の患者が部分的な細胞遺伝学的応答を達成した

10

20

30

40

50

【表 19】

表 19 : 細胞遺伝学的リスクが中等度または不良の患者における活性						
対象	核型	24 週間*	48 週間*	24 週間 T I	48 週間 T I	WHO 分類
A	47、XX、 +8 [9] (4 5%)	47、X X、+8 [1] (5%)		×	×	R CMD – RS
B	47、XY、 +8 [20] (100%)	47、X Y、+8 [5] (2 5%)	47、X X、+8 [1] (5%)	×	×	R CMD – RS
C	47、XX、 +8 [20] (100%)			×		RARS
D	46、XY、 DEL (7) (Q22) [5] (2 5%)			×		R CMD – RS
E	46、XX、 Dup / Tr i / Qtp (9) (P13 P24) [2 0] (10 0%)	46、X X、Dup / Tri / Qtp (9) (P 13 P2 4) [19] (95%)	46、X X、Dup / Tri / Qtp (9) (P 13 P2 4) [19] (95%)	×		R CMD – RS
F	46、XY、 T(3;3)(Q 21;Q26. 2) (10 0%)					RA
*イメテルスタットの後 T I : 輸血非依存						

【0166】

イメテルスタットが悪性クローンに及ぼす影響

【0167】

ベースラインSF3B1変異を有する6例中2例の患者で変異アレル頻度の低下が認められ、1年以上持続する輸血非依存(TI)が維持された(表20)。

【表 2 0】

表 2 0 : イメテルスタットが悪性クローンに及ぼす影響	
S F 3 B 1 変異対象 I	S F 3 B 1 患者の T I 持続期間 (週)
D	
G	4 8 . 7
H	3 . 6
I	5 2
A	3 2
B	5 6 . 7 *
J	6 2 . 9 *
* 細胞遺伝学的部分奏効の確認 (1 0 0 % から 5 % の異常核型)	
T I : 輸血非依存	

10

【 0 1 6 8 】

8 週間輸血非依存 (T I) を達成した患者 1 6 例のうち :

- ・ 輸血非依存持続期間 (T I) 中央値は 8 6 週間 (範囲 : 8 ~ 1 4 1 週間)
- ・ 1 6 例中 1 1 例 (6 9 %) が 2 4 週間輸血非依存 (T I) 率を達成した
- ・ 1 6 例中 1 2 例 (7 5 %) で H g b 値が投与前のレベルから 3 g / d L 以上に上昇した
- ・ R B C 輸血負荷のベースラインからの平均相対低下率は 6 8 % であった

20

【 0 1 6 9 】

安全性

有害事象には血小板減少、好中球減少、及び貧血が含まれた (表 2 1) 。

【表 2 1 - 1】

表 2 1 : 血液学的有害事象		
	全グレード N = 3 8 (%)	グレード 3 以上 (n N = 3 8 (n (%))
好中球減少	2 2 (5 8)	2 1 (5 5)
血小板減少	2 5 (6 6)	2 3 (6 1)
貧血	1 0 (2 6)	8 (2 1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ (「 A L T 」) 増加	7 (1 8)	2 (5)
アスパラギン酸アミノトランスフェ ラーゼ (「 A S T 」) 増加	6 (1 6)	3 (8)
背部痛 *	7 (1 8)	0
気管支炎	6 (1 6)	3 (8)
その他の有害事象 +	6 (1 6)	0
頭痛	6 (1 6)	1 (3)

30

40

【表 2 1 - 2】

* 患者 7 例中 3 例 (4 3 %) において、背部痛は注入関連反応に伴う有害事象であった。

+ グレード 3 以上の事象を伴わなかった患者 3 8 例中 6 例 (1 6 %) に鼻咽頭炎、下痢、便秘、浮腫、末梢性浮腫、及び無力症が発生した。

50

【表 2 2】

表 2 2 : 回復可能なグレード 3 / 4 血球減少	
臨床検査値	グレード 3 / 4 血球減少 (n (%))
好中球 (n (%))	2 2 / 3 8 (5 8)
血小板 (n (%))	2 4 / 3 8 (6 3)

【0170】

好中球については、91%が4週間以内に消失したが9%は4週間以内に消失しなかった。血小板については、92%が4週間以内に消失したが8%は4週間以内に消失しなかった。38例中2例の患者(5%)に発熱性好中球減少症が認められた。38例中4例の患者(10%)に出血が認められ、38例中2例(5%)がグレード3/4であった。

【0171】

オンターゲット活性が、テロメラゼ活性及びhTERT発現の減少によって実証された(表23)。その結果、輸血非依存(TI)患者ではhTERT発現の減少が大きいことが示された(表24)。

【表 2 3】

表 2 3		
ベースラインからのバイオマーカーの減少	T A	h T E R T
任意の減少	6 / 1 2 (5 0 %)	2 6 / 3 5 (7 4 %)
ベースラインからの少なくとも50%以上の減少*	3 / 1 2 (2 5 %)	1 8 / 3 5 (5 1 %)

*50%の減少は、前臨床異種移植モデルからのin vivo抗腫瘍活性との相関において示されるPD作用である。

【表 2 4】

表 2 4 : 輸血非依存 (T I) 患者では h T E R T 発現の減少が大きい				
ベースラインからの h T E R T 減少	8 週間 T I 応答		2 4 週間 T I 応答	
	あり	なし	あり	なし
任意の減少	1 2 / 1 5 (8 0 %)	1 4 / 2 0 (7 0 %)	1 0 / 1 1 (9 1 %)	1 6 / 2 4 (6 7 %)
ベースラインからの少なくとも50%以上の減少*	1 1 / 1 5 (7 3 %)	7 / 2 0 (3 5 %)	9 / 1 1 (8 2 %)	9 / 2 4 (3 8 %)

*50%の減少は、前臨床異種移植モデルからのin vivo抗腫瘍活性との相関において示されるPD作用である。

【0172】

全体的には、8週間TIは全患者の42%で観察され、24週間TI率は29%であった。輸血非依存(TI)の持続期間中央値は20ヵ月であった。全体的には、TR(HI-E)は全ての患者の68%に観察された。

【0173】

輸血非依存は、細胞遺伝学的リスクが中等度／不良の患者を含む様々な臨床サブグループにわたって観察された。バイオマーカーデータは、悪性クローン及び疾患修飾に及ぼす潜在的な作用を示唆するものである。

【0174】

特定の実施形態について、明快到理解するための例示及び例を通じてある程度詳細に説明してきたが、本発明の教示を踏まえた上で、添付の請求項の趣旨及び範囲から逸脱することなく、本発明にあるいくつかの変化及び変更を施してもよいことは容易に明らかである。

【0175】

したがって、先述の内容は、単に本発明の原理を例示しているに過ぎない。本明細書で明示的に記載されていないまたは示されていないとしても、本発明の原理を具現し本発明の趣旨及び範囲内に含まれる様々な仕組みを考案することができる。さらに、本明細書で挙げられている全ての例及び条件付きの言葉は、主として、読者が本発明の原理と、発明者らが当技術分野の促進のために寄与する概念とを理解するのを助けるように意図されており、このような具体的に挙げられた例及び条件に限定されることがないものと解釈されるべきである。さらに、本発明の原理、態様、及び実施形態ならびにこれらの具体例を挙げている本明細書中の全ての記述は、これらの構造的等価物及び機能的等価物の両方を包含するように意図されている。加えて、このような等価物は、現時点で知られている等価物及び将来開発される等価物（すなわち、構造に関係なく同じ機能を実行する任意の開発される要素）の両方を含むということが意図されている。そのため、本発明の範囲は、本明細書に示され記載されている例示的な実施形態に限定されるようには意図されていない。そうではなく、本発明の範囲及び趣旨は付属の請求項によって具現される。

本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

テロメラーゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髓異形成症候群（MDS）を有する対象を同定する方法であって

テロメラーゼ阻害剤を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを測定することと、

前記生体試料中の前記hTERT発現レベルを、前記テロメラーゼ阻害剤を投与する前のベースラインhTERT発現レベルと比較することとを含み、

前記生体試料中のhTERT発現レベルの減少が、前記テロメラーゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する、方法。

(項目2)

hTERT発現レベルの前記減少が50%以上である、項目1に記載の方法。

(項目3)

前記対象が8トリソミーを有すると診断される、項目1～2のいずれか1項に記載の方法。

(項目4)

前記対象がモザイク型8トリソミーを有すると診断される、項目3に記載の方法。

(項目5)

前記対象を8トリソミーと診断することをさらに含む、項目3～4のいずれか1項に記載の方法。

(項目6)

骨髓異形成症候群（MDS）を治療する方法であって、

それを必要とする対象にテロメラーゼ阻害剤の有効量を投与することと、

前記テロメラーゼ阻害剤を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを評価することと

を含む、方法。

(項目7)

前記hTERT発現レベルが、前記テロメラーゼ阻害剤を投与する前のベースラインhTERT発現レベルとの対比で50%以上減少する、項目6に記載の方法。

(項目8)

前記対象に投与される前記テロメラーゼ阻害剤の薬用量、投与の頻度、または治療過程を変更することをさらに含む、項目3または4に記載の方法。

(項目9)

前記対象が8トリソミーを有すると診断される、項目6～8のいずれか1項に記載の方法。

(項目10)

前記対象がモザイク型8トリソミーを有すると診断される、項目9に記載の方法。

10

(項目11)

前記対象を8トリソミーと診断することをさらに含む、項目9～10のいずれか1項に記載の方法。

(項目12)

骨髓異形成症候群(MDS)を有する対象における治療有効性をモニタリングする方法であって、

テロメラーゼ阻害剤を投与した後に、前記対象から得られた生体試料中のhTERT発現レベルを測定することと、

前記生体試料中の前記hTERT発現レベルを、前記テロメラーゼ阻害剤を投与する前のベースラインhTERT発現レベルと比較することを含み、

20

前記生体試料中のhTERT発現レベルの50%以上の減少が、前記テロメラーゼ阻害剤を用いた治療から利益を得る可能性が高い対象を同定する、方法。

(項目13)

測定または評価される前記hTERT発現レベルがhTERT RNA発現レベルである、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目14)

測定または評価される前記hTERT発現レベルがhTERTタンパク質発現レベルである、項目1～12のいずれか1項に記載の方法。

(項目15)

前記対象が、低メチル化剤(HMA)、レナリドミド、及びこれらの組合せから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、項目1～14のいずれか1項に記載の方法。

30

(項目16)

前記MDSが再発性または不応性MDSである、項目1～15のいずれか1項に記載の方法。

(項目17)

前記MDSが、赤血球造血刺激因子製剤(ESA)に再発性／不応性のMDSである、項目1～16のいずれか1項に記載の方法。

(項目18)

前記対象が低または中等度-1 IPSSリスクMDS対象として分類される、項目1～17のいずれか1項に記載の方法。

40

(項目19)

前記対象が輸血依存である、項目1～18のいずれか1項に記載の方法。

(項目20)

前記輸血依存の対象が、前記テロメラーゼ阻害剤を投与する前の8週間の間に約4単位以上の輸血を必要とする、項目19に記載の方法。

(項目21)

前記対象が非del5qヒト患者である、項目1～20のいずれか1項に記載の方法。

(項目22)

前記対象が、レナリドミドを用いた治療にナীবである、項目1～21のいずれか1項に記載の方法。

50

(項目 2 3)

前記対象が、デシタビン及びアザシチジンから選択されるHMAを用いた治療にナীবである、項目1～21のいずれか1項に記載の方法。

(項目 2 4)

前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットである、項目1～23のいずれか1項に記載の方法。

(項目 2 5)

前記イメテルスタットがイメテルスタットナトリウムである、項目24に記載の方法。

(項目 2 6)

前記テロメラゼ阻害剤がイメテルスタットであり、かつ1、2、3、4、5、6、7、8、または8を超える薬用量サイクルで投与され、各サイクルが、

- (a) 4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、
- (b) 週1回、4週間にわたるイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与、
- (c) 3週間に1回のイメテルスタット約2.5～10mg/kgの静脈内投与、または
- (d) 4週間に1回のイメテルスタット約0.5～9.4mg/kgの静脈内投与を含む、項目24に記載の方法。

(項目 2 7)

各薬用量サイクルが、4週間に1回のイメテルスタット約7～10mg/kgの静脈内投与を含む、項目26に記載の方法。

(項目 2 8)

前記MDSが再発性または不応性MDSであり、前記対象が低または中等度－1 I P S SリスクMDS対象として分類される、項目1に記載の方法。

(項目 2 9)

前記対象が輸血依存である、項目28に記載の方法。

(項目 3 0)

前記対象が非del5qヒト患者である、項目28に記載の方法。

(項目 3 1)

前記対象が、低メチル化剤(HMA)及びレナリドミドから選択される薬剤を用いた治療にナীবである、項目1～30のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 2)

前記対象が8トリソミーを有すると診断される、項目12～31のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 3)

前記対象がモザイク型8トリソミーを有すると診断される、項目32に記載の方法。

(項目 3 4)

前記対象を8トリソミーと診断することをさらに含む、項目32～33のいずれか1項に記載の方法。

(項目 3 5)

テロメラゼ阻害剤を用いた治療向けの骨髄異形成症候群(MDS)を有する対象を同定する方法であって、前記対象を8トリソミーと診断することを含む、方法。

(項目 3 6)

骨髄異形成症候群(MDS)を治療する方法であって、それを必要とする対象にテロメラゼ阻害剤の有効量を投与することを含み、前記対象が8トリソミーを有すると診断される、方法。

(項目 3 7)

骨髄異形成症候群(MDS)を有する対象の治療におけるテロメラゼ阻害剤の使用であって、前記対象から得られた生体試料が、前記テロメラゼ阻害剤を投与した後に、前記テロメラゼ阻害剤を投与する前に前記対象から得られた生体試料中のベースラインhTERT発現レベルに比べてhTERT発現レベルが減少すると判定される、使用。

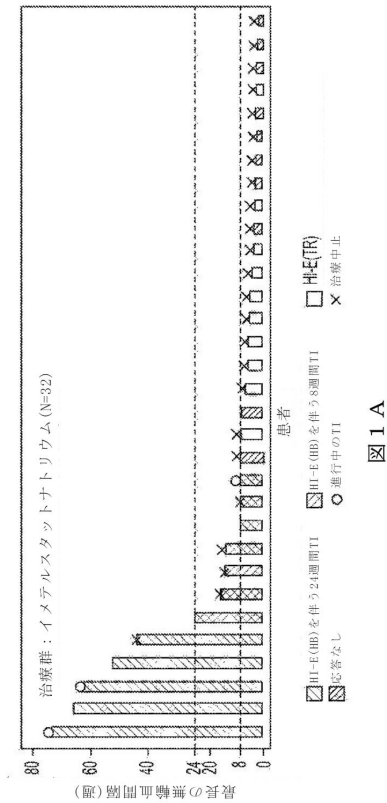
(項目 3 8)

骨髄異形成症候群（MDS）を有する対象の治療におけるテロメラゼ阻害剤の使用であって、前記対象が8トリソミーを有すると診断される、使用。

【図面】

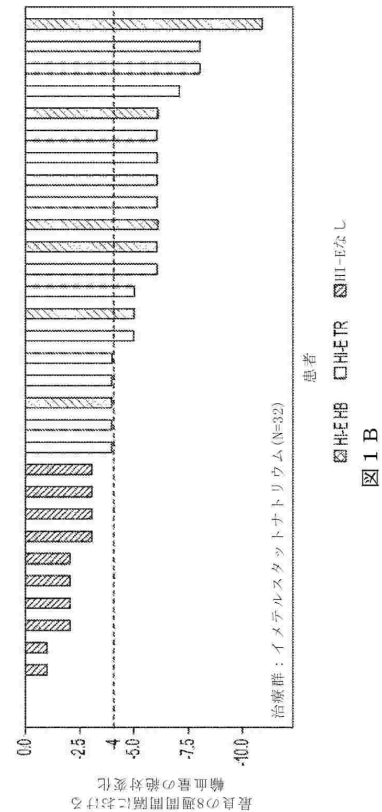
【図 1 A】

【図 1 A】



【図 1 B】

【図 1 B】



10

20

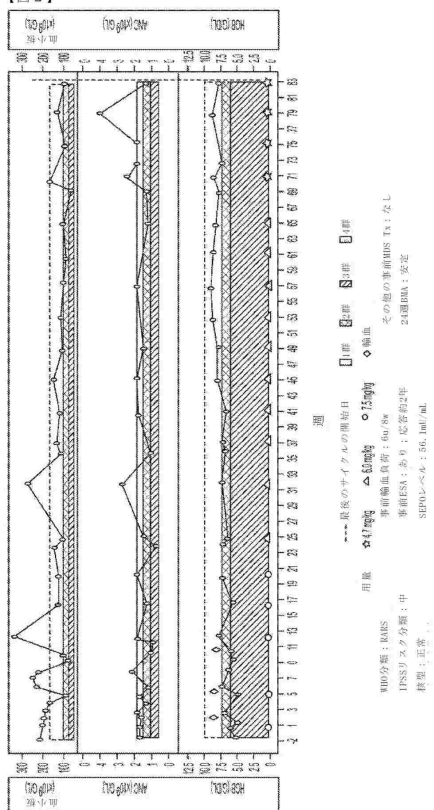
30

40

50

【図 2】

【图2】



2

【図 3 A】

【図 3 A】

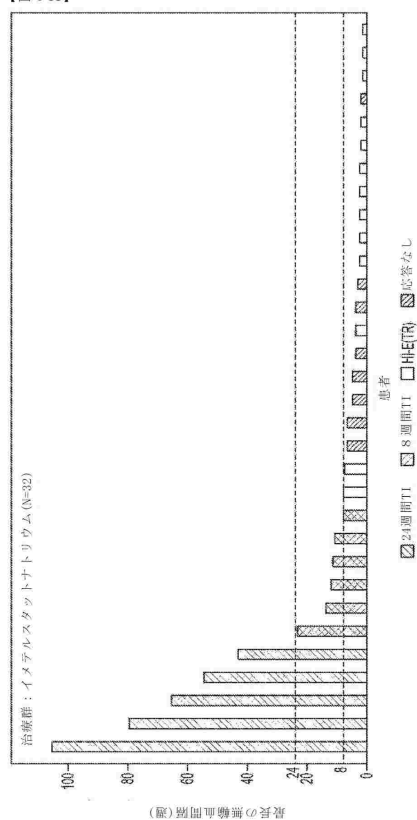
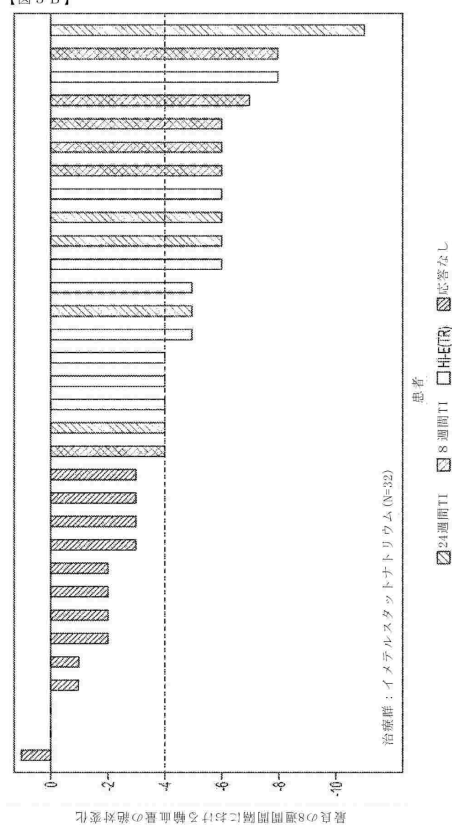


图 3 A

【図 3 B】

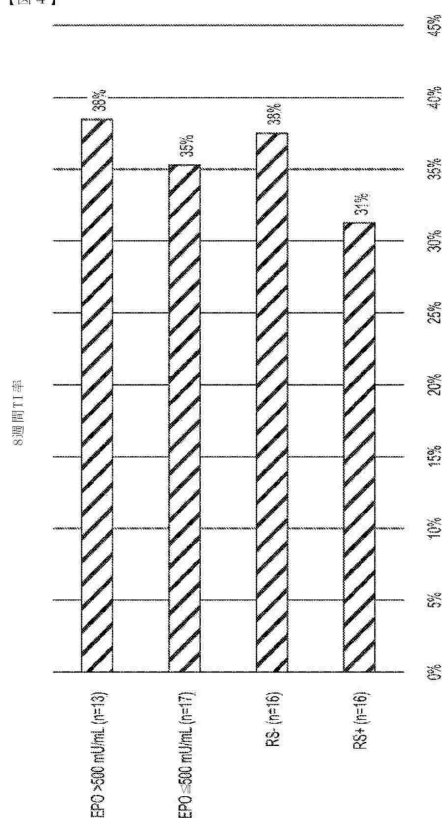
【図 3 B】



3 B

【図 4】

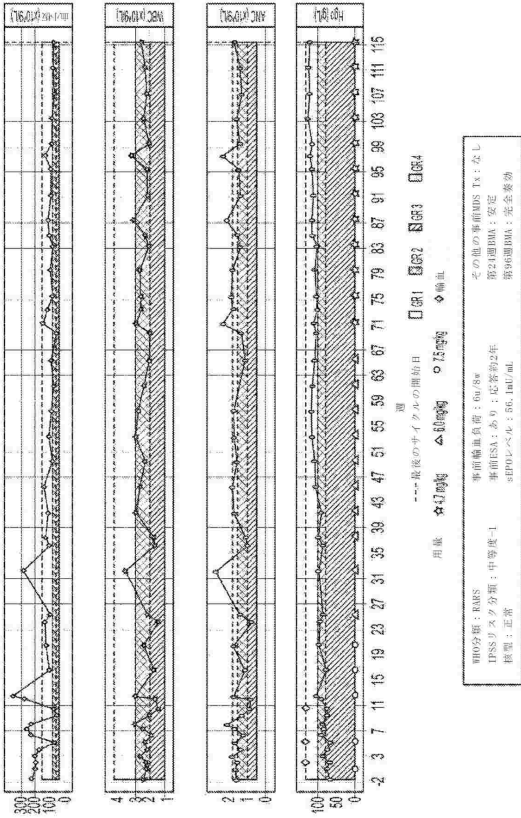
【图 4】



4

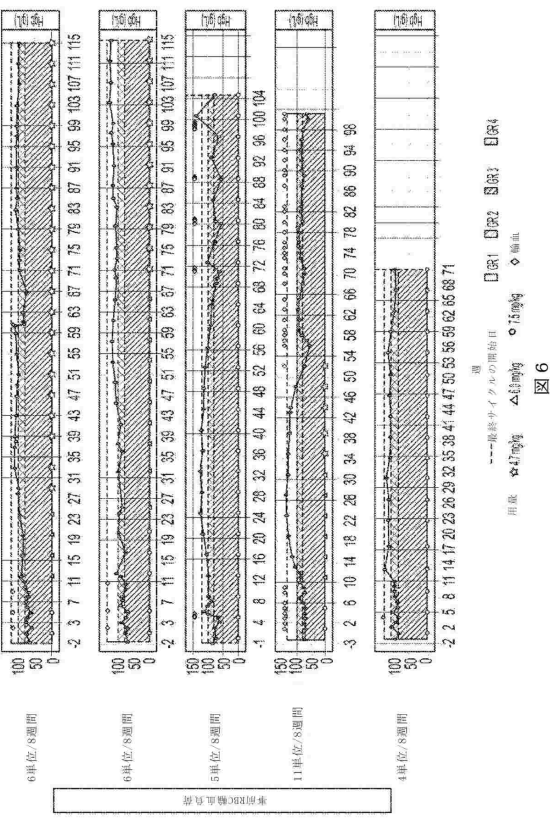
【図 5】

【図 5】



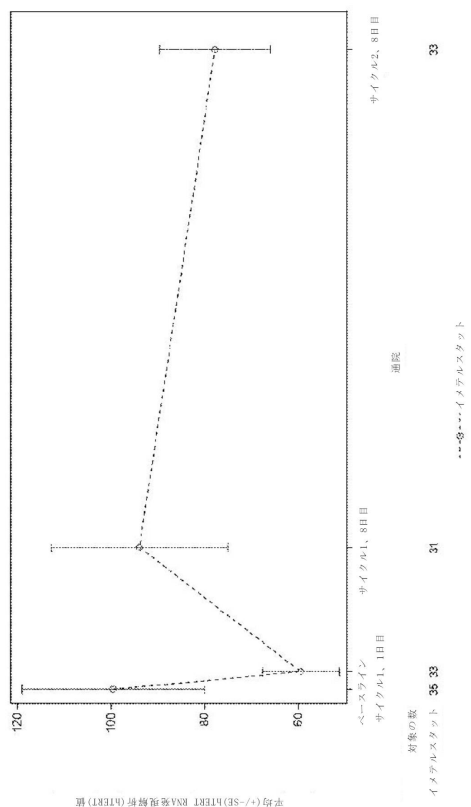
【図 6】

【図 6】



【図 7】

【図 7】



10

20

30

40

50

【配列表】
0007650798000001.app

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 49/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 49/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/860,557

(32)優先日 令和1年6月12日(2019.6.12)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(72)発明者 ブッソラリ, ジャクリーン シリーロ

アメリカ合衆国 ニュージャージー 0 8 8 6 9, ラリタン, ユーエス ルート 2 0 2 9 2 0

(72)発明者 ファン, フェイ

アメリカ合衆国 ペンシルベニア 1 9 4 7 7, スプリング ハウス, マッキーン ロード 1 4 0 0

審査官 伊達 利奈

(56)参考文献 Blood, 2017, Vol.130, No.Suppl_1, p.4256, http://doi.org/10.1182/blood.V130.Suppl_1.4256.4256

Cancer Biology & Therapy, 2009, Vol.8, No.10, pp.883-889

Oncotarget, 2016, Vol. 7, pp. 71904-71914

Cancer Res, 2016, Vol.76, No.14_Supplement, p.2731, <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2016-2731>

Clin Cancer Res, 2013, Vol.19, pp.6578-6584

British Journal of Haematology, 2018.07.13, Vol.182, pp.843-850

Pathologie Biologie, 2007, Vol.55, pp.37-48

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 1 2 Q 1 / 0 0

P u b M e d